

(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2011-503120

(P2011-503120A)

(43) 公表日 平成23年1月27日 (2011.1.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 401/04 (2006.01)	C O 7 D 401/04	4 C O 6 3
A61P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	4 C O 6 4
A61P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	4 C O 6 5
A61K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C O 8 4
A61P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 117 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2010-533403 (P2010-533403)	(71) 出願人	507341921
(86) (22) 出願日	平成20年11月17日 (2008.11.17)		ニューラクソン, インコーポレーテッド
(85) 翻訳文提出日	平成22年7月2日 (2010.7.2)		カナダ国 エム5ジー 1ブイ2 オンタ
(86) 国際出願番号	PCT/CA2008/002047		リオ州, トロント, スイート 900, ユ
(87) 国際公開番号	W02009/062319		ニバーシティ アベニュー 480
(87) 国際公開日	平成21年5月22日 (2009.5.22)	(74) 代理人	100091096
(31) 優先権主張番号	60/988, 757		弁理士 平木 祐輔
(32) 優先日	平成19年11月16日 (2007.11.16)	(74) 代理人	100118773
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 藤田 節
(31) 優先権主張番号	61/133, 930	(74) 代理人	100122389
(32) 優先日	平成20年7月3日 (2008.7.3)		弁理士 新井 栄一
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100111741
			弁理士 田中 夏夫
		(74) 代理人	100130443
			弁理士 遠藤 真治
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 内臓痛を治療するためのインドール化合物および方法

(57) 【要約】

本発明は、処置を必要とする患者に対して、治療上有効量の式 (I) のインドール化合物またはその製薬上許容される塩もしくはプロドラッグを投与することによる、一酸化窒素シンターゼ (NOS) の作用またはセロトニン 5HT_{1D} / 1B 受容体の作用によって生じる哺乳動物での内臓痛または状態の治療方法を特徴とする。本発明の方法はさらに、別の薬剤の投与を含んでも良い。本発明は、式 (I) の新規な化合物、その医薬組成物およびエナンチオマー混合物の分割方法をも特徴とする。

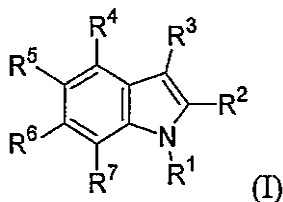
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

処置を必要とする患者に対して、治療上有効量の下記式 (I) を有する化合物または該化合物の製薬上許容される塩もしくはプロドラッグを投与することを含む、内臓痛の治療方法。

【化 1】



10

[式中、

R^1 は、H、置換されていても良い C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{1-4} アルカリール、置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環または置換されていても良い C_{3-8} シクロアルキルであり；

R^2 および R^3 のそれぞれは独立に、H、Hal、置換されていても良い C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{6-10} アリール、置換されていても良い C_{1-4} アルカリール、置換されていても良い C_{2-9} 架橋複素環、置換されていても良い C_{1-4} 架橋アルク複素環、置換されていても良い C_{2-9} 複素環または置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環であり；

20

R^4 および R^7 のそれぞれは独立に、H、F、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシであり；

R^5 は H 、 $R^{5A}C(NH)NH(CH_2)_{r5}$ または $R^{5B}NHC(S)NH(CH_2)_{r5}$ であり、 $r5$ は 0 から 2 の整数であり、 R^{5A} は置換されていても良い C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{6-10} アリール、置換されていても良い C_{1-4} アルカリール、置換されていても良い C_{2-9} 複素環、置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環、置換されていても良い C_{1-6} チオアルコキシ、置換されていても良い C_{1-4} チオアルカリール、置換されていても良いアリーロイルまたは置換されていても良い C_{1-4} チオアルク複素環であり； R^{5B} は置換されていても良い C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{6-10} アリール、置換されていても良い C_{1-4} アルカリール、置換されていても良い C_{2-9} 複素環、置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環、置換されていても良い C_{1-6} チオアルコキシ、置換されていても良い C_{1-4} チオアルカリールまたは置換されていても良いアリーロイルであり；

30

R^6 は、H、F、 $R^{6A}C(NH)NH(CH_2)_{r6}$ または $R^{6B}NHC(S)NH(CH_2)_{r6}$ であり、 $r6$ は 0 から 2 の整数であり、 R^{6A} は置換されていても良い C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{6-10} アリール、置換されていても良い C_{1-4} アルカリール、置換されていても良い C_{2-9} 複素環、置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環、置換されていても良い C_{1-6} チオアルコキシ、置換されていても良い C_{1-4} チオアルカリール、置換されていても良いアリーロイルまたは置換されていても良い C_{1-4} チオアルク複素環であり； R^{6B} は置換されていても良い C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{6-10} アリール、置換されていても良い C_{1-4} アルカリール、置換されていても良い C_{2-9} 複素環、置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環、置換されていても良い C_{1-6} チオアルコキシ、置換されていても良い C_{1-4} チオアルカリールまたは置換されていても良いアリーロイルである。]

40

【請求項 2】

R^6 が H である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

R^1 が H、置換されていても良い C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{1-4} アルカリールまたは置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環である請求項 2 に記載の方

50

法。

【請求項 4】

前記内臓痛が、過敏性腸症候群、炎症性腸症候群、膵炎、憩室炎、クローン病、腹膜炎、心外膜炎、肝炎、虫垂炎、結腸炎、胆嚢炎、胃腸炎、子宮内膜症、月経困難症、間質性膀胱炎、前立腺炎、胸膜炎、上部消化管消化不良、腎疝痛または胆石疝痛に続発するものである請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記内臓痛が腫瘍、感染または損傷から生じるものである請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記内臓痛が炎症性である請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 7】

前記内臓痛が非炎症性である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

R^{5A} が、メチル、フルオロメチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、チオメトキシ、チオエトキシ、チオ-*n*-プロピロキシ、チオ-*i*-プロピロキシ、チオ-*n*-ブチロキシ、チオ-*i*-ブチロキシ、チオ-*t*-ブチロキシ、フェニル、ベンジル、2-チエニル、3-チエニル、2-フラニル、3-フラニル、2-オキサゾール、4-オキサゾール、5-オキサゾール、2-チアゾール、4-チアゾール、5-チアゾール、2-イソオキサゾール、3-イソオキサゾール、4-イソオキサゾール、2-イソチアゾール、3-イソチアゾールおよび 4-イソチアゾールである請求項 1 に記載の方法。

20

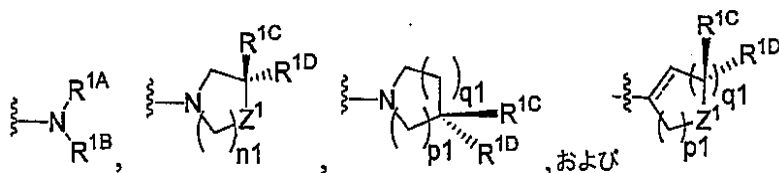
【請求項 9】

R^1 、 R^2 および R^3 のうちの 1 以上が H 以外である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

R^1 が $(CH_2)_{m1}X^1$ であり、 X^1 が、

【化 2】



30

からなる群から選択され；

R^{1A} および R^{1B} のそれぞれが独立に、H、置換されていても良い C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{3-8} シクロアルキル、置換されていても良い C_{6-10} アリール、置換されていても良い C_{1-4} アルカリール、 C_{2-9} 複素環または置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環であり；

R^{1C} および R^{1D} のそれぞれが独立に、H、F、OH、 CO_2R^{1E} または NR^{1F} 、 R^{1G} であり、 R^{1E} 、 R^{1F} および R^{1G} のそれぞれが独立に、H、置換されていても良い C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{3-8} シクロアルキル、置換されていても良い C_{6-10} アリール、置換されていても良い C_{1-4} アルカリール、 C_{2-9} 複素環または置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環であるか、 R^{1C} と R^{1D} が、それらが結合している炭素と一体となって $C=O$ であり；

40

Z^1 が、 NR^{1H} 、 $NC(O)R^{1H}$ 、 $NC(O)OR^{1H}$ 、 $NC(O)NHR^{1H}$ 、 $NC(S)R^{1H}$ 、 $NC(S)NHR^{1H}$ 、 $NS(O)_2R^{1H}$ 、O、S、 $S(O)$ または $S(O)_2$ であり、 R^{1H} は H、置換されていても良い C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{3-8} シクロアルキル、置換されていても良い C_{6-10} アリール、置換されていても良い C_{1-4} アルカリール、 C_{2-9} 複素環または置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環であり；

m_1 が 0 から 6 の整数であり；

n_1 が 1 から 4 の整数であり；

50

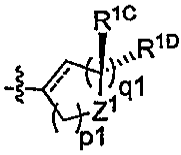
p_1 が 0 から 2 の整数であり；

q_1 が 0 から 5 の整数である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 1】

X^1 が

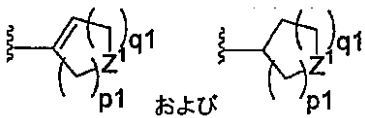
【化 3】



10

である場合、 X^1 が

【化 4】

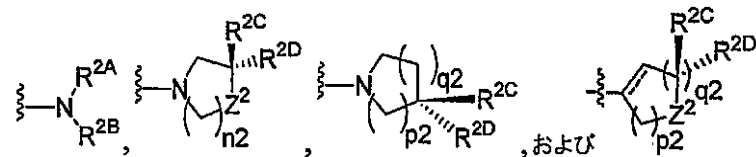


から選択される請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 2】

R^2 が $(CH_2)_m X^2$ であり、 X^2 が、

【化 5】



20

からなる群から選択され：

R^{2A} および R^{2B} のそれぞれが独立に、H、置換されていても良い C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{3-8} シクロアルキル、置換されていても良い C_{6-10} アリール、置換されていても良い C_{1-4} アルカリール、 C_{2-9} 複素環または置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環であり；

30

R^{2C} および R^{2D} のそれぞれが独立に、H、F、OH、 $CO_2 R^{2E}$ または NR^{2F} 、 R^{2G} であり、 R^{2E} 、 R^{2F} および R^{2G} のそれぞれは独立に、H、置換されていても良い C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{3-8} シクロアルキル、置換されていても良い C_{6-10} アリール、置換されていても良い C_{1-4} アルカリール、 C_{2-9} 複素環または置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環であるか、 R^{2C} と R^{2D} が、それらが結合している炭素と一体となって、 $C=O$ であり；

Z^2 が、 NR^{2H} 、 $NC(O)R^{2H}$ 、 $NC(O)OR^{2H}$ 、 $NC(O)NHR^{2H}$ 、 $NC(S)R^{2H}$ 、 $NC(S)NHR^{2H}$ 、 $NS(O)_2 R^{2H}$ 、O、S、 $S(O)$ または $S(O)_2$ であり、 R^{2H} は H、置換されていても良い C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{3-8} シクロアルキル、置換されていても良い C_{6-10} アリール、置換されていても良い C_{1-4} アルカリール、 C_{2-9} 複素環または置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環であり；

40

m_2 が 0 から 6 の整数であり；

n_2 が 1 から 4 の整数であり；

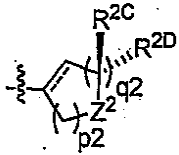
p_2 が 0 から 2 の整数であり；

q_2 が 0 から 5 の整数である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

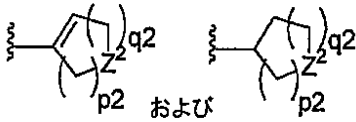
X^2 が

【化 6】



である場合、 X^2 が、

【化 7】



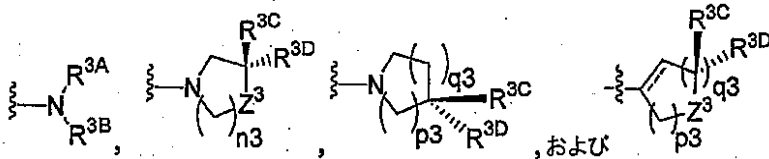
10

から選択される請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

R^3 が、 $(CH_2)_m X^3$ であり、 X^3 が

【化 8】



20

からなる群から選択され、

R^{3A} および R^{3B} のそれぞれが独立に、H、置換されていても良い C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{3-8} シクロアルキル、置換されていても良い C_{6-10} アリール、置換されていても良い C_{1-4} アルカリール、 C_{2-9} 複素環または置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環であり；

R^{3C} および R^{3D} のそれぞれが独立に、H、F、OH、 $CO_2 R^{3E}$ または NR^{3F} R^{3G} であり、 R^{3E} 、 R^{3F} および R^{3G} のそれぞれが独立に、H、置換されていても良い C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{3-8} シクロアルキル、置換されていても良い C_{6-10} アリール、置換されていても良い C_{1-4} アルカリール、 C_{2-9} 複素環または置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環であるか、 R^{3C} と R^{3D} が、それらが結合している炭素と一体となって $C=O$ であり；

30

Z^3 が、 NR^{3H} 、 $NC(O)R^{3H}$ 、 $NC(O)OR^{3H}$ 、 $NC(O)NHR^{3H}$ 、 $NC(S)R^{3H}$ 、 $NC(S)NHR^{3H}$ 、 $NS(O)_2 R^{3H}$ 、O、S、 $S(O)$ または $S(O)_2$ であり、 R^{3H} が H、置換されていても良い C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{3-8} シクロアルキル、置換されていても良い C_{6-10} アリール、置換されていても良い C_{1-4} アルカリール、 C_{2-9} 複素環または置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環であり；

m_3 が 0 から 6 の整数であり；

n_3 が 1 から 4 の整数であり；

p_3 が 0 から 2 の整数であり；

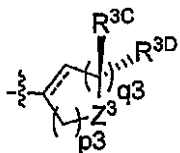
q_3 が 0 から 5 の整数である請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 15】

X^3 が

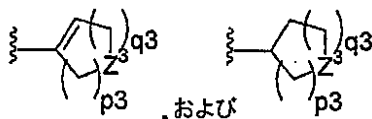
【化 9】



50

である場合、 X^3 が

【化10】

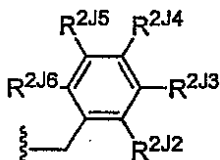


から選択される請求項14に記載の方法。

【請求項16】

R^2 が

【化11】



10

であり、 R^{2J2} 、 R^{2J3} 、 R^{2J4} 、 R^{2J5} および R^{2J6} のそれぞれが独立に、
 H ； C_{1-6} アルキル； OH ； C_{1-6} アルコキシ； SH ； C_{1-6} チオアルコキシ；ハ
 口； NO_2 ； CN ； CF_3 ； OCF_3 ； $NR^{2Ja}R^{2Jb}$ （ R^{2Ja} および R^{2Jb} の
 それぞれは独立に H または C_{1-6} アルキルである）； $C(O)R^{2Jc}$ （ R^{2Jc} は H
 または C_{1-6} アルキルである）； CO_2R^{2Jd} （ R^{2Jd} は H または C_{1-6} アルキ
 ルである）；テトラゾリル； $C(O)NR^{2Je}R^{2Jf}$ （ R^{2Je} および R^{2Jf} のそ
 れぞれは独立に、 H または C_{1-6} アルキルである）； $OC(O)R^{2Jg}$ （ R^{2Jg} は
 C_{1-6} アルキルである）； $NHC(O)R^{2Jh}$ （ R^{2Jh} は H または C_{1-6} アルキ
 ルである）； SO_3H ； $S(O)_2NR^{2Ji}R^{2Jj}$ （ R^{2Ji} および R^{2Jj} のそ
 れぞれは独立に、 H または C_{1-6} アルキルである）； $S(O)R^{2Jk}$ （ R^{2Jk} は C_1
 アルキルである）；および $S(O)_2R^{2Jl}$ （ R^{2Jl} は C_{1-6} アルキルである
 ）である請求項1に記載の方法。

20

【請求項17】

前記化合物が、2-エチル-1-(1H-インドール-5-イル)-イソチオ尿素；N
 -(1H-インドール-5-イル)-チオフエン-2-カルボキシアミジン；N-[1-
 (2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-インドール-6-イル]-チオフエン-2-カル
 ボキシアミジン；N-{1-[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エチル]
 -1H-インドール-6-イル}-チオフエン-2-カルボキシアミジン；1-[1-(
 2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-インドール-6-イル]-2-エチル-イソチオ
 尿素；N-[1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インドール-6-イル]
 -チオフエン-2-カルボキシアミジン；N-(1-フェネチル-1H-インドール-
 6-イル)-チオフエン-2-カルボキシアミジン；N-[3-(2-ジメチルアミノ-
 エチル)-1H-インドール-5-イル]-チオフエン-2-カルボキシアミジン；N-
 (1-{2-[2-(4-ブromo-フェニル)-エチルアミノ]-エチル}-1H-イン
 ドール-6-イル)-チオフエン-2-カルボキシアミジン；(+)-N-{1-[2-
 (1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エチル]-1H-インドール-6-イル}-チ
 オフエン-2-カルボキシアミジン；(-)-N-{1-[2-(1-メチル-ピロリジ
 ン-2-イル)-エチル]-1H-インドール-6-イル}-チオフエン-2-カルボキ
 シアミジン；N-[1-(1-メチル-アゼパン-4-イル)-1H-インドール-6-
 イル]-チオフエン-2-カルボキシアミジン；およびN-[1-(2-ピペリジン-1
 -イル-エチル)-1H-インドール-6-イル]-チオフエン-2-カルボキシアミジ
 ンからなる群から選択される請求項1に記載の方法。

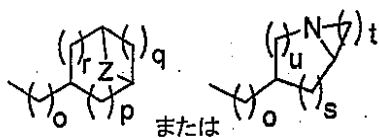
30

40

【請求項18】

R^1 または R^3 が

【化 1 2】



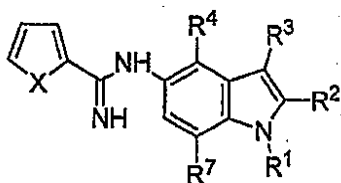
であり、Zが NR^x であり、oが0から3の整数であり、pが1から2の整数であり、qが0から2の整数であり、rが0から1の整数であり、sが1から3の整数であり、uが0から1の整数であり、tが3から7（例えば5から7）の整数であり、前記 R^1 または R^3 置換基が0から6個の炭素-炭素二重結合または0個もしくは1個の炭素-窒素二重結合を含み、 R^x がH、置換されていても良い C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{3-8} シクロアルキル、置換されていても良い C_{6-10} アリール、置換されていても良い C_{1-4} アルカニール、 C_{2-9} 複素環または置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環である請求項1に記載の方法。

10

【請求項 19】

前記化合物が下記式を有する請求項1に記載の方法。

【化 1 3】



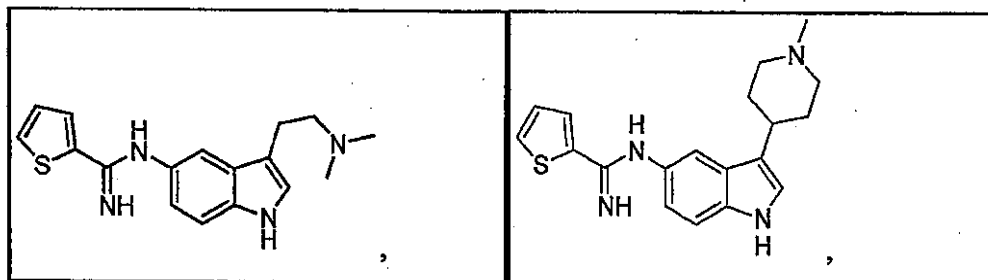
20

[式中、XはOまたはSである。]

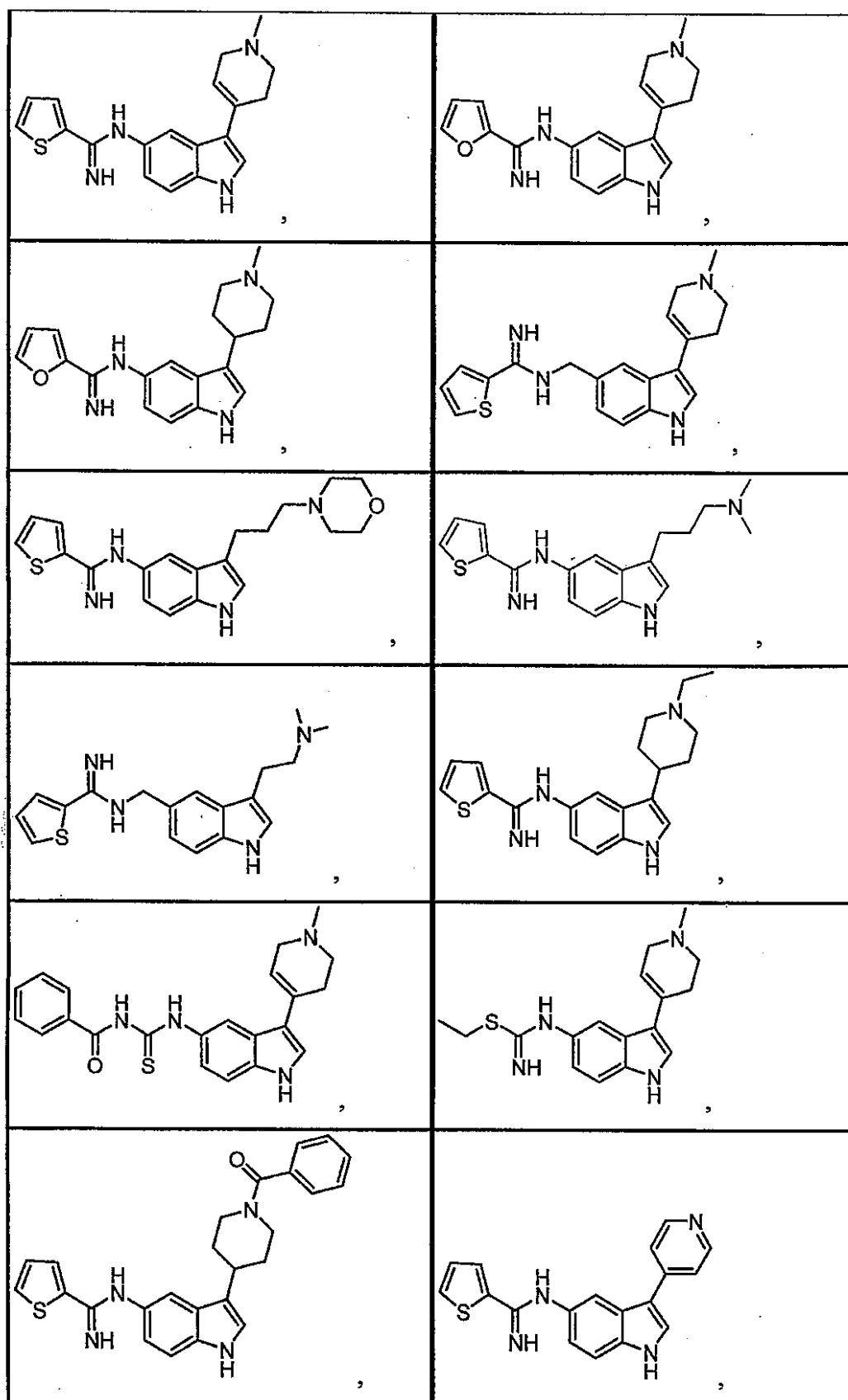
【請求項 20】

前記化合物が下記のものから選択される請求項1に記載の方法。

【化 1 4】



30

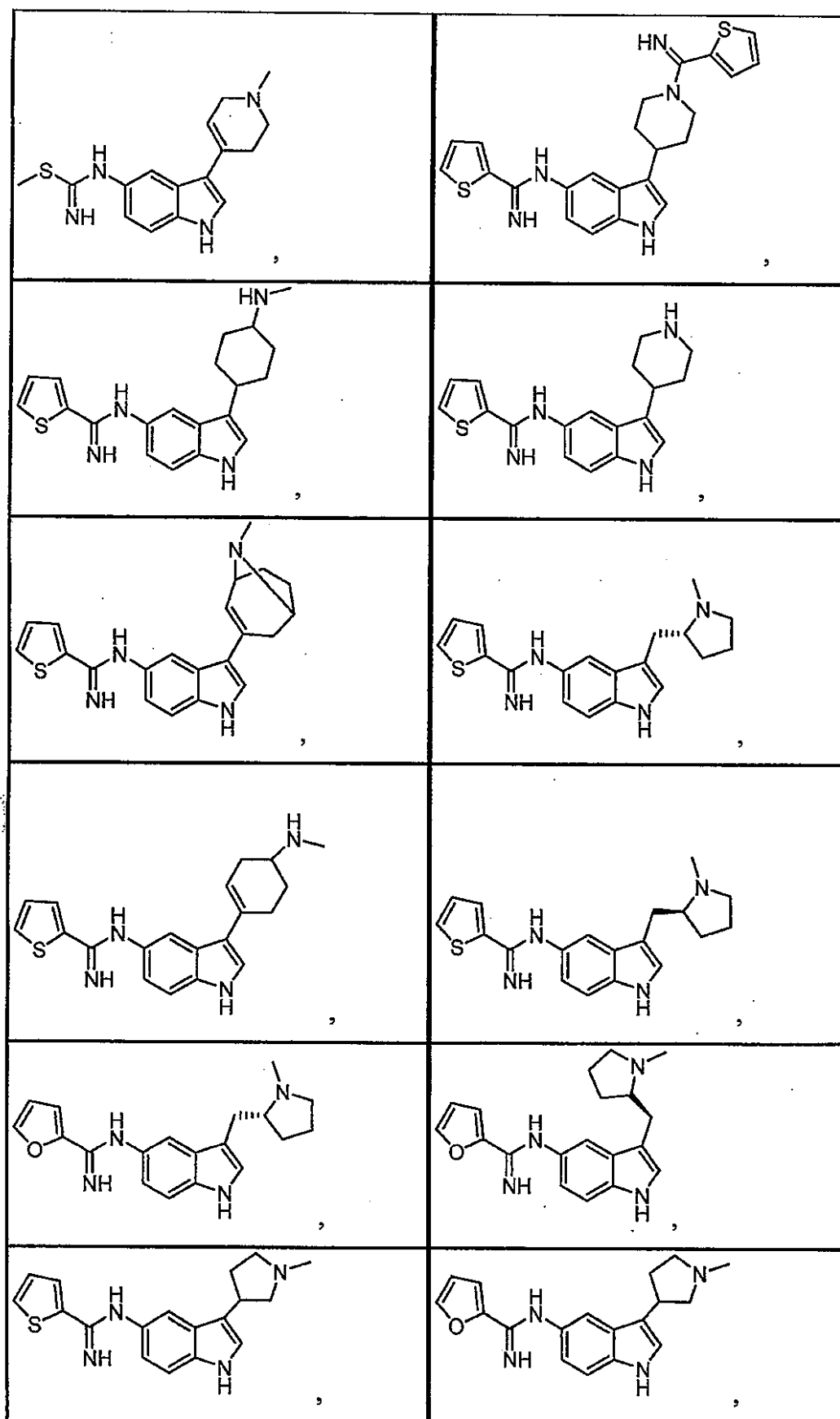


10

20

30

40

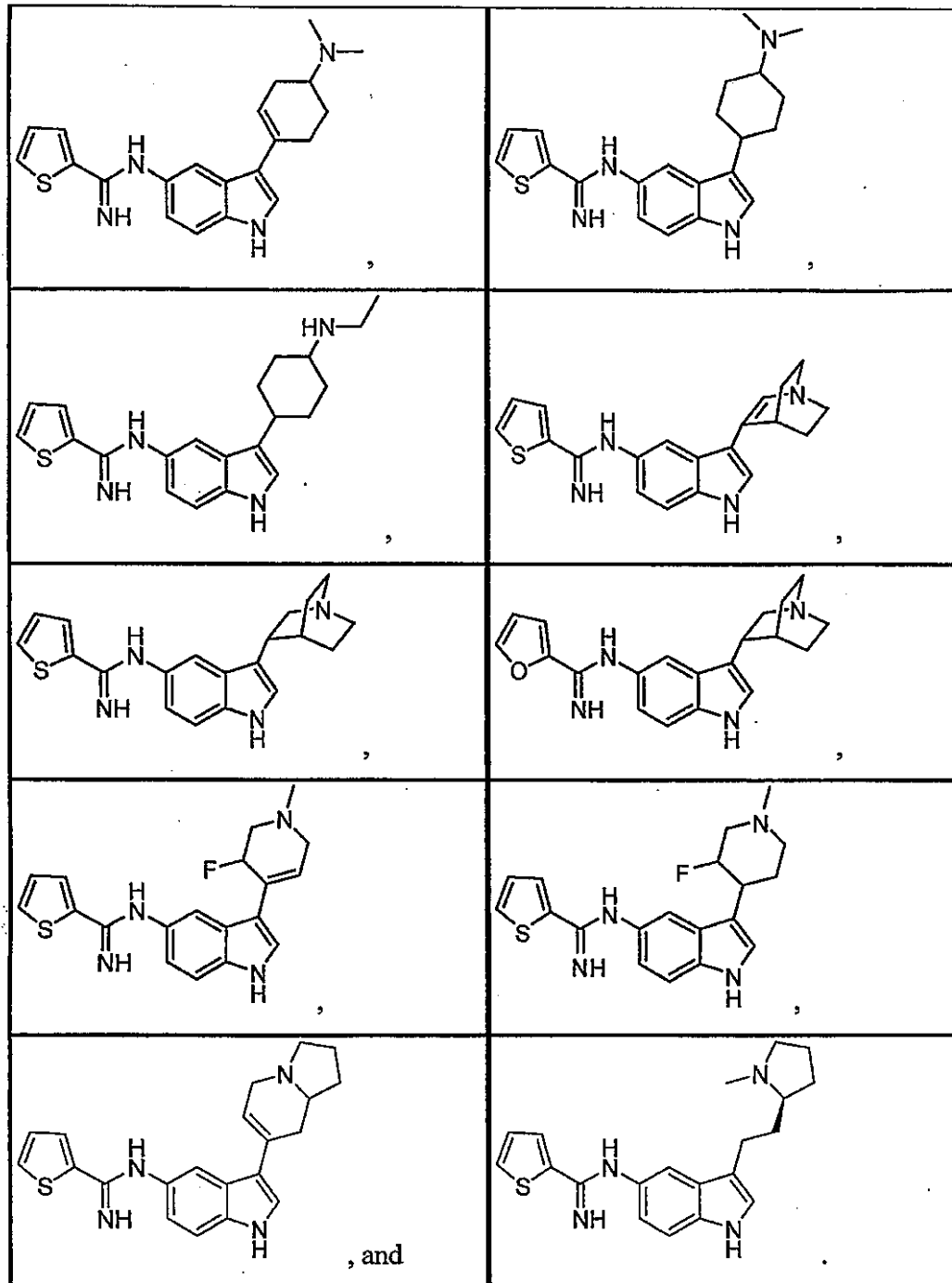


10

20

30

40



10

20

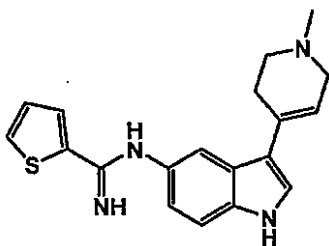
30

40

【請求項 2 1】

前記化合物が下記式を有する請求項 1 に記載の方法。

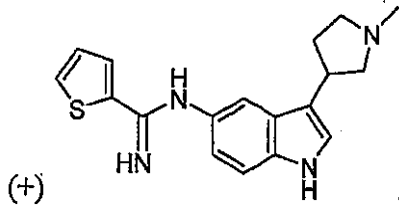
【化 1 5】



【請求項 2 2】

前記化合物が下記式を有する請求項 1 に記載の方法。

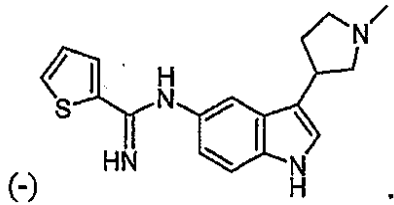
【化 1 6】



【請求項 2 3】

前記化合物が下記式を有する請求項 1 に記載の方法。

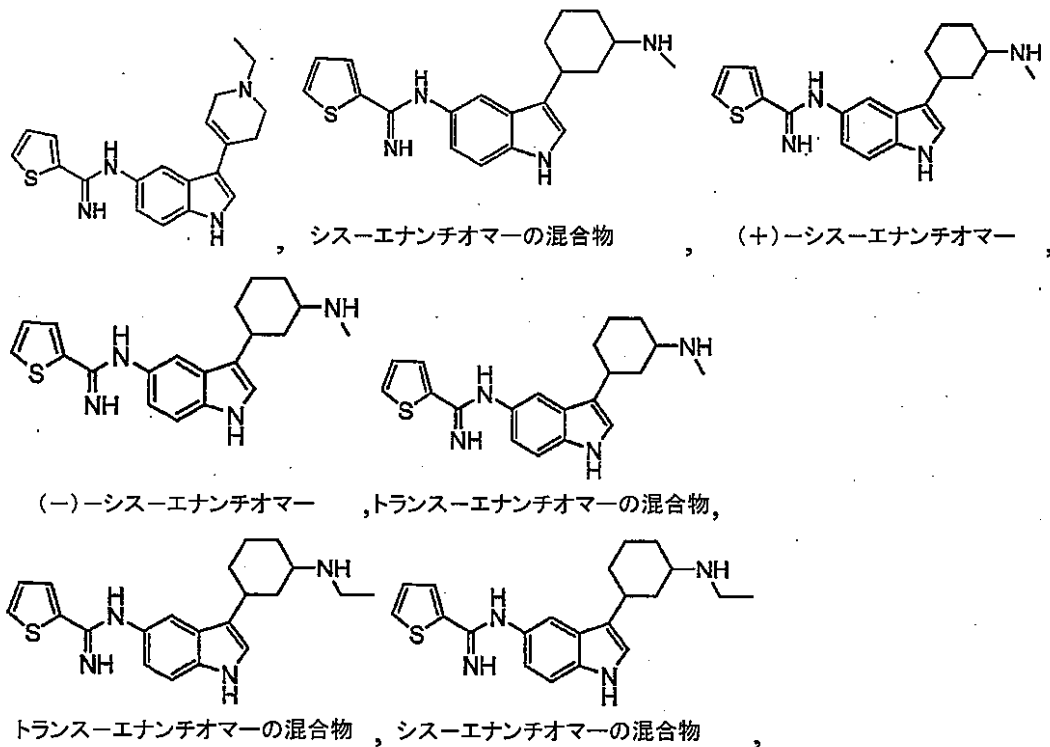
【化 1 7】



【請求項 2 4】

前記化合物が下記式を有する請求項 1 に記載の方法。

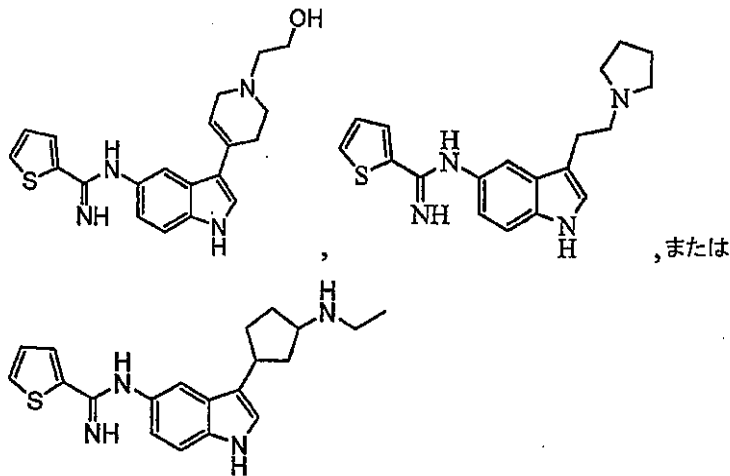
【化 1 8】



10

20

30



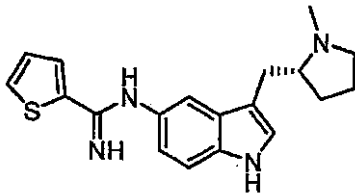
4種類の異性体の混合物

10

【請求項 25】

前記化合物が下記式を有する請求項 1 に記載の方法。

【化 19】



20

【請求項 26】

5HT_{1B} または 5HT_{1D} 受容体作働薬を投与することをさらに含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 27】

トリプタンを投与することをさらに含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 28】

前記トリプタンがスマトリプタン、リザトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタン、エレトリプタン、アルモトリプタンまたはフロバトリプタンである請求項 27 に記載の方法。

30

【請求項 29】

前記患者に対して、鎮痛薬、抗鬱薬および抗痙攣薬からなる群から選択される 1 以上の薬剤を投与することをさらに含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 30】

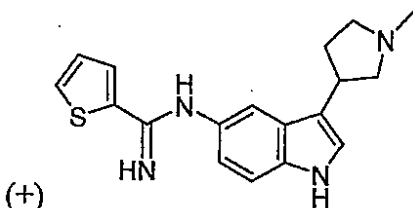
前記内臓痛が、肝臓、腎臓、卵巣、子宮、膀胱、腸、胃、食道、十二指腸、小腸、結腸、脾臓、膵臓、虫垂、心臓または腹膜の疾患に続発する請求項 1 に記載の方法。

【請求項 31】

下記構造を有する化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

40

【化 20】



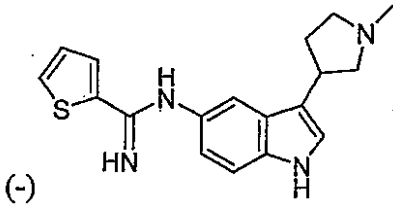
(+)

【請求項 32】

下記構造を有する化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

50

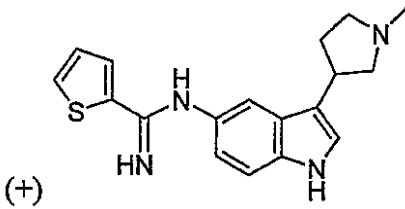
【化 2 1】



【請求項 3 3】

下記のもの：

【化 2 2】



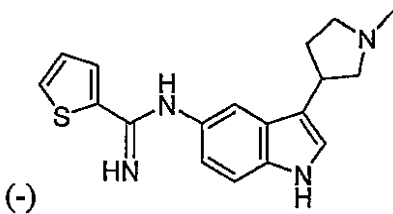
10

および製薬上許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 3 4】

下記のもの：

【化 2 3】



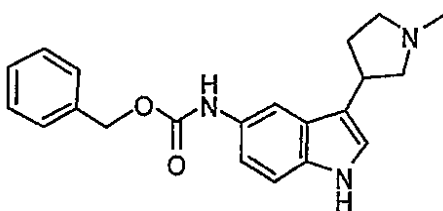
20

および製薬上許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 3 5】

下記構造を有する化合物または該化合物の塩。

【化 2 4】

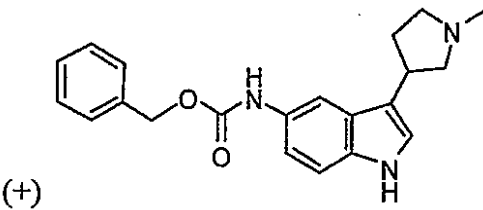


30

【請求項 3 6】

下記構造を有する化合物または該化合物の塩。

【化 2 5】

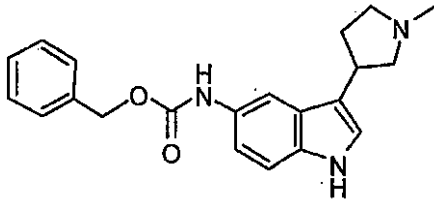


40

【請求項 3 7】

下記構造を有する化合物または該化合物の塩。

【化 2 6】



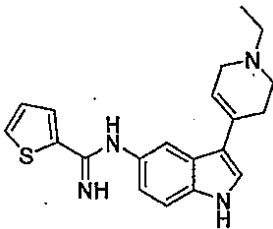
(-)

【請求項 3 8】

下記構造を有する化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【化 2 7】

10

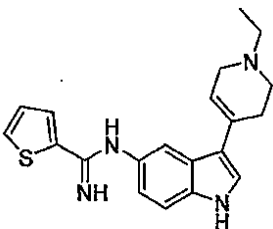


【請求項 3 9】

下記のもの：

【化 2 8】

20



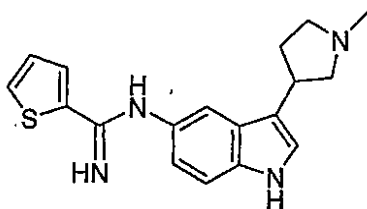
および製薬上許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 4 0】

下記化合物：

【化 2 9】

30



のエナンチオマーの合成方法であって、

a. 3 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - アミンをクロルギ酸ベンジルと反応させて (±) ベンジル 3 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イルカーバメートを形成する段階；

b. (±) ベンジル 3 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イルカーバメートについてキラル HPLC または SFC (超臨界流体クロマトグラフィー) を行って、ベンジル 3 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イルカーバメートのエナンチオマーを分割する段階；

c. 水素化によってベンジル 3 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イルカーバメートの一方のエナンチオマーを脱保護して、3 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - アミンの一つのエナンチオマーを得る段階；

d. 3 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - アミンの一方

40

50

のエナンチオマーをチオフェン - 2 - カルボイミドチオ酸メチルと反応させる段階を有する方法。

【請求項 4 1】

前記エナンチオマーが (+) エナンチオマーである請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記エナンチオマーが (-) エナンチオマーである請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 3】

有効量の請求項 1 に記載の化合物を哺乳動物に投与することを含む、一酸化窒素シンターゼ (NOS) の作用によって生じる哺乳動物での状態の治療方法。

【請求項 4 4】

前記哺乳動物がヒトである請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記状態が、片頭痛 (前兆を伴うものまたは伴わないもの)、慢性緊張型頭痛 (C T T H)、異痛を伴う片頭痛、神経障害性疼痛、卒中後疼痛、慢性頭痛、慢性疼痛、急性脊髄損傷、糖尿病性神経障害、三叉神経痛、糖尿病性神経障害、炎症性疾患、卒中、再灌流傷害、頭部外傷、心原性ショック、C A B G 関連神経損傷、H C A、A I D S 関連認知症、神経毒性、パーキンソン病、アルツハイマー病、A L S、ハンチントン病、多発性硬化症、メタンフェタミン誘発神経毒性、薬物中毒、モルヒネ / オピオイド誘発耐性、依存、痛覚過敏もしくは離脱症状、エタノール耐性、依存もしくは離脱症状、癲癇、不安、鬱病、注意欠陥多動性障害または精神病である請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記状態が、卒中、再灌流傷害、神経変性、頭部外傷、C A B G 関連神経損傷、片頭痛 (前兆を伴うものまたは伴わないもの)、異痛を伴う片頭痛、慢性緊張型頭痛、神経障害性疼痛、卒中後疼痛、オピオイド誘発痛覚過敏または慢性疼痛である請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記化合物が 3 , 5 - 置換インドールであり、前記状態が片頭痛または慢性緊張型頭痛である請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記方法が、前記哺乳動物にオピオイドを投与することをさらに含む請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記オピオイドが、アルフェentanil、ブトルファノール、ブプレノルフィン、デキストロモラミド、デゾシン、デキストロプロボキシフェン、コデイン、ジヒドロコデイン、ジフェノキシレート、エトルフィン、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ケトベミドン、ロペラミド、レボルファノール、レボメサドン、メペリジン、メブタジノール、メサドン、モルヒネ、モルヒネ - 6 - グルクロニド、ナルブフィン、ナロキソン、オキシコドン、オキシモルホン、ペンタゾシン、ペチジン、ピリトラミド、プロボキシフェン、レミフェンタニル、スルフェンタニル、チリジンまたはトラマドールである請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 0】

前記方法が、前記哺乳動物に対して抗鬱薬を投与することをさらに含む請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 5 1】

前記抗鬱薬が、選択的セロトニン再取り込み阻害薬である請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 5 2】

前記選択的セロトニン再取り込み阻害薬が、シタロプラム、エスシタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチンまたはセルトラリンである請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 3】

10

20

30

40

50

前記抗鬱薬が、ノルエピネフリン再取込み阻害剤である請求項 50 に記載の方法。

【請求項 54】

前記ノルエピネフリン再取込み阻害剤が、アミトリプチリン、デスメチルアミトリプチリン、クロミプラミン、ドキセピン、イミプラミン、イミプラミンオキサイド、トリミプラミン、アジナゾラム、アミトリプチリンオキサイド、アモキサピン、デシプラミン、マプロチリン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、アミネプチン、ブトリプチリン、デメキシプチリン、ジベンゼピン、ジメタクリン、ドチエピン、フルアシジン、イブリンドール、ロフェプラミン、メリトラセン、メタプラミン、ノルクロリプラミン、ノキシプチリン、オピプラモール、ペルラピン、ピゾチリン、プロピゼピン、キヌプラミン、レボキセチンまたはチアネプチンである請求項 53 に記載の方法。

10

【請求項 55】

前記抗鬱薬が、選択的ノルアドレナリン/ノルエピネフリン再取込み阻害剤である請求項 50 に記載の方法。

【請求項 56】

選択的ノルアドレナリン/ノルエピネフリン再取込み阻害剤が、アトモキセチン、ブプロピオン、レボキセチンまたはトモキセチンである請求項 55 に記載の方法。

【請求項 57】

前記抗鬱薬が、2成分セロトニン/ノルエピネフリン再取込み阻害剤である請求項 50 に記載の方法。

【請求項 58】

20

前記2成分セロトニン/ノルエピネフリン再取込み阻害剤が、デュロキセチン、ミルナシبران、ミルタザピン、ネファゾドンまたはベンラファキシンである請求項 57 に記載の方法。

【請求項 59】

前記抗鬱薬がモノアミン酸化酵素阻害剤である請求項 50 に記載の方法。

【請求項 60】

前記モノアミン酸化酵素阻害剤が、アミフラミン、イプロニアジド、イソカルボキサジド、M-3-PPC(Draxis)、モクロベミド、パルギリン、フェネルジン、トラニルシプロミンまたはパノキセリンである請求項 59 に記載の方法。

【請求項 61】

30

前記抗鬱薬が、可逆性モノアミン酸化酵素A型阻害剤である請求項 50 に記載の方法。

【請求項 62】

前記可逆性モノアミン酸化酵素A型阻害剤が、バジナブリン、ベフロキサトン、プロファロミン、シモキサトンまたはクロルギリンである請求項 61 に記載の方法。

【請求項 63】

前記抗鬱薬が三環系である請求項 50 に記載の方法。

【請求項 64】

前記三環系が、アミトリプチリン、クロミプラミン、デシプラミン、ドキセピン、イミプラミン、マプロチリン、ノルトリプチリン、プロトリプチリンまたはトリミプラミンである請求項 63 に記載の方法。

40

【請求項 65】

前記抗鬱薬が、アジナゾラム、アラプロクラート、アミネプチン、アミトリプチリン/クロルジアゼポキシドの組合せ、アチパメゾール、アザミアンセリン、バジナブリン、ベフラリン、ピフェメラン、ピノダリン、ピペナモール、プロファロミン、カロキサゾン、セリクラミン、シアノプラミン、シモキサトン、シタロプラム、クレメブロール、クロボキサミン、ダゼピニル、デアノール、デメキシプチリン、ジベンゼピン、ドチエピン、ドロキシドパ、エネフェキシン、エスタゾラム、エトペリドン、フェモキセチン、フェンガビン、フェゾラミン、フルオトラセン、イダゾキサン、インダルビン、インデロキサジン、イブリンドール、レボプロチリン、リチウム、リトキセチン、ロフェプラミン、メジホキサミン、メタプラミン、メトラリンドール、ミアンセリン、ミルナシبران、ミナブリ

50

ン、ミルタザピン、モンチレリン、ネブラセタム、ネフォパム、ニアラミド、ノミフェンシン、ノルフルオキセチン、オロチレリン、オキサフロザン、ピナゼパム、ビルリンドン、ピゾチリン、リタンセリン、ロリブラム、セルクロレミン、セチブチリン、シブトラミン、スルブチアミン、スルピリド、テニロキサジン、トザリノン、チモリベリン、チアネブチン、チフルカルビン、トラゾドン、トフェナシン、トフィソパム、トロキサトン、トモキセチン、ベラリプリド、ピロキサジン、ピクアリン、ジメリジンまたはオルゾメトラピン (orzometrapine) である請求項 50 に記載の方法。

【請求項 66】

前記方法が、前記哺乳動物に対して、抗癲癇薬を投与することをさらに含む請求項 43 に記載の方法。

10

【請求項 67】

前記抗癲癇薬が、カルバマゼピン、フルビルチン、ガバペンチン、ラモトリジン、オキシカルバゼピン、フェニトイン、レチガビン、トピラメートまたはバルプロエートである請求項 66 に記載の方法。

【請求項 68】

前記方法が、前記哺乳動物に対して、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) を投与することをさらに含む請求項 43 に記載の方法。

【請求項 69】

前記 NSAID が、アセメタシン、アスピリン、セレコキシブ、デラコキシブ、ジクロフェナク、ジフルニサル、エテンズアミド、エトフェナメート、エトリコキシブ、フェノプロフェン、フルフェナミン酸、フルルビプロフェン、ロナゾラク、ロルノキシカム、イブプロフェン、インドメタシン、イソキシカム、ケブゾン、ケトプロフェン、ケトロラク、ナプロキセン、ナブメトン、ニフルミン酸、スリダク、トルメチン、ピロキシカム、メクロフェナミン酸、メフェナミン酸、メロキシカム、メタミゾール、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、パレコキシブ、フェニジン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、プロパセタモール、プロピフェナゾン、ロフェコキシブ、サリチルアミド、スプロフェン、チアプロフェン酸、テノキシカム、バルデコキシブ、4 - (4 - シクロヘキシル - 2 - メチルオキサゾール - 5 - イル) - 2 - フルオロベンゼンスルホンアミド、N - [2 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 - ニトロフェニル] メタンスルホンアミド、2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブトキシ) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 (2H) - ピリダジノンおよび 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2 - シクロペンテン - 1 - オン) である請求項 68 に記載の方法。

20

30

【請求項 70】

前記方法が、前記哺乳動物に対して、抗不整脈薬を投与することをさらに含む請求項 43 に記載の方法。

【請求項 71】

前記方法が、前記哺乳動物に対して、GABA - B 拮抗薬を投与することをさらに含む請求項 43 に記載の方法。

【請求項 72】

前記方法が、前記哺乳動物に対して、 α - 2 - アドレナリン受容体作働薬を投与することをさらに含む請求項 43 に記載の方法。

40

【請求項 73】

前記方法が、前記哺乳動物に対して、セロトニン $5HT_{1B/1D}$ 作働薬を投与することをさらに含む請求項 43 に記載の方法。

【請求項 74】

前記セロトニン $5HT_{1B/1D}$ 作働薬がアルモトリプタン、エレクトリプタン、フロバトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、スマトリプタンまたはゾルミトリプタンである請求項 73 に記載の方法。

【請求項 75】

50

前記方法が、前記哺乳動物に対して、N - メチル - D - アスパラギン酸拮抗薬を投与することをさらに含む請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 7 6】

前記 N - メチル - D - アスパラギン酸拮抗薬が、アマンタジン；アブチガネル；ベソ
 プロジル；ブジピン；コナントキン G；デルセミン；デキサナピノール；デキストロメ
 トルファン；デキストロプロボキシフェン；フェルバメート；フルオロフェルバメート；ガ
 シクリジン；グリシン；イペノキサゾン；カイトセファリン；ケタミン；ケトベミドン；
 ラニセミン；リコステネル；ミダフォテル；メマンチン；D - メサドン；D - モルヒネ；
 ミルナシプラン；ネラメキサン；オルフェナドリン；レマセミド；スルファゾシン；F P
 L - 1 2 4 9 5（ラセミド代謝物）；トピラメート；（ R ） - - アミノ - 5 - クロロ
 - 1 - （ホスホノメチル） - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - プロパン酸；1 - アミノシ
 クロペンタン - カルボン酸；[5 - （アミノメチル） - 2 - [[[（5 S） - 9 - クロロ
 - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 , 3 - ジオキソ - 1 H - , 5 H - ピリド [1 , 2 ,
 3 - d e] キノキサリン - 5 - イル] アセチル] アミノ] フェノキシ] 酢酸； - アミノ
 - 2 - （2 - ホスホノエチル） - シクロヘキサプロパン酸； - アミノ - 4 - （ホスホ
 ノメチル） - ベンゼン酢酸；（3 E） - 2 - アミノ - 4 - （ホスホノメチル） - 3 - ヘプ
 テン酸；3 - [（1 E） - 2 - カルボキシ - 2 - フェニルエチニル] - 4 , 6 - ジクロロ
 - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸；8 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロピリダジノ [4 ,
 5 - b] キノリン - 1 , 4 - ジオン 5 - オキシド塩と 2 - ヒドロキシ - N , N , N - トリ
 メチル - エタンアミニウム；N - [2 - クロロ - 5 - （メチルチオ）フェニル] - N -
 メチル - N - [3 - （メチルチオ）フェニル] - グアニジン；N - [2 - クロロ - 5 -
 （メチルチオ）フェニル] - N - メチル - N - [3 - [（R） - メチルスルフィニル] フ
 ェニル] - グアニジン；6 - クロロ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 2 ,
 3 - ジオキソ - 1 H - インドノ [1 , 2 - b] ピラジン - 9 - 酢酸；7 - クロロチオキヌ
 レン酸；（3 S , 4 a R , 6 S , 8 a R） - デカヒドロ - 6 - （ホスホノメチル） - 3 -
 イソキノリンカルボン酸；（ - ） - 6 , 7 - ジクロロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 5 - [3 - （
 メトキシメチル） - 5 - （3 - ピリジニル） - 4 - H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 -
 イル] - 2 , 3 - キノキサリンジオン；4 , 6 - ジクロロ - 3 - [（E） - （2 - オキソ
 - 1 - フェニル - 3 - ピロリジニリデン）メチル] - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸
 ；（2 R , 4 S） - r e l - 5 , 7 - ジクロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 4 - [
 [（フェニルアミノ）カルボニル] アミノ] - 2 - キノリンカルボン酸；（3 R , 4 S）
 - r e l - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - [4 - ヒドロキシ - 4 - （フェニルメチル） - 1 - ピ
 ペリジニル] - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 , 7 - ジオール；2 - [（2 , 3 - ジヒドロ
 - 1 H - インデン - 2 - イル）アミノ] アセトアミド；1 , 4 - ジヒドロ - 6 - メチル -
 5 - [（メチルアミノ）メチル] - 7 - ニトロ - 2 , 3 - キノキサリンジオン；[2 - （
 8 , 9 - ジオキソ - 2 , 6 - ジアザビシクロ [5 . 2 . 0] ノン - 1 （7） - エン - 2 -
 イル）エチル] - ホスホン酸；（2 R , 6 S） - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ
 - 3 - [（2 S） - 2 - メトキシプロピル] - 6 , 1 1 , 1 1 - トリメチル - 2 , 6 - メ
 タノ - 3 - ベンザノシン - 9 - オール；2 - ヒドロキシ - 5 - [[（ペンタフルオロフェ
 ニル）メチル] アミノ] - 安息香酸；1 - [2 - （4 - ヒドロキシフェノキシ）エチル]
 - 4 - [（4 - メチルフェニル）メチル] - 4 - ピペリジノール；1 - [4 - （1 H - イ
 ミダゾール - 4 - イル） - 3 - ブチニル] - 4 - （フェニルメチル） - ピペリジン；2 -
 メチル - 6 - （フェニルエチニル） - ピリジン；3 - （ホスホノメチル） - L - フェニル
 アラニン；または 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 , 3 - ジオキソ - N - フェニル - 1 H ,
 5 H - ピリド [1 , 2 , 3 - d e] キノキサリン - 5 - アセトアミドである請求項 7 5 に
 記載の方法。

【請求項 7 7】

前記方法が、前記哺乳動物に対して、コレシストキニン B 拮抗薬を投与することをさら
 に含む請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 7 8】

10

20

30

40

50

前記方法が、前記哺乳動物に対して、サブスタンス P 拮抗薬を投与することをさらに含む請求項 43 に記載の方法。

【請求項 79】

前記方法が、前記哺乳動物に対して、抗炎症化合物を投与することをさらに含む請求項 43 に記載の方法。

【請求項 80】

前記抗炎症化合物が、アスピリン、セレコキシブ、コルチゾン、テラコキシブ、ジフルニサル、エトリコキシブ、フェノプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、プレドニゾロン、スリダク、トルメチン、ピロキシカム、メフェナミン酸、メロキシカム、フェニルブタゾン、ロフェコキシブ、スプロフェン、バルデコキシブ、4 - (4 - シクロヘキシル - 2 - メチルオキサゾール - 5 - イル) - 2 - フルオロベンゼンスルホンアミド、N - [2 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 - ニトロフェニル]メタンズルホンアミド、2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブトキシ) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 3 (2H) - ピリダジノンまたは 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 2 - シクロペンテン - 1 - オンである請求項 79 に記載の方法。

10

【請求項 81】

前記方法が、前記哺乳動物に対して、DHP 感受性 L 型カルシウムチャンネル拮抗薬、
- コノトキシン感受性 N 型カルシウムチャンネル拮抗薬または P / Q 型カルシウムチャンネル拮抗薬を投与することをさらに含む請求項 43 に記載の方法。

20

【請求項 82】

前記方法が、前記哺乳動物に対して、アデノシンキナーゼ拮抗薬を投与することをさらに含む請求項 43 に記載の方法。

【請求項 83】

前記方法が、前記哺乳動物に対して、アデノシン受容体 A₁ 作働薬、アデノシン受容体 A_{2a} 拮抗薬またはアデノシン受容体 A₃ 作働薬を投与することをさらに含む請求項 43 に記載の方法。

【請求項 84】

前記方法が、前記哺乳動物に対して、アデノシンデアミナーゼ阻害薬を投与することをさらに含む請求項 43 に記載の方法。

30

【請求項 85】

前記方法が、前記哺乳動物に対して、アデノシンヌクレオシド輸送阻害剤を投与することをさらに含む請求項 43 に記載の方法。

【請求項 86】

前記方法が、前記哺乳動物に対して、パニロイド V R₁ 受容体作働薬を投与することをさらに含む請求項 43 に記載の方法。

【請求項 87】

前記方法が、前記哺乳動物に対して、カンナビノイド CB₁ / CB₂ 作働薬を投与することをさらに含む請求項 43 に記載の方法。

【請求項 88】

40

前記方法が、前記哺乳動物に対して、AMP A 受容体拮抗薬を投与することをさらに含む請求項 43 に記載の方法。

【請求項 89】

前記方法が、前記哺乳動物に対して、カイネート受容体拮抗薬を投与することをさらに含む請求項 43 に記載の方法。

【請求項 90】

前記方法が、前記哺乳動物に対して、ナトリウムチャンネル遮断薬を投与することをさらに含む請求項 43 に記載の方法。

【請求項 91】

前記方法が、前記哺乳動物に対して、ニコチン性アセチルコリン受容体作働薬を投与す

50

ることをさらに含む請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 9 2】

前記方法が、前記哺乳動物に対して、 K_{ATP} カリウムチャンネル、 $K_{v1.4}$ カリウムチャンネル、 Ca^{2+} 活性化カリウムチャンネル、SK カリウムチャンネル、BK カリウムチャンネル、IK カリウムチャンネルまたは KCNQ 2 / 3 カリウムチャンネル開口剤を投与することをさらに含む請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 9 3】

前記方法が、前記哺乳動物に対して、ムスカリン M 3 拮抗薬、ムスカリン M 1 作働薬またはムスカリン M 2 / M 3 部分作働薬 / 拮抗薬を投与することをさらに含む請求項 4 3 に記載の方法。

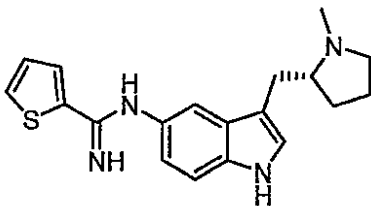
【請求項 9 4】

前記方法が、前記哺乳動物に対して、抗酸化剤を投与することをさらに含む請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 9 5】

下記化合物：

【化 3 0】



および製薬上許容される担体を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2007年11月26日出願の米国暫定特許出願第60/988757号および2008年7月3日出願の同61/133930号（これら各出願は、参照によって本明細書に組み込まれている）に対する恩恵を主張するものである。

【0002】

本発明は、内臓痛を治療するための化合物および方法に関するものである。

【背景技術】

【0003】

内臓痛は、最も一般的な形態の疼痛であり、治療が最も困難な形態の疼痛であって、オピオイド類を用いる場合が多い。内臓痛は、体性痛とは異なり、身体の内部の空洞や臓器を起源とする疼痛と説明され、五つの重要な臨床的および感覚的特徴を有するもので、すなわち（1）全ての内臓から生じるとは限らない痛みであり（例：乾燥、腎臓、肺）；（2）常に内臓損傷に関連しているとは限らない痛みであり（例：腸の切断では疼痛は生じない）；（3）広汎性の痛みであり；（4）他の場所に投射される痛みであり；（5）他の自律神経反射および運動神経反射に投射される可能性がある痛みである（例：吐き気、腎臓痛からの腰部筋肉緊張）（Lancet, 1999, 353, 2145-48）。内臓痛の機序については、いくつかの理論が提案されている。第一の理論では、内臓は別個の種類ニューロンによって神経支配されており、一つは自律調節に係るものであり、他方は疼痛などの感覚現象に係るものである。第2の理論は、低周波の活性化（通常の調節シグナル）または高周波の活性化（強い疼痛シグナルによって誘発）で活性である単一の均一な種類の感覚受容体を示唆するものである。しかしながら、高閾値強度コード受容体（心臓、静脈、肺、気道、食道、胆管系、小腸、結腸、尿管、気道、膀胱および子宮で認められるほとんど機械的な受容体；侵害刺激によって活性化）および非侵害およ

10

20

30

40

50

び侵害刺激に応答する低閾値強度コード受容体（心臓、食道、結腸、膀胱および睪丸）という２種類の侵害受容感覚受容体によって内臓が神経支配されていることが研究で示されている。さらに別の理論では、炎症時に活性化もしくは感作状態となり得る、通常は刺激に対して非応答性である求心性線維の構成要素（沈黙侵害受容器）が示唆されている（Trends Neurosci. 1992, 15374 - 78）。感作されると、これらの侵害受容器は、通常は内部臓器で生じる非侵害刺激に反応して、脊髄への集中的な収束入力強化およびそれに続く末梢入力の効果を増強する中枢機序の誘発を生じる。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0004】

10

【非特許文献１】Lancet, 1999, 353, 2145 - 48.

【非特許文献２】Trends Neurosci. 1992, 15374 - 78.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

従って、内臓痛の治療のための化合物が強く望まれている。

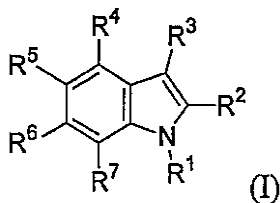
【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、処置を必要とする患者に対して、治療上有効量の下記式（I）を有する化合物またはその製薬上許容される塩もしくはプロドラッグを投与することで内臓痛を治療する方法を特徴とする。

20

【化１】



【0007】

式中、

30

R^1 は、H、置換されていても良い C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{1-4} アルカリール、置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環または置換されていても良い C_{3-8} シクロアルキルであり；

R^2 および R^3 のそれぞれは独立に、H、Hal、置換されていても良い C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{6-10} アリール、置換されていても良い C_{1-4} アルカリール、置換されていても良い C_{2-9} 架橋複素環、置換されていても良い C_{1-4} 架橋アルク複素環、置換されていても良い C_{2-9} 複素環または置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環であり；

R^4 および R^7 のそれぞれは独立に、H、F、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシであり；

40

R^5 はH、 $R^{5A}C(NH)NH(CH_2)_{r5}$ または $R^{5B}NHC(S)NH(CH_2)_{r5}$ であり、 $r5$ は0から2の整数であり、 R^{5A} は置換されていても良い C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{6-10} アリール、置換されていても良い C_{1-4} アルカリール、置換されていても良い C_{2-9} 複素環、置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環、置換されていても良い C_{1-6} チオアルコキシ、置換されていても良い C_{1-4} チオアルカリール、置換されていても良いアリーロイルまたは置換されていても良い C_{1-4} チオアルク複素環であり； R^{5B} は置換されていても良い C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{6-10} アリール、置換されていても良い C_{1-4} アルカリール、置換されていても良い C_{2-9} 複素環、置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環、置換されていても良い C_{1-6} チオアルコキシ、置換されていても良い C_{1-4} チオアルカリ

50

ールまたは置換されていても良いアリーロイルであり；

R^6 は、H、F、 $R^{6A}C(NH)NH(CH_2)_{r6}$ または $R^{6B}NHC(S)NH(CH_2)_{r6}$ であり、 $r6$ は 0 から 2 の整数であり、 R^{6A} は置換されていても良い C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{6-10} アリール、置換されていても良い C_{1-4} アルカリール、置換されていても良い C_{2-9} 複素環、置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環、置換されていても良い C_{1-6} チオアルコキシ、置換されていても良い C_{1-4} チオアルカリール、置換されていても良いアリーロイルまたは置換されていても良い C_{1-4} チオアルク複素環であり； R^{6B} は置換されていても良い C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{6-10} アリール、置換されていても良い C_{1-4} アルカリール、置換されていても良い C_{2-9} 複素環、置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環、置換されていても良い C_{1-6} チオアルコキシ、置換されていても良い C_{1-4} チオアルカリールまたは置換されていても良いアリーロイルである。

10

【0008】

好ましい実施形態において、 R^6 は H である。

【0009】

ある種の実施形態において、 R^1 は H、置換されていても良い C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{1-4} アルカリールまたは置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環である。好ましい実施形態において、 R^1 は H である。

【0010】

本発明の方法は、過敏性腸症候群、炎症性腸症候群、膵炎、憩室炎、クローン病、腹膜炎、心外膜炎、肝炎、虫垂炎、結腸炎、胆嚢炎、胃腸炎、子宮内膜症、月経困難症、間質性膀胱炎、前立腺炎、胸膜炎、上部消化管消化不良、腎疝痛または胆石疝痛に続発する内臓痛；肝臓、腎臓、卵巣、子宮、膀胱、腸、胃、食道、十二指腸、小腸、結腸、脾臓、膵臓、虫垂、心臓または腹膜の疾患に続発する内臓痛；または腫瘍もしくは損傷から生じる内臓痛または感染から生じる内臓痛を治療することができる。本発明の方法によって治療される内臓痛は、炎症性または非炎症性であることができる。

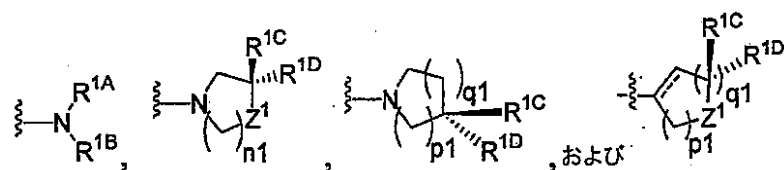
20

【0011】

ある種の実施形態では、使用される化合物に関して、 R^{5A} または R^{6A} は、メチル、フルオロメチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 t -ブチル、チオメトキシ、チオエトキシ、チオ- n -プロピロキシ、チオ- i -プロピロキシ、チオ- n -ブチロキシ、チオ- i -ブチロキシ、チオ- t -ブチロキシ、フェニル、ベンジル、2-チエニル、3-チエニル、2-フラニル、3-フラニル、2-オキサゾール、4-オキサゾール、5-オキサゾール、2-チアゾール、4-チアゾール、5-チアゾール、2-イソオキサゾール、3-イソオキサゾール、4-イソオキサゾール、2-イソチアゾール、3-イソチアゾールおよび4-イソチアゾールである。一部の実施形態において、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ H である。他の実施形態において、 R^1 、 R^2 および R^3 のうちの 1 以上が H 以外である。例えば、 R^1 は $(CH_2)_m X^1$ であることができ、 X^1 は、

30

【化2】



40

【0012】

からなる群から選択され；

R^{1A} および R^{1B} のそれぞれは独立に、H、置換されていても良い C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{3-8} シクロアルキル、置換されていても良い C_{6-10} アリール、置換されていても良い C_{1-4} アルカリール、 C_{2-9} 複素環または置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環であり；

50

R^{1C} および R^{1D} のそれぞれは独立に、H、F、OH、 CO_2R^{1E} または NR^{1F} 、 R^{1G} であり、 R^{1E} 、 R^{1F} および R^{1G} のそれぞれは独立に、H、置換されていても良い C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{3-8} シクロアルキル、置換されていても良い C_{6-10} アリール、置換されていても良い C_{1-4} アルカリール、 C_{2-9} 複素環または置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環であるが、 R^{1C} と R^{1D} が、それらが結合している炭素と一体となって $C=O$ であり；

Z^1 は、 NR^{1H} 、 $NC(O)R^{1H}$ 、 $NC(O)OR^{1H}$ 、 $NC(O)NHR^{1H}$ 、 $NC(S)R^{1H}$ 、 $NC(S)NHR^{1H}$ 、 $NS(O)_2R^{1H}$ 、O、S、 $S(O)$ または $S(O)_2$ であり、 R^{1H} は H、置換されていても良い C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{3-8} シクロアルキル、置換されていても良い C_{6-10} アリール、置換されていても良い C_{1-4} アルカリール、 C_{2-9} 複素環または置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環であり；

m_1 は 0 から 6 の整数であり；

n_1 は 1 から 4 の整数であり；

p_1 は 0 から 2 の整数であり；

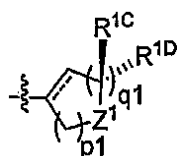
q_1 は 0 から 5 の整数である。

【0013】

一部の実施形態において、

X^1 が

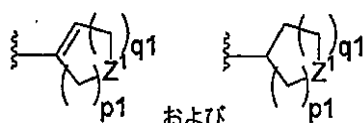
【化3】



【0014】

である場合、 X^1 は

【化4】



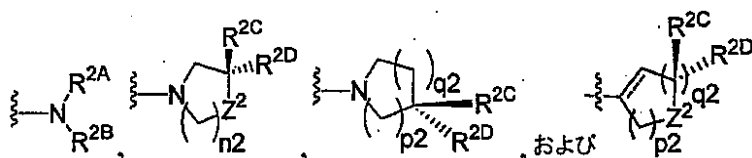
【0015】

から選択される構造を有し、 Z^1 、 q_1 および p_1 は本明細書で定義の通りである。

【0016】

R^2 は $(CH_2)_m X^2$ であることができ、 X^2 は、

【化5】



【0017】

からなる群から選択され：

R^{2A} および R^{2B} のそれぞれは独立に、H、置換されていても良い C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{3-8} シクロアルキル、置換されていても良い C_{6-10} アリール、置換されていても良い C_{1-4} アルカリール、 C_{2-9} 複素環または置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環であり；

R^{2C} および R^{2D} のそれぞれは独立に、H、F、OH、 CO_2R^{2E} または NR^{2F} 、 R^{2G} であり、 R^{2E} 、 R^{2F} および R^{2G} のそれぞれは独立に、H、置換されていても

良い C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{3-8} シクロアルキル、置換されていても良い C_{6-10} アリール、置換されていても良い C_{1-4} アルカリール、 C_{2-9} 複素環または置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環であるか、 R^{2C} と R^{2D} が、それらが結合している炭素と一体となって、 $C=O$ であり；

Z^2 は、 NR^{2H} 、 $NC(O)R^{2H}$ 、 $NC(O)OR^{2H}$ 、 $NC(O)NHR^{2H}$ 、 $NC(S)R^{2H}$ 、 $NC(S)NHR^{2H}$ 、 $NS(O)_2R^{2H}$ 、 O 、 S 、 $S(O)$ または $S(O)_2$ であり、 R^{2H} は H 、置換されていても良い C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{3-8} シクロアルキル、置換されていても良い C_{6-10} アリール、置換されていても良い C_{1-4} アルカリール、 C_{2-9} 複素環または置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環であり；

m_2 は 0 から 6 の整数であり；

n_2 は 1 から 4 の整数であり；

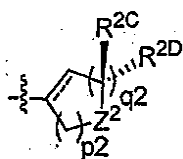
p_2 は 0 から 2 の整数であり；

q_2 は 0 から 5 の整数である。

【0018】

一部の実施形態において、 X^2 が

【化6】



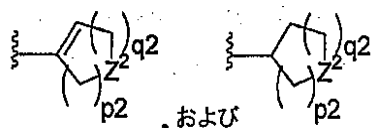
10

20

【0019】

である場合、 X^2 は、

【化7】



30

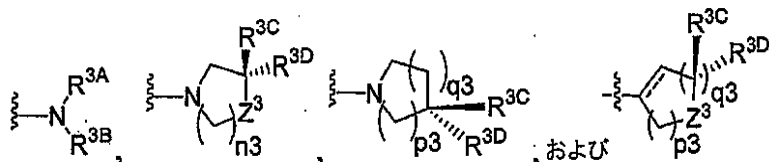
【0020】

から選択される構造を有することができ、 Z^2 、 p_2 および q_2 は本明細書で定義の通りである。

【0021】

R^3 は、 $(CH_2)_m X^3$ であることができ、 X^3 は

【化8】



40

【0022】

からなる群から選択され、

R^{3A} および R^{3B} のそれぞれは独立に、 H 、置換されていても良い C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{3-8} シクロアルキル、置換されていても良い C_{6-10} アリール、置換されていても良い C_{1-4} アルカリール、 C_{2-9} 複素環または置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環であり；

R^{3C} および R^{3D} のそれぞれは独立に、 H 、 F 、 OH 、 CO_2R^{3E} または NR^{3F} 、 R^{3G} であり、 R^{3E} 、 R^{3F} および R^{3G} のそれぞれは独立に、 H 、置換されていても良い C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{3-8} シクロアルキル、置換されていても良い C_{6-10} アリール、置換されていても良い C_{1-4} アルカリール、 C_{2-9} 複素

50

環または置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環であるか、 R^{3C} と R^{3D} が、それらが結合している炭素と一体となって $C=O$ であり；

Z^3 は、 NR^{3H} 、 $NC(O)R^{3H}$ 、 $NC(O)OR^{3H}$ 、 $NC(O)NHR^{3H}$ 、 $NC(S)R^{3H}$ 、 $NC(S)NHR^{3H}$ 、 $NS(O)_2R^{3H}$ 、 O 、 S 、 $S(O)$ または $S(O)_2$ であり、 R^{3H} は H 、置換されていても良い C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{3-8} シクロアルキル、置換されていても良い C_{6-10} アリール、置換されていても良い C_{1-4} アルカリール、 C_{2-9} 複素環または置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環であり；

m_3 は 0 から 6 の整数であり；

n_3 は 1 から 4 の整数であり；

p_3 は 0 から 2 の整数であり；

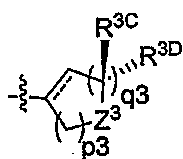
q_3 は 0 から 5 の整数である。

10

【0023】

一部の実施形態において、 R^3 が

【化9】

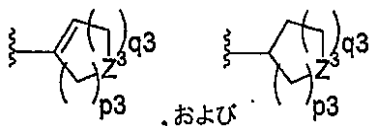


20

【0024】

である場合、 R^3 は

【化10】



【0025】

から選択される構造を有し、 Z^3 、 p_3 および q_3 は本明細書で定義の通りである。

【0026】

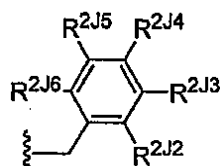
本発明の別の実施形態では、 R^5 が $R^{5A}C(NH)NH(CH_2)_{r_5}$ または $R^{5B}NHC(S)NH(CH_2)_{r_5}$ であり、 R^6 、 R^2 および R^1 が H であり、 R^3 が $(CH_2)_{m_3}X^3$ である式 I の化合物も、セロトニン $5HT_{1D}/1B$ 受容体に結合する。好ましくは、 IC_{50} 値または K_i 値は 10 から $0.001 \mu M$ である。より好ましくは、 IC_{50} または K_i は $1 \mu M$ 未満である。最も好ましくは、 IC_{50} または K_i は 0.1 未満である。他の実施形態において、化合物は $5HT_{1B}/1D$ 受容体の作働薬である。

30

【0027】

他の実施形態において、 R^2 は

【化11】



40

【0028】

であり、 R^{2J2} 、 R^{2J3} 、 R^{2J4} 、 R^{2J5} および R^{2J6} のそれぞれは独立に、 H ； C_{1-6} アルキル； OH ； C_{1-6} アルコキシ； SH ； C_{1-6} チオアルコキシ；ハロ； NO_2 ； CN ； CF_3 ； OCF_3 ； $NR^{2Ja}R^{2Jb}$ (R^{2Ja} および R^{2Jb} のそれぞれは独立に H または C_{1-6} アルキルである)； $C(O)R^{2Jc}$ (R^{2Jc} は H

50

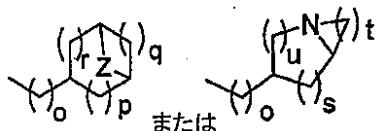
または C_{1-6} アルキルである) ; $CO_2R^{2j d}$ ($R^{2j d}$ は H または C_{1-6} アルキルである) ; テトラゾリル ; $C(O)NR^{2j e}R^{2j f}$ ($R^{2j e}$ および $R^{2j f}$ のそれぞれは独立に、H または C_{1-6} アルキルである) ; $OC(O)R^{2j g}$ ($R^{2j g}$ は C_{1-6} アルキルである) ; $NHC(O)R^{2j h}$ ($R^{2j h}$ は H または C_{1-6} アルキルである) ; SO_3H ; $S(O)_2NR^{2j i}R^{2j j}$ ($R^{2j i}$ および $R^{2j j}$ のそれぞれは独立に、H または C_{1-6} アルキルである) ; $S(O)R^{2j k}$ ($R^{2j k}$ は C_{1-6} アルキルである) ; および $S(O)_2R^{2j l}$ ($R^{2j l}$ は C_{1-6} アルキルである) である。

【0029】

他の化合物は、 R^1 または R^3 が

10

【化12】



【0030】

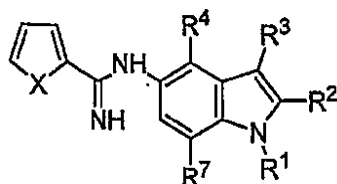
であり、Z が NR^x であり、o が 0 から 3 の整数であり、p が 1 から 2 の整数であり、q が 0 から 2 の整数であり、r が 0 から 1 の整数であり、s が 1 から 3 の整数であり、u が 0 から 1 の整数であり、t が 3 から 7 (例えば 5 から 7) の整数であり、前記 R^1 または R^3 置換基が 0 から 6 個の炭素 - 炭素二重結合または 0 個もしくは 1 個の炭素 - 窒素二重結合を含み、 R^x が H、置換されていても良い C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{3-8} シクロアルキル、置換されていても良い C_{6-10} アリール、置換されていても良い C_{1-4} アルカリール、 C_{2-9} 複素環または置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環である化合物である。

20

【0031】

さらに他の化合物は、下記式：

【化13】



30

【0032】

を有し、X は O または S である。

【0033】

前記方法で有用な化合物には、2 - エチル - 1 - (1H - インドール - 5 - イル) - イソチオ尿素 ; N - (1H - インドール - 5 - イル) - チオフエン - 2 - カルボキシアミジン ; N - [1 - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - 1H - インドール - 6 - イル] - チオフエン - 2 - カルボキシアミジン ; N - {1 - [2 - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル) - エチル] - 1H - インドール - 6 - イル} - チオフエン - 2 - カルボキシアミジン ; 1 - [1 - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - 1H - インドール - 6 - イル] - 2 - エチル - イソチオ尿素 ; N - [1 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - 1H - インドール - 6 - イル] - チオフエン - 2 - カルボキシアミジン ; N - (1 - フェネチル - 1H - インドール - 6 - イル) - チオフエン - 2 - カルボキシアミジン ; N - [3 - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - 1H - インドール - 5 - イル] - チオフエン - 2 - カルボキシアミジン ; N - (1 - {2 - [2 - (4 - プロモ - フェニル) - エチルアミノ] - エチル} - 1H - インドール - 6 - イル) - チオフエン - 2 - カルボキシアミジン ; (+) - N - {1 - [2 - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル) - エチル] - 1H - インドール - 6 - イル} - チオフエン - 2 - カルボキシアミジン ; (-) - N - {1 - [2 - (1 - メ

40

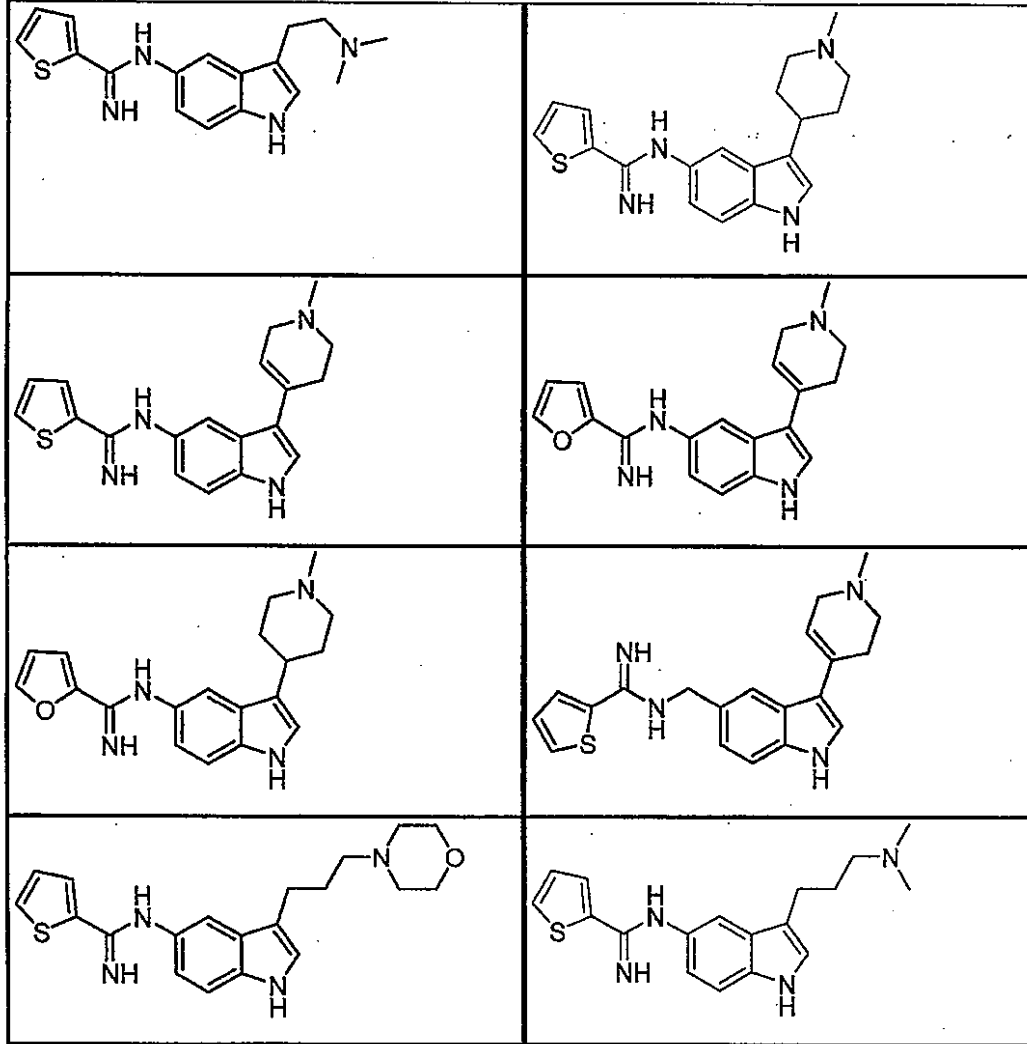
50

チル - ピロリジン - 2 - イル) - エチル] - 1H - インドール - 6 - イル} - チオフェン - 2 - カルボキシアミジン; N - [1 - (1 - メチル - アゼパン - 4 - イル) - 1H - インドール - 6 - イル] - チオフェン - 2 - カルボキシアミジン; および N - [1 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチル) - 1H - インドール - 6 - イル] - チオフェン - 2 - カルボキシアミジンなどがある。

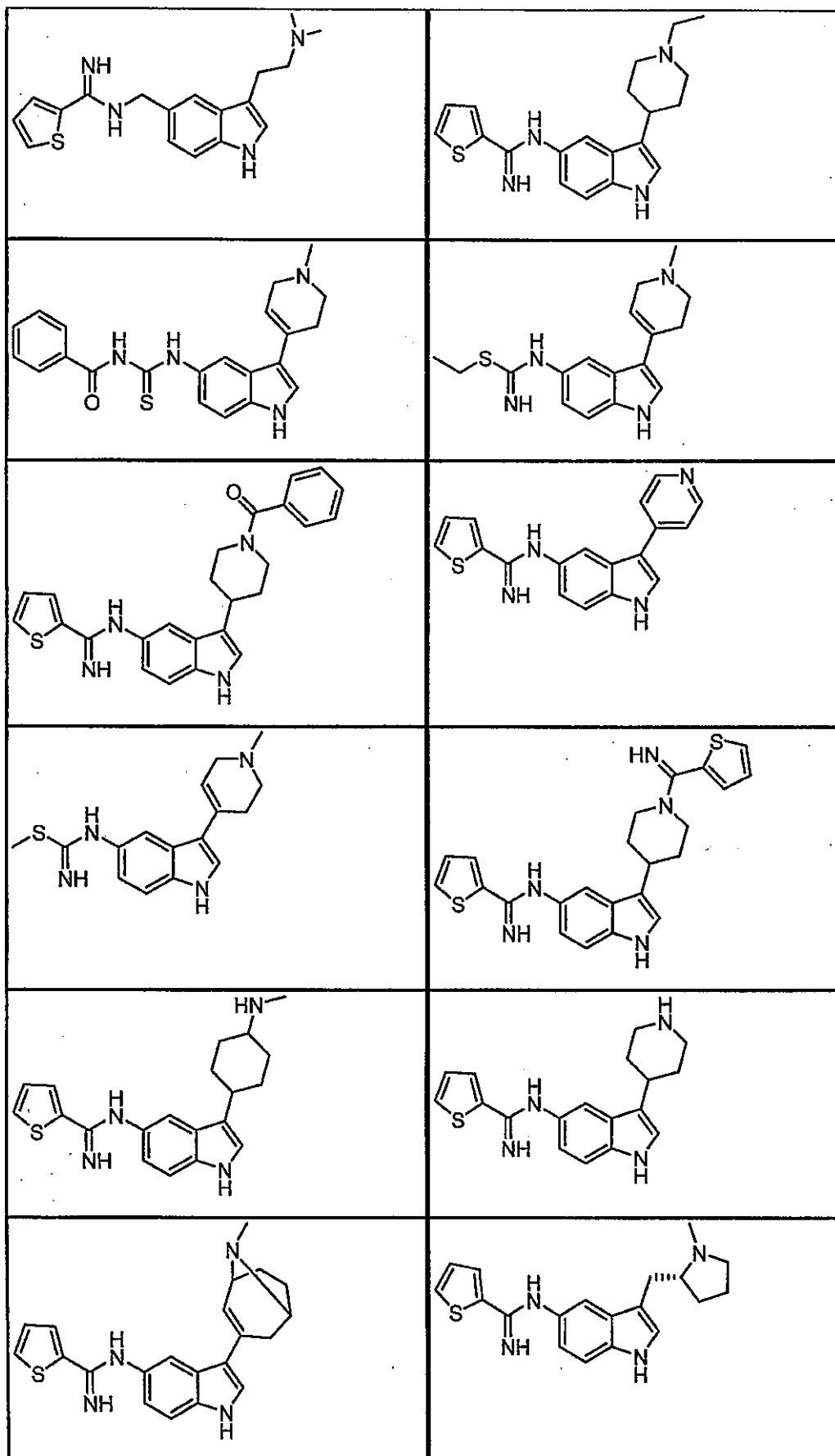
【0034】

他の化合物の例には、下記のものなどがある。

【化14】



【0035】

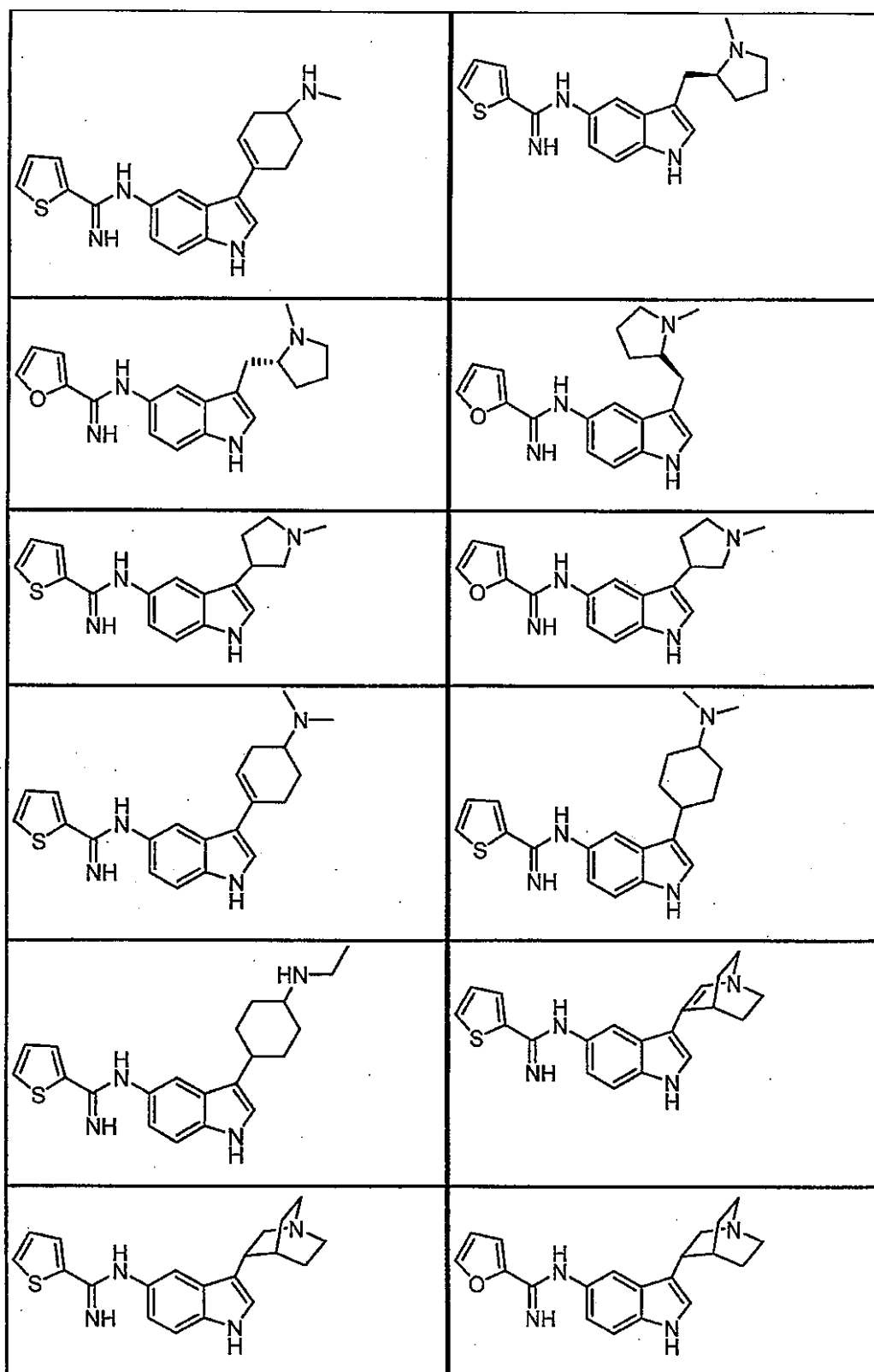


10

20

30

40

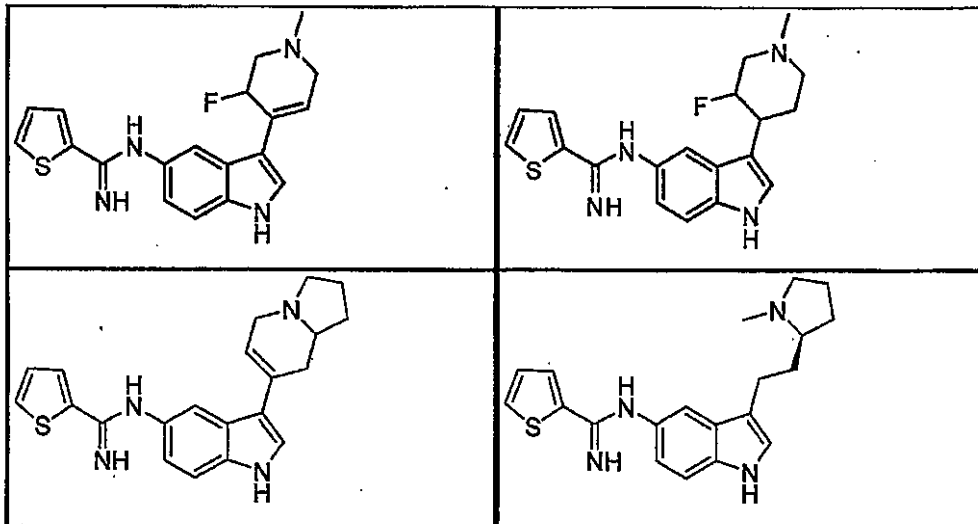


10

20

30

40

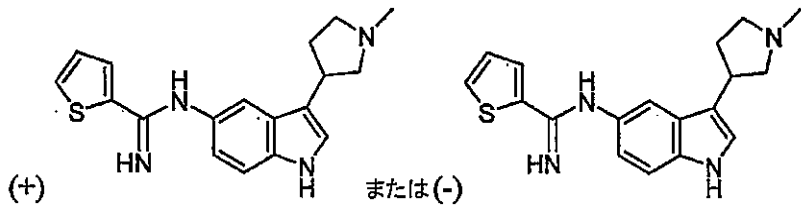


10

【 0 0 3 8 】

前記方法で有用な他の化合物は、

【 化 1 5 】



20

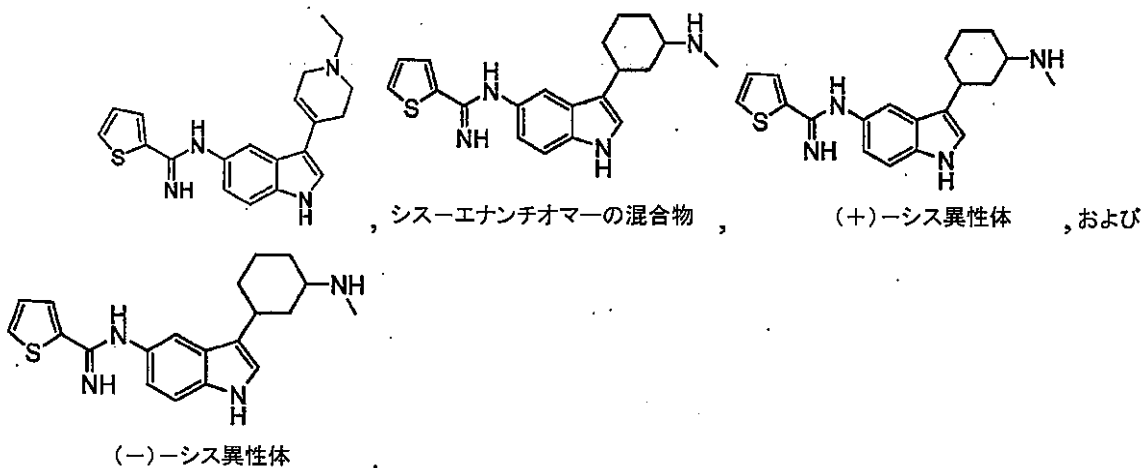
【 0 0 3 9 】

であり、好ましくは (+) - エナンチオマーである。

【 0 0 4 0 】

本発明の方法で有用なさらに他の化合物は、下記のものである。

【 化 1 6 】



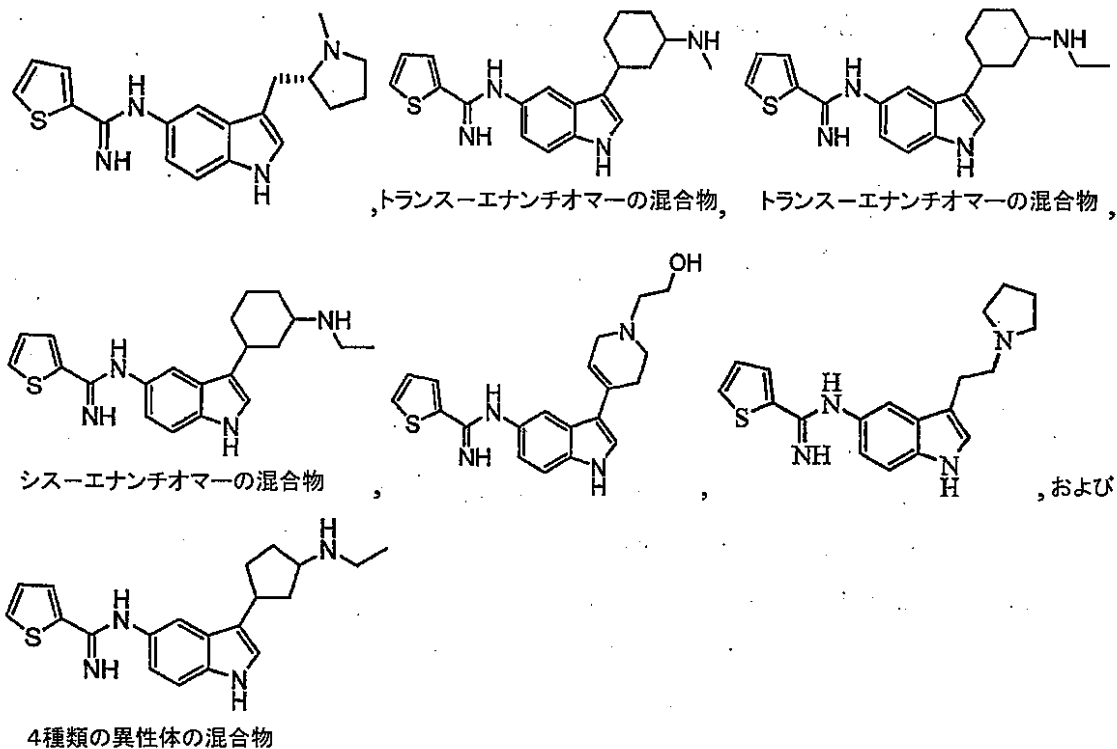
30

40

【 0 0 4 1 】

本発明の方法で有用なさらに他の化合物は、下記のものである。

【化 17】



10

20

【0042】

前記方法はさらに、スマトリプタン、リザトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタン、エレトリプタン、アルモトリプタンまたはフロバトリプタンなどのトリプタンのような $5HT_{1B}$ または $5HT_{1D}$ 受容体作動薬を投与することを含むことができる。

【0043】

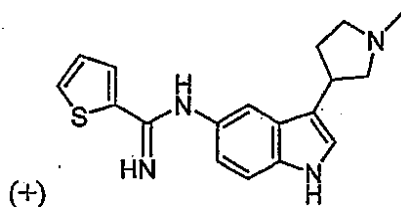
前記方法はさらに、鎮痛薬、抗鬱薬および抗痙攣薬からなる群から選択される1以上の薬剤を投与することを含むことができる。

【0044】

本発明はさらに、下記化合物：

30

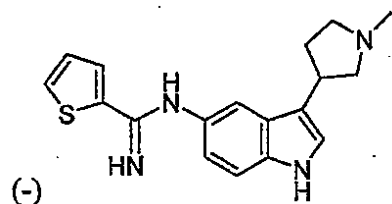
【化 18】



【0045】

もしくはその製薬上許容される塩；および

【化 19】



40

【0046】

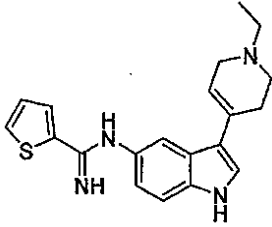
もしくはその製薬上許容される塩を特徴とする。

【0047】

本発明はさらに、下記化合物：

50

【化 2 0】

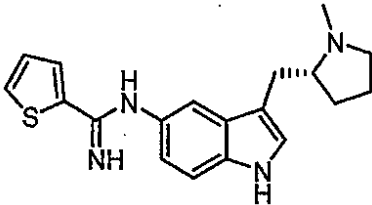


【 0 0 4 8】

もしくはその製薬上許容される塩；および

10

【化 2 1】



【 0 0 4 9】

もしくはその製薬上許容される塩を特徴とする。

20

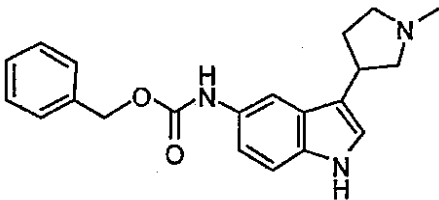
【 0 0 5 0】

本発明はさらに、製薬上許容される担体と組み合わせた上記化合物のいずれかの医薬組成物を特徴とする。

【 0 0 5 1】

本発明はさらに、下記化合物：

【化 2 2】



30

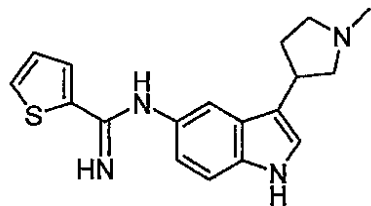
【 0 0 5 2】

もしくはその塩およびその個々の（+）もしくは（-）エナンチオマーの混合物を特徴とする。

【 0 0 5 3】

本発明はさらに、エナンチオマー、例えば

【化 2 3】



40

【 0 0 5 4】

の（+）または（-）の合成方法であって、

a. 3 - （1 - メチルピロリジン - 3 - イル） - 1 H - インドール - 5 - アミンをクロルギ酸ベンジルと反応させて（±）ベンジル 3 - （1 - メチルピロリジン - 3 - イル） - 1 H - インドール - 5 - イルカーバメートを形成し；

b. （±）ベンジル 3 - （1 - メチルピロリジン - 3 - イル） - 1 H - インドール - 5 - イルカーバメートについてキラル HPLC または SFC（超臨界流体クロマトグラフィ

50

ー)を行って、ベンジル 3 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イルカーバメートのエナンチオマーを分割し；

c . 水素化によってベンジル 3 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イルカーバメートの一方のエナンチオマーを脱保護して、3 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - アミンの一方のエナンチオマーを得て；

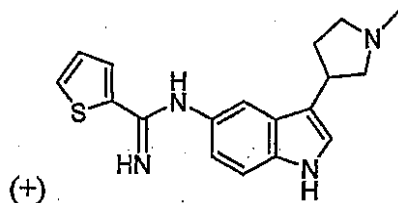
d . 3 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - アミンの一方のエナンチオマーをチオフエン - 2 - カルボイミドチオ酸メチルと反応させることで合成する方法を特徴とする。

【 0 0 5 5 】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の下記式の化合物：

10

【 化 2 4 】

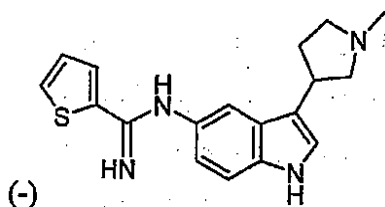


【 0 0 5 6 】

もしくはその製薬上許容される塩；下記式の化合物：

20

【 化 2 5 】

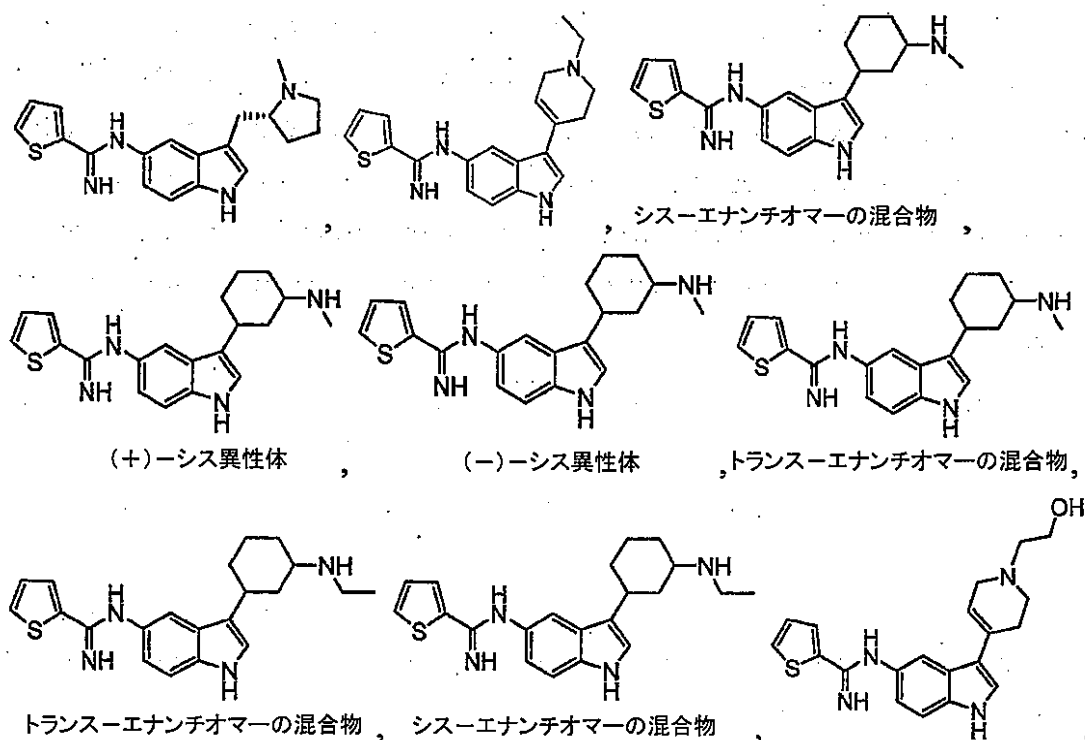


【 0 0 5 7 】

もしくはその製薬上許容される塩；または下記式の化合物：

30

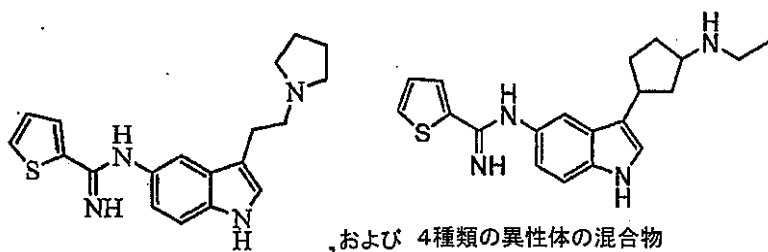
【 化 2 6 】



40

【 0 0 5 8 】

50



【 0 0 5 9 】

もしくはその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、一酸化窒素シンターゼ (NOS)、特に nNOS の作用によって生じる、例えばヒトなどの哺乳動物での状態の治療方法の特徴とする。

10

【 0 0 6 0 】

予防もしくは治療可能な状態の例には、片頭痛 (前兆を伴うものまたは伴わないもの)、慢性緊張型頭痛 (CTTH)、異痛を伴う片頭痛、神経障害性疼痛、卒中後疼痛、慢性頭痛、慢性疼痛、急性脊髄損傷、糖尿病性神経障害、三叉神経痛、糖尿病性神経障害、炎症性疾患、卒中、再灌流傷害、頭部外傷、心原性ショック、CABG 関連神経損傷、HCA、AIDS 関連認知症、神経毒性、パーキンソン病、アルツハイマー病、ALS、ハンチントン病、多発性硬化症、メタンフェタミン誘発神経毒性、薬物中毒、モルヒネ / オピオイド誘発耐性、依存、痛覚過敏または離脱症状、エタノール耐性、依存または離脱症状、癲癇、不安、鬱病、注意欠陥多動性障害および精神病などがある。本発明の化合物は、卒中、再灌流傷害、神経変性、頭部外傷、CABG 関連神経損傷、片頭痛 (前兆を伴うものまたは伴わないもの)、異痛を伴う片頭痛、慢性緊張型頭痛、神経障害性疼痛、卒中後疼痛、オピオイド誘発痛覚過敏または慢性疼痛の治療において特に有用である。特に、3, 5 - 置換インドール化合物は、前兆を伴うか伴わない片頭痛および CTTH の治療において有用である。

20

【 0 0 6 1 】

上記状態のいずれかを予防または治療するために、これらの本発明の化合物を 1 以上の他の治療剤と併用することもできる。本発明の化合物と併用するのに有用な治療剤の種類の例およびいくつかの具体例を表 1 に挙げる。

【 0 0 6 2 】

これら化合物との併用で有用な他の薬剤には、抗不整脈剤；DHP 感受性 L 型カルシウムチャンネル拮抗薬；- コノトキシン (ジコノチド) 感受性 N 型カルシウムチャンネル拮抗薬；P / Q 型カルシウムチャンネル拮抗薬；アデノシンキナーゼ拮抗薬；アデノシン受容体 A₁ 作働薬；アデノシン受容体 A_{2a} 拮抗薬；アデノシン受容体 A₃ 作働薬；アデノシンデアミナーゼ阻害剤；アデノシンヌクレオシド輸送阻害剤；バニロイド VR₁ 受容体作働薬；サブスタンス P / NK₁ 拮抗薬；カンナビノイド CB₁ / CB₂ 作働薬；GABA - B 拮抗薬；AMPA およびカイネート拮抗薬、代謝型グルタミン酸受容体拮抗薬；- 2 - アドレナリン受容体作働薬；ニコチン性アセチルコリン受容体作働薬 (nAChR 類)；コレシストキニン B 拮抗薬；ナトリウムチャンネル遮断薬；K_{ATP} カリウムチャンネル、K_{v1.4} カリウムチャンネル、Ca²⁺ 活性化カリウムチャンネル、SK カリウムチャンネル、BK カリウムチャンネル、IK カリウムチャンネルまたは KCNQ2 / 3 カリウムチャンネル開口剤 (例：レチガピン)；5HT_{1A} 作働薬；ムスカリン M₃ 拮抗薬、M₁ 作働薬、M₂ / M₃ 部分作働薬 / 拮抗薬；および抗酸化剤などがある。

30

40

【 0 0 6 3 】

表 1：本発明の化合物の併用で有用な治療剤

【表 1】

種類	例
オピオイド	アルフェンタニル、ブトルファノール、ブブレノルフィン、コデイン、デキストロモラミド、デキストロプロボキシフェン、デゾシン、ジヒドロコデイン、ジフェノキシレート、エトルフィン、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ケトベミドン、レボルファノール、レボメサドン、メサドン、メプタジノール、モルヒネ、モルヒネ-6-グルクロニド、ナルブフィン、ナロキソン、オキシコドン、オキシモルホン、ペンタゾシン、ペチジン、ピリトラミド、レミフェンタニル、スルフェンタニル、チリジンまたはトラマドール
抗鬱剤（選択的セロトニン再取込み阻害剤）	シタロプラム、エスシタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチンまたはセルトラリン
抗鬱剤（ノルエピネフリン再取込み阻害剤）	クロミプラミン、ドキセピン、イミプラミン、イミプラミンオキサイド、トリミプラミン；アジナゾラム、アミトリプチリンオキサイド、アモキサピン、デシプラミン、マプロチリン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、アミネプチン、ブトリプチリン、デメキシブチリン、ジベンゼピン、ジメタクリン、ドチエピン、フルアシジン、イプリンドール、ロフェプラミン、メリトラセン、メタプラミン、ノルクロリプラミン、ノキシブチリン、オピプラモール、ペルラピン、ピゾチリン、プロピゼピン、キヌプラミン、レボキセチン、アトモキセチン、ブプロピオン、レボキセチンまたはチアネプチン
抗鬱剤（2成分セロトニン／ノルエピネフリン再取込み阻害剤）	デュロキセチン、ミルナシبران、ミルタザピン、ネファゾドンまたはベンラファキシン
抗鬱剤（モノアミン酸化酵素阻害剤）	アミフラミン、イプロニアジド、イソカルボキサジド、M-3-PPC (Draxis)、モクロベミド、パルギリン、フェネルジン、トラニルシプロミンまたはパノキセリン
抗鬱剤（可逆性モノアミン酸化酵素A型阻害剤）	バジナプリン、ベフロキサトン、プロファロミン、シモキサトンまたはクロルギリン
抗鬱剤（三環系）	アミトリプチリン、クロミプラミン、デシプラミン、ドキセピン、イミプラミン、マプロチリン、ノルトリプチリン、プロトリプチリンまたはトリミプラミン
抗鬱剤（その他）	アジナゾラム、アラプロクラート、アミネプチン、アミトリプチリン／クロルジアゼポキシドの組合せ、アチパメゾール、アザミアンセリン、バジナプリン、ベフラリン、ビフェメラン、ビノダリン、ビペナモール、プロファロミン、カロキサゾン、セリクラミン、シアノプラミン、シモキサトン、シタロプラム、クレメプロール、クロボキサミン、ダゼピニル、デアノール、デメキシブチリン、ジベンゼピン、ドチエピン、ドロキシドパ、エネフェキシン、エスタゾラム、エトペリドン、フェモキセチン、フェンガビン、フェゾラミン、フルオトラセン、イダゾキサシン、インダルピン、インデロキサジン、イプリンドール、レボプロチリン、リチウム、リトキセチン、ロフェプラミン、メジホキサミン、メタプラミン、メトラリンドール、ミアンセリン、ミルナシبران、ミナプリン、ミルタザピン、モンチレリン、ネブラセタム、ネフォパム、ニアラミド、ノミフェンシン、ノルフルオキセチン、オロチレリン、オキサフロザン、ピナゼパム、ピルリンドン (pirindone)、ピゾチリン、リタンセリン、ロリプラム、セルクロレミン (sercloremin)、セチブチリン、シブトラミン、スルブチアミン、スルピリド、テニロキサジン、トザリノン、チモリベリン (thymoliberin)、チアネプチン、チフルカルビン、トラゾドン、トフェナシン、トフィソパム、トロキサトン、トモキセチン、ベラリプリド、ビロキサジン、ビクアリン (viqualine)、ジメリジンまたはゾメタピン
抗癲癇薬	カルバマゼピン、フルピルチン、ガバペンチン、ラモトリジン、オキシカルバ

10

20

30

40

種類	例
非ステロイド系 抗炎症薬 (NSAID)	ゼピン、フェニトイン、レチガビン、トピラメートまたはバルプロエート アセメタシン、アスピリン、セレコキシブ、デラコキシブ、ジクロフェナク、ジフルニサル、エテンズアミド、エトフェナメート、エトリコキシブ、フェノプロフェン、フルフェナミン酸、フルルビプロフェン、ロナゾラク、ロルノキシカム、イブプロフェン、インドメタシン、イソキシカム、ケブゾン、ケトプロフェン、ケトロラク、ナプロキセン、ナブメトン、ニフルミン酸、ピロキシカム、メクロフェナミン酸、メフェナミン酸、メロキシカム、メタミゾール、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、パレコキシブ、フェニジン (phenidine)、フェニルブタゾン、ピロキシカム、プロパセタモール、プロピフェナゾン、ロフェコキシブ、サリチルアミド、スリンダク、スプロフェン、チアプロフェン酸、テノキシカム、バルデコキシブ、4-(4-シクロヘキシル-2-メチルオキサゾール-5-イル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド、N-[2-(シクロヘキシルオキシ)-4-ニトロフェニル]メタンスルホンアミド、2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3(2H)-ピリダジノンおよび2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オン
5HT1B/1D作働薬	アルモトリプタン、エレトリプタン、フロバトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、スマトリプタンまたはゾルミトリプタン
抗炎症化合物	アスピリン、セレコキシブ、コルチゾン、テラコキシブ、ジフルニサル、エトリコキシブ、フェノプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、プレドニゾロン、スリンダク、トルメチン、ピロキシカム、メフェナミン酸、メロキシカム、フェニルブタゾン、ロフェコキシブ、スプロフェン、バルデコキシブ、4-(4-シクロヘキシル-2-メチルオキサゾール-5-イル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド、N-[2-(シクロヘキシルオキシ)-4-ニトロフェニル]メタンスルホンアミド、2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3(2H)-ピリダジノンまたは2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オン

10

20

30

種類	例
N-メチル-D-アスパラギン酸拮抗薬	<p>アマンタジン; アプチガネル; ベソンプロジル; プジピン; コナントキンG; デルセミン; デキサナビノール; デキストロメトルフアン; デキストロプロポキシフェン; フェルバメート; フルオロフェルバメート; ガシクリジン; グリシン; イペノキサゾン; カイトセファリン; ケタミン; ケトベミドン; ラニセミン; リコステネル; ミダフォテル; メマンチン; D-メサドン; D-モルヒネ; ミルナシプラン; ネラメキサン; オルフェナドリン; レマセミド; スルファゾシン (sulfazocine); FPL-12495 (ラセミド代謝物); トピラメート; (αR) - α-アミノ-5-クロロ-1- (ホスホノメチル) -1H-ベンズイミダゾール-2-プロパン酸; 1-アミノシクロペンタン-カルボン酸; [5- (アミノメチル) -2- [[[(5S) -9-クロロ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-2, 3-ジオキソ-1H-, 5H-ピリド [1, 2, 3-de] キノキサリン-5-イル] アセチル] アミノ] フェノキシ] 酢酸; α-アミノ-2- (2-ホスホノエチル) -シクロヘキサンプロパン酸; α-アミノ-4- (ホスホノメチル) -ベンゼン酢酸; (3E) -2-アミノ-4- (ホスホノメチル) -3-ヘプテン酸; 3- [(1E) -2-カルボキシ-2-フェニルエチル] -4, 6-ジクロロ-1H-インドール-2-カルボン酸; 8-クロロ-2, 3-ジヒドロピリダジノ [4, 5-b] キノリン-1, 4-ジオン5-オキシド塩と2-ヒドロキシ-N, N, N-トリメチル-エタンアミニウム; N' - [2-クロロ-5- (メチルチオ) フェニル] -N-メチル-N- [3- (メチルチオ) フェニル] -グアニジン; N' - [2-クロロ-5- (メチルチオ) フェニル] -N-メチル-N- [3- [(R) -メチルスルフィニル] フェニル] -グアニジン; 6-クロロ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-9-メチル-2, 3-ジオキソ-1H-インデノ [1, 2-b] ピラジン-9-酢酸; 7-クロロチオキヌレン酸; (3S, 4aR, 6S, 8aR) -デカヒドロ-6- (ホスホノメチル) -3-イソキノリンカルボン酸; (-) -6, 7-ジクロロ-1, 4-ジヒドロ-5- [3- (メトキシメチル) -5- (3-ピリジニル) -4-H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] -2, 3-キノキサリンジオン; 4, 6-ジクロロ-3- [(E) - (2-オキソ-1-フェニル-3-ピロリジニリデン) メチル] -1H-インドール-2-カルボン酸; (2R, 4S) -rel-5, 7-ジクロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4- [[[(フェニルアミノ) カルボニル] アミノ] -2-キノリンカルボン酸; (3R, 4S) -rel-3, 4-ジヒドロ-3- [4-ヒドロキシ-4- (フェニルメチル) -1-ピペリジニル] -2H-1-ベンゾピラン-4, 7-ジオール; 2- [(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) アミノ] アセトアミド; 1, 4-ジヒドロ-6-メチル-5- [(メチルアミノ) メチル] -7-ニトロ-2, 3-キノキサリンジオン; [2- (8, 9-ジオキソ-2, 6-ジアザビシクロ [5. 2. 0] ノン-1 (7) -エン-2-イル) エチル] -ホスホン酸; (2R, 6S) -1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-3- [(2S) -2-メトキシプロピル] -6, 11, 11-トリメチル-2, 6-メタノ-3-ベンザノシン-9-オール; 2-ヒドロキシ-5- [(ペンタフルオロフェニル) メチル] アミノ] -安息香酸; 1- [2- (4-ヒドロキシフェノキシ) エチル] -4- [(4-メチルフェニル) メチル] -4-ピペリジノール; 1- [4- (1H-イミダゾール-4-イル) -3-ブチニル] -4- (フェニルメチル) -ピペリジン; 2-メチル-6- (フェニルエチル) -ピリジン; 3- (ホスホノメチル) -L-フェニルアラニン; または3, 6, 7-テトラヒドロ-2, 3-ジオキソ-N-フェニル-1H, 5H-ピリド [1, 2, 3-de] キノキサリン-5-アセトアミド</p>

10

20

30

40

50

【0066】

本発明の化合物のいずれにも不斉中心またはキラル中心が存在してよい。本発明は、各種立体異性体およびそれらの混合物を想定したものである。これらの立体化学混合物は、例えば(1)(+/-)と示されたエナンチオマーのラセミ混合物をキラル補助剤に結合させ、得られたジアステレオマーを再結晶またはクロマトグラフィーによって分離し

て、光学的に純粋な生成物を補助剤から遊離させる、または(2)光学エナンチオマーの混合物をキラルクロマトグラフィーカラムで直接分離する等の方法を用いて分割することができる。本明細書では、エナンチオマーは、キラル炭素原子のまわりの置換基の配置に応じて記号「R」または「S」で示す。別法として、エナンチオマーは、エナンチオマーの溶液が偏光面をそれぞれ時計回りするか反時計回りするかによって(+)または(-)として示す。

【0067】

幾何異性体も本発明の化合物として存在できる。本発明は各種の幾何異性体、および炭素-炭素二重結合のまわりに置換基を配置することによって得られるその混合物を想定したものであり、そのような異性体をZまたはE配置と呼び、ここで、「Z」という用語は炭素-炭素二重結合の同じ側の置換基を表し、「E」という用語は炭素-炭素二重結合の反対側の置換基を表す。互変異型が可能な構造では、別段の記載がない限り、一方の互変異型の記載は両方の記載と同等であることも明らかである。例えば、式-C(=NR^Q)NHR^Tおよび-C(NHR^Q)=NR^T(R^TおよびR^Qは異なる)のアミジン構造は同等の互変異構造であり、一方の記載は他方を本質的に含む。

10

【0068】

本発明の化合物の置換基および置換パターンは、化学的に安定で当技術分野において知られた技術ならびに以下の方法によって容易に入手可能な出発物質から容易に合成できる化合物を得るように当業者が選択できることは明らかである。置換基がそれ自体2個以上の基で置換されている場合、これらの複数の基は安定な構造が得られる限りにおいて、同一炭素上または異なる炭素上にあることができる。

20

【0069】

本発明のその他の特徴および利点は以下の記載および特許請求の範囲から明らかであろう。

【0070】

定義

本明細書で互換的に使用される「アシル」または「アルカノイル」という用語は、本明細書で定義の親分子の基にカルボニル基を介して結合した、本明細書で定義のアルキル基または水素を表し、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブタノイルなどで例示される。例示的な置換されていないアシル基は炭素2から7個を含む。

30

【0071】

本明細書で使用される「C_{x-y}アルカリール」または「C_{x-y}アルキレンアリール」という用語は、式-RRの化学置換基を表し、ここで、Rは炭素xからy個のアルキレン基であり、Rは本明細書の他の箇所で定義のアリール基である。同様に、「C_{x-y}アルクヘテロアリール」または「C_{x-y}アルキレンヘテロアリール」という用語は式-RRの化学置換基を意味し、ここで、Rは炭素xからy個のアルキレン基であり、Rは本明細書の他の箇所で定義のヘテロアリール基である。接頭辞「アルク」または「アルキレン」が前に付いたその他の基は同様に定義する。例示的な置換されていないアルカリール基は炭素を7から16個有する。

40

【0072】

「アルクシクロアルキル」という用語は、親分子の基にアルキレン基を介して結合したシクロアルキル基を表す。

【0073】

本明細書で使用される「アルケニル」という用語は、別段の記載がない限り、1個または複数の炭素-炭素二重結合を有する炭素2から6個の1価の直鎖または分枝鎖基を表し、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニルなどで例示される。

【0074】

「アルク複素環」という用語は、親分子の基にアルキレン基を介して結合した複素環基を表す。例示的な置換されていないアルク複素環基は炭素を3から14個有する。

50

【 0 0 7 5 】

「アルコキシ」という用語は式 - O R の化学置換基を表し、ここで、R は、別段の記載がない限り、炭素 1 から 6 個のアルキル基である。

【 0 0 7 6 】

「アルコシアルキル」という用語はアルコキシ基で置換されたアルキル基を表す。例示的な置換されていないアルコシアルキル基は炭素を 2 から 12 個含む。

【 0 0 7 7 】

本明細書で使用される「アルキル」という用語および接頭辞「アルク」は、別段の記載がない限り、炭素 1 から 6 個の直鎖および分枝鎖飽和基の両方を含む。アルキル基は、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、sec - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、ネオペンチルなどで例示され、(1) 炭素原子 1 から 6 個のアルコキシ；(2) 炭素原子 1 から 6 個のアルキルスルフィニル；(3) 炭素原子 1 から 6 個のアルキルスルホニル；(4) アミノ；(5) アリール；(6) アリールアルコキシ；(7) アリーロイル；(8) アジド；(9) カルボキシアルデヒド；(10) 炭素原子 3 から 8 個のシクロアルキル；(11) ハロ；(12) 複素環；(13) (複素環) オキシ；(14) (複素環) オイル；(15) ヒドロキシル；(16) N 保護アミノ；(17) ニトロ；(18) オキソ；(19) 炭素原子 3 から 8 個のスピロアルキル；(20) 炭素原子 1 から 6 個のチオアルコキシ；(21) チオール；(22) - C O₂ R^A (R^A は、(a) アルキル、(b) アリールおよび (c) アルカリールからなる群から選択され、アルキレン基は炭素原子 1 から 6 個を有する) ；(23) - C (O) N R^B R^C (R^B および R^C のそれぞれは、独立に、(a) 水素、(b) アルキル、(c) アリールおよび (d) アルカリールからなる群から選択され、アルキレン基は炭素原子 1 から 6 個を有する) ；(24) - S O₂ R^D (R^D は、(a) アルキル、(b) アリールおよび (c) アルカリールからなる群から選択され、アルキレン基は炭素原子 1 から 6 個を有する) ；(25) - S O₂ N R^E R^F (R^E および R^F のそれぞれは、独立に、(a) 水素、(b) アルキル、(c) アリールおよび (d) アルカリールからなる群から選択され、アルキレン基は炭素原子 1 から 6 個を有する) ；および (26) - N R^G R^H (R^G および R^H のそれぞれは、独立に、(a) 水素；(b) N 保護基；(c) 炭素原子 1 から 6 個のアルキル；(d) 炭素原子 2 から 6 個のアルケニル；(e) 炭素原子 2 から 6 個のアルキニル；(f) アリール；(g) アルカリール (アルキレン基は炭素原子 1 から 6 個を有する) ；(h) 炭素原子 3 から 8 個のシクロアルキル；および (i) アルクシクロアルキル (シクロアルキル基は炭素原子 3 から 8 個を有し、アルキレン基は炭素原子 1 から 10 個を有し、ただし、窒素原子にカルボニル基またはスルホニル基を介して結合している 2 個の基はない) からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個、または炭素 2 個以上のアルキル基の場合には 4 個の置換基で置換されていても良い。

【 0 0 7 8 】

本明細書で使用される「アルキレン」という用語は、直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素から水素原子 2 個を除去することによって誘導される飽和の 2 価の炭化水素基を表し、例としてはメチレン、エチレン、イソプロピレンなどがある。

【 0 0 7 9 】

本明細書で使用される「アルキルスルフィニル」という用語は、親分子の基に - S (O) - 基を介して結合したアルキル基を表す。例示的な置換されていないアルキルスルフィニル基は炭素 1 から 6 個を有する。

【 0 0 8 0 】

本明細書で使用される「アルキルスルホニル」という用語は、親分子の基に - S O₂ - 基を介して結合したアルキル基を表す。例示的な置換されていないアルキルスルホニル基は炭素 1 から 6 個を有する。

【 0 0 8 1 】

本明細書で使用される「アルキルスルフィニルアルキル」という用語は、アルキルスルフィニル基で置換された、本明細書で定義のアルキル基を表す。例示的な置換されてい

10

20

30

40

50

いアルキルスルフィニルアルキル基は炭素 2 から 1 2 個を有する。

【 0 0 8 2 】

本明細書で使用される「アルキルスルホニルアルキル」という用語は、アルキルスルホニル基で置換された、本明細書で定義のアルキル基を表す。例示的な置換されていないアルキルスルホニルアルキル基は炭素 2 から 1 2 個を有する。

【 0 0 8 3 】

本明細書で使用される「アルキニル」という用語は、炭素 - 炭素三重結合を有する炭素原子 2 から 6 個の 1 価の直鎖または分枝鎖基を表し、エチニル、1 - プロピニルなどで例示される。

【 0 0 8 4 】

本明細書で使用される「アミジン」という用語は $-C(=NH)NH_2$ 基を表す。

【 0 0 8 5 】

本明細書で使用される「アミノ」という用語は $-NH_2$ 基を表す。

【 0 0 8 6 】

本明細書で使用される「アミノアルキル」という用語は、アミノ基で置換された、本明細書で定義のアルキル基を表す。

【 0 0 8 7 】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、芳香環 1 または 2 個を有する単環式または二環式炭素環系を表し、フェニル、ナフチル、1, 2 - ジヒドロナフチル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチル、フルオレニル、インダニル、インデニルなどで例示され、(1) 炭素原子 1 から 6 個のアルカノイル；(2) 炭素原子 1 から 6 個のアルキル；(3) 炭素原子 1 から 6 個のアルコキシ；(4) アルコキシアルキル（アルキルおよびアルキレン基は独立に炭素原子 1 から 6 個を有する）；(5) 炭素原子 1 から 6 個のアルキルスルフィニル；(6) アルキルスルフィニルアルキル（アルキルおよびアルキレン基は独立に炭素原子 1 から 6 個を有する）；(7) 炭素原子 1 から 6 個のアルキルスルホニル；(8) アルキルスルホニルアルキル（アルキルおよびアルキレン基は独立に炭素原子 1 から 6 個を有する）；(9) アリール；(10) アミノ；(11) 炭素原子 1 から 6 個のアミノアルキル；(12) ヘテロアリール；(13) アルカリール（アルキレン基は炭素原子 1 から 6 個を有する）；(14) アリーロイル；(15) アジド；(16) 炭素原子 1 から 6 個のアジドアルキル；(17) カルボキシアルデヒド；(18) （カルボキシアルデヒド）アルキル（アルキレン基は炭素原子 1 から 6 個を有する）；(19) 炭素原子 3 から 8 個のシクロアルキル；(20) アルクシクロアルキル（シクロアルキル基は炭素原子 3 から 8 個を有し、アルキレン基は炭素原子 1 から 10 個を有する）；(21) ハロ；(22) 炭素原子 1 から 6 個のハロアルキル；(23) 複素環；(24) （複素環）オキシ；(25) （複素環）オイル；(26) ヒドロキシ；(27) 炭素原子 1 から 6 個のヒドロキシアルキル；(28) ニトロ；(29) 炭素原子 1 から 6 個のニトロアルキル；(30) N 保護アミノ；(31) N 保護アミノアルキル（アルキレン基は炭素原子 1 から 6 個を有する）；(32) オキソ；(33) 炭素原子 1 から 6 個のチオアルコキシ；(34) チオアルコキシアルキル（アルキルおよびアルキレン基は独立に炭素原子 1 から 6 個を有する）；(35) $-(CH_2)_qCO_2R^A$ （ q は 0 から 4 の整数であり、 R^A は (a) アルキル、(b) アリールおよび (c) アルカリール（アルキレン基は炭素原子 1 から 6 個を有する）からなる群から選択される）；(36) $-(CH_2)_qCONR^BR^C$ （ q は 0 から 4 の整数であり、 R^B および R^C は (a) 水素、(b) アルキル、(c) アリールおよび (d) アルカリール（アルキレン基は炭素原子 1 から 6 個を有する）からなる群から選択される）；(37) $-(CH_2)_qSO_2R^D$ （ q は 0 から 4 の整数であり、 R^D は (a) アルキル、(b) アリールおよび (c) アルカリール（アルキレン基は炭素原子 1 から 6 個を有する）からなる群から選択される）；(38) $-(CH_2)_qSO_2NR^ER^F$ （ q は 0 から 4 の整数であり、 R^E および R^F のそれぞれは、独立に、(a) 水素、(b) アルキル、(c) アリールおよび (d) アルカリール（アルキレン基は炭素原子 1 から 6 個を有する）からなる群から選択される）；(39) $-(CH_2)_qNR$

10

20

30

40

50

R^G (q は 0 から 4 の整数であり、 R^G および R^H のそれぞれは、独立に、(a) 水素；(b) N 保護基；(c) 炭素原子 1 から 6 個のアルキル；(d) 炭素原子 2 から 6 個のアルケニル；(e) 炭素原子 2 から 6 個のアルキニル；(f) アリール；(g) アルカリール（アルキレン基は炭素原子 1 から 6 個を有する）；(h) 炭素原子 3 から 8 個のシクロアルキル；および (i) アルクシクロアルキル（シクロアルキル基は炭素原子 3 から 8 個を有し、アルキレン基は炭素原子 1 から 10 個を有し、但し、窒素原子にカルボニル基またはスルホニル基を介して結合している 2 個の基はない）からなる群から選択される）；(40) チオール；(41) パーフルオロアルキル；(42) パーフルオロアルコキシ；(43) アリールオキシ；(44) シクロアルコキシ；(45) シクロアルキルアルコキシ；および (46) アリールアルコキシの群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個の置換基で置換されていてもよい。

10

【0088】

本明細書で使用される「アリールアルコキシ」という用語は、親分子の基に酸素原子を介して結合したアルカリール基を表す。例示的な置換されていないアリールアルコキシ基は炭素 7 から 16 個を有する。

【0089】

「アリールオキシ」という用語は式 -OR の化学置換基を表し、ここで、別段の記載がない限り、R は炭素 6 から 18 個のアリール基である。

【0090】

本明細書で互換的に使用される「アリーロイル」および「アロイル」という用語は、親分子の基にカルボニル基を介して結合したアリール基を表す。例示的な置換されていないアリーロイル基は炭素 7 または 11 個を有する。

20

【0091】

「アジド」という用語は、 $N=N=N$ としても表すことができる N_3 基を表す。

【0092】

「アジドアルキル」という用語は、親分子の基にアルキル基を介して結合したアジド基を表す。

【0093】

「架橋複素環」という用語は、1 以上の炭素原子および / またはヘテロ原子が単環式環の 2 個の隣接しない環員を架橋している架橋単環構造を有する、本明細書において別段にて記載されている複素環化合物を表す。例示的な架橋複素環器は、キヌクリジニル基である。

30

【0094】

「架橋アルク複素環」という用語は、アルキレン基を介して親分子基に結合した、本明細書において別段にて記載されている架橋複素環化合物を表す。

【0095】

本明細書で使用される「カルボニル」という用語は、 $C=O$ として表すこともできる $C(O)$ 基を表す。

【0096】

「カルボキシアルデヒド」という用語は CHO 基を表す。

40

【0097】

「カルボキシアルデヒドアルキル」という用語は、親分子の基にアルキレン基を介して結合したカルボキシアルデヒド基を表す。

【0098】

本明細書で使用される「シクロアルキル」という用語は、別段の記載がない限り、炭素 3 から 8 個の 1 価の飽和または不飽和の非芳香族環状炭化水素基を表し、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、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチルなどで例示される。本発明のシクロアルキル基は、(1) 炭素原子 1 から 6 個のアルカノイル；(2) 炭素原子 1 から 6 個のアルキル；(3) 炭素原子 1 から 6 個のアルコキシ；(4) アルコキシアルキル（アルキルおよびアルキレン基は独立に炭素

50

原子 1 から 6 個を有する) ; (5) 炭素原子 1 から 6 個のアルキルスルフィニル ; (6) アルキルスルフィニルアルキル (アルキルおよびアルキレン基は独立に炭素原子 1 から 6 個を有する) ; (7) 炭素原子 1 から 6 個のアルキルスルホニル ; (8) アルキルスルホニルアルキル (アルキルおよびアルキレン基は独立に炭素原子 1 から 6 個を有する) ; (9) アリール ; (10) アミノ ; (11) 炭素原子 1 から 6 個のアミノアルキル ; (12) ヘテロアリール ; (13) アルカリール (アルキレン基は炭素原子 1 から 6 個を有する) ; (14) アリーロイル ; (15) アジド ; (16) 炭素原子 1 から 6 個のアジドアルキル ; (17) カルボキシアルデヒド ; (18) (カルボキシアルデヒド) アルキル (アルキレン基は炭素原子 1 から 6 個を有する) ; (19) 炭素原子 3 から 8 個のシクロアルキル ; (20) アルクシクロアルキル (シクロアルキル基は炭素原子 3 から 8 個を有し、アルキレン基は炭素原子 1 から 10 個を有する) ; (21) ハロ ; (22) 炭素原子 1 から 6 個のハロアルキル ; (23) 複素環 ; (24) (複素環) オキシ ; (25) (複素環) オイル ; (26) ヒドロキシ ; (27) 炭素原子 1 から 6 個のヒドロキシアルキル ; (28) ニトロ ; (29) 炭素原子 1 から 6 個のニトロアルキル ; (30) N 保護アミノ ; (31) N 保護アミノアルキル (アルキレン基は炭素原子 1 から 6 個を有する) ; (32) オキソ ; (33) 炭素原子 1 から 6 個のチオアルコキシ ; (34) チオアルコキシアルキル (アルキルおよびアルキレン基は独立に炭素原子 1 から 6 個を有する) ; (35) - (CH₂)_q CO₂ R^A (q は 0 から 4 の整数であり、R^A は (a) アルキル、(b) アリールおよび (c) アルカリール (アルキレン基は炭素原子 1 から 6 個を有する) からなる群から選択される) ; (36) - (CH₂)_q CONR^B R^C (q は 0 から 4 の整数であり、R^B および R^C は (a) 水素、(b) アルキル、(c) アリールおよび (d) アルカリール (アルキレン基は炭素原子 1 から 6 個を有する) からなる群から独立に選択される) ; (37) - (CH₂)_q SO₂ R^D (q は 0 から 4 の整数であり、R^D は (a) アルキル、(b) アリールおよび (c) アルカリール (アルキレン基は炭素原子 1 から 6 個を有する) からなる群から選択される) ; (38) - (CH₂)_q SO₂ NR^E R^F (q は 0 から 4 の整数であり、R^E および R^F のそれぞれは、独立に、(a) 水素、(b) アルキル、(c) アリールおよび (d) アルカリール (アルキレン基は炭素原子 1 から 6 個を有する) からなる群から選択される) ; (39) - (CH₂)_q NR^G R^H (q は 0 から 4 の整数であり、R^G および R^H のそれぞれは、独立に、(a) 水素 ; (b) N 保護基 ; (c) 炭素原子 1 から 6 個のアルキル ; (d) 炭素原子 2 から 6 個のアルケニル ; (e) 炭素原子 2 から 6 個のアルキニル ; (f) アリール ; (g) アルカリール、ここで、アルキレン基は炭素原子 1 から 6 個を有する ; (h) 炭素原子 3 から 8 個のシクロアルキル ; および (i) アルクシクロアルキル (シクロアルキル基は炭素原子 3 から 8 個を有し、アルキレン基は炭素原子 1 から 10 個を有し、但し、窒素原子にカルボニル基またはスルホニル基を介して結合している 2 個の基はない) からなる群から選択される) ; (40) チオール ; (41) パーフルオロアルキル ; (42) パーフルオロアルコキシ ; (43) アリールオキシ ; (44) シクロアルコキシ ; (45) シクロアルキルアルコキシ ; および (46) アリールアルコキシで置換されていることができる。

【 0 0 9 9 】

本明細書で互換的に使用される「シクロアルキルオキシ」または「シクロアルコキシ」という用語は、親分子の基に酸素原子を介して結合した、本明細書で定義のシクロアルキル基を表す。例示的な置換されていないシクロアルキルオキシ基は炭素 3 から 8 個を有する。

【 0 1 0 0 】

本明細書で使用される薬剤の「有効量」または「十分量」という用語は、臨床結果などの有益なまたは所望の結果をもたらすのに十分な量であり、それ自体、「有効量」はそれが適用される状況によって決まる。例えば N O S の阻害剤である薬剤を投与する状況では、薬剤の有効量は、例えば、その薬剤の投与なしで得られた応答と比較して N O S 活性の低下を得るだけの量である。

【 0 1 0 1 】

本明細書で使用される「ハライド」または「ハロゲン」または「H a l」または「ハロ」という用語は、臭素、塩素、ヨウ素またはフッ素を表す。

【 0 1 0 2 】

本明細書で使用される「ハロアルキル」という用語は、ハロ基によって置換された本明細書で定義のアルキル基を表す。

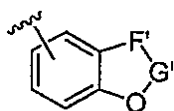
【 0 1 0 3 】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」という用語は、芳香族である、即ち、その単環系または多環系に $4n + 2$ の電子を有する、本明細書で定義の複素環の下位集合を表す。

【 0 1 0 4 】

本明細書で互換的に使用される「複素環」または「複素環式」という用語は、別段の記載がない限り、窒素、酸素および硫黄からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個のヘテロ原子を有する 5 員、6 員または 7 員環を表す。5 員環は 0 から 2 個の二重結合を有し、6 員および 7 員環は 0 から 3 個の二重結合を有する。「複素環」という用語は、いずれかの複素環がアリール環、シクロヘキサン環、シクロヘキセン環、シクロペンタン環、シクロペンテン環および別の単環式複素環からなる群から独立に選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の環に縮合している二環式、三環式および四環式の基をも含むものであり、例えばインドリル、キノリル、イソキノリル、テトラヒドロキノリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニルなどがある。複素環には、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピリジル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピラジニル、ピペラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、フリル、チエニル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソインダゾイル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、ウリシル (u r i c y l)、チアジアゾリル、ピリミジル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロインドリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ピラニル、ジヒドロピラニル、ジチアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニルなどが含まれる。複素環基にはまた、次式の化学構造がある。

【 化 2 7 】



【 0 1 0 5 】

式中、F は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2O-$ および $-O-$ からなる群から選択され、G は $-C(O)-$ および $-(C(R)(R))_v-$ からなる群から選択され、R および R のそれぞれは、独立に、水素または炭素原子 1 から 4 個のアルキルから選択され、v は 1 から 3 であり、例えば、1, 3 - ベンゾジオキサソリル、1, 4 - ベンゾジオキサニルなどが含まれる。本明細書で挙げた複素環基はいずれも、(1) 炭素原子 1 から 6 個のアルカノイル；(2) 炭素原子 1 から 6 個のアルキル；(3) 炭素原子 1 から 6 個のアルコキシ；(4) アルコキシアルキル (アルキルおよびアルキレン基は独立に炭素原子 1 から 6 個を有する) ；(5) 炭素原子 1 から 6 個のアルキルスルフィニル；(6) アルキルスルフィニルアルキル (アルキルおよびアルキレン基は独立に炭素原子 1 から 6 個を有する) ；(7) 炭素原子 1 から 6 個のアルキルスルホニル；(8) アルキルスルホニルアルキル (アルキルおよびアルキレン基は独立に炭素原子 1 から 6 個を有する) ；(9) アリール；(10) アミノ；(11) 炭素原子 1 から 6 個のアミノアルキル；(12) ヘテロアリール；(13) アルカリール (アルキレン基は炭素原子 1 から 6 個を有する) ；(14) アリーロイル；(15) アジド；(16) 炭素原子 1 から 6 個のアジドアルキル；(

17) カルボキシアルデヒド; (18) (カルボキシアルデヒド) アルキル (アルキレン基は炭素原子1から6個を有する); (19) 炭素原子3から8個のシクロアルキル; (20) アルクシクロアルキル (シクロアルキル基は炭素原子3から8個を有し、アルキレン基は炭素原子1から10個を有する); (21) ハロ; (22) 炭素原子1から6個のハロアルキル; (23) 複素環; (24) (複素環) オキシ; (25) (複素環) オイル; (26) ヒドロキシ; (27) 炭素原子1から6個のヒドロキシアルキル; (28) ニトロ; (29) 炭素原子1から6個のニトロアルキル; (30) N保護アミノ; (31) N保護アミノアルキル (アルキレン基は炭素原子1から6個を有する); (32) オキソ; (33) 炭素原子1から6個のチオアルコキシ; (34) チオアルコキシアルキル (アルキルおよびアルキレン基は独立に炭素原子1から6個を有する); (35) - (CH₂)_q CO₂ R^A (ここで、qは0から4の整数であり、R^Aは(a) アルキル、(b) アリールおよび(c) アルカリールからなる群から選択され、アルキレン基は炭素原子1から6個を有する); (36) - (CH₂)_q CONR^B R^C (qは0から4の整数であり、R^BおよびR^Cは(a) 水素、(b) アルキル、(c) アリールおよび(d) アルカリール (アルキレン基は炭素原子1から6個を有する) からなる群から独立に選択される); (37) - (CH₂)_q SO₂ R^D (qは0から4の整数であり、R^Dは(a) アルキル、(b) アリールおよび(c) アルカリール (アルキレン基は炭素原子1から6個を有する) からなる群から選択される); (38) - (CH₂)_q SO₂ NR^E R^F (qは0から4の整数であり、R^EおよびR^Fのそれぞれは、独立に、(a) 水素、(b) アルキル、(c) アリールおよび(d) アルカリール (アルキレン基は炭素原子1から6個を有する) からなる群から選択される); (39) - (CH₂)_q NR^G R^H (qは0から4の整数であり、R^GおよびR^Hのそれぞれは、独立に、(a) 水素; (b) N保護基; (c) 炭素原子1から6個のアルキル; (d) 炭素原子2から6個のアルケニル; (e) 炭素原子2から6個のアルキニル; (f) アリール; (g) アルカリール (アルキレン基は炭素原子1から6個を有する); (h) 炭素原子3から8個のシクロアルキル; および(i) アルクシクロアルキル (シクロアルキル基は炭素原子3から8個を有し、アルキレン基は炭素原子1から10個を有し、但し、窒素原子にカルボニル基またはスルホニル基を介して結合している2個の基はない) からなる群から選択される); (40) チオール; (41) パーフルオロアルキル; (42) パーフルオロアルコキシ; (43) アリールオキシ; (44) シクロアルコキシ; (45) シクロアルキルアルコキシ; および(46) アリールアルコキシからなる群から独立に選択された1個、2個、3個、4個または5個の置換基で置換されていてよい。

10

20

30

【0106】

本明細書で互換的に使用される「複素環オキシ」および「(複素環) オキシ」という用語は、親分子の基に酸素原子を介して結合した、本明細書で定義の複素環基を表す。

【0107】

本明細書で互換的に使用される「ヘテロシクリロイル」および「(複素環) オイル」という用語は、親分子の基にカルボニル基を介して結合した、本明細書で定義の複素環基を表す。

40

【0108】

本明細書で使用される「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」という用語は、-OH基を表す。

【0109】

本明細書で使用される「ヒドロキシアルキル」という用語は、1個から3個のヒドロキシ基で置換された、本明細書で定義のアルキル基を表し、但し、2個以上のヒドロキシ基がアルキル基の単一の炭素原子に結合していることはできず、ヒドロキシメチル、ジヒドロキシプロピルなどで例示される。

【0110】

NOS活性などの機能または活性に関連する「阻害する」または「抑制する」または「低下させる」という用語は、対象の条件またはパラメータを除いて同じ条件と比較した場

50

合に、あるいは別の条件と比較した場合に機能または活性を低下させることを意味する。

【0111】

本明細書で使用される「N保護アミノ」という用語は、それに本明細書で定義のN保護または窒素保護基が結合した、本明細書で定義のアミノ基を指す。

【0112】

本明細書で使用される「N保護アミノアルキル」という用語は、アミノ基によって置換されている本明細書で定義のアルキル基であって、アミノ基に本明細書で定義のN保護基もしくは窒素保護基が結合しているものを表す。

【0113】

本明細書で使用される「N保護基」および「窒素保護基」という用語は、合成手順中の望ましくない反応からアミノ基を保護することを意図した基を表す。一般に使用されるN保護基は、グリーンの著作 (Greene, Protective Groups In Organic Synthesis, 3rd Edition (John Wiley & Sons, New York, 1999)) に開示されており、これは参照により本明細書に組み込まれるものとする。N保護基としては、アシル、アロイルまたはカルバミル基、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、t-ブチルアセチル、2-クロロアセチル、2-ブロモアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、フタリル、o-ニトロフェノキシアセチル、-クロロブチリル、ベンゾイル、4-クロロベンゾイル、4-ブロモベンゾイル、4-ニトロベンゾイル、および不斉修飾剤、例えば保護または無保護D、LまたはD、L-アミノ酸、例えばアラニン、ロイシン、フェニルアラニンなど；スルホニル基、例えばベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニルなど；カーバメート形成基、例えばベンジルオキシカルボニル、p-クロロベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-ブロモベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3, 5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロ-4, 5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシカルボニル、1-(p-ピフェニリル)-1-メチルエトキシカルボニル、-ジメチル-3, 5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、t-ブチルオキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、4-ニトロフェノキシカルボニル、フルオレニル-9-メトキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、フェニルチオカルボニルなど、アリーラルキル基、例えばベンジル、トリフェニルメチル、ベンジルオキシメチルなど、およびシリル基、例えばトリメチルシリルなどがある。好ましいN保護基は、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、t-ブチルアセチル、アラニル、フェニルスルホニル、ベンジル、t-ブチルオキシカルボニル (Boc) およびベンジルオキシカルボニル (Cbz) である。

【0114】

本明細書で使用される「ニトロ」という用語は、-NO₂基を表す。

【0115】

本明細書で使用される「ニトロアルキル」という用語は、ニトロ基によって置換されている本明細書で定義のアルキル基を表す。

【0116】

本明細書で使用される「オキソ」または「O」という用語は、=Oを表す。

【0117】

本明細書で使用される「パーフルオロアルキル」という用語は、アルキル基に結合した各水素基がフッ化物基で置き換えられている本明細書で定義のアルキル基を表す。パーフルオロアルキル基は、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルなどで例示される。

【0118】

本明細書で使用される「パーフルオロアルコキシ」という用語は、アルコキシ基に結合した各水素基がフッ化物基で置き換えられている本明細書で定義のアルコキシ基を表す。

【0119】

本明細書で使用される「製薬上許容される塩」という用語は、妥当な医学的判断の範囲内でヒトおよび動物の組織と、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを生じることなく接触する使用に適し、妥当な利益/リスク比に見合った塩を表す。製薬上許容される塩は当技術分野でよく知られている。例えば、マージらの著作 (S. M. Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences 66: 1-19, 1977) には製薬上許容される塩が詳細に記載されている。塩は、本発明の化合物の最終的な単離および精製中にイン・サイツで、または遊離塩基を適切な有機酸と反応させることによって別に製造できる。代表的な酸付加塩としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプトネート (heptonate)、ヘキサン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などがある。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなど、ならびにアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミンなどを含む非毒性のアンモニウム、四級アンモニウムおよびアミンカチオンがあるがこれらに限定されるものではない。

10

20

【0120】

本明細書で使用される「製薬上許容されるプロドラッグ」という用語は、妥当な医学的判断の範囲内でヒトおよび動物の組織と、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを生じることなく接触する使用に適し、妥当な利益/リスク比に見合い、それらの意図した使用に有効な本発明の化合物のプロドラッグ、ならびに可能な場合には本発明の化合物の両性イオン形態を表す。

30

【0121】

本明細書で使用される「Ph」という用語はフェニルを表す。

【0122】

本明細書で使用される「プロドラッグ」という用語は、例えば血中の加水分解により上式の親化合物にイン・ビボで迅速に変換される化合物を表す。本発明の化合物のプロドラッグは、慣用のエステルであってよい。プロドラッグとして利用されているいくつかの一般的なエステルには、フェニルエステル、脂肪族 ($C_8 - C_{24}$) エステル、アシルオキシメチルエステル、カルバミン酸エステルおよびアミノ酸エステルなどがあるが、これらに限定されるものではない。例えば、OH基を有する本発明の化合物は、そのプロドラッグ形態のこの位置でアシル化されてよい。非常に詳細な議論が、文献 (T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 and Judkins et al., Synthetic Commu

40

50

n i c a t i o n s 26(23):4351-4367, 1996)で提供されており、このそれぞれは参照により本明細書に組み込まれるものとする。

【0123】

「nNOSを選択的に阻害する」または「選択的nNOS阻害剤」という用語のそれぞれは、例えば、本明細書で記載したアッセイなどのイン・ビトロアッセイによって、eNOSおよび/またはiNOSアイソフォームよりもnNOSアイソフォームをより効果的に阻害する、またはnNOSアイソフォームにより効果的に結合する本発明の化合物などの物質を指す。選択的阻害は、IC₅₀値、K_i値、またはnNOSアッセイでその物質を試験した場合にeNOSおよび/またはiNOSアッセイでその物質を試験した場合よりも低い阻害%である阻害率値の逆数で表すことができる。好ましくは、IC₅₀またはK_i値は2分の1である。より好ましくは、IC₅₀またはK_i値は5分の1である。最も好ましくは、IC₅₀またはK_i値は10分の1またはさらに50分の1である。

10

【0124】

「予防」という用語は、例えば内臓痛などの状態を生じると予想される事象についての防止的もしくは先制的処置を指すものであり、内臓痛などの状態を患うリスクがある個体を標的とするよう計画された手順を包含する。

【0125】

本明細書で使用される「溶媒和物」という用語は、適切な溶媒の分子が結晶格子に取り込まれている本発明の化合物を意味する。適切な溶媒は、投与用量で生理的に許容される。適切な溶媒の例としては、エタノール、水などがある。水が溶媒である場合、その分子は「水和物」と呼ばれる。

20

【0126】

本明細書で使用される「スピロアルキル」という用語は、アルキレンジラジカルを表し、その両端は親基の同じ炭素原子に結合してスピロ環基を形成している。

【0127】

本明細書で使用される「スルホニル」という用語は-S(O)₂-基を表す。

【0128】

本明細書で使用される「チオアルカリアル」という用語は、アリール基で置換されたチオアルコキシ基を表す。

【0129】

本明細書で使用される「チオアルク複素環」という用語は、複素環基で置換されたチオアルコキシ基を表す。

30

【0130】

本明細書で使用される「チオアルコキシ」という用語は、親分子の基に硫黄原子を介して結合したアルキル基を表す。例示的な置換されていないアルキルチオ基は炭素1から6個を有する。

【0131】

「チオアルコキシアルキル」という用語は、チオアルコキシ基によって置換されているアルキル基を表す。置換されていないチオアルコキシアルキル基の例示的なものは、2から12個の炭素を含む。

40

【0132】

「チオール」という用語は-SH基を表す。

【0133】

本明細書で使用され、当技術分野でよく理解されている通り、「治療」は、臨床結果などの有益なまたは所望の結果を得るためのアプローチである。有益なまたは所望の結果としては、検出可能または検出不可能な、1つまたは複数の症状または状態の緩和または改善；疾患、障害または状態の程度の縮小；疾患、障害または状態の安定化した（すなわち悪化していない）状態；疾患、障害または状態の拡大の予防；疾患、障害または状態の進行の遅延または減速；疾患、障害または状態の改善または症状緩和；および寛解（部分的または全体的のいずれか）などがあるが、これらに限定されるものではない。「治療」は

50

また、治療を受けなかった場合に予想される生存と比較して、生存を延長することを意味する。疾患、障害または状態の「症状を緩和する」とは、疾患、障害もしくは状態の程度および／もしくは望ましくない臨床的徴候が低減されること、ならびに／または治療の非存在下での程度もしくは経時的変化と比較して、進行の経時的変化が減速するもしくは延ばされることを意味する。

【0134】

「内臓痛」とは、内臓の疾患、障害または状態に続発する、対象者が感じる疼痛を意味する。内臓痛を生じる状態には、過敏性腸症候群、炎症性腸症候群、膵炎、憩室炎、クローン病、腹膜炎、心外膜炎、肝炎、虫垂炎、結腸炎、胆嚢炎、胃腸炎、腎臓痛、間質性膀胱炎、卵巣（例：嚢腫）、子宮内膜症、月経困難症、子宮痛、内臓の癌から生じる疼痛、損傷からの疼痛、内臓での感染、婦人科系の疼痛、膀胱痛、腸痛、胃痛、食道痛、投射心臓痛、上部消化管消化不良および疝痛（直腸痛および胆石疝痛など）などがあるが、これらに限定されるものではない。内臓痛は、内臓の疾患または状態を有する動物が経験し得るものである。

10

【0135】

本明細書で使用される場合、「 $5HT_{1B}$ 作働薬」および「 $5HT_{1D}$ 作働薬」とはそれぞれ、例えば $5HT_{1B}$ または $5HT_{1D}$ 受容体に直接結合し、それを活性化することで（例えば、トリプタンのように）またはセロトニンの再取込を阻害することで（例えば、SSRI のように）、5-ヒドロキシトリプタミン／セロトニン受容体 $1B$ および／または $1D$ の活性を高める薬剤を意味する。 $5HT_{1B} / 1D$ 受容体の作働薬には、抗鬱薬または抗不安薬（例：シタロプラム）、アンフェタミン類（例：デキストロアンフェタミンおよびレボアンフェタミン）、制吐薬もしくは抗不安薬（例：ベンゾジアゼピン類）、抗痙攣薬（例：バルプロ酸ナトリウム）およびトリプタン類（例：スマトリプタン）などがあるが、これらに限定されるものではない。 $5HT_{1B}$ 受容体の作働薬は、 $5HT_{1D}$ 受容体を刺激することもでき、逆に $5HT_{1D}$ 受容体の作働薬は、 $5HT_{1B}$ 受容体を刺激することもできる。

20

【0136】

「鎮痛薬」は、疼痛を軽減するのに用いられる多様な群の構成員を意味する。鎮痛薬は、抹消神経系および中枢神経系で多様な形で作用する。それには、パラセタモール（すなわち、アセトアミノフェン）、非ステロイド系抗炎症薬（NSAID 類）およびモルヒネなどのオピエート薬などがあるが、これらに限定されるものではない。

30

【0137】

「抗鬱薬」とは、抑鬱または気分変調を軽減するのに用いられる多様な薬剤群の構成員を意味する。抗鬱薬の分類には、選択的セロトニン再取込み阻害薬（SSRI 類）、セロトニン-ノルエピネフリン再取込み阻害薬（SNRI 類）、ノルアドレナリン作働性および特異的セロトニン作働性抗鬱薬（NASSA 類）、ノルエピネフリン（ノルアドレナリン）再取込み阻害薬（NRI 類）、ノルエピネフリン-ドーパミン再取込み阻害薬、三環系抗鬱薬（TCA 類）およびモノアミン酸化酵素阻害薬（MAOI 類）などがある。抗鬱薬の例には、アミトリプチリン、シタロプラム、デシプラミン、デュロキセチン、エスシタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン、アミトリプチリン、デスメチルアミトリプチリン、クロミプラミン、ドキセピン、イミプラミン、イミプラミンオキサイド、トリミプラミン；アジナゾラム、アミルトリプチリノキシド、アモキサピン、デシプラミン、マプロチリン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、アミネプチン、ブトリプチリン、デメキシプチリン、ジベンゼピン、ジメタクリン、ドチエピン、フルアシジン、イブリンドール、ロフェブラミン、メリトラセン、メタブラミン、ノルクロリプラミン、ノキシプチリン、オピプラモール、ペルラピン、ピゾチリン、プロピゼピン、キヌブラミン、レボキセチン、アトモキセチン、ブプロピオン、レボキセチン、トモキセチン、デュロキセチン、ミルナシبران、ミルタザピン、ネファゾドン、ペンラファキシン、アミフラミン、イプロニアジド、イソカルボキサジド、M-3-PPC（Draxis）、モクロベミド、パルギリン、フェネルジン、トラニルシプロミン、バ

40

50

ノキセリン、バジナブリン、ベフロキサトン、プロファロミン、シモキサトン、クロルギリン、アミトリプチリン、クロミプラミン、デシプラミン、ドキセピン、イミプラミン、マプロチリン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、トリミプラミン、アジナゾラム、アラプロクラート、アミネプチン、アミトリプチリン/クロルジアゼポキシドの組合せ、アチパメゾール、アザミアンセリン、バジナブリン、ベフラリン、ピフェメラン、ピノダリン、ビペナモール、プロファロミン、カロキサゾン、セリクラミン、シアノプラミン、シモキサトン、シタロプラム、クレメプロール、クロボキサミン、ダゼビニル、デアノール、デメキシブチリン、ジベンゼピン、ドチエピン、ドロキシドパ、エネフェキシシン、エスタゾラム、エトペリドン、フェモキセチン、フェンガビン、フェゾラミン、フルオトラセン、イダゾキサシン、インダルピン、インデロキサジン、イブリンドール、レボプロチリン、リチウム、リトキセチン、ロフェプラミン、メジホキサミン、メタプラミン、メトラリンドール、ミアンセリン、ミルナシبران、ミナブリン、ミルタザピン、モンチレリン、ネブラセタム、ネフォパム、ニアラミド、ノミフェンシン、ノルフルオキセチン、オロチレリン、オキサフロザン、ピナゼパム、ピルリンドン (pirilindone)、ピゾチリン、リタンセリン、ロリプラム、セルクロレミン (sercloramine)、セチブチリン、シブトラミン、スルブチアミン、スルピリド、テニロキサジン、トザリノン、チモリベリン (thymoliberin)、チアネプチン、チフルカルビン、トラゾドン、トフェナシン、トフィソパム、トロキサトン、トモキセチン、ベラリプリド、ピロキサジン、ビクアリン (viqualine)、ジメリジンまたはゾメタピンなどがあるが、これらに限定されるものではない。

10

20

【0138】

「抗痙攣薬」とは、痙攣性発作の発生の予防で使用される多様な薬剤群のいずれかを意味する（すなわち、抗痙攣薬）。抗痙攣薬の目的は、発作を開始するニューロンの急速かつ過剰な発火を抑制することにある。多くの抗痙攣薬が、ナトリウム (Na^+) チャンネル、カルシウム (Ca^{2+}) チャンネル、AMP A 受容体または NMD A 受容体を遮断する。一部の抗痙攣薬は、GABA の代謝を阻害するか、その放出を増加させる。抗痙攣薬の例には、カルバマゼピン、フルピルチン、ガバペンチン、ラモトリジン、オキシカルバゼピン、フェニトイン、レチガビン、トピラメートおよびバルプロエートなどがあるが、これらに限定されるものではない。

30

【0139】

「シクロオキシゲナーゼ - 2 (COX - 2) 阻害薬」とは、COX - 2 酵素の活性を阻害する薬剤を意味する。COX - 2 阻害薬の例には、NSAID S、パラセタモール（すなわち、アセトアミノフェン）、セレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブおよびバルデコキシブなどがあるが、これらに限定されるものではない。

30

【0140】

「非ステロイド系抗炎症薬」(NSAID) とは、治療対象者に対して鎮痛、抗炎症および解熱効果を示す薬剤を意味する。NSAID 類の例には、アスピリン、アモキシプリン (amoxiciprin)、ベノリラート、コリンマグネシウムサリチル酸、ファイスラミン (faisslamine)、サリチル酸メチル、サリチル酸マグネシウム、サリチルサリチル酸 (サルサラート)、アセクロフェナク、プロムフェナク、エトドラク、スリンダク、カルプロフェン、フェンブフェン、ロキソプロフェン、オキサプロジン、アザプロパゾン、スルフィンピラゾン、ニメスリド、リコフェロン、アセメタシン、セレコキシブ、デラコキシブ、ジクロフェナク、ジフルニサル、エテンズアミド、エトフェナメート、エトリコキシブ、フェノプロフェン、フルフェナミン酸、フルルビプロフェン、ロナゾラク、ロルノキシカム、イブプロフェン、インドメタシン、イソキシカム、ケブゾン、ケトプロフェン、ケトロラク、ナプロキセン、ナブメトン、ニフルミン酸、スリンダク、トルメチン、ピロキシカム、メクロフェナミン酸、メフェナミン酸、メロキシカム、メタミゾール、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、パレコキシブ、フェニジン (phenidine)、フェニルブタゾン、ピロキシカム、プロバセタモール、プロピフェナゾン、

40

50

ロフェコキシブ、サリチルアミド、スプロフェン、チアプロフェン酸、テノキシカム、バルデコキシブ、4 - (4 - シクロヘキシル - 2 - メチルオキサゾール - 5 - イル) - 2 - フルオロベンゼンスルホンアミド、N - [2 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 - ニトロフェニル] メタンスルホンアミド、2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブトキシ) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 (2 H) - ピリダジノンおよび 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2 - シクロペンテン - 1 - オン) などがあるが、これらに限定されるものではない。

【 0 1 4 1 】

「オピエート」とは、中枢神経系でのオピオイド受容体への結合に対する鎮痛効果を示す天然または合成の薬剤を意味する。オピエート類の例には、アルフェentanil、ブトルファノール、ブプレノルフィン、コデイン、デキストロモラミド、デキストロプロボキシフェン、デゾシン、ジヒドロコデイン、ジフェノキシレート、エトルフィン、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ケトベミドン、レボルファノール、レボメサドン、メサドン、メブタジノール、モルヒネ、モルヒネ - 6 - グルクロニド、ナルブフィン、ナロキソン、オキシコドン、オキシモルホン、ペンタゾシン、ペチジン、ピリトラミド、レミフェンタニル、スルフェンタニル、タペンタドール、チリジンおよびトラマドールなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 1 4 2 】

【 図 1 】 ヒト肝臓ミクロソーム存在下でインキュベートした化合物 6 a および 6 b の代謝安定性を示す図である。

【 図 2 】 ヒト肝臓ミクロソーム存在下でインキュベートした化合物 1 8 の代謝安定性を示す図である。

【 図 3 】 神経損傷誘発神経障害性様疼痛のチュン (Chung) モデルでの化合物 6 b の腹腔内投与後の温熱性痛覚過敏の好転を示す図である。

【 図 4 】 神経損傷誘発神経障害性様疼痛のチュンモデルでの化合物 6 a の腹腔内投与後の温熱性痛覚過敏の好転に対する効果を示す図である。

【 図 5 】 図 5 および図 6 は、それぞれ、試験動物への化合物 6 b の腹腔内投与後の触覚性感覚過敏 (hyperthesia) の好転を示す図と、化合物 6 a で好転がないことを示す図である。

【 図 6 】 図 5 および図 6 は、それぞれ、試験動物への化合物 6 b の腹腔内投与後の触覚性感覚過敏 (hyperthesia) の好転を示す図と、化合物 6 a で好転がないことを示す図である。

【 図 7 】 膵炎内臓痛モデルの一般的試験プロトコールを示す図である。

【 図 8 】 膵炎内臓痛モデルでの化合物 1 8 の効果を示す図である。

【 図 9 】 膵炎内臓痛モデルでの化合物 6 b の効果を示す図である。

【 図 1 0 】 I B S 内臓痛モデルでの化合物 1 8 の効果を示す図である。

【 図 1 1 】 膵炎内臓痛モデルでの化合物 6 a の効果を示す図である。

【 図 1 2 】 膵炎内臓痛モデルでの化合物 2 7 の効果を示す図である。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 1 4 3 】

本発明者らは、3 , 5 - 置換インドール化合物などのある種のインドール化合物が内臓痛を治療する上で有用であることを発見した。内臓痛は、内臓に対する疾患または損傷によって引き起こされ得るものであり、身体他の部分に対する疼痛で示される。本明細書に記載の方法によって治療される内臓痛の形態の例には、過敏性腸症候群、炎症性腸症候群、膵炎、憩室炎、クローン病、腹膜炎、心外膜炎、肝炎、虫垂炎、結腸炎、胆嚢炎、胃腸炎、子宮内膜症、月経困難症、間質性膀胱炎、前立腺炎、胸膜炎、上部消化管消化不良、腎臓痛または胆石臓痛に続発するものなどがある。他の形態については本明細書に記載されており、さらに他のものが当業界では知られている。

10

20

30

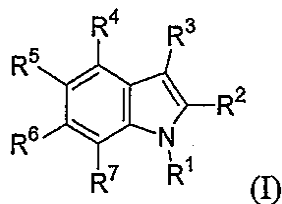
40

50

【0144】

特に望ましい化合物は、US 2006 / 0258721 および本明細書に開示されており、下記式を有するか、その製薬上許容される塩またはプロドラッグである。

【化28】



10

【0145】

式中、

R^1 は、H、置換されていても良い C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{1-4} アルカリール、置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環または置換されていても良い C_{3-8} シクロアルキルであり；

R^2 および R^3 のそれぞれは独立に、H、Hal、置換されていても良い C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{6-10} アリール、置換されていても良い C_{1-4} アルカリール、置換されていても良い C_{2-9} 架橋複素環、置換されていても良い C_{1-4} 架橋アルク複素環、置換されていても良い C_{2-9} 複素環、置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環または置換されていても良い C_{3-8} シクロアルキルであり；

20

R^4 および R^7 のそれぞれは独立に、H、F、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシであり；

R^5 は H、 $R^{5A}C(NH)NH(CH_2)_{r5}$ または $R^{5B}NHC(S)NH(CH_2)_{r5}$ であり、 $r5$ は 0 から 2 の整数であり、 R^{5A} は置換されていても良い C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{6-10} アリール、置換されていても良い C_{1-4} アルカリール、置換されていても良い C_{2-9} 複素環、置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環、置換されていても良い C_{1-6} チオアルコキシ、置換されていても良い C_{1-4} チオアルカリール、置換されていても良いアリーロイルまたは置換されていても良い C_{1-4} チオアルク複素環であり； R^{5B} は C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{6-10} アリール、置換されていても良い C_{1-4} アルカリール、置換されていても良い C_{2-9} 複素環、置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環、置換されていても良い C_{1-6} チオアルコキシ、置換されていても良い C_{1-4} チオアルカリールまたは置換されていても良いアリーロイルであり；

30

R^6 は、H、F、 $R^{6A}C(NH)NH(CH_2)_{r6}$ または $R^{6B}NHC(S)NH(CH_2)_{r6}$ であり、 $r6$ は 0 から 2 の整数であり、 R^{6A} は置換されていても良い C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{6-10} アリール、置換されていても良い C_{1-4} アルカリール、置換されていても良い C_{2-9} 複素環、置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環、置換されていても良い C_{1-6} チオアルコキシ、置換されていても良い C_{1-4} チオアルカリール、置換されていても良いアリーロイルまたは置換されていても良い C_{1-4} チオアルク複素環であり； R^{6B} は C_{1-6} アルキル、置換されていても良い C_{6-10} アリール、置換されていても良い C_{1-4} アルカリール、置換されていても良い C_{2-9} 複素環、置換されていても良い C_{1-4} アルク複素環、置換されていても良い C_{1-6} チオアルコキシ、置換されていても良い C_{1-4} チオアルカリールまたは置換されていても良いアリーロイルである。

40

【0146】

好ましい実施形態において、 R^6 は H である。

【0147】

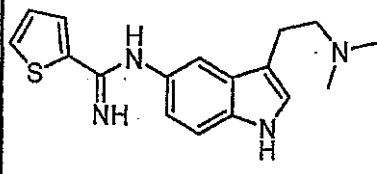
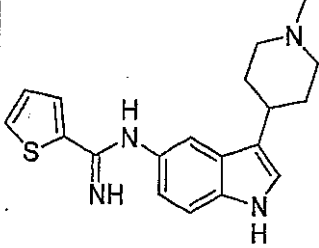
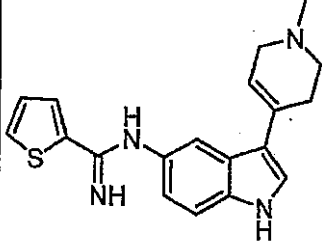
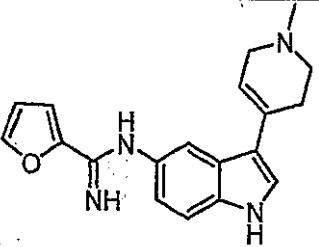
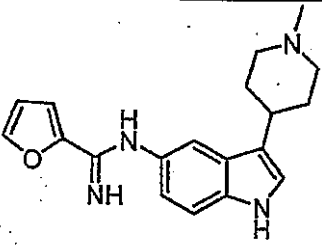
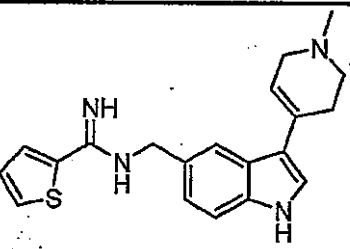
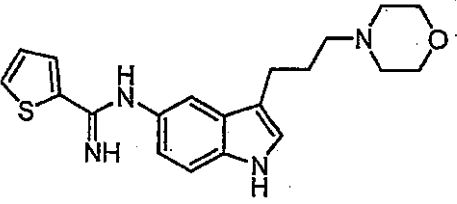
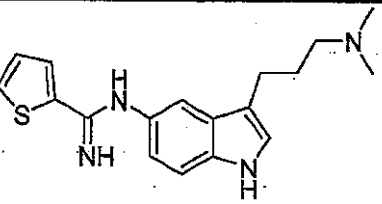
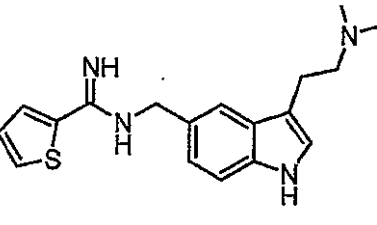
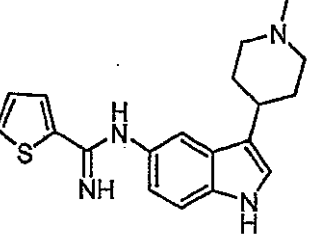
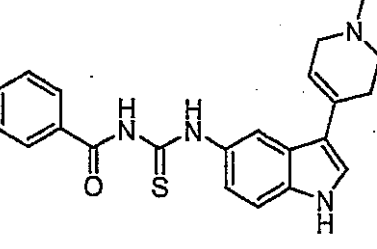
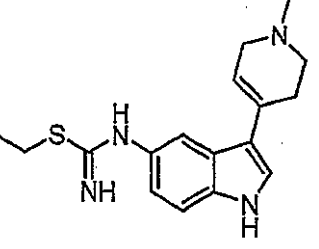
これら化合物の具体例には、表 2 に示したものなどがある。

【0148】

表 2

50

【表 2】

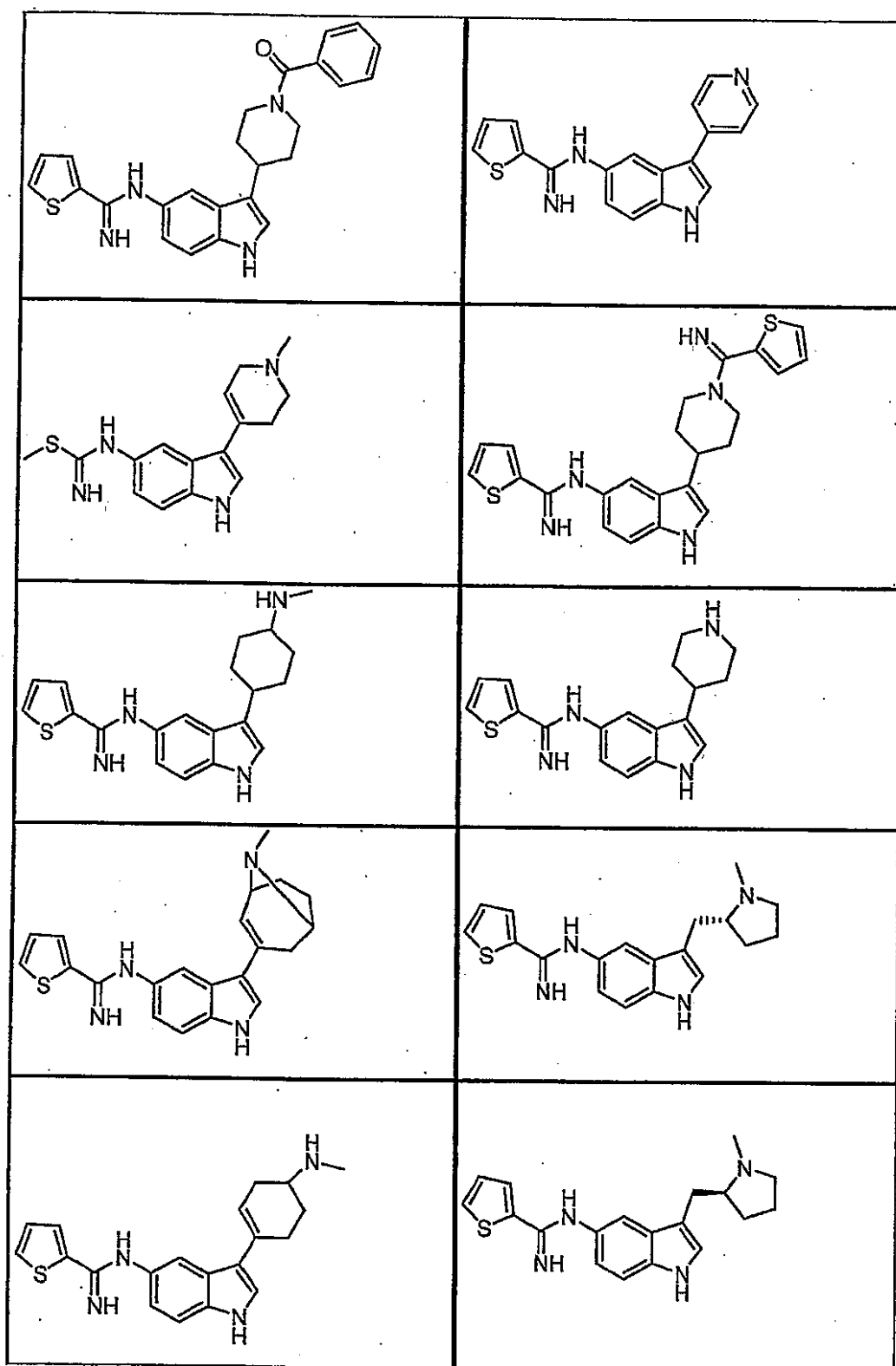
	
	
	
	
	
	

10

20

30

40



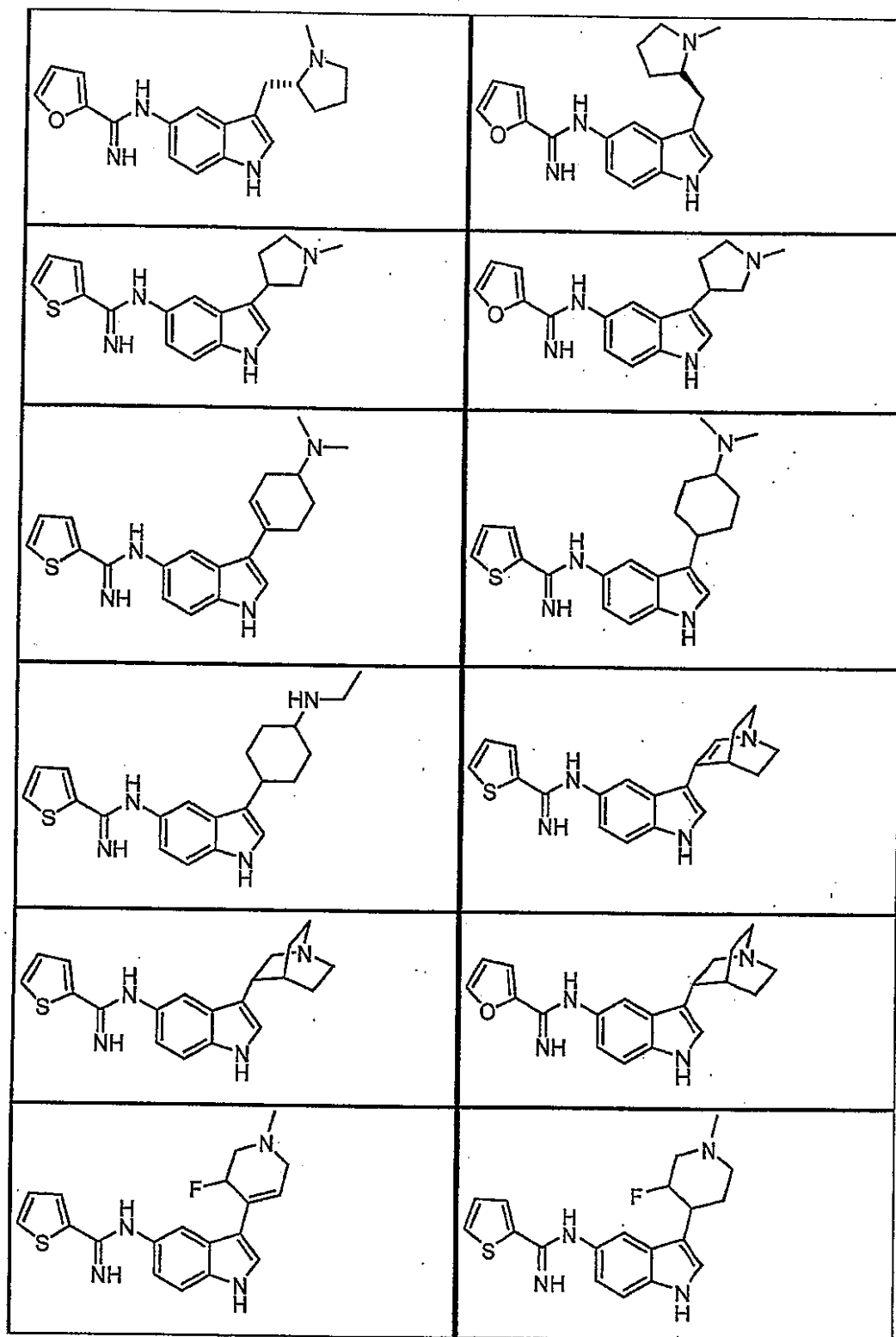
10

20

30

40

【 0 1 5 0 】



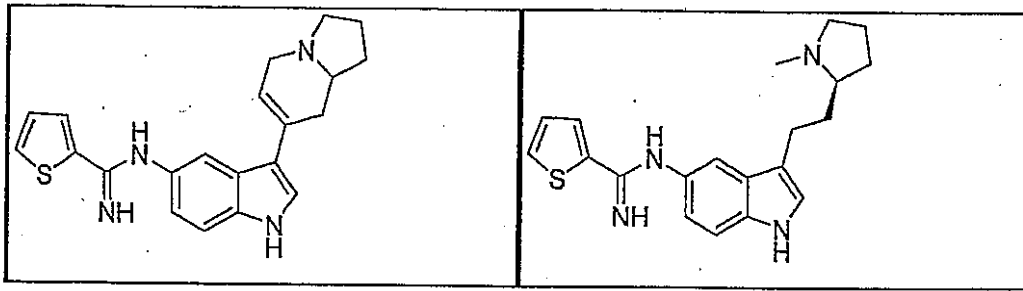
10

20

30

40

【 0 1 5 1 】



【 0 1 5 2 】

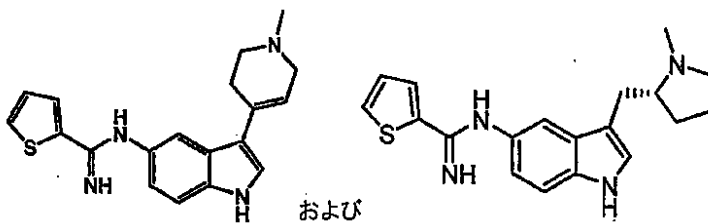
10

表 2 中の各化合物の合成方法は、US 2006 / 0258721 によって提供されており、その出願は参照によって本明細書に組み込まれる。

【 0 1 5 3 】

好ましい化合物には下記のものなどがある。

【 化 2 9 】

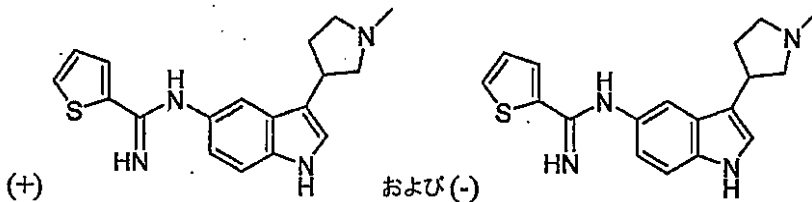


20

【 0 1 5 4 】

別の 3, 5 置換インドール類には、

【 化 3 0 】



30

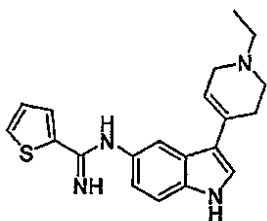
【 0 1 5 5 】

などがあり、ラセミ混合物が US 2006 / 0258721 に開示されている。

【 0 1 5 6 】

別の好ましい化合物は

【 化 3 1 】



40

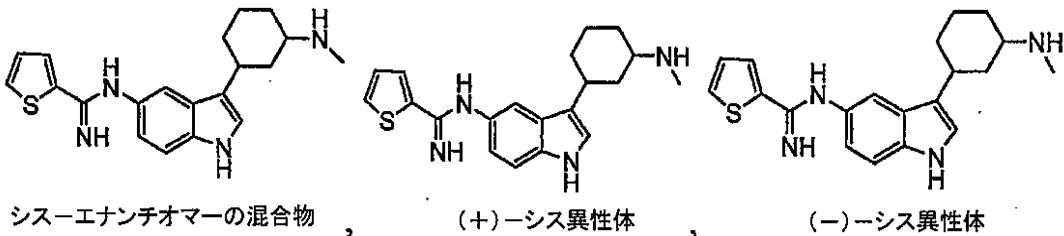
【 0 1 5 7 】

であり、その合成は本明細書に記載されている。

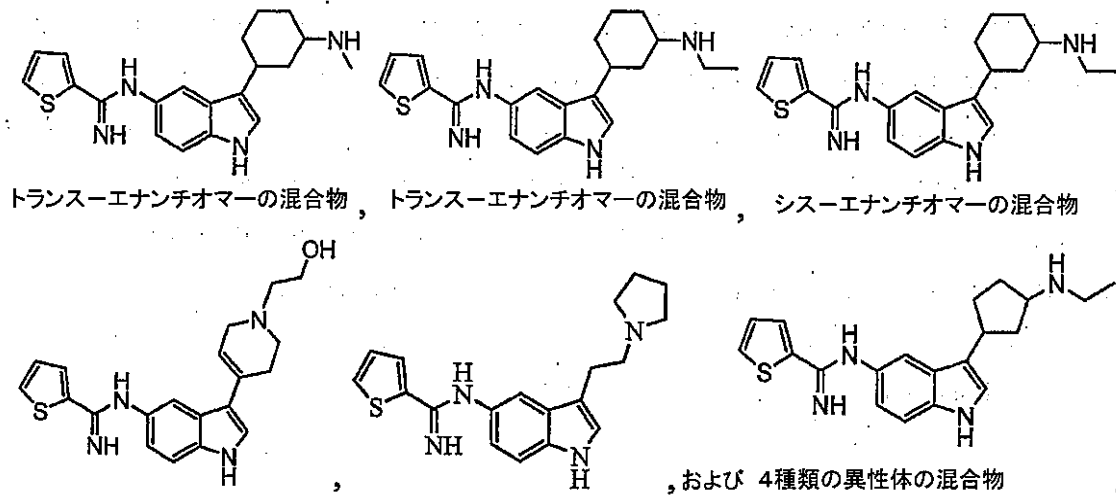
【 0 1 5 8 】

別の好ましい化合物には

【化 3 2】



【 0 1 5 9】



【 0 1 6 0】

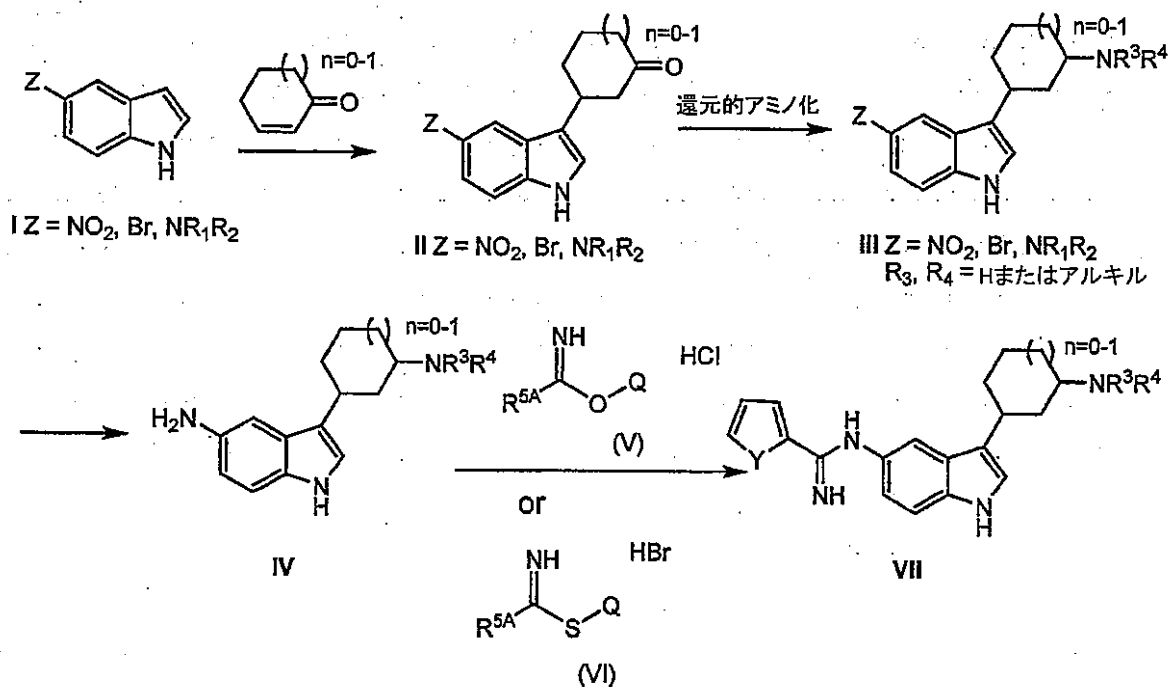
などがある。

【 0 1 6 1】

本発明の化合物の製造方法

3, 5 - 置換インドール類の合成が米国特許第 7 3 7 5 2 1 9 号 (参照によって本明細書に組み込まれる) に記載されており、別の例が本明細書に記載されている。1, 3 - ジ置換ヘキサン環の合成を下記に示す。

【化 3 3】



【0162】

好適なインドール誘導体のエノンへのマイケル付加を、文献(J. Org. Chem. 68: 2109-2114 (2003))に報告の文献手順に従って実施した。化合物ⅠⅠは、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウムおよび酸、好ましくは酢酸の存在下に各種1級および2級アミンによる標準的な還元的アミノ化を行うことで合成することができる。生成物が2級アミンである場合(還元的アミノ化を1級アミンを用いて行った場合)、それをtert-ブトキシカルボニルなどの好適な保護基で保護してから、さらなる処理を行うことができる。式ⅠⅣのアミンは、Pd-C/H₂還元条件下でのニトロ基の還元によって得ることができる。プロモ置換の場合、Pd₂(dba)₃を用いる標準的なブッフバルトアミノ化条件下に、それを1級アミンに変換することができる(例えば、米国特許第7375219号参照)。その1級アミンⅠⅣは、米国特許第7375219号に記載のアミジン試薬との反応によって、化合物Ⅴに変換することができる。

10

【0163】

医薬組成物

好ましくは、本発明の化合物は、イン・ビボ投与に適した生体適合性の形態でヒト対象者に投与するための医薬組成物に製剤される。したがって、別の態様では、本発明は、適切な希釈剤または担体と混合した本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0164】

本発明の化合物は、遊離塩基の形態で、塩、溶媒和物の形態で、およびプロドラッグとして使用してよい。全ての形態は本発明の範囲内である。本発明の方法に従って、記載の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグは、当業者に理解されるように、選択した投与経路に応じた各種形態で患者に投与してよい。本発明の化合物は、例えば経口、非経口、口腔内、舌下、経鼻、直腸、貼付剤、ポンプまたは経皮投与、および相当に製剤された医薬組成物で投与してよい。非経口投与には、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、経上皮、経鼻、肺内、鞘内、直腸および局所様式の投与がある。非経口投与は、選択した期間にわたる連続的注入によるものであることができる。

20

【0165】

本発明の化合物は、例えば不活性希釈剤と共にまたは吸収可能な食用担体と共に経口投与してよく、またはハードもしくはソフトシェルゼラチンカプセルに封入されてよく、または食事の食物に直接混合されてもよい。経口治療投与では、本発明の化合物は賦形剤と混合されていてよく、摂取可能な錠剤、口腔錠剤、トローチ、カプセル、エリキシル剤、懸濁液、シロップ、ウェハなどの形態で使用してよい。

30

【0166】

本発明の化合物は、非経口的にも投与できる。本発明の化合物の溶液は、水中でヒドロキシプロピルセルロースなどの界面活性剤と適切に混合して調製できる。分散液も、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、DMSOおよびこれらの混合物中アルコールを含むか含まずに、および油中で調製できる。貯蔵および使用の通常の下で、これらの製剤は微生物の増殖を防ぐ防腐剤を含有してよい。適切な製剤の選択および製造のための慣用の手順および成分は、例えば、レミントンの著作(Remington's Pharmaceutical Sciences (2003 - 20th Edition))および1999年発行の米国薬局方: 国民医薬品集(USP 24 NF 19)に記載されている。

40

【0167】

注射使用に適切な医薬形態としては、無菌水溶液または分散液、および無菌注射溶液または分散液即時調製用の無菌粉末がある。全ての場合において、形態は無菌でなければならない。注射器で容易に投与できる程度に流動性でなければならない。

【0168】

経鼻投与用組成物は、エアロゾル、滴剤、ゲルおよび粉剤として適宜製剤してよい。エアロゾル製剤は一般に、生理的に許容される水系または非水系溶媒中の活性物質の溶液または微細懸濁液を含み、通常、噴霧装置で使用するためのカートリッジまたは詰め替え形

50

態であることができる、密封容器中の単一用量または複数用量の無菌形態である。あるいは、密封容器は、単一用量経鼻吸入器、または使用後に廃棄することを意図した計量バルブを備えたエアロゾルディスペンサーなどの単位分配装置であってよい。投与形態がエアロゾルディスペンサーを含む場合、エアロゾルディスペンサーは噴射剤を含有し、それは圧縮空気またはフルオロクロロハイドロカーボンなどの有機噴射剤などの圧縮ガスであることができる。エアロゾル投与形態はポンプ噴霧器の形態であることもできる。

【0169】

口腔内または舌下投与に適した組成物としては、錠剤、ロゼンジ剤およびパステル剤があり、これらにおいて活性成分は、糖、アラビアゴム、トラガカントまたはゼラチンおよびグリセリンなどの担体とともに製剤される。直腸投与用組成物は好都合には、カカオ脂などの慣用の坐剤基剤を含有する坐剤の形態である。

10

【0170】

本発明の化合物は動物に単独で、または上記のような製薬上許容される担体と組み合わせ投与してよく、その割合は化合物の溶解度および化学的性質、選択される投与経路および標準的製薬慣行によって決定される。

【0171】

本発明の化合物および/または本発明の化合物を含む組成物の用量は、化合物の薬学的性質、投与の様式、被投与者の年齢、健康および体重、症状の性質および程度、処置の頻度、存在する場合は併用療法の種類、ならびに処置動物における化合物のクリアランス速度など、多くの要素に応じて変化し得る。当業者は適切な用量を上記の要素に基づいて決定できる。本発明の化合物は最初に、臨床応答に応じて、要求に応じて調節可能な適切な用量で投与することができる。一般に、満足な結果は、本発明の化合物をヒトに0.05 mg から3000 mg (固体で測定して)の1日用量で投与した場合に得ることができる。好ましい用量は、0.05 から500 mg / kg、より好ましくは0.5 から50 mg / kg の範囲である。

20

【0172】

本発明の化合物は、単独で、あるいはNOS活性を有するその他の薬剤と組み合わせ、あるいは卒中、神経障害性もしくは片頭痛疼痛またはNOS阻害が有効である他の障害を治療、予防および/またはリスク低下する他の種類の治療(NOSを阻害してもしなくてもよい)と組み合わせ使用できる。併用療法の場合、1以上の治療化合物の用量は、単独で投与した場合の標準用量より減らすことができる。この場合、組み合わせたときの化合物の用量は、治療効果を提供するものでなければならない。そのような別の薬剤には、5HT_{1B}および/または5HT_{1D}受容体作働薬、例えばスマトリプタン、リザトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタン、エレトリプタン、アルモトリプタンまたはフロバトリプタンなどのトリプタン等がある。

30

【0173】

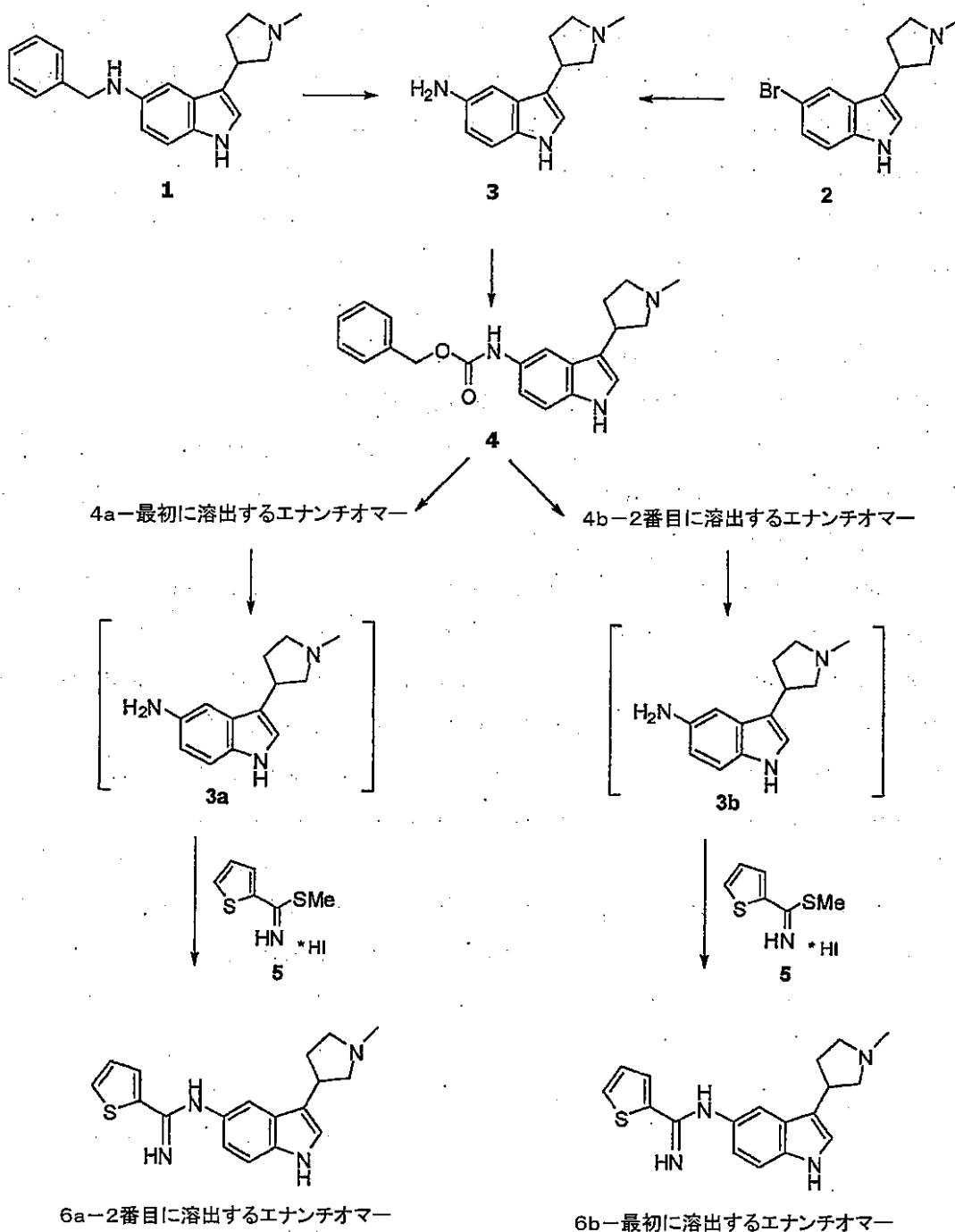
他の薬剤には、鎮痛薬、抗鬱薬および抗痙攣薬などがある。具体例が本明細書に提供されている。

【0174】

実施例1：N - (3 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) チオフェン - 2 - カルボキシミドアミド (6 a および 6 b)

40

【化 3 4】



【 0 1 7 5 】

(a) N - ベンジル - 3 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - アミン (1)

Macor, J. E et. al, J. Med. Chem., 37, 2509 - 2512, (1994)。

【 0 1 7 6 】

(b) 5 - プロモ - 3 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - アミン (2)

Macor, J. E et. al, Synthesis, (1997), 443 - 449。

【 0 1 7 7 】

(c) 3 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - アミン (3)

10

20

30

40

50

方法(1): 乾燥アルゴンパージしたフラスコ中、N-ベンジル-3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-インドール-5-アミン1(4.0 g、13.097 mmol)を脱水エタノール(60 mL)に溶かした。水酸化パラジウム、20重量%/炭素、含水品(1.92 g、2.734 mmol)を迅速に加え、フラスコからの雰囲気真空ポンプで排気し、風船からの水素で置き換える。さらに2回、雰囲気をフラスコから排気し、水素で置き換え、混合物を室温で水素雰囲気下に攪拌する。48時間後、混合物をセライト層で濾過して不溶物を除去し、その層は脱水エタノール(30 mL)で洗浄し、溶媒を留去する。得られた粗アミンを、シリカゲルでのクロマトグラフィー(2M NH₃/MeOH:CH₂Cl₂、1:9から1:4)によって精製して、淡黄色泡状物3を得る(1.50 g、収率53.6%)。¹H NMR(DMSO-d₆): 1.80-1.92(m, 1H)、2.10-2.24(m, 1H)、2.30(s, 3H)、2.40(t, 2H, J=8.4 Hz)、2.66-2.78(m, 1H)、2.93(t, 1H, J=8.2 Hz)、3.35-3.46(m, 1H)、4.42(brs, 2H)、6.46(dd, 1H, J=2.1, 8.5 Hz)、6.70(d, 1H, J=2.0 Hz)、6.92(d, 1H, J=2.3 Hz)、7.01(d, 1H, J=8.5 Hz)、10.23(brs, 1H); MS(ESI+) m/z(%): 216(MH⁺, 100)、173(41)。

10

【0178】

方法(2): 磁気攪拌バーおよび冷却管を取り付けた乾燥アルゴンでパージしたフラスコに、5-ブromo-3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-インドール2(405 mg、1.4507 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(132.8 mg、0.1450 mmol)および脱水テトラヒドロフラン(20 mL)を入れた。トリ-tert-ブチルホスフィンの溶液(ヘキサン中10重量%、863 μL、0.2901 mmol)を加え、次に1Mのリチウムビス(トリメチルシリル)アミド(4.35 mL、4.35 mmol)のテトラヒドロフラン中溶液を滴下し、混合物を70分間にわたって還流させた。混合物を冷却して室温とし、次に0とし、1M HCl(10 mL)で反応停止し、10分間攪拌した。溶液を酢酸エチルで希釈し、5M NH₄OHを加えてpHを10に調節した。混合物を分液漏斗に移し入れ、有機層を回収した。水層をさらに酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮し、残留物について、溶媒系20%[2M NH₃/メタノール]/80%ジクロロメタン約25 mLずつで溶離を行うシリカゲルでのドライクロマトグラフィーによる精製を行って、黄色残留物3を得た(162 mg、収率51.9%)。

20

30

【0179】

¹H NMR(DMSO-d₆): 上記の方法1によって製造したものと同一。

【0180】

(d) ベンジル3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-インドール-5-イルカーバメート((±)-4)

方法(1): 攪拌バーを入れ、アルゴン雰囲気としたフラスコに、3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-インドール-5-アミン3、(96 mg、0.446 mmol)、ジオキサン(6 mL)、1M NaOH(0.89 mL、0.89 mmol)および水(0.11 mL)を入れ、混合物を氷浴で冷却して0とした。ジオキサン(2 mL)に溶かしたクロルギ酸ベンジル(0.125 mL、0.892 mmol)を、5より低い温度で滴下する。氷浴を外し、混合物を昇温させて室温とした。1時間後、混合物を酢酸エチル(50 mL)と飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)との間で分配し、有機層を回収した。水層をさらに酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮し、残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィー(10%[2M NH₃/メタノール]/90%ジクロロメタン)によって精製して、オフホワイト固体である(±)-4を得た(110 mg、収率70.6%)。¹H NMR(DMSO-d₆): 1.82-1.93(m, 1H)、2.12-2.27(m, 1

40

50

H)、2.30 (s、3H)、2.40 (t、2H、J = 8.4 Hz)、2.68 - 2.79 (m、1H)、2.95 (t、1H、J = 8.2 Hz)、3.40 - 3.52 (m、1H)、5.14 (s、2H)、7.04 - 7.10 (2m、2H)、7.20 - 7.25 (m、1H)、7.29 - 7.46 (m、5H)、7.71 (brs、1H)、9.45 (brs、1H)、10.67 (brs、1H)；MS (ESI+) m/z (%)：350 (MH⁺、100)。

【0181】

方法(2)：別法として、中間体のアミン3の精製を行わずに、N-ベンジル-3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-インドール-5-アミン1から(±)-4を直接合成した。乾燥アルゴンでパージしたフラスコ中、N-ベンジル-3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-インドール-5-アミン1(4.8g、15.716 mmol)を脱水エタノール(250 mL)に溶かした。水酸化パラジウム、20重量%/炭素、含水品(2.688g)を迅速に加え、フラスコからの雰囲気真空ポンプで排気し、風船からの水素で置き換える。さらに2回、雰囲気をフラスコから排気し、水素で置き換え、混合物を室温で水素雰囲気下に攪拌する。44時間後、(15% [2M NH₃/メタノール]/85%ジクロロメタン)の溶媒系での薄層クロマトグラフィーは、3,3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-インドール-5-アミンへの変換が完了していることを示している。混合物をセライト層で濾過して不溶物を除去し、その層を脱水エタノール(50 mL)で洗浄し、溶媒を留去し、化合物を真空ポンプで短時間脱水して、ピンク-紫色固体3.40gを得る。攪拌バーをフラスコに入れ、アルゴン雰囲気とする。ジオキサン(135 mL)、1M NaOH(31.43 mL、31.43 mmol、2.0当量)および水(3.8 mL)を加え、混合物を氷浴で冷却して0とする。ジオキサン(40 mL)に溶かしたクロルギ酸ベンジル(4.42 mL、31.432 mmol)を、5より低い温度で約20分間かけて滴下する。氷浴を外し、混合物を昇温させて室温とした。1時間後、混合物を酢酸エチル(500 mL)と飽和NaHCO₃溶液(50 mL)との間で分配し、有機層を回収した。水層をさらに酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮し、残留物についてシリカゲルでのクロマトグラフィーによる精製(7.5% [2M NH₃/メタノール]/92.5%ジクロロメタンから10% [2M NH₃/メタノール]/90%ジクロロメタン)によって、オフホワイト固体の(±)-4を得た(3.18g、収率57.9%)。¹H NMR (DMSO-d₆)：上記の方法1によって製造したものと同一。

【0182】

(e) ベンジル3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-インドール-5-イルカーバメート(4aおよび4b)：流量120 mL/分でヘキサン/イソプロパノール/ジエチルアミン(80/20/0.1)による溶離を行うキラルパック(Chiralpak) AD-Hカラム、5 cm x 25 cmを用いる分取HPLCによって、化合物4aおよび4bを、相当するラセミ体(±)-4から分離した。

【0183】

キラルHPLC純度条件

カラム：キラルパックAD-H、4.6 x 250 mm；

移動相：ヘキサン/イソプロパノール/ジエチルアミン(80/20/0.1)；

流量：1 mL/分；

UV検出：240 nm；

サンプル調製液：移動相中1 mg/mL；

投入容量：5 μL。

【0184】

化合物4a(14.7分で最初に溶出した異性体)：¹H NMR (DMSO-d₆)：1.82 - 1.93 (m、1H)、2.12 - 2.27 (m、1H)、2.30 (s、3H)、2.40 (t、2H、J = 8.4 Hz)、2.68 - 2.79 (m、1H)、

10

20

30

40

50

2.95 (t, 1H, J = 8.2 Hz)、3.43 - 3.52 (m, 1H)、5.14 (s, 2H)、7.04 - 7.10 (2m, 2H)、7.20 - 7.24 (m, 1H)、7.29 - 7.45 (m, 5H)、7.71 (brs, 1H)、9.43 (brs, 1H)、10.65 (brs, 1H); MS (ESI+) m/z (%): 350 (MH⁺, 100)。

【0185】

化合物4b (19.6分で2番目に溶出した異性体): ¹H NMR (DMSO-d₆): 1.83 - 1.96 (m, 1H)、2.13 - 2.27 (m, 1H)、2.30 (s, 3H)、2.40 (t, 2H, J = 8.4 Hz)、2.67 - 2.78 (m, 1H)、2.95 (t, 1H, J = 8.2 Hz)、3.43 - 3.54 (m, 1H)、5.14 (s, 2H)、7.04 - 7.13 (2m, 2H)、7.20 - 7.24 (m, 1H)、7.30 - 7.48 (m, 5H)、7.71 (brs, 1H)、9.43 (brs, 1H)、10.65 (brs, 1H); MS (ESI+) m/z (%): 350 (MH⁺, 100)。

10

【0186】

(f) N - (3 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1H - インドール - 5 - イル) チオフェン - 2 - カルボキシミドアミド (6aおよび6b)

乾燥アルゴンでパージしたフラスコ中、ベンジル3 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1H - インドール - 5 - イルカーバメート4b (>99% ee、1.90g、5.437mmol)を、脱水エタノール(60mL)に溶かした。パラジウム、10重量% / 炭素(578.5mg、0.544mmol)を迅速に加え、フラスコからの雰囲気を実験室で排気し、風船からの水素で置き換える。さらに2回、雰囲気をフラスコから排気し、水素で置き換え、混合物を室温で水素雰囲気下に攪拌する。5時間後、(20% [2M NH₃ / メタノール] / 80%ジクロロメタン)の溶媒系での薄層クロマトグラフィーは、3bである3 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1H - インドール - 5 - アミンへの変換が完了していることを示している。混合物をセライト層で濾過して不溶物を除去し、その層を脱水エタノール(30mL)で洗浄する。その3bのエタノール性溶液に攪拌バーを入れ、アルゴン雰囲気とし、メチルチオフェン - 2 - カルボイミドチオエート・ヨウ化水素酸塩5(2.48g、8.699mmol; 公知の手順に従って製造、US 20060258721参照)をフラスコに加え、反応液をAr下に室温で19時間攪拌した。その時点で、溶媒を留去し、残留物をH₂Oと酢酸エチルとの間で分配し、1M NaOH溶液を加えてpHを10に調節した。混合物を分液漏斗に移し、有機層を回収した。水層を酢酸エチルでさらに抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮し、残留物について、溶媒系15% [2M NH₃ / メタノール] / 85%ジクロロメタンから20% [2M NH₃ / メタノール] / 80%ジクロロメタン約50mLずつで溶離を行うドライクロマトグラフィーによる精製を行って、黄色の残留物6bを得た(1.40g、収率79.4%)。

20

30

【0187】

ベンジル3 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1H - インドール - 5 - イルカーバメートを原料として同様の方法で、4a (>99% ee、2.0g、5.723mmol)を黄色固体6aとして製造した(1.10g、収率59.3%)。

40

【0188】

キラルHPLC純度条件

カラム: キラルパックAD - H、4.6 × 250mm;

移動相: ヘキサン / エタノール / ジエチルアミン (90 / 10 / 0.1);

流量: 0.4mL / 分;

UV検出: 254、230nm;

サンプル調製液: エタノール中1mg / mL;

投入容量: 5μL。

【0189】

50

化合物 6 b (75 . 0 分で最初に溶出した異性体) : $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1 . 83 - 1 . 98 (m、1 H)、2 . 16 - 2 . 28 (m、1 H)、2 . 32 (s、3 H)、2 . 50 - 2 . 60 (m、2 H)、2 . 66 - 2 . 74 (m、1 H)、2 . 95 (t、1 H、 $J = 8 . 4 \text{ Hz}$)、3 . 45 - 3 . 56 (m、1 H)、6 . 32 (br s、2 H)、6 . 64 (dd、1 H、 $J = 8 . 4$ 、 $1 . 8 \text{ Hz}$)、7 . 02 (d、1 H、 $J = 1 . 4 \text{ Hz}$)、7 . 08 - 7 . 11 (m、2 H)、7 . 27 (d、1 H、 $J = 8 . 5 \text{ Hz}$)、7 . 59 (d、1 H、 $J = 4 . 5 \text{ Hz}$)、7 . 71 (d、1 H、 $J = 3 . 3 \text{ Hz}$)、10 . 60 (br s、1 H)。MS (ESI +) m/z (%) : 325 (MH^+ 、89)、282 (90)、163 (100)。EI - HRMS : $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}$ についての計算値 (M^+) 324 . 1409 ; 実測値 : 324 . 1407。

10

【 0190 】

化合物 6 a (83 . 1 分で 2 番目に溶出した異性体) : $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1 . 83 - 1 . 96 (m、1 H)、2 . 19 - 2 . 28 (m、1 H)、2 . 33 (s、3 H)、2 . 50 - 2 . 62 (m、2 H)、2 . 66 - 2 . 74 (m、1 H)、2 . 95 (t、1 H、 $J = 8 . 4 \text{ Hz}$)、3 . 45 - 3 . 56 (m、1 H)、6 . 32 (br s、2 H)、6 . 64 (dd、1 H、 $J = 8 . 4$ 、 $1 . 8 \text{ Hz}$)、7 . 02 (d、1 H、 $J = 1 . 4 \text{ Hz}$)、7 . 08 - 7 . 11 (m、2 H)、7 . 27 (d、1 H、 $J = 8 . 5 \text{ Hz}$)、7 . 59 (m、1 H)、7 . 71 (d、1 H、 $J = 3 . 3 \text{ Hz}$)、10 . 62 (br s、1 H)。MS (ESI +) m/z (%) : 325 (MH^+ 、89)、282 (90)、163 (100)。EI - HRMS : $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}$ についての計算値 (M^+) 324 . 1409 ; 実測値 : 324 . 1404。

20

【 0191 】

(g) N - (3 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) チオフェン - 2 - カルボキシミドアミド (6 b) の 2 塩酸塩

乾燥アルゴンでパージしたフラスコ中、N - (3 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) チオフェン - 2 - カルボキシミドアミド 6 b (2 . 40 g、7 . 398 mmol) を脱水メタノール (70 mL) に溶かし、室温で 60 分間にわたり 1 M $\text{HCl} / \text{Et}_2\text{O}$ (22 . 2 mL、22 . 2 mmol) で処理した。溶媒を留去し、残留物を乾燥させて淡黄色固体である 6 b · 2 HCl を得た (2 . 60 g、収率 88 . 5 %)。[α_D^{29} ($c = 1 . 0$ 、MeOH) = + 13 . 0。

30

【 0192 】

(h) N - (3 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) チオフェン - 2 - カルボキシミドアミド (6 a) の 2 塩酸塩

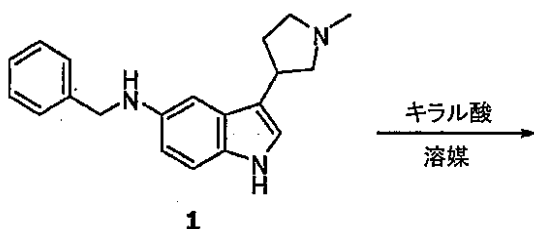
乾燥アルゴンでパージしたフラスコ中、N - (3 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) チオフェン - 2 - カルボキシミドアミド 6 a (1 . 10 g、3 . 391 mmol) を脱水メタノール (25 mL) に溶かし、室温で 30 分間にわたり 1 M $\text{HCl} / \text{Et}_2\text{O}$ (10 . 17 mL、10 . 17 mmol) で処理した。溶媒を留去し、残留物を乾燥させて淡黄色固体である 6 a · 2 HCl を得た (1 . 15 g、収率 85 . 4 %)。[α_D^{29} ($c = 1 . 0$ 、MeOH) = - 13 . 0。

40

【 0193 】

実施例 2 : N - ベンジル - 3 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - アミン (1) の分割の試み

【 化 35 】



50

【 0 1 9 4 】

一般的手順

乾燥アルゴンでパージしたフラスコ中、N - ベンジル - 3 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - アミン 1 (1 . 0 g、3 . 2 7 4 m m o l) を脱水溶媒 (約 1 0 m L) に溶かした。この溶液に、脱水溶媒 (約 1 0 m L) 中のキラル酸 (0 . 5 当量) の溶液を渦攪拌しながら加えた。溶液に直ちに濁りが見られたら、混合物が均一になるまで追加の脱水溶媒を加熱しながらゆっくり加えた。混合物をゆっくり冷却した。フラスコの壁に粘稠ガム状物が沈澱したら、均一になるまで追加の脱水溶媒を加熱しながら加え、溶液を放冷して室温とした。室温で沈澱が認められなかった場合は、フラスコを終夜で冷却して 0 とし、ないしは反溶媒を加えて結晶化の誘発を試みた。結果を下記の表 3 にまとめてある。

【表 3】

表3：N-ベンジル-3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-インドール-5-アミン(1)分割

の試み

	MeOH	MeOH+ Et ₂ O	EtOH	IPA	アセトン
ジベンゾイル -酒石酸- (L)			ガム状物、希 釈、アセトン添 加-沈澱なし。		
ジーパートル オイル-酒石 酸-(L)			ガム状物また は沈澱なし。	ガム状物、希釈、 添加Et ₂ O- 沈澱なし。	沈澱なし。 Et ₂ O添加- ガム状物
ジベンゾイル -酒石酸- (D)			ガム状物 0% ee ガム 状物 0% ee 濾液		
ジーパートル オイル-酒石 酸-(D)			ガム状物 0% ee ガム 状物 0% ee 濾液		
(R)-カンフ ァースルホン 酸	沈澱なし 0℃-沈澱な し	濁り-沈澱な し。		ガム状物	沈澱なし Et ₂ O添加
(S)-カンフ ァースルホン 酸	沈澱なし 0℃-沈澱な し			ガム状物	沈澱なし Et ₂ O添加
(R)-マンデ ル酸	沈澱なし 0℃-沈澱な し	濁り-沈澱な し		固体 約6% ee ガム 状物 約6% ee 濾液	
(S)-マンデ ル酸	沈澱なし 0℃-沈澱な し			固体 約6% ee ガム 状物 約6% ee 濾液	

10

20

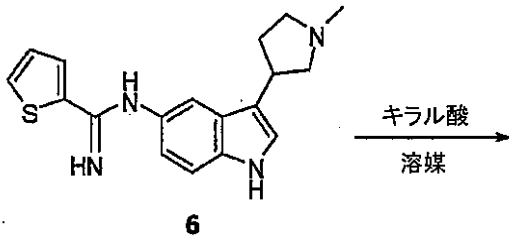
30

40

【0195】

実施例3：N-(3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミド(6)の分割の試み

【化 3 6】



【0196】

一般的手順

乾燥アルゴンでパージしたフラスコ中、N-(3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド6(0.78g、2.404mmol)を脱水溶媒(約10mL)に溶かした。この溶液に、脱水溶媒(約10mL)中のキラル酸(0.5当量)の溶液を渦撹拌しながら加えた。溶液に直ちに濁りが見られたら、混合物が均一になるまで追加の脱水溶媒を加熱しながらゆっくり加えた。混合物をゆっくり冷却した。フラスコの壁に粘稠ガム状物が沈澱したら、均一になるまで追加の脱水溶媒を加熱しながら加え、溶液を放冷して室温とした。室温で沈澱が認められなかった場合は、フラスコを終夜で冷却して0℃として結晶化の誘発を試みた。結果を下記の表4にまとめている。

【表 4】

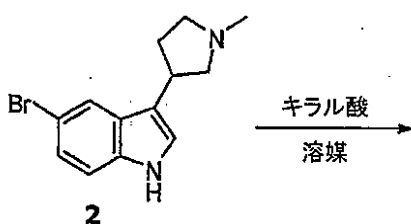
表4：N-(3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(6)の分割の試み

	MeOH	MeOH+EtOH	EtOH
酒石酸-(L)	沈澱なし 0℃-沈澱なし	ガム状物	ガム状物
ジベンゾイル-酒石酸-(L)	沈澱なし 0℃-沈澱なし	ガム状物	ガム状物
ジ-p-トルオイル-酒石酸-(L)			沈澱なし 0℃-沈澱なし
(S)-カンファースルホン酸			沈澱なし 0℃-沈澱なし
(S)-マンデル酸			沈澱なし 0℃-沈澱なし

【0197】

実施例4.5-プロモ-3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-インドール-5-アミン(2)の分割の試み

【化 3 7】



【0198】

一般的手順

10

20

30

40

50

乾燥アルゴンでパージしたフラスコ中、5-ブロモ-3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-インドール-5-アミン2(0.544 g、1.949 mmol)を脱水溶媒(約8 mL)に溶かした。この溶液に、脱水溶媒(約2.5 mL)中のキラル酸(0.5当量)の溶液を渦撹拌しながら加えた。混合物をゆっくり放冷して室温とした。室温で沈澱が認められなかった場合は、フラスコを終夜で冷却して0とするか、ないしは反溶媒を加えて、結晶化の誘発を試みた。結果を下記の表5にまとめてある。

【表5】

表5：5-ブロモ-3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-インドール-5-アミン(2)の分割の試み

	MeOH、RT	MeOH、0℃	1/2容量まで濃縮	濁るまでIPAを添加
(L)-酒石酸	沈澱なし。	沈澱なし。	沈澱なし。	ガム状物
ジベンゾイル-(L)-酒石酸	沈澱なし。	沈澱なし。	沈澱なし。	ガム状物
ジ-p-トルイル-(L)-酒石酸	沈澱なし。	沈澱なし。	沈澱なし。	ガム状物
(1S)-カンファースルホン酸	沈澱なし。	沈澱なし。	沈澱なし。	沈澱なし。
(S)-マンデル酸	沈澱なし。	沈澱なし。	沈澱なし。	沈澱なし。

10

20

【0199】

実施例5：N-(3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(6)のエナンチオマーのキラルHPLC分離の試み

N-(3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(6)について、大量クロマトグラフィーによるエナンチオマー選択的分離の実行可能性を確認するためのスクリーニングプロトコールを実施した。結果を下記の表6に示した。

30

【表 6】

表6: N-(3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(6)のエナンチオマーのキラルHPLC/SFC分離の試み

キラルスクリーニングのまとめ									
会社名	化合物名	日付	LC結果		SFC結果				
			基礎線分割	部分的分割	基礎線分割	部分的分割	未分割	未分割	
調ベたカラム									
ウェルク-01				✓				✓	
ULMO								✓	
DACH-DNB				✓					
Pirkle I-J				✓					
B-Gem				✓					
α-Burke 2				✓					
フェニルグリジン				✓					
ロイシン				✓					
キラルバックAD								✓	
キラルセルLOJ								✓	
キラルバックAS								✓	
RegisCell								✓	

【0200】

実施例 6 : N - ベンジル - 3 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - アミン (1) ; 5 - プロモ - 3 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - アミン (2) ; 3 - (5 - プロモ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - メチルピロリジン - 2 , 5 - ジオン (7) および N - (3 - (1 - メチル - 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) ベンズアミド (8) のエナンチオマーのキラル H P L C / S F C 分離の試み

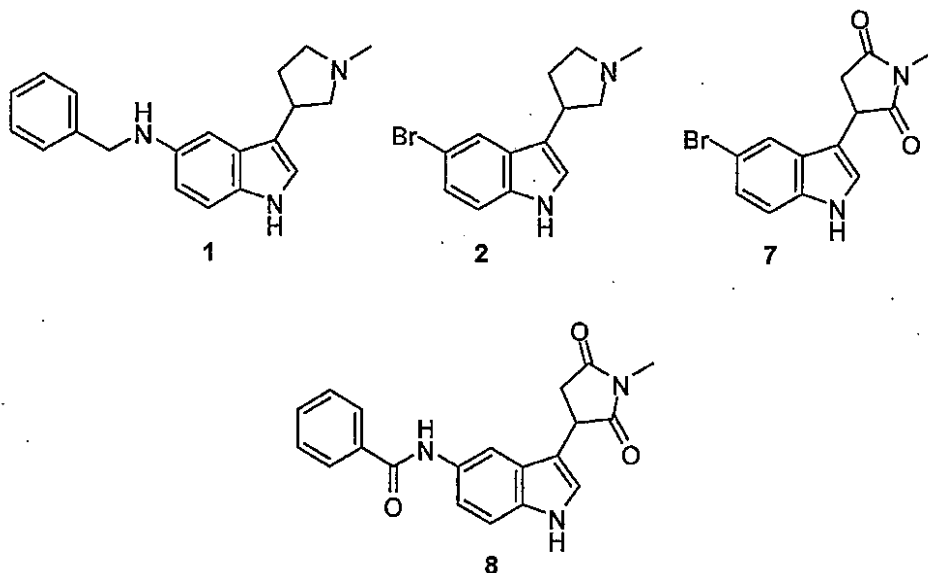
10

20

30

40

【化 3 8】



10

【 0 2 0 1】

同様に、N - ベンジル - 3 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - アミン (1) ; 5 - ブロモ - 3 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - アミン (2) ; 3 - (5 - ブロモ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - メチルピロリジン - 2 , 5 - ジオン (7) (文献 (Macor et al . , Synthesis , 443 - 449 (1997)) に従って製造) および N - (3 - (1 - メチル - 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) ベンズアミド (8) (文献 (Macor et al . , Synthesis , 443 - 449 (1997)) に従って製造) について、大量クロマトグラフィーによるエナンチオマー選択的分離の実行可能性を確認するためのスクリーニングプロトコールを実施した。いずれの場合も、化合物は不十分な分割を示したか、単離時に限られたキラル安定性を示した。

20

【 0 2 0 2】

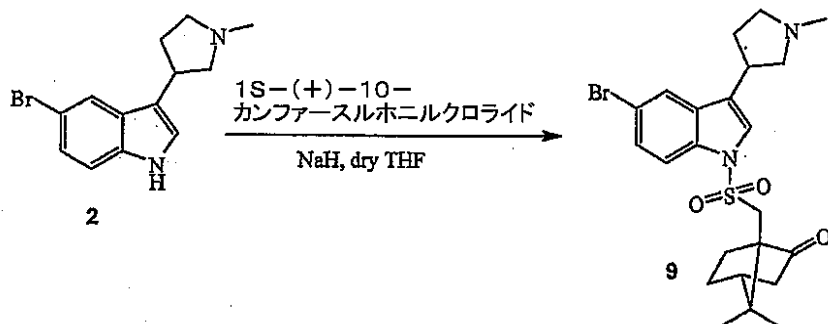
例えば、化合物 1 に関しては、適宜に 0 . 1 % ジエチルアミンまたは 0 . 1 % メタンスルホン酸を加えたり、それらを加えずに、MeOH、EtOH、IPA、ACN の溶媒でキラルパック AD - H、キラルパック AS - H、キラルセル (Chiralcel) OJ - H、キラルセル OD - H、キラルセル OB - H、セパパック (Sepapak) - 3 およびウェルク UWhelk) - 01 (R , R) のカラムを用いてスクリーニングを行った。

30

【 0 2 0 3】

実施例 7 : 1 - ((5 - ブロモ - 3 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - イルスルホニル) メチル) - 7 , 7 - ジメチルビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - オン (9)

【化 3 9】



40

50

【0204】

化合物2 (0.095 g、0.34 mmol) の脱水THF (3 mL) 中溶液を、0 でNaH (0.027 g、0.680 mmol、鉱油中60%品) で処理した。反応液を室温とし、30分間撹拌した。1S-(+)-10-カンファースルホニルクロライド (0.085 g、0.340 mmol) を0 で加え、1時間かけて室温とし、さらに1時間撹拌した。飽和NH₄Cl溶液 (15 mL) と次に水 (10 mL) で反応停止し、生成物を酢酸エチルで抽出した (15 mLで2回)。合わせた酢酸エチル層をブライン (15 mL) で洗浄し、脱水した (Na₂SO₄)。溶媒を留去し、粗取得物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (4% [2M NH₃ / メタノール] / 96%ジクロロメタン) によって精製して、化合物9 (0.11 g、66%) を固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) : 0.77 (s、3H)、1.01 (s、3H)、1.40 - 1.48 (m、1H)、1.58 - 1.67 (m、1H)、1.77 - 2.01 (m、3H)、2.07 (t、1H、J = 4.2 Hz)、2.19 - 2.39 (s + m、6H)、2.50 - 2.64 (m、2H)、2.67 - 2.76 (m、1H)、2.84 (t、1H、J = 8.6 Hz)、3.42 - 3.63 (m、3H)、7.45 (s、1H)、7.55 (dd、1H、J = 1.8、8.8 Hz)、7.84 (d、1H、J = 8.8 Hz)、8.00 (br s、1H) ; MS (ESI+) m/z (%) : 493 / 495 (MH⁺、100)。化合物のジアステレオマー混合物の分離は、通常のカラムクロマトグラフィーではできなかった。

10

20

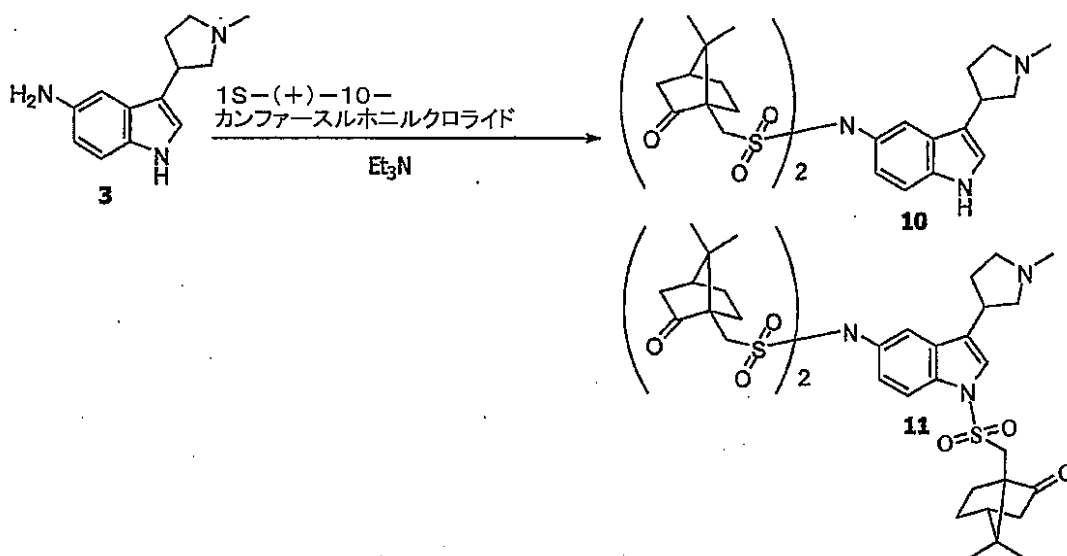
【0205】

1R-(-)-10-カンファースルホニルクロライドとの同じ反応では、生成物は生じなかった。この場合、原料のみが回収された。

【0206】

実施例8 : 1-(7,7-ジメチル-2-オキソビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-N-(3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-インドール-5-イル)メタンスルホンアミドの製造の試み

【化40】



30

40

【0207】

3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-インドール-5-アミン、3 (62 mg、0.288 mmol) の脱水ジクロロメタン (10 mL) 中溶液に、トリエチルアミン (72.9 mg、0.720 mmol) を加え、混合物を氷浴で短時間冷却した。1S-(+)-10-カンファースルホニルクロライド (75.8 mg、0.302 mmol) を0 で加え、反応液を室温としてさらに16時間撹拌した。反応液を濃縮し、粗残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィー (5%メタノール / 95%ジクロロメタンから10%メタノール / 90%ジクロロメタン) によって精製して、(ビス)スルホンアミド

50

10 および (トリス) スルホンアミド 11 を得た。

【0208】

化合物 10 : 1 - (7, 7 - ジメチル - 2 - オキソビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 1 - イル) - N - ((7, 7 - ジメチル - 2 - オキソビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 1 - イル) メチルスルホニル) - N - (3 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) メタンスルホンアミド。MS (ESI+) m/z (%) : 644 (MH⁺, 100)、ESI - HRMS : C₃₃H₄₆N₃O₆S₂ (MH⁺) の計算値 : 644.2822 ; 実測値 : 644.2829。

【0209】

化合物 11 : 1 - (7, 7 - ジメチル - 2 - オキソビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 1 - イル) - N - ((7, 7 - ジメチル - 2 - オキソビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 1 - イル) メチルスルホニル) - N - (1 - ((7, 7 - ジメチル - 2 - オキソビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 1 - イル) メチルスルホニル) - 3 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) メタンスルホンアミド。MS (ESI+) m/z (%) : 858 (MH⁺, 100)、ESI - HRMS : C₄₃H₆₀N₃O₉S₃ (MH⁺) の計算値 : 858.3492 ; 実測値 : 858.3497。

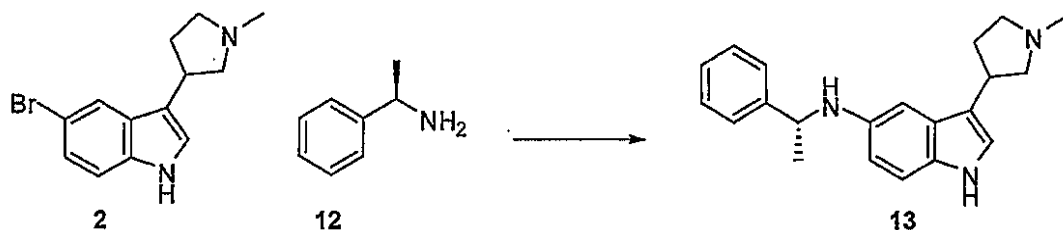
10

【0210】

実施例 9 : 3 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - N - ((R) - 1 - フェニルエチル) - 1 H - インドール - 5 - アミン (13)

【化 4 1】

20



【0211】

一般的手順

5 - ブロモ - 3 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール 2、(100 mg、0.358 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、(R) - 1 - フェニルエタンアミン 12、(52.1 mg、0.430 mmol、1.2 当量)、(±) - BINAP、ナトリウム tert - ブトキシドおよび脱水溶媒を、アルゴン雰囲気下に磁気攪拌バーの入った 20 mL マイクロ波バイアルに入れた。バイアルを密閉し、表 7 に示した条件により、油浴で加熱した。

30

【表 7】

表7：(R)-1-フェニルエタンアミンとの交差カップリングの試み

パラジウム源 (当量)	配位子 (当量)	溶媒	塩基 (当量)	反応温度、時間	結果 (TLC)
Pd_2dba_3 (2mol%)	BINAP (4mol%)	トルエン	NaOtBu (1.4当量)	70℃、 21時間	無視できる反応
Pd_2dba_3 (2mol%)	BINAP (4mol%)	トルエン	NaOtBu (3.0当量)	70℃、 21時間	無視できる反応
Pd_2dba_3 (5mol%)	BINAP (10mol%)	トルエン	NaOtBu (2.5当量)	100℃、 21時間	無視できる反応
Pd_2dba_3 (5mol%)	BINAP (10mol%)	ジオキサン	NaOtBu (2.5当量)	100℃、 21時間	無視できる反応
Pd_2dba_3 (5mol%)	BINAP (10mol%)	THF	NaOtBu (2.5当量)	65℃、 21時間	無視できる反応

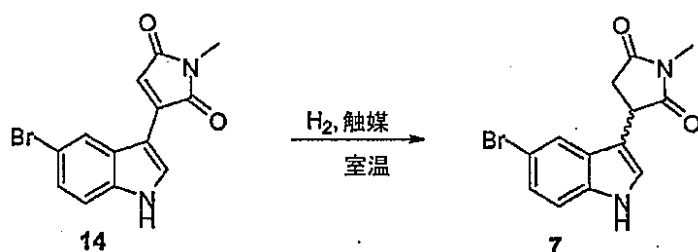
10

【0212】

実施例 10 . 3 - (5 - ブロモ - 1H - インドール - 3 - イル) - 1 - メチルピロリジン - 2 , 5 - ジオン (7)

20

【化 4 2】



【0213】

30

一般的手順

相当する溶媒 (表 8 に示したもの) 中の 3 - (5 - ブロモ - 1H - インドール - 3 - イル) - 1 - メチル - 1H - ピロール - 2 , 5 - ジオン 14 (公知の方法に従って製造、EP 1 224 932 A 1) の溶液を、室温で金属触媒および配位子で処理し、反応混合物を、表 8 に示した条件により、水素雰囲気下に室温で撹拌した。反応混合物をシリカゲル床で濾過し、溶媒を留去して粗生成物を得た。その粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (60% 酢酸エチル / 40% ヘキサン) によって精製して、3 - (5 - ブロモ - 1H - インドール - 3 - イル) - 1 - メチルピロリジン - 2 , 5 - ジオン (7) を得た。キラル HPLC によって、エナンチオマー過剰量を確認した。

【0214】

40

キラル HPLC 純度条件

カラム：キラルパック AD - H、4 . 6 × 250 mm ;

移動相：ヘキサン / エタノール / ジエチルアミン (80 / 20 / 0 . 1) ;

流量：1 mL / 分 ;

UV 検出：254、230 nm ;

サンプル調製液：エタノール中 1 mg / mL ;

投入容量：5 μL。

【表 8】

表 8 : 3 - (5 - ブロモ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピロロール - 2 , 5 - ジオン
14 の不斉水素化

金属前駆体	配位子	溶媒	H ₂ 圧	反応時間	結果
Rh (COD) ₂ OTf	(R, R) - メデュホス (MeDuphos)	MeOH / THF	風船	5 日間	反応なし
Rh (COD) ₂ OTf	(R, R) - メデュホス	MeOH / THF	40 p s i	17.5 時間	生成物取得、 0% e e
Rh (COD) ₂ OTf	(R, R) - Me - BPE	MeOH / THF	40 - 60 p s i	24 時間	反応なし
Rh (COD) ₂ OTf	(R) - ファネホス (Phanephos)	MeOH	80 - 100 p s i	32 時間	反応なし
(R) - ビナファン - Rh (COD) BF ₄		MeOH / THF	80 p s i	24 時間	反応なし
RuCl ホスフィン配位子		MeOH / THF	80 p s i	24 時間	反応なし

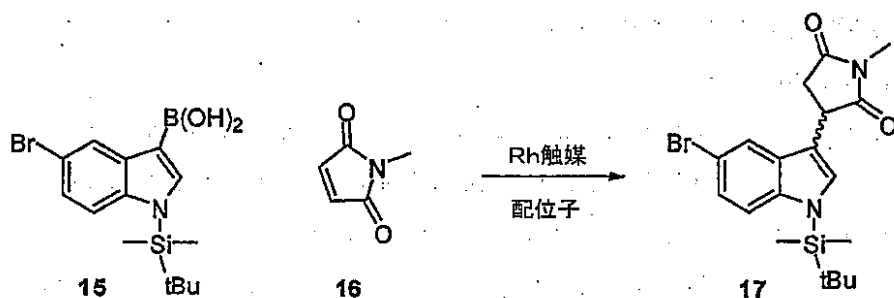
10

20

【 0 2 1 5 】

実施例 11. 3 - (5 - ブロモ - 1 - (tert - ブチルジメチルシリル) - 1 H - イ
ンドール - 3 - イル) - 1 - メチルピロリジン - 2 , 5 - ジオン (17)

【 化 4 3 】



30

【 0 2 1 6 】

一般的手順

磁気攪拌バーを入れた乾燥機乾燥させてアルゴンパージしたフラスコに、5 - ブロモ - 1 - (tert - ブチルジメチルシリル) - 1 H - インドール - 3 - イルボロン酸 15 (141.6 mg、0.400 mmol)、N - メチルマレイミド 16 (22.2 mg、0.200 mmol)、ロジウム触媒 (0.05 当量)、脱水ジオキサン (1 mL) を入れ、攪拌を開始する。H₂O (0.05 mL) を加え、混合物を下記の表 9 に示した条件によって油浴で加熱した。反応混合物をシリカゲル床で濾過し、溶媒を留去して粗生成物を得た。その粗生成物を、シリカゲルでのクロマトグラフィー (20 % 酢酸エチル / 80 % ヘキサン) によって精製して、3 - (5 - ブロモ - 1 - (tert - ブチルジメチルシリル) - 1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - メチルピロリジン - 2 , 5 - ジオン 17 を得た。キラル HPLC によって、エナンチオマー過剰量を確認した。

40

【表 9】

表9：N-メチルマレイミド16への不斉1, 4付加

ロジウム触媒	反応温度	時間	結果
Rh (COD) ₂ BF ₄	40°C	5時間	無視できる反応、 主として原料15 (TLC)
Rh (COD) ₂ BF ₄	45°C	16時間	プロト脱水素化
Rh (COD) ₂ BF ₄	70°C	2.5時間	単離収率23%
Rh (COD) ₂ OTf	45°C	2時間	単離収率65%
Rh (COD) (C ₁₆ H ₂₄ O ₃ P ₂) BF ₄	70°C	1時間	単離収率60%、0% ee
Rh (COD) (C ₅ H ₅ (C ₇ H ₁₄ P) ₂ Fe) BF ₄	70°C	1時間	単離収率45%、0% ee
(R)-ビナファン-Rh (COD) BF ₄	70°C	1.5時間	単離収率45%、0% ee

10

【0217】

実施例12：nNOS (ヒト)、eNOS (ヒト) 酵素アッセイ

ヒトnNOSおよびeNOSプロトコール

試薬および材料

20

酵素：一酸化窒素シンターゼ (ニューロン、ヒト組換え) nNOS I、カタログ番号 ALX-201-068、アクソラ (Axiora) LLC、CA92121、USA；一酸化窒素シンターゼ (内皮、ヒト組換え) eNOS III、カタログ番号 ALX-201-070、アクソラ LLC；

L-NMMA：N^G-モノメチル-L-アルギニン1/04/05、カタログ番号 A17933、ノババイオケム (Novabiochem)；

L-NAME：N^G-ニトロ-L-アルギニンメチルエステルカタログ番号 N5751、アルドリッチ (Aldrich)；

2倍反応緩衝液：50 mM Tris-HCl (pH 7.4)、カタログ番号 93313、シグマ-アルドリッチ社 (Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO)；

6 μM テトラヒドロピオブテリン (BH₄)、カタログ番号 T4425、シグマ (Sigma)；

2 μM フラビンアデニンジヌクレオチド (FAD)、カタログ番号 F6625、シグマ；

2 μM フラビンアデニンモノヌクレオチド (FMN)、カタログ番号 F8399、シグマ；

停止緩衝液：50 mM N-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N-2-エタンスルホン酸 (HEPES) (pH 5.5)、H7523、シグマおよび 5 mM エチレンジアミン四酢酸 (EDTA)、カタログ番号 EDS、シグマ；

NADPH：10 mM のアッセイ当日に調製したばかりのもの、カタログ番号 N7505、シグマ；

塩化カルシウム：6 mM、カタログ番号 21107、シグマ；

カルモジュリン：1 mM、カタログ番号 P2277、シグマ；

[³H]-L-アルギニン：1 μCi / 反応、40-70 Ci / mmol、カタログ番号 TRK-698、アマシャム・バイオサイエンス (Amersham Biosciences)；

L-アルギニン：2.5 μM (最終アッセイ濃度)、カタログ番号 A5131、シグマ；

平衡化樹脂：HEPES 緩衝液 (pH 5.5) 中の AG-50WX8 樹脂、カタログ番

40

50

号 1421441、バイオ・ラド・ラボラトリーズ社 (Bio-Rad Laboratories Ltd.) ;

遠心カップおよびホルダー：カタログ番号 C8163、フィッシャー・サイエンティフィック (Fisher Scientific) ;

液体シンチレーションカウンター：Tri-Carb 2000 CA/LL、カンベラ・パッカード・カナダ (Canberra Packard Canada) ;

液体シンチレーション液：カタログ番号 6012239、アルティマ・ゴールド (Ultima Gold)、パーキン・エルマー・ライフ・アンド・サイエンス (Perkin-Elmer Life and Analytical Sciences, MA) ;

CO₂ インキュベータ：ラブ・ライン・エンピロ・シェーカー (Lab-Line Enviro Shaker) ;

微小遠心装置：マイクロ (Mikro) 20 ;

渦混合機：小型渦混合機、IKA。

【0218】

ヒト nNOS および eNOS についての手順

濃度 6 nM の試験化合物の 1 次原液を調製する。各試験化合物の一次原液を、試験当時に蒸留水で新鮮に調製する。IC₅₀ 値測定の場合、12 種類の試験化合物濃度を、3 連続希釈で調製する。nNOS に用いる試験化合物の濃度範囲は、0.001 から 300 μM であり、eNOS については 0.003 から 1000 μM である。試験化合物または阻害薬の媒体を、ブランク対照として用いる。非特異活性については、100 μM の L-NMMA を用いる。IC₅₀ 濃度の L-NAME を対照として並行して用いた。

【0219】

インキュベーションはいずれも二連で行う。

【0220】

下記の成分を微小ピペットを用いてポリプロピレン製微小遠心管に加えることで、氷上で反応混合物を調製する。

【0221】

試験化合物、阻害薬または対照 (媒体または L-NMMA) の溶液 10 μL ;

反応緩衝液 { 25 mM Tris-HCl、0.6 μM BH₄、0.2 μM FMN、0.2 μM FAD } 25 μL ;

10 mM NADPH 溶液 { 1 mM } (10 mM Tris-HCl (pH 7.4) 中で調製したばかり) 5 μL ;

6 mM CaCl₂ { 600 μM } 5 μL ;

1 mM カルモジュリン { 100 μM } 5 μL ;

0.02 μg / μL nNOS または 0.12 μg / μL eNOS 5 μL。

【0222】

上記混合物を室温で 15 分間前インキュベートする。

【0223】

基質 (1 μCi の [³H] - L - アルギニン + 2.5 μM の未標識 L - アルギニンを含む 5 μL 中) を反応混合物に加えることで反応を開始する。総反応容量は 60 μL である。

【0224】

渦混合機を用いて混合し、上記反応混合物をインキュベータ中にて 37 °C で 30 分間インキュベートする。

【0225】

インキュベーション期間終了後、氷冷停止緩衝液 400 μL を加えて反応を停止する (停止緩衝液中の EDTA が利用可能なカルシウムを全てキレート化する)。

【0226】

渦混合機を用いて混合し、反応サンプルを遠心カップに移し入れ、微量遠心機を用いて

室温で30分間にわたり13000rpmで遠心する。

【0227】

ホルダーから遠心カップを取り外し、溶出液450μL（未結合L-シトルリン）をシンチレーションバイアルに移す。シンチレーション液3mLを加え、液体シンチレーションカウンターで放射能を定量する。

【0228】

IC₅₀ 値の計算

S字用量-応答（勾配可変）曲線を用いてデータを解析して、試験化合物のIC₅₀値を求める。

【0229】

$Y = \text{底値} + (\text{最上値} - \text{底値}) / (1 + 10^{((\log IC_{50} - X) \times \text{傾き}))}$

式中、

Xは試験化合物または阻害薬濃度の対数であり；

YはL-シトルリン形成の量（pmol）であり；

底値は最小Y値を指し、最上値は最大Y値を指す。

【0230】

これは、「4パラメータロジスティック方程式」と同じものである。

【0231】

勾配係数（傾きとも称される）は、曲線の急峻さを説明するものである。質量作用の法則に従う標準競争結合曲線は、-1.0の勾配を有する。勾配がそれより小さいと、勾配係数は負の部分値となり、例えば-0.85または-0.60である。

【0232】

ヒトiNOSアッセイ

放射分析法によって[³H]L-アルギニンの[³H]L-シトルリンへの変換を測定することで、iNOS活性を求めた。組換えヒト誘発性NOS（iNOS）は、バキュロウィルス感染Sf9細胞（ALEXIS）で産生されたものである。構成アイソフォームNOSを測定するため、2.4mM CaCl₂、1mM MgCl₂、1mg/mL BSA、1mM EDTA、1mMジチオトリートル（dithiothreitol）、1μM FMN、1μM FAD、10μMテトラヒドロピオブテリン、1mM NADPH、1.2μM CaMを含む40mM HEPES（pH=7.4）100μLに酵素10μLを加える。

【0233】

1. 試験物質15μLを、特異的酵素とともに混合物に加え、室温で15分間前インキュベートする。

【0234】

2. 0.25μCiの[³H]アルギニン/mLおよび24μM L-アルギニンを含むL-アルギニン20μLを加えることで反応を開始した。

【0235】

3. インキュベーションを37℃で45分間行う。

【0236】

4. 100mM HEPES、3mM EGTA、3mM EDTA、pH=5.5を含む氷冷緩衝液20μLを加えることで反応を停止する。

【0237】

5. [³H]L-シトルリンを、DOWEX（イオン交換樹脂DOWEX 50WX8-400、SIGMA）によって分離する。

【0238】

6. 遠心機で、12000gにて10分間遠心を行うことで、DOWEXを除去する。

【0239】

7. 小分けした上清70μLをシンチレーション液100μLに加える。

【0240】

10

20

30

40

50

8. 液体シンチレーションカウンター (1450 マイクロベータ・ジェット (Micro beta Jet)、Wallac) で、サンプルのカウンティングを行う。

【0241】

特異的 NOS 活性は、活性 (合計) と最終濃度 240 μM での阻害薬 L-NMMA 存在下での活性 (非特異的) との間の差として報告される。反応混合物の総容量は、全てのウェルで 150 μL である。アッセイはいずれも、少なくとも二連で行う。標準偏差は 10 % 以下である。本発明の例示的化合物についての結果を表 10 に示してある。これらの結果もやはり、eNOS や iNOS と比較して nNOS 阻害についての本発明の化合物の選択性を示している。

【表 10】

表 10 : 本発明の化合物によるヒト NOS の選択的阻害

化合物	nNOS h (μM)	eNOS h (μM)	e/n	iNOS h (μM)
6	0.4	38.7	97	35
6a	0.68	45.5	67	25
6b	0.205	20.6	100	20
18	0.92	51.1	55	20
スマトリプタン	—	—	—	—
L-NMMA	0.7	0.5	0.7	—

【0242】

実施例 13 : セロトニン 5HT1D / 1B 結合アッセイ

ヒューリングおよびペルーク (Heuring and Perouk, J. Neurosci., 7: 894-903 (1987)) の方法に従って、ウシ尾状核膜を用いて、5-HT1D 結合アッセイ (作働薬放射性リガンド) を行った。5-HT1B (ラット大脳皮質) 結合アッセイ (作働薬放射性リガンド) を、ホイヤーら (Hoyer et al., Eur. J. Pharmacol., 118: 1-12 (1995)) の方法に従って実施した。結果の解析に関して、受容体に対する特異的リガンド結合は、総結合と過剰量の未標識リガンド存在下で測定される非特異的結合との間の差と定義される。結果は、試験化合物存在下で得られる対照特異的結合のパーセントとして表される。IC₅₀ 値 (対照特異的結合の最大阻害の 1/2 を引き起こす濃度) およびヒル係数 (n_H) を、ヒル方程式曲線適合を用いる競争曲線の非線形回帰分析によって求め、阻害定数 (K_i) をチェン・ブルソフ式 ($K_i = \text{IC}_{50} / (1 + (L / K_D))$) (L = アッセイでの放射性リガンドの濃度および K_D = 受容体についての放射性リガンドのアフィニティ) から計算した。5HT1D および 1B での選択された化合物の結合についての結果を表 11 に示してある。

【表 11】

表 11 : ウシ 1D 受容体およびラット 1B 受容体での化合物の結合

	5HT1D (μM)	5HT1B (μM)
化合物		
6	0.19	0.85
6a	0.17	1.4
6b	0.079	0.705
18	0.051	0.16
スマトリプタン	0.059	0.11
L-NMMA	—	—

【0243】

実施例14：エナンチオマー6a、6bおよび18のヒト肝臓ミクロソームイン・ビトロ代謝アッセイ全般

シトクロムP-450 (CYP) 酵素およびフラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO) 酵素による酸化代謝に必要な補因子、 β -ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドホスフェート (NADP^+) の存在下および非存在下に、蓄積ヒト肝臓ミクロソームとともに、化合物 ($10 \mu\text{M}$) をインキュベートした。終了した反応混合物中の6a、6bおよび18の相対的安定性を測定するために、各化合物について直列液体クロマトグラフィー質量分析 (LC-MS/MS) 法を開発および/または適格性認定した。肝臓ミクロソーム、 NADP^+ および NADPH 再生系とともに15分間、30分間および60分間インキュベートした後の試験化合物の相対的消失を二連サンプルで求めた。 NADP^+ の非存在下で肝臓ミクロソームとともに0分間および60分間インキュベートした後の6a、6bおよび18の安定性も求めた。クロザピン ($10 \mu\text{M}$) の代謝安定性を、陽性対照として並行して求めた。

10

【0244】

各試験化合物の1mM原液を、アッセイ当日に蒸留水で新鮮に調製した。その原液を、代謝安定性アッセイならびに校正標準調製に用いた。

【0245】

試薬および標準

20

1. ヒト肝臓ミクロソーム (蓄積した性別混合型、カタログ番号452161、BD Gentest) ;
2. 0.5Mリン酸カリウム緩衝液、pH7.4 : 0.5Mリン酸二水素カリウム (カタログ番号P0662、シグマ・アルドリッチ社) 150mL および 0.5Mリン酸水素二カリウム (カタログ番号P8281、シグマ・アルドリッチ社) 700mL を用いて調製 ;
3. 67mMリン酸カリウム緩衝液、pH7.4 : 0.5Mリン酸カリウム緩衝液 pH7.4 原液から調製 ;
4. メタノール (カタログ番号MX0480-1、EMD) ;
5. 塩化マグネシウム・6水和物 (MgCl_2 、カタログ番号M0250、シグマ・アルドリッチ社) ;
6. 蒸留水 (カタログ番号15230-162、インビトロゲン社 (Invitrogen Corp.)) ;
7. NADP^+ (カタログ番号N0505、シグマ・アルドリッチ社) ;
8. グルコース-6-ホスフェート (G6P、カタログ番号G7250、シグマ・アルドリッチ社) ;
9. グルコース-6-ホスフェートデヒドロゲナーゼ (G6PDH、カタログ番号G7877、シグマ・アルドリッチ社) ;
10. クロザピン (カタログ番号C6305、シグマ・アルドリッチ社) ;
11. ミアンセリン (4486B、カタログ番号153619、ICN)。

30

40

【0246】

装置および消耗品

1. 微量遠心機 (ミクロ20 (Mikro20)、ヘティッヒ (Hettich)) ;
2. 軌道振盪器 / インキュベータ (ラブ・ライン・エンピロ・シェイカー (Lab-Line Enviro Shaker)) ;
3. 24ウェルBDクラスタープレート (カタログ番号351147、VWR インターナショナル (VWR International)) ;
4. 1.5mL 微量遠心管 (カタログ番号L-510-GRD、ローズ・サイエンティフィック社 (Rose Scientific Ltd.)) ;

50

5. 15 mL ファルコン管 (カタログ番号 35 - 2096、VWR インターナショナル) ;

6. 50 mL ファルコン管 (カタログ番号 21008 - 178、VWR インターナショナル)。

【0247】

生物分析

試験化合物用の生物分析方法の開発と適格性認定

バイナリポンプおよび溶媒脱気装置を有するアジレント (Agilent) LC システム、好適な LC 自動サンプラーならびにカラムと質量分析装置投入口の間に取り付けられたディパートバルブ (VIVI、バルコ・インストルメント社 (Valco Instrument Co. Inc.)) を搭載した PE Sciex API 4000 LC - MS / MS システムを用いて、方法の開発およびサンプル分析を実施した。各試験化合物についての方法の適格性認定には、化合物および内部標準のイオン遷移の測定 (すなわち、親イオンおよび娘イオンの同定)、二連での 5 つの校正標準を用いるリニアダイナミックレンジの測定、バッチ内精度および正確さならびに無希釈化合物を用いるシステムチェックの再現性 ($\pm 20\%$) などがあった。

10

【0248】

クロザピンを、試験化合物に対する内部標準 (IS) として用いた。IS の濃度は、6a の場合は 0.570 ng/mL であり、6b の場合は 1.14 ng/mL であった。分析物についての生物分析方法の詳細なまとめを以下に示す。

20

【0249】

6a、6b および 18* のサンプル分析

* この化合物は、6a および 6b と同様にして別の実験で分析した。

【0250】

アッセイから生じた各試験化合物についてのサンプルを、適格性認定した LC - MS / MS 法によって 1 バッチとして分析した。サンプルバッチは、初期システムチェック標準 (三連)、アッセイサンプル (二連) および最終システムチェック標準 (三連) からなるものであった。上記のシステムチェック注入許容基準が満足された場合に、バッチは合格と見なした。各時間点でのピーク面積比 (分析物 / 内部標準) と得られた 0 時間 (100% 安定) 値と比較することで、試験化合物とともにインキュベートした後に残る % についての個々の結果を求めた。

30

【0251】

クロザピンのサンプル分析

ヒト肝臓ミクロソーム安定性アッセイからクロザピンについて得られたサンプルを、バリデーションされた LC - MS / MS 法によって分析した。

【0252】

代謝安定性アッセイ

ヒト肝臓ミクロソーム

15 名の供与者から蓄積した (男性供与者および女性供与者の混合蓄積物) 凍結保存ヒト肝臓ミクロソームを用いて試験を実施した。蓄積した供与者ミクロソームを用いて、「平均」代謝活性を表した。ミクロソームは、I 相 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4、CYP4A11 および FMO) および II 相 (UGT1A1、UGT1A4 および UGT1A9) 酵素活性について供給者によって特性決定されている。

40

【0253】

安定性アッセイ

1. 50 mM リン酸カリウム緩衝液、pH 7.4 (PPB) 中の 0.5 mg/mL ヒト肝臓ミクロソームを用い、NADPH 再生系 (1.3 mM NADP^+ 、 3.3 mM グルコース - 6 - ホスフェート、 0.4 U/mL グルコース - 6 - ホスフェートデヒドロゲナーゼ) および 3.3 mM MgCl_2 の存在下に、アッセイを行った。インキュベシ

50

ヨンはいずれも、二連で実施した。一つの濃度の試験化合物を調べた ($10 \mu\text{M}$)。

【0254】

2. ミクロソームの原液 (20 mg/mL) を、アッセイ当日に 37°C の水浴で解凍し、直ちに氷上に乗せた。次に、ミクロソームを適切な容量の P P B で希釈して、アッセイ液中の最終タンパク質濃度が 0.5 mg/mL となり、最終 P P B 濃度が 50 mM となるようにした。

【0255】

3. 試験化合物の 1 mM 原液 (水溶液) の適切な小分け量を、希釈ミクロソームに加え、混合物をインキュベータで昇温させて 37°C として 5 分間経過させた。この加温した小分けサンプル $75 \mu\text{L}$ ずつ二つを、適切な氷冷標準のメタノール中溶液 $100 \mu\text{L}$ および 4 倍濃縮 N A D P H 再生系 (5.2 mM N A D P $^+$ 、 13.2 mM グルコース - 6 - ホスフェート、 1.6 U/mL グルコース - 6 - ホスフェートデヒドロゲナーゼ) および 13.2 mM M g C l $_2$ の溶液 $25 \mu\text{L}$ の入った冷却してラベルを施したポリプロピレン遠心管に加えた。これらのサンプルは、時間ゼロサンプルを表す。

【0256】

4. 予め加温した肝臓ミクロソームおよび試験化合物混合物の小分けサンプル ($375 \mu\text{L}$) を、24 ウェルプレートのウェルに分配した。予め加温した (37°C で 5 分間) 4 倍濃縮 N A D P H 再生系溶液の $125 \mu\text{L}$ 小分けサンプルを加えて反応を開始した。反応混合物 (0.5 mL) を振盪インキュベータ (150 rpm) にて 37°C でインキュベートした。

【0257】

5. 15 分、 30 分および 60 分のインキュベーション後、反応混合物 $100 \mu\text{L}$ をサンプリングした。試験化合物を含む各サンプルを、氷冷メタノール $100 \mu\text{L}$ の入った冷却遠心管に直ちに加えて、反応を停止した。

【0258】

6. 全てのサンプルを渦によって混合し、遠心して ($15000 \times g$ にて 4°C で 10 分間)、タンパク質をペレット化した。各サンプルについての上清の小分けサンプルを、透明でラベルを施した遠心管に移し、生物分析まで -70°C で保存した。

【0259】

7. クロザピン ($10 \mu\text{M}$) の代謝安定性を同様に並行でモニタリングした。

【0260】

8. 対照として、N A D P $^+$ の非存在下にミクロソームとともに試験化合物をインキュベートした。上記で詳細に説明した 0 分間および 60 分間のインキュベーション後に、反応混合物 $100 \mu\text{L}$ をサンプリングした。

【0261】

9. 実験の日付、試験番号、化合物 I D、サンプリング時刻、プレートマップおよびプロトコールに対する逸脱を記入したデータシートを記録した。

【0262】

ブランクの模擬マトリクスの製造

生物分析で使用される模擬ブランクマトリクス 10 mL (校正標準および Q C サンプルの調製) を、ミクロソームタンパク質を用いずに下記の方法に従って調製した。

【0263】

N A D P H 再生系の 4 倍濃縮溶液 1.25 mL を、水 0.05 mL およびリン酸カリウム緩衝液 pH 7.4 (最終濃度 50 mM) 3.70 mL に加え、渦攪拌によって十分に混合した。

【0264】

氷冷メタノール 5 mL を加え、混合物を渦攪拌によって再度混合した。模擬マトリクスを用時まで 70°C で保存した。

【0265】

計算および結果の表現

10

20

30

40

50

試験化合物 / 内部標準のピーク面積の比の平均を、ゼロ時間サンプルについて計算した。15分、30分および60分のインキュベーション後の二連ピーク面積比を、ゼロ時間サンプルと個別に比較し、15分後、30分後および60分後に残っている%として表した。

【0266】

単指数減衰についての下記方程式に対する曲線適合による非線形回帰分析 (グラフパッド・プリズム (GraphPad Prism) ソフトウェア、バージョン3.02) によってデータを解析した。

【0267】

$$\% R_t = \% R_0 \cdot e^{-k \cdot t}$$

式中、 $\% R_t$ は時間 t で残っている%を表し、 $\% R_0$ はインキュベーション混合物中の親化合物の初期パーセント (すなわち、時間ゼロ) を示し、 k は減衰の速度定数を表す。回帰分析には、加重は用いなかった。適切な場合、化合物消失の半減期 ($t_{1/2}$) を、 $0.693 / k$ として計算した。

【0268】

6aおよび6bについての生物分析方法

分析物ID: 6a、6b

校正範囲: n/a (標準曲線なし。化合物 / IS の比を用いて、濃度変化を比較)

内部標準ID: クロザピン

マトリクス: HLM

HPLC: 真空脱気装置 (型番号 G1322A)、クォーターナリー (quaternary) ポンプ (型番号 G1311A) およびウェルプレートオートサンプラー (型番号 G1367A) を搭載したアジレント (Agilent) 1100 液体クロマトグラフィ装置

注入容量: 6b - 10 μ L、6a - 10 μ L および Cloz - 2.0 μ L

分析カラム: オニクス・モモリチック (Onyx Momolithick) C-18、100 \times 3.0 mm、カタログ番号 051020-10、フェノメネクス (Phenomenex)。カラム番号: 30

インライン・フィルター: 0.5 μ m (カタログ番号 A-428、アップチャーチ・サイエンティフィック (Upchurch Scientific))

カラム温度: 室温

移動相:

A = 10 mM AmF 含有 95% 水、pH 3 (体積比) および 5% メタノール;

B = 10 mM AmF 含有 95% メタノールおよび 5% 水、pH 3 (体積比)

80% B および 20% A

流量: 1.0 mL / 分

運転モード: 定組成溶離

針洗浄液: 50% MeOH 水

分析時間: 1 分

切り替えバルブ: VICI、型番号 EHMA (バルコ・インスツルメント社 (Valco Instrument Co. Inc.))

0 から 0.2 分、カラム流出液は廃液とする

0.2 から 0.9 分、カラム流出液は質量分析装置に流れる

0.9 から 1.0 分、カラム流出液は廃液とする

検出器: API 4000 LC-MS / MS システム (アプライド・バイオシステムズ (Applied Biosystems / MDS Sciex))

インターフェース: APCI

極性 (モード): 陽イオン多重反応モニタリング (MRM)

カーテンガス: 全ての分析物について約 0.28 MPa (40 psi)

イオン源ガス 1: 全ての分析物について約 0.45 MPa (65 psi)

10

20

30

40

50

インターフェース温度：500

インターフェースヒーター：オン

ネブライザー電流：5 μ A

滞留時間：150 ms

プローブ位置：X = 5、Y = 3

衝突活性

解離 (CAD) ガス：全ての分析物について約 0.041 MPa (6 psi)

脱クラスター化電位：全ての分析物について 100 V

入口電位：全ての分析物について 10 V

衝突エネルギー：クロザピンについては 30 V、全ての分析物について 40 V

衝突セル出口電位：全ての分析物について 15 V。

10

【0269】

表 12a. 分析物イオン転移および保持時間のまとめ

【表 12】

分析物 ID	分子式	精密質量 (g/mol)	イオン転移 (m/z)		保持時間 (分)
			前駆体イオン	生成物イオン	
クロザピン	$C_{18}H_{19}N_4Cl$	326.8	327.3	270.0	0.66– 0.68
6a	$C_{18}H_{20}N_4S$	324.443	325.1	225.0	0.56– 0.58
6b	$C_{18}H_{20}N_4S$	324.443	325.1	225.0	0.56– 0.58

20

【0270】

m/z は、質量 / 電荷比を表す。

【0271】

クロザピンについての LC - MS / MS 方法のまとめ

分析物 ID：クロザピン

較正範囲：0.010 から 6.00 μ M

マトリクス：停止ヒト肝臓ミクロソーム反応混合物

内部標準 (IS) ID：ミアンセリン (250 ng/mL)

HPLC：真空脱気装置 (型番号 G1322A)、バイナリーポンプ (型番号 G132A) およびウェルプレートオートサンプラー (型番号 G1367A) を搭載したアジレント 1100 液体クロマトグラフィー装置

注入容量：2.0 μ L

分析カラム：ディスカバリー (Discovery) HSF5、2.1 \times 50 mm、3.0 μ m (カタログ番号 567500-U、スぺルコ (Supelco))

インライン・フィルター：0.5 μ m (カタログ番号 A-428、アップチャーチ・サイエントフィック)

30

40

カラム温度：室温

移動相：10 mM ギ酸アンモニウム pH 3.0 含有 60% メタノールおよび 40% 水

流量：0.5 mL / 分

運転モード：定組成

針洗浄液：

溶媒：移動相

洗浄時間：1 秒

分析時間：6.0 分

切り替えバルブ：VICI (型番号 EHMA、バルコ・インスツルメント社)

50

0 から 2 . 8 分、カラム流出液は廃液とする

2 . 9 から 5 . 8 分、カラム流出液は質量分析装置に流れる

5 . 9 から 6 . 0 分、カラム流出液は廃液とする

検出器：A P I 4 0 0 0 L C - M S / M S システム（アプライド・バイオシステムズ）

インターフェース：A P C I

極性（モード）：陽イオン多重反応モニタリング（M R M）

カーテンガス：約 0 . 3 1 M P a（4 5 p s i）、窒素

イオン源ガス 1：約 0 . 4 5 M P a（6 5 p s i）、窒素

インターフェース温度：5 0 0

インターフェースヒーター：オン

ネブライザー電流：1 μ A

滞留時間：5 0 0 m s

プローブ位置：X = 5、Y = 3

衝突活性

解離（C A D）ガス：約 0 . 0 4 1 M P a（6 p s i）

脱クラスター化電位：分析物と I S の両方について 1 0 0 V

入口電位：分析物と I S の両方について 1 0 V

衝突エネルギー：分析物と I S の両方について 3 0 V

衝突セル出口電位：分析物について 1 5 V、I S について 6 V。

10

【 0 2 7 2 】

表 1 2 b . 分析物イオン転移および保持時間のまとめ

20

【 表 1 3 】

分析物 I D	分子式	式量	イオン転移		保持時間
			前駆体イオン	生成物イオン	
		(g/mol)	(m/z)		(分)
クロザピン	C ₁₈ H ₁₉ N ₄ Cl	326.8	327.3	270.0	4.07– 4.32
ミアンセリン	C ₁₈ H ₂₀ N ₂	264.4	265.1	208.5	2.98– 3.19

30

【 0 2 7 3 】

m / z は、質量 / 電荷比を表す。

【 0 2 7 4 】

結果と考察

生物分析方法の適格性認定およびサンプル分析

停止ミクロソーム反応混合物中の試験化合物の適格性認定のための生物分析方法の詳細なまとめは上記にある。サンプル分析からの結果を表 1 3 a に含めてある。合格基準はいずれも、方法適格性認定およびサンプル分析の両方について満足されていた。

40

【 0 2 7 5 】

代謝安定性

インキュベーション時間の関数としてのクロザピンおよび試験化合物（6 a および 6 b）の平均濃度を、表 1 2 c にまとめてある。データ（残留 % - インキュベーション時間として表す）を、下記の図に描いてある。経口投与後にヒトにおいて十分に吸収されることが示されていることから（90 から 95 %）、クロザピンを陽性対照として用いたが、初回通過代謝を受けて 50 から 60 % の絶対生物学的利用能を生じる。クロザピンは、代謝されて主として N - デスメチルクロザピンおよびクロザピン N - オキサイドとなることが知られており、それらの生成においていくつかの C Y P サブタイプが示唆される。

50

【 0 2 7 6 】

ヒト肝臓ミクロソームとともにインキュベートした際のクロザピンの消失は、NADPH 依存性であった（表 1 2 c）。ミクロソーム反応混合物からのクロザピン消失についての推計半減期は 3 5 4 分であり、ミクロソームが代謝的に活性であることを示している。試験化合物 6 b（図 1）および 1 8（図 2）は、6 0 分間にインキュベーションにわたって代謝的に安定であり、これらの化合物が CYP 酵素や FMO 酵素による酸化的代謝の基質ではないことを示している。6 a の推計半減期は 1 3 2 分であった（図 1）。そのデータは、二つのエナンチオマーの代謝安定性における有意差を示している。この相対的に短い半減期は、肺炎の動物モデルにおける 6 b と比較した 6 a の効力において認められる差に寄与し得るものである（実施例 1 6 参照）。

10

【 0 2 7 7 】

表 1 2 c . NADP⁺ の存在下および非存在下にインキュベートしたヒト肝臓ミクロソームにおけるインキュベーション時間の関数としての、二連で測定した平均試験化合物ピーク面積比

【表 1 4】

化合物 I D	補因子の有無 (\pm NADP ⁺)	ピーク面積比 ^a			
		0分	15分	30分	60分
1 8	+NADP ⁺	5. 17	4. 99	5. 00	5. 23
	-NADP ⁺	5. 65	n/a	n/a	5. 12
6 a	+NADP ⁺	25. 8	25. 8	23. 7	19. 4
	-NADP ⁺	22. 0			20. 2
6 b	+NADP ⁺	20. 6	20. 5	21. 4	20. 5
	-NADP ⁺	20. 2			20. 6
クロザピン	+NADP ⁺	9. 25	8. 81	8. 91	8. 19
	-NADP ⁺	8. 70			8. 79

^aピーク面積比は、内部標準のピーク応答と比較した試験化合物のピーク応答の比である。

20

30

【 0 2 7 8 】

実施例 1 5 : 6 a および 6 b についての神経障害性様疼痛状態を予測させるモデルにおける効力

神経障害性疼痛の治療についての本発明の化合物の効力を、各種方法によって誘発される抗痛覚過敏活性および抗異痛活性を予測させる標準的な動物モデルを用いて評価したが、それらの各方法について下記で詳細に説明する。

【 0 2 7 9 】

(a) 損傷誘発神経障害性様疼痛のチュンモデル：神経障害性疼痛についてのチュン脊髄神経結紮 SNL モデルアッセイの実験設計を、下記の図に描いてある。神経結紮損傷は、キムおよびチュンの報告 (Kim and Chung , Pain 5 0 : 3 5 5 - 3 6 3 , 1 9 9 2) に記載の方法に従って実施した。この技術は、神経障害性感覚異常の徴候を生じるものであり、損傷を受けた足の接触性アロディニア、温熱性痛覚過敏および保護を示すものである。ラットにハロタンで麻酔を施し、L 4 から S 2 の領域における椎骨を露出させた。L 5 および L 6 の脊髄神経を露出させ、注意深く摘出し、DRG に対して遠位で 4 - 0 絹縫合糸で強く結紮した。恒常性の安定性を確保した後、創傷を縫合し、動物を個々のケージで回復させた。L 5 / L 6 脊髄神経を結紮しなかった以外は同様にして、偽手術ラットを準備した。運動不全の徴候を示すラットを屠殺した。手術介入後の回復期間後、ラットは疼痛性刺激および通常は非疼痛性刺激に対する感度上昇を示す。

40

【 0 2 8 0 】

公開されている手順によって 1 標準用量 (3 0 m g / k g) 腹腔内注射後に、5 H T₁

50

D / 1 B / n N O S 選択的化合物 6 b の明瞭な抗痛覚過敏効果があるが (図 3 参照) 、 6 a についてはごく弱いものである (図 4 参照) 。化合物 6 b を試験動物に投与しても、触覚過敏の好転を生じたが、6 a の場合にはなかった (それぞれ図 5 および 6 参照) 。化合物 6 の二種類のエナンチオマー間の明瞭な差が、神経障害性疼痛のこのモデルで認められた。

【 0 2 8 1 】

実施例 1 6 : 内臓痛の実験動物モデル

動物

体重 1 5 0 から 2 0 0 g の成体雄スプレーグドローラット (H a r l a n , I n d i a n a p o l i s , I N) を、1 2 時間の明 / 暗サイクル (7 : 0 0 に点灯) で空調室内に維持し、飼料および飲料水は自由に摂取させた。手順はいずれも、国際疼痛学会の指針および実験動物の取り扱いおよび使用に関する N I H ガイドラインに従った。試験は、アリゾナ大学 I A C U C による承認を受けた。

10

【 0 2 8 2 】

実験計画

内臓痛モデル

イソフルオラン麻酔 (麻酔されるまで 2 から 3 リットル / 分、4 . 0 体積 % 、次に手術を通じて 2 . 5 体積 %) 下に 8 m g / k g の用量で 1 0 0 % エタノールに溶かしたジブチルスズ・ジクロライド (D B T C 、 A l d r i c h 、 M i l w a u k e e 、 W I 、 0 . 2 5 c c) を尾静脈注射することで、膵炎を生じさせた (V e r a - P o r t o c a r r e r o e t a l . , 2 0 0 6) 。対照動物には、媒体溶液のみを注射した (1 0 0 % エタノール、0 . 2 5 c c) 。

20

【 0 2 8 3 】

3 日間にわたり 1 日 2 回、酪酸ナトリウム溶液 (1 0 0 0 m M) の浣腸により、結腸過敏を誘発した (B o u r d u e t a l . , 2 0 0 5) 。各浣腸において、P 1 0 0 ポリエチレン管製のカテーテルを肛門開口部から 7 c m の結腸に入れ、動物に中性 p H で酪酸ナトリウム 1 m L を注入した。カテーテル挿入による結腸壁の損傷を回避するよう注意を払った。

【 0 2 8 4 】

行動の評価基準

膵炎モデルで言及の腹部過敏を、較正済みフォン・フライ・フィラメントを用いることで誘発される引き込み事象の数を測定することで数量化した (腹部引き込み、腹部領域の舌舐めまたは全身引き込みのいずれかによって測定) 。ラットを高所の微細ガラス繊維スクリーンメッシュ上のプレキシガラス (P l e x i g l a s) 箱に入れ、3 0 分間馴致させてから試験に供した。4 g フォン・フライ・フィラメントを、下方からメッシュ床を通過して腹部領域に、表面の異なる個所で当てた。1 回の試験では、1 0 秒ごとに 1 回このフィラメントを当て、動物の応答を停止させ、比較的の不活発な位置に戻すことを 1 0 回行った。各試行での引き込み事象の平均発生数を、前記の 1 0 回接触に対する応答数として表す (V e r a - P o r t o c a r r e r o e t a l . , 2 0 0 3) 。

30

【 0 2 8 5 】

ラットの腰部皮節にフォン・フライ・ヘア (v o n F r e y h a i r s) を当てることで、結腸過敏モデルでの言及の腰部過敏を数量化した (B o u r d u e t a l . , 2 0 0 5) 。いずれの操作の前にもラットの腰部皮節上の毛を刈り、ラットは試験当日に 3 0 分間にわたってプレキシガラス箱内で馴致させた。徐々に直径を大きくする較正済みフォン・フライ・ヘアを、0 . 0 4 から 6 g の範囲で 1 秒間にわたり 5 回当てた。収縮閾値は、フォン・フライ・ヘアの力 (グラム単位) に相当し、それは皮膚の皺形成を誘発し、その後にフィラメントからの逃避挙動が生じたり、生じなかったりした。

40

【 0 2 8 6 】

統計的手順

時間を超えた行動試験についての各実験群間の有意差を、2 因子 A N O V A とそれに続

50

くフィッシャーの最小有意差事後検定によって検出した。1因子ANOVAを用いて、経時的な各実験群内の行動結果における有意差を検出した。線形回帰分析を用いて、効果の用量依存性を検出した。p < 0.05レベルで有意性を確立した。

【0287】

参考文献リスト

Bourdu S, Dapigny M, Chapuy E, Artigue F, Vasson MP, Dechelotte P, Bommelaer G, Eschallier A, Ardid D. Rectal instillation of butyrate provides a novel clinically relevant model of noninflammatory colonic hypersensitivity in rats. Gastroenterology 2005; 128: 1996 - 2008.

10

Vera-Portocarrero LP, Xie JY, Kowal J, Ossipov MH, King T, Porreca F. Descending facilitation from the rostral ventromedial medulla maintains visceral pain in rats with experimental pancreatitis. Gastroenterology 2006; 130: 2155 - 2164.

Sparmann G, Merkord J, Jaschke A, Nizze H, Jonas L, Lohr M, Liebe S, Emmrich J. Pancreatic fibrosis in experimental pancreatitis induced by dibutyltin dichloride. Gastroenterology 1997; 112: 1664 - 1672.

20

18、6aおよび6bについての動物モデル試験の結果

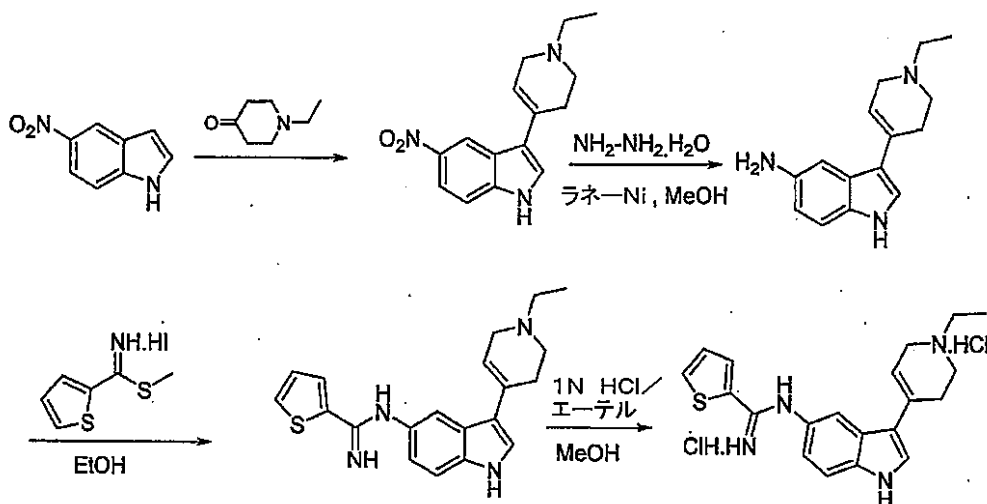
図8および10は、内臓痛の膵炎およびIBSモデルにおける18の効果を示すものであり、図9および11は膵炎の実験モデルでのエナンチオマー6bの効果を示すものである。留意すべき点として、エナンチオマー6aは実験的膵炎を有するラットでの接触性アロディニアを好転させず、そのことはnNOS阻害活性および5HT1B/1D活性を有する化合物が内臓痛に好ましいことを示している(図11)。これら化合物のいずれも、2種類の傷害に関連する接触性アロディニアを好転させる。従って、本発明の化合物が内臓痛の治療において有用であると予想される。

30

【0288】

実施例17. N-(3-(1-エチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミド(化合物19)の合成

【化44】



40

50

【0289】

3 - (1 - エチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 5 - ニトロ - 1 H - インドール : 5 - ニトロ - 1 H - インドール (0.67 g、4.13 mmol)、1 - エチルピペリジン - 4 - オン (1.094 mL、8.26 mmol) およびピロリジン (1.025 mL、12.40 mmol) の脱水メタノール (10 mL) 中溶液を 48 時間還流させた。反応液を室温とし、水で希釈し、生成物を CH_2Cl_2 で抽出した (50 mL で 2 回)。合わせた CH_2Cl_2 層をブライン (20 mL) で洗浄し、脱水した (Na_2SO_4)。溶媒を留去し、粗取得物をイソプロパノール : ヘキサン (15 mL、1 : 7) とともに攪拌し、黄色沈澱を濾過し、乾燥させて、3 - (1 - エチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 5 - ニトロ - 1 H - インドールを得た (0.87 g、78%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 11.87 (s、1 H)、8.69 (d、1 H、 $J = 2.1 \text{ Hz}$)、8.01 (dd、1 H、 $J = 2.4$ 、9.0 Hz)、7.65 (s、1 H)、7.55 (d、1 H、 $J = 9.0 \text{ Hz}$)、6.18 (s、1 H)、3.16 - 3.12 (m、2 H)、2.64 (t、2 H、 $J = 5.1 \text{ Hz}$)、2.54 - 2.42 (m、4 H、 DMSO - ピークと重なり)、1.70 (t、3 H、 $J = 7.2 \text{ Hz}$) ; ESI-MS (m/z 、%) : 272 (MH^+ 、100)。

10

【0290】

3 - (1 - エチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 5 - アミン : 3 - (1 - エチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 5 - ニトロ - 1 H - インドール (0.375 g、1.382 mmol) の脱水メタノール (10 mL) 中懸濁液を、室温にて、ラネーニッケル (0.1 g、0.351 mmol) で処理し、次にヒドラジン水和物 (0.672 mL、13.82 mmol) で処理した。得られた混合物を予め加熱しておいた油浴に入れ、5 分間還流させた (TLC 基準、2 M NH_3 / MeOH : CH_2Cl_2 、5 : 95)。反応液を室温とし、セライト床で濾過し、メタノールで洗浄した (5 mL で 3 回)。合わせたメタノール層を溶媒留去し、粗取得物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (2 M NH_3 / MeOH : CH_2Cl_2 、5 : 95) によって精製して、3 - (1 - エチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 5 - アミン (0.33 g、99%) を泡状物として得た。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 10.60 (s、1 H)、7.15 (d、1 H、 $J = 2.7 \text{ Hz}$)、7.05 (d、1 H、 $J = 8.4 \text{ Hz}$)、7.00 (d、1 H、 $J = 1.5 \text{ Hz}$)、6.48 (dd、1 H、 $J = 2.1$ 、8.5 Hz)、5.98 (s、1 H)、4.48 (s、2 H)、3.10 - 3.04 (m、2 H)、2.59 (t、2 H、 $J = 5.4 \text{ Hz}$)、2.54 - 2.39 (m、4 H、 DMSO - ピークと重なり)、1.06 (t、3 H、 $J = 7.2 \text{ Hz}$) ; EI-MS (m/z 、%) : 241 (M^+ 、100)。

20

30

【0291】

N - (3 - (1 - エチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) チオフェン - 2 - カルボキシミドアミド : 3 - (1 - エチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 5 - アミン (0.32 g、1.326 mmol) の脱水エタノール (10 mL) 中溶液を、室温にてチオフェン - 2 - カルボイミドチオ酸メチル・ヨウ化水素酸塩 (0.756 g、2.65 mmol) で処理し、終夜攪拌した (18 時間)。反応液を飽和 NaHCO_3 溶液 (30 mL) で塩基性とし、生成物を CH_2Cl_2 で抽出した (25 mL で 2 回)。合わせた CH_2Cl_2 層をブラインで洗浄し (20 mL)、脱水した (Na_2SO_4)。溶媒を留去し、粗取得物をカラムクロマトグラフィーによって精製して (2 M NH_3 / MeOH : CH_2Cl_2 、1 : 9)、N - (3 - (1 - エチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) チオフェン - 2 - カルボキシミドアミド (0.37 g、80%) を固体として得た。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 10.94 (s、1 H)、7.71 (d、1 H、 $J = 3.3 \text{ Hz}$)、7.59 (s、1 H、 $J = 5.1 \text{ Hz}$)、7.31 (dd、1 H、 $J = 2.7$ 、5.4 Hz)、7.22 (s、1 H)

40

50

、7.10 (t、1H、J = 4.8 Hz)、6.67 (d、1H、J = 8.4 Hz)、6.26 (br s、2H)、6.05 (s、1H)、3.10 (br s、2H)、2.63 (t、2H、J = 5.1 Hz)、2.54 - 2.40 (m、4H、DMSO - ピークと重なり)、1.06 (t、3H、J = 7.2 Hz)；ESI - MS (m/z、%)：351 (MH⁺、37)、294 (100)；ESI - HRMS：C₂₀H₂₃N₄S (MH⁺) の計算値：351.1637；実測値：351.1636。

【0292】

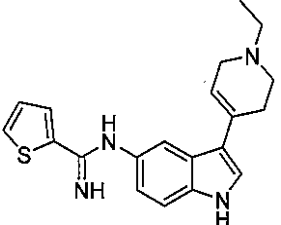
N - (3 - (1 - エチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 5 - イル) チオフェン - 2 - カルボキシミドアミド・2 塩酸塩：N - (3 - (1 - エチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 5 - イル) チオフェン - 2 - カルボキシミドアミド (0.35 g、0.999 mmol) の脱水メタノール (5 mL) 中溶液を室温で 1 N HCl / エーテル (2.99 mL、2.99 mmol) によって処理し、15 分間撹拌した。溶媒を留去し、粗取得物を真空乾燥して、N - (3 - (1 - エチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 5 - イル) チオフェン - 2 - カルボキシミドアミドの 2 塩酸塩を固体として得た。¹H NMR (DMSO - d₆) 11.74 (s、1H)、11.52 (s、1H)、10.98 (br s、1H)、9.68 (s、1H)、8.62 (s、1H)、8.22 - 8.16 (m、2H)、7.93 (s、1H)、7.68 (d、1H、J = 2.1 Hz)、7.59 (d、1H、J = 8.7 Hz)、7.39 (t、1H、J = 4.2 Hz)、7.18 (d、1H、J = 8.7 Hz)、6.16 (s、1H)、3.97 - 3.92 (m、1H)、3.75 - 3.59 (m、2H)、3.27 - 3.16 (m、3H)、2.99 - 2.93 (m、1H)、2.81 - 2.75 (m、1H)、1.32 (t、3H、J = 7.2 Hz)。

【0293】

上記で実施した実験で、化合物 19 は、表 13 に示したように、eNOS と比較して nNOS を選択的に阻害することが明らかになった。

【表 15】

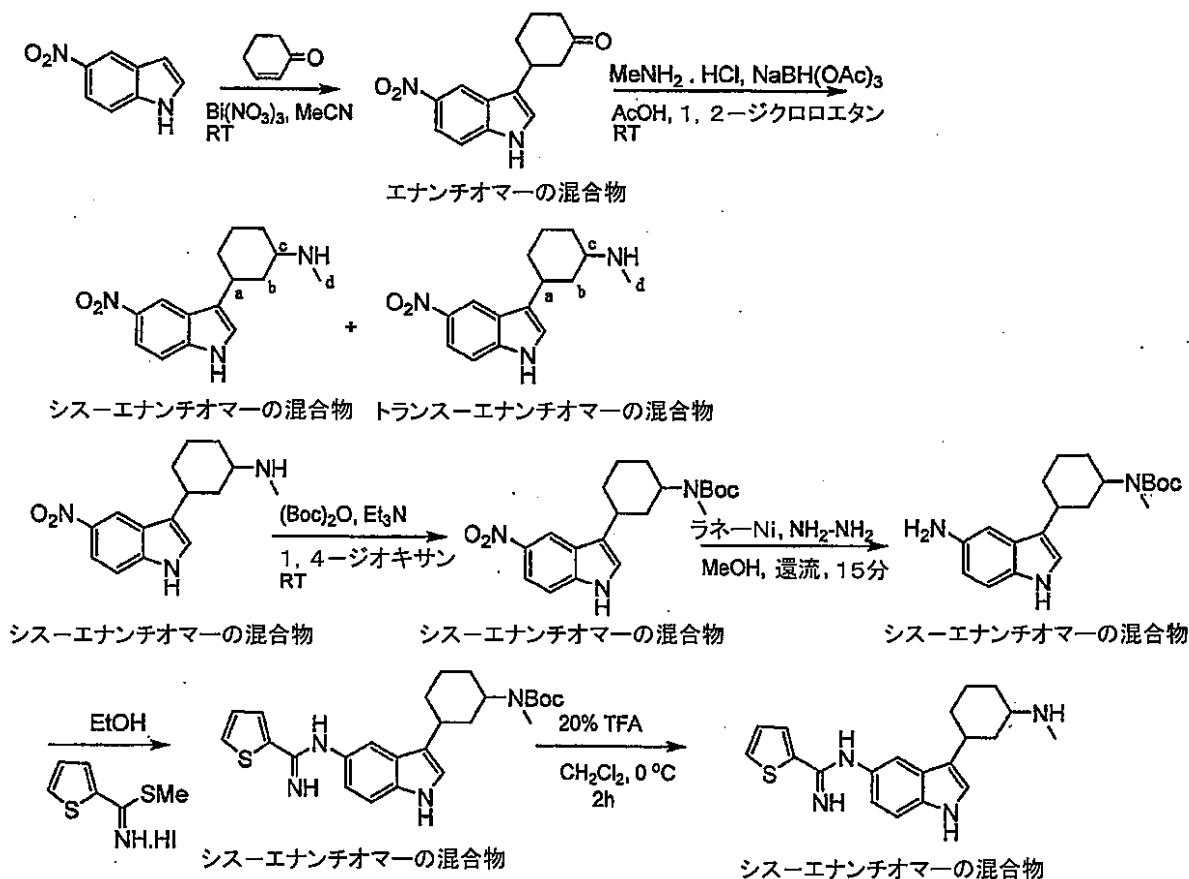
表 13

化合物	構造	ヒト nNOS (μM)	ヒト eNOS (μM)	eNOS / nNOS
19		0.74	68.4	92.4

【0294】

実施例 18 . N - (3 - ((1S, 3R) - 3 - (メチルアミノ)シクロヘキシル) - 1H - インドール - 5 - イル) チオフェン - 2 - カルボキシミドアミド (化合物 (±) - 20) の合成

【化 4 5】



10

20

【0295】

3 - (5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) シクロヘキサノン : 5 - ニトロインドール (4.00 g、25.61 mmol) の脱水 MeCN (5.00 mL) 中溶液に、シクロヘキサ - 2 - エノン (7.40 mL、76.83 mmol) および $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ (0.12 g、0.26 mmol) を加え、混合物を室温で終夜撹拌した。次に、溶媒を留去し、粗取得物をカラムクロマトグラフィー (50% ヘキサン : 50% EtOAc) によって精製して、標題化合物 (2.70 g、41%) を黄色固体として得た。 ^1H -NMR (CDCl_3) 1.81 - 2.09 (m、3H)、2.26 - 2.34 (m、1H)、2.37 - 2.55 (m、2H)、2.65 (dd、1H、 $J = 9.9, 12.9$ Hz)、2.77 - 2.85 (m、1H)、3.47 - 3.56 (m、1H)、7.15 (d、1H、 $J = 2.1$ Hz)、7.41 (d、1H、 $J = 9.0$ Hz)、8.12 (dd、1H、 $J = 2.1, 9.0$ Hz)、8.51 (s、1H)、8.59 (d、1H、 $J = 2.1$ Hz) ; EI-MS (m/z 、%) 258 (M^+ 、100)。

30

【0296】

N - メチル - 3 - (5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) シクロヘキサミン (トランス - エナンチオマーの混合物) および N - メチル - 3 - (5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) シクロヘキサミン (シス - エナンチオマーの混合物) : 3 - (5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) シクロヘキサノン (1.20 g、4.65 mmol) の 1,2 - ジクロロエタン (50 mL) 中溶液に、AcOH (0.28 mL、4.65 mmol)、 $\text{MeNH}_2 \cdot \text{HCl}$ (0.38 g、4.65 mmol) および $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.50 g、7.00 mmol) を加え、混合物を室温で終夜撹拌状態で放置した。反応混合物を 2N NaOH (10 mL) で抽出し、ジクロロメタンで洗浄し (10 mL で 2 回)、ジクロロメタン層を分離し、溶媒留去した。粗取得物をカラムクロマトグラフィー (2M NH_3 / MeOH : CH_2Cl_2 、1 : 9) によって精製して、2つのジアステレオマーを黄色固体として得た。両方のジアステレオマーの立体化学を、COSYおよびNOESY分光技術を用いて決定した。

40

50

【0297】

最初に溶出した化合物(トランス-エナンチオマーの混合物):(0.58g、46%) ; ^1H -NMR(CDCl_3) 1.49-1.65(m、3H)、1.69-1.88(m、3H)、2.04-2.08(m、2H)、2.41(s、3H)、2.87-2.97(m、1H)、3.26-3.37(m、1H)、7.12(s、1H)、7.36(d、1H、 $J=9.0\text{Hz}$)、8.09(dd、1H、 $J=2.1$ 、 9.0Hz)、8.44(s、1H、NH)、8.63(d、1H、 $J=2.1\text{Hz}$) ; EI-MS(m/z 、%) 242(100)、273(10) ; 2D NOESY : H_a (3.26-3.37) および H_c (2.87-2.97) は相関していない。 H_c と H_d ; 2D COSY の間に相関がある。 H_a および H_c は互いにカップリングしない。

10

【0298】

2番目に溶出した生成物(シス-エナンチオマーの混合物):(0.21g、16%) ; ^1H -NMR(CDCl_3) 1.26-1.38(m、2H)、1.45-1.57(m、2H)、1.89-1.95(m、1H)、2.01-2.08(m、1H)、2.13-2.17(m、1H)、2.33-2.44(m、1H)、2.56(s、3H)、2.75-2.93(m、2H)、7.06(s、1H)、7.35(d、1H、 $J=9.0\text{Hz}$)、8.06(dd、1H、 $J=2.1$ 、 9.0Hz)、8.54(d、1H、 $J=2.4\text{Hz}$)、8.93(s、1H、NH) ; EI-MS(m/z 、%) 230(100)、273(30) ; 2D NOESY : H_a (2.75-2.93) および H_c (2.33-2.44) は強く相関している。 H_c と H_d の間には相関がある。2D COSY : H_a および H_c は互いにカップリングしない。

20

【0299】

tert-ブチルメチル((1R, 3S)-3-(5-ニトロ-1H-インドール-3-イル)シクロヘキシル)カーバメートカーバメート(シス-エナンチオマーの混合物): N-メチル-3-(5-ニトロ-1H-インドール-3-イル)シクロヘキサミン(0.40g、1.46mmol)の1, 4-ジオキサン(10mL)中溶液に、(Boc) $_2$ O(0.35g、1.61mmol)およびトリエチルアミン(0.40mL、2.92mmol)を加え、得られた混合物をスフヤ攪拌状態に放置した。溶媒を留去し、粗取得物をカラムクロマトグラフィー(EtOAc:ヘキサン、1:1)で精製して、標題化合物を黄色固体として得た(0.40g、73%)。 ^1H -NMR(CDCl_3) 1.34-1.44(m、1H)、1.49(s、9H)、1.57-1.69(m、3H)、1.78-1.86(m、1H)、1.92-2.00(m、1H)、2.03-2.10(m、2H)、2.78(s、3H)、2.95-3.06(m、1H)、3.96-4.27(m、1H)、7.11(d、1H、 $J=1.8\text{Hz}$)、7.38(d、1H、 $J=9.0\text{Hz}$)、8.10(dd、1H、 $J=2.1$ 、 9.0Hz)、8.37(s、1H、NH)、8.61(d、1H、 $J=2.1\text{Hz}$) ; EI-MS(m/z 、%)、242(100)、373(20)。

30

【0300】

tert-ブチル-3-(5-アミノ-1H-インドール-3-イル)シクロヘキシル(メチル)カーバメート(シス-エナンチオマーの混合物): tert-ブチルメチル-(3-(5-ニトロ-1H-インドール-3-イル)シクロヘキシル)カーバメート(0.38g、1.02mmol)の脱水MeOH(10mL)中溶液に、Ra-Ni(水中のスラリーとして0.1g)およびヒドラジン水和物(0.50mL、10.20mmol)を加えた。得られた混合物を予め加熱しておいた油浴に浸漬し、15分間または溶液が透明となるまで還流させた。反応液を冷却し、セライトで濾過し、MeOH(20mL)で洗浄し、溶媒を留去した。粗取得物をカラムクロマトグラフィー(2M NH_3 / MeOH : CH_2Cl_2 、2:98)で精製して、標題化合物を明褐色固体として得た(0.34g、97%)。 ^1H -NMR(CDCl_3) 1.31-1.66(m、4H)、1.48(s、9H)、1.75-1.80(m、1H)、1.89-1.96(m、1H)、2.03-2.11(m、2H)、2.74(s、3H)、2.84-2.93(m、1H)

40

50

m、1 H)、3.52 (s、2 H、NH)、4.13 - 4.26 (m、1 H)、6.65 (dd、1 H、J = 2.1、8.4 Hz)、6.88 (d、1 H、J = 2.4 Hz)、6.95 (s、1 H)、7.15 (d、1 H、J = 8.4 Hz)、7.72 (s、1 H、NH) ; E I - M S (m/z、%)、343 (100)。

【0301】

tert - ブチルメチル (3 - (5 - (チオフェン - 2 - カルボキシイミドアミド) - 1 H - インドール - 3 - イル)シクロヘキシル)カーバメート (シス - エナンチオマーの混合物) : tert - ブチル - 3 - (5 - アミノ - 1 H - インドール - 3 - イル)シクロヘキシル (メチル)カーバメート (0.32 g、0.93 mmol) の脱水 EtOH (25 mL) 中溶液に、メチルチオフェン - 2 - カルボイミドチオ酸メチル・ヨウ化水素酸塩 (0.53 g、1.86 mmol) を加え、反応液を室温で 48 時間攪拌状態に放置した。次に、溶媒を留去し、混合物をジクロロメタン (20 mL) に溶かし、2 N NaOH (10 mL) で洗浄した。有機層を抽出し、溶媒留去した。粗取得物を、カラムクロマトグラフィーで精製して (2 M NH₃ / MeOH : CH₂Cl₂、2 : 98 から 5 : 95)、標題化合物を黄色固体として得た (0.32 g、75%)。¹H - NMR (DMSO - d₆) 1.38 (s、9 H)、1.46 - 1.68 (m、5 H)、1.84 - 2.00 (m、5 H)、2.69 (s、3 H)、2.79 - 2.87 (m、1 H)、3.78 - 4.09 (m、1 H)、6.20 (s、2 H、NH)、6.62 (dd、1 H、J = 1.8、8.4 Hz)、6.98 (s、1 H) 7.04 (s、1 H)、7.09 (dd、1 H、J = 3.6、3.6 Hz)、7.26 (d、1 H、J = 8.4 Hz)、7.58 (d、1 H、J = 4.8 Hz)、7.70 (d、1 H、J = 3.3 Hz)、10.59 (s、1 H、NH) ; E S I - M S (m/z、%) 453 (MNa⁺、100)。

10

20

【0302】

N - (3 - (3 - (メチルアミノ)シクロヘキシル) - 1 H - インドール - 5 - イル)チオフェン - 2 - カルボキシイミドアミド : tert - ブチルメチル (3 - (5 - (チオフェン - 2 - カルボキシイミドアミド) - 1 H - インドール - 3 - イル)シクロヘキシル)カーバメート (0.30 g、0.66 mmol) を 20% トリフルオロ酢酸 (TFA) のジクロロメタン中溶液 (31 mL) で 0 にて処理し、混合物を 0 で 2 時間攪拌状態に放置した。次に、溶液を 10% NH₄OH で中和し、有機層を分離し、溶媒留去した。粗取得物をカラムクロマトグラフィーによって精製して (2 M NH₃ / MeOH : CH₂Cl₂、1 : 4)、標題生成物を黄色固体として得た (0.22 g、定量的)。¹H - NMR (DMSO - d₆) 1.28 - 1.61 (m、4 H)、1.84 - 2.01 (m、2 H)、2.08 - 2.11 (m、1 H)、2.27 - 2.35 (m、1 H)、2.58 (s、3 H)、2.86 - 2.94 (m、1 H)、3.08 - 3.25 (m、1 H)、7.10 (d、1 H、J = 8.4 Hz)、7.28 (d、1 H、J = 2.1 Hz)、7.39 (見かけの t、1 H、J = 4.5 Hz)、7.52 (d、1 H、J = 8.4 Hz)、7.65 (s、1 H)、8.12 (d、1 H、J = 3.6 Hz)、8.16 (d、1 H、J = 4.5 Hz)、8.58 (s、2 H、NH)、9.61 (s、1 H) ; E S I - M S (m/z、%) 353 (100)、E S I - H R M S : C₂₀H₂₅N₄S の計算値 353.1794 ; 実測値 : 353.1792。

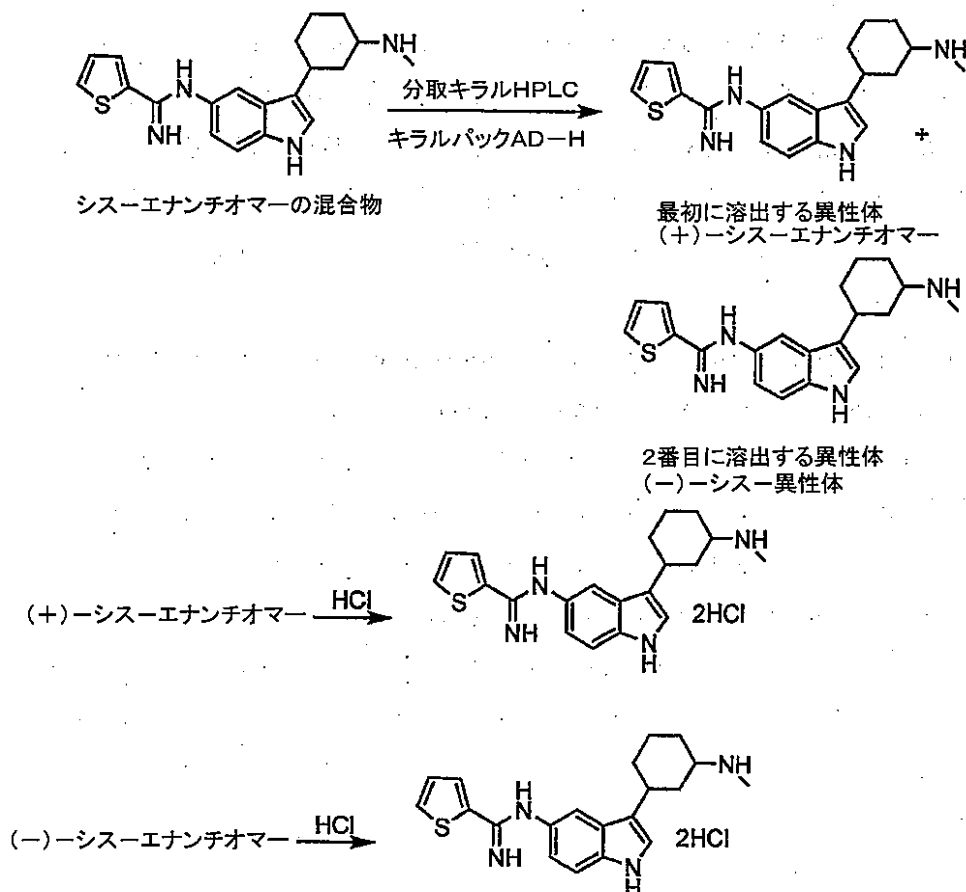
30

40

【0303】

実施例 19 . N - (3 - (3 - (メチルアミノ)シクロヘキシル) - 1 H - インドール - 5 - イル)チオフェン - 2 - カルボキシイミドアミド・2 塩酸塩 [(+) - および (-) - 異性体] (化合物 20 a および 20 b) の合成

【化 4 6】



10

20

【0304】

N-(3-(3-(メチルアミノ)シクロヘキシル)-1H-インドール-5-イル)チオフエン-2-カルボキシミドアミド：実験の完全な詳細およびスペクトルデータについては、実施例18(化合物(±)-20)を参照する。

【0305】

キラル分離：N-(3-(3-(メチルアミノ)シクロヘキシル)-1H-インドール-5-イル)チオフエン-2-カルボキシミドアミド(0.95g、2.70mmol)について、キラルHPLC(キラルパックAD-H)分離を行った。流量15mL/分、15%EtOH：85%ヘキサン+0.2%DEA。最大負荷270mg。

【0306】

最初に溶出したエナンチオマーは、15分で溶出開始した。 $[\alpha]_D^{25} = +23.77$ (MeOH 2mL中4.50mg)、HPLCにより88%ee。2番目に溶出したエナンチオマーは、28分で溶出を開始した。 $[\alpha]_D^{25} = -28.64$ (MeOH 2mL中4.80mg)、HPLCにより100%ee。各エナンチオマー160.00mgを得た。

【0307】

N-(3-(3-(メチルアミノ)シクロヘキシル)-1H-インドール-5-イル)チオフエン-2-カルボキシミドアミド・2塩酸塩[(+)-シス-エナンチオマー]：N-(3-(3-(メチルアミノ)シクロヘキシル)-1H-インドール-5-イル)チオフエン-2-カルボキシミドアミド[(+)-シス-エナンチオマー](0.16g、0.45mmol)を最小量のメタノールに溶かし、それに対して塩酸(1.00mL、1.00mmol、1Mのジエチルエーテル中溶液)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌状態に放置した。溶媒を留去し、得られた固体を真空乾燥して、生成物(0.16g、97%)を明黄色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (MeOH- d_4) 1.30-1.67(m、4H)、1.93-2.24(m、3H)、2.47-2.51(m、1H)、

30

40

50

2.73 (s, 3H)、2.96 - 3.09 (m, 1H)、7.16 (d, 1H, J = 8.7 Hz)、7.25 (s, 1H)、7.38 (dd, 1H, J = 4.5, 8.4 Hz)、7.56 (d, 1H, J = 8.4 Hz)、7.73 (s, 1H)、8.05 - 8.07 (m, 2H); ESI-MS (m/z, %) 322 (100)、353 (MH⁺、遊離塩基、50)、ESI-HRMS: C₁₆H₂₅N₄O₅ (MH⁺、遊離塩基)の計算値: 353.1819、実測値: 353.1807。

【0308】

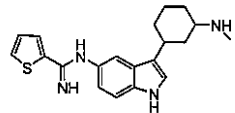
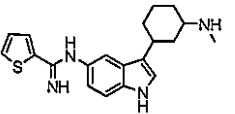
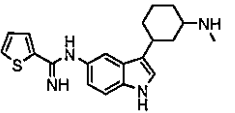
N-(3-(3-(メチルアミノ)シクロヘキシル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド・2塩酸塩[(⁻)-シス-エナンチオマー]: N-(3-(3-(メチルアミノ)シクロヘキシル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド[(⁻)-シス-エナンチオマー](0.16g、0.45mmol)を最小量のメタノールに溶かし、それに対して塩酸(1.00mL、1.00mmol、1Mのジエチルエーテル中溶液)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌状態に放置し、溶媒を留去し、得られた固体を真空乾燥して、生成物(0.16g、97%)を明黄色固体として得た。¹H-NMR(MeOH-d₄) 1.27 - 1.71 (m, 5H)、1.99 - 2.33 (m, 3H)、2.47 - 2.52 (m, 1H)、2.72 (s, 3H)、2.96 - 3.09 (m, 1H)、7.16 (dd, 1H, J = 2.1, 8.7 Hz)、7.25 (s, 1H)、7.38 (dd, 1H, J = 4.2, 4.8 Hz)、7.56 (d, 1H, J = 8.7 Hz)、7.73 (d, 1H, J = 1.8 Hz)、8.05 - 8.07 (m, 2H); ESI-MS (m/z, %) 322 (100)、353 (MH⁺、遊離塩基、50)、ESI-HRMS: C₁₆H₂₅N₄O₅ (MH⁺、遊離塩基)の計算値: 353.1819、実測値: 353.1809。

【0309】

上記で実施した実験で、化合物(±)-20、20aおよび20bは、eNOSと比較してnNOSを選択的に阻害し、さらには表14で下記に示したように5HT 1Bおよび1D活性を示すことが明らかになった。

【表16】

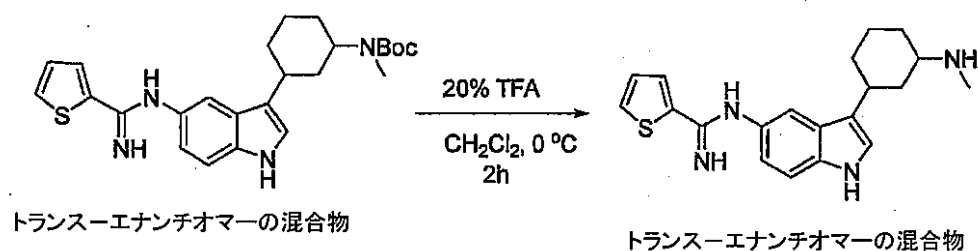
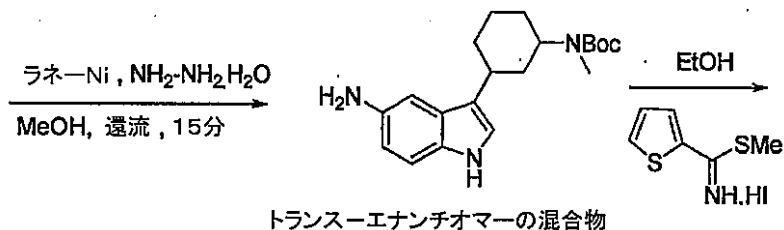
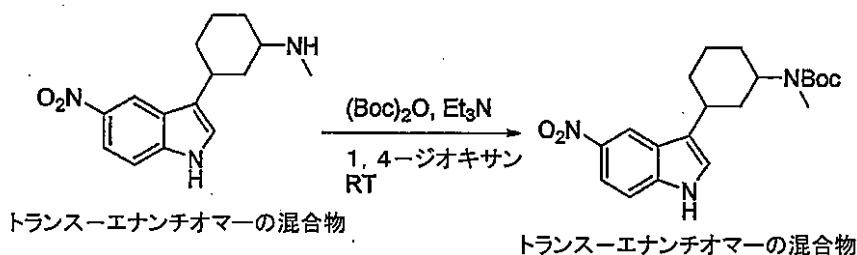
表14

化合物番号	構造	ヒト nNOS (μM)	ヒト eNOS (μM)	eNOS/ nNOS	5HT 1B (μM)	5HT 1D (μM)
(±)-20	 シス-エナンチオマーの混合物	0.49	77.6	158.3	20	2.8
20a (異性体-1)	 (+)-シス-エナンチオマー	0.57	49.3	86.4	1.3	3.2
20b (異性体-2)	 (-)-シス-エナンチオマー	1.37	75	54.7	12	1.4

【0310】

実施例20. N-(3-(3-(メチルアミノ)シクロヘキシル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(トランス-エナンチオマーの混合物)(化合物21)の合成

【化 47】



【0311】

N - メチル - 3 - (5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) シクロヘキサンアミン (トランス - エナンチオマーの混合物) : 実験の完全な詳細およびスペクトルデータについては、実施例 19 を参照する。

【0312】

tert - ブチルメチル (3 - (5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) シクロヘキシル) カーバメート (トランス - エナンチオマーの混合物) : N - メチル - 3 - (5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) シクロヘキサンアミン (0 . 55 g、2 . 0 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (10 mL) 中溶液に、(Boc)₂O (0 . 48 g、2 . 21 mmol) およびトリエチルアミン (0 . 56 mL、4 . 10 mmol) を加え、得られた混合物を室温で終夜攪拌状態に放置した。溶媒を留去し、粗取得物をカラムクロマトグラフィー (EtOAc : ヘキサン、1 : 1) で精製して、当該化合物を黄色固体として得た (0 . 73 g、定量的)。¹H - NMR (CDCl₃) 1 . 43 (s、9 H)、1 . 64 - 1 . 81 (m、3 H)、1 . 86 - 1 . 98 (m、1 H)、1 . 49 - 1 . 57 (m、2 H)、2 . 09 - 2 . 18 (m、2 H)、2 . 78 (s、3 H)、3 . 57 - 3 . 63 (m、1 H)、4 . 35 - 4 . 52 (m、1 H)、7 . 26 (s、1 H)、7 . 35 (d、1 H、J = 9 . 0 Hz)、8 . 08 (dd、1 H、J = 2 . 1、9 . 0 Hz)、8 . 50 (s、1 H、NH)、8 . 57 (d、1 H、J = 2 . 1 Hz) ; EI - MS (m / z、%) 299 (M⁺、100)。

【0313】

tert - ブチル 3 - (5 - アミノ - 1 H - インドール - 3 - イル) シクロヘキシル (メチル) カーバメート (トランス - エナンチオマーの混合物)。tert - ブチルメチル (3 - (5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) シクロヘキシル) カーバメート (0 . 70 g、1 . 87 mmol) の脱水 MeOH (15 mL) 中溶液に、ラネー - Ni (水中のスラリーとして 0 . 1 g) およびヒドラジン水和物 (1 . 00 mL、18 . 70 mmol) を加えた。得られた混合物を予め加熱した油浴に浸漬し、15 分間または溶液が透明となるまで還流した。反応液を冷却し、セライトで濾過し、MeOH (20 mL) で洗浄し、溶媒を留去した。粗取得物をカラムクロマトグラフィー (2 M NH₃ / MeOH

: CH_2Cl_2 、2:98)で精製して、標題化合物を明褐色固体として得た(0.60 g、92%)。 ^1H -NMR(CDCl_3) 1.42(s、9H)、1.46-1.72(m、6H)、1.88(ddd、1H、 $J=5.4$ 、12.3、24.9 Hz)、2.05-2.16(m、2H)、2.76(s、3H)、3.50(s、2H、NH)、4.36-4.51(m、1H)、6.64(dd、1H、 $J=2.1$ 、8.4 Hz)、6.89(d、1H、 $J=2.1$ Hz)、7.16(d、1H、 $J=8.4$ Hz)、7.28(s、1H)、7.76(s、1H、NH)；ESI-MS(m/z 、%) 343(M^+ 、70)、212(100)。

【0314】

tert-ブチルメチル(3-(5-(チオフェン-2-カルボキシイミドアミド)-1H-インドール-3-イル)シクロヘキシル)カーバメート(トランス-エナンチオマーの混合物)。tert-ブチル3-(5-アミノ-1H-インドール-3-イル)シクロヘキシル(メチル)カーバメート(0.57 g、1.66 mmol)の脱水EtOH(25 mL)中溶液に、メチルチオフェン-2-カルボイミドチオ酸メチル・ヨウ化水素酸塩(0.75 g、3.32 mmol)を加え、反応液を室温で48時間にわたり攪拌状態で放置した。次に、溶媒を留去し、混合物をジクロロメタン(20 mL)に溶かし、2N

NaOH(10 mL)で洗浄した。有機層を抽出し、溶媒留去した。粗取得物をカラムクロマトグラフィー(2M NH_3 / MeOH : CH_2Cl_2 、2:98から5:95)で精製して、標題化合物を黄色固体として得た(0.62 g、81%)。 ^1H -NMR(DMSO- d_6) 1.35(s、9H)、1.42-1.71(m、5H)、1.88-1.93(m、2H)、1.98-2.04(m、1H)、2.69(s、3H)、3.40-3.53(m、1H)、4.24-4.27(m、1H)、6.22(s、2H、NH)、6.64(dd、1H、 $J=1.8$ 、8.4 Hz)、6.93(s、1H)、7.09(dd、1H、 $J=3.6$ 、5.1 Hz)、7.28(d、2H、 $J=8.4$ Hz)、7.58(d、1H、 $J=4.5$ Hz)、7.70(d、1H、 $J=3.6$ Hz)、10.68(s、1H、NH)；ESI-MS(m/z 、%) 453(MNa^+ 、100)。

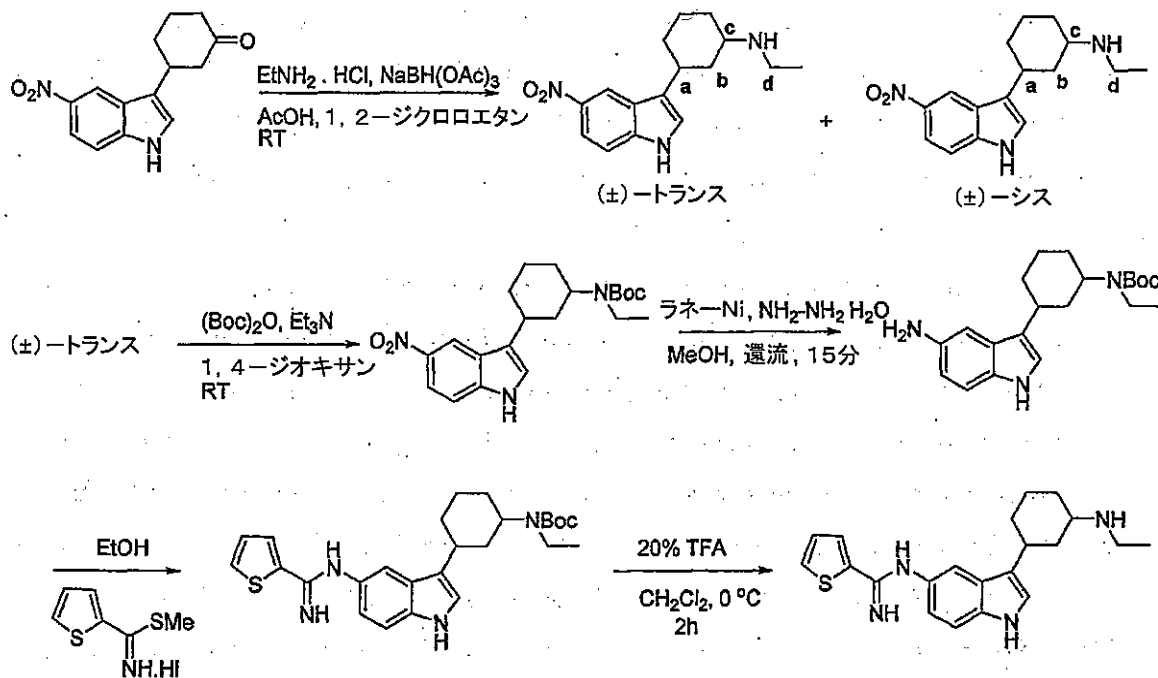
【0315】

N-(3-(3-(メチルアミノ)シクロヘキシル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシイミドアミド(トランス-エナンチオマーの混合物)。tert-ブチルメチル(3-(5-(チオフェン-2-カルボキシイミドアミド)-1H-インドール-3-イル)シクロヘキシル)カーバメート(0.60 g、0.13 mmol)をジクロロメタン中の20% TFA溶液(31 mL)で0 にて処理し、混合物を0 で2日間攪拌状態に放置した。次に、溶液を10% NH_4OH で中和し、有機層を分離し、溶媒留去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(2M NH_3 / MeOH : CH_2Cl_2 、1:4)によって精製して、最終生成物を黄色固体として得た(0.45 g、定量的)。 ^1H -NMR(DMSO- d_6) 1.51-1.60(m、3H)、1.69-1.77(m、3H)、1.83-1.91(m、1H)、1.96-2.07(m、1H)、2.40(s、3H)、3.24-3.51(m、3H)、6.20(b r s、2H、NH)、6.63(d、1H、 $J=10.2$ Hz)、7.02(d、2H、 $J=10.4$ Hz)、7.09(dd、1H、 $J=3.6$ 、4.8 Hz)、7.58(d、1H、 $J=5.1$ Hz)、7.71(d、1H、 $J=3.3$ Hz)、10.59(s、1H、NH)；ESI-MS(m/z 、%) 353(MH^+ 、80)、322(100)、ESI-HRMS(MH^+)； $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{S}$ (MH^+)の計算値：353.1794、実測値：353.1812。

【0316】

実施例 21. N-(3-(3-(エチルアミノ)シクロヘキシル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシイミドアミド(トランス-エナンチオマーの混合物)、(化合物 22)の合成

【化 4 8】



10

20

30

40

50

【0317】

3 - (5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) シクロヘキサノン：実験の完全な詳細については、実施例 19 を参照する。

【0318】

N - エチル - 3 - (5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) シクロヘキサナムン ((±) - トランス) および N - エチル - 3 - (5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) シクロヘキサナムン ((±) - シス)。3 - (5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) シクロヘキサノン (1 . 2 0 g、4 . 6 5 m m o l) の 1 , 2 - ジクロロエタン (5 0 m L) 中溶液に、AcOH (0 . 2 8 m L、4 . 6 5 m m o l)、EtNH₂ · HCl (0 . 3 8 g、4 . 6 5 m m o l) および NaBH (OAc)₃ (1 . 5 0 g、7 . 0 0 m m o l) を加え、混合物を室温で終夜にわたり攪拌状態で放置した。反応混合物を 2 N NaOH (1 0 m L) で抽出し、ジクロロメタンで洗浄し (1 0 m L で 2 回)、ジクロロメタン層を分離し、溶媒留去した。粗取得物をカラムクロマトグラフィー (2 M NH₃ / MeOH : CH₂Cl₂、1 : 9) によって精製して、二つのジアステレオマーを黄色固体として得た。

【0319】

最初に溶出した異性体 (トランス - エナンチオマーの混合物) (0 . 7 0 g、5 2 %) : ¹H - NMR (CDCl₃) 1 . 1 7 (t、3 H、J = 8 . 4 H z)、1 . 5 5 - 1 . 7 0 (m、4 H)、1 . 7 4 - 1 . 8 2 (m、2 H)、2 . 0 1 - 2 . 0 7 (m、2 H)、2 . 7 0 (q、2 H、J = 7 . 2、7 . 2 H z)、3 . 0 1 - 3 . 0 6 (m、1 H)、3 . 2 4 - 3 . 4 2 (m、1 H)、7 . 1 2 (d、1 H、J = 2 . 1 H z)、7 . 3 7 (d、1 H、J = 9 . 0 H z)、8 . 0 9 (dd、1 H、J = 2 . 1、9 . 0 H z)、8 . 3 4 (s、1 H、NH)、8 . 6 4 (d、1 H、J = 2 . 1 H z) ; EI - MS (m / z、%) 2 8 7 (M⁺、1 0)、2 4 2 (1 0 0) ; 2 D NOESY : H_a (3 . 2 4 - 3 . 4 2) および H_c (3 . 0 1 - 3 . 0 6) は弱く相関している。H_c と H_d の間には相関がある。2 D COSY : H_a および H_c は互いにカップリングしていない。

【0320】

2 番目に溶出した異性体 (シス - エナンチオマーの混合物) (0 . 2 1 g、1 6 %) : ¹H - NMR (CDCl₃) 1 . 1 4 (t、3 H)、1 . 2 9 - 1 . 4 4 (m、3 H)、1 . 4 7 - 1 . 6 3 (m、2 H)、1 . 8 4 - 1 . 9 7 (m、1 H)、2 . 0 4 - 2 . 1 1 (m、2 H)、2 . 2 8 - 2 . 3 2 (m、1 H)、2 . 7 5 (q、2 H、J = 7 . 2

、7.2 Hz)、2.89 - 3.00 (m、1H)、7.10 (d、1H、J = 1.8 Hz)、7.37 (d、1H、J = 9.0 Hz)、8.10 (dd、1H、J = 2.1、9.0 Hz)、8.37 (s、1H、NH)、8.61 (d、1H、J = 2.1 Hz)；EI-MS (m/z、%) 287 (M⁺、15)、244 (100)；2D NOESY：H_a (2.89 - 3.00) および H_c (2.28 - 2.32) は強く相関している。H_c と H_d の間には相関がある。2D COSY：H_a および H_c は互いにカップリングしていない。

【0321】

tert-ブチルエチル(3-(5-ニトロ-1H-インドール-3-イル)シクロヘキシル)カーバメート(トランス-エナンチオマーの混合物)。N-エチル-3-(5-ニトロ-1H-インドール-3-イル)シクロヘキサミン(0.67 g、2.36 mmol)の1,4-ジオキサン(10 mL)中溶液に、(Boc)₂O(0.57 g、2.60 mmol)およびトリエチルアミン(0.66 mL、4.74 mmol)を加え、得られた混合物を室温で終夜攪拌状態で放置した。溶媒を留去し、粗取得物をカラムクロマトグラフィー(50%ヘキサン：50%EtOAc)で精製して、当該化合物を黄色固体として得た(0.72 g、78%)。¹H-NMR(CDCl₃) 1.14 (t、3H、J = 6.9 Hz)、1.45 - 1.49 (m、9H、3H)、1.62 - 1.79 (m、3H)、1.86 - 1.96 (m、1H)、2.07 - 2.17 (m、2H)、3.07 - 3.28 (m、2H)、3.57 - 3.61 (m、1H)、7.26 (s、1H)、7.35 (d、1H、J = 9.0 Hz)、7.63 (s、1H)、8.08 (dd、1H、J = 9.0、2.1 Hz)、8.57 (d、1H、J = 2.1 Hz)；ESI-MS (m/z、%) 410 (MNa⁺、50)、288 (100)。

【0322】

tert-ブチル3-(5-アミノ-1H-インドール-3-イル)シクロヘキシル(エチル)カーバメート(トランス-エナンチオマーの混合物)。tert-ブチルエチル(3-(5-ニトロ-1H-インドール-3-イル)シクロヘキシル)カーバメート(0.70 g、1.81 mmol)の脱水MeOH(15 mL)中溶液に、ラネー-Ni(水中のスラリーとして0.1 g)およびヒドラジン水和物(0.90 mL、18.10 mmol)を加えた。得られた混合物を予め加熱した油浴に浸漬し、15分間または溶液が透明になるまで還流させた。反応液を冷却し、セライトで濾過し、MeOH(20 mL)で洗浄し、溶媒を留去した。粗取得物をカラムクロマトグラフィー(2M NH₃/MeOH：CH₂Cl₂、2：98)で精製して、標題化合物を褐色様固体として得た(0.64 g、定量的)。¹H-NMR(CDCl₃) 1.12 (t、3H、J = 6.8 Hz)、1.45 (s、9H)、1.53 - 1.69 (m、3H)、1.71 - 1.79 (m、1H)、1.82 - 1.92 (m、1H)、2.07 - 2.17 (m、2H)、3.06 - 3.24 (m、2H)、3.43 - 3.56 (m、1H)、4.43 (s、1H)、6.64 (dd、1H、J = 2.1、8.4 Hz)、6.89 (d、1H、J = 2.1 Hz)、7.15 (d、1H、J = 8.4 Hz)、7.26 (s、1H)、7.33 (s、1H)、7.82 (s、1H)；EI-MS (m/z、%) 357 (M⁺、70)、212 (100)。

【0323】

tert-ブチルエチル(3-(5-(チオフエン-2-カルボキシイミドアミド)-1H-インドール-3-イル)シクロヘキシル)カーバメート(トランス-エナンチオマーの混合物)。tert-ブチル3-(5-アミノ-1H-インドール-3-イル)シクロヘキシル(エチル)カーバメート(0.62 g、1.73 mmol)の脱水EtOH(25 mL)中溶液に、チオフエン-2-カルボイミドチオ酸メチル・ヨウ化水素酸塩(1.00 g、3.47 mmol)を加え、反応液を室温で48時間攪拌状態で放置した。溶媒を留去し、混合物をジクロロメタン(20 mL)に溶かし、2N NaOH(10 mL)で洗浄した。有機層を抽出し、溶媒留去した。粗取得物をカラムクロマトグラフィー(2M NH₃/MeOH：CH₂Cl₂、2：98から5：95)で精製して、標題化合

10

20

30

40

50

物を黄色固体として得た (0.80 g、定量的)。 ^1H -NMR (DMSO- d_6) 1.04 (t、3H、 $J = 6.9\text{ Hz}$)、1.36 (s、9H)、1.44 - 1.68 (m、5H)、1.84 - 2.04 (m、3H)、3.05 - 3.20 (m、2H)、3.42 - 3.53 (m、1H)、4.19 - 4.26 (m、1H)、6.21 (s、2H)、6.64 (dd、1H、 $J = 1.8$ 、 8.4 Hz)、6.92 (s、1H)、7.09 (dd、1H、 $J = 3.6$ 、 5.1 Hz)、7.26 (s、1H)、7.29 (s、1H)、7.58 (d、1H、 $J = 5.1\text{ Hz}$)、7.70 (d、1H、 $J = 3.9\text{ Hz}$)、10.67 (s、1H)。ESI-MS (m/z、%) 467 (MH^+ 、100)。

【0324】

N - (3 - (3 - (エチルアミノ)シクロヘキシル) - 1H - インドール - 5 - イル)チオフェン - 2 - カルボキシミドアミド (トランス - エナンチオマーの混合物)。tert - ブチルエチル (3 - (5 - (チオフェン - 2 - カルボキシイミドアミド) - 1H - インドール - 3 - イル)シクロヘキシル)カーバメート (0.75 g、1.61 mmol) を、ジクロロメタン中の 20% TFA 溶液 (31 mL) で 0 にて処理し、混合物を 0 で 2 時間攪拌状態に放置した。次に、得られた溶液を 10% NH_4OH 溶液で中和し、有機層を分離し、溶媒留去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (2M NH_3 / MeOH : CH_2Cl_2 、1 : 4) によって精製して、最終生成物を黄色固体として得た (0.50 g、85%)。 ^1H -NMR (DMSO- d_6) 1.05 (t、3H、 $J = 6.9\text{ Hz}$)、1.44 - 1.51 (m、3H)、1.58 - 1.82 (m、3H)、1.89 - 1.97 (m、2H)、2.58 (q、2H、 $J = 7.2\text{ Hz}$)、2.85 - 2.99 (m、1H)、3.08 - 3.23 (m、1H)、6.19 (s、2H)、6.62 (d、1H、 $J = 8.4\text{ Hz}$)、6.98 - 7.00 (m、2H)、7.09 (dd、1H、 $J = 3.9$ 、 5.1 Hz)、7.26 (d、1H、 $J = 8.4\text{ Hz}$)、7.58 (d、1H、 $J = 5.1\text{ Hz}$)、7.70 (d、1H、 $J = 3.0\text{ Hz}$)、10.54 (s、1H)；ESI-MS (m/z、%) 367 (MH^+ 、50%)、322 (100)、ESI-HRMS (MH^+)； $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{S}$ の計算値：367.1950、実測値：367.1956。

【0325】

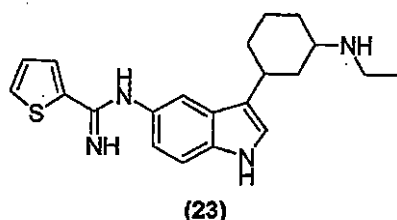
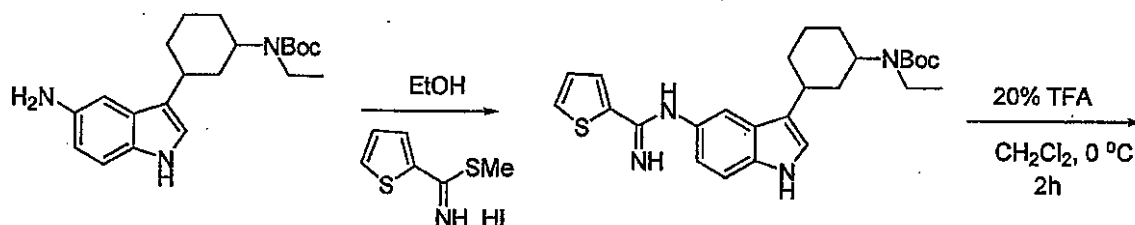
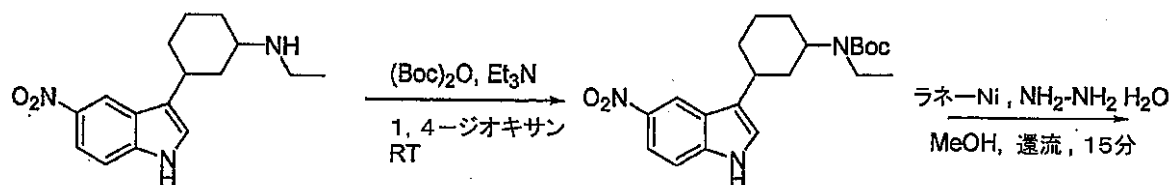
実施例 22：N - (3 - (3 - (エチルアミノ)シクロヘキシル) - 1H - インドール - 5 - イル)チオフェン - 2 - カルボキシミドアミド (シス - エナンチオマーの混合物) (化合物 23) の合成

10

20

30

【化 4 9】



【 0 3 2 6 】

N-エチル-3-(5-ニトロ-1H-インドール-3-イル)シクロヘキサミン
 : 実験の完全な詳細およびスペクトルデータについては、実施例 21 を参照する。

【 0 3 2 7 】

tert-ブチルエチル(3-(5-ニトロ-1H-インドール-3-イル)シクロヘキシル)カーバメート(シス-エナンチオマーの混合物)。N-エチル-3-(5-ニトロ-1H-インドール-3-イル)シクロヘキサミン(0.20 g、0.69 mmol)の1,4-ジオキサン(5 mL)中溶液に、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0.17 g、0.76 mmol)およびトリエチルアミン(0.20 mL、1.40 mmol)を加え、得られた混合物を室温で終夜攪拌状態に放置した。溶媒を留去し、粗取得物をカラムクロマトグラフィー(EtOAc:ヘキサン、1:1)で精製して、当該化合物を黄色固体として得た(0.26 g、97%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 1.04(t、3H、 $J=6.9\text{ Hz}$)、1.49-1.23(m、2H)、1.42(s、9H)、1.51-1.57(m、2H)、1.64-1.75(m、2H)、1.86-1.95(m、2H)、2.96-3.04(m、1H)、3.14(q、2H、 $J=6.9\text{ Hz}$)、7.39(s、1H)、7.50(d、1H、 $J=9.0\text{ Hz}$)、7.97(dd、1H、 $J=2.1, 9.0\text{ Hz}$)、8.55(d、1H、 $J=2.1\text{ Hz}$)；EI-MS(m/z 、%) 387(M^+ 、20)、270(100)。

【 0 3 2 8 】

tert-ブチル3-(5-アミノ-1H-インドール-3-イル)シクロヘキシル(エチル)カーバメート(シス-エナンチオマーの混合物)：tert-ブチルエチル(3-(5-ニトロ-1H-インドール-3-イル)シクロヘキシル)カーバメート(0.24 g、0.62 mmol)の脱水MeOH(10 mL)中溶液に、ラネー-Ni(水中スラリーとして0.1 g)およびヒドラジン水和物(0.30 mL、6.20 mmol)を

加えた。得られた混合物を予め加熱した油浴に浸漬し、15分間または溶液が透明となるまで還流させた。反応液を冷却し、セライトで濾過し、MeOH(20mL)で洗浄し、溶媒を留去した。粗取得物を、カラムクロマトグラフィー(2M NH₃/MeOH:CH₂Cl₂, 2:98)で精製して、標題化合物を褐色様固体として得た(0.21g、96%)。¹H-NMR(CDCl₃) 1.09(t, 3H, J=6.9Hz)、1.30-1.66(m, 3H)、1.48(s, 9H)、1.80-1.83(m, 1H)、1.90-1.94(m, 1H)、1.98-2.04(m, 1H)、2.11-2.15(m, 1H)、2.80-2.90(m, 1H)、3.05-3.22(m, 2H)、4.12-4.19(m, 1H)、6.65(dd, 1H, J=2.1, 8.7Hz)、6.87(d, 1H, J=2.1Hz)、6.96(s, 1H)、7.15(d, 1H, J=8.7Hz)、7.725(s, 1H); EI-MS(m/z, %) 357(M⁺, 100)。

10

【0329】

tert-ブチルエチル(3-(5-(チオフェン-2-カルボキシイミドアミド)-1H-インドール-3-イル)シクロヘキシル)カーバメート(シス-エナンチオマーの混合物)。tert-ブチル3-(5-アミノ-1H-インドール-3-イル)シクロヘキシル(エチル)カーバメート(0.19g、0.53mmol)の脱水EtOH(20mL)中溶液に、チオフェン-2-カルボイミドチオ酸メチル・ヨウ化水素酸塩(0.30g、1.06mmol)を加え、反応液を室温で48時間にわたり攪拌状態に放置した。次に、溶媒を留去し、混合物をジクロロメタン(20mL)に溶かし、2N NaOH(10mL)で洗浄した。有機層を抽出し、溶媒留去した。粗取得物をカラムクロマトグラフィーで精製して(2M NH₃/MeOH:CH₂Cl₂, 2:98から5:95)、標題化合物を黄色固体として得た(0.19g、78%)。¹H-NMR(DMSO-d₆) 1.04(t, 3H, J=6.9Hz)、1.39(s, 9H)、1.46-1.57(m, 3H)、1.57-1.74(m, 2H)、1.80-1.94(m, 3H)、2.77-2.89(m, 1H)、3.13(q, 2H, J=6.0Hz)、3.89-4.03(m, 1H)、6.83(d, 1H, J=8.4Hz)、7.13(s, 1H)、7.22(dd, 1H, J=4.5, 8.7Hz)、7.29(s, 1H)、7.37(d, 1H, J=8.7Hz)、7.84(d, 1H, J=3.3Hz)、7.88(d, 1H, J=2.1Hz)、10.83(s, 1H, NH); ESI-MS(m/z, %) 467(MH⁺, 100)。

20

30

【0330】

N-(3-(3-(エチルアミノ)シクロヘキシル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシイミドアミド(シス-エナンチオマーの混合物)。tert-ブチルエチル(3-(5-(チオフェン-2-カルボキシイミドアミド)-1H-インドール-3-イル)シクロヘキシル)カーバメート(0.17g、0.36mmol)をジクロロメタン中20%TFA溶液(20mL)で0℃にて処理し、混合物を0℃で2時間攪拌状態に放置した。次に、その溶液を10%NH₄OH溶液で中和し、有機層を分離し、溶媒留去した。粗取得物をカラムクロマトグラフィーによって精製して(20%2N NH₃/MeOH:80%CH₂Cl₂)、最終生成物を黄色固体として得た(0.50g、85%)。¹H-NMR(DMSO-d₆) 1.11(t, 3H, J=6.9Hz)、1.21-1.53(m, 4H)、1.81-2.11(m, 3H)、2.27-2.37(m, 1H)、2.82-2.88(m, 3H)、2.99-3.07(m, 1H)、6.22(s, 2H, NH)、6.64(d, 1H, J=8.4Hz)、7.01-7.03(m, 2H)、7.10(dd, 1H, J=3.6, 5.1Hz)、7.28(d, 1H, J=8.7Hz)、7.59(d, 1H, J=5.1Hz)、7.71(d, 1H, J=3.0Hz)、10.62(s, 1H, NH); ESI-MS(m/z, %) 367(MH⁺, 50)、322(100)、ESI-HRMS:C₂₁H₂₇N₄S(MH⁺)の計算値:367.1950、実測値:367.1968。

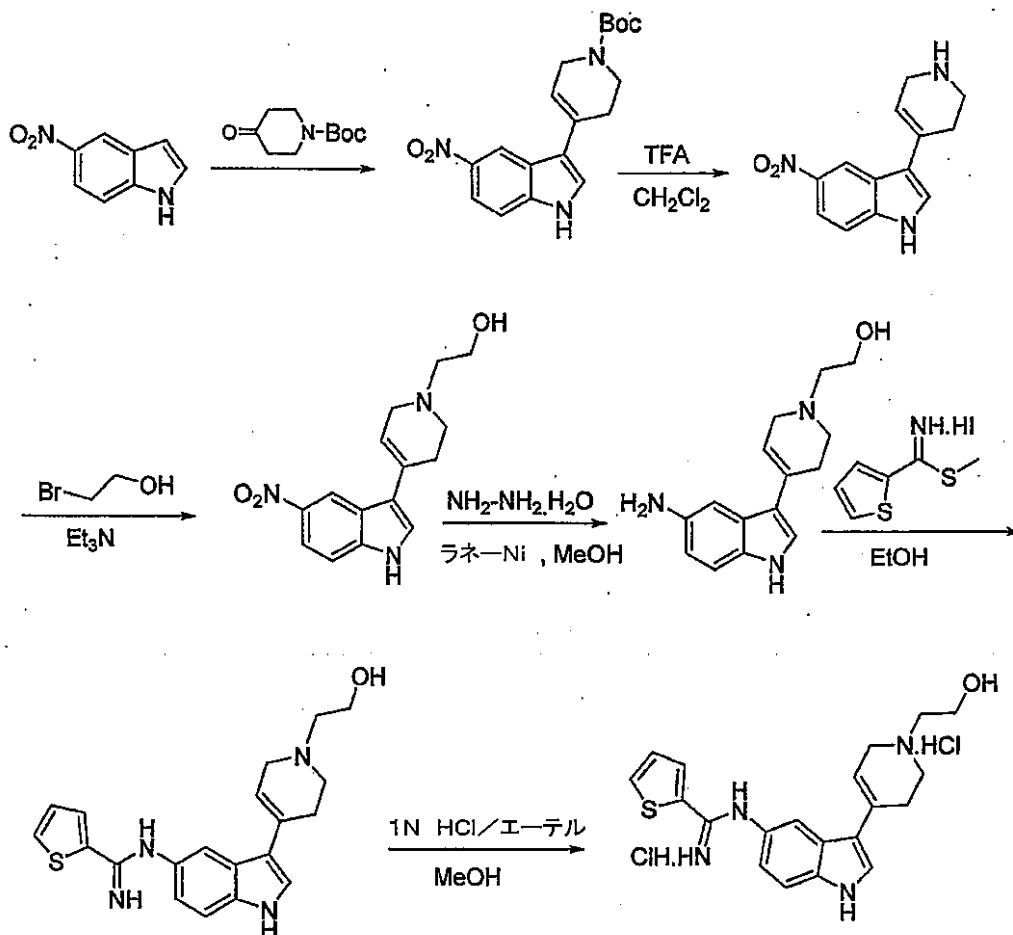
40

【0331】

50

実施例 23 . N - (3 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) チオフェン - 2 - カルボキシミドアミド (化合物 24) の合成

【化 50】



10

20

30

40

50

【0332】

4 - (5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル : 5 - ニトロ - 1 H - インドール (1 g 、 6 . 17 mmol) 、 4 - オキソピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (2 . 458 g 、 12 . 33 mmol) およびピロリジン (1 . 530 mL 、 18 . 50 mmol) の溶液を 48 時間還流させた。反応液を室温とし、水 (50 mL) で希釈し、生成物を酢酸エチルで抽出した (50 mL で 2 回) 。合わせた酢酸エチル層をブライン (15 mL) で洗浄し、脱水した (Na₂SO₄) 。溶媒を留去し、粗取得物をイソプロパノール : ヘキサン 1 : 6 (20 mL) で希釈した。15 分間攪拌後、固体を濾過し、ヘキサンで洗浄し (10 mL で 2 回) 、乾燥させて、4 - (5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチルを得た (1 . 515 g 、 71 . 5 %) 。¹H NMR (CDCl₃) 8 . 83 (d 、 1 H 、 J = 1 . 5 Hz) 、 8 . 60 (br s 、 1 H) 、 8 . 14 (dd 、 1 H 、 J = 2 . 1 、 9 . 0 Hz) 、 7 . 42 (d 、 1 H 、 J = 9 . 0 Hz) 、 7 . 31 (d 、 1 H 、 J = 2 . 1 Hz) 、 6 . 21 (s 、 1 H) 、 4 . 20 - 4 . 16 (m 、 2 H) 、 3 . 70 (t 、 2 H 、 J = 5 . 7 Hz) 、 2 . 60 - 2 . 50 (m 、 2 H) 、 1 . 51 (s 、 9 H) 。

【0333】

5 - ニトロ - 3 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール : 4 - (5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル (0 . 8 g 、 2 . 330 mmol) の CH₂Cl₂ (16 mL) 中溶液を TFA (4 mL) で 0 にて処理し、得られた混合物を同温

度で3時間撹拌した。反応液を溶媒留去し、粗取得物を1N NaOH溶液(pH約14)で塩基性とした。固体を濾過し、水で洗浄した(10mLで2回)。粗取得物を真空乾燥し、10%酢酸エチル/ヘキサン(20mL)で処理した。固体を濾過し、ヘキサンで洗浄した(5mLで2回)。得られた黄色固体を真空乾燥して、5-ニトロ-3-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドールを得た(0.56g、99%)。¹H NMR(DMSO-d₆) 8.69(d、1H、J=2.1Hz)、8.00(dd、1H、J=2.1、9.0Hz)、7.63(s、1H)、7.55(d、1H、J=9.0Hz)、6.21(s、1H)、3.42-3.30(m、2H、DMSO-ピークと重なり)、2.93(t、2H、J=5.4Hz)、2.40-2.30(m、2H)；ESI-MS(m/z、%)：244(MH⁺、77)、215(100)。

10

【0334】

2-(4-(5-ニトロ-1H-インドール-3-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタノール：5-ニトロ-3-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1H-インドール(0.55g、2.261mmol)の脱水CH₂Cl₂：1,4-ジオキサン(15mL、2：1)中懸濁液を、室温でトリエチルアミン(0.636mL、4.52mmol)で処理し、次に2-ブロモエタノール(0.176mL、2.487mmol)で処理した。室温で4時間撹拌後に、原料のみが認められた。反応液を24時間還流させた。反応液を室温とし、1N NaOH溶液(25mL)で希釈し、生成物をCH₂Cl₂で抽出した(25mLで2回)。合わせたCH₂Cl₂層をブライン(20mL)で洗浄し、脱水した(Na₂SO₄)。溶媒を留去し、粗取得物をカラムクロマトグラフィーによって精製して(2M NH₃/MeOH：CH₂Cl₂、5：95)、2-(4-(5-ニトロ-1H-インドール-3-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタノール(0.24g、36.9%)を暗黄色固体として得た。¹H NMR(DMSO-d₆) 11.86(s、1H)、8.68(d、1H、J=2.1Hz)、8.01(dd、1H、J=2.4、9.0Hz)、7.65(s、1H)、7.55(d、1H、J=9.0Hz)、6.16(s、1H)、4.42(t、1H、J=5.4Hz)、3.56(q、2H)、3.18(t、2H、J=6.3Hz)、2.69(t、2H、J=5.4Hz)、2.54-2.50(m、4H)；ESI-MS(m/z、%)：288(MH⁺、100)。

20

30

【0335】

2-(4-(5-アミノ-1H-インドール-3-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタノール：2-(4-(5-ニトロ-1H-インドール-3-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタノール(0.225g、0.783mmol)の脱水メタノール(5mL)中溶液を、室温でヒドラジン水和物(0.244mL、7.83mmol)と次にラネー-ニッケル(0.1g、0.783mmol)で処理した。得られた混合物を予め加熱した油浴に入れ、5分間環流させた(TLC基準、2M NH₃/MeOH：CH₂Cl₂、1：9)。反応液を室温とし、セライトで濾過し、メタノールで洗浄した(10mLで3回)。合わせたメタノール層を溶媒留去し、粗取得物をカラムクロマトグラフィーによって精製して(2M NH₃/MeOH：CH₂Cl₂、1：9)、2-(4-(5-アミノ-1H-インドール-3-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタノール(0.175g、87%)を固体として得た。¹H NMR(DMSO-d₆) 10.59(s、1H)、7.15(d、1H、J=2.4Hz)、7.05(d、1H、J=8.4Hz)、6.99(s、1H)、6.48(dd、1H、J=1.8、8.4Hz)、5.96(s、1H)、4.48(brs、2H)、4.40(t、1H、J=5.4Hz)、3.55(q、2H)、3.16-3.10(m、2H)、2.65(t、2H、J=5.7Hz)、2.50-2.45(m、4H)；ESI-MS(m/z、%)：258(MH⁺、30)、185(100)。

40

【0336】

50

N - (3 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) チオフェン - 2 - カルボキシミドアミド : 2 - (4 - (5 - アミノ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル) エタノール (0 . 1 6 g 、 0 . 6 2 2 m m o l) の脱水エタノール (5 m L) 中溶液を、室温にてチオフェン - 2 - カルボイミドチオ酸メチル・ヨウ化水素酸塩 (0 . 3 5 5 g 、 1 . 2 4 4 m m o l) で処理し、終夜攪拌した (1 8 時間) 。反応液を飽和 NaHCO_3 溶液 (5 0 m L) で塩基性とし、生成物を CH_2Cl_2 で抽出した (2 0 m L で 3 回) 。合わせた CH_2Cl_2 層をブライン (2 0 m L) で洗浄し、脱水した (Na_2SO_4) 。溶媒を留去し、粗取得物をカラムクロマトグラフィー (2 M NH_3 / MeOH : CH_2Cl_2 、 1 : 9) によって精製して、N - (3 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) チオフェン - 2 - カルボキシミドアミド (0 . 1 4 g 、 6 1 . 4 %) を固体として得た。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 1 0 . 9 2 (s 、 1 H) 、 7 . 7 1 (d 、 1 H 、 $J = 3 . 6 \text{ Hz}$) 、 7 . 5 8 (d 、 1 H 、 $J = 5 . 1 \text{ Hz}$) 、 7 . 3 3 - 7 . 3 0 (m 、 2 H) 、 7 . 2 1 (s 、 1 H) 、 7 . 0 9 (t 、 1 H 、 $J = 3 . 9 \text{ Hz}$) 、 6 . 6 6 (d 、 1 H 、 $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) 、 6 . 2 3 (b r s 、 2 H) 、 6 . 0 3 (s 、 1 H) 、 4 . 4 0 (t 、 1 H 、 $J = 5 . 1 \text{ Hz}$) 、 3 . 5 4 (q 、 2 H) 、 3 . 1 6 - 3 . 1 0 (m 、 2 H) 、 2 . 6 6 (t 、 2 H 、 $J = 5 . 4 \text{ Hz}$) 、 2 . 5 0 - 2 . 4 4 (m 、 4 H 、 DMSO - ピークと重なり) ; ESI - MS (m/z 、 %) : 3 6 7 (MH^+ 、 3 3) 、 2 9 4 (1 0 0) 。

10

20

【 0 3 3 7 】

N - (3 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) チオフェン - 2 - カルボキシミドアミド・2 塩酸塩 : N - (3 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) チオフェン - 2 - カルボキシミドアミド (0 . 1 2 5 g 、 0 . 3 4 1 m m o l) の脱水メタノール (3 m L) 中溶液を、室温にて塩化水素 (1 M のジエチルエーテル中溶液) (1 . 0 2 3 m L 、 1 . 0 2 3 m m o l) で処理した。1 5 分間攪拌した後に、溶媒を減圧下に留去し、粗取得物を乾燥させて、N - (3 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イル) チオフェン - 2 - カルボキシミドアミド・2 塩酸塩 (0 . 1 4 g 、 9 3 %) を固体として得た。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 1 1 . 7 0 (s 、 1 H) 、 1 1 . 4 7 (s 、 1 H) 、 1 0 . 5 7 (b r s 、 1 H) 、 9 . 6 6 (s 、 1 H) 、 8 . 6 1 (s 、 1 H) 、 8 . 1 9 - 8 . 1 6 (m 、 2 H) 、 7 . 9 4 (s 、 1 H) 、 7 . 6 8 (d 、 1 H 、 $J = 2 . 1 \text{ Hz}$) 、 7 . 5 9 (d 、 1 H 、 $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) 、 7 . 3 9 (t 、 1 H 、 $J = 4 . 5 \text{ Hz}$) 、 7 . 1 8 (d 、 1 H 、 $J = 9 . 3 \text{ Hz}$) 、 6 . 1 6 (s 、 1 H) 、 5 . 3 6 (s 、 1 H) 、 4 . 0 6 - 3 . 9 6 (m 、 1 H) 、 3 . 9 0 - 3 . 8 0 (m 、 3 H) 、 3 . 7 1 - 3 . 6 7 (m 、 1 H) 、 3 . 2 8 - 3 . 0 (m 、 2 H) 、 2 . 9 8 - 2 . 9 1 (m 、 1 H) 、 2 . 8 1 - 2 . 7 2 (m 、 1 H) 、 2 . 5 0 - 2 . 4 0 (m 、 2 H 、 DMSO ピークと重なり) ; ESI - MS (m/z 、 %) : 3 6 7 (MH^+ 、 3 9) 、 2 9 4 (1 0 0) ; ESI - HRMS : $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_5$ (MH^+ 、 遊離塩基) の計算値 : 3 6 7 . 1 5 8 7 ; 実測値 : 3 6 7 . 1 6 0 5 。

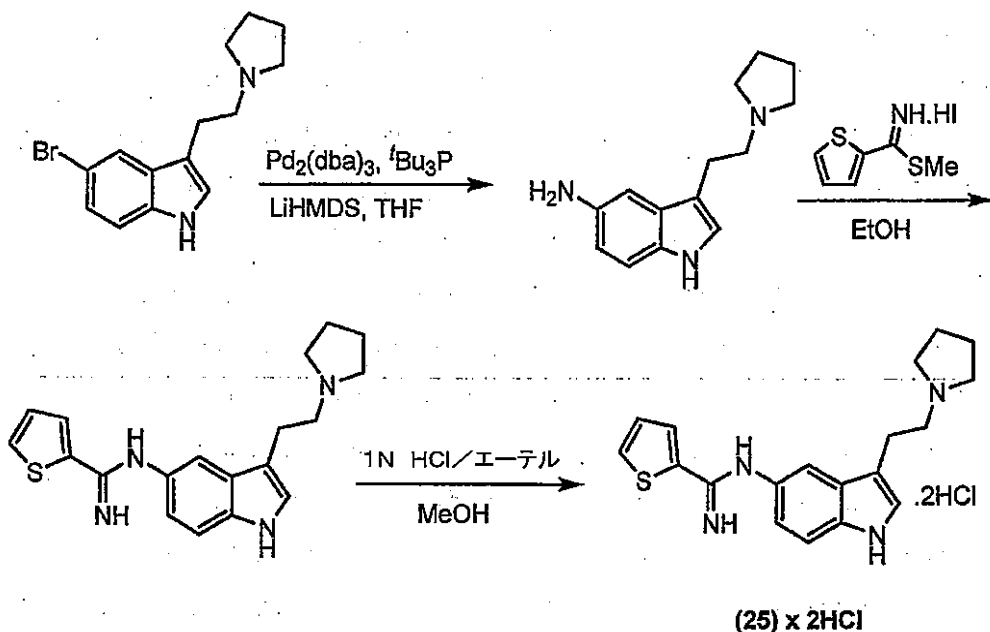
30

40

【 0 3 3 8 】

実施例 2 4 : N - (3 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 5 - イル) チオフェン - 2 - カルボキシミドアミド (化合物 2 5) の合成

【化 5 1】



10

【0339】

5 - ブロモ - 3 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール : 文献 (Bioorg. & Med. Chem. Lett. 14 : 727 - 729 (2004)) に報告の文献手順に従って製造。

20

【0340】

3 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 5 - アミン : Pd₂dba₃ (0.187 g、0.205 mmol) の脱水 THF (10 mL) 中溶液を、室温にてトリ - tert - ブチルホスフィン (2.483 mL、0.819 mmol) で処理した。10 分間攪拌後、同じ温度で脱水 THF (10 mL) 中の 5 - ブロモ - 3 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール (1.2 g、4.09 mmol) を加え、次にリチウムビス (トリメチルシリル) アミドの 1 M THF 中溶液 (10.23 mL、10.23 mmol) を加えた。反応液を予め加熱した油浴に入れ、密封管中にて 100 で 3.5 時間攪拌した。反応液を室温とし、1 N HCl 溶液 (25 mL) で反応停止し、30 分間攪拌した。反応液を 1 N NaOH 溶液 (50 mL) で塩基性とし、生成物を酢酸エチルで抽出した (25 mL で 3 回)。合わせた酢酸エチル層を脱水し (Na₂SO₄)、溶媒を留去して粗生成物を得た。その粗取得物をカラムクロマトグラフィー (2 M NH₃ / MeOH : CH₂Cl₂、5 : 95) によって精製して、3 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 5 - アミン (0.6 g、2.62 mmol、収率 63.9%) を褐色泡状物として得た。ESI - MS (m/z、%) : 230 (MH⁺、100)。

30

【0341】

N - (3 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 5 - イル) チオフェン - 2 - カルボキシミドアミド : 3 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 5 - アミン (0.59 g、2.57 mmol) の脱水エタノール (10 mL) 中溶液を、室温にてチオフェン - 2 - カルボイミドチオ酸メチル・ヨウ化水素酸塩 (1.467 g、5.15 mmol) で処理し、得られた混合物を終夜攪拌した。反応液を飽和 NaHCO₃ 溶液 (50 mL) で塩基性とし、生成物を CH₂Cl₂ で抽出した (25 mL で 2 回)。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、脱水した (Na₂SO₄)。溶媒を留去し、粗取得物をカラムクロマトグラフィー (2 M NH₃ / MeOH : CH₂Cl₂、1 : 9) によって精製して、N - (3 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 5 - イル) チオフェン - 2 - カルボキシミドアミド (0.39 g、1.152 mmol、収率 44.8%) を固体として得た。¹H NMR

40

50

R (DMSO- d_6) 10.59 (s, 1H)、7.70 (d, 1H、 $J = 2.7$ Hz)、7.58 (d, 1H、 $J = 3.9$ Hz)、7.26 (d, 1H、 $J = 6.3$ Hz)、7.10 - 7.08 (m, 2H)、6.92 (s, 1H)、6.62 (d, 1H、 $J = 6.3$ Hz)、6.23 (s, 2H)、2.80 (t, 2H、 $J = 6.0$ Hz)、2.65 (t, 2H、 $J = 5.4$ Hz)、2.52 - 2.48 (m, 4H、DMSOピークと重なり)、1.68 (s, 4H); ESI-MS (m/z , %): 339 (MH^+ , 100)

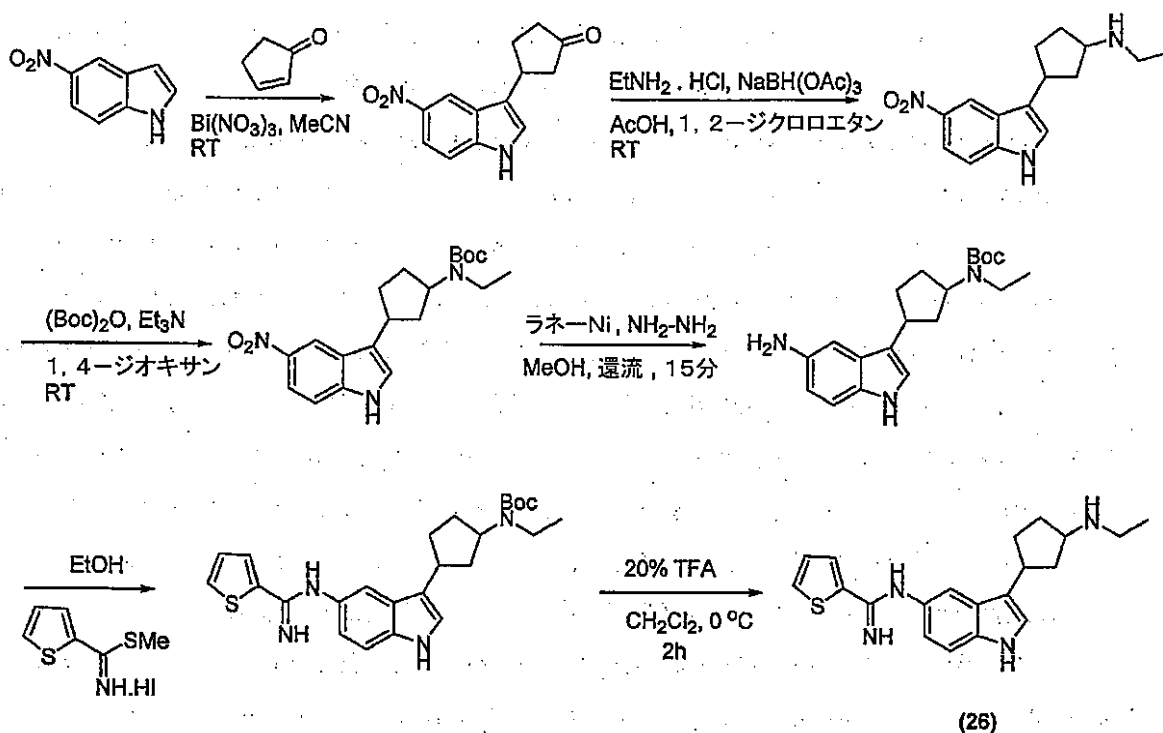
【0342】

N-(3-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド・2塩酸塩: N-(3-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド (0.16 g, 0.473 mmol) のメタノール (3 mL) 中溶液を、1 N 塩酸のエーテル中溶液 (1.418 mL, 1.418 mmol) で処理し、室温で15分間撹拌した。溶媒を留去し、生成物を真空乾燥して、N-(3-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド・2塩酸塩 (0.17 g, 0.413 mmol、収率87%) を固体として得た。¹H NMR (DMSO- d_6) 11.50 (s, 1H)、11.38 (s, 1H)、11.26 (br s, 1H)、9.71 (s, 1H)、8.64 (s, 1H)、8.20 - 8.17 (m, 2H)、7.75 (s, 1H)、7.53 (d, 1H、 $J = 6.6$ Hz)、7.39 (s, 2H)、7.12 (d, 1H、 $J = 6.3$ Hz)、3.58 - 3.52 (m, 2H)、3.40 - 3.32 (m, 2H)、3.20 - 3.16 (m, 2H)、3.06 - 3.04 (m, 2H)、2.00 - 1.88 (m, 4H); ESI-MS (m/z , %): 339 (MH^+ 、遊離塩基、100)、268 (74)、126 (59); ESI-HRMS: $C_{19}H_{23}N_4S$ (MH^+ 、遊離塩基) の計算値: 339.1637; 実測値: 339.1649。

【0343】

実施例 25. N-(3-(3-(エチルアミノ)シクロペンチル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド (化合物 26) の合成

【化52】



【0344】

3 - (5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) シクロペンタノン : 5 - ニトロインドール (2 . 0 g 、 1 2 . 8 0 m m o l) の脱水 MeCN (1 0 . 0 m L) 中溶液に、シクロペント - 2 - エンオン (2 . 0 m L 、 2 3 . 8 7 m m o l) および Bi (NO₃)₃ (0 . 0 6 g 、 0 . 1 3 m m o l) を加え、混合物を室温で終夜撹拌した。次に、溶媒を留去し、粗取得物をカラムクロマトグラフィー (5 0 % ヘキサン : 5 0 % EtOAc) によって精製して、標題化合物 (1 . 6 3 g 、 5 2 %) を黄色固体として得た。¹H - NMR (CDCl₃) 2 . 0 5 - 2 . 1 8 (m 、 1 H) 、 2 . 3 7 - 2 . 4 8 (m 、 3 H) 、 2 . 5 4 - 2 . 6 6 (m 、 1 H) 、 2 . 8 0 (dd 、 1 H 、 J = 7 . 2 、 7 . 8 H z) 、 3 . 7 2 - 3 . 8 2 (m 、 1 H) 、 7 . 1 5 (d 、 1 H 、 J = 1 . 5 H z) 、 7 . 4 2 (d 、 1 H 、 J = 9 . 0 H z) 、 8 . 1 5 (dd 、 1 H 、 J = 2 . 4 、 9 . 0 H z) 、 8 . 3 9 (br s 、 1 H 、 NH) 、 8 . 6 2 (d 、 1 H 、 J = 2 . 4 H z) ; ESI - MS (m / z 、 %) 2 6 7 (MNa⁺ 、 1 0 0) 。

10

【 0 3 4 5 】

N - エチル - 3 - (5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) シクロペンタンアミン : 3 - (5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) シクロペンタノン (1 . 6 g 、 6 . 5 5 m m o l) の 1 , 2 - ジクロロエタン (5 0 m L) 中溶液に、AcOH (0 . 4 0 m L 、 6 . 5 5 m m o l) 、 EtNH₂ · HCl (0 . 5 3 g 、 6 . 5 5 m m o l) および NaBH(OAc)₃ (2 . 1 g 、 9 . 8 3 m m o l) を加え、混合物を室温で終夜撹拌状態に放置した。反応混合物を 2 N NaOH (1 0 m L) で抽出し、ジクロロメタンで洗浄した (1 0 m L で 2 回) 。ジクロロメタン層を分離し、溶媒留去した。粗取得物をカラムクロマトグラフィー (2 M NH₃ / MeOH : CH₂Cl₂ 、 1 : 9) によって精製して、生成物をジアステレオマーの混合物としての黄色固体として得た (1 . 2 g 、 6 7 %) 。¹H - NMR (CDCl₃) 1 . 1 0 - 1 . 1 6 (m 、 6 H) 、 1 . 4 5 - 1 . 9 2 (m 、 1 0 H) 、 1 . 9 6 - 2 . 1 3 (m 、 3 H) 、 2 . 1 3 - 2 . 3 6 (m 、 3 H) 、 2 . 5 0 - 2 . 5 8 (m 、 1 H) 、 2 . 6 5 - 2 . 7 6 (m 、 4 H) 、 3 . 2 8 - 3 . 4 3 (m 、 3 H) 、 3 . 4 9 - 3 . 6 0 (m 、 1 H) 、 7 . 1 1 (d 、 1 H 、 J = 1 . 8 H z) 、 7 . 1 5 (d 、 1 H 、 J = 1 . 5 H z) 、 7 . 3 5 (s 、 1 H) 、 7 . 3 8 (s 、 1 H) 、 8 . 0 8 (d 、 1 H 、 J = 2 . 1 H z) 、 8 . 1 1 (d 、 1 H 、 J = 2 . 1 H z) 、 8 . 3 2 (br s 、 1 H 、 NH) 、 8 . 4 1 (br s 、 1 H 、 NH) 、 8 . 6 1 (d 、 1 H 、 J = 2 . 1 H z) 、 8 . 6 3 (d 、 1 H 、 J = 2 . 1 H z) ; EI - MS (m / z 、 %) 2 7 3 (M⁺ 、 9 0) 。

20

30

【 0 3 4 6 】

tert - ブチルエチル (3 - (5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) シクロペンチル) カーバメート : N - エチル - 3 - (5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) シクロペンタンアミン (1 . 1 g 、 4 . 0 2 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (1 0 m L) 中溶液に、(Boc)₂O (0 . 9 7 g 、 4 . 4 3 m m o l) およびトリエチルアミン (1 . 2 m L 、 8 . 0 4 m m o l) を加え、得られた混合物を室温で終夜撹拌状態で放置した。溶媒を留去し、粗取得物をカラムクロマトグラフィー (EtOAc : ヘキサン 、 1 : 1) で精製して、当該化合物を黄色固体として得た (1 . 4 3 g 、 定量的) 。¹H - NMR (CDCl₃) 1 . 1 3 - 1 . 2 1 (m 、 6 H) 、 1 . 4 9 (s 、 1 8 H) 、 1 . 6 5 - 1 . 9 4 (m 、 5 H) 、 2 . 0 1 - 2 . 2 0 (m 、 5 H) 、 2 . 2 1 - 2 . 4 0 (m 、 3 H) 、 3 . 1 5 - 3 . 3 2 (m 、 5 H) 、 3 . 5 3 - 3 . 5 8 (m 、 1 H) 、 4 . 4 2 - 4 . 5 3 (m 、 2 H) 、 7 . 1 0 (d 、 1 H 、 J = 1 . 5 H z) 、 7 . 1 4 (m 、 1 H 、 J = 1 . 8 H z) 、 7 . 3 5 (d 、 1 H 、 J = 4 . 5 H z) 、 7 . 3 8 (d 、 1 H 、 J = 4 . 5 H z) 、 8 . 0 8 (dd 、 1 H 、 J = 2 . 7 、 9 . 0 H z) 、 8 . 1 1 (dd 、 1 H 、 J = 2 . 4 、 4 . 8 H z) 、 8 . 5 6 (d 、 1 H 、 J = 2 . 1 H z) 、 8 . 6 0 (d 、 1 H 、 J = 2 . 1 H z) 、 8 . 6 2 (br s 、 1 H 、 NH) 、 8 . 7 1 (br s 、 1 H 、 NH) ; EI - MS (m / z 、 %) 3 7 3 (M⁺ 、 3 0) 。

40

【 0 3 4 7 】

tert - ブチル 3 - (5 - アミノ - 1 H - インドール - 3 - イル) シクロペンチル (

50

エチル)カーバメート: *tert*-ブチルエチル(3-(5-ニトロ-1*H*-インドール-3-イル)シクロペンチル)カーバメート(1.40 g、3.75 mmol)の脱水MeOH(15 mL)中溶液に、ラネー-Ni(水中のスラリーとして0.1 g)およびヒドラジン水和物(1.9 mL、37.5 mmol)を加えた。得られた混合物を予め加熱した油浴に浸漬し、溶液が透明となるまで15分間還流させた。反応液を冷却し、セライトで濾過し、MeOH(20 mL)で洗浄し、溶媒を留去した。粗取得物をカラムクロマトグラフィーで精製して(2% 2*N* NH₃/MeOH: 98% CH₂Cl₂)、標題化合物を褐色様固体として得た(1.25 g、定量的)。¹H-NMR(CDCl₃) 1.11-1.19(m、6H)、1.49(s、18H)、1.67-1.89(m、6H)、1.96-2.12(m、4H)、2.13-2.22(m、2H)、2.26-2.35(m、2H)、3.10-3.28(m、4H)、3.37-3.58(m、4H)、4.44-4.59(m、2H)、6.64(dd、1H、J=1.8、9.0 Hz)、6.67(dd、1H、J=2.1、8.4 Hz)、6.91(d、1H、J=2.4 Hz)、6.92(d、1H、J=2.1 Hz)、7.14(d、1H、J=2.1 Hz)、7.17(d、1H、J=2.1 Hz)、7.73(br s、2H、NH); ESI-MS(m/z、%) 343(M⁺、100)。

10

【0348】

tert-ブチルエチル(3-(5-(チオフェン-2-カルボキシイミドアミド)-1*H*-インドール-3-イル)シクロペンチル)カーバメート: *tert*-ブチル3-(5-アミノ-1*H*-インドール-3-イル)シクロペンチル(エチル)カーバメート(1.22 g、3.55 mmol)の脱水EtOH(30 mL)中溶液に、チオフェン-2-カルボイミドチオ酸メチル・ヨウ化水素酸塩(2.0 g、7.10 mmol)を加え、反応液を室温で48時間攪拌状態に放置した。溶媒を留去し、混合物をジクロロメタン(20 mL)に溶かし、2*N* NaOH(20 mL)で洗浄した。有機層を抽出し、溶媒留去した。粗取得物を、カラムクロマトグラフィー(2*M* NH₃/MeOH: CH₂Cl₂、2:98から5:95)を用いて精製して、標題化合物を黄色固体として得た(1.28 g、80%)。¹H-NMR(CDCl₃) 1.10-1.17(m、6H)、1.47(s、18H)、1.68-1.89(m、6H)、1.97-2.12(m、4H)、2.13-2.34(m、4H)、3.11-3.32(m、4H)、3.42-3.53(m、1H)、4.51(br s、2H)、4.92(br s、2H)、6.86(dd、1H、J=2.1、8.4 Hz)、6.89(dd、1H、J=2.4、8.4 Hz)、6.96(d、1H、J=2.1 Hz)、6.98(d、1H、J=2.1 Hz)、7.07-7.10(m、2H)、7.21-7.23(m、2H)、7.30(d、1H、J=3.3 Hz)、7.33(d、1H、J=3.3 Hz)、7.42(s、1H)、7.43(s、1H)、7.95(br s、1H、NH)、7.97(br s、1H、NH); ESI-MS(m/z、%) 453(M⁺、100)。

20

30

【0349】

N-(3-(3-(エチルアミノ)シクロペンチル)-1*H*-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシイミドアミド(26): *tert*-ブチルエチル(3-(5-(チオフェン-2-カルボキシイミドアミド)-1*H*-インドール-3-イル)シクロペンチル)カーバメート(1.25 g、2.76 mmol)を、0 にてジクロロメタン中の20% TFA溶液(31 mL)で処理し、混合物を0 で2時間攪拌状態に放置した。次に、反応液を10% NH₄OH溶液で中和し、有機層を分離し、溶媒留去した。粗取得物をカラムクロマトグラフィー(20% 2*N* NH₃/MeOH: 80% CH₂Cl₂)によって精製して、生成物を黄色固体として得た(0.87 g、89%)。¹H-NMR(DMSO-d₆) 1.07(t、3H、J=7.2 Hz)、1.45-1.71(m、2H)、1.77-2.16(m、3H)、2.23-2.40(m、1H)、2.64-2.73(m、2H)、3.24-3.49(m、2H)、6.22(br s、2H、NH)、6.63(d、1H、J=8.1 Hz)、7.03-7.11(m、3H)、7.26(d、1H、J=8.4 Hz)、7.58(d、1H、J=5.1 Hz)、7.

40

50

71 (d、1H、J = 3.6 Hz)、10.57 (s、1H、NH) ; EI-MS (m/z、%) 352 (M⁺、50)、243 (80)、158 (100)、EI-HRMS (M⁺) ; C₂₀H₂₄N₄S の計算値 : 352.1722、実測値 : 352.1725。
【0350】

N - (3 - (3 - (エチルアミノ) シクロペンチル) - 1 H - インドール - 5 - イル)
チオフェン - 2 - カルボキシミドアミドのキラル分離

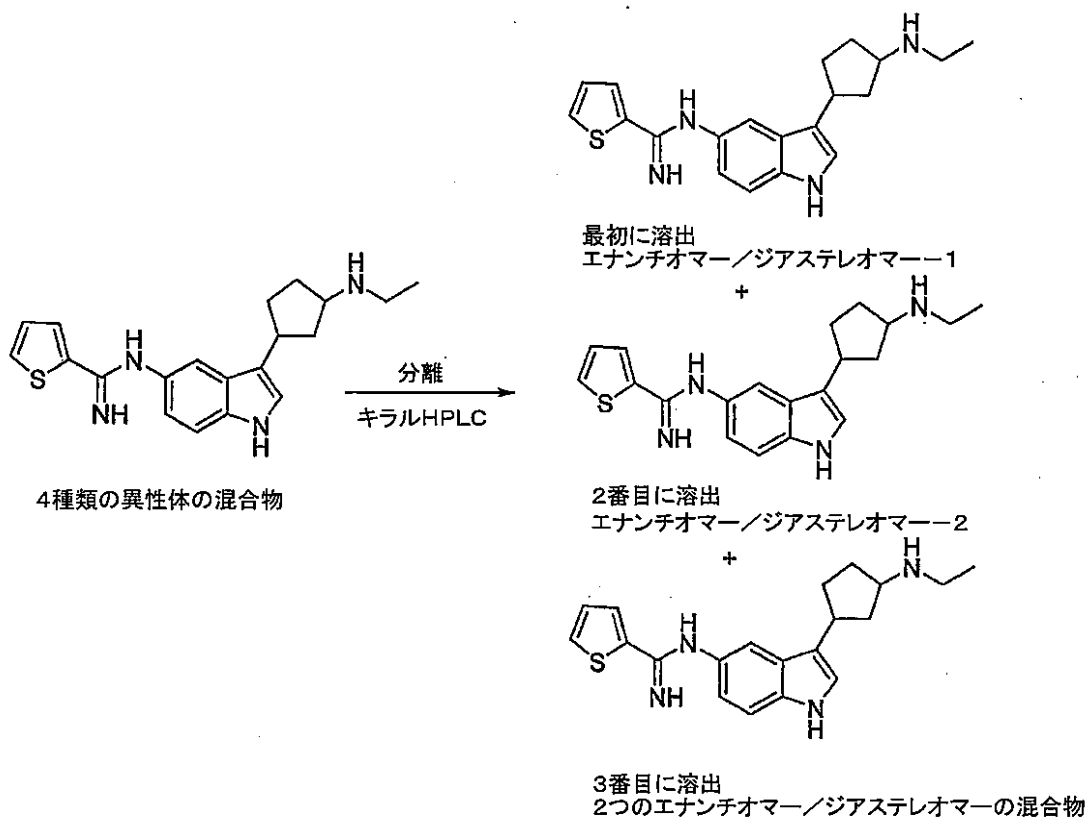
化合物 (4 つの異性体の混合物) について、キラル分取 HPLC (キラルバック AD - H) を行った。

【0351】

流量 18 mL / 分、10 % EtOH : 90 % ヘキサン + 0.2 % DEA。

10

【化53】



20

30

【0352】

最初の (最も極性が低い) 異性体は、27 で溶出を開始し、100 % エナンチオマー純度で 13.0 mg が得られた。2 番目の異性体は 33 分で溶出を開始し、100 % エナンチオマー純度で 8.0 mg が得られた。他の二つの異性体は 35 分で一緒に溶出を開始し、それらの純粋なエナンチオマー型には分離できなかった。

【0353】

全ての新規な化合物についての nNOS および eNOS 阻害活性を、下記の表 15 に挙げてある。

40

【表 17】

表15

化合物	IC ₅₀ (単位: μ M) (ヒトnNOS)	IC ₅₀ (単位 μ M) (ヒトeNOS)	eNOS/ nNOS
21	0.309	7.76	25.1
22	0.264	10.8	40.9
23	0.735	31.8	43.2
24	0.748	74.1	99
25	0.427	9.92	23.2
26	0.257	14.3	55.6

10

【0354】

実施例26．膵炎内臓痛モデルでの(R)-N-(3-((1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)-1H-インドール-5-イル)チオフェン-2-カルボキシミドアミド(化合物(27))の効果

合成が米国特許第7375219号(参照によって本明細書に組み込まれる)に記載されている化合物(27)の膵炎内臓痛モデルでの効果を、実施例16に記載の手順を用いて示した。図12には、化合物(27)が膵炎のラットで接触性アロディニアを好転させることを示している。

20

【0355】

他の実施形態

以上、現在好ましい例と考えられるものを参照しながら、本発明についての説明を行ったが、理解すべき点として、本発明は開示された例に限定されるものではない。逆に、本発明は、添付の特許請求の範囲の精神および範囲に包含される各種の変更および均等な配置を網羅するものである。

【0356】

いずれの刊行物、特許および特許出願も、あたかも個々の刊行物、特許もしくは特許出願が具体的かつ個別に参照によって全体が組み込まれていることを示されたと同程度に、参照によって全体が本明細書に組み込まれるものとする。本特許出願中の用語が参照によって本明細書に組み込まれる文書中で異なった形で定義されていることが認められる場合、本明細書で提供される定義が、その用語の定義となるべきである。

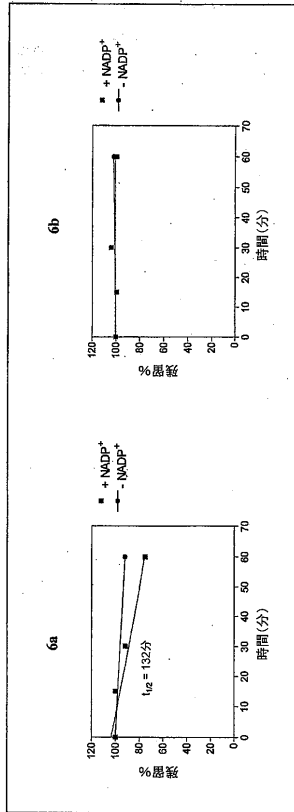
30

【0357】

他の実施形態は特許請求の範囲にある。

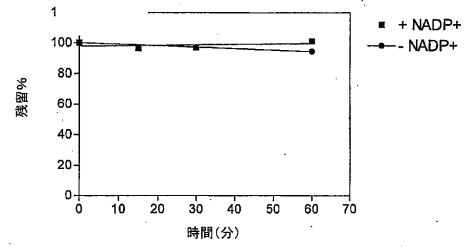
【図 1】

図1: 60分間にわたるヒト肝臓ミクロソームでの6aおよび6bの安定性



【図 2】

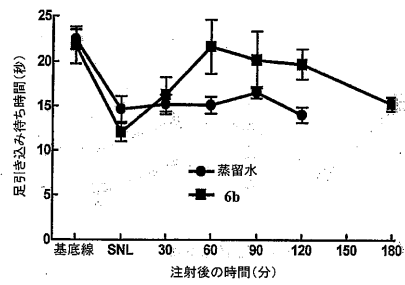
図2: 60分間にわたるヒト肝臓ミクロソームでの18の安定性



【図 3】

図3: 神経障害性疼痛のチュンモデルでの温熱性痛覚過敏に対する6bの効果

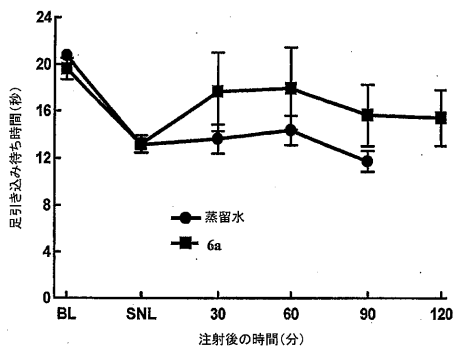
6b(30mg/kg、腹腔内投与)は、SNLのラットにおける後足の温熱性痛覚過敏を弱める。



【図 4】

図4: 神経障害性疼痛のチュンモデルでの温熱性痛覚過敏に対する6aの効果

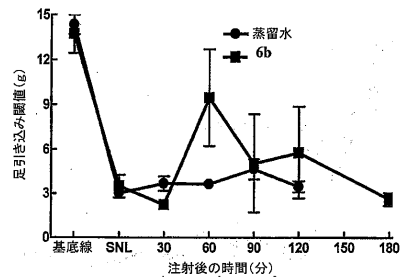
6a(30mg/kg、腹腔内投与)は、SNLのラットにおける後足の温熱性痛覚過敏を弱める。



【図 5】

図5: 神経障害性疼痛のチュンモデルでの接触性アロディニアに対する6bの効果

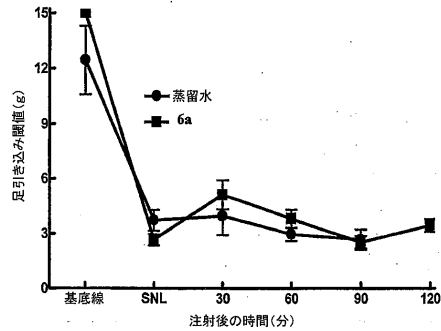
6b(30mg/kg、腹腔内投与)は、SNLのラットにおける後足の触覚過敏を弱めることができる。



【図 6】

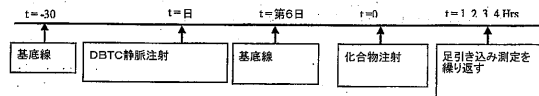
図6: 神経障害性疼痛のチュンモデルでの接触性アロディニアに対する6aの効果

6a(30mg/kg、腹腔内投与)は、SNLのラットにおける後足の触覚過敏を弱めない。



【図 7】

図7: 肺炎内臓痛モデルにおける一般的試験プロトコール

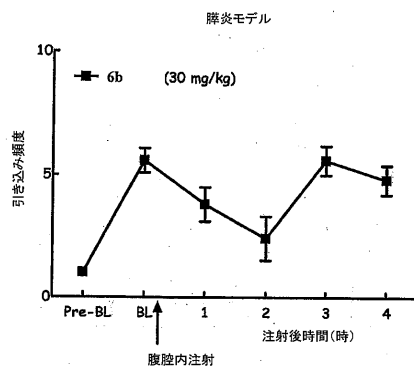


DBTC: ジブチルスズジクロライド

【図 9】

図9: 肺炎内臓痛モデルにおける6bの効果

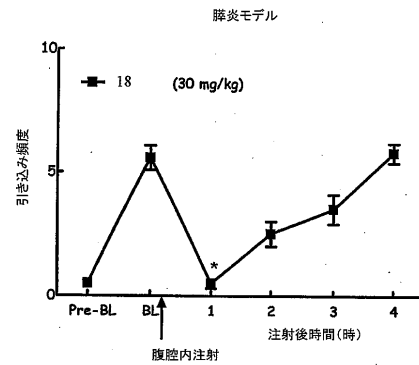
6b(30mg/kg、腹腔内投与)は、肺炎ラットにおける接触性アロディニアを弱める。



【図 8】

図8: 肺炎内臓痛モデルにおける18の効果

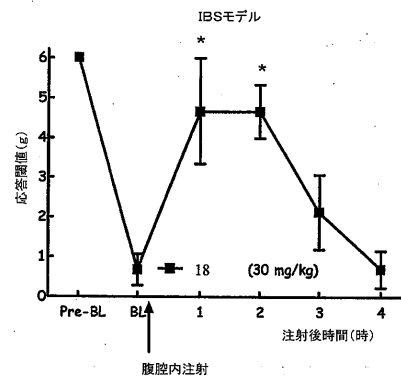
18(30mg/kg、腹腔内投与)は、肺炎ラットにおける接触性アロディニアを好転させる。



【図 10】

図10: IBS内臓痛モデルでの18の効果

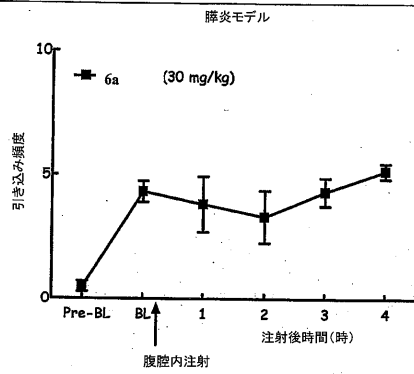
18(30mg/kg、腹腔内投与)は、IBSラットにおける腰部の接触性アロディニアを好転させる。



【図 1 1】

図11. 肺炎内臓痛モデルにおける6aの効果

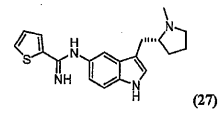
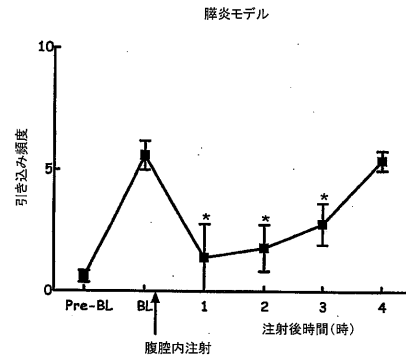
6a(30mg/kg、腹腔内投与)は、肺炎ラットにおける接触性アロディニアを弱めない。



【図 1 2】

図12. 肺炎内臓痛モデルにおける(27)の効果

実施例26(化合物(27); 30mg/kg、腹腔内投与)は、肺炎ラットにおける接触性アロディニアを好転させる。



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CA2008/002047
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: <i>C07D 409/14</i> (2006.01) , <i>A61K 31/404</i> (2006.01) , <i>A61K 31/437</i> (2006.01) , <i>A61K 31/439</i> (2006.01) , <i>A61K 31/454</i> (2006.01) , <i>A61K 31/5377</i> (2006.01) , <i>A61P 25/04</i> (2006.01) , <i>A61P 29/00</i> (2006.01) , <i>C07D 403/04</i> (2006.01)		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC: <i>C07D 409/14</i> (2006.01) , <i>A61K 31/404</i> (2006.01) , <i>A61K 31/437</i> (2006.01) , <i>A61K 31/439</i> (2006.01) , <i>A61K 31/454</i> (2006.01) , <i>A61K 31/5377</i> (2006.01) , <i>A61P 25/04</i> (2006.01) , <i>A61P 29/00</i> (2006.01) , <i>C07D 403/04</i> (2006.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used) Canadian Database, PubMed, Delphion, STN (search terms: substituted indole, indole-5-amine, 3,5-substituted-indole, pyrrolidin indole-5-amine, visceral pain, pain, nitric oxide synthase (NOS)).		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2006/0258721A1 (MADDAFORD, S. et al.) 16 November 2006 (16-11-2006) (see table I, compounds 97 and 110 and claims 23-74)	43-95
<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 :	"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	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
"B" 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		
Date of the actual completion of the international search 22 January 2009 (22-01-2009)	Date of mailing of the international search report 2 March 2009 (02-03-2009)	
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 001-819-953-2476	Authorized officer Gérald McManus 819- 956-6126	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2008/002047

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of the 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. ☒ Claim Nos. : 1-30 and 43-94
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely :

Claims 1-30 and 43-94 are directed to a method for treatment of the human or animal body by surgery or therapy which the International Search Authority is not required to search. However, this Authority has carried out a search based on the alleged effect or purpose/use of the product defined in claims 1-25, 31-39 and 95.
2. ☐ Claim 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. ☐ Claim Nos. :
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 :

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 claim 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 claim Nos. :

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family membersInternational application No.
PCT/CA2008/002047

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
US 2006/258721A1	16-11-2006	AR 055053A1	01-08-2007
		AU 2006321284A1	07-06-2007
		CA 2605073A1	07-06-2007
		CN 101247853A	20-08-2008
		EP 1883451A2	06-02-2008
		JP 2008535908T	04-09-2008
		KR 20080021596A	07-03-2008
		NO 20075632B	11-01-2008
		US 7375219B2	20-05-2008
		US 2008249302A1	09-10-2008
		WO 2007063418A2	07-06-2007
		WO 2007063418A3	21-12-2007

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 25/00 (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 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/32 (2006.01)	A 6 1 P 25/32	
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	
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	C 0 7 D 409/12	C S P
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/14	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/44	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 451/02 (2006.01)	C 0 7 D 451/02	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
C 0 7 D 453/02 (2006.01)	C 0 7 D 453/02	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 2
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	

(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,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 マダフォード, ショーン
カナダ国 エル5エル 1ワイ3 オンタリオ州, ミシサガ, フォルクウェイ ドライブ 3 1 7
9

(72)発明者 ラムノース, ジェイラル
カナダ国 エル7エー 3エム3 オンタリオ州, ブランプトン, メンドーザ ドライブ 1 2

(72)発明者 ラキット, スーマン
カナダ国 エル5エイチ 4エル2 オンタリオ州, ミシサガ, ヒドゥン グローブ レーン 8
5 6

(72)発明者 パットマン, ジョアン
カナダ国 エル5ジェイ 1ダブリュ3 オンタリオ州, ミシサガ, コンステブル ロード 2
6 1 1

(72)発明者 レントン, ポール
カナダ国 エム6エイチ 2ダブリュ6 オンタリオ州, トロント, ドーバーコート ロード 5
4 4

(72)発明者 アネディ, サバッシュ, シー.
カナダ国 エル5エム 7ダブリュ4 オンタリオ州, ミシサガ, オスカー ピーターソン ブール
バード 5 1 0 8

(72)発明者 アンドリューズ, ジョン, エス.
カナダ国 エル5エイチ 3エム7 オンタリオ州, ミシサガ, ポートウェイ アベニュー 2 1

8 0

(72)発明者 ムラデノバ, ガブリエラ

カナダ国 エル4 ジェー 8 エックス5 オンタリオ州, ソーンヒル, バサースト グレン ドラ
イブ 4 5

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB01 BB09 CC11 CC75 CC92 DD06 EE01
4C064 AA01 AA06 CC01 DD09 EE01 FF01 FF03 GG10 HH04
4C065 AA03 BB04 CC01 DD01 EE02 HH06 JJ01 KK01 LL01 PP10
QQ04
4C084 AA19 MA02 NA05 ZA012 ZA052 ZA082 ZA122 ZA152 ZA162 ZA212
ZA362 ZB112
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC13 BC16 BC21 BC73 CB05 CB15
CB17 GA02 GA04 GA07 GA09 MA02 MA03 MA04 NA14 ZA01
ZA05 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA21 ZA36 ZB11