

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5116464号
(P5116464)

(45) 発行日 平成25年1月9日 (2013.1.9)

(24) 登録日 平成24年10月26日 (2012.10.26)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 C 317/12 (2006.01)

C O 7 C 317/12 C S P

C O 7 C 317/44 (2006.01)

C O 7 C 317/44

A 6 1 K 31/167 (2006.01)

A 6 1 K 31/167

A 6 1 P 25/26 (2006.01)

A 6 1 P 25/26

C O 7 D 295/10 (2006.01)

C O 7 D 295/10

Z

請求項の数 38 (全 66 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-508586 (P2007-508586)
 (86) (22) 出願日 平成17年4月13日 (2005.4.13)
 (65) 公表番号 特表2007-532678 (P2007-532678A)
 (43) 公表日 平成19年11月15日 (2007.11.15)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/012929
 (87) 国際公開番号 W02005/100311
 (87) 国際公開日 平成17年10月27日 (2005.10.27)
 審査請求日 平成20年4月9日 (2008.4.9)
 (31) 優先権主張番号 04290985.3
 (32) 優先日 平成16年4月13日 (2004.4.13)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)
 (31) 優先権主張番号 60/568,965
 (32) 優先日 平成16年5月7日 (2004.5.7)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 599133646
 セファロン・インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国ペンシルベニア州1935
 5フレージャー・ピーオーボックス4011
 ・ムーアズロード41
 (73) 特許権者 505048921
 セファロン フランス
 フランス国, エフー94700 メゾン
 アルフォール, リュ シャルル マルティ
 ニュイ, 20
 (74) 代理人 100104411
 弁理士 矢口 太郎

最終頁に続く

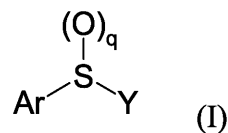
(54) 【発明の名称】 二環式芳香族スルフィニル誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) :

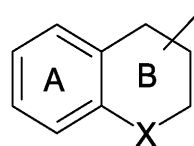
【化1】



〔式中、

A r は

【化2】

〔式中、Xは結合、CH₂、O、S(O)_yまたはNR¹⁰であり；

環Aは、場合によりF、Cl、Br、I、OR²¹、OR²⁵、NR²³R²⁴、NH
 OH、NO₂、CN、CF₃、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆
 アルキニル、C₃-C₇シクロアルキル、3~7員のヘテロシクロアルキル、フェニル、

5 もしくは6員のヘテロアリール、アリールアルキル、 $C(=O)R^{22}$ 、 CO_2R^{21} 、 $OC(=O)R^{22}$ 、 $C(=O)NR^{23}R^{24}$ 、 $NR^{21}C(=O)R^{22}$ 、 $NR^{21}CO_2R^{22}$ 、 $OC(=O)NR^{23}R^{24}$ 、 $NR^{21}C(=S)R^{22}$ および $S(O)_yR^{22}$ から選択される1～3個の基で置換されてもよく；

環Bは場合により C_1-C_6 アルキル、フェニルおよび5～6員のヘテロアリールから選択される1～3個の基で置換されてもよい}

であり、

Yは $(C_1-C_6$ アルキレン) $-R^1$ であり：ここで該アルキレン基は場合により1～3個の R^{20} 基で置換されてもよく；

R^1 は $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{21}C(=O)R^{14}$ 、 $C(=O)R^{15}$ 、 $COOH$ 、 CO_2R^{14} 、 $OC(=O)R^{11}$ 、 $C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C(=O)NR^{21}OR^{14}$ 、 $C(=N)NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{21}S(O)_2R^{11}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{21}C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{21}S(O)_2NR^{12}R^{13}$ または $PO(OR^{21})_2$ であり；

R^{10} および R^{10A} は各々独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_6-C_{10} アリール、 $C(=O)R^{15}$ および $S(O)_yR^{14}$ から選択され；ここで該アルキルおよびアリール基は場合により1～3個の R^{20} 基で置換されてもよく；

R^{11} は各々存在する際には、独立してH、 C_1-C_6 アルキルおよび C_6-C_{10} アリールから選択され；ここで該アルキルおよびアリール基は場合により1～3個の R^{20} 基で置換されてもよく；

R^{12} および R^{13} は各々存在する際には、各々独立してH、 C_1-C_6 アルキルおよび C_6-C_{10} アリールから選択されるか、あるいは R^{12} および R^{13} はそれらが結合している窒素と一緒にあって、3～7員のヘテロシクロアルキル環を形成し；ここで該アルキルおよびアリール基およびヘテロシクロアルキル環は場合により1～3個の R^{20} 基で置換されてもよく；

R^{14} は各々存在する際には、独立して C_1-C_6 アルキル、 C_6-C_{10} アリールおよびアリールアルキルから選択され；ここで該アルキル、アリールおよびアリールアルキル基は場合により1～3個の R^{20} 基で置換されてもよく；

R^{15} は各々存在する際には、独立して C_1-C_6 アルキル、 C_6-C_{10} アリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールから選択され；ここで該アルキル、アリール、アリールアルキルおよびヘテロアリール基は場合により1～3個の R^{20} 基で置換されてもよく；

R^{20} は各々存在する際には、独立してF、Cl、Br、I、 OR^{21} 、 OR^{25} 、 $O(C_1-C_4$ アルキレン) OR^{21} 、 $NR^{23}R^{24}$ 、 $NHOH$ 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 スピロシクロアルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、3～7員のヘテロシクロアルキル、フェニル、5もしくは6員のヘテロアリール、アリールアルキル、 $=O$ 、 $C(=O)R^{22}$ 、 CO_2R^{21} 、 $OC(=O)R^{22}$ 、 $C(=O)NR^{23}R^{24}$ 、 $NR^{21}C(=O)R^{22}$ 、 $NR^{21}CO_2R^{22}$ 、 $OC(=O)NR^{23}R^{24}$ 、 $NR^{21}C(=O)R^{22}$ 、 $NR^{21}C(=S)R^{22}$ および $S(O)_yR^{22}$ から選択され；

R^{21} は各々存在する際には、独立してHおよび C_1-C_6 アルキルから選択され；

R^{22} は各々存在する際には、独立して C_1-C_6 アルキルおよび C_6-C_{10} アリールから選択され；

R^{23} および R^{24} は各々存在する際には、各々独立してH、 C_1-C_6 アルキルおよび C_6-C_{10} アリールから選択されるか、あるいは R^{23} および R^{24} はそれらが結合している窒素と一緒にあって3～7員のヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{25} は各々存在する際には、独立してカルボキシル基のヒドロキシル基が除去された後のアミノ酸の残基であり；

mは0または1であり；

nは0または1であり；

10

20

30

40

50

q は 1 または 2 であり；

y は 0、1 または 2 である]

の化合物、若しくはその立体異性体、立体異性体の混合物または製薬学的に許容され得る塩形。

【請求項 2】

q が 1 である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

X が結合である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

X が CH_2 、O または $\text{S}(\text{O})_y$ である請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 5】

Y が $\text{CH}_2 - \text{R}^1$ である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^1 が $\text{NR}^{21}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}(=\text{N})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ および $\text{NR}^{21}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^1 が $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ である請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^{12} および R^{13} が各々独立して H および $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルから選択される、請求項 7 に記載の化合物。

20

【請求項 9】

R^{12} および R^{13} がそれらが結合している窒素と一緒に、5～6 員のヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで該ヘテロシクロアルキル環は場合により 1 個の R^{20} 基で置換されてもよい、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の化合物であって、

環 A は、場合により F、Cl、Br、I、 OR^{21} 、 OR^{25} 、 $\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ 、 NH 、 OH 、 NO_2 、CN、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルおよび $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{22}$ から選択される 1～3 個の基で置換されてもよく；

環 B は場合により $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルおよびフェニルから選択される 1～3 個の基で置換されてもよい化合物であり、ここで該アルキレン基は場合により 1～3 個の R^{20} 基で置換されてもよく；

30

R^{10} は独立して、H、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15}$ および $\text{S}(\text{O})_y\text{R}^{14}$ から選択され；ここで該アルキル基は場合により 1～3 個の R^{20} 基で置換されてもよく；

R^{11} は各々存在する際には、独立して H および $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルから選択され；ここで該アルキルおよびアリール基は場合により 1～3 個の R^{20} 基で置換されてもよく；

R^{12} および R^{13} は各々存在する際には、各々独立して H および $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルから選択されるか、あるいは R^{12} および R^{13} はそれらが結合している窒素と一緒に、5～6 員のヘテロシクロアルキル環を形成し；ここで該アルキルおよびヘテロシクロアルキル基は場合により 1～3 個の R^{20} 基で置換されてもよく；

40

R^{20} は各々存在する際には、独立して F、Cl、Br、I、 OR^{21} 、 OR^{25} 、 $\text{O}(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキレン})\text{OR}^{21}$ 、 $\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ 、 NHOH 、 NO_2 、CN、 CF_3 、フェニル、ベンジル、5～6 員のヘテロアリール、 $=\text{O}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{22}$ 、 CO_2R^{21} 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{22}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ 、 $\text{NR}^{21}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{22}$ 、 $\text{NR}^{21}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ 、 $\text{NR}^{21}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{22}$ 、 $\text{NR}^{21}\text{C}(=\text{S})\text{R}^{22}$ および $\text{S}(\text{O})_y\text{R}^{22}$ から選択され；

R^{22} は各々存在する際には、独立して $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルおよびフェニルから選択され；かつ

R^{23} および R^{24} は各々存在する際には、各々独立して H および $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル

50

から選択されるか、あるいは R^{23} および R^{24} はそれらが結合している窒素と一緒に
なって5～6員のヘテロシクロアルキル環を形成する；
化合物、若しくはその立体異性体、立体異性体の混合物または製薬学的に許容され得る塩
形。

【請求項11】

qが1である請求項10に記載の化合物。

【請求項12】

Xが結合である請求項10に記載の化合物。

【請求項13】

Xが CH_2 、Oまたは $S(O)_y$ である請求項10に記載の化合物。

10

【請求項14】

Yが CH_2-R^1 または $CH_2CH_2-R^1$ である請求項10に記載の化合物。

【請求項15】

R^1 が $NR^{21}C(=O)R^{14}$ 、 $C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C(=N)NR^{12}R^{13}$ および $NR^{21}C(=O)NR^{12}R^{13}$ から選択される請求項14に記載の化合物
。

【請求項16】

qが1であり；そしてYが C_1-C_2 アルキレン- $C(=O)NR^{12}R^{13}$ である請
求項10に記載の化合物。

【請求項17】

Xが結合である請求項16に記載の化合物。

20

【請求項18】

Arがテトラヒドロナフチルである請求項16に記載の化合物。

【請求項19】

Arがクロマニルである請求項16に記載の化合物。

【請求項20】

Arがチオクロマニルまたは1-オキソ-1-チオクロマニルである請求項16に記載
の化合物。

【請求項21】

Yが CH_2-R^1 である請求項16に記載の化合物。

30

【請求項22】

R^{12} および R^{13} が各々独立してHおよび C_1-C_6 アルキルから選択される、請求
項21に記載の化合物。

【請求項23】

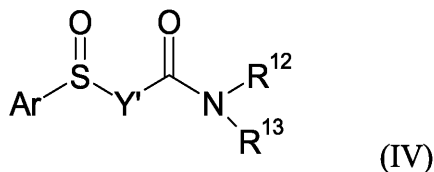
R^{12} および R^{13} がそれらが結合している窒素と一緒になって、5～6員のヘテロシ
クロアルキル環を形成し、ここで該ヘテロシクロアルキル環が場合により1個の R^{20} 基
で置換されてもよい、請求項21に記載の化合物。

【請求項24】

式(IV)：

【化3】

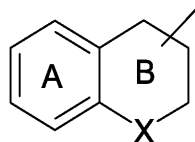
40



[式中、

Arは

【化 4】



{式中、Xは結合、CH₂、O、SまたはS(O)であり；

環A、CおよびDは、場合によりF、Cl、Br、I、OR^{2 1}、OR^{2 5}、NR^{2 3} R^{2 4}、NHOH、NO₂、CN、C₁—C₆アルキルおよびC(=O)R^{2 2}から選択される1～3個の基で置換されてもよく；

10

環Bは場合によりC₁—C₄アルキルおよびフェニルから選択される1～3個の基で置換されてもよい}

であり、

Y'はC₁—C₄アルキレンであり：ここで該アルキレン基は場合により1個のR^{2 0}基で置換されてもよく；

R^{1 2}およびR^{1 3}は各々存在する際には、各々独立してHおよびC₁—C₆アルキルから選択され、ここで該アルキル基は場合により、1もしくは2個のCN、OR^{2 1}、O(CH₂)₁₋₄OR^{2 1}、C(=O)N(R^{2 1})₂またはピリジル基で置換されることができ、あるいはR^{1 2}およびR^{1 3}はそれらが結合している窒素と一緒に、場合によりOR^{2 1}、C(=O)N(R^{2 1})₂またはC(=O)R^{2 1}で置換されてもよいピロリジニル、ピペリジニルまたはピペラジニル環を形成し；

20

R^{2 0}は各々存在する際には、独立してF、Cl、Br、I、OR^{2 1}、OR^{2 5}、NR^{2 3} R^{2 4}、NHOH、NO₂、CNおよびCF₃から選択され；

R^{2 1}は各々存在する際には、独立してHおよびC₁—C₆アルキルから選択され；

R^{2 2}は各々存在する際には、独立してC₁—C₆アルキルおよびフェニルから選択され；

R^{2 3}およびR^{2 4}は各々存在する際には、各々独立してHおよびC₁—C₆アルキルから選択されるか、あるいはR^{2 3}およびR^{2 4}はそれらが結合している窒素と一緒に、5～6員のヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{2 5}は各々存在する際には、独立してカルボキシル基のヒドロキシル基が除去された後のアミノ酸の残基である]

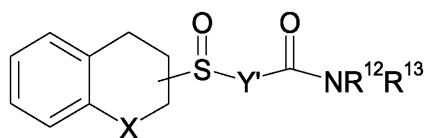
30

の化合物、若しくはその立体異性体、立体異性体の混合物または製薬学的に許容され得る塩形。

【請求項 2 5】

式(V)：

【化 5】



(V)

40

の構造を有する請求項 2 4 に記載の化合物であって、

[式中、

フェニレン環は場合によりF、Cl、Br、I、OR^{2 1}、OR^{2 5}、NR^{2 3} R^{2 4}、NHOH、NO₂、CN、C₁—C₆アルキルおよびC(=O)R^{2 2}から選択される1～3個の基で置換されてもよく；

Xは結合、CH₂、O、SまたはS(O)であり；

Y'はC₁—C₄アルキレンであり、ここで該アルキレン基は場合により1個のR^{2 0}基で置換されてもよく；

R^{1 2}およびR^{1 3}は各々存在する際には、各々独立してH、C₁—C₆アルキルから

50

選択され、ここで該アルキル基は場合により、1もしくは2個のCN、 OR^{21} 、 $O(CH_2)_{1-4}OR^{21}$ 、 $C(=O)N(R^{21})_2$ またはピリジル基で置換されることができ、あるいは R^{12} および R^{13} はそれらが結合している窒素と一緒にあって、場合により OR^{21} 、 $C(=O)N(R^{21})_2$ または $C(=O)R^{21}$ で置換されてもよいピロリジニル、ピペリジニルまたはピペラジニル環を形成し；

R^{20} は各々存在する際には、独立してF、Cl、Br、I、 OR^{21} 、 OR^{25} 、 $NR^{23}R^{24}$ 、 $NHOH$ 、 NO_2 、CNまたは CF_3 から選択され；

R^{21} は各々存在する際には、独立してHおよび C_1-C_6 アルキルから選択され；

R^{22} は各々存在する際には、独立して C_1-C_6 アルキルおよびフェニルから選択され；

R^{23} および R^{24} は各々存在する際には、各々独立してHおよび C_1-C_6 アルキルから選択されるか、あるいは R^{23} および R^{24} はそれらが結合している窒素と一緒にあって5～6員のヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{25} は各々存在する際には、独立してカルボキシル基のヒドロキシル基が除去された後のアミノ酸の残基である]

化合物、若しくはその立体異性体、立体異性体の混合物または製薬学的に許容され得る塩形。

【請求項26】

Xが結合であり、Y'が CH_2 または CH_2CH_2 であり、そして R^{12} および R^{13} がH、場合によりCN、 OR^{21} または $O(CH_2)_{1-4}OR^{21}$ 基で置換されてもよい C_1-C_4 アルキルであるか；あるいは R^{12} および R^{13} がそれらが結合している窒素と一緒にあって、場合により OR^{21} 、 $C(=O)N(R^{21})_2$ または $C(=O)R^{21}$ 基で置換されてもよいピロリジニル、ピペリジニルまたはピペラジニル環を形成する、請求項25に記載の化合物。

【請求項27】

Xが CH_2 であり、Y'が CH_2 であり、そして R^{12} および R^{13} がHまたは C_1-C_4 アルキルであるか、あるいは R^{12} および R^{13} がそれらが結合している窒素と一緒にあってピロリジニル環を形成する、請求項25に記載の化合物。

【請求項28】

XがOであり、Y'が CH_2 であり、そして R^{12} および R^{13} がHまたは場合によりピリジル基で置換されてもよい C_1-C_4 アルキルであるか；あるいは R^{12} および R^{13} がそれらが結合している窒素と一緒にあってピロリジニル環を形成する、請求項25に記載の化合物。

【請求項29】

XがSまたは $S=O$ であり、Y'が CH_2 であり、そして R^{12} および R^{13} が C_1-C_4 アルキルである、請求項25に記載の化合物。

【請求項30】

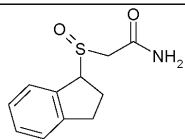
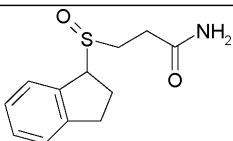
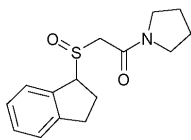
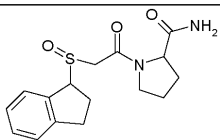
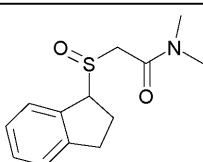
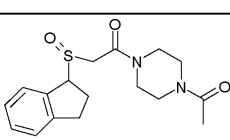
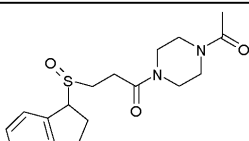
次に記載の表から選択される請求項1記載の化合物、若しくはその立体異性体、立体異性体の混合物または製薬学的に許容され得る塩形；

10

20

30

【表 1 - 1】

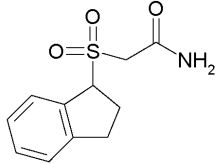
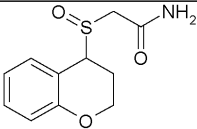
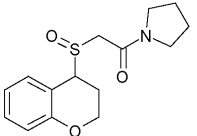
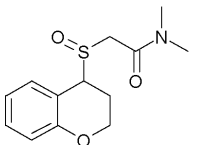
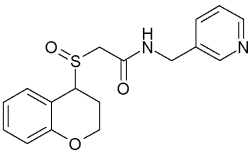
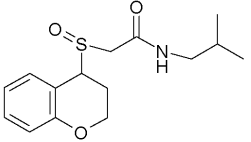
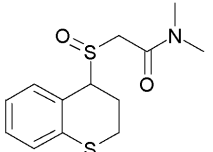
実施例	構造
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	

10

20

30

【表 1 - 2】

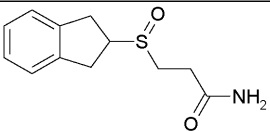
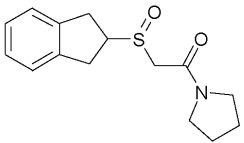
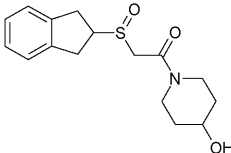
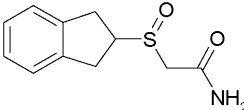
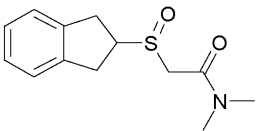
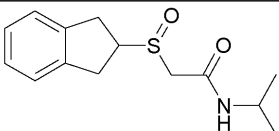
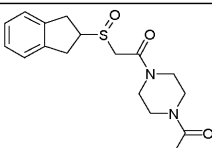
実施例	構造
17	
26	
27	
28	
29	
30	
33	

10

20

30

【表 1 - 3】

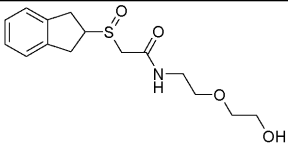
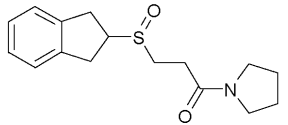
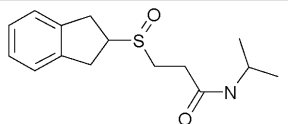
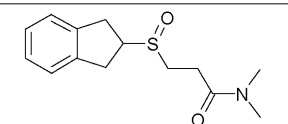
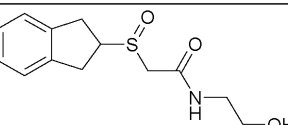
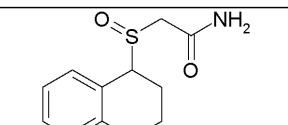
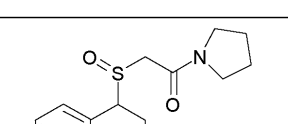
実施例	構造
64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	

10

20

30

【表 1 - 4】

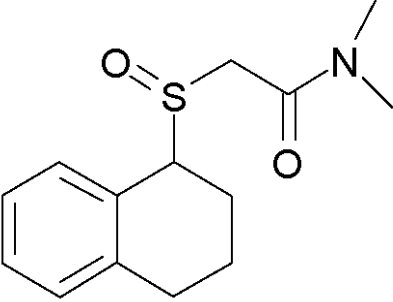
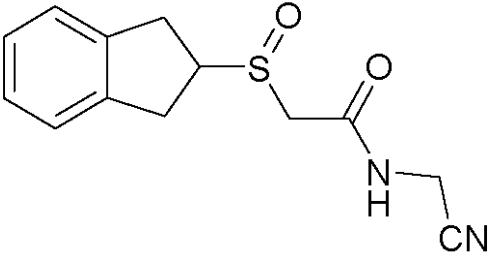
実施例	構造
71	
72	
73	
74	
75	
80	
81	

10

20

30

【表 1 - 5】

実施例	構造
82	
83	

10

20

【請求項 3 1】

睡眠発作、閉塞性睡眠時無呼吸または交替勤務障害に伴う過剰な眠気；パーキンソン病；アルツハイマー病；注意欠陥障害：注意欠陥過活動性障害；鬱病；または疲労の処置に使用される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 2】

30

請求項 3 1 記載の化合物であり、前記処置は、睡眠発作、閉塞性睡眠時無呼吸または交替勤務障害に伴う過剰な眠気に関するものである化合物。

【請求項 3 3】

睡眠発作、閉塞性睡眠時無呼吸または交替勤務障害に伴う過剰な眠気；パーキンソン病；アルツハイマー病；注意欠陥障害：注意欠陥過活動性障害；鬱病；または疲労の処置に使用される、請求項 1 0 に記載の化合物。

【請求項 3 4】

請求項 1 0 に記載の化合物を 1 もしくは複数の製薬学的に許容され得る賦形剤との混合物中に含んでなる製薬学的組成物。

【請求項 3 5】

40

睡眠発作、閉塞性睡眠時無呼吸または交替勤務障害に伴う過剰な眠気；パーキンソン病；アルツハイマー病；注意欠陥障害：注意欠陥過活動性障害；鬱病；または疲労の処置に使用される、請求項 2 4 に記載の化合物。

【請求項 3 6】

請求項 2 4 に記載の化合物を 1 もしくは複数の製薬学的に許容され得る賦形剤との混合物中に含んでなる製薬学的組成物。

【請求項 3 7】

請求項 3 0 に記載の化合物を 1 もしくは複数の製薬学的に許容され得る賦形剤との混合物中に含んでなる製薬学的組成物。

【請求項 3 8】

50

睡眠発作、閉塞性睡眠時無呼吸または交替勤務障害に伴う過剰な眠気；パーキンソン病；アルツハイマー病；注意欠陥障害；注意欠陥過活動性障害；鬱病；または疲労の処置に使用される、請求項 30 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は化学的組成物、その調製法および組成物の使用に関する。特に本発明は、過剰な眠気のような疾患の処置、覚醒 (wakefulness) の促進および／または改善（好ましくは睡眠発作、睡眠時無呼吸（好ましくは閉塞性睡眠時無呼吸／呼吸低下）および交替勤務障害に伴う過剰な眠気の患者における覚醒の改善）、パーキンソン病、アルツハイマー病、大脳虚血、発作、摂食障害、注意欠陥障害（“ADD”）、注意欠陥過活動性障害（“ADHD”）、鬱病、統合失調症、疲労（好ましくはガンまたは多発性硬化症のような神経学的変性に伴う疲労、および慢性疲労症候群）のような処置、食欲の刺激および体重増加および認知機能不全の改善における置換チオアセトアミドを含む組成物およびそれらの使用に関する。

10

【背景技術】

【0002】

本明細書に開示する化合物は、モダフィニルの生物学的および化学的類似体に関する。2-（ベンズヒドリルスルフィニル）アセトアミド、または2-〔（ジフェニルメチル）スルフィニル〕アセトアミド（覚醒促進活性を有する合成アセトアミド誘導体）としても知られているモダフィニルである $C_{15}H_{15}NO_2S$ は、特許文献1および特許文献2（'290号特許）に記載された。これは睡眠発作に伴う過剰な日中の眠気を処置するために米国食品医薬品局により使用が認められた。モダフィニルおよび数種の誘導体の調製法は'290号特許に記載されている。モダフィニルの左旋性異性体はさらなるモダフィニル誘導体と一緒に特許文献3に記載され、そして睡眠過剰、鬱病、アルツハイマー病の処置に有用であり、そして特に老年の痴呆および記憶喪失の症状に対する活性を有すると報告されている。

20

【0003】

モダフィニルはまた、パーキンソン病の処置に（特許文献4）；虚血からの脳組織の保護に（特許文献5）；尿および便失禁の処置に（特許文献6）；および睡眠時無呼吸および中枢起源の障害の処置に（特許文献7）有用な薬剤として記載された。さらにモダフィニルは摂食障害の処置に、または体重増加を促進し、またはヒトまたは動物の食欲を刺激するために（特許文献8）、および注意欠陥過活動性障害（特許文献9）、および疲労、特に多発性硬化症に伴う疲労（特許文献10）の処置に使用することができる。特許文献11は中枢神経系の障害を処置するための治療に有用となる種々のベンズヒドリルスルフィニル誘導体を記載する。

30

【0004】

幾つかの公開された特許出願明細書は、モダフィニルの誘導体形および種々の障害の処置におけるモダフィニル誘導体の使用を記載する。例えばPCT出願である特許文献12は、薬剤が誘導する眠気、特にガン患者に対するモルホリンの投与に伴う眠気を処置するために有用であるとして、モダフィニルの様々な置換フェニル類似体を記載する。特許文献13はおよび特許文献14は、摂食挙動を修飾するために有用なモダフィニル誘導体を記載する。特許文献15はモダフィニルの種々の多形と一緒にモダフィニルの数種のモダフィニル誘導体を記載する。

40

【0005】

モダフィニル誘導体を記載するさらなる公報には、特許文献16および特許文献15がある。

【0006】

Terauchi, H, et al. は、ATP-aseインヒビターとして有用なニ

50

コチンアミド誘導体を記載する（非特許文献1）。特に数個のN-アルキル置換2-（ベンズヒドリルスルフィニル）ニコチンアミドが記載されている。

【0007】

特許文献17および特許文献18は、ベンゾイルアミノフェノキシブタン酸誘導体を記載する。特にフェニルおよび置換フェニルリンカーをスルフィドおよびカルボニル間を含み、そして置換アリールを末端アミド位に含むモダフィニルのスルフィド誘導体が開示されている。

【0008】

末端フェニル基が連結基により束縛されている他のモダフィニル誘導体が記載された。例えば特許文献19は、末端アミド位に置換アリールを有する特定のキサンテニルおよびチアキサンテニル誘導体を報告する。

10

【0009】

別のキサンテニルおよびチアキサンテニル誘導体が、Annis, Iに非特許文献2（ペプチド合成における試薬として有用なエルマン試薬のキサンテニル誘導体の調製）；非特許文献3（ペプチド合成における試薬として有用なS-キサンテニル保護システイン誘導体の調製）；および非特許文献4（チオグリコール酸のチアキサンテノール誘導体）が開示されている。

【0010】

このようにモダフィニルの有益な特性に類似する特性を有する新規クラスの化合物に対する必要性が存在する。本明細書で置換チオアセトアミドと呼ぶクラスの化合物は、本明細書に開示する種々の疾患または障害を処置または防止する薬剤として有用であることが見いだされた。

20

【参考文献】

【0011】

【特許文献1】 仏国特許第7805510号明細書

【特許文献2】 米国特許第4,177,290号明細書

【特許文献3】 米国特許第4,927,855号明細書

【特許文献4】 米国特許第5,180,745号明細書

【特許文献5】 米国特許第5,391,576号明細書

【特許文献6】 米国特許第5,401,776号明細書

30

【特許文献7】 米国特許第5,612,379号明細書

【特許文献8】 米国特許第6,455,588号明細書

【特許文献9】 米国特許第6,346,548号明細書

【特許文献10】 米国特許第6,488,164号明細書

【特許文献11】 米国特許第4,066,686号明細書

【特許文献12】 国際公開第99/25329号パンフレット

【特許文献13】 米国特許第5,719,168号明細書

【特許文献14】 国際公開第95/01171号パンフレット

【特許文献15】 国際公開第02/10125号パンフレット

【特許文献16】 米国特許第6,492,396号明細書

40

【特許文献17】 米国特許第4,980,372号明細書

【特許文献18】 米国特許第4,935,240号明細書

【特許文献19】 米国特許第5,563,169号明細書

【非特許文献1】 Terauchi, H, et al., J. Med. Chem. 40, 313-321, 1997

【非特許文献2】 Annis, I; Barany, G. Pept. Proc. Am. Pept. Symp. 15th (Meeting Date 1997) 343-344, 1999

【非特許文献3】 Han, Y; Barany, G. J. Org. Chem. 62, 3841-3848, 1997

50

【非特許文献4】E l - S a k k a , I . A . , e t a l . A r c h . P h a r m . (ワインハイム) , 3 2 7 , 1 3 3 - 1 3 5 , 1 9 9 4

【発明の開示】

【0012】

発明の要約

本発明は、1つの観点において過剰な眠気のような疾患の処置、覚醒の促進および／または改善（好ましくは睡眠発作、睡眠時無呼吸（好ましくは閉塞性睡眠時無呼吸／呼吸低下）および交替勤務障害に伴う過剰な眠気の患者における覚醒の改善）、パーキンソン病、アルツハイマー病、大脳虚血、発作、摂食障害、注意欠陥障害（“ADD”）、注意欠陥過活動性障害（“ADHD”）、鬱病、統合失調症、疲労（好ましくはガンまたは多発性硬化症のような神経学的変性に伴う疲労および慢性疲労症候群）の処置、食欲の刺激および体重増加および認知機能不全の改善に有用な新規化合物を対象とする。

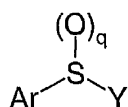
10

【0013】

これらの化合物は、構造：

【0014】

【化1】



20

【0015】

を有し、およびその立体異性体、立体異性体の混合物または製薬学的に許容され得る塩であり、ここで構成員は以下に定義する。

【0016】

別の観点では、本発明は製薬学的に許容され得る担体および治療に有効な量の本発明の化合物を含んでなる製薬学的組成物を対象とする。

【0017】

さらに別の観点では、本発明は本明細書に開示する疾患または障害を防止または処置する方法を対象とする。

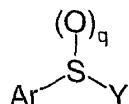
発明の詳細な記述

30

本発明の1つの観点では、本明細書に提供する用途に式（A）：

【0018】

【化2】



(A)

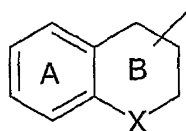
【0019】

〔式中、

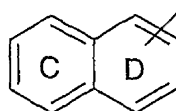
Arは

【0020】

【化3】



, または



;

【0021】

50

{式中、Xは結合、 CH_2 、O、 $\text{S}(\text{O})_y$ または NR^{10} であり；

環A、CおよびDは、場合によりF、Cl、Br、I、 OR^{21} 、 OR^{25} 、 NR^{23} 、 R^{24} 、 NHOH 、 NO_2 、CN、 CF_3 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、3～7員のヘテロシクロアルキル、フェニル、5もしくは6員のヘテロアリール、アリールアルキル、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{22}$ 、 CO_2R^{21} 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{22}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ 、 $\text{NR}^{21}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{22}$ 、 $\text{NR}^{21}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ 、 $\text{NR}^{21}\text{C}(=\text{S})\text{R}^{22}$ および $\text{S}(\text{O})_y\text{R}^{22}$ から選択される1～3個の基で置換されてもよく；

環Bは場合により C_1-C_6 アルキル、フェニルおよび5～6員のヘテロアリールから選択される1～3個の基で置換されてもよい}であり、

10

Yは C_1-C_9 アルキレン- R^1 、ここで1もしくは2個の炭素原子が1もしくは2個のO、 NR^{10} または $\text{S}(\text{O})_y$ 基により置き換えられることができるか、または1個の炭素原子が C_6-C_{10} アリーレン、5～10員のヘテロアリーレン、 C_3-C_6 シクロアルキレンまたは3～6員のヘテロシクロアルキレン基により置き換えられることができ； C_2-C_6 アルケニレン- R^1 ；または C_2-C_6 アルキニレン- R^1 であり；ここで該アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、シクロアルキレンおよびヘテロシクロアルキレン基は場合により1～3個の R^{20} 基で置換されてもよく；

R^1 はH、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{21}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15}$ 、 COOH 、 CO_2R^{14} 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}(=\text{N})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{21}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{21}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ または $\text{PO}(\text{OR}^{21})_2$ であり；

20

R^{10} および R^{10A} は各々独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_6-C_{10} アリール、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15}$ および $\text{S}(\text{O})_y\text{R}^{14}$ から選択され；ここで該アルキルおよびアリール基は場合により1～3個の R^{20} 基で置換されてもよく；

R^{11} は各々存在する際には、独立してH、 C_1-C_6 アルキルおよび C_6-C_{10} アリールから選択され；ここで該アルキルおよびアリール基は場合により1～3個の R^{20} 基で置換されてもよく；

R^{12} および R^{13} は各々存在する際には、各々独立してH、 C_1-C_6 アルキルおよび C_6-C_{10} アリールから選択されるか、あるいは R^{12} および R^{13} はそれらが結合している窒素と一緒に、3～7員のヘテロシクロアルキル環を形成し；ここで該アルキルおよびアリール基およびヘテロシクロアルキル環は場合により1～3個の R^{20} 基で置換されてもよく；

30

R^{14} は各々存在する際には、独立して C_1-C_6 アルキル、 C_6-C_{10} アリールおよびアリールアルキルから選択され；ここで該アルキル、アリールおよびアリールアルキル基は場合により1～3個の R^{20} 基で置換されてもよく；

R^{15} は各々存在する際には、独立して C_1-C_6 アルキル、 C_6-C_{10} アリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールから選択され；ここで該アルキル、アリール、アリールアルキルおよびヘテロアリール基は場合により1～3個の R^{20} 基で置換されてもよく；

40

R^{20} は各々存在する際には、独立してF、Cl、Br、I、 OR^{21} 、 OR^{25} 、O(C_1-C_4 アルキレン) OR^{21} 、 $\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ 、 NHOH 、 NO_2 、CN、 CF_3 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 スピロシクロアルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、3～7員のヘテロシクロアルキル、フェニル、5もしくは6員のヘテロアリール、アリールアルキル、 $=\text{O}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{22}$ 、 CO_2R^{21} 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{22}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ 、 $\text{NR}^{21}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{22}$ 、 $\text{NR}^{21}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ 、 $\text{NR}^{21}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{22}$ 、 $\text{NR}^{21}\text{C}(=\text{S})\text{R}^{22}$ および $\text{S}(\text{O})_y\text{R}^{22}$ から選択され；

R^{21} は各々存在する際には、独立してHおよび C_1-C_6 アルキルから選択され；

50

R^{22} は各々存在する際には、独立してH、 C_1-C_6 アルキルおよび C_6-C_{10} アリールから選択され；

R^{23} および R^{24} は各々存在する際には、各々独立してH、 C_1-C_6 アルキルおよび C_6-C_{10} アリールから選択されるか、あるいは R^{23} および R^{24} はそれらが結合している窒素と一緒にあって3～7員のヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{25} は各々存在する際には、独立してカルボキシル基のヒドロキシル基が除去された後のアミノ酸の残基であり；

q は0、1または2であり；

y は0、1または2である]

の化合物、およびその立体異性体、立体異性体の混合物または製薬学的に許容され得る塩形が提供される。

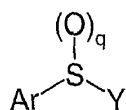
10

【0022】

本発明のさらなる観点では、式(I)：

【0023】

【化4】



(I)

20

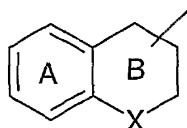
【0024】

[式中、

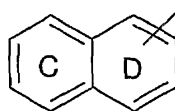
Ar は

【0025】

【化5】



, または



;

30

【0026】

{式中、Xは結合、 CH_2 、O、 $S(O)_y$ または NR^{10} であり；

環A、CおよびDは、場合によりF、Cl、Br、I、 OR^{21} 、 OR^{25} 、 NR^{23} 、 R^{24} 、 $NHOH$ 、 NO_2 、CN、 CF_3 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、3～7員のヘテロシクロアルキル、フェニル、5もしくは6員のヘテロアリール、アリールアルキル、 $C(=O)R^{22}$ 、 CO_2R^{21} 、 $OC(=O)R^{22}$ 、 $C(=O)NR^{23}R^{24}$ 、 $NR^{21}C(=O)R^{22}$ 、 $NR^{21}CO_2R^{22}$ 、 $OC(=O)NR^{23}R^{24}$ 、 $NR^{21}C(=S)R^{22}$ および $S(O)_yR^{22}$ から選択される1～3個の基で置換されてもよく；

40

環Bは場合により C_1-C_6 アルキル、フェニルおよび5～6員のヘテロアリールから選択される1～3個の基で置換されてもよい}

であり、

Yは $(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-R^1$ ；または $(C_1-C_4 \text{ アルキレン})_m-Z-(C_1-C_4 \text{ アルキレン})_n-R^1$ であり：ここで該アルキレン基は場合により1～3個の R^{20} 基で置換されてもよく；

ZはO、 NR^{10A} 、 $S(O)_y$ 、 $CR^{21}=CR^{21}$ 、 $C=C(R^{21})_2$ 、 $C\equiv C$ 、 C_6-C_{10} アリーレン、5～10員のヘテロアリーレン、 C_3-C_6 シクロアルキレンまたは3～6員のヘテロシクロアルキレンであり；ここで該アリーレン、ヘテロアリーレン、シクロアルキレンおよびヘテロシクロアルキレン基は、場合により1～3個の R^{21}

50

⁰ 基で置換されてもよく；

R^1 は $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{21}C(=O)R^{14}$ 、 $C(=O)R^{15}$ 、 $COOH$ 、 CO_2R^{14} 、 $OC(=O)R^{11}$ 、 $C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C(=N)NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{21}S(O)_2R^{11}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{21}C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{21}S(O)_2NR^{12}R^{13}$ または $PO(OR^{21})_2$ であり；

R^{10} および R^{10A} は各々独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_6-C_{10} アリール、 $C(=O)R^{15}$ および $S(O)_yR^{14}$ から選択され；ここで該アルキルおよびアリール基は場合により 1～3 個の R^{20} 基で置換されてもよく；

R^{11} は各々存在する際には、独立して H 、 C_1-C_6 アルキルおよび C_6-C_{10} アリールから選択され；ここで該アルキルおよびアリール基は場合により 1～3 個の R^{20} 基で置換されてもよく；

R^{12} および R^{13} は各々存在する際には、各々独立して H 、 C_1-C_6 アルキルおよび C_6-C_{10} アリールから選択されるか、あるいは R^{12} および R^{13} はそれらが結合している窒素と一緒にあって、3～7 員のヘテロシクロアルキル環を形成し；ここで該アルキルおよびアリール基およびヘテロシクロアルキル環は場合により 1～3 個の R^{20} 基で置換されてもよく；

R^{14} は各々存在する際には、独立して C_1-C_6 アルキル、 C_6-C_{10} アリールおよびアリールアルキルから選択され；ここで該アルキル、アリールおよびアリールアルキル基は場合により 1～3 個の R^{20} 基で置換されてもよく；

R^{15} は各々存在する際には、独立して C_1-C_6 アルキル、 C_6-C_{10} アリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールから選択され；ここで該アルキル、アリール、アリールアルキルおよびヘテロアリール基は場合により 1～3 個の R^{20} 基で置換されてもよく；

R^{20} は各々存在する際には、独立して F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OR^{21} 、 OR^{25} 、 $O(C_1-C_4 \text{ アルキレン})OR^{21}$ 、 $NR^{23}R^{24}$ 、 $NHOH$ 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 スピロシクロアルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、3～7 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、5 もしくは 6 員のヘテロアリール、アリールアルキル、 $=O$ 、 $C(=O)R^{22}$ 、 CO_2R^{21} 、 $OC(=O)R^{22}$ 、 $C(=O)NR^{23}R^{24}$ 、 $NR^{21}C(=O)R^{22}$ 、 $NR^{21}CO_2R^{22}$ 、 $OC(=O)NR^{23}R^{24}$ 、 $NR^{21}C(=O)R^{22}$ 、 $NR^{21}C(=S)R^{22}$ および $S(O)_yR^{22}$ から選択され；

R^{21} は各々存在する際には、独立して H および C_1-C_6 アルキルから選択され；

R^{22} は各々存在する際には、独立して H 、 C_1-C_6 アルキルおよび C_6-C_{10} アリールから選択され；

R^{23} および R^{24} は各々存在する際には、各々独立して H 、 C_1-C_6 アルキルおよび C_6-C_{10} アリールから選択されるか、あるいは R^{23} および R^{24} はそれらが結合している窒素と一緒にあって 3～7 員のヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{25} は各々存在する際には、独立してカルボキシル基のヒドロキシル基が除去された後のアミノ酸の残基であり；

m は 0 または 1 であり；

n は 0 または 1 であり；

q は 0、1 または 2 であり；

y は 0、1 または 2 であるが、ただし以下を条件とする：

1. X が CH_2 または O であり、そして Y が C_1-C_6 アルキル- $C(=O)NR^{12}R^{13}$ である時、 q は 1 または 2 でなければならず；

2. Ar がナフチルであり、そして Y が C_1-C_6 アルキル- $C(=O)NR^{12}R^{13}$ である時、ナフチルはフェニルまたはヘテロアリールで置換されることができず、そして R^{12} および R^{13} の両方が H であることはできず；

3. Ar がナフチルであり、そして Y が C_1-C_4 アルキル- $COOR$ (ここで R は H ま

10

20

30

40

50

たは $C_1 - C_6$ アルキルである) である時、 q は 1 または 2 でなければならない;

4. Ar がインダンである時、 Y は $-O-NR^{12}R^{13}$ であることはできない]

の化合物、およびその立体異性体、立体異性体の混合物または製薬学的に許容され得る塩形が提供される。

【0027】

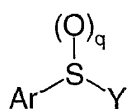
式 (I) の化合物のさらなる態様では、 Ar がナフチルであり、そして Y が $C_1 - C_6$ アルキル- $C(=O)NR^{12}R^{13}$ である時、ナフチルはフェニルまたはヘテロアリアルで置換されることができず、そして R^{12} および R^{13} の 1 つは $C_1 - C_6$ アルキル、または少なくとも 1 つの OR^{21} もしくは $C(=O)NR^{23}R^{24}$ 基で置換された $C_1 - C_6$ アルキルでなければならないか、あるいは R^{12} および R^{13} はそれらが結合している窒素と一緒にあって、 OR^{21} 、 $C(=O)N(R^{21})_2$ もしくは $C(=O)R^{21}$ で置換されたピロリジニル、ピペリジニルまたはピペラジニル環を形成しなければならない。別の観点では、 Ar がナフチルであり、そして Y が $C_1 - C_6$ アルキル- $C(=O)NR^{12}R^{13}$ である時、ナフチルは非置換でなければならない。さらなる観点では、 Ar がナフチルであり、そして Y が $C_1 - C_6$ アルキル- $C(=O)NR^{12}R^{13}$ である時、 R^{12} および R^{13} の 1 つは $C_1 - C_6$ アルキル、または OR^{21} もしくは $C(=O)NR^{23}R^{24}$ 基の少なくとも 1 つで置換された $C_1 - C_6$ アルキルでなければならない。さらなる観点では、 Ar がナフチルである時、 Y は $C_1 - C_6$ アルキル- $COOR$ (ここで R は H または $C_1 - C_6$ アルキルである) であることはできない。

【0028】

本発明の別の態様では、式 (II) :

【0029】

【化6】



(II)

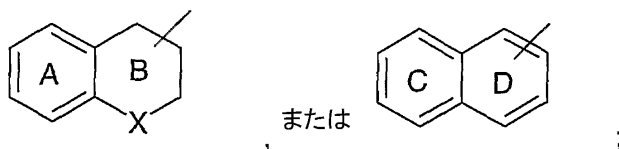
【0030】

[式中、

Ar は

【0031】

【化7】



【0032】

{式中、 X は結合、 CH_2 、 O 、 $S(O)_y$ または NR^{10} であり;

環 A 、 C および D は、場合により F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OR^{21} 、 OR^{25} 、 NR^{23} 、 R^{24} 、 $NHOH$ 、 NO_2 、 CN 、 $C_1 - C_6$ アルキルおよび $C(=O)R^{22}$ から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよく;

環 B は場合により $C_1 - C_4$ アルキルおよびフェニルから選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい}

であり、

Y は $(C_1 - C_6 \text{ アルキレン}) - R^1$ であり: ここで該アルキレン基は場合により 1 ~ 3 個の R^{20} 基で置換されてもよく;

R^1 は $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{21}C(=O)R^{14}$ 、 $C(=O)R^{15}$ 、 $COOH$ 、 CO_2R^{14} 、 $OC(=O)R^{11}$ 、 $C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C(=O)NR^{21}R^{14}$ 、 $C(=N)NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{21}S(O)_2R^{11}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{21}C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{21}S(O)_2NR^{12}R^{13}$ または $PO(OR^{21})_2$ であり；

R^{10} は独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 $C(=O)R^{15}$ および $S(O)_yR^{14}$ から選択され；ここで該アルキル基は場合により 1～3 個の R^{20} 基で置換されてもよく；

R^{11} は各々存在する際には、独立して H および C_1-C_6 アルキルから選択され；ここで該アルキルおよびアリール基は場合により 1～3 個の R^{20} 基で置換されてもよく；

R^{12} および R^{13} は各々存在する際には、各々独立して H および C_1-C_6 アルキルから選択されるか、あるいは R^{12} および R^{13} はそれらが結合している窒素と一緒にあって、5～6 員のヘテロシクロアルキルを形成し；ここで該アルキルおよびヘテロシクロアルキル基は場合により 1～3 個の R^{20} 基で置換されてもよく；

R^{14} は各々存在する際には、独立して C_1-C_6 アルキル、 C_6-C_{10} アリールおよびアリールアルキルから選択され；ここで該アルキル、アリールおよびアリールアルキル基は場合により 1～3 個の R^{20} 基で置換されてもよく；

R^{15} は各々存在する際には、独立して C_1-C_6 アルキル、 C_6-C_{10} アリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールから選択され；ここで該アルキル、アリール、アリールアルキルおよびヘテロアリール基は場合により 1～3 個の R^{20} 基で置換されてもよく；

R^{20} は各々存在する際には、独立して F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OR^{21} 、 OR^{25} 、 $O(C_1-C_4 \text{ アルキレン})OR^{21}$ 、 $NR^{23}R^{24}$ 、 $NHOH$ 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、フェニル、ベンジル、5～6 員のヘテロアリール、 $=O$ 、 $C(=O)R^{22}$ 、 CO_2R^{21} 、 $OC(=O)R^{22}$ 、 $C(=O)NR^{23}R^{24}$ 、 $NR^{21}C(=O)R^{22}$ 、 $NR^{21}CO_2R^{22}$ 、 $OC(=O)NR^{23}R^{24}$ 、 $NR^{21}C(=O)R^{22}$ 、 $NR^{21}C(=S)R^{22}$ および $S(O)_yR^{22}$ から選択され；

R^{21} は各々存在する際には、独立して H および C_1-C_6 アルキルから選択され；

R^{22} は各々存在する際には、独立して C_1-C_6 アルキルおよびフェニルから選択され；

R^{23} および R^{24} は各々存在する際には、各々独立して H および C_1-C_6 アルキルから選択されるか、あるいは R^{23} および R^{24} はそれらが結合している窒素と一緒にあって 5～6 員のヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{25} は各々存在する際には、独立してカルボキシル基のヒドロキシル基が除去された後のアミノ酸の残基であり；

q は 0、1 または 2 であり；

y は 0、1 または 2 であるが、ただし以下を条件とする：

1. X が CH_2 または O であり、そして Y が C_1-C_6 アルキル- $C(=O)NR^{12}R^{13}$ である時、 q は 1 または 2 でなければならず；

2. Ar がナフチルであり、そして Y が C_1-C_6 アルキル- $C(=O)NR^{12}R^{13}$ である時、 R^{12} および R^{13} の両方が H であることはできず；

3. Ar がナフチルであり、そして Y が C_1-C_6 アルキル- $COOR$ (ここで R は H または C_1-C_6 アルキルである) である時、 q は 1 または 2 でなければならない]

の化合物、およびその立体異性体、立体異性体の混合物または製薬学的に許容され得る塩形が提供される。

【0033】

式 (II) の化合物のさらなる態様では、 Ar がナフチルであり、そして Y が C_1-C_6 アルキル- $C(=O)NR^{12}R^{13}$ である時、 R^{12} および R^{13} の 1 つは C_1-C_6 アルキル、または OR^{21} もしくは $C(=O)NR^{23}R^{24}$ 基の少なくとも 1 つで置換された C_1-C_6 アルキルでなければならぬか、あるいは R^{12} および R^{13} はそれ

10

20

30

40

50

らが結合している窒素と一緒にあって、 OR^{21} 、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})_2$ または $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{21}$ で置換されたピロリジニル、ピペリジニルまたはピペラジニル環を形成しなければならない。別の観点では、 Ar がナフチルであり、そして Y が C_1-C_6 アルキル- $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ である時、ナフチルは非置換でなければならない。さらなる観点では、 Ar がナフチルであり、そして Y が C_1-C_6 アルキル- $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ である時、 R^{12} および R^{13} の 1 つは C_1-C_6 アルキル、または OR^{21} もしくは $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ 基の少なくとも 1 つで置換された C_1-C_6 アルキルでなければならない。さらなる観点では、 Ar がナフチルである時、 Y は C_1-C_6 アルキル- COOR (ここで R は H または C_1-C_6 アルキルである) であることはできない。

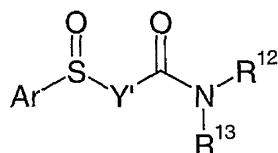
【0034】

10

本発明のさらに別の態様では、式 (III) :

【0035】

【化 8】



(III)

20

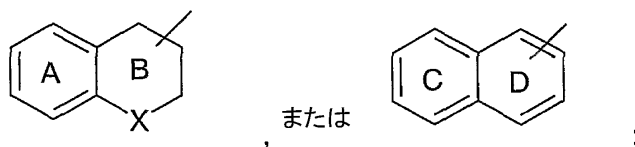
【0036】

[式中、

Ar は

【0037】

【化 9】



30

【0038】

{式中、 X は結合、 CH_2 、 O 、 $\text{S}(\text{O})_y$ または NR^{10} であり；

環 A 、 C および D は、場合により F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OR^{21} 、 OR^{25} 、 NR^{23} 、 R^{24} 、 NHOH 、 NO_2 、 CN 、 C_1-C_6 アルキルおよび $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{22}$ から選択される 1～3 個の基で置換されてもよく；

環 B は場合により C_1-C_4 アルキルおよびフェニルから選択される 1～3 個の基で置換されてもよい}

であり、

Y' は C_1-C_4 アルキレンであり；

R^{10} は独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15}$ および $\text{S}(\text{O})_y\text{R}^{14}$ から選択され；

R^{12} および R^{13} は各々存在する際には、各々独立して H および C_1-C_6 アルキルから選択されるか、あるいは R^{12} および R^{13} はそれらが結合している窒素と一緒にあって、5～6 員のヘテロシクロアルキルを形成し；ここで該アルキルおよびヘテロシクロアルキル基は場合により 1～3 個の R^{20} 基で置換されてもよく；

R^{14} は各々存在する際には、独立して C_1-C_6 アルキルであり；ここで該アルキルは場合により 1～3 個の R^{20} 基で置換されてもよく；

R^{15} は各々存在する際には、独立して C_1-C_6 アルキル、フェニルおよびベンジルから選択され；ここで該アルキル、フェニルおよびベンジル基は場合により 1～3 個の R^{20} 基で置換されてもよく；

50

R^{20} は各々存在する際には、独立して F、Cl、Br、I、 OR^{21} 、 OR^{25} 、O (C_1-C_4 アルキレン) OR^{21} 、 $NR^{23}R^{24}$ 、 $NHOH$ 、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、フェニル、ベンジル、5～6 員のヘテロアリール、 $=O$ 、 $C(=O)R^{22}$ 、 CO_2R^{21} 、 $OC(=O)R^{22}$ 、 $C(=O)NR^{23}R^{24}$ 、 $NR^{21}C(=O)R^{22}$ 、 $NR^{21}CO_2R^{22}$ 、 $OC(=O)NR^{23}R^{24}$ 、 $NR^{21}C(=O)R^{22}$ 、 $NR^{21}C(=S)R^{22}$ および $S(O)_yR^{22}$ から選択され；

R^{21} は各々存在する際には、独立して H および C_1-C_6 アルキルから選択され；

R^{22} は各々存在する際には、独立して C_1-C_6 アルキルおよびフェニルから選択され；

R^{23} および R^{24} は各々存在する際には、各々独立して H および C_1-C_6 アルキルから選択されるか、あるいは R^{23} および R^{24} はそれらが結合している窒素と一緒になって 5～6 員のヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{25} は各々存在する際には、独立してカルボキシ基のヒドロキシ基が除去された後のアミノ酸の残基であり；

q は 0、1 または 2 であり；

y は 0、1 または 2 であるが、ただし Ar がナフチルである時、 R^{12} および R^{13} の両方が H であることはできない]

の化合物、およびその立体異性体、立体異性体の混合物または製薬学的に許容され得る塩形が提供される。

【0039】

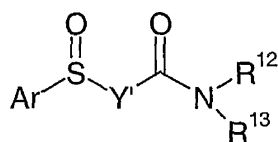
式 (III) の化合物のさらなる態様では、Ar がナフチルである時、 R^{12} および R^{13} の 1 つは C_1-C_6 アルキル、または OR^{21} もしくは $C(=O)NR^{23}R^{24}$ 基の少なくとも 1 つで置換された C_1-C_6 アルキルでなければならないか、あるいは R^{12} および R^{13} はそれらが結合している窒素と一緒になって、 OR^{21} 、 $C(=O)N(R^{21})_2$ または $C(=O)R^{21}$ で置換されたピロリジニル、ピペリジニルまたはピペラジニル環を形成しなければならない。別の観点では、Ar がナフチルである時、ナフチルは非置換でなければならない。

【0040】

本発明のさらに別の態様では、式 (IV)：

【0041】

【化10】



(IV)

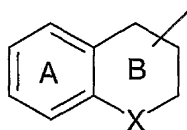
【0042】

[式中、

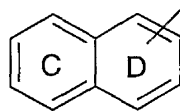
Ar は

【0043】

【化11】



, または



;

【0044】

{式中、X は結合、 CH_2 、O、S または $S(O)$ であり；

環A、CおよびDは、場合によりF、Cl、Br、I、OR^{2 1}、OR^{2 5}、NR^{2 3} R^{2 4}、NHOH、NO₂、CN、C₁—C₆アルキルおよびC(=O)R^{2 2}から選択される1～3個の基で置換されてもよく；

環Bは場合によりC₁—C₄アルキルおよびフェニルから選択される1～3個の基で置換されてもよい}

であり、

Y'はC₁—C₄アルキレンであり、ここで該アルキレン基は場合により1個のR^{2 0}基で置換されてもよく；

R^{1 2}およびR^{1 3}は各々存在する際には、各々独立してH、C₁—C₆アルキルから選択され、ここで該アルキル基は場合により、1もしくは2個のCN、OR^{2 1}、O(CH₂)₁₋₄OR^{2 1}、C(=O)N(R^{2 1})₂またはピリジル基で置換されてもよく、あるいはR^{1 2}およびR^{1 3}はそれらが結合している窒素と一緒にあって、場合によりOR^{2 1}、C(=O)N(R^{2 1})₂もしくはC(=O)R^{2 1}で置換されてもよいピロリジニル、ピペリジニルまたはピペラジニル環を形成し；

R^{2 0}は各々存在する際には、独立してF、Cl、Br、I、OR^{2 1}、OR^{2 5}、NR^{2 3} R^{2 4}、NHOH、NO₂、CNまたはCF₃から選択され；

R^{2 1}は各々存在する際には、独立してHおよびC₁—C₆アルキルから選択され；

R^{2 2}は各々存在する際には、独立してC₁—C₆アルキルおよびフェニルから選択され；

R^{2 3}およびR^{2 4}は各々存在する際には、各々独立してHおよびC₁—C₆アルキルから選択されるか、あるいはR^{2 3}およびR^{2 4}はそれらが結合している窒素と一緒にあって5～6員のヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{2 5}は各々存在する際には、独立してカルボキシル基のヒドロキシル基が除去された後のアミノ酸の残基であるがただし、

Arがナフチルである時、R^{1 2}およびR^{1 3}の両方がHであることはできない]の化合物、およびその立体異性体、立体異性体の混合物または製薬学的に許容され得る塩形が提供される。

【0045】

式(IV)の化合物のさらなる態様では、Arがナフチルである時、R^{1 2}およびR^{1 3}の1つはC₁—C₆アルキル、またはOR^{2 1}もしくはC(=O)NR^{2 3} R^{2 4}基の少なくとも1つで置換されたC₁—C₆アルキルでなければならないか、あるいはR^{1 2}およびR^{1 3}はそれらが結合している窒素と一緒にあって、OR^{2 1}、C(=O)N(R^{2 1})₂もしくはC(=O)R^{2 1}で置換されたピロリジニル、ピペリジニルまたはピペラジニル環を形成しなければならない。別の観点では、Arがナフチルである時、ナフチルは非置換でなければならない。

【0046】

1つの観点では、Xが結合であり；qが1であり；Y'が(C₁—C₂アルキレン)であるか、またはY'がCH₂であるか、またはY'がCH₂CH₂であり；R^{1 2}およびR^{1 3}が各々存在する際には、各々独立してH、場合によりCN、OR^{2 1}、O(CH₂)₁₋₄OR^{2 1}基、で置換されたC₁—C₆アルキルから選択されるか、あるいはR^{1 2}およびR^{1 3}はそれらが結合している窒素と一緒にあって、場合によりOR^{2 1}、C(=O)N(R^{2 1})₂もしくはC(=O)R^{2 1}で置換されてもよいピロリジニル、ピペリジニルまたはピペラジニル環を形成するか、あるいはそれらは場合によりC(=O)N(R^{2 1})₂で置換されてもよいピロリジニル環；場合によりOR^{2 1}で置換されてもよいピペリジニル環；または場合によりC(=O)R^{2 1}で置換されてもよいピペラジニル環を形成する式(IV)の化合物が含まれる。

【0047】

別の観点では、XがCH₂であり；qが1であり；Y'がCH₂であり；R^{1 2}およびR^{1 3}が各々存在する際には、各々独立してH、C₁—C₆アルキルであるか、あるいはR^{1 2}およびR^{1 3}はそれらに結合している窒素と一緒にあってピロリジニル環を形成す

10

20

30

40

50

る式 (I V) の化合物が提供される。

【0048】

さらなる観点では、XがOであり；qが1であり；Y'がCH₂であり；R^{1 2}およびR^{1 3}が各々存在する際には、各々独立してH、C₁—C₆アルキルから選択されるか（ここで該アルキル基は場合によりピリジルで置換されることができる）、あるいはそれらが結合している窒素と一緒にあってピロリジニル環を形成する式 (I V) の化合物が提供される。

【0049】

別の観点では、XがSまたはS=Oであり；qが1であり；Y'がCH₂であり；R^{1 2}およびR^{1 3}が各々存在する際には、各々独立してH、C₁—C₆アルキルから選択される式 (I V) の化合物が提供される。

10

【0050】

さらなる観点では、Arがナフチルであり；qが1であり；Y'がCH₂であり；R^{1 2}およびR^{1 3}が各々存在する際には、各々独立してC₁—C₆アルキルから選択されるか（ここで該アルキル基は場合によりOR^{2 1}または1もしくは2個のC(=O)N(R^{2 1})₂基で置換されることができる）、あるいはR^{1 2}およびR^{1 3}はそれらが結合している窒素と一緒にあって場合によりC(=O)N(R^{2 1})₂で置換されてもよいピロリジニル環を形成する式 (I V) の化合物が提供される。

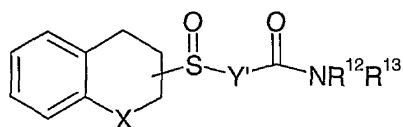
【0051】

本発明のさらなる態様では、式 (V)：

20

【0052】

【化12】



(V)

【0053】

[式中、フェニレン環は場合によりF、Cl、Br、I、OR^{2 1}、OR^{2 5}、NR^{2 3}R^{2 4}、NHOH、NO₂、CN、C₁—C₆アルキルおよびC(=O)R^{2 2}から選択される1～3個の基で置換されてもよく；

30

Xは結合、CH₂、O、SまたはS(O)であり；

Y'はC₁—C₄アルキレンであり、ここで該アルキレン基は場合により1個のR^{2 0}基で置換されてもよく；

R^{1 2}およびR^{1 3}は各々存在する際には、各々独立してH、C₁—C₆アルキルから選択され、ここで該アルキル基は場合により、1もしくは2個のCN、OR^{2 1}、O(CH₂)₁₋₄OR^{2 1}、C(=O)N(R^{2 1})₂またはピリジル基で置換されることができ、あるいはR^{1 2}およびR^{1 3}はそれらが結合している窒素と一緒にあって、場合によりOR^{2 1}、C(=O)N(R^{2 1})₂またはC(=O)R^{2 1}で置換されてもよいピロリジニル、ピペリジニルまたはピペラジニル環を形成し；

40

R^{2 0}は各々存在する際には、独立してF、Cl、Br、I、OR^{2 1}、OR^{2 5}、NR^{2 3}R^{2 4}、NHOH、NO₂、CNまたはCF₃から選択され；

R^{2 1}は各々存在する際には、独立してHおよびC₁—C₆アルキルから選択され；

R^{2 2}は各々存在する際には、独立してC₁—C₆アルキルおよびフェニルから選択され；

R^{2 3}およびR^{2 4}は各々存在する際には、各々独立してHおよびC₁—C₆アルキルから選択されるか、あるいはR^{2 3}およびR^{2 4}はそれらが結合している窒素と一緒にあって5～6員のヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{2 5}は各々存在する際には、独立してカルボキシル基のヒドロキシル基が除去された

50

後のアミノ酸の残基である]

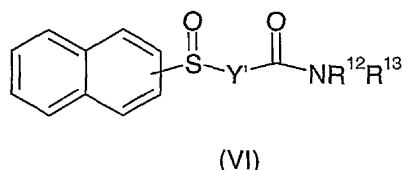
の化合物、およびその立体異性体、立体異性体の混合物または製薬学的に許容され得る塩形が提供される。

【0054】

本発明のさらなる態様では、式(VI)：

【0055】

【化13】



10

【0056】

[式中、フェニレン環は場合によりF、Cl、Br、I、OR^{2 1}、OR^{2 5}、NR^{2 3}R^{2 4}、NHOH、NO₂、CN、C₁—C₆アルキルおよびC(=O)R^{2 2}から選択される1～3個の基で置換されてもよく；

Y'はC₁—C₄アルキレンであり、ここで該アルキレン基は場合により1個のR^{2 0}基で置換されてもよく；

R^{1 2}およびR^{1 3}は各々存在する際には、各々独立してH、C₁—C₆アルキルから選択され、ここで該アルキル基は場合により、1個のOR^{2 1}またはC(=O)N(R^{2 1})₂で置換されることができ、あるいはR^{1 2}およびR^{1 3}はそれらが結合している窒素と一緒にあって、OR^{2 1}、C(=O)N(R^{2 1})₂またはC(=O)R^{2 1}で置換されたピロリジニル、ピペリジニルまたはピペラジニル環を形成することができるが、ただしR^{1 2}およびR^{1 3}の両方がHであることはできず；

20

R^{2 0}は各々存在する際には、独立してF、Cl、Br、I、OR^{2 1}、OR^{2 5}、NR^{2 3}R^{2 4}、NHOH、NO₂、CNまたはCF₃から選択され；

R^{2 1}は各々存在する際には、独立してHおよびC₁—C₆アルキルから選択され；

R^{2 2}は各々存在する際には、独立してC₁—C₆アルキルおよびフェニルから選択され；

30

R^{2 3}およびR^{2 4}は各々存在する際には、各々独立してHおよびC₁—C₆アルキルから選択されるか、あるいはR^{2 3}およびR^{2 4}はそれらが結合している窒素と一緒にあって5～6員のヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{2 5}は各々存在する際には、独立してカルボキシル基のヒドロキシル基が除去された後のアミノ酸の残基であるが、ただし

Arがナフチルである時、R^{1 2}およびR^{1 3}の両方がHであることはできない]の化合物、およびその立体異性体、立体異性体の混合物または製薬学的に許容され得る塩形が提供される。

【0057】

式(VI)の化合物のさらなる態様では、R^{1 2}およびR^{1 3}の1つがC₁—C₆アルキル、またはOR^{2 1}もしくはC(=O)NR^{2 3}R^{2 4}基の少なくとも1つで置換されたC₁—C₆アルキルでなければならない。別の観点では、ナフチルは非置換でなければならない。

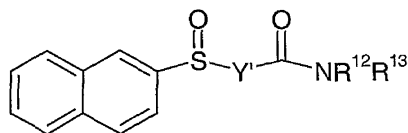
40

【0058】

さらなる観点では、式(VII)：

【0059】

【化 1 4】



(VII)

【0060】

式中、Y'、R¹²およびR¹³は式(VI)の化合物に関する定義の通りである、
の構造を有する化合物、およびその立体異性体、立体異性体の混合物または製薬学的に許容され得る塩形が提供される。

10

【0061】

式(VII)の化合物のさらなる態様では、R¹²およびR¹³の1つがC₁-C₆アルキル、またはOR²¹もしくはC(=O)NR²³R²⁴基の少なくとも1つで置換されたC₁-C₆アルキルでなければならない。

【0062】

本発明のさらなる観点には式(A)の化合物を含み、式中、Yはハロゲン、CF₃またはOR²¹で置換されたC₁-C₆アルキル；C₁-C₉アルキレン-R¹；C₁-C₄-アルキレン-Z¹-C₁-C₄-アルキレン-R²；またはC₁-C₄-アルキレン-Z²-C₁-C₄-アルキレン-R^{2A}であり；ここでR²およびR^{2A}はH部分を除いてR¹と同じであり、そして該アルキレン基は場合により1~3個のC₁-C₆アルキル基で置換されてもよく；Z¹はCR²¹=CR²¹、C=C(R²¹)₂、C≡Cまたはフェニルであり；Z²はO、NR^{10A}またはS(O)_yであり；R¹はNR²¹C(=O)R¹⁴、C(=O)R¹⁴、CO₂R¹¹、OC(=O)R¹¹およびC(=O)NR¹²R¹³から選択される。別の観点では、YはC₁-C₆アルキレン-R¹またはC₁-C₄-アルキレン-Z¹-C₁-C₄-アルキレン-R²である。さらなる観点では、YはC₁-C₆-アルキレン-R¹である。別の観点では、R¹はNR¹²R¹³から選択され、ここでR¹²およびR¹³は各々独立してHおよびC₁-C₆アルキルから選択されるか、あるいはR¹²およびR¹³はそれらが結合している窒素と一緒になってピロリジニル、ピペリジニルまたはモルホリニル；NR²¹C(=O)R¹⁴；C(=O)NR¹²R¹³；C(=N)NR¹²R¹³；およびNR²¹C(=O)NR¹²R¹³を形成する。さらなる観点では、R¹はC(=O)NR¹²R¹³である。

20

30

【0063】

本発明のさらなる観点では、qが1または2である前記式のいずれかの化合物が含まれる。特定の観点では、qは0である。別の観点では、qは1である。さらなる観点ではqは2である。

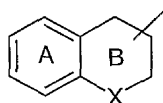
【0064】

本発明の特定の観点では、qが前記態様の任意の値を有し、そしてArが以下のように選択される前記式の任意の化合物が含まれる。別の観点では、Arは

40

【0065】

【化 1 5】



【0066】

、特にXが結合であるか、またはXがCH₂である、またはXがOであるか、またはXがSであるか、またはXがS=Oである、またはXがNR¹⁰である化合物である。別の観点には、Arがナフチルである化合物を含む。さらに別の観点は、本発明はqおよびA

50

r がそれらの前記態様の任意の値を有する化合物を含む。

【0067】

本発明の別の観点では、A r および q が前記態様の任意の部分であることができ、そして Y が $C_1 - C_6$ アルキレン- R^1 である前記式の任意の化合物、特に Y が $C_1 - C_4$ アルキレン- R^1 であるか、または Y が $CH_2 - R^1$ であるか、または Y が $CH_2CH_2 - R^1$ である化合物を含む。

【0068】

本発明のさらなる観点には、A r、q および Y が前記態様の任意の部分であることができ、そして Y が $(C_1 - C_4 \text{ アルキレン})_m - Z^1 - (C_1 - C_4 \text{ アルキレン})_n - R^1$ であり、ここで Z^1 が $CR^{21} = CR^{21}$ 、 $C = C(R^{22})$ 、 $C \equiv C$ 、 $C_6 - C_{10}$ アリーレン、5～10 員のヘテロアリーレン、 $C_3 - C_6$ シクロアルキレン、または 3～6 員のヘテロシクロアルキレンである前記式の任意の化合物、特に Y が $C_1 - C_4$ アルキレン- $Z^1 - R^1$ であるか、または Y が $Z^1 - C_1 - C_4$ アルキレン- R^1 であるか、または Y が $C_1 - C_4$ アルキレン- $Z^1 - C_1 - C_4$ アルキレン- R^1 である化合物を含む。別の観点では、 Z^1 が $CR^{21} = CR^{21}$ 、 $C = C(R^{22})$ 、 $C \equiv C$ 、またはフェニレンであるか、あるいはより特別には Z^1 が $CR^{21} = CR^{21}$ であるか、または Z^1 がフェニレンである。別の観点には、 Z^1 が $CR^{21} = CR^{21}$ または $C \equiv C$ である化合物を含む。

【0069】

本発明のさらなる観点には、A r、q および Y が前記態様の任意の部分であることができ、そして Y が $(C_1 - C_4 \text{ アルキレン})_m - Z^2 - (C_1 - C_4 \text{ アルキレン})_n - R^1$ であり、ここで Z^2 が O、 NR^{10A} または $S(O)_y$ である前記式の任意の化合物、特に Z^2 が O である化合物を含む。特定の観点では、Y が $C_1 - C_4$ アルキレン- $Z^2 - C_1 - C_4$ アルキレン- R^1 であるか、または Y が $C_1 - C_4$ アルキレン- $Z^2 - R^1$ である。

【0070】

本発明のさらなる観点には、A r、Y、 Z^1 および Z^2 、および q が前記態様の任意の部分であることができ、そして R^1 が以下に列挙する段落から選択することができる前記式の任意の化合物を含む：

【0071】

【化16】

1. $NR^{12}R^{13}$.
2. $NR^{21}C(=O)R^{14}$.
3. $C(=O)R^{15}$.
4. $COOH$ または CO_2R^{14} .
5. $OC(=O)R^{11}$.
6. $C(=O)NR^{12}R^{13}$.
7. $C(=O)NR^{21}OR^{14}$.
8. $C(=N)NR^{12}R^{13}$.
9. $OC(=O)NR^{12}R^{13}$.
10. $NR^{21}S(O)_2R^{11}$.
11. $S(O)_2NR^{12}R^{13}$.
12. $NR^{21}C(=O)NR^{12}R^{13}$.
13. $NR^{21}S(O)_2NR^{12}R^{13}$.
14. $PO(OR^{21})_2$.

【0072】

本発明の他のさらなる観点には、Ar、Y、Z¹およびZ²、およびqが前記態様の任意の部分であることができ、そしてR¹が上に列挙する段落から選択される値の組み合わせであることができる前記式の任意の化合物を含む。上に列挙した段落は組み合わせ、任意の前記式の化合物の好適な態様をさらに定義することができる。例えばそのような組み合わせには、NR^{1 2}R^{1 3}、NR^{2 1}C(=O)R^{1 4}、C(=O)R^{1 5}、COOH、CO₂R^{1 4}、OC(=)R^{1 1}、C(=O)NR^{1 2}R^{1 3}、C(=N)NR^{1 2}R^{1 3}、OC(=O)NR^{1 2}R^{1 3}、NR^{2 1}S(O)₂R^{1 1}、S(O)₂NR^{1 2}R^{1 3}、NR^{2 1}C(=O)NR^{1 2}R^{1 3}、NR^{2 1}S(O)₂NR^{1 2}R^{1 3}またはPO(OR^{2 1})₂を含む。さらなる組み合わせには、NR^{1 2}R^{1 3}、NR^{2 1}C(=O)R^{1 4}、C(=O)NR^{1 2}R^{1 3}、C(=N)NR^{1 2}R^{1 3}、NR^{2 1}S(O)₂R^{1 1}、S(O)₂NR^{1 2}R^{1 3}、NR^{2 1}S(O)₂NR^{1 2}R^{1 3}またはPO(OR^{2 1})₂を含む。

10

【0073】

第3のそのような組み合わせには、NR^{2 1}C(=O)R^{1 4}、C(=O)NR^{1 2}R^{1 3}、C(=N)NR^{1 2}R^{1 3}またはNR^{2 1}C(=O)NR^{1 2}R^{1 3}を含む。

【0074】

本発明のさらなる観点には、q、Ar、YおよびR¹が前記態様の任意の部分であることができ、そしてR^{1 2}およびR^{1 3}が以下のように選択される前記式の任意の化合物を含む。1つの観点では、R^{1 2}およびR^{1 3}の両方がHであるか、または両方ともC₁–C₆アルキルである。別の観点では、R^{1 2}およびR^{1 3}が1つがHであり、そしてもう1つがC₁–C₆アルキルである。上記の任意の観点では、C₁–C₆アルキル基は非置換であるか、または1～3個のR^{2 0}基、または1個のR^{2 0}基、または1～2個のCN、OR^{2 1}、O(C₁–C₄アルキレン)OR^{2 1}、C(=O)NR^{2 3}R^{2 4}または5～6員のヘテロアリアル環、特にピリジルで置換される。別の観点では、R^{1 2}およびR^{1 3}はそれらが結合している窒素と一緒に、3～7員のヘテロシクロアルキル環、特にピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはモルホリニル環のような5～6員のヘテロシクロアルキル環を形成する。別の観点では、それらはピロリジニルまたはピペリジニル環のような唯一の窒素を含有する5～6員のヘテロシクロアルキル環を形成する。上記の観点では、該環は非置換であるか、または1～3個のR^{2 0}基、または1個のR^{2 0}基、またはOR^{2 1}、C(=O)R^{2 1}、またはC(=O)NR^{2 3}R^{2 4}で置換される。

20

30

【0075】

本明細書に含まれる以下の用語および表現は、以下のように定義する：

本明細書で使用する用語「約」は、特定する値の±10%からの値の範囲を指す。例えば「約50mg」という句には、50の±10%、すなわち45～55mgを含む。

【0076】

本明細書で使用する、「x～y」または「xからy(x to y)」または「xからy(x through y)」の状態の値の範囲には、整数x、yおよびその間の整数を含む。例えば句「1～6」または「1から6」または「1から6」は、整数1、2、3、4、5および6を含むことを意図している。好適な態様には、各個別の整数範囲、ならびに整数の任意のサブコンビネーションを含む。例えば「1～6」の好適な整数には、1、2、3、4、5、6、1～2、1～3、1～4、1～5、2～3、2～4、2～5、2～6等を含むことができる。

40

【0077】

本明細書で使用する「安定な化合物」または「安定な構造」とは、反応混合物から有用な程度の純度までの単離に耐える(survive)ために十分丈夫であり、そして好ましくは効力のある治療薬に配合することができる化合物を称する。本発明は安定な化合物のみを対象とする。

【0078】

50

本明細書で使用する用語「アルキル」は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソアミル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、3-メチルペンチル、2, 2-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、ヘキシル、オクチル等のような1～8個の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝鎖アルキル基を称する。アルコキシ、アルコシカルボニルおよびアルキルアミノカルボニル基のようなアルキル含有基のアルキル部分は、上記定義のアルキルと同じ意味を有する。好適な低級アルキル基は、1～4個の炭素を含む上記定義のアルキル基である。「C₁－C₄アルキル」のような表記は、1～4個の炭素原子を含むアルキル基を称する。

【0079】

10

本明細書で使用する用語「アルケニル」は、少なくとも1個の炭素－炭素二重結合を有する2～8個の炭素原子の直鎖もしくは分枝炭化水素鎖を指す。「C₂－C₈アルケニル」の表記は、2～8個の炭素原子を含むアルケニル基を称する。アルケニル基の例には、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、2, 4-ペンタジエニル等を含む。

【0080】

本明細書で使用する用語「アルキニル」は、少なくとも1個の炭素－炭素三重結合を有する2～8個の炭素原子の直鎖もしくは分枝炭化水素鎖を指す。「C₂－C₈アルキニル」の表記は、2～8個の炭素原子を含むアルキニル基を称する。例には、エチニル、プロピニル、イソプロピニル、3, 5-ヘキサジイニル等を含む。

【0081】

20

本明細書で使用する用語「アルキレン」は、2個の水素原子の除去により形成される1～8個の炭素原子の分枝もしくは直鎖炭化水素を指す。「C₁－C₄アルキレン」のような表記は、1～4個の炭素原子を含むアルキレン基を称する。例には、メチレン(－CH₂－)、プロピリデン(CH₃CH₂CH=)、1, 2-エタンジイル(－CH₂CH₂－)等を含む。

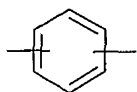
【0082】

本明細書で使用する用語「フェニレン」は、さらなる水素原子が除かれたフェニル基、すなわち：

【0083】

【化17】

30



【0084】

の構造を持つ部分を称する。

【0085】

本明細書で使用する用語「炭素環」、「炭素環式」または「カルボシクリル」は、飽和、部分的に飽和もしくは不飽和であり、そして3～10個の環炭素原子を含む置換または非置換の安定な単環式または二環式炭化水素環系である。したがって炭素環式基は、芳香族または非芳香族であることができ、そして本明細書に定義するシクロアルキルおよびアリール化合物を含む。炭素環式基の環内炭素原子を連結する結合は、単、二重、三重または縮合芳香族部分の一部であることができる。

40

【0086】

本明細書で使用する用語「シクロアルキル」は、3～10個の炭素原子を含有する飽和もしくは部分的に飽和の単または二環式アルキル環系を指す。「C₅－C₇シクロアルキル」のような表記は、5～7個の環炭素原子を含有するシクロアルキル基を指す。好適なシクロアルキル基には、5もしくは6個の環炭素原子を含有するものを含む。シクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ピネニルおよびアダマンタニルを含む。

【0087】

50

本明細書で使用する用語「アリール」は、6～12個の環炭素原子を有する置換もしくは非置換の単もしくは二環式炭化水素芳香族環系を指す。例にはフェニルおよびナフチルを含む。好適なアリール基には非置換または置換フェニルおよびナフチル基を含む。「アリール」の定義に含まれるのは、縮合環系であり、例えば芳香族環系がシクロアルキル環に縮合した環系を含む。そのような縮合環系の例には、例えばインダン、インデンおよびテトラヒドロナフタレンを含む。

【0088】

本明細書で使用する用語「複素環」、「複素環式」または「ヘテロシクリル」は、環部分がO、NまたはSのような少なくとも1個のヘテロ原子を含む置換もしくは非置換の炭素環式基を指す。窒素および硫黄ヘテロ原子は場合により酸化されてもよく、そして窒素は場合により非芳香族環に置換されてもよい。複素環にはヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキル基を含むものとする。

【0089】

本明細書で使用する用語「ヘテロシクロアルキル」は、1もしくは複数の環炭素原子が、 $-O-$ 、 $-N-$ または $-S-$ のような少なくとも1つのヘテロ原子により置き換えられたシクロアルキル基を指す。ヘテロシクロアルキル基の例には、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラザリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロフラニル、ジチオリル、オキサチオリル、ジオキサゾリル、オキサチアゾリル、ピラニル、オキサジニル、オキサチアジニルおよびオキサジアジニルを含む。

【0090】

本明細書で使用する用語「ヘテロアリール」とは、1もしくは複数の環炭素原子が $-O-$ 、 $-N-$ または $-S-$ のような少なくとも1つのヘテロ原子により置き換えられている5～10個の環炭素原子を含有する芳香族基を指す。ヘテロアリール基の例には、ピロリル、フリル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、オキサチオリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、オキサトリアゾリル、フラザニル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、ピコリニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、プリニル、キナゾリニル、キノリル、イソキノリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル、チアナフタレニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、シンノリニル、フタラジニル、ナフチリジニルおよびキノキサリニルを含む。「ヘテロアリール」の定義に含まれるのは、例えば芳香族がヘテロシクロアルキル環に縮合した環系を含む縮合環系である。そのような縮合環系の例には、例えばフタルアミド、無水フタル酸、インドリン、イソインドリン、テトラヒドロイソキノリン、クロマン、イソクロマン、クロメンおよびイソクロメンを含む。

【0091】

本明細書で使用する用語「アリールアルキル」は、アリール基で置換されているアルキル基を指す。アリールアルキル基の例には、限定するわけではないがベンジル、プロモベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、ジフェニルエチル、ナフチルメチル等を含む。

【0092】

本明細書で使用する用語「アミノ酸」は、アミノ基およびカルボキシル基の両方を含有する基を指す。アミノ酸の態様には、 α -アミノ、 β -アミノ、 γ -アミノ酸がある。 α -アミノ酸は一般式 $HOOC-CH$ （側鎖） $-NH_2$ を有する。特定の態様では、本発明の化合物の置換基には、カルボキシル基のヒドロキシル基が除去された後のアミノ酸の残基を含む；すなわち式 $-C(=O)CH(NH_2)-$ （側鎖）の基。アミノ酸はそれらのD、Lまたはラセミ立体配置であることができる。アミノ酸には天然に存在する、および天然には存在しない部分を含む。天然に存在するアミノ酸にはグリシン、セリン、チロシン、プロリン、ヒスチジン、グルタミン等のような、タンパク質に見いだされる標準の20種の α -アミノ酸を含む。天然に存在するアミノ酸は非 α -アミノ酸（ β -アラニン、

10

20

30

40

50

γ-アミノ酪酸、ホモシステイン等)、希少なアミノ酸(4-ヒドロキシプロリン、5-ヒドロキシリシン、3-メチルヒスチジン等のような)、および非タンパク質アミノ酸(シトルリン、オルニチン、カナバニン等のような)を含むこともできる。天然には存在しないアミノ酸は当該技術分野では周知であり、そして天然アミノ酸の類似体を含む。Lehninger, A. L. 生化学(Biochemistry)、第2版;ワース(Worth)出版社:ニューヨーク、1975;71-77(この開示は引用により本明細書に編入する)を参照にされたい。天然には存在しないアミノ酸は側鎖が合成誘導体に置き換えられているα-アミノ酸を含む。天然に存在する、および天然には存在しないα-アミノ酸の代表的側鎖を、以下の表Aに示す。

【0093】

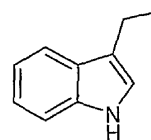
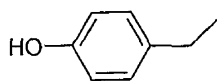
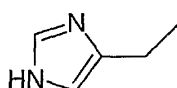
10

【表1】

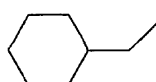
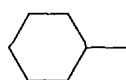
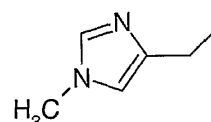
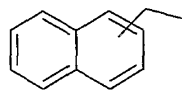
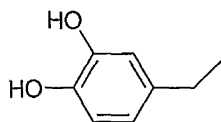
表 A

H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂
CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ OH
CH ₂ SH	CH(OH)CH ₃	CH ₂ CH ₂ SCH ₃
CH ₂ C ₆ H ₅	(CH ₂) ₄ NH ₂	(CH ₂) ₃ NHC(=NH)NH ₂
CH ₂ COOH	CH ₂ CH ₂ COOH	CH ₂ CONH ₂
CH ₂ CH ₂ CONH ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ SH	CH ₂ CH ₂ OH
CH ₂ CH ₂ SCH ₃	(CH ₂) ₃ NH ₂	(CH ₂) ₂ CH(OH)CH ₂ NH ₂
(CH ₂) ₃ NHC(=O)NH ₂	(CH ₂) ₂ ONHC(=NH)NH ₂	CH ₂ C(=O)NHCH ₂ COOH

20



30



40

【0094】

本明細書で使用する用語「個体」は、本明細書に記載する1もしくは複数の疾患および状態に罹患した、または罹患する恐れがある哺乳動物、好ましくはヒト、またはヒトの子供のような温血動物を指す。

【0095】

本明細書で使用する「治療に有効な量」は、特定の障害の症状を防止または処置するために効果的な本発明の化合物の量を指す。そのような疾患には限定するわけではないが、

50

本明細書に記載する異常な活性に関連する病理学および神経学的障害を含み、ここで処置または防止は、受容体を本発明の化合物と接触させることによりその活性を阻害すること、誘導すること、または強化することを含んでなる。

【0096】

本明細書で使用する用語「製薬学的に許容され得る」とは、医学的判断という範囲内で、過剰な毒性、炎症、アレルギー応答または他の問題のある合併症なしに、合理的に釣り合った利益／危険率でヒトおよび動物の組織と接触するために適切な化合物、材料、組成物および／または剤形を指す。

【0097】

本明細書で使用する用語「単位用量」とは、患者に投与することができ、そして容易に取り扱え、そして包装することができる単回用量を指し、活性化合物のみを含んでなるか、またはこれから記載する製薬学的に許容され得る組成物として、物理的および化学的に安定な単位用量として存在する。

【0098】

本発明の記載に使用する他のすべての用語は、当該技術分野で周知であるそれらの意味を有する。

【0099】

別の観点では本発明は上記化合物の製薬学的に許容され得る塩を対象とする。本明細書で使用する「製薬学的に許容され得る塩」は、本発明の化合物と非毒性の酸または塩基付加塩との組み合わせから誘導化されるそのような化合物の塩を含む。

【0100】

酸付加塩には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸およびリン酸のような無機酸、ならびに酢酸、クエン酸、プロピオン酸、酒石酸、グルタミン酸、サリチル酸、蔞酸、メタンスルホン酸、パラートルエンスルホン酸、コハク酸および安息香酸のような有機酸、ならびに関連する無機酸および有機酸を含む。

【0101】

塩基付加塩には、アンモニウムおよびアルカリおよびアルカリ土類金属水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩等のような無機塩基から誘導化されるもの、ならびに脂肪族および芳香族アミン、脂肪族ジアミン、ヒドロキシアルカミン等のような塩基性有機アミンから誘導化される塩を含む。本発明の塩を調製するために有用なそのような塩基は、このように水酸化アンモニウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、水酸化カルシウム、メチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、シクロヘキシルアミン、エタノールアミン等を含む。

【0102】

製薬学的に許容され得る塩に加えて、他の塩も本発明に含まれる。それらは化合物の精製に、他の塩の調製に、あるいは化合物または中間体の同定および特性決定に中間体として役立つことができる。

【0103】

本発明の化合物の製薬学的に許容され得る塩は、水、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、酢酸エチル等のような種々の溶媒和物として存在することができる。そのような溶媒和物の混合物も調製することができる。そのような溶媒和物の供給源は、調製または結晶化の溶媒に本質的な、またはそのような溶媒に二次的な結晶化の溶媒に由来することができる。そのような溶媒和物は本発明の範囲内である。

【0104】

また本発明は、本明細書に開示する化合物の製薬学的に許容され得るプロドラッグも包含する。本明細書で使用する「プロドラッグ」は、個体の体内での代謝過程により本発明の範囲の式を有する活性剤に転換される任意の化合物を含むことを意図する。プロドラッグは薬剤の数々の所望する品質（例えば溶解性、生物学的利用性、製造等）を強化することが知られているので、本発明の化合物をプロドラッグ形で送達することができる。適切なプロドラッグ誘導体の選択および調製に関する通例の手順は、例えば Prodrugs, Sloane, K. B., 編集; マルセルデッカー (Marcel Dekker);

10

20

30

40

50

ニューヨーク、1992（引用により全部、本明細書に記載する）に記載されている。

【0105】

本発明の化合物は、種々の立体異性体形で存在できると認識されている。そのように本発明の化合物は、ジアステレオマーまたはエナンチオマーのようなすべての立体異性体を含む。化合物は通常、ラセミ体として調製され、そして都合良くそのまま使用することができるが、個々の立体異性体を所望により通常の技術で単離または合成することができる。そのような立体異性体は本発明に含まれ、それらにはラセミ体および個々のエナンチオマーおよびジアステレオマーおよびそれらの混合物を含む。

【0106】

当該技術分野では、そのような光学的に活性な形態をどのように調製し、そして単離するかよく知られている。特異的な立体異性体は、エナンチオマー的に純粋またはエナンチオマーが濃縮された出発材料を使用して立体特異的合成により調製することができる。出発材料または生成物のいずれかの特異的な立体異性体は、ラセミ体の分割、順、逆相およびキラルクロマトグラフィー、再結晶化、酵素的分割、またはその目的に使用された試薬により形成された付加塩の分別再晶出のような当該技術分野で既知の技術により分割および回収することができる。特異的な立体異性体の分割および回収に有用な方法は、Eliel, E. L. ; Wilen, S. H. 有機化合物の立体化学 (Stereochemistry of Organic Compounds) ; ウィリー：ニューヨーク、1994、および Jacques, J, et. al. エナンチオマー、ラセミ体および分割 (Enantiomers, Racemates, and Resolutions) ; ウィリー：ニューヨーク、1981（各々、引用により本明細書に編入する）に記載されている。

【0107】

さらに本発明の化合物上に存在する官能基は、保護基を含むことができる。例えば本発明の化合物のアミノ酸側鎖の置換基は、ベンジルオキシカルボニルまたは t -ブトキシカルボニル基のような保護基で置換され得る。保護基はそれ自体、ヒドロキシル基およびカルボキシ基のような官能性を選択的に加え、そして除去することができる化学的官能基として知られている。これらの基は化合物がさらされる化学的反応条件に対してそのような官能基を不活性にするために、化学的化合物中に存在する。本発明に任意の種々の保護基を使用することができる。ラクタムを保護するために好適な保護基には、 t -ブチルジメチルシリル（“TBDMS”）のようなシリル基、ジメトキシベンズヒドリル（“DMB”）、アシル、ベンジル（“Bn”）、およびメトキシベンジル基を含む。ヒドロキシ基を保護するための好適な基には、TBS、アシル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル（“CBZ”）、 t -ブチルオキシカルボニル（“Boc”）およびメトキシメチルがある。当業者に使用されている多くの他の標準的保護基は、Greene, T. W. and Wuts, P. G. M. , 有機合成における保護基 (Protective Groups in Organic Synthesis)、第2版、ウィリー&サンズ、1991に見いだすことができる。

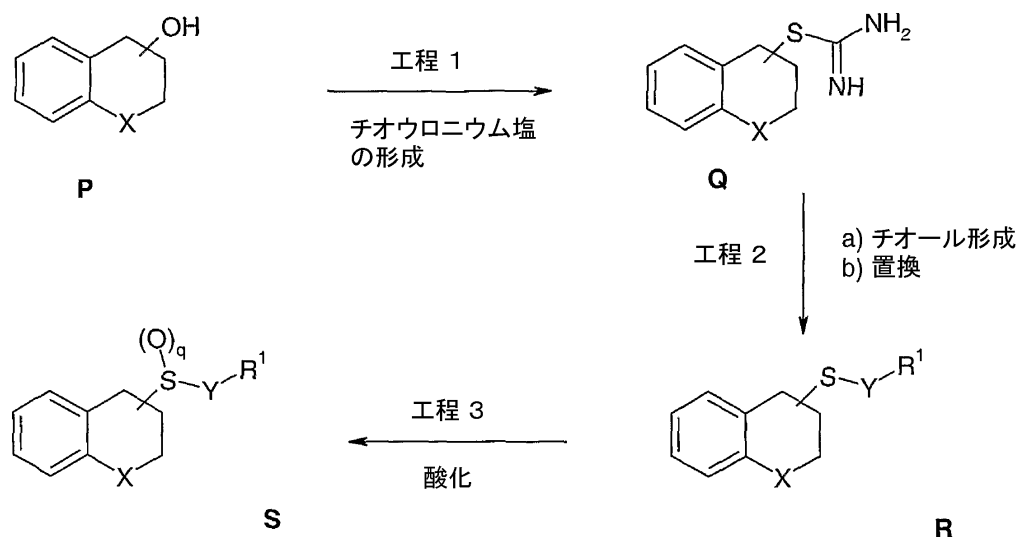
【0108】

合成および実施例

本発明の化合物は、限定するわけではないが以下に記載するものを含め、当業者に周知な多数の方法で調製することができ、または有機合成の当業者に既知の標準技法を応用することによりこれらの修飾を介して調製することができる。試薬および出発材料は市販されているか、または当業者に周知な技術により容易に合成される。合成スキームにおけるすべての置換基は、他に示さない限り、前に定義した通りである。本発明と関連して開示するすべての方法は、ミリグラム、グラム、マルチグラム、キログラム、マルチキログラムまたは商業上の工業規模を含む任意の規模で実施されることを意図している。本明細書に開示する用途に有用な本発明により包含される化合物には、以下の表に説明するものを含む。この一覧は、代表例のみを意味し、本発明の範囲をどのようにも限定するものではない。

【0109】

【化18】

スキーム A: 一般スキーム

10

20

【0110】

工程 1: 一般構造 Q の化合物の合成:

工程 1 では、化合物 P のアルコール部分が対応するチオウロニウム塩に転換される。例えば適切な量のチオウレアを 48% HBr および水に取る。混合物を暖め（好ましくは 60～70℃まで）、続いて化合物 P を加える。反応混合物の温度を上げ（好ましくは 90～95℃まで）、そして攪拌を反応が完了するためのさらなる期間、続行する。反応混合物を室温に冷却し（場合により、氷浴が必要かもしれない）、そして沈殿した固体を濾過し、そして水で徹底的に洗浄して化合物 Q を生成する。

【0111】

工程 2: 一般構造 R の化合物の合成:

工程 2 a では、前段階からのチオウロニウム塩 Q が対応するチオールに転換される。工程 2 b では、チオールは適切な反応物での置換反応を受けて、化合物 R を生成する。このように工程 1 から化合物 Q をさらなる水に取り、そして水性塩基、好ましくは水酸化ナトリウム溶液で処理する。混合物を暖め（好ましくは 70～80℃、しかし場合によってはより高温が必要かもしれない）、そしてそれに適切な量の一般構造 W-Y-R¹（ここで W は適切な脱離基である）の反応物（水、場合により適切なアルコール性溶媒中）を加える。反応混合物を高温（好ましくは 100～110℃）に適切な期間維持し、冷却し、水に取り、そして有機溶媒（好ましくはエーテル）で洗浄する。塩基性の水性層を無機酸溶液（例えば HCl 水溶液）で酸性化する。次いで水性（酸性）溶液を数回、有機溶媒（例えばエーテルまたは酢酸エチル）に抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（MgSO₄ または Na₂SO₄）、そして濃縮して次の工程で直接使用できる粗生成物を与える。しかし純粋な化合物 R を得るために、精製は既知の精製技術（例えば再結晶化）を使用して達成することができる。この方法は引用により全部、本明細書に編入する米国特許第 4, 177, 290 号明細書にすでに記載されている手順を適用したものである。

30

40

【0112】

工程 3: 一般構造 S の化合物の合成:

構造 R の化合物は、場合により酸化されて構造 S の化合物を生成することができる。化合物 S は化合物 R を適切な溶媒中で適切な酸化剤と反応させることにより調製される。適

50

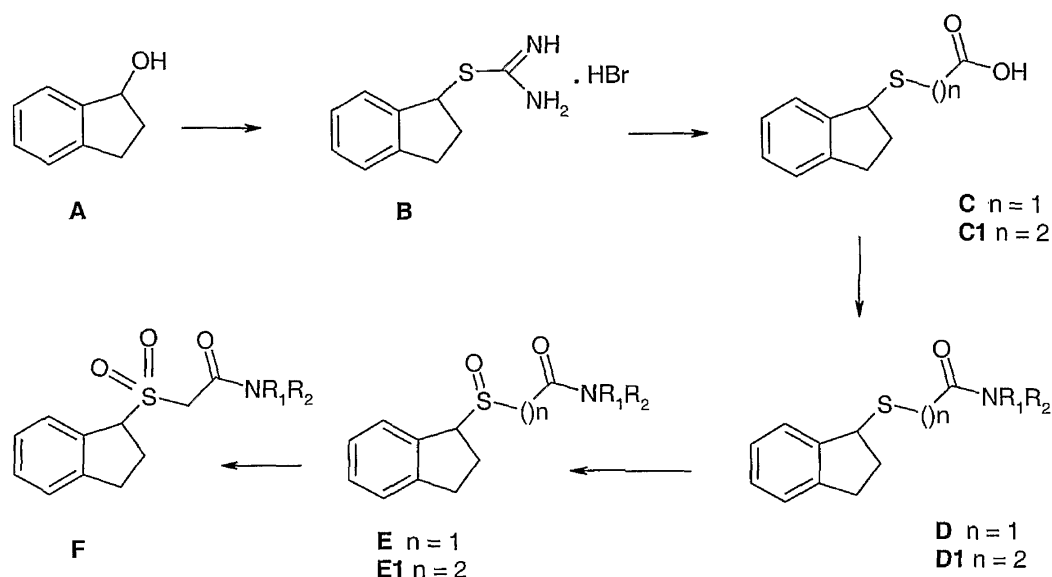
切な酸化剤は、化合物 R のスルフィド基を酸化するものである。対応する生成物を単離し、そして当該技術分野で周知の方法により精製する。例えば有機溶媒（好ましくは塩化メチレンまたはクロロホルム）中の化合物 R の冷却溶液（ -15°C から -25°C ）に、同溶媒中の適切な酸化剤（例えば m-クロロペルオキシ安息香酸 [“m-CPBA”]、1 当量）をゆっくりと加える。攪拌は低温で、種々の分析技術により示されるように出発材料の消失まで続ける。次いで反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液、水そしてブラインでそれぞれ徹底的に洗浄し、乾燥剤（例えば MgSO_4 または Na_2SO_4 ）で乾燥させ、そして濃縮する。所望の生成物（化合物 S）は必要に応じて、既知の精製技術（好ましくはカラムクロマトグラフィーおよび／または再結晶化による）を使用することにより精製される。別の場合では、酸化は氷酢酸溶媒中の 50% H_2O_2 を使用することにより行われる。

10

【0113】

【化19】

スキーム B: 1-インダン



20

30

【実施例】

【0114】

実施例 1

化合物 C の合成

チオウレア（8.3 g、109 ミリモル）および 48% HBr（76 mL、705 ミリモル）の混合物に、 60°C で化合物 A（10 g、75 ミリモル）を数回で加えた。次いで反応混合物を穏やかに 1 時間、加熱還流し、冷却し、そして濾過した。残渣を水およびエーテルで連続的に洗浄し、そして真空下で乾燥させて 10.7 g の化合物 B（白色固体）を得、これはさらに精製せずに次の工程で直接使用した。すなわち化合物 B（6 g、22 ミリモル）および水性 NaOH（12.5%、17.6 mL）の混合物に、 70°C でクロロ酢酸（2.3 g、24 ミリモル）および水性 NaOH（3.3%、2.3 mL）の溶液をゆっくり加えた。次いで反応混合物を 110°C で 1 時間加熱し、冷却し、氷水で希釈し、エーテルで洗浄し、そして酸性化した（ $\text{pH} \sim 2$ ）。生じた酸性混合物を酢酸エチルに抽出した（ $3 \times 100 \text{ mL}$ ）。合わせた有機層をブラインで洗浄し（ $1 \times 100 \text{ mL}$ ）、 MgSO_4 で乾燥させ、そして濃縮して化合物 C（3 g、半固体、 R_f : 9.90 分）を得た。この化合物をさらに精製せずに次の工程で直接使用した。

40

【0115】

実施例 2

50

化合物 C 1 の合成

この化合物はクロロ酢酸の代わりに 2-ブロモプロピオン酸を使用して、実施例 2 に記載と同じ手順に従い調製した； R_f ：10.81 分。

【0116】

実施例 3

化合物 D ($NR_1R_2 = NH_2$) の合成

化合物 C (3 g、14 ミリモル) および EDCI (3.3 g、17 ミリモル) の冷却した (氷浴) 混合物 (15 mL の DMF 中) に、 $NH_3 \cdot HOBt$ -錯体 (2.7 g、18 ミリモル) を加えた。冷却浴を取り外し、そして混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いでこれを酢酸エチル (100 mL) で希釈し、水 (1×50 mL)、2% 水性クエン酸 (2×50 mL)、水 (1×50 mL)、2% 水性 $NaHCO_3$ (2×50 mL)、水 (1×50 mL)、そしてブライン (1×50 mL) で順次洗浄し、そして乾燥させた ($MgSO_4$)。濃縮で、溶液は固体の生成物を生じ、これを濾過し、エーテルで洗浄し、そして乾燥させて 1.76 g の化合物 D ($NR_1R_2 = NH_2$) を得た； R_f ：8.58 分。

10

【0117】

実施例 4

化合物 D 1 ($NR_1R_2 = NH_2$) の合成

この化合物は C の代わりに C 1 を使用して、実施例 3 に記載と同じ手順に従い調製した。

【0118】

20

実施例 5

化合物 D ($NR_1R_2 = \underline{N}$ -ピロリジニル) の合成

化合物 C (1.5 g、7.2 ミリモル) および 2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU、3.5 g、11 ミリモル)、およびピロリジン (720 μ L、8.6 ミリモル) の冷却した (氷浴) 混合物 (15 mL の DMF 中) に、NMM ($\underline{N}$ -メチルモルホリン、1.2 mL、11 ミリモル) を加えた。冷却浴を取り外し、そして混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いでこれを酢酸エチル (100 mL) で希釈し、水 (1×50 mL)、2% 水性クエン酸 (2×50 mL)、水 (1×50 mL)、2% 水性 $NaHCO_3$ (2×50 mL)、水 (1×50 mL)、そしてブライン (1×50 mL) で順次洗浄し、そして乾燥させた ($MgSO_4$)。溶媒を蒸発させて粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーで精製して (酢酸エチル)、1.1 g の化合物 D ($NR_1R_2 = \underline{N}$ -ピロリジニル) を得た； R_f ：11.13 分。

30

【0119】

実施例 6～8

化合物 D (それぞれ $NR_1R_2 = \underline{N}$ -ピロリジニル-2-(S)-カルボキサミド、 NMe_2 、 $\underline{N}$ -(4-アセチル)-ピペラジニル) の合成

これらの化合物は適切なアミンを使用して、実施例 5 に記載の手順と同じ手順に従い化合物 C から調製した。

【0120】

40

実施例 9

化合物 D 1 ($NR_1R_2 = \underline{N}$ -(4-アセチル)-ピペラジニル) の合成

この化合物は適切なアミンを使用して、実施例 5 に記載の手順と同じ手順に従い調製した。

【0121】

実施例 10

化合物 E ($NR_1R_2 = NH_2$) の合成

化合物 D ($NR_1R_2 = NH_2$ 、1.76 g、8.5 ミリモル) の冷却溶液 (氷浴) (8 mL の氷酢酸中) に、50% 水性 H_2O_2 (1.3 当量) を加えた。冷却浴を取り外し、そして混合物を出発材料がもはや検出 (HPLC) されなくなるまで攪拌し、高吸引下

50

で濃縮し、そしてエーテルでトリチュレートして固体を得、これを凍結乾燥機で乾燥させて、1.69 gの化合物E ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NH}_2$)を得た。

分析データ: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.69 (d, 1H), 7.46–7.18 (m, 5H), 4.43–3.66 (m, 1H), 3.65–3.44 (m, 2H), 3.04–2.86 (m, 2H), 2.60–2.19 (m, 2H).

【0122】

実施例11

化合物E1 ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NH}_2$)の合成

この化合物は、化合物C1および適切なアミンを使用して、実施例10に記載の手順と同じ手順に従い化合物D1から調製した。

10

分析データ: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.50 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.25 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 4.40 (m, 1H), 2.95 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.50–2.10 (m, 4H).

【0123】

実施例12

化合物E ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{N-ピロリジニル}$)の合成

この化合物は、化合物Cおよび適切なアミンを使用して、実施例10に記載の手順と同じ手順に従い調製した。

分析データ: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.43 (t, 1H), 7.34–7.18 (m, 3H), 4.55 (q, 1H), 3.88–3.75 (m, 2H), 3.56–3.27 (m, 4H), 3.03–2.86 (m, 2H), 2.64–2.53 (m, 1H), 2.47–2.17 (m, 1H), 1.91–1.74 (m, 4H).

20

【0124】

実施例13

化合物E ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{N-ピロリジニル-2-(S)-カルボキサミド}$)の合成

この化合物は、化合物Cおよび適切なアミンを使用して、実施例10に記載の手順と同じ手順に従い調製した。

【0125】

実施例14

化合物E ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NMe}_2$)の合成

30

この化合物は、化合物Cおよび適切なアミンを使用して、実施例10に記載の手順と同じ手順に従い調製した。

分析データ: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.41 (t, 1H), 7.34–7.18 (m, 3H), 4.55–4.49 (m, 1H), 3.89 (q, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.01–2.89 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.64–2.17 (m, 2H).

【0126】

実施例15

化合物E ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{N-(4-アセチル)-ピペラジニル}$)の合成

この化合物は、化合物Cおよび適切なアミンを使用して、実施例10に記載の手順と同じ手順に従い調製した。

40

分析データ: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.44 (t, 1H), 7.34–7.19 (m, 3H), 4.25 (d, 1H), 4.03–3.92 (m, 2H), 3.61–3.32 (m, 8H), 3.06–2.87 (m, 2H), 2.66–2.17 (m, 2H), 2.06–1.99 (s, 3H).

【0127】

実施例16

化合物E1 ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{N-(4-アセチル)-ピペラジニル}$)の合成

この化合物は、化合物C1および適切なアミンを使用して、実施例10に記載の手順と同じ手順に従い調製した。

50

分析データ： $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.45 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 4.45 (m, 1H), 3.50 (m, 8H), 3.00 (m, 3H), 3.80 (m, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.00 (s, 3H).

【0128】

実施例 17

化合物 F ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NH}_2$) の合成

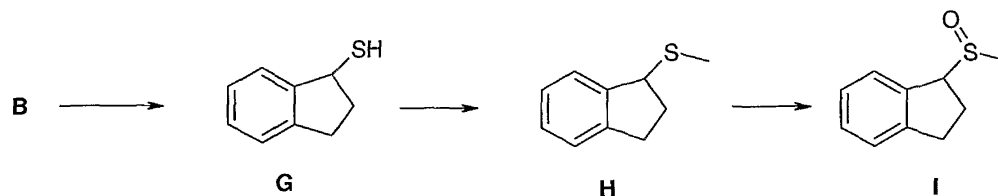
化合物 E ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NH}_2$, 0.3 g, 1.46 ミリモル) および m-クロロ過安息香酸 (77%, 0.5 g, 2.92 ミリモル) の混合物 (10 mL の塩化メチレン中) を、室温で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を塩化メチレン (20 mL) で希釈し、そして 25% NaHCO_3 (3 × 25 mL)、水 (1 × 20 mL)、そしてブライン (1 × 25 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濃縮し、そして冷エーテルでトリチュレートして、0.14 g の化合物 F を得た。

分析データ： $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.80 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.15 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.50 (m, 1H).

【0129】

【化 20】

スキーム C



【0130】

実施例 18

化合物 H の合成

化合物 B (4 g, 15 ミリモル) および 10N NaOH (6 mL) および水 (37 mL) の混合物を、70°C で 0.5 時間加熱し、冷却し、氷水で希釈し、そして酸性化 (pH ~ 2) した。酸性溶液を酢酸エチルで抽出した (3 × 100 mL)。合わせた有機層をブラインで洗浄し (1 × 50 mL)、乾燥させ (MgSO_4)、そして濃縮して 1.59 g の化合物 G (白色固体; R_f : 13.67 分) を得、これを次の工程で直接使用した。すなわち化合物 G (1.58 g, 10.5 ミリモル) (14 mL のメタノール中) およびナトリウムメトキシド (0.5 M, 21 mL のメタノール中) の混合物を 60°C で 0.5 時間加熱し、冷却し、そしてヨードメタン (2 mL, 32 ミリモル) で処理した。反応物を 60°C で 7 時間攪拌し、冷却し、氷水で希釈し、そして酸性化 (pH ~ 2) した。酸性溶液を酢酸エチルで抽出した (3 × 100 mL)。合わせた有機層をブラインで洗浄し (1 × 50 mL)、乾燥させ (MgSO_4)、そして濃縮して化合物 H (1.3 g, R_f : 14.12 分) を得、これをさらに精製せずに次の工程で直接使用した。

【0131】

実施例 19

化合物 I の合成

化合物 H から出発して、この化合物は実施例 10 に記載する手順と同じ手順に従い調製した。

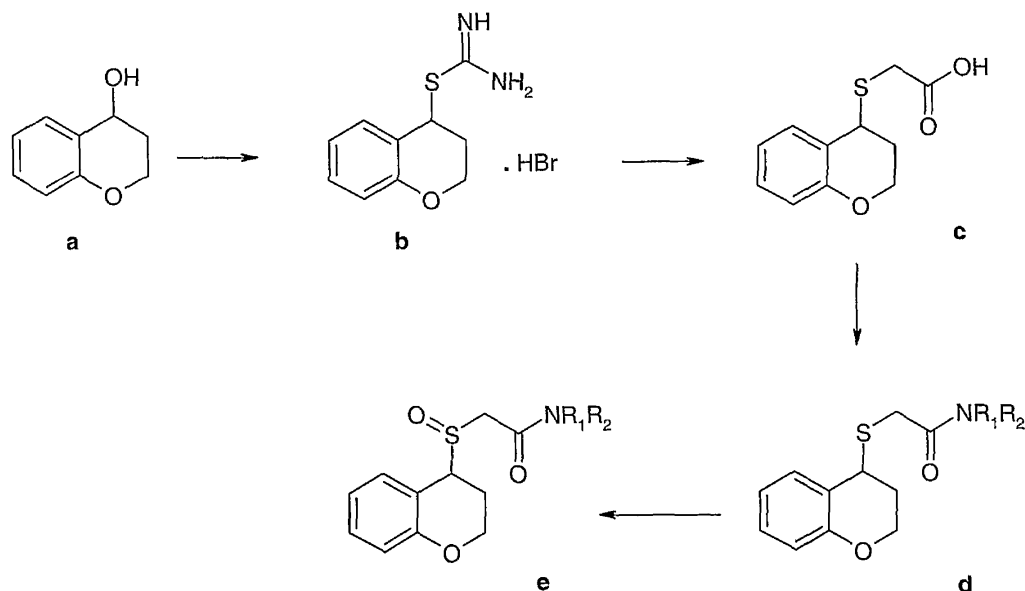
分析データ： $^1\text{H-NMR}$ (CHCl_3-d) δ 7.44 (q, 1H), 7.32-7.

2.0 (m, 3H), 4.34 (dq, 1H), 3.15–2.94 (m, 2H), 2.64–2.39 (m, 2H), 2.35 (s, 3H).

【0132】

【化21】

スキーム D: クロマン



【0133】

実施例 20

化合物 c の合成

チオウレア (2.84 g、37.3 ミリモル) および 48% HBr (10 mL、80 ミリモル) の混合物 (50 mL の水中) に、60℃ で化合物 **a** (4 g、26.6 ミリモル) を数回で加えた。次いで反応混合物を穏やかに 1 時間、加熱還流し、冷却し、そして濾過した。残渣を水そしてエーテルで順次洗浄し、酢酸エチルでトリチュレートし、そして真空下で乾燥させて、化合物 **b** (10.7 g、白色固体) を得、これをさらに精製せずに次の工程で直接使用した。このように、化合物 **b** (4.08 g、14.1 ミリモル)、水性 NaOH (10 N、5.6 mL) および水 (35 mL) の混合物に、70℃ でゆっくりとクロロ酢酸 (1.87 g、19.7 ミリモル) の溶液 (6 mL の水中) を加えた。次いで反応混合物を 100℃ で 2.5 時間攪拌し、冷却し、氷水で希釈し、エーテルで洗浄し、そして酸性化した (pH ~ 2)。生じた酸性混合物を酢酸エチルに抽出した (3 × 100 mL)。合わせた有機層をブライン (1 × 100 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、そして濃縮して化合物 **c** (2.27 g、粘稠な油) を得た。この化合物はさらに精製せずに次の工程で直接使用した。

【0134】

実施例 21

化合物 d ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NH}_2$) の合成

化合物 **c** (2.14 g、7.45 ミリモル)、NMM (1.47 mL、13.3 ミリモル) および TBTU (3.37 g、10.5 ミリモル) の冷却した (氷浴) 混合物 (30 mL の DMF 中) に、 $\text{NH}_3 \cdot \text{HOBt}$ -錯体 (2.9 g、19 ミリモル) を加えた。冷却浴を取り外し、そして混合物を室温で 4 時間攪拌した。次いでこれを酢酸エチル (100 mL) で希釈し、水 (1 × 50 mL)、2% 水性クエン酸 (2 × 50 mL)、水 (1 × 50 mL)、2% 水性 NaHCO_3 (2 × 50 mL)、水 (1 × 50 mL)、そしてブラ

イン（ $1 \times 50 \text{ mL}$ ）で順次洗浄し、そして乾燥させた（ MgSO_4 ）。濃縮で溶液は固体生成物を生じ、これを濾過し、エーテルでトリチュレートし、そして乾燥させて 0.84 g の化合物d（ $\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NH}_2$ ）を得た。

【0135】

実施例 22～24

化合物d（それぞれ $\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{N}$ -ピロリジニル、 $\text{NHCH}_2 - (3\text{-ピリジル})$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CHMe}_2$ ）の合成

これらの化合物は適切なアミンを使用して、実施例 21 に記載の手順と同じ手順に従い化合物Cから調製した。

【0136】

10

実施例 25

化合物d（ $\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NMe}_2$ ）の合成

化合物c（ 1.81 g 、 8.1 mmol ）の還流溶液（ 20 mL のベンゼン中）に、塩化チオニル（ 3.18 mL ）を滴下した。反応混合物をさらに1時間還流し、そして揮発物を除去するために濃縮して対応する酸クロライドを生成した。この物質を塩化メチレン（ 25 mL ）に再溶解し、そしてジメチルアミンガスで処理した。次いでこれを室温で6時間攪拌し、水（ $2 \times 20 \text{ mL}$ ）、飽和 NaHCO_3 溶液酸（ $2 \times 25 \text{ mL}$ ）、水（ $1 \times 25 \text{ mL}$ ）、そしてブライン（ $1 \times 25 \text{ mL}$ ）で順次洗浄し、そして乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濃縮して 2.14 g の化合物d（ $\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NMe}_2$ ）を得、これを次の工程で直接使用した。

20

【0137】

実施例 26

化合物e（ $\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NH}_2$ ）の合成

この化合物は、実施例 10 に記載するように対応する化合物dの酸化により合成した。

分析データ： $^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 7.73（s, 1H），7.36（d, 1H），7.22（m, 2H），6.93（dt, 1H），6.84（d, 1H），4.27–4.12（m, 3H），3.72（q, 1H），3.69（dd, 1H），2.55–2.15（m, 2H）。

【0138】

実施例 27

30

化合物e（ $\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{N}$ -ピロリジニル）の合成

この化合物は、実施例 10 に記載するように対応する化合物dの酸化により合成した。

分析データ： $^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 7.43–6.83（m, 4H），4.33–3.87（m, 5H），3.58–3.44（m, 2H），3.41–3.33（m, 1H），2.59–2.16（m, 3H），1.92–1.76（m, 4H）。

【0139】

実施例 28

化合物e（ $\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NMe}_2$ ）の合成

この化合物は、実施例 10 に記載するように対応する化合物dの酸化により合成した。

分析データ： $^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 7.43–6.82（m, 4H），4.30–3.98（m, 5H），3.04（s, 3H），2.87（s, 3H），2.70–2.52（m, 1H），2.36–2.16（m, 2H）。

40

【0140】

実施例 29

化合物e（ $\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NHCH}_2 - (3\text{-ピリジル})$ ）の合成

この化合物は、実施例 10 に記載するように対応する化合物dの酸化により合成した。

分析データ： $^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 11.90（bs, 1H），8.90（s, 1H），8.50–8.45（m, 2H），7.75（d, 1H），7.30（t, 1H），7.25（m, 1H），6.80–7.00（m, 2H），4.40–4.01（m, 6H），4.00–3.70（m, 2H），2.40–2.20（m, 2H），1

50

. 90 (s, 3H).

【0141】

実施例30

化合物 e ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NHCH}_2\text{CHMe}_2$) の合成

この化合物は、実施例10に記載するように対応する化合物 d の酸化により合成した。

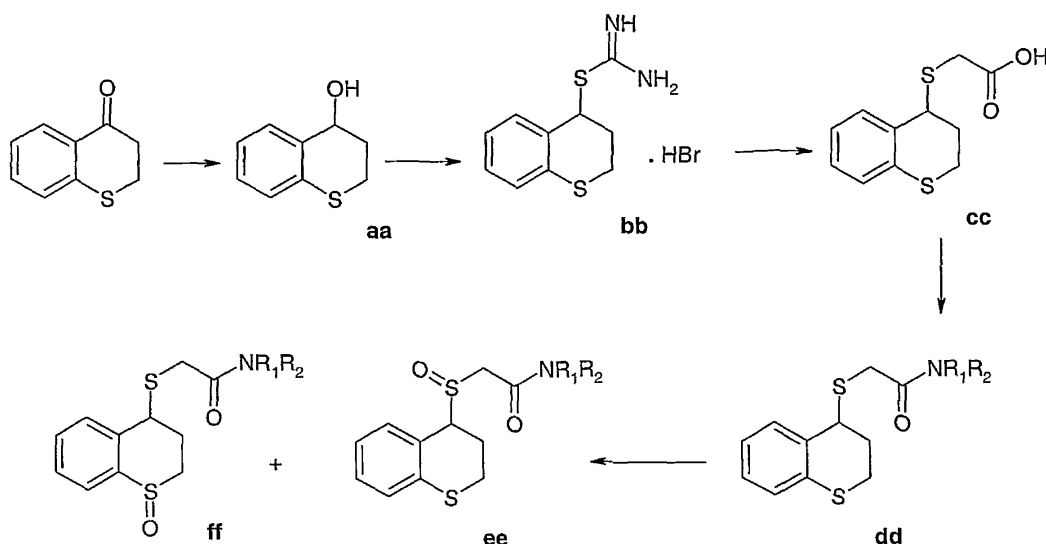
分析データ: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 8.20 (t, 2H), 7.35–7.20 (m, 2H), 7.00–6.80 (m, 3H), 4.30–4.10 (m, 6H), 3.90–3.50 (m, 5H), 2.40–2.10 (m, 3H).

【0142】

【化22】

10

スキーム E: チオクロマン



20

【0143】

実施例31

化合物 c c の合成

チオクロマン-4-オン (9.95 g, 60.6 ミリモル) の溶液 (73 mL の無水エタノール中) に、水素化ホウ素ナトリウム (2.29 g) を少量ずつ加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、蒸発乾固させ、そして氷水で処理した。水性層を酸性化し (pH ~ 2)、そして酢酸エチルに抽出した (3 × 100 mL)。合わせた有機層を水 (1 × 50 mL)、そしてブライン (1 × 50 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、そして濃縮して9.32 g の化合物 a a を得た: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 7.35–6.83 (m, 4H), 5.32 (br s, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.32–3.13 (m, 1H), 2.95–2.89 (m, 1H), 2.12–2.05 (m, 1H), 1.99–1.92 (m, 1H).

30

化合物 a a は、実施例20と同じ手順に従い化合物 b b を介して化合物 c c に転換された。

40

【0144】

実施例32

化合物 d d ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NMe}_2$) の合成

この化合物は、実施例25に記載の手順と同じ手順に従い、化合物 c c から調製した。

分析データ: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 7.27–6.98 (m, 4H), 4.35 (m, 1H), 3.54–3.38 (m, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.99–2.91 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.50–2.44 (m, 1H), 2.07–1.99 (m, 1H).

【0145】

50

実施例 33～34

それぞれ化合物 e e ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NMe}_2$) および化合物 f f ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NMe}_2$) の合成

化合物 d d ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NMe}_2$) (3.39 g、12.8ミリモル) の溶液 (40 mL の酢酸中) に、室温で水性 H_2O_2 (50%、812 μL 、14ミリモル) を加えた。混合物を 5.5 時間攪拌し、水で希釈し、そして酢酸エチルに抽出した (3×50 mL)。合わせた有機層を 2% 水性 NaHCO_3 (2×50 mL) で洗浄した。塩基性の洗浄層を酢酸エチルに再抽出した (2×50 mL)。合わせた有機層を水 (1×50 mL)、ブライン (1×50 mL) で洗浄し、乾燥させて (MgSO_4)、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (9:1:酢酸エチル-メタノール)、0.168 mg の化合物 e e ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NMe}_2$) (低い極性、最初に溶出)、および 0.291 mg の化合物 f f ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NMe}_2$) (高い極性、後から溶出) をそれぞれ得た。

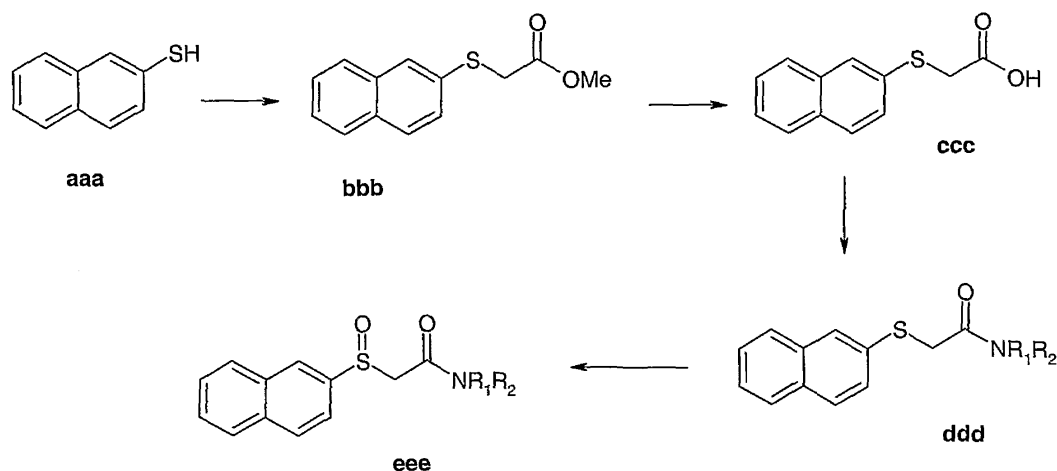
分析データ：化合物 e e ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NMe}_2$) $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.45 (d, 1H), 7.22–7.06 (m, 3H), 4.45 (t, 1H), 4.01 (q, 1H), 3.38–3.32 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 3.00–2.97 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.84–2.79 (m, 1H), 2.22–2.08 (m, 1H)。

化合物 f f ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NMe}_2$) $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.69–7.45 (m, 4H), 4.54 (t, 1H), 3.61–3.53 (m, 2H), 3.50–3.43 (m, 1H), 3.06–3.04 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.72–2.63 (m, 1H), 2.29–2.23 (m, 1H)。

【0146】

【化23】

スキーム F: ナフタレン



【0147】

実施例 35～36

それぞれ化合物 b b b および c c c の合成

NaH (60% の油中、3 g、0.075 モル) の攪拌スラリー (50 mL の無水 THF 中) に、0℃で化合物 a a a (11.3 g、0.070 モル) (50 mL の無水 THF 中) をゆっくりと加えた。水素ガスの発生が止んだ後、メチルプロモアセテート (11.4 g、0.075 モル) の溶液 (40 mL の無水 THF 中) を反応混合物に滴下した。攪拌を室温でさらに 1 時間続行した。次いで反応混合物は氷水 (100 mL) でクエンチし、そしてジエチルエーテルに抽出した (3×200 mL)。合わせた有機層を水 (1×50 mL) そしてブライン (1×50 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、そして濃

縮して粗生成物を得、これを石油エーテル、続いてジエチルエーテルでトリチュレートして、14.2 gの化合物bbb（オフホワイト色の固体）を得、これを次の工程で直接使用した。このように化合物bbb（11.1 g）、メタノール（70 mL）および水性NaOH（1.2 N、60 mL）の混合物を室温で数時間攪拌し、水（80 mL）で希釈し、冷却し（氷浴）、そして酸性化した（pH～2）。沈殿物を濾過し、冷水で洗浄し、そして高吸引下で乾燥させて、化合物ccc（8.7 g、白色固体）を得、これをさらに精製せずに次の工程で直接使用した。

【0148】

実施例37～43

化合物ddd（それぞれ $\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NH}_2$ 、 $\text{NH}-(\text{S})-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CONH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 N -ピロリジニル、 $\text{NH}-(\text{S})-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{CONH}_2$ 、 N -ピロリジニル-2-(S)-カルボキサミド、 NMe_2 ）の合成

これらの化合物は適切なアミンを使用して、実施例3に記載するものと同じ手順に従い化合物cccから調製した。

【0149】

実施例44

化合物eee（ $\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NH}_2$ ）の合成

この化合物は実施例10に記載するものと同じ手順に従い化合物dddから調製した。

分析データ： $^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 8.32（s, 1H），8.15–8.05（m, 3H），7.62（d, 1H），7.55（m, 2H），7.5（s, 1H），7.25（s, 1H），3.85（q, 2H）。 20

【0150】

実施例45

化合物eee（ $\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NH}-(\text{S})-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CONH}_2$ ）の合成

この化合物は実施例10に記載するものと同じ手順に従い化合物dddから調製した。

分析データ： $^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 8.25（d, 1H），7.86（m, 4H），7.5（m, 3H），7.45（s, 1H），7.0（s, 1H），4.21（m, 1H），3.95（q, 2H），1.25（d, 3H）。 30

【0151】

実施例46

化合物eee（ $\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ ）の合成

この化合物は実施例10に記載するものと同じ手順に従い化合物dddから調製した。

分析データ： $^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 8.32（s, 1H），8–8.25（m, 4H），7.81（d, 2H），7.7（m, 1H），4.82（t, 1H），4.82（t, 1H），3.95（q, 2H），3.26（m, 2H），3.15（m, 2H）。 30

【0152】

実施例47

化合物eee（ $\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{N}$ -ピロリジニル）の合成

この化合物は化合物Dから化合物E（ $\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NH}_2$ ）を合成するために前に記載したものと同じ手順に従い化合物dddから調製した。 40

分析データ： $^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 8.32（s, 1H），8.25–8.00（m, 4H），7.81（d, 1H），7.70（m, 2H），4.01（s, 2H），3.55（m, 1H），3.26（m, 2H），1.74（m, 4H）。 40

【0153】

実施例48

化合物eee（ $\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NH}-(\text{S})\text{CH}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{CONH}_2$ ）の合成

この化合物は実施例10に記載するものと同じ手順に従い化合物dddから調製した。

分析データ： $^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 8.50（q, 1H），8.25（d, 1H），8.00（m, 3H），7.80（m, 1H），7.65（m, 2H），7.4 50

0-6.91 (m, 4H), 4.50 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 2.45 (m, 2H).

【0154】

実施例 49

化合物 e e e ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{N}$ -ピロリジニル-2-(S)-カルボキサミド) の合成

この化合物は実施例 10 に記載するものと同じ手順に従い化合物 d d d から調製した。

分析データ: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.45 (m, 9H), 4.45-4.25 (dd, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 2.20-1.80 (m, 4H).

【0155】

10

実施例 50

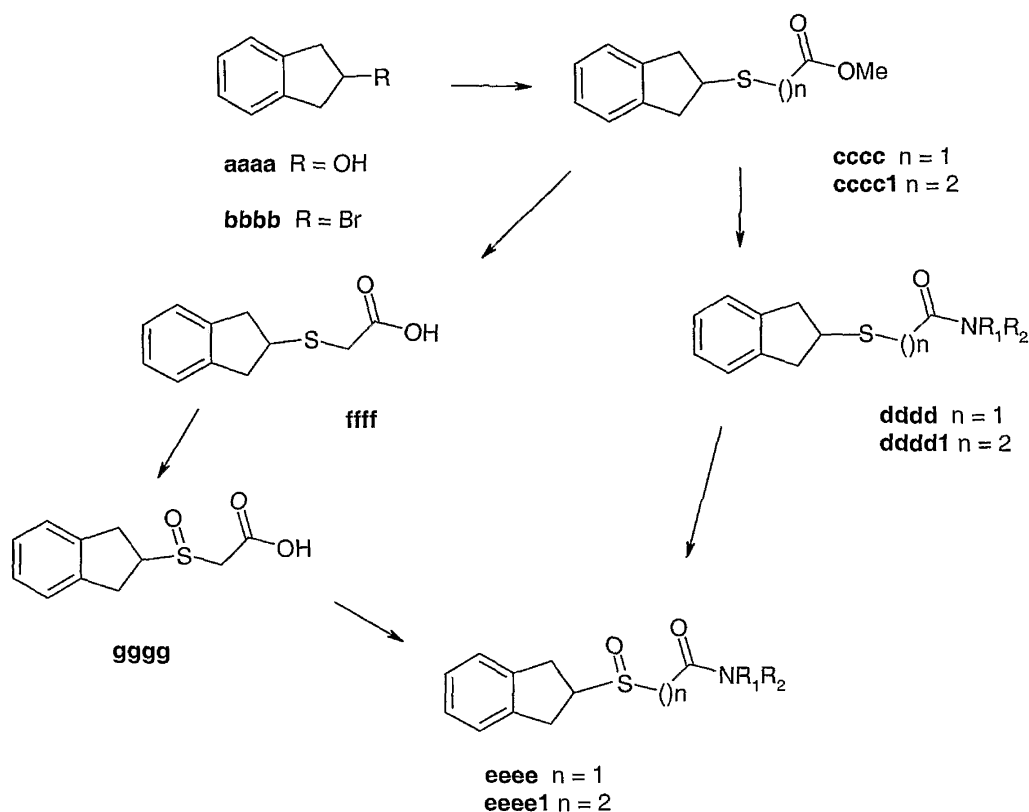
化合物 e e e ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NMe}_2$) の合成

この化合物は実施例 10 に記載するものと同じ手順に従い化合物 d d d から調製した。

【0156】

【化 24】

スキーム G: 2-インダン



20

30

40

【0157】

調製 1

化合物 b b b b の合成

化合物 a a a a (26.8 g、200ミリモル) およびトリフェニルホスフィン (55.2 g、210ミリモル) の攪拌溶液 (400 ml の乾燥 CH_2Cl_2 中) に、 N_2 下でゆっくりと臭素 (10.8 mL、212ミリモル) を 0°C で加えた。冷却浴を取り外し、そして反応物を室温で更に2時間攪拌した。次いでこれを減圧下で穏やかに加熱しながら (40°C) 濃縮し、そして熱い残渣をゆっくりと Et_2O (400 ml) に激しく攪拌しながら注いだ。溶液を 0°C に15分間冷却し、そして濾過した。濾液を5% Na_2SO_3 水溶液、水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、そして蒸発させて、化合物 b b b b (3

50

8. 4 g、9 : 1 のシクロヘキサン／酢酸エチル中での $R_f = 0.75$) を油として得、これをさらに精製せずに次の工程で直接使用した。この方法は引用により全部、本明細書に編入する J. Med. Chem. 1994, 37, 1586-1601 で以前に記載された手順を適合させたものであった。

【0158】

実施例 5 1

化合物 c c c c の合成

冷却（氷浴）したカリウム t-ブチレート（6.9 g、61 ミリモル）の溶液（150 mL の乾燥メタノール中）に、 N_2 下でメチル-2-スルファニルアセテート（5.5 mL、62 ミリモル）を加えた。反応混合物をさらに 10 分間攪拌し、そしてそれに化合物 b b b b（10 g、51 ミリモル）の溶液（20 mL の乾燥メタノール中）をゆっくり加えた。氷浴を取り外し、そして反応混合物を 1 時間還流し、濃縮乾固し、そして飽和塩化アンモニウム溶液（200 mL）でクエンチした。次いでこれを酢酸エチルに抽出した（ 2×150 mL）。合わせた有機層を乾燥させ（ $MgSO_4$ ）、真空下で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して（シクロヘキサン：酢酸エチル：：9 : 1）、8.46 g の化合物 c c c c（油、シクロヘキサン／酢酸エチル中で $R_f = 0.32$ ）を得た。

【0159】

実施例 5 2

化合物 c c c c 1 の合成

この化合物は、メチル 2-スルファニルアセテートの代わりにメチル 3-スルファニルプロパノエートを使用して、実施例 5 1 に記載するものと同じ手順に従い化合物 b b b b から調製した。

$R_f = 0.36$ （9 : 1 シクロヘキサン／酢酸エチル）

【0160】

実施例 5 3

化合物 d d d d（ $NR_1R_2 = N$ -ピロリジニル）の合成

化合物 c c c c（1 g、4.5 ミリモル）の溶液（20 mL のジクロロメタン中）に、室温でピロリジン（0.45 mL、5.4 ミリモル）、続いて水素化トリメチルアルミニウム溶液（トルエン中の 2 M、2.7 mL、5.4 ミリモル）を加えた。反応混合物を 96 時間攪拌し、ジクロロメタン（50 mL）で希釈し、そして 1 N HCl 溶液で慎重にクエンチした（滴下；50 mL）。有機層が分離し、そして濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して（ジクロロメタン：メタノール：：98 : 2）、0.78 g の化合物 d d d d（ $NR_1R_2 = N$ -ピロリジニル）を得た。 $R_f = 0.24$ （98 : 2 ジクロロメタン／メタノール）。

【0161】

実施例 5 4

化合物 d d d d 1（ $NR_1R_2 = NH_2$ ）の合成

化合物 c c c c 1（1 g、4.2 ミリモル）、MeOH（40 mL）および 28% NH_4OH の溶液（40 mL）の混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮乾固し、水でトリチュレートし、そして濾過した。残渣を数回、水で洗浄し、そして真空下で乾燥させて、0.64 g の化合物 d d d d 1（ $NR_1R_2 = NH_2$ ）を生成し、それをさらに精製せずに次の工程で直接使用した。

分析データ： ^1H -NMR（ $DMSO-d_6$ ） δ 7.35（s, 1H），7.2（m, 2H），7.1（m, 2H），6.85（s, 1H），3.65（m, 1H），3.35-3.25（m, 2H），2.85-2.7（m, 4H），2.35（t, 2H）。

【0162】

実施例 5 5

化合物 d d d d（ $NR_1R_2 = NH_2$ ）の合成

この化合物は実施例 5 4 に記載のものと同じ手順に従い、化合物 c c c c から調製した

10

20

30

40

50

。 $R_f = 0.41$ (95 : 5 ジクロロメタン／メタノール)。

【0163】

実施例 5 6

化合物 d d d d ($NR_1 R_2 = NMe_2$) の合成

この化合物は適切なアミンを使用して、実施例 5 3 に記載のものと同じ手順に従い、化合物 c c c c から調製した。

$R_f = 0.27$ (98 : 2 ジクロロメタン／メタノール)。

【0164】

実施例 5 7

化合物 d d d d ($NR_1 R_2 = NHCHMe_2$) の合成

10

この化合物は適切なアミンを使用して、実施例 5 3 に記載のものと同じ手順に従い、化合物 c c c c から調製した。

$R_f = 0.35$ (98 : 2 ジクロロメタン／メタノール)。

【0165】

実施例 5 8

化合物 d d d d ($NR_1 R_2 = N-(4\text{-アセチル})\text{-ピペラジニル}$) の合成

この化合物は適切なアミンを使用して、実施例 5 3 に記載のものと同じ手順に従い、化合物 c c c c から調製した。

$R_f = 0.33$ (94 : 6 ジクロロメタン／メタノール)。

【0166】

20

実施例 5 9

化合物 d d d d 1 ($NR_1 R_2 = N\text{-ピロリジニル}$) の合成

この化合物は適切なアミンを使用して、実施例 5 3 に記載のものと同じ手順に従い、化合物 c c c c 1 から調製した。

$R_f = 0.27$ (98 : 2 ジクロロメタン／メタノール)。

【0167】

実施例 6 0

化合物 d d d d 1 ($NR_1 R_2 = NHCHMe_2$) の合成

この化合物は適切なアミンを使用して、実施例 5 3 に記載のものと同じ手順に従い、化合物 c c c c 1 から調製した。

30

$R_f = 0.25$ (98 : 2 ジクロロメタン／メタノール)。

【0168】

実施例 6 1

化合物 d d d d 1 ($NR_1 R_2 = NMe_2$) の合成

この化合物は適切なアミンを使用して、実施例 5 3 に記載のものと同じ手順に従い、化合物 c c c c 1 から調製した。

$R_f = 0.27$ (98 : 2 ジクロロメタン／メタノール)。

【0169】

実施例 6 2

化合物 f f f f の合成

40

冷却 (氷浴) した化合物 c c c c (3.4 g、16 ミリモル) の溶液 (36 mL の MeOH 中) に、LiOH · H₂O (1.9 g、45 ミリモル) (12 mL の水中) を加えた。冷却浴を取り外し、そして反応混合物をさらに 1 時間攪拌し、水で希釈し、酸性化し (1N HCl)、そして Et₂O で数回抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、そして真空下で濃縮して粗残渣を得、これを石油エーテルでトリチュレートして、2.3 g の化合物 f f f f を白色固体として生成した。この物質をさらに精製せずに次の工程で直接使用した。

分析データ: ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.25–7.18 (m, 2H), 7.15–7.7.1 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.25 (dd, 2H), 2.85 (dd, 2H)。

50

【0170】

実施例63

化合物gggの合成

化合物ffff (2.3g、11ミリモル)の溶液(30mLの酢酸中)に、室温で水性の過酸化水素(30%、1.4mL、15ミリモル)を加えた。1時間攪拌した後、反応混合物を濾過し、そして残渣を酢酸、そしてエーテルで順次洗浄した。固体を真空下で乾燥させて、2.24gの化合物ggggを与え、それをさらに精製せずに次の工程で直接使用した。

分析データ： $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.3–7.2 (m, 2H), 7.15 (広い, 2H), 3.95 (d, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.6 (d, 1H), 3.4–3.15 (m, 3H), 3.0 (dd, 1H).

10

【0171】

実施例64

化合物eeee1 (NR₁R₂=NH₂)の合成

化合物dddd1 (NR₁R₂=NH₂) (0.64g、2.9ミリモル)の溶液(7mLの酢酸中)に、室温で水性の過酸化水素(30重量%、0.38mL、3.7ミリモル)を加えた。反応混合物をさらに1時間攪拌し、濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(ジクロロメタン：メタノール：：9：1)、0.33gの化合物eeee1 (NR₁R₂=NH₂)を与えた。R_f=0.43 (9：1 ジクロロメタン／メタノール)。

20

分析データ： $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.5 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.0 (s, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.2 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.5 (t, 2H).

【0172】

実施例65

化合物eeee (NR₁R₂=N-ピロリジニル)の合成

この化合物は実施例64に記載のものと同一手順に従い、化合物dddd (NR₁R₂=N-ピロリジニル)から調製した。95：5のジクロロメタン／メタノールでR_f=0.36。

30

分析データ： $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.25 (m, 2H), 7.2 (広い, 2H), 3.85 (m, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.45–3.15 (一連のm, 5H), 3.0 (m, 1H), 1.8 (広いm, 4H).

【0173】

実施例66

化合物eeee (NR₁R₂=N-(4-ヒドロキシ)ピペリジニル)の合成

冷却(氷浴)した化合物gggg (0.3g、1.3ミリモル)の溶液(25mLのCH₂Cl₂中)に、順次、4-ピペリジノール(0.15g、1.5ミリモル)、EDCI (0.28g、1.5ミリモル)およびHOBT (0.2g：1.5ミリモル)を加えた。冷却浴を取り外し、そして反応混合物を72時間攪拌した。次いで酸(1N HCl)、そして水で順次洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、そして真空下で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(9：1のジクロロメタン／メタノール)、0.2gの化合物eeee (NR₁R₂=N-(4-ヒドロキシ)ピペリジニル)を与えた。R_f=0.43 (9：1のジクロロメタン／メタノール)。

40

分析データ： $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 7.2 (広い, 4H), 4.05 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.55 (広いd, 1H), 3.3 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 1.95 (広い, 2H), 1.55 (広い, 2H).

【0174】

実施例67

50

化合物 e e e e ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NH}_2$) の合成

この化合物は実施例 6 4 に記載のものと同じ手順に従い、化合物 d d d d ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NH}_2$) から調製した。R_f = 0.16 (95 : 5 のジクロロメタン／メタノール)。分析データ：¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.70 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.4-3.1 (3, 3H), 3.0 (dd, 1H)。

【0175】

実施例 6 8

化合物 e e e e ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NMe}_2$) の合成

10

この化合物は実施例 6 4 に記載のものと同じ手順に従い、化合物 d d d d ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NMe}_2$) から調製した。R_f = 0.28 (95 : 5 のジクロロメタン／メタノール)。

分析データ：¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.30 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.1 (広い, 2H), 3.95 (d, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.45 (dd, 1H), 3.3-3.1 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.0 (m, 1H), 2.85 (s, 3H)。

【0176】

実施例 6 9

化合物 e e e e ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NHCHMe}_2$) の合成

20

この化合物は実施例 6 4 に記載のものと同じ手順に従い、化合物 d d d d ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NHCHMe}_2$) から調製した。

分析データ：¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.2 (広い d, 1H), 7.3-7.1 (m, 4H), 3.85 (m, 2H), 3.65 (d, 1H), 3.5 (d, 1H), 3.4-3.2 (m, 4H), 3.0 (dd, 1H), 1.1 (d, 6H)。

【0177】

実施例 7 0

化合物 e e e e ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \underline{\text{N}} - (4\text{-アセチル})\text{-ピペラジニル}$) の合成

この化合物は実施例 6 4 に記載のものと同じ手順に従い、化合物 d d d d ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \underline{\text{N}} - (4\text{-アセチル})\text{-ピペラジニル}$) から調製した。

30

分析データ：¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.3-7.1 (広い, 4H), 4.1-3.95 (広い, 2H), 3.85 (広い, 1H), 3.6-3.2 (広い m, 11H), 3.0 (dd, 1H), 2.0 (広い s, 3H)。

【0178】

実施例 7 1

化合物 e e e e ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$) の合成

この化合物は、4-ピペリジノールの代わりにヒドロキシエトキシエチルアミンを使用して、実施例 6 6 に記載のものと同じ手順に従い、化合物 g g g g から調製した。R_f = 0.33 (9 : 1 のジクロロメタン／メタノール)。

分析データ：¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.3 (広い s, 1H), 7.3-7.1 (広い, 4H), 4.55 (広い s, 1H), 3.8 (広い, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.6 (d, 1H), 3.55-3.1 (広い, 11H), 3.05 (広い dd, 1H)。

40

【0179】

実施例 7 2

化合物 e e e e 1 ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \underline{\text{N}}\text{-ピロリジニル}$) の合成

この化合物は実施例 6 4 に記載のものと同じ手順に従い、化合物 d d d d 1 ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \underline{\text{N}}\text{-ピロリジニル}$) から調製した。R_f = 0.43 (93 : 7 のジクロロメタン／メタノール)。

分析データ：¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.3-7.1 (m, 4H), 3.75

50

(m, 1H), 3.45 (t, 2H), 3.4–3.2 (m, 5H), 3.1–2.9 (m, 2H), 2.8 (q, 1H), 2.7 (q, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.7 (m, 2H).

【0180】

実施例 73

化合物 e e e e 1 ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NHCHMe}_2$) の合成

この化合物は実施例 64 に記載のものと同じ手順に従い、化合物 d d d d 1 ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NHCHMe}_2$) から調製した。 $\text{R}_f = 0.49$ (9 : 1 のジクロロメタン／メタノール)。

分析データ: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 7.9 (d, 1H), 7.3–7.2 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.4–3.1 (m, 3H), 3.05–2.9 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.5 (m, 2H), 1.05 (d, 6H). 10

【0181】

実施例 74

化合物 e e e e 1 ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NMe}_2$) の合成

この化合物は実施例 64 に記載のものと同じ手順に従い、化合物 d d d d 1 ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NMe}_2$) から調製した。 $\text{R}_f = 0.24$ (95 : 5 のジクロロメタン／メタノール)。

分析データ: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 7.3–7.2 (広い, 2H), 7.1 (広い, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.4–3.2 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 2.8 (s, 3H), 2.75 (広い, 4H). 20

【0182】

実施例 75

化合物 e e e e ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$) の合成

この化合物は、4-ピペリジノールの代わりにヒドロキシエチルアミンを使用して、実施例 66 に記載のものと同じ手順に従い、化合物 g g g g から調製した。 $\text{R}_f = 0.35$ (9 : 1 のジクロロメタン／メタノール)。

分析データ: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 8.3 (m, 1H), 7.3–7.2 (m, 2H), 7.1 (広い, 2H), 4.7 (t, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.7 (d, 1H), 3.6 (d, 1H), 3.4 (m, 2H), 3.35–1 (m, 4H), 3.05 (dd, 1H). 30

【0183】

実施例 83

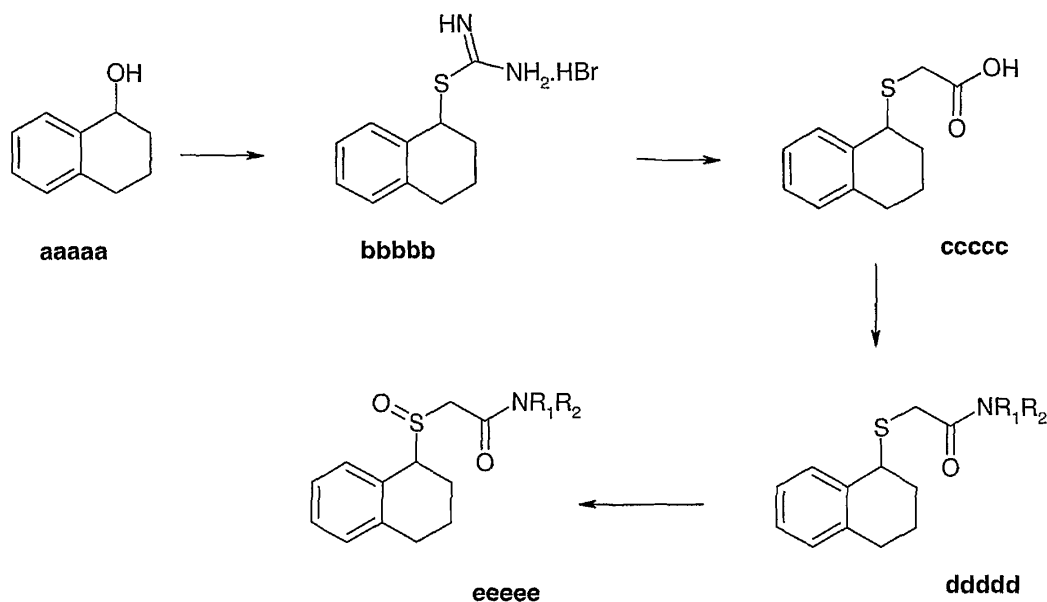
化合物 e e e e ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NHCH}_2\text{CN}$) の合成

この化合物は適切なアミンを使用して、実施例 53 に記載のものと同じ手順に従い、化合物 c c c c から調製した。

分析データ: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.0 (t, 1H), 7.30–7.10 (広い m, 4H), 4.25 (d, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.4–3.10 (m, 3H), 3.0 (dd, 1H). 40
MS: 285 (M+N a)

【0184】

【化 2 5】

スキーム H: テトラヒドロナフタレン

10

20

【0185】

実施例 7 6

化合物 c c c c c の合成

化合物 a a a a a から出発して、この化合物は実施例 1 に記載のものと同一手順に従い調製した。すなわち 68 mL の 48% HBr の存在下で、10 g の化合物 a a a a a と 7.4 g のチオウレアとの間の反応により 18.6 g の化合物 b b b b b (白色固体: $R_f = 7.16$ 分) が生成した。

【0186】

続いて水性 NaOH の存在下で、18.5 g の化合物 b b b b b と 6.6 g のクロロ酢酸との間の反応により化合物 c c c c c 12.85 g が油として生成した (R_f : 10.84 分)。

30

【0187】

実施例 7 7化合物 d d d d d ($NR_1R_2 = NH_2$) の合成

化合物 c c c c c から出発して、この化合物は実施例 3 に記載のものと同一手順に従い調製した。すなわち EDCI の存在下で、2 g の化合物 c c c c c と 1.8 g の $NH_3 \cdot H_2O$ との間の反応により 1.4 g の化合物 d d d d d ($NR_1R_2 = NH_2$, $R_f = 9.43$ 分) が生成した。

【0188】

実施例 7 8化合物 d d d d d ($NR_1R_2 = \underline{N}$ -ピロリジニル) の合成

化合物 c c c c c から出発して、この化合物は実施例 5 に記載のものと同一手順に従い調製した。すなわち TBTU の存在下で、2 g の化合物 c c c c c と 0.77 g のピロリジンとの間の反応により 2 g の化合物 d d d d d ($NR_1R_2 = \underline{N}$ -ピロリジニル: $R_f = 12.04$ 分) が生成した。

40

【0189】

実施例 7 9化合物 d d d d d ($NR_1R_2 = NMe_2$) の合成

化合物 c c c c c から出発して、この化合物は実施例 5 に記載のものと同一手順に従い調製した。すなわち TBTU の存在下で、2 g の化合物 c c c c c と 0.9 g のジメチル

50

アミンヒドロクロライドとの間の反応により 1. 6 g の化合物 d d d d d ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NMe}_2$; $\text{R}_f = 10.85$ 分) が生成した。

【0190】

実施例 80

化合物 e e e e e ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NH}_2$) の合成

化合物 d d d d d ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NH}_2$) から出発して、この化合物は実施例 10 に記載のものと同一手順に従い調製した。すなわち 1. 4 g の化合物 d d d d d ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NH}_2$) を水性 50% H_2O_2 を用いて酸化することにより、1. 18 g の化合物 e e e e e ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NH}_2$) が生成した。

分析データ: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7. 67 (d, 2H), 7. 38–7. 14 (m, 4H), 4. 27 (t, 0. 5H), 4. 19 (t, 0. 5H), 3. 68–3. 46 (m, 2H), 2. 74 (t, 1H), 2. 68 (t, 1H), 2. 36–2. 27 (m, 0. 5H), 2. 13–1. 96 (m, 2H), 1. 92–1. 82 (m, 0. 5H), 1. 75–1. 61 (m, 1H). 10

【0191】

実施例 81

化合物 e e e e e ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \underline{\text{N}}$ -ピロリジニル) の合成

化合物 d d d d d ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \underline{\text{N}}$ -ピロリジニル) から出発して、この化合物は実施例 12 に記載のものと同一手順に従い調製した。すなわち 2 g の化合物 d d d d d ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \underline{\text{N}}$ -ピロリジニル) を水性 50% H_2O_2 を用いて酸化することにより、0. 37 g の化合物 e e e e e ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \underline{\text{N}}$ -ピロリジニル) が生成した。 20

分析データ: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7. 44–7. 42 (m, 1H), 7. 24–7. 12 (m, 3H), 4. 34 (t, 0. 25H), 4. 28 (t, 0. 75H), 3. 92–3. 80 (m, 2H), 3. 55–3. 28 (m, 4H), 2. 75 (t, 0. 5H), 2. 69 (t, 1. 5H), 2. 38–2. 31 (m, 1H), 2. 08–1. 97 (m, 2H), 1. 90–1. 75 (m, 4H), 1. 73–1. 63 (m, 1H).

【0192】

実施例 82

化合物 e e e e e ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NMe}_2$) の合成 30

化合物 d d d d d ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NMe}_2$) から出発して、この化合物は実施例 14 に記載のものと同一手順に従い調製した。すなわち 1. 6 g の化合物 d d d d d ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NMe}_2$) を水性 50% H_2O_2 を用いて酸化することにより、0. 3 g の化合物 e e e e e ($\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NMe}_2$) が生成した。

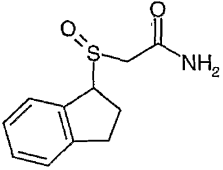
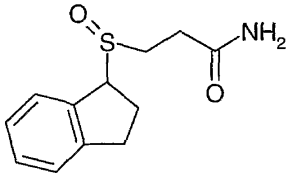
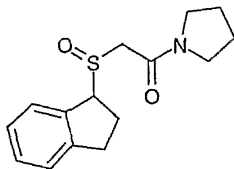
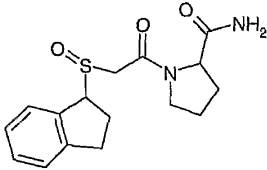
分析データ: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7. 50–7. 10 (m, 4H), 4. 32 (t, 0. 67H), 4. 25 (t, 0. 33H), 3. 97 (s, 0. 67H), 3. 91 (s, 1. 33H), 3. 02 (s, 1H), 3. 02 (s, 2H), 2. 86 (s, 2H), 2. 85 (s, 1H), 2. 75 (t, 1. 33H), 2. 68 (t, 0. 67H), 2. 34–1. 63 (m, 4H). 40

本発明により包含される化合物の具体例には、以下の表に説明するものを含む。この一覧は代表例を意味するだけであり、本発明の範囲をどのようにも制限することを意図するものではない。

【0193】

【表 2】

表 1

実施例番号	構造
10	
11	
12	
13	

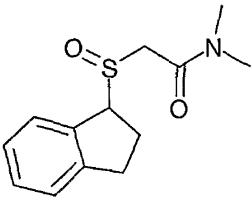
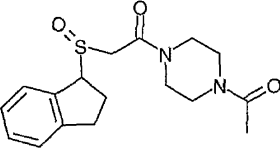
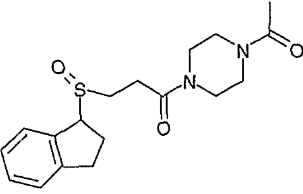
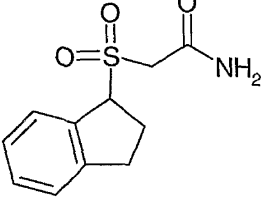
10

20

30

【0194】

【表 3】

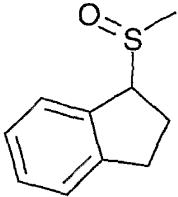
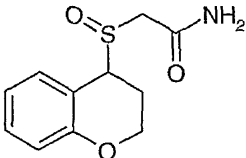
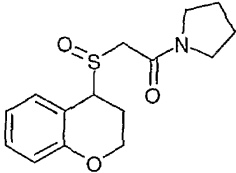
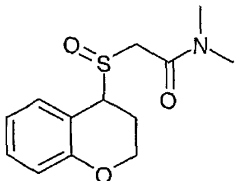
実施例番号	構造
14	
15	
16	
17	

10

20

30

【表 4】

実施例番号	構造
19	
26	
27	
28	

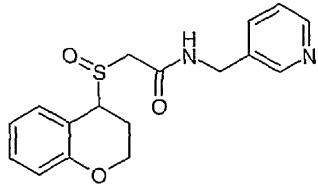
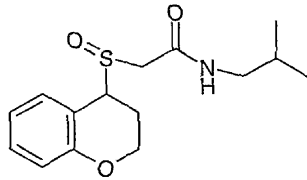
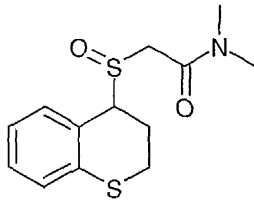
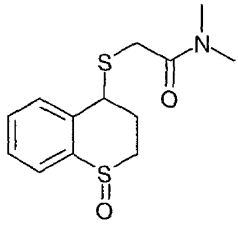
10

20

30

【0196】

【表 5】

実施例番号	構造
29	
30	
33	
34	

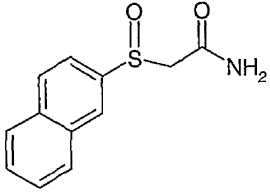
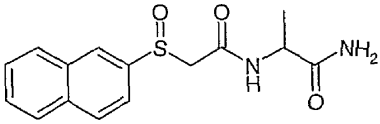
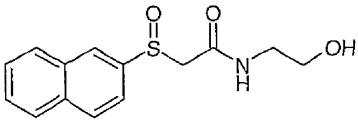
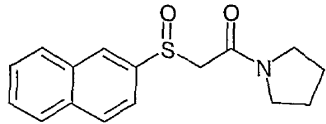
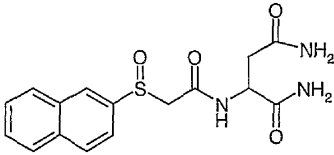
10

20

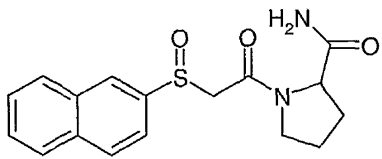
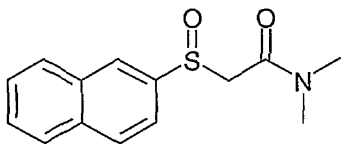
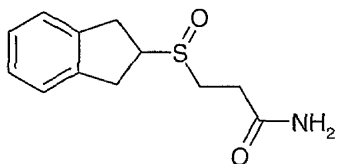
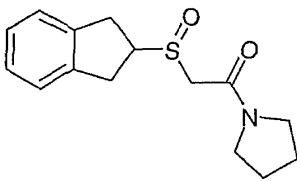
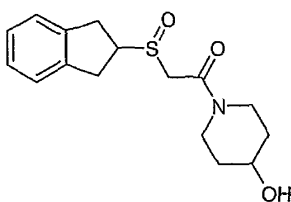
30

【 0 1 9 7 】

【表 6】

実施例番号	構造
44	
45	
46	
47	
48	

【表 7】

実施例番号	構造
49	
50	
64	
65	
66	

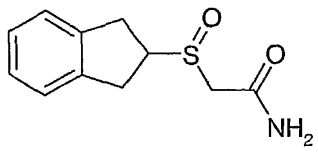
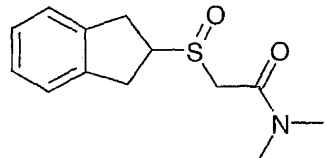
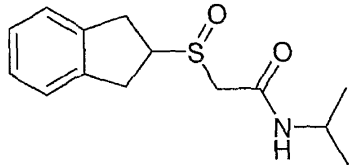
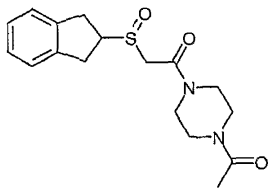
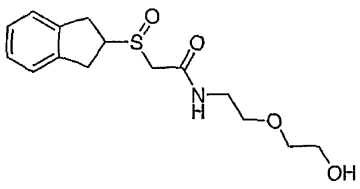
10

20

30

40

【表 8】

実施例番号	構造
67	
68	
69	
70	
71	

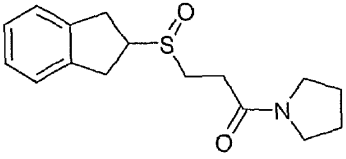
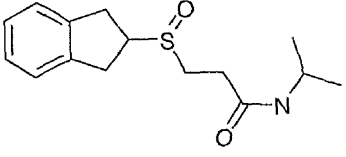
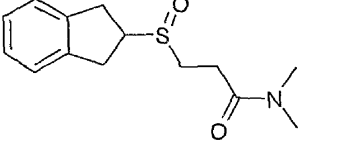
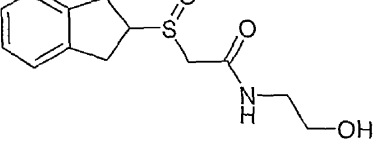
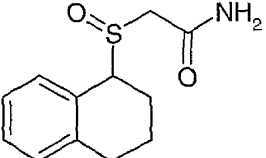
10

20

30

40

【表 9】

実施例番号	構造
72	
73	
74	
75	
80	

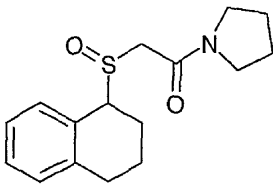
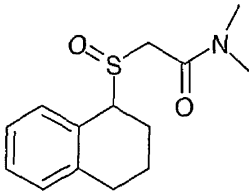
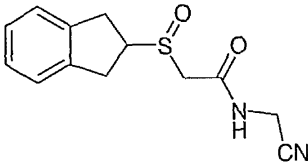
10

20

30

40

【表 10】

実施例番号	構造
81	
82	
83	

【0202】

用途

本発明は、処置が必要な個体に治療に有効な量の本発明の化合物を投与することを含んでなる、該個体の疾患および状態を処置する方法を提供する。例えば本発明の化合物は、過剰な眠気のような疾患の処置、覚醒の促進および／または改善（好ましくは睡眠発作、睡眠時無呼吸（好ましくは閉塞性睡眠時無呼吸／呼吸低下）および交替勤務障害に伴う過剰な眠気の患者における覚醒の改善）、パーキンソン病、アルツハイマー病、大脳虚血、発作、摂食障害、注意欠陥障害（“ADD”）、注意欠陥過活動性障害（“ADHD”）、鬱病、統合失調症、疲労（好ましくはガンまたは多発性硬化症のような神経学的変性に伴う疲労および慢性疲労症候群）のような処置、食欲の刺激および体重増加および認知機能不全の改善に有用となり得る。

【0203】

方法：ラットを対象とした覚醒促進活性の評価

試験化合物の覚醒促進活性を評価するために使用した方法は、Edgar and Seidel, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 283:757-769, 1997に記載されているものに基づき、そしてこれは全部、引用に本明細書に編入する。

【0204】

動物手術。オス成体のWisterラット（マサチューセッツ州、ウィルミントンのチャールズリバーラボラトリー（Charles River Laboratories）からの275～320g）に、麻酔をかけ（Nembutal、45mg/kg、ip

．）、そして慢性EEG（脳造影）およびEMG（筋電図）記録用のインプラントを用いて外科的な準備をした。EEGインプラントは市販されている部品から作成した（プラスチックワン（Plastic One）、ロアノーク、バージニア州）。EEGシグナルはステンレス鋼製のネジ型電極から記録した：2つの前頭（ブレグマから+3.0 mm AP、±2.0 mm ML）、および2つの後頭（ブレグマから-4.0 mm、±2.0 mm ML）。2つのテフロンコーティングしたステンレス鋼製のワイヤを、EMG記録用に靱帯の小菱形筋（unchained trapezoid muscle）下に配置した。すべての電極リードはコネクターペデスタルに挿入し、そしてペデスタルを歯科用のアクリル酸を適用することにより頭蓋骨に固定した。手術後に抗生物質を投与し、そして抗生物質クリームを感染を防ぐために傷の縁に適用した。手術と記録との間の期間は、少なくとも1週間を費やした。

10

【0205】

記録環境。手術後に、ラットは対で隔離部屋に収容された。食料および水を自由に与え、周囲温度は21℃であり、そして湿度は55%であった。記録の少なくとも24時間前に、それらを針金格子のフタが付いたNalgene容器（31×31×31 cm）に入れ、そして部屋への侵入は投与以外、記録している日中に入ることを禁じた。容器は棚あたり4つの容器で、2つの棚があるラックに置いた。蛍光の頭頂光は、24時間の明／暗サイクルに設定した（7 AMに入れ、7 PMに切った）。容器の内側の光のレベルは、上および下の棚でそれぞれ38および25 luxであった。バックグラウンドの白色騒音（容器内側で68 db）は、周辺の音を遮断するために室内に存在した。

20

【0206】

データの獲得。EEGおよびEMGシグナルは、ケーブルを介して整流子（commutator）（プラスチックワン）につながれ、次いで前置増幅器（モデル1700、A. Mシステムズ（Systems）、カールスバーク、ワシントン州）につながれた。EEGおよびEMGシグナルは増幅され（それぞれ10 Kおよび1 K）、そして幅（band）はフィルターを通した（EEGについては0.3から500 Hzの間、そしてEMGについては10から500 Hzの間）。これらのシグナルは、Labview 5.1ソフトウェアおよびデータ獲得ハードウェア（PCI-MIO-16E-4：ナショナルインスツルメント（National Instruments）、オースチン、テキサス州）下で行うICEUS睡眠調査ソフトウェアを使用して、秒あたり128サンプルでデジタル化した（M. Opp, U. Texas; Opp, Physiology and Behavior 63:67-74, 1998、およびImeri, Mancina, and Opp, Neuroscience 92:745-749, 1999を参照にされたい（これらは引用により全部、本明細書に編入する））。投与の日に、データは11 AMに開始して6～10時間、記録した。

30

【0207】

薬剤投与および実験計画。化合物は、1もしくは2回の別個の試験期間にわたり行った、4～8匹のラット群について試験した。各動物は種々の化合物または賦形剤を用いて、最高10週間試験され、連続する試験の間には少なくとも7日間をおいた。賦形剤群をすべての実験に含め、そして各動物は賦形剤を4回目の試験毎に受けた。試験化合物は滅菌された0.25%メチルセルロース（pH 6.2；アップジョン（Upjohn）社、カラマズー、ミシガン州）中に30 mg/mLで懸濁された。特に記載しない限り、化合物は100 mg/kgの単回用量で投与された。投与は正午に行い、この間、ラットは主に寝ていた。各ラットはその容器から取り出され、5 mL/kgで腹腔内注射され、そして戻された。投与にはラットあたり約30秒を要した。

40

睡眠／覚醒の採点。睡眠および覚醒活性は、ICEUSソフトウェアを使用したマニュアルの採点が含まれる手順を使用し、続いてマイクロソフト（Microsoft）のExcel（マイクロソフト社、レッドモンド、ワシントン州）により書かれた自動採点プログラムの適用により決定した。ICEUSプログラムは、EEG周波数スペクトル（FFT）の振幅と一緒に6秒のブロックでEEGおよびEMGデータを表示する。目

50

覚めている状態 (arousal state) は、EEG周波数および振幅特性およびEMG活性の分析に従い、覚醒、急速眼球運動(REM)または徐波またはノン-REM睡眠と評価した(引用により全部、本明細書に編入するOpp and Krueger, 1994; Van Gelder, et al., 1991; Edger, et al., 1991, 1997; Seidel, et al., 1995)。本質的に覚醒活性は、中程度から高いレベルのEMG活性を伴い、0.5~6Hzの周波数幅に比較的低い力(power)を持つ比較的低い振幅のEEG活性からなる。特定の覚醒状態では(“シーター覚醒(the tawaking)”)、EEG力は比較的6~9Hz(シーター)の範囲に集中するが、有意なEMG活性が常に存在する。NREM睡眠は、EMG活性がほとんど無いか、または無い0.5~6Hzの低い周波数幅に、比較的大きな力を持つ比較的高い振幅のEEG活性を特徴とする。REM睡眠は、覚醒シーターに類似するシーター(6~9Hz)範囲に集中した中程度および一定の振幅を特徴とするが、EMG活性は無い。

10

【0208】

睡眠／覚醒段階の採点に対する生データを転換するために、通常は活性の最初の1時間(投与前)をマニュアルで睡眠、覚醒またはREM状態に採点する。続いて活性は、6秒の期間単位についてFFT振幅、シーター幅活性およびEMG活性を考慮するコンピューターアルゴリズムを使用して評価する。対話式の手法を使用して、コンピューターアルゴリズムにより採点された最初の時間のデータが、マニュアルの値に出来る限り近付いて合うまで、3種のパラメーター閾値を調整する。次いでこれらのパラメーターは値を使用して、残る活性を採点する。次にデータを各6秒単位毎に、「覚醒」(覚醒+覚醒シーター活性)または「睡眠」(REM+ノン-REM)に変換する。次に覚醒して過ごした時間を、投与の特定時刻(およそ昼の12:00)に対して、各5および30分間隔について算出する。

20

【0209】

データ獲得および統計。

2つの基本的な結果の測定を使用して、化合物が覚醒強化活性を表すかどうかを確認した。第1は投与後各30分の間に、起きて過ごした時間の割合であった(0~100%)。第2は投与後、最初の6回の30分の間に、起きて過ごした時間(分)の和であった(3時間AUG; 最大180分)。

30

【0210】

試験化合物の活性を確認する目的で、覚醒活性値を対応する賦形剤値に対して比較した。賦形剤値は2種類であった。第1の種類は対応する実験内賦形剤であり、すなわち試験化合物と同時にに行った賦形剤に由来する値であった。第2の参照賦形剤値も比較のために使用し、これは試験化合物の評価として、同じ期間中に行った59の別個の実験における234匹の動物から算出された平均3時間のAUC値からなった(平均±SD=69.22±20.12; 95%の信頼限界=66.63-71.81)。両側アンペアードt検定を、薬剤対賦形剤処置動物の覚醒時間値について行い、そして $p \leq 0.05$ の化合物を有意な覚醒促進と見なした。試験化合物は、1もしくは複数の以下の3つの基準に合えば、覚醒促進剤と考えた。

40

(i) 試験化合物に関する3時間のAUC値が、参照賦形剤群(N=234)に関する平均覚醒値よりも有意に大きかった($p \leq 0.05$)。

(ii) 試験化合物に関する3時間のAUC値が、実験内賦形剤群に関して対応する値よりも有意に大きかった($p \leq 0.05$)。

(iii) 試験化合物群において、投与から0.5~2時間後の1もしくは複数の半時間覚醒時間値が、実験内賦形剤群に比べて有意に大きかった($p \leq 0.05$)。

【0211】

結果。

本発明の化合物は、覚醒促進活性が示されたか、またはそれに関する用途を示すと期待される。

50

【0212】

参考文献。以下の参考文献は（ある程度、本明細書に説明することを補足する例示的手順または他の詳細を提供する）、引用により全部、本明細書に編入する。

【0213】

【表11】

Touret, *et al.*, *Neuroscience Letters*, **189**:43-46, 1995.

Van Gelder, R.N. *et al.*, *Sleep* **14**:48-55, 1991.

Edgar, D.M., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **282**:420-429, 1997.

Edgar and Seidel, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **283**:757-69, 1997.

Hernant *et al.*, *Psychopharmacology*, **103**:28-32, 1991.

Lin *et al.*, *Brain Research*, **591**:319-326, 1992.

Opp and Krueger, *American Journal of Physiology* **266**:R688-95, 1994

Panckeri *et al.*, *Sleep*, **19**(8):626-631, 1996.

Seidel, W.F., *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **275**:263-273, 1995.

Shelton *et al.*, *Sleep* **18**(10):817-826, 1995.

Welsh, D.K., *et al.*, *Physiol. Behav.* **35**:533-538, 1985.

10

【0214】

投薬用量および製剤

20

治療目的には、本発明の化合物は、活性な作用物質と個体内での作用物質の作用部位との接触が生じる任意の手段により投与することができる。化合物は、個々の治療薬として、あるいは例えば鎮痛薬のような他の治療薬と組み合わせ、または限定するわけではないが三環式の抗鬱剤（“TCA”）、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（“SSRI”）、セロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害剤（“SNSRI”）、ドーパミン再取り込み阻害剤（“DRI”）、ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（“NRU”）、ドーパミン、セロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害剤（“DSNRI”）、およびモノアミンオキシダーゼA型（PIMA）の可逆的阻害剤を含むモノアミンオキシダーゼ阻害剤（“MAOI”）を含む抗鬱剤と組み合わせたいずれかの薬剤と一緒に使用するために利用できる通例の手段により投与することができる。本発明の化合物は好ましくは本明細書に記載する疾患および障害を処置するために、治療に有効な量で投与される。

30

【0215】

治療に有効な量は、当業者のような担当医師により、通常の技術を使用することにより容易に決定することができる。有効量は、活性剤の薬物動態学、疾患または障害の種類および進行の程度、特定患者の年齢、体重および健康状態、活性剤の配合およびその投与様式および頻度、ならびに副作用が最少の所望の効果を含め多くの因子に依存して変動するだろう。典型的には化合物は低用量で投与され、所望の効果が達成されるまで次第に増加される。

【0216】

40

典型的な用量範囲は、1日あたり約0.01mg/kg～約100mg/kg体重であり、好適な用量は1日あたり約0.01mg/kg～約10mg/kg体重である。ヒト成人に関して典型的な毎日の用量は、約1～約1000mgの活性剤、特に約1～約400mg、そして25、50、80、100、150、170、200、255、250、255、340、400、425、500、600、700、750、800および900mgを含み、そしてヒトの小児には均等な用量を含む。

【0217】

化合物は1もしくは複数の単位剤形で投与することができ、そしてそれらは単回の毎日の用量で、または1日に2、3もしくは4回の用量で投与され得る。単位用量は、約1～約1000mg、特に約1～約400mgの範囲であり、そして25、50、85、1

50

00、150、170、200、255、250、255、340、400、425、500、600、700、750、800および900mgの単位用量、およびヒト幼児用に均等な単位用量を含む。特に単位投薬範囲は、1日に1～4回、約1～約500mgの範囲で投与され、好ましくは1日に2回、約10mg～約300mgの範囲で投与される。有効用量を記載する別の方法では、経口の単位用量は個体において約0.05～20μg/mlの血清レベル、そして好ましくは約1～20μg/mlを達成するために必要な量である。

【0218】

本発明の化合物は、1もしくは複数の製薬学的に許容され得る賦形剤と混合することにより製薬学的組成物に配合することができる。活性剤は組成物の約0.5～95重量%で存在することができる。賦形剤は選択した投与経路、および例えばレミングトン：製薬の科学および実践 (Remington: Science and Practice of Pharmacy)、第20版；Gennaro, A. R.、編集：Lippincott Williams and Wilkins；フィラデルフィア、ペンシルバニア州、2000に記載されているような標準的な製薬学的プラクティスに基づき選択される。

【0219】

組成物は錠剤、ピル、粉末、カプセル、トローチ等を含む経口的手段；静脈内、筋肉内および皮下手段を含む非経口的手段；貼布、クリーム、軟膏、ローション、ペースト、ゲル、溶液、懸濁液、エーロゾルおよび粉末等を含む局所または経皮的手段；鼻、直腸、膣、舌下および頬内手段を含む経粘膜手段；眼内または吸引手段により投与するために調製することができる。好ましくは組成物は経口投与用、特に錠剤、カプセルもしくはシロップの状態で；非経口投与用、特に液体溶液、懸濁液もしくは乳液の状態で；鼻内投与用、特に粉末、点鼻もしくはエーロゾル状態で；あるいは貼布、クリーム、軟膏およびローションのような局所投与用に調製される。

【0220】

経口投与用に、錠剤、ピル、粉末、カプセル、トローチ等は以下の1もしくは複数を含むことができる：澱粉またはセルロースのような希釈剤または充填剤；微結晶セルロース、ゼラチン、またはポリビニルピロリドンのような結合剤；澱粉またはセルロース誘導体のような崩壊剤；タルクまたはステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤；コロイド状二酸化シリコンのような造粒促進剤；シュクロースまたはサッカリンのような甘味料；およびペパーミントまたはチェリー香料のような風味剤を含むことができる。カプセルは任意の上に列挙した賦形剤を含むことができ、そしてまた半固体もしくはポリエチレングリコールのような液体担体を含むことができる。固体の経口剤形は、糖、シェラックまたは腸溶性作用物質のコーティングを有することができる。液体調製物は水性または油性懸濁液、溶液、乳液、シロップ、エリキシル等であることができ、あるいは使用前に水または他の適切な賦形剤で再構成するための乾燥生成物として提供されることができる。そのような液体調製物は、表面活性剤、沈殿防止剤、乳化剤、希釈剤、甘味料および風味剤、色素および保存剤のような通例の添加剤を含むことができる。

【0221】

また組成物は、非経口的に投与してもよい。注射に許容できる製薬学的形態には、例えば滅菌水溶液、または懸濁液を含む。水性担体には、アルコールおよび水、緩衝化媒質等の混合物を含む。非水性溶媒には、エタノールおよびポリエチレングリコールのようなアルコールおよびグリコール；植物油のような油；脂肪酸および脂肪酸エステル等を含む。加えることができる他の成分には、ヒドロキシプロピルセルロースのような表面活性剤；塩化ナトリウムのような張性調整剤；流体および栄養補充物質；電解質補充物質；モノステアリン酸アルミニウムおよび種々のコポリマーのような活性化合物の放出を制御する作用物質；クロロブタノールまたはフェノールのような抗菌剤；緩衝液；沈殿防止剤；増粘剤等を含む。非経口調製物は、アンプル、使い捨てシリンジまたは多用量バイアルに包含され得る。活性化合物用の他の潜在的に有用な非経口送達系には、エチレンービニルアセ

テートコポリマー粒子、浸透圧ポンプ、移植可能な注入系およびリポソームがある。

【0222】

他の可能な投与様式には吸入用製剤があり、これは乾燥粉末、エロゾルまたは液滴のような手段を含む。それらは例えばポリオキシエチレンー9ー라우リルエーテル、グリココーレートおよびデオキシコーレイトを含有する水溶液、または点鼻状態で投与するための油性溶液、または鼻内に適用するゲルであることができる。局所的に使用するための製剤は、軟膏、クリームまたはゲルの状態である。典型的にはこれらの形態には、ペトロラタム、ラノリン、ステアシルアルコール、ポリエチレングリコールまたは他の組み合わせのような担体、および라우リル硫酸ナトリウムのような乳化剤、またはトラガカントのようなゲル化剤を含む。経皮的投与に適する製剤は、不連続貼布として、リザーバーもしくは

10

【0223】

本発明の組成物は活性な作用物質（1もしくは複数）の放出を制御および／または遅延するために配合することができる。そのような放出制御、遅延、徐放性、または長期（extended）放出組成物は当該技術分野では周知であり、そして例えばリザーバーまたはマトリックス拡散製品、ならびに溶解系を含むことができる。組成物の中には例えば生物適合性、生分解性ラクチドポリマー、ラクチド／グリコライドコポリマー、またはポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンコポリマーを賦形剤として使用することができるものもある。

20

【0224】

当業者は、上記の教示に照らして本発明の多数の修飾および変更が可能であると考えよう。したがって特許請求の範囲内で、本発明は本明細書に具体的に記載したもの以外を実施することができ、そして本発明の範囲にはそのようなすべての変更を包含するものとする。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 31/40	(2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 K 31/495	(2006.01)	C 0 7 D 295/10	A
A 6 1 K 31/10	(2006.01)	A 6 1 K 31/495	
C 0 7 D 311/22	(2006.01)	A 6 1 K 31/10	
A 6 1 K 31/353	(2006.01)	C 0 7 D 311/22	
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	A 6 1 K 31/353	
A 6 1 K 31/4433	(2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 335/06	(2006.01)	A 6 1 K 31/4433	
A 6 1 K 31/382	(2006.01)	C 0 7 D 335/06	
C 0 7 D 211/86	(2006.01)	A 6 1 K 31/382	
A 6 1 K 31/4465	(2006.01)	C 0 7 D 211/86	
		A 6 1 K 31/4465	

(31)優先権主張番号 11/104,237

(32)優先日 平成17年4月12日(2005.4.12)

(33)優先権主張国 米国(US)

前置審査

- (72)発明者 ベイコン, エドワード・アール
アメリカ合衆国ペンシルベニア州19403 オーデュボン・スカイラインサークル1006
- (72)発明者 チヤタージー, サンカー
アメリカ合衆国ペンシルベニア州19096 ウインウッド・インディアンクリークドライブ1375
- (72)発明者 イクバル, モハメド
アメリカ合衆国ペンシルベニア州19355 マルバーン・グラブロード54
- (72)発明者 ルシユール, ブリジット
フランス・エフー77420 シャンプシユールマルヌ・リュデュピペール71
- (72)発明者 ルーベ, フィリップ
フランス・エフー91230 モンジエロン・リュドロニユビル10

審査官 宮田 和彦

- (56)参考文献 特表2001-521512 (JP, A)
特表平07-508514 (JP, A)
米国特許第02479295 (US, A)
特開平06-234732 (JP, A)
特表2002-537293 (JP, A)
特開昭57-058663 (JP, A)
特開昭57-209267 (JP, A)
特開平07-242538 (JP, A)
特開昭51-125202 (JP, A)
特開2002-201178 (JP, A)
特開2002-504483 (JP, A)
特開2000-290263 (JP, A)
特開2003-034639 (JP, A)
特表平08-502057 (JP, A)

特表2001-501178 (JP, A)
特表2005-507906 (JP, A)
特表2004-510697 (JP, A)
特表2005-502623 (JP, A)
国際公開第90/012001 (WO, A1)
国際公開第2002/031432 (WO, A1)
国際公開第97/014685 (WO, A1)
国際公開第2002/000438 (WO, A1)
米国特許出願公開第2002/0103192 (US, A1)
欧州特許出願公開第00658539 (EP, A1)
MEIER, H. et al, Studies of benzothiirene, Chemische Berichte, 1984年, Vol.117, No. 1, p.107-26
PERRONE, R. et al, 8-Methoxy- and p-dimethoxy-1-aminoethylheterotetralins: synthesis and DA, 5-HT receptor affinities, Farmaco, 1992年, Vol.47, No.10, p.1285-91
BETTS, M.J. et al, Reaction of flavanoids with mercaptoacetic acid, Journal of the Chemical Society [Section] C: Organic, 1969年, No.8, p.1178-84

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C

A61K

A61P

C07D

CA/REGISTRY(STN)