

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-502788  
(P2009-502788A)

(43) 公表日 平成21年1月29日(2009.1.29)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 413/04 (2006.01)</b>	C07D 413/04 C S P	4C063
<b>C07D 413/14 (2006.01)</b>	C07D 413/14	4C086
<b>A61K 31/422 (2006.01)</b>	A61K 31/422	
<b>A61K 31/454 (2006.01)</b>	A61K 31/454	
<b>A61K 31/496 (2006.01)</b>	A61K 31/496	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 66 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-522861 (P2008-522861)  
 (86) (22) 出願日 平成18年7月18日 (2006. 7. 18)  
 (85) 翻訳文提出日 平成20年3月18日 (2008. 3. 18)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/027703  
 (87) 国際公開番号 W02007/011878  
 (87) 国際公開日 平成19年1月25日 (2007. 1. 25)  
 (31) 優先権主張番号 60/700, 673  
 (32) 優先日 平成17年7月19日 (2005. 7. 19)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 508018266  
 アゼヴァン ファーマスーティカルズ、インコーポレイテッド  
 AZEVAN PHARMACEUTICALS, INC.  
 アメリカ合衆国・ペンシルバニア州 18015・ベツレヘム・リサーチ ドライヴ 116  
 (74) 代理人 110000176  
 一色国際特許業務法人  
 (72) 発明者 コッペル, ゲリー, エー.  
 アメリカ合衆国・インディアナ州 46260・インディアナポリス・サンセットレーン 7823

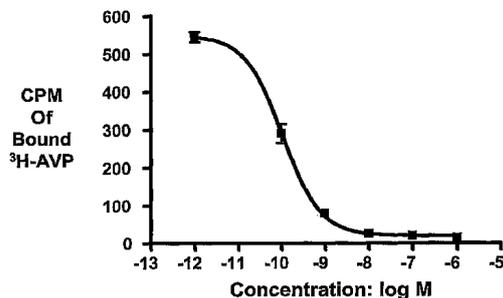
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ベータ-ラクタミルフェニルアラニン、システイン、およびセリン・バソプレッシン拮抗剤

(57) 【要約】

置換された2-(アゼチジン-2-オン-1-イル)アルコキシアルキルアルカン酸および2-(アゼチジン-2-オン-1-イル)アリアルアルキルアルカン酸、およびその類縁体および誘導体が記載される。1種以上のバソプレッシン受容体の拮抗作用に対して反応する病状を治療するために、記載の化合物、およびその製薬組成物を使用する方法も記載される。

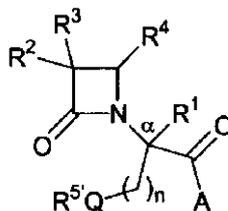
【選択図】 図 1



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下式：



10

の化合物であって、式中、

Qは、酸素、硫黄、 $-S(O)-$ 、または $-SO_2-$ であり；

nは、1または2であり；

Aは、 $R^5O-$ 、一置換アミノ、二置換アミノ、または、窒素で接続される、任意に置換される窒素含有複素環であり；

$R^1$ は、水素、または $C_1-C_6$ アルキルであり；

$R^2$ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロ、ハロアルキル、シアノ、フォルミル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、または、 $-CO_2R^8$ 、 $-CONR^8R^8$ 、および $-NR^8(COR^9)$ から成るグループから選ばれる置換基であり；

20

$R^3$ は、それぞれが任意に置換される、アミノ、アミド、アシルアミド、またはウレイド基であり；あるいは、 $R^3$ は、窒素原子において接続される、窒素含有ヘテロシクリル基であり；

$R^4$ は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルキルカルボニル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるアリールアルキル、任意に置換されるアリールハロアルキル、任意に置換されるアリールアルコキシアルキル、任意に置換されるアリールアルケニル、任意に置換されるアリールハロアルケニル、または、任意に置換されるアリールアルキニルであり；

$R^5$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、任意に置換されるアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル( $C_1-C_4$ アルキル)、および $R^6R^7N-(C_2-C_4$ アルキル)から成るグループから選ばれ、上記の内、ヘテロシクリルは、各出現時において、テトラヒドロフリル、モルフォリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、またはキヌクリジニルから成るグループから独立に選ばれ；前記モルフォリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、またはキヌクリジニルは、 $C_1-C_4$ アルキルによって任意にN-置換されるか、または、任意に置換されるアリール( $C_1-C_4$ アルキル)であり；

30

$R^5$ は、 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_3-C_8$ シクロアルキル、 $(C_1-C_4$ アルコキシ)- $(C_1-C_4$ アルキル)、任意に置換されるアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル( $C_1-C_4$ アルキル)、および $R^6R^7N-(C_2-C_4$ アルキル)から成るグループから選ばれ、上記の内、ヘテロシクリルは、各出現時において、テトラヒドロフリル、モルフォリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、またはキヌクリジニルから成るグループから独立に選ばれ；前記モルフォリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、またはキヌクリジニルは、 $C_1-C_4$ アルキルによって任意にN-置換されるか、または、任意に置換されるアリール( $C_1-C_4$ アルキル)であり；

40

$R^6$ は、水素またはアルキルであり、 $R^7$ は、アルキル、シクロアルキル、任意に置換されるアリール、または任意に置換されるアリールアルキルであり；あるいは、 $R^6$ および $R^7$ は、付属の窒素原子によって結合されて、ピロリジニル、ピペリジニル、モルフォニル、ピペラジニル、およびホモピペラジニルから成るグループから選ばれる複素環を形成し；前記ピペラジニルまたはホモピペラジニルは、 $R^{13}$ によって任意にN-置換され；

50

$R^6$  は、水素またはアルキルであり、 $R^7$  は、アルキル、シクロアルキル、任意に置換されるアリール、または任意に置換されるアリールアルキルであり；あるいは、 $R^6$  および  $R^7$  は、付属の窒素原子によって結合されて、ピロリジニル、ピペリジニル、モルフォニル、ピペラジニル、およびホモピペラジニルから成るグループから選ばれる複素環を形成し、前記ピペラジニルまたはホモピペラジニルは、 $R^{1-3}$  によって任意にN-置換され；

$R^8$  および  $R^8$  は、各事例ごとに、それぞれ独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、任意に置換されるアリール、または任意に置換されるアリールアルキルから選ばれ；あるいは、 $R^8$  および  $R^8$  は、付属の窒素原子によって結合されて、任意に置換されるピロリジニル、ピペリジニル、モルフォリニル、ピペラジニル、およびホモピペラジニルから成るグループから選ばれる複素環を形成し；

$R^9$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるアリールアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換されるヘテロアリールアルキル、および  $R^8$   $R^8$  N-( $C_1$ - $C_4$ アルキル)から成るグループから選ばれ；

$R^{1-3}$  および  $R^{1-3}$  は、それぞれ独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシカルボニル、任意に置換されるアリールオキシカルボニル、任意に置換されるアリールアルキル、および任意に置換されるアリールオイルから成るグループからそれぞれ独立に選ばれ；

$R^{1-5}$  は、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_3$ - $C_8$ シクロアルキル、( $C_1$ - $C_4$ アルコキシ)-(  $C_1$ - $C_4$ アルキル)、任意に置換されるアリール ( $C_1$ - $C_4$ アルキル)、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル ( $C_1$ - $C_4$ アルキル)、および  $R^6$   $R^7$  N-( $C_2$ - $C_4$ アルキル)から成るグループから選ばれ；上記の内、ヘテロシクリルは、各出現時において、テトラヒドロフリル、モルフォリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、またはキヌクリジニルから成るグループから独立に選ばれ；前記モルフォリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、またはキヌクリジニルは、 $C_1$ - $C_4$ アルキルによって任意にN-置換されるか、または、任意に置換されるアリール( $C_1$ - $C_4$ アルキル)である、前記化合物、および、

その水和物、溶媒化合物、および製薬学的に適用可能な塩（ここで、Qが酸素である場合、nは2であり、 $R^5$  は、 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、または $-SO_2R^{15}$ ではない）。

【請求項 2】

Qが酸素であることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

Qが、硫黄、 $-S(O)-$ 、または $-SO_2-$ であることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

Qが硫黄であり、nが2であることを特徴とする、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

$R^5$  が、 $C_1$ - $C_4$ アルキルであることを特徴とする、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

$R^5$  がメチルであることを特徴とする、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7】

$R^5$  が、任意に置換されるアリールアルキルであることを特徴とする、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 8】

$R^5$  が、アリール( $C_1$ - $C_4$ アルキル)であることを特徴とする、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 9】

$R^5$  が、任意に置換されるアリール( $C_1$ - $C_2$ )アルキルであることを特徴とする、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の化合物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 10】

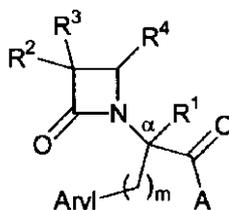
R<sup>5</sup> が、フェニル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)であることを特徴とする、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項 11】

R<sup>5</sup> が、任意に置換されるヘテロアリールアルキルであることを特徴とする、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項 12】

下式：



10

の化合物であって、式中、

アリールは、任意に置換される単環または多環の芳香族基であり；

mは、1、2、または3であり、

Aは、R<sup>5</sup>O-、一置換アミノ、二置換アミノ、または、窒素で接続される、任意に置換される窒素含有複素環であり；

R<sup>1</sup>は、水素、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり；

20

R<sup>2</sup>は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロ、ハロアルキル、シアノ、フォルミル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、または、-CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-CONR<sup>8</sup>R<sup>8'</sup>、および-NR<sup>8</sup>(COR<sup>9</sup>)から成るグループから選ばれる置換基であり；

R<sup>3</sup>は、それぞれが任意に置換される、アミノ、アミド、アシルアミド、またはウレイド基であり；あるいは、R<sup>3</sup>は、窒素原子において接続される、窒素含有ヘテロシクリル基であり；

R<sup>4</sup>は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルキルカルボニル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるアリールアルキル、任意に置換されるアリールハロアルキル、任意に置換されるアリールアルコキシアルキル、任意に置換されるアリールアルケニル、任意に置換されるアリールハロアルケニル、または、任意に置換されるアリールアルキニルであり；

30

R<sup>5</sup>は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、任意に置換されるアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、およびR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>N-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)から成るグループから選ばれ、上記の内、ヘテロシクリルは、各出現時において、テトラヒドロフリル、モルフォリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、またはキヌクリジニルから成るグループから独立に選ばれ；前記モルフォリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、またはキヌクリジニルは、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルによって任意にN-置換されるか、または、任意に置換されるアリール(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)であり；

40

R<sup>6</sup>は、水素またはアルキルであり、R<sup>7</sup>は、アルキル、シクロアルキル、任意に置換されるアリール、または任意に置換されるアリールアルキルであり；あるいは、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、付属の窒素原子によって結合されて、ピロリジニル、ピペリジニル、モルフォリニル、ピペラジニル、およびホモピペラジニルから成るグループから選ばれる複素環を形成し；前記ピペラジニルまたはホモピペラジニルは、R<sup>13</sup>によって任意にN-置換され；

R<sup>8</sup>およびR<sup>8'</sup>は、各事例ごとに、それぞれ独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、任意に置換されるアリール、または任意に置換されるアリールアルキルから選ばれ；あるいは、R<sup>8</sup>およびR<sup>8'</sup>は、付属の窒素原子によって結合されて、任意に置換されるピロリジニル、ピペリジニル、モルフォリニル、ピペラジニル、およびホモピペラジニルから成るグループから選ばれる複素環を形成し；

50

R<sup>9</sup> は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアリール、任意に置換されるアリール、任意に置換されるアリールアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換されるヘテロアリールアルキル、およびR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)から成るグループから選ばれ；

R<sup>13</sup>およびR<sup>13</sup> は、それぞれ独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシカルボニル、任意に置換されるアリールオキシカルボニル、任意に置換されるアリールアルキル、および任意に置換されるアリールオイルから成るグループからそれぞれ独立に選ばれる、前記化合物、および、

その水和物、溶媒化合物、および製薬学的に適用可能な塩。

【請求項13】

アリールが任意に置換されるフェニルであることを特徴とする、請求項12に記載の化合物。

【請求項14】

アリールが任意に置換されるヘテロアリールであることを特徴とする、請求項12に記載の化合物。

【請求項15】

アリールが任意に置換されるチエニルであることを特徴とする、請求項12に記載の化合物。

【請求項16】

アリールが任意に置換されるピリジン-3-イルであることを特徴とする、請求項12に記載の化合物。

【請求項17】

アリールが任意に置換されるピリジン-4-イルであることを特徴とする、請求項12に記載の化合物。

【請求項18】

mが1であることを特徴とする、請求項12に記載の化合物。

【請求項19】

mが2であることを特徴とする、請求項12に記載の化合物。

【請求項20】

Aが、任意に置換される窒素含有複素環であることを特徴とする、請求項1から4、または請求項12から19のいずれかに記載の化合物。

【請求項21】

Aが、式R<sup>14</sup>XN-の二置換アミノであり、式中、R<sup>14</sup>およびXは、付属の窒素原子によって結合されて、任意に置換される複素環を形成することを特徴とする、請求項1から4、または請求項12から19のいずれかに記載の化合物。

【請求項22】

前記任意に置換される複素環が、ピロリジニル、ピペリジニル、およびピペラジニルから成るグループから選ばれることを特徴とする、請求項21に記載の化合物。

【請求項23】

前記複素環が、4-位置において、ピロリジニル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、ピペリジニル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、またはピペラジニル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)によって置換されることを特徴とする、請求項21に記載の化合物。

【請求項24】

前記複素環が、ヘテロシクリルアルキルによって置換されることを特徴とする、請求項21に記載の化合物。

【請求項25】

前記複素環が、ピロリジニル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、ピペリジニル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、またはピペラジニル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)によって置換されることを特徴とする、請求項21に記載の化合物。

【請求項26】

10

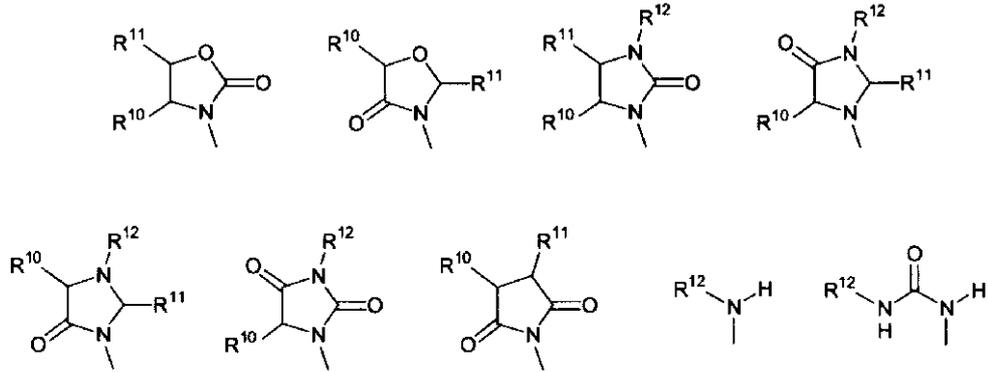
20

30

40

50

R<sup>3</sup>が、下式：



10

から成るグループから選ばれる構造であって、上式において、

R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>は、水素、任意に置換されるアルキル、任意に置換されるシクロアルキル、アルコキシアルキル、アルキルカルボニルオキシ、任意に置換されるアリール、任意に置換されるアリールアルキル、任意に置換されるアリールアルキルオキシ、任意に置換されるアリールアルキルカルボニルオキシ、ジフェニルメトキシ、およびトリフェニルメトキシから成るグループからそれぞれ独立に選ばれ；かつ、

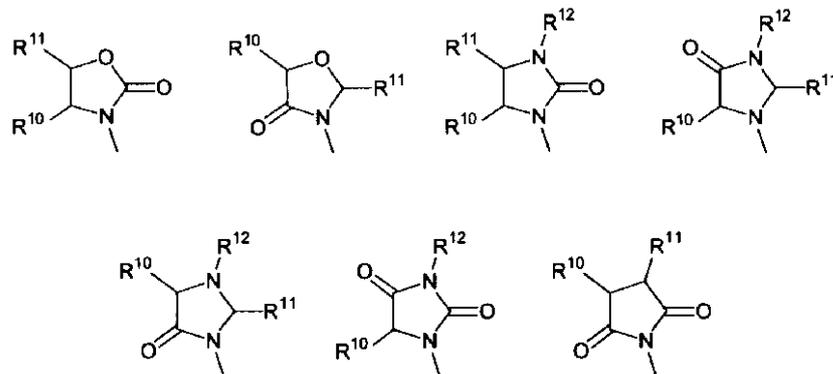
R<sup>12</sup>は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシカルボニル、任意に置換されるアリールオキシカルボニル、任意に置換されるアリールアルキル、および、任意に置換されるアリールオイルから選ばれる、

20

ことを特徴とする、請求項 1 から 4、または請求項 1 2 から 1 9 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 2 7】

R<sup>3</sup>が、下式：



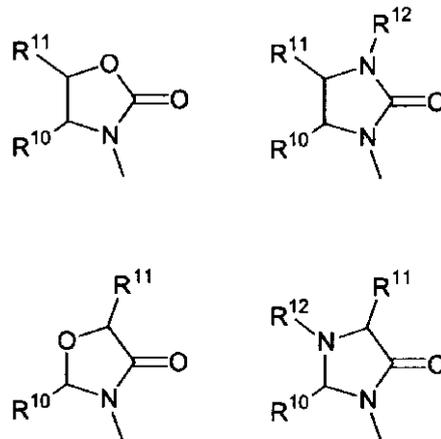
30

から成るグループから選ばれる構造であることを特徴とする、請求項 2 6 に記載の化合物。

【請求項 2 8】

R<sup>3</sup>が、下式：

40

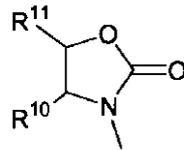


10

から成るグループから選ばれる構造であることを特徴とする、請求項 2 6 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

R<sup>3</sup> が、下式：



20

であることを特徴とする、請求項 2 6 に記載の化合物。

【請求項 3 0】

R<sup>4</sup> が、任意に置換されるアリール(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、任意に置換されるアリール(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルケニル)、または任意に置換されるアリール(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキニル)であることを特徴とする、請求項 1 から 4、または請求項 1 2 から 1 9 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 3 1】

R<sup>4</sup> が、任意に置換されるアリール(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルケニル)であることを特徴とする、請求項 3 0 に記載の化合物。

30

【請求項 3 2】

R<sup>4</sup> が、任意に置換されるフェニル(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルケニル)であることを特徴とする、請求項 3 0 に記載の化合物。

【請求項 3 3】

請求項 1 から 4 または請求項 1 2 から 1 9 のいずれかに記載の化合物、および、製薬学的に適用可能な担体、希釈剤、または賦形剤を含む製薬組成物であって、前記化合物が、治療を要する哺乳動物においてバソプレッシンV<sub>1a</sub>、V<sub>1b</sub>、またはV<sub>2</sub>受容体の拮抗作用に対し反応する病状を治療するのに有効な量として存在することを特徴とする、前記製薬組成物。

【請求項 3 4】

治療を要する哺乳動物においてバソプレッシンV<sub>1a</sub>、V<sub>1b</sub>、またはV<sub>2</sub>受容体の拮抗作用に対し反応する病状を治療するための方法であって、請求項 1 から 4 または請求項 1 2 から 1 9 のいずれかに記載の化合物を、前記病状を治療するのに有効な量として含む組成物を前記哺乳動物に投与する工程を含む、前記方法。

40

【請求項 3 5】

組成物が、製薬学的に適用可能な担体、希釈剤、または賦形剤をさらに含むことを特徴とする、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記病状が、ストレス関連情緒疾患であることを特徴とする、請求項 3 4 に記載の方法。

50

## 【請求項 37】

前記病状が、不安症、うつ病、強迫性障害、および衝動性から成るグループから選ばれることを特徴とする、請求項 34 に記載の方法。

## 【請求項 38】

前記病状が嘔吐であることを特徴とする、請求項 34 に記載の方法。

## 【請求項 39】

前記病状が、血小板凝集を含む循環器障害であることを特徴とする、請求項 34 に記載の方法。

## 【請求項 40】

セロトニン再吸収阻害剤を投与する工程をさらに含むことを特徴とする、請求項 34 に記載の方法。

10

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、アミノ酸の、2-(アゼチジン-2-オン-1-イル)置換アルカン酸類縁体に関する。特に、本発明は、フェニルアラニン、システイン、ホモシステイン、およびホモセリン、およびそれらの類縁体および誘導体から成るアルカン酸類縁体に関する。本発明はまた、パソプレッシン $V_{1a}$ 、 $V_{1b}$ 、および $V_2$ 受容体の拮抗作用に関連し、該受容体の拮抗剤に反応する病態からの救済を必要とする哺乳動物を治療するための方法に関する。

## 【背景技術】

20

## 【0002】

アルギニンパソプレッシン (AVP) は、視床下部で生産される、神経下垂体ニューロペプチドであり、循環系、末梢神経系 (PNS)、および中枢神経系 (CNS) における多くの生物学的プロセスに参与する。特に、AVPは、脳において神経伝達物質として作用する。これまでに、いくつかの薬理的に重要なパソプレッシン受容体サブタイプが特定されており、その中には、パソプレッシン $V_{1a}$ 、 $V_{1b}$ 、および $V_2$ が含まれる。これらのパソプレッシン受容体は、いくつかの精神的、心理的、および行動的疾患、例えば、うつ病、不安症、情緒障害、およびストレスの外に、オピオイドを介在しない苦痛に対する耐性にも関与する。パソプレッシン受容体はさらに、水代謝ホメオスタシス、腎機能、心臓機能の仲介、および、哺乳動物における体温調節を含む代謝過程にも関与する。

30

## 【0003】

例えば、AVPは、重大なCNS疾患の内もっとも一般的なものの一つであるうつ病の開始において重大な役割を担う。うつ病治療において標的となり得るものとして、視床下部 - 下垂体 - 副腎 - 系 (HPA系) がある。HPA系は、ストレス関連の情緒障害のみならず、多くのうつ病患者においてもかく乱される (Scott and Dinan, 1998; Serradiel-Le Gal et al., 2002を参照されたい、なお、これらの開示を引用により本明細書に含める)。投薬を使用する場合、HPA系の機能正常化は、うつ症状の持続的寛解のための必要条件のように思われる (Steckler, et al., 1999を参照、なお、この開示を引用により本明細書に含める)。

## 【0004】

40

一般的なうつ病の徴候の一つは、HPA系の調節不調に関連するコルチゾールおよびACTHレベルの上昇である (Owens and Nemeroff, 1993; Plotsky et al., 1998を参照、なお、これらの開示を引用により本明細書に含める)。コルチコトロピン放出ホルモン (CRH)、およびアルギニンパソプレッシン (AVP) は、二つの主要なACTH分泌促進剤であり、最近の臨床前および臨床試験において、慢性的心理ストレスの際ACTH放出のためにAVPが重要であることが示されている (Scott and Dinan, 1997, 1998を参照、なお、これらの開示を引用により本明細書に含める)。AVPは、視床下部の室傍核に局在するニューロンにおいて生産されるが、これらのニューロンの活性化は、正中隆起の門脈循環へのAVPの放出を招く。一方、健康な、不安傾向の健康なヒトのボランティアでは、心理学的ストレスに対するコルチゾール反応は、AVPによって調節されるが、CRHの調節は受けられないようであ

50

る (Boudarene et al., 1999を参照、なお、この開示を引用により本明細書に含める)。HPA系の調節不良を伴う、慢性的心理ストレスは、情緒障害の病因に寄与するようである。一般的うつ病を抱える多くの患者において、AVPレベルが上昇し、これが、精神病が改善するにつれて低下することが見出されている (van Londen et al., 1997 & 2000、これらの開示を引用により本明細書に含める)。

#### 【0005】

AVPはさらに、下垂体前葉に輸送され、そこで、コルチコトロフの細胞膜上の $V_{1b}$ 受容体に作用することによってACTHの放出を刺激することが可能である。例えば、高い不安症関連行動に関して選択的に育成されたラットでは、このHPA系に調節不良が見られる。 $V_{1b}$ 受容体拮抗剤を用いる治療によって、CRH-刺激によるACTH分泌が中断されるが、これは、ACTH調節が、CRHからAVPへシフトすることを示す (Keck et al., 1999を参照、この開示を引用によって本明細書に含める)。さらに、ラットCNSおよびマウスCNSのいくつかの領域において $V_{1b}$ 受容体が存在することが明らかにされている。したがって、CNSに浸透する $V_{1b}$ 拮抗剤は、ストレス関連情緒障害に対し比較的大きな治療可能性を持つと考えられる。現在、血液脳関門を通り抜けることが可能なバソプレッシン拮抗剤は無い (Serradeil-Le Gal et al., 2002)。さらに、 $V_{1b}$ 受容体を介して作用するバソプレッシンは、慢性ストレスおよびHPA系の調節不良と関連する、一般的うつ病のサブタイプのひとつに寄与するとする、臨床前および臨床段階での証拠がある (Boudarene et al., 1999; Griebel et al., 2002; Scott and Dinan, 1997, 1998を参照、なお、これらの開示を引用により本明細書に含める)。

#### 【0006】

循環器疾患は、65歳以上では入院の最大原因となっている。AVPは、うっ血性心不全を含む心臓病の病態生理学および進行の一因となることが示されている (Schrier & Abraham 「心不全におけるホルモンと血行力学 “Hormones and hemodynamics in heart failure”」 N. Engl. J. Med. 341:577-585(1999); Thibonnier 「心不全におけるバソプレッシン受容体拮抗剤 “Vasopressin receptor antagonists in heart failure”」 Curr. Op. Pharmacology 3:683-687 (2003); Lee et al., 「バソプレッシン：心不全治療における新たな標的 “Vasopressin: A new target for the treatment of heart failure”」 Am. Heart J. 146:9-18(2003)を参照、なお、これらの開示を引用により本明細書に含める)。さらに、腎臓/心臓血管系の協調的生理学は、心臓の正常な性能およびホメオスタシスに寄与する。以上から、AVPは、水および電解質バランス、血液容量の調節、平滑筋の緊張、および心臓収縮および代謝においても重要な役割を果たすといえる。これらのいずれも、心臓の性能、および、心臓が、生体の要求に合わせて動作する能力に影響を及ぼす重要因子である。AVPは、これらの因子の全てに対し、特に、 $V_{1a}$ および $V_2$ 受容体の活性化を通じて影響を及ぼす。バソプレッシン $V_{1a}$ 受容体は、血管平滑筋および心筋細胞に局在し、それぞれ、血管収縮および心筋細胞のタンパク質合成および増殖を促進する。バソプレッシン $V_2$ 受容体は、腎臓のネフロン集合管に局在し、遊離水の再吸収を促進する。血漿浸透圧の僅かな変化が、AVPの下垂体からの神経分泌を調節する視床下部の受容体によって感受される。浸透圧刺激によって、血漿AVPレベルは、基礎レベルの3-4 pg/mlから9-10 pg/mlに上昇することが可能である。AVP神経ホルモンレベルのこれらの変化は僅かではあるが、レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系と協調して、健康な被験者における日々の、水および電解質バランスを調節する。

#### 【0007】

一方、健康な被験者の循環器生理学においてAVPの役割はほとんど認められず、これらの人々では、血圧、心臓収縮性、および冠状動脈血流に影響を及ぼすためには、神経ホルモンの、生理学的レベルを超えた用量が必要であることが報告されている。対照的に、心不全患者では、AVPは実質的役割を果たす。例えば、AVPの基礎血漿レベルは、コントロール群の健康な被験体に比べ心不全患者、特に、低ナトリウム血症も併せ持つ患者において上昇する (Goldsmith, 「うっ血性心不全：心不全の治療におけるアルギニンバソプレッシン拮抗剤の予想される役割 (“Congestive heart failure: potential role of argin

10

20

30

40

50

ine vasopressin antagonists in the therapy of heart failure” )」、Congest. Heart Fail. 8:251-6(2002); Schrier and Ecker (2001)を参照、なお、これらの開示を引用により本明細書に含める)。さらに、うっ血性心不全(CHF)患者では、水・利尿が阻害され、血液容量の増加、低ナトリウム血症、浮腫、および体重増加を招くが、この利尿阻害はAVPとリンクする。心不全の場合、血漿AVPの上昇は、抹消血管抵抗および肺毛細管の楔入圧の増加を招き、一方、心拍出量および1回拍出量を下げる。さらに、別の証拠から、AVPは、心不全に特徴的な心筋肥大の一因となることが示唆され(Nakamura et al., 「ラット新生児心臓細胞の、バソプレッシン $V_{1a}$ 受容体によって仲介される増殖肥大(“Hypertrophic growth of cultured neonatal rat heart cells mediated by vasopressin  $V_{1a}$  receptor” )」、Eur J. Pharmacol 391:39-48(2000); Bird et al., 「 $V_{1a}$ 受容体拮抗剤で処置した自発性高血圧ラット(SHR)における心臓線維症および肥大の著明な低下(“Significant reduction in cardiac fibrosis and hypertrophy in spontaneously hypertensive rats (SHR) treated with a  $V_{1a}$  receptor antagonist” )」(抄録)Circulation 104:186(2001)を参照、なお、これらの開示を引用により本明細書に含める)、かつ、細胞/分子実験から、AVPは、病気の進行と共に典型的に見られる心筋線維症を増進する、シグナル伝達カスケードを起動することも示されている。

10

## 【0008】

バソプレッシンを構造的に変化させることによって、いくつかのバソプレッシン拮抗剤が得られている(Sawyer, Pharmacol. Reviews, 13:255(1961))。さらに、いくつかの、強力な、選択的なバソプレッシンペプチド拮抗剤が開示されている(Lazslo et al., Pharmacological Reviews, 43:73-108(1991); Mah and Hofbauer, Drugs of the Future, 12:1055-1070(1987); Manning and Sawyer, Trends in Neuroscience, 7:8-9(1984)を参照)。さらに、非ペプチジルバソプレッシン拮抗剤の新規構造クラスが開示されている(Yamamura et al., Science, 275:572-574(1991); Serradiel-Le Gal et al., Journal of Clinical Investigation, 92:224-231(1993); Serradiel-Le Gal et al., Biochemical Pharmacology, 47(4):633-641(1994)を参照)。最後に、 $\beta$ -ラクタム抗生物質調製用の合成中間体として、一般的構造クラスの、2-(アゼチジン-2-オン-1-イル)置換酢酸エステルおよびアミドが知られる(米国特許第4,751,299号を参照)。

20

## 【発明の開示】

## 【課題を解決するための手段】

30

## 【0009】

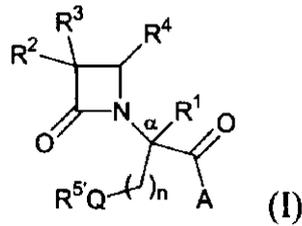
一般的クラスの、2-(アゼチジン-2-オン-1-イル)置換アルカン酸およびその誘導体のうちの特定の化合物は、 $V_{1a}$ 、 $V_{1b}$ 、および $V_2$ 受容体を含むバソプレッシン受容体の拮抗剤であることが発見された。本明細書に記載されるのは、フェニルアラニン、システイン、ホモシステイン、およびホモセリンの、2-(アゼチジン-2-オン-1-イル)置換アルカン酸類縁体、および、その類縁体、相同体、および誘導体である。本明細書においてさらに記載されるのは、1種以上のバソプレッシン受容体、例えば、 $V_{1a}$ 、 $V_{1b}$ 、および $V_2$ 受容体の拮抗作用に対して反応する疾患および障害を治療するために、本明細書に記載されるアルカン酸化合物の治療的有効量を含む製薬組成物である。さらに、哺乳動物において、バソプレッシン機能障害と関連し、 $V_{1a}$ 、 $V_{1b}$ 、または $V_2$ 受容体などのバソプレッシン受容体やこれらの受容体の組合わせの拮抗作用に対して反応する疾患および病状を治療するのに有効な方法が記載される。さらに、フェニルアラニン、システイン、ホモシステイン、およびホモセリンの、2-(アゼチジン-2-オン-1-イル)置換アルカン酸類縁体、および、その各種類縁体、相同体、および誘導体の調製プロセスが記載される。

40

## 【0010】

本発明の一例示実施態様では、以下の式(1)で表される化合物である：

## 【0011】



## 【 0 0 1 2 】

上記式中、

Qは、酸素、硫黄、または、酸化硫黄、例えば、 $-S(O)-$ 、および $-SO_2-$ を含む酸化硫黄である；

nは、1または2である；

Aは、 $R^5O-$ 、一置換アミノ、二置換アミノ、または、任意に置換される窒素含有複素環で、窒素で接続される環であり；

$R^1$ は、水素、または $C_1-C_6$ アルキルである；

$R^2$ は、水素、 $C_1-C_6$ アルキルを含むアルキル、 $C_2-C_6$ アルケニルを含むアルケニル、これは例えば、ビニール、アリルなど、 $C_2-C_6$ アルキニルを含むアルキニル、これは例えば、エチニル、プロピニルなど、 $C_1-C_4$ アルコキシを含むアルコキシ、 $C_1-C_4$ アルキルチオを含むアルキルチオ、ハロ、ハロアルキル、これは例えば、トリフルオロメチル、トリフルオロクロロエチルなど、シアノ、フォルミル、 $C_1-C_3$ アルキルカルボニルを含むアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、または、 $-CO_2R^8$ 、 $-CONR^8R^8$ 、および $-NR^8(COR^9)$ から成るグループから選ばれる置換基である；

$R^3$ は、任意に置換されるアミノ、アミド、アシルアミド、またはウレイド基；あるいは、 $R^3$ は、窒素原子において接続される、窒素含有ヘテロシクリル基である；

$R^4$ は、 $C_1-C_6$ アルキルを含むアルキル、 $C_2-C_6$ アルケニルを含むアルケニル、 $C_2-C_6$ アルキニルを含むアルキニル、 $C_3-C_8$ シクロアルキルを含むシクロアルキル、 $C_3-C_9$ シクロアルケニルを含むシクロアルケニル、これは例えば、リモネニル、ピネニルなど、 $C_1-C_3$ アルキルカルボニルを含むアルキルカルボニル、任意に置換されるアリール、アリール( $C_1-C_4$ アルキル)を含む、任意に置換されるアリールアルキル、任意に置換されるアリールハロアルキル、任意に置換されるアリールアルコキシアルキル、アリール( $C_2-C_4$ アルケニル)を含む任意に置換されるアリールアルケニル、任意に置換されるアリールハロアルケニル、または、アリール( $C_2-C_4$ アルキニル)を含む任意に置換されるアリールアルキニルである；

$R^5$ は、水素、 $C_1-C_6$ アルキルを含むアルキル、 $C_3-C_8$ シクロアルキルを含むシクロアルキル、( $C_1-C_4$ アルコキシ)-( $C_1-C_4$ アルキル)を含むアルコキシアルキル、アリール( $C_1-C_4$ アルキル)を含む任意に置換されるアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル( $C_1-C_4$ アルキル)、および $R^6R^7N-$ ( $C_2-C_4$ アルキル)から選択され、上記の内、ヘテロシクリルは、各出現時において、テトラヒドロフリル、モルフォリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、またはキヌクリジニルから独立に選ばれ；前記モルフォリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、またはキヌクリジニルは、 $C_1-C_4$ アルキルによって任意にN-置換されるか、または、任意に置換されるアリール( $C_1-C_4$ アルキル)である；

$R^5$ は、 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_3-C_8$ シクロアルキル、( $C_1-C_4$ アルコキシ)-( $C_1-C_4$ アルキル)、アリール( $C_1-C_4$ アルキル)を含む任意に置換されるアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル( $C_1-C_4$ アルキル)、および $R^6R^7N-$ ( $C_2-C_4$ アルキル)から選ばれ、上記の内、ヘテロシクリルは、各出現時において、テトラヒドロフリル、モルフォリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、またはキヌクリジニルから独立に選ばれ；前記モルフォリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、またはキヌクリジニルは、 $C_1-C_4$ アルキルによって任意にN-置換されるか、または、任意に置換されるアリール( $C_1-C_4$ アルキル)

である；

$R^6$  は、水素、または $C_1$ - $C_6$ アルキルを含むアルキルであり、 $R^7$  は、 $C_1$ - $C_6$ アルキルを含むアルキル、 $C_3$ - $C_8$ シクロアルキルを含むシクロアルキル、任意に置換されるアリール、またはアリール( $C_1$ - $C_4$ アルキル)を含む、任意に置換されるアリールアルキルである；あるいは、 $R^6$ および $R^7$ は、付属の窒素原子によって結合されて複素環、例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、モルフォニリル、ピペラジニル、およびホモピペラジニルを形成し、前記ピペラジニルまたはホモピペラジニルは、 $R^{13}$ によって任意にN-置換される；

$R^6$  は、水素、または $C_1$ - $C_6$ アルキルを含むアルキルであり、 $R^7$  は、 $C_1$ - $C_6$ アルキルを含むアルキル、 $C_3$ - $C_8$ シクロアルキルを含むシクロアルキル、任意に置換されるアリール、またはアリール( $C_1$ - $C_4$ アルキル)を含む、任意に置換されるアリールアルキルであり；あるいは、 $R^6$  および $R^7$  は、付属の窒素原子によって結合されて複素環、例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、モルフォニリル、ピペラジニル、およびホモピペラジニルを形成し、前記ピペラジニルまたはホモピペラジニルは、 $R^{13}$ によって任意にN-置換される；

$R^8$ および $R^8$  は、各事例ごとに、それぞれ独立に、水素、 $C_1$ - $C_6$ アルキルを含むアルキル、 $C_3$ - $C_8$ シクロアルキルを含むシクロアルキル、任意に置換されるアリール、またはアリール( $C_1$ - $C_4$ アルキル)を含む、任意に置換されるアリールアルキルから選ばれ；あるいは、 $R^8$ および $R^8$  は、付属の窒素原子によって結合されて複素環、例えば、任意に置換されるピロリジニル、ピペリジニル、モルフォニリル、ピペラジニル、およびホモピペラジニルを形成し；

$R^9$  は、水素、または $C_1$ - $C_6$ アルキルを含むアルキル、 $C_3$ - $C_8$ シクロアルキルを含むシクロアルキル、( $C_1$ - $C_4$ アルコキシ)-(  $C_1$ - $C_4$ アルキル)を含むアルコキシアルキル、任意に置換されるアリール、アリール( $C_1$ - $C_4$ アルキル)を含む、任意に置換されるアリールアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、ヘテロアリール( $C_1$ - $C_4$ アルキル)を含む、任意に置換されるヘテロアリールアルキル、および $R^8$  N-( $C_1$ - $C_4$ アルキル)から選ばれる；

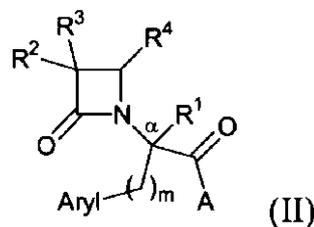
$R^{13}$ および $R^{13}$  は、それぞれ独立に、水素、 $C_1$ - $C_6$ アルキルを含むアルキル、 $C_3$ - $C_8$ シクロアルキルを含むシクロアルキル、 $C_1$ - $C_4$ アルコキシカルボニルを含むアルコキシカルボニル、任意に置換されるアリールオキシカルボニル、アリール( $C_1$ - $C_4$ アルキル)を含む、任意に置換されるアリールアルキル、および任意に置換されるアリールオイルからそれぞれ独立に選ばれ；

$R^{15}$  は、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_3$ - $C_8$ シクロアルキル、( $C_1$ - $C_4$ アルコキシ)-(  $C_1$ - $C_4$ アルキル)、任意に置換されるアリール( $C_1$ - $C_4$ アルキル)、Y -、Y -(  $C_1$ - $C_4$ アルキル)、および $R^6$  R<sup>7</sup> N-( $C_2$ - $C_4$ アルキル)から成るグループから選択される；

さらに以上の基を持つ前式(1)の化合物の水和物、溶媒化合物、および製薬学的に適用可能な塩が記載される；ただしここに、Qが酸素である場合、nは2であり、 $R^5$  は、 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)R^{15}$ 、または $-SO_2R^{15}$ ではない。

### 【 0 0 1 3 】

本発明のもう一つの例示実施態様では、以下の式(II)で表される；



上式において、

アリールは、任意に置換される単環または多環の芳香族基であり；

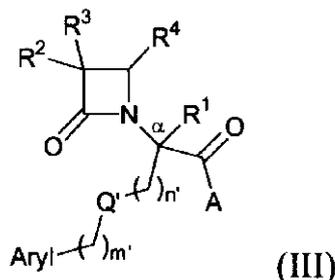
mは、1、2、3、または4であり、かつ、

A、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ は式(1)に定義した通りである；さらにこれらの基を持つ前式

(II)の化合物の水和物、溶媒化合物、および製薬学的に適用可能な塩が記載される。

【0014】

本発明のもう一つの例示実施態様では、下記の式(III)で表される：



10

上式において、

アリールは、任意に置換される単環または多環の芳香族基であり；

Q は、酸素、硫黄、または $-CH_2-$ であり；

n は、0、1、または2であり、

m は、0、1、または2であり、かつ、

A、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ は式(I)に定義した通りである；さらにこれらの基を持つ前式(III)の化合物の水和物、溶媒化合物、および製薬学的に受容可能な塩がある。ただしここに、Q が酸素である場合、n は2であり、Q が硫黄である場合、n は1または2である。

20

【0015】

一態様では、式(I)において、Qが酸素、nが2である化合物が記載される。もう一つの態様では、式(I)において、Qが硫黄、nが1または2である化合物が記載される。もう一つの態様では、Qが硫黄、nが1、 $R^5$  がアルキル、または任意に置換されるアリールアルキルである化合物が記載される。もう一つの態様では、Qが硫黄、nが2、 $R^5$  がアルキル、または任意に置換されるアリールアルキルである化合物が記載される。

【0016】

式(II)および(III)の化合物の一態様では、アリールは、フェニル、アルキルフェニル、ヒドロキシフェニル、アルコキシフェニル、ハロフェニル、シアノフェニルなどを含む任意に置換されるフェニル；2-、3-、および4-ピリジニル、アルキル2-、3-、および4-ピリジニル、ハロ2-、3-、および4-ピリジニルなどを含む任意に置換されるピリジニル；および、2-および3-ナフチル、アルキルナフチル、ヒドロキシナフチル、アルコキシナフチル、ハロナフチルなどを含む任意に置換されるナフチルである。

30

【0017】

本明細書に記載される化学式の様々な態様について、それらを、多くの組み合わせにおいて選択することが可能であることを理解しなければならない。例示として述べると、式(I)、(II)、または(III)の化合物の内の任意の化合物において、 $R^2$ が水素、 $R^4$ がアリールアルケニル、およびAが、一置換アミノ、二置換アミノ、または任意に置換される窒素含有複素環のいずれかである化合物が選ばれる。変種として、 $R^2$ が水素またはメチル、 $R^4$ がアリールアルキル、およびAが、一置換アミノ、二置換アミノ、または任意に置換される窒素含有複素環のいずれかである化合物が選択される。式(I)および(III)の化合物の、別の例示の組み合わせでは、 $R^2$ が水素、 $R^4$ がアリールアルキル、およびQまたはQ'が硫黄である。変種では、Aは、一置換アミノ、二置換アミノ、または任意に置換される窒素含有複素環のいずれかであり、nまたはn'が1である。別の変種では、 $R^1$ が水素であり、さらに別の変種では、 $R^4$ がより具体的に、任意に置換されるフェニルエチルである。このような変種同士をさらに組み合わせ、ここに記載される本発明から選択される化合物のサブセットを定義してもよいことを理解すべきである。

40

【0018】

別の実施態様では、一つ以上の本明細書に記載される化合物、例えば、式(I)、(II)、または(III)の化合物を含むが、ただしそれらに限定されない化合物、および/または、

50

フェニルアラニン、システイン、ホモシステイン、およびホモセリンの2-(アゼチジン-2-オン-1-イル)置換類縁体、そして、本明細書に記載されるその誘導体および類縁体、および、それらの組み合わせを含む製薬組成物が示される。フェニルアラニン、システイン、ホモシステイン、およびホモセリンの2-(アゼチジン-2-オン-1-イル)置換類縁体、および、その誘導体および類縁体は、式(1)、(II)、または(III)の化合物を含む。本明細書に記載される製薬組成物はさらに、一つ以上の製薬学的に適用可能な担体、希釈剤、および/または賦形剤を含む。例示の一実施態様では、経口活性および/または経口生物学的利用能を示す製薬組成物が記載される。もう一つの例示の態様では、フェニルアラニン、システイン、ホモシステイン、およびホモセリンの2-(アゼチジン-2-オン-1-イル)置換類縁体、および、その誘導体および類縁体が、血液脳関門を通過することを可能とする製薬組成物が記載される。

10

## 【0019】

もう一つの実施態様では、バソプレッシン $V_{1a}$ 、 $V_{1b}$ 、および $V_2$ 受容体の拮抗作用に反応する病態の治療法であって、そのような治療を必要とする哺乳動物における治療法が記載される。方法は、一つ以上の本明細書に記載される化合物、例えば、式(1)、(II)、または(III)の化合物を含むが、ただしそれらに限定されない化合物、および/または、フェニルアラニン、システイン、ホモシステイン、およびホモセリンの2-(アゼチジン-2-オン-1-イル)置換類縁体、および、本明細書に記載されるその誘導体および類縁体、および、それらの組み合わせの製薬学的有効量を、哺乳動物に投与する工程を含む。別の実施態様では、方法は、フェニルアラニン、システイン、ホモシステイン、およびホモセリンの2-

20

## 【0020】

バソプレッシン $V_{1a}$ 、 $V_{1b}$ 、および/または $V_2$ 受容体の一つ以上に対する拮抗作用に対して反応し、本明細書に記載される方法によって治療が可能な、例示の病態としては、各種のストレス関連精神疾患、うつ病、不安症、情緒障害、強迫性疾患、衝動性、攻撃性障害など；水ホメオスタシス、腎機能を冒す疾患、フォスファチジルイノシトール代謝回転の阻害、温度調節の阻害など；悪心、嘔吐、および疼痛と関連する疾患；および各種循環器病、例えば、うっ血性心不全、血小板凝集と関連する障害または病態などを含む疾患が挙げられる。さらに、本明細書には、他の病態を治療するための方法、および、例えば、オキシトシン受容体拮抗作用、タキキニン受容体拮抗作用、ニューロキニン1受容体拮抗作用、ニューロキニン2受容体拮抗作用などによって治療が可能な病態の治療法が記載される。方法は、一つ以上のフェニルアラニン、システイン、ホモシステイン、およびホモセリンの2-(アゼチジン-2-オン-1-イル)置換類縁体、および、例えば、式(1)、(II)、または(III)の化合物を含む、本明細書に記載されるその誘導体および類縁体の有効量を、前記のような病状または病態からの救済を必要とする患者に投与する工程を含む。あるいは、方法は、前記のような病状または病態からの救済を必要とする患者に対し、本明細書に記載される組成物を投与する工程を含む。その組成物は、一つ以上のフェニルアラニン、システイン、ホモシステイン、およびホモセリンの2-(アゼチジン-2-オン-1-イル)置換類縁体、および、例えば、式(1)、(II)、または(III)の化合物を含む、本明細書に記載されるその誘導体および類縁体の治療有効量、および、製薬学的に適用可能な担体、希釈剤、または賦形剤を含む。

30

40

## 【0021】

= = 関連出願に対する相互参照 = =

本出願は、米国特許法35条119(e)の下に、2005年7月19日出願の、米国特許仮出願第60/700,673号の利益を主張する。なお、この出願の開示全体を参照により本明細書に含める。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0022】

50

本明細書に記載される化学式において使用される一般的化学用語は、通常の一般的意味を有する。例えば、「アルキル」という用語は、直鎖の、または任意に分枝状の飽和炭化水素であって、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどが挙げられるが、ただしこれらに限定されない。

【0023】

「シクロアルキル」という用語は、直鎖の、または任意に分枝状の飽和炭化水素であって、少なくともその一部が、環を形成する炭化水素であって、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メチルシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどを含む炭化水素を指すが、ただしこれらに限定されないが、

10

【0024】

「アルケニル」という用語は、直鎖の、または任意に分枝状の、少なくとも一つの二重結合を含む炭化水素であって、例えば、ビニールまたはエテニル、アリルまたはプロペニル、イソプロペニル、2-ブテニル、2-メチル-2-プロペニル、ブタジエニルなどを指すが、ただしこれらに限定されない。

【0025】

「アルキニル」という用語は、直鎖の、または任意に分枝状の、少なくとも一つの三重結合を含む炭化水素であって、例えば、エチニル、プロピニル、1-ブチニル、ヘキシ-4-エン-2-イニルなどを指すが、ただしこれらに限定されない。

【0026】

「アリアル」という用語は、芳香環、または芳香複素環を指し、例えば、フリル、ピロリル、チエニル、ピリジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、フェニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ナフチル、インダニル、フルオレニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニルなどが挙げられる。

20

【0027】

「任意に置換される」という用語は、一つ以上の、例示としては1から約3個の水素原子が、一つ以上の置換基によって置換されることを指す。置換基としては、例えば、ただしこれらに限定されないが、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、 $C_1$ - $C_4$ アルコキシ、 $C_1$ - $C_4$ アルキルチオ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロ、カルボキシ、シアノ、 $C_1$ - $C_4$ ハロアルキル、 $C_1$ - $C_4$ ハロアルコキシ、アミノ、カルバモイル、カルボキサミド、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアルキルアミノ、 $C_1$ - $C_4$ アルキルスルフォニルアミノなどの基が挙げられる。

30

【0028】

「複素環」という用語は、一つ以上のヘテロ原子、例えば、窒素、酸素、硫黄などを持つ、非芳香族環状構造を指し、例えば、テトラヒドロフリル、モルフォリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、キヌクリジニルなどを含む。

【0029】

「アルコキシ」という用語は、酸素を介して接続する、アルキルまたはシクロアルキル置換基を指し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*tert*-ブトキシなどの基を含む。

40

【0030】

「アシル」という用語は、例えば、「アルカノイル」および「アロイル」という用語を含み、カルボニル基を介して接続する、アルキル、アルケニル、アリアルなどを指す。例示として言う、アシルは、フォルミル、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、シクロヘキサノイル、任意に置換されるベンゾイルなどである。

【0031】

「ハロ」という用語は、フルオロ、クロロ、プロモ、およびイオドを指す。

【0032】

「アルカノイルオキシ」という用語は、例えば、フォルミルオキシ、アセトキシ、*n*-ブ

50

ロピオンオキシ、n-ブチルオキシ、ピバロイルオキシ、および同様の低級アルカノイルオキシ基のような基を含む。

【0033】

「任意に置換される $C_1$ - $C_4$ アルキル」、「任意に置換される $C_3$ - $C_8$ シクロアルキル」、および、「任意に置換される $C_2$ - $C_4$ アルケニル」という用語は、本明細書で開示される置換基によって任意に置換される、それぞれ、アルキル、シクロアルキル、またはアルケニルを指し、例えば、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、アルキル、保護されたカルボキシル、カルバモイル、ベンジルチオ、アルキルチオなどを含むが、ただしこれらに限定されない。

【0034】

例えば、「アリール( $C_1$ - $C_4$ アルキル)」、「( $C_1$ - $C_4$ アルコキシ)-( $C_1$ - $C_4$ アルキル)」などとして使用される「( $C_1$ - $C_4$ アルキル)」という用語は、置換基として、例えば、アリール、 $C_1$ - $C_4$ アルコキシなどを有する、1から4個の炭素から成る、飽和直鎖または分枝状の、2価のアルキル鎖を指し、例えば、ベンジル、フェネチル、フェノプロピル、-メチルベンジル、メトキシメチル、エトキシエチルなどの基を含む。

【0035】

「任意に置換されるフェニル」という用語は、それぞれ独立に選ばれる一つ以上の置換基、例えば、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、 $C_1$ - $C_4$ アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、スルホンアミド、シアノ、カルバモイル、アミノ、モノ( $C_1$ - $C_4$ アルキル)アミノ、ジ( $C_1$ - $C_4$ アルキル)アミノ、 $C_1$ - $C_4$ アルキルスルフォニルアミノ、およびインドール-2-イルによって任意に置換されるフェニルラジカルを意味するものと受け取られる。

【0036】

「保護されたアミノ」という用語は、調製時またはその後の反応において、窒素、例えば、 $\beta$ -ラクタム環の窒素を保護するために使用されることのある保護基によって保護されるアミンを指す。このような基の例としては、ベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニル、トリアルキルシリル、例えば、トリメチルシリルなどがある。

【0037】

「保護されたカルボキシ」という用語は、酸性のカルボキシの一時的ブロックのために一般に使用される、通例の保護基によって保護または遮蔽されるカルボキシ基を指す。そのような基の例としては、低級アルキル、例えば、tert-ブチル、ハロ置換低級アルキル、例えば、2-イオドエチルおよび2,2,2-トリクロロエチル、ベンジル、および置換ベンジル、例えば、4-メトキシベンジル、および4-ニトロベンジル、ジフェニルメチル、アルケニル、例えばアリル、トリアルキルシリル、例えばトリメチルシリルおよびtert-ブチルジエチルシリル、および同様のカルボキシ保護基が挙げられる。

【0038】

本明細書に記載される実施態様では、アルキルの変形例は、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、プロップ-2-イルなどであり；アルケニルの変形例は、 $C_2$ - $C_6$ アルケニル、例えば、ビニル、アリルなどであり；アルキニルの変形例は、 $C_2$ - $C_6$ アルキニル、例えば、エチニル、プロピニルなどであり；アルコキシの変形例は、 $C_1$ - $C_4$ アルコキシ、例えば、メトキシ、ペント-3-オキシなどであり；アルキルチオの変形例は、 $C_1$ - $C_4$ アルキルチオ、例えば、エチルチオ、3-メチルブチ-2-イルチオなどであり；アルキルカルボニルの変形例は、 $C_1$ - $C_3$ アルキルカルボニル、例えば、アセチル、プロパノイルなどであり；シクロアルキルの変形例は、 $C_3$ - $C_8$ シクロアルキルであり；シクロアルケニルの変形例は、 $C_3$ - $C_9$ シクロアルケニル、例えば、リモネニル、ピネニルなどであり；任意に置換されるアリールアルキルの変形例は、任意に置換されるアリール( $C_1$ - $C_4$ アルキル)であり；任意に置換されるアリールアルケニルの変形例は、任意に置換されるアリール( $C_2$ - $C_4$ アルキニル)であり；アルコキシアルキルの変形例は、( $C_1$ - $C_4$ アルコキシ)-( $C_1$ - $C_4$ アルキル)であり；任意に置換されるヘテロアリールアルキルの変形例は、任意に置換されるヘテロアリール( $C_1$ - $C_4$ アルキル)であり；および、アルコキシカルボニルの変形例は、 $C_1$ - $C_4$ アルコキシカルボニルである。

10

20

30

40

50

## 【0039】

本明細書で用いる「拮抗剤」という用語は、完全な、または部分的な拮抗剤を指す。何らかの内在的活性を有する部分的拮抗剤も有用であるが、部分的拮抗剤は、例示として、少なくとも約50%の拮抗作用、または、少なくとも約80%の拮抗作用を示す。この「拮抗剤」という用語はさらに、バソプレッシン $V_{1b}$ 受容体の完全拮抗剤である化合物を含む。本明細書に記載される例示の方法は、治療的有効量の、バソプレッシン $V_{1b}$ 受容体の拮抗剤を必要とする。したがって、バソプレッシン $V_{1b}$ 受容体において部分的拮抗作用を示す化合物は、バソプレッシン、またはバソプレッシン作用剤の作用を抑制するのに十分な拮抗活性を示すためには、比較的高い用量で投与されてもよい。

## 【0040】

式(1)の化合物の一態様では、Aは、一置換アミノ、二置換アミノ、または、窒素において接続される、任意に置換される窒素含有複素環である。

## 【0041】

別の態様では、Qが酸素であり、nが2である、式(1)の化合物が記載される。また別の態様では、Qが硫黄であり、nが1か2である。さらに別の態様では、Qが硫黄であり、nが2であり、かつ、 $R^5$  がアルキル、または任意に置換されるアリールアルキルである、式(1)の化合物が記載される。別の態様では、Qが硫黄であり、nが2であり、かつ、 $R^5$  がアルキルチオ、または任意に置換されるアリールアルキルチオである、式(1)の化合物が記載される。

## 【0042】

式(II)および(III)の化合物の一態様では、アリールは、例えば、フェニル、アルキルフェニル、ヒドロキシフェニル、アルコキシフェニル、ハロフェニル、シアノフェニルなどのような任意に置換されるフェニル；例えば、2-、3-、および4-ピリジニル、アルキル2-、3-、および4-ピリジニル、ハロ2-、3-、および4-ピリジニルなどのような任意に置換されるピリジニル；および、例えば、2-、および3-ナフチル、アルキルナフチル、ヒドロキシナフチル、アルコキシナフチル、ハロナフチルなどのような任意に置換されるナフチルである。

## 【0043】

別の態様では、アリールが、例えば、フェニル、アルキルフェニル、ヒドロキシフェニル、アルコキシフェニル、ハロフェニル、シアノフェニルなどのような任意に置換されるフェニル；、例えば、2-、3-、および4-ピリジニル、アルキル2-、3-、および4-ピリジニル、ハロ2-、3-、および4-ピリジニルなどのような任意に置換されるピリジニル；および、例えば、2-、および3-ナフチル、アルキルナフチル、ヒドロキシナフチル、アルコキシナフチル、ハロナフチルなどのような任意に置換されるナフチルである、式(II)の化合物が記載される。

## 【0044】

別の態様では、 $R^5$  が、任意に置換されるアルキル、例えば、任意に置換される $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、および $C_1$ - $C_2$ アルキルを含む式(II)の化合物が記載される。別の態様では、 $R^5$  が、任意に置換されるアリール( $C_1$ - $C_4$ アルキル)、例えば、フェニル( $C_1$ - $C_4$ アルキル)、または任意に置換されるアリール( $C_1$ - $C_2$ アルキル)を含む式(II)の化合物が記載される。

## 【0045】

別の態様では、n およびm がそれぞれ整数1である、式(III)の化合物が記載される。

## 【0046】

別の態様では、アリールが任意に置換されるフェニルである、式(II)および(III)の化合物が記載される。別の態様では、mおよびm がそれぞれ整数1である式(II)および(III)の化合物が記載される。

## 【0047】

別の態様では、Aが一置換アミノである、式(1)、(II)、および(III)の化合物が記載される。別の態様では、Aが二置換アミノである、式(1)の化合物が記載される。別の態様で

10

20

30

40

50

は、Aが、任意に置換される、窒素で接続される窒素含有複素環である、式(1)の化合物が記載される。

【0048】

別の態様では、Aが、式 $R^{14}XN-$ のアミノ基である、式(1)、(II)、および(III)の化合物が記載される。前式において、 $R^{14}$ は、水素、ヒドロキシ、 $C_1-C_4$ アルキルを含むアルキル、 $C_1-C_4$ アルコキシカルボニルを含むアルコキシカルボニル、およびベンジルから成るグループから選ばれ；Xは、 $C_1-C_6$ アルキルを含むアルキル、 $C_3-C_8$ シクロアルキルを含むシクロアルキル、( $C_1-C_4$ アルコキシ)-( $C_1-C_4$ アルキル)を含むアルコキシアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるアリール( $C_1-C_4$ アルキル)を含む、任意に置換されるアリールアルキル、および、基Y、Y-( $C_1-C_4$ アルキル)、 $R^6R^7N-$ 、および、 $R^6R^7N-(C_2-C_4$ アルキル)から成るグループから選択される。前式において、Yは複素環である。式(1)、(II)、および(III)の化合物の一変種では、 $R^{14}$ は水素である。

10

【0049】

別の態様では、Aが、式 $R^{14}XN-$ を有する複素環である、式(1)、(II)、および(III)の化合物が記載される。なお、前式において、式 $R^{14}$ およびXは、付属の窒素原子によって結合されて複素環を形成し、その複素環とは、例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、およびホモピペラジニルから成るグループから選択される。そして該複素環は、上に定義した $R^{10}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^6R^7N-$ 、または $R^6R^7N-(C_1-C_4$ アルキル)によって任意に置換される。

20

【0050】

一変種において、 $R^{14}$ およびXは、付属の窒素原子によって結合されて、4-位置において下記の基によって任意に置換されるピペリジニルを形成する、式(1)、(II)、および(III)の化合物が記載される。該置換基は、ヒドロキシ、 $C_1-C_6$ アルキルを含むアルキル、 $C_3-C_8$ シクロアルキルを含むシクロアルキル、 $C_1-C_4$ アルコキシを含むアルコキシ、( $C_1-C_4$ アルコキシ)カルボニルを含むアルコキシカルボニル、(ヒドロキシ( $C_2-C_4$ アルコキシ))-( $C_2-C_4$ アルキル)を含むヒドロキシアルキルオキシアルキル、 $R^6R^7N-$ 、 $R^6R^7N-(C_1-C_4$ アルキル)を含む $R^6R^7N-$ アルキル、ジフェニルメチル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるアリール( $C_1-C_4$ アルキル)、またはピペリジン-1-イル( $C_1-C_4$ アルキル)である。

【0051】

一変種において、 $R^{14}$ およびXは、付属の窒素原子によって結合されて、4-位置において下記の基によって任意に置換されるピペラジニルを形成する、式(1)、(II)、および(III)の化合物が記載される。該置換基は、 $C_1-C_6$ アルキルを含むアルキル、 $C_3-C_8$ シクロアルキルを含むシクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるアリール( $C_1-C_4$ アルキル)、 $-$ メチルベンジルなどを含む、任意に置換されるアリールアルキル、N-( $C_1-C_5$ アルキル)アセタミド-2-イルを含むN-アルキルアセタミド-2-イル、N-( $C_3-C_8$ シクロアルキル)アセタミド-2-イルを含むN-(シクロアルキル)アセタミド-2-イル、 $R^6R^7N-$ 、 $R^6R^7N-$ 、または、( $C_1-C_4$ アルコキシ)カルボニルを含むアルコキシカルボニルである。

30

【0052】

別の変種では、Aが、式 $R^{14}XN-$ を有する二置換アミノである、式(1)、(II)、および(III)の化合物が記載される。前式において、 $R^{14}$ およびXは、付属の窒素原子によって結合されて、4-位置において $C_1-C_4$ アルキル、または複素環( $C_1-C_4$ アルキル)を含むアルキルによって任意に置換されるピペリジニルを形成する。

40

【0053】

別の変種では、Aが、式 $R^{14}XN-$ を有する二置換アミノである、式(1)、(II)、および(III)の化合物が記載される。前式において、 $R^{14}$ およびXは、付属の窒素原子によって結合されて、4-位置においてピペラジニル( $C_1-C_4$ アルキル)、ピペラジニル( $C_1-C_4$ アルキル)、またはピロリジニル( $C_1-C_4$ アルキル)によって任意に置換されるピペリジニルを形成する。

【0054】

別の態様では、Aが一置換アミノである、式(1)、(II)、および(III)の化合物が記載される。別の態様では、Aが二置換アミノである、式(1)、(II)、および(III)の化合物が記

50

載される。別の態様では、Aが、窒素において接続され、任意に置換される窒素含有複素環である、式(I)、(II)、および(III)の化合物が記載される。

【0055】

別の態様では、Aが、式XNH-を有する一置換アミノである、式(I)、(II)、および(III)の化合物が記載される。前式において、Xは、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルを含むアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルを含むシクロアルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)を含むアルコシアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるアリール(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)を含む任意に置換されるアリールアルキル、および、基Y、Y-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>N-、および、R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>N-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)から成るグループから選択され、前式において、Yは複素環である。

10

【0056】

別の態様では、Aが、式R<sup>14</sup>XN-を有する二置換アミノである、式(I)、(II)、および(III)の化合物が記載される。前式において、R<sup>14</sup>は、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルを含むアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシカルボニルを含むアルコキシカルボニル、およびベンジルから成るグループから選ばれ、Xは、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルを含むアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルを含むシクロアルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)を含むアルコシアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるアリール(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)を含む任意に置換されるアリールアルキル、および、基Y、Y-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>N-、および、R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>N-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)から成るグループから選択され、前式において、Yは複素環である。

20

【0057】

別の態様では、Aが、式R<sup>14</sup>XN-を有する、任意に置換される複素環である、式(I)、(II)、および(III)の化合物が記載される。前式において、R<sup>14</sup>およびXは、付属の窒素原子によって結合されて複素環を形成し、該複素環は、例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、およびホモピペラジニルから成るグループから選ばれる複素環であり、該複素環は、上に定義したR<sup>10</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>N-、またはR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)によって任意に置換される。

【0058】

別の態様では、R<sup>14</sup>およびXが、付属の窒素原子によって結合されて、4-位置において下記の基によって任意に置換されるピペリジニルを形成する、式(I)、(II)、および(III)の化合物が記載される。該置換基は、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルを含むアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルを含むシクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシを含むアルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ)カルボニルを含むアルコキシカルボニル、(ヒドロキシ(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ))-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)を含むヒドロキシアルキルオキシアルキル、R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>N-、R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)を含むR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>N-アルキル、ジフェニルメチル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるアリール(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、またはピペリジン-1-イル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)である。

30

【0059】

別の態様では、R<sup>14</sup>およびXが、付属の窒素原子によって結合されて、4-位置において下記の基によって任意に置換されるピペラジニルを形成する、式(I)、(II)、および(III)の化合物が記載される。該置換基は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルを含むアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルを含むシクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるアリール(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-メチルベンジルなどを含む、任意に置換されるアリールアルキル、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキル)アセタミド-2-イルを含むN-アルキルアセタミド-2-イル、N-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル)アセタミド-2-イルを含むN-(シクロアルキル)アセタミド-2-イル、R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>N-、R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>N-、または、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ)カルボニルを含むアルコキシカルボニルである。

40

【0060】

Aが式R<sup>14</sup>XN-を有する二置換アミノである、式(I)、(II)、および(III)の例示化合物が記載される。前式において、R<sup>14</sup>およびXは、付属の窒素原子によって結合されて、4-位置において、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、または複素環(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)を含むアルキルによって任意に置換されるピペラジニルを形成する。

【0061】

50

Aが式 $R^{14}XN-$ を有する二置換アミノである、式(I)、(II)、および(III)の例示化合物が記載される。前式において、 $R^{14}$ およびXは、付属の窒素原子によって結合されて、4-位置においてピペラジニル( $C_1-C_4$ アルキル)、ピペラジニル( $C_1-C_4$ アルキル)、またはピロリジニル( $C_1-C_4$ アルキル)によって任意に置換されるピペリジニルを形成する。

【0062】

$R^{14}$ およびXが、付属の窒素原子によって結合されて、4-位置において $C_1-C_4$ アルキルを含むアルキル、アリール、またはアリール( $C_1-C_4$ アルキル)によって任意に置換されるホモピペラジニルを形成する、式(I)、(II)、および(III)の例示化合物が記載される。

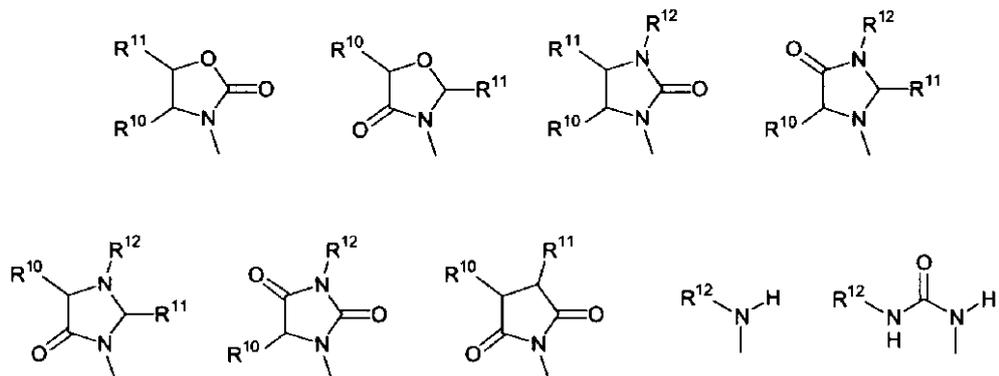
【0063】

Aが式 $R^{14}XN-$ を有する二置換アミノである、式(I)、(II)、および(III)の例示化合物が記載される。前式において、 $R^{14}$ およびXは、付属の窒素原子によって結合されて、ピロリジノニル、ピペリジノニル、2-(ピロジン-1-イルメチル)ピロリジン-1-イル、および1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルから成るグループから選択される複素環を形成する。

10

【0064】

式(I)、(II)、または(III)の化合物の別の態様では、 $R^3$ は、下式：



20

から成るグループから選ばれる構造である。

【0065】

上式において、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は、水素、 $C_1-C_6$ アルキルを含む、任意に置換されるアルキル、 $C_3-C_8$ シクロアルキルを含む、任意に置換されるシクロアルキル、 $C_1-C_4$ アルコシカルボニルを含むアルコシアルキル、 $C_1-C_5$ アルキルカルボニルオキシを含むアルキルカルボニルオキシ、任意に置換されるアリール、アリール( $C_1-C_4$ アルキル)を含む、任意に置換されるアリールアルキル、アリール( $C_1-C_4$ アルキルオキシ)を含む、任意に置換されるアリールアルキルオキシ、アリール( $C_1-C_4$ アルキルカルボニルオキシ)を含む、任意に置換されるアリールアルキルカルボニルオキシ、ジフェニルメトキシ、およびトリフェニルメトキシからそれぞれ独立に選ばれ；かつ、

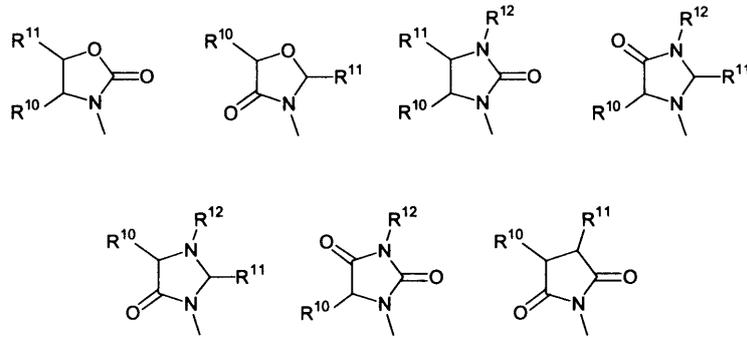
30

$R^{12}$ は、水素、 $C_1-C_6$ アルキルを含むアルキル、 $C_3-C_8$ シクロアルキルを含むシクロアルキル、 $C_1-C_4$ アルコシカルボニルを含むアルコシカルボニル、任意に置換されるアリールオキシカルボニル、アリール( $C_1-C_4$ アルキル)を含む、任意に置換されるアリールアルキル、および、任意に置換されるアリールオイルから選ばれる。

40

【0066】

別の態様では、式(I)、(II)、または(III)の化合物が記載されるが、該式において、 $R^3$ は、下式から成るグループから選ばれる構造である。

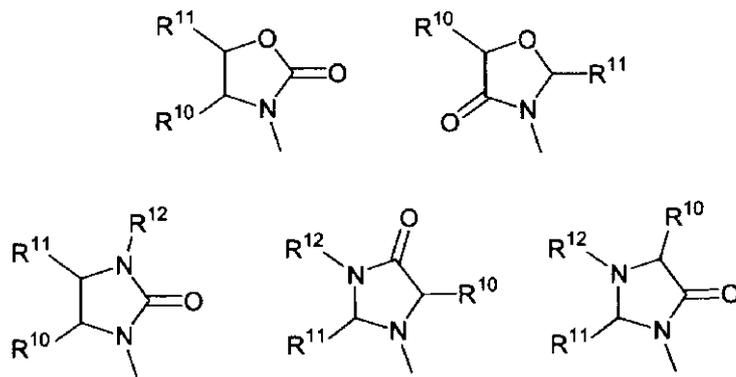


10

上式において、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、およびR<sup>13</sup>は上に定義した通りである。

【0067】

別の態様では、式(I)、(II)、または(III)の化合物が記載されるが、該式において、R<sup>3</sup>は、下式から成るグループから選ばれる構造である。



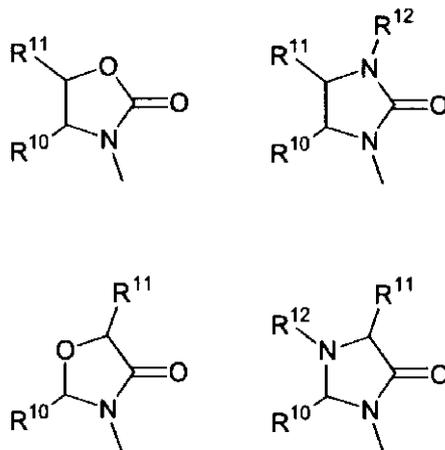
20

上式において、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、およびR<sup>13</sup>は上に定義した通りである。

【0068】

別の態様では、式(I)、(II)、または(III)の化合物が記載されるが、該式において、R<sup>3</sup>は、下式から成るグループから選ばれる構造である。

30



40

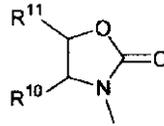
上式において、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、およびR<sup>13</sup>は上に定義した通りである。

【0069】

本明細書に記載される、本発明の、前記実施態様、態様、および変種は、さらに別の実施態様、態様、および変種を定めるために、可能なあらゆるやり方で組み合わせてもよい。例えば、別の態様で、Aが、式R<sup>14</sup>XN-を有する二置換アミノである、式(I)、(II)、および(III)の例示化合物が記載される。該式において、R<sup>14</sup>およびXが、付属の窒素原子によって結合されて、4-位置においてC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルを含むアルキル、またはヘテロシクリル(

50

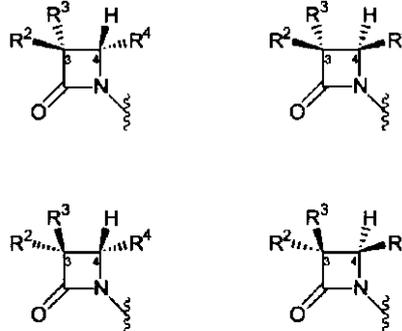
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)によって任意に置換されるピペリジニルを形成し；かつ、R<sup>3</sup>は、下式：



の構造であり、上式において、R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>は上に定義した通りである。

【0070】

本明細書に記載される化合物は、C(3)およびC(4)において非対称炭素原子を含み、したがって、下記：



10

20

に示すような4種の異なる立体異性体を形成する、アゼチジノンコア構造を有する。

【0071】

したがって、本明細書に記載される化合物は、単独のジアステレオマーとして、ラセミ混合物として、または、各種ジアステレオマーの混合物として存在してもよい。あるいくつかの用途では、ある立体異性体、または立体異性体混合物が使用されてもよく、一方、別の用途では、別の立体異性体、または立体異性体混合物が使用されてもよいと理解されている。ある実施態様では、単独の立体異性体、例えば、(3S,4R)-ジアステレオマー形を有するアゼチジノンコア構造が記載される。

【0072】

-炭素担持R<sup>1</sup>もキラルであることが分かっている。さらに、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびAのために選ばれる基もキラル中心を含んでよい。例えば、R<sup>3</sup>が、4-置換オキサゾリジン-2-オン-3-イルである場合、その環の4-位は非対称である。さらに、R<sup>3</sup>が、2,5-二置換オキサゾリジン-4-オン-3-イル、または1,2,5-三置換イミダゾリジン-4-オン-3-イルである場合、これらの環の2-および5-炭素は、それぞれ、非対称である。最後に、R<sup>3</sup>がスクシンイミドであり、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>の内的一方が水素である場合、非水素置換基を担持する炭素も非対称である。したがって、新たに付け加えられた立体異性体も、まとめて、式(I)、(II)、または(III)によって表される。立体異性体純形のあらゆる組み合わせを持つ化合物が、本発明の考慮の対象となる一方で、多くの場合、前述のキラル中心の少なくとも一つが、本明細書に記載される化合物における、単独の絶対形として存在してもよいことも理解しなければならない。例示の一態様では、本明細書に記載される化合物は、( R,3S,4R )絶対配置、または( S,3S,4R )絶対配置を持つ。

30

40

【0073】

本明細書に記載される例示の実施態様は、式(I)、(II)、または(III)の数クラスの化合物を含み、前式において、

AはR<sup>5</sup>O-である；

AはR<sup>5</sup>O-であり、かつ、R<sup>5</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである；

AはR<sup>5</sup>O-であり、かつ、R<sup>5</sup>は、任意に置換されるアリール(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)である；

Aは、式XNH-の一置換アミノである；

Aは、式R<sup>14</sup>XN-を有する二置換アミノである；

Aは、XNH-またはR<sup>14</sup>XN-であり、Xは、任意に置換されるアリール(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)であ

50

る；

Aは、XNH-、または $R^{14}XN$ -であり、Xは $R^6R^7N$ -( $C_1$ - $C_4$ アルキル)である；

Aは、XNH-または $R^{14}XN$ -であり、Xは $R^6R^7N$ -( $C_1$ - $C_4$ アルキル)であり、かつ、 $R^6$ および $R^7$ は、付属の窒素原子によって結合されて複素環を形成する；

Aは $R^{14}XN$ -であり、 $R^{14}$ およびXは、付属の窒素原子によって結合されて複素環を形成する；

Aは $R^{14}XN$ -であり、 $R^{14}$ およびXは、付属の窒素原子によって結合されて複素環を形成し、該複素環は、任意に置換されるヘテロシクリル( $C_1$ - $C_4$ アルキル)によって任意に置換される；

Aは $R^{14}XN$ -であり、 $R^{14}$ およびXは、付属の窒素原子によって結合されてピペラジニルを形成し、該ピペラジニルは4位置において、ピペラジニル( $C_1$ - $C_4$ アルキル)、ピペラジニル( $C_1$ - $C_4$ アルキル)、およびピロリジニル( $C_1$ - $C_4$ アルキル)を含む、ヘテロシクリル( $C_1$ - $C_4$ アルキル)によって任意に置換される；

10

Aは、XNH-または $R^{14}XN$ -であり、Xは、任意に置換されるアリール( $C_1$ - $C_4$ アルキル)である；

Aは、XNH-または $R^{14}XN$ -であり、Xは、任意に置換されるアリール( $C_1$ - $C_4$ アルキル)であり、かつ、該アリールは、任意に置換されるフェニルである；

$R^1$ は水素である；

$R^1$ は $C_1$ - $C_6$ アルキルである；

$R^1$ は $C_1$ - $C_2$ アルキルである；

20

$R^2$ は水素である；

$R^2$ は $C_1$ - $C_2$ アルキルである；

$R^2$ はメチルである；

$R^2$ はメチルチオである；

$R^2$ はシアノである；

$R^3$ は、4-置換オキサゾリジン-2-オン-3-イルである；

$R^3$ は、4,5-置換オキサゾリジン-2-オン-3-イルである；

$R^3$ は、2-置換オキサゾリジン-4-オン-3-イルである；

$R^3$ は、2-置換イミダゾリジン-2-オン-3-イルである；

$R^3$ は、1,2-二置換イミダゾリジン-4-オン-3-イルである；

30

$R^3$ は、5-置換イミダゾリジン-2-オン-1-イルである；

$R^3$ は、4,5-二置換イミダゾリジン-4-オン-1-イルである；

$R^4$ は、任意に置換される2-アリールエト-1-イルである；

$R^4$ は、任意に置換される2-アリールエテン-1-イルである；

$R^5$ は $C_1$ - $C_6$ アルキルである；

$R^5$ は、任意に置換されるアリール( $C_1$ - $C_4$ アルキル)である。

#### 【0074】

本明細書に記載される化合物の、さらに別の例示化合物としては、式(II)の化合物のクラスであって、A、 $R^5$ 、X、 $R^{14}$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ が前述の通りであり、アリールはフェニル、置換フェニル、または4-置換フェニルである化合物の種類が挙げられる。

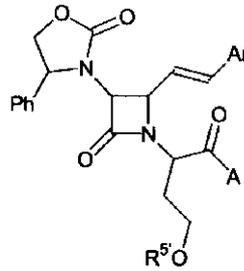
40

#### 【0075】

前述の化合物の種類は、組み合わせられてさらに別の例示の種類を形成してもよい。前述の化合物の種類の上に別の組み合わせも本発明の考慮の対象となる。

#### 【0076】

さらに別の化合物の種類が、下式：



によって記載される。

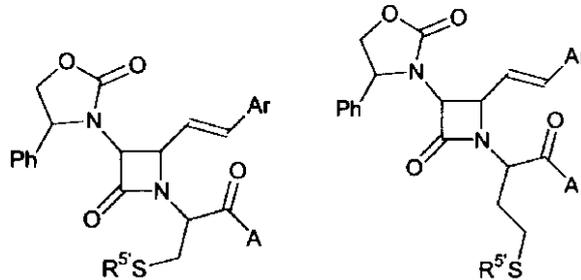
【0077】

10

上式において、Arは、任意に置換されるフェニル、任意に置換されるピリジニル、任意に置換されるフリル、または任意に置換されるチエニルであり；Aは、ヘテロシクリル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)によって任意に置換される、窒素原子において接続される窒素含有複素環であり；かつ、R<sup>5</sup> は、アリール(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)を含む、任意に置換されるアリールアルキルである。

【0078】

さらに別の化合物種類が、下式：



20

によって記載される。

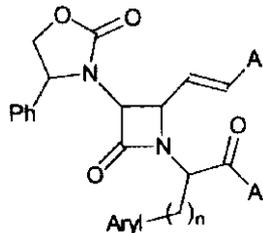
【0079】

30

上式において、Arは、任意に置換されるフェニル、任意に置換されるピリジニル、任意に置換されるフリル、または任意に置換されるチエニルであり；Aは、ヘテロシクリル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)によって任意に置換される、窒素原子において接続される窒素含有複素環であり；かつ、R<sup>5</sup> は、アリール(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)を含む、任意に置換されるアリールアルキルである。

【0080】

さらに別の化合物の種類が、下式：



40

の化合物によって記載される。

【0081】

上式において、Arは、任意に置換されるフェニル、任意に置換されるピリジニル、任意に置換されるフリル、または任意に置換されるチエニルであり；Aは、ヘテロシクリル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)によって任意に置換される、窒素原子において接続される窒素含有複素環であり；nは、1、2、または3であり；かつ、アリールは、任意に置換されるフェニル、または任意に置換されるナフチルである。

50

## 【0082】

別の実施態様では、本明細書に記載される化合物は、塩基性アミノ基を含む。このようなアミノ基は、種々の無機および有機酸と塩を形成し、製薬学的に適用可能な酸付加塩を形成することが可能である。本明細書に記載される処方化合物が、固形物というよりはむしろ油状物である場合、固体である付加塩を形成することが可能なそのような化合物は、本明細書に記載される化合物の取り扱いおよび投与を容易にすることが理解される。そのような塩を形成するために一般に使用される酸は、例えば、塩化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸、および、例えば、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、p-プロモフェニルスルホン酸、カルボン酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、酢酸などの有機酸である。したがって、このような製薬学的に受容可能な塩の例としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、一水素リン酸塩、二水素リン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソブチル酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スペリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1,4-ジオエート、ヘキシン-1,6-ジオエート、安息香酸塩、クロロベンゾエート、メチルベンゾエート、ジニトロベンゾエート、ヒドロキシベンゾエート、メトキシベンゾエート、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルフォネート、フェニルアセテート、フェニルプロピオネート、フェニルブチレート、クエン酸塩、乳酸塩、 $\alpha$ -ヒドロキシブチレート、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルフォネート、プロパンスルフォネート、ナフタレン-1-スルフォネート、ナフタレン-2-スルフォネート、マンデル酸塩などがある。好ましい製薬学的に受容可能な塩は、塩化水素酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、またはフマル酸によって形成される塩である。

10

20

## 【0083】

本明細書に記載される化合物は、バソプレッシン $V_{1a}$ 、 $V_{1b}$ 、および $V_2$ 受容体の拮抗作用を実現する方法において有用である。このような拮抗作用は、哺乳動物においてこの受容体にリンクする、各種障害および疾患の治療に有用である。具体的に言うと、本明細書に記載される化合物の投与によって治療される哺乳動物はヒトである。

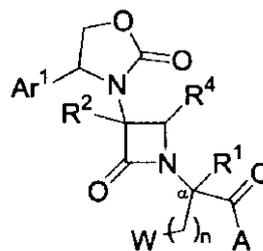
## 【0084】

別の実施態様では、本明細書では、血液脳関門を通過する化合物も記載される。血液脳関門を通過する化合物は、バソプレッシン拮抗作用に反応する、各種病状の治療において幅広い用途を持つことが考えられる。例えば、うつ病において現今認められる明瞭なサブタイプがあることを理解しなければならない。

30

## 【0085】

別の実施態様では、式(I)、(II)、または(III)の化合物を調製するためのプロセスが記載される。一態様では、下式：



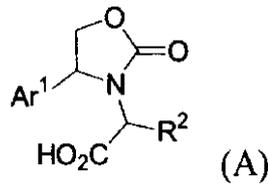
40

の化合物を調製するためのプロセスが記載される。

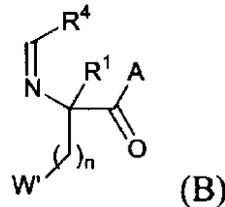
## 【0086】

上式において、Wは、 $QR^5$ 、または、本明細書の各種実施態様に記載されるアリールであり； $Ar^1$ は、任意に置換されるアリールであるか、または任意に置換されるヘテロアリールであり；かつ、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、n、およびAは、本明細書の各種実施態様に記載した通りである。プロセスは、下式：

50



の化合物を、下式：



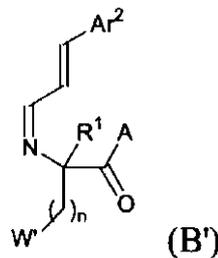
10

と反応させる工程を含む。

【0087】

上式において、W は、QR<sup>5</sup>、または、本明細書の各種実施態様に記載されるアリールであり、あるいは、W は、QR<sup>5</sup> またはアリールの保護形であって、脱保護されて、-QR<sup>5</sup> またはアリールに変換されてもよい保護形である。このプロセスの一態様では、Qが酸素である場合、nは2である。一変種において、R<sup>4</sup>が任意に置換されるアリールエチニルである、上式の化合物を調製するためのプロセスが記載される。このプロセスは、式(A)の化合物を、下式：

20



30

の化合物と反応させる工程を含む。

【0088】

上式において、W は、-QR<sup>5</sup> か本明細書の各種実施態様に記載されるアリールであり、あるいは、W は、QR<sup>5</sup> またはアリールの保護形であり、脱保護されて-QR<sup>5</sup> またはアリールに変換されてもよい保護形である。このプロセスの一態様では、Qが酸素である場合、nは2である。

【0089】

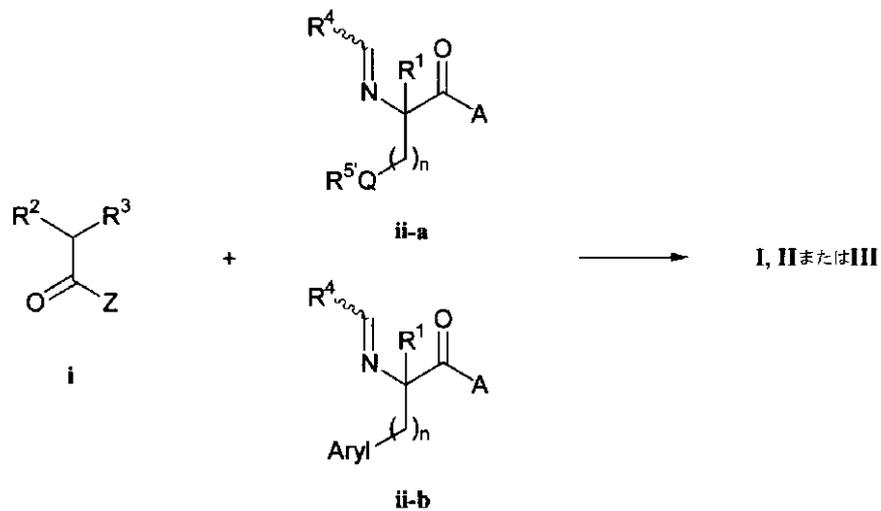
一般に、本明細書に記載される、2-(アゼチジノン-1-イル)酢酸エステルおよびアミド、およびその類縁体および誘導体は、従来技術で周知の合成法の外、本明細書に記載される各種の方法によって調製されてよい。式(I)、(II)、および(III)の化合物について具体的に説明したように、本明細書に記載の2-(アゼチジノン-1-イル)アルカン二酸エステルは、合成スキームIに記載するように、適切に選択された溶媒中で塩基で処理することによって、その適切に置換された酢酸誘導体(i)、およびイミンエステル(ii)の2+2環付加によって得ることが可能である。合成スキームIでは、Zは、ヒドロキシル基、または脱離基であり、整数n、および、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>は、以前に記載した通りである。本明細書で用いる「脱離基」という用語は、下記では活性化炭素原子上に存在する置換基、例えば、ハロ、アシルオキシ、ベンゾイルオキシなどを指し、求核基によって置換されてもよい。合成スキームIに記載される化学は、エステル、チオエステル、またはアミド成分を担持するイミン(ii)に適用することが可能である。

40

【0090】

50

## 合成スキーム I



10

## 【0091】

適切なイミン(ii)の調製、必要なアセチルハロゲン化物または無水物(i)の代表例の調整、および、環付加過程が、米国特許第4,665,171号および第4,751,299号に概説される。なお、これらの開示を引用により本明細書に含める。Qが、化合物(ii-a)において硫黄、またはその酸化形、例えば、スルフォキシドまたはスルホンである場合、ある種の反応条件は不適応となる可能性のあることが理解される。そのような場合、硫黄の不要な反応を阻止するために、適切に選ばれた保護基を用いてもよい。例示の硫黄保護基が、Greene & Wuts, 「有機合成における保護基(“Protective Groups in Organic Synthesis”）」、2版、John Wiley & Sons, New York, 1991に記載される。本文献の開示を引用により本明細書に含める。

20

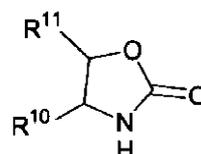
## 【0092】

一変形例では、R<sup>3</sup>は、4-置換オキサゾリジン-2-オン-3-イル、または1,4,5-三置換イミダゾリジン-2-オン-3-イルである。式(I)、(II)、および(III)の化合物はR<sup>3</sup>が、4-置換オキサゾリジン-2-オン-3-イル、または1,4,5-三置換イミダゾリジン-2-オン-3-イルであることを要求し、これらの化合物は対応する(4-置換オキサゾリジン-2-オン-3-イル)、または(1,4,5-三置換イミダゾリジン-2-オン-3-イル)アセチルハロゲン化物または無水物から調製される。酸ハロゲン化物または無水物は、適切に置換されたグリシンから得られる。グリシンは先ずカルバミン酸塩に変換され、次に還元されて、対応するアルコールとされる。次に、このアルコールは環化されて4-置換オキサゾリジン-2-オンとなり、続いて、ハロ酢酸エステルによってN-アルキル化される。このエステルは加水分解され、得られた酸は、アセチルハロゲン化物または無水物(i)に変換される。この合成ルートに含められるオキサゾリジノン、および、本明細書に記載されるそれに続く合成ルートの例として、下記の市販の化合物が含まれる。

30

40

## 【0093】



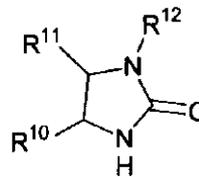
R <sup>10</sup>	R <sup>11</sup>
(4R)-メチル	(5S)-フェニル
(4R)-メチル	ジフェニル
(4S)-フェニル	(5R)-フェニル
(4S)-フェニル	ジフェニル
(4S)-ベンジル	ジメチル
(4S)-tert-ブチル	ジフェニル
(4R)-ベンジル	H
(4R)-イソプロピル	H

R <sup>10</sup>	R <sup>11</sup>
(4S)-メチル	(5R)-フェニル
(4R)-フェニル	(5S)-フェニル
(4S)-tert-ブチル	H
(4S)-1H-インドール-3-イルメチル	H
(4S)-ベンジル	H
(4S)-ジフェニルメチル	H
(4S)-イソプロピル	H

10

## 【0094】

本合成ルート、および、本明細書に記載される後続合成ルートに含まれるイミダゾリジンおよびイミダゾリジンジオンの例示として、下記の市販化合物が挙げられる：

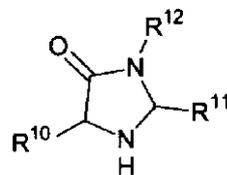


20

R <sup>10</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>
H	H	2-メトキシフェニル
H	H	4-メトキシフェニル
H	H	2-メチルフェニル
H	H	3-メチルフェニル
H	H	4-メチルフェニル

R <sup>10</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>
H	H	アセチル
H	H	フェニル
(4S)-フェニル	(5R)-メチル	メチル
H	H	メチル
H	H	tert-ブチル

30



R <sup>10</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>
	(2S)-tert-ブチル	(5S)-ベンジル
(5S)-ベンジル	ジメチル	メチル
H	(2R)-tert-ブチル	メチル

R <sup>10</sup>	R <sup>12</sup>	Q
メチル	フェニル	S

40

## 【0095】

別の変形例では、R<sup>3</sup>は、2,5-二置換オキサゾリジン-4-オン-3-イル、または1,2,5-三置換イミダゾリジン-4-オン-3-イルである。式(I)、(II)、および(III)の化合物はR<sup>3</sup>が、2,5-二置換オキサゾリジン-4-オン-3-イル、または1,2,5-三置換イミダゾリジン-4-オン-3-イルであることを要求し、それぞれ、対応する(2,5-二置換オキサゾリジン-4-オン-3-イ

50

ル)、または(1,2,5-三置換イミダゾリジン-4-オン-3-イル)アセチル塩化物または無水物から調製される。これらの試薬を調製するのに有用な反応条件は、米国特許第4,772,694号に記載される。なお、この特許を引用により本明細書に含める。手短に言うと、必要とされるオキサゾリジノン、またはイミダゾリジノンは、それぞれ、 $\beta$ -ヒドロキシ酸、または $\alpha$ -アミノ酸から得られる。イミダゾロンは、 $\alpha$ -アミノ酸、 $(R^{11})\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ を、アミノ保護アミドに変換し、次に、酸の存在下で、このアミドをアルデヒド、 $(R^{10})\text{-CHO}$ と縮合し、3-保護イミダゾリジン-4-オンを形成することによって調製される。前式において、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は上に定義した通りである。 $R^{12}$ を導入するために、1-位置には適切な試薬によって官能基を形成してよく、3-位置は脱保護されてもよい。 $R^{12}$ は上に定義した通りである。次に、イミダゾリジン-4-オン環は、ハロ酢酸エステルによってアルキル化され、エステルは脱エステル化され、得られた酢酸は、所望の酸ハロゲン化物または無水物に変換される。必要とされるオキサゾリジノンも、対応する、 $\beta$ -ヒドロキシ酸、 $(R^{11})\text{-CH}(\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$ から同様にして調製される。

10

## 【0096】

別の例示の実施態様では、 $R^3$ はスクシンイミドである。 $R^3$ がスクシンイミドであることを要求する、式(I)、(II)、および(III)のこれらの化合物は、対応する2-(スクシンイミド)アセチルハロゲン化物または無水物から調製される。これらの試薬を調製するための化学が、米国特許第4,734,498号に記載される。なお、この特許を引用により本明細書に含める。手短に言うと、これらの試薬は、酒石酸から得られ、 $R^{10}$ および $R^{11}$ の一方が水素の場合、リンゴ酸から得られる。酒石酸はアシル化、またはO-アルキル化され、対応するジアシル、またはジ-O-アルキル酒石酸が、酸無水物によって処理されて、無水コハク酸を形成し、この無水コハク酸と、グリシンのエステルとの反応によって、先ず非環状の半アミドエステルが形成され、次にこれが環状化されて、3,4-二置換スクシンイミド酢酸エステルを形成する。このエステル基を、脱エステル化し、得られた酸を、対応する酸ハロゲン化物または無水物に変換する(i)。前述のように、リンゴ酸から、無水コハク酸形成、次いでスクシンイミド形成を通じて、一置換スクシンイミドアセチルハロゲン化物または無水物が得られる。

20

## 【0097】

別の変形例では、 $R^3$ は、N-置換アミン、またはN-置換尿素である。 $R^3$ が、N-置換アミン、またはN-置換尿素であることを要求する、式(I)、(II)、および(III)のこれらの化合物は、対応するフタルイミド保護3-アミノ類縁体から調製してもよい。フタルイミド保護基は、通例手順、例えば、ヒドラジンによる処理などを用いて除去してもよい。一旦遊離されたならば、アミンは、各種アルキルおよびシクロアルキルハロゲン化物および硫酸塩、例えば、ヨウ化メチル、臭化イソプロピル、硫酸ジエチル、シクロプロピルメチルプロミド、シクロペンチルイオジドなどによってアルキル化されてもよい。このようなアミンはまた、酸ハロゲン化物、酸無水物、イソシアネート、イソチオシアネート、例えば、塩化アセチル、無水プロピオン酸、メチルイソシアネート、3-トリフルオロメチルフェニルイソチオシアネートなどによってアシル化されてもよい。

30

## 【0098】

合成スキームIに使用される塩基としては、数ある中でも特に、例えば、トリメチルアミンおよびトリエチルアミンなどの脂肪族三級アミン、例えば、N-メチルピペリジンおよびN-メチルモルフォリンなどの環状三級アミン、例えば、ピリジンおよびルチジンなどの芳香族アミン、および、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデク-7-エン(DBU)などのその他の有機塩基が挙げられる。

40

## 【0099】

合成スキームIに記載される反応のために有用な溶媒としては、特に、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、ジクロロメタン、クロロフォルム、四塩化炭素、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、ジメチルスルフォキシド、およびN,N-ジメチルフォルムアミドが挙げられる。これらの化合物の、いずれの所望の立体異性体も、本明細書に記載される手順を用い、前述の各キラル中心において所望の配置を選択す

50

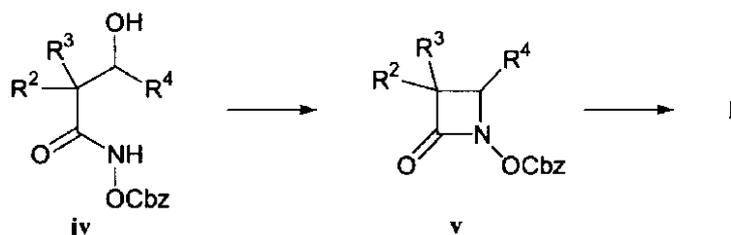
ることによって調製が可能であることが理解される。このような選択は、光学的に純粋な開始材料を用いることによって、あるいは、標準技術を用いた二つの前式の合成中の適切な時点で、光学的異性体の混合物を分離することによって実現することが可能である。

【0100】

アゼチジノン環は、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、または、 $R^1$ -置換N-アルカン二酸またはアルコキシアルカン酸成分を欠いていても、その後の化学的変形によって、式(I)、(II)、および(III)の化合物に関して記載される基へと進化させることが可能な置換基を所有する成分を用いて調製することが可能である。一般に、アゼチジノンは、N-C(4)環化、例えば、スキームIIに示され、式(I)の化合物について例示されるように、Mattingly et al., J. Am. Chem. Soc. (1979), 101, 3983、およびAccts. Chem. Res. (1986), 19, 49の手順に従ってアシルヒドロキサメート(iv)を環化してアゼチジノン中間体(v)を形成することによって調製してもよい。スキームIIにおいて、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、およびAは上に定義した通りである。なお、上記文献の開示を引用により本明細書に含める。他のヒドロキサメート、例えば、アルキルヒドロキサメート、アリールヒドロキサメートなども、この環化を実行するのに好適であることが理解される。

【0101】

合成スキームII



【0102】

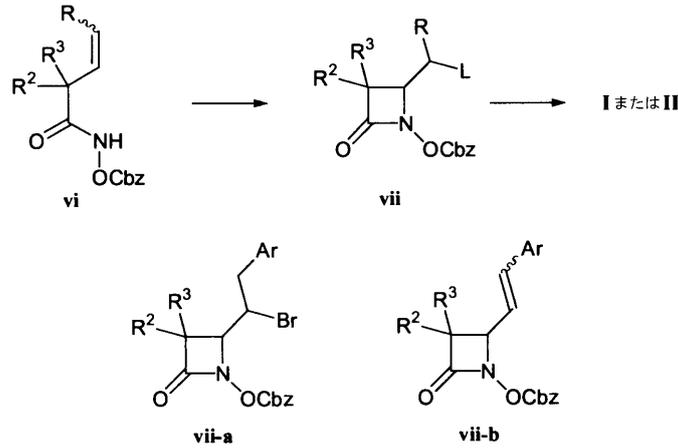
例示として、従来の手法を用い、その後アシルオキシアゼチジノン(v)を変形し、例えば、 $R^1$ 置換アミノ酸イミンを導入する化学的過程により、式(I)、(II)、および(III)の化合物を得られる。

【0103】

式(I)、(II)、および(III)の化合物をさらに進化させるために使用が可能な、アゼチジノン中間体を形成するための別の環化法として、Rajendra and Miller, J. Org. Chem. (1987), 52, 4471およびTetrahedron Lett. (1985), 26, 5385の手順に従って、合成スキームIIIに示され、式(I)の化合物について例示される、アシルヒドロキサメート(vi)を酸化的に環化することによってアゼチジノン中間体(vii)に変換することによって実行してもよい。式(I)において、 $R^2$ および $R^3$ は上に定義した通りであり、Lは、脱離基、例えば、ハロゲン化物である。なお、上記文献の開示を引用により本明細書に含める。スキームIIIの基Rは、その後の変形によって、上に定義した $R^4$ を与えるように選ばれたアルキルまたはアリール成分を表す。例えば、Rは、基 $ArCH_2$ -であってもよい。前式において、Arは、(vii-a)に見られるように、任意に置換されるアリール基であって、HBrの酸化的除去によって、所望の $R^4$ 、例えば、(vii-b)に見られるようにスチリル基が得られるようになっていてもよい。Rから $R^4$ への進化は、必ずしも環化の直後に実行する必要はなく、式(I)、(II)、および(III)の化合物合成の他の工程の後の都合のよいところで実行してよいことが理解される。さらに、図示のアシルヒドロキサメートに対する代替品、例えば、アルキルヒドロキサメート、アリールヒドロキサメートなども、環化を実行するのに好適であると理解される。

【0104】

合成スキームIII



10

20

30

40

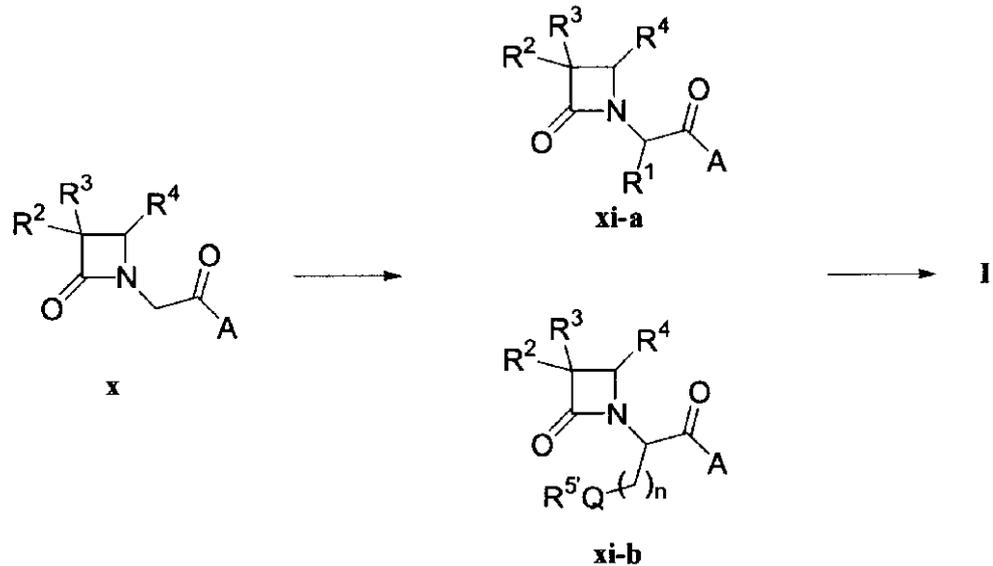
50

## 【0105】

合成スキームIVにおいて式(1)の化合物の合成について示され、式(1)の化合物について図示されるように、さらに別の有用な中間体、例えば、アゼチジノニル酢酸誘導体(x)も、式(1)、(II)、および(III)の化合物に変換することが可能である。式(1)において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、A、およびnは上に定義した通りである。式(1)の化合物のために行われる、 $R^1$ 成分およびカルボン酸誘導体 $R^5-Q-(CH_2)_n$ -の導入は、(x)の陰イオンのアルキル化によって実行してもよい。

## 【0106】

合成スキームIV



## 【0107】

酢酸誘導体(x)は、脱プロトン化され、次いで、 $R^1-Z$ に対応するハロゲン化アルキルによってアルキル化される。前式において、Zは脱離基であり、中間体(xi-a)を与える。具体的に言うと、(xi-a)の陰イオンは、化合物Z $-(CH_2)_nQR^5$ によってアルキル化され、その際Zは脱離基となり、式(1)の化合物を与える。

## 【0108】

適切な溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、またはジエチルエーテルに溶解した、2-(3,4-二置換アゼチジン-2-オン-1-イル)酢酸誘導体(x)または(xi)の溶液を、非球核性塩基で処理して、それぞれ、(x)または(xi)の陰イオンを生成する。この変形のために好適な塩基としては、リチウムジイソプロピルアミン、リチウム2,2,6,6-テトラメチルピペリジンアミド、またはリチウムビス(トリメチルシリル)アミドが挙げられる。次に、この陰イオンは、適切な球電子剤と反応させられて所望の化合物を提供する。式A

リール-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Zによって表される例示の求電子剤は対応化合物を提供する。

【0109】

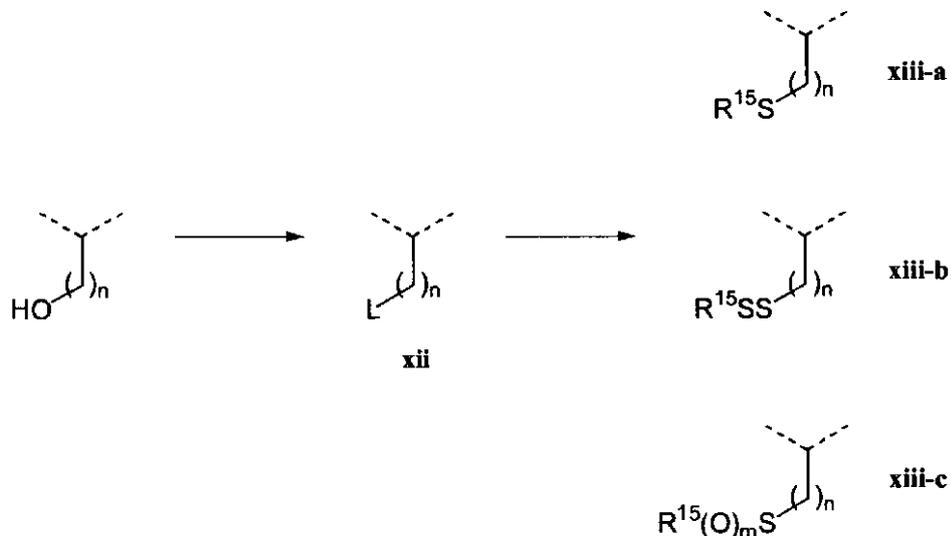
前記合成過程は、一般に、本明細書に記載される化合物、例えば、セリン、ホモセリン、システイン、ホモシステイン、フェニルアラニン、ホモフェニルアラニン、および、それらの相同体を含む化合物の調製のために使用されてもよいが、ただしこれらに限定されない。さらに、これと同じ合成法は、それらの類縁体および誘導体、例えば、チロシン類縁体、ナフチルおよび置換されたナフチル類縁体、硫黄含有化合物の酸化実施態様、硫黄含有化合物のジスルフィド実施態様、硫黄含有化合物の酸化ジスルフィド実施態様などを調製するために使用してもよい。

【0110】

それとは別に、スキームVに示し、図(1)の化合物について例示するように、式(I)または(III)の化合物を調製するために、ジスルフィド実施態様は、末端ヒドロキシル基を、脱離基、例えば、ハロ、アルキルまたはアリーンスルフォニル、アシルオキシなどに変換することによって、セリンおよびホモセリン化合物から調製してもよい。

【0111】

合成スキームV



【0112】

通例のプロセスを用いて、セリンおよびホモセリン化合物を、Lを脱離基とする式(xii)の化合物に変換してもよい。次に、硫化物陰イオン、二硫化物陰イオン、スルフォキシド陰イオン、またはスルフォニル陰イオンで処理することによって、化合物(xii)を、化合物(xiii)に変換する。前式において、R<sup>15</sup>は、本明細書に定義する通りであり、mは1または2である。化合物(xiii)の調製のために脱離基Lを移動させるために、スルフォニルチオを含む他の求核要素も使用が可能であることが理解される。

【0113】

それとは別に、酸化硫黄原子は、本明細書に記載されるチオエーテルまたはジスルフィド化合物の、求核性移動処理によって合成してもよい。これは、ペルオキシ系酸化剤等の酸化剤での処理によって生じる。典型的酸化剤としては、過酸化水素、過酸化物、ペルオキシ酸などが挙げられる。二硫化物酸化の場合、二つの硫黄原子の内の一方だけが酸化されてもよいことが認められる。さらに、このような状況下では、比較的電子供与性の高い基に近い硫黄原子が選択的に酸化される可能性のあることが理解される。

【0114】

それとは別に、酸化硫黄原子は、酸化剤、例えば、ペルオキシ系酸化剤などによる処理によって、本明細書に記載されるチオエーテルまたは二硫化物化合物の通常処理を通じて合成してもよい。典型的酸化剤としては、過酸化水素、過酸化物、ペルオキシ酸などが挙

10

20

30

40

50

げられる。二硫化物酸化の場合、二つの硫黄原子の内の一方だけが酸化されてもよいことが理解される。さらに、このような状況下では、比較的電子供与性の高い基に近い硫黄原子が選択的に酸化される可能性のあることが理解される。

【0115】

合成スキームI-Vに記載される方法で調製される化合物は、純粋の立体異性体であってもよいし、立体異性体の混合物、またはラセミ体であってもよい。化合物の実際の立体異性体組成は、特定の反応条件、置換基の組み合わせ、および、使用される試薬の立体化学または光学活性によって決められる。立体異性体混合物は、要すれば、標準法を用いクロマトグラフィーまたは分画結晶化によって分離して、単独の立体異性体を得るようにしてもよい。特に、合成スキームII、III、およびIVに記載される反応によって、R<sup>1</sup>を担持する炭素において新規キラル中心が形成される。

10

【0116】

さらに、この外にも代替となる合成法として、 $\beta$ -ラクタム抗生物質の調製のために、例えば、置換2-(アゼチジン-2-オン-1-イル)酢酸エステルおよびアミドの構造クラスの一つのメンバーの合成法を含む方法がこれまでに記載されている。例えば、米国特許第4,751,299号を参照されたい。

【0117】

下記の調製品および実施例は、本明細書に記載される本発明を例示する化合物とそのような化合物の合成を含めてさらに具体的に説明するものであるが、これら例示の調製品および実施例は、いかなる意味でも本発明の範囲を限定することを意図するものではなく、かつ、限定するように解釈してもならない。別様に指定しない限り、全ての反応は周囲温において実行され、全ての蒸発は減圧下において実行された。下記に記載する化合物は全て、核磁気共鳴分光光度計測(NMR)、および質量分析(MS)を含む標準的分析技術によって特徴説明された。

20

【実施例】

【0118】

下記に調製された実施例は、それぞれ、その委任構造と一致する<sup>1</sup>H NMRスペクトラムを示した。さらに、FAB<sup>+</sup>を用いて質量分析を実行し、対応する(M+H)<sup>+</sup>親イオンを観察した。

【0119】

実施例1A (4(S)-フェニルオキサゾリジン-2-オン-3-イル)塩化アセチル

30

200 mLのジクロロメタンに溶解した、1.0当量の(4(S)-フェニルオキサゾリジン-2-オン-3-イル)酢酸(Evans、米国特許第4,665,171号)、および1.3当量の塩化オキザリルの溶液を、触媒量の無水ジメチルフォルムアミド(酢酸誘導体のミリ当量当たり85  $\mu$ L)で処理したところ、活発なガスの発生が得られた。45分後、ガス発生が全て停止した後、反応混合物を減圧濃縮し、2時間減圧乾燥したところ、標記化合物が、灰白色固体として得られた。

【0120】

実施例1B (4(R)-フェニルオキサゾリジン-2-オン-3-イル)塩化アセチル

(4(S)-フェニルオキサゾリジン-2-オン-3-イル)酢酸の代わりに、(4(R)-フェニルオキサゾリジン-2-オン-3-イル)酢酸を用いた(Evans & Sjogren, Tetrahedron Lett. 26:378 3 (1985)を参照)ことを除いては、実施例1Aの手順に従って調製した。

40

【0121】

実施例1C 2-(4(S)-フェニルオキサゾリジン-2-オン-3-イル)塩化プロパノイル

200 mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(プロパン酸誘導体1g当たり150 mL)に溶解した、1当量の実施例3A、および1.3当量の塩化オキザリルの溶液を、触媒量の無水DMF(プロパン酸誘導体1ミリモル当たり85  $\mu$ L)で処理したところ、活発なガスの発生が得られた。45分後、ガス発生が全て停止した後、反応混合物を減圧濃縮し、2時間減圧乾燥したところ、標記化合物が、灰白色固体として得られた。

【0122】

実施例2A メチル(4(S)-フェニルオキサゾリジン-2-オン-3-イル)アセテート

50

20 mLの無水メタノールに溶解した、(4(S)-フェニルオキサゾリジン-2-オン-3-イル)酢酸(1 g, 4.52 mmol)(Evans、米国特許第4,665,171号)の溶液を、毎時、5当量の塩化アセチルで処理し、これを合計20当量となるまで行った。得られた溶液を一晩攪拌した。MeOHの蒸発後に得られた残渣を、30 mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に改めて溶解し、50 mLのNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>飽和水溶液で処理した。有機相を蒸発、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させたところ、標記の化合物が、無色油状物(1.001 g, 94%)として得られた。その化合物は<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 3.37 (d, J=18.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.13 (t, J=8.3 Hz, 1H), 4.28(d, J=18.0 Hz, 1H), 4.69(t, J=8.8 Hz, 1H), 5.04(t, J=8.4 Hz, 1H), 7.26-7.29(m, 2H), 7.36-7.42(m, 3H)である。

## 【0123】

実施例2B メチル2-(4(S)-フェニルオキサゾリジン-2-オン-3-イル)プロパノエート-78 において10 mLの無水THFに溶解した、実施例2A(1 g, 4.25 mmol)の溶液を、4.68 mL(4.68 mmol)の1Mリチウムビス(トリメチルシリル)アミドとTHF溶液中で処理した。この反応混合物を、約-70 において1時間攪拌した後、MeI(1.59 mL, 25.51 mmol)を加えた。アゼチジノンに完全に変換された後、NH<sub>4</sub>Clの飽和水溶液で反応を停止させ、EtOAcと水の間に分配させた。次いで、有機相を、重硫酸ナトリウムの飽和水溶液およびNaCl飽和水溶液で洗浄した。得られた有機相を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、蒸発させたところ、標記化合物(立体異性体混合物)が白色固体(1.06 g, 93%)として得られた。その化合物は<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.07/1.53(d/d, J=7.5 Hz, 3H), 3.59/3.74 (s/s, 3H), 3.85/4.48 (q/q, J=7.5 Hz, 1H), 4.10-4.14 (m, 1H), 4.60-4.64/4.65-4.69 (m/m, 1H), 4.88-4.92/4.98-5.02 (m/m, 1H), 7.24-7.40(m, 5H)である。

10

20

## 【0124】

実施例3A 2-(4(S)-フェニルオキサゾリジン-2-オン-3-イル)プロパン酸

35 mLのMeOHに溶解した、実施例2B(1 g, 4.01 mmol)の溶液に、0.84MのLiOH水溶液14.3 mL(12.04 mmol)を0 で加えた。次に、得られた混合物を、室温で3時間攪拌した。アゼチジノンが完全に加水分解された時点で、MeOHを蒸発によって除去し、未精製残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解し、NaCl飽和水溶液で処理した。得られた有機相を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、蒸発させたところ、標記化合物(ラセミ混合物)が白色固体(0.906 g, 96%)として得られた。その化合物は<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.13/1.57 (d/d, J=7.5 Hz, 3H), 3.75/4.50 (q/q, J=7.5 Hz, 1H), 4.10-4.16 (m, 1H), 4.62-4.72 (m, 1H), 4.92-5.03 (m, 1H), 7.32-7.43 (m, 5H)である。

30

## 【0125】

実施例4 活性化エステル誘導体からアミドを形成するための一般的手順。N-ベンジルオキシカルボニル-L-アスパラギン酸 -t-ブチルエステル -(3-トリフルオロメチル)ベンジルアミド

20 mLの乾燥テトラヒドロフランに溶解した、N-ベンジルオキシカルボニル-L-アスパラギン酸 -t-ブチルエステル -N-ヒドロキシスクシンイミドエステル(1.95 g, 4.64 mmol、Advanced ChemTech)の溶液を、0.68 mL(4.74 mmol)の3-(トリフルオロメチル)ベンジラミンによって処理した。完了後(TLC、60:40ヘキサン/酢酸エチル)、混合物を蒸発させ、得られた油状物を、ジクロロメタンと、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液との間に分配した。有機相を蒸発させたところ、2.23 g(定量収率)の標記の化合物が、白色固体として得られた。その化合物は<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.39 (s, 9H), 2.61 (dd, J=6.5 Hz, J=17.2 Hz, 1H), 2.98 (dd, J=3.7 Hz, J=17.0 Hz, 1H), 4.41 (dd, J=5.9 Hz, J=15.3 Hz, 1H), 4.50-4.57 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.96-5.99 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.29-7.34 (m, 5H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.48-7.52 (m, 2H)である。

40

## 【0126】

実施例5 tert-ブチルエステル加水分解のための一般的手順

ギ酸に溶解したtert-ブチルエステル誘導体の溶液、通常、10 mLに対し1 gの溶液を室温で、薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン95%/メタノール5%)でエステルが検出されなくなるまで、攪拌する。典型的にはこの反応時間は約3時間である。ギ酸を減圧で蒸発させ、得られた固体残渣を、ジクロロメタンと、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液の間

50

に分配する。有機相を蒸発させたところ、灰白色固体が得られた。これを、さらに次の反応に直接用いてもよいし、あるいは、要すれば、適切な溶媒システムから再結晶させてもよい。

【0127】

実施例6 カルボン酸からアミドを形成するための一般的手順

N-ベンジルオキシカルボニル-D-アスパラギン酸 -t-ブチルエステル -(3-トリフルオロメチル)ベンジルアミドについて説明する。3-4 mLのジクロロメタンに溶解した、1 g (2.93 mmol)のN-ベンジルオキシカルボニル-D-アスパラギン酸 -t-ブチルエステル-水和物 (Novabiochem) を、0.46 mL (3.21 mmol)の3-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン、0.44g (3.23 mmol)の1-ヒドロキシ-7-ベンゾトリアゾール、および0.62 g (3.23 mmol)の1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩の順次添加によって処理した。室温において少なくとも12時間後、または、薄層クロマトグラフィー(95:5ジクロロメタン/メタノール溶出液)で完了が確認されるまで維持し、次いで、反応混合物を、重炭酸ナトリウム飽和水溶液、および蒸留水で順次洗浄した。有機相を蒸発させたところ、1.41 g (定量収率)の標記化合物が灰白色固体として得られた。その化合物は、<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.39 (s, 9H); 2.61 (dd, J=6.5 Hz, J=1.72 Hz, 1H); 2.98 (dd, J=4.2 Hz, J=17.2 Hz, 1H); 4.41 (dd, J=5.9 Hz, J=15.3 Hz, 1H); 4.50-4.57 (m, 2H); 5.10 (s, 2H); 5.96-6.01 (m, 1H); 6.91-7.00 (m, 1H); 7.30-7.36 (m, 5H); 7.39-7.43 (m, 2H); 7.48-7.52 (m, 2H)である。

10

20

【0128】

実施例6A N-tブチルオキシカルボニル-(S)-(ベンジル)-D-システイン-[4-(2-(1-ピペリジル)エチル)]ピペリジンアミド

N-t-ブチルオキシカルボニル-(S)-ベンジル-D-システイン(0.289 g, 0.93 mmol)、および4-[2-(1-ピペリジル)エチル]ピペリジン(0.192 g, 0.98 mmol)を、実施例6の手順に従ってジクロロメタン(20 mL)において混ぜ合わせたところ、0.454 g (定量収率)が、灰白色固体として得られた。その化合物は<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.89-1.15 (m, 2H); 1.39-1.44 (m, 16H); 1.54-1.61 (m, 4H); 1.62-1.71 (m, 1H); 2.21-2.35 (m, 5H); 2.49-2.58 (m, 2H); 2.66-2.74 (m, 1H); 2.79-2.97 (m, 1H); 3.67-3.76 (m, 3H); 4.48-4.51 (m, 1H); 4.72-4.75 (m, 1H); 5.41-5.44 (m, 1H); 7.19-7.34 (m, 5H)である。

30

【0129】

実施例7A N-[(9H-フルオレン-9-イル)メトキシカルボニル]-O-(ベンジル)-D-セリン-t-ブチルエステル

ジクロロメタン(8 mL)に溶解した、N-[(9H-フルオレン-9-イル)メトキシカルボニル]-O-(ベンジル)-D-セリン(0.710 g, 1.70 mmol)を、密閉フラスコにおいて0 で酢酸t-ブチル(3 mL)および濃縮硫酸(40 μL)で処理した。完了(TLC)後、ジクロロメタン(10 mL)および重炭酸カリウム飽和水溶液(15 mL)で反応を停止させた。有機相を蒸留水で洗浄し、蒸発させた。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(98:2ジクロロメタン/メタノール)で精製したところ、0.292 g (77%)が無色油状物として得られた。その油状物は<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.44 (s, 9H); 3.68 (dd, J=2.9 Hz, J=9.3 Hz, 1H); 3.87 (dd, J=2.9 Hz, J=9.3 Hz, 1H); 4.22 (t, J=7.1 Hz, 1H); 4.30-4.60 (m, 5H); 5.64-5.67 (m, 1H); 7.25-7.39 (m, 9H); 7.58-7.61 (m, 2H); 7.73-7.76 (m, 2H)であった。

40

【0130】

実施例8A O-(ベンジル)-D-セリン-t-ブチルエステル

ジクロロメタン(5 mL)に溶解した実施例7A (0.620 g, 1.31 mmol)を、トリス(2-アミノエチル)アミン(2.75 mL)で5時間処理した。得られた混合物を、リン酸バッファー(pH=5.5)で2度、そのうち1度は重炭酸カリウム飽和水溶液と共に洗浄し、蒸発させたところ、0.329 g (定量収率)の標記化合物が灰白色固体として得られた。その化合物は<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 1.44 (s, 9H); 3.48 (dd, J=J'=4.2 Hz, 1H); 3.61 (dd, J=4.0 Hz, J=9.2 Hz, 1H); 3.72 (dd, J=4.6 Hz, J=9.2 Hz, 1H); 4.47 (d, J=12.0 Hz, 1H); 4.55 (d, J=12.0 Hz, 1H); 7.26-7.33 (m, 5H)である。

50

## 【0131】

実施例9 イミンおよび塩化アセチルから2-アゼチジンを形成するための一般的手順

工程1：アミノ酸誘導体からイミンを形成するための一般的手順

1当量の -アミノ酸エステルまたはアミドをジクロロメタンに溶解した溶液を、1当量の適切なアルデヒド、および例えば、硫酸マグネシウム、またはシリカゲルの様な乾燥剤によって、開始 -アミノ酸エステルまたはアミド1 g当たり、約2グラムの乾燥剤の量で順次処理する。反応系を、薄層クロマトグラフィーで測定して試薬の全てが反応するまで、室温において攪拌する。通常、反応は、1時間以内に完了する。次に、反応混合物をろ過し、ろ過残留固形物をジクロロメタンで洗浄し、ろ液を減圧濃縮したところ、所望のイミンが得られ、これをそのまま次工程に用いる。

10

## 【0132】

工程2：イミンおよび塩化アセチルの2+2環付加のための一般的手順

イミンのジクロロメタン液(1グラムのイミンあたり10 mLのジクロロメタン)を0℃に冷却した。この冷却液に、1.5当量の、適切なアミン、通常トリエチルアミンを加え、次いで、例えば実施例1A(10 mLのジクロロメタン/1グラムの適切な塩化アセチル)に記載される様な、1.1当量の適切な塩化アセチルのジクロロメタン溶液を滴下する。この反応混合物を、1時間に亘って放置して室温とし、次に塩化アンモニウム飽和水溶液を加えて停止させた。得られた混合物を、水とジクロロメタンの間で分配した。二つの層を分離し、有機相を、1N塩酸、重炭酸ナトリウム飽和水溶液、および塩化ナトリウム飽和水溶液で順次洗浄する。有機相を、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧濃縮する。この残渣を、その後の反応に直接使用してもよく、あるいは、要すれば、クロマトグラフィー、または適切な溶媒システムからの再結晶によって精製してもよい。

20

## 【0133】

実施例9A tert-ブチル(2R)-(ベンジルオキシメチル)-2-[3(S)-(4(S)-フェニルオキサゾリジン-2-オン-3-イル)-4(R)-(2-スチリル)アゼチジン-2-オン-1-イル]アセテート

0.329 g(1.31 mmol)のO-(ベンジル)-D-セリンtert-ブチルエステル(実施例8A)、およびシナムアルデヒドから調製されたイミンを、実施例9の手順に従って、2-(4(S)-フェニルオキサゾリジン-2-オン-3-イル)アセチルクロリド(実施例1A)と混ぜ合わせたところ、フラッシュカラムクロマトグラフィー精製(90:10ヘキサン/酢酸エチル)後に0.543 g(73%)が得られた。この化合物は<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.39 (s, 9H); 3.56 (dd, J=2.7 Hz, J=9.5 Hz, 1H); 3.82 (dd, J=4.8 Hz, J=9.5 Hz, 1H); 4.11 (t, J=8.3 Hz, 1H); 4.21-4.29 (m, 2H); 4.50-4.58 (m, 3H); 4.71-4.78 (m, 2H); 6.19 (dd, J=9.1 Hz, J=16.0 Hz, 1H); 6.49 (d, J=16.0 Hz, 1H); 7.07-7.11 (m, 1H); 7.19-7.40 (m, 14H)である。

30

## 【0134】

実施例9B (2S)-(ベンジルチオメチル)-2-[3(S)-(4(S)-フェニルオキサゾリジン-2-オン-3-イル)-4(R)-(2-スチリル)アゼチジン-2-オン-1-イル]酢酸N-[4-[2-(ピペリド-1-イル)エチル]ピペリジン-1-イル]アミド

トリエチルアミン(0.26 mL, 1.87 mmol)の存在下に、イミンが(S)-(ベンジル)-D-システイン-[4-(2-(1-ピペリジル)エチル)]ピペリジンアミド、ジヒドロクロリド(実施例11A、0.417 g, 0.90 mmol)、およびシナムアルデヒドから調製され、実施例9の手順に従ってこのイミンを2-(4(S)-フェニルオキサゾリジン-2-オン-3-イル)塩化アセチル(実施例1A)と混ぜ合わせたところ、ジクロロメタン/ヘキサンからの再結晶後、0.484 g(76%)の灰白色固体として得られた。この固体は<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.89-1.06 (m, 2H); 1.40-1.44 (m, 5H); 1.57-1.67 (m, 6H); 2.25-2.43 (m, 6H); 2.45-2.59 (m, 2H); 2.71-2.88 (m, 2H); 3.55-3.70 (m, 3H); 4.11-4.17 (m, 1H); 4.37-4.47 (m, 2H); 4.54-4.61 (m, 1H); 4.64-4.69 (m, 1H); 4.76-4.84 (m, 2H); 6.05-6.19 (m, 1H); 6.66-6.71 (m, 1H); 7.12-7.40 (m, 15H)である。

40

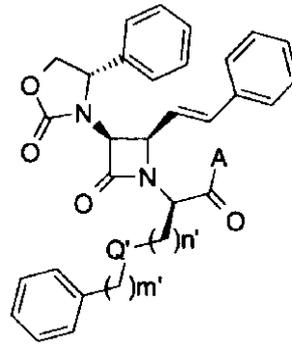
## 【0135】

実施例9C - 9AD

下表に示す実施例9C-9ADも、前述のセリンまたはシステイン誘導体を、下式に示す化合

50

物と一致するもので置換することによって、本明細書に記載する手順を用いて調製してもよい：



実施例	A	n'	Q'	m'
9C	(3-トリフルオロベンジル)アミノ	2	-O-	1
9D	4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ヒ°ヘ°ラジ°ン-1-イル	2	-O-	2
9E	4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ヒ°ヘ°ラジ°ン-1-イル	2	-O-	1
9F	4-シクロヘキシルヒ°ヘ°ラジ°ン-1-イル	2	-O-	2
9G	4-(ヒ°ヘ°ラジ°ン-1-イルメチル)ヒ°ヘ°ラジ°ン-1-イル	2	-O-	1
9H	4-(ヒ°ヘ°ラジ°ン-1-イル)ヒ°ヘ°ラジ°ン-1-イル	2	-O-	2
9I	4-[2-(ヒ°ヘ°ラジ°ン-1-イル)エチル]ヒ°ヘ°ラジ°ン-1-イル	2	-O-	1
9J	(3-トリフルオロベンジル)アミノ	1	-S-	2
9K	4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ヒ°ヘ°ラジ°ン-1-イル	1	-S-	1
9L	4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ヒ°ヘ°ラジ°ン-1-イル	1	-S-	2
9M	4-シクロヘキシルヒ°ヘ°ラジ°ン-1-イル	1	-S-	1
9N	4-(ヒ°ヘ°ラジ°ン-1-イルメチル)ヒ°ヘ°ラジ°ン-1-イル	1	-S-	2
9O	4-(ヒ°ヘ°ラジ°ン-1-イル)ヒ°ヘ°ラジ°ン-1-イル	1	-S-	1
9P	4-[2-(ヒ°ヘ°ラジ°ン-1-イル)エチル]ヒ°ヘ°ラジ°ン-1-イル	1	-S-	2
9Q	(3-トリフルオロベンジル)アミノ	2	-S-	2
9R	4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ヒ°ヘ°ラジ°ン-1-イル	2	-S-	1
9S	4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ヒ°ヘ°ラジ°ン-1-イル	2	-S-	2
9T	4-シクロヘキシルヒ°ヘ°ラジ°ン-1-イル	2	-S-	1
9U	4-(ヒ°ヘ°ラジ°ン-1-イルメチル)ヒ°ヘ°ラジ°ン-1-イル	2	-S-	2
9V	4-(ヒ°ヘ°ラジ°ン-1-イル)ヒ°ヘ°ラジ°ン-1-イル	2	-S-	1
9W	4-[2-(ヒ°ヘ°ラジ°ン-1-イル)エチル]ヒ°ヘ°ラジ°ン-1-イル	2	-S-	2
9X	(3-トリフルオロベンジル)アミノ	0	-CH <sub>2</sub> -	1
9Y	4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ヒ°ヘ°ラジ°ン-1-イル	0	-CH <sub>2</sub> -	2
9Z	4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ヒ°ヘ°ラジ°ン-1-イル	0	-CH <sub>2</sub> -	1
9AA	4-シクロヘキシルヒ°ヘ°ラジ°ン-1-イル	0	-CH <sub>2</sub> -	2
9AB	4-(ヒ°ヘ°ラジ°ン-1-イルメチル)ヒ°ヘ°ラジ°ン-1-イル	0	-CH <sub>2</sub> -	1
9AC	4-(ヒ°ヘ°ラジ°ン-1-イル)ヒ°ヘ°ラジ°ン-1-イル	0	-CH <sub>2</sub> -	2
9AD	4-[2-(ヒ°ヘ°ラジ°ン-1-イル)エチル]ヒ°ヘ°ラジ°ン-1-イル	0	-CH <sub>2</sub> -	1

【 0 1 3 6 】

実施例 10A (2R)-(ベンジルオキシメチル)-2-[3(S)-(4(S)-フェニルオキサゾリジン-2-オン-3-イル)-4(R)-(2-スチリル)アゼチジン-2-オン-1-イル]酢酸

実施例9A (0.16 g, 0.28 mmol)を、実施例5で使用された手順に従って加水分解したところ、0.144 g (定量収率)が灰白色固体として得られた。この固体は<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

10

20

30

40

50

3.65 (dd, J=4.0 Hz, J=9.5 Hz, 1H); 3.82 (dd, J=5.5 Hz, J=9.5 Hz, 1H); 4.11 (dd, J=7.8 Hz, J=8.8 Hz, 1H); 4.33 (s, 2H); 4.50 (d, J=5.0 Hz, 1H); 4.57 (t, J=9.0 Hz, 1H); 4.67 (dd, J=4.0 Hz, J=5.0 Hz, 1H); 4.69 (dd, J=5.0 Hz, J=9.5 Hz, 1H); 4.75 (t, J=8.0 Hz, 1H); 6.17 (dd, J=9.3 Hz, J=15.8 Hz, 1H); 6.55 (d, J=16.0 Hz, 1H); 7.09-7.12 (m, 2H); 7.19-7.42 (m, 13H)である。

【0137】

実施例10Aの化合物は、他のアミドおよびエステル誘導体、例えば、式(I)、(II)、および(III)の化合物の基Aによって表されるアミド類およびエステル類を調製するために使用される。

【0138】

実施例11A (S)-(ベンジル)-D-システイン-[4-(2-(1-ピペリジル)エチル)]ピペリジンアミド、二塩酸塩

N-tブチルオキシカルボニル-(S)-(ベンジル)-D-システイン-[4-(2-(1-ピペリジル)エチル)]ピペリジンアミド(0.453 g, 0.93 mmol)を、無水メタノール(15 mL)中で塩化アセチル(0.78 mL, 13.80 mmol)と一晩反応させた。反応混合物を乾燥するまで蒸発させたところ、標記の化合物が灰白色固体として得られた(0.417 g, 97%)。この化合物は<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 0.94-1.29(m, 2H); 1.49-1.57 (m, 1H); 1.62-1.95 (m, 10H); 2.65-2.80 (m, 2H); 2.81-2.97 (m, 4H); 3.01-3.14 (m, 2H); 3.50-3.60 (m, 3H); 3.81-3.92 (m, 2H); 4.41-4.47 (m, 2H); 7.25-7.44 (m, 5H)である。

【0139】

実施例12A tert-ブチル[3(S)-(4(S)-フェニルオキサゾリジン-2-オン-3-イル)-4(R)-(2-スチリル)アゼチジン-2-オン-1-イル]アセテート

4.53 g(34.5 mmol)のグリシンtert-ブチルエステルおよびシナナムアルデヒドから調製したイミンを、実施例9の手順に従って2-(4(S)-フェニルオキサゾリジン-2-オン-3-イル)アセチルクロリド(実施例1A)と混ぜ合わせたところ、5.5 g(30%)の実施例15が無色の結晶(再結晶、n-クロロブタン)として得られた。融点 194-195 。

【0140】

実施例13 (アゼチジン-2-オン-1-イル)のアルキル化および/またはアシル化のための一般的手順

テトラヒドロフラン(0.22Mをアゼチジノンに溶解)に溶解した、(アゼチジン-2-オン-1-イル)アセテートの溶液、例えば、実施例12Aを、-78 に冷却し、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(2.2当量)と反応させる。得られた陰イオンを、適切なアルキルまたはアシルハロゲン化物(1.1当量)で処理する。アゼチジノンが完全に変換された後、反応を、塩化アンモニウム飽和水溶液で停止させ、酢酸エチルと水の間に分配させる。有機相を、1N塩酸、重炭酸ナトリウム飽和水溶液、および塩化ナトリウム飽和水溶液で順次洗浄する。得られた有機相を乾燥(硫酸マグネシウム)し、蒸発させる。残渣を、適切な溶出液、例えば、3:2ヘキサン/酢酸エチルを用いたシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製する。

【0141】

この手順は、共通の中間体、例えば、tert-ブチル[3(S)-(4(S)-フェニルオキサゾリジン-2-オン-3-イル)-4(R)-(2-スチリル)アゼチジン-2-オン-1-イル]アセテート、および関連化合物から、別の合成ルートを経由して、式(I)、(II)、および(III)の化合物を調製するのに使用される。この手順はまた、本開示に記載される化合物、例えば、R<sup>1</sup>が水素以外のものである、式(I)、(II)、および(III)の化合物のアルキル化およびアシル化類縁体の調製にも使用される。この手順はまた、R<sup>2</sup>が水素以外のものである、本開示に記載される化合物を調製するために、アゼチジノン環にさらに別の基を導入するように修飾してもよい。

【0142】

適切な開始材料を選択することによって、アゼチジノンに対する炭素アルファにおいて、これらの化合物のエピマーも、前述の手順を用いて調製してもよいことが理解される。

10

20

30

40

50

さらに、式(I)、(II)、および(III)の化合物の範囲内に納まる他の、全ての化合物も、一般に前述の実施例を用いて調製してよい。

【0143】

別の実施態様では、本開示に記載される化合物は、バソプレッシン $V_{1a}$ 、 $V_{1b}$ 、および $V_2$ 受容体の拮抗作用に対して反応する病状および病態に罹患する患者を治療する方法において、バソプレッシン $V_{1a}$ 、 $V_{1b}$ 、および $V_2$ 受容体に対し拮抗作用を施すのに有用である。具体的に言うと、本開示に記載される方法は、本明細書の化学式によって記載される化合物の有効量を、前記のような治療を必要とする被験者または患者に投与する工程を含む。種々のバソプレッシン受容体サブタイプの拮抗作用が、これまで多くの生理的および治療的利点と関連づけられている。これらの利点は、抹消および中枢神経系のバソプレッシン受容体の拮抗作用から生じると考えられる。末梢神経系における利点としては、心不全における補助剤として、または抗血栓剤としての、バソプレッシン $V_{1a}$ および/またはバソプレッシン $V_2$ 受容体拮抗剤の投与が挙げられる。中枢神経系作用としては、強迫性障害、攻撃性障害、うつ病、不安症、およびその他の心理学的および神経学的障害の治療のために、本開示に記載される化合物の、バソプレッシン $V_{1a}$ および/またはバソプレッシン $V_{1b}$ 拮抗剤の投与が挙げられる。

10

【0144】

バソプレッシン $V_2$ 受容体の拮抗作用に対して反応し、本開示に記載される方法によって治療が可能な、例示の病状としては、各種循環器疾患、例えば、血小板凝集などに関連する障害または病態を含む疾患が挙げられる。さらに、本明細書では、例えば、オキシトシン受容体拮抗作用、タキキニン受容体拮抗作用、ニューロキニン1受容体拮抗作用、ニューロキニン2受容体拮抗作用などによって治療が可能な、他の病状および病態を治療するための方法も記載される。その方法は、前記のような病状または病態からの救済を必要とする患者に対し、本明細書に記載される、1種以上の、置換された2-(アゼチジン-2-オン-1-イル)アルカン二酸、置換された2-(アゼチジン-2-オン-1-イル)ヒドロキシアルキルアルカン酸、置換された2-(アゼチジン-2-オン-1-イル)アルキルアルカン酸、およびその類縁体および誘導体の治療有効量を投与する工程を含む。

20

【0145】

方法実施例1 ヒトバソプレッシン $V_{1b}$ 受容体発現細胞

ヒトのバソプレッシン受容体1B(HV1B)cDNA (Lolait et al., 「ラットのV1bバソプレッシン受容体遺伝子の、下垂体外発現(“Extrapituitary expression of the rat V1b vasopressin receptor gene”)」、Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 92:6783-7 (1995); de Keyser et al., 「ヒトのV3 (V1b) 下垂体バソプレッシン受容体のクローニングと特徴解明(“Cloning and characterization of the human V3 (V1b) pituitary vasopressin receptor”)」、FEBS Lett. 356:215-20 (1994); Sugimoto et al., 「ヒトのV1bバソプレッシン受容体をコードするcDNAの分子クローニングおよび機能的発現(“Molecular cloning and functional expression of a cDNA encoding the human V1b vasopressin receptor”)」、J. Biol. Chem. 269:27088-92 (1994)を参照)を、哺乳類細胞発現ベクターPCI-neo (Progmea)中にEcoRI消化部位に挿入した。HV1B cDNAを担持する組み換えプラスミドを、形質転換E. coliクローンにおいて特定し、チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO-K1, ATCC)へのトランスフェクションに用いた。2マイクログラムのHV1B受容体DNAを、Fugene-6介在トランスフェクション技術(Boehringer Mannheim)を用い、6-ウェルプレートで培養する $10^5$ 個のCHO細胞中に導入した。トランスフェクションの24時間後、培養液に補足したG-418 (0.25 mg/ml)の選択の下に細胞を培養した。3日後、限定希釈を行い、96-ウェルプレートで単一細胞クローンを得た。2週間の増殖期間の後、モノクローンを、2組の12ウェルプレートに拡張した。集密細胞層が得られた時、1組のウェルについて、その、トリチウム標識アルギニン-バソプレッシンに対する結合能力に関して定量した(NEN)。最初、スクリーニングした60個のクローンの内9個の陽性クローンが特定され、AVP最高結合度を示したクローンを、Serenix化合物のHV1Bアフィニティースクリーニングのための恒久細胞系統として保存した。

30

40

50

## 【0146】

方法実施例2 ヒトまたはラットのバソプレッシン $V_{1a}$ 、 $V_{1b}$ 、および $V_2$ 細胞系受容体結合アッセイ

$V_{1a}$ 、 $V_{1b}$ 、および $V_2$ 細胞系統（ヒトまたはラットの $V_{1a}$ 、 $V_{1b}$ 、および/または $V_2$ 受容体を発現する細胞）を、75 cm<sup>2</sup>フラスコにおいて、10%ウシ胎児血清および250 ug/ml G418 (Gibco, Grand Island, ニューヨーク州)を添加した、アルファ-MEM培養液中で増殖させた。競合的結合アッセイのために、メーカーのプロトコールに従って、酵素無添加のPBS系細胞解離液（特別培養液、Philipursburg, ニュージャージー州）によってhV1b細胞を解離した。細胞を、18プレートに対して1フラスコの割合で（割合は、集密度に従って調整する）12-ウェルプレートに撒き、2-3日培養維持した。次いで、培養液を除去し、室温で、2 mlの結合バッファー(25 mM Hepes, 0.25% BSA, 1x DMEM, pH=7.0)で細胞を一度洗浄した。各ウェルに、1 nM <sup>3</sup>H-AVPを含む990 ulの結合バッファーを加え、次いで、DMSOに溶解させた、10 ulの連続希釈試験化合物または冷却AVPを添加した。インキュベーション標本は全て3回繰り返しとし、用量-抑制曲線は、全体結合（DMSOのみ）、および5種類濃度（0.1, 1.0, 10, 100, および1000 nM）の試験薬剤、または冷却AVPから成り、また、IC50を含んでいた。細胞は、加湿インキュベータにおいて37 °Cで30分インキュベートした。次に、アッセイ混合物を取り除き、各ウェルを、PBS（pH=7.4）にて3度洗浄した。洗浄後、ウェル当たり1 mlの2% SDSを加え、プレートを室温で15分放置した。分解細胞が確実に解離するようにプレートを穏やかに叩いた。ウェル中の全体内容をシンチレーションバイアルに移した。次に、各ウェルを、0.5 mlのPBSで濯ぎ、対応するバイアルに加えた。次に、バイアル当たり3 mlの割合でシンチレーション液(Ecoscint, National Diagnostics, アトランタ, ジョージア州)を加えた。サンプルを、液体シンチレーションカウンター(Beckman LS3801)でカウントした。Prism 曲線適合ソフトウェアを用いてIC50およびKi値を計算した。

10

20

## 【0147】

ヒトの $V_{1a}$ またはヒトの $V_{1b}$ 受容体を発現する細胞に関するこれらのアッセイでは、選ばれた例について試験した。例示の化合物における結合アフィニティ(IC50)の結果を下表にまとめる。例示の化合物の抑制定数( $K_i$ )の結果も下表にまとめる。

実施例	ヒトの $V_{1a}$ 結合アフィニティ (IC <sub>50</sub> (nM))	ヒトの $V_{1a}$ 結合アフィニティ ( $K_i$ (nM))	ヒトの $V_{1b}$ 結合アフィニティ (IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M))	ヒトの $V_{1b}$ 結合アフィニティ ( $K_i$ ( $\mu$ M))
9B	0.11	0.07	1.10	0.69

30

## 【0148】

方法実施例3 バソプレッシン $V_{1b}$ 介在フォスファチジルイノシトール代謝回転の抑制、拮抗作用の機能的アッセイ

バソプレッシンの生理作用は、特定のG-タンパク質結合受容体を通じて仲介される。バソプレッシン $V_{1a}$ 、 $V_{1b}$ 、および/または $V_2$ 受容体は、Gタンパク質に結合し、Gタンパク質はcAMPに結合する。本開示に記載される化合物の作用薬、または拮抗薬の性質は、バソプレッシン介在性のフォスファチジルイノシトール代謝回転に対する、それらの抑制能力を、下記のパラグラフに記載される手順を含めた従来法によって定量してもよい。

40

## 【0149】

ヒトまたはラットのバソプレッシン $V_{1a}$ 、 $V_{1b}$ 、および/または $V_2$ 受容体を発現する細胞を、10%ウシ胎児血清および0.25 mg/ml G418を含む、アルファ修飾最小必須培地において増殖させる。アッセイの3日前に、ほぼ集密度の培養体を解離して、6-ウェルの組織培養プレートに撒いた。各75 cm<sup>2</sup>フラスコから100個のウェルを撒いた（12:1の分割比と等価である）。各ウェルは、2  $\mu$ Ciの[<sup>3</sup>H]ミオ-イノシトール(American Radiolabeled Chemicals, セントルイス, ミズーリ州)と共に1 mlの培養液を含む。

## 【0150】

50

アッセイは全て、基礎値および10 nM AVP (いずれもn=6) を除き、3回繰り返して行った。アルギニンバソプレッシン (AVP) は0.1N酢酸に溶解する。候補薬剤は、実験日にDMSOに溶解し、DMSOで200倍まで希釈して最終試験濃度とする。薬剤候補およびAVP (または対応容量のDMSO) を、5 ulのDMSO液として、1 mlのアッセイバッファー (50 mMのグルコース、10 mMのLiCl、15 mM HEPES pH7.4、10 uMのフォスフォルアミドン、および100 uMのバシトラシンを含むTyroadの平衡塩溶液) を含む、12x75 mmガラス管に別々に加える。インキュベーションの順序はランダムとする。先行標識媒体を除去し、1 mlの0.9% NaClで1度単層を洗浄し、アッセイチューブの内容を加えることによってインキュベーションを開始した。プレートを、37 °Cで1時間インキュベートする。インキュベーション媒体を除去し、500 ulの氷冷5%(w/v)トリクロロ酢酸を加え、15分放置することによってインキュベーションを停止させる。

10

## 【0151】

インキュベーション体を、0.3 mlのAG 1 X-8100-200ギ酸塩樹脂を充填した、BioRad Poly-Prep Econo-カラムで分画する。樹脂は、水と1:1で混合し、各カラムに0.6 mlずつ加える。次に、カラムを10 mlの水で洗浄する。各カラムの下にシンチレーションバイアル (20 ml) を置く。各インキュベーションウェルについて、内容をミニカラムに移し、その後、ウェルを0.5 mlの蒸留水で洗浄し、この洗液をさらにミニカラムに加える。次に、カラムを、5 mlの5 mMミオ-イノシトールで2度洗浄し、遊離イノシトールを溶出する。この1 ml分液を、10 mlのBeckman Ready Protein Plusと共に、新しい20 mlシンチレーションバイアルに移し、カウントする。ミオ-イノシトールの洗浄が完了した後、空のシンチレーションバイアルをカラムの下に置き、 $[^3\text{H}]$ イノシトールリン酸塩を、0.1Nギ酸を含む、0.5Mギ酸アンモニウム1 mlを3度加えることによって溶出した。溶出条件は、比較的代謝的に不活性な、テトラキス-、ペンタキス-、およびヘキサキス-リン酸塩を溶出することなく、イノシトール一、二、および三リン酸塩を回収するように最適化される。サンプルは、10 mlのTru-Count High Salt Capacityシンチレーション液の添加後、Beckman LS 6500多目的シンチレーションカウンターにてカウントする。

20

## 【0152】

イノシトール脂質は、各ウェルに2%のドデシル硫酸ナトリウム (SDS) 1 mlを加え、ウェルを少なくとも30分放置することによって測定する。各ウェルの分解内容物を20 mlのシンチレーションバイアルに移す。10 mlのBeckman Ready Protein Plusシンチレーション液を加え、放射能をカウントする。

30

## 【0153】

AVPの濃度-反応曲線、および、10 nM AVPに対する試験薬剤の濃度-抑制曲線を、4-パラメータロジスティック関数に対する非直線性最小二乗曲線適合法を用いて分析した。最適曲線適合を実現するために、イノシトールリン酸塩の基礎値および最大値パラメータ、 $EC_{50}$ または $IC_{50}$ 、およびHillの係数を変動させた。曲線適合は、標準偏差は放射能のdpmに比例するという仮定の下に重みづけを行った。AVPの全体濃度-反応曲線を、各実験のたび毎に描き、同じ実験のAVPの $EC_{50}$ に基づき、Cheng-Prusoff方程式を適用し $IC_{50}$ を $K_i$ に変換した。イノシトールリン酸塩は、イノシトール全体の取り込みの $10^6$  dpm当たりのdpmとして表した。

40

## 【0154】

試験薬剤の競合性を試験する実験では、試験薬剤無添加の状態と2種以上の濃度の試験薬剤添加の状態、AVPの濃度-反応曲線を測定した。データは、下記の、競合性ロジスティック方程式に適合させた。

$$Y = B + \frac{M \times \{A / [E + (D / K)]\}^Q}{1 + \{A / [E + (D / K)]\}^Q}$$

上式において、Yは、イノシトールリン酸塩のdpmであり、Bは、基礎イノシトールリン

50

酸塩の濃度であり、Mは、イノシトールリン酸塩濃度の最大増加であり、Aは、作用剤 (AVP) の濃度であり、Eは作用剤のEC<sub>50</sub>であり、Dは拮抗剤の濃度であり、Kは、拮抗剤のK<sub>i</sub>であり、Qは、協働性 (Hillの係数) である。

【0155】

試験薬剤による競合性を試験する実験では、試験薬剤無添加の状態と、少なくとも5種の濃度の試験薬剤添加の状態とで、AVPの濃度-反応曲線を測定した。シグナル伝達分子IP3の生産においてAVPに対抗する拮抗作用を反映するK<sub>i</sub>値は、ChengおよびPrusoffの方程式に基づいてprismソフトウェアを用いて計算した。

【0156】

方法実施例4 ゴールデンハムスターによる種子探索

ある条件下におけるハムスターの種子発見能力は、彼らの不安レベルを反映する可能性があると考えられている。本明細書に記載される化合物によって処置されたハムスターにおける、種子発見能力を評価する方法は、不安症の動物モデルである。

【0157】

Harlan Sprague-Dawley Laboratories (インディアナポリス、インディアナ州) から入手した、雄性シリアンゴールデンハムスター (*Mesocricetus auratus*) (120-130 g) は、個別にPlexiglasケージ (24 cm x 24 cm x 20 cm) に収容し、転換式明期: 暗期サイクル (14:10; 19:00に照明オン) に維持し、食餌と水を自由に与えた。試験は全て、日周期の暗期において暗い赤色照明下に行った。試験前、動物は全て20-24時間絶食させた。SRX262 (n=10)、または生食液溶剤 (n=10) の腹腔内 (IP) 注入の90分後、動物をホームケージから取り出し、一時収容ケージに2分置いた。そのハムスターの不在時に、6粒のヒマワリ種子を、ホームケージの一隅の敷き藁の下に埋めた。動物を、種子を隠していない隅のいずれかにランダムに直面させてホームケージに戻し、5分の観察期間において種子探索の潜時を測定した。種子探索潜時は、本明細書に記載される化合物による処置後短縮し、その大きさは、フルオキセチン、ブシプロン、およびクロルジアザポキシドに匹敵する。

【0158】

方法実施例5 ハムスターにおける社会的劣位、生化学的マーカーアッセイ

雄性ゴールデンハムスター成体における、繰り返し課せられる社会的劣位の神経内分泌的および行動的結果に関しては膨大な文献が存在する。成体において、戦いに負けること、および、社会的低位に追いやられることは、きわめてストレスが大きく、社会的行動の変化と共に、副腎および性腺ステロイドレベルの変化をもたらす (Rose et al., 1975; Ebnerhart et al., 1980, 1983)。雄性ハムスター成獣に関する実験では、優勢な同類に繰り返し負かされると、テストステロンレベルが低下し、グルココルチコイドレベルが上昇することが示されている (Huhman et al., 1991)。

【0159】

雄性ハムスターを前述のように収容、維持した。毎日30分、14日間連続で、動物を、より大型の同類の脅威と攻撃に暴露する (n=14)。傷害性ストレスから成る、これらの毎日の事象後、動物たちを10日間ホームケージに静かに放置する。この回復期間に、動物を、本明細書に記載の化合物 (1 mg/kg/日) (n=7)、または生食液溶剤 (n=7) で処置する。この処置期間の終了時に、動物を断頭によって屠殺し、躯幹血を採取し、テストステロンおよびコルチゾールのラジオイムノアッセイを行った。慢性的に劣位に置かれたハムスターのテストステロンレベルは極めて低い、一方、コルチゾールの基礎レベルは高い。この神経内分泌プロフィールは、本明細書に記載される化合物による処置によって変えられる。収集されたデータから、V<sub>1b</sub>受容体の遮断は、社会的劣位のような傷害性ストレスからの回復を強化することが可能であることが示される。

【0160】

方法実施例6 ハムスターにおける社会的劣位、行動アッセイ、抗うつ様活性選択のためのスクリーニング

居住者・侵入者パラダイムにおいて、社会的劣位のハムスターモデルを用いる。攻撃性に関する居住者/侵入者モデルは、居住動物が、そのテリトリーに入りこむ侵入者に対し

10

20

30

40

50

追い回し、戦闘するモチベーションに依存する(Miczek 1974)。居住者のホームケージに比較的小型の動物を入れると、繰り返しの戦闘においてより簡単に打ち負かされ、社会的劣位になり易い。社会的劣位は、動物世界では重要で、自然なストレス因子である。優位等級の確立時、またはテリトリーをめぐる戦闘時に負けて、劣位に落ちた動物は、将来の戦闘関係においてもきわめて従順となる可能性がある。

#### 【0161】

例えば、負けたマウスは、攻撃性の低い、より従順な態度を示す(Frishknecht et al., 1982; Williams and Lierle 1988)。より攻撃的な同類によって常に負かされているラットは、社会的イニシアティブおよび積極的攻撃性の低下、および、防御的行動の増加によって特徴づけられる行動的抑制を示す(Van de Poll et al., 1982)。繰り返し負かされた雄性ハムスターは、非攻撃的侵入者と遭遇した場合でも、従順な態度で反応し(Potegal et al., 1993)、さらに、彼らの正常な生殖行動も、受容的メスに対するマウントの潜時で測定した場合低下する。さらに、優勢な同類によって繰り返し負かされると、その後、居住ハムスターは、比較的小型の非攻撃的侵入者に対しても防衛的になり、怯えるようになる(Potegal et al., 1993)。非脅迫的、新規刺激動物に対する、従順行動の一般化は、「条件付けられた敗北」の例である(Potegal et al., 1993)。成獣ハムスターにおける条件敗北は恒久的なものではない。なぜならば、逃避および防衛行動は、何週間も経つ内に消えるからである。条件敗北を示す動物を、本明細書に記載される化合物で処置し、正常の、攻撃および生殖行動への復帰について観察する。

10

#### 【0162】

さらに、社会的劣位は、動物の内分泌機能に著明な作用を及ぼす。成体では、戦いに負け、社会的低位に追いやられることは、副腎および性腺ステロイドのレベルを変える(Rose et al., 1975; Eberhart et al., 1908, 1983)。雄性成獣ハムスターでは、優勢な同類に繰り返し打ち負かされた後では、テストステロンレベルが低下し、グルココルチコイドのレベルが上昇する(Huhman et al., 1991)。本明細書に記載される化合物によって処置された動物において、正常なテストステロンおよびコルチゾールレベルの回復が評価される。

20

#### 【0163】

Harlan Sprague-Dawley Laboratories (インディアナポリス、インディアナ州)から入手した、雄性シリアンゴールデンハムスター(*Mesocricetus auratus*) (120-130 g)は、個別にPlexiglasケージ(24 cm x 24 cm x 20 cm)に収容し、転換式明期：暗期サイクル(照明：暗黒が14:10；19:00に照明オン)に維持し、食餌と水を自由に与えた。試験は全て、日周期の暗期において暗い赤色照明下に行った。各化合物は3通りの用量(100 µg, 1 mg, および10 mg/kg)に生食液溶剤を加えて試験した。24匹の動物(グループ当たり6匹)を試験する。動物は、比較的大型のハムスターのホームケージに毎日30分、14日間連続で入れることによって社会的劣位とした。その日毎に異なる居住者に暴露し、脅迫および攻撃が絶えず与えられるようにする。社会的劣位化の停止後、動物を、次の2週間自らのホームケージにおいて静かに回復させた。この期間、本明細書に記載される化合物、または溶剤によって動物を1週間処置する。その1週間の終了時、動物を、そのホームケージの中に置かれた、比較的小型の侵入者に対する攻撃性について試験する。動物を、噛み付きまでの潜時、噛み付き数、および折り合い時間に関して採点した。次の日、受容的メスを、その試験動物のホームケージに入れ、試験動物の、マウントまでの時間を採点する。2週間の終了時、動物を屠殺し、躯幹血を採取し、テストステロンおよびコルチゾールについて定量した。コルチゾールレベルの日周変動を最小化するために、動物は全て、明期：暗期サイクルの暗期の最初の2時間内に屠殺した。処置間のデータを、一元配置分散分析、次いでBonferroniポストホック試験を行って比較する。

30

40

#### 【0164】

##### 方法実施例7 高架プラス迷路

げっ歯類における不安解消性および不安誘発性薬剤作用をスクリーニングするために、高架プラス迷路を開発した。方法は、行動的、生理的、および薬理的に有効であると判定

50

された。このプラス迷路は、二つの開放アームおよび二つの閉鎖アームから成る。ラットおよびマウスは、生まれつき、閉鎖アームに対してよりも、開放アームに対する進入の方が数少なく、開放アームで過ごす時間は有意に短い。開放アームに抑留することは、閉鎖アームに抑留よりも、より多くの不安関連行動、およびより高いストレスホルモンレベルと有意に相関する。臨床的に有効な抗不安薬、例えば、クロールジアゼポキシド、すなわちジアゼパムは、開放アームで過ごす時間の割合、および開放アームの進入度数を有意に増す。逆に、ヨヒンビンまたはアンフェタミンのような不安誘発性化合物は、開放アームへの進入度数、および開放アームでの滞在時間を下げる。

#### 【0165】

雄性マウスを、0800時点灯の、12:12明期：暗期サイクルにおいてグループ飼養し、食餌および水を自由に与える。プラス迷路は、40 cm長、6 cm幅、壁なしの、2本の開放アームから成る。2本の閉鎖アームは、同じ面積であり、25 cm高の壁を有する。各組のアームは、互いに向き合うように配置されてプラス迷路を形成する。迷路は、50 cmの高さに設けられる。各薬剤は、3種類の用量(100  $\mu$ g, 1 mg, および10 mg/kg)に生食液溶剤を加えて試験される。約0.1 ml容量の腹腔内注入の90分後、24匹(グループ当たり6匹)をプラス迷路で試験した。実験の開始時、動物を、一方の開放アームの端に置く。5分間の観察期間において、閉鎖アーム進入までの潜時、閉鎖アーム滞在時間、および、閉鎖アームの最初の占拠後から数えた、開放アーム進入度数について動物を採点する。処置間のデータを、一元配置分散分析、次いでBonferroniポストホック試験を行って比較する。

10

#### 【0166】

方法実施例 8 衝動性 / 不適切な攻撃

衝動性および / または不適切な攻撃は、例えば、居住者 / 侵入者パラダイム、孤立誘発性攻撃パラダイム、メス間攻撃および / またはオス間攻撃パラダイム等を含む標準的動物行動アッセイを用いて定量が可能である。これらのアッセイは、マウス、ラット、および / またはハムスターに適用してもよい。アルギニンバソプレッシン(AVP)は、ヒトを含むいくつかの動物種の攻撃行動への関与が示唆されている(Coccaro et al., 「脳脊髄液バソプレッシンレベル：人格障害被験者における攻撃性およびセロトニン機能との相関 ( " Cerebrospinal fluid vasopressin levels: correlates with aggression and serotonin function in personality-disordered subjects " )」、Arch. Gen. Psychiatry 55:708-14 (1998)を参照)。AVP受容体の拮抗剤の注入は、攻撃性を下げることが示されている(Ferris & Potengal, 「視床下部前部におけるバソプレッシン受容体遮断は、ハムスターにおいて攻撃性を抑制する ( " Vasopressin receptor blockade in the anterior hypothalamus suppresses aggression in hamsters " )」、Physiol. Behav. 44:235-39 (1988)を参照)。バソプレッシン $V_{1b}$ ノックアウトマウスの実験から、これらの動物による攻撃行動の低下が示されている(Wersinger et al., 「バソプレッシン $V_{1b}$ ノックアウトは、雄性マウスにおいて攻撃行動を低下させる ( " Vasopressin  $V_{1b}$  receptor knockout reduces aggressive behavior in male mice " )」、Mol. Psychiatry 7:975-84 (2002)を参照)。

20

30

#### 【0167】

被験体として、雄性シリアンゴールデンハムスター(Mesocricetus auratus, Charles River Laboratories)成獣を使用する。居住者として用いるハムスターは、実験開始の少なくとも2週間前個別に収容する。比較的小さいオスのサブ集団を侵入者として用いる。これらは、攻撃レベルを最小とするためにグループで収容する(3匹/ケージ)。居住者および侵入者ペアは、最小で、約10gの体重差を持つように調整する。例えば、絶対体重は変動することもあるが、居住者の体重範囲は105と150 gの間であり、侵入者の体重は95から140 gの間とする。動物は、湿度調節室においてある温度(例えば、69°F)で、トウモロコシ黍の敷き藁を敷いたPlexiglasケージ(46.0 x 24.0 x 21.0 cm)に収容する。食餌および水は自由に与える。室は、正午12:00に消灯とする、14:10明期-暗期サイクルに維持する。試験は、明期-暗期サイクルの暗黒相の最初の3時間において赤色照明下に行う。実験開始前の10日間毎日、全ての動物を構いつける。

40

#### 【0168】

50

各個別収容ハムスターについて、その動物の攻撃性の基礎レベルを定量するために、1回の非薬剤スクリーニング試験（居住者-侵入者）を行う。試験時最低1回の噛みつきを示した居住ハムスターのみを薬剤試験に使用する。本明細書に記載する化合物に関する試験は、前記スクリーニング試験の48時間後に行う。薬剤投与の25分後、居住者を試験室に移動する。5分後、居住者のホームケージに侵入者を導入し、10分試験を開始する。各居住者は、スクリーニング試験時に使用されたものとは別の侵入者に対面させられる。この実験で使用されるプロトコルは、適用される州および連邦政府規制に合致することを理解しなければならない。行動測定値としては、攻撃潜時、噛みつき潜時、および噛みつき数が挙げられる。データは、一元配置分散分析、次いで要すれば任意にNewman-Keulsのポストホック試験によって分析した。このアッセイの詳細は、Blanchard et al., 「AVP V<sub>1b</sub>の選択的拮抗剤SSR149415は、ハムスターの攻撃行動を阻止する(“AVP V<sub>1b</sub> selective antagonist SSR149415 blocks aggressive behaviors in hamsters”）」、Pharmacol., Biochem. Behav. 80:189-94 (2005)に示される。

10

20

30

40

50

#### 【0169】

#### 方法実施例9 ヒトオキシトシンの結合および機能的アッセイ

オキシトシンは、出産および乳汁分泌におけるそのホルモンの役割で知られる。オキシトシン作用剤は、乳汁分泌の誘発；いきみの誘発または増強；分娩後の子宮脱力の調節；帝王切開後、またはその他の子宮手術後の子宮収縮の誘発；および、治療的妊娠中絶の誘発のために臨床的に有用である。オキシトシンは、中枢神経系において神経伝達物質として作用するが、さらに、中枢機能、例えば、母性行動、性行動（陰茎勃起、脊柱前湾姿勢、および交接行動を含む）、あくび、耐性および依存性機構、食事、身づくろい、循環器調節、および体温調節などの機能の発現において重要な役割を果たす(Argiolas and Gessa, *Neurosciences and Behavioral Reviews*, 15:217-231 (1991))。オキシトシン作用剤は、早産を遅らせる、または阻止する；または、他の治療的処置を施すことを可能とするために、短期的に出産を遅らせる、または停めるための薬剤として治療的に有用である。

#### 【0170】

本明細書に記載される化合物はまた、オキシトシン剤であると考えられる。オキシトシン調剤、およびいくつかのオキシトシン作用剤が、治療的使用のために市販されている。近年、子宮の脱緊張活性を有するオキシトシン拮抗剤が開発され、早産および月経困難症の治療における有効について評価された(Pavo et al., *J. Med. Chem.* 37:255-259 (1994)); Akerlund et al., *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 94:1040-1044 (1987); Akerlund et al., *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 86:484-487 (1979))。オキシトシン拮抗剤アトシバンは、臨床的に研究されているが、偽薬に比べ、早産性収縮に対し有意な抑制をもたらした(Goodwin et al., *Am. J. Obstet. Gynaecol.*, 170:474(1994))。

#### 【0171】

ヒトのオキシトシン受容体は、クローン化され、発現されており(Kimura et al., *Nature*, 356:526-529 (1992))、受け入れ番号X64878によって特定される。ヒトのオキシトシン受容体に対する、本明細書に記載される化合物のアフィニティを実証するために、ヒトのオキシトシン受容体を発現する細胞系統（以後、OTR細胞系統と呼ぶ）を用い、293個の細胞において、事実上、Morel et al. (*Nature*, 356:523-526 (1992))によって記載される手順に従って結合実験を行った。この293の細胞系統は、せん断されたヒトアデノウイルス5型DNAによって形質転換された、ヒト胎児腎臓一次細胞の恒久細胞系統である。この細胞系統は、ATCC CRL-1533と特定される。

#### 【0172】

このOTR細胞系統を、10%ウシ胎児血清、2 mM L-グルタミン、200  $\mu$ gのヒグロマイシン(Sigma、セントルイス、ミズーリ州、米国)、および250  $\mu$ g/mlのG418 (Gibco, Grand Island、ニューヨーク州、米国)と共に、DMEM (Delbeccoの改変基礎培地、Sigma、セントルイス、ミズーリ州、米国)において増殖させた。膜を調製するために、20個のローラーボトルにおいて、集密となるまでOTR細胞を増殖させた。細胞を、酵素無添加細胞解離培養液(Specialty Media, Lavallette、ニュージャージー州、米国)によって解離させ、3200

rpmで15分遠心した。このペレットを、40 mLのTris-HCl (トリス[ヒドロキシメチル]アミノメタン塩酸塩)バッファー(50 mM, pH7.4)において再懸濁し、Tekman Tissumizer (シンシナチ、オハイオ州、米国)で1分間ホモジェナイズした。この懸濁液を、40,000 x gで10分遠心した。ペレットを、上と同様に再懸濁し遠心した。最終的ペレットを、80 mLのトリス7.4バッファーに懸濁し、4 mL分注液として-80 で保存した。定量には、分注液をアッセイバッファーに再懸濁し、mL当たり375 µgとなるように希釈した。タンパク質濃度は、BCAアッセイによって定量した(Pierce, Rockford、イリノイ州、米国)。

#### 【0173】

アッセイバッファーは、pH7.4における、50 mMのTris-HCl (トリス[ヒドロキシメチル]アミノメタン塩酸塩)、5 mM MgCl<sub>2</sub>、および0.1%のウシ血清アルブミンであった。結合アッセイのための放射性リガンドは、[<sup>3</sup>H]オキシトシン ([チロシル-2,6-<sup>3</sup>H]オキシトシン、48.5 Ci/mmol, DuPont NEN、ボストン、マサチューセッツ州、米国)である。添加の順序は、195 µLのアッセイバッファー、200 µLの、OTR膜(75 µgのタンパク質)のアッセイバッファー溶液、5 µLの、試験薬剤のジメチルスルフォキシド(DMSO)溶液またはDMSO単独、および、100 µLの、[<sup>3</sup>H]オキシトシンのアッセイバッファー溶液(最終濃度1.0 nM)である。インキュベーションは室温で1時間行った。結合放射性リガンドは、Brandelセル採集器(Gaithersburg、メリーランド州、米国)において、あらかじめ0.3%ポリエチレンイミンに2時間浸しておいた、Whatman GF/Bガラスファイバーフィルターによるろ過によって遊離リガンドと分離した。フィルターを、氷冷の、50 mM Tris-HCl(25 でpH7.7)で洗浄し、このフィルター円をシンチレーションバイアルに敷き、その上に5 mLのReady Protein Plus (商標)シンチレーション液を加え、液体シンチレーションカウンターでカウントした。インキュベーション体は全て3回繰り返しとし、用量-抑制曲線は、合計結合、非特異的結合(100 µMオキシトシン、Sigma、セントルイス、ミズーリ州、米国)、および、IC<sub>50</sub>を含む、試験薬剤の6または7種の濃度から成っていた。合計結合は、通常、約1,000 cpmであり、非特異的結合は約200 cpmであった。IC<sub>50</sub>値は、4-パラメータロジスティックモデルに合致する非直線性最小二乗曲線適合法を用いて計算した。式(1)のいくつかの化合物は、オキシトシン受容体に対しアフィニティを示した。

#### 【0174】

オキシトシン受容体に対しアフィニティを示す化合物の作用性または拮抗性を定量するのに、いくつかのバイオアッセイが利用可能である。そのような一つのアッセイが、米国特許第5,373,089号に記載される。なお、この特許を引用により本明細書に含める。前記バイオアッセイは、Sawyer et al. (Endocrinology, 106:81 (1980))の論文に記載される手順から得られたものであり、この手順の方は、Holton (Brit. J. Pharmacol., 3:328 (1948))の報告に基づく。pA<sub>2</sub>推定値のアッセイ計算は、Schild (Brit. J. Pharmacol., 2:189 (1947))に記載される。

#### 【0175】

方法実施例 10 オキシトシンの機能的活性の定量

##### 1. 動物:

自然に発情した処女ラット(Holtzman)から摘出した、子宮の1.5 cm片をアッセイに使用する。

##### 2. バッファー/アッセイ浴:

使用したバッファーはMunsicksである。このバッファーは、0.5 mM Mg<sup>2+</sup>を含む。このバッファーを、95%酸素/5%二酸化炭素で連続的に脱気してpH7.4とする。アッセイ浴の温度は37 である。温度を維持するための水ジャケット、および、バッファーを添加・除去するための入力・出力口を含む、10 mLのアッセイ浴を用いる。

##### 3. ポリグラフ/トランスジューサー

アッセイに用いる子宮組織片の一端を固定し、他端を、Strathamストレインゲージカトランスジューサーに接続する。トランスジューサーの方は、収縮を監視するために、Grassポリグラフ、モデル79につなぐ。

##### 4. アッセイプロトコール

(a) 組織は、15分置きに新規バッファーで洗浄しながら、アッセイ浴に1時間平衡させる。組織に対し常に1グラムの張力が維持される。

(b) 組織は、最初、オキシトシン10 nMで刺激して組織を順応させ、4 mMの塩化カリウム(KCl)で刺激して、最大収縮反応を定量する。

(c) 次に、オキシトシンによって累積用量応答曲線を得、最大値の約80%に等しいオキシトシンの濃度を、拮抗剤の $pA_2$ を推定するのに用いる。

(d) 組織を、オキシトシン(Calbiochemical、サンディエゴ、カリフォルニア州)に1分暴露し、洗い流す。作用剤または拮抗剤の次の用量を添加する前に3分の間隔を置く。拮抗剤を試験する場合、作用剤の5分前に与える。作用剤は1分間与える。全ての反応は、7P10 Grassインテグレーターを用いて積分する。最大反応の80%に等しいオキシトシンの単一濃度を用いて、拮抗剤を試験する。3種類の異なる濃度の拮抗剤を用いる。二つは、作用剤に対する反応を50%未満下げるもので、一つは、反応を50%を超えて下げるものである(理想的には、この関係は、25%、50%、および75%となる)。3点アッセイのために、各用量の拮抗剤についてこれを3度繰り返す。

(e)  $pA_2$ の計算 - 拮抗剤について、用量-反応(DR)比を計算し、 $\text{Log}(\text{DR}-1) \cdot \text{対} \cdot \text{拮抗剤濃度のLog}$ をプロットすることによって Schildのプロットを実行する。プロットされた直線は、最小二乗回帰分析によって計算する。 $pA_2$ は、回帰直線が、 $\text{Log}(\text{DR}-1)$ 縦軸の0点を横切る点における拮抗剤の濃度である。 $pA_2$ は、作用剤に対する反応を半分だけ減らす、拮抗剤の濃度の負のLogである。

【0176】

#### 方法実施例 1 1 タキキニン受容体結合アッセイ

本明細書に記載される化合物は、タキキニン剤であると考えられる。タキキニンとは、アミド化カルボキシ末端配列を共有する、ペプチドファミリーである。このファミリーにおいて、物質Pが最初に単離されたペプチドであった。もっとも、その精製と、一次配列の決定は1970年代の初期になってやっと行われた。1983年と1984年の間に、いくつかの研究グループが、二つの、新規哺乳類タキキニンの単離を報告した。これらは現在ニューロキニンA(また、物質K、ニューロメジン1、およびニューロキニンの名称でも知られる)、およびニューロキニンB(また、ニューロメジンK、およびニューロキニンの名称でも知られる)と呼ばれる。これらの発見の総説については、J.E. Maggio, Peptides, 6(Supplement 3):237-243 (1985)を参照されたい。

【0177】

タキキニン受容体拮抗剤は、過剰なタキキニンの存在によって特徴づけられる、多種多様の臨床状態の治療に有用である。そのような臨床状態としては、中枢神経系障害、例えば、不安症、うつ病、精神病、および分裂病；神経変性障害、例えば、アルツハイマー型老人性痴呆、アルツハイマー病、AIDS関連痴呆、ダウン症候群を含む痴呆；脱髄疾患、例えば、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、およびその他の神経病理学的障害、例えば、末梢ニューロン障害、例えば、糖尿病および化学療法誘発性ニューロン障害、およびヘルペス後、およびその他の神経痛；急性および慢性の気道閉塞疾患、例えば、成人呼吸促進症候群、気管支肺炎、気管支痙攣、慢性気管支炎、ドライバー咳、および喘息；炎症性疾患、例えば、炎症性消化器病、乾癬、結合組織炎、変形性関節症、および慢性関節リウマチ；筋骨格系の障害、例えば、骨粗しょう症；アレルギー、例えば、湿疹および鼻炎；過敏性障害、例えば、ウルシ皮膚炎；眼科疾患、例えば、結膜炎、春季結膜炎など；皮膚病、例えば、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、およびその他の蕁麻疹様皮膚炎；嗜癪障害、例えば、アルコール症；ストレス関連体性障害；反射性交感神経性ジストロフィー、例えば、肩/手症候群；気分変調障害；有害免疫反応、例えば、移植組織拒絶反応、および、免疫強化または抑制に関連する障害、例えば、全身性エリテマトーデス；消化器障害、または、内臓の神経調節に関連する疾患、例えば、潰瘍性大腸炎、クローン病、嘔吐、および過敏性大腸症候群；膀胱機能障害、例えば、過敏性膀胱排尿、および失禁；動脈硬化症；線維症およびコラーゲン病、例えば、強皮症、および好酸性肝蛭症；良性前立腺肥大の過敏性症候群；血管拡張および血管痙攣病による血流障害、例えば、アンギナ

、片頭痛、およびレイノー病；および、前述の病態のいずれかが原因の、またはいずれかと関連する、疼痛または侵害受容、特に、片頭痛における痛みの伝達が挙げられる。

【0178】

タキキニン、中枢神経系および末梢神経系の両方に広く分布する。神経から放出されると、タキキニンは、様々の生物的活動、多くの場合、標的細胞の膜の上に発現される特定受容体の活性化に依存する活動を発揮する。タキキニンはまた、いくつかの非神経組織によっても生産される。哺乳類タキキニンの物質P、ニューロキニンA、およびニューロキニンBは、それぞれ、NK-1、NK-2、およびNK-3と表示される三つの主要受容体サブタイプを通じて作用する。これらの受容体は、各種器官に存在する。

【0179】

特に、物質Pは、片頭痛および関節炎に関連する痛みを含む、痛み感覚の神経伝達に關与すると考えられている。これらのペプチドはまた、消化器障害、および、消化管疾患、例えば、炎症性大腸疾患にも關与することが示されている。タキキニンはさらに、後述するように、他の多くの疾病の一因として關与することが示されている。

【0180】

過剰なタキキニンと関連する臨床疾患が多数あることを鑑みると、タキキニン受容体拮抗剤の開発は、これらの臨床病態のコントロールに役立つことが考えられる。もっとも早期の、タキキニン受容体拮抗剤はペプチド誘導体であった。これらの拮抗剤は、その代謝的不安定のために、薬理的有用性は限られたものであることが判明した。最近の公刊物には、新しいクラスの、非ペプチジルタキキニン受容体拮抗剤が記載されている。これらの薬剤は、一般に、以前の、タキキニン受容体拮抗剤クラスに比べ、経口的バイオアベイラビリティ、および代謝安定性がより高い。そのような、比較的新しい非ペプチジルタキキニン受容体拮抗剤の例が、1994年4月6日発行の欧州特許出願公開第591,040 A1号；1994年1月20日発行の国際公開第94/01402号；1994年3月3日発行の国際公開第94/04494号；1993年1月21日発行の国際公開第93/011609号；1994年11月24日発行の国際公開第94/26735号に見出される。タキキニン受容体拮抗剤を評価するのに有用なアッセイは技術分野ではよく知られている。例えば、J. Jukic et al., *Life Sciences*, 49:1463-1469 (1991); N. Kucharczyk et al., *Journal of Medicinal Chemistry*, 36:1654-1661 (1993); N. Rouissi et al., *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 176:894-901 (1991)を参照されたい。

【0181】

方法実施例 1 2 NK-1受容体結合アッセイ

NK-1拮抗剤は、疼痛、特に、慢性痛、例えば、ニューロン傷害性疼痛、術後疼痛、および片頭痛、関節炎関連疼痛、癌関連疼痛、慢性腰痛、群発性頭痛、ヘルペス神経痛、幻肢痛、中枢痛、歯痛、ニューロン障害性疼痛、オピオイド耐性疼痛、内臓痛、手術痛、骨外傷痛、出産および分娩痛、日焼けを含む火傷による痛み、分娩後疼痛、アンギナ痛、および、膀胱炎を含む泌尿生殖器関連疼痛の治療に有用である。

【0182】

痛みの外に、NK-1拮抗剤は、以下の治療および予防に特に有用である。尿失禁；良性前立腺肥大の過敏性症状；消化管の運動障害、例えば、過敏性大腸症候群；急性および慢性気道閉塞疾患、例えば、気管支痙攣、気管支肺炎、喘息、および成人呼吸促進症候群；動脈硬化症；炎症性病態、例えば、炎症性大腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、慢性関節リウマチ、変形性関節症、神経性炎症、アレルギー、鼻炎、咳、皮膚炎、蕁麻疹、乾癬、結膜炎、嘔吐、興奮誘発性縮腫；組織移植拒絶；サイトカイン化学療法などによる血漿の血管外漏出；脊髄損傷；発作；脳発作（虚血症）；アルツハイマー病；パーキンソン病；多発性硬化症；筋萎縮性側索硬化症；分裂病；不安症；およびうつ病。

【0183】

放射性受容体結合アッセイを、以前に発表されたプロトコールから導かれた変法を用いて実行した。D.G. Payan et al., *Journal of Immunology*, 133:3260-3265 (1984)。このアッセイでは、IM9細胞（10%ウシ胎児血清を添加した、RPMI 1604培養液においてチュー

10

20

30

40

50

ブ当たり $1 \times 10^6$ 個細胞)を、20 pMの $^{125}\text{I}$ -標識物質Pと、漸増濃度の競合薬剤の存在下に、4 で45分インキュベートした。

【0184】

IM9細胞系統は、その性質が詳しく明らかにされ、一般公衆にも簡単に手に入る細胞系統である。例えば、Annals of the New York Academy of Science, 190:221-234 (1972); Nature (London), 251:443-444 (1974); Proceedings of the National Academy of Sciences (USA), 71:84-88 (1974)を参照されたい。これらの細胞は、通例にならって、50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ のゲンタマイシン硫酸塩、および10%ウシ胎児血清を添加した、RPMI 1640において培養した。

【0185】

反応は、あらかじめ0.1%をポリエチレンイミンを20分染ませたフィルター使用の、グラスファイバーフィルター採取システムによるろ過によって停止させた。標識物質Pの特異的結合は、20 nMの未標識リガンドの存在下に定量した。

【0186】

方法実施例 13 NK-2受容体結合アッセイ

NK-2拮抗剤は、尿失禁、気管支痙攣、喘息、成人呼吸促進症候群、消化管運動障害、例えば、過敏性大腸症候群、および疼痛の治療に有用である。

【0187】

CHO-hNK-2R細胞とは、すなわち、ヒトのNK-2受容体によって形質転換され、細胞当たり、400,000個の、そのような受容体を発現する、CHO-由来細胞系統であるが、この細胞系統を10%ウシ胎児血清を添加した最小必須培地(アルファ改変)中で、75  $\text{cm}^2$ フラスコ、またはローラーボトルにおいて培養した。ヒトNK-2受容体の遺伝子配列は、N.P. Gerard et al., Journal of Biological Chemistry, 265:20455-20462 (1990)に示される。

【0188】

膜の調製のために、カルシウムおよびマグネシウム無添加のダルベッコのリン酸バッファー生食液(PBS)10 ml、次いで、10 mlの酵素無添加細胞解離液(PBSベース、Speciality Media, Inc.より購入)で各ローラーボトルを洗浄することによって、30個の、集密の、ローラーボトル培養体を解離した。さらに15分放置した後、解離細胞をプールし、臨床遠心機にて1,000 RPMで10分遠心した。膜は、TEKMAR(登録商標)ホモジェナイザーを用い、300 mLの、50 mM TrisバッファーpH7.4を用いて細胞ペレットを10-15秒ホモジェナイズし、次いで、BECKMAN JA-14(登録商標)ローターを用い、12,000 RPM (20,000  $\times$  g)で30分遠心することによって調製した。ペレットを、前述の手順を用いて1度洗浄し、最終ペレットを、100-120 mLの50 mM TrisバッファーpH7.4に再懸濁し、4 ml分注液を-70 で凍結保存した。この標本のタンパク質濃度は2 mg/mLであった。

【0189】

受容体結合アッセイのために、CHO-hNK-2R膜調製品の4-mL分液を、50 mM Tris, pH7.4、3 mM塩化マンガン、0.02% ウシ血清アルブミン(BSA)、および4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ のキモスタチンを含む、40 mLのアッセイバッファーに再懸濁した。サンプル当たり、200  $\mu\text{L}$ 容量のホモジェネート(40  $\mu\text{g}$ タンパク質)を用いた。放射性リガンドは、 $^{125}\text{I}$ イオドヒスチジル-ニューロキニンA(New England Nuclear, NEX-252)、2200 Ci/mmolであった。リガンドは、100  $\mu\text{L}$ 当たり20 nCiとなるようにアッセイバッファーで調製し、アッセイにおける最終濃度は20 pMであった。非特異的結合は、1  $\mu\text{M}$ エレドイシンを用いて定量した。濃度-反応標準曲線のために、0.1から1000 nMの、10通りのエレドイシン濃度を用いた。

【0190】

サンプルおよび標準は全て、スクリーニング(単一用量)の場合は、10  $\mu\text{L}$ のジメチルスルフォキシド(DMSO)の溶液として、 $\text{IC}_{50}$ の定量の場合は、5  $\mu\text{L}$ のDMSO液としてインキュベーション体に加えた。インキュベーションのための添加順序は、190または195  $\mu\text{L}$ のアッセイバッファー、200  $\mu\text{L}$ のホモジェネート、10または5  $\mu\text{L}$ の、DMSOに溶解したサンプル液、100  $\mu\text{L}$ の放射性リガンドであった。サンプルは、室温で1時間インキュベートし、細胞採集器を用い、0.5% BSAを含む、50 mM TrisバッファーpH7.7にあらかじめ2時間

10

20

30

40

50

浸しておいたフィルターによってろ過した。約3 mLの、冷却50 mM Trisバッファー、pH7.7でフィルターを3回洗浄した。次に、フィルター円をパンチして、12 x 75 mmポリスチレンチューブに納め、ガンマカウンターでカウントした。

【0191】

方法実施例14 嘔吐の治療

前述の適応症の外に、本明細書に記載される化合物は、嘔吐、例えば、急性、遅延性、または予期的嘔吐、例えば、化学療法、放射線治療、毒素、妊娠、前庭障害、運動、手術、片頭痛、および頭蓋内圧の変動等によって誘発される嘔吐の治療に有用である可能性がある。特に、本明細書に記載される化学式の化合物は、癌の化学療法において通常使用されるものを含む抗癌（細胞傷害）剤によって誘発される嘔吐の治療に有用である可能性がある。

10

【0192】

そのような化学療法剤の例としては、アルキル化剤、例えば、ナイトロジェンマスタード、エチレンイミン化合物、アルキルスルフォネート、および、アルキル化作用を持つその他の化合物、例えば、ニトロソウレア、シスプラチン、およびダカルバジン；代謝拮抗剤、例えば、葉酸、プリン、またはピリミジン拮抗剤；有糸分裂阻害剤、例えば、ビンカルカロイド、および、ポドフィロトキシン誘導体；および、細胞傷害性抗生物質が挙げられる。

【0193】

化学療法剤の特定例が、例えば、D.J. Stewart, 「悪心および嘔吐：最近の研究および臨床の進歩（“NAUSEA AND VOMITING: RECENT RESEARCH AND CLINICAL ADVANCES”）」、(J. Kucharczyk et al., eds., 1991), 177-203ページに記載される。一般的に使用される化学療法剤としては、シスプラチン、ダカルバジン(DTIC)、ダクチノマイシン、メクロレタミン（ナイトロジェンマスタード）、ストレプトゾシン、シクロフォスファミド、カルムスチン(BCNU)、ロムスチン(CCNU)、ドキシソルピシン、ダウノルピシン、プロカルバジン、マイトマイシン、シタラビン、エトポシド、メトトレキセート、5-フルオロウラシル、ビンブラスチン、ピンクリスチン、プレオマイシン、およびクロラムブシルが挙げられる。R.J. Gralla et al., Cancer Treatment Reports, 68:163-172 (1984)。

20

【0194】

本明細書に記載する化学式の化合物はさらに、放射線治療のような放射線、それは例えば、癌の治療における放射線治療等によって誘発される嘔吐、または放射線宿酔の治療；および、術後悪心および嘔吐の治療に有用である可能性がある。

30

【0195】

方法実施例15 血小板凝集の抑制

バソプレッシンV<sub>2</sub>受容体はまた、血小板凝集を仲介することでも知られる。バソプレッシン受容体作用剤は血小板凝集を招くが、一方、バソプレッシンV<sub>2</sub>受容体拮抗剤は、バソプレッシン、またはバソプレッシン作用剤によって沈殿する血小板凝集を抑制する。本明細書に記載される化合物の拮抗作用の程度は、下記のパラグラフに記載されるアッセイを含む通常法によって定量してもよい。

【0196】

健康なヒトのボランティアから血液を静脈穿刺によって採取し、ヘパリン（0.4 mLのヘパリン添加生食液（生食液1 mL当たり4 mgのヘパリン）に60 mLの血液を加えた）と混ぜ合わせた。全血を遠心(150 x g)することによって血小板富裕血漿(PRP)を調製し、インドメタシン(3 μm)をPRPに加え、トロンボキサン介在性放出反応を阻止した。PRPを、37で連続攪拌し、凝集を誘発するためにアルギニンバソプレッシン(AVP)(30 nM)を加えた後、光学密度の変化を追跡した。化合物は、50%ジメチルスルフォキシド(DMSO)に溶解し、AVPの添加前に加えた(415 μLのPRP当たり10 μL)。AVP-誘発性凝集のパーセント抑制を測定し、IC<sub>50</sub>を計算した。

40

【0197】

洗浄血小板を用いる実験では、50 mLの全血を、10 mLのクエン酸塩/ヘパリン溶液(85

50

mMクエン酸ナトリウム、64 mMクエン酸、111 mMグルコース、1 mL当たり5単位のヘパリン)と混ぜ合わせ、PRPを前述のように単離した。次に、PRPを遠心(150 x g)し、ペレットを、10  $\mu$ Mのインドメタシンを含む、生理的バッファー液(10 mM HEPES, 135 mM塩化ナトリウム、5 mM塩化カリウム、および1 mM塩化マグネシウム)に再懸濁した。前述のように、AVP(30 nM)によって凝集を誘発する前に、ヒトのフィブリノーゲン(0.2 mg/mL)、および塩化カルシウム(1 mM)を、攪拌中の血小板に加えた。

【0198】

方法実施例 16 ゴールデンハムスターの側腹マーキング行動

強迫性疾患は、様々な程度および症状において現れるが、一般に、不要な、習慣的行為を実行しようとする、患者の、制御不能の衝動と関連している。いかなる合理的要求または原理的説明も超えた、獲得、秩序、浄化などの行為が、この病気の外面的特徴である。重篤な被験者の場合、病気の引き起こす脅迫的繰り返し行動を実行する以外何もできなくなることもある。強迫性疾患は、いろいろの変種も含め、本発明の補助治療法および組成物を用いた治療にとって好適な標的である。強迫性障害の治療における式(1)の化合物の有用性が、下記のアッセイに記載されるように実証された。

【0199】

ゴールデンハムスターでは、バソプレッシン(10-100 nL, 1-100  $\mu$ M)を視床下部前部にマイクロインジェクションすることによって、特定の常同症である、側腹マーキング行動を誘発することが可能である(Ferris et al., *Science*, 224, 521-523 (1984); Albers and Ferris, *Regulatory Peptides*, 12, 257-260 (1985); Ferris et al., *European Journal of Pharmacology*, 154, 153-159 (1988))。刺激解放後、該行動は、背側方脇腹の、大型皮脂腺に対する毛づくろい、舐めまわし、および櫛けずりによって誘発される。側腹腺毛づくろいの発作はあまりに強烈なので、側腹域は、毛が抜け固まり、唾液で濡れる。毛づくろいの後、ハムスターは、背を丸め、手当たり次第に垂直面に対し側腹腺を激しく擦りつけることによって側腹マーキング行動を示す。これは、嗅覚コミュニケーションに關与する1種の匂いマーキングである(Johnston, *Physio. Behav.*, 51, 437-448 (1985); Ferris et al., *Physio. Behav.*, 40, 661-664 (1987))。バソプレッシン誘発性側腹マーキングは、通常、マイクロインジェクション後1分以内に誘発される(Ferris et al., *Science*, 224, 521-523 (1984))。この行動は、バソプレッシン特異的である。なぜならば、他のニューロペプチド、興奮性アミノ酸、およびカテコールアミンのマイクロインジェクションは、側腹マーキングを誘発することがないからである(Ferris et al., *Science*, 224, 521-523 (1984); Albers and Ferris, *Regulatory Peptides*, 12, 257-260 (1985))。さらに、側腹マーキングは、バソプレッシン $V_1$ 受容体に対して特異的である。なぜならば、この行動は、 $V_1$ 受容体拮抗剤によって選択的に抑制され、かつ、 $V_1$ 受容体作用剤によって活性化されるからである(Ferris et al., *Neuroscience Letters*, 55, 239-243 (1985); Albers et al., *Journal of Neuroscience*, 6, 2085-2089 (1986); Ferris et al., *European Journal of Pharmacology*, 154, 153-159 (1988))。

【0200】

このアッセイでは全ての動物が、体重が約160グラムの、雄性ゴールデンハムスター(*Mesocricetus auratus*)成体である。動物には、定位脳手術を施し、回復させてから行動試験を行った。ハムスターは、Plexiglas(商標)ケージにおいて転換型照明サイクル(14時間明期、10時間暗期、19:00に点灯)下に飼養し、食餌と水を自由に与えた。

【0201】

脳定位手術は、ペントバルビツール麻酔の下に行った。定位座標は：プレグマに対して1.1 mm前方、矢状縫合線から1.8 mm側方で垂線から8°の角度、および、硬膜下4.5 mmである。ノーズバーを両耳間線のレベルに設置する。一側の26-ゲージガイドカニューレを、標的部位に下ろし、歯科用セメントで頭蓋骨に固定した。ガイドカニューレは、ガイドから1mm延びる33-ゲージの閉塞子によって塞がれる。マイクロインジェクションのために使用される内側カニューレはガイドから3.0 mm延び、視床下部前部に達する。

【0202】

10

20

30

40

50

ハムスターに、1 μMのバソプレッシンを150 nLの容量としてマイクロインジェクションした。バソプレッシンは、溶剤、すなわち、ジメチルスルフォキシドに溶解させた、試験化合物の200 mM, 20 mM, 2 mMカクテルとして、または試験化合物単独で与える。バソプレッシンと試験化合物はともに100%ジメチルスルフォキシドに溶解した。インジェクションは全て、視床下部前部を標的とする。動物は、清潔なケージにおいて10分間における側腹マーキングについて採点する。

【0203】

方法実施例17 セロトニン再吸収阻害剤との併用

本発明のもう一つの態様は、強迫性疾患、攻撃性障害、またはうつ病治療のための、セロトニン再吸収阻害剤と組み合わせた、式(1)の化合物の使用である。セロトニン再吸収阻害剤として有用な化合物は、例えば、下記が挙げられるが、ただしそれらに限定されない。

10

【0204】

フルオキセチン、N-メチル-3-(p-トリフルオロメチルフェニル)-3-フェニルプロピルアミンは、塩酸塩として、かつ、二つのエナンチオマーのラセミ化合物として市販されている。米国特許第4,314,081号が、この化合物に対する初期の参考文献である。Robertson et al., J. Med. Chem., 31, 1412 (1988)は、フルオキセチンのRおよびSエナンチオマーの分離を教示し、セロトニン吸収阻害剤としてのそれらの活性が互いに類似することを示した。本明細書では、「フルオキセチン」という用語は、任意の酸添加塩、または遊離塩基を意味するものとして、かつ、ラセミ混合物、またはRおよびSエナンチオマーのいずれかを含むものとして使用される。

20

【0205】

ツロキセチン、N-メチル-3-(1-ナフタレニルオキシ)-3-(2-チエニル)プロパンアミンは、通常、塩酸塩および(+)-エナンチオマーとして投与される。これは、最初、その高い効力を示した米国特許第4,956,388号によって教示された。本明細書では、「ツロキセチン」という用語は、任意の酸添加塩、または分子の遊離塩基を指すのに用いられる。

【0206】

ベンラファキシンは、文献で知られており、その合成法、および、セロトニンおよびノルエピネフィリン吸収の阻害剤としてのその活性は、米国特許第4,761,501号に教示される。その特許では、ベンラファキシンは、化合物Aと特定される。

30

【0207】

ミルナシبران、(N,N-ジエチル-2-アミノメチル-1-フェニルシクロプロパンカルボキサミド)は、米国特許第4,478,836号によって教示される。この特許は、ミルナシبرانを実施例4として調製した。本特許は、この化合物を抗うつ剤として記載する。Moret et al., Neuropharmacology, 24, 1211-19 (1985)は、その薬理活性を、セロトニンおよびノルエピネフィリン再吸収の阻害剤として記載する。

【0208】

シタロبران、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフランカルボニトリルは、米国特許第4,136,193号において、セロトニン再吸収阻害剤として開示される。その薬理学は、Christensen et al., Eur. J. Pharmacol., 41, 153 (1977)によって開示され、うつ病におけるその臨床効果の報告が、Dufour et al., Int. Clin. Psychopharmacol., 2, 225 (1987)、およびTimmerman et al., 同上、239の中に見出される。

40

【0209】

フルボキサミン、5-メトキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ペンタノン O-(2-アミノメチル)オキシムは、米国特許第4,085,225号によって教示される。本薬剤に関する科学論文は、Claassen et al., Brit. J. Pharmacol., 60, 505 (1977); およびDe Wilde et al., J. Affective Disord., 4, 249 (1982); およびBenfield et al., Drugs, 32, 313 (1986)によって公刊される。

【0210】

50

パロキセチン、トランス-(-)-3-[(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルオキシ)メチル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジンは、米国特許第3,912,743および4,007,196号に見出される。本薬剤の活性の報告が、Lassen, Eur. J. Pharmacol., 47, 351 (1978); Hassan et al., Brit. J. Clin. Pharmacol., 19, 705 (1985); Laursen et al., Acta Psychiat. Scand., 71, 249 (1985); およびBattegay et al., Neuropsychobiology, 13, 31 (1985)の中に見られる。

【0211】

セルトラリン、(1S-cis)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-N-メチル-1-ナフチルアミン塩酸塩は、米国特許第4,536,518号ではセロトニン再吸収阻害剤として記載され、抗うつ剤として市販される。

【0212】

上に参照した特許は全て、参照により本明細書に含める。

【0213】

本発明のこの態様の、補助治療法は、本明細書に記載されるバソプレッシン $V_{1a}$ 拮抗剤を、セロトニン再吸収阻害剤と共に、体内で、これらの化合物の有効レベルを同時に実現する任意の方法で投与することによって実行される。ここで問題とする化合物は全て経口剤として市販されており、通常、経口的に投与されるので、補助的組み合わせの経口投与が好ましい。これらの化合物は、単一剤形において共に投与されてもよいし、別々に投与されてもよい。

【0214】

本発明のこの態様は、セロトニン再吸収阻害剤を投与することによって、バソプレッシン $V_{1a}$ 拮抗剤投与の効果として観察されるバソプレッシン濃度の低下の増強を実現する。本発明のこの態様は、うつ病および強迫障害の治療に使用するのに特に好適である。このような障害は、セロトニン再吸収阻害剤単独による治療に対しては耐性を示すことがよくあるからである。

【0215】

本明細書に記載される方法において使用される化合物を、何らの処方もなく直接投与することも可能ではあるけれども、化合物は、通常、製薬学的に適用可能な賦形剤、および少なくとも一つの活性成分を含む製薬組成物の形で投与される。これらの組成物は、種々のルート、例えば、経口、直腸、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、および鼻腔内を含むルートを通じて投与することが可能である。本明細書に記載される方法に使用される化合物の多くは、注入組成物および経口組成物として有効である。このような組成物は、製薬技術において周知のやり方で調製されるが、少なくとも一つの活性成分を含む。例えば、「レミントンの製薬科学( " REMINGTON ' S PHARMACEUTICAL SCIENCES " )」、(16版、1980)を参照されたい。

【0216】

本明細書に記載される方法において使用される製薬組成物の製造では、活性成分は、通常、賦形剤と混ぜ合わせる、賦形剤によって希釈される、または、カプセル、薬包袋、薬包紙、またはその他の容器の形状を取ってもよい担体の内部に包まれる。賦形剤が希釈剤として作用する場合、賦形剤は、活性成分のための溶剤、担体、または媒体として働く固体、半固体、または液体材料であってもよい。したがって、組成物は、錠剤、丸剤、散剤、ローゼンジ、サシエット、カシエット、エリキシル、懸濁液、乳液、溶液、シロップ、エロゾル(固体として、または液体媒体に溶解して)、例えば、最大10重量%の活性成分を含む軟膏、軟性および硬性ゼラチンカプセル、坐剤、滅菌注入液、および滅菌包装散剤の形状を取ってもよい。

【0217】

処方の調製では、他の成分と組み合わせる前に、適切な粒径が得られるように活性成分を粉砕することが必要となる場合がある。活性成分がほとんど不溶の場合、該成分は、通常、200メッシュ未満の粒径に粉砕される。活性成分が実質的に水溶性である場合、粒径は、処方においてほぼ均一な分布が実現されるよう粉砕工程によって、例えば、約40メッ

10

20

30

40

50

シュに調整される。

【0218】

適切な賦形剤のいくつかの例を挙げると、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、でん粉、アカシアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、ミクロ結晶セルロース、ポリビニールピロリドン、セルロース、水、シロップ、およびメチルセルロースがある。処方はさらに、下記：潤滑剤、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、および鉱油；湿潤剤；乳化剤および懸濁剤；防腐剤、例えば、メチル-およびプロピルヒドロキシベンゾエート；甘味剤；および芳香剤を含んでもよい。本明細書に記載される組成物は、従来技術で周知の手順を用いて、患者に対する投与後、活性成分の、速やかな、持続的、または遅延性放出を実現するように処方することも可能である。

10

【0219】

組成物は、単位剤形として、各用量が、約0.05から約100 mgの、より一般的には約1.0から約30 mgの活性成分を含む剤形として処方される。「単位剤形」という用語は、ヒトの被験体および他の哺乳動物に対する単位剤形として好適で、適切な製薬学的賦形剤との関連において所望の治療効果を挙げるように計算された指定量の活性物質を含む、物理的に独立分離した単位を指す。

【0220】

活性化化合物は、一般に、広い用量範囲において有効である。例えば、1日当たりの用量は、通常、体重1 kg当たり約0.01から約30 mgの範囲に納まる。例示の変動として、1日当たりの用量は、体重1 kg当たり約0.02から約10 mgの範囲、体重1 kg当たり約0.02から約1 mgの範囲、あるいは、体重1 kg当たり約0.02から約0.1 mgの範囲に納まってもよい。このような用量範囲は、任意の患者または哺乳動物の治療に適用することが可能である。さらに、ヒトの成人の治療の場合、例示の用量は、単一用量または分割用量として、体重1 kg当たり約0.02から約15 mgの範囲、あるいは、体重1 kg当たり約0.1から約10 mgの範囲に納まる。しかしながら、実際に投与される化合物の量は、関連状況、例えば、治療される病態、選ばれた投与ルート、投与される実際の化合物（単数または複数）、個別の患者の年齢、体重、および反応、および患者の症状の重度を含む状況に照らして、医師によって決められるのであり、したがって、前述の用量範囲は、例示を意図するものであって、いかなる意味でも本発明を限定することを意図するものでもなく、限定を意図するものと解釈してもならないことを理解しなければならない。ある事例では、前述の下限を下回る用量レベルでも、十分以上有効である場合もあろうし、一方、別の事例では、有害な副作用を全く引き起こすことなくさらに大きな用量を使用してもよい場合もあろう。このような比較的高い用量では、一日を通じての投与のために、いくつかの比較的低い用量に分割してもよいことが理解される。

20

30

【0221】

本明細書に記載される方法において使用される化合物の投与のために用いられる処方のタイプは、使用される特定の化合物、投与ルートおよび化合物（単複）から望まれる薬物動態プロファイルのタイプ、および、患者の状態によって決められてもよい。

【0222】

処方実施例 1

下記の成分を含む硬性ゼラチンカプセルが調製される。

成分	量 (mg/カプセル)
式(I)の化合物	30.0
でん粉	305.0
ステアリン酸マグネシウム	5.0

40

上記の成分を混ぜ合わせ、340 mg量として硬性ゼラチンカプセルの中に充填される。

【0223】

50

## 処方実施例 2

錠剤処方を、下記の成分を用いて調製する。

成分	量(mg/錠)
式(I)の化合物	25.0
セルロース、ミクロ結晶	200.0
コロイド状二酸化シリコン	10.0
ステアリン酸	5.0

これらの成分をブレンドし、それぞれ240 mgの重さを持つ錠剤を形成する。

10

## 【0224】

## 処方実施例 3

下記の成分を含む、乾燥粉末吸引処方を調製する。

成分	重量%
式(I)の化合物	5
ラクトース	95

活性混合物を、ラクトースと混ぜ合わせ、その混合物を、乾燥粉末吸引機に加える。

20

## 【0225】

## 処方実施例 4

それぞれが30 mgの活性成分を含む錠剤を下記のように調製する。

成分	量(mg/錠)
式(I)の化合物	30.0 mg
でん粉	45.0 mg
ミクロ結晶セルロース	35.0 mg
ポリビニールピロリドン(10%水溶液として)	4.0 mg
カルボキシメチルでん粉ナトリウム	4.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
タルク	1.0 mg
合計	120 mg

30

活性成分、でん粉、およびセルロースは、20号USメッシュふるいを通させ、十分に混ぜ合わせる。得られた粉末と、ポリビニールピロリドン溶液を合わせ、次に、これを16メッシュUSふるいを通させる。このようにして得られた顆粒を、50-60 で乾燥させ、16メッシュUSふるいを通させる。次に、あらかじめ30号メッシュUSふるいを通させた、カルボキシメチルでん粉ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、およびタルクを顆粒に加える。これらを、混ぜ合わせた後、錠剤機において圧縮し、それぞれが120 mgの重量を持つ錠剤を生成する。

40

## 【0226】

## 処方実施例 5

それぞれが40 mgの薬剤を含むカプセルが下記のように製造される。

成分	量 (mg/カプセル)
式(I)の化合物	40.0 mg
でん粉	109.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0 mg
合計	150.0 mg

活性成分、セルロース、でん粉、およびステアリン酸マグネシウムはブレンドし、20号メッシュUSふるいを通過させ、150 mg量として硬性ゼラチンカプセルに充填する。

【0227】

10

処方実施例 6

それぞれが25 mgの活性成分を含む坐剤を下記のように製造する。

成分	量 (mg)
式(I)の化合物	25 mg
飽和脂肪酸グリセリドを、右の量まで加える	2,000 mg

活性成分を、60号メッシュUSふるいを通過させ、必要最小限度の熱を用いてあらかじめ融解した飽和脂肪酸グリセリドの中に懸濁する。次に、この混合物を、指定の2.0 g容量の坐剤モールドの中に注入し、冷却させる。

20

【0228】

処方実施例 7

それぞれが、5.0 ml用量当たり50 mgの薬剤を含む懸濁液を下記のように製造する。

成分	量 (mg)
式(I)の化合物	50.0 mg
キサントガム	4.0 mg
カルボキシメチルでん粉ナトリウム (11%) マイクロ結晶セルロース (89%)	50.0 mg
スクロース	1.75 g
安息香酸ナトリウム	10.0 mg
芳香および着色剤	適当量
純水を、右の量まで加える	5.0 ml

30

薬剤、スクロース、およびキサントガムはブレンドし、10号メッシュUSふるいを通過させ、次に、あらかじめ調製した、マイクロ結晶セルロースとカルボキシメチルセルロースナトリウムの水溶液と混ぜ合わせる。安息香酸ナトリウムと、芳香および着色剤を、若干の水で希釈し、攪拌しながら加える。次に、必要な容量を得るのに十分な量の水を加える。

40

【0229】

処方実施例 8

それぞれが15 mgの薬剤を含むカプセルを下記のように製造する。

成分	量 (mg/カプセル)
式(I)の化合物	15.0 mg
でん粉	407.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	3.0 mg
合計	425.0 mg

50

活性成分、セルロース、でん粉、およびステアリン酸マグネシウムはブレンドし、20号メッシュUSふるいを通させ、425 mg量として硬性ゼラチンカプセルに充填する。

【0230】

処方実施例 9

静脈注入処方は、下記のように調製されてもよい。

成分	量 (mg)
式(I)の化合物	250.0 mg
等張生食液	1000 ml

10

【0231】

処方実施例 10

局所処方は、下記のように調製されてもよい。

成分	量 (mg)
式(I)の化合物	1-10 g
乳化ワックス	30 g
液状パラフィン	20 g
白色軟性パラフィンを、右の量まで加える	100 g

20

白色軟性パラフィンは、溶融するまで加熱する。液状パラフィンと乳化ワックスを取り込み、溶解するまで攪拌する。活性成分を加え、分散するまで攪拌を続ける。次に、この混合物を、硬くなるまで冷却する。

【0232】

処方実施例 11

それぞれが10 mgの活性成分を含む、舌下錠または頬内錠は、下記のように調製されてもよい。

成分	量 (mg/錠)
式(I)の化合物	10.0 mg
グリセロール	210.5 mg
水	143.0 mg
クエン酸ナトリウム	4.5 mg
ポリビニールアルコール	26.5 mg
ポリビニールピロリドン	15.5 mg
合計	410.0 mg

30

グリセロール、水、クエン酸ナトリウム、ポリビニールアルコール、およびポリビニールピロリドンは、連続攪拌し、温度を約90 に維持することによって互いに混ぜ合わせる。これらのポリマーが液状になったら、その溶液を約50-55 に冷却し、薬剤をゆっくり加えて混ぜる。均一な混合物を、不活性物質から成る型に注入し、約2-4 mmの厚さを持つ、薬剤含有拡散基質を生成する。次に、この拡散基質を切断して、適切なサイズを持つ個別の錠剤を形成する。

40

【0233】

処方実施例 12

本明細書に記載する方法では、別の例示の処方は、経皮輸送装置（「パッチ」）を用いる。この経皮パッチは、本明細書に記載される化合物を調節された量で、連続的、または不連続的輸送するために使用されてもよい。製剤輸送のための、経皮パッチの構築および使用は従来技術で周知である。例えば、1991年6月11日発行の米国特許第5,023,252号を参照されたい。なお、この特許を引用により本明細書に含める。このようなパッチは、製

50

剤の、連続輸送、脈動輸送、または要時輸送を実現するように構築されてもよい。

【0234】

処方実施例13

製薬組成物を、脳に、直接または間接に導入することが望ましい場合、または必要な場合がしばしば起こる。直接技術は、通常、血液-脳関門を迂回するために、組成物を導入する生体の脳室システムの中に薬剤輸送カテーテルを設置することを含む。生体の、特定の解剖学的領域に生物学的因子を輸送するために使用される、そのような一つの埋め込み式輸送システムが、米国特許第5,011,472号に記載される。なお、この特許を引用により本明細書に含める。

【0235】

処方実施例14

一般に好ましいとされる間接技術は、通常、親水性薬剤を、脂溶性薬剤または薬剤前駆体に変換することによって薬剤潜在化を実現するように組成物を処方することを含む。潜在化は、一般に、薬剤の上に存在するヒドロキシ、カルボニル、硫酸塩、および一次アミン基をブロックして、該薬剤をより脂溶性にし、血液-脳関門をより通り抜けし易くすることによって実現される。それとは別に、血液-脳関門を一過性に開放することが可能な、高張溶液を動脈内注入することによって、親水性薬剤の輸送を強化してもよい。

【0236】

前述の説明において、本発明が図示され、かつ詳細に記述されたわけであるが、これらの図示および記述は、具体的説明および例示と見なされるべきであって、限定的性格のものと考えてはならず、かつ、例示的实施例のみが示され記載されているのであり、本発明の精神内に納まる全ての変更および改変は、保護が望まれることを理解すべきである。

【図面の簡単な説明】

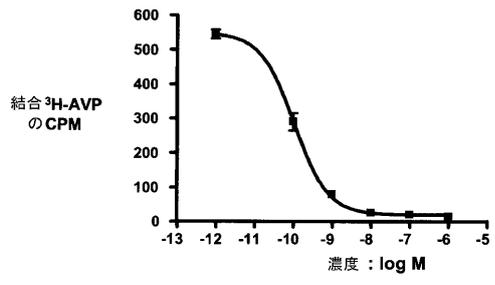
【0237】

【図1】図1は、ヒトの $V_{1a}$ 受容体をトランスフェクトさせたCHO細胞で行った競合的結合アッセイにおいて得られた、実施例9Bの、ヒト $V_{1b}$ に対する結合アフィニティ ( $K_i=0.07$  nM) を示す。

10

20

【 図 1 】



【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2006/027703

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D413/04 C07D413/14 A61K31/422 A61P25/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/031407 A (SERENIX PHARMACEUTICALS LLC [US]; BRUNS ROBERT F JR [US]; GUILLON CHRI) 17 April 2003 (2003-04-17) abstract; claims 43,61,62; examples 232,233 -----	1-11, 20-40
X	EP 0 144 840 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD [JP]) 19 June 1985 (1985-06-19) example 12 -----	1,3-6
X	JP 56 125361 A (SAGAMI CHEM RES) 1 October 1981 (1981-10-01) compounds ----- -/--	1,3-6
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  30 March 2007		Date of mailing of the international search report  13/07/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  van Laren, Martijn

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2006/027703
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HIRAI, KOICHI ET AL: "An example of the .beta.-lactam ring formation and novel pyrrolinoazetidinone ring construction" SANKYO KENKYUSHO NENPO , 37, 133-9 CODEN: SKKNAJ; ISSN: 0080-6064, 1985, XP008077015 compounds 8D,9D	1,2,5
X	OJIMA, IWA0 ET AL: "Novel and effective routes to optically pure amino acids, dipeptides, and their derivatives via .beta.-lactams obtained through asymmetric cycloaddition" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS , (8), 625-6 CODEN: JCCCAT; ISSN: 0022-4936, 1987, XP002427211 table 1; compound 3F	1,3-6
E	WO 2006/102283 A2 (AZEVA PHARMACEUTICALS, INC., USA) 28 September 2006 (2006-09-28) abstract; claims; example 232	1-11, 20-40

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2006/027703**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 12-19  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 34-40 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

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

see additional sheet

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
1-11,20-40 (in part)

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2006 /027703

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-11,20-40 (in part)

Compounds falling under the formula of claim 1 and their pharmaceutical compositions and uses

2. claims: 12-19,20-40 (in part)

Compounds falling under the formula of claim 12 and their pharmaceutical compositions and uses

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/027703

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 03031407	A	17-04-2003	CA 2462903 A1	17-04-2003
			CN 1606554 A	13-04-2005
			EP 1434763 A2	07-07-2004
			JP 2005532984 T	04-11-2005
			MX PA04003358 A	08-07-2004
			NZ 532033 A	30-11-2006
EP 0144840	A	19-06-1985	CA 1250287 A1	21-02-1989
			US 4751299 A	14-06-1988
JP 56125361	A	01-10-1981	NONE	
WO 2006102283	A2	28-09-2006	WO 2006102308 A2	28-09-2006

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	1 0 1	
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22		
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24		
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18		
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28		
A 6 1 P 21/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/00		
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 21/04		
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/10		
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/04		
A 6 1 P 11/16	(2006.01)	A 6 1 P 11/00		
A 6 1 P 11/08	(2006.01)	A 6 1 P 11/16		
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/08		
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/06		
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00		
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 1/00		
A 6 1 P 19/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/06		
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/04		
A 6 1 P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P 19/02		
A 6 1 P 19/08	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 19/10		
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/08		
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/08		
A 6 1 P 11/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/00		
A 6 1 P 27/16	(2006.01)	A 6 1 P 17/02		
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/02		
A 6 1 P 17/08	(2006.01)	A 6 1 P 27/16		
A 6 1 P 17/04	(2006.01)	A 6 1 P 27/02		
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/08		
A 6 1 P 25/32	(2006.01)	A 6 1 P 17/04		
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 P 37/02		
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/32		
A 6 1 P 1/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/20		
A 6 1 P 13/10	(2006.01)	A 6 1 P 21/00		
A 6 1 P 13/02	(2006.01)	A 6 1 P 1/08		
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 13/10		
A 6 1 P 13/08	(2006.01)	A 6 1 P 13/02		
A 6 1 P 13/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1	
A 6 1 P 9/08	(2006.01)	A 6 1 P 13/08		
A 6 1 P 7/02	(2006.01)	A 6 1 P 13/00		
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/10		
		A 6 1 P 9/08		
		A 6 1 P 43/00	1 1 4	
		A 6 1 P 7/02		
		A 6 1 P 9/00		

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

(72)発明者 ミラー, マーヴィン, ジェイ.

アメリカ合衆国・インディアナ州 4 6 6 3 5 ・サウス ベンド・タリー ホー ドライヴ 1 7  
8 8 5

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 CC52 DD02 EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC69 GA07 GA09 GA12 MA01 MA04 NA14  
ZA01 ZA02 ZA05 ZA08 ZA12 ZA14 ZA15 ZA16 ZA18 ZA33  
ZA34 ZA36 ZA39 ZA40 ZA45 ZA51 ZA54 ZA59 ZA60 ZA61  
ZA66 ZA71 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZA97 ZB07 ZB11 ZB13  
ZB15 ZC42