

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2020-189788  
(P2020-189788A)

(43) 公開日 令和2年11月26日(2020.11.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07C 229/58</b> (2006.01)	C07C 229/58	4C055
<b>A61P 43/00</b> (2006.01)	A61P 43/00 111	4C086
<b>A61P 25/20</b> (2006.01)	A61P 25/20	4C206
<b>A61K 31/196</b> (2006.01)	A61K 31/196	4H006
<b>C07D 213/79</b> (2006.01)	C07D 213/79 CSP	

審査請求 未請求 請求項の数 15 O L 外国語出願 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-76477 (P2019-76477)  
(22) 出願日 平成31年4月12日 (2019. 4. 12)

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. テフロン

(出願人による申告) 平成28年度、国立研究開発法人科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業「睡眠制御因子の可視化」委託研究、産業技術力強化法第19条の適用を受ける特許出願

(71) 出願人 504171134  
国立大学法人 筑波大学  
茨城県つくば市天王台一丁目1番1

(74) 代理人 100080791  
弁理士 高島 一

(74) 代理人 100136629  
弁理士 鎌田 光宜

(74) 代理人 100125070  
弁理士 土井 京子

(74) 代理人 100121212  
弁理士 田村 弥栄子

(74) 代理人 100174296  
弁理士 當麻 博文

(74) 代理人 100137729  
弁理士 赤井 厚子

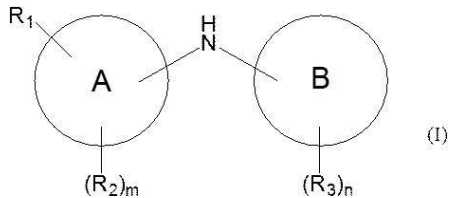
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 睡眠誘導剤である複素環化合物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 副作用のない睡眠誘導剤の提供。

【解決手段】 式(I) 表される化合物又はその塩。



(環 A は、N 及び S から選択される 1 ~ 4 個の複素原子を含有する 5 又は 6 員芳香族複素環、又はベンゼン；R<sub>1</sub> は、カルボキシ基；R<sub>2</sub> は、夫々独立に、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アリール基、又は 5 又は 6 員芳香族複素環基；環 B は、5 又は 6 員芳香環；n 個の R<sub>3</sub> は、夫々独立に、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、又はアリール基；m は、0、1、又は 2；n は、1 又は 2 である。)

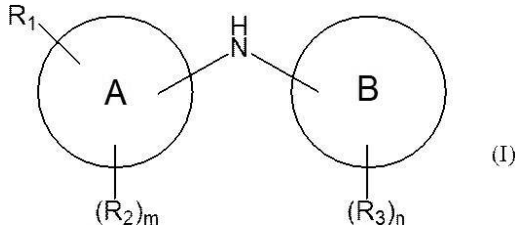
【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

以下の式 ( I ) :

## 【化 1】



10

(式中、

環 A は、炭素原子以外の環構成原子として、窒素原子及び硫黄原子から選択される 1 ~ 4 個の複素原子を含有する 5 又は 6 員芳香族複素環、又はベンゼンであり；

$R_1$  は、カルボキシ基であり；

$m$  個の  $R_2$  は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アリール基、又は 5 又は 6 員芳香族複素環基であり；

環 B は、5 又は 6 員芳香環であり；

$n$  個の  $R_3$  は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、又はアリール基であり；

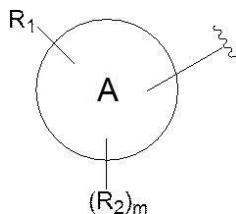
$m$  は、0、1、又は 2 であり；及び

$n$  は、1 又は 2 である。

20

但し、1) 環 A が、ベンゼンである場合には、以下の部分構造式で表される基：

## 【化 2】

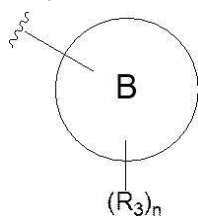


は、2 - カルボキシ - 5、6 - ジフルオロフェニルであり、かつ

30

以下の部分構造式で表される基：

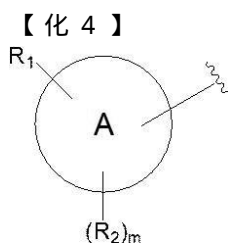
## 【化 3】



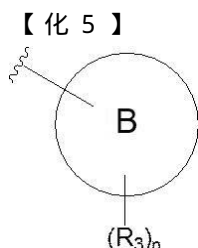
は、3 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル、3 - ビフェニル、4 - プロモフェニル、2 - ヨードフェニル、2、5 - ジフルオロフェニル、2 - フルオロ - 5 - クロロフェニル、2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル、2 - フルオロ - 5 - プロモフェニル、2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル、2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル、4 - エチニルフェニル、又は 3 - プロモフェニルであるか；又は

40

2) 環 A が、ベンゼンである場合には、以下の部分構造式で表される基：



は、2 - カルボキシフェニル又は 3 - カルボキシフェニルであり、かつ以下の部分構造式で表される基：



は、4 - プロピルフェニルである。) で表される化合物又はその塩。

【請求項 2】

環 A が、ピリジン、チオフェン、又はベンゼンであり、  
 $R_1$  が、カルボキシ基であり、  
 $m$  個の  $R_2$  が、それぞれ独立して、ハロゲン原子又は炭素原子以外の環構成原子として、窒素原子及び硫黄原子から選択される 1 ~ 4 個の複素原子を含有する 5 又は 6 員芳香族複素環基であり；

環 B が、ベンゼンであり；及び

$n$  個の  $R_3$  が、それぞれ独立して、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$  アルキル基、 $C_2 - C_6$  アルケニル基、 $C_2 - C_6$  アルキニル基、 $C_1 - C_6$  アルコキシ基、又は  $C_6 - C_{10}$  アリール基である、請求項 1 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 3】

環 A が、ピリジン又はチオフェンである、請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 4】

環 A が、ピリジン又はチオフェンであり、

環 B が、ベンゼンであり、

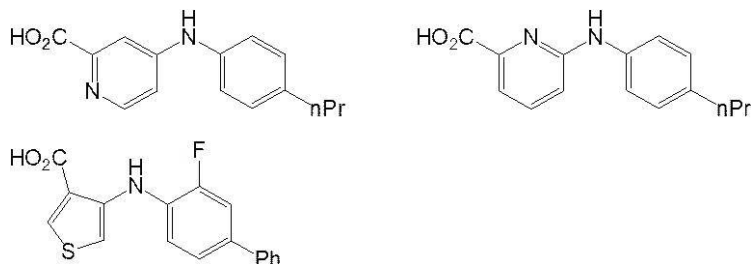
$n$  個の  $R_3$  が、それぞれ独立して、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$  アルキル基、又はフェニルであり、及び、

$m$  が、0 である、請求項 1 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 5】

以下の化合物群から選択される、請求項 4 に記載の化合物又はその塩：

【化 6】



(式中、 $nPr$  は、プロピルであり、及び  $Ph$  は、フェニルである。)

【請求項 6】

環 A が、ベンゼンである、請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 7】

10

20

30

40

50

請求項 1 に記載の化合物 ( I ) 又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

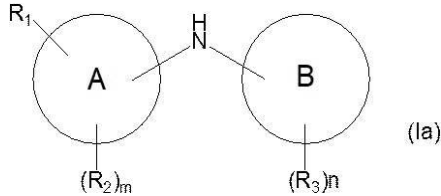
【請求項 8】

医薬として使用するための、請求項 1 に記載の化合物 ( I ) 又はその薬学上許容される塩。

【請求項 9】

以下の式 ( I a ) :

【化 7】



10

(式中、

環 A は、炭素原子以外の環構成原子として、窒素原子及び硫黄原子から選択される 1 ~ 4 個の複素原子を含有する、5 又は 6 員芳香族複素環、又はベンゼンであり；

$R_1$  は、カルボキシ基であり；

$m$  個の  $R_2$  は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アリール基、又は 5 又は 6 員芳香族複素環基であり；

20

環 B は、5 又は 6 員芳香環であり；

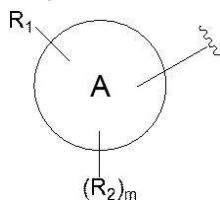
$n$  個の  $R_3$  は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、又はアリール基であり；

$m$  は、0、1、又は 2 であり；及び

$n$  は、1 又は 2 である。

但し、1) 環 A が、ベンゼンである場合には、以下の部分構造式で表される基：

【化 8】

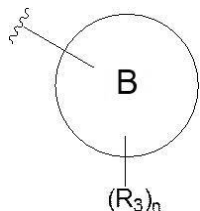


30

は、2 - カルボキシ - 5、6 - ジフルオロフェニルであり、かつ

以下の部分構造式で表される基：

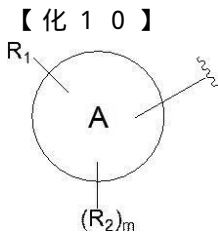
【化 9】



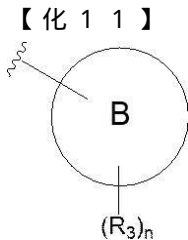
40

は、3 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル、3 - ビフェニル、4 - プロモフェニル、2 - ヨードフェニル、2、5 - ジフルオロフェニル、2 - フルオロ - 5 - クロロフェニル、2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル、2 - フルオロ - 5 - プロモフェニル、2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル、2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル、4 - エチニルフェニル、3 - プロモフェニル、2 - メチル - 4 - ヨードフェニル、又は 2 - フルオロ - 4 - プロモフェニルであるか；又は

2) 環 A が、ベンゼンである場合には、以下の部分構造式で表される基：



は、2 - カルボキシフェニル又は3 - カルボキシフェニルであり、かつ以下の部分構造式で表される基：



は、4 - プロピルフェニルである。) )

で表される化合物又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する、アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体を標的としたポジティブアロステリックモジュレーター (PAM) である医薬。

【請求項 10】

請求項 9 で定義された化合物 (I a) 又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する、徐波睡眠を誘導するための医薬。

【請求項 11】

請求項 9 で定義された化合物 (I a) 又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する、不眠症の予防又は治療のための医薬。

【請求項 12】

請求項 9 で定義された化合物 (I a) 又はその薬学上許容される塩を、それを必要とする哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物における徐波睡眠の誘導方法。

【請求項 13】

請求項 9 で定義された化合物 (I a) 又はその薬学上許容される塩を、それを必要とする哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物における不眠症の治療又は予防方法。

【請求項 14】

哺乳動物における徐波睡眠の誘導に使用するための、請求項 9 で定義された化合物 (I a) 又はその薬学上許容される塩。

【請求項 15】

不眠症の治療又は予防に使用するための、請求項 9 で定義された化合物 (I a) 又はその薬学上許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体のポジティブアロステリックモジュレーターであり、睡眠誘導剤として有用な複素環化合物に関する。より詳細には、本発明は、特に熟睡感を与える徐波睡眠を提供可能な睡眠誘導剤に関する。

【背景技術】

【0002】

不眠症は最も一般的な睡眠障害の一つであり、推定有病率が一般の集団で 10 ~ 15 %、高齢者集団で 30 ~ 60 % である。不眠症の治療のための最も広く処方されている薬剤は、ベンゾジアゼピン (BDZ) 及び非 BDZ として知られている、抑制性神経伝達物質 - アミノ酪酸のシグナル伝達を増強する中枢神経系抗うつ薬である。しかしながら、これらの薬物療法は、筋肉弛緩、リバウンド不眠症、食欲の変化、翌日の鎮静、認知機能障

10

20

30

40

50

害、健忘症効果、ならびに薬物耐性及び依存性の発生を含む広範囲の副作用に悩まされている。また、オレキシン受容体アンタゴニストは、最近、不眠症治療薬として開発され承認された（非特許文献1）。しかしながら、これらの薬物の主な問題点は、筋力低下、奇妙な夢、夢遊病、他の夜間行動又は自殺願望の起こり得る兆候を伴う翌朝の眠気である（非特許文献2）。さらに、オレキシン受容体アンタゴニストは、ほとんどの場合、睡眠から覚醒することを妨げることによって作用するので、寝付きに問題がある人にはあまり効果がない。

【0003】

極めて選択的なアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体 (A<sub>2A</sub>R) アゴニストである CGS 21680 は、ラットの前脳基底部吻側腹側部のくも膜下腔又はマウスの側脳室への注入後に睡眠を著しく増加させる（非特許文献3；非特許文献4；非特許文献5）。しかしながら、A<sub>2A</sub>R アゴニストの投与は、低血圧や頻脈等の心血管作用のために睡眠障害を治療する臨床的可能性はないと一般に考えられている（非特許文献6）。A<sub>2A</sub>R アロステリック調節剤の作用は、オルソステリック A<sub>2A</sub>R アゴニストとは対照的に、アデノシンが放出され脳内のアデノシンレベルが覚醒時に上昇する場合に限定されるため、アロステリック A<sub>2A</sub>R 調節は不眠症治療の代替的戦略であり得る（非特許文献7）。

10

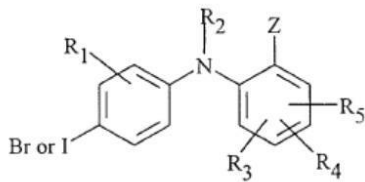
【0004】

特許文献1には、以下の式で示される MEK 阻害剤を患者に投与することからなる敗血症性ショックの治療又は予防方法が記載されている。

【0005】

20

【化1】



【0006】

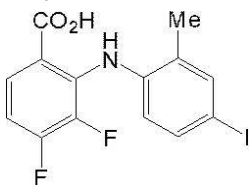
(式中、各記号は文献に記載の通りである。)

特許文献1には、以下の化合物（化合物X）も具体的に記載されている。

30

【0007】

【化2】



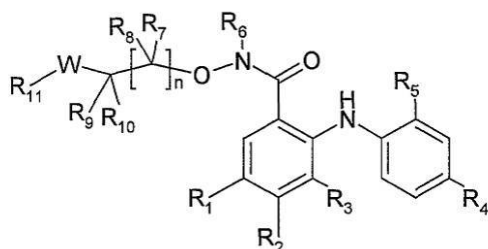
【0008】

特許文献2には、MEK 阻害剤であり、癌、再狭窄、乾癬、アテローム性動脈硬化等の治療に有用な、以下の式で示される化合物が記載されている。

40

【0009】

【化3】



【0010】

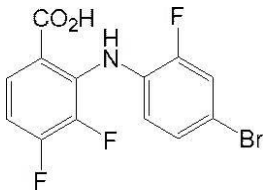
50

(式中、各記号は文献に記載の通りである。)

特許文献2には、上記化合物の中間体である以下の化合物(化合物Y)も具体的に記載されている。

【0011】

【化4】



10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0012】

【特許文献1】WO 98/37881

【特許文献2】WO 02/06213

【非特許文献】

【0013】

【非特許文献1】Cox et al, 2010, J Med Chem 53: 5320-5332

【非特許文献2】Jacobson et al, 2014, Expert Rev Clin Pharmacol 7: 711-730 20

【非特許文献3】Sato et al, 1999, Eur J Neurosci 11: 1587-1597

【非特許文献4】Scammell et al, 2001, Neuroscience 107: 653-663

【非特許文献5】Urade et al, 2003, Neurology 61: S94-96

【非特許文献6】Lera Ruiz et al, 2014, J Med Chem 57: 3623-3650

【非特許文献7】Porkka-Heiskanen et al, 1997, Science 276: 1265-1268 30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

本発明は、筋肉弛緩、リバウンド不眠症、食欲の変化、翌日の鎮静、認知機能障害、健忘症効果、ならびに薬物耐性及び依存性の発生等の副作用がない睡眠誘導剤、特に熟睡感を与える徐波睡眠を提供することが可能な睡眠誘導剤として有用なアデノシンA<sub>2A</sub>受容体を標的としたポジティブアロステリックモジュレーター(PAM)を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

40

【0015】

本発明者らは、上記課題を解決すべく、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体を標的としたポジティブアロステリックモジュレーター(PAM)を探索研究し、アデノシンA<sub>2A</sub>R PAM(以下、A<sub>2A</sub>R PAMと総称する場合がある)として有用な一連の新規な以下の式(I)で表される化合物又はその塩(以下、化合物(I)と総称する場合がある)を見出すとともに、上記の化合物X及びYがA<sub>2A</sub>R PAMとして有用であることをも見出し(以下、化合物(I)、化合物X及びY、並びにそれらの塩を、化合物(Ia)と総称する場合がある)、当該化合物を投与することにより、心血管作用等の副作用を引き起こすことなく、徐波睡眠(SWS)を誘導することに成功して本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は以下の通りである。

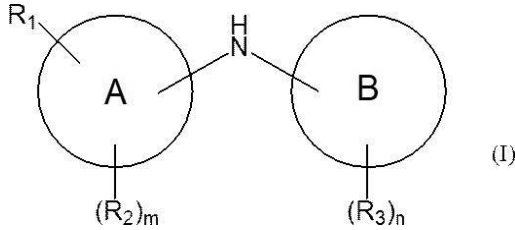
50

【 0 0 1 6 】

( 1 ) 以下の式 ( I ) :

【 0 0 1 7 】

【 化 5 】



10

【 0 0 1 8 】

( 式 中 、

環 A は、炭素原子以外の環構成原子として、窒素原子及び硫黄原子から選択される 1 ~ 4 個の複素原子を含有する 5 又は 6 員芳香族複素環、又はベンゼンであり；

$R_1$  は、カルボキシ基であり；

$m$  個の  $R_2$  は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アリール基、又は 5 又は 6 員芳香族複素環基であり；

環 B は、5 又は 6 員芳香環であり；

$n$  個の  $R_3$  は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、又はアリール基であり；

20

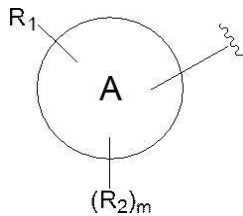
$m$  は、0、1、又は 2 であり；及び

$n$  は、1 又は 2 である。

但し、1) 環 A が、ベンゼンである場合には、以下の部分構造式で表される基：

【 0 0 1 9 】

【 化 6 】



30

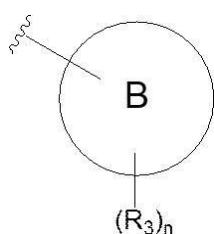
【 0 0 2 0 】

は、2 - カルボキシ - 5、6 - ジフルオロフェニルであり、かつ

以下の部分構造式で表される基：

【 0 0 2 1 】

【 化 7 】



40

【 0 0 2 2 】

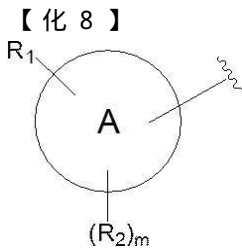
は、3 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル、3 - ビフェニル、4 - プロモフェニル、2 - ヨードフェニル、2、5 - ジフルオロフェニル、2 - フルオロ - 5 - クロロフェニル、2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル、2 - フルオロ - 5 - プロモフェニル、2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル、2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル、4 - エチニルフェニル、又は 3 - プロモフェニルであるか；又は

2) 環 A が、ベンゼンである場合には、以下の部分構造式で表される基：

【 0 0 2 3 】

50





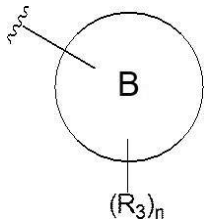
【 0 0 2 4 】

は、2 - カルボキシフェニル又は 3 - カルボキシフェニルであり、かつ以下の部分構造式で表される基：

10

【 0 0 2 5 】

【化 9】



【 0 0 2 6 】

は、4 - プロピルフェニルである。)

20

で表される化合物又はその塩。

( 2 ) 環 A が、ピリジン、チオフェン、又はベンゼンであり、

R<sub>1</sub> が、カルボキシ基であり、

m 個の R<sub>2</sub> が、それぞれ独立して、ハロゲン原子又は炭素原子以外の環構成原子として、窒素原子及び硫黄原子から選択される 1 ~ 4 個の複素原子を含有する 5 又は 6 員芳香族複素環基であり；

環 B が、ベンゼンであり；及び

n 個の R<sub>3</sub> が、それぞれ独立して、ハロゲン原子、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル基、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル基、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ基、又は C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール基である、上記 ( 1 ) に記載の化合物又はその塩。

30

( 3 ) 環 A が、ピリジン又はチオフェンである、上記 ( 1 ) 又は ( 2 ) に記載の化合物又はその塩。

( 4 ) 環 A が、ピリジン又はチオフェンであり、

環 B が、ベンゼンであり、

n 個の R<sub>3</sub> が、それぞれ独立して、ハロゲン原子、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、又はフェニルであり、及び、

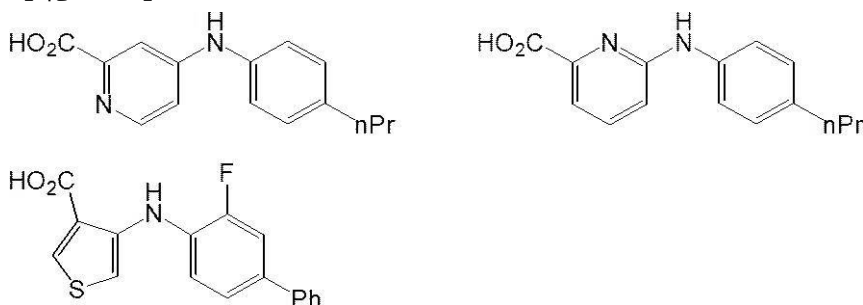
m が、0 である、上記 ( 1 ) に記載の化合物又はその塩。

( 5 ) 以下の化合物群から選択される、上記 ( 4 ) に記載の化合物又はその塩：

【 0 0 2 7 】

【化 10】

40



【 0 0 2 8 】

( 式中、n P r は、プロピルであり、及び P h は、フェニルである。 )

50

(6) 環 A が、ベンゼンである、上記 (1) 又は (2) に記載の化合物又はその塩。

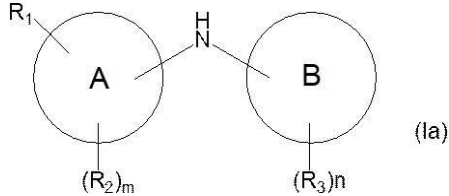
(7) 上記 (1) に記載の化合物 (I) 又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(8) 医薬として使用するための、上記 (1) に記載の化合物 (I) 又はその薬学上許容される塩。

(9) 以下の式 (I a) :

【0029】

【化11】



10

【0030】

(式中、

環 A は、炭素原子以外の環構成原子として、窒素原子及び硫黄原子から選択される 1 ~ 4 個の複素原子を含有する、5 又は 6 員芳香族複素環、又はベンゼンであり；

R<sub>1</sub> は、カルボキシ基であり；

m 個の R<sub>2</sub> は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アリール基、又は 5 又は 6 員芳香族複素環基であり；

20

環 B は、5 又は 6 員芳香環であり；

n 個の R<sub>3</sub> は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、又はアリール基であり；

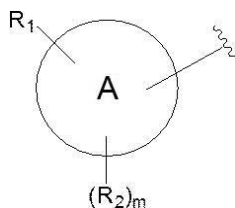
m は、0、1、又は 2 であり；及び

n は、1 又は 2 である。

但し、1) 環 A が、ベンゼンである場合には、以下の部分構造式で表される基：

【0031】

【化12】



30

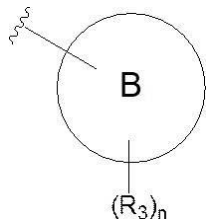
【0032】

は、2 - カルボキシ - 5、6 - ジフルオロフェニルであり、かつ

以下の部分構造式で表される基：

【0033】

【化13】



40

【0034】

は、3 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル、3 - ビフェニル、4 - プロモフェニル、2 - ヨードフェニル、2、5 - ジフルオロフェニル、2 - フルオロ - 5 - クロロフェニル、2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル、2 - フルオロ - 5 - プロモフェニル、2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル、2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル、4 - エチニルフェニル、3

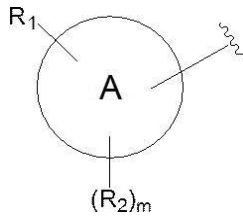
50

- プロモフェニル、2 - メチル - 4 - ヨードフェニル、又は2 - フルオロ - 4 - プロモフェニルであるか；又は

2) 環 A が、ベンゼンである場合には、以下の部分構造式で表される基：

【0035】

【化14】



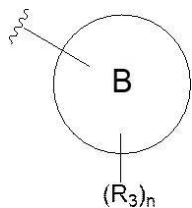
10

【0036】

は、2 - カルボキシフェニル又は3 - カルボキシフェニルであり、かつ以下の部分構造式で表される基：

【0037】

【化15】



20

【0038】

は、4 - プロピルフェニルである。) )

で表される化合物又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する、アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体を標的としたポジティブアロステリックモジュレーター (PAM) である医薬。

(10) 上記(9)で定義された化合物 (Ia) 又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する、徐波睡眠を誘導するための医薬。

(11) 上記(9)で定義された化合物 (Ia) 又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する、不眠症の予防又は治療のための医薬。

(12) 上記(9)で定義された化合物 (Ia) 又はその薬学上許容される塩を、それを必要とする哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物における徐波睡眠の誘導方法。

(13) 上記(9)で定義された化合物 (Ia) 又はその薬学上許容される塩を、それを必要とする哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物における不眠症の治療又は予防方法。

(14) 哺乳動物における徐波睡眠の誘導に使用するための、上記(9)で定義された化合物 (Ia) 又はその薬学上許容される塩。

(15) 不眠症の治療又は予防に使用するための、上記(9)で定義された化合物 (Ia) 又はその薬学上許容される塩。

40

【発明の効果】

【0039】

本発明によれば、睡眠誘導剤として、特に、熟睡感を与える徐波睡眠を提供可能な睡眠誘導剤として有用な、アデノシン A<sub>2A</sub> R PAM の提供が可能となる。

【図面の簡単な説明】

【0040】

【図1】マウス A<sub>2A</sub> R 発現 CHO 細胞における YNT - 2167 処置によるアデノシン A<sub>2A</sub> R 活性への効果 (A) マウス A<sub>2A</sub> R 発現 CHO 細胞のアデノシン及び YNT - 378、YNT - 2167 による共処置 (B) マウス A<sub>2A</sub> R 発現 CHO 細胞のアデノシン単独処置又は異なる濃度の YNT - 2167 との共処置

50

【図2】YNT-2167腹腔内投与によるマウス徐波睡眠への効果生理食塩水又はYNT-2167の腹腔内投与後のマウスにおけるSWS、REM睡眠及び覚醒の経時変化(A)と総量(B)

【発明を実施するための形態】

【0041】

以下、本発明を説明する。本明細書において使用される用語は、特に言及しない限り、当該分野で通常用いられる意味を有する。

【0042】

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子である。

【0043】

「アルキル基」とは、1～10、好ましくは1～6の炭素原子を有する直鎖又は分岐状のアルキル基を意味し、その具体例は、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、n-ペンチル、イソペンチル、tert-ペンチル、ネオペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、n-ヘキシル、2-ヘキシル等が挙げられる。該アルキル基は置換基を有していてもよい。

【0044】

「アルケニル基」とは、2～10、好ましくは2～6の炭素原子を有する直鎖又は分岐状のアルケニル基を意味し、その具体例は、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、2-ペンテニル、3-ヘキセニル等が挙げられる。該アルケニル基は置換基を有していてもよい。

【0045】

「アルキニル基」とは、2～10、好ましくは2～6の炭素原子を有する直鎖又は分岐状のアルキニル基を意味し、その具体例は、エチニル、1-プロピニル、プロパルギル、2-ブチニル、3-ペンチニル、5-ヘキシニル等が挙げられる。該アルキニル基は置換基を有していてもよい。

【0046】

「アリール基」とは、6～10の炭素原子を有するアリール基を意味し、その具体例は、フェニル、ナフチル基等が挙げられる。該アリール基は置換基を有していてもよい。

【0047】

「アルコキシ基」とは、1～10、好ましくは1～6の炭素原子を有する直鎖又は分岐状のアルコキシ基を意味し、その具体例は、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、tert-ペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、2-ペンチルオキシ、3-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ、2-ヘキシルオキシ等が挙げられる。該アルコキシ基は置換基を有していてもよい。

【0048】

「5又は6員芳香族複素環基」としては、例えば、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル(1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリル)、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等挙げられ、好ましくは、炭素原子以外の環構成原子として、窒素原子及び硫黄原子から選択される1～4個の複素原子を含有する5又は6員芳香族複素環基が挙げられ、より好ましくは、ピリジル及びチエニルである。

【0049】

「5又は6員芳香環」としては、例えば、ベンゼン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール(1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、1,3,4-トリアゾール)、テトラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、フラン、チオフエン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等が挙げられ、好ましくはベンゼンである

10

20

30

40

50

。

## 【0050】

炭素原子以外の環構成原子として、窒素原子及び硫黄原子から選択される1～4個の複素原子を含有する5又は6員芳香族複素環としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール(1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、1,3,4-トリアゾール)、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、チオフェン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等が挙げられ、好ましくは、炭素原子以外の環構成原子として、窒素原子及び硫黄原子から選択される1～2個の複素原子を含有する5又は6員芳香族複素環(例えば、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、イソチアゾール、チオフェン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン)であり、より好ましくは、ピリジン及びチオフェンである。

10

## 【0051】

「アルキル基」、「アルケニル基」、「アルキニル基」、「アリール基」及び「アルコキシ基」が有してもよい置換基としては、

(1) ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子;好ましくはフッ素原子)、

(2) ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等)、

(3) シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の $C_{3-6}$ シクロアルキル基等)、

(4) 低級アルキニル基(例えば、エチニル、1-プロピニル、プロパルギル等の $C_{2-6}$ アルキニル基等)、

(5) 低級アルケニル基(例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル等の $C_{2-6}$ アルケニル基等)、

(6)  $C_{1-6}$ アルコキシ基(例えば、メトキシ)で置換されていてもよいアラルキル基(例えば、ベンジル、*p*-メチルベンジル、フェネチル等の $C_{7-12}$ アラルキル基等)

(7) アリール基(例えば、フェニル、ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール基等、好ましくはフェニル基)、

(8) ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基(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、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等の $C_{1-6}$ アルコキシ基、トリフルオロメトキシ等)、

(9) アリールオキシ基(例えば、フェノキシ等の $C_{6-10}$ アリールオキシ基等)、

(10) ハロゲン原子で置換されていてもよい、ホルミル基又は低級アルカノイル基(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル等の $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基等、シクロヘキシルカルボニル等の $C_{3-6}$ シクロアルキル-カルボニル基等)、

(11) アリールカルボニル基(例えば、ベンゾイル、ナフトイル等の $C_{6-10}$ アリール-カルボニル基等)、

(12) ホルミルオキシ基又は低級アルカノイルオキシ基(例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ等の $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基等)、

(13) アリールカルボニルオキシ基(例えば、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ等の $C_{6-10}$ アリール-カルボニルオキシ基等)、

(14) カルボキシ基、

(15) 低級アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル等の $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基等)、

(16) アラルキルオキシカルボニル基(例えば、ベンジルオキシカルボニル等の $C_{7-12}$ アラ

50

- $1-2$  アラルキルオキシ - カルボニル基等)、  
 (17) カルバモイル基、  
 (18) モノ -、ジ - 又はトリ - ハロゲン低級アルキル基 (例えば、クロロメチル、ジクロロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル等のモノ -、ジ - 又はトリ - ハロゲン  $C_{1-6}$  アルキル基等)、  
 (19) オキソ基、  
 (20) アミジノ基、  
 (21) イミノ基、  
 (22) アミノ基、  
 (23) モノ - 低級アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ等のモノ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基等)、  
 (24) ジ - 低級アルキルアミノ基 (例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N - エチル - N - メチルアミノ等のジ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基等)、  
 (25) 置換基を有していてもよい、炭素原子と1個の窒素原子に加えて窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1~3個含んでもよい3~8員の含窒素複素環基 (例えば、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、アミノ基、モノ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、ジ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、カルボキシル基、 $C_{1-6}$  アルキル - カルボニル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニル基、カルバモイル基、モノ -  $C_{1-6}$  アルキル - カルバモイル基、ジ -  $C_{1-6}$  アルキル - カルバモイル基、 $C_{6-10}$  アリール - カルバモイル基、 $C_{6-10}$  アリール基、 $C_{6-10}$  アリールオキシ基、及びハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル - カルボニルアミノ基、オキソ基等から選ばれる1~5個の置換基を有していてもよい、炭素原子と1個の窒素原子に加えて窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1~3個含んでもよい3~8員の含窒素複素環基; 例えば、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピリジニル、ピロリニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル、N - メチルピペラジニル、N - エチルピペラジニル等)、  
 (26) アルキレンジオキシ基 (例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等の  $C_{1-3}$  アルキレンジオキシ基等)、  
 (27) ヒドロキシ基、  
 (28) ニトロ基、  
 (29) シアノ基、  
 (30) メルカプト基、  
 (31) スルホ基、  
 (32) スルフィノ基、  
 (33) ホスホノ基、  
 (34) スルファモイル基、  
 (35) モノ - 低級アルキルスルファモイル基 (例えば、N - メチルスルファモイル、N - エチルスルファモイル、N - プロピルスルファモイル、N - イソプロピルスルファモイル、N - ブチルスルファモイル等のモノ -  $C_{1-6}$  アルキルスルファモイル基等)、  
 (36) ジ - 低級アルキルスルファモイル基 (例えば、N, N - ジメチルスルファモイル、N, N - ジエチルスルファモイル、N, N - ジプロピルスルファモイル、N, N - ジブチルスルファモイル等のジ -  $C_{1-6}$  アルキルスルファモイル基等)、  
 (37) 低級アルキルチオ基 (例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec - ブチルチオ、tert - ブチルチオ等の  $C_{1-6}$  アルキルチオ基等)、  
 (38) アリールチオ基 (例えば、フェニルチオ、ナフチルチオ等の  $C_{6-10}$  アリール

チオ基等)、

(39) 低級アルキルスルフィニル基(例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル等の $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基等)、

(40) アリールスルフィニル基(例えば、フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル等の $C_{6-10}$ アリールスルフィニル基等)、

(41) 低級アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル等の $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基等)、

(42) アリールスルホニル基(例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等の $C_{6-10}$ アリールスルホニル基等)、

(43) 低級アルキルカルボニルアミノ基(例えば、メチルカルボニルアミノ等の $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ基等)等からなる群(本明細書中、置換基群Aという)、

(44) アラルキルアミノ(例えば、ベンジルアミノ等の $C_{7-12}$ アラルキルアミノなど)、及び

(45) 置換基(例えば、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基)を有していてもよいアリールスルホニルアミノ基(例えば、フェニルスルホニルアミノ、ナフチルスルホニルアミノ等の $C_{6-10}$ アリールスルホニルアミノ基等)(本明細書中、[置換基群A]という)から選択される置換基が用いられる。

#### 【0052】

化合物(I)及び化合物(Ia)を以下に説明する。特に断りのない限り、各基の定義は上記のものと同じである。

#### 【0053】

環Aは、 $R_1$ 及びm個の $R_2$ に加えて置換可能な位置に置換基を有していてもよい。環Bは、n個の $R_3$ に加えて置換可能な位置に置換基を有していてもよい。環A及び環Bがさらに有していてもよい置換基としては、上記の[置換基群A]として例示されたものが挙げられる。

#### 【0054】

環Aの「炭素原子以外の環構成原子として、窒素原子及び硫黄原子から選択される1~4個の複素原子を含有する5又は6員芳香族複素環」としては、「炭素原子以外の環構成原子として、窒素原子及び硫黄原子から選択される1~2個の複素原子を含有する5又は6員芳香族複素環」が好ましい。これらの内、ピリジン及びチオフエンが最も好ましい。

#### 【0055】

環Bの「5又は6員芳香環」としては、6員芳香環(例えば、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン)が好ましい。これらの内、ベンゼンが最も好ましい。

#### 【0056】

$R_2$ のハロゲン原子としては、フッ素原子が好ましい。

$R_2$ のアルキル基としては、 $C_{1-6}$ アルキル基が好ましく、そしてメチルが最も好ましい。

$R_2$ のアルコキシ基としては、 $C_{1-6}$ アルコキシ基が好ましく、そしてメトキシが最も好ましい。

$R_2$ のアリール基としては、 $C_{6-10}$ アリール基が好ましく、そしてフェニルが最も好ましい。

$R_2$ の5又は6員芳香族複素環基としては、炭素原子以外の環構成原子として、窒素原子及び硫黄原子から選択される1~4個の複素原子を含有する5又は6員芳香族複素環基が好ましい。これらの内、ピリジル及びチエニルが最も好ましい。

$R_2$ は、好ましくはハロゲン原子又は5又は6員芳香族複素環基であり、より好ましくは、フッ素原子、ピリジル、又はチエニルである。

#### 【0057】

$R_3$ のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、ヨウ素原子及び臭素原子が好ま

10

20

30

40

50

しい。

$R_3$  のアルキル基としては、 $C_1 - C_6$  アルキル基が好ましく、そしてメチル及びプロピルが最も好ましい。

$R_3$  のアルケニル基としては、 $C_2 - C_6$  アルケニル基が好ましい。

$R_3$  のアルキニル基としては、 $C_2 - C_6$  アルキニル基が好ましく、そしてエチニルが最も好ましい。

$R_3$  のアルコキシ基としては、 $C_1 - C_6$  アルコキシ基が好ましく、そしてメトキシが最も好ましい。

$R_3$  のアリール基としては、 $C_6 - C_{10}$  アリール基が好ましく、そしてフェニルが最も好ましい。

10

$R_3$  は、好ましくはハロゲン原子、 $C_1 - C_6$  アルキル基、 $C_2 - C_6$  アルケニル基、 $C_2 - C_6$  アルキニル基、 $C_1 - C_6$  アルコキシ基及び  $C_6 - C_{10}$  アリール基であり、より好ましくは、フッ素原子、塩素原子、ヨウ素原子、臭素原子、メチル、プロピル、エチニル、メトキシ及びフェニルである。

【0058】

$m$  は、好ましくは 0、1 又は 2 である。

$n$  は、好ましくは 1 又は 2 である。

【0059】

化合物 (I) の好ましい例としては、以下の化合物が挙げられる。

【0060】

20

[化合物 A - 1]

環 A が、炭素原子以外の環構成原子として、窒素原子及び硫黄原子から選択される 1 ~ 4 個の複素原子を含有する 5 又は 6 員芳香族複素環であり；

$R_1$  が、カルボキシ基であり；

$m$  個の  $R_2$  が、それぞれ独立して、5 又は 6 員芳香族複素環基（好ましくは、炭素原子以外の環構成原子として、窒素原子及び硫黄原子から選択される 1 ~ 4 個の複素原子を含有する 5 又は 6 員芳香族複素環基）であり；

環 B が、5 又は 6 員芳香環であり；

$n$  個の  $R_3$  が、それぞれ独立して、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$  アルキル基、 $C_2 - C_6$  アルケニル基、 $C_2 - C_6$  アルキニル基、 $C_1 - C_6$  アルコキシ基、又は  $C_6 - C_{10}$  アリールであり；

30

$m$  が、0 又は 1 であり；及び

$n$  が 1 又は 2 である、

化合物 (I)。

【0061】

[化合物 A - 2]

$m$  個の  $R_2$  が、それぞれ独立して、ピリジル又はチエニルであり；

環 B が、ベンゼンであり；

$n$  個の  $R_3$  が、それぞれ独立して、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、 $C_1 - C_6$  アルキル基（例えば、メチル、プロピル）、 $C_2 - C_6$  アルケニル基（例えば、ビニル）、 $C_2 - C_6$  アルキニル基（例えば、エチニル）、 $C_1 - C_6$  アルコキシ基（例えば、メトキシ）、又は  $C_6 - C_{10}$  アリール（例えば、フェニル）、より好ましくは、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子）、 $C_1 - C_6$  アルキル基（例えば、プロピル）、 $C_2 - C_6$  アルケニル基（例えば、ビニル）、又は  $C_6 - C_{10}$  アリール（例えば、フェニル）である、

40

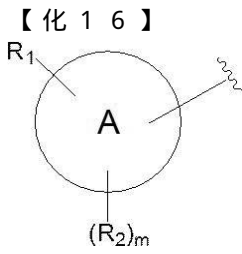
上記の [化合物 A - 1]。

[化合物 A - 3]

以下の部分構造式で表される基：

【0062】

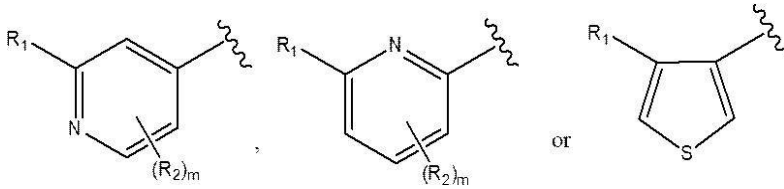




【0063】  
が、以下の部分構造式で表される基：

【0064】

【化17】



【0065】

である、

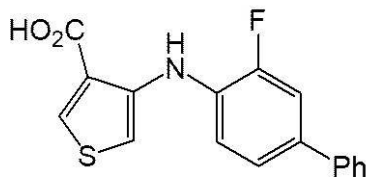
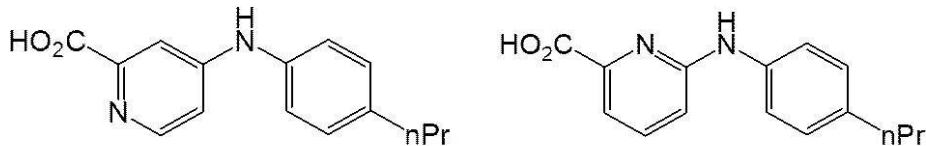
上記の [化合物 A - 1] 又は [化合物 A - 2] に記載の化合物。

[化合物 A - 4]

以下の化合物群から選択される化合物。

【0066】

【化18】



【0067】

[化合物 B]

化合物 (1) の内、他の好ましい例としては以下の化合物群から選択される化合物が挙げられる：

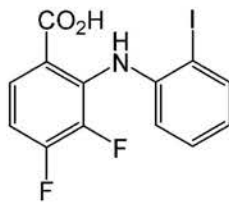
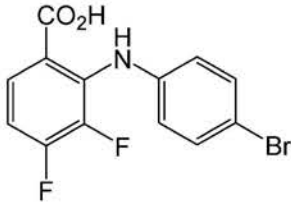
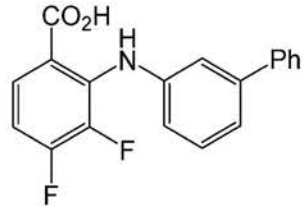
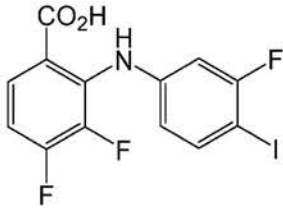
【0068】

10

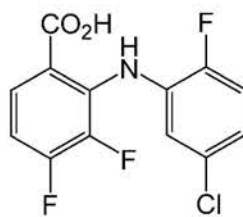
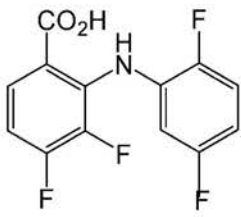
20

30

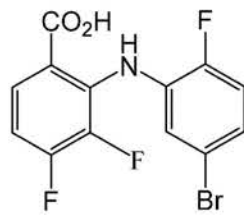
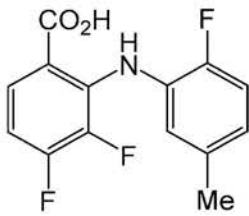
【化 1 9】



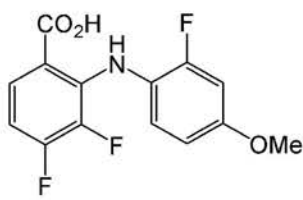
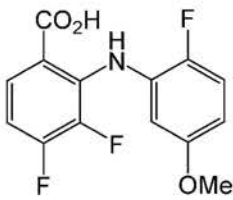
10



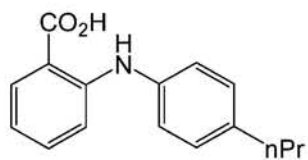
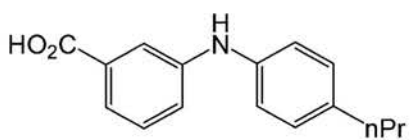
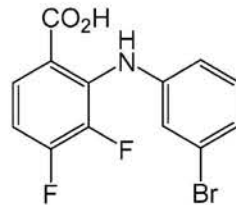
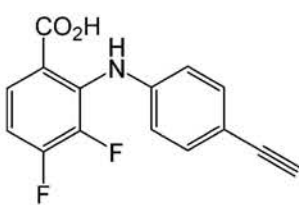
20



30



40



【 0 0 6 9】

50

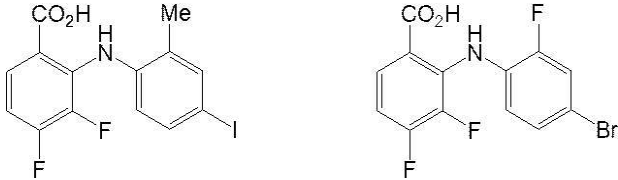
(式中、Phは、フェニル、Meは、メチル、nPrは、プロピル、及びOMeは、メトキシを示す。)

【0070】

化合物(Ia)の好ましい例としては、化合物(I)について上記で例示された[化合物A-1]、[化合物A-2]、[化合物A-3]、[化合物A-4]及び[化合物B]が挙げられる。加えて、以下の化合物が化合物(Ia)の別の好ましい化合物として例示される。

【0071】

【化20】



10

【0072】

(式中、Meは、メチルを示す。)

【0073】

化合物(I)又は(Ia)の塩としては、薬学上許容され得る塩等が挙げられる。含まれる例は、トリフルオロ酢酸、酢酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ケイ皮酸、フマル酸、ホスホン酸、塩酸、硝酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、スルファミン酸、硫酸等の酸との酸付加塩；ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等の金属塩；トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩基との塩等が挙げられる。

20

【0074】

化合物(I)又は(Ia)が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体等の異性体を有する場合には、いずれか一方の異性体も、異性体の混合物も化合物(I)又は(Ia)に包含される。例えば、化合物(I)又は(Ia)に光学異性体が存在する場合には、ラセミ体から分割された光学異性体も化合物(I)又は(Ia)に包含される。これらの異性体は、自体公知の合成手法、分離手法(濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶等)によりそれぞれを単品として得ることができる。また、化合物(I)又は(Ia)には、互変異性体等の構造異性体及び幾何異性体が存在し、かかる異性体も本発明の範囲内である。

30

【0075】

化合物(I)又は(Ia)は、結晶であっても無晶形であってもよい。化合物(I)又は(Ia)が結晶である場合、結晶形が単一であっても結晶形混合物であっても化合物(I)又は(Ia)に包含される。結晶は、自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

【0076】

化合物(I)又は(Ia)は、溶媒和物(例えば、水和物等)であっても、無溶媒和物であってもよく、いずれも化合物(I)又は(Ia)に包含される。

40

【0077】

化合物(I)又は(Ia)は、同位元素(例、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{125}\text{I}$ 等)等で標識されていてもよい。

【0078】

化合物(I)又は(Ia)は、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体を活性化する作用を有する。アデノシンA<sub>2A</sub>受容体は睡眠/覚醒サイクルに密接に関与し、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体を活性化することによって睡眠を誘導することができる。アデノシンA<sub>2A</sub>受容体を活性化する作用は、当分野で通常実施されている方法に準じて、あるいは当該方法を必要に応じ

50

て改変することによって測定することができる。例えば、実施例で示されるように、 $A_{2A}R$ を発現しているチャニーズハムスター卵巣細胞を用い、 $A_{2A}R$ 活性化によって産生されるcAMPの量を蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)イムノアッセイにより測定することによって評価され得る。

【0079】

アデノシン $A_{2A}$ 受容体は、睡眠/覚醒サイクルに密接に関与する一方で、大脳皮質、海馬、線条体、冠血管、肺、白血球、血小板などに分布しており、睡眠調節以外の、血管拡張、痛み、内臓平滑筋の弛緩など、様々な生理機能に関与している。従って、アデノシン $A_{2A}$ 受容体活性化剤は、心血管系の副作用が懸念される。しかしながら、化合物(I)又は(Ia)は、内在性リガンドの作用するオルソステリック部位とは異なる部位に作用することで、上記副作用が生じることがない。すなわち、化合物(I)又は(Ia)はアデノシン $A_{2A}$ 受容体のポジティブアロステリックモジュレーターとして作用する。

10

【0080】

優れたアデノシン $A_{2A}$ 受容体活性化作用を有する化合物(I)又は(Ia)は、哺乳動物(例、ヒト、サル、ネコ、ブタ、ウマ、ウシ、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ウサギ等)に対し、睡眠誘導剤、特に熟睡感を与える徐波睡眠を提供することができる睡眠誘導剤として有用である。

【0081】

本発明化合物を有効成分として含有する医薬(例えば睡眠誘導剤等)中における化合物(I)又は(Ia)の含有量は製剤全体に対して通常、約0.01~約99.9重量%、好ましくは約0.1~約50重量%である。

20

【0082】

化合物(I)又は(Ia)の用量は、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療を行なっている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。

用量は対象疾患、症状、投与対象、投与方法等によって異なるが、例えば、本発明化合物を化合物(I)又は(Ia)の量として、約0.1~100mg/kg(体重)、好ましくは約1~10mg/kg(体重)、更に好ましくは約1~3mg/kg(体重)を1日あたり、1回又は2ないし3回に分けて投与するのが好ましい。

【0083】

化合物(I)又は(Ia)は、例えば睡眠誘導剤として用いる場合、対象となる睡眠障害の程度に応じて、他の薬剤と組み合わせて用いることができる。これらの併用薬剤は低分子量の化合物であってもよく、また高分子量のタンパク、ポリペプチド、抗体あるいはワクチンなどでもよい。この場合、化合物(I)又は(Ia)と併用薬剤の投与時期は限定されず、投与時に化合物(I)又は(Ia)と併用薬剤とが組み合わせられていればよい。

30

【0084】

化合物(I)又は(Ia)は、薬学的に許容される担体と配合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の固形製剤；シロップ剤、注射剤等の液状製剤；貼付剤、軟膏剤、硬膏剤等の経皮吸収剤；吸入剤；坐剤として、適宜製剤化することができる。

化合物(I)又は(Ia)を含有する医薬は、経口又は非経口投与され、上記した化合物を1種単独で用いてもよく、又は2種以上を併用して用いてもよい。

40

【0085】

薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用されている各種有機あるいは無機担体物質を用いることができる。具体的には、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等を配合することができる。又、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の製剤添加物を用いることもできる。

【0086】

賦形剤の例としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、でんぷん、蔗糖、結晶セルロース、カンゾウ末、マンニトール、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等が挙

50

げられる。

【0087】

滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、精製タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

【0088】

結合剤の例としては、結晶セルロース、白糖、マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。

【0089】

崩壊剤の例としては、でんぷん、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム等が挙げられる。

10

【0090】

溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油等が挙げられる。

【0091】

溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

20

【0092】

懸濁化剤の例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

【0093】

等張化剤の好適な例として、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

【0094】

緩衝剤の好適な例として、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩及びクエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

30

無痛化剤の好適な例として、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

【0095】

防腐剤の好適な例として、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

抗酸化剤の好適な例として、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸等が挙げられる。

着色剤の好適な例として、例えばタール色素、カラメル、三二酸化鉄、酸化チタン、リボフラビン類等が挙げられる。

40

甘味剤の好適な例として、ブドウ糖、果糖、転化糖、ソルビトール、キシリトール、グリセリン、単シロップ等が挙げられる。

【0096】

製造法

本発明の式(I)で表される化合物、化合物X及びY、その異性体、溶媒和物及びそれらの塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。例えば以下の合成法に従って製造することができるが、これらに限定されるものではなく、所望に応じて適宜修飾できる。かかる修飾としては、アルキル化、アシル化、アミノ化、イミノ化、ハロゲン化、還元、酸化等が挙げられ、通常当分野で用いられる反応又は方法が利用される。その際、官能基の種類によっては

50

、当該官能基を原料もしくは中間体の段階で適当な保護基（容易に当該官能基に転化可能な基）に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。保護基の化学的特性、その導入の手法、及びその除去は例えば T. Greene and P. Wuts “Protective Groups in Organic Synthesis” (3<sup>rd</sup> ed.), John Wiley & Sons NY (1999) に詳述されている。

【0097】

原料化合物は、特に述べない限り、市販されているものを容易に入手できるか、あるいは、自体公知の方法又はこれらに準ずる方法に従って製造することができる。

【0098】

各反応及び原料化合物合成の各反応において、反応中に一般的に知られる溶媒を用いる場合がある。

一般的に知られる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキエタン、1,4-ジオキサンのエーテル類、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ピリジン、ルチジン等の芳香族ヘテロ環化合物、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化物、メタノール、エタノール、2-プロパノール、2,2-ジメチルエタノール等のアルコール類、ヘキサン、ヘプタン、石油エーテル等の炭化水素化合物、ギ酸、酢酸等のカルボン酸類、あるいは、水等が挙げられる。

反応において用いられる溶媒は、単一の溶媒を用いる場合も、2種類から6種類の溶媒を混合して用いる場合もある。

又、反応において、例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等のアミン類、又は塩基を共存させて行なう場合がある。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、トリ-n-ブチルアミン、ピペリジン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属類、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸塩類、りん酸一水素二カリウム、りん酸三ナトリウム等のりん酸塩類、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等のアルカリ金属アルコラート類、n-ブチルリチウム等の有機リチウム類、エチルマグネシウムプロミド等のグリニャール試薬類、リチウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等を例示することができる。

又、反応において、例えば、塩酸、硫酸、酢酸等の酸を共存させて行なう場合がある。

【0099】

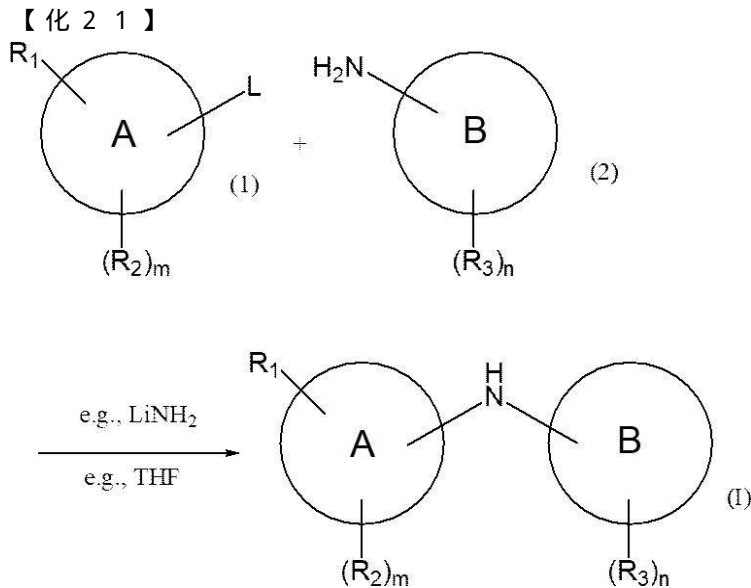
本発明化合物の合成スキームを以下に示す（詳細な反応は実施例に準じる）。スキーム中、具体的な基、化合物で記載されている場合があるが、代替可能な基、化合物が用いられ得ることは当業者には明らかである。

【0100】

10

20

30



## 【 0 1 0 1 】

式中、Lは、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、臭素原子）等の脱離基であり、それ以外の各記号の定義は上述の通りである。

適当な溶媒中、適当な塩基の存在下で、化合物（1）を、化合物（1）に対して通常2倍モル量の化合物（2）と反応させて、式（I）で表される化合物を得る工程である

溶媒は、特に限定されないが、通常、化合物（1）に対して1～10倍モル当量の範囲で適宜選択して使用すればよい。

塩基は、特に限定されないが、通常、化合物（1）に対して0.01から5倍モル当量の範囲で適宜選択して使用すればよい。

反応温度は、通常、約100～約250、好ましくは約150～約220である。

反応時間は、通常、約0.01～約20時間である。

## 実施例

## 【 0 1 0 2 】

以下に実施例を用いて本発明を詳述するが、本発明は何ら限定されるものではない。使用する試薬及び材料は特に限定されない限り商業的に入手可能である。

A<sub>2</sub>A R P A M Y N T - 2 2 2 1 又は Y N T - 2 2 2 4 を除く全ての化合物は、一般的方法に基づいて合成される。

一般的方法

## 【 0 1 0 3 】

5 mL のマイクロ波バイアルに安息香酸、アニリン、リチウムアミド及びテトラヒドロフラン又は1,4-ジオキサンを充填した。容器を150～220で1～5分間マイクロ波加熱した。その後、反応チューブを室温まで冷却し、混合物を1 M 塩化水素水溶液で希釈し、クロロホルムで抽出した。有機層をあわせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム / 10% 酢酸 - メタノール溶液 = 100 / 0 90 / 10）で精製して標題化合物を得た。

## 【 0 1 0 4 】

実施例 1 : A<sub>2</sub>A R P A M Y N T - 2 1 3 7 の合成経路

## 【 0 1 0 5 】

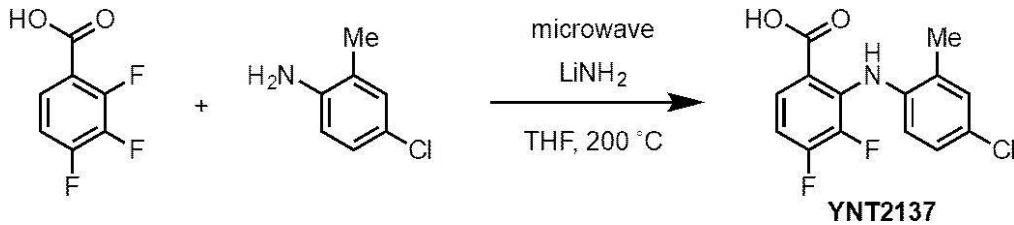
10

20

30

40

## 【化22】



## 【0106】

2,3,4-フルオロ安息香酸(141.7mg, 0.805mmol)、4-クロロ-2-メチルアニリン(206.4mg, 0.886mmol)、及びリチウムアミド(92.4mg, 4.03mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)中溶液を一般的方法に従って反応させて、YNT-2137(54.8mg, 17%)を褐色固体として得た。; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, アセトン-d<sub>6</sub>) 9.23(br, 1H), 7.96(ddd, J=8.9, 6.0, 1.8Hz, 1H), 7.57(d, J=1.8Hz, 1H), 7.47(dd, J=8.5, 1.8Hz, 1H), 6.96(ddd, J=9.2, 9.2, 7.1Hz, 1H), 6.73(dd, J=8.2, 6.4Hz, 1H), 2.32(s, 3H).

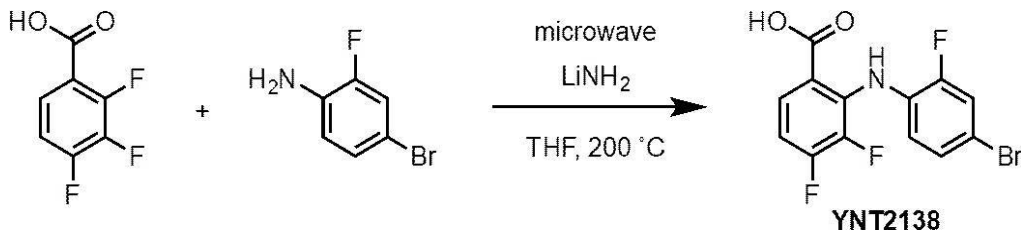
10

## 【0107】

実施例2: A<sub>2</sub>A R P A M YNT-2138の合成経路

## 【0108】

## 【化23】



## 【0109】

2,3,4-フルオロ安息香酸(161.6mg, 0.918mmol)、4-ブロモ-2-フルオロアニリン(191.9mg, 1.01mmol)、及びリチウムアミド(105.4mg, 4.59mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)中溶液を一般的方法に従って反応させて、YNT-2138(287.6mg, 91%)を褐色固体として得た。; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, アセトン-d<sub>6</sub>) 9.33(br, 1H), 7.96(ddd, J=9.2, 5.9, 2.1Hz, 1H), 7.42(dd, J=10.7, 2.3Hz, 1H), 7.30(ddd, J=8.6, 2.3, 1.2Hz, 1H), 7.07(ddd, J=8.1, 7.3, 4.6Hz, 1H), 7.01(ddd, J=9.4, 8.8, 6.6Hz, 1H).

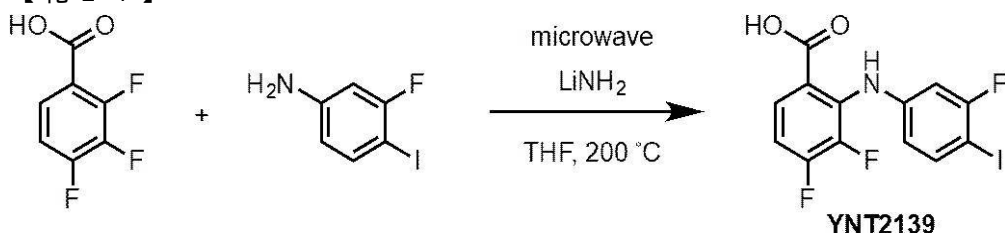
30

## 【0110】

実施例3: A<sub>2</sub>A R P A M YNT-2139の合成経路

## 【0111】

## 【化24】



## 【0112】

2,3,4-フルオロ安息香酸(142.5mg, 0.809mmol)、4-ヨード-3-フルオロアニリン(210.9mg, 0.890mmol)、及びリチウムアミド

50



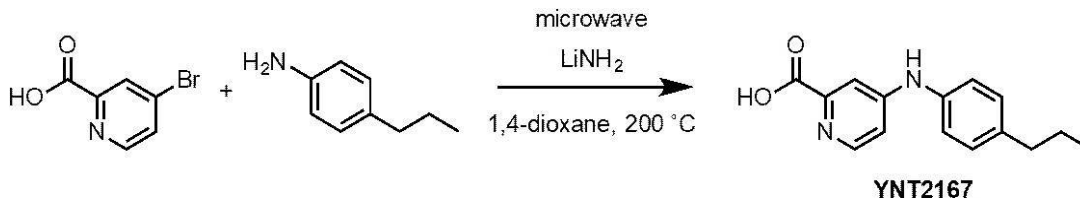
(92.8 mg, 0.498 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 中溶液を一般的方法に従って反応させて、YNT-2139 (276.5 mg, 70%) を褐色固体として得た。;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.89 (ddd,  $J = 9.0, 5.8, 2.3$  Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J = 8.7, 7.3$  Hz, 1H), 6.96 (ddd,  $J = 9.4, 7.3, 7.3$  Hz, 1H), 6.72 (ddd,  $J = 10.1, 2.9, 2.9$  Hz, 1H), 6.58 (ddd,  $J = 8.7, 2.9, 2.9$  Hz, 1H) .

【0113】

実施例 4 : A<sub>2</sub>A R PAM YNT-2167 の合成経路

【0114】

【化25】



【0115】

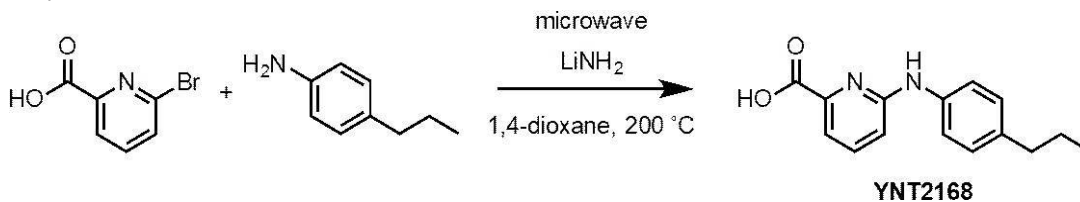
4-プロモ-2-ピリジンカルボン酸 (100.5 mg, 0.498 mmol)、4-プロピルアニリン (70.8  $\mu\text{L}$ , 0.498 mmol)、及びリチウムアミド (57.1 mg, 2.49 mmol) の 1,4-ジオキサン (5 mL) 中溶液を一般的方法に従って反応させて、YNT-2167 (76.3 mg, 60%) を褐色固体として得た。;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.03 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.25 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.05 (dd,  $J = 7.3, 2.8$  Hz, 1H), 2.63 (dd,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.67 (tq,  $J = 7.6, 7.3$  Hz, 2H), 0.97 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H) .

【0116】

実施例 5 : A<sub>2</sub>A R PAM YNT-2168 の合成経路

【0117】

【化26】



【0118】

6-プロモ-2-ピリジンカルボン酸 (101.3 mg, 0.502 mmol)、4-プロピルアニリン (71.4  $\mu\text{L}$ , 0.502 mmol)、及びリチウムアミド (57.6 mg, 2.51 mmol) の 1,4-ジオキサン (5 mL) 中溶液を一般的方法に従って反応させて、YNT-2168 (82.3 mg, 64%) を黄色固体として得た。;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.76 (dd,  $J = 8.6, 7.3$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.16 (m, 3H), 2.56 (dd,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.63 (tq,  $J = 7.6, 7.3$  Hz, 2H), 0.94 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H) .

【0119】

実施例 6 : A<sub>2</sub>A R PAM YNT-2224 の合成経路

1) 化合物 A の合成 (YNT-2224 の中間体)

【0120】

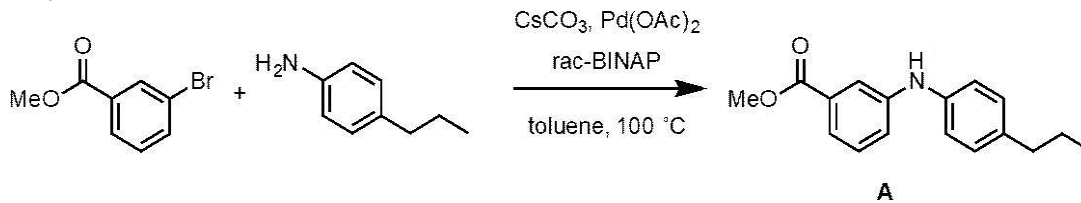
10

20

30

40

## 【化27】



## 【0121】

炭酸セシウム (642.3 mg, 3.33 mmol)、酢酸パラジウム (7.48 mg, 0.0333 mmol)、rac-BINAP (33.2 mg, 0.0533 mmol)、及び4-プロピルアニリン (96.0  $\mu$ L, 0.673 mmol)を3-プロモ安息香酸メチル (143.2 mg, 0.666 mmol)のトルエン (10 mL)中懸濁液に攪拌下に加えた。得られた混合物を、100 で24時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液で室温下に希釈し、クロロホルムで抽出した。有機層を併せて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 95/5 80/20)により精製して、化合物A (89.7 mg, 50%)を白色固体として得た。;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.66 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.53 (dt,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 1H), 7.29 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.19 (ddd,  $J = 8.1, 2.5, 1.1$  Hz, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 7.07 - 6.98 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.55 (dd,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.64 (tq,  $J = 7.6, 7.3$  Hz, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).

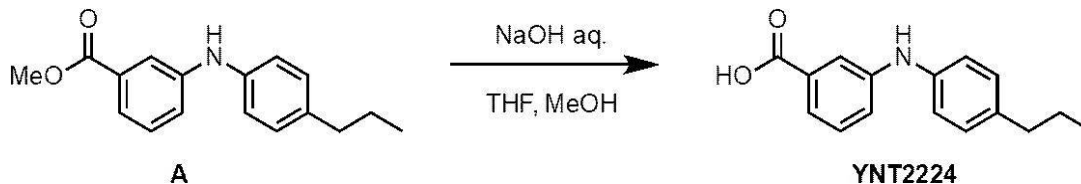
10

20

2) YNT-2224の合成

## 【0122】

## 【化28】



30

## 【0123】

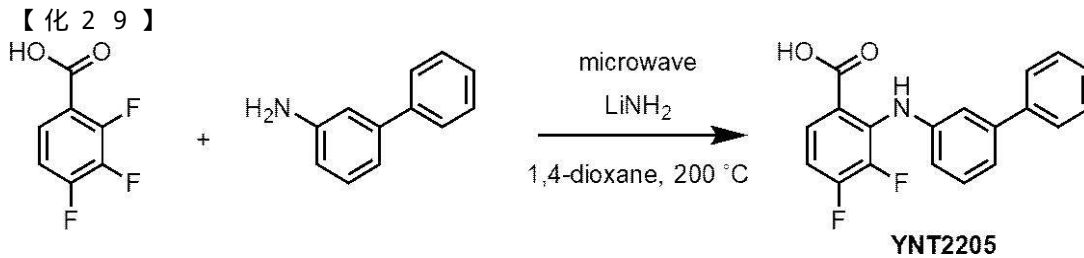
5 mM水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL)を、化合物A (53.7 mg, 0.199 mmol)のテトラヒドロフラン (1.0 mL)とメタノール (1.0 mL)中溶液に攪拌下に加えた。得られた混合物を室温下に5時間攪拌し、1 M塩化水素水溶液により0 で希釈した後、クロロホルムで抽出した。有機層を併せて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/10%酢酸-メタノール溶液 = 100/0 90/10)により精製して、YNT-2224 (33.7 mg, 66%)を白色固体として得た。;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, アセトン- $d_6$ ) 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.49 (dt,  $J = 7.3, 1.5$  Hz, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 7.18 - 7.08 (m, 4H), 2.53 (dd,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.63 (tq,  $J = 7.6, 7.3$  Hz, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).

40

## 【0124】

実施例7: A<sub>2</sub>AR PAM YNT-2205の合成経路

## 【0125】



## 【 0 1 2 6 】

2, 3, 4 - フルオロ安息香酸 ( 9 9 . 6 m g , 0 . 5 6 6 m m o l )、3 - アミノビフェニル ( 1 5 8 . 7 m g , 0 . 9 3 8 m m o l )、及びリチウムアミド ( 6 4 . 9 m g , 2 . 8 3 m m o l ) の 1, 4 - ジオキサン ( 5 m L ) 中溶液を一般的方法に従って反応させて、YNT - 2 2 0 5 ( 5 4 . 8 m g , 3 0 % ) を褐色固体として得た。 ; <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , アセトン - d <sub>6</sub> ) 7 . 9 8 ( d d d , J = 9 . 0 , 6 . 0 , 1 . 8 H z , 1 H ) , 7 . 6 5 ( d d , J = 8 . 2 , 1 . 4 H z , 2 H , ) , 7 . 4 9 - 6 . 9 4 ( m , 8 H ) .

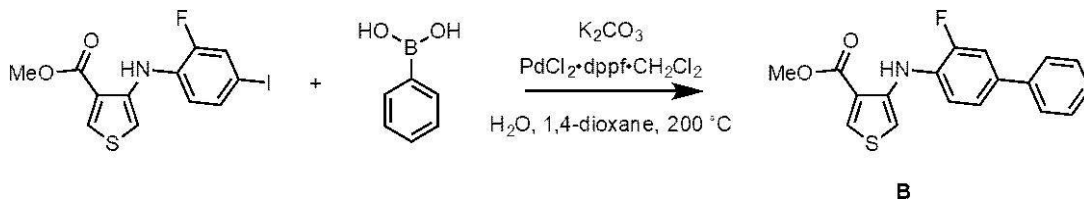
## 【 0 1 2 7 】

実施例 8 : A<sub>2</sub>A R P A M YNT - 2 2 2 1 の合成経路

1 ) 化合物 B の合成 ( YNT - 2 2 2 1 の中間体 )

## 【 0 1 2 8 】

## 【化 3 0】



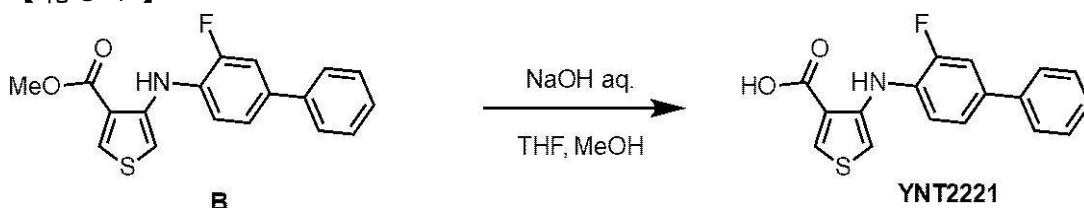
## 【 0 1 2 9 】

炭酸カリウム ( 1 7 8 . 5 m g , 1 . 2 9 m m o l )、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)・ジクロロメタン付加体 ( P d C l <sub>2</sub> . d p p f . C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ) ( 1 0 . 5 m g , 0 . 0 1 2 9 m m o l )、及びフェニル硼酸 ( 6 3 . 0 m g , 0 . 5 1 6 m m o l ) を、メチル 4 - ( ( 2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル ) アミノ ) チオフェン - 3 - カルボキシレート ( 9 7 . 4 m g , 0 . 2 5 8 m m o l ) の水 ( 1 m L ) と 1, 4 - ジオキサン ( 5 m L ) 中溶液に攪拌下に加えた。得られた混合物を 2 時間還流し、飽和塩化アンモニウム水溶液で室温下に希釈した後、クロロホルムで抽出した。有機層を併せ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に濃縮した。残渣を、分取シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン / 酢酸エチル = 9 8 / 2 9 0 / 1 0 ) に付して、化合物 B ( 3 4 . 2 m g , 6 9 % ) を褐色固体として得た。 ; <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , アセトン - d <sub>6</sub> ) 8 . 7 2 ( b r , 1 H ) , 8 . 0 9 ( d , J = 3 . 2 H z , 1 H ) , 7 . 5 6 ( m , 3 H ) , 7 . 4 6 - 7 . 3 1 ( m , 5 H ) , 6 . 7 5 ( d , J = 3 . 2 H z , 1 H ) 3 . 9 2 ( s , 3 H ) .

2 ) YNT - 2 2 2 1 の合成

## 【 0 1 3 0 】

## 【化 3 1】



## 【 0 1 3 1 】

5 m M 水酸化ナトリウム水溶液 ( 1 m L ) を、化合物 B ( 2 6 . 5 m g , 0 . 0 8 1 0

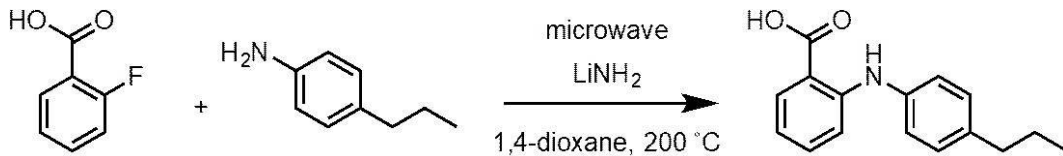
mmol) のテトラヒドロフラン (1.0 mL) とメタノール (1.0 mL) 中溶液に攪拌下に加えた。得られた混合物を室温下に 19 時間攪拌し、1 M 塩化水素水溶液により 0 で希釈した後、クロロホルムで抽出した。有機層を併せ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に濃縮した。残渣を、PTLC (クロロホルム / 10 % 酢酸 - メタノール溶液 = 20 / 10) により精製して、YNT-2221 (17.3 mg, 68%) を白色固体として得た。;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, アセトン- $d_6$ ) 8.34 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J = 8.2, 8.2$  Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.55 - 7.44 (m, 4H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.07 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H) .

【0132】

実施例 9 : A<sub>2</sub>AR PAM YNT-2222 の合成経路

【0133】

【化32】



【0134】

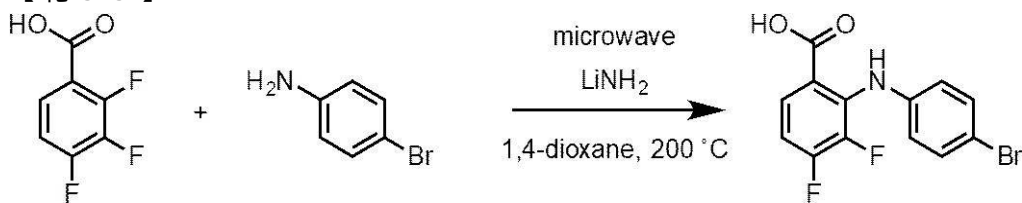
2-フルオロ安息香酸 (126.5 mg, 0.903 mmol)、4-プロピルアニリン (141.4  $\mu\text{L}$ , 0.993 mmol)、及びリチウムアミド (103.7 mg, 4.51 mmol) の 1,4-ジオキサン (5 mL) 中溶液を一般的方法に従って反応させて、YNT-2222 (124.4 mg, 54%) を褐色固体として得た。;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, アセトン- $d_6$ ) 8.03 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 7.38 (ddd,  $J = 8.7, 7.1, 1.7$  Hz, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 5H), 6.76 (dd,  $J = 7.5, 0.9$  Hz, 1H), 2.59 (dd,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.65 (tq,  $J = 7.6, 7.3$  Hz, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H) .

【0135】

実施例 10 : A<sub>2</sub>AR PAM YNT-2245 の合成経路

【0136】

【化33】



【0137】

2,3,4-フルオロ安息香酸 (269.0 mg, 1.53 mmol)、4-ブロモアニリン (265.4 mg, 1.54 mmol)、及びリチウムアミド (175.4 mg, 7.64 mmol) の 1,4-ジオキサン (5 mL) 中溶液を一般的方法に従って反応させて、YNT-2245 (401.5 mg, 80%) を褐色固体として得た。;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, アセトン- $d_6$ ) 7.96 (ddd,  $J = 8.9, 6.0, 1.8$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.04 - 6.98 (m, 3H) .

【0138】

実施例 11 : A<sub>2</sub>AR PAM YNT-2247 の合成経路

【0139】

10

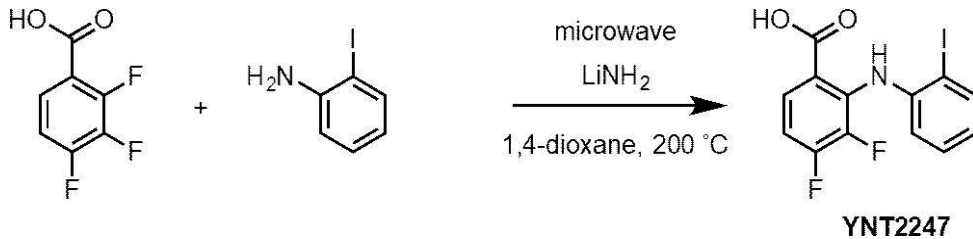
20

30

40

50

## 【化34】



## 【0140】

2,3,4-フルオロ安息香酸 (78.3 mg, 0.445 mmol)、2-ヨードアニリン (98.4 mg, 0.449 mmol)、及びリチウムアミド (51.1 mg, 2.22 mmol) の1,4-ジオキサン (5 mL) 中溶液を一般的方法に従って反応させて、YNT-2247 (103.9 mg, 62%) を褐色固体として得た。; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, アセトン-d<sub>6</sub>) 7.99 (ddd, J = 9.2, 6.0, 2.3 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 7.1, 7.1, 1.4 Hz, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 2H), 6.85 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.4 Hz, 1H).

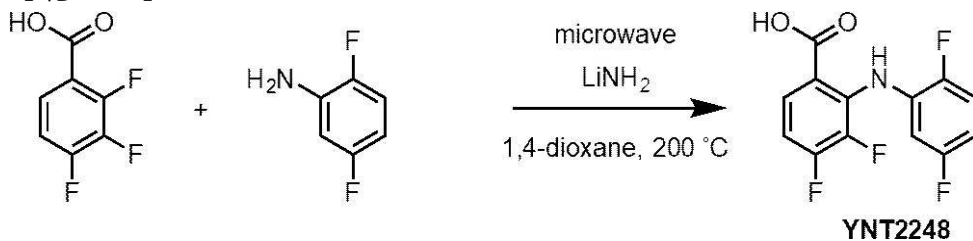
10

## 【0141】

実施例12: A<sub>2</sub>AR PAM YNT-2248の合成経路

## 【0142】

## 【化35】



20

## 【0143】

2,3,4-フルオロ安息香酸 (84.1 mg, 0.478 mmol)、2,5-フルオロアニリン (48.3 μL, 0.482 mmol)、及びリチウムアミド (54.8 mg, 2.39 mmol) の1,4-ジオキサン (5 mL) 中溶液を一般的方法に従って反応させて、YNT-2248 (97.2 mg, 71%) を褐色固体として得た。; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, アセトン-d<sub>6</sub>) 8.00 (ddd, J = 9.0, 5.8, 2.3 Hz, 1H), 7.23 (ddd, J = 11.0, 9.2, 5.0 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J = 9.4, 9.4, 7.1 Hz, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 1H), 6.84 - 6.77 (m, 1H).

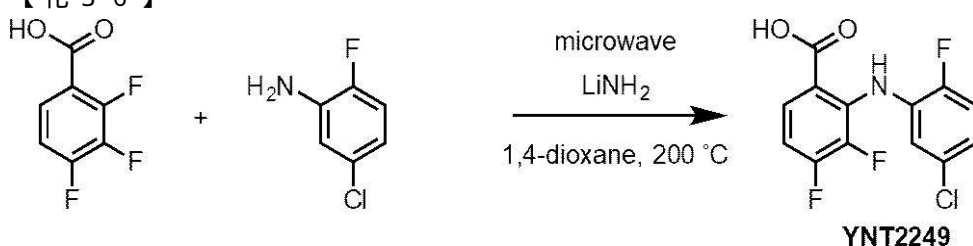
30

## 【0144】

実施例13: A<sub>2</sub>AR PAM YNT-2249の合成経路

## 【0145】

## 【化36】



40

## 【0146】

2,3,4-フルオロ安息香酸 (80.4 mg, 0.457 mmol)、5-クロロ-2-フルオロアニリン (50.5 μL, 0.461 mmol)、及びリチウムアミド (52.4 mg, 2.28 mmol) の1,4-ジオキサン (5 mL) 中溶液を一般的方法に従って反応させて、YNT-2249 (99.3 mg, 72%) を褐色固体として得た。

50

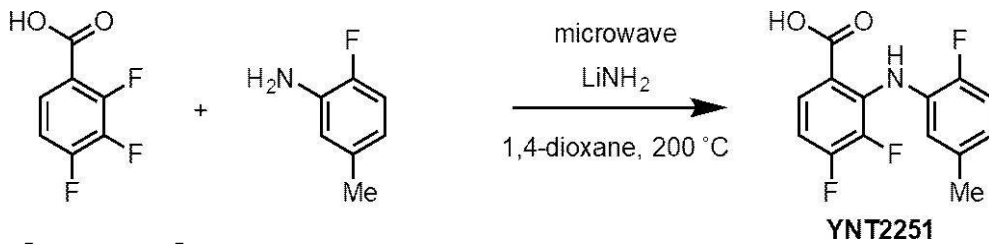
;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, アセトン- $d_6$ ) 9.36 (br, 1H), 7.99 (ddd,  $J = 9.0, 5.8, 2.3$  Hz, 1H), 7.23 (dd,  $J = 11.0, 8.7$  Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 3H).

【0147】

実施例14: A<sub>2</sub>A R PAM YNT-2251の合成経路

【0148】

【化37】



10

【0149】

2,3,4-フルオロ安息香酸 (101.7 mg, 0.577 mmol)、2-フルオロ-5-メチルアニリン (65.8  $\mu\text{L}$ , 0.583 mmol)、及びリチウムアミド (66.3 mg, 2.89 mmol) の1,4-ジオキサン (5 mL) 中溶液を一般的方法に従って反応させて、YNT-2251 (73.9 mg, 45%) を褐色固体として得た。;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, アセトン- $d_6$ ) 9.32 (br, 1H), 7.96 (ddd,  $J = 9.0, 5.8, 2.3$  Hz, 1H), 7.08 - 6.88 (m, 4H), 2.29 (s, 3H).

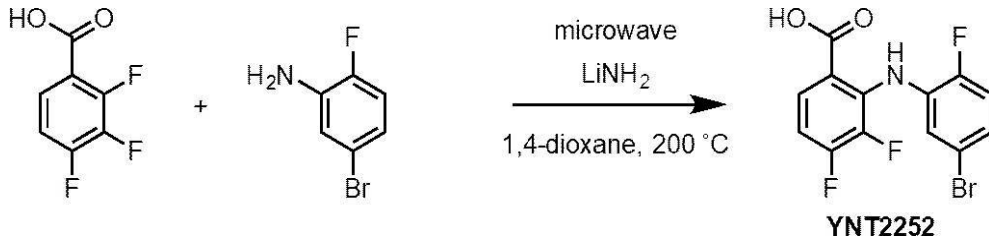
20

【0150】

実施例15: A<sub>2</sub>A R PAM YNT-2252の合成経路

【0151】

【化38】



30

【0152】

2,3,4-フルオロ安息香酸 (115.5 mg, 0.656 mmol)、5-ブロモ-2-フルオロアニリン (74.3  $\mu\text{L}$ , 0.662 mmol)、及びリチウムアミド (75.3 mg, 3.28 mmol) の1,4-ジオキサン (5 mL) 中溶液を一般的方法に従って反応させて、YNT-2252 (130.6 mg, 58%) を褐色固体として得た。;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, アセトン- $d_6$ ) 9.37 (br, 1H), 7.98 (ddd,  $J = 9.0, 5.8, 2.3$  Hz, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 3H), 7.06 (ddd,  $J = 9.9, 7.7, 7.7$  Hz, 1H).

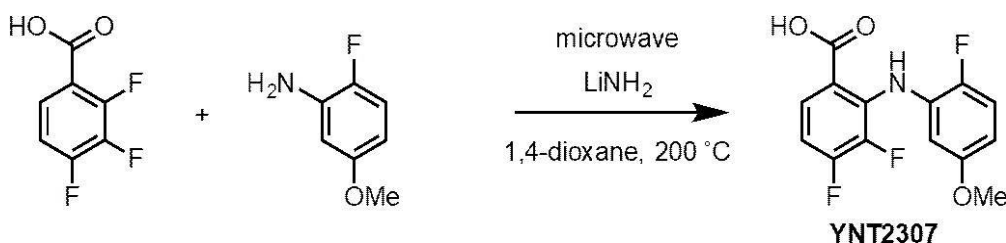
40

【0153】

実施例16: A<sub>2</sub>A R PAM YNT-2307の合成経路

【0154】

【化39】



50

【0155】

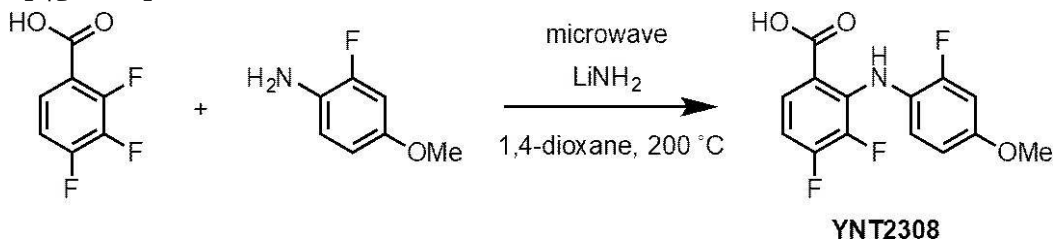
2, 3, 4 - フルオロ安息香酸 (129.3 mg, 0.734 mmol)、2 - フルオロ - 5 - メトキシアニリン (98.9 μL, 0.662 mmol)、及びリチウムアミド (84.2 mg, 3.67 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (5 mL) 中溶液を一般的方法に従って反応させて、YNT - 2307 (159.6 mg, 73%) を褐色固体として得た。; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 9.34 (br, 1H), 7.97 (ddd, J = 9.0, 5.8, 2.3 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 10.8, 8.9 Hz, 1H), 7.06 (ddd, J = 9.4, 7.1, 7.1 Hz, 1H), 6.68 - 6.60 (m, 2H), 3.76 (s, 3H) .

【0156】

実施例 17 : A<sub>2</sub>A R PAM YNT - 2308 の合成経路

【0157】

【化 40】



【0158】

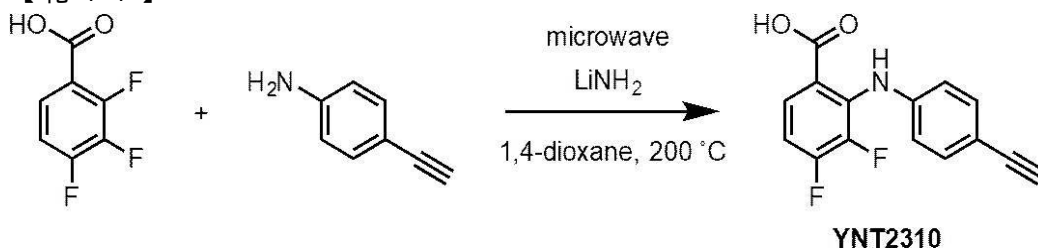
2, 3, 4 - フルオロ安息香酸 (169.2 mg, 0.620 mmol)、2 - フルオロ - 4 - メトキシアニリン (88.4 mg, 0.626 mmol)、及びリチウムアミド (71.1 mg, 3.10 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (5 mL) 中溶液を一般的方法に従って反応させて、YNT - 2308 (99.2 mg, 54%) を褐色固体として得た。; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 9.35 (br, 1H), 7.92 (ddd, J = 9.2, 5.9, 2.1 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 9.3, 3.5 Hz, 1H), 6.85 - 6.79 (m, 2H), 6.74 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H) .

【0159】

実施例 18 : A<sub>2</sub>A R PAM YNT - 2310 の合成経路

【0160】

【化 41】



【0161】

2, 3, 4 - フルオロ安息香酸 (122.1 mg, 0.693 mmol)、4 - エチルアニリン (82.0 mg, 0.700 mmol)、及びリチウムアミド (79.5 mg, 3.47 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (5 mL) 中溶液を一般的方法に従って反応させて、YNT - 2310 (15.4 mg, 8%) を褐色固体として得た。; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 7.97 (ddd, J = 8.9, 6.0, 1.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.04 - 7.00 (m, 3H), 3.56 (s, 1H) .

【0162】

実施例 19 : A<sub>2</sub>A R PAM YNT - 2311 の合成経路

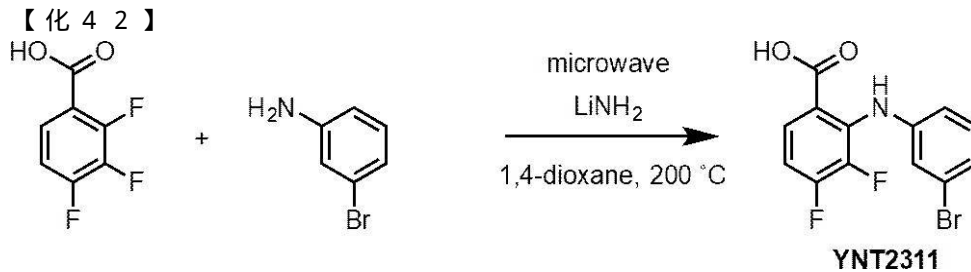
【0163】

10

20

30

40



## 【 0 1 6 4 】

2, 3, 4 - フルオロ安息香酸 ( 1 1 7 . 9 m g , 0 . 6 7 0 m m o l )、3 - ブロモアニリン ( 7 3 . 7  $\mu$  L , 0 . 6 7 6 m m o l )、及びリチウムアミド ( 7 6 . 8 m g , 3 . 3 5 m m o l ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 5 m L ) 中溶液を一般的方法に従って反応させて、YNT - 2 3 1 1 ( 1 1 6 . 3 m g , 5 3 % ) を褐色固体として得た。 ;  $^1$  H N M R ( 4 0 0 M H z , アセトン -  $d_6$  ) 9 . 2 8 ( b r , 1 H ) , 7 . 9 7 ( d d d , J = 8 . 9 , 6 . 0 , 1 . 8 H z , 1 H ) , 7 . 2 7 - 7 . 1 7 ( m , 3 H ) , 7 . 0 7 - 7 . 0 0 ( m , 2 H ) .

10

## 【 0 1 6 5 】

## 試験例

## [ 材料と方法 ]

## 【 0 1 6 6 】

## ( 1 ) 試薬

種々の  $A_2A$  R P A M を上記の実施例に従って合成した。アデノシン、DMSO ( ジメチルスルホキシド )、DMEM ( ダルベッコ改変イーグル培地 )、及び非必須アミノ酸 ( N E A A ) は、ナカライテスク株式会社から購入した。FBS ( ウシ胎児血清 ) は、株式会社ニチレイバイオサイエンスから購入した。HBSS ( ハンクス平衡塩溶液 ) 及び HEPES ( ヒドロキシエチルピペラジンエタンスルホン酸 ) は、ギブコから購入した。ハイグロマイシン B、ペニシリン及びストレプトマイシンは、フジフィルム和光純薬株式会社から購入した。ペントバルビタール ( ソムノペンチル ) は、共立製薬株式会社から購入した。ピューロマイシンは、InvivoGen 社から購入した。生理食塩水は、大塚製薬株式会社から購入した。3 - イソブチル - 1 - メチルキサンチン ( I B M X ) は、トクリスバイオサイエンスから購入した。

20

30

## 【 0 1 6 7 】

## ( 2 ) 動物

国際統合睡眠医科学研究機構で飼育された、体重 2 1 ~ 2 7 g ( 1 0 ~ 1 5 週齢 ) の雄性 C 5 7 B L / 6 近交系マウスを実験に用いた。動物は、室温  $2 3 \pm 0 . 5 ^\circ C$ 、相対湿度  $5 0 \pm 5 \%$  の、1 2 時間明 / 1 2 時間暗のサイクル ( 8 時ちょうどに点灯、照度およそ  $1 0 0 l u x$  ) に自動制御された断熱や防音を施した記録室で飼育した。全ての動物は自由飲水・摂餌とした。実験は、アメリカ国立衛生研究所による実験動物の管理と使用のための手引 ( 全米研究評議会、2 0 1 1 ) における勧告に厳格に従って実施した。実験プロトコルは、関連する日本及び機関の法令及びガイドラインに準拠するものであり、筑波大学動物実験委員会によって許可されたものである ( プロトコル番号 1 4 - 3 2 2 )。使用する動物の数、及び動物が経験する痛みや不快感を最小限にするあらゆる努力を行った。

40

## 【 0 1 6 8 】

( 3 ) マウス  $A_2A$  R 発現チャイニーズハムスター卵巣細胞

$A_2A$  R の F L A G エピトープタグ付きオープンリーディングフレームを、マウスの脳の全 RNA から PCR によって増幅した。得られたアンプリコンを p M X s - I R E S - P u r o レトロウイルスベクターにクローニングした ( K i t a m u r a e t a l . , 2 0 0 3 )。次に、プラスミドをレトロウイルスパッケージング細胞株 Plat - E にトランスフェクトした ( M o r i t a e t a l . , 2 0 0 0 )。トランスフェクトした Plat - E 細胞の上清を 2 4 時間後に回収し、レトロウイルスのエコトロピック受容体を強く発現するチャイニーズハムスター卵巣 ( C H O ) 細胞に適用した ( M o n t m i

50



ny et al., 1990)。マウス  $A_{2A}$  R を発現する CHO ( $mA_{2A}R$ -CHO) 細胞は、ハイグロマイシン B ( $250 \mu\text{g ml}^{-1}$ ) とピューロマイシン ( $10 \mu\text{g ml}^{-1}$ ) の処理により、5% FBS 及び 1% NEAA を補充した DMEM 中で選択した。続いて、 $mA_{2A}R$ -CHO 細胞を、5% FBS、1% NEAA、1% ペニシリン / ストレプトマイシン、及び  $250 \mu\text{g ml}^{-1}$  のハイグロマイシン B を補充した DMEM 中で、5%  $\text{CO}_2$  の雰囲気下、 $37^\circ\text{C}$  で維持した。

#### 【0169】

##### (4) cAMP アッセイ

$A_{2A}$  受容体の活性化は、マウス  $A_{2A}$  受容体を発現している CHO 細胞における環状アデノシン-リン酸 (cAMP) の蓄積によって定量した。CHO 細胞を、384-ウェルマイクロプレート (1 ウェルあたり  $2 \times 10^3$  細胞) 中、1M HEPES、0.25M IBMX を含む HBSS に懸濁し、アデノシン及び所定の濃度の  $A_{2A}$  R PAMs とともに、30 分間、 $25^\circ\text{C}$  でインキュベートした。Eu-cAMP トレーサー及び ULight-抗-cAMP 抗体を含む検出混合液を添加し 1 時間  $25^\circ\text{C}$  でインキュベートした。マイクロプレートリーダー (ARVOX5; パーキンエルマー、ウォルサム、マサチューセッツ; 励起:  $340 \text{ nm}$ ; 発光:  $665 \text{ nm}$ ) を用いてフェルスター共鳴エネルギー移動 (FRET) シグナルを測定した。全ての実験は、製造元の指示に従って実施した (LANCET Ultra cAMP キット、パーキンエルマー)。cAMP レベルは、cAMP 標準曲線のダイナミックレンジ (「線形部分」) に基づいて決定し、ベースライン又はアデノシン治療群に対して正規化した。

10

20

#### 【0170】

##### (5) EEG / EMG 電極を設置するための定位固定手術

ペントバルビタール [ $50 \text{ mg kg}^{-1}$  個体体重、腹腔内 (i.p.)] によりマウスを麻酔し、次いで定位固定装置に置いた。睡眠ポリグラフの記録の為に脳波 (EEG) 及び筋電図 (EMG) の電極を慢性的にマウスに埋め込んだ (Oishi et al., 2016)。パキノスとフランクリンのアトラス (2004) に従って、皮質の上の頭蓋骨を通して 2 つのステンレス鋼ネジ (直径  $1 \text{ mm}$ ) からなるインプラントを挿入し (ブレグマ又はラムダから、前後,  $+1.0 \text{ mm}$ ; 左右,  $-1.5 \text{ mm}$ ) EEG 電極として用いた。2 つの絶縁されたステンレス鋼のテフロンコートされたワイヤーを両方の僧帽筋の筋肉内に両側性に配置し EMG 電極として用いた。全ての電極にはマイクロコネクタをつけ、歯科用セメントで頭蓋骨に固定した。

30

#### 【0171】

##### (6) 薬理治療

対照となるデータの為に、22 時ちょうどに生理食塩水又はベヒクル ( $10 \text{ ml kg}^{-1}$ , i.p.) をマウスに注射した。使用直前に YNT-2167 を生理食塩水に溶解し、実験日の 22 時ちょうどに、 $75 \text{ mg kg}^{-1}$  の用量で腹腔内投与した。マウスは、対照又は薬物注射を受ける群にランダムに振り分けた。

#### 【0172】

##### (7) EEG / EMG ポリグラフ記録に基づくビジランス状態評価

手術後 10 日目に、マウスを断熱及び防音が施された記録室の透明バレルに個々に収容し、ポリグラフ記録を開始する前の馴化の 3 - 5 日間 EEG - EMG 記録ケーブルにつなぐ。自発的な睡眠 - 覚醒サイクルを調べる為に、各動物について 24 時間 (20 時ちょうどに開始、暗期のはじまり) の記録をとった。次いで動物は、睡眠 - 覚醒のパラメーターが 36 時間記録される、検査の薬理的フェーズに入った。最初の 24 時間の間に集積したデータもまた実験 2 日目のためのベースラインとなる比較データとして用いた。皮質 EEG / EMG シグナルを増幅し、フィルタリングし (EEG  $0.5 - 30 \text{ Hz}$ ; EMG  $20 - 200 \text{ Hz}$ )、次いでサンプリング速度  $128 \text{ Hz}$  でデジタル化し、データ収集ソフトウェア Sleep Sign (登録商標) (キッセイコムテック、松本、日本) を用いて記録した。ビジランス状態は、Sleep Sign (登録商標) (ver 3.4) ソフトウェアによって、標準的な基準に従って (Oishi et al., 2016)

40

50

、覚醒、急速眼球運動 (REM) 睡眠、及び SWS の 3 段階に 10 秒エポックでオフラインで分類された。最終工程として、定義づけられたビジランス状態を視覚的に調べ、必要な場合には補正した。

【0173】

(8) 結果

【0174】

(i) YNT-2167 は、マウス  $A_{2A}$ R 発現チャイニーズハムスター卵巣細胞の活性を高める。我々は、レトロウイルスを介した遺伝子導入法を用いて、マウス  $A_{2A}$ R を発現する CHO 細胞を樹立した (Kitamura et al., 2003)。我々は、これらの  $mA_{2A}$ R-CHO 細胞を使用して、以前に同定された  $A_{2A}$ R ポジティブアロステリックモジュレーターである YNT-378 の誘導体である、YNT-2167 の、 $A_{2A}$ R に対する活性を試験した。CHO 細胞における  $A_{2A}$ R 活性は、蛍光共鳴エネルギー移動イムノアッセイを使用して、アデノシン及び低分子化合物を添加した後に生成された cAMP を測定することにより決定した。アデノシン処理細胞とアデノシン及び化合物処理細胞グループ間の FRET 信号の減少に基づいて cAMP 変化のパーセンテージを計算した。一方、細胞群のアデノシン処理又はアデノシン及び化合物処理後の FRET シグナルの減少に基づいて決定された増加した cAMP レベルのパーセンテージを決定した。YNT-2167 による  $mA_{2A}$ R-CHO 細胞の処理は、cAMP 生成を約 50% 確実に増加させた。この結果は、最初に同定されたアデノシン  $A_{2A}$ R ポジティブアロステリックモジュレーターである YNT-378 が、cAMP 生成を約 20% 増加させたことと比較して、非常に有意である (図 1A)。さらに、アデノシンと異なる濃度の YNT-2167 による細胞の共処理は、濃度依存的に細胞の cAMP 生成レベルを増加させた (図 1B)。

10

20

30

【0175】

(ii) YNT-2167 の腹腔内投与は、マウスにおける徐波睡眠を誘発する。以前に報告した  $A_{2A}$ R ポジティブアロステリックモジュレーターである YNT-378 に関しては、YNT-2167 の徐波睡眠誘発活性は、睡眠バイオアッセイを使用して測定した。動物のビジランス段階は、SLEEP SIGN (登録商標) ソフトウェアによって記録された脳波 (EEG) と筋電図 (EMG) の信号によって決定した。YNT-2167 は、動物がほとんどの時間覚醒している 22:00 における暗期の開始から 2 時間後に腹腔内投与した。YNT-2167 は、暗期の最後の 5 時間の間に動物の徐波睡眠を有意に増加させ、同時に覚醒を減少させた (図 2A)。徐波睡眠の総量は、生理食塩水処理の場合と比較して、 $75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  の YNT-2167 の投与で、5 時間の間に、約 45 分増加した。他方、覚醒は約 50 分減少した (図 2B)。YNT-2167 の腹腔内注射は、生理食塩水注射と比較して、動物の REM 睡眠プロファイルに有意には影響しなかった (図 2A 及び 2B)。

【0176】

リファレンス:

(1) T. Kitamura, Y. Koshino, F. Shibata, T. Oki, H. Nakajima, T. Nosaka, H. Kumagai. Retrovirus-mediated gene transfer and expression cloning: powerful tools in functional genomics, Exp. Hematol., 31 (2003), pp. 1007-1014 <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2003.07.005>

40

(2) Mustafa Korkutata, Tsuyoshi Saitoh, Yoan Cherasse, Shuji Ioka, Feng Duo, Rujie Qin, Nobuyuki Murakoshi, Shinya Fujii, Xuzhao Zhou, Fumihiko Sugiyama, Jiang-Fan Chen, Hidetoshi Kumagai, Hiroshi Nag

50

ase, Michael Lazarus. Enhancing endogenous adenosine A<sub>2A</sub> receptor signaling induces slow-wave sleep without affecting body temperature and cardiovascular function, *europharmacology*, <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.10.022>.

(3) National Research Council Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (eighth ed.). National Academy Press, Washington, DC (2011)

10

(4) Y. Oishi, Y. Takata, Y. Taguchi, S. Kohtoh, Y. Urade, M. Lazarus. Polygraphic Recording Procedure for Measuring Sleep in Mice *JoVE* (2016) e53678 <https://doi.org/10.3791/53678>

(5) G. Paxinos, K.B.J. Franklin. *The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates* (second ed.), Academic Press, Cambridge, MA (2004)

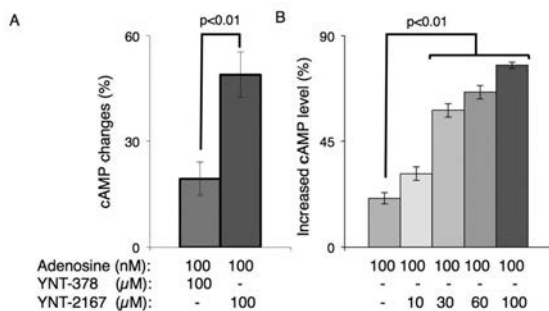
20

【産業上の利用可能性】

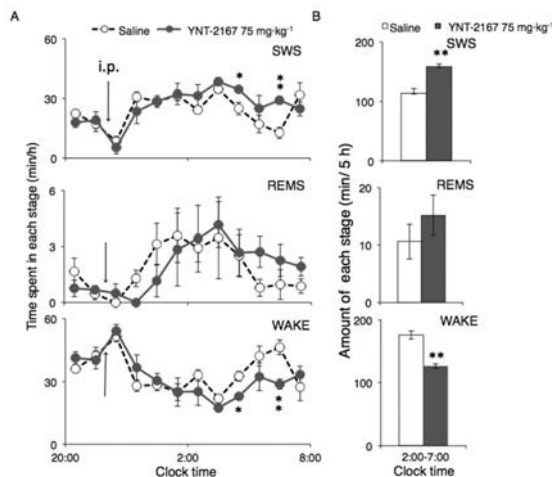
【0177】

本発明は、アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体のポジティブアロステリックモジュレーターであり、睡眠誘導剤として有用な複素環化合物に関する。より詳細には、本発明は、特に熟睡感を与える徐波睡眠を提供可能な睡眠誘導剤に関する。

【図1】



【図2】



## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 K 31/44 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/44	
<b>C 0 7 D 333/38 (2006.01)</b>	C 0 7 D 333/38	
<b>A 6 1 K 31/381 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/381	
(74)代理人 100151301 弁理士 戸崎 富哉		
(74)代理人 100109542 弁理士 田伏 英治		
(72)発明者 長瀬 博 茨城県つくば市天王台一丁目1番1 国立大学法人筑波大学内		
(72)発明者 斉藤 毅 茨城県つくば市天王台一丁目1番1 国立大学法人筑波大学内		
(72)発明者 ラザルス ミハエル 茨城県つくば市天王台一丁目1番1 国立大学法人筑波大学内		
(72)発明者 井岡 秀二 茨城県つくば市天王台一丁目1番1 国立大学法人筑波大学内		
F ターム(参考) 4C055 AA01 BA57 CA01 DA53 DB04		
4C086 AA01 AA02 AA03 BB02 BC17		
4C206 AA01 AA02 AA03 FA33 MA01 MA04 ZA05 ZC01 ZC41		
4H006 AA01 AA03 AB20 BJ50 BM30 BM71 BM72 BM73 BM74 BP30		
BS30		

【外国語明細書】

2020189788000001.pdf

2020189788000002.pdf

2020189788000003.pdf

2020189788000004.pdf