

(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2008-546767

(P2008-546767A)

(43) 公表日 平成20年12月25日 (2008. 12. 25)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 215/52 (2006. 01)	C O 7 D 215/52 C S P	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/47 (2006. 01)	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 P 25/24 (2006. 01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/22 (2006. 01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/00 (2006. 01)	A 6 1 P 25/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 40 頁) 最終頁に続く		

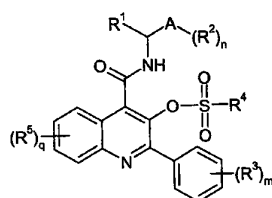
(21) 出願番号	特願2008-518080 (P2008-518080)	(71) 出願人	391008951
(86) (22) 出願日	平成18年6月21日 (2006. 6. 21)		アストラゼネカ・アクチエボラード
(85) 翻訳文提出日	平成20年2月8日 (2008. 2. 8)		ASTRAZENECA AKTIEBO
(86) 国際出願番号	PCT/SE2006/000758		LAG
(87) 国際公開番号	W02006/137789		スウェーデン国エスエー 1 5 1 8 5 セ
(87) 国際公開日	平成18年12月28日 (2006. 12. 28)		ーデルテイエ
(31) 優先権主張番号	60/693, 281	(74) 代理人	100091731
(32) 優先日	平成17年6月23日 (2005. 6. 23)		弁理士 高木 千嘉
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100127926
			弁理士 結田 純次
		(74) 代理人	100105290
			弁理士 三輪 昭次
		(74) 代理人	100140132
			弁理士 竹林 則幸
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 NK 3 受容体のモジュレーターとしてのキノリン3-スルホン酸エステル

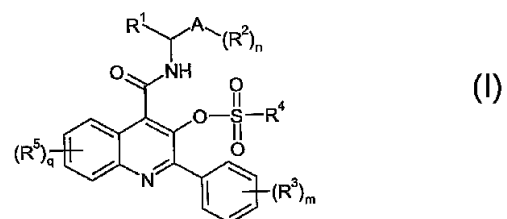
(57) 【要約】

R^1 、 A 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 n 、 m 及び q が、明細書に記載される通りである式 I の化合物、この薬学的に受容可能な塩、この製造方法、これを含む薬学的組成物及びこの使用方法。

【化 1】



(I)



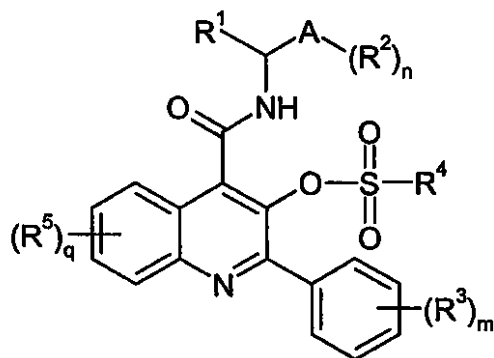
(I)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 I

【化 1】



I

10

で表わされる化合物又はその立体異性体、エナンチオマー、インビボ加水分解性前駆物質若しくは薬学的に受容可能な塩。

式中、

R^1 は、水素、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル及び $-(CH_2)_p-C(O)-C_{1-4}$ アルキルから選択され、ここでpは0、1、2又は3であり；

20

Aは、フェニル又は $-C_{3-7}$ シクロアルキルであり；

R^2 は各場合、水素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルコキシ及び $-C_{1-6}$ アルコキシ $-C_{1-6}$ アルキルから独立して選択され；

nは、1、2、3、4又は5から選択され；

R^3 は各場合、水素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルコキシ及び $-C_{1-6}$ アルコキシ $-C_{1-6}$ アルキルから独立して選択され；

mは、1、2、3、4及び5から選択され；

R^4 は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-4}$ アルケニル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル及びEから選択され、ここでEは、 $-NR^6R^7$ 、フェニル、若しくは酸素原子、硫黄原子及び4個までの窒素原子から選択される1、2、3若しくは4個のヘテロ原子を有する5員若しくは6員の芳香族若しくは非芳香族複素環から選択されるか、又はEは、ナフチル、若しくは酸素原子、硫黄原子及び4個までの窒素原子から選択される1、2、3若しくは4個のヘテロ原子を有する8員、9員若しくは10員の縮合した芳香族若しくは非芳香族複素環系であり、

30

R^5 は各場合、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-R^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-SR^6$ 、 $-SOR^6$ 及び $-SO_2R^6$ から独立して選択され；

qは、1、2又は3であり；

式中、

R^6 及び R^7 は各場合、H、 C_{1-6} の直鎖又は分枝したアルキル基、 C_{2-6} の直鎖又は分枝したアルケニル基又はアルキニル基、及び0、1又は2個の二重結合又は三重結合を有する C_{3-7} 炭素環式基から独立して選択され、ここでこれらの基は、置換されないか、又は $-OH$ 、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、アリール及び C_{1-3} アルコキシから選択される1つ若しくはそれ以上の基で置換されるかのいずれかであり；

40

式中、

R^1 、 R^2 又は R^3 が、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ又はアルコキシアルキル部分であるとき、このアルキル、シクロアルキル、アルコキシ又はアルコキシアルキルは、置換されないか、又は各場合 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 及びハロゲンから独立して選択される1、2、3、4又は5個の置換基を有し；

R^4 が、アルキル又はシクロアルキルであるとき、このアルキル又はシクロアルキルは

50

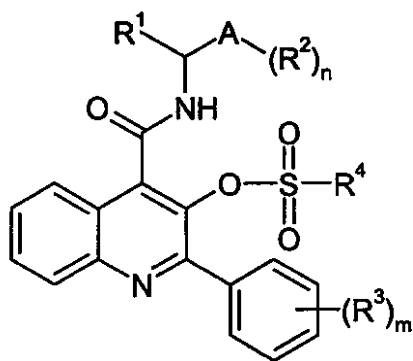
、置換されないか、又は $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、フェニル、ナフチル、ハロゲン、5員若しくは6員の芳香族若しくは非芳香族複素環（該環は酸素原子、硫黄原子及び4個までの窒素原子から選択される1、2、3若しくは4個のヘテロ原子を有する）、 $-NHR$ 及び $-NRR$ から独立して選択される1、2若しくは3個の置換基を有し、ここで R は各場合、 C_{1-6} アルキルから独立して選択され、そして

R^4 が E であるとき、 E は、置換されないか、又は $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-NHR$ 、 $-NRR$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルコキシ、 $-C_{2-6}$ アルケニル及び $-C_{2-6}$ アルキニルから独立して選択される1、2若しくは3個の置換基を有する。

【請求項2】

式I a

【化2】



Ia.

（式中、 R^1 、 A 、 R^2 、 n 、 R^3 、 M 及び R^4 は、式Iで定義される通りである）で表わされる請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^1 が、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル及び $-C(O)OC_{1-4}$ アルキルから選択され；

R^2 及び R^3 が各場合、ハロゲン及び非置換 $-C_{1-6}$ アルコキシから独立して選択され；

n 及び m が、両方とも1であり；

R^4 が、 $-C_{1-6}$ アルキルから選択される、

請求項2に記載の化合物又はその立体異性体、エナンチオマー、インビボ加水分解性前駆物質若しくは薬学的に受容可能な塩。

【請求項4】

R^1 が、 $-C_{1-4}$ アルキル及び $-C_{3-6}$ シクロアルキルから選択され；

R^2 及び R^3 が各場合、ハロゲン及び非置換 $-C_{1-6}$ アルコキシから独立して選択され；

n 及び m が、両方とも1であり；

R^4 が、 $-C_{1-6}$ アルキルから選択される、

請求項2に記載の化合物又はその立体異性体、エナンチオマー、インビボ加水分解性前駆物質若しくは薬学的に受容可能な塩。

【請求項5】

R^1 が、エチル又はシクロプロピルから選択され；

R^2 及び R^3 が各場合、フルオロ及びメトキシから独立して選択され；

n 及び m が、両方とも1であり；

R^4 が、メチル又はエチルから選択される、

請求項2に記載の化合物又はその立体異性体、エナンチオマー、インビボ加水分解性前駆物質若しくは薬学的に受容可能な塩。

【請求項6】

メタンスルホン酸2-フェニル-4-(1-フェニル-プロピルカルバモイル)-キノリン-3-イルエステル；

エタンスルホン酸2-フェニル-4-(1-フェニル-プロピルカルバモイル)-キノ

リン-3-イルエステル；

トリフルオロ-メタンスルホン酸 2-フェニル-4-(1-フェニル-プロピルカルバモイル)-キノリン-3-イルエステル；

2, 2, 2-トリフルオロ-エタンスルホン酸 2-フェニル-4-(1-フェニル-プロピルカルバモイル)-キノリン-3-イルエステル；

プロパン-1-スルホン酸 2-フェニル-4-(1-フェニル-プロピルカルバモイル)-キノリン-3-イルエステル；

3, 3, 3-トリフルオロ-プロパン-1-スルホン酸 2-フェニル-4-(1-フェニル-プロピルカルバモイル)-キノリン-3-イルエステル；

シクロプロパンスルホン酸 2-フェニル-4-(1-フェニル-プロピルカルバモイル)-キノリン-3-イルエステル； 10

メタンスルホン酸 4-[(シクロプロピル-フェニル-メチル)-カルバモイル]-2-フェニル-キノリン-3-イルエステル；

メタンスルホン酸 4-[1-(3-フルオロ-フェニル)-プロピルカルバモイル]-2-フェニル-キノリン-3-イルエステル；

メタンスルホン酸 4-{ [シクロプロピル-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-カルバモイル}-2-フェニル-キノリン-3-イルエステル；

メタンスルホン酸 2-(3-フルオロ-フェニル)-4-(1-フェニル-プロピルカルバモイル)-キノリン-3-イルエステル；

メタンスルホン酸 4-[(シクロプロピル-フェニル-メチル)-カルバモイル]-2-(3-フルオロ-フェニル)-キノリン-3-イルエステル； 20

メタンスルホン酸 2-(3-フルオロ-フェニル)-4-[1-(3-フルオロ-フェニル)-プロピルカルバモイル]-キノリン-3-イルエステル；

メタンスルホン酸 4-{ [シクロプロピル-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-カルバモイル}-2-(3-フルオロ-フェニル)-キノリン-3-イルエステル；

メタンスルホン酸 2-フェニル-4-((S)-1-フェニル-プロピルカルバモイル)-キノリン-3-イルエステル；

エタンスルホン酸 2-フェニル-4-((S)-1-フェニル-プロピルカルバモイル)-キノリン-3-イルエステル；

トリフルオロ-メタンスルホン酸 2-フェニル-4-((S)-1-フェニル-プロピルカルバモイル)-キノリン-3-イルエステル； 30

2, 2, 2-トリフルオロ-エタンスルホン酸 2-フェニル-4-((S)-1-フェニル-プロピルカルバモイル)-キノリン-3-イルエステル；

プロパン-1-スルホン酸 2-フェニル-4-((S)-1-フェニル-プロピルカルバモイル)-キノリン-3-イルエステル；

3, 3, 3-トリフルオロ-プロパン-1-スルホン酸 2-フェニル-4-((S)-1-フェニル-プロピルカルバモイル)-キノリン-3-イルエステル；

シクロプロパンスルホン酸 2-フェニル-4-((S)-1-フェニル-プロピルカルバモイル)-キノリン-3-イルエステル；

メタンスルホン酸 4-[((S)-シクロプロピル-フェニル-メチル)-カルバモイル]-2-フェニル-キノリン-3-イルエステル； 40

メタンスルホン酸 4-[(S)-1-(3-フルオロ-フェニル)-プロピルカルバモイル]-2-フェニル-キノリン-3-イルエステル；

メタンスルホン酸 4-{ [(S)-シクロプロピル-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-カルバモイル}-2-フェニル-キノリン-3-イルエステル；

メタンスルホン酸 2-(3-フルオロ-フェニル)-4-((S)-1-フェニル-プロピルカルバモイル)-キノリン-3-イルエステル；

メタンスルホン酸 4-[((S)-シクロプロピル-フェニル-メチル)-カルバモイル]-2-(3-フルオロ-フェニル)-キノリン-3-イルエステル；

メタンスルホン酸 2-(3-フルオロ-フェニル)-4-[(S)-1-(3-フルオ 50

ローフェニル) - プロピルカルバモイル] - キノリン - 3 - イルエステル及び

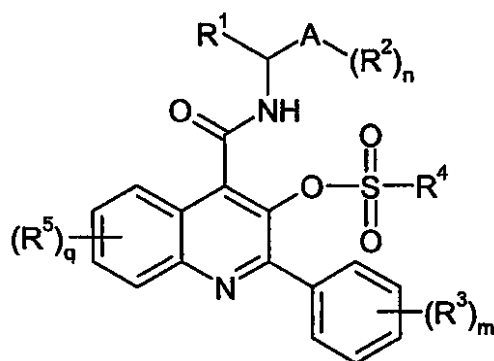
メタンスルホン酸 4 - { [(S) - シクロプロピル - (3 - フルオロフェニル) - メチル] - カルバモイル} - 2 - (3 - フルオロフェニル) - キノリン - 3 - イルエステル；

から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はその立体異性体、エナンチオマー、インビボ加水分解性前駆物質又は薬学的に受容可能な塩。

【請求項 7】

式 I

【化 3】



I

〔式中、

R^1 は、水素、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル及び $-(CH_2)_p-C(O)-$ $O-C_{1-4}$ アルキルから選択され、ここで p は 0、1、2 又は 3 であり；

A は、フェニル又は $-C_{3-7}$ シクロアルキルであり；

R^2 は各場合、水素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルコキシ及び $-C_{1-6}$ アルコキシ C_{1-6} アルキルから独立して選択され；

n は、1、2、3、4 又は 5 から選択され；

R^3 は各場合、水素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルコキシ及び $-C_{1-6}$ アルコキシ C_{1-6} アルキルから独立して選択され；

m は、1、2、3、4 及び 5 から選択され；

R^4 は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-4}$ アルケニル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル及び E から選択され、ここで E は、 $-NR^6R^7$ 、フェニル、若しくは酸素原子、硫黄原子及び 4 個までの窒素原子から選択される 1、2、3 若しくは 4 個のヘテロ原子を有する 5 員若しくは 6 員の芳香族若しくは非芳香族複素環から選択されるか、又は E は、ナフチル、若しくは酸素原子、硫黄原子及び 4 個までの窒素原子から選択される 1、2、3 若しくは 4 個のヘテロ原子を有する 8 員、9 員若しくは 10 員の縮合した芳香族若しくは非芳香族複素環系であり、

R^5 は各場合、 H 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-R^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-SR^6$ 、 $-SOR^6$ 及び $-SO_2R^6$ から独立して選択され；

q は、1、2 又は 3 であり；

式中、

R^6 及び R^7 は各場合、 H 、 C_{1-6} の直鎖又は分枝したアルキル基、 C_{2-6} の直鎖又は分枝したアルケニル基又はアルキニル基、及び 0、1 又は 2 個の二重結合又は三重結合を有する C_{3-7} 炭素環式基から独立して選択され、ここでこれらの基は、置換されないか、又は $-OH$ 、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、アリアル及び C_{1-3} アルコキシから選択される 1 つ若しくはそれ以上の部分で置換されるかのいずれかであり；

式中、

R^1 、 R^2 又は R^3 が、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ又はアルコキシアルキル部分であるとき、このアルキル、シクロアルキル、アルコキシ又はアルコキシアルキルは

、置換されないか、又は各場合－OH、－NH₂、－NO₂、－CN及びハロゲンから独立して選択される1、2、3、4又は5の置換基を有し；

R⁴が、アルキル又はシクロアルキルであるとき、このアルキル又はシクロアルキルは、置換されないか、又は－OH、－NH₂、－NO₂、－CN、フェニル、ナフチル、ハロゲン、5員若しくは6員の芳香族若しくは非芳香族複素環（該環は酸素原子、硫黄原子及び4個までの窒素原子から選択される1、2、3若しくは4個のヘテロ原子を有する）、－NHR及び－NRRから独立して選択される1、2若しくは3個の置換基を有し、ここでRは各場合、C₁₋₆アルキルから独立して選択され、そして

R⁴がEであるとき、Eは、置換されないか、又は－CN、－NO₂、－CF₃、－NHR、－NRR、－C₁₋₆アルキル、－C₁₋₆アルコキシ、－C₂₋₆アルケニル及び－C₂₋₆アルキニルから独立して選択される1、2若しくは3個の置換基を有する]

10

で表わされる化合物の製造方法であって、

この方法は、

CH₂Cl₂溶液中でN－（3－ジメチルアミノプロピル）－N’－エチルカルボジイミド及びトリエチルアミンと反応させることにより、置換キノリン酸を置換アミンとカップリングさせて、アミドを形成し、

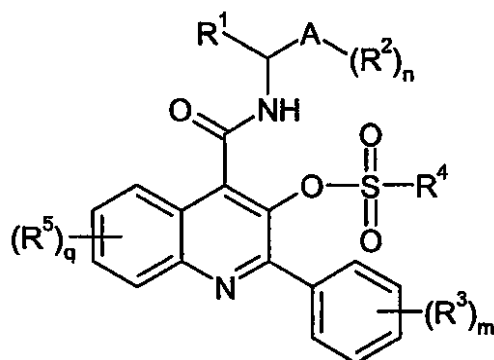
DCM溶液中で塩化スルホニル及びTEAと反応させることにより、このアミドをスルホン酸エステルに転換して、式Iの化合物を形成することを含む方法。

20

【請求項8】

治療有効量の、式I

【化4】



I

30

〔式中、

R¹は、水素、－C₁₋₄アルキル、－C₃₋₆シクロアルキル及び－（CH₂）_p－C（O）OC₁₋₄アルキルから選択され、ここでpは0、1、2又は3であり；

Aは、フェニル又は－C₃₋₇シクロアルキルであり；

R²は各場合、水素、－OH、－NH₂、－CN、ハロゲン、－C₁₋₆アルキル、－C₃₋₇シクロアルキル、－C₁₋₆アルコキシ及び－C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキルから独立して選択され；

40

nは、1、2、3、4又は5から選択され；

R³は各場合、水素、－OH、－NH₂、－NO₂、－CN、ハロゲン、－C₁₋₆アルキル、－C₁₋₆アルコキシ及び－C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキルから独立して選択され；

mは、1、2、3、4及び5から選択され；

R⁴は、－C₁₋₆アルキル、－C₂₋₄アルケニル、－C₃₋₇シクロアルキル及びEから選択され、ここでEは、－NR⁶R⁷、フェニル、若しくは酸素原子、硫黄原子及び4個までの窒素原子から選択される1、2、3若しくは4個のヘテロ原子を有する5員若しくは6員の芳香族若しくは非芳香族複素環から選択されるか、又はEは、ナフチル、若しくは酸素原子、硫黄原子及び4までの窒素原子から選択される1、2、3若しくは4のヘテロ原子を有する8員、9員若しくは10員の縮合した芳香族若しくは非芳香族複素環系であり、

50

R^5 は各場合、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-R^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-SR^6$ 、 $-SOR^6$ 及び $-SO_2R^6$ から独立して選択され；

q は、1、2又は3であり；

式中、

R^6 及び R^7 は各場合、H、 C_{1-6} の直鎖又は分枝したアルキル基、 C_{2-6} の直鎖又は分枝したアルケニル基又はアルキニル基、及び0、1又は2個の二重結合又は三重結合を有する C_{3-7} 炭素環式基から独立して選択され、ここでこれらの基は、置換されないか、又は $-OH$ 、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、アリール及び C_{1-3} アルコキシから選択される1つ若しくはそれ以上の部分で置換されるかのいずれかであり；

式中、

R^1 、 R^2 又は R^3 が、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ又はアルコキシアルキル部分であるとき、このアルキル、シクロアルキル、アルコキシ又はアルコキシアルキルは、置換されないか、又は各場合 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 及びハロゲンから独立して選択される1、2、3、4又は5の置換基を有し；

R^4 が、アルキル又はシクロアルキルであるとき、このアルキル又はシクロアルキルは、置換されないか、又は $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、フェニル、ナフチル、ハロゲン、5員若しくは6員の芳香族若しくは非芳香族複素環（該環は、酸素原子、硫黄原子及び4個までの窒素原子から選択される1、2、3若しくは4個のヘテロ原子を有する）、 $-NHR$ 及び $-NRR$ から独立して選択される1、2若しくは3個の置換基を有し、ここで R は各場合、 C_{1-6} アルキルから独立して選択され、そして

R^4 がEであるとき、Eは、置換されないか、又は $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-NHR$ 、 $-NRR$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルコキシ、 $-C_{2-6}$ アルケニル及び $-C_{2-6}$ アルキニルから独立して選択される1、2若しくは3個の置換基を有する]

で表わされる化合物又はその立体異性体、エナンチオマー、インビボ加水分解性前駆物質若しくは薬学的に受容可能な塩をNK3受容体の調節が有益である疾患又は状態を患う被験体に、投与することを含む該疾患又は状態を処置又は予防する方法。

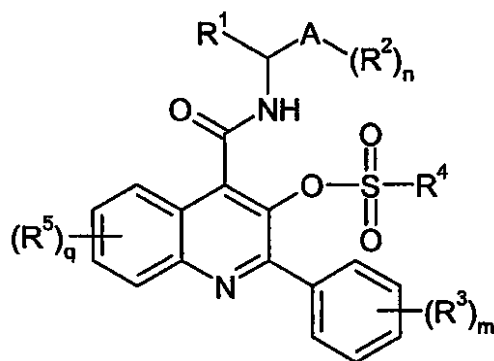
【請求項9】

疾患又は状態が、抑鬱、不安、統合失調症、認知障害、精神病、肥満、過敏性腸状態を含む炎症性疾患、嘔吐、子癇前症、慢性閉塞性肺疾患、過剰なゴナドトロピン及び／又はアンドロゲンに関連した障害（月経困難症、良性前立腺増殖症、前立腺癌及び睾丸癌を含む）から選択されるものである、請求項8に記載の方法。

【請求項10】

薬学的に受容可能な希釈剤、潤滑剤又はキャリア及び式I

【化5】



I

で表わされる化合物又はその立体異性体、エナンチオマー、インビボ加水分解性前駆物質若しくは薬学的に受容可能な塩を含む薬学的組成物。

式中、

R^1 は、水素、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル及び $-(CH_2)_p-C(O)OC_{1-4}$ アルキルから選択され、ここで p は0、1、2又は3であり；

A は、フェニル又は $-C_{3-7}$ シクロアルキルであり；

R^2 は各場合、水素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルコキシ及び $-C_{1-6}$ アルコキシ C_{1-6} アルキルから独立して選択され；

n は、1、2、3、4 又は 5 から選択され；

R^3 は各場合、水素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルコキシ及び $-C_{1-6}$ アルコキシ C_{1-6} アルキルから独立して選択され；

m は、1、2、3、4 及び 5 から選択され；

R^4 は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-4}$ アルケニル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル及び E から選択され、ここで E は、 $-NR^6R^7$ 、フェニル、若しくは酸素原子、硫黄原子及び 4 個までの窒素原子から選択される 1、2、3 若しくは 4 個のヘテロ原子を有する 5 員若しくは 6 員の芳香族若しくは非芳香族複素環から選択されるか、又は E は、ナフチル、若しくは酸素原子、硫黄原子及び 4 個までの窒素原子から選択される 1、2、3 若しくは 4 個のヘテロ原子を有する 8 員、9 員若しくは 10 員の縮合した芳香族若しくは非芳香族複素環系であり、

R^5 は各場合、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-R^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-SR^6$ 、 $-SOR^6$ 及び $-SO_2R^6$ から独立して選択され；

q は、1、2 又は 3 であり；

式中、

R^6 及び R^7 は各場合、H、 C_{1-6} の直鎖又は分枝したアルキル基、 C_{2-6} の直鎖又は分枝したアルケニル基又はアルキニル基、及び 0、1 又は 2 個の二重結合又は三重結合を有する C_{3-7} 炭素環式基から独立して選択され、ここでこれらの基は、置換されないか、又は $-OH$ 、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、アリール及び C_{1-3} アルコキシから選択される 1 つ若しくはそれ以上の部分で置換されるかのいずれかであり；

式中、

R^1 、 R^2 又は R^3 が、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ又はアルコキシアルキル部分であるとき、このアルキル、シクロアルキル、アルコキシ又はアルコキシアルキルは、置換されないか、又は各場合 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 及びハロゲンから独立して選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基を有し；

R^4 が、アルキル又はシクロアルキルであるとき、このアルキル又はシクロアルキルは、置換されないか、又は $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、フェニル、ナフチル、ハロゲン、5 員若しくは 6 員の芳香族若しくは非芳香族複素環（該環は酸素原子、硫黄原子及び 4 個までの窒素原子から選択される 1、2、3 若しくは 4 個のヘテロ原子を有する）、 $-NHR$ 及び $-NRR$ から独立して選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基を有し、ここで R は各場合、 C_{1-6} アルキルから独立して選択され、そして

R^4 が E であるとき、E は、置換されないか、又は $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-NHR$ 、 $-NRR$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルコキシ、 $-C_{2-6}$ アルケニル及び $-C_{2-6}$ アルキニルから独立して選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基を有する。

【請求項 11】

NK 3 受容体の調節が有益である疾患又は状態を患う被験体に、治療有効量の請求項 10 に記載の薬学的組成物を投与することを含む該疾患又は状態を処置又は予防する方法。

【請求項 12】

疾患又は状態が、抑鬱、不安、統合失調症、認知障害、精神病、肥満、過敏性腸状態を含む炎症性疾患、嘔吐、子癇前症、慢性閉塞性肺疾患、過剰なゴナドトロピン及び／又はアンドロゲンに関連した障害（月経困難症、良性前立腺増殖症、前立腺癌及び睾丸癌を含む）から選択される、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

NK 3 受容体の調節が有益な疾患又は状態を処置又は予防するための、式 I

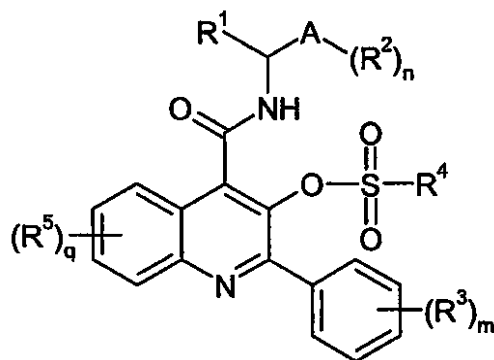
10

20

30

40

【化 6】



I

10

で表わされる化合物又はその立体異性体、エナンチオマー、インビボ加水分解性前駆物質若しくは薬学的に受容可能な塩の使用。

式中、

R^1 は、水素、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル及び $-(CH_2)_p-C(O)-O-C_{1-4}$ アルキルから選択され、ここで p は0、1、2又は3であり；

A は、フェニル又は $-C_{3-7}$ シクロアルキルであり；

R^2 は各場合、水素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルコキシ及び $-C_{1-6}$ アルコキシ $-C_{1-6}$ アルキルから独立して

20

選択され；

n は、1、2、3、4又は5から選択され；

R^3 は各場合、水素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルコキシ及び $-C_{1-6}$ アルコキシ $-C_{1-6}$ アルキルから独立して選択され；

m は、1、2、3、4及び5から選択され；

R^4 は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-4}$ アルケニル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル及び E から選択され、ここで E は、 $-NR^6R^7$ 、フェニル、若しくは酸素原子、硫黄原子及び4個までの窒素原子から選択される1、2、3若しくは4個のヘテロ原子を有する5員若しくは6員の芳香族若しくは非芳香族複素環から選択されるか、又は E は、ナフチル、若しくは酸素原子、硫黄原子及び4個までの窒素原子から選択される1、2、3若しくは4個のヘテロ

30

原子を有する8員、9員若しくは10員の縮合した芳香族若しくは非芳香族複素環系であり、

R^5 は各場合、 H 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-R^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-SR^6$ 、 $-SOR^6$ 及び $-SO_2R^6$ から独立して選択され；

q は、1、2又は3であり；

式中、

R^6 及び R^7 は各場合、 H 、 C_{1-6} の直鎖又は分枝したアルキル基、 C_{2-6} の直鎖又は分枝したアルケニル基又はアルキニル基、及び0、1又は2個の二重結合又は三重結合を有する C_{3-7} 炭素環式基から独立して選択され、ここでこれらの基は、置換されないか、又は $-OH$ 、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、アリール及び C_{1-3} アルコキシから選択される1つ若しくはそれ以上の部分で置換されるかのいずれかであり；

40

式中、

R^1 、 R^2 又は R^3 が、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ又はアルコキシアルキル部分であるとき、このアルキル、シクロアルキル、アルコキシ又はアルコキシアルキルは、置換されないか、又は各場合 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 及びハロゲンから独立して選択される1、2、3、4又は5の置換基を有し；

R^4 が、アルキル又はシクロアルキルであるとき、このアルキル又はシクロアルキルは、置換されないか、又は $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、フェニル、ナフチル、ハロゲン、5員若しくは6員の芳香族若しくは非芳香族複素環（該環は酸素原子、硫黄原子及び4個までの窒素原子から選択される1、2、3若しくは4個のヘテロ原子を有する）、

50

—NHR及び—NRRから独立して選択される1、2若しくは3個の置換基を有し、ここでRは各場合、 C_{1-6} アルキルから独立して選択され、そして

R^4 がEであるとき、Eは、置換されないか、又は—CN、—NO₂、—CF₃、—NHR、—NRR、— C_{1-6} アルキル、— C_{1-6} アルコキシ、— C_{2-6} アルケニル及び— C_{2-6} アルキニルから独立して選択される1、2若しくは3個の置換基を有する。

【請求項14】

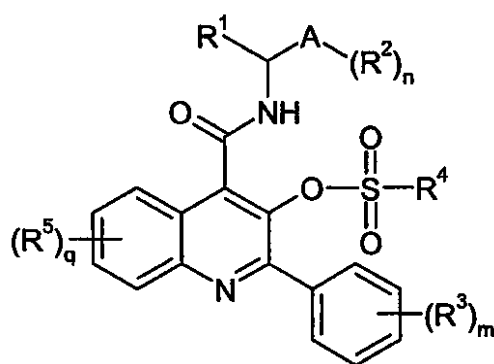
疾患又は状態が、抑鬱、不安、統合失調症、認知障害、精神病、肥満、過敏性腸状態を含む炎症性疾患、嘔吐、子癇前症、慢性閉塞性肺疾患、過剰なゴナドトロピン及び／又はアンドロゲンに関連した障害（月経困難症、良性前立腺増殖症、前立腺癌及び睾丸癌を含む）から選択される、請求項13に記載の使用。

10

【請求項15】

NK3受容体の調節が有益な疾患又は状態を処置又は予防するための薬剤の製造における、式I

【化7】



I

20

で表わされる化合物又はその立体異性体、エナンチオマー、インビボ加水分解性前駆物質若しくは薬学的に受容可能な塩の使用。

式中、

R^1 は、水素、— C_{1-4} アルキル、— C_{3-6} シクロアルキル及び—(CH₂)_p—C(O)— C_{1-4} アルキルから選択され、ここでpは0、1、2又は3であり；

30

Aは、フェニル又は— C_{3-7} シクロアルキルであり；

R^2 は各場合、水素、—OH、—NH₂、—CN、ハロゲン、— C_{1-6} アルキル、— C_{3-7} シクロアルキル、— C_{1-6} アルコキシ及び— C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルから独立して選択され；

nは、1、2、3、4又は5から選択され；

R^3 は各場合、水素、—OH、—NH₂、—NO₂、—CN、ハロゲン、— C_{1-6} アルキル、— C_{1-6} アルコキシ及び— C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルから独立して選択され；

mは、1、2、3、4及び5から選択され；

R^4 は、— C_{1-6} アルキル、— C_{2-4} アルケニル、— C_{3-7} シクロアルキル及びEから選択され、ここでEは、—NR⁶R⁷、フェニル、若しくは酸素原子、硫黄原子及び4個までの窒素原子から選択される1、2、3若しくは4個のヘテロ原子を有する5員若しくは6員の芳香族若しくは非芳香族複素環から選択されるか、又はEは、ナフチル、若しくは酸素原子、硫黄原子及び4個までの窒素原子から選択される1、2、3若しくは4個のヘテロ原子を有する8員、9員若しくは10員の縮合した芳香族若しくは非芳香族複素環系であり、

40

R^5 は各場合、H、—OH、—CN、ハロゲン、—R⁶、—OR⁶、—NR⁶R⁷、—SR⁶、—SOR⁶及び—SO₂R⁶から独立して選択され；

qは、1、2又は3であり；

式中、

R⁶及びR⁷は各場合、H、 C_{1-6} の直鎖又は分枝したアルキル基、 C_{2-6} の直鎖又は分枝

50

したアルケニル基又はアルキニル基、及び0、1又は2個の二重結合又は三重結合を有するC₃₋₇炭素環式基から独立して選択され、ここでこれらの基は、置換されないか、又は-OH、=O、-NH₂、-CN、ハロゲン、アリール及びC₁₋₃アルコキシから選択される1つ若しくはそれ以上の部分で置換されるかのいずれかであり；

式中、

R¹、R²又はR³が、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ又はアルコキシアルキル部分であるとき、このアルキル、シクロアルキル、アルコキシ又はアルコキシアルキルは、置換されないか、又は各場合-OH、-NH₂、-NO₂、-CN及びハロゲンから独立して選択される1、2、3、4又は5の置換基を有し；

R⁴が、アルキル又はシクロアルキルであるとき、このアルキル又はシクロアルキルは、置換されないか、又は-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、フェニル、ナフチル、ハロゲン、5員若しくは6員の芳香族若しくは非芳香族複素環（該環は酸素原子、硫黄原子及び4個までの窒素原子から選択される1、2、3若しくは4個のヘテロ原子を有する）、-NHR及び-NRRから独立して選択される1、2若しくは3個の置換基を有し、ここでRは各場合、C₁₋₆アルキルから独立して選択され、そして

R⁴がEであるとき、Eは、置換されないか、又は-CN、-NO₂、-CF₃、-NHR、-NRR、-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルコキシ、-C₂₋₆アルケニル及び-C₂₋₆アルキニルから独立して選択される1、2若しくは3個の置換基を有する。

【請求項16】

疾患又は状態が、抑鬱、不安、統合失調症、認知障害、精神病、肥満、過敏性腸状態を含む炎症性疾患、嘔吐、子癇前症、慢性閉塞性肺疾患、過剰なゴナドトロピン及び／又はアンドロゲンに関連した障害（月経困難症、良性前立腺増殖症、前立腺癌及び睾丸癌を含む）から選択される、請求項15に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、キノリン誘導体、それらを含む薬学的組成物、並びに中枢神経系及び末梢神経系の疾患又は障害の処置にこのような化合物を使用することに関する。本発明はまた、他のCNS薬剤の効果を増強するために、1つ又はそれ以上の他のCNS薬剤と併用してこのような化合物を使用することに関する。本発明の化合物はまた、細胞表面受容体の局在化のためのプローブとしても有用である。

【背景技術】

【0002】

タキキニン受容体は、サブスタンスP（SP）、ニューロキニンA（NKA）及びニューロキニンB（NKB）を含む構造的に関連したペプチドファミリーの標的である。タキキニンは、中枢神経系（CNS）及び末梢組織で合成され、ここでタキキニンは、種々の生物学的活性を発揮するのである。ニューロキニン-1（NK-1）、ニューロキニン-2（NK-2）及びニューロキニン-3（NK-3）受容体と命名された3つのタキキニン受容体が公知である。NK-1及びNK-2受容体は、広範な種々の末梢組織で発現されており、そしてNK-1受容体はまた、CNSでも発現されているが、一方NK-3受容体は、主にCNSで発現されている。

【0003】

ニューロキニン受容体は、種々のタキキニン刺激性の生物学的効果を媒介しており、これは、CNS及び末梢神経系における興奮性ニューロンシグナル（例えば、疼痛シグナル）の伝達、平滑筋収縮活性の調節、免疫及び炎症反応の調節、末梢脈管構造の拡張を介した血圧低下効果の誘導、並びに内分泌腺及び外分泌腺分泌の刺激が挙げられる。

【0004】

CNSにおいて、NK-3受容体の活性化は、ドーパミン、アセチルコリン及びセロトニンの放出を調節することが示されており、これは、不安、抑鬱、統合失調症及び肥満を含む種々の障害の処置に対するNK-3リガンドの治療有用性を示唆するものであり、そ

して霊長類の脳の研究は、これらの障害に関連した種々の領域にNK-3 mRNAが存在することを示している。ラットの研究は、NK-3受容体が、視床下部外側野及び不確帯のMCH含有ニューロン上に位置することを示しており、これはまた、肥満に対するNK-3リガンドの治療有用性を示唆するものである。

【0005】

非ペプチドリガンドが、それぞれのタキキニン受容体について開発されているが、公知の非ペプチドNK-3受容体のアンタゴニストは、多くの問題、例えば多くの適切な疾患モデルでこれらの化合物を評価する可能性を制限する種選択性を抱えている。従って、新しい非ペプチドNK-3受容体のリガンドは、治療剤及びNK-3受容体の調節による生物学的結果を研究するためのツールとして使用するのが望ましい。

10

【0006】

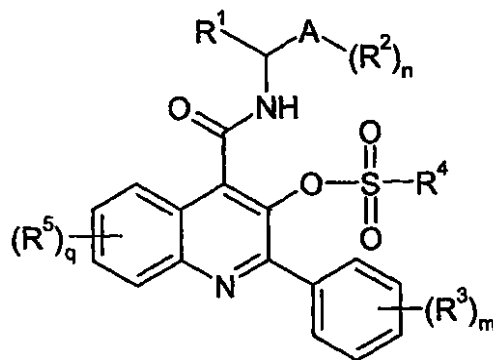
化合物、特にニューロキニン受容体との親和性を有するスルホン酸エステル誘導体が開示される。これらの化合物は、NK3受容体活性の調節が有益な抑鬱、不安、統合失調症、認知障害、精神病、肥満、過敏性腸状態を含む炎症性疾患、嘔吐、子癇前症、慢性閉塞性肺疾患、月経困難症、良性前立腺増殖症、前立腺癌及び睾丸癌を含む過剰なゴナドトロピン及び／又はアンドロゲンに関連した障害が挙げられるがこれらに限定されない広範囲の疾患、障害及び状態を処置する可能性を有している。

【0007】

開示される化合物は、ニューロキニン受容体、特にNK-3受容体(NK3r)のリガンドであり、そして以下の式Iの化合物の立体異性体、エナンチオマー、インビボ加水分解性前駆物質及び薬学的に受容可能な塩を包含する。

20

【化1】



I

30

(式中、

R^1 は、水素、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル及び $-(CH_2)_p-C(O)OC_{1-4}$ アルキルから選択され、ここでpは0、1、2又は3であり；

Aは、フェニル又は $-C_{3-7}$ シクロアルキルであり；

R^2 は出現ごとに、水素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルコキシ及び $-C_{1-6}$ アルコキシ $-C_{1-6}$ アルキルから独立して選択され；

40

nは、1、2、3、4又は5から選択され；

R^3 は出現ごとに、水素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルコキシ及び $-C_{1-6}$ アルコキシ $-C_{1-6}$ アルキルから独立して選択され；

mは、1、2、3、4及び5から選択され；

R^4 は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-4}$ アルケニル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル及びEから選択され、ここでEは、 $-NR^6R^7$ 、フェニル、若しくは酸素原子、硫黄原子及び4個までの窒素原子から選択される1、2、3若しくは4個のヘテロ原子を有する5員若しくは6員の芳香族若しくは非芳香族複素環から選択されるか、又はEは、ナフチル、若しくは酸素原子、硫黄原子及び4個までの窒素原子から選択される1、2、3若しくは4個のヘテロ原子を有する8員、9員若しくは10員の縮合した芳香族若しくは非芳香族複素環系であ

50

り、

R^5 は出現ごとに、 H 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-R^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-SR^6$ 、 $-SOR^6$ 及び $-SO_2R^6$ から独立して選択され；

q は、1、2又は3であり；

式中、

R^6 及び R^7 は出現ごとに、 H 、 C_{1-6} の直鎖又は分枝したアルキル基、 C_{2-6} の直鎖又は分枝したアルケニル基又はアルキニル基、及び0、1又は2個の二重結合又は三重結合を有する C_{3-7} 炭素環式基から独立して選択され、ここでこれらの基は、置換されないか、又は $-OH$ 、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、アリール及び C_{1-3} アルコキシから選択される1つ若しくはそれ以上の基で置換されるかのいずれかであり；

10

式中、

R^1 、 R^2 又は R^3 が、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ又はアルコキシアルキル部分であるとき、このアルキル、シクロアルキル、アルコキシ又はアルコキシアルキルは、置換されないか、又は出現ごとに $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 及びハロゲンから独立して選択される1、2、3、4又は5個の置換基を有し；

R^4 が、アルキル又はシクロアルキルであるとき、このアルキル又はシクロアルキルは、置換されないか、又は $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、フェニル、ナフチル、ハロゲン、（酸素原子、硫黄原子及び4個までの窒素原子から選択される1、2、3若しくは4個のヘテロ原子を有する）5員若しくは6員の芳香族若しくは非芳香族複素環、 $-NHR$ 及び $-NRR$ から独立して選択される1、2若しくは3の置換基を有し、ここで R は出現ごとに、 C_{1-6} アルキルから独立して選択され、そして

20

R^4 が E であるとき、 E は、置換されないか、又は $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-NHR$ 、 $-NRR$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルコキシ、 $-C_{2-6}$ アルケニル及び $-C_{2-6}$ アルキニルから独立して選択される1、2若しくは3の置換基を有する。）

【0008】

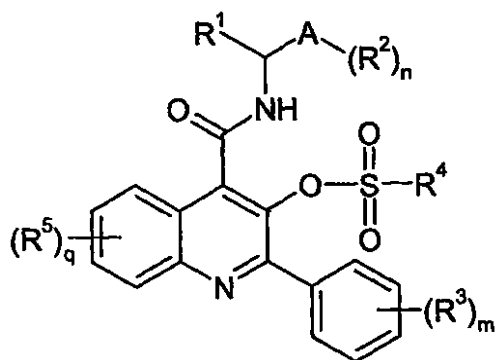
また、この化合物を含む薬学的組成物及び処方物、単独又は他の治療に活性な化合物若しくは物質と併用してのいずれかで疾患及び状態を処置するためにこれらを使用する方法、これらを調製するために使用される方法及び中間体、薬剤としてのこれらの使用、薬剤の製造におけるこれらの使用、並びに診断及び分析目的でのこれらの使用が開示される。特に、NK3受容体が役割を担うと考えられている広範な疾患又は障害に関連した状態及び障害を処置又は予防するための化合物、これらを含む組成物及びこれらを使用する方法が開示される。

30

【0009】

本発明の化合物は、以下の式Iの化合物、及びその立体異性体、エナンチオマー、インビボ加水分解性前駆物質及び薬学的に受容可能な塩である。

【化2】



I

40

(式中、

R^1 は、水素、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル及び $-(CH_2)_p-C(O)OC_{1-4}$ アルキルから選択され、ここで p は0、1、2又は3であり；

50

A は、フェニル又は $-C_{3-7}$ シクロアルキルであり；

R^2 は出現ごとに、水素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルコキシ及び $-C_{1-6}$ アルコキシ C_{1-6} アルキルから独立して選択され；

n は、1、2、3、4 又は 5 から選択され；

R^3 は出現ごとに、水素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルコキシ及び $-C_{1-6}$ アルコキシ C_{1-6} アルキルから独立して選択され；

m は、1、2、3、4 及び 5 から選択され；

R^4 は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-4}$ アルケニル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル及び E から選択され、ここで E は、 $-NR^6R^7$ 、フェニル、若しくは（酸素原子、硫黄原子及び 4 個までの窒素原子から選択される 1、2、3 若しくは 4 個のヘテロ原子を有する）5 員若しくは 6 員の芳香族若しくは非芳香族複素環から選択されるか、又は E は、ナフチル、若しくは酸素原子、硫黄原子及び 4 個までの窒素原子から選択される 1、2、3 若しくは 4 個のヘテロ原子を有する 8 員、9 員若しくは 10 員の縮合した芳香族若しくは非芳香族複素環系であり、

10

R^5 は出現ごとに、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-R^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-SR^6$ 、 $-SOR^6$ 及び $-SO_2R^6$ から独立して選択され；

q は、1、2 又は 3 であり；

式中、

R^6 及び R^7 は出現ごとに、H、 C_{1-6} の直鎖又は分枝したアルキル基、 C_{2-6} の直鎖又は分枝したアルケニル基又はアルキニル基、及び 0、1 又は 2 の二重結合又は三重結合を有する C_{3-7} 炭素環式基から独立して選択され、ここでこれらの基は、置換されないか、又は $-OH$ 、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、アリール及び C_{1-3} アルコキシから選択される 1 つ若しくはそれ以上の基で置換されるかのいずれかであり；

20

式中、

R^1 、 R^2 又は R^3 が、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ又はアルコキシアルキル部分であるとき、このアルキル、シクロアルキル、アルコキシ又はアルコキシアルキルは、置換されないか、又は出現ごとに $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 及びハロゲンから独立して選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基を有し；

R^4 が、アルキル又はシクロアルキルであるとき、このアルキル又はシクロアルキルは、置換されないか、又は $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、フェニル、ナフチル、ハロゲン、（酸素原子、硫黄原子及び 4 個までの窒素原子から選択される 1、2、3 若しくは 4 個のヘテロ原子を有する）5 員若しくは 6 員の芳香族若しくは非芳香族複素環、 $-NHR$ 及び $-NRR$ から独立して選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基を有し、ここで R は出現ごとに、 C_{1-6} アルキルから独立して選択され、そして

30

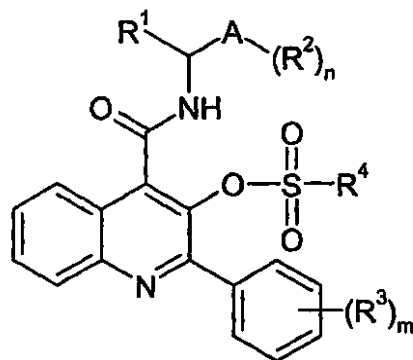
R^4 が E であるとき、E は、置換されないか、又は $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-NHR$ 、 $-NRR$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルコキシ、 $-C_{2-6}$ アルケニル及び $-C_{2-6}$ アルキニルから独立して選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基を有する。）

【0010】

特定の化合物は、以下の式 I a の化合物である。

40

【化 3】



Ia.

10

(式中、 R^1 、 A 、 R^2 、 n 、 R^3 、 M 及び R^4 は、式 I で定義される通りである。)

他の特定の化合物は、

R^1 が、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル及び $-C(O)OC_{1-4}$ アルキルから選択され；

R^2 及び R^3 が出現ごとに、ハロゲン及び非置換 $-C_{1-6}$ アルコキシから独立して選択され；

n 及び m が、両方とも1であり；

R^4 が、 $-C_{1-6}$ アルキルから選択される

20

式 Ia の化合物、及びその立体異性体、エナンチオマー、インビボ加水分解性前駆物質及び薬学的に受容可能な塩である。

【0011】

より特定の化合物は、

R^1 が、 $-C_{1-4}$ アルキル及び $-C_{3-6}$ シクロアルキルから選択され；

R^2 及び R^3 が出現ごとに、ハロゲン及び非置換 $-C_{1-6}$ アルコキシから独立して選択され；

n 及び m が、両方とも1であり、そして

R^4 が、 $-C_{1-6}$ アルキルから選択される

式 Ia の化合物、その立体異性体、エナンチオマー、インビボ加水分解性前駆物質及び薬学的に受容可能な塩である。

30

【0012】

なおより特定の化合物は、

R^1 が、エチル又はシクロプロピルから選択され；

R^2 及び R^3 が出現ごとに、フルオロ及びメトキシから独立して選択され；

n 及び m が、両方とも1であり、そして

R^4 が、メチル又はエチルから選択される

式 Ia の化合物、及びその立体異性体、エナンチオマー、インビボ加水分解性前駆物質及び薬学的に受容可能な塩である。

40

【0013】

特定の化合物は、以下：

メタンスルホン酸 2-フェニル-4-(1-フェニルプロピルカルバモイル)-キノリン-3-イルエステル；

エタンスルホン酸 2-フェニル-4-(1-フェニルプロピルカルバモイル)-キノリン-3-イルエステル；

トリフルオロメタンスルホン酸 2-フェニル-4-(1-フェニルプロピルカルバモイル)-キノリン-3-イルエステル；

2, 2, 2-トリフルオロエタンスルホン酸 2-フェニル-4-(1-フェニルプロピルカルバモイル)-キノリン-3-イルエステル；

プロパン-1-スルホン酸 2-フェニル-4-(1-フェニルプロピルカルバモイル)

50

) -キノリン-3-イルエステル;

3, 3, 3-トリフルオロ-プロパン-1-スルホン酸 2-フェニル-4-(1-フェニル-プロピルカルバモイル)-キノリン-3-イルエステル;

シクロプロパンスルホン酸 2-フェニル-4-(1-フェニル-プロピルカルバモイル)-キノリン-3-イルエステル;

メタンスルホン酸 4-[(シクロプロピル-フェニル-メチル)-カルバモイル]-2-フェニル-キノリン-3-イルエステル;

メタンスルホン酸 4-[1-(3-フルオロ-フェニル)-プロピルカルバモイル]-2-フェニル-キノリン-3-イルエステル;

メタンスルホン酸 4-{ [シクロプロピル-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-カルバモイル}-2-フェニル-キノリン-3-イルエステル;

メタンスルホン酸 2-(3-フルオロ-フェニル)-4-(1-フェニル-プロピルカルバモイル)-キノリン-3-イルエステル;

メタンスルホン酸 4-[(シクロプロピル-フェニル-メチル)-カルバモイル]-2-(3-フルオロ-フェニル)-キノリン-3-イルエステル;

メタンスルホン酸 2-(3-フルオロ-フェニル)-4-[1-(3-フルオロ-フェニル)-プロピルカルバモイル]-キノリン-3-イルエステル;

メタンスルホン酸 4-{ [シクロプロピル-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-カルバモイル}-2-(3-フルオロ-フェニル)-キノリン-3-イルエステル;

メタンスルホン酸 2-フェニル-4-((S)-1-フェニル-プロピルカルバモイル)-キノリン-3-イルエステル;

エタンスルホン酸 2-フェニル-4-((S)-1-フェニル-プロピルカルバモイル)-キノリン-3-イルエステル;

トリフルオロ-メタンスルホン酸 2-フェニル-4-((S)-1-フェニル-プロピルカルバモイル)-キノリン-3-イルエステル;

2, 2, 2-トリフルオロ-エタンスルホン酸 2-フェニル-4-((S)-1-フェニル-プロピルカルバモイル)-キノリン-3-イルエステル;

プロパン-1-スルホン酸 2-フェニル-4-((S)-1-フェニル-プロピルカルバモイル)-キノリン-3-イルエステル;

3, 3, 3-トリフルオロ-プロパン-1-スルホン酸 2-フェニル-4-((S)-1-フェニル-プロピルカルバモイル)-キノリン-3-イルエステル;

シクロプロパンスルホン酸 2-フェニル-4-((S)-1-フェニル-プロピルカルバモイル)-キノリン-3-イルエステル;

メタンスルホン酸 4-[((S)-シクロプロピル-フェニル-メチル)-カルバモイル]-2-フェニル-キノリン-3-イルエステル;

メタンスルホン酸 4-[(S)-1-(3-フルオロ-フェニル)-プロピルカルバモイル]-2-フェニル-キノリン-3-イルエステル;

メタンスルホン酸 4-{ [(S)-シクロプロピル-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-カルバモイル}-2-フェニル-キノリン-3-イルエステル;

メタンスルホン酸 2-(3-フルオロ-フェニル)-4-((S)-1-フェニル-プロピルカルバモイル)-キノリン-3-イルエステル;

メタンスルホン酸 4-[((S)-シクロプロピル-フェニル-メチル)-カルバモイル]-2-(3-フルオロ-フェニル)-キノリン-3-イルエステル;

メタンスルホン酸 2-(3-フルオロ-フェニル)-4-[(S)-1-(3-フルオロ-フェニル)-プロピルカルバモイル]-キノリン-3-イルエステル及び

メタンスルホン酸 4-{ [(S)-シクロプロピル-(3-フルオロ-フェニル)-メチル]-カルバモイル}-2-(3-フルオロ-フェニル)-キノリン-3-イルエステル

及びその立体異性体、エナンチオマー、インビボ加水分解性前駆物質及び薬学的に受容可能な塩から選択される。

10

20

30

40

50

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

本発明の化合物は、公知の化合物よりも強力であり、より選択的であり、インビボでより有効であり、より毒性が低く、より長く作用し、生じる副作用をより少なくし、より容易に吸収され、より代謝されにくくし、そして／又はより優れた薬物動態学的プロフィールを有するか若しくは公知の化合物を超える他の有用な薬理学的若しくは物理化学的性質を有し得るという利点を有している。本明細書に記載される機能活性に関するアッセイを用いて、本発明の多くの化合物は、NK3受容体に対して100nM未満のIC50を有することが見出される。

10

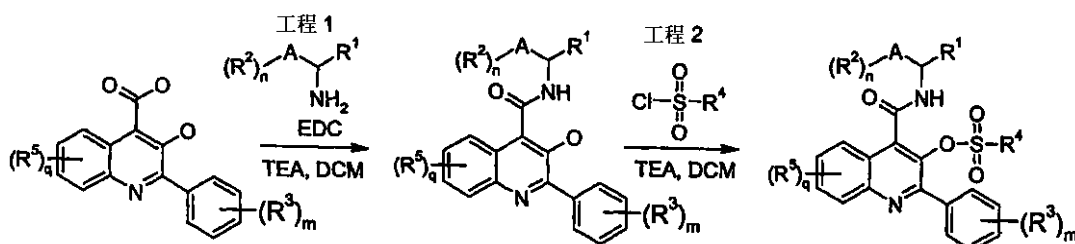
【課題を解決するための手段】

【0015】

式Iの化合物は、スキーム1に例示される方法によって作製され得る。

【化4】

スキーム1



20

【0016】

工程1のアミド生成物の合成は、ジクロロメタン (CH_2Cl_2 又は DCM) 溶液中でN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド (EDC) 及びトリエチルアミン (TEA) と反応させることによって、適切に置換されたキノリン酸を適切に置換されたアミンとカップリングすることにより達成され得る。次いで、工程1から得られる中間体を、 DCM 溶液中で適切な塩化スルホニル及びTEAと反応させることによって、工程2に示されるスルホン酸エステルに転換し得る。

30

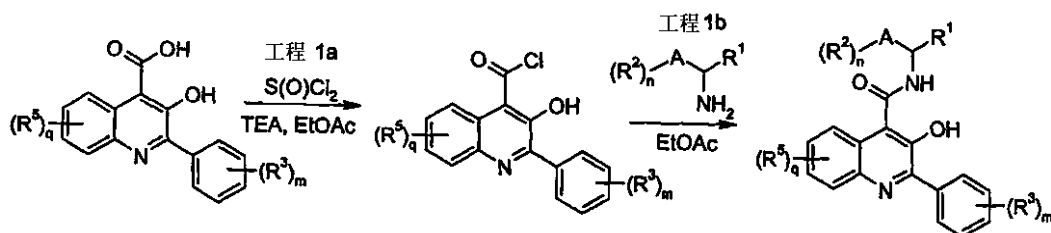
【0017】

あるいは、工程1のアミド生成物の合成は、スキーム2に例示されるように達成され得る。酸塩化物の合成は、(酢酸エチル) (EtOAc) 中で、適切に置換されたキノリン酸を S(O)Cl_2 (塩化チオニル) 及びTEAと反応させることによって、工程1aに従って達成され得る。次いで、形成された酸塩化物を、工程1bに従って EtOAc 中で適切に置換されたアミンと反応させて、中間体アミドを得ることができる。

【0018】

【化5】

スキーム2



40

【0019】

さらなる局面において、本発明は、1つ又はそれ以上の原子が同じ元素の放射性同位体である本明細書に記載の化合物に関する。本発明のこの局面の特定の形態において、この

50

化合物は、トリチウムで標識される。このような放射性標識化合物は、公知の方法によって、放射性標識された出発物質を取り込むか、又はトリチウムの場合には、水素とトリチウムとを交換するかのいずれかによって合成される。公知の方法としては、(1) 求電子的ハロゲン化、その後のトリチウム供給源の存在下でのハロゲンの還元、例えば、パラジウム触媒の存在下でのトリチウムガスとの水素化であるか、又は(2) トリチウムガス及び好適な有機金属(例えば、パラジウム)触媒の存在下で行われる水素とトリチウムとの交換が挙げられる。

【0020】

トリチウムで標識される本発明の化合物は、NK3受容体に結合し、そしてこのアゴニズム、部分アゴニズム又はアンタゴニズムによって活性を調節する新規な医薬化合物の発見に有用である。このようなトリチウム標識性化合物は、このような化合物への置換を測定してNK3受容体に結合するリガンドの結合を評価するアッセイに使用され得る。

10

【0021】

さらなる局面において、本発明は、1つ又はそれ以上の放射性同位体原子をさらに含む本明細書に記載の化合物に関する。本発明のこの局面の特定の形態において、この化合物は、放射性ハロゲンを含む。このような放射性標識化合物は、公知の方法によって、放射性標識された出発物質を取り込むことによって合成される。本発明のこの局面の特定の実施態様は、放射性同位体が、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 又は ^8Br から選択される。本発明のこの局面の最も特定の実施態様は、放射性同位体が ^{18}F のものである。

20

【0022】

化合物の治療的使用：

別の局面において、本発明は、本明細書に記載の式Iの化合物、並びに治療及び治療に有用な組成物にこのような化合物を使用することに関する。

【0023】

別の局面において、本発明は、NK3受容体の作用を通じて媒介される疾患の治療のために本明細書に記載の化合物を使用することを包含する。このような局面は、NK3受容体の調節が有益な疾患又は状態を処置又は予防する方法を包含し、この方法は、治療有効量の本発明のアンタゴニスト化合物をこの疾患又は状態を患う被験体に投与することを含むものである。

30

【0024】

本発明のこの局面の一実施態様は、抑鬱、不安、統合失調症、認知障害、精神病、肥満、過敏性腸状態を含む炎症性疾患、嘔吐、子癇前症、慢性閉塞性肺疾患、(月経困難症、良性前立腺増殖症、前立腺癌及び睾丸癌を含む)過剰なゴナドトロピン及び／又はアンドロゲンに関連した障害を処置又は予防する方法であり、薬理学的に有効な量の式Iの化合物を

それを必要とする患者に投与することを含むものである。

【0025】

本発明のさらなる局面は、NK3受容体の調節が有益な疾患又は状態を処置又は予防するために、本発明の化合物、そのエナンチオマー又はその薬学的に受容可能な塩を使用することである。処置され得る特定の疾患及び状態は、抑鬱、不安、統合失調症、認知障害、精神病、肥満、過敏性腸状態を含む炎症性疾患、嘔吐、子癇前症、慢性閉塞性肺疾患、(月経困難症、良性前立腺増殖症、前立腺癌及び睾丸癌を含む)過剰なゴナドトロピン及び／又はアンドロゲンに関連した障害である。より特定の実施態様は、不安、抑鬱、統合失調症及び肥満を処置又は予防するために化合物を使用することを包含する。本発明のさらなる局面は、本明細書で言及される疾患又は状態を処置又は予防するための薬剤の製造において、本発明の化合物、そのエナンチオマー又はその薬学的に受容可能な塩を使用することである。

40

【0026】

本発明のこの局面の特定の実施態様は、抑鬱、不安、統合失調症、認知障害、精神病、

50

肥満、過敏性腸状態を含む炎症性疾患、嘔吐、子癇前症、慢性閉塞性肺疾患、（月経困難症、良性前立腺増殖症、前立腺癌及び睾丸癌を含む）過剰なゴナドトロピン及び／又はアンドロゲンに関連した障害を処置又は予防するための薬剤の製造において、本発明の化合物を使用することである。

【0027】

薬学的組成物：

本発明の化合物、そのエナンチオマー及びその薬学的に受容可能な塩は、それら自身又は経腸投与若しくは経口投与に適した医薬剤の形態で使用され得る。本発明のさらなる局面に従って、不活性な薬学的に受容可能な希釈剤、潤滑剤又はキャリアと混合して、本発明の化合物を好ましくは80質量%未満、そしてより好ましくは50質量%未満含む薬学的組成物が提供される。

10

【0028】

希釈剤、潤滑剤及びキャリアの例は、以下の通りである：

- －錠剤及び糖剤に関して：ラクトース、デンプン、タルク、ステアリン酸；
- －カプセル剤に関して：酒石酸又はラクトース；
- －注射可能溶液に関して：水、アルコール、グリセリン、植物油；
- －坐剤に関して：天然油若しくは硬化油又は蝋。

【0029】

このような薬学的組成物を調製する方法がまた提供され、この方法は、成分と一緒に混合又は調合し、そしてこの混合された成分を錠剤若しくは坐剤に形成するか、この成分をカプセル剤に被包するか、又は注射可能溶液を形成するためにこの成分を溶解することを含むものである。

20

【0030】

薬学的に受容可能な誘導体は、溶媒和物及び塩を含む。例えば、本発明の化合物は、酸、例えばマレイン酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、酢酸、フマル酸、サリチル酸、クエン酸、乳酸、マンデル酸、酒石酸及びメタンスルホン酸を含む慣用の薬学的に受容可能な酸と酸付加塩を形成し得る。

【0031】

言及され得る式Iの化合物の酸付加塩としては、鉱酸の塩、例えば塩酸塩及び臭化水素酸塩；並びに有機酸と形成される塩、例えばギ酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、酒石酸塩及びフマル酸塩が挙げられる。式Iの化合物の酸付加塩は、この遊離塩基、又はその塩、エナンチオマー又は保護誘導体を1当量又はそれ以上の適切な酸と反応させることによって形成され得る。この反応は、塩が不溶性の溶媒若しくは媒体、又は塩が可溶性の溶媒、例えば水、ジオキサン、エタノール、テトラヒドロフラン若しくはジエチルエーテル又は溶媒の混合物中で行われ得るものであり、この溶媒は、真空中又は凍結乾燥により除去され得る。この反応は、複分解方法であり得るか、又はイオン交換樹脂上で行われ得る。

30

【0032】

本明細書で言及される使用、方法、薬剤及び組成物に関して、使用される化合物量及び投与される投薬量は、使用される化合物、投与の様式及び所望の処置によってももちろん変化することになる。しかし一般に、本発明の化合物が、動物の体重1kg当たりおよそ0.1mg～およそ20mgの一日投薬量で投与されるときに満足な結果が得られる。このような用量は、分割用量で一日に1～4回与えられ得るか、又は持続放出性形態で与えられ得る。人については、総日用量は、5mg～1,400mg、より好ましくは10mg～100mgの範囲であり、そして経口投与に好適な単位投薬形態は、固体又は液体の薬学的キャリア、潤滑剤及び希釈剤と混合して、この化合物を2mg～1,400mg含むものである。

40

【0033】

本発明のいくつかの化合物は、互変異性形態、エナンチオマー形態、立体異性体形態又は幾何異性形態で存在することができ、これらのすべては、本発明の範囲内に含まれる。

50

種々の光学異性体は、慣用の技術、例えば分別結晶又はキラルHPLCを用いて、化合物のラセミ混合物を分離することによって単離され得る。あるいは、個々のエナンチオマーは、ラセミ化を引き起こさない反応条件下で、適切な光学活性な出発物質を反応させることによって製造され得る。

【0034】

本発明の代表的な化合物は、スキーム1又はスキーム2に記載される方法と類似の方法によって製造され得る。多くの好適なアミン及び酸塩化物及びカルボン酸が、式Iとして本明細書に記載される主題の範囲内の化合物を形成するために使用され得ることを当業者なら容易に理解するであろう。

【0035】

10

略語及び定義：

特に示されない限り、本明細書で使用されるC₁₋₆アルキルとしては、単独又は別の基の一部のメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、i-プロピル、i-ブチル、t-ブチル、s-ブチル基が挙げられるがこれらに限定されず、そしてアルキル基は、直鎖又は分枝鎖であり得る。

【0036】

特に示されない限り、本明細書で使用されるC₁₋₆アルコキシとしては、単独又は別の基の一部の-O-メチル、-O-エチル、-O-n-プロピル、-O-n-ブチル、-O-i-プロピル、-O-i-ブチル、-O-t-ブチル、-O-s-ブチル基が挙げられるがこれらに限定されず、そしてアルコキシ基は、直鎖又は分枝鎖であり得る。

20

【0037】

本明細書で使用されるC₃₋₆シクロアルキル基としては、環状アルキル基のシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルが挙げられるがこれらに限定されない。

【0038】

特に示されない限り、本明細書で使用されるC₂₋₆アルケニルとしては、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル及び3-ブテニルが挙げられるがこれらに限定されない。

【0039】

特に示されない限り、本明細書で使用されるC₂₋₆アルキニルとしては、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル及び3-ブチニルが挙げられるがこれらに限定されない。

30

【0040】

特に示されない限り、本明細書で使用されるハロ又はハロゲンは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素をいい；

DCMは、ジクロロメタンをいい；

EtOAcは、酢酸エチルをいい；

EDCは、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドをいい；

EDTAは、エチレンジアミン四酢酸をいい；

HEPESは、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニエタンスルホン酸モノナトリウム塩をいい、そして

40

TEAは、トリエチルアミンをいう。

【0041】

本明細書に記載の方法において、必要ならば、ヒドロキシ、アミノ又は他の反応性基は、標準テキスト(Greene及びWutsによる「Protecting groups in Organic Synthesis」、第3版(1999))に記載されるような保護基を用いて保護され得る。

【0042】

特に明記しない限り、反応は、不活性雰囲気下、好ましくは窒素雰囲気下で行われ、そして通常、およそ1~およそ3気圧、好ましくは大気圧(およそ1気圧)で行われる。

50

【0043】

本発明の化合物及び中間体は、標準的な技術によってそれらの反応混合物から単離され得る。

【0044】

言及され得る式 I の化合物の酸付加塩としては、鉱酸の塩、例えば塩酸塩及び臭化水素酸塩；並びに有機酸と形成される塩、例えばギ酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、酒石酸塩及びフマル酸塩が挙げられる。

【0045】

式 I の化合物の酸付加塩は、この遊離塩基、又はその塩、エナンチオマー又は保護誘導体を 1 当量又はそれ以上の適切な酸と反応させることによって形成され得る。この反応は、塩が不溶性の溶媒若しくは媒体、又は塩が可溶性の溶媒、例えば水、ジオキサン、エタノール、テトラヒドロフラン若しくはジエチルエーテル又は溶媒の混合物中で行われ得るものであり、この溶媒は、真空中又は凍結乾燥により除去され得る。この反応は、複分解方法であり得るか、又はイオン交換樹脂上で行われ得る。

【0046】

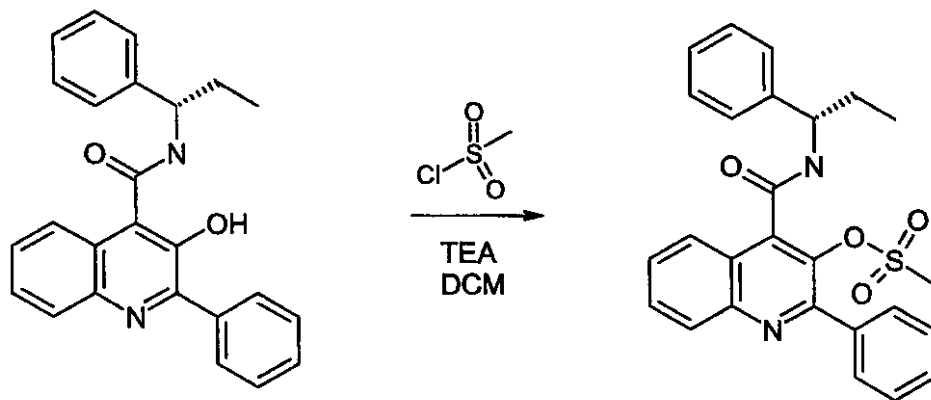
式 I の特定の化合物は、互変異性形態又はエナンチオマー形態で存在することもあり、これらのすべては、本発明の範囲内に含まれる。種々の光学異性体は、慣用の技術、例えば分別結晶又はキラル HPLC を用いて、化合物のラセミ混合物を分離することによって単離され得る。あるいは、個々のエナンチオマーは、ラセミ化を引き起こさない反応条件下で、適切な光学活性な出発物質を反応させることによって製造され得る。

【0047】

実施例 1

2-フェニル-4-({[(1S)-1-フェニルプロピル] アミノ } カルボニル) キノリン-3-イルメタンスルホネート：

【化 6】



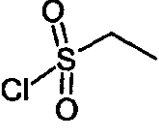
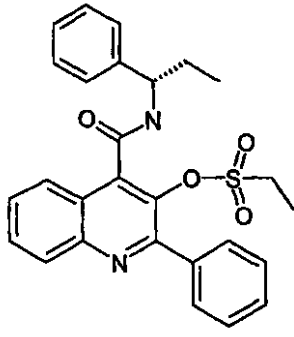
ジクロロメタン (0.5 mL) 中の 3-ヒドロキシ-2-フェニル-N-[(1S)-1-フェニルプロピル] キノリン-4-カルボキサミド (20 mg、0.052 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (14 μ L、0.104 mmol) を、N₂ の下室温で添加した。この反応混合物を、0℃に冷却し、そして塩化メタンスルホニル (5 μ L、0.062 mmol) を添加した。この反応混合物を、0℃で 1 時間攪拌し、次いでジクロロメタンで希釈し、そしてクエン酸水溶液 (5%)、水性飽和 NaHCO₃ 及びブラインで洗浄した。この有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、そして濃縮して、固体として表題化合物 (1) を得た (19 mg、79% 収率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.91–2.00 (m, 1H), 2.10–2.19 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 5.20 (dt, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.75 (bd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30–7.44 (m, 5H), 7.49–7.59 (m, 4H), 7.76 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H)。MS ES+, m/z = 461 (M+1)。

【 0 0 4 8 】

実施例 2 ～ 1 1

以下の表の実施例 2 ～ 1 1 を、所望の化合物を得るために、示される塩化スルホニルを用いて実施例 1 と類似の方法を用いて製造した。

【表 1】

実施例 番号	塩化スルホニル	化合物構造	収率 (%)	MS ES+	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)
2			90	m/z = 475(M+1)	0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.16 (t, J = 7.5, 3H) 1.90 - 2.00 (m, 1H), 2.10 - 2.21 (m, 1H), 2.49 - 2.64 (m, 2H), 5.20 (dt, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.78 (bd, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.44 (m, 5H) 7.48 - 7.58 (m, 4H), 7.72 - 7.85 (m, 4H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

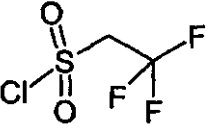
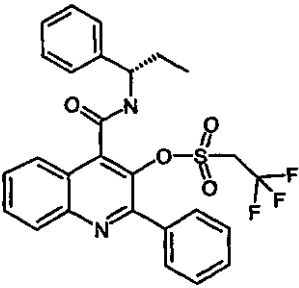
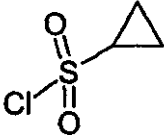
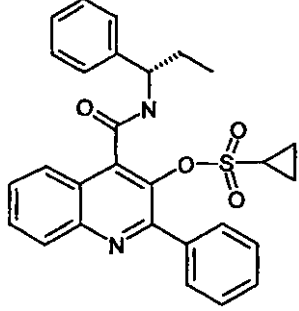
10

20

【 0 0 4 9 】

【表 2】

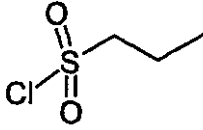
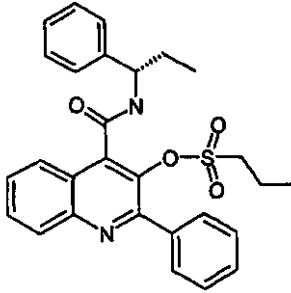
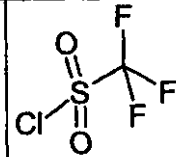
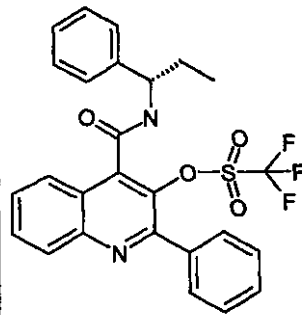
(続き)

実施例 番号	塩化スルホニル	化合物構造	収率 (%)	MS ES+	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)
3			53	m/z = 529(M+1)	0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.90 - 2.00 (m, 1H), 2.10 - 2.15 (m, 1H), 3.06-3.17 (m, 1H), 3.48 -3.56 (m, 1H), 5.16 (dt, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.53 (bd, J= 7.4 Hz , 1H), 7.33 - 7.43 (m, 5H) 7.52 - 7.61 (m, 4H), 7.75 - 7.84 (m, 4H), 8.18 (d, J= 8.4 Hz, 1H).
4			69	m/z = 487(M+1)	0.61-0.76 (m, 2H), 0.92 - 1.07 (m, 5H), 1.66 - 2.00 (m, 1H), 2.11 - 2.20 (m, 1H), 5.21 (dt, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.85 (bd, J= 7.2 Hz , 1H), 7.30 - 7.60 (m, 9H) 7.71 - 7.77 (m, 1H), 7.83 (d, J= 8.10, 1H), 7.92 -7.95 (m, 2H) 8.15 (d, J= 8.4 Hz, 1H).

【 0 0 5 0 】

【表 3】

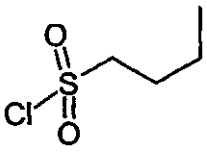
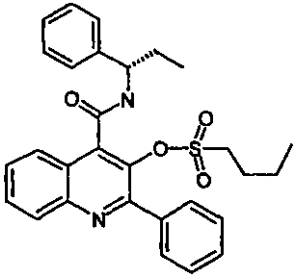
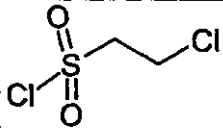
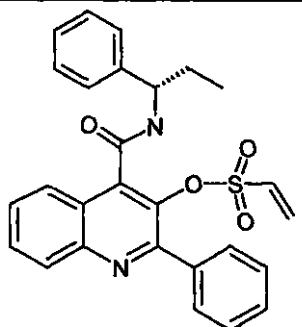
(続き)

実施例 番号	塩化スルホニル	化合物構造	収率 (%)	MS ES+	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)
5			71	m/z = 489(M+1)	0.80 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.3, 3H), 1.6 - 1.67 (m, 2H), 1.88 - 1.98 (m, 1H), 2.07 - 2.19 (m, 1H), 2.37 - 2.58 (m, 2H), 5.20 (dt, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.84 (bd, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.44 (m, 5H), 7.48 - 7.56 (m, 4H), 7.71 - 7.85 (m, 4H), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H).
6			37	m/z = 515(M+1)	0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.90 - 2.03 (m, 1H), 2.14 - 2.23 (m, 1H), 5.19 (dt, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.45 (bd, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.42 (m, 5H), 7.50 - 7.59 (m, 4H), 7.70 - 7.82 (m, 4H), 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H).

【 0 0 5 1 】

【表 4】

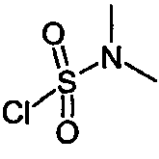
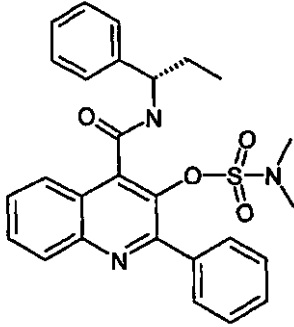
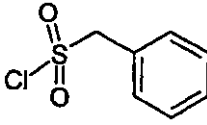
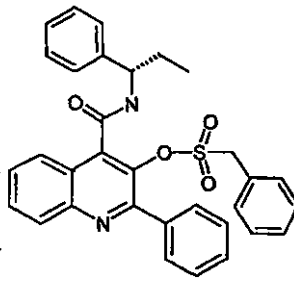
(続き)

実施例 番号	塩化スルホニル	化合物構造	収率 (%)	MS ES+	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)
7			95	m/z = 503(M+1)	0.81 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 7.3, 3H), 1.21 - 1.24 (m, 2H), 1.54 - 1.60 (m, 2H), 1.90 - 1.99 (m, 1H), 2.11 - 2.21 (m, 1H), 2.40 - 2.62 (m, 2H), 5.20 (dt, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.82 (bd, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.34 (m, 1H), 7.37 - 7.44 (m, 4H), 7.48 - 7.58 (m, 4H), 7.72 - 7.86 (m, 4H), 8.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H).
8			59	m/z = 473(M+1)	0.99 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.92 - 2.04 (m, 1H), 2.13 - 2.22 (m, 1H), 5.23 (dt, J = 8.0, 7.7 Hz, 1H), 5.58 - 5.71 (m, 2H), 5.98 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.82 (bd, J = 7.7 Hz, 1H), 7.3 - 7.35 (m, 1H), 7.37 - 7.60 (m, 8H), 7.73 - 7.78 (m, 1H), 7.82 - 7.84 (m, 3H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H).

【 0 0 5 2 】

【表 5】

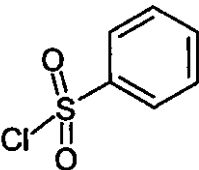
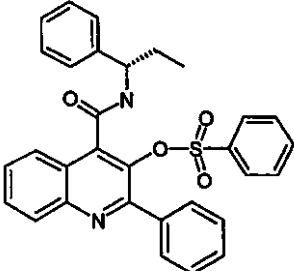
(続き)

実施例 番号	塩化スルホニル	化合物構造	収率 (%)	MS ES+	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)
9			69	m/z = 490(M+1)	0.98 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.92 - 2.01 (m, 1H), 2.13 - 2.22 (m, 1H), 2.43 (s, 6H), 5.23 (dt, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.95 (bd, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.57 (m, 9H) 7.70 - 7.76 (m, 1H), 7.85 - 7.93 (m, 3H), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H).
10			69	m/z = 537(M+1)	0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.87 - 1.96 (m, 1H), 2.04 - 2.11 (m, 1H), 3.56 (d, J = 13.56 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 13.5 Hz) 5.20 (dt, J = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 6.77 (bd, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12 - 7.15 (m, 2H), 7.30 - 7.49 (m, 11H), 7.54 - 7.59 (m, 1H), 7.76 - 7.85 (m, 4H), 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H).

【 0 0 5 3 】

【表 6】

(続き)

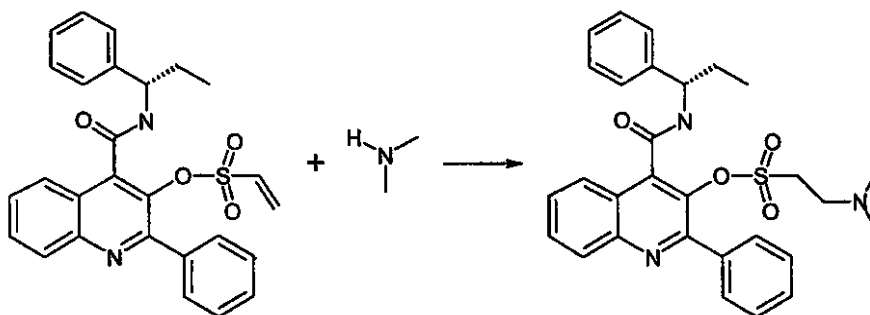
実施例 番号	塩化スルホニル	化合物構造	収率 (%)	MS ES+	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)
11			78	m/z = 523(M+1)	1.01 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.97 - 2.09 (m, 1H), 2.19 - 2.28 (m, 1H), 5.25 (dt, J = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 6.97 (bd, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18 - 7.23 (m, 4H), 7.30 - 7.36 (m, 4H), 7.39 - 7.49 (m, 5H), 7.55 - 7.60 (m, 3H), 7.70 - 7.76 (m, 1H), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H) 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H).

【0054】

実施例 12

2-フェニル-4-({[(1S)-1-フェニルプロピル]アミノ}カルボニル)キノリン-3-イル2-(ジメチルアミノ)エタンスルホネート:

【化 7】



2-フェニル-4-({[(1S)-1-フェニルプロピル]アミノ}カルボニル)キノリン-3-イルエチレンスルホネート(実施例10)(30mg、0.063mmol)に、メタノール(0.5mL)中のジメチルアミン(1.0mmol)を添加した。この反応混合物を、室温で4時間攪拌し、濃縮し、次いでDCM中0~4%のMeOH勾配を用いたカラムクロマトグラフィー(SiO₂)を介して直接精製した。表題化合物を、固体として単離した(18mg、56%収率)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 0.97(t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.89-1.99(m, 1H), 2.03-2.19(m, 1H), 2.08(s, 6H), 2.58-2.68(m, 3H), 2.78-2.85(m, 1H), 5.19(dt, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.79(bd, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31-7.42(m, 5H) 7.46-7.56(m, 4H), 7.71-7.79(m, 2H) 7.84-7.87(m, 2H), 8.14(d, J = 8.3

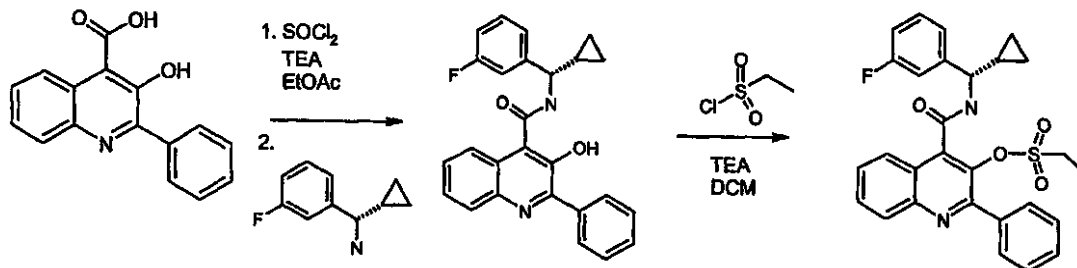
3 H z, 1 H)。MS ES+, $m/z = 518$ ($M+1$)。

【0055】

実施例 13

4-([[(S)-シクロプロピル(3-フルオロフェニル)メチル]アミノ}カルボニル)-2-フェニルキノリン-3-イルエタンスルホネート:

【化8】



10

【0056】

(a) 4-([[(S)-シクロプロピル(3-フルオロフェニル)メチル]アミノ}カルボニル)-2-フェニルキノリン-3-イルエタンスルホネートを、実施例1と類似の方法を用いて製造した。表題化合物を、固体として単離した(49 mg、89%収率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.41–0.47 (m, 1 H), 0.63–0.74 (m, 3 H), 1.20 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.28–1.35 (m, 1 H) 2.62 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 4.71 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1 H), 6.99–7.05 (m, 2 H), 7.22–7.28 (m, 2 H) 7.34–7.41 (m, 1 H), 7.49–7.63 (m, 4 H), 7.74–7.80 (m, 1 H), 7.83–7.87 (m, 3 H) 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 1 H)。MS ES+, $m/z = 505$ ($M+1$)。

20

【0057】

(b) N-[[(S)-シクロプロピル(3-フルオロフェニル)メチル]-3-ヒドロキシ-2-フェニルキノリン-4-カルボキサミド:

30

EtOAc (4 mL) 中の3-ヒドロキシ-2-フェニルシニコニン酸 (300 mg、1.13 mmol) の懸濁液に、TEA 0.63 mL、4.52 mmol) を室温で添加して、透明な溶液を得た。この反応混合物を、N₂下で−3℃に冷却し、そしてEtOAc (1 mL) 中の塩化チオニル (0.086 mL、1.19 mmol) を、添加漏斗を介して20分間かけて一滴ずつ添加した。次いでこの反応混合物を、室温まで温め、そしてさらに1時間攪拌した。次いで、EtOAc (3 mL) 中の(S)-1-シクロプロピル-1-(3-フルオロフェニル)-メチルアミン塩酸塩 (250 mg、1.24 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を、70℃で3時間加熱した。この反応混合物を、室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、そしてクエン酸水溶液 (10%)、水性飽和NaHCO₃及びブラインで洗浄した。この有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、そして濃縮した。得られる物質を、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、0~50%のEtOAc/Hex 勾配) を用いて精製して、表題化合物 (193 mg、42%収率) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.53–0.66 (m, 2 H), 0.75–0.80 (m, 2 H) 1.28–1.37 (m, 1 H), 4.72 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 7.7, 1 H), 6.99–7.05 (m, 1 H), 7.18–7.24 (m, 2 H) 7.33–7.40 (m, 2 H), 7.46–7.51 (m, 3 H), 7.57–7.62 (m, 2 H), 8.06–8.08 (m, 3 H) 8.15–8.20 (m, 1 H)。MS ES+, $m/z = 413$ ($M+1$)。

40

【0058】

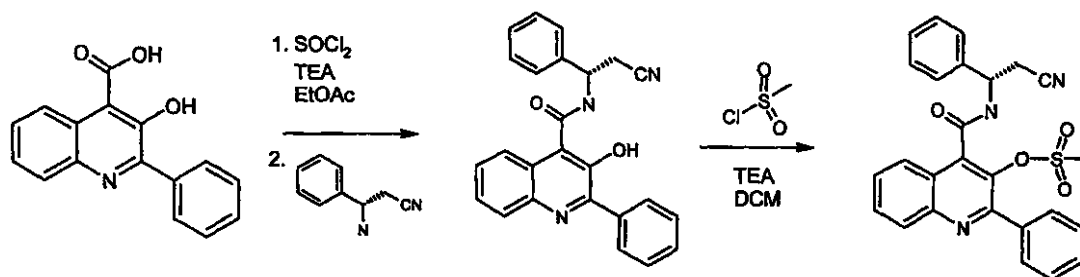
実施例 14

4-([[(1S)-2-シアノ-1-フェニルエチル]アミノ}カルボニル)-2-

50

フェニルキノリン-3-イルメタンスルホネート：

【化9】



10

【0059】

(a) 4-({[(1S)-2-シアノ-1-フェニルエチル]アミノ}カルボニル)-2-フェニルキノリン-3-イルメタンスルホネートを、実施例1と類似の方法を用いて製造した。表題化合物を、固体として単離した(41mg、79%収率)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 2.51 (s, 3H), 3.28 (dd, J=7.0Hz, 5.5Hz, 2H), 6.7 (dt, J=5.6, 5.6Hz, 1H), 6.92 (bd, J=7.5Hz, 1H), 7.37-7.58 (m, 8H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.76-7.87 (m, 3H), 7.94 (d, J=7.9, 1H), 8.18 (d, J=8.5Hz, 1H)。MS ES+, m/z=472 (M+1)。

【0060】

20

(b) N-[(1S)-2-シアノ-1-フェニルエチル]-3-ヒドロキシ-2-フェニルキノリン-4-カルボキサミドを、実施例13、工程(b)と類似の方法を用いて製造した。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 3.09 (dd, J=4.7, 17.0Hz), 3.3 (dd, J=6.4, 17Hz, 1H), 5.6 (dt, J=6.7, 6.8Hz, 1H), 6.97 (bs, 1H), 7.43-7.49 (m, 8H), 7.58-7.61 (m, 2H), 8.03-8.07 (m, 2H), 8.11-8.18 (m, 2H)。MS ES+, m/z=394 (M+1)。

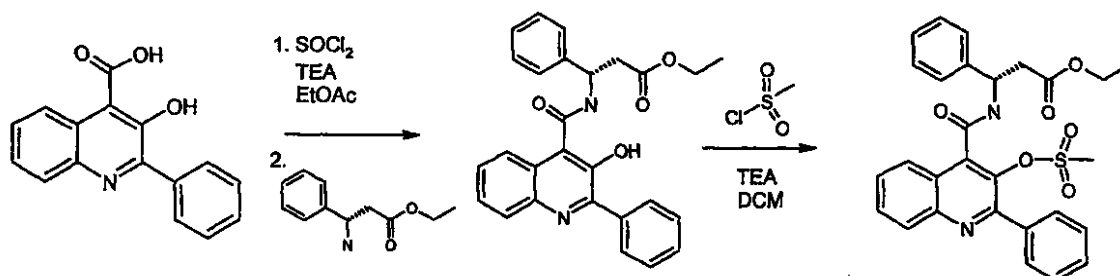
【0061】

実施例15

エチル(3S)-3-[(3-[(メチルスルホニル)オキシ]-2-フェニルキノリン-4-イル}カルボニル)アミノ]-3-フェニルプロパノエート

30

【化10】



40

【0062】

(a) エチル(3S)-3-[(3-[(メチルスルホニル)オキシ]-2-フェニルキノリン-4-イル}カルボニル)アミノ]-3-フェニルプロパノエートを、実施例1と類似の方法を用いて製造した。表題化合物を、固体として単離した(27mg、78%収率)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.15 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.10-3.13 (m, 2H), 4.07 (q, J=7.2, 2H), 5.79 (dt, J=6.03, 6.03Hz, 1H), 7.29-7.62 (m, 10H), 7.74-7.80 (m, 1H), 7.85-7.90 (m, 3H), 8.18 (d, J=8.5Hz, 1H)。MS ES+, m/z=519 (M+1)。

【0063】

50

(b) エチル (3S) - 3 - { [(3-ヒドロキシ-2-フェニルキノリン-4-イル) カルボニル] アミノ } - 3-フェニルプロパノエートを、実施例 13、工程 (b) と類似の方法を用いて製造した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.05-3.07 (m, 2H), 4.13 (q, J = 7.2, 2H), 5.76-5.83 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.39-7.40 (m, 3H), 7.45-7.52 (m, 3H), 7.57-7.60 (m, 2H), 7.75 (bd, J = 8.5, 1H), 8.05-8.08 (m, 2H), 8.13-8.17 (m, 2H), 11.37 (bs, 1H)。MS ES+, m/z = 441 (M+1)。

【0064】

NK3r 結合活性：

一般に、NK3r 結合活性を、Krause ら (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 310~315, 1997) に記載される通りに行われるアッセイを用いて評価し得た。NK3r 相補 DNA を、標準的な方法を用いて、ヒト視床下部 RNA からクロニングした。この受容体 cDNA を、好適な発現ベクターに挿入し、チャイニーズハムスター卵巣細胞系にトランスフェクトし、そして安定に発現するクローン細胞系を単離し、特性決定し、そして実験に使用し得た。

【0065】

細胞を、当業者に公知の技術によって組織培養基中で増殖させ、そして低速遠心分離によって回収し得た。細胞ペレットをホモジナイズし、細胞膜全体を高速遠心分離によって単離し、そして緩衝食塩水に再懸濁し得た。一般に、受容体結合アッセイを、試験化合物の存在下又は非存在下で、好適な量の精製膜調製物を¹²⁵I-メチル Phe7-ニューロキニン B とインキュベートすることによって行い得た。膜タンパク質を、迅速に濾過することによって収集し、そして放射能を、βプレートシンチレーションカウンターで定量し得た。非特異的結合を、好適なコントロールの使用によって特異的結合と区別し得、そして発現された受容体に対する化合物の親和性を、異なる濃度の化合物を用いることによって決定し得た。

【0066】

クローン化 NK-3 受容体でトランスフェクトされた CHO 細胞由来の膜の調製：

ヒト NK-3 受容体遺伝子を、他のヒト NK 受容体に関して記載される方法 (Aharony ら、Mol. Pharmacol. 45: 9~19, 1994; Caccese ら、Neuropeptides 33, 239~243, 1999) と類似の方法を用いてクロニングした。このクローン化 NK-3 受容体の DNA 配列は、公開された配列 (Buell ら、FEBS Letts. 299, 90~95, 1992; Huang ら、Biochem. Biophys. Res. Commun. 184, 966~972, 1992) とは異なっており、コード配列のヌクレオチド 1320 でサイレントな一塩基変化 (T>C) を有していた。変化はサイレントなので、このクローン化遺伝子は、公開された配列と同一のコード NK-3 受容体タンパク質に対する一次アミノ酸配列を提供した。受容体 cDNA を、標準的な方法を用いて CHO-K1 細胞をトランスフェクトするのに使用し、そしてこの受容体を安定に発現するクローンを単離し、そして特性決定した。これらの細胞由来の細胞膜を、公開された通りに (Aharony ら、1994) 製造した。

【0067】

細胞を収集し、そして遠心分離して培地を除去した。このペレット化した細胞を、50 mM Tris-HCl (pH 7.4)、120 mM NaCl、5 mM KCl、10 mM EDTA 及びプロテアーゼ阻害剤 (0.1 mg/ml ダイズトリプシン阻害剤及び 1 mM ヨードアセトアミド) からなる緩衝液中でホモジナイズした (Brinkman Polyttron、氷上で 15 秒間のバーストを 3 回)。このホモジネートを、4℃で 10 分間、1000×g で遠心分離して、細胞片を除去した。ペレットを、1×ホモジナイズ緩衝液で洗浄した。上清を合わせ、そして 4℃で 20 分間、40,000×g で遠心分離した。膜を含むペレットを、上述のように Polyttron でホモジナイズした。この

10

20

30

40

50

懸濁液を、4℃で20分間、40,000×gで遠心分離し、そして緩衝液(3mM MgCl₂、30mM KCl及び100μMチオルファンを含む20mM HEPES、pH7.4)に再懸濁し、そしてタンパク質濃度を測定した。次いで、この膜懸濁液を、0.02% BSAを含む緩衝液で3mg/mlに希釈し、そして急速冷凍した。サンプルを、使用するまで-80℃に保管した。

【0068】

NK-3受容体結合活性についてのアッセイ：

[¹²⁵I]-Mephe7-NKBを用いた受容体結合アッセイ方法を、Aharonyら、J. Pharmacol. Exper. Ther.、274:1216~1221、1995に記載される方法から修正した。

10

【0069】

競合実験を、膜(1反応当たりタンパク質2μg)、試験競合物及び[¹²⁵I]-Mephe7-NKB(0.2nM)を含むアッセイ緩衝液(50mM Tris-HCl、4mM MnCl₂、10μMチオルファン、pH7.4)0.2mL中で行った。非標識のホモグリガンド(0.5μM)を、非特異的結合を定めるために使用した。インキュベーションを、25℃で90分間行なった。受容体結合したリガンドを、0.5% BSAに予浸したGF/Cプレート上で、Packard Harvesterにおいて真空濾過により単離した。プレートを、0.02M Tris、pH7.4で洗浄した。平衡結合定数(K_D及びK_i)の計算、受容体密度(B_{max})及び統計分析を、GraphPad Prism又はIDBS XLfitソフトウェアを用いて、以前に公開された通りに(Aharonyら、1995)行なった。

20

【0070】

NK-3機能活性：

一般に、NK-3機能活性を、安定にNK3rを発現する細胞系にカルシウム動員アッセイを用いることにより評価し得た。メチルPhe7-ニューロキニンBアゴニストによって誘導されるカルシウム動員を、製造業者により記載される様式で、FLIPR(Molecular Devices)器具を用いてモニターし得た。アゴニストを細胞に添加し得、そして蛍光応答を、最大5分間連続的に記録した。アンタゴニストの作用を、メチルPhe7-ニューロキニンBアゴニストの投与前に細胞をプレインキュベートすることによって評価し得た。アゴニストの作用を、このような系でその内因活性を観察することによって評価し得た。

30

【0071】

NK-3機能活性のアッセイ：

NK-3受容体を発現するCHO細胞を、増殖培地(Ham's F12培地、10% FBS、2mM L-グルタミン及び50mg/mL ハイグロマイシンB)で維持した。アッセイの1日前に、細胞を、2mM L-グルタミンを含むUltraCulture培地(Cambrex Bio Science)が入った384ウェルプレートに分配して、70~90%の密集度を達成した。NK-3受容体に誘導されたカルシウム動員を定量化するために、細胞を、ハンス液(Hanks Balanced Salt Solution)、15mM HEPES及び2.5mM プロベネシドからなるアッセイ緩衝液(pH7.4)で最初に洗浄した。次いでこの細胞を、アッセイ緩衝液中のFluo4/AM色素(4.4μM)にロードした。細胞を1時間インキュベートし、次いでアッセイ緩衝液で洗浄し、0.02~300nMセンクチド(senk tide)に曝露し、そして蛍光応答を、FLIPR器具(Molecular Devices Corporation)を用いて記録した。このアゴニスト応答のアンタゴニズムを定量化するために、細胞を、2~20分間、種々の濃度の試験化合物とともにプレインキュベートし、次いで、およそ70%最大のカルシウム応答を単独で惹起する濃度である2nMセンクチドに曝露した。得られるデータを、XLfitソフトウェア(IDBS manufacturer)を用いて分析して、EC50値及びIC50値を決定した。

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/000758

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC: see extra sheet According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC: C07D, A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM ABS DATA		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 9532948 A1 (SMITHKLINE BEECHAM FARMACEUTICI S.P.A.), 7 December 1995 (07.12.1995) --	1-16
A	WO 9719926 A1 (SMITHKLINE BEECHAM S.P.A.), 5 June 1997 (05.06.1997) --	1-16
A	WO 0238548 A1 (GLAXOSMITHKLINE S.P.A.), 16 May 2002 (16.05.2002) --	1-16
A	WO 2005014575 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION), 17 February 2005 (17.02.2005) --	1-16
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ 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 application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
20 Sept 2006		04-10-2006
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer Renzo C. Verboom/EÖ Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/000758

Box No. 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.: 8-9, 11-14
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 8-9, 11-14 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as
.../...
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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying 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.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/000758

Box II.1

diagnostic methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/000758

International patent classification (IPC)

C07D 215/52 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se

The cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument (service in Swedish).

Use the application number as username.

The password is **DUKYGALLFU**.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2006/000758

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02083664 A1 (GLAXOSMITHKLINE S.P.A.), 24 October 2002 (24.10.2002) --- -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000758

WO	9532948	A1	07/12/1995	AP	578	A	26/03/1997
				AP	9500745	D	00/00/0000
				AT	246677	T	15/08/2003
				AT	273959	T	15/09/2004
				AU	699319	B	03/12/1998
				AU	1216299	A	25/03/1999
				AU	2616495	A	21/12/1995
				BG	64004	B	30/09/2003
				BG	101008	A	29/08/1997
				BG	103181	A	30/09/1999
				BR	9507788	A	23/09/1997
				CA	2191352	A,C	07/12/1995
				CA	2257662	A,C	07/12/1995
				CN	1092642	B,C	16/10/2002
				CN	1156451	A	06/08/1997
				CN	1276211	A	13/12/2000
				CN	1428145	A	09/07/2003
				CZ	291476	B	12/03/2003
				CZ	9603470	A	15/10/1997
				DE	69531458	D,T	05/08/2004
				DE	69533408	D,T	08/09/2005
				DK	804419	T	24/11/2003
				DZ	1889	A	17/02/2002
				EP	0804419	A,B	05/11/1997
				SE	0804419	T3	
				EP	0940391	A,B	08/09/1999
				SE	0940391	T3	
				ES	2204952	T	01/05/2004
				ES	2227769	T	01/04/2005
				FI	115052	B	28/02/2005
				FI	964712	A	23/01/1997
				FI	990268	A	10/02/1999
				HK	1003884	A	00/00/0000
				HK	1024469	A	06/05/2005
				HU	76286	A	28/07/1997
				HU	9603262	D	00/00/0000
				HU	9900343	D	00/00/0000
				IL	113844	A	17/05/2005
				IL	126806	D	00/00/0000
				IL	128220	D	00/00/0000
				IL	139301	D	00/00/0000
				IT	MI941099	A	27/11/1995
				JP	3664492	B	29/06/2005
				JP	10500697	T	20/01/1998
				JP	2000026314	A	25/01/2000
				JP	2002179594	A	26/06/2002
				JP	2005068155	A	17/03/2005
				MA	23560	A	00/00/0000
				NO	307783	B	29/05/2000
				NO	965036	A	24/01/1997
				NO	991813	A	24/01/1997
				NZ	287442	A	27/05/1998
				NZ	329979	A	28/07/2000
				OA	10592	A	27/08/2002
				PL	186075	B	31/10/2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000758

WO	9532948	A1	07/12/1995	PL	186665	B	27/02/2004
				PL	317381	A	01/04/1997
				PT	804419	T	31/12/2003
				PT	940391	T	31/12/2004
				RO	114445	A,B	30/04/1999
				RU	2155754	C	10/09/2000
				SI	804419	T	29/02/2004
				SI	940391	T	31/12/2004
				SK	4799	A	11/06/1999
				SK	151496	A	09/07/1997
				SK	282721	B	06/11/2002
				SK	282722	B	06/11/2002
				TW	427977	B	00/00/0000
				TW	533199	B	00/00/0000
				US	5811553	A	22/09/1998
				US	6608083	B	19/08/2003
				US	20030236281	A	25/12/2003
				US	20050096316	A	05/05/2005
				US	20060160846	A	20/07/2006
				ZA	9504269	A	14/05/1996
				IT	237026	Y	31/08/2000
				IT	1293558	B	01/03/1999
				IT	MI950494	A,U,V	16/09/1996

WO	9719926	A1	05/06/1997	AP	9801238	D	00/00/0000
				AU	1031897	A	19/06/1997
				BG	102557	A	31/03/1999
				BR	9611757	A	06/04/1999
				CA	2238328	A	05/06/1997
				CN	1207729	A	10/02/1999
				CZ	9801580	A	14/10/1998
				DZ	2128	A	26/10/2002
				EA	1771	B	00/00/0000
				EP	1019377	A	19/07/2000
				HU	9901016	A	28/03/2000
				IL	124418	D	00/00/0000
				IT	1276171	B	27/10/1997
				IT	MI952462	A	26/05/1997
				JP	2000513325	T	10/10/2000
				MA	24011	A	00/00/0000
				NO	311213	B	29/10/2001
				NO	982333	A	22/07/1998
				QA	11011	A	06/03/2003
				PL	326928	A	09/11/1998
				SK	66898	A	02/12/1998
				TR	9800883	T	00/00/0000
				TW	409123	B	00/00/0000
				US	20020068827	A	06/06/2002
				ZA	9609811	A	22/05/1998
				ID	16747	A	00/00/0000
				IT	1307330	B	30/10/2001
				IT	MI961688	A	02/02/1998
				NZ	323388	A	28/01/2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000758

WO	0238548	A1	16/05/2002	AU	1504302 A	21/05/2002
				EP	1334088 A	13/08/2003
				GB	0027701 D	00/00/0000
				US	20040077658 A	22/04/2004
WO	2005014575	A1	17/02/2005	EP	1651632 A	03/05/2006
				GB	0318727 D	00/00/0000
WO	02083664	A1	24/10/2002	AT	313539 T	15/01/2006
				AT	318266 T	15/03/2006
				DE	60208178 D,T	24/08/2006
				DE	60209362 D	00/00/0000
				EP	1377567 A,B	07/01/2004
				EP	1385839 A,B	04/02/2004
				EP	1659120 A	24/05/2006
				ES	2254688 T	16/06/2006
				GB	0109123 D	00/00/0000
				JP	2004525183 T	19/08/2004
				JP	2004525184 T	19/08/2004
				US	20040152726 A	05/08/2004
				US	20040180902 A	16/09/2004
				US	20050176762 A	11/08/2005
				WO	02083663 A	24/10/2002
				AU	2002350956 A	30/06/2003
				GB	0205649 D	00/00/0000

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 1/08	(2006.01)	A 6 1 P 1/08	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 15/08	(2006.01)	A 6 1 P 15/08	
A 6 1 P 13/06	(2006.01)	A 6 1 P 13/06	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,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,L,C,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 トマス・アール・シンプソン
アメリカ合衆国デラウェア州19850-5437. ウィルミントン. ピー・オー・ボックス15437. コンコードパイク1800. アストラゼネカ・ウィルミントン
- (72)発明者 ジェイムズ・カーン
アメリカ合衆国デラウェア州19850-5437. ウィルミントン. ピー・オー・ボックス15437. コンコードパイク1800. アストラゼネカ・ウィルミントン
- (72)発明者 ジェフリー・エス・アルバート
アメリカ合衆国デラウェア州19850-5437. ウィルミントン. ピー・オー・ボックス15437. コンコードパイク1800. アストラゼネカ・ウィルミントン
- (72)発明者 クリストバル・アルハムブラ
アメリカ合衆国デラウェア州19850-5437. ウィルミントン. ピー・オー・ボックス15437. コンコードパイク1800. アストラゼネカ・ウィルミントン
- (72)発明者 ジェラード・エム・ケサー
アメリカ合衆国デラウェア州19850-5437. ウィルミントン. ピー・オー・ボックス15437. コンコードパイク1800. アストラゼネカ・ウィルミントン
- (72)発明者 ジェイムズ・ウッズ
アメリカ合衆国デラウェア州19850-5437. ウィルミントン. ピー・オー・ボックス15437. コンコードパイク1800. アストラゼネカ・ウィルミントン
- (72)発明者 ヤン・リー
アメリカ合衆国デラウェア州19850-5437. ウィルミントン. ピー・オー・ボックス15437. コンコードパイク1800. アストラゼネカ・ウィルミントン

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC29 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA05 ZA06
ZA12 ZA15 ZA18 ZA59 ZA68 ZA70 ZA71 ZA81 ZB11 ZB26
ZC02