

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) **特 許 公 報 (B2)**

(11) 特許番号

特許第4857332号
(P4857332)

(45) 発行日 **平成24年1月18日(2012. 1. 18)**

(24) 登録日 平成23年11月4日 (2011.11.4)

(51) Int.Cl.

F 1

CO 7C 271/12 (2006.01)

C07C 269/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/27 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 29/02 (2006.01)

C O 7 C 271/12 C S P

C O 7 C 269/04

A 6 1 K 31/27

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 29/02

請求項の数 12 (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-509467 (P2008-509467)
(86) (22) 出願日	平成18年4月28日 (2006. 4. 28)
(65) 公表番号	特表2008-540388 (P2008-540388A)
(43) 公表日	平成20年11月20日 (2008. 11. 20)
(86) 国際出願番号	PCT/FR2006/000958
(87) 国際公開番号	W02006/117461
(87) 国際公開日	平成18年11月9日 (2006. 11. 9)
審査請求日	平成20年12月15日 (2008. 12. 15)
(31) 優先権主張番号	0504492
(32) 優先日	平成17年5月3日 (2005. 5. 3)
(33) 優先権主張国	フランス (FR)

(73) 特許権者 504456798
サノファイ
フランス国、エフー75013・パリ、ア
ブニユ・ドウ・フランス、174

(74) 代理人 100062007
弁理士 川口 義雄

(74) 代理人 100114188
弁理士 小野 誠

(74) 代理人 100140523
弁理士 渡邊 千尋

(74) 代理人 100119253
弁理士 金山 賢教

(74) 代理人 100103920
弁理士 大崎 勝真

[最終頁に続く](#)

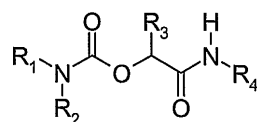
(54) 【発明の名称】 アルキル、アルケニルおよびアルキニルカルバメート誘導体、この製剤および治療上の使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

塩基、水和物または溶媒和物の形態の、一般式（I）に相当する化合物。

【化 1】



(I)

「式中、

R₁は、C₅～26アルキル、C₅～26アルケニルもしくはC₅～26アルキニル基または多価不飽和脂肪族炭素基（多価不飽和脂肪族炭素基は、5から26個の炭素原子を含み、二重結合および三重結合から選択される少なくとも2個の不飽和を含む。）を表し

R₂ は、水素原子または C₁ ~ C₆ アルキル基を表し、

R₃ は、水素原子または C₁ ~ ₃ アルキル基を表し、

R₄ は、水素原子または C₁ ~ 4 アルキル、C₃ ~ 7 シクロアルキルもしくは C₃ ~ 7 シクロアルキル-C₁ ~ 3 アルキル基を表す。]

【請求項2】

R₁ が、C₅ ~ C₂₆ アルキル基、C₅ ~ C₂₆ アルケニル基または多価不飽和脂肪族炭素

基（多価不飽和脂肪族炭素基は、5から26個の炭素原子を含み、二重結合から選択される少なくとも2個の不飽和を含む。）を表し、

R_2 が、水素原子または $C_1 \sim 6$ アルキル基を表し、

R_3 が、水素原子または $C_1 \sim 3$ アルキル基を表し、

R_4 が、水素原子または $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキルもしくは $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキル基を表す

ことを特徴とする、塩基、水和物または溶媒和物の形態の、請求項1に記載の式（I）の化合物。

【請求項3】

R_3 が、水素原子または $C_1 \sim 3$ アルキル基を表し、

R_4 が、水素原子または $C_1 \sim 4$ アルキル基を表す

ことを特徴とする、塩基、水和物または溶媒和物の形態の、請求項1および2のいずれか一項に記載の式（I）の化合物。

【請求項4】

R_1 が、 $C_{10} \sim 20$ アルキル、 $C_{10} \sim 20$ アルケニルもしくは $C_{10} \sim 20$ アルキニル基または多価不飽和脂肪族炭素基（多価不飽和脂肪族炭素基は、10から20個の炭素原子を含み、二重結合および三重結合から選択される少なくとも2個の不飽和を含む。）を表し、

R_2 が、水素原子または $C_1 \sim 6$ アルキル基を表し、

R_3 が、水素原子または $C_1 \sim 3$ アルキル基を表し、

R_4 が、水素原子または $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキルもしくは $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキル基を表す

ことを特徴とする、塩基、水和物または溶媒和物の形態の、請求項1から3のいずれか一項に記載の式（I）の化合物。

【請求項5】

R_1 が、 $C_{10} \sim 20$ アルキル基、 $C_{10} \sim 20$ アルケニル基または多価不飽和脂肪族炭素基（多価不飽和脂肪族炭素基は、10から20個の炭素原子を含み、二重結合から選択される少なくとも2個の不飽和を含む。）を表し、

R_2 が、水素原子または $C_1 \sim 6$ アルキル基を表し、

R_3 が、水素原子または $C_1 \sim 3$ アルキル基を表し、

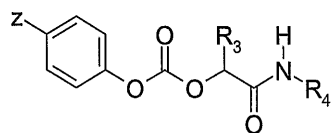
R_4 が、水素原子または $C_1 \sim 4$ アルキル基を表す

ことを特徴とする、塩基、水和物または溶媒和物の形態の、請求項1から4のいずれか一項に記載の式（I）の化合物。

【請求項6】

一般式 $R_1 R_2 NH$ （II）のアミン〔式中、 R_1 および R_2 は、請求項1に記載の一般式（I）において定義された通りである。〕を一般式（III）のカーボネート

【化2】



III

〔式中、Zは、水素原子またはニトロ基を表し、 R_3 および R_4 は、請求項1に記載の一般式（I）において定義された通りである。〕と反応させる段階を含む、請求項1から5のいずれか一項に記載の式（I）の化合物の調製方法。

【請求項7】

一般式（VI）のオキサゾリジン誘導体

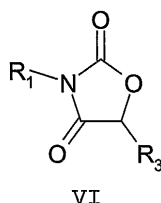
10

20

30

40

【化 3】



〔式中、 R_1 および R_3 は、請求項 1 に記載の一般式 (I) で定義された通りである。〕
 を、一般式 $R_4 NH_2$ 〔式中、 R_4 は、請求項 1 に記載の式 (I) で定義された通りである。〕
 のアミンを使用するアミノ分解によって変換する
 段階を含む、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の式 (I) (R_2 は水素原子を表す。
) の化合物の調製方法。

10

【請求項 8】

請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物または式 (I) の化合物の水
 和物もしくは溶媒和物を含むことを特徴とする薬剤。

【請求項 9】

薬学的に許容される塩基、水和物または溶媒和物の形態の、請求項 1 から 5 のいずれか
 一項に記載の式 (I) の少なくとも 1 種の化合物、および、場合によっては、1 種または
 複数の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 10】

20

薬剤としての使用のための、薬学的に許容される塩基、水和物または溶媒和物の形態の
 、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 11】

内因性カンナビノイドおよび／または酵素 FAAH によって代謝されるいずれかの他の
 物質が関与する異常を予防または治療することを目的とする薬剤の調製における、薬学的
 に許容される塩基、水和物または溶媒和物の形態の、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記
 載の式 (I) の化合物の使用。

【請求項 12】

急性または慢性疼痛、目まい、嘔吐、吐き気、摂食障害、神経学的および精神異常、急
 性または慢性神経変性疾患、てんかん、睡眠障害、循環器疾患、腎虚血、癌、免疫系の障
 害、アレルギー性疾患、寄生性、ウイルスまたは細菌感染症、炎症性疾患、骨粗しょう症
 、眼の状態、肺の状態、胃腸疾患または尿失禁を予防または治療することを目的とする薬
 剤の調製における、薬学的に許容される塩基、水和物または溶媒和物の形態の、請求項 1
 1 に記載の式 (I) の化合物の使用。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アルキル、アルケニルおよびアルキニルカルバメート誘導体、この製剤およ
 び治療におけるこの応用に関する。

【発明の開示】

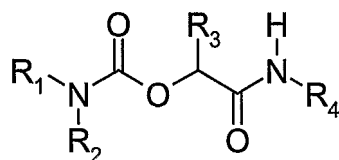
40

【0002】

本発明の化合物は、一般式 (I) に相当する。

【0003】

【化 4】



(I)

[式中、

R_1 は、 $C_{5 \sim 26}$ アルキル、 $C_{5 \sim 26}$ アルケニルもしくは $C_{5 \sim 26}$ アルキニル基または多価不飽和脂肪族炭素基（多価不飽和脂肪族炭素基は、5 から 26 個の炭素原子を含み、二重結合および三重結合から選択される少なくとも 2 個の不飽和を含む。）を表し、

R_2 は、水素原子または $C_{1 \sim 6}$ アルキル基を表し、

R_3 は、水素原子または $C_{1 \sim 3}$ アルキルを表し、

R_4 は、水素原子または $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキルもしくは $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル- $C_{1 \sim 3}$ アルキル基を表す。]

【0004】

一般式 (I) の化合物は、1 個または複数の不斉炭素を含むことができる。これらは、光学異性体またはジアステレオ異性体の形態で存在することができる。一般式 (I) の化合物は、シスまたはトランス立体異性体の形態でも存在することができる。これらの光学異性体、ジアステレオ異性体および立体異性体、およびラセミ混合物を含めたこれらの混合物は、本発明の一部を形成する。

【0005】

一般式 (I) の化合物は、水和物または溶媒和物の形態で、即ち、水の 1 個もしくは複数分子または溶媒との結合または会合の形態で存在することができる。このような水和物および溶媒和物も本発明の一部を形成する。

【0006】

本発明においては、

$C_{t \sim z}$ (t および z は、1 から 26 の数値を取ることができる。) は、 t から z 個の炭素原子を有することができる炭素鎖、例えば 1 から 3 個の炭素原子を有することができる $C_{1 \sim 3}$ 炭素鎖を意味するものと理解され、

アルキル基は、飽和、直鎖、分枝または環式脂肪族基を意味するものと理解され、例えば、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル基は、1 から 3 個の炭素原子を有することができる炭素鎖、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピルなどを表し、

アルケニル基は、二重結合を含む直鎖、分枝または環式アルキル基を意味するものと理解され、例えば、 $C_{5 \sim 26}$ アルケニル基は、二重結合を含む 5 から 26 個の炭素原子の直鎖、分枝または環式炭素鎖、例えば、ペンテニル、シクロペンテニル、ヘキセニル、シクロヘキセニル、ヘプテニル、シクロヘプテニル、オクテニル、シクロオクテニルなどを表し、

アルキニル基は、三重結合を含む直鎖、分枝または環式アルキル基を意味するものと理解され、例えば、 $C_{5 \sim 26}$ アルキニル基は、三重結合を含む 5 から 26 個の炭素原子の直鎖、分枝または環式炭素鎖、例えば、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニルなどを表し、

多価不飽和脂肪族炭素基は、二重結合および三重結合から選択される少なくとも 2 個の不飽和を含む直鎖、分枝または環式アルキル基、例えば、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、シクロヘキサジエニル、ヘプタジエニル、ヘプタトリエニル、シクロヘプタジエニル、シクロヘプタトリエニル、ペンタジイニル、ヘキサジイニルまたはヘプタジイニルを意味するものと理解される。

【0007】

本発明の要旨である一般式（I）の化合物のうちで、化合物の第1のグループは、

R₁が、

C₅～₂₆アルキル基を表し、より詳しくは、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、シクロオクチル、1-メチルヘプチル、ノニル、デシル、1-メチルデシル、ドデシル、シクロドデシル、テトラデシル、1-メチルトリデシル、ペンタデシル、オクタデシルまたはノナデシル、C₅～₂₆アルケニル基を表し、より詳しくは、ヘキセニル、オクテニル、テトラデセニル、ヘキサデセニル、オクタデセニルまたはイコセニル基を表し、

または、多価不飽和脂肪族炭素基（多価不飽和脂肪族炭素基は、5から26個の炭素原子を含み、二重結合から選択される少なくとも2個の不飽和を含む。）を表し、より詳しくは、オクタデカトリエニル、ノナデカテトラエニル、アイコサジエニル、アイコサトリエニルまたはアイコサテトラエニルを表し、

および／またはR₂が、水素原子またはC₁～₆アルキル基、より詳しくはメチルまたはヘキシルを表し、

および／またはR₃が、水素原子またはC₁～₃アルキル基を表し、

および／またはR₄が、水素原子またはC₁～₄アルキル、C₃～₇シクロアルキルもしくはC₃～₇シクロアルキル-C₁～₃アルキル基を表す化合物から成る。

【0008】

この第1のグループのうちで、

R₃が、水素原子またはC₁～₃アルキル基を表し、より詳しくはメチルを表し、

および／またはR₄が、水素原子またはC₁～₄アルキル基を表し、より詳しくはメチルを表す、式（I）の化合物に言及することができる。

【0009】

この第1のグループのうちで、次の化合物に特に言及することができる。

【0010】

2-アミノ-1-メチル-2-オキソエチル（ペント-1-イル）カルバメート

2-（メチルアミノ）-2-オキソエチル（（2E）-ヘクス-2-エン-1-イル）カルバメート

2-アミノ-2-オキソエチル（（2E）-ヘクス-2-エン-1-イル）カルバメート

2-アミノ-2-オキソエチル（（2Z）-ヘクス-2-エン-1-イル）カルバメート

2-アミノ-2-オキソエチル（（3Z）-ヘクス-3-エン-1-イル）カルバメート

2-アミノ-2-オキソエチル（（3E）-ヘクス-3-エン-1-イル）カルバメート

2-（メチルアミノ）-2-オキソエチル（（3Z）-ヘクス-3-エン-1-イル）カルバメート

2-（メチルアミノ）-2-オキソエチル（（3E）-ヘクス-3-エン-1-イル）カルバメート

2-（メチルアミノ）-2-オキソエチル（（2Z）-ヘクス-2-エン-1-イル）カルバメート

2-（メチルアミノ）-2-オキソエチル（ヘクス-1-イル）カルバメート

2-アミノ-1-メチル-2-オキソエチル（ヘクス-1-イル）カルバメート

2-（メチルアミノ）-2-オキソエチル（ジヘクス-1-イル）カルバメート

2-（メチルアミノ）-2-オキソエチル（ヘプト-1-イル）カルバメート

2-（メチルアミノ）-2-オキソエチル（（2E）-オクト-2-エン-1-イル）カルバメート

2-アミノ-2-オキソエチル（（2E）-オクト-2-エン-1-イル）カルバメート

- 2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル((3Z)-オクト-3-エン-1-イル)カルバメート
- 2-アミノ-2-オキソエチル((3Z)-オクト-3-エン-1-イル)カルバメート
- 2-アミノ-2-オキソエチル((5Z)-オクト-5-エン-1-イル)カルバメート
- 2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル((5Z)-オクト-5-エン-1-イル)カルバメート
- 2-アミノ-2-オキソエチル(オクト-7-エン-1-イル)カルバメート
- 2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル(オクト-7-エン-1-イル)カルバメート 10
- 2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル(シクロオクト-1-イル)カルバメート
- 2-アミノ-1-メチル-2-オキソエチル(オクト-1-イル)カルバメート
- 2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル(1-メチルヘプト-1-イル)カルバメート
- 2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル(ノン-1-イル)カルバメート
- 2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル(デス-1-イル)カルバメート
- 2-アミノ-1-メチル-2-オキソエチル(デス-1-イル)カルバメート
- 2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル(1-メチルデス-1-イル)カルバメート
- 2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル(シクロデス-1-イル)カルバメート 20
- 2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル(ドデス-1-イル)カルバメート
- 2-アミノ-2-オキソエチル((11Z)-テトラデス-11-エン-1-イル)カルバメート
- 2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル((11Z)-テトラデス-11-エン-1-イル)カルバメート
- 2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル(テトラデス-1-イル)カルバメート
- 2-アミノ-2-オキソエチル((9Z)-ヘキサデス-9-エン-1-イル)カルバメート
- 2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル((9Z)-ヘキサデス-9-エン-1-イル)カルバメート 30
- 2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル(1-メチルトリデシル)カルバメート
- 2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル(ペンタデス-1-イル)カルバメート
- 2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル((6E, 9E, 12E)-オクタデカ-6, 9, 12-トリエン-1-イル)カルバメート
- 2-アミノ-2-オキソエチル((6Z)-オクタデス-6-エン-1-イル)カルバメート
- 2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル((6Z)-オクタデス-6-エン-1-イル)カルバメート
- 2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル((メチル)オクタデス-1-イル)カルバメート 40
- 2-アミノ-2-オキソエチル((4Z, 7Z, 10Z, 13Z)-ノナデカ-4, 7, 10, 13-テトラエン-1-イル)カルバメート
- 2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル(ノナデス-1-イル)カルバメート
- 2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル((5Z, 8Z, 11Z, 14Z)-アイコサ-5, 8, 11, 14-テトラエン-1-イル)カルバメート
- 2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル((11E, 14E, 17E)-アイコサ-11, 14, 17-トリエン-1-イル)カルバメート
- 2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル((11E, 14E)-アイコサ-11, 14-ジエン-1-イル)カルバメート
- 2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル((11E)-アイコサ-11-エン-1-イル) 50

イル) カルバメート。

【0011】

本発明の要旨である一般式 (I) の化合物のうちで、化合物の第2のグループは、

R_1 が、 $C_{10} \sim 20$ アルキル、 $C_{10} \sim 20$ アルケニルもしくは $C_{10} \sim 20$ アルキニル基または多価不飽和脂肪族炭素基 (多価不飽和脂肪族炭素基は、10 から 20 個の炭素原子を含み、二重結合および三重結合から選択される少なくとも 2 個の不飽和を含む。) を表し、

および/または R_2 が、水素原子または $C_1 \sim 6$ アルキル基、より詳しくはメチルまたはヘキシルを表し、

および/または R_3 が、水素原子または $C_1 \sim 3$ アルキル基を表し、

および/または R_4 が、水素原子または $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキルもしくは $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキル基を表す化合物から成る。

【0012】

第2のグループの化合物のうちで、

R_1 が、 $C_{10} \sim 20$ アルキル基を表し、より詳しくはデシル、メチルデシル、ドデシル、シクロドデシル、メチルトリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、オクタデシルまたはノナデシル、 $C_{10} \sim 20$ アルケニル基を表し、より詳しくはテトラデセニル、ヘキサデセニル、オクタデセニルもしくはイコセニルまたは多価不飽和脂肪族炭素基 (多価不飽和脂肪族炭素基は、10 から 20 個の炭素原子を含み、二重結合から選択される少なくとも 2 個の不飽和を含む。) を表し、より詳しくはオクタデカトリエニル、ノナデカテ

ラエニル、アイコサジエニル、アイコサトリエニルまたはアイコサテトラエニルを表し、

および/または R_2 が、水素原子または $C_1 \sim 6$ アルキル基を表し、より詳しくはメチルを表し、

および/または R_3 が、水素原子または $C_1 \sim 3$ アルキル基を表し、より詳しくはメチルを表し、

および/または R_4 が、水素原子または $C_1 \sim 4$ アルキル基を表し、より詳しくはメチルを表す、式 (I) の化合物に言及することができる。

【0013】

次の化合物を、上記で定義されたサブグループの化合物のうちに言及することができる。

【0014】

2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル(デス-1-イル)カルバメート

2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル(1-メチルデス-1-イル)カルバメート

2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル(シクロデス-1-イル)カルバメート

2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル(ドデス-1-イル)カルバメート

2-アミノ-2-オキソエチル((11Z)-テトラデス-11-エン-1-イル)カルバメート

2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル((11Z)-テトラデス-11-エン-1-イル)カルバメート

2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル(テトラデス-1-イル)カルバメート

2-アミノ-2-オキソエチル((9Z)-ヘキサデス-9-エン-1-イル)カルバメート

2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル((9Z)-ヘキサデス-9-エン-1-イル)カルバメート

2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル(1-メチルトリデシル)カルバメート

2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル(ペンタデス-1-イル)カルバメート

2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル((6E, 9E, 12E)-オクタデカ-6, 9, 12-トリエン-1-イル)カルバメート

2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル((6Z)-オクタデス-6-エン-1-イル)カルバメート

2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル((5Z, 8Z, 11Z, 14Z)-アイコサー5, 8, 11, 14-テトラエン-1-イル)カルバメート

2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル((11E, 14E, 17E)-アイコサー11, 14, 17-トリエン-1-イル)カルバメート

2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル((11E, 14E)-アイコサー11, 14-ジエン-1-イル)カルバメート。

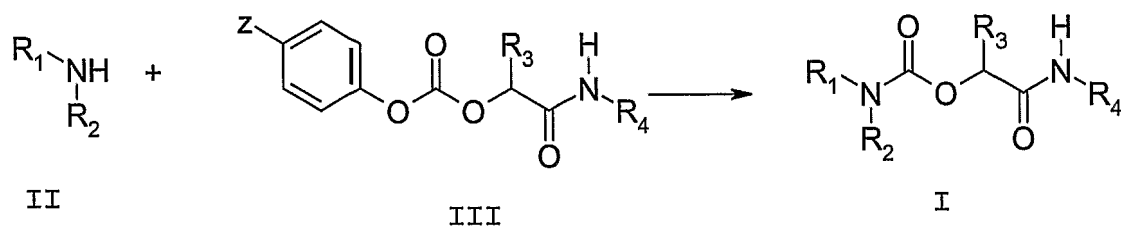
【0015】

本発明の化合物は、以下のスキームにより図解される種々の方法に従って調製することができる。かくのごとく、第1の方法(スキーム1)によれば、一般式(I)の化合物は、一般式(II)のアミン[式中、 R_1 および R_2 は、一般式(I)において定義された通りである。]を一般式(III)のカーボネート[式中、Zは、水素原子またはニトロ基を表すが、 R_3 および R_4 は、一般式(I)において定義された通りである。]と反応させることによって調製することができる。

【0016】

【化5】

スキーム1



【0017】

一般式(III)のカーボネートは、文献に記載されたいずれかの方法によって、例えば、一般式 $HOCH(R_3)CONR_4$ のアルコール[式中、 R_3 および R_4 は、一般式(I)において定義された通りである。]をフェニルまたは4-ニトロフェニルクロロホルメートと、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下で反応させることによって調製することができる。

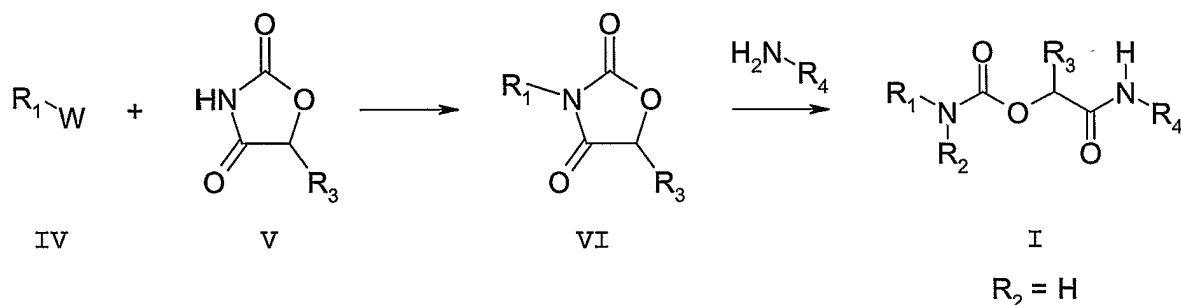
【0018】

R_2 が水素原子を表す、一般式(I)の化合物を得る別の方法(スキーム2)は、一般式(IV)の化合物[式中、 R_1 は、一般式(I)において定義された通りであり、Wは、ヒドロキシル、メシレートまたはトシレート基または塩素、臭素またはヨウ素原子を表す。]を、一般構造式(V)のオキサゾリジンジオン[式中、 R_3 は、一般式(I)において定義された通りである。]と反応させて、一般構造式(VI)のオキサゾリジンジオン誘導体を得ることである。

【0019】

【化6】

スキーム2



【0020】

Wが、ヒドロキシル基を表す場合においては、反応は、光延条件（Synthesis、1981、1-28）に従って、例えば、トリフェニルホスフィンの存在下でのジエチルまたはジイソプロピルアゾジカルボキシレート的作用によって実施することができる。Wが、塩素、臭素またはヨウ素原子またはメシレートまたはトシレート基を表す場合においては、反応は、1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン、水素化ナトリウムまたはナトリウムtert-ブトキシドなどの塩基の存在下、テトラヒドロフラン、アセトニトリルまたはジメチルホルムアミドなどの溶媒中において、0℃から80℃の温度で実施することができる。こうして得られた一般式(VI)のオキサゾリジンジオン誘導体は、続いて、一般式(I)の化合物[式中、R₂は、水素原子を表す。]に、一般式R₄NH₂[式中、R₄は、一般式(I)において定義された通りである。]のアミンを用いるアミノ分解によって変換される。

10

【0021】

一般式(II)、(IV)および(V)の化合物および同様に一般式HOCHR₃CONR₄のアルコールおよび一般式R₄NH₂のアミンは、これらの調製の方法が記載されていない場合、市販入手可能であり、または文献に記載されており、または文献に記載されているか当分野の技術者に周知の種々の方法に従って調製することができる。

【0022】

本発明は、この態様の別の態様に従って、目的物として式(VI)の化合物も有する。これらの化合物は、式(I)の化合物の合成における中間体として有用である。

【0023】

20

以下の実施例は、本発明のいくつかの化合物の調製を例証する。これらの実施例は、制限的なものではなく本発明を例証するためにのみ役立つ。微量分析、IRおよびNMRスペクトルおよび／またはLC-MS（質量分析に連結された液体クロマトグラフィー）によって、得られる化合物の構造および純度が確認される。

【0024】

M. p. (°C)は、摂氏温度での融点を表す。実施例の題名の括弧内の数字は、下記の表の第1列における数字と対応する。

【実施例1】

【0025】

2-(メチルアミノ)-2-オキソエチルデシルカルバメート（化合物No. 26）
ジクロロメタンの2ml中の2-(メチルアミノ)-2-オキソエチルフェニルカルボネートの136mg（0.65mmol）およびデシルアミンの133mg（0.85mmol）の溶液を、室温で18時間攪拌する。

30

【0026】

この溶媒を減圧下で蒸発し、この蒸発残渣を、ジクロロメタン中のメタノールの2%混合物を用いて溶離が実施される、シリカゲルカラム上のクロマトグラフにかける。

【0027】

得られる生成物を、ジイソプロピルエーテルから結晶化して白色固体の135mgが得られる。

【0028】

40

LC-MS: M+H=273

M. p. (°C): 98~100°C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 6.10 (広幅シグナル, 1H)、4.80 (広幅シグナル, 1H)、4.60 (s, 2H)、3.20 (q, 2H)、2.85 (d, 3H)、1.65~1.45 (m, 4H)、1.45~1.20 (m, 12H)、1.00~0.80 (m, 3H)。

【実施例2】

【0029】

2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル((11Z)-テトラデス-11-エン-1-イル)カルバメート（化合物No. 32）

50

2. 1 3-[(11Z)-テトラデス-11-エン-1-イル]-1, 3-オキサゾリジン-2, 4-ジオン

テトラヒドロフランの2 ml中の(11Z)テトラデス-11-エン-1-オルの420 mg (1.98 mmol)の溶液を、テトラヒドロフランの4 ml中の1, 3-オキサゾリジン-2, 4-ジオンの200 mg (1.98 mmol)およびトリフェニルホスフィンの571 mg (2.18 mmol)の溶液に添加する。トルエン中のジエチルアゾジカルボキシレートの40%溶液の0.99 ml (2.2 mmol)を、次いで1滴ずつ添加する。この混合物を、室温で5時間攪拌する。

【0030】

この溶液を減圧下で蒸発し、この蒸発残渣を、シクロヘキサン中の酢酸エチルの10から50%のグラジエントで溶離が実施される、シリカゲルカラム上のクロマトグラフィーによって精製する。黄色の油の490 mgが、こうして得られる。

【0031】

^1H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 5.25 (m, 2H)、4.60 (s, 2H)、3.45 (t, 2H)、2.10~1.80 (m, 4H)、1.65~1.45 (m, 2H)、1.40~1.05 (m, 14H)、0.90 (t, 3H)。

【0032】

2. 2 2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル((11Z)-テトラデス-11-エン-1-イル)カルバメート

メタノール中のメチルアミンの2 M溶液の6 mlを、メタノールの1.5 ml中の、ステージ2.1で得られた3-[(11Z)-テトラデス-11-エン-1-イル]-1, 3-オキサゾリジン-2, 4-ジオンの240 mg (0.81 mmol)の溶液に添加する。

【0033】

この混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、この溶媒を減圧下で蒸発し、この蒸発残渣を、シクロヘキサン中の酢酸エチルの70から100%のグラジエントで溶離が実施される、シリカゲルカラム上のクロマトグラフィーによって精製する。

【0034】

黄色の固体を単離し、酢酸エチルの0.5 mlおよびシクロヘキサンの4 mlの混合物中において30分間超音波で処理する。この固体を遠心分離によって単離し、上澄みを除去する。乾燥後、黄白色の固体の74 mgが、こうして得られる。

【0035】

LC-MS: M+H=327

M. p. (°C): 79~81°C

^1H NMR (d₆-DMSO) δ (ppm): 7.75 (広幅 s, 1H)、7.15 (広幅 t, 1H)、5.30 (m, 2H)、4.30 (s, 2H)、2.95 (m, 2H)、1.60 (d, 3H)、1.95 (m, 4H)、1.40~1.15 (m, 16H)、0.90 (t, 3H)。

【実施例3】

【0036】

2-アミノ-2-オキソエチル((11Z)-テトラデス-11-エン-1-イル)カルバメート (化合物No. 31)

メタノール中のアンモニアの2 M溶液の6 mlを、メタノールの1.5 ml中の、実施例2のステージ2.1において得られた3-[(11Z)-テトラデス-11-エン-1-イル]-1, 3-オキサゾリジン-2, 4-ジオンの240 mg (0.81 mmol)の溶液に添加する。

【0037】

この混合物を室温で18時間攪拌し、次いで、この溶媒を減圧下で蒸発する。この蒸発残渣を、シクロヘキサン中の酢酸エチルの80から100%のグラジエントで溶離が実施される、シリカゲルカラム上のクロマトグラフにかける。

10

20

30

40

50

【0038】

黄色の固体を単離し、酢酸エチルの1mlおよびシクロヘキサンの4mlの混合物中において30分間超音波処理する。この固体を遠心分離によって単離し、上澄みを除去する。

【0039】

乾燥後、黄白色の固体の99mgが、こうして得られる。

【0040】

LC-MS: $M+N a=335$

M. p. (°C): 120~123°C

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ (ppm): 7.30~7.05 (m, 3H)、5.30 (m, 2H)、4.30 (s, 2H)、2.95 (m, 2H)、2.00 (m, 4H)、1.45~1.15 (m, 16H)、0.90 (t, 3H)。

【0041】

本発明によるいくつかの化合物の化学構造および物理的性質が、次の表1に明らかにされている。

【0042】

本表においては、

「M. p. (°C)」列は、摂氏温度での生成物の融点を示している。「N. D.」は、融点が決定されていないことを意味する。

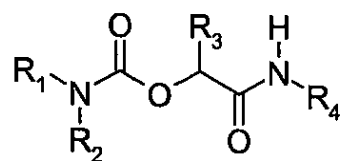
【0043】

「LC-MSまたは(MS)」列は、ポジティブESIモードのAgilent LC-MSD Trap装置上で実施されるLC-MS (質量分析に連結された液体クロマトグラフィー) による、またはDCI-NH₃技術を用いるAutospec M装置 (EBE) 上のMS (質量分析) による生成物の分析結果を示している。

【0044】

【表 1】

表 1



(I)

No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	M. p. (°C)	LC-MS または (MS)
1	ペント-1-イル	H	CH ₃	H	132~134	(M+H 203)
2	(2E)-ヘクス-2-エン-1-イル	H	H	CH ₃	85~87	M+Na 237
3	(2E)-ヘクス-2-エン-1-イル	H	H	H	126~128	M+Na 223
4	(2Z)-ヘクス-2-エン-1-イル	H	H	H	102~104	M+Na 223
5	(3Z)-ヘクス-3-エン-1-イル	H	H	H	N. D	M+Na 223
6	(3E)-ヘクス-3-エン-1-イル	H	H	H	138~140	M+Na 223
7	(3Z)-ヘクス-3-エン-1-イル	H	H	CH ₃	72~74	M+Na 237
8	(3E)-ヘクス-3-エン-1-イル	H	H	CH ₃	88~90	M+Na 237
9	(2Z)-ヘクス-2-エン-1-イル	H	H	CH ₃	74~76	M+Na 237
10	ヘクス-1-イル	H	H	CH ₃	86~88	M+H 217
11	ヘクス-1-イル	H	CH ₃	H	123~125	(M+H 217)
12	ヘクス-1-イル	ヘクス -1-イル	H	CH ₃	N. D	M+H 301

No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	M. p. (°C)	LC-MS または (MS)
13	ヘプト-1-イル	H	H	CH ₃	87~89	M+H 231
14	(2E)-オクト-2-エン-1-イル	H	H	CH ₃	80~82	M+Na 265
15	(2E)-オクト-2-エン-1-イル	H	H	H	126~128	M+Na 251
16	(3Z)-オクト-3-エン-1-イル	H	H	CH ₃	62~64	M+Na 265
17	(3Z)-オクト-3-エン-1-イル	H	H	H	113~115	M+Na 251
18	(5Z)-オクト-5-エン-1-イル	H	H	H	122~124	M+Na 251
19	(5Z)-オクト-5-エン-1-イル	H	H	CH ₃	69~71	M+Na 265
20	オクト-7-エン-1-イル	H	H	H	122~124	M+Na 251
21	オクト-7-エン-1-イル	H	H	CH ₃	72~74	M+Na 265
22	シクロオクト-1-イル	H	H	CH ₃	81~83	M+H 243
23	オクト-1-イル	H	CH ₃	H	130~132	(M+H 245)
24	1-メチルヘプト-1-イル	H	H	CH ₃	N. D	M+H 267
25	ノン-1-イル	H	H	CH ₃	95~97	M+H 259
26	デス-1-イル	H	H	CH ₃	98~100	M+H 273
27	デス-1-イル	H	CH ₃	H	133~135	(M+H 273)
28	1-メチルデス-1-イル	H	H	CH ₃	71~73	M+H 287
29	シクロドデス-1-イル	H	H	CH ₃	171~173	M+H 299

10

20

30

No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	M. p. (°C)	LC-MS または(MS)
30	ドデス-1-イル	H	H	CH ₃	103~105	M+H 301
31	(11Z)-テトラデス-11-エン -1-イル	H	H	H	120~123	M+Na 335
32	(11Z)-テトラデス-11-エン -1-イル	H	H	CH ₃	79~81	M+H 327
33	テトラデス-1-イル	H	H	CH ₃	106~108	M+H 329
34	(9Z)-ヘキサデス-9-エン -1-イル	H	H	H	127~129	M+H 341 M+Na 363
35	(9Z)-ヘキサデス-9-エン -1-イル	H	H	CH ₃	69~71	M+H 355 M+Na 377
36	1-メチルトリデシル	H	H	CH ₃	82~84	M+H 329
37	ペンタデス-1-イル	H	H	CH ₃	107~109	M+H 343
38	(6E, 9E, 12E)-オクタデカ -6, 9, 12-トリエン-1-イル	H	H	CH ₃	N. D	M+H 379
39	(6Z)-オクタデス-6-エン -1-イル	H	H	H	100~102	M+H 369 M+Na 391
40	(6Z)-オクタデス-6-エン -1-イル	H	H	CH ₃	72~74	M+H 383
41	オクタデス-1-イル	CH ₃	H	CH ₃	85~87	M+H 399
42	(4Z, 7Z, 10Z, 13Z)-ノナデカ -4, 7, 10, 13-テトラエン-1-イ ル	H	H	H	N. D	M+H 377
43	ノナデス-1-イル	H	H	CH ₃	113~115	M+H 399
44	(5Z, 8Z, 11Z, 14Z)-アイコサ -5, 8, 11, 14-テトラエン-1-イ ル	H	H	CH ₃	N. D	M+H 405

10

20

30

No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	M. p. (°C)	LC-MS または (MS)
45	(11E, 14E, 17E)-アイコサ -11, 14, 17-トリエン-1-イル	H	H	CH ₃	57~59	M+H 407 M+Na 429
46	(11E, 14E)-アイコサ-11, 14- ジエン-1-イル	H	H	CH ₃	58~60	M+H 409 M+Na 431
47	(11E)-アイコサ-11-エン -1-イル	H	H	CH ₃	77~79	M+H 411 M+Na 433

10

【0045】

本発明の化合物は、酵素のFAAH（脂肪酸アミドヒドロラーゼ）に対するこの阻害効果を測定することを可能にする薬理的試験の題材を形成した。

【0046】

阻害活性を、FAAHによる（（1-³H）エタノールアミン）-アナンドアミドの加水分解（（1-³H）エタノールアミン）の生成物の測定に基づく放射酵素試験において測定した[Lifesciences（1995）、56、1999-2005および
Journal of Pharmacology and Experimental
Therapeutics（1997）、283、729-734]。したがって、マウス脳（小脳を除く）を摘出し、80℃で貯蔵する。膜ホモジネートを、使用の時に、Polytronを用いた、150mM NaClおよび1mM EDTAを含む10mM トリス-HCl緩衝液（pH8）中の組織のホモジネーションによって調製する。酵素反応を、次いで、脂肪酸を含まないウシ血清アルブミン（1mg/ml）を含む緩衝液の70μl中で実施する。様々な濃度の試験化合物、放射性同位体でラベル付けしていないアナンドアミドで10μMに希釈された[（1-³H）エタノールアミン]-アナンドアミド（15~20Ci/mmolの比放射能）、および膜調製物（1試験当たり凍結組織の400μg）を、引き続き添加する。25℃で15分後、酵素反応を、クロロホルム／メタノール（2：1）の140μlの添加によって停止する。この混合物を10分間攪拌し、次いで3500gで15分間遠心分離する。（1-³H）エタノールアミンを含む水相のアリコット（30μl）を、液体シンチレーションによって計数する。

20

30

【0047】

これらの条件下、本発明の最も活性な化合物は、0.001から1μMのIC₅₀値（FAAHの対照酵素活性を50%だけ阻害する濃度）を示している。

【0048】

例えば、表中の化合物No. 13、22、24および47は、それぞれ0.091、0.696、0.089および0.154のIC₅₀値を示している。

【0049】

したがって、本発明による化合物は、酵素FAAHに対して阻害活性を有することは明らかである。

40

【0050】

本発明の化合物のインビボ活性を、鎮痛試験において評価した。

【0051】

例として、体重25から30gの雄OF1マウスへのPBQ（フェニルベンゾキノン、エタノールの5%を含む0.9%塩化ナトリウム溶液中の2mg/kg）の腹腔内（i.p.）注射は、注射後5から15分間、腹部収縮、即ち、平均して30のひねるまたは収縮する運動を引き起こす。試験化合物を、0.5%Tween80中の懸濁液で、PBQの投与前60分または120分に、経口で（p.o.）または腹腔内に（i.p.）投与

50

する。これらの条件下、本発明の最も強力な化合物は、P B Qによって誘発される牽引痛の数を、1から30mg/kgの用量の範囲内で35から70%減少させる。

【0052】

酵素FAAH [Chemistry and Physics of Lipids、(2000)、108、107-121] は、N-アラキドノイルエタノールアミン（アナンドアミド）、N-パルミトイルエタノールアミン、N-オレオイルエタノールアミン、オレアミドまたは2-アラキドノイルグリセロールなどの種々の脂肪酸のアミドおよびエステルの内因性誘導体の加水分解を触媒する。これらの誘導体は、とりわけカンナビノイドおよびバニロイド受容体と相互作用することによって種々の薬理活性を有する。

【0053】

本発明の化合物は、この分解経路を阻害し、これらの内因性物質の組織内濃度を増加する。これらは、したがって、内因性カンナビノイドおよび／または酵素FAAHによって代謝される任意の他の物質が関与する異常の予防および治療に使用することができる。

【0054】

例えば、次の疾患および状態、即ち、

疼痛、特に神経性タイプの急性または慢性疼痛、即ち、ヘルペスウイルスおよび糖尿病に関係した形態を含めた片頭痛、神経因性疼痛；炎症性疾患に関係した急性または慢性疼痛、即ち、関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、脊椎炎、痛風、脈管炎、クローン病、過敏性腸症候群；急性または慢性末梢疼痛；特に化学療法に起因する目まい、嘔吐、吐き気；摂食障害、特に種々の性質の拒食症および悪液質；神経学的および精神異常、即ち、震え、ジスキネジー、ジストニア、痙縮、強迫行動、トゥレットシンドローム、任意の性質および原因の憂うつおよび不安のすべての形態、気分障害、精神病；急性または慢性神経変性疾患、即ち、パーキンソン病、アルツハイマー病、老年性認知症、ハンチントン舞踏病、脳虚血ならびに頭蓋および延髄の外傷に関係した損傷；てんかん；睡眠時無呼吸を含めた睡眠障害；循環器疾患、特に、高血圧、心不整脈、動脈硬化、心臓麻痺、心虚血；腎虚血；癌、即ち、良性皮膚腫瘍、脳腫瘍および乳頭腫、前立腺腫瘍、脳腫瘍 [グリア芽腫、髄様上皮腫、髄芽細胞腫、神経芽細胞腫、胚由来の腫瘍 (tumours of embryonic origin)、星状細胞腫、星状芽細胞腫、上衣細胞腫、乏突起膠腫、叢腫瘍 (plexus tumour)、神経上皮腫、骨端部腫瘍 (epiphyseal tumour)、上衣芽細胞腫、悪性髄膜腫、肉腫症、悪性黒色腫、神経鞘腫] ；免疫系の障害、特に自己免疫疾患、即ち、乾癬、紅斑性狼瘡、結合組織の疾患または膠原病、シェーグレン症候群、強直性脊椎炎、未分化脊椎炎 (undifferentiated spondylitis)、ベーチェット病、自己免疫性溶血性貧血、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、アミロイド沈着症、組織不適合性、形質細胞株に影響を与える疾患；アレルギー性疾患、即ち、即時型または遅延型アレルギー、アレルギー性鼻炎または結膜炎、接触性皮膚炎；寄生虫性、ウイルス性または細菌性感染症、即ち、AIDS、髄膜炎；炎症性疾患、特に関節疾患、即ち、関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、脊椎炎、痛風、脈管炎、クローン病、過敏性腸症候群；骨粗しょう症；眼の状態、即ち、高眼圧症、緑内障；肺疾患、即ち、気道の疾患、気管支けいれん、咳、ぜんそく、慢性気管支炎、気道の慢性閉塞、肺気腫；胃腸疾患、即ち、過敏性腸症候群、炎症性腸障害、潰瘍、下痢；尿失禁および膀胱の炎症に言及することができる。

【0055】

本発明の化合物は、したがって、薬剤の、特に酵素FAAHの阻害剤である薬剤の調製に使用することができる。

【0056】

したがって、この態様の別のものによれば、本発明の要旨は、式(I)の化合物または式(I)の化合物の水和物もしくは溶媒和物を含む薬剤である。

【0057】

これらの薬剤は、療法に、特に上記の異常の治療および予防に使用される。

【0058】

10

20

30

40

50

この態様の別のものによれば、本発明は、本発明による化合物を活性成分として含む医薬組成物に関する。これらの医薬組成物は、少なくとも1種の本発明による化合物または前記化合物の水和物もしくは溶媒和物の有効用量、および少なくとも1種の薬学上許容される賦形剤を含む。

【0059】

前記賦形剤は、所望の製薬形態および投与方法に応じて、当分野の技術者に周知である通常の賦形剤から選択される。

【0060】

経口、舌下、皮下、筋肉内、静脈内、局所、局部、脊髄内、鼻腔内、経皮、肺、眼または直腸投与用の本発明の医薬組成物においては、上記の式（I）またはこの任意選択の溶媒和物または水和物の活性成分は、単回投与形態で、通常の医薬用の賦形剤との混合物として、動物および人間に、上記障害または疾患の予防または治療用に投与することができる。

10

【0061】

適切な単回投与剤形は、錠剤、ソフトまたはハードゼラチンカプセル、粉末、顆粒、チューインガムおよび経口溶液または懸濁液などの経口剤形、舌下、頬側、気管内、眼球内または鼻腔内投与または吸入による投与用の剤形、皮下、筋肉内または静脈内投与用の剤形、ならびに直腸または腔内投与用の剤形を含む。局所適用については、本発明による化合物は、クリーム、軟膏またはローションで使用するすることができる。

【0062】

20

一例として、錠剤の形態の本発明による化合物の単回投与剤形は、次の成分、即ち、

本発明による化合物	50.0 mg
マンニトール	223.75 mg
クロスカルメロースナトリウム	6.0 mg
トウモロコシでんぷん	15.0 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.25 mg
ステアリン酸マグネシウム	3.0 mg

を含むことができる。

【0063】

前記単回剤形は、製薬剤形に応じて、体重のkgあたりの活性成分の0.1から20mgの連日投与を可能にする用量を含む。

30

【0064】

より高いまたはより低い用量が適切である特定の場合がありうるが、このような用量も、本発明の範囲に入る。通常の方法によれば、各患者に適した用量は、投与方法、前記患者の体重および反応に応じて医師によって決定される。

【0065】

この態様の別のものによれば、本発明は、同様に、本発明による化合物の、または前記化合物の溶媒和物もしくは水和物の有効用量の投与を含む、上記に示された異常の治療方法に関する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	1/08	(2006.01)	A 6 1 P	1/08
A 6 1 P	1/14	(2006.01)	A 6 1 P	1/14
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08
A 6 1 P	25/20	(2006.01)	A 6 1 P	25/20
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	13/02	(2006.01)	A 6 1 P	13/02
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 アルマリオ・ガルシア, アントニオ

フランス国、エフー 9 2 2 9 0 ・シヤトネー・マラブリー、アブニユ・ロジエ・サラングロ、2 6

(72)発明者 ジオルジュ, パスカル

フランス国、エフー 7 8 7 3 0 ・サン・タルヌー・アン・ニブリヌ、リュ・デ・キヤトル・パン、1 9

(72)発明者 オールナエール, クリスチヤン

フランス国、エフー 9 2 1 6 0 ・アントニー、アブニユ・アリスティド・ブリアン、4 9

(72)発明者 リ, アドリアン・タク

フランス国、エフー 9 2 2 6 0 ・フオントネー・オ・ローズ、リュ・ピエール・ボナール、1 4

(72)発明者 ピュエク, フレデリク

フランス国、エフー 7 8 1 7 0 ・ラ・セル・サン・クル、アレ・ドウ・サボア、1

審査官 水島 英一郎

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 4 / 0 2 0 4 3 0 (WO, A 2)

国際公開第 2 0 0 4 / 0 9 9 1 7 6 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 0 5 / 0 3 3 0 6 6 (WO, A 2)

特表 2 0 0 3 - 5 1 1 4 7 8 (JP, A)

Journal of Medicinal Chemistry, 米国, 2 0 0 3 年, Vol. 46, 2352-2360

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 271/12

A61K 31/27

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)