

(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2006-527770

(P2006-527770A)

(43) 公表日 平成18年12月7日(2006.12.7)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 241/12 (2006.01)</b>	C07D 241/12 C S P	4C063
<b>C07D 241/24 (2006.01)</b>	C07D 241/24	4C086
<b>A61K 31/4965 (2006.01)</b>	A61K 31/4965	
<b>C07D 401/12 (2006.01)</b>	C07D 401/12	
<b>C07D 403/06 (2006.01)</b>	C07D 403/06	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 33 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-517043 (P2006-517043)	(71) 出願人	300022641 アストラゼネカ アクチボラグ
(86) (22) 出願日	平成16年6月16日 (2004. 6. 16)		スウェーデン国 151 85 セーデル
(85) 翻訳文提出日	平成18年2月16日 (2006. 2. 16)		テルイエ (無番地)
(86) 国際出願番号	PCT/SE2004/000969	(74) 代理人	100089705
(87) 国際公開番号	W02004/111033		弁理士 社本 一夫
(87) 国際公開日	平成16年12月23日 (2004. 12. 23)	(74) 代理人	100140109
(31) 優先権主張番号	0314059.7		弁理士 小野 新次郎
(32) 優先日	平成15年6月18日 (2003. 6. 18)	(74) 代理人	100075270
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 小林 泰
(31) 優先権主張番号	0314061.3	(74) 代理人	100080137
(32) 優先日	平成15年6月18日 (2003. 6. 18)		弁理士 千葉 昭男
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100096013
			弁理士 富田 博行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 C B 1 モジュレーターとしての2-置換5, 6-ジアリール-ピラジン誘導体

## (57) 【要約】

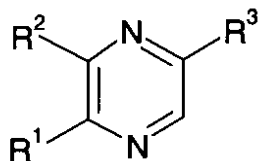
本発明は、5, 6-ジアリール-ピラジン-2-カルボキサミド及び2-エステル誘導体と、そのような化合物を製造する方法、肥満、精神医学系及び神経系の障害の治療におけるその使用、その療法的使用の方法、並びにそれらを含む医薬組成物に関する。本化合物は、カンナビノイド受容体1 (CB1) モジュレーターである。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式(I)：

## 【化1】



I

10

[式中、 $R^1$ と $R^2$ は、独立して、フェニル、チエニル、又はピリジルを表し、それらの各々は、Zにより表される1つ若しくはそれより多くの基により独立して置換されていてもよく；

Zは、 $C_{1-8}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ヒドロキシ、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルスルホニル、ニトロ、モノ若しくはジ $C_{1-3}$ アルキルアミド、 $C_{1-3}$ アルキルスルホニル、 $C_{1-3}$ アルキルスルホニルオキシ、 $C_{1-3}$ アルコキシカルボニル、カルボキシ、シアノ、カルバモイル、モノ若しくはジ $C_{1-3}$ アルキルカルバモイル、スルファモイル、アセチル、ハロ、アルキル、トリフルオロメチル又はトリフルオロメトキシにより置換されていてもよい芳香族複素環式基、及び、窒素、酸素、又はイオウより選択される1つ若しくはそれより多くのヘテロ原子を含有する飽和又は一部不飽和の5~8員複素環式基を表し、ここで該複素環式基は、1つ若しくはそれより多くの $C_{1-3}$ アルキル基、ヒドロキシ、フルオロ、ベンジル、又はアミノ基： $-NR^xR^y$ （式中、 $R^x$ と $R^y$ は、独立してH又は $C_{1-4}$ アルキルを表す）により置換されていてもよく；

20

$R^3$ は、式： $(CH_2)_nCOOR^7$ ；

{式中、nは、0、1、2、3又は4であり、 $R^7$ は、 $C_{4-12}$ アルキル基、 $C_{3-12}$ シクロアルキル基、又は( $C_{3-12}$ シクロアルキル) $C_{1-3}$ アルキル基を表し、それらの各々は、以下のもの、即ち、 $C_{1-6}$ アルキル基；フルオロ、アミノ、又はヒドロキシの1つ若しくはそれより多くにより置換されていてもよいか、又は

30

$R^7$ は、基： $-(CH_2)_a$ フェニル（式中、aは、0、1、2、3又は4であり、フェニル基は、Zにより表される、同じでも異なってもよい1つ若しくはそれより多くの基により置換されていてもよい）を表すか、又は

$R^7$ は、以下のもの、即ち、酸素、イオウ又は窒素のうち1つ若しくはそれより多くを含有する、飽和又は一部不飽和の5~8員複素環式基を表し、ここで該複素環式基は、1つ若しくはそれより多くの $C_{1-3}$ アルキル基、 $C_{1-3}$ アシル基、ヒドロキシ、アミノ、又はベンジルにより置換されていてもよい}の基を表すか；又は

$R^3$ は、式： $-(CH_2)_o-O-(CH_2)_p-R^8$  {式中、oは、1、2、3又は4の整数を表し、pは、0、1、2、3又は4の整数を表し、そして $R^8$ は、以下のもの、即ち、 $C_{1-6}$ アルキル基；フルオロ、ヒドロキシ、又はアミノ基： $-NR^xR^y$ （式中、 $R^x$ と $R^y$ は、独立してH又は $C_{1-4}$ アルキルを表す）のうち1つ若しくはそれより多くにより置換されていてもよい $C_{1-12}$ アルキル基を表すか；

40

又は、 $R^8$ は、1つ若しくはそれより多くのZ基により独立して置換されていてもよいフェニルを表すか、又は $R^8$ は、以下のもの、即ち、酸素、イオウ又は窒素のうち1つ若しくはそれより多くを含有する、芳香族複素環式基又は飽和若しくは一部不飽和の5~8員複素環式基（ここで、これらの環のそれぞれは、Zにより表される、同じでも異なってもよい1つ若しくはそれより多くの基により置換されていてもよい）を表す}の基を表す；又は、

50

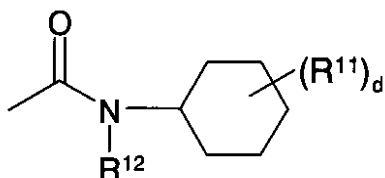
$R^3$  は、式： $-(CH_2)_q R^9$  {式中、 $q$  は、2、3又は4であり、 $R^9$  は、 $C_{3-12}$  シクロアルキル基、フェニル、以下のもの、即ち、酸素、イオウ又は窒素のうち1つ若しくはそれより多くを含有する、芳香族複素環式基又は飽和若しくは一部不飽和の5~8員複素環式基(ここで、これらの環のそれぞれは、 $Z$ により表される、同じでも異なってもよい1つ若しくはそれより多くの基により置換されていてよい)を表す}の基を表す；又は、

$R^3$  は、式： $-(CH_2)_m - O - (CO) - R^{10}$  {式中、 $m$  は、0、1、2、3又は4の整数を表し、式中 $R^{10}$  は、1つ若しくはそれより多くのフルオロ、ヒドロキシ、又はアミノにより置換されていてよい $C_{1-12}$  アルキル基を表すか、又は $R^{10}$  は、式： $-(CH_2)_q R^9$  (式中、 $q$  と $R^9$  は、上記に記載される通りである)の基を表す}の基を表す；又は、

10

$R^3$  は、以下の式：

【化2】



{式中、 $R^{11}$  は、ヒドロキシ、フルオロ、カルボキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、又はアミノ基： $-NR^x R^y$  (式中、 $R^x$  と $R^y$  は、独立して、H又は $C_{1-4}$  アルキルを表す)を表し；

20

$d$  は、1、2又は3であり、そして

$R^{12}$  は、H又は $C_{1-3}$  アルキル基を表す}の基を有する；又は

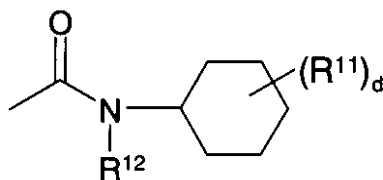
$R^3$  は、式： $CONH - R^2$  (式中、 $R^2$  は、 $C_{1-6}$  アルカノイル基により置換されるピペリジニル環である)の基を表すか、又は $R^3$  は、基： $-COG$  (式中、 $G$  は、窒素を介してカルボニルへ連結するジヒドロインドール又はジヒドロイソインドールである)の基を表す]の化合物とその医薬的に許容される塩。

【請求項2】

$R^3$  が、以下の式：

30

【化3】



{式中、 $R^{11}$  は、ヒドロキシ、フルオロ、カルボキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、又はアミノ基： $-NR^x R^y$  (式中、 $R^x$  と $R^y$  は、独立して、H又は $C_{1-4}$  アルキルを表す)を表し；

40

$d$  は、1、2又は3であり、

$R^{12}$  は、H又は $C_{1-3}$  アルキル基を表す}を有する、請求項1に記載の化合物とその医薬的に許容される塩。

【請求項3】

$R^1$  と $R^2$  が、それぞれ独立して1つ若しくはそれより多くのクロロにより置換されていてよいフェニルを表す、請求項1~2のいずれかに記載の化合物。

【請求項4】

$R^3$  が $C_{4-12}$  アルコキシカルボニルを表す、請求項1~3のいずれかに記載の化合物。

【請求項5】

50

R<sup>3</sup> がベンジルオキシメチル基を表し、該ベンジルオキシメチル基はベンジル基のフェニル環においてZにより置換されていてもよい、請求項1～4のいずれかに記載の化合物。

【請求項6】

R<sup>3</sup> が基：C(O)O-Het(式中、Hetは、ピペリジノ、モルホリノ、又はピロリジノである)を表す、請求項1～5のいずれかに記載の化合物。

【請求項7】

R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> がそれぞれ4-クロロフェニルを表す、請求項1～6のいずれかに記載の化合物。

【請求項8】

dが1であり、R<sup>1 1</sup> がヒドロキシ、アミノ、又はC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基である、請求項1～7のいずれかに記載の化合物。

10

【請求項9】

dが2であり、R<sup>1 1</sup> がFであり、そして両方のフルオロがシクロヘキシル環の同じ炭素に付いている、請求項1～8のいずれかに記載の化合物。

【請求項10】

R<sup>1 2</sup> がHである、請求項1～9のいずれかに記載の化合物。

【請求項11】

芳香族複素環式基が、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、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、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、又は1,3,5-トリアゼニルである、請求項1～10のいずれかに記載の化合物。

20

【請求項12】

芳香族複素環式基が、ピロリル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、又はピリジルである、請求項1～11のいずれかに記載の化合物。

【請求項13】

飽和又は一部不飽和の5～8員複素環式基が、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、又はピペラジニルである、請求項1～12のいずれかに記載の化合物。

30

【請求項14】

飽和又は一部不飽和の5～8員複素環式基が、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、ピロリジン-3-イル、モルホリノ、ピペリジノ、ピペリジン-4-イル、又はピペラジン-1-イルである、請求項1～13のいずれかに記載の化合物。

【請求項15】

以下の化合物、即ち、

5,6-ビス(4-クロロフェニル)-N-(cis-2-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド、

5,6-ビス(4-クロロフェニル)-N-(trans-2-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド、

40

5,6-ビス(4-クロロフェニル)-N-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボキサミド、

5,6-ビス(4-クロロフェニル)-N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ピラジン-2-カルボキサミド、

N-(1-アセチルピペリジン-3-イル)-5,6-ビス(4-クロロフェニル)ピラジン-2-カルボキサミド、

5,6-ビス(4-クロロフェニル)ピラジン-2-カルボン酸tert-ブチル、

5,6-ビス(4-クロロフェニル)-ピラジン-2-イル-(1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-メタノン、

50

2, 3 - ビス(4 - クロロフェニル) - 5 - { [(4 - フルオロベンジル) オキシ] メチル } ピラジン、

2, 3 - ビス(4 - クロロフェニル) - 5 - [(ピペリジン - 1 - イルオキシ) カルボニル] ピラジンの1つ若しくはそれより多くから選択される化合物とその医薬的に許容される塩。

【請求項16】

医薬品として使用するための、請求項1～15のいずれかに記載の式Iの化合物。

【請求項17】

請求項1～15のいずれかに記載の式Iの化合物と医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤、又は担体を含む医薬製剤。

10

【請求項18】

肥満、精神異常症、精神分裂病及び双極性障害、不安症、不安うつ病、うつ病、認知障害、記憶障害、強迫性障害、無食欲症、過食症、注意異常症、てんかん及び関連状態のような精神医学上の障害、並びに痴呆、神経系障害、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病及びアルツハイマー病のような神経系障害、免疫、心臓血管系、生殖系、及び内分泌系の障害、敗血症ショック、呼吸系及び胃腸系に関連した疾患、及び、長期乱用、嗜癖、及び/又は再発の適応症の治療又は予防用の医薬品の製造における、請求項1～15のいずれかに記載の式Iの化合物の使用。

【請求項19】

肥満、精神医学上の障害、精神異常症、精神分裂病及び双極性障害、不安症、不安うつ病、うつ病、認知障害、記憶障害、強迫性障害、無食欲症、過食症、注意異常症、てんかん及び関連状態、神経系障害、神経系障害、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病及びアルツハイマー病、免疫、心臓血管系、生殖系、及び内分泌系の障害、敗血症ショック、呼吸系及び胃腸系に関連した疾患、及び、長期乱用、嗜癖、及び/又は再発の適応症を治療する方法であって、請求項1～15のいずれかに記載の式Iの化合物の薬理学的有効量を治療に必要な患者へ投与することを含む、前記方法。

20

【請求項20】

肥満の治療に使用の、請求項1～15のいずれかに記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

30

【0001】

発明の分野

本発明は、式Iのあるピラジン化合物、そのような化合物を製造する方法、肥満、精神医学系及び神経系の障害の治療におけるそれらの使用、その治療使用の方法、及びそれらを含む医薬組成物に関する。

【0002】

背景技術

あるCB<sub>1</sub>モジュレーター(modulator; アンタゴニスト又はインバースアゴニストとして知られる)は、肥満、精神医学系及び神経系の障害の治療に有用であることが知られている(WO01/70700及びEP656354)。しかしながら、改善された物理化学特性、及び/又はDMPK特性、及び/又は薬物動態特性を有するCB<sub>1</sub>モジュレーターへのニーズがある。

40

【0003】

ピラジンカルボキサミドは、抗血栓特性を保有することが報告されている(WO92/02513)。この文書において開示される化合物は、本発明の化合物の特許請求項からは無関係である。5, 6 - ジフェニル - 2 - ピラジンカルボン酸は、CH<sub>4</sub>58 361に開示されている。

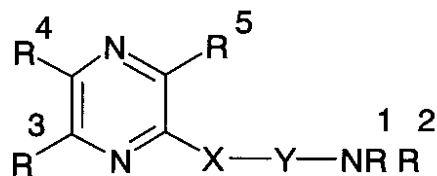
【0004】

同時出願中の特許出願PCT/GB02/05742は、一般式(I)：

【0005】

50

【化1】



I

【0006】

10

[式中、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は、独立して：C<sub>1-6</sub>アルキル基；(アミノ)C<sub>1-4</sub>アルキル基(式中、アミノは、1若しくはそれより多くのC<sub>1-3</sub>アルキル基により置換されていてもよい)；置換されていてもよい非芳香族C<sub>3-15</sub>炭素環式基；(C<sub>3-12</sub>シクロアルキル)C<sub>1-3</sub>アルキル基；基：-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>(フェニル)<sub>s</sub>(式中、rは、0、1、2、3又は4であり、sは、rが0であるとき1であり、他の場合、sは1又は2であり、フェニル基は、Zにより表される、1、2、又は3の基により独立して置換されていてもよい)；

ナフチル；

20

アントラセニル；

1つの窒素と場合により以下のもの、即ち、酸素、イオウ、又は追加の窒素の1つとを含有する飽和の5～8員複素環式基(ここで、複素環式基は、1若しくはそれより多くのC<sub>1-3</sub>アルキル基、ヒドロキシ、又はベンジルにより置換されていてもよい)；

1-アダマンチルメチル；

基：-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>Het(式中、tは、0、1、2、3又は4であり、アルキレン鎖は、1若しくはそれより多くのC<sub>1-3</sub>アルキル基により置換されていてもよく、Hetは、C<sub>1-5</sub>アルキル基、C<sub>1-5</sub>アルコキシ基、又は八口より選択される1、2、又は3の基により置換されていてもよい芳香族複素環を表す)を表す；又は、R<sup>1</sup>はHを表し、R<sup>2</sup>は、上記に定義される通りである；

30

又は、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は、それらが付く窒素原子と一緒に、1つの窒素と場合により以下野物、即ち、酸素、イオウ、又は追加の窒素の1つを含有する飽和の5～8員複素環式基(ここで、複素環式基は、1若しくはそれより多くのC<sub>1-3</sub>アルキル基、ヒドロキシ、又はベンジルにより置換されていてもよい)を表す；Xは、CO又はSO<sub>2</sub>であり；Yは、非存在であるか、又はC<sub>1-3</sub>アルキル基により置換されていてもよいNHを表し；R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>は、独立して、フェニル、チエニル、又はピリジルを表し、それらの各々は、Zにより表される1、2、又は3の基により置換されていてもよく；Zは、C<sub>1-3</sub>アルキル基、C<sub>1-3</sub>アルコキシ基、ヒドロキシ、八口、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルスルホニル、ニトロ、アミノ、モノ若しくはジC<sub>1-3</sub>アルキルアミノ、モノ若しくはジC<sub>1-3</sub>アルキルアミド、C<sub>1-3</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1-3</sub>アルコキシカルボニル、カルボキシ、シアノ、カルバモイル、モノ若しくはジC<sub>1-3</sub>アルキルカルバモイル、スルファモイル、及びアセチルを表し；そして

40

R<sup>5</sup>は、H、C<sub>1-3</sub>アルキル基、C<sub>1-3</sub>アルコキシメチル基、トリフルオロメチル、ヒドロキシルC<sub>1-3</sub>アルキル基、C<sub>1-3</sub>アルコキシカルボニル、カルボキシ、シアノ、カルバモイル、モノ若しくはジC<sub>1-3</sub>アルキルカルバモイル、アセチル、又は式：-CONHN<sup>a</sup>R<sup>b</sup>(ここで、R<sup>a</sup>とR<sup>b</sup>は、それぞれR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>についてすでに定義された通りである)のヒドラジノカルボニルである；

50

但し、 $R^1$  と  $R^2$  が、それらが付く窒素原子と一緒に 4 - メチルピペラジン - 1 - イルを表すか、又は  $R^1$  が H を表して、 $R^2$  がメチル又は 1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルを表し；X が CO であり；Y が非存在であり、そして  $R^5$  が H であるとき；そのとき  $R^3$  と  $R^4$  がともに 4 - メトキシフェニルを表すことはない] の化合物とその医薬的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、及び結晶形と、肥満、精神医学系及び神経系の障害の治療におけるそれらの使用を開示する。

【0007】

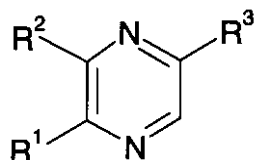
発明の説明

本発明は、式 (I) :

【0008】

10

【化2】



I

20

【0009】

[式中、 $R^1$  と  $R^2$  は、独立して、フェニル、チエニル、又はピリジルを表し、それらの各々は、Z により表される 1 つ若しくはそれより多くの基により独立して置換されていてもよく；

Z は、 $C_{1-8}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、ヒドロキシ、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルスルホニル、ニトロ、モノ若しくはジ  $C_{1-3}$  アルキルアミド、 $C_{1-3}$  アルキルスルホニル、 $C_{1-3}$  アルキルスルホニルオキシ、 $C_{1-3}$  アルコキシカルボニル、カルボキシ、シアノ、カルバモイル、モノ若しくはジ  $C_{1-3}$  アルキルカルバモイル、スルファモイル、アセチル、ハロ、アルキル、トリフルオロメチル又はトリフルオロメトキシにより置換されていてもよい芳香族複素環式基、及び、窒素、酸素、又はイオウより選択される 1 つ若しくはそれより多くのヘテロ原子を含有する飽和又は一部不飽和の 5 ~ 8 員複素環式基を表し、ここで該複素環式基は、1 つ若しくはそれより多くの  $C_{1-3}$  アルキル基、ヒドロキシ、フルオロ、ベンジル、又はアミノ基：-  $NR^x R^y$  (式中、 $R^x$  と  $R^y$  は、独立して H 又は  $C_{1-4}$  アルキルを表す) により置換されていてもよく；

30

$R^3$  は、式：(  $CH_2$  )<sub>n</sub> COOR<sup>7</sup>；

{ 式中、n は、0、1、2、3 又は 4 であり、 $R^7$  は、 $C_{4-12}$  アルキル基、 $C_{3-12}$  シクロアルキル基、又は (  $C_{3-12}$  シクロアルキル )  $C_{1-3}$  アルキル基を表し、それらの各々は、以下のもの、即ち  $C_{1-6}$  アルキル基；フルオロ、アミノ、又はヒドロキシのうち 1 つ若しくはそれより多くにより置換されていてもよいが、又は

40

$R^7$  は、基：- (  $CH_2$  )<sub>a</sub> フェニル ( 式中、a は、0、1、2、3 又は 4 であり、フェニル基は、Z により表される、同じでも異なってもよい 1 つ若しくはそれより多くの基により置換されていてもよい ) を表すか、又は

$R^7$  は、以下のもの、即ち、酸素、イオウ又は窒素のうち 1 つ若しくはそれより多くを含有する、飽和又は一部不飽和の 5 ~ 8 員複素環式基を表し、ここで該複素環式基は、1 つ若しくはそれより多くの  $C_{1-3}$  アルキル基、 $C_{1-3}$  アシル基、ヒドロキシ、アミノ、又はベンジルにより置換されていてもよい } の基を表す；又は

$R^3$  は、式：- (  $CH_2$  )<sub>o</sub> - O - (  $CH_2$  )<sub>p</sub> -  $R^8$  { 式中、o は、1、2、3 又は 4 の整数を表し、p は、0、1、2、3 又は 4 の整数を表し、そして  $R^8$  は、以下のもの、即ち、 $C_{1-6}$  アルキル基；フルオロ、ヒドロキシ、又はアミノ基： $NR^x R^y$  ( 式中

50

、 $R^x$  と  $R^y$  は、独立して H 又は  $C_{1-4}$  アルキルを表す)のうち1つ若しくはそれより多くの基により置換される  $C_{1-12}$  アルキル基を表すか；

又は、 $R^8$  は、1つ若しくはそれより多くの Z 基により独立して置換されていてもよいフェニルを表すか、又は  $R^8$  は、以下のもの、即ち、酸素、イオウ又は窒素のうち1つ若しくはそれより多くを含有する、芳香族複素環式基又は飽和又は一部不飽和の5～8員複素環式基(ここで、これらの環のそれぞれは、Zにより表される、同じでも異なってもよい1つ若しくはそれより多くの基により置換されていてもよい)を表す}の基を表す；  
又は、

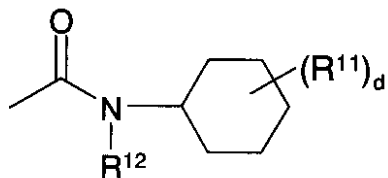
$R^3$  は、式： $-(CH_2)_q R^9$  {式中、qは、2、3又は4であり、 $R^9$  は、 $C_{3-12}$  シクロアルキル基、フェニル、以下：酸素、イオウ又は窒素のうち1つ若しくはそれより多くを含有する、芳香族複素環式基又は飽和又は一部不飽和の5～8員複素環式基(ここで、これらの環のそれぞれは、Zにより表される、同じでも異なってもよい1つ若しくはそれより多くの基により随意に置換される)を表す}の基を表す；又は、

$R^3$  は、式： $-(CH_2)_m - O - (CO) - R^{10}$  {式中、mは、0、1、2、3又は4の整数を表し、式中  $R^{10}$  は、1つ若しくはそれより多くのフルオロ、ヒドロキシ、又はアミノにより随意に置換される  $C_{1-12}$  アルキル基を表すか、又は  $R^{10}$  は、式： $-(CH_2)_q R^9$  (式中、qと  $R^9$  は、上記に記載される通りである)の基を表す}の基を表す；又は、

$R^3$  は、以下の式：

【0010】

【化3】



【0011】

{式中、 $R^{11}$  は、ヒドロキシ、フルオロ、カルボキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、又はアミノ基： $-NR^x R^y$  (式中、 $R^x$  と  $R^y$  は、独立して、H 又は  $C_{1-4}$  アルキルを表す)を表し；

dは、1、2又は3であり、そして

$R^{12}$  は、H 又は  $C_{1-3}$  アルキル基を表す}の基を有する；又は

$R^3$  は、式： $CONH - R^2$  (式中、 $R^2$  は、 $C_{1-6}$  アルカノイル基により置換されるピペリジニル環である)の基を表すか、又は  $R^3$  は、基： $-COG$  (式中、Gは、窒素を介してカルボニルへ連結するジヒドロインドール又はジヒドロイソインドールである)の基を表す]の化合物とその医薬的に許容される塩に関する。

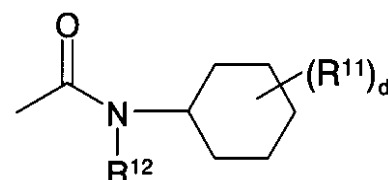
【0012】

置換基Zが1より多くの基において存在する場合、これらの置換基は独立して選択されて、同じでも異なってもよいと理解されたい。

本発明の式の別の態様において、 $R^3$  は、以下の式：

【0013】

【化4】



【0014】

10

20

30

40

50

[ 式中、 $R^{11}$  は、ヒドロキシ、フルオロ、カルボキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、又はアミノ基： $-NR^xR^y$  ( 式中、 $R^x$  と  $R^y$  は、独立して、H 又は  $C_{1-4}$  アルキルを表す ) を表し；

d は、1、2、又は3であり；

$R^{12}$  は、H 又は  $C_{1-3}$  アルキル基を表す ] を有し、その医薬的に許容される塩 ( が含まれる ) 。

【0015】

用語「芳香族複素環式基」は、酸素、窒素、及びイオウより選択される最大5個までの環ヘテロ原子のある、芳香族の5、6、又は7員の単環式環、又は9若しくは10員の二環式環を意味する。好適な芳香族複素環式基には、例えば、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、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、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1,3,5-トリアゼニル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、インダゾリル、ベンゾフラザニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニル、又はナフチリジニル、好ましくは、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、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、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、又は1,3,5-トリアゼニル、そしてより好ましくは、ピロリル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、又はピリジルが含まれる。

【0016】

窒素、酸素、又はイオウより選択される1若しくはそれより多くのヘテロ原子を含有する、好適な飽和又は一部不飽和の5~8員複素環式基には、例えば、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾリル、1,3-チアゾリジニル、ピロリニル、ピロリジニル、モルホリニル、テトラヒドロ-1,4-チアジニル、1-オキソテトラヒドロチエニル、1,1-ジオキソテトラヒドロ-1,4-チアジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、又はテトラヒドロピリミジニル、好ましくは、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、又はピペラジニル、より好ましくは、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、ピロリジン-3-イル、モルホリノ、ピペリジノ、ピペリジン-4-イル、又はピペラジン-1-イルが含まれる。

【0017】

式Iの化合物中の $R^1$ 、 $R^2$ 、及び $R^3$ のさらなる意義が以下に続く。そのような意義は、上記又は下記の定義、特許請求項、又は態様のいずれでも適宜使用してよいと理解されたい。

【0018】

特に $R^1$ と $R^2$ は、それぞれ独立して1若しくはそれより多くのクロロにより置換されていてもよいフェニルを表す。

特に $R^3$ は、 $C_{4-12}$  アルコキシカルボニルを表す。

【0019】

特に $R^3$ は、ベンジルオキシメチル基を表し、該ベンジルオキシメチル基のベンジル基のフェニル環においてZにより置換されていてもよい。

特に $R^3$ は、基： $C(O)O-Het$  ( 式中、 $Het$  は、ピペリジノ、モルホリノ、又はピロリジノである ) を表す。

【0020】

式Iの化合物の第一の群では、 $R^1$ と $R^2$ がそれぞれ4-クロロフェニルを表す。

式Iの化合物の第二の群では、dが1であり、 $R^{11}$ がヒドロキシ、アミノ、又は $C_{1-4}$

。 6. アルコキシカルボニル基である。

【0021】

式Iの化合物の第三の群では、dが2であり、 $R^{11}$ がFであり、そして両方のフルオロがシクロヘキシル環の同じ炭素に付いている。

式Iの化合物の第四の群では、 $R^{12}$ がHである。

【0022】

第五の群では、芳香族複素環式基が、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、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、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、又は1, 3, 5-トリアゼニルである。

10

【0023】

第六の群では、芳香族複素環式基が、ピロリル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、又はピリジルである。

第七の群では、飽和又は一部不飽和の5~8員複素環式基が、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、又はピペラジニルである。

【0024】

第八の群では、飽和又は一部不飽和の5~8員複素環式基が、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、ピロリジン-3-イル、モルホリノ、ピペリジン、ピペリジン-4-イル、又はピペラジン-1-イルである。

20

【0025】

「医薬的に許容される塩」には、そのような塩が可能である場合、医薬的に許容される酸付加塩と塩基付加塩の両方が含まれる。式Iの化合物の好適な医薬的に許容される塩は、例えば、十分に塩基性である式Iの化合物の酸付加塩、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、又はマレイン酸のような無機酸又は有機酸との酸付加塩であるか；又は、例えば、十分に酸性である式Iの化合物の塩、例えば、ナトリウム、カルシウム、又はマグネシウム塩のようなアルカリ又はアルカリ土類金属塩、又はアンモニウム塩、又はメチルアミン、ジメチルアミン、トリエチルアミン、ピペリジン、モルホリン、又はトリス-(2-ヒドロキシ-エチル)アミンのような有機塩基との塩である。

【0026】

本明細書と付帯の特許請求の範囲を通して、所与の化学式又は名称には、すべての立体及び光学異性体とそのラセミ体、並びに個々のエナンチオマーの様々な比率の混合物（そのような異性体及びエナンチオマーが存在する場合）、並びに、その医薬的に許容される塩と、例えば水和物のような溶媒和物が含まれる。異性体は、慣用の技術、例えば、クロマトグラフィー又は分別結晶を使用して分離することができる。エナンチオマーは、例えば、分別結晶、分割、又はHPLCによって、ラセミ体の分離により単離することができる。ジアステレオマーは、例えば、分別結晶、HPLC、又はフラッシュクロマトグラフィーによって、異性体混合物の分離により単離することができる。あるいは、立体異性体は、ラセミ化もエピマー化も起さない条件下でのキラルな出発材料からのキラル合成によるか、又はキラル試薬を用いた誘導化によって作製してよい。すべての立体異性体が発明の範囲内に含まれる。すべての互変異性体が、可能である場合、本発明の範囲内に含まれる。

30

40

【0027】

以下の定義は、本明細書と付帯の特許請求項を通して適用される。

他に言明又は明示しなければ、用語「アルキル」は、直鎖又は分岐鎖のアルキル基を意味する。前記アルキルの例には、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、及びt-ブチルが含まれる。好ましいアルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、及び三級ブチルである。

【0028】

他に言明又は明示しなければ、用語「アルコキシ」は、基：O-アルキルを意味し、こ

50

ここでアルキルは、上記に定義される通りである。

他に言明又は明示しなければ、用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を意味する。

【0029】

本発明の具体的な化合物は、以下の化合物、即ち、

- 5, 6 - ビス(4 - クロロフェニル) - N - (cis - 2 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)ピラジン - 2 - カルボキサミド、
- 5, 6 - ビス(4 - クロロフェニル) - N - (trans - 2 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)ピラジン - 2 - カルボキサミド、
- 5, 6 - ビス(4 - クロロフェニル) - N - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)ピラジン - 2 - カルボキサミド、
- 5, 6 - ビス(4 - クロロフェニル) - N - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル)ピラジン - 2 - カルボキサミド、
- N - (1 - アセチルピペリジン - 3 - イル) - 5, 6 - ビス(4 - クロロフェニル)ピラジン - 2 - カルボキサミド、
- 5, 6 - ビス(4 - クロロフェニル)ピラジン - 2 - カルボン酸tert - ブチル、
- 5, 6 - ビス(4 - クロロフェニル) - ピラジン - 2 - イル - (1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - メタノン、
- 2, 3 - ビス(4 - クロロフェニル) - 5 - { [(4 - フルオロベンジル)オキシ]メチル}ピラジン、
- 2, 3 - ビス(4 - クロロフェニル) - 5 - [(ピペリジン - 1 - イルオキシ)カルボニル]ピラジンの1若しくはそれより多くと、その医薬的に許容される塩である。

【0030】

製造の方法

本発明の化合物は、「実施例」において概説されるように、そして類似の方法によって製造することができる。しかしながら、本発明は、これらの方法に限定されず、本化合物は、先行技術において構造的に関連した化合物について記載されるように製造してもよい。

【0031】

当業者は、本発明の化合物を代替りの、場合によってはより簡便なやり方で得るために、上記に言及される個別の方法工程を異なる順序で実施しても、及び/又は個別の反応を全体経路の異なる段階で実施してもよい(即ち、上記の特別な反応に関連した中間体と異なる中間体に対して化学変換を実施してよい)ことを理解されよう。

【0032】

医薬品

通常、本発明の化合物は、有効成分又は医薬的に許容される付加塩を医薬的に許容される剤形において含む医薬品(pharmaceutical preparation)の形態で、経口、非経口、静脈内、筋肉内、皮下、又は他の注射可能なやり方で、頬内、直腸、膺、経皮、及び/又は経鼻の経路、及び/又は吸入により投与する。治療すべき障害及び患者と投与の経路に依存して、本組成物は、変動する用量で投与してよい。

【0033】

本発明の化合物のヒトの治療的処置において好適な1日用量は、約0.001 ~ 10 mg / kg (体重)、好ましくは0.01 ~ 1 mg / kg (体重)である。

0.5 mg ~ 500 mg の範囲、例えば1 mg、3 mg、5 mg、10 mg、25 mg、50 mg、100 mg、及び250 mgの活性化合物の用量を提供するには、経口製剤、特に、当業者に知られた方法によって製剤化することができる錠剤又はカプセル剤が好ましい。

【0034】

本発明のさらなる側面によれば、本発明の化合物のいずれか、又はその医薬的に許容される誘導体が医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤及び/又は担体との混合において

含まれる医薬製剤も提供される。

【0035】

薬理学的特性

式(I)の化合物は、肥満、精神異常症、精神分裂病、双極性障害、不安症、不安うつ病、うつ病、認知障害、記憶障害、強迫性障害、無食欲症、過食症、ADHDのような注意異常症、てんかん、及び関連状態のような精神医学上の障害、並びに痴呆症、神経系障害(例、多発性硬化症)、レイノー症候群、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、及びアルツハイマー病のような神経系障害の治療に有用である。本化合物は、免疫、心臓血管系、生殖系、及び内分泌系の障害、敗血症ショック、呼吸系及び胃腸系に関連した疾患(例、下痢)の治療にも潜在的に有用である。本化合物は、長期乱用、嗜癖、及び/又は再発の適応症の治療、例えば、薬物(ニコチン、エタノール、コカイン、オピエート、等)依存症を治療すること、及び/又は薬物(ニコチン、エタノール、コカイン、オピエート、等)禁断症状を治療することの薬剤としても潜在的に有用である。本化合物は、禁煙に通常付随する、体重の増加を消失させる可能性もある。

10

【0036】

別の側面において、本発明は、医薬品として使用するための、上記に定義される通りの式Iの化合物を提供する。

さらなる側面において、本発明は、肥満、精神異常症、精神分裂病、双極性障害、不安症、不安うつ病、うつ病、認知障害、記憶障害、強迫性障害、無食欲症、過食症、ADHDのような注意異常症、てんかん、及び関連状態のような精神医学障害、痴呆症、神経系障害(例、多発性硬化症)、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、及びアルツハイマー病のような神経系障害、免疫、心臓血管系、生殖系、及び内分泌系の障害、敗血症ショック、呼吸系及び胃腸系に関連した疾患(例、下痢)、及び、長期乱用、嗜癖、及び/又は再発の適応症(例えば、薬物(ニコチン、エタノール、コカイン、オピエート、等)依存症を治療すること、及び/又は薬物(ニコチン、エタノール、コカイン、オピエート、等)禁断症状を治療すること)の治療又は予防用の医薬品の製造における、式Iの化合物の使用を提供する。

20

【0037】

なおさらなる側面において、本発明は、肥満、精神異常症、精神分裂病、双極性障害、不安症、不安うつ病、うつ病、認知障害、記憶障害、強迫性障害、無食欲症、過食症、ADHDのような注意異常症、てんかん、及び関連状態のような精神医学障害、痴呆症、神経系障害(例、多発性硬化症)、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、及びアルツハイマー病のような神経系障害、免疫、心臓血管系、生殖系、及び内分泌系の障害、敗血症ショック、呼吸系及び胃腸系に関連した疾患(例、下痢)、及び、長期乱用、嗜癖、及び/又は再発の適応症(例えば、薬物(ニコチン、エタノール、コカイン、オピエート、等)依存症を治療すること、及び/又は薬物(ニコチン、エタノール、コカイン、オピエート、等)禁断症状を治療すること)を治療する方法を提供し、該方法は、式Iの化合物の薬理学的有効量をその必要な患者へ投与することを含む。

30

【0038】

本発明の化合物は、例えば、食欲及び体重の抑制、減量の維持、及びリバウンドの予防によって、肥満の治療に特に適している。

40

組合せ療法

本発明の化合物は、高血圧症、高脂血症、脂質異常症、糖尿病、及びアテローム性動脈硬化症のような、肥満の進展及び進行に関連した障害の治療に有用である別の治療薬剤と組み合わせてよい。例えば、本発明の化合物は、熱産生、脂肪分解、脂肪吸収、満腹、又は腸管運動に影響を及ぼす化合物と組み合わせて使用してよい。本発明の化合物は、LDL:HDLの比を減少させる別の薬剤、又はLDL-コレステロールの循環レベルの減少を引き起こす別の治療薬剤と組み合わせてよい。糖尿病の患者では、微小血管症に関連した合併症を治療するために使用する治療薬剤と本発明の化合物を組み合わせてもよい。

【0039】

50

本発明の化合物は、肥満とその関連合併症、代謝症候群、及び2型糖尿病の治療用の他の療法とともに使用してよく、これらには、ビッグアニド薬、インスリン（合成インスリン類似体）、及び経口の抗高脂血症剤（これらは、食事グルコース調節剤と - グルコシダーゼ阻害剤へ分類される）が含まれる。

【0040】

本発明の別の側面において、式Iの化合物、又はその医薬的に許容される塩は、PPTR調節剤とともに投与してよい。PPAR調節剤には、限定されないが、PPAR及び/又は - アゴニスト又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、そのような塩の溶媒和物、又はこれらのプロドラッグが含まれる。好適なPPAR及び/又は - アゴニスト、その医薬的に許容される塩、溶媒和物、そのような塩の溶媒和物、又はこれらのプロドラッグは、当該技術分野でよく知られている。

10

【0041】

さらに、本発明の組合せは、スルホニル尿素と一緒に使用してよい。本発明には、コレステロール降下剤と組み合わせた本発明の化合物も含まれる。本出願において言及されるコレステロール降下剤には、限定されないが、HMG-CoAレダクターゼ（3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素Aレダクターゼ）の阻害剤が含まれる。好適には、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤は、スタチンである。

【0042】

本出願において、用語「コレステロール降下剤」には、エステル、プロドラッグ、及び代謝産物のような、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤の化学修飾物も、活性であれ不活性であれ、含まれる。

20

【0043】

本発明には、回腸胆汁酸輸送系の阻害剤（IBAT阻害剤）と組み合わせた本発明の化合物も含まれる。本発明には、胆汁酸結合樹脂と組み合わせた本発明の化合物も含まれる。

【0044】

本発明には、胆汁酸封鎖剤、例えば、コレスチポール又はコレスチラミン又はコレスタゲルと組み合わせた本発明の化合物も含まれる。

本発明の追加のさらなる側面によれば、式Iの化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を、場合により医薬的に許容される希釈剤又は担体と一緒に、以下より選択される1若しくはそれより多くの薬剤：

30

CETP（コレステリルエステル転移タンパク質）阻害剤；

コレステロール吸収アンタゴニスト；

MTP（ミクロソーム転移タンパク質）阻害剤；

ニコチン酸誘導体（徐放性製品及び組合せ製品が含まれる）；

フィトステロール化合物；

プロブコール；

抗凝固薬；

- 3 脂肪酸；

別の抗肥満化合物；

40

降圧化合物（例えば、アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、アンギオテンシンII受容体アンタゴニスト、アドレナリン作用ブロッカー、 - アドレナリン作用ブロッカー、 - アドレナリン作用ブロッカー、混合型 / - アドレナリン作用ブロッカー、アドレナリン作用刺激薬、カルシウムチャンネルブロッカー、AT-1ブロッカー、塩排泄利尿薬、利尿薬、又は血管拡張薬）；

メラニン濃縮ホルモン（MCH）アンタゴニスト；

PDK阻害剤；又は

核受容体のモジュレーター、例えばLXR、FXR、RXR、及びROR；

SSRI；

セロトニンアンタゴニスト；

50

又はこれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、そのような塩の溶媒和物、又はこれらのプロドラッグとの同時、連続、又は分離した投与で、場合により医薬的に許容される希釈剤又は担体と一緒に、そのような治療的処置の必要なヒトのような温血動物へ投与することを含む、組合せ治療が提供される。

【0045】

故に、本発明の追加の特徴において、肥満とその関連合併症をその治療の必要なヒトのような温血動物において治療する方法が提供され、該方法は、この組合せ療法の節に記載の他の化合物のクラスの1つからの化合物、その医薬的に許容される塩、溶媒和物、そのような塩の溶媒和物、又はこれらのプロドラッグの有効量との同時、連続、又は分離した投与において式Iの化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を前記動物へ投与することを含む。

10

【0046】

故に、本発明の追加の特徴において、高脂血症状態をその治療の必要なヒトのような温血動物において治療する方法が提供され、該方法は、この組合せ療法の節に記載の他の化合物のクラスの1つからの化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、そのような塩の溶媒和物、又はこれらのプロドラッグの有効量との同時、連続、又は分離した投与において式Iの化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を前記動物へ投与することを含む。

【0047】

本発明のさらなる側面によれば、式Iの化合物、又はその医薬的に許容される塩とこの組合せ療法の節に記載の他の化合物のクラスの1つからの化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、そのような塩の溶媒和物、又はこれらのプロドラッグを医薬的に許容される希釈剤又は担体とともに含む医薬組成物が提供される。

20

【0048】

本発明のさらなる側面によれば、式Iの化合物、又はその医薬的に許容される塩とこの組合せ療法の節に記載の他の化合物のクラスの1つからの化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、そのような塩の溶媒和物、又はこれらのプロドラッグを含むキットが提供される。

【0049】

本発明のさらなる側面によれば：

30

- a) 式Iの化合物、又はその医薬的に許容される塩を第一の単位剤形において；
- b) この組合せ療法の節に記載の他の化合物のクラスの1つからの化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、そのような塩の溶媒和物、又はこれらのプロドラッグを第二の単位剤形において；そして
- c) 前記第一及び第二の剤形を含有するためのコンテナ手段を含むキットが提供される。

【0050】

本発明のさらなる側面によれば：

- a) 式Iの化合物、又はその医薬的に許容される塩を医薬的に許容される希釈剤又は担体と一緒に第一の単位剤形において；
- b) この組合せ療法の節に記載の他の化合物のクラスの1つからの化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、そのような塩の溶媒和物、又はこれらのプロドラッグを第二の単位剤形において；そして
- c) 前記第一及び第二の剤形を含有するためのコンテナ手段を含むキットが提供される。

40

【0051】

本発明の別の別の特徴によれば、式Iの化合物又はその医薬的に許容される塩と、この組合せ療法の節に記載の他の化合物の1つ又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、そのような塩の溶媒和物、又はこれらのプロドラッグの、肥満とその関連合併症のヒトのような温血動物における治療に使用の医薬品の製造における使用が提供される。

50

## 【 0 0 5 2 】

本発明の別の特徴によれば、式 I の化合物又はその医薬的に許容される塩と、この組合せ療法の節に記載の他の化合物の 1 つ又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、そのような塩の溶媒和物、又はこれらのプロドラッグの、高脂血症状態のヒトのような温血動物における治療に使用の医薬品の製造における使用が提供される。

## 【 0 0 5 3 】

本発明のさらなる側面によれば、医薬的に許容される希釈剤又は担体と随意に一緒の式 I の化合物又はその医薬的に許容される塩の有効量を、医薬的に許容される希釈剤又は担体と随意に一緒のこの組合せ療法の節に記載の他の化合物の 1 つ、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、そのような塩の溶媒和物、又はこれらのプロドラッグの有効量の同時、連続、又は分離した投与とともに、そのような治療的処置の必要なヒトのような温血動物へ投与することを含む、組合せ治療が提供される。

10

## 【 0 0 5 4 】

さらに、本発明の化合物は、肥満に関連した障害又は状態（II 型糖尿病、代謝症候群、脂質異常症、耐糖能低下、高血圧症、冠動脈性心疾患、非アルコール性脂肪便（steatohepatic）肝炎、骨関節炎、及びある種の癌のような）と精神医学系及び神経系の状態の治療に有用である治療薬剤と組み合わせてもよい。

## 【 0 0 5 5 】

実験の部

略語：

DCM - ジクロロメタン

DMF - ジメチルホルムアミド

DMAp - 4 - ジメチルアミノピリジン

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

TEA - トリエチルアミン

TFA - トリフルオロ酢酸

DMSO - ジメチルスルホキシド

DEA - ジエチルアミン

PCC - クロロクロム酸ピリジニウム

PyBOP - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシトリ - ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩

20

30

HBTU - O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩

DAST - 三フッ化（ジエチルアミノ）イオウ

DEA - N, N - ジイソプロピルエチルアミン

THF - テトラヒドロフラン

FA - 脂肪酸

t 三重項

s 一重項

d 二重項

q 四重項

qvint 五重項

m 多重項

br ブロード

bs ブロード一重項

dm 多重項の二重項

bt ブロード三重項

dd 二重項の二重項

一般的な実験手順

40

質量スペクトルは、いずれも空気支援エレクトロスプレーインターフェイス装着式（L

50

C - M S ) M i c r o m a s s Z Q 単一四重極又は M i c r o m a s s L C Z 単一四重極のいずれかの質量分析計で記録した。<sup>1</sup>H NMR測定は、300及び500MHzの<sup>1</sup>H振動数でそれぞれ作動する、Varian Mercury 300又はVarian Inova 500のいずれかで実施した。化学シフトは、CDCl<sub>3</sub>を内部標準としてppmで示す。他に述べなければ、NMRの溶媒としてCDCl<sub>3</sub>を使用する。質量起動式フラクションコレクター付き半分取用HPLC、19×100mm C8カラム装着式のShimadzu QP 8000単一四重極質量分析計で精製を実施した。使用する移動相は、他に何も述べなければ、アセトニトリルと緩衝液(0.1M NH<sub>4</sub>Ac : アセトニトリル 95 : 5)であった。

## 【0056】

10

異性体の単離には、Kromasil CN E9344(250×20mm内径)カラムを使用した。移動相(1ml/分)としてヘプタン：酢酸エチル：DEA 95 : 5 : 0.1を使用した。UV検出器(330nm)を使用して、分画採取を導いた。

## 【0057】

精製は、他に何も述べなければ、充填済カラム(Si 12+M又はSi 25+M)を使用するBiotage Horizon HPFC Systemで実施した。UV検出器(254nm)を使用して、分画採取を導いた。

## 【0058】

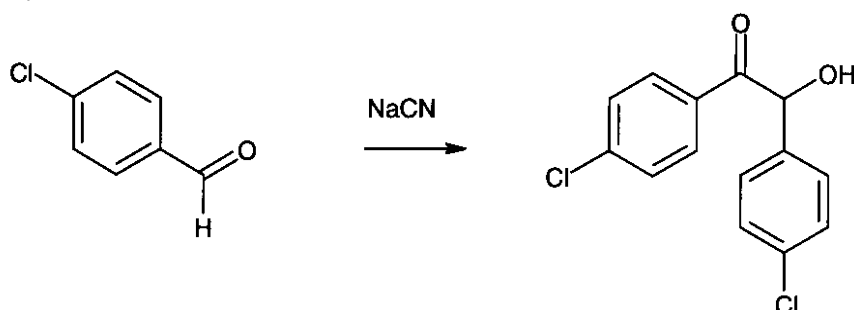
出発材料及び中間体の製法

工程A : 1, 2 - ビス(4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエタノン

20

## 【0059】

## 【化5】



30

## 【0060】

4 - クロロベンズアルデヒド(140.6g, 1モル)のエタノール(130ml)懸濁液へシアン化ナトリウム(10.6g, 0.216モル)の水(105ml)溶液を加えた。この混合物を還流で2.5時間加熱してから、塩化メチレンで抽出した。有機相を酸性亜硫酸ナトリウム溶液で洗浄して、溶媒を蒸発させた。ジエチルエーテル/ヘプタンからの結晶化により化合物を単離した。48g, 34%。

## 【0061】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) 7.82 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 5.87 (s, 1H), 4.47 (s, 1H) .

40

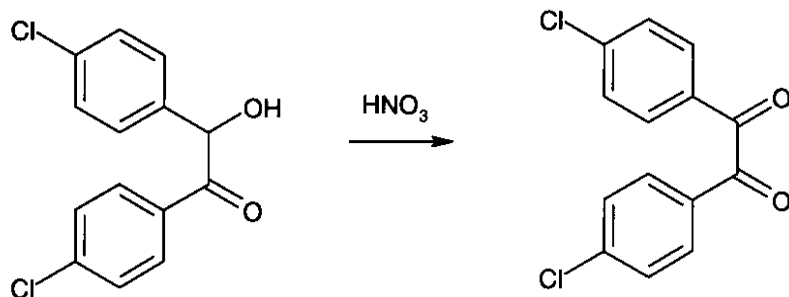
MS m/z 279, 281 (M-H)<sup>-</sup>。

## 【0062】

工程B : 1, 2 - ビス(4 - クロロフェニル)エタン - 1, 2 - ジオン

## 【0063】

## 【化6】



10

## 【0064】

1,2-ビス(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエタノン(90g, 0.320モル)と硝酸(170ml)を100で加熱すると、4時間後に酸化窒素の発生が止んだ。この反応混合物を冷やして、水(250ml)を注意深く加えた。この粗生成物を濾過し、水で数回洗浄し、減圧で乾燥させて、表題化合物(40.4g, 45%)を黄色い固形物として得た。

## 【0065】

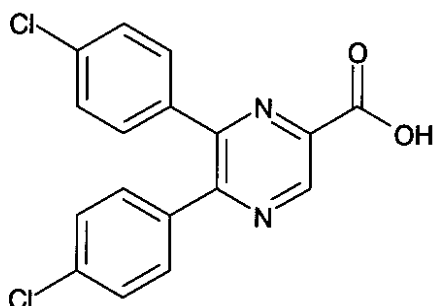
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz) 7.94 (d, 4H), 7.53 (d, 4H).

工程C: 5,6-ビス-(4-クロロフェニル)ピラジン-2-カルボン酸

20

## 【0066】

## 【化7】



30

## 【0067】

2,3-ジアミノプロピオン酸の一塩酸塩(2.5g, 17.78ミリモル)と1,2-ビス(4-クロロフェニル)エタン-1,2-ジオン(4.965g, 17.78ミリモル)を水酸化ナトリウム(3.0g, 75ミリモル)のメタノール(100ml)溶液に溶かして、アルゴン下に2時間還流させた。空気を泡立てて通して、反応を室温で20時間続けた。メタノールを蒸発させて、生成物を水に再び溶かした。この混合物がpH2に達するまで、塩酸(2M水溶液)を加えた。この溶液をジエチルエーテルで抽出し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させた。メタノールからの再結晶により、表題化合物(1.57g, 26%)を得た。

## 【0068】

$^1\text{H NMR}$  (399.964 MHz) 9.41 (s, 1H), 7.48-7.32 (m, 8H).

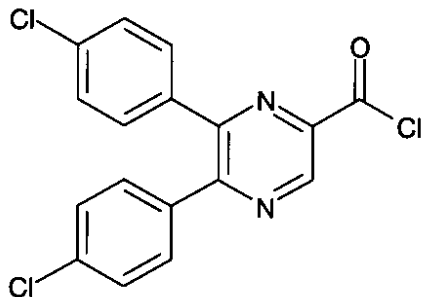
MS m/z 343, 345, 347 (M-H) $^-$ .

工程D: 5,6-ビス(4-クロロフェニル)ピラジン-2-カルボニルクロリド

40

## 【0069】

## 【化8】



10

## 【0070】

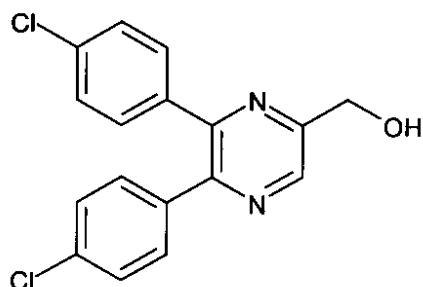
5,6-ビス(4-クロロフェニル)ピラジン-2-カルボン酸、中間体C(485 mg, 1.41ミリモル)のDCM(5ml)懸濁液へ塩化オキサリル(1ml, 7.88ミリモル)のDCM(10ml)及びDMF(0.2ml)溶液を室温で加えた。溶媒と未反応の塩化オキサリルを蒸発させた。この粗生成物をさらに精製せずに使用した。

## 【0071】

工程E：5,6-ビス(4-クロロフェニル)ピラジン-2-イルメタノール

## 【0072】

## 【化9】



20

## 【0073】

5,6-ビス(4-クロロフェニル)ピラジン-2-カルボン酸、中間体C(900 mg, 2.61ミリモル)のTHF(25ml)懸濁液へクロロギ酸エチル(340 mg, 3.13ミリモル)とDIEA(505 mg, 3.91ミリモル)を加えた。この混合物を室温で5時間撹拌した。メタノール(2ml)を加えてから、NaBH<sub>4</sub>(600 mg, 15.86ミリモル)を0 で少量ずつ加えた。撹拌を0 でさらに1時間続けた。ジエチルエーテル(15ml)を加えて、生成物をジエチルエーテルで抽出した。エーテル相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させた。フラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>, トルエン：酢酸エチル)による精製によって、表題化合物(230 mg, 44%)を得た。

30

## 【0074】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) 8.61 (s, 1H), 7.27-7.22 (m, 4H), 7.36-7.30 (m, 4H), 4.81 (s, 2H), 4.60-4.10 (br, 1H).

40

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz) 153.28, 150.23, 150.15, 140.45, 136.64, 136.62, 135.46, 135.33, 131.23, 129.27, 128.94, 63.16.

MS m/z 331, 333, 335 (M+H)<sup>+</sup>.

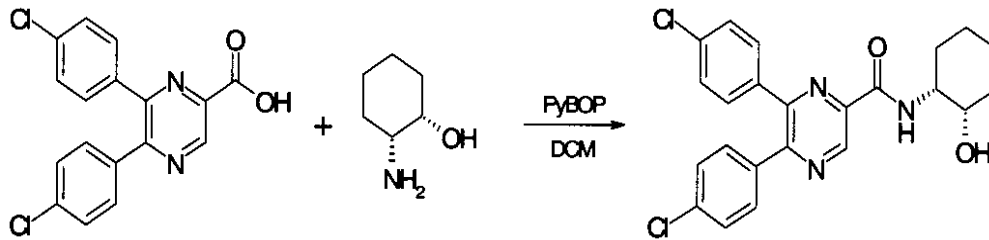
## 【0075】

## 実施例1

5,6-ビス(4-クロロフェニル)-N-(cis-2-ヒドロキシシクロヘキシル)ピラジン-2-カルボキサミド

## 【0076】

## 【化10】



## 【0077】

cis-2-シクロヘキサノール塩酸塩 (107 mg, 0.71ミリモル), 5,6-ビス(4-クロロフェニル)ピラジン-2-カルボン酸 (200 mg, 0.579ミリモル)、及びTEA (0.5 ml) を5 ml DCMに溶かして、0℃へ冷やした。PyBOP (0.539 mg, 1.04ミリモル) の1 ml DCM溶液を滴下した。温度を0℃に15分間保った。反応を室温で3時間続けた。この混合物を水で洗浄して、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させた。これをフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 100%トルエン~100%酢酸エチルの勾配) により精製して、表題化合物 (216 mg, 84%) を得た。

10

## 【0078】

<sup>1</sup>H NMR (399.964 MHz) 9.32 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.46-7.27 (m, 8H), 4.22-4.10 (m, 1H), 4.09-4.02 (br, 1H), 2.24-2.13 (br, 1H), 1.87-1.54 (m, 6H), 1.54-1.37 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (100.58 MHz) 162.80, 153.86, 149.46, 142.14, 141.94, 136.27, 136.03, 135.83, 131.30, 131.18, 129.10, 129.05, 69.26, 51.29, 32.11, 27.35, 23.96, 20.04.

MS m/z 442, 444, 446 (M+H)<sup>+</sup>.

20

## 【0079】

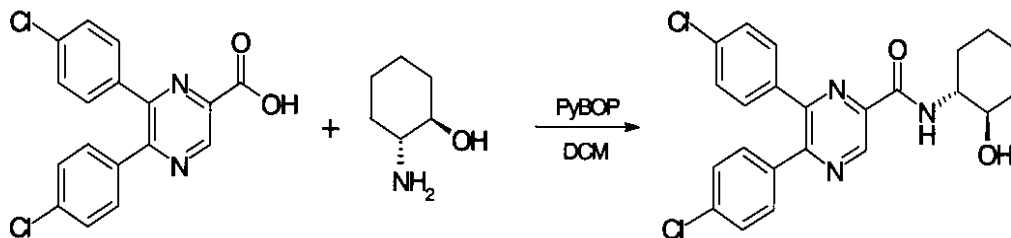
## 実施例2

5,6-ビス(4-クロロフェニル)-N-(trans-2-ヒドロキシシクロヘキシル)ピラジン-2-カルボキサミド

30

## 【0080】

## 【化11】



40

## 【0081】

trans-2-シクロヘキサノール塩酸塩 (107 mg, 0.71ミリモル) と5,6-ビス(4-クロロフェニル)ピラジン-2-カルボン酸 (200 mg, 0.579ミリモル) を実施例1に記載のように反応させて、表題化合物 (179 mg, 70%) を得た。

## 【0082】

<sup>1</sup>H NMR (399.964 MHz) 9.34 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.44-7.26 (m, 8H), 3.95-3.80 (m, 1H), 3.55-3.43 (m, 1H), 3.34-2.79 (br, 1H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.87-1.66 (m, 2H), 1.50-1.18 (m, 4H).

<sup>13</sup>C NMR (100.58 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 164.23, 154.11, 149.56, 142.14, 141.79, 136.24,

50

136.11, 135.89, 131.32, 131.18, 129.05, 129.14, 75.13, 56.11, 34.77, 31.76, 24.81, 24.32.

MS m/z 442, 444, 446 (M+H)<sup>+</sup>.

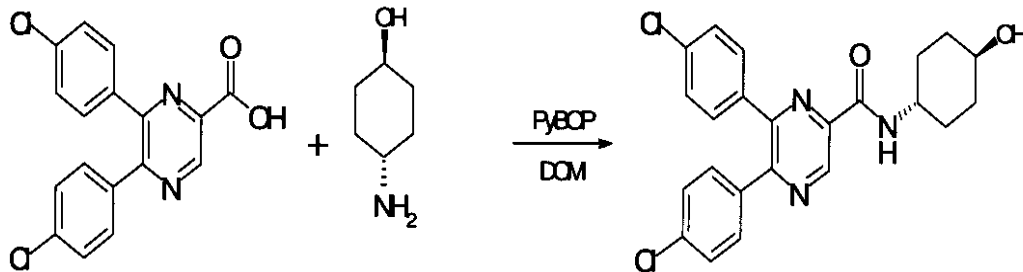
【0083】

実施例 3

5, 6 - ビス ( 4 - クロロフェニル ) - N - ( trans - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド

【0084】

【化12】



10

【0085】

trans - 4 - シクロヘキサノール塩酸塩 ( 107 mg , 0.71 ミリモル ) と 5 , 6 - ビス ( 4 - クロロフェニル ) ピラジン - 2 - カルボン酸 ( 200 mg , 0.579 ミリモル ) を実施例 1 に記載のように反応させて、表題化合物 ( 231 mg , 90% ) を得た。

20

【0086】

<sup>1</sup>H NMR (399.964 MHz) 9.37 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.44-7.27 (m, 8H), 4.07-3.93 (m, 1H), 3.73-3.60 (m, 1H), 2.17-1.99 (m, 4H), 1.76-1.62 (br, 1H), 1.56-1.32 (m, 4H).

<sup>13</sup>C NMR (100.58 MHz) 162.41, 153.94, 149.48, 142.11, 142.11, 136.32, 136.18, 136.06, 135.87, 131.31, 131.16, 129.14, 129.06, 69.94, 48.01, 34.18, 30.98.

MS m/z 442, 444, 446 (M+H)<sup>+</sup>.

30

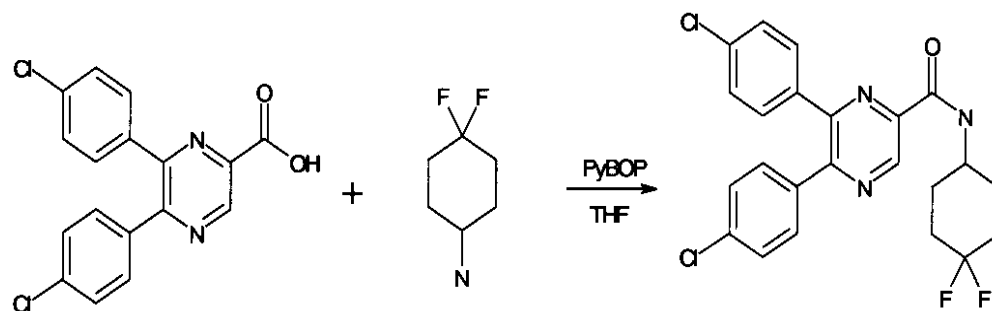
【0087】

実施例 4

5, 6 - ビス ( 4 - クロロフェニル ) - N - ( 4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド

【0088】

【化13】



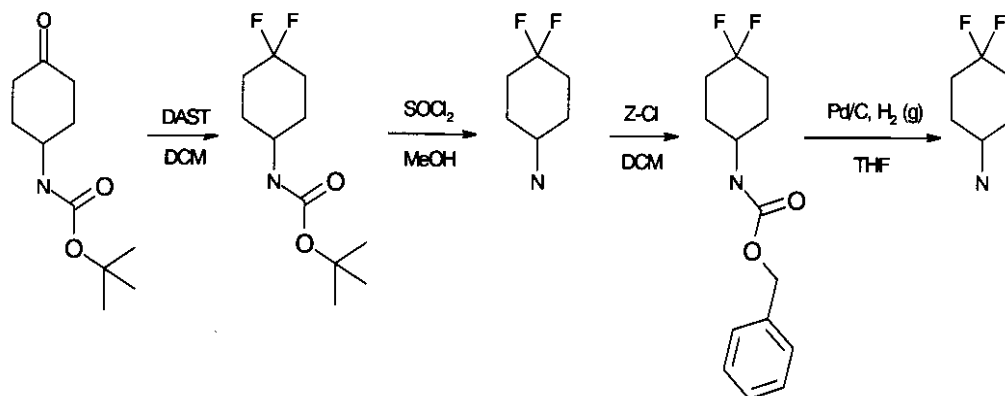
40

【0089】

工程 A ( 4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) アミン

【0090】

## 【化 1 4】



10

## 【0091】

N-4-Boc-シクロヘキサノン(600mg, 2.81ミリモル)のDCM(3ml)溶液へ0 でDAST(455mg, 2.81ミリモル)を滴下した。70分後、温度を室温へ高めて、3時間後、5分間還流させた。溶媒を真空で除去して、生成物をフラッシュカラム(シリカゲル、100%トルエン~100% EtOAc)で精製した。このBoc保護化材料のメタノール(5ml)懸濁液を塩化チオニル(2ml, 27.57ミリモル)のメタノール(20ml)溶液で滴下処理した。この反応を室温で30分間続けた。溶媒を真空で蒸発させた。粗製材料をピリジン(5ml)に再び取り、クロロギ酸ベンジル(532mg, 3.12ミリモル)の1ml DCM溶液で処理した。この混合物を58時間攪拌した。これをHCl(水溶液)とK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(水溶液)で洗浄した。このZ保護化化合物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>, トルエン)により精製した。212mg(28%)。パラジウム担持活性炭(40mg, 10重量% Pd)入りのTHF(10ml)においてH<sub>2</sub>気体下に4時間攪拌することによって、Z基を外した。これをCelite 521に通して濾過して、真空で蒸発させて、粗製材料を得た。

20

## 【0092】

工程 B 5, 6 - ビス(4 - クロロフェニル) - N - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル)ピラジン - 2 - カルボキサミド

30

(4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル)アミンと5, 6 - ビス(4 - クロロフェニル)ピラジン - 2 - カルボン酸(200mg, 0.579ミリモル)を実施例1に記載のように反応させた。DCMの代わりにTHF(60ml)を使用した。生成物を分取用HPLC(kromasil C8カラム、酢酸アンモニウム(0.1M水溶液):アセトニトリル)で精製して、表題化合物(116mg, 43%)を白い粉末として得た。

## 【0093】

<sup>1</sup>H NMR (399.964 MHz) 9.35 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.43-7.28 (m, 8H), 4.20-4.08 (m, 1H), 2.21-2.06 (m, 4H), 2.03-1.83 (m, 2H), 1.78-1.64 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (100.58 MHz) 162.55, 154.13, 149.57, 142.03, 141.80, 136.19, 136.12, 135.94, 131.30, 131.13, 129.17, 129.06, 122.53 (t), 46.61, 32.47 (t), 28.90, 28.81.

40

MS m/z 462, 464, 466 (M+H)<sup>+</sup>.

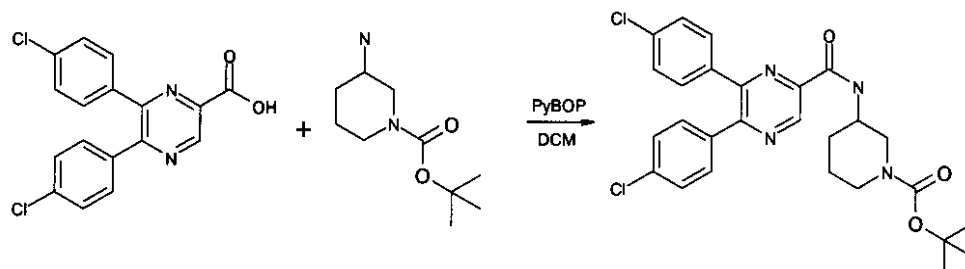
## 【0094】

実施例 5

工程 A : 3 - ( { [ 5 , 6 - ビス(4 - クロロフェニル)ピラジン - 2 - イル ] カルボニル } アミノ)ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

## 【0095】

## 【化15】



## 【0096】

DCM (1 ml) に溶かした PyBOP (508 mg, 0.976 ミリモル) を DCM (5 ml) 及び TEA (0.5 ml) に溶かした 3-アミノピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (151 mg, 0.754 ミリモル) 及び 5,6-ビス(4-クロロフェニル)ピラジン-2-カルボン酸 (200 mg, 0.579 ミリモル) へ 0 で加えた。この反応を 0 で 15 分間、その後室温で 3 時間続けた。この溶液を水で抽出して、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させた。最後に、生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, トルエン: 酢酸エチル 9:1) により精製して、副題化合物 (263 mg, 86%) を得た。

10

## 【0097】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.34 (s, 1H), 8.12-7.72 (br, 1H), 7.42-7.24 (m, 8H), 4.20-4.09 (m, 1H), 3.74-3.32 (m, 4H), 1.98-1.48 (m, 4H), 1.34 (s, 9H).

20

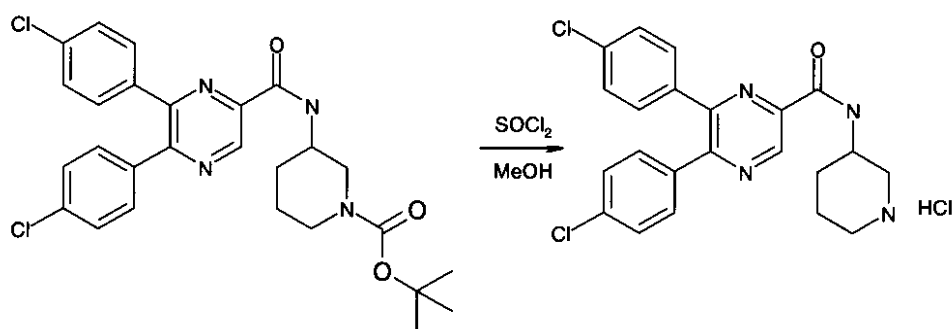
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 162.59, 155.20, 153.94, 149.54, 141.93, 136.21, 135.99, 135.76, 131.29, 131.16, 129.20, 129.09, 128.99, 80.06, 48.39, 45.72, 43.84, 29.95, 28.48, 22.73.

+ MS m/z 527, 529, 531 (M+H)<sup>+</sup>.

工程 B: 5,6-ビス(4-クロロフェニル)-N-ピペリジン-3-イルピラジン-2-カルボキサミド塩酸塩

## 【0098】

## 【化16】



30

## 【0099】

メタノール (10 ml) に溶かした塩化チオニル (1 ml, 13.79 ミリモル) 2 ml 1 メタノールに溶かした 3-( {[5,6-ビス(4-クロロフェニル)ピラジン-2-イル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (263 mg, 0.498 ミリモル) へ滴下した。この反応を室温で 1 時間続け、その後で溶媒を蒸発させて、生成物を凍結乾燥させた。副題化合物 (230 mg, 99%) を白い粉末として得た。

40

## 【0100】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.00-9.68 (br, 2H), 9.28 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.54-7.28 (m, 8H), 4.64-4.50 (m, 1H), 3.60-3.48 (m, 1H), 3.34-3.21 (m, 2H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 3H), 1.98-1.86 (m, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 163.33, 154.19, 149.74, 141.87, 141.43, 136.13, 136

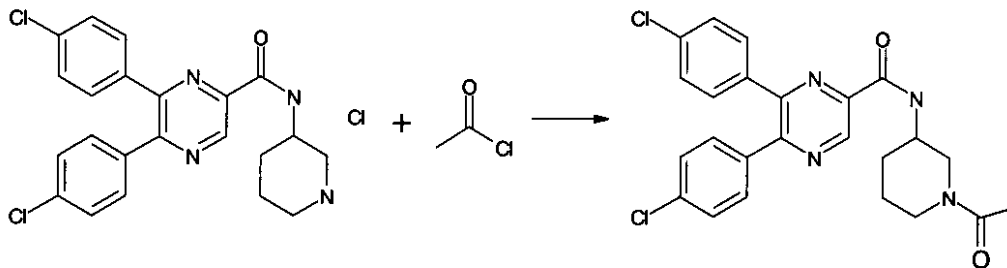
50

.09, 135.99, 135.81, 131.55, 131.28, 129.02, 47.17, 44.11, 43.81, 28.40, 20.44.  
 HRMS  $[C_{22}H_{21}N_4OCl_2]^+$  の計算値: 427.109. 実測値: 427.110.

工程 C: N-(1-アセチルピペリジン-3-イル)-5,6-ビス(4-クロロフェニル)ピラジン-2-カルボキサミド

【0101】

【化17】



10

【0102】

2 ml DCMに溶かした塩化アセチル(100 mg, 1.27ミリモル)を3.5 ml ピラジンに溶かした5,6-ビス(4-クロロフェニル)-N-ピペリジン-3-イルピラジン-2-カルボキサミド塩酸塩(67.0 mg, 0.145ミリモル)へ加え、室温で2.5時間反応させた。水とジエチルエーテルを加え、相を分離させて、有機相をHCl(水溶液)、 $K_2CO_3$ (水溶液)で抽出し、 $MgSO_4$ で乾燥させて、副題化合物(67.0 mg, 99%)をやや黄色の粉末として得た。

20

【0103】

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , T=25, 回転異性体) 9.36 及び 9.32 (s, 1H); 8.02 及び 7.78 (d, 1H), 7.50-7.20 (m, 8H), 4.24-4.06 (m, 1H), 3.89 及び 3.76 (d, 2H), 3.52-3.40 及び 3.35-3.24 (m, 2H), 2.14 及び 2.11 (s, 3H), 2.12-2.02 及び 2.02-1.88 (m, 2H), 1.82-1.70 及び 1.70-1.58 (m, 2H).

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ , T=25, 回転異性体) 170.05, 169.68, 162.95, 162.61, 154, 36, 153.89, 149.71, 149.32, 141.88, 141.73, 141.60, 141.48, 136.28, 136.20, 136.03, 135.88, 131.30, 131.10, 129.22, 129.09, 129.05, 51.04, 47.20, 46.48, 46.33, 46.01, 41.98, 30.21, 29.85, 23.40, 23.01, 21.76, 21.71.

30

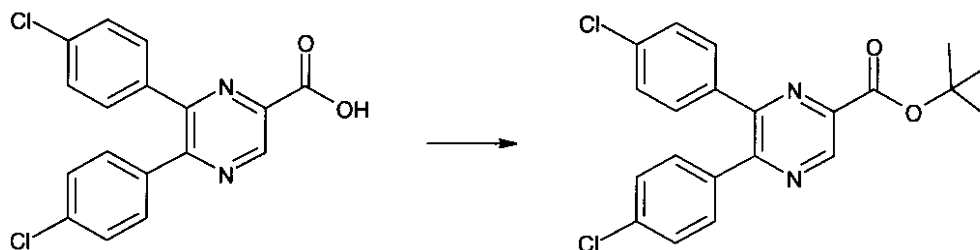
HRMS  $[C_{24}H_{22}N_4O_2Cl_2 + H]^+$  の計算値: 469.120. 実測値: 469.119.

実施例 6

5,6-ビス(4-クロロフェニル)ピラジン-2-カルボン酸 tert-ブチル

【0104】

【化18】



40

【0105】

5,6-ビス(4-クロロフェニル)ピラジン-2-カルボン酸(152 mg, 0.44ミリモル)をトルエン(5 ml)中で77℃まで加熱した。ジtert-ブトキシメチルジメチルアミン(358 mg, 1.76ミリモル)を加え、この混合物を一晩(20時間)還流させた。水とジエチルエーテルを加えた。相を分離させて、有機相をNaHCO<sub>3</sub>

50

O<sub>3</sub> (水溶液)と水で抽出した。最後に、生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, トルエン)により精製して、やや黄色い粉末 (92 mg, 52%)を得た。

【0106】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.16 (s, 1H), 7.48-7.28 (m, 8H), 1.66 (s, 9H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 162.96, 153.53, 151.09, 143.17, 142.06, 136.29, 136.23, 136.08, 135.76, 131.41, 131.28, 129.07, 129.01, 83.45, 28.33.

HRMS [C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>の計算値: 401.082. 実測値: 401.080.

実施例 7

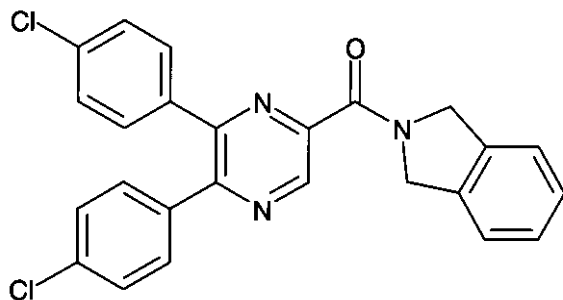
5, 6 - ビス ( 4 - クロロフェニル ) - ピラジン - 2 - イル - ( 1 , 3 - ジヒドロ -

10

イソインドール - 2 - イル ) - メタノン

【0107】

【化19】



20

【0108】

5, 6 - ビス ( 4 - クロロフェニル ) - ピラジン - 2 - カルボン酸 ( 100 mg, 0.29ミリモル)、トリエチルアミン ( 0.81 ml, 20当量)、及びイソインドリン ( 48 mg, 1.4当量)をジクロロメタン ( 8 ml )に懸濁させて、氷浴において0 ℃へ冷やした。ジクロロメタン ( 2 ml )に溶かしたベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシトリ - ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩 ( 256 mg, 1.7当量)を滴下し、生じる懸濁液を0 ℃で15分間、次いで室温で3時間攪拌した。

【0109】

30

この反応混合物をジクロロメタン ( 60 ml )で希釈して、水 ( 4 × 20 ml )と塩水 ( 20 ml )で洗浄した。有機層を乾燥 ( MgSO<sub>4</sub> )させ、濾過して、減圧で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー ( 酢酸エチル - ヘプタン )により精製し、溶媒の除去の後で、生成物を淡黄色の固形物として得た。

【0110】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 5.12 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 7.28-7.53 (m, 12H), 9.26 (s, 1H)

MS: m/z 446 (M+H).

実施例 8

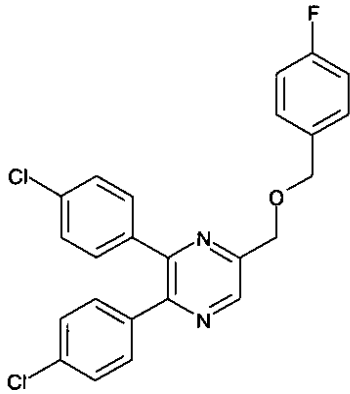
2, 3 - ビス ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - { [ ( 4 - フルオロベンジル ) オキシ ] メ

40

チル } ピラジン

【0111】

## 【化20】



10

## 【0112】

[5,6-ビス(4-クロロフェニル)ピラジン-2-イル]メタノール、中間体E (230 mg, 0.69ミリモル)をDCM(3 ml)に溶かして、水(2 ml)と混合した。NaOH(0.53 mg, 13.25ミリモル)と硫酸水素テトラブチルアンモニウム(18 mg, 0.05ミリモル)を室温に加えた。臭化4-フルオロベンジル(145 mg, 0.77ミリモル)を加えて、この混合物を室温で4時間攪拌した。ジエチルエーテル(10 ml)を加え、生成物を水で抽出して、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させて、生成物(285 mg, 93%)を得た。

20

## 【0113】

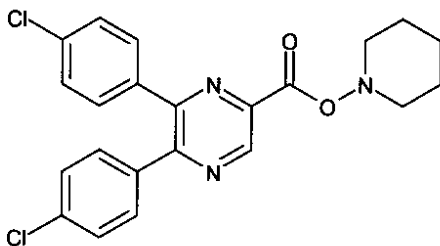
<sup>1</sup>H NMR (399.964 MHz) 8.78 (s, 1H), 7.41-7.35 (m, 6H), 7.31-7.27 (m, 4H), 7.09-7.01 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.69 (s, 2H)。

## 実施例9

2,3-ビス(4-クロロフェニル)-5-[(ピペリジン-1-イルオキシ)カルボニル]ピラジン

## 【0114】

## 【化21】



30

## 【0115】

5,6-ビス(4-クロロフェニル)ピラジン-2-カルボニルクロリド、中間体D (84 mg, 0.23ミリモル)のDCM(1 ml)溶液へヒドロキシピペリジン(93 mg, 0.91ミリモル)のピリジン(5 ml)溶液を室温でゆっくり加えた。室温で40分後、溶媒を真空で除去して、残渣をジエチルエーテルに再び溶かした。1M HCl(水溶液)とK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(水溶液)で抽出して、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させた。溶媒を真空で除去して、副題化合物(58 mg, 59%)を得た。

40

## 【0116】

<sup>1</sup>H NMR (399.964 MHz) 9.19 (s, 1H), 7.47-7.26 (m, 8H), 3.71-3.50 (m, 2H), 3.16-2.74 (m, 2H), 1.98-1.77 (m, 4H), 1.77-1.57 (m, 1H), 1.40-1.23 (m, 1H)。

<sup>13</sup>C NMR (100.58 MHz) 162.59, 154.17, 151.20, 143.18, 140.79, 136.22, 136.17, 136.09, 135.89, 131.42, 131.29, 129.08, 129.04, 57.87, 25.30, 23.27。

MS m/z 428, 430, 432 (M+H)<sup>+</sup>。

50

### 薬理学的活性

本発明の化合物は、CB1遺伝子の受容体産物に対して活性がある。本発明の化合物の中枢カンナビノイド受容体へのアフィニティーは、Devane et al., Molecular Pharmacology, 1988, 34, 605 に記載の方法か、又はWO 01 / 70700又はEP 656354 に記載の方法で実証可能である。あるいは、このアッセイは、以下のように実施してよい。

#### 【0117】

CB1遺伝子で安定的にトランスフェクトした細胞より調製した10 µgの膜を200 µlの100 mM NaCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA, 50 mM HEPES (pH 7.4), 1 mM DTT, 0.1% BSA, 及び100 µM GDPに懸濁させた。これへEC80濃度のアゴニスト(CP55940)と、必要とされる濃度の試験化合物と0.1 µCi [<sup>35</sup>S]-GTP Sを加えた。反応を30 で45分間進行させた。次いで、細胞採取器を使用して、試料をGF/Bフィルター上へ移し、洗浄緩衝液(50 mM Tris (pH 7.4), 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 50 mM NaCl)で洗浄した。次いで、フィルターをシンチラントでカバーして、フィルターの保持した[<sup>35</sup>S]-GTP Sの量を計数した。

10

#### 【0118】

活性は、全リガンドの非存在下(最小活性)又はEC80濃度のCP55940の存在下(最大活性)で測定する。これらの活性をそれぞれ0%と100%の活性として設定する。新規リガンドの様々な濃度で、最大活性の百分率として活性を計算して、プロットする。等式： $y = A + (B - A) / (1 + (C / x)^{UD})$ を使用してデータを適合させて、使用する条件下でGTP S結合の最大半値阻害をもたらすのに必要とされる濃度としてIC50値を決定する。

20

#### 【0119】

本発明の化合物は、CB1受容体で活性である(IC50 < 1マイクロモル濃度)。最も好ましい化合物は、200ナノモル濃度未満のIC50を有する。

式Iの化合物を、よりよい in vivo 効果をもたらす、その優れた in vitro 効力及び/又はより高いアフィニティーのために選択する。この化合物はまた、in vivo 安全性を改善すると期待される、よりよい選択性プロフィールを有する。

#### 【0120】

さらに、本発明の化合物は、改善されたDMPK(薬物代謝及び薬物動態)特性、例えば改善された in vitro 代謝安定性又はバイオアベイラビリティを有する可能性がある。本化合物はまた、改善された溶解性及び/又は有望な毒性学的プロフィールを有する。

30

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 2004/000969

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER	
C07D401/12, 403/06, 241/24, A61K31/4965, 31/497, A61P3/04, 25/00, 37/00, 9/00, 5/00, 11/00, 1/00 //	
IPC7: (C07D401/12, 241:24, 211:98), (C07D401/12, 241:24, 211:56), (C07D403/06, 241:24, 209:44)	
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)	
IPC7: 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)	
CHEM ABS DATA, EPO-INTERNAL, WPI DATA, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages
P,X	WO 03051851 A1 (ASTRAZENECA AB), 26 June 2003 (26.06.2003)
	--
P,X	WO 03051850 A1 (ASTRAZENECA AB), 26 June 2003 (26.06.2003)
	--
X	Akihiro Ohta, Hiromitsu Takahashi, Naomi Miyata, Hiroyuki Hirono, Toyotaka Nishio, Etsuo Uchino, Kenji Yamada, Yutaka Aoyagi,, Yasushi Suwabe, Masayuki Fujitake, Takahiro Suzuki, Kazuo Okamoto, "Anti-Platelet Aggregation Activity of Some Pyrazines", Biol. Pharm. Bull. (1997), 20(10): 1076-1081
	--
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.	
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier 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
19 October 2004	19-10-2004
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 Per Renström/BS Telephone No. +46 8 782 25 00

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 2004/000969

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9202513 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 20 February 1992 (20.02.1992) --	1-2, 8-14, 16-19
A	WO 0170700 A1 (SOLVAY PHARMACEUTICALS B.V.), 27 Sept 2001 (27.09.2001) --	1-19
A	EP 656354 A1 (SANOFI), 7 June 1995 (07.06.1995) -- -----	1-19

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
**PCT/SE2004/000969**

**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.: **19**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**see extra sheet**
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.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/SE2004/000969
--

## Box II.1

Claim 19 relates to methods of treatment of the human or animal body by therapy or diagnostic methods practised on the human or animal body (PCT Rule 39.1(iv)). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the compounds or compositions.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

03/09/2004

International application No.

PCT/SE 2004/000969

WO	03051851	A1	26/06/2003	CA	2469786 A	26/06/2003
				SE	0104330 D	00/00/0000
WO	03051850	A1	26/06/2003	SE	0104332 D	00/00/0000
WO	9202513	A1	20/02/1992	GB	9017183 D	00/00/0000
				JP	6501926 T	03/03/1994
				GB	9020345 D	00/00/0000
WO	0170700	A1	27/09/2001	AU	4250101 A	03/10/2001
				BR	0109457 A	03/06/2003
				CA	2401832 A	27/09/2001
				CN	1419546 T	21/05/2003
				EP	1268435 A	02/01/2003
				HU	0204519 A	28/05/2003
				IL	151452 D	00/00/0000
				JP	2004500401 T	08/01/2004
				NO	20024531 A	19/11/2002
				SK	13522002 A	04/03/2003
				US	6476060 B	05/11/2002
				US	20010053788 A	20/12/2001
				ZA	200207303 A	11/12/2003
EP	656354	A1	07/06/1995	NONE		

## 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 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 1/14 (2006.01)	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/10	
A 6 1 P 25/12 (2006.01)	A 6 1 P 25/12	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 37/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 13/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/00	
A 6 1 P 5/00 (2006.01)	A 6 1 P 5/00	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 25/36 (2006.01)	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 25/34 (2006.01)	A 6 1 P 25/34	
A 6 1 P 25/32 (2006.01)	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	

(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, IT, LU, 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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

- (72) 発明者 チェン, レイフェン  
スウェーデン国エス - 4 3 1 8 3 メルンダル, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・メルンダル
- (72) 発明者 バーググレン, クリスティーナ  
スウェーデン国エス - 4 3 1 8 3 メルンダル, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・メルンダル
- (72) 発明者 エレブリング, トーマス  
スウェーデン国エス - 4 3 1 8 3 メルンダル, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・メルンダル
- (72) 発明者 セレンセン, ヘンリック  
スウェーデン国エス - 4 3 1 8 3 メルンダル, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・メルンダル

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB04 BB09 CC34 DD07 DD10 EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC48 GA07 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA01  
ZA02 ZA06 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA29 ZA36 ZA59 ZA66  
ZA69 ZA70 ZA81 ZB01 ZB07 ZB32 ZB35 ZC02 ZC21 ZC33  
ZC35 ZC39