

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) **特 許 公 報 (B2)**

(11) 特許番号

特許第6272626号
(P6272626)

(45) 発行日 **平成30年1月31日(2018.1.31)**

(24) 登録日 平成30年1月12日 (2018.1.12)

(51) Int.Cl.

F 1

C O 7 D 231/06 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

CO7D 401/12 (2006.01)

C O 7 D 231/06 B

A 6 1 K 31/415

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/5377

CO 7 D 401/12 C S P

請求項の数 23 (全 75 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-542015 (P2015-542015)

(86) (22) 出願日 平成25年11月12日 (2013.11.12)

(65) 公表番号 特表2015-536997 (P2015-536997A)

(43) 公表日 平成27年12月24日(2015.12.24)

(86) 國際出願番号 PCT/US2013/069686

(87) 国際公開番号 W02014/078309

(87) 國際公開日 平成26年5月22日(2014.5.22)

審査請求日 平成28年11月11日 (2016.11.11)

(31) 優先權主張番号 61/725,949

(32) 優先日 平成24年11月13日 (2012.11.13)

(33) 優先權主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 508285606

ザ ユナイテッド ステイツ オブ アメ
リカ、 アズ リプレゼンテッド バイ
ザ セクレタリー、 デパートメント オ
ブ ヘルス アンド ヒューマン サービ
シーズ

アメリカ合衆国、メリーランド 2089
2-7660, ペセスダ, エグゼキュティ
ブ プールバード 6011, スイート
325, エムエスシー 7660

(74) 代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74) 代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

[最終頁に続く](#)

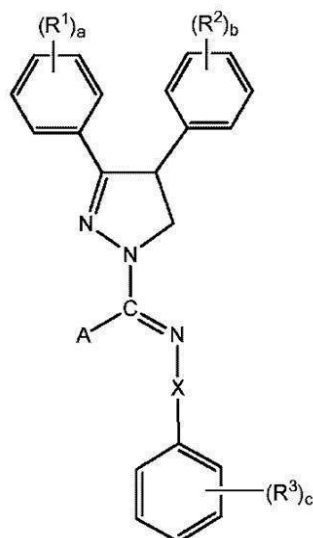
(54) 【発明の名称】 カンナビノイド受容体媒介性化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

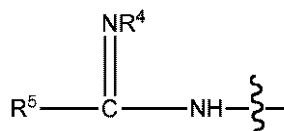
以下の構造

【化 3 0】



式 I

(式中、Aは
【化32】



(式中、 R^4 は、Hであり、
 R^5 は、アルキル、シクロアルキル、アリール(ニトロ、ハロゲン、アルコキシで置換されていてもよい)、アリールオキシアリル、アルキルチオ、アリールアルキルチオ、環構成原子として1個のNと0～1個のN又はOを含有する5～6員ヘテロシクロアルキル、環構成原子として1～2個のN、Sを含有する5～6員ヘテロアリール、 $\text{R}^6 \text{R}^7 \text{N}$ (R^6 、 R^7 はH、アルケニル、アルキル、アルコシアリル、アリールアルキルオキシカルボニル、アルコキシ、ピリジルアルキル、アリールアルキル、シクロアルキル、インドリルアルキル、シアノアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルカルボニルから選択され、また、 R^6 、 R^7 が結合して環構成原子として1個のNと0～1個のN又はOを含有する5～6員ヘテロシクロアルキルを形成する)から選択される)の構造を有するアミノ含有部分であり、

R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、またはハロアルキルから独立して選択され、

Xは SO_2 であり、

a、bおよびcは、それぞれ独立して、0、1、2、3、4または5である)を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項2】

R^5 が、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{R}^6 \text{R}^7 \text{N}$ またはフェニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

aおよびcがそれぞれ1であり、 R^1 がハロゲンであり、 R^3 がハロゲンである、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

bが0である、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

R^5 が、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{アルキル})$ 、フェニル、N-ヘテロアリール、またはN-ヘテロシクロアルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

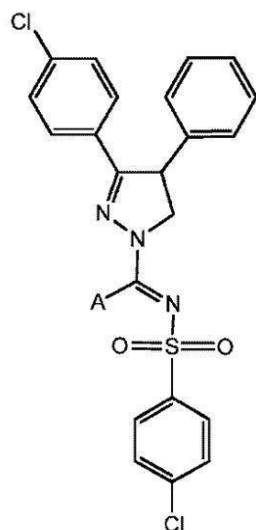
以下の構造

10

20

30

【化 3 6】



10

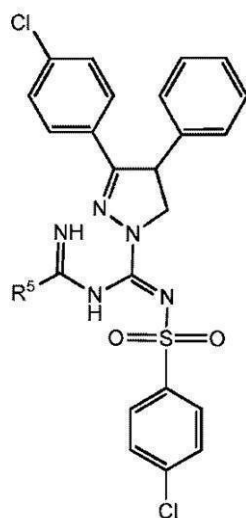
を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

以下の構造

20

【化 3 7】



30

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

R⁵ が、メチル、フェニル、-NHBOc、ピリジニル、シクロプロピル、tert-ブチル、モルホリニル、ピロリジニル、または-N(メチル)₂である、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 9】

a および c がそれぞれ 1 であり；R¹ がクロロであり；R³ がハロゲンまたはハロアルキルであり；b が 0 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

R⁵ が C₁ ~ C₆ アルキル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、R⁶R⁷N、またはフェニルであり；a および c がそれぞれ 1 であり；R¹ がクロロであり；R³ が、ハロアルキルであり；b が 0 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

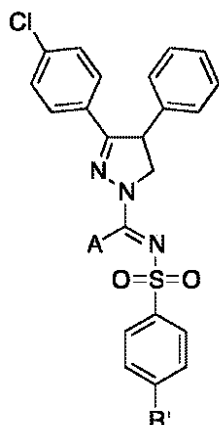
50

R^5 がアルキルチオまたはアリールチオである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

以下の構造

【化 4 0】



10

(式中、 R' がクロロまたは CF_3 である)
を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

R^5 が $-CH_3$ または $-NHCH(O)(CH_3)$ である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

R^5 が $-CH_3$ であり、 R' が CF_3 である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

R^5 が $-NHCH(O)(CH_3)$ であり、 R' が CF_3 である、請求項 1 2 に記載の化合物。

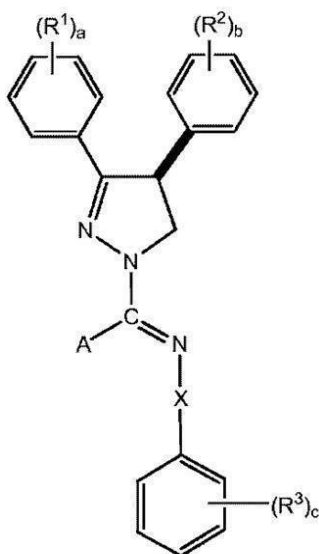
【請求項 1 6】

R^5 が $-NHCH(O)(CH_3)$ であり、 R' がクロロである、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

S - 鏡像異性体

【化 4 1】



40

である、請求項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 8】

50

末梢組織における CB_1 受容体を優先的に標的とする一方、脳組織中の CB_1 受容体とは相互作用しない、請求項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 9】

請求項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の化合物、および少なくとも 1 種の薬学的に許容される添加物を含む、医薬組成物。

【請求項 2 0】

対象において、肥満症、糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患およびアルコール性脂肪肝疾患、肥満症の共存症、動脈硬化性心疾患の素因になる脂質異常症、糖尿病性腎症、または痛風を処置することにおいて使用するための、請求項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

10

【請求項 2 1】

対象において、脂肪組織の沈着を予防するかまたは元に戻すことにおいて使用するための、請求項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項 2 2】

対象において、インスリン抵抗性、肝臓がんおよび線維症を処置することにおいて使用するための、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 2 3】

前記組成物の投与は、実質的に、神経精神医学的な有害作用を引き起こさない、請求項 2 0 から 2 2 のいずれか一項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0 0 0 1】

本出願は、2012年11月13日に出願された米国仮特許出願第61/725,949号の優先権の利益を請求し、これは参照によって本明細書により援用される。

【背景技術】

【0 0 0 2】

背景

内因性カンナビノイドは、大麻の効果を認識して媒介する、同じカンナビノイド受容体である CB_1 および CB_2 に作用する脂質シグナル伝達分子である。 CB_1 受容体の活性化は、食欲を増加させ、脂質の生合成および貯蔵を増加させ、インスリンおよびレプチンの作用を阻害し、炎症および線維症が促進し、これにより、メタボリックシンドロームと呼ばれる肥満症およびその代謝性合併症を処置するための CB_1 受容体遮断薬の開発に至った。プロトタイプ化合物であるリモナバンは、メタボリックシンドロームの処置に有効であることが証明されたが、神経精神医学的な副作用を引き起こし、これにより、市場から撤退することとなり、このクラスの化合物のさらなる治療的開発は停止された。

30

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

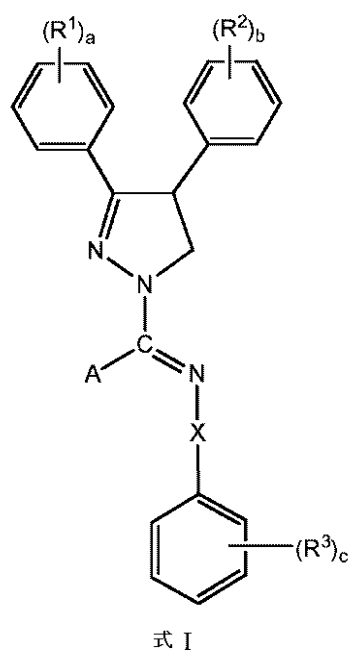
【0 0 0 3】

本開示の概要

一実施形態では、以下の構造

40

【化 1】

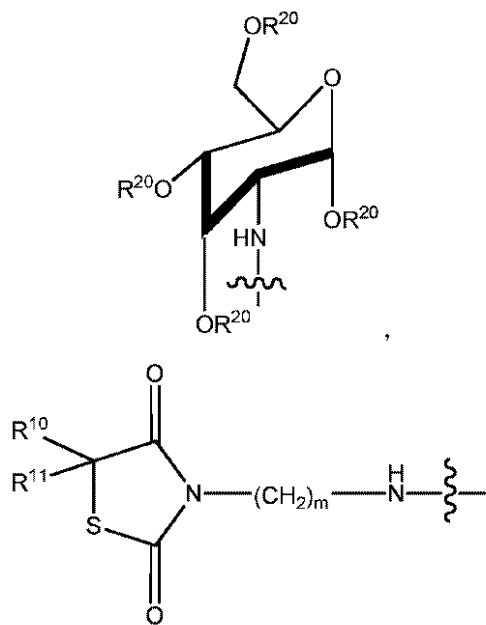


10

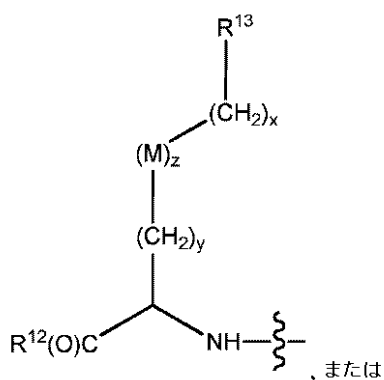
20

(式中、Aはアミジノ含有部分、ヒドラジノ含有部分、

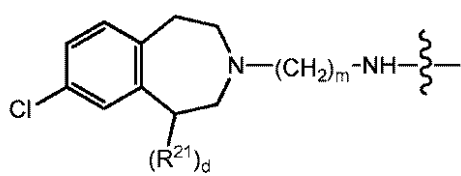
【化 2】



10



20



30

であり、

R^1 、 R^2 および R^3 は、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、必要に応じて置換されているアルコキシ、アミノ、必要に応じて置換されているスルホニル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、必要に応じて置換されているカルボキシル、アシル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているホスホニル、必要に応じて置換されているホスフィニル、必要に応じて置換されているボロネート、必要に応じて置換されているシリル、またはイミノからそれぞれ独立して選択され、

40

X は SO_2 または $\text{C}=\text{O}$ であり、

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{20} は、 H 、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、必要に応じて置換されているアルコキシ、アミノ、必要に応じて置換されている

50

スルホニル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、必要に応じて置換されているカルボキシル、アシル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているホスホニル、必要に応じて置換されているホスフィニル、必要に応じて置換されているボロネート、必要に応じて置換されているシリル、またはイミノからそれぞれ独立して選択され、

$R^{2,1}$ は、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、必要に応じて置換されているアルコキシ、アミノ、必要に応じて置換されているスルホニル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、必要に応じて置換されているカルボキシル、アシル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているホスホニル、必要に応じて置換されているホスフィニル、必要に応じて置換されているボロネート、必要に応じて置換されているシリル、またはイミノであり、

M は、S または Se であり、

a、b および c は、それぞれ独立して、0、1、2、3、4 または 5 であり、

m、x および y は、それぞれ独立して、0、1、2、3、4、5 または 6 であり、

d は、0 または 1 であり、

z は、1 または 2 である)

を有する、化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくはエステルが、本明細書において開示されている。

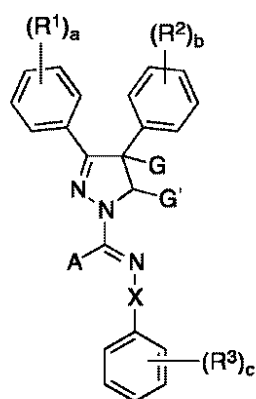
【0004】

さらなる実施形態では、(i) CB_1 受容体媒介性骨格および (ii) 第 2 の治療骨格 (therapeutic scaffold) を含む化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくはエステルが、本明細書において開示されている。

【0005】

以下の構造

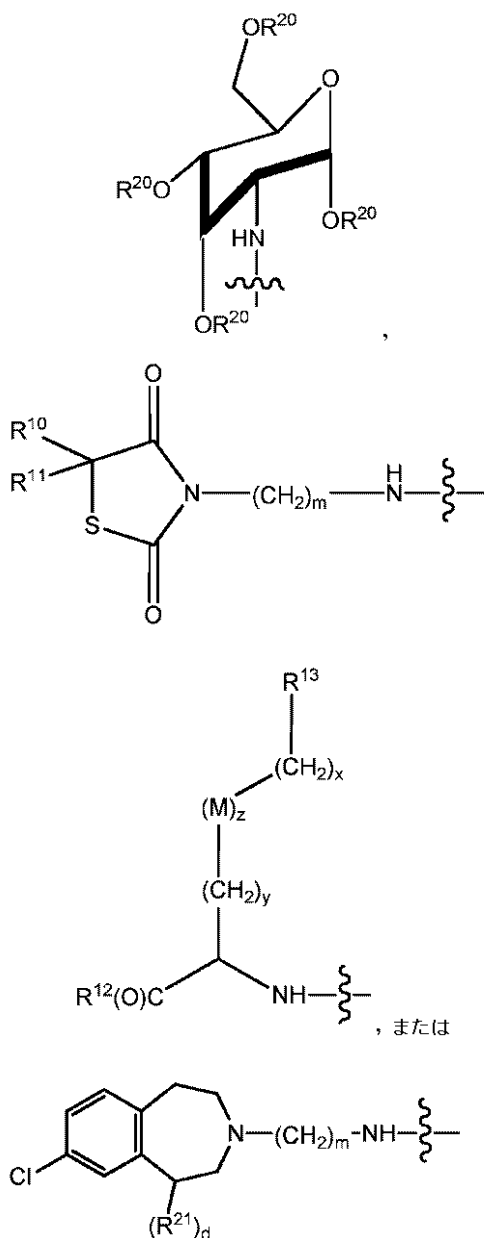
【化 3】



式 II

(式中、A はアミジノ含有部分、ヒドラジノ含有部分、必要に応じて置換されているチオール、

【化 4】



であり、

R^1 、 R^2 および R^3 は、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、必要に応じて置換されているアルコキシ、アミノ、必要に応じて置換されているスルホニル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、必要に応じて置換されているカルボキシル、アシル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているホスホニル、必要に応じて置換されているホスフィニル、必要に応じて置換されているボロネート、必要に応じて置換されているシリル、またはイミノからそれぞれ独立して選択され、

G および G' は、それぞれ独立して、 H 、ヒドロキシ、必要に応じて置換されているアルキル、アラルキル、アミノ、または必要に応じて置換されているチオールであり、

X は SO_2 または $C=O$ であり、

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{20} は、 H 、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、必要に応じて置換されているアルコキシ、アミノ、必要に応じて置換されている

40

50

スルホニル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、必要に応じて置換されているカルボキシル、アシル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているホスホニル、必要に応じて置換されているホスフィニル、必要に応じて置換されているボロネート、必要に応じて置換されているシリル、またはイミノからそれぞれ独立して選択され、

R^{21} は、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、必要に応じて置換されているアルコキシ、アミノ、必要に応じて置換されているスルホニル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、必要に応じて置換されているカルボキシル、アシル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているホスホニル、必要に応じて置換されているホスフィニル、必要に応じて置換されているボロネート、必要に応じて置換されているシリル、またはイミノであり、

M は、S または S_e であり、

a、b および c は、それぞれ独立して、0、1、2、3、4 または 5 であり、

m、x および y は、それぞれ独立して、0、1、2、3、4、5 または 6 であり、

d は、0 または 1 であり、

z は、1 または 2 である)

を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくはエステルも本明細書において開示されている。

【0006】

さらなる実施形態では、本明細書において開示されている化合物および少なくとも 1 つの薬学的に許容される添加物を含む医薬組成物が本明細書において開示されている。

【0007】

さらなる実施形態では、対象において、肥満症、糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患およびアルコール性脂肪肝疾患、または動脈硬化性心疾患もしくは痛風などの肥満症の共存症を処置する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書において開示されている化合物を投与するステップを含む方法が、本明細書において開示されている。

【0008】

さらなる実施形態では、対象において、線維症または肝臓がんを処置する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書において開示されている化合物を投与するステップを含む方法が、本明細書において開示されている。

【0009】

さらなる実施形態では、対象において、脂肪組織の沈着を予防するかまたは元に戻す方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書において開示されている化合物を投与するステップを含む方法が、本明細書において開示されている。

【0010】

本発明は、例えば、以下の項目も提供する。

(項目 1)

以下の構造

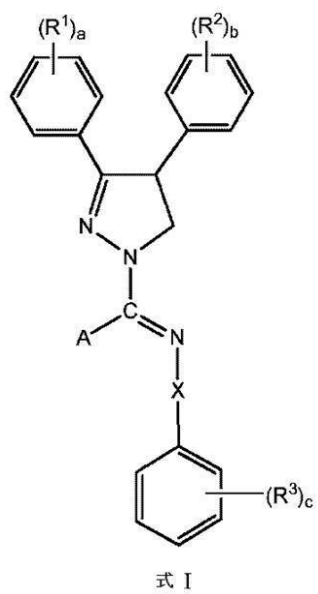
10

20

30

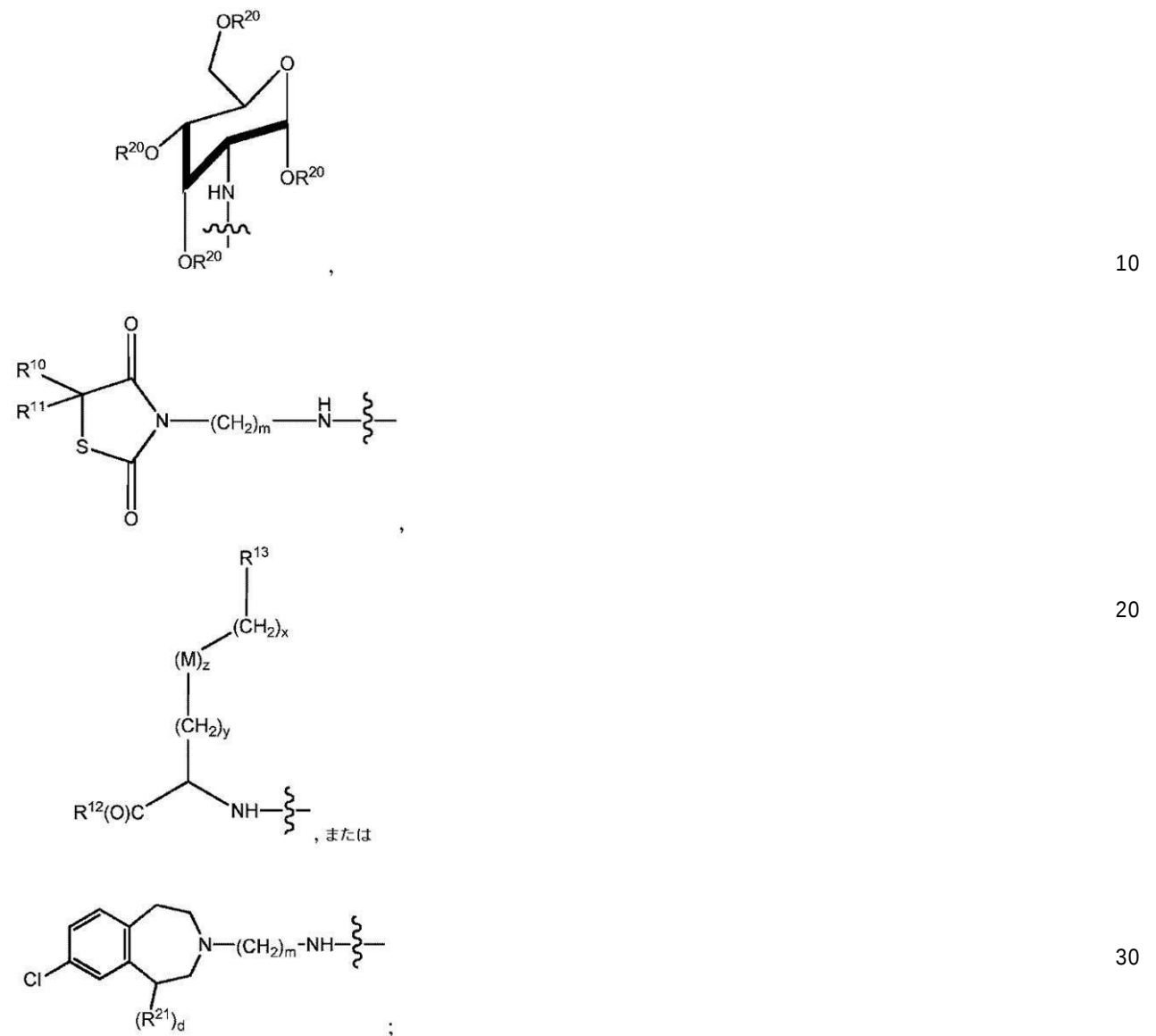
40

【化 3 0】



(式中、A はアミジノ含有部分、ヒドラジノ含有部分、

【化 3 1】



であり、

R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、必要に応じて置換されているアルコキシ、アミノ、必要に応じて置換されているスルホニル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、必要に応じて置換されているカルボキシル、アシル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているホスホニル、必要に応じて置換されているホスフィニル、必要に応じて置換されているボロネート、必要に応じて置換されているシリル、またはイミノから独立して選択され、

X は SO_2 、または $C=O$ であり、

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{20} はそれぞれ、H、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、必要に応じて置換されているアルコキシ、アミノ、必要に応じて置換されているスルホニル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、必要に応じて置換されているカルボキシル、アシル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換さ

れているホスホニル、必要に応じて置換されているホスフィニル、必要に応じて置換されているボロネート、必要に応じて置換されているシリル、またはイミノから独立して選択され、

R^{21} は、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、必要に応じて置換されているアルコキシ、アミノ、必要に応じて置換されているスルホニル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、必要に応じて置換されているカルボキシル、アシル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているホスホニル、必要に応じて置換されているホスフィニル、必要に応じて置換されているボロネート、必要に応じて置換されているシリル、またはイミノであり、

M は、S または Se であり、

a、b および c は、それぞれ独立して、0、1、2、3、4 または 5 であり、

m、x および y は、それぞれ独立して、0、1、2、3、4、5 または 6 であり、

d は、0 または 1 であり、

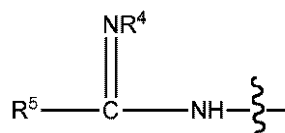
z は、1 または 2 である)

を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル。

(項目 2)

A が、

【化 3 2】



(式中、 R^4 は、H、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、必要に応じて置換されているヘテロシクロアルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、必要に応じて置換されているアルコキシ、アミノ、必要に応じて置換されているスルホニル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、必要に応じて置換されているカルボキシル、アシル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているホスホニル、必要に応じて置換されているホスフィニル、必要に応じて置換されているボロネート、必要に応じて置換されているシリル、またはイミノから選択され、 R^5 は、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、必要に応じて置換されているアルコキシ、アミノ、必要に応じて置換されているスルホニル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、必要に応じて置換されているカルボキシル、アシル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているホスホニル、必要に応じて置換されているホスフィニル、必要に応じて置換されているボロネート、必要に応じて置換されているシリル、またはイミノから選択される)

の構造を有するアミジノ含有部分である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

R^4 が、H、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはアシルである、項目 2 に記載の化合物。

(項目 4)

R^5 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、アミノ、フェニル、ヘテロアリール、アシルまたはヘテロシクロアルキルである、項目 2 または 3 に記載の化合物。

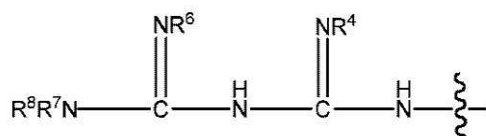
(項目 5)

R^4 が H である、項目 2 または 4 に記載の化合物。

(項目 6)

A の前記アミノ含有部分が、以下の構造

【化 3 3】



10

(式中、 R^4 、 R^6 、 R^7 および R^8 はそれぞれ、H、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、必要に応じて置換されているアルコキシ、アミノ、必要に応じて置換されているスルホニル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、必要に応じて置換されているカルボキシル、アシル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているホスホニル、必要に応じて置換されているホスフィニル、必要に応じて置換されているボロネート、必要に応じて置換されているシリル、またはイミノから独立して選択される) を有するビグアニジノ含有部分である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 7)

R^4 および R^6 がそれぞれ、H である、項目 6 に記載の化合物。

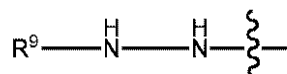
(項目 8)

R^7 および R^8 がそれぞれ、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される、項目 6 または 7 に記載の化合物。

(項目 9)

A が、以下の構造

【化 3 4】



30

(式中、 R^9 は、H、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、必要に応じて置換されているアルコキシ、アミノ、必要に応じて置換されているスルホニル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、必要に応じて置換されているカルボキシル、アシル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているホスホニル、必要に応じて置換されているホスフィニル、必要に応じて置換されているボロネート、必要に応じて置換されているシリル、またはイミノである)

を有するヒドラジノ含有部分である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 10)

R^9 が、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルである、項目 9 に記載の化合物。

(項目 11)

a および c がそれぞれ 1 であり、 R^1 がハロゲンであり、 R^3 がハロゲンである、項目 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 12)

b が 0 である、項目 1 から 11 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 13)

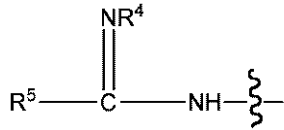
X が SO_2 である、項目 1 から 12 のいずれか一項に記載の化合物。

50

(項 目 1 4)

A が、

【 化 3 5 】



(式中、 R^4 は H であり、 R^5 は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、 $-\text{N}$ (アルキル) $_2$ 、 $-\text{NH}$ (アルキル)、フェニル、 N -ヘテロアリール、 N -ヘテロシクロアルキルであり、 X は SO_2 である)

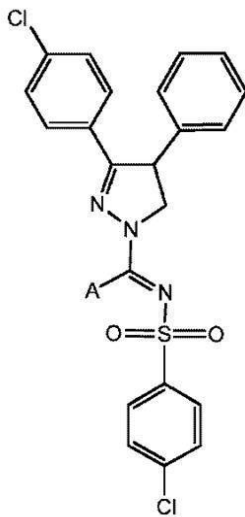
10

である、項目 1 に記載の化合物。

(項 目 1 5)

以下の構造

【 化 3 6 】



20

を有する、項目 1 に記載の化合物。

(項 目 1 6)

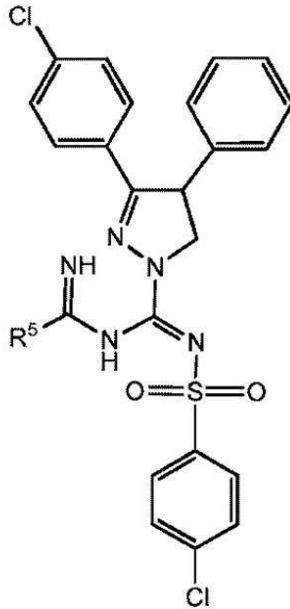
A が、 $-\text{NH}-\text{NH}_2$ である、項目 1 5 に記載の化合物。

(項 目 1 7)

以下の構造

30

【化 3 7】



10

を有する、項目 2 に記載の化合物。

20

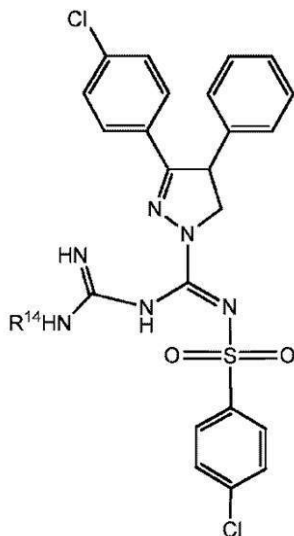
(項目 1 8)

R^5 が、メチル、フェニル、-NHBOc、ピリジニル、シクロプロピル、tert-ブチル、モルホリニル、ピロリジニル、または-N(メチル)₂である、項目 1 7 に記載の化合物。

(項目 1 9)

以下の構造

【化 3 8】



30

40

(式中、 R^{14} は、H、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、必要に応じて置換されているアルコキシ、アミノ、必要に応じて置換されているスルホニル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、必要に応じて置換されているカルボキシル、アシル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているホスホニル、必要に応じて置換されているホスフィニル、必要に応じて置換されているボロネート、必要に応じて置換さ

50

れているシリル、またはイミノである)
を有する、項目 1 に記載の化合物。

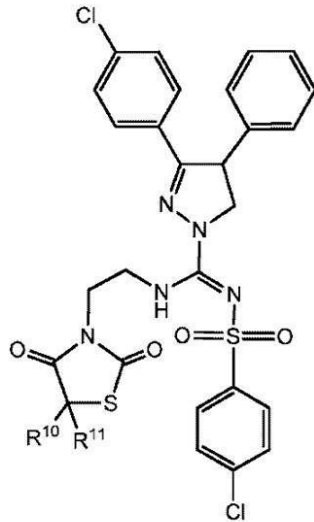
(項目 2 0)

R^{1-4} が、H、アシル、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである、項目 1 9 に記載の化合物。

(項目 2 1)

以下の構造

【化 3 9】



10

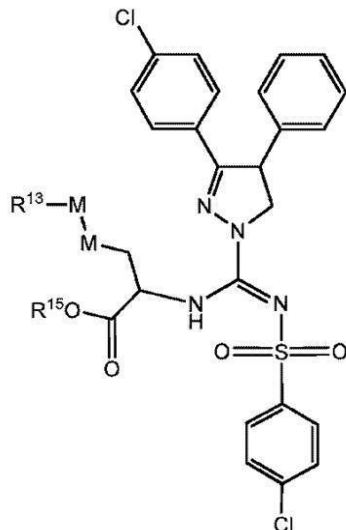
20

を有する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 2 2)

以下の構造

【化 4 0】



30

40

(式中、 R^{1-5} は、H、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、必要に応じて置換されているアルコキシ、アミノ、必要に応じて置換されているスルホニル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、必要に応じて置換されているカルボキシル、アシル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているホスホニル、必要に応じて置換されているホスフィニル、必要に応じて置換されているボロネート、必要に応じて置換さ

50

れているシリル、またはイミノである)
を有する、項目 1 に記載の化合物。

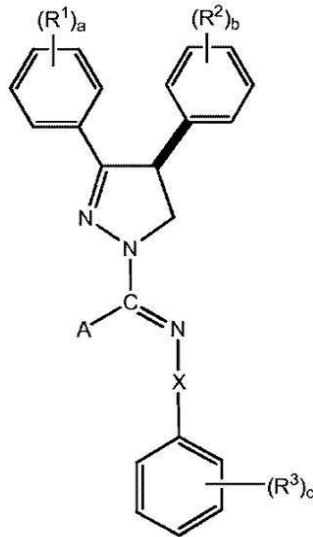
(項目 2 3)

R^{1-5} が、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはアミノである、項目 2 2 に記載の化合物。

(項目 2 4)

S - 鏡像異性体

【化 4 1】



10

20

である、項目 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 5)

A が、治療骨格の少なくとも一部分を構成する、項目 1 に記載の化合物。

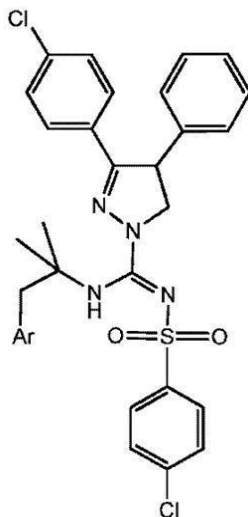
(項目 2 6)

前記治療骨格が、抗糖尿病剤、抗がん剤、または抗肥満剤を含む、項目 2 5 に記載の化合物。

(項目 2 7)

以下の構造

【化 4 2】



40

を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル。

(項目 2 8)

50

(i) C B₁ 受容体媒介性骨格および (i i) 第 2 の治療骨格を含む化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル。

(項目 2 9)

前記第 2 の治療骨格が、抗糖尿病剤、抗がん剤、または抗肥満剤を含む、項目 2 8 に記載の化合物。

(項目 3 0)

3 - フェニル - N' - フェニル - N - イミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド化合物である、項目 2 8 または 2 9 に記載の化合物。

(項目 3 1)

前記 C B₁ 受容体媒介性骨格が、3 - フェニル - N' - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド骨格を含む、項目 2 8 または 2 9 に記載の化合物。

10

(項目 3 2)

4 ~ 8 時間の血漿中半減期を有する、項目 1 から 3 1 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 3 3)

末梢組織における C B₁ 受容体を優先的に標的とする一方、脳組織中の C B₁ 受容体とは相互作用しない、項目 1 から 3 2 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 3 4)

項目 1 から 3 3 のいずれか一項に記載の化合物、および少なくとも 1 種の薬学的に許容される添加物を含む、医薬組成物。

(項目 3 5)

20

対象において、肥満症、糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患およびアルコール性脂肪肝疾患、肥満症の共存症、動脈硬化性心疾患の素因になる脂質異常症、糖尿病性腎症、または痛風を処置するための方法であって、それを必要とする該対象に、治療有効量の項目 1 から 3 3 のいずれか一項に記載の化合物を投与するステップを含む、方法。

(項目 3 6)

前記対象において、肥満症を処置するステップを含む、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 3 7)

前記対象において、糖尿病を処置するステップを含む、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 3 8)

対象において、脂肪組織の沈着を予防するかまたは元に戻す方法であって、それを必要とする前記対象に、有効量の項目 1 から 3 3 のいずれか一項に記載の化合物を投与するステップを含む、方法。

30

(項目 3 9)

前記化合物を投与しても、実質的に、神経精神医学的な有害作用を引き起こさない、項目 3 5 から 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 0)

前記化合物の投与により、脳内最高濃度と血漿中最高濃度の比が 0 . 1 未満となる、項目 3 5 から 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

上記は、添付の図面を参照しながら進める、以下のいくつかの実施形態の詳細な説明から一層明らかになる。

40

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 1 】

【図 1】図 1、2 および 3 は、本明細書において開示されている化合物の合成スキームを図示している。

【図 2】図 1、2 および 3 は、本明細書において開示されている化合物の合成スキームを図示している。

【図 3】図 1、2 および 3 は、本明細書において開示されている化合物の合成スキームを図示している。

【図 4】図 4 は、本明細書において開示されている化合物の i N O S 阻害効果を示している。L P S (5 0 n g / m l) および γ - インターフェロン (1 0 n g / m l) の非存在

50

下または存在下で24時間インキュベートした[#]RAW264.7細胞。細胞のiNOS活性は、増殖培地を適切なリガンド(100nM)を含有する反応混合物により置きかえた後に決定した。[&]マウスは、ビヒクルまたはLPS(25mg/kg、ip)によりインビボで処置し、6時間後に屠殺した。肺から調製した粗製ホモジネートを、示したリガンドと共にインキュベートし、放射活性ベースのアッセイを使用して、iNOS活性を決定した。

【図5abcd】図5A~Gは、本明細書において開示されている化合物に関する抗肥満効果および抗糖尿病効果を示すグラフである。DIOマウスを化合物2(10mg/kg/日)で14日間処置した。化合物2の処置により、体重(A)、食物摂取量(B)、高レプチン血症(C)、肝臓のTG(D)が低下し、HFD誘導性グルコース不耐性(E)、インスリン抵抗性(F)、および高インスリン血症(G)が抑止された。データは、群あたり5~6匹のマウスからの平均値±SEMを表す。^{*}($P < 0.05$)は、食餌対照(Pettersonら)と有意な差異があることを示す。[#]は、ビヒクル処置HFD群と比べて、有意な処置効果($P < 0.05$)があることを示す。

10

【図5efg】図5A~Gは、本明細書において開示されている化合物に関する抗肥満効果および抗糖尿病効果を示すグラフである。DIOマウスを化合物2(10mg/kg/日)で14日間処置した。化合物2の処置により、体重(A)、食物摂取量(B)、高レプチン血症(C)、肝臓のTG(D)が低下し、HFD誘導性グルコース不耐性(E)、インスリン抵抗性(F)、および高インスリン血症(G)が抑止された。データは、群あたり5~6匹のマウスからの平均値±SEMを表す。^{*}($P < 0.05$)は、食餌対照(Pettersonら)と有意な差異があることを示す。[#]は、ビヒクル処置HFD群と比べて、有意な処置効果($P < 0.05$)があることを示す。

20

【図6】図6は、本明細書において開示されている化合物の抗糖尿病効果を示している。ZDFラットを7日間、強制経口投与によってビヒクルまたは化合物2(10mg/kg/日)により処置した。化合物2による処置により、血糖(A)の漸進的増加、および血漿インスリン(B)と血漿c-ペプチド(C)の並行した減少を予防した。データは、群あたり4~5匹のマウスからの平均値±SEMを表す。^{*}($P < 0.05$)は、ビヒクル群と有意差があることを示している。

【図7a】図7は、本明細書において開示されている化合物の抗線維化効果を示している。毎週2回、8週間のCCl₄(1ml/kg、トウモロコシ油により1:10に希釈)の腹腔内注射により、CCl₄誘導性肝線維症を発生させた。マウスはまた、4週間、10mg/kg/日で経口により、ビヒクル、リモナバン、または化合物2により処置した。化合物2は、α-SMA、プロコラーゲン-1、およびフィブロネクチン-1 mRNAを低下させる点(A)、およびシリウスレッドおよびマッソントリクローム染色によって評価される肝線維症を低減する点(B)で、リモナバンよりも有効であることに留意されたい。免疫反応性iNOSのCCl₄誘導性増加は、リモナバン(C)によってではなく、化合物2によって弱められた。データは、群あたり7~8匹のマウスからの平均値±SEMを表す。対照に対して、^{*} $P < 0.05$ 。[#]は、CCl₄処置ビヒクル群と比べて、有意な処置効果($P < 0.05$)があることを示している。

30

【図7b】図7は、本明細書において開示されている化合物の抗線維化効果を示している。毎週2回、8週間のCCl₄(1ml/kg、トウモロコシ油により1:10に希釈)の腹腔内注射により、CCl₄誘導性肝線維症を発生させた。マウスはまた、4週間、10mg/kg/日で経口により、ビヒクル、リモナバン、または化合物2により処置した。化合物2は、α-SMA、プロコラーゲン-1、およびフィブロネクチン-1 mRNAを低下させる点(A)、およびシリウスレッドおよびマッソントリクローム染色によって評価される肝線維症を低減する点(B)で、リモナバンよりも有効であることに留意されたい。免疫反応性iNOSのCCl₄誘導性増加は、リモナバン(C)によってではなく、化合物2によって弱められた。データは、群あたり7~8匹のマウスからの平均値±SEMを表す。対照に対して、^{*} $P < 0.05$ 。[#]は、CCl₄処置ビヒクル群と比べて、有意な処置効果($P < 0.05$)があることを示している。

40

50

【図 7 c】図 7 は、本明細書において開示されている化合物の抗線維化効果を示している。毎週 2 回、8 週間の CCL₄ (1 ml / kg、トウモロコシ油により 1 : 10 に希釈) の腹腔内注射により、CCL₄ 誘導性肝線維症を発生させた。マウスはまた、4 週間、10 mg / kg / 日で経口により、ビヒクル、リモナバン、または化合物 2 により処置した。化合物 2 は、 α - SMA、プロコラーゲン - 1、およびフィブロネクチン - 1 mRNA を低下させる点 (A)、およびシリウレッドおよびマッソントリクローム染色によって評価される肝線維症を低減する点 (B) で、リモナバンよりも有効であることに留意されたい。免疫反応性 iNOS の CCL₄ 誘導性増加は、リモナバン (C) によってではなく、化合物 2 によって弱められた。データは、群あたり 7 ~ 8 匹のマウスからの平均値 $\pm$ SEM を表す。対照に対して、* $P < 0.05$ 。# は、CCL₄ 処置ビヒクル群と比べて、有意な処置効果 ($P < 0.05$) があることを示している。

10

【図 8】図 8 は、本明細書において開示されている化合物による AMPK (AMP 活性化タンパク質キナーゼ) 活性化を示している。メトホルミンなどのグアニドおよびピグアニドは、AMPK 活性化特性に関連している抗糖尿病剤として有効である (Hardie ら、Chem Biol. 2012 年、19 巻 (1 号)、1222 ~ 1236 頁)。ある種の実施形態では、グアニジン含有アナログは、図 8 に例示されている通り、アッセイキット (Cyclex、Nagoya、日本) を使用して、組換えヒト AMPK の活性化に関するスクリーニングが行われた。アナログはすべて、様々なレベルの AMPK 活性化を惹起した一方、リモナバンは、1 μ M という高い濃度でさえも、AMPK 活性に効果がなかったことに留意されたい。

20

【図 9】図 9 は、化合物 2 のインビボ代謝を例示している。正常なマウスに、化合物 2 を 10 mg / kg で経口的に与え、1 時間後に屠殺して、LC / MS / MS により、親化合物およびその一次代謝産物の血漿レベルならびに化学構造を分析した。

【発明を実施するための形態】

【0012】

いくつかの実施形態の詳細な説明

専門用語

本化合物、組成物および方法を一層よく説明するため、および本開示の実施において、当業者に指針を与えるため、以下の用語および方法の説明が提示される。本開示において使用される専門用語は、特定の実施形態および例だけを説明することを目的としたものであり、限定を意図するものではないことも理解される。

30

【0013】

「アシル」とは、構造 - C (O) R を有する基を指し、R は、例えば、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているアリール、または必要に応じて置換されているヘテロアリールとすることができる。「低級アシル」基とは、1 ~ 6 個の炭素原子を含有する基である。

【0014】

「アシルオキシ」とは、構造 - OC (O) R - を有する基を指し、R は、例えば、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているアリール、または必要に応じて置換されているヘテロアリールとすることができる。「低級アシルオキシ」基とは、1 ~ 6 個の炭素原子を含有する。

40

【0015】

本明細書で使用する「投与」とは、別の人による対象への投与、または対象による自己投与を含む。

【0016】

用語「脂肪族」とは、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン化アルキル基およびシクロアルキル基を含むものとして定義される。「低級脂肪族」基とは、1 ~ 10 個の炭素原子を有する分岐または非分岐脂肪族基である。

【0017】

「アルカンジイル」、「シクロアルカンジイル」、「アリールジイル」、「アルカンア

50

「リールジイル」とは、脂肪族、脂環式、アリール、およびアルカンアリール炭化水素に由来する二価のラジカルを指す。

【 0 0 1 8 】

「アルケニル」とは、炭素および水素しか含まない環式、分岐鎖または直鎖の基を指し、コンジュゲートし得るかまたはコンジュゲートし得ない1つまたは複数の二重結合を含む。アルケニル基は、無置換であってもよく、または置換されていてもよい。「低級アルケニル」基とは、1～6個の炭素原子を含有する。

【 0 0 1 9 】

用語「アルコキシ」とは、1～20個の炭素原子、好ましくは1～8個の炭素原子（「低級アルコキシ」と呼ばれる）、より好ましくは1～4個の炭素原子を含む、直鎖、分岐または環式の炭化水素配置およびその組み合わせであって、結合点において酸素原子を含む、炭化水素配置を指す。「アルコキシ基」の例は、式 - OR により表され、R は、必要に応じて、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アラルキル基、シクロアルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基またはヘテロシクロアルキル基により置換されているアルキル基とすることができる。適切なアルコキシ基には、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、i - プロポキシ、n - ブトキシ、i - ブトキシ、sec - ブトキシ、tert - ブトキシ、シクロプロポキシ、シクロヘキシルオキシなどが含まれる。

【 0 0 2 0 】

「アルコキシカルボニル」とは、アルコキシで置換されているカルボニルラジカル - C (O) OR を指し、R は、必要に応じて置換されているアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルまたは類似の部分を表す。

【 0 0 2 1 】

用語「アルキル」とは、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、t - ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、デシル、テトラデシル、ヘキサデシル、エイコシル、テトラコシルなどの、炭素原子1～24個の分岐または非分岐の飽和炭化水素基を指す。「低級アルキル」基は、1～6個の炭素原子を有する飽和の分岐または非分岐の炭化水素である。好ましいアルキル基は、1～4個の炭素原子を有する。アルキル基は、「置換されているアルキル」であってもよく、この場合、1個または複数の水素原子が、ハロゲン、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、ヒドロキシル、アリール、アルケニル、またはカルボキシルなどの置換基により置換されている。例えば、低級アルキルまたは (C₁～C₆) アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、iso - ブチル、sec - ブチル、ペンチル、3 - ペンチル、またはヘキシルとすることができる。(C₃～C₆) シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルとすることができる。(C₃～C₆) シクロアルキル (C₁～C₆) アルキルは、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、2 - シクロプロピルエチル、2 - シクロブチルエチル、2 - シクロペンチルエチル、または2 - シクロヘキシルエチルとすることができる。(C₁～C₆) アルコキシは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、iso - ブトキシ、sec - ブトキシ、ペントキシ、3 - ペントキシ、またはヘキシルオキシとすることができる。(C₂～C₆) アルケニルは、ビニル、アリール、1 - プロペニル、2 - プロペニル、1 - ブテニル、2 - ブテニル、3 - ブテニル、1 - ペンテニル、2 - ペンテニル、3 - ペンテニル、4 - ペンテニル、1 - ヘキセニル、2 - ヘキセニル、3 - ヘキセニル、4 - ヘキセニル、または5 - ヘキセニルとすることができる。(C₂～C₆) アルキニルは、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、3 - ブチニル、1 - ペンチニル、2 - ペンチニル、3 - ペンチニル、4 - ペンチニル、1 - ヘキシニル、2 - ヘキシニル、3 - ヘキシニル、4 - ヘキシニル、または5 - ヘキシニルとすることができる。(C₁～C₆) アルカノイルは、アセチル、プロパノイルまたはブタノイルとすることができる。ハロ (C₁～C₆) アルキルは、ヨードメチル、プロモメチル、クロロメチル、フルオロメチル、トリフルオロメチル、2 - クロロエチル、2 - フルオロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、または

10

20

30

40

50

ペンタフルオロエチルとすることができる。ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキルは、ヒドロキシメチル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシエチル、1 - ヒドロキシプロピル、2 - ヒドロキシプロピル、3 - ヒドロキシプロピル、1 - ヒドロキシブチル、4 - ヒドロキシブチル、1 - ヒドロキシペンチル、5 - ヒドロキシペンチル、1 - ヒドロキシヘキシル、または6 - ヒドロキシヘキシルとすることができる。 ($C_1 \sim C_6$) アルコキシカルボニルは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、またはヘキシルオキシカルボニルとすることができる。 ($C_1 \sim C_6$) アルキルチオは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、ペンチルチオ、またはヘキシルチオとすることができる。 ($C_2 \sim C_6$) アルカノイルオキシは、アセトキシ、プロパノイルオキシ、ブタノイルオキシ、イソブタノイルオキシ、ペンタノイルオキシ、またはヘキサノイルオキシとすることができる。

10

【0022】

「アルキニル」とは、炭素および水素しか含有していない環式、分岐鎖または直鎖の基を指し、特に言及しない限り、1 ~ 12 個の炭素原子を典型的に含有し、1 つまたは複数の三重結合を含有する。アルキニル基は、無置換であってもよく、または置換されていてもよい。「低級アルキニル」基とは、1 ~ 6 個の炭素原子を含有する基である。

【0023】

用語「アミン」または「アミノ」は、式 - NRR' の基であって、R および R' が独立して、水素、またはアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アラルキル基、シクロアルキル基、ハロゲン化アルキル基、またはヘテロシクロアルキル基とすることができる、基を指す。例えば、「アルキルアミノ」または「アルキル化アミノ」とは、- NRR' であって、R または R' の少なくとも1 つはアルキルである、- NRR' を指す。

20

【0024】

用語「アミノアルキル」とは、少なくとも1 個の水素原子がアミノ基により置き換えられている (例えば、- $CH_2 - NH_2$)、上で定義したアルキル基を指す。

【0025】

「アミノカルボニル」とは、単独または組み合わされて、アミノにより置換されているカルボニル (カルバモイル) ラジカルであって、該アミノラジカルが、必要に応じてアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルカノイル、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニルなどにより、一置換または二置換されていてもよい、ラジカルを意味する。アミノカルボニル基は、- $N(R) - C(O) - R$ (R は、置換基または H である) とすることができる。適切なアミノカルボニル基は、アセトアミドである。

30

【0026】

用語「アミド (amide)」または「アミド (amido)」は、式 - $C(O)NRR'$ により表され、R および R' は独立して、水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アラルキル基、シクロアルキル基、ハロゲン化アルキル基、またはヘテロシクロアルキル基とすることができる。

40

【0027】

「アナログ」とは、親化合物と化学構造が異なる分子、例えばホモログ (アルキル鎖長の差異または1 つまたは複数の同位体を含有している点での差異などの、化学構造または質量の増加による差異がある)、分子のフラグメント、1 つもしくは複数の官能基またはイオン化の変化によって異なる構造のことである。アナログは、必ずしも親化合物から合成されるものではない。誘導体とは、基本構造に由来する分子のことである。

【0028】

「動物」とは、例えば哺乳動物および鳥類を含む分類である、生きている多細胞脊椎動物を指す。用語、哺乳動物には、ヒトおよび非ヒト哺乳動物の両方が含まれる。同様に、用語「対象」には、鳥類や、非ヒト霊長類、コンパニオン動物 (イヌおよびネコなど)、

50

家畜（ブタ、ヒツジ、ウシなど）、および大型のネコ科動物などの非家畜化動物などの非ヒト哺乳動物を含めた、ヒト対象と非ヒト対象の両方が含まれる。用語、対象は、生物のライフサイクル中のステージにかかわらず適用される。したがって、用語、対象は、生物に応じて、子宮内または卵内の生物に適用される（すなわち、該生物は、家畜化されたまたは野生の家畜などの哺乳動物または鳥類である）。

【 0 0 2 9 】

用語「アラルキル」とは、アルキル基の水素の代わりにアリアル基が用いられるアルキル基を指す。アラルキル基の一例は、ベンジル基である。

【 0 0 3 0 】

「アリアル」とは、単環（例えば、フェニル）または複数の縮合環（例えば、ナフチルまたはアントリル）を有する一価の不飽和芳香族炭素環式基を指し、これらの環は、必要に応じて無置換とすることができ、または置換されていることができる。「ヘテロアリアル基」は、芳香族基の環内に組み込まれている少なくとも1個のヘテロ原子を有する芳香族基として定義される。ヘテロ原子の例には、以下に限定されないが、窒素、酸素、硫黄、およびリンが含まれる。ヘテロアリアルには、以下に限定されないが、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノキサリニルなどが含まれる。アリアル基またはヘテロアリアル基は、以下に限定されないが、アルキル、アルキニル、アルケニル、アリアル、ハライド、ニトロ、アミノ、エステル、ケトン、アルデヒド、ヒドロキシ、カルボン酸、またはアルコキシを含む1つまたは複数の基により置換されていることができ、またはアリアル基もしくはヘテロアリアル基は無置換とすることができる。

【 0 0 3 1 】

「アリアルオキシ」または「ヘテロアリアルオキシ」は、式 - O A r の基を指し、A r は、それぞれアリアル基またはヘテロアリアル基である。

【 0 0 3 2 】

用語「カルボキシレート」または「カルボキシル」とは、 $-COO^-$ 基または $-COOH$ 基を指す。カルボキシル基は、カルボン酸を形成することができる。「置換カルボキシル」とは、 $-COOR$ を指し、R は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリアル、アラルキル、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、またはヘテロシクロアルキル基である。例えば、置換カルボキシル基は、カルボン酸エステルまたはその塩（例えば、カルボキシレート）とすることができる。

【 0 0 3 3 】

用語「共投与」または「共投与する」とは、同じ一般的な期間内に本明細書において開示されている樹状化合物と少なくとも1つの他の治療剤または診断剤とを投与することを指し、正確に同じ瞬間に投与することを必要とするものではない（しかし、共投与には、正確に同じ瞬間に投与することにも含まれる）。したがって、共投与は、同一日または異なる日、あるいは同一週または異なる週に行われてもよい。ある種の実施形態では、複数の治療剤および/または診断剤は、本明細書において開示されている樹状プラットフォーム内部に上記の薬剤を封入することにより、および/または樹状プラットフォームの表面に該薬剤を共有結合的にコンジュゲートすることにより、共投与することができる。

【 0 0 3 4 】

用語「シクロアルキル」とは、少なくとも3個の炭素原子で構成される非芳香族性炭素ベースの環を指す。シクロアルキル基の例には、以下に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが含まれる。用語「ヘテロシクロアルキル基」は、上記で定義したシクロアルキル基であって、環の炭素原子の少なくとも1個が、以下に限定されないが、窒素、酸素、硫黄、またはリンなどのヘテロ原子により置換されているシクロアルキル基である。

【 0 0 3 5 】

用語「エステル」とは、水素が例えば、 $C_1 \sim 6$ アルキル基（「カルボキシル $C_1 \sim 6$ アルキル」または「アルキルエステル」）、アリール基またはアラルキル基（「アリールエステル」または「アラルキルエステル」）などにより置きかえられている、カルボキシル基含有部分を指す。例えば、メチルエステル（ CO_2Me ）、エチルエステル（ CO_2Et ）、およびプロピルエステル（ CO_2Pr ）などの $CO_2C_1 \sim 3$ アルキル基が好ましく、それらの逆エステル（reverse ester）（例えば、 $-OCO Me$ 、 $-OCO Et$ および $-OCOPr$ ）を含む。

【0036】

用語「ハロゲン化アルキル」または「ハロアルキル基」とは、これらの基に存在している 1 個または複数の水素原子が、ハロゲン（F、Cl、Br、I）により置換されているアルキル基を指す。

10

【0037】

用語「ヒドロキシル」は、式 $-OH$ により表される。

【0038】

用語「ヒドロキシアルキル」とは、少なくとも 1 個の水素原子がヒドロキシル基により置換されているアルキル基を指す。用語「アルコキシアルキル基」は、少なくとも 1 個の水素原子が、上記のアルコキシ基により置換されているアルキル基として定義される。

【0039】

「阻害する」とは、疾患または状態の完全な発症を阻害することを指す。「阻害する」は、対照に比べて、生物学的活性または生物学的結合を量的または質的にいくらか低下させることも指す。

20

【0040】

「N - 複素環式」とは、少なくとも 1 個の窒素ヘテロ原子を含む、単環式または二環式の環または環系を指す。環または環系は、ヘテロ原子（複数可）に加え、1 ~ 9 個の炭素原子を一般に含んでおり、飽和、不飽和、または芳香族性（疑似芳香族性を含む）であってもよい。用語「疑似芳香族性」とは、厳密には芳香族性ではないが、電子の非局在化により安定化され、芳香族環と同様に挙動する環系を指す。芳香族には、ピロリル環などの疑似芳香族環系が含まれる。

【0041】

5 員単環式 N - 複素環の例には、ピロリル、H - ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、（1, 2, 3 オキサジアゾリルおよび 1, 2, 4 オキサジアゾリルを含む）、イソオキサゾリル、フラザニル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、トリアゾリル（1, 2, 3 トリアゾリルおよび 1, 3, 4 トリアゾリルを含む）、テトラゾリル、チアジアゾリル（1, 2, 3 チアジアゾリルおよび 1, 3, 4 チアジアゾリルを含む）、およびジチアゾリルが含まれる。6 員単環式 N - 複素環の例には、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、およびトリアジニルが含まれる。複素環は、広範囲の置換基、好ましくは $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ハロ、ヒドロキシ、メルカプト、トリフルオロメチル、アミノ、シアノ、またはモノ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノもしくはジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノにより、必要に応じて置換されていてもよい。N - 複素環式基は、フェニル、ナフチル、インデニル、アズレニル、フルオレニル、およびアントラセニルなどの炭素環式環に縮合していてもよい。

30

40

【0042】

8、9 および 10 員の二環式複素環の例には、1 H チエノ [2, 3 - c] ピラゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、イソキノリニル、キノリニル、キノキサリニル、プリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ベンゾトリアジニルなどが含まれる。これらの複素環は、例えば、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ハロ

50

、ヒドロキシ、メルカプト、トリフルオロメチル、アミノ、シアノ、またはモノもしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノにより必要に応じて置換されていてもよい。特に定義していない限り、必要に応じて置換されている N - 複素環には、適切な環窒素のピリジニウム塩および N - オキシド形態が含まれる。

【0043】

用語「対象」には、鳥類ならびに、非ヒト霊長類、コンパニオン動物（イヌおよびネコなど）、家畜（ブタ、ヒツジ、ウシなど）、および大型のネコ科動物などの非家畜化動物などの非ヒト哺乳動物を含めた、ヒト対象と非ヒト対象の両方が含まれる。用語、対象は、生物のライフサイクル中のステージにかかわらず適用される。したがって、用語、対象は、生物に応じて、子宮内または卵内の生物に適用される（すなわち、該生物は、家畜化されたまたは野生の家禽などの哺乳動物または鳥類である）。

10

【0044】

「置換されている」または「置換」とは、分子の水素原子または R 基を、1 つまたは複数のさらなる R 基により置きかえることを指す。特に定義されていない限り、用語「必要に応じて置換されている」または「任意選択の置換基」とは、本明細書で使用する場合、1 つ、2 つ、3 つ、4 つまたはそれ以上の基、好ましくは 1 つ、2 つまたは 3 つ、より好ましくは 1 つまたは 2 つの基によりさらに置換されていてもよいが、または置換されていなくてもよい基を指す。置換基は、例えば、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、ヒドロキシル、オキソ、 C_{1-6} アルコキシ、アリールオキシ、 C_{1-6} アルコキシアリール、ハロ、 C_{1-6} アルキルハロ (CF_3 および CHF_2 など)、 C_{1-6} アルコキシハロ (OCF_3 および OCF_2 など)、カルボキシル、エステル、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、二置換アミノ、アシル、ケトン、アミド、アミノアシル、置換アミド、二置換アミド、チオール、アルキルチオ、チオオキソ、サルフェート、スルホネート、スルフィニル、置換スルフィニル、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルアミド、置換スルホンアミド、二置換スルホンアミド、アリール、アル C_{1-6} アルキル (ar C_{1-6} alkyl)、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールから選択することができ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクリルのそれぞれ、ならびにそれらを含む基は、さらに必要に応じて置換されていてもよい。N - 複素環の場合の任意選択の置換基は、以下に限定されないが、 C_{1-6} アルキルすなわち N - C_{1-3} アルキル、より好ましくはメチル、特に N - メチルも含むことができる。

20

30

【0045】

「スルフィニル」とは、基 - S (= O) H を指す。

【0046】

用語「置換スルフィニル」または「スルホキシド」とは、水素が、例えば C_{1-6} アルキル基（「 C_{1-6} アルキルスルフィニル」または「 C_{1-6} アルキルスルホキシド」）、アリール（「アリールスルフィニル」）、アラルキル（「アラルキルスルフィニル」）などにより置きかえられているスルフィニル基を指す。 C_{1-3} アルキルスルフィニル基は、例えば、- SO メチル、- SO エチル、および - SO プロピルなどが好ましい。

【0047】

用語「スルホニル」とは、基 - SO₂ H を指す。

40

【0048】

用語「置換スルホニル」とは、水素が、例えば C_{1-6} アルキル基（「スルホニル C_{1-6} アルキル」）、アリール（「アリールスルホニル」）、アラルキル（「アラルキルスルホニル」）などにより置きかえられているスルホニル基を指す。例えば、- SO₂ Me、- SO₂ Et および - SO₂ Pr などのスルホニル C_{1-3} アルキル基が好ましい。

【0049】

用語「スルホニルアミド」または「スルホンアミド」とは、基 - SO₂ NH₂ を指す。

【0050】

「治療有効量」とは、指定される薬剤の量であって、該薬剤により処置される対象にお

50

いて、所望の効果を実現するのに十分な量を指す。例えば、「治療量」とは、対象において炎症を阻害するのに十分な、F B X O 3 阻害剤の量とすることができる。理想的には、治療有効量の薬剤は、対象において、実質的な細胞毒性効果を引き起こすことなく、疾患もしくは状態を阻害するかまたは処置するのに十分な量である。薬剤の治療有効量は、処置されている対象、苦痛の重症度、および治療組成物の投与方式に依存することになる。

【 0 0 5 1 】

「チオール」は、基 - S H を指す。

【 0 0 5 2 】

用語「置換されているチオール」とは、水素が、例えば C₁ - C₆ アルキル基 (「 - S (C₁ - C₆ アルキル) 」)、アリール (「 - S (アリール) 」)、またはアラルキル (「 - S (アルキル) (アリール) 」) などにより置き換えられているチオール基を指す。

【 0 0 5 3 】

「処置」とは、発症し始めた後の疾患または病態の徴候または症状を寛解する治療的介入、あるいは病変もしくは状態を発症するリスクを低減、または病変もしくは状態の重症度を軽減するために、疾患の徴候を示していないかまたは初期徴候しか示していない対象に、化合物もしくは組成物を投与することを指す。本明細書で使用する場合、疾患または病態に関する「寛解する」という用語は、観察可能な処置のなんらかの有益な効果を指す。有益な効果は、例えば、罹患しやすい対象における疾患の臨床的症状の発症を遅延させること、疾患の臨床的症状の一部またはすべての重症度を低減すること、疾患の進行を遅らせること、対象の総合的な健康または福祉の改善により、または特定の疾患に特有の、当技術分野で周知の他のパラメータにより、証明することができる。「疾患を処置する」という句は、例えば、糖尿病などの疾患のリスクがある対象において、疾患の完全な発症を阻害することを指す。疾患または状態を「予防する」とは、病変もしくは状態を発症するリスクを低減するかまたは病変もしくは状態の重症度を軽減するために、疾患の徴候を示していないかまたは初期徴候しか示していない対象に、組成物を予防的に投与することを指す。本明細書において開示されているある種の実施形態では、この処置は、対象における食物摂取または体重増加を阻害する。本明細書において開示されているある種の実施形態では、この処置は、対象における線維形成を阻害するか、またはインスリン抵抗性を元に戻す。

【 0 0 5 4 】

「医薬組成物」とは、担体、希釈剤、および/またはアジュバント、および必要に応じて他の生物学的活性成分を含む、1種または複数の薬学的に許容される非毒性添加物と共に、1つまたは複数の本開示化合物の量 (例えば、単位投与量) を含む組成物である。そのような医薬組成物は、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA (第19版) において開示されているものなどの、標準的な医薬製剤技法によって調製することができる。

【 0 0 5 5 】

用語「薬学的に許容される塩またはエステル」とは、例えば、以下に限定されないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、リンゴ酸、酢酸、シュウ酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、フマル酸、コハク酸、マレイン酸、サリチル酸、安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸などを含めた無機酸および有機酸の塩を含む、従来の手段によって調製される塩またはエステルを指す。本開示化合物の「薬学的に許容される塩」には、ナトリウム、カリウム、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、亜鉛などの陽イオンから形成されるもの、ならびに、アンモニア、エチレンジアミン、N - メチル - グルタミン、リシン、アルギニン、オルニチン、コリン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、プロカイン、N - ベンジルフェネチルアミン、ジエチルアミン、ピペラジン、トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン、および水酸化テトラメチルアンモニウムなどの塩基から形成されるものなども含まれる。これらの塩は、標準的手順、例えば遊離酸を適切な有機塩基または無機塩

基と反応させることによって、調製することができる。本明細書において列挙されているいかなる化学化合物も、薬学的に許容されるその塩として、代替的に投与することができる。「薬学的に許容される塩」は、遊離酸、塩基、および両性イオンの形態も含まれる。適切な薬学的に許容される塩の説明は、Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use, Wiley VCH (2002年)において見いだすことができる。本明細書において開示されている化合物が、カルボキシ基などの酸性官能基を含む場合、カルボキシ基に適した薬学的に許容される陽イオン対は、当業者に周知であり、アルカリ、アルカリ土類、アンモニウム、第四級アンモニウム陽イオンなどを含む。そのような塩は、当業者に公知である。「薬理的に許容可能な塩」のさらなる例に関しては、Bergeら J. Pharm. Sci. 66巻: 1号 (1977年) を参照されたい。

10

【0056】

「薬学的に許容されるエステル」には、修飾してカルボキシル基を含む、本明細書に記載されている化合物に由来するものが含まれる。インビボでの加水分解性エステルとは、ヒトまたは動物の体内で加水分解されて、親の酸またはアルコールを生成するエステルである。したがって、代表的なエステルには、カルボン酸エステルであって、エステル原子団 (grouping) のカルボン酸ポーションの非カルボニル部分が、直鎖または分岐鎖のアルキル (例えば、メチル、n - プロピル、t - ブチル、または n - ブチル)、シクロアルキル、アルコキシアルキル (例えば、メトキシメチル)、アラルキル (例えば、ベンジル)、アリーロキシアルキル (例えば、フェノキシメチル)、アリール (例えば、必要に応じて例えばハロゲン、C₁ ~ 4 アルキル、または C₁ ~ 4 アルコキシにより置換されているフェニル)、またはアミノ; アルキルスルホニルもしくはアラルキルスルホニルなどのスルホン酸エステル (例えば、メタンスルホニル)、またはアミノ酸エステル (例えば、L - バリルまたは L - イソロイシル) から選択される、カルボン酸エステルを含む。「薬学的に許容されるエステル」は、一リン酸エステル、二リン酸エステル、または三リン酸エステルなどの無機エステルも含まれる。そのようなエステルでは、別段の指定がない限り、存在しているいずれのアルキル部分は、1 ~ 18 個の炭素原子、具体的には 1 ~ 6 個の炭素原子、より具体的には 1 ~ 4 個の炭素原子を含有するのが有利である。そのようなエステル中に存在しているいずれのシクロアルキル部分も、3 ~ 6 個の炭素原子を含有するのが有利である。そのようなエステル中に存在しているいずれのアリール部分も、上のカルボシクリル (carbocyclyl) の定義において示されている通り、必要に応じて置換されているフェニル基を含むのが有利である。したがって、薬学的に許容されるエステルには、アセチル、t - ブチル、またはパルモイル (palmoyl)、ステアロイルなどの長い直鎖または分岐鎖の不飽和脂肪酸またはオメガ - 6 不飽和脂肪酸などの、C₁ ~ C₂₂ 脂肪酸エステルが含まれる。代替的なアリールエステルまたはヘテロアリールエステルには、ベンゾイル、ピリジルメチロイルなどが含まれ、これらのいずれも上のカルボシクリルにおいて定義されている通り、置換されていてもよい。さらなる薬学的に許容されるエステルには、ロイシル、イソロイシル、およびとりわけバリルなどの脂肪族 L - アミノ酸エステルが含まれる。

20

30

【0057】

治療的使用に関して、本化合物の塩は、対イオンが薬学的に許容されるものである。しかし、薬学的に許容されない酸および塩基の塩も、例えば、薬学的に許容される化合物の調製または精製に使用することを見出すことができる。

40

【0058】

本明細書の上記の薬学的に許容される酸および塩基の付加塩は、本化合物が形成することができる、治療的に活性な非毒性の酸および塩基の付加塩形態を含むことが意図される。薬学的に許容される酸付加塩は、塩基形態をそのような適切な酸により処理することによって、都合よく得ることができる。適切な酸は、例えば、ハロゲン化水素酸、例えば塩酸または臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸、または例えば、酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルピン酸、シュウ酸 (すなわち、エタン二酸)、マロン酸、コハク酸 (すなわち、ブタン二酸)、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸 (すなわち、ヒ

50

ドロキシブタン二酸)、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、p - アミノサリチル酸、パモ酸などの有機酸を含む。反対に、前記塩の形態は、適切な塩基で処理することにより、遊離塩基の形態に変換することができる。

【0059】

酸性プロトンを含有している化合物も、適切な有機塩基および無機塩基で処理することにより、その非毒性金属塩またはアミン付加塩の形態に変換することもできる。適切な塩基塩の形態は、例えば、アンモニウム塩、アルカリおよびアルカリ土類金属塩、例えばリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩など、有機塩基との塩、例えばベンザチン塩、N - メチル - D - グルカミン塩、ヒドラバミン塩、および例えば、アルギニン、リシンなどのアミノ酸との塩を含む。

10

【0060】

本明細書の上記で使用されている用語「付加塩」とは、本明細書に記載されている化合物が形成することのできる溶媒和物も含む。そのような溶媒和物は、例えば水和物、アルコールなどである。

【0061】

本明細書の上記で使用されている用語「第四級アミン」は、化合物が、化合物の塩基性窒素と適切な第四級化剤(例えば、必要に応じて置換されているアルキルハライド、アリールハライドまたはアリールアルキルハライド、例えば、ヨウ化メチルまたはヨウ化ベンジルなど)との間の反応により形成することができる、第四級アンモニウム塩と定義される。トリフルオロメタンスルホン酸アルキル、メタンスルホン酸アルキル、およびp - トルエンスルホン酸アルキルなどの、良好な脱離基を有する他の反応物も使用することができる。第四級アミンは正の電荷を帯びている窒素を有する。薬学的に許容される対イオンには、クロロ、ブromo、ヨード、トリフルオロ酢酸、および酢酸が含まれる。選択される対イオンは、イオン交換樹脂を使用して導入することができる。

20

【0062】

本開示化合物のプロドラッグも、本明細書において考慮に入れられる。プロドラッグとは、対象への該プロドラッグの投与後に、加水分解、代謝などのインビボでの生理作用を通じて、化学修飾されて活性化合物になる、活性または不活性化合物のことである。本文書全体にわたり使用されている用語「プロドラッグ」とは、誘導体のインビボでの生体変換で生じる生成物が本明細書に記載されている化合物において定義されている活性薬物となるような、エステル、アミドおよびホスフェートなどの薬理学的に許容される誘導体を意味する。プロドラッグは、好ましくは優れた水溶性、高いバイオアベイラビリティを有しており、インビボで活性な阻害剤へと容易に代謝されるものである。本明細書に記載されている化合物のプロドラッグは、修飾物が慣例的な操作かインビボのどちらかにより開裂して親化合物になるように、該化合物中に存在している官能基を修飾することによって調製することができる。プロドラッグの作製および使用に関わる、適合性および技法は、当業者によって周知である。エステルが関与するプロドラッグの全般的な考察に関しては、Svensson and Tunek, Drug Metabolism Reviews 165巻(1988年)およびBundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier(1985年)を参照されたい。

30

40

【0063】

用語「プロドラッグ」はまた、プロドラッグが対象に投与されると、本発明の活性な親薬物をインビボで放出する、共有結合している任意の担体も含むことが意図される。プロドラッグは、活性医薬品に比べて、溶解度およびバイオアベイラビリティなどの特性が向上していることが多いので、本明細書において開示されている化合物は、プロドラッグ形態で送達することができる。したがって、本開示化合物のプロドラッグ、プロドラッグを送達する方法、およびそのようなプロドラッグを含有する組成物も考えられる。本開示化合物のプロドラッグは、典型的には、修飾物が慣例的な操作かインビボのどちらかで開裂して親化合物を生じるよう、該化合物中に存在している1つまたは複数の官能基を修飾することによって調製される。プロドラッグには、インビボで開裂して、それぞれ対応する

50

アミノ基および/またはホスホネート基を生じる任意の基により官能化されている、ホスホネート基および/またはアミノ基を有する化合物が含まれる。プロドラッグの例には、非限定的に、アシル化アミノ基、および/またはリン酸エステル基もしくはリン酸アミド基を有する化合物が含まれる。特定の例では、プロドラッグは、リン酸イソプロピルエステルなどのリン酸低級アルキルエステルである。

【0064】

本開示化合物の保護誘導体も、考慮に入れられる。開示化合物と共に使用するのに適した様々な保護基は、Greene and Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、第3版; John Wiley & Sons、New York、1999年において開示されている。

【0065】

一般に、保護基は、分子の残りの部分に影響を及ぼさない条件下で除去される。これらの方法は、当技術分野において周知であり、酸加水分解、水素化分解などを含む。好ましい方法の1つは、TMS-Brを媒介とするエステル開裂において、遊離ホスホネートを生じさせるなどの、ルイス酸性条件を使用する、リン酸エステルの開裂などのエステルの除去を含む。第2の好ましい方法は、アルコール、酢酸など、またはそれらの混合物などの適切な溶媒系中でのパラジウム炭素を利用する水素化分解によるベンジル基の除去などの保護基の除去を含む。t-ブトキシカルボニル保護基を含む、t-ブトキシベースの基は、水、ジオキサンおよび/または塩化メチレンなどの適切な溶媒系中で、HClまたはトリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸を利用して除去することができる。アミノおよびヒドロキシ官能基を保護するのに適した、別の例示的な保護基は、トリチルである。他の従来の保護基は公知であり、適切な保護基は、Greene and Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、第3版、John Wiley&Sons、New York、1999年を参考にして、当業者により選択することができる。アミンが脱保護される場合、得られた塩は、容易に中和され、遊離アミンを生じさせることができる。同様に、ホスホン酸部分などの酸部分が現れる場合、該化合物は酸化合物として、またはその塩として単離してもよい。

【0066】

化合物

本明細書において、例えば線維症、糖尿病、肥満症および肝臓がんの処置のための、新規の末梢限定的カンナビノイド受容体媒介性化合物が開示されている。カンナビノイド受容体は、CB₁および/またはCB₂受容体とすることができる。本化合物は、CB₂に対してCB₁に本質的に非選択的であってもよく、またはCB₁受容体もしくはCB₂受容体のどちらか一方に選択性を示してもよい。好ましい実施形態では、カンナビノイド受容体媒介性化合物は、CB₁受容体に選択的である。

【0067】

ある種の実施形態では、カンナビノイド受容体媒介性化合物は、カンナビノイド受容体インバースアゴニスト、特にCB₁インバースアゴニストである。ある種の実施形態では、カンナビノイド受容体媒介性化合物は、ニュートラルアンタゴニストである。CB₁インバースアゴニストとは、CB₁アゴニストの効果と反対の効果をそれ自体が生じさせる薬物であり、CB₁アゴニストの効果を遮断することもできる。対照的に、CB₁のニュートラルアンタゴニストは、後者(すなわち、CB₁アゴニストの効果を遮断する)だけを行うことができるが、それ自体効果を有さない。CB₁インバースアゴニズムとは、薬物が、GTPガンマS結合を減少させる、および/またはアデニル酸シクラーゼ活性を向上させる能力により、通常、立証される。

【0068】

ある種の実施形態では、本化合物は、末梢組織(例えば、脂肪組織、肝臓、筋肉、肺、腎臓、マクロファージ、膵臓ベータ細胞および消化管)におけるCB₁受容体を優先的に標的とする一方、脳組織中のCB₁受容体とは相互作用しない。末梢的に媒介される効果は維持されるが、CNS副作用は最小限であるか、または存在しない。

【0069】

内因性カンナビノイドの代謝効果が、少なくとも一部、末梢組織における CB_1 受容体によって媒介される一方、神経精神医学的な副作用は、脳中の CB_1 受容体によって媒介されるという証拠が存在する。これにより、脳に浸透する能力の低下した CB_1 受容体遮断薬物は、それらの代謝的恩恵の一部またはほとんどを維持しながら、起こったとしても、神経精神医学的な副作用をほとんど引き起こさないことを示唆している。 CB_1 受容体遮断薬物の限定的な代謝有効性に関しては、このことは、細胞において2つ以上の標的に作用して、同じ代謝過程に影響を及ぼす二重活性化合物の設計により、改善することができる。一例として、そのような二次標的には、以下に限定されないが、酵素誘導型一酸化窒素合成酵素 ($iNOS$) の阻害またはアデノシンリン酸キナーゼ ($AMPK$) の活性化により、インスリン抵抗性が改善され、線維症および炎症が低減するという知見により示唆される、 $iNOS$ または $AMPK$ が含まれ得る (Shinozaki Sら、J. Biol. Chem. 2012年、286巻(40号)、34959~34975頁、Young RJら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000年、10巻(6号)、597~600頁、da Silva Morais Aら、Clin. Sci. 2010年、118巻(6号)、411~420頁)。本明細書において開示されているある種の実施形態は、脳浸透率が非常に低く、かつ $iNOS$ を阻害するかまたは $AMPK$ を直接活性化する代謝産物を生じる、 CB_1 遮断化合物である。化合物2の $iNOS$ 阻害性代謝産物の生成は、図9に例示されている。

10

【0070】

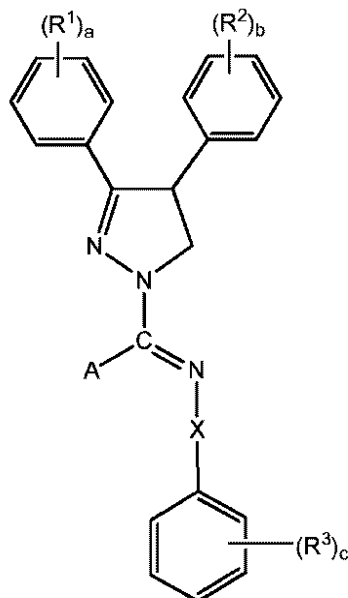
ある種の実施形態では、末梢限定的カンナビノイド CB_1 受容体媒介性化合物を特徴づけることができ、静脈内投与後にマウスで測定した、0.1未満である脳内最高濃度と血漿中最高濃度との比から同定することができる。好ましい末梢限定的カンナビノイド CB_1 受容体媒介性化合物は、0.05未満である、脳 C_{max} と血漿 C_{max} との比を有する。とりわけ、好ましい末梢限定的カンナビノイド受容体媒介性化合物は、0.025未満である、脳 C_{max} と血漿 C_{max} との比を有する。

20

【0071】

以下の式

【化5】



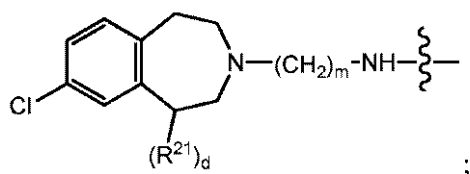
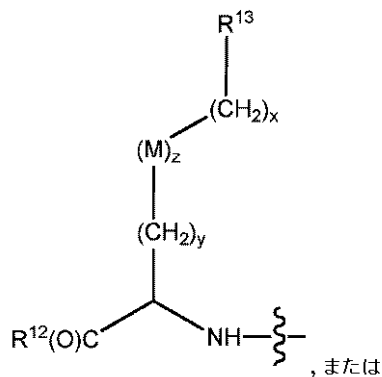
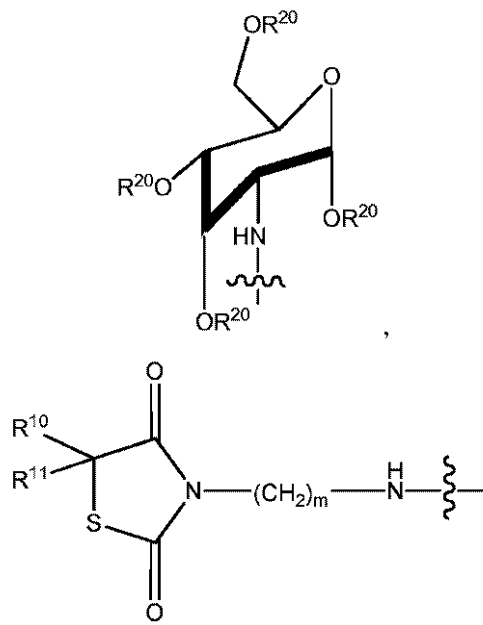
30

式 I

40

(式中、Aはアミジノ含有部分、ヒドラジノ含有部分、

【化 6】



であり、

R^1 、 R^2 および R^3 は、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、必要に応じて置換されているアルコキシ、アミノ、必要に応じて置換されているスルホニル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、必要に応じて置換されているカルボキシル、アシル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているホスホニル、必要に応じて置換されているホスフィニル、必要に応じて置換されているボロネート、必要に応じて置換されているシリル、またはイミノからそれぞれ独立して選択され、

X は SO_2 または $C=O$ であり、

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{20} は、H、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒド

40

50

ロキシ、必要に応じて置換されているアルコキシ、アミノ、必要に応じて置換されているスルホニル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、必要に応じて置換されているカルボキシル、アシル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているホスホニル、必要に応じて置換されているホスフィニル、必要に応じて置換されているボロネート、必要に応じて置換されているシリル、またはイミノからそれぞれ独立して選択され、

R^{21} は、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、必要に応じて置換されているアルコキシ、アミノ、必要に応じて置換されているスルホニル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、必要に応じて置換されているカルボキシル、アシル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているホスホニル、必要に応じて置換されているホスフィニル、必要に応じて置換されているボロネート、必要に応じて置換されているシリル、またはイミノであり、

M は、S または Se であり、

a、b および c は、それぞれ独立して、0、1、2、3、4 または 5 であり、

m、x および y は、それぞれ独立して、0、1、2、3、4、5 または 6 であり、

d は、0 または 1 であり、

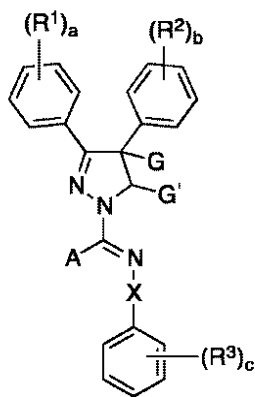
z は、1 または 2 である)

を有する、化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくはエステルが、本明細書において開示されている。

【0072】

以下の構造

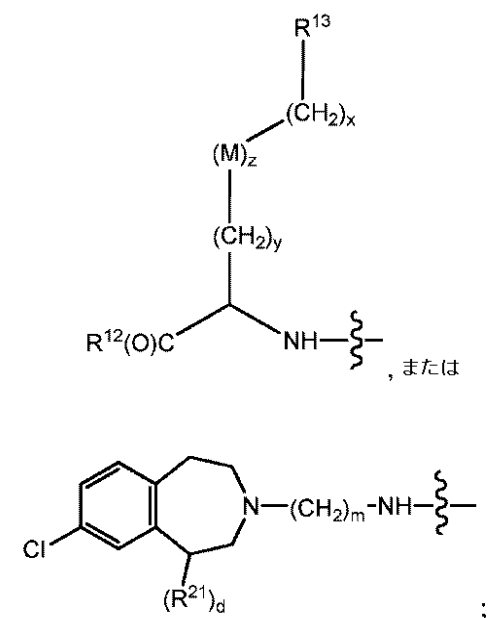
【化7】



式 II

(式中、A はアミジノ含有部分、ヒドラジノ含有部分、必要に応じて置換されているチオール、

であり、



GおよびG'は、それぞれ独立して、H、ヒドロキシ、必要に応じて置換されているアルキル、アラルキル、アミノ、または必要に応じて置換されているチオールであり、

 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{20} は、H、必要に応じて置換されているア

30

40

50

ルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、必要に応じて置換されているアルコキシ、アミノ、必要に応じて置換されているスルホニル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、必要に応じて置換されているカルボキシル、アシル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているホスホニル、必要に応じて置換されているホスフィニル、必要に応じて置換されているボロネート、必要に応じて置換されているシリル、またはイミノからそれぞれ独立して選択され、

R^{21} は、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、必要に応じて置換されているアルコキシ、アミノ、必要に応じて置換されているスルホニル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、必要に応じて置換されているカルボキシル、アシル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているホスホニル、必要に応じて置換されているホスフィニル、必要に応じて置換されているボロネート、必要に応じて置換されているシリル、またはイミノであり、

M は、S または Se であり、

a、b および c は、それぞれ独立して、0、1、2、3、4 または 5 であり、

m、x および y は、それぞれ独立して、0、1、2、3、4、5 または 6 であり、

d は、0 または 1 であり、

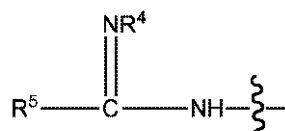
z は、1 または 2 である)

を有する、化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくはエステルも本明細書において開示されている。

【0073】

ある種の実施形態では、A は、

【化9】



(式中、 R^4 は、H、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、必要に応じて置換されているヘテロシクロアルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、必要に応じて置換されているアルコキシ、アミノ、必要に応じて置換されているスルホニル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、必要に応じて置換されているカルボキシル、アシル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているホスホニル、必要に応じて置換されているホスフィニル、必要に応じて置換されているボロネート、必要に応じて置換されているシリル、またはイミノから選択され、 R^5 は、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、必要に応じて置換されているアルコキシ、アミノ、必要に応じて置換されているスルホニル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、必要に応じて置換されているカルボキシル、アシル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているホスホニル、必要に応じて置換されているホスフィニル、必要に応じて置換されているボロネート、必要に応じて置換されているシリル、またはイミノから選択される)の構造を有するアミジノ含有部分である。ある種の実施形態では、 R^5 は、必要に応じて置換されているチオールである。特定の実施形態では、 R^4 は、H、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはアシル (例えば、t-ブチルオキシカルボニル) である。特定の実施形態では、 R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 C_3

～C₆シクロアルキル、アミノ（例えば、-NH₂、-N（アルキル）₂または-NH（アルキル））、フェニル、ヘテロアリール、アシル（例えば、t-ブチルオキシカルボニル）、またはヘテロシクロアルキルである。特定の実施形態では、R⁴は、H、ヒドロキシ、C₁～C₆アルキル、またはアシルであり、R⁵は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、アミノ（例えば、-N（アルキル）₂または-NH（アルキル））、フェニル、ヘテロアリール（例えば、N-ヘテロアリール）、またはヘテロシクロアルキル（例えば、N-ヘテロシクロアルキル）である。特定の実施形態では、R⁴はHである。

【0074】

特定の実施形態では、R⁵は、アルキルにより置換チオール（例えば、-S（C₁～C₆アルキル））、または置換アルキル、特にアラキル（例えば、-S（C₁～C₆アルキル）Ph）である。特定の実施形態では、R⁴はHであり、R⁵は置換されているチオールである。

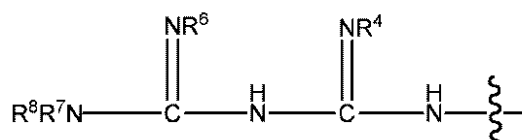
【0075】

特定の実施形態では、R⁵は、式-NR³⁰R³¹のアミノであり、R³⁰およびR³¹は独立して、水素、または必要に応じて置換されているアルキルとすることができるが、但し、R³⁰およびR³¹の少なくとも1つは、必要に応じて置換されているアルキルであることを条件とする。R³⁰およびR³¹の例示的な置換アルキルには、例えば、アルケニル置換アルキル、アルコキシ置換アルキル、アラキル、ヘテロアリール置換アルキル、シアノ置換アルキル、シクロアルキル置換アルキル、およびカルボキシレート置換アルキルが含まれる。特定の実施形態では、R⁴はHであり、R³⁰はHであり、R³¹は、必要に応じて置換されているアルキルである。

【0076】

ある種の実施形態では、Aのアミジノ含有部分は、

【化10】

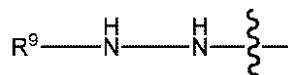


（式中、R⁴、R⁶、R⁷およびR⁸は、H、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、必要に応じて置換されているアルコキシ、アミノ、必要に応じて置換されているスルホニル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、必要に応じて置換されているカルボキシル、アシル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているホスホニル、必要に応じて置換されているホスフィニル、必要に応じて置換されているボロネート、必要に応じて置換されているシリル、またはイミノからそれぞれ独立して選択される）の構造を有する、ビグアニジノ含有部分である。特定の実施形態では、R⁴およびR⁶はそれぞれHである。特定の実施形態では、R⁷およびR⁸は、HまたはC₁～C₆アルキルからそれぞれ独立して選択される。特定の実施形態では、R⁴およびR⁶は、それぞれHであり、R⁷およびR⁸は、HまたはC₁～C₆アルキルからそれぞれ独立して選択される。

【0077】

ある種の実施形態では、Aは、

【化11】



（式中、R⁹は、H、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されて

いるシクロアルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、必要に応じて置換されているアルコキシ、アミノ、必要に応じて置換されているスルホニル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、必要に応じて置換されているカルボキシル、アシル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているホスホニル、必要に応じて置換されているホスフィニル、必要に応じて置換されているボロネート、必要に応じて置換されているシリル、またはイミノである)の構造を有するヒドラジノ含有部分である。特定の実施形態では、 R^9 はHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0078】

ある種の実施形態では、aおよびcは、それぞれ1であり、 R^1 はハロゲン(特にCl)であり、 R^3 はハロゲン(特にCl)である。ある種の実施形態では、bは0である。

10

【0079】

ある種の実施形態では、Xは SO_2 である。

【0080】

ある種の実施形態では、各 R^{20} は独立して、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0081】

ある種の実施形態では、 R^{10} および R^{11} は、それぞれ独立して、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0082】

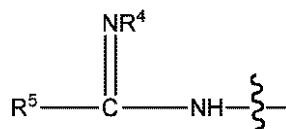
ある種の実施形態では、 R^{12} はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、またはアミノである。ある種の実施形態では、 R^{13} はHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。ある種の実施形態では、MはSである。

20

【0083】

ある種の実施形態では、Aは、

【化12】



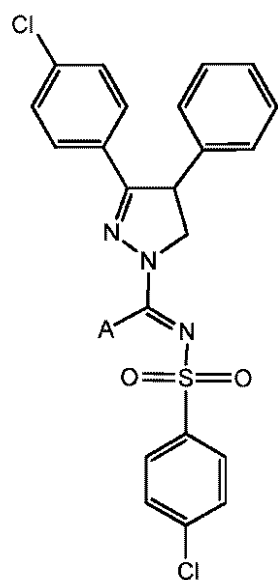
30

(式中、 R^4 はHであり、 R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、アミノ(例えば、 $-N(\text{アルキル})_2$ または $-NH(\text{アルキル})$)、フェニル、ヘテロアリール(例えば、N-ヘテロアリール)、またはヘテロシクロアルキル(例えば、N-ヘテロシクロアルキル)であり、Xは SO_2 である)である。

【0084】

開示されている化合物のより多くの具体例は、以下に列挙されている。

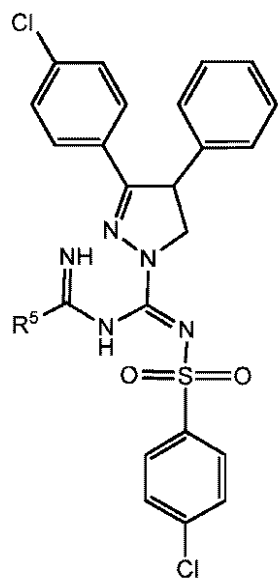
【化 1 3】



10

(式中、A は、本明細書に記載されている通りである)

【化 1 4】

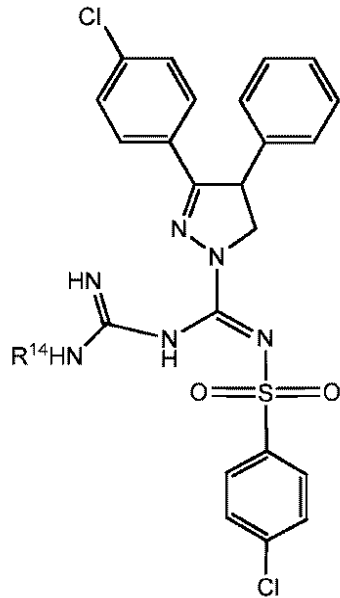


20

30

(式中、R⁵ は、本明細書に記載されている通りである)

【化 1 5】

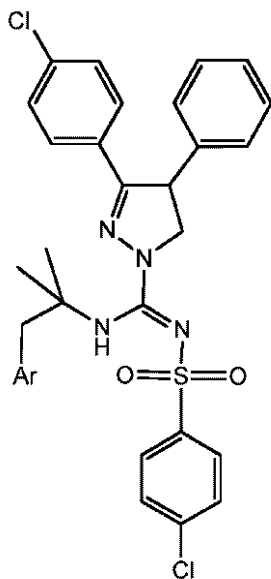


10

(式中、 R^{14} は、H、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、必要に応じて置換されているアルコキシ、アミノ、必要に応じて置換されているスルホニル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、必要に応じて置換されているカルボキシル、アシル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているホスホニル、必要に応じて置換されているホスフィニル、必要に応じて置換されているボロネート、必要に応じて置換されているシリル、またはイミノである)ある種の実施形態では、 R^{14} はH、アシル、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

20

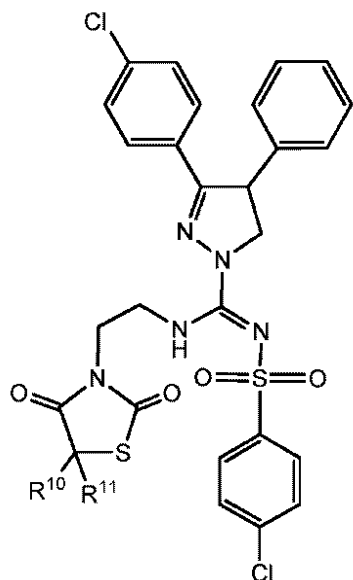
【化 1 6 - 1】



30

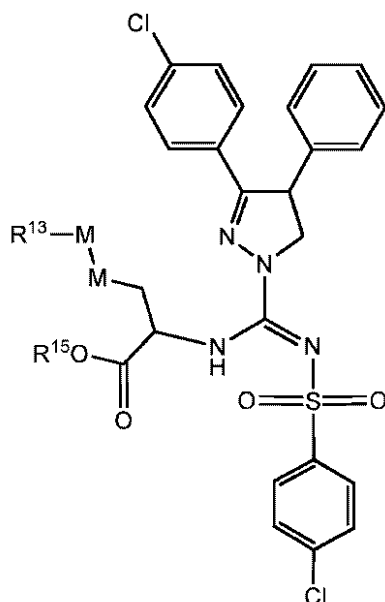
40

【化 1 6 - 2】



(式中、 R^{10} および R^{11} は、本明細書に記載されている通りである)

【化 1 7】



(式中、R^{1 3}は、本明細書に記載されている通りであり、R^{1 5}は、H、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、必要に応じて置換されているアルコキシ、アミノ、必要に応じて置換されているスルホニル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、必要に応じて置換されているカルボキシル、アシル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているホスホニル、必要に応じて置換されているホスフィニル、必要に応じて置換されているボロネート、必要に応じて置換されているシリル、またはイミノである)ある種の実施形態では、R^{1 5}はH、C₁~C₆アルキル、またはアミノである。

【 0 0 8 5 】

ある種の実施形態では、GまたはG'の少なくとも1つは、ヒドロキシ、必要に応じて置換されているC₁～C₆アルキル（例えば、フェニル置換C₁～C₆アルキル）、アミノ、またはS(CH₂)_nORの構造を有するアルコキシ置換チオール（式中、Rは、H、アルキル、またはアラルキルとすることができ、nは1～10である）である。

【 0 0 8 6 】

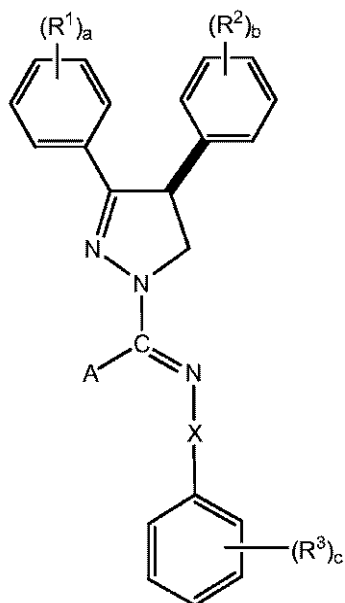
本開示化合物の特定の例には、１つまたは複数の不斉中心が含まれる。それゆえ、これらの化合物は、異なる立体異性体形態で存在することができる。したがって、化合物および組成物は、個々の純粋な鏡像異性体として、またはラセミ混合物を含む、立体異性体の混合物として提供されてもよい。ある種の実施形態では、本明細書において開示されている化合物は、例えば、鏡像異性体過剰率 90 %、鏡像異性体過剰率 95 %、鏡像異性体過剰率 97 %、またはエナンチオピュアな形態などの鏡像異性体過剰率 99 % を超えることさえあるような実質的にエナンチオピュアな形態で合成するか、またはそのように精製される。

【 0 0 8 7 】

10

例えば、式 I の化合物は、立体異性体混合物またはシス / トランス異性体の形態とすることができる。ある種の実施形態では、式 I の化合物は、S - 鏡像異性体

【 化 1 8 】



20

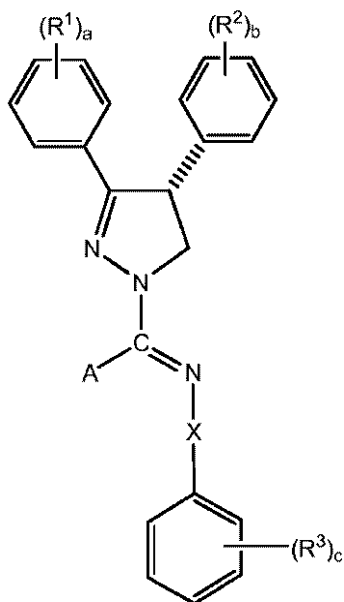
として提供されてもよい。

30

【 0 0 8 8 】

ある種の実施形態では、式 I の化合物は、R - 鏡像異性体

【 化 1 9 】



40

50

として提供されてもよい。

【0089】

ある種の実施形態では、S - 鏡像異性体が好ましい。ある種の実施形態では、R - 鏡像異性体が好ましい。

【0090】

ある種の実施形態では、本明細書において開示されている薬剤は、(i) CB_1 受容体媒介性骨格（例えば、インバースアゴニストまたはニュートラルアンタゴニスト）および(ii) 第2の治療骨格を含む、ハイブリッド化合物である。このハイブリッド化合物は、3 - フェニル - N' - フェニル - N - イミノ - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド化合物とすることができる。ある種の実施形態では、式I中の「A」部分は、第2の治療骨格の少なくとも一部分を構成する。ある種の実施形態では、第2の治療骨格はインビボ開裂を受け、これにより、治療活性の少なくとも一部分を保持することができる第2の治療骨格を放出することができる。例えば、第2の治療骨格としてメトホルミンである場合、得られたハイブリッド化合物は、 CB_1 受容体を遮断するだけでなく、該化合物のインビボでの代謝中に、広く使用されている抗糖尿病剤であるメトホルミンが放出されるために、治療有効性を有することができる。このインビボ開裂は、身体中のどの位置でも起こり得るが、典型的には、シトクロムP450のアイソフォームなどの薬物代謝性酵素の作用により、肝臓において起こる。ある種の実施形態では、この開裂は、本化合物のカルボキシイミドアミドボーションの「A」部分とC原子との間の結合で起こる。

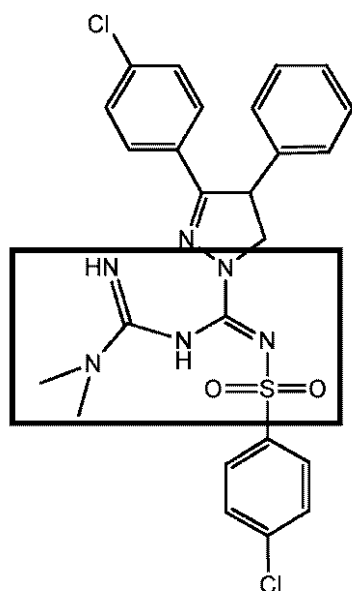
【0091】

例示的な第2の治療骨格には、抗糖尿病剤、抗がん剤、抗肥満剤、および抗線維化剤が含まれる。

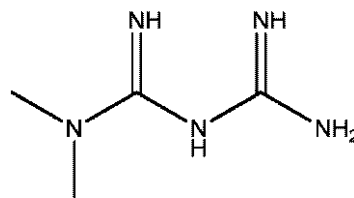
【0092】

メトホルミン骨格は、以下に示されている通り（化合物44、表1および表2）、または無置換の窒素末端における明らかな結合として暗示されている。

【化20】



化合物44中のメトホルミン骨格

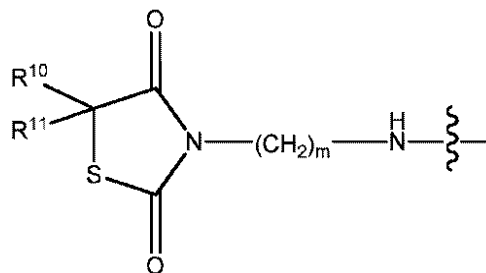


メトホルミン

【0093】

さらなる例示的な抗糖尿病性骨格は、

【化 2 1】



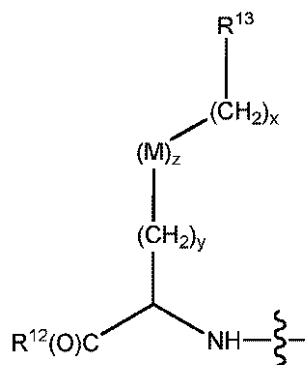
である。

10

【 0 0 9 4 】

例示的な抗がん性骨格は、

【化 2 2】



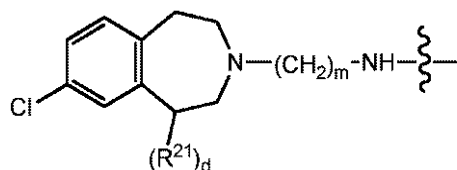
20

である。

【 0 0 9 5 】

例示的な抗肥満性骨格は、

【化 2 3】



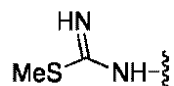
30

である。

【 0 0 9 6 】

例示的な i N O S 阻害剤骨格は、

【化 2 4】



40

(式中、 R^{21} は、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、必要に応じて置換されているアルコキシ、アミノ、必要に応じて置換されているスルホニル、必要に応じて置換されているアリール、必要に応じて置換されているヘテロアリール、必要に応じて置換されているカルボキシル、アシル、必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニル、必要に応じて置換されているホスホニル、必要に応じて置換されているホスフィニル、必要に応じて置換されているボロネート、必要に応じて置換されているシリル、またはイミノであり、 d は 0 または 1 である)

である。

【 0 0 9 7 】

50

ある種の実施形態では、本明細書において開示されている化合物は、化学的安定性が改善されており、その結果、血漿中半減期が1～16時間の範囲、より具体的には4～8時間の範囲になる。

【0098】

ある種の実施形態では、本明細書において開示されている化合物は、シトクロムP450活性が低いかまたはなく、このことは、本薬剤には、あるとしても、薬物-薬物相互作用をほとんど生じ得ないことを意味する。

【0099】

ある種の実施形態では、本明細書において開示されている化合物は、0.1～20nMの範囲のCB₁R結合親和性、および少なくとも20倍、より具体的には100倍以上のCB₁/CB₂選択性を有する。

10

【0100】

図1は、本明細書において開示されている化合物を作製する一般的な合成方法を図示している。この方法には、塩化イミドイルを経由して、アミドをヒドラジン、アミジン、グアニジンまたはビグアニド（例えば、メトホルミン）含有部分に化学的に連結するステップが含まれる。

【0101】

組成物および使用方法

本明細書において開示されている末梢限定的カンナビノイド受容体媒介性薬剤は、これらが、メタボリックシンドロームのすべての側面を改善するという点で特有である。それらは、食物摂取量および体重を低下させ、インスリン抵抗性およびレプチン抵抗性を元に戻し、肝臓脂肪症（脂肪肝）を元に戻し、脂質異常症を改善する。それらは、肥満症、糖尿病（例えば、2型糖尿病）、および非アルコール性脂肪肝疾患およびアルコール性脂肪肝疾患（NAFLD/AFLD）を処置するために使用することができ、後者は、インスリン抵抗性、肝硬変および肝臓がん、動脈硬化性心疾患の素因となる脂質異常症、糖尿病性腎症、痛風、および線維症に対するリスク因子である。本明細書において開示されている薬剤は、全身的（globally）作用性CB₁アンタゴニストの使用の妨げとなる、精神医学的副作用を回避することができる。

20

【0102】

糖尿病障害は、1型糖尿病、2型糖尿病、不適当なグルコース耐性、および/またはインスリン抵抗性であり得る。

30

【0103】

本明細書において、肥満の共存症を処置する方法も開示されている。共存症は、糖尿病、メタボリックシンドローム、認知症、および心疾患から選択することができる。さらなる実施形態では、共存症は、高血圧症、胆嚢疾患、胃腸障害、生理不順、退行性関節炎、静脈うっ血潰瘍、肺胞低換気症候群、睡眠時無呼吸、いびき、冠状動脈疾患、動脈硬化性疾患、偽脳腫瘍、事故傾性、外科的手術によるリスク増加、変形性関節症、高コレステロール、ならびに肝臓、卵巣、子宮頸部、子宮、乳房、前立腺（prostate）、および胆嚢の悪性腫瘍の発生率の増加から選択される。

40

【0104】

本明細書において、対象における脂肪組織の沈着を予防するかまたは元に戻す方法も開示されている。脂肪組織の沈着を予防するかまたは元に戻すことによって、本明細書において開示されている化合物は、肥満症の発生率または重症度を低下させて、これにより、関連共存症の発生率または重症度を低下させることが期待される。

【0105】

本開示の別の態様には、対象に投与するために調製される医薬組成物であって、本明細書において開示されている治療有効量の1つまたは複数の化合物を含む、医薬組成物が含まれる。開示されている化合物の治療有効量は、投与経路、対象の種、および処置される対象の物理的特性に依存することになる。考慮に入れることができる特定の要因には、疾患の重症度およびステージ、体重、食事、および併用医薬が含まれる。開示化合物の治

50

療有効量を決定するためのそのような要因の関係は、当業者によって理解される。

【0106】

対象への投与用医薬組成物は、選択された分子に加えて、担体、増粘剤、希釈剤、緩衝剤、保存剤、表面活性剤などの、薬学的に許容される少なくとも1種のさらなる添加物を含むことができる。医薬組成物は、抗微生物剤、抗炎症剤、麻酔剤などの1種または複数の追加的な活性成分も含み得る。これらの製剤に有用な薬学的に許容される担体は、従来のものである。E. W. MartinによるRemington's Pharmaceutical Sciences、Mack Publishing Co.、Easton、PA、第19版(1995年)には、本明細書において開示されている化合物の薬学的送達に適した組成物および製剤が記載されている。

【0107】

一般に、担体の性質は、使用される特定の投与形式に依存することになる。例えば、非経口用製剤は、通常、ビヒクルとして水、生理食塩水、平衡塩類溶液、水性デキストロース、グリセロールなどの薬学的および生理学的に許容される液体を含む、注射可能な液剤を含有する。固体組成物(例えば、粉末、丸剤、錠剤、またはカプセルの形態)に関して、従来の非毒性固体担体は、例えば、医薬品グレードのマニトール、ラクトース、デンプン、またはステアリン酸マグネシウムを含むことができる。生物学的に中性な担体に加えて、投与される医薬組成物は、湿潤剤または乳化剤、保存剤、およびpH緩衝化剤など、例えば酢酸ナトリウムまたはモノラウリン酸ソルビタンなどの、少量の非毒性の補助物質を含有することができる。

【0108】

本明細書において開示されている医薬組成物は、開示化合物の薬学的に許容される塩および/または溶媒和物から形成されたものを含む。薬学的に許容される塩には、薬学的に許容される無機もしくは有機の塩基および酸から誘導されるものが含まれる。特定の開示化合物は、酸と酸-塩基の塩を形成することができる、少なくとも1つの塩基性基を有する。塩基性基の例には、以下に限定されないが、アミノ基およびイミノ基が含まれる。そのような塩基性基と塩を形成することができる無機酸の例には、以下に限定されないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸またはリン酸などの鉱酸が含まれる。塩基性基はまた、有機カルボン酸、スルホン酸、スルホ酸(sulfo acid)、またはホスホ酸(phospho acid)、またはN置換スルファミン酸、例えば酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、コハク酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、メチルマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、グルコン酸、グルカル酸、グルクロン酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸、2-フェノキシ安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、エンボン酸、ニコチン酸またはイソニコチン酸との塩、さらに、アミノ酸、例えばα-アミノ酸との塩、そしてさらにメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシメタンスルホン酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、ベンゼンジスルホン酸、4-メチルベンゼンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、2-または3-ホスホグリセリン酸、グルコース-6-リン酸、またはN-シクロヘキシルスルファミン酸(シクラメートの形成を伴う)との塩、またはアスコルビン酸などの他の酸性有機化合物との塩を形成することができる。特に、適切な塩には、製薬分野において周知の多数の他の酸の中で、カリウムおよびナトリウムなどのアルカリ金属、カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属に由来するものが含まれる。

【0109】

ある種の化合物には、無機塩基または有機塩基と酸-塩基の塩を形成することができる、少なくとも1つの酸性基が含まれる。無機塩基から形成される塩の例には、本開示化合物と、カリウムおよびナトリウムなどのアルカリ金属、カルシウムおよびマグネシウムなどを含むアルカリ土類金属との塩が含まれる。同様に、塩基性アミノ酸、脂肪族アミン、複素環式アミン、芳香族アミン、ピリジン、グアニジン、およびアミジンと形成する塩を含めた、酸性化合物とアミン(本明細書で使用する場合、アミンを指す用語は、文脈が遊離アミンを意図すると明確に示していない限り、アミンのコンジュゲート酸を含むと理解すべきである)などの有機塩基との塩も考えられる。脂肪族アミンの中で、非環式脂肪族

アミン、ならびに環式および非環式のジトリアルキルアミンおよびトリアルキルアミンが、本開示化合物において使用するのに、特に適している。さらに、四級アンモニウム対イオンも使用することができる。

【0110】

本化合物において使用するのに適したアミン塩基（およびその対応するアンモニウムイオン）の具体的な例には、非限定的に、ピリジン、N, N - ジメチルアミノピリジン、ジアザビシクロノナン、ジアザビシクロウンデセン、N - メチル - N - エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、モノ - 、ビス - またはトリス - (2 - ヒドロキシエチル) アミン、2 - ヒドロキシ - tert - ブチルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、N, N - ジメチル - N - (2 - ヒドロキシエチル) アミン、トリ - (2 - ヒドロキシエチル) アミン、および N - メチル - D - グルカミンが含まれる。「薬理学的に許容可能な塩」のさらなる例に関しては、Bergeら J. Pharm. Sci. 66 巻、1 号 (1977 年) を参照されたい。

10

【0111】

本明細書において開示されている化合物は、結晶化することができ、単一結晶形態で、または異なる結晶多形の組合せ物として、提供することができる。こうして、本化合物は、異なる結晶形態、結晶、液晶、または非結晶（アモルファス）形態などの 1 つまたは複数の物理的形態で提供することができる。本化合物のそのような異なる物理形態は、例えば、再結晶化用の様々な溶媒、または様々な溶媒混合物を使用して調製することができる。あるいは、または追加的に、異なる多形を、例えば、異なる温度において再結晶を実施することによって、および / または再結晶中に冷却速度を変えることによって、調製することができる。多形の存在は、X 線結晶構造解析法により、または一部の場合、固相 NMR 分光法、IR 分光法などの別の分光学的技法により、または示差走査熱量測定により決定することができる。

20

【0112】

本医薬組成物は、経口、直腸、鼻内、肺内、または経皮送達によるもの、または他の表面への局所送達によるものを含む、様々な粘膜の投与形式によって、対象に投与することができる。必要に応じて、本組成物は、筋肉内、皮下、静脈内、動脈内、関節内、腹腔内、髄腔下、脳室内、または非経口経路によるものを含む、非粘膜経路により投与することができる。別の代替的な実施形態では、本化合物は、対象に由来する、細胞、組織、または臓器に直接曝露することによるエクスピボで投与することができる。

30

【0113】

医薬組成物を製剤化するため、本化合物は、様々な薬学的に許容される添加物、および本化合物の分散液基剤またはビヒクルと組み合わせることができる。所望の添加物には、以下に限定されないが、アルギニン、水酸化ナトリウム、グリシン、塩酸、クエン酸などの pH 制御剤が含まれる。さらに、局所麻酔剤（例えば、ベンジルアルコール）、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール）、吸着阻害剤（例えば、Tween 80 または Miglyol 812）、溶解促進剤（例えば、シクロデキストリンおよびその誘導体）、安定剤（例えば、血清アルブミン）、および還元剤（例えば、グルタチオン）が含まれ得る。当技術分野において周知の他の多くの適切なアジュバントの中で、水酸化アルミニウム（例えば、Amphogel、Wyeth Laboratories、Madison、NJ）、フロイントアジュバント、MPL（商標）（3 - O - 脱アシル化モノホスホリル脂質 A、Corixa、Hamilton、IN）および IL - 12（Genetics Institute、Cambridge、MA）などのアジュバントが、本組成物中に含まれ得る。本組成物が液体である場合、一単位として見なされる 0.9% (w/v) の生理食塩水溶液の浸透圧を参照して測定した、製剤の浸透圧は、典型的には、実質的に非可逆性の組織損傷が投与部位において誘導されない値に調整される。一般に、溶液の浸透圧は、約 0.5 ~ 約 2.0 または約 0.8 ~ 約 1.7 などの約 0.3 ~ 約 3.0 の値に調整される。

40

【0114】

50

本化合物は、基剤またはビヒクル中に分散することができ、これらには、該化合物を分散する能力がある親水性化合物、および任意の所望の添加物が含まれ得る。基剤は、以下に限定されないが、ポリカルボン酸またはその塩、カルボン酸無水物（例えば、無水マレイン酸）と他のモノマー（例えば、（メタ）アクリル酸メチル、アクリル酸など）とのコポリマー、親水性ビニルポリマー（ポリビニルアセテート、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンなど）、セルロース誘導体（ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなど）、および天然ポリマー（キトサン、コラーゲン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、ヒアルロン酸、およびそれらの非毒性金属塩など）を含む、幅広い範囲の適切な化合物から選択することができる。多くの場合、生分解性ポリマーは、基剤またはビヒクル、例えば、ポリ乳酸、ポリ（乳酸-グリコール酸）コポリマー、ポリヒドロキシ酪酸、ポリ（ヒドロキシ酪酸-グリコール酸）コポリマー、およびそれらの混合物として選択される。あるいは、または追加的に、ポリグリセリン脂肪酸エステル、スクロース脂肪酸エステルなど合成脂肪酸エステルをビヒクルとして使用することができる。親水性ポリマーおよび他のビヒクルは、単独または組み合わせて使用することができ、構造的完全性の強化は、部分結晶化、イオン結合、架橋などによって、ビヒクルに付与することができる。ビヒクルは、粘膜表面への直接適用のための、流体溶液または粘性溶液、ゲル、ペースト、粉末、マイクロスフィアおよびフィルムを含む、様々な形態で提供することができる。

10

【0115】

本化合物は、様々な方法に従って、基剤またはビヒクルと組み合わせることができ、本化合物の放出は拡散、ビヒクルの崩壊、または水チャネルの付随形成（associated formation of water channels）によるものとして行うことができる。いくつかの状況では、本化合物は、適切なポリマー、例えば、2-シアノアクリル酸イソブチルから調製されるマイクロカプセル（マイクロスフィア）またはナノカプセル（ナノスフィア）中で分散される（例えば、Michaelら、J. Pharmacy Pharmacol. 43巻：1～5頁、1991年）、ならびに長期間にわたり、持続送達および生物学的活性をもたらす生体適合性分散用媒体中で分散される。

20

【0116】

本開示の組成物は、pH調整剤および緩衝化剤、浸透圧調整剤、湿潤剤など、例えば酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、モノラウリン酸ソルビタン、およびオレイン酸トリエタノールアミンなどの、ほぼ生理的条件下に必要とされる薬学的に許容されるビヒクル物質を代替的に含有することができる。固体組成物に関しては、従来の薬学的に許容される非毒性ビヒクルを使用することができ、例えば、医薬品グレードのマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、滑石、セルロース、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウムなどを含む。

30

【0117】

本化合物を投与するための医薬組成物は、高濃度の活性成分に適した、溶液、マイクロエマルジョンまたは他の規則正しい構造物として製剤化することもできる。このビヒクルは、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液状ポリエチレングリコールなど）、および適切なそれらの混合物を含有する、溶媒または分散用媒体とすることができる。溶液に適した流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用により、分散製剤の場合、所望の粒子サイズの維持により、および界面活性剤の使用により、維持することができる。多くの場合では、等張剤、例えば、糖、マニトールおよびソルビトールなどのポリアルコール、または塩化ナトリウムを本組成物中に含ませることが望ましいであろう。本化合物の吸収の延長は、組成物中に、吸収を遅延させる作用剤、例えばモノモノステアリン酸塩およびゼラチンを含ませることにより、もたらすことができる。

40

【0118】

ある種の実施形態では、本化合物は、時間持続性放出製剤（time release formulati

50

on)において、例えば、遅延放出ポリマーを含む組成物において、投与することができる。これらの組成物は、急速放出から保護するビヒクル、例えば、ポリマー、マイクロカプセル封入された送達系、または生体接着性ゲルなどの制御放出ビヒクルを用いて調製することができる。本開示の様々な組成物中の送達の延長は、本組成物中に、吸収を遅延させる作用剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムヒドロゲルおよびゼラチンを含ませることにより、もたすることができる。制御放出製剤が望まれる場合、本開示による使用に適した制御放出用結合剤には、活性剤に対して不活性であり、かつ本化合物および/または他の生物学的活性剤を組み込むことができる、任意の生体適合性制御放出材料が含まれる。多数のそのような材料が、当技術分野で公知である。有用な制御放出用結合剤は、これらの送達（例えば、粘膜の表面において、または体液の存在下）後の生理的条件下で、ゆっくり代謝される材料である。適切な結合剤には、以下に限定されないが、徐放製剤中で使用するために当技術分野で周知の生体適合性ポリマーおよびコポリマーが含まれる。そのような生体適合性化合物は非毒性であり、周囲組織に対して不活性であり、鼻の刺激、免疫応答、炎症などの顕著な有害な副作用を引き起こさないものである。それらは代謝されて、さらに生体適合性であり、かつ身体から容易に除かれる代謝産物になる。

【0119】

本開示において使用するための例示的なポリマー材料には、以下に限定されないが、加水分解性エステル結合を有するコポリマーおよびホモポリマーのポリエステルから誘導されるポリマーマトリックスが含まれる。これらのいくつかは、当技術分野において、生分解性であること、および毒性がないかまたは低い分解産物に至ることが公知である。例示的なポリマーには、ポリグリコール酸およびポリ乳酸、ポリ(DL-乳酸-co-グリコール酸)、ポリ(D-乳酸-co-グリコール酸)、およびポリ(L-乳酸-co-グリコール酸)が含まれる。他の有用な生分解性または生体浸食生ポリマーには、以下に限定されないが、ポリ(イブシロン-カプロラクトン)、ポリ(イブシロン-カプロラクトン(aprolactone)-CO-乳酸)、ポリ(イブシロン-カプロラクトン-CO-グリコール酸)、ポリ(ベータ-ヒドロキシ酪酸)、ポリ(アルキル-2-シアノアクリレート(cyanoacrylate))のようなポリマー、ポリ(ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリアミド、ポリ(アミノ酸)(例えば、L-ロイシン、グルタミン酸、L-アスパラギン酸など)、ポリ(エステル尿素)、ポリ(2-ヒドロキシエチルDL-アスパルトアミド)、ポリアセタールポリマー、ポリオルトエステル、ポリカーボネート、ポリマレイミド(polymaleamides)、多糖類、およびそれらのコポリマーなどのヒドロゲルが含まれる。そのような製剤を調製する多くの方法は、当業者に周知である(例えば、Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson(編)、Marcel Dekker, Inc., New York、1978年を参照されたい)。他の有用な製剤には、制御放出マイクロカプセル(米国特許第4,652,441号および第4,917,893号)、マイクロカプセルおよび他の製剤を作製するのに有用な乳酸-グリコール酸コポリマー(米国特許第4,677,191号および米国特許第4,728,721号)、および水-可溶性ペプチド用徐放組成物(米国特許第4,675,189号)が含まれる。

【0120】

本開示の医薬組成物は、典型的には、無菌であり、製造、貯蔵および使用の条件下で安定している。滅菌溶液は、本明細書において列挙されている成分の1種または組合せ物を含む適切な溶媒中、必要な量で本化合物を組み込み、次いで、必要な場合、ろ過滅菌することにより調製することができる。一般に、分散液は、本化合物および/または他の生物学的活性剤を、基本的な分散媒体、および本明細書において列挙されているものからの必要な他の成分を含有する滅菌ビヒクルに組み込むことにより調製される。滅菌粉末の場合、調製法には、化合物の粉末および任意の追加の所望成分が既に滅菌ろ過したその溶液から生じる、真空乾燥および凍結乾燥が含まれる。微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどによって達成することができる。

【0121】

本開示の様々な処置方法によれば、本化合物は、処置または予防が求められる障害の管理に関連する従来の方法論に一貫するやり方で、対象に送達することができる。本明細書における開示によれば、予防有効量もしくは治療有効量の本化合物、および/または他の生物学的活性剤は、一時の間、ならびに選択された疾患もしくは状態、またはそれらの1つもしくは複数の症状を予防する、阻害する、および/または改善するのに十分な条件下で、そのような処置を必要とする対象に投与される。

【0122】

本開示の化合物の投与は、予防目的または治療目的のいずれかとして行うことができる。予防的に与える場合、本化合物は任意の症状の前に与える。本化合物の予防的投与は、その後の疾患過程のいずれも予防するか、または改善するよう働く。治療的に与える場合、本化合物は、疾患または感染の症状の発症時（または直後）に与える。

10

【0123】

予防目的および治療目的の場合、本化合物は、長期間にわたって、または繰り返し投与プロトコル（例えば、1時間ごと、毎日、または毎週の繰り返し投与プロトコル）で、連続送達（例えば、連続経皮送達、連続粘膜送達、または連続静脈内送達）により、経口経路によって、または単一ボラス送達で、対象に投与することができる。治療有効投与量の本化合物は、臨床的に有意な結果をもたらして、本明細書において説明されている標的とする疾患または状態に関連する、1種もしくは複数の症状または検出可能な状態を緩和する、長期予防または処置レジメンの範囲内での繰り返し用量として、与えることができる。本文脈における有効投与量の決定は、典型的には、動物モデル研究、それに続くヒト臨床試験に基づいており、対象において、標的とする疾患症状または状態の発生または重症度を有意に低下する投与プロトコルによって、指針が示される。この点に関する適切なモデルには、例えば、マウス、ラット、鳥、イヌ、ヒツジ、ブタ、ネコ、非ヒト霊長類、および当技術分野で公知の許容される他の動物モデルの対象が含まれる。あるいは、有効投与量はインビトロモデルを使用して決定することができる。そのようなモデルを使用して、通常の計算および調整しか必要としないで、治療有効量の本化合物を投与するための適切な濃度および用量が決定される（例えば、標的となる疾患の1種または複数の症状を緩和するのに有効な量）。代替的な実施形態では、本化合物の有効量または有効用量は、治療目的または診断目的のどちらかのために、本明細書において説明されている疾患または状態に相関する、1種または複数の選択される生物学的活性を単純に阻害するか、または強化することができる。

20

30

【0124】

本化合物の実際の投与量は、対象の疾患の適応症および特定の状況（例えば、対象の年齢、サイズ、体の調子、症状の程度、感受性要因など）、投与時間および投与経路、同時投与される他の薬物または処置、ならびに対象において所望の活性または生物学的応答を惹起するための本化合物の具体的な薬理などの要因によって、変わり得る。投与量レジメンは、最適な予防的または治療的応答をもたらすよう、調整することができる。治療有効量とはまた、臨床期間中に、治療的に有益な効果が、本化合物および/または他の生物学的活性剤のいかなる毒性または有害性副作用を上回る量でもある。本開示の方法および製剤の範囲内における化合物および/または他の生物学的活性剤の治療有効量の非限定的範囲は、約0.05 mg/kg ~ 約5 mg/kg 体重、または約0.2 mg/kg ~ 約2 mg/kg 体重などの、約0.01 mg/kg 体重 ~ 約20 mg/kg 体重である。

40

【0125】

投与量は、主治医により、標的部位（例えば、肺または体循環）において所望の濃度を維持するよう変え得る。より高い濃度またはより低い濃度は、送達形式、例えば、経表皮送達、直腸送達、経口送達、肺送達、骨内送達、または鼻腔内送達対静脈内送達または皮下送達または筋肉内送達に基づいて選択することができる。投与量は、投与製剤、例えば、粉末に対して肺内スプレー製剤、注射用粒子製剤または経皮送達製剤に対して徐放経口製剤などの放出速度に基づいて調整することもできる。

【0126】

50

本明細書において開示されている化合物は、追加の治療剤と共投与することもできる。そのような薬剤には、以下に限定されないが、抗糖尿病剤、コレステロール低下剤、抗炎症剤、抗微生物剤、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、リボキシゲナーゼ阻害剤、サイトカインアンタゴニスト、免疫抑制剤、抗がん剤、抗ウイルス剤、サイトカイン、増殖因子、免疫調節剤、プロスタグランジン、または抗血管過剰増殖化合物が含まれる。

【0127】

本開示にはまた、哺乳動物の対象において、疾患および他の状態の予防および処置に使用するための、本明細書において記載されている医薬組成物、活性成分、および/またはそれらを投与する手段を含む、キット、パッケージ、および複数容器ユニットも含まれる。診断に使用するキットも提供される。一実施形態では、これらのキットには、本明細書に記載されている1つまたは複数の化合物を含有する、容器または製剤が含まれる。一例において、この構成要素は、対象に送達するために、医薬調製物中で製剤化される。本化合物は、バルク分配容器またはユニットまたは複数単位剤形に必要な応じて含有される。任意選択の分配手段、例えば肺または鼻内スプレー用アプリケーションを提供することができる。パッケージ材料には、どのような処置目的、および/またはそれと一緒にパッケージされている医薬品をどのような様式で使用する事ができるかを示したラベルまたは指示書が必要に応じて含まれる。

【実施例】

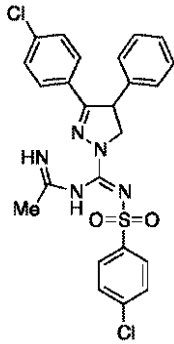
【0128】

図1は、市販の適切に置換されている2-フェニルアセトフェノン、本明細書に記載されている付属物Aを有する、新規なCB1選択的インバースアゴニスト化合物に変換する一般経路を図示している。例えば、1-(4-クロロフェニル)-2-フェニルエタノンを、ピペリジンおよび酢酸を含有する37%のホルムアルデヒドを使用して、1-(4-クロロフェニル)-2-フェニルプロパ-2-エン-1-オンに変換することができる(工程a)。還流2-プロパノール中の、アクリロフェノンのヒドラジン水和物による処理により、3-(4-クロロフェニル)-4-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾールが生成する(工程b)(J. Agric. Food Chem. 1979年、27巻、406頁)。このピラゾリンを、クロロギ酸メチルおよび4-クロロベンゼンスルホンアミドから得られた(4-クロロフェニル)スルホニルカルバミン酸メチルと縮合させ、ジアリールピラゾリンアシルスルホンアミドが得られた(工程c)。この生成物を、還流クロロベンゼン中、五塩化リンにより塩素化して、先に記載した通り、塩化イミドイルが得られた(工程d)(J. Med. Chem. 2004年、47巻、627頁およびChem. Ber. 1966年、99巻、2885頁)。この塩化イミドイルを、メタノールおよびジクロロメタンの混合物中、トリエチルアミンの存在下、適切なアミジン塩酸塩と結合させジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキシイミドアミドが得られた(工程e)。この化合物を、キラルカラムを使用する分取HPLC条件に供すると、光学的に純粋なRおよびS鏡像異性体を得られる。あるいは、ラセミ体のジアリールピラゾリンアリールスルホンアミドをキラルカラムで分離して、光学的に純粋な鏡像異性体のアシルスルホンアミドを得ることができ、このアミドを、工程dおよびeにおいて示されているさらなる操作に個別に供することもできる。

【0129】

実施例1:

【化 2 5】



10

【0130】

ジクロロメタン (10 mL) 中の塩化イミドイル化合物 V (500 mg、1.02 ミリモル) に、メタノール : ジクロロメタン : Et₃N (2 : 1 : 1) 中にアセトアミジン塩酸塩 (3.06 ミリモル) のプレミックスした混合物を、-78 で滴下添加し (工程 e)、一晩、室温まで加温した。この反応混合物をジクロロメタン中に抽出し、水で洗浄して、ヘキサン : EtOAc (6 : 4) を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製すると、3 - (4 - クロロフェニル) - N' - ((4 - クロロフェニル) スルホニル) - N - (1 - イミノエチル) - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミンが 30 ~ 40 % 収率で得られた。ラセミ化合物を、(R, R) Wheel K - O1 を使用するキラル分取クロマトグラフィー (chiral preparatory chromatography) をさらに供すると、鏡像異性体 E1 および E2 が得られた。(分析 : E1 が 3.2 分、E2 が 4.1 分、溶媒 (Hex : DCM : IPA) 40 : 40 : 20 + 0.1 % TFA (流速 1 mL / 分))

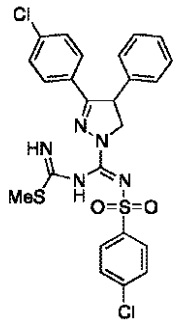
20

【0131】

実例 2 :

さらなる合成スキームが、図 2 に示されている。例えば、このスキームは、

【化 2 6】



30

を合成するために使用した。

【0132】

40

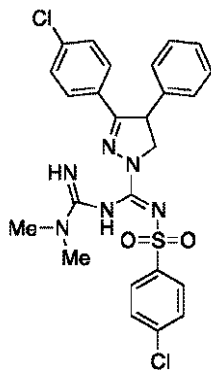
ジクロロメタン (10 mL) 中の塩化イミドイル化合物 V (500 mg、1.02 ミリモル) に、メタノール : ジクロロメタン : Et₃N (2 : 1 : 1) 中のヨウ化 S - メチルイソチウロニウム (2.04 ミリモル) のプレミックスした混合物を、-78 で滴下添加し (工程 f)、一晩、室温まで加温した。この反応混合物をジクロロメタン中に抽出し、水で洗浄して、ヘキサン : EtOAc (6 : 4) を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製すると、メチル - ((3 - (4 - クロロフェニル) - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) ((4 - クロロフェニル) スルホニル) イミノ) メチル) カルバミミドチオエートが 35 ~ 45 % 収率で得られた。

【0133】

実例 3 :

50

さらなる合成スキームが、図 3 に示されている。例えば、このスキームは、
【化 27】



10

を合成するために使用した。

【0134】

ジクロロメタン (10 mL) 中の塩化イミドイル化合物 V (100 mg、0.203 ミリモル) に、メタノール：ジクロロメタン：Et₃N (2 : 1 : 1) 中のヨウ化 S - メチルイソチウロニウム (2.04 ミリモル) のプレミックスした混合物を、-78 で滴下添加し (工程 f)、一晩、室温まで加温した。この反応混合物をジクロロメタン中に抽出し、水で洗浄して、ヘキサン：EtOAc (6 : 4) を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製すると、S - メチルアミノ化合物が 35 ~ 45 % 収率で得られた。CH₃CN 中のこの化合物に、ジメチルアミンおよびピリジンを加え (工程 g)、75 で 3 時間、加熱した。この反応混合物を冷却して、溶媒を蒸発させた。粗製反応混合物を水で洗浄し、ジクロロメタンに抽出した。次に、濃縮したジクロロメタン抽出物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製すると、3 - (4 - クロロフェニル) - N' - ((4 - クロロフェニル)スルホニル) - N - (N, N - ジメチルカルバミドイル) - 4 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミドが、2 工程にわたって 36 % (40 mg) 収率で得られた。

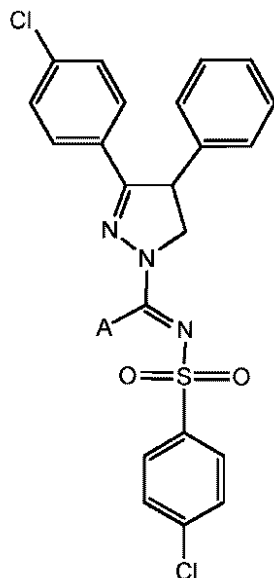
20

【0135】

以下の表 1 は、構造に基づいた、いくつかの化合物に関するインビトロおよびインビボデータをまとめている。

30

【化 28】



40

【0136】

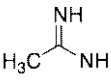
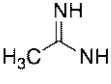
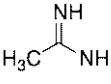
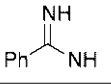
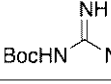
合成化合物：

50

【表 1 - 1】

表 1

合成化合物に関するデータ:

化合物	A	K _i CB ₁ (nM)	cLogp ^a	PSA ^a	脳/血漿	機能的 GTPγS 結合 CB ₁ IC ₅₀ (nM)お よび E _{max} (%基 底)	インビ ボ、注釈
2		18	4.94	97.98	0.03	50 および-20	-抗糖尿病 -抗肥満症
2E1	 S-鏡像異性体	9	4.94	97.98	NA	NA	NA
2E2	 R-鏡像異性体	48	4.94	97.98	NA	NA	NA
8		26	6.79	97.98	NA	NA	NA
41		6.5	6.27	136.3	NA	NA	NA
73	NH ₂ -NH	33	4.65	100.1	NA	NA	NA

^a 理論値

追加の化合物：

【表 1 - 2】

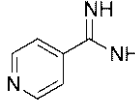
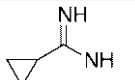
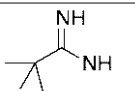
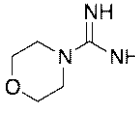
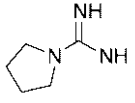
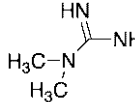
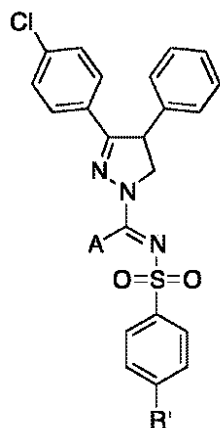
12		34	5.58	110.8	NA	NA	NA
4		13	5.72	97.98	NA	NA	NA
3		7	6.78	97.98	NA	NA	NA
52		193	4.98	110.4	NA	NA	NA
55		241	5.61	101.2	NA	NA	NA
44		171	5.20	101.2	NA	NA	NA

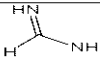
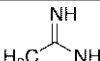
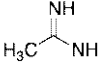
表 1 に開示されている化合物は、表 2 にも示されており、表 2 には、追加の化合物が含まれる。それらは、図 1、図 2、または図 3 において示されている通り、同様にして調製した。

【化 2 9】



【表 2 - 1】

表 2:

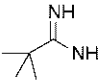
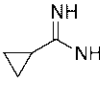
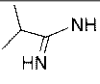
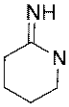
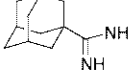
シリアル 番号	A	R'	K ₁ CB ₁ (nM)	¹ HNMR	[M+H] ⁺
1		Cl	392	(500 MHz, CDCl ₃): δ 8.34 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 7.30 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.72 (dd, <i>J</i> = 11.5, 5.4 Hz, 1H), 4.39 (t, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H).	500.1
2		Cl	18	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.86 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 7.20-7.18 (m, 3H), 7.07 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 6.90-6.88 (m, 2H), 4.71 (dt, <i>J</i> = 6.3, 0.9 Hz, 1H), 4.49 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 4.11 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H).	514.0
2E1	 S-鏡像異性 体	Cl	9	-	514.0
2E2	 R-鏡像異性 体	Cl	182	-	514.0
3		Cl	7	500 MHz, CDCl ₃): δ 7.95 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 26.1, 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 5.52 (d, <i>J</i> = 0.4 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.07 (dd, <i>J</i> = 12.2, 5.8 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H).	556.1

10

20

30

【表 2 - 2】

3E1	 S- 鏡像異性 体	C1	3.6	-	556.1
4		C1	13	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.87 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 7.24 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 4.65 (t, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 4.48 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 4.00 (dd, <i>J</i> = 10.9, 4.1 Hz, 1H), 1.25 (s, 2H), 0.98 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 0.87 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 2H).	540.1
5		C1	29	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.87-7.87 (m, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 3H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 2.7, 1.1 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.71 (dd, <i>J</i> = 2.3, 1.3 Hz, 1H), 4.50 (t, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 4.08 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 2.58 (s, 1H), 1.28 (s, 6H).	542.1
6		C1	29	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.87 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.49 (s, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.29 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.10-7.08 (m, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 4.10 (dd, <i>J</i> = 12.5, 4.7 Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.77 (dd, <i>J</i> = 20.3, 0.5 Hz, 4H).	554.1
7		C1	15	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.90 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.30-7.26 (m, 3H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 3H), 7.12 (s, 1H), 4.69 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 4.54 (t, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 4.04 (dd, <i>J</i> = 12.3, 5.6 Hz, 1H), 2.08 (s, 4H), 1.88 (s, 5H), 1.78-1.69 (m, 5H), 1.62 (t, <i>J</i> = 0.5 Hz, 1H).	634.2

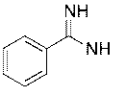
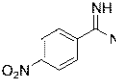
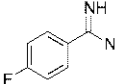
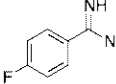
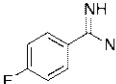
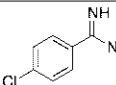
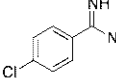
10

20

30

40

【表 2 - 3】

8		C1	26	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.91 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.55 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 7.43 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 5H), 7.38 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 5H), 6.61 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.55-4.53 (m, 1H), 4.39-4.38 (m, 1H), 3.97-3.94 (m, 1H).	576.04
9		C1	62	-	621.1
10		C1	7.9	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.90 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 8.6, 5.2 Hz, 2H), 7.43-7.38 (m, 4H), 7.20 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 3H), 7.10 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.39 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 1H).	594.04
10E1	 <i>S</i> -鏡像異性体	C1	6.5	-	594.04
10E2	 <i>R</i> -鏡像異性体	C1	524	-	594.04
11		C1	10	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.90 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H), 7.40-7.38 (m, 6H), 7.20 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 6H), 6.61 (bs, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.57-4.56 (m, 1H), 4.38 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 3.93 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H).	610.9
11E1	 <i>S</i> -鏡像異性体	C1	15	-	610.9

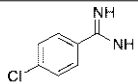
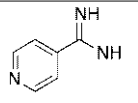
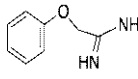
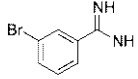
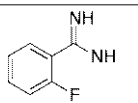
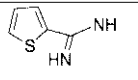
10

20

30

40

【表 2 - 4】

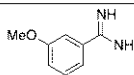
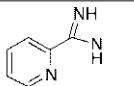
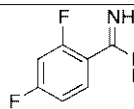
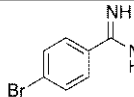
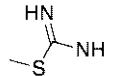
11E2	 R-鏡像異性 体	C1	>1000	-	610.9
12		C1	34	(500 MHz, CDCl ₃): δ 8.72 (s, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 7.65 (s, 2H), 7.41-7.38 (m, 6H), 7.20 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 5H), 6.68 (s, 1H), 6.04 (bs, 1H), 4.60-4.58 (m, 1H), 4.42-4.38 (m, 1H), 3.95-3.93 (m, 1H).	577.1
13		C1	72	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.88-7.87 (m, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.07 (d, <i>J</i> = 15.4 Hz, 2H), 7.04 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.74 (dd, <i>J</i> = 10.1, 1.0 Hz, 3H), 4.54 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 4.10 (dd, <i>J</i> = 12.4, 5.2 Hz, 1H).	606.0
14		C1	56	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.87-7.83 (m, 3H), 7.71 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 3H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 9.8, 6.1 Hz, 2H), 7.23 (s, 4H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 3H), 6.82 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.64-4.62 (m, 1H), 4.47 (t, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 3.99 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H).	655.9
15		C1	19	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.94-7.90 (m, 3H), 7.52-7.46 (m, 4H), 7.38 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 7.21-7.18 (m, 5H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 11.2, 8.4 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.61-4.60 (m, 1H), 4.43-4.42 (m, 1H), 4.02-4.01 (m, 1H).	594.0
16		C1	60	-	582.1

10

20

30

【表 2 - 5】

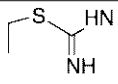
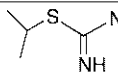
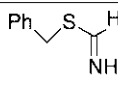
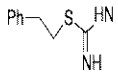
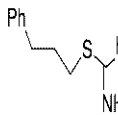
17		C1	86	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.91 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 4H), 7.33-7.29 (m, 4H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 5H), 7.06 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.75 (s, 3H).	606.0
18		C1	26	(500 MHz, CDCl ₃): δ 8.97 (s, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 2H), 8.34 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 3H), 7.51 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 7.32 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 7.16 (s, 4H), 4.73 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.20 (s, 1H).	577.0
19		C1	7.7	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.87 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 7.45-7.44 (m, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 8H), 6.94 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.63 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 4.48 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 3.98-3.96 (m, 1H).	612.08
20		C1	27	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.90-7.89 (m, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 3H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H), 7.40 (s, 5H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 3H), 6.63 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.94 (s, 1H).	655.9
21		C1	67	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.88 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (t, <i>J</i> = 12.4 Hz, 3H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.13 (s, 2H), 4.70 (t, <i>J</i> = 0.6 Hz, 1H), 4.55 (t, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1H), 4.05 (dd, <i>J</i> = 12.2, 5.3 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H).	546.1

10

20

30

【表 2 - 6】

22		Cl	67	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.90-7.88 (m, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.14 (t, <i>J</i> = 0.5 Hz, 2H), 4.70 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 4.54 (t, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1H), 4.09 (dd, <i>J</i> = 12.2, 5.1 Hz, 1H), 2.83 (s, 2H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 4H).	560.07
23		Cl	166	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.90-7.89 (m, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.12 (s, 3H), 5.12 (bs, 1H), 4.70-4.68 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), (1.37-1.33 (m, 6H).	574.0
24		Cl	127	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.88 (t, <i>J</i> = 1.1 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 4H), 7.31 (s, 5H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 4H), 7.10 (s, 3H), 4.71 (s, 1H), 4.57-4.55 (m, 1H), 4.06-3.99 (m, 3H).	622.08
25		Cl	287	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.89 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 7.23-7.22 (m, 3H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 3H), 7.11 (s, 3H), 4.70 (s, 1H), 4.54 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 4.11-4.08 (m, 1H), 3.03 (s, 2H), 2.97 (s, 2H).	636.1
26		Cl	190	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.86 (s, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 18.6 Hz, 3H), 7.29 (s, 3H), 7.20 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.10 (s, 6H), 4.71 (s, 1H), 4.56-4.51 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.64 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 1.97 (s, 3H).	650.1

10

20

30

40

【表 2 - 7】

27		F	60	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.95-7.93 (m, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 3H), 7.09 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 4H), 5.29 (bs, 2H), 4.71 (dd, <i>J</i> = 11.4, 4.9 Hz, 1H), 4.49 (t, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 4.11-4.09 (m, 1H), 2.08 (s, 3H).	498.1
28		Br	18	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.80 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.09-7.08 (m, 2H), 5.11 (bs, 2H), 4.71 (dt, <i>J</i> = 6.3, 0.9 Hz, 1H), 4.49 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 4.11 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H).	558.03
29		I	10	500 MHz, CDCl ₃): δ 7.77 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.30 (s, 3H), 7.23-7.21 (m, 2H), 7.09-7.08 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.71 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.51-4.46 (m, 1H), 4.10 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H).	606.1
30		H	114	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.94 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 7.42 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.30 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.09-7.08 (m, 2H), 5.19 (bs, 1H), 4.72-4.69 (m, 1H), 4.50 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 4.13-4.10 (m, 1H), 2.05 (s, 3H).	480.1
31		CH ₃	87	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.81 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.25-7.22 (m, 3H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 12.0, 8.4 Hz, 4H), 7.06 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 5.82 (s, 1H), 4.68 (dd, <i>J</i> = 11.2, 4.8 Hz, 1H), 4.49 (t, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 4.06 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).	494.1

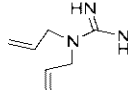
10

20

30

40

【表 2 - 8】

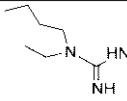
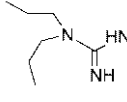
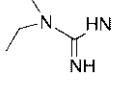
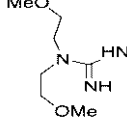
32		OCH ₃	182	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.86 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H), 7.20-7.18 (m, 2H), 7.07 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 6.90-6.88 (m, 2H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.51-4.46 (m, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).	510.1
33		- (C ₄ H ₈)-	8	(500 MHz, CDCl ₃): δ 8.48 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.92-7.91 (m, 1H), 7.87 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 3H), 7.28 (s, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 5.22 (s, 1H), 4.70-4.69 (m, 1H), 4.51 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 4.14-4.11 (m, 1H), 2.04 (s, 3H).	530.1
34		CF ₃	5.7	(500 MHz, CDCl ₃): δ 8.05 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 7.69-7.68 (m, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H), 7.09-7.08 (m, 2H), 4.73-4.71 (m, 1H), 4.51 (t, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 3.87 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H).	548.1
35		Cl	263	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.93 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.24 (s, 3H), 7.18 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 5.76 (td, <i>J</i> = 11.1, 5.6 Hz, 2H), 5.23-5.20 (m, 4H), 4.56 (dd, <i>J</i> = 11.3, 4.6 Hz, 1H), 4.48 (t, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 4.04 (dd, <i>J</i> = 11.8, 4.6 Hz, 1H), 3.98-3.89 (m, 4H).	595.1

10

20

30

【表 2 - 9】

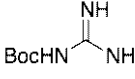
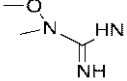
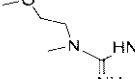
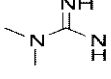
36		C1	535	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.94 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.31-7.29 (m, 3H), 7.19 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 3H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 3H), 4.56-4.53 (m, 1H), 4.50-4.47 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 3.40-3.29 (m, 2H), 3.38-3.29 (m, 2H), 1.84 (m, 4H), 0.91 (s, 3H), 0.88 (s, 3H).	599.1
37		C1	138	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.95-7.93 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 2H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 5.0, 1.9 Hz, 3H), 7.20-7.18 (m, 4H), 7.13 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 4.54 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 4.47 (t, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 1.30-1.28 (m, 2H), 1.17 (d, <i>J</i> = 24.7 Hz, 2H), 0.89-0.88 (m, 6H).	599.1
38		C1	49	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.93 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.29 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.24-7.23 (m, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 3H), 4.55-4.52 (m, 1H), 4.46 (t, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.30-3.27 (m, 2H), 3.20-3.16 (m, 2H), 0.86 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 6H).	571.1
39		C1	425	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.93 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 4H), 7.25 (q, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 11.0, 8.4 Hz, 3H), 4.56 (dd, <i>J</i> = 11.2, 4.7 Hz, 1H), 4.45 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.54 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 8H), 3.30 (s, 6H).	631.1

10

20

30

【表 2 - 1 0】

40		C1	848	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.93 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H), 7.24 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 2H), 7.13 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H), 4.55 (dd, <i>J</i> = 11.3, 4.5 Hz, 1H), 4.44 (t, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 4.03 (dd, <i>J</i> = 12.0, 4.6 Hz, 1H), 3.44 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 3.34 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H).	573.1
41		C1	6.5	(500 MHz, CDCl ₃): δ 8.02 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 14.0, 8.0 Hz, 2H), 4.71 (dd, <i>J</i> = 11.2, 4.9 Hz, 1H), 4.55 (t, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 4.16 (dd, <i>J</i> = 12.2, 4.9 Hz, 1H), 1.54 (s, 9H).	615.07
42		C1	23	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.93 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 4.56 (dd, <i>J</i> = 11.3, 4.6 Hz, 1H), 4.48 (t, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 4.04 (dd, <i>J</i> = 11.8, 4.6 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.02 (s, 3H).	559.4
43		C1	908	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.95-7.93 (m, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.31-7.29 (m, 3H), 7.18-7.14 (m, 6H), 4.56-4.54 (m, 1H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.05 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.49-3.47 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.00 (s, 3H).	587.1
44		C1	171	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.92 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H), 7.10 (s, 4H), 4.53 (dd, <i>J</i> = 11.3, 4.5 Hz, 1H), 4.46 (t, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 4.02 (dd, <i>J</i> = 11.7, 4.5 Hz, 1H), 2.98 (s, 6H).	543.1

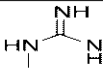
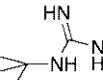
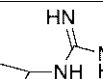
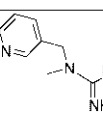
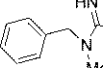
10

20

30

40

【表 2 - 1 1】

45		C1	327	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.90 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.29 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.13-7.09 (m, 6H), 4.54 (dd, <i>J</i> = 11.2, 4.6 Hz, 1H), 4.44 (t, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 4.01 (dd, <i>J</i> = 11.9, 4.6 Hz, 1H), 2.73 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 3H).	529.1
46		C1	49	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.92 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 7.14 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H), 7.10 (s, 3H), 4.54 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.49 (t, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 1.30 (s, 9H).	571.1
47		C1	516	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.92 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.31-7.22 (m, 3H), 7.14 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H), 7.10 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 4.54 (dd, <i>J</i> = 11.2, 4.5 Hz, 1H), 4.45 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 4.03 (dd, <i>J</i> = 11.9, 4.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 1.11 (dd, <i>J</i> = 9.8, 6.6 Hz, 6H).	557.0
48		C1	147	(500 MHz, CDCl ₃): δ 8.54-8.51 (m, 3H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.38-7.32 (m, 3H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 5H), 7.10 (d, <i>J</i> = 25.6 Hz, 3H), 4.67-4.66 (m, 3H), 4.44 (s, 1H), 4.10 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H).	620.1
49		C1	343	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.93-7.91 (m, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 7H), 7.20 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 4H), 7.13 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 3H), 4.74 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H), 4.51 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 4.45 (dd, <i>J</i> = 20.1, 7.6 Hz, 2H), 4.01-3.98 (m, 1H), 2.94 (s, 3H).	619.1

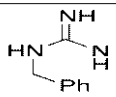
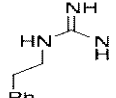
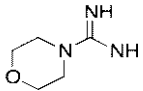
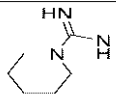
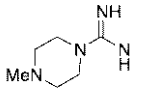
10

20

30

40

【表 2 - 1 2】

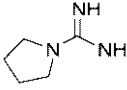
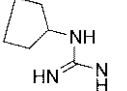
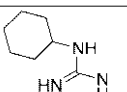
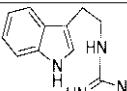
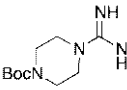
50		C1	505	(500 MHz, CDCl ₃): 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.32-7.22 (m, 14H), 7.09 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.51-4.28 (m, 4H), 3.97-3.94 (m, 1H)	605.1
51		C1	931	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.89 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 6.3 Hz, 5H), 7.14-7.07 (m, 7H), 4.55-4.53 (m, 1H), 4.43 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.41-3.39 (m, 2H), 2.77 (d, J = 6.8 Hz, 2H).	619.1
52		C1	193	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.14-7.07 (m, 7H), 4.53 (dd, J = 11.2, 4.6 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 11.7, 4.6 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.51 (d, J = 4.4 Hz, 4H).	585.1
53		C1	276	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.29-7.26 (m, 4H), 7.22 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 9.5 Hz, 3H), 4.54 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 11.7, 4.6 Hz, 1H), 3.43 (s, 4H), 1.62 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 1.55 (s, 4H).	583.1
54		C1	309	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 13.8, 8.2 Hz, 5H), 4.55 (dd, J = 11.2, 4.7 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 11.7, 4.7 Hz, 1H), 3.51 (s, 4H), 2.39 (s, 4H), 2.30 (s, 3H).	598.1

10

20

30

【表 2 - 1 3】

55		C1	241	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.93 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.28-7.22 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 7.15 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.09 (s, 4H), 4.52 (dd, <i>J</i> = 11.2, 4.5 Hz, 1H), 4.44 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 4.01 (dd, <i>J</i> = 11.9, 4.5 Hz, 1H), 3.36 (m, 4H), 1.89 (m, 4H).	569.1
56		C1	459	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.94 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.29 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 4.56-4.53 (m, 1H), 4.45 (t, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 1.88-1.86 (m, 2H), 1.63 (s, 2H), 1.53 (dd, <i>J</i> = 4.3, 1.1 Hz, 2H), 1.41-1.38 (m, 2H).	583.1
57		C1	419	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.93 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 7.13-7.11 (m, 2H), 4.56-4.53 (m, 1H), 4.44 (t, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 1.85-1.83 (m, 2H), 1.66-1.65 (m, 2H), 1.58 (m, 4H), 1.13-1.11 (m, 2H).	597.1
58		C1	585	(500 MHz, CDCl ₃): δ 8.10 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (dt, <i>J</i> = 13.2, 8.0 Hz, 7H), 7.18-7.14 (m, 2H), 7.14-7.11 (m, 3H), 7.04 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 4.49-4.47 (m, 1H), 4.36-4.32 (m, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.46-3.42 (m, 2H), 2.94-2.91 (m, 2H).	658.1
59		C1	387	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.92 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H), 7.16 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 6H), 4.59-4.56 (m, 1H), 4.49-4.44 (m, 1H), 4.03 (dd, <i>J</i> = 11.9, 4.7 Hz, 1H), 3.49-3.48 (m, 8H), 1.46 (s, 9H).	684.1

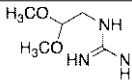
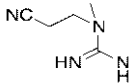
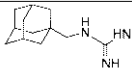
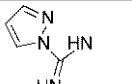
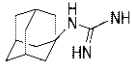
10

20

30

40

【表 2 - 1 4】

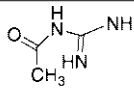
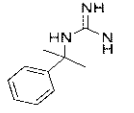
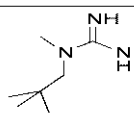
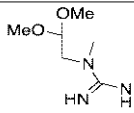
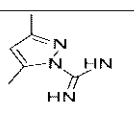
60		Cl	443	500 MHz, CDCl ₃): δ 7.92 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.41-7.40 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 3H), 7.24 (s, 2H), 7.14 (d, J = 4.6 Hz, 4H), 4.57-4.55 (m, 1H), 4.45 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.04 (dd, J = 11.5, 4.0 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.32 (s, 6H).	603.1
61		Cl	203	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 17.8 Hz, 3H), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 4H), 4.58 (dd, J = 10.9, 4.5 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.99 (dd, J = 11.8, 4.8 Hz, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.66 (d, J = 5.7 Hz, 2H).	582.1
62		Cl	>1000	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30-7.28 (m, 4H), 7.16 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 4.56-4.52 (m, 1H), 4.47-4.42 (m, 1H), 4.07-4.04 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.74 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 1.95 (s, 4H), 1.70-1.68 (m, 5H), 1.60 (s, 3H), 1.30-1.25 (m, 3H).	663.2
63		Cl	11	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.91 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.47-7.43 (m, 4H), 7.40-7.30 (m, 4H), 7.17 (s, 5H), 6.43 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.14 (d, J = 16.7 Hz, 1H).	566.0
64		Cl	>1000	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.32-7.28 (m, 4H), 7.16 (dd, J = 14.3, 7.8 Hz, 5H), 4.58-4.55 (m, 1H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.83 (m, 5H), 1.66-1.64 (m, 4H).	649.2

10

20

30

【表 2 - 15】

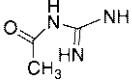
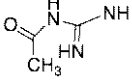
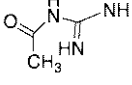
65		Cl	9	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.92 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 21.1 Hz, 3H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.11-7.10 (m, 2H), 4.56-4.50 (m, 2H), 4.04-4.01 (m, 1H), 1.86 (s, 3H).	557.0
66		Cl	112	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.96 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.40 (t, <i>J</i> = 9.3 Hz, 7H), 7.30-7.29 (m, 4H), 7.15 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 5H), 4.52 (s, 2H), 4.40-4.34 (m, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 1.51 (s, 11H).	633.2
67		Cl	2390	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.94 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.33-7.30 (m, 3H), 7.19 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 3H), 4.57-4.54 (m, 1H), 4.48 (t, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 4.07-4.04 (m, 1H), 3.10 (s, 1H), 3.07 (s, 1H), 3.02 (s, 3H), 0.97-0.94 (m, 9H).	599.2
68		Cl	443	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.94 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.30-7.28 (m, 5H), 7.18-7.14 (m, 4H), 4.58-4.55 (m, 1H), 4.49-4.46 (m, 2H), 4.06-4.04 (m, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.40 (s, 6H), 3.02 (s, 3H).	617.1
69		Cl	10	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.91 (dd, <i>J</i> = 1.5, 0.5 Hz, 2H), 7.51-7.50 (m, 2H), 7.39 (s, 2H), 7.35-7.29 (m, 4H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H), 5.99 (s, 1H), 4.71-4.69 (m, 1H), 4.56 (t, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 4.12 (dd, <i>J</i> = 11.8, 4.4 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).	594.1

10

20

30

【表 2 - 1 6】

70		I	3.2	(500 MHz, CDCl ₃): δ 7.80 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.15 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 4.61-4.59 (m, 1H), 4.49 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 4.07 (dd, <i>J</i> = 12.9, 4.9 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H).	637.0
71		- (C4H8) -	16	(400 MHz, CDCl ₃): δ 8.54 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.92-7.89 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.15 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.05 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 4.59-4.57 (m, 1H), 4.51 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 4.04-3.99 (m, 1H), 1.78 (s, 3H).	562.1
72		CF ₃	2.7	(400 MHz, CDCl ₃): δ 8.14 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 4H), 4.63 (dd, <i>J</i> = 12.5, 5.0 Hz, 1H), 4.50 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 4.09 (dd, <i>J</i> = 11.8, 4.8 Hz, 1H), 1.94 (s, 3H).	580.0
73	NH ₂ NH	Cl	33	-	488.1

【0138】

マウスの脳膜中で放射リガンド置換アッセイを使用すると、化合物2の鏡像異性体（化合物2E1）の1つのK_iは9 nMである。マウスに10 mg/kgを投与して1時間後に、その組織レベルを測定すると、血漿レベルは、経口またはi.p.投与後には同等であり（良好な経口バイオアベイラビリティを示す）、脳組織レベルは、血漿レベルの<2%であり、脳浸透性/末梢選択性が低いことを示した。マウスにおいて10 mg/kgの用量の化合物2を経口投与した1時間後に、血漿中の代謝産物の生成をLC-MS/MSによってモニターした。期待される通り、この化合物はインピボで代謝されて、アミジン部分および代謝産物が遊離された（図1中の構造4IV）。CB₁Rアンタゴニズムに加えて、無傷の化合物およびその代謝的開裂を受けたアミジン部分の両方は、LPS処置済みマウス由来の肺のホモジネート中、1 μM濃度において、iNOS活性を約48%および37%阻害することができた（図4）。食餌誘導性肥満症（DIO）マウスによるマウスを14日間、経口により化合物2（10 mg/kg/日）で処置した。結果を図5A～5Gに示す。化合物2は、体重（図5A）、食物摂取量（図5B）、高レプチン血症（図5C）、肝臓TG（図5D）を低下させ、HFD誘導性グルコース不耐性（図5E）、インスリン抵抗性（図5F）、および高インスリン血症（図5G）を抑止した。データは、群あたり5～6匹のマウスからの平均値±SEMを表す。*（P<0.05）は、（STD）食餌対照と有意差があることを示す。#は、ビヒクル処置HFD群と比べて、有意な処置効果（P<0.05）があることを示す。食物摂取量は、最初の週の間に、約20%低下し、体重は、ビヒクル処置DIOマウスに比べて約10%、連続的に低下したが、通常の食餌でやせているマウスの重量よりも、有意に重く維持された。グルコース耐性およびインスリン感度は、i.p.のグルコース耐性およびインスリン感度試験を使用し、処置の最後の2日間に決定した。DIOマウスは、グルコース不耐性（1.5 g/kgのi

10

20

30

40

50

・ p . グルコース負荷後の血糖は、やせているマウスよりも高くなり、かつベースラインにもどるまで長くかかる）およびインスリン抵抗性（インスリンにより血糖の低下が弱まる）を示す。化合物 2 により処置した D I O マウスでは、これらのパラメータの両方とも、ほとんど完全に正常化した。

【 0 1 3 9 】

ズッカー糖尿病肥満（ZDF）ラットは、極端な高血糖を生じる進行性 β 細胞損失を伴う 2 型糖尿病の一般的に使用される動物モデルである。最近、本発明者らは、末梢での CB_1 R アンタゴニズムにより、浸潤性の炎症誘発性マクロファージにおいて、 CB_1 R を遮断することにより、 β 細胞損失が防止されることを示した。（Jourdanら、Nature Med 2013 年、19 巻（9 号）：1132～1140 頁）。これは、2 型糖尿病における、末梢 CB_1 R アンタゴニストの治療可能性に焦点をあてたものである。化合物 2 は、ZDF ラットにおいて、血糖の上昇、ならびにインスリンおよび c - ペプチドレベルの並行的低下を防止し（図 6）、これは、最近報告された通り、 β 細胞損失が防止されることを示している（Jourdanら、Nature Med 2013 年、19 巻（9 号）：1132～1140 頁）。

10

【 0 1 4 0 】

線維症は、慢性炎症および創傷治癒に伴う、筋線維芽細胞による過度の細胞外マトリックス沈着に起因しており、腎臓、肺および肝臓を含む多くの臓器中の重要な発病過程である。プロトタイプ CB_1 R アンタゴニストであるリモナバンは、肝線維症のマウスモデルにおいて、抗線維化効果を有することが報告されているので（Teixeira-Clerc、Nature Med 2006 年、12 巻（6 号）、671～676 頁）、本発明者らも、マウスの CCl_4 誘導性肝線維症モデルを使用し、化合物 2 のインビボ有効性を評価した。リモナバンの有効性と化合物 2 のそれを比較するために、本発明者らは、リモナバンまたは化合物 2 E 1 のいずれかでマウスを処置した（図 7）。化合物 2 E 1 は、シリウスレッド染色およびマッソントリクローム染色によって示される通り、肝臓中の CCl_4 誘導性コラーゲン沈着の低下において、リモナバンよりも効果的であった（図 7 B、D）。重要なことに、 CCl_4 誘導性の iNOS 免疫染色の強度が、化合物 2 E 1 によって劇的に弱まったが、リモナバンによっても弱まらなかった（図 7 C）。このことは、 CB_1 R および iNOS に対する、化合物 2 E 1 による二重標的化により、一層高いインビボ有効性がもたらされることを示し得る。総合的に、化合物 2 E 1 は、肝臓の線維症において、リモナバンよりも高い抗線維化有効性を示した。

20

30

【 0 1 4 1 】

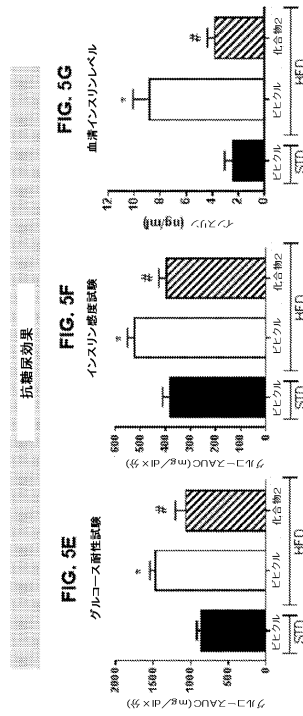
メトホルミンなどのピグアニドのグアニジンなどの AMP 活性化タンパク質キナーゼ（AMPK）のアクチベータは、それらの AMPK 活性化特性による、糖尿病の処置に有用である（Hardieら、Chem & Biol 2012 年、19 巻（10 号）、1222～1236 頁）。組換え AMPK 活性アッセイの使用により、ある種の実施形態のグアニジンアナログに、AMPK 活性化のスクリーニングを行った。本化合物は、様々な程度で AMPK を活性化した一方、リモナバンは 1 μ M において AMPK 活性に対して効果がなかった（図 8）。

【 0 1 4 2 】

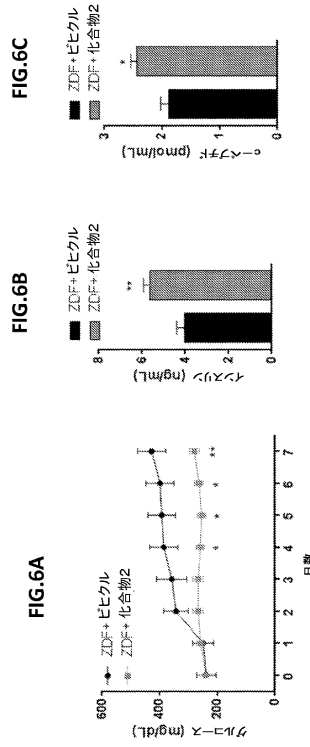
本発明者らの発明の原理を適用することができる、多くの可能な実施形態を鑑みると、例示的な実施形態は、本発明の例に過ぎないことを認識すべきであり、本発明の範囲に対して限定があると見なすべきではない。

40

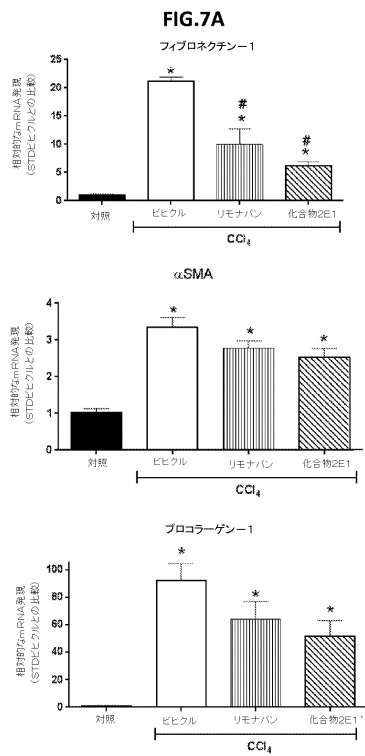
【図 5 e f g】



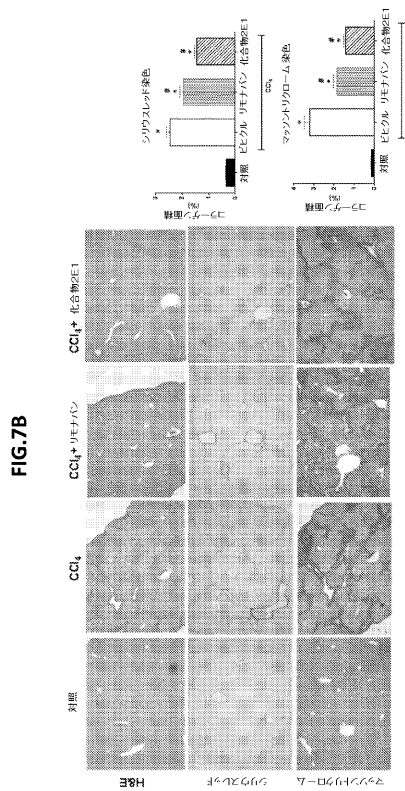
【図 6】



【図 7 a】

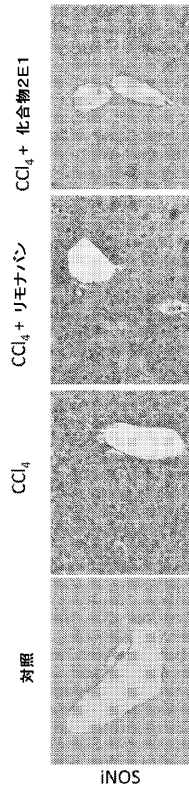


【図 7 b】



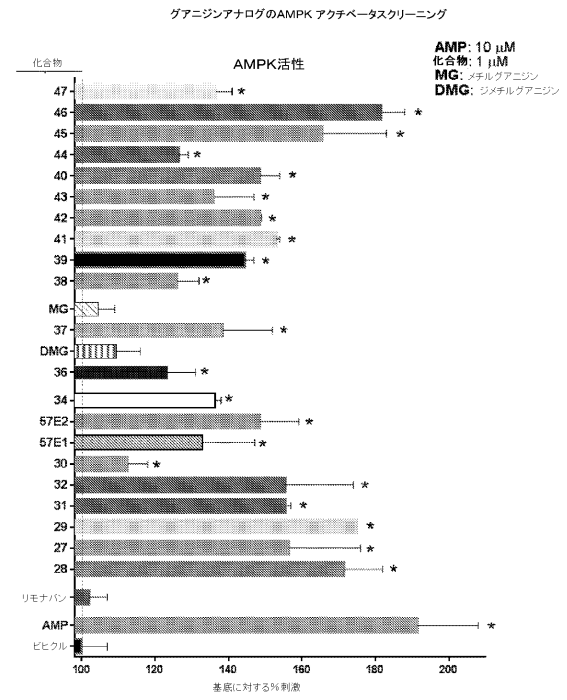
【図 7 c】

FIG. 7C



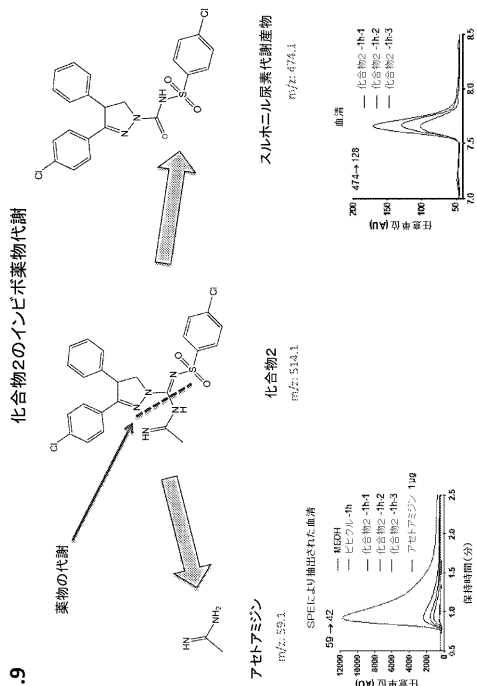
【図 8】

FIG. 8



【図 9】

FIG. 9



血漿中のアセトアミノジンおよびスルホニル尿素代謝産物の存在により、化合物2は、CYP2C9の誘導により代謝を受ける可能性があることが示されている。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/454 (2006.01)
 C 0 7 D 409/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 C 0 7 D 231/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4155 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 C 0 7 D 403/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/454
 C 0 7 D 409/12
 A 6 1 K 31/496
 C 0 7 D 231/12
 A 6 1 K 31/4155
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 35/00
 C 0 7 D 403/12

E

(74)代理人 100181674

弁理士 飯田 貴敏

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 クノス, ジョージ

アメリカ合衆国 メリーランド 2 0 8 1 7, ベセスダ, メアリーウッド ロード 6 6 0 6

(72)発明者 アイアー, マリガ

アメリカ合衆国 メリーランド 2 0 8 7 4, ジャーマンタウン, フォーリング スター ロード 1 8 8 5 6

(72)発明者 シナー, レサット

アメリカ合衆国 メリーランド 2 0 8 1 4, ベセスダ, ウェイマウス ストリート 1 0 6 5 0, アpartment 1 0 1

(72)発明者 ライス, ケナー シー.

アメリカ合衆国 メリーランド 2 0 8 1 7, ベセスダ, カークデール ロード 9 0 0 7

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 特表2005-503427(JP,A)

特表2004-518763(JP,A)

国際公開第2006/060192(WO,A1)

米国特許出願公開第2005/0080125(US,A1)

米国特許出願公開第2012/0157414(US,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 3 1 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 0 0

C 0 7 D 4 0 1 / 0 0

C 0 7 D 4 0 3 / 0 0

C 0 7 D 4 0 9 / 0 0

CAplus/REGISTRY(STN)