

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-506611

(P2004-506611A)

(43) 公表日 平成16年3月4日(2004.3.4)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 213/81
A61K 31/4439
A61K 31/4545
A61K 31/496
A61K 31/551

F I

C O 7 D 213/81
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/4545
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/551

テーマコード (参考)

4 C O 5 5
 4 C O 6 3
 4 C O 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 88 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-501887 (P2002-501887)
 (86) (22) 出願日 平成13年6月1日 (2001.6.1)
 (85) 翻訳文提出日 平成14年11月25日 (2002.11.25)
 (86) 国際出願番号 PCT/SE2001/001257
 (87) 国際公開番号 W02001/094338
 (87) 国際公開日 平成13年12月13日 (2001.12.13)
 (31) 優先権主張番号 0013737.2
 (32) 優先日 平成12年6月7日 (2000.6.7)
 (33) 優先権主張国 イギリス (GB)

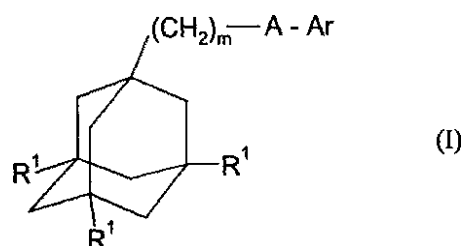
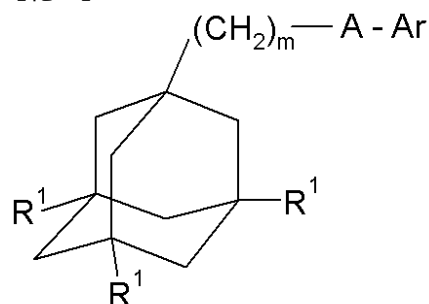
(71) 出願人 391008951
 アストラゼネカ・アクチエボラーグ
 スウェーデン国エスー15185セーデル
 テイエ (番地なし)
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100086405
 弁理士 河宮 治
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (72) 発明者 リリアン・アルカラ
 イギリス、エルイー11・5アールエイチ
 、レスターシャー、ローバラ、ベイクウェ
 ル・ロード、アストラゼネカ・アール・ア
 ンド・ディ・チャーンウッド
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アダマンタン誘導体

(57) 【要約】

本発明は、一般式 (I)

【化1】



〔式中、m、A、R¹ および Ar は明細書中で定義した
 意義を有する。〕

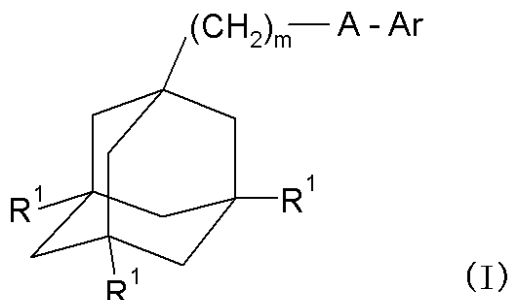
の化合物；それらを含む医薬組成物；および治療におけ
 るそれらの使用を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式

【化 1】



10

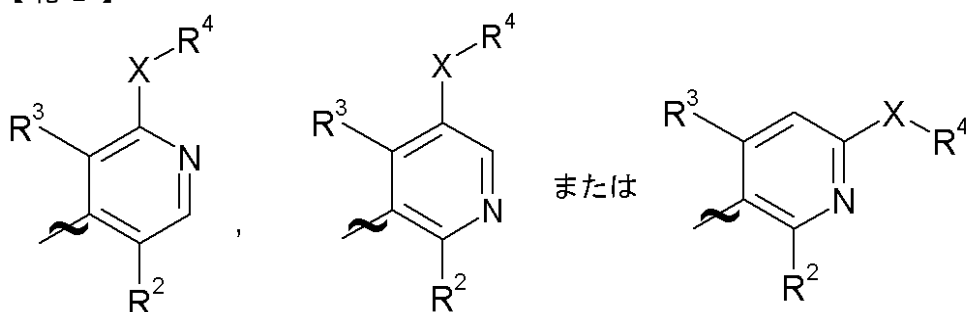
〔式中、mは1、2または3を表し；

各 R¹ は独立して水素またはハロゲン原子を表し；

AはC(O)NHまたはNH C(O)を表し；

Arは

【化 2】



20

を表し；

Xは結合、酸素原子または(CH₂)₁₋₆、CH=、(CH₂)₁₋₆O、O(CH₂)₁₋₆、O(CH₂)₂₋₆O、O(CH₂)₂₋₃O(CH₂)₁₋₃、(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₁₋₃、(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₂₋₃O、NR⁵、(CH₂)₁₋₆NR⁵、NR⁵(CH₂)₁₋₆、(CH₂)₁₋₃NR⁵(CH₂)₁₋₃、O(CH₂)₂₋₆NR⁵、O(CH₂)₂₋₃NR⁵(CH₂)₁₋₃、(CH₂)₁₋₃NR⁵(CH₂)₂₋₃O、NR⁵(CH₂)₂₋₆O、NR⁵(CH₂)₂₋₃O(CH₂)₁₋₃を表し；

30

R² および R³ の一方は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシル、または (i) 所望により少なくとも1つのC₃-C₆シクロアルキルにより置換されていてもよいC₁-C₆アルキル、(ii) C₃-C₈シクロアルキル、(iii) 所望により少なくとも1つのC₃-C₆シクロアルキルにより置換されていてもよいC₁-C₆アルキルオキシ、および (iv) C₃-C₈シクロアルキルオキシから選択される基を表し、これらの基はそれぞれ所望により1以上のフッ素原子により置換されていてもよく、そして R² および R³ の他方は水素またはハロゲン原子を表し；

40

R⁴ は1または2の窒素原子および所望により酸素原子を含む3～9員の飽和または不飽和脂肪族複素環系を表し、該複素環系は所望によりフッ素原子、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、-NR⁶R⁷、-(CH₂)_rNR⁶R⁷ および -CONR⁶R⁷ から独立して選択される1以上の置換基により置換されていてもよいが、

または R⁴ は、-NR⁶R⁷、-(CH₂)_rNR⁶R⁷ および -CONR⁶R⁷ から独立して選択される1以上の置換基により置換された3～8員の飽和炭素環系を表し、該環系は所望によりさらにフッ素原子、ヒドロキシルおよびC₁-C₆アルキルから独立して

50

選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよく；

r は 1、2、3、4、5 または 6 であり；

R^5 は水素原子または $C_1 - C_6$ アルキルもしくは $C_3 - C_8$ シクロアルキル基を表し；

R^6 および R^7 は、それぞれ独立して水素原子または $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ ヒドロキシアルキルもしくは $C_3 - C_8$ シクロアルキル基を表すか、あるいは R^6 および R^7 はそれらが結合している窒素原子と一体となって 3 ~ 8 員の飽和複素環を形成する；

ただし、

(a) A が $C(O)NH$ を表し、かつ、 R^4 は 1 つの窒素原子を含む 3 ~ 8 員の非置換飽和脂肪族複素環系を表す場合には、 X は結合以外であり、そして

(b) A が $C(O)NH$ を表し、かつ、 X は $(CH_2)_{1-6}$ または $O(CH_2)_{1-6}$ を表す場合には、 R^4 は非置換イミダゾリル、非置換モルホリニル、非置換ピペリジニルまたは非置換ピロリジニルを表すことはなく、そして

(c) A が $NHC(O)$ を表し、かつ、 R^4 は 1 つの窒素原子を含む 3 ~ 8 員の非置換飽和脂肪族複素環系を表す場合には、 X は結合以外であり、そして

(d) A が $NHC(O)$ を表し、かつ、 X は $O(CH_2)_{1-6}$ または $NH(CH_2)_{1-6}$ を表す場合には、 R^4 は非置換 1 - ピペリジニルまたは非置換 1 - ピロリジニルを表すことはなく、そして

(e) A が $NHC(O)$ を表し、かつ、 X は $O(CH_2)_{2-3}NH(CH_2)_2$ を表す場合には、 R^4 はイミダゾリル基を表すことはない。]

の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

10

20

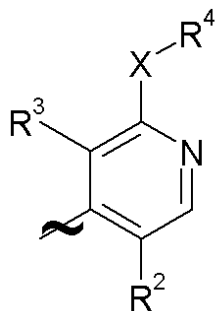
【請求項 2】

A が $NHC(O)$ を表す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

Ar が

【化 3】



30

を表す、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

X が結合、酸素原子または $O(CH_2)_{1-6}$ 、 NR^5 もしくは $NR^5(CH_2)_{1-6}$ を表す、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5】

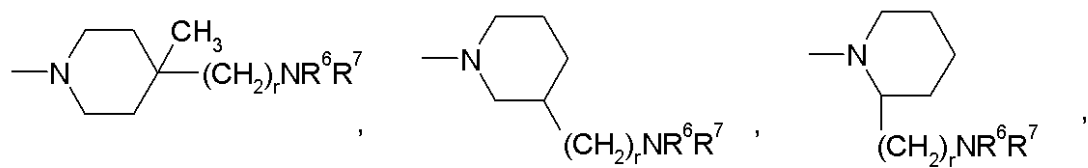
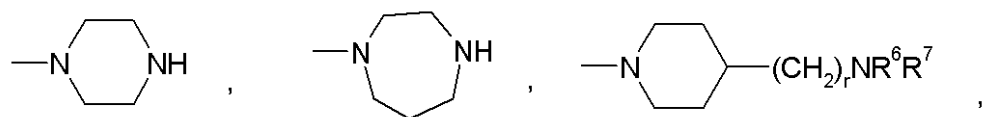
R^4 が 1 または 2 の窒素原子および所望により酸素原子を含む 3 ~ 9 員の飽和脂肪族複素環系を表し、該複素環系が所望によりフッ素原子、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $-NR^6R^7$ 、 $-(CH_2)_r$ 、 NR^6R^7 および $-CONR^6R^7$ から独立して選択される 1 または 2 の置換基により置換されていてもよい、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

40

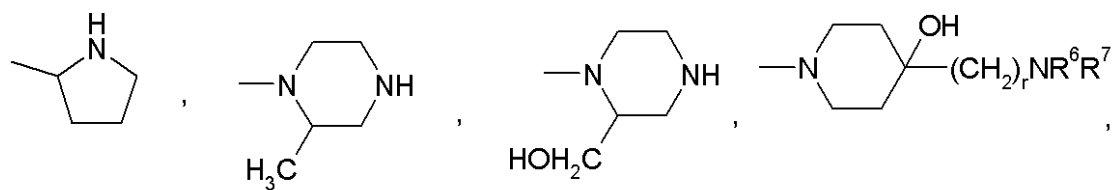
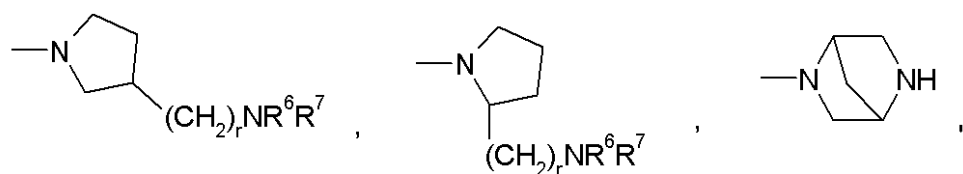
【請求項 6】

R^4 が：

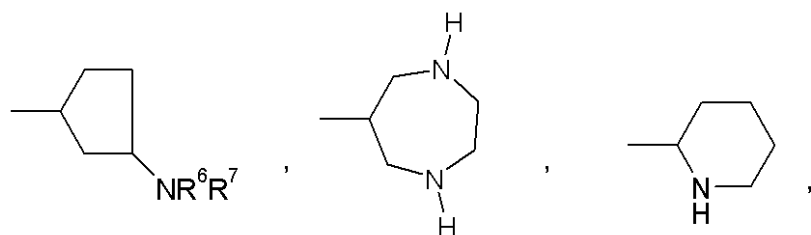
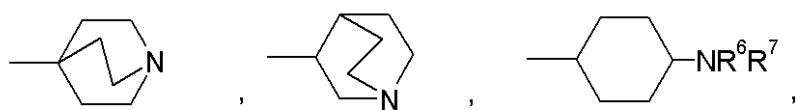
【化 4】



10

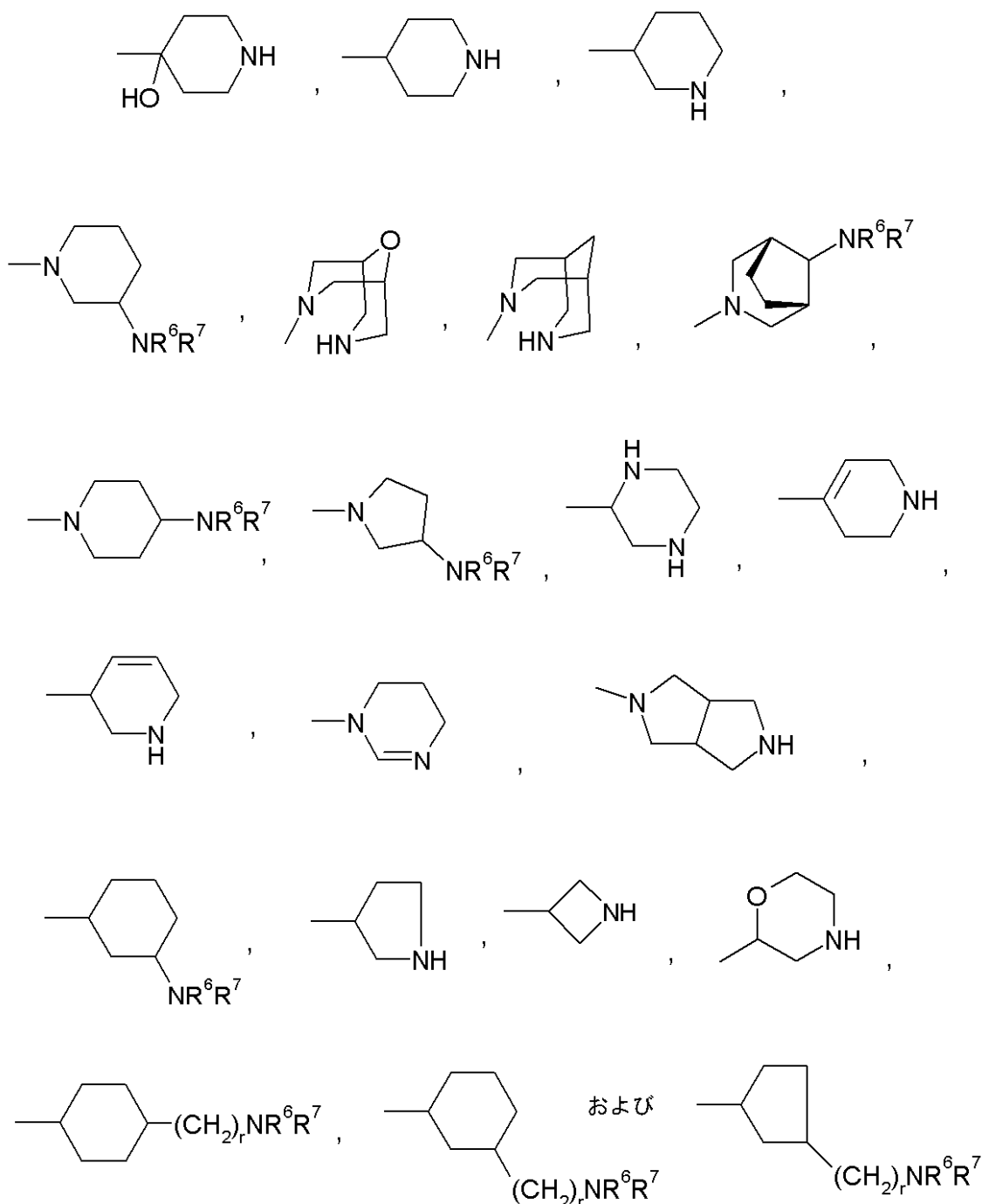


20



30

【化 5】



10

20

30

から選択される基を表す、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7】

- 5 - クロロ - 2 - ピペラジニル - N - (トリシクロ [3 . 3 . 1 . 1^{3,7}] デカ - 1 - イルメチル) - ピリジン - 4 - カルボキサミド、塩酸塩、 40
- 5 - クロロ - 2 - ([1 , 4] - ジアゼパン - 1 - イル) - N - (トリシクロ [3 . 3 . 1 . 1^{3,7}] デカ - 1 - イルメチル) - ピリジン - 4 - カルボキサミド、塩酸塩、
- 5 - クロロ - 2 - (4 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) - N - (トリシクロ [3 . 3 . 1 . 1^{3,7}] デカ - 1 - イルメチル) - ピリジン - 4 - カルボキサミド、塩酸塩、
- 5 - クロロ - 2 - (4 - ピペリジニルメチルアミノ) - N - (トリシクロ [3 . 3 . 1 . 1^{3,7}] デカ - 1 - イルメチル) - ピリジン - 4 - カルボキサミド、塩酸塩、
- 5 - クロロ - 2 - (4 - ピペリジニルメチルアミノ) - N - (トリシクロ [3 . 3 . 1 . 1^{3,7}] デカ - 1 - イルメチル) - ピリジン - 4 - カルボキサミド、塩酸塩、
- 5 - クロロ - 2 - (3 - アミノピロリジン - 1 - イル) - N - (トリシクロ [3 . 3 . 1 50

$1^3, 7$]デカ - 1 - イルメチル) - ピリジン - 4 - カルボキサミド、塩酸塩、
 5 - クロロ - 2 - (4 - ピペリジニルオキシ) - N - (トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]
 7]デカ - 1 - イルメチル) - ピリジン - 4 - カルボキサミド、塩酸塩、
 5 - クロロ - 2 - (4 - ピペリジニルメトキシ) - N - (トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]
 7]デカ - 1 - イルメチル) - ピリジン - 4 - カルボキサミド、塩酸塩、
 7]デカ - 1 - イルメチル) - ピリジン - 4 - カルボキサミド、塩酸塩、
 3 - クロロ - 2 - ピペラジニル - N - (トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]
 7]デカ - 1 - イルメチル) - ピリジン - 4 - カルボキサミド、塩酸塩、
 3 - クロロ - 2 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - N - (トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]
 7]デカ - 1 - イルメチル) - ピリジン - 4 - カルボキサミド、塩酸塩、または
 3 - クロロ - 2 - (4 - ピペリジニルメチルアミノ) - N - (トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]
 7]デカ - 1 - イルメチル) - ピリジン - 4 - カルボキサミド、塩酸塩である、
 式 (I) の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

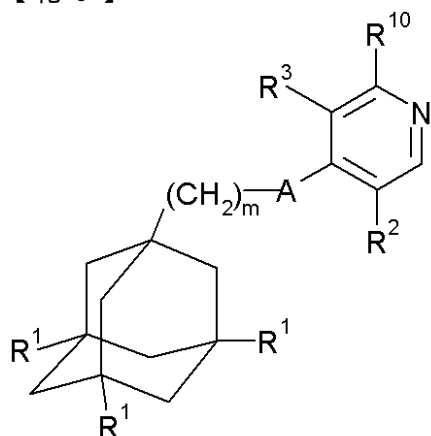
【請求項 8】

請求項 1 において定義された式 (I) の化合物の製造方法であって：

(i) X が酸素原子または $O(CH_2)_{1-6}$ 、 $O(CH_2)_{2-6}$ 、 $O(CH_2)_{2-3}$ 、 $O(CH_2)_{1-3}$ 、 $O(CH_2)_{2-6}NR^5$ もしくは $O(CH_2)_{2-3}NR^5(CH_2)_{1-3}$ を表す場合に、一般式

20

【化 6】



(II)

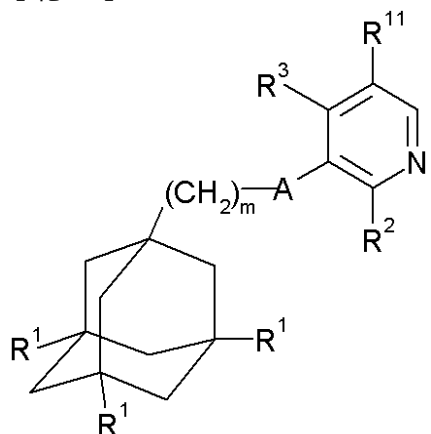
30

〔式中、 R^{10} は脱離基を表し、そして m 、 A 、 R^1 、 R^2 および R^3 は式 (I) において定義されたものである。〕

の化合物、または

一般式

【化 7】



(III)

40

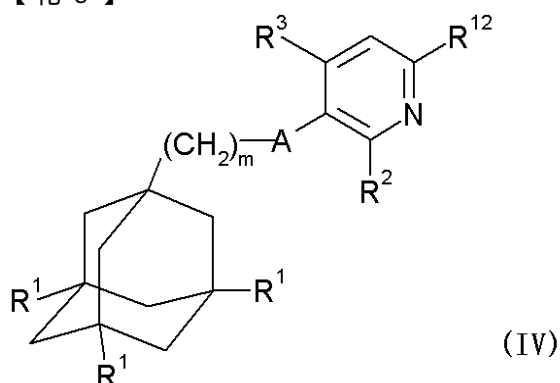
50

〔 R^{11} は脱離基を表し、そして m 、 A 、 R^1 、 R^2 および R^3 は式(Ⅰ)において定義されたものである。〕

の化合物、または

一般式

【化 8】

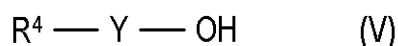


10

〔式中、 R^{12} は脱離基を表し、そして m 、 A 、 R^1 、 R^2 および R^3 は式(Ⅰ)において定義されたものである。〕

の化合物を一般式

【化 9】



20

〔式中、 Y は結合または $(CH_2)_{1-6}$ 、 $O(CH_2)_{2-6}$ 、 $(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{2-3}$ 、 $NR^5(CH_2)_{2-6}$ もしくは $(CH_2)_{1-3}NR^5(CH_2)_2$ を表し、そして R^4 は式(Ⅰ)において定義されたものである。〕

の化合物と塩基の存在下またはパラジウム触媒、ホスフィンリガンドおよび塩基の組み合わせの存在下で反応させること；あるいは

(iii) X が結合または NR^5 、 $NR^5(CH_2)_{1-6}$ 、 $NR^5(CH_2)_{2-6}O$ もしくは $NR^5(CH_2)_{2-3}O(CH_2)_{1-3}$ を表す場合に、(i)において定義された式(Ⅱ)、(Ⅲ)または(Ⅴ)の化合物を、一般式

30

【化 10】



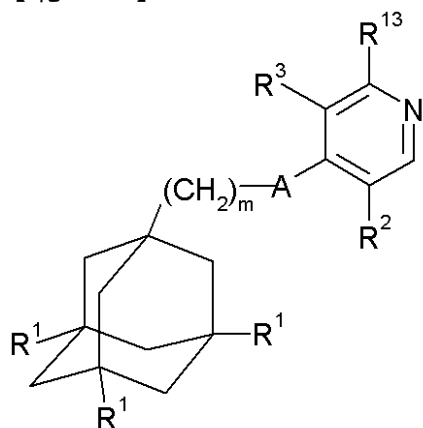
〔式中、 Z は水素原子または NHR^5 、 $(CH_2)_{1-6}NHR^5$ 、 $O(CH_2)_{2-6}NHR^5$ もしくは $(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{2-3}NHR^5$ を表し、そして R^4 および R^5 は式(Ⅰ)において定義されたものである。〕

の化合物と、所望によりパラジウム触媒、ホスフィンリガンドおよび塩基の存在下で反応させること；あるいは

(iii) X が CH_2 を表し、 R^4 は式(Ⅰ)において定義された所望により置換されていてもよい3～9員の飽和または不飽和脂肪族複素環系を表し、かつ、 R^4 が窒素原子を介して X に結合している場合に、一般式

40

【化 1 1】

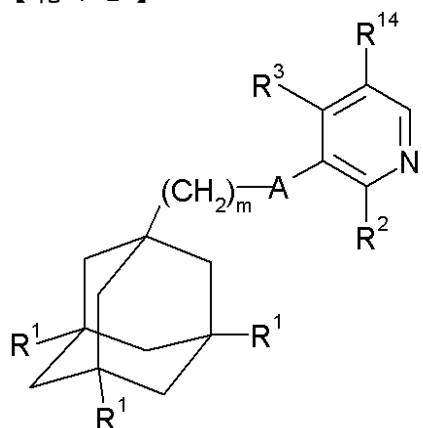


(VII)

〔式中、 $R^{1\ 3}$ は $-CH_2 L^1$ を表し、 L^1 は脱離基を表し、そして m 、 A 、 R^1 、 R^2 および R^3 は式 (I) において定義されたものである。〕

の化合物、または
一般式

【化 1 2】

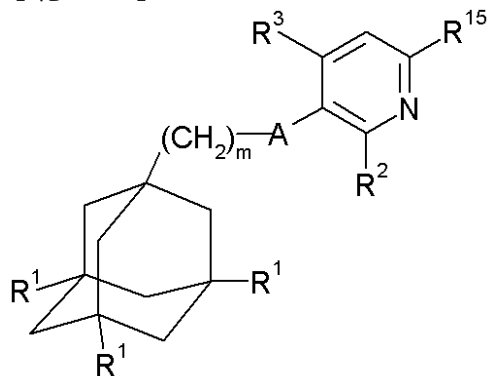


(VIII)

〔式中、 $R^{1\ 4}$ は $-CH_2 L^2$ を表し、 L^2 は脱離基を表し、そして m 、 A 、 R^1 、 R^2 および R^3 は式 (I) において定義されたものである。〕

の化合物、または
一般式

【化 1 3】



(IX)

〔式中、 $R^{1\ 5}$ は $-CH_2 L^3$ を表し、 L^3 は脱離基を表し、そして m 、 A 、 R^1 、 R^2 および R^3 は式 (I) において定義されたものである。〕

の化合物を一般式

【化 1 4】



〔式中、 $R^{4'}$ は、式 (I) の R^4 において定義された所望により置換されていてもよい 3 ~ 9 員の飽和または不飽和脂肪族複素環系を表す。〕

の化合物と塩基の存在下で反応させること；あるいは

(i v) X が CH_2O を表す場合に、上記 (i i i) において定義された式 (V I I)、(V I I I) または (I X) の化合物を、上記 (i) において定義された Y が結合を表す式 (V) の化合物と、塩基の存在下または金属塩の存在下で反応させること；あるいは

(v) X が CH_2NR^5 を表す場合に、上記 (i i i) において定義された式 (V I I)、(V I I I) または (I X) の化合物を上記 (i i) において定義された Z が NHR^5 を表す式 (V I) の化合物と反応させること；あるいは

(v i) X が $CH=$ を表す場合に、上記 (i i i) において定義された式 (V I I)、(V I I I) または (I X) の化合物をトリメチルホスファイトおよび次いで R^4 が式 (I) において定義されたものである一般式 (X I)、 $R^4 = O$ の化合物と塩基の存在下で反応させること；あるいは

(v i i) X が $(CH_2)_{2-6}$ を表す場合に、上記 (i i i) において定義された式 (V I I)、(V I I I) または (I X) の化合物をトリメチルホスファイトおよび次いで R^4 が式 (I) において定義されたものである一般式 (X I I)、 R^4CHO の化合物または

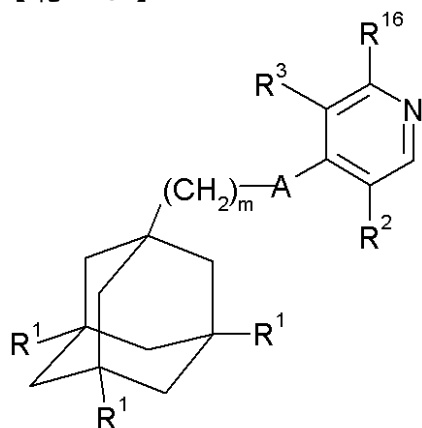
R^4 が式 (I) において定義されたものである一般式 (X I I I)、 $R^4(CH_2)_{1-4}CHO$ の化合物のどちらかと塩基の存在下で反応させ、続いて水素化反応をすること；あるいは

(v i i i) X が $(CH_2)_{2-6}O$ を表す場合に、上記 (i i i) において定義された式 (V I I)、(V I I I) または (I X) の化合物をトリメチルホスファイトおよび次いで R^4 が式 (I) において定義されたものである一般式 (X I V)、 $R^4O(CH_2)_{1-4}CHO$ の化合物と塩基の存在下で反応させ、続いて水素化反応をすること；あるいは

(i x) X が $(CH_2)_{2-6}NR^5$ を表す場合に、上記 (i i i) において定義された式 (V I I)、(V I I I) または (I X) の化合物をトリメチルホスファイト、次いで R^4 および R^5 が式 (I) において定義されたものである一般式 (X V)、 $R^4NR^5(CH_2)_{1-4}CHO$ の化合物と塩基の存在下で反応させ、続いて水素化反応をすること；あるいは

(x) X が $(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-3}$ または $(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{2-3}O$ を表す場合に、一般式

【化 1 5】

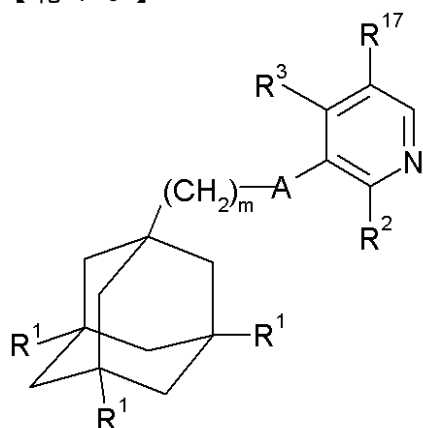


(XVI)

〔式中、 R^{16} は $-(CH_2)_{1-3}L^4$ を表し、 L^4 は脱離基を表し、そして m 、 A 、 R^1 、 R^2 および R^3 は式 (I) において定義されたものである。〕

の化合物、または一般式

【化 1 6】



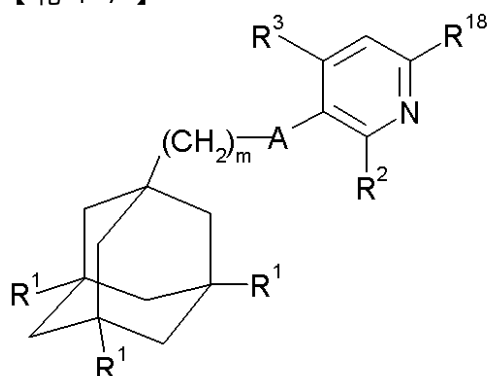
(XVII)

10

〔式中、 R^{17} は $-(CH_2)_{1-3}L^5$ を表し、 L^5 は脱離基を表し、そして m 、 A 、 R^1 、 R^2 および R^3 は式 (I) において定義されたものである。〕

の化合物、または一般式

【化 1 7】



(XVIII)

20

〔式中、 R^{18} は $-(CH_2)_{1-3}L^6$ を表し、 L^6 は脱離基を表し、そして m 、 A 、 R^1 、 R^2 および R^3 は式 (I) において定義されたものである。〕

30

の化合物を、上記 (i) において定義された Y が $(CH_2)_{1-3}$ または $O(CH_2)_{2-3}$ を表す式 (V) の化合物と塩基の存在下で反応させること；あるいは

(xi) X が $(CH_2)_{1-3}NR^5$ 、 $(CH_2)_{1-3}$ または $(CH_2)_{1-3}NR^5$ 、 $(CH_2)_{2-3}O$ を表す場合に、上記 (x) において定義された式 (XVI)、(XVII) または (XVIII) の化合物を、上記 (ii) において定義された Z が $(CH_2)_{1-3}NHR^5$ または $O(CH_2)_{2-3}NHR^5$ を表す式 (VI) の化合物と反応させること；ならびに所望により (i)、(ii)、(iii)、(iv)、(v)、(vi)、(vii)、(viii)、(ix)、(x) または (xi) の後に、式 (I) の化合物をさらなる式 (I) の化合物に変換すること、および所望により式 (I) の化合物の薬学的に許容される塩または溶媒和物を形成させること、を含む方法。

40

【請求項 9】

薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤もしくは担体と組み合わせた請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の式 (I) の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の式 (I) の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤もしくは担体と混合することを含む、請求項 9 に記載の医薬組成物の製造方法。

【請求項 11】

治療における使用のための請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の式 (I) の化合物、または薬

50

学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 2】

リウマチ様関節炎の処置において使用するための医薬の製造における請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の式 (I) の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項 1 3】

閉塞性気道疾患の処置において使用するための医薬の製造における請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の式 (I) の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項 1 4】

閉塞性気道疾患が喘息または慢性閉塞性肺疾患である、請求項 1 3 に記載の使用。

【請求項 1 5】

治療上有効量の請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の式 (I) の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を患者に投与することを含むリウマチ様関節炎の処置方法。

【請求項 1 6】

治療上有効量の請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の式 (I) の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を患者に投与することを含む閉塞性気道疾患の処置方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、アダマンタン誘導体、それらの製造方法、それらを含む医薬組成物、医薬組成物の製造方法、および治療におけるそれらの使用に関する。

【0002】

リガンド依存性イオンチャネルである $P2X_7$ 受容体 (以前は $P2Z$ 受容体として知られていた) は、様々な細胞タイプに存在し、主に炎症 / 免疫プロセスに関与し、特にマクロファージ、肥満細胞とリンパ球 (T および B) に存在する。細胞外ヌクレオチド、特にアデノシン三リン酸による $P2X_7$ 受容体の活性化が、インターロイキン - 1 (IL - 1) および巨細胞形成 (マクロファージ / ミクログリア細胞) の放出、脱顆粒 (肥満細胞) および増殖 (T 細胞)、アポトーシスおよび L - セレクチンの脱落 (リンパ球) を引き起こす。 $P2X_7$ 受容体はまた、抗原提示細胞 (APC)、ケラチン生成細胞、唾液腺房細胞 (耳下腺細胞)、肝細胞および腎メサングウム細胞上にある。

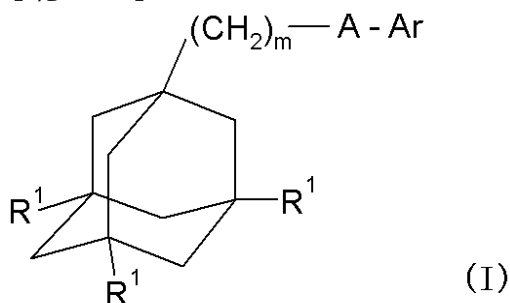
【0003】

$P2X_7$ 受容体アンタゴニストとして、 $P2X_7$ 受容体に関与する可能性がある病因の炎症、免疫または心血管疾患の処置に使用するのに有効な化合物を作ることが望ましい。

【0004】

本発明にしたがって、一般式

【化 1 8】



〔式中、m は 1、2 または 3、好ましくは 1 または 2 を表し；

各 R^1 は独立して水素またはハロゲン原子 (例えばフッ素、塩素、臭素またはヨウ素)、好ましくは水素を表し；

A は $C(O)NH$ または好ましくは $NHC(O)$ を表し；

10

20

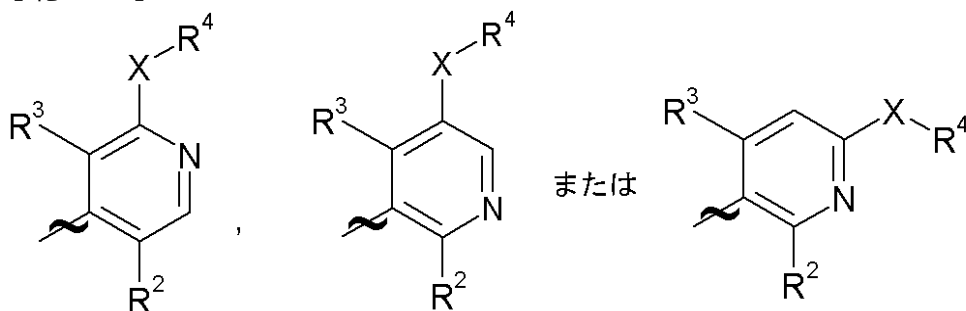
30

40

50

Ar は

【化 19】



10

を表し；

X は結合、酸素原子または $(CH_2)_{1-6}$ 、 $CH=$ 、 $(CH_2)_{1-6}O$ 、 $O(CH_2)_{1-6}$ 、 $O(CH_2)_2-6O$ 、 $O(CH_2)_2-3O(CH_2)_{1-3}$ 、 $(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-3}$ 、 $(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_2-3O$ 、 NR^5 、 $(CH_2)_{1-6}NR^5$ 、 $NR^5(CH_2)_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{1-3}NR^5(CH_2)_{1-3}$ 、 $O(CH_2)_2-6NR^5$ 、 $O(CH_2)_2-3NR^5(CH_2)_{1-3}$ 、 $(CH_2)_{1-3}NR^5(CH_2)_2-3O$ 、 $NR^5(CH_2)_2-6O$ 、 $NR^5(CH_2)_2-3O(CH_2)_{1-3}$ を表し；

R^2 および R^3 の一方は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシル、または (i) 所望により少なくとも 1 つの C_3-C_6 シクロアルキルにより置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル、(ii) C_3-C_8 シクロアルキル、(iii) 所望により少なくとも 1 つの C_3-C_6 シクロアルキルにより置換されていてもよい C_1-C_6 アルキルオキシ、および (iv) C_3-C_8 シクロアルキルオキシから選択される基を表し、これらの基はそれぞれ所望により 1 以上のフッ素原子により置換されていてもよく、そして R^2 および R^3 の他方は水素またはハロゲン原子を表し；

R^4 は 1 または 2 の窒素原子および所望により酸素原子を含む 3 ~ 9 員の飽和または不飽和脂肪族複素環系を表し、該複素環系は所望によりフッ素原子、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ヒドロキシアルキル、 $-NR^6R^7$ 、 $-(CH_2)_rNR^6R^7$ および $-CONR^6R^7$ から独立して選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよいが、

または R^4 は、 $-NR^6R^7$ 、 $-(CH_2)_rNR^6R^7$ および $-CONR^6R^7$ から独立して選択される 1 以上の置換基により置換された 3 ~ 8 員の飽和炭素環系を表し、該環系は所望によりさらにフッ素原子、ヒドロキシルおよび C_1-C_6 アルキルから独立して選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよく；

r は 1、2、3、4、5 または 6 であり；

R^5 は水素原子または C_1-C_6 アルキルもしくは C_3-C_8 シクロアルキル基を表し；

R^6 および R^7 は、それぞれ独立して水素原子または C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 ヒドロキシアルキルもしくは C_3-C_8 シクロアルキル基を表すか、あるいは R^6 および R^7 はそれらが結合している窒素原子と一体となって 3 ~ 8 員の飽和複素環を形成する；

ただし、

(a) A が $C(O)NH$ を表し、かつ、 R^4 は 1 つの窒素原子を含む 3 ~ 8 員の非置換飽和脂肪族複素環系を表す場合には、X は結合以外であり、そして

(b) A が $C(O)NH$ を表し、かつ、X は $(CH_2)_{1-6}$ または $O(CH_2)_{1-6}$ を表す場合には、 R^4 は非置換イミダゾリル、非置換モルホリニル、非置換ピペリジニルまたは非置換ピロリジニルを表すことはなく、そして

(c) A が $NHC(O)$ を表し、かつ、 R^4 は 1 つの窒素原子を含む 3 ~ 8 員の非置換飽和脂肪族複素環系を表す場合には、X は結合以外であり、そして

(d) A が $NHC(O)$ を表し、かつ、X は $O(CH_2)_{1-6}$ または $NH(CH_2)_{1-6}$ を表す場合には、 R^4 は非置換 1 - ピペリジニルまたは非置換 1 - ピロリジニルを

50

表すことはなく、そして

(e) A が $\text{NH}(\text{C}(\text{O}))$ を表し、かつ、X は $\text{O}(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NH}(\text{CH}_2)_2$ を表す場合には、 R^4 はイミダゾリル基を表すことはない。]

の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0005】

本明細書の文脈において、特記しない限り、置換基中のアルキル置換基またはアルキル部分は直鎖または分枝鎖であり得る。6 までの炭素原子を含むアルキル基 / 部分の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチルおよびヘキシルが含まれる。 R^2 および R^3 の一方が、所望により少なくとも 1 つの $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキルにより置換されていてもよい $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル / $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルオキシを表す場合には、アルキルおよびシクロアルキルの一方または両方が所望によりフッ素原子により置換されていてもよいと理解すべきである。 R^4 に関し、1 または 2 の窒素原子および所望により酸素原子を含む 3 ~ 9 員の飽和または不飽和脂肪族複素環系は、単環系または二環系であり得る。また R^4 に関し、3 ~ 8 員の飽和炭素環系は、単環系または二環系であり得る。 R^6 または R^7 が NR^6R^7 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^6\text{R}^7$ または $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 中の $\text{C}_2 - \text{C}_6$ ヒドロキシアルキルを表す場合には、該ヒドロキシ基は窒素原子と同一の炭素原子には結合していない。 R^6 および R^7 が、それらが結合している窒素原子と一体となって 3 ~ 8 員の飽和複素環を形成する場合には、得られる環は単環である。ヒドロキシアルキル基は 1 以上のヒドロキシ基を含み得るが、好ましくは 1 つのヒドロキシ基を含む。

10

20

【0006】

好ましくは、X は結合、酸素原子または $\text{O}(\text{CH}_2)_{1-6}$ 、 NR^5 もしくは $\text{NR}^5(\text{CH}_2)_{1-6}$ 基を表す。

【0007】

R^2 および R^3 の一方は、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素またはヨウ素）、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシル、あるいは (i) 所望により少なくとも 1 つ（例えば 1、2 または 3）の $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキル（すなわち、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）により置換されていてもよい $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、好ましくは $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、(ii) $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキル（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル）、(iii) 所望により少なくとも 1 つ（例えば 1、2 または 3）の $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキル（すなわち、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）により置換されていてもよい $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルオキシ、好ましくは $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルオキシ、および (iv) $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキルオキシ（例えばシクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシまたはシクロヘキシルオキシ）から選択される基を表し、これらの基はそれぞれ所望により 1 以上（例えば 1、2、3 または 4）のフッ素原子により置換されていてもよく、そして R^2 および R^3 の他方は、水素またはハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素またはヨウ素）原子を表す。

30

【0008】

好ましくは、 R^2 および R^3 の一方はハロゲン（とりわけ塩素）原子を表し、そして R^2 および R^3 の他方は水素原子を表す。

40

【0009】

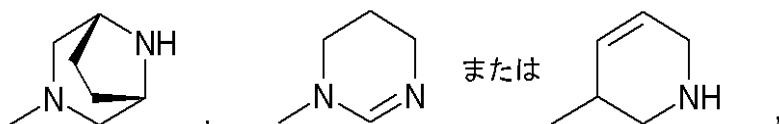
R^4 は 1 または 2 の窒素原子および所望により酸素原子を含む 3 ~ 9 員の飽和または不飽和脂肪族複素環系を表し得、該複素環系は所望によりフッ素原子、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、好ましくは $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、好ましくは $\text{C}_1 - \text{C}_4$ ヒドロキシアルキル、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^6\text{R}^7$ および $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ から独立して選択される 1 以上（例えば 1、2、3 または 4）の置換基により置換されていてもよい。

【0010】

R^4 中の 3 ~ 9 員の飽和または不飽和脂肪族複素環系は、ピロリジニル（例えば 1 - ピロ

50

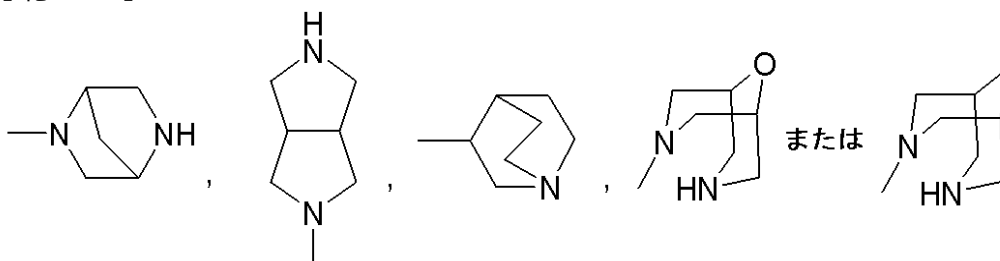
リジニル、2 - ピロリジニルまたは3 - ピロリジニル)、ピペリジニル(例えば1 - ピペリジニル、2 - ピペリジニル、3 - ピペリジニルまたは4 - ピペリジニル)、4 - ピペリデン - 3 - イル、ピペラジニル(例えば1 - ピペラジニル)、ホモピペラジニル、
【化20】



のような単環系あるいは

【化21】

10



のような二環系であり得る。

【0011】

20

代わりに、 R^4 は NR^6R^7 、 $-(CH_2)_rNR^6R^7$ および $-CONR^6R^7$ から独立して選択される1以上(例えば1、2または3)の置換基により置換された3～8員の飽和炭素環系を表し得、該環系は所望によりフッ素原子、ヒドロキシルおよび $C_1 - C_6$ アルキル、好ましくは $C_1 - C_4$ アルキルから独立して選択される1以上(例えば1、2、3または4)の置換基によりさらに置換されていてもよい。

【0012】

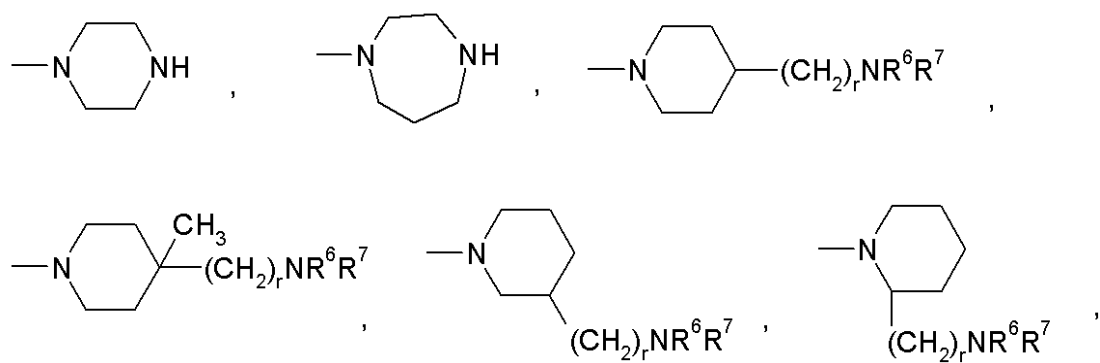
R^4 中の3～8員の飽和炭素環は、好ましくはシクロペンチルまたはシクロヘキシルのような単環である。

【0013】

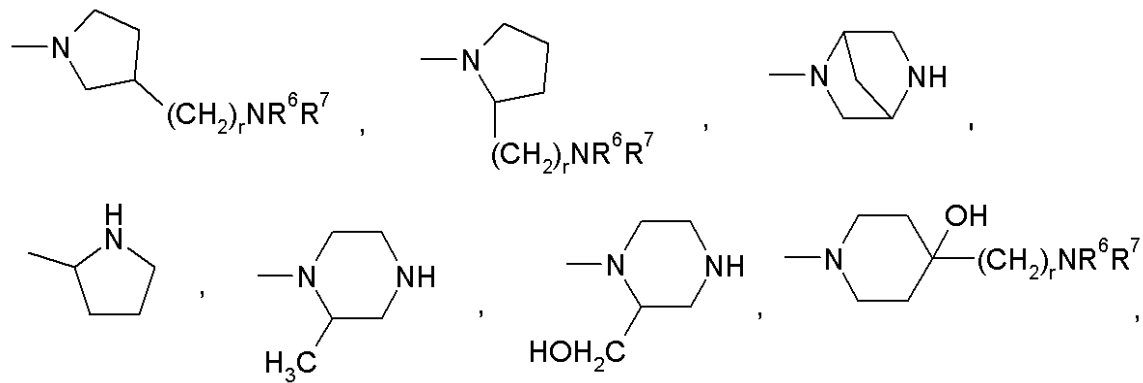
R^4 の特定の例には：

30

【化22】

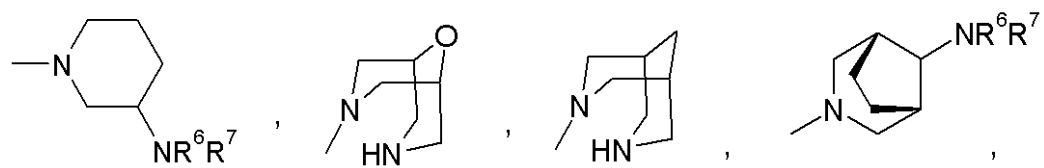
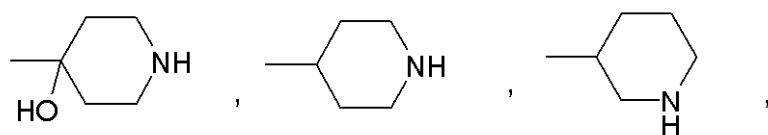


10

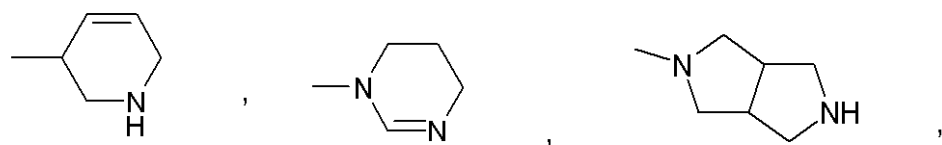
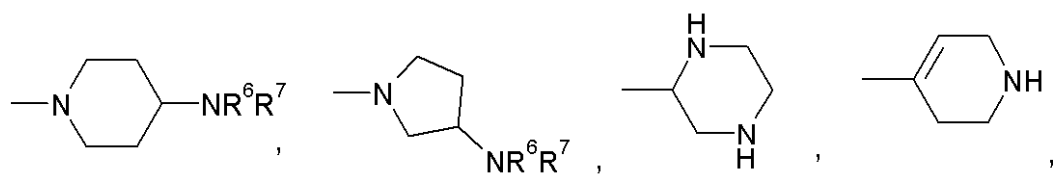


20

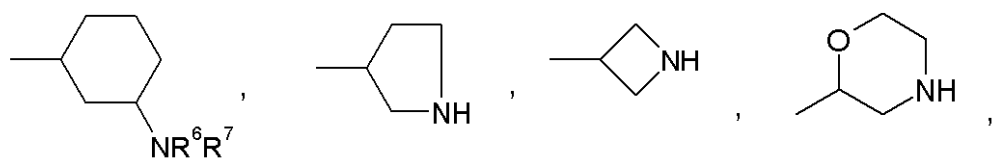
【化 2 3】



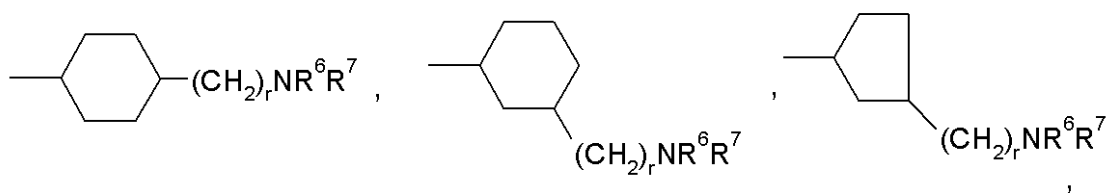
10



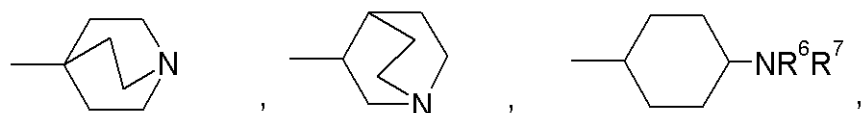
20



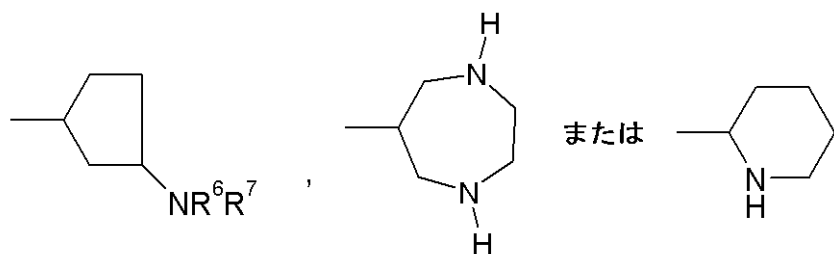
30



【化 2 4】



40



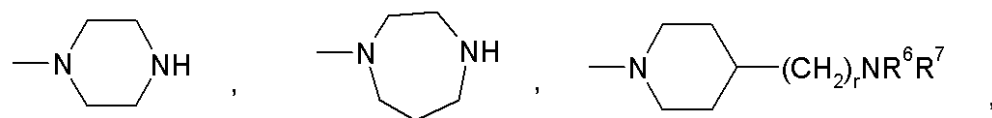
50

が含まれる。

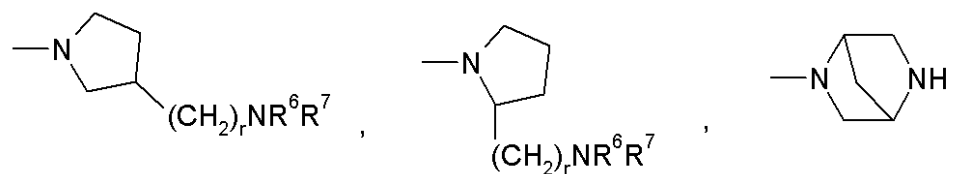
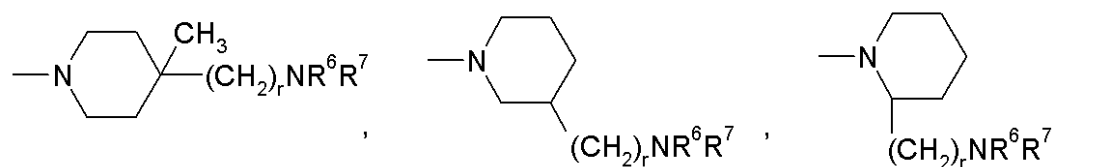
【 0 0 1 4 】

X が結合または $(CH_2)_{1-6}$ 、 $O(CH_2)_{2-6}$ 、 $O(CH_2)_{2-3}O(CH_2)_{2-3}$ 、 $(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{2-3}$ 、 $NR^5(CH_2)_{2-6}$ 、 $(CH_2)_{1-3}NR^5(CH_2)_{2-3}$ 、 $O(CH_2)_{2-3}NR^5(CH_2)_{2-3}$ もしくは $NR^5(CH_2)_{2-3}O(CH_2)_{2-3}$ を表す場合には、 R^4 は好ましくは：

【 化 2 5 】

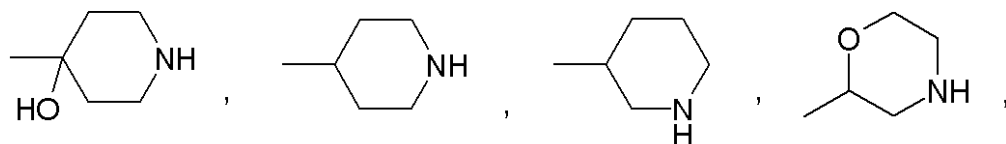
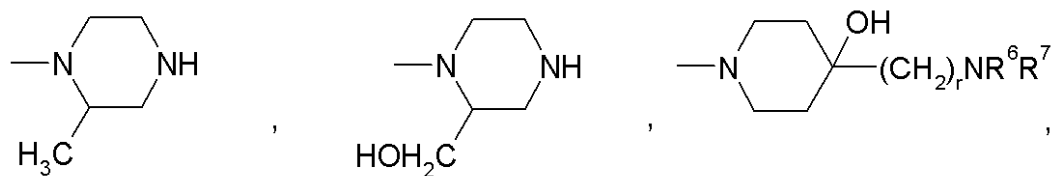


10

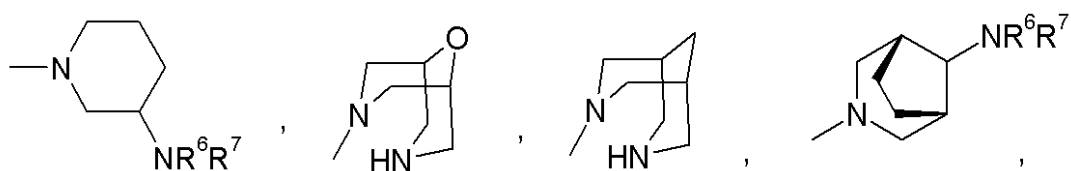


20

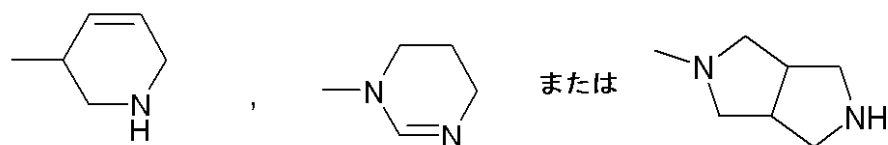
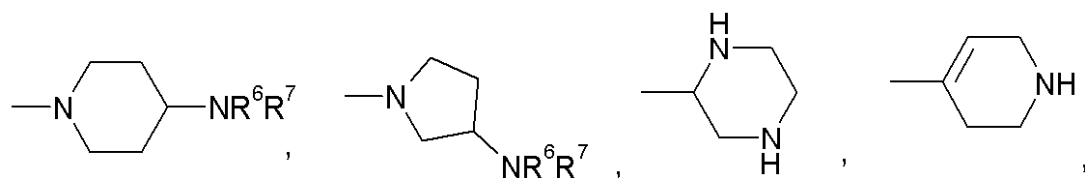
【 化 2 6 】



10



20



30

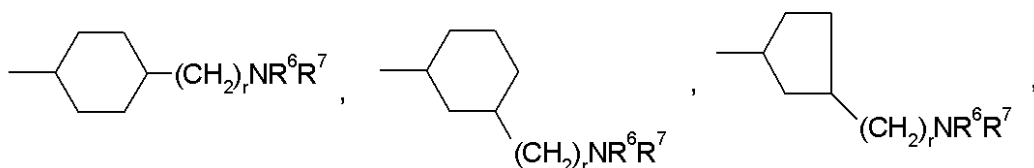
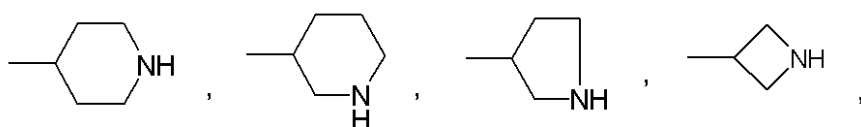
を表す。

【 0 0 1 5 】

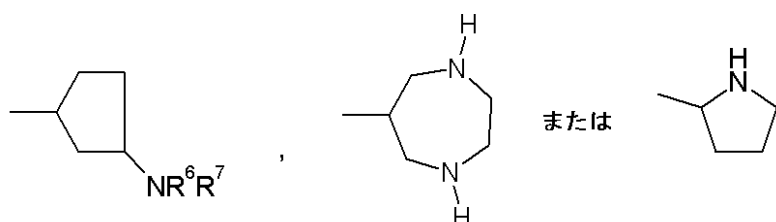
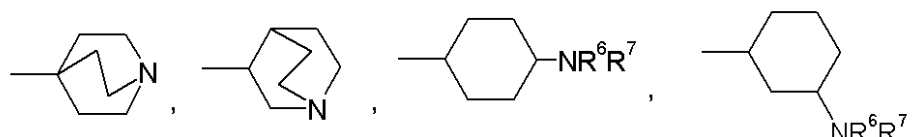
X が酸素原子または $CH=$ 、 $(CH_2)_{1-6}O$ 、 OCH_2 、 $O(CH_2)_{2-6}O$ 、 $O(CH_2)_{2-3}OCH_2$ 、 $(CH_2)_{1-3}OCH_2$ 、 $(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{2-3}O$ 、 NR^5 、 $(CH_2)_{1-6}NR^5$ 、 $O(CH_2)_{2-6}NR^5$ 、 NR^5CH_2 、 $(CH_2)_{1-3}NR^5CH_2$ 、 $O(CH_2)_{2-3}NR^5CH_2$ 、 $(CH_2)_{1-3}NR^5(CH_2)_{2-3}O$ 、 $NR^5(CH_2)_{2-6}O$ or $NR^5(CH_2)_{2-3}OCH_2$ を表す場合には、 R^4 は好ましくは：

40

【 化 2 7 】



10



20

を表す。

【 0 0 1 6 】

R^5 は水素原子、または $C_1 - C_6$ 、好ましくは $C_1 - C_4$ 、アルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルもしくはヘキシル）または $C_3 - C_8$ 、好ましくは $C_3 - C_6$ 、シクロアルキル（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル）基を表す。 R^5 はとりわけ水素原子である。

30

【 0 0 1 7 】

R^6 および R^7 は、それぞれ独立して水素原子、または $C_1 - C_6$ 、好ましくは $C_1 - C_4$ 、アルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルもしくはヘキシル）、 $C_2 - C_6$ ヒドロキシアルキル（例えばヒドロキシメチルもしくはヒドロキシエチル）または $C_3 - C_8$ 、好ましくは $C_3 - C_6$ 、シクロアルキル（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルもしくはシクロヘキシル）基を表すか、あるいは R^6 および R^7 はそれらが結合している窒素原子と一体となって 3 ~ 8 員の、好ましくは 3 ~ 6 員の飽和複素環、たとえばピロリジニルまたはピペリジニル環を形成する。

【 0 0 1 8 】

- NR^6R^7 において、 R^6 および R^7 の両方が水素原子を表すものがとりわけ好ましい。

40

【 0 0 1 9 】

本発明の好適な化合物には：

5 - クロロ - 2 - ピペラジニル - N - (トリシクロ [3 . 3 . 1 . 1^{3,7}] デカ - 1 - イルメチル) - ピリジン - 4 - カルボキサミド、塩酸塩、

5 - クロロ - 2 - ([1 , 4] - ジアゼパン - 1 - イル) - N - (トリシクロ [3 . 3 . 1 . 1^{3,7}] デカ - 1 - イルメチル) - ピリジン - 4 - カルボキサミド、塩酸塩、

5 - クロロ - 2 - (4 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) - N - (トリシクロ [3 . 3 . 1 . 1^{3,7}] デカ - 1 - イルメチル) - ピリジン - 4 - カルボキサミド、塩酸塩、

5 - クロロ - 2 - (4 - ピペリジニルメチルアミノ) - N - (トリシクロ [3 . 3 . 1 .

50

$1^3, 7$] デカ - 1 - イルメチル) - ピリジン - 4 - カルボキサミド、塩酸塩、
 5 - クロロ - 2 - (4 - ピペリジニルメチルアミノ) - N - (トリシクロ[3.3.1.
 $1^3, 7$] デカ - 1 - イルメチル) - ピリジン - 4 - カルボキサミド、塩酸塩、
 5 - クロロ - 2 - (3 - アミノピロリジン - 1 - イル) - N - (トリシクロ[3.3.1.
 $1^3, 7$] デカ - 1 - イルメチル) - ピリジン - 4 - カルボキサミド、塩酸塩、
 5 - クロロ - 2 - (4 - ピペリジニルオキシ) - N - (トリシクロ[3.3.1. $1^3, 7$
 7] デカ - 1 - イルメチル) - ピリジン - 4 - カルボキサミド、塩酸塩、
 5 - クロロ - 2 - (4 - ピペリジニルメトキシ) - N - (トリシクロ[3.3.1. $1^3, 7$
 7] デカ - 1 - イルメチル) - ピリジン - 4 - カルボキサミド、塩酸塩、
 5 - クロロ - 2 - (3 - ピペリジニルメトキシ) - N - (トリシクロ[3.3.1. $1^3, 7$
 7] デカ - 1 - イルメチル) - ピリジン - 4 - カルボキサミド、塩酸塩、
 3 - クロロ - 2 - ピペラジニル - N - (トリシクロ[3.3.1. $1^3, 7$] デカ - 1 -
 イルメチル) - ピリジン - 4 - カルボキサミド、塩酸塩、
 3 - クロロ - 2 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - N - (トリシクロ[3.3.
 $1, 1^3, 7$] デカ - 1 - イルメチル) - ピリジン - 4 - カルボキサミド、塩酸塩、およ
 び
 3 - クロロ - 2 - (4 - ピペリジニルメチルアミノ) - N - (トリシクロ[3.3.1.
 $1, 1^3, 7$] デカ - 1 - イルメチル) - ピリジン - 4 - カルボキサミド、塩酸塩、
 が含まれる。

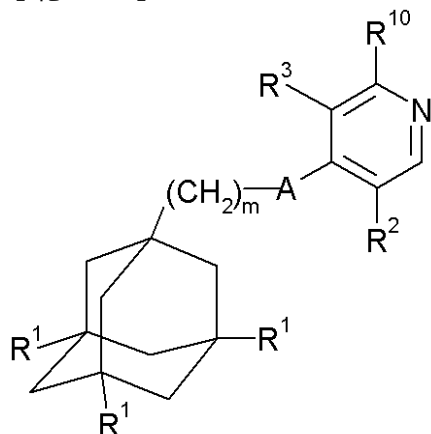
【0020】

20

本発明はさらに、上で定義された式 (I) の化合物の製造方法を提供し、該方法は：

(i) X が酸素原子または $O(CH_2)_{1-6}$ 、 $O(CH_2)_2-6$ 、 $O(CH_2)_{2-3}$ 、 $O(CH_2)_{1-3}$ 、 $O(CH_2)_2-6$ 、 NR^5 もしくは $O(CH_2)_{2-3}NR^5$ 、 $(CH_2)_{1-3}$ を表す場合に、一般式

【化28】



(II)

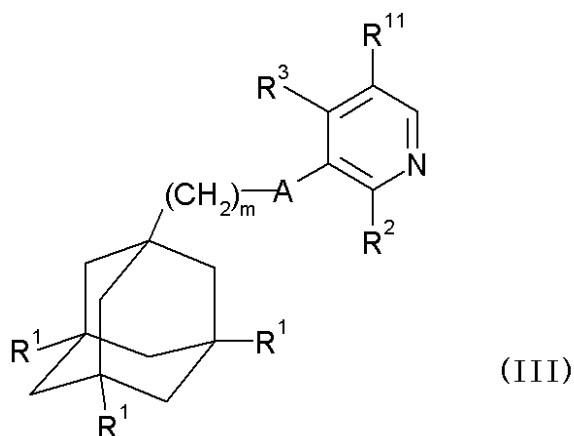
30

〔式中、 R^{10} は脱離基（例えば塩素原子）を表し、そして m 、 A 、 R^1 、 R^2 および R^3 は式 (I) において定義されたものである。〕

の化合物、または
一般式

40

【化29】

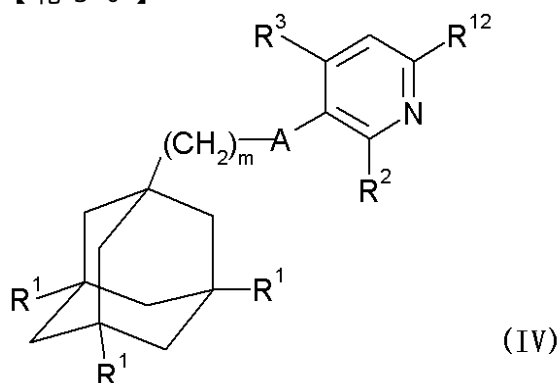


10

〔 R^{11} は脱離基（例えば塩素原子）を表し、そして m 、 A 、 R^1 、 R^2 および R^3 は式（I）において定義されたものである。〕

の化合物、または
一般式

【化 3 0】



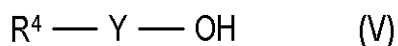
20

〔式中、 R^{12} は脱離基（例えば塩素原子）を表し、そして m 、 A 、 R^1 、 R^2 および R^3 は式（I）において定義されたものである。〕

30

の化合物を一般式

【化 3 1】



〔式中、 Y は結合または $(CH_2)_{1-6}$ 、 $O(CH_2)_{2-6}$ 、 $(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{2-3}$ 、 $NR^5(CH_2)_{2-6}$ もしくは $(CH_2)_{1-3}NR^5(CH_2)_2$ を表し、そして R^4 は式（I）において定義されたものである。〕

の化合物と塩基（例えば水素化ナトリウム）の存在下またはパラジウム触媒（例えば酢酸パラジウム）、ホスフィンリガンド（例えば BINAP）および塩基（例えば炭酸セシウム）の組み合わせの存在下で反応させること；あるいは

40

【0021】

（ii） X が結合または NR^5 、 $NR^5(CH_2)_{1-6}$ 、 $NR^5(CH_2)_{2-6}O$ もしくは $NR^5(CH_2)_{2-3}O(CH_2)_{1-3}$ を表す場合に、（i）において定義された式（II）、（III）または（IV）の化合物を、一般式

【化 3 2】



〔式中、 Z は水素原子または NHR^5 、 $(CH_2)_{1-6}NHR^5$ 、 $O(CH_2)_{2-6}$

50

NHR^5 もしくは $(\text{CH}_2)_1 - 3 \text{O}(\text{CH}_2)_2 - 3 \text{NHR}^5$ を表し、そして R^4 および R^5 は式 (I) において定義されたものである。]

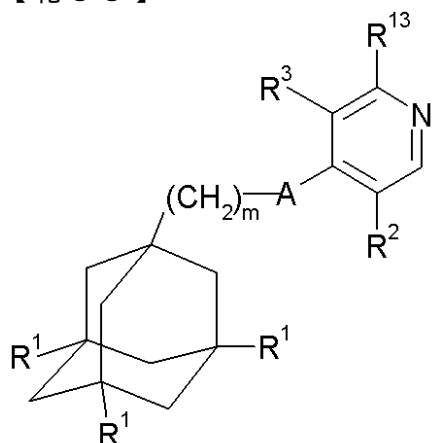
の化合物と、所望によりパラジウム触媒 (例えば酢酸パラジウム)、ホスフィンリガンド (例えば BINAP) および塩基 (例えば炭酸セシウム) の存在下で反応させること; あるいは

【0022】

(iii) X が CH_2 を表し、 R^4 は式 (I) において定義された所望により置換されていてもよい 3 ~ 9 員の飽和または不飽和脂肪族複素環系を表し、かつ、 R^4 が窒素原子を介して X に結合している場合に、一般式

【化33】

10



(VII)

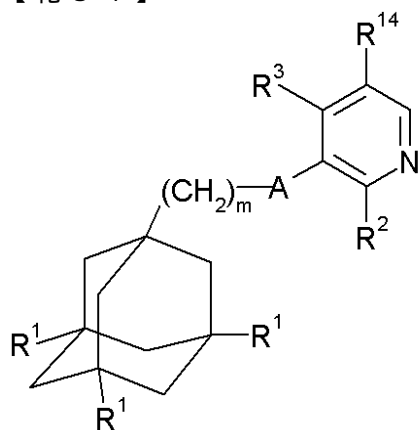
20

[式中、 R^{13} は $-\text{CH}_2\text{L}^1$ を表し、 L^1 は脱離基 (例えば塩素原子) を表し、そして m 、 A 、 R^1 、 R^2 および R^3 は式 (I) において定義されたものである。]

の化合物、または
一般式

【化34】

30



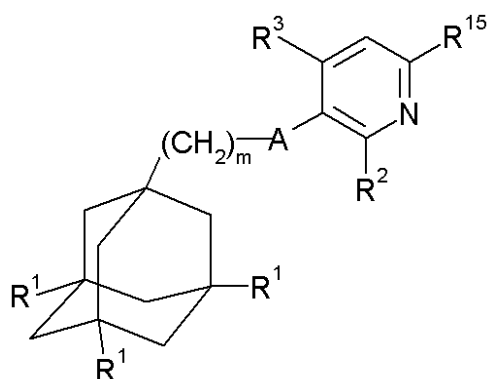
(VIII)

[式中、 R^{14} は $-\text{CH}_2\text{L}^2$ を表し、 L^2 は脱離基 (例えば塩素原子) を表し、そして m 、 A 、 R^1 、 R^2 および R^3 は式 (I) において定義されたものである。]

40

の化合物、または
一般式

【化35】



(IX)

10

〔式中、 R^{15} は $-CH_2-L^3$ を表し、 L^3 は脱離基（例えば塩素原子）を表し、そして m 、 A 、 R^1 、 R^2 および R^3 は式（I）において定義されたものである。〕

の化合物を一般式

【化36】



〔式中、 $R^{4'}$ は、式（I）の R^4 において定義された所望により置換されていてよい 3～9 員の飽和または不飽和脂肪族複素環系を表す。〕

の化合物と塩基（例えばジイソプロピルエチレンアミン）の存在下で反応させること；あるいは

20

【0023】

（iv） X が CH_2O を表す場合に、上記（iii）において定義された式（VII）、（VII）または（IX）の化合物を、上記（i）において定義された Y が結合を表す式（V）の化合物と、塩基（例えば水素化ナトリウム）の存在下または金属塩（例えばトリフルオロメタンスルホン酸銀）の存在下で反応させること；あるいは

【0024】

（v） X が CH_2NR^5 を表す場合に、上記（iii）において定義された式（VII）、（VII）または（IX）の化合物を上記（ii）において定義された Z が NHR^5 を表す式（VI）の化合物と反応させること；あるいは

【0025】

（vi） X が $CH=$ を表す場合に、上記（iii）において定義された式（VII）、（VII）または（IX）の化合物をトリメチルホスファイトおよび次いで R^4 が式（I）において定義されたものである一般式（XI）、 $R^4=O$ の化合物と塩基（例えばリチウムジイソプロピルアミド）の存在下で反応させること；あるいは

30

【0026】

（vii） X が $(CH_2)_{2-6}$ を表す場合に、上記（iii）において定義された式（VII）、（VII）または（IX）の化合物をトリメチルホスファイトおよび次いで R^4 が式（I）において定義されたものである一般式（XII）、 R^4CHO の化合物または R^4 が式（I）において定義されたものである一般式（XIII）、 $R^4(CH_2)_{1-4}CHO$ の化合物のどちらかと塩基（例えばリチウムジイソプロピルアミド）の存在下で反応させ、続いて（例えば酸化プラチナ触媒を用いて）水素化反応をすること；あるいは

40

【0027】

（viii） X が $(CH_2)_{2-6}O$ を表す場合に、上記（iii）において定義された式（VII）、（VII）または（IX）の化合物をトリメチルホスファイトおよび次いで R^4 が式（I）において定義されたものである一般式（XIV）、 $R^4O(CH_2)_{1-4}CHO$ の化合物と塩基（例えばリチウムジイソプロピルアミド）の存在下で反応させ、続いて（例えば酸化プラチナ触媒を用いて）水素化反応をすること；あるいは

【0028】

（ix） X が $(CH_2)_{2-6}NR^5$ を表す場合に、上記（iii）において定義され

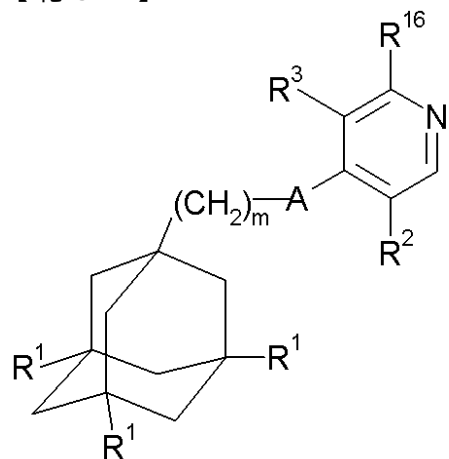
50

た式 (V I I)、(V I I I) または (I X) の化合物をトリメチルホスファイト、次いで R^4 および R^5 が式 (I) において定義されたものである一般式 (X V)、 $R^4 N R^5 (CH_2)_{1-4} CHO$ の化合物と塩基 (例えばリチウムジイソプロピルアミド) の存在下で反応させ、続いて (例えば酸化プラチナ触媒を用いて) 水素化反応をすること; あるいは

【0029】

(X) X が $(CH_2)_{1-3} O (CH_2)_{1-3}$ または $(CH_2)_{1-3} O (CH_2)_{2-3} O$ を表す場合に、一般式

【化37】

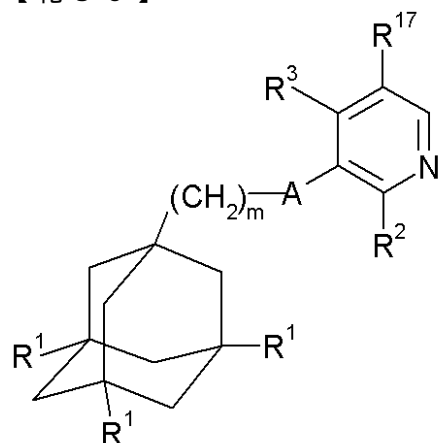


(XVI)

〔式中、 R^{16} は $-(CH_2)_{1-3} L^4$ を表し、 L^4 は脱離基 (例えばメタンスルホネートまたは p - トルエン sulfonate) を表し、そして m 、 A 、 R^1 、 R^2 および R^3 は式 (I) において定義されたものである。〕

の化合物、または一般式

【化38】



(XVII)

〔式中、 R^{17} は $-(CH_2)_{1-3} L^5$ を表し、 L^5 は脱離基 (例えばメタンスルホネートまたは p - トルエン sulfonate) を表し、そして m 、 A 、 R^1 、 R^2 および R^3 は式 (I) において定義されたものである。〕

の化合物、または一般式

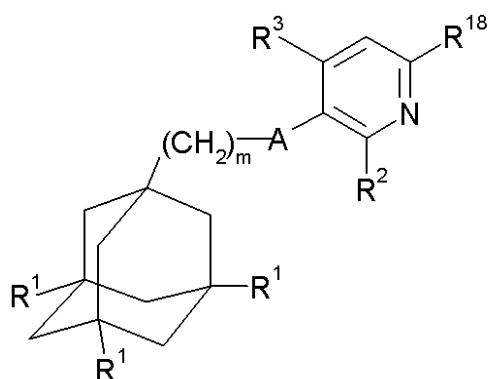
【化39】

10

20

30

40



(XVIII)

10

〔式中、 $R^{1\ 8}$ は $-(CH_2)_{1-3}L^6$ を表し、 L^6 は脱離基（例えばメタンスルホネートまたは *p*-トルエンスルホネート）を表し、そして m 、 A 、 R^1 、 R^2 および R^3 は式（I）において定義されたものである。〕

の化合物を、上記（i）において定義された Y が $(CH_2)_{1-3}$ または $O(CH_2)_{2-3}$ を表す式（V）の化合物と塩基（例えば水素化ナトリウム）の存在下で反応させること；あるいは

【0030】

（xi） X が $(CH_2)_{1-3}NR^5$ 、 $(CH_2)_{1-3}$ または $(CH_2)_{1-3}NR^5$ 、 $(CH_2)_{2-3}O$ を表す場合に、上記（x）において定義された式（XVI）、（XVII）または（XVIII）の化合物を、上記（ii）において定義された Z が $(CH_2)_{1-3}NHR^5$ または $O(CH_2)_{2-3}NHR^5$ を表す式（VI）の化合物と反応させること；ならびに所望により（i）、（ii）、（iii）、（iv）、（v）、（vi）、（vii）、（viii）、（ix）、（x）または（xi）の後に、式（I）の化合物をさらなる式（I）の化合物に変換すること、および所望により式（I）の化合物の薬学的に許容される塩または溶媒和物を形成させることを含む。

20

【0031】

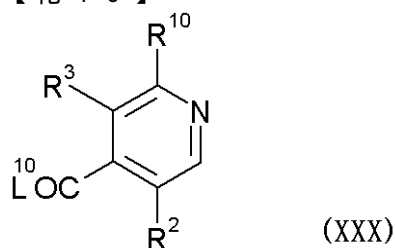
本発明の方法は、簡便には、溶媒、例えばジクロロメタン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、キシレンまたはジメチルホルムアミドのような有機溶媒中で、室温、例えば $0 \sim 200$ 、好ましくは $0 \sim 150$ の範囲の温度で実施され得る。

【0032】

A が $NHC(O)$ である式（II）の化合物は、一般式

30

【化40】



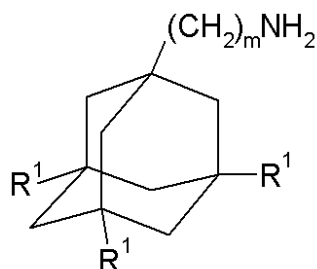
(XXX)

〔式中、 $L^{1\ 0}$ は脱離基（例えばヒドロキシルまたは塩素の脱離基）を表し、そして R^2 、 R^3 および $R^{1\ 0}$ は式（II）において定義されたものである。〕

40

の化合物を、一般式

【化41】



(XXXI)

〔式中、 m および R^1 式(Ⅰ)において定義されたものである。〕

の化合物と、所望によりカップリング剤(例えば1, 1'-カルボニルジイミダゾール)の存在下で反応させることにより製造され得る。 10

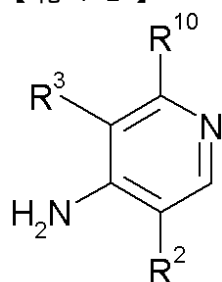
【0033】

AがNH C(O)である式(ⅠⅠⅠ)、(ⅠⅤ)、(ⅤⅠⅠ)、(ⅤⅠⅠⅠ)、(ⅠⅩ)、(ⅩⅤⅠ)、(ⅩⅤⅠⅠ)および(ⅩⅤⅠⅠⅠ)の化合物は、式(ⅠⅠ)の化合物と同様の方法により製造され得る。

【0034】

AがC(O)NHである式(ⅠⅠ)の化合物は、一般式

【化42】



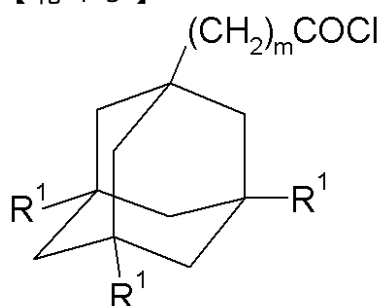
(XXXII)

20

〔式中、 R^2 、 R^3 および R^{10} は式(ⅠⅠ)において定義されたものである。〕

の化合物を、一般式

【化43】



(XXXIII)

30

〔式中、 m および R^1 は式(Ⅰ)において定義されたものである。〕

の化合物と、所望により塩基(例えばジイソプロピルエチルアミン)の存在下で反応させることにより製造され得る。 40

【0035】

AがC(O)NHである式(ⅠⅠⅠ)、(ⅠⅤ)、(ⅤⅠⅠ)、(ⅤⅠⅠⅠ)、(ⅠⅩ)、(ⅩⅤⅠ)、(ⅩⅤⅠⅠ)および(ⅩⅤⅠⅠⅠ)の化合物は、式(ⅠⅠ)の化合物と同様の方法で製造され得る。

【0036】

式(Ⅴ)、(ⅤⅠ)、(Ⅹ)、(ⅩⅠ)、(ⅩⅠⅠ)、(ⅩⅠⅠⅠ)、(ⅩⅠⅤ)、(ⅩⅤ)、(ⅩⅩⅩ)、(ⅩⅩⅩⅠ)、(ⅩⅩⅩⅠⅠ)および(ⅩⅩⅩⅠⅠⅠ)の化合物は、商品として入手可能であるか、文献で周知であるかまたは既知の技術を用いて容易に製造され得るかのいずれかである。

50

【0037】

式(I)の化合物は、通常の手順を用いてさらなる式(I)の化合物に変換され得る。例えば、 R^2 および R^3 の一方がニトロ基を表す式(I)の化合物は、加熱還流条件下のエタノール/水中の鉄粉末および塩化アンモニアを用いる還元により、 R^2 および R^3 の一方がアミノ基を表す式(I)の化合物に変換され得る。後の化合物を、次に、ジアゾ化(例えば亜硝酸ナトリウムで)および塩化銅との反応により、 R^2 および R^3 の一方がハロゲン原子、例えば塩素を表す式(I)の化合物に変換し得る。 R^6 または R^7 が水素原子を表す式(I)の化合物は、通常の化学的手法により R^6 または R^7 が $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキルまたは3~8員の飽和複素環を表す式(I)の化合物に変換され得る。

10

【0038】

本発明の製造方法において、ヒドロキシル基またはアミノ基のような出発物質または中間化合物中の一定の官能基は、保護基により保護される必要があり得ることが当業者によって認識されるであろう。したがって、式(I)の化合物の製造には、適当な段階で1以上の保護基の除去が関与し得る。

【0039】

官能基の保護と脱保護は、'Protective Groups in Organic Chemistry'、J. W. F. McOmie 編、Plenum Press (1973) および 'Protective Groups in Organic Synthesis'、第2版、T. W. Greene および P. G. M. Wuts 著、Wiley-Interscience (1991) に記載されている。

20

【0040】

上記の式(I)の化合物は、薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、好ましくは塩酸、臭化水素酸、リン酸、酢酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、またはp-トルエンスルホン酸のような酸の付加塩、またはナトリウム塩もしくはカリウム塩のようなアルカリ金属塩に変換され得る。

【0041】

一定の式(I)の化合物は、立体異性体の形態で存在し得る。本発明には式(I)の化合物の全ての幾何異性体および光学異性体、ならびにラセミ体を含むそれらの混合物が包含されることが理解される。互変異性体およびその混合物もまた、本発明の1つの観点を形成する。

30

【0042】

本発明の化合物は、それらが薬理学的活性を有する点で有利である。したがって、本発明の化合物は、リウマチ様関節炎、骨関節炎、乾癬、アレルギー性皮膚炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、気管高過敏症、敗血症ショック、糸球体腎炎、過敏性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、アテローム性動脈硬化症、悪性細胞の増殖および転移、骨髄芽球性白血病、糖尿病、神経変性性疾患、アルツハイマー病、髄膜炎、骨粗鬆症、火傷、虚血性心疾患、卒中および拡張蛇行静脈の処置に使用するための医薬として適用される。

【0043】

それゆえに、本発明は、治療に使用するための前に定義した式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を提供する。

40

【0044】

別の観点において、本発明は、治療に使用するための医薬の製造において、前に定義した式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

【0045】

本明細書の文脈において、“治療”なる用語はまた、特に相容れない記述がない限り、“予防”を含む。“治療的(therapeutic)”および“治療上(therapeutically)”なる用語も同様に解釈すべきである。

【0046】

本発明は、さらに、(例えばリウマチ様関節炎、過敏性腸疾患、アテローム性動脈硬化症

50

または乾癬の処置における)免疫抑制の方法を提供し、該方法には治療上有効量の前に定義した式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を患者に投与することが含まれる。

【0047】

本発明はまた、閉塞性気道疾患(例えば喘息またはCOPD)の処置方法を提供し、該方法には治療上有効量の前に定義した式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を患者に投与することが含まれる。

【0048】

上記の治療的使用に関して、投与されるべき投与量は、もちろん、使用される化合物、投与様式、所望の処置および適用される障害により変動する。式(I)の化合物/塩/溶媒和物(有効成分)の1日の用量は、0.001mg/kg~30mg/kgの範囲であり得る。

10

【0049】

式(I)の化合物および薬学的に許容されるその塩および溶媒和物は、それ自身でも用いられ得るが、一般的に式(I)の化合物/塩/溶媒和物(有効成分)を薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤もしくは担体と組み合わせた医薬組成物の形態で投与される。投与様式に依存して、医薬組成物は、0.05~99%w(重量パーセント)、より好ましくは0.10~70%wの有効成分を含み、そして1~99.95%w、より好ましくは30~99.90%wの薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体を含む。全ての重量パーセントは、全組成物に基づく。

20

【0050】

したがって、本発明はまた、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と組み合わせた、前に定義した式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物を提供する。

【0051】

本発明は、さらに、前に定義した式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と混合することを含む、本発明の医薬組成物の製造方法を提供する。

【0052】

本発明の医薬組成物は、局所的(例えば肺および/または気管、または皮膚)に、溶液、懸濁液、ヘプタフルオロアルカン・エアロゾル、および乾燥粉末製剤の形態で投与し得るか;または全身に、例えば錠剤、カプセル剤、シロップ剤、散剤または顆粒剤の形態で経口投与によって、または経皮投与によって、または坐薬の形態で直腸投与によって、または経皮的に投与し得る。

30

【0053】

ここで、本発明をさらに下記の例示的实施例を参照することにより説明する。

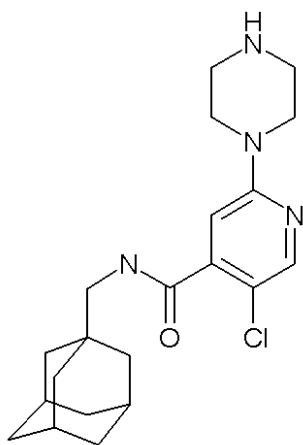
【0054】

実施例1

5-クロロ-2-ピペラジニル-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]^{1,7}]デカ-1-イルメチル)-ピリジン-4-カルボキサミド、塩酸塩

40

【化44】



10

2,5-ジクロロ-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イルメチル)-ピリジン-4-カルボキサミド

ジクロロメタン(20 ml)およびジメチルホルムアミド(0.02 ml)中の2,5-ジクロロピリジン-4-カルボン酸(1.53 g、WO 96/33975)の攪拌懸濁液に、室温にて塩化オキサリル(3 ml)を分割して加えた。完全な溶液になった後、混合液をさらに1時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。化合物をジクロロメタン中に再溶解させ、アダマンチルメチルアミンのジクロロメタン(20 ml)およびジイソプロピルエチルアミン(2 ml)溶液にゆっくりと加えた。混合液を飽和水性炭酸水素ナトリウム溶液およびジクロロメタンで分液し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。真空中で濃縮し、結晶化させる(ジエチルエーテル:イソヘキサン)と、無色の結晶として副題の化合物を得た(1.62 g)。

20

MS (APCI +ve) 339.1038 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) 8.59 (1H, t); 8.58 (1H, s); 7.65 (1H, s); 2.94 (2H, d); 1.94 (3H, bs); 1.7-1.57 (6H, m); 1.51 (6H, s)。

【0055】

b) 5-クロロ-2-ピペラジニル-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イルメチル)-ピリジン-4-カルボキサミド、塩酸塩

30

2,5-ジクロロ-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イルメチル)-ピリジン-4-カルボキサミド(0.30 g、実施例1a)および1-t-ブトキシカルボニルピペラジン(0.344 g)のジメチルスルホキシド(3 ml)溶液を160で40分間加熱した。溶液を冷却し、飽和水性炭酸水素ナトリウム溶液およびジクロロメタンで分液し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。真空中で濃縮し、シリカでクロマトグラフすると、無色の固体を得た。これをメタノール中に再溶解させ、ジオキサン(4 ml)中の4M HClで処理した。脱保護の完了後、溶液を真空中で部分的に濃縮し、次いで激しく攪拌しながらジエチルエーテルでゆっくりと希釈した。得られた白色の沈澱をろ過し、ジエチルエーテルで洗浄すると標題の化合物を得た(0.195 g)。

MS (APCI +ve) 389.2110 (M+H)⁺

40

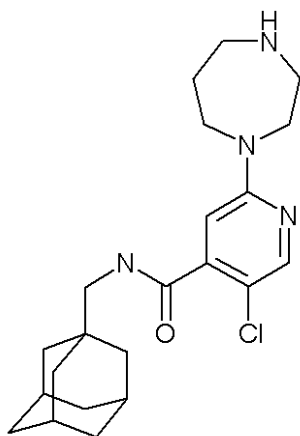
¹H NMR (DMSO-d₆) 9.43 (2H, s); 8.43 (1H, t); 8.20 (1H, s); 6.93 (1H, s); 3.77 (4H, m); 3.13 (4H, s, br); 2.93 (2H, d); 1.94 (3H, bs); 1.75-1.55 (6H, m); 1.52 (6H, s)。

【0056】

実施例2

5-クロロ-2-([1,4]-ジアゼパン-1-イル)-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イルメチル)-ピリジン-4-カルボキサミド、塩酸塩

【化45】



10

2,5-ジクロロ-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イルメチル)-ピリジン-4-カルボキサミド(0.50 g、実施例1a)および1-t-ブトキシカルボニルホモピペラジン(0.76 g)のジメチルスルホキシド(5 ml)溶液を100~120 で24時間加熱した。溶液を冷却し、飽和水性炭酸水素ナトリウム溶液およびジクロロメタンで分液し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。真空中で濃縮し、シリカでクロマトグラフすると、無色の固体を得た。これをメタノール(10 ml)中に再溶解させ、ジオキサン(2 ml)中の4 M HClで処理した。脱保護の完了後(14時間)、溶液を真空中で部分的に濃縮し、次いで激しく攪拌しながらジエチルエーテルでゆっくりと希釈した。得られた白色の沈澱をろ過し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥すると標題の化合物を得た(0.51 g)。

20

MS (APCI +ve) 403.2256 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) 9.23 (2H, s); 8.40 (1H, t); 8.14 (1H, s); 6.72 (1H, s); 3.92 (2H, m); 3.67 (2H, t); 3.19 (2H, m); 3.10 (2H, m); 2.93 (2H, d); 2.09 (2H, m); 1.94 (3H, m); 1.75-1.5 (6H, m); 1.52 (6H, s)。

【0057】

実施例1bおよび実施例2に記載された手順にしたがって、下記の化合物を製造した：

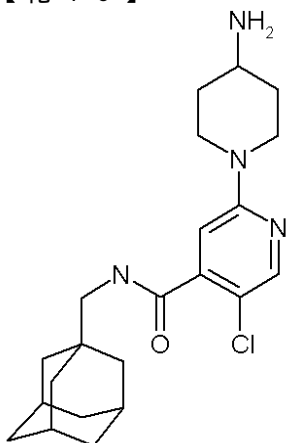
30

【0058】

実施例3

5-クロロ-2-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イルメチル)-ピリジン-4-カルボキサミド、塩酸塩

【化46】



40

MS (APCI +ve) 403.2256 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) 9.23 (2H, s); 8.40 (1H, t); 8.14 (1H, s); 6.72 (1H, s); 3.92 (2H, m); 3.67 (2H, t); 3.19 (2H, m); 3.10 (2H, m); 2.93 (2H, d); 2.09 (2H, m); 1.94 (3H, m); 1.75-1.5 (6H, m); 1.52 (6H, s)。

50

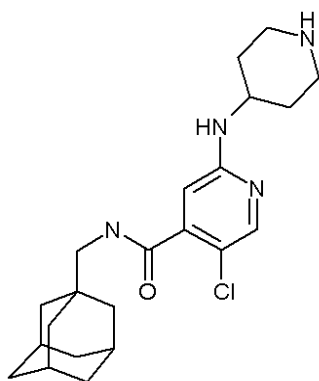
3.67 (2H, t); 3.19 (2H, m); 3.10 (2H, m); 2.93 (2H, d); 2.09 (2H, m); 1.94 (3H, m); 1.75 - 1.5 (6H, m); 1.52 (6H, s).

【0059】

実施例 4

5 - クロロ - 2 - (4 - ピペリジニルメチルアミノ) - N - (トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ - 1 - イルメチル) - ピリジン - 4 - カルボキサミド、塩酸塩

【化 47】



10

20

MS (APCI +ve) 403.2256 (M+H)⁺

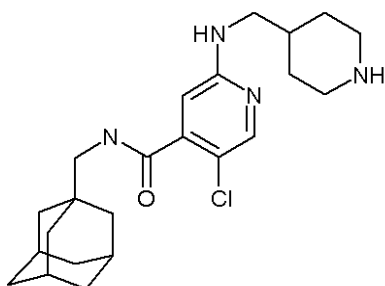
¹H NMR (DMSO-d₆) 9.23 (2H, s); 8.40 (1H, t); 8.14 (1H, s); 6.72 (1H, s); 3.92 (2H, m); 3.67 (2H, t); 3.19 (2H, m); 3.10 (2H, m); 2.93 (2H, d); 2.09 (2H, m); 1.94 (3H, m); 1.75 - 1.5 (6H, m); 1.52 (6H, s).

【0060】

実施例 5

5 - クロロ - 2 - (4 - ピペリジニルメチルアミノ) - N - (トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ - 1 - イルメチル) - ピリジン - 4 - カルボキサミド、塩酸塩

【化 48】



40

MS (APCI +ve) 417.2423 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) 8.82 (1H, m); 8.54 (1H, m); 8.42 (1H, t); 8.01 (1H, s); 6.59 (1H, s); 3.27 - 3.17 (4H, m); 2.90 (2H, d); 2.81 (2H, m); 1.94 (3H, m); 1.83 (3H, m); 1.70 - 1.5 (6H, m);

50

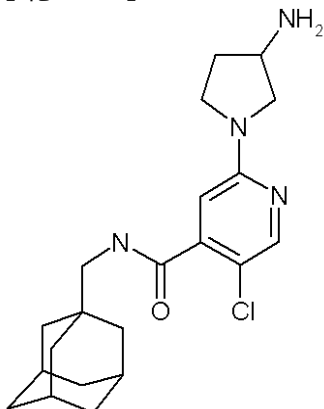
m); 1.50 (6H, s); 1.34 (2H, m).

【0061】

実施例 6

5 - クロロ - 2 - (3 - アミノピロリジン - 1 - イル) - N - (トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ - 1 - イルメチル) - ピリジン - 4 - カルボキサミド、塩酸塩

【化 49】



10

MS (APCI +ve) 438.2120 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) 8.43 (1H, t); 8.38 (3H, s, br); 8.14 (1H, s); 6.50 (1H, s); 3.92 (1H, m); 3.67 (1H, dd); 3.63 - 3.5 (2H, m); 3.46 (1H, m); 2.92 (2H, m); 2.32 (1H, m); 2.12 (1H, m); 1.94 (3H, s, br); 1.70 - 1.55 (6H, m); 1.50 (6H, s).

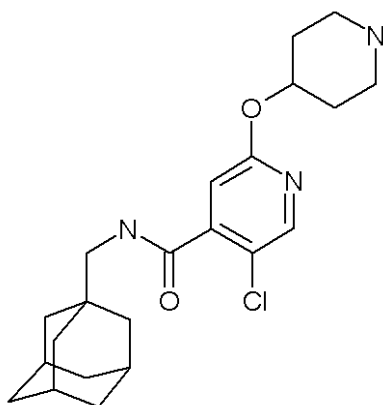
20

【0062】

実施例 7

5 - クロロ - 2 - (4 - ピペリジニルオキシ) - N - (トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ - 1 - イルメチル) - ピリジン - 4 - カルボキサミド、塩酸塩

【化 50】



30

2, 5 - ジクロロ - N - (トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ - 1 - イルメチル) - ピリジン - 4 - カルボキサミド (0.30 g、実施例 1 a) および 1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - オール (0.344 g) の無水テトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を水素化ナトリウム (50 mg、60% 分散) とともに 70 °C にて 24 時間加熱した。溶液を冷却し、氷酢酸 (0.1 ml) を加え、混合液を飽和水性炭酸水素ナトリウム溶液およびジクロロメタンで分液した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮し、シリカでクロマトグラフ (酢酸エチル: イソヘキサン) すると、無色の固体を得た。これをメタノール (20 ml) 中に再溶解させ、ジオキサン (4 ml) 中の 4 M HCl で処理した。脱保護の完了後 (14 時間)、溶液を真空中で部分的に濃縮し、次いで激しく攪拌しながらジエチルエーテルでゆっくりと希釈した。得られた白色の固体をろ過し

40

50

、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥すると、標題の化合物を得た (0 . 0 9 0 g) 。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) 9 . 0 6 (2 H , s , b r) ; 8 . 5 0 (1 H , t) ; 8 . 2 6 5 (1 H , s) ; 6 . 8 8 (1 H , s) ; 5 . 2 2 (1 H , m) ; 3 . 1 7 (2 H , m) ; 3 . 1 0 (2 H , m) ; 2 . 9 3 (2 H , d) ; 2 . 1 4 (2 H , m) ; 1 . 9 4 (5 H , m) ; 1 . 7 - 1 . 5 5 (6 H , m) ; 1 . 5 5 (6 H , s) 。

【 0 0 6 3 】

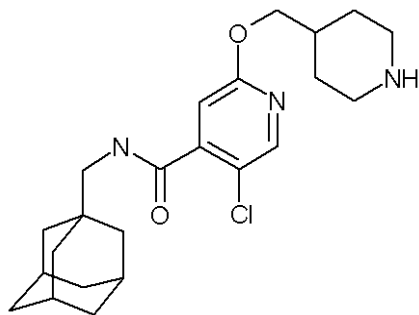
実施例 7 に記載された手順にしたがって、下記の化合物を製造した：

【 0 0 6 4 】

実施例 8

5 - クロロ - 2 - (4 - ピペリジニルメトキシ) - N - (トリシクロ [3 . 3 . 1 . 1 ³ ' 7] デカ - 1 - イルメチル) - ピリジン - 4 - カルボキサミド、塩酸塩

【 化 5 1 】



MS ($\text{APCI} + \text{ve}$) 4 1 8 . 2 2 6 1 ($\text{M} + \text{H}$) ⁺

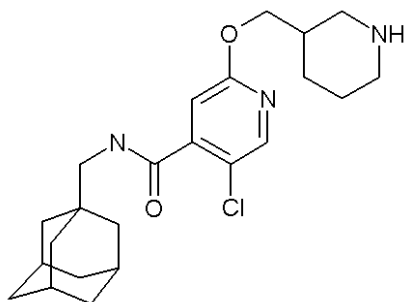
$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) 8 . 9 2 (1 H , m) ; 8 . 6 2 (1 H , m) ; 8 . 5 0 (1 H , t) ; 8 . 2 6 (1 H , s) ; 6 . 8 3 (1 H , s) ; 4 . 1 6 (2 H , m + \text{H}_2\text{O}) ; 3 . 2 7 (2 H , d) ; 2 . 9 0 (2 H , d) ; 2 . 8 5 (2 H , m) ; 2 . 0 7 (1 H , m) ; 1 . 9 4 (3 H , m) ; 1 . 8 8 (2 H , d) ; 1 . 7 5 - 1 . 5 5 (6 H , m) ; 1 . 5 8 (6 H , s) ; 1 . 5 5 - 1 . 4 0 (1 - 2 H , m) 。

【 0 0 6 5 】

実施例 9

5 - クロロ - 2 - (3 - ピペリジニルメトキシ) - N - (トリシクロ [3 . 3 . 1 . 1 ³ ' 7] デカ - 1 - イルメチル) - ピリジン - 4 - カルボキサミド、塩酸塩

【 化 5 2 】



MS ($\text{APCI} + \text{ve}$) 4 1 8 . 2 2 6 1 ($\text{M} + \text{H}$) ⁺

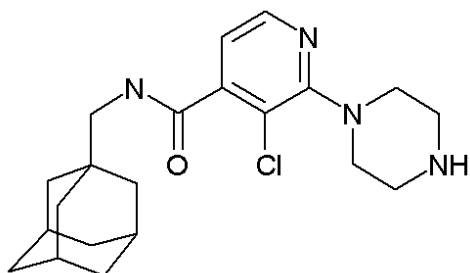
$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) 9 . 0 3 (1 H , m) ; 8 . 8 6 (1 H , t) ; 8 . 5 1 (1 H , t) ; 8 . 2 6 (1 H , s , b r) ; 6 . 8 7 (1 H , s) ; 4 . 3 - 4 . 0 (2 H , m + \text{H}_2\text{O}) ; 3 . 3 1 (1 H , d) ; 3 . 2 2 (1 H , d) ; 2 . 9 3 (2 H , d) ; 2 . 7 5 (2 H , m) ; 2 . 2 5 (1 H , m) ; 1 . 9 4 (3 H , s , b r) ; 1 . 8 1 (2 H , d) ; 1 . 7 0 - 1 . 5 8 (7 H , m) ; 1 . 5 1 (6 H , s) ; 1 . 3 3 (1 H , m) 。

【0066】

実施例10

3-クロロ-2-ピペラジニル-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イルメチル)-ピリジン-4-カルボキサミド、塩酸塩

【化53】



10

a) 2,3-ジクロロ-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イルメチル)-ピリジン-4-カルボキサミド

ジクロロメタン(100ml)およびジメチルホルムアミド(0.03ml)中の2,3-ジクロロピリジン-4-カルボン酸(2.1g、WO 96/33975)の攪拌懸濁液に、室温にて、塩化オキサリル(2ml)を分割して加えた。混合液をさらに4時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。化合物をジクロロメタン中に再溶解させ、アダマンチルメチルアミン(2g)のジクロロメタン(20ml)およびジイソプロピルエチルアミン(3ml)溶液に0 にてゆっくりと加えた。混合液を飽和水性炭酸水素ナトリウム溶液およびジクロロメタンで分液し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。真空中で濃縮し、シリカでクロマトグラフ(酢酸エチル：イソヘキサン)すると、副題の化合物を得た(1.28g)。

20

¹H NMR (DMSO-d₆) 8.59 (1H, t); 8.43 (1H, d); 7.48 (1H, d); 2.95 (2H, d); 1.99 (3H, bs); 1.7-1.6 (6H, m); 1.51 (6H, s)。

【0067】

b) 3-クロロ-2-ピペラジニル-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イルメチル)-ピリジン-4-カルボキサミド、塩酸塩

30

2,3-ジクロロ-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イルメチル)-ピリジン-4-カルボキサミド(0.15g、実施例10a)および1-t-ブトキシカルボニルピペラジン(0.19g)のジメチルスルホキシド(2ml)溶液を100

で8時間加熱した。溶液を冷却し、飽和水性炭酸水素ナトリウム溶液およびジクロロメタンで分液し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。真空中で濃縮し、シリカでクロマトグラフすると、無色の固体を得た。これをメタノール中に再溶解させ、ジオキサン(4ml)中の4M HClで処理した。脱保護の完了後、溶液を真空中で部分的に濃縮し、激しく攪拌しながらジエチルエーテルでゆっくりと希釈した。得られた白色の沈澱をろ過し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥すると、標題の化合物を得た(0.050g)。

MS (APCI +ve) 389.2122 (M+H)⁺

40

¹H NMR (DMSO-d₆) 9.32 (2H, s, br); 8.47 (1H, t); 8.28 (1H, d); 7.07 (1H, d); 3.47 (4H, m); 3.22 (4H, s, br); 2.93 (2H, d); 1.94 (3H, s, br); 1.7-1.55 (6H, m); 1.51 (6H, s)。

【0068】

実施例10に記載された手順にしたがって、下記の化合物を製造した：

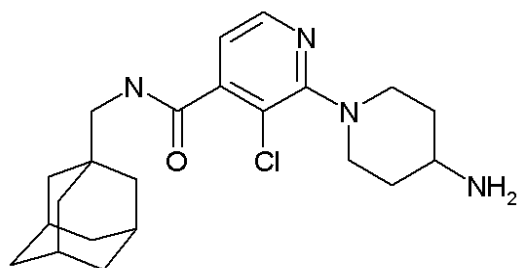
【0069】

実施例11

3-クロロ-2-(4-アミノピペラジン-1-イル)-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イルメチル)-ピリジン-4-カルボキサミド、塩酸塩

50

【化 5 4】



MS (APCI +ve) 403.2268 (M+H)⁺

10

¹H NMR (DMSO-d₆) 8.45 (1H, t); 8.22 (1H, s); 8.22 (3H, s, br); 6.97 (1H, d); 3.74 (2H, d, br); 3.21 (1H, m); 2.93 (2H, d); 2.86 (2H, m); 2.02 (2H, d, br); 1.91 (3H, s, br); 1.8-1.55 (8H, m); 1.51 (6H, s).

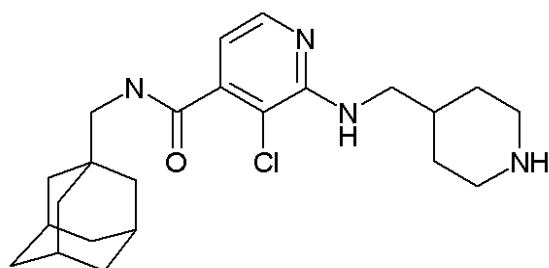
【0070】

実施例 12

3-クロロ-2-(4-ピペリジニルメチルアミノ)-N-(トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イルメチル)-ピリジン-4-カルボキサミド、塩酸塩

【化 5 5】

20



MS (APCI +ve) 417.2426 (M+H)⁺

30

¹H NMR (DMSO-d₆) 8.90 (1H, d, br); 8.65 (1H, m); 8.42 (1H, t); 7.98 (1H, d); 7.12 (1H, s, br); 6.55 (1H, d); 3.34 (2H, s, br); 3.24 (2H, d); 2.91 (2H, d); 2.79 (2H, m); 1.94 (4H, s, br); 1.80 (2H, d, br); 1.70-1.55 (6H, m); 1.51 (6H, s); 1.37 (2H, m).

【0071】

薬理分析

ベンゾイルベンゾイル アデノシン トリホスフェート (bbATP) のような化合物は、原形質膜の孔を形成する P2X₇ 受容体のアゴニストであることが知られている (Drug Development Research (1996), 37(3), p.126)。その結果、臭化エチジウム (蛍光 DNA プローブ) の存在下で bbATP を用いて受容体を活性化の際、細胞内 DNA 結合臭化エチジウムの蛍光の増大が観測される。蛍光の増大は、P2X₇ 受容体活性化測定として用いられ、従って P2X₇ 受容体に対する化合物の効果が定量され得る。

40

【0072】

本方法により、実施例 1~12 の標題の各化合物を、P2X₇ 受容体のアンタゴニスト活性に関して試験した。したがって、試験を 96-ウェル平底マイクロタイタープレートで行い、ウェルを 10⁻⁴ M の臭化エチジウムを含む THP-1 細胞懸濁液 (2.5 × 10⁶ 細胞/ml) 200 μl と、10⁻⁵ M の bbATP を含む高カリウム緩衝溶液 25 μl と、3 × 10⁻⁵ M の試験化合物を含む高カリウム緩衝溶液 25 μl からなる試験溶液

50

250 μ l で満たした。プレートをプラスチックのシートで覆い、37 で1時間インキュベートした。次いでプレートをPerkin-Elmer 蛍光プレートリーダーで、励起光520 nm、放出光595 nmで、スリット幅：励起光では15 nm、放出光では20 nmで測定した。比較の目的で、bbATP (P2X₇ 受容体アゴニスト) と、ピリドキサル 5 - ホスフェート (P2X₇ 受容体アンタゴニスト) を、コントロールとして、試験で別々に用いた。得られた測定値から、それぞれの試験化合物に対してpIC₅₀ 値を計算した。この値は、bbATPアゴニスト活性を50%減少させるのに必要な試験化合物の濃度の負の対数である。本実施例の化合物は、それぞれpIC₅₀ 値>4.50であるアンタゴニスト活性を示した。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
13 December 2001 (13.12.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/94338 A1(51) International Patent Classification: **C07D 401/04**,
401/12, 213/81, 213/72, A61K 31/4427, 31/496, 31/551,
A61P 29/00

(21) International Application Number: PCT/SE01/01257

(22) International Filing Date: 1 June 2001 (01.06.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 0013737.2 7 June 2000 (07.06.2000) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): **ASTRAZENECA AB** [SE/SE], S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only
- of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **ALCARAZ, Lilian** [FR/GB], AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leics. LE11 5RH (GB), **FURBER, Mark** [GB/GB], AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leics. LE11 5RH (GB).

Published:

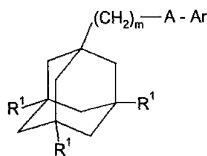
- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(74) Agent: **ASTRAZENECA AB**; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: ADMANTANE DERIVATIVES

WO 01/94338 A1



(I)

(57) Abstract: The invention provides compounds of general formula (I) in which m, A, R¹ and Ar have the meanings defined in the specification; a process for their preparation; pharmaceutical compositions containing them; a process for preparing the pharmaceutical compositions; and their use in therapy.

WO 01/94338

PCT/SE01/01257

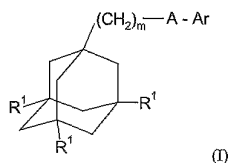
ADAMANTANE DERIVATIVES

The present invention relates to adamantane derivatives, a process for their preparation, pharmaceutical compositions containing them, a process for preparing the pharmaceutical compositions, and their use in therapy.

The P2X₇ receptor (previously known as P2Z receptor), which is a ligand-gated ion channel, is present on a variety of cell types, largely those known to be involved in the inflammatory/immune process, specifically, macrophages, mast cells and lymphocytes (T and B). Activation of the P2X₇ receptor by extracellular nucleotides, in particular adenosine triphosphate, leads to the release of interleukin-1 β (IL-1 β) and giant cell formation (macrophages/microglial cells), degranulation (mast cells) and proliferation (T cells), apoptosis and L-selectin shedding (lymphocytes). P2X₇ receptors are also located on antigen-presenting cells (APC), keratinocytes, salivary acinar cells (parotid cells), hepatocytes and mesangial cells.

It would be desirable to make compounds effective as P2X₇ receptor antagonists for use in the treatment of inflammatory, immune or cardiovascular diseases, in the aetiologies of which the P2X₇ receptor may play a role.

In accordance with the present invention, there is therefore provided a compound of general formula



wherein m represents 1, 2 or 3, preferably 1 or 2;
each R¹ independently represents a hydrogen or halogen (e.g. fluorine, chlorine, bromine or iodine) atom, preferably a hydrogen atom;

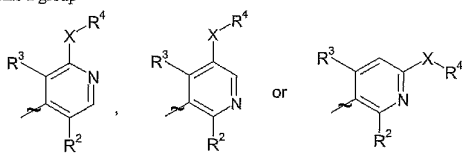
WO 01/94338

PCT/SE01/01257

2

A represents C(O)NH or, preferably, NHC(O);

Ar represents a group



- X represents a bond, an oxygen atom or a group $(CH_2)_{1-6}$, $CH=$, $(CH_2)_{1-6}O$, $O(CH_2)_{1-6}$, $O(CH_2)_{2-6}O$, $O(CH_2)_{2-3}O(CH_2)_{1-3}$, $(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-3}$, $(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{2-3}O$, NR^5 , $(CH_2)_{1-6}NR^5$, $NR^5(CH_2)_{1-6}$, $(CH_2)_{1-3}NR^5(CH_2)_{1-3}$, $O(CH_2)_{2-6}NR^5$, $O(CH_2)_{2-3}NR^5(CH_2)_{1-3}$, $(CH_2)_{1-3}NR^5(CH_2)_{2-3}O$, $NR^5(CH_2)_{2-6}O$, $NR^5(CH_2)_{2-3}O(CH_2)_{1-3}$;
- one of R^2 and R^3 represents a halogen, cyano, nitro, amino, hydroxyl, or a group selected from (i) C_1-C_6 alkyl optionally substituted by at least one C_3-C_6 cycloalkyl, (ii) C_3-C_8 cycloalkyl, (iii) C_1-C_6 alkyloxy optionally substituted by at least one C_3-C_6 cycloalkyl, and (iv) C_3-C_8 cycloalkyloxy, each of these groups being optionally substituted by one or more fluorine atoms, and the other of R^2 and R^3 represents a hydrogen or halogen atom;
- either R^4 represents a 3- to 9-membered saturated or unsaturated aliphatic heterocyclic ring system containing one or two nitrogen atoms and optionally an oxygen atom, the heterocyclic ring system being optionally substituted by one or more substituents independently selected from fluorine atoms, hydroxyl, carboxyl, cyano, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, $-NR^6R^7$, $-(CH_2)_rNR^6R^7$ and $-CONR^6R^7$,
- or R^4 represents a 3- to 8-membered saturated carbocyclic ring system substituted by one or more substituents independently selected from $-NR^6R^7$, $-(CH_2)_rNR^6R^7$ and $-CONR^6R^7$, the ring system being optionally further substituted by one or more substituents independently selected from fluorine atoms, hydroxyl and C_1-C_6 alkyl;
- r is 1, 2, 3, 4, 5 or 6;
- R^5 represents a hydrogen atom or a C_1-C_6 alkyl or C_3-C_8 cycloalkyl group;

WO 01/94338

PCT/SE01/01257

3

R^6 and R^7 each independently represent a hydrogen atom or a C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 hydroxyalkyl or C_3 - C_8 cycloalkyl group, or R^6 and R^7 together with the nitrogen atom to which they are attached form a 3- to 8-membered saturated heterocyclic ring; with the provisos that,

- 5 (a) when A represents $C(O)NH$ and R^4 represents an unsubstituted 3- to 8-membered saturated aliphatic heterocyclic ring system containing one nitrogen atom, then X is other than a bond, and
 - (b) when A represents $C(O)NH$ and X represents a group $(CH_2)_{1-6}$ or $O(CH_2)_{1-6}$, then R^4 does not represent an unsubstituted imidazolyl, unsubstituted morpholinyl,
 - 10 unsubstituted piperidinyl or unsubstituted pyrrolidinyl group, and
 - (c) when A represents $NHC(O)$ and R^4 represents an unsubstituted 3- to 8-membered saturated aliphatic heterocyclic ring system containing one nitrogen atom, then X is other than a bond, and
 - (d) when A represents $NHC(O)$ and X represents $O(CH_2)_{1-6}$ or $NH(CH_2)_{1-6}$, then R^4 does
 - 15 not represent an unsubstituted 1-piperidinyl or unsubstituted 1-pyrrolidinyl group, and
 - (e) when A represents $NHC(O)$ and X represents $O(CH_2)_{2,3}NH(CH_2)_2$, then R^4 does not represent an imidazolyl group;
- or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

- 20 In the context of the present specification, unless otherwise indicated, an alkyl substituent or alkyl moiety in a substituent group may be linear or branched. Examples of alkyl groups/moieties containing up to 6 carbon atoms include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl and hexyl. When one of R^2 and R^3 represents a C_1 - C_6 alkyl/ C_1 - C_6 alkyloxy optionally substituted by at least one C_3 - C_6 cycloalkyl, it
- 25 should be understood that one or both of the alkyl and cycloalkyl moieties may be optionally substituted by fluorine atoms. In relation to R^4 , a 3- to 9-membered saturated or unsaturated aliphatic heterocyclic ring system containing one or two nitrogen atoms and optionally an oxygen atom may be a monocyclic or bicyclic ring system. Also in relation to R^4 , a 3- to 8-membered saturated carbocyclic ring system may be a monocyclic or
- 30 bicyclic ring system. When R^6 or R^7 represents a C_2 - C_6 hydroxyalkyl in the substituent

WO 01/94338

PCT/SE01/01257

4

NR^6R^7 , $-(\text{CH}_2)_t\text{NR}^6\text{R}^7$ or $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, it will be appreciated that the hydroxyl group will not be bonded to the same carbon atom as the nitrogen atom. When R^5 and R^7 together with the nitrogen atom to which they are attached form a 3- to 8-membered saturated heterocyclic ring, the ring obtained is monocyclic. A hydroxyalkyl substituent may
 5 contain one or more hydroxyl groups but preferably contains one hydroxyl group.

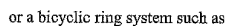
Preferably X represents a bond, an oxygen atom or a group $\text{O}(\text{CH}_2)_{1-6}$, NR^5 or $\text{NR}^5(\text{CH}_2)_{1-6}$.

10 One of R^2 and R^3 represents a halogen (e.g. fluorine, chlorine, bromine or iodine), cyano, nitro, amino, hydroxyl, or a group selected from (i) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, preferably $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, optionally substituted by at least one (e.g. 1, 2 or 3) $\text{C}_3\text{-C}_6$ cycloalkyl (i.e. cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl), (ii) $\text{C}_3\text{-C}_8$ cycloalkyl (e.g. cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl), (iii) $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, preferably $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxy, optionally substituted by at least one (e.g. 1, 2 or 3) $\text{C}_3\text{-C}_6$ cycloalkyl (i.e. cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl), and (iv) $\text{C}_3\text{-C}_8$ cycloalkoxy (e.g. cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy or cyclohexyloxy), each of these groups being optionally substituted by one or more (e.g. 1, 2, 3 or 4) fluorine atoms, and the other of R^2 and R^3 represents a hydrogen or halogen (e.g. fluorine, chlorine, bromine or iodine)
 20 atom.

Preferably, one of R^2 and R^3 represents a halogen (especially chlorine) atom and the other of R^2 and R^3 represents a hydrogen atom.

25 R^4 may represent a 3- to 9-membered saturated or unsaturated aliphatic heterocyclic ring system containing one or two nitrogen atoms and optionally an oxygen atom, the heterocyclic ring system being optionally substituted by one or more (e.g. 1, 2, 3 or 4) substituents independently selected from fluorine atoms, hydroxyl, carboxyl, cyano, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, preferably $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ hydroxyalkyl, preferably $\text{C}_1\text{-C}_4$ hydroxyalkyl,
 30 $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-(\text{CH}_2)_t\text{NR}^6\text{R}^7$ and $-\text{CONR}^6\text{R}^7$.

5



1:

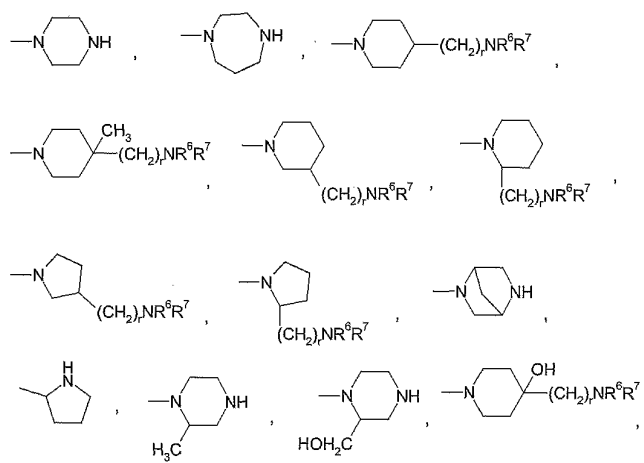
20

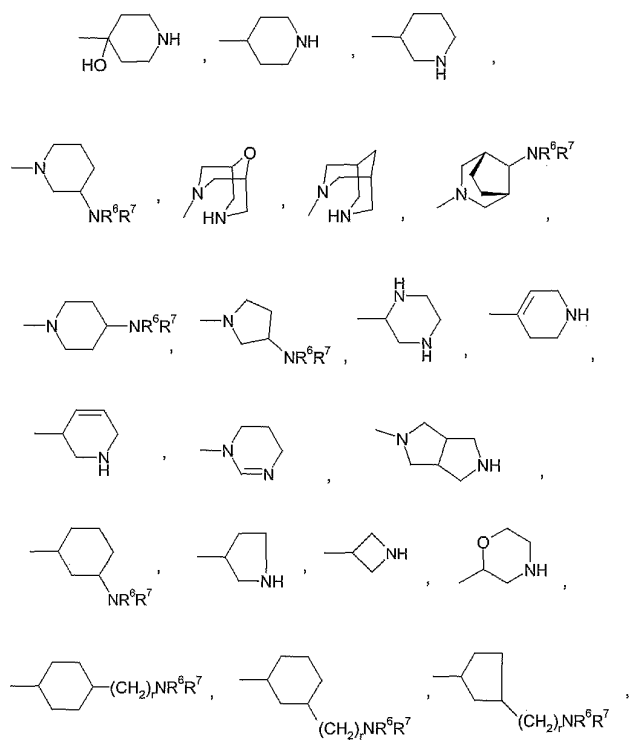
Specific examples of groups R^4 include:

WO 01/94338

PCT/SE01/01257

6

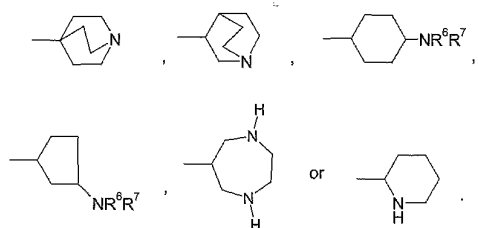




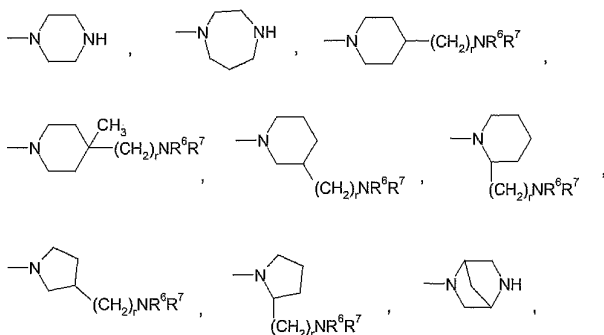
WO 01/94338

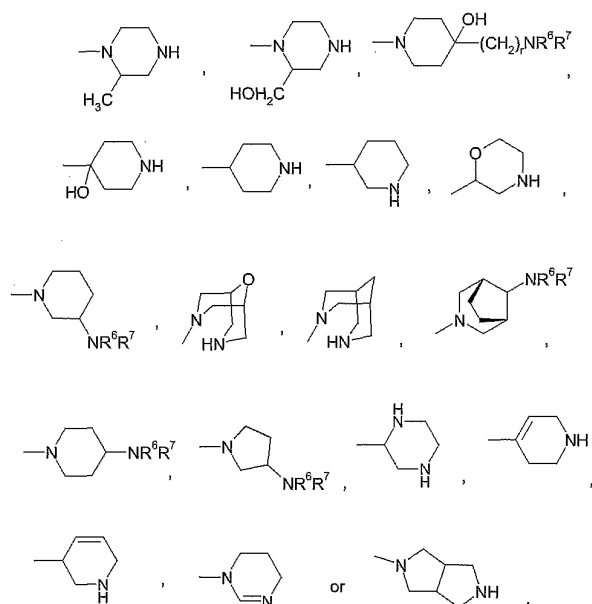
PCT/SE01/01257

8



When X represents a bond or a group $(\text{CH}_2)_{1-6}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_{2-6}$,
 $\text{O}(\text{CH}_2)_{2-3}\text{O}(\text{CH}_2)_{2-3}$, $(\text{CH}_2)_{1-3}\text{O}(\text{CH}_2)_{2-3}$, $\text{NR}^5(\text{CH}_2)_{2-6}$, $(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}^5(\text{CH}_2)_{2-3}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$,
 $\text{NR}^5(\text{CH}_2)_{2-3}$ or $\text{NR}^5(\text{CH}_2)_{2-3}\text{O}(\text{CH}_2)_{2-3}$, R^4 preferably represents a group:



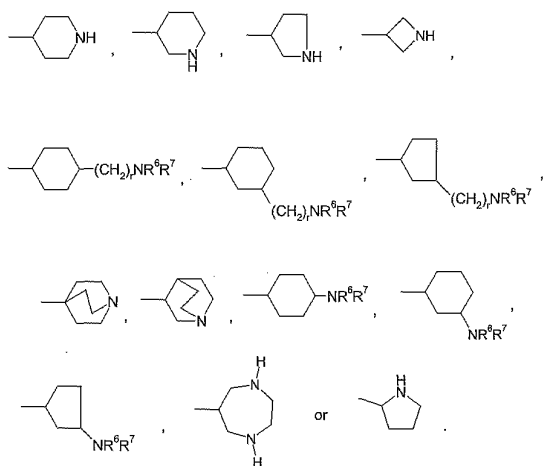


When X represents an oxygen atom or a group CH= , $(\text{CH}_2)_{1-6}\text{O}$, OCH_2 , $\text{O}(\text{CH}_2)_{2-6}\text{O}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OCH}_2$, $(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OCH}_2$, $(\text{CH}_2)_{1-3}\text{O}(\text{CH}_2)_{2-3}\text{O}$, NR^5 , $(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NR}^5$, $\text{O}(\text{CH}_2)_{2-6}\text{NR}^5$, NR^5CH_2 , $(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}^5\text{CH}_2$, $\text{O}(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NR}^5\text{CH}_2$, $(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}^5(\text{CH}_2)_{2-3}\text{O}$, $\text{NR}^5(\text{CH}_2)_{2-6}\text{O}$ or $\text{NR}^5(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OCH}_2$, R^4 preferably represents a group:

WO 01/94338

PCT/SE01/01257

10



R^5 represents a hydrogen atom, or a C_1-C_6 , preferably C_1-C_4 , alkyl (e.g. methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl or hexyl) or C_3-C_8 , preferably C_3-C_6 , cycloalkyl (e.g. cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl) group. R^5 is especially a hydrogen atom.

R^6 and R^7 each independently represent a hydrogen atom, or a C_1-C_6 , preferably C_1-C_4 , alkyl (e.g. methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl or hexyl), C_2-C_6 hydroxyalkyl (e.g. hydroxymethyl or hydroxyethyl) or C_3-C_8 , preferably C_3-C_6 , cycloalkyl (e.g. cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl) group, or R^6 and R^7 together with the nitrogen atom to which they are attached form a 3- to 8-membered, preferably 3- to 6-membered, saturated heterocyclic ring such as a pyrrolidinyl or piperidinyl ring.

WO 01/94338

PCT/SE01/01257

11

In the substituent $-NR^6R^7$, it is especially preferred that R^6 and R^7 both represent a hydrogen atom.

Preferred compounds of the invention include:

- 5 5-Chloro-2-piperazinyl-*N*-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide, hydrochloride salt,
- 5-Chloro-2-([1,4]-diazepan-1-yl)-*N*-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide, hydrochloride salt,
- 5-Chloro-2-(4-amino-piperidin-1-yl)-*N*-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide, hydrochloride salt,
- 10 5-Chloro-2-(4-piperidinylmethylamino)-*N*-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide, hydrochloride salt,
- 5-Chloro-2-(4-piperidinylmethylamino)-*N*-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide, hydrochloride salt,
- 15 5-Chloro-2-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-*N*-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide, hydrochloride salt,
- 5-Chloro-2-(4-piperidinyloxy)-*N*-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide, hydrochloride salt,
- 5-Chloro-2-(4-piperidinylmethoxy)-*N*-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide, hydrochloride salt,
- 20 5-Chloro-2-(3-piperidinylmethoxy)-*N*-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide, hydrochloride salt,
- 3-Chloro-2-piperazinyl-*N*-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide, hydrochloride salt,
- 25 3-Chloro-2-(4-aminopiperidin-1-yl)-*N*-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide, hydrochloride salt, and
- 3-Chloro-2-(4-piperidinylmethylamino)-*N*-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide, hydrochloride salt.

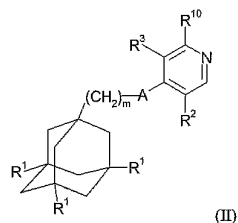
WO 01/94338

PCT/SE01/01257

12

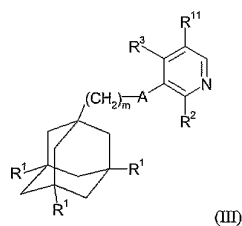
The present invention further provides a process for the preparation of a compound of formula (I) as defined above which comprises:

- (i) when X represents an oxygen atom or a group $O(CH_2)_{1-6}$, $O(CH_2)_{2-6}O$, $O(CH_2)_{2-3}O(CH_2)_{1-3}$, $O(CH_2)_{2-6}NR^2$ or $O(CH_2)_{2-3}NR^2(CH_2)_{1-3}$, reacting a compound of general formula



wherein R^{10} represents a leaving group (e.g. a chlorine atom) and m, A, R^1 , R^2 and R^3 are as defined in formula (I), or

- 10 a compound of general formula



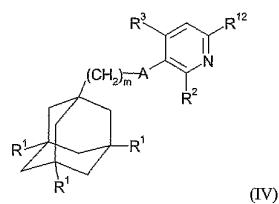
wherein R^{11} represents a leaving group (e.g. a chlorine atom) and m, A, R^1 , R^2 and R^3 are as defined in formula (I), or

- 15 a compound of general formula

WO 01/94338

PCT/SE01/01257

13



wherein R^{12} represents a leaving group (e.g. a chlorine atom) and m , A , R^1 , R^2 and R^3 are as defined in formula (I),

with a compound of general formula



wherein Y represents a bond or a group $(CH_2)_{1-6}$, $O(CH_2)_{2-6}$, $(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{2-3}$, $NR^5(CH_2)_{2-6}$ or $(CH_2)_{1-3}NR^5(CH_2)_{2-3}$ and R^4 is as defined in formula (I), in the presence of a base (e.g. sodium hydride) or in the presence of a combination of a palladium catalyst (e.g. palladium acetate), a phosphine ligand (e.g. BINAP) and a base (e.g. cesium carbonate); or

(ii) when X represents a bond or a group NR^5 , $NR^5(CH_2)_{1-6}$, $NR^5(CH_2)_{2-6}O$ or $NR^5(CH_2)_{2-3}O(CH_2)_{1-3}$, reacting a compound of formula (II), (III) or (IV) as defined in (i) above, with a compound of general formula



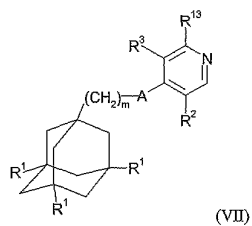
wherein Z represents a hydrogen atom or a group NHR^5 , $(CH_2)_{1-6}NHR^5$, $O(CH_2)_{2-6}NHR^5$ or a group $(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{2-3}NHR^5$ and R^4 and R^5 are as defined in formula (I), optionally in the presence of a palladium catalyst (e.g. palladium acetate), a phosphine ligand (e.g. BINAP) and a base (e.g. cesium carbonate); or

(iii) when X represents a CH_2 group, R^4 represents an optionally substituted 3- to 9-membered saturated or unsaturated aliphatic heterocyclic ring system as defined in formula (I) and R^4 is linked to X through a nitrogen atom, reacting a compound of general formula

WO 01/94338

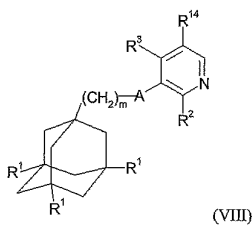
PCT/SE01/01257

14

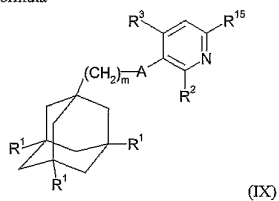


wherein R^{13} represents a group $-CH_2L^1$, L^1 represents a leaving group (e.g. a halogen atom) and m , A , R^1 , R^2 and R^3 are as defined in formula (I), or a compound of general formula

5



wherein R^{14} represents a group $-CH_2L^2$, L^2 represents a leaving group (e.g. a halogen atom) and m , A , R^1 , R^2 and R^3 are as defined in formula (I), or a compound of general formula



10

wherein R^{15} represents a group $-CH_2L^3$, L^3 represents a leaving group (e.g. a halogen atom) and m , A , R^1 , R^2 and R^3 are as defined in formula (I),

WO 01/94338

PCT/SE01/01257

15

with a compound of general formula



wherein R^x represents an optionally substituted 3- to 9-membered saturated or unsaturated
 5 aliphatic heterocyclic ring system as defined in R^4 in formula (I), in the presence of a base
 (e.g. diisopropylethylamine); or

(iv) when X represents a group CH_2O , reacting a compound of formula (VII), (VIII)
 or (IX) as defined in (iii) above with a compound of formula (V) as defined in (i) above
 10 wherein Y represents a bond, in the presence of a base (e.g. sodium hydride) or in the
 presence of a metal salt (e.g. silver trifluoromethanesulfonate); or

(v) when X represents a group CH_2NR^5 , reacting a compound of formula (VII),
 (VIII) or (IX) as defined in (iii) above with a compound of formula (VI) as defined in (ii)
 15 above wherein Z represents a group NHR^5 ; or

(vi) when X represents a group $CH=$, reacting a compound of formula (VII), (VIII)
 or (IX) as defined in (iii) above with trimethyl phosphite and then with a compound of
 general formula (XI), $R^4 = O$, wherein R^4 is as defined in formula (I), in the presence of a
 20 base (e.g. lithium diisopropylamide); or

(vii) when X represents a group $(CH_2)_{2-6}$, reacting a compound of formula (VII),
 (VIII) or (IX) as defined in (iii) above with trimethylphosphite and then with either a
 compound of general formula (XII), R^4CHO , wherein R^4 is as defined in formula (I)
 25 or with a compound of general formula (XIII), $R^4(CH_2)_{1-4}CHO$, in which R^4 is as defined
 in formula (I), in the presence of a base (e.g. lithium diisopropylamide), followed by a
 hydrogenation reaction (e.g. using a platinum oxide catalyst); or

(viii) when X represents a group $(CH_2)_{2-6}O$, reacting a compound of formula (VII),
 30 (VIII) or (IX) as defined in (iii) above with trimethylphosphite and then with a compound

WO 01/94338

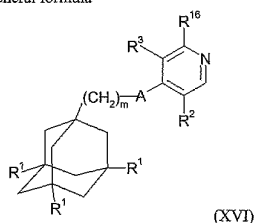
PCT/SE01/01257

16

of general formula (XIV), $R^4O(CH_2)_{1-4}CHO$, in which R^4 is as defined in formula (I), in the presence of a base (e.g. lithium diisopropylamide), followed by a hydrogenation reaction (e.g. using a platinum oxide catalyst); or

- 5 (ix) when X represents a group $(CH_2)_{2-6}NR^5$, reacting a compound of formula (VII), (VIII) or (IX) as defined in (iii) above with trimethylphosphite and then with a compound of general formula (XV), $R^4NR^5(CH_2)_{1-4}CHO$, in which R^4 and R^5 are as defined in formula (I), in the presence of a base (e.g. lithium diisopropylamide), followed by a hydrogenation reaction (e.g. using a platinum oxide catalyst); or

- 10 (x) when X represents a group $(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-3}$ or $(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{2-3}O$, reacting a compound of general formula

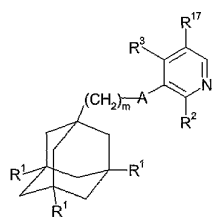


- wherein R^{16} represents a group $-(CH_2)_{1-3}L^4$, L^4 represents a leaving group (e.g. methanesulphonate or p-toluenesulphonate) and m, A, R^1 , R^2 and R^3 are as defined in formula (I), or
- 15 a compound of general formula

WO 01/94338

PCT/SE01/01257

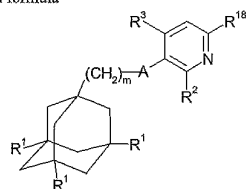
17



(XVII)

wherein R^{17} represents a group $-(CH_2)_{1-3}L^5$, L^5 represents a leaving group (e.g. methanesulphonate or p-toluenesulphonate) and m, A, R^1 , R^2 and R^3 are as defined in formula (I), or

5 a compound of general formula



(XVIII)

wherein R^{18} represents a group $-(CH_2)_{1-3}L^6$, L^6 represents a leaving group (e.g. methanesulphonate or p-toluenesulphonate) and m, A, R^1 , R^2 and R^3 are as defined in formula (I),

10 with a compound of formula (V) as defined in (i) above wherein Y represents a group $(CH_2)_{1-3}$ or $O(CH_2)_{2-3}$, in the presence of a base (e.g. sodium hydride); or

(xi) when X represents a group $(CH_2)_{1-3}NR^5(CH_2)_{1-3}$ or $(CH_2)_{1-3}NR^5(CH_2)_{2-3}O$ reacting a compound of formula (XVI), (XVII) or (XVIII) as defined in (x) above with a
 15 compound of formula (VI) as defined in (ii) above wherein Z represents a group $(CH_2)_{1-3}NHR^5$ or $O(CH_2)_{2-3}NHR^5$;

WO 01/94338

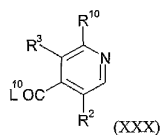
PCT/SE01/01257

18

and optionally after (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii), (viii), (ix), (x) or (xi) converting the compound of formula (I) to a further compound of formula (I) and, if desired, forming a pharmaceutically acceptable salt or solvate of the compound of formula (I).

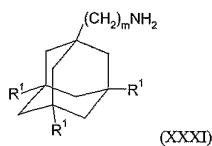
5 The processes of the invention may conveniently be carried out in a solvent, e.g. an organic solvent such as dichloromethane, dichloroethane, tetrahydrofuran, dioxane, xylene or dimethylformamide, at a temperature, e.g. in the range from 0 to 200 °C, preferably in the range from 0 to 150 °C.

10 Compounds of formula (II) in which A is NHC(O) may be prepared by reacting a compound of general formula



wherein L¹⁰ represents a leaving group (e.g. a hydroxyl or chloride leaving group) and R², R³ and R¹⁰ are as defined in formula (II), with a compound of general formula

15



wherein m and R¹ are as defined in formula (I), optionally in the presence of a coupling agent (e.g. 1,1'-carbonyldiimidazole).

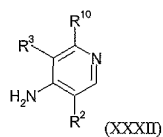
20 Compounds of formulae (III), (IV), (VII), (VIII), (IX), (XVI), (XVII) and (XVIII) in which A is NHC(O) may be prepared in a similar manner to the compounds of formula (II).

WO 01/94338

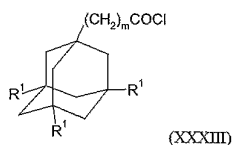
PCT/SE01/01257

19

Compounds of formula (II) in which A is C(O)NH may be prepared by reacting a compound of general formula



wherein R^2 , R^3 and R^{10} are as defined in formula (II), with a compound of general formula



wherein m and R^1 are as defined in formula (I), optionally in the presence of a base (e.g. diisopropylethylamine).

Compounds of formulae (III), (IV), (VII), (VIII), (IX), (XVI), (XVII) and (XVIII) in which A is C(O)NH may be prepared in a similar manner to the compounds of formula (II).

Compounds of formulae (V), (VI), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XXX), (XXXI), (XXXII) and (XXXIII) are either commercially available, are well known in the literature or may be prepared easily using known techniques.

Compounds of formula (I) can be converted into further compounds of formula (I) using standard procedures. For example, compounds of formula (I) in which one of R^2 and R^3 represents a nitro group can be converted to compounds of formula (I) in which one of R^2 and R^3 represents an amino group by reduction using iron powder and ammonium chloride in ethanol/water under reflux conditions. The latter compounds can in turn be converted into compounds of formula (I) in which one of R^2 and R^3 represents a halogen atom, e.g. chlorine, by diazotization (e.g. with sodium nitrite) and reaction with copper

WO 01/94338

PCT/SE01/01257

20

chloride. Compounds of formula (I) in which R⁶ or R⁷ represents a hydrogen atom can be converted to compounds of formula (I) in which R⁶ or R⁷ represents a C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ hydroxyalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl or a 3- to 8-membered saturated heterocyclic ring by standard chemical procedures.

5

It will be appreciated by those skilled in the art that in the processes of the present invention certain functional groups such as hydroxyl or amino groups in the starting reagents or intermediate compounds may need to be protected by protecting groups. Thus, the preparation of the compounds of formula (I) may involve, at an appropriate stage, the removal of one or more protecting groups.

10

The protection and deprotection of functional groups is described in 'Protective Groups in Organic Chemistry', edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) and 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2nd edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

15

The compounds of formula (I) above may be converted to a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, preferably an acid addition salt such as a hydrochloride, hydrobromide, phosphate, acetate, fumarate, maleate, tartrate, citrate, oxalate, methanesulphonate or *p*-toluenesulphonate, or an alkali metal salt such as a sodium or potassium salt.

20

Certain compounds of formula (I) are capable of existing in stereoisomeric forms. It will be understood that the invention encompasses all geometric and optical isomers of the compounds of formula (I) and mixtures thereof including racemates. Tautomers and mixtures thereof also form an aspect of the present invention.

25

The compounds of the present invention are advantageous in that they possess pharmacological activity. They are therefore indicated as pharmaceuticals for use in the treatment of rheumatoid arthritis, osteoarthritis, psoriasis, allergic dermatitis, asthma,

30

WO 01/94338

PCT/SE01/01257

21

chronic obstructive pulmonary disease (COPD), hyperresponsiveness of the airway, septic shock, glomerulonephritis, irritable bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, atherosclerosis, growth and metastases of malignant cells, myoblastic leukaemia, diabetes, Alzheimer's disease, meningitis, osteoporosis, burn injury, ischaemic heart disease, stroke
5 and varicose veins.

Accordingly, the present invention provides a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined for use in therapy.

10

In another aspect, the invention provides the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined in the manufacture of a medicament for use in therapy.

15 In the context of the present specification, the term "therapy" also includes "prophylaxis" unless there are specific indications to the contrary. The terms "therapeutic" and "therapeutically" should be construed accordingly.

The invention further provides a method of effecting immunosuppression (e.g. in the
20 treatment of rheumatoid arthritis, irritable bowel disease, atherosclerosis or psoriasis) which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined to a patient.

25 The invention also provides a method of treating an obstructive airways disease (e.g. asthma or COPD) which comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined to a patient.

WO 01/94338

PCT/SE01/01257

22

For the above-mentioned therapeutic uses the dosage administered will, of course, vary with the compound employed, the mode of administration, the treatment desired and the disorder indicated. The daily dosage of the compound of formula (I)/salt/solvate (active ingredient) may be in the range from 0.001 mg/kg to 30 mg/kg.

5

The compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof may be used on their own but will generally be administered in the form of a pharmaceutical composition in which the formula (I) compound/salt/solvate (active ingredient) is in association with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

10

Depending on the mode of administration, the pharmaceutical composition will preferably comprise from 0.05 to 99 %w (per cent by weight), more preferably from 0.10 to 70 %w, of active ingredient, and, from 1 to 99.95 %w, more preferably from 30 to 99.90 %w, of a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier, all percentages by weight being based on total composition.

15

Thus, the present invention also provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined in association with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

20

The invention further provides a process for the preparation of a pharmaceutical composition of the invention which comprises mixing a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

25

The pharmaceutical composition of the invention may be administered topically (e.g. to the lung and/or airways or to the skin) in the form of solutions, suspensions, heptafluoroalkane aerosols and dry powder formulations; or systemically, e.g. by oral administration in the form of tablets, capsules, syrups, powders or granules, or by

WO 01/94338

PCT/SE01/01257

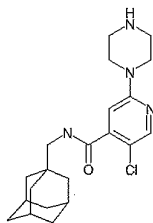
23

parenteral administration in the form of solutions or suspensions, or by subcutaneous administration or by rectal administration in the form of suppositories or transdermally.

The present invention will now be further explained by reference to the following illustrative examples.

Example 1

5-Chloro-2-piperazinyl-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide, hydrochloride salt



- a) **2,5-Dichloro-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide**
- To a stirred suspension of 2,5-dichloropyridine-4-carboxylic acid (1.53g, WO 96/33975) in dichloromethane (20ml) and dimethylformamide (0.02ml) at room temperature was added portionwise oxalyl chloride (3ml). Once complete solution was achieved the mixture was stirred for a further 1 hour then concentrated in vacuo. The compound was redissolved in dichloromethane and added slowly to a solution of adamantylmethylamine in dichloromethane (20ml) and diisopropylethylamine (2ml). The mixture was partitioned between saturated aqueous sodium bicarbonate solution and dichloromethane and the organic layer dried over magnesium sulphate. Concentration in vacuo and crystallization (diethyl ether: isohexane) gave the sub-title compound as colourless crystals (1.62g).

MS (APCI +ve) 339.1038 (M+H)⁺

WO 01/94338

PCT/SE01/01257

24

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.59 (1H, t); 8.58 (1H, s); 7.65 (1H, s); 2.94 (2H, d); 1.94 (3H, bs); 1.7-1.57 (6H, m); 1.51 (6H, s).

b) **5-Chloro-2-piperazinyl-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide, hydrochloride salt**

A solution of 2,5-dichloro-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide (0.30g, Example 1a) and 1-*t*-butoxycarbonylpiperazine (0.344g) in dimethylsulfoxide (3ml) was heated at 160°C for 40min. The solution was cooled and partitioned between saturated aqueous sodium bicarbonate solution and dichloromethane and the organic layer dried over magnesium sulphate. Concentration in vacuo and chromatography on silica gave a colourless solid. This was redissolved in methanol and treated with 4M HCl in dioxan (4ml). Once deprotection was complete the solution was partially concentrated in vacuo then diluted slowly with diethyl ether with rapid stirring. The resulting white precipitate was filtered, washed with diethyl ether and dried to afford the title compound (0.195g).

MS (APCI +ve) 389.2110 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.43 (2H, s); 8.43 (1H, t); 8.20 (1H, s); 6.93 (1H, s); 3.77 (4H, m); 3.13 (4H, s, br); 2.93 (2H, d); 1.94 (3H, bs); 1.75-1.55 (6H, m); 1.52 (6H, s).

20

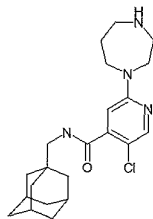
WO 01/94338

PCT/SE01/01257

25

Example 2

5-Chloro-2-((1,4]-diazepan-1-yl)-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide, hydrochloride salt



5 A solution of 2,5-dichloro-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide (0.50g, Example 1a) and 1-*t*-butoxycarbonylhomopiperazine (0.76g) in dimethylsulfoxide (5ml) was heated at 100-120°C for 24 hours. The solution was cooled and partitioned between saturated aqueous sodium bicarbonate solution and dichloromethane and the organic layer dried over magnesium sulphate. Concentration in
10 vacuo and chromatography on silica gave a colourless solid. This was redissolved in methanol (10ml) and treated with 4M HCl in dioxan (2ml). Once deprotection was complete (14 hours) the solution was partially concentrated in vacuo then diluted slowly with diethyl ether with rapid stirring. The resulting white precipitate was filtered, washed with diethyl ether and dried to afford the title compound (0.51g).

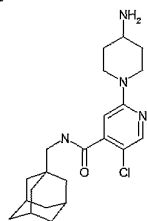
15 MS (APCI +ve) 403.2256 (M+H)⁺
¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.23 (2H, s); 8.40 (1H, t); 8.14 (1H, s); 6.72 (1H, s); 3.92 (2H, m); 3.67 (2H, t); 3.19 (2H, m); 3.10 (2H, m); 2.93 (2H, d); 2.09 (2H, m); 1.94 (3H, m); 1.75-1.5 (6H, m); 1.52 (6H, s).

20 Following the procedure described in Example 1b and Example 2 the following compounds were prepared:

WO 01/94338

PCT/SE01/01257

26

Example 3**5-Chloro-2-(4-amino-piperidin-1-yl)-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide, hydrochloride salt**

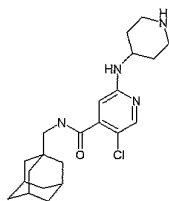
5

MS (APCI +ve) 403.2256 (M+H)⁺¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.23 (2H, s); 8.40 (1H, t); 8.14 (1H, s); 6.72 (1H, s); 3.92 (2H, m);

3.67 (2H, t); 3.19 (2H, m); 3.10 (2H, m); 2.93 (2H, d); 2.09 (2H, m); 1.94 (3H, m);

1.75-1.5 (6H, m); 1.52 (6H, s).

10

Example 4**5-Chloro-2-(4-piperidinylmethylamino)-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide, hydrochloride salt**15 MS (APCI +ve) 403.2256 (M+H)⁺

WO 01/94338

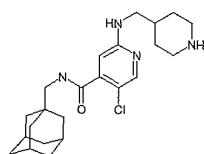
PCT/SE01/01257

27

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.23 (2H, s); 8.40 (1H, t); 8.14 (1H, s); 6.72 (1H, s); 3.92 (2H, m); 3.67 (2H, t); 3.19 (2H, m); 3.10 (2H, m); 2.93 (2H, d); 2.09 (2H, m); 1.94 (3H, m); 1.75-1.5 (6H, m); 1.52 (6H, s).

Example 5

5-Chloro-2-(4-piperidinylmethylamino)-*N*-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide, hydrochloride salt



10

MS (APCI +ve) 417.2423 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.82 (1H, m); 8.54 (1H, m); 8.42 (1H, t); 8.01 (1H, s); 6.59 (1H, s); 3.27-3.17 (4H, m); 2.90 (2H, d); 2.81 (2H, m); 1.94 (3H, m); 1.83 (3H, m); 1.70-1.5 (6H, m); 1.50 (6H, s); 1.34 (2H, m).

15

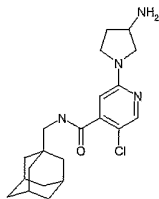
WO 01/94338

PCT/SE01/01257

28

Example 6

5-Chloro-2-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide, hydrochloride salt

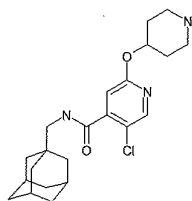


5 MS (APCI +ve) 438.2120 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.43 (1H, t); 8.38 (3H, s, br); 8.14 (1H, s); 6.50 (1H, s); 3.92 (1H, m); 3.67 (1H, dd); 3.63-3.5 (2H, m); 3.46 (1H, m); 2.92 (2H, m); 2.32 (1H, m); 2.12 (1H, m); 1.94 (3H, s, br); 1.70-1.55 (6H, m); 1.50 (6H, s).

10 **Example 7**

5-Chloro-2-(4-piperidinylloxy)-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide, hydrochloride salt



A solution of 2,5-dichloro-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide (0.30g, Example 1a) and 1-*t*-butoxycarbonylpiperidine-4-ol (0.344g) in anhydrous tetrahydrofuran (10ml) was heated with sodium hydride (50mg, 60% dispersion) at 70°C for 24 hours. The solution was cooled, glacial acetic acid (0.1ml) was added and the mixture partitioned between saturated aqueous sodium bicarbonate solution

WO 01/94338

PCT/SE01/01257

29

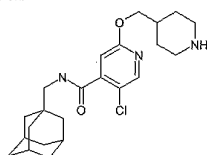
and dichloromethane. The organic layer was dried over magnesium sulphate, concentrated in vacuo and chromatographed on silica (ethyl acetate: isohexane) to give a colourless solid. This was redissolved in methanol (20ml) and treated with 4M HCl in dioxan (4ml). Once deprotection was complete (14 hours) the solution was partially concentrated in vacuo then diluted slowly with diethyl ether with rapid stirring. The resulting white precipitate was filtered, washed with diethyl ether and dried to afford the title compound (0.090g).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.06 (2H, s, br); 8.50 (1H, t); 8.265 (1H, s); 6.88 (1H, s); 5.22 (1H, m); 3.17 (2H, m); 3.10 (2H, m); 2.93 (2H, d); 2.14 (2H, m); 1.94 (5H, m); 1.7-1.55 (6H, m); 1.55 (6H, s).

Following the procedure described in Example 7 the following compounds were prepared:

Example 8

5-Chloro-2-(4-piperidinylmethoxy)-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide, hydrochloride salt



MS (APCI +ve) 418.2261 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.92 (1H, m); 8.62 (1H, m); 8.50 (1H, t); 8.26 (1H, s); 6.83 (1H, s); 4.16 (2H, m + H₂O); 3.27 (2H, d); 2.90 (2H, d); 2.85 (2H, m); 2.07 (1H, m); 1.94 (3H, m); 1.88 (2H, d); 1.75-1.55 (6H, m); 1.58 (6H, s); 1.55-1.40 (1-2H, m).

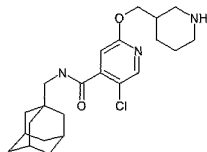
WO 01/94338

PCT/SE01/01257

30

Example 9

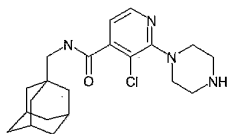
5-Chloro-2-(3-piperidinylmethoxy)-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide, hydrochloride salt



- 5 MS (APCI +ve) 418.2261 (M+H)⁺
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.03 (1H, m); 8.86 (1H, t); 8.51 (1H, t); 8.26 (1H, s, br); 6.87 (1H, s); 4.3-4.0 (2H, m + H₂O); 3.31 (1H, d); 3.22 (1H, d); 2.93 (2H, d); 2.75 (2H, m); 2.25 (1H, m); 1.94 (3H, s, br); 1.81 (2H, d); 1.70-1.58 (7H, m); 1.51 (6H, s); 1.33 (1H, m).

Example 10

3-Chloro-2-piperazinyl-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide, hydrochloride salt



15

a) 2,3-Dichloro-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide

- To a stirred suspension of 2,3-dichloropyridine-4-carboxylic acid (2.1g, WO 96/33975) in dichloromethane (100ml) and dimethylformamide (0.03ml) at room temperature was added portionwise oxalyl chloride (2ml). The mixture was stirred for a
 20 further 4 hours then concentrated in vacuo. The compound was redissolved in dichloromethane and added slowly to a solution of adamantylmethylamine (2g) in dichloromethane (20ml) and diisopropylethylamine (3ml) at 0°C. The mixture was

WO 01/94338

PCT/SE01/01257

31

partitioned between saturated aqueous sodium bicarbonate solution and dichloromethane and the organic layer dried over magnesium sulphate. Concentration in vacuo and chromatographed on silica (ethyl acetate: isohexane) gave the sub-title compound (1.28g).

- 5 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.59 (1H, t); 8.43 (1H, d); 7.48 (1H, d); 2.95 (2H, d); 1.99 (3H, bs); 1.7-1.6 (6H, m); 1.51 (6H, s).

b) 3-Chloro-2-piperazinyl-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide, hydrochloride salt

- 10 A solution of 2,3-dichloro-N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide (0.15g, Example 10a) and 1-*t*-butoxycarbonylpiperazine (0.19g) in dimethylsulfoxide (2ml) was heated at 100°C for 8 hours. The solution was cooled and partitioned between saturated aqueous sodium bicarbonate solution and dichloromethane and the organic layer dried over magnesium sulphate. Concentration in vacuo and chromatography on silica
15 gave a colourless solid. This was redissolved in methanol and treated with 4M HCl in dioxan (4ml). Once deprotection was complete the solution was partially concentrated in vacuo then diluted slowly with diethyl ether with rapid stirring. The resulting white precipitate was filtered, washed with diethyl ether and dried to afford the title compound (0.050g).

20

MS (APCI +ve) 389.2122 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.32 (2H, s, br); 8.47 (1H, t); 8.28 (1H, d); 7.07 (1H, d); 3.47 (4H, m); 3.22 (4H, s, br); 2.93 (2H, d); 1.94 (3H, s, br); 1.7-1.55 (6H, m); 1.51 (6H, s).

- 25 Following the procedure described in Example 10 the following compounds were prepared:

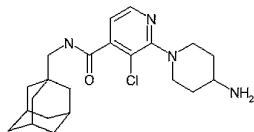
WO 01/94338

PCT/SE01/01257

32

Example 11

3-Chloro-2-(4-aminopiperidin-1-yl) -N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide, hydrochloride salt



5

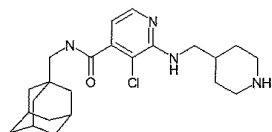
MS (APCI +ve) 403.2268 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.45 (1H, t); 8.22 (1H, s); 8.22 (3H, s, br); 6.97 (1H, d); 3.74 (2H, d, br); 3.21 (1H, m); 2.93 (2H, d); 2.86 (2H, m); 2.02 (2H, d, br); 1.91 (3H, s, br); 1.8-1.55 (8H, m); 1.51 (6H, s).

10

Example 12

3-Chloro-2-(4-piperidinylmethylamino) -N-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide, hydrochloride salt



15

MS (APCI +ve) 417.2426 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.90 (1H, d, br); 8.65 (1H, m); 8.42 (1H, t); 7.98 (1H, d); 7.12 (1H, s, br); 6.55 (1H, d); 3.34 (2H, s, br); 3.24 (2H, d); 2.91 (2H, d); 2.79 (2H, m); 1.94 (4H, s, br); 1.80 (2H, d, br); 1.70-1.55 (6H, m); 1.51 (6H, s); 1.37 (2H, m).

20

Pharmacological Analysis

WO 01/94338

PCT/SE01/01257

33

Certain compounds such as benzoylbenzoyl adenosine triphosphate (bbATP) are known to be agonists of the P2X₇ receptor, effecting the formation of pores in the plasma membrane (Drug Development Research (1996), 37(3), p.126). Consequently, when the receptor is activated using bbATP in the presence of ethidium bromide (a fluorescent DNA probe), an increase in the fluorescence of intracellular DNA-bound ethidium bromide is observed. The increase in fluorescence can be used as a measure of P2X₇ receptor activation and therefore to quantify the effect of a compound on the P2X₇ receptor.

In this manner, each of the title compounds of Examples 1 to 12 was tested for antagonist activity at the P2X₇ receptor. Thus, the test was performed in 96-well flat bottomed microtitre plates, the wells being filled with 250 µl of test solution comprising 200 µl of a suspension of THP-1 cells (2.5×10^6 cells/ml) containing 10^{-4} M ethidium bromide, 25 µl of a high potassium buffer solution containing 10^{-5} M bbATP, and 25 µl of the high potassium buffer solution containing 3×10^{-5} M test compound. The plate was covered with a plastics sheet and incubated at 37 °C for one hour. The plate was then read in a Perkin-Elmer fluorescent plate reader, excitation 520 nm, emission 595 nm, slit widths: Ex 15 nm, Em 20 nm. For the purposes of comparison, bbATP (a P2X₇ receptor agonist) and pyridoxal 5-phosphate (a P2X₇ receptor antagonist) were used separately in the test as controls. From the readings obtained, a pIC₅₀ figure was calculated for each test compound, this figure being the negative logarithm of the concentration of test compound necessary to reduce the bbATP agonist activity by 50%. Each of the compounds of Examples 1 to 12 demonstrated antagonist activity, having a pIC₅₀ figure > 4.50.

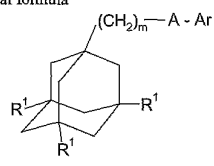
WO 01/94338

PCT/SE01/01257

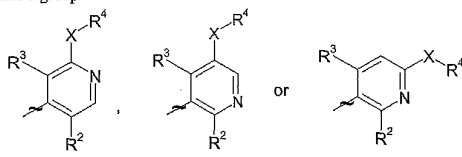
34

CLAIMS

1. A compound of general formula



- 5 wherein m represents 1, 2 or 3;
each R¹ independently represents a hydrogen or halogen atom;
A represents C(O)NH or NHC(O);
Ar represents a group



- 10 X represents a bond, an oxygen atom or a group (CH₂)₁₋₆, CH=, (CH₂)₁₋₆O, O(CH₂)₁₋₆,
O(CH₂)₂₋₆O, O(CH₂)₂₋₃O(CH₂)₁₋₃, (CH₂)₁₋₃O(CH₂)₁₋₃, (CH₂)₁₋₃O(CH₂)₂₋₃O, NR⁵,
(CH₂)₁₋₆NR⁵, NR⁵(CH₂)₁₋₆, (CH₂)₁₋₃NR⁵(CH₂)₁₋₃, O(CH₂)₂₋₆NR⁵,
O(CH₂)₂₋₃NR⁵(CH₂)₁₋₃, (CH₂)₁₋₃NR⁵(CH₂)₂₋₃O, NR⁵(CH₂)₂₋₆O,
NR⁵(CH₂)₂₋₃O(CH₂)₁₋₃;
15 one of R² and R³ represents a halogen, cyano, nitro, amino, hydroxyl, or a group
selected from (i) C₁-C₆ alkyl optionally substituted by at least one C₃-C₆ cycloalkyl,
(ii) C₃-C₈ cycloalkyl, (iii) C₁-C₆ alkoxy optionally substituted by at least one
C₃-C₆ cycloalkyl, and (iv) C₃-C₈ cycloalkoxy, each of these groups being optionally
substituted by one or more fluorine atoms, and the other of R² and R³ represents a
20 hydrogen or halogen atom;

WO 01/94338

PCT/SE01/01257

35

- either R^4 represents a 3- to 9-membered saturated or unsaturated aliphatic heterocyclic ring system containing one or two nitrogen atoms and optionally an oxygen atom, the heterocyclic ring system being optionally substituted by one or more substituents independently selected from fluorine atoms, hydroxyl, carboxyl, cyano, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 hydroxyalkyl, $-NR^6R^7$, $-(CH_2)_rNR^6R^7$ and $-CONR^6R^7$,
 or R^4 represents a 3- to 8-membered saturated carbocyclic ring system substituted by one or more substituents independently selected from $-NR^6R^7$, $-(CH_2)_rNR^6R^7$ and $-CONR^6R^7$, the ring system being optionally further substituted by one or more substituents independently selected from fluorine atoms, hydroxyl and C_1 - C_6 alkyl;
- r is 1, 2, 3, 4, 5 or 6;
 R^5 represents a hydrogen atom or a C_1 - C_6 alkyl or C_3 - C_8 cycloalkyl group;
 R^6 and R^7 each independently represent a hydrogen atom or a C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 hydroxyalkyl or C_3 - C_8 cycloalkyl group, or R^6 and R^7 together with the nitrogen atom to which they are attached form a 3- to 8-membered saturated heterocyclic ring;
- with the provisos that,
- (a) when A represents $C(O)NH$ and R^4 represents an unsubstituted 3- to 8-membered saturated aliphatic heterocyclic ring system containing one nitrogen atom, then X is other than a bond, and
- (b) when A represents $C(O)NH$ and X represents a group $(CH_2)_{1-6}$ or $O(CH_2)_{1-6}$, then R^4 does not represent an unsubstituted imidazolyl, unsubstituted morpholiny, unsubstituted piperidiny or unsubstituted pyrrolidiny group, and
- (c) when A represents $NHC(O)$ and R^4 represents an unsubstituted 3- to 8-membered saturated aliphatic heterocyclic ring system containing one nitrogen atom, then X is other than a bond, and
- (d) when A represents $NHC(O)$ and X represents $O(CH_2)_{1-6}$ or $NH(CH_2)_{1-6}$, then R^4 does not represent an unsubstituted 1-piperidiny or unsubstituted 1-pyrrolidiny group, and
- (e) when A represents $NHC(O)$ and X represents $O(CH_2)_{2-3}NH(CH_2)_2$, then R^4 does not represent an imidazolyl group;
- or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

30

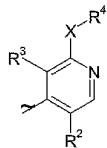
WO 01/94338

PCT/SE01/01257

36

2. A compound according to claim 1, wherein A represents NHC(O) .

3. A compound according to claim 1 or claim 2, wherein Ar represents a group



5

4. A compound according to any one of claims 1 to 3, wherein X represents a bond, an oxygen atom or a group $\text{O}(\text{CH}_2)_{1-6}$, NR^5 or $\text{NR}^5(\text{CH}_2)_{1-6}$.

10

5. A compound according to any one of claims 1 to 4, wherein R^4 represents a 3- to 9-membered saturated aliphatic heterocyclic ring system containing one or two nitrogen atoms and optionally an oxygen atom, the heterocyclic ring system being optionally substituted by one or two substituents independently selected from fluorine atoms, hydroxyl, carboxyl, cyano, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ hydroxyalkyl, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-(\text{CH}_2)_t\text{NR}^6\text{R}^7$ and $-\text{CONR}^6\text{R}^7$.

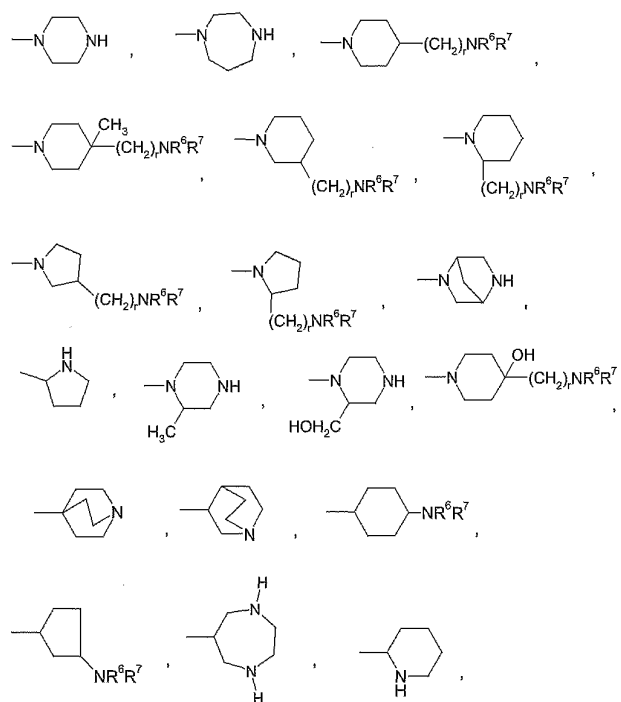
15

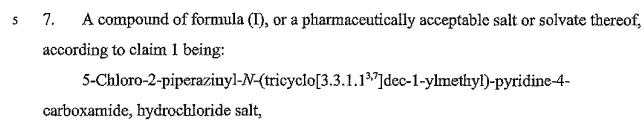
6. A compound according to any one of claims 1 to 4, wherein R^4 represents a group selected from:

WO 01/94338

PCT/SE01/01257

37





WO 01/94338

PCT/SE01/01257

39

5-Chloro-2-([1,4]-diazepan-1-yl)-*N*-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide, hydrochloride salt,

5-Chloro-2-(4-amino-piperidin-1-yl)-*N*-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide, hydrochloride salt,

5-Chloro-2-(4-piperidinylmethylamino)-*N*-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide, hydrochloride salt,

5-Chloro-2-(4-piperidinylmethoxymethylamino)-*N*-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide, hydrochloride salt,

5-Chloro-2-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-*N*-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide, hydrochloride salt,

5-Chloro-2-(4-piperidinylloxy)-*N*-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide, hydrochloride salt,

5-Chloro-2-(4-piperidinylmethoxy)-*N*-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide, hydrochloride salt,

5-Chloro-2-(3-piperidinylmethoxy)-*N*-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide, hydrochloride salt,

3-Chloro-2-piperazinyl-*N*-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide, hydrochloride salt,

3-Chloro-2-(4-aminopiperidin-1-yl)-*N*-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide, hydrochloride salt, or

3-Chloro-2-(4-piperidinylmethylamino)-*N*-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylmethyl)-pyridine-4-carboxamide, hydrochloride salt.

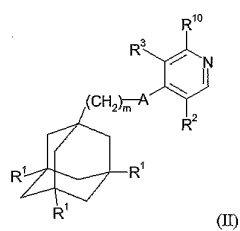
8. A process for the preparation of a compound of formula (I) as defined in claim 1 which comprises:

(i) when X represents an oxygen atom or a group O(CH₂)₁₋₆, O(CH₂)₂₋₆O, O(CH₂)₂₋₃O(CH₂)₁₋₃, O(CH₂)₂₋₆NR⁵ or O(CH₂)₂₋₃NR⁵(CH₂)₁₋₃, reacting a compound of general formula

WO 01/94338

PCT/SE01/01257

40

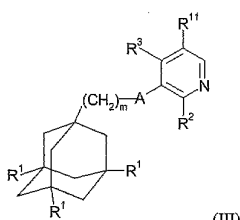


(II)

wherein R¹⁰ represents a leaving group and m, A, R¹, R² and R³ are as defined in formula (I), or

a compound of general formula

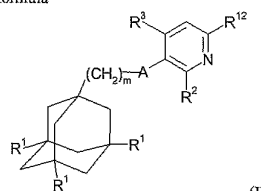
5



(III)

wherein R¹¹ represents a leaving group and m, A, R¹, R² and R³ are as defined in formula (I), or

a compound of general formula



(IV)

10

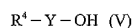
wherein R¹² represents a leaving group and m, A, R¹, R² and R³ are as defined in formula (I),

WO 01/94338

PCT/SE01/01257

41

with a compound of general formula



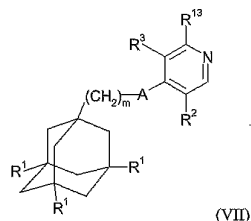
wherein Y represents a bond or a group $(CH_2)_{1-6}$, $O(CH_2)_{2-6}$, $(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{2-3}$, $NR^5(CH_2)_{2-6}$ or $(CH_2)_{1-3}NR^5(CH_2)_{2-3}$ and R^4 is as defined in formula (I), in the presence of a base or in the presence of a combination of a palladium catalyst, a phosphine ligand and a base; or

(ii) when X represents a bond or a group NR^5 , $NR^5(CH_2)_{1-6}$, $NR^5(CH_2)_{2-6}O$ or $NR^5(CH_2)_{2-3}O(CH_2)_{1-3}$, reacting a compound of formula (II), (III) or (IV) as defined in (i) above, with a compound of general formula



wherein Z represents a hydrogen atom or a group NHR^5 , $(CH_2)_{1-6}NHR^5$, $O(CH_2)_{2-6}NHR^5$ or a group $(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{2-3}NHR^5$ and R^4 and R^5 are as defined in formula (I), optionally in the presence of a palladium catalyst, a phosphine ligand and a base; or

(iii) when X represents a CH_2 group, R^4 represents an optionally substituted 3- to 9-membered saturated or unsaturated aliphatic heterocyclic ring system as defined in formula (I) and R^4 is linked to X through a nitrogen atom, reacting a compound of general formula

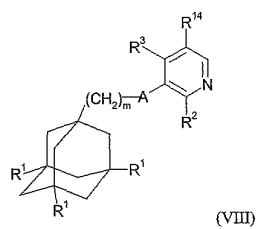


wherein R^{13} represents a group $-CH_2L^1$, L^1 represents a leaving group and m, A, R^1 , R^2 and R^3 are as defined in formula (I), or a compound of general formula

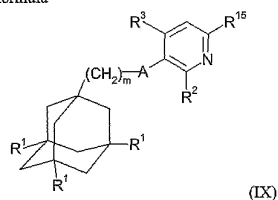
WO 01/94338

PCT/SE01/01257

42



wherein R^{14} represents a group $-CH_2L^2$, L^2 represents a leaving group and m , A , R^1 , R^2 and R^3 are as defined in formula (I), or
a compound of general formula



wherein R^{15} represents a group $-CH_2L^3$, L^3 represents a leaving group and m , A , R^1 , R^2 and R^3 are as defined in formula (I),
with a compound of general formula



wherein R^4 represents an optionally substituted 3- to 9-membered saturated or unsaturated aliphatic heterocyclic ring system as defined in R^4 in formula (I), in the presence of a base;
or

- (iv) when X represents a group CH_2O , reacting a compound of formula (VII), (VIII) or (IX) as defined in (iii) above with a compound of formula (V) as defined in (i) above wherein Y represents a bond, in the presence of a base or in the presence of a metal salt; or

WO 01/94338

PCT/SE01/01257

43

(v) when X represents a group CH_2NR^5 , reacting a compound of formula (VII), (VIII) or (IX) as defined in (iii) above with a compound of formula (VI) as defined in (ii) above wherein Z represents a group NHR^5 ; or

5 (vi) when X represents a group CH= , reacting a compound of formula (VII), (VIII) or (IX) as defined in (iii) above with trimethyl phosphite and then with a compound of general formula (XI), $\text{R}^4 = \text{O}$, wherein R^4 is as defined in formula (I), in the presence of a base; or

10 (vii) when X represents a group $(\text{CH}_2)_{2-6}$, reacting a compound of formula (VII), (VIII) or (IX) as defined in (iii) above with trimethylphosphite and then with either a compound of general formula (XII), R^4CHO , wherein R^4 is as defined in formula (I) or with a compound of general formula (XIII), $\text{R}^4(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CHO}$, in which R^4 is as defined in formula (I), in the presence of a base, followed by a hydrogenation reaction; or

15 (viii) when X represents a group $(\text{CH}_2)_{2-6}\text{O}$, reacting a compound of formula (VII), (VIII) or (IX) as defined in (iii) above with trimethylphosphite and then with a compound of general formula (XIV), $\text{R}^4\text{O}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CHO}$, in which R^4 is as defined in formula (I), in the presence of a base, followed by a hydrogenation reaction; or

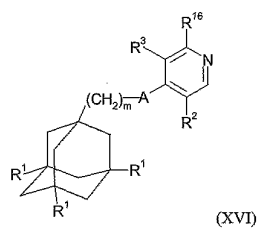
20 (ix) when X represents a group $(\text{CH}_2)_{2-6}\text{NR}^5$, reacting a compound of formula (VII), (VIII) or (IX) as defined in (iii) above with trimethylphosphite and then with a compound of general formula (XV), $\text{R}^4\text{NR}^5(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CHO}$, in which R^4 and R^5 are as defined in formula (I), in the presence of a base, followed by a hydrogenation reaction; or

25 (x) when X represents a group $(\text{CH}_2)_{1-3}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}$ or $(\text{CH}_2)_{1-3}\text{O}(\text{CH}_2)_{2-3}\text{O}$, reacting a compound of general formula

WO 01/94338

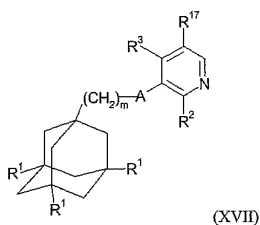
PCT/SE01/01257

44

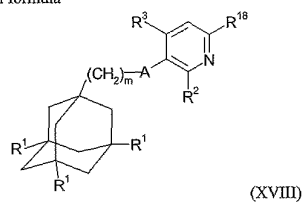


wherein R^{16} represents a group $-(CH_2)_{1-3}L^4$, L^4 represents a leaving group and m , A , R^1 , R^2 and R^3 are as defined in formula (I), or a compound of general formula

5



wherein R^{17} represents a group $-(CH_2)_{1-3}L^5$, L^5 represents a leaving group and m , A , R^1 , R^2 and R^3 are as defined in formula (I), or a compound of general formula



10

wherein R^{18} represents a group $-(CH_2)_{1-3}L^6$, L^6 represents a leaving group and m , A , R^1 , R^2 and R^3 are as defined in formula (I),

WO 01/94338

PCT/SE01/01257

45

with a compound of formula (V) as defined in (i) above wherein Y represents a group $(CH_2)_{1-3}$ or $O(CH_2)_{2-3}$, in the presence of a base; or

(xi) when X represents a group $(CH_2)_{1-3}NR^5(CH_2)_{1-3}$ or $(CH_2)_{1-3}NR^5(CH_2)_{2-3}O$
 5 reacting a compound of formula (XVI), (XVII) or (XVIII) as defined in (x) above with a
 compound of formula (VI) as defined in (ii) above wherein Z represents a group
 $(CH_2)_{1-3}NHR^5$ or $O(CH_2)_{2-3}NHR^5$;

and optionally after (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii), (viii), (ix), (x) or (xi) converting
 10 the compound of formula (I) to a further compound of formula (I) and, if desired, forming
 a pharmaceutically acceptable salt or solvate of the compound of formula (I).

9. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a
 pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7
 15 in association with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

10. A process for the preparation of a pharmaceutical composition as claimed in claim 9
 which comprises mixing a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt
 or solvate thereof, as defined in any one of claims 1 to 7 with a pharmaceutically
 20 acceptable adjuvant, diluent or carrier.

11. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof,
 as claimed in any one of claims 1 to 7 for use in therapy.

25 12. Use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate
 thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7 in the manufacture of a medicament for use
 in the treatment of rheumatoid arthritis.

WO 01/94338

PCT/SE01/01257

46

13. Use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7 in the manufacture of a medicament for use in the treatment of an obstructive airways disease.

5 14. Use according to claim 13, wherein the obstructive airways disease is asthma or chronic obstructive pulmonary disease.

15. A method of treating rheumatoid arthritis which comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically
10 acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7.

16. A method of treating an obstructive airways disease which comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7.

15

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE 01/01257
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC7: C07D 401/04, C07D 401/12, C07D 213/81, C07D 213/72, A61K 31/4427, A61K 31/496, A61K 31/551, A61P 29/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC7: C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched SE,DK,FI,NO classes as above Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CHEM. ABS. DATA		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9929660 A1 (ASTRA PHARMACEUTICALS LTD), 17 June 1997 (17.06.97), the claims, example 27 --	1-16
X	WO 9929661 A1 (ASTRA PHARMACEUTICALS LTD), 17 June 1999 (17.06.99), the claims, examples 33 and 36 --	1-16
A	US 3464998 A (CARL PETER KRIMMEL), 2 Sept 1969 (02.09.69) -- -----	1-16
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 30 October 2001		Date of mailing of the international search report 16-10-2001
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer Solveig Gustavsson/BS Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International application No.	
Information on patent family members				PCT/SE 01/01257	
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO	9929660	AI	17/06/97	AU	1791499 A 28/06/99
				BR	9813368 A 03/10/00
				CN	1280560 T 17/01/01
				EE	200000320 A 15/08/01
				EP	1036058 A 20/09/00
				HU	0100431 A 30/07/01
				NO	20002785 A 01/08/00
				PL	340890 A 12/03/01
				SE	9704545 D 00/00/00
				SK	8412000 A 07/11/00
				TR	200001558 T 00/00/00
				US	6242470 B 05/06/01
WO	9929661	AI	17/06/99	AU	1791399 A 28/06/99
				BR	9813390 A 03/10/00
				CN	1284057 T 14/02/01
				EP	1036059 A 20/09/00
				HU	0004434 A 28/05/01
				NO	20002786 A 31/07/00
				PL	340906 A 12/03/01
				SE	9704544 D 00/00/00
				SK	8432000 A 11/12/00
				TR	200001605 T 00/00/00
				US	6201024 B 13/03/01
				US	6258838 B 10/07/01
				US	2001003121 A 07/06/01
US	3464998	A	02/09/69	NONE	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE01/01257
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)		
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	<input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: 15-16 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: see next sheet
2.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
1.	<input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	<input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	<input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	<input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark on Protest		<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte	Application No.
PCT/SE01/01257	

Claims 15-16 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/ diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule 39.1.(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	1 0 1
C 0 7 D 401/04	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 401/12	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 マーク・ファーバー

イギリス、エルイー 1 1・5 アールエイチ、レスターシャー、ローバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA02 BA16 BA52 BB10 CA02 CA39 DA58 DB02 FA15
FA32 FA37
4C063 AA01 BB02 BB09 CC12 DD03 DD10 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC17 BC21 BC50 BC54 GA07 GA08
MA01 MA04 NA14 ZA59 ZA96 ZB15