

(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2012-509910

(P2012-509910A)

(43) 公表日 平成24年4月26日(2012.4.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 487/04 (2006.01)	C07D 487/04 144	4C050
A61K 31/4985 (2006.01)	C07D 487/04 CSP	4C086
A61P 25/20 (2006.01)	A61K 31/4985	
A61P 25/24 (2006.01)	A61P 25/20	
A61P 25/22 (2006.01)	A61P 25/24	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-537851 (P2011-537851)
 (86) (22) 出願日 平成20年11月26日 (2008.11.26)
 (85) 翻訳文提出日 平成23年7月22日 (2011.7.22)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2008/066215
 (87) 国際公開番号 W02010/060470
 (87) 国際公開日 平成22年6月3日 (2010.6.3)

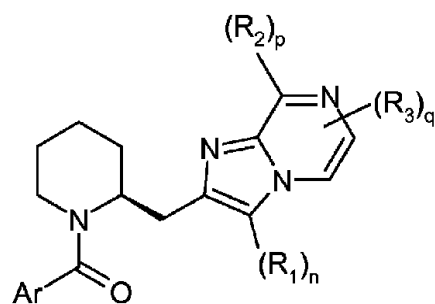
(71) 出願人 397009934
 グラクソ グループ リミテッド
 GLAXO GROUP LIMITED
 イギリス ミドルセックス ユービー6
 Oエヌエヌ グリーンフォード パークレ
 ー アベニュー グラクソ ウェルカム
 ハウス (番地なし)
 Glaxo Wellcome Hous
 e, Berkeley Avenue G
 reenford, Middlesex
 UB6 ONN, Great Brita
 in
 (74) 代理人 100117787
 弁理士 勝沼 宏仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規の化合物

(57) 【要約】

本発明は、イミダゾピラジン置換ピペリジン誘導体および医薬としてのその使用に関する。



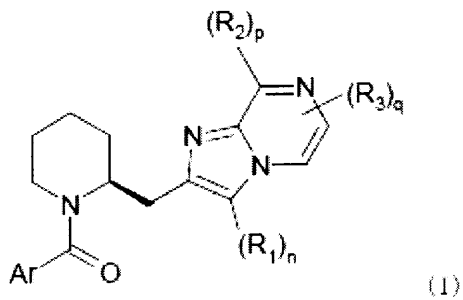
(I)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物またはその医薬として許容し得る塩：

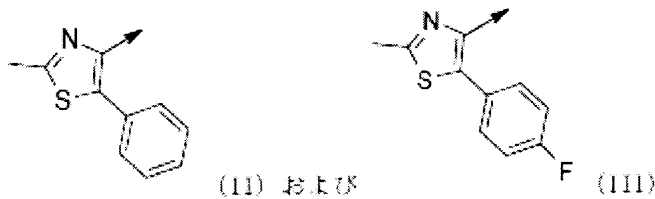
【化 1】



10

(上記式中、Ar は、式：

【化 2】



20

からなる群から選択され、

R_1 は、 (C_{1-4}) アルキル、ハロ、ハロ (C_{1-4}) アルキル、 (C_{1-4}) アルコキシ、ハロ (C_{1-4}) アルコキシ、 (C_{1-4}) アルキル - O - (C_{1-4}) アルキル、CN、 NR^5R^6 であり、ここで、 R^5 は、H または (C_{1-4}) アルキルであり、かつ R^6 は、H または (C_{1-4}) アルキルであり、

R_2 は、 (C_{1-4}) アルキル、ハロ、ハロ (C_{1-4}) アルキル、 (C_{1-4}) アルコキシ、ハロ (C_{1-4}) アルコキシ、 (C_{1-4}) アルキル - O - (C_{1-4}) アルキル、CN、 NR^7R^8 であり、ここで、 R^7 は、H または (C_{1-4}) - アルキルであり、かつ R^8 は H または (C_{1-4}) - アルキルであり、

30

R_3 は、 (C_{1-4}) アルキル、ハロ、ハロ (C_{1-4}) アルキル、 (C_{1-4}) アルコキシ、ハロ (C_{1-4}) アルコキシ、 (C_{1-4}) アルキル - O - (C_{1-4}) アルキル、CN、 NR^9R^{10} であり、ここで、 R^9 は、H または (C_{1-4}) - アルキルであり、かつ R^{10} は、H または (C_{1-4}) - アルキルであり、

n は、0 または 1 であり、

p は、0 または 1 であり、かつ

q は、0 または 1 であり、

但し、 p および q が両方とも 0 ではない)。

40

【請求項 2】

Ar が式 (II) の基である、請求項 1 に記載の化合物またはその医薬として許容し得る塩。

【請求項 3】

Ar が式 (III) の基である、請求項 1 に記載の化合物またはその医薬として許容し得る塩。

【請求項 4】

Ar が式 (II) の基でありかつ n が 0 である、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその医薬として許容し得る塩。

【請求項 5】

50

A_r が式 (II) の基であり、 n が 0 であり、 p が 1 であり、 q が 0 であり、かつ R_2 が (C_{1-4}) アルキルである、請求項 1、2 または 4 に記載の化合物またはその医薬として許容し得る塩。

【請求項 6】

A_r が式 (II) の基であり、 n が 0 であり、 p が 1 であり、 q が 0 であり、かつ R_2 がメチルである、請求項 5 に記載の化合物またはその医薬として許容し得る塩。

【請求項 7】

A_r が式 (II) の基であり、 n が 0 であり、 p が 0 であり、 q が 1 であり、かつ R_3 が (C_{1-4}) アルキルである、請求項 1、2、または 4 に記載の化合物またはその医薬として許容し得る塩。

10

【請求項 8】

A_r が式 (II) の基であり、 n が 0 であり、 p が 0 であり、 q が 1 であり、かつ R_3 がメチルである、請求項 7 に記載の化合物またはその医薬として許容し得る塩。

【請求項 9】

A_r が式 (II) の基であり、 n が 0 であり、 p が 1 であり、 q が 1 であり、 R_2 が (C_{1-4}) アルキルであり、かつ R_3 が (C_{1-4}) アルキルである、請求項 1、2、または 4 に記載の化合物またはその医薬として許容し得る塩。

【請求項 10】

A_r が式 (II) の基であり、 n が 0 であり、 p が 1 であり、 q が 1 であり、 R_2 がメチルであり、かつ R_3 がメチルである、請求項 9 に記載の化合物またはその医薬として許容し得る塩。

20

【請求項 11】

A_r が式 (III) の基であり、かつ n が 0 である、請求項 1 または 3 に記載の化合物またはその医薬として許容し得る塩。

【請求項 12】

A_r が式 (III) の基であり、 n が 0 であり、 p が 1 であり、 q が 0 であり、かつ R_2 が (C_{1-4}) アルキルである、請求項 1、3、または 11 に記載の化合物またはその医薬として許容し得る塩。

【請求項 13】

A_r が式 (III) の基であり、 n が 0 であり、 p が 1 であり、 q が 0 であり、かつ R_2 がメチルである、請求項 12 に記載の化合物またはその医薬として許容し得る塩。

30

【請求項 14】

A_r が式 (III) の基であり、 n が 0 であり、 p が 0 であり、 q が 1 であり、かつ R_3 が (C_{1-4}) アルキルである、請求項 1、3、または 11 に記載の化合物またはその医薬として許容し得る塩。

【請求項 15】

A_r が式 (III) の基であり、 n が 0 であり、 p が 0 であり、 q が 1 であり、かつ R_3 がメチルである、請求項 14 に記載の化合物またはその医薬として許容し得る塩。

【請求項 16】

A_r が式 (III) の基であり、 n が 0 であり、 p が 1 であり、 q が 1 であり、 R_2 が (C_{1-4}) アルキルであり、かつ R_3 が (C_{1-4}) アルキルである、請求項 1、3、または 11 に記載の化合物またはその医薬として許容し得る塩。

40

【請求項 17】

A_r が式 (III) の基であり、 n が 0 であり、 p が 1 であり、 q が 1 であり、 R_2 がメチルであり、かつ R_3 がメチルである、請求項 16 に記載の化合物またはその医薬として許容し得る塩。

【請求項 18】

6-8-ジメチル-2-({(2S)-1-[(2-メチル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]-2-ピペリジニル}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジンである化合物またはその医薬として許容し得る塩。

50

【請求項 19】

治療において使用するための、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に定義された化合物またはその医薬として許容し得る塩。

【請求項 20】

ヒトオレキシン受容体のアンタゴニストが必要とされる疾患または障害の治療のための、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に定義された化合物またはその医薬として許容し得る塩。

【請求項 21】

前記疾患または障害が、睡眠障害、うつ病もしくは気分障害、不安障害、物質関連障害、または摂食障害である、請求項 20 に記載の化合物またはその医薬として許容し得る塩。

10

【請求項 22】

前記疾患または障害が睡眠障害である、請求項 21 に記載の化合物またはその医薬として許容し得る塩。

【請求項 23】

前記睡眠障害が、原発性不眠症 (307.42)、原発性過眠症 (307.44)、ナルコレプシー (347)、呼吸関連睡眠障害 (780.59)、概日リズム睡眠障害 (307.45)、および他に規定されていない睡眠異常 (307.47) などの睡眠異常；悪夢障害などの睡眠時随伴症 (307.47)、夜驚障害 (307.46)、夢遊症障害 (307.46)、および他に規定されていない睡眠時随伴症 (307.47) などの原発性睡眠障害；別の精神障害と関連した不眠症 (307.42) および別の精神障害と関連した過眠症 (307.44) などの、別の精神障害と関連した睡眠障害；一般的な医学的容態による睡眠障害、特に神経学的障害、神経因性疼痛、むずむず脚症候群、心疾患および肺疾患などの疾患と関連した睡眠障害；ならびに、不眠症型、過眠症型、睡眠時随伴症型、および混合型のサブタイプを含む物質誘発性睡眠障害；睡眠時無呼吸および時差症候群からなる群から選択される、請求項 22 に記載の化合物またはその医薬として許容し得る塩。

20

【請求項 24】

ヒトオレキシン受容体のアンタゴニストが必要とされる疾患または障害の治療のための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に定義された化合物またはその医薬として許容される塩の使用。

30

【請求項 25】

前記疾患または障害が、睡眠障害、うつ病もしくは気分障害、不安障害、物質関連障害、または摂食障害である、請求項 24 に記載の使用。

【請求項 26】

前記疾患または障害が睡眠障害である、請求項 25 に記載の使用。

【請求項 27】

前記睡眠障害が、原発性不眠症 (307.42)、原発性過眠症 (307.44)、ナルコレプシー (347)、呼吸関連睡眠障害 (780.59)、概日リズム睡眠障害 (307.45)、および他に規定されていない睡眠異常 (307.47) などの睡眠異常；悪夢障害などの睡眠時随伴症 (307.47)、夜驚障害 (307.46)、夢遊症障害 (307.46)、および他に規定されていない睡眠時随伴症 (307.47) などの原発性睡眠障害；別の精神障害と関連した不眠症 (307.42) および別の精神障害と関連した過眠症 (307.44) などの、別の精神障害と関連した睡眠障害；一般的な医学的容態による睡眠障害、特に神経学的障害、神経因性疼痛、むずむず脚症候群、心疾患および肺疾患などの疾患と関連した睡眠障害；ならびに、不眠症型、過眠症型、睡眠時随伴症型、および混合型のサブタイプを含む物質誘発性睡眠障害；睡眠時無呼吸および時差症候群からなる群から選択される、請求項 26 に記載の使用。

40

【請求項 28】

ヒトオレキシン受容体のアンタゴニストが必要とされる疾患または障害を治療または予

50

防する方法であって、それを必要とする対象に、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に定義された有効量の化合物またはその医薬として許容し得る塩を投与することを含む、方法。

【請求項 29】

前記疾患または障害が、睡眠障害、うつ病もしくは気分障害、不安障害、物質関連障害、または摂食障害である、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記疾患または障害が睡眠障害である、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記睡眠障害が、原発性不眠症 (307.42)、原発性過眠症 (307.44)、ナルコレプシー (347)、呼吸関連睡眠障害 (780.59)、概日リズム睡眠障害 (307.45)、および他に規定されていない睡眠異常 (307.47) などの睡眠異常；悪夢障害などの睡眠時随伴症 (307.47)、夜驚障害 (307.46)、夢遊症障害 (307.46)、および他に規定されていない睡眠時随伴症 (307.47) などの原発性睡眠障害；別の精神障害と関連した不眠症 (307.42) および別の精神障害と関連した過眠症 (307.44) などの、別の精神障害と関連した睡眠障害；一般的な医学的容態による睡眠障害、特に神経学的障害、神経因性疼痛、むずむず脚症候群、心疾患および肺疾患などの疾患と関連した睡眠障害；ならびに、不眠症型、過眠症型、睡眠時随伴症型、および混合型のサブタイプを含む物質誘発性睡眠障害；睡眠時無呼吸および時差症候群からなる群から選択される、請求項 30 に記載の方法。

10

【請求項 32】

20

a) 請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に定義された化合物またはその医薬として許容し得る塩と、b) 医薬として許容し得る担体とを含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、イミダゾピラジルメチル置換ピペリジン誘導体、および医薬としてのその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

多くの医学的に有意な生物学的プロセスが、Gタンパク質および/または第二メッセンジャーを包含するシグナル伝達経路に關与するタンパク質によって仲介される。

30

【0003】

ヒト7回膜貫通型Gタンパク質共役神経ペプチド受容体オレキシン-1 (HFGAN72) をコードするポリペプチドおよびポリヌクレオチドが同定されており、EP875565、EP875566、およびWO 96/34877に開示されている。第二のヒトオレキシン受容体オレキシン-2 (HFGANP) をコードするポリペプチドおよびポリヌクレオチドが同定されており、EP893498に開示されている。

【0004】

オレキシン-1受容体、例えばオレキシン-A (Lig72A) についてのリガンドであるポリペプチドおよびポリヌクレオチドをコードするポリヌクレオチドは、EP849361に開示されている。

40

【0005】

オレキシンリガンドおよび受容体の系は、その発見以来十分に特徴づけられてきた (例えば、Sakurai, T. et al (1998) Cell, 92 p. 573~585; Smart et al (1999) British Journal of Pharmacology 128 p. 1~3; Willie et al (2001) Ann. Rev. Neurosciences 24 p. 429~458; Sakurai (2007) Nature Reviews Neuroscience 8 p. 171~181; Ohno and Sakurai (2008) Front. Neuroendocrinology 29 p. 70~87

50

参照)。これらの研究から、オレキシンおよびオレキシン受容体が、哺乳類における多くの重要な生理学的役割を担っており、以下に記載される種々の疾患および障害についての新たな治療処置の発展の可能性を開いていることは明らかとなっている。

【0006】

リガンドオレキシン-Aの中枢投与が、自由摂餌ラットにおける食餌摂取を4時間刺激したことが実験によって示されている。この増加は、ピヒクルを受けている対照ラットのおよそ4倍であった。これらのデータは、オレキシン-Aが、食欲の内在性調節因子であるかもしれないことを示唆している (Sakurai, T. et al (1998) *Cell*, 92 p. 573~585; Peyron et al (1998) *J. Neurosciences* 18 p. 9996~10015; Willie et al (2001) *Ann. Rev. Neurosciences* 24 p. 429~458)。それゆえ、オレキシン-A受容体のアンタゴニストは、肥満および糖尿病の治療に有用であるかもしれない。このことを立証するために、オレキシン受容体アンタゴニストSB334867が、ラットにおける快樂摂食を強力に減少させ (White et al (2005) *Peptides* 26 p. 2231~2238)、また、ラットにおける高脂肪ペレット自己投与も減弱させたことが示された (Nair et al (2008) *British Journal of Pharmacology*, 2008年1月28日オンライン刊行)。肥満および他の摂食障害を治療するための新たな治療法の探索は、重要な努力目標である。WHOの定義によると、西洋化社会において、39件の研究における平均35%の対象が過体重であり、さらに22%が臨床的に肥満であった。米国における健康管理の総額の5.7%が肥満の結果であると概算されている。2型糖尿病の約85%が肥満である。食事および運動は、すべての肥満者において価値がある。西洋国において糖尿病と診断された発症率は典型的には5%であり、等数が診断されていないと概算される。両方の疾患の発症率は上昇中であり、心臓血管効果を含めて効果がないかまたは毒性の危険性を有するかのいずれかであるかもしれない現行の治療の不適切さを示している。スルホニル尿素またはインスリンを用いた糖尿病の治療は、低血糖を生じる可能性があるのに対し、メトホルミンはGI副作用を生じる。2型糖尿病の長期の合併症を低下させることを示した該疾患に対する薬剤治療はない。インスリン増感剤は、多くの糖尿病患者にとって有用であろうが、抗肥満効果を有さない。

【0007】

摂食における役割を有するのと同様に、オレキシン系はまた、睡眠および覚醒状態にも関与する。ラットの睡眠/脳波記録研究は、オレキシン受容体のアゴニストであるオレキシン-Aの中枢投与が、正常な睡眠期の開始時に投与されると、覚醒における用量関連増大を生じ、逆説睡眠および徐波睡眠2における低下という犠牲を大きく払うことを示している (Hagan et al (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 96 p. 10911~10916)。睡眠および覚醒状態におけるオレキシン系の役割は、いまや十分に確立されている (Sakurai (2007) *Nature Reviews Neuroscience* 8 p. 171~181; Ohno and Sakurai (2008) *Front. Neuroendocrinology* 29 p. 70~87; Chemelli et al (1999) *Cell* 98 p. 437~451; Lee et al (2005) *J. Neurosciences* 25 p. 6716~6720; Piper et al (2000) *European J Neuroscience* 12 p. 726~730、および Smart and Jerman (2002) *Pharmacology and Therapeutics* 94 p. 51~61)。オレキシン受容体のアンタゴニストはそれゆえ、不眠症を含む睡眠障害の治療に有用であるかもしれない。オレキシン受容体アンタゴニストを用いた研究、例えば、ラット (例えば Smith et al (2003) *Neuroscience Letters* 341 p. 256~258参照) ならびにより近年ではイヌおよびヒト (Brisbare-Roch et al

1 (2007) Nature Medicine 13(2) p.150~155)におけるSB334867はこのことをさらに支持している。

【0008】

加えて、近年の研究は、報酬探索行動と関連した障害、例えば薬物嗜癖および薬物乱用など、意欲障害の治療におけるオレキシンアンタゴニストについての役割を示唆してきた(Borgland et al (2006) Neuron 49(4) p.589~601; Boutrel et al (2005) Proc. Natl. Acad. Sci. 102(52) p.19168~19173; Harris et al (2005) Nature 437 p.556~559)。

【0009】

国際特許出願WO99/09024、WO99/58533、WO00/47577、およびWO00/47580は、フェニル尿素誘導体を開示し、WO00/47576は、オレキシン受容体アンタゴニストとしてのキノリニルシナミド(quinolinyl cinnamide)誘導体を開示している。WO05/118548は、オレキシンアンタゴニストとしての置換1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン誘導体を開示している。

10

【0010】

WO01/96302、WO02/44172、WO02/89800、WO03/002559、WO03/002561、WO03/032991、WO03/037847、WO03/041711、およびWO08/038251はすべて、環状アミン誘導体を開示している。

20

【0011】

WO03/002561は、オレキシンアンタゴニストとしてのN-アロイル環状アミン誘導体を開示している。WO03/002561に開示された化合物には、2位で二環式ヘテロアリールメチル基と置換されたピペリジン誘導体が挙げられる。本発明者らは、2位でイミダゾピラジニルメチル基と置換したいくつかのピペリジン誘導体が、例えば、従来の化合物と比較して高い経口の生物学的利用率および生理学的に関連のある媒体における有意に高い溶解度を含めた有益な特性を有することをいまや発見した。このような特性によって、これらのイミダゾピラジニルメチル置換ピペリジン誘導体は、2型(インスリン非依存性)糖尿病患者において観察される肥満を含めた肥満、睡眠障害、不安、うつ病、統合失調症、薬物依存、または強迫行動の予防または治療において有用であるかもしれない可能性のある医薬剤として非常に魅力的なものとなっている。加えて、これらの化合物は、脳卒中、特に虚血性もしくは出血性脳卒中の治療、および/または催吐性応答を遮断する治療において有用であるかもしれず、すなわち、吐き気および嘔吐の治療に有用であるかもしれない。

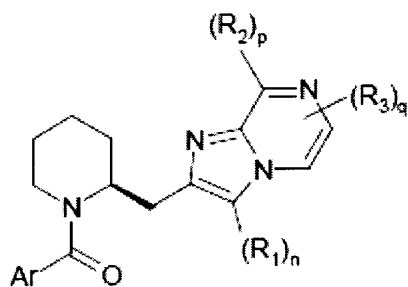
30

【発明の概要】

【0012】

従って、本発明は、式(I)

【化1】

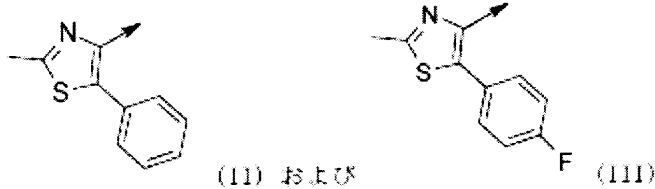


(I)

40

(ここで、Arは、式：

【化2】



からなる群から選択され；

R_1 が、(C₁₋₄)アルキル、ハロ、ハロ(C₁₋₄)アルキル、(C₁₋₄)アルコキシ、ハロ(C₁₋₄)アルコキシ、(C₁₋₄)アルキル-O-(C₁₋₄)アルキル、CN、NR⁵R⁶であり、式中、R⁵は、Hまたは(C₁₋₄)アルキルであり、かつR⁶は、Hまたは(C₁₋₄)アルキルであり； 10

R_2 が、(C₁₋₄)アルキル、ハロ、ハロ(C₁₋₄)アルキル、(C₁₋₄)アルコキシ、ハロ(C₁₋₄)アルコキシ、(C₁₋₄)アルキル-O-(C₁₋₄)アルキル、CN、NR⁷R⁸であり、式中、R⁷は、Hまたは(C₁₋₄)アルキルであり、かつR⁸はHまたは(C₁₋₄)アルキルであり；

R_3 が、(C₁₋₄)アルキル、ハロ、ハロ(C₁₋₄)アルキル、(C₁₋₄)アルコキシ、ハロ(C₁₋₄)アルコキシ、(C₁₋₄)アルキル-O-(C₁₋₄)アルキル、CN、NR⁹R¹⁰であり、式中、R⁹は、Hまたは(C₁₋₄)アルキルであり、かつR¹⁰は、Hまたは(C₁₋₄)アルキルであり； 20

n が、0または1であり；

p が、0または1であり；かつ

q が、0または1であり；

但し、 p および q が両方とも0ではないという条件付きである。)

の化合物またはその医薬として許容し得る塩を提供する。

【0013】

一実施態様において、Arは式(II)の基である。

【0014】

別の実施態様において、Arは式(III)の基である。 30

【0015】

一実施態様において、Arは式(II)の基であり、かつ n は0である。

【0016】

一実施態様において、Arは式(II)の基であり、 n は0であり、 p は1であり、 q は0であり、かつ R_2 は(C₁₋₄)アルキルである。

【0017】

別の実施態様において、Arは式(II)の基であり、 n は0であり、 p は1であり、 q は0であり、かつ R_2 はメチルである。

【0018】

一実施態様において、Arは式(II)の基であり、 n は0であり、 p は0であり、 q は1であり、かつ R_3 は(C₁₋₄)アルキルである。 40

【0019】

別の実施態様において、Arは式(II)の基であり、 n は0であり、 p は0であり、 q は1であり、かつ R_3 はメチルである。

【0020】

一実施態様において、Arは式(II)の基であり、 n は0であり、 p は1であり、 q は1であり、 R_2 は(C₁₋₄)アルキルであり、かつ R_3 は(C₁₋₄)アルキルである。

【0021】

別の実施態様において、Arは式(II)の基であり、 n は0であり、 p は1であり、 50

q は 1 であり、R₂ はメチルであり、かつ R₃ はメチルである。

【0022】

一実施態様において、n は 0 である。

【0023】

一実施態様において、Ar は式 (I I I) の基であり、n は 0 であり、p は 1 であり、q は 0 であり、かつ R₂ は (C₁₋₄) アルキルである。

【0024】

別の実施態様において、Ar は式 (I I I) の基であり、n は 0 であり、p は 1 であり、q は 0 であり、かつ R₂ はメチルである。

【0025】

一実施態様において、Ar は式 (I I I) の基であり、n は 0 であり、p は 0 であり、q は 1 であり、かつ R₃ は (C₁₋₄) アルキルである。

【0026】

別の実施態様において、Ar は式 (I I I) の基であり、n は 0 であり、p は 0 であり、q は 1 であり、かつ R₃ はメチルである。

【0027】

一実施態様において、Ar は式 (I I I) の基であり、n は 0 であり、p は 1 であり、q は 1 であり、R₂ は (C₁₋₄) アルキルであり、かつ R₃ は (C₁₋₄) アルキルである。

【0028】

別の実施態様において、Ar は式 (I I I) の基であり、n は 0 であり、p は 1 であり、q は 1 であり、R₂ はメチルであり、かつ R₃ はメチルである。

【0029】

本発明の化合物の例には、6, 8 - ジメチル - 2 - ({ (2 S) - 1 - [(2 - メチル - 5 - フェニル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル) カルボニル] - 2 - ピペリジニル } メチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジンが挙げられる。

【0030】

化合物が (C₁₋₄) アルキル基を含む場合、単独であろうと、より大きな基、例えば (C₁₋₄) アルコキシの部分形成しようと、アルキル基は、直鎖、分岐鎖、もしくは環状、またはこれらの組み合わせであってもよい。(C₁₋₄) アルキルの例は、メチルまたはエチルである。(C₁₋₄) アルコキシの例は、メチルオキシである。

【0031】

ハロ (C₁₋₄) アルキルの例には、トリフルオロメチル (すなわち、- C F₃) が挙げられる。

【0032】

(C₁₋₄) アルコキシの例には、メチルオキシおよびエチルオキシが挙げられる。

【0033】

ハロ (C₁₋₄) アルコキシの例には、トリフルオロメチルオキシ (すなわち、- O C F₃) が挙げられる。

【0034】

ハロゲンまたは「ハロ」(例えば、ハロ (C₁₋₄) アルキルにおいて使用する場合) は、フルオロ、クロロ、プロモ、またはヨードを意味する。

【0035】

本発明が、本明細書の上記の特別な基および置換基のすべての組み合わせに及ぶことは理解されるべきである。

【0036】

医学において使用する場合、式 (I) の化合物の塩が医薬的に許容され得るべきであることは認められるであろう。適切な医薬として許容し得る塩は、当業者に明白であろう。医薬として許容し得る塩には、Berge, Bighley and Monkhouse J. Pharm. Sci. (1977) 66, p. 1 ~ 19 によって記載され

10

20

30

40

50

たものが含まれる。このような医薬として許容し得る塩には、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、またはリン酸、および有機酸、例えば、コハク酸、マレイン酸、酢酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、安息香酸、p - トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、またはナフタレンスルホン酸を用いて形成された酸付加塩が挙げられる。他の塩、例えば、シュウ酸塩またはギ酸塩は、例えば式 (I) の化合物の単離において用いてもよく、本発明の範囲内に含まれる。

【 0 0 3 7 】

式 (I) の特定の化合物は、1つ以上の等価の酸を用いて酸付加塩を形成してもよい。本発明には、その範囲内に、すべての考えられ得る化学量論的形態および非化学量論的形態が含まれる。

10

【 0 0 3 8 】

式 (I) の化合物は、結晶形態または非晶質形態で調製されてもよく、結晶の場合、例えば水和物として、任意に溶媒和されてもよい。本発明には、その範囲内に、化学量論的溶媒和物 (例えば、水和物) および可変量の溶媒 (例えば、水) を含む化合物が含まれる。

【 0 0 3 9 】

本発明には、式 (I) の化合物の医薬として許容し得る誘導体が含まれ、これらが本発明の範囲内に含まれることは理解されるであろう。

【 0 0 4 0 】

本明細書で使用する場合、「医薬として許容し得る誘導体」には、レシピエントへの投与の際に式 (I) の化合物またはその活性代謝産物もしくは残基を (直接的にまたは間接的に) 提供できる式 (I) の化合物の任意の医薬として許容し得るエステルまたはこのようなエステルの塩が含まれる。

20

【 0 0 4 1 】

式 (I) の化合物は、S 鏡像異性体である。追加的なキラル中心が式 (I) の化合物に存在する場合、本発明には、その範囲内に、それらの混合物を含めてすべての考えられ得る鏡像異性体およびジアステレオ異性体が含まれる。異なる異性体形態は、従来の方法によって互いに分離または分割されてもよく、または任意の所与の異性体は、従来 of 合成方法によって、または立体特異的合成もしくは非対称性合成によって得られてもよい。本発明はまた、任意の互変異性体形態またはその混合物にも及ぶ。

30

【 0 0 4 2 】

本発明にはまた、式 (I) で列挙されたものと同一である同位体標識された化合物も含まれるが、例外は、1つ以上の原子は、天然に最も普遍的に認められる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって、1つ以上の原子が置換されるという事実である。本発明の化合物に組み込むことのできる同位体の例には、³H、¹₁C、¹⁴C、¹⁸F、¹²³I、または¹²⁵Iなどの水素、炭素、窒素、酸素、フッ素、ヨウ素、および塩素の同位体が挙げられる。

【 0 0 4 3 】

上記の同位体および/または他の原子の他の同位体を含む本発明の化合物ならびに該化合物の医薬として許容し得る塩は、本発明の範囲内である。本発明の同位体標識した化合物、例えば、³Hまたは¹⁴Cなどの放射性同位体が組み込まれたものは、薬剤および/または基質の組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム標識した同位体、すなわち³H、および炭素 - 14 同位体、すなわち¹⁴Cは、調製および検出性の簡便さのために特に好ましい。¹¹C同位体および¹⁸F同位体は、PET (陽電子放出型断層撮影法) において特に有用である。

40

【 0 0 4 4 】

式 (I) の化合物が、医薬組成物における使用に意図されているので、実質的に純粋な形態、例えば少なくとも60%純粋、より適切には少なくとも75%純粋、好ましくは少なくとも85%、特に少なくとも98%純粋な形態で各々好適に提供されることは容易に理解されるであろう (%は、重量を基にした重量に関する)。化合物の不純な調製

50

物は、医薬組成物において用いられるさらに純粋な形態を調製するために用いられてもよい。

【0045】

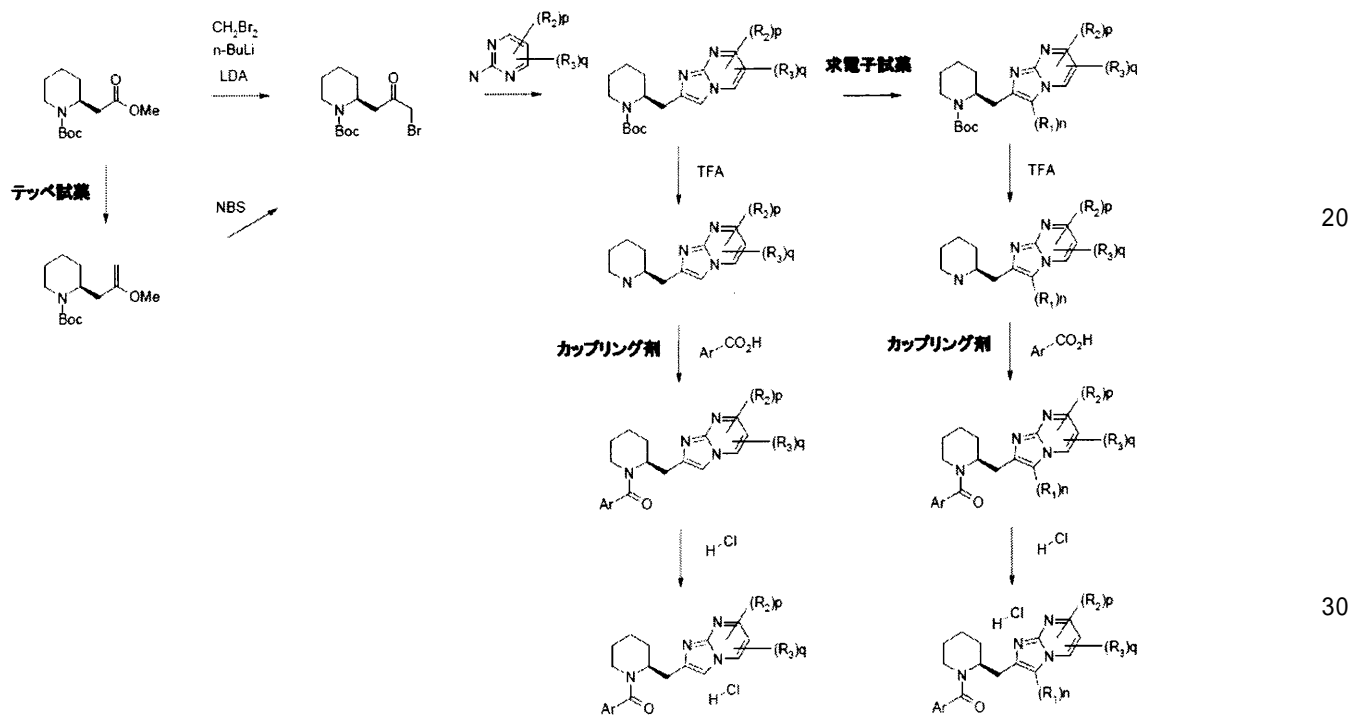
本発明のさらなる態様によると、式(I)の化合物およびその誘導体の調製のためのプロセスが提供される。下記のスキームは、本発明の化合物に至るいくつかの合成経路を詳述する。下記のスキームにおいて、反応基は、保護基を用いて保護され、十分に確立された技術に従って脱保護されることが可能である。

【0046】

スキーム

本発明のさらなる特徴によると、式(I)の化合物およびその誘導体の調製のためのプロセスが提供される。下記は、本発明の化合物を合成するために用いてもよい合成スキームの一例である。

【化3】



【0047】

本発明の特定の化合物が、標準的な化学方法に従って本発明の他の化合物に変換することができることは当業者によって理解されるであろう。

【0048】

スキームにおいて使用するための出発材料は、市販されており、文献において公知であり、または公知の方法によって調製することができる。

【0049】

本発明は、人間医学または獣医学における使用のための式(I)の化合物またはその医薬として許容し得る塩を提供する。

【0050】

式(I)の化合物またはその医薬として許容し得る塩は、ヒトオレキシン受容体のアンタゴニストが必要とされる、原発性不眠症(307.42)、原発性過眠症(307.44)、ナルコレプシー(347)、呼吸関連睡眠障害(780.59)、概日リズム睡眠障害(307.45)、および他に指定されていない睡眠異常(307.47)などの睡眠異常；悪夢障害などの睡眠時随伴症(307.47)、夜驚障害(307.46)、夢遊症障害(307.46)、および他に指定されていない睡眠時随伴症(307.47)

10

20

30

40

50

などの原発性睡眠障害；別の精神障害と関連した不眠症（307.42）および別の精神障害と関連した過眠症（307.44）などの、別の精神障害と関連した睡眠障害；一般的な医学的容態による睡眠障害、特に神経学的障害、神経因性疼痛、むずむず脚症候群、心疾患および肺疾患などの疾患と関連した睡眠障害；ならびに不眠症型、過眠症型、睡眠時随伴症型、および混合型のサブタイプを含む物質誘発性睡眠障害；睡眠時無呼吸および時差症候群からなる群から選択される睡眠障害などの疾患または障害の治療または予防のための使用に関するものであってもよい。

【0051】

加えて、本発明の化合物またはその医薬として許容し得る塩は、ヒトオレキシン受容体のアンタゴニストが必要とされる、大うつ病発作、躁病発作、混合型発作および軽躁病発作を含めたうつ病および気分障害；大うつ病、気分変調性障害（300.4）、他に指定されていないうつ病性障害（311）を含めたうつ病性障害；双極Ⅰ型障害、双極Ⅱ型障害（軽躁病発作を伴う再発性大うつ病発作）（296.89）、循環気質障害（301.13）；ならびに他に指定されていない双極性障害（296.80）を含めた双極性障害；うつ病性特徴、大うつ病様発作、躁病性特徴、および混合型特徴を有するサブタイプを含めた、一般的な医学的容態による気分障害（298.83）を含めた他の気分障害、薬物誘発性気分障害（うつ病性特徴、躁病性特徴、および混合型特徴を有するサブタイプを含む。）、ならびに他に指定されていない気分障害（296.90）など疾患または障害の治療または予防のための使用に関するものであってもよい。

【0052】

さらに、式（Ⅰ）の化合物またはその医薬として許容し得る塩は、ヒトオレキシン受容体のアンタゴニストが必要とされる、パニック発作を含めた不安障害；広場恐怖症を伴わないパニック障害（300.01）および広場恐怖症を伴うパニック障害（300.21）を含めたパニック障害；広場恐怖症；パニック障害の既往歴のない広場恐怖症（300.22）、動物型、天然環境型、血液注射損傷型、情況型、および他の型のサブタイプを含めた特定の恐怖症（300.29、旧単一恐怖）、社会恐怖（社会不安障害、300.23）、強迫性障害（300.3）、外傷後ストレス障害（309.81）、急性ストレス障害（308.3）、全般性不安障害（300.02）、一般的な医学的容態による不安障害（293.84）、薬物誘発性不安障害、分離不安障害（309.21）、不安を伴う調整障害（309.24）、および他に指定されていない不安障害（300.00）などの疾患または障害の治療または予防のための使用に関するものであってもよい。

【0053】

加えて、式（Ⅰ）の化合物またはその医薬として許容し得る塩は、ヒトオレキシン受容体のアンタゴニストが必要とされる、薬物依存、薬物依存症、および薬物乱用などの薬物使用障害；薬物中毒、薬物断薬、薬物誘発性せん妄、薬物誘発性持続性認知症、薬物誘発性持続性健忘障害、薬物誘発性精神障害、薬物誘発性気分障害、薬物誘発性不安障害、薬物誘発性性機能障害、物質誘発性睡眠障害、および幻覚薬持続性知覚障害（フラッシュバック）などの薬物誘発性障害；アルコール依存（303.90）、アルコール乱用（305.00）、アルコール中毒（303.00）、アルコール断薬（292.81）、アルコール中毒せん妄、アルコール断薬せん妄、アルコール誘発性持続性認知症、アルコール誘発性持続性健忘障害、アルコール誘発性精神障害、アルコール誘発性気分障害、アルコール誘発性不安障害、アルコール誘発性性機能障害、アルコール誘発性睡眠障害、および他に指定されていないアルコール関連障害（291.9）などのアルコール関連障害；アンフェタミン依存（304.40）、アンフェタミン乱用（305.70）、アンフェタミン中毒（292.89）、アンフェタミン断薬（292.0）、アンフェタミン中毒せん妄、アンフェタミン誘発性精神障害、アンフェタミン誘発性気分障害、アンフェタミン誘発性不安障害、アンフェタミン誘発性性機能障害、アンフェタミン誘発性睡眠障害、および他に指定されていないアンフェタミン関連障害（292.9）などのアンフェタミン（またはアンフェタミン様）関連障害；カフェイン中毒（305.90）、カフェイン誘発性不安障害、カフェイン誘発性睡眠障害、および他に指定されていないカフェイン関連

障害(292.9)などのカフェイン関連障害；大麻依存(304.30)、大麻乱用(305.20)、大麻中毒(292.89)、大麻中毒せん妄、大麻誘発性精神障害、大麻誘発性不安障害、および他に指定されていない大麻関連障害(292.9)など的大麻関連障害；コカイン依存(304.20)、コカイン乱用(305.60)、コカイン中毒(292.89)、コカイン断薬(292.0)、コカイン中毒せん妄、コカイン誘発性精神障害、コカイン誘発性気分障害、コカイン誘発性不安障害、コカイン誘発性性機能障害、コカイン誘発性睡眠障害、および他に指定されていないコカイン関連障害(292.9)などのコカイン関連障害；幻覚薬依存(304.50)、幻覚薬乱用(305.30)、幻覚薬中毒(292.89)、幻覚薬持続性知覚障害(フラッシュバック)(292.89)、幻覚薬中毒せん妄、幻覚薬誘発性精神障害、幻覚薬誘発性気分障害、幻覚薬誘発性不安障害、および他に指定されていない幻覚薬関連障害(292.9)など幻覚薬関連障害；吸入薬依存(304.60)、吸入薬乱用(305.90)、吸入薬中毒(292.89)、吸入薬中毒せん妄、吸入薬誘発性持続性認知症、吸入薬誘発性精神障害、吸入薬誘発性気分障害、吸入薬誘発性不安障害、および他に指定されていない吸入薬関連障害(292.9)など吸入薬関連障害；ニコチン依存(305.1)、ニコチン断薬(292.0)、他に指定されていないニコチン関連障害(292.9)などニコチン関連障害；オピオイド依存(304.00)、オピオイド乱用(305.50)、オピオイド中毒(292.89)、オピオイド断薬(292.0)、オピオイド中毒せん妄、オピオイド誘発性精神障害、オピオイド誘発性気分障害、オピオイド誘発性性機能障害、オピオイド誘発性睡眠障害、および他に指定されていないオピオイド関連障害(292.9)などオピオイド関連障害；フェンシクリジン依存(304.60)、フェンシクリジン乱用(305.90)、フェンシクリジン中毒(292.89)、フェンシクリジン中毒せん妄、フェンシクリジン誘発性精神障害、フェンシクリジン誘発性気分障害、フェンシクリジン誘発性不安障害、および他に指定されていないフェンシクリジン関連障害(292.9)などフェンシクリジン(またはフェンシクリジン様)関連障害；鎮静薬、催眠薬、または抗不安薬依存(304.10)、鎮静薬、催眠薬、または抗不安薬乱用(305.40)、鎮静薬、催眠薬、または抗不安薬中毒(292.89)、鎮静薬、催眠薬、または抗不安薬断薬(292.0)、鎮静薬、催眠薬、または抗不安薬中毒せん妄、鎮静薬、催眠薬、または抗不安薬断薬せん妄、鎮静薬、催眠薬、または抗不安薬持続性認知症、鎮静薬、催眠薬、または抗不安薬持続性健忘障害、鎮静薬、催眠薬、または抗不安薬誘発性精神障害、鎮静薬、催眠薬、または抗不安薬誘発性気分障害、鎮静薬、催眠薬、または抗不安薬誘発性不安障害、鎮静薬、催眠薬、または抗不安薬誘発性性機能障害、鎮静薬、催眠薬、または抗不安薬誘発性睡眠障害、および他に指定されていない鎮静薬、催眠薬、または抗不安薬関連障害(292.9)など鎮静薬、催眠薬、または抗不安薬関連障害；多剤依存(304.80)などの多剤関連障害；ならびにタンパク質同化ステロイド、硝酸吸入薬、および亜酸化窒素などの他の(または未知の)物質関連障害などの疾患または障害の治療または予防のための使用に関するものであってもよい。

【0054】

加えて、式(I)の化合物またはその医薬として許容し得る塩は、ヒトオレキシン受容体のアンタゴニストが必要とされる。神経性大食症、気晴らし食いなどの摂食障害、2型(インスリン非依存性)糖尿病患者において観察される肥満を含めた肥満などの疾患または障害の治療または予防のための使用に関するものであってもよい。さらに、式(I)の化合物またはその医薬として許容し得る塩は、ヒトオレキシン受容体のアンタゴニストが必要とされる脳卒中、特に虚血性もしくは出血性脳卒中などの疾患または障害の、および/または催吐性応答、すなわち、吐き気および嘔吐を遮断する上での治療または予防のための使用に関するものであってもよい。

【0055】

列挙した疾患の後の括弧内の数字は、American Psychiatric Association によって刊行されたDSM-IV: Diagnostic a

10

20

30

40

50

nd Statistical Manual of Mental Disorders, 第4版における分類コードを指す。本明細書で述べられる種々のサブタイプの障害は、本発明の一部として考慮される。

【0056】

本発明はまた、ヒトオレキシン受容体のアンタゴニストが必要とされる疾患または障害、例えば、上記の疾患および障害を治療または予防する方法であって、該疾患または障害を治療または予防することを必要とする対象に、有効量の式(I)の化合物またはその医薬として許容し得る塩を投与することを含む該方法も提供する。

【0057】

本発明はまた、ヒトオレキシン受容体のアンタゴニストが必要とされる疾患または障害、例えば、上記の疾患および障害の治療または予防における使用のための、式(I)の化合物またはその医薬として許容し得る塩も提供する。

10

【0058】

本発明はまた、ヒトオレキシン受容体のアンタゴニストが必要とされる疾患または障害、例えば、上記の疾患および障害の治療または予防のための薬剤の製造における、式(I)の化合物またはその医薬として許容し得る塩の使用も提供する。

【0059】

治療における使用のために、本発明の化合物は通常、医薬組成物として投与される。本発明はまた、式(I)の化合物またはその医薬として許容し得る塩と、医薬として許容し得る担体とを含む医薬組成物も提供する。

20

【0060】

式(I)の化合物またはその医薬として許容し得る塩は、任意の簡便な方法によって、例えば、経口投与、非経口投与、頬側投与、舌下投与、経鼻投与、直腸投与、または経皮投与によって、およびそれに応じて適した医薬組成物によって投与されてもよい。

【0061】

活性のある式(I)の化合物またはその医薬として許容し得る塩は、経口で与えられる場合、液体または固体として、例えば、シロップ剤、懸濁剤、エマルション、錠剤、カプセル剤、または口ゼンジ剤として製剤することができる。

【0062】

液体製剤は一般的に、適切な液体担体、例えば、水、エタノール、もしくはグリセリンなどの水性溶媒、またはポリエチレングリコールもしくは油などの非水性溶媒における活性成分の懸濁液または溶液からなるであろう。製剤はまた、懸濁剤、保存料、調味料、および/または着色料を含んでもよい。

30

【0063】

錠剤の形態の組成物は、ステアリン酸マグネシウム、デンプン、ラクトース、スクロース、およびセルロースなど、固体制剤を調製するために慣例的に用いられる任意の適切な医薬担体を用いて調製することができる。

【0064】

カプセル剤の形態の組成物は、慣例の封入手段を用いて調製することができ、例えば、活性成分を含むペレットは、標準的な担体を用いて調製した後、硬質ゼラチンカプセルへと充填することができ；あるいは、分散剤または懸濁剤は、任意の適切な医薬担体、例えば、水性ゴム、セルロース、ケイ酸塩、または油を用いて調製した後、該分散剤または懸濁剤を軟質ゼラチンカプセルへと充填することができる。

40

【0065】

典型的な非経口組成物は、滅菌水性担体または非経口的に許容し得る油、例えば、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、レシチン、ラッカセイ油、またはゴマ油における活性成分の溶液または懸濁液からなる。あるいは、溶液は、凍結乾燥した後に、適切な溶媒を用いて再構成した直後に投与することができる。

【0066】

経鼻投与のための組成物は、エアゾール剤、点鼻剤、ゲル剤、および散剤として簡便に

50

製剤してもよい。エアゾール製剤は典型的には、医薬として許容し得る水性または非水性溶媒における活性成分の溶液または粒子の細かい懸濁液を含み、噴霧装置を用いて使用するためのカートリッジまたは詰め替え用品の形態を取ることのできる密封した容器における滅菌した形の単回用量または複数回用量で通常呈される。あるいは、密封した容器は、単回用量の経鼻吸入器または用量設定弁を取り付けたエアゾール分配器などの使い捨て可能な分配装置であってもよい。剤形がエアゾール分配器を含む場合、圧縮された気体、例えば空気またはフルオロクロロヒドロカーボンまたはヒドロフルオロカーボンなどの有機噴霧剤であり得る噴霧剤を含むであろう。エアゾール剤形はまた、ポンプ噴霧器の形態も取ることができる。

【0067】

頬側投与または舌下投与に適した組成物には、活性成分が、糖およびアカシアなどの担体、トラガカントまたはゼラチン、およびグリセリンとともに製剤される錠剤、ロゼンジ剤、およびパステル剤が挙げられる。

【0068】

直腸投与のための組成物は簡便に、ココアバターなどの従来の坐剤基剤を含む坐剤の形態である。

【0069】

経皮投与に適した組成物には、軟膏、ゲル、およびパッチが挙げられる。

【0070】

一実施態様において、組成物は、錠剤、カプセル剤、またはアンプル剤などの単位用量形態である。

【0071】

上記の障害または疾患の治療または予防において用いられる式(I)の化合物またはその医薬として許容し得る塩の用量は、治療されている特定の障害または疾患、対象の体重、および他の類似の因子とともに通常の方法で変動するであろう。しかしながら、一般則として、適切な単位用量は、投与の方法に応じて、0.1重量%~100重量%、例えば10重量%~60重量%の活性材料を含んでもよい。組成物は、投与の方法に応じて、0重量%~99重量%、例えば、40重量%~90重量%の担体を含んでもよい。組成物は、投与の方法に応じて、0.05mg~1000mg、例えば1.0mg~500mgの活性材料を含んでもよい。組成物は、投与の方法に応じて、50mg~1000mg、例えば100mg~400mgの担体を含んでもよい。上記の障害の治療において用いられる化合物の用量は、障害の重度、罹患者の体重、および他の類似の因子とともに、通常の方法で変動するであろう。しかしながら、一般則として、適切な単位用量は、0.05~1000mg、より適切には1.0~500mgであってもよく、このような単位用量は、1日に2回以上、例えば1日に2回または3回投与されてもよい。このような治療は、数週間または数ヶ月間に及んでもよい。

【0072】

本発明の化合物は、例えば活性アッセイおよび機能アッセイを含めたスクリーニング手順およびアッセイを用いて同定および特徴付けしてもよい。オレキシン-A (Sakurai, T. et al (1998) Cell, 92 p. 573~585) は、オレキシン-1受容体またはオレキシン-2受容体のリガンドの活性化を阻害する化合物についてのスクリーニング手順において採用することができる。

【0073】

一般に、このようなスクリーニング手順は、細胞表面にオレキシン-1受容体またはオレキシン-2受容体を発現する適切な細胞を提供することを包含する。このような細胞には、哺乳類、酵母、ショウジョウバエ、または大腸菌に由来する細胞が挙げられる。特に、オレキシン-1受容体またはオレキシン-2受容体をコードするポリヌクレオチドを用いて細胞に形質移入し、受容体を発現させる。発現した受容体は次に、試験化合物およびオレキシン-1受容体リガンドまたはオレキシン-2受容体リガンドと接触し、適宜、機能応答の阻害を観察する。このようなスクリーニング手順の1つは、WO 92/018

10

20

30

40

50

10に記載された、オレキシン - 1 受容体またはオレキシン - 2 受容体を発現させるよう形質移入したメラノフォアの使用を包含する。

【0074】

別のスクリーニング手順は、オレキシン - 1 受容体またはオレキシン - 2 受容体をコードするRNAをツメガエル卵母細胞に導入して、受容体を一過性に発現させることを包含する。受容体卵母細胞を次に、受容体リガンドおよび試験化合物と接触させた後、受容体の活性化をリガンドによって阻害すると考えられる化合物についてスクリーニングする場合のシグナルの阻害を検出する。

【0075】

別の方法は、標識したオレキシン - 1 受容体リガンドまたはオレキシン - 2 受容体リガンドの、細胞表面にオレキシン - 1 受容体またはオレキシン - 2 受容体を（適宜）有する細胞に対する結合の阻害を決定することによって、受容体の活性化を阻害する化合物についてスクリーニングすることを包含する。本方法は、細胞がその表面上に受容体を発現するよう、真核細胞にオレキシン - 1 受容体またはオレキシン - 2 受容体を形質移入すること、およびオレキシン - 1 受容体リガンドまたはオレキシン - 2 受容体リガンドの標識した形態の存在下で、細胞または細胞膜調製物を化合物と接触させることを包含する。リガンドは、放射性標識を含んでもよい。受容体に結合した標識したリガンドの量は、例えば放射能を測定することによって測定する。

10

【0076】

なおも別のスクリーニング技術は、オレキシン - 1 受容体リガンドまたはオレキシン - 2 受容体リガンドとオレキシン - 1 受容体またはオレキシン - 2 受容体との相互作用に適宜影響を及ぼすことによって細胞内カルシウムイオンまたは他のイオンの移動を阻害する試験化合物の高処理量スクリーニングのためのFLIPR機器の使用を包含する。

20

【0077】

文脈が別段に必要としない限り、以下の明細書および特許請求の範囲を通じて、語「を含む」ならびに「を含む」および「を含んでいる」などの変形は、記載された整数もしくは級または整数の群を含むことを含意するが、その他の整数もしくは級または整数もしくは級の群を排除しないよう理解されるであろう。

【0078】

本明細書において引用される特許および特許出願を含むがこれらに限定されないすべての刊行物は、各個々の刊行物が完全に示されているかのように引用により組み込まれるよう具体的かつ個々に示されているかのように、本明細書に引用により組み込まれる。

30

【発明を実施するための形態】

【0079】

下記の実施例は、本発明の薬理的に活性のある化合物の調製を説明する。説明1および2は、本発明の化合物に至る中間体の調製を説明する。

【0080】

実施例

下記の手順において、各出発材料の後、説明に対する引用が典型的に提供される。このことは単に、当業者に対する助力のために提供される。出発材料は、引用されるバッチから必ずしも調製される必要はなかったかもしれない。

40

【0081】

以後に記載される実施例において記載される化合物はすべて、立体化学的に純粋な5 - オキソ - L - プロリン酸メチルまたは5 - オキソ - D - プロリン酸エチルからの第一の工程として調製されている。説明および実施例の化合物の立体化学は、5 - オキソ - プロリナートの純粋な立体配置が維持されるという仮定の下に与えられている。

【0082】

化合物は、ACD/Name PRO 6.02 化学名付与ソフトウェア (Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario, M5H2L3, Canada) を用いて命名されている。

50

【0083】

プロトン磁気共鳴 (NMR) スペクトルを、300、400、もしくは500 MHzで Varian 機器において、または300および400 MHzで Bruker 機器においてのいずれかで記録した。化学シフトは、内部標準物質としての残留溶媒ラインを用いて、ppm () で報告している。分裂パターンは、s、一重線；d、二重線；t、三重線；q、四重線；m、多重線；b、幅広として設計されている。

【0084】

NMR スペクトルは、25 ~ 90 の範囲の温度で記録した。2つ以上の配座異性体が検出される場合、最も多量の配座異性体についての化学シフトを報告する。

【0085】

Rt (HPLC) : X分によって示されるHPLC分析は、Luna 3u C18 (2) 100A (50 x 2.0 mm) カラムを用いて Agilent 1100 シリーズの機器において実施した (移動相 : 100% [水 + 0.05% TFA] ~ 95% [アセトニトリル + 0.05% TFA]、8分、流量 = 1 mL / 分、検出波長 220 nm)。

10

【0086】

質量スペクトル (MS) は、ES (+) イオン化モードおよびES (-) イオン化モードで作動する4 I I 三重四極子 Mass Spectrometer (Micromass UK) においてもしくは Agilent MSD 1100 Mass Spectrometer において、またはHPLC機器 Agilent 1100 Series と連結されたES (+) イオン化モードおよびES (-) イオン化モードで作動する Agilent LC/MSD 1100 Mass Spectrometer において得た。[LC/MS - ES (+) : Supelcosil ABZ + Plus (33 x 4.6 mm, 3 μm) において実施した分析 (移動相 : 100% [水 + 0.1% HCO₂H] で1分間、次いで、100% [水 + 0.1% HCO₂H] から5% [水 + 0.1% HCO₂H] および95% [CH₃CN] で5分間、最後にこれらの条件下で2分間) ; T = 40 ; 流量 = 1 mL / 分 ; LC/MS - ES (-) : Supelcosil ABZ + Plus (33 x 4.6 mm, 3 μm) で実施した分析 (移動相 : 100% [水 + 0.05% NH₃] で1分間、次いで100% [水 + 0.05% NH₃] から5% [水 + 0.05% NH₃] および95% [CH₃CN] で5分間、最後にこれらの条件下で2分間) ; T = 40 ; 流量 = 1 mL / 分]。質量スペクトルにおいては、分子のイオンクラスターにおけるたった1つのピークを報告する。

20

30

【0087】

マイクロ波照射を包含する反応については、Personal Chemistry Emrys (商標) Optimizer を用いた。

【0088】

フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーをシリカゲル230 ~ 400メッシュ (Merck AG Darmstadt, Germany によって供給) 上で、または Varian Mega Be-Si 充填済みカートリッジもしくは充填済み Biotage シリカカートリッジを通じて実施した。

40

【0089】

SPE - SCX カートリッジは、Varian によって供給されるイオン交換固相抽出カラムである。SPE - SCX カートリッジとともに用いた溶離剤は、メタノール、次いで、メタノールにおける2Nアンモニア溶液である。

【0090】

いくつかの調製物において、Biotage 手動フラッシュクロマトグラフィー (Flash+) または自動フラッシュクロマトグラフィー (Horizon) システムのいずれかを用いて、精製を実施した。すべてのこれらの機器は、Biotage Silica カートリッジを用いて作動する。

【0091】

SPE - Si カートリッジは、Varian によって供給されるシリカ固相抽出カラム

50

である。

【 0 0 9 2 】

下記の表は、本文中で用いた略語を列挙する：

【表 1】

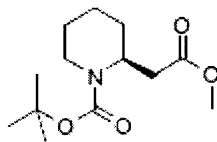
AcCl	塩化アセチル	
BINAP	2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル	
Boc	t-ブトキシカルボニル	
<i>n</i> -BuLi	<i>N</i> -ブチルリチウム	
<i>s</i> -BuLi	Sec-ブチルリチウム	10
Cy	シクロヘキサン	
DCM	ジクロロメタン	
DIPA	<i>N,N</i> -ジイソプロピルアミン	
DIPEA	<i>N,N</i> -ジイソプロピル- <i>N</i> -エチルアミン	
DME	1,2-ジメトキシエタン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
Et ₂ O	ジエチルエーテル	
EtOAc	酢酸エチル	
LAH	水素化アルミニウムリチウム	
LDA	リチウムジイソプロピルアミド	20
MsCl	塩化メシル	
NBS	<i>N</i> -ブロモスクシンイミド	
NCS	<i>N</i> -クロロスクシンイミド	
Rt	室温	
TBTU	テトラフルオロホウ酸 0-(ベンゾトリアゾール-1-イル)- <i>N,N,N'</i> -テトラメチルウロニウム	
TEA	トリエチルアミン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	

【 0 0 9 3 】

説明

説明 1：(2*S*)-2-[2-(メチルオキシ)-2-オキソエチル]-1-ピペリジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチル(D1)

【化 4】



250 mL の丸底フラスコに、(2*S*)-1-{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-2-ピペリジニル)酢酸(1.00 g、4.11 mmol)、DMF(25 mL)、DIPEA(2.15 mL、12.33 mmol)、および TBTU(1.98 g、6.17 mmol)を加えた。混合物を室温で20分間攪拌し、褐色を形成した。この時点の後、MeOH(0.25 mL、6.17 mmol)を添加し、得られた溶液を室温で30分間攪拌した。次に、これを、鹼水を含む分離漏斗に移し、EtOAc(20 mL × 2)で抽出し、組み合わせた有機層を水/氷(5 × 20 mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。得られた粗物をカラムクロマトグラフィー(Biotage SP1, Cy-EtOAc 100/0~85/15)によって精製した。回収した画分によって、表題化合物(1.01 g、3.92 mmol、

10

20

30

40

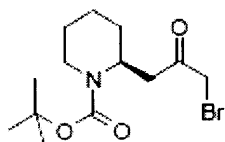
50

95%収率)が無色の油として与えられた。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (ppm): 4.67 - 4.75 (m, 1 H), 3.96 - 4.05 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 2.79 (t, 1 H), 2.61 (dd, 1 H), 2.53 (dd, 1 H), 1.60 - 1.70 (m, 6 H), 1.46 (s, 9 H)。

【0094】

説明2: (2S)-2-(3-プロモ-2-オキソプロピル)-1-ピペリジンカルボン酸1, 1-ジメチルエチル(D2)

【化5】



室温における窒素下の500 mLの丸底フラスコに、D1 (11.1 g、43.1 mmol)をTHF (100 mL)に溶解し、淡黄色の溶液を与えた。この溶液を-78に冷却し、テッベ試薬(トルエンにおける0.5 M溶液104 mL、51.8 mmol)を滴下して添加した。粘稠な混合物をさらなる無水トルエン70 mLで希釈した。得られた褐色-橙色混合物をこの温度で30分間攪拌した後、室温までゆっくりと加温し、攪拌下で2時間放置しておいた。反応混合物を滴下漏斗へと負荷した後、0に冷却したNaOHの1 M水溶液を最大で400 mL含む2 Lの丸底フラスコに滴下して添加した。クエンチの終了時に、得られた灰色の懸濁液をEtOAc (250 mL)で希釈し、一晚攪拌しておいた(機械的攪拌)。次に、得られた黄色の懸濁液を、Gooch漏斗(Sterimatを用いる)で濾過し: 塩をEtOAc (最大500 mL)で洗浄した。次に、相を分離し、有機層を鹼水(2 x 500 mL)で洗浄した。組み合わせた有機相を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮して、濃橙色の油を与えた。この材料を最大500 mLのEt₂Oで希釈し: いくらかの塩が沈殿したので、得られた懸濁液をGooch漏斗(Sterimatを用いる)で濾過した。濾液を真空下で濃縮して12.4 gの粗物(2S)-2-[2-(メチルオキシ)-2-プロペン-1-イル]-1-ピペリジンカルボン酸1, 1-ジメチルエチル12.4 gを橙色-褐色の油として与えた。(回収された全体量が、理論値より高かった)材料はいくらかの残余塩を含んでいた。次の反応において材料をさらに精製せずに用い、89重量%で純粋であると想定した。室温における窒素下の1 L丸底フラスコにおいて、(2S)-2-[2-(メチルオキシ)-2-プロペン-1-イル]-1-ピペリジンカルボン酸1, 1-ジメチルエチル(12.4 g、43.1 mmol)をTHF (125 mL)および水(35 mL)に溶解して、淡黄色の溶液を与えた。次に、NBS (7.67 g、43.1 mmol)を添加して、最大100 mLのTHFに溶解した。得られた灰色の混合物を室温で1時間攪拌した。次に、50 mLのTHFに溶解した追加的なNBS (0.2 等量、1.5 g)を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して、THFを除去した後、EtOAc (最大500 mL)および水(200 mL)で希釈した。相を分離し、水性層をEtOAc (250 mL)で溶媒相抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮して、17.8 gの褐色の油を与えた。この材料をフラッシュクロマトグラフィー(Biotage 75 L、Cy-EtOAc、100-0~90-10)によって精製して、表題化合物(6.0 g、18.7 mmol、D1からの43%収率、2工程)をわずかに黄色の油として与え、静置して凝固させた。UPLC: $r_t = 0.79$, 観察されたピーク: 344 [M+Na, 100%], 342 [M+Na, 100%], 266 [M-tBu, 100%]および264 [M-tBu, 100%]。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) (ppm): 4.72 - 4.79 (m, 1 H), 3.91 - 4.10 (m, 3 H), 2.7

10

20

30

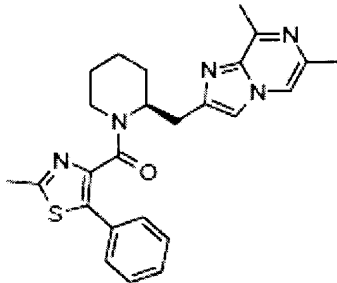
40

50

7 - 2.97 (m, 3 H), 1.49 - 1.75 (m, 6 H),
1.46 (s, 9 H)。

【0095】

実施例 1 : 6, 8 - ジメチル - 2 - ({ (2 S) - 1 - [(2 - メチル - 5 - フェニル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル) カルボニル] - 2 - ピペリジニル } メチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン (HCl 塩) (E 1) :
【化 6】



10

DMF (2 mL) における (2 S) - 2 - (3 - ブロモ - 2 - オキソプロピル) - 1 - ピペリジンカルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル D 2 (0.140 g、0.44 mmol) の溶液に、3, 5 - ジメチル - 2 - ピラジニアミン (0.054 g、0.44 mmol) を添加し、混合物を 150 で 30 分間撹拌した。反応混合物を SCX カラムに負荷し、メタノールおよびメタノールにおける 2 M アンモニアで溶出した。回収した画分によって、所望の 6, 8 - ジメチル - 2 - [(2 S) - 2 - ピペリジニルメチル] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジンを含む 0.115 g の粗物が与えられた。UPLC : $r_t = 0.34$, 観察されたピーク : 245 (M + 1)。C₁₄H₂₀N₄ は 244 を要する。7 mL のねじキャップつきバイアルへと、2 - メチル - 5 - フェニル - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸 (0.114 g、0.52 mmol) を DCM (1 mL) に溶解し、塩化オキサリル (0.100 mL、1.14 mmol)、次いで DMF (0.036 mL、0.47 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で 30 分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、得られた黄色の固体を DCM (1 mL) に溶解し、粗物 6, 8 - ジメチル - 2 - [(2 S) - 2 - ピペリジニルメチル] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジンおよび DCM (1 mL) における TEA (0.197 mL、0.47 mmol) を含む 0 に冷却した溶液に滴下して添加した。氷槽を除去し、反応混合物を室温で撹拌下で 1 時間放置した。DCM (1 mL) を添加し、混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、有機相を分離し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによって (Biotage 25 M、DCM / MeOH 90 / 0 1)、および fraction lynx (基本法) によって精製した。表題化合物の遊離塩基 (0.039 g、0.079 mmol、D 2 から 20 % 収率、3 工程) を黄色の固体として得た。UPLC : $r_t = 0.58$, 観察されたピーク : 446 (M + 1)。C₂₅H₂₇N₅OS は 445 を要する。¹H NMR [本生成物は、配座異性体の混合物 (c 比約 60 / 40) として存在する。] (500 MHz, DMSO - d₆)。遊離塩基 (0.037 g、0.08 mmol) を、無水 DCM (1 mL) の入った 7 mL のねじキャップつきバイアルに移し、溶液を 0 に冷却した。HCl (Et₂O における 1 M 溶液 0.125 mL、0.13 mmol) を滴下して添加し、混合物を 15 分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、得られた固体を無水 Et₂O で倍散した。表題化合物を白色の固体として得た (0.041 g、0.08 mmol、98 % 収率)。UPLC : $r_t = 0.58$ 分、観察されたピーク : 446 (M + 1 - HCl)。C₂₅H₂₈ClN₅OS は 482 を要する。

20

30

40

【0096】

実施例 2 : FLIPR を用いたヒトオレキシン - 1 受容体および 2 受容体におけるアンタゴニスト親和性の決定

50

細胞培養

組換えヒトオレキシン - 1 受容体 (hOX1) またはヒトオレキシン - 2 受容体 (hOX2) を安定して発現する接着性のチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を、補体を有さない 10% ウシ胎仔血清 (Life Technologies, カタログ番号 10106-078) および 400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のジエネティシン G418 (Calbiochem, カタログ番号 345810) を補充した 最小必須培地 (Gibco/Invitrogen, カタログ番号; 22571-020) における培養で維持した。細胞を 37 °C で 95% : 5% の空気 : CO₂ の下で単層として増殖させ、3 ~ 4 日ごとに継代した。用いた最高の継代は 25 回であった。

【0097】

本実施例において用いたヒトオレキシン 1 受容体およびヒトオレキシン 2 受容体の配列は、Sakurai, T. et al (1998) Cell, 92 p. 573 ~ 585 において刊行されているとおりであったが、例外は、用いたヒトオレキシン 1 受容体配列が、位置 280 でアミノ酸残基アラニン (Ala) を有しており、Sakurai et al. において報告されたグリシン (Gly) ではないということであった。

【0098】

FLIPR (商標) を用いる [Ca²⁺]_i の測定

CHO-hOX1 細胞または CHO-hOX2 細胞を上記の培地においてウェルあたり 20,000 個の密度で黒色の透明な底の 384 ウェルプレートに蒔種し、一晚維持した (37 °C における 95% : 5% の空気 : CO₂) 。

【0099】

実験当日、培地を廃棄し、細胞を、2.5 mM の Probenecid を添加した標準緩衝液 (NaCl, 145 mM; KCl, 5 mM; HEPES, 20 mM; グルコース, 5.5 mM; MgCl₂, 1 mM; CaCl₂, 2 mM) で 3 回洗浄した。

【0100】

次に、プレートを暗所で室温で 60 分間、1 μM FLUO-4 AM 色素とともにインキュベートして、FLUO-4 AM を細胞に取り込ませた後、細胞内エステラーゼによって細胞に残ることができない FLUO-4 へと変換した。

【0101】

インキュベーション後、細胞を標準緩衝液で 3 回洗浄して細胞外色素を除去し、洗浄後に 30 μL の緩衝液を各ウェルにおいて放置した。本発明の化合物を 1.66 E - 05 M ~ 1.58 E - 11 M の範囲の最終アッセイ濃度で試験した。

【0102】

本発明の化合物を 10 mM のストック濃度のジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解した。これらの溶液を 384 化合物プレートにおける DMSO で連続希釈し、1 μL の各希釈物を試験化合物プレートに移した。細胞に化合物を添加する直前に、緩衝液 (50 μL / ウェル) を 1 μL の化合物コピープレートに添加した。

【0103】

50 μL / ウェルのヒトオレキシン A (hOrexin A) を含むアゴニスト刺激 384 ウェルプレートを調製した直後に、緩衝液を用いてストックプレートを希釈することによって用い：終濃度は、hOrexin A について算出された EC80 と等価である。この値を、実験の同じ日に、濃度反応曲線 (少なくとも 16 個の複製物) における hOrexin A を試験することによって得た。

【0104】

次に、負荷した細胞を試験化合物とともに 37 °C で 10 分間インキュベートした。次に、プレートを FLIPR (商標) (Molecular Devices, UK) に置き、細胞蛍光 (exc = 488 nm, em = 540 nm) をモニターした (Sullivan E, Tucker EM, Dale IL. Measurement of [Ca²⁺]_i using the fluometric imaging

10

20

30

40

50

plate reader (FLIPR). Lambert DG (編), Calcium Signaling Protocols. New Jersey: Humana Press, 1999, 125-136に収録)。基線蛍光読み取りを5~10秒間行った後、10 μ LのEC80 hOrexinA溶液を添加した。次に、蛍光を4~5分間読み取った。

【0105】

データ分析

FLIPRを用いた機能的応答を、ピーク蛍光強度 - 基線蛍光として測定し、同じプレートにおける阻害されていないオレキシンAによる誘導される応答の百分率として表した。反復性の曲線適合およびパラメータ概算を、4つのパラメータロジスティックモデルおよびMicrosoft Excelを用いて実施した(Bowen WP, Jerman JC. Nonlinear regression using spreadsheets. Trends Pharmacol. Sci. 1995; 16: 413-417)。アンタゴニスト親和性値(IC₅₀)を、改変したCheng-Prusoff補正を用いて機能的pK_i値に変換した(Cheng YC, Prusoff WH. Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50 percent inhibition (IC₅₀) of an enzymatic reaction. Biochem. Pharmacol. 1973, 22: 3099-3108)。

10

20

【数1】

$$fpki = -\log \frac{(IC_{50})}{(2 + (\frac{[アゴニスト]}{EC_{50}})^n)^{1/n} - 1}$$

【0106】

式中、[アゴニスト]は、アゴニスト濃度であり、EC₅₀は、アゴニスト用量反応曲線に由来する50%活性を与えるアゴニストの濃度であり、n = 用量反応曲線の傾斜である。n = 1のとき、等式は、より見慣れたCheng-Prusoff式に折りたたまれる。

30

【0107】

本方法に従って試験した実施例1の化合物のfpK_i値は、ヒトクローン化オレキシン-1受容体(位置280にアミノ酸残基アラニン有し、グリシンではない。)で8.3、およびヒトクローン化オレキシン-2受容体で8.2であった。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/EP2008/066215
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D487/04 A61K31/4985 A61P3/00 A61P25/00		
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) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, 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 03/002561 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB]; BRANCH CLIVE LESLIE [GB]; CHAN WAI NGOR []) 9 January 2003 (2003-01-09) cited in the application page 2, lines 24-29 page 37; example 5; table 1 pages 40-41; examples 28-34; table 2 page 43; example 41; table 3 claims 1-11	1-32
E	WO 2009/003997 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; ALVARO GIUSEPPE [IT]; AMANTINI DAVID [IT]; BELVE) 8 January 2009 (2009-01-08) the whole document	1-32
E	WO 2009/003993 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; ALVARO GIUSEPPE [IT]; AMANTINI DAVID [IT]; BELVE) 8 January 2009 (2009-01-08) the whole document	1-32
<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 *E* earlier document 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. *A* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 April 2009		Date of mailing of the international search report 07/05/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Marzi, Elena

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/066215

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03002561	A	09-01-2003	AT 332300 T 15-07-2006
			BR 0210609 A 20-07-2004
			CA 2451464 A1 09-01-2003
			CN 1549816 A 24-11-2004
			CZ 20033437 A3 15-09-2004
			DE 60212968 T2 01-02-2007
			EP 1399441 A1 24-03-2004
			ES 2266549 T3 01-03-2007
			HU 0400326 A2 28-09-2004
			JP 2005501027 T 13-01-2005
			MX PA03011706 A 19-03-2004
			US 2004180887 A1 16-09-2004
			US 2009036442 A1 05-02-2009
			US 2009012083 A1 08-01-2009
US 2008318944 A1 25-12-2008			
US 2009012122 A1 08-01-2009			
WO 2009003997	A	08-01-2009	NONE
WO 2009003993	A	08-01-2009	US 2009022670 A1 22-01-2009

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/22
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/00
A 6 1 P	25/30 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/30
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	1/08 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
		A 6 1 P	1/08

(81) 指定国 AP (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100091487

弁理士 中村 行孝

(74) 代理人 100107342

弁理士 横田 修孝

(74) 代理人 100111730

弁理士 伊藤 武泰

(74) 代理人 100126099

弁理士 反町 洋

(72) 発明者 ジュゼッペ、アルバロ

イタリア国ベローナ、ピア、アレッサンドロ、フレミング、2、グラクソスミスクライン、ソチエタ、ペル、アッツィオーニ

(72) 発明者 ダビッド、アマンティーニ

イタリア国ベローナ、ピア、アレッサンドロ、フレミング、2、グラクソスミスクライン、ソチエタ、ペル、アッツィオーニ

(72) 発明者 サンドロ、ベルベデーレ

イタリア国ベローナ、ピア、アレッサンドロ、フレミング、2、ケアオブ、グラクソスミスクライン、ソチエタ、ペル、アッツィオーニ

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE03 FF02 GG01 HH04

4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA05 ZA08

ZA12 ZA36 ZA66 ZA70 ZC42