

(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2007-520537

(P2007-520537A)

(43) 公表日 平成19年7月26日(2007.7.26)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 239/42 (2006.01)</b>	C O 7 D 239/42 C S P	4 C O 6 3
<b>A 6 1 K 31/505 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/505	4 C O 8 4
<b>C O 7 D 405/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 405/12	4 C O 8 6
<b>A 6 1 K 31/506 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/506	
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	

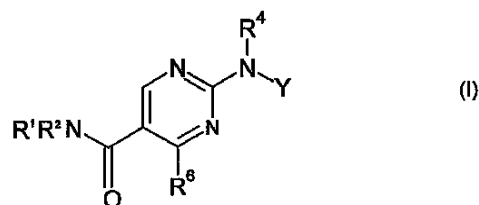
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 34 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-551904 (P2006-551904)	(71) 出願人	397009934
(86) (22) 出願日	平成17年2月1日 (2005.2.1)		グラクソ グループ リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成18年10月3日 (2006.10.3)		GLAXO GROUP LIMITED
(86) 国際出願番号	PCT/GB2005/000341		イギリス ミドルセックス ユービー6
(87) 国際公開番号	W02005/075440		Oエヌエヌ グリーンフォード パークレ
(87) 国際公開日	平成17年8月18日 (2005.8.18)		ー アペニュー グラクソ ウェルカム
(31) 優先権主張番号	0402356.0		ハウス (番地なし)
(32) 優先日	平成16年2月3日 (2004.2.3)		Glaxo Wellcome Hous
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		e, Berkeley Avenue G
			reenford, Middlesex
			UB6 ONN, Great Brita
			in
		(74) 代理人	100081422
			弁理士 田中 光雄
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 免疫病または炎症障害を治療するためのカンナビノイド2受容体の調節剤としての2- (フェニルアミノ) -ピリミジン-5-アミド

## (57) 【要約】

本発明は新規なピリミジン誘導体、例えば、式(I)の化合物、およびカンナビノイド2受容体の活性により媒介される、疾患、特に疼痛の治療におけるかかる化合物の使用またはその医薬組成物に関する。

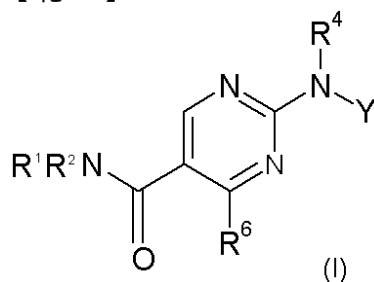


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) :

## 【化 1】



10

[ 式中 :

Y は、置換されていないか、あるいは 1 個、2 個または 3 個の置換基で置換されているフェニルであり ;

R<sup>1</sup> は水素、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル、または八口置換 C<sub>1</sub> - 6 アルキルから選択され ;

R<sup>2</sup> は (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> R<sup>3</sup> (m は 0 または 1 である) であり ;

あるいは R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれらが結合する N と一緒になって置換されていないか、または置換されている 4 - ないし 8 - 員の非芳香族複素環式環を形成し ;

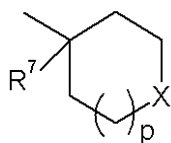
20

R<sup>3</sup> は置換されていないか、または置換されている 4 - ないし 8 - 員の非芳香族複素環基、置換されていないか、または置換されている C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル基、置換されていないか、または置換されている直鎖または分岐鎖状の C<sub>1</sub> - 10 アルキル、置換されていないか、または置換されている C<sub>5</sub> - 7 シクロアルケニル、あるいは R<sup>5</sup> であり ;

R<sup>4</sup> は水素、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル、または八口置換された C<sub>1</sub> - 6 アルキル、COCH<sub>3</sub> または SO<sub>2</sub>Me から選択され ;

R<sup>5</sup> は

## 【化 2】



30

(ここで、p は 0、1 または 2 であり、X は CH<sub>2</sub>、O、S、SO または SO<sub>2</sub> である) であり ;

R<sup>6</sup> は (C<sub>3</sub> - 6) シクロアルキル、4 - ないし 7 - 員の非芳香族複素環基または置換されていない C<sub>2</sub> - 6 アルキルまたは置換されている (C<sub>1</sub> - 6) アルキルであり ;

R<sup>7</sup> は OH、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ、NR<sup>8a</sup> R<sup>8b</sup>、NHCO R<sup>9</sup>、NH SO<sub>2</sub> R<sup>9</sup>、SO<sub>q</sub> R<sup>9</sup> であり ;

R<sup>8a</sup> は H または C<sub>1</sub> - 6 アルキルであり ;

R<sup>8b</sup> は H または C<sub>1</sub> - 6 アルキルであり ;

R<sup>9</sup> は C<sub>1</sub> - 6 アルキルであり ;

q は 0、1 または 2 である ]

で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体 ; ただし、R<sup>6</sup> は CH<sub>x</sub>F<sub>n</sub> 以外の基であり、ここで n は 1、2 または 3 であり、x は 0、1 または 2 であって、n と x は加算して 3 までの数である。

40

## 【請求項 2】

X が CH<sub>2</sub>、O または S であるところの、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 3】

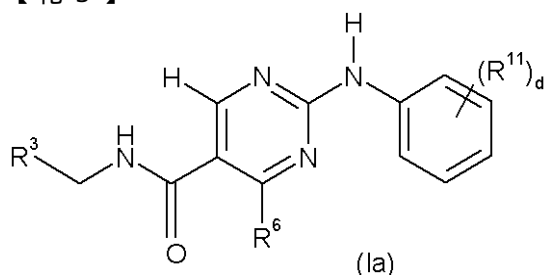
R<sup>6</sup> が (C<sub>3</sub> - 6) シクロアルキル、4 - ないし 7 - 員の非芳香族複素環基または置換されていない C<sub>2</sub> - 6 アルキルであるところの、請求項 1 または 2 記載の化合物。

50

## 【請求項 4】

式 ( I ) の化合物が、式 ( I a ) :

## 【化 3】



10

[ 式中 :

$R^3$  が置換されていないか、または置換されている 4 - ないし 8 - 員の非芳香族複素環基であり ;

$R^6$  が置換されていないか、または置換されている  $C_{2-6}$  アルキルであり ;

$R^{11}$  がハロ、シアノ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシまたはトリフルオロメトキシから選択され ;

d が 0、1、2 または 3 である ]

で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体であるところの、請求項 1 記載の化合物。

20

## 【請求項 5】

$R^6$  がエチル、置換されているエチル、イソプロピルまたは tert - ブチルのいずれかであるところの、請求項 1、2 または 4 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 6】

実施例 1 ないし 5 から選択される上記した請求項に記載の化合物。

## 【請求項 7】

請求項 1 ないし 6 に記載の化合物またはその医薬上許容される誘導体と、医薬上許容される担体または希釈体とを含む、医薬組成物。

## 【請求項 8】

さらに第二治療薬を含む、請求項 7 記載の医薬組成物。

30

## 【請求項 9】

カンナビノイド 2 受容体の活性により媒介される症状を患っているヒトまたは動物の対象を治療する方法であって、治療上有効量の請求項 1 ないし 6 に記載の式 ( I ) または ( I a ) の化合物あるいはその医薬上許容される誘導体を該対象に投与することを含む、方法。

## 【請求項 10】

免疫障害、炎症疾患、疼痛、関節リウマチ、多発性硬化症、骨関節炎または骨粗鬆得症を患っているヒトまたは動物の対象を治療する方法であって、治療上有効量の請求項 1 ないし 6 に記載の式 ( I ) または ( I a ) の化合物あるいはその医薬上許容される誘導体を該対象に投与することを含む、方法。

40

## 【発明の詳細な説明】

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

( 従来技術 )

本発明は、新規なピリミジン誘導体、これらの化合物を含有する医薬組成物、およびカンナビノイド受容体の活性の増加または減少によって直接または間接的に引き起こされる疾患、特に疼痛の治療におけるその使用に関する。

## 【0002】

( 技術分野 )

カンナビノイドは、インド大麻 ( Cannabis sativa ) に存在する特定のクラスの精神活

50

性化合物であり、約 60 の異なる分子を包含し、最も代表的なものは、カンナビノール、カンナビジオールおよびテトラヒドロカンナビノールの数種類の異性体である。大麻の治療活性についての知見は、5000 年前の中国の古代王朝に遡り、そこでは、大麻が喘息、偏頭痛およびいくつかの婦人科障害の治療に用いられていた。これらの使用は、後に、よく確立されるようになり、1850 年頃には、大麻抽出物が米国薬局方に収載され、1947 年までそのままであった。

カンナビノイドは、種々の系および/または器官に異なる影響を引き起こすことが知られており、最も重要なものは、中枢神経系および心血管系に対するものである。これらの影響には、記憶および認識における変化、多幸症および鎮静作用がある。カンナビノイドはまた、心拍数を増やし、全身の動脈圧を変化させる。気管支狭窄、免疫調節および炎症に関連する末梢の影響もまた観察されている。カンナビノイドの眼圧減少能ならびに呼吸および内分泌系に影響を与える能力もまた、よく報告されている。例えば、L.E. Hollister, *Health Aspects of Cannabis, Pharmacological Reviews*, Vol. 38, pp. 1-20, (1986)を参照のこと。より近年には、カンナビノイドが細胞性および体液性免疫応答を抑制し、抗炎症性を示すことが見出された。Wirth et al., *Antiinflammatory Properties of Cannabichrome, Life Science*, Vol. 26, pp. 1991-1995, (1980)を参照のこと。

10

#### 【0003】

上記の利益にもかかわらず、その精神活性的な影響（依存および耽溺を引き起こす）および未だ完全には解明されていない多種多様な副作用のため、大麻の治療的使用は論争上にある。該分野における仕事は1940年代から進行中であるが、カンナビノイドによる末梢の影響は直接媒介されるのであって、CNS影響に続発するのではないということを示す証拠は、受容体キャラクタリゼーションの不足、内在性カンナビノイドリガンドに関する情報不足、および近年まで、受容体サブタイプ選択的化合物の不足によって限られていた。

20

第1のカンナビノイド受容体は、主に、脳、神経細胞系、およびより少ない程度ではあるが、末梢レベルで位置することが見出された。その位置を考慮して、それは中枢受容体（CB1）と呼ばれた。Matsuda et al., "Structure of a Cannabinoid Receptor and Functional Expression of the Cloned cDNA," *Nature*, Vol. 346, pp. 561-564 (1990)参照のこと。第2のカンナビノイド受容体（CB2）は、脾臓において同定され、カンナビノイドの非精神活性影響を調節すると想定された。Munro et al., "Molecular Characterization of a Peripheral Receptor for Cannabinoids," *Nature*, Vol. 365, pp. 61-65 (1993)を参照のこと。

30

#### 【0004】

近年、両方のカンナビノイド受容体に対するアゴニストとして作用することのできるいくつかの化合物が調製されている。例えば、緑内障の治療におけるジヒドロキシピロール - (1, 2, 3 - d, e) - 1, 4 - ベンゾオキサジンの誘導体の使用および種々の神経病理、偏頭痛、癲癇、緑内障などの治療における免疫調節剤または向精神剤としての1, 5 - ジフェニル - ピラゾールの誘導体の使用が知られている。各々、米国特許第5, 112, 820号およびEP 576357を参照のこと。しかしながら、これらの化合物はCB1およびCB2受容体の両方に対して活性であるので、それらは深刻な精神活性影響を引き起こす可能性がある。

40

上記の記載および免疫系におけるCB2受容体の選択的な局在性は、異なる供給源の刺激に対する免疫および抗炎症応答の調節におけるCB2の特異的な役割を確かなものとする。

#### 【0005】

疼痛を患っている患者集団の全体の大きさは巨大であり（ほぼ3億人）、背痛、骨関節痛および術後疼痛患者が優位を占める。ニューロパシー痛（糖尿病、HIV、ヘルペス感染または発作によって誘導される症状などのニューロン病変に関連する）は、癌痛と同様に、より低いが、今だかなりの有病率で起こっている。

疼痛症状を起こす発病メカニズムは、2つの主要なカテゴリー：

50

炎症性組織応答の成分であるもの（炎症性疼痛）；

いくつかの形態のニューロン病変に起因するもの（ニューロパシー痛）

に分類することができる。

【 0 0 0 6 】

慢性炎症性疼痛は主に、骨関節炎、慢性腰痛および慢性関節リウマチからなる。該疼痛は、急性および進行性の傷害および／または炎症に起因する。自発性および誘発性の両方の疼痛が存在しうる。

生理学的過興奮およびさらに該過興奮を増強する炎症性メディエーターの放出の結果として、根本的な病理学的過敏性がある。CB<sub>2</sub>受容体は、炎症性細胞（T細胞、B細胞、マクロファージ、マスト細胞）において発現され、細胞性相互作用／炎症性メディエーター放出の阻害を介して免疫抑制の媒介となる。CB<sub>2</sub>受容体は、また、知覚神経末端において発現されることもあり、したがって、痛覚過敏を直接阻害することもある。

10

【 0 0 0 7 】

免疫調節、炎症、骨粗鬆症、心血管疾患、腎臓疾患および他の病態におけるCB<sub>2</sub>の役割は、現在研究中である。カンナビノイドが異なる機能的影響を調節することのできる受容体において作用するという事実を考慮して、CB<sub>2</sub>とCB<sub>1</sub>との間の低いホモロジーを考慮すると、特異的受容体サブタイプに選択的な薬物のクラスを開発することの重要性は明らかである。現在入手可能な天然または合成カンナビノイドは、両方の受容体に対して活性であるので、該機能を果たさない。

上記に基づいて、カンナビノイドの受容体を選択的に調節することのできる化合物、したがって、かかる受容体に関連する病理に対する要望がある。かくして、CB<sub>2</sub>調節剤は、免疫障害、炎症、骨粗鬆症、腎虚血および他の病理生理学的症状の薬物療法に対する独特のアプローチを提供する。

20

【 0 0 0 8 】

本発明は、種々の障害の治療に有用な式（I）の新規なピリミジン誘導体およびその医薬上許容される誘導体、これらの化合物または誘導体を含有する医薬組成物、およびCB<sub>2</sub>受容体調節剤としてのその使用を提供する。

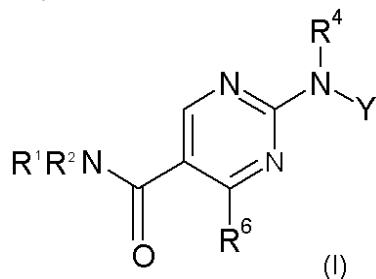
本発明は、さらに、ヒトを包含する動物においてCB<sub>2</sub>受容体によって媒介される疾患を治療する方法であって、治療に必要な動物に、有効量の式（I）の化合物またはその医薬上許容される誘導体を投与することを特徴とする方法を含む。

30

【 0 0 0 9 】

本発明は、式（I）：

【 化 1 】



40

【 0 0 1 0 】

[ 式中：

Yは、置換されていないか、あるいは1個、2個または3個の置換基で置換されているフェニルであり；

R<sup>1</sup>は水素、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル、または八口置換C<sub>1</sub> - 6 アルキルから選択され；

R<sup>2</sup>は(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>3</sup>（mは0または1である）であり；

あるいはR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれらが結合するNと一緒に置換されていないか、または置換されている4 - ないし8 - 員の非芳香族複素環式環を形成し；

50

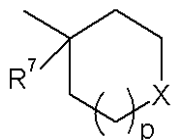
$R^3$  は置換されていないか、または置換されている 4 - ないし 8 - 員の非芳香族複素環基、置換されていないか、または置換されている  $C_3 - 8$  シクロアルキル基、置換されていないか、または置換されている直鎖または分岐鎖状の  $C_1 - 10$  アルキル、置換されていないか、または置換されている  $C_5 - 7$  シクロアルケニル、あるいは  $R^5$  であり；

$R^4$  は水素、 $C_1 - 6$  アルキル、 $C_3 - 6$  シクロアルキル、または八口置換された  $C_1 - 6$  アルキル、 $COCH_3$  または  $SO_2Me$  から選択され；

【0011】

$R^5$  は

【化2】



10

(ここで、 $p$  は 0、1 または 2 であり、 $X$  は  $CH_2$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $SO$  または  $SO_2$  である) であり；

【0012】

$R^6$  は ( $C_3 - 6$ ) シクロアルキル、4 - ないし 7 - 員の非芳香族複素環基または置換されていない  $C_2 - 6$  アルキルまたは置換されている ( $C_1 - 6$ ) アルキルであり；

$R^7$  は  $OH$ 、 $C_1 - 6$  アルコキシ、 $NR^{8a}R^{8b}$ 、 $NHCOR^9$ 、 $NHSO_2R^9$ 、 $SO_qR^9$  であり；

20

$R^{8a}$  は  $H$  または  $C_1 - 6$  アルキルであり；

$R^{8b}$  は  $H$  または  $C_1 - 6$  アルキルであり；

$R^9$  は  $C_1 - 6$  アルキルであり；

$q$  は 0、1 または 2 である]

で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体を提供する；ただし、 $R^6$  は  $CH_xF_n$  以外の基であり、ここで  $n$  は 1、2 または 3 であり、 $x$  は 0、1 または 2 であって、 $n$  と  $x$  は加算して 3 までの数である。

【0013】

$R^6$  が  $CH_xF_n$  であり、ここで  $n$  は 1、2 または 3 であり、 $x$  は 0、1 または 2 であって、 $n$  と  $x$  が加算して 3 までである化合物は、係属中の国際出願 PCT/EPO3/09217 (公開番号 WO04/018433) に開示されている。

30

一の実施態様において、 $X$  は  $CH_2$ 、 $O$  または  $S$  である。

一の実施態様において、 $Y$  は置換されているフェニルである。一の実施態様において、 $Y$  は 1 個または 2 個の置換基で置換されている。

一の実施態様において、 $R^1$  は水素である。

一の実施態様において、 $R^4$  は  $C_1 - 6$  アルキルまたは水素であり、さらなる実施態様においてメチルまたは水素であり、より好ましくは水素である。

【0014】

一の実施態様において、 $R^6$  は置換されていないか、または置換されている  $C_2 - 6$  アルキルであり、より好ましくはエチル、イソプロピルまたは *tert*-ブチルである。

40

一の実施態様において、 $R^7$  は  $OH$  である。

一の実施態様において、 $X$  は  $CH_2$  である。

一の実施態様において、 $R^3$  が置換されていてもよい  $C_3 - 8$  シクロアルキル基または置換されていてもよい 4 - ないし 8 - 員の非芳香族複素環基である場合、 $m$  は 1 である。

一の実施態様において、 $R^2$  は  $CH_2R^3$  である。

一の実施態様において、 $R^3$  は置換されていないか、または置換されている 4 - または 8 - 員の非芳香族複素環基である。

【0015】

$Y$  が置換されている場合、置換基 (複数でも可) は： $C_1 - 6$  アルキル、八口置換の  $C_1 - 6$  アルキル、 $C_1 - 6$  アルコキシ、ヒドロキシ基、シアノ基、八口、 $C_1 - 6$  アルキ

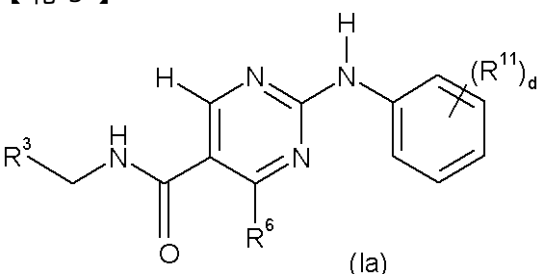
50

ルスルホニル基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{COOH}$ 、ハロ置換の $\text{C}_1 - 6$ アルコキシ、または $\text{SO}_2\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ （ここで、 $\text{R}^{8a}$ および $\text{R}^{8b}$ は上記と同意義である）から選択される。

一の実施態様において、Yはハロ、シアノ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシまたはトリフルオロメトキシで置換されている。

【0016】

一の実施態様において、式(I)の化合物は、式(Ia)：



10

【0017】

[式中：

$\text{R}^3$ が置換されていないか、または置換されている4 - ないし8 - 員の非芳香族複素環基であり；

20

$\text{R}^6$ が置換されていないか、または置換されている $\text{C}_2 - 6$ アルキルであり；

$\text{R}^{11}$ がハロ、シアノ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシまたはトリフルオロメトキシから選択され；

dが0、1、2または3である]

で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体である。

【0018】

一の実施態様において、 $\text{R}^3$ はシクロヘキシルまたはテトラヒドロピラン基である。

一の実施態様において、 $\text{R}^6$ はエチル、置換されているエチル、イソプロピルまたはtert-ブチルである。

$\text{R}^1$ と $\text{R}^2$ がそれらの結合するNと一緒にあって4 - ないし8 - 員の置換されている非芳香族複素環式環を形成する場合、あるいは $\text{R}^3$ が置換されている場合、置換基（複数でも可）は、好ましくは、 $\text{C}_1 - 6$ アルキル、 $\text{C}_1 - 6$ アルコキシ、ヒドロキシ基、シアノ基、ハロまたはスルホニル基、メチルスルホニル、 $\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $(=\text{O})$ 、 $\text{CONHCH}_3$ 、および $\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ （ここで、 $\text{R}^{8a}$ および $\text{R}^{8b}$ は上記と同意義である）から選択される。

30

【0019】

$\text{R}^1$ と $\text{R}^2$ がそれらの結合するNと一緒にあって4 - ないし8 - 員の置換されている非芳香族複素環式環を形成する場合、あるいは $\text{R}^3$ が置換されている場合、1個、2個または3個の置換が存在しうる。

$\text{R}^6$ が1個、2個または3個の置換基で置換されている場合、その置換基（複数でも可）は、好ましくは、OH、ハロ、シアノ、 $\text{C}_1 - 6$ アルコキシ、 $\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ 、 $\text{NHCOOR}^9$ 、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $\text{SO}_q\text{R}^9$ （ここで、 $\text{R}^{8a}$ 、 $\text{R}^{8b}$ 、 $\text{R}^9$ およびqは上記と同意義である）から選択される。

40

【0020】

好ましくは、該化合物は100倍選択的であり、すなわち、式(I)の化合物は、クローン化ヒトカンナビノイドCB1受容体でのEC50値の少なくとも100倍のクローン化ヒトカンナビノイドCB2受容体でのEC50値を有するか、またはCB1受容体で10%未満の効果を有する。

【0021】

本発明は、別記しないかぎり、下記の定義を用いて記載される。

50

「医薬上許容される誘導体」なる語は、式(Ⅰ)の化合物、またはレシipientへの投与時に、式(Ⅰ)の化合物またはその活性な代謝産物もしくは残基を(直接的または間接的に)提供することのできるいずれか他の化合物のいずれかの医薬上許容される塩、エステル、かかるエステルの塩または溶媒和物を意味する。

医薬上許容される誘導体を提供するために、式(Ⅰ)の化合物の官能基のいずれかにおいて該化合物を修飾してもよいこと、および式(Ⅰ)の化合物が一以上の位置で誘導体化されてもよいことは、当業者に明らかであろう。

#### 【0022】

医薬的使用の場合、上記の塩は、生理学上許容される塩であるが、他の塩もまた、例えば、式(Ⅰ)の化合物およびその生理学上許容される塩の調製に使用されうことは明らかであろう。医薬上許容される塩は、Berge, Bighley and Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19によって記載されるものを包含する。「医薬上許容される塩」なる語は、無機塩基および有機塩基を包含する医薬上許容される非毒性の塩基から調製される塩を包含する。無機塩基から誘導される塩は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン(Ⅲ)塩、マンガン(Ⅱ)、カリウム、ナトリウム、亜鉛などを包含する。医薬上許容される有機非毒性塩基から誘導される塩は、第一級、二級および三級アミン、天然置換アミンを包含する置換アミン、環状アミン、および塩基性イオン交換樹脂、例えば、アルギニン、ペタイン、カフェイン、コリン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチル-モルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン(hydrabamine)、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリスヒドロキシメチルアミンメタン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどの塩を包含する。本発明の化合物が塩基性の場合、塩は、無機および有機酸を包含する医薬上許容される非毒性の酸から調製されう。かかる酸は、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸などを包含する。

#### 【0023】

医薬上許容される塩の好ましい例は、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウムおよびナトリウム塩、およびマレイン酸、フマル酸、安息香酸、アスコルビン酸、パモ酸、コハク酸、塩酸、硫酸、ビスメチレンサルチル酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、プロピオン酸、酒石酸、サリチル酸、クエン酸、グルコン酸、アルパラギン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、イタコン酸、グリコール酸、p-アミノ安息香酸、グルタミン酸、ベンゼンスルホン酸、シクロヘキシルスルファミン酸、リン酸および硝酸から形成される塩を包含する。

#### 【0024】

「ハロゲンまたはハロ」なる語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を示すために使用される。

「アルキル」なる語は、基または基の一部として、直鎖または分枝鎖アルキル基あるいはその組み合わせ、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、1,1-ジメチルエチル、またはその組み合わせを意味する。「アルコキシ」なる語は、基または基の一部として、鎖に結合した酸素原子を有する直鎖、分枝鎖または環状鎖アルキル基、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ基、ペントキシ、ヘキシルオキシ基、シクロペントキシ、またはシクロヘキシルオキシ基を意味する。

#### 【0025】

10

20

30

40

50



「シクロアルキル」なる語は、閉環した 3 - ないし 7 - 員の非芳香族環、例えば、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルを意味する。

$R^1$  および  $R^2$  がその結合する N と一緒になって所望により置換されていてもよい非芳香族複素環式環を形成する場合、該環は所望により 1 個、2 個、3 個または 4 個のさらなるヘテロ原子を含有してもよい。該環は飽和であっても、不飽和であってもよい。好ましくはさらなるヘテロ原子は、酸素、窒素または硫黄より選択される。4 員の複素環式環の一例がアゼチジニルである。5 員の複素環式環の例としてピロリジニルが挙げられる。6 員の複素環式環の例として、モルホリノ、ピペリジニルまたはピペリジニルが挙げられる。付加的な一例がテトラヒドロピリジニルである。7 員の複素環式環の例がアザピンまたはオキサピンである。8 員の複素環式環の例がアザシクロオクタニル、アザオキサシクロ

10

#### 【0026】

$R^3$  または  $R^6$  が所望により置換されていてもよい非芳香族複素環基である場合、該環は 1 個、2 個、3 個または 4 個のヘテロ原子を含有してもよい。好ましくは、ヘテロ原子は酸素、窒素または硫黄より選択される。4 - 員の基の例が、2 - または 3 - アゼチジニル、オキセタニル、チオキセタニル、チオキセタニル - s - オキシドおよびチオキセタニル - s , s - ジオキシドである。この場合の 5 - 員の複素環基の例として、ジオキサニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニルおよびテトラヒドロチオフェニル - s , s - ジオキシドが挙げられる。付加的な例がテトラヒドロチオフェニル - s - オキシドである。6 - 員の複素環基の例がモルホリニル、ピペリジニル、ピペ

20

30

#### 【0027】

本発明の好ましい化合物は、以下の化合物から選択できる：

2 - ( 3 - クロロフェニルアミノ ) - 4 - イソプロピルピリミジン - 5 - カルボン酸シクロヘキシル - メチル - アミド；

2 - ( 3 - クロロフェニルアミノ ) - 4 - イソプロピルピリミジン - 5 - カルボン酸 ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - アミド；

2 - ( 3 - クロロフェニルアミノ ) - 4 - エチルピリミジン - 5 - カルボン酸シクロヘキシル - メチル - アミド；

2 - ( 3 - クロロフェニルアミノ ) - 4 - エチルピリミジン - 5 - カルボン酸 ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - アミド；

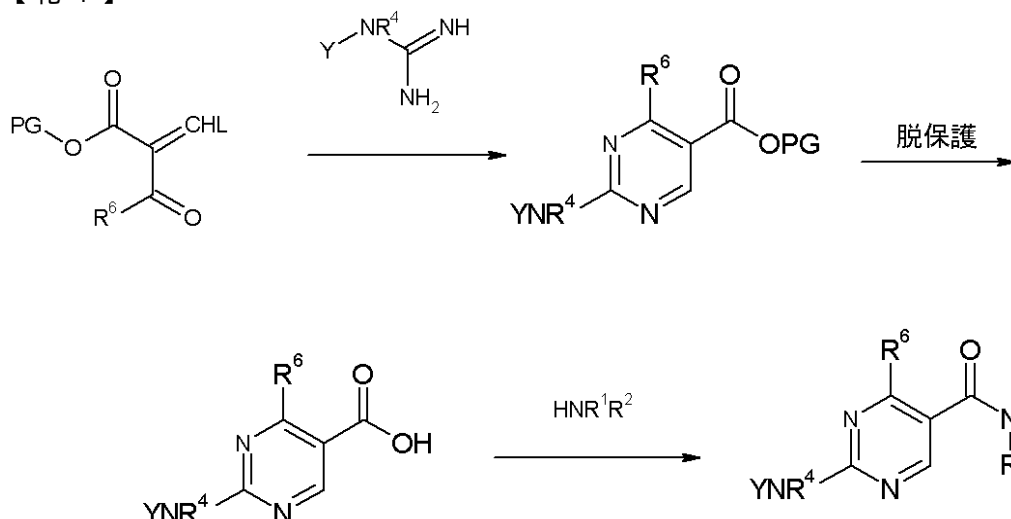
40

およびその医薬上許容される誘導体。

#### 【0028】

式 ( I ) の化合物は以下のスキームに記載されるように調製されうる：

## 【化 4】



10

## 【0029】

式中、Lは脱離基、例えば、ハロ、O-C<sub>1-6</sub>アルキル、例えば、メトキシ、エトキシまたはNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>であり、ここでR<sup>a</sup>またはR<sup>b</sup>は、独立して、C<sub>1-6</sub>アルキルから選択され；PGは保護基、例えばメチル、エチルまたはベンジルであり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>およびYは式(I)の化合物について上記したとおりである。

20

## 【0030】

本発明は、式(I)の化合物の全ての異性体およびその医薬上許容される誘導体を包含し、全ての幾何、互変および光学形態およびその混合物(例えば、ラセミ混合物)を包含することが理解されるべきである。付加的なキラル中心が式(I)の化合物に存在する場合、本発明は、その混合物を包含する全ての可能なジアステレオマーをその範囲内に包含する。異なる異性形態は、常法によって他から一つを分離または分割されてもよく、あるいは通常の合成方法または立体特異的もしくは不斉合成によって、所定の異性体を得てもよい。

本発明は、また、同位体で標識した化合物を包含し、それは、1以上の原子が天然で通常見出される原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子によって置換されているという事実を除けば、式Iおよびそれ以降に示される化合物と同一である。本発明の化合物中に組み込むことのできる同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、ヨウ素、および塩素の同位体、例えば、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>18</sup>F、<sup>125</sup>Iおよび<sup>125</sup>Iを包含する。

30

## 【0031】

上記の同位体および/または他の原子の同位体を含有する本発明の化合物および該化合物の医薬上許容される塩は、本発明の範囲内にある。本発明の同位体で標識した化合物、例えば、<sup>3</sup>H、<sup>14</sup>Cなどの放射性同位体がその中に組み込まれた化合物は、薬物および/または基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム化、すなわち、<sup>3</sup>Hおよび炭素-14、すなわち、<sup>14</sup>C同位体が、その調製の簡便さおよび検出能力のために、特に好ましい。<sup>11</sup>Cおよび<sup>18</sup>F同位体は特にPET(陽電子放出断層撮影法)において有用であり、<sup>125</sup>I同位体は特にSPECT(シングルフォトン断層撮影法)において有用であり、全て、脳画像化において有用である。さらに、より重い同位体、例えば、ジユテリウム、すなわち、<sup>2</sup>Hでの置換は、より大きな代謝安定性に起因するある特定の治療的利益、例えば、イン・ビボ半減期の増加または必要な投与量の減少を提供することができ、したがって、いくつかの環境において好ましいことがある。本発明の式Iおよびその後の同位体標識化合物は、一般に、スキームおよび/または下記の実施例に開示される手法を行うことによって、容易に入手可能な同位体標識試薬を非同位体標識試薬の代わりに用いることによって調製できる。

40

## 【0032】

50

式 (I) の化合物は、結晶または非結晶形態において調製されてもよく、結晶の場合、所望により、水和または溶媒和化されてもよい。本発明は、その範囲内に、化学量論量の水和物または溶媒和物ならびに種々の量の水および/または溶媒を含有する化合物を包含する。

本発明の化合物は、CB2受容体に選択的に結合し、したがって、CB2受容体媒介性疾患を治療するのに有用である可能性がある。

#### 【0033】

CB2受容体に対する結合能を考慮すると、本発明の化合物は、下記の障害の治療に有用でありうる。かくして、式 (I) の化合物は、鎮痛剤として有用でありうる。例えば、それらは、疾患修飾および関節構造保持の特性を包含する慢性炎症性疼痛（例えば、慢性関節リウマチ、骨関節炎、リウマチ様脊椎炎、通風性関節炎および若年性関節炎に関連する疼痛）；筋骨格系疼痛；腰痛および頸痛；捻挫および過労；ニューロパシー痛；交感神経依存性疼痛；筋炎；癌および結合組織炎に関連する疼痛；偏頭痛に関連する疼痛；インフルエンザまたは他のウイルス感染、例えば、感冒に関連する疼痛；リウマチ熱；機能的腸疾患、例えば、非潰瘍性消化不良、心臓以外の胸痛および過敏性大腸症候群に関連する疼痛；心筋虚血に関連する疼痛；術後疼痛；頭痛；歯痛；および月経困難症の治療において有用でありうる。

本発明の化合物は、また、多発性硬化症、慢性関節リウマチ、骨関節炎、リウマチ様脊椎炎、通風性関節炎および若年性関節炎における疾患修飾または関節構造保持にも有用でありうる。

#### 【0034】

本発明の化合物は、特に、ニューロパシー痛の治療に有用でありうる。ニューロパシー痛症候群は、ニューロン傷害に続いて発症し、その結果生じる疼痛は何ヶ月または何年もの間、元々の傷害が治癒した後であっても持続しうる。ニューロン傷害は、末梢神経、後根、脊髄、または脳における特定領域において起こりうる。ニューロパシー痛症候群は、伝統的には、それらを引き起こした疾患または事象にしたがって分類される。ニューロパシー痛症候群は：糖尿病性ニューロパシー；座骨神経痛；非特異的腰痛；多発性硬化症疼痛；線維筋痛；HIV-関連ニューロパシー；ヘルペス後神経痛；三叉神経痛；および物理的外傷、切断、癌、毒または慢性炎症状態に起因する疼痛を包含する。これらの症状は治療が困難であり、限られた効力を有するいくつかの薬物が知られているが、完全な疼痛抑制はめったに達成されない。ニューロパシー痛の徴候は、信じられないほど不均一であり、しばしば、自発的な撃つような痛みおよび刺すような痛み、または進行中の焼けているような痛みとして描写される。さらに、「しびれ (pins and needles)」のような普通は痛みのない感覚に付随する疼痛（感覚異常および知覚不全）、触感に対する感受性増加（知覚過敏症）、無害の刺激後の痛みのある感覚（動的、静的または温度による異疼痛）、有害な刺激に対する感受性増加（温度、冷氣、機械的痛覚過敏）、刺激の除去後に持続する疼痛感覚（痛覚過敏）または選択的知覚経路の不在もしくは該経路における欠損（痛覚不全）がある。

#### 【0035】

式 (I) の化合物はまた、発熱の治療にも有用でありうる。

式 (I) の化合物は、また、炎症の治療、例えば、皮膚病（例えば、日焼け、火傷、湿疹、皮膚炎、乾癬）；眼病、例えば、緑内障、網膜炎、網膜症、ブドウ膜炎および眼組織に対する急性傷害（例えば、結膜炎）；肺障害（例えば、喘息、気管支炎、気腫、アレルギー性鼻炎、呼吸障害症候群、鳩飼病、農夫肺、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)）；胃腸管障害（例えば、アフタ性潰瘍、クローン病、アトピー性胃炎、痘瘡状胃炎 (gastritis varioliforme)、潰瘍性大腸炎、セリアック病、局所性回腸炎、過敏性大腸症候群、炎症性腸疾患、胃食道逆流疾患）；臓器移植；炎症性成分を伴う他の症状、例えば、血管性疾患、偏頭痛、結節性動脈周囲炎、甲状腺炎、無形成性貧血、ホジキン病、鞏皮症 (scleroderma)、重症筋無力症、多発性硬化症、サルコイドーシス、ネフローゼ症候群、ベーチェット症候群、多発性筋炎、歯肉炎、心筋虚血、発熱、全身性エリテマトーデス、腱炎、滑

液包炎、およびシェーグレン症候群の治療において有用でありうる。

【0036】

式(I)の化合物はまた、膀胱の炎症後の膀胱過弛緩の治療にて有用でありうる。

式(I)の化合物はまた、免疫学的疾患、例えば、自己免疫疾患、免疫学的欠乏疾患の治療または臓器移植においても有用である。式(I)の化合物はまた、HIV感染の潜伏期間を増加するのに有用でありうる。

式(I)の化合物は、また、異常な血小板機能の疾患(例えば、閉塞性血管疾患)の治療において有用でありうる。

式(I)の化合物はまた、神経炎、胸焼け、嚥下障害、骨盤過敏症、尿失禁、膀胱炎またはかゆみ症の治療に有用でありうる。

式(I)の化合物は、利尿作用を有する薬物の調製にも有用でありうる。

【0037】

式(I)の化合物は、また、性不能症または勃起不全の治療にも有用でありうる。

式(I)の化合物は、また、非ステロイド性の抗炎症薬(NSAIDs)およびシクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)阻害剤の血流力学的副作用を緩和するのに有用でありうる。

【0038】

式(I)の化合物は、また、神経変性疾患および神経変性、例えば、痴呆、特に変性痴呆(老人性痴呆、アルツハイマー病、ピック病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病およびクロイツフェルト-ヤコブ病、運動ニューロン疾患を包含する)；血管性痴呆(多重梗塞性痴呆症を包含する)；ならびに頭蓋内空間を占めている病変に付随する痴呆症；外傷；感染および関連の症状(HIV感染を包含する)；パーキンソン病における痴呆；代謝；毒；無酸素症およびビタミン不足；および加齢に付随する軽度認識障害、特に、加齢に伴う記憶障害(Age Associated Memory Impairment)の治療においても有用でありうる。

式(I)の化合物は、また、神経防護、および発作、心停止、肺バイパス、外傷性脳傷害、脊髄損傷などに付随する神経変性の治療においても有用でありうる。

式(I)の化合物は、また、耳鳴りの治療においても有用でありうる。

【0039】

式(I)の化合物は、また、精神病、例えば、統合失調症、鬱(本明細書において、双極性鬱病、単極性鬱病、精神病的特点を伴う、または伴わない単一性または再発性大鬱病性エピソード、緊張病性特徴、鬱病性特徴、不定型な特徴または分娩後発症、季節性情動障害、早期または後期発症を伴い、不定型な特徴を伴う、または伴わない気分変調障害、神経症鬱病および社会恐怖症、痴呆症、例えば、アルツハイマー型の痴呆症に伴う鬱病、統合失調性感情障害または鬱型、および限定するものではないが、心筋梗塞、糖尿病、流産または墮胎などを包含する一般的な病状に由来する抑鬱性障害を包含するものとして使用される)、不安障害(全身性化した不安障害および社会的不安障害を包含する)、疼痛障害、広場恐怖症、社会恐怖症、強迫障害および外傷後ストレス障害、痴呆、健忘症および年齢に関連する記憶障害を包含する記憶障害、食欲不振および神経性大食症を包含する摂食行動障害、性的機能不全、睡眠障害(概日リズムの妨害、睡眠異常、睡眠時無呼吸およびナルコレプシーを包含する)、コカイン、エタノール、ニコチン、ベンゾジアゼピン、アルコール、カフェイン、フェンシクリジン(フェンシクリジン様化合物)、アヘン剤(例えば、大麻、ヘロイン、モルヒネ)、アンフェタミンまたはアンフェタミン関連薬物(例えば、デキストロアンフェタミン、メチルアンフェタミン)またはその組み合わせなどの薬物濫用からの離脱の治療において有用でありうる。

【0040】

式(I)の化合物は、また、依存症誘導性薬剤に対する依存の予防または減少、あるいは該薬剤に対する耐性または逆耐性の予防または減少にも有用である。依存症誘導性薬剤の例は、オピオイド(例えば、モルヒネ)、CNS抑制剤(例えば、エタノール)、精神刺激剤(例えば、コカイン)およびニコチンを包含する。

10

20

30

40

50

式 ( I ) の化合物はまた、腎不全 ( 腎炎、特に、メサングウム増殖性糸球体腎炎、腎炎症候群 ) 、肝機能不全 ( 肝炎、硬変 ) 、胃腸機能不全 ( 下痢 ) および大腸癌の治療においても有用でありうる。

【 0 0 4 1 】

本明細書で用いる場合の「治療」または「治療する」なる語は、確立された障害の治療を包含し、さらにその予防も包含する。「予防」なる語は、本明細書にて、すでに罹患した対象の徴候の防止、あるいは罹患した対象における徴候の再発の防止を意味するのに使用され、苦痛を完全に防止することに限定されるものではない。

【 0 0 4 2 】

本発明のさらなる態様によると、発明者らは、ヒトまたは獣医学用医薬における使用のための式 ( I ) の化合物またはその医薬上許容される誘導体を提供する。

本発明の別の態様によると、発明者らは、カンナビノイド 2 受容体の活性によって媒介される症状の治療において有用な式 ( I ) の化合物またはその医薬上許容される誘導体を提供する。

【 0 0 4 3 】

本発明のさらなる態様によると、発明者らは、治療上有効量の式 ( I ) の化合物またはその医薬上許容される誘導体を対象に投与することを特徴とする、カンナビノイド 2 受容体の活性によって媒介される症状を患っているヒトまたは動物対象を治療する方法を提供する。

本発明のさらなる態様によると、発明者らは、有効量の式 ( I ) の化合物またはその医薬上許容される誘導体を対象に投与することを特徴とする、免疫障害、炎症性障害、疼痛、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、骨関節炎または骨粗鬆症に罹患しているヒトまたは動物対象を治療する方法を提供する。

【 0 0 4 4 】

好ましくは、疼痛は、炎症性疼痛、内臓痛、癌痛、ニューロパシー痛、腰痛、筋骨格系疼痛、術後疼痛、急性疼痛および偏頭痛から選択される。より好ましくは、炎症性疼痛は慢性関節リウマチまたは骨関節炎に関連した疼痛である。

【 0 0 4 5 】

本発明の別の態様によると、免疫障害、炎症性障害、疼痛、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、骨関節炎または骨粗鬆症などの症状の治療または予防のための治療剤の製造のための式 ( I ) の化合物またはその医薬上許容される誘導体の使用が提供される。

式 ( I ) の化合物またはその医薬上許容される誘導体をヒトおよび他の哺乳動物の治療に使用するために、それは通常、標準的な製薬習慣にしたがって医薬組成物に処方される。したがって、本発明の別の態様において、ヒトまたは獣医学用医薬における使用に適応した式 ( I ) の化合物またはその医薬上許容される誘導体を含んでなる医薬組成物が提供される。

【 0 0 4 6 】

本明細書で使用される場合、「調節剤」なる語は、アンタゴニスト、部分的または全体アゴニスト、および逆アゴニストを意味する。

式 ( I ) の化合物およびその医薬上許容される誘導体は、示された疾患の治療のための標準的な方法において、例えば、経口、非経口、舌下、皮膚、鼻腔内、経皮、直腸、吸入またはバツカル投与によって投与されうる。

経口により服用される場合に活性である式 ( I ) の化合物またはその医薬上許容される誘導体の組成物は、シロップ、錠剤、カプセルおよびロゼンジとして処方することができる。シロップ処方は、一般に、液体担体、例えば、フレーバー剤もしくは着色料を含有するエタノール、落花生油、オリーブ油、グリセリンまたは水中における化合物または塩の懸濁液または溶液からなる。組成物が錠剤の形態である場合、固形処方を調製するのに慣用的に使用されるいずれの医薬担体を用いてもよい。かかる担体の例は、ステアリン酸マグネシウム、白土、タルク、ゼラチン、アラビアゴム、ステアリン酸、デンプン、ラクトースおよびシュクロースを包含する。組成物がカプセルの形態である場合、いずれの慣

10

20

30

40

50

用的なカプセル封入も適当であり、例えば、上記の担体を用いてハードゼラチンカプセル外皮に封入する。組成物がソフトゼラチンカプセルの形態である場合、分散液または懸濁液の調製に慣用的に使用されるいずれかの医薬担体、例えば、水性ゴム、セルロース、珪酸塩または油を考えてもよく、ソフトゼラチンカプセル外皮中に配合される。

#### 【0047】

典型的な非経口組成物は、非経口的に許容される油、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、落花生油またはゴマ油を含有していてもよい滅菌水性または非水性担体中における化合物または誘導体の溶液または懸濁液からなる。

吸入のための典型的な組成物は、乾燥粉末として、または通常のプロペラント、例えば、ジクロロジフルオロメタンまたはトリクロロフルオロメタンを用いるエアロゾルの形態において投与されうる溶液、懸濁液またはエマルジョンの形態である。

典型的な座剤処方、該方法で投与した場合に活性な式(I)の化合物またはその医薬上許容される誘導体と結合剤および/または滑沢剤、例えば、グリコール重合体、ゼラチン、ココア脂または他の低融点植物性ワックスもしくは脂またはその合成類似体を含んでなる。

典型的な皮膚および経皮処方、通常の水性または非水性ビヒクル、例えば、クリーム、軟膏、ローションまたはペーストを含むか、または薬物を加えた膏薬、パッチまたは膜の形態である。

#### 【0048】

好ましくは、組成物は、患者が単一投与量を投与できるように、単位投与形態、例えば、錠剤、カプセルまたは定量エアロゾルである。

経口投与のための各投与単位は、適当には、遊離の酸として計算された式(I)の化合物またはその医薬上許容される誘導体を  $0.01 \text{ mg} \sim 500 \text{ mg/kg}$ 、好ましくは  $0.01 \text{ mg} \sim 100 \text{ mg/kg}$  を含有し、非経口投与のための各投与量単位は、適当には、 $0.001 \text{ mg} \sim 100 \text{ mg/kg}$  を含有する。鼻腔内投与のための各投与量単位は、一人あたり適当には、 $1 \sim 400 \text{ mg}$ 、好ましくは、 $10 \sim 200 \text{ mg}$  を含有する。局所的処方、適当には、式(I)の化合物を  $0.01 \sim 5.0\%$  含有する。

#### 【0049】

経口投与のための一日の投与方針は、適当には、遊離の酸として計算された式(I)の化合物またはその医薬上許容される誘導体が約  $0.01 \text{ mg/kg} \sim 1000 \text{ mg/kg}$  である。非経口投与のための一日の投与方針は、適当には、遊離の酸として計算された式(I)の化合物またはその医薬上許容される誘導体が約  $0.001 \text{ mg/kg} \sim 200 \text{ mg/kg}$  である。鼻腔内投与および経口吸入のための一日の投与方針は、適当には、約  $10 \sim 500 \text{ mg/人}$  である。活性材料は、所望の活性を示すのに十分な、一日に  $1 \sim 6$  回投与されてもよい。

#### 【0050】

本発明の化合物をナノ粒子として調製することは有益でありうる。これは、化合物の経口バイオアベイラビリティを改善しうる。本発明の目的の場合、「ナノ粒子」は、粒子の  $50\%$  が  $1 \mu\text{m}$  未満、より好ましくは  $0.75 \mu\text{m}$  未満の粒径を有する固形粒子として定義される。

式(I)の化合物の固形粒子の粒径は、レーザー回析によって測定されうる。レーザー回析による粒径の測定に適当な機械は、QUICK分散ユニットが取り付けられたHELLOS光学ベンチを用いるLecotracレーザー粒径分析機である。

#### 【0051】

ナノ粒子形態における固形粒子の多くの合成法が知られている。典型的には、これらの方法は、粉碎(milling)法、好ましくは、いったん形成されたナノ粒子の凝集および/または結晶成長を阻害する表面修飾剤の存在下における湿式粉碎法を含む。別法では、これらの方法は、沈殿法、好ましくは、薬物の非水性溶媒中溶液から水性媒体中に沈殿させる方法を含む。

したがって、さらなる態様において、本発明は、粉碎または沈殿を含むことを特徴とす

10

20

30

40

50

る、上記で定義されたようなナノ粒子形態における化合物（Ⅰ）の調製法を提供する。

【0052】

ナノ粒子形態における固形粒子の調製のための代表的な方法は下記の特許および公報において記載される。

米国特許第4,826,689号(Violanto & Fischer)、米国特許第5,145,684号(Liversidge et al)、米国特許第5,298,262号(Na & Rajagopalan)、米国特許第5,302,401号(Liversidge et al)、米国特許第5,336,507号(Na & Rajagopalan)、米国特許第5,340,564号(Illig & Sarpotdar)、米国特許第5,346,702号(Na Rajagopalan)、米国特許第5,352,459号(Ho 10 llister et al)、米国特許第5,354,560号(Lovrecich)、米国特許第5,384,124号(Courteille et al)、米国特許第5,429,824号(June)、米国特許第5,503,723号(Ruddy et al)、米国特許第5,510,118号(Bosch et al)、米国特許第5,518号(Bruno et al)、米国特許第5,518,738号(E 15 ickhoff et al)、米国特許第5,534,270号(De Castro)、米国特許第5,536,508号(Canal et al)、米国特許第5,552,160号(Liversidge et al)、米国特許第5,560,931号(Eickhoff et al)、米国特許第5,560,932号(Bagchi et al)、米国特許第5,565,188号(Wong et al)、米国特許第5,571,536号(Eickhoff et al)、米国特許第5,573,783号(Desieno & St 20 etsko)、米国特許第5,580,579号(Ruddy et al)、米国特許第5,585,108号(Ruddy et al)、米国特許第5,587,143号(Wong)、米国特許第5,591,456号(Franson et al)、米国特許第5,622,938号(Wong)、米国特許第5,662,883号(Bagchi et al)、米国特許第5,665,331号(Bagchi et al)、米国特許第5,718,919号(Ruddy et al)、米国特許第5,747,001号(Wiedmann et al)、WO93/25190、WO96/24336、WO97/14407、WO98/35666、WO99/65469、WO00/18374、WO00/27369、WO00/30615およびWO01/41760。

【0053】

かかる方法は、ナノ粒子形態の化合物（Ⅰ）の調製に容易に適応させることができる。

かかる方法は本発明のさらなる態様を形成する。

本発明の方法は、好ましくは、化合物のナノ粒子形態を製造するために、分散ミルなど 30 のミルにおいて行われる湿式粉碎工程を用いる。本発明は、Lachmanら、The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Chapter 2, "Milling" p.45 (1986)において記載されるような通常の湿式粉碎技術を用いて実行してもよい。

【0054】

さらなる精製において、WO02/00196 (SmithKline Beecham plc) は、ナノ粒子形態の薬剤物質の固形粒子の調製に有用な、少なくともいくつかの表面が1以上の内部滑沢剤を含むナイロン（ポリアミド）でできているミルを用いる湿式粉碎法を記載している。

別の態様において、本発明は、WO02/00196に記載のように、少なくとも1つのチャンパーと攪拌手段を有するミル中において化合物の懸濁液を湿式粉碎することの特 40 徴とし、該チャンパーおよび/または攪拌手段が潤滑化されたナイロンを含む、ナノ粒子形態における本発明の化合物の調製法を提供する。

【0055】

湿式粉碎に有用な本発明の化合物の懸濁液は、典型的には、液体媒体中における粗化合物の懸濁液である。「懸濁液」なる語によって、化合物が本質的には液体媒体中に不溶性であることを意味する。代表的な液体媒体は、水性媒体を包含する。本発明の方法を用いると、本発明の粗化合物の平均粒径は1mm直径までであってもよい。これにより、有利にも、化合物を前処理する必要が回避される。

【0056】

本発明のさらなる態様において、粉碎に付すべき水性媒体は、化合物（Ⅰ）を約1%～ 50

約 40 % w / w、好ましくは約 10 % ~ 約 30 % w / w、より好ましくは約 20 % w / w 含む。

水性媒体は、さらに、立体安定化および粉碎後の化合物 (I) の医薬組成物への加工、例えばスプレー乾燥による処理に適当な 1 以上の医薬上許容される水溶性担体を含んでもよい。立体安定化およびスプレー乾燥に最も適当な医薬上許容される賦形剤は、ポロキサマー、ラウリル硫酸ナトリウムおよびポリソルビン酸などの界面活性剤；セルロース、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの安定化剤；および炭水化物、例えば、マンニトールなどの担体である。

【0057】

本発明のさらなる態様において、粉碎に付すべき水性媒体は、さらに、約 0.1 ~ 約 10 % w / w のヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) を含んでもよい。 10

本発明の方法は、粉末を得るために本発明の化合物を乾燥するその後の工程を含んでもよい。

したがって、さらなる態様において、本発明は、ナノ粒子形態の式 (I) の化合物を製造し、次いで、所望により、乾燥させて粉末を得ることを特徴とする、本発明の化合物を含有する医薬組成物の調製法を提供する。

【0058】

本発明のさらなる態様は、式 (I) の化合物またはその医薬上許容される誘導体がナノ粒子形態の固形粒子において存在し、1 以上の医薬上許容される担体または賦形剤と混合されている、式 (I) の化合物またはその医薬上許容される誘導体を含んでなる医薬組成物である。 20

「乾燥」なる語により、液体懸濁液または溶液中で式 (I) の化合物を維持するための工程の間に使用されたいずれかの水または他の液体ビヒクルの除去を意味する。該乾燥工程は、当該分野で知られたいずれの乾燥法であってもよく、凍結乾燥、スプレー造粒またはスプレー乾燥を包含する。これらの方法のうちスプレー乾燥が特に好ましい。これらの技術の全ては当該分野でよく知られている。最も適当には、粉碎した組成物のスプレー乾燥 / 流動床造粒がスプレー乾燥機、例えば、Mobile Minor Spray Dryer [Niro, Denmark] または流動床乾燥機、例えば、Glatt, Germany製の乾燥機を用いて行われる。

【0059】

さらなる態様において、本発明は、上記の医薬組成物を、式 (I) の化合物の固形粒子を湿式粉碎し、次いで、得られた懸濁液をスプレー乾燥することによって得られた乾燥粉末形態で提供する。 30

好ましくは、上記の医薬組成物は、さらに、15 % w / w 未満、好ましくは 0.1 ~ 10 % w / w 範囲の HPMC を含む。

【0060】

本発明において有用な CB<sub>2</sub> 受容体化合物は、他の治療剤、例えば、COX-2 阻害剤、例えば、セレコキシブ (celecoxib)、デラコキシブ (deracoxib)、ロフェコキシブ (rofecoxib)、バルデコキシブ (valdecoxib)、パレコキシブ (parecoxib) または COX-189；5-リボキシゲナーゼ阻害剤；NSAID's、例えば、アスピリン、ジコフェナク (diclofenac)、インドメタシン、ナブメトン (nabumetone) またはイブプロフェン；ロイコトリエン受容体アンタゴニスト；DMARD's、例えば、メトトレキサート；アデノシン A<sub>1</sub> 受容体アゴニスト；ナトリウムチャンネル遮断剤、例えば、ラモトリジン (lamotrigine)；NMDA 受容体の調節剤、例えば、グリシン受容体アンタゴニスト；ガバペンチンおよび関連化合物；三環式抗鬱剤、例えば、アミトリプチリン (amitriptyline)；ニューロン安定性抗癲癇薬；モノアミン作動性取込阻害剤、例えば、ベンラファキシン (venlafaxine)；オピオイド鎮痛剤；局所麻酔薬；5HT<sub>1</sub> アゴニスト、例えば、トリプタン (triptan)、例えば、スマトリプタン (sumatriptan)、ナラトリプタン (naratriptan)、ゾルミトリプタン (zolmitriptan)、エレトリプタン (eletriptan)、フロバトリプタン (frovatriptan)、アルモトリプタン (almotriptan) またはリザトリ 40 50



ブタン (rizatriptan) ; E P<sub>1</sub> 受容体リガンド ; E P<sub>4</sub> 受容体リガンド ; E P<sub>2</sub> 受容体リガンド ; E P<sub>3</sub> 受容体リガンド ; E P<sub>4</sub> アンタゴニスト ; E P<sub>2</sub> アンタゴニストおよび E P<sub>3</sub> アンタゴニスト ; プラジキニン受容体リガンドおよびパニロイド受容体リガンド、抗慢性関節リウマチ薬、例えば、抗 T N F 薬、例えば、エンブレル、レミケード、抗 I L - 1 薬、または D M A R D S、例えば、レフルナミド (leflunamide) と組み合わせて使用してもよい。該化合物を他の治療剤と組み合わせて使用する場合、該化合物は、いずれかの好都合な経路によって連続的または同時に投与すればよい。

#### 【 0 0 6 1 】

付加的な C O X - 2 阻害剤は、米国特許番号第 5 , 4 7 4 , 9 9 5 号、U S 5 , 6 3 3 , 2 7 2 ; U S 5 , 4 6 6 , 8 2 3、U S 6 , 3 1 0 , 0 9 9 および U S 6 , 2 9 1 , 5 2 3 ; および W O 9 6 / 2 5 4 0 5、W O 9 7 / 3 8 9 8 6、W O 9 8 / 0 3 4 8 4、W O 9 7 / 1 4 6 9 1、W O 9 9 / 1 2 9 3 0、W O 0 0 / 2 6 2 1 6、W O 0 0 / 5 2 0 0 8、W O 0 0 / 3 8 3 1 1、W O 0 1 / 5 8 8 8 1 および W O 0 2 / 1 8 3 7 4 において開示される。

10

本発明の化合物は、5 H T 3 アンタゴニスト、N K - 1 アンタゴニスト、セロトニンアゴニスト、選択的セロトニン吸収阻害剤 ( S S R I )、ノルアドレナリン吸収阻害剤 ( S N R I )、三環式抗うつ剤および / またはドパミン作動性抗うつ剤などの他の活性な物質と組み合わせて投与されてもよい。

#### 【 0 0 6 2 】

本発明の化合物と組み合わせて使用されうる適当な 5 H T 3 アンタゴニストは、例えば、

20

オンダンセトロン、グラニセトロン、メトクロプラミドを包含する。  
本発明の化合物と組み合わせて使用されうる適当なセロトニンアゴニストは、スマトリブタン、ロウウォルスシン ( rauwolscine )、ヨヒンビン、メトクロプラミドを包含する。

本発明の化合物と組み合わせて使用されうる適当な S S R I s は、フロキセチン ( fluoxetine )、シタロプラム ( citalopram )、フェモキセチン ( femoxetine )、フルボキサミン ( fluvoxamine )、パロキセチン ( paroxetine )、インダルピン ( indalpine )、セルトラリン ( sertraline )、ジメルジン ( zimeldine ) を包含する。

#### 【 0 0 6 3 】

本発明の化合物と組み合わせて使用されうる適当な S N R I s は、ベンラファキシン ( venlafaxine ) およびレボキセチン ( reboxetine ) を包含する。

30

本発明の化合物と組み合わせて使用されうる適当な三環式抗鬱剤は、イミプラミン、アミトリプチリン、クロミプラミンおよびノルトリプチリンを包含する。

本発明の化合物と組み合わせて使用されうる適当なドーパミン作用製抗鬱剤は、ブプロピオン ( bupropion ) およびアミネプチン ( amineptine ) を包含する。

#### 【 0 0 6 4 】

本発明の化合物は P D E 4 阻害剤と組み合わせて用いられてもよい。本発明において有用な P D E 4 阻害剤は、P D E 4 酵素を阻害することが知られているか、または P D E 4 阻害剤として作用することが見出されているか、唯一のまたは本質的に唯一の P D E 4 阻害剤である任意の化合物であってもよいが、治療効果を示す程度で P D E ファミリーの他のメンバーおよび P D E 4 を阻害する化合物ではない。一般的に、約 0 . 1 またはそれより大きい I C<sub>50</sub> 比を有する P D E 4 アンタゴニストを用いることが好ましく、該比は、ロリプラムと高い親和性で結合する P D E 4 触媒形態についての I C<sub>50</sub> を、ロリプラムと低い親和性で結合する該形態についての I C<sub>50</sub> で割ったものである。本発明の化合物または P D E 4 との組み合わせは、炎症を処置するため、および気管支拡張剤として用いられ得る。

40

#### 【 0 0 6 5 】

ヒト単球組換え P D E 4 ( h P D E 4 ) には、阻害剤が結合する、少なくとも 2 つの結合形態があることが分かっている。これらの所見について 1 つ説明すると、h P D E 4 が 2 つの別個の形態で存在しているということである。一方は、ロリプラムのようなものお

50

よびデンプフィリンを高い親和性で結合し、一方で、他方は、これらの化合物を低い親和性で結合する。本発明において用いるための好ましいPDE4阻害剤は、有益な治療可能比を有する化合物、すなわち、cAMP触媒活性を選択的に阻害する化合物であり得、ここで、その酵素は低い親和性でロリプラムに結合する形態であり、かくして、高い親和性でロリプラムに結合する形態の阻害に明らかに関連している副作用を軽減する。別の言い方をすると、好ましい化合物は、約0.1またはそれより大きいIC<sub>50</sub>比を有し得、ここで、該比は、ロリプラムと高い親和性で結合するPDE4触媒形態についてのIC<sub>50</sub>を、ロリプラムと低い親和性で結合する形態についてのIC<sub>50</sub>で割ったものである。

#### 【0066】

米国特許第5,998,428号を参照のこと。該文献はこれらの方法をより詳細に記載している。該文献は出典明示によりその全てが本明細書の一部となる。

#### 【0067】

最も好ましいものは、0.5より大きいIC<sub>50</sub>比を有するPDE4阻害剤であり、より詳細には、1.0より大きい比を有するものである。

#### 【0068】

本発明のさらなる一の様態は、PDE4阻害剤と組み合わせたCB2モジュレーターおよびその組み合わせを含む医薬組成物である。

#### 【0069】

本発明のさらなる一の様態は、肺障害、例えば、喘息、気管支炎、気腫、アレルギー性鼻炎、呼吸窮迫症候群、鳩飼病、農夫肺、慢性閉塞性肺疾患(COPD)および咳または気管支拡張剤を用いて処置され得る障害を処置する方法であって、ヒトを含む哺乳類へ有効量のCBモジュレーターまたはその医薬上許容される誘導体および有効量のPDE4阻害剤またはその医薬上許容される誘導体を投与することを含む方法である。

#### 【0070】

本発明のさらなる一の様態は、肺障害、例えば、喘息、気管支炎、気腫、アレルギー性鼻炎、呼吸窮迫症候群、鳩飼病、農夫肺、慢性閉塞性肺疾患(COPD)および咳を処置するための医薬の製造または気管支拡張剤の製造における、有効量のCB2モジュレーターまたはその医薬上許容される誘導体および有効量のPDE4阻害剤またはその医薬上許容される誘導体の使用である。

#### 【0071】

本明細書中用いる場合、咳は多数の形態であり得、および喀痰を伴うもの、喀痰を伴わないもの、反応亢進性のもの、喘息およびCOPDに関連するものを含む。

#### 【0072】

本発明のさらなる一の様態は、有効量のCB2モジュレーターまたはその医薬上許容される誘導体および有効量のPDE4阻害剤またはその医薬上許容される誘導体を含む、患者用パックである。

#### 【0073】

好ましいPDE4化合物は、シロミラスト(cilomilast)またはAriflow(登録商標)としても知られているシス[シアノ-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)シクロヘキサン-1-カルボキシレート]、2-カルボメトキシ-4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オンおよびシス[4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オール]である。それらは、米国特許第5,449,686号および第5,552,438号に記載の方法により製造され得る。本発明において用いられ得る他のPDE4阻害剤、特異的阻害剤は、ASTAMEDICAからのAWD-12-281(Hofgen, N.ら, 15th EFMCInt Symp Med Chem(Sept 6-10, Edinburgh)1998, Abst P.98); NCS-613(INSERM)として指定される9-ベンジルアデニン誘導体; Chiroscience and Schering-PloughからのD-4418; CI-1018(PD-168787; Parke-Dav

is / Warner - Lambert) として同定されるベンゾジアゼピン PDE 4 阻害剤; WO 99 16766 に開示されるベンゾジオキソール誘導体, 協和発酵; Napp からの V - 11294A (Landells, L. J. & Eur Resp J [Ann Cong Eur Resp Soc (Sept 19 - 23, Geneva) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28): Abst P 2393); ロフルミラスト (roflumilast) (CAS 参照番号 162401-32-3) および Byk - Gulden (現在 Altana) からのフトラジノン (phthalazinone) (WO 99/47505); または T - 440 (田辺製薬; Fuji, K. & J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284 (1): 162) として同定される化合物である。

10

#### 【0074】

さらなる PDE 4 阻害剤は、WO 01 / 13953 の 2 ~ 15 ページに開示されている。アロフィリン (arofylline)、アチゾラム (atizoram)、BAY - 19 - 8004、ベナフェントリン (benafentrine)、BYK - 33043、CC - 3052、CDP - 840、シピミフィリン (cipamfylline)、CP - 220629、CP - 293121、D - 22888、D - 4396、デンプフィリン、フィラミナスト (filaminast)、GW - 3600、イブジラスト (ibudilast)、KF - 17625、KS - 506 - G、ラブラフィリン (laprafylline)、NA - 0226A、NA - 23063A、ORG - 20241、ORG - 30029、PDB - 093、ペントキシフィリン (pentoxifylline)、ピクラミラスト (piclamilast)、ロリプラム、RPR - 117658、RPR - 122818、RPR - 132294、RPR - 132703、RS - 17597、RS - 25344 - 000、SB - 207499、SB210667、SB211572、SB - 211600、SB212066、SB212179、SDZ - ISQ - 844、SDZ - MNS - 949、SKF - 107806、SQ - 20006、T - 2585、チベネラスト (tibenelast)、トラフェントリン (tolafentrine)、UCB - 29646、V - 11294A、YM - 58997、YM - 976 およびザルダベリン (zardaverine) が特に選択される。

20

#### 【0075】

好ましくは、PDE 4 阻害剤は、シロミラスト、AWD - 12 - 281、NCS - 613、D - 4418、CI - 1018、V - 11294A、ロフルミラストまたは T - 440 から選択される。

30

#### 【0076】

上記の組み合わせまたは組成物のいずれかの化合物は、同時に (同じまたは異なる医薬処方のおいずれかにおいて)、別々に、または連続的に投与してもよいことは明らかであろう。

かくして、本発明は、さらなる態様において、式 (I) の化合物またはその医薬上許容される誘導体と、さらなる治療薬と一緒に含む組み合わせを提供する。

#### 【0077】

上記の組み合わせは、好都合には、医薬処方形態における使用のために提供されてもよく、かくして、上記の組み合わせと医薬上許容される担体または賦形剤を含む医薬処方、さらに、本発明の態様を構成する。かかる組み合わせの個々の成分は、別々または一緒にした医薬処方において、連続的または同時に投与してもよい。

40

式 (I) の化合物またはその医薬上許容される誘導体が同じ病態に対して活性な第二の治療剤と組み合わせ使用される場合、各化合物の投与量は、該化合物の単独使用の場合と異なってもよい。適当な投与量は、当業者に容易に明らかであろう。

#### 【0078】

カンナビノイド CB1 受容体アゴニスト活性の測定

式 (I) の化合物のカンナビノイド CB1 受容体アゴニスト活性は、下記の実験方法にしたがって測定された。

50

## 【0079】

## 実験方法

ヒトカンナビノイドCB1受容体を発現している酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) 細胞を、酵母MMY23株のura3染色体座中への発現カセットの組み込みによって作成した。該カセットは、CB1の5'末端側が酵母GPDプロモーターに隣接し、CB1の3'末端側が酵母転写ターミネーター配列に隣接するヒトCB1受容体をコードしているDNA配列から構成された。MMY23は、Gpa1のC-末端5アミノ酸がヒトGi3のC-末端5アミノ酸に置き換わっている酵母/哺乳動物キメラG-タンパク質アルファサブユニットを発現する (Brown et al. (2000), Yeast 16:11-22に記載のように)。細胞を、ウラシル、トリプトファン、アデニンおよびロイシンを欠く液体Synthetic Complete (SC) 酵母培地 (Guthrie and Fink (1991), Methods in Enzymology, Vol. 194) 中、30℃で、後期対数期まで増殖させた (約6 OD<sub>600</sub> / ml)。

## 【0080】

アゴニストをDMSO中10 mMストックとして調製した。EC<sub>50</sub>値 (50%最大応答を生じるのに必要な濃度) を、DMSO中3~5倍希釈 (BiomekFX, Beckman) を用いて概算した。DMSO中におけるアゴニスト溶液 (1%最終アッセイ容量) をUNCの黒色透明底マイクロタイタープレート (96-または384-ウェル) 中に移した。細胞を、ヒスチジン、ウラシル、トリプトファン、アデニンおよびロイシンを欠き、10 mM 3-アミノトリアゾール、0.1 Mリン酸ナトリウムpH 7.0および20 μMフルオレセイン ジ - D - グルコピラノシド (FDGlu) を補足したSC培地中、0.2 OD<sub>600</sub> / ml密度で懸濁した。該混合物 (384-ウェルプレートの場合は50 μl / ウェル、96-ウェルの場合は200 μl / ウェル) をアッセイプレート (Multidrop 384, Labsystems) 中のアゴニストに加えた。30℃で24時間インキュベーション後、アゴニストに刺激された細胞増殖の間に生じた内在性酵母酵素であるエクソグルカナーゼによるFDGluのフルオレセインへの分解に起因する蛍光を、分光蛍光マイクロタイタープレートリーダー (Tecan; 励起波長: 485 nm; 発光波長: 535 nm) を用いて測定した。蛍光を化合物濃度に対してプロットし、4パラメーター・フィットを用いて、繰り返し曲線の当てはめを行って濃度効果値を求めた。効果 (E<sub>max</sub>) は、等式:

$$E_{max} = \frac{Max[化合物X] - Min[化合物X]}{Max[HU210] - Min[HU210]} \times 100\% \quad 30$$

[式中、Max[化合物X] およびMin[化合物X] は各々、化合物Xの濃度効果曲線から当てはめられた最大および最小値であり、Max[HU210] およびMin[HU210] は各々、(6aR, 10aR) - 3 - (1, 1' - ジメチルヘプチル) - 6a, 7, 10, 10a - テトラヒドロ - 1 - ヒドロキシ - 6, 6 - ジメチル - 6H - ジベンゾ [b, d] ピラン - 9 - メタノール (HU210; Tocrisから入手可能) の濃度効果曲線から当てはめられた最大および最小値である]

から算出された。等効果モル比 (EMR) 値は、等式:

$$EMR = EC_{50}[化合物X] / EC_{50}[HU210] \quad 40$$

[式中、EC<sub>50</sub>[化合物X] は、化合物XのEC<sub>50</sub>であり、EC<sub>50</sub>[HU210] はHU210のEC<sub>50</sub>である]

から算出された。

該方法にしたがって試験された実施例の化合物は、クローン化ヒトカンナビノイドCB1受容体に、> 30000 nMのEC<sub>50</sub>値を有した。

## 【0081】

## カンナビノイドCB2受容体アゴニスト活性の測定

式(I)の化合物のカンナビノイドCB2受容体アゴニスト活性は、下記の実験方法にしたがって測定された。

## 【0082】

## 実験方法

ヒトカンナビノイドCB2受容体を発現している酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) 細胞を、酵母MMY23株のura3染色体座中への発現カセットの組み込みによって作成した。該カセットは、CB2の5'末端側が酵母GPDプロモーターに隣接し、CB2の3'末端側が酵母転写ターミネーター配列に隣接するヒトCB2受容体をコードしているDNA配列から構成された。MMY23は、Gpa1のC-末端5アミノ酸がヒトGi3のC-末端5アミノ酸に置き換わっている酵母/哺乳動物キメラG-タンパク質アルファサブユニットを発現する (Brown et al. (2000), *Yeast* 16:11-22に記載のように)。細胞を、ウラシル、トリプトファン、アデニンおよびロイシンを欠く液体Synthetic Complete (SC) 酵母培地 (Guthrie and Fink (1991), *Methods in Enzymology*, Vol. 194) 中、30℃で、後期対数期まで増殖させた (約6 OD<sub>600</sub> / ml) 。

#### 【0083】

アゴニストをDMSO中10 mMストックとして調製した。EC<sub>50</sub>値 (50%最大応答を生じるのに必要な濃度) を、DMSO中3~5倍希釈 (BiomekFX, Beckman) を用いて概算した。DMSO中におけるアゴニスト溶液 (1%最終アッセイ容量) をNUNCの黒色透明底マイクロタイタープレート (96-または384-ウェル) 中に移した。細胞を、ヒスチジン、ウラシル、トリプトファン、アデニンおよびロイシンを欠き、10 mM 3-アミノトリアゾール、0.1 Mリン酸ナトリウム pH 7.0 および20 Mフルオレセイン ジ-β-D-グルコピラノシド (FDGLu) を補足したSC培地中、0.2 OD<sub>600</sub> / ml 密度で懸濁した。該混合物 (384-ウェルプレートの場合は50 μl / ウェル、96-ウェルの場合は200 μl / ウェル) をアッセイプレート (Multidrop 384, Labsystems) 中のアゴニストに加えた。30℃で24時間インキュベーション後、アゴニストに刺激された細胞増殖の間に生じた内在性酵母酵素であるエクソグルカナーゼによるFDGLuのフルオレセインへの分解に起因する蛍光を、分光蛍光マイクロタイタープレートリーダー (Tecan; 励起波長: 485 nm; 発光波長: 535 nm) を用いて測定した。蛍光を化合物濃度に対してプロットし、4パラメーター・フィットを用いて繰り返し曲線の当てはめを行って濃度効果値を求めた。効果 (E<sub>max</sub>) は、等式:

$$E_{max} = \frac{Max_{[化合物X]} - Min_{[化合物X]} / Max_{[HU210]} - Min_{[HU210]} \times 100\%}{1}$$

[式中、Max<sub>[化合物X]</sub> およびMin<sub>[化合物X]</sub> は各々、化合物Xの濃度効果曲線から当てはめられた最大および最小値であり、Max<sub>[HU210]</sub> およびMin<sub>[HU210]</sub> は各々、(6aR, 10aR) - 3 - (1, 1' - ジメチルヘプチル) - 6a, 7, 10, 10a - テトラヒドロ - 1 - ヒドロキシ - 6, 6 - ジメチル - 6H - ジベンゾ [b, d] ピラン - 9 - メタノール (HU210; Tocrisから入手可能) の濃度効果曲線から当てはめられた最大および最小値である]

から算出された。等効果モル比 (EMR) 値は、等式:

$$EMR = \frac{EC_{50}[化合物X]}{EC_{50}[HU210]}$$

[式中、EC<sub>50</sub>[化合物X] は、化合物XのEC<sub>50</sub>であり、EC<sub>50</sub>[HU210] はHU210のEC<sub>50</sub>である]

から算出された。

#### 【0084】

該方法にしたがって試験された実施例1~3の化合物は、ヒトクローン化カンナビノイドCB2受容体にて、<300 nMのEC<sub>50</sub>値および>50%の効果値を有した。

該方法にしたがって試験された実施例4の化合物は、ヒトクローン化カンナビノイドCB2受容体にて、300 nMと1000 nMの間のEC<sub>50</sub>値または>50%の効果値を有した。

該方法にしたがって試験された実施例5の化合物は、ヒトクローン化カンナビノイドCB2受容体にて、>1000 nMのEC<sub>50</sub>値および<50%の効果値を有した。

#### 【0085】

下記の実施例は例示的なものであり、本発明の具体例を制限するものではない。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 8 6 】

マス - ディレクテッド自動精製 ( Mass-directed Autopurification ) に使用された条件、ハードウェアおよびソフトウェア

ハードウェア

W a t e r s 6 0 0 勾配ポンプ、W a t e r s 2 7 0 0 サンプルマネージャー、W a t e r s リージェントマネージャー、M i c r o m a s s Z M D 質量分析計、G i l s o n 2 0 2 - フラクションコレクター、G i l s o n A s p e c - 廃液コレクター

ソフトウェア

M i c r o m a s s M a s s l y n x バージョン 3 . 5

10

カラム

使用カラムは、典型的には、内径 1 0 m m × 長さ 1 0 0 m m の寸法の S u p e l c o A B Z + カラムである。固定相粒径は 5 μ m である。

## 【 0 0 8 7 】

溶媒

A . 水性溶媒 = 水 + 0 . 1 % ギ酸

B . 有機溶媒 = M e C N : 水 9 5 : 5 + 0 . 0 5 % ギ酸

メイクアップ溶媒 = M e O H : 水 8 0 : 2 0 + 5 0 m M o l 酢酸アンモニウム

針リンス溶媒 = M e O H : 水 : D M S O 8 0 : 1 0 : 1 0

20

方法

目的化合物の分析保持時間によって、5つの方法が用いられる。それらは全て、流速 2 0 m l / 分および 1 5 分実行時間を用い、1 0 分の勾配、次いで、5 分のカラム洗浄および再平衡化工程よりなる。

方法 1 M D P 1 . 5 - 2 . 2 = 0 - 3 0 % B

方法 2 M D P 2 . 0 - 2 . 8 = 5 - 3 0 % B

方法 3 M D P 2 . 5 - 3 . 0 = 1 5 - 5 5 % B

方法 4 M D P 2 . 8 - 4 . 0 = 3 0 - 8 0 % B

方法 5 M D P 3 . 8 - 5 . 5 = 5 0 - 9 0 % B

30

## 【 0 0 8 8 】

分析 L C M S システムに使用された条件

ハードウェア

A g i l e n t 1 1 0 0 勾配ポンプ

A g i l e n t 1 1 0 0 A u t o s a m p l e r

A g i l e n t 1 1 0 0 P D A D e t e c t o r

A g i l e n t 1 1 0 0 D e g a s s e r

M i c r o m a s s Z Q 質量分析計

P L - E L S 1 0 0 0

ソフトウェア

M i c r o m a s s M a s s l y n x バージョン 3 . 5 / 4 . 0

40

カラム

使用カラムは、4 . 6 m m × 3 3 m m の寸法の S u p e l c o s i l A B Z + P L U S である。固定相粒径は 3 μ m である。

溶媒

A : 水性溶媒 = 1 0 m M o l 酢酸アンモニウム + 0 . 1 % ギ酸

B : 有機溶媒 = 9 5 % アセトニトリル + 0 . 0 5 % ギ酸

方法

使用した一般的方法は、4 . 7 分の勾配 ( 0 ~ 1 0 0 % B ) 、次いで、0 . 6 分のカラムフラッシュおよび 0 . 2 分の再平衡工程からなる 5 . 5 分の実行時間を有するものである。

50

流速

上記方法は流速 3 ml / 分で行われる。

【 0 0 8 9 】

NMR に使用された条件ハードウェア

Bruker 400 MHz Ultrashield

Bruker B-ACS60 Autosampler Bruker Advance 400 Console

ソフトウェア

ユーザー・インターフェース - NMR Kiosk

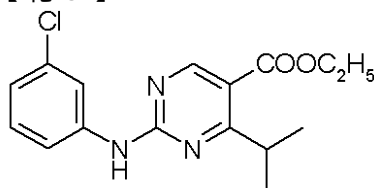
制御ソフトウェア - XWin NMRバージョン3.0

10

【 0 0 9 0 】

説明 1 : 2 - (3 - クロロフェニルアミノ) - 4 - イソプロピルピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

【 化 5 】



20

3 - クロロフェニルグアニジンニトレート ( 0 . 5 8 g ; 参考文献 : Ciba-Geigy特許出願 W0 95/09851(1995) ) のエタノール ( 1 0 m l ) 中溶液にナトリウムエトキシド ( 0 . 1 8 g ) を添加し、混合物を 3 分間撹拌した。( N , N - ジメチルアミノ)メチレンイソブチリル酢酸エチル ( 0 . 5 4 g ; 参考文献 : SmithKline Beecham特許出願 W0 01/32626(2001) ) を添加し、混合物を還流下にて 2 時間撹拌した。エタノールを減圧除去し、水 ( 1 5 m l ) を添加した。該混合物を酢酸エチル ( 3 × 1 0 m l ) で抽出し、合わせた抽出物を食塩水 ( 5 m l ) で洗浄し、乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> )、蒸発させ、イソヘキサンでトリチュレートした後、2 - (3 - クロロフェニルアミノ) - 4 - イソプロピルピリミジン - 5 - カルボン酸エチル ( 0 . 3 5 g ) を得た。

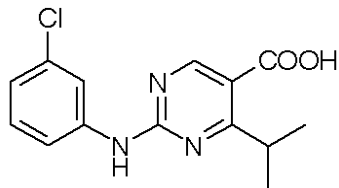
30

NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) 1 . 3 0 ( 6 H , d )、1 . 4 0 ( 3 H , t )、4 . 0 2 ( 1 H , m )、4 . 3 6 ( 2 H , q )、7 . 0 5 ( 1 H , d )、7 . 2 6 ( 1 H , t )、7 . 3 5 ( 1 H , s )、7 . 4 2 ( 1 H , d )、8 . 0 1 ( 1 H , s )、8 . 9 1 ( 1 H , s )。  
LC / MS , t = 4 . 0 4 分 , [ M H <sup>+</sup> ] 3 2 0 。

【 0 0 9 1 】

説明 2 : 2 - (3 - クロロフェニルアミノ) - 4 - イソプロピルピリミジン - 5 - カルボン酸

【 化 6 】



40

2 - (3 - クロロフェニルアミノ) - 4 - イソプロピルピリミジン - 5 - カルボン酸エチル ( 説明 1 ) ( 0 . 3 5 g ) のエタノール ( 5 m l ) 中溶液に水酸化カリウム ( 1 9 0 m g ) のエタノール ( 4 m l ) 中溶液を添加し、該溶液を還流下にて 4 時間撹拌した。エタノールを減圧除去し、水 ( 1 5 m l ) を添加した。該溶液をエーテルで洗浄し、濃塩酸を添加して酸性度を pH 1 に調整した。沈殿した固体を濾過し、水で洗浄し、50 で真空乾燥させて、2 - (3 - クロロフェニルアミノ) - 4 - イソプロピルピリミジン - 5 - カル

50

ボン酸 (0.27 g) を得た。

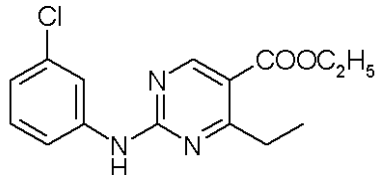
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.24 (6H, d)、4.06 (1H, m)、7.05 (1H, d)、7.34 (1H, t)、7.67 (1H, d)、8.14 (1H, s)、8.86 (1H, s)、10.25 (1H, s)、13.0 (1H, br s)。

LC/MS, t = 3.84 分, [MH<sup>+</sup>] 292

【0092】

説明3: 2-(3-クロロフェニル-アミノ)-4-エチルピリミジン-5-カルボン酸エチル

【化7】



10

説明1と同様の方法で、3-クロロフェニルグアニジンニトレート (0.58 g) および (N,N-ジメチルアミノ)メチレンプロピオニル酢酸エチル (0.50 g; 参考文献: SmithKline Beecham特許出願WO 01/32626, (2001)) から 2-(3-クロロフェニル-アミノ)-4-エチルピリミジン-5-カルボン酸エチル (0.70 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.33 (3H, t)、1.40 (3H, t)、3.16 (2H, q)、4.36 (2H, q)、7.06 (1H, d)、7.26 (1H, t)、7.36 (1H, s)、7.44 (1H, d)、7.96 (1H, s)、8.94 (1H, s)。

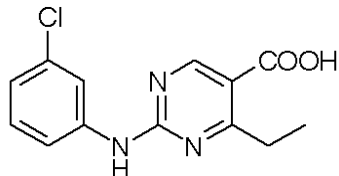
20

LC/MS, t = 3.93 分, [MH<sup>+</sup>] 306。

【0093】

説明4: 2-(3-クロロフェニルアミノ)-4-エチル-ピリミジン-5-カルボン酸

【化8】



30

説明2と同様の方法で、2-(3-クロロフェニルアミノ)-4-エチルピリミジン-5-カルボン酸エチル (0.69 g) から 2-(3-クロロフェニルアミノ)-4-エチル-ピリミジン-5-カルボン酸 (0.56 g) を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.25 (3H, t)、3.09 (2H, q)、7.05 (1H, d)、7.34 (1H, t)、7.71 (1H, d)、8.07 (1H, s)、8.88 (1H, s)、10.25 (1H, s)、12.95 (1H, br s)。

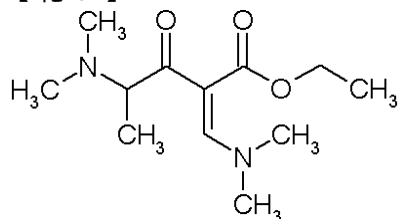
LC/MS, t = 3.70 分, [MH<sup>+</sup>] 278。

【0094】

説明5: (2Z)-3-(ジメチルアミノ)-2-[2-(ジメチルアミノ)プロパノイル]-2-プロペン酸エチル

40

【化9】



4-(ジメチルアミノ)-3-オキソペンタン酸エチル (1.54 g) (Hosmer et al, J Org Chem (1985), 50(19), 3627) および N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタ

50



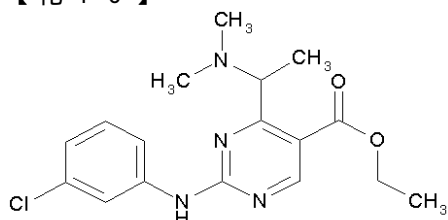
ール ( 3 m l ) の混合物を 2 . 5 時間還流させた。冷却した混合物を酢酸エチル ( 2 0 m l ) および食塩水 ( 2 0 m l ) に添加し、有機層を食塩水で洗浄し、乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> )、蒸発させて、標記化合物 ( 1 . 1 7 g ) を得た。

N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 . 1 1 ( 3 H , m )、1 . 3 3 ( 3 H , t )、2 . 2 1 ( 6 H , m )、3 . 0 ( 6 H , broad )、3 . 7 5 ( 1 H , m )、4 . 1 5 ( 1 H , m )、4 . 2 5 ( 1 H , m )、7 . 6 9 ( 1 H , d )。

【 0 0 9 5 】

説明 6 : 2 - [( 3 - クロロフェニル)アミノ] - 4 - [ 1 - (ジメチルアミノ)エチル] - 5 - ピリミジンカルボン酸エチル

【 化 1 0 】



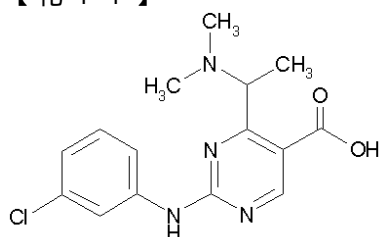
( 2 Z ) - 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - [ 2 - (ジメチルアミノ)プロパノイル] - 2 - プロペン酸エチル ( 6 0 6 m g )、N - ( 3 - クロロフェニル)グアニジンニトレート ( W 0 9 5 / 0 9 8 5 1 ) におけると同様に製造した ; 6 4 0 m g ) およびナトリウムエトキシド ( 1 8 7 m g ) のエタノール ( 1 5 m l ) 中混合物を 2 時間還流させた。溶媒を蒸発させ、残留物を酢酸エチル ( 3 0 m l ) および水 ( 3 0 m l ) に溶解した。有機層を水、食塩水で洗浄し、乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> )、蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー ( ジクロロメタン / エーテル ( 3 0 : 1 ) ) により精製して標記化合物 ( 5 1 8 m g ) を得た。

L C / M S t = 2 . 0 3 分、観察された分子イオン ( M H <sup>+</sup> ) = 3 4 9 は、分子式 C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> <sup>35</sup> C 1 N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> と一致する。

【 0 0 9 6 】

説明 7 : 2 - [( 3 - クロロフェニル)アミノ] - 4 - [ 1 - (ジメチルアミノ)エチル] - 5 - ピリミジンカルボン酸・塩酸塩

【 化 1 1 】



2 - [( 3 - クロロフェニル)アミノ] - 4 - [ 1 - (ジメチルアミノ)エチル] - 5 - ピリミジンカルボン酸エチル ( 4 9 5 m g ) をエタノール ( 1 5 m l ) に溶解し、水酸化カリウム ( 2 3 9 m g ) の水 ( 1 5 m l ) 中溶液を添加し、該混合物を 3 時間還流させた。該溶液を約 4 m l に蒸発させ、濃塩酸で酸性化し、次いで、蒸発乾固させた。残留物をエタノール ( 5 m l ) に溶解し、濾過し、濾液を油状物に蒸発させ、それをエーテルでトリチュレートして、固体として標記化合物 ( 5 0 0 m g ) を得た。

L C / M S t = 2 . 2 1 分、観察された分子イオン ( M H <sup>+</sup> ) = 3 2 1 は、分子式 C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> <sup>35</sup> C 1 N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> と一致する。

【 0 0 9 7 】

実施例 1 : 2 - ( 3 - クロロフェニルアミノ) - 4 - イソプロピルピリミジン - 5 - カルボン酸シクロヘキシル - メチル - アミド

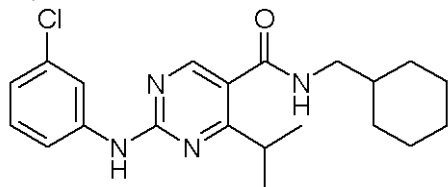
10

20

30

40

## 【化 1 2】



2 - (3 - クロロフェニルアミノ) - 4 - イソプロピルピリミジン - 5 - カルボン酸 (説明 2) (31.5 mg) のジメチルホルムアミド (1.5 ml) 中溶液に N - エチルモルホリン (42  $\mu$ l)、シクロヘキサンメチルアミン (14 mg)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (25 mg) および 1 - (3 - ジメチルアミノ - プロピル) - 3 - エチルカルボジイミド・塩酸塩 (25 mg) を連続的に添加した。該溶液を 3 時間攪拌し、一夜放置した。ジメチルホルムアミドを減圧除去し、酢酸エチル (5 ml) を添加した。該溶液を 5 % 炭酸水素ナトリウム溶液 (2.5 ml)、水 (2.5 ml)、5 % クエン酸溶液 (2.5 ml) および食塩水 (2  $\times$  2.5 ml) で連続的に洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、蒸発させて標記化合物 (32 mg) を得た。

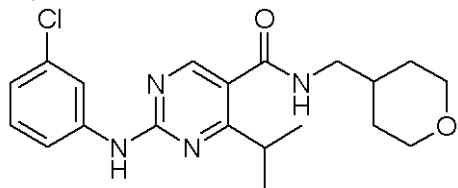
NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) 0.85 - 1.0 (2H, m)、1.1 - 1.3 (3H, m)、1.22 (6H, d)、1.51 (1H, m)、1.55 - 1.8 (5H, m)、3.07 (2H, t)、3.49 (1H, m)、7.00 (1H, d)、7.31 (1H, t)、7.65 (1H, d)、8.14 (1H, s)、8.41 (2H, m)、10.0 (1H, s)

LC / MS, t = 4.03 分, [MH<sup>+</sup>] 387。

## 【0098】

実施例 2: 2 - (3 - クロロフェニルアミノ) - 4 - イソプロピルピリミジン - 5 - カルボン酸 (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - アミド

## 【化 1 3】



実施例 1 と同様の方法で、2 - (3 - クロロフェニルアミノ) - 4 - イソプロピルピリミジン - 5 - カルボン酸 (説明 2) (31.5 mg) および 4 - アミノメチルテトラヒドロピラン (14.5 mg) から標記化合物 (36 mg) を得た。

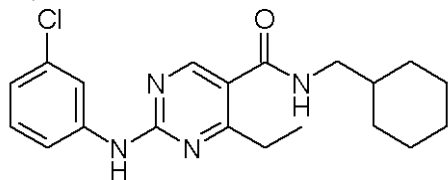
NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) 1.15 - 1.3 (2H, m)、1.22 (6H, d)、1.62 (2H, d)、1.76 (1H, m)、3.13 (2H, t)、3.28 (2H, t)、3.49 (1H, m)、3.86 (2H, d of d)、7.00 (1H, d)、7.31 (1H, t)、7.65 (1H, d)、8.15 (1H, s)、8.44 (1H, s)、8.46 (1H, t)、10.0 (1H, s)。

LC / MS t = 3.43 分, [MH<sup>+</sup>] 389。

## 【0099】

実施例 3: 2 - (3 - クロロフェニルアミノ) - 4 - エチルピリミジン - 5 - カルボン酸シクロヘキシル - メチル - アミド

## 【化 1 4】



実施例 1 と同様の方法で、2 - (3 - クロロフェニルアミノ) - 4 - エチルピリミジン - 5 - カルボン酸 (説明 4) (30 mg) およびシクロヘキサンメチルアミン (16  $\mu$ l) から標記化合物 (28 mg) を得た。

NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) 0.85 - 1.0 (2H, m)、1.1 - 1.3 (3H, m)、1.22 (3H, t)、1.51 (1H, m)、1.55 - 1.8 (5H, m)、2.84 (2H, q)、3.07 (2H, t)、7.00 (1H, d)、7.31 (1H, t)、7.68 (1H, d)、8.08 (1H, s)、8.37 (1H, t)、8.46 (1H, s)、10.0 (1H, s)。

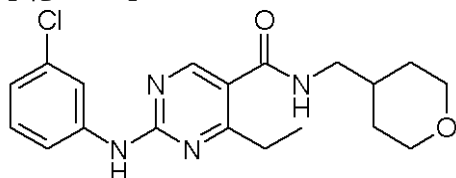
LC / MS t = 3.92 分, [MH<sup>+</sup>] 373。

【0100】

10

実施例 4: 2 - (3 - クロロフェニルアミノ) - 4 - エチルピリミジン - 5 - カルボン酸 (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - アミド

【化 15】



実施例 1 と同様の方法で、2 - (3 - クロロフェニルアミノ) - 4 - エチルピリミジン - 5 - カルボン酸 (説明 4) (30 mg) および 4 - アミノメチルテトラヒドロピラン (14.5 mg) から標記化合物 (32 mg) を得た。

20

NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) 1.1 - 1.25 (2H, m)、1.23 (3H, t)、1.62 (2H, d)、1.76 (1H, m)、2.85 (2H, q)、3.13 (2H, t)、3.28 (2H, t)、3.86 (2H, d)、7.01 (1H, d)、7.31 (1H, t)、7.68 (1H, d)、8.08 (1H, s)、8.43 (1H, s)、8.48 (1H, t)、10.0 (1H, s)。

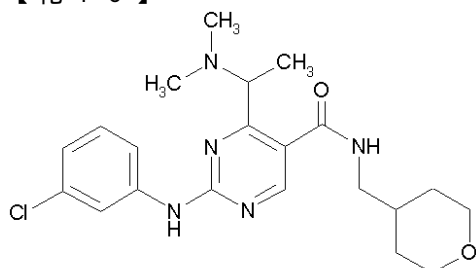
LC / MS t = 3.29 分, [MH<sup>+</sup>] 375。

【0101】

実施例 5: 2 - [(3 - クロロフェニル)アミノ] - 4 - [1 - (ジメチルアミノ)エチル] - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル) - 5 - ピリミジンカルボキサミド・塩酸塩

30

【化 16】



40

2 - [(3 - クロロフェニル)アミノ] - 4 - [1 - (ジメチルアミノ)エチル] - 5 - ピリミジンカルボン酸・塩酸塩 (57 mg)、(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)アミン (18.5 mg)、N,N - ジイソプロピルエチルアミン (52 mg)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (27 mg) および 1 - (3 - ジメチルアミノ - プロピル) - 3 - エチルカルボジイミド・塩酸塩 (38 mg) のジメチルホルムアミド (1 ml) 中溶液を室温で一晩放置した。ジメチルホルムアミドを減圧除去し、酢酸エチルを添加した。該溶液を炭酸水素ナトリウム溶液、水 (×2) で洗浄し、蒸発乾固させた。残留物をジクロロメタンに溶解し、過剰のエーテル性塩化水素で処理し、ガム状物に蒸発させ、それをエーテルでトリチュレートして、固体として標記化合物 (51 mg) を得た。

LC / MS t = 2.3 分, 観察された分子イオン (MH<sup>+</sup>) = 418 は、分子式 C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>

50

<sup>35</sup>C 1 N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>と一致する。

【0102】

本発明の化合物を配合している医薬的使用のための処方、種々の形態において、多くの賦形剤と共に調製することができる。かかる処方の例を以下に記載する。

【0103】

実施例6： 吸入処方

式(I)の化合物またはその医薬上許容される誘導体(1mg~100mg)を使用毎に所望の量の薬物を送達するための定量吸入器からエアゾール化する。

【0104】

実施例7： 錠剤処方

【表1】

錠剤／成分	1錠剤あたり
1. 活性成分 (式(I)の化合物またはその医薬上許容される誘導体)	40mg
2. コーンスターチ	20mg
3. アルギン酸	20mg
4. アルギン酸ナトリウム	20mg
5. ステアリン酸Mg	1.3mg

10

【0105】

錠剤処方の手法：

成分1、2、3および4を適当なミキサー／ブレンダー中で混合する。該ブレンドに十分量の水を何回かに分けて加え、各添加の後に注意深く混合し、その塊が湿潤顆粒に変えることができるようなコンシステンシーを有するまで加える。該湿潤塊をNo. 8メッシュ(2.38mm)スクリーンを用いる振動造粒機に通すことによって顆粒に変える。次いで、該湿潤顆粒を乾燥器中140°F(60℃)で乾燥するまで乾燥させる。該乾燥顆粒を成分5で潤滑化し、潤滑化した顆粒を適当な打錠器で圧縮する。

20

【0106】

実施例8： 非経口処方

非経口投与用の医薬組成物は、適量の式(I)の化合物をポリエチレングリコール中に加熱しながら溶解することによって調製する。次いで、該溶液を欧州薬局方注射用蒸留水で(100mlに)希釈する。次いで、該溶液を0.22ミクロン膜フィルターで濾過滅菌し、滅菌容器中に密閉する。

30

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/GB2005/000341

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07D239/42 C07D405/12 A61K31/506 A61P37/04 A61P29/00 A61P19/02 A61P19/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D		
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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/04429 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; THOMAS, ANDREW, PETER; NEWCOMB) 17 January 2002 (2002-01-17) method 75 p. 71; methods 120 and 121 p.77 page 20, lines 9-18	1-8
A	EP 0 569 912 A (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 18 November 1993 (1993-11-18) compounds 668,672,677,679,681,689,691,695 ----- -/-	1-7
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
6 June 2005		14/06/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Schuemacher, A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/GB2005/000341

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SULLIVAN R.W., BIGAM C.G., ERDMAN P.E, PALANKI M.S.S, ANDERSON D.W. ET AL: "2-chloro-4-(trifluoromethyl)pyrimidine-5- N-(3',5'-bis(trifluoromethyl)phenyl)carbox amide" J.MEDICINAL CHEM., vol. 41, no. 4, 1998, pages 413-419, XP002328712 table 1; compound 5 -----	1-7
A	WO 97/09315 A (SIGNAL PHARMACEUTICALS, INC; SUTO, MARK, J; GOLDMAN, MARK, E; GAYO, LE) 13 March 1997 (1997-03-13) example 46; table 1 -----	1-8
A	WO 02/066036 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 29 August 2002 (2002-08-29) claim 1 -----	1-8
P,Y	WO 2004/029026 A (GLAXO GROUP LIMITED; EATHERTON, ANDREW, JOHN; GIBLIN, GERARD, MARTIN,) 8 April 2004 (2004-04-08) claims 1,7-9 -----	1-10
P,Y	WO 2004/029027 A (GLAXO GROUP LIMITED; EATHERTON, ANDREW, JOHN; GIBLIN, GERARD, MARTIN,) 8 April 2004 (2004-04-08) claims 1,7-9 -----	1-10
P,X	WO 2004/018433 A (GLAXO GROUP LIMITED; EATHERTON, ANDREW, JOHN; GIBLIN, GERARD, MARTIN,) 4 March 2004 (2004-03-04) cited in the application the whole document -----	1-10
P,X	WO 2004/018434 A (GLAXO GROUP LIMITED; EATHERTON, ANDREW, JOHN; GIBLIN, GERARD, MARTIN,) 4 March 2004 (2004-03-04) the whole document -----	1-10

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/GB2005/000341

**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 9 and 10 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/GB2005/000341

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0204429	A	17-01-2002	AU 6931701 A BG 107451 A BR 0112420 A CA 2415486 A1 CN 1454210 A CZ 20030076 A3 EE 200300020 A EP 1303496 A1 WO 0204429 A1 HU 0301722 A2 JP 2004502763 T NO 20030146 A NZ 523357 A PL 360385 A1 SK 282003 A3 TW 221470 B US 2003216406 A1 ZA 200300079 A	21-01-2002 30-09-2003 24-06-2003 17-01-2002 05-11-2003 16-04-2003 15-10-2004 23-04-2003 17-01-2002 29-12-2003 29-01-2004 10-01-2003 30-07-2004 06-09-2004 01-07-2003 01-10-2004 20-11-2003 05-05-2004
EP 0569912	A	18-11-1993	AU 3855493 A EP 0569912 A1 HU 63941 A2 JP 6032784 A ZA 9303373 A	18-11-1993 18-11-1993 29-11-1993 08-02-1994 09-12-1993
WO 9709315	A	13-03-1997	US 5811428 A AU 726058 B2 AU 7013096 A AU 726522 B2 AU 7163196 A CA 2230894 A1 CA 2230896 A1 EP 0850228 A1 JP 11512390 T JP 11512399 T WO 9709325 A1 WO 9709315 A1 US 5935966 A	22-09-1998 26-10-2000 27-03-1997 09-11-2000 27-03-1997 13-03-1997 13-03-1997 01-07-1998 26-10-1999 26-10-1999 13-03-1997 13-03-1997 10-08-1999
WO 02066036	A	29-08-2002	CA 2438231 A1 CZ 20032233 A3 EP 1361879 A1 HU 0303841 A2 JP 2005508833 T MX PA03007395 A NO 20033683 A WO 02066036 A1 US 2002183335 A1	29-08-2002 15-12-2004 19-11-2003 01-03-2004 07-04-2005 04-12-2003 17-10-2003 29-08-2002 05-12-2002
WO 2004029026	A	08-04-2004	AU 2003268907 A1 WO 2004029026 A1	19-04-2004 08-04-2004
WO 2004029027	A	08-04-2004	AU 2003276028 A1 WO 2004029027 A1	19-04-2004 08-04-2004
WO 2004018433	A	04-03-2004	AU 2003264076 A1 CA 2495880 A1 WO 2004018433 A1	11-03-2004 04-03-2004 04-03-2004



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/GB2005/000341

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004018434 A	04-03-2004	AU 2003260436 A1	11-03-2004
		WO 2004018434 A1	04-03-2004
		EP 1534687 A1	01-06-2005

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 1 1
<b>A 6 1 P 29/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 29/00	
<b>A 6 1 P 37/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 37/00	
<b>A 6 1 P 25/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/04	
<b>A 6 1 P 19/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 19/02	
<b>A 6 1 P 25/28 (2006.01)</b>	A 6 1 P 29/00	1 0 1
<b>A 6 1 P 19/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/28	
	A 6 1 P 19/10	

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

(74) 代理人 100116311  
弁理士 元山 忠行

(74) 代理人 100122301  
弁理士 富田 憲史

(72) 発明者 アンドリュー・ジョン・イーサートン  
英国シーエム 1 9 ・ 5 エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン

(72) 発明者 ジェラード・マーティン・ポール・ギブリン  
英国シーエム 1 9 ・ 5 エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン

(72) 発明者 ウィリアム・レナード・ミッチェル  
英国シーエム 1 9 ・ 5 エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン

(72) 発明者 アラン・ネイラー  
英国シーエム 1 9 ・ 5 エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン

(72) 発明者 デレク・アンソニー・ローリングズ  
英国シーエム 1 9 ・ 5 エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン

(72) 発明者 イアン・デイビッド・ウォール  
英国シーエム 1 9 ・ 5 エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC78 DD29 EE01  
4C084 AA19 MA02 MA13 MA35 MA52 MA56 NA14 ZA08 ZA15 ZA96  
ZB11 ZB15 ZC41 ZC42  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 GA02 GA07 MA01 MA02 MA04 MA13  
MA35 MA52 MA56 NA14 ZA08 ZA15 ZA96 ZB11 ZB15 ZC41  
ZC42