

(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2005-501870
(P2005-501870A)

(43) 公表日 平成17年1月20日(2005.1.20)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 471/04

A61K 31/437

A61K 45/00

A61P 1/04

A61P 31/04

F 1

C07D 471/04

A61K 31/437

A61K 45/00

A61P 1/04

A61P 31/04

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 63 頁) 最終頁に続く

テーマコード (参考)

4 C065

4 C084

4 C086

(21) 出願番号 特願2003-523243 (P2003-523243)
 (86) (22) 出願日 平成14年8月21日 (2002.8.21)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年2月20日 (2004.2.20)
 (86) 国際出願番号 PCT/SE2002/001489
 (87) 国際公開番号 WO2003/018582
 (87) 国際公開日 平成15年3月6日 (2003.3.6)
 (31) 優先権主張番号 0102808-3
 (32) 優先日 平成13年8月22日 (2001.8.22)
 (33) 優先権主張国 スウェーデン(SE)

(71) 出願人 391008951
 アストラゼネカ・アクチエボラード
 A S T R A Z E N E C A A K T I E B O
 L A G
 スウェーデン国エスエー-151 85セ
 ーデルティエ
 (74) 代理人 100091731
 弁理士 高木 千嘉
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100105290
 弁理士 三輪 昭次

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】治療効果を有する新規なイミダゾピリジン化合物

(57) 【要約】

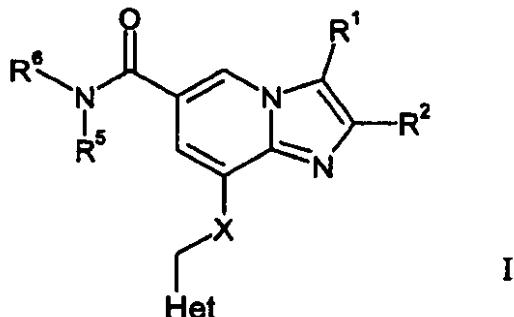
本発明は、外因的または内因的に刺激された胃酸分泌を阻害し、従って胃腸炎症性疾患の予防および処置に使用できる式(I)のイミダゾピリジン誘導体に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



〔式中、

H e t は、オルト位で R³ および R⁴ 基で置換された、少なくとも 1 個の窒素、酸素または硫黄原子を有する 4 員、5 員または 6 員の芳香族または脂肪族ヘテロ環式基であり；

R¹ は、H、C₁H₃ または C₂H₅O₂H であり；

R² は、C₁H₃ または C₂H₅C₃H₇ であり；

R³ および R⁴ は独立して、H、C₁-C₆ アルキル、ヒドロキシル化 C₁-C₆ アルキルまたはハロゲンの群から選択され；

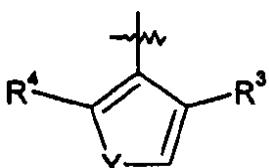
R⁵ および R⁶ は、式 I の化合物に 600 の分子量を与える C、H、N、O、S、Se、P およびハロゲン原子を含む独立して選択される置換基であり；そして

X は、N H または O である] の化合物またはその製薬上許容される塩。

【請求項 2】

H e t が、

【化 2】



であり；

R¹ が、H、C₁H₃ または C₂H₅O₂H であり；

R² が、C₁H₃ または C₂H₅C₃H₇ であり；

R³ および R⁴ が独立して、水素原子、C₁-C₆ アルキル、ヒドロキシル化 C₁-C₆ アルキルまたはハロゲンであり；

R⁵ および R⁶ が、式 I の化合物に 600 の分子量を与える C、H、N、O、S、Se、P およびハロゲン原子を含む独立して選択される置換基であり；

X が、N H または O であり；そして

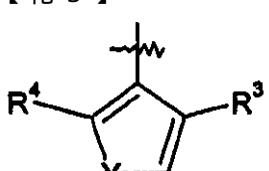
Y が、S、SO、SO₂、O、N H、C=N または N=C である

請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 3】

H e t が、

【化 3】



であり；

10

20

30

40

50

R¹が、C H₃またはC H₂OHであり；

R²が、C H₃またはC H₂CH₃であり；

R³およびR⁴が独立して、H、C₁ - C₆アルキル、ヒドロキシル化C₁ - C₆アルキルまたはハロゲンであり；

R⁵およびR⁶が独立して、

(a) H、

(b) C₁ - C₆アルキル、

(c) ヒドロキシル化C₁ - C₆アルキル、

(d) C₁ - C₆アルコキシ置換C₁ - C₆アルキル、

(e) C₂ - C₆アルケニル、

(f) C₂ - C₆アルキニル、

(g) ハロゲン化C₁ - C₆アルキル、

(h) C₃ - C₈シクロアルキル、

(i) シクロアルキル置換C₁ - C₆アルキル、

(j) アリール（該アリールは、場合によりハロゲン、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルコキシ、CF₃、OH、ニトロ、アミノ、C₁ - C₆アルキル-NH-、(C₁ - C₆アルキル)₂-N-またはCNから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されたフェニル、ピリジル、チエニルまたはフラニルである）、

(k) アリール置換C₁ - C₆アルキル（該アリールは、場合によりハロゲン、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルコキシ、CF₃、OH、ニトロ、アミノ、C₁ - C₆アルキル-NH-、(C₁ - C₆アルキル)₂-N-またはCNから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されたフェニル、ピリジル、チエニルまたはフラニルである）、

(l) R⁸-アルキル（R⁸は、NH₂C=O-、C₁ - C₆アルキル-NH-C=O-、(C₁ - C₆アルキル)₂NC=O-、C₁ - C₆アルキル-OOC-、NH₂SO₂-、C₁ - C₆アルキル-SO₂NH-、ArSO₂NH-、シアノ、C₁ - C₆アルキル-CO-NH-、C₁ - C₆アルキル-OOCNH-、C₁ - C₆アルキル-O-、C₁ - C₆アルキル-SO-、C₁ - C₆アルキル-S-、C₁ - C₆アルキル-SO₂-、C₁ - C₆アルキル-C=O-、NH₂-、C₁ - C₆アルキル-NH-、(C₁ - C₆アルキル)₂N-、ArCONH-、ArNH₂-、(Ar)₂-N-SO₂-、C₁ - C₆アルキル-NHSO₂-、ArS-、ArSO-、ArSO₂-、ArC=O-、NH₂CONH-C₁ - C₆アルキル-NHCONH-、(C₁ - C₆アルキル)₂-NCONH-、ArNHCONH-、(C₁ - C₆)₂-N-SO₂-、Ar-O-、Ar-NH-、Ar(C₁ - C₆)N-または(C₁ - C₆)₂N₂SO₂-であり；ここで、Arは、場合によりハロゲン、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルコキシ、CF₃、OH、CN、ニトロ、アミノ、C₁ - C₆アルキル-NH-または(C₁ - C₆アルキル)₂N-から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されたフェニル、ピリジル、チエニルまたはフラニルである）であり；

Xが、NHまたはOであり；そして

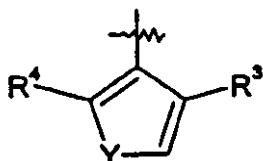
Yが、S、SO、SO₂、O、NH、C=NまたはN=Cである

請求項1に記載の化合物またはその塩。

【請求項4】

Hetが、

【化4】



であり；

R¹が、C H₃またはC H₂OHであり；

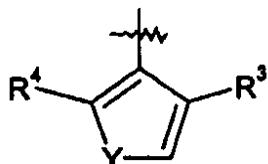
R²が、C H₃またはC H₂CH₃であり；

R^3 および R^4 が独立して、水素および C_1 - C_6 アルキルであり；
 R^5 および R^6 が独立して、H、 C_1 - C_6 アルキル、ヒドロキシル化 C_1 - C_6 アルキルまたは C_1 - C_6 アルコキシ置換 C_1 - C_6 アルキルであり；
 X が、NH であり；そして
 Y が、S、O、NH、C = N または $N = C$ である
 請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 5】

H e t が、

【化 5】



10

であり；

 R^1 が、H、 C_1H_3 または C_2H_5OH であり； R^2 が、 C_1H_3 または $C_2H_5CH_3$ であり； R^3 が、 C_1 - C_6 アルキルであり； R^4 が、 C_1 - C_6 アルキルであり；

R^5 および R^6 が、それぞれ水素、 C_1 - C_6 アルキル、ヒドロキシル化 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ - (C_1 - C_6 アルキル)、ヒドロキシル化 C_1 - C_6 アルコキシ - (C_1 - C_6 アルキル) から独立して選択されるか、または R^5 および R^6 が、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、モルホリンまたはヒドロキシル化ピロリジンを形成してもよく；

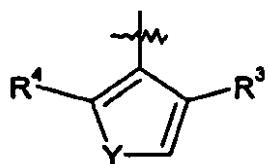
 X が、NH であり；そして Y が、S または O である

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

H e t が、

【化 6】



30

であり；

 R^1 が、 C_1H_3 であり； R^2 が、 C_1H_3 であり； R^3 が、 C_1 - C_6 アルキルであり； R^4 が、 C_1 - C_6 アルキルであり；

R^5 および R^6 が、それぞれ水素、 C_1 - C_6 アルキル、ヒドロキシル化 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ - (C_1 - C_6 アルキル)、ヒドロキシル化 C_1 - C_6 アルコキシ - (C_1 - C_6 アルキル) から独立して選択されるか、または R^5 および R^6 が、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、モルホリンまたはヒドロキシル化ピロリジンを形成してもよく；

 X が、NH であり；そして Y が、S または O である

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

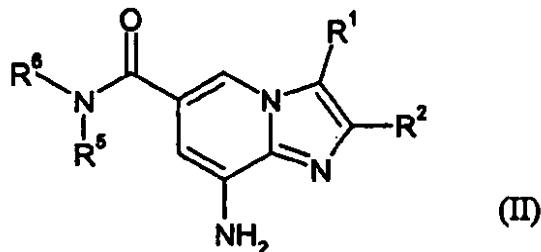
8 - { [(2 , 4 - ジメチルチエン - 3 - イル) メチル] アミノ } - 2 , 3 - ジメチルイミ 50

ダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミドである請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 8】

式 II の化合物

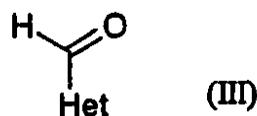
【化 7】



10

(式中、R¹、R²、R⁵およびR⁶は請求項 1 で定義したとおりである)を、ルイス酸、例えば塩化亜鉛の存在下に、式 III の化合物

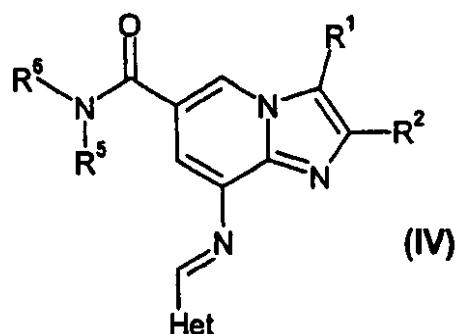
【化 8】



20

(式中、Het は請求項 1 で定義したとおりである)と反応させて、式 IV の化合物

【化 9】



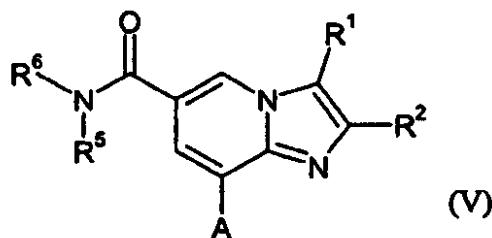
30

とし、次いでこの化合物を標準的条件下で、例えばメタノールまたはエタノールのような不活性溶剤中で水素化ホウ素ナトリウムまたはシアノ水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元して、請求項 1 で定義した式 I の化合物 (式中、X は NH である)を得る段階を含む、請求項 1 ~ 7 の何れかに記載の化合物の製造方法。

【請求項 9】

下記式 V

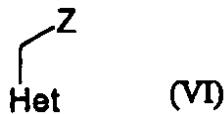
【化 10】



40

(式中、R¹、R²、R⁵およびR⁶は請求項 1 で定義したとおりであり、そして A は NH₂ または OH である)の化合物を、アセトン、アセトニトリル、ジメトキシエタン、メタノール、エタノールまたはジメチルホルムアミドのような不活性溶剤中で、アルカリ金属水酸化物または有機アミンのような塩基を用いるかまたは用いることなく、式 VI の化合物

【化11】

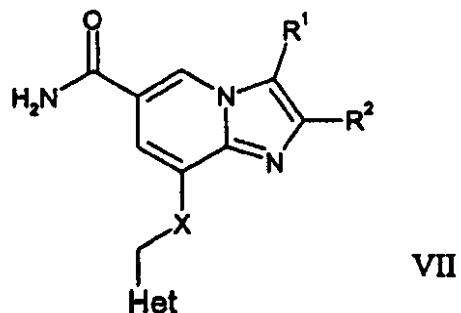


(式中、*H e t* は請求項1で定義したとおりであり、そして Z はハライド、トシリルまたはメシリルのような脱離基である)と反応させて、請求項1で定義した式Iの化合物を与える段階を含む、請求項1~7の何れかに記載の化合物の製造方法。

【請求項10】

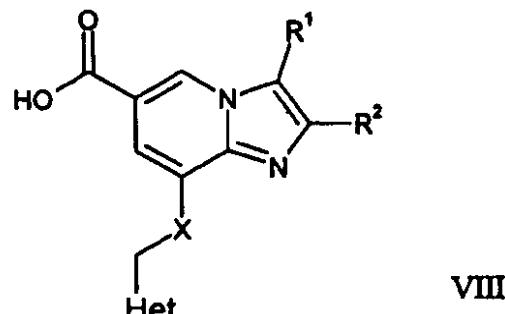
a) 式VIIの化合物

【化12】



(式中、 R^1 、 R^2 、*H e t* および X は式Iで定義したとおりである)を、標準的条件下で加水分解して、相当する式VIIIのカルボン酸

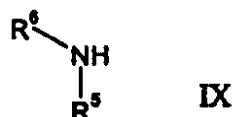
【化13】



を与える。

b) 式VIIIの化合物(式中、 R^1 、 R^2 、*H e t* および X は式Iで定義したとおりである)を、o-ベンゾトリアゾール-1-イル- N,N,N',N' -テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)のようなカップリング試薬の存在下に、不活性溶剤中で標準的条件下で、式IXのアミノ化合物

【化14】



(式中、 R^5 および R^6 は式Iについて定義したとおりである)と反応させて、相当する式Iのアミド化合物を得る段階を含む、請求項1~7の何れかに記載の化合物の製造方法。

【請求項11】

酸ポンプ阻害薬剤として治療に使用するための、請求項1~7の何れかに記載の化合物。

【請求項12】

活性成分として請求項1~7の何れかに記載の化合物を製薬上許容される希釈剤または担体と組み合わせて含有する医薬処方物。

【請求項13】

10

20

30

40

50

胃酸分泌を阻害する医薬を製造するための請求項1～7の何れかに記載の化合物の使用。

【請求項14】

胃腸炎症性疾患を処置する医薬を製造するための請求項1～7の何れかに記載の化合物の使用。

【請求項15】

化合物が少なくとも1種の抗菌剤と組み合わせて投与するために適合している、ヒト胃粘膜のヘリコバクター・ピロリによる感染に関連する状態を処置または予防する医薬を製造するための請求項1～7の何れかに記載の化合物の使用。

【請求項16】

胃酸分泌の阻害が必要なヒトを含む哺乳類に請求項1～7の何れかに記載の化合物の有効量を投与することを含む、胃酸分泌の阻害方法。 10

【請求項17】

胃腸炎症性疾患の処置が必要なヒトを含む哺乳類に請求項1～7の何れか一つに記載の化合物の有効量を投与することを含む、該疾患の処置方法。

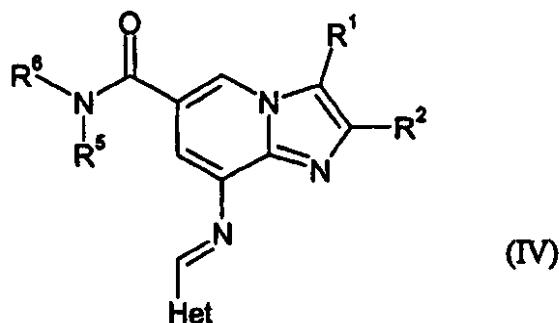
【請求項18】

化合物またはその塩が少なくとも1種の抗菌剤と組み合わせて投与される、ヒト胃粘膜のヘリコバクター・ピロリによる感染に関連する状態の処置または予防が必要なヒトを含む哺乳類に請求項1～7の何れかに記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを含む、該状態の処置または予防方法。

【請求項19】

式(IV)

【化15】



の化合物(式中、R¹、R²、R⁵、R⁶およびHetは式Iで定義したとおりである)。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、外因的または内因的に刺激された胃酸分泌を阻害し、従って胃腸炎症性疾患の予防および処置に使用できる新規化合物およびそれらの製薬上許容される塩に関する。さらなる態様において、本発明は、治療に使用するための本発明の化合物；このような新規化合物の製造方法；活性成分として少なくとも1種の本発明の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物；および上記の医学的使用のための医薬の製造における活性化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

消化性潰瘍性疾患の処置に有用な置換イミダゾ[1,2-a]ピリジンは、当技術において、例えばEP-B-0033094およびUS4,450,164(Schering Corporation)；EP-B-0204285およびUS4,725,601(Fujisawa Pharmaceutical Co.)；WO99/55706およびWO99/55705(AstraZeneca)およびJ.J.Kaminskiらによる刊行物、the Journal of Medical Chemistry(第28巻, 876-892, 1985; 第30巻, 2031-2046, 1987; 第30 40

20

30

40

50

巻, 2047-2051, 1987; 第32巻, 1686-1700, 1989; および第34巻, 533-541, 1991) から公知である。

胃酸ポンプ ($H^+, K^+ - ATP$ アーゼ) の薬理学に関する概説については、Sachsら (1995) Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 35: 277-305 を参照されたい。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

本発明の課題は、上記のような医学的使用において有利な特性および効力を示す新規なイミダゾピリジン化合物を提供することである。

10

【課題を解決するための手段】

【0004】

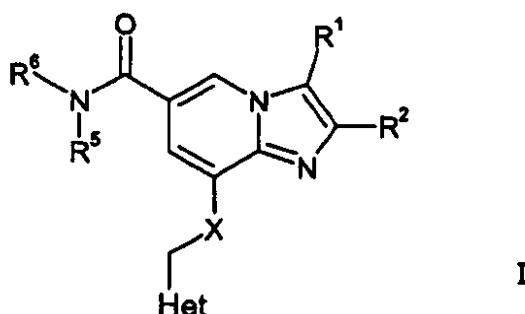
本発明者らは、有利な特性および効力を示す消化性潰瘍の処置に有用な追加の置換イミダゾピリジンを見出した。

さらに本発明者らは、驚くべきことに、式Iの化合物が胃腸 $H^+, K^+ - ATP$ アーゼの阻害剤として、そのために胃酸分泌の阻害剤として特に有効であることを見出した。

【0005】

従って、一つの態様において、本発明は、一般式Iの化合物

【化1】



20

またはその製薬上許容される塩に関し、ここで式中、Hetは、オルト位でR³およびR⁴基で置換された、少なくとも1個の窒素、酸素または硫黄原子を有する4員、5員または6員の芳香族または脂肪族ヘテロ環式基であり;

30

R¹は、

- (a) H、
- (b) CH_3 または
- (c) CH_2OH であり;

R²は、

- (a) CH_3 または
- (b) CH_2CH_3 であり;

R³およびR⁴は独立して、

- (a) H、
- (b) $C_1 - C_6$ アルキル、
- (c) ヒドロキシル化 $C_1 - C_6$ アルキルまたは
- (d) ハロゲンの群から選択され;

40

R⁵およびR⁶は、式Iの化合物に600の分子量を与えるC、H、N、O、S、Se、Pおよびハロゲン原子を含む独立して選択される置換基であり;

R⁵およびR⁶は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、場合により1個またはそれ以上のさらなるヘテロ原子を有する飽和または不飽和環を形成し; そして

Xは、

- (a) NH または
- (b) O

50

である。

【0006】

本明細書で用いられるように、「C₁ - C₆アルキル」という用語は、1 ~ 6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を示す。該C₁ - C₆アルキルの例は、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、sec - ブチル、t - ブチル、ならびに直鎖状または分枝鎖状のペンチルおよびヘキシルを包含するが、これらに限定されるものではない。

【0007】

「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを包含する。
 「少なくとも1個の窒素、酸素または硫黄原子を有する4員、5員または6員の芳香族または脂肪族ヘテロ環式基」という用語は、置換または非置換のアゼチジン、フラン、チオフェン、ピロール、ピロリン、ピロリジン、ジオキソラン、オキサチオラン、オキサゾラン、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、イソキサゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、フラザン、トリアゾール、チアジアゾール、ピラン、ピリジン、ピペリジン、ジオキサン、モルホリン、ジチアン、オキサチアン、チオモルホリン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピペラジン、トリアジン、チアジアジン、ジチアジン基を包含するが、これらに限定されるものではなく、そして上記の基の全ての異性体を包含するものと理解すべきである。「アゼチジニル」という用語は、例えば2 - および3 - 異性体を包含するものと理解すべきであり、そして「ピリジル」および「ピペリジニル」という用語は、例えば2 - 、3 - および4 - 異性体を包含するものと理解すべきである。

【0008】

純粋なエナンチオマー、ラセミ混合物および2つのエナンチオマーの等しくない混合物は、本発明の範囲内にある。可能な全てのジアステレオマー形態（純粋なエナンチオマー、ラセミ混合物および2つのエナンチオマーの等しくない混合物）は、本発明の範囲内にある。同様に本発明に包含されるものは、式Iの化合物の生物学的機能を有する式Iの化合物の誘導体である。

製造条件に応じて、式Iの最終生成物は中性または塩の形態の何れかで得られる。これらの最終生成物の遊離塩基および塩の両者は、本発明の範囲内にある。

新規化合物の酸付加塩は、本来公知の方法で、アルカリのような塩基剤を用いるか、またはイオン交換によって遊離塩基に変換することができる。得られた遊離塩基は、有機酸または無機酸との塩を形成することもできる。

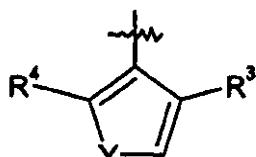
【0009】

酸付加塩の製造において、好ましくは、治療上許容される塩を好適に形成するような酸が用いられる。このような酸の例は、ハロゲン化水素酸、例えば塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、脂肪族、脂環族、芳香族またはヘテロ環式のカルボン酸またはスルホン酸、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、ピルビン酸、p - ヒドロキシ安息香酸、エンポン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ヒドロキシエタンスルホン酸、ハロゲンベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸またはナフタレンスルホン酸である。

【0010】

本発明に係る好ましい化合物は、H e tが、

【化2】



であり；

10

20

30

40

50

R¹が、

(a) H、

(b) C H₃または

(c) C H₂ O Hであり；

R²が、

(a) C H₃または

(b) C H₂ C H₃であり；

R³およびR⁴が独立して、

(a) H、

(b) C₁ - C₆アルキル、

(c) ヒドロキシル化 C₁ - C₆アルキルまたは

(d) ハロゲンであり；

【0011】

R⁵およびR⁶が、式Iの化合物に 600 の分子量を与えるC、H、N、O、S、Se、Pおよびハロゲン原子を含む独立して選択される置換基であり；

R⁵およびR⁶が、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、場合により1個またはそれ以上のさらなるヘテロ原子を有する飽和または不飽和環を形成し；

Xが、

(a) NHまたは

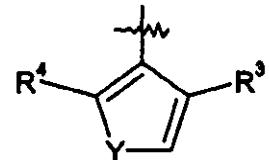
(b) Oであり；そして

Yが、S、SO、SO₂、O、NH、C = NまたはN = Cである、式Iの化合物またはその製薬上許容される塩である。

【0012】

本発明に係るより好ましい化合物は、H e tが、

【化3】



30

であり；

R¹が、C H₃またはC H₂ O Hであり；

R²が、C H₃またはC H₂ C H₃であり；

R³およびR⁴が独立して、H、C₁ - C₆アルキル、ヒドロキシル化 C₁ - C₆アルキルおよびハロゲンの群から選択され；

R⁵およびR⁶が独立して、

(a) H、

(b) C₁ - C₆アルキル、

(c) モノもしくはジヒドロキシル化 C₁ - C₆アルキル、

(d) C₁ - C₆アルコキシ置換 C₁ - C₆アルキル、

(e) C₂ - C₆アルケニル、

(f) C₂ - C₆アルキニル、

(g) ハロゲン化 C₁ - C₆アルキル、

(h) C₃ - C₈シクロアルキル、

(i) シクロアルキル置換 C₁ - C₆アルキル、

(j) アリール（該アリールは、場合によりハロゲン、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルコキシ、C F₃、O H、ニトロ、アミノ、C₁ - C₆アルキル - N H - 、(C₁ - C₆アルキル)₂ - N - またはC Nから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されたフェニル、ピリジル、チエニルまたはフラニルである）、

(k) アリール置換 C₁ - C₆アルキル（該アリールは、場合によりハロゲン、C₁ - C₆ア 50

40

ルキル、C₁ - C₆アルコキシ、CF₃、OH、ニトロ、アミノ、C₁ - C₆アルキル-NH-、(C₁ - C₆アルキル)₂-N-またはCNから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されたフェニル、ピリジル、チエニルまたはフラニルである)、

(1) R⁸-アルキル (R⁸は、NH₂C=O-、C₁ - C₆アルキル-NHC=O-、(C₁ - C₆アルキル)₂NC=O-、C₁ - C₆アルキル-OOC-、NH₂SO₂-、C₁ - C₆アルキル-SO₂NH-、ArSO₂NH-、シアノ、C₁ - C₆アルキル-CO-NH-、C₁ - C₆アルキル-OOCNH-、C₁ - C₆アルキル-O-、C₁ - C₆アルキル-SO-、C₁ - C₆アルキル-S-、C₁ - C₆アルキル-SO₂-、C₁ - C₆アルキル-C=O-、NH₂-、C₁ - C₆アルキル-NH-、(C₁ - C₆アルキル)₂N-、ArCONH-、ArNHSO₂-、(Ar)₂-N-SO₂-、C₁ - C₆アルキル-NHSO₂-、ArS-、ArSO-、ArSO₂-、ArC=O-、NH₂CONH-C₁ - C₆アルキル-NHCONH-、(C₁ - C₆)₂-N-SO₂-、Ar-O-、Ar-NH-、Ar(C₁ - C₆)N-または(C₁ - C₆)₂NSO₂-であり；ここで、Arは、場合によりハロゲン、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルコキシ、CF₃、OH、CN、ニトロ、アミノ、C₁ - C₆アルキル-NH-または(C₁ - C₆アルキル)₂N-から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されたフェニル、ピリジル、チエニルまたはフラニルである)であり；

【0013】

R⁵およびR⁶が、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、場合により1個またはそれ以上のさらなるヘテロ原子を有する飽和または不飽和環を形成し；

Xが、

(a) NHまたは

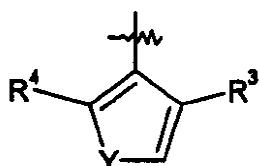
(b) Oであり；そして

Yが、S、SO、SO₂、O、NH、C=NまたはN=Cである、式Iの化合物またはその製薬上許容される塩である。

【0014】

本発明に係る特に好ましい化合物は、Hettが、

【化4】



30

であり；

R¹が、CH₃またはCH₂OHであり；

R²が、CH₃またはCH₂CH₃であり；

R³およびR⁴が独立して、水素またはC₁ - C₆アルキルであり；

R⁵およびR⁶が独立して、

(a) H、

(b) C₁ - C₆アルキル、

(c) モノもしくはジヒドロキシリ化C₁ - C₆アルキルまたは

(d) C₁ - C₆アルコキシ置換C₁ - C₆アルキルであり；

Xが、NHであり；そして

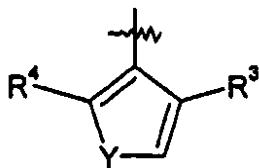
Yが、S、O、NH、C=NまたはN=Cである、式Iの化合物またはその製薬上許容される塩である。

【0015】

本発明の別の実施形態は、Hettが、

【化5】

40



であり；

R¹が、H、C₁H₃またはC₂H₅OHであり；

R²が、C₁H₃またはC₂H₅C₂H₅であり；

R³が、C₁-C₆アルキルであり；

R⁴が、C₁-C₆アルキルであり；

R⁵およびR⁶が、それぞれ水素、C₁-C₆アルキル、モノもしくはジヒドロキシル化C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ-(C₁-C₆アルキル)、ヒドロキシル化C₁-C₆アルコキシ-(C₁-C₆アルキル)から独立して選択されるか、またはR⁵およびR⁶が、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、モルホリンまたはヒドロキシル化ピロリジンを形成してもよく；

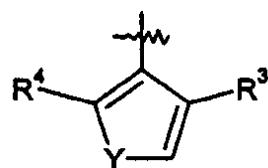
Xが、NHであり；そして

Yが、SまたはOである、式Iの化合物である。

【0016】

本発明のさらに別の実施形態は、H e tが、

【化6】



であり；

R¹が、C₁H₃であり；

R²が、C₁H₃であり；

R³が、C₁-C₆アルキルであり；

R⁴が、C₁-C₆アルキルであり；

R⁵およびR⁶が、それぞれ水素、C₁-C₆アルキル、モノもしくはジヒドロキシル化C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ-(C₁-C₆アルキル)、ヒドロキシル化C₁-C₆アルコキシ-(C₁-C₆アルキル)から独立して選択されるか、またはR⁵およびR⁶が、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、モルホリンまたはヒドロキシル化ピロリジンを形成してもよく；

Xが、NHであり；そして

Yが、SまたはOである、式Iの化合物である。

【0017】

本発明の最も好ましい化合物は、2,3-ジメチル-8-[(2,4-ジメチル-チオフェン-3-イルメチル)-アミノ]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミドまたはその製薬上許容される塩である。

【0018】

製造

本発明はまた、一般式Iを有する化合物の下記の製造方法を提供する。

方法A

式IIの化合物

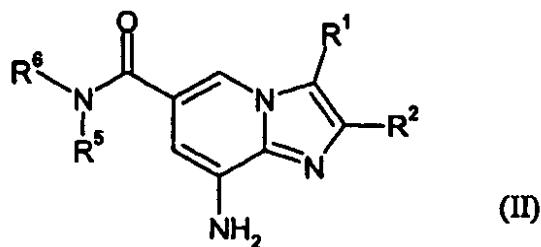
【化7】

10

20

30

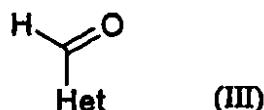
40



(式中、R¹、R²、R⁵およびR⁶は式Iについて定義したとおりである)を、ルイス酸、
例えは塩化亜鉛の存在下に、一般式IIIの化合物

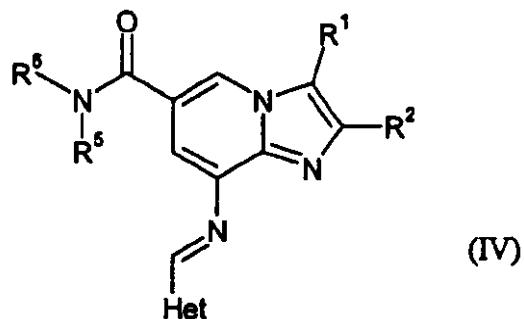
10

【化8】



(式中、Hetは式Iについて定義したとおりである)と反応させて、一般式IVの化合物

【化9】



(式中、R¹、R²、R⁵、R⁶およびHetは式Iについて定義したとおりである)を与えることができ、次いで一般式IVの化合物を、例えは水素化ホウ素ナトリウムまたはシアノ水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元して、一般式Iの化合物(式中、XはNHである)を与える。この反応は、標準的条件下で、不活性溶剤、例えはメタノールまたはエタノール中で行うことができる。

20

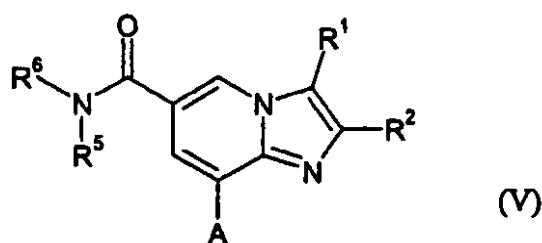
30

【0019】

方法B

式Vの化合物

【化10】



40

(式中、R¹、R²、R⁵およびR⁶は式Iについて定義したとおりであり、そしてAはNH₂またはOHである)を、式VIの化合物

【化11】



(式中、Hetは式Iについて定義したとおりであり、そしてZはハライド、トシリルまた

50

はメシルのような脱離基である)と反応させて、式Iの化合物を与えることができる。この反応は、不活性溶剤、例えばアセトン、アセトニトリル、ジメトキシエタン、メタノール、エタノールまたはジメチルホルムアミド中で、塩基を用いるか用いることなく行うことが好都合である。塩基は、例えば、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウムおよび炭酸ナトリウムのようなアルカリ金属炭酸塩; またはトリエチルアミンのような有機アミンである。

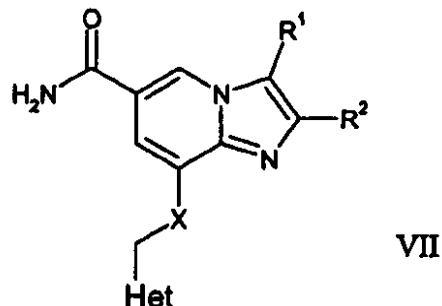
【0020】

方法C

一般式Iを有する化合物の製造方法は、下記の段階を含む:

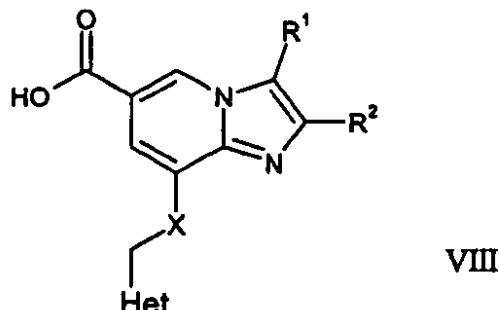
a) 式VIIの化合物

【化12】



(式中、R¹、R²、HetおよびXは式Iで定義したとおりである)を、標準的条件下で加水分解して、相当する式VIIIのカルボン酸

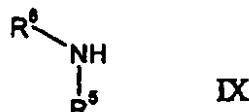
【化13】



を与えることができる、

b) 式VIIIの化合物(式中、R¹、R²、HetおよびXは式Iで定義したとおりである)を、o-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)のようなカップリング試薬の存在下に、式IXのアミノ化合物

【化14】



(式中、R⁵およびR⁶は式Iについて定義したとおりである)と反応させて、相当する式Iのアミド化合物を与えることができる。この反応は、不活性溶剤中で標準的条件下で行うことができる。

【0021】

医学的使用

もう一つの態様において、本発明は、治療に使用するための、特に胃腸炎症性疾患に対して使用するための式Iの化合物に関する。本発明はまた、胃酸分泌を阻害するため、または胃腸炎症性疾患を処置するための医薬の製造における式Iの化合物の使用を提供する。

10

20

30

40

50

このように、本発明に係る化合物は、ヒトを含む哺乳類の胃腸炎症性疾患および胃酸関連疾患、例えば胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍および逆流性食道炎およびゾリンジャー・エリソン症候群の予防および処置のために使用することができる。さらに、化合物は、胃の抗分泌効果が望ましい他の胃腸異常症を処置するため、例えば、特にガストリノーマを有する患者および急性の胃腸上方出血を有する患者に使用することができる。化合物は、集中ケアの状態にある患者に、そして術前および術後に、酸吸引およびストレス性潰瘍形成を予防するために使用することもできる。

活性物質の典型的な日量は広い範囲内で変動し、そして例えば各患者の個々の必要条件、投与経路および疾患のような種々のファクターに依存するであろう。一般的に、経口および非経口用量は、1日当たり5～1000mgの活性物質の範囲であろう。

10

【0022】

医薬製剤

さらにもう一つの態様において、本発明はまた、活性成分として少なくとも1種の本発明の化合物またはその治療上許容される塩を含有する医薬組成物に関する。

本発明の化合物は、他の活性成分、例えばアモキシシリンのような抗生物質と一緒にした処方物に使用することもできる。

臨床使用のために、本発明の化合物は、経口的、直腸内、非経口的にまたは他の方式で投与するための医薬製剤に処方される。医薬製剤は、本発明の化合物を1種またはそれ以上の製薬上許容される成分と組み合わせて含有する。担体は、固体、半固体もしくは液体の希釈剤またはカプセルの形態にあってよい。これらの医薬製剤は本発明のもう一つの目的である。通常、活性化合物の量は、非経口的使用のための製剤では、製剤の0.1～95重量%、好ましくは0.1～20重量%であり、そして経口投与のための製剤では、0.1～50重量%が好ましい。

20

【0023】

本発明の化合物を経口投与のための用量単位の形態で含有する医薬製剤の製造において、選択された化合物を、固体粉末状成分、例えば乳糖、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、澱粉、アミロペクチン、セルロース誘導体、ゼラチンまたは別の好適な成分、ならびに崩壊剤および滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリルフル酸ナトリウムおよびポリエチレングリコールワックスと混合することができる。次いでこの混合物を顆粒に加工するか、または錠剤に圧縮する。

30

【0024】

軟質ゼラチンカプセルは、本発明の活性化合物（1種以上）、植物油、脂肪または軟質ゼラチンカプセルに適する他のビヒクルの混合物を含有するカプセルを用いて製造することができる。硬質ゼラチンカプセルは、活性化合物の顆粒を含有することができる。硬質ゼラチンカプセルは、活性化合物を固体粉末状成分、例えば乳糖、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、ジャガイモ澱粉、トウモロコシ澱粉、アミロペクチン、セルロース誘導体またはゼラチンと組み合わせて含有することもできる。

40

【0025】

直腸内投与のための用量単位は、（i）中性脂肪基剤と混合した活性物質を含有する坐剤の形態；（ii）活性物質を植物油、パラフィン油またはゼラチン直腸内カプセルに適する他のビヒクルとの混合物として含有するゼラチン直腸内カプセルの形態；（iii）レディーメードのマイクロ浣腸の形態；または（iv）投与直前に好適な溶剤で再構築される乾燥マイクロ浣腸処方物の形態で製造することができる。

【0026】

経口投与のための液体製剤は、シロップまたは懸濁液、例えば0.1～20重量%の活性成分を含有し、そして残余が糖または糖アルコール、およびエタノール、水、グリセロール、プロピレングリコールおよびポリエチレングリコールの混合物からなる溶液または懸濁液の形態で製造することができる。所望により、このような液体製剤は、着色剤、矯味矯臭剤、サッカリンおよびカルボキシメチルセルロースまたは他の増粘剤を含有することができる。経口投与のための液体製剤は、使用前に好適な溶剤で再調製される乾燥粉末の

50

形態で製造することもできる。

【0027】

非経口投与のための溶液は、製薬上許容される溶剤中の本発明の化合物の溶液として、好ましくは0.1～10重量%の濃度で製造することができる。これらの溶液は、安定化成分および/または緩衝成分を含有することもでき、そしてアンプルまたはバイアルの形態の単位用量に小分けされる。経口投与のための溶液は、使用直前に好適な溶剤で再調製される乾燥製剤として製造することもできる。

【0028】

本発明の化合物は、他の活性成分と一緒に、例えば、ヒト胃粘膜のヘリコバクター・ピロリ(Helicobacter pylori)による感染に関連する状態を処置または予防するための処方物に使用することもできる。このような他の活性成分は、抗菌剤、特に下記のものであってよい：

- ・ - ラクタム抗生物質、例えばアモキシシリン、アンピシリン、セファロチン、セファクロルまたはセフィキシム；
 - ・ マクロライド類、例えばエリスロマイシンまたはクラリスロマイシン；
 - ・ テトラサイクリン類、例えばテトラサイクリンまたはドキシサイクリン；
 - ・ アミノグリコシド類、例えばゲンタマイシン、カナマイシンまたはアミカシン；
 - ・ キノロン類、例えばノルフロキサシン、シプロフロキサシンまたはエノキサシン；
 - ・ その他、例えばメトロニダゾール、ニトロフラントイインまたはクロラムフェニコール；
- または
- ・ ビスマス塩、例えば次クエン酸ビスマス、次サリチル酸ビスマス、次炭酸ビスマス、次硝酸ビスマスまたは次没食子酸ビスマスを含有する製剤。

【0029】

本発明化合物は、他の活性成分と一緒に、例えば医薬誘導胃潰瘍に関連する状態を処置または予防するための処方物に使用することもできる。このような他の活性成分は、NSAID、NO-NSAID、COX-2阻害剤またはビスホスホネートであってよい。

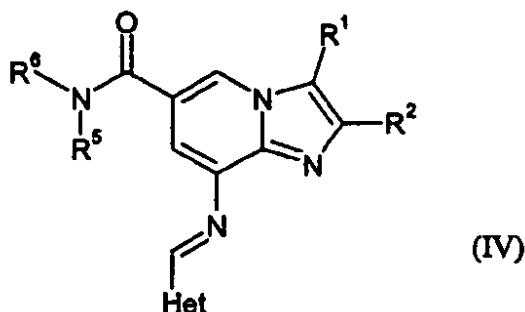
【0030】

中間体

本発明のもう一つの態様は、本発明に係る化合物の合成に有用である新規な中間体化合物である。

このように、本発明は、式(IV)の化合物

【化15】



(式中、R¹、R²、R⁵、R⁶およびHetは上記の式Iについて定義したとおりである)を包含する。

【実施例】

【0031】

1. 本発明の化合物の製造

実施例1.1

8-[[(2,4-ジメチルチエン-3-イル)メチル]アミノ]-2,3-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミドの合成

【化16】

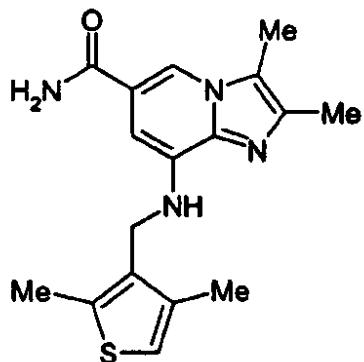
10

20

30

40

50



10

【0032】

8 - アミノ - 2 , 3 - ジメチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミドのメシレート (0 . 3 6 g 、 1 m m o l) 、 2 , 4 - ジメチルチオフェン - 3 - カルボアルデヒド (0 . 1 7 g 、 1 . 2 m m o l) 、 塩化亜鉛 (0 . 1 5 g 、 1 . 1 m m o l) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0 . 1 4 g 、 2 . 1 m m o l) をメタノール (2 0 m l) に加え、この混合物を窒素雰囲気中で 2 0 時間還流した。室温に冷却したのち、トリエチルアミン (0 . 5 m l) を反応混合物に加え、溶剤を減圧蒸発させた。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより溶出剤として塩化メチレン : メタノール (1 0 : 1) を用いて精製して、 6 m g (2 %) の表題の化合物を得た。

¹H - N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 2 . 1 5 (s , 3 H) , 2 . 2 5 (s , 3 H) , 2 . 3 5 (s , 3 H) , 2 . 4 5 (s , 3 H) , 4 . 3 (d , 2 H) , 5 . 4 (t , 1 H) , 6 . 6 (s , 1 H) , 6 . 9 (s , 1 H) , 7 . 3 (b s , 1 H) , 7 . 9 5 (s , 1 H) , 8 . 1 (s , 1 H) 20

【0033】

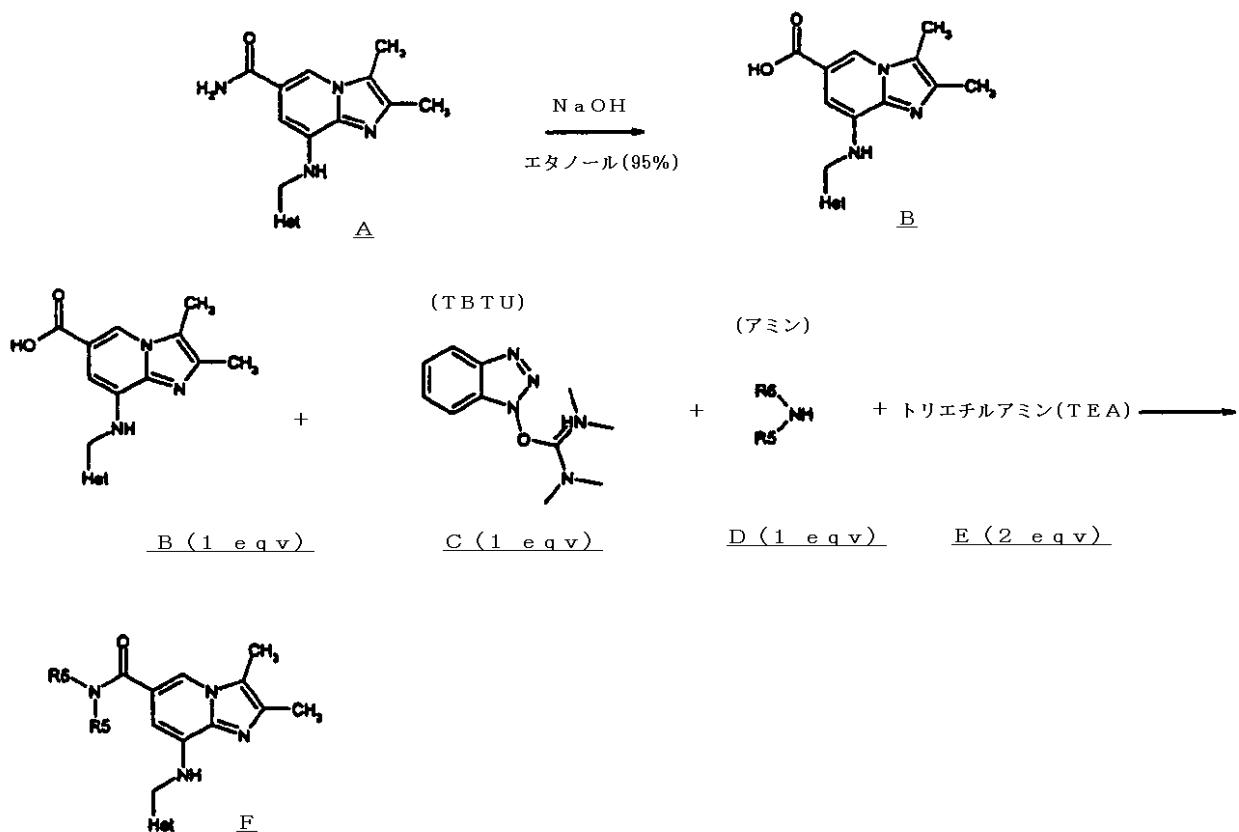
実施例 1 . 2 ~ 1 . 2 3

実施例 1 . 2 ~ 1 . 2 3 を、スキーム 1 (下記参照) に示す手順に従って製造する。

【0034】

【化17】

スキーム 1 : 実施例 1.2 ~ 1.23

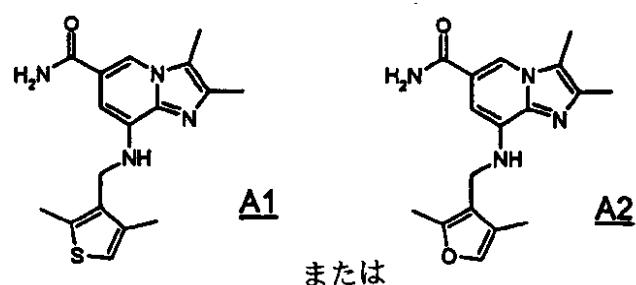


20

【0035】

これらの反応における出発化合物 A として、下記の化合物を用いた。

【化18】

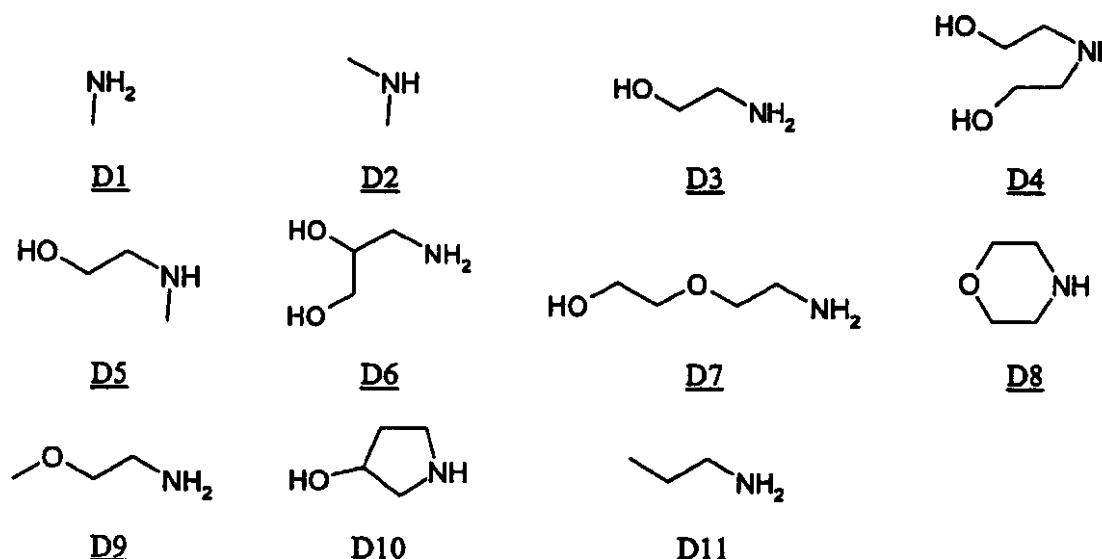


30

【0036】

反応化合物 D として、下記の化合物を用いた。

【化19】



【0037】

すなわち、下記の化合物 F を製造する。

【表1】

	A1	A2
D1	実施例 1.2	実施例 1.3
D2	実施例 1.4	実施例 1.5
D3	実施例 1.6	実施例 1.7
D4	実施例 1.8	実施例 1.9
D5	実施例 1.10	実施例 1.11
D6	実施例 1.12	実施例 1.13
D7	実施例 1.14	実施例 1.15
D8	実施例 1.16	実施例 1.17
D9	実施例 1.18	実施例 1.19
D10	実施例 1.20	実施例 1.21
D11	実施例 1.22	実施例 1.23

20

30

40

【0038】

一般的手順：

A (1当量) および水酸化ナトリウム (5当量) をエタノール (95%) に溶解し、この混合物を24時間還流する。溶剤を減圧蒸発させ、残留物に水を加える。酢酸を加えてpHを調節し、沈殿した固体を濾過して単離し、水洗し、乾燥して、表題の目的化合物 (B) を得る。

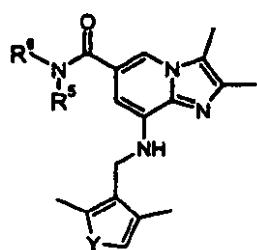
B (1当量)、C (1当量)、D (1当量) およびE (2当量) をジメチルホルムアミドに加え、この混合物を室温で24時間攪拌する。溶剤を減圧蒸発させ、残留物をシリカゲルおよび溶出剤として塩化メチレン / メタノールを用いてクロマトグラフィーにより精製して、目的化合物 F を得る。

【0039】

50

【表2】

表1：実施例1.2～1.23による化合物



実施例 #	$\text{R}^6-\text{NH}-\text{R}^5$	Y
1.2	NH_2	S
1.3	NH_2	O
1.4	NH	S
1.5	NH	O
1.6	$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	S
1.7	$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	O
1.8	$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{NH}$ HO	S
1.9	$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{NH}$ HO	O
1.10	$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{NH}$	S
1.11	$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{NH}$	O
1.12	$\text{HO}-\text{CH}(\text{OH})-\text{NH}_2$	S

実施例 #	$\text{R}^6-\text{NH}-\text{R}^5$	Y
1.13	$\text{HO}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	O
1.14	$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	S
1.15	$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	O
1.16	$\text{O}-\text{CH}_2-\text{NH}$	S
1.17	$\text{O}-\text{CH}_2-\text{NH}$	O
1.18	$\text{O}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	S
1.19	$\text{O}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	O
1.20	$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{NH}$	S
1.21	$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{NH}$	O
1.22	CH_2-NH_2	S
1.23	CH_2-NH_2	O

10

20

30

40

【0040】

生物学的試験

1. インビトロ実験

単離したウサギ胃腺における酸分泌の阻害

単離したウサギ胃腺におけるインビトロでの酸分泌に対する阻害効果を、Berglin
d h l a (1 9 7 6) A c t a P h y s i o l . S c a n d . 9 7 , 4 0 1 - 4 1 4 に記

50

載されたようにして測定した。

【0041】

H⁺, K⁺ - ATP アーゼ活性の決定

膜小胞 (2.5 ~ 5 μg) を、 2 mM MgCl₂、 10 mM KCl および 2 mM ATP を含有する 18 mM Pipes / Tris 緩衝液 pH 7.4 中で、 +37 で 15 分間インキュベートした。ATP アーゼ活性を、 Le Belら (1978) Anal. Biochem. 85, 86 - 89 に記載されたようにして、 ATP からの無機リン酸塩の放出として評価した。

【0042】

2. インビボ実験

10

雌ラットにおける酸分泌に対する阻害効果

Sprague - Dawley 系統の雌ラットを用いる。胃酸分泌物を収集し、そして試験物質を投与するために、動物の胃（管腔）および十二指腸の上部にそれぞれカニューレ挿入フィスティルを備え付ける。外科後 14 日の回復期間を試験の開始前に与える。

分泌試験の前に、水以外の食物を 20 時間、動物に与えない。胃を胃カニューレにより水道水 (+37) で繰り返し洗浄し、そして 6 ml のリングル - ブドウ糖液を皮下投与する。ペンタガストリンおよびカルバコール（それぞれ 20 および 110 nmol / kg · h）を 2.5 ~ 4 時間注入すること (1.2 ml / h、皮下) により、酸分泌を刺激し、この時間中に胃分泌物を 30 分の分画で集める。刺激（静脈内および十二指腸内投与、 1 ml / kg の開始後 60 分、または刺激（経口投与、 5 mg / kg、胃カニューレを閉じる）の開始前 2 時間に、試験物質またはビヒクルを与える。作用の持続性を研究するため、投与と刺激との時間間隔を増やすことができる。胃液サンプルを 0.1 M NaOH で pH 7.0 まで滴定し、酸排出量を滴定標準液体積と濃度との積として計算する。

他の計算は、4 ~ 6 匹のラットからの群平均応答に基づく。刺激中に投与した場合には；試験物質またはビヒクルを投与した後の期間中の酸排出量は、投与前 30 分間の期間中の酸排出量を 1.0 として、分数応答として表される。パーセント阻害は、試験化合物およびビヒクルによって導き出される分数応答から計算する。刺激前に投与した場合には；パーセント阻害は、試験化合物およびビヒクルの後に記録された酸排出量から直接計算する。

【0043】

30

ラットにおける生体利用率

Sprague - Dawley 系統の成ラットを用いる。実験の 1 ~ 3 日前に、全てのラットを麻酔下に左頸動脈のカニューレ挿入によって準備する。静脈内実験に用いるラットは、頸静脈にもカニューレ挿入する (Popovics (1960) J. Appl. Physiol. 15, 727 - 728)。カニューレは首のうなじで外在化する。

血液サンプル (0.1 ~ 0.4 g) を所定の投与後 5.5 時間までの間隔で頸動脈から繰り返し採血する。試験化合物の分析までサンプルを凍結する。

生体利用率は、それぞれ (i) 十二指腸内 (i.d.) または経口 (p.o.) 投与、および (ii) 静脈内 (i.v.) 投与による、ラットまたはイヌからの血液 / 血漿濃度曲線下の面積 (AUC) の商を計算することによって評価する。血液濃度対時間曲線下の面積、AUC を 10 g / 線形の台形公式によって決定し、そして最後に決定した血液濃度を終末期における除去率定数で除することによって無限大に外挿する。十二指腸内または経口投与による全身的生体利用率 (%F) を、

F (%) = (AUC (p.o. または i.d.) / AUC (i.v.)) × 100
として計算する。

【0044】

有意識イヌにおける胃酸分泌の阻害および生体利用率

何れかの性のラブラドール・レトリバーまたはハリヤー犬を用いる。動物に、試験化合物またはビヒクルを投与するために十二指腸フィスティルを、そして胃分泌物を収集するためにカニューレ挿入胃フィスティルまたはハイデンハイイン小胃を備え付ける。

40
50

分泌試験の前に、動物を約18時間絶食させるが、水を自由に与える。二塩酸ヒスタミン(12ml/h)を個々の最大分泌応答の約80%を生じさせる用量で、6.5時間まで注入して胃酸分泌を刺激し、そして胃液を連續30分の分画で収集する。ヒスタミン注入を開始した1時間または1.5時間後に、試験物質またはビヒクルを0.5ml/kg体重の体積で経口、i.d.またはi.v.投与する。経口投与の場合には、試験化合物をハイデンハイン小胃イヌの酸分泌性主要胃に投与することに注意すべきである。

【0045】

胃液サンプルの酸性度をpH7.0までの滴定によって決定し、そして酸排出量を計算する。試験物質またはビヒクルの投与後の収集期間中の酸排出量は、投与前の分画中の酸排出量を1.0として、分数応答として表される。パーセント阻害は、試験化合物およびビヒクルによって導き出される分数応答から計算する。

血漿中の試験化合物濃度を分析するための血液サンプルを、投与後4時間までの間隔で採取する。血漿を分離し、そして収集後30分以内に凍結し、そして後で分析する。ラットモデルにおける経口またはi.d.投与後の全身的生体利用率(F%)を、上記のように計算する。

【国際公開パンフレット】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
6 March 2003 (06.03.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/018582 A1(51) International Patent Classification⁵: C07D 471/04,
A61K 31/437, A61P 1/04MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number: PCT/SE02/01489

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

(22) International Filing Date: 21 August 2002 (21.08.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0102808-3 22 August 2001 (22.08.2001) SE

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): AMIN, Krosrat [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE); DAHLSTRÖM, Mikael [FI/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE); NORDBERG, Peter [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE); STARKE, Ingemar [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; AstraZeneca AB, S-151 85 Söderälje (SE).

(81) Designated States (national): AL, AG, AI, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, IIR, IJU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent
(AT, BF, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG)

Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(1)) for the following designations: AL,
AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, IJ, IR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MA, MZ, NO, NZ, OM, PH, PI, PT, RO, RU, SD,
SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent
(AT, BF, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG)

Published:

with international search report

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

WO 03/018582 A1

(54) Title: NOVEL IMIDAZOPYRIDINE COMPOUNDS WITH THERAPEUTIC EFFECT

(57) Abstract: The present invention relates to imidazo pyridine derivatives of the formula (I) which inhibit exogenously or endogenously stimulated gastric acid secretion and thus can be used in the prevention and treatment of gastrointestinal inflammatory diseases. (I)

WO 03/018582

PCT/SE02/01489

1

Novel imidazopyridine compounds with therapeutic effect

TECHNICAL FIELD

The present invention relates to novel compounds, and therapeutically acceptable salts thereof, which inhibit exogenously or endogenously stimulated gastric acid secretion and thus can be used in the prevention and treatment of gastrointestinal inflammatory diseases. In further aspects, the invention relates to compounds of the invention for use in therapy; to processes for preparation of such new compounds; to pharmaceutical compositions containing at least one compound of the invention, or a therapeutically acceptable salt thereof, as active ingredient; and to the use of the active compounds in the manufacture of medicaments for the medical use indicated above.

BACKGROUND ART

Substituted imidazo[1,2-a]pyridines, useful in the treatment of peptic ulcer diseases, are known in the art, e.g. from EP-B-0033094 and US 4,450,164 (Schering Corporation); from EP-B-0204285 and US 4,725,601 (Fujisawa Pharmaceutical Co.); WO99/55706 and WO99/55705 (AstraZeneca) and from publications by J. J. Kaminski et al. in the Journal of Medical Chemistry (vol. 28, 876-892, 1985; vol. 30, 2031-2046, 1987; vol. 30, 2047-2051, 1987; vol. 32, 1686-1700, 1989; and vol. 34, 533-541, 1991).

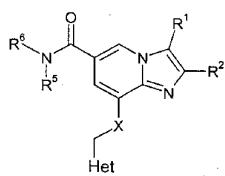
For a review of the pharmacology of the gastric acid pump (the H⁺, K⁺-ATPase), see Sachs et al. (1995) Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 35: 277-305.

We have now found additional substituted imidazo[1,2-a]pyridines, useful in the treatment of peptic ulcer diseases exhibiting advantageous properties and potency.

DISCLOSURE OF THE INVENTION

It has surprisingly been found that compounds of the Formula I are particularly effective as inhibitors of the gastrointestinal H⁺, K⁺-ATPase and thereby as inhibitors of gastric acid secretion.

In one aspect, the present invention thus relates to compounds of the general Formula I



I

5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Het is a 4-, 5-, or 6-membered aromatic or aliphatic heterocyclic group containing at least one nitrogen, oxygen or sulphur atom, substituted with a R³ and a R⁴ group in the ortho positions;

10 R¹ is

- (a) H,
- (b) CH₃, or
- (c) CH₂OH;

15 R² is

- (a) CH₃, or
- (b) CH₂CH₃;

R³ and R⁴ are independently selected from the group of

20 (a) H,

(b) C₁-C₆ alkyl,

(c) hydroxylated C₁-C₆ alkyl, or

(d) halogen;

25 R⁵ and R⁶ are independently selected substituents, comprising C, H, N, O, S, Se, P and halogen atoms, which give compounds of Formula I a molecular weight ≤ 600;

R^5 and R^6 , together with the nitrogen atom to which they are attached, form a saturated or unsaturated ring optionally containing one or more further heteroatoms and;

5 X is

- (a) NH, or
- (b) O.

As used herein, the term " C_1-C_6 alkyl" denotes a straight or branched alkyl group having 10 from 1 to 6 carbon atoms. Examples of said C_1-C_6 alkyl includes, but is not limited to, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, t-butyl and straight- and branched-chain pentyl and hexyl.

The term "halogen" includes fluoro, chloro, bromo and iodo.

15

The term "4-, 5-, or 6-membered aromatic or aliphatic heterocyclic group containing at least one nitrogen, oxygen or sulphur atom" includes, but is not limited to substituted or unsubstituted azetidine, furan, thiophene, pyrrole, pyrrolidine, pyrrolidine, dioxolane, oxathiolane, oxazolane, oxazole, thiazole, imidazole, imidazoline, imidazolidine, pyrazole, 20 pyrazoline, pyrazolidine, isoxazole, isothiazole, oxadiazole, furazan, triazole, thiadiazole, pyran, pyridine, piperidine, dioxane, morpholine, dithiane, oxathiane, thiomorpholine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, piperazine, triazine, thiadiazine, dithiazine groups, and shall be understood to include all isomers of the above identified groups. The term 25 "azetidinyl" shall, for example, be understood to include the 2-, and 3-isomers and the terms "pyridyl" and "piperidyl" shall, for example, be understood to include the 2-, 3-, and 4-isomers.

The pure enantiomers, racemic mixtures and unequal mixtures of two enantiomers are 30 within the scope of the invention. It should be understood that all the diastereomeric forms possible (pure enantiomers, racemic mixtures and unequal mixtures of two enantiomers) are within the scope of the invention. Also included in the invention are derivatives of the

compounds of the Formula I that have the biological function of the compounds of the Formula I.

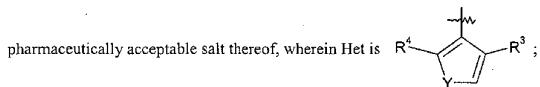
Depending on the process conditions the end products of the Formula I are obtained either 5 in neutral or salt form. Both the free base and the salts of these end products are within the scope of the invention.

Acid addition salts of the new compounds may in a manner known *per se* be transformed 10 into the free base using basic agents such as alkali or by ion exchange. The free base obtained may also form salts with organic or inorganic acids.

In the preparation of acid addition salts, preferably such acids are used which forms 15 suitably therapeutically acceptable salts. Examples of such acids are hydrohalogen acids such as hydrochloric acid, sulphuric acid, phosphoric acid, nitric acid, aliphatic, alicyclic, aromatic or heterocyclic carboxyl or sulphonnic acids, such as formic acid, acetic acid, propionic acid, succinic acid, glycolic acid, lactic acid, malic acid, tartaric acid, citric acid, ascorbic acid, maleic acid, hydroxymaleic acid, pyruvic acid, p-hydroxybenzoic acid, embonic acid, methanesulphonic acid, ethanesulphonic acid, hydroxyethanesulphonic acid, halogenbensenenesulphonic acid, toluenesulphonic acid or naphthalenesulphonic acid.

20

Preferred compounds according to the invention are those of the Formula I or a



R¹ is

- 25 (a) H,
(b) CH₃, or
(c) CH₂OH;

WO 03/018582

PCT/SE02/01489

5

 R^2 is

- (a) CH_3 , or
- (b) CH_2CH_3 ;

5 R^3 and R^4 are independently selected from the group of

- (a) H,
- (b) C_1 - C_6 alkyl,
- (c) hydroxylated C_1 - C_6 alkyl, or
- (d) halogen;

10

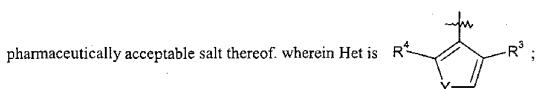
10 R^5 and R^6 are independently selected substituents, comprising C, H, N, O, S, Se, P and halogen atoms, which give compounds of Formula I a molecular weight ≤ 600 ;15 R^5 and R^6 , together with the nitrogen atom to which they are attached, form a saturated or unsaturated ring optionally containing one or more further heteroatoms; X is

- (a) NH, or
- (b) O; and

20

Y is S, SO, SO_2 , O, NH, C=N, and N=C.

More preferred compounds according to the invention are those of the Formula I or a

25 R^1 is CH_3 or CH_2OH ; R^2 is CH_3 , or CH_2CH_3 ; R^3 and R^4 are independently selected from the group of H, C_1 - C_6 alkyl, hydroxylated C_1 - C_6 alkyl, and halogen;

R⁵ and R⁶ are independently

- (a) H,
- (b) C₁–C₆ alkyl,
- (c) mono or dihydroxylated C₁–C₆ alkyl,
- 5 (d) C₁–C₆ alkoxy-substituted C₁–C₆ alkyl,
- (e) C₂–C₆ alkenyl,
- (f) C₂–C₆ alkynyl,
- (g) halogenated C₁–C₆ alkyl,
- 10 (h) C₃–C₈ cycloalkyl,
- (i) cycloalkyl-substituted C₁–C₆ alkyl,
- (j) aryl, in which aryl represents phenyl, pyridyl, thienyl or furanyl, optionally substituted by one or more substituents selected from halogen, C₁–C₆ alkyl, C₁–C₆ alkoxy, CF₃, OH, nitro, amino, C₁–C₆ alkyl–NH[–], (C₁–C₆ alkyl)₂–N[–], or CN,
- 15 (k) aryl substituted C₁–C₆ alkyl, in which aryl represents phenyl, pyridyl, thienyl or furanyl, optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, C₁–C₆ alkyl, C₁–C₆ alkoxy, CF₃, OH, nitro, amino C₁–C₆ alkyl–NH[–], (C₁–C₆ alkyl)₂–N[–], or CN,
- (l) R⁸–alkyl, in which R⁸ is NH₂C=O[–], C₁–C₆ alkyl–NHC=O[–], (C₁–C₆ alkyl)₂NC=O[–], C₁–C₆ alkyl–OOC[–], NH₂SO₂[–], C₁–C₆ alkyl–SO₂NH[–],
- 20 ArSO₂NH[–], cyano, C₁–C₆ alkyl–CO–NH[–], C₁–C₆ alkyl–OOCNH[–], C₁–C₆ alkyl–O[–], C₁–C₆ alkyl–SO[–], C₁–C₆ alkyl–S[–], C₁–C₆ alkyl–SO₂[–], C₁–C₆ alkyl–C=O[–], NH₂[–], C₁–C₆ alkyl–NH[–], (C₁–C₆ alkyl)₂N[–], ArCONH[–], ArNHSO₂[–], (Ar)₂N–SO₂[–], C₁–C₆ alkyl–NHSO₂[–], ArS[–], ArSO[–], ArSO₂[–], ArC=O[–], NH₂CONH– C₁–C₆ alkyl–NHCONH[–], (C₁–C₆ alkyl)₂–NCONH[–], ArNHCONH[–], (C₁–C₆)₂–N–SO₂[–], Ar–O[–], Ar–NH[–], Ar(C₁–C₆)N[–], or (C₁–C₆)₂NSO₂[–]; wherein Ar represents phenyl, pyridyl, thienyl or furanyl, optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, C₁–C₆ alkyl, C₁–C₆ alkoxy, CF₃, OH, CN, nitro, amino, C₁–C₆ alkyl–NH[–], or (C₁–C₆ alkyl)₂N[–];
- 25 R⁵ and R⁶ may together with the nitrogen atom to which they are attached, form a saturated or unsaturated ring optionally containing one or more further heteroatoms;

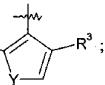
X is

- (a) NH, or
- (b) O, and

5

Y is S, SO, SO₂, O, NH, C=N, or N=C.

Particularly preferred compounds according to the invention are those of Formula I or a

pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Het is 

10

R¹ is CH₃ or CH₂OH;R² is CH₃, or CH₂CH₃;R³, and R⁴, are independently hydrogen or C₁-C₆ alkyl;R⁵ and R⁶ are independently

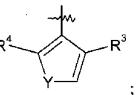
15

- (a) H,
- (b) C₁-C₆ alkyl,
- (c) mono or dihydroxylated C₁-C₆ alkyl, or
- (d) C₁-C₆ alkoxy-substituted C₁-C₆ alkyl;

X is NH, and

20 Y is S, O, NH, C=N, or N=C.

Another embodiment of the present invention is a compound of Formula I wherein

Het is 

25 R¹ is H, CH₃, or CH₂OH;R² is CH₃, or CH₂CH₃;R³ is C₁-C₆ alkyl;

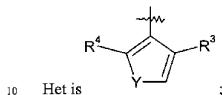
R⁴ is C₁-C₆ alkyl;

R⁵ and R⁶ are each independently selected from hydrogen, C₁-C₆ alkyl, mono or dihydroxylated C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy-(C₁-C₆ alkyl), hydroxylated C₁-C₆ alkoxy-(C₁-C₆ alkyl) or R⁵ and R⁶ may together with the nitrogen atom to which they are attached, form morpholine or hydroxylated pyrrolidine;

X is NH; and

Y is S or O.

Yet another embodiment of the present invention is a compound of Formula 1 wherein



R¹ is CH₃;

R² is CH₃;

R³ is C₁-C₆ alkyl;

15 R⁴ is C₁-C₆ alkyl;

R⁵ and R⁶ are each independently selected from hydrogen, C₁-C₆ alkyl, mono or dihydroxylated C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy-(C₁-C₆ alkyl), hydroxylated C₁-C₆ alkoxy-(C₁-C₆ alkyl) or R⁵ and R⁶ may together with the nitrogen atom to which they are attached, form morpholine or hydroxylated pyrrolidine;

20 X is NH; and

Y is S or O.

Most preferred compounds of the present invention are

- 2,3-dimethyl-8-[(2,4-dimethyl-thiophen-3-ylmethyl)-amino]-imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

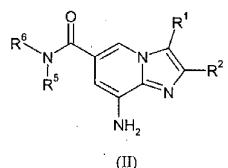
PREPARATION

The present invention also provides the following processes for the manufacture of compounds with the general Formula I.

5

Process A

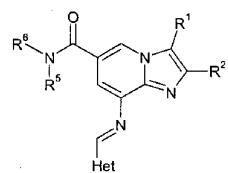
Compounds of Formula II



10 wherein R¹, R², R⁵ and R⁶ are as defined for Formula I can be reacted with compounds of the general Formula III



15 wherein Het is defined for Formula I, in the presence of a Lewis acid, e.g. zinc chloride to compounds of the general Formula IV,



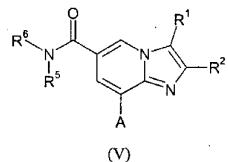
(IV)

wherein R¹, R², R⁵, R⁶ and Het are as defined for Formula I, whereupon the compounds of the general Formula IV are reduced e.g. by using sodium borohydride or sodium cyanoborohydride to compounds of the general Formula I wherein X is NH. The reactions can be carried out under standard conditions in an inert solvent e.g. methanol or ethanol.

Process B

10

Compounds of the Formula V,



(V)

15 wherein R¹, R², R⁵, R⁶ are as defined for Formula I and A is NH₂ or OH, can be reacted with compounds of the Formula VI



(VI)

wherein Het is as defined for Formula I and Z is a leaving group, such as a halide, tosyl or mesyl, to the compounds of the Formula I. It is convenient to conduct this reaction in an inert solvent, e.g. acetone, acetonitrile, dimethoxyethane, methanol, ethanol or dimethylformamide with or without a base. The base is e.g. an alkali metal hydroxide, such as sodium hydroxide and potassium hydroxide, an alkali metal carbonate, such as potassium carbonate and sodium carbonate; or an organic amine, such as triethylamine.

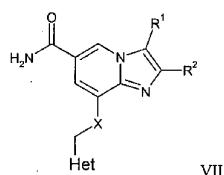
10

Process C

A process for manufacture of compounds with the general Formula I comprises the following steps:

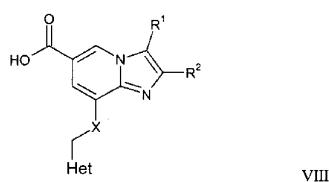
15

a) Compounds of Formula VII



VII

wherein R¹, R², Het and X are as defined in Formula I, can be hydrolyzed under standard conditions to the corresponding carboxylic acid of Formula VIII



b) Compounds of the Formula VIII wherein R¹, R², Het and X is as defined in Formula I can be reacted with amino compounds of Formula IX

5



wherein R⁵ and R⁶ are as defined for Formula I, in the presence of a coupling reagent, such as o-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-Tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) to the corresponding amide compounds of the Formula I. The reaction can be carried out in an inert solvent under standard conditions.

MEDICAL USE

15 In a further aspect, the invention relates to compounds of the formula I for use in therapy, in particular for use against gastrointestinal inflammatory diseases. The invention also provides the use of a compound of the formula I in the manufacture of a medicament for the inhibition of gastric acid secretion, or for the treatment of gastrointestinal inflammatory diseases.

20

The compounds according to the invention may thus be used for prevention and treatment of gastrointestinal inflammatory diseases, and gastric acid-related diseases in mammals including man, such as gastritis, gastric ulcer, duodenal ulcer, reflux esophagitis and

WO 03/018582

PCT/SE02/01489

13

Zollinger-Ellison syndrome. Furthermore, the compounds may be used for treatment of other gastrointestinal disorders where gastric antisecretory effect is desirable, e.g. in patients with gastrinomas, and in patients with acute upper gastrointestinal bleeding. They may also be used in patients in intensive care situations, and pre-and postoperatively to prevent acid aspiration and stress ulceration.

The typical daily dose of the active substance varies within a wide range and will depend on various factors such as for example the individual requirement of each patient, the route of administration and the disease. In general, oral and parenteral dosages will be in the range of 5 to 1000 mg per day of active substance.

PHARMACEUTICAL FORMULATIONS

In yet a further aspect, the invention relates to pharmaceutical compositions containing at least one compound of the invention, or a therapeutically acceptable salt thereof, as active ingredient.

The compounds of the invention can also be used in formulations together with other active ingredients, e.g. antibiotics such as amoxicillin.

For clinical use, the compounds of the invention are formulated into pharmaceutical formulations for oral, rectal, parenteral or other mode of administration. The pharmaceutical formulation contains a compound of the invention in combination with one or more pharmaceutically acceptable ingredients. The carrier may be in the form of a solid, semi-solid or liquid diluent, or a capsule. These pharmaceutical preparations are a further object of the invention. Usually the amount of active compounds is between 0.1–95% by weight of the preparation, preferably between 0.1–20% by weight in preparations for parenteral use and preferably between 0.1 and 50% by weight in preparations for oral administration.

30

In the preparation of pharmaceutical formulations containing a compound of the present invention in the form of dosage units for oral administration the compound selected may be mixed with solid, powdered ingredients, such as lactose, saccharose, sorbitol, mannitol, starch, amylopectin, cellulose derivatives, gelatin, or another suitable ingredient, as well as 5 with disintegrating agents and lubricating agents such as magnesium stearate, calcium stearate, sodium stearyl fumarate and polyethylene glycol waxes. The mixture is then processed into granules or pressed into tablets.

Soft gelatin capsules may be prepared with capsules containing a mixture of the active 10 compound or compounds of the invention, vegetable oil, fat, or other suitable vehicle for soft gelatin capsules. Hard gelatin capsules may contain granules of the active compound. Hard gelatin capsules may also contain the active compound in combination with solid powdered ingredients such as lactose, saccharose, sorbitol, mannitol, potato starch, cornstarch, amylopectin, cellulose derivatives or gelatin.

15 Dosage units for rectal administration may be prepared (i) in the form of suppositories which contain the active substance mixed with a neutral fat base; (ii) in the form of a gelatin rectal capsule which contains the active substance in a mixture with a vegetable oil, paraffin oil or other suitable vehicle for gelatin rectal capsules; (iii) in the form of a ready- 20 made micro enema; or (iv) in the form of a dry micro enema formulation to be reconstituted in a suitable solvent just prior to administration.

Liquid preparations for oral administration may be prepared in the form of syrups or 25 suspensions, e.g. solutions or suspensions containing from 0.1% to 20% by weight of the active ingredient and the remainder consisting of sugar or sugar alcohols and a mixture of ethanol, water, glycerol, propylene glycol and polyethylene glycol. If desired, such liquid preparations may contain coloring agents, flavoring agents, saccharine and carboxymethyl cellulose or other thickening agent. Liquid preparations for oral administration may also be prepared in the form of a dry powder to be reconstituted with a suitable solvent prior to use.

Solutions for parenteral administration may be prepared as a solution of a compound of the invention in a pharmaceutically acceptable solvent, preferably in a concentration from 0.1% to 10% by weight. These solutions may also contain stabilizing ingredients and/or buffering ingredients and are dispensed into unit doses in the form of ampoules or vials.

- 5 Solutions for parenteral administration may also be prepared as a dry preparation to be reconstituted with a suitable solvent extemporaneously before use.

The compounds according to the invention can also be used in formulations together with other active ingredients, e.g. for the treatment or prophylaxis of conditions involving

- 10 infection by *Helicobacter pylori* of human gastric mucosa. Such other active ingredients may be antimicrobial agents, in particular:
- β -lactam antibiotics such as amoxicillin, ampicillin, cephalothin, cefaclor or cefixime;
 - macrolides such as erythromycin, or clarithromycin;
 - tetracyclines such as tetracycline or doxycycline;
 - 15 • aminoglycosides such as gentamycin, kanamycin or amikacin;
 - quinolones such as norfloxacin, ciprofloxacin or enoxacin;
 - others such as metronidazole, nitrofurantoin or chloramphenicol; or
 - preparations containing bismuth salts such as bismuth subcitrate, bismuth subsalicylate, bismuth subcarbonate, bismuth subnitrate or bismuth subgallate.

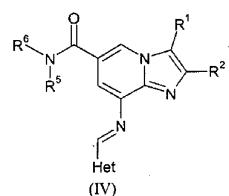
- 20 The compounds according to the invention can also be used in formulations together with other active ingredients, e.g. for the treatment or prophylaxis of conditions involving medicament induced gastric ulcer. Such other active ingredients may be an NSAID, an NO-NSAID, a COX-2 inhibitor or a bisphosphonate.

25

INTERMEDIATES

A further aspect of the invention is new intermediate compounds which are useful in the synthesis of compounds according to the invention.

- 30 Thus, the invention includes compound of Formula (IV)



wherein R¹, R², R⁵, R⁶ and Het are as defined for Formula I above.

5

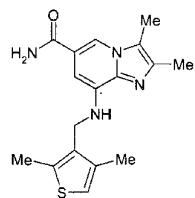
EXAMPLES

1. PREPARATION OF COMPOUNDS OF THE INVENTION

10 *Example 1.1*

Synthesis of 8-{[(2,4-dimethylthien-3-yl)methyl]amino}-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide

15



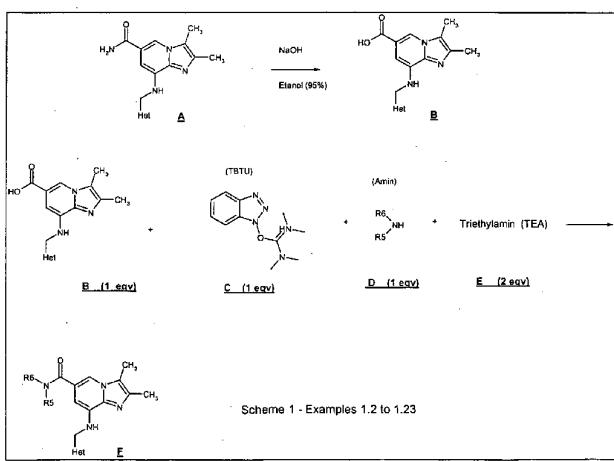
8-Amino-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide mesylate (0.36g, 1 mmol),
2,4-dimethylthiophene-3-carbaldehyde (0.17 g, 1.2 mmol), zinc chloride (0.15g, 1.1 mmol)

and sodium cyanoborohydride (0.14 g, 2.1 mmol) were added to methanol (20 ml) and the mixture was refluxed for 20h. under nitrogen atmosphere. After cooling to room temperature triethylamine (0.5 ml) was added to the reaction mixture and the solvent was evaporated under reduced pressure. Purification of the residue by column chromatography on silica gel using methylene chloride:methanol (10:1) as eluent gave 6 mg (2 %) of the title compound.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.15 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.3 (d, 2H), 5.4 (t, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.3 (bs, 1H), 7.95 (bs, 1H), 8.1 (s, 1H)

10 **Examples 1.2 – 1.23**

Examples 1.2-1.23 is prepared according to the procedure depicted in Scheme 1, see below.

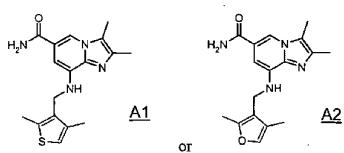


As the starting compound A in the reactions the following compounds were used.

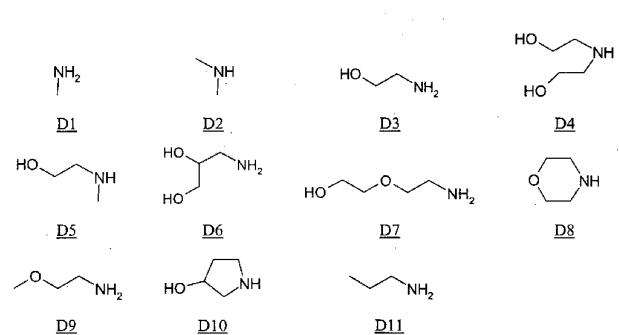
WO 03/018582

PCT/SE02/01489

18



As the reacting compound D the following compounds were used.



The following compounds F is thus prepared.

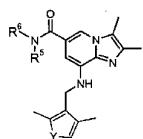
	A1	A2
D1	Example 1.2	Example 1.3
D2	Example 1.4	Example 1.5
D3	Example 1.6	Example 1.7
D4	Example 1.8	Example 1.9
D5	Example 1.10	Example 1.11
D6	Example 1.12	Example 1.13
D7	Example 1.14	Example 1.15
D8	Example 1.16	Example 1.17
D9	Example 1.18	Example 1.19
D10	Example 1.20	Example 1.21
D11	Example 1.22	Example 1.23

General procedure: A (1 eqv) and sodium hydroxide (5 eqv) is dissolved in ethanol (95%) and the mixture is refluxed for 24 h. The solvent is evaporated under reduced pressure and

5 water is added to the residue. The pH is adjusted by addition of acetic acid and the solid that precipitated is isolated by filtration, washed with water and dried to give the title desired compound (B)

10 B (1 eqv), C (1 eqv), D (1 eqv) and E (2 eqv) are added to dimethylformamide and the mixture is stirred at r.t. for 24 h. The solvent is evaporated under reduced pressure and the residue is purified by chromatography using silica gel and methylene chloride/methanol as eluent to give the desired compound F

Table 1 – Compounds according to Examples 1.2 – 1.23



Ex. #	R^6NH R^5	Y
1.2	NH_2	S
1.3	NH_2	O
1.4	NH	S
1.5	NH	O
1.6	HOCH_2NH_2	S
1.7	HOCH_2NH_2	O
1.8	HOCH_2NH HOCH_2NH_2	S
1.9	HOCH_2NH HOCH_2NH_2	O
1.10	HOCH_2NH	S
1.11	HOCH_2NH	O
1.12	HOCH_2NH_2	S

Ex. #	R^6NH R^5	Y
1.13	HOCH_2NH_2	O
1.14	$\text{HOCH}_2\text{OCH}_2\text{NH}_2$	S
1.15	$\text{HOCH}_2\text{OCH}_2\text{NH}_2$	O
1.16	OCH_2NH	S
1.17	OCH_2NH	O
1.18	OCH_2NH_2	S
1.19	OCH_2NH_2	O
1.20	HOCH_2NH	S
1.21	HOCH_2NH	O
1.22	CH_2NH_2	S
1.23	CH_2NH_2	O

BIOLOGICAL TESTS

1. In vitro experiments

5

Acid secretion inhibition in isolated rabbit gastric glands

Inhibiting effect on acid secretion *in vitro* in isolated rabbit gastric glands was measured as described by Berglindh et al. (1976) *Acta Physiol. Scand.* 97, 401-414.

10

Determination of H⁺,K⁺-ATPase activity

15

Membrane vesicles (2.5 to 5 µg) were incubated for 15 min at +37°C in 18 mM Pipes/Tris buffer pH 7.4 containing 2 mM MgCl₂, 10 mM KCl and 2 mM ATP. The ATPase activity was estimated as release of inorganic phosphate from ATP, as described by LeBel et al. (1978) *Anal. Biochem.* 85, 86-89.

2. In vivo experiments

20

Inhibiting effect on acid secretion in female rats

25

Female rats of the Sprague-Dawley strain are used. They are equipped with cannulated fistulae in the stomach (lumen) and the upper part of the duodenum, for collection of gastric secretions and administration of test substances, respectively. A recovery period of 14 days after surgery is allowed before testing commenced.

30

Before secretory tests, the animals are deprived of food but not water for 20 h. The stomach is repeatedly washed through the gastric cannula with tap water (+37°C), and 6 ml Ringer-Glucose given subcutaneously. Acid secretion is stimulated with infusion during 2.5-4 h (1.2 ml/h, subcutaneously) of pentagastrin and carbachol (20 and 110 nmol/kg·h,

respectively), during which time gastric secretions are collected in 30-min fractions. Test substances or vehicle are given either at 60 min after starting the stimulation (intravenous and intraduodenal dosing, 1 ml/kg), or 2 h before starting the stimulation (oral dosing, 5 ml/kg, gastric cannula closed). The time interval between dosing and stimulation may be
5 increased in order to study the duration of action. Gastric juice samples are titrated to pH 7.0 with NaOH, 0.1 M, and acid output calculated as the product of titrant volume and concentration.

Further calculations are based on group mean responses from 4-6 rats. In the case of
10 administration during stimulation; the acid output during the periods after administration of test substance or vehicle are expressed as fractional responses, setting the acid output in the 30-min period preceding administration to 1.0. Percentage inhibition is calculated from the fractional responses elicited by test compound and vehicle. In the case of administration before stimulation; percentage inhibition is calculated directly from acid output recorded
15 after test compound and vehicle.

Bioavailability in rat

Adult rats of the Sprague-Dawley strain are used. One to three days prior to the
20 experiments all rats are prepared by cannulation of the left carotid artery under anaesthesia. The rats used for intravenous experiments are also cannulated in the jugular vein (Popovic (1960) J. Appl. Physiol. 15, 727-728). The cannulas are exteriorized at the nape of the neck.

25 Blood samples (0.1 - 0.4 g) are drawn repeatedly from the carotid artery at intervals up to 5.5 hours after given dose. The samples are frozen until analysis of the test compound.

Bioavailability is assessed by calculating the quotient between the area under blood/plasma
30 concentration (AUC) curve following (i) intraduodenal (i.d.) or oral (p.o.) administration and (ii) intravenous (i.v.) administration from the rat or the dog, respectively.

The area under the blood concentration vs. time curve, AUC, is determined by the log/linear trapezoidal rule and extrapolated to infinity by dividing the last determined blood concentration by the elimination rate constant in the terminal phase. The systemic bioavailability (F%) following intraduodenal or oral administration is calculated as

$$5 \quad F(\%) = (AUC \text{ (p.o. or i.d.)} / AUC \text{ (i.v.)}) \times 100.$$

Inhibition of gastric acid secretion and bioavailability in the conscious dog.

10 Labrador retriever or Harrier dogs of either sex are used. They are equipped with a duodenal fistula for the administration of test compounds or vehicle and a cannulated gastric fistula or a Heidenhaim-pouch for the collection of gastric secretion.

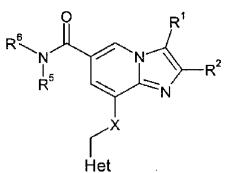
15 Before secretory tests the animals are fasted for about 18 h but water is freely allowed. Gastric acid secretion is stimulated for up to 6.5 h infusion of histamine dihydrochloride (12 ml/h) at a dose producing about 80% of the individual maximal secretory response, and 20 gastric juice collected in consecutive 30-min fractions. Test substance or vehicle is given orally, i.d. or i.v., 1 or 1.5 h after starting the histamine infusion, in a volume of 0.5 ml/kg body weight. In the case of oral administration, it should be pointed out that the test compound is administered to the acid secreting main stomach of the Heidenham-pouch dog.

25 The acidity of the gastric juice samples is determined by titration to pH 7.0, and the acid output calculated. The acid output in the collection periods after administration of test substance or vehicle are expressed as fractional responses, setting the acid output in the fraction preceding administration to 1.0. Percentage inhibition is calculated from fractional responses elicited by test compound and vehicle.

30 Blood samples for the analysis of test compound concentration in plasma are taken at intervals up to 4 h after dosing. Plasma is separated and frozen within 30 min after collection and later analyzed. The systemic bioavailability (F%) after oral or i.d. administration is calculated as described above in the rat model.

CLAIMS

1. A compound of the formula I



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

Het is a 4-, 5-, or 6-membered aromatic or aliphatic heterocyclic group containing at least one nitrogen, oxygen or sulphur atom, substituted with a R³ and a R⁴ group in the ¹⁰ ortho positions;

R¹ is H, CH₃, or CH₂OH;

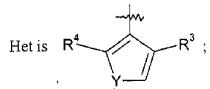
R² is CH₃ or CH₂CH₃

R³, and R⁴ are independently selected from the group of H, C₁-C₆ alkyl, hydroxylated C₁-C₆ alkyl, or halogen;

R⁵ and R⁶ are independently selected substituents, comprising C, H, N, O, S, Se, P ¹⁵ and halogen atoms, which give compounds of Formula I a molecular weight \leq 600 and;

X is NH, or O.

20 2. A compound or salt thereof according to claim 1, wherein



R¹ is H, CH₃, or CH₂OH;

R² is CH₃ or CH₂CH₃;

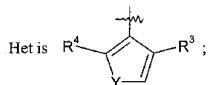
R³ and R⁴ are independently hydrogen, C₁–C₆ alkyl, hydroxylated C₁–C₆ alkyl or halogen;

R⁵ and R⁶ are independently selected substituents, comprising C, H, N, O, S, Se, P and halogen atoms, which give compounds of Formula I a molecular weight \leq 600;

5 X is NH or O; and

Y is S, SO, SO₂, O, NH, C=N, or N=C.

3. A compound or salt thereof according to claim 1, wherein



10 R¹ is CH₃ or CH₂OH;

R² is CH₃ or CH₂CH₃;

R³, and R⁴ are independently H, C₁–C₆ alkyl, hydroxylated C₁–C₆ alkyl, or halogen;

R⁵ and R⁶ are independently

(a) H,

15 (b) C₁–C₆ alkyl,

(c) hydroxylated C₁–C₆ alkyl,

(d) C₁–C₆ alkoxy-substituted C₁–C₆ alkyl,

(e) C₂–C₆ alkenyl,

(f) C₂–C₆ alkynyl,

20 (g) halogenated C₁–C₆ alkyl,

(h) C₃–C₈ cycloalkyl,

(i) cycloalkyl-substituted C₁–C₆ alkyl,

(j) aryl, in which aryl represents phenyl, pyridyl, thieryl or furanyl, optionally

substituted by one or more substituents selected from halogen, C₁–C₆ alkyl, C₁–

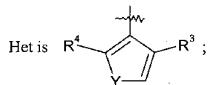
25 C₆ alkoxy, CF₃, OH, nitro, amino, C₁–C₆ alkyl–NH–, (C₁–C₆ alkyl)₂–N–, or CN,

(k) aryl substituted C₁–C₆ alkyl, in which aryl represents phenyl, pyridyl, thieryl

or furanyl, optionally substituted with one or more substituents selected from

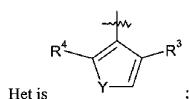
halogen, C₁–C₆ alkyl, C₁–C₆ alkoxy, CF₃, OH, nitro, amino C₁–C₆ alkyl–NH–, (C₁–C₆ alkyl)₂–N–, or CN,
 (1) R⁸–alkyl, in which R⁸ is NH₂C=O–, C₁–C₆ alkyl–NHC=O–, (C₁–C₆ alkyl)₂NC=O–, C₁–C₆ alkyl–OOC–, NH₂SO₂–, C₁–C₆ alkyl–SO₂NH–,
 ArSO₂NH–, cyano, C₁–C₆ alkyl–CO–NH–, C₁–C₆ alkyl–OOCNH–, C₁–C₆ alkyl–SO–, C₁–C₆ alkyl–S–, C₁–C₆ alkyl–SO₂–,
 C₁–C₆ alkyl–C=O–, NH₂–, C₁–C₆ alkyl–NH–, (C₁–C₆ alkyl)₂N–, ArCONH–, ArNHSO₂–, (Ar)₂N–SO₂–, C₁–C₆ alkyl–NHSO₂–, ArS–, ArSO–, ArSO₂–,
 ArC=O–, NH₂CONH–, C₁–C₆ alkyl–NHCONH–, (C₁–C₆ alkyl)₂–NCONH–, ArNHCONH–, (C₁–C₆)₂–N–SO₂–, Ar–O–, Ar–NH–, Ar(C₁–C₆)N–, or (C₁–C₆)₂NSO₂–; wherein Ar represents phenyl, pyridyl, thiienyl or furanyl, optionally substituted with one or more substituents selected from halogen, C₁–C₆ alkyl, C₁–C₆ alkoxy, CF₃, OH, CN, nitro, amino, C₁–C₆ alkyl–NH–, or (C₁–C₆ alkyl)₂N–;
 X is NH, or O; and
 Y is S, SO, SO₂, O, NH, C=N, or N=C.

4. A compound or salt thereof according to claim 1, wherein



R¹ is CH₃ or CH₂OH;
 R² is CH₃, or CH₂CH₃;
 R³, and R⁴, are independently hydrogen and C₁–C₆ alkyl;
 R⁵ and R⁶ are independently H, C₁–C₆ alkyl, hydroxylated C₁–C₆ alkyl, or C₁–C₆ alkoxy-substituted C₁–C₆ alkyl;
 X is NH, and
 Y is S, O, NH, C=N, or N=C.

5. A compound according to claim 1, wherein



R¹ is H, CH₃, or CH₂OH;

R² is CH₃, or CH₂CH₃;

5 R³ is C₁-C₆ alkyl;

R⁴ is C₁-C₆ alkyl;

R⁵ and R⁶ are each independently selected from hydrogen, C₁-C₆ alkyl, hydroxylated C₁-

C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy-(C₁-C₆ alkyl), hydroxylated C₁-C₆ alkoxy-(C₁-C₆ alkyl) or R⁵ and

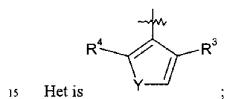
R⁶ may together with the nitrogen atom to which they are attached, form morpholine or

10 hydroxylated pyrrolidine;

X is NH; and

Y is S or O.

6. A compound according to claim 1, wherein



15 R¹ is CH₃;

R² is CH₃;

R³ is C₁-C₆ alkyl;

20 R⁴ is C₁-C₆ alkyl;

R⁵ and R⁶ are each independently selected from hydrogen, C₁-C₆ alkyl, hydroxylated C₁-

C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy-(C₁-C₆ alkyl), hydroxylated C₁-C₆ alkoxy-(C₁-C₆ alkyl) or R⁵ and

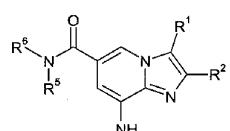
R⁶ may together with the nitrogen atom to which they are attached, form morpholine or

hydroxylated pyrrolidine;

X is NH; and
Y is S or O.

7. The compound or salt thereof according to claim 1 being 8-{[(2,4-dimethylthien-3-yl)methyl]amino}-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxamide.

8. A process for the preparation of a compound according to any one of claims 1 to 7, comprising the steps of reacting a compound of Formula II



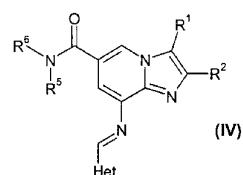
(II)

wherein R¹, R², R⁵ and R⁶ are as defined in claim 1 with compounds of the Formula III



(III)

15 wherein Het is defined in claim 1, in the presence of a Lewis acid, e.g. zinc chloride to compounds of the Formula IV,

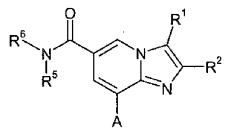


(IV)

which is thereafter reduced under standard conditions, e.g. by using sodium borhydride or sodiumcyanoborhydride in an inert solvent such as methanol or ethano, to give compounds of Formula I as defined in claim 1 wherein X is NH.

5

9. A process for the preparation of a compound according to any one of claims 1 to 7, comprising the steps of reacting a compound of Formula V,



10

(V)

wherein R¹, R², R⁵, R⁶ are as defined in claim 1 and A is NH₂ or OH, with compounds of the Formula VI

15



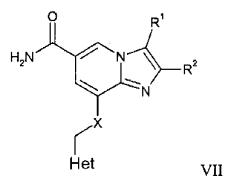
(VI)

wherein Het is as defined in claim 1 and Z is a leaving group, such as a halide, tosyl or mesyl, in an inert solvent, such as acetone, acetonitrile, dimethoxyethane, methanol, ethanol or dimethylformamide with or without a base such as an alkali metal hydroxide, or an organic amine, to give the compounds of the Formula I as defined in claim 1.

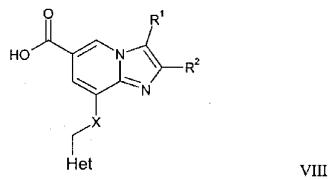
10. A process for the preparation of a compound according to any one of claims 1 to 7, comprising the steps of

25

a) hydrolyzing a compound of Formula VII



wherein R¹, R², Het and X are as defined in Formula I, under standard conditions to the corresponding carboxylic acid of Formula VIII



b) Reacting a compound of the Formula VIII wherein R¹, R², Het and X is as defined in Formula I with an amino compound of Formula IX



wherein R⁵ and R⁶ are as defined for Formula I, in the presence of a coupling reagent, such as o-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-Tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU), in an inert solvent under standard conditions, to give the corresponding amide compound of the Formula I. The reaction can be carried out.

11. A compound according to any one of claims 1 to 7 for use in therapy as an acid pump inhibiting drug.

12. A pharmaceutical formulation containing a compound according to any one of claims 1 to 7 as active ingredient in combination with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

5

13. Use of a compound according to any one of claims 1 to 7 for the manufacture of a medicament for the inhibition of gastric acid secretion.

14. Use of a compound according to any one of claims 1 to 7 for the manufacture of a medicament for the treatment of gastrointestinal inflammatory diseases.

15. Use of a compound according to any one of claims 1 to 7 the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of conditions involving infection by *Helicobacter pylori* of human gastric mucosa, wherein the said compound is adapted to be administered in combination with at least one antimicrobial agent.

16. A method for inhibiting gastric acid secretion which comprises administering to a mammal, including man, in need of such inhibition an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 7.

20

17. A method for the treatment of gastrointestinal inflammatory diseases which comprises administering to a mammal, including man, in need of such treatment an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 7.

25

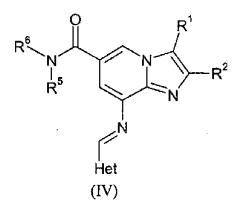
18. A method for the treatment or prophylaxis of conditions involving infection by *Helicobacter pylori* of human gastric mucosa, which comprises administering to a mammal, including humans, in need of such treatment an effective amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 7, wherein the said salt is administered in combination with at least one antimicrobial agent.

30

19. A compound of the formula (IV)

WO 03/018582

PCT/SE02/01489



wherein R^1 , R^2 , R^5 , R^6 and Het are as defined in claim 1.

5

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE 02/01489
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC7: C07D 471/04, A61K 31/437, A61P 1/04 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC7: C07D, A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE, DK, FI NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. 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 9955706 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG AB), 4 November 1999 (04.11.99) --	1-19
X	WO 9955705 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG AB), 4 November 1999 (04.11.99) --	1-19
X	WO 0011000 A2 (ASTRA AKTIEBOLAG AB), 2 March 2000 (02.03.00) --	1-19
X	EP 0033094 A1 (SCHERING CORPORATION), 5 August 1981 (05.08.81) --	1-19
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"B" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"C" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to show the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"D" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not cited in the application but cited in understanding the content or theoretical background</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
13 November 2002	14-11-2002	
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86	Authorized officer NEBIL GECER/BS Telephone No. +46 8 782 25 00	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE 02/01489
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	J. Med. Chem., Vol. 30, 1987, James J. Kaminski et al: "Antilulcer Agents. 2. Gastric Antisecretory, Cytoprotective, and Metabolic Properties of Substituted Imidazo(1,2-a)pyridines and Analogues", pages 2031-2046 -- X J. Med. Chem., Vol. 28, 1985, James J. Kaminski et al: "Antilulcer Agents. 1. Gastric Antisecretory and Cytoprotective Properties of Substituted Imidazo(1,2-a)pyridines", Pages 276-892 -- -----	1-19

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE02/01489				
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)						
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:						
<ol style="list-style-type: none"> 1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 16-18 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: see next sheet 2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: 3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). 						
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)						
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:						
<ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. 2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee. 3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: 4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 						
Remark on Protest <table style="margin-left: 20px;"> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>No protest accompanied the payment of additional search fees.</td> </tr> </table>			<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.	<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.
<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.					
<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.					

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE02/01489

Claims 16-18 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule. 39.1.(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT			International application No.
Information on patent family members			28/10/02
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9955706 A1	04/11/99	AU 727349 B	14/12/00
		AU 4300699 A	16/11/99
		AU 4300799 A	16/11/99
		AU 909898 A	22/03/99
		BR 9909995 A	26/12/00
		BR 9909996 A	26/12/00
		CA 2329921 A	04/11/99
		CA 2329922 A	04/11/99
		CN 1306533 T	01/08/01
		CN 1307577 T	08/08/01
		EE 200000626 A	15/04/02
		EE 200000664 A	15/04/02
		EP 1011653 A	28/06/00
		EP 1073656 A	07/02/01
		EP 1073657 A	07/02/01
		HU 0102313 A	28/12/01
		HU 0102425 A	28/11/01
		JP 2001514215 T	11/09/01
		JP 2002513024 T	08/05/02
		JP 2002513025 T	08/05/02
		NO 20001087 A	02/03/00
		NO 20005450 A	22/12/00
		NO 20005451 A	27/12/00
		PL 338982 A	04/12/00
		PL 343797 A	10/09/01
		PL 343801 A	10/09/01
		SE 9801526 D	00/00/00
		SK 14912000 A	11/06/01
		SK 14922000 A	11/06/01
		TR 200003149 T	00/00/00
		TR 200003176 T	00/00/00
		TR 200102612 T	00/00/00
		TR 200102728 T	00/00/00
		US 6245818 B	12/06/01
		US 6313136 B	06/11/01
		US 6313137 B	06/11/01
		WO 9955705 A	04/11/99

Form PCT/ISA210 (patent family annex) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International application No.
Information on patent family members				PCT/SE 02/01489
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 9955705 A1	04/11/99	AU 727349 B AU 4300699 A AU 4300799 A AU 9098998 A BR 9909995 A BR 9909996 A CA 2329921 A CA 2329922 A CN 1306533 T CN 1307577 T EE 200000626 A EE 200000664 A EP 1011653 A EP 1073656 A EP 1073657 A HU 0102313 A HU 0102425 A JP 2001514215 T JP 2002513024 T JP 2002513025 T NO 20001087 A NO 20005450 A NO 20005451 A PL 338982 A PL 343797 A PL 343801 A SE 9801526 D SK 14912000 A SK 14922000 A TR 200003149 T TR 200003176 T TR 200102612 T TR 200102728 T US 6245818 B US 6313136 B US 6313137 B WO 9955706 A	14/12/00 16/11/99 16/11/99 22/03/99 26/12/00 26/12/00 04/11/99 04/11/99 01/08/01 08/08/01 15/04/02 15/04/02 28/06/00 07/02/01 07/02/01 28/12/01 28/11/01 11/09/01 08/05/02 08/05/02 02/03/00 22/12/00 27/12/00 04/12/00 10/09/01 10/09/01 00/00/00 11/06/01 11/06/01 00/00/00 00/00/00 00/00/00 12/06/01 06/11/01 06/11/01 04/11/99	
WO 0011000 A2	02/03/00	AU 5767999 A BR 9913103 A CA 2339286 A CN 1329613 T EP 1105391 A JP 2002523415 T NO 20010860 A SE 9802794 D	14/03/00 08/05/01 02/03/00 02/01/02 13/06/01 30/07/02 23/04/01 00/00/00	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

28/10/02

 International application No.
PCT/SE 02/01489

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0033094 A1	05/08/81	SE 0033094 T3	
		AU 540840 B	06/12/84
		AU 6633781 A	30/07/81
		CA 1167845 A	22/05/84
		DE 3166531 D	00/00/00
		DK 25081 A	24/07/81
		ES 498643 A	16/11/82
		FI 810147 A	24/07/81
		GR 72960 A	19/01/84
		HK 94187 A	18/12/87
		HU 185857 B	28/04/85
		IE 50682 B	11/06/86
		IE 810108 L	23/07/81
		IL 61939 A	31/01/86
		JP 56113782 A	07/09/81
		KR 8500240 B	12/03/85
		MY 76087 A	31/12/87
		NO 157781 B,C	08/02/88
		NO 810198 A	24/07/81
		NZ 196071 A	31/05/84
		OA 6727 A	30/06/82
		PT 72370 A,B	01/02/81
		SG 70887 G	04/03/88
		ZA 8100219 A	27/01/82

Form PCT/ISA/210 (Patent family annex) (July 1998)

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁷ F I テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00 A 6 1 P 43/00 1 1 1

(81) 指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,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,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,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,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N0,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72) 発明者 コスラート・アミン
スウェーデン国 S - 4 3 1 8 3 メルンダール . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・メル
ンダール
(72) 発明者 ミカエル・ダールストレム
スウェーデン国 S - 4 3 1 8 3 メルンダール . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・メル
ンダール
(72) 発明者 ペーテル・ノードベルイ
スウェーデン国 S - 4 3 1 8 3 メルンダール . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・メル
ンダール
(72) 発明者 インゲマール・スタールケ
スウェーデン国 S - 4 3 1 8 3 メルンダール . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・メル
ンダール

F ターム(参考) 4C065 AA03 BB06 CC01 DD02 EE02 HH08 JJ06 KK02 LL01 PP09
PP10 PP16
4C084 AA19 ZA681 ZA682 ZB352 ZC202
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA02 MA04 ZA68 ZC20