

(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2009-508954

(P2009-508954A)

(43) 公表日 平成21年3月5日 (2009. 3. 5)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 231/56 (2006. 01)	C O 7 D 231/56 C S P C	4 C O 6 3
C O 7 D 401/12 (2006. 01)	C O 7 D 401/12	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/454 (2006. 01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/4439 (2006. 01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 55 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2008-532301 (P2008-532301)
 (86) (22) 出願日 平成18年9月18日 (2006. 9. 18)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年5月20日 (2008. 5. 20)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/036248
 (87) 国際公開番号 W02007/038045
 (87) 国際公開日 平成19年4月5日 (2007. 4. 5)
 (31) 優先権主張番号 60/719, 772
 (32) 優先日 平成17年9月23日 (2005. 9. 23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 390033008
 ジヤンセン・ファーマシューチカ・ナーム
 ローゼ・フェンノートシャップ
 JANSSEN PHARMACEUT I
 CA NAAMLOZE VENNOOT
 SCHAP
 ベルギー・ビー-2340-ビールセ・ト
 ウルンハウトセベーク30
 (74) 代理人 110000741
 特許業務法人小田島特許事務所
 (72) 発明者 リオッタ, ファイナ
 アメリカ合衆国ニュージャージー州070
 90ウエストフィールド・エツジウッドア
 ベニュー342

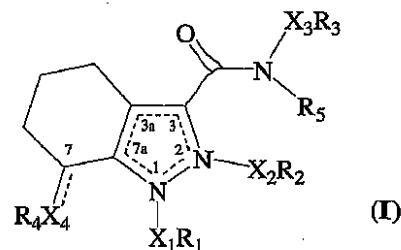
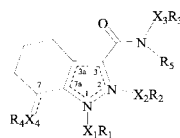
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換3-アミド-テトラヒドロインダゾリル系カンナビノイドモジュレーター

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) :

【化1】



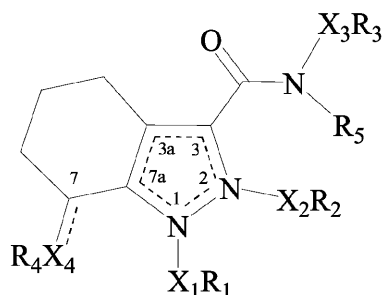
で表される置換3-アミド-テトラヒドロインダゾリル系カンナビノイドモジュレーター化合物、そしてそれをカンナビノイド受容体媒介症候群、障害または病気の治療、改善または予防で用いる方法に向けたものである。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

{式中、

式 (I) 中の位置 2-3 の間の破線および位置 3a-7a の間の破線は、 X_1R_1 が存在する時に存在する 2 個の二重結合の各々の位置を表し；

式 (I) 中の位置 3-3a の間の破線および位置 7a-1 の間の破線は、 X_2R_2 が存在する時に存在する 2 個の二重結合の各々の位置を表し；

式 (I) 中の位置 7 と X_4R_4 の間の破線は、二重結合の位置を表し；

X_1 は、存在しないか或は低級アルキレンであり；

X_2 は、存在しないか或は低級アルキレンであり；

20

ここで、 X_1R_1 および X_2R_2 の中の一方のみが存在し；

X_3 は、存在しないか或は低級アルキレンであり；

位置 7 と X_4R_4 の間の破線が存在しない時には X_4 が存在しないか或は低級アルキレンであり；

位置 7 と X_4R_4 の間の破線が存在する時には X_4 が存在せず；

R_1 は、水素、アルキル（場合により 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲン、ヒドロキシまたは低級アルコキシで置換されていてもよい）、アリール、 C_3-C_{12} シクロアルキルまたはヘテロシクリル [場合によりアリール、 C_3-C_{12} シクロアルキルまたはヘテロシクリル上の 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲン、アルキル（場合により 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲン、ヒドロキシまたは低級アルコキシで置換されていてもよい）、ヒドロキシまたはアルコキシ（場合により 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよい）で置換されていてもよい] から選択され；

30

R_2 は、水素、アルキル（場合により 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲン、ヒドロキシまたは低級アルコキシで置換されていてもよい）、アリール、 C_3-C_{12} シクロアルキルまたはヘテロシクリル [場合によりアリール、 C_3-C_{12} シクロアルキルまたはヘテロシクリル上の 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲン、アルキル（場合により 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲン、ヒドロキシまたは低級アルコキシで置換されていてもよい）、ヒドロキシまたはアルコキシ（場合により 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよい）で置換されていてもよい] から選択され；

R_3 は、アリール、 C_3-C_{12} シクロアルキルまたはヘテロシクリル [これらは各々場合により 1 個以上のヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アミノ、アミノアルキル、アルキル（場合により 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アリールまたはアリールアルコキシで置換されていてもよい）、アルコキシ（場合により 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよい）、カルボキシ、カルボニルアルコキシ、カルバモイル、カルバモイルアルキル、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシまたはヘテロシクリルで置換されていてもよく、ここで、場合によりアルキルがヘテロシクリル環の窒素原子上に置換基として存在することで第四級アンモニウム塩を形成していてもよい] であり；

40

位置 7 と X_4R_4 の間の破線が存在しない時には、 X_4 が存在しないか或は低級アルキレンでありそして R_4 がヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、アリール、 C_3-C_{12}

50

シクロアルキルまたはヘテロシクリル [場合によりアリール, $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルまたはヘテロシクリル上の 1 つ以上の位置が 1 個以上のヒドロキシ, オキソ, ハロゲン, アミノ, アミノアルキル, アルキル (場合により 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲン, ヒドロキシ, 低級アルコキシ, アリールまたはアリールアルコキシで置換されていてもよい), アルコキシ (場合により 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよい), カルボキシ, カルボニルアルコキシ, カルバモイル, カルバモイルアルキル, アリール, アリールオキシ, アリールアルコキシまたはヘテロシクリルで置換されていてもよい] であり;

位置 7 と $X_4 R_4$ の間の破線が存在する時には, X_4 が存在せずそして R_4 が CH -アリールまたは CH -ヘテロシクリル [場合によりアリールまたはヘテロシクリル上の 1 つ以上の位置が 1 個以上のヒドロキシ, オキソ, ハロゲン, アミノ, アミノアルキル, アルキル (場合により 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲン, ヒドロキシ, 低級アルコキシ, アリールまたはアリールアルコキシで置換されていてもよい), アルコキシ (場合により 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよい), カルボキシ, カルボニルアルコキシ, カルバモイル, カルバモイルアルキル, アリール, アリールオキシ, アリールアルコキシまたはヘテロシクリルで置換されていてもよい] であり; そして

R_5 は、水素または低級アルキルである}

で表される化合物またはこれの塩、異性体、プロドラッグ、代謝産物または多形体。

【請求項 2】

X_1 が存在しないか或は低級アルキレンでありそして R_1 が水素, アルキル (場合により 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲン, ヒドロキシまたは低級アルコキシで置換されていてもよい), アリール, $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルまたはヘテロシクリル [場合によりアリール, $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルまたはヘテロシクリル上の 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲン, アルキル (場合により 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲン, ヒドロキシまたは低級アルコキシで置換されていてもよい), ヒドロキシまたはアルコキシ (場合により 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよい) で置換されていてもよい] から選択される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

X_1 が存在せずそして R_1 が水素, アルキル (場合により 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲン, ヒドロキシまたは低級アルコキシで置換されていてもよい) またはアリール [場合によりアリール上の 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲン, アルキル (場合により 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲン, ヒドロキシまたは低級アルコキシで置換されていてもよい), ヒドロキシまたはアルコキシ (場合により 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよい) で置換されていてもよい] から選択される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

X_1 が存在せずそして R_1 が水素, アルキルまたはアリール (場合によりアリール上の 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲン, アルキル, ヒドロキシまたはアルコキシで置換されていてもよい) から選択される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

X_1 が存在せずそして R_1 が場合により 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲン, アルキル, ヒドロキシまたはアルコキシで置換されていてもよいアリールである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】

X_1 が存在せずそして R_1 が場合により 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲンで置換されていてもよいアリールである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】

X_3 が存在しないか或は低級アルキレンであり; そして R_3 がアリール, $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルまたはヘテロシクリル [各々場合により 1 個以上のヒドロキシ, オキソ,

10

20

30

40

50

ハロゲン、アミノ、アミノアルキル、アルキル（場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲン、ヒドロキシまたは低級アルコキシで置換されていてもよい）、アルコキシ（場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよい）、カルボキシ、カルボニルアルコキシ、カルバモイル、カルバモイルアルキルまたはアリールで置換されていてもよい]であり、ここで、場合によりアルキルがヘテロシクリル環の窒素原子上に置換基として存在することで第四級アンモニウム塩を形成していてもよい請求項1記載の化合物。

【請求項8】

X_3 が存在せずそして R_3 が場合により1個以上のヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アミノ、アミノアルキル、アルキル（場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲン、ヒドロキシまたは低級アルコキシで置換されていてもよい）、アルコキシ（場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよい）、カルボキシ、カルボニルアルコキシ、カルバモイルまたはカルバモイルアルキルまたはアリールで置換されていてもよいヘテロシクリル環の窒素原子上に置換基として存在することで第四級アンモニウム塩を形成していてもよい請求項1記載の化合物。

10

【請求項9】

X_3 が存在せずそして R_3 が場合により1個以上のヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アミノ、アミノアルキル、アルキル、アルコキシ、カルボキシ、カルボニルアルコキシ、カルバモイルまたはカルバモイルアルキルまたはアリールで置換されていてもよいヘテロシクリル環の窒素原子上に置換基として存在することで第四級アンモニウム塩を形成していてもよい請求項1記載の化合物。

20

【請求項10】

X_3 が存在せずそして R_3 が場合により1個以上のヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、カルボキシまたはカルボニルアルコキシで置換されていてもよいヘテロシクリル環の窒素原子上に置換基として存在することで第四級アンモニウム塩を形成していてもよい請求項1記載の化合物。

【請求項11】

位置7と $X_4 R_4$ の間の破線が存在せず、 X_4 が存在しないか或は低級アルキレンでありそして R_4 がアリールまたはヘテロシクリル [場合によりアリールまたはヘテロシクリル上の1つ以上の位置が1個以上のヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アミノ、アミノアルキル、アルキル（場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アリールまたはアリールアルコキシで置換されていてもよい）、アルコキシ（場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよい）、カルボキシ、カルボニルアルコキシ、カルバモイル、カルバモイルアルキル、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシまたはヘテロシクリルで置換されていてもよい]である請求項1記載の化合物。

30

【請求項12】

位置7と $X_4 R_4$ の間の破線が存在せず、 X_4 が存在しないか或は低級アルキレンでありそして R_4 がアリールまたはヘテロシクリル [場合によりアリールまたはヘテロシクリル上の1つ以上の位置が1個以上のヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アルキルまたはアルコキシで置換されていてもよい]である請求項1記載の化合物。

40

【請求項13】

位置7と $X_4 R_4$ の間の破線が存在し、 X_4 が存在せずそして R_4 が CH -アリールまたは CH -ヘテロシクリル [場合によりアリールまたはヘテロシクリル上の1つ以上の位置が1個以上のヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アルキル（場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アリールまたはアリールアルコキシで置換されていてもよい）、アルコキシ（場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよい）、カルボキシまたはカルボニルアルコキシ

50

で置換されていてもよい]である請求項1記載の化合物。

【請求項14】

位置7と X_4R_4 の間の破線が存在し、 X_4 が存在せずそして R_4 がCH-アリールまたはCH-ヘテロシクリル(場合によりアリールまたはヘテロシクリル上の1つ以上の位置が1個以上のヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、カルボキシまたはカルボニルアルコキシで置換されていてもよい)である請求項1記載の化合物。

【請求項15】

位置7と X_4R_4 の間の破線が存在し、 X_4 が存在せずそして R_4 がCH-アリール(場合によりアリール上の1つ以上の位置が1個以上のヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、カルボキシまたはカルボニルアルコキシで置換されていてもよい)である請求項1記載の化合物。

10

【請求項16】

位置7と X_4R_4 の間の破線が存在し、 X_4 が存在せずそして R_4 がCH-アリール(場合によりアリール上の1つ以上の位置が1個以上のハロゲンで置換されていてもよい)である請求項1記載の化合物。

【請求項17】

位置7と X_4R_4 の間の破線が存在し、 X_4 が存在せずそして R_4 がCH-フェニル(場合によりフェニル上の1つ以上の位置が1個以上のヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、カルボキシまたはカルボニルアルコキシで置換されていてもよい)である請求項1記載の化合物。

20

【請求項18】

位置7と X_4R_4 の間の破線が存在し、 X_4 が存在せずそして R_4 がCH-フェニル(場合によりフェニル上の1つ以上の位置が1個以上のハロゲンで置換されていてもよい)である請求項1記載の化合物。

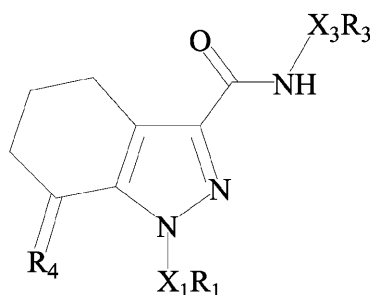
【請求項19】

R_5 が水素である請求項1記載の化合物。

【請求項20】

式(Ia)：

【化2】



30

{式中、

X_1 は、存在しないか或は低級アルキレンであり； X_3 は、存在しないか或は低級アルキレンであり；

40

R_1 は、水素、アルキル(場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲン、ヒドロキシまたは低級アルコキシで置換されていてもよい)、アリール、 C_3-C_{12} シクロアルキルまたはヘテロシクリル[場合によりアリール、 C_3-C_{12} シクロアルキルまたはヘテロシクリル上の1つ以上の位置が1個以上のハロゲン、アルキル(場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲン、ヒドロキシまたは低級アルコキシで置換されていてもよい)、ヒドロキシまたはアルコキシ(場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよい)で置換されていてもよい]から選択され；

R_3 は、アリール、 C_3-C_{12} シクロアルキルまたはヘテロシクリル[各々場合により1個以上のヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アミノ、アミノアルキル、アルキル(場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アリールまた

50

はアリールアルコキシで置換されていてもよい), アルコキシ (場合により 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよい), カルボキシ, カルボニルアルコキシ, カルバモイル, カルバモイルアルキル, アリール, アリールオキシ, アリールアルコキシまたはヘテロシクリルで置換されていてもよい] であり, ここで, 場合によりアルキルがヘテロシクリル環の窒素原子上に置換基として存在することで第四級アンモニウム塩を形成していてもよく; そして

R_4 は、 CH -アリールまたは CH -ヘテロシクリル [場合によりアリールまたはヘテロシクリル上の 1 つ以上の位置が 1 個以上のヒドロキシ, オキソ, ハロゲン, アミノ, アミノアルキル, アルキル (場合により 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲン, ヒドロキシ, 低級アルコキシ, アリールまたはアリールアルコキシで置換されていてもよい), アルコキシ (場合により 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよい), カルボキシ, カルボニルアルコキシ, カルバモイル, カルバモイルアルキル, アリール, アリールオキシ, アリールアルコキシまたはヘテロシクリルで置換されていてもよい] である}

で表される化合物またはこれの塩、異性体、プロドラッグ、代謝産物または多形体。

【請求項 2 1】

X_1 が存在せず; X_3 が存在せず; R_1 が場合により 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲンで置換されていてもよいアリールであり; R_3 が場合により 1 個以上のヒドロキシ, オキソ, ハロゲン, アルキル, アルコキシ, カルボキシまたはカルボニルアルコキシで置換されていてもよいヘテロシクリルであり, ここで, 場合によりアルキルがヘテロシクリル環の窒素原子上に置換基として存在することで第四級アンモニウム塩を形成していてもよく, そして R_4 が CH -アリール (場合によりアリール上の 1 つ以上の位置が 1 個以上のヒドロキシ, ハロゲン, アルキル, アルコキシ, カルボキシまたはカルボニルアルコキシで置換されていてもよい) である請求項 2 0 記載の化合物。

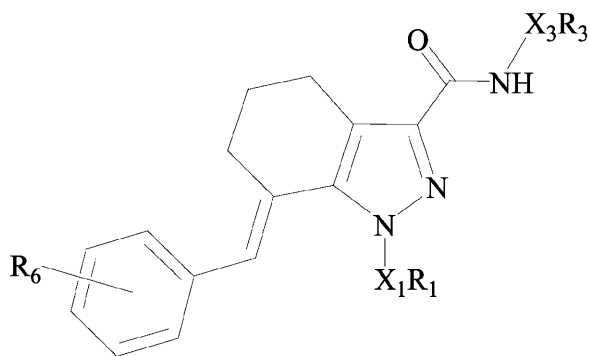
【請求項 2 2】

X_1 が存在せず; X_3 が存在せず; R_1 が場合により 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲンで置換されていてもよいアリールであり; R_3 が場合により 1 個以上のヒドロキシ, オキソ, ハロゲン, アルキル, アルコキシ, カルボキシまたはカルボニルアルコキシで置換されていてもよいヘテロシクリルであり, ここで, 場合によりアルキルがヘテロシクリル環の窒素原子上に置換基として存在することで第四級アンモニウム塩を形成していてもよく, そして R_4 が CH -フェニル (場合によりフェニル上の 1 つ以上の位置が 1 個以上のヒドロキシ, ハロゲン, アルキル, アルコキシ, カルボキシまたはカルボニルアルコキシで置換されていてもよい) である請求項 2 0 記載の化合物。

【請求項 2 3】

式 (I b) :

【化 3】



[式中、

X_1 は存在せず; X_3 は存在せず;

R_1 は、場合により 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲンで置換されていてもよいアリールであり;

R₃ は、場合により 1 個以上のヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、カルボキシまたはカルボニルアルコキシで置換されていてもよいヘテロシクリルであり、ここで、場合によりアルキルがヘテロシクリル環の窒素原子上に置換基として存在することで第四級アンモニウム塩を形成していてもよく、そして

R₆ は、1 個以上のヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、カルボキシまたはカルボニルアルコキシである]

で表される化合物またはこれの塩、異性体、プロドラッグ、代謝産物または多形体。

【請求項 24】

X₁ が存在せず、R₁ が 2, 4-Cl₂-フェニルから選択され、X₃ が存在せず、R₃ が -C(O)NH-4-OH-ピペリジン-1-イル、-C(O)NH-4-CH₃-ピペリジン-1-イル、-C(O)NH-2-オキソ-ピペリジン-1-イル、-C(O)NH-1-CH₃-ピペリジン-1-イルおよび -C(O)NH-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イルから選択され、そして R₆ が 4-F から選択される請求項 1 記載の化合物。

10

【請求項 25】

下記：

(7E)-1-(2, 4-ジクロロ-フェニル)-7-(4-フルオロ-ベンジリデン)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-アミド、

(7E)-1-(2, 4-ジクロロ-フェニル)-7-(4-フルオロ-ベンジリデン)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸(4-メトキシ-ピペリジン-1-イル)-アミド、

20

(7E)-1-(2, 4-ジクロロ-フェニル)-7-(4-フルオロ-ベンジリデン)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸(2-オキソ-ピペリジン-1-イル)-アミド、

(7E)-1-{[1-(2, 4-ジクロロ-フェニル)-7-(4-フルオロ-ベンジリデン)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-カルボニル]-アミノ}-1-メチル-ピペリジニウム、または

(7E)-1-(2, 4-ジクロロ-フェニル)-7-(4-フルオロ-ベンジリデン)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸(3, 4-ジクロロ-2H-ピリジン-1-イル)-アミド。

30

選択される化合物。

【請求項 26】

カンナビノイド受容体媒介症候群、障害または病気の治療、改善または予防を必要としている被験体におけるそれを治療、改善または予防する方法であって、前記被験体に請求項 1 記載の化合物を有効量で投与する段階を含んで成る方法。

【請求項 27】

前記カンナビノイド受容体が CB1 または CB2 受容体でありそして請求項 1 記載の化合物が前記受容体の作動薬、拮抗薬または逆作動薬である請求項 26 記載の方法。

【請求項 28】

40

前記症候群、障害または病気が食欲、代謝、糖尿病、緑内障関連眼圧、社会的および気分障害、発作、薬物乱用、学習、認識または記憶、器官収縮または筋けいれん、腸障害、呼吸器障害、自発運動または運動障害、免疫および炎症障害、無秩序な細胞増殖、疼痛管理または神経保護作用に関係している請求項 26 記載の方法。

【請求項 29】

請求項 1 記載化合物の有効量が約 0.001 mg/kg/日から約 300 mg/kg/日である請求項 26 記載の方法。

【請求項 30】

更に CB1 受容体逆作動薬によって調節される食欲関連、肥満関連または代謝関連症候群、障害または病気の治療、改善または予防を必要としている被験体におけるそれを治療

50

、改善または予防することも含んで成る請求項 26 記載の方法であって、前記被験体に請求項 1 記載の C B 1 逆作動薬化合物を有効量で投与する段階を含んで成る方法。

【請求項 31】

請求項 1 記載化合物の有効量が約 0.001 mg/kg/日から約 300 mg/kg/日である請求項 30 記載の方法。

【請求項 32】

更に前記被験体に有効量の請求項 1 記載化合物および治療薬を含有して成る組み合わせ製品および／または治療薬を投与する段階も含んで成る請求項 26 記載の方法。

【請求項 33】

前記治療薬が抗けいれん薬または避妊薬である請求項 32 記載の方法。

10

【請求項 34】

前記抗けいれん薬がトピラメート、トピラメート類似物、カルバマゼピン、バルプロ酸、ラモトリジン、ガバペンチン、フェニトインなどおよびこれらの混合物または製薬学的に受け入れられる塩である請求項 33 記載の方法。

【請求項 35】

前記避妊薬がプロゲステンのみの避妊薬、プロゲステン成分とエストロゲン成分を有する避妊薬または場合により葉酸成分を有していてもよい経口避妊薬である請求項 33 記載の方法。

【請求項 36】

被験体に避妊を施す方法であって、前記被験体に避妊薬および請求項 1 記載の C B 1 受容体逆作動薬もしくは拮抗薬化合物を含有して成っていて当該被験体における喫煙衝動を低下させそして／または当該被験体の減量に役立つ組成物を投与する段階を含んで成る方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願に対する相互参照

本出願は 2005 年 9 月 23 日付けで出願した米国仮特許出願連続番号 60/719,772（これは引用することによって全体があらゆる目的で本明細書に組み入れられる）の利点を請求するものである。

30

【0002】

本発明は、置換 3-アミド-テトラヒドロインダゾリル系カンナビノイド（C B）モジュレーター化合物およびそれをカンナビノイド受容体媒介症候群、障害または病気の治療、改善または予防で用いる方法に向けたものである。

【背景技術】

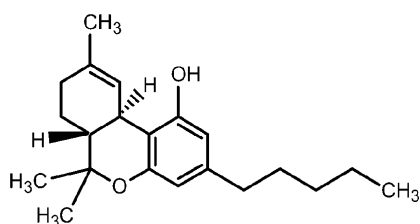
【0003】

カンナビノイド C B 1 および C B 2 受容体が発見されるまでは、大麻の生物学的活性成分を記述する目的で用語カンナビノイドが用いられていて、それらの中で最も豊富に存在する物質はデルター 9-テトラヒドロカンナビノール（THC）およびカンナビジオールである。

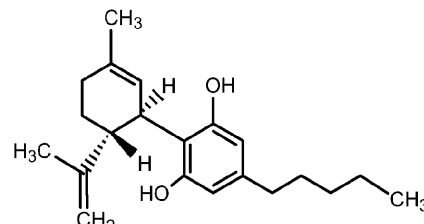
40

【0004】

【化 1】



THC



カンナビジオール

50

【0005】

THCは、CB1およびCB2受容体の中程度の効力を示す部分作動薬であり、“古典的なカンナビノイド”であると見なされており、これは、三環式ジベンゾピランTHC中心部と構造的に関連している他の類似物および誘導体を指す目的で現在用いられている用語である。用語“非古典的なカンナビノイド”は、カンナビジオールと構造的に関連したカンナビノイド作動薬を指す。

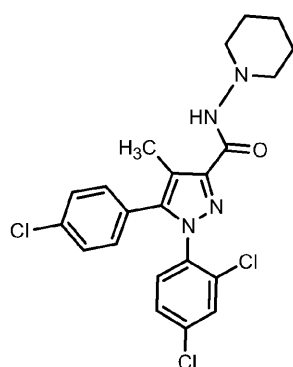
【0006】

薬理学的調査はピラゾール構造の種類の選択的CB受容体モジュレーターに集中しており、それらにはSR 141716A (SR 141716の一塩酸塩) およびSR 144528が含まれる。

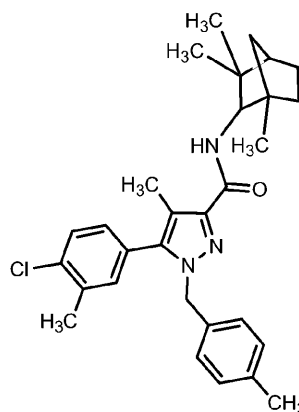
10

【0007】

【化2】



SR 141716



SR 144528

20

【0008】

ピラゾール系カンナビノイドモジュレーターは多種多様な構造種の中の1つであり、それらはCB薬理学の進展に役立ち、カンナビノイド受容体が媒介する生物学的効果の測定に役立ち、現在の化合物のさらなる改良をもたらしかつ将来的には新規な化学種の源になるであろう。

30

【0009】

元々は選択的拮抗薬であるとして分類分けされていた特定の化合物 (SR 141716, SR 144528などを包含) は、現在では、純粋な拮抗薬ではなくむしろ“逆作動薬”として働くと考えられている。逆作動薬は、作動薬が受容体の所に結合することによって誘発される活性化を単に妨害するのではなく、作動薬が存在しない時に受容体の活性化の構成的レベルを低下させる能力を有する。CB受容体が生ずる構成的活性は重要な暗示である、と言うのは、CB1およびCB2は両方ともが作動薬が存在しない時でもあるレベルで連続的にシグナルを伝達するからである。例えば、SR 141716AはCB1蛋白質の濃度を増加させかつ細胞が作動薬の作用に対して示す感受性を高め、従って、このことは、逆作動薬はエンドカンナビノイド系およびCB受容体によって活性化される下流のシグナル伝達経路をモジュレートする目的で使用可能な別の種類のリガンドであり得ることを示している。

40

【0010】

ピラゾール誘導体がCB1またはCB2受容体作動薬として特許文献1に記述されている。置換1-フェニル-7-ベンジル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾールがプロゲステロン受容体作動薬として非特許文献1に記述されている。

【0011】

CBおよびカンナビ模倣リガンドの合成が進展したことで受容体の薬理学が更に進展しかつ追加的なカンナビノイド受容体サブタイプが存在する証拠がもたらされた。しかしながら、CB受容体がモジュレートするいろいろな症候群、障害および病気を治療する目的で

50

C B 1 または C B 2 受容体カンナビノイドモジュレーターを同定および開発する必要性は継続して存在したままである。

【特許文献 1】P C T 出願 W O 2 0 0 6 / 0 3 0 1 2 4

【非特許文献 1】B i o o r g a n i c & M e d i c i n a l C h e m i s t r y L e t t e r s, 1 9 9 7, 7 巻, N o. 1 9, 2 5 5 1 - 2 5 5 6 頁

【発明の開示】

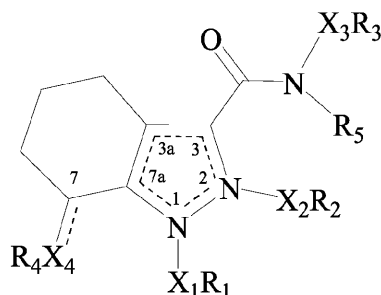
【0012】

発明の詳細な説明

本発明は、式 (I) :

【0013】

【化 3】



【0014】

{式中、

式 (I) 中の位置 2 - 3 の間の破線および位置 3 a - 7 a の間の破線は、X₁ R₁ が存在する時に存在する 2 個の二重結合の各々の位置を表し；

式 (I) 中の位置 3 - 3 a の間の破線および位置 7 a - 1 の間の破線は、X₂ R₂ が存在する時に存在する 2 個の二重結合の各々の位置を表し；

式 (I) 中の位置 7 と X₄ R₄ の間の破線は、二重結合の位置を表し；

X₁ は、存在しないか或は低級アルキレンであり；

X₂ は、存在しないか或は低級アルキレンであり；

ここで、X₁ R₁ および X₂ R₂ の中の一方向のみが存在し；

X₃ は、存在しないか或は低級アルキレンであり；

位置 7 と X₄ R₄ の間の破線が存在しない時には X₄ が存在しないか或は低級アルキレンであり；

位置 7 と X₄ R₄ の間の破線が存在する時には X₄ が存在せず；

R₁ は、水素、アルキル（場合により 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲン、ヒドロキシまたは低級アルコキシで置換されていてもよい）、アリール、C₃ - C₁₂ シクロアルキルまたはヘテロシクリル [場合によりアリール、C₃ - C₁₂ シクロアルキルまたはヘテロシクリル上の 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲン、アルキル（場合により 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲン、ヒドロキシまたは低級アルコキシで置換されていてもよい）、ヒドロキシまたはアルコキシ（場合により 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよい）で置換されていてもよい] から選択され；

R₂ は、水素、アルキル（場合により 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲン、ヒドロキシまたは低級アルコキシで置換されていてもよい）、アリール、C₃ - C₁₂ シクロアルキルまたはヘテロシクリル [場合によりアリール、C₃ - C₁₂ シクロアルキルまたはヘテロシクリル上の 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲン、アルキル（場合により 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲン、ヒドロキシまたは低級アルコキシで置換されていてもよい）、ヒドロキシまたはアルコキシ（場合により 1 つ以上の位置が 1 個以上のハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよい）で置換されていてもよい] から選択され；

R₃ は、アリール、C₃ - C₁₂ シクロアルキルまたはヘテロシクリル [これらは各々場合により 1 個以上のヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アミノ、アミノアルキル、アルキル

10

20

30

40

50

(場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アリーールまたはアリーールアルコキシで置換されていてもよい)、アルコキシ(場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよい)、カルボキシ、カルボニルアルコキシ、カルバモイル、カルバモイルアルキル、アリーール、アリーールオキシ、アリーールアルコキシまたはヘテロシクリルで置換されていてもよく、ここで、場合によりアルキルがヘテロシクリル環の窒素原子上に置換基として存在することで第四級アンモニウム塩を形成していてもよい]であり;

位置7と X_4 R_4 の間の破線が存在しない時には、 X_4 が存在しないか或は低級アルキレンでありそして R_4 がヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、アリーール、 C_3-C_{12} シクロアルキルまたはヘテロシクリル[場合によりアリーール、 C_3-C_{12} シクロアルキルまたはヘテロシクリル上の1つ以上の位置が1個以上のヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アミノ、アミノアルキル、アルキル(場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アリーールまたはアリーールアルコキシで置換されていてもよい)、アルコキシ(場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよい)、カルボキシ、カルボニルアルコキシ、カルバモイル、カルバモイルアルキル、アリーール、アリーールオキシ、アリーールアルコキシまたはヘテロシクリルで置換されていてもよい]であり;

位置7と X_4 R_4 の間の破線が存在する時には、 X_4 が存在せずそして R_4 がCH-アリーールまたはCH-ヘテロシクリル[場合によりアリーールまたはヘテロシクリル上の1つ以上の位置が1個以上のヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アミノ、アミノアルキル、アルキル(場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アリーールまたはアリーールアルコキシで置換されていてもよい)、アルコキシ(場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよい)、カルボキシ、カルボニルアルコキシ、カルバモイル、カルバモイルアルキル、アリーール、アリーールオキシ、アリーールアルコキシまたはヘテロシクリルで置換されていてもよい]であり;

そして
 R_5 は、水素または低級アルキルである}

で表される化合物またはこれの塩、異性体、プロドラッグ、代謝産物または多形体に向けたものである。

【0015】

本発明の一例は、 X_1 が存在しないか或は低級アルキレンでありそして R_1 が水素、アルキル(場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲン、ヒドロキシまたは低級アルコキシで置換されていてもよい)、アリーール、 C_3-C_{12} シクロアルキルまたはヘテロシクリル[場合によりアリーール、 C_3-C_{12} シクロアルキルまたはヘテロシクリル上の1つ以上の位置が1個以上のハロゲン、アルキル(場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲン、ヒドロキシまたは低級アルコキシで置換されていてもよい)、ヒドロキシまたはアルコキシ(場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよい)で置換されていてもよい]から選択される式(I)で表される化合物またはこれの塩、異性体、プロドラッグ、代謝産物または多形体である。

【0016】

本発明の一例は、 X_1 が存在せずそして R_1 が水素、アルキル(場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲン、ヒドロキシまたは低級アルコキシで置換されていてもよい)またはアリーール[場合によりアリーール上の1つ以上の位置が1個以上のハロゲン、アルキル(場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲン、ヒドロキシまたは低級アルコキシで置換されていてもよい)、ヒドロキシまたはアルコキシ(場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよい)で置換されていてもよい]から選択される式(I)で表される化合物またはこれの塩、異性体、プロドラッグ、代謝産物または多形体である。

【0017】

本発明の一例は、 X_1 が存在せずそして R_1 が水素、アルキルまたはアリーール(場合に

10

20

30

40

50

よりアリアル上の1つ以上の位置が1個以上のハロゲン，アルキル，ヒドロキシまたはアルコキシで置換されていてもよい）から選択される式（I）で表される化合物またはこれの塩、異性体、プロドラッグ、代謝産物または多形体である。

【0018】

本発明の一例は、 X_1 が存在せずそして R_1 が場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲン，アルキル，ヒドロキシまたはアルコキシで置換されていてもよいアリアルである式（I）で表される化合物またはこれの塩、異性体、プロドラッグ、代謝産物または多形体である。

【0019】

本発明の一例は、 X_1 が存在せずそして R_1 が場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲンで置換されていてもよいアリアルである式（I）で表される化合物またはこれの塩、異性体、プロドラッグ、代謝産物または多形体である。

【0020】

本発明の一例は、 X_3 が存在しないか或は低級アルキレンであり；そして R_3 がアリアル， C_3-C_{12} シクロアルキルまたはヘテロシクリル〔各々場合により1個以上のヒドロキシ，オキソ，ハロゲン，アミノ，アミノアルキル，アルキル（場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲン，ヒドロキシまたは低級アルコキシで置換されていてもよい），アルコキシ（場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよい），カルボキシ，カルボニルアルコキシ，カルバモイル，カルバモイルアルキルまたはアリアルで置換されていてもよい〕であり，ここで、場合によりアルキルがヘテロシクリル環の窒素原子上に置換基として存在することで第四級アンモニウム塩を形成していてもよい式（I）で表される化合物またはこれの塩、異性体、プロドラッグ、代謝産物または多形体である。

【0021】

本発明の一例は、 X_3 が存在せずそして R_3 が場合により1個以上のヒドロキシ，オキソ，ハロゲン，アミノ，アミノアルキル，アルキル（場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲン，ヒドロキシまたは低級アルコキシで置換されていてもよい），アルコキシ（場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよい），カルボキシ，カルボニルアルコキシ，カルバモイルまたはカルバモイルアルキルまたはアリアルで置換されていてもよいヘテロシクリルであり，ここで、場合によりアルキルがヘテロシクリル環の窒素原子上に置換基として存在することで第四級アンモニウム塩を形成していてもよい式（I）で表される化合物またはこれの塩、異性体、プロドラッグ、代謝産物または多形体である。

【0022】

本発明の一例は、 X_3 が存在せずそして R_3 が場合により1個以上のヒドロキシ，オキソ，ハロゲン，アミノ，アミノアルキル，アルキル，アルコキシ，カルボキシ，カルボニルアルコキシ，カルバモイルまたはカルバモイルアルキルまたはアリアルで置換されていてもよいヘテロシクリルであり，ここで、場合によりアルキルがヘテロシクリル環の窒素原子上に置換基として存在することで第四級アンモニウム塩を形成していてもよい式（I）で表される化合物またはこれの塩、異性体、プロドラッグ、代謝産物または多形体である。

【0023】

本発明の一例は、 X_3 が存在せずそして R_3 が場合により1個以上のヒドロキシ，オキソ，ハロゲン，アルキル，アルコキシ，カルボキシまたはカルボニルアルコキシで置換されていてもよいヘテロシクリルであり，ここで、場合によりアルキルがヘテロシクリル環の窒素原子上に置換基として存在することで第四級アンモニウム塩を形成していてもよい式（I）で表される化合物またはこれの塩、異性体、プロドラッグ、代謝産物または多形体である。

【0024】

本発明の一例は、位置7と $X_4 R_4$ の間の破線が存在せず， X_4 が存在しないか或は低

級アルキレンでありそして R_4 がアリールまたはヘテロシクリル〔場合によりアリールまたはヘテロシクリル上の1つ以上の位置が1個以上のヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アミノ、アミノアルキル、アルキル（場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アリールまたはアリールアルコキシで置換されていてもよい）、アルコキシ（場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよい）、カルボキシ、カルボニルアルコキシ、カルバモイル、カルバモイルアルキル、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシまたはヘテロシクリルで置換されていてもよい〕である式（I）で表される化合物またはこれの塩、異性体、プロドラッグ、代謝産物または多形体である。

【0025】

10

本発明の一例は、位置7と $X_4 R_4$ の間の破線が存在せず、 X_4 が存在しないか或は低級アルキレンでありそして R_4 がアリールまたはヘテロシクリル〔場合によりアリールまたはヘテロシクリル上の1つ以上の位置が1個以上のヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アルキルまたはアルコキシで置換されていてもよい〕である式（I）で表される化合物またはこれの塩、異性体、プロドラッグ、代謝産物または多形体である。

【0026】

本発明の一例は、位置7と $X_4 R_4$ の間の破線が存在し、 X_4 が存在せずそして R_4 がCH-アリールまたはCH-ヘテロシクリル〔場合によりアリールまたはヘテロシクリル上の1つ以上の位置が1個以上のヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アルキル（場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アリールまたはアリールアルコキシで置換されていてもよい）、アルコキシ（場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよい）、カルボキシまたはカルボニルアルコキシで置換されていてもよい〕である式（I）で表される化合物またはこれの塩、異性体、プロドラッグ、代謝産物または多形体である。

20

【0027】

本発明の一例は、位置7と $X_4 R_4$ の間の破線が存在し、 X_4 が存在せずそして R_4 がCH-アリールまたはCH-ヘテロシクリル（場合によりアリールまたはヘテロシクリル上の1つ以上の位置が1個以上のヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、カルボキシまたはカルボニルアルコキシで置換されていてもよい）である式（I）で表される化合物またはこれの塩、異性体、プロドラッグ、代謝産物または多形体である。

30

【0028】

本発明の一例は、位置7と $X_4 R_4$ の間の破線が存在し、 X_4 が存在せずそして R_4 がCH-アリール（場合によりアリール上の1つ以上の位置が1個以上のヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、カルボキシまたはカルボニルアルコキシで置換されていてもよい）である式（I）で表される化合物またはこれの塩、異性体、プロドラッグ、代謝産物または多形体である。

【0029】

本発明の一例は、位置7と $X_4 R_4$ の間の破線が存在し、 X_4 が存在せずそして R_4 がCH-アリール（場合によりアリール上の1つ以上の位置が1個以上のハロゲンで置換されていてもよい）である式（I）で表される化合物またはこれの塩、異性体、プロドラッグ、代謝産物または多形体である。

40

【0030】

本発明の一例は、位置7と $X_4 R_4$ の間の破線が存在し、 X_4 が存在せずそして R_4 がCH-フェニル（場合によりフェニル上の1つ以上の位置が1個以上のヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、カルボキシまたはカルボニルアルコキシで置換されていてもよい）である式（I）で表される化合物またはこれの塩、異性体、プロドラッグ、代謝産物または多形体である。

【0031】

本発明の一例は、位置7と $X_4 R_4$ の間の破線が存在し、 X_4 が存在せずそして R_4 がCH-フェニル（場合によりフェニル上の1つ以上の位置が1個以上のハロゲンで置換さ

50

れていてもよい)である式(I)で表される化合物またはこれの塩、異性体、プロドラッグ、代謝産物または多形体である。

【0032】

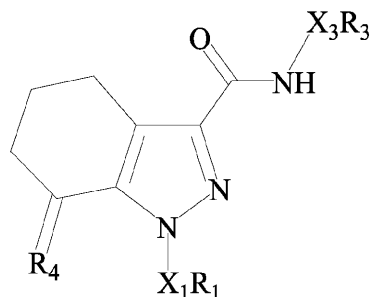
本発明の一例は、 R_5 が水素である式(I)で表される化合物またはこれの塩、異性体、プロドラッグ、代謝産物または多形体である。

【0033】

本発明の一例は、式(Ia)：

【0034】

【化4】



10

【0035】

{式中、

X_1 は、存在しないか或は低級アルキレンであり； X_3 は、存在しないか或は低級アルキレンであり；

20

R_1 は、水素，アルキル（場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲン，ヒドロキシまたは低級アルコキシで置換されていてもよい），アリール， C_3-C_{12} シクロアルキルまたはヘテロシクリル[場合によりアリール， C_3-C_{12} シクロアルキルまたはヘテロシクリル上の1つ以上の位置が1個以上のハロゲン，アルキル（場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲン，ヒドロキシまたは低級アルコキシで置換されていてもよい），ヒドロキシまたはアルコキシ（場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよい）で置換されていてもよい]から選択され；

R_3 は、アリール， C_3-C_{12} シクロアルキルまたはヘテロシクリル[各々場合により1個以上のヒドロキシ，オキソ，ハロゲン，アミノ，アミノアルキル，アルキル（場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲン，ヒドロキシ，低級アルコキシ，アリールまたはアリールアルコキシで置換されていてもよい），アルコキシ（場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよい），カルボキシ，カルボニルアルコキシ，カルバモイル，カルバモイルアルキル，アリール，アリールオキシ，アリールアルコキシまたはヘテロシクリルで置換されていてもよい]であり，ここで，場合によりアルキルがヘテロシクリル環の窒素原子上に置換基として存在することで第四級アンモニウム塩を形成していてもよく；そして

30

R_4 は、 CH -アリールまたは CH -ヘテロシクリル[場合によりアリールまたはヘテロシクリル上の1つ以上の位置が1個以上のヒドロキシ，オキソ，ハロゲン，アミノ，アミノアルキル，アルキル（場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲン，ヒドロキシ，低級アルコキシ，アリールまたはアリールアルコキシで置換されていてもよい），アルコキシ（場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよい），カルボキシ，カルボニルアルコキシ，カルバモイル，カルバモイルアルキル，アリール，アリールオキシ，アリールアルコキシまたはヘテロシクリルで置換されていてもよい]である}

40

で表される化合物またはこれの塩、異性体、プロドラッグ、代謝産物または多形体である。

【0036】

本発明の一例は、 X_1 が存在せず； X_3 が存在せず； R_1 が場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲンで置換されていてもよいアリールであり； R_3 が場合により1個以

50

上のヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、カルボキシまたはカルボニルアルコキシで置換されていてもよいヘテロシクリルであり、ここで、場合によりアルキルがヘテロシクリル環の窒素原子上に置換基として存在することで第四級アンモニウム塩を形成していてもよく、そして R_4 がCH-アリール（場合によりアリール上の1つ以上の位置が1個以上のヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、カルボキシまたはカルボニルアルコキシで置換されていてもよい）である式（I a）で表される化合物またはこれの塩、異性体、プロドラッグ、代謝産物または多形体である。

【0037】

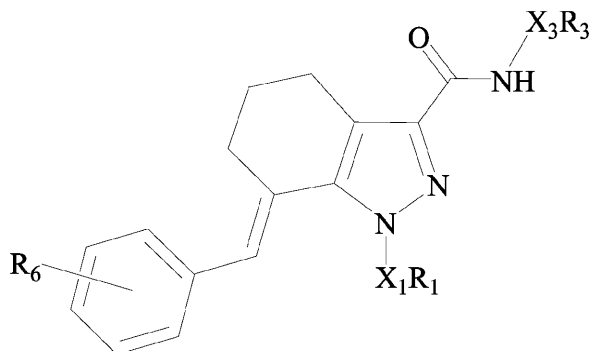
本発明の一例は、 X_1 が存在せず； X_3 が存在せず； R_1 が場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲンで置換されていてもよいアリールであり； R_3 が場合により1個以上のヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、カルボキシまたはカルボニルアルコキシで置換されていてもよいヘテロシクリルであり、ここで、場合によりアルキルがヘテロシクリル環の窒素原子上に置換基として存在することで第四級アンモニウム塩を形成していてもよく、そして R_4 がCH-フェニル（場合によりフェニル上の1つ以上の位置が1個以上のヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、カルボキシまたはカルボニルアルコキシで置換されていてもよい）である式（I a）で表される化合物またはこれの塩、異性体、プロドラッグ、代謝産物または多形体である。

【0038】

本発明の一例は、式（I b）：

【0039】

【化5】



【0040】

〔式中、

X_1 は存在せず； X_3 は存在せず； R_1 は、場合により1つ以上の位置が1個以上のハロゲンで置換されていてもよいアリールであり； R_3 は、場合により1個以上のヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、カルボキシまたはカルボニルアルコキシで置換されていてもよいヘテロシクリルであり、ここで、場合によりアルキルがヘテロシクリル環の窒素原子上に置換基として存在することで第四級アンモニウム塩を形成していてもよく、そして R_6 は、1個以上のヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、カルボキシまたはカルボニルアルコキシである〕

で表される化合物またはこれの塩、異性体、プロドラッグ、代謝産物または多形体である。

【0041】

本発明の一例は、 $X_1 R_1$ 、 $X_3 R_3$ および R_6 が依存して下記：

【0042】

【表 1】

化合物	X ₁ R ₁	X ₃ R ₃	R ₆
1	2,4-Cl ₂ -フェニル	C(O)NH-4-OH-ピペリジン-1-イル	4-F
2	2,4-Cl ₂ -フェニル	C(O)NH-4-OCH ₃ -ピペリジン-1-イル	4-F
3	2,4-Cl ₂ -フェニル	C(O)NH-2-オキソ-ピペリジン-1-イル	4-F
4	2,4-Cl ₂ -フェニル	C(O)NH-1-CH ₃ -ピペリジン-1-イル	4-F
5	2,4-Cl ₂ -フェニル	C(O)NH-3,4-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル	4-F

【0043】

から選択される式 (I b) で表される化合物またはこれの塩、異性体、プロドラッグ、代謝産物または多形体である。

10

【0044】

本発明の一例は、X₁が存在せず、R₁が2,4-Cl₂-フェニルから選択され、X₃が存在せず、R₃が-C(O)NH-4-OH-ピペリジン-1-イル、-C(O)NH-4-OCH₃-ピペリジン-1-イル、-C(O)NH-2-オキソ-ピペリジン-1-イル、-C(O)NH-1-CH₃-ピペリジン-1-イルおよび-C(O)NH-3,4-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イルから選択され、そしてR₆が4-Fから選択される式 (I b) で表される化合物またはこれの塩、異性体、プロドラッグ、代謝産物または多形体である。

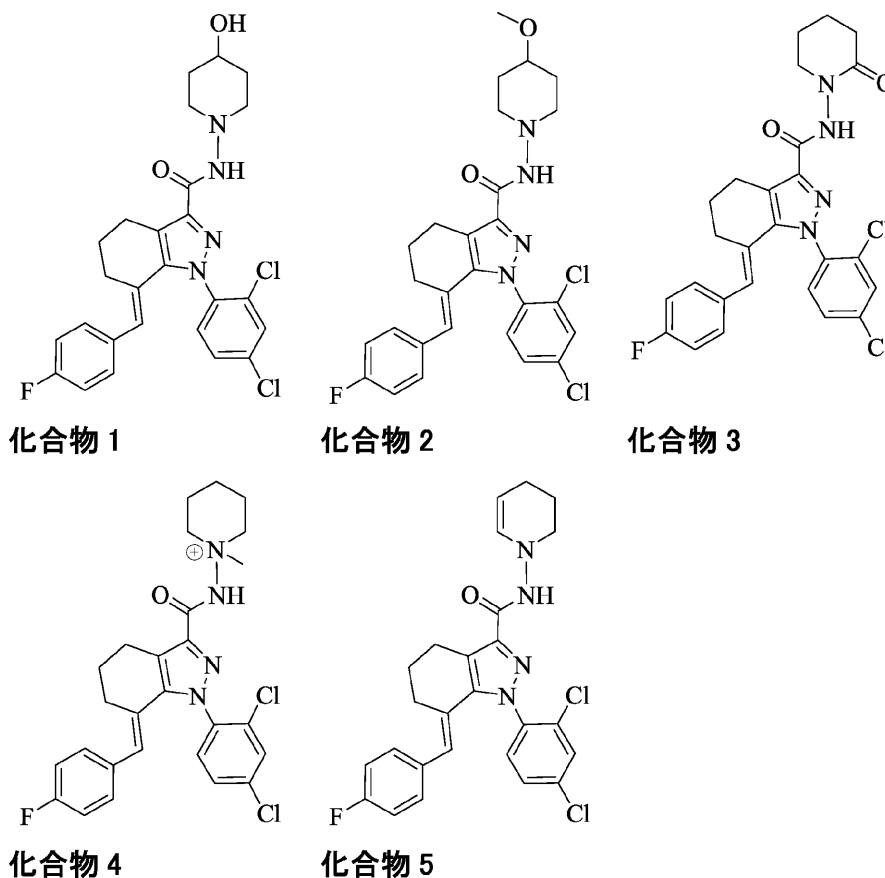
20

【0045】

式 (I) で表される化合物およびこれらの製薬学的に受け入れられる形態物には、下記から選択した化合物が含まれる：

【0046】

【化 6】



30

40

【0047】

定義

下記の用語を本明細書で用いる場合、これらに以下の意味を持たせる：

50

用語“アルキル”は、炭素原子数が10以下の飽和分枝または直鎖の一価炭化水素基を意味する。アルキルには、典型的に、これらに限定するものでないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルなどが含まれる。

【0048】

用語“低級アルキル”は、炭素原子数が4以下のアルキル基を意味する。結合点はアルキルまたは低級アルキルのいずれかの炭素原子上であり得、そしてさらなる置換基が存在する場合、置換基変項の場所はいずれかの炭素原子上であり得る。

【0049】

用語“アルキレン”は、炭素原子数が10以下の飽和分枝または直鎖の一価炭化水素連結基を意味し、ここで、この連結基は、2個の炭素原子の各々から水素原子が1個ずつ取り除かれることで生じる。アルキレンには、典型的に、これらに限定するものでないが、メチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、*n*-ブチレン、*t*-ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレンなどが含まれる。用語“低級アルキレン”は炭素原子数が4以下のアルキレン連結基を意味する。結合点はアルキレンまたは低級アルキレンの炭素原子のいずれか上であり得、そしてさらなる置換基が存在する場合、置換基変項の場所はいずれかの炭素原子上であり得る。

【0050】

用語“アルキリデン”は、隣接して位置する2個の炭素原子の間に形成された二重結合を少なくとも1個有する炭素原子数が1から10のアルキレン連結基を意味し、ここで、前記二重結合は2個の炭素原子各々から水素原子が1個ずつ取り除かれることで生じる。原子は前記二重結合の回りでシス(E)またはトランス(Z)配置のいずれかで配向している可能性がある。アルキリデンには、典型的に、これらに限定するものでないが、メチリデン、ビニリデン、プロピリデン、イソプロピリデン、メタリレン、アリリデン(2-プロペニリデン)、クロチレン(2-ブテニレン)、プレニレン(3-メチル-2-ブテニレン)などが含まれる。用語“低級アルキリデン”は炭素原子数が1から4の基または連結基を意味する。結合点はアルキリデンまたは低級アルキリデンの炭素原子のいずれか上であり得、そしてさらなる置換基が存在する場合、置換基変項の場所はいずれかの炭素原子上であり得る。

【0051】

用語“アルコキシ”は、酸素原子を通して結合している炭素原子数が10以下のアルキル、アルキレンまたはアルキリデン基を意味し、結合点は、親基上のヒドロキサイド置換基から水素原子が取り除かれることで形成される。用語“低級アルコキシ”は、炭素原子数が4以下のアルキル、アルキレンまたはアルキリデン基を意味する。低級アルコキシには、典型的に、これらに限定するものでないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなどが含まれる。さらなる置換基が存在する場合、置換基変項の場所はアルコキシのいずれかの炭素原子上であり得る。

【0052】

用語“シクロアルキル”は、飽和または部分不飽和の単環式、多環式または橋状炭化水素環系基または連結基を意味する。炭素原子数が3から20の環は C_{3-20} シクロアルキルで表示可能であり、炭素原子数が3から12の環は C_{3-12} シクロアルキルで表示可能であり、炭素原子数が3から8の環は C_{3-8} シクロアルキルで表示可能である、等々。

シクロアルキルには、典型的に、これらに限定するものでないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、インダニル、インデニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフタレニル, 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレニル, 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテニル, 5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-ベンゾシクロオクチテニル, フルオレニル, ビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル, ビシクロ[2. 2. 1]ヘプテニル, ビシクロ[2. 2. 2]オクチル, ビシクロ[3. 1. 1]ヘプチル, ビシクロ

10

20

30

40

50

〔3. 2. 1〕オクチル, ビシクロ〔2. 2. 2〕オクテニル, ビシクロ〔3. 2. 1〕オクテニル, アダマンタニル, オクタヒドロ-4, 7-メタノー1H-インデニル, オクタヒドロ-2, 5-メタノーペンタレニル(またヘキサヒドロ-2, 5-メタノーペンタレニルとも呼ばれる)などが含まれる。さらなる置換基が存在する場合、置換基変項の場所は環のいずれかの炭素原子上であり得る。

【0053】

用語“ヘテロシクリル”は、少なくとも1個の環炭素原子がN, OまたはSから独立して選択される1個以上のヘテロ原子に置き換わっている飽和、部分不飽和または不飽和の単環式、多環式または橋状炭化水素環系基または連結基を意味する。ヘテロシクリル環系には、更に、窒素原子である環員を4個以下の数で有する環系または窒素原子である環員10
の数が0から3で酸素または硫黄原子である環員の数が1の環系も含まれる。有効原子価が許容する場合、隣接して位置する2個以下の環員がヘテロ原子であってもよく、この場合、一方のヘテロ原子が窒素でありそしてもう一方がN, OまたはSから選択される。ヘテロシクリル基は、1個の炭素もしくは窒素環原子から水素原子が1個取り除かれることで生じる。ヘテロシクリル連結基は、炭素または窒素環原子のいずれかの各々から水素原子が2個取り除かれることで生じる。

【0054】

ヘテロシクリルには、典型的に、これらに限定するものでないが、フリル, チエニル, 2H-ピロール, 2-ピロリニル, 3-ピロリニル, ピロリジニル, ピロリル, 1, 3-ジオキサニル, オキサゾリル, チアゾリル, イミダゾリル, 2-イミダゾリニル(また20
4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾリルとも呼ばれる), イミダゾリジニル, 2-ピラゾリニル, ピラゾリジニル, ピラゾリル, イソオキサゾリル, イソチアゾリル, オキサジアゾリル, トリアゾリル, チアジアゾリル, テトラゾリル, 2H-ピラン, 4H-ピラン, ピリジニル, 3, 4-ジヒドロ-2H-ピリジニル, ピペリジニル, 1, 4-ジオキサニル, モルホリニル, 1, 4-ジチアニル, チオモルホリニル, ピリダジニル, ピリミジニル, ピラジニル, ピペラジニル, アゼパニル, インドリジニル, インドリル, イソインドリル, 3H-インドリル, インドリニル, ベンゾ〔b〕フリル, ベンゾ〔b〕チエニル, 1H-インダゾリル, ベンゾイミダゾリル, ベンゾチアゾリル, プリニル, 4H-キノリジニル, キノリニル, イソキノリニル, シンノリニル, フタルジニル, キナゾリニル, キノキサリニル, 1, 8-ナフチリジニル, プテリジニル, キヌクリジニル, ヘキサヒドロ30
-1, 4-ジアゼピニル, 1, 3-ベンゾジオキサニル(また1, 3-メチレンジオキシフェニルとしても知られる), 2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニル(また1, 4-エチレンジオキシフェニルとしても知られる), ベンゾ-ジヒドロフリル, ベンゾ-テトラヒドロピラニル, ベンゾ-ジヒドロチエニル, 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ(b)チエニル, 5, 6, 7-トリヒドロ-4H-シクロヘキサダ(b)チエニル, 5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ(b)チエニル, 2-アザ-ビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプチル, 1-アザ-ビシクロ〔2. 2. 2〕オクチル, 8-アザ-ビシクロ〔3. 2. 1〕オクチル, 7-オキサ-ビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプチルなどが含まれる。

【0055】

用語“アリール”は、炭素原子数が6, 9, 10または14の不飽和共役 π 電子単環式または多環式炭化水素環系基または連結基を意味する。アリール基は1個の炭素環原子から1個の水素原子が取り除かれることで生じる。アリーレン連結基は2個の炭素環原子の各々から2個の水素原子が取り除かれることで生じる。アリールには、典型的に、これらに限定するものでないが、フェニル, ナフタレニル, アズレニル, アントラセニルなどが含まれる。

【0056】

用語“アミノ”は式-NH₂で表される基を意味する。

【0057】

用語“アミノアルキル”は式-NH-アルキルまたは-N(アルキル)₂で表される基

10

20

30

40

50

を意味する。

【0058】

用語“アリアルアルコキシ”は式 —O—アルキル—アリアル で表される基を意味する。

【0059】

用語“アリアルオキシ”は式 —O—アリアル で表される基を意味する。

【0060】

用語“カルバモイル”は式 —C(O)NH_2 で表される基を意味する。

【0061】

用語“カルバモイルアルキル”は式 —C(O)NH—アルキル または —C(O)N(アルキル)_2 で表される基を意味する。

10

【0062】

用語“カルボニルアルコキシ”は式 —C(O)O—アルキル で表される基を意味する。

【0063】

用語“カルボキシ”は式 —COOH または $\text{—CO}_2\text{H}$ で表される基を意味する。

【0064】

用語“ハロ”または“ハロゲン”は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。

【0065】

用語“置換”は、中心分子上の1個以上の水素原子が1個以上の基または連結基に置き換わっていることを意味し、ここで、定義として、連結基もまた更に置換される。そのような置換を化学的に安定な分子をもたらす置換に限定する。

20

【0066】

用語“依存して選択”は、1個以上の置換基変項が指定組み合わせで存在することを意味する（例えば表のリストに通常示す置換基の群）。

【0067】

本発明の開示で用いる置換基の命名法は、本分野の技術者に良く知られている命名規則を用いることに由来する命名法である（例えば、IUPAC）。

【0068】

製薬学的形態物

本発明の化合物は製薬学的に受け入れられる塩の形態で存在し得る。本発明の化合物の“製薬学的に受け入れられる塩”を薬剤として用いる場合、これは無毒の酸／アニオンまたは塩基／カチオン塩形態物を指す。

30

【0069】

本発明の化合物の適切な製薬学的に受け入れられる塩には、例えば本発明に従う化合物の溶液を製薬学的に受け入れられる酸、例えば塩酸、硫酸、フマル酸、マレイン酸、こはく酸、酢酸、安息香酸、クエン酸、酒石酸、炭酸または燐酸などの溶液と一緒に混合することなどで生じ得る酸付加塩が含まれる。

【0070】

更に、本発明の化合物が酸性部分を持つ場合、それらの適切な薬学的に受け入れられる塩には、アルカリ金属塩、例えばナトリウムまたはカリウム塩など、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウムまたはマグネシウム塩など、および適切な有機配位子と一緒に生じる塩、例えば第四級アンモニウム塩などが含まれ得る。このように、代表的な製薬学的に受け入れられる塩には下記が含まれる：酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物、カルシウム、カンシル酸塩（または樟脳スルホン酸塩）、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、パモ酸塩、パルミチン酸塩、燐酸塩／二燐酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、こはく酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩。

40

【0071】

50

本発明は本発明の化合物のプロドラッグおよび代謝産物を本発明の範囲内に包含する。そのようなプロドラッグおよび代謝産物は一般に生体内で容易に活性化合物に変化し得る本化合物の機能的誘導体である。

【0072】

従って、本発明の治療方法における用語「投与する」は、具体的に開示した化合物または特定の化合物として具体的には開示しなかったが明らかに本発明の範囲内に含まれるであろう化合物またはこれのプロドラッグまたは代謝産物を用いて本明細書に記述する症候群、障害または病気を治療、改善または予防する手段を包含する。

【0073】

用語「プロドラッグ」は、本発明の化合物（またはこれの塩）の機能的誘導体の薬学的に受け入れられる形態を意味し、このプロドラッグは、1) 生体内で活性プロドラッグ成分に変化する比較的活性のある前駆体、2) 生体内で活性プロドラッグ成分に変化する比較的不活性な前駆体、または3) 生体内で利用可能になった後に治療的生物学的活性に貢献（即ち代謝産物として）する本化合物の活性が比較的低い成分であり得る。適切なプロドラッグ誘導体を選択および調製する通常の手順は、例えばH. Bundgaard編集の「Design of Prodrugs」、Elsevier、1985などに記述されている。

【0074】

用語「代謝産物」は、本発明の化合物（またはこれの塩）の代謝誘導体の薬学的に受け入れられる形態を意味し、この誘導体は、生体内で利用可能になった後に治療的生物学的活性に貢献する本化合物の活性が比較的低い成分である。

【0075】

本発明は、化合物のいろいろな異性体およびこれらの混合物を包含する。用語「異性体」は、組成および分子量は同じであるが物理的および／または化学的特性が異なる化合物を指す。そのような物質が有する原子の数および種類は同じであるが、構造は異なる。その構造の差は構成の差（幾何異性体）または偏光面回転性の差（立体異性体）であり得る。

【0076】

用語「立体異性体」は、構成は同じであるが原子の空間配置が異なる異性体を指す。鏡像異性体およびジアステレオマーは、不斉置換されている炭素原子がキラル中心として働く立体異性体である。用語「キラル」は、分子が鏡像に重なり合わないことを指し、これは、対称軸および面または中心が存在しないことを意味する。用語「鏡像異性体」は、互いに鏡像であるが重なり合わない1対の分子種の中の一方を指す。用語「ジアステレオマー」は、鏡像に関係しない立体異性体を指す。記号「R」および「S」は、不斉炭素原子1個または2個以上の回りの置換基の配置を表す。記号「R*」および「S*」は、不斉炭素原子1個または2個以上の回りの置換基の相対的配置を表す。

【0077】

用語「ラセミ化合物」または「ラセミ混合物」は、2種類の鏡像異性体種が等モル量で存在する化合物を指し、この化合物は光学活性を示さない。用語「光学活性」は、キラル分子またはキラル分子の非ラセミ混合物が偏光面を回転させる度合を指す。

【0078】

用語「幾何異性体」は、炭素-炭素二重結合、シクロアルキル環または橋状二環式系に関して置換基の原子の配向が異なる異性体を指す。炭素-炭素二重結合の各側に位置する置換基の原子（H以外）はEまたはZ配置であり得る。「E」（相対する側）または「椅子形」配置の場合の置換基は炭素-炭素二重結合に関して相対する側に位置し、「Z」（同じ側）または「舟形」配置の場合の置換基は炭素-炭素二重結合に関して同じ側に配向している。炭素環式環と結合している置換基の原子（H以外）はシスまたはトランス配置であり得る。「シス」配置の場合の置換基は環の面に関して同じ側に位置し、「トランス」配置の場合の置換基は環の面に関して相対する側に位置する。「シス」と「トランス」種の混合物を有する化合物を「シス／トランス」と表示する。橋状二環式系と結合してい

10

20

30

40

50

る置換基の原子（H以外）は「エンド」または「エキソ」配置であり得る。「エンド」配置の場合の置換基は残りの2個のブリッジの中の大きい方に向かうブリッジ（ブリッジヘッドではない）地点に結合しており、「エキソ」配置の場合の置換基は残りの2個のブリッジの中の小さい方に向かうブリッジ地点に結合している。

【0079】

本発明の化合物を調製する時に用いるいろいろな置換立体異性体、幾何異性体およびこれらの混合物は商業的に入手可能であるか、商業的に入手可能な出発材料を用いて合成的に調製可能であるか、或は異性体混合物として調製した後に本分野の通常の技術者に良く知られている技術を用いて分割した異性体として得ることができると理解されるべきである。

10

【0080】

異性体記述子「R」、「S」、「S*」、「R*」、「E」、「Z」、「シス」、「トランス」、「エキソ」および「エンド」を本明細書に記述する場合、これらは、中心分子に関する原子配置を指しそしてそれらを文献（IUPAC Recommendations for Fundamental Stereochemistry (Section E), Pure Appl. Chem., 1976, 45:13-30）に定義されている如く用いることを意図する。

【0081】

本発明の化合物は異性体の特異的な合成を用いて個々の異性体として調製可能であるか或は異性体混合物から分割可能である。通常の分割技術には、光学活性塩を用いて異性体対の各異性体の遊離塩基を生じさせ（続いて分別結晶化そして遊離塩基の再生を行い）、異性体対の各異性体のエステルまたはアミドを生じさせる（続いてクロマトグラフィーによる分離そしてキラル補助剤の除去を行う）か或は良く知られている調製用TLC（薄層クロマトグラフィー）またはキラルHPLCカラムを用いて出発材料または最終的化合物のいずれかの異性体混合物に分割を受けさせることが含まれる。

20

【0082】

その上、本発明の化合物は1種以上の多形体または非晶質結晶形態も取り得、このように、それらも本発明の範囲内に包含させることを意図する。加うるに、本化合物の数種は水と一緒に溶媒和物（即ち水化物）または通常の有機溶媒と一緒に溶媒和物を形成する可能性があり、それらもまた本発明の範囲内に包含させることを意図する。

30

【0083】

本発明の化合物を生じさせる過程のいずれかを行っている間に、関係する分子のいずれかが有する敏感または反応性基を保護する必要があるそして／またはその方が望ましい可能性がある。これは通常の保護基、例えばJ. F. W. McOmie 編集、Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, 1973; およびT. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991に記述されている如き保護基を用いて達成可能である。このような保護基は本技術分野で公知の方法を用いて後の便利な段階で除去可能である。

40

【0084】

治療的使用

CB1およびCB2カンナビノイド受容体はG-蛋白質-共役受容体（GPCR）ファミリー、即ち7回膜貫通ドメインのパターンが独特である受容体スーパーファミリーに属し、これはN-型カルシウムチャンネルを阻害しそして／またはアデニレートシクラーゼを阻害することでQ-型カルシウムチャンネルを阻害する。

【0085】

CB1受容体はCNS内に存在し、主に記憶および運動に関連した脳領域、例えば海馬（記憶の貯蔵）、小脳（運動機能、姿勢および均衡の調整）、基底核（運動調節）、視床下部（体温調節、神経内分泌物放出、食欲）、脊髄（痛覚）、大脳皮質（嘔吐）および抹

50

消領域、例えばリンパ器官（細胞媒介および先天性免疫）、血管平滑筋細胞（血圧）、胃腸管（食道および胃腸の運動を調節する管および食道、十二指腸、空腸、回腸および結腸における先天性抗炎症）、肺平滑筋細胞（気管支拡張）、眼毛様体（眼圧）などの中に発現する。

【0086】

CB2受容体は主にリンパ組織（細胞媒介および先天性免疫）、抹消神経末端部（末端神経系）、脾臓免疫細胞（免疫系の調節）および網膜（眼圧）内の末端に発現すると思われる。CB2 mRNAはCNS内の小脳顆粒細胞（運動機能の調整）内に存在する。

【0087】

薬理学的および生理学的証拠はまた他のカンナビノイド受容体サブタイプが存在することも示唆しているが、それらはまだクローン化も特徴付けも成されていない。

【0088】

CB受容体を活性化または阻害することによっていろいろな症候群、障害または病気を調節することができると思われるが、臨床的用途の可能な領域には、これらに限定するものでないが、食欲の調節、代謝の調節、糖尿病、緑内障関連眼圧の低下、社会的および気分障害の治療、発作関連障害の治療、薬物乱用障害の治療、学習、認識および記憶の向上、器官収縮および筋けいれんの制御、腸障害の治療、呼吸器障害の治療、自発運動または運動障害の治療、免疫および炎症障害の治療、細胞増殖の調節、疼痛管理における使用、神経保護薬としての使用などが含まれる。

【0089】

従って、本発明の式（I）または（Ia）で表される化合物を包含するカンナビノイド受容体モジュレーターは、カンナビノイド受容体媒介症候群、障害または病気の治療、改善または予防で用いるに有用であり、それらには、これらに限定するものでないが、食欲の調節、代謝の調節、糖尿病、緑内障関連眼圧、痛み、社会的および気分障害、発作関連障害、薬物乱用障害、学習、認識および／または記憶障害、腸障害、呼吸器障害、自発運動障害、運動障害、免疫障害または炎症障害、器官収縮および筋けいれんの制御、学習、認識および／または記憶の向上、細胞増殖の調節、神経保護作用の供与などが含まれる。

【0090】

本発明は、カンナビノイド受容体媒介症候群、障害または病気の治療、改善または予防を必要としている被験体におけるそれを治療、改善または予防する方法に向けたものであり、これは、前記被験体に式（I）で表される化合物を有効量で投与する段階を含んで成る。

【0091】

本発明は、カンナビノイド受容体媒介症候群、障害または病気の治療、改善または予防を必要としている被験体におけるそれを治療、改善または予防する方法に向けたものであり、これは、前記被験体に式（Ia）で表される化合物またはこのプロドラッグ、代謝産物または組成物を有効量で投与する段階を含んで成る。

【0092】

本発明は、カンナビノイド受容体媒介症候群、障害または病気の治療、改善または予防を必要としている被験体におけるそれを治療、改善または予防する方法に向けたものであり、これは、前記被験体に式（I）で表される化合物および治療薬を有効量で含有して成る組み合わせ製品および／または治療薬を投与する段階を含んで成る。

【0093】

本発明は、カンナビノイド受容体媒介症候群、障害または病気の治療、改善または予防を必要としている被験体におけるそれを治療、改善または予防する方法に向けたものであり、これは、前記被験体に式（Ia）で表される化合物および治療薬を有効量で含有して成る組み合わせ製品および／または治療薬を投与する段階を含んで成る。

【0094】

本発明の組み合わせ製品および／または治療薬で用いることを意図する治療薬には、抗けいれん薬または避妊薬が含まれる。そのような抗けいれん薬には、これらに限定するも

10

20

30

40

50

のでないが、トピラメート、トピラメートの類似物、カルバマゼピン、バルプロ酸、ラモトリジン、ガバペンチン、フェニトインなどおよびこれらの混合物または製薬学的に受け入れられる塩が含まれる。避妊薬には、これらに限定するものでないが、例えばプロゲステンのみの避妊薬およびプロゲステン成分とエストロゲン成分の両方を含有する避妊薬などが含まれる。本発明は、更に、前記避妊薬が経口避妊薬でありそして前記避妊薬が場合により葉酸成分を含有していてもよい製薬学的組成物も包含する。

【0095】

本発明は、また、被験体に避妊を施す方法も包含し、これは、前記被験体に避妊薬および式 (I) または (I a) で表される CB1 受容体逆作動薬もしくは拮抗薬化合物を含有して成っていて当該被験体における喫煙衝動を低下させそして／または当該被験体の減量に役立つ組成物を投与する段階を含んで成る。

10

【0096】

本発明は、CB 受容体媒介症候群、障害または病気の治療、改善または予防に有用なカンナビノイド受容体モジュレーターを包含する。本発明の化合物またはこれの組成物が CB モジュレーターとして有用であることは本明細書に開示する方法に従って決定可能である。そのような使用の範囲には、複数の CB 受容体媒介症候群、障害または病気の治療、改善または予防が含まれる。

【0097】

本発明は、また、CB 受容体媒介症候群、障害または病気の治療、改善または予防を必要としている被験体におけるそれを治療、改善または予防する方法にも向けたものであり、ここで、前記症候群、障害または病気は、食欲、代謝、糖尿病、緑内障関連眼圧、社会的小および気分障害、発作、薬物乱用、学習、認識または記憶、器官収縮または筋けいれん、腸障害、呼吸器障害、自発運動または運動障害、免疫および炎症障害、無秩序な細胞増殖、疼痛管理、神経保護作用などに関連している。

20

【0098】

CB 受容体モジュレーターとして用いるに適した式 (I) または (I a) で表される化合物には、CB 受容体結合活性に関する平均阻害定数 (IC_{50}) が約 $50 \mu M$ から約 $0.01 nM$ の範囲；約 $25 \mu M$ から約 $0.01 nM$ の範囲；約 $15 \mu M$ から約 $0.01 nM$ の範囲；約 $10 \mu M$ から約 $0.01 nM$ の範囲；約 $1 \mu M$ から約 $0.01 nM$ の範囲；約 $800 nM$ から約 $0.01 nM$ の範囲；約 $200 nM$ から約 $0.01 nM$ の範囲；約 $100 nM$ から約 $0.01 nM$ の範囲；約 $80 nM$ から約 $0.01 nM$ の範囲；約 $20 nM$ から約 $0.01 nM$ の範囲；約 $10 nM$ から約 $0.1 nM$ の範囲；または約 $0.1 nM$ の化合物が含まれる。

30

【0099】

本発明の CB 受容体モジュレーターとして用いるに適した式 (I) または (I a) で表される化合物には、CB1 作動薬結合活性に関する CB1 作動薬 IC_{50} が約 $50 \mu M$ から約 $0.01 nM$ の範囲；約 $25 \mu M$ から約 $0.01 nM$ の範囲；約 $15 \mu M$ から約 $0.01 nM$ の範囲；約 $10 \mu M$ から約 $0.01 nM$ の範囲；約 $1 \mu M$ から約 $0.01 nM$ の範囲；約 $800 nM$ から約 $0.01 nM$ の範囲；約 $200 nM$ から約 $0.01 nM$ の範囲；約 $100 nM$ から約 $0.01 nM$ の範囲；約 $80 nM$ から約 $0.01 nM$ の範囲；約 $20 nM$ から約 $0.01 nM$ の範囲；約 $10 nM$ から約 $0.1 nM$ の範囲；または約 $0.1 nM$ の化合物が含まれる。

40

【0100】

本発明の CB 受容体モジュレーターとして用いるに適した式 (I) または (I a) で表される化合物には、CB1 拮抗薬結合活性に関する CB1 拮抗薬 IC_{50} が約 $50 \mu M$ から約 $0.01 nM$ の範囲；約 $25 \mu M$ から約 $0.01 nM$ の範囲；約 $15 \mu M$ から約 $0.01 nM$ の範囲；約 $10 \mu M$ から約 $0.01 nM$ の範囲；約 $1 \mu M$ から約 $0.01 nM$ の範囲；約 $800 nM$ から約 $0.01 nM$ の範囲；約 $200 nM$ から約 $0.01 nM$ の範囲；約 $100 nM$ から約 $0.01 nM$ の範囲；約 $80 nM$ から約 $0.01 nM$ の範囲；約 $20 nM$ から約 $0.01 nM$ の範囲；約 $10 nM$ から約 $0.1 nM$ の範囲；または約 0.1

50

nMの化合物が含まれる。

【0101】

本発明のCB受容体モジュレーターとして用いるに適した式(I)または(Ia)で表される化合物には、CB1逆作動薬結合活性に関するCB1逆作動薬IC₅₀が約50μMから約0.01nMの範囲；約25μMから約0.01nMの範囲；約15μMから約0.01nMの範囲；約10μMから約0.01nMの範囲；約1μMから約0.01nMの範囲；約800nMから約0.01nMの範囲；約200nMから約0.01nMの範囲；約100nMから約0.01nMの範囲；約80nMから約0.01nMの範囲；約20nMから約0.01nMの範囲；約10nMから約0.1nMの範囲；または約0.1nMの化合物が含まれる。

10

【0102】

本発明のCB受容体モジュレーターとして用いるに適した式(I)または(Ia)で表される化合物には、CB2作動薬結合活性に関するCB2作動薬IC₅₀が約50μMから約0.01nMの範囲；約25μMから約0.01nMの範囲；約15μMから約0.01nMの範囲；約10μMから約0.01nMの範囲；約1μMから約0.01nMの範囲；約800nMから約0.01nMの範囲；約200nMから約0.01nMの範囲；約100nMから約0.01nMの範囲；約80nMから約0.01nMの範囲；約20nMから約0.01nMの範囲；約10nMから約0.1nMの範囲；または約0.1nMの化合物が含まれる。

20

【0103】

本発明のCB受容体モジュレーターとして用いるに適した式(I)または(Ia)で表される化合物には、CB2拮抗薬結合活性に関するCB2拮抗薬IC₅₀が約50μMから約0.01nMの範囲；約25μMから約0.01nMの範囲；約15μMから約0.01nMの範囲；約10μMから約0.01nMの範囲；約1μMから約0.01nMの範囲；約800nMから約0.01nMの範囲；約200nMから約0.01nMの範囲；約100nMから約0.01nMの範囲；約80nMから約0.01nMの範囲；約20nMから約0.01nMの範囲；約10nMから約0.1nMの範囲；または約0.1nMの化合物が含まれる。

【0104】

本発明のCB受容体モジュレーターとして用いるに適した式(I)または(Ia)で表される化合物には、CB2逆作動薬結合活性に関するCB2逆作動薬IC₅₀が約50μMから約0.01nMの範囲；約25μMから約0.01nMの範囲；約15μMから約0.01nMの範囲；約10μMから約0.01nMの範囲；約1μMから約0.01nMの範囲；約800nMから約0.01nMの範囲；約200nMから約0.01nMの範囲；約100nMから約0.01nMの範囲；約80nMから約0.01nMの範囲；約20nMから約0.01nMの範囲；約10nMから約0.1nMの範囲；または約0.1nMの化合物が含まれる。

30

【0105】

用語“カンナビノイド受容体”は、本発明のカンナビノイドモジュレーター化合物が結合し得る種類のカンナビノイド受容体の公知または今までに知られていないサブタイプのいずれか1つ、特にCB1受容体およびCB2受容体から成る群から選択されるカンナビノイド受容体を指す。用語“モジュレーター”は、更に、本発明の化合物をCB受容体作動薬、拮抗薬または逆作動薬として用いることを指す。

40

【0106】

本発明は、CB受容体媒介症候群、障害または病気の治療、改善または予防を必要としている被験体におけるそれを治療、改善または予防する方法を包含し、この方法は、前記被験体に本発明の化合物またはこれの組成物を有効量で投与する段階を含んで成り、ここで、カンナビノイド受容体はCB1またはCB2受容体であり、そして本化合物は前記受容体の作動薬、拮抗薬または逆作動薬である。

【0107】

50

本発明は、C B受容体媒介症候群、障害または病気の治療、改善または予防を必要としている被験体におけるそれを治療、改善または予防する方法を包含し、この方法は、前記被験体に本発明の化合物またはこれの組成物を治療薬、例えば抗けいれん薬または避妊薬などと一緒に組み合わせ製品および／または治療薬として有効量で投与する段階を含んで成り、ここで、カンナビノイド受容体はC B 1またはC B 2受容体であり、そして本化合物は前記受容体の作動薬、拮抗薬または逆一作動薬である。

【0108】

組み合わせ製品および／または治療薬で用いるに適した避妊薬を経口避妊薬に限定するものでなく、それにまた他の通常利用可能な避妊薬、例えば経皮、注射または移植などで投与されるそれらも包含させると理解されるべきである。

10

【0109】

特に明記しない限り、“組み合わせ製品および／または治療薬”は式(I)または(I a)で表される化合物と1種以上の治療薬を含有して成る製薬学的組成物を意味する。式(I)または(I a)で表される化合物と1種以上の治療薬の投薬量をそれらが組み合わせた時に有効な量を達成するように調整する。

【0110】

本明細書で用いる如き用語“被験体”は、治療、観察または実験の対象でありかつC B受容体媒介症候群、障害または病気を発症する危険性のある（または発症し易い）患者を指し、これは動物、好適には哺乳動物、最も好適にはヒトであり得る。

【0111】

用語“投与”は、本発明の方法に応じて解釈されるべきである。そのような方法には、本発明の組成物または薬剤を治療過程中的のいろいろな時または組み合わせ形態の時には製品として同時に有効量で治療的または予防的に投与することを包含する。

20

【0112】

予防的投与を実施する時期はC B受容体媒介症候群、障害または病気に特徴的な症状が現れる前であってもよく、その結果として、その症候群、障害または病気を治療するか、改善するか、予防するかまたは他の様式で進行を遅らせる。更に、本発明の方法は本分野の技術者が用いる治療的もしくは予防的な処置療法の全部を包含すると理解されるべきである。

【0113】

用語“有効量”は、研究者、獣医、医者または他の臨床医が探求している活性化合物または薬剤が組織、系、動物またはヒトに生物学的または医薬的反応（治療すべき症候群、障害または病気の症状の軽減を包含）を引き出す量を指す。本発明の化合物の有効量は約0.001mg/kg/日から約300mg/kg/日である。

30

【0114】

本発明が式(I)で表される化合物と抗けいれん薬または避妊薬の組み合わせを投与することを意図する場合の用語“有効量”は、薬剤と一緒にした時の組み合わせ効果が所望の生物学的または医薬的反応を引き出す組み合わせ量を意味する。

【0115】

本分野の技術者が理解するであろうように、その組み合わせ製品を構成する成分の有効量を個別に最適に組み合わせることができかつそれらを組み合わせることで当該組み合わせ製品の成分を単独で用いた時にもたらされるであろう病状軽減よりも高い病状軽減をもたらす相乗的結果を達成することができる。

40

【0116】

例えば、式(I)で表される化合物とトピラメートを投与することを包含する組み合わせ製品および／または治療薬の有効量は、式(I)で表される化合物およびトピラメートを一緒にまたは逐次的に用いた時に有効な組み合わせ効果をもたらすそれらの量であろう。その上、本分野の技術者は、組み合わせ製品および／または治療薬を有効量で用いる場合の式(I)で表される化合物の量および／または抗けいれん薬（例えばトピラメート）の量はこの上に示した例の場合と同様に個別に有効量であってもよい或は有効量でなく

50

てもよいことも認識するであろう。

【0117】

本発明が組み合わせ製品および／または治療薬の投与に向けたものである場合、本化合物と抗けいれん薬または避妊薬を適切な任意手段で同時、逐次的または単一の製薬学的組成物として共投与してもよい。本化合物1種または2種以上と抗けいれん薬または避妊薬成分を個別に投与する場合、1日に投与する各化合物1種または2種以上の投薬回数は必ずしも同じでなくてもよく、例えば一方の化合物が示す作用期間の方が長い場合などでは同じでなくてもよく、従って、投与頻度を少なくする。

【0118】

式(I)で表される化合物1種または2種以上と抗けいれん薬1種または2種以上または避妊薬1種または2種以上を同じまたは異なる投薬経路で投与してもよい。式(I)で表される化合物1種または2種以上と抗けいれん薬1種または2種以上または避妊薬1種または2種以上を同じまたは異なる投与経路で投与してもよい。

【0119】

投与方法の適切な例は経口、静脈内(i v)、吸入内(i m)および皮下(s c)である。また、化合物を神経系に直接投与することも可能であり、それには、これらに限定するものでないが、脳内、心室内、脳室内、髄腔内、嚢内、脊髄内および／または頭蓋内または脊髄内針および／またはカテーテル(ポンプ装置の使用有り無し)を用いた送達による脊髄周囲投与経路が含まれる。

【0120】

式(I)で表される化合物1種または2種以上と抗けいれん薬1種または2種以上または避妊薬1種または2種以上を同時または交互療法に従って治療過程中的の同じまたは異なる時間にか、分割してか或は単一形態で同時に投与してもよい。

【0121】

本分野の技術者は最適な投与量を容易に決定することができ、これは使用する個々の動物、投与様式、製剤の濃度および病気状態の進行度合に伴って変わるであろう。加うるに、治療すべき個々の患者に関連した要因によって結果として投薬量を調節する必要もあり、そのような要因には、患者の性、年齢、体重、食事、投与時間および付随する病気が含まれる。

【0122】

用語“C B受容体媒介症候群、障害または病気”は、不快または有機体に期待される寿命の低下をもたらすようにC B受容体が媒介する生物学的反応に関連した症候群、障害または病気を指す。

【0123】

C B受容体媒介症候群、障害または病気は動物およびヒトの両方に起こり得、それらには食欲、代謝、糖尿病、肥満、緑内障関連眼圧、社会的、気分、発作、薬物乱用、学習、認識、記憶、器官収縮、筋けいれん、腸、呼吸器、自発運動、運動、免疫、炎症、細胞増殖、痛みまたは神経変性に関連した症候群、障害または病気が含まれる。

【0124】

食欲関連症候群、障害または病気には、肥満、体重過剰状態、拒食症、過食症、悪液質、食欲無調節などが含まれる。

【0125】

肥満関連症候群、障害または病気には、遺伝、食事、食物摂取量、代謝関性症候群、障害または病気、視床下部性障害または病気、加齢、活動低下、異常脂肪質量分布、異常脂肪画分分布などの結果として生じる肥満が含まれる。

【0126】

代謝関連症候群、障害または病気には、代謝症候群、脂質異常症、高血圧、糖尿病、インスリン感受性もしくは耐性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症、肝腫大、脂肪症、異常アラニンアミノトランスフェラーゼレベル、炎症、アテローム性動脈硬化症などが含まれる。

【0127】

糖尿病関連症候群、障害または病気には、糖調節異常、インスリン耐性、耐糖能異常、高インスリン血症、脂質異常症、高血圧、肥満などが含まれる。

【0128】

2型糖尿病（インスリン非依存性糖尿病）は、糖調節異常およびインスリン耐性の結果として慢性の長期医学的合併症を青年および成年の両方にもたらすことで眼、腎臓、神経および血管に影響を与えかつ盲目、最終段階の腎疾患、心筋梗塞または手足切断をもたらす可能性のある代謝障害（即ち代謝関連症候群、障害または病気）である。糖調節異常には、インスリンを十分な量で産生することができないこと（異常インスリン分泌）およびインスリンを有効に用いることができないこと（標的器官および組織におけるインスリン作用に対する抵抗）が含まれる。2型糖尿病に苦しんでいる人は関連したインスリン欠乏を示す。即ち、そのような人では、血漿中インスリン濃度が絶対的意味で正常から高いが、存在する血漿中糖濃度で予測される濃度よりも低い。

10

【0129】

2型糖尿病は下記の臨床的兆候および症状で特徴づけられる：持続的に高い血漿中糖濃度または高血糖；多尿症；多渴症および／または多食症；慢性的微小血管合併症、例えば網膜症、腎症および神経障害など、および大血管合併症、例えば高脂血症および高血圧など。そのような微小および大血管合併症によって盲目、最終段階の腎疾患、手足切断および心筋梗塞がもたらされる可能性がある。

20

【0130】

インスリン抵抗症候群（IRS）（またX症候群、代謝症候群またはX代謝症候群とも呼ばれる）は、2型糖尿病および心疾患を発症する危険因子を示す障害であり、それには、耐糖能異常、高インスリン血症、インスリン耐性、脂質異常（例えば高トリグリセリド、低HDL-コレステロールなど）、高血圧および肥満が含まれる。

【0131】

社会的または気分関連症候群、障害または病気には、鬱病、不安、精神病、社会的感情障害または認識障害などが含まれる。

【0132】

薬物乱用関連症候群、障害または病気には、薬物乱用、薬物離脱、アルコール中毒、アルコール離脱、ニコチン離脱、コカイン中毒、コカイン離脱、ヘロイン中毒、ヘロイン離脱などが含まれる。

30

【0133】

学習、認識または記憶関連症候群、障害または病気には、記憶喪失または加齢、病気、薬剤の副作用（有害事象）の結果として起こる障害が含まれる。

【0134】

筋けいれん症候群、障害または病気には、多発性硬化症、脳性麻痺などが含まれる。

【0135】

自発運動および運動症候群、障害または病気には、脳卒中、パーキンソン病、多発性硬化症、てんかんなどが含まれる。

【0136】

腸関連症候群、障害または病気には、腸運動不全関連障害（痛み、下痢または便秘に付随するか或は付随しない）、過敏性腸症候群（および他の形態の腸運動不全など）、炎症性腸疾患（例えば潰瘍性大腸炎、クローン病など）およびセリアック病が含まれる。

40

【0137】

呼吸関連症候群、障害または病気には、慢性閉塞性肺疾患、気腫、喘息、気管支炎などが含まれる。

【0138】

免疫または炎症関連症候群、障害または病気には、アレルギー、関節リウマチ、皮膚炎、自己免疫病、免疫不全、慢性神経障害性痛などが含まれる。

【0139】

50

細胞増殖関連症候群、障害または病気には、哺乳動物細胞増殖異常調節、乳癌細胞増殖、前立腺癌細胞増殖などが含まれる。

【0140】

痛み関連症候群、障害または病気には、中枢および抹消路媒介痛、骨および関節の痛み、片頭痛関連痛、癌痛、生理痛、陣痛などが含まれる。

【0141】

神経変性関連症候群、障害または病気には、パーキンソン病、多発性硬化症、てんかん、虚血または外傷による頭または脳傷害に付随する二次的な生化学的傷害、脳炎症、眼傷害または脳卒中などが含まれる。

【0142】

本発明は、カンナビノイド受容体作動薬によって調節される症候群、障害または病気の治療、改善または予防を必要としている被験体におけるそれを治療、改善または予防する方法を包含し、この方法は、前記被験体に本発明のカンナビノイド作動薬化合物またはこれの組成物を有効量で投与する段階を含んで成る。

【0143】

本発明は、カンナビノイド受容体作動薬によって調節される症候群、障害または病気の治療、改善または予防を必要としている被験体におけるそれを治療、改善または予防する方法を包含し、この方法は、前記被験体に本発明のカンナビノイド作動薬化合物またはこれの組成物を抗けいれん薬と一緒に組み合わせ製品および／または治療薬として有効量で投与する段階を含んで成る。

【0144】

本発明は、カンナビノイド受容体逆作動薬によって調節される症候群、障害または病気の治療、改善または予防を必要としている被験体におけるそれを治療、改善または予防する方法を包含し、この方法は、前記被験体に本発明のカンナビノイド逆作動薬化合物またはこれの組成物を有効量で投与する段階を含んで成る。

【0145】

本発明は、カンナビノイド受容体逆作動薬によって調節される症候群、障害または病気の治療、改善または予防を必要としている被験体におけるそれを治療、改善または予防する方法を包含し、この方法は、前記被験体に本発明のカンナビノイド逆作動薬化合物またはこれの組成物を抗けいれん薬と一緒に組み合わせ製品および／または治療薬として有効量で投与する段階を含んで成る。

【0146】

本発明は、カンナビノイド受容体逆作動薬によって調節される症候群、障害または病気の治療、改善または予防を必要としている被験体におけるそれを治療、改善または予防する方法を包含し、この方法は、前記被験体に本発明のカンナビノイド逆作動薬化合物またはこれの組成物を1種以上の避妊薬と一緒に組み合わせ製品および／または治療薬として有効量で投与する段階を含んで成る。

【0147】

本発明は、カンナビノイド受容体拮抗薬によって調節される症候群、障害または病気の治療、改善または予防を必要としている被験体におけるそれを治療、改善または予防する方法を包含し、この方法は、前記被験体に本発明のカンナビノイド拮抗薬化合物またはこれの組成物を有効量で投与する段階を含んで成る。

【0148】

本発明は、カンナビノイド受容体拮抗薬によって調節される症候群、障害または病気の治療、改善または予防を必要としている被験体におけるそれを治療、改善または予防する方法を包含し、この方法は、前記被験体に本発明のカンナビノイド拮抗薬化合物またはこれの組成物を抗けいれん薬と一緒に組み合わせ製品および／または治療薬として有効量で投与する段階を含んで成る。

【0149】

本発明は、カンナビノイド受容体拮抗薬によって調節される症候群、障害または病気の

10

20

30

40

50

治療，改善または予防を必要としている被験体におけるそれを治療，改善または予防する方法を包含し、この方法は、前記被験体に本発明のカンナビノイド拮抗薬化合物またはこれの組成物を1種以上の避妊薬と一緒に組み合わせ製品および／または治療薬として治療的または予防的に有効な量で投与する段階を含んで成る。

【0150】

本発明は、CB1受容体作動薬によって調節される症候群，障害または病気の治療，改善または予防を必要としている被験体におけるそれを治療，改善または予防する方法を包含し、この方法は、前記被験体に本発明のCB1作動薬化合物またはこれの組成物を有効量で投与する段階を含んで成る。

【0151】

本発明は、CB1受容体作動薬によって調節される症候群，障害または病気の治療，改善または予防を必要としている被験体におけるそれを治療，改善または予防する方法を包含し、この方法は、前記被験体に本発明のCB1作動薬化合物またはこれの組成物を抗けいれん薬と一緒に組み合わせ製品および／または治療薬として有効量で投与する段階を含んで成る。

【0152】

本発明は、CB1受容体逆作動薬によって調節される症候群，障害または病気の治療，改善または予防を必要としている被験体におけるそれを治療，改善または予防する方法を包含し、この方法は、前記被験体に本発明のCB1逆作動薬化合物またはこれの組成物を有効量で投与する段階を含んで成る。

【0153】

本発明は、CB1受容体逆作動薬によって調節される症候群，障害または病気の治療，改善または予防を必要としている被験体におけるそれを治療，改善または予防する方法を包含し、この方法は、前記被験体に本発明のCB1逆作動薬化合物またはこれの組成物を抗けいれん薬と一緒に組み合わせ製品および／または治療薬として有効量で投与する段階を含んで成る。

【0154】

本発明は、CB1受容体逆作動薬によって調節される症候群，障害または病気の治療，改善または予防を必要としている被験体におけるそれを治療，改善または予防する方法を包含し、この方法は、前記被験体に本発明のCB1逆作動薬化合物またはこれの組成物を1種以上の避妊薬と一緒に組み合わせ製品および／または治療薬として有効量で投与する段階を含んで成る。

【0155】

本発明は、CB1受容体逆作動薬によって調節される食欲関連肥満または代謝関連症候群，障害または病気の治療，改善または予防を必要としている被験体におけるそれを治療，改善または予防する方法を包含し、この方法は、前記被験体に本発明のCB1逆作動薬化合物またはこれの組成物を有効量で投与する段階を含んで成る。

【0156】

本発明は、CB1受容体逆作動薬によって調節される食欲関連肥満または代謝関連症候群，障害または病気の治療，改善または予防を必要としている被験体におけるそれを治療，改善または予防する方法を包含し、この方法は、前記被験体に本発明のCB1逆作動薬化合物またはこれの組成物を抗けいれん薬と一緒に組み合わせ製品および／または治療薬として有効量で投与する段階を含んで成る。

【0157】

本発明は、CB1受容体逆作動薬によって調節される食欲関連肥満または代謝関連症候群，障害または病気の治療，改善または予防を必要としている被験体におけるそれを治療，改善または予防する方法を包含し、この方法は、前記被験体に本発明のCB1逆作動薬化合物またはこれの組成物を1種以上の避妊薬と一緒に組み合わせ製品および／または治療薬として有効な量で投与する段階を含んで成る。

【0158】

食欲関連症候群、障害または病気には、肥満、体重過剰状態、拒食症、過食症、悪液質、食欲無調節などが含まれる。

【0159】

肥満関連症候群、障害または病気には、遺伝、食事、食物摂取量、代謝関連症候群、障害または病気、視床下部性障害または病気、加齢、活動低下、異常脂肪質量分布、異常脂肪画分分布などの結果として生じる肥満が含まれる。

【0160】

代謝関連症候群、障害または病気には、代謝症候群、脂質異常症、高血圧、糖尿病、インスリン感受性もしくは耐性、高インスリン血症、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症、肝腫大、脂肪症、異常アラニンアミノトランスフェラーゼレベル、炎症、アテローム性動脈硬化症などが含まれる。

10

【0161】

本発明は、CB1受容体拮抗薬によって調節される症候群、障害または病気の治療、改善または予防を必要としている被験体におけるそれを治療、改善または予防する方法を包含し、この方法は、前記被験体に本発明のCB1拮抗薬化合物またはこれの組成物を有効量で投与する段階を含んで成る。

【0162】

本発明は、CB1受容体拮抗薬によって調節される症候群、障害または病気の治療、改善または予防を必要としている被験体におけるそれを治療、改善または予防する方法を包含し、この方法は、前記被験体に本発明のCB1拮抗薬化合物またはこれの組成物を抗けいれん薬と一緒に組み合わせ製品および／または治療薬として有効量で投与する段階を含んで成る。

20

【0163】

本発明は、CB1受容体拮抗薬によって調節される症候群、障害または病気の治療、改善または予防を必要としている被験体におけるそれを治療、改善または予防する方法を包含し、この方法は、前記被験体に本発明のCB1拮抗薬化合物またはこれの組成物を1種以上の避妊薬と一緒に組み合わせ製品および／または治療薬として有効な量で投与する段階を含んで成る。

【0164】

本発明は、CB2受容体作動薬によって調節される症候群、障害または病気の治療、改善または予防を必要としている被験体におけるそれを治療、改善または予防する方法を包含し、この方法は、前記被験体に本発明のCB2作動薬化合物またはこれの組成物を有効量で投与する段階を含んで成る。

30

【0165】

本発明は、CB2受容体作動薬によって調節される症候群、障害または病気の治療、改善または予防を必要としている被験体におけるそれを治療、改善または予防する方法を包含し、この方法は、前記被験体に本発明のCB2作動薬化合物またはこれの組成物を抗けいれん薬と一緒に組み合わせ製品および／または治療薬として有効量で投与する段階を含んで成る。

【0166】

本発明は、CB2受容体逆作動薬によって調節される症候群、障害または病気の治療、改善または予防を必要としている被験体におけるそれを治療、改善または予防する方法を包含し、この方法は、前記被験体に本発明のCB2逆作動薬化合物またはこれの組成物を有効量で投与する段階を含んで成る。

40

【0167】

本発明は、CB2受容体逆作動薬によって調節される症候群、障害または病気の治療、改善または予防を必要としている被験体におけるそれを治療、改善または予防する方法を包含し、この方法は、前記被験体に本発明のCB2逆作動薬化合物またはこれの組成物を抗けいれん薬と一緒に組み合わせ製品および／または治療薬として有効量で投与する段階を含んで成る。

50

【0168】

本発明は、C B 2 受容体拮抗薬によって調節される症候群、障害または病気の治療、改善または予防を必要としている被験体におけるそれを治療、改善または予防する方法を包含し、この方法は、前記被験体に本発明の C B 2 拮抗薬化合物またはこれの組成物を有効量で投与する段階を含んで成る。

【0169】

本発明は、C B 2 受容体拮抗薬によって調節される症候群、障害または病気の治療、改善または予防を必要としている被験体におけるそれを治療、改善または予防する方法を包含し、この方法は、前記被験体に本発明の C B 2 拮抗薬化合物またはこれの組成物を抗けいれん薬と一緒に組み合わせ製品および／または治療薬として有効量で投与する段階を含んで成る。

10

【0170】

本発明は、代謝関連症候群、障害または病気、食欲関連症候群、障害または病気、糖尿病関連症候群、障害または病気、肥満関連症候群、障害または病気または学習、認識または記憶関連症候群、障害または病気の治療、改善または予防を必要としている被験体におけるそれを治療、改善または予防する方法を包含し、この方法は、前記被験体に本発明の化合物またはこれの組成物を有効量で投与する段階を含んで成る。

【0171】

本発明は、代謝関連症候群、障害または病気、食欲関連症候群、障害または病気、糖尿病関連症候群、障害または病気、肥満関連症候群、障害または病気または学習、認識または記憶関連症候群、障害または病気の治療、改善または予防を必要としている被験体におけるそれを治療、改善または予防する方法を包含し、この方法は、前記被験体に本発明の化合物またはこれの組成物を抗けいれん薬との組み合わせ製品および／または治療薬として有効量で投与する段階を含んで成る。

20

【0172】

本発明は、本発明の化合物と任意の製薬学的に受け入れられる担体の混合物を含有して成る製薬学的組成物もしくは製剤を包含する。

【0173】

本発明は、本発明の 2 種以上の化合物と任意の製薬学的に受け入れられる担体の混合物を含有して成る製薬学的組成物もしくは製剤を包含する。

30

【0174】

本発明は、また、式 (I) で表される化合物と抗けいれん薬と任意の製薬学的に受け入れられる担体の混合物を含有して成る製薬学的組成物もしくは製剤も包含する。

【0175】

そのような製薬学的組成物は、特に、代謝関連症候群、障害または病気、食欲関連症候群、障害または病気、糖尿病関連症候群、障害または病気、肥満関連症候群、障害または病気または学習、認識または記憶関連症候群、障害または病気に苦しんでいる被験体を治療する目的で用いるに有用である。

【0176】

式 (I) または (I a) で表される化合物と組み合わせて本発明の方法および組成物で用いるに有用な抗けいれん薬には、これらに限定するものでないが、トピラメート、トピラメート類似物、カルバマゼピン、バルプロ酸、ラモトリジン、ガバペンチン、フェニトインなどおよびこれらの混合物または製薬学的に受け入れられる塩が含まれる。

40

【0177】

トピラメート、即ち 2, 3 : 4, 5-ビス- O -(1-メチルエチリデン)- α -D-フラクトピラノーススルファメートは、単純および複雑部分てんかんにかかっている患者における発作および原発性または続発性全身発作にかかっている患者における発作を治療する目的で米国、ヨーロッパおよび世界中の他の大部分の市場で現在市販されている。トピラメートは経口投与用の活性薬剤含有量が 25 mg, 100 mg または 200 mg の円形錠剤として現在入手可能でありかつ経口投与用の 15 mg および 25 mg のスプリンク

50

ルカプセル (sprinkle capsules) としてホールカプセル (whole capsules) または開放型 (opened) としておよびスプリंकルドオンツーフード (sprinkled onto soft food) の状態で現在入手可能である。米国特許第 4, 513, 006 号 (引用することによって本明細書に組み入れられる) に、トピラメートおよびトピラメート類似物、それらの製造およびそれらをてんかんの治療で用いることが開示されている。加うるに、トピラメートの製造をまた米国特許第 5, 242, 942 号および 5, 384, 327 号 (これらは引用することによって本明細書に組み入れら) に開示されている方法を用いて実施することも可能である。本明細書で用いる如き用語 “トピラメート類似物” は、式 (I) で表されるスルファメート化合物を指し、これらは米国特許第 4, 513, 006 号に開示されている (例えば米国特許第 4, 513, 006 号のコラム 1 の 36-65 行を参照)。

10

【0178】

本発明の方法でトピラメート (またはトピラメート類似物) を式 (I) または (Ia) で表される化合物と組み合わせて用いる場合、それを 1 日当たり約 10 から約 1000 mg の範囲、好適には 1 日当たり約 10 から約 650 mg の範囲、より好適には約 15 から約 325 mg の範囲の量で日に 1 または 2 回投与してもよい。

【0179】

カルバマゼピン、即ち 5H-ジベンゾ [b, f] アゼピン-5-カルボキサミドは抗てんかん薬および三叉神経痛用の特定の鎮痛薬であり、これは経口投与用の 100 mg のチュアブル錠、200 mg の錠剤、100, 200, および 400 mg の XR (徐放) 錠剤および 100 mg / 5 mL (茶サジ一杯) の懸濁液として入手可能である; 米国特許第 2, 948, 718 号 (これは引用することによって全体が本明細書に組み入れられる) にカルバマゼピンおよびこれの使用方法が開示されている。

20

【0180】

本発明の方法で式 (I) または (Ia) で表される化合物と組み合わせてカルバマゼピンを用いる場合、これを約 200 から約 1200 mg / 日の範囲、好適には約 400 mg / 日の量で投与してもよい。

【0181】

バルプロ酸、即ち 2-プロピルペンタン酸またはジプロピル酢酸は抗てんかん薬であり、これはバルプロ酸含有量が 250 mg の軟質弾性カプセルおよびバルプロ酸がナトリウム塩として 5 mL 当たり 250 mg に相当する量で入っているシロップとして商業的に入手可能である。バルプロ酸およびいろいろな製薬学的に受け入れられる塩が米国特許第 4, 699, 927 号 (これは引用することによって全体が本明細書に組み入れられる) に開示されている。

30

【0182】

本発明の方法で式 (I) または (Ia) で表される化合物と組み合わせてバルプロ酸を用いる場合、これを約 250 から約 2500 mg / 日の範囲、好適には約 1000 mg / 日の量で投与してもよい。

【0183】

ラモトリジン、即ち 3, 5-ジアミノ-6-(2, 3-ジクロロフェニル)-1, 2, 4-トリアジンは抗てんかん薬であり、これは経口投与用のラモトリジン含有量が 25 mg, 100 mg, 150 mg および 200 mg の錠剤およびラモトリジン含有量が 2 mg, 5 mg または 25 mg の分散性チュアブル錠として商業的に入手可能である。ラモトリジンおよびこれの使用が米国特許第 4, 486, 354 号 (これは引用することによって全体が本明細書に組み入れられる) に開示されている。

40

【0184】

本発明の方法で式 (I) または (Ia) で表される化合物と組み合わせてラモトリジンを用いる場合、これを 1 から 2 回の投与で約 50 から約 600 mg / 日の範囲、好適には約 200 から約 400 mg / 日、最も好適には約 200 mg / 日の量で投与してもよい。

【0185】

50

ガバペンチン、即ち 1-（アミノメチル）シクロヘキサン酢酸は、てんかんおよび成人におけるヘルペス後神経痛の補助療法の目的でガバペンチン含有量が 100 mg、300 mg および 400 mg のカプセル、ガバペンチン含有量が 600 mg および 800 mg の膜被覆錠剤およびガバペンチン含有量が 250 mg / 5 mL の経口用溶液として商業的に入手可能である。ガバペンチンおよびこれの使用方法が米国特許第 4,024,175 号および 4,087,544 号（これらは引用することによって全体が本明細書に組み入れられる）に開示されている。

【0186】

本発明の方法で式（I）または（Ia）で表される化合物と組み合わせてガバペンチンを用いる場合、これを 2 から 3 回に分割した投薬で約 300 から約 3600 mg / 日の範囲、好適には約 300 から約 1800 mg / 日、最も好適には約 900 mg / 日の量で投与してもよい。

10

【0187】

フェニトインナトリウム、即ち 5,5-ジフェニルヒダントインのナトリウム塩は抗けいれん薬であり、これは経口投与の目的でフェニトインナトリウム含有量が 100 mg、200 mg または 300 mg のカプセルとして商業的に入手可能である。

【0188】

本発明の方法で式（I）または（Ia）で表される化合物と組み合わせてフェニトインナトリウムを用いる場合、これを約 100 から約 500 mg / 日の範囲、好適には約 300 から約 400 mg / 日、最も好適には約 300 mg / 日の量で投与してもよい。

20

【0189】

本発明は、また、式（I）または（Ia）で表される化合物と 1 種以上の避妊薬と任意の製薬学的に受け入れられる担体の混合物を含有して成る製薬学的組成物または製剤も包含する。

【0190】

組み合わせ製品および／または治療薬として用いるに適した避妊薬には、例えば ORTHO CYCLEN^(R)、ORTHO TRI-CYCLEN^(R)、ORTHO TRI-CYCLEN LO^(R)、および ORTHO EVRA^(R) が含まれ、これらは全部 Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, NJ から入手可能である。また、本発明で用いるに適した避妊薬には葉酸成分を含有する避妊薬も含まれることも理解すべきである。

30

【0191】

喫煙および／または肥満は、経口避妊薬を服用している女性における危険因子であると識別されている。CB1 受容体拮抗薬および逆作動薬は、喫煙衝動を低下させかつ摂食障害を有する患者の減量に役立つ有用な治療薬であることを見いだした。

【0192】

従って、本発明は、更に、避妊薬を服用している女性の喫煙および／または肥満に関連した危険因子を低下させる方法も包含し、ここでは、避妊薬を式（I）または（Ia）で表される少なくとも 1 種の CB1 受容体拮抗薬および／または CB1 受容体逆作動薬化合物と一緒に共投与する。

40

【0193】

そのような化合物またはこれの製薬学的組成物または製剤を用いて、避妊薬を服用している患者の喫煙要望を低下させそして／または減量に役立たせる。

【0194】

製薬学的組成物

用語“組成物”は、指定材料を指定量で含有して成る製品ばかりでなく指定材料を指定量で組み合わせる結果として直接または間接的にもたらされる如何なる生成物も指す。本発明は、更に、本発明の 1 種以上の化合物と製薬学的担体を混合することも包含し、かつそのような方法の結果としてもたらされた組成物も包含する。意図する方法は伝統的および最新両方の製薬学的技術を包含する。

50

【0195】

別法としてか或は式（I）または（I a）で表される化合物に加えて、本発明の製薬学的組成物に、式（I）または（I a）で表される化合物の製薬学的に受け入れられる塩または前記化合物または塩のプロドラッグまたは製薬学的に活性な代謝産物を製薬学的に受け入れられる担体との混合物として含有させる。

【0196】

用語“製剤”は、カンナビノイド受容体媒介症候群、障害または病気の治療、改善または予防で用いるに適した製品を指す。

“製薬学的に受け入れられる担体”は、本発明の組成物の調製で用いるに十分な純度および品質を有しかつ動物またはヒトに適切に投与された時に副作用もアレルギー反応も他の有害な反応ももたらすことのない分子実体および組成物を意味する。

10

【0197】

臨床および獣医両方の使用を本発明の範囲内に等しく包含させることから、製薬学的に受け入れられる製剤には臨床または獣医用途のいずれの組成物も薬製剤も含まれるであろう。

【0198】

本発明は、本化合物のいずれかと製薬学的に受け入れられる担体を混合することを含んで成る組成物または製剤製造方法を包含し、かつそのような方法の結果としてもたらされた組成物または製剤も包含する。意図する方法は通常および通常ではない製薬学的技術の両方を包含する。他の例には、少なくとも2種類の本化合物を製薬学的に受け入れられる担体と一緒に含有する混合物を含んで成る組成物または製剤が含まれる。

20

【0199】

そのような組成物または製剤は、投与方法に応じて幅広く多様な投薬単位形態物として投与可能であり、そのような方法には、これらに限定するものでないが、製薬学的投与分野の通常の技術者に良く知られている適切な投薬形態物を用いた経口、舌下、鼻（吸入または吹送）、経皮、直腸、膣、局所（閉鎖の有り無し）、静脈内（ボラスまたは輸液）または注射（腹腔内、皮下、筋肉内、腫瘍内または非経口）が含まれる。従って、用語“投薬単位”または“投薬形態物”をこれらに限定するものでないが錠剤、ピル、カプセル、溶液、シロップ、エリキシル、乳液、懸濁液、座薬、粉末、顆粒または無菌の溶液、乳液または懸濁液（アンプルを用いるか或は自己注入装置の如き装置を用いた注射、またはエアロゾル、スプレーまたは滴としての使用）を指す目的で互換的に用いる。その上、本組成物を週に1回または月に1回〔例えば、筋肉内注射用持続製剤をもたらすに適した活性化合物の不溶塩（例えばデカン酸塩）などとして〕投与するに適した形態で提供することも可能である。

30

【0200】

投薬形態物の調製では、主要な有効成分（例えば本発明の化合物またはこれの製薬学的に受け入れられる塩、ラセミ体、鏡像異性体またはジアステレオマーなど）を場合により1種以上の製薬学的担体（例えば澱粉、糖、希釈剤、顆粒剤、滑剤、流動促進剤、結合、崩壊剤など）、1種以上の不活性な製薬学的賦形剤（例えば水、グリコール、油、アルコール、風味剤、防腐剤、着色剤、シロップなど）、1種以上の通常の製錠用材料（例えばコーンスターチ、ラクトース、スクロース、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸ジカルシウム、いろいろなゴムのいずれかなど）および希釈剤（例えば水など）と一緒に混合することで均一な組成物（有効成分が混合物全体に渡ってむらなく分散または懸濁している）を生じさせてもよく、これは容易に本発明の化合物を等しい量で含有する投薬単位に細分可能である。

40

【0201】

結合剤には、これらに限定するものでないが、澱粉、ゼラチン、天然糖（例えばグルコース、ベーターラクトースなど）、コーン甘味料および天然および合成ゴム（例えばアカシア、トラガカント、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなど）が含まれる。

50

崩壊剤には、これらに限定するものでないが、澱粉、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンゴムなどが含まれる。

【0202】

投与が容易なことから錠剤およびカプセルが有利な経口投薬単位形態物に相当し、この場合には、固体状の製薬学的担体を用いる。必要ならば、錠剤に糖または膜被覆または腸溶性膜被覆を標準的技術で受けさせることも可能である。また、錠剤に被覆を受けさせるか或は他の様式のコンパウンド化を受けさせることで治療効果を長引かせることも可能である。例えば、投薬形態物に内側投薬成分と外側投薬成分を含有させて外側成分を内側成分を覆う膜の形態にする。更に、前記2成分を胃の中で起こる崩壊に抵抗し（例えば腸溶性層）かつ内側成分が無傷のまま十二指腸の中に入り込むことを可能にする層または放出を遅らせるか或は持続させる層で分離することも可能である。いろいろな腸溶性および非腸溶性層または被覆材料（例えば高分子酸、シェラック、アセチルアルコール、酢酸セルロースなど）またはこれらの組み合わせを用いてもよい。

10

【0203】

本発明の化合物を経口投与の目的で混合することが可能な液状形態物には、これらに限定するものでないが、水溶液、適切な風味のシロップ、水性もしくは油性懸濁液（適切な合成もしくは天然ゴムである分散もしくは懸濁剤、例えばトラガカント、アカシア、アルギン酸塩、デキストラン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ゼラチンなどを用いた）、風味を付けた乳液（例えば適切な食用油、例えば綿実油、胡麻油、ヤシ油、落花生油などを用いた）、エリキシルおよびいろいろな製薬学的に受け入れられる媒体を用いた同様な他の液状形態物が含まれる。

20

【0204】

また、本技術分野で公知のように、別法として、本化合物を注射で非経口投与することも可能である。非経口投与の場合、無菌の溶液または注射可能懸濁液が非経口媒体であり得、この場合には適切な液状担体、懸濁剤などを用いる。無菌の溶液が好適な非経口媒体である。静脈内投与が望まれる場合には、一般に適切な防腐剤を入れておいた等張性製剤を用いる。有効成分を適切な不活性液状担体に溶解または混合することで非経口製剤を構成させてもよい。受け入れられる液状担体は水性溶媒などおよび溶解性または防腐性を補助する他の任意の材料を含有して成る。そのような水性溶媒には、無菌水、リンゲル液または等張性食塩水溶液が含まれる。別法として、無菌の非揮発性油を溶媒作用剤として用いることも可能である。他の任意の材料には、植物油（例えば落花生油、綿実油、胡麻油など）、有機溶媒（例えばソルケタール、グリセロール、ホルミルなど）、防腐剤、等張剤、可溶化剤、安定剤、鎮痛剤などが含まれる。最終的投薬単位の有効成分含有量が0.005から10重量%になるように有効成分を液状担体に溶解または懸濁させることで非経口製剤の調製を実施する。

30

【0205】

本発明の化合物を適切な鼻内媒体を用いて鼻内投与することも可能である。本発明の化合物を適切な局所経皮媒体または経皮パッチを用いて局所的に投与することも可能である。経皮送達系による投与では間欠的投与療法ではなく連続的投与が要求される。

【0206】

また、本発明の化合物を急速溶解もしくは徐放組成物によって投与することも可能であり、この場合、その組成物に急速に溶解するか或は徐放性の生分解性担体（例えば重合体担体など）および本発明の化合物を含有させる。急速に溶解するか或は徐放性の担体は本技術分野で良く知られていて、活性化合物1種または2種以上を中に捕捉しそして適切な環境（例えば水溶液、酸性、塩基性など）下で急速またはゆっくりと分解／溶解する複合体を生じさせる目的で用いられる。そのような粒子は体液中で分解／溶解することでそれに入っている活性化合物1種または2種以上を放出することから有用である。そのような組成物で用いる本発明の化合物、担体または任意の賦形剤の粒径を本分野の通常の技術者に公知の技術を用いて最適に調整してもよい。

40

【0207】

50

本発明は、本化合物またはこれのプロドラッグが症状の軽減を必要としている被験体に必要な予防的または治療的に有効な量で存在する組成物を包含する。

【0208】

本化合物またはこれのプロドラッグの予防的または治療的に有効な量は約0.001mgから約1gの範囲であり得、それを当該被験体に適するように選択した投与方法および療法に適したいずれかの形態に構築してもよい。

【0209】

そのような予防的または治療的に有効な量は、治療すべき被験体および病気に応じて、約70kgの平均的体重の人の場合、1日当たり約0.001mg/kgから約300mg/kg、約0.01mg/kgから約200mg/kg、約0.05mg/kgから約100mg/kgまたは約0.1mg/kgから約50mg/kgの範囲であり得る。

10

【0210】

本分野の技術者は予防的または治療的に有効な最適な量および投与方法および療法を容易に決定することができ、これは治療すべき個々の患者に関連した要因（年齢、体重、食事および投与時間）、治療すべき状態のひどさ、用いる化合物および投薬単位、投与様式および製剤の濃度に応じて変わるであろう。

【0211】

1日当たり約1回から1日当たり約5回の計画で治療的または予防的に有効な量が達成されるように投薬単位1個または2個以上を投与してもよい。経口投与に好適な投薬単位は有効成分含有量が0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 150, 200, 250または500mgの錠剤である。

20

【0212】

本明細書に記述する治療方法および製薬学的組成物で用いるに適した代表的化合物には下記から選択した化合物が含まれる：

【0213】

【表2】

- | | | |
|---|---|----|
| 1 | (7E)-1-(2,4-ジクロロ-フェニル)-7-(4-フルオロ-ベンジリデン)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-アミド, | |
| 2 | (7E)-1-(2,4-ジクロロ-フェニル)-7-(4-フルオロ-ベンジリデン)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸(4-メトキシ-ピペリジン-1-イル)-アミド, | 30 |
| 3 | (7E)-1-(2,4-ジクロロ-フェニル)-7-(4-フルオロ-ベンジリデン)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸(2-オキソ-ピペリジン-1-イル)-アミド, | |
| 4 | (7E)-1-[[1-(2,4-ジクロロ-フェニル)-7-(4-フルオロ-ベンジリデン)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-カルボニル]-アミノ]-1-メチル-ピペリジニウム, | |
| | または | |
| 5 | (7E)-1-(2,4-ジクロロ-フェニル)-7-(4-フルオロ-ベンジリデン)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸(3,4-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-アミド. | |

【0214】

合成方法

本発明の代表的化合物の合成は以下に記述する一般的合成スキームに従って実施可能であり、それらを以下に示す特定の合成実施例の中により詳細に例示する。そのような一般的スキームおよび具体的実施例は例として示すものであり、本発明をその示す化学的反応および条件で限定するとして解釈されるべきでない。本スキームおよび実施例で用いるいろいろな出発材料の製造方法は本分野の技術者の技術の十分に範囲内である。本実施例の反応のいずれで得る収率も最適にする試みは全く行わなかった。本分野の技術者は、反応時間、温度、溶媒および／または反応体を常規通り変えることでそのような収率を高くする方法を知っているであろう。

40

【0215】

本発明の記述で用いる用語は一般的に用いられている用語であり、本分野の技術者に公

50

知である。以下の省略形および式を本明細書で用いる場合、これらにその示す意味を持たせる：

【 0 2 1 6 】

【 表 3 】

省略形	意味
Cpd	化合物
DCM	ジクロロメタン
DMF	<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド
Et ₂ O	無水エーテル
EtOAc	酢酸エチル
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム
KOtBu	カリウム <i>t</i> -ブトキシまたはカリウム <i>t</i> -ブトキサイド
LiOH	水酸化リチウム
LHMDS	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド
PTSA	<i>p</i> -トルエンスルホン酸
min(s)/hr(s)	分/時
RT/rt/r.t.	室温
SOCl ₂	塩化チオニル
TEA または Et ₃ N	トリエチルアミン
THF	テトラヒドロフラン

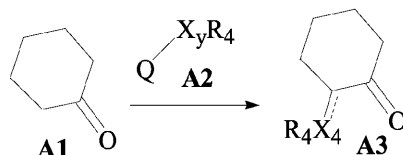
10

20

【 0 2 1 7 】

【 化 7 】

スキーム A



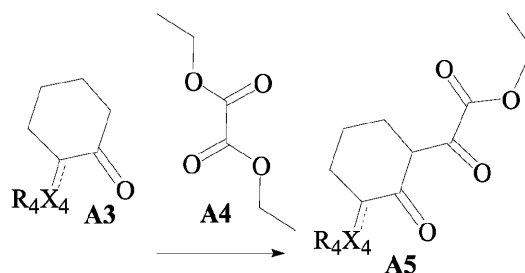
30

【 0 2 1 8 】

化合物 A 1 (溶媒、例えば T H F など中) と化合物 A 2 の溶液 (溶媒、例えば T H F など中、ここで、Q - X_y R₄ は適切な反応基を表し、Q - X_y R₄ の特定部分が反応生成物として X₄ R₄ の中に取り込まれる) を塩基性条件下で反応させることで、処理後に化合物 A 3 を得る。

【 0 2 1 9 】

【 化 8 】



40

【 0 2 2 0 】

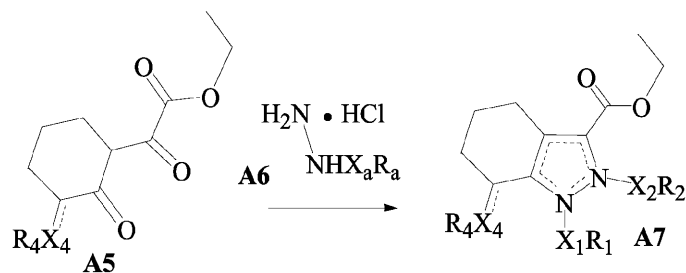
化合物 A 3 の溶液 (溶媒、例えば E t₂ O, T H F などまたはこれらの混合物中) を反応体の溶液 (例えば溶媒、例えば E t₂ O または T H F などまたはこれらの混合物に入っている L H M D S など) に不活性雰囲気下 - 7 8 °C で滴下した後、約 - 7 8 °C で約 4 0 分間攪拌する。化合物 A 4 の溶液 (溶媒、例えば E t₂ O など中) を滴下し、その混合物を

50

約 -78°C で約1時間攪拌した後、約2時間かけて室温に温めることで化合物A5を粗生成物として得て、さらなる精製無しに次の段階で用いる。

【0221】

【化9】



10

【0222】

反応体（例えば K_2CO_3 など）および置換ヒドラジンの一もしくは二塩酸塩化合物A6を化合物A5の溶液（溶媒、例えば MeOH 、 EtOH 、 CH_2Cl_2 などの中の1種以上に入っている）に不活性雰囲気下約 0°C の温度で加える。その混合物を一晩攪拌しながら室温に温めることで、処理後に化合物A7を得る。

【0223】

化合物A7の X_aR_a 置換基部分は、異性体を分離した後に置換アミン基が N^1 位置に X_1R_1 として存在するか或は N^2 位置に X_2R_2 として存在し得る可能性を示している。化合物A8は異性体の混合物に相当し、それには X_1R_1 と X_2R_2 異性体の混合物が存在する。

20

【0224】

ヒドラジンの塩酸塩または二塩酸塩化合物A7を本分野の技術者に公知の方法で遊離塩基に変化させることができる。本発明の実施例では、そのような遊離塩基を K_2CO_3 との反応でインシトゥ（本スキームに例示の目的で示すように）または個別に生じさせる（次に反応混合物に添加する）。

【0225】

本スキームに例示するように、また、化合物A7にいろいろな X_aR_a 置換基（本明細書の上で定義した如き）によるさらなる置換を受けさせることも可能である。多くの場合、そのような置換ヒドラジン化合物A7は商業的に入手可能である。商業的に入手可能でない場合、特別に置換されている化合物A7の調製を本分野の技術者に公知の方法を用いて実施してもよい。

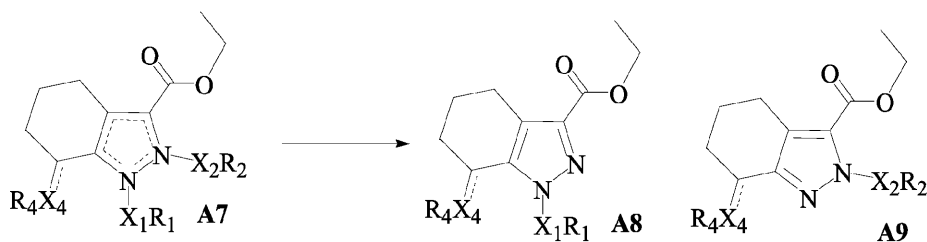
30

【0226】

より具体的には、ハロゲン置換 X_aR_a 置換基部分と水加ヒドラジン溶液を還流下で反応させた後、さらなる精製無しに化合物A7の代わりに用いる。

【0227】

【化10】



40

【0228】

化合物A7の異性体混合物の分離をフラッシュクロマトグラフィー（適切な溶媒混合物、例えばヘキサンなど中約20%から約30%の EtOAc などを用いて溶離させる）で実施することで精製された主異性体である化合物A8と主要でない異性体である化合物A9を得る。

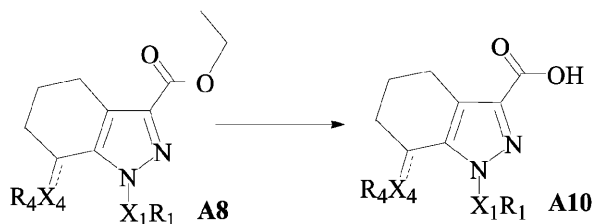
50

【0229】

その主要な異性体である化合物 A 8 は N¹ 位が X₁ R₁ で置換されている (X₂ R₂ は必ずしも存在するとは限らない)。主要でない異性体である化合物 A 9 は N² 位が X₂ R₂ で置換されている (X₁ R₁ は存在しない)。

【0230】

【化11】



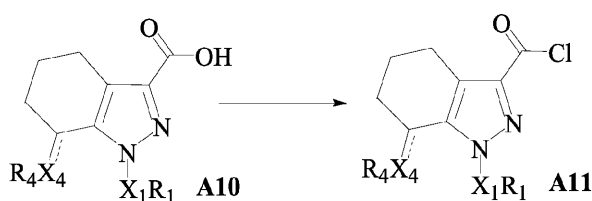
10

【0231】

その分離した主要な異性体化合物 A 8 を反応体の溶液 (例えば NaOH または LiOH を溶媒、例えば水, MeOH, THF などまたはこれらの混合物に入れることで生じさせた混合物など) で処理した後、一晩撹拌することで、処理後に化合物 A 10 を得る。

【0232】

【化12】



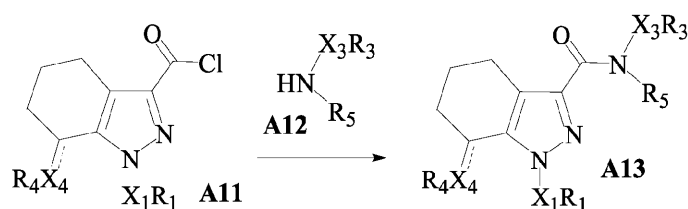
20

【0233】

反応体の溶液 (例えば溶媒、例えば CH₂Cl₂ など中の SOCl₂ など) を化合物 A 10 に不活性な窒素雰囲気下周囲温度で加える。その反応混合物を還流温度で約 15 分間撹拌することで、処理後に化合物 A 11 を得る。

【0234】

【化13】



30

【0235】

化合物 A 11 の溶液 (場合により TEA などと混合しておいてもよい) を置換アミン化合物 A 12 の溶液 (溶媒、例えば CH₂Cl₂ など中) に不活性な窒素雰囲気下周囲温度で加える。その混合物を室温である時間撹拌することで、処理後に化合物 A 13 を得る。

40

【0236】

化合物 A 12 は一般に商業的に入手可能な置換アミンである。商業的に入手可能でない場合、特別に置換されている化合物 A 12 の調製を適切に調製した化合物 A 11 との反応に適することが本分野の技術者に公知の方法を用いて実施してもよい。

【実施例】

【0237】

実施例 1

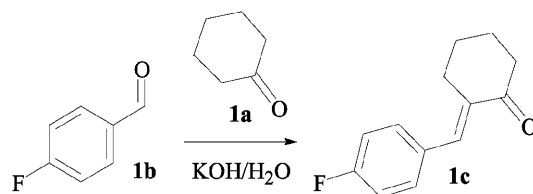
(6E)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-7-(4-フルオロベンジリデン)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸 (4-ヒドロキ

50

シーピペリジン-1-イル)-アミド(化合物1)

【0238】

【化14】



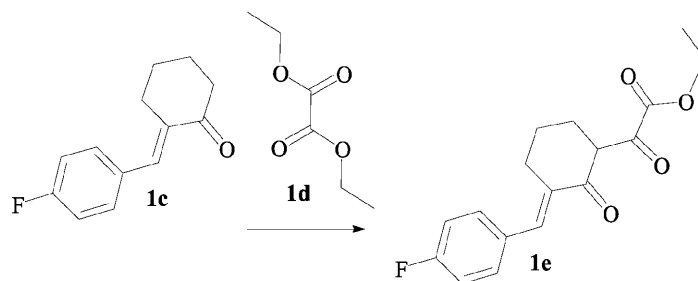
【0239】

10

KOHを水に入れることで生じさせた溶液を4-フルオロベンズアルデヒド化合物1bとシクロヘキサノン化合物1aに加えた。その混合物を65℃に加熱して65℃で24時間攪拌した。その反応混合物を周囲温度に冷却し、1N HClを用いて酸性にしてpH3にした後、EtOAcを用いた抽出を実施した。その有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた後、濾過しそして濃縮した。その結果として得た残留物をシリカゲルカラムにかけて精製(EtOAc/ヘキサンを使用)することで2-(4-フルオロベンジリデン)-シクロヘキサノン化合物1cを得た。

【0240】

【化15】



20

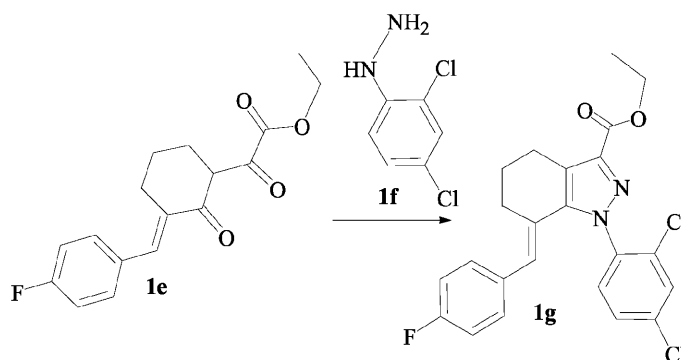
【0241】

30

化合物1cとしゅう酸ジエチルエステル化合物1dをTHFに入れることで生じさせた10℃の溶液に温度を10℃に維持しながらKOtBuを5分かけて加えた。その混合物を徐々に温めて室温にして室温で1.5時間攪拌した。その反応混合物を1N HClで酸性にしてpH3にした後、EtOAcを用いた抽出を実施した。その有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過しそして濃縮することで[3-(4-フルオロベンジリデン)-2-オキソシクロヘキシル]-オキソ酢酸エチルエステル化合物1eを得て、これをさらなる精製無しに次の段階で用いた。

【0242】

【化16】



40

【0243】

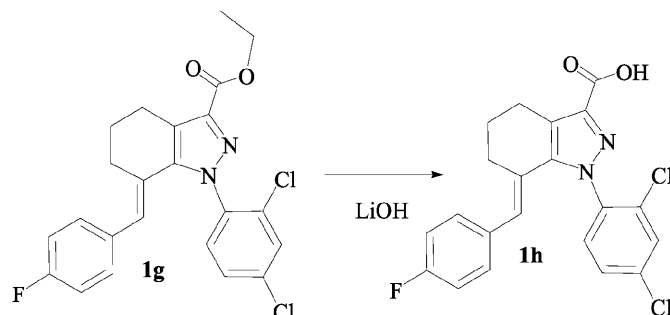
(2,4-ジクロロフェニル)-ヒドラジン化合物1fと化合物1eをトルエンに入れることで生じさせた溶液にPTSAを加えた。その混合物を一晩還流させ、EtOAcで

50

希釈した後、水で洗浄した。その有機層を分離し、乾燥させた後、濾過しそして濃縮した。その結果として得た残留物をシリカゲルカラムにかけて精製（E t O A c / ヘキサンを使用）することで1-（2，4-ジクロロフェニル）-7-（4-フルオロベンジリデン）-4，5，6，7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸エチルエステル化合物1gを固体として得た。

【0244】

【化17】



10

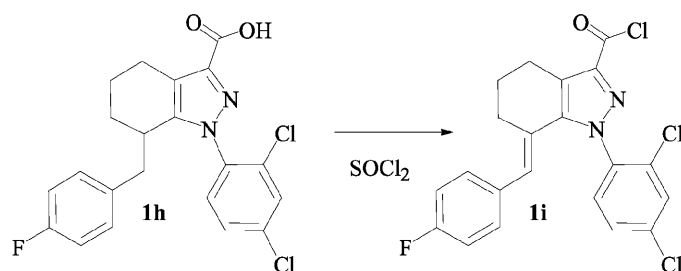
【0245】

化合物1gをTHFとエタノールの混合物に入れることで生じさせた溶液にLiOHを水に入れることで生じさせた混合物を加えた。その混合物を室温で一晩攪拌した後、1N HClで酸性にしてpH3にした。その水溶液にEtOAcを用いた抽出を受けさせた。その有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過しそして濃縮することで1-（2，4-ジクロロフェニル）-7-（4-フルオロベンジリデン）-4，5，6，7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸化合物1hを得て、これをさらなる精製無しに次の段階で用いた。

20

【0246】

【化18】



30

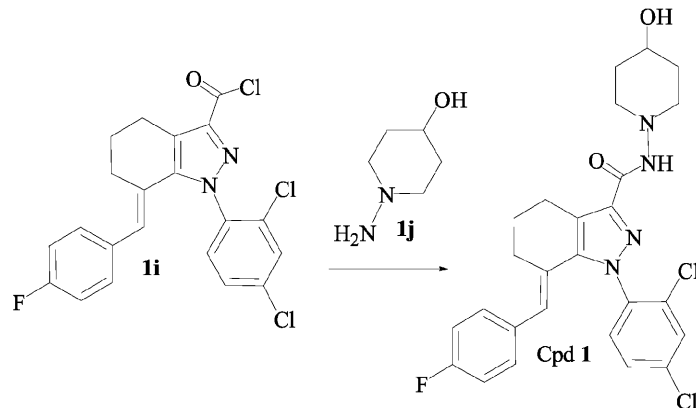
【0247】

化合物1hをDCMに入れることで生じさせた溶液にSOCl₂を加えた。その混合物を40℃に温めて40℃で3時間攪拌した後、周囲温度になるまで冷却しそして濃縮することで1-（2，4-ジクロロフェニル）-7-（4-フルオロベンジリデン）-4，5，6，7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-カルボニルクロライド化合物1iを得た。

40

【0248】

【化 19】



10

【0249】

1-アミノ-ピペリジン-4-オール化合物 1j (90mg, 0.78ミリモル; 文献の手順に従って調製) を DMF (1mL) と DCM (10mL) と TEA (0.2mL) に入れることで生じさせた 0℃ の溶液に化合物 1i (100mg, 0.23ミリモル) を DCM (3mL) に入れることで生じさせた溶液を加えた。その混合物を 10 分間攪拌した後、濃縮しそしてシリカゲルカラムにかけて精製 (80% EtOAc / ヘキサンを使用) することで化合物 1 を得た。MS m/z 515 (M+H)。

実施例 1 の手順に従い、適切な出発材料、反応体および溶媒を代わりに用いることで、下記の化合物を調製した：

20

【0250】

【表 4】

化合物	名称	MS
2	(7E)-1-(2,4-ジクロロ-フェニル)-7-(4-フルオロ-ベンジリデン)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸(4-メトキシ-ピペリジン-1-イル)-アミド	529
3	(7E)-1-(2,4-ジクロロ-フェニル)-7-(4-フルオロ-ベンジリデン)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸(2-オキソ-ピペリジン-1-イル)-アミド	513
4	(7E)-1-[[1-(2,4-ジクロロ-フェニル)-7-(4-フルオロ-ベンジリデン)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-カルボニル]-アミノ]-1-メチル-ピペリジニウム	513
5	(7E)-1-(2,4-ジクロロ-フェニル)-7-(4-フルオロ-ベンジリデン)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸(3,4-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-アミド	497

30

【0251】

本分野の技術者は、本方法で用いた可能な出発材料、反応体および条件のみを異ならせることで追加的化合物を本発明の合成方法に従って製造することができるであろう。

【0252】

生物学的実施例

以下の実施例では、本発明の化合物がカンナビノイド受容体媒介症候群、障害または病気の治療、改善または予防を必要としている被験体におけるそれを治療、改善または予防するに有用な CB 受容体モジュレーターであることを例示する。

40

【0253】

実施例 1

CB 1 または CB 2 作動薬または逆作動薬の結合検定

p c D N A 3 CB-1 (ヒト) または p c D N A 3 CB-2 (ヒト) によるトランスフェクションを受けさせておいた SK-N-MC 細胞内でヒト CB 1 および CB 2 受容体を安定に発現させた。前記細胞を T-180 細胞培養フラスコ内で 37℃ の標準的細胞

50

培養条件下5%のCO₂雰囲気下で増殖させた。前記細胞をトリプシン処理で収穫し、ホモジナイゼーション(homogenization)緩衝液(10mMのTris, 0.2mMのMgCl₂, 5mMのKClに加えてプロテアーゼ阻害剤であるアプロチニン、ロイペプチン、ペプスタチンAおよびバシトラシン)中で均一にした後、遠心分離(2000g)にかけた。次に、その上澄み液を2Mのスクロース(31, 300g)に入れて遠心分離にけることで半精製膜沈澱物を生じさせた。その沈澱物をホモジナイゼーションに入れて再懸濁させた後、-80℃で貯蔵した。

【0254】

検定日に前記沈澱物を氷上で解凍させた後、検定用緩衝液(50mMのTris-HCl, 5mMのMgCl₂, 2.5mMのEDTA, 0.5mg/mLのウシ血清アルブミン(脂肪酸が入っていない)、pH7.5)で希釈した。その希釈した膜沈澱物を96穴ポリプロピレン製プレートの穴に緩衝液、試験化合物または媒体標準のいずれかおよび放射性リガンド[H]³-CP-55,940(0.2nM)と一緒に加えた。非特異的結合を測定する穴にはWIN 55,212(10μM)を入れた。前記プレートにカバーを付けた後、30℃で90分間インキュベートした。次に、その内容物を吸引して0.5%のポリエチレンイミンで前以て湿らせておいたPackard Unifilter GF/C フィルターボトムプレート上に置いた。前記ポリプロピレン製プレートの穴を濯いだ後、0.9%食塩水-0.5%Tween 20溶液を用いた吸引を数回実施した。前記Unifilterプレートを乾燥させ、シンチレーションカクテルを各穴に加えた後、結合に相当するカウント数をTop Countシンチレーションカウンターで量化した。

【0255】

CB1およびCB2受容体結合の結果

試験を受けさせた化合物毎にIC₅₀結合値をいろいろな試験濃度を用いた阻害パーセント検定で得た。その結合値を線形回帰で計算した。化合物3の場合、CB1との結合は0.2μMの試験濃度の時に19%でありそしてCB2との結合は0.2μMの試験濃度の時に28%であった。

【0256】

実施例2

CB1またはCB2作動薬および逆作動薬が細胞内アデニレートシクラーゼ活性に対して示す効果に関する細胞を基にした機能的検定

CB1およびCB2受容体はG-蛋白質共役受容体(GPCR)であり、これはG-蛋白質を通して細胞の機能に影響を与える。そのような受容体は細胞内アデニレートシクラーゼの活性をモジュレートし、それによって細胞内シグナルメッセンジャー環状AMP(cAMP)を生じさせる。

【0257】

ベースライン、即ちリガンドが結合していない状態では、そのような受容体は構成的に活性がありかつ強力にアデニレートシクラーゼ活性を抑制する。作動薬が結合すると更に受容体が活性化されることでアデニレートシクラーゼ活性の追加的抑制がもたらされる。逆作動薬が結合すると前記受容体の構成的活性が抑制される結果としてアデニレートシクラーゼ活性が高くなる。

【0258】

細胞内アデニレートシクラーゼ活性を監視することで、化合物が作動薬または逆作動薬として働く能力を測定することができる。

【0259】

検定

試験化合物にSK-N-MC細胞を用いた評価を受けさせたが、この評価では、標準的なトランスフェクション手順を用いて、前記細胞にpcDNA3-CRE β-galおよびpcDNA3-CB1受容体(ヒト)またはpcDNA3-CB2受容体(ヒト)のヒトcDNAによる安定なトランスフェクションを受けさせた。その細胞は、CRE β

— g a l を発現することで、c A M P による C R E プロモーターの活性化に反応して β — ガラクトシダーゼを産生した。C R E β — g a l およびヒト C B 1 または C B 2 受容体のいずれかを発現する細胞に C B 1 / C B 2 作動薬による処理を受けさせると β — ガラクトシダーゼの産生量が少なくなり、C B 1 / C B 2 逆作動薬による処理を受けさせると β — ガラクトシダーゼ産生量が多くなる。

【0260】

細胞増殖

細胞を 96 — 穴プレートに入れて 37℃ の標準的細胞培養条件下 5% の C O₂ 雰囲気下で増殖させた。3 日後に培地を除去した後、試験化合物を培地 [この培地に 2 m M の L — グルタミン, 1 M のピルビン酸ナトリウム, 0. 1% の低脂肪 F B S (ウシ胎仔血清) および抗生物質を補充しておいた] に入れて前記細胞に加えた。前記プレートを 37℃ で 30 分間インキュベートし、次に、前記プレートの細胞をホルスコリンで 4 — 6 時間処理した後、洗浄しそして溶解させた。β — ガラクトシダーゼの活性を市販キットの試薬 (P r o m e g a C o r p . M a d i s o n , W I) および V m a x P l a t e R e a d e r (M o l e c u l a r D e v i c e s , I n c) を用いて量化した。

【0261】

C B 1 受容体が媒介する C R E β — g a l 発現変化

C R E β — g a l および C B 1 受容体を発現する細胞では、C B 1 作動薬によって β — ガラクトシダーゼの活性が用量依存様式で低下し、そして C B 1 逆作動薬によって β — ガラクトシダーゼの活性が用量依存様式で高くなった。

【0262】

β — ガラクトシダーゼ活性の変化を媒体で処置した細胞が示す活性値を 100% に設定することで測定し、そして相当する化合物で処置した細胞で測定した β — ガラクトシダーゼ活性を媒体処置細胞活性のパーセントとして表した。

【0263】

C B 1 受容体の結果

試験を受けさせた化合物が示した機能的活性の E C₅₀ 値を線形回帰で計算し、そしていろいろな化合物濃度を用いた検定で得た。

【0264】

化合物 1 が示した E C₅₀ 値が 0. 04 μ M であり、化合物 2 が示したそれが 0. 004 μ M であり、化合物 5 が示したそれが 0. 0014 μ M でありそして化合物 4 が示したそれが 0. 0072 μ M であることは、それらが C B 1 受容体の機能的逆作動薬として機能的活性を示すことを表しており、それらの値をいろいろな化合物濃度を用いた検定で得た。

【0265】

C B 2 受容体が媒介する C R E β — g a l 発現変化

C R E β — g a l および C B 2 受容体を発現する細胞では、C B 2 作動薬によって β — ガラクトシダーゼの活性が用量依存様式で低下し、そして C B 2 逆作動薬によって β — ガラクトシダーゼの活性が用量依存様式で高くなる。

【0266】

β — ガラクトシダーゼ活性の変化を媒体で処置した細胞が示す活性値を 100% に設定することで測定し、そして相当する化合物で処置した細胞で測定した β — ガラクトシダーゼ活性を媒体処置細胞活性のパーセントとして表す。

【0267】

実施例 3

急性処置 (O b / O b マウス)

ハイパーファジック (h y p e r p h a g i c) 肥満 o b / o b マウスを用いて本発明の化合物を急性 1 回投与した時の効果を試験する。動物に試験化合物または媒体を経口投与 (強制) する。体重、血漿中トリグリセリドおよび血糖値を監視する。

【0268】

試験化合物を投与した動物は媒体を投与した動物に比べて相対的に用量に依存して体重、血漿中トリグリセリドおよび血糖値が低くなると期待する。

【0269】

実施例 4

からし油誘発結腸炎モデル

からし油結腸炎モデルでは、遠位結腸が粘膜上皮障害、粘膜下浮腫、粘膜および粘膜下への炎症細胞（マクロファージ、好中球およびリンパ球を包含）の侵入、湿った状態の結腸重量の増加、結腸の長さの収縮、下痢および明らかな炎症の断続的パターンを示すことを特徴とする（Kimball E. S., Palmer J. M., D'Andrea M. R., Hornby P. J. および Wade P. R., Acute colitis induction by oil of mustard results in later development of an IBS-like accelerated upper GI transit in mice, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 2005, 288: G1266-1273 を参照）。

10

【0270】

結腸炎誘発

オス CD-1 マウスおよび新鮮なからし油（OM）（イソチオシアン酸アリル）を用いる。

【0271】

マウスにケタミン／キシラシンを用いた麻酔を短時間かけて、30%エタノール中0.5%のOM溶液（50 μ L）をシリンジ（先端がボールの22 G 針が備わっている）で結腸内投与する（4 cmの深さに）。

20

【0272】

試験化合物を結腸炎誘発1日前に経口投与することで予防的療法を評価するか、或は誘発1日後に経口投与することで治療的療法を評価する。その後、試験化合物を毎日経口投与する。OMを投与してから2日後に最後の1回分の試験化合物を投与する。

【0273】

OMを投与してから3日後の動物を屠殺する。結腸を切除し、炎症の兆候を検査し、糞便内容物を取り出した後に重量を測定し、盲腸の尾方端から肛門までの長さを測定する。糞便内容物を下痢兆候に関して検査する。1センチメートル目から4センチメートル目の間の遠位結腸を取り出した後、10%の中性緩衝ホルマリンに入れて組織学的分析を実施する。

30

【0274】

巨視的観察および判断基準

結腸炎症の巨視的観察（結腸損傷の尺度）、結腸の重量および長さおよび排泄物の粘稠度および外観にスコアを付けて、それらを用いて結腸炎のひどさを評価する。

【0275】

各結腸毎に4つの観察スコアを組み合わせ、組み合わせたスコアが0であることは結腸が正常であることに相当し、組み合わせたスコアが15であることは結腸が最大限の影響を受けたことに相当する。統計学的分析をANOVAを用いたGraphpad Prism 4.0で実施する。

40

【0276】

【表 5】

重量スコア					
	0	1	2	3	4
重量上昇	<5%	5-14%	15-24%	25-35%	>35%
長さスコア					
	0	1	2	3	4
短縮	<5%	5-14%	15-24%	25-35%	>35%
排泄物スコア					
	0	1	2	3	
糞塊形成	正常 (良好に形成)	湿ったゆるい形状	粘着性で湿った 不定形	下痢	
損傷スコア					
	0	1	2	3	4
炎症	観察されない	穏やかな局所的 紅斑	より幅広く分布し た中程度の紅斑	広範に分布した ひどい紅斑	侵入性潰瘍、 出血性病変

10

【0277】

顕微鏡（組織学的）検査

組織の組織学的分析をパラフィン埋め込み組織断片をヘマトキシリンーエオシン色素で染色することで構成させる。サンプルグループを伏せておいた検査者が顕微鏡で組織を検査する。

【0278】

組織学的観察および判断基準

20

上皮損傷の顕微鏡観察、細胞侵入および平滑筋構造の損傷または変化（筋肉損傷の尺度）にスコアを付けて、それらを用いて結腸炎のひどさを評価する。

【0279】

各結腸毎にスコアを組み合わせ、組み合わせたスコアが0であることは結腸が正常であることに相当し、組み合わせたスコアが9であることは結腸が最大限の影響を受けたことに相当する。統計学的分析をANOVAを用いたGraphpad Prism 4.0で実施する。

判断基準および観察

【0280】

【表 6】

30

上皮損傷スコア				
	0	1	2	3
上皮損失	無傷	≤1/3 損失	>1/3 から 2/3 損失	>2/3 損失
細胞侵入スコア				
	0	1	2	3
侵入の局所領域	無し	1-2 局所領域	>2 局所領域	N/A
侵入細胞圧力	無し	結腸長さ全体の ≤1/3	結腸長さ全体の >1/3 から 2/3	結腸長さ全体の ≥2/3
構造スコア				
	0	1	2	3
筋肉損傷(浮腫、過形成または構造損失のいずれかの証拠)	損傷が観察されない	結腸長さ全体の ≤1/3	結腸長さ全体の ≤2/3	結腸長さ全体の ≥2/3

40

【0281】

予防的および治療的結腸炎処置療法の結果

予防および治療療法における各処置グループに関する巨視的スコアおよび顕微鏡的スコアの結果の各々を組み合わせ平均スコアにして、結腸炎の抑制%（%Inh）として表す。

【0282】

実施例 5

デキストラン硫酸ナトリウム（DSS）誘発結腸炎モデル

50

DSS結腸炎モデルでは、遠位結腸が粘膜上皮損傷、粘膜および粘膜下への炎症細胞（マクロファージ、好中球およびリンパ球を包含）の侵入、湿った状態の結腸重量の低下、結腸の長さの収縮および下痢の断続的パターンを示すことを特徴とする（Blumberg R. S., Saubermann L. J. および Strober W., *Animal models of mucosal inflammation and their relation to human inflammatory bowel disease*, *Current Opinion in Immunology*, 1999, 11巻: 648-656; Egger B., Bajaj-Elliott M., MacDonald T. T., Inglin R., Eysselein, V. E. および Buchler M. W., *Characterization of acute murine dextran sodium sulphate colitis: Cytokine profile and dose dependency*, *Digestion*, 2000, 62巻: 240-248; Stevceva L., Pavli P., Husband A. J. および Doe, W. F., *The inflammatory infiltrate in the acute stage of the dextran sulphate sodium induced colitis: B cell response differs depending on the percentage of DSS used to induce it*, *BMC Clinical Pathology*, 2001, 1巻: 3-13; および Diaz-Granados, Howe K., Lu J. および McKay D. M., *Dextran sulfate sodium-induced colonic histopathology, but not altered epithelial ion transport, is reduced by inhibition of phosphodiesterase activity*, *Amer. J. Pathology*, 2000, 156巻: 2169-2177を参照)。

【0283】

結腸炎誘発

メスBalb/cマウスに水道水中5%のDSS（分子量45 kD）溶液を7日間に渡って随意与える。DSS溶液を毎日補充しそし消費量を測定する。

【0284】

マウスに試験化合物を結腸炎誘発日に経口投与した後、毎日投与する。最初にDSSを投与してから6日後に最後の1回分の試験化合物を投与する。

【0285】

最初のDSSを投与してから7日後の動物を屠殺する。結腸を切除し、炎症の兆候を検査し、糞便内容物を取り出した後に重量を測定し、盲腸の尾方端から肛門までの長さを測定する。糞便内容物を下痢兆候に関して検査する。1センチメートル目から4センチメートル目の間の遠位結腸を取り出した後、10%の中性緩衝ホルマリンに入れて組織学的分析を実施する。

【0286】

巨視的観察および判断基準

結腸炎症の巨視的観察（結腸損傷の尺度）、結腸の長さおよび排泄物の粘ちょう度および外観にスコアを付けて、それらを用いて結腸炎のひどさを評価する。

【0287】

各結腸毎に3つの観察スコアを組み合わせ、組み合わせたスコアが0であることは結腸が正常であることに相当し、組み合わせたスコアが11であることは結腸が最大限の影響を受けたことに相当する。統計学的分析をANOVAを用いたGraphpad Prism 4.0で実施する。

【0288】

【表 7】

		重量スコア			
	0	1	2	3	4
重量上昇	<5%	5-14%	15-24%	25-35%	>35%
		長さスコア			
	0	1	2	3	4
短縮	<5%	5-14%	15-24%	25-35%	>35%
		排泄物スコア			
	0	1	2	3	
糞塊形成	正常 (良好に形成)	湿ったゆるい形状	粘着性で湿った 不定形	ひどい下痢	
		損傷スコア			
	0	1	2	3	4
炎症	観察されない	穏やかな発赤を 観察	より幅広く分布し た中程度の発赤	広範に分布した ひどい発赤	侵入性潰瘍、 出血性病変

10

【0289】

顕微鏡（組織学的）検査

組織の組織学的分析をパラフィン埋め込み組織断片をヘマトキシリン-エオシン色素で染色することで構成させる。サンプルグループを伏せておいた検査者が顕微鏡で組織を検査する。

【0290】

組織学的観察および判断基準

上皮損傷の顕微鏡観察、細胞侵入および平滑筋構造の損傷または変化（筋肉損傷の尺度）にスコアを付けて、それらを用いて結腸炎のひどさを評価する。

【0291】

各結腸毎にスコアを組み合わせ、組み合わせたスコアが0であることは結腸が正常であることに相当し、組み合わせたスコアが9であることは結腸が最大限の影響を受けたことに相当する。統計学的分析をANOVAを用いたGraphpad Prism 4.0で実施する。

判断基準および観察

【0292】

【表 8】

		上皮損傷スコア			
	0	1	2	3	
上皮損失	無傷	≤1/3 損失	>1/3 から 2/3 損失	>2/3 損失	
		細胞侵入スコア			
	0	1	2	3	
侵入の局所領域	無し	1-2 局所領域	>2 局所領域	N/A	
侵入細胞圧力	無し	結腸長さ全体の ≤1/3	結腸長さ全体の >1/3 から 2/3	結腸長さ全体の ≥2/3	
		構造スコア			
	0	1	2	3	
筋肉損傷(浮腫、過形成または 構造損失のいずれかの証拠)	損傷が観察され ない	結腸長さ全体の ≤1/3	結腸長さ全体の ≤2/3	結腸長さ全体の ≥2/3	

40

【0293】

結腸炎処置療法の結果

各処置グループ毎の巨視的スコアおよび顕微鏡的スコアの結果の各々を組み合わせ平均スコアにして、結腸炎の抑制%（抑制%）として表す。

【0294】

この上で行った本発明の説明およびいろいろな実施例は特定面を強調するものであると理解されるべきである。それにも拘らず、具体的な説明も考察も行わなかった他のいろいろ

50

ろな相当物も本発明または本請求項の精神および範囲内に入る可能性があり、それらを包含させることを意図する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/036248

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K31/416	C07D231/56	C07D401/12 A61P3/00 A61P25/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2006/030124 A (SANOFI AVENTIS [FR]; BARTH FRANCIS [FR]; CONGY CHRISTIAN [FR]; RINALDI) 23 March 2006 (2006-03-23) claims 1,9	1-36
P, X	WO 2005/095353 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; LAGU BHARAT [US]; LIOTTA FINA [US]; PAN) 13 October 2005 (2005-10-13) claims 1,18	1-36
	----- -/-	
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 January 2007		Date of mailing of the international search report 06/02/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bérillon, Laurent

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/036248

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CONNOLLY P J ET AL: "Synthesis and progesterone receptor binding affinity of substituted 1-phenyl-7-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazoles" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 7, no. 19, 7 October 1997 (1997-10-07), pages 2551-2556, XP004136483 ISSN: 0960-894X table 2; compound 16B	1-19
A	WO 2004/000832 A (AKZO NOBEL NV [NL]; COWLEY PHILLIP MARTIN [GB]; CAULFIELD WILSON [GB];) 31 December 2003 (2003-12-31) claim 1 page 1, paragraph 1	1-36
A	WO 01/58869 A2 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; LEFOTHERIS KATERINA [US]; ZHAO RULIN [US]) 16 August 2001 (2001-08-16) claims 1,4	1-36
A	WO 01/32629 A (SANOFI SYNTHELABO [FR]; BARTH FRANCIS [FR]; MILLAN JOSEPH [FR]; OUSTRI) 10 May 2001 (2001-05-10) claims 1,12	1-36
A	WO 01/32663 A2 (SANOFI SYNTHELABO [FR]; BARTH FRANCIS [FR]; CONGY CHRISTIAN [FR]; MART) 10 May 2001 (2001-05-10) claims 1,14	1-36

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/036248

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 26-36 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

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/036248

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006030124 A	23-03-2006	AR 051288 A1 FR 2875230 A1	03-01-2007 17-03-2006
WO 2005095353 A	13-10-2005	AR 048341 A1 AU 2005228868 A1 CA 2561305 A1 EP 1735286 A1	19-04-2006 13-10-2005 13-10-2005 27-12-2006
WO 2004000832 A	31-12-2003	AU 2003250245 A1 BR 0311960 A CA 2490141 A1 CN 1668611 A HR 20041186 A2 IS 7590 A JP 2005533801 T MX PA04012856 A NZ 537143 A US 2005250760 A1 ZA 200410057 A	06-01-2004 22-03-2005 31-12-2003 14-09-2005 30-06-2005 09-12-2004 10-11-2005 31-03-2005 27-05-2005 10-11-2005 20-10-2005
WO 0158869 A2	16-08-2001	AR 027406 A1 AU 3495801 A CA 2399791 A1 EP 1254115 A2 JP 2004502642 T	26-03-2003 20-08-2001 16-08-2001 06-11-2002 29-01-2004
WO 0132629 A	10-05-2001	AT 270663 T AU 1285801 A DE 60012040 D1 DE 60012040 T2 EP 1230222 A1 FR 2800372 A1 HU 0204143 A2 JP 2003513077 T US 6916838 B1	15-07-2004 14-05-2001 12-08-2004 31-03-2005 14-08-2002 04-05-2001 28-05-2003 08-04-2003 12-07-2005
WO 0132663 A2	10-05-2001	AT 287408 T AU 1286001 A DE 60017582 D1 DE 60017582 T2 EP 1230244 A2 FR 2800375 A1 HU 0203509 A2 JP 2003513099 T US 6906080 B1	15-02-2005 14-05-2001 24-02-2005 23-03-2006 14-08-2002 04-05-2001 28-03-2003 08-04-2003 14-06-2005

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	1 0 1
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	25/36	(2006.01)	A 6 1 P	25/36	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	21/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	21/02	
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	5/50	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	15/18	(2006.01)	A 6 1 P	5/50	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	15/18	
A 6 1 P	11/16	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	11/08	(2006.01)	A 6 1 P	11/16	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/08	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	17/04	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	25/32	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	25/34	(2006.01)	A 6 1 P	17/04	
			A 6 1 P	25/32	
			A 6 1 P	25/34	

(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,LV,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,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LK,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ワヒター, マイケル・ピー

アメリカ合衆国ニュージャージー州08804ブルームズベリー・ノースストリート52

(72)発明者 シア, ミングデ

アメリカ合衆国ニュージャージー州08502ベルミード・ウイローロード71

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC22 DD10 DD12 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC37 GA07 GA08 GA12 MA01 MA04 NA14

ZA01 ZA05 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA33 ZA42 ZA45

ZA59 ZA66 ZA70 ZA81 ZA94 ZA96 ZB07 ZB11 ZB13 ZB21

ZC03 ZC21 ZC33 ZC35 ZC39 ZC41