

(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2008-500335
(P2008-500335A)

(43) 公表日 平成20年1月10日(2008.1.10)

(51) Int.C1.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 213/89 (2006.01)	C 07 D 213/89	4 C 055
A61K 31/4425 (2006.01)	A 61 K 31/4425	4 C 063
C07D 405/12 (2006.01)	C 07 D 405/12	4 C 086
A61K 31/4433 (2006.01)	A 61 K 31/4433	
A61P 25/04 (2006.01)	A 61 P 25/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 48 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-514979 (P2007-514979)	(71) 出願人	391008951 アストラゼネカ・アクチエボラーグ 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
(86) (22) 出願日	平成17年5月20日 (2005.5.20)	(74) 代理人	100091731 弁理士 高木 千嘉
(85) 翻訳文提出日	平成19年1月19日 (2007.1.19)	(74) 代理人	100127926 弁理士 結田 純次
(86) 國際出願番号	PCT/SE2005/000752	(74) 代理人	100105290 弁理士 三輪 昭次
(87) 國際公開番号	W02005/115987		
(87) 國際公開日	平成17年12月8日 (2005.12.8)		
(31) 優先権主張番号	0401343-9		
(32) 優先日	平成16年5月25日 (2004.5.25)		
(33) 優先権主張国	スウェーデン(SE)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】治療化合物：ピリジン窒素酸化物骨格

(57) 【要約】

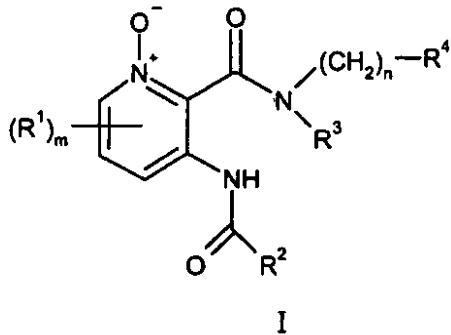
式 I の化合物 (式中、R¹、R²、R³、R⁴、m および n は塩と同様に明細書中に定義されるとおりである) またはその医薬上許容しうる塩およびその化合物を含む医薬組成物が製造される。それらは治療、特に疼痛の治療に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

の化合物、その医薬上許容しうる塩、ジアステレオマー、エナンチオマー、またはそれらの混合物。

式 I 中、

m は 0、1 および 2 から選択され；

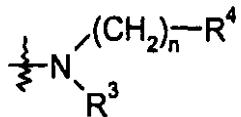
n は 0、1、2、3、4 および 5 から選択され；

R¹ はハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、C₁₋₆アルキルアミノ、ジC₁₋₆アルキルアミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキル、ハロゲン化C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルケニル、およびハロゲン化C₁₋₆アルキルから独立して選択され；

R² はC₆₋₁₀アリールおよびC₂₋₁₀ヘテロシクリルから選択され；ここでR²の定義に用いられる上記C₆₋₁₀アリールおよびC₂₋₁₀ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキル、シアノ、ニトロ、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル、アミノ、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルアミノ、ジC₁₋₆アルキル-アミノ、アミノ-C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₆ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₆₋₁₀アリール-C₁₋₆アルキルから選択される1またはそれ以上の基により場合により置換され；そして

R³ は水素およびC₁₋₆アルキルから選択され；R⁴ はC₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₄₋₇シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、C₂₋₆ヘテロシクリル-アミノ、C₂₋₆ヘテロシクリルオキシ-アミノおよびC₂₋₆ヘテロシクリルから選択され；ここでR⁴の定義に用いられる上記C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₄₋₇シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、C₂₋₆ヘテロシクリル-アミノ、C₂₋₆ヘテロシクリルオキシ-アミノおよびC₂₋₆ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキル、シアノ、ニトロ、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル、アミノ、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルアミノ、ジC₁₋₆アルキル-アミノ、アミノ-C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₆ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₆₋₁₀アリール-C₁₋₆アルキルから選択される1またはそれ以上の基により場合により置換されるか；または

【化 2】



はC₂₋₁₀ヘテロシクリルであり、これはハロゲン、ハロゲン置換C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキル、シアノ、ニトロ、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、

40

50

ヒドロキシ - C_{1-6} アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルコキシ - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキル - アミノ、アミノ - C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-6} ヘテロアリール、ヘテロアリール - C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{6-10} アリール - C_{1-6} アルキルから選択される1またはそれ以上の基により場合により置換される。

【請求項2】

m が0、1および2から選択され；

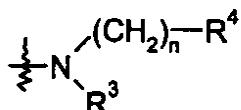
n が0、1、2、3および4から選択され；

R^1 がハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アセチルアミノ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} アルキル、ハロゲン化 C_{1-3} アルコキシ、およびハロゲン化 C_{1-3} アルキルから独立して選択され；

R^2 が C_{6-10} アリールおよび C_{2-10} ヘテロシクリルから選択され、ここで R^2 の定義に用いられる上記 C_{6-10} アリールおよび C_{2-10} ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキル、ニトロ、 C_{1-3} アルコキシ、ハロゲン化 C_{1-3} アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ - C_{1-3} アルキル、アミノ、 C_{1-3} アルコキシ - C_{1-3} アルキル、 C_{2-5} ヘテロシクリル - C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ C_{1-3} アルキル - アミノ、およびアミノ - C_{1-3} アルキルから選択される1またはそれ以上の基により場合により置換され；そして

R^3 は水素および C_{1-6} アルキルから選択され； R^4 は C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} ヘテロシクリル - アミノ、 C_{2-6} ヘテロシクリルオキシ - アミノ、および C_{2-6} ヘテロシクリルから選択され；ここで R^4 の定義に用いられる上記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} ヘテロシクリル - アミノ、 C_{2-6} ヘテロシクリルオキシ - アミノ、および C_{2-6} ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキル、ニトロ、 C_{1-3} アルコキシ、ハロゲン化 C_{1-3} アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ - C_{1-3} アルキル、アミノ、 C_{1-3} アルコキシ - C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ C_{1-3} アルキル - アミノ、およびアミノ - C_{1-3} アルキルから選択される1またはそれ以上の基により場合により置換されるか；または

【化3】



はアゼパニル、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イソオキサゾリジニル、トリアゾリル、モルホリニル、ピペリジニル、チオモルホリニル、ピリダジニル、ピペラジニル、トリアジニルまたは1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イルから選択され；ここで上記アゼパニル、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イソオキサゾリジニル、トラゾリル、モルホリニル、ピペリジニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、トリアジニルおよび1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イルはハロゲン、ハロゲン化 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキル、ニトロ、 C_{1-3} アルコキシ、ハロゲン化 C_{1-3} アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ - C_{1-3} アルキル、アミノ、 C_{1-3} アルコキシ - C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ C_{1-3} アルキル - アミノ、およびアミノ - C_{1-3} アルキルから選択される1またはそれ以上の基により場合により置換される。

請求項1記載の化合物。

【請求項3】

m が0および1から選択され；

n が0、1、2、3および4から選択され；

R^1 がハロゲン、アミノ、ニトロ、アセチルアミノ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルコキシ、

10

20

30

40

50

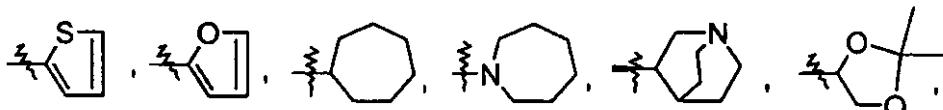
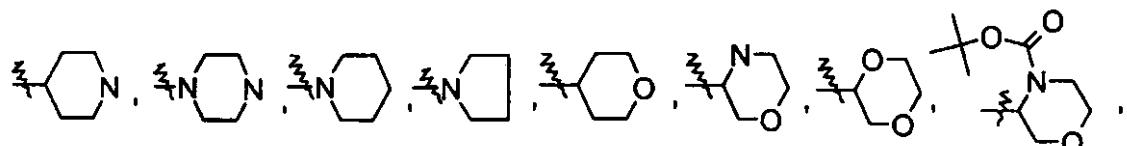
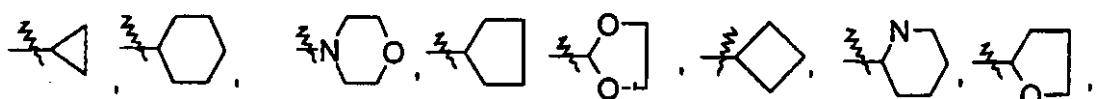
C_{1-3} アルキル、ハロゲン化 C_{1-3} アルコキシ、およびハロゲン化 C_{1-3} アルキルから独立して選択され；

R^2 がフェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、テトラゾリル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、および1, 3, 4 - オキサジアゾリル、インドリル、インドニル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、1, 4 - ベンゾジオキサン二ル、クマリン、ジヒドロクマリニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、1, 2 - ベンゾイソオキサゾリル、1, 3 - ベンゾジオキソリル、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシニル、3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジオキセピニル、4H - 1, 3 - ベンゾジオキシニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、チオキサンチニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、ピロリジジニル、およびキノリジジニルから選択され、これはハロゲン、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、アミノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メトキシメチル、1H - 1, 2, 3 - トリアゾリルメチルおよび1H - ピラゾリルメチルから選択される1またはそれ以上の基により場合により置換され；

R^3 が水素および C_{1-6} アルキルから選択され；そして

R^4 が

【化4】



ピロリジン - 1 - アミノ、ピベリジン - 1 - アミノ、O - シクロヘキシリヒドロキシアミノ、O - シクロペンチルヒドロキシアミノ、O - シクロブチルヒドロキシアミノ、O - シクロプロピルヒドロキシアミノ、および C_{1-3} アルキルから選択され、これらはハロゲン、アミノ、アミノメチル、2 - アミノエチル、ヒドロキシ、ヒドロキシリメチル、メチルおよびエチルから選択される1またはそれ以上の基により場合により置換される、請求項1記載の化合物。

【請求項4】

R^2 が

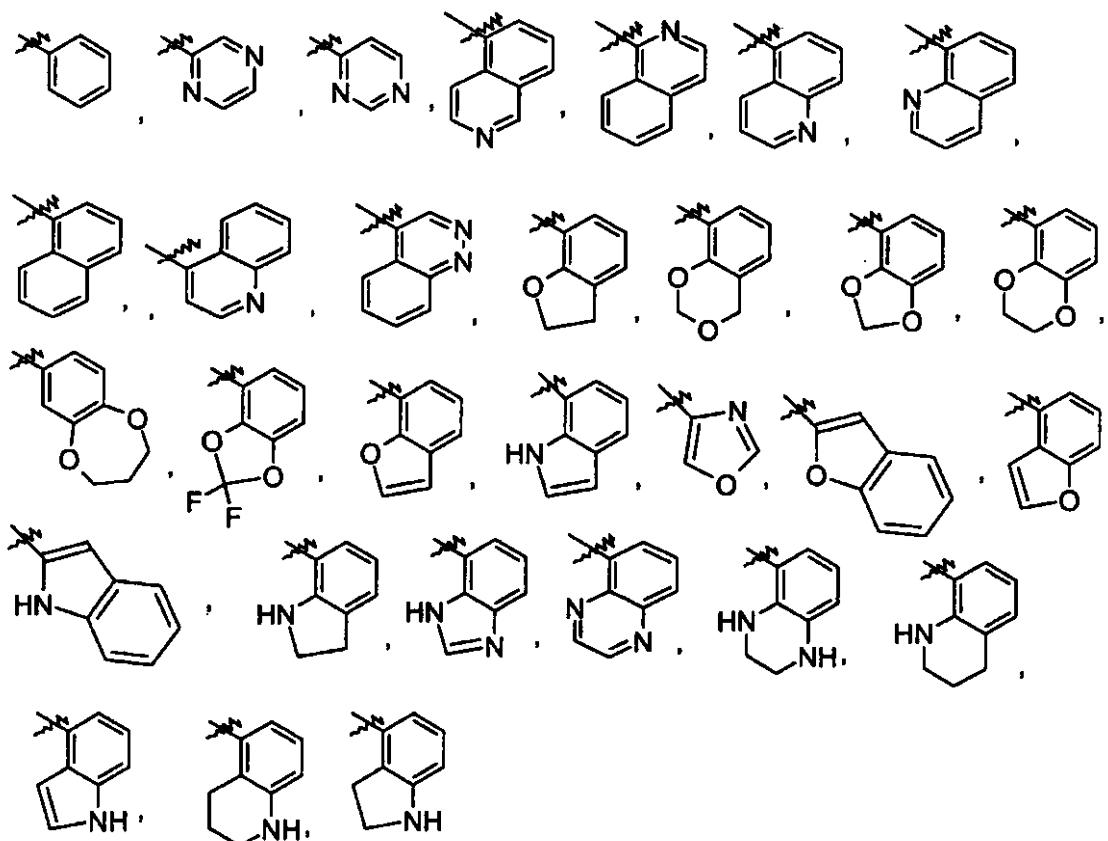
10

20

30

40

【化5】



10

20

30

40

50

から選択され、これらはハロゲン、メチル、メトキシ、ヒドロキシル、メトキシメチル、
1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾリルメチルおよび 1 H - 1 , 2 - ジアゾリルメチルから選択
される 1 またはそれ以上の基で場合により置換される、

請求項 3 記載の化合物。

【請求項 5】

m が 1 であり；

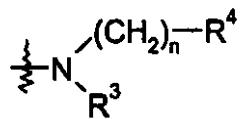
n が 0 、 1 、 2 、 および 3 から選択され；

R¹ がハロゲン、アミノ、ニトロ、アセチルアミノ、ヒドロキシル、C₁₋₃アルコキシ、
C₁₋₃アルキル、ハロゲン化 C₁₋₃アルコキシ、およびハロゲン化 C₁₋₃アルキルから独立
して選択され；

R² がフェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チ
エニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イ
ソチアゾリル、イソオキサゾリル、1 , 2 , 3 - トリアゾリル、テトラゾリル、1 , 2 ,
3 - チアジアゾリル、1 , 2 , 3 - オキサジアゾリル、1 , 2 , 4 - トリアゾリル、1 ,
2 , 4 - チアジアゾリル、1 , 2 , 4 - オキサジアゾリル、1 , 3 , 4 - トリアゾリル、
1 , 3 , 4 - チアジアゾリル、および 1 , 3 , 4 - オキサジアゾリル、インドリル、イン
ドリニル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキ
ノリニル、1 , 4 - ベンゾジオキサン二ル、クマリン、ジヒドロクマリニル、2 , 3 - ジヒ
ドロベンゾフラニル、1 , 2 - ベンゾイソオキサゾリル、1 , 3 - ベンゾジオキソリル、
2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシニル、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベ
ンゾジオキセピニル、4 H - 1 , 3 - ベンゾジオキシニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオ
フェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリア
ゾリル、チオキサンチニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、ピロリジジニ
ル、およびキノリジジニルから選択され、これらはハロゲン、ヒドロキシ、メチル、メト
キシ、アミノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メトキシメチル、1 H - 1
, 2 , 3 - トリアゾリルメチル、1 H - ピラゾリルメチルから選択される 1 またはそれ以

上の基により場合により置換され；そして

【化6】

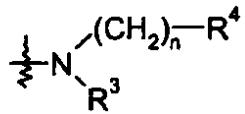


がアゼチジニル、アゼパニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、および1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イルから選択され、これはハロゲン、シアノ、ニトロ、メチル、エチル、ヒドロキシ、ヒドロキシ-メチル、ヒドロキシ-エチル、アミノ-メチル、アミノ-エチル、メトキシ-メチル、メトキシ-フェニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ジフェニル-メチル、モルホリニル-エタ-2-イル、ピペリジニル-メチルおよびピリジニルから選択される1またはそれ以上の基で場合により置換される、

請求項1記載の化合物。

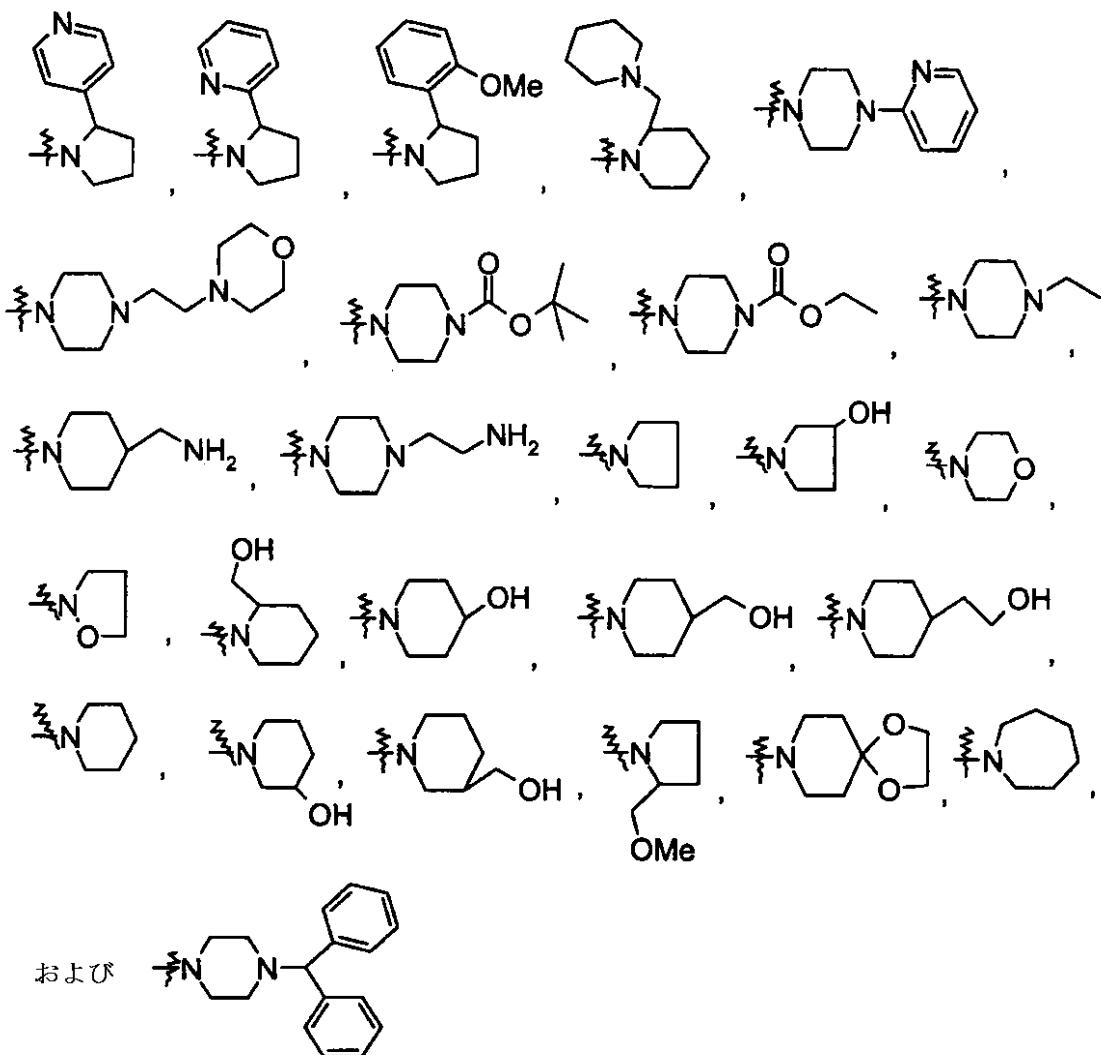
【請求項6】

【化7】



が

【化 8】

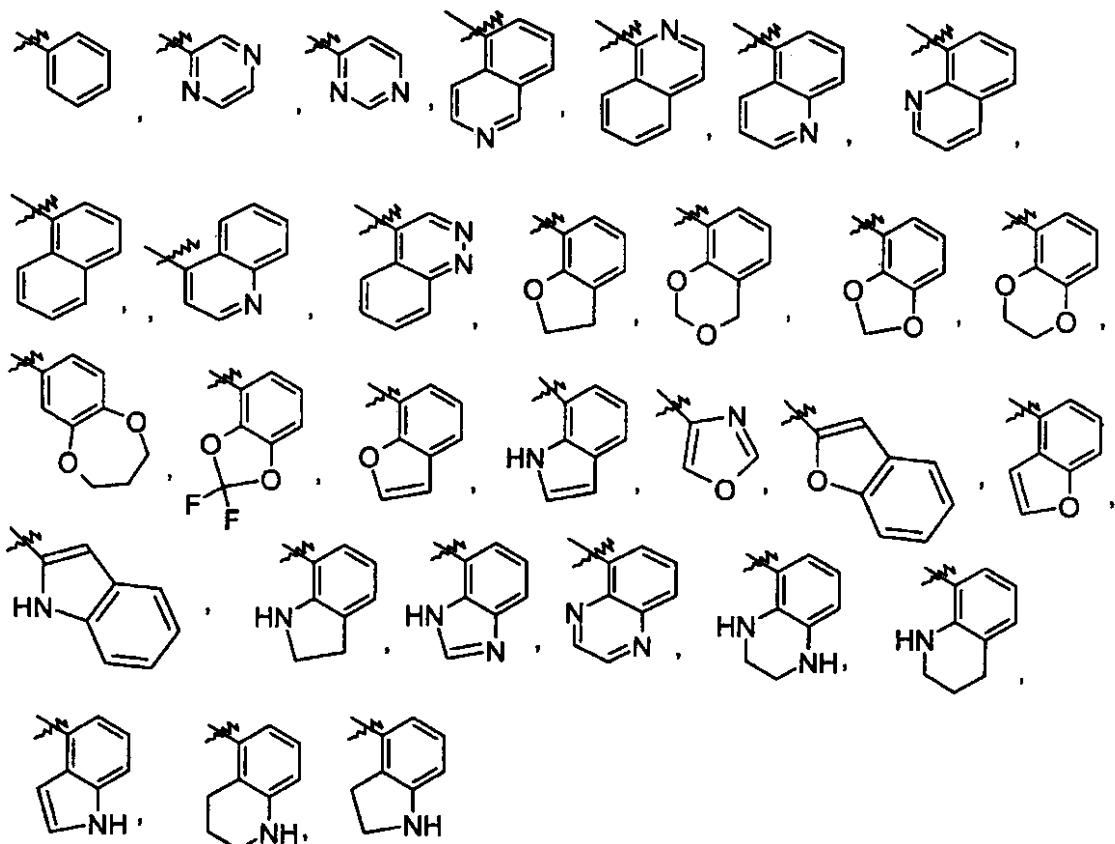


から選択される、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】

 R^2 が

【化 9】



10

20

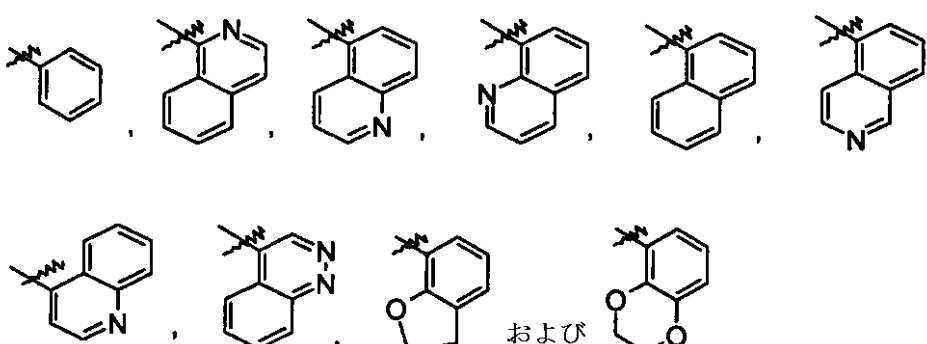
30

から選択され、これらはハロゲン、メチル、メトキシ、ヒドロキシル、メトキシメチル、
1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾリルメチルおよび 1 H - ピラゾリルメチルから選択される 1
またはそれ以上の基で場合により置換される、請求項 5 または 6 記載の化合物。

【請求項 8】

R² が

【化 10】



40

から選択され、これらはハロゲン、メチル、メトキシ、ヒドロキシル、メトキシメチル、
1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾリルメチルおよび 1 H - ピラゾリルメチルから選択される 1
またはそれ以上の基で場合により置換される、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の化合物
。

【請求項 9】

以下：

N - (シクロブチルメチル) - 3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル) アミノ] - 1 -
オキサイド - 2 - ピリジンカルボキサミド；
N - (シクロブチルメチル) - 3 - [[(4 - メチル - 1 - ナフタレニル) カルボニル
] アミノ] - 1 - オキサイド - 2 - ピリジンカルボキサミド；

50

N - (シクロブチルメチル) - 3 - [[(4 - メトキシ - 1 - ナフタレニル) カルボニル] アミノ] - 1 - オキサイド - 2 - ピリジンカルボキサミド；

3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル) アミノ] - N - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル] - 1 - オキサイド - 2 - ピリジンカルボキサミド；

3 - [[(4 - メチル - 1 - ナフタレニル) カルボニル] アミノ] - N - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル] - 1 - オキサイド - 2 - ピリジンカルボキサミド；

3 - [[(4 - メトキシ - 1 - ナフタレニル) カルボニル] アミノ] - N - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル] - 1 - オキサイド - 2 - ピリジンカルボキサミド；

10

N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル) アミノ] - 1 - オキサイド - 2 - ピリジンカルボキサミド；

N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - [(4 - メチル - 1 - ナフタレニルカルボニル) アミノ] - 1 - オキサイド - 2 - ピリジンカルボキサミド；

N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - [(4 - メトキシ - 1 - ナフタレニルカルボニル) アミノ] - 1 - オキサイド - 2 - ピリジンカルボキサミド；

から選択される化合物およびその医薬上許容しうる塩。

20

【請求項 10】

医薬としての使用のための請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

疼痛の治療のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 12】

機能性胃腸障害の治療のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 13】

過敏性腸症候群の治療のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

30

【請求項 14】

不安症、癌、多発性硬化症、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、アルツハイマー病、および心臓血管障害の治療のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物および医薬上許容しうる担体を含有する医薬組成物。

【請求項 16】

治療的有効量の請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物を機能性胃腸障害の治療を必要とする温血動物に投与することを含む、温血動物における機能性胃腸障害の治疗方法。

40

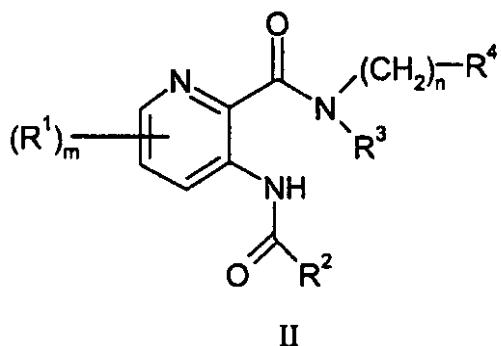
【請求項 17】

治療的有効量の請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物を過敏性腸症候群の治療を必要とする温血動物に投与することを含む、温血動物における過敏性腸症候群の治疗方法。

【請求項 18】

式 II

【化 1 1】

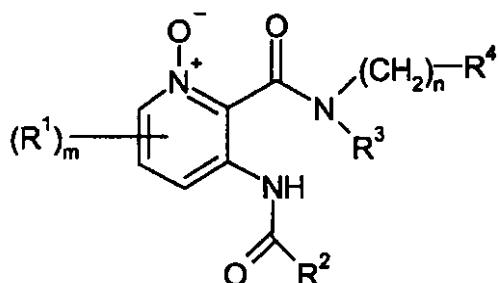


10

の化合物を m C P B A と、濁媒、例えば C_6H_5Cl の存在下で反応させる工程を含む、

式 I

【化 1 2 】



20

の化合物を製造する方法であつて、

武中

m は 0, 1 および 2 から選択され:

n は 0、1、2、3、4 および 5 から選択され；

R^1 はハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルケニル、およびハロゲン化 C_{1-6} アルキルから独立して選択され：

R^2 は C_{6-10} アリールおよび C_{2-10} ヘテロシクリルから選択され；ここで R^2 の定義に用いられる上記 C_{6-10} アリールおよび C_{2-10} ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキル-アミノ、アミノ- C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-6} ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{6-10} アリール- C_{1-6} アルキルから選択される1またはそれ以上の基により場合により置換され；そして

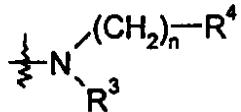
R^3 は水素および C_{1-6} アルキルから選択され； R^4 は C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{4-7} シクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、 C_{2-6} ヘテロシクリル-アミノ、 C_{2-6} ヘテロシクリルオキシ-アミノおよび C_{2-6} ヘテロシクリルから選択され； ここで R^4 の定義に用いられる上記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{4-7} シクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、 C_{2-6} ヘテロシクリル-アミノ、 C_{2-6} ヘテロシクリルオキシ-アミノおよび C_{2-6} ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキル-アミノ、アミノ- C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-6} ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-6} ア

40

50

ルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{6-10} アリール- C_{1-6} アルキルから選択される1またはそれ以上の基により場合により置換されるか；または

【化13】



は C_{2-10} ヘテロシクリルであり、これはハロゲン、ハロゲン置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキル-アミノ、アミノ- C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-6} ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{6-10} アリール- C_{1-6} アルキルから選択される1またはそれ以上の基により場合により置換される、

上記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、治療化合物、これらの化合物を含む医薬組成物、その製造方法およびその使用に関する。特に、本発明は、疼痛、癌、多発性硬化症、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、アルツハイマー病、不安障害、胃腸障害および/または心臓血管障害の治療に有効であろう化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

疼痛の処置は、長年重要な研究分野であった。アゴニスト、アンタゴニストおよびインバースアゴニストを含むカンナビノイド受容体（例えば $C B_1$ 受容体、 $C B_2$ 受容体）リガンドは、 $C B_1$ および/または $C B_2$ 受容体と相互作用することによって、種々の動物モデルにおいて疼痛を軽減することがよく知られている。一般に、 $C B_1$ 受容体は、主に中枢神経系に所在するのに対して、 $C B_2$ 受容体は、主として末梢に所在し、主として免疫系から誘導される細胞および組織に限定される。

【0003】

$C B_1$ 受容体アゴニスト、例えば⁹-テトラヒドロカンナビノール（⁹-THC）およびアナダミドは、動物の抗侵害受容モデルにおいて有用であるが、それらは、望ましくないCNS副作用、例えば精神作用性の副作用、潜在的な濫用、薬物依存および耐性、等を生じる傾向がある。これらの望ましくない副作用は、CNSに所在する $C B_1$ 受容体が介在することが知られている。しかしながら、末梢部位でまたは限定されたCNS曝露により作用する $C B_1$ アゴニストは、全体として非常に改善された生体内プロファイルでヒトまたは動物の疼痛を処置できることを示唆する根拠がある。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

従って、新しい $C B_1$ 受容体リガンド、例えば疼痛の処置または他の関連症状または疾患の治療に有用であり、望ましくないCNS副作用が減少したまたは最小限化されるアゴニストが必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、疼痛および/または他の関連症状または疾患の治療に有用でありうる $C B_1$ 受容体リガンドを提供する。

【0006】

本明細書の中で特に明記しない限り、本明細書において使用される命名法は、一般にNo

10

20

30

40

50

omenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, FおよびH, Pergamon Press, Oxford, 1979に記載された例および原則に従い、これは、化学構造の命名におけるその典型的な化学構造の名称および原則について本明細書に参照により組み込まれている。

【0007】

単独でまたは接頭辞として使用される用語「 C_{m-n} 」または「 C_{m-n} 基」は、 $m \sim n$ 個の炭素原子を有するいづれかの基のことである。

【0008】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「炭化水素」は、炭素原子が14個までの炭素および水素原子のみからなるいづれかの構造のことである。

【0009】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「炭化水素基」または「ヒドロカルビル」は、炭化水素から1つまたはそれ以上の水素を除去して得られるいづれかの構造のことである。

【0010】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「アルキル」は、1～約12個の炭素原子を含む飽和の一価の直鎖または分枝鎖炭化水素基のことである。アルキルの代表的な例は C_{1-6} アルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-3-ブチル、2,2-ジメチル-1-プロピル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2,2-ジメチル-1-ブチル、3,3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルおよびヘキシル、ならびにより長いアルキル基、例えばヘプチルおよびオクチルを含むがこれらに限定されない。アルキルは非置換でもまたは1もしくは2つの適当な置換基により置換されてもよい。

【0011】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「アルキレン」は、1～約12個の炭素原子を含む二価の直鎖または分枝鎖炭化水素基のことであり、これは2つの構造を一緒に結合する役割を果す。

【0012】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有し、そして少なくとも2個から約12個までの炭素原子を含む一価の直鎖または分枝鎖炭化水素基のことである。アルケニルの二重結合は非共役でもまたは別の不飽和基に共役されてもよい。適当なアルケニル基は C_{2-6} アルケニル基、例えばビニル、アリル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、2-エチルヘキセニル、2-プロピル-2-ブテニル、4-(2-メチル-3-ブテン)ペンテニルを含むがこれらに限定されない。アルケニルは非置換でもまたは1もしくは2つの適当な置換基により置換されてもよい。

【0013】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有し、少なくとも2個から約12個までの炭素原子を含む、一価の直鎖または分枝鎖炭化水素基のことである。アルキニル基の三重結合は非共役でもまたは別の不飽和基に共役されてもよい。適当なアルキニル基は C_{2-6} アルキニル基、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、メチルプロピニル、4-メチル-1-ブチニル、4-プロピル-2-ペンチニル、および4-ブチル-2-ヘキシニルを含むがこれらに限定されない。アルキニルは非置換でもまたは1もしくは2つの適当な置換基により置換されてもよい。

【0014】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「シクロアルキル」は、少なくとも3個から約12個までの炭素原子を含む、飽和の一価の環含有炭化水素基のこと

10

20

30

40

50

ある。シクロアルキルの例は C_{3-7} シクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、およびシクロヘプチル、ならびに飽和環式および二環式テルペンを含むがこれらに限定されない。シクロアルキルは非置換でもまたは 1 もしくは 2 つの適当な置換基により置換されてもよい。好ましくは、シクロアルキルは単環式環または二環式環である。

【0015】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「シクロアルケニル」は、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素二重結合を有し、少なくとも 3 個から約 12 個までの炭素原子を含む、一価の環含有炭化水素基のことである。

【0016】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「シクロアルキニル」は、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素三重結合を有し、約 7 個から約 12 個までの炭素原子を含む、一価の環含有炭化水素基のことである。

【0017】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「アリール」は、芳香族特性（例えば、 $4n + 2$ 個の非局在化電子）を有する 1 つまたはそれ以上の多不飽和の炭素環を有し、5 個から約 14 までの炭素原子を含む一価の炭化水素基のことである。

【0018】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「複素環」は、環構造の一部として、N、O、P および S から独立して選ばれる 1 つまたはそれ以上の多価ヘテロ原子を有し、環中に少なくとも 3 個から約 20 個までの原子を含む、環を含有する構造または分子のことである。複素環は、飽和していてもよいし、または 1 つまたはそれ以上の二重結合を含む不飽和であってもよく、そして複素環は複数の環を含んでいてもよい。複素環が 1 個より多い環を含む場合、環は縮合していてもよいし、または縮合してなくてもよい。縮合環は、一般に少なくとも 2 つの環がその間で 2 個の原子を共有する環のことである。複素環は芳香族特性を有してもよいし、または芳香族特性を有してなくてもよい。

【0019】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「複素芳香族」は、環構造の部分として N、O、P および S から独立して選ばれる 1 つまたはそれ以上の多価ヘテロ原子を有し、そして環中に少なくとも 3 個から約 20 個までの原子を含む、環を含有する構造または分子のことであり、環を含有する構造または分子は、芳香族特性（例えば、 $4n + 2$ 個の非局在化電子）を有する。

【0020】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「複素環式基」、「複素環式部分」、「複素環式」または「ヘテロシクロ」は、そこから 1 つまたはそれ以上の水素を除去することによって複素環から誘導された基のことである。

【0021】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「ヘテロシクリル」は、そこから 1 つの水素を除去することによって複素環から誘導された一価の基のことである。

【0022】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「ヘテロシクリエン」は、複素環から 2 個の水素を除去することによって複素環から誘導された二価の基のことであり、これは 2 つの構造を一緒に結合する役割を果す。

【0023】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「ヘテロアリール」は、芳香族特性を有するヘテロシクリルのことである。

【0024】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「ヘテロシクロアルキル」は、炭素および水素原子および少なくとも 1 つのヘテロ原子、好ましくは、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含み、そして不飽和でない単環式または多

10

20

30

40

50

環式環のことである。ヘテロシクロアルキル基の例はピロリジニル、ピロリジノ、ピペリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、ピペラジノ、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、およびピラニルを含む。ヘテロシクロアルキル基は非置換でもまたは1もしくは2つの適当な置換基により置換されてもよい。好ましくは、ヘテロシクロアルキル基は短環式または二環式環、より好ましくは単環式環であり、ここで上記環は3~6個の炭素原子および1~3個のヘテロ原子を含み、本明細書中でC_{3~6}ヘテロシクロアルキルと称される。

【0025】

接頭辞として使用される用語「6員」は、6個の環原子を含む環を有する基のことである。

10

接頭辞として使用される用語「5員」は、5個の環原子を含む環を有する基のことである。

【0026】

5員環ヘテロアリールは、1、2または3個の環原子がN、OおよびSから独立して選ばれる、5個の環原子を有する環のヘテロアリールである。

【0027】

典型的な5員環ヘテロアリールは、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、1,2,3-トリアゾリル、テトラゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、1,3,4-チアジアゾリルおよび1,3,4-オキサジアゾリルである。

20

【0028】

6員環ヘテロアリールは、1、2または3個の環原子がN、OおよびSから独立して選ばれる、6個の環原子を有する環のヘテロアリールである。

【0029】

典型的な6員環ヘテロアリールは、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニルおよびピリダジニルである。

【0030】

複素環には、例えば単環式複素環、例えば：アジリジン、オキシラン、チイラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ジオキソラン、スルホラン2,3-ジヒドロフラン、2,5-ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、チオファン、ピペリジン、1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、チオピラン、2,3-ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、1,4-ジヒドロピリジン、1,4-ジオキサン、1,3-ジオキサン、ジオキサン、ホモピペリジン、2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン、ホモピペラジン、1,3-ジオキセパン、4,7-ジヒドロ-1,3-ジオキセピンおよびヘキサメチレンオキシドが含まれる。

30

【0031】

さらに、複素環には、芳香族複素環、例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、チオフェン、フラン、フラザン、ピロール、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、ピラゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、1,2,3-トリアゾール、テトラゾール、1,2,3-チアジアゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-トリアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-トリアゾール、1,3,4-チアジアゾールおよび1,3,4-オキサジアゾールが含まれる。

40

【0032】

さらに、複素環には、多環式複素環、例えばインドール、インドリン、イソインドリン、キノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、1,4-ベンゾジオキサン、クマリン、ジヒドロクマリン、ベンゾフラン、2,3-ジヒドロベ

50

ンゾフラン、イソベンゾフラン、クロメン、クロマン、イソクロマン、キサンテン、フェノキサチイン、チアントレン、インドリジン、イソインドール、インダゾール、プリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ブテリジン、フェナントリジン、ペリミジン、フェナントロリン、フェナジン、フェノチアジン、フェノキサジン、1, 2-ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾトリアゾール、チオキサンチン、カルバゾール、カルボリン、アクリジン、ピロリジジンおよびキノリジジンが含まれる。

【0033】

上記の多環式複素環に加えて、複素環には、2つまたはそれ以上の環の間の環縮合に、両方の環に共通の1個より多い結合および両方の環に共通の2個より多い原子が含まれる多環式複素環が含まれる。このような架橋された複素環の例としては、キヌクリジン、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタンおよび7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタンが含まれる。

【0034】

ヘテロシクリルには、例えば単環式ヘテロシクリル、例えば：アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ジオキソラニル、スルホラニル、2, 3-ジヒドロフラニル、2, 5-ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、チオファニル、ピペリジニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-ピリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピラニル、チオピラニル、2, 3-ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、1, 4-ジヒドロピリジニル、1, 4-ジオキサンニル、1, 3-ジオキサンニル、ジオキサンニル、ホモピペラジニル、2, 3, 4, 7-テトラヒドロ-1H-アゼピニル、ホモピペラジニル、1, 3-ジオキセパニル、4, 7-ジヒドロ-1, 3-ジオキセピニルおよびヘキサメチレンオキシジルが含まれる。

【0035】

さらに、ヘテロシクリルには芳香族ヘテロシクリルまたはヘテロアリール、例えばピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル、フリル、フラザニル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、テトラゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリルおよび1, 3, 4-オキサジアゾリルが含まれる。

【0036】

さらに、ヘテロシクリルには、多環式ヘテロシクリル（芳香族または非芳香族の両方を含む）、例えばインドリル、インドリニル、イソインドリニル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、1, 4-ベンゾジオキサンニル、クマリニル、ジヒドロクマリニル、ベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、クロマニル、イソクロマニル、キサンテニル、フェノキサチニル、チアントレニル、インドリジニル、イソインドリル、インダゾリル、ブリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ブテリジニル、フェナントリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、チオキサンチニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、ピロリジジニルおよびキノリジジニルが含まれる。

【0037】

上記の多環式ヘテロシクリルに加えて、ヘテロシクリルには、2つまたはそれ以上の環の間の環縮合に、両方の環に共通の1個より多い結合および両方の環に共通の2個より多い原子が含まれる多環式ヘテロシクリルが含まれる。このような架橋された複素環の例には、キヌクリジニル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチル；および7-オキサビシク

10

20

30

40

50

口 [2 . 2 . 1] ヘプチルが含まれる。

【 0 0 3 8 】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「アルコキシ」は、一般式-O-Rの基のことであり、ここにおいて、Rは炭化水素基から選ばれる。典型的なアルコキシには、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、t-ブトキシ、イソブトキシ、シクロプロピルメトキシ、アリルオキシおよびプロパルギルオキシが含まれる。

【 0 0 3 9 】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「アミン」または「アミノ」は-NH₂のことである。

10

【 0 0 4 0 】

ハロゲンには、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が含まれる。

【 0 0 4 1 】

基の接頭辞として使用される「ハロゲン化された」は、基の1つまたはそれ以上の水素が1つまたはそれ以上のハロゲンで置き換えられたことを意味する。

【 0 0 4 2 】

「R T」、「r . t .」または「r t」は室温を意味する。

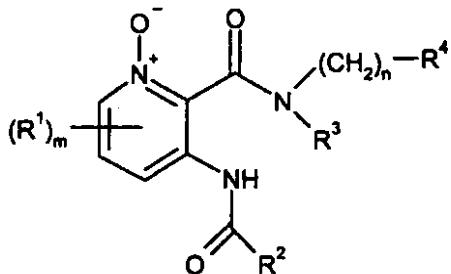
「m C P B A」はメタ-クロロ過安息香酸のことである。

【 0 0 4 3 】

本発明の一形態は式 I

20

【 化 1 】



I

30

の化合物、その医薬上許容しうる塩、ジアステレオマー、エナンチオマー、またはそれらの混合物である。

【 0 0 4 4 】

式中：

mは0、1および2から選択され；

nは0、1、2、3、4および5から選択され；

R¹はハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、C₁₋₆アルキルアミノ、ジC₁₋₆アルキルアミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキル、ハロゲン化C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルケニル、およびハロゲン化C₁₋₆アルキルから独立して選択され；

40

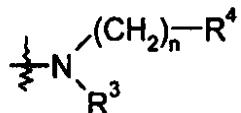
R²はC₆₋₁₀アリールおよびC₂₋₁₀ヘテロシクリルから選択され；ここでR²の定義に用いられる上記C₆₋₁₀アリールおよびC₂₋₁₀ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキル、シアノ、ニトロ、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル、アミノ、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルアミノ、ジC₁₋₆アルキル-アミノ、アミノ-C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₆ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₆₋₁₀アリール-C₁₋₆アルキルから選択される1またはそれ以上の基により場合により置換され；そしてR³は水素およびC₁₋₆アルキルから選択され；R⁴はC₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアル

50

キル、C₄₋₇シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、C₂₋₆ヘテロシクリル-アミノ、C₂₋₆ヘテロシクリルオキシ-アミノおよびC₂₋₆ヘテロシクリルから選択され；ここでR⁴の定義に用いられる上記C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₄₋₇シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、C₂₋₆ヘテロシクリル-アミノ、C₂₋₆ヘテロシクリルオキシ-アミノおよびC₂₋₆ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキル、シアノ、ニトロ、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル、アミノ、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルアミノ、ジC₁₋₆アルキル-アミノ、アミノ-C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₆ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₆₋₁₀アリール-C₁₋₆アルキルから選択される1またはそれ以上の基により場合により置換されるか；または

10

【化2】



はC₂₋₁₀ヘテロシクリルであり、これはハロゲン、ハロゲン置換C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキル、シアノ、ニトロ、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル、アミノ、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルアミノ、ジC₁₋₆アルキル-アミノ、アミノ-C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₆ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリール、およびC₆₋₁₀アリール-C₁₋₆アルキルから選択される1またはそれ以上の基により場合により置換される。

20

【0045】

別の実施形態において、本発明の化合物は、

mが0、1および2から選択され；

nが0、1、2、3および4から選択され；

R¹がハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、アセチルアミノ、ヒドロキシル、C₁₋₃アルコキシ、C₁₋₃アルキル、ハロゲン化C₁₋₃アルコキシ、およびハロゲン化C₁₋₃アルキルから独立して選択され；

30

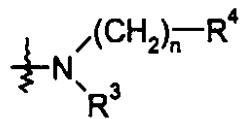
R²がC₆₋₁₀アリールおよびC₂₋₁₀ヘテロシクリルから選択され、ここでR²の定義に用いられる上記C₆₋₁₀アリールおよびC₂₋₁₀ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルキル、ニトロ、C₁₋₃アルコキシ、ハロゲン化C₁₋₃アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₃アルキル、アミノ、C₁₋₃アルコキシ-C₁₋₃アルキル、C₂₋₅ヘテロシクリル-C₁₋₃アルキル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₃アルキルアミノ、ジC₁₋₃アルキル-アミノ、アミノ-C₁₋₃アルキルから選択される1またはそれ以上の基により場合により置換され；そして

30

R³は水素およびC₁₋₆アルキルから選択され；R⁴はC₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₂₋₆ヘテロシクリル-アミノ、C₂₋₆ヘテロシクリルオキシ-アミノ、およびC₂₋₆ヘテロシクリルから選択され；ここでR⁴の定義に用いられる上記C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₂₋₆ヘテロシクリル-アミノ、C₂₋₆ヘテロシクリルオキシ-アミノ、およびC₂₋₆ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルキル、ニトロ、C₁₋₃アルコキシ、ハロゲン化C₁₋₃アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₃アルキル、アミノ、C₁₋₃アルコキシ-C₁₋₃アルキル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₃アルキルアミノ、ジC₁₋₃アルキル-アミノ、およびアミノ-C₁₋₃アルキルから選択される1またはそれ以上の基により場合により置換されるか；または

40

【化3】



はアゼパニル、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イソオキサゾリジニル、トリアゾリル、モルホリニル、ピペリジニル、チオモルホリニル、ピリダジニル、ピペラジニル、トリアジニルまたは1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イルから選択され；ここで上記アゼパニル、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イソオキサゾリジニル、トラゾリル、モルホリニル、ピペリジニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、トリアジニルおよび1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イルはハロゲン、ハロゲン化C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルキル、ニトロ、C₁₋₃アルコキシ、ハロゲン化C₁₋₃アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₃アルキル、アミノ、C₁₋₃アルコキシ-C₁₋₃アルキル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₃アルキルアミノ、ジC₁₋₃アルキル-アミノ、およびアミノ-C₁₋₃アルキルから選択される1またはそれ以上の基により場合により置換される。

式Iの化合物である。

【0046】

10

さらに別の実施形態において、本発明の化合物は、

mが0および1から選択され；

nが0、1、2、3および4から選択され；

20

R¹がハロゲン、アミノ、ニトロ、アセチルアミノ、ヒドロキシル、C₁₋₃アルコキシ、C₁₋₃アルキル、ハロゲン化C₁₋₃アルコキシ、およびハロゲン化C₁₋₃アルキルから独立して選択され；

R²がフェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、1,2,3-トリアゾリル、テトラゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、および1,3,4-オキサジアゾリル、インドリル、インドリニル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、1,4-ベンゾジオキサン二ル、クマリン、ジヒドロクマリニル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニル、3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾジオキセピニル、4H-1,3-ベンゾジオキシニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、チオキサンチニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、ピロリジジニル、およびキノリジジニルから選択され、これはハロゲン、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、アミノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メトキシメチル、1H-1,2,3-トリアゾリルメチルおよび1H-ピラゾリルメチルから選択される1またはそれ以上の基により場合により置換され；

30

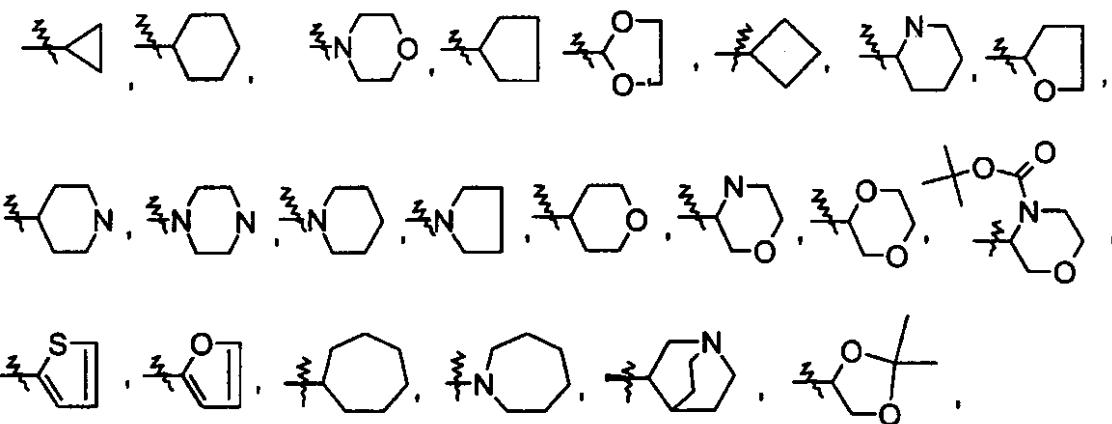
R³が水素およびC₁₋₆アルキルから選択され；そして

40

【0047】

R⁴が

【化 4】



10

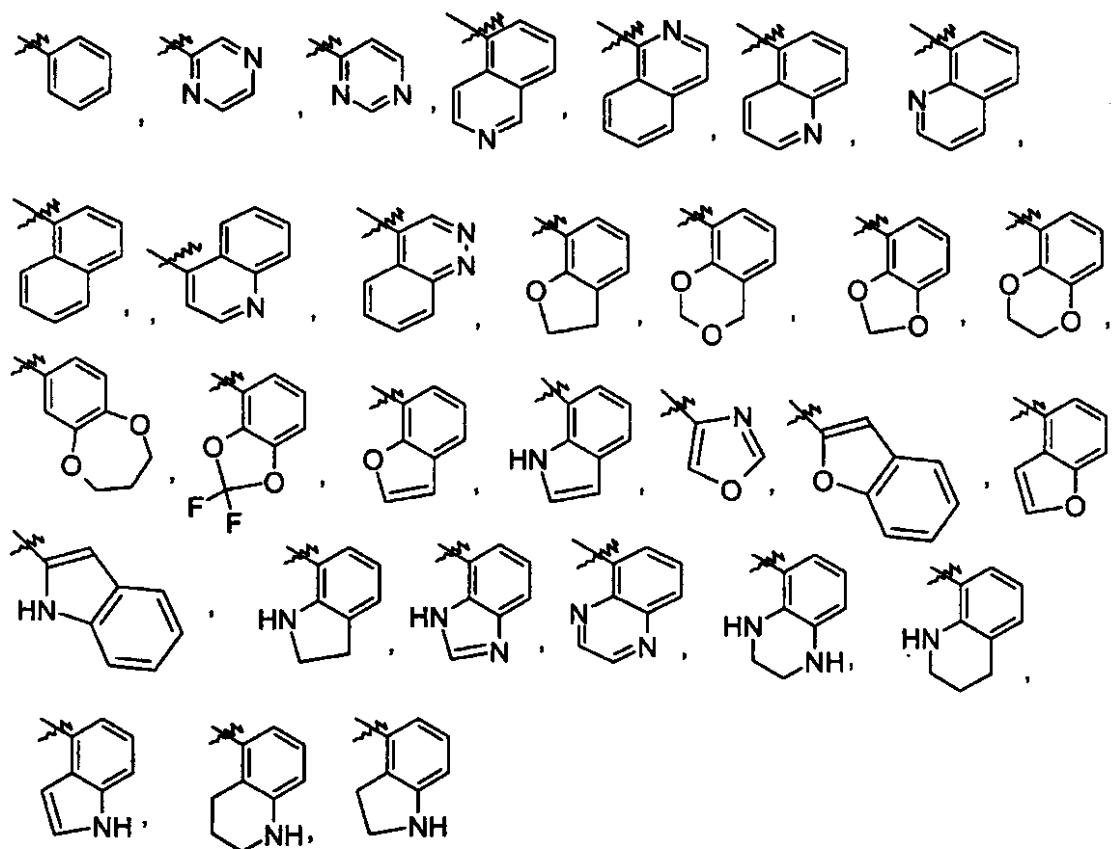
ピロリジン-1-アミノ、ピペリジン-1-アミノ、O-シクロヘキシリヒドロキシアミノ、O-シクロペンチルヒドロキシアミノ、O-シクロブチルヒドロキシアミノ、O-シクロプロピルヒドロキシアミノ、およびC₁₋₃アルキルから選択され、これらはハロゲン、アミノ、アミノメチル、2-アミノエチル、ヒドロキシ、ヒドロキシリメチル、メチルおよびエチルから選択される1またはそれ以上の基により場合により置換される、式Iの化合物である。

〔 0 0 4 8 〕

20

特に、 R^2 は

【化 5 】



30

40

から選択され、これらはハロゲン、メチル、メトキシ、ヒドロキシル、メトキシメチル、
1H-1,2,3-トリアゾリルメチルおよび1H-1,2-ジアゾリルメチルから選択
される1またはそれ以上の基で場合により置換される。

(0 0 4 9)

50

さらに別の実施形態において、本発明の化合物は、

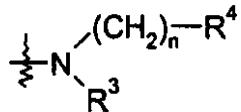
m が 1 であり；

n が 0、1、2、および 3 から選択され；

R¹ がハロゲン、アミノ、ニトロ、アセチルアミノ、ヒドロキシル、C₁₋₃アルコキシ、C₁₋₃アルキル、ハロゲン化C₁₋₃アルコキシ、およびハロゲン化C₁₋₃アルキルから独立して選択され；

R² がフェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、テトラゾリル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、および1, 3, 4 - オキサジアゾリル、インドリル、インドリニル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、1, 4 - ベンゾジオキサンニル、クマリン、ジヒドロクマリニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、1, 2 - ベンゾイソオキサゾリル、1, 3 - ベンゾジオキソリル、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシニル、3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジオキセピニル、4H - 1, 3 - ベンゾジオキシニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、チオキサンチニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、ピロリジジニル、およびキノリジジニルから選択され、これはハロゲン、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、アミノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メトキシメチル、1H - 1, 2, 3 - トリアゾリルメチル、1H - ピラゾリルメチルから選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；そして

【化6】

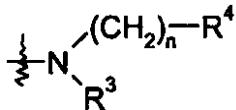


がアゼチジニル、アゼパニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、および1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - イルから選択され、これはハロゲン、シアノ、ニトロ、メチル、エチル、ヒドロキシ、ヒドロキシ - メチル、ヒドロキシ - エチル、アミノ - メチル、アミノ - エチル、メトキシ - メチル、メトキシ - フェニル、エトキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル、ジフェニル - メチル、モルホリニル - エタ - 2 - イル、ピペリジニル - メチルおよびピリジニルから選択される 1 またはそれ以上の基で場合により置換される、式Iの化合物およびその医薬上許容しうる塩である。

【0050】

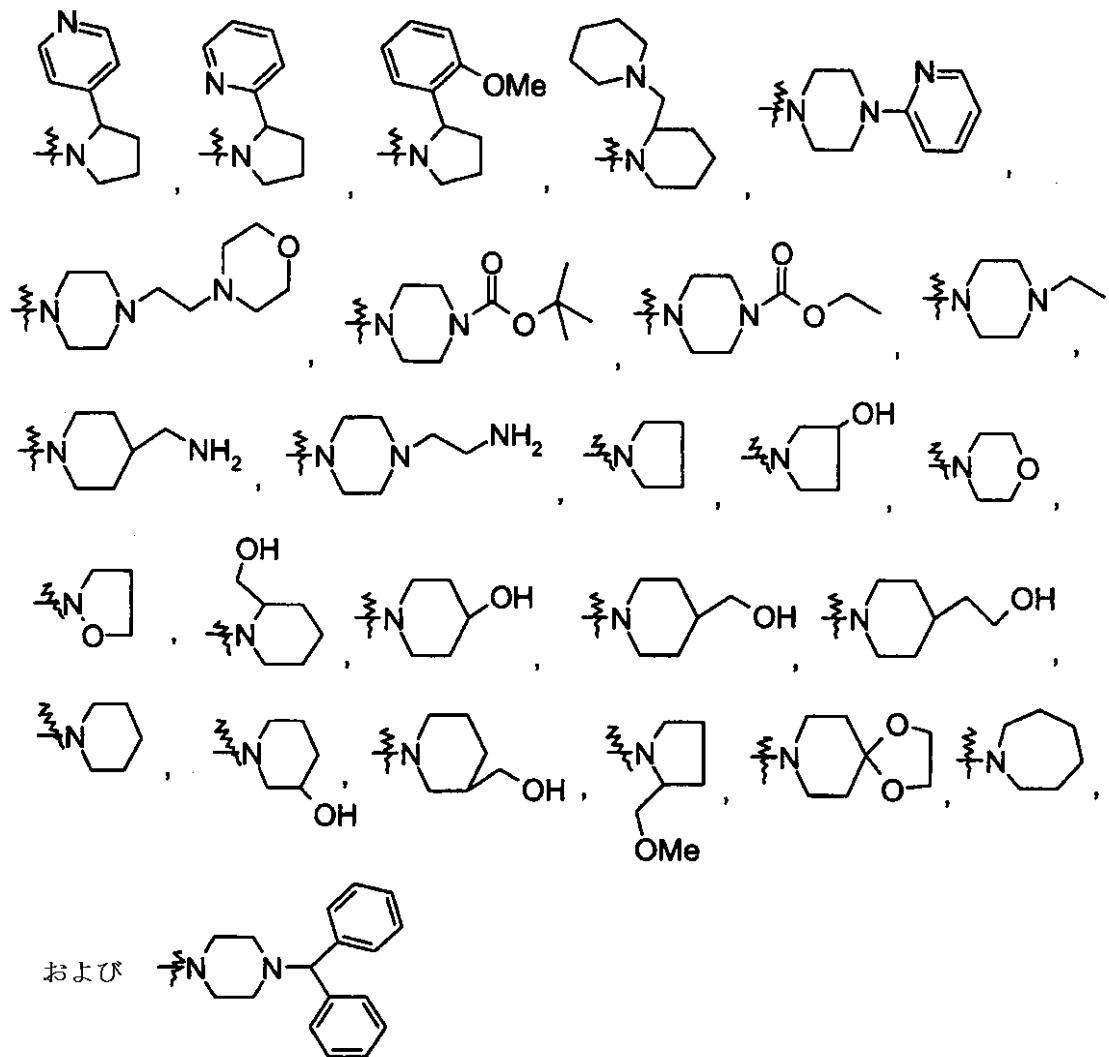
特に、

【化7】



は

【化 8】

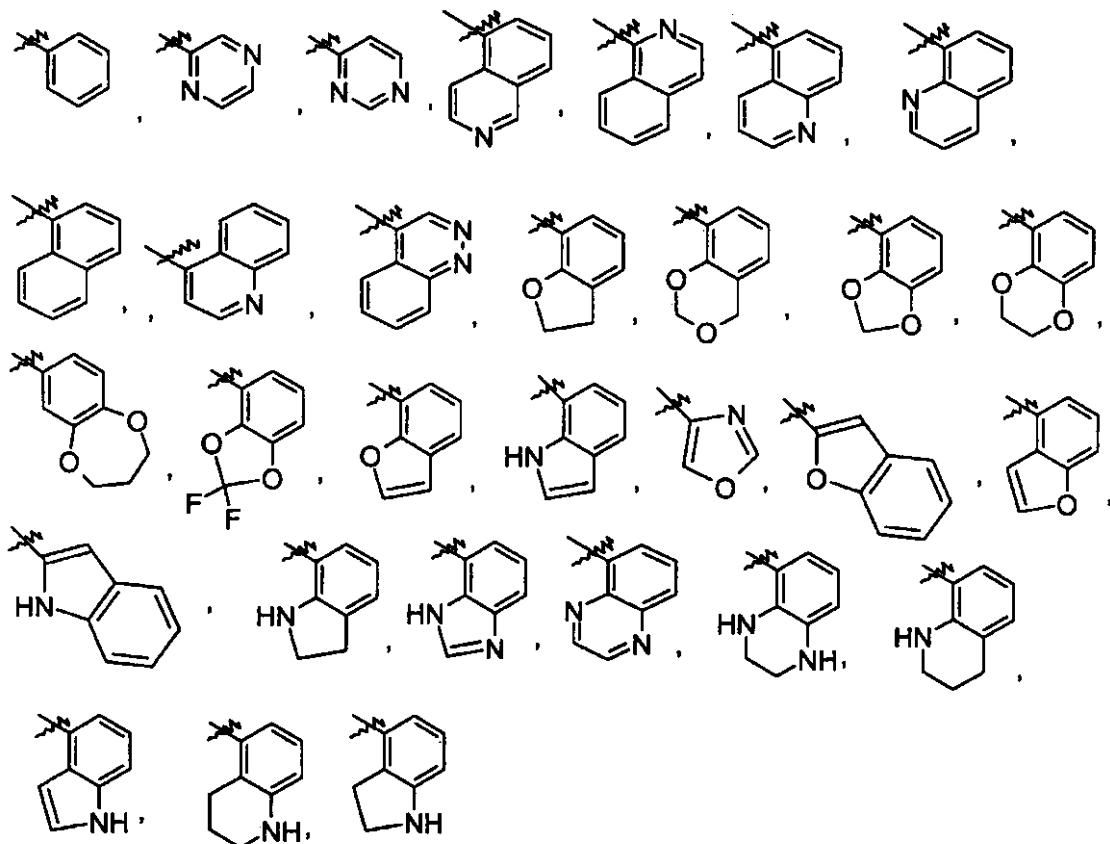


から選択される。

【0051】

より特に、R²は

【化9】

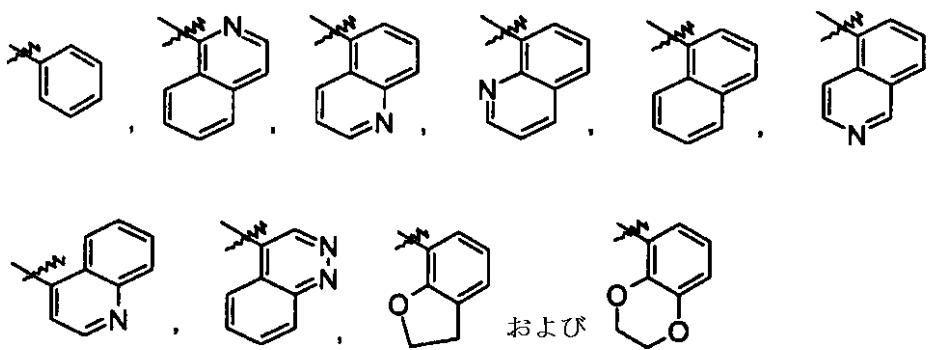


から選択され、これらはハロゲン、メチル、メトキシ、ヒドロキシル、メトキシメチル、 $1\text{H}-1,2,3$ -トリアゾリルメチルおよび 1H -ピラゾリルメチルから選択される1またはそれ以上の基で場合により置換される。

【0052】

より特定の実施形態において、 R^2 は

【化10】



から選択され、これはハロゲン、メチル、メトキシ、ヒドロキシル、メトキシメチル、 $1\text{H}-1,2,3$ -トリアゾリルメチルおよび 1H -ピラゾリルメチルから選択される1またはそれ以上の基で場合により置換される。

【0053】

本発明の化合物が1つまたはそれ以上のキラル中心を含む場合、本発明の化合物は、エナンチオマーまたはジアステレオマーの形態またはラセミ混合物で存在し、そしてそれらとして単離することができる事が理解される。本発明は、式Iの化合物の、任意の可能なエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体またはそれらの混合物を含む。本発明の化合物の光学活性な形態は、例えばラセミ体のキラルクロマトグラフ分離によって、光学活性な出発物質からの合成によって、または後に記載する手順に基づく不斉合成によって

製造することができる。

【0054】

また、本発明の特定の化合物は、幾何異性体、例えばアルケンのEおよびZ異性体として存在しうることが理解される。本発明は、式Iの化合物の任意の幾何異性体を含む。さらに、本発明は、式Iの化合物の互変異性体を包含することが理解される。

【0055】

また、本発明の特定の化合物は、非溶媒和形態と同様に溶媒和形態、例えば水和形態で存在することができる事が理解される。さらに、本発明は、式Iの化合物の全てのこのような溶媒和形態を包含することが理解される。

【0056】

また、式Iの化合物の塩は、本発明の範囲内である。一般に、本発明の化合物の医薬上許容しうる塩は、当分野でよく知られた標準的な方法を用いて、例えば十分に塩基性の化合物、例えばアルキルアミンを、生理学上許容しうるアニオンを提供するための適切な酸、例えばHClまたは酢酸と反応させることによって得ることができる。また、対応するアルカリ金属(例えばナトリウム、カリウムまたはリチウム)またはアルカリ土類金属(例えばカルシウム)の塩の製造は、水性媒体中で適切な酸性プロトンを有する本発明の化合物、例えばカルボン酸またはフェノールを1当量のアルカリ金属またはアルカリ土類金属水酸化物またはアルコキシド(例えばエトキシドまたはメトキシド)、または適切に塩基性の有機アミン(例えばコリンまたはメグルミン)で処理し、その後の慣用の精製技術によって可能でありうる。

【0057】

一実施形態において、上記の式Iの化合物は、その医薬上許容しうる塩または溶媒和物、特に酸付加塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩またはp-トルエンスルホン酸塩に転化することができる。

【0058】

この度、本発明者らは、本発明の化合物が、医薬として、特にモジュレーターまたはリガンド、例えばCB₁受容体のアゴニスト、部分アゴニスト、インバースアゴニストまたはアンタゴニストとして活性を有することを見出した。より詳しくは、本発明の化合物は、CB₁受容体のアゴニストとして活性を示し、そして特に種々の疼痛状態、例えば慢性疼痛、神経因性疼痛、急性疼痛、癌性疼痛、関節リウマチによって生じる疼痛、片頭痛、内臓痛、等を軽減する治療に有用である。しかしながら、このリストは網羅的なものとして解釈すべきではない。さらに、本発明の化合物は、CB₁受容体の機能不全があるかまたは関与する他の疾患状態に有用である。さらにまた、本発明の化合物は、癌、多発性硬化症、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、アルツハイマー病、不安障害、胃腸障害および心臓血管障害を治療するために使用することができる。

【0059】

本発明の化合物は、特に自己免疫疾患、例えば関節炎のための、皮膚移植、臓器移植および同様の外科的な必要性のための、膠原病、種々のアレルギーのための、抗腫瘍剤および抗ウイルス剤として使用するための免疫調節物質として有用である。

【0060】

本発明の化合物は、カンナビノイド受容体の退行変性または機能不全があるかまたはその範例に関与する疾患状態に有用である。これには、診断技術および画像診断用途、例えば陽電子射出断層撮影法(PET)における本発明の化合物の同位元素的に標識化されたバージョンの使用が含まれうる。

【0061】

本発明の化合物は、下痢、うつ病、不安およびストレス関連の障害、例えば外傷後ストレス障害、パニック障害、全般性不安障害、社会恐怖および強迫性障害、尿失禁、早漏、種々の精神病、咳、肺水腫、種々の胃腸の障害、例えば便秘、機能性胃腸障害、例えば過敏性腸症候群および機能性消化不良、パーキンソン病および他の運動障害、外傷性脳損傷

10

20

30

40

50

、卒中、心筋梗塞後の心保護、脊髄損傷およびアルコール、ニコチン、オピオイドおよび他の薬物乱用の治療を含む薬物中毒、および交感神経系の障害、例えば高血圧の治療に有用である。

【0062】

本発明の化合物は、全身麻酔およびモニター麻酔治療中に使用するための鎮痛剤として有用である。異なる性質の薬剤の組み合わせは、麻酔状態(例えば健忘症、痛覚脱失、筋弛緩および鎮静作用)を維持するために必要な効果のバランスを保つためにしばしば使用される。吸入麻酔剤、催眠剤、不安緩解剤、神経筋遮断薬およびオピオイドは、この組み合わせに含まれる。

【0063】

本発明の別の形態は、一過性下部食道括約筋弛緩(TLESRs)の阻害のため、したがって胃食道逆流性疾患(GERD)の治療または予防のための、式Iの化合物の使用である。逆流の原因となる主要なメカニズムは低緊張性(hypotonic)下部食道括約筋によると考えられた。しかし、例えばHollowayおよびDent (1990) *Gastroenterol. Clin. N. Amer.* 19, pp. 517 - 535は、ほとんどの逆流エピソードが一過性下部食道括約筋弛緩(TLESRs)、すなわち嚥下により引き起こされない弛緩の間に生じることを示した。さらなる実施形態において、本発明による化合物は逆流の予防、吐き戻しの治療または予防、喘息の治療または予防、喉頭炎の治療または予防、肺病の治療または予防に、および成長障害の管理に有用である。

【0064】

本発明のさらに別の形態は、一過性下部食道括約筋弛緩の阻害のための、GERDの治療または予防のための、逆流の予防のための、吐き戻しの治療または予防のための、喘息の治療または予防のための、喉頭炎の治療または予防のための、肺病の治療または予防のための、および成長障害の治療のための、医薬の製造のための、式Iの化合物の使用である。

【0065】

本発明の別の形態は、機能性胃腸障害、例えば機能性消化不良(FD)の治療または予防のための医薬の製造のための、式Iの化合物の使用である。しかし、本発明の別の形態は、過敏性腸症候群(IBS)、例えば便秘型IBS、下痢型IBSまたは交代性排便型(alternating bowel movement predominant) IBSの治療または予防のための医薬の製造のための、式Iの化合物の使用である。例示的過敏性腸症候群(IBS)および機能性胃腸障害、例えば機能性消化不良は、Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvin EJ, Mueller-Lissner SA. *C. Functional Bowel Disorders and Functional Abdominal Pain*. In: Drossman DA, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE, Corazziari E, eds. *Rome II: Functional Gastrointestinal Disorders: Diagnosis, Pathophysiology and Treatment*. 2 ed. McLean, VA: Degnon Associates, Inc.; 2000:351 - 432 and Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, Thompson WG and Whitehead WE. *Rome II: A multinational consensus document on Functional Gastrointestinal Disorders*. *Gut* 45(Suppl. 2), II1 - II81.9 - 1 - 1999に例示される。

【0066】

また、上記議論された状態のいずれかを治療する医薬を製造するための上記式Iの化合物のいずれかの使用は、本発明の範囲内にある。

【0067】

本発明のさらなる形態は、上記議論した状態のいずれかを患う被験者の治疗方法であって、それによって、上記式Iの化合物の有効量をこのような治療を必要とする患者に投与する。

【0068】

従って、本発明は、治療に使用するための上記定義された式Iの化合物またはその医薬上許容しうる塩または溶媒和物を提供する。

【0069】

10

20

30

40

50

さらなる形態において、本発明は、治療に使用するための医薬の製造における上記定義された式Iの化合物またはその医薬上許容しうる塩または溶媒和物の使用を提供する。

【0070】

本明細書の文脈において、反対の特定の指示がない限り、用語「治療」にはまた「予防」が含まれる。用語「治療の」および「治療上の」は、それに応じて解釈されるべきである。本発明の文脈における用語「治療」は、さらに、本発明の化合物の有効量を投与して既存の疾患状態、急性もしくは慢性、または再発状態のいずれかを緩和することを包含する。また、この定義には、再発状態を予防するための予防治療および慢性障害の継続治療が包含される。

【0071】

本発明の化合物は、治療、特にさまざまな疼痛状態の治療に有用であり、急性疼痛、慢性疼痛、神経因性疼痛、背痛、癌性疼痛および内臓痛が含まれるがこれらに限定されない。

【0072】

温血動物、例えばヒトの治療の使用において、本発明の化合物は、慣用の医薬組成物の形態で、経口、筋内、皮下、局所的、鼻腔内、腹膜内、胸腔内、静脈内、硬膜外、クモ膜下腔内、脳室内を含む任意の経路によっておよび関節への注射によって投与することができる。

【0073】

本発明の一実施形態において、投与経路は、経口、静脈内または筋内であることができる。

【0074】

用量は、投与経路、疾患の重さ、患者の年齢および体重、ならびに特定の患者に最も適当な個別の処方計画および用量レベルを決定する場合に主治医によって通常考慮される他の因子に左右される。

【0075】

本発明の化合物から医薬組成物を製造する際、不活性な医薬上許容しうる担体は、固体および液体のいずれであってもよい。固体形態の製剤には、散剤、錠剤、分散性顆粒剤、カプセル剤、カシェ剤および坐剤が含まれる。

【0076】

固体担体は、1つまたはそれ以上の物質であってもよく、それらは、希釈剤、着色剤、可溶化剤、滑沢剤、懸濁化剤、結合剤または錠剤崩壊剤として作用することもでき；また、カプセル化材料であってもよい。

【0077】

散剤では、担体は、微粉碎された固体であり、それは微粉碎された本発明の化合物、すなわち活性成分との混合物中に存在する。錠剤では、活性成分を、必要な結合性を有する担体と共に適切な比率で混合し、所望の形状およびサイズで成形する。

【0078】

坐剤組成物を製造するには、低融点のロウ、例えば脂肪酸グリセリドとカカオ脂の混合物を最初に溶融し、活性成分を、例えば攪拌によってその中に分散させる。次いで溶融した均質な混合物を都合のよい大きさの型中へ注ぎ、そして冷却して凝固させる。

【0079】

適切な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラクトース、糖、ペクチン、デキストリン、デンプン、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点のロウ、カカオ脂、等である。

【0080】

また、組成物なる用語は、カプセルを供給する担体としてカプセル化材料を用いた活性成分の製剤を含むものとし、その中で活性成分（他の担体と共にまたはなしで）は担体によって取り囲まれ、このようにしてこれと一体となっている。同様に、カシェ剤が含まれる。

10

20

30

40

50

【0081】

錠剤、散剤、カシェ剤およびカプセル剤は、経口投与に適した固体剤形として使用することができる。

【0082】

液体形態の組成物には、液剤、懸濁剤および乳剤が含まれる。例えば、活性化合物の滅菌水または水プロピレングリコール溶液は、非経口投与に適した液体製剤であることができる。また、液体組成物は、ポリエチレングリコール水溶液中の液剤中に処方することができる。

【0083】

経口投与のための水性液剤は、水中に活性成分を溶解し、所望により、適切な着色剤、着香剤、安定剤および濃厚化剤を加えることによって製造することができる。経口使用のための水性懸濁剤は、微粉碎された活性成分を粘稠材料、例えば天然合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよび医薬製剤の分野で知られている他の懸濁化剤と共に水中に分散させることによって製造することができる。

【0084】

投与方式に応じて、医薬組成物は、本発明の化合物0.05%～99%w(質量パーセント)、より好ましくは0.10～50%wを含むことが好ましく、全ての質量パーセントは、全組成物に基づく。

【0085】

本発明を実施するための治療上有効量は、個々の患者の年齢、体重および反応を含む、公知の基準を用いて決定することができ、当業者によって治療されるかまたは予防される疾患の範囲内で判断される。

【0086】

医薬を製造するための上記定義されたいずれかの式Iの化合物の使用は、本発明の範囲内にある。

【0087】

また、疼痛の治療の医薬を製造するための式Iのいずれかの化合物の使用は、本発明の範囲内にある。

【0088】

さらに、急性疼痛、慢性疼痛、神経因性疼痛、背痛、癌性疼痛および内臓痛が含まれるが、これらに限定されない種々の疼痛状態を治療する医薬を製造するための式Iのいずれかの化合物の使用が提供される。

【0089】

本発明のさらなる形態は、上記状態のいずれかを患う被験者の治療方法であり、それによって上記式Iの化合物の有効量を、このような治療を必要とする患者に投与する。

【0090】

さらに、式Iの化合物またはその医薬上許容しうる塩を医薬上許容しうる担体と会合して含む医薬組成物が提供される。

【0091】

特に、治療のため、より詳しくは疼痛の治療のため、式Iの化合物またはその医薬上許容しうる塩を、医薬上許容しうる担体と会合して含む医薬組成物が提供される。

【0092】

さらに、上記議論された状態のいずれかに使用するための式Iの化合物またはその医薬上許容しうる塩を医薬上許容しうる担体と一緒にして含む医薬組成物が提供される。

【0093】

本発明の別の形態は、本発明の化合物の製造方法を提供する。

【0094】

一実施形態において、本発明の方法は、
式II

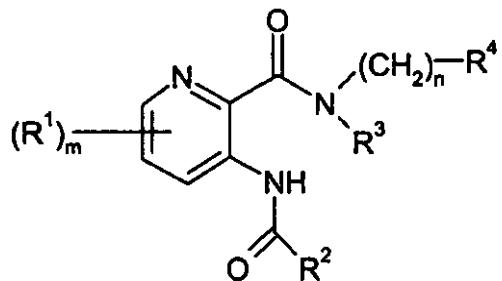
10

20

30

40

【化11】



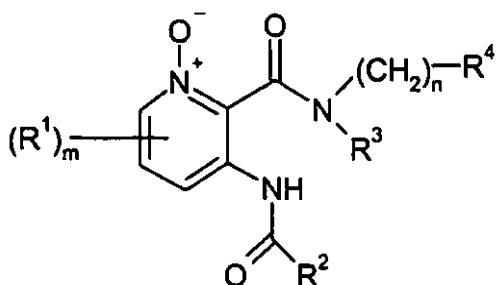
II

10

の化合物を MCPBA と、溶媒、例えば CH_2Cl_2 の存在下で反応させる工程を含む、

式 I

【化12】



I

20

の化合物を製造する方法である。

【0095】

式中：

m は 0、1 および 2 から選択され；

n は 0、1、2、3、4 および 5 から選択され；

R¹ はハロゲン、シアノ、アミノ、ニトロ、C₁₋₆アルキルアミノ、ジC₁₋₆アルキルアミノ、アセチルアミノ、ヒドロキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキル、ハロゲン化C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルケニル、およびハロゲン化C₁₋₆アルキルから独立して選択され；R² は C₆₋₁₀アリールおよび C₂₋₁₀ヘテロシクリルから選択され；ここで R² の定義に用いられる上記 C₆₋₁₀アリールおよび C₂₋₁₀ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化 C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキル、シアノ、ニトロ、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化 C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル、アミノ、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルアミノ、ジC₁₋₆アルキル-アミノ、アミノ-C₁₋₆アルキル、C₂₋₅ヘテロシクリル-C₁₋₃アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₆ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリール、および C₆₋₁₀アリール-C₁₋₆アルキルから選択される 1 またはそれ以上の基により場合により置換され；そしてR³ は水素および C₁₋₆アルキルから選択され；R⁴ は C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₄₋₇シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、C₂₋₆ヘテロシクリル-アミノ、C₂₋₆ヘテロシクリルオキシ-アミノおよび C₂₋₆ヘテロシクリルから選択され；ここで R⁴ の定義に用いられる上記 C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₄₋₇シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、C₂₋₆ヘテロシクリル-アミノ、C₂₋₆ヘテロシクリルオキシ-アミノおよび C₂₋₆ヘテロシクリルはハロゲン、ハロゲン化 C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキル、シアノ、ニトロ、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化 C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル、アミノ、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C

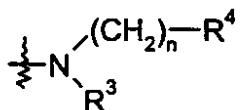
30

40

50

C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキル-アミノ、アミノ- C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-6} ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{6-10} アリール- C_{1-6} アルキルから選択される1またはそれ以上の基により場合により置換されるか；または

【化13】



は C_{2-10} ヘテロシクリルであり、これはハロゲン、ハロゲン置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキル-アミノ、アミノ- C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-6} ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、および C_{6-10} アリール- C_{1-6} アルキルから選択される1またはそれ以上の基により場合により置換される。

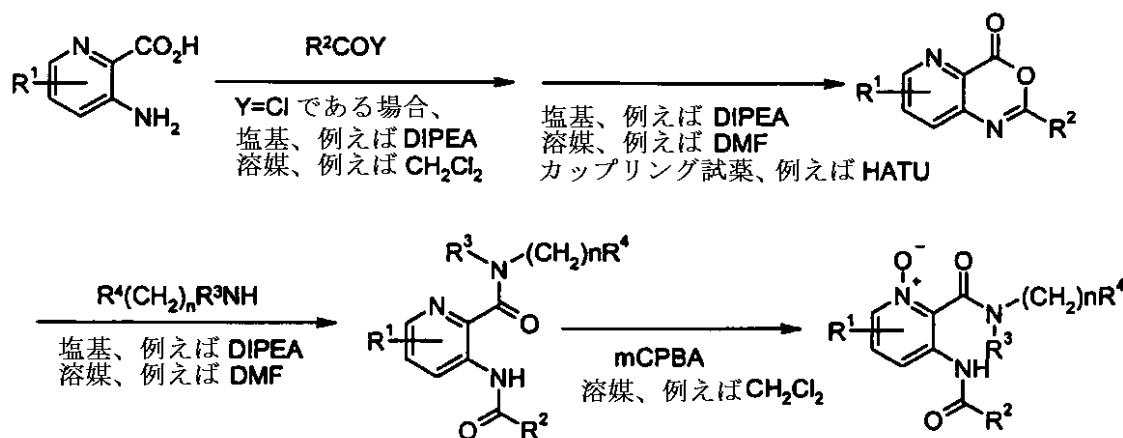
【0096】

本発明の化合物はスキーム1および2に示される合成経路に従って製造され得るが、これらに限定されない。

【0097】

スキーム1. 実施例1～7を含む化合物の合成に用いられる合成経路

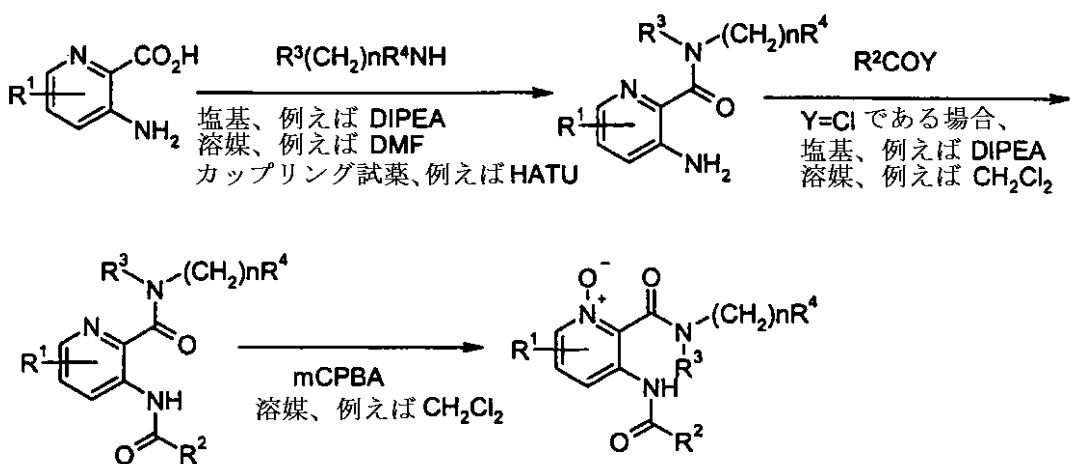
【化14】



【0098】

スキーム2. 実施例8～10を含む化合物の合成に用いられる合成経路

【化15】



10

20

30

40

50

【0099】

生物学的評価

hCB₁およびhCB₂受容体の結合

Receptor BiologyからのヒトCB₁受容体(hCB₁)またはBioSignalからのヒトCB₂受容体(hCB₂)の膜を37で解凍し、25-ゲージプラントエンド型ニードルに3回通過させ、カンナビノイド結合緩衝液(50 mMトリス、2.5 mM EDTA、5 mM MgCl₂および0.5 mg/ml BSA脂肪酸を含まない、pH 7.4)中で希釈し、そしてタンパク質の適当な量を含むアリコートを96穴プレート中に分配する。hCB₁およびhCB₂における本発明の化合物のIC₅₀は、最終容積300 μl中、ウェル当たり20000~25000 dpm(0.17~0.21 nM)で³H-CP55,940を用いて行った10点用量応答曲線から評価した。それぞれ0.2 μMのHU210の不存在下および存在下で合計および非特異的結合を測定した。プレートをうず巻き攪拌し、そして室温で60分間インキュベートし、洗浄緩衝液(50 mMトリス、5 mM MgCl₂、0.5 mg BSA pH 7.0)3 mLを用いてTomtecまたはPackardハーベスターを備えたUnifilters GF/B(0.1%ポリエチレンイミン中に予め浸した)に通して濾過した。フィルタを55で1時間乾燥させた。MS-20シンチレーション液65 μl/ウェルを加えた後に放射活性(cpm)をTopCount (Packard)でカウントした。

【0100】

hCB₁およびhCB₂ GTP Sの結合

Receptor BiologyからのヒトCB₁受容体(hCB₁)またはヒトCB₂受容体(BioSignal)の膜を37で解凍し、25-ゲージのプラントエンド型ニードルに3回通過させ、GTP S結合緩衝液(50 mM Hepes、20 mM NaOH、100 mM NaCl、1 mM EDTA、5 mM MgCl₂、pH 7.4、0.1% BSA)中に希釈した。本発明の化合物のEC₅₀およびE_{max}は、ウェル当たり適当な量の膜タンパクおよび100000~130000 dpmのGTPg³⁵S(0.11~0.14 nM)の入った300 μl中で行った10点用量応答曲線から評価した。刺激された結合の基底および最大を、それぞれ1 μM(hCB₂)または10 μM(hCB₁)のWin 55,212-2の不存在下および存在下で測定した。プレート中に分配する前に膜を56.25 μM(hCB₂)または112.5 μM(hCB₁)GDPで5分間プレインキュベートした(最終的に15 μM(hCB₂)または30 μM(hCB₁)GDP)。プレートをかき混ぜ、そして室温で60分間インキュベートし、洗浄緩衝液(50 mMトリス、5 mM MgCl₂、50 mM NaCl、pH 7.0)3 mLを用いてTomtecまたはPackardハーベスターを備えたUnifilters GF/B(水中に予め浸した)上で濾過した。フィルタを55で1時間乾燥させた。MS-20シンチレーション液65 μl/ウェルを加えた後に放射活性(cpm)をTopCount (Packard)でカウントした。アンタゴニスト逆反応研究は、(a)アゴニスト用量応答曲線を一定の濃度のアンタゴニストの存在下で行うか、または(b)アンタゴニスト用量応答曲線を一定の濃度のアゴニストの存在下で行ったことを除いて同じ方法で行った。

【0101】

上記アッセイに基づいて、特定の受容体に対する本発明の特定の化合物についての解離定数(Ki)を以下の式を用いて測定した：

$$K_i = IC_{50} / (1 + [rad] / K_d),$$

ここで、IC₅₀は、50%の置き換えが観察された本発明の化合物の濃度であり；[rad]は、その時の標準または参照放射性リガンドの濃度であり；そしてKdは、特定の受容体に対する放射性リガンドの解離定数である。

【0102】

上記のアッセイを用いて、本発明のほとんどの化合物についてのヒトCB₁受容体に対するKiは、14800 nMの範囲にあることが測定された。本発明のほとんどの化合物についてのヒトCB₂受容体に対するKiは、約37~1843 nMの範囲にあることが測定された。本発明のほとんどの化合物についてのヒトCB₁受容体に対するEC₅₀は、約149~2800 nMの範囲にあることが測定された。本発明のほとんどの化合物につ

10

20

30

40

50

いてのヒトCB₁受容体に対するE_{max}は、約105～128%の範囲にあることが測定された。

【0103】

以下の表は、例示される化合物のいくつかについての特定の生物学的活性を示す。

【表1】

化合物	構造	Ki (hCB1) (nM)	EC50 (hCB1) (nM)	E _{max} (hCB1) (%)
実施例 2		18	167	106
実施例 8		42	191	122
実施例 7		47	506	128

10

20

30

40

【0104】

【実施例】

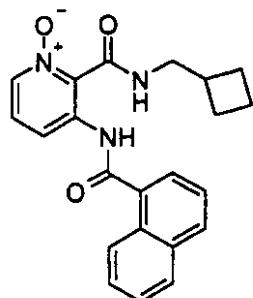
本発明は、さらに以下の実施例によってより詳細に説明される。この実施例では本発明の化合物が、製造され、精製され、分析されそして生物学的に試験される方法について記述されるが、これが本発明を制限するものとして解釈されないものとする。

【0105】

実施例 1

N - (シクロブチルメチル) - 3 - [(1 - ナフタレンカルボニル)アミノ] - 1 - オキサイド - 2 - ピリジンカルボキサミド

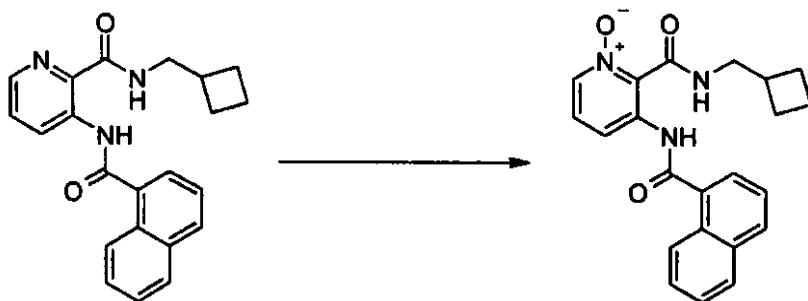
【化16】



【0106】

工程A. N - (シクロブチルメチル) - 3 - [(1 - ナフタレンカルボニル)アミノ] - 1 - オキサイド - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化17】



10

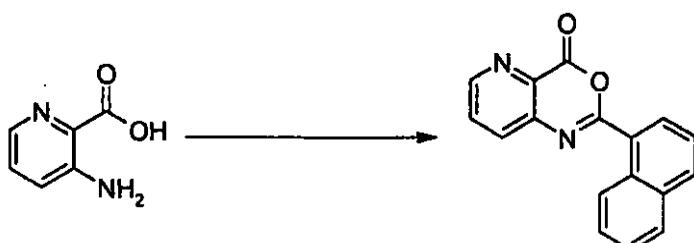
CH_2Cl_2 (10 mL)中のN - (シクロブチルメチル) - 3 - [(1 - ナフタレンカルボニル)アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド (156 mg, 0.422 mmol, その製造については工程BおよびCを参照されたい)を、48時間、室温で、3 - クロロペルオキシ安息香酸 (500 mg, 1.65 mmol)で処理したこの混合物を CH_2Cl_2 (100 mL)で希釈し、1 N NaOH (2x10 mL)で洗浄し、そして Na_2SO_4 上で乾燥させた。濾過および濃縮後、この粗製生成物を SiO_2 の Hex/EtOAc (1:1)を用いたMPLCにより精製し、白色固体として表題化合物を得た (114 mg, 83%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.75 (m, 2 H), 1.89 (m, 2 H), 2.10 (m, 2 H), 2.61 (m, 1 H), 3.45 (dd, $J=7.23, 5.47$ Hz, 2 H), 7.41 (dd, $J=8.79, 6.44$ Hz, 1 H), 7.57 (m, 3 H), 7.90 (m, 2 H), 8.00 (d, $J=8.40$ Hz, 1 H), 8.09 (dd, $J=6.44, 1.17$ Hz, 1 H), 8.52 (dd, $J=8.20, 0.98$ Hz, 1 H), 9.23 (dd, $J=8.89, 1.27$ Hz, 1 H), 12.15 (s, 1 H), 13.74 (s, 1 H). MS (ESI) ($M+\text{H}$)⁺ 376.3. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3+0.1\text{H}_2\text{O}$ についての分析計算値: C, 70.05; H, 5.66; N, 11.14. 実験値: C, 70.00; H, 5.75; N, 11.17.

20

【0107】

工程B. 2 - (1 - ナフタレン) - H - ピリド [3,2 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン

【化18】



30

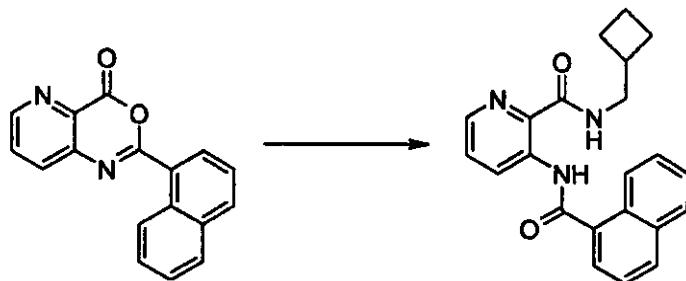
CH_2Cl_2 (2 mL)中の1 - ナフタレンカルボニルクロライド (400 mg, 2.1 mmol)を0で、DMF (10 mL)中の3 - アミノ - 2 - ピリジンカルボン酸 (277 mg, 2.0 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン (284 mg, 2.2 mmol)の溶液に添加した。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いでジイソプロピルエチルアミン (284 mg, 2.2 mmol)およびHATU (837 g, 2.2 mmol)で処理した。1時間、室温で攪拌後、この反応混合物を50で加熱し、表題化合物を得て、これを工程Aで用いた。MS (ESI) ($M+\text{H}$)⁺ 274.79.

40

【0108】

工程C. N - (シクロブチルメチル) - 3 - [(1 - ナフタレンカルボニル)アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化19】



DMF (2 mL)中の2-(1-ナフタレンイル)-H-ピリド[3,2-d][1,3]オキサジン-4-オン(100 mg, 0.365 mmol, その製造については工程Bを参照されたい)の溶液を、0°で、シクロブタンメチルアミン(0.1 mL, MeOH中の5.3 M, 0.53 mmol)により処理した。この混合物を18時間、室温で攪拌した。溶媒の蒸発後、残留物をSiO₂のHex/EtOAc (9:1)を用いてMPLCにより精製し、表題化合物を得た(156 mg, 83%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.69 - 1.78 (m, 2 H), 1.81 - 1.91 (m, 2 H), 1.99 - 2.07 (m, 2 H), 2.51 - 2.62 (m, 1 H), 3.34 (d, J=7.03 Hz, 2 H), 7.52 - 7.59 (m, 4 H), 7.87 - 7.89 (m, 1 H), 7.92 - 7.96 (m, 1 H), 8.03 - 8.05 (m, 1 H), 8.30 - 8.35 (m, 1 H), 8.42 - 8.45 (m, 1 H), 9.27 (dd, J=8.59, 1.17 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ 360.0. 分析. (C, H, N) C₂₂H₂₁N₃O₂+0.3 C₃OHについての計算値: C 72.58, H 6.06, N 11.39; 実験値 C 72.58, H 5.86, N 11.30

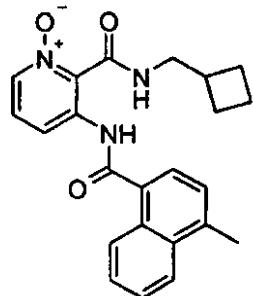
20

【0109】

実施例2

N-(シクロブチルメチル)-3-[(4-メチル-1-ナフタレンイル)カルボニル]アミノ-1-オキサイド-2-ピリジンカルボキサミド

【化20】

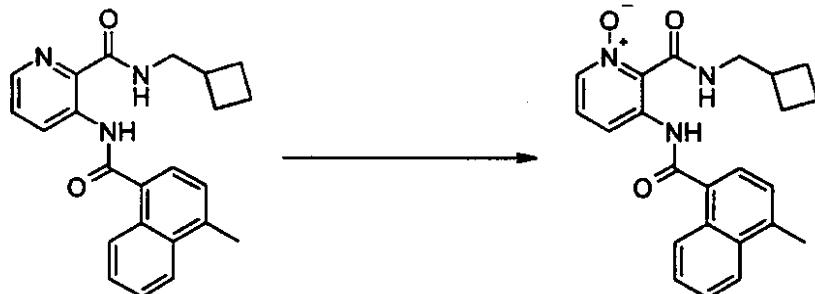


30

【0110】

工程A. N-(シクロブチルメチル)-3-[(4-メチル-1-ナフタレンイル)カルボニル]アミノ-1-オキサイド-2-ピリジンカルボキサミド

【化21】



40

実施例1の工程Aの手順に従って、CH₂Cl₂ (10 mL)中のN-(シクロブチルメチル)-3-[(4-メチル-1-ナフタレンイル)カルボニル]アミノ-1-オキサイド-2-ピリジンカルボキサミド(105 mg, 0.279 mmol, その製造については工程BおよびCを参照されたい)を、3-クロロペ

50

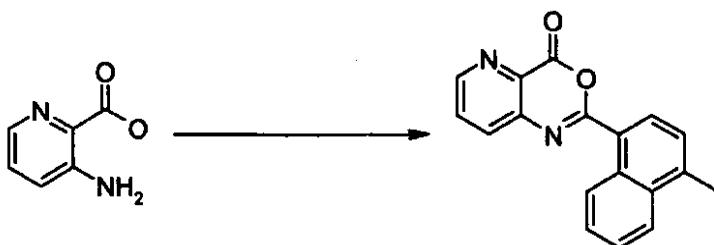
ルオキシ安息香酸(422 mg, 1.4 mmol)で処理した。この粗製生成物を60 - 85% MeCN/H₂Oを用いた逆相HPLCにより精製し、白色固体として表題化合物を得た(45 mg, 41 %)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.77 (m, 2 H), 1.88 (m, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 2.59 (m, 1 H), 2.75 (s, 3 H), 3.41 (d, J=7.03 Hz, 2 H), 7.44 (d, J=7.62 Hz, 1 H), 7.59 (m, 3 H), 7.77 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 8.13 (m, 1 H), 8.19 (dd, J=6.44, 0.78 Hz, 1 H), 8.45 (m, 1 H), 9.04 (dd, J=8.79, 0.98 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ 390.0.

【0111】

工程B. 2 - (4 - メチル - 1 - ナフタレニル) - 4H - ピリド[3,2 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン

【化22】

10



実施例1の工程Bの手順に従って、CH₂Cl₂ (10 mL)中の3 - アミノ - 2 - ピリジンカルボン酸(414 mg, 3.0 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(1.25 mL, 7.2 mmol)の懸濁液を4 - メチル - 1 - ナフタレンカルボニル酸(carboxylic acid) (590 mg, 3.17 mmol)とチオニルクロライド(4.11 g, 35 mmol)から製造した4 - メチル - 1 - ナフタレンカルボニルクロライドで処理し、次いでDMF (10 mL)中のHATU (1.25 g, 3.3 mmol)で処理した。表題化合物を形成し、そして直接工程Cに用いた。

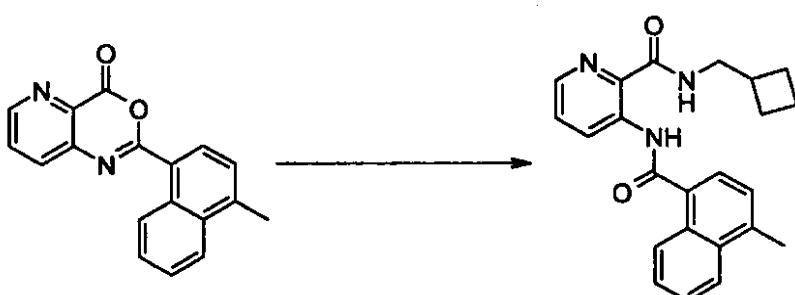
20

【0112】

工程C. N - (シクロブチルメチル) - 3 - [(4 - メチル - 1 - ナフタレニル)カルボニル]アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化23】

30



実施例1の工程Cの手順に従って、2 - (4 - メチル - 1 - ナフタレニル) - 4H - ピリド[3,2 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン(130 mg, 0.45 mmol, その製造については工程Bを参照されたい)およびシクロブチルメチルアミン(0.5 mL, MeOH中の5.3 M, 2.5 mmol)を用い、表題化合物を得た(105 mg, 72 %)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.77 (m, 2 H), 1.87 (m, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 2.60 (m, 1 H), 2.76 (s, 3 H), 3.37 (d, J=7.03 Hz, 2 H), 7.46 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 7.59 (m, 3 H), 7.80 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 8.14 (m, 1 H), 8.36 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1 H), 8.46 (m, 1 H), 9.29 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ 374.0.

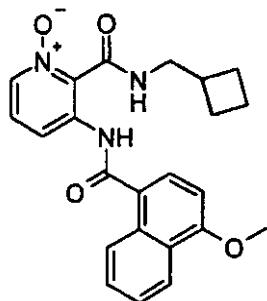
40

【0113】

実施例3

N - (シクロブチルメチル) - 3 - [(4 - メトキシ - 1 - ナフタレニル)カルボニル]アミノ] - 1 - オキサイド - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化24】

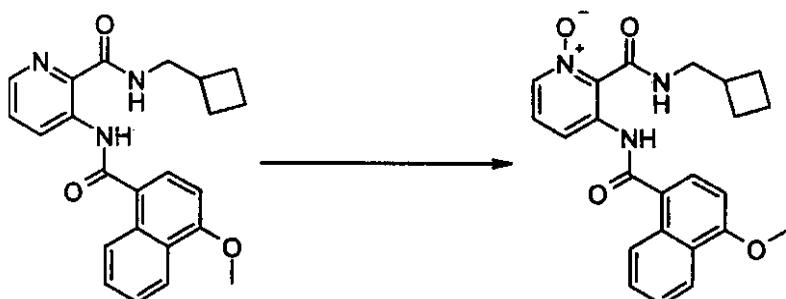


10

【0114】

工程 A. N - (シクロブチルメチル) - 3 - [[(4 - メトキシ - 1 - ナフタレニル)カルボニル]アミノ] - 1 - オキサイド - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化25】



20

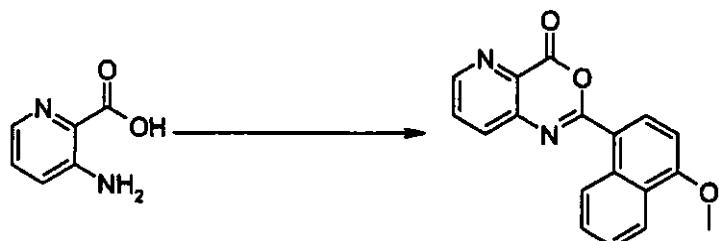
実施例 1 の工程 A の手順に従って、CH₂Cl₂ (10 mL) 中の N - (シクロブチルメチル) - 3 - [[(4 - メトキシ - 1 - ナフタレニル)カルボニル]アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド (87 mg, 0.224 mmol, その製造については工程 B および C を参照されたい) を 3 - クロロペルオキシ安息香酸 (400 mg, 1.32 mmol) で処理した。この粗製生成物を 55 - 80% MeCN/H₂O を用いた逆相 HPLC により精製し、白色固体として表題化合物を得た (11 mg, 12 %)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.79 (m, 2 H), 1.88 (m, 2 H), 2.06 (m, 2 H), 2.61 (m, 1 H), 3.43 (d, J=7.03 Hz, 2 H), 4.08 (s, 3 H), 7.01 (d, J=8.01 Hz, 1 H), 7.56 (m, 3 H), 7.91 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 8.18 (dd, J=6.35, 1.07 Hz, 1 H), 8.31 (m, 1 H), 8.51 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 9.04 (dd, J=8.79, 1.17 Hz, 1 H)。MS (ESI) (M+H)⁺ 406.0.

30

【0115】

工程 B. 2 - (4 - メトキシ - 1 - ナフタレニル) - 4H - ピリド [3,2 - d] [1,3] オキサジン - 4 - オン

【化26】



40

実施例 1 の工程 B の手順に従って、3 - アミノ - 2 - ピリジンカルボン酸 (690 mg, 5.0 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (780 mg, 6.0 mmol)、4 - メトキシ - 1 - ナフト工酸 (1.0 g, 5.0 mmol) およびオキサリルクロライド (5 mL, CH₂Cl₂ 中の 2.0 M, 10 mmol) から製造した 4 - メトキシ - 1 - ナフタレンカルボニルクロライド、次いで HATU (2.28 g, 6.0 mmol) を用い、表題化合物を得て、これを直接工程 C に用いた。

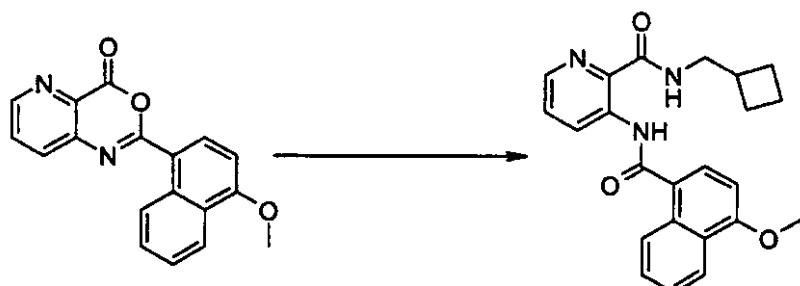
【0116】

工程 C. N - (シクロブチルメチル) - 3 - [[(4 - メトキシ - 1 - ナフタレニル)カルボニル]

50

アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化27】



10

実施例 1 の工程 C の手順に従って、2 - (4 - メトキシ - 1 - ナフタレニル) - 4H - ピリド [3,2 - d] [1,3] オキサジン - 4 - オン (120 mg, 0.40 mmol, その製造については工程 B を参照されたい) およびシクロブチルメチルアミン (0.5 mL, MeOH 中の 5.3 M, 2.5 mmol) を用い、表題化合物を得た (87 mg, 56 %)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.77 (m, 2 H), 1.88 (m, 2 H), 2.06 (m, 2 H), 2.61 (m, 1 H), 3.38 (d, J = 7.23 Hz, 2 H), 4.08 (s, 3 H), 7.02 (d, J = 8.20 Hz, 1 H), 7.56 (m, 3 H), 7.93 (d, J = 8.01 Hz, 1 H), 8.32 (m, 2 H), 8.52 (m, 1 H), 9.27 (dd, J = 8.59, 1.37 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ 390.0.

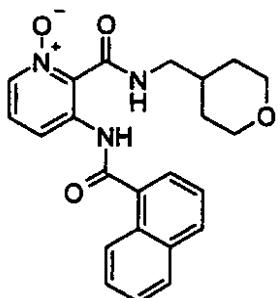
【0117】

実施例 4

20

3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - N - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル] - 1 - オキサイド - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化28】

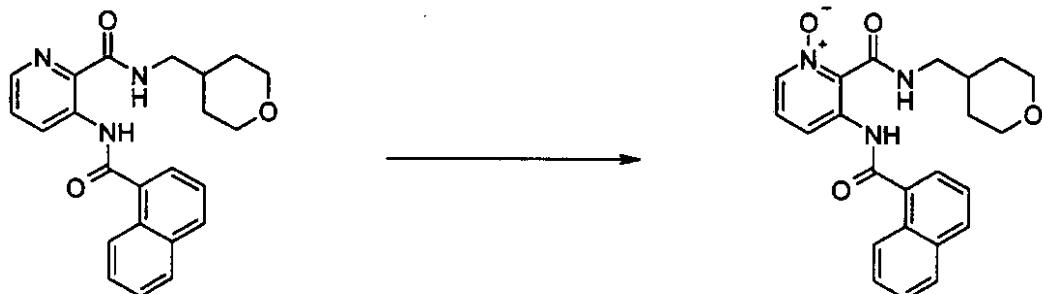


30

【0118】

工程 A. 3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - N - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル] - 1 - オキサイド - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化29】



40

実施例 1 の工程 A の手順に従って、CH₂Cl₂ (10 mL) 中の 3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - N - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル] - 2 - ピリジンカルボキサミド (139 mg, 0.356 mmol, その製造については工程 B を参照されたい) を、3 - クロロペルオキシ安息香酸 (323 mg, 1.07 mmol) で処理した。この粗製生成物を SiO₂ の Hex/EtOAc (1:1) を用いた MPLC により精製し、白色固体として表題化合物を得た (100 mg, 63 %)。¹

50

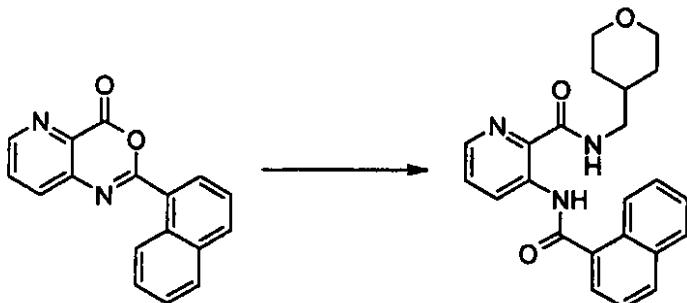
H NMR (400 MHz, DMSO - D₆) 1.14 (m, 2 H), 1.52 (dd, J=12.79, 1.86 Hz, 2 H), 1.71 (m, 1 H), 3.16 (m, 4 H), 3.74 (dd, J=11.13, 3.71 Hz, 2 H), 7.60 (m, 4 H), 7.84 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 8.02 (m, 1 H), 8.12 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 8.26 (m, 1 H), 8.32 (m, 1 H), 8.72 (m, 1 H), 11.54 (s, 1 H), 12.81 (s, 1 H), 12.87 (s, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ 406.0. 分析. (C, H, N) C₂₃H₂₃N₃O₄+0.1 HClについての計算値: C 67.53, H 5.69, N 10.27; 実験値 C 67.43, H 5.63, N 10.04.

【0119】

工程 B. 3 - [(1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - N - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化30】

10



実施例 1 の工程 C の手順に従って、2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - ピリド[3,2 - d][1,3]オキサジン - 4 - オン(122 mg, 0.446 mmol)およびテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - メタンアミン(62 mg, 0.535 mmol)を用い、表題化合物を得た(139 mg, 90 %)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.98 (m, 2H), 1.23 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.76 (m, 5H), 3.25 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.54 (m, 4H), 7.90 (m, 2H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.53 (m, 2H), 9.41 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 12.87 (s, 1H)., MS (ESI) (M+H)⁺ 390.2; C₂₃H₂₃N₃O₃についての分析計算値: C, 70.93; H, 5.95; N, 10.79. 実験値: C, 70.82; H, 5.92; N, 10.64.

20

【0120】

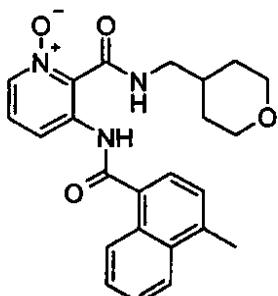
実施例 5

3 - [[(4 - メチル - 1 - ナフタレニル)カルボニル]アミノ] - N - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル] - 1 - オキサイド - 2 - ピリジンカルボキサミド

30

【化31】

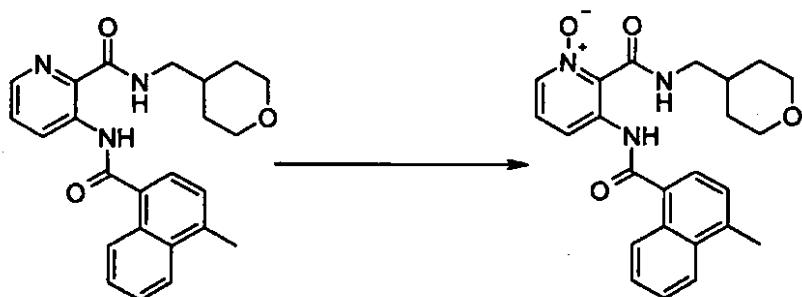
40



【0121】

工程 A. 3 - [[(4 - メチル - 1 - ナフタレニル)カルボニル]アミノ] - N - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル] - 1 - オキサイド - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化32】



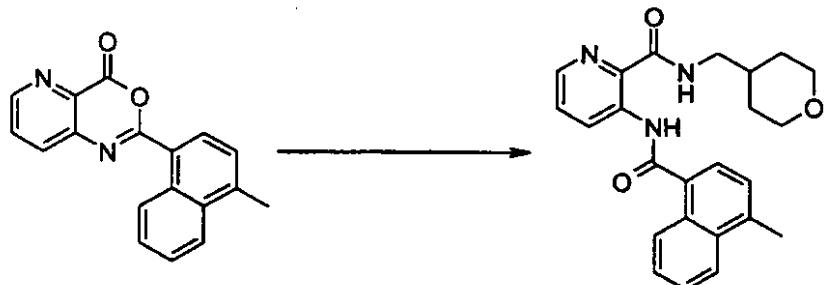
10

実施例1の工程Aの手順に従って、CH₂Cl₂ (10 mL)中の3-[[[(4-メチル-1-ナフタレンイル)カルボニル]アミノ]-N-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル]-2-ピリジンカルボキサミド (38.8 mg, 0.096 mmol, その製造については工程Bを参照されたい)を3-クロロペルオキシ安息香酸(220 mg, 0.73 mmol)で処理した。この粗製生成物をSiO₂のEtOAcを用いたMPLCにより精製し、白色固体として表題化合物を得た(30 mg, 76 %)。¹ H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.30 (m, 2 H), 1.65 (d, J=13.08 Hz, 2 H), 1.83 (m, 1 H), 2.76 (s, 3 H), 3.34 (m, 4 H), 3.88 (dd, J=11.13, 3.51 Hz, 2 H), 7.44 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 7.59 (m, 3 H), 7.77 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 8.14 (m, 1 H), 8.21 (dd, J=6.44, 0.98 Hz, 1 H), 8.44 (m, 1 H), 8.99 (dd, J=8.79, 0.98 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ 420.0. 分析. (C, H, N) C₂₄H₂₅N₃O₄+0.3 H₂Oについての計算値: C 67.85, H 6.07, N 9.89; 実験値 C 67.87, H 5.88, N 9.80.

【0122】

工程B. 3-[[[(4-メチル-1-ナフタレンイル)カルボニル]アミノ]-N-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル]-2-ピリジンカルボキサミド

【化33】



30

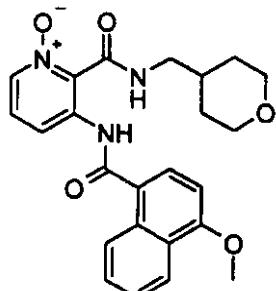
実施例1の工程Cの手順に従って、2-(4-メチル-1-ナフタレンイル)-4H-ピリド[3,2-d][1,3]オキサジン-4-オン(108 mg, 0.375 mmol)およびテトラヒドロ-2H-ピラン-4-メタンアミン(122 mg, 1.06 mmol)を用い、表題化合物を得た(75 mg, 49 %)。¹ H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.26 (dd, J=11.91, 4.49 Hz, 1 H), 1.33 (dd, J=11.9, 4.5 Hz, 1 H), 1.63 (m, 2 H), 1.85 (m, 1 H), 2.76 (s, 3 H), 3.24 (d, J=7.03 Hz, 2 H), 3.36 (m, 2 H), 3.90 (dd, J=11.03, 3.22 Hz, 2 H), 7.45 (m, 1 H), 7.60 (m, 3 H), 7.79 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 8.13 (m, 1 H), 8.36 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1 H), 8.46 (m, 1 H), 9.28 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ 404.0. 分析. (C, H, N) C₂₄H₂₅N₃O₃+0.1 H₂Oについての計算値: C 71.13, H 6.27, N 10.37; 実験値 C 71.03, H 6.04, N 10.26.

【0123】

実施例6

3-[[[(4-メトキシ-1-ナフタレンイル)カルボニル]アミノ]-N-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル]-1-オキサイド-2-ピリジンカルボキサミド

【化34】

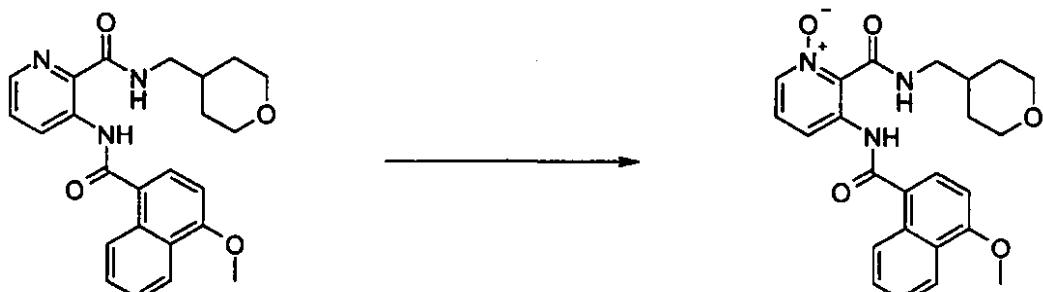


10

【0124】

工程 A. 3 - [[(4 - メトキシ - 1 - ナフタレンイル)カルボニル]アミノ] - N - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル] - 1 - オキサイド - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化35】



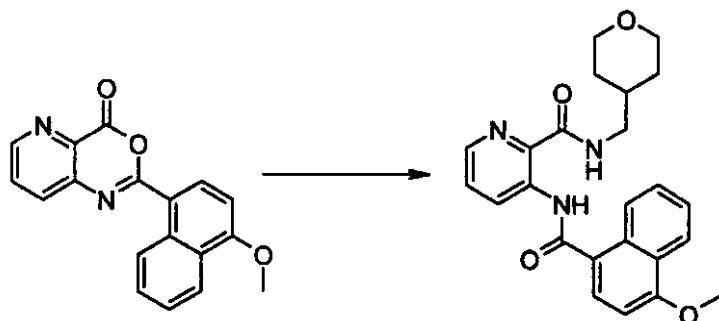
20

実施例 1 の工程 A の手順に従って、 CH_2Cl_2 (10 mL) 中の 3 - [[(4 - メトキシ - 1 - ナフタレンイル)カルボニル]アミノ] - N - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル] - 2 - ピリジンカルボキサミド (78.8 mg, 0.188 mmol, その製造については工程 B を参照されたい) を 3 - クロロペルオキシ安息香酸 (252 mg, 1.13 mmol) で処理した。この粗製生成物を 30% MeCN/H₂O を用いた逆相 HPLC により精製し、白色固体として表題化合物を得た (21 mg, 20 %)。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.32 (m, 2 H), 1.66 (m, $J=12.69$ Hz, 2 H), 1.85 (m, 1 H), 3.33 (m, 4 H), 3.88 (dd, $J=11.13$, 3.71 Hz, 2 H), 4.08 (s, 3 H), 7.01 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 7.56 (m, 3 H), 7.91 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 8.19 (d, $J=6.4$ Hz, 1 H), 8.31 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 8.50 (d, $J=8.40$ Hz, 1 H), 8.99 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H)。MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 436.0.

【0125】

工程 B. 3 - [(4 - メトキシ - 1 - ナフトイル)アミノ] - N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化36】



40

実施例 1 の工程 C の手順に従って、2 - (4 - メトキシ - 1 - ナフチル) - 4H - ピリド [3,2 - d] [1,3] オキサジン - 4 - オン (120 mg, 0.4 mmol)、およびテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - メタンアミン (210 mg, 1.8 mmol) を用い、表題化合物を得た (81 mg, 48 %)。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.31 (m, 2 H), 1.64 (dd, $J=13.08$, 1.17 Hz, 2 H), 1.87 (m, $J=7$ 50

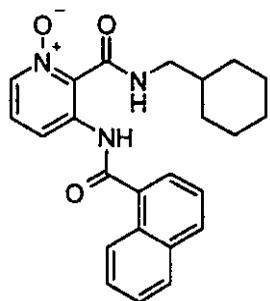
.62, 3.51 Hz, 1 H), 3.26 (m, J=6.83 Hz, 2 H), 3.36 (m, 2 H), 3.91 (dd, J=11.72, 3.51 Hz, 2 H), 4.08 (s, 3 H), 7.01 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 7.56 (m, 3 H), 7.93 (d, J=8.01 Hz, 1 H), 8.33 (m, 2 H), 8.51 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 9.26 (m, 1 H). MS (ESI) ($M+H$)⁺ 420.0

【0126】

実施例7

N - (シクロヘキシリルメチル) - 3 - [(1 - ナフタレンイルカルボニル)アミノ] - 1 - オキサイド - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化37】

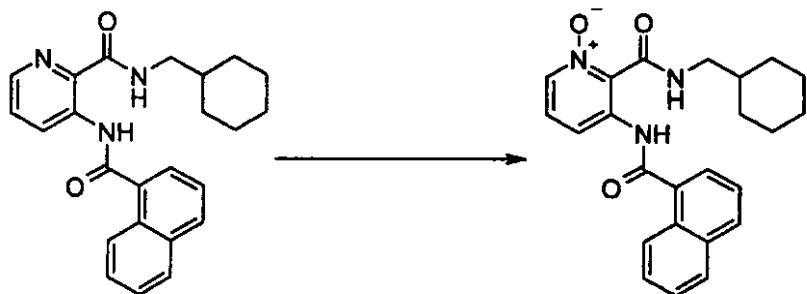


10

【0127】

工程A. N - (シクロヘキシリルメチル) - 3 - [(1 - ナフタレンイルカルボニル)アミノ] - 1 - オキサイド - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化38】



30

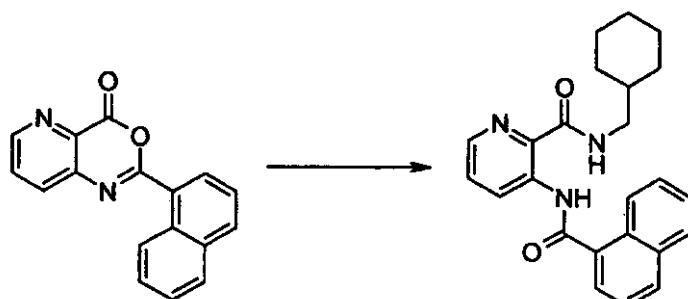
実施例1の工程Aの手順に従って、 CH_2Cl_2 (10 mL)中のN - (シクロヘキシリルメチル) - 3 - [(1 - ナフタレンイルカルボニル)アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド (172 mg, 0.45 mmol, その製造については工程Bを参照されたい)を3 - クロロペルオキシ安息香酸 (295 mg, 1.3 mmol)で処理した。この粗製生成物を30 - 80% MeCN/H₂Oを用いた逆相HPLCにより精製し、白色固体として表題化合物を得た (161 mg, 89 %)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.00 (m, 2 H), 1.19 (m, 3 H), 1.56 (m, 1 H), 1.70 (m, 5 H), 3.23 (d, J=6.64 Hz, 2 H), 7.58 (m, 4 H), 7.88 (dd, J=7.13, 1.07 Hz, 1 H), 7.96 (m, 1 H), 8.07 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 8.21 (d, J=6.44 Hz, 1 H), 8.42 (m, 1 H), 9.03 (d, J=8.79 Hz, 1 H). MS (ESI) ($M+H$)⁺ 404.0.

40

【0128】

工程B. N - (シクロヘキシリルメチル) - 3 - [(1 - ナフタレンイルカルボニル)アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化39】



10

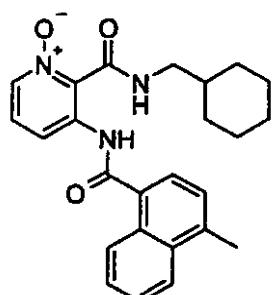
実施例 1 の工程 C の手順に従って、2 - (1 - ナフタレニル) - 4H - ピリド [3,2 - d] [1,3] オキサジン - 4 - オン (129 mg, 0.47 mmol)、およびシクロヘキサンメチルアミン (261 mg, 2.3 mmol) を用い、表題化合物を得た (172 mg, 95 %)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 0.90 - 1.00 (m, 2 H), 1.13 - 1.28 (m, 3 H), 1.52 - 1.75 (m, 6 H), 3.16 (d, J=6.83 Hz, 2 H), 7.55 - 7.61 (m, 4 H), 7.88 - 7.90 (m, 1 H), 7.94 - 7.96 (m, 1 H), 8.05 - 8.07 (m, 1 H), 8.36 (dd, J=4.49, 1.56 Hz, 1 H), 8.41 - 8.43 (m, 1 H), 9.29 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ 388.0.

【0129】

実施例 8

N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - [(4 - メチル - 1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - 1 - オキサイド - 2 - ピリジンカルボキサミド 20

【化40】

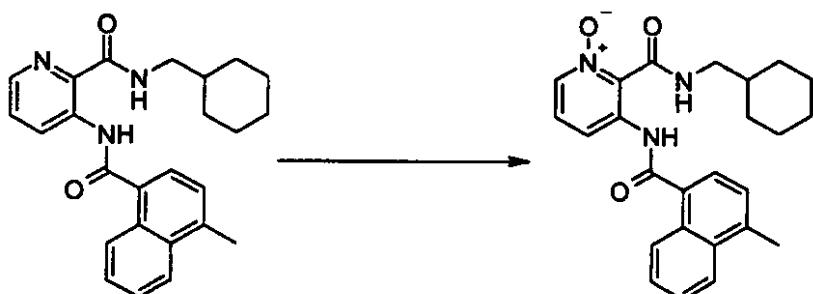


30

【0130】

工程 A. N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - [(4 - メチル - 1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - 1 - オキサイド - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化41】



40

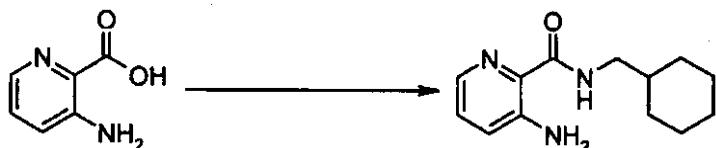
実施例 1 の工程 A の手順に従って、CH₂Cl₂ (10 mL) 中の N - (シクロヘキシルメチル) - 3 - [(4 - メチル - 1 - ナフタレニルカルボニル)アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド (66 mg, 0.165 mmol, その製造については工程 B および C を参照されたい) を 3 - クロロペルオキシ安息香酸 (111.0 mg, 0.495 mmol) で処理した。この粗製生成物を 30 - 80% MeCN/H₂O を用いた逆相 HPLC により精製し、白色固体として表題化合物を得た (56 mg, 81 %)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 0.91 - 1.06 (m, 2 H), 1.12 - 1.32 (m, 3 H), 1.48 - 1.62 (m, 1 H), 50

H), 1.60 - 1.82 (m, 5 H), 2.75 (s, 3 H), 3.23 (d, J=6.83 Hz, 2 H), 7.44 (d, J=7.22 Hz, 1 H), 7.53 - 7.64 (m, 3 H), 7.77 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 8.08 - 8.15 (m, 1 H), 8.19 (dd, J=6.44, 1.17 Hz, 1 H), 8.41 - 8.47 (m, 1 H), 9.02 (dd, J=8.79, 1.17 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ 418.0

【0131】

工程 B. 3 - アミノ - N - (シクロヘキシリルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化42】



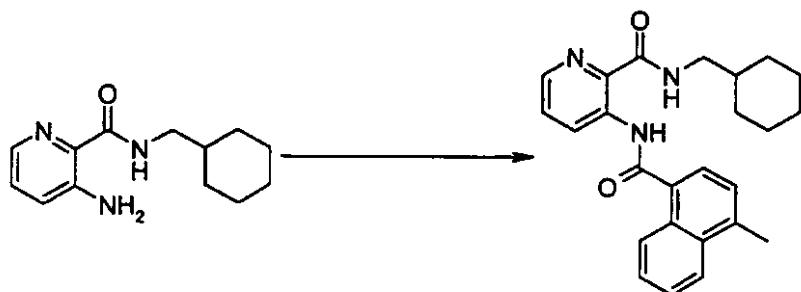
10

3 - アミノピリジン - 2 - カルボン酸 (138 mg, 1.0 mmol)を DMF (5 mL) 中のシクロヘキサンメチルアミン (226 mg, 2.0 mmol) および DIPEA (259 mg, 0.35 mmol) の溶液に添加した。30分間攪拌後、HATU (456 mg, 1.2 mmol) を 0°で添加した。この生じた混合物を一晩、室温で攪拌し、水 (5 mL) でクエンチし、少量になるまで濃縮し、EtOAc (100 mL) で希釈し、水 (2x5 mL) およびブライン (5 mL) で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および濃縮後、この粗製生成物を SiO₂ の Hex/EtOAc (1:1) を用いた MPLC により精製し、表題化合物を得た (124 mg, 53 %)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.93 - 1.07 (m, 2 H), 1.13 - 1.32 (m, 3 H), 1.51 - 1.70 (m, 2 H), 1.70 - 1.86 (m, 4 H), 3.26 (t, J=6.64 Hz, 2 H), 6.00 (s, 2 H), 7.00 (dd, J=8.40, 1.37 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J=8.40, 4.30 Hz, 1 H), 7.85 (dd, J=4.30, 1.37 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H). (MS (ESI) (M+H)⁺ 233.89.

【0132】

工程 C. N - (シクロヘキシリルメチル) - 3 - [(4 - メチル - 1 - ナフタニルカルボニル)アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化43】



30

4 - メチル - 1 - ナフタレンカルボニルクロライド (80 mg, 0.39 mmol) を 0°で、CH₂Cl₂ (10 mL) 中の 3 - アミノ - N - (シクロヘキシリルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド (61 mg, 0.26 mmol) および DMAP (64 mg, 0.52 mmol) の溶液に添加した。この混合物を一晩、室温で攪拌し、飽和 NaHCO₃ (5 mL) でクエンチし、そして EtOAc (3x50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し (2x10 mL)、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および濃縮後、この粗製生成物を SiO₂ のヘキサン/EtOAc (4:1) を用いた MPLC により精製し、白色固体として表題化合物を得た (96 mg, 92 %)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 0.88 - 1.05 (m, 2 H), 1.09 - 1.34 (m, 3 H), 1.52 - 1.68 (m, 2 H), 1.68 - 1.81 (m, 4 H), 2.76 (s, 3 H), 3.18 (d, J=6.83 Hz, 2 H), 7.39 - 7.50 (m, 1 H), 7.54 - 7.65 (m, 3 H), 7.80 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 8.06 - 8.18 (m, 1 H), 8.36 (dd, J=4.49, 1.56 Hz, 1 H), 8.43 - 8.50 (m, 1 H), 9.29 (dd, J=8.59, 1.56 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ 402.0

40

【0133】

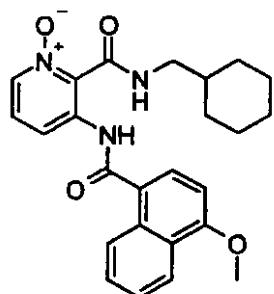
実施例 9

N - (シクロヘキシリルメチル) - 3 - [(4 - メトキシ - 1 - ナフタニルカルボニル)アミノ] -

50

1- オキサイド - 2- ピリジンカルボキサミド

【化 4 4】

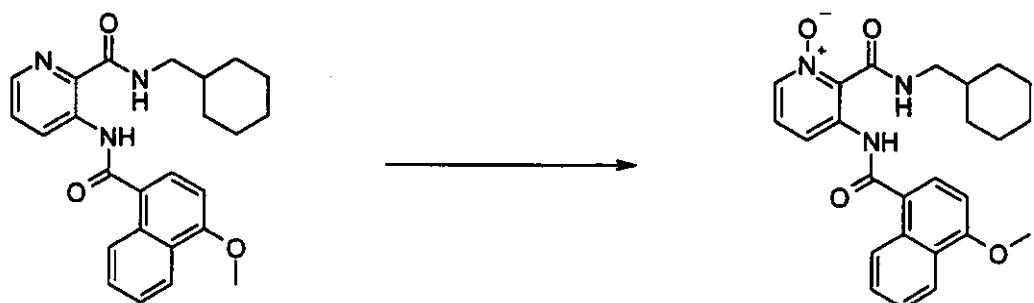


10

工程 A . N - (シクロヘキシリルメチル) - 3 - [(4 - メトキシ - 1 - ナフタレンカルボニル)アミノ] - 1 - オキサイド - 2 - ピリジンカルボキサミド

【0 1 3 4】

【化 4 5】



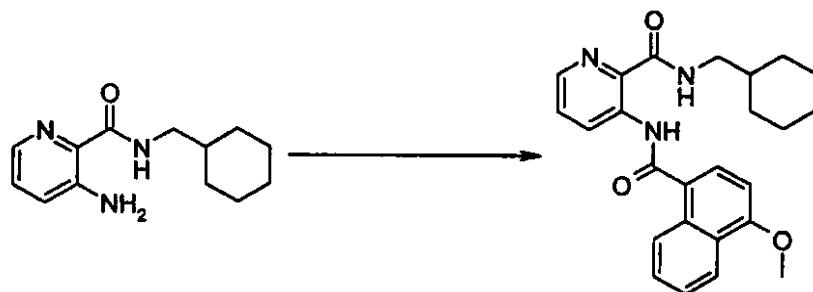
20

実施例 1 の工程 A の手順に従って、 CH_2Cl_2 (10 mL) 中の N - (シクロヘキシリルメチル) - 3 - [(4 - メトキシ - 1 - ナフタレンカルボニル)アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド (7 mg, 0.18 mmol, その製造については工程 B を参照されたい) を 3 - クロロペルオキシ安息香酸 (122 mg, 0.543 mmol) で処理した。この粗製生成物を 30 - 80% $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ を用いた逆相 HPLC により精製し、白色固体として表題化合物を得た (15 mg, 19 %)。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) 0.93 - 1.07 (m, 2 H), 1.13 - 1.30 (m, 3 H), 1.51 - 1.60 (m, 1 H), 1.62 - 1.82 (m, 5 H), 3.25 (d, $J=6.64$ Hz, 2 H), 4.08 (s, 3 H), 7.01 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 7.47 - 7.65 (m, 3 H), 7.91 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 8.18 (dd, $J=6.44, 0.98$ Hz, 1 H), 8.27 - 8.35 (m, 1 H), 8.48 - 8.56 (m, 1 H), 9.02 (dd, $J=8.89, 1.07$ Hz, 1 H). MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 434.0.

【0 1 3 5】

工程 B . N - (シクロヘキシリルメチル) - 3 - [(4 - メトキシ - 1 - ナフタレンカルボニル)アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化 4 6】



40

実施例 8 の工程 C の手順に従って、3 - アミノ - N - (シクロヘキシリルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド (60 mg, 0.26 mmol) を、DMAP (64 mg, 0.52 mmol) の存在下、 CH_2Cl_2 (10 mL) 中の 4 - メトキシ - 1 - ナフタレンカルボニルクロライド (71 mg, 0.32 mmol) で処

50

理した。この粗製生成物を SiO_2 のヘキサン/EtOAc (4:1) を用いた MPLC により精製し、白色固体として表題化合物を得た (76 mg, 70 %)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 0.90 - 1.04 (m, 2 H), 1.14 - 1.34 (m, 3 H), 1.60 (d, $J=3.51$ Hz, 2 H), 1.69 - 1.81 (m, 4 H), 3.20 (d, $J=7.03$ Hz, 2 H), 4.08 (s, 3 H), 7.02 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 7.44 - 7.64 (m, 3 H), 7.93 (d, $J=8.01$ Hz, 1 H), 8.28 - 8.40 (m, 2 H), 8.51 (d, $J=8.40$ Hz, 1 H), 9.27 (dd, $J=8.59$, 1.37 Hz, 1 H). MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 418.0.

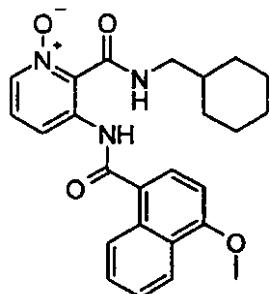
【0136】

実施例 10

N - (シクロヘキシリルメチル) - 3 - [(4 - メトキシ - 1 - ナフタレンカルボニル)アミノ] - 1 - オキサイド - 2 - ピリジンカルボキサミド

10

【化47】

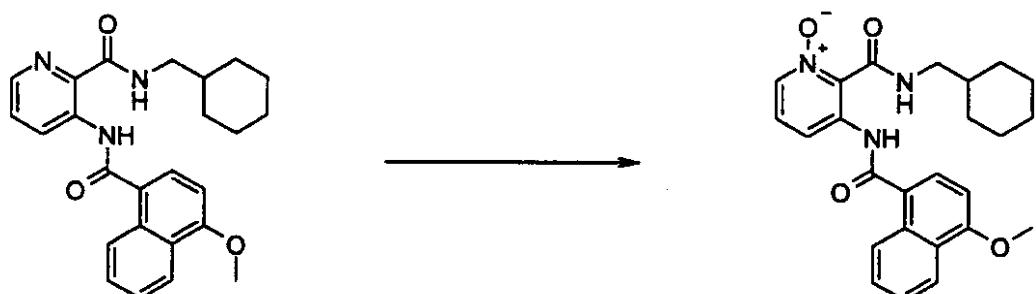


20

【0137】

工程 A. N - (シクロヘキシリルメチル) - 3 - [(4 - メトキシ - 1 - ナフタレンカルボニル)アミノ] - 1 - オキサイド - 2 - ピリジンカルボキサミド

【化48】



30

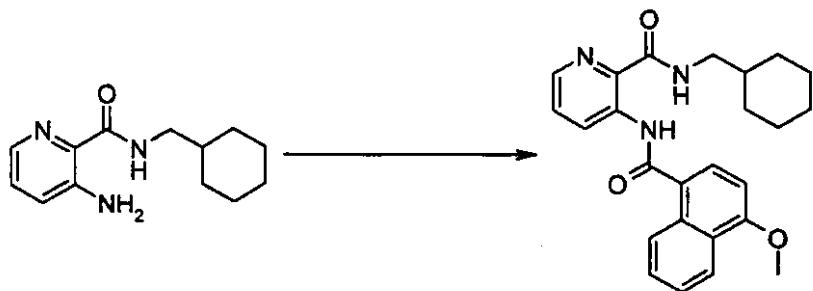
実施例 1 の工程 A の手順に従って、 CH_2Cl_2 (10 mL) 中の N - (シクロヘキシリルメチル) - 3 - [(4 - メトキシ - 1 - ナフタレンカルボニル)アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド (76 mg, 0.18 mmol, その製造については工程 B を参照されたい) を 3 - クロロペルオキシ安息香酸 (122 mg, 0.543 mmol) で処理した。この粗製生成物を 30 - 80% $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ を用いた逆相 HPLC により精製し、白色固体として表題化合物を得た (15 mg, 19 %)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 0.93 - 1.07 (m, 2 H), 1.13 - 1.30 (m, 3 H), 1.51 - 1.60 (m, 1 H), 1.62 - 1.82 (m, 5 H), 3.25 (d, $J=6.64$ Hz, 2 H), 4.08 (s, 3 H), 7.01 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 7.47 - 7.65 (m, 3 H), 7.91 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 8.18 (dd, $J=6.44$, 0.98 Hz, 1 H), 8.27 - 8.35 (m, 1 H), 8.48 - 8.56 (m, 1 H), 9.02 (dd, $J=8.89$, 1.07 Hz, 1 H). MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 434.0. $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ + 0.1 MeOH (436.71) についての分析計算値: C, 69.03; H, 6.32; N, 9.62. 実験値: C, 69.04; H 6.25; N, 9.45.

【0138】

工程 B. N - (シクロヘキシリルメチル) - 3 - [(4 - メトキシ - 1 - ナフタレンカルボニル)アミノ] - 2 - ピリジンカルボキサミド

40

【化49】



10

実施例9の工程Cの手順に従って、3 - アミノ - N - (シクロヘキシルメチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド (60 mg, 0.26 mmol)を、DMAP (64 mg, 0.52 mmol)の存在下、CH₂Cl₂ (10 mL)中の4 - メトキシ - 1 - ナフタレンカルボニルクロライド (71 mg, 0.32 mmol)で処理した。この粗製生成物をヘキサン/EtOAc (4:1)を用いたシリカゲルのMPLCにより精製し、白色固体として表題化合物を得た (76 mg, 70 %)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 0.90 - 1.04 (m, 2 H), 1.14 - 1.34 (m, 3 H), 1.60 (d, J=3.51 Hz, 2 H), 1.69 - 1.81 (m, 4 H), 3.20 (d, J=7.03 Hz, 2 H), 4.08 (s, 3 H), 7.02 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 7.44 - 7.64 (m, 3 H, 7.93 (d, J=8.01 Hz, 1 H), 8.28 - 8.40 (m, 2 H), 8.51 (d, J=8.40 Hz, 1 H), 9.27 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ 418.0.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2005/000752

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 213/89, C07D 405/12, A61K 31/44, A61K 31/4433, A61P 25/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, 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.
A	WO 0039117 A1 (ELI LILLY AND COMPANY), 6 July 2000 (06.07.2000) --	1-18
A	WO 2004029026 A1 (GLAXO GROUP LIMITED), 8 April 2004 (08.04.2004) -----	1-18

 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	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 6 Sept 2005	Date of mailing of the international search report 08-09-2005
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86	Authorized officer Solveig Gustavsson/MP Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2005/000752

Box No. 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.: 16 - 17
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 16-17 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been carried out for these claims, based on the alleged effects of the compounds.
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 No. 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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2005/000752

WO	0039117	A1	06/07/2000	AT	240316	T	15/05/2003
				AU	2364600	A	31/07/2000
				CA	2358095	A	06/07/2000
				DE	69907963	D	00/00/0000
				EP	1140905	A,B	10/10/2001
				JP	2002533453	T	08/10/2002
				US	6601111	B	29/07/2003
				US	6689780	B	10/02/2004

WO	2004029026	A1	08/04/2004	AU	2003268907	A	00/00/0000
				CA	2500231	A	08/04/2004
				GB	0222493	D	00/00/0000

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 3

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

(72)発明者 ジーピン・リワー

カナダ国ケベックH 4 S 1 Z 9 . モントリオール . サンローラン . フレデリック - バンティング
7 1 7 1 . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・モントリオール

(72)発明者 クリストファー・ウォールポール

カナダ国ケベックH 4 S 1 Z 9 . モントリオール . サンローラン . フレデリック - バンティング
7 1 7 1 . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・モントリオール

(72)発明者 チョン - ヨン・ウェイ

カナダ国ケベックH 4 S 1 Z 9 . モントリオール . サンローラン . フレデリック - バンティング
7 1 7 1 . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・モントリオール

(72)発明者 ホワ・ヤン

カナダ国ケベックH 4 S 1 Z 9 . モントリオール . サンローラン . フレデリック - バンティング
7 1 7 1 . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・モントリオール

F ターム(参考) 4C055 AA17 BA02 BA58 BB03 CA02 CA53 CB04 DA01 FA01

4C063 AA01 BB09 CC78 DD12 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC17 GA02 GA08 MA01 MA04 NA14
ZA01 ZA03 ZA16 ZA36 ZA40 ZA66 ZB26