

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5437812号
(P5437812)

(45) 発行日 平成26年3月12日 (2014. 3. 12)

(24) 登録日 平成25年12月20日 (2013. 12. 20)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 403/06 (2006. 01)

C O 7 D 403/06

C O 7 D 403/12 (2006. 01)

C O 7 D 403/12

A 6 1 K 31/4155 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4155

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 3/04 (2006. 01)

A 6 1 P 3/04

請求項の数 5 (全 50 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-542195 (P2009-542195)
 (86) (22) 出願日 平成19年12月17日 (2007. 12. 17)
 (65) 公表番号 特表2010-513435 (P2010-513435A)
 (43) 公表日 平成22年4月30日 (2010. 4. 30)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2007/004831
 (87) 国際公開番号 W02008/075012
 (87) 国際公開日 平成20年6月26日 (2008. 6. 26)
 審査請求日 平成22年12月15日 (2010. 12. 15)
 (31) 優先権主張番号 0625197. 9
 (32) 優先日 平成18年12月18日 (2006. 12. 18)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)
 (31) 優先権主張番号 0717998. 9
 (32) 優先日 平成19年9月14日 (2007. 9. 14)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 506312478
 7ティーエム ファーマ エイ/エス
 7 TM PHARMA A/S
 デンマーク、ディーケー-2970 ホー
 ショルム、フレムティッツヴェイ 3
 Fremtidsvej 3, DK-29
 70 Hoersholm, DENMAR
 K
 (74) 代理人 100065248
 弁理士 野河 信太郎
 (72) 発明者 クーパー, マーティン
 デンマーク、ディーケー-2970 ホー
 ショルム、フレムティッツヴェイ 3、7
 ティーエム ファーマ エイ/エス

最終頁に続く

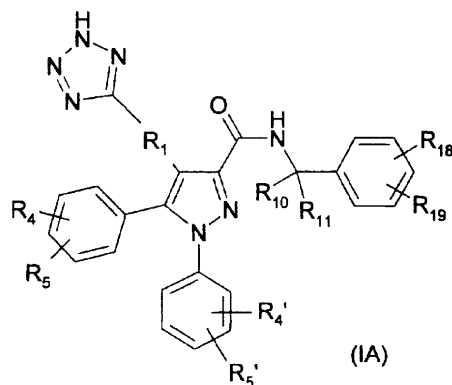
(54) 【発明の名称】 C B 1 受容体モジュレーター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (IA) :

【化 5】



(式中、

-R₁-は、-CH₂-、-CH(OH)-、-CH(CH₃)-、-CH₂O-* (式中、アスタリスクを付した結合手は、ピラゾール環に結合する)又は-CH₂OCH₂-であり、

R₁₀は水素であり、R₁₁はメチルであるか；又はR₁₀及びR₁₁はともにメチルであるか；又はR₁₀及びR₁₁は、それらが結合する炭素原子と一緒に、シクロプロピル環を形成し；

R₄、R₅、R₄'及びR₅'は独立して、水素、-F、-CN及び-Clから選択され；

R₁₈及びR₁₉は独立して、水素、-F、-Cl、-Br、-CN、CF₃、-OCF₃及び-SO₂CH₃から選択される)

を有する化合物、又はその塩、水和物、溶媒和物、単独の鏡像異性体若しくはN-オキサイド。

【請求項2】

R₁₀が水素であり、R₁₁がメチルであり、R₁₀及びR₁₁が結合する炭素原子での立体化学的配置がRである請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

{1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-3-[1-(4-フルオロ-フェニル)-1-メチル-エチルカルバモイル]-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸、
 (S)-2-[3-[(R)-1-(4-プロモ-フェニル)-エチルカルバモイル]-1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イルオキシ]-プロピオン酸、
 {1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-3-[(R)-1-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチルカルバモイル]-1H-ピラゾール-4-イルオキシ}-酢酸、
 (R)-2-[3-[(R)-1-(4-プロモ-フェニル)-エチルカルバモイル]-1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イルオキシ]-プロピオン酸、
 {1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-3-[(R)-1-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチルカルバモイル]-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸、
 [3-[(R)-1-(4-プロモ-フェニル)-エチルカルバモイル]-1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸、
 (1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-3-{メチル-[(R)-1-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-カルバモイル}-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸、
 (1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-3-{メチル-[1-(4-メチルスルホニル-フェニル)-エチル]-カルバモイル}-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸、
 (1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-3-{メチル-[(R)-1-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-エチル]-カルバモイル}-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸、
 (1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-3-{メチル-[(R)-1-(3-クロロ-4-フルオロメトキシ-フェニル)-エチル]-カルバモイル}-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸、
 2-{1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-3-{メチル-[(R)-1-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-カルバモイル}-1H-ピラゾール-4-イル}-プロピオン酸、
 (1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-3-{メチル-[(R)-1-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-カルバモイル}-1H-ピラゾール-4-イル)-2-ヒドロキシ酢酸、
 1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [1-(4-プロモ-フェニル)-エチル]-アミド、
 1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1,1-ジメチル-2-フェニル-エチル)-アミド、
 1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [(R)-1-(4-プロモ-フェニル)-エチル]-アミド、
 1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [(S)-1-(4-プロモ-フェニル)-エチル]-アミド、
 5-(4-クロロ-フェニル)-1-(2-クロロ-フェニル)-4-(2H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロ-フェニル)-1,1-ジメチル-エチル]-アミド、
 5-(4-クロロ-フェニル)-1-(2-クロロ-フェニル)-4-(2H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [(R)-1-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-アミド、
 1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [1-(4-フルオロ-フェニル)-1-メチル-エチル]-アミド、
 1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [(R)-1-(4-フルオロ-フェニル)-エチル]-アミド、
 1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-

10

20

30

40

50

50

、
 1-(2-フルオロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-1
 H-ピラゾール-3-カルボン酸 [(R)-1-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-エチル]-アミ
 ド、

1-(2-フルオロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-1
 H-ピラゾール-3-カルボン酸 [(R)-1-(3-フルオロ-フェニル)-エチル]-アミド、

1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イルメトキシ)-1
 H-ピラゾール-3-カルボン酸 [(R)-1-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-アミド

、
 5-(4-クロロ-フェニル)-1-(2-フルオロ-フェニル)-4-(2H-テトラゾール-5-イルメチル)-1
 H-ピラゾール-3-カルボン酸 [(R)-1-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-アミド

10

、
 5-(4-クロロ-フェニル)-1-(2-フルオロ-フェニル)-4-(2H-テトラゾール-5-イルメチル)-1
 H-ピラゾール-3-カルボン酸 [(R)-1-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-エチル]-アミ
 ド

並びにそれらの塩、水和物及び溶媒和物からなる群より選択される化合物。

【請求項 4】

請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物を、1種又は複数種の医薬的に許容される担体
 又は賦形剤とともに含む医薬組成物。

【請求項 5】

20

メタボリックシンドローム、2型糖尿病、心血管疾患、代謝性機能不全、代謝性疾患若
 しくは障害、又は肝疾患から選択される肥満及び過体重に直接又は間接的に関連する疾患
 及び状態の治療のため、又は摂食障害、嗜癮障害、精神障害、神経障害、性的機能不全、
 生殖不全、肝疾患又は繊維症関連疾患の治療のための請求項4に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、カンナビノイド受容体CB1のモジュレーターであり、このような受容体の通
 常のシグナル伝達活性を抑制する化合物に関する。本発明は、さらに、CB1受容体シグナ
 ル伝達活性により媒介される疾患又は状態の治療、例えば肥満及び過体重の治療、体重増
 加の防止、肥満及び過体重に直接又は間接的に関連する疾患及び状態の治療、例えばメタ
 ボリックシンドローム、2型糖尿病、心血管疾患、過肥、過体重若しくは正常体重(normo
 weight)の個体における代謝不全、代謝疾患若しくは障害、癌、肝疾患及び以下に述べるそ
 の他の2次疾患の治療、並びに肥満及び過体重には必ずしも関連しないいくつかの障害の
 治療、例えば摂食障害(eating disorders)、嗜癮障害(addictive disorders)、精神障害
 、神経障害、性的機能不全、生殖不全(reproductive dysfunctions)、肝疾患、繊維症関
 連疾患及び以下に記載するその他の臨床上的適応症の治療のための、上記の化合物を用い
 る組成物及び方法に関する。本発明は、本発明の化合物を含有する医薬組成物、及びこの
 ような障害のために、他の治療との組み合わせで該化合物を用いることにも関する。

30

【背景技術】

40

【0002】

北米及びほとんどの欧州の国々での肥満の罹患率は、最近20年間で2倍以上になり、成
 人人口の半分以上が現在、過体重又は過肥である。肥満は、現在では、慢性疾患であり、
 重要な世界的健康問題であると認識されている(Fiegatら, 1998, Int. J. Obesity 22:39
 ~ 47, Mokdadら, 1999, JAMA 282:1519 ~ 1522; Halford, 2006, Appetite, 46, 6 ~ 10)。
 肥満の「確認し得る徴候及び症状」は、脂肪又は脂肪組織の過剰な蓄積、脂肪細胞のサイ
 ズ又は数の増加(脂肪細胞の分化)、インスリン耐性、グルコースレベルの増加(高血糖)、
 血圧増加、コレステロール及びトリグリセリドのレベルの上昇、並びに高比重リポタンパ
 クレベルの減少を含む。肥満は、2型糖尿病、冠動脈性心疾患、卒中、高血圧、種々の癌
 及び多くの他の主要な病気についての著しく上昇した危険性、並びに全ての原因による全

50

体的な死亡率に関連する(Mustら, 1999, JAMA 282:1523~1529, Calleら, 1999, N. Engl. J. Med. 341:1097~1105)。心血管疾患及び2型糖尿病についての代謝危険因子の群は、しばしば、メタボリックシンドローム、シンドロームX又はインスリン耐性シンドロームとよばれる。メタボリックシンドロームXの主な構成要素は、過剰な腹部脂肪(内臓男性型又はリング型脂肪症としても知られる)、アテローム性脂質代謝異常(高比重リポタンパクコレステロール(HDL-C)の減少、トリグリセリドの上昇)、高血圧、高血糖(2型糖尿病、又は空腹時血糖異常、耐糖能障害若しくはインスリン抵抗性)、炎症誘発性状態、及び血栓形成促進性状態(AHA/NHLBI/ADA Conference Proceedings, Circulation 2004; 109:551~556を参照)を含む。メタボリックシンドロームに関連する他の異常は、しばしば、アポリポタンパク B濃度の増加、低アディポネクチン血漿レベル、小型高密度低比重リポタンパク(LDL)粒子、高尿酸血症、非アルコール性脂肪性肝炎/脂肪肝、肝トランスアミナーゼの上昇、ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ及び微量アルブミン尿症を含む。

10

【0003】

肥満と同様に、糖尿病のような肥満関連疾患の罹患率も、上昇し続けている。体重減少が、過肥の患者には重要である。なぜなら、これは、心血管及び代謝の値を改善して、肥満に関連する罹患率及び死亡率を減少させ得るからである(Blackburn, 1999, Am. J. Clin. Nutr. 69:347~349, Galuskaら, 1999, JAMA 282:1576)。体重の5~10%の減少は、空腹時及び食後の血糖、HbA1c (グリコシル化ヘモグロビン)、インスリン、全血漿コレステロール、低比重リポタンパク(LDL)、トリグリセリド、尿酸及び血圧のレベルのような代謝パラメータを実質的に改善でき、糖尿病、癌及び心血管疾患の発生の危険性を低減できる(Goldstein, 1992, J. Obesity, 6, 397~415)。

20

【0004】

よって、肥満及び肥満関連障害の治療の第一の目的は、体重減少である。最初に、治療は、薬理学的療法を用いる療法により増強された食餌及び生活習慣の変更に基づく。しかし、運動及びカロリーの食餌による摂取の低減は過肥の状態を改善できるが、この治療の遵守は、定着した生活習慣、及び特に高脂質含有食品のような食品の過剰消費のために、非常に乏しい。さらに、体重減少を促進するための利用可能な薬理学的療法での治療は、副作用の経験、禁忌又は陽性の応答がないことを理由として、多くの過肥患者に適切な利益を与えることができていない。よって、肥満の管理のための新しい代替の治療を開発することが望まれている。

30

【0005】

いくつかの潜在的な抗肥満薬が、現在、研究されている(概説として、Bays, 2004, Obesity Research, 12, 1197~1211を参照)。例えば、以下のものである。

i) 神経伝達物質又は神経イオンチャンネルに影響する中枢神経系薬(例えば抗うつ薬(ブプロピオン)、ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(GW320659)、選択的5HT_{2c}受容体アゴニスト、抗痙攣薬(トピラマート、ゾニサミド)、いくつかのドーパミンアンタゴニスト、カンナビノイドCB-1受容体アンタゴニスト(リモナバン)；

【0006】

ii) レプチン/インスリン/中枢神経系経路の薬(例えばレプチンアナログ、レプチン輸送及び/又は受容体プロモーター、CNTF (Axokine)、NPYアンタゴニスト、AgRPアンタゴニスト、POMCプロモーター、CARTプロモーター、MSHアナログ、MC4受容体アゴニスト、インスリン代謝/活性に影響する薬[PTP-1B阻害剤、PPAR受容体アンタゴニスト、短時間作用のD2アゴニスト(エルゴセット)、ソマトスタチンアゴニスト(オクトレオチド)、及びアディポネクチン/Acrp30 (ファモシキシン、すなわち脂肪酸代謝酸化誘導剤(Fatty Acid Metabolic Oxidation Inducer))]；

40

iii) 胃腸-神経経路の作用薬(例えば、CCK及びPYY活性を増加させる薬、GLP-1活性を増加させる薬(エクステンディン4、リラグルチド、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤)、グレリン活性を減少させる薬、アミリン(プラムリンチド)、ニューロペプチドYアゴニスト)；

【0007】

50

iv) 安静代謝率を増加させ得る薬(ベータ-3アゴニスト、UCPホモログ、甲状腺受容体アゴニスト)；並びに

v) 他のより多様な薬、例えば(MCH)メラニン凝集ホルモンアンタゴニスト、フィタノールアナログ、機能性油、P57、アミラーゼ阻害剤、成長ホルモンフラグメント、DHEASの合成アナログ(フルアステロン)、脂肪細胞11ベータ-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型活性のアンタゴニスト、CRHアゴニスト、カルボキシペプチダーゼ阻害剤、脂肪酸合成の阻害剤(セルレニン及びC75)、インダノン/インダノール、アミノステロール類(トロズスクエミン(trodusquemine))及びその他の胃腸リパーゼ阻害剤(ATL962)。

【0008】

肥満治療に有効な薬剤は、次のような種々の機構により作用し得る：食物摂取の低減(例えば、満腹又は満腹シグナルの誘発により)、代謝の変更(例えば、栄養分の吸収を改変することにより、例えば脂質吸収の阻害により)、エネルギー消費の増加(例えば熱発生の増加)、脂質生成の阻害、又は脂肪細胞アポトーシスの刺激。しかし、肥満治療のための薬剤は、ほとんど利用可能でない(概説として、Gadde及びAllison, 2006, *Circulation*, 114, 974~984; Weigle, 2003, *J Clin Endocrinol Metab.*, 88, 2462~2469; Schiöth, 2006, *CNS Neurol. Disorders Drug Targets*, 5, 241~249を参照)。シブトラミンは、セロトニン及びノルエピネフリンのシナプス前再取り込みの中枢作用性混合阻害剤である。オルリスタットは、腸での脂質吸収を低減する胃腸リパーゼの阻害剤である。リモナバン(SR141716、アコンプリア(Acomplia、登録商標))は、肥満の治療について最近承認された中枢作用性及び末梢作用性のカンナビノイドCB1モジュレーターである(アンタゴニスト及びインバースアゴニスト)(概説として、Pagottoら, 2006, *Endocrine Reviews*, 27, 73~100を参照；第IIIフェーズ臨床試験の報告についてはDespresら, 2005, *N. Engl. J. Med.* 353, 212; van Gaalら, 2005, *Lancet*, 16, 1389; Pi-Sunyerら, 2006, *JAMA*, 295, 761を参照)。

【0009】

現在、2つのカンナビノイド受容体が特徴決定されている：CB1、哺乳動物の脳及び末梢組織のその他のいくつかの部位で見出される受容体；及びCB2、免疫系に関連する細胞で主に見出される末梢受容体。カンナビノイドCB1及びCB2受容体モジュレーターについての概説は、Pertwee, 2000, *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 9, 1553~1571及びMuccioli, 2005, *Cur. Med. Chem.*, 12, 1361~1394を参照。証拠の実体は、CB1アンタゴニスト(例えばリモナバン)がエネルギーホメオスタシスを調節でき、CB1アンタゴニストが、食物摂取を調節し、脂質生成プロセスを末梢で遮断することができることを示す(Pagottoら, 2006, *Endocrine Reviews*, 27, 73~100; Tucciら, 2006, *Curr. Med. Chem.* 13, 2669~2680; Lange及びKruse, 2004, *Current Opinion in Drug Discovery & Dev.*, 7, 498~506)。CB1アンタゴニストの末梢での効果は、いくつかの標的器官及び機構により媒介され得る：例えば、i) 肝臓：新しい脂質生成の遮断、ii) 筋肉：グルコース取り込みの増大、iii) 脂肪組織：アディポネクチンの発現及び/又は分泌の刺激、脂質生成酵素の阻害、GLUT4の刺激、無益回路の作製、iv) 膵臓：インスリン調節、及びv) 胃腸管：満腹シグナルの刺激。

【0010】

リモナバン(アコンプリア(登録商標))は、肥満の治療のための食餌及び運動の補助剤として承認されている。体重及び代謝パラメータに対する影響(血漿トリグリセリドレベル、HDLコレステロールレベル、血漿インスリンレベル、HbA1c [グリコシル化ヘモグロビン]レベル、インスリン抵抗性及びアディポネクチンレベル)は、非常に見込みがあるが、おそらく中枢媒介性(精神障害及び神経系障害)の望ましくない副作用、例えば不安、抑うつ障害、睡眠障害、悪心及び嘔吐がある(<http://emc.medicines.org.uk> ; <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/acompria/AcompriaEparScientificD-en.pdf>を参照)。よって、異なる薬物動態プロファイル、薬理学的プロファイル及び副作用プロファイルに関連する代替のCB1受容体アンタゴニストに対する必要性がある。

【0011】

CB1受容体は、多くの疾患状態において起動される(Pacherら, 2006, Pharmacol. Rev, 58, 389~462による概説を参照)。CB1受容体活性のモジュレーターは、肥満及び過体重のようなCB1受容体調節に関連する疾患及び状態の治療、(例えば、投薬又は喫煙の停止により誘発される)体重増加の防止、並びに以下のような肥満に直接又は間接的に関連する疾患及び状態の治療において有用であり得る(Bray, 2004, J. Clin. Endocrinol. Metab. 89, 2583~9; Mansonら, 1995, N. Engl. J. Med. 333, 677~85; Grundy, 2004, J. Clin. Endocrinol. Metab. 89, 2595~600; Espositoら, 2004, JAMA 291; 2978~84; Ejerbl adら, 2006; J. Am. Soc. Nephrol. 17, 695-702; Whitmerら, 2005, BMJ 330 (7504), 1360を参照) :

- メタボリックシンドローム、シンドロームX又はインスリン抵抗性シンドロームともよばれる、

10

- 2型糖尿病、

- 心血管疾患(例えば動脈瘤、口峡炎、不整脈、アテローム性動脈硬化症、心筋症、脳血管発作(卒中)、脳血管障害、先天性心疾患、うっ血性心不全、心筋炎、弁疾患、冠動脈疾患、拡張型心筋症、拡張期不全、心内膜炎、高い血圧(高血圧)、肥大性心筋症及びそれに関連する不整脈とめまい、僧帽弁逸脱症候群、心筋梗塞(心臓発作)、静脈血栓塞栓症、静脈瘤及び肺塞栓、炎症誘発性状態、血栓症の傾向の増加(血栓形成促進性状態)、並びに頭蓋内圧亢進、

- 過肥、過体重又は正常体重の個体における代謝不全(例えば、脂質代謝異常、高脂血症、低HDL及び/又は高LDLコレステロールレベル、高トリグリセリド血症、低アディポネクチンレベル、耐糖能障害、インスリン抵抗性、HbA1c [グリコシル化ヘモグロビン]レベルの増加、糖尿病、2型糖尿病、代謝活性の低下)、

20

- 代謝疾患又は障害(異常代謝プロセスからの逸脱があるか又は異常代謝プロセスにより引き起こされる状態; 遺伝酵素異常により先天性であり得るか、又は内分泌器官の疾患若しくは代謝上重要な器官、例えば肝臓の不全により獲得され得る)、

- 癌(例えば結腸直腸癌、乳癌、子宮癌、結腸癌)、

- 肝疾患(例えば、非アルコール性脂肪性肝炎、脂肪肝、脂肪症、肝繊維症、肝硬変)、並びに

- 肥満及び過体重に関連する他の2次疾患、例えば月経障害、胃食道逆流症、胆石症(胆石)、ヘルニア、尿失禁、慢性腎不全、性機能低下(男性)、死産、伸展裂創、黒色表皮腫、リンパ浮腫、蜂巣炎、カルブンケル、間擦疹、尿酸過剰血症、不動症、骨関節炎、腰痛、知覚異常性大腿神経痛、頭痛、手根管圧迫症候群、認知症、特発性呼吸困難、妨害性睡眠時無呼吸、低換気症候群、ピックウィック症候群、喘息、うつ、低自己評価、身体醜形障害、社会的標徴形成。

30

【0012】

CB1受容体は、以下のような、肥満及び過体重には必ずしも関連しない多くの疾患及び状態において起動される :

- 摂食障害、

- 嗜癖障害(例えば、マリファナ、覚醒剤、ニコチン、アルコール、コカイン及びオピエート類への嗜癖)、

40

- 精神障害(例えば、統合失調症、統合失調感情障害、双極性障害、不安、パニック障害)、

- 神経障害、

- 性的機能不全(例えば勃起障害)、

- 生殖不全(例えば、多嚢胞卵巣、不妊症)、

- 肝疾患(例えば、ウイルス性肝炎、その他の感染性疾患における肝不全、炎症性肝疾患(例えば自己免疫肝炎)、アルコール性肝疾患、中毒性肝疾患、肝腫瘍(例えば、肝細胞癌、原発性肝細胞癌、肝癌、胆管癌、肝芽腫、肝臓の血管肉腫、クッパー星細胞肉腫、その他の肝臓の肉腫)、脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎、肝繊維症、肝硬変、硬変門脈圧亢進、代謝性肝疾患(例えば、ヘモクロマトーシス、ウィルソン病、ギルバート症候群

50

、クリグラー-ナジャー症候群、デュピン-ジョンソン症候群、ローター症候群))、
- 繊維症関連疾患(例えば、脾臓及び肺の嚢胞性繊維症、心内膜心筋繊維症、特発性心筋症、特発性肺繊維症、びまん性実質性肺疾患、縦隔繊維症、骨髄繊維症、精管切除後疼痛症候群、後腹膜繊維症、進行性塊状繊維症、増殖性繊維症、腫瘍性繊維症、鎌状赤血球貧血は脾臓の肥大及び最終的には繊維症を引き起こし得る)、
- その他の臨床上的適応症、例えば癲癇、骨粗鬆症、関節リウマチ、炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎(UC)及びクローン病(CD)、うっ血性閉塞性肺疾患(COPD)、炎症、炎症性疼痛、アテローム性動脈硬化症、下痢、喘息、便秘、皮膚疾患、緑内障及び毛髪損失。

【0013】

肥満は、以下の：

- i) 心血管(高血圧、うっ血性心筋症、静脈瘤、肺塞栓、冠動脈性心疾患[CHD]、神経学的(卒中、特発性頭蓋内圧亢進、知覚異常性大腿神経痛)、
 - ii) 呼吸器(呼吸困難、妨害性睡眠時無呼吸、低換気症候群、ピックウィック症候群、喘息)、
 - iii) 筋骨格(不動症、変性性骨関節炎、腰痛)、
 - iv) 皮膚(皮膚裂線又は「伸展裂創」、下肢の静脈うっ血、リンパ浮腫、蜂巣炎、間擦疹、カルブンケル、黒色表皮腫、懸垂繊維腫)、
 - v) 胃腸(胃食道逆流症、非アルコール性脂肪肝/脂肪肝、胆石症、ヘルニア、結腸癌)、
 - vi) 尿生殖器(ストレス失禁、肥満関連糸球体症、乳癌及び子宮癌)、
 - vii) 精神(うつ及び低自己評価、生活の質の悪化)、並びに
 - viii) 内分泌(メタボリックシンドローム、2型糖尿病、脂質代謝異常、女性でのアンドロゲン過剰症、多嚢胞卵巣、月経困難症、不妊症、妊娠合併症、男性性機能低下)
- を含む種々の体の組織を巻き込む同時罹患率(co-morbidities)の危険性を導くか又は著しく増大させるので(Bays, 2004, Obesity Research, 12, 1197~1211を参照)、このような疾患の治療に用いられる投薬とともにCB1モジュレーターを組み合わせたことも有用である。肥満に関連しない疾患、例えば摂食障害、嗜癮障害、精神障害、神経障害、性的機能不全、生殖不全、肝疾患、繊維症関連疾患及び肥満に関連しないその他の臨床上的適応症の治療に用いられる投薬とともにCB1モジュレーターを組み合わせたことも有用である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

本発明は、カンナビノイド受容体CB1の活性を調節するピラゾール化合物のクラスを入手可能とする。以下の文献は、CB1調節活性を有する他のピラゾール化合物に関する：WO1997021682、WO1997019063、WO2000046209、WO2001058869、WO200129007、WO2003088968、WO2003020217、WO2004052864、WO2005080343、WO2006067443、WO2006087480、WO 2006 133926、EP00576357、EP00658546、US20030199536、US20040119972、US20040192667、US20050261281、US20050624941、US2006028084、US20060509367、J. Med. Chem. 1999 42, 769~776、Biochem. Pharmacol, 2000, 60, 1315~1323、J. Med. Chem. 2003, 46, 642~645、Bioorg & Med. Chem. Lett. 2004, 14, 2393~2395、Current Med. Chem. 2005, 12, 1361~1394。

【課題を解決するための手段】

【0015】

本明細書に記載されるように、本発明の化合物は、肥満及び過体重の治療、体重増加の予防、並びにCB1受容体の通常シグナル伝達活性の抑制により利益を受ける上記の疾患及び状態の治療に有用である。上記のように、このような疾患及び状態は、肥満及び過体重、並びに肥満及び過体重に直接又は間接的に関連するもの(例えばメタボリックシンドローム、2型糖尿病、心血管疾患、代謝性障害、癌、肝疾患及び他の2次疾患)、並びに肥満には関連しないであろういくつかの疾患(例えば、摂食障害、嗜癮障害、精神障害、神経障害、性的機能不全、生殖不全、肝疾患、繊維症関連疾患及びその他の臨床上的適応症)を含む。これらは、哺乳動物における体重及びエネルギー消費の調節、並びにメタボリ

10

20

30

40

50

ックシンドロームに関わる血漿パラメータ、例えば低HDL及び／又は高LDLコレステロールレベル、並びに／或いは小型高密度LDL粒子、高トリグリセリドレベル、低アディポネクチンレベル及び高HbA1c [グリコシル化ヘモグロビン]レベルの調節、並びにメタボリックシンドロームのその他の特徴、例えば耐糖能障害、インスリン抵抗性、腹部内及び周囲の過剰脂肪組織、非アルコール性脂肪性肝炎、脂肪肝、脂肪症、肝繊維症、肝硬変、肝腫瘍、代謝性肝疾患及び高い血圧の調節に有用である。

【 0 0 1 6 】

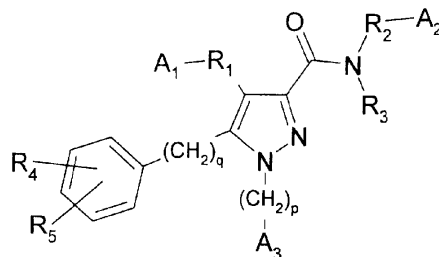
本発明の化合物は、多様な物理化学的特性を示し、末梢CB1受容体及び多様な程度で中枢CB1受容体の調節に有用である。CB1受容体に対する中枢作用の低下に関連する本発明のこれらの化合物は、精神的及び神経系の副作用を誘発する傾向が低いと考えられる。

10

【 0 0 1 7 】

係属中の国際特許出願第PCT/EP2005/005726号は、式：

【 化 1 】



20

【 0 0 1 8 】

(式中、

A₁は、水素、-COOH又はテトラゾリルであり、A₂は、水素、-COOH、テトラゾリル、-CN、-CF₃、-COR₆、-SO₂R₆、-OR₇、-NR₇R₈、-NHCOR₆、又は-NR₇SO₂R₈であるが、但し、A₁及びA₂の一方は、

-COOH又はテトラゾリルのいずれかであり；

pは、0又は1であり、A₃は、フェニル又はシクロアルキルであって、これらのいずれもR₄及び／又はR₅で任意に置換されていてもよく；

qは、0又は1であり；

R₁は、結合手、又は-(CH₂)_aB₁(CH₂)_b- (式中、a及びbは独立して、0、1、2又は3であるが、但し、a+bは4以下であり、B₁は、-CO-、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-CH₂-、-CHOH-、又は-NR₇-であり；

30

【 0 0 1 9 】

R₂は、結合手、-(CH₂)_aB₁(CH₂)_b-、又は-[(CH₂)_aB₁(CH₂)_b]_n-A₄-[(CH₂)_cB₂(CH₂)_d]_m- (式中、a、b及びB₁は、R₁について定義したとおりであり；B₂は、B₁について定義したとおりであり、c及びdは独立して、0、1、2又は3であるが、但し、a+b+c+dは6以下であり、n及びmは独立して、0又は1であり、A₄は、3～8環原子を有するモノ炭素環式又はモノ複素環式環であり、-F、-Cl、-Br、-CN、-CF₃、C₁～C₄アルキル、シクロアルキル、-OR₉、オキソ又は-NR₇R₈の1つ又は複数で任意に置換されていてもよい)であり；

R₃は、水素、C₁～C₄アルキル、シクロアルキル、-CF₃、-OR₉、-NR₇R₈、-(CH₂)_sCOR₆、-(CH₂)_sSO₂R₆、-(CH₂)_sNR₇COR₆、-(CH₂)_sNR₇COOR₈、-(CH₂)_sNR₇SO₂R₆ (式中、sは1、2、3又は4である)であり；

40

R₄及びR₅は独立して、-R₉、-CN、-F、-Cl、-Br、-OR₉、-NR₇R₈、-NR₇COR₆、-NR₇SO₂R₆、-COR₆、-SR₉、-SOR₉、-SO₂R₆、-(C₁～C₄アルキル)OR₉、-(C₁～C₄アルキル)NR₇R₈、-(C₁～C₄アルキル)NR₇COR₆、-(C₁～C₄アルキル)NR₇COOR₈、-(C₁～C₄アルキル)NR₇SO₂R₆、-(C₁～C₄アルキル)COR₆、-(C₁～C₄アルキル)SO₂R₆、-NR₇COOR₈、又は-[N-(C₁～C₄アルキル)]-テトラゾリルであり；

【 0 0 2 0 】

R₆は、C₁～C₄アルキル、シクロアルキル、-CF₃又は-NR₇R₈であり；

R₇及びR₈は独立して、水素、C₁～C₄アルキル又はシクロアルキルであり；

50

R_9 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロアルキル、完全に又は部分的にフッ素化された $C_1 \sim C_4$ アルキルである)

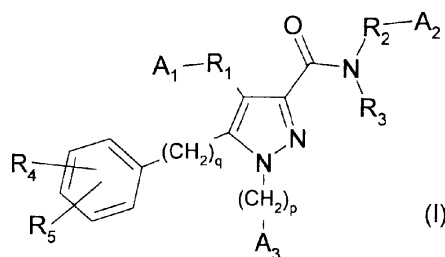
の、CB1受容体調節活性を有する化合物に関する。

【0021】

本発明が関係する化合物は、 $-R_1$ -基及び/又は $-N(R_2)-R_3-A_2$ 基の点で、PCTEP2005/005726のものとは原則的に構造が異なる。

本発明の第1の態様によると、式(I)の化合物、又はその塩、水和物、溶媒和物、単独の鏡像異性体若しくはN-オキサイドが提供される：

【化2】



【0022】

(式中、

A_1 は、水素、 $-COOH$ 又はテトラゾリルであり、 A_2 は、水素、 $-COOH$ 、テトラゾリルであるが、但し、 A_1 及び A_2 は、 $-COOH$ 又はテトラゾリルであり；

p は、0又は1であり、 A_3 は、フェニル又はシクロアルキルであり、これらのいずれも R_4 及び/又は R_5 で任意に置換されていてもよく；

q は、0又は1であり；

R_3 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロアルキル、 $-CF_3$ 、又は $-OR_9$ であり；

R_4 及び R_5 は独立して、 $-R_9$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OR_9$ 、 $-NR_7R_8$ 、 $-NR_7COR_6$ 、 $-NR_7SO_2R_6$ 、 $-COR_6$ 、 $-SR_9$ 、 $-SOR_9$ 、又は $-SO_2R_6$ であり；

R_6 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロアルキル、 $-CF_3$ 又は $-NR_7R_8$ であり；

R_7 及び R_8 は独立して、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又はシクロアルキルであり；

R_9 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロアルキル、又は完全に若しくは部分的にフッ素化された $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

【0023】

R_1 は、

(i) 結合手、又は

(ii) $-(CH_2)_aB_1(CH_2)_b-$ (式中、 a 及び b は独立して、0、1、2又は3であるが、但し、 $a+b$ は4以下である)、又は

(iii) $-C(R_{10})(R_{11})-^*$ 、 $-C(R_{10})(R_{11})-O-^*$ 、 $-C(R_{10})(R_{11})CH_2-^*$ 、 $-C(R_{10})(R_{11})CH_2-O-^*$ 、 $-CH_2C(R_{10})(R_{11})-^*$ 、 $-CH_2C(R_{10})(R_{11})-O-^*$ 、 $-CH_2-O-C(R_{10})(R_{11})-^*$ 、又は $-C(R_{10})(R_{11})-O-CH_2-^*$ (式中、アスタリスクを付した結合手は、ピラゾール環に結合する)

であり；

R_2 は、式 $-Q_1-[A_4]_v-[Q_2]_w-$ の2価の基であり；

A_4 は、3～8環原子を有する単環式で炭素環式又は単環式で複素環式の環であり、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロアルキル、 $-OR_9$ 、オキソ、 $-NR_7R_8$ 又は $-SO_2R_6$ の1つ又は複数で任意に置換されていてもよく；

【0024】

v 及び w は独立して、0又は1であり；

w が0である場合、 Q_1 は、 $-C(R_{10})(R_{11})-$ 、 $-CH_2-C(R_{10})(R_{11})-CH_2-$ 、又はいずれかの向きでの $-C(R_{10})(R_{11})CH_2-$ 若しくは $-CH_2-B-C(R_{10})(R_{11})-$ であり；

w が1である場合、

(i) Q_1 は、 $-C(R_{13})(R_{14})-$ 、 $-CH_2-C(R_{13})(R_{14})-CH_2-$ 、又はいずれかの向きでの $-C(R_{13})(R_{14})CH_2-$ 若しくは $-CH_2-B-C(R_{13})(R_{14})-$ であり、 Q_2 は、 $-C(R_{10})(R_{11})-$ 、又はいずれか

10

20

30

40

50

の向きでの-C(R₁₀)(R₁₁)-B-、-B-CH₂-C(R₁₀)(R₁₁)-、-B-C(R₁₀)(R₁₁)-CH₂-若しくは-CH₂-B-C(R₁₀)(R₁₁)-であるか；又は

(ii) Q₁は、-C(R₁₀)(R₁₁)-、-CH₂-C(R₁₀)(R₁₁)-CH₂-、又はいずれかの向きでの-C(R₁₀)(R₁₁)-CH₂-B-若しくは-CH₂-B-C(R₁₀)(R₁₁)-であり、Q₂は、-C(R₁₃)(R₁₄)-、又はいずれかの向きでの-C(R₁₃)(R₁₄)-B-、-B-CH₂-C(R₁₃)(R₁₄)-、-B-C(R₁₃)(R₁₄)-CH₂-若しくは-CH₂-B-C(R₁₃)(R₁₄)-であり；

Bは、-O-、-CH(OH)-、-SO₂-、-CH₂-、又は-NR₇-であり；

B₁は、-CO-、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-CH₂-、-CH(CH₃)-、-CHOH-、又は-NR₇であり；

R₁₀は、水素であり、R₁₁は、(C₁~C₃)アルキル若しくは-OHであるか；又はR₁₀及びR₁₁は、ともに(C₁~C₃)アルキルであるか；又はR₁₀及びR₁₁は、それらが結合する炭素原子と一緒に、(C₃~C₅)シクロアルキル環を形成し；

R₁₃及びR₁₄は独立して、水素若しくは(C₁~C₃)アルキルであるか；又はR₁₃及びR₁₄は、ともに(C₁~C₃)アルキルであるか；又はR₁₃及びR₁₄は、それらが結合する炭素原子と一緒に、(C₃~C₅)シクロアルキル環を形成する)。

【図面の簡単な説明】

【0025】

【図1】実施例1.7 (3及び10 mg/kg p.o.)又はリモナパン (3 mg/kg p.o.)での前処置(45分)あり又はなしでのCB1アゴニストR-(+)-WIN 55,212 (2.5 mg/kg)のi.p.投与後の胃腸の通過に対する影響を示す。

【発明を実施するための形態】

【0026】

本発明の第1の態様による化合物において、

存在する場合にA₄は、-F、-Cl、-Br、-CN、-CF₃、C₁~C₄アルキル、シクロアルキル、-OR₉、オキソ、又は-NR₇R₈の1つ又は複数で任意に置換されていてもよい、3~8環原子を有する単環式で炭素環式又は単環式で複素環式の環であってよく；

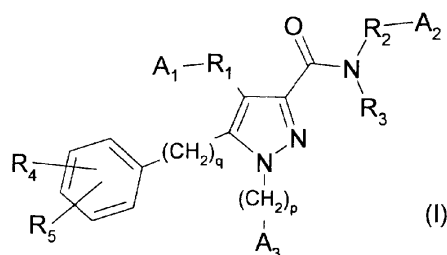
存在する場合にB₁は、-CO-、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-CH₂-、-CHOH-、又は-NR₇であってよく；

R₁₀は水素であってよく、一方R₁₁は(C₁~C₃)アルキルであってよい；又はR₁₀及びR₁₁はともに(C₁~C₃)アルキルであってよい；又はR₁₀及びR₁₁は、それらが結合する炭素原子と一緒に、(C₃~C₅)シクロアルキル環を形成していてもよい。

【0027】

よって、本発明は、式(I)の化合物、又はその塩、水和物、溶媒和物、単独の鏡像異性体若しくはN-オキサイドを含む；

【化3】



【0028】

(式中、

A₁は、水素、-COOH、又はテトラゾリルであり、A₂は、水素、-COOH又はテトラゾリルであるが、但し、A₁及びA₂の一方は、-COOH又はテトラゾリルのいずれかであり；

pは、0又は1であり、A₃は、フェニル又はシクロアルキルであり、これらのいずれもR₄及び/又はR₅で任意に置換されていてもよく；

qは、0又は1であり；

R₃は、水素、C₁~C₄アルキル、シクロアルキル、-CF₃、又は-OR₉であり；

R₄及びR₅は独立して、-R₉、-CN、-F、-Cl、-Br、-OR₉、-NR₇R₈、-NR₇COR₆、-NR₇SO₂R₆

10

20

30

40

50

、 $-\text{COR}_6$ 、 $-\text{SR}_9$ 、 $-\text{SOR}_9$ 、又は $-\text{SO}_2\text{R}_6$ であり；

R_6 は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、シクロアルキル、 $-\text{CF}_3$ 又は $-\text{NR}_7\text{R}_8$ であり；

R_7 及び R_8 は独立して、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $-\text{CF}_3$ 又はシクロアルキルであり；

R_9 は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、シクロアルキル、又は完全に若しくは部分的にフッ素化された $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルであり；

【0029】

R_1 は、

(i) 結合手、又は

(ii) $-(\text{CH}_2)_a\text{B}_1(\text{CH}_2)_b-$ (式中、 a 及び b は独立して、0、1、2又は3であるが、但し、 $a+b$ は1、2又は3である)、又は

(iii) $-\text{C}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})-$ 、又は $-\text{C}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})-\text{O}-\text{CH}_2-$ (式中、アスタリスクを付した結合手は、ピラゾール環に結合する)

であり；

R_2 は、式 $-\text{Q}_1-\text{A}_4-[\text{Q}_2]_w-$ (式中、アスタリスクを付した結合手は、 A_2 に結合する)の二価の基であり；

A_4 は、(i) 3～8環原子を有する単環式で炭素環式の環であり、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、シクロアルキル、 $-\text{OR}_9$ 、オキソ、 $-\text{NR}_7\text{R}_8$ 又は $-\text{SO}_2\text{R}_6$ の1つ又は複数で任意に置換されていてもよい；又は

(ii) 4～8環原子を有する単環式で複素環式の環であり、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、シクロアルキル、 $-\text{OR}_9$ 、オキソ、 $-\text{NR}_7\text{R}_8$ 又は $-\text{SO}_2\text{R}_6$ の1つ又は複数で任意に置換されていてもよく；

【0030】

w は0又は1であり、

w が0である場合、 Q_1 は、 $-\text{C}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})-\text{CH}_2-$ 、又はいずれかの向きでの $-\text{C}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})\text{CH}_2-$ 若しくは $-\text{CH}_2-\text{B}-\text{C}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})-$ であり；

w が1である場合、

(i) Q_1 は、 $-\text{C}(\text{R}_{13})(\text{R}_{14})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}_{13})(\text{R}_{14})-\text{CH}_2-$ 、又はいずれかの向きでの $-\text{C}(\text{R}_{13})(\text{R}_{14})\text{CH}_2-$ 若しくは $-\text{CH}_2-\text{B}-\text{C}(\text{R}_{13})(\text{R}_{14})-$ であり、 Q_2 は、 $-\text{C}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})-$ 、又はいずれかの向きでの $-\text{C}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})-\text{B}-$ 、 $-\text{B}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})-$ 、 $-\text{B}-\text{C}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})-\text{CH}_2-$ 若しくは $-\text{CH}_2-\text{B}-\text{C}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})-$ であるか；又は

(ii) Q_1 は、 $-\text{C}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})-\text{CH}_2-$ 、又はいずれかの向きでの $-\text{C}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})\text{CH}_2-\text{B}$ 若しくは $-\text{CH}_2-\text{B}-\text{C}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})-$ であり、 Q_2 は、 $-\text{C}(\text{R}_{13})(\text{R}_{14})-$ 、又はいずれかの向きでの $-\text{C}(\text{R}_{13})(\text{R}_{14})-\text{B}-$ 、 $-\text{B}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}_{13})(\text{R}_{14})-$ 、 $-\text{B}-\text{C}(\text{R}_{13})(\text{R}_{14})-\text{CH}_2-$ 若しくは $-\text{CH}_2-\text{B}-\text{C}(\text{R}_{13})(\text{R}_{14})-$ であり；

B は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{NR}_7-$ であるが、但し、 B が A_2 に直接結合する場合は、 B は、 $-\text{O}-$ でも $-\text{SO}_2-$ でも $-\text{NR}_7-$ でもなく；

B_1 は、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CHOH}-$ 、又は $-\text{NR}_7-$ であり；

R_{10} は、水素であり、 R_{11} は、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルキル若しくは $-\text{OH}$ であるか；又は R_{10} 及び R_{11} は、ともに $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルキルであるか；又は R_{10} 及び R_{11} は、それらが結合する炭素原子と一緒に、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_5)$ シクロアルキル環を形成し；

R_{13} 及び R_{14} は独立して、水素若しくは $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルキルであるか；又は R_{13} 及び R_{14} は、ともに $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルキルであるか；又は R_{13} 及び R_{14} は、それらが結合する炭素原子と一緒に、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_5)$ シクロアルキル環を形成する)。

【0031】

本発明の別の態様は、式(I)の化合物、又はその塩、水和物、溶媒和物若しくはN-オキサイドを、1種又は複数種の医薬的に許容される担体又は賦形剤とともに含む医薬組成物である。

本発明が関係する経口投与可能な化合物について、既知の医薬品化学の原理に従って、化合物の最大分子量が750であることが好ましく、650が最大であることがより好ましい。

10

20

30

40

50

【0032】

本発明が関係する化合物は、カンナビノイド受容体CB1の通常のシグナル伝達活性を抑制する。よって、本発明のさらなる態様は：

(i) 式(1)の化合物、又はその塩、水和物、溶媒和物若しくはN-オキサイドの、CB1受容体シグナル伝達活性により媒介される疾患又は状態の治療用組成物の製造における使用。このような疾患の例は、上記のとおりである；

(ii) CB1受容体シグナル伝達活性により媒介される疾患又は状態の治療方法であって、そのような疾患又は状態に罹患した対象に、式(1)の化合物、又はその塩、水和物、溶媒和物若しくはN-オキサイドの有効量を投与することを含む方法。ここでまた、このような治療の例は、上記のとおりである。

10

【0033】

用語

本明細書で用いる場合、用語「(C_a~C_b)アルキル」(ここで、a及びbは整数である)は、a~b個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖のアルキル基のことである。よって、例えばaが1でありbが6である場合、この用語は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル及びn-ヘキシルを含む。

本明細書で用いる場合、限定されていない用語「炭素環式」は、全て炭素の16個までの環原子を有する単環式、二環式又は三環式の基のことであり、アリール及びシクロアルキルを含む。

【0034】

20

本明細書で用いる場合、限定されていない用語「シクロアルキル」は、3~8個の炭素原子を有する単環式の飽和炭素環式基のことであり、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチルを含む。

本明細書で用いる場合、限定されていない用語「アリール」は、単環式、二環式又は三環式の炭素環式芳香族基のことであり、共有結合により直接連結された2つの単環式の炭素環式芳香族環を有する基を含む。このような基の例は、フェニル、ビフェニル及びナフチルである。

【0035】

本明細書で用いる場合、限定されていない用語「ヘテロアリール」は、S、N及びOから選択される1又は複数のヘテロ原子を含む単環式、二環式又は三環式の芳香族基のことであり、そのような単環式環を2つ有する基、又はそのような単環式環1つと1つの単環式アリール環とが共有結合により直接連結された基を含む。そのような基の例は、チエニル、ベンズチエニル、フリル、ベンズフリル、ピロリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、チアゾリル、ベンズチアゾリル、イソチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ベンズオキサゾリル、イソキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、ベンズトリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、インドリル及びインダゾリルである。

30

【0036】

本明細書で用いる場合、限定されていない用語「ヘテロシクリル」又は「複素環式」は、上記で定義される「ヘテロアリール」を含み、さらに、S、N及びOから選択される1又は複数のヘテロ原子を含む単環式、二環式又は三環式の非芳香族基、及びこのような1又は複数のヘテロ原子を含む単環式の非芳香族基からなり、該非芳香族基が別のそのような基又は単環式の炭素環式基に共有結合した基も意味する。そのような基の例は、ピロリル、フラニル、チエニル、ピペリジニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリジニル、ピリミジニル、モルホリニル、ピペラジニル、インドリル、モルホリニル、ベンズフラニル、ピラニル、イソキサゾリル、ベンズイミダゾリル、メチレンジオキシフェニル、エチレンジオキシフェニル、マレイミド及びスクシンイミド基である。

40

【0037】

50

その用語を用いるときの関係において特にそうでないと言及しない限りは、本明細書においていずれの部分に適用される用語「置換」は、4つまでの適合性の置換基で置換されることを意味し、そのそれぞれは独立して、例えば(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C₁~C₆)アルキル、メルカプト、メルカプト(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルキルチオ、ハロ(フルオロ、ブロモ及びクロロを含む)、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオのような完全又は部分的にフッ素化された(C₁~C₃)アルキル、(C₁~C₃)アルコキシ又は(C₁~C₃)アルキルチオ、ニトロ、ニトリル(-CN)、オキソ、フェニル、フェノキシ、5若しくは6環原子の単環式のヘテロアリアル又はヘテロアリアルオキシ、テトラゾリル、-COOR^A、-COR^A、-OCOR^A、-SO₂R^A、-CONR^{AR^B}、-SO₂NR^{AR^B}、-NR^{AR^B}、-OCONR^{AR^B}、-NR^BCOR^A、-NR^BCOOR^A、-NR^BSO₂OR^A、又は-NR^ACONR^{AR^B} (ここで、R^A及びR^Bは独立して水素又は(C₁~C₆)アルキル基であるか、或いはR^A及びR^Bが同じ窒素原子に結合する場合、R^A及びR^Bはその窒素と一緒に、環状アミノ環(例えばモルホリン、ピペリジニル又はピペラジニル環)を形成し得る)であり得る。置換基がフェニル、フェノキシ又は5若しくは6環原子の単環式のヘテロアリアル若しくはヘテロアリアルオキシである場合、そのフェニル又はヘテロアリアル環自体は、フェニル、フェノキシ、ヘテロアリアル又はヘテロアリアルオキシ以外の上記の置換基のいずれかで置換されていてもよい。「任意の置換基」は、上記の置換基の1つであり得る。

【0038】

本明細書で用いる場合、用語「塩」は、塩基付加塩、酸付加塩及び第4級塩を含む。酸性である本発明の化合物は、医薬的に許容される塩を含む塩を、例えばアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化ナトリウム及びカリウム；アルカリ土類金属水酸化物、例えば水酸化カルシウム、バリウム及びマグネシウムのような塩基と；例えばN-メチル-D-グルカミン、コリントリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、L-アルギニン、L-リジン、N-エチルピペリジン、ジベンジルアミンのような有機塩基と形成できる。塩基性であるこれらの化合物(1)は、医薬的に許容される塩を含む塩を、例えばハロゲン化水素酸、例えば塩化水素酸又は臭化水素酸、硫酸、硝酸又はリン酸などの無機酸と、酢酸、酒石酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、サリチル酸、クエン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、グルタミン酸、乳酸及びマンデル酸などの有機酸とともに形成できる。

適切な塩についての概説は、Stahl及びWermuthによるHandbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)を参照されたい。

【0039】

用語「溶媒和物」は、本明細書において、本発明の化合物と、1又は複数種の医薬的に許容される溶媒分子、例えばエタノールの化学量論量とを含む分子複合体を表すのに用いられる。用語「水和物」は、該溶媒が水である場合に用いられる。

【0040】

不斉原子又は回転拘束の存在により1又は複数種の立体異性体の形で存在し得る本発明が関係する化合物は、各キラル中心でR又はSの立体化学を有するいくつかの立体異性体として、又は各キラル軸でR又はSの立体化学を有するアトロプ異性体として存在できる。本発明は、このような鏡像異性体及びジアステレオマー並びにその混合物を全て含む。

【0041】

本発明の化合物は、その全ての多形及び晶癖、以下で定義されるそのプロドラッグ及び異性体(光学異性体、幾何異性体及び互変異性体を含む)、並びに同位体標識された式(1)の化合物を含む本明細書で定義される式(1)の化合物を含む。

式(1)の化合物のいわゆる「プロドラッグ」も、本発明の範囲内である。つまり、それら自体ではほとんど又は全く薬理活性を有さないであろう式(1)の化合物のある誘導体は、体内又は体に投与されたときに、例えば加水分解による開裂により、所望の活性を有する式(1)の化合物に変換され得る。このような誘導体は、「プロドラッグ」と呼ばれる。プロドラッグについてのさらなる情報は、Pro-drugs as Novel Delivery Systems, 第14

10

20

30

40

50

巻, ACS Symposium Series (T. Higuchi及びV.J. Stella)、及びBioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (E. B. Roche編, American Pharmaceutical Association; C.S. Larsen及びJ. Ostergaard, Design and application of prodrugs, In Textbook of Drug Design and Discovery, 第3版, 2002, Taylor and Francis)に見出され得る。

【0042】

本発明によるプロドラッグは、例えば、式(1)の化合物に存在する適切な官能基を、例えばH. BundgaardによるDesign of Prodrugs (Elsevier, 1985)に記載されるような「プロ部分(pro-moieties)」として当業者に知られるある部分で置き換えることにより製造できる。このような例は、カルボキシル基(例えば、アンピシリンのピバンピシリンプロドラッグで用いられる $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{tBu}$)、アミド($-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{NAIk}_2$)、又はアミジン($-\text{C}(=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_3)-\text{NH}_2$)のプロドラッグであり得る。

【0043】

本発明の範囲内には、式(1)の化合物の代謝物、すなわち、薬剤の投与の際にインビボで形成される化合物も含まれる。代謝物のいくつかの例は、以下のものを含む：

- (i) 式1の化合物がメチル基を含む場合、そのヒドロキシメチル誘導体($-\text{CH}_3$ $-\text{CH}_2\text{OH}$)；
- (ii) 式1の化合物がアルコキシ基を含む場合、そのヒドロキシ誘導体($-\text{OR}$ $-\text{OH}$)；
- (iii) 式1の化合物が3級アミノ基を含む場合、その2級アミノ誘導体($-\text{NR}^1\text{R}^2$ $-\text{NHR}^1$ 又は $-\text{NHR}^2$)；
- (iv) 式1の化合物が2級アミノ基を含む場合、その1級誘導体($-\text{NHR}^1$ $-\text{NH}_2$)；
- (v) 式1の化合物がフェニル部分を含む場合、そのフェノール誘導体($-\text{Ph}$ $-\text{PhOH}$)；及び
- (vi) 式1の化合物がアミド基を含む場合、そのカルボン酸誘導体($-\text{CONH}_2$ COOH)。

【0044】

本発明の使用について、化合物(1)において、任意の適合する組み合わせで、以下の構造的特徴が現在のところ意図される：

A_1 基及び A_2 基

A_1 及び A_2 の一方が $-\text{COOH}$ 又はテトラゾリルであることを条件として、 A_1 及び A_2 は独立して、水素、 $-\text{COOH}$ 又はテトラゾリルである。 A_1 がテトラゾリルである場合がしばしば好ましい。多くの好ましい実施形態において、 A_1 がテトラゾリルであり、 A_2 が水素である。

【0045】

A_3 基

A_3 は、 R_4 及び/又は R_5 で任意に置換されていてもよいフェニル、又はシクロペンチル若しくはシクロヘキシルのようなシクロアルキルである。現在のところ好ましいものは、 A_3 が、 R_4 及び/又は R_5 で任意に置換されていてもよいフェニルである場合である。置換基 R_4 及び/又は R_5 は、上記で定義されているが、現在好ましいものは、これらが独立して、水素、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 及び $-\text{Cl}$ から選択される場合である。 A_3 がフェニル又は6員環のヘテロアリアルである場合、任意の R_4 及び R_5 置換基が、 $-(\text{CH}_2)_q-$ に結合する式(1)に示すフェニル環及び A_3 中にこれらの環のパラ及び/又はオルト位にてしばしば存在する。例えば、 $-(\text{CH}_2)_q-$ に結合する式(1)に示すフェニル環において、 R_4 は水素であり、 R_5 は水素であり、 $-(\text{CH}_2)_q-$ に対してパラ位にあり得、これらの特徴とは別に又は組み合わせで、 A_3 がフェニル又は6員環のヘテロアリアルである場合、 A_3 において、 R_4 は水素であり、 R_5 は水素であり、 $-(\text{CH}_2)_p-$ に対してオルト位であり得る。

【0046】

添え字p及びq

添え字p及びqは独立して、0又は1であるが、現在のところ、p及びqがそれぞれ0である場合が好ましい。

【0047】

二価の基 R_1

10

20

30

40

50

R_1 は、上記で定義されている。結合手でない場合の R_1 基において、例えば R_{10} は水素であり、 R_{11} は、メチル、ヒドロキシ又はエチルであり得るか；又は R_{10} 及び R_{11} はそれぞれ独立して、メチル又はエチルであるか；又は R_{10} 及び R_{11} はそれらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピル、シクロペンチル又はシクロヘキシル環を形成してよい。

【0048】

R_1 が $-(CH_2)_aB_1(CH_2)_b-$ である場合、 a 及び b は独立して、0、1、2又は3であるが、但し、 $a+b$ は4以下であり、 B_1 は $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHCH_3-$ 、 $-CHOH-$ 又は $-NR_7-$ （式中、 R_7 は、例えば水素、メチル又はエチルであり得る）である。例えば、 a 及び b がそれぞれ1であるか、又は a が1であり b が0であり得る。多くの場合、好ましい B_1 基は $-CH_2-$ 及び $-O-$ である。

10

二価の基 R_1 の具体例は、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2O^*$ （アスタリスクを付した結合手は、ピラゾール環に結合する）、及び $-CH_2OCH_2-$ を含む。

【0049】

二価の基 R_2

R_2 基は、式 $-Q_1-[A_4]_v-[Q_2]_w-$ の二価の基として上記で定義されている。 Q_1 及び Q_2 （存在する場合）において、 R_{10} は水素であり、 R_{11} はメチル又はエチルであり得るか；又は R_{10} 及び R_{11} はそれぞれ独立して、メチル又はエチルであり得るか；又は R_{10} 及び R_{11} は、それらが結合する炭素原子と一緒に、シクロプロピル、シクロペンチル又はシクロヘキシル環を形成でき； R_{13} 及び R_{14} は独立して、水素、メチル又はエチルであるか；又は R_{13} 及び R_{14} はともに独立して、メチル又はエチルであるか；又は R_{13} 及び R_{14} は、それらが結合する炭素原子と一緒に、シクロプロピル、シクロペンチル又はシクロヘキシル環を形成できる。存在する場合に、 A_4 は、しばしば、芳香環であるが、 A_4 環の例は、例えば二価のピペリジン、ピペラジン、環窒素の1つでメチルにより任意に置換されていてもよいピペラジン、モルホリン、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、2-オキソ-ピロリジン基、又は二価のフェニレン若しくは5若しくは6環原子を有する単環式のヘテロアリーレン基であって、上記の式(1)に関して定義される R_4 及び/又は R_5 で任意に置換されていてもよいものを含む。

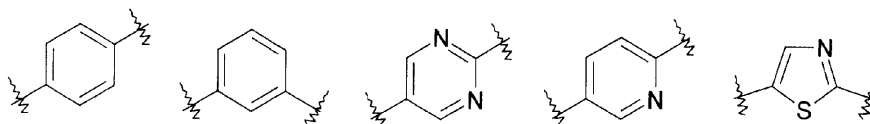
20

【0050】

よって、 A_4 環基の例は、全て、上記の式(1)に関して定義される R_4 及び/又は R_5 で任意に置換されていてもよい以下のものを含む：

30

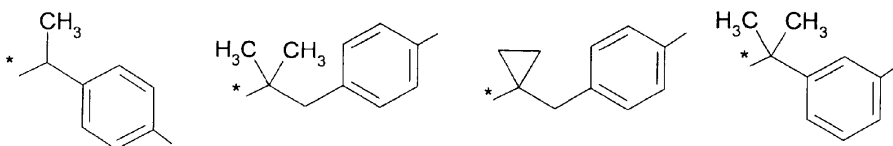
【化4】



【0051】

R_2 基の具体例は：

【化5】



40

（式中、アミド窒素に結合する結合手は、アスタリスクにより示し、フェニル環は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロプロピル、 $-OR_9$ 、オキソ又は $-NR_7R_8$ （式中、 R_9 は水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又は $-CF_3$ であり、 R_7 及び R_8 は独立して、水素又は $C_1 \sim C_4$ アルキルである）により任意に置換されていてもよい）を含む。上記の置換基のうち、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 OCF_3 がより好ましい。

【0052】

A_2 が $-SO_2R_6$ 、 $-OR_9$ 、 $-NR_7R_8$ 、 $-NR_7COR_6$ 、又は $-NR_7SO_2R_6$ である場合、 R_6 は、例えばメチ

50

ル、エチル、 $-\text{CF}_3$ 、シクロプロピル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、又は $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ から選択でき； R_7 は、例えば水素、メチル、エチル、 $-\text{CF}_3$ 及びシクロプロピルから選択でき； R_8 は、例えば水素、メチル、エチル、シクロプロピル及び $-\text{CF}_3$ から選択できる。

【 0 0 5 3 】

R_3 基

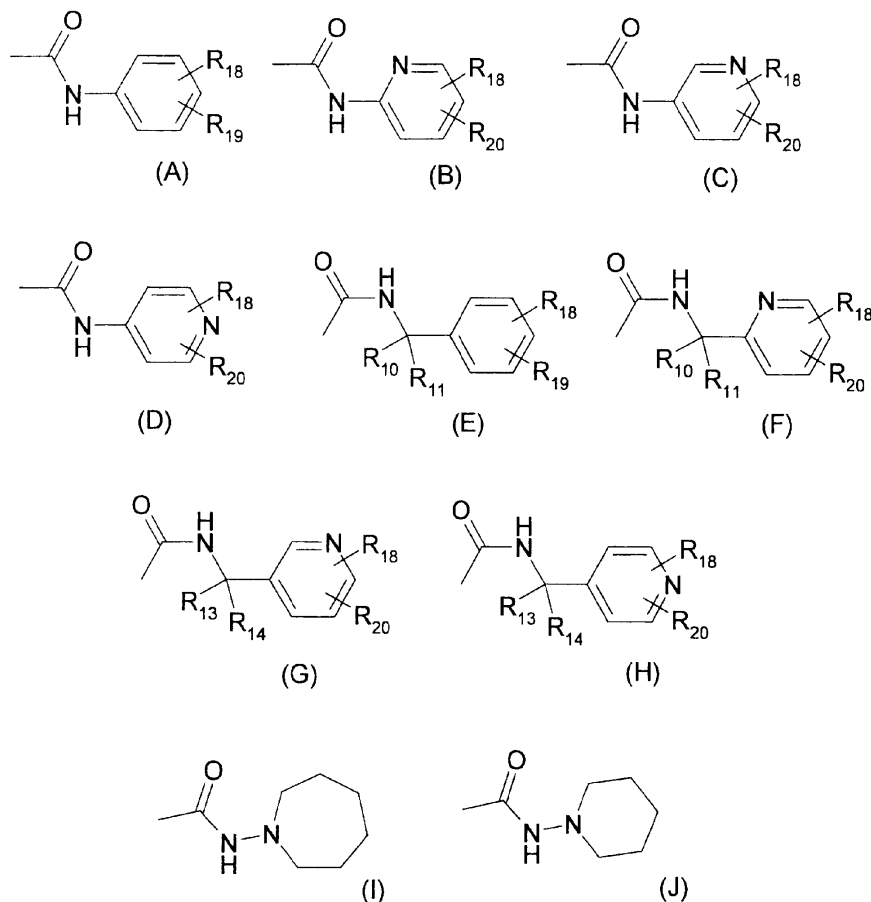
R_3 の可能性は、式(I)に関して上記で定義したとおりであり、例えば水素、メチル、エチル、シクロプロピル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{COCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{NHCOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{NHCOOCH}_3$ 、又は $-(\text{CH}_2)_s\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ （式中、 s は2、3又は4であるか、又はしばしば1である）である。しかし、多くの好ましい実施形態において、 R_3 は、しばしば水素である。

【 0 0 5 4 】

$-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_3)(\text{R}_4)\text{A}_2$ の基の具体的な型

式(I)中の $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_3)(\text{R}_4)\text{A}_2$ 基の具体例は、式(A)～(J)のものを含む：

【 化 6 】



(式中、

R_{10} 、 R_{11} 、 R_{13} 及び R_{14} は上記で定義したとおりであり；

R_{18} 及び R_{19} は独立して、水素、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルスルホニル、及び $-\text{COOH}$ 、テトラゾリルから選択され、 R_{20} は、 F 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 及び $-\text{COOH}$ から選択される)。

【 0 0 5 5 】

式(A)～(J)に関して、ヘテロ芳香環の任意の置換基は、もちろん、既知の医薬品化学の原理に適合しなければならない。例えば、窒素含有ヘテロ芳香環中のいずれのハロゲン又は CN 置換基は、窒素原子に近接しそうにない。なぜなら、このような置換基は、良好な脱離基として挙動することが予期され、このことは、このような化合物がインピボで求核性物質と反応する可能性が強く、潜在的な毒性の理由から望ましくないと通常はみなされる共有結合の形成に導くことを含むからである。また、例えば、いずれの OH 置換基も、窒素原子に近接しがちである。なぜなら、このような化合物は、潜在的な毒性に導き得るから

10

20

30

40

50

である。

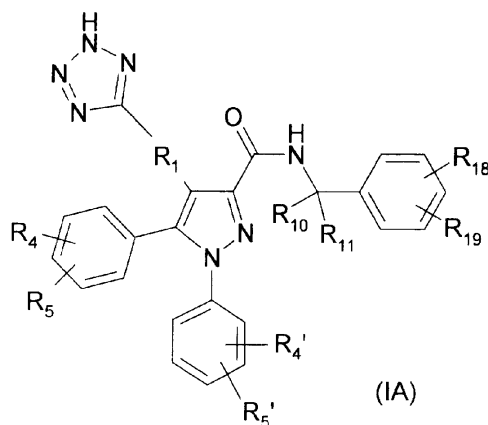
【 0 0 5 6 】

上記の(A)～(J)基のうち、式(E) (式中、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{18} 及び R_{19} は上記で定義したとおりである)のものは、しばしば、本発明の好ましい化合物に存在する。そのような(E)の場合、 R_{10} は、例えば水素又はメチルであり、 R_{11} は、例えばメチル又はエチルであり、 R_{18} 及び R_{19} は独立して、例えば水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、及びメチルスルホニルから独立して選択され得る。

【 0 0 5 7 】

本発明の化合物の具体的なサブセットは、式(IA)のものからなる：

【 化 7 】



(式中、

$-R_1-$ は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-^*$ (式中、アスタリスクを付した結合手は、ピラゾール環に結合する)、又は $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ であり、

R_{10} は水素であり、 R_{11} はメチルであるか；又は R_{10} 及び R_{11} はともにメチルであるか；又は R_{10} 及び R_{11} は、それらが結合する炭素原子と一緒に、シクロプロピル環を形成し；

R_4 、 R_5 、 R_4' 及び R_5' は独立して、水素、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 及び $-\text{Cl}$ から選択され；

R_{18} 及び R_{19} は独立して、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、及びメチルスルホニルから選択される)。

【 0 0 5 8 】

化合物(IA)において、 R_{10} が水素であり、 R_{11} がメチルである場合、 R_{10} 及び R_{11} が結合する炭素原子での立体化学的配置は、 R が好ましい。

化合物(IA)において、 R_4 は例えば水素であり、 R_5 は、水素以外でパラ位にあり得る。この特徴と別に又は組み合わせて、化合物(IA)において、 R_4' は、例えば水素であり、 R_5' は、水素以外でオルト位にあり得る。

【 0 0 5 9 】

本発明の具体的な化合物は、本明細書の実施例のものを含む。

本発明の化合物は、中枢及び末梢のカンナビノイド受容体CB1に作用する。いくつかの化合物は、中枢神経系に分配される程度がより低く、すなわち、該化合物は、血液脳関門をあまり容易に通過できず、中枢神経系媒介副作用とあまり関連しない。

本発明の化合物は、カンナビノイド受容体CB1の天然のシグナル伝達機能を抑制することにより、該受容体を調節する。該化合物は、よって、CB1受容体アンタゴニスト、インバースアゴニスト、又は部分的(partial)アゴニストである。

【 0 0 6 0 】

用語「CB1アンタゴニスト」又は「カンナビノイド受容体CB1アンタゴニスト」は、受容体又はその近傍に結合し、受容体自体を活性化する実質的な能力を欠く化合物のことである。CB1アンタゴニストは、そのことにより、内因性アゴニストであるN-アラキドニルエタノールアミン(アナンダミド)のようなCB1アゴニストによる機能的活性化又は受容体の占有を妨げるか又は低減させることができる。この用語は、当該技術において公知である

。

【0061】

用語「CB1インバースアゴニスト」又は「カンナビノイド受容体CB1インバースアゴニスト」は、受容体に結合し、CB1受容体アゴニストが奏するのとは逆の薬理学的効果を奏する化合物のことである。インバースアゴニストは、リガンドがそれらに対して作用することなく固有の活性を有するある種の受容体に対して効果的である(「構成性活性」ともよばれる)。この用語は、当該技術において公知である。両方の型の全般的な特性が等しいので、このようなCB1インバースアゴニストが、CB1アンタゴニストともよばれることも、当該技術において公知である。よって、本発明の関係において、用語「CB1アンタゴニスト」は、全般的に、上記で定義される「CB1アンタゴニスト」及び「CB1インバースアゴニスト」の両方を含むと理解される。

10

用語「CB1部分的アゴニスト」又は「カンナビノイド受容体CB1部分的アゴニスト」は、同じ受容体に完全なアゴニストとして作用するが、弱い最大薬理学的応答を生じ、固有の活性のレベルが低い化合物のことである。この用語は、当該技術において公知である。

【0062】

本発明の好ましい実施形態によると、「CB1モジュレーター」又は「カンナビノイド受容体CB1モジュレーター」は、CB1アンタゴニスト又はインバースアゴニスト化合物である。

。

【0063】

本発明の化合物は、CB1受容体シグナル伝達活性により媒介される疾患又は状態の治療に有用である。そのような疾患及び状態並びにその治療の例は、上記で列挙したとおりである。限定することなく、これらは、肥満及び過体重、体重増加の予防、肥満に直接又は間接的に関連する疾患及び状態の治療(例えば、メタボリックシンドローム、2型糖尿病、心血管疾患、過肥、過体重又は正常体重の個体における代謝不全、代謝疾患又は障害、癌、肝疾患、及び上記のその他の2次疾患)、並びに肥満に必ずしも関連しない疾患及び状態の治療(例えば、摂食障害、嗜癮障害、精神障害、神経障害、性的機能不全、生殖不全、肝疾患、繊維症関連疾患及び上記のその他の臨床上的適応症)を含む。これらは、哺乳動物における体重及びエネルギー消費の調節のため、及びメタボリックシンドロームに関連する主要な構成成分、例えば過剰な腹部の脂質、アテローム性脂質代謝異常(HDL-C、トリグリセリド、LDL、アポリポタンパク B、アディポネクチンのレベルの異常)、高血圧、高血糖、高尿酸血症、非アルコール性脂肪性肝炎/脂肪肝、肝トランスアミナーゼの上昇、ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ、及び微量アルブミン尿症を調節するために有用である。本発明の化合物は、多様な物理化学的特性を示し、末梢CB1受容体及び多様な程度で中枢CB1受容体を調節するために有用である。CB1受容体に対する中枢的作用が低くなったことに関連する本発明の化合物は、精神的及び神経系の副作用を誘発する傾向が低減されている。

20

30

【0064】

本発明の化合物は、異なる作用形態、例えば満腹又は空腹シグナルに対する中枢的作用、欲求機構、食欲調節、レプチン/インスリン/中枢神経系経路、胃腸-神経経路、代謝速度、エネルギー消費、食物摂取、脂肪貯蔵、脂肪排出、胃腸運動性、脂質生成、グルコース輸送、グリコーゲン分解、解糖、脂肪分解などにより作用する肥満の治療に用いられる別の治療剤と組み合わせでよい。このような別の治療剤は、以下のもののモジュレーター(阻害剤、アゴニスト、アンタゴニスト、アナログ)を含む：モノアミン作動性(NA(ノルアドレナリン)、5-HT(セロトニン)、DA(ドーパミン))受容体又は輸送体、神経イオンチャネル、レプチン又はレプチン受容体、神経ペプチドY受容体、PP(膵臓ポリペプチド)、PYY、プロテインYY3-36、グレリン又はグレリン受容体、モチリン又はモチリン受容体、オレキシン又はオレキシン受容体、ボンベシン又はボンベシン様ペプチド受容体、ソマトスタチン又はソマトスタチン受容体、MCHR1(メラニン凝集ホルモン受容体1)、CNTF(毛様体神経栄養因子)、AgRP(アグーチ関連ペプチド)、POMC(プロオピオメラノコルチン)、CART(コカイン及びアンフェタミン調節転写産物)、アルファ-MSH(アルファ-メラニ

40

50

ン形成細胞刺激ホルモン)、MC4 (メラノコルチン-4)又はMC3 (メラノコルチン-3)受容体、ガラニン受容体、リラキシン-3受容体、GPR7受容体、GPR119受容体、GPR10受容体、ニューロメジンU受容体、遊離脂肪酸受容体、成長ホルモン、ネスファチン-1、オピオイド受容体、神経ペプチドFF受容体、PTP-1B (タンパク質-チロシンホスファターゼ)、PPAR (ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体)受容体、レチノイドX受容体ヘテロダイマー、アディポネクチン、Acip30としても知られる(脂肪細胞補体関連タンパク質、30kDa)、脂肪酸代謝、H (ヒスタミン)受容体、CCK-A (コレシストキニン-A)又はCCK-A受容体、GLP-1 (グルカゴン様ペプチド-1)又はGLP-1受容体、オキシトモジュリン、アドレノメデュリン、DPP-IV (ジペプチジルペプチダーゼIV)、アミリン、ベータ-3-アドレナリン作動性受容体、UCP (脱共役タンパク質)、甲状腺受容体、甲状腺刺激ホルモン受容体、11ベータ-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型、アミラーゼ、DHEAS (デヒドロエピアンドステロン硫酸エステル)、CRH (コルチコトロピン放出ホルモン)又はCRH受容体、カルボキシペプチダーゼ、脂肪酸合成、HMG-CoA還元酵素、回腸胆汁酸輸送、胃腸リパーゼ、P57、AMP-活性化プロテインキナーゼ(AMPK)。

【0065】

本発明の化合物は、以下のようなメタボリックシンドローム又は肥満に関連する疾患の治療に用いられる別の治療剤と組み合わせ得る：心血管性(高血圧、うっ血性心筋症、静脈瘤、肺塞栓、冠動脈性心疾患[CHD]、肝硬変)、神経学的(卒中、特発性頭蓋内圧亢進、知覚異常性大腿神経痛)、呼吸器(呼吸困難、妨害性睡眠時無呼吸、低換気症候群、ピックウィック症候群、喘息)、筋骨格(不動症、変性性骨関節炎、腰痛、骨粗鬆症)、皮膚(皮膚裂線又は「伸展裂創」、下肢の静脈うっ血、リンパ浮腫、蜂巣炎、間擦疹、カルブンケル、黒色表皮腫、懸垂繊維腫)、胃腸(胃食道逆流症、非アルコール性脂肪肝/脂肪肝、胆石症、ヘルニア、結腸癌)、尿生殖器(ストレス失禁、肥満関連系球体症、乳癌及び子宮癌)、精神(うつ及び低自己評価、生活の質の悪化)、並びに内分泌(メタボリックシンドローム、2型糖尿病、脂質代謝異常、女性でのアンドロゲン過剰症、多嚢胞卵巣症候群、月経困難症、不妊症、妊娠合併症、男性性機能低下)の疾患。

【0066】

本発明の化合物の使用は、食餌のカロリー摂取の適切な低減及び身体の運動と組み合わせ得る。

【0067】

いずれの特定の患者についての適切な用量レベルは、用いられる具体的な化合物の活性、年齢、体重、全身の健康、性別、食餌、投与の時間、投与経路、排泄速度、薬剤の組み合わせ及び治療を受ける具体的な疾患の重篤度を含む種々の因子に依存することが理解される。最適な用量レベル及び投与頻度は、製薬技術において必要とされるように、臨床試験により決定される。しかし、ヒト患者への投与について、本発明の化合物の合計の1日用量は、もちろん投与の形態に依存するが、典型的には1 mg ~ 1000 mgの範囲であり得る。例えば、経口投与は、10 mg ~ 1000 mgの合計1日用量を必要とし得るが、静脈内投与は、1 mg ~ 500 mgしか必要としないことがあり得る。合計1日用量は、単回用量又は分割された用量で投与されてよく、医師の判断により、本明細書に記載される典型的な範囲の外側であってもよい。

これらの投与量は、約60kg ~ 100kgの体重の平均的なヒト対象に基づく。医師は、この範囲外の体重の対象、例えば幼児又は老人、そして特に過肥の患者についての用量を容易に決定できる。

【0068】

本発明が関係する化合物は、薬理学的特性に矛盾しない任意の経路による投与のために調製され得る。経口投与可能な組成物は、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、ロゼンジ、液剤又はゲル製剤の形、例えば経口、局所若しくは滅菌非経口の溶液又は懸濁液の形であり得る。

経口投与のための錠剤及びカプセル剤は、単位用量提示形態(unit dose presentation form)であり得、通常の賦形剤、例えば結合剤、例えばシロップ、アカシア、ゼラチン、

10

20

30

40

50

ソルビトール、トラガカント又はポリビニルピロリドン；充填剤、例えばラクトース、ショ糖、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウム、ソルビトール又はグリシン；打錠滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、又はシリカ；崩壊剤、例えばバレイショデンプン、或いは許容される湿潤剤、例えばラウリル硫酸ナトリウムを含有し得る。錠剤は、通常の製薬のプラクティスにおいて公知の方法に従って被覆できる。

経口の液体製剤は、例えば水性若しくは油性の懸濁剤、液剤、乳剤、シロップ又はエリキシル剤の形であり得るか、或いは使用前に水又はその他の適切なビヒクルを用いる再構成のための乾燥物質であり得る。このような液体製剤は、通常の添加剤、例えば懸濁化剤、例えばソルビトール、シロップ、メチルセルロース、グルコースシロップ、ゼラチン硬化食用油；乳化剤、例えばレシチン、ソルビタンモノオレエート、又はアカシア；非水性ビヒクル（食用油を含み得る）、例えばアーモンド油、ヤシ油、油状エステル、例えばグリセリン、プロピレングリコール又はエチルアルコール；防腐剤、例えばメチル若しくはプロピルp-ヒドロキシベンゾエート又はソルビン酸、並びに所望により通常の矯味矯臭剤又は着色剤を含み得る。

【0069】

活性成分は、滅菌媒体中で非経口的に投与することもできる。用いるビヒクル及び濃度に応じて、薬剤は、ビヒクル中に懸濁又は溶解できる。有利には、アジュバント、例えば局所麻酔剤、防腐剤及び緩衝剤をビヒクル中に溶解できる。

【0070】

合成

本発明が関係する化合物(I)の合成のための合成方策は、複数存在するが、全て、合成有機化学者に知られる既知の化学に基づく。つまり、式(I)による化合物は、標準的な文献に記載された当業者に公知の手順に従って合成できる。典型的な文献の出典は、「Advanced organic chemistry」、第4版(Wiley)、J March、「Comprehensive Organic Transformation」、第2版(Wiley)、R.C. Larock、「Handbook of Heterocyclic Chemistry」、第2版(Pergamon)、A.R. Katritzky、P.G.M. Wuts及びT.W. Greene「Greene's Protective Groups in Organic Chemistry」第4版(Wiley)、「Synthesis」、「Acc. Chem. Res.」、「Chem. Rev」に見出されるような総説の文献、又は標準的な文献検索によりオンラインで同定される1次的な文献の出典、若しくは「Chemical Abstracts」又は「Beilstein」のような2次的な出典である。

【0071】

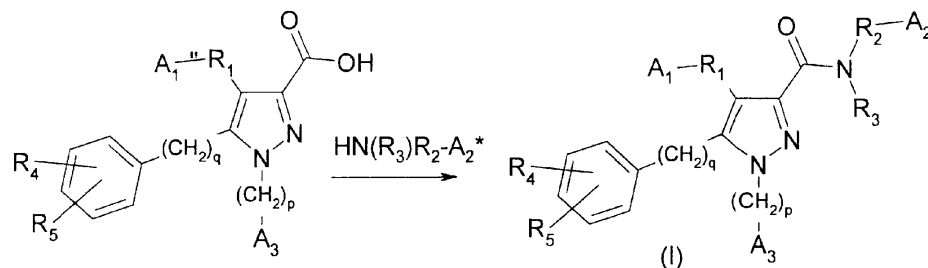
一般的な合成経路

以下に概説する経路は、網羅的なリストを構成しない。

記載される実験条件は、包括的であり、上記のような標準的な文献の出典に見出すことができる。具体的な参考文献は、情報として引用され、条件は、改変/最適化とともに又は改変/最適化なしで所定の基質に適用し得る。

式Iの化合物は、以下のスキームに示すように、対応するカルボン酸又は示されるカルボン酸の保護された形への-N(R₃)R₂-A₂部分の導入により得ることができる：

【化8】



スキーム1

【0072】

10

20

30

40

50

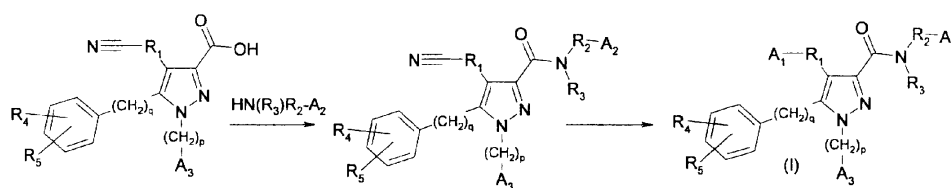
よって、 $\text{HN}(\text{R}_3)\text{R}_2\text{-A}_2^+$ 部分は、求核性窒素中心を含有し、残りの部分は、最終の置換基、置換基の保護されたバージョン(例えばエステル)、又は当業者に知られる標準的な手順を用いて最終的な置換基に変換され得る基(例えばニトリルのテトラゾールへの変換)を含み得る。よって、式(1)の化合物は、スキーム1の手順に従うことにより直接、又は保護基の除去のような標準的な変換の後に得ることができる。

カルボン酸は、活性化された形(例えば酸塩化物又は活性エステル)であり得るか、又は変換を、適切なカップリング剤、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、及びプロモーター、例えば1-ヒドロキシベンズotリアゾール(HOBT)を用いて酸から直接行ってよい。

【0073】

式(1)の化合物は、カルボン酸誘導体(例えばニトリル、エステル又はアミド)、又はその他の適切な前駆体が、アミド形成の後に基 A_1 に変換される、上記の手順に関連する手順に従うことによって得ることができる。例えば、以下のスキームに示すようなものである：

【化9】



スキーム 2

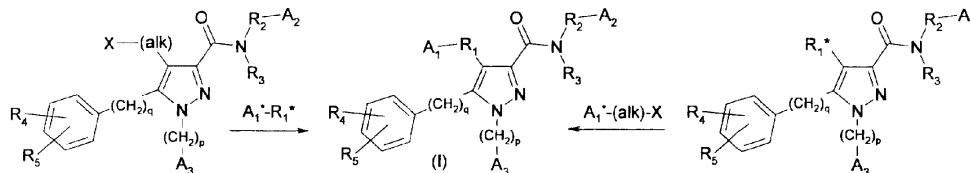
【0074】

このような手順は、例えば、標準的な条件下でのニトリル基のテトラゾールへの変換(例えば、アジ化ナトリウムと、極性溶媒、例えばDMF中の弱酸、例えばジメチルアミン塩酸塩とを用いる処理による)、又はニトリル基のカルボン酸への変換を含み得る。この後者の変換は、直接(例えば、酸性又は塩基性条件下での加水分解による)、又はエステル若しくはイミデートを最初に形成し(例えばアルコール及び無水塩化水素での処理による)、その後、標準的な条件下で加水分解する(例えば水酸化ナトリウム水溶液を用いて)ことを含む2工程方法により達成できる。

【0075】

式(1)の化合物の調製についてのその他の方策は、適切な求核中心のアルキル化により A_1 部分を導入することによって行い得る。よって、可能性のある手順は、以下のスキームに概説するものを含み得る：

【化10】



スキーム 3

【0076】

よって、 R_1^* 部分は、求核酸素、硫黄、窒素又は炭素を含み、Xは適切な脱離基(例えばブromo)を表し、基 A_1^* は、最終的な置換基又はニトリル若しくはエステル基のような最終置換基の前駆体を表し得る。

【0077】

上記の手順は、式(1)の化合物の合成に用いることができ、そのことにより、 R_1 、 R_2 及び R_3 基の1つ又は複数が、分岐鎖を含むか、又は R_2 及び R_3 が一緒に環を形成する。或いは、これらの化合物は、式(1)の関連する分岐していない誘導体又はその前駆体から得るこ

10

20

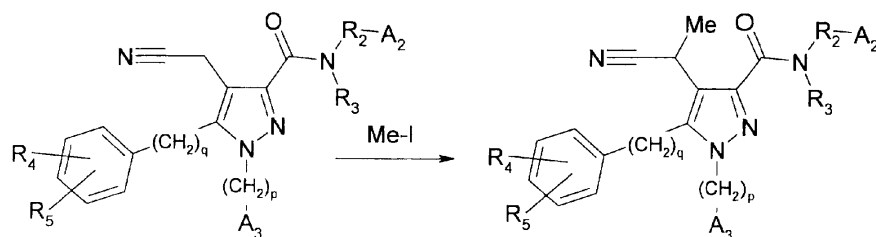
30

40

50

ともできる。例えば、適切に活性化された位置での R_1 、 R_2 又は R_3 の1つ又は複数の部分を、アルキル化剤(例えばヨードメタン)と反応させる。例えば、式(1)の化合物は、以下のスキームのように、アルファ-のニトリル基へのアルキル化により得ることができる：

【化 1 1】



スキーム 4

10

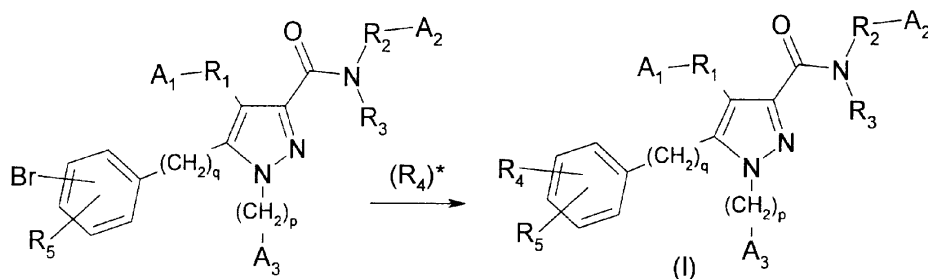
【 0 0 7 8 】

この変換は、例えば、当業者に公知の手順に従って、適切な補助因子(例えばTMEDA)の存在下で、非プロトン性溶媒(例えばTHF)中のリチウムジイソプロピルアミド(LDA)のような強塩基を用いることにより達成できる。式(1)の化合物は、よって、ニトリル基を、以下の以前に記載された手順に従って、テトラゾール又はカルボン酸に変換することにより得ることができる。

或いは、式(1)の化合物は、式(1)の別の化合物から、最終工程としての官能基の相互交換により得ることができる。例えば、置換基 R_4 及び R_5 は、最終段階においてフェニル環又は A_3 部分に、以下のスキームに例示するようにして導入できる：

20

【化 1 2】



スキーム 5

30

【 0 0 7 9 】

例えば、これは、パラジウム(0)錯体のような金属触媒の存在下でブロモ化合物をシアン化亜鉛と反応させて、 R_4 がシアノである式(1)の化合物を得ることを含み得る。

このような変換は、式(1)の化合物に変換できる中間体、又は中間体の保護された形に対しても行うことができる。同様に、置換基は、連続する反応の最終段階にて R_2 部分に導入することもできる。

上記のスキームに用いられる反応物は、文献に記載されているか、又は文献に記載される手順と同様の手順に従うことにより得ることができ、いくつかの場合においては、当業者に知られる単純な官能基の変換に従って得ることができる。

40

【実施例】

【 0 0 8 0 】

実験部分は、異なる合成経路の実施例を含み、当業者は、文献において見出される手順を用いる同様の経路を用いて、式(1)で表される化合物を作製できる。

分析：

^1H NMR共鳴は、Bruker Avance AMX 300 MHzスペクトロメータで測定し、ケミカルシフトは、選択された化合物について、内部標準としてのテトラメチルシランに対する百万分率(ppm)低磁場で記載する。

LCMS分析は、以下の標準的な条件下で得た：

カラム；Gemini C18, 5 μm , 2.0 \times 50mm。流速：1.2 ml/分；勾配：0.1%トリフルオロ酢

50

酸水溶液中のアセトニトリル：3.5分かけての10%～95%アセトニトリル、次いで95%アセトニトリルを1.0分間。装置：Agilent 1100 HPLC/MSDシステム、254 nm UV検出。MS-イオン化モード：API-ES (pos. 又は neg.)。

データは、全ての化合物について、保持時間(RT)及び分子イオン(M+H)⁺又は(M-H)⁻として記載する。

UPLC/MSは、Waters Acquity-で、以下の標準的な条件下で行った。

カラム：ACQUITY UPLC BEH C18, 1.7 μm, 2.1 × 50mm。流速：0.5 ml/分。勾配：0.1～1.0分：24～94%の水中のアセトニトリル、1～1.8分：94%アセトニトリル。変性剤(Modifier)：0.1% HCOOH。MS-イオン化モード：API-ES (pos. 及び neg. イオン化)

【0081】

分取HPLC

これは、以下の標準的な条件下で、質量による画分の収集を用いて行った。

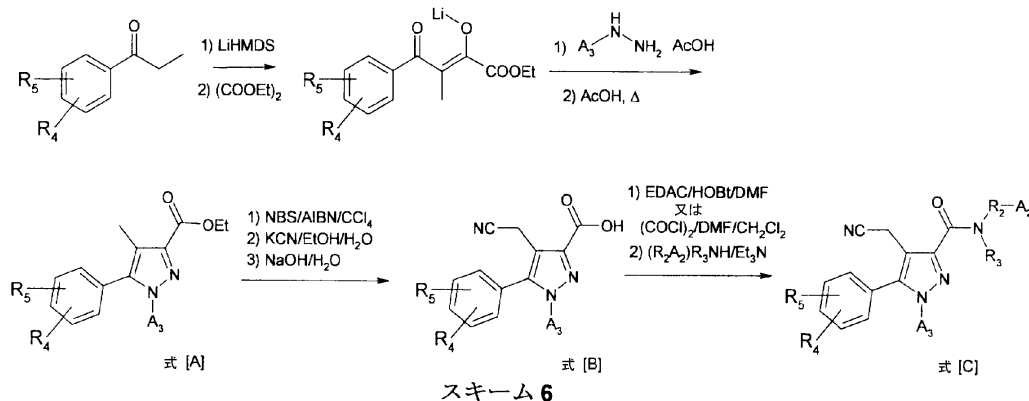
カラム：YMC 19 × 100 mm；流速：20 mL/分。勾配：0～8分：10～70%の水中のMeCN、8～9分：70～95%の水中のMeCN、9～12分：95% MeCN。変性剤：0.1% TFA；MS-イオン化モード：API-ES (pos.)

【0082】

中間体の合成：

式[A]、[B]及び[C]の中間体は、以下のスキームに記載するようにして調製した：

【化13】



【0083】

式[A]のピラゾール誘導体は、公知の方法により得ることができる(J. Med. Chem, 1999, 42, 769～776)。

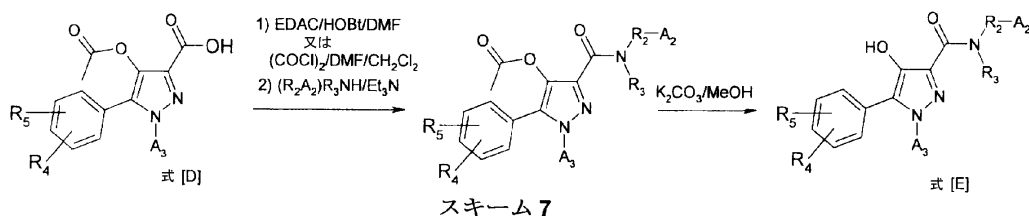
式[B]の中間体は、N-ブロモスクシンイミド(NBS)を、テトラクロロメタン中の触媒2,2'-アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)の存在下で用いるブロム化、その後の水性エタノール中のシアン化カリウムとの反応、次いで水酸化ナトリウム水溶液中でのエステル加水分解により、式[A]の化合物から得た。

式[C]の中間体は、式[B]のそれぞれの中間体と、アミンR³R⁴NHとから、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDAC)と1-ヒドロキシベンズotリアゾール(HOBT)とを用いるカップリング、又は塩化オキサリルと触媒N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)とを用いる酸塩化物の予めの形成により得た。

【0084】

式[D]及び[E]の中間体は、以下のスキームに記載するようにして調製した：

【化14】



10

20

30

40

50

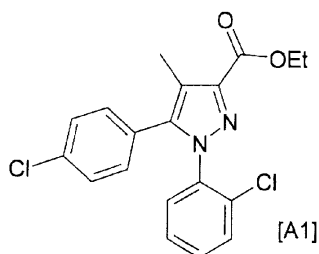
式[D]の4-アセトキシピラゾール誘導体は、公知の方法(WO 2006035310)により得ることができる。上記のようなアミン R^3R^4NH とのカップリング、その後の標準的な条件下での加水分解により、式[E]の中間体を得た。

【0085】

式[A]

1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル[A1]

【化15】



10

【0086】

4'-クロロプロピオフェノン(33.7g, 200mmol)のヘプタン(340ml)中の溶液を、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(ヘキサン中に1M, 240ml, 240mmol)に、窒素の下で、内部温度が25℃を超えないような速度で撹拌しながら加えた。2時間後に、ジエチルオキサレート(29.9ml, 220mmol)を加え、混合物を25℃にてさらに16時間撹拌した。

20

得られた固体をろ過し、ヘプタンで洗浄し、真空下で部分的に乾燥して、(Z)-4-(4-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-3-メチル-4-オキソ-ブト-2-エン酸 エチルエステルリチウム塩(76g)を、固体として得た(76g)。

この固体(38g)を、酢酸(350ml)に溶解し、2-クロロフェニルヒドラジン塩酸塩(16.11g, 90mmol)を加えた。混合物を室温にて3時間撹拌し、次いで、水(680ml)に注ぎ、2時間撹拌し、次いで、得られた固体をろ過により回収し、吸引により部分的に乾燥した。固体を酢酸(230ml)に溶解し、溶液を還流に18時間加熱し、室温に冷却し、水(600ml)に注いだ。24時間の撹拌の後に、得られた沈殿物をろ過により回収し、水で洗浄し、次いで、2-プロパノール/水からの再結晶により精製した。得られた固体を真空下で50℃にて乾燥して、表題化合物[A1]を得た(16.1g, 48%)。

30

1H NMR ($CDCl_3$): 1.44 (3H, t), 2.36 (3H, s), 4.48 (2H, q), 7.09-7.12 (2H, m), 7.28-7.35 (6H, m).

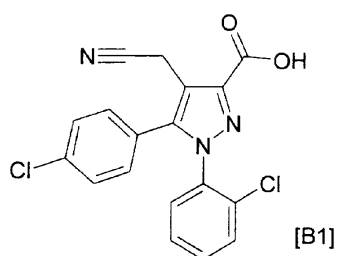
LCMS: RT = 3.34min, $(M+H)^+ = 375$.

【0087】

式[B]

5-(4-クロロ-フェニル)-1-(2-クロロ-フェニル)-4-シアノメチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸[B1]:

【化16】



40

【0088】

2,2'-アゾビスイソブチロニトリル(0.35g, 2.13mmol)を、[A1] (16g, 42.6mmol)及びN-ブモスクシンイミド(8.35g, 46.9mmol)のテトラクロロメタン(160ml)中の溶液に撹拌しながら加え、混合物を還流に2時間加熱し、次いで室温に冷却した。飽和メタ重亜硫酸塩ナトリウム水溶液(30ml)を加え、混合物を24時間撹拌し、水(160ml)と塩水(40ml)とで希

50

釈し、酢酸エチル(240ml)で抽出した。有機抽出物を1M水酸化ナトリウム溶液(100ml)で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、真空で蒸発させた。

残渣をエタノール(100ml)に溶解し、シアン化カリウム(8.33g, 127.8mmol)の水(25ml)溶液を加えた。混合物を還流に16時間加熱した。2M水酸化ナトリウム溶液(20ml)を加え、還流を30分間継続した。

混合物を、水(300ml)で希釈し、2M塩化水素酸で酸性にし、酢酸エチル(2×300ml)で抽出した。併せた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、最初は酢酸エチルで、次いで酢酸エチル中の1%酢酸で洗浄するシリカパッドを通してろ過した。ろ過物を真空で蒸発させ、次いで、残渣をトルエンと共に蒸発させて酢酸を除去して、表題化合物[B1] (14.7g, 93%)をフォームとして得た。

^1H NMR (DMSO- D_6): 3.91 (2H,s), 7.10 (2H,d), 7.23-7.37 (6H,m).

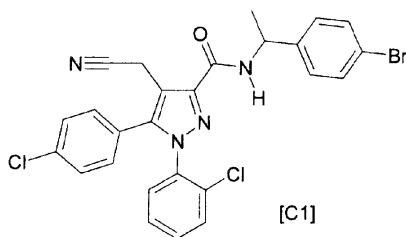
LCMS: RT = 2.476min, $(\text{M}+\text{H})^+ = 372$.

【0089】

式[C]

5-(4-クロロ-フェニル)-1-(2-クロロ-フェニル)-4-シアノメチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [1-(4-ブromo-フェニル)-エチル]-アミド[C1]:

【化17】



【0090】

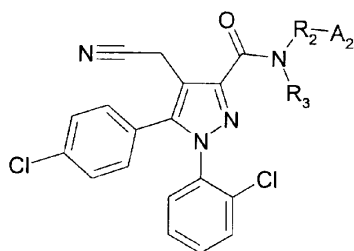
EDAC (386mg, 2.00mmol)を、[B1] (500mg, 1.34mmol)及びHOBT (236mg, 1.75mmol)のジクロロメタン(80ml)中の溶液に、室温にてアルゴンの下で撹拌しながら加えた。15分後に、1-(4-ブromo-フェニル)-エチルアミン(322mg, 1.61mmol)を加え、撹拌を16時間継続した。混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(3×)、次いで塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、真空で蒸発させて、表題化合物[C1] (655mg, 1.18mmol, 88%)をフォームとして得た。

LCMS: RT = 3.450 min. $(\text{M}+\text{H})^+ = 555.0$

【0091】

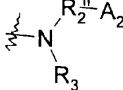
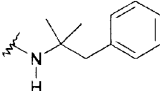
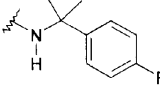
以下の式[C]の中間体も、上記と同様の手順に従って、[B1]およびそれぞれのアミンから調製した。

【化18】



【0092】

【表 1】

化合物番号	化合物名		LCMS
[C2]	5-(4-クロロ-フェニル)-1-(2-クロロ-フェニル)-4-シアノメチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1,1-ジメチル-2-フェニル-エチル)-アミド.		RT = 3.534min. (M+H) ⁺ = 503.1
[C3]	5-(4-クロロ-フェニル)-1-(2-クロロ-フェニル)-4-シアノメチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [1-(4-フルオロ-フェニル)-1-メチル-エチル]-		RT = 3.298min, [M+H] ⁺ = 507.2.

10

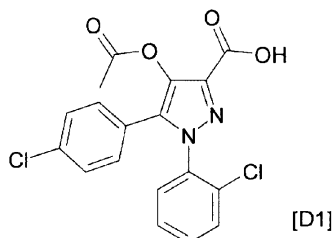
【 0 0 9 3 】

式[D]

4-アセトキシ-5-(4-クロロ-フェニル)-1-(2-クロロ-フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [D1]:

20

【化 1 9】



発表された手順に従って調製した(WO 2006035310)。

30

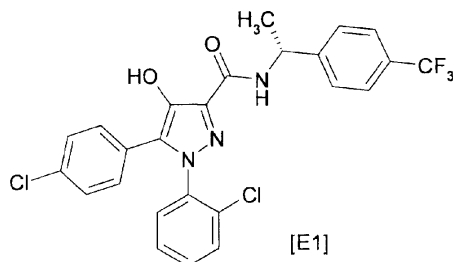
¹H NMR (DMSO-D₆): 2.27 (3H,s), 7.20 (2H,d), 7.44 (2H,d), 7.59 (3H,m), 7.80 (1H,d), 13.28 (1H,s,br).

【 0 0 9 4 】

式[E]

[1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-3-[(R)-1-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチルカルバモイル]-1H-ピラゾール-4-イルオキシ]-酢酸[E1]:

【化 2 0】



40

【 0 0 9 5 】

酸[D1]及び(R)-1-[4-(トリフルオロメチル-フェニル)-エチルアミンを、[C1]の調製について概説した手順に従ってカップリングさせて、[1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-3-[(R)-1-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチルカルバモイル]-1H-ピラゾール-4-イルオキシ]-酢酸エステルを得た。

50

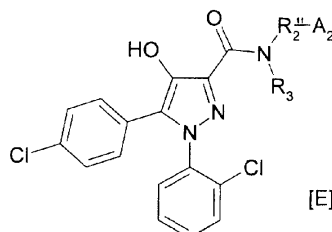
LCMS: tfa20p5.m Rt: 3.49min, $[M+H]^+$ 562.0

このエステル(156mg, 0.28mmol)を、熱メタノールに溶解した。炭酸カリウム(42mg, 0.3mmol)を一度に加えて、澄んだ淡黄色の溶液を得て、これを室温にて1時間攪拌した。反応混合物を、1M塩化水素酸を用いて酸性にし、水で希釈し、ジクロロメタンで2回抽出した。有機相を併せ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、真空中で蒸発させて、表題化合物[E1] (115mg, 80%)を白色固体として得た。

LCMS: tfa20p5.m Rt: 3.71min, $[M+H]^+$ 520.0

【0096】

【化21】



10

[E2]及び[E3]は、[D1]から、[E1]と同様の方法で、(R)又は(S)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミンをそれぞれ用いて調製した。

【0097】

【表2】

20

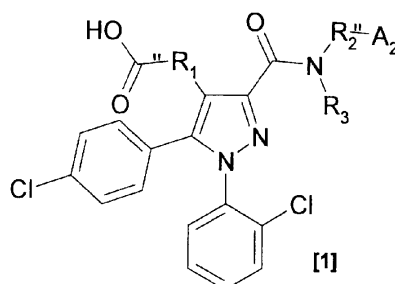
化合物番号	化合物名		LCMS
[E2]	{1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-3-[(R)-1-(4-ブロモ-フェニル)-エチルカルバモイル]-1H-ピラゾール-4-イルオキシ}		RT = 3.5min. $(M+H)^+ = 503.1$
[E3]	{1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-3-[(S)-1-(4-ブロモ-フェニル)-エチルカルバモイル]-1H-ピラゾール-4-イルオキシ}		RT = 3.3min, $[M+H]^+ = 507.2$

30

【0098】

一般式[1]の化合物

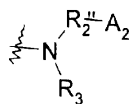
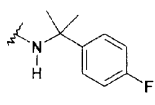
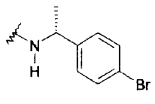
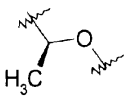
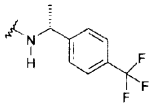
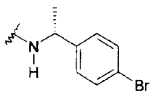
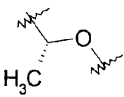
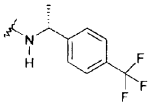
【化22】



40

【0099】

【表 3 - 1】

化合物 番号	化合物名		R ₁	分析 LCMS / ¹ H NMR
[1.1]	{1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-3-[1-(4-フルオロ-フェニル)-1-メチル-エチルカルバモイル]-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸		-CH ₂ -	RT = 3.1min. (M+H) ⁺ = 526 δ (DMSO-D ₆): 1.69 (6H,s), 3.59 (2H,s), 7.11 (2H,t), 7.21 (2H,d), 7.41-7.56 (6H,m), 7.75 (1H,m), 8.03 (1H,s), 12.15 (1H,s).
[1.2]	(S)-2-[3-[(R)-1-(4-ブロモ-フェニル)-エチルカルバモイル]-1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イルオキシ]-プロピオン酸			RT = 3.3min. [M+H] ⁺ = 604.0
[1.3]	{1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-3-[(R)-1-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチルカルバモイル]-1H-ピラゾール-4-イルオキシ}-酢酸		-CH ₂ O-	RT = 3.1min. [M+H] ⁺ = 578.1
[1.4]	(R)-2-[3-[(R)-1-(4-ブロモ-フェニル)-エチルカルバモイル]-1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イルオキシ]-プロピオン酸			RT = 3.2min. [M+H] ⁺ = 604.0
[1.5]	{1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-3-[(R)-1-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチルカルバモイル]-1H-ピラゾール-4-イル}-酢酸		-CH ₂ -	RT = 3.4min. [M+H] ⁺ = 562.0

【 0 1 0 0 】

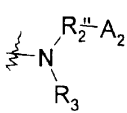
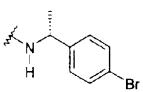
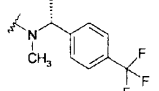
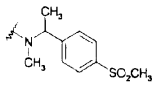
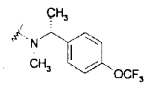
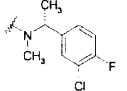
10

20

30

40

【表 3 - 2】

化合物 番号	化合物名		R ₁	分析 LCMS / ¹ H NMR
[1.6]	[3-[(R)-1-(4-ブromo-フェニル)-エチルカルバモイル]-1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸		-CH ₂ -	RT = 3.2min. [M+H] ⁺ = 574.0
[1.7]	(1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-3-{メチル-[(R)-1-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-カルバモイル}-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸		-CH ₂ -	RT = 3.4min. [M+H] ⁺ = 576.1 δ (DMSO-D ₆): 1.55-1.75 (3H, m), 2.70 and 2.90 (3H, 2 シングレット, N-Me 回転異性体), 3.42-3.78 (2H, m), 5.80-6.10 (1H, m), 7.28 (2H, d), 7.35-7.85 (10H, m).
[1.8]	(1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-3-{メチル-[1-(4-メチルスルホニル-フェニル)-エチル]-カルバモイル}-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸		-CH ₂ -	RT = 2.7 min. [M+H] ⁺ = 586
[1.9]	(1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-3-{メチル-[(R)-1-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-エチル]-カルバモイル}-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸		-CH ₂ -	RT = 3.4min. [M+H] ⁺ = 592.0
[1.10]	(1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-3-{メチル-[(R)-1-(3-クロロ-4-フルオロメトキシ-フェニル)-エチル]-カルバモイル}-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸		-CH ₂ -	RT = 3.3min. [M+H] ⁺ = 559.9

【 0 1 0 1 】

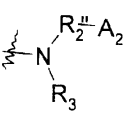
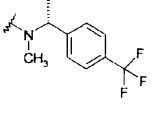
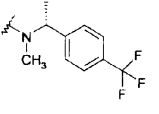
10

20

30

40

【表 3 - 3】

化合物 番号	化合物名		R ₁	分析 LCMS / ¹ H NMR
[1.11]	2-{1-(2-クロロ-フェニル)- 5-(4-クロロ-フェニル)-3- {メチル-[(R)-1-(4-トリフ ルオメチル-フェニル)- エチル]-カルバモイル}- 1H-ピラゾール-4-イル}-プ ロピオン酸		-CHMe-	RT=3.3 min. [M+H] ⁺ =590 δ (DMSO-D ₆): 1.4-1.5 (3H, m); 1.5-1.6 (3H, m); 2.5-2.8 (3H, m), 3.5-3.7 (1H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 7.2-7.8 (12H, アリール), 12.3 (1H, s).
[1.12]	(1-(2-クロロ-フェニル)-5- (4-クロロ-フェニル)-3-{メ チル-[(R)-1-(4-トリフルオ ロメチル-フェニル)-エチ ル]-カルバモイル}-1H-ピ ラゾール-4-イル)-2-ヒド ロキシ酢酸		-CH(OH)-	UPLCMS RT=0.88 min. [M+H] ⁺ =593.1

10

20

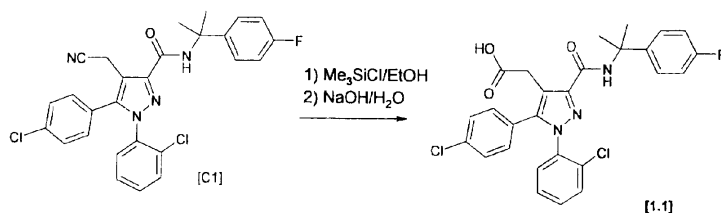
【 0 1 0 2 】

合成

化合物[1.1]

以下のスキームに示す手順に従って調製した：

【化 2 3】



スキーム 8

30

【 0 1 0 3 】

クロロトリメチルシラン(0.5ml, 3.94mmol)を、[C1] (0.10g, 0.197mmol)のエタノール(1.5ml)中の懸濁物に、窒素の下で室温にて攪拌しながら加えた。混合物を60℃にて3時間加熱し、室温に冷却し、溶媒を真空で蒸発させた。残渣をジクロロメタンに溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、次いで塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、真空で蒸発させた。残渣をシリカカラムクロマトグラフィーにより、酢酸エチル/ヘプタン勾配の溶出で精製して、[1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-3-(4-フェニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-酢酸 エチルエステル(8.4mg, 8%)を、フォームとして得た。

LCMS: RT = 3.448min. [M+H]⁺ = 554.1

このエステル(8.4mg, 0.015mmol)及び水酸化リチウム水和物(2.5mg, 0.06mmol)のテトラヒドロフラン/水(1:1, 6ml)中の溶液を、室温にて16時間攪拌し、次いで、1M塩化水素酸の添加により、酸性にした。塩水を加え、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機相を、相分離フィルタに通過させ、溶液を真空で蒸発させて、表題化合物[1.1] (6.4mg, 80%)を得た。

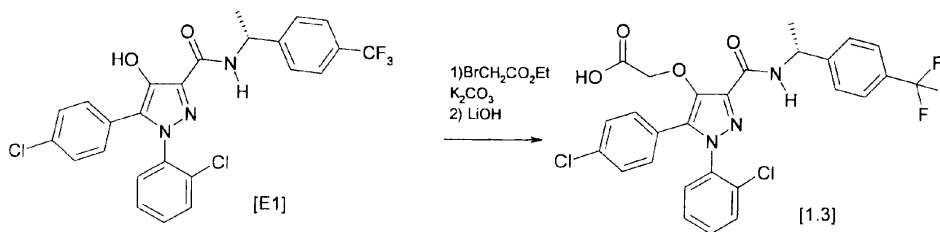
40

50

【 0 1 0 4 】

化合物[1.3]

【 化 2 4 】



10

【 0 1 0 5 】

[E1] (156mg, 0.28mmol) のアセトン中の溶液に、炭酸カリウム(26mg)及びエチル 2-ブロモプロピオネート(11.7ul, 0.10mmol)を加えた。得られた懸濁物を室温にて一晩攪拌し、次いで、ジクロロメタンと塩水に分配した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、真空で蒸発させた。残渣を、ジクロロメタン、次いで酢酸エチル/ヘプタン(1/1)で溶出するシリカ(2g)カラムクロマトグラフィーにより精製して、142mgの[1-(2-クロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-3-[(R)-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-エチルカルバモイル]-1H-ピラゾール-4-イルオキシ]-酢酸 エチルエステルを得た。

LCMS: RT = 3.71min. [M+H]⁺ = 532

このエステルに、1.4mLのTHF/水の1:1混液中の水酸化リチウム(12mg)を加え、混合物を24時間攪拌した。次いで、混合物を真空濃縮し、1N HClを用いて酸性にし、DCMを用いて抽出し、乾燥し、真空濃縮して、117 mgの[1.3]を白色固体として得た。

20

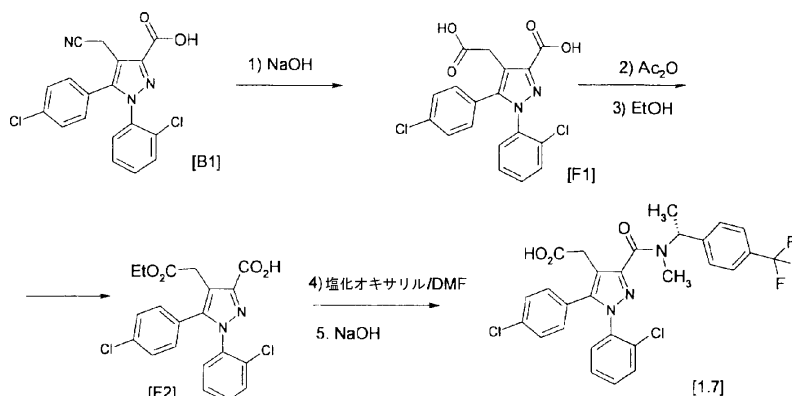
LCMS: RT = 3.74min. [M+H]⁺ = 532.

化合物[1.2]及び[1.4]は、[1.3]と同様の方法で、[E2]及び[E3]をそれぞれ介して、かつO-アルキル化工程におけるエチル 2-ブロモプロピオネートを、エチル (R)-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)プロピオネート又はエチル (S)-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)プロピオネートにそれぞれ置き換えて調製した。

【 0 1 0 6 】

化合物[1.7]

【 化 2 5 】



30

40

スキーム 9

【 0 1 0 7 】

エタノール(300mL)中のニトリル(35g)に、水酸化ナトリウム(23g)を加え、混合物を還流に一晩加熱した。冷却後に、白色の2ナトリウム塩沈殿物をろ過し、エタノール(50mL)で2回洗浄し、真空デシケータ中で一晩乾燥した。固体を、次いで、500mLの水に加え、4N HClを用いて酸性にし、固体生成物をろ過して、真空デシケータ中で72時間乾燥して、36 gの二酸[F1]を得た。トルエン(300mL)中のこの生成物に、ピリジン(2.2mL)及び無水酢酸(15.6mL)を加え、反応物を室温にて一晩攪拌した。ピリジン(1mL)及び無水酢酸(10mL)をさらに加え、反応物を室温にて2時間攪拌した後に、50 にて45分間攪拌した。次いで、エ

50

タノール(150mL)を加え、反応物を室温にて48時間攪拌し、真空濃縮して、残渣をエタノールからの再結晶により精製して、モノエステル[F2] (15.6g)を得た。

ジクロロメタン(2mL)中のモノエステル[F2] (0.3g)に、氷浴の温度にて、塩化オキサリル(0.13mL)及びDMF (1滴)を加え、反応物をこの温度にて30分間、そして室温にて2時間攪拌した。真空濃縮の後に、ジクロロメタン(2mL)を残渣に加え、反応物を氷浴中で冷却した。DIPEA (0.46mL)及び(R)-N-メチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチルアミン(0.17g)を加え、反応物を一晩攪拌し、濃縮し、クロマトグラフィーにより精製して、アミド生成物を得た(0.4g)。この生成物を、水(1.5mL)及びTHF (2mL)中の水酸化リチウム(0.1g)を用いて加水分解し、真空濃縮し、酢酸エチル及びヘプタンからの再結晶により精製して、[1.7]を白色固体として得た(0.13g)。

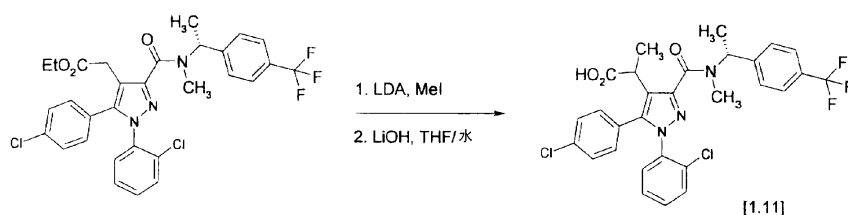
10

化合物[1.5]～[1.6]及び[1.8]を、[F2]から、適切な1級又は2級アミンを用いて、[1.7]について記載されるものと同様の方法で調製した。

【0108】

化合物[1.11]

【化26】



20

スキーム 10

【0109】

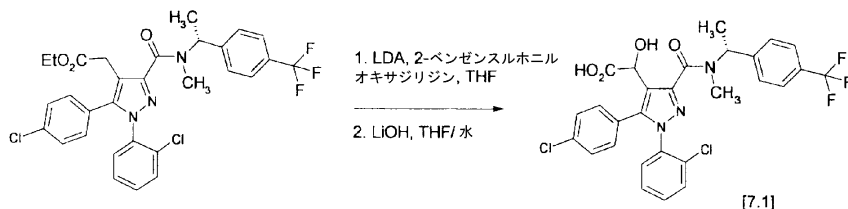
LDA(0.58mmol) -40の5mL THF中の溶液に、1mL THF中の(1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-3-[メチル-[(R)-1-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-カルバモイル]-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸 エチルエステル(0.69mmol、[1.7]について工程4、スキーム9で記載されるようにして調製)を加え、反応物を-40 にて30分間攪拌した。ヨウ化メチルをそのまま加え、反応物をこの温度にてさらに1.5時間攪拌した。反応物を減圧下に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、100mgの粗エステルを得た。THF/水の1:1混液中の水酸化リチウム(100mg)を加え、反応混合物を72時間攪拌し、次いで、減圧下に部分的に濃縮した。混合物を、1N HClを用いて酸性にし、ジクロロメタンで抽出し、乾燥し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して(溶離液2 酢酸エチル:1 ヘプタン)、表題化合物(20mg)を白色固体として得た。

30

【0110】

化合物[1.12]

【化27】



40

スキーム 10b

【0111】

LDA(0.69mmol)の5mL THF中の溶液に、-78 にて、1mL THF中の(1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-3-[メチル-[(R)-1-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-カルバモイル]-1H-ピラゾール-4-イル)-酢酸 エチルエステル(0.58mmol、[1.7]について工程4、スキーム9に記載されるようにして調製)を加え、反応物をこの温度にて30分間攪拌した。1mL THF中の2-ベンゼンスルホニル-3-オキサジリジン(0.19g, 0.69mmol)を加え

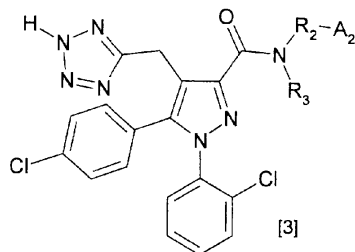
50

、反応物をこの温度にてさらに2時間撹拌した後に、0.3mlの水を加えた。反応物を減圧下に濃縮し、酢酸エチル(20mL)を加え、有機相を水(4mL)で洗浄し、濃縮して、粗エステルを得た。(UPLCMS RT = 1.02min. $[M+H]^+ = 604.1$)。THF/水の1:1混液中の水酸化リチウム(100mg)を加え、反応混合物を2時間撹拌し、次いで、減圧下に部分的に濃縮した。混合物を、1N HClを用いて酸性にし、ジクロロメタンで抽出し、乾燥し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して(溶離液 2 酢酸エチル:1 ヘプタン)、表題化合物を得た。

【 0 1 1 2 】

一般式[2]の化合物

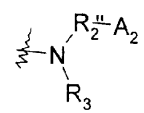
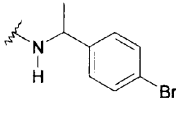
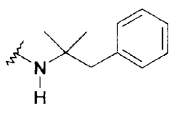
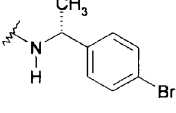
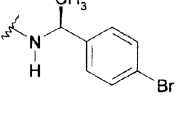
【化 2 8】



10

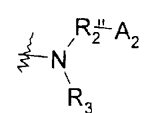
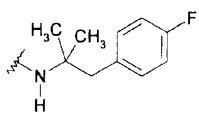
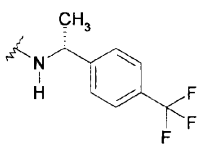
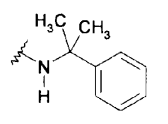
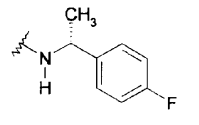
【 0 1 1 3 】

【表 4 - 1】

化合物番号	化合物名		分析 LCMS / ¹ H NMR
[2.1]	1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [1-(4-ブromo-フェニル)-エチル]-アミド		RT = 3.0min. [M+H] ⁺ = 598.1 δ (DMSO-D ₆): 1.43 (3H,d), 4.21 (1H,d), 4.31 (1H,d), 5.06 (1H,quin.), 7.30-7.33 (4H,m), 7.39-7.42 (2H,m), 7.47-7.50 (3H,m), 7.52-7.56 (2H,m), 7.72-7.75 (1H,m), 8.84 (1H,d), 15.95 (1H,s,br).
[2.2]	1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1,1-ジメチル-2-フェニル-エチル)-アミド		RT = 3.1min, (M+H) ⁺ = 546.2. δ (DMSO-D ₆): 1.28 (6H,s), 3.03 (2H,s), 4.32 (2H,s), 7.02-7.04 (2H,m), 7.15-7.21 (4H,m), 7.30-7.33 (2H,m), 7.39-7.62 (5H,m), 7.63-7.67 (1H,m).
[2.3]	1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [(R)-1-(4-ブromo-フェニル)-エチル]-アミド		RT = 3.2min. [M+H] ⁺ = 598.0
[2.4]	1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [(S)-1-(4-ブromo-フェニル)-エチル]-アミド		RT = 3.1min. [M+H] ⁺ = 598.0

【 0 1 1 4 】

【表 4 - 2】

化合物番号	化合物名		分析 LCMS / ¹ H NMR
[2.5]	5-(4-クロロ-フェニル)-1-(2-クロロ-フェニル)-4-(2H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [2-(4-フルオロ-フェニル)-1,1-ジメチル-エチル]-アミド		RT = 3.3 min. [M] ⁺ = 564.1 δ (CDCl ₃): 1.52 (6H, s), 3.17 (2H, s), 4.33 (2H, s), 6.91-7.05 (3H, m), 7.13-7.50 (9H, m), 14.9 (1H, br s).
[2.6]	5-(4-クロロ-フェニル)-1-(2-クロロ-フェニル)-4-(2H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [(R)-1-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-アミド		RT = 3.3 min. [M] ⁺ = 586.1 δ (CDCl ₃): 1.47 (3H, d), 4.22 (1H, d), 4.32 (2H, dd), 5.17 (1H, q), 7.32 (2H, d), 7.42 (2H, d), 7.49-7.62 (5H, m), 7.67 (2H, d), 7.73-7.77 (1H, m), 8.91 (1H, d), 15.9 (1H, bs).
[2.7]	1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [1-(4-フルオロ-フェニル)-1-メチル-エチル]-アミド		RT = 3.1min. [M+H] ⁺ = 550.1
[2.8]	1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [(R)-1-(4-フルオロ-フェニル)-エチル]-アミド		RT = 3.0min. [M+H] ⁺ = 536.

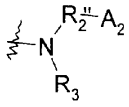
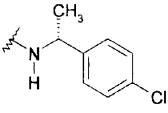
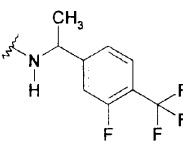
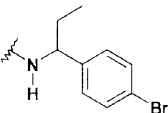
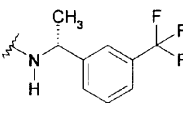
10

20

30

【 0 1 1 5 】

【表 4 - 3】

化合物番号	化合物名		分析 LCMS / ¹ H NMR
[2.9]	1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [(R)-1-(4-クロロ-フェニル)-エチル]-アミド		RT = 3.3min. [M+H] ⁺ = 552.1
[2.10]	5-(4-クロロ-フェニル)-1-(2-クロロ-フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [1-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-アミド		RT = 3.2 min. [M] ⁺ = 604.1 δ (CDCl ₃): 1.57 (3H, d), 4.22 (2H, d), 5.29 (1H, t), 7.15-7.61 (11H, m).
[2.11]	1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [1-(4-ブromo-フェニル)-プロピル]-アミド		RT = 3.3min. [M+H] ⁺ = 612.0
[2.12]	1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [(R)-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-アミド		RT = 3.2min. [M+H] ⁺ = 586.0

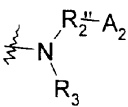
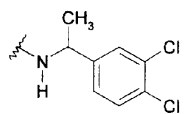
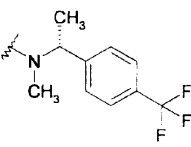
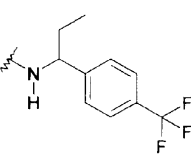
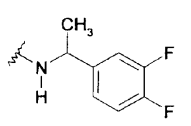
10

20

30

【 0 1 1 6 】

【表 4 - 4】

化合物番号	化合物名		分析 LCMS / ¹ H NMR
[2.13]	1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [1-(3,4-ジクロロ-フェニル)-エチル]-アミド		RT = 3.3min. [M+H] ⁺ = 588.0
[2.14]	1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 メチル-[(R)-1-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-アミド		RT = 3.3min. [M+H] ⁺ = 600.1
[2.15]	1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [1-(4-トリフルオロメチル-フェニル)プロピル]-アミド		RT = 3.3min. [M+H] ⁺ = 600.1
[2.16]	1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [1-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-エチル]-アミド		RT = 3.0min. [M+H] ⁺ = 554.1

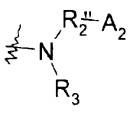
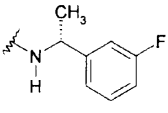
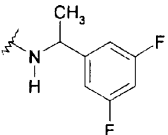
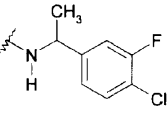
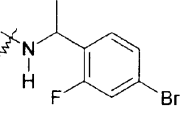
10

20

30

【 0 1 1 7 】

【表 4 - 5】

化合物番号	化合物名		分析 LCMS / ¹ H NMR
[2.17]	1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [(R)-1-(3-フルオロ-フェニル)-エチル]-アミド		RT = 3.0min. [M+H] ⁺ = 536.1
[2.18]	1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [1-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-エチル]-アミド		RT = 3.1min. [M+H] ⁺ = 554.1
[2.19]	5-(4-クロロ-フェニル)-1-(2-クロロ-フェニル)-4-(2H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [1-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-エチル]-アミド		RT = 3.1min. [M+1] ⁺ = 572.0
[2.20]	1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(2H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [1-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-エチル]-アミド		RT = 3.1min. [M+1] ⁺ = 616.0

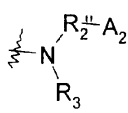
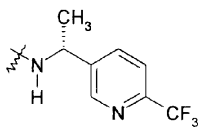
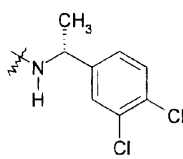
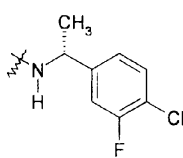
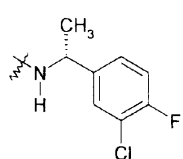
10

20

30

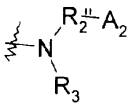
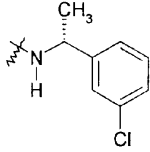
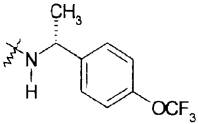
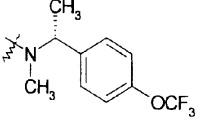
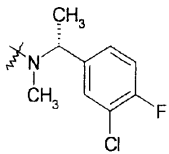
【 0 1 1 8 】

【表 4 - 6】

化合物番号	化合物名		分析 LCMS / ¹ H NMR
[2.21]	1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(2H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [(R)-1-(4-ブromo-4-トリフルオロメチル-3-ピリジル)-エチル]-アミド		RT = 2.8min [M+1] ⁺ = 587.0
[2.22]	1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(2H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [(R)-1-(3,4-ジクロロ-フェニル)-エチル]-アミド		RT = 3.4min. [M+1] ⁺ = 588.0
[2.23]	1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(2H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [(R)-1-(3-フルオロ-4-クロロ-フェニル)-エチル]-アミド		RT = 3.3min. [M+1] ⁺ = 570.0
[2.24]	1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(2H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [(R)-1-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-エチル]-アミド		RT = 3.2min. [M+1] ⁺ = 570.0

【 0 1 1 9 】

【表 4 - 7】

化合物番号	化合物名		分析 LCMS / ¹ H NMR
[2.25]	1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(2H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [(R)-1-(3-クロロ-フェニル)-エチル]-アミド		RT = 3.2min. [M+1] ⁺ = 554.0
[2.26]	1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(2H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [(R)-1-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-エチル]-アミド		RT = 3.3min. [M+1] ⁺ = 602.0
[2.27]	1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 メチル-[(R)-1-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-エチル]-アミド		RT = 3.3min. [M+1] ⁺ = 616
[2.28]	1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 メチル-[(R)-1-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-エチル]-アミド		RT = 3.1 min. [M+1] ⁺ = 584

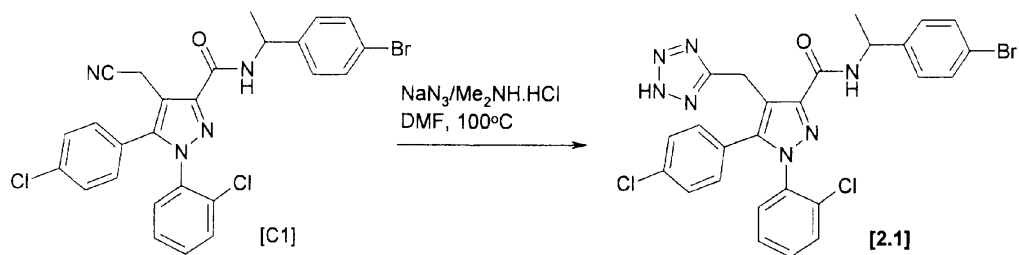
【 0 1 2 0 】

合成：

化合物[2.1]

以下のスキームに記載する手順に従って調製した：

【化 2 9】



10

20

30

40

50

【0121】

アジ化ナトリウム(50mg, 0.77mmol)及びジメチルアンモニウム塩酸塩(100mg, 1.22mmol)を、[C1] (50mg, 0.09mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)中の溶液に加え、混合物を100 にて16時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、3%塩化水素酸(10ml)を加えた。得られた沈殿物をろ過し、水で洗浄し、真空乾燥した。得られた生成物を、酢酸エチル/ヘプタンからの再結晶、その後の酢酸エチル/ヘプタン(1:2)で溶出するシリカカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物[3.1]を得た(19mg, 0.032mmol, 35%)。

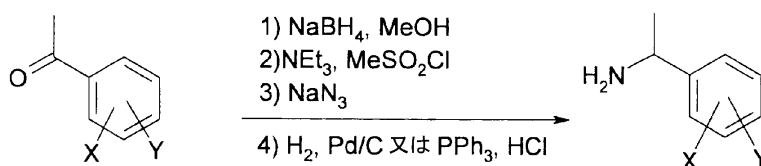
【0122】

式[C]の中間体は、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(EDAC)及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)を用いるカップリング、又は塩化オキサリル及び触媒N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)を用いる酸塩化物の予めの形成により、式[B]のそれぞれの中間体及びアミン R^3R^4NH から得た。

10

化合物[2.2]～[2.28]も、式[C]の中間体から([B1]から得た)、それぞれの市販のアミン R^3R^4NH を用いて、スキーム6に記載されるアミドカップリングにより調製した。中間体[C]の、対応するテトラゾールへの最終の変換は、スキーム11に記載される[2.1]と同様の手順により行った。実施例[2.10]、[2.19]、[2.20]について、それぞれの市販されていないアミンは、以下の手順を用いて、対応するケトンから合成した：

【化30】



20

1-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチルアミンの合成

【0123】

3-フルオロ-4-トリフルオロメチルアセトフェノン(1g, 4.6 mmol)及びメタノール (10 mL)を含有するフラスコを、0 に冷却し、その際に、水素化ホウ素ナトリウム(175 mg, 4.6 mmol)を、撹拌しながら少しずつ加えた。反応混合物を、r.t.に到達させ、1時間撹拌した。水を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。併せた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、蒸発させて、1-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-エタノールを得た。 1H NMR ($CDCl_3$): 1.52 (3H, d), 4.94 (1H, q), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.59 (1H, t)。

30

この生成物に、ジクロロメタン(7 mL)及びトリエチルアミン(0.7 mL)を加え、フラスコを氷浴で冷却した。塩化メチルスルホン(0.32 mL)を加え、反応混合物をr.t.にて2時間撹拌した。溶媒を除去し、ジメチルホルムアミド(6 mL)及びアジ化ナトリウム(0.50 g, 7.38 mmol)を加えた。反応物をr.t.にて2時間撹拌し、水を加え、反応混合物をEtOAcで抽出した。併せた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得た。クロマトグラフィー(シリカ, EtOAc/ヘプタン, 1:1)による精製により、0.4 g (全体で37%)のC-アジド-C-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-メチルアミンを得た。 1H NMR ($CDCl_3$): 1.47 (3H, d), 4.60 (1H, q), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.54 (1H, t)。

40

【0124】

同じ手順を、C-アジド-C-(3-フルオロ-4-クロロ-フェニル)-メチルアミン、 1H NMR ($CDCl_3$): 1.53 (3H, d), 4.62 (1H, q), 7.07 (d, 1H), 7.15 (1H, dt), 7.41 (1H, dt)、及びC-アジド-C-(2-フルオロ-4-ブromo-フェニル)-メチルアミン 1H NMR ($CDCl_3$): 1.42 (3H, d), 4.82 (1H, q), 7.16-7.28 (m, 3H)を合成するために用いた。

C-アジド-C-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-メチルアミン(0.4 g)を、メタノール(6 mL)に溶解した。フラスコを排出させ、窒素を充填した後に、Pd/Cの触媒量をフラスコに加えた。反応物を水素雰囲気下に加え、r.t.にて一晩撹拌した。フラスコを

50

排出させ、窒素を充填した後に、反応混合物をセライトパッドを通してろ過した。溶媒を除去し、粗生成物をカラム(シリカ, CH_2Cl_2 、その後、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1)で精製して、120 mg (34%)の1-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチルアミンを得た。 ^1H NMR (CDCl_3): 1.42 (3H, d), 4.22 (1H, q), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.58 (1H, t).

【0125】

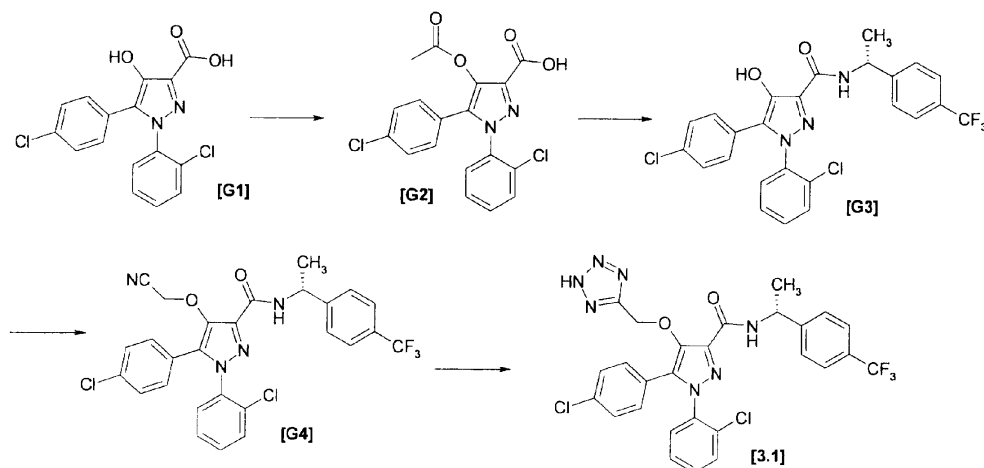
C-アジド-C-(2-フルオロ-4-ブromo-フェニル)-メチルアミン(0.35 g, 1.43 mmol)に、トリフェニルホスフィン(0.45 g, 1.72 mmol)、2N HCl (2 mL)及びTHF (2 mL)を加えた。反応混合物をr.t.にて2時間攪拌し、反応物を NaHCO_3 (10 mL)でクエンチして、pHを8に調整し、ジクロロメタン(2×30 mL)で抽出し、塩水で洗浄した。併せた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得た。クロマトグラフィー(シリカ、EtOAc/ヘプタン1:1、その後、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1、さらにSCXカラム)による精製により、93 mg (30 %)の1-(2-フルオロ-4-ブromo-フェニル)-エチルアミンを得た。 ^1H NMR (CDCl_3): 1.44 (3H, d), 2.48 (2H, br s), 4.41 (1H, q), 7.19-7.40 (3H, m).

同じ手順を、1-(3-フルオロ-4-クロロ-フェニル)-エチルアミンの合成に用いた。 ^1H NMR (CDCl_3): 1.38 (3H, d), 1.89 (2H, br s), 4.14 (1H, q), 7.09 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.35 (1H, t).

【0126】

化合物[3.1]

1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イルメトキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [(R)-1-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-アミド
【化31】



スキーム 11

【0127】

ジクロロメタン (40mL)中の化合物[G1] (2.83g, WO2006/035310に記載されるようにして調製)に、DIPEA (2.8mL)及び無水酢酸(1.45mL)を加え、反応物を一晩、室温にて攪拌し、クエン酸、塩水で洗浄し、乾燥し、10mLの容量まで濃縮した。ヘプタン(40mL)を加え、生成物を沈殿させた。ろ過及び真空乾燥により、2.8gの化合物[G2]を得た。ジクロロメタン(8mL)中の[G2] (200mg)及びHOBt (102mg)に、EDAC (147mg)を加え、40分間攪拌した後に、(R)-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチルアミン (110mg)を加え、反応物を室温にて一晩攪拌し、真空濃縮し、クロマトグラフィーにより精製して、156mgのアミドを得て、これを、メタノール(5mL)中の炭酸カリウム(42mg)で、室温にて2時間処理し、部分的に濃縮し、希HClを用いて酸性にし、ジクロロメタンで抽出した。有機相を乾燥し、濃縮して、115mgの[G3]を得た。[G1] (65mg)のアセトン中の溶液に、ブromoアセトニトリル (9.6 μL)及び炭酸カリウム(35mg)を加え、混合物を室温にて一晩攪拌し、次いで、ジクロロメタンと塩水に分配した。有機相を単離し、乾燥し、濃縮して、60mgの[G4]を得て、これを、次いで、トリブチル錫オキシド(30mg)、トリメチルシリルアザイド(23 μL)

で、160℃にて10分間、マイクロ波オーブンで処理した。残渣の一定量をクロマトグラフィーにより精製して、2.5mgの表題化合物を得た。

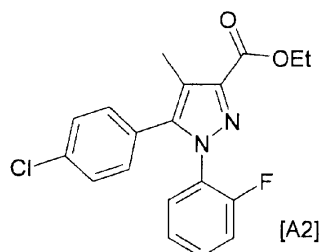
LCMS RT = 3.2min. $[M+H]^+ = 602.1$

【0128】

一般式[4]の化合物

中間体[A2]を介して、スキーム(6)及びスキーム(10)に概説し、化合物[2.1]について記載したものと同一手順を用いて調製した。

【化32】

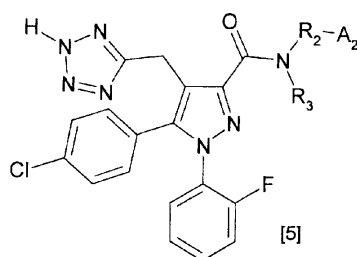


10

【0129】

[A2]は、中間体[A1]と同様の方法であるが、2-クロロフェニルヒドラジンを2-フルオロフェニルヒドラジンに置き換えた方法で調製した。

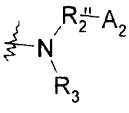
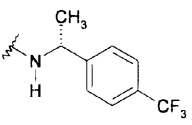
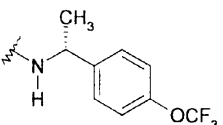
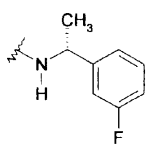
【化33】



20

【0130】

【表 5】

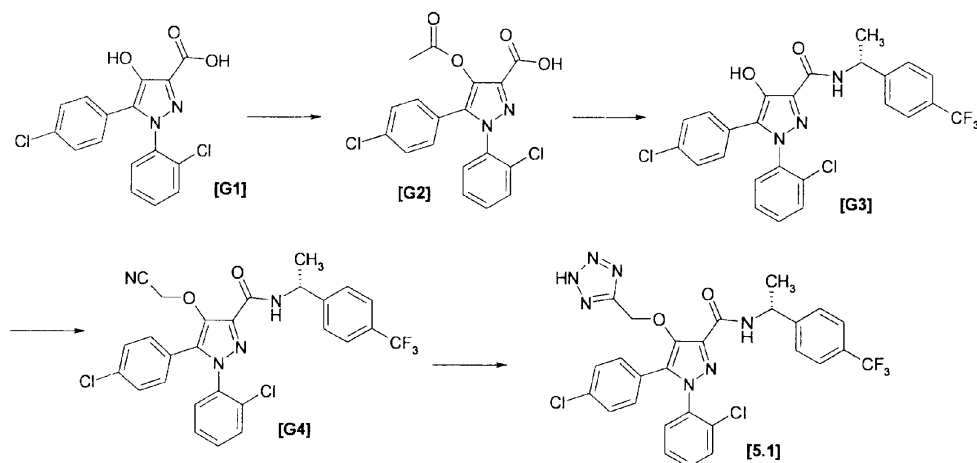
化合物番号	化合物名		分析 LCMS / ¹ H NMR
[4.1]	1-(2-フルオロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [(R)-1-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-アミド		RT = 3.0min. [M+H] ⁺ = 570.1
[4.2]	1-(2-フルオロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [(R)-1-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-エチル]-アミド		RT = 3.1min. [M+H] ⁺ = 586.1
[4.3]	1-(2-フルオロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [(R)-1-(3-フルオロ-フェニル)-エチル]-アミド		RT = 2.9min. [M+H] ⁺ = 520.1

【 0 1 3 1 】

化合物[5.1]

1-(2-クロロ-フェニル)-5-(4-クロロ-フェニル)-4-(1H-テトラゾール-5-イルメトキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [(R)-1-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-アミド

【化 3 4】



スキーム 12

【 0 1 3 2 】

ジクロロメタン(40mL)中の化合物[G1] (2.83g, W02006/035310に記載されるようにして

10

20

30

40

50

調製)に、DIPEA (2.8mL)及び無水酢酸(1.45mL)を加え、反応物を室温にて一晩攪拌し、クエン酸、塩水で洗浄し、乾燥し、10mlの容量まで濃縮した。ヘプタン(40mL)を加え、生成物を沈殿させた。ろ過及び真空乾燥により、2.8gの化合物[G2]を得た。ジクロロメタン (8mL)中の[G2] (200mg)及びHOBt (102mg)に、EDAC (147mg)を加え、40分間攪拌した後に、(R)-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチルアミン) (110mg)を加え、反応物を室温にて一晩攪拌し、真空濃縮し、クロマトグラフィーにより精製して、156mgのアミドを得て、これを、メタノール(5mL)中の炭酸カリウム(42mg)で室温にて2時間処理し、部分的に濃縮し、希HClにより酸性にし、ジクロロメタンで抽出した。有機相を乾燥し、濃縮して、115mgの[G3]を得た。[G1] (65mg)のアセトン中の溶液に、プロモアセトニトリル(9.6 μ L)及び炭酸カリウム(35mg)を加え、混合物を室温にて一晩攪拌し、次いで、ジクロロメタンと塩水に分配した。有機相を単離し、乾燥し、濃縮して、60mgの[G4]を得て、これを、次いで、トリブチル錫オキサイド(30mg)、トリメチルシリルアザイド(23 μ L)で、160 $^{\circ}$ Cにて10分間、マイクロ波オーブンで処理した。残渣の一定量をクロマトグラフィーにより精製して、2.5mgの表題化合物を得た。

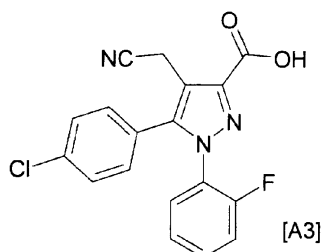
LCMS RT = 3.2min. $[M+H]^+ = 602.1$

【0133】

一般式[6]の化合物

中間体[A3]を介して、スキーム(9)に概説し、化合物[1.7]について記載したものと同一手順を用いて調製した。

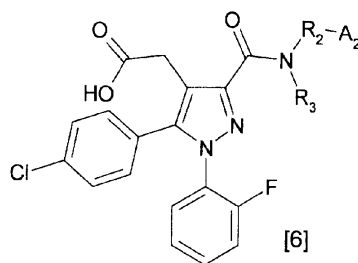
【化35】



【0134】

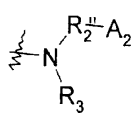
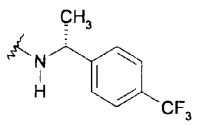
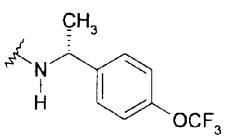
[A3]は、中間体[B1]と同様の手順であるが、2-クロロフェニルヒドラジンと2-フルオロフェニルヒドラジンで置き換えた手順で調製した。

【化36】



【0135】

【表 6】

化合物番号	化合物名		分析 UPLCMS
[6.1]	5-(4-クロロ-フェニル)-1-(2-フルオロ-フェニル)-4-(2H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [(R)-1-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-アミド		RT = 1.4min. [M+H] ⁺ = 546.1
[6.2]	5-(4-クロロ-フェニル)-1-(2-フルオロ-フェニル)-4-(2H-テトラゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [(R)-1-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-エチル]-アミド		RT = 1.4min. [M+H] ⁺ = 562.1

【0136】

生物学的データ

化合物を、以下に記載される機能的カンナビノイド 受容体-1アッセイで試験し、CB1受容体アゴニストに拮抗するそれらのIC₅₀値を評価した。

化合物[1.1]、[1.3]、[1.4]、[1.5]、[1.6]、[1.7]、[1.9]、[1.10]、[1.11]、[1.12]、[2.1]、[2.2] [2.3]、[2.5]、[2.6]、[2.8]、[2.9]、[2.10]、[2.11]、[2.12]、[2.13]、[2.14]、[2.15]、[2.16]、[2.17]、[2.18]、[2.19]、[2.20]、[2.21]、[2.22]、[2.23]、[2.24]、[2.25]、[2.26]、[2.27]、[2.28]、[3.1]、[4.1]、[4.2]、[4.3]、[5.1]、[6.1]、[6.2]は、0.30 μM未満のIC₅₀値を有していた。

化合物[1.2]、[1.8]、[2.4]、[2.7]は、0.3 μMと3.0 μMの間のIC₅₀値を有していた。

化合物は、3.0 μMと10 μMの間のIC₅₀値を有していた。

【0137】

生物学的評価

トランスフェクション及び細胞培養 - ヒトCB1 (カンナビノイド受容体-1)受容体をコードするcDNA (GenBankアクセッション番号NM_016083)を、ヒト脂肪組織cDNAライブラリーからクローニングし、真核発現ベクターpcDNA3.1 (Invitrogen)にクローニングした。

組換えヒトCB1を安定的に発現するチャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO-K1)を、ヒトCB1受容体のコード配列をCHO-K1細胞中に含有するプラスミドで、リポフェクタミンを用いて製造業者の使用説明に従ってトランスフェクションすることにより作製した。耐性クローンを600 μg/ml G418 (Life technology)の存在下で選択した。安定的にトランスフェクションされたCHO-K1細胞を、10 %胎児ウシ血清(Invitrogen)、100 U/mlペニシリン、100 μg/mlストレプトマイシン(Life Technology)、及び600 μg/ml G418を補ったHam's F-12培養培地(Invitrogen)で維持した。

【0138】

カンナビノイド受容体-1機能性アッセイ

本発明の上記の実施例の化合物の機能的活性を、インビトロにて、それらがCP55940により誘発される[³⁵S]GTP Sの、ヒトCB1受容体を発現するCHO-K1細胞(トランスフェクション及び細胞培養に記載される)から調製した膜への結合を阻害する能力を測定することにより評価した。CP55940は、公知の非選択的CB1及びCB2受容体アゴニストである(例えば

、Felderら, 1995, Molecular Pharmacology, (48) 443~50)。膜は、標準的な手順により調製した。簡単に、細胞を、10 mM EDTAを用いて収集し、遠心分離により回収した。ペレットにした細胞を、氷冷20 mM Hepes (pH 7.4)、10 mM EDTA及びプロテアーゼ阻害剤(Complete protease inhibitor cocktail tablet, Roche)中で、Ultra Turrax Homogenizerを用いてホモジナイズした。ホモジネートを、14000 rpmで45分間、4 にて遠心分離した。得られたペレットを同じバッファーであるが0.1 mM EDTAのみを含むものに再懸濁し、14000 rpmで45分間、4 にて再び遠心分離した。得られたペレット(膜)を、20 mM Hepes (pH 7.4)、0.1 mM EDTA、2 mM MgCl₂及びプロテアーゼ阻害剤に再懸濁し、タンパク質濃度をMicro BCA Protein Assay Reagent Kit (Pierce Biotechnology)により、製造業者の使用説明に従って決定した。^[35S]GTP S SPA (Scintillation Proximity Assay)結合アッセイを、5 µg/ウェルのhCB1膜を、1 nM ^[35S]GTP S (Perkin Elmer - NEG 030H)とともに、3 nMのCP55940と種々の濃度の試験化合物の存在下で、室温にて1時間、96ウェルマイクロタイタープレート中でインキュベートすることにより行った。0.4mg/ウェルのSPAビーズ(PVT-WGA; RPNQ0001 Amersham Pharmacia Biotech)を、次いで加え、インキュベーションをさらに30分間、軌道振とう機上で継続した。アッセイバッファーは、50mM HEPES (pH 7.5)、50 mM NaCl、2.5 mM MgCl₂、0.1% BSA、1 µM GDP及び100 µg/mlサポニンを含む。マイクロタイタープレートを1500 rpmで5分間遠心分離し、放射活性を、Topcounter (PerkinElmer Life Sciences)を用いて直ちに読み取った。データを分析し、IC₅₀値を、非線形回帰により、Prismソフトウェア(GraphPad Software, San Diego)を用いて決定した。

【0139】

胃腸の通過に対する影響を測定するインビボモデル

試験化合物を、雄性NMRIマウス(開始時に(at entrance) 20~30 g、実験あたり最大範囲として5 g)での胃腸の通過に対するCB1 (カンナビノイド受容体1)アゴニストR-(+)-WIN 55,212の影響の拮抗作用を試験することにより、インビボでの効力について評価した。方法は、Lacroix及びGuillaume (Current Protocols in Pharmacology, Wiley, New York, 5.3.1.-5.3.8., 1998)により記載されたものに従う。

【0140】

CB1受容体は、げっ歯類において胃腸の通過の制御に関わっている。CB1アゴニスト、例えばR-(+)-WIN 55,212での刺激は、胃腸管の通過時間を減少させ、これは、CB1アンタゴニスト(例えばリモナバン)により遮断され得る。R-(+)-WIN 55,212処理後の通過時間は、CB1受容体の遺伝的欠失を有するマウスにおいて、変化しない。CB1アンタゴニストのみの投与が、CB1アゴニストと反対の影響：通過時間を増加させることを奏し得ることが示されている(例えばIzzoら, European Journal of Pharmacology, 384 (1999):37~42及びCaraiら, British Journal of Pharmacology (2006): 1~8)。科学文献は、CB1アゴニスト及びアンタゴニストの作用が、主に、消化管中の末梢CB1受容体により媒介されることを示唆している(例えばCasuら, European Journal of Pharmacology, 459 (2003):97~105)。

ここに記載されるモデルは、CB1アンタゴニストのインビボ特徴決定のために広く用いられている。肥満の治療用に臨床的に活性なリモナバンは、モデルにおいて明確な用量依存性の効果を示し、このことは、CB1受容体のインビボ効力を測定するためのこのモデルの適切さをさらに支持する。

【0141】

動物は、12時間明暗サイクルの通常期で維持する。食物(標準固形飼料)及び水は、そうでないと記載しない限り、自由に与える。試験化合物は、ビヒクル1: 水中の5% Nメチルピロリドン(Sigma)及び10% Solutol (BASFからのHS-15)に溶解し、胃管栄養(p.o.)により、5ml/kgの投与容量で経口投与する。R-(+)-WIN 55,212 (Sigma)は、蒸留水中の1% DMSO及び49.5% 2-ヒドロキシプロピル-ベータ-シクロデキストリン(ビヒクル2)に溶解し、腹腔内(i.p.)で、10 ml/kgの投与容量で投与する。7匹のマウスを、各処置群で用いる。

【0142】

胃腸通過実験は、マウスを一晩絶食した後に開始する。マウスに、10%木炭(0.4 ml/マウス、胃管栄養により経口的に)を投与する。2.5 %アラビアゴムを木炭の溶媒として用いる。動物を、20分後に、頸椎脱臼により犠牲にし、小腸を、噴門から盲腸まで回収する。マーカの先端で覆われた距離を測定し、小腸の全長のパーセントとして表す。

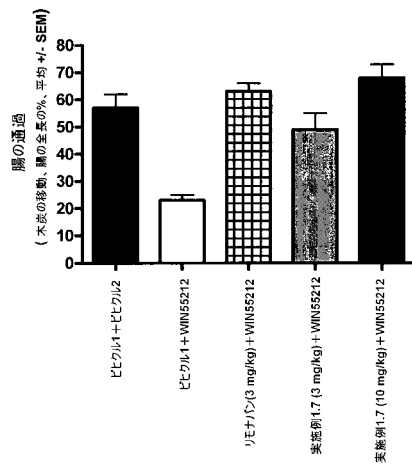
【 0 1 4 3 】

試験化合物の影響は、木炭の30分前にi.p.で投与されるR-(+)-WIN 55,212 (2.5 mg/kg)の45分前にp.o.で投与される1又は複数の用量で評価する。

図1は、実施例1.7 (3及び10 mg/kg p.o.)又はリモナバン(3 mg/kg p.o.)での前処置(45分)あり又はなしでのCB1アゴニストR-(+)-WIN 55,212 (2.5 mg/kg)のi.p.投与後の胃腸の通過に対する影響を示す。

10

【 図 1 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00

- (72)発明者 レセヴェウアー, ジャン - マリー
デンマーク、ディーケー - 2 7 9 0 ホーショルム、フレムティッツヴェイ 3、7ティーエム
ファーマ エイ/エス
- (72)発明者 ホグベルグ, トーマス
デンマーク、ディーケー - 2 9 7 0 ホーショルム、フレムティッツヴェイ 3、7ティーエム
ファーマ エイ/エス
- (72)発明者 ニールセン, ピーター, アーダル
デンマーク、ディーケー - 2 9 7 0 ホーショルム、フレムティッツヴェイ 3、7ティーエム
ファーマ エイ/エス
- (72)発明者 リンジェット, ジャン - ミシェル
デンマーク、ディーケー - 2 9 7 0 ホーショルム、フレムティッツヴェイ 3、7ティーエム
ファーマ エイ/エス
- (72)発明者 ノエレガード, ピア, カリナ
デンマーク、ディーケー - 2 9 7 0 ホーショルム、フレムティッツヴェイ 3、7ティーエム
ファーマ エイ/エス
- (72)発明者 マーレイ, アンソニー
デンマーク、ディーケー - 2 9 7 0 ホーショルム、フレムティッツヴェイ 3、7ティーエム
ファーマ エイ/エス
- (72)発明者 ブジュリング, エメリー
デンマーク、ディーケー - 2 9 7 0 ホーショルム、フレムティッツヴェイ 3、7ティーエム
ファーマ エイ/エス

審査官 大野 晃

- (56)参考文献 特表2006-545310(JP, A)
国際公開第03/088968(WO, A1)
国際公開第05/080343(WO, A1)
国際公開第05/000820(WO, A1)
国際公開第07/106721(WO, A1)
国際公開第06/133926(WO, A1)
米国特許出願公開第2007/0213302(US, A1)
Reeti Katoch-Rouse et al., J. Med. Chem., 2003年, Vol.46, p.642-645

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D 4 0 3 / 0 6
C 0 7 D 4 0 3 / 1 2
A 6 1 K 3 1 / 4 1 5 5
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)