

(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2008-543741

(P2008-543741A)

(43) 公表日 平成20年12月4日(2008.12.4)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 43/205 (2006.01)	C07C 43/205 C S P C	4C086
C07C 233/66 (2006.01)	C07C 233/66	4C206
C07C 235/84 (2006.01)	C07C 235/84	4H006
C07C 255/56 (2006.01)	C07C 255/56	4H039
C07D 257/04 (2006.01)	C07D 257/04 B	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 33 頁) 最終頁に続く		

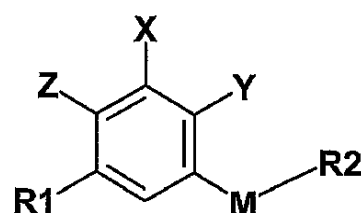
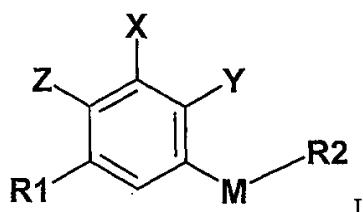
(21) 出願番号	特願2008-511082 (P2008-511082)	(71) 出願人	391008951 アストラゼネカ・アクチエボラーグ ASTRAZENECA AKTIEBO LAG スウェーデン国エスエー-151 85セ ーデルテイエ
(86) (22) 出願日	平成18年5月8日(2006.5.8)	(74) 代理人	100091731 弁理士 高木 千嘉
(85) 翻訳文提出日	平成19年12月18日(2007.12.18)	(74) 代理人	100127926 弁理士 結田 純次
(86) 国際出願番号	PCT/SE2006/000548	(74) 代理人	100105290 弁理士 三輪 昭次
(87) 国際公開番号	W02006/121391	(74) 代理人	100140132 弁理士 竹林 則幸
(87) 国際公開日	平成18年11月16日(2006.11.16)		
(31) 優先権主張番号	0501057-4		
(32) 優先日	平成17年5月9日(2005.5.9)		
(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】 新規な化合物

(57) 【要約】

式I:

【化1】



(1)

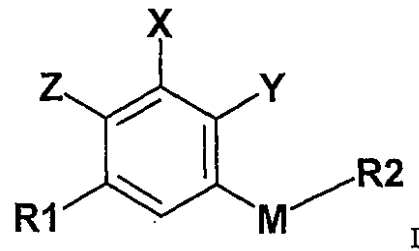
[式中、Xは水素、ハロ、-CN、-CONH₂、-CON(C₁₋₆アルキル)H、-CON(C₁₋₆アルキル)₂及び複素環式基から選択され；R1はC₁₋₆アルキル及びC₃₋₆シクロアルキルから選択され；ここで、Yが-C₁₋₆アルキルである場合、Zは-OHであり、Mは-C(O)-、-CH(OR^a)-、-N(R^a)-及び-S(O)_r-から選択され、ここでR^aは水素又はC₁₋₆アルキルであり、そしてrは0、1又は2であり、R2はC₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキルアリール及びヘテロアリールから選択され、R2はハ

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

[式中、

Xは水素、ハロ、-CN、-CONH₂、-CON(C₁₋₆アルキル)H、-CON(C₁₋₆アルキル)₂及び複素環式基から選択され；

R1はC₁₋₆アルキル及びC₃₋₆シクロアルキルから選択され；

ここで、

Yが-C₁₋₆アルキルである場合、

Zは-OHであり、

Mは-C(O)-、-CH(OR^a)-、-N(R^a)-及び-S(O)_r-から選択され、ここでR^aは水素又はC₁₋₆アルキルであり、そしてrは0、1又は2であり、

R2はC₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキルアリール及びヘテロアリールから選択され、

R2はハロ、-NO₂、-CN、-OH、-CF₃、-OCF₃、-NH₂及び/又は-CONH₂で置換され；

又は、

Yが-C₁₋₆アルコキシである場合、

Zは-C₁₋₆アルコキシであり、

Mは結合であり、

R2はC₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキルアリール及びヘテロアリールから選択される]

の化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 2】

Xが水素、ハロ、-CN、-CONH₂及び複素環式基から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

Xが水素、-Br、-CN、-CONH₂及びテトラゾリルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R1がC₃₋₄アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

Zが-OHであり、

Mが-C(O)-であり、

R2がC₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキルアリール及びヘテロアリールから選択され、

R2はハロ、-NO₂、-CN、-OH、-CF₃、-OCF₃、-NH₂及び/又は-CONH₂で置換され、そして

Yが-C₁₋₆アルキルである、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R2がアリールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

50

R2がフェニル、ナフチル、シクロヘキシル、メチルベンジル及びキノキサリニルから選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

Zが-OHであり、

Mが-C(O)-、-CH(OR^a)-、-N(R^a)-及び-S(O)_r-から選択され、ここでR^aが水素又はC₁₋₆アルキルであり、そしてrが0、1又は2であり、

R2がC₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキルアリール及びヘテロアリールから選択され、

R2はハロで置換され、そして

Yが-C₁₋₆アルキルである、

請求項1に記載の化合物。

10

【請求項9】

R2がクロロで置換される、請求項8に記載の化合物。

【請求項10】

Xが水素、-Br、-CN、-CONH₂及びテトラゾリルから選択され；

Yが-CH₃であり；

R1がC₃₋₄アルキルであり；

Mが-C(O)-であり；

R2はフェニル、ナフチル、シクロヘキシル、メチルベンジル及びキノキサリニルから選択され、

20

R2はクロロで置換され；そして

Zは-OHである、

請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

Xは水素、-Br、-CN、-CONH₂及びテトラゾリルから選択され；

Yは-OCH₃であり；

R1はC₃₋₄アルキルであり；

Mは結合であり；

R2はフェニル、ナフチル、シクロヘキシル、メチルベンジル及びキノキサリニルから選択され；そして

30

Zは-OCH₃である、

請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

以下の化合物：

(4-クロロフェニル)[4-ヒドロキシ-5-イソプロピル-2-メチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]メタノン、

(4-ヒドロキシ-5-イソプロピル-2-メチルフェニル)(キノキサリン-2-イル)メタノン、

3-(4-クロロベンゾイル)-6-ヒドロキシ-5-イソプロピル-2-メチルベンズアミド、

3-(4-クロロベンゾイル)-6-ヒドロキシ-5-イソプロピル-2-メチルベンズニトリル、

3,5-ジ-tert-ブチル-2,6-ジメトキシベンズアミド、及び

1,5-ジ-tert-ブチル-2,4-ジメトキシベンゼン

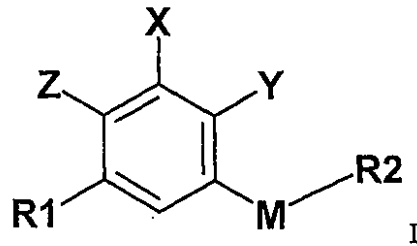
40

からなる群より選択される化合物。

【請求項13】

治療において使用するための、式I：

【化 2】



[式中、

Xは水素、ハロ、-CN、-CONH₂、-CON(C₁₋₆アルキル)H、-CON(C₁₋₆アルキル)₂及び複素環式基から選択され；

R1はC₁₋₆アルキル及びC₃₋₆シクロアルキルから選択され；

ここで、

Yが-C₁₋₆アルキルである場合、

Zは-OHであり、

Mは-C(O)-、-CH(OR^a)-、-N(R^a)-及び-S(O)_r-から選択され、ここでR^aは水素又はC₁₋₆アルキルであり、そしてrは0、1又は2であり、

R2はC₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキルアリール及びヘテロアリールから選択され、

R2はハロ、-NO₂、-CN、-OH、-CF₃、-OCF₃、-NH₂及び / 又は-CONH₂で置換され；

又は、

Yが-C₁₋₆アルコキシである場合、

Zは-C₁₋₆アルコキシであり、

Mは結合であり、

R2はC₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキルアリール及びヘテロアリールから選択される]

の化合物、又は医薬として許容し得るその塩。

【請求項 1 4】

Xが水素、ハロ、-CN、-CONH₂及び複素環式基から選択される、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

Xが水素、-Br、-CN、-CONH₂及びテトラゾリルから選択される、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

R1がC₃₋₄アルキルである、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

Zは-OHであり、

Mは-C(O)-であり、

R2はC₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキルアリール及びヘテロアリールから選択され、

R2はハロ、-NO₂、-CN、-OH、-CF₃、-OCF₃、-NH₂及び / 又は-CONH₂で置換され、そして

Yは-C₁₋₆アルキルである、

請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

R2がアリールである、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 9】

R2がフェニル、ナフチル、シクロヘキシル、メチルベンジル及びキノキサリニルから選択される、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 2 0】

10

20

30

40

50

Zは-OHであり、

Mは-C(O)-、-CH(OR^a)-、-N(R^a)-及び-S(O)_r-から選択され、ここで、R^aは水素又はC₁₋₆アルキルであり、そしてrは0、1又は2であり、

R2はC₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキルアリール及びヘテロアリールから選択され、

R2はハロで置換され、そして

Yは-C₁₋₆アルキルである、

請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 2 1】

R2がクロロで置換される、請求項 2 0 に記載の化合物。

10

【請求項 2 2】

Xは水素、-Br、-CN、-CONH₂及びテトラゾリルから選択され；

Yは-CH₃であり；

R1はC₃₋₄アルキルであり；

Mは-C(O)-であり；

R2はフェニル、ナフチル、シクロヘキシル、メチルベンジル及びキノキサリニルから選択され、

R2はクロロで置換され；そして

Zは-OHである、

請求項 1 3 に記載の化合物。

20

【請求項 2 3】

Xは水素、-Br、-CN、-CONH₂及びテトラゾリルから選択され；

Yは-OCH₃であり；

R1はC₃₋₄アルキルであり；

Mは結合であり；

R2はフェニル、ナフチル、シクロヘキシル、メチルベンジル及びキノキサリニルから選択され；そして

Zは-OCH₃である、

請求項 1 3 に記載の化合物。

30

【請求項 2 4】

痛みを伴う糖尿病性神経障害、外傷後神経痛、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、関節炎、リウマチ様疾患、線維筋痛、神経根障害を伴う腰痛及び術後疼痛のような神経因性又は炎症性疼痛症候群；アンギナ、腎疝痛又は胆石疝痛、月経、偏頭痛及び痛風、発作、頭部外傷、酸素欠乏障害及び虚血性傷害、低血糖、心血管疾患及び/又はがんと関係がある疼痛；耳鳴のような聴神経障害；網膜症、糖尿病性網膜症又は緑内障のような眼科的障害；及び/又はアルコール症、薬物嗜癖及び精神病のような精神疾患の治療において使用するための、請求項 1 3 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 5】

活性成分として治療有効量の請求項 1 3 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物を、1又はそれ以上の医薬として許容し得る賦形剤、添加剤及び/又は不活性担体と共に含有する医薬組成物。

40

【請求項 2 6】

痛みを伴う糖尿病性神経障害、外傷後神経痛、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、関節炎、リウマチ様疾患、線維筋痛、神経根障害を伴う腰痛及び術後疼痛のような神経因性又は炎症性疼痛症候群；アンギナ、腎疝痛又は胆石疝痛、月経、偏頭痛及び痛風、発作、頭部外傷、酸素欠乏障害及び虚血性傷害、低血糖、心血管疾患及び/又はがんと関係がある疼痛；耳鳴のような聴神経障害；網膜症、糖尿病性網膜症又は緑内障のような眼科的障害；及び/又はアルコール症、薬物嗜癖及び精神病のような精神疾患の治療において使用するための、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

50

痛みを伴う糖尿病性神経障害、外傷後神経痛、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、関節炎、リウマチ様疾患、線維筋痛、神経根障害を伴う腰痛及び術後疼痛のような神経因性又は炎症性疼痛症候群；アングナ、腎疝痛又は胆石疝痛、月経、偏頭痛及び痛風、発作、頭部外傷、酸素欠乏障害及び虚血性傷害、低血糖、心血管疾患及び／又はがんと関係がある疼痛；耳鳴のような聴神経障害；網膜症、糖尿病性網膜症又は緑内障のような眼科的障害；及び／又はアルコール症、薬物嗜癖及び精神病のような精神疾患の治療用医薬の製造における、請求項 13～23 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 28】

治療に必要なヒトを含む哺乳動物に、治療有効量の請求項 13～23 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与することを含む、痛みを伴う糖尿病性神経障害、外傷後神経痛、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、関節炎、リウマチ様疾患、線維筋痛、神経根障害を伴う腰痛及び術後疼痛のような神経因性又は炎症性疼痛症候群；アングナ、腎疝痛又は胆石疝痛、月経、偏頭痛及び痛風、発作、頭部外傷、酸素欠乏障害及び虚血性傷害、低血糖、心血管疾患及び／又はがんと関係がある疼痛；耳鳴のような聴神経障害；網膜症、糖尿病性網膜症又は緑内障のような眼科的障害；及び／又はアルコール症、薬物嗜癖及び精神病のような精神疾患の治療方法。

10

【請求項 29】

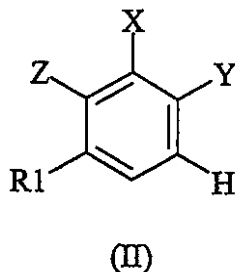
急性及び慢性の神経因性疼痛の治療において使用される、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

a) 式(II)：

20

【化 3】

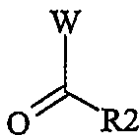


の化合物を、

30

i) 式(III)：

【化 4】



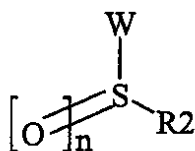
(III)

[式中、W はハロゲン又は適切な脱離基である] の化合物と、適切な溶媒中で反応させるか、又は

40

ii) 式(IV)：

【化 5】

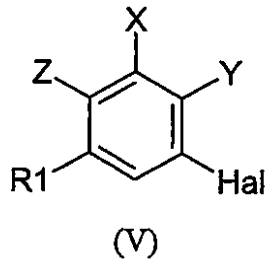


(IV)

50

[式中、Wはハロゲンであり、そしてnは0、1又は2である] の化合物と、適切な溶媒中で反応させ、場合により、nが0又は1である場合は、次いで酸化剤で処理する、又は

b) 式(V) :
【化6】

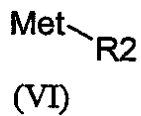


10

[式中、Halはハロゲン又はスルホニルオキシ基であり、そしてXは非プロトン性官能基又は保護された官能基である] の化合物を、

i) 式(VI) :

【化7】

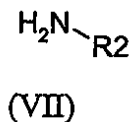


20

[式中、Metは適切な金属基である] の有機金属試薬又は有機ホウ素試薬と、一酸化炭素の存在下又は乾燥窒素雰囲気下で、そして金属触媒の存在下で反応させるか、又は

ii) 式(VII) :

【化8】

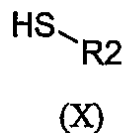


のアミンと、金属触媒の存在下で、そして適切な不活性溶媒又は希釈剤の存在下で反応させるか、又は

30

iii) 式(X) :

【化9】

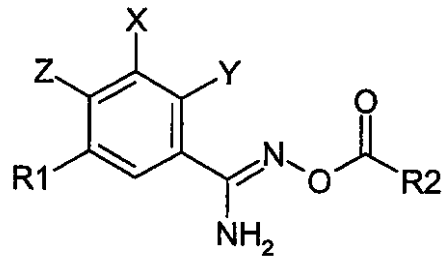


のメルカプタンと、金属触媒の存在下で、そして適切な塩基の存在下で反応させ、場合により、次いで酸化剤で処理することにより酸化してスルホキシド又はスルホンを得る、

40

c) 式(VIII) :

【化 1 0】



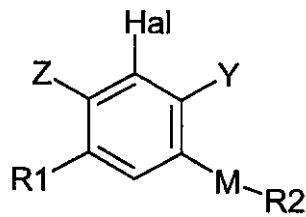
(VIII)

10

の化合物を、適切な溶媒中、30 ~ 還流温度で加熱することにより反応させる、
又は

d) 式(XII) :

【化 1 1】



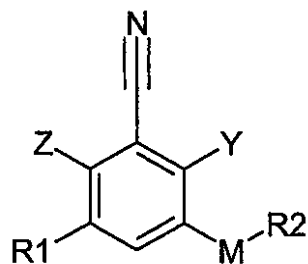
(XII)

20

[式中、Halはハロゲン又はスルホニルオキシ基である] の化合物を、適切なシアン化求
核試薬と、適切な溶媒中、50 ~ 還流温度で、不活性雰囲気下で反応させる、
又は

e) 式(XIII) :

【化 1 2】



(XIII)

30

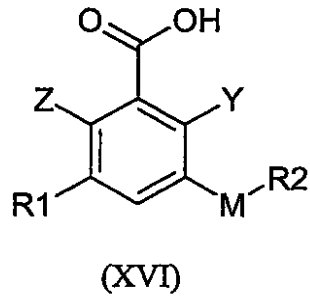
の化合物を、適切なアジド試薬と、触媒の存在下で、適切な溶媒中、50 ~ 還流温度で、
不活性雰囲気下で反応させる、

又は

f) 式(XVI) :

40

【化 1 3】



10

の酸を、適切なハロゲン化試薬と、適切な溶媒中、周囲温度～還流温度で反応させ、次いでアミン又はアンモニア溶液で処理し、そして、その後、場合により、

- i) 式 I の化合物を、式 I の別の化合物に変換し；そして / 又は、
- ii) 全ての保護基を除去し；そして / 又は
- iii) 医薬として許容し得る塩を形成する

ことを含む、X、Y、Z、R1及びR2が、特に明記しない限り、式 I において定義されたとおりである式 I の化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本発明は、遊離酸及び / 又は遊離塩基、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物若しくは塩の溶媒和物としての新規な式 I の化合物に関する。本発明はまた、治療におけるこのような化合物の使用、及びまたこのような化合物を含有する医薬製剤に関する。本発明はさらに、式 I の化合物の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

抑制性グリシン受容体(GlyR)は、cys-ループ状リガンド依存性イオンチャネルファミリーに属するイオンチャネルである。これらは、アニオン透過性の孔を形成する2種の膜貫通サブユニット(及び)からなる五量体構造である。該サブユニットは、4つの膜貫通ドメインと大きな細胞外N-末端を有する。

30

【0003】

4つの異なるサブユニット(1(Pfeiffer, F, H Betz. Brain Research 226, 273-9. 1981); (Pfeifferら Journal of Biological Chemistry 257, 9389-93. 1982)、2(Beckerら EMBO Journal 7, 3717-26. 1988); (Akagi, H, K Hirai, F Hishinuma. FEBS Letters. 281, 160-6. 1991; Kuhse, J, V Schmieden, H Betz, 1990a, Neuron, v. 5, p. 867-73)、3(Kuhse, J, V Schmieden, H Betz, 1990b, J Biol Chem, v. 265, p. 22317-20)、4(Harveyら, European Journal of Neuroscience 12, 994-1001. 2000))及び1つのサブユニット(Pfeiffer及びBetz, 1981)、(Pfeifferら., 1982)が同定されている。4を除く全てのサブユニットは、ヒトにおいて存在すると考えられる。優勢な受容体アイソフォームは1-及び-サブユニットからなり、化学量論では3:2と考えられる。組み換え系において、ホモオリゴマーの-サブユニット(ホモメリックGlyR 1)は、天然受容体のものと類似の機能特性を持ち、有効に機能する。

40

【0004】

GlyRは、脊髄及び脳幹において主にシナプス後膜に位置する(Rajendra, S, J W Lynch, P R Schofield. Pharmacology & Therapeutics 73, 121-46. 1997); (Laube, B, G Mak say, R Schemm, H Betz. Trends in Pharmacological Sciences 23, 519-527. 2002)。後角中のグリシン作動性ニューロンは、有髄の低閾値機械的侵害受容性の一次(A)求心神経からの主要な入力を受け取る。アゴニストの結合により、チャネルの急速な開口が誘発され、細胞質へのCl⁻の流入が可能になる。その後のシナプス後膜の過分極は、細胞の静

50

止電位を安定させ、したがってニューロン発火を抑制する。この抑制調節の消失は、末梢及び中枢神経損傷後に起こりかねないため、A_β-線維と疼痛シグナル経路の間のシナプス結合を促進する惧れがあり、それによりこの入力を疼痛とミスコードする結果となることが示唆されている。これは、特異的なグリシン受容体アンタゴニストであるストリキニーネの脊髄投与により、動物において実験的にモデル化されている。(Sorkin, LS, S Puig. Pain 68, 283-92. 1996); (Sherman, SE, C W Loomis. Pain 56, 17-29. 1994); (Sherman, SE, C W Loomis. Canadian Journal of Physiology & Pharmacology 73, 1698-705. 1995); (Sherman, SE, C W Loomis. Pain 66, 321-330. 1996); (Yaksh, TL, 1989, Pain, v. 37, p. 111-23); (Beyer, C, C Banas, P Gomora, B R Komisaruk. Pharmacology, Biochemistry & Behavior 29, 73-8. 1988); (Onaka, M, T Minami, I Nishihara, S Ito. Anesthesiology 84, 1215-22. 1996);

【 0 0 0 5 】

さらに、GlyR₃の欠損マウスは、PGE₂脊髄注射又は末梢性の炎症により誘発される疼痛過敏化において低下を示すことが明らかにされている。GlyR₃欠損マウスはまた、PGE₂誘導性のグリシン作動性神経伝達抑制を欠く(Harvey, RJ, U B Depner, H Wassle, S Ahmadi, C Heindl, H Reinold, T G Smart, K Harvey, B Schutz, OM Abo-Salem, A Zimmer, P Poisbeau, H Welzl, D P Wolfer, H Betz, H U Zeilhofer, U Muller. Science 304, 884-887. 2004)。

【 0 0 0 6 】

GlyRの正のモジュレーター又はアゴニストは、抑制性の障害(impaired inhibitory tone)を伴うあらゆる身体状態において、特に神経因性又は炎症性疼痛症候群、例えば痛みを伴う糖尿病性神経障害、外傷後神経痛、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、関節炎、リウマチ様疾患、線維筋痛、神経根障害を伴う腰痛及び術後疼痛において鎮痛薬として治療的に有益であり得る。さらに、アングイナ、腎臓痛又は胆石痛、月経、偏頭痛及び痛風、発作(stroke)、頭部外傷、酸素欠乏障害及び虚血性傷害、低血糖、心血管疾患及びがんを含む種々の身体状態と関係がある疼痛においても有益であり得る。GlyRアゴニスト又は正のモジュレーターはまた、抗けいれん薬及び筋弛緩薬として、並びに抗炎症薬としても使用することができる。

【 0 0 0 7 】

グリシン受容体はまた先体反応(AR)にも関与しており、そしてGlyRの活性化は、ARの発生に必須であると考えられている。したがって、GlyRアゴニスト又は正のモジュレーターは妊孕性増強剤(fertility enhancer)又は男性用避妊薬として有用であり得る。グリシン受容体は、聴覚路及び網膜においても発現している。したがって、GlyRの正のモジュレーター又はアゴニストは、聴神経障害、例えば耳鳴及び眼科的障害、例えば網膜症、糖尿病性網膜症及び緑内障の治療において使用することができる(Lynch, JW. Physiol. Rev. 84, 1051-1095. 2004)。

【 0 0 0 8 】

グリシン受容体サブユニットはまた側坐核においても同定されており、またGlyR選択的化合物は精神疾患に有効であることが示唆されており、該精神疾患において、中脳辺縁系のドーパミン系が、例えばアルコール症、薬物嗜癖及び精神病に関与している(Molander, A, B Soderpalm. Alcoholism: Clinical and Experimental Research 29, 17-26. 2005)。

【 0 0 0 9 】

プロスタグランジン及びロイコトリエンは、アラキドン酸(AA)経路の一部として、3種の酵素:シクロオキシゲナーゼ-1、シクロオキシゲナーゼ-2(COX-1及びCOX-2)及び5-リポキシゲナーゼ(5-LOX)の活性により産生される。COX-1はAAを例えばPGD₂、PGE₂、PGF₂及びPGI₂(プロスタサイクリン)のようなプロスタグランジン、並びにTXA₂のようなトロンボキサンに変換する。COX-2はAAをより狭い範囲のプロスタグランジン、特にPGE₂及びPGI₂に変換する。5-LOXは他の酵素と一緒に、AAをロイコトリエン(LTB₄、LTC₄、LTD₄及びLTE₄)に変換する。AA経路からの生成物は、腎臓の恒常性、胃の保護、血管の恒常性及び病態

生理学過程、例えば疼痛及び炎症を含むヒトの生理機能において重要な役割を果たす。PG E2及びPGI2は種々の生理学的及び病態生理学的効果を有する。例えば、これらは血管拡張及び血管透過性に対して効力を有する。

【 0 0 1 0 】

シクロオキシゲナーゼの阻害剤は、5-リポキシゲナーゼの阻害性を有するため、抗炎症薬として開発されている。COX/LOX二重阻害剤は炎症関連疾患、例えば関節リウマチ及び変形性関節症、並びに神経系の疾患 (pneumological diseases) の評価のために臨床にある。これらはまた、関節硬化症及び発作においても使用することができる。さらにこれらは血圧降下薬として使用することができる (Simmons, DL, Botting Regina M., T Hla. Pharmacol Rev 56, 387-487. 2004)、(Bertolini, A, A Ottani, Sandrini M. Current Medicinal Chemistry 9, 1033-1043. 2002)。

10

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 1 】

したがって、本発明の目的は、新規なGlyRの正のモジュレーター及び/又はアゴニストを提供することであり、これらは場合によりCOX及び/又はLOX阻害剤ともなる。

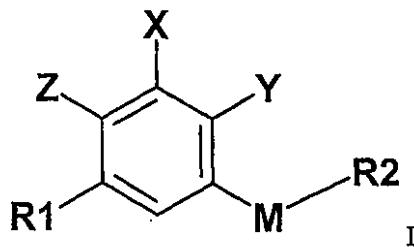
【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 2 】

したがって、本発明は、式 I の化合物又はその医薬として許容し得る塩を提供する：

【 化 1 】

20



[式中、

Xは水素、ハロ、-CN、-CONH₂、-CON(C₁₋₆アルキル)H、-CON(C₁₋₆アルキル)₂及び複素環式基から選択され；

30

R1はC₁₋₆アルキル及びC₃₋₆シクロアルキルから選択され；

ここで、

Yが-C₁₋₆アルキルである場合、

Zは-OHであり、

Mは-C(O)-、-CH(OR^a)-、-N(R^a)-及び-S(O)_r-から選択され、ここでR^aは水素又はC₁₋₆アルキルであり、そしてrは0、1又は2であり、

R2はC₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキルアリール及びヘテロアリールから選択され、

40

R2はハロ、-NO₂、-CN、-OH、-CF₃、-OCF₃、-NH₂及び/又は-CONH₂で置換され；

又は、

Yが-C₁₋₆アルコキシである場合、

Zは-C₁₋₆アルコキシであり、

Mは結合であり、

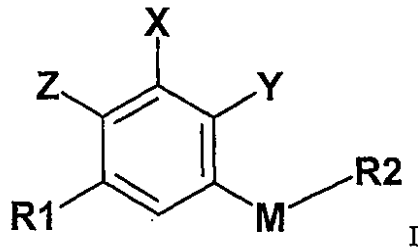
R2はC₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキルアリール及びヘテロアリールから選択される]。

【 0 0 1 3 】

本発明の別の側面において、治療において使用するための、以下の式 I の化合物、又はその医薬として許容し得る塩が提供される：

50

【化2】



[式中、

Xは水素、ハロ、-CN、-CONH₂、-CON(C₁₋₆アルキル)H、-CON(C₁₋₆アルキル)₂及び複素環式基から選択され；

R1はC₁₋₆アルキル及びC₃₋₆シクロアルキルから選択され；

ここで、

Yが-C₁₋₆アルキルである場合、

Zは-OHであり、

Mは-C(O)-、-CH(OR^a)-、-N(R^a)-及び-S(O)_r-から選択され、ここでR^aは水素又はC₁₋₆アルキルであり、そしてrは0、1又は2であり、

R2はC₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキルアリール及びヘテロアリールから選択され、

R2はハロ、-NO₂、-CN、-OH、-CF₃、-OCF₃、-NH₂及び/又は-CONH₂で置換され；

又は、

Yが-C₁₋₆アルコキシである場合、

Zは-C₁₋₆アルコキシであり、

Mは結合であり、

R2はC₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキルアリール及びヘテロアリールから選択される]。

【0014】

本発明のさらなる側面において、神経因性又は炎症性疼痛症候群、例えば痛みを伴う糖尿病性神経障害、外傷後神経痛、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、関節炎、リウマチ様疾患、線維筋痛、神経根障害を伴う腰痛及び術後疼痛；アンギナ、腎疝痛又は胆石疝痛、月経、偏頭痛及び痛風、発作、頭部外傷、酸素欠乏障害及び虚血性傷害、低血糖、心血管疾患及び/又はがんと関係がある疼痛；聴神経障害、例えば耳鳴；眼科的障害、例えば網膜症、糖尿病性網膜症又は緑内障；及び/又は精神疾患、例えばアルコール中毒、薬物嗜癖及び精神病の治療のための、式Iの化合物又はその医薬として許容し得る塩が提供される。

【0015】

本発明のさらなる側面において、特に、神経因性又は炎症性疼痛症候群、例えば痛みを伴う糖尿病性神経障害、外傷後神経痛、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、関節炎、リウマチ様疾患、線維筋痛、神経根障害を伴う腰痛及び術後疼痛；アンギナ、腎疝痛又は胆石疝痛、月経、偏頭痛及び痛風、発作、頭部外傷、酸素欠乏障害及び虚血性傷害、低血糖、心血管疾患及び/又はがん；聴神経障害、例えば耳鳴；眼科的障害、例えば網膜症、糖尿病性網膜症又は緑内障；及び/又は精神疾患、例えばアルコール症、薬物嗜癖及び精神病の治療のための、治療有効量の式Iの化合物を1又はそれ以上の医薬として許容し得る賦形剤、添加剤及び/又は不活性担体と共に含有する医薬組成物が提供される。

【0016】

本発明の別の側面は、神経因性又は炎症性疼痛症候群、例えば痛みを伴う糖尿病性神経障害、外傷後神経痛、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、関節炎、リウマチ様疾患、線維筋痛、神経根障害を伴う腰痛及び術後疼痛；アンギナ、腎疝痛又は胆石疝痛、月経、偏頭痛及び痛風、発作、頭部外傷、酸素欠乏障害及び虚血性傷害、低血糖、心血管疾患及び/又

10

20

30

40

50

はがんと関係がある疼痛；聴神経障害、例えば耳鳴；眼科的障害、例えば網膜症、糖尿病性網膜症又は緑内障；及び／又は精神疾患、例えばアルコール中毒、薬物嗜癖及び精神病の治療のための医薬の製造における、式Iの化合物の使用に関する。

【0017】

本発明のさらなる側面において、治療に必要なヒトを含む哺乳動物に、治療有効量の式Iの化合物を投与することを含む、神経因性又は炎症性疼痛症候群、例えば痛みを伴う糖尿病性神経障害、外傷後神経痛、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、関節炎、リウマチ様疾患、線維筋痛、神経根障害を伴う腰痛及び術後疼痛；アングINA、腎臓痛又は胆石臓痛、月経、偏頭痛及び痛風、発作、頭部外傷、酸素欠乏障害及び虚血性傷害、低血糖、心血管疾患及び／又はがんと関係がある疼痛；聴神経障害、例えば耳鳴；眼科的障害、例えば網膜症、糖尿病性網膜症又は緑内障；及び／又は精神疾患、例えばアルコール症、薬物嗜癖及び精神病の治療方法が提供される。

10

【0018】

本発明のさらに別の側面において、式Iの化合物の製造方法が提供される。

本発明のこれらの側面及びその他の側面は、本明細書において以下により詳細に説明される。

【0019】

発明の詳細な説明

本明細書及び特許請求の範囲において、本発明を説明するために使用される種々の用語の定義を以下に挙げる。

20

疑念を回避するために、本明細書において、基が「上記で定義された」、「上述の」又は「上記」により修飾されている場合、該基は、最初に記載され、そして最も広い定義、並びにその基についての他の定義のそれぞれ及び全てを包含するものと解すべきである。

【0020】

この明細書において特に記載のない限り、この明細書で用いられる命名法は一般に、Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F及びH, Pergamon Press, Oxford, 1979に記載される例及び規則に従い、この文献は、その例示された化学構造名及び化学構造の命名規則について参照により本明細書に加入される。

【0021】

単独で又は接頭辞として使用される用語「C_{m-n}」又は「C_{m-n}基」は、m~n個の炭素原子を有する任意の基を指す。

30

疑念を回避するために、本明細書において、「C₁₋₆」は1、2、3、4、5又は6個の炭素原子を有する炭素基を意味するものと解すべきである。

下付き文字が整数0（ゼロ）である場合、該下付き文字が指す基は、その基が存在しないことを意味する。

【0022】

本明細書において特に記載のない限り、用語「ヘテロ原子」は、炭素又は水素ではない原子を指す。ヘテロ原子の例としては、窒素、酸素及び硫黄が挙げられるが、これらに限定されない。

【0023】

本明細書において、特に記載のない限り、用語「アルキル」は、直鎖状及び分枝鎖状のアルキル基の双方を包含する。用語「C₁₋₆アルキル」は1~6個の炭素原子を有するアルキル基を意味し、そしてメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、i-ペンチル、t-ペンチル、neo-ペンチル、n-ヘキシル、i-ヘキシル又はt-ヘキシルであってよい。

40

【0024】

本明細書において、特に記載のない限り、用語「アルコキシ」は直鎖状又は分枝鎖状のアルコキシ基の双方を包含する。C₁₋₆アルコキシはメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペントキシ、i-ペントキシ、t-ペントキシ、neo-ペントキシ、n-ヘキソキシ、i-ヘキソキシ又はt-ヘキソキ

50

シであり得るが、これらに限定されない。

【0025】

本明細書において、特に記載のない限り、用語「ハロ」及び「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、プロモ又はヨードである。

【0026】

本明細書において、特に記載のない限り、用語「アリアル」は5~10個の炭素原子を含有する芳香族の単環式系及び二環式系の双方を包含する；二環式系の場合、少なくとも1つの環は芳香族性のものであり、他方の環は、芳香族であっても、部分的に水素化されていてもよい。用語「アリアル」の非限定的な例は、フェニル、ナフチル、インデニル及びテトラリニルである。

10

【0027】

本明細書において、特に記載のない限り、用語「アルキルアリアル」は、1又はそれ以上のアルキル基が懸垂したアリアル基を意味する。用語「アルキルアリアル」の非限定的な例は、ベンジル、エチルナフチル、プロピルインデニル及びブチルテトラリニルである。

【0028】

本明細書において、特に記載のない限り、用語「ヘテロアリアル」は、1~4個の炭素原子が1~4個のヘテロ原子により置き換えられた上述のアリアル基を包含し、該ヘテロ原子は、同一であっても異なってもよく、酸素、硫黄及び窒素から互いに独立して選択される。用語「ヘテロアリアル」の非限定的な例は、フリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、チアゾリル又はチエニルである。

20

【0029】

本明細書において、特に記載のない限り、用語「シクロアルキル」は、3~10個の炭素原子を含有する単環式及び多環式系の双方を包含し、該系は飽和型であっても部分飽和型であってもよいが、芳香族性は有さず、そして多環式系の場合、1又はそれ以上の環は、一緒になって縮合していても、連結を形成していてもよいものと解すべきである。用語「C₃₋₆シクロアルキル」は、3~6個の炭素原子を含有するシクロアルキル基を意味し、そしてシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルであってもよい。

【0030】

本明細書において、特に記載のない限り、「複素環式基」は、4~12個の原子を含有する飽和型、部分飽和型又は不飽和型の、単環式又は二環式の環であり、ここで少なくとも1つの原子は窒素、硫黄又は酸素から選択され、これは特に記載のない限り、炭素結合式であっても、窒素結合式であってもよく、ここで-CH₂-基は、場合により-C(O)-により置き換えられてもよく、及び環硫黄原子は場合により酸化されてS-オキシドを形成してもよい。用語「複素環式基」の非限定的な例は、モルホリノ、ペペリジニル、ピリジニル、ピラニル、ピロリル、イソチアゾリル、インドリル、キノリル、チエニル、1,3-ベンゾジオキサゾリル、チアジアゾリル、ペペラジニル、チアゾリジニル、ピロリジニル、チオモルホリノ、ピロリニル、ホモペペラジニル、3,5-ジオキサペペリジニル、テトラヒドロピラニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イソオキサゾリル、4-ピリドン、1-イソキノロン、2-ピロリドン及び4-チアゾリドンである。

30

40

【0031】

本明細書において、特に記載のない限り、用語「ヘテロシクロアルキル」は、1~4個の炭素原子が1~4個のヘテロ原子により置き換えられた上述のシクロアルキル基を包含する。用語「ヘテロシクロアルキル」の非限定的な例は、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ペペリジン、ペペラジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピランである。

【0032】

本発明の1つの側面は、Xが水素、ハロ、-CN、-CONH₂及び複素環式基から独立して選択され得る式Iの化合物に関する。特定の側面において、Xは水素、-Br、-CN、-CONH₂及び

50

テトラゾリルから独立して選択され得る。

【0033】

本発明の1つの側面によれば、R1はC₃₋₄アルキルである。

【0034】

本発明の1つの側面によれば、Zは-OHであり、Mは-C(O)-であり、R2はC₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキルアリール及びヘテロアリールから選択され、R2はハロ、-NO₂、-CN、-OH、-CF₃、-OCF₃、-NH₂及び/又は-CONH₂で置換され、そしてYは-C₁₋₆アルキルである。

【0035】

本発明の1つの側面は、R2がアリールである式Iの化合物に関する。特定の側面において、R2はフェニル、ナフチル、シクロヘキシル、メチルベンジル及びキノキサリニルから独立して選択され得る。

10

【0036】

本発明の1つの側面において、Zは-OHであり、Mは-C(O)-、-CH(OR^a)-、-N(R^a)-及び-S(O)_r-から選択され、ここでR^aは水素又はC₁₋₆アルキルであり、そしてrは0、1又は2であり、R2はC₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキルアリール及びヘテロアリールから選択され、R2はハロ、特にクロロで置換され、そしてYは-C₁₋₆アルキルである。

【0037】

本発明の1つの側面において、Xは水素、-Br、-CN、-CONH₂及びテトラゾリルから選択され；Yは-CH₃であり；R1はC₃₋₄アルキルであり；Mは-C(O)-であり；R2はフェニル、ナフチル、シクロヘキシル、メチルベンジル及びキノキサリニルから選択され；R2はクロロで置換され；そして、Zは-OHである。

20

【0038】

本発明の1つの側面において、Xは水素、-Br、-CN、-CONH₂及びテトラゾリルから選択され；Yは-OCH₃であり；R1はC₃₋₄アルキルであり；Mは結合であり；R2はフェニル、ナフチル、シクロヘキシル、メチルベンジル及びキノキサリニルから選択され；そして、Zは-OCH₃である。

【0039】

本発明のさらに別の側面において、以下の化合物が提供される：

30

(4-クロロフェニル)[4-ヒドロキシ-5-イソプロピル-2-メチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]メタノン、

(4-ヒドロキシ-5-イソプロピル-2-メチルフェニル)(キノキサリン-2-イル)メタノン、

3-(4-クロロベンゾイル)-6-ヒドロキシ-5-イソプロピル-2-メチルベンズアミド、

3-(4-クロロベンゾイル)-6-ヒドロキシ-5-イソプロピル-2-メチルベンズニトリル、

3,5-ジ-tert-ブチル-2,6-ジメトキシベンズアミド、及び

1,5-ジ-tert-ブチル-2,4-ジメトキシベンゼン。

【0040】

本発明の化合物の医薬として許容し得る好適な塩は、例えば無機酸又は有機酸の酸付加塩である。さらに、本発明の化合物の医薬として許容し得る好適な塩は、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩又は生理学的に許容し得るカチオンを与える有機塩基との塩である。

40

【0041】

式Iのいくつかの化合物は、キラル中心及び/又は幾何異性中心(E-及びZ-異性体)を有し得、そして本発明はこのような全ての光学異性体、ジアステレオ異性体及び幾何異性体を包含するものと解すべきである。

【0042】

本発明は、上述の式Iの化合物の使用、及びその塩の使用に関する。医薬組成物において使用するための塩は、医薬として許容し得る塩であるが、その他の塩も式Iの化合物の製造において有用であり得る。

50

【0043】

本発明は、式 I の化合物のありとあらゆる互変異性形態に関するものと解すべきである。

【0044】

医薬組成物

本発明の 1 つの側面によれば、活性成分として治療有効量の式 I の化合物、又はその塩、溶媒和物若しくは溶媒和された塩を、1又はそれ以上の医薬として許容し得る賦形剤、添加剤及び/又は不活性担体と共に含有する医薬組成物を提供する。

【0045】

該組成物は、例えば錠剤、丸薬、シロップ、粉末、顆粒又はカプセルのような経口投与に好適な形態、滅菌溶液、懸濁液又は乳濁液のような非経口注射(例えば静脈内、皮下、筋肉内、血管内又は輸液)に好適な形態、例えば軟膏、パッチ又はクリームとしての局所投与に好適な形態、又は例えば坐薬のような直腸投与に好適な形態であってもよい。

【0046】

一般に、上記組成物は、従来の方法で、1又はそれ以上の従来の添加剤、医薬として許容し得る賦形剤及び/又は不活性担体を用いて調製することができる。

【0047】

ヒトを含む哺乳動物の治療において好適な式 I の化合物の日用量は、経口投与で約0.01~250mg/kg体重であり、そして非経口投与で約0.001~250 mg/kg体重である。活性成分の典型的な日用量は広範囲で変化し、そして種々の因子、例えば関連する適応症、治療される疾患の重症度、投与経路、患者の年齢、体重及び性別、並びに使用される特定の化合物に依存することになり、そして医師によって決定され得る。

【0048】

医学的用途

本発明の化合物は、神経因性又は炎症性疼痛症候群、例えば痛みを伴う糖尿病性神経障害、外傷後神経痛、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、関節炎、リウマチ様疾患、線維筋痛、神経根障害を伴う腰痛及び術後疼痛；アンギナ、腎疝痛又は胆石疝痛、月経、偏頭痛及び痛風、発作、頭部外傷、酸素欠乏障害及び虚血性傷害、低血糖、心血管疾患及び/又はがんと関係がある疼痛；聴神経障害、例えば耳鳴；眼科的障害、例えば網膜症、糖尿病性網膜症又は緑内障；及び/又は精神疾患、例えばアルコール症、薬物嗜癖及び精神病の治療において有用であると考えられる。

【0049】

本発明は、治療において使用するための、上記で定義された式 I の化合物に関する。

本発明は、神経因性又は炎症性疼痛症候群、例えば痛みを伴う糖尿病性神経障害、外傷後神経痛、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、関節炎、リウマチ様疾患、線維筋痛、神経根障害を伴う腰痛及び術後疼痛；アンギナ、腎疝痛又は胆石疝痛、月経、偏頭痛及び痛風、発作、頭部外傷、酸素欠乏障害及び虚血性傷害、低血糖、心血管疾患及び/又はがんと関係がある疼痛；聴神経障害、例えば耳鳴；眼科的障害、例えば網膜症、糖尿病性網膜症又は緑内障；及び/又は精神疾患、例えばアルコール症、薬物嗜癖及び精神病の治療において使用するための、上記で定義された式 I の化合物に関する。

【0050】

本発明はまた、神経因性又は炎症性疼痛症候群、例えば痛みを伴う糖尿病性神経障害、外傷後神経痛、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、関節炎、リウマチ様疾患、線維筋痛、神経根障害を伴う腰痛及び術後疼痛；アンギナ、腎疝痛又は胆石疝痛、月経、偏頭痛及び痛風、発作、頭部外傷、酸素欠乏障害及び虚血性傷害、低血糖、心血管疾患及び/又はがんと関係がある疼痛；聴神経障害、例えば耳鳴；眼科的障害、例えば網膜症、糖尿病性網膜症又は緑内障；及び/又は精神疾患、例えばアルコール中毒、薬物嗜癖及び精神病の治療のための医薬の製造における、上記で定義された式 I の化合物の使用に関する。

【0051】

本発明の 1 つの実施態様は、急性及び慢性の神経因性疼痛の治療における式 I の化合物

10

20

30

40

50

の使用に関する。

本発明はまた、神経因性又は炎症性疼痛症候群、例えば痛みを伴う糖尿病性神経障害、外傷後神経痛、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、関節炎、リウマチ様疾患、線維筋痛、神経根障害を伴う腰痛及び術後疼痛；アンギナ、腎疝痛又は胆石疝痛、月経、偏頭痛及び痛風、発作、頭部外傷、酸素欠乏障害及び虚血性傷害、低血糖、心血管疾患及び／又はがんと関係がある疼痛；聴神経障害、例えば耳鳴；眼科的障害、例えば網膜症、糖尿病性網膜症又は緑内障；及び／又は精神疾患、例えばアルコール症、薬物嗜癖及び精神病の治療方法を提供する。

【0052】

本発明の別の実施態様は、急性及び慢性の神経因性疼痛のための医薬の製造のための、式Iの化合物の使用に関する。

【0053】

特定の障害の治療的又は予防的処置に要する用量は、治療される宿主、投与経路及び治療される病気の重症度に応じて必然的に変化する。

【0054】

本明細書において、用語「療法」及び「治療」は、特にそれに反する記載のない限り「防止」及び／又は「予防」を含む。用語「治療の」及び「治療上」はそれに依りて解釈されるべきである。

【0055】

非医学的用途

治療用医薬における使用に加えて、式Iの化合物又はその塩、溶媒和物若しくは溶媒和された塩は、神経因性又は炎症性疼痛症候群、例えば痛みを伴う糖尿病性神経障害、外傷後神経痛、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、関節炎、リウマチ様疾患、線維筋痛、神経根障害を伴う腰痛及び術後疼痛；アンギナ、腎疝痛又は胆石疝痛、月経、偏頭痛及び痛風、発作、頭部外傷、酸素欠乏障害及び虚血性傷害、低血糖、心血管疾患及び／又はがんと関係がある疼痛；聴神経障害、例えば耳鳴；眼科的障害、例えば網膜症、糖尿病性網膜症又は緑内障；及び／又は精神疾患、例えばアルコール症、薬物嗜癖及び精神病の効果の評価について、インビトロ及びインビボ試験系の開発及び標準化における薬理的ツールとしても有用である。

【0056】

製造方法

本発明の別の側面は、式Iの化合物又はその塩、溶媒和物若しくは溶媒和された塩の製造方法を提供する。本発明における化合物の製造方法は、以下に記載される。

このような方法に関する以下の記載の全体において、当然ながら、適切な場合には、有機合成技術分野の当業者であれば容易に理解するような手法で、適切な保護基を種々の反応体及び中間体に加え、その後それらから除去する。このような保護基を使用するための従来方法及び適切な保護基の例は、例えばT.W. Green, P.G.M. Wutsの「Protective Groups in Organic Synthesis」、Wiley-Interscience、ニューヨーク(1999年)に記載されている。また、化学操作による基又は置換基の、別の基又は置換基への変換は、最終生成物に向う合成経路における任意の中間体又は最終生成物に対して行うことができ、ここで、可能な変換の種類は、その工程においてその分子により担持される他の官能基が、該変換において用いられる条件又は試薬に対して固有の不適合性を有する場合にのみ限定されることも当然である。このような固有の不適合性、並びに適切な変換及び適切な順番で合成工程を実施することによって該不適合性を回避する方法は、有機合成技術分野の当業者であれば容易に理解されよう。変換の例を以下に記載するが、記載された変換が、例示した一般的な基又は置換基にのみ限定されるものではないことは当然である。

【0057】

他の適切な変換についての参照及び説明は、「Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations」R. C. Larock, VHC Publishers, Inc. (1989年)において記載されている。他の適切な反応についての参照及び説明は、有機化

10

20

30

40

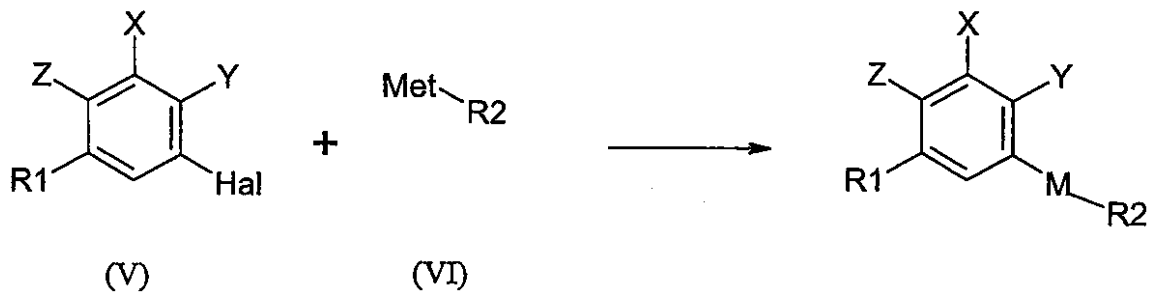
50

還流温度で行われる。

【0060】

b)

【化5】



10

式(V)の化合物の、式(VI)の有機金属試薬 [式中、Halはハロゲン、例えばBr又はIであるか；又はスルホニルオキシ基、例えばメタンスルホニルオキシ、4-トルエンスルホニルオキシ又はトリフルオロメタンスルホニルオキシであり、Xは非プロトン性官能基又は保護された官能基、例えばCNであり、そしてMetは、適切な金属基、例えば銅、リチウムである]、有機ホウ素試薬、例えば-B(OH)₂、-B(OPri)₂又は-B(Et)₂との反応。この反応は、一酸化炭素の存在下又は乾燥窒素雰囲気下で、そして金属触媒、例えばパラジウム又はニッケル、例えば[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (11)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(0)、パラジウム(II)クロリド、パラジウム(II)ブロミド、ニッケル(II)クロリド、ニッケル(II)ブロミド又はビス(トリフェニルホスフィン)ニッケル(II)クロリドの存在下で、そして場合によりさらなるリガンド、例えばジ-tert-ブチルホスフィノペンタフェニルフェロセン又は2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニルの存在下で、適切な不活性溶媒又は希釈剤、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサソラン、1,2-ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、アニソール、メタノール又はエタノールの存在下で行われる。HalがBrである場合、添加剤としてヨウ化カリウムを好ましく使用することができる。反応は、好ましくは、適切な塩基、例えば炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム、フッ化カリウム、リン酸カリウム、ピリジン、4-ジメチルアミノ-ピリジン、トリエチルアミン又はモルホリンの存在下で、そして都合よくは、例えば10~250℃、好ましくは60~120℃の温度で実施される。一酸化炭素の存在下で反応を行うことにより、Mがカルボニル基である化合物が得られ、一方、一酸化炭素の非存在下で反応を行うことにより、Mが単結合である化合物が得られる。

20

30

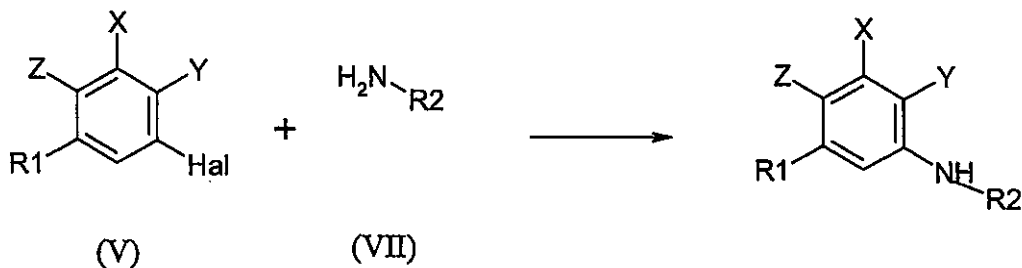
40

50

【0061】

c)

【化6】



場合により保護された式(V)の化合物の、式(VII)のアミンとの反応。式中、Halはハロゲン、例えばBr又はIであるか；又はスルホニルオキシ基、例えばメタンスルホニルオキシ、4-トルエンスルホニルオキシ又はトリフルオロメタンスルホニルオキシであり、Xは非プロトン性官能基又は保護された官能基、例えばCNである。この反応は、金属触媒、例えばパラジウム又はニッケル、例えばビス(ジベンジリデンアセトン)白金(0)、[1,1'-ビ

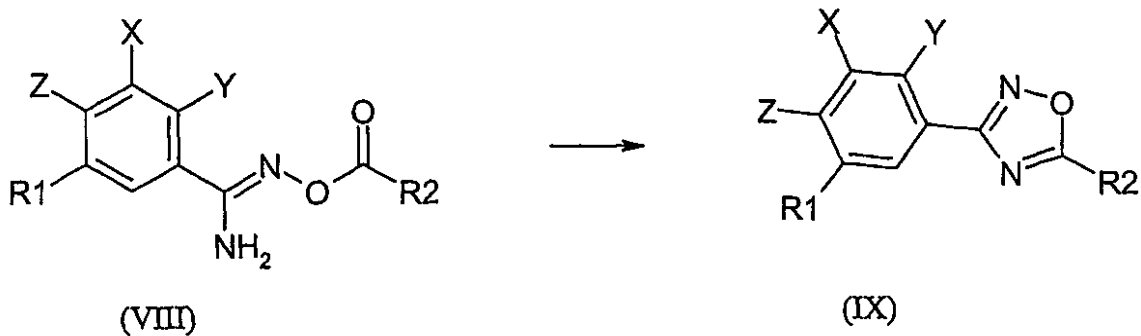
ス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(0)、パラジウム(II)クロリド、パラジウム(II)ブロミド、ニッケル(II)クロリド、ニッケル(II)ブロミド又はビス(トリフェニルホスフィン)ニッケル(II)クロリドの存在下で、そして場合によりさらなるリガンド、例えばジ-tert-ブチルホスフィノペンタフェニルフェロセン又は2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニルの存在下で、適切な不活性溶媒又は希釈剤、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、アニソール、メタノール又はエタノールの存在下で行われる。HalがBrである場合、ヨウ化カリウムを場合により添加剤として使用することができる。反応は、好ましくは適切な塩基、例えば炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム、フッ化カリウム、リン酸カリウム、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン又はモルホリンの存在下で、そして都合よくは、例えば10~250℃、好ましくは60~120℃の温度で行われる。

10

【0062】

d)

【化7】



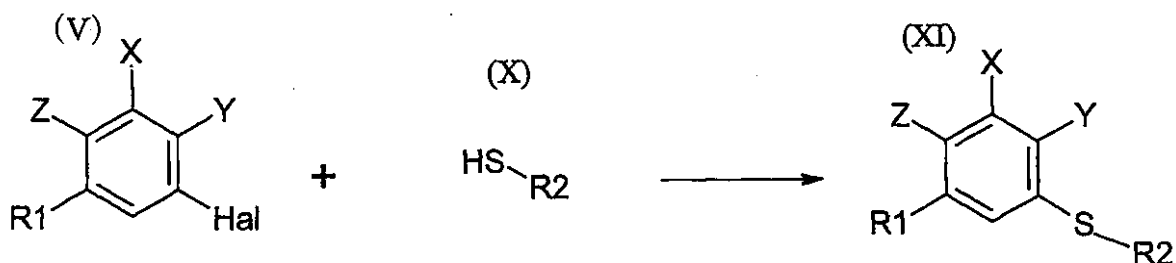
20

式(VIII)の化合物を、適切な溶媒、例えばDMF、DMA、DMSO、NMP、DMPU、トルエン、キシレン、テトラクロロエタン中、30℃~還流温度で加熱することにより反応させて、式(IX)の化合物が得られる。

【0063】

e)

【化8】



30

場合により保護された式(V)の化合物の、式(X)のメルカプタンとの反応。式中、Halはハロゲン、例えばBr又はI；又はスルホニルオキシ基、例えばメタンスルホニルオキシ、4-トルエンスルホニルオキシ又はトリフルオロメタンスルホニルオキシであり、Xは非プロトン性官能基又は保護された官能基、例えばCNであり、そしてProtは水素又は適切な保護基、例えばメチル又はベンジルである。この反応は、金属触媒、例えばCu(I)誘導体、例えばCuCl、CuBr、CuI、Cu(OCF₃)の存在下で、そして適切な塩基、例えばアルカリ炭酸塩、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸セシウムの存在下で、適切な溶媒又は溶媒混合物中、例えばC₁₋₆ジオールとC₁₋₆アルコールの混合物、例えばエチレン又はプロピレングリコールと1-プロパノール、2-プロパノール又はtert-ブタノールの混合物中、不活性雰囲気中で30℃~還流温度で加熱することにより行って、式(XI)の化合物が得られる。

40

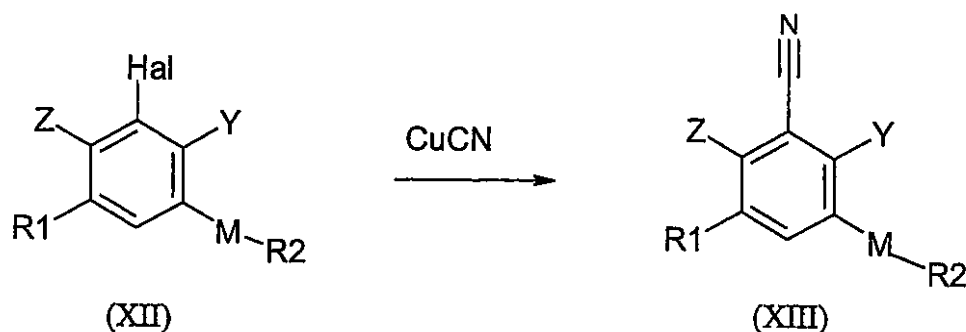
50

第一の工程から得られた生成物を、次いで場合により酸化剤、例えばm-クロロ過安息香酸、過酸化水素、 NaIO_4 、 KMnO_4 、 PhICl_2 又はt-BuOClで処理することにより酸化して、スルホキシド又はスルホンを得ることができる。

【0064】

f)

【化9】



10

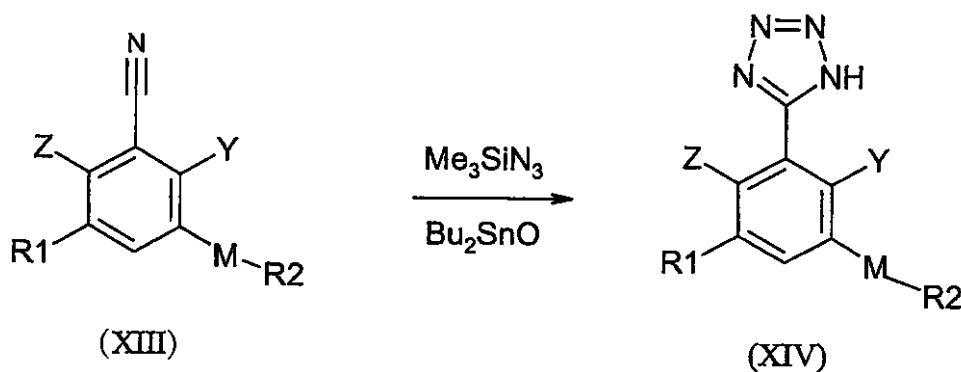
場合により保護された式(XII)の化合物の、適切なシアン化合物求核試薬、例えばCuCNとの反応。式中、Halはハロゲン、例えばBr又はI；又はスルホニルオキシ基、例えばメタンスルホニルオキシ 4-トルエンスルホニルオキシ又はトリフルオロメタンスルホニルオキシである。この反応は、適切な溶媒、例えばDMF、DMA、NMP又はDMSO中、50 ~ 還流温度で、不活性雰囲気下で行うことにより、式(XIII)の化合物が得られる。

20

【0065】

g)

【化10】



30

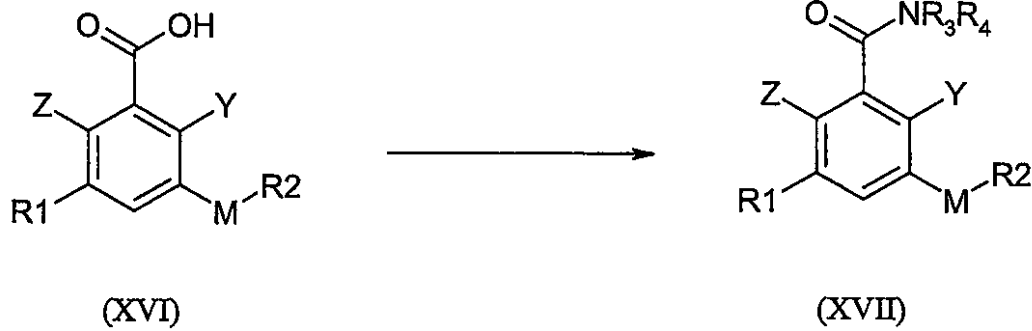
場合により保護された式(XIII)の化合物を、適切なアジド試薬、例えばトリメチルシリルアジドと、触媒、例えば酸化n-ジブチルスズの存在下、適切な溶媒、例えばトルエン又はキシレン中、50 ~ 還流温度で、不活性雰囲気下で反応させることにより、式(XIV)の化合物が得られる。

【0066】

i)

40

【化 1 1】



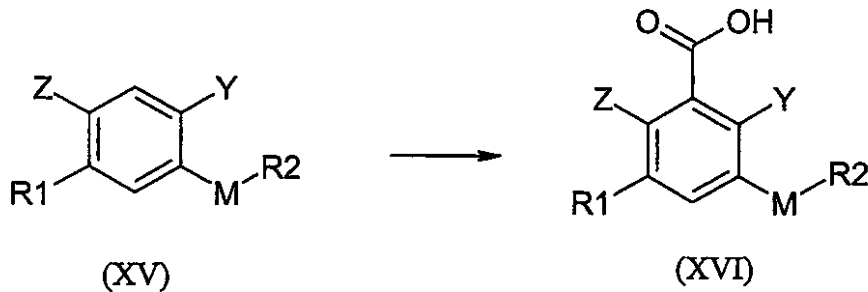
10

式(XVI)の化合物〔式中、M、R1、R2、Y及びZは、上記化合物(I)において定義したとおりであり、R3及びR4は水素、C₁₋₆アルキルである〕を、適切なハロゲン化試薬、例えばチオニルクロリド、チオニルプロミド、ホスホリルクロリド又はオキサリルクロリドと、有利には少量の触媒、例えばDMFを含有する適切な溶媒、例えばトルエン又はジクロロメタン中、周囲温度～還流温度で反応させ、次いで例えば水、メタノール、ジエチルエーテル中のアミン又はアンモニア溶液で処理することにより、式(XVII)の化合物が得られる。

【0067】

中間体の製造

【化 1 2】



20

場合により保護された式(XV)の化合物を、適切な塩基、例えばn-ブチルリチウム、金属ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム若しくは炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム若しくは炭酸水素セシウム、又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム若しくは水酸化セシウム、及び二酸化炭素と、適切な溶媒、例えばヘキサン、ペンタン、DMF、DMA、NMP又はピリジン中で、-78℃～還流温度で、場合により不活性雰囲気中で反応させることにより、式(XVI)の化合物が得られる。

30

【実施例】

【0068】

ここで、本発明を、以下の非限定的実施例により詳細に説明する。全ての出発物質は、商業的に入手可能であるか又は文献において既に記載されている。

実施例 1

3-(4-クロロベンゾイル)-6-ヒドロキシ-5-イソプロピル-2-メチルベンゾニトリル

シアン化銅(I)(71mg、0.8mmol)を、アルゴン雰囲気下の無水DMF(2mL)中の(4-クロロフェニル)(4-ヒドロキシ-5-イソプロピル-2-メチルフェニル)メタノン(150mg、0.4mmol)の溶液に加えた。反応混合物を4時間還流し、そして70℃に冷却した。塩化鉄(III)(260mg、1.6mmol)を加え、そして混合物を30分間撹拌した。NaHSO₄の0.2M溶液を加え、そして水相を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチルを蒸発させ、物質をDMF(1ml)中に再溶解し、そしてC8-カラム上の分取HPLCにより、溶離剤として酢酸アンモニウムバッファ/Aセトニトリルをグラジエントを用いて精製した。生成物を含む画分をプールし、水/Aセトニトリルから2回共蒸発させ(coevaporated)、水中に溶解し、次いで凍結乾燥させて生成物を固形物質(75mg)として得た。

40

50

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.71 (d, 2 H), 7.47 (d, 2 H), 7.36 (s, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 3.20 -3.38 (m, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 1.22 (d, 6 H). マススペクトル : M-H⁺ 312

【 0 0 6 9 】

実施例 2

(4-クロロフェニル)[4-ヒドロキシ-5-イソプロピル-2-メチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]メタノン

トリメチルシリルアジド(52 μL 、0.4mmol)を、トルエン(2mL)中の3-(4-クロロベンゾイル)-6-ヒドロキシ-5-イソプロピル-2-メチルベンゾニトリル(40mg、0.13mmol)及び酸化ジ-n-ブチルスズ(IV)(10mg、0.04mmol)の溶液に加えた。反応容器をアルゴンでフラッシュし、密封し、そして100 で4日間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、そして粗製混合物を、酢酸エチル/ヘプタンのグラジエントを用いて、シリカゲル上で精製した。表題化合物1.6mg(収率3%)、並びに3-(4-クロロベンゾイル)-6-ヒドロキシ-5-イソプロピル-2-メチルベンズアミド(実施例 3、以下参照)を単離した。

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.80 (d, 2 H), 7.48 (d, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 3.38 -3.55 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 1.22 (d, 3 H). マススペクトル : M-H⁺ 355

【 0 0 7 0 】

実施例 3

3-(4-クロロベンゾイル)-6-ヒドロキシ-5-イソプロピル-2-メチルベンズアミド

実施例 2 の(4-クロロフェニル)[4-ヒドロキシ-5-イソプロピル-2-メチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]メタノンの精製中に、3-(4-クロロベンゾイル)-6-ヒドロキシ-5-イソプロピル-2-メチルベンズアミド3.6mg(収率 8 %)を単離した。

^1H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) ppm 7.74 (d, 2 H)、7.46 (d, 2 H)、7.22 (s、1 H)、5.94 -6.23 (m、1 H)、3.27 -3.45 (m、1 H)、2.51 (s、3 H)、1.19 (d、6 H)。

マススペクトル : M-H⁺ 330

【 0 0 7 1 】

実施例 4

1,5-ジ-tert-ブチル-2,4-ジメトキシベンゼン

NaOH (9mL、2M 水溶液)を、ジクロロメタン(30mL)中の4,6-ジ-tert-ブチルベンゼン-1,3-ジオール(1g、4.5mmol)、硫酸水素テトラメチルアンモニウム(0.15g、0.45mmol)及び硫酸ジメチル(1.1g、9mmol)に加えた。溶液を30分間還流した。有機相を分離し、ラインで抽出し、MgSO₄上で乾燥させ、そして溶媒を蒸発させた。粗生成物を、溶離剤としてエーテル/ヘプタン(比率1:4)を用いて、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を固体0.92g(収率82%)として得た。

マススペクトル : m/z M+H⁺ 250

【 0 0 7 2 】

実施例 5

3,5-ジ-tert-ブチル-2,6-ジメトキシベンズアミド

トルエン(1 mL)中の3,5-ジ-tert-ブチル-2,6-ジメトキシ安息香酸(100mg、0.34mmol)、チオニルクロリド(161mg、2.4mmol)及びDMF(1滴)の混合物を、75 で4時間加熱した。溶媒を除去し、そしてDCMを加えた。NH₄OH(5mL、水溶液)を加え、そして15分間攪拌した。相を分離し、水相をDCM(3回)で抽出し、有機相を合一し、そして水で洗浄した。有機相をMgSO₄上で乾燥させ、そして溶媒を蒸発させて表題生成物88mg(収率88%)を得た。

^1H NMR (400 MHz、CDCl₃) ppm 7.22 (s、1 H)、3.82 (s、6 H)、1.33 (s、18 H)。

マススペクトル : m/z M+H⁺ 294.

【 0 0 7 3 】

薬理学

インビトロモデル

hGlyR 1電気生理学

10

20

30

40

50

ヒトGlyR 1ホモマーを安定して発現するL(tk)⁻トランスフェクト細胞を、37 (5% CO₂)で、10%加熱不活化したウシ胎仔血清、100 IU/ml ペニシリン/ストレプトマイシン (GibcoBRL)を補充した改変イーグル培地 + Earles + L-グルタミン (MEM; GibcoBRL)を含有する組織フラスコ (Costar)中でインキュベートした。穏やかにトリプシン処理して、細胞を週に2回分離 (split) した。細胞を分離し、そして50 mm細胞培養皿に、実験24~48時間前播種した。

【0074】

グリシン受容体が媒介する全細胞の電流を、電圧固定条件下で記録した。ホウケイ酸ガラスピペット (GC150-10、Clark Electromedical Instruments)を用いた。細胞培養皿をインセットで、記録チャンパー体積0.6mlとした。チャンパーを、細胞外溶液 (下記参照) 約1.5ml / 分で連続的に灌流した。試験化合物を、DAD-12 表面灌流系 (Adams & List Associates, Ltd, Westbury, NY; USA)により送達した。シグナルを、Axopatch 200A増幅器、Digidataインターフェイス及びpClampソフトウェア (全てAxon Instruments, Foster City, CA製)を用いて記録した。直列抵抗補償は用いなかった。全ての実験を、室温で行った。

10

【0075】

細胞外溶液は、以下を含有する (単位mM) : NaCl 137、KCl 5.0、CaCl₂ 1.0、MgCl₂ 1.2、HEPES 10、グルコース 10、NaOHでpH 7.4に調整。細胞内溶液は、以下を含有する (単位mM) : KCl 140、NaCl 3.0、MgCl₂ 1.2、EGTA 1.0、HEPES 10、KOHでpH 7.2に調整。

グリシン (Sigma)ストック溶液を細胞外溶液中に毎日新しく調製した。試験化合物を、DMSO中に溶解して、濃度20mMとし、細胞外溶液中に希釈して最終濃度とした。最初に10秒間、グリシンの対照濃度40 μMを適用することにより、濃度反応曲線を得た。次いで、最低濃度の試験化合物を単独で10秒間適用し、次いで、グリシン40 μMを10秒間、同時適用した。この順番を、各細胞について試験化合物の4種類の濃度で繰り返した。濃度を変える際に、化合物の洗い流しは行わなかった。

20

【0076】

生データを、pClampソフトウェアを用いて分析した。ピーク電流を測定し、対照グリシン電流に対して標準化した。濃度-反応の関係を、Origin 6.1 (OriginLab^(R) Corporation, Northampton, MA)を用いてプロットした。

【0077】

本発明の化合物の典型的なIC₅₀値は、約0.1~約1,000,000 nMであった。他のIC₅₀値は、約1~約100,000 nMであった。更なるIC₅₀値は約10nM~約30,000nMであった。

30

【0078】

インビボモデル

ラットにおける完全フロインドアジュバント (FCA) 誘発関節炎動物

FCA注射の時点で体重150~300gの雄Sprague Dawleyラット (B&K Universal AB, Uppsala, Sweden)を用いた。ラットは、削りくずの床敷の透明MacroLon^(R) IVケージ中に、最大6匹飼育した。飼育及び試験領域は、明暗サイクル (12:12時間)、温度(21±2)及び湿度(40~80%)の自動制御を有する。

40

【0079】

実験手順

イソフルラン麻酔下で、40 μlのFCA (1mg/mL)を、ラットの背側から、左脛足根骨 (足首) 関節中に注射した。注射により、局所的炎症が引き起こされ、そして動物は体重が減少し、肢にすぎり、保護していた。実験を行う前、FCA注射後、動物を48時間ホームケージ中に戻した。関節炎誘発の48時間後及び試験化合物の動態に応じた測定時間で、ラットをプレキシガラス製チャンパー中に入れ、そして下側から5分間ビデオで録画した。次いで、ラットが注射された肢にかけようとした加重を以下のようにスコア付けした。0: 正常な肢の位置、1: 歩行中に肢を使用するが、つま先は離れない、2: 顕著な跛行、3: 肢が床に接触しない。

50

【0080】

物質の投与

ラットに、試験物質の動態特性に応じて、経口で、皮下に又は腹腔内に注射した。投与からビデオ録画までの時間もまた、試験化合物の動態に依存する。

【0081】

神経因性疼痛モデル-改変Chungモデル

動物

体重約100～150gの雄Sprague-Dawley (Hsd:SD)ラット(Charles River、St Constant、Canada)を、手術用に注文した。ラットを温度制御された部屋(22±1.5℃、湿度30-80%、12時間明暗サイクル)中に、1群7～9匹で収容した。ラットを、使用前に少なくとも1日、動物施設中で順化させた。明相サイクル中に実験を行い、部屋は300ルクスの強度で照明した。動物には、自由に食物及び水を摂取させた。

10

【0082】

実験手順-改変脊髄神経結紮損傷モデル(改変SNL又は改変Chungモデルとも呼ばれる)(Chungら、2004)

ケタミン及びキシラジン麻酔下で、だいたい下部腰椎(L3)レベルから仙骨(S2)レベルまで背側正中線切開を行い、筋肉を露出させた。左傍脊柱筋群を分離し、そしてL4棘突起レベル(spinous level)から仙骨S1レベルまでを除去した。次いで、骨、L6横突起を除去して、L5脊髄神経にアクセスし易いようにした。左側のL5及びL6脊髄神経を慎重に分離し、そして4-0の絹糸で硬く結紮し、一方、L4を、ガラスフックを用いて約10回「軽く刺した(tickled)」。切開部を、適切な縫合材料を用いて層状に閉じた。術後10日まで、ラットを回復させて、その時点で試験を開始することができた。

20

【0083】

試験手順

ラットを、グリッド床上に置き、そして小さな動物ケージを逆にしてかぶせた。触覚機械刺激に対するラットの閾値(gで測定)を決定するために、「アップ・ダウン」法(Chaplanら、(1994))において徐々に剛性が増加する一連のモノフィラメントで、処置した肢に触ることにより、ベースライン測定値を決定した。

触覚性機械刺激に対するラットの閾値を決定した後で、実験を開始する前に、ラットを均質化された群に無作為化した。5gより高い機械性閾値を有するラットを、試験から除外した。

30

【0084】

物質の投与

試験物質の動態プロファイルに応じて、ラットに、経口、皮下又は腹腔内に注射した。投与からビデオ録画までの時間もまた、試験化合物の動態に依存した。

【0085】

略語のリスト

HEPES = 4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-エタンスルホン酸

EGTA = エチレングリコール-ビス(2-アミノエチルエーテル)-N,N,N',N'-四酢酸

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE2006/000548
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC: see extra sheet 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)		
IPC: C07C, 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)		
CHEM.ABS.DATA, EPO-INTERNAL, WPI DATA		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STN International, File CAPLUS, CAPLUS accession number 1955:35854, document number 49:35854, Royer, Rene et al: "Thymol. II. The hydrolytic fission of ketonic side chains observed in the course of demethylation by pyridine hydrochloride of ketones derived from thymol methyl ether" & Bulletin de la Societe Chimique de France (1954) 486-92 CODEN: BSCFAS; ISSN: 0037-8968 Rn: 854021-29-7 Rn: 855194-95-5 ---	1-7
A	EP 0276065 A1 (ELI LILLY AND COMPANY), 27 July 1988 (27.07.1988) ---	1-30
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 August 2006		Date of mailing of the international search report 04 -09- 2006
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 Carolina Gómez Lagerlöf/MP Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ SE2006/000548

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.: 28-29
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
See next sheet.
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/ SE2006/000548

Box II

Box II.1

Claims 28-29 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/000548

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 9831697 A1 (SANKYO COMPANY, LIMITED), 23 July 1998 (23.07.1998) -- -----	1-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ SE2006/000548**International patent classification (IPC)**

C07C 43/253 (2006.01)
A61K 31/22 (2006.01)
A61K 31/275 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07C 235/58 (2006.01)
C07C 235/84 (2006.01)
C07C 255/56 (2006.01)
C07D 257/04 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se

The cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument (service in Swedish).

Use the application number as username.

The password is **QBKBPDMBPW**.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000548

EP	0276065	A1	27/07/1988	SE	0276065	T3	
				AT	53376	T	15/06/1990
				AU	601011	B	30/08/1990
				AU	1016488	A	14/07/1988
				CA	1315279	A,C	30/03/1993
				CN	88100650	A	19/10/1988
				DE	3860201	D	00/00/0000
				DK	10488	A	19/09/1988
				ES	2036259	T	16/05/1993
				GR	3000750	T	10/10/1991
				HU	45960	A	28/09/1988
				HU	200313	B	28/05/1990
				IE	61256	B	19/10/1994
				IE	880061	L	12/07/1988
				IL	85065	D	00/00/0000
				JP	2710619	B	10/02/1998
				JP	63188644	A	04/08/1988
				MX	10059	A	01/12/1993
				NZ	223151	A	27/10/1989
				PH	25130	A	19/02/1991
				PT	86520	A,B	01/02/1988
				SU	1833372	A	07/08/1993
				US	4945099	A	31/07/1990
				US	5098613	A	24/03/1992
				US	5294613	A	15/03/1994
				ZA	8800154	A	27/09/1989
<hr/>							
WO	9831697	A1	23/07/1998	AU	6024998	A	07/08/1998
<hr/>							

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 241/42	(2006.01)	C 0 7 D 241/42	
A 6 1 K 31/09	(2006.01)	A 6 1 K 31/09	
A 6 1 K 31/166	(2006.01)	A 6 1 K 31/166	
A 6 1 K 31/277	(2006.01)	A 6 1 K 31/277	
A 6 1 K 31/41	(2006.01)	A 6 1 K 31/41	
A 6 1 K 31/498	(2006.01)	A 6 1 K 31/498	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 19/08	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 19/06	(2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 25/06	(2006.01)	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 27/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 25/32	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 25/36	(2006.01)	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/36	
C 0 7 B 61/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
		C 0 7 B 61/00	3 0 0

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, 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 カトリン・ヨーナソン
スウェーデン国 S - 1 5 1 8 5 セーデルテイエ . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・セーデルテイエ

(72)発明者 ホーカン・モリン
スウェーデン国 S - 1 5 1 6 8 セーデルテイエ . スタドストレードゴードスガータン 6 1 . ベリット・モリン方

(72)発明者 ディディエ・ロティッチ
スウェーデン国 S - 1 5 1 8 5 セーデルテイエ . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・セーデルテイエ

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC52 BC62 MA01 MA04 NA14 ZA01
ZA08 ZA18 ZA33 ZA34 ZA36 ZA40 ZA94 ZA96 ZB11 ZB15
ZB26 ZC31 ZC35 ZC39
4C206 AA01 AA02 AA03 AA04 CA34 GA07 GA22 HA14 MA01 MA04
NA14 ZA01 ZA08 ZA18 ZA33 ZA34 ZA36 ZA40 ZA94 ZA96
ZB11 ZB15 ZB26 ZC31 ZC35 ZC39
4H006 AA01 AA03 AB21 AB22 AC54 BA19 BA37 BB11 BB12 BB17
BB20 BC10 BC14 QN14

4H039 CA42 CA70 CD20 CH90

【要約の続き】

口、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 及び/又は $-\text{CONH}_2$ で置換され；又は、Yが $-\text{C}_{1-6}$ アルコキシである場合、Zは $-\text{C}_{1-6}$ アルコキシであり、Mは単結合であり、R2は C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキルアリール及びヘテロアリールから選択される]の化合物、又はその医薬として許容し得る塩。