

(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2008-515897

(P2008-515897A)

(43) 公表日 平成20年5月15日(2008.5.15)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 275/28 (2006.01)	C07C 275/28	4C023
A61K 31/17 (2006.01)	A61K 31/17	4C036
A61K 31/18 (2006.01)	A61K 31/18	4C037
A61K 31/216 (2006.01)	A61K 31/216	4C055
C07D 295/18 (2006.01)	C07D 295/18 C S P Z	4C056
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 110 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-535753 (P2007-535753)	(71) 出願人	505464866 アドラー コーポレーション アメリカ合衆国、19341 ペンシルバ ニア州、エクストン、ペンシルバニア ドライブ 700
(86) (22) 出願日	平成17年10月4日 (2005.10.4)	(74) 代理人	100104411 弁理士 矢口 太郎
(85) 翻訳文提出日	平成19年6月5日 (2007.6.5)	(74) 代理人	100099656 弁理士 山口 康明
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/035677	(72) 発明者	ドリー、ローランド、イー。 アメリカ合衆国、19406 ペンシルバ ニア州、キング オブ プルシア、プリン ス フレデリック ストリート 550
(87) 国際公開番号	W02006/041841		
(87) 国際公開日	平成18年4月20日 (2006.4.20)		
(31) 優先権主張番号	60/616,024		
(32) 優先日	平成16年10月5日 (2004.10.5)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	11/242,318		
(32) 優先日	平成17年10月3日 (2005.10.3)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 フェニル誘導体及びそれを使用する方法

(57) 【要約】

【課題】

【解決手段】 新規フェニル化合物、それらの化合物を含む薬学的組成物、及びそれらの薬学的に使用する方法が開示される。特定の実施形態において、前記化合物は、カンナビノイド受容体のアゴニスト及び/若しくはリガンドであり、とりわけ、痛み、胃腸疾患、泌尿生殖器疾患、炎症性疾患、緑内障、自己免疫疾患、虚血状態、免疫に関連した疾患、及び神経変性病の治療及び/若しくは予防、虚血作用及び再かん流作用に対する心臓保護の提供、悪性細胞におけるアポトーシスの誘発、並びに食欲刺激薬として有益である可能性がある。

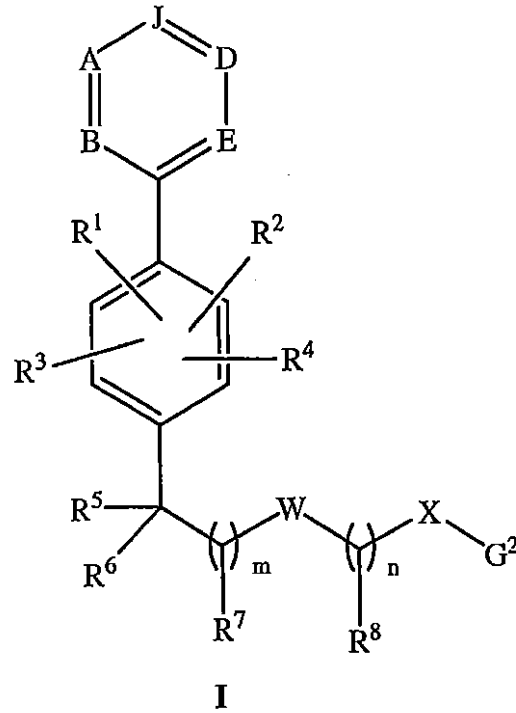
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造式 I の化合物であって、

【化 1】



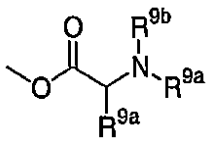
10

20

式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、各々個別に、H、アルキル、 $-OR^{9a}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(=O)N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-C(=O)-OR^{9b}$ 、 $-OP(=O)(OR^{9c})(OR^{9d})$ 、 $-CN$ 、若しくは

【化 2】



30

であり、

R^5 及び R^6 は、各々個別に、H若しくはアルキルであるか、又は、それらが結合する炭素原子と共に3～8員環の炭素環を形成するものであって、前記環炭素原子の1～3は、個別に、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、若しくは $N(R^{9e})-$ によって選択的に置換されても良い)、

各 R^7 及び R^8 は、個別に、H、アルキル、ハロゲン、若しくは $-OR^{9f}$ であり、

A、B、D、及びEは、各々個別に、N、 CR^{14a} 、 $C-[C(R^{15a})(R^{16a})]_p-N(R^{17})-G^1$ 、若しくは $C-[C(R^{15b})(R^{16b})]_p-OC(=O)-N(R^{18a})(R^{18b})$ であり、

40

A、B、D、E、及びJの中の2つ以下がNであるならば、Jは、N若しくは CR^{14b} であり、

各 G^1 は、個別に、 $-S(=O)_2R^{19}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{20a})(R^{20b})$ 、 $-C(=O)-$ ヘテロシクロアルキル、 $-C(=O)-$ ヘテロアリール、 $-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})$ 、 $-C(=CHNO_2)-N(R^{18c})(R^{18d})$ 、若しくは $-C(=N-CN)-N(R^{18e})(R^{18f})$ であり、

G^2 は、アルキル、アシル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、 $-S(=O)_2R^{19}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{20a})(R^{20b})$ 、 $-C(=O)-$ ヘテロ

50

シクロアルキル、 $-C(=O)-$ ヘテロアリアル、 $-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})$ 、 $-C(=O)-OR^{9b}$ 、 $-C(=CHNO_2)-N(R^{18c})(R^{18d})$ 、若しくは $-C(=N-CN)-N(R^{18e})(R^{18f})$ であり、

各 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 、 R^{9d} 、 R^{9e} 、及び R^{9f} は、個別に、H若しくはアルキルであり、

各 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、及び R^{13} は、個別に、H、アルキル、アルケニル、アリアル、若しくはヘテロアリアルであるか、又は、各々の R^{10} 及び R^{11} 若しくは R^{12} 及び R^{13} は、それらが結合する窒素原子と共に、個別に、4~8員環の複素環を形成するものであって、前記環炭素原子の1若しくは2は、個別に、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(\text{アルキル})-$ 、 $-N(C(=O)-R^{9a})-$ 、若しくは $-N(S(=O)_2-R^{9a})-$ によって選択的に置換されても良く、

各 R^{14a} 及び R^{14b} は、個別に、H、ハロゲン、アルキル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_r-OH$ 、若しくは $-(CH_2)_r-O$ -アルキルであり、

各 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18c} 、 R^{18d} 、 R^{18e} 、 R^{18f} 、 R^{20a} 、及び R^{20b} は、個別に、H、アルキル、アルケニル、若しくはアリアルであり、又は、各々の R^{18a} 及び R^{18b} 、若しくは R^{18c} 及び R^{18d} 、若しくは R^{20a} 及び R^{20b} は、それらが結合する窒素原子と共に、個別に、4~8員環の複素環を形成するものであって、前記環炭素原子の1若しくは2は、個別に、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(\text{アルキル})-$ 、 $-N(C(=O)-R^{9a})-$ 、若しくは $-N(S(=O)_2-R^{9a})-$ によって選択的に置換されても良く、

各 R^{19} は、個別に、H、アルキル、アリアル、OH、若しくは $-O$ -アルキルであり、

Wは、単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、アルキリデン、 $-CH$ (ハロゲン)、 $-CH(OH)-$ 、若しくは $-CH(O$ -アルキル)-であり、Wが $-O-$ 若しくは $-S-$ であるならば、 $n \geq 2$ であり、各 R^7 及び R^8 は、個別に、H若しくはアルキルであり、

Xは、単結合、 $-CH=CH-$ 、 $-O-$ 、若しくは $-N(R^{21})-$ であり、Xが $-O-$ であるならば、 G^2 は $-C(=N-CN)-N(R^{18e})(R^{18f})$ 以外であり、更にXが $-O-$ 若しくは $-N(R^{21})-$ であるならば、 R^8 はH若しくはアルキルであり、更に G^2 が $-C(=CHNO_2)-N(R^{18c})(R^{18d})$ であるならば、Xは $-N(R^{21})-$ であり、更に G^2 がヘテロシクロアルキル若しくはヘテロアリアルであり、環ヘテロ原子を介してXに結合するならば、Xは単結合であり、

各 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{17} 、及び R^{21} は、個別に、H若しくはアルキルであるか、又は、 R^{17} 及び R^{18c} は、それらが結合する原子と共に、4~8員環の複素環を形成するものであって、前記環炭素原子の1若しくは2は、個別に、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(\text{アルキル})-$ 、 $-N(C(=O)-R^{9a})-$ 、若しくは $-N(S(=O)_2-R^{9a})-$ によって選択的に置換されても良く、又は、 R^{18c} 及び R^{21} は、それらが結合する原子と共に、4~8員環の複素環を形成するものであって、前記環炭素原子の1若しくは2は、個別に、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(\text{アルキル})-$ 、 $-N(C(=O)-R^{9a})-$ 、若しくは $-N(S(=O)_2-R^{9a})-$ によって選択的に置換されても良く、

m及びnは、各々個別に、1~5の整数であり、

各々のpは、個別に、0~5の整数であり、及び

各々のrは、個別に、0~4の整数であり、

但し、

A、B、D、及びEのうち少なくとも1つは、 $C-[C(R^{15a})(R^{16a})]_p-N(R^{17})-G^1$ 若しくは $C-[C(R^{15b})(R^{16b})]_p-OC(=O)-N(R^{18a})(R^{18b})$ 、である化合物、

10

20

30

40

50

又は、薬学的に許容可能なその塩。

【請求項 2】

請求項 1 記載の化合物において、 R^1 は、 $-OR^{9a}$ 若しくは $-N(R^{10})(R^{11})$ である。

【請求項 3】

請求項 2 記載の化合物において、 R^1 は、 $-OR^{9a}$ である。

【請求項 4】

請求項 3 記載の化合物において、 R^1 は、 $-OH$ である。

【請求項 5】

請求項 1 記載の化合物において、 R^3 及び R^4 は、各々個別に、 H 若しくはアルキルである。 10

【請求項 6】

請求項 5 記載の化合物において、 R^3 及び R^4 は、各々、 H である。

【請求項 7】

請求項 1 記載の化合物において、 R^5 及び R^6 は、各々個別に、 H 若しくはアルキルであるか、又は、それらが結合する炭素原子と共に、3～8員環の炭素環を形成するものであって、前記環炭素原子の1つは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、若しくは $-N(R^{9e})-$ によって選択的に置換されても良いものである。

【請求項 8】

請求項 7 記載の化合物において、 R^5 及び R^6 は、各々個別に、 H 若しくはアルキルであるか、又は、それらが結合する炭素原子と共に、3～6員環の炭素環を形成するものであって、前記環炭素原子の1つは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、若しくは $-N(R^{9e})-$ によって選択的に置換されていても良いものである。 20

【請求項 9】

請求項 8 記載の化合物において、 R^5 及び R^6 は、各々個別に、 H 若しくはアルキルであるか、又は、それらが結合する炭素原子と共に、3～6員環の炭素環を形成するものである。

【請求項 10】

請求項 9 記載の化合物において、 R^5 及び R^6 は、各々個別に、 H 若しくはアルキルである。 30

【請求項 11】

請求項 10 記載の化合物において、 R^5 及び R^6 は、メチルである。

【請求項 12】

請求項 1 記載の化合物において、 R^7 及び R^8 は、各々個別に、 H 若しくはアルキルである。

【請求項 13】

請求項 12 記載の化合物において、 R^7 及び R^8 は、 H である。

【請求項 14】

請求項 1 記載の化合物において、 A 、 B 、 D 、及び E は、各々個別に、 CR^{14a} 、 $C-[C(R^{15a})(R^{16a})]_p-N(R^{17})-G^1$ 、若しくは $C-[C(R^{15b})(R^{16b})]_p-OC(=O)-N(R^{18a})(R^{18b})$ である。 40

【請求項 15】

請求項 14 記載の化合物において、 A 、 B 、 D 、及び E は、各々個別に、 CR^{14a} 、 $C-[C(R^{15a})(R^{16a})]_p-N(R^{17})-G^1$ である。

【請求項 16】

請求項 15 記載の化合物において、 G^1 は、 $-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})$ であり、 R^{17} 及び R^{18c} は、それらが結合される原子と共に、4～8員環の複素環を形成し、1若しくは2の環炭素原子は、個別に、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(\text{アルキル})-$ によって選択的に置換されても良いものである。

- 【請求項 17】
請求項 15 記載の化合物において、 R^{17} は、H 若しくはアルキルである。
- 【請求項 18】
請求項 15 記載の化合物において、A、B、D、及び E のうちの 2 若しくは 3 は、各々個別に、 CR^{14a} である。
- 【請求項 19】
請求項 1 記載の化合物において、J は、 CR^{14b} である。
- 【請求項 20】
請求項 1 記載の化合物において、 G^1 は、個別に、 $-S(=O)_2R^{19}$ 、 $-C(=O)-$ ヘテロシクロアルキル、 $-C(=O)-$ ヘテロアリール、若しくは $-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})$ である。 10
- 【請求項 21】
請求項 20 記載の化合物において、 G^1 は、 $-C(=O)-$ ヘテロシクロアルキル若しくは $-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})$ である。
- 【請求項 22】
請求項 1 記載の化合物において、 G^2 は、 $-S(=O)_2R^{19}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{20a})(R^{20b})$ 、 $-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})$ 、若しくは $-C(=N-CN)-N(R^{18e})(R^{18f})$ である。
- 【請求項 23】
請求項 1 記載の化合物において、 G^2 は、アルキル若しくは $-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})$ である。 20
- 【請求項 24】
請求項 23 記載の化合物において、 G^2 は、 $-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})$ である。
- 【請求項 25】
請求項 24 記載の化合物において、X は、 $-N(R^{21})-$ であり、 R^{18c} 及び R^{21} は、それらが結合する原子と共に、4 ~ 8 員環の複素環を形成するものであって、前記環炭素原子の 1 若しくは 2 は、個別に、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(\text{アルキル})-$ 、 $-N(\text{アシル})-$ 、若しくは $-N(S(=O)_2\text{-アルキル})-$ によって選択的に置換されていても良いものである。 30
- 【請求項 26】
請求項 24 記載の化合物において、X は、単結合、 $-CH=CH-$ 、 $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、若しくは $-N(\text{アルキル})-$ である。
- 【請求項 27】
請求項 1 記載の化合物において、 R^{9a} は、H である。
- 【請求項 28】
請求項 1 記載の化合物において、 R^{14a} は、H である。
- 【請求項 29】
請求項 1 記載の化合物において、 R^{14b} は、H である。
- 【請求項 30】
請求項 1 記載の化合物において、少なくとも 1 つの R^{14a} 及び R^{14b} は、 $-(CH_2)_r-OH$ 若しくは $-(CH_2)_r-O\text{-アルキル}$ である。 40
- 【請求項 31】
請求項 1 記載の化合物において、各々の R^{18c} 及び R^{18d} は、個別に、H、アルキル、若しくはアリールであるか、又は、各々の R^{18c} 及び R^{18d} は、それらが結合する窒素原子と共に、4 ~ 8 員環の複素環を形成するものであって、前記環炭素原子の 1 若しくは 2 は、個別に、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、若しくは $-N(\text{アルキル})-$ によって選択的に置換されても良いものである。
- 【請求項 32】
請求項 31 記載の化合物において、各々の R^{18c} 及び R^{18d} は、個別に、H 若しく 50

はアルコキシカルボニルによって選択的に置換されたアルキルである。

【請求項 33】

請求項 32 記載の化合物において、少なくとも 1 つの R^{18c} 及び R^{18d} は、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシカルボニルによって選択的に置換されたアルキルである。

【請求項 34】

請求項 33 記載の化合物において、少なくとも 1 つの R^{18c} 及び R^{18d} は、 $-CH_2C(=O)-OCH_2CH_3$ である。

【請求項 35】

請求項 31 記載の化合物において、 R^{18c} 及び R^{18d} の一方は、選択的に置換されたアリールである。

10

【請求項 36】

請求項 35 記載の化合物において、 R^{18c} 及び R^{18d} の一方は、アルコキシ、シアノ、若しくはジアルキルアミノによって置換されたフェニルである。

【請求項 37】

請求項 36 記載の化合物において、 R^{18c} 及び R^{18d} の一方は、メタ-アルコキシ、メタ-シアノ、メタ-ジアルキルアミノ、パラ-アルコキシ、パラ-シアノ、若しくはパラ-ジアルキルアミノによって置換されたフェニルである。

【請求項 38】

請求項 1 記載の化合物において、W は、 $-O-$ 若しくは $-CH_2-$ である。

【請求項 39】

請求項 1 記載の化合物において、X は、単結合若しくは $-N(R^{21})-$ である。

20

【請求項 40】

請求項 1 記載の化合物において、 R^{15a} 、 R^{16a} 、及び R^{21} の少なくとも 1 つは、H である。

【請求項 41】

請求項 40 記載の化合物において、 R^{15a} 、 R^{16a} 、及び R^{21} は、各々 H である。

【請求項 42】

請求項 1 記載の化合物において、 R^{17} 及び R^{18c} の少なくとも 1 つは、H である。

【請求項 43】

請求項 1 記載の化合物において、m は、1 である。

30

【請求項 44】

請求項 1 記載の化合物において、n は、1 若しくは 2 である。

【請求項 45】

請求項 1 記載の化合物において、p は、1 である。

【請求項 46】

請求項 1 記載の化合物において、r は、1 若しくは 2 である。

【請求項 47】

請求項 1 記載の化合物において、A 及び D の一方は、 $C-[C(R^{15a})(R^{16a})]_p-N(R^{17})-G^1$ であるか、若しくは B 及び E の一方は、 $C-[C(R^{15a})(R^{16a})]_p-N(R^{17})-G^1$ である。

40

【請求項 48】

請求項 47 記載の化合物において、 R^{17} は、H である。

【請求項 49】

請求項 48 記載の化合物において、 R^1 は、 $-OR^{9a}$ である。

【請求項 50】

請求項 49 記載の化合物において、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、各々 H である。

【請求項 51】

請求項 50 記載の化合物において、 R^5 及び R^6 は、各々アルキルである。

【請求項 52】

50

請求項 5 1 記載の化合物において、 R^5 及び R^6 は、各々個別に、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

【請求項 5 3】

請求項 5 2 記載の化合物において、 R^5 及び R^6 は、各々メチルである。

【請求項 5 4】

請求項 5 3 記載の化合物において、 R^7 及び R^8 は、各々 H である。

【請求項 5 5】

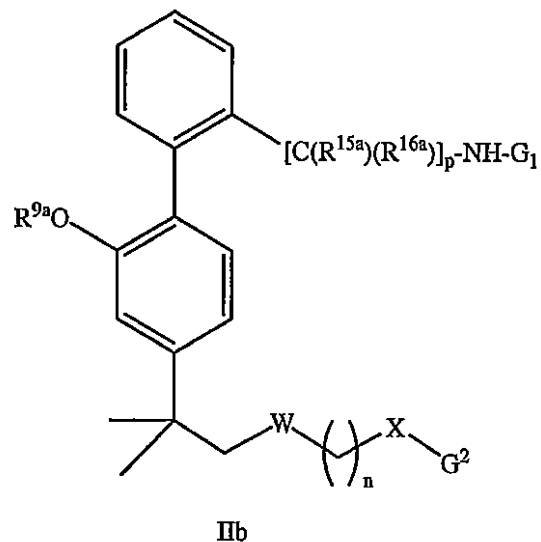
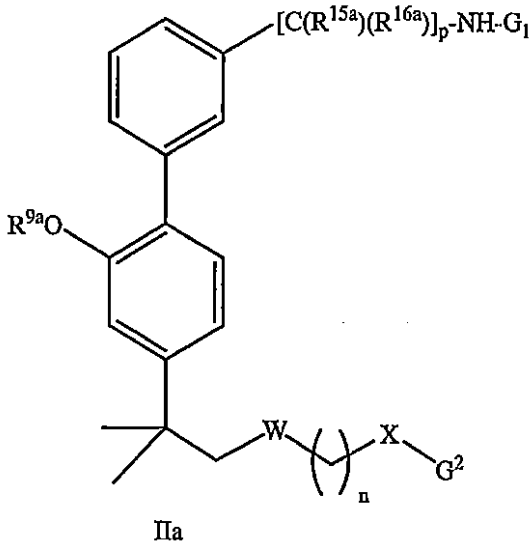
請求項 5 4 記載の化合物において、 J は、 CR^{14b} であり、 D 及び E の一方は、 $C - [C(R^{15a})(R^{16a})]_p - N(R^{17}) - G^1$ であり、 A 及び B と D 及び E のいずれか 1 つとは、各々個別に、 CR^{14a} である。

10

【請求項 5 6】

構造式 II a 若しくは II b である、

【化 3】



20

請求項 5 5 記載の化合物。

30

【請求項 5 7】

請求項 5 6 記載の構造式 II a 若しくは II b の化合物において、 W は、単結合、 $-O-$ 、若しくは $-CH_2-$ である。

【請求項 5 8】

請求項 5 7 記載の化合物において、 W は、 $-O-$ 若しくは $-CH_2-$ である。

【請求項 5 9】

請求項 5 8 記載の化合物において、 n は、1 若しくは 2 である。

【請求項 6 0】

請求項 5 9 記載の化合物において、 n は、2 である。

【請求項 6 1】

請求項 5 9 記載の化合物において、 X は、単結合、 $-CH=CH-$ 、若しくは $-N(R^{21})-$ である。

40

【請求項 6 2】

請求項 6 1 記載の化合物において、 X は、単結合若しくは $-N(R^{21})-$ である。

【請求項 6 3】

請求項 6 1 記載の化合物において、 G^2 は、アルキル、アシル、若しくは $-C(=O) - N(R^{18c})(R^{18d})$ である。

【請求項 6 4】

請求項 6 3 記載の化合物において、 G^2 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

【請求項 6 5】

50

請求項 6 3 記載の化合物において、 G^2 は、 $-C(=O)-C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【請求項 6 6】

請求項 6 3 記載の化合物において、 G^2 は、 $-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})$ である。

【請求項 6 7】

請求項 6 3 記載の化合物において、 G^1 は、 $-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})$ である。

【請求項 6 8】

請求項 6 7 記載の化合物において、 G^1 は、 $-C(=O)-NH(C_1 \sim C_3$ アルキル) である。 10

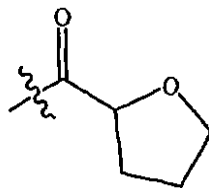
【請求項 6 9】

請求項 6 3 記載の化合物において、 G^1 は、 $-C(=O)-$ ヘテロシクロアルキルである。

【請求項 7 0】

請求項 6 9 記載の化合物において、 G^1 は、

【化 4】



20

である。

【請求項 7 1】

請求項 6 3 記載の化合物において、 G^1 は、 $-S(=O)_2-$ アルキルである。

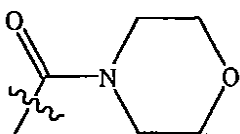
【請求項 7 2】

請求項 7 1 記載の化合物において、 G^1 は、 $-S(=O)_2-CH_3$ である。

【請求項 7 3】

請求項 6 8 記載の構造式 I I a の化合物において、 G^1 は、 $C(=O)-N(H)CH_2CH_3$ であり、 G^2 は、 30

【化 5】



であり、 X は単結合であり、 n は 2 であり、 p は 1 であり、 W は $-O-$ であり、 R^{9a} 、 R^{15a} 、及び R^{16a} は、各々 H である。

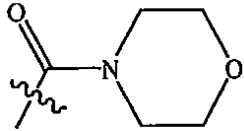
【請求項 7 4】

請求項 6 8 記載の構造式 I I a の化合物において、 G^1 は、 $C(=O)-N(H)CH_2CH_3$ であり、 G^2 は $-C(=O)-C(CH_3)_3$ であり、 X は $-NH-$ であり、 n 及び p は各々 1 であり、 W は $-CH_2-$ であり、 R^{9a} 、 R^{15a} 、及び R^{16a} は各々 H である。 40

【請求項 7 5】

請求項 6 8 記載の構造式 I I a の化合物において、 G^1 は、 $C(=O)-N(H)CH_2CH_3$ であり、 G^2 は、

【化6】

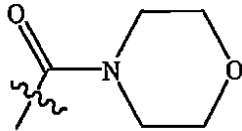


であり、Xは - NH - であり、n及びpは各々1であり、Wは - CH₂ - であり、R^{9a}、R^{15a}、及びR^{16a}は、各々Hである。

【請求項76】

請求項68記載の構造式IIaの化合物において、G¹は、C(=O) - N(H)CH₃であり、G²は、

【化7】

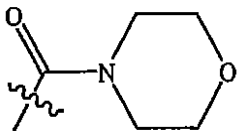


であり、Xは単結合であり、nは2であり、pは1であり、Wは - CH₂ - であり、R^{9a}、R^{15a}、及びR^{16a}は、各々Hである。

【請求項77】

請求項68記載の構造式IIaの化合物において、G¹は、C(=O) - N(H)CH₂CH₃であり、G²は、

【化8】

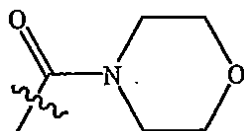


であり、Xは単結合であり、nは2であり、pは1であり、Wは - CH₂ - であり、R^{9a}、R^{15a}、及びR^{16a}は、各々Hである。

【請求項78】

請求項68記載の構造式IIaの化合物において、G¹は、C(=O) - N(H)CH(CH₃)₂であり、G²は、

【化9】



であり、Xは単結合であり、nは2であり、pは1であり、Wは - CH₂ - であり、R^{9a}、R^{15a}、及びR^{16a}は、各々Hである。

【請求項79】

カンナビノイド受容体に対して活性を示す請求項1記載の化合物。

【請求項80】

1 - [4' - (1, 1 - ジメチルヘプチル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イル] - 3 - エチル - ウレア、

N - [4' - (1, 1 - ジメチルヘプチル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イル] - メタンスルホンアミド、

N - [4' - (1, 1 - ジメチルヘプチル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イル] - メタンスルホンアミド、

6 - (2 - ヒドロキシ - 3' - メタンスルホニルアミノビフェニル - 4 - イル) - 6 - メチル - ヘプタン酸メチルエステル、

1 - [4' - (1, 1 - ジメチルヘプチル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イル

- メチル] - 3 - エチル - ウレア、
 1 - [4' - (1, 1 - ジメチルヘブチル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イル
 メチル] - 3 - エチル - ウレア、
 1 - { 2 - [4' - (1, 1 - ジメチルヘブチル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 2
 - イル] - エチル } - 3 - エチル - ウレア、
 N - [4' - (1, 1 - ジメチルヘブチル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イ
 ルメチル]メタンスルホンアミド、
 N - [4' - (1, 1 - ジメチルヘブチル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イ
 ルメチル] - メタンスルホンアミド、
 N - { 2 - [4' - (1, 1 - ジメチルヘブチル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 2
 - イル] - エチル } - メタンスルホンアミド、
 1 - { 4' - [1, 1 - ジメチル - 2 - (3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - オキソ - プ
 ロポキシ) - エチル] - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル } - 3 - エチル -
 ウレア、
 1 - [4' - (2 - ブトキシ - 1, 1 - ジメチルエチル) - 2' - ヒドロキシビフェニ
 ル - 2 - イルメチル] - 3 - エチル - ウレア、
 1 - [4' - (2 - ブトキシ - 1, 1 - ジメチルエチル) - 2' - ヒドロキシビフェニ
 ル - 2 - イルメチル] - 3 - プロピル - ウレア、
 1 - [4' - (2 - ブトキシ - 1, 1 - ジメチルエチル) - 2' - ヒドロキシビフェニ
 ル - 3 - イルメチル] - 3 - エチル - ウレア、
 1 - [4' - (2 - ブトキシ - 1, 1 - ジメチルエチル) - 2' - ヒドロキシビフェニ
 ル - 3 - イルメチル] - 3 - プロピル - ウレア、
 1 - エチル - 3 - { 2' - ヒドロキシ - 4' - [2 - (2 - メトキシエトキシ) - 1,
 1 - ジメチルエチル] - ビフェニル - 2 - イルメチル } - ウレア、
 1 - エチル - 3 - { 2' - ヒドロキシ - 4' - [2 - (2 - メトキシエトキシ) - 1,
 1 - ジメチルエチル] - ビフェニル - 3 - イルメチル } - ウレア、
 1 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル
) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イルメチル] - 3 - エチル - ウレア、
 1 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシ -
 4 - エニル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イル - メチル] - 3 - エチル - ウレア
 30
 、
 1 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル
) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イル - メチル] - 3 - エチル - ウレア、
 1 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル
) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イル - メチル] - 3 - メチル - ウレア、
 1 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル
) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イル - メチル] - 3 - イソプロピル - ウレア、
 1 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル
) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イル - メチル] - 3 - (4 - メトキシフェニル)
 - ウレア、
 40
 { 3 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシ
 ル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イルメチル] - ウレイド } - 酢酸エチルエステ
 ル、
 1 - (4 - ジメチルアミノフェニル) - 3 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホ
 リン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イルメチ
 ル] - ウレア、
 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4
 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イルメチル] - ウ
 レア、
 1 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル
 50

-) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イルメチル] - 3 - (3 - メトキシフェニル) -
ウレア、
- 1 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル
) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル] - 3 - メチル - ウレア、
- 1 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル
) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル] - 3 - イソプロピル - ウレア、
- 1 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル
) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル] - 3 - (4 - メトキシフェニル) -
ウレア、
- { 3 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシ
ル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル] - ウレイド } - 酢酸エチルエステ
ル、
- 1 - (4 - ジメチルアミノフェニル) - 3 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホ
リン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメ
チル] - ウレア、
- 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4
- イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル] - ウ
レア、
- 1 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル
) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル] - 3 - (3 - メトキシフェニル) -
ウレア、
- N - (4 - { 3' - [(3 - エチルウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキシビフェニル
- 4 - イル} - 4 - メチルペンチル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド、
- 1 - (4 - { 2' - [(3 - エチルウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキシビフェニル
- 4 - イル} - 4 - メチルペンチル) - 3 - イソプロピルウレア、
- 1 - (4 - { 3' - [(3 - エチルウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキシビフェニル
- 4 - イル} - 4 - メチルペンチル) - 3 - イソプロピルウレア、
- エチルカルバミン酸 4 - { 3' - [(3 - エチルウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキ
シビフェニル - 4 - イル} - 4 - メチルペンチルエステル、
- エチルカルバミン酸 4 - { 2' - [(3 - エチルウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキ
シビフェニル - 4 - イル} - 4 - メチルペンチルエステル、
- モルホリン - 4 - カルボン酸 (4 - { 3' - [(3 - エチルウレイド) - メチル] - 2
- ヒドロキシビフェニル - 4 - イル} - 4 - メチルペンチル) - アミド、
- テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン -
4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル] -
アミド、
- フラン - 2 - カルボン酸 [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6
- オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル] - アミド、
- フラン - 3 - カルボン酸 [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6
- オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル] - アミド、
- イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4
- イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル] - ア
ミド、
- 2, 5 - ジメチルフラン - 3 - カルボン酸 [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリ
ン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル
] - アミド、
- N - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル
) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル] - ニコチンアミド、
- ピラジン - 2 - カルボン酸 [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル -
6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル] - アミド、

- アミド、

[1 , 2 , 3] - チアジアゾール - 4 - カルボン酸 [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イルメチル] - アミド、

5 - メチルピラジン - 2 - カルボン酸 [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イルメチル] - アミド、

テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル] - アミド、

フラン - 2 - カルボン酸 [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル] - アミド、

4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル] - メタンスルホンアミド、

4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イルメチル] - メタンスルホンアミド、

2 - アミノ - N - (4 - (3 ' - ((3 - エチルウレイド) メチル) - 2 - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) - 4 - メチルペンチル) - 2 - メチルプロパンアミド、

N - (4 - (3 ' - ((3 - エチルウレイド) - メチル) - 2 - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) - 4 - メチルペンチル) - ニコチンアミド、

1 - エチル - 3 - ((2 ' - メトキシ - 4 ' - (2 - メチル - 7 - モルホリノ - 7 - オキソヘプタン - 2 - イル) - ビフェニル - 3 - イル) メチル) ウレア、

N - (4 - (3 ' - ((3 - エチルウレイド) - メチル) - 2 - メトキシビフェニル - 4 - イル) - 4 - メチルペンチル) - ビバルアミド、

1 - エチル - 3 - ((2 ' - ヒドロキシ - 4 ' - (2 - メチル - 7 - モルホリノヘプタン - 2 - イル) - ビフェニル - 3 - イル) メチル) - ウレア、

1 - エチル - 3 - ((2 ' - ヒドロキシ - 4 ' - (2 - メチル - 5 - (ネオペンチルアミノ) - ペンタン - 2 - イル) ビフェニル - 3 - イル) - メチル) ウレア、及び、

薬学的に許容可能なその塩

からなる群から選択される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8 1】

1 - { 4 ' - [1 , 1 - ジメチル - 2 - (3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - オキソ - プロポキシ) - エチル] - 2 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル } - 3 - エチル - ウレア、

N - (4 - { 3 ' - [(3 - エチル - ウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキシ - ビフェニル - 4 - イル } - 4 - メチル - ペンチル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミド、

モルホリン - 4 - カルボン酸 (4 - { 3 ' - [(3 - エチル - ウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキシ - ビフェニル - 4 - イル } - 4 - メチル - ペンチル) - アミド、

1 - [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イルメチル] - 3 - メチル - ウレア、

1 - [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル] - 3 - エチル - ウレア、

1 - [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル] - 3 - イソプロピル - ウレア、

1 - (4 - { 3 ' - [(3 - エチル - ウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキシ - ビフェニル - 4 - イル } - 4 - メチル - ペンチル) - 3 - イソプロピル - ウレア、

1 - [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イル - メチル] - 3 - メチル - ウレア、

1 - [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イルメチル] - 3 - エチル - ウレア、

10

20

30

40

50

1 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシ - 4 - エニル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イル - メチル] - 3 - エチル - ウレア、

1 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イル - メチル] - 3 - イソプロピル - ウレア、
 テトラヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル] - アミド、

N - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イルメチル] - メタンスルホンアミド、

1 - [4' - (2 - ブトキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イルメチル] - 3 - エチル - ウレア、

1 - [4' - (2 - ブトキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イルメチル] - 3 - プロピル - ウレア、

1 - [4' - (2 - ブトキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イルメチル] - 3 - エチル - ウレア、

1 - [4' - (2 - ブトキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イルメチル] - 3 - プロピル - ウレア、

1 - エチル - 3 - { 2' - ヒドロキシ - 4' - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 1 , 1 - ジメチル - エチル] - ビフェニル - 2 - イルメチル } - ウレア、

1 - エチル - 3 - { 2' - ヒドロキシ - 4' - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 1 , 1 - ジメチル - エチル] - ビフェニル - 3 - イルメチル } - ウレア、

1 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - ヘプチル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル] - 3 - エチル - ウレア、

1 - (4 - { 2' - [(3 - エチル - ウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキシ - ビフェニル - 4 - イル } - 4 - メチル - ペンチル) - 3 - イソプロピル - ウレア、

エチル - カルバミン酸 4 - { 3' - [(3 - エチル - ウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキシ - ビフェニル - 4 - イル } - 4 - メチル - ペンチルエステル、

エチル - カルバミン酸 4 - { 2' - [(3 - エチル - ウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキシ - ビフェニル - 4 - イル } - 4 - メチル - ペンチルエステル、

1 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イル - メチル] - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - ウレア、

{ 3 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イル - メチル] - ウレイド } - 酢酸エチルエステル、

1 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - 3 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘ - キシル) - 2' - ヒドロキシ - ビ - フェニル - 2 - イル - メチル] - ウレア、

1 - (3 - シアノ - フェニル) - 3 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イル - メチル] - ウレア、

1 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イル - メチル] - 3 - (3 - メ - トキシ - フェニル) - ウレア、

1 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル] - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - ウレア、

{ 3 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル] - ウレイド } - 酢酸エチルエ

10

20

30

40

50

ステル、

1 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - 3 - [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル] - ウレア、

1 - (3 - シアノ - フェニル) - 3 - [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル] - ウレア、

1 - [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イルメチル] - 3 - (3 - メトキシ - フェニル) - ウレア、及び、

薬学的に許容可能なその塩

からなる群から選択される請求項 8 0 記載の化合物。

【請求項 8 2】

1 - { 4 ' - [1 , 1 - ジメチル - 2 - (3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - オキソ - プロポキシ) - エチル] - 2 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル } - 3 - エチル - ウレア、

N - (4 - { 3 ' - [(3 - エチル - ウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキシ - ビフェニル - 4 - イル } - 4 - メチル - ペンチル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミド、

モルホリン - 4 - カルボン酸 (4 - { 3 ' - [(3 - エチル - ウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキシ - ビフェニル - 4 - イル } - 4 - メチル - ペンチル) - アミド、

1 - [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イルメチル] - 3 - メチル - ウレア、

1 - [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル] - 3 - エチル - ウレア、

1 - [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル] - 3 - イソプロピル - ウレア、

1 - (4 - { 3 ' - [(3 - エチル - ウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキシ - ビフェニル - 4 - イル } - 4 - メチル - ペンチル) - 3 - イソプロピル - ウレア、

1 - [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イル - メチル] - 3 - メチル - ウレア、

1 - [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イルメチル] - 3 - エチル - ウレア、

1 - [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシ - 4 - エニル) - 2 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イル - メチル] - 3 - エチル - ウレア、

1 - [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イル - メチル] - 3 - イソプロピル - ウレア、

テトラヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル] - アミド、

N - [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イルメチル] - メタンスルホンアミド、

1 - [4 ' - (2 - ブトキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - 2 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イルメチル] - 3 - エチル - ウレア、

1 - [4 ' - (2 - ブトキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - 2 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イルメチル] - 3 - プロピル - ウレア、

1 - [4 ' - (2 - ブトキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - 2 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イルメチル] - 3 - エチル - ウレア、

1 - [4 ' - (2 - ブトキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - 2 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イルメチル] - 3 - プロピル - ウレア、

10

20

30

40

50

1 - エチル - 3 - { 2' - ヒドロキシ - 4' - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 1 , 1 - ジメチル - エチル] - ビフェニル - 2 - イルメチル } - ウレア、
 1 - エチル - 3 - { 2' - ヒドロキシ - 4' - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 1 , 1 - ジメチル - エチル] - ビフェニル - 3 - イルメチル } - ウレア、及び、
 薬学的に許容可能なその塩
 からなる群から選択される請求項 8 1 記載の化合物。

【請求項 8 3】

1 - { 4' - [1 , 1 - ジメチル - 2 - (3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - オキソ - プロポキシ) - エチル] - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル } - 3 - エチル - ウレア、

N - (4 - { 3' - [(3 - エチル - ウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキシ - ビフェニル - 4 - イル } - 4 - メチル - ペンチル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミド、

モルホリン - 4 - カルボン酸 (4 - { 3' - [(3 - エチル - ウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキシ - ビフェニル - 4 - イル } - 4 - メチル - ペンチル) - アミド、

1 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イルメチル] - 3 - メチル - ウレア、

1 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル] - 3 - エチル - ウレア、

1 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル] - 3 - イソプロピル - ウレア、

1 - (4 - { 3' - [(3 - エチル - ウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキシ - ビフェニル - 4 - イル } - 4 - メチル - ペンチル) - 3 - イソプロピル - ウレア、

1 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イル - メチル] - 3 - メチル - ウレア、

1 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イルメチル] - 3 - エチル - ウレア、

1 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - hex - 4 - enyl) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イル - メチル] - 3 - エチル - ウレア、

1 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イル - メチル] - 3 - イソプロピル - ウレア、

テトラヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル] - アミド、

N - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イルメチル] - メタンスルホンアミド、及び、

薬学的に許容可能なその塩

からなる群から選択される請求項 8 2 記載の化合物。

【請求項 8 4】

1 - { 4' - [1 , 1 - ジメチル - 2 - (3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - オキソ - プロポキシ) - エチル] - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル } - 3 - エチル - ウレア、

N - (4 - { 3' - [(3 - エチル - ウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキシ - ビフェニル - 4 - イル } - 4 - メチル - ペンチル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミド、

モルホリン - 4 - カルボン酸 (4 - { 3' - [(3 - エチル - ウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキシ - ビフェニル - 4 - イル } - 4 - メチル - ペンチル) - アミド、

1 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イルメチル] - 3 - メチル - ウレア、

1 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル] - 3 - エチル - ウレア、

10

20

30

40

50

1 - [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキシ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル] - 3 - ウレア、及び、
薬学的に許容可能なその塩
からなる群から選択される請求項 8 3 記載の化合物。

【請求項 8 5】

薬学的に許容可能な担体と請求項 1 記載の化合物とを有する薬学的組成物。

【請求項 8 6】

請求項 8 5 記載の薬学的組成物において、この薬学的組成物は、少なくとも 1 つのカンナビノイドを更に有するものである。

【請求項 8 7】

請求項 8 6 記載の薬学的組成物において、前記カンナビノイドは、9 - テトラヒドロカンナビノール若しくはカンナビジオールである。

【請求項 8 8】

請求項 8 5 記載の薬学的組成物において、この薬学的組成物は、更に、
少なくとも 1 つのオピオイドを有するものである。

【請求項 8 9】

請求項 8 8 記載の薬学的組成物において、前記オピオイドは、アルフェentanil、ブプレノルフィン、ブトルファノール、コデイン、デゾシン、ジヒドロコデイン、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、レボルファン、ロペラミド、メペリジン（ペチジン）、メサドン、モルヒネ、ナルブフィン、オキシコドン、オキシモルホン、ペンタゾシン、プロピラム、プロポキシフェン、スフェンタニル、及びトラマドール、並びにその混合物からなる群から選択されるものである。

【請求項 9 0】

請求項 8 5 記載の薬学的組成物において、この薬学的組成物は、更に、
少なくとも 1 つの鎮痛剤を有するものである。

【請求項 9 1】

請求項 9 0 記載の薬学的組成物において、
前記鎮痛剤は、COX 2 阻害剤、アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、若しくはナプロキセン、又はその混合物である。

【請求項 9 2】

請求項 8 5 記載の薬学的組成物において、この薬学的組成物は、更に、
抗発作薬剤、抗うつ剤、NMDA 受容体アンタゴニスト、イオンチャネルアンタゴニスト、ニコチン性受容体アゴニスト、抗パーキンソン病薬剤、及びその混合物からなる群から選択される少なくとも 1 つの薬剤を有するものである。

【請求項 9 3】

請求項 9 2 記載の薬学的組成物において、前記抗発作薬剤は、カルバマゼピン、ガバペンチン、ラモトリジン、若しくはフェニトイン、又はその混合物である。

【請求項 9 4】

請求項 9 2 記載の薬学的組成物において、前記抗うつ剤は、アミトリプチリンである。

【請求項 9 5】

請求項 9 2 記載の薬学的組成物において、前記抗パーキンソン病薬剤は、デプレニル、アマタジン、レボドパ、若しくはカルビドopa、又はその混合物である。

【請求項 9 6】

カンナビノイド受容体を必要とする患者においてカンナビノイド受容体を結合する方法であって、

請求項 1 記載の化合物の有効量を前記患者に投与する工程
を有する方法。

【請求項 9 7】

請求項 9 6 記載の方法において、前記カンナビノイド受容体は、CB 1 及び CB 2 カンナビノイド受容体からなる群から選択されるものである。

10

20

30

40

50

【請求項 98】

請求項 96 記載の方法において、前記カンナビノイド受容体は、中枢神経系に見られるものである。

【請求項 99】

請求項 96 記載の方法において、前記カンナビノイド受容体は、中枢神経系の末梢に見られるものである。

【請求項 100】

請求項 97 記載の方法において、前記化合物は、CB1カンナビノイド受容体と比べて、CB2カンナビノイド受容体に選択的に結合するものである。

【請求項 101】

請求項 97 記載の方法において、前記化合物は、CB2カンナビノイド受容体と比べて、CB1カンナビノイド受容体に選択的に結合するものである。

【請求項 102】

請求項 96 記載の方法において、前記結合はカンナビノイド受容体の活性に作動するものである。

【請求項 103】

請求項 96 記載の方法において、前記化合物は、実質的に血液脳関門を通過しないものである。

【請求項 104】

請求項 96 記載の方法において、この方法は、更に、
少なくとも1つの有効量のカンナビノイドを前記患者に投与する工程を有するものである。

【請求項 105】

請求項 104 記載の方法において、前記カンナビノイドは、⁹-テトラヒドロカンナビノール若しくはカンナビジオールである。

【請求項 106】

請求項 96 記載の方法において、この方法は、更に、
少なくとも1つの有効量のオピオイドを前記患者に投与する工程を有するものである。

【請求項 107】

請求項 106 記載の方法において、前記オピオイドは、アルフェentanil、ブプレノルフィン、ブトルファノール、コデイン、デゾシン、ジヒドロコデイン、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、レボルファン、ロペラミド、メペリジン（ペチジン）、メサドン、モルヒネ、ナルブフィン、オキシコドン、オキシモルホン、ペンタゾシン、プロピラム、プロボキシフェン、スフェンタニル、及びトラマドール、並びにその混合物から選択されるものである。

【請求項 108】

請求項 96 記載の方法において、前記患者は、痛み、胃腸疾患、泌尿生殖器疾患、炎症、緑内障、自己免疫疾患、虚血状態、免疫関連疾患、及び神経変性病、並びにその組み合わせからなる群から選択される疾病若しくは疾患の治療若しくは予防を必要とするものである。

【請求項 109】

請求項 108 記載の方法において、前記痛みは、炎症性痛覚、神経障害性の痛み、内臓痛、手術疼痛、術後疼痛、癌に関連した痛み、若しくはその組み合わせである。

【請求項 110】

請求項 108 記載の方法において、前記胃腸疾患は、吐き気、嘔吐、食欲不振、悪液質、下痢、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、若しくはその組み合わせである。

【請求項 111】

請求項 108 記載の方法において、前記泌尿生殖器疾患は、膀胱機能障害、腎炎、若しくはその組み合わせである。

【請求項 112】

請求項 108 記載の方法において、前記泌尿生殖器疾患は、膀胱機能障害、腎炎、若しくはその組み合わせである。

10

20

30

40

50

請求項 1 0 8 記載の方法において、前記自己免疫疾患は、多発性硬化症、関節リウマチ、乾癬、クローン病、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、I 型糖尿病、骨粗鬆症、若しくはその組み合わせである。

【請求項 1 1 3】

請求項 1 0 8 記載の方法において、前記虚血状態は、腎虚血、脳卒中、脳虚血、若しくはその組み合わせである。

【請求項 1 1 4】

請求項 1 0 8 記載の方法において、前記免疫関連疾患は、喘息、慢性肺閉塞性疾患、気腫、気管支炎、アレルギー、臓器移植の組織拒絶反応、セリアック病、シェーグレン症候群、若しくはその組み合わせである。

10

【請求項 1 1 5】

請求項 1 0 8 記載の方法において、前記神経変性病は、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、若しくはその組み合わせである。

【請求項 1 1 6】

請求項 1 1 5 記載の方法において、この方法は、更に、
デプレニル、アマンタジン、レボドパ、若しくはカルビドopaを前記患者に投与する工程を有するものである。

【請求項 1 1 7】

請求項 1 0 9 記載の方法において、この方法は、更に、
コデイン、カルバマゼピン、ガバペンチン、ラモトリジン、フェニトイン、アミトリプチリン、NMDA 受容体アンタゴニスト、イオンチャネルアンタゴニスト、ニコチン性受容体アゴニスト、若しくはその混合物を前記患者に投与する工程を有するものである。

20

【請求項 1 1 8】

虚血作用及び再かん流作用に対して心臓保護を必要とする患者における前記心臓保護を提供する方法であって、

請求項 1 記載の化合物の有効量を前記患者に投与する工程
を有する方法。

【請求項 1 1 9】

請求項 1 1 8 記載の方法において、前記虚血作用及び再かん流作用は、不整脈若しくは高血圧である。

30

【請求項 1 2 0】

悪性細胞のアポトーシスを誘発する方法であって、
請求項 1 記載の化合物の有効量を前記細胞に接触させる工程
を有する方法。

【請求項 1 2 1】

請求項 1 2 0 記載の方法において、前記アポトーシスは、インビトロで起こるものである。

【請求項 1 2 2】

請求項 1 2 1 記載の方法において、前記アポトーシスは、インビボで起こるものである。

40

【請求項 1 2 3】

食欲を調整する方法であって、
請求項 1 記載の化合物の有効量をそれを必要とする患者に投与する工程
を有する方法。

【請求項 1 2 4】

請求項 1 記載の化合物において、各々の G^1 は、個別に、 $-S(=O)_2R^{19}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{20a})(R^{20b})$ 、 $-C(=O)-$ ヘテロシクロアルキル、 $-C(=O)-$ ヘテロアリール、 $-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})$ 、若しくは $-C(=N-CN)-N(R^{18e})(R^{18f})$ である。

【請求項 1 2 5】

50

請求項 1 記載の化合物において、各々の R¹⁷ は、個別に、H 若しくはアルキルである。

【請求項 126】

請求項 1 記載の化合物において、各々の G² は、アルキル、アシル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、-S(=O)₂R¹⁹、-S(=O)₂N(R^{20a})(R^{20b})、-C(=O)-ヘテロシクロアルキル、-C(=O)-ヘテロアリール、-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})、-C(=O)-OR^{9b}、若しくは -C(=N-CN)-N(R^{18e})(R^{18f}) である。

【請求項 127】

請求項 1 記載の化合物において、R²¹ は、H 若しくはアルキルである。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この出願は、2004年10月5日付で提出された米国仮出願番号第60/616,024号、及び2005年10月3日付で提出された米国実用新案登録出願番号第 号の利益を主張しており、この引用によって、それぞれ、その全体が本明細書に組み込まれるものである。

【0002】

本発明は、新規フェニル化合物とその使用とに関連するものである。より詳しく言うと、本発明は、新規フェニル化合物と、とりわけカンナビノイド受容体のアゴニストとしてのその使用とに関連するものである。

20

【背景技術】

【0003】

アサ(cannabis sativa)の調製品は、様々な疾病を治療するための治療薬として古くから知られている(Mechoulam, R., "Cannabinoids as Therapeutic Agents" CRC Press, Boca Raton, Fla. 1-19, 1986)。今日、天然の活性成分であるデルタ9-テトラヒドロカンナビノール(delta 9-tetrahydrocannabinol: ⁹-THC)は、一般名ドロナビノールという名のもとに、制吐薬として、並びに食欲増強のために、主にAIDS患者に処方される。しかし、末梢神経系、循環系、並びに免疫系及び内分泌系における、臨床的に望ましくない精神作用効果と治療的に望ましい効果との間がかげ離れていることは、解決の難しい問題である。2つのカンナビノイド受容体であるCB1及びCB2の発見は、カンナビノイドの多様な効果を解明するのを助けるものである。

30

【0004】

CB1受容体は、ラット、マウス、及びヒト組織からクローン化されており、生物種間で97~99%のアミノ酸配列同一性を示している。CB2受容体は、CB1受容体と48%のホモロジーを示す(A.C. Howlett et al. Pharmacological Reviews 2002, 54, 161-202)。両受容体の構造は、7回膜貫通型Gタンパク質共役受容体と一致する。さらに、両受容体は、百日咳毒素感受性のGTP結合タンパク質を介したアデニルシクラーゼ活性の負の調節によって、それらの効果を及ぼしている。それらはまた、特定の細胞型において、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ(mitogen activated protein kinase: MAPK)を活性化することを示している(Parolaro, D., Life Sci. 1999, 65, 637-44)。

40

【0005】

CB1受容体は、主に中枢神経系(central nervous system: CNS)、並びに、少ない程度ではあるが、例えば、胃腸組織、免疫細胞、生殖器、心臓、肺、膀胱、及び副腎を含む他の組織において発現される。CB2受容体は、例えば、マクロファージ、B細胞、T細胞、及び肥満細胞に加えてさらに末梢神経終末などを含む免

50

疫機能と関連する末梢組織において、主に発現される (P e r t w e e , R . G . , P r o g . N e u r o b i o l . 2 0 0 1 , 6 3 , 5 6 9 - 6 1 1) 。 C B 1 受容体の中枢分布パターンは、認知障害及び記憶障害、変化した運動機能調節、並びに精神作用効果及び他の神経行動作用等のカンナビノイドのいくつかの好ましくない薬理学的特性の主な原因となる。C B 1 受容体はまた、脳、脊髄、及び一次知覚性ニューロンの末梢端における疼痛伝達経路上に発見される (A . S . R i c e , C u r r . O p i n . I n v e s t i g . D r u g s 2 0 0 1 2 (3) , 3 9 9 - 4 1 4) 。 C B 2 受容体は、C N S 内では観察されていない。

【 0 0 0 6 】

C B 1 ノックアウトマウスは、C N S 内に主に存在する C B 1 受容体の活性を介して鎮静状態、幻覚、及び痛覚抑制を含む精神作用効果を示すという分子的証明を提供する行動試験において、カンナビノイドに反応しないことを示している。C B 2 ノックアウトマウスの解析によって、免疫システムを調節する際の C B 2 受容体の機能の証拠が裏付けられている。C B 2 受容体は、C B 2 ノックアウトマウスの脾臓、リンパ節、及び胸腺の細胞の F A C S 分析によって測定される際に、免疫細胞の発生及び分化に影響を与えない。これらのマウスにおける更なる研究は、 δ -T H C の免疫抑制の効果が C B 2 受容体によって媒介されることを示している。

【 0 0 0 7 】

C P 5 5 , 9 4 0 及び W I N 5 5 , 2 1 2 - 2 等のカンナビノイド受容体のアゴニストは、動物モデルの激痛、持続性炎症性痛覚、及び神経因性疼痛においてモルヒネと同等の効果をもつ強力な痛覚抑制を生み出す。それらはまた、C N S の多くの不要な副作用も引き起こす。さらに、既知のカンナビノイド受容体のアゴニストは、一般に高脂溶性であり、水に溶けない。従って、治療薬としての使用に、改良された特性を有するカンナビノイド受容体のアゴニストが必要とされる。

【 0 0 0 8 】

既知の C B 1 カンナビノイド受容体のアゴニストは、自発活性の抑制、痛覚抑制、低体温症、及びカタレプシーを含むマウスにおける生体内効果の特徴的な特性を生み出す。一般に四分子試験と呼ばれるこれら 4 つの特性の測定は、C B 1 受容体でのカンナビノイド及びカンナビノイド模倣体の作用の構造活性関係を確立する際に主要な役割を担ってきた。マウスにおけるカタレプシーは、C B 1 の活性化を示し、カンナビノイド精神活性の予兆となる。P e r t w e e は、マウスのリング試験におけるカタレプシーと予め正当性が確認されたイヌの静的運動失調モデルとの間の相関関係を示した (R . G . P e r t w e e , B r . J . P h a r m a c o l o g y 1 9 7 2 , 4 6 , 7 5 3 - 7 6 3) 。従って、マウスにおけるカタレプシーは、ヒトにおける C N S の効果の優れた予測因子と見なされる (D . R . C o m p t o n , M a r i j u a n a : A n I n t e r n a t i o n a l R e s e a r c h R e p o r t 7 , 2 1 3 - 2 1 8 , 1 9 8 7 、 E . W . G i l l a n d G . J o n e s , B i o c h e m . P h a r m a c o l . 2 1 , 2 2 3 7 - 2 2 4 8 , 1 9 7 2 、 E . W . G i l l e t a l . N a t u r e 2 2 8 , 1 3 4 - 1 3 6 , 1 9 7 0) 。

【 0 0 0 9 】

C B 2 受容体の選択性を増加させることにより、治療効果から C N S の望ましくない副作用を切り離す努力がなされており、その結果、C B 1 受容体を上回る C B 2 受容体の選択性を有する化合物を設計する取り組みが行われている。これらの化合物は、C N S において C B 1 受容体を活性化させることはないため、たとえ C N S に侵入するとしても副作用がないことが予想される (M a l a n , T . P h i l i p , J r . e t a l . , " C B 2 c a n n a b i n o i d r e c e p t o r a g o n i s t s : p a i n r e l i e f w i t h o u t p s y c h o a c t i v e e f f e c t s ? " , C u r r O p . P h a r m . 2 0 0 3 , 3 (1) , 6 2 - 6 7 、 国際公開第 W O 2 0 0 4 / 0 1 7 9 2 0 号) 。

【 0 0 1 0 】

C B 2 受容体に対して選択的に高い親和性を保持する新しいカンナビノイド模倣体化合物を開発することに相当の関心が持たれている。直接間接を問わず C B 2 受容体を選択的に刺激するような化合物は、対象の中枢神経系に大きな効果を与えることなく臨床的に有益な効果を提供する可能性があり、様々な病状に対して合理的な治療的アプローチを提示することが可能である。

【 0 0 1 1 】

同様に、末梢組織に位置する C B 1 及び / 若しくは C B 2 受容体を選択的に刺激する、及び / 若しくは血液脳関門を通過しない新しいカンナビノイド模倣体化合物を開発することに相当の関心が持たれている。直接間接を問わず末梢の C B 1 及び / 若しくは C B 2 受容体を選択的に刺激するような化合物は、対象の中枢神経系に大きな効果を与えることなく臨床的に有益な効果を提供する可能性があり、様々な病状に対して合理的な治療的アプローチを提示する可能性がある。本発明は、このようなこと及び他の重要な目的を対象としている。

10

【 発明の開示 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 2 】

従って、本発明は、部分的に、カンナビノイド受容体のアゴニストである可能性がある新規フェニル化合物と、従って、とりわけカンナビノイド受容体システムに関連する疾病若しくは疾患の治療に有益である可能性がある新規フェニル化合物とを対象としている。

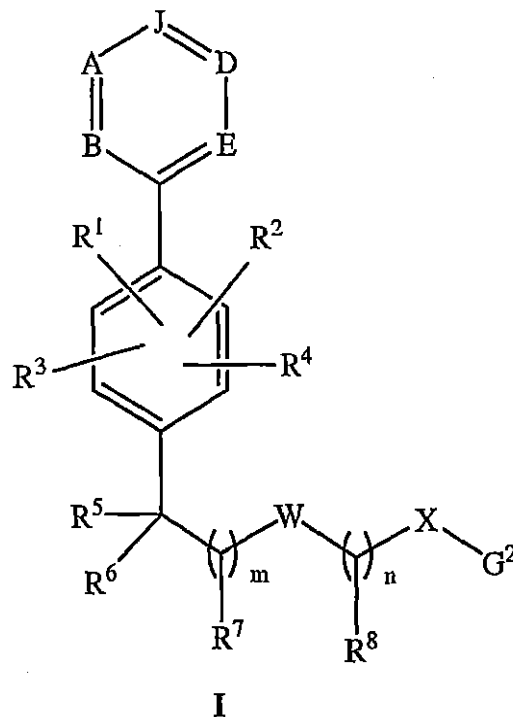
20

【 0 0 1 3 】

具体的には、一実施形態において、本発明は、構造式 I の化合物に関するものである。

【 0 0 1 4 】

【 化 1 0 】



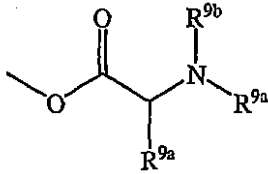
30

40

【 0 0 1 5 】

ここにおいて、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、各々個別に、H、アルキル、 $-OR^9$ ^a、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(=O)N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-C(=O)-OR^9$ ^b、 $-OP(=O)(OR^9)^c(OR^9)^d$ 、 $-CN$ 、若しくは

【化 1 1】



【0016】

であり、

R⁵ 及び R⁶ は、各々個別に、H 若しくはアルキルであり、又はそれらが結合される炭素原子と共に、3 ~ 8 員環の炭素環を形成し、ここにおいて、1 ~ 3 の環炭素原子は、個別に、- O -、- S -、- S (= O) -、- S (= O)₂ -、若しくは N (R^{9 e}) - によって選択的に置換され、

R⁷ 及び R⁸ の各々は、個別に、H、アルキル、ハロゲン、若しくは - O R^{9 f} であり、

A、B、D、及び E は、各々個別に、N、C R^{1 4 a}、C - [C (R^{1 5 a}) (R^{1 6 a})]_p - N (R^{1 7}) - G¹、若しくは C - [C (R^{1 5 b}) (R^{1 6 b})]_p - O C (= O) - N (R^{1 8 a}) (R^{1 8 b}) であり、

A、B、D、E、及び J のうちのわずか 2 つだけが N であるならば、J は、N 若しくは C R^{1 4 b} であり、

各々の G¹ は、個別に、- S (= O)₂ R^{1 9}、- S (= O)₂ N (R^{2 0 a}) (R^{2 0 b})、- C (= O) - ヘテロシクロアルキル、- (C (= O) - ヘテロアリール)、- C (= O) - N (R^{1 8 c}) (R^{1 8 d})、- C (= C H N O₂) - N (R^{1 8 c}) (R^{1 8 d})、若しくは - C (= N - C N) - N (R^{1 8 e}) (R^{1 8 f}) であり、

G² は、アルキル、アシル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、- S (= O)₂ R^{1 9}、- S (= O)₂ N (R^{2 0 a}) (R^{2 0 b})、- C (= O) - ヘテロシクロアルキル、- C (= O) - ヘテロアリール、- C (= O) - N (R^{1 8 c}) (R^{1 8 d})、- C (= O) - O R^{9 b}、- C (= C H N O₂) - N (R^{1 8 c}) (R^{1 8 d})、若しくは - C (= N - C N) - N (R^{1 8 e}) (R^{1 8 f}) であり、

各々の R^{9 a}、R^{9 b}、R^{9 c}、R^{9 d}、R^{9 e}、及び R^{9 f} は、個別に、H 若しくはアルキルであり、

各々の R^{1 0}、R^{1 1}、R^{1 2}、及び R^{1 3} は、個別に、H、アルキル、アルケニル、アリール、若しくはヘテロアリールであり、又は、各々の R^{1 0} 及び R^{1 1}、若しくは R^{1 2} 及び R^{1 3} は、それらが結合される窒素原子と共に、個別に、4 ~ 8 員環の複素環を形成し、ここにおいて、1 若しくは 2 の環炭素原子は、個別に、- O -、- S -、- S (= O) -、- S (= O)₂ -、- N H -、- N (アルキル) -、- N (C (= O) - R^{9 a}) -、若しくは - N (S (= O)₂ - R^{9 a}) - によって選択的に置換されても良く、

各々の R^{1 4 a} 及び R^{1 4 b} は、個別に、H、ハロゲン、アルキル、- C H₂ F、- C H F₂、- C F₃、- C N、- (C H₂)_r - O H、若しくは - (C H₂)_r - O - アルキルであり、

各々の R^{1 8 a}、R^{1 8 b}、R^{1 8 c}、R^{1 8 d}、R^{1 8 e}、R^{1 8 f}、R^{2 0 a}、及び R^{2 0 b} は、個別に、H、アルキル、アルケニル、若しくはアリールであり、又は、各々の R^{1 8 a} 及び R^{1 8 b}、若しくは R^{1 8 c} 及び R^{1 8 d}、若しくは R^{2 0 a} 及び R^{2 0 b} は、それらが結合される窒素原子と共に、個別に、4 ~ 8 員環の複素環を形成し、ここにおいて、1 若しくは 2 の環炭素原子は、個別に、- O -、- S -、- S (= O)₂ -、- N H -、- N (アルキル) -、- N (C (= O) - R^{9 a}) -、若しくは - N (S (= O)₂ R^{9 a}) - によって選択的に置換されても良く、

各々の R^{1 9} は、個別に、H、アルキル、アリール、O H、若しくは - O - アルキルであり、

W は、単結合、- O -、- S -、- C H₂ -、- C F₂ -、アルキリデン、- C H (ハロゲン) -、- C H (O H) -、若しくは - C H (O アルキル) - であり、W が - O - 若

しくは - S - であるならば、 $n = 2$ であり、各々の R^7 及び R^8 は、個別に、H 若しくはアルキルであり、

X は、単結合、 $-CH=CH-$ 、 $-O-$ 、若しくは $-N(R^{21})-$ であり、X が $-O-$ であるならば、 G^2 は $-C(=N-CN)-N(R^{18e})(R^{18f})$ 以外であり、また、X が $-O-$ 若しくは $-N(R^{21})-$ であるならば、 R^8 は H 若しくはアルキルであり、また、 G^2 が $-C(=CHNO_2)-N(R^{18c})(R^{18d})$ であるならば、X は $-N(R^{21})-$ であり、また、 G^2 がヘテロシクロアルキル若しくはヘテロアリアルであり、環ヘテロ原子を介して X に結合するならば、X は単結合であり、

各々の R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{17} 、及び R^{21} は、個別に、H 若しくはアルキルであり、又は、 R^{17} 及び R^{18c} は、それらが結合される原子と共に、4 ~ 8 員環の複素環を形成し、ここにおいて、1 若しくは 2 の環炭素原子は、個別に、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(\text{アルキル})-$ 、 $-N(C(=O)-R^9a)-$ 、若しくは $-N(S(=O)_2-R^9a)-$ によって選択的に置換されても良く、又は、 R^{18c} 及び R^{21} は、それらが結合される原子と共に、4 ~ 8 員環の複素環を形成し、ここにおいて、1 若しくは 2 の環炭素原子は、個別に、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(\text{アルキル})-$ 、 $-N(C(=O)-R^9a)-$ 、若しくは $-N(S(=O)_2-\text{アルキル})-$ によって選択的に置換されても良く、

m 及び n は、各々個別に、1 ~ 5 の整数であり、

各々の p は、個別に、0 ~ 5 の整数であり、及び

各々の r は、個別に、0 ~ 4 の整数である、

但し、以下の条件を伴う：

A、B、D、及び E のうちの少なくとも 1 つは、 $C-[C(R^{15a})(R^{16a})]_p-N(R^{17})-G^1$ 若しくは $C-[C(R^{15b})(R^{16b})]_p-OC(=O)-N(R^{18a})(R^{18b})$ であり、

又は、薬学的に許容可能なその塩である。

【0017】

本発明はまた、部分的に、薬学的に許容可能な担体と構造式 I の化合物の少なくとも 1 つとを有する薬学的組成物を対象としている。

【0018】

本発明はまた、部分的に、それを必要としている患者においてカンナビノイド受容体を結合する方法を対象とし、その方法は、構造式 I の化合物の少なくとも 1 つ有効量を患者に投与する工程を有する。好ましい形態において、本発明のカンナビノイド受容体のアゴニストは、痛み、胃腸疾患、泌尿生殖器疾患、炎症、緑内障、自己免疫疾患、虚血状態、免疫に関連した疾患、及び神経変性病、並びにその組み合わせからなる群から選択される疾病若しくは疾患を治療する若しくは予防する方法において使用される可能性がある。他の実施形態において、本発明のカンナビノイド受容体のアゴニストは、悪性細胞においてアポトーシスを誘導するために、及び食欲を調節するために、虚血作用及び再かん流作用に対する心臓保護を提供する方法において使用される可能性がある。

【0019】

本発明のこれらの観点及び他の観点は、本明細書及び請求項により、より明白となる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0020】

本発明は、全体的に、フェニル化合物、とりわけカンナビノイド受容体のアゴニストとしてのそれらの使用、それらの化合物を含む薬学的組成物、及びそれらを薬学的に使用する方法を対象とする。

【0021】

上記に及びこの開示を通して用いられるように、以下の用語は、他に指示されない限り、以下の意味を有すると理解されるべきである。

【0022】

10

20

30

40

50

本明細書に使用される「構造式 I の化合物」とは、構造式 I、I I a、及び I I b、若しくはその任意の組み合わせの化合物をまとめて指す。

【0023】

本明細書に使用される「アルキル」は、選択的に置換され、飽和した直鎖状若しくは分枝鎖状の、約 1 ~ 約 20 の炭素原子（並びに、その範囲内で且つ特定数の炭素原子のすべての組み合わせ及びサブコンビネーション）を有する炭化水素基ラジカルを指す。アルキル基は、これに限られるものではないが、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、t - ブチル、n - ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n - ヘキシル、イソヘキシル、3 - メチルペンチル、2, 2 - ジメチルブチル、及び 2, 3 - ジメチルブチルを含む。

10

【0024】

本明細書に使用される「アルケニル」は、約 2 ~ 約 10 の炭素原子と 1 若しくはそれ以上の二重結合とを有する選択的に置換されたアルキル基（並びに、その範囲内で且つ特定数の炭素原子のすべての組み合わせ及びサブコンビネーション）を指し、ここにおいて、アルキルは、既に定義されているものである。

【0025】

本明細書に使用される「アシル」は、アルキル - C (= O) - 基を指し、ここにおいて、アルキルは、既に定義されているものである。

【0026】

本明細書に使用される「アルキレン」は、一般構造式 - (C H ₂) _n - を有する選択的に置換された二価のアルキルラジカルを指し、ここにおいて、n は 1 ~ 10 である。限定されない例として、メチレン、ジメチレン、トリメチレン、ペンタメチレン、及びヘキサメチレンを含む。

20

【0027】

本明細書に使用される「アルキリデン」は、自由原子価を有する炭素原子からの 1 つ水素原子が除去されることによって、その名前が「イル」で終わる一価の脂肪族炭化水素の若しくは脂環式炭化水素のラジカルに由来する選択的に置換された二価の脂肪族のラジカルを指し、前記ラジカルは、約 1 ~ 約 20 の炭素原子（並びに、その範囲内で且つ特定数の炭素原子のすべての組み合わせ及びサブコンビネーション）を有するものである。「低級アルキリデン」は、約 1 ~ 約 10 の炭素原子を有する二価の脂肪族基及び脂環式基を指す。アルキリデン基は、これに限られるものではないが、メチリデン、エチリデン、n - プロピリデン、イソプロピリデン、シクロプロピリデン、n - ブチリデン、イソブチリデン、t - ブチリデン、2 - プテニリデン、2 - ブチニリデン、n - ペンチリデン、シクロペンチリデン、イソペンチリデン、ネオペンチリデン、n - ヘキシリデン、イソヘキシリデン、シクロヘキシリデン、シクロオクチリデン、アダマンチリデン、3 - メチリデンペンチリデン、2, 2 - ジメチリデンブチリデン、及び 2, 3 - ジメチルブチリデンを含む。

30

【0028】

本明細書に使用される「アルキニル」は、約 2 ~ 約 10 の炭素原子と 1 若しくはそれ以上の三重結合とを有する選択的に置換されたアルキル基（並びに、その範囲内で且つ特定数の炭素原子のすべての組み合わせ及びサブコンビネーション）を指し、ここにおいて、アルキルは、既に定義されているものである。

40

【0029】

本明細書に使用される「アルコキシ」及び「アルコキシル」は、選択的に置換されたアルキル - O - 基を指し、ここにおいて、アルキルは、既に定義されているものである。例となるアルコキシ及びアルコキシル基は、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、及びヘプトキシを含む。

【0030】

本明細書に使用される「アリール」及び「芳香族化合物」は、約 5 ~ 約 50 の炭素原子、好ましくは約 6 ~ 約 10 の炭素原子を有する、選択的に置換されたモノ - 、ジ - 、トリ

50

-、若しくは他の多環式の芳香族環系（並びに、その範囲内で且つ特定数の炭素原子のすべての組み合わせ及びサブコンビネーション）を各々指す。限定されない例として、例えば、フェニル、ナフチル、アントラセニル、及びフェナントレニルを含む。

【0031】

本明細書に使用される「アラルキル」は、アリアル置換基を有し、約6～約50の炭素原子、好ましくは約6～約10の炭素原子を有するアルキルラジカルからなる選択的に置換された部分（並びに、その範囲内で且つ特定数の炭素原子のすべての組み合わせ及びサブコンビネーション）を指す。限定されない例として、例えば、ベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、フェニルエチル、及びジフェニルエチルを含む。

【0032】

本明細書に使用される「ヘテロアリアル」は、選択的に置換されたアリアル環系を指し、ここにおいて、少なくとも1つの環において、1若しくはそれ以上の炭素原子の環員は、個別に、S、O、N、及びNHからなる群から選択されるヘテロ原子基によって置換されるものであり、ここにおいて、アリアルは、既に定義されているものである。合計で約5～約14の炭素原子の環員及びヘテロ原子の環員を有するヘテロアリアル基（並びに、その範囲内で且つ特定数の炭素原子のすべての組み合わせ及びサブコンビネーション）が好ましい。典型的なヘテロアリアル基は、これに限られるものではないが、ピリル、フリル、ピリジル、ピリジン-N-オキシド、1,2,4-チアジアゾリル、ピリミジル、チエニル、イソチアジアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリミジル、キノリル、イソキノリル、チオフェニル、ベンゾチエニル、イソベンゾフリル、ピラゾリル、インドリル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、及びイソオキサゾリルを含む。ヘテロアリアルは、炭素原子若しくはヘテロ原子を介して残りの分子に結合されても良い。

【0033】

本明細書に使用される「シクロアルキル」若しくは「炭素環」は、約3～約20の炭素原子を有する、選択的に置換されたモノ-、ジ-、トリ-、若しくは他の多脂環系（並びに、その範囲内で且つ特定数の炭素原子のすべての組み合わせ及びサブコンビネーション）を各々指す。一部の好ましい実施形態において、前記シクロアルキル基は、約3～約8の炭素原子を有する。多重環構造は、架橋若しくは縮合環構造であっても良く、ここにおいて、シクロアルキル環に縮合若しくは架橋する付加された基は、選択的に置換されたシクロアルキル、アリアル、ヘテロシクロアルキル、若しくはヘテロアリアル環であっても良い。典型的なシクロアルキル基は、これに限られるものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル、アダマンチル、2-[4-イソプロピル-1-メチル-7-オキサ-ピシクロ[2,2,1]ヘプタニル]、及び2-[1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレニル]を含む。

【0034】

本明細書に使用される「アルキルシクロアルキル」は、1若しくはそれ以上のアルキル置換基を有するシクロアルキル基を有する選択的に置換された環系を指し、ここにおいて、シクロアルキル及びアルキルは、各々既に定義されているものである。典型的なアルキルシクロアルキル基は、例えば、2-メチルシクロヘキシル、3,3-ジメチルシクロペンチル、トランス-2,3-ジメチルシクロオクチル、及び4-メチルデカヒドロナフタレニルを含む。

【0035】

本明細書に使用される「シクロアルキルアルキル」は、1若しくはそれ以上のシクロアルキル置換基を有するアルキルラジカルを有する選択的に置換された環を指し、ここにおいて、シクロアルキル及びアルキルは、既に定義されたものである。一部の好ましい実施形態において、前記シクロアルキルアルキル基のアルキル部分は、約1～約3の炭素原子を有する。典型的なシクロアルキルアルキル基は、これに限られるものではないが、シクロヘキシルメチル、4-[4-メチルデカヒドロナフタレニル]-ペンチル、3-[トランス-2,3-ジメチルシクロオクチル]-プロピル、及びシクロペンチルエチルを含む

10

20

30

40

50

。

【0036】

本明細書に使用される「ヘテロアルキル」及び「ヘテロアリールアルキル」は、ヘテロアリール置換基を有し、約2～約50の炭素原子、好ましくは約6～約25の炭素原子を有するアルキルラジカルを有する選択的に置換された環系（並びに、その範囲内で且つ特定数の炭素原子のすべての組み合わせ及びサブコンビネーション）を各々指す。限定されない例として、2-（1H-ピロール-3-イル）エチル、3-ピリジルメチル、5-（2H-テトラゾリル）メチル、及び3-（ピリミジン-2-イル）-2-メチルシクロペンタニルを含む。

【0037】

本明細書に使用される「ヘテロシクロアルキル」及び「複素環」は、シクロアルキルラジカルで構成される選択的に置換された環系を各々指し、ここにおいて、少なくとも1つの前記環において、1若しくはそれ以上の炭素原子の環員は、個別に、O、S、N、及びNHからなる群から選択されるヘテロ原子基によって置換されるものであり、ここにおいて、シクロアルキルは、既に定義されているものである。合計で約5～約14の炭素原子の環員及びヘテロ原子の環員を有するヘテロシクロアルキル環系（並びに、その範囲内で且つ特定数の炭素原子のすべての組み合わせ及びサブコンビネーション）が好ましい。他の好ましい実施形態において、前記複素環基は、1若しくはそれ以上の芳香環に縮合されても良い。ヘテロシクロアルキルは、環炭素若しくは環ヘテロ原子を介して残りの分子に結合されても良い。典型的なヘテロシクロアルキル基は、これに限られるものではないが、アゼパニル、テトラヒドロフラニル、ヘキサヒドロピリミジニル、テトラヒドロチエニル、ピペリジニル、ピロリジニル、イソオキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピペラジニル（*piperaziyl*）、2-オキソ-モルホリニル、モルホリニル、2-オキソ-ピペリジニル、ピペラジニル（*pipera-diyl*）、デカヒドロキノリル、オクタヒドロクロムニル、オクタヒドロ-シクロペンタ[*c*]ピラニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリニル、オクタヒドロ-[2]ピリジニル、デカヒドロ-シクロオクタ[*c*]フラニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル、2-オキソ-イミダゾリジニル、及びイミダゾリジニルを含む。一部の実施形態において、ヘテロ原子に結合した2つの部分は、 R^5 及び R^6 が、それらが結合される窒素原子と共に、ヘテロシクロアルキル環を形成するときのように、ヘテロシクロアルキル環を形成するために一つになる。ある特定のこれらの実施形態において、1若しくは2のヘテロシクロアルキル環の炭素原子は、1つ（-O-、-S-、-N(R^9)-）若しくは2つ（-N(R^10)-C(=O)-、-C(=O)-N(R^10)-）の環置換原子のどちらかを含む他の部分によって置換される。1つの環置換原子を含む部分が環炭素原子と置換するとき、その部分によって環原子が置換された後に、その結果として得られる環は、環原子の置換の前の環と同数の環原子を含む。

【0038】

本明細書に使用される用語「スピロアルキル」は選択的に置換されたアルキレンジラジカルであって、その両端が親基と同じ炭素原子に結合してスピロ環基を形成しているものを指す。本明細書に定義される前記スピロ環基は、3～20、好ましくは3～10の環原子を有する。もとの基と共にとられる典型的なスピロアルキル基は、これに限られるものではないが、1-（1-メチル-シクロプロピル）-プロパン-2-オン、2-（1-フェノキシ-シクロプロピル）-エチルアミン、及び1-メチル-スピロ[4,7]ドデカンを含む。

【0039】

本明細書に使用される「ハロ」及び「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、プロモ、若しくはヨード部分を各々指し、フルオロ若しくはクロロが好ましい。

【0040】

一般的に、置換された化学的部分は、水素を置換する1若しくはそれ以上の置換基を含

10

20

30

40

50

む。典型的な置換基は、例えば、ハロ（例えば、F、Cl、Br、I）、アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、スピロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル（-OH）、ニトロ（-NO₂）、シアノ（-CN）、アミノ（-NH₂）、-N-置換アミノ（-NHR'）、-N,N-二置換アミノ（-N(R')R'）、オキソ（=O）、カルボキシ（-COOH）、-O-C(=O)R'、アルコキシカルボニル（-C(=O)R'）、-OR'、-C(=O)OR'、-C(=O)OR'、-(アルケン)-C(=O)-OR'、-NHC(=O)R'、アミノカルボニル（-C(=O)NH₂）、-N-置換アミノカルボニル（-C(=O)NHR'）、-N,N-二置換アミノカルボニル（-C(=O)N(R')R'）、チオール、チオラト（-SR'）、スルホン酸（-SO₃H）、ホスホン酸（-PO₃H）、-P(=O)(OR')OR'、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂NR'R'、-NHS(=O)₂R'、-NR'S(=O)₂R'、-CF₃、-CF₂CF₃、-NHC(=O)NHR'、-NHC(=O)NR'R'、-NR'C(=O)NHR'、-NR'C(=O)NR'R'、-NR'C(=O)R'等を含む。上記置換基に関して、各々のR'部分は、個別に、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクロアルキルのいずれであっても良く、又は、2つのR'基が置換基内の同じ窒素原子に結合されるとき、本明細書の上記に定義されたように、R'及びR'は、それらが結合される窒素原子と共に、3～8員環のヘテロシクロアルキル環を形成し、ここにおいて、1若しくは2のヘテロシクロアルキル環炭素原子は、個別に、例えば-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NH-、-N(アルキル)-、-N(アシル)-、-N(アリール)-、若しくは-N(アロイル)-基によって選択的に置換されても良い。

【0041】

本明細書に使用される「カンナビノイド」は、より一般にはマリファナとして既知であるアサから単離される関連した構造の天然由来化合物群うちのいずれか1つ、及びその構造的に修飾された誘導体を指す。カンナビノイドは、例えば、⁹-テトラヒドロカンナビノール、⁸-テトラヒドロカンナビノール、カンナビクロメン、カンナビシクロール（cannabicyclol）、カンナビジオール、カンナビエルソイン、カンナビゲロール、カンナビノール、カンナビトリオール、ナビロン、及びナントラドール、並びに多数の構造変異種等の化合物を含む。一般的に、カンナビノイドは、それらの溶解性は親油性である。

【0042】

本明細書に使用されるように「カンナビノイド類似体」は、カンナビノイドによる受容体結合の1若しくはそれ以上に結合し、そのような結合のある間、カンナビノイドの挙動の1若しくはそれ以上を模倣する内在性若しくは外因性の受容体リガンド群のいずれかを指す。哺乳類組織において産生される内在性カンナビノイド類似体（「エンドカンナビノイド」とも呼ばれる）の例は、例えば、アラキドノイルエタノールアミド（アナンドアミド）、2-アラキドノイルグリセロール、1(3)-アラキドノイルグリセロール、及びパルミトイルエタノールアミドを含む。外因性カンナビノイド類似体の例は、例えば、WIN55,212-2、CP55,940、HU-210等を含む。外因性カンナビノイド類似体の他の例は、R.B.Pertwee, "Pharmacology of Cannabinoid Receptor Ligands", Current Medicinal Chemistry, 1999, 6, 635-664、及びA.C.Hoylett, et al. "International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors", Pharmacological Reviews, 2002, 54(2), 161-202等の公報において見出されても良く、それらの開示は、この参照によりその全体が本明細書に組み込まれるものである。

【0043】

本明細書に使用される「副作用」は、使用される薬物若しくは手段の効果以外の結果を、特に組織系若しくは器官系における薬物によって生じる悪影響であると称し、その薬剤の投与によって求められる利益の効果以外のものを指す。例えば、カンナビノイドの場合において、「副作用」の用語は、例えば、精神錯乱、不安神経症、パニック、認知のねじれ、夢想、鎮静状態、精神的不安、過敏性及び不眠症、発汗、鼻漏、軟便、しゃっくり、口内乾燥症、頻脈、運動失調症、目眩、起立性低血圧症、及び拒食症等の精神作用効果のような状態を指しても良い。

【0044】

本明細書に使用される「有効量」は、特定の疾病、疾患、若しくは副作用の症状を阻害する、防ぐ、若しくは治療するための治療効果のある可能性がある、本明細書に記載されているような化合物の量を指す。このような疾病、疾患、及び副作用は、これに限定されるものではないが、カンナビノイド受容体の結合と関連する病的状態を含み（例えば、痛みの治療及び/若しくは予防と関連する）、ここにおいて、前記治療若しくは予防は、例えば、細胞、組織、若しくは受容体に本発明の化合物を接触させることによってその活性を作動する工程を有するものである。このように、例えば、「有効量」の用語は、例えば、痛みの治療のためのカンナビノイドと関連して使用するとき、有痛性の病気の治療及び/若しくは予防を指す。用語「有効量」は、本発明のカンナビノイド受容体アゴニスト化合物と関連して使用されるとき、例えば、上記で言及するような副作用を含むカンナビノイドに一般的に関連する副作用の治療、縮小、及び/若しくは予防を指す。

10

20

【0045】

本明細書に使用される「薬学的に許容可能な」とは、正常な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、若しくは妥当なベネフィット/リスク比に相応した他の問題となる合併症がなく、ヒト及び動物の組織との接触に適する化合物、物質、組成物、及び/若しくは投薬形態を指す。

【0046】

本明細書に使用される「組み合わせて」、「併用療法」、及び「組み合わせ生成物」は、特定の実施形態において、本発明のカンナビノイド及び化合物の患者への併用投与を指す。組み合わせて投与されるとき、各々の成分は、同時に若しくは異なる時点で任意の順序で連続して投与されても良い。従って、各々の成分は、望ましい治療効果を提供するために、十分に厳密に正しい時間に単独で投与されても良い。

30

【0047】

本明細書に使用される「投薬単位」は、治療される特定の個体のための単一の投薬量として適した物理的に個別の単位を指す。各々の単位は、必須の薬学的担体に関連して、望ましい治療効果を生み出すために算出される活性化合物の予め定められた量を含んでも良い。本発明の投薬単位形の詳細は、(a)前記活性化合物及び達成される特定の治療効果のユニークな特徴と、(b)このような活性化合物の配合の当該分野における特有の制限とによって決定されても良い。

【0048】

本明細書に使用される「水和物」は、分子形態が水と関連する本発明の化合物を指し、即ち、H-OH結合は開裂せず、例えば構造式 $R \cdot H_2O$ によって表されても良く、ここにおいてRは本発明の化合物である。特定の化合物は、例えば、一水和物($R \cdot H_2O$)、若しくは、例えば、二水和物($R \cdot 2H_2O$)、三水和物($R \cdot 3H_2O$)等を含む多水和物($R \cdot nH_2O$ 、ここにおいてnは1以上の整数である)、又は例えば、 $R \cdot n/2H_2O$ 、 $R \cdot n/3H_2O$ 、 $R \cdot n/4H_2O$ 等(nは整数である)のような半水化物を含む1以上の水和物の形態であっても良い。

40

【0049】

本明細書に使用される「溶媒和物」は、分子形態が溶媒と関連する本発明の化合物を指し、即ち、そこでは溶媒は配位的に結合され、例えば、構造式 $R \cdot (\text{溶媒})$ によって表されても良く、Rは本発明の化合物である。特定の化合物は、例えば、一溶媒和物(m o n

50

osolvate: R · (溶媒)、若しくは例えば、二溶媒和物 (disolvate: R · 2 (溶媒))、三溶媒和物 (trisolvate: R · 3 (溶媒)) 等を含む多溶媒和物 (polyolvate: R · n (溶媒)、ここにおいて n は 1 以上の整数である)、又は、例えば、 $R \cdot n / 2$ (溶媒)、 $R \cdot n / 3$ (溶媒)、 $R \cdot n / 4$ (溶媒) 等のような半溶媒和物 (hemisolvate、n は整数である) を含む 1 以上の溶媒和物の形態であっても良い。本明細書において、溶媒は、例えばメタノール/水、及びそのようなものの混合溶媒を含み、前記溶媒和物は、溶媒和物の範囲内で 1 若しくはそれ以上の前記溶媒を組み込む可能性がある。

【0050】

本明細書に使用される「酸水和物」は、1 若しくはそれ以上の酸部分を有する少なくとも 1 つの化合物と 1 若しくはそれ以上の塩基部分を有する化合物との関連を通して、又は 1 若しくはそれ以上の塩基部分を有する少なくとも 1 つの化合物と 1 若しくはそれ以上の酸部分を有する化合物との関連を通して形成される可能性のある複合体を指し、前記複合体は水和物を形成するために更に水分子と関連しているものであり、前記水和物は既に定義されたものであり、R は本明細書の上記の複合体を表す。

10

【0051】

本明細書に使用される「薬学的に許容可能な塩」は、開示された化合物の誘導体を指し、ここにおいて、親化合物はその酸性塩若しくは塩基性塩を作ることによって修飾される。薬学的に許容可能な塩の例は、これに限られるものではないが、アミン等の塩基性残基の無機若しくは有機の酸性塩、カルボン酸等の酸性残基のアルカリ塩若しくは有機塩、等を含む。薬学的に許容可能な塩は、例えば、非毒性の無機酸若しくは有機酸から形成される親化合物の従来型の非毒性塩若しくは第四級アンモニウム塩を含む。例えば、このような従来型の非毒性塩は、塩化水素、臭化水素、硫黄、スルファミン、リン、窒素等の無機酸由来のもの、及び酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2 - アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸等の有機酸から作られた塩を含む。これらの生理学的に許容可能な塩は、当該技術分野で既知の方法、例えば、過剰な酸を有する遊離アミン塩基を水性アルコール中に溶かす工程、若しくは水酸化物等のアルカリ金属塩基を有する、又はアミンを有する遊離カルボン酸を中和する工程によって調製される。

20

30

【0052】

本明細書の全体に記載される化合物は、代替形態で存在しても良く、このような代替形態は、本出願に記載され、請求される化合物の範囲内の含まれることを目的としている。従って、本明細書の構造式 I、I I a、及び/若しくは I I b の化合物への言及は、これらの代替形態への言及を含むことを目的とされる。例えば、アミノを含有する多くの化合物は、酸付加塩として使用若しくは調製され得る。多くの場合、このような塩は、前記化合物の単離及び取り扱いの特性を改善する。例えば、試薬、反応条件等に依存して、本明細書に記載される化合物は、例えば、それらの塩酸塩若しくはトシラート化塩として使用され若しくは調製され得る。本明細書に記載される化合物の代替形態はまた、例えば、同形の結晶性形状、並びに立体異性体及び部分立体異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物、及び酸塩水和物を含む全てのキラル体及びラセミ体を含む。

40

【0053】

本発明の特定の酸性化合物若しくは塩基性化合物は、両性イオンとして存在しても良い。遊離酸、遊離塩基、及び両性イオンを含む化合物の全ての形状は、本発明の範囲内であることを意図される。アミノ基及びカルボキシ基の両者を含む化合物が、多くの場合、それらの両性イオンの形状と平衡して存在することは、当該技術分野で既知である。このように、例えばアミノ基及びカルボキシ基の両者を含む、本明細書の全体に亘って記載される化合物のいずれかはまた、それらの対応する両性イオンへの言及を含む。

【0054】

50

本明細書に使用される「患者」は、哺乳類、好ましくはヒトを含む動物を指す。

【0055】

本明細書に使用される「アゴニスト」は、受容体の構造変化を生じさせ、その受容体の活性状態及び非活性状態の平衡を変化させるリガンドを指し、それは順番に一連のイベントを誘導し、結果として測定可能な生物学的反応になる。アゴニストは、例えば、陽性の受容体活性を示す従来型のアゴニストと、陰性の内活性を示す逆アゴニストとを含む。

【0056】

本明細書に使用される「プロドラッグ」は、望ましい反応部位に達する活性種の量を最大にするように明確に設計された化合物を指し、それ自身は一般的に、望ましい活性に対して不活性若しくは最小限の活性を示すが、生体内変化を通して生物学的に活性な代謝産物に変えられる。

10

【0057】

本明細書に使用される「立体異性体」は、同一の化学構造を有するが、空間における原子若しくは基の配置に関して異なる化合物を指す。

【0058】

本明細書に使用される「部分立体異性体」は、2若しくはそれ以上のキラル中心を有する立体異性体を指し、ここにおいて、少なくとも1つの前記キラル中心は、定義された立体化学（即ちR若しくはS）を有し、少なくとも1つは、未定義の立体化学（即ちR若しくはS）を有する。用語「その部分立体異性体」が本明細書に使用されるとき、それは記載された属の範囲内のいずれかの化合物を指し、その属の定義された立体化学中心を有するキラル中心での配位は維持され、各々の未定義のキラル中心の配置は、個別にR若しくはSから選択される。例えば、立体異性体が3つのキラル中心を有し、第1の中心の立体化学の配置が「S」立体化学を有すると定義される場合、用語「若しくはその部分立体異性体」は、3つのキラル中心でのSRR、SRS、SSR、若しくはSSS配置を有する立体異性体及びその混合体を指す。

20

【0059】

さらに、不斉炭素原子は、部分 $C - [C(R^{15a})(R^{16a})]_p - N(R^{17}) - G^1$ 、若しくは $C [C(R^{15b})(R^{16b})]_p - OC(=O) - N(R^{18a})(R^{18b})$ の R^{15a} 及び R^{16a} 、若しくは R^{15b} 及び R^{16b} が同一ではなく、そこに含まれるいずれの変数も独立して選択される場合、例えば、部分A、B、D、若しくはEの化学構造に依存して、構造式Iの化合物を含む本発明の化合物に取り込まれても良い。例えば、 R^{15a} が水素であり、 R^{16a} がH以外であるとき、 R^{16a} が結合する炭素原子は非対称である。

30

【0060】

本明細書に使用される「N-オキシド」は、化合物を指し、ここにおいて、芳香族複素環若しくは第三アミンのどちらかの塩基性窒素原子は、正の形式荷電を持つ四級窒素と負の形式荷電を持つ結合した酸素原子とを与えるために酸化される。

【0061】

任意の変数が、いずれかの構成物質若しくはいずれかの構造式において1回以上あるとき、各々の存在におけるその定義は、その他のすべての存在でのその定義から独立するものである。結果として、その組み合わせが安定化合物もたらず場合にのみ、置換基及び/若しくは変数の組み合わせは、許容される。

40

【0062】

本明細書に使用される化学式及び名称は、正確に及び的確に基礎を成す化学化合物を反映すると考えられる。しかし、全体的に若しくは部分的に、本発明の性質及び値は、これらの化学式の理論上の正確さに依存しない。従って、対応して表される化合物に起因する化学的名称と同様に、本明細書に使用される化学式は、このような立体化学が明らかに定義される場合を除き、いずれの特定の互変異性型、又はいずれの特定の光学異性体若しくは幾何異性体に対して制限することを含む、いかなる形であれ本発明を限定することを目的としない。

50

【0063】

従って、本発明は、一つには、カンナビノイド受容体の結合と関連して非常に有益である新しい種類のカンナビノイド受容体モジュレータ化合物、好ましくはフェニル化合物を対象としている。カンナビノイド受容体に結合する化合物は、アゴニスト、逆アゴニスト、及び/若しくはアンタゴニストとして、カンナビノイド受容体に向けて作用しても良い。カンナビノイド模倣体の化合物若しくはリガンドが1若しくはそれ以上のカンナビノイド受容体を作動させる状況において、得られる結合は、カンナビノイドのときも同様に、細胞活性、その遺伝子調節、若しくは隣接細胞に送るシグナルの変化をもたらす、細胞内のイベント若しくは一連のイベントの引き金と考えられる。従って、一部の実施形態において、本発明の化合物は、カンナビノイド受容体が関係する疾病若しくは疾患の予防薬若しくは治療として役立つ可能性がある。カンナビノイド模倣体の化合物若しくはリガンドが1若しくはそれ以上のカンナビノイド受容体に拮抗する状況において、得られる結合は、一般的に内在性カンナビノイドの場合と比較して、比較的大きい範囲で生じるが、1若しくはそれ以上のシグナル伝達のイベントの引き金を引くことはない。逆アゴニストとして作用する化合物は、受容体の不活性型により強く結合すると考えられ、従って、受容体及びその内在性の調節リガンドの正常な調節機能を阻害する。逆アゴニスト性若しくはアンタゴニスト性のどちらかを有する化合物は、例えば、カンナビノイド受容体の機能の研究と関連して、非常に有益であり、例えば、Rinaldi-Carmona, M. et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1998, 284(2), 644-650に報告されるような、例えば、新しいカンナビノイド模倣体のアゴニスト化合物の開発を結果としてもたらす可能性があり、それらの開示は、この参照によりその全体が完全に本明細書に組み込まれるものである。

10

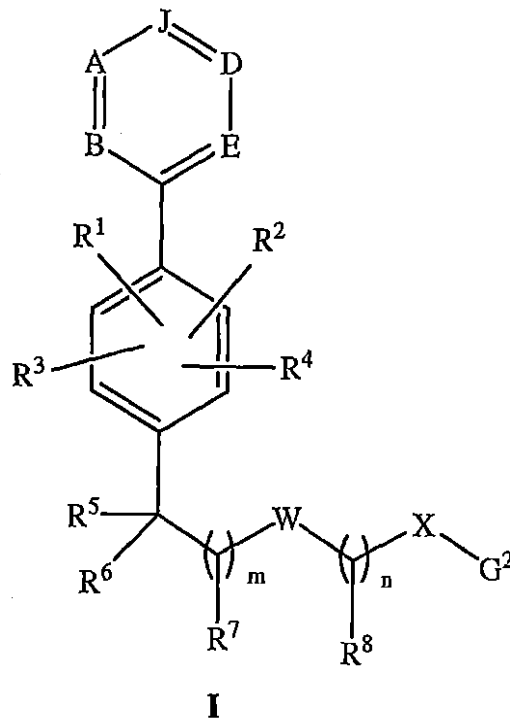
20

【0064】

一実施形態において、本発明は、構造式Iの化合物を対象とする。

【0065】

【化12】



30

40

【0066】

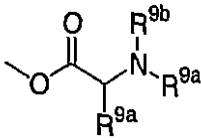
ここにおいて、

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、各々個別に、H、アルキル、 $-OR^{9a}$ 、 $-N(R^1$

50

0) (R^{11})、 $-(C(=O)N(R^{12})(R^{13}))$ 、 $-C(=O)-OR^{9b}$ 、 $-OP(=O)(OR^{9c})(OR^{9d})$ 、 $-CN$ 、若しくは

【化13】



【0067】

であり、

10

R^5 及び R^6 は、各々個別に、H若しくはアルキル、又は、それらが結合される炭素原子と共に、3～8員環の炭素環を形成し、ここにおいて、1～3の環炭素原子は、個別に、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、若しくは $-N(R^{9e})-$ によって選択的に置換されても良く、

各々の R^7 及び R^8 は、個別に、H、アルキル、ハロゲン、若しくは、 $-OR^{9f}$ であり、

A、B、D、及びEは、各々個別に、 N 、 CR^{14a} 、 $C-[C(R^{15a})(R^{16a})]_p-N(R^{17})-G^1$ 、若しくは $C[C(R^{15b})(R^{16b})]_p-OC(=O)-N(R^{18a})(R^{18b})$ であり、

A、B、D、E、及びJのうちの2つだけがNであるならば、JはN若しくは CR^{14b} であり、

20

各々の G^1 は、個別に、 $-S(=O)_2R^{19}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{20a})(R^{20b})$ 、 $-C(=O)-$ ヘテロシクロアルキル、 $-C(=O)-$ ヘテロアリアル、 $-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})$ 、 $-C(=CHNO_2)-N(R^{18c})(R^{18d})$ 、若しくは $-C(=N-CN)-N(R^{18e})(R^{18f})$ であり、

G^2 は、アルキル、アシル、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロアルキル、 $-S(=O)_2R^{19}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{20a})(R^{20b})$ 、 $-C(=O)-$ ヘテロシクロアルキル、 $-C(=O)$ ヘテロアリアル、 $-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})$ 、 $-C(=O)-OR^{9b}$ 、 $-C(=CHNO_2)-N(R^{18c})(R^{18d})$ 、若しくは $-C(=N-CN)-N(R^{18e})(R^{18f})$ であり、

30

各々の R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 、 R^{9d} 、 R^{9e} 、及び R^{9f} は、個別に、H若しくはアルキルであり、

各々の R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、及び R^{13} は、個別に、H、アルキル、アルケニル、アリアル、若しくはヘテロアリアルであり、又は、各々の R^{10} 及び R^{11} 、若しくは R^{12} 及び R^{13} は、それらが結合される窒素原子と共に、個別に、4～8員環の複素環を形成し、ここにおいて、1若しくは2の環炭素原子は、個別に、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(アルキル)-$ 、 $-N(C(=O)-R^{9a})-$ 、若しくは $-N(S(=O)_2-R^{9a})-$ によって選択的に置換されても良く、

各々の R^{14a} 及び R^{14b} は、個別に、H、ハロゲン、アルキル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_r-OH$ 、若しくは $-(CH_2)_r-O-アルキル$ であり、

40

各々の R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18c} 、 R^{18d} 、 R^{18e} 、 R^{18f} 、 R^{20a} 、及び R^{20b} は、個別に、H、アルキル、アルケニル、若しくはアリアルであり、又は、各々の R^{18a} 及び R^{18b} 、若しくは R^{18c} 及び R^{18d} 、若しくは R^{20a} 及び R^{20b} は、それらが結合する窒素原子と共に、個別に、4～8員環の複素環を形成し、ここにおいて、1若しくは2の環炭素原子は、個別に、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(アルキル)-$ 、 $-N(C(=O)-R^{9a})-$ 、若しくは $-N(S(=O)_2-R^{9a})-$ によって選択的に置換されても良く、

各々の R^{19} は、個別に、H、アルキル、アリアル、OH、若しくは $-O-アルキル$ であり、

50

Wは、単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、アルキリデン、 $-CH$ （ハロゲン） $-$ 、 $-CH(OH)-$ 、若しくは $-CH(O-アルキル)-$ であり、Wが $-O-$ 若しくは $-S-$ であるならば、 n は2以上であり、各々の R^7 及び R^8 は個別にH若しくはアルキルであり、

Xは、単結合、 $-CH=CH-$ 、 $-O-$ 、若しくは $-N(R^{21})-$ であり、Xが $-O-$ であるならば、 G^2 は $-C(=N-CN)-N(R^{18e})(R^{18f})$ 以外であり；また、Xが $-O-$ 若しくは $-N(R^{21})-$ であるならば、 R^8 はH若しくはアルキルであり、また、 G^2 が $-C(=CHNO_2)-N(R^{18c})(R^{18d})$ であるならば、Xは $-N(R^{21})-$ であり、また、 G^2 がヘテロシクロアルキル若しくはヘテロアールであり、環ヘテロ原子を介してXに結合するとき、Xは単結合であり、

各々の R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{17} 及び、 R^{21} は、個別に、H若しくはアルキルであり、又は、 R^{17} 及び R^{18c} は、それらが結合する原子と共に、4～8員環の複素環を形成し、ここにおいて、1若しくは2の環炭素原子は、個別に、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(アルキル)-$ 、 $-N(C(=O)-R^{9a})-$ 、若しくは $-N(S(=O)_2-R^{9a})-$ によって選択的に置換されても良く、又は、 R^{18c} 及び R^{21} は、それらが結合する原子と共に、4～8員環の複素環を形成し、ここにおいて、1若しくは2の環炭素原子は、個別に $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(アルキル)-$ 、 $-N(C(=O)-R^{9a})-$ 、若しくは $-N(S(=O)_2-アルキル)-$ によって選択的に置換されても良く、

m 及び n は、各々個別に、1～5の整数であり、

各々の p は、個別に、0～5の整数であり、

各々の r は、個別に、0～4の整数である、

但し、以下の条件を伴う：

A、B、D、及びEのうち少なくとも1つは、 $C-[C(R^{15a})(R^{16a})]_p-N(R^{17})-G^1$ 、若しくは $C-[C(R^{15b})(R^{16b})]_p-OC(=O)-N(R^{18a})(R^{18b})$ であり、

又は、薬学的に許容可能な塩である。

【0068】

一部の好ましい実施形態において、A、B、D、及びEのうち少なくとも1つは、個別に、 $C-[C(R^{15a})(R^{16a})]_p-N(R^{17})-G^1$ である。

【0069】

特定の好ましい実施形態において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、各々個別に、H、 $-OR^{9a}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(=O)N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-C(=O)-OR^{9b}$ 、 $-OP(=O)(OR^{9c})(OR^{9d})$ 、 $-CN$ 、若しくは

【化14】



【0070】

であり、より好ましくは、より好ましくは、H、 $-OR^{9a}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(=O)N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-C(=O)-OR^{9b}$ 、 $-OP(=O)(OR^{9c})(OR^{9d})$ 、若しくは $-CN$ であり、更により好ましくは、H、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、若しくは $-OR^{9a}$ であり、また更により好ましくは、H若しくは $-OR^{9a}$ である。一部の他の好ましい実施形態において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうち少なくとも2つはHであり、より好ましくは、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうち少なくとも3つはHである。他の好ましい実施形態において、 R^3 及び R^4 は、各々個別に、H若しくはアルキルである。他に好ましくは、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、各々個

10

20

30

40

50

別に、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 若しくは $-OR^{9a}$ である。

【0071】

好ましい実施形態において、 R^5 及び R^6 は、各々個別に、H 若しくはアルキルであり、より好ましくは、H 若しくは $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、更により好ましくは、H 若しくはメチルである。一部のより好ましい実施形態において、 R^5 及び R^6 は、それらが結合される炭素原子と共に、3～8員環の炭素環を形成し、ここにおいて、1～3の、より好ましくは1の、更により好ましくは0の、環炭素原子は、個別に、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、若しくは $-N(R^{9e})-$ によって選択的に置換されても良い。一部の他のより好ましい実施形態において、 R^5 及び R^6 は、それらが結合される炭素原子と共に、3～6員環の炭素環を形成し、ここにおいて、1の、より好ましくは0の環炭素原子は、個別に、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、若しくは $-N(R^{9e})-$ によって選択的に置換されても良い。他のより好ましい実施形態において、 R^5 及び R^6 は、両者共に、アルキル、更により好ましくは、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、また更により好ましくはメチルである。

10

【0072】

一部の好ましい実施形態において、各々の R^7 及び R^8 は、個別に、H 若しくはアルキルであり、更により好ましくは、H 若しくはメチルであり、また更により好ましくは、H である。

【0073】

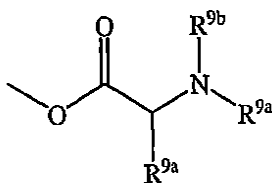
特定の好ましい実施形態において、A、B、D、及びEは、各々個別に、 CR^{14a} 、 $C-[C(R^{15a})(R^{16a})]_p-N(R^{17})-G^1$ 、若しくは $C-[C(R^{15b})(R^{16b})]_p-OC(=O)-N(R^{18a})(R^{18b})$ であり、より好ましくは、各々個別に、 CR^{14a} 若しくは $C-[C(R^{15a})(R^{16a})]_p-N(R^{17})-G^1$ である。一部の他の好ましい実施形態において、A、B、D、及びEのうちの1つは、 $C-[C(R^{15a})(R^{16a})]_p-N(R^{17})-G^1$ 若しくは $C-[C(R^{15b})(R^{16b})]_p-OC(=O)-N(R^{18a})(R^{18b})$ であり、より好ましくは、 $C-[C(R^{15a})(R^{16a})]_p-N(R^{17})-G^1$ である。特定の他の好ましい実施形態において、A及びDのうちの1つは、 $C-[C(R^{15a})(R^{16a})]_p-N(R^{17})-G^1$ 若しくは $C-[C(R^{15b})(R^{16b})]_p-OC(=O)-N(R^{18a})(R^{18b})$ であり、より好ましくは、 CR^{14a} 若しくは $C-[C(R^{15a})(R^{16a})]_p-N(R^{17})-G^1$ である。一部の他の好ましい実施形態において、B及びEのうちの1つは、 $C-[C(R^{15a})(R^{16a})]_p-N(R^{17})-G^1$ 、若しくは $C-[C(R^{15b})(R^{16b})]_p-OC(=O)-N(R^{18a})(R^{18b})$ であり、より好ましくは、 CR^{14a} 若しくは $C-[C(R^{15a})(R^{16a})]_p-N(R^{17})-G^1$ である。更に他の好ましい実施形態において、A、B、D、及びEのうちの2若しくは3つは、各々個別に、 CR^{14a} である。更に他の好ましい実施形態において、A、B、D、及びEが各々、 $C-CN$ 、 $C-(CH_2)_r-OH$ 、若しくは $C-(CH_2)_r-O$ -アルキル以外であるとき、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうちの少なくとも1つは、個別に、 $-OR^{9a}$ 、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-C(=O)N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-C(=O)-OR^{9b}$ 、 $-OP(=O)(OR^{9c})(OR^{9d})$ 、 $-CN$ 、若しくは

20

30

40

【化15】



【0074】

である。

50

【0075】

一部のより好ましい実施形態において、A若しくはBがC - CN、C - (CH₂)_r - OH、若しくはC - (CH₂)_r - O - アルキルであるとき、R¹、R²、R³、及びR⁴のうち少なくとも1つ、より好ましくは1つは、個別に、-OR^{9a}、-N(R¹⁰)(R¹¹)、-C(=O)N(R¹²)(R¹³)、-C(=O)-OR^{9b}、-OP(=O)(OR^{9c})(OR^{9d})、若しくは-CNである。

【0076】

一部の好ましい実施形態において、Jは、CR^{14b}である。

【0077】

他の好ましい実施形態において、各々のG¹は、個別に、-S(=O)₂R¹⁹、-S(=O)₂N(R^{20a})(R^{20b})、-C(=O)-ヘテロシクロアルキル、-C(=O)-ヘテロアリアル、若しくは-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})であり、更により好ましくは、-S(=O)₂R¹⁹、-C(=O)-ヘテロシクロアルキル、-C(=O)-ヘテロアリアル、-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})であり、また更により好ましくは、-S(=O)₂R¹⁹、-C(=O)-ヘテロシクロアルキル、若しくは-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})である。一部の好ましい実施形態において、G¹は、-C(=O)-ヘテロシクロアルキルであり、より好ましくは、ここにおいて、前記ヘテロシクロアルキルは、テトラヒドロフラン、モルホリン、若しくはピロリジノンであり、各々は選択的に置換される。他の好ましい実施形態において、G¹は、-C(=O)-ヘテロアリアル、より好ましくは、ここにおいて、前記ヘテロアリアルは、フラン、オキサゾリル、ピリジニル、ピリジニル-N-オキシド、ピラジニル、ピロリル、若しくはチアジアゾリルであり、各々は選択的に置換される。他の好ましい実施形態において、G¹は、-C(=O)-ヘテロアリアル若しくは-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})、より好ましくは、-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})である。更に他の好ましい実施形態において、各々のG¹は、個別に、-S(=O)₂R¹⁹、-S(=O)₂N(R^{20a})(R^{20b})、-C(=O)-ヘテロシクロアルキル、-C(=O)-ヘテロアリアル、-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})、若しくは-C(=O)-CHNO₂-N(R^{18c})(R^{18d})である。

【0078】

特定の好ましい実施形態において、G²は、アルキル、-C(=O)-ヘテロシクロアルキル、-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})、-C(=O)-HNO₂-N(R^{18c})(R^{18d})、若しくは-C(=O)-N-CN-N(R^{18e})(R^{18f})であり、より好ましくは、-C(=O)-ヘテロシクロアルキル若しくは-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})であり、更により好ましくは、N-カルボニルモルホリンである。他の好ましい実施形態において、G²は、-S(=O)₂R¹⁹、-C(=O)-ヘテロシクロアルキル、-C(=O)-ヘテロアリアル、若しくは-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})である。更に他の好ましい実施形態において、G²は、アルキル若しくは-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})であり、より好ましくは、-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})である。他の好ましい実施形態において、G²は、アルキル、アシル、若しくは-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})である。特定の好ましい実施形態において、G²はアシルであり、前記アシルのアルキルは、好ましくは、C₁~C₆アルキルであり、より好ましくは、tert-ブチル若しくはイソプロピルであり、各々は、好ましくはアミノによって選択的に置換される。特定の好ましい実施形態において、G²はアルキルであり、より好ましくは、C₁~C₆アルキルであり、より好ましくは、2,2-ジメチル-prop-1-イルである。更に他の好ましい実施形態において、G²は、-S(=O)₂R¹⁹、-S(=O)₂N(R^{20a})(R^{20b})、-C(=O)-N(R^{18c})(R^{18d})、若しくは-C(=O)-N-CN-N(R^{18e})(R^{18f})である。

【0079】

他の好ましい実施形態において、R^{9a}はHである。

10

20

30

40

50

【0080】

一部の好ましい実施形態において、 R^{9b} は、H若しくは $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、より好ましくは、H若しくはエチルであり、更により好ましくはエチルである。

【0081】

更に他の好ましい実施形態において、各々の R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、及び R^{13} は、個別に、H、アルキルであり、より好ましくは、H若しくは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、更により好ましくは、H若しくは $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、また更により好ましくは、H若しくはメチルである。

【0082】

特定の好ましい実施形態において、各々の R^{14a} 及び R^{14b} は、個別に、H、アルキル、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_r-OH$ 、若しくは $-(CH_2)_r-O$ -アルキルであり、より好ましくは、H若しくはアルキルであり、更により好ましくは、Hである。他の好ましい実施形態において、 R^{14a} 及び R^{14b} のうち少なくとも1つは、個別に、 $-(CH_2)_r-OH$ 若しくは $-(CH_2)_r-O$ -アルキルである。

10

【0083】

一部の好ましい実施形態において、各々の R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18c} 、 R^{18d} 、 R^{18e} 、 R^{18f} 、 R^{20a} 、及び R^{20b} は、個別に、H、アルキル、若しくはアリーールであり、より好ましくは、H若しくはアルキルであり、更により好ましくは、H若しくは低アルキルであり、又は、 R^{18a} 及び R^{18b} 、若しくは R^{18c} 及び R^{18d} 、若しくは R^{20a} 及び R^{20b} の各々は、それらが結合される窒素原子と共に、個別に、4~8員環の複素環を形成し、ここにおいて、1若しくは2の環炭素原子は、個別に、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、若しくは $-N$ (アルキル)-によって選択的に置換されても良い。一部のより好ましい実施形態において、 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18c} 、 R^{18d} 、 R^{18e} 、 R^{18f} 、 R^{20a} 、及び R^{20b} の各々は、個別に、H若しくは低アルキルであり、更により好ましくは、 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18c} 、 R^{18d} 、 R^{18e} 、 R^{18f} 、 R^{20a} 、及び R^{20b} のうち少なくとも1つは、Hである。一部の更に好ましい実施形態において、 R^{18c} 及び R^{18d} のうち少なくとも1つは、Hである。他の好ましい実施形態において、 R^{18c} 及び R^{18d} のうち1つはアルキルであり、好ましくは、低アルキルであり、選択的に $-C(=O)-OR^{9b}$ で置換される。他の好ましい実施形態において、 R^{18c} 及び R^{18d} のうちの一方はHであり、他方はアルキル、好ましくは $C_1 \sim C_3$ アルキルである。他の好ましい実施形態において、 R^{17} 及び R^{18c} の少なくとも1つはHである。

20

30

【0084】

他の好ましい実施形態において、 R^{18c} 及び R^{18d} のうち1つは、アリーールであり、より好ましくは、選択的にフェニルに置換され、更により好ましくは、フェニルは、メトキシ、ジアルキルアミノ、及びシアノからなる群から選択される少なくとも1つの置換基によって置換され、また更により好ましくは、前記アリーールは、メタ-アルコキシフェニル、メタ-ジアルキルアミノフェニル、メタ-シアノフェニル、パラ-アルコキシフェニル、パラ-ジアルキルアミノフェニル、及びパラ-シアノフェニルからなる群から選択されるものである。更により好ましくは、前記メタ-アルコキシフェニル及びパラ-アルコキシフェニルは、メタ-メトキシフェニル及びパラ-メトキシフェニルである。

40

【0085】

更に他の好ましい実施形態において、各々の R^{19} は、個別に、H若しくはアルキルであり、更により好ましくは、H若しくは低アルキルであり、更により好ましくは、H若しくは $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、また更により好ましくは、エチル若しくはメチルである。

【0086】

特定の好ましい実施形態において、Wは、単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、アルキリデン、若しくは $-CH(O-アルキル)$ であり、より好ましくは、単結合、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、若しくはアルキリデンであり、更により好ましくは、単結合、

50

- O -、若しくは - CH₂ - であり、また更により好ましくは、- O - 若しくは - CH₂ - である。

【0087】

一部の好ましい実施形態において、Xは、単結合、- CH = CH -、若しくは - N (R^{2 1}) - であり、より好ましくは、単結合若しくは - N (R^{2 1}) - である。

【0088】

他の好ましい実施形態において、R^{1 5 a}、R^{1 5 b}、R^{1 6 a}、R^{1 6 b}、R^{1 7}、及びR^{2 1}の各々は、個別に、H若しくは低アルキルであり、より好ましくは、H若しくはメチルである。一部の好ましい実施形態において、R^{1 7}及びR^{2 1}の少なくとも一方はHであり、より好ましくは、両方ともHである。一部の好ましい実施形態において、R^{1 5 a}、R^{1 6 a}、及びR^{2 1}の少なくとも1つはHであり、より好ましくは、各々がHである。一部の好ましい実施形態において、R^{1 7}及びR^{1 8 c}の少なくとも1つはHである。

10

【0089】

一部の好ましい実施形態において、R^{1 8 c}及びR^{2 1}は、それらが結合される原子と共に、4～8員環の複素環を形成し、ここにおいて、1若しくは2の環炭素原子は、個別に、- O -、- S -、- S (= O) -、- S (= O)₂ -、- NH -、- N (アルキル) -、- N (C (= O) - R^{9 a}) -、若しくは - N (S (= O)₂ - アルキル) - によって選択的に置換されても良く、より好ましくは、- O -、- S (= O)₂ -、- NH -、- N (アルキル) -、- N (C (= O) - R^{9 a}) -、若しくは - N (S (= O)₂ - アルキル) - によって選択的に置換されても良く、更により好ましくは、- O -、- S (= O)₂ -、- NH -、- N (アルキル) -、若しくは - N (S (= O)₂ - アルキル) - によって選択的に置換されても良く、また更により好ましくは、- O -、- N (アルキル) -、若しくは - N (S (= O)₂ - アルキル) - によって選択的に置換されても良い。

20

【0090】

一部の他の好ましい実施形態において、R^{1 7}及びR^{1 8 c}は、それらが結合される原子と共に、4～8員環の複素環を形成し、ここにおいて、1若しくは2の環炭素原子は、個別に、- O -、- S -、- S (= O) -、- S (= O)₂ -、- NH -、- N (アルキル) -、- N (C (= O) - R^{9 a}) -、若しくは - N (S (= O)₂ - アルキル) - によって選択的に置換されても良く、更により好ましくは、ここにおいて、1若しくは2の環炭素原子は、- O -、- S (= O) -、- S (= O)₂ -、- NH -、若しくは - N (アルキル) - によって選択的に置換されても良い。

30

【0091】

特定の好ましい実施形態において、m及びnは、各々個別に、1～4の整数であり、より好ましくは、1～3の整数である。特定の好ましい実施形態において、mは1である。特定の他の好ましい実施形態において、nは1若しくは2であり、より好ましくは、2である。

【0092】

他の好ましい実施形態において、各々のpは、個別に、0～4の整数であり、より好ましくは、0～3であり、更により好ましくは、0～2であり、また更により好ましくは、1若しくは2であり、更により好ましくは、1である。

40

【0093】

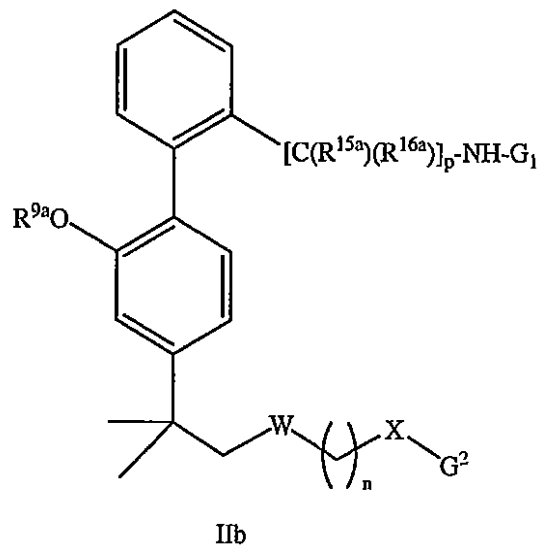
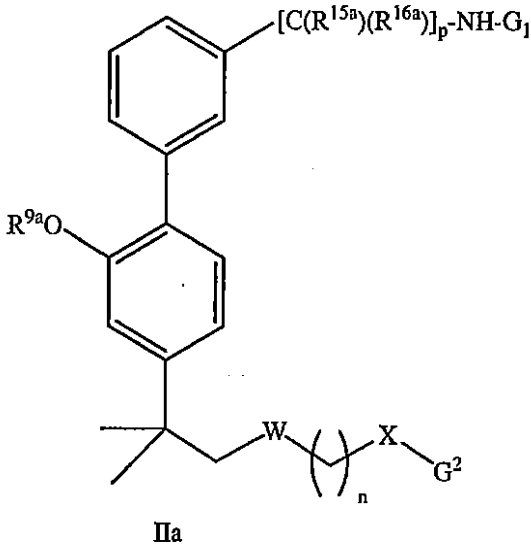
一部の好ましい実施形態において、各々のrは、個別に、0～3の整数であり、より好ましくは、1～3であり、更により好ましくは、1若しくは2である。

【0094】

特定の好ましい実施形態において、構造式Iの化合物は、I I a若しくはI I bの構造を有する。

【0095】

【化 16】



10

【0096】

他の好ましい実施形態において、構造式 I の化合物は、

- 1 - [4' - (1, 1 - ジメチルヘプチル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イル] - 3 - エチル - ウレア、 20
- N - [4' - (1, 1 - ジメチルヘプチル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イル] - メタンスルホンアミド、
- N - [4' - (1, 1 - ジメチルヘプチル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イル] - メタンスルホンアミド、
- 6 - (2 - ヒドロキシ - 3' - メタンスルホニルアミノビフェニル - 4 - イル) - 6 - メチル - ヘプタン酸メチルエステル、
- 1 - [4' - (1, 1 - ジメチルヘプチル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル] - 3 - エチル - ウレア、
- 1 - [4' - (1, 1 - ジメチルヘプチル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イルメチル] - 3 - エチル - ウレア、 30
- 1 - { 2 - [4' - (1, 1 - ジメチルヘプチル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イル] - エチル } - 3 - エチル - ウレア、
- N - [4' - (1, 1 - ジメチルヘプチル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イルメチル] メタンスルホンアミド、
- N - [4' - (1, 1 - ジメチルヘプチル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イルメチル] - メタンスルホンアミド、
- N - { 2 - [4' - (1, 1 - ジメチルヘプチル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イル] - エチル } - メタンスルホンアミド、
- 1 - { 4' - [1, 1 - ジメチル - 2 - (3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - オキソ - プロポキシ) - エチル] - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル } - 3 - エチル - ウレア、 40
- 1 - [4' - (2 - ブトキシ - 1, 1 - ジメチルエチル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イルメチル] - 3 - エチル - ウレア、
- 1 - [4' - (2 - ブトキシ - 1, 1 - ジメチルエチル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イルメチル] - 3 - プロピル - ウレア、
- 1 - [4' - (2 - ブトキシ - 1, 1 - ジメチルエチル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル] - 3 - エチル - ウレア、
- 1 - [4' - (2 - ブトキシ - 1, 1 - ジメチルエチル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル] - 3 - プロピル - ウレア、 50

- 1 - エチル - 3 - { 2' - ヒドロキシ - 4' - [2 - (2 - メトキシエトキシ) - 1 ,
1 - ジメチルエチル] - ビフェニル - 2 - イルメチル } - ウレア、
- 1 - エチル - 3 - { 2' - ヒドロキシ - 4' - [2 - (2 - メトキシエトキシ) - 1 ,
1 - ジメチルエチル] - ビフェニル - 3 - イルメチル } - ウレア、
- 1 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イルメチル] - 3 - エチル - ウレア、
- 1 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - hex -
4 - enyl) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イル - メチル] - 3 - エチル - ウレ
ア、
- 1 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イル - メチル] - 3 - エチル - ウレア、
- 1 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イル - メチル] - 3 - メチル - ウレア、
- 1 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イル - メチル] - 3 - イソプロピル - ウレア、
- 1 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イル - メチル] - 3 - (4 - メトキシフェニル)
- ウレア、
- { 3 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシ
ル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イルメチル] - ウレイド } - 酢酸エチルエステ
ル、
- 1 - (4 - ジメチルアミノフェニル) - 3 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホ
リン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イルメチ
ル] - ウレア、
- 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4
- イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イルメチル] - ウ
レア、
- 1 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イルメチル] - 3 - (3 - メトキシフェニル) -
ウレア、
- 1 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル] - 3 - メチル - ウレア、
- 1 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル] - 3 - イソプロピル - ウレア、
- 1 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル] - 3 - (4 - メトキシフェニル) -
ウレア、
- { 3 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシ
ル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル] - ウレイド } - 酢酸エチルエステ
ル、
- 1 - (4 - ジメチルアミノフェニル) - 3 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホ
リン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメ
チル] - ウレア、
- 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4
- イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル] - ウ
レア、
- 1 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル] - 3 - (3 - メトキシフェニル) -
ウレア、
- N - (4 - { 3' - [(3 - エチルウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキシビフェニル

- 4 - イル } - 4 - メチルペンチル) - 2 , 2 - ジメチルプロピオンアミド、
- 1 - (4 - { 2 ' - [(3 - エチルウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキシビフェニル
- 4 - イル } - 4 - メチルペンチル) - 3 - イソプロピルウレア、
- 1 - (4 - { 3 ' - [(3 - エチルウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキシビフェニル
- 4 - イル } - 4 - メチルペンチル) - 3 - イソプロピルウレア、
- エチルカルバミン酸 4 - { 3 ' - [(3 - エチルウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキ
- シビフェニル - 4 - イル } - 4 - メチルペンチルエステル、
- エチルカルバミン酸 4 - { 2 ' - [(3 - エチルウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキ
- シビフェニル - 4 - イル } - 4 - メチルペンチルエステル、
- モルホリン - 4 - カルボン酸 (4 - { 3 ' - [(3 - エチルウレイド) - メチル] - 2
- ヒドロキシビフェニル - 4 - イル } - 4 - メチルペンチル) - アミド、
- テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン -
- 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル] -
- アミド、
- フラン - 2 - カルボン酸 [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6
- オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル] - アミド、
- フラン - 3 - カルボン酸 [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6
- オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル] - アミド、
- イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4
- イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル] - ア
- ミド、
- 2 , 5 - ジメチルフラン - 3 - カルボン酸 [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリ
- ン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル
-] - アミド、
- N - [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル
-) - 2 ' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル] - ニコチンアミド、
- ピラジン - 2 - カルボン酸 [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル -
- 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル] - アミド、
- 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モル
- ホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメ
- チル] - アミド、
- 5 - メチルイソオキサゾール - 3 - カルボン酸 [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モル
- ホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメ
- チル] - アミド、
- チオフェン - 3 - カルボン酸 [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル
- 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル] - アミド、
- 5 - オキソ - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリ
- ン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル
-] - アミド、
- [1 , 2 , 3] - チアジアゾール - 4 - カルボン酸 [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 -
- モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イ
- ルメチル] - アミド、
- 5 - メチルピラジン - 2 - カルボン酸 [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン -
- 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル] -
- アミド、
- N - [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル
-) - 2 ' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル] - 1 - ヒドロキシイソニコチンアミ
- ド N - オキシド、
- 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [4 ' - (1 , 1 - ジメチル -
- 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシビフェニル - 3

- イルメチル] - アミド、
 テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イルメチル] - アミド
- フラン - 2 - カルボン酸 [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イルメチル] - アミド、
 フラン - 3 - カルボン酸 [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イルメチル] - アミド、
 イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イルメチル] - アミド、
 2 , 5 - ジメチルフラン - 3 - カルボン酸 [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イルメチル] - アミド、
 N - [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イルメチル] - ニコチンアミド、
 ピラジン - 2 - カルボン酸 [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イルメチル] - アミド、
 1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - カルボン酸 [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イルメチル] - アミド、
 5 - メチルイソオキサゾール - 3 - カルボン酸 [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イルメチル] - アミド、
 チオフェン - 3 - カルボン酸 [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イルメチル] - アミド、
 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボン酸 [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イルメチル] - アミド、
 [1 , 2 , 3] - チアジアゾール - 4 - カルボン酸 [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イルメチル] - アミド、
 5 - メチルピラジン - 2 - カルボン酸 [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イルメチル] - アミド、
 テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル] - アミド、
 フラン - 2 - カルボン酸 [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル] - アミド、
 4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルメチル] - メタンスルホンアミド、
 4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシビフェニル - 2 - イルメチル] - メタンスルホンアミド、
 2 - アミノ - N - (4 - (3 ' - ((3 - エチルウレイド) メチル) - 2 - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) - 4 - メチルペンチル) - 2 - メチルプロパンアミド、
 N - (4 - (3 ' - ((3 - エチルウレイド) - メチル) - 2 - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) - 4 - メチルペンチル) - ニコチンアミド、
 1 - エチル - 3 - ((2 ' - メトキシ - 4 ' - (2 - メチル - 7 - モルホリン - 7 - オキソヘプタン - 2 - イル) - ビフェニル - 3 - イル) メチル) ウレア、

10

20

30

40

50

N - (4 - (3 ' - ((3 - エチルウレイド) - メチル) - 2 - メトキシビフェニル - 4 - イル) - 4 - メチルペンチル) - ピバルアミド、
 1 - エチル - 3 - ((2 ' - ヒドロキシ - 4 ' - (2 - メチル - 7 - モルホリノヘプタン - 2 - イル) - ビフェニル - 3 - イル) メチル) - ウレア、
 1 - エチル - 3 - ((2 ' - ヒドロキシ - 4 ' - (2 - メチル - 5 - (ネオペンチルアミノ) - ペンタン - 2 - イル) ビフェニル - 3 - イル) - メチル) ウレア、及び、
 薬学的に許容可能なその塩
 からなる群から選択されるものである。

【 0 0 9 7 】

更に他の好ましい実施形態において、構造式 I の化合物は、

10

1 - { 4 ' - [1 , 1 - ジメチル - 2 - (3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - オキソ - プロポキシ) - エチル] - 2 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル } - 3 - エチル - ウレア、

N - (4 - { 3 ' - [(3 - エチル - ウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキシ - ビフェニル - 4 - イル } - 4 - メチル - ペンチル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミド、

モルホリン - 4 - カルボン酸 (4 - { 3 ' - [(3 - エチル - ウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキシ - ビフェニル - 4 - イル } - 4 - メチル - ペンチル) - アミド、

1 - [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イルメチル] - 3 - メチル - ウレア、

1 - [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル] - 3 - エチル - ウレア、

20

1 - [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル] - 3 - イソプロピル - ウレア、

1 - (4 - { 3 ' - [(3 - エチル - ウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキシ - ビフェニル - 4 - イル } - 4 - メチル - ペンチル) - 3 - イソプロピル - ウレア、

1 - [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イル - メチル] - 3 - メチル - ウレア、

1 - [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イルメチル] - 3 - エチル - ウレア、

1 - [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - hex - 4 - enyl) - 2 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イル - メチル] - 3 - エチル - ウレア、

30

1 - [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イル - メチル] - 3 - イソプロピル - ウレア、

テトラヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル] - アミド、

N - [4 ' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イルメチル] - メタンスルホンアミド、

1 - [4 ' - (2 - ブトキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - 2 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イルメチル] - 3 - エチル - ウレア、

40

1 - [4 ' - (2 - ブトキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - 2 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イルメチル] - 3 - プロピル - ウレア、

1 - [4 ' - (2 - ブトキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - 2 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イルメチル] - 3 - エチル - ウレア、

1 - [4 ' - (2 - ブトキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - 2 ' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イルメチル] - 3 - プロピル - ウレア、

1 - エチル - 3 - { 2 ' - ヒドロキシ - 4 ' - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 1 , 1 - ジメチル - エチル] - ビフェニル - 2 - イルメチル } - ウレア、

1 - エチル - 3 - { 2 ' - ヒドロキシ - 4 ' - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 1

50

- , 1 - ジメチル - エチル] - ビフェニル - 3 - イルメチル } - ウレア、
- 1 - [4' - (1, 1 - ジメチル - ヘプチル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル] - 3 - エチル - ウレア、
- 1 - (4 - { 2' - [(3 - エチル - ウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキシ - ビフェニル - 4 - イル } - 4 - メチル - ペンチル) - 3 - イソプロピル - ウレア、
- エチル - カルバミン酸 4 - { 3' - [(3 - エチル - ウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキシ - ビフェニル - 4 - イル } - 4 - メチル - ペンチルエステル、
- エチル - カルバミン酸 4 - { 2' - [(3 - エチル - ウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキシ - ビフェニル - 4 - イル } - 4 - メチル - ペンチルエステル、
- 1 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イル - メチル] - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - ウレア、
- { 3 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イル - メチル] - ウレイド } - 酢酸エチルエステル、
- 1 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - 3 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イル - メチル] - ウレア、
- 1 - (3 - シアノ - フェニル) - 3 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イル - メチル] - ウレア、
- 1 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イル - メチル] - 3 - (3 - メトキシ - フェニル) - ウレア、
- 1 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル] - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - ウレア、
- { 3 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル] - ウレイド } - 酢酸エチルエステル、
- 1 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - 3 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル] - ウレア、
- 1 - (3 - シアノ - フェニル) - 3 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル] - ウレア、
- 1 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イルメチル] - 3 - (3 - メトキシ - フェニル) - ウレア、及び、
- 薬学的に許容可能なその塩
- からなる群から選択されるものである。
- 【 0 0 9 8 】
- 更により好ましくは、構造式 I の化合物は、
- 1 - { 4' - [1, 1 - ジメチル - 2 - (3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - オキソ - プロピキシ) - エチル] - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル } - 3 - エチル - ウレア、
- N - (4 - { 3' - [(3 - エチル - ウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキシ - ビフェニル - 4 - イル } - 4 - メチル - ペンチル) - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアミド、
- モルホリン - 4 - カルボン酸 (4 - { 3' - [(3 - エチル - ウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキシ - ビフェニル - 4 - イル } - 4 - メチル - ペンチル) - アミド、

1 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イルメチル] - 3 - メチル - ウレア、
 1 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル] - 3 - エチル - ウレア、
 1 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル] - 3 - イソプロピル - ウレア、
 1 - (4 - { 3' - [(3 - エチル - ウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキシ - ビフェニル - 4 - イル } - 4 - メチル - ペンチル) - 3 - イソプロピル - ウレア、
 1 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イル - メチル] - 3 - メチル - ウレア、
 1 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イルメチル] - 3 - エチル - ウレア、
 1 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - hex - 4 - enyl) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イル - メチル] - 3 - エチル - ウレア、

1 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イル - メチル] - 3 - イソプロピル - ウレア、
 テトラヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル] - アミド、

N - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イルメチル] - メタンスルホンアミド、

1 - [4' - (2 - ブトキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イルメチル] - 3 - エチル - ウレア、

1 - [4' - (2 - ブトキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イルメチル] - 3 - プロピル - ウレア、

1 - [4' - (2 - ブトキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イルメチル] - 3 - エチル - ウレア、

1 - [4' - (2 - ブトキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イルメチル] - 3 - プロピル - ウレア、

1 - エチル - 3 - { 2' - ヒドロキシ - 4' - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 1, 1 - ジメチル - エチル] - ビフェニル - 2 - イルメチル } - ウレア、

1 - エチル - 3 - { 2' - ヒドロキシ - 4' - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 1, 1 - ジメチル - エチル] - ビフェニル - 3 - イルメチル } - ウレア、及び、

薬学的に許容可能なその塩

からなる群から選択されるものである。

【0099】

更により好ましくは、構造式 I の化合物は、

1 - { 4' - [1, 1 - ジメチル - 2 - (3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - オキソ - プロポキシ) - エチル] - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル } - 3 - エチル - ウレア、

N - (4 - { 3' - [(3 - エチル - ウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキシ - ビフェニル - 4 - イル } - 4 - メチル - ペンチル) - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアミド、

モルホリン - 4 - カルボン酸 (4 - { 3' - [(3 - エチル - ウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキシ - ビフェニル - 4 - イル } - 4 - メチル - ペンチル) - アミド、

1 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イルメチル] - 3 - メチル - ウレア、

1 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル] - 3 - エチル - ウレア、

1 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル

) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル] - 3 - イソプロピル - ウレア、
 1 - (4 - { 3' - [(3 - エチル - ウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキシ - ビフェ
 ニル - 4 - イル } - 4 - メチル - ペンチル) - 3 - イソプロピル - ウレア、
 1 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル
) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イル - メチル] - 3 - メチル - ウレア、
 1 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル
) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イルメチル] - 3 - エチル - ウレア、
 1 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - hex -
 4 - enyl) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イル - メチル] - 3 - エチル - ウ
 レア、
 1 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル
) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イル - メチル] - 3 - イソプロピル - ウレア、
 テトラヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン
 - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチ
 ル] - アミド、
 N - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル
) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イルメチル] - メタンスルホンアミド、及び、
 薬学的に許容可能なその塩
 からなる群から選択されるものである。

10

【0100】

20

更により好ましくは、構造式 I の化合物は、

1 - { 4' - [1, 1 - ジメチル - 2 - (3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - オキソ - プ
 ロポキシ) - エチル] - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル } - 3 - エチ
 ル - ウレア、
 N - (4 - { 3' - [(3 - エチル - ウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキシ - ビフェ
 ニル - 4 - イル } - 4 - メチル - ペンチル) - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアミド、
 モルホリン - 4 - カルボン酸 (4 - { 3' - [(3 - エチル - ウレイド) - メチル] -
 2 - ヒドロキシ - ビフェニル - 4 - イル } - 4 - メチル - ペンチル) - アミド、
 1 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル
) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イルメチル] - 3 - メチル - ウレア、
 1 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル
) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル] - 3 - エチル - ウレア、
 1 - [4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル
) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル] - 3 - ウレア、及び、
 薬学的に許容可能なその塩
 からなる群から選択されるものである。

30

【0101】

本発明の方法で使用される化合物は、プロドラッグの形で存在しても良い。本明細書に
 使用される「プロドラッグ」は、このようなプロドラッグが哺乳類の対象に投与されると
 きに、例えば、構造式 I 若しくは他の構造式と一致する、又はインビボでの本発明の方法
 で使用される化合物のような活性親薬物を放出する任意の共有結合の担体を含むことが意
 図される。プロドラッグが、薬剤の多数の望ましい性質（例えば、溶解性、生物学的利用
 能、製造、等）を改良することは既知であるため、本発明の方法で使用される化合物は、
 必要に応じて、プロドラッグの形で移送されても良い。このように、本発明は、プロドラ
 ッグを移送する方法も考慮される。本発明で使用される化合物のプロドラッグは、例えば
 、構造式 I の場合、前記化合物に存在する官能基を修飾することによって調製されても良
 く、前記修飾は、所定の操作で若しくはインビボでのいずれかで、前記親化合物に対して
 開裂される方法で行われても良い。

40

【0102】

従って、プロドラッグは、例えば、本明細書に記載される化合物において、そのヒドロ

50

キシ基、アミノ基、若しくはカルボキシ基が結合する任意の基が、前記プロドラッグが哺乳類の対象に投与されるときに、それぞれ遊離ヒドロキシル、遊離アミノ、若しくはカルボン酸の形態をとるように開裂する本明細書に記載される化合物を含む。例として、これに限定されるものではないが、アルコール及びアミン官能基の酢酸塩、ギ酸塩、及び安息香酸塩誘導体、及びアルキル、炭素環、アリール、及びメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、フェニル、ベンジル、並びにフェネチルエステル等のアルキルアリールエステル等を含む。

【0103】

前記化合物は、好ましくは、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., ペンシルバニア州 Easton, 1980) に記載されるように、選択投与経路及び標準薬務を基に選択される薬学的担体と結合され、その開示は、この参照によりその全体が本明細書に組み込まれるものである。

10

【0104】

本発明の化合物は、純粋な化学物質として投与されても良いが、薬学的組成物として有効成分が存在することが好ましい。本発明は、このように、1若しくはそれ以上の薬学的に許容可能な担体、及び選択的に他の治療の及び/若しくは予防の成分と共に、1若しくはそれ以上の本発明のカンナビノイド受容体モジュレータ化合物を有する薬学的組成物を更に提供する。前記担体は、前記組成物の他の成分と適合し、その受容体に対して有害ではないという点において許容可能でなければならない。

20

【0105】

本発明の特定の実施形態に従って、本発明の組成物は、少なくとも1つのカンナビノイドを更に有しても良い。本発明の方法及び組成物での使用に適する可能性のある様々なカンナビノイドが利用可能である。一般的に述べると、前記カンナビノイドが望ましい効果(例えば、痛覚の緩和)を提供し、本発明の組み合わせ生成物及び方法に組み入れられ得ること(以下に詳細に論じる)のみが重要である。好ましい実施形態において、本発明の方法及び組成物は、⁹-テトラヒドロカンナビノール及びカンナビジオール並びにその混合物から選択されるカンナビノイドを含んでも良い。

30

【0106】

或いは、本発明の特定の実施形態に従って、本発明の組成物は、少なくとも1つのオピオイドを更に有しても良い。本発明の方法及び組成物での使用に適する可能性のある多種多様なオピオイドが利用できる。一般的に述べると、前記オピオイドが望ましい効果(例えば、痛覚の緩和)を提供し、本発明の組み合わせ産物及び方法に組み入れられ得ること(以下に詳細に論じる)のみが重要である。好ましい実施形態において、本発明の方法及び組成物は、アルフェentanil、ブプレノルフィン、ブトルファンール、コデイン、デゾシン、ジヒドロコデイン、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、レボルファン、ロペラミド、メペリジン(ペチジン)、メサドン、モルヒネ、ナルブフィン、オキシコドン、オキシモルホン、ペンタゾシン、プロピラム、プロボキシフェン、スフェンタニル、及び/若しくはトラマドールから選択されるオピオイドを含んでも良い。より好ましくは、前記オピオイドは、モルヒネ、コデイン、オキシコドン、ヒドロコドン、ジヒドロコデイン、プロボキシフェン、フェンタニル、トラマドール、及びその混合物から選択される。

40

【0107】

或いは、本発明の特定の他の実施形態に従って、本発明の組成物は、例えば、COX2阻害剤、アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ナプロキセン等の少なくとも1つの鎮痛剤及びその混合物を更に有しても良い。一般的に述べると、前記鎮痛剤が望ましい効果(例えば、痛覚緩和)を提供し、本発明の組み合わせ産物及び方法に組み入れられ得ること(以下に詳細に論じる)のみが重要である。

【0108】

50

或いは、本発明の更に他の実施形態に従って、本発明の組成物は、例えば、カルバマゼピン、ガバペンチン、ラモトリジン、及びフェニトイン等の抗発作薬剤、例えば、アミトリプチリン等の抗抑制薬剤、NMDA受容体アンタゴニスト、イオンチャネルアンタゴニスト、ニコチン性受容体アゴニスト、及び、例えば、デプレニール、アマンタジン、レボドパ、並びにカルビドパ等の抗パーキンソン病薬剤からなる群から選択される少なくとも1つの治療薬を更に有しても良い。一般的に述べると、前記抗発作薬剤、抗抑制薬剤、NMDA受容体アンタゴニスト、イオンチャネルアンタゴニスト、ニコチン性受容体アゴニスト、若しくは抗パーキンソン病薬剤は、望ましい効果（例えば、発作の阻害、うつ状態の緩和など）を提供し、本発明の組み合わせ産物及び方法に組み入れられ得ること（以下に詳細に論じる）のみが重要である。

10

【0109】

本発明の化合物は、医療分野で十分に確立したあらゆる従来技術によって、その有効量を投与することが可能である。例えば、構造式I、IIa、若しくはIIbの化合物を含む本発明の方法で使用される化合物は、いかなる手段によって投与されても良く、結果として、患者の身体における薬剤の一つの作用部位若しくは複数の作用部位への活性薬剤の接触をもたらす。個々の治療薬若しくは治療薬の組み合わせでのいずれかとして、前記化合物は、薬剤との併用に利用できるいかなる従来型的手段によって投与されても良い。例えば、それらは、薬学的組成物における唯一の活性薬剤として投与されても良く、若しくはそれらは、他の治療上の活性成分と組み合わせて使用され得る。

【0110】

20

本発明の化合物は、例えば、経口的に若しくは非経口的に、選択された投与経路に適した様々な形で哺乳類宿主に投与され得る。この点に関して、非経口的投与は、以下の経路による投与を含み、すなわちそれらは静脈内、筋肉内、皮下、眼球内、滑液包内、経皮を含む経上皮、眼、舌下、及び口腔、吸入、噴霧、及び直腸浸透性を介した眼、皮膚、眼球、直腸、及び鼻孔吸入を含む局所的投与である。

【0111】

活性化化合物は、例えば、不活性希釈剤と共に、若しくは吸収可能な食用担体と共に経口投与されても良く、又は、殻の硬い若しくは軟らかいゼラチンカプセルの中に入れても良く、又は、固めて錠剤にしても良く、又は、食事の食品に直接組み入れられても良い。治療目的での経口投与のために、前記活性化化合物は、賦形剤に組み入れられても良く、摂取可能な錠剤、口腔錠、トローチ剤、カプセル、エリキシル、懸濁液、シロップ、ウエハース等の形で使用されても良い。適切な投薬が得られるような、治療的に有益なこのような組成物の活性化化合物の量が好ましい。本発明の好ましい組成物若しくは調製品は、経口投薬の単位形態が約0.1~約1000mgの活性化化合物を含み得るように調製されても良い。

30

【0112】

前記錠剤、トローチ剤、ピル、カプセル等はまた、1若しくはそれ以上の以下のものを含んでも良く、すなわちそれらは、トラガント、アカシア、コーンスターチ、若しくはゼラチン等の結合剤、第二リン酸カルシウム等の賦形剤、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、アルギン酸等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤、スクロース、ラクトース、若しくはサッカリン等の甘味剤、又は、ペパーミント、ウィンターグリーン油、若しくはサクラ香味料等の香料添加剤である。投薬の単位形態がカプセルであるとき、上記の型の物質に加えて、それは液状の担体を含んでも良い。様々な他の物質は、コーティングとして若しくは、そうでなければ、投薬単位の物理的形状を改質するために存在しても良い。例えば、錠剤、ピル、若しくはカプセルは、セラック、糖、若しくは両方で覆われても良い。シロップ若しくはエリキシルは、前記活性化化合物、甘味剤としてのスクロース、防腐剤としてのメチル-及びプロピル-パラベン、染料、及びサクラ若しくはオレンジ等の香味料を含んでも良い。もちろん、いずれの投薬の単位形を調製する際に使用されるいかなる物質も、好ましくは、薬学的に純粋であり、使用量において実質的に非毒性である。加えて、前記活性化化合物は、持続性の調製品及び製剤に組み入れられても良い。

40

50

【0113】

前記活性化合物はまた、非経口投与若しくは腹膜内投与されても良い。遊離塩基として若しくは薬理的に許容可能な塩としての前記活性化合物の溶液は、ヒドロキシプロピルセルロース等の界面活性剤と適切に混ぜ合わせられた水中において調製され得る。分散物はまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、及びその混合物中で、並びに油中で調製され得る。貯蔵及び使用の通常の下で、これらの調製は、微生物の増殖を防ぐための防腐剤を含んでも良い。

【0114】

注射での使用に適した薬学的形状は、例えば、殺菌した水溶液若しくは分散、及び殺菌した注射剤若しくは分散の即時調整のための殺菌した粉末を含む。あらゆる場合において、前記形状は、簡便な注射性を提供するために、殺菌され且つ流動性であることが好ましい。それは、好ましくは、製造及び貯蔵の条件の下で安定しており、好ましくは、細菌及び菌類等の微生物の汚染作用から保護されるものである。前記担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール等）、その適切な混合物、及び植物油を含む溶剤若しくは分散媒質であっても良い。適した流動性は、例えば、レシチン等のコーティングの使用によって、分散については所要の粒径の維持によって、及び界面活性剤の使用によって維持され得る。微生物の作用の予防は、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサル等のような抗菌剤及び抗真菌薬によって達成されても良い。多くの場合、それは、例えば、糖若しくは塩化ナトリウム等の等張剤を含むことが好ましい。注射可能な組成物の持続的吸収は、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチン等の、吸収を遅延させる薬剤の使用によって達成されても良い。

10

20

【0115】

殺菌した注射可能な溶液は、上に列挙される様々な他の成分を含有する適切な溶媒に、所要量の前記活性化合物を組み入れた後、必要に応じて濾過滅菌することによって調整される。一般に、分散物は、上に列挙したものからの塩基性の分散媒質及び所要の他の成分を含む殺菌した媒介体に、殺菌された有効成分を組み入れることによって調製されても良い。殺菌した注射可能な溶液の調製のための殺菌した粉末の場合、好ましい調整方法は、予め殺菌濾過したその溶液から、有効成分、更には、任意の追加の望ましい成分の粉末を作り出す真空乾燥及び凍結乾燥技術を含んでも良い。

30

【0116】

本発明の治療上の化合物は、単独で若しくは薬学的に許容可能な担体と組み合わせて患者に投与されても良い。上記したように、有効成分及び担体の相対的比率は、例えば、前記化合物の溶解性及び化学的性質、選択された投与経路、並びに標準薬務によって決定されても良い。

【0117】

予防若しくは治療に最も適する本発明の化合物の用量は、投与の形状、選ばれた特定の化合物、及び治療中の特定の患者の生理的特徴によって変化する。一般に、最初に少量が使用される可能性があり、必要に応じて、その状況下で望ましい効果が達成されるまで少しずつ増加される。一般的に言うと、経口投与は、より多くの用量を必要とする可能性がある。

40

【0118】

構造式 I、II a、若しくは II b の化合物と組み合わせられたカンナビノイド及び/若しくはオピオイドを含む薬学的組成物等の本発明の組み合わせ生成物は、本明細書に記載されるような任意の投薬形態であっても良く、また本明細書に記載されるように、様々な方法で投与され得る。好ましい実施形態において、本発明の組み合わせ生成物は、単一の投薬形態（即ち、1つのカプセル、錠剤、粉末、若しくは液体等に一緒に混合されて）で共に処方される。組み合わせ生成物が単一の投薬形態で共に処方されないとき、カンナビノイド及び/若しくはオピオイド化合物、並びに構造式 I、II a、若しくは II b の化合物は、同時に（即ち、一緒に）、若しくは任意の順序で投与されても良い。同時に投与

50

されないとき、好ましくは、カンナビノイド及び/若しくはオピオイド、並びに構造式 I、II a、若しくは II b の化合物の投与は、約 1 時間未満離れて、より好ましくは、約 30 分未満離れて、更により好ましくは、約 15 分未満離れて、また更により好ましくは、約 5 分未満離れて行われる。好ましくは、本発明の組み合わせ生成物の投与は、経口であるが、上記のような、他の投与経路は、本発明の範囲内であることが意図される。前記カンナビノイド及び/若しくはオピオイド並びに構造式 I、II a、若しくは II b の化合物は、両者とも、同じ方法（即ち、例えば、両者とも経口）で投与されるのが好ましいが、必要に応じて、それらは各々、異なる方法で投与されても良い（即ち、例えば、組み合わせ産物の一方の成分が経口で投与され、他方の成分が静脈内投与される）。本発明の組み合わせ生成物の投薬は、特定の薬剤の薬学的特徴、及びその様式並びに投与経路、年齢、受容者の健康状態及び体重、症状の性質及び程度、併用療法の種類、治療の頻度、及び望む効果等の様々な要因に依存して変化する可能性がある。

10

20

30

40

50

【0119】

一般的な手引きにより、カンナビノイド及び/若しくはオピオイド化合物が例えば、構造式 I、II a、若しくは II b の化合物と結合される本発明の開示が一旦なされると、本発明の組み合わせ生成物の適切な投与量は、当業者に容易に解明されるものであるが、一般的に、毎日の投与量は、患者の体重 1 キログラムにつき、約 0.01 ~ 約 100 ミリグラムのカンナビノイド及び/若しくはオピオイド（並びに、その範囲の全組み合わせ及びサブコンビネーション）と、約 0.001 ~ 約 100 ミリグラムの構造式 I、II a、若しくは II b の化合物（並びに、その範囲の全組み合わせ及びサブコンビネーション）の範囲である可能性がある。好ましくは、前記毎日の投与量は、患者の体重 1 キログラムにつき、約 0.1 ~ 約 10 ミリグラムのカンナビノイド及び/若しくはオピオイドと、約 0.01 ~ 約 10 ミリグラムの構造式 I、II a、若しくは II b の化合物とであっても良い。更により好ましくは、前記毎日の投与量は、患者の体重 1 キログラムにつき、約 1.0 ミリグラムの前記カンナビノイド及び/若しくはオピオイドと、約 0.1 ミリグラムの構造式 I、II a、若しくは II b の化合物とであっても良い。錠剤等のこの種の組み合わせ生成物の一般的な投薬形態に関して、前記カンナビノイド化合物（例えば、⁹-テトラヒドロカンナビノール若しくはカンナビジオール）及び/若しくはオピオイド化合物（例えば、モルヒネ）は、一般に、約 15 ~ 約 200 ミリグラムの量であり、構造式 I、II a、若しくは II b の化合物は、約 0.1 ~ 約 4 ミリグラムである。

【0120】

特に、単一の投薬形態として提供される場合、その混合した活性成分の間で（例えば、カンナビノイドと構造式 I、II a、若しくは II b の化合物との間）、化学的な相互作用が起こる可能性がある。この理由のために、本発明の組み合わせ生成物の好ましい投薬形態は、前記活性成分は単一の投薬形態で混合されるが、前記活性成分間の物理的接触が最小になるように（即ち、減少するように）処方される。

【0121】

接触を最小化するために、前記生成物が経口投与される場合の本発明の一実施形態においては、1 つの活性成分が腸溶性コーティングされる組み合わせ生成物が提供される。1 若しくはそれ以上の前記活性成分を腸溶性コーティングすることにより、前記混合した活性成分間の接触を最小にすることのみならず、これらの構成成分の 1 つは胃の中では放出されないが、腸で放出されるように、胃腸管においてこれらの構成成分の 1 つの放出を制御することも可能となる。経口投与が望まれる本発明の他の実施形態によれば、胃腸管の全体を通して持続放出をもたらす、且つまた、前記混合した活性成分間の物理的接触を最小にするのに役立つ持続放出型物質で、前記活性成分の 1 つがコーティングされた組み合わせ生成物が提供される。更に、その持続放出型成分は、この成分の放出が腸内のみにおいて起こるように、さらに腸溶性コーティングすることが可能である。更に他のアプローチは、活性な構成成分を更に分離するために、一方の構成成分が持続放出型及び/若しくは腸溶性放出型ポリマーでコーティングされ、他方の構成成分もまた低粘着性のヒドロキシポリピルメチルセルロース（hydroxypropylmethylcellulose）

s e : H P M C) 若しくは当業者に既知の他の適切な物質等でコーティングされる組み合わせ生成物の製剤に關与する。そのポリマーコーティングは、前記他方の構成成分との相互作用を更に妨げるのに役立つものである。

【0122】

1つの活性成分が腸溶性コーティングされている本発明の組み合わせ生成物の投薬形態は、前記腸溶性コーティングされた構成成分と前記他方の活性成分とが混合され、その後、錠剤に圧縮される、又は、前記腸溶性コーティングされた構成成分が1つの錠剤層に圧縮され、前記他方の活性成分が更なる層に圧縮されるような錠剤の形態であり得る。選択的に、その2つの層を更に分離するために、プラセボ層が活性成分の層の間になるように、1若しくはそれ以上のプラセボ層が存在しても良い。更に、本発明の投薬形態は、1つの活性成分が圧縮されて錠剤になるカプセルの形態、又は、その後腸溶性コーティングされる複数の微小錠剤、粒子、顆粒、若しくは非ペリルの形態であり得る。これらの腸溶性コーティングされた微小錠剤、粒子、顆粒、若しくは非ペリルは、その後、カプセルに置き換えられ、又は、前記他方の活性成分の顆粒化を伴うカプセルに圧縮される。

10

【0123】

本発明の組み合わせ生成物の構成成分の間の接触を最小にするこれらの方法及び他の方法は、単一の投薬形態で投与されるか、若しくは同一の方法により同時に分離した形態で投与されるかに関わらず、一旦当業者が本発明の開示を知れば、容易に明らかとなるものである。

20

【0124】

治療での使用に必要とされる化合物、又は活性塩若しくはその誘導体の量は、特定の選択された塩のみならず、投与経路、治療中の病気の性質、患者の年齢及び状態と共に変化し、また、付き添いの医者若しくは臨床医の裁量に究極的には拠ることが更に理解されるであろう。

【0125】

望ましい投薬は、簡便に1回の投薬で行われても良く、又は、1日あたり例えば、2回、3回、4回、若しくはそれ以上の補投薬 (s u b - d o s e) として、適切な間隔で分割して投与されても良い。前記補投薬自体は、例えば、多くの別々の大まかに間隔を置いた投与、例えば、吸入器からの複数回の吸入、若しくは複数回の点眼の適用などに更に分割されても良い。

30

【0126】

前記投薬はまた、当業者に既知の技術による前記化合物の制御された放出によって提供されても良い。

【0127】

治療的に有効な量の本発明のフェニル化合物と共に治療的に有効な量のカンナビノイド及び/若しくはオピオイドを、1若しくはそれ以上の滅菌容器に含む、例えば、痛みの治療における有益な薬学的キットもまた、本発明の範囲内のものである。前記容器の滅菌は、当業者に既知の従来の滅菌方法を用いて実行されるものである。前記滅菌容器の材料は、必要であれば、分離容器、又は、1若しくはそれ以上のマルチ・パート容器、例えば、U N I V E R S A L (商 標) t w o - p a r t 容 器 (A b b o t t L a b s 、 イ リ ノ イ 州 C h i c a g o から 入 手 可) を 有 して も 良 い 。 前 記 オ ピ オ イ ド 若 し く は カ ン ナ ビ ノ イ ド 化 合 物 、 及 び 構 造 式 I 、 I I a 、 若 し く は I I b の 化 合 物 は 、 分 離 さ れ て い て も 良 く 、 又 は 、 上 述 の よ う に 単 一 投 薬 形 態 で 結 合 さ れ て い て も 良 い 。 こ の よ う な キ ャ ッ プ は 、 必 要 で あ れ ば 、 例 え ば 、 1 若 し く は 那 些 上 の 薬 学 的 に 許 容 可 能 な 担 体 、 前 記 構 成 成 分 を 混 合 す る た め の 付 加 的 バ イ ア ル 等 の 1 若 し く は 那 些 上 の 様 々 な 従 来 型 の 薬 学 的 キ ャ ッ プ 構 成 物 を 更 に 含 ん で も 良 く 、 容 易 に 当 業 者 に は 理 解 さ れ る も の で あ ろ う 。 投 与 さ れ る 構 成 成 分 の 量 を 示 す 挿 入 図 若 し く は ラ ベ ル と し て の 指 示 書 、 投 与 の 手 引 き 、 及 び / 若 し く は 前 記 構 成 成 分 を 混 合 す る 手 引 き も 又 は 、 前 記 キ ャ ッ プ に 含 ま れ る も の で あ る 。

40

【0128】

本発明の化合物は、カンナビノイド受容体、より好ましくは、C B 1 若しくはC B 2 カ

50

ンナビノイド受容体を結合する方法において使用されても良い。このような結合は、有効量の構造式 I、I I a、若しくは I I b の化合物に前記受容体を接触させることにより達成されても良い。前記カンナビノイド受容体は、中枢神経系若しくは中枢神経の末梢に、又はその両方に存在しても良い。好ましくは、この接触する工程は、生理学的に適切なイオン強度、pH 等で、水性媒体中で行われる。

【0129】

特定の好ましい実施形態において、本発明の化合物、薬学的組成物、及び方法は、末梢カンナビノイド受容体アゴニスト化合物に関するものであっても良い。「末梢」の用語は、前記化合物が、中枢神経系の外側の生理学的システム及び構成物に第一に作用することを示すものである。好ましい形態において、本発明の方法で使用される末梢受容体アゴニスト化合物は、減少した、好ましくは、実質的にゼロの CNS 活性を示す一方で、末梢神経組織に対しては高い活性レベルを示すものである。本明細書に使用される「実質的にゼロの CNS 活性」の語句は、本発明の方法において使用される化合物の約 20% 未満、好ましくは約 15% 未満、より好ましくは約 10% 未満、さらにより好ましくは約 5%、最も好ましくは 0% の薬理的活性が前記 CNS において示されることを意味するものである。

10

【0130】

更に、前記末梢カンナビノイド受容体を作動するために投与される化合物が、脳血管閉門を実質的に通過せず、従って、⁹-テトラヒドロカンナビノール(⁹-tetrahydrocannabinol; ⁹-THC)等の脳血管閉門貫通型カンナビノイドアゴニストで観察される古典的な主要な副作用を減少させることは、本発明の特定の形態において好ましい。脳血管閉門貫通型カンナビノイドアゴニストの主要な副作用は、それらの臨床利用性を、痛みの緩和での使用等に限定するものである。本明細書に使用される語句「実質的に通過しない」とは、本発明の方法において使用される化合物の約 30 重量% 未満が、脳血管閉門を通過することを意味するものであり、好ましくは約 15 重量% 未満、より好ましくは約 10 重量% 未満、さらにより好ましくは約 5 重量% 未満、最も好ましくは 0 重量% 未満が、脳血管閉門を通過することを意味するものである。選択された化合物は、静脈内投与後の血漿中及び脳中濃度を決定することにより、CNS 貫通度を評価され得る。

20

【0131】

好ましい実施形態において、本発明の化合物は、カンナビノイド受容体に対する活性を示しても良く、それらへの結合を含む。好ましくは、本発明の化合物は、カンナビノイド受容体に対するアゴニストである。従って、特定の形態において、本発明は、一部においては、それを必要とする患者においてカンナビノイド受容体を結合する方法を対象とし、その方法は、有効量の本発明の化合物、好ましくは構造式 I の化合物を有する組成物を前記患者に投与する工程を有するものである。好ましい形態において、本発明の化合物により結合される可能性のあるカンナビノイド受容体は、CB1 及び/若しくは CB2 カンナビノイド受容体である。特定のより好ましい実施形態において、結合されたカンナビノイド受容体は、中枢神経系に存在するものである。他のより好ましい実施形態において、結合されたカンナビノイド受容体は、中枢神経系の末梢に存在するものである。また、一部の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、CB1 受容体に比べて CB2 カンナビノイド受容体に選択的に結合する可能性がある。或いは、本発明の化合物は、CB2 受容体に比べて CB1 カンナビノイド受容体に選択的に結合する可能性がある。また、好ましい形態において、本発明の化合物は、実質的に脳血管閉門を通過しないものである。

30

40

【0132】

カンナビノイド受容体に対する本発明の化合物の活性に起因して、本発明は、カンナビノイド受容体が関連する疾病の治療若しくは予防におけるそれらの使用を更に意図する。好ましくは、本発明の化合物は、痛み、胃腸疾患、泌尿生殖器疾患、炎症性疾患、緑内障、自己免疫疾患、虚血状態、免疫に関連した疾患、及び神経変性病からなる群から選択さ

50

れる疾病若しくは疾患の治療若しくは予防に有益である可能性がある。

【0133】

痛みの治療若しくは予防に関連する実施形態において、前記痛みは、炎症性の痛み、神経痛の痛み、内臓の痛み、手術中に起きる痛み若しくは手術後に起きる痛みを含む外科的痛み（例えば、術後痛）、又は癌関連の痛みである可能性がある。特定のより好ましい実施形態において、本発明の痛みを改善する方法は、組み合わせ生成物の形態及び/若しくは併用療法の形態で、少なくとも1つのオピオイドを患者に投与する工程を更に有するものである。適切なオピオイドには、例えば、アルフェentanil、ブプレノルフィン、ブトルファノール、コデイン、デゾシン、ジヒドロコデイン、フェンタニル、ヒドロコデイン、ヒドロモルホン、レボルファノール、ロペラミド、メペリジン（ペチジン）、メタドン、モルヒネ、ナルブフィン、オキシコデイン、オキシモルホン、ペンタゾシン、プロピラム、プロボキシフェン、スフェンタニル、若しくはトラマドール、及びそれらの混合物を含む。神経痛の痛みの治療若しくは予防に関連する実施形態において、本発明の方法は、コデイン、カルバマゼピン、ガバペンチン、ラモトリジン、フェニトイン、アミトリプチリン、NMDA受容体アンタゴニスト、イオンチャネルアンタゴニスト、若しくはニコチン性受容体アゴニスト、又はそれらの混合物を、組み合わせ生成物及び/若しくは併用療法の形態で、前記患者に投与する工程を更に有するものである。

10

【0134】

本発明の化合物及び方法によって治療される可能性のある胃腸疾患は、例えば、吐き気、嘔吐、食欲不振、悪液質、下痢、炎症性腸疾患、若しくは過敏性腸症候群を含む。

20

【0135】

本発明の化合物及び方法によって治療される可能性のある泌尿生殖器疾患は、例えば、膀胱機能障害、若しくは腎炎を含む。

【0136】

本発明の化合物及び方法によって治療される可能性のある自己免疫性疾患は、例えば、多発性硬化症、関節リウマチ、乾癬、クローン病、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、I型糖尿病、骨粗鬆症、若しくはその組み合わせを含む。

【0137】

本発明の化合物及び方法によって治療される可能性のある虚血状態は、例えば、腎虚血、脳卒中、脳虚血、若しくはその組み合わせを含む。

30

【0138】

本発明の化合物及び方法によって治療される可能性のある免疫に関連した疾患は、例えば、喘息、慢性肺閉塞性疾患、気腫、気管支炎、アレルギー、臓器移植の組織拒絶反応、セリアック病、シェーグレン症候群、若しくはその組み合わせを含む。

【0139】

本発明の化合物及び方法によって治療される可能性のある神経変性病は、例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、若しくはその組み合わせを含む。特定の好ましい実施形態において、これらの方法は、組み合わせ産物及び/若しくは併用療法の形で、デプレニール、アマンタジン、レボドパ、若しくはカルビドパの患者への投与を更に有しても良い。

40

【0140】

本発明の化合物及び方法によって治療される可能性のある虚血作用若しくは再かん流作用は、例えば、不整脈若しくは高血圧を含む。

【0141】

他の好ましい実施形態において、本発明の一部においては、悪性細胞のアポトーシスを誘発する方法を対象とするものであり、有効量の本発明の化合物を前記細胞に接触させる工程を有する。特定のより好ましい実施形態において、アポトーシスは、インビトロで起こる。他のより好ましい実施形態において、アポトーシスは、インビボで起こる。

【0142】

更に他の好ましい実施形態において、本発明は、食欲を調整する方法を対象とするもの

50

であり、この方法は、有効量のカンナビノイド受容体アゴニスト化合物を、それを必要とする患者に投与する工程を有する。特定のこれらの実施形態において、前記調節は、食欲を刺激する工程を有する。

【0143】

本実施例における限定されない化合物1~78は、本発明化合物の調製の概要を説明しているスキーム1~9における一般的な合成方法論に従って調整される。

【0144】

NaOH/DMSO中、臭化メチルを用いて市販の(3-ベンジロキシ-フェニル)-アセトニトリル(I)を2-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-2-メチル-プロピオニトリル(II)に変換した後、DIBAL-Hを用いて還元することにより、2-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-2-メチルプロピオンアルデヒド(III)が得られた。更にNaBH₄を用いてIIIを還元することにより、2-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-2-メチル-プロパン-1-オール(IV)が得られた。ペンチルトリフェニルホスホニウムプロマイド、トリメチル-4-ホスホクロトネート、及びトリメチルホスホアセテートを用いたIIIのウィッティヒ反応により、それぞれ1-(1,1-ジメチル-ヘプト-エニル)-3-フェネチル-ベンゼン(V)、6-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-6-メチル-ヘプタ-2,4-ジエン酸メチルエステル(VIa)、及び4-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-4-メチル-ペント-2-エン酸メチルエステル(VIb)が生成した(スキーム1)。

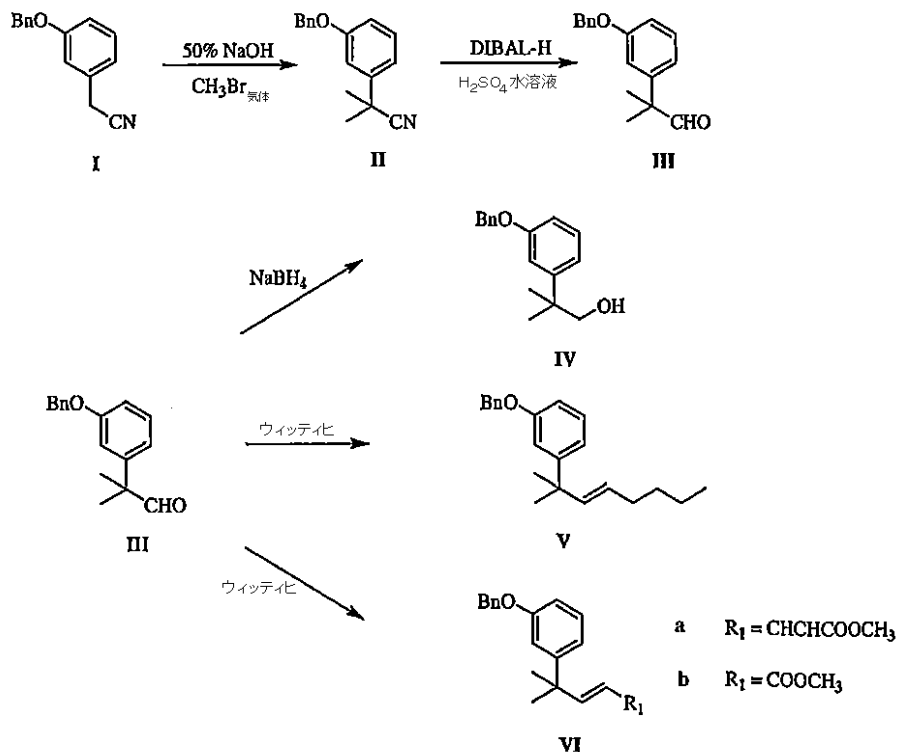
10

20

【0145】

【化17】

スキーム1



30

40

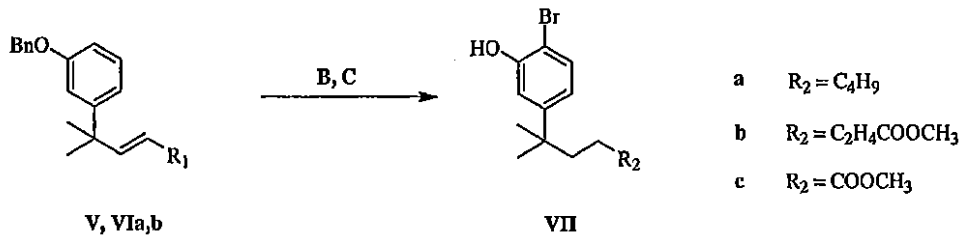
【0146】

ウィッティヒ生成物V、VIa、VIbを脱保護し、更に臭素化することにより、遊離したプロモ-フェノールVIIa~VIIcが得られた(スキーム2)。

【0147】

【化18】

スキーム2



【0148】

10

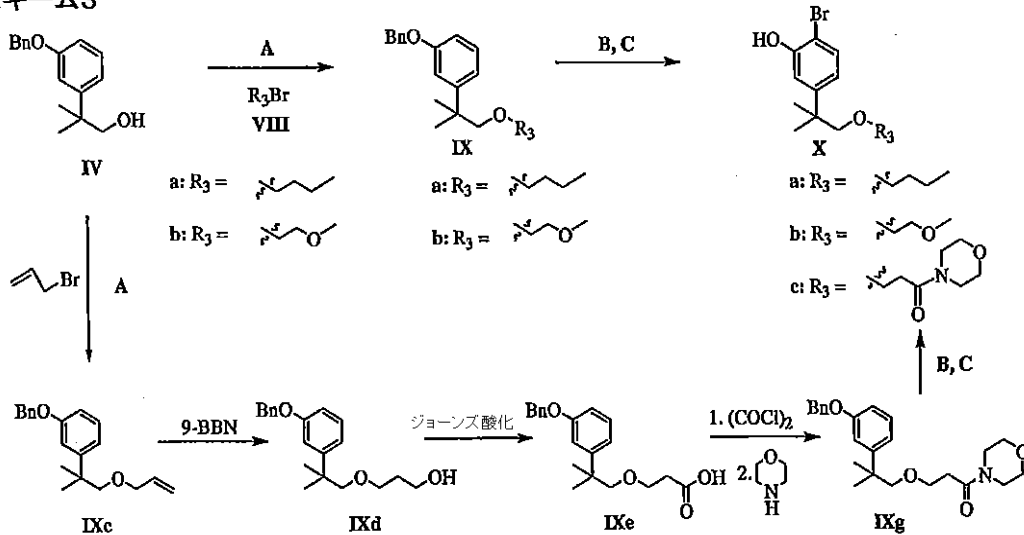
1-プロモブタン及び2-メトキシエチルプロマイドを用いて2-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-2-メチル-プロパン-1-オール(IV)をアルキル化することにより、IXa及びIXbが得られた。臭化アリルを用いてIVをアルキル化し、続いて中間体IXcを9-BBNと反応させて(J. Chen et al. J. Organomet. Chem. 1978, 156(1), 213)、更に続けてジョーンズ酸化(J. L. Adad et al. J. Org. Chem. 2000, 65, 8582)を行うことにより、酸であるIXeが得られ、この化合物は酸クロライドIXfに変換され、モルホリンと結合してIXgが得られた。IXa、IXb、及びIXgの脱保護、続いて四塩化炭素中の臭素による臭素化により、臭化フェノールIXa~IXcが生成した(スキーム3)。

20

【0149】

【化19】

スキーム3



30

【0150】

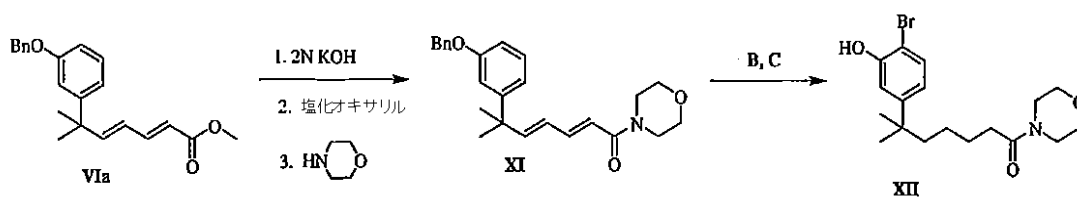
40

ウィッティヒ生成物VIaを加水分解し、酸クロライドに変換し、モルホリンと結合させることにより、アミドXIが得られた。脱保護、続いて四塩化炭素中の臭素によるプロモ化により、プロモフェノールXIIが得られた(スキーム4)。

【0151】

【化20】

スキーム4



【0152】

10

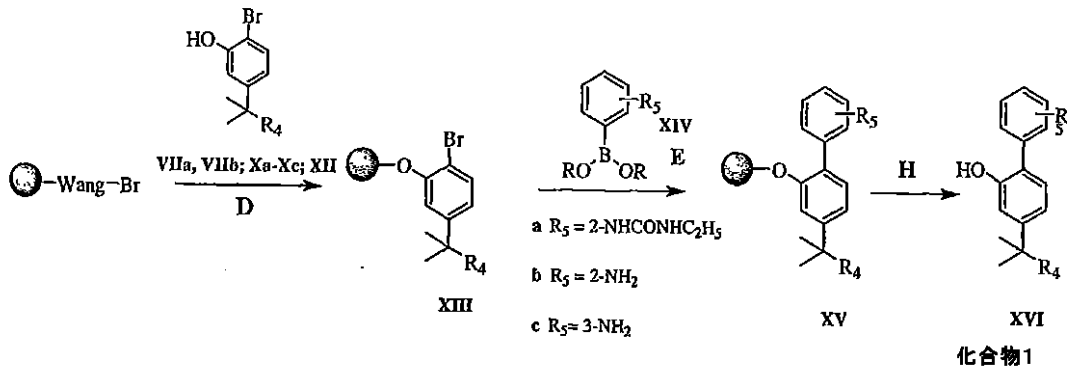
標準的なアルキル化条件（基本手順A）を用いて、プロモフェノールVII a、VII b、X a ~ X c、及びXIIをWangプロモ樹脂に結合させた。標準的な条件下において、樹脂接着剤プロモフェノールXIIIとボロン酸XIV a ~ XIV eとの鈴木カップリングを経ることにより、ビフェニルXVが得られた。化合物1は、TFA/クロロメタンを用いた樹脂からの開裂により、XV aから得られた。前記樹脂接着剤アミンXV b及びXV cは、メタンスルホニルクロライドで処理し、前記樹脂接着剤フタルイミドXV d及びXV eはヒドラジンにより開裂させて、得られたアミンXVIと、様々なイソシアネートXVIIと結合させることにより尿素が得られ、複素環式カルボン酸XXと結合させることによりアミドが得られ、塩化スルホニルと結合させることによりスルホンアミドが得られた。TFA/ジクロロメタンを用いて樹脂から開裂させることにより、最終生成物であるXIX（化合物5~7及び11~34）、XXI（化合物41~70）、及びXXIII（化合物2~4、8~10、71、72）が得られた（スキーム5）。

20

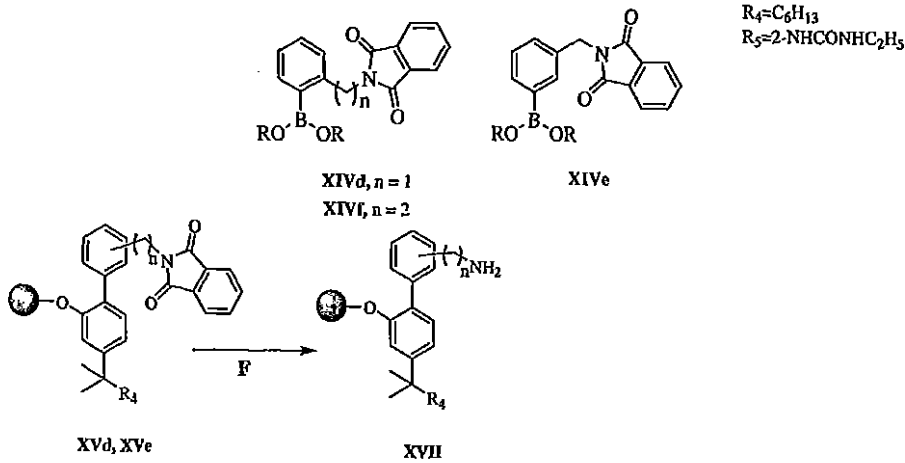
【0153】

【化21】

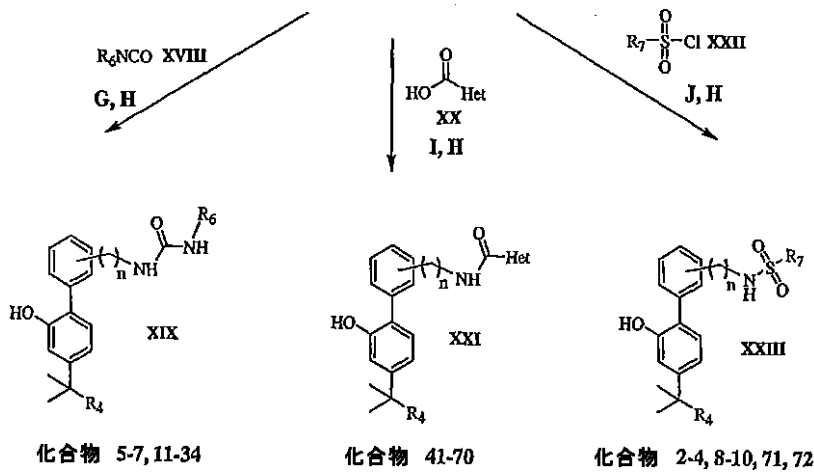
スキーム5



10

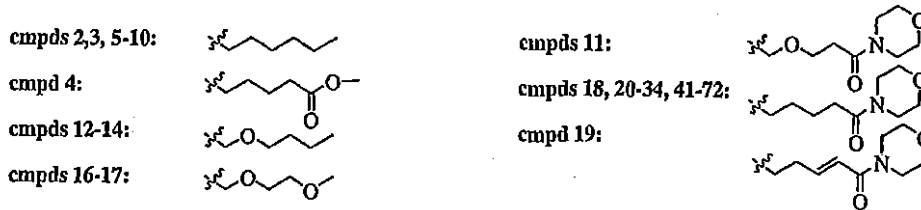


20



30

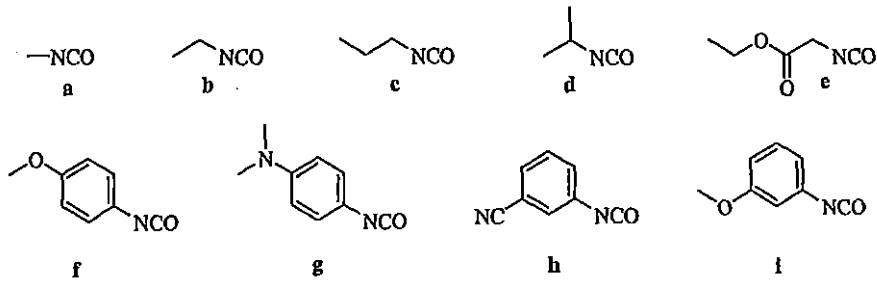
R₄に相当:



40

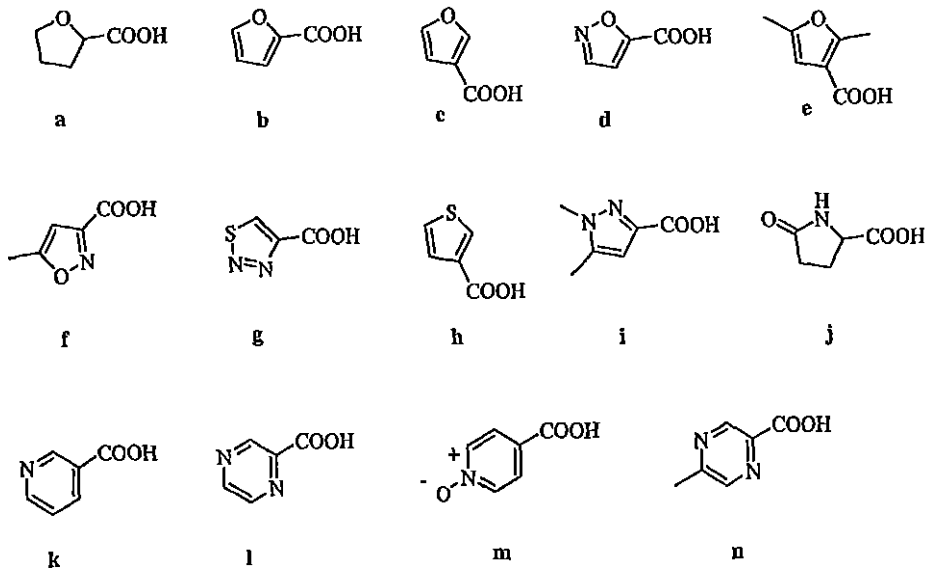
【化 2 2】

スキーム 5 (続き)

イソシアネート R_6NCO XVIII:

10

カルボン酸 Het-COOH XX:



20

30

スルホンアミド R_7SO_2Cl XXII:

塩化メタンスルホニル

【 0 1 5 5 】

標準的なアルキル化条件を用いて、フェノールVII cをプロモ-Wang樹脂と結合させた(スキーム6)。

40

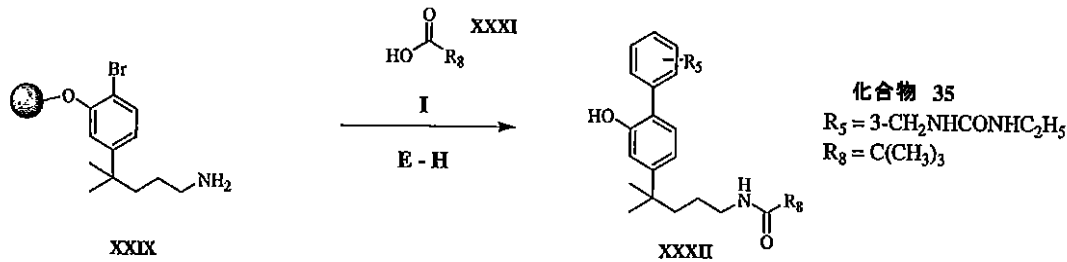
【 0 1 5 6 】

た後、鈴木カップリング、尿素形成、及び樹脂からの開裂により、置換された尿素 X X X I I I (化合物 40、スキーム 7) が得られた。

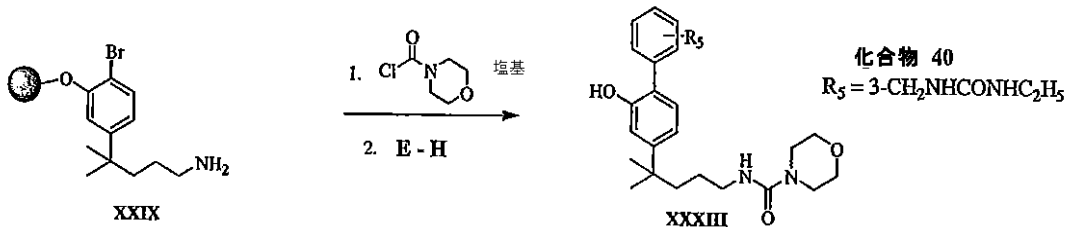
【 0 1 5 8 】

【 化 2 4 】

スキーム 7



10



20

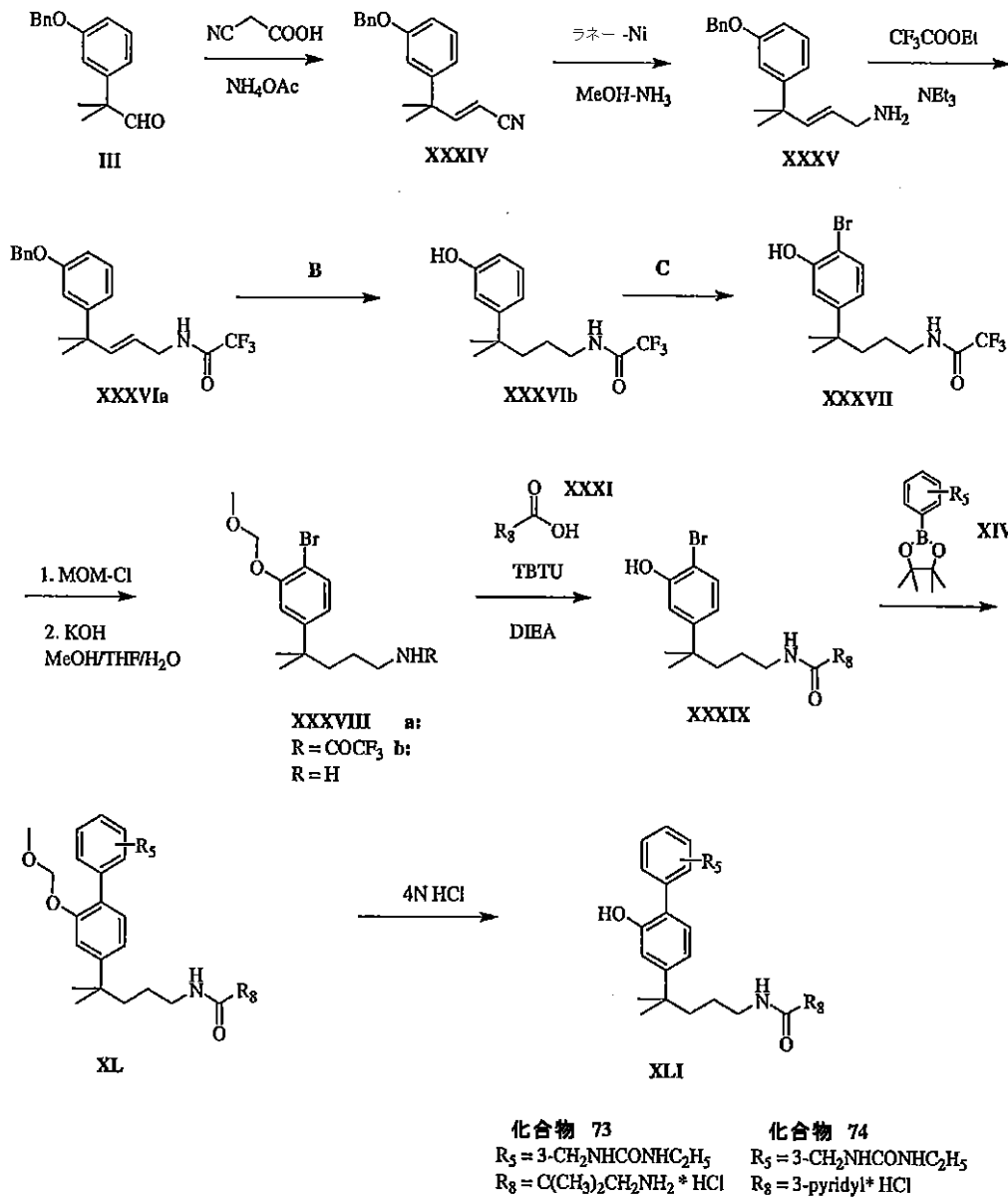
【 0 1 5 9 】

アルデヒド I I I を 2 - シアノ酢酸と濃縮することにより、ニトリル X X X I V が形成した。ラネーニッケルを用いて還元することにより、アミン X X X V が得られ、更にこれをエチルトリフルオロ酢酸及びトリエチルアミンを用いることにより、トリフルオロアセトアミド X X X V I a に変換した。水素化 (基本手順 B)、及び臭素化 (基本手順 C) により、中間体 X X X V I I が得られた。前記フェノールを MOM - クロライドを用いて保護した後、基本的な加水分解により、アミン X X X V I I I b が得られた。酸 X X X I を用いた X X X I X へのアミドカップリングは、アセトニトリル中、O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸塩 (T B T U)、及び D I E A を用いて達成した。2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - メチルプロパン酸を用いた T B T U カップリングの後、1 - エチル - 3 - 3 (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンジル) ウレア X I V g との鈴木カップリング、及び引き続きジオキササン中、4 N H C l を用いた脱保護により、化合物 7 3 が得られた。ニコチン酸を用いた T B T U カップリングの後、1 - エチル - 3 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンジル) ウレア X I V g を用いた鈴木カップリング、及び引き続きジオキササン中、4 N H C l を用いた脱保護により、化合物 7 4 が得られた (スキーム 8)。

30

【 0 1 6 0 】

【化25】
スキーム8



10

20

30

40

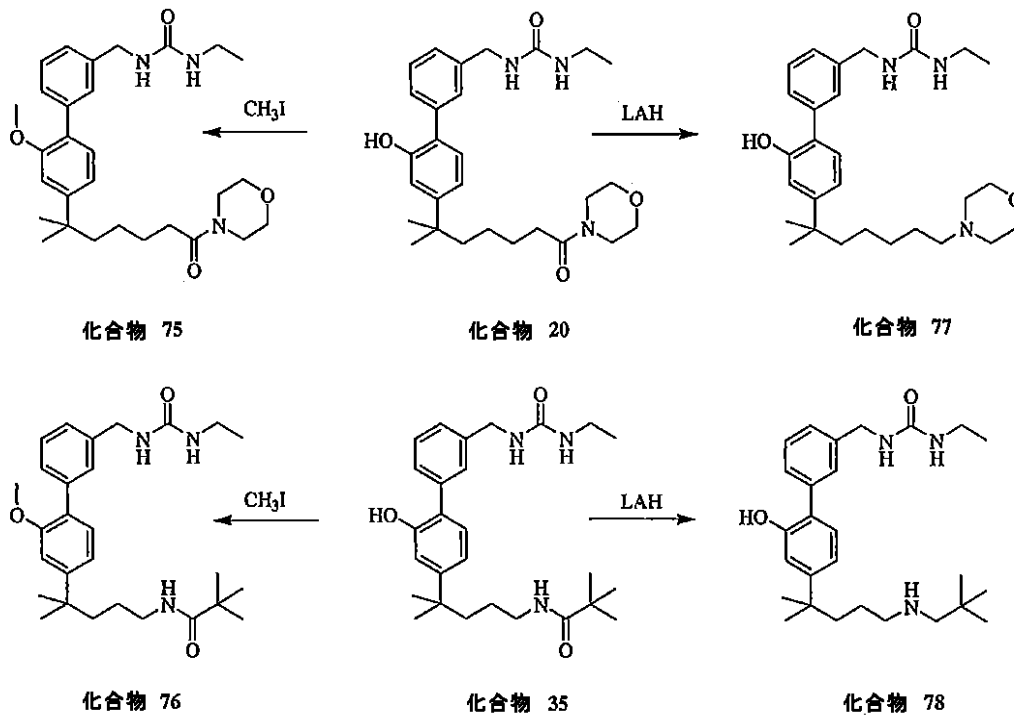
【0161】

化合物 75 及び 76 は、アセトニトリル中、化合物 20 及び 35 をヨウ化メチルを用いてメチル化することにより得られた。化合物 20 及び 35 を LAH 還元することにより、アミン 77 及び 78 がそれぞれ得られた (スキーム 9)。

【0162】

【化26】

スキーム9



10

20

【0163】

本発明の別の特徴は、典型的な実施形態である以下の説明の中で明らかになり、前記実施形態は本発明の説明のために与えられるものであり、本発明を限定する目的のものではない。本発明は以下の具体的であって限定しない実施例を参照する事により説明される。有機合成の当業者であれば、本発明の化合物がさらに別の経路で合成されることを認識することができる。本明細書中で使用される試薬及び中間体は、別途説明されている場合を除き、市販されているか、或いは標準的な文献的方法に従って調整される。

30

【0164】

実験的方法

物質：すべての化学物質は、別途説明されている場合を除き試薬用であり、Sigma-Aldrichから購入し、更なる精製をせずに使用した。別途記載されていない限り、すべての反応は、周囲圧力、室温、及び空気雰囲気で行った。スキーム1~7における反応矢印の上または下にある太文字は、本願明細書で説明される一般的な方法に言及するものである。LC-MSデータは、陽性又は陰性エレクトロスプレーイオン化を使用したThermo-Finnigan Surveyor HPLC及びThermo-Finnigan AQA MSを用いて得られたものである。

【0165】

プログラム（陽性）溶媒A：10mM酢酸アンモニウム、pH4.5、1%アセトニトリル、溶媒B：アセトニトリル、カラム：Michrom Bioresources Magic C18 Macro Bullet、検出器：PDA = 220~300nm。グラジエント：3.2分で96%A~100%Bとし、0.4分間100%Bを保持する。プログラム（陰性）1mM酢酸アンモニウム、pH4.5、1%アセトニトリル、溶媒B：アセトニトリル、カラム：Michrom Bioresources Magic C18 Macro Bullet、検出器：PDA = 220~300nm。グラジエント：3.2分で96%A~100%B、0.4分間100%Bで保持する。

40

【0166】

実施例1

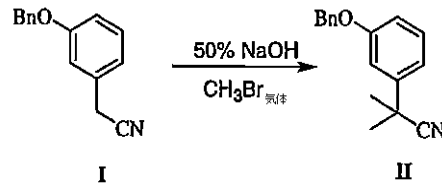
2-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-2-メチルプロパンニトリル(II)の調

50

製

【0167】

【化27】



【0168】

市販のニトリル I (83.9 g, 0.38 mmol) の DMSO (57 mL) 溶液と、50% NaOH 溶液 (120 mL) とを、あらかじめプロモメタンガスで 1 時間飽和させた DMSO (425 mL) に同時に加えた。前記添加中、氷冷却を用いて温度を 50 以下に維持しながら、前記反応混合物中にプロモメタンを継続的に泡立て続け、添加後更に 1.5 時間続けた。水 600 mL - 氷 600 g の混合物に前記反応混合物を加えた後、Et₂O (3 × 800 mL) で抽出し、前記エーテル相を水 (1 L) 及び食塩水 (1 L) で洗浄し、乾燥させて減圧下で濃縮することにより、黄色の油が得られた。前記黄色の油をドライアイス - アセトン浴中で冷却して固化させた後、室温で一晩放置することにより、淡黄色の結晶固体 (93.59 g, 98%) が得られた。M + 1 = 252。

10

【0169】

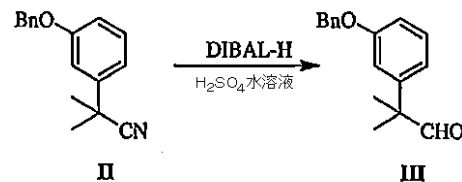
実施例 2

2 - (3 - (ベンジルオキシ)フェニル) - 2 - メチルプロパノール (III) の調製

20

【0170】

【化28】



30

【0171】

ジイソブチルアルミニウムヒドライド (1.0 M ヘキサン溶液を 300 mL, 0.3 mol) をニトリル II (59.9 g, 0.24 mol) の無水テトラヒドロフラン (250 mL) の冷却 (15, 氷浴) 溶液に滴下して加えた。前記添加の間、前記反応温度は 15 ~ 18 に維持した。その後、前記反応物を室温に温め、更に 2 時間攪拌した。前記反応物は、水 (117.5 mL) 中、温度を < 30 に維持しながら、冷却濃硫酸 (35.5 mL) を加えて加水分解した。得られた混合物を更に 2 時間攪拌した後、濾過し、その濾液をジエチルエーテル (2 × 250 mL) で抽出し、水 (300 mL) 及び食塩水 (300 mL) で洗浄し、乾燥し、更に減圧下で濃縮して粗精製アルデヒド III が淡黄色の油 (59.82 g, 98%) として得られ、これは更なる精製をせずに用いた。M + 1 = 255。

40

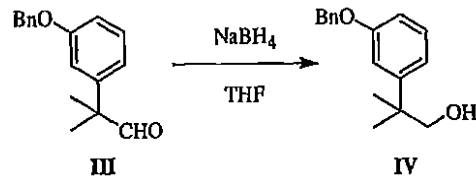
【0172】

実施例 3

2 - (3 - (ベンジルオキシ)フェニル) - 2 - メチル - プロパン - 1 - オール (IV) の調整

【0173】

【化29】



【0174】

Chaikin及びBrown(J. Am. Chem. Soc. 1949, 71, 122)によって説明されているように、テトラヒドロフラン中、 NaBH_4 を用いた標準条件下において、IIIの還元を行い、IVが定量的に得られた。 $M+1=257$ 。

10

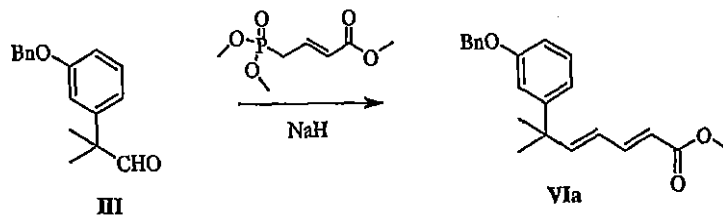
【0175】

実施例4

(2E, 4E)-メチル 6-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-6-メチルヘプタ-2, 4-ジエン酸塩の調整

【0176】

【化30】



20

【0177】

4-(ジメトキシ-ホスホリル)-プト-2-エン酸メチルエステル(27.06g, 0.13mol)の無水テトラヒドロフラン(92mL)溶液を、無水テトラヒドロフラン(110mL)中の水素化ナトリウム(5.60g, 0.14mol)の冷却(0)攪拌懸濁液に滴下して加えた。得られた赤色反応混合物を室温で50分間攪拌した後、0に冷却した。アルデヒドIII(27.98g, 0.11mol)の乾燥テトラヒドロフラン(75mL)溶液を5~10分間かけて滴下して加えた。前記反応混合物を室温で一晩攪拌した後、氷300mLと2N HCl(300mL)の混合物に注いだ。前記有機相を分離し、前記水相をジクロロメタン(2x250mL)で抽出し、集めた有機抽出物を食塩水(350mL)で洗浄し、乾燥し、減圧下で濃縮した。前記粗精製物をフラッシュクロマトグラフィー(10%酢酸エチル/ヘキサンを用いて溶出した後、20%酢酸エチル/ヘキサンで溶出)により精製することにより、(2E, 4E)-不飽和エステルVIaが淡黄色の油(37.0g, 80%)として得られた。 $M+1=337$ 。

30

【0178】

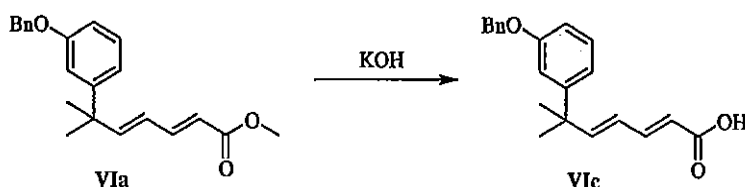
実施例5

(2E, 4E)-6-(3-(ベンジルオキシ)-フェニル)-6-メチルヘプタ-2, 4-ジエン酸(VIc)の調製

40

【0179】

【化31】



【0180】

50

前記 , - 不飽和エステル V I a (19 . 33 g , 57 . 5 m m o l) のメタノール (5 m L) 溶液に、2 N K O H 溶液 (30 m L) を加え、得られた反応混合物を還流下で一晩加熱した。全てのエステルが加水分解されていることが T L C において示された後、前記反応混合物を減圧下で濃縮してメタノールを除去した後、濃縮 H C l を用いて p H 1 に酸性化した。前記酸を酢酸エチル (100 m L) で抽出し、食塩水 (50 m L) で洗浄し、乾燥させて減圧下で濃縮し、粗精製の酸 V I c が淡黄色の油として (18 . 54 g , 100 %) 得られ、これは更なる精製をせずに用いた。M - 1 = 321。

【0181】

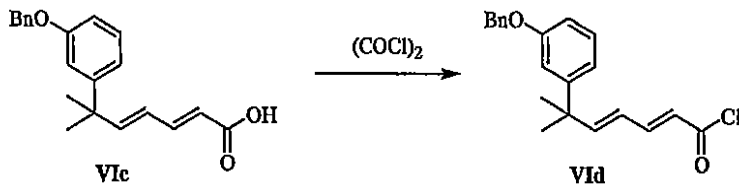
実施例 6

(2 E , 4 E) - 6 - (3 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 6 - メチルヘプタ - 2 , 4 - ジエノイルクロライド (V I d) の調製

10

【0182】

【化32】



【0183】

20

V I c (14 . 09 g , 43 . 7 m m o l) の無水ジクロロメタン (40 m L) 溶液に、塩化オキサリル (4 . 6 m L , 52 . 7 m m o l , 1 . 2 当量) を滴下して加えた後、無水ジメチルホルムアミドを 2 滴加えた。その後、得られた反応混合物を還流下で 1 時間加熱し、粗精製酸クロライドを減圧下で濃縮することにより、酸クロライド V I d が淡黄色の液体として定量的に得られ、これは更なる精製をせずに用いた。M + 1 = 341。

【0184】

実施例 7

3 - [2 - (3 - ベンジルオキシ - フェニル) - 2 - メチルプロピルオキシ] - プロピオンクロライド (I X f) の調整

実施例 6 に記載した中間体 V I d の調製と同様の方法に従って、3 - [2 - (3 - ベンジルオキシ - フェニル) - 2 - メチルプロポキシ] - プロピオン酸 I X e (アリールエーテル I X c (基本手順 A を参照) と 9 - B B N との反応の後、ジョーンズ酸化によって調整 (J . L . A d a d e t a l . J . O r g . C h e m . 2000 , 65 , 8582)) を酸クロライド I X f に定量的に変換した。M + 1 = 347。

30

【0185】

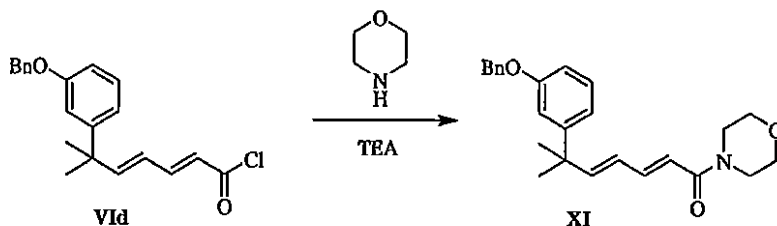
実施例 8

(2 E , 4 E) - 6 - (3 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 6 - メチル - 1 - モルホリノヘプタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン (X I) の調整

【0186】

【化33】

40



【0187】

酸クロライド V I d (14 . 90 g , 43 . 7 m m o l) の無水テトラヒドロフラン (40 m L) 冷却 (0) 溶液に、トリエチルアミン (9 . 1 m L , 65 . 3 m m o l , 1

50

・5当量)を滴下して加えた後、モルホリン(4.2 mL, 48.2 mmol, 1.1当量)を滴下して加えた。得られた反応混合物を室温で3時間攪拌した後、酢酸エチル(50 mL)で希釈し、水(50 mL)、飽和NaHCO₃溶液(2×50 mL)、1N HCl溶液(2×50 mL)、及び食塩水(75 mL)で洗浄し、乾燥して減圧下で濃縮した。粗精製モルホリノアミドをフラッシュクロマトグラフィー(60%酢酸エチル/ヘキサンの後、80%酢酸エチル/ヘキサンで溶出)により精製し、アミドXIが無色の油(16.25 g, 95%)として得られた。M + 1 = 392。

【0188】

実施例9

3-[2-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-2-メチルプロポキシ]-1-モルホリン-4-イル-プロパン-1-オン(IXg)の調整

アミドXI(実施例8)について記載した方法と同様の方法に従って、酸クロライドIXfから、3-[2-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-2-メチル-プロポキシ]-1-モルホリン-4-イル-プロパン-1-オンIXgを調製した。M + 1 = 398。

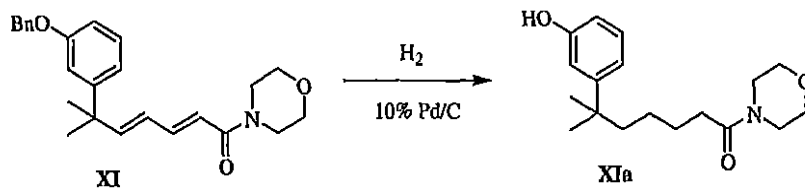
【0189】

実施例10

6-(3-(ヒドロキシフェニル)-6-メチル-1-モルホリノヘプタン-1-オン(Xa)の調整

【0190】

【化34】



【0191】

、不飽和アミドXI(12.96 g, 33.1 mmol)のエタノール(100 mL)溶液を、10% Pd/Cを3 g用いて、Parr hydrogenator 60 psig H₂において一晩水素化した。前記反応が完了したことがTLCにおいて示された後、前記反応物を取り除き、シリカ柱(plug)で濾過し、酢酸エチルで洗浄した。粗精製フェノールを真空化で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(50%酢酸エチル/ヘキサンから70%酢酸エチル/ヘキサンにした後、90%酢酸エチル/ヘキサンで最終溶出)により、フェノールXIaが白色結晶固体(9.44 g, 93%)として得られた。M + 1 = 306。

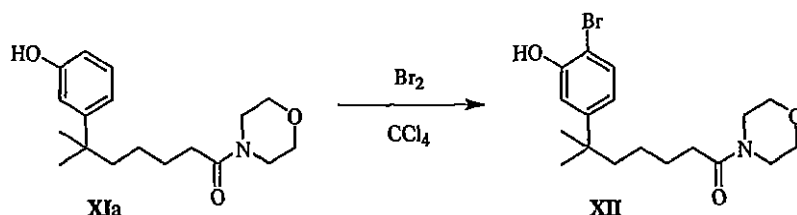
【0192】

実施例11

6-(4-ブromo-3-ヒドロキシフェニル)-6-メチル-1-モルホリン-4-イル-ヘプタン-1-オン(XII)の調整

【0193】

【化35】



【0194】

200 mLの四塩化炭素及び50 mLのジクロロメタン中、0.95当量の臭素を用い

10

20

30

40

50

て 9 g の X I a のプロモ化を行い、ワークアップ（基本手順 C を参照）の後、7.73 g の X I I が白色固体（68%）として得られた。M + 1 = 385。

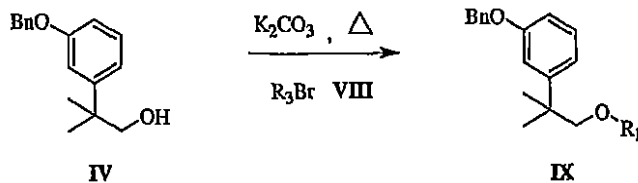
【0195】

液相反応の基本手順

A. アルキル化

【0196】

【化36】



10

【0197】

保護されたフェノール I V（実施例 3，1 当量）をジメチルホルムアミド（100 mL）に溶解させ、 K_2CO_3 （4 当量）及び相当する臭化アルキル又は臭化アリアル（2 当量）を加え、この混合物を 70 ~ 90 で 4 ~ 8 時間加熱した。前記溶液をデカントし、前記粗精製混合物を減圧下で濃縮し、更に残渣をフラッシュクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製した。

この方法で生成した化合物は、

1 - ベンジルオキシ - 3 - (2 - ブトキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - ベンゼン I X a、

1 - ベンジルオキシ - 3 - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 1 , 1 - ジメチル - エチル] - ベンゼン I X b、

1 - (2 - アリアルオキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - 3 - ベンジルオキシ - ベンゼン I X c

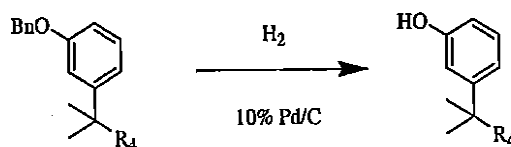
である。

【0198】

B. H_2 による脱保護

【0199】

【化37】



30

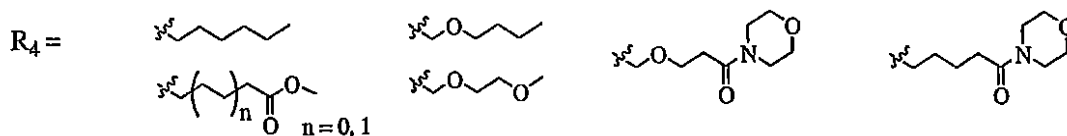
【0200】

基本手順 A から得られる保護された中間体フェノール（1 当量）のエタノール（100 mL）溶液を、10% Pd/C を用いて、Parr hydrogenator 60 psig H_2 において一晩水素化した。前記反応物を取り除き、シリカ栓（plug）を通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。前記粗精製フェノールを真空下濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）により精製すると、68 ~ 91% の範囲の収率であった。

40

【0201】

【化38】



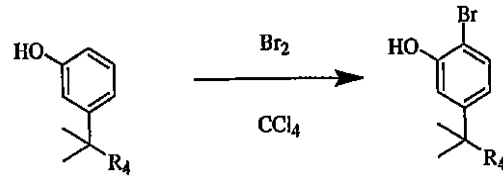
【0202】

50

C. 臭素化

【0203】

【化39】



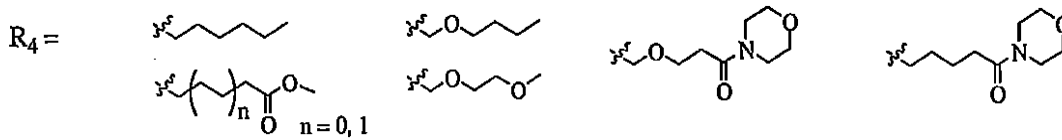
【0204】

10

基本手順Bからの中間体フェノール(1当量)を四塩化炭素(80 mL)に溶解させ、四塩化炭素(20 mL)中の臭素(0.95当量)を滴下して加えた。前記混合物を室温で4時間攪拌した。前記粗精製混合物を真空下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製することにより、所望の臭化生成物が51~89%の収率で得られた。

【0205】

【化40】



20

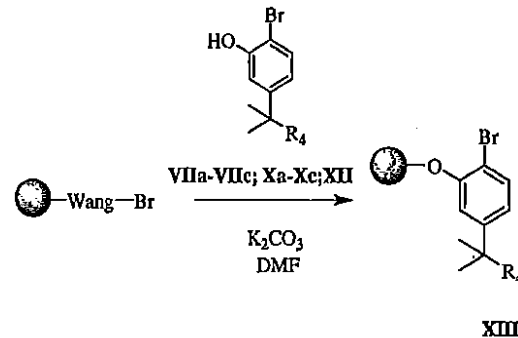
【0206】

固相反応の基本手順

D. 樹脂充填

【0207】

【化41】



30

【0208】

PL-ブromo-Wang樹脂(1g, 1.3 mmol/g, 150~300 μm, バッチMIR/12/238)をジクロロメタンで2回洗浄し、10 mLのジメチルホルムアミド中に懸濁させ、K₂CO₃(4~10当量)を加えた後、フェノールVIIa、VIIb、VIIc、Xa、Xb、Xc、又はXII(2~4当量)を加えた。前記混合物を70で12~16時間加熱した。その後、前記樹脂を濾過し、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、メタノール/H₂O、メタノール/ジクロロメタン、ジクロロメタンで洗浄し、次の鈴木カップリング工程に用いた。

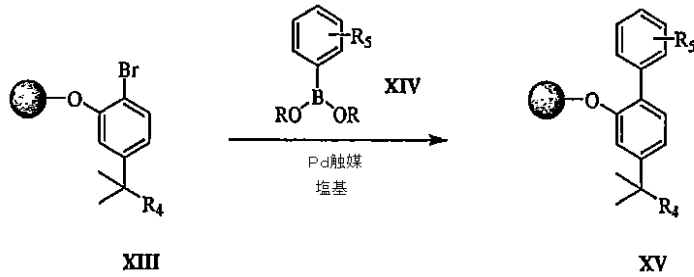
40

【0209】

E. 鈴木カップリング

【0210】

【化42】



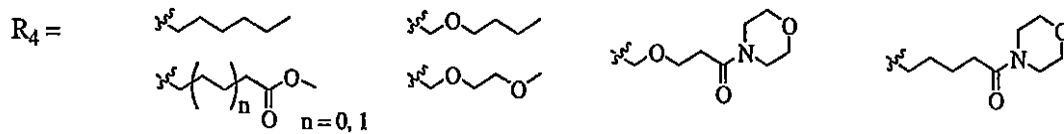
【0211】

10

樹脂接着剤中間体XIIIをジメチルホルムアミド中に懸濁させ、ボロン酸塩XIV(3~5当量)を加えた後、触媒であるPd(PPh₃)₄(10~20mol%)、及び塩基であるCs₂CO₃(10当量)を加えた。この混合物を95℃で24時間加熱した。その後、樹脂XVを濾過し、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、メタノール/H₂O、メタノール/ジクロロメタン、ジクロロメタンで洗浄し、次の工程に用いた。

【0212】

【化43】



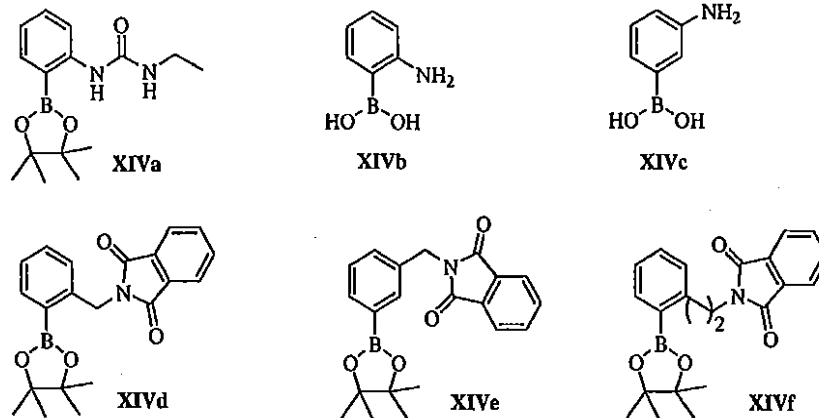
【0213】

使用したボロン酸塩及びボロン酸XIVは以下のとおりである。

【0214】

【化44】

使用されたボロネート及びボロン酸XIV:



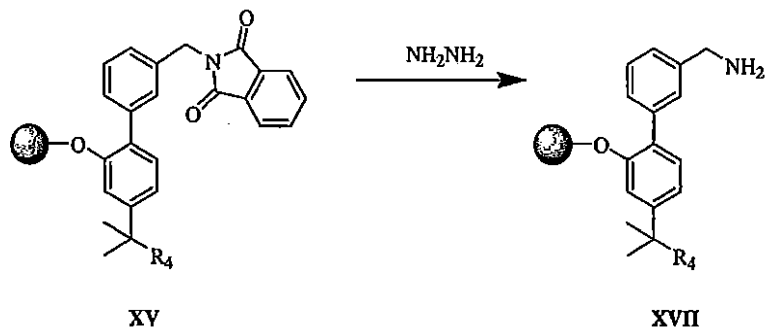
【0215】

40

F. フタルイミド開裂

【0216】

【化45】



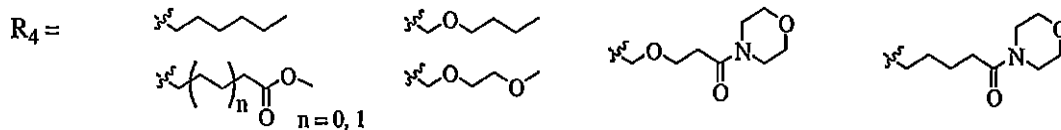
10

【0217】

樹脂接着剤鈴木生成物XVd、XVe、又はXVfを乾燥テトラヒドロフランを用いて洗浄した。新鮮なヒドラジンのテトラヒドロフラン溶液0.5M~1.0Mを用いて室温24時間で脱保護を行った。精製樹脂XVIIを濾過し、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、メタノール/ジクロロメタン、ジクロロメタンで洗浄し、次の工程に用いた。

【0218】

【化46】



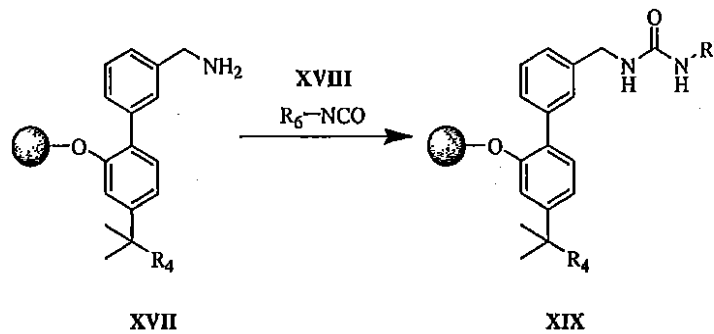
20

【0219】

G. 尿素形成

【0220】

【化47】



30

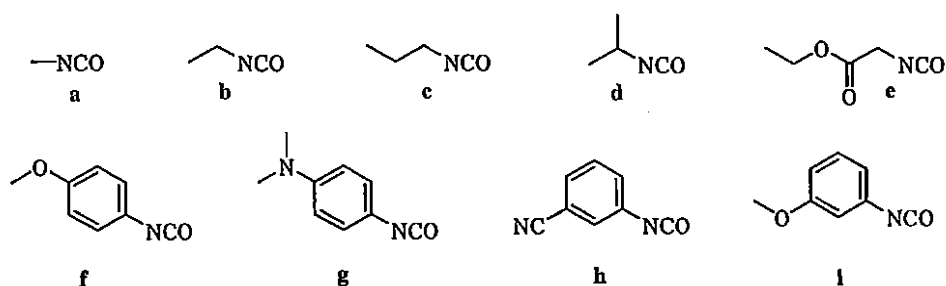
【0221】

樹脂接着剤アミンXVIIをジクロロメタン中に懸濁させ、相当するイソシアネートXVIII(20当量)をゆっくり加えた。この混合物を一晩振とうさせた。精製樹脂XIXを濾過し、ジクロロメタン、メタノール/ジクロロメタン、ジクロロメタンで数回洗浄し、次の工程に用いた。

40

【0222】

【化 4 8】

イソシアネート R_6NCO XVIII:

10

【 0 2 2 3】

H. 樹脂からの解離

最終生成物を含む樹脂を TFA / ジクロロメタン (1 : 1) 中、室温で 2 時間懸濁させた後、濾過し、ジクロロメタンで 1 回洗浄した。一緒にした濾液を蒸発させた。最終化合物の粗精製物の純度は 75 ~ 95 % であった。更なる精製は、フラッシュクロマトグラフィー又は分取 HPLC を用いて行った。

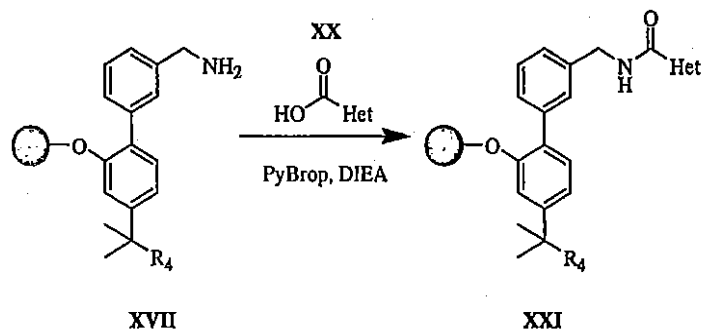
【 0 2 2 4】

I. アミド形成

【 0 2 2 5】

20

【化 4 9】



30

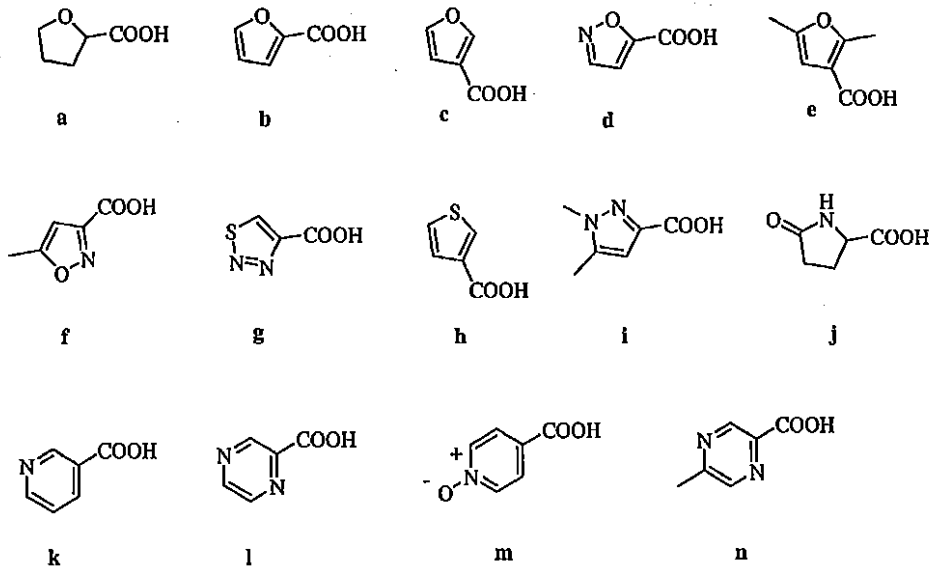
【 0 2 2 6】

樹脂接着剤アミン XVII をジクロロメタン中に懸濁させた後、DIEA (8 当量)、複素環式カルボン酸 XX (4 当量)、及び PyBrop (4 当量) を懸濁させた。この混合物を一晩振とうした。生成した樹脂 XXI を濾過し、ジクロロメタン、メタノール / ジクロロメタン、ジクロロメタンで数回洗浄し、次の工程に用いた。

【 0 2 2 7】

【化50】

カルボン酸 Het-COOH XX:



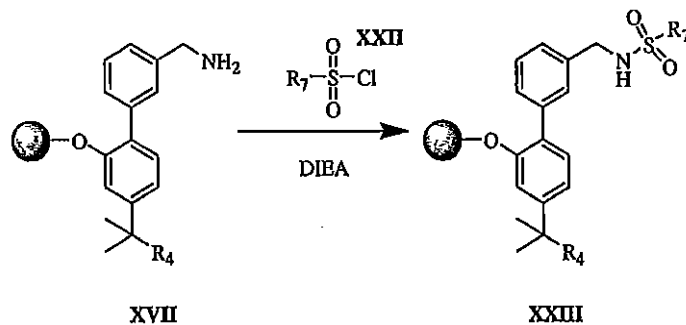
10

【0228】

J. スルホンアミド形成

【0229】

【化51】



30

【0230】

樹脂接着剤アミンXVIIをジクロロメタン中に懸濁させた後、DIEA(8当量)に懸濁させた。塩化スルホニルXXII(4当量)をゆっくり加えた。この混合物を一晩振とうした。生成樹脂XXIIIを濾過し、ジクロロメタン、メタノール/ジクロロメタン、ジクロロメタンで数回洗浄し、次の工程に用いた。

【0231】

スルホンアミド R₇SO₂Cl XXII

メタンスルホニルクロライド

40

【0232】

実施例12

1-[4'-(1,1-ジメチル-ヘプチル)-2'-ヒドロキシ-ビフェニル-2-イル]-3-エチル-ウレア(1)の調整

基本手順Dに従って、10.5gのK₂CO₃(75.84mmol, 6当量)を塩基として用いて、ジメチルホルムアミド150mL中のプロモ-フェノールVIIa(11.3g, 37.92mmol, 3当量)を樹脂(9.72g, 12.64mmol)に結合させた。前記生成樹脂接着剤中間体VIIIの200mgを、基本手順Eに従って、ジメチルホルムアミド5mL中、ボロン酸塩XIVa(スキーム5を参照、0.75g, 2.6mmol, 10当量)、Cs₂CO₃(1.27g, 3.9mmol, 15当量)、

50

及び $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (0.06 g, 20 mol%) を用いた鈴木カップリングに使用した。基本手順 H に従って、最終化合物を樹脂から解離させて、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 3:2) で精製することにより、29 mg の固体 (29%) が $M+1=383$ で得られた。

【0233】

実施例 13

N-[4'-(1,1-ジメチル-ヘプチル)-2'-ヒドロキシ-ビフェニル-2-イル]-メタンスルホンアミド(2)の調整

プロモ-フェノール VII a からの樹脂接着剤中間体 (基本手順 D から取得, 200 mg, 0.26 mmol) を、基本手順 E に従って、ボロン酸 XIV b を用いた鈴木カップリングに用いた後、基本手順 J に従って塩化メタンスルホニルを用いたスルホンアミド形成を行った。変換を確実にするために工程 J を繰り返した後、基本手順 H による樹脂からの開裂によって最終化合物 2 が形成され、更に分取 HPLC (グラジエント H_2O /アセトニトリル 10~100%) により精製した。収率 7 mg (6.9%)、 $M+1=390$ 。

【0234】

実施例 14

N-[4'-(1,1-ジメチル-ヘプチル)-2'-ヒドロキシ-ビフェニル-3-イル]-メタンスルホンアミド(3)の調整

化合物 2 の調整に関する実施例 13 において説明したように、基本手順 D、E、J、及び H を用いて、樹脂接着剤中間体 XII I と、ボロン酸 XIV c 及び塩化メタンスルホニルとの反応を経ることにより、プロモフェノール VII a から化合物 3 が得られた。収率 3 mg (3%)。 $M+1=390$ 。

【0235】

実施例 15

6-(2-ヒドロキシ-3'-メタンスルホニルアミノ-ビフェニル-4-イル)-6-メチル-ヘプタン酸メチルエステル(4)の調整

化合物 3 の調整に関する実施例 14 において説明したように、基本手順 D、E、J、及び H を用いて、樹脂接着剤中間体 XII I と、ボロン酸 XIV c 及び塩化メタンスルホニルとの反応を経ることにより、プロモフェノール VII b から化合物 4 が得られた。収率 44 mg (40%)、 $M+1=420$ 。

【0236】

実施例 16

1-[4'-(1,1-ジメチル-ヘプチル)-2'-ヒドロキシ-ビフェニル-3-イルメチル]-3-エチル-ウレア(5)の調整

プロモ-フェノール VII a ((200 mg, 0.26 mmol), 実施例 1 の基本手順 D に従って取得) の樹脂接着剤中間体 XII I を、5 mL のジメチルホルムアミド中、ボロン酸 XIV e (スキーム 5 参照、0.72 g, 1.3 mmol, 5 当量)、 Cs_2CO_3 (0.85 g, 2.6 mmol, 10 当量)、及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (20 mol%) を用いた鈴木カップリング (基本手順 E) に用いた後、基本手順 F (テトラヒドロフラン中の 1N NH_2NH_2 を 10 mL)、基本手順 G (ジクロロメタン 10 mL、EtNCO 0.5 mL)、及び基本手順 H (TFA 5 mL/ジクロロメタン 5 mL) を行った。フラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル中の 1%メタノール~5%メタノール) により、最終生成物 5 を精製した。収率 12 mg (11.6%)、 $M+1=397$ 。

【0237】

実施例 17

1-[4'-(1,1-ジメチル-ヘプチル)-2'-ヒドロキシ-ビフェニル-2-イルメチル]-3-エチル-ウレア(6)の調整

化合物 5 の調整に関する実施例 16 において説明したように、基本手順 D~H を用いて、樹脂接着剤中間体 XII I と、ボロン酸 XIV d 及びエチルイソシアネートとの反応を

10

20

30

40

50

経ることにより、プロモ - フェノール V I I a から化合物 6 が得られた。収率 25 mg (24%)、 $M + 1 = 397$ 。

【0238】

実施例 18

1 - { 2 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - ヘプチル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イル] - エチル } - 3 - エチル - ウレア (7) の調整

化合物 5 の調整に関する実施例 16 において説明したように、基本手順 D ~ H を用いて、樹脂接着剤中間体 X I I I と、ボロン酸 X I V f ($n = 2$) 及びエチルイソシアネートとの反応を経ることにより、プロモフェノール V I I a から化合物 7 が得られた。収率 15 mg (14%)、 $M + 1 = 411$ 。

10

【0239】

実施例 19

N - [4' - (1 , 1 - ジメチル - ヘプチル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イルメチル] - メタンスルホンアミド (8) の調整

化合物 2 の調整に関する実施例 13 において説明したように、基本手順 D、E、F、J、及び H を用いて、樹脂接着剤中間体 X I I I と、ボロン酸 X I V e 及び塩化メタンスルホンととの反応を経ることにより、プロモ - フェノール V I I a から化合物 8 が得られた。収率 14 mg (13%)、 $M + 1 = 404$ 。

【0240】

実施例 20

N - [4' - (1 , 1 - ジメチル - ヘプチル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イルメチル] - メタンスルホンアミド (9) の調整

化合物 2 の調整に関する実施例 13 において説明したように、基本手順 D、E、F、J、及び H を用いて、樹脂接着剤中間体 X I I I と、ボロン酸 X I V d 及び塩化メタンスルホンととの反応を経ることにより、プロモ - フェノール V I I a から化合物 9 が得られた。収率 30 mg (28.6%)、 $M + 1 = 404$ 。

20

【0241】

実施例 21

N - { 2 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - ヘプチル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イル] - エチル } - メタンスルホンアミド (10) の調整

化合物 2 の調整に関する実施例 13 において説明したように、基本手順 D、E、F、J、及び H を用いて、樹脂接着剤中間体 X I I I と、ボロン酸 X I V d ($n = 2$) 及び塩化メタンスルホンととの反応を経ることにより、プロモ - フェノール V I I a から化合物 10 が得られた。収率 16 mg (14.7%)、 $M + 1 = 418$ 。

30

【0242】

実施例 22

1 - { 4' - [1 , 1 - ジメチル - 2 - (3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - オキソ - プロポキシ) - エチル] - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル } - 3 - エチル - ウレア (11) の調整

1.47 g の K_2CO_3 (10.62 mmol, 6 当量) を塩基として用いた基本手順 D により、15 mL のジメチルホルムアミド中のプロモ - フェノール X c (1.5 g, 3.9 mmol, 2.2 当量) を樹脂 (1.36 g, 1.77 mmol) に結合させた。20 mL のジメチルホルムアミド中、ボロン酸 X I V e (スキーム 5 を参照、2.57 g, 7.08 mmol, 4 当量)、 Cs_2CO_3 (5.77 g, 17.7 mmol, 10 当量)、及び $Pd(PPh_3)_4$ (0.41 g, 20 mol%) を用いた基本手順 E に従って鈴木カップリングを行った後、基本手順 F (テトラヒドロフラン中の 1 N の NH_2NH_2 10 mL)、基本手順 G (ジクロロメタン 10 mL、EtNCOO 5 mL)、及び基本手順 H (TFA 5 mL / ジクロロメタン 5 mL) を行った。最終生成物 11 は、フラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル中 1% メタノール ~ 5% メタノール) により精製した。全収率 117 mg (6%)、 $M + 1 = 484$ 。

40

50

【0243】

実施例23

1 - [4' - (2 - ブトキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イルメチル] - 3 - エチル - ウレア (12) の調整

化合物11の調整に関する実施例22において説明したように、基本手順D~Hを用いて、樹脂接着剤中間体XIIIと、ボロン酸XIVd及びエチルイソシアネートとの反応を経ることにより、プロモ - フェノールXaから化合物12が得られた。収率206mg (13%)、M + 1 = 399。

【0244】

実施例24

1 - [4' - (2 - ブトキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イルメチル] - 3 - プロピル - ウレア (13) の調整

化合物11の調整に関する実施例22において説明したように、基本手順D~Hを用いて、樹脂接着剤中間体XIIIと、ボロン酸XIVd及びn - プロピルイソシアネートとの反応を経ることにより、プロモフェノールXaから化合物13が得られた。収率185mg (11%)、M + 1 = 413。

【0245】

実施例25

1 - [4' - (2 - ブトキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イルメチル] - 3 - エチル - ウレア (14) の調整

化合物11の調整に関する実施例22において説明したように、基本手順D~Hを用いて、樹脂接着剤中間体XIIIと、ボロン酸XIVe及びエチルイソシアネートとの反応を経ることにより、プロモ - フェノールXaから化合物14が得られた。収率152mg (9.8%)、M + 1 = 399。

【0246】

実施例26

1 - [4' - (2 - ブトキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イルメチル] - 3 - プロピル - ウレア (15) の調整

化合物11の調整に関する実施例22において説明したように、基本手順D~Hを用いて、樹脂接着剤中間体XIIIと、XIVe及びn - プロピルイソシアネートとの反応を経ることにより、プロモ - フェノールXaから化合物15が得られた。収率178mg (11%)、M + 1 = 413。

【0247】

実施例27

1 - エチル - 3 - { 2' - ヒドロキシ - 4' - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 1 , 1 - ジメチル - エチル] - ビフェニル - 2 - イルメチル } - ウレア (16) の調整

化合物11の調整に関する実施例22において説明したように、基本手順D~Hを用いて、樹脂接着剤中間体XIIIと、ボロン酸XIVd及びエチルイソシアネートとの反応を経ることにより、プロモ - フェノールXbから化合物16が得られた。収率119mg (7.6%)、M + 1 = 401。

【0248】

実施例28

1 - エチル - 3 - { 2' - ヒドロキシ - 4' - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 1 , 1 - ジメチル - エチル] - ビフェニル - 3 - イルメチル } - ウレア (17) の調整

化合物11の調整に関する実施例22において説明したように、基本手順D~Hを用いて、樹脂接着剤中間体XIIIと、ボロン酸XIVe及びエチルイソシアネートとの反応を経ることにより、プロモ - フェノールXbから化合物17が得られた。収率394mg (25%)、M + 1 = 401。

【0249】

実施例29

10

20

30

40

50

1 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イルメチル] - 3 - エチル - ウレア (18) の調整

化合物 11 の調整に関する実施例 22 において説明したように、基本手順 D ~ H を用いて、樹脂接着剤中間体 X I I I と、ボロン酸 X I V d 及びエチルイソシアネートとの反応を経ることにより、プロモ - フェノール X I I から化合物 18 が得られた。収率 234 mg (12.5%)、M + 1 = 482。

【 0250 】

実施例 30

1 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシ - 4 - エニル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イル - メチル] - 3 - エチル - ウレア (19) の調整

化合物 18 を精製した際に、微量生成物として化合物 19 が得られた。これは、工程 C ~ H において不完全に水素化された前駆体 X I から形成されたものである。収率 4 mg (0.2%)、M + 1 = 480。

【 0251 】

実施例 31

1 - [4' - (1 , 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イル - メチル] - 3 - エチル - ウレア (20) の調整

化合物 11 の調整に関する実施例 22 において説明したように、基本手順 D ~ H を用いて、樹脂接着剤中間体 X I I I と、ボロン酸 X I V e 及びエチルイソシアネートとの反応を経ることにより、プロモ - フェノール X I I から化合物 20 が得られた。収率 791 mg (42%)。M + 1 = 482。

【 0252 】

実施例 32

化合物 21 ~ 34 の調整

化合物 21 ~ 34 は、以下に概説する基本手順 K に従って、ライブラリープレート形式で調整された並列セットの一部である。

【 0253 】

K . プレート調整の基本手順 - ウレア X I X

樹脂接着剤脱保護ピアリールフェノール X V I I (プロモ - フェノール X I I 、ボロン酸 X I V d 、及び X I V e から調整した後、基本手順 D ~ F) を 1 ウェルあたり 10 mg の樹脂 (0.013 mmol) が入った 96 ウェルのフィルタープレートに分配した。

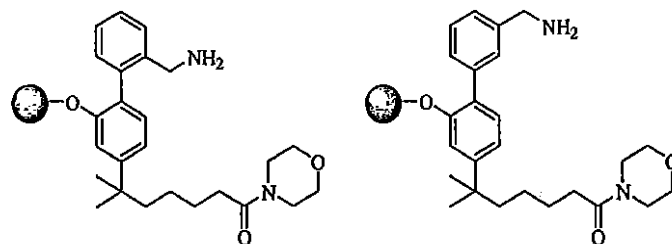
【 0254 】

以下の樹脂 X V I I を使用した。

【 0255 】

【 化 5 2 】

使用された樹脂 X V I I :



化合物 21 - 27

化合物 28 - 34

【 0256 】

10

20

30

40

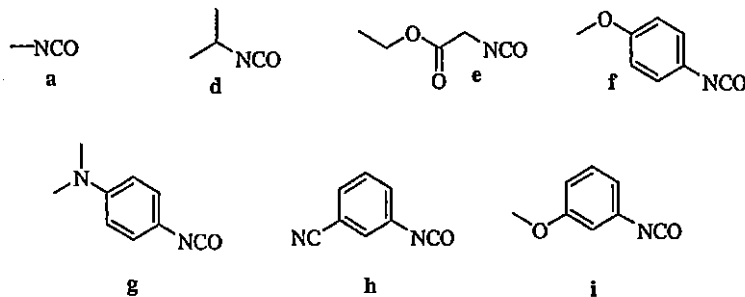
50

ジクロロメタン 400 μ l を前記樹脂に加えた後、イソシアネート X V I I I a、X V I I I d ~ X V I I I i の 0.25 mmol (19 当量) を加えた。前記プレート室温で 24 時間振とうさせた後、液体を取り除き、ジクロロメタン、メタノール/ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、メタノール/ジクロロメタン、及びジクロロメタンで洗浄した。TFA/ジクロロメタン (600 μ l, 1:1) を用いて前記化合物を深底 96 ウェルプレートに分けて、更なる精製をせずに試験に供した (得られたマススペクトルの結果は表 4 に示した)。

【0257】

【化53】

イソシアネート R_6NCO XVIII:



10

20

【0258】

実施例 33

N - (4 - {3' - [(3 - エチル - ウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキシ - ビフェニル - 4 - イル} - 4 - メチル - ペンチル) - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアミド (35) の調整

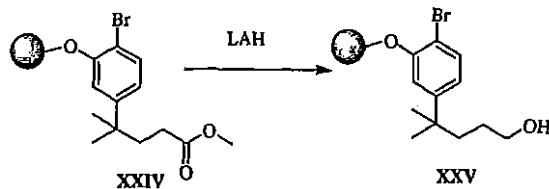
ジメチルホルムアミド 50 mL 中のプロモ - フェノール X I I (スキーム 4, 5.29 g, 17.55 mmol, 3 当量) を樹脂 (4.5 g, 5.85 mmol) に結合させた後、塩基として 7.28 g の K_2CO_3 を用いた基本手順 D により、中間体 X X I V が形成した。

【0259】

30

【化54】

エステル還元



40

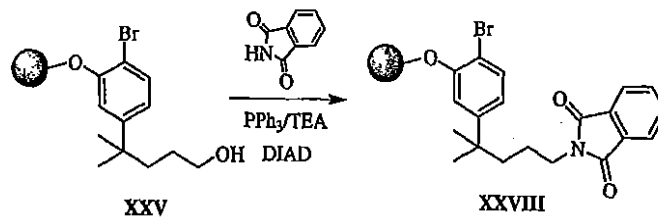
【0260】

樹脂接着剤エステル X X I V (4.5 g, 5.85 mmol) を乾燥テトラヒドロフランで 2 回洗浄し、窒素雰囲気下で乾燥テトラヒドロフラン 50 mL 中に懸濁させ、0 に冷却した。LAH (1 N のテトラヒドロフラン溶液を 50 mL) を徐々に加え、この混合物を冷却状態で 1 時間保持した。樹脂 X X V を注意深く濾過した後、乾燥テトラヒドロフラン (3 x)、テトラヒドロフラン/メタノール (3 x)、テトラヒドロフラン (3 x)、ジクロロメタン (3 x) を用いて洗浄し、次の工程に用いた。

【0261】

【化55】

ミツノブカップリング



【0262】

10

100 mLの乾燥テトラヒドロフラン中の8.61 g フタルイミド (58.5 mmol, 1.0当量)、7.67 gのトリフェニルホスフィン (29.25 mmol, 5当量)、及び4.3 mLのTEA (29.25 mmol, 5当量)の溶液を、樹脂接着剤XXVに加え、10分間振とうした。20 mLの乾燥テトラヒドロフラン中の5.76 mLのDIAD (58.5 mmol, 1.0当量)の溶液を滴下して加えた。前記混合物を室温で一晩振とうした。樹脂XXVIIIを濾過し、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、メタノール/ジクロロメタン、及びジクロロメタンで数回洗浄し、次の工程に用いた。

【0263】

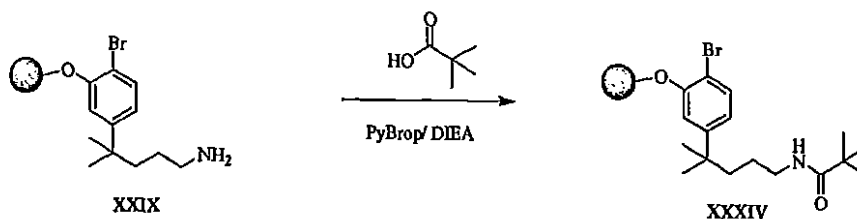
NH₂NH₂ (1 Mのテトラヒドロフラン溶液を50 mL)を用いた以下の基本手順Fにより樹脂XXVIIIのフタルイミド基を除去することにより、アミン樹脂XXIXが得られた。

20

【0264】

【化56】

アミド生成



30

【0265】

樹脂結合アミンXXIX (1.5 g, 1.95 mmol)を乾燥ジクロロメタン15 mL中に懸濁し、DIEA 2.72 mL (15.6 mmol, 8当量)を加えた後、ピバリン酸0.8 g (7.8 mmol, 4当量)、及びPyBrop 3.64 g (7.8 mmol, 4当量)を加えた。この混合物を室温で一晩振とうした。アミド樹脂XXXIVを濾過し、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、メタノール/ジクロロメタン、及びジクロロメタンで数回洗浄し、次の鈴木カップリング工程に用いた。化合物11の調整に関する実施例22において説明したように、基本手順D~Hを同様に用いて、ボロモネートXIVeを用いた鈴木カップリング、フタルイミド開裂、エチルイソシアネートを用いたウレア形成、及び樹脂開裂工程を行った。フラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、白色固体 (1.83 mg, 21%収率)の化合物35が得られた。M + 1 = 454。

40

【0266】

実施例34

1 - (4 - {2' - [(3 - エチル - ウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキシ - ビフェニル - 4 - イル} - 4 - メチル - ペンチル) - 3 - イソプロピル - ウレア (36)の調整樹脂結合剤アミンXXIX (1.5 g, 1.95 mmol, 実施例33において説明したように取得)を乾燥ジクロロメタン15 mL中に懸濁し、イソプロピルイソシアネート (1.68 mL, 2.0 mmol, ~1.0当量)を加えた。前記混合物を室温で一晩攪拌し、前記樹脂を濾過し、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、メタノール/ジクロロメ

50

タン、及びジクロロメタンを用いて数回洗浄し鈴木カップリング工程に用いた。化合物 11 の調整に関する実施例 22 において説明した反応と同様に基本手順 E ~ H に従って、ポロネート X I V d を用いた鈴木カップリング、フタルイミド開裂、イソプロピルイソシアネートを用いた尿素形成、及び樹脂開裂工程を行った。フラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、化合物 36 が白色粉末として得られた (14 mg, 16% 収率)。M + 1 = 455。

【0267】

実施例 35

1 - (4 - {3' - [(3 - エチル - ウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキシ - ビフェニル - 4 - イル} - 4 - メチル - ペンチル) - 3 - イソプロピルウレア (37) の調整

10

化合物 36 の調整に関する実施例 34 において説明したように、基本手順 D ~ H を用いて、樹脂結合剤 X I I I と、ポロン酸 X I V e 及びエチルイソシアネートとの反応を経ることにより、プロモ - フェノール X X I X から化合物 37 が得られた (21 mg, 3% 収率)。M + 1 = 455。

【0268】

化合物 38 及び 39 は、実施例 36 及び 37 の精製において、微量生成物として単離された。化合物 38 及び 39 は、エチルイソシアネートとは反応しなかった樹脂結合アルコール X X V (X X V I I I への光延反応において未反応であった化合物, スキーム 6 を参照) から形成され、化合物 36 の調整に関する実施例 34 において説明したように、工程 E ~ H を行った。

20

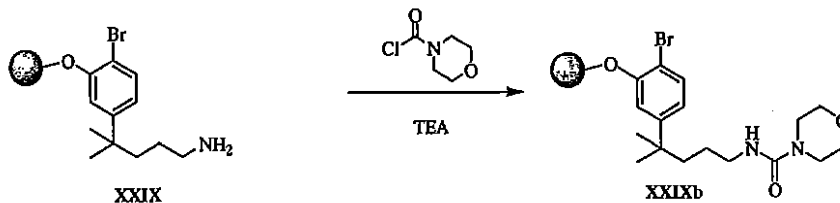
【0269】

実施例 38

モルホリン - 4 - カルボン酸 (4 - {3' - [(3 - エチル - ウレイド) - メチル] - 2 - ヒドロキシ - ビフェニル - 4 - イル} - 4 - メチル - ペンチル) - アミド (40) の調整

【0270】

【化 57】



30

【0271】

樹脂結合アミン X X I X (1.5 g, 1.95 mmol, 実施例 33 において記載したように取得) を 15 mL の乾燥ジメチルホルムアミドに懸濁し、4.07 mL の TEA (29 mmol, 15 当量) を加え、この混合物を 0 °C まで冷却した。4 - モルホリニルカルボニルクロライド (1.75 g, 11.7 mmol, 6 mmol) をゆっくり加え、この混合物を室温で一晩攪拌した。樹脂 X X I V b を濾過し、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、メタノール / ジクロロメタン、及びジクロロメタンを用いて数回洗浄し、鈴木カップリング工程において使用した。化合物 11 の調整に関する実施例 22 において説明したように、基本手順 D ~ H を同様に用いて、ポロネート X I V e を用いた前記鈴木カップリング、フタルイミド開裂、ウレア形成、及び樹脂開裂工程を行った。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、化合物 40 がオフホワイトの固体として得られた (92 mg, 10% 収率)。M + 1 = 483。

40

【0272】

実施例 39

化合物 41 ~ 70 の調整

化合物 41 ~ 70 は、以下に概説した基本手順 L に従って、ライブラリープレート形式

50

で調整された並行グループの一部である。

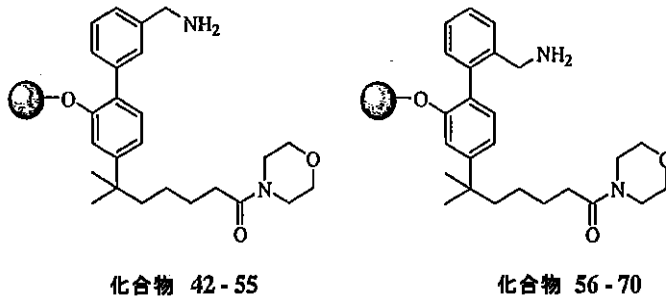
【0273】

L. プレート調整の一般的な方法 - アミド形成 X X I

樹脂結合剤脱保護ピアリールフェノール X V I I (中間体 X I I、ボロネート X I V d、及び X I V e から、基本手順 D ~ F によって調整)、及び 1 ウェルあたり 10 mg の樹脂 (0.013 mmol) を 96 ウェルプレートに分配した。

【0274】

【化58】



10

【0275】

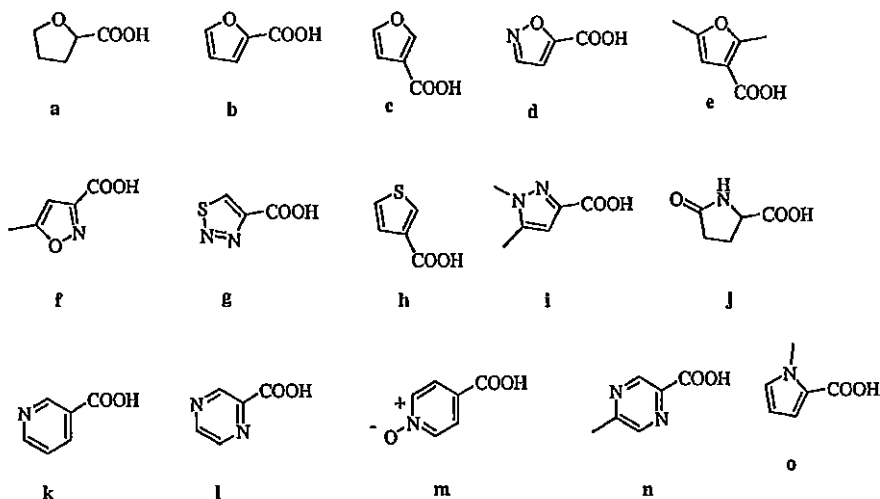
前記樹脂にジクロロメタン 400 μ l を加え、続いて D I E A 100 μ l、複素環式カルボン酸 X X a ~ X X n を 0.13 mmol (10 当量) を加え、更に P y B r o p を 61 mg (0.13 mmol, 10 当量) を加えた。前記プレートを室温で 24 時間攪拌した後、液体を除去し、ジクロロメタン、メタノール/ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、メタノール/ジクロロメタン、及びジクロロメタンで洗浄した。T F A /ジクロロメタン (600 μ l, 1 : 1) を用いて前記化合物を 96 ウェル深底プレートに分け、更なる精製をせずに試験に供した (得られたマススペクトルの結果を表 4 に示す)。

20

【0276】

【化59】

カルボン酸 Het-COOH XX:



30

40

【0277】

実施例 40

4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 3 - イルメチル] - メタンスルホンアミド (71) の調整化合物 2 の調整に関する実施例 14 において説明したように、基本手順 D、E、F、J、及び H を用いて、樹脂結合中間体 X I I I と、ボロン酸 X I V e 及び塩化メタンスルホンとの反応を経由することにより、プロモ - フェニル X I I から化合物 71 が得られた

50

。収率 17 mg (13%)。M + 1 = 489。

【0278】

実施例 4 1

4' - (1, 1 - ジメチル - 6 - モルホリン - 4 - イル - 6 - オキソ - ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 2 - イルメチル] - メタンスルホンアミド (72) の調整化合物 2 の調整に関する実施例 1 4 において説明したように、基本手順 D、E、F、J、及び H を用いて、樹脂結合中間体 X I I I と、ボロン酸 X I V d 及び塩化メタンスルホンとの反応を経由することにより、プロモ - フェニル X I I から化合物 7 2 が得られた。収率 2.2 mg (2%)、M + 1 = 489。

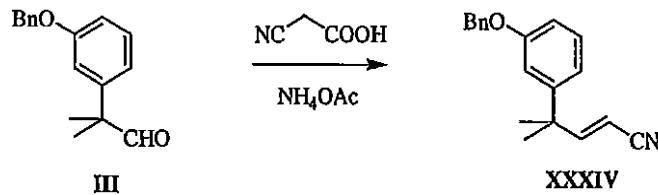
【0279】

実施例 4 2

(E) - 4 - (3 - (ベンジルオキシ) - フェニル) - 4 - メチルペント - 2 - エンニトリル (X X X I V) の調整

【0280】

【化 6 0】



10

20

【0281】

トルエン (1.2 L) 中のベンジルオキシアルデヒド I I I (320 g, 1.26 mol) の溶液に、ピリジン (600 mL)、酢酸アンモニウム (15 g, 0.19 mol)、及びシアノ酢酸 (200 g, 2.35 mol) を加え、この混合物を 72 時間還流した。この反応物を酢酸エチル (3.5 L) で希釈し、水 (2 L) で洗浄し、1 N HCl を用いて (水相の pH が酸性になるまで) 洗浄し、食塩水 (1 L) で洗浄し、更に有機相を乾燥させて、減圧下で濃縮することにより、シアノ化物 X X X I V が 317 g (91%) 得られた。M + 1 = 278。

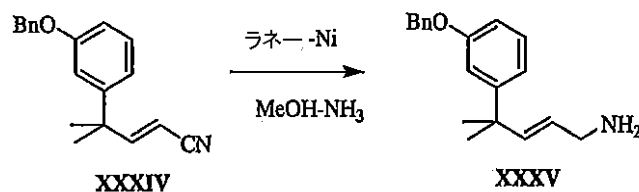
【0282】

実施例 4 3

(E) - 4 - (3 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 4 - メチルペント - 2 - エン - 1 - アミン (X X X V) の調整

【0283】

【化 6 1】



30

40

【0284】

メタノール (750 mL) 中のニトリル誘導体 X X X I V (120 g, 0.43 mmol)、ラネーニッケル (30 mL)、及びアンモニアを水素添加装置に設置し、15 psi 圧力の水素ガスを 60 で 12 時間適用させた。反応塊を濾過し、濾液を減圧で濃縮することにより、粗精製アミン X X X V が 110 g (92%) 得られた。M + 1 = 282。

【0285】

実施例 4 4

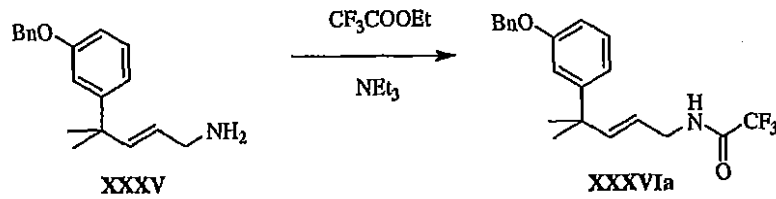
N - (4 - (3 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 4 - メチルペンチル) - 2, 2, 2

50

- トリ - フルオロアセトアミド (X X X V I a) の調整

【 0 2 8 6 】

【 化 6 2 】



10

【 0 2 8 7 】

アセトニトリル (1 . 5 L) 中のアミン X X X V (1 9 6 g , 0 . 6 9 m o l) の 0 攪拌溶液に、トリエチルアミンを加えた後、 CF_3COOEt (1 1 7 g) を 6 0 分かけて滴下して加えた。この反応物を室温で 1 時間攪拌した。アセトニトリルを蒸留除去した。前記粗精製残渣に水を加え、酢酸エチル (3 x 5 0 0 m L) で抽出した。一つに纏めた前記有機相を食塩水 (5 0 0 m L) で洗浄し、乾燥濃縮することにより、粗精製アミド X X X V I a が 2 5 0 g 得られた。M + 1 = 3 7 8。

【 0 2 8 8 】

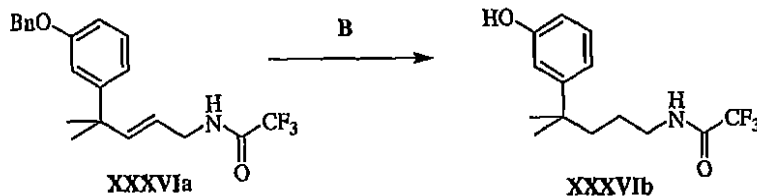
実施例 4 5

2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - (4 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - ペンチル) - アセトアミド (X X X V I b) の調整

20

【 0 2 8 9 】

【 化 6 3 】



30

【 0 2 9 0 】

基本手順 B を用いて、X X X V I a から化合物 X X X V I b が得られた。収率 9 4 %、M + 1 = 2 9 0。

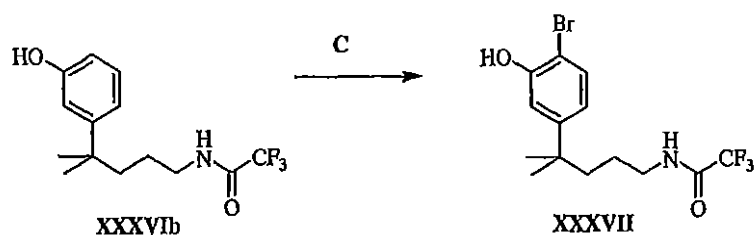
【 0 2 9 1 】

実施例 4 6

2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - (4 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - ペンチル) - アセトアミド (X X X V I I) の調整

【 0 2 9 2 】

【 化 6 4 】



40

【 0 2 9 3 】

基本手順 C を用いて X X X V I b から化合物 X X X V I I が得られた。収率 6 3 %、M + 1 = 3 6 8。

50

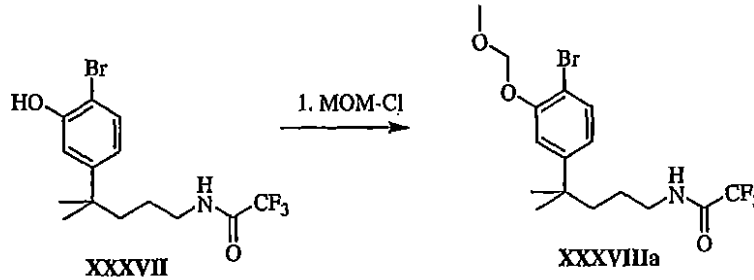
【0294】

実施例47

N-(4-(4-ブロモ-3-(メトキシメトキシ)フェニル)-4-メチルペンチル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(XXXVIIIIa)の調整

【0295】

【化65】



10

【0296】

ジクロロメタン(150 mL)中のXXXVII(10 g, 27.3 mmol, 1.0当量)及びジイソピルエチルアミン(14.2 mL, 81.8 mmol, 3.0当量)の0の溶液に、クロロメチルメチルエーテル(4.2 mL, 54.5 mmol, 2.0当量)を窒素雰囲気下でゆっくり加えた。前記混合物を室温までゆっくり温め、さらに2.5時間攪拌した。LC/MSにおいて、定量的な変換が示された。水(150 mL)を加え、有機相を分離し、1N HCl及び食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下でジクロロメタンを除去し、粗精製生成物XXXVIIIIaが白色固体して得られた。

20

収率: 99.8%、98%純度、M + H₂O = 429。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 7.45(d, J = 8.5, 1H), 7.07(d, J = 2.2, 1H), 6.84(dd, J = 8.6, 2.2, 1H), 6.19(bs, 1H), 5.23(s, 2H), 3.53(s, 3H), 3.26(q, J = 6.9, 2H), 1.61(m, 2H), 1.35(m, 2H), 1.29(s, 6H)。

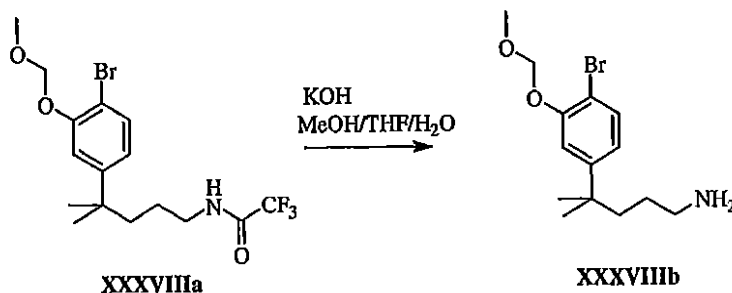
【0297】

実施例48

4-(4-ブロモ-3-(メトキシメトキシ)フェニル)-4-メチルペンタン-1-アミン(XXXVIIIIb)の調整

【0298】

【化66】



40

【0299】

メタノール(10 mL)及びテトラヒドロフラン(5 mL)の混合物溶液中のXXXVIIIIa(1.0 g, 2.43 mmol, 1.0当量)に、KOH水溶液(1 M, 5 mL)を加えた。前記反応混合物を室温で3時間攪拌した。前記溶媒を減圧下で除去し、残渣を水/酢酸エチル(50 mL/50 mL)中に分配した。前記有機相を分離し、水及び食塩水で洗浄し、更に無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。酢酸エチルを減圧下で除去する

50

ことにより、粗精製生成物である淡黄色の油が得られた。

収率：99%、98%純度、 $M + 1 = 316$ 。

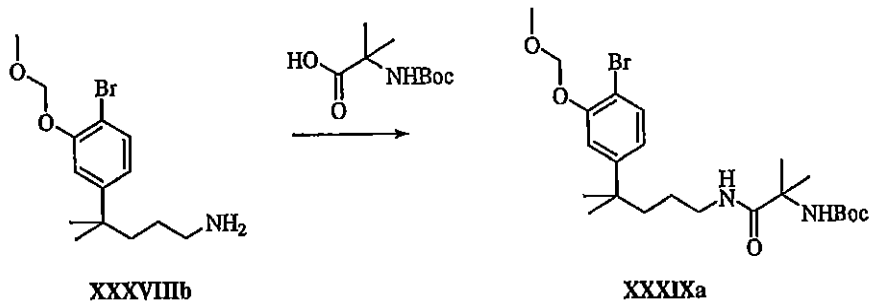
【0300】

実施例49

1-(4-(4-プロモ-3-(メトキシメトキシ)フェニル)-4-メチルペンチル-アミノ)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イルカルバメート(XXXIXa)の調整

【0301】

【化67】



10

【0302】

アセトニトリル(20 mL)中、XXXVIIb(0.76 g, 2.43 mmol, 1.0当量)、TBTU(プロモ-トリスピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート, 1.17 g, 3.65 mmol, 1.5当量)、及び2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-メチルプロパン酸(0.74 g, 3.65 mmol, 1.5当量)の混合物に対して、0においてジイソピルエチルアミン(1.3 mL, 7.29 mmol, 3.0当量)を加えた。前記反応混合物を室温で16時間攪拌した。酢酸エチル(50 mL)及び水(50 mL)を加え、更に有機相を分離し、1N HCl及び食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。酢酸エチルを減圧下で除去し、この生成物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン 30/70~50/50)で精製した。生成物XXXIXaはわずかに着色した油として得られた。収率：86.8%、98%純度、 $M + 1 = 501$ 。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.43 (d, $J = 8.7$, 1H), 7.09 (d, $J = 2.0$, 1H), 6.85 (dd, $J = 8.4, 2.1$, 1H), 6.38 (bs, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.86 (bs, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.14 (q, $J = 6.6$, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.41 (s, 9H), 1.27 (s, 6H), 1.21~1.29 (m, 2H)

30

【0303】

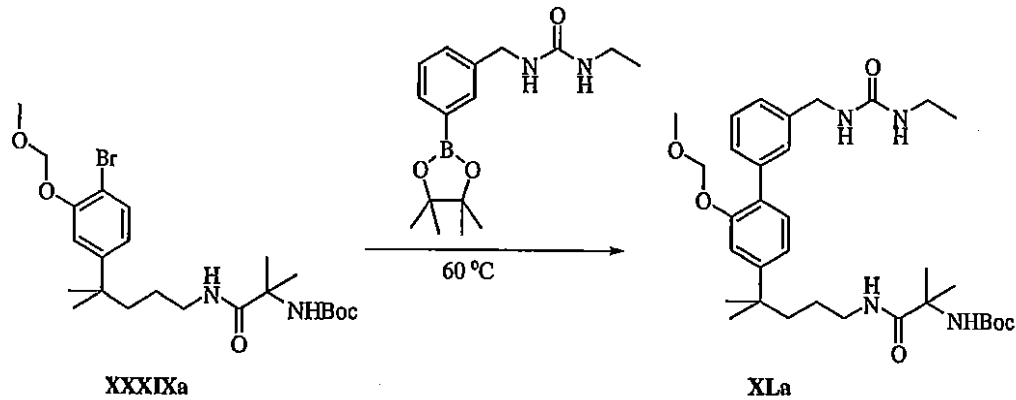
実施例50

tert-ブチル-1-(4-(3'((3-エチルウレイド)メチル)-2-(メトキシメトキシ)-ビフェニル-4-イル)-4-メチルペンチルアミノ)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イルカルバメート(XLa)の調整

40

【0304】

【化 6 8】



10

【0305】

テトラヒドロフラン / H_2O (100 / 1 mL) 中、XXXIXa (1.01 g, 2.02 mmol, 1.0 当量)、1-エチル-3-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)ウレアXIVf (0.93 g, 3.03 mmol, 1.5 当量)、酢酸パラジウム (0.068 g, 0.3 mmol, 0.15 当量)、S-PHOS (0.123 g, 0.3 mmol, 1.5 当量)、及びリン酸カリウム (1.29 g, 6.06 mmol, 3.0 当量) の混合物を窒素を用いて2分間脱気した後、反応混合物を窒素雰囲気下で16時間60 で加熱した。テトラヒドロフランを減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル / H_2O (各100 mL) で分配した。前記有機相を分離し、水及び食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (5%メタノール含有ジクロロメタン) で精製し、97%の純粋な生成物XLaが無色の油として得られた。収率33%、97%純度、 $M+1=599$ 。

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.45 (s, 1H), 7.44 (d, $J=8.1$, 1H), 7.36 (t, $J=7.6$, 1H), 7.26 (b, 1H), 7.23 (d, $J=8.2$, 1H), 7.14 (d, $J=2.0$, 1H), 7.04 (dd, $J=8.1, 2.0$, 1H), 6.40 (bs, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.96 (bs, 1H), 4.69 (bt, $J=6.6$, 1H), 4.42 (d, $J=6.2, 2$ H), 4.37 (bt, $J=6.6$, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.14~3.25 (m, 4H), 1.65 (m, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.41 (s, 9H), 1.33 (m, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.12 (t, $J=7.4$, 3H)。

30

【0306】

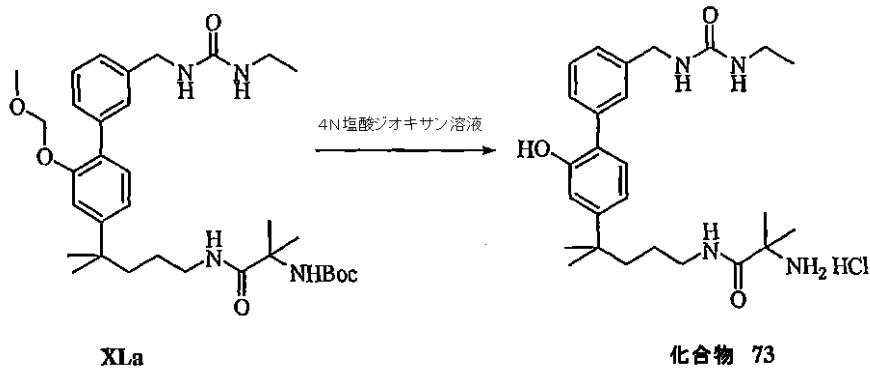
実施例 51

2-アミノ-N-(4-(5'-(3-エチルウレイド)メチル)-2-ヒドロキシシビフェニル-4-イル)-4-メチルペンチル)-2-メチルプロパンアミド塩酸塩(73)の調整

【0307】

40

【化69】



10

【0308】

ジクロロメタン (3 mL) 中の XLa (0.20 g, 0.40 mmol, 1.0 当量) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、HCl / ジオキサン (4 M, 10 mL) をゆっくり加えた。前記反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。前記溶媒を減圧下で除去し、残渣を倍散し、テトラヒドロフラン及びエーテルで洗浄した。収率: 99.2%、97% 純度、 $M + 1 = 455$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 9.36 (bs, 1H), 8.25 (t, $J = 5.6$, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 6.9$, 1H), 7.31 (t, $J = 7.8$, 1H), 7.15 (d, $J = 8.6$, 1H), 7.14 (d, $J = 7.6$, 1H), 6.93 (d, $J = 1.5$, 1H), 6.83 (dd, $J = 8.0, 1.5$, 1H), 6.38 (bs, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.99 ~ 3.09 (m, 4H), 1.56 (m, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.24 (s, 6H), 1.21 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.1$, 3H)。

20

【0309】

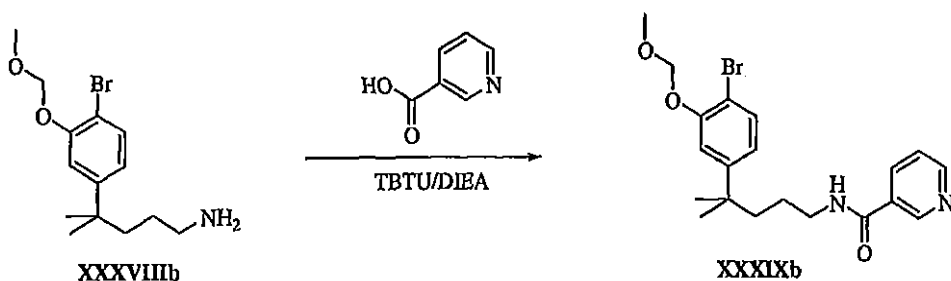
実施例 52

N-(4-(4-ブロモ-3-(メトキシメトキシ)フェニル)-4-メチルペンチル)-ニコチンアミド (XXXXIXb) の調整

30

【0310】

【化70】



40

【0311】

アセトニトリル (20 mL) 中、XXXXVIIb (1.38 g, 4.38 mmol, 1.0 当量)、TBTU (プロモ-トリス-ピロリジノ-ホスホニウム-ヘキサフルオリン酸塩, 2.11 g, 6.57 mmol, 1.5 当量)、及びニコチン酸 (0.81 g, 6.57 mmol, 1.5 当量) の混合物に、ジイソビルエチルアミン (2.34 mL, 13.14 mmol, 3.0 当量) を 0 で加えた。前記反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。酢酸エチル (50 mL) 及び水 (50 mL) を加え、更に有機相を分離し、水及び食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。酢酸エチルを減圧下で除去し、生成物をカラムクロマトグラフィー (メタノール / ジクロロメタン, 0 ~ 5%) で精製した

50

。生成物 XXXIXb はわずかに着色した油として得られた。収率：63%、95% 純度、 $M + 1 = 421$ 。

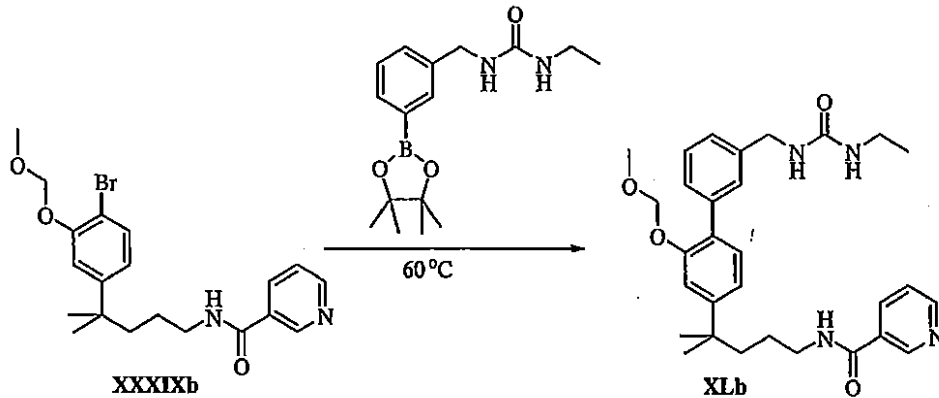
【0312】

実施例 53

N - (4 - (5' - ((3 - エチルウレイド)メチル) - 2 - (メトキシメトキシ) - ビフェニル - 4 - イル) - 4 - メチルペンチル)ニコチンアミド (XLb) の調整

【0313】

【化71】



10

20

【0314】

テトラヒドロフラン / H_2O (100 / 0.2 mL) 中、XXXIXb (0.75 g, 1.786 mmol, 1.0 当量)、1 - エチル - 3 - ((3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ベンジル)ウレアXIVf (0.814 g, 2.68 mmol, 1.5 当量)、酢酸パラジウム (0.080 g, 0.36 mmol, 0.2 当量)、S - PHOS (0.146 g, 0.36 mmol, 0.2 当量)、及びリン酸カリウム (1.14 g, 5.36 mmol, 3.0 当量) の混合物を窒素で2分間脱気した後、窒素雰囲気下60 で6時間加熱した。テトラヒドロフランを減圧下で除去した後、残渣を酢酸エチル / H_2O (各100 mL) で分配した。有機相を分離し、水及び食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (5%メタノール含有ジクロロメタン) で精製した。生成物は無色の油として得られた。収率19%、100%純度、 $M + 1 = 519$ 。

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.92 (d, $J = 1.5$, 1H), 8.67 (t, $J = 2.3$, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 1.9$, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.1, 1.9$, 1H), 6.48 (bs, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.98 (bs, 1H), 4.58 (b, 1H), 4.37 (d, $J = 5.0$, 2H), 3.38 (q, $J = 6.1$, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 1.68 ~ 1.72 (m, 2H), 1.39 ~ 1.48 (m, 2H), 1.34 (s, 6H), 1.07 (t, $J = 7.3$, 3H)。

40

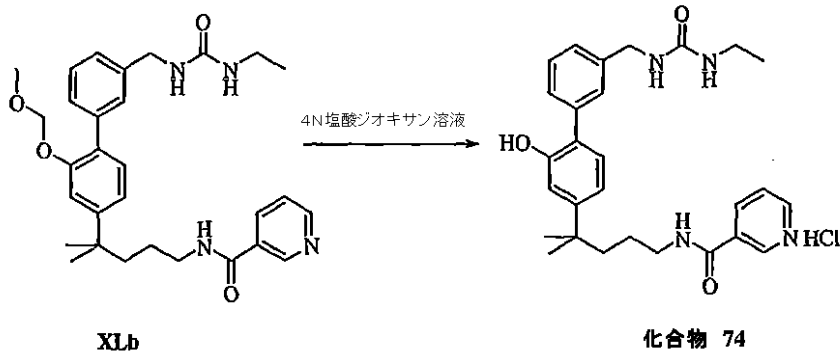
【0315】

実施例 54

N - (4 - (5' - ((3 - エチルウレイド)メチル) - 2 - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) - 4 - メチルペンチル)ニコチンアミド塩酸塩 (74) の調整

【0316】

【化72】



10

【0317】

ジクロロメタン (3 mL) 中、XLb (0.15 g, 0.29 mmol, 1.0 当量) の溶液に、HCl / ジオキサン (4 M, 10 mL) をゆっくり加えた。前記反応混合物を室温で16時間攪拌した。前記溶媒を減圧下で除去し、残渣を倍散してジクロロメタン、テトラヒドロフラン、及びエーテルで洗浄し、真空オープンで乾燥した (50 °C, 48 時間)。収率: 95%、99% 純度、M + 1 = 475。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.35 (b, 1H), 9.10 (bs, 1H), 8.83 (bs, 1H), 8.45 (bs, 1H), 7.77 (bs, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.37 (d, J = 5.6, 1H), 7.30 (t, J = 9.6, 1H), 7.13 (d, J = 8.1, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.85 (d, J = 9.6, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.01 (q, J = 7.1, 2H), 1.60 ~ 1.66 (m, 2H), 1.30 ~ 1.38 (m, 2H), 1.26 (s, 6H), 0.98 (t, J = 7.2, 3H)。

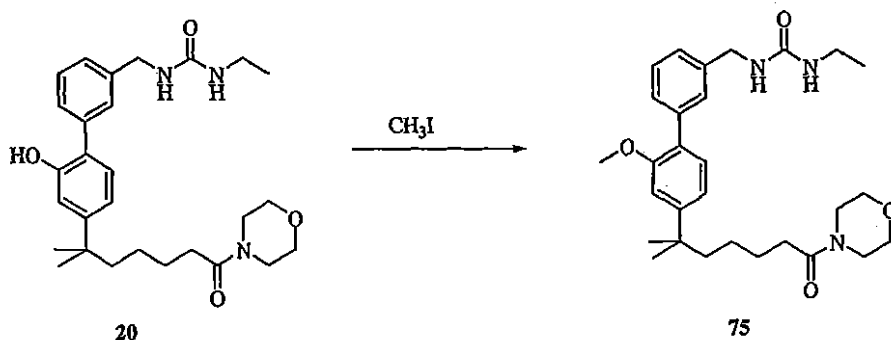
20

【0318】

1-エチル-3-(2'-メトキシ-4'-(2-メチル-7-モルホリノ-7-オキソヘプタン-2-イル)ピフェニル-3-イル)メチル)ウレア (75) の調整

【0319】

【化73】



30

【0320】

アセトニトリル (3 mL) 中、20 (0.1 g, 0.208 mmol, 1.0 当量)、ヨードメタン (0.05 mL, 0.832 mmol, 4.0 当量)、及び K₂CO₃ (0.115 g, 0.832 mmol, 4.0 当量) の混合物を 60 °C で一晩加熱した。LC / MS において、SM / 生成物 ~ 1 / 1 が観察された。更に K₂CO₃ (0.2 g, 1.45 mmol, 7 当量) 及びヨードメタン (0.2 mL, 3.21 mmol, 15.4 当量) を加え、この混合物を再び 60 °C で一晩加熱した。アセトンを減圧下で除去した後、残渣を水 / 酢酸エチルで分配した。前記水相を酢酸エチル (2 x 20 mL) で抽出し、有機相を一つにまとめて水 (20 mL) 及び食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水 K₂CO₃ で乾燥させた。前記溶媒を減圧下で除去した後、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 60 ~ 100% の酢酸エチル含有ヘキサン) で精製した。収率: 23%、98%

40

50

純度、 $M + 1 = 496$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.46 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 7.6$, 1H), 7.36 (t, $J = 7.6$, 1H), 7.24 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.23 (d, $J = 7.6$, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.1, 1.5$, 1H), 6.92 (d, $J = 1.5$, 1H), 4.59 (t, $J = 5.5$, 1H), 4.42 (d, $J = 5.5$, 2H), 4.25 (t, $J = 5.5$, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.61 (m, 4H), 3.57 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.25 (t, $J = 7.6$, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.34 (s, 6H), 1.15 (m, 2H), 1.13 (t, $J = 7.1$, 3H)。

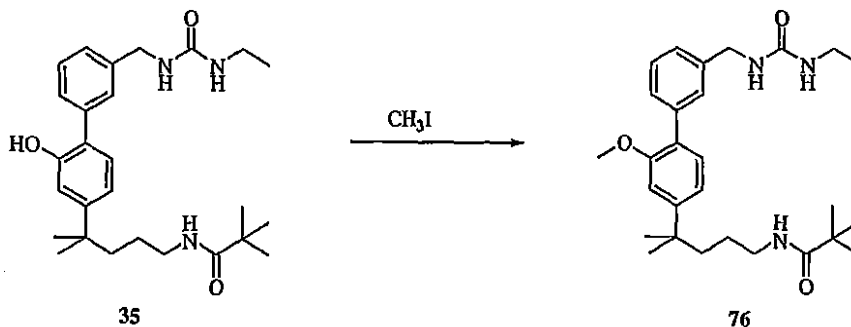
10

【0321】

N-(4-(5'-(3-エチルウレイド)メチル)-2-メトキシビフェニル-4-イル)-4-メチル-ペンチル)ピバル酸アミド(76)の調整

【0322】

【化74】



20

【0323】

アセトン(5 mL)中、35(0.23 g, 0.508 mmol, 1.0当量)、ヨードメタン(0.13 mL, 2.1 mmol, 4.1当量)、及び K_2CO_3 (0.56 g, 4.06 mmol, 8.0当量)の混合物を70で24時間加熱した。LC/MSにおいて完全な変換が示された。アセトンを減圧下で除去し、更に残渣を水/酢酸エチルに分配した。前記水相を酢酸エチル(2 x 20 mL)で抽出し、更に一つに纏めた有機相を水(20 mL)及び食塩水(20 mL)で洗浄し、無水 K_2CO_3 で乾燥させた。前記溶媒を減圧下で除去し、さらに残渣をカラムクロマトグラフィー(中性アルミニウムゲル, 0~3%メタノール含有ジクロロメタン)で精製した。収率: 63%、99%純度、 $M + 1 = 468$ 。

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.43 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 7.6$, 1H), 7.33 (t, $J = 7.6$, 1H), 7.21 (d, $J = 8.0$, 1H), 7.21 (d, $J = 7.6$, 1H), 6.95 (dd, $J = 8.0, 1.5$, 1H), 6.90 (d, $J = 1.5$, 1H), 5.60 (bt, 1H), 5.02 (bt, 1H), 4.69 (bt, 1H), 4.37 (d, $J = 4.0$, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.14 (m, 4H), 1.63 (m, 2H), 1.33 (s, 6H), 1.29 (m, 2H), 1.15 (s, 9H), 1.07 (t, $J = 7.1$, 3H)。

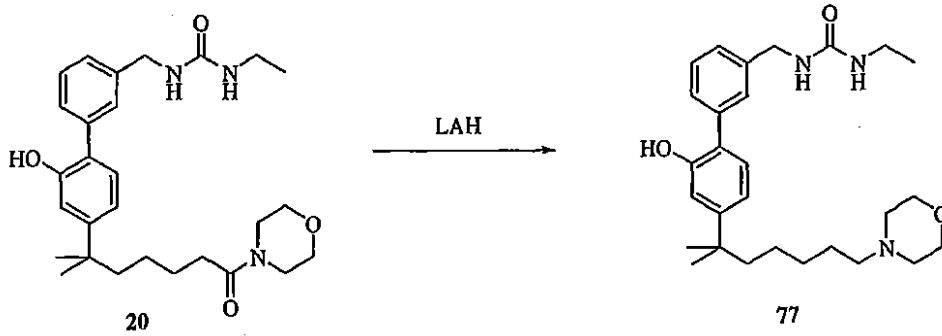
40

【0324】

1-エチル-3-(2'-ヒドロキシ-4'-(2-メチル-7-モルホリノヘプタン-2-イル)ビフェニル-3-イル)メチル)ウレア(77)の調整

【0325】

【化75】



10

【0326】

窒素雰囲気下、0 °Cにおいて、テトラヒドロフラン(10 mL)中、20(0.2 g, 0.416 mmol, 1.0当量)の溶液に、水素化アルミニウムリチウム(1.0 MのTHF溶液を1.6 mL, 1.60 mmol, 4.0当量)を加えた。前記混合物を2.5時間かけて室温までゆっくり温め、LC/MSにおいて前記反応物が完了していることが示された。氷片(ice chips)で前記反応物をクエンチし、水/酢酸エチルを加えた。水相を酢酸エチル(2 x 20 mL)で抽出し、一つに纏めた有機相を水(20 mL)及び食塩水(20 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。前記溶媒を減圧下で除去し、さらに残渣をカラムクロマトグラフィー(中性アルミニウムゲル、2%メタノール含有ジクロロメタン)で精製した。収率: 98%、99%純度、M+1 = 468。

20

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 9.30(s, 1H), 7.39(s, 1H), 7.38(d, J = 5.0, 1H), 7.30(t, J = 7.5, 1H), 7.14(d, J = 8.0, 1H), 7.13(d, J = 5.0, 1H), 6.90(d, J = 1.8, 1H), 6.83(dd, J = 7.6, 1.8, 1H), 6.29(t, J = 5.6, 1H), 5.86(t, J = 5.6, 1H), 4.22(d, J = 6.1, 2H), 3.52(m, 4H), 3.02(m, 2H), 2.28(bs, 4H), 2.17(m, 2H), 1.55(m, 2H), 1.34(m, 2H), 1.23(s, 6H), 1.21(m, 2H), 1.09(m, 2H), 0.99(t, J = 7.0, 3H)

30

元素分析:

C₂₈H₄₁N₃O₃, 0.5 H₂O

理論値: %C 70.55; %H 8.88; %N 8.82

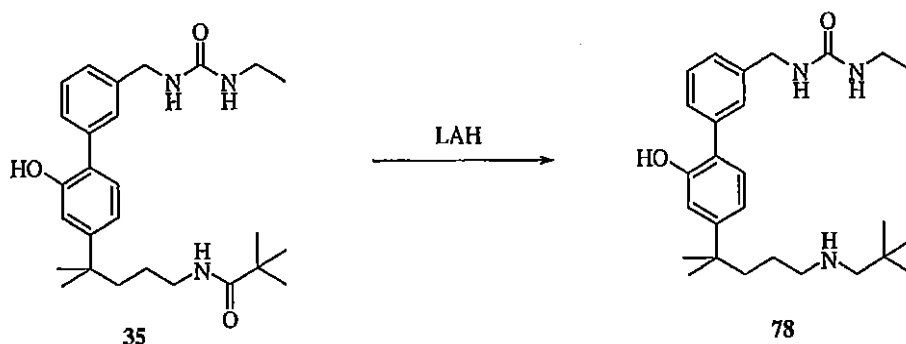
実測値: %C 70.25; %H 8.66; %N 8.62。

【0327】

1-エチル-3-((2'-ヒドロキシ-4'-(2-メチル-5-(ネオペンチルアミノ)ペンタン-2-イル)ピフェニル-3-イル)メチル)ウレア(78)の調整

【0328】

【化76】



40

【0329】

窒素雰囲気下、0 °Cにおいて、テトラヒドロフラン(10 mL)中、35(0.1 g,

50

0.22 mmol, 1.0 当量) の溶液に、水素化アルミニウムリチウム (THF の 1.0 M 溶液 1.76 mL、1.76 mmol、4.0 当量) を加えた。前記混合物を 2.5 時間かけてゆっくり室温まで温めた。前記反応を氷片でクエンチした後、水及び酢酸エチルを加えた。前記水相を酢酸エチル (2 x 20 mL) で抽出し、一つに纏めた有機相を水 (20 mL) 及び食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥した。前記溶媒を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、2 ~ 10 % メタノール含有ジクロロメタン) で精製した。

収率: 16 %、96 % 純度、M + 1 = 440。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.36 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.22 (d, J = 6.5, 1H), 7.09 (d, J = 7.5, 1H), 6.85 ~ 6.88 (m, 2H), 4.98 (b, 1H), 4.63 (b, 1H), 4.31 (d, J = 5.1, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.54 (t, J = 7.6, 2H), 2.32 (s, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.10 (t, J = 7.2, 3H), 0.86 (s, 9H)。

【0330】

生物学的検定法

in vitro の方法

hCB1 及び hCB2 受容体結合及び [³⁵S]GTP S 結合による受容体仲介性刺激に対する膜の調整

チャニーズハムスター卵巣細胞 (CHO-K1) を hCB1 又は hCB2 を用いて安定にトランスフェクションし、冷却 PBS で 2 回洗浄し、500 cm² の組織培養プレートから擦り取り、さらに 1000 x g で 10 分間の遠心分離によりペレット化した。上清を捨て、前記ペレットを Tris 試験緩衝液 (50 mM Tris HCl, pH 7.8, 1.0 mM EGTA, 5.0 mM MgCl₂, 10 µg/mL ロイペプチン、10 µg/mL ペプスタチン A, 200 µg/mL パシトラシン、及び 0.5 µg/mL アプロチニン含有) に再懸濁し、1 の設定で 20 秒間 Polytron ホモジナイザー (Brinkmann) を用いてホモジナイズし、4 において 38,000 x g で 20 分間遠心分離した。前記ペレットを Tris 試験緩衝液に再懸濁し、次の使用のために 1 mg タンパク質/mL の一定量で -80 で保存した。

【0331】

[³⁵S]GTP S 結合のカンナビノイド受容体仲介性刺激に対するラット小脳膜の調整

ラット小脳を摘出し、ホモジネート緩衝液 (3 mM MgCl₂ 及び 1 mM EGTA 含有 50 mM Tris HCl, pH 7.4) 中に入れ、1 に設定した Polytron ホモジナイザーを用いて 20 秒間ホモジナイズし、4 において 48,000 x g で 10 分間遠心分離した。この上清を除去し、前記ペレットをホモジナイザー緩衝液に再懸濁し、4 において 48,000 x g で 10 分間遠心分離した。前記上清を除去し、ペレットを 3 mM MgCl₂ 及び 0.2 mM EGTA 含有 50 mM Tris HCl, pH 7.4 に再懸濁し、次に使用するために、1 mg タンパク質/mL の一定量で -80 で保存した。

【0332】

試験化合物による CB 受容体結合の阻害

緩衝液 A (50 mM Tris HCl, pH 7.0, 5.0 mM MgCl₂, 1.0 mM EGTA、及び 1.0 mg/mL 脂肪酸を含まないウシ血清アルブミン) 中、クロール化ヒト CB1 又は CB2 受容体発現細胞から調整した膜と共に、0.2 ~ 0.6 nM (34,000 ~ 100,000 dpm) の [³H]CP55940 をインキュベートすることにより結合試験を行った。hCB2 結合試験に対しては室温で 60 分間、又は hCB1 試験に対しては 30 で 120 分間インキュベーションした後、0.5 % (w/v) PEI 及び 0.1 % BSA 水溶液中に一晩事前に浸した GF/C フィルターを通して前記試験物を濾過した。前記フィルターを冷却洗浄緩衝液 (50 mM Tris HCl, pH 7

10

20

30

40

50

・0, 5.0 mM MgCl₂, 1.0 mM EGTA、及び0.75 mg/mLの脂肪酸を含まないウシ血清アルブミン) 1 mLで6回洗浄し、30 µLのMicroScint 20を各フィルターに加え、フィルター上の放射能をシンチレーション分光法によって測定した。非特異的結合は10 µM WIN 55212-2の存在下により測定した。

【0333】

[³⁵S]GTP S結合によるカンナビノイド受容体仲介性刺激

100~150 pM [³⁵S]GTP S、150 mM NaCl、45 mM MgCl₂、3 mM GDP、0.4 mM DTT、1 mM EGTA、1 mg/mL 脂肪酸を含まないBSA、25 µgの膜タンパク質及びアゴニストを含む全容積250 µの緩衝液Aの混合物中、96ウェルのBasic Flashplates (Perkin Elmer) における、[³⁵S]GTP S結合によるhCB1仲介性刺激を測定した。室温で2時間のインキュベーション後、前記プレートを4 において800 x gで5分間遠心分離し、Topcount (Perkin Elmer) を用いたシンチレーション分光法により、前記膜に結合した放射能を測定した。

10

【0334】

前記方法と同様に(試験混合物が10 mM GDを含むものであることと、インキュベーション時間が6時間であることを除いては前記反応と同様)、hCB2仲介性[³⁵S]GTP S結合を測定した。96ウェルBasic Flashplates (Perkin Elmer) 中、40~60 pM [³⁵S]GTP S、ホモジネート試験緩衝液(50 mM Tris-HCl, 3 mM MgCl₂, 0.2 mM EGTA)、100 mM NaCl、10 mM MgCl₂、100 mM GDP、20 µgホモジナーゼタンパク質/ウェル及びアゴニストを含む総容積250 µLの混合物において、に対してラット小脳ホモジナーゼ中の[³⁵S]GTP S結合を測定した。30 において2時間のインキュベーション後、前記プレートを4 において800 x gで5分間遠心分離し、Topcount (Perkin Elmer) を用いたシンチレーション分光法により、前記膜に結合した放射能を測定した。

20

【0335】

1978年DeLeanらより説明された4パラメーター方程式の3パラメーター変法(スロープを1.0に固定)を用いたシグモイド滴定曲線の自動非線形回帰分析により導き出したIC₅₀値のCheng-Prusoff補正により、受容体結合実験におけるK_i値を決定した。機能分析におけるEC₅₀値もまた、4パラメーター方程式の3パラメーター変法を用いたシグモイド滴定曲線の自動非線形回帰分析から導いた。

30

【0336】

文献

Cheng, Y.-C. and W.H. Prusoff. Relationship the inhibition constant (K_i) and concentration of inhibitor which causes 50 percent inhibition (I₅₀) of an enzymatic reaction (Biochem. Pharmacol. 22: 3099-3108 (1973))。

40

DeLean, A.P., P.J. Munson, and Rodbard, Simultaneous analysis of families of sigmoidal curves: Application to bioassay, radioligand assay, and physiological dose-response curves (Am. J. Physiol. 235: E97-E102 (1978))。

【0337】

in vitroの結果

表4に記載した化合物1~78は、ヒトクローン化CB1及びCB2受容体への親和性について試験した。試験を行ったすべてのリガンドは、0.1~5000 nMの親和性の

50

範囲でヒトCB1及び/又はCB2受容体に結合した。これらのリガンドは、CB1対CB2で、様々な程度の選択性を示した。選択性リガンドの機能的な能力もまた、*in vitro*で評価した。これらの化合物はCB1及び/又はCB2受容体でアゴニスト活性を示すことが見出された。例えば化合物12 (K_i (CB1) = 1.6 nM, K_i (CB2) = 0.56 nM) は、*in vitro*においてCB1受容体アゴニスト効果 (EC_{50} = 15.5 nM) 及び *in vitro*においてCB2受容体アゴニスト効果 (EC_{50} = 15.2 nM) を有することが見出された。化合物15 (K_i (CB1) = 1.1 nM, K_i (CB2) = 0.40 nM) は、*in vitro*においてCB1受容体アゴニスト効果 (EC_{50} = 29.1 nM) 及び *in vitro*においてCB2受容体アゴニスト効果 (EC_{50} = 5.1 nM) を有することが見出された。

10

【0338】

*in vivo*の方法

カタレプシーリング試験

5.5センチメートルリングから成る装置を16センチメートルの高さにおいてリングスタンドに設置した。雄ICRマウス(20~25g)に試験化合物又は溶媒を投与(*i.p.*)した後、60分又は90分間、リングに置いた。マウスの正常行動は歩き回り、前記リングについて調査することである。カタレプシーは前記マウスが静止したままの場合に見られた。前記マウスの静止時間(5分間の試験セッション中の秒数)を測定した。

【0339】

落下又はジャンプしたマウスは5の「脱出」とした。前記試験の2.5分の前に5の「脱出」が起こった場合、前記データは無視した。静止時間を前記試験時間で割った値を静止指数(%カタレプシー)とした(P. Little et al. *Pharmac. Biochem. & Behavior* 1989, 32, 661-666)。CB1受容体が精神活性に関与すると考慮されたため、前記カタレプシーリング試験はCB1活性の *in vivo*における優れたスクリーニングである。

20

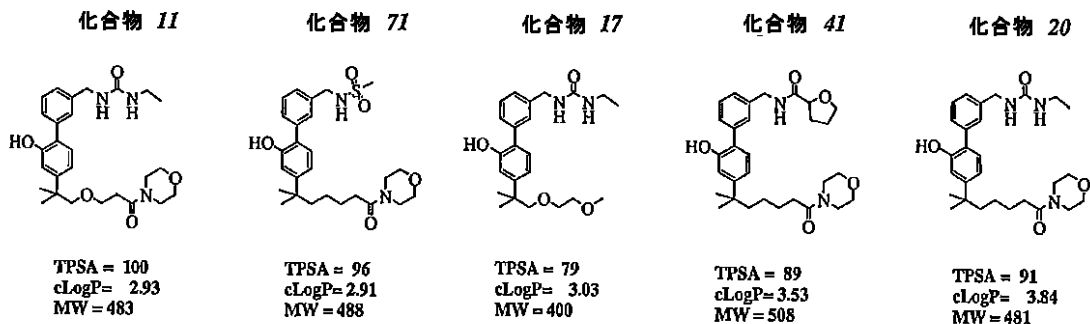
【0340】

【表1】

表1: カタレプシーリング試験の結果(腹腔内投与でmg/kgを処理)

化合物	% カタレプシー @ 30 mg/kg	% カタレプシー @ 100 mg/kg
溶媒	1.11 ± 0.61	0.83 ± 0.78
11	6.65 ± 1.87	18.80 ± 3.33
71	3.38 ± 2.75	24.65 ± 3.36
17	12.21 ± 2.79	47.93 ± 5.98
41	13.07 ± 2.85	58.78 ± 7.95
20	3.07 ± 1.15	5.05 ± 1.81
WIN @ 10mg/kg	51.64 ± 2.69	-

30



40

【0341】

神経障害性の痛み

動物の処理

50

雄 Sprague-Dawley ラット (120 ~ 250 g, Harlan laboratories, オハイオ州コロンビア) を対で飼育し、試験期間中は水及び餌を自由摂取させた。室温と湿度はそれぞれ 21 及び 70 % に維持した。左 L5 脊髄神経を強く結紮することにより神経障害を引き起こした (Kim and Chung, 1992: LaBuda and Fuchs, 2000a, 2000b, LaBuda, Donahue and Fuchs, 2001)。簡潔に述べると、左 L4 ~ L6 脊髄神経を処理するために、動物をうつぶせ位に設置した。拡大レンズの元、およそ 3 分の 1 の L6 横突起を除去した。前記 L5 脊髄神経を同定し、さらに注意深く隣接する L4 脊髄神経から切開した後、6 - 0 のシルク縫合により強く結紮した。前記創傷を消毒液で処理し、前記筋肉層を縫合し、前記創傷を創傷クリップで閉じた。偽操作手術コントロールを同様の方法で処理したが、L5 脊髄神経は暴露しなかった。飼育条件及び実験方法はすべて、IASP 及び Adolor Corporation Animal Care and Use Committee の倫理的ガイドラインに沿って行った。

10

20

30

40

50

【0342】

行動試験

すべての行動試験において、1 群あたり 7 ~ 10 匹の動物を用いた。手術後 7 ~ 10 日の回復後、動物の後足両方の触覚刺激に対する基準感度の試験を行った。アロディニア動物は、傷害後足に適用した圧力に対して 7.5 グラム以下の閾値を有する動物として定義した。触覚感度は、処理の前後、von Frey モノフィラメントを用いて評価した。前記動物にコード化した生理食塩水又は試験化合物を注入した (0、10、又は 30 mg / kg, 腹腔内)。前記処理の 30 分後、触覚感度を評価した。5 ~ 7 日後、前記動物は異なる化合物を用いて試験した。各動物は異なる化合物で 3 回試験を行った。すべての行動試験は、暗騒音のない十分な照明のある部屋において、9:00 AM ~ 5:00 PM の間に行われた。

【0343】

触覚感度

動物は Plexiglas チャンバー (20 cm x 10.5 cm x 40.5 cm) に配置し、15 分間慣らした。von Frey モノフィラメントが両後足の足底表面に設置されるように、前記チャンバーをメッシュスクリーンの上に置いた。各後足の触覚感度を測定は、7 つの von Frey モノフィラメント (0.04、0.07、0.16、0.4、1.6、及び 15 グラム) を用いた上下法 (Dixon, 1980) を用いて得られた。各試験は von Frey 力 0.4 g で右後足から始めた後、左後足とし、各約 1 ~ 2 秒で行った。引っ込める応答反応がない場合は、次に高い力を送信した。反応がある場合は、次に低い力を送信した。この方法は最も高い力 (15 グラム) まで、或いは最初の反応後の 4 つの刺激が適応されるまで行われた。各足に対する 50 % 足引っ込め閾値は、以下の方程式を用いて算出した。[Xth] log = [vFr] log + ky であって、ここで [vFr] は使用された最終 von Frey フィラメントの力、k = 0.2249 は von Frey モノフィラメント間の平均間隔 (Log 単位) である、及び y は引っ込め反応のパターンによる値 (Dixon, 1980)。動物が最も高い von Frey フィラメント (15 g) に反応しない場合、足は 18.23 g の値であるとした。触覚感度試験は 2 回行い、平均 50 % 引っ込め値は、各動物の右及び左足の触覚感度とした。

【0344】

統計分析

処置前後の両後足の触覚感度は、一元配置分散分析 (ANOVA) を用いて分析した後、群間差異に対しては事後比較 (post-hoc comparison) (t-test 保護) を行った。すべての分析において、0.05 のアルファ値を用いた。

【0345】

文献

Dixon, W. J., Efficient analysis of experi

mental observations. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1980, 20, 441 - 462.

Kim, S. H., and J. M. Chung. An Experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. Pain 1992, 50, 355 - 363.

Labuda, C. J. and Fuchs, P. N., Place avoidance paradigm: A simple method for measuring the aversive quality of inflammatory and neuropathic pain in rats. Exp Neurol 2000a, 163, 490 - 494.

Labuda, C. J. and Fuchs, P. N., Morphine and gabapentin decrease mechanical hyperalgesia and escape/avoidance behavior in a rat model of neuropathic pain. Neurosci Letters, 2000b, 290, 137 - 140.

Labuda, C. J., Donahue, R., Fuchs, Enhanced formalin nociceptive responses following L5 nerve ligation in the rat reveals neuropathy-induced inflammatory hyperalgesia. Pain 2001, 94, 59 - 63.

【0346】

【表2】

表2：神経障害性痛アッセイの結果 10及び30mg/kg群 n=8

	閾値 [g]
偽処理	18.17 ± 0.13
ライゲーション	4.41 ± 1.19
化合物 20 @ 10 mg/kg	12.16 ± 2.41 [#]
化合物 20 @ 30 mg/kg	12.02 ± 2.54 [#]

[#] = 溶媒処理と比較して p < 0.05、L5 SNL動物

【0347】

【表3】

表3：非選択性CBアゴニストWIN55, 212-2 (WIN+) 及び不活性光学異性体WIN55, 212-3 (2.5 mg/kg, i. p., WIN-) の2.5 mg/kg投薬を対照として試験した。非鎮静性のCBアゴニストである化合物20及び化合物35は、L5 SNL誘導性の接触性アロディニアを逆転させた (n = 7~8/群)。

	閾値 [g]
偽処理	11.17 ± 0.99
ライゲーション	3.73 ± 1.17
WIN- @ 2.5 mg/kg	6.25 ± 1.19
WIN+ @ 2.5 mg/kg	15.03 ± 1.70
化合物 20 @ 3 mg/kg	9.14 ± 3.36
化合物 20 @ 10 mg/kg	16.69 ± 1.19 [#]
化合物 35 @ 10 mg/kg	10.96 ± 2.66 [#]

[#] = 溶媒処理と比較して p < 0.05、L5 SNL動物。

【0348】

10

20

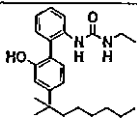
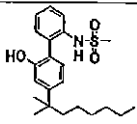
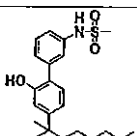
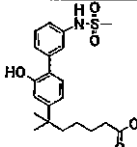
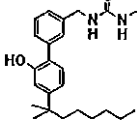
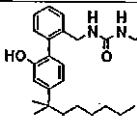
30

40

50

【表 4 - 1】

表4

化合物	名称	構造	M+1
1	1-[4'-(1,1-ジメチル-ヘプチル)-2'-ヒドロキシ-ビフェニル-2-イル]-3-エチル-ウレア		383
2	N-[4'-(1,1-ジメチル-ヘプチル)-2'-ヒドロキシ-ビフェニル-2-イル]-メタンズルホンアミド		390
3	N-[4'-(1,1-ジメチル-ヘプチル)-2'-ヒドロキシ-ビフェニル-3-イル]-メタンズルホンアミド		390
4	6-(2-ヒドロキシ-3'-メタンズルホニルアミノ-ビフェニル-4-イル)-6-メチル-ヘプタン酸メチルエステル		420
5	1-[4'-(1,1-ジメチル-ヘプチル)-2'-ヒドロキシ-ビフェニル-3-イルメチル]-3-エチル-ウレア		397
6	1-[4'-(1,1-ジメチル-ヘプチル)-2'-ヒドロキシ-ビフェニル-2-イルメチル]-3-エチル-ウレア		397

10

20

30

【0349】

【表 4 - 2】

化合物	名称	構造	M+1
6	1-[4'-(1,1-ジメチル-ヘプチル)-2'-ヒドロキシ-ピフェニル-2-イルメチル]-3-エチル-ウレア		397
7	1-(2-[4'-(1,1-ジメチル-ヘプチル)-2'-ヒドロキシ-ピフェニル-2-イル]-エチル)-3-エチル-ウレア		411
8	N-[4'-(1,1-ジメチル-ヘプチル)-2'-ヒドロキシ-ピフェニル-3-イルメチル]メタンスルホンアミド		404
9	N-[4'-(1,1-ジメチル-ヘプチル)-2'-ヒドロキシ-ピフェニル-2-イルメチル]-メタンスルホンアミド		404
10	N-(2-[4'-(1,1-ジメチル-ヘプチル)-2'-ヒドロキシ-ピフェニル-2-イル]-エチル)-メタンスルホンアミド		418
11	1-{4'-[1,1-ジメチル-2-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソ-プロポキシ)]-エチル}-2'-ヒドロキシ-ピフェニル-3-イルメチル}-3-エチル-ウレア		484
12	1-[4'-(2-プトキシ-1,1-ジメチル-エチル)-2'-ヒドロキシ-ピフェニル-2-イルメチル]-3-エチル-ウレア		399
13	1-[4'-(2-プトキシ-1,1-ジメチル-エチル)-2'-ヒドロキシ-ピフェニル-2-イルメチル]-3-プロピル-ウレア		413
14	1-[4'-(2-プトキシ-1,1-ジメチル-エチル)-2'-ヒドロキシ-ピフェニル-3-イルメチル]-3-エチル-ウレア		399
15	1-[4'-(2-プトキシ-1,1-ジメチル-エチル)-2'-ヒドロキシ-ピフェニル-3-イルメチル]-3-プロピル-ウレア		413

10

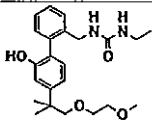
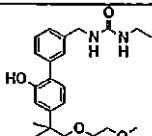
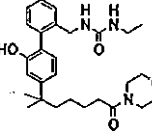
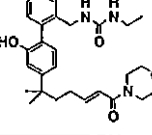
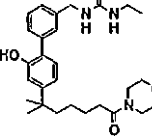
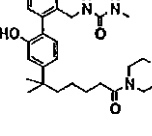
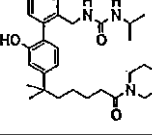
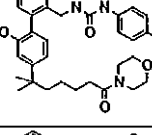
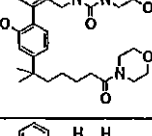
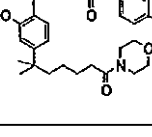
20

30

40

【 0 3 5 0 】

【表 4 - 3】

化合物	名称	構造	M+1
16	1-エチル-3-{2'-ヒドロキシ-4'-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-1,1-ジメチル-エチル]-ビフェニル-2-イルメチル}-ウレア		401
17	1-エチル-3-{2'-ヒドロキシ-4'-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-1,1-ジメチル-エチル]-ビフェニル-3-イルメチル}-ウレア		401
18	1-[4'-(1,1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル)-2'-ヒドロキシ-ビフェニル-2-イルメチル]-3-エチル-ウレア		482
19	1-[4'-(1,1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-hex-4-enyl)-2'-ヒドロキシ-ビフェニル-2-イルメチル]-3-エチル-ウレア		480
20	1-[4'-(1,1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル)-2'-ヒドロキシ-ビフェニル-3-イルメチル]-3-エチル-ウレア		482
21	1-[4'-(1,1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル)-2'-ヒドロキシ-ビフェニル-2-イルメチル]-3-メチル-ウレア		468
22	1-[4'-(1,1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル)-2'-ヒドロキシ-ビフェニル-2-イルメチル]-3-イソプロピル-ウレア		496
23	1-[4'-(1,1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル)-2'-ヒドロキシ-ビフェニル-2-イルメチル]-3-(4-メトキシフェニル)-ウレア		560
24	{3-[4'-(1,1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル)-2'-ヒドロキシ-ビフェニル-2-イルメチル]-ウレイド}-酢酸エチルエステル		540
25	1-(4-ジメチルアミノフェニル)-3-[4'-(1,1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル)-2'-ヒドロキシ-ビフェニル-2-イルメチル]-ウレア		573

10

20

30

40

【 0 3 5 1 】

【表 4 - 4】

化合物	名称	構造	M+1
26	1-(3-シアノフェニル)-3-[4'-(1,1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソヘキシル)-2'-ヒドロキシ-ピフェニル-2-イル-メチル]-ウレア		555
27	1-[4'-(1,1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソヘキシル)-2'-ヒドロキシ-ピフェニル-2-イル-メチル]-3-(3-メトキシフェニル)-ウレア		560
28	1-[4'-(1,1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソヘキシル)-2'-ヒドロキシ-ピフェニル-3-イル-メチル]-3-メチル-ウレア		468
29	1-[4'-(1,1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソヘキシル)-2'-ヒドロキシ-ピフェニル-3-イル-メチル]-3-イソプロピル-ウレア		496
30	1-[4'-(1,1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソヘキシル)-2'-ヒドロキシ-ピフェニル-3-イル-メチル]-3-(4-メトキシフェニル)-ウレア		560
31	{3-[4'-(1,1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソヘキシル)-2'-ヒドロキシ-ピフェニル-3-イル-メチル]-ウレイド}-酢酸エチルエステル		540
32	1-(4-ジメチルアミノフェニル)-3-[4'-(1,1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソヘキシル)-2'-ヒドロキシ-ピフェニル-3-イル-メチル]-ウレア		573
33	1-(3-シアノフェニル)-3-[4'-(1,1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソヘキシル)-2'-ヒドロキシ-ピフェニル-3-イル-メチル]-ウレア		555

10

20

30

40

【 0 3 5 2 】

【表 4 - 5】

化合物	名称	構造	M+1
34	1-[4'-(1,1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル)-2'-ヒドロキシ-ビフェニル-3-イルメチル]-3-(3-メトキシ-フェニル)-ウレア		560
35	N-(4-(3'-[(3-エチル-ウレイド)-メチル]-2-ヒドロキシ-ビフェニル-4-イル)-4-メチル-ペンチル)-2,2-ジメチル-プロピオンアミド		454
36	1-(4-{2'-[(3-エチル-ウレイド)-メチル]-2-ヒドロキシ-ビフェニル-4-イル}-4-メチル-ペンチル)-3-イソプロピル-ウレア		455
37	1-(4-{3'-[(3-エチル-ウレイド)-メチル]-2-ヒドロキシ-ビフェニル-4-イル}-4-メチル-ペンチル)-3-イソプロピル-ウレア		455
38	エチル-カルバミン酸4-{3'-[(3-エチル-ウレイド)-メチル]-2-ヒドロキシ-ビフェニル-4-イル}-4-メチル-ペンチルエステル		442
39	エチル-カルバミン酸4-(2'-[(3-エチル-ウレイド)-メチル]-2-ヒドロキシ-ビフェニル-4-イル)-4-メチル-ペンチルエステル		442
40	モルホリン-4-カルボン酸(4-{3'-[(3-エチル-ウレイド)-メチル]-2-ヒドロキシ-ビフェニル-4-イル}-4-メチル-ペンチル)-アミド		483
41	テトラヒドロフラン-2-カルボン酸[4'-(1,1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル)-2'-ヒドロキシ-ビフェニル-3-イルメチル]-アミド		509
42	フラン-2-カルボン酸[4'-(1,1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル)-2'-ヒドロキシ-ビフェニル-3-イルメチル]-アミド		505

10

20

30

40

【0353】

【表 4 - 6】

化合物	名称	構造	M+1
43	フラン-3-カルボン酸 [4' - (1, 1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル) -2'-ヒドロキシ-ビフェニル-3-イルメチル] -アミド		505
44	イソオキサゾール-5-カルボン酸 [4' - (1, 1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル) -2'-ヒドロキシ-ビフェニル-3-イルメチル] -アミド		506
45	2, 5-ジメチルフラン-3-カルボン酸 [4' - (1, 1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル) -2'-ヒドロキシ-ビフェニル-3-イルメチル] -アミド		533
46	N- [4' - (1, 1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル) -2'-ヒドロキシ-ビフェニル-3-イルメチル] -ニコチンアミド		516
47	ピラジン-2-カルボン酸 [4' - (1, 1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル) -2'-ヒドロキシ-ビフェニル-3-イルメチル] -アミド		517
48	1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 [4' - (1, 1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル) -2'-ヒドロキシ-ビフェニル-3-イルメチル] -アミド		518
49	5-メチル-イソオキサゾール-3-カルボン酸 [4' - (1, 1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル) -2'-ヒドロキシ-ビフェニル-3-イルメチル] -アミド		520
50	チオフェン-3-カルボン酸 [4' - (1, 1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル) -2'-ヒドロキシ-ビフェニル-3-イルメチル] -アミド		521
51	5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸 [4' - (1, 1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル) -2'-ヒドロキシ-ビフェニル-3-イルメチル] -アミド		522

10

20

30

40

【 0 3 5 4 】

【表 4 - 7】

化合物	名称	構造	M+1
52	[1, 2, 3]-チアジアゾール-4-カルボン酸 [4'-(1, 1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル)-2'-ヒドロキシ-ビフェニル-3-イルメチル]-アミド		523
53	5-メチル-ピラジン-2-カルボン酸 [4'-(1, 1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル)-2'-ヒドロキシ-ビフェニル-3-イルメチル]-アミド		531
54	N-[4'-(1, 1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル)-2'-ヒドロキシ-ビフェニル-3-イルメチル]-1-ヒドロキシイソニコチンアミドN-オキシド		532
55	1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [4'-(1, 1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル)-2'-ヒドロキシ-ビフェニル-3-イルメチル]-アミド		533
56	テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 [4'-(1, 1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル)-2'-ヒドロキシ-ビフェニル-2-イルメチル]-アミド		509
57	フラン-2-カルボン酸 [4'-(1, 1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル)-2'-ヒドロキシ-ビフェニル-2-イルメチル]-アミド		505
58	フラン-3-カルボン酸 [4'-(1, 1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル)-2'-ヒドロキシ-ビフェニル-2-イルメチル]-アミド		505
59	イソオキサゾール-5-カルボン酸 [4'-(1, 1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル)-2'-ヒドロキシ-ビフェニル-2-イルメチル]-アミド		506
60	2, 5-ジメチル-フラン-3-カルボン酸 [4'-(1, 1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル)-2'-ヒドロキシ-ビフェニル-2-イルメチル]-アミド		533

10

20

30

40

【 0 3 5 5 】

【表 4 - 8】

化合物	名称	構造	M+1
61	N-[4'-(1,1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル)-2'-ヒドロキシ-ピフェニル-2-イルメチル]-ニコチンアミド		516
62	ピラジンを2-カルボン酸 [4'-(1,1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル)-2'-ヒドロキシ-ピフェニル-2-イルメチル]-アミド		517
63	1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 [4'-(1,1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル)-2'-ヒドロキシ-ピフェニル-2-イルメチル]-アミド		518
64	5-メチル-イソオキサゾール-3-カルボン酸 [4'-(1,1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル)-2'-ヒドロキシ-ピフェニル-2-イルメチル]-アミド		520
65	チオフェン-3-カルボン酸 [4'-(1,1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル)-2'-ヒドロキシ-ピフェニル-2-イルメチル]-アミド		521
66	5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸 [4'-(1,1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル)-2'-ヒドロキシ-ピフェニル-2-イルメチル]-アミド		522
67	[1,2,3]チアジアゾール-4-カルボン酸 [4'-(1,1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル)-2'-ヒドロキシ-ピフェニル-2-イルメチル]-アミド		523
68	5-メチル-ピラジンを2-カルボン酸 [4'-(1,1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル)-2'-ヒドロキシ-ピフェニル-2-イルメチル]-アミド		531
69	テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 [4'-(1,1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル)-2'-ヒドロキシ-ピフェニル-3-イルメチル]-アミド		532
70	フラン-2-カルボン酸 [4'-(1,1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル)-2'-ヒドロキシ-ピフェニル-3-イルメチル]-アミド		533

10

20

30

40

【 0 3 5 6 】

【表 4 - 9】

化合物	名称	構造	M+1
71	4' - (1, 1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ-ビフェニル-3-イルメチル] - メタンスルホンアミド		489
72	4' - (1, 1-ジメチル-6-モルホリン-4-イル-6-オキソ-ヘキシル) - 2' - ヒドロキシ-ビフェニル-2-イルメチル] - メタンスルホンアミド		489
73	2-アミノ-N-(4-(3'-(3-エチルウレイド)メチル)-2-ヒドロキシ-ビフェニル-4-イル)-4-メチルペンチル)-2-メチルプロパンアミド塩酸塩		455
74	N-(4-(3'-(3-エチルウレイド)メチル)-2-ヒドロキシビフェニル-4-イル)-4-メチルペンチル)-ニコチンアミド塩酸塩		475
75	1-エチル-3-(2'-メトキシ-4'-(2-メチル-7-モルホリノ-7-オキソヘプタン-2-イル)ビフェニル-3-イル)メチル)ウレア		496
76	N-(4-(3'-(3-エチルウレイド)メチル)-2-メトキシビフェニル-4-イル)-4-メチルペンチル)-ピパルアミド		468
77	1-エチル-3-(2'-ヒドロキシ-4'-(2-メチル-7-モルホリノヘプタン-2-イル)ビフェニル-3-イル)メチル)ウレア		468
78	1-エチル-3-(2'-ヒドロキシ-4'-(2-メチル-5-(ネオペンチルアミノ)ペンタン-2-イル)ビフェニル-3-イル)メチル)ウレア		440

10

20

30

40

【0357】

本願明細書において、分子量などの物理的特性、及び化学式などの化学的特性において、範囲が用いられている場合、すべての範囲の組合わせとサブコンビネーション、及びその特定の実施形態が含まれていることが意図されるものである。

【0358】

本明細書において記載されているか或いは引用されている各特許、特許出願、及び特許公報の開示はすべて、この参照により本願明細書に完全に組み込まれるものである。

【0359】

当業者であれば、本発明の好ましい実施形態に対して様々な変更及び修正を行うことが

50

可能であり、その様な変更及び修正は、本発明の要旨から逸脱することなくなされるものであると理解するであろう。従って、添付の請求項は、本発明の要旨及び範囲内に含まれるように、その様な同等の変更すべてを含むものである。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US05/35677
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: C07C 275/32(2006.01) USPC: 564/52 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) U.S. : 564/52 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Database CAS ONLINE on STN, Chem. Abstr., Accession No. 2004:182670, WO 2004017920 A2 (UNIVERSITY OF CONNECTICUT, USA) 04 March 2004 (04.03.2004), abstract.	80
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input 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 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 14 February 2006 (14.02.2006)		Date of mailing of the international search report 15 MAR 2006
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer Rebecca L. Anderson Telephone No. (703) 308-1235

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/35677

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. Claims Nos.: 1-79 and 81-127
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:
Please See Continuation Sheet
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 additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
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/US05/35677

Continuation of Box II Reason 2:

The numerous variables, e.g. (A, B, J, D, E, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, W, X, G2, m, n, G1, R9a, R9b, R9c, R9d, R9e, R9f, R10, R11, R12, R13, R14a, R14b, R18a, R18b, R18c, R18d, R18e, R18f, R20a, R20b, R19, R15a, R15b, R16a, R16b, R17, R21, p, r, etc.) and their voluminous, complex meanings, the proviso, and their virtual incomprehensible permutations and combinations make it impossible to determine the full scope and complete meaning of the claimed subject matter. As presented the claimed subject matter cannot be regarded as being a clear and concise description for which protection is sought and as such the listed claims do not comply with the requirements of PCT Article 6. Thus it is impossible to carry out a meaningful search on same. A search will be carried out on the first discernable invention which is the first compound of claim 80.

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:

CAS ONLINE
STN structure search

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/5375 (2006.01)	A 6 1 K 31/5375	4 C 0 6 9
A 6 1 K 31/27 (2006.01)	A 6 1 K 31/27	4 C 0 8 6
C 0 7 D 307/24 (2006.01)	C 0 7 D 307/24	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	4 H 0 0 6
C 0 7 D 307/68 (2006.01)	C 0 7 D 307/68	
C 0 7 D 261/18 (2006.01)	C 0 7 D 261/18	
C 0 7 D 213/82 (2006.01)	C 0 7 D 213/82	
C 0 7 D 241/24 (2006.01)	C 0 7 D 241/24	
C 0 7 D 207/34 (2006.01)	C 0 7 D 207/34	
C 0 7 D 333/38 (2006.01)	C 0 7 D 333/38	
C 0 7 D 207/28 (2006.01)	C 0 7 D 207/28	
C 0 7 D 285/06 (2006.01)	C 0 7 D 285/06	
C 0 7 D 213/89 (2006.01)	C 0 7 D 213/89	
C 0 7 D 231/14 (2006.01)	C 0 7 D 231/14	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 13/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/00	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 1/08 (2006.01)	A 6 1 P 1/08	
A 6 1 P 1/14 (2006.01)	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 1/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/12	
A 6 1 P 13/10 (2006.01)	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	1 0 1
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
C 0 7 C 311/17 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
C 0 7 C 311/19 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5

C 0 7 C 275/10 (2006.01) C 0 7 C 311/17
C 0 7 C 275/40 (2006.01) C 0 7 C 311/19
C 0 7 C 275/42 (2006.01) C 0 7 C 275/10
 C 0 7 C 275/40
 C 0 7 C 275/42

(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, GR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, 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 ウォーム、カリン

アメリカ合衆国、 0 8 5 2 0 ニュージャージー州、 イースト ウィンザー、 バクストン ドライブ 6

(72)発明者 ソウ、キュー、ジーン

アメリカ合衆国、 1 9 3 5 5 ペンシルバニア州、 マルバーン、 ダウンズ ウェイ 4

Fターム(参考) 4C023 HA04

4C036 AD04 AD23 AD27 AD30

4C037 DA12 MA02

4C055 AA01 AA17 BA01 CA01 CA02 CA58 CB11 DA01 DA58 DB11

4C056 AA01 AB01 AC01 AD01 AE03 FA01 FB17 FC01

4C069 AB14 AC07 BB52 BC12 BD06

4C086 AA01 AA02 AA03 BC73 GA02 GA09 GA12 MA01 MA04 NA14

ZA01 ZA08 ZA16 ZA33 ZA36 ZA39 ZA59 ZA66 ZA67 ZA69

ZA71 ZA73 ZA81 ZA94 ZA96 ZA97 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13

ZB15 ZC02 ZC35

4C206 AA01 AA02 AA03 HA23 HA30 JA11 MA01 MA04 NA14 ZA01

ZA08 ZA16 ZA33 ZA36 ZA39 ZA59 ZA66 ZA67 ZA69 ZA71

ZA73 ZA81 ZA96 ZA97 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZC02

ZC35

4H006 AA01 AB21