

(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2010-513395

(P2010-513395A)

(43) 公表日 平成22年4月30日(2010.4.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 401/12 (2006.01)	C07D 401/12 C S P	4C063
A61K 31/473 (2006.01)	A61K 31/473	4C084
A61P 25/30 (2006.01)	A61P 25/30	4C086
A61P 25/32 (2006.01)	A61P 25/32	
A61P 25/28 (2006.01)	A61P 25/28	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 52 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-542038 (P2009-542038)
 (86) (22) 出願日 平成19年12月19日 (2007.12.19)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年6月19日 (2009.6.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2007/064169
 (87) 国際公開番号 W02008/074816
 (87) 国際公開日 平成20年6月26日 (2008.6.26)
 (31) 優先権主張番号 06126584.9
 (32) 優先日 平成18年12月20日 (2006.12.20)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)
 (31) 優先権主張番号 60/875,808
 (32) 優先日 平成18年12月20日 (2006.12.20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 501439149
 ソルベイ・フアーマシユーチカルズ・ペー
 ・ブイ
 オランダ・エヌエルー1381シーピー
 ウエースプ・シージエイバンハウテンラー
 ン36
 (74) 代理人 110000741
 特許業務法人小田島特許事務所
 (72) 発明者 ランゲ, ジョセフス・エイチ・エム
 オランダ・エヌエルー1381シーピー
 ウエースプ・シージエイバンハウテンラー
 ン36・アイピーエスアイ デパートメン
 ト・ソルベイ・フアーマシユーチカルズ・
 ペー・ブイ

最終頁に続く

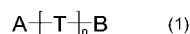
(54) 【発明の名称】 カンナビノイド - C B 1拮抗作用とアセチルコリンエステラーゼ阻害の組み合わせを示す化合物

(57) 【要約】

本発明は、カンナビノイド - C B₁拮抗作用とコリン
 エステラーゼ阻害の組み合わせを示す化合物、これらの
 化合物を含有させた製薬学的組成物、前記化合物の製造
 方法、これらの合成で用いるに有用な新規な中間体を製
 造する方法および組成物の製造方法に関する。本発明は
 、また、前記化合物および組成物を特にアルツハイマー
 病、認知障害、記憶障害、認知症、注意欠陥、外傷性脳
 損傷、薬物依存症、依存症および物質乱用の治療で用い
 ることにも関する。特に、本発明は、一般式(1)



【化1】



[式中の記号は本明細書に示す意味を有する]
 で表される化合物に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

カンナビノイド - C B₁拮抗作用とコリンエステラーゼ阻害活性の組み合わせを示す化合物。

【請求項 2】

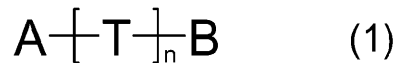
カンナビノイド - C B₁拮抗作用とアセチルコリンエステラーゼ阻害活性の組み合わせを示す請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

式 (1) :

【化 1】

10



[式中、

A は、独立して場合によりハロゲン、メトキシおよびトリフルオロメチルから成る群より選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよいフェニル環を少なくとも 2 個含有する公知カンナビノイド - C B₁拮抗薬いずれかの基本的構造要素を表し、前記基本的構造要素は前記カンナビノイド - C B₁拮抗薬中の水素結合受容体と結合しておりかつ前記水素結合受容体部分はカルボニル基、スルホニル基、または複素芳香環構造の中に組み込まれている窒素もしくは酸素原子のいずれかであり、

20

T は、メチル、エチル、ヒドロキシ、フルオロまたはアミノから選択される 1 - 5 個の置換基で置換されていてもよくかつ場合により C₁₋₃アルキル基で置換されていてもよい追加的窒素原子を含有していてもよいか或は追加的酸素もしくは硫黄原子を含有していてもよい原子数が 2 - 8 の飽和もしくは不飽和直鎖炭素鎖、またはカルボニル、スルホニル、アミド、スルホンアミド、ウレイド、または場合によりハロゲン、シアノ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、O C H F₂、O C F₃、S C F₃またはニトロから成る群より選択される 1 - 4 個の置換基で置換されていてもよいアリール基で構成されているリンカーを表し、

B は、公知アセチルコリンエステラーゼ阻害剤いずれかの基本的構造要素を表し、

n = 0 または 1 である]

30

で表される請求項 1 記載の化合物、または互変異性体、立体異性体、N - オキサイド、同位体標識類似物、または前記いずれかの薬理的に許容される塩、水化物または溶媒和物。

【請求項 4】

A が下記の C B₁拮抗薬 : 11C - J H U - 75528、A - 796260、AM251、AM630、AVE - 1625、MK - 0364、CP - 272871、CP - 945598、GRC - 10389、LY - 2077855、LY - 320135、NIDA - 41020、O - 2093、リモナバント、SLV319、SLV326、SR - 140098、SR - 144385、SR - 147778、スリナバント、V - 24343、WIN - 54461 および WIN - 56098 の基本的構造要素を表し、そして B が A c h E 阻害剤であるアセクリジン、塩化アンベノニウム、アミリジン、AS - 1397、BGC - 20 - 1259、ビスノルシムセリン、プロモデクロロアンベノニウム、プロモフェノフォス、BW - 284 - C - 51、カラセミド、カルボフラン、CHF - 2060、CHF - 2822、CHF - 2957、CI - 1002、シサトラクリウムベシレート、CM - 2433、CM - 2501、デソキシペガニン、ジアジノン、ドネペジル、E - 2030、塩化エドロホニウム、EN - 101、エプタスチグミン、ER - 127528、(-) - エセロリン、F - 3796、フェニトロチオン、FK - 960、FP - 7832、FR - 152558、ガラタミン、ガンスチグミン、グラミン、Hoe - 065、HP - 290、フェルジン A、イコペジル、INM - 176、イピダクリン、イサチン、イソフルオロフェート、イトプリド、JES - 9501、KA - 672、KW - 5092、

40

50

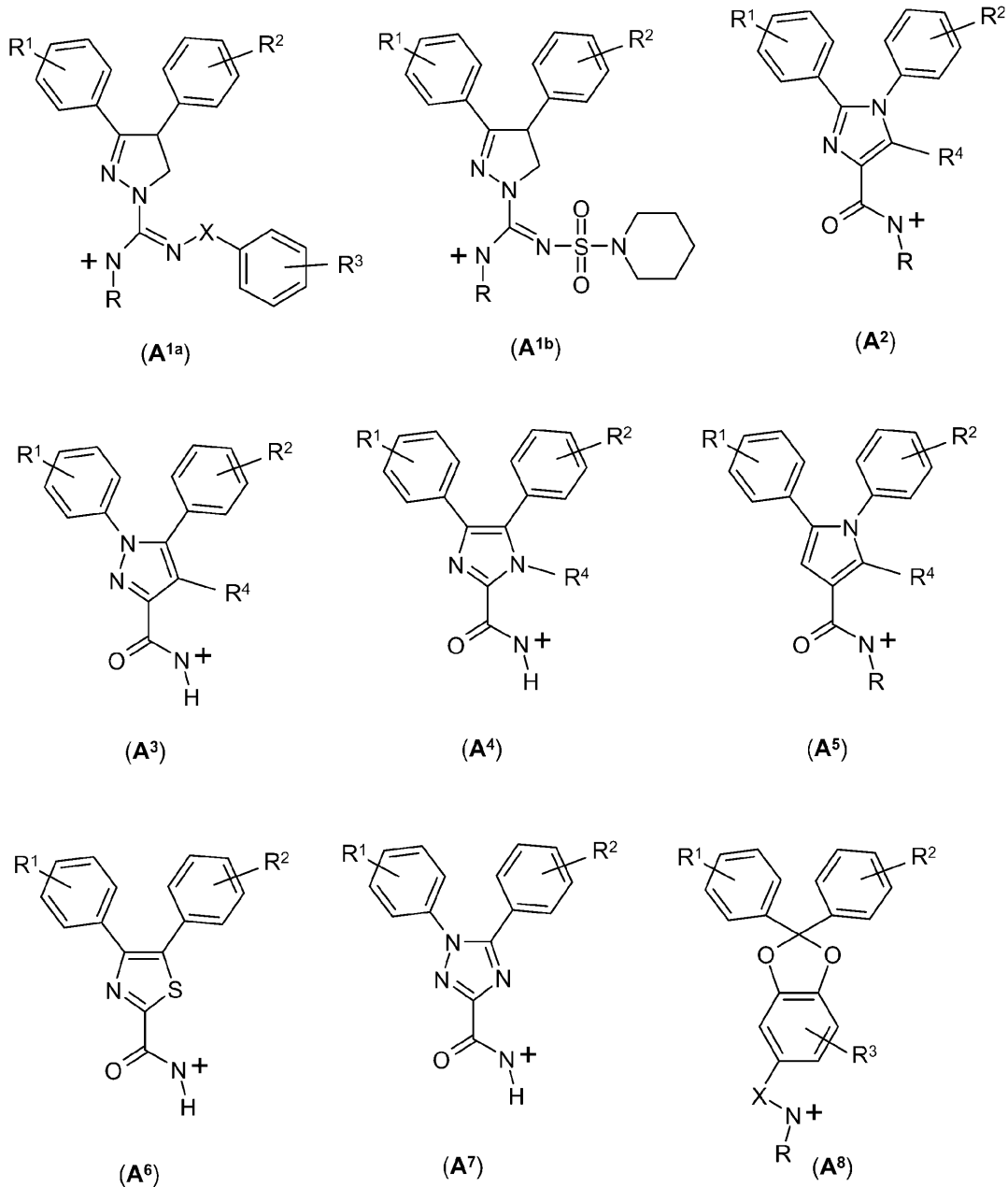
ラドスチギル、マラチオン、MCI - 225、メベンダゾール、メマンチン、メモキン、フッ化メタンシルホニル、N - メチルフィソスチグミン、メトリフォネート、MF - 268、MF - 8615、MFS - 3、MHP - 133、ミフェプリストン、ミラメリン、ネオスチグミン、ニトロフルルピプロフェン、NP - 0362、NP - 7557、NXX - 066、ONO - 1603、P - 10358、P - 11012、P - 11149、P - 11467、P - 26、パリロデン、パラオキソン、パラチオン、PD - 151832、(-) - フェンセリン、フィソスチグミン、ラルナカサン、プラミラセタム、ピリドスチグミン、リバニクリン、リバスチグミン、Ro - 46 - 5934、RS - 1439、S - 9977、SDZ - ENX - 792、SGS - 742、SM - 10888、SP - 004、T - 82、タクリン、7 - メトキシタクリン、ビス - (7) - タクリン、TAK - 802、トルセリン、UR - 1827、ベルナクリン、Z - 338、ザナペジル、ジフロシロンおよびZT - 1の基本的構造要素を表す式(1)で表される請求項3記載の化合物およびこれの互変異性体、立体異性体、プロドラッグおよびN - オキサイドおよび式(1)で表される同位体標識付き化合物、並びに前記式(1)で表される化合物およびこれの互変異性体、立体異性体、プロドラッグ、N - オキサイドまたは同位体標識付き類似物の薬理的に許容される塩、水化物、溶媒和物、錯体および接合体。

10

【請求項5】

Aがフラグメント(A^{1a})、(A^{1b})、(A²)、(A³) (A⁴)、(A⁵)、(A⁶)、(A⁷)または(A⁸)：

【化 2】



10

20

30

40

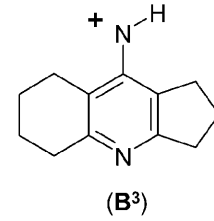
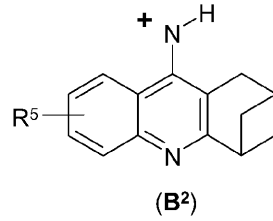
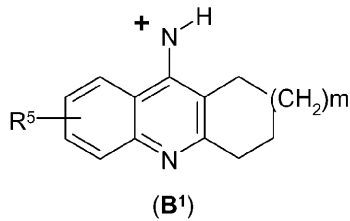
[ここで、

Xは、スルホニルまたはカルボニル基を表し、記号+は、当該フラグメントが式(1)のリンカーTと結合している地点を表し、R¹、R²およびR³は、独立して、1個以上の水素原子、トリフルオロメチル基またはハロゲン原子を表し、R⁴は、水素もしくはハロゲン原子またはメチル、エチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、フルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、プロピル、メチルスルファニル、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、エチルスルファニル、エチルスルフィニル、エチルスルホニル、C₁₋₃-ジアルキル-アミノメチル、ピロリジン-1-イルメチル、ピペリジン-1-イルメチル、モルホリン-4-イルメチルを表し、そしてT、Bおよびnは、請求項3記載の意味を有し、そしてRは、水素原子またはC₁₋₃アルキル基を表す]の中の1つを表す式(1)で表される請求項3記載の化合物。

【請求項6】

フラグメントBがフラグメント(B¹)、(B²)または(B³)：

【化 3】



[ここで、

10

“+”記号は、当該フラグメントが式(1)のリンカーTと結合している地点を表し、R⁵は、水素もしくはハロゲン原子またはメトキシもしくはトリフルオロメトキシ基を表し、そしてmは、0、1または2の値を取り得る整数であり、Tは、請求項5記載の意味を有し、そしてn = 1である]

の中の1つから選択される式(1)で表される請求項5記載の化合物。

【請求項7】

フラグメントBのアセチルコリンエステラーゼ阻害剤がタクリン、アミリジン、7-メトキシタクリンまたはSM-10888であり、Tが請求項5記載の意味を有しそしてn = 1である式(1)で表される請求項5記載の化合物。

【請求項8】

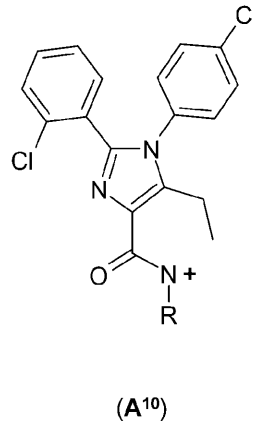
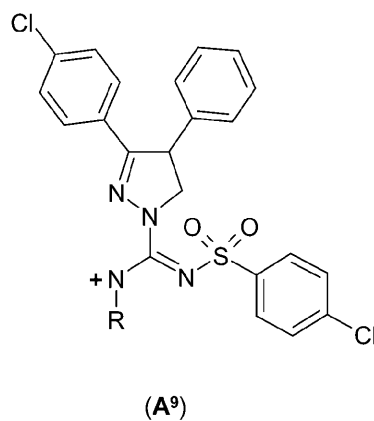
20

Aがフラグメント(A^{1a})、(A^{1b})または(A²)の中の1つを表し、フラグメントBのアセチルコリンエステラーゼ阻害剤がタクリンでありそしてn = 1である式(1)で表される請求項5記載の化合物。

【請求項9】

Aがフラグメント(A⁹)または(A¹⁰):

【化 4】



30

の中の1つを表し、そしてT、Bおよびnが請求項3記載の意味を有し、そしてRが水素原子またはC₁₋₃アルキル基を表す式(1)で表される請求項3記載の化合物。

40

【請求項10】

下記:

4-クロロ-N- {[3-(4-クロロフェニル)-4-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾリル]-[7-(1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-9-イルアミノ)ヘプチルアミノ]メチレン}ベンゼン-スルホンアミド、

4-クロロ-N- {[3-(4-クロロフェニル)-4-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾリル]-[7-(1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-9-イルアミノ)ブチルアミノ]メチレン}ベンゼン-スルホンアミド、

N-[7-(1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-9-イルアミノ)ヘプチル]-

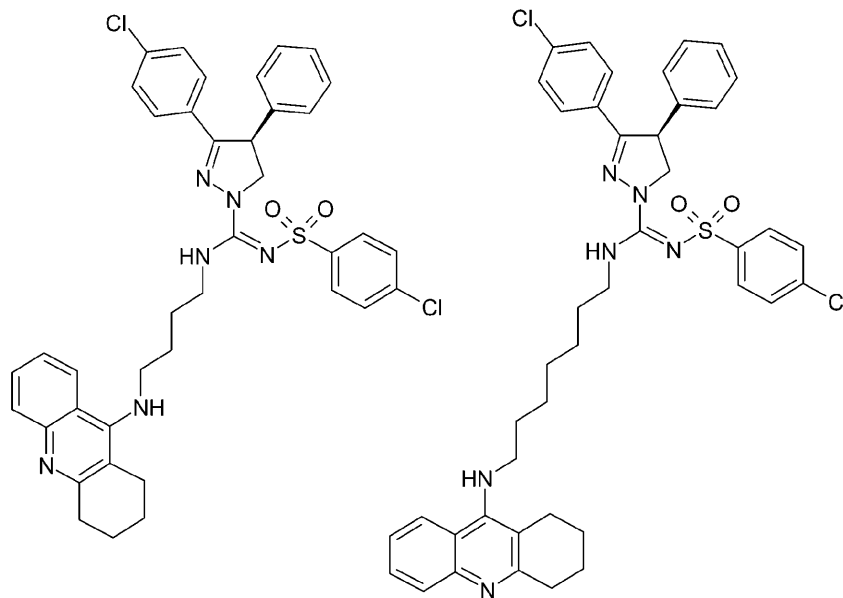
50

2 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - エチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、
 N - [4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロアクリジン - 9 - イルアミノ) ブチル] - 2 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - エチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、
 から選択される式 (1) で表される請求項 3 記載の化合物。

【請求項 1 1】

下記：

【化 5】



10

20

から選択される式 (1) で表される請求項 3 記載の化合物。

【請求項 1 2】

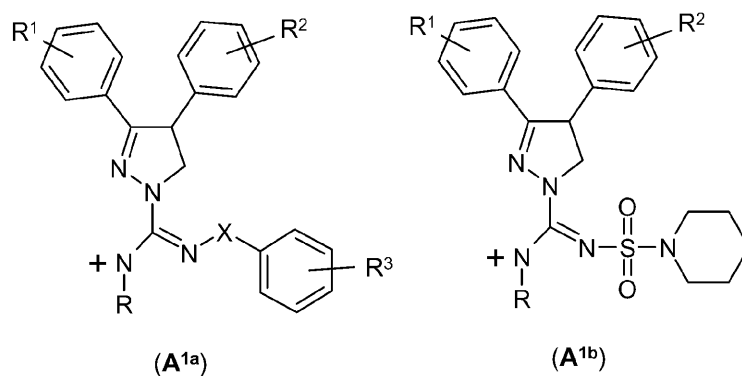
光学活性鏡像異性体である式 (1) で表される請求項 3 - 1 1 のいずれか記載の化合物または互変異性体、立体異性体、N - オキサイド、同位体標識類似物または前記いずれかの薬理的に許容される塩、水化物または溶媒和物。

30

【請求項 1 3】

A が構造要素 (A^{1 a}) または (A^{1 b}) を表しかつ R¹、R² および R³ が独立して 1 個以上の水素原子、トリフルオロメチル基またはハロゲン原子を表す式 (1) で表される請求項 3 記載の化合物を製造する方法であって、

【化 6】



40

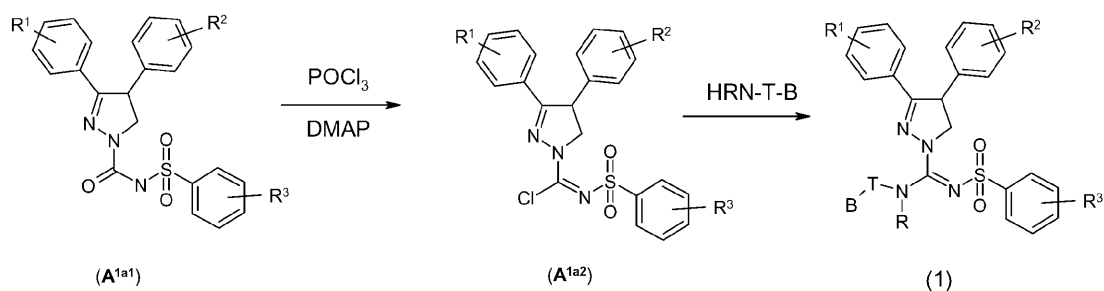
一般式 (A^{1 a 1}) または (A^{1 b 1}) で表される化合物と塩素化剤を塩基の存在下の不活性な有機溶媒中で反応させることで相当する一般式 (A^{1 a 2}) または (A^{1 b 2}) で

50

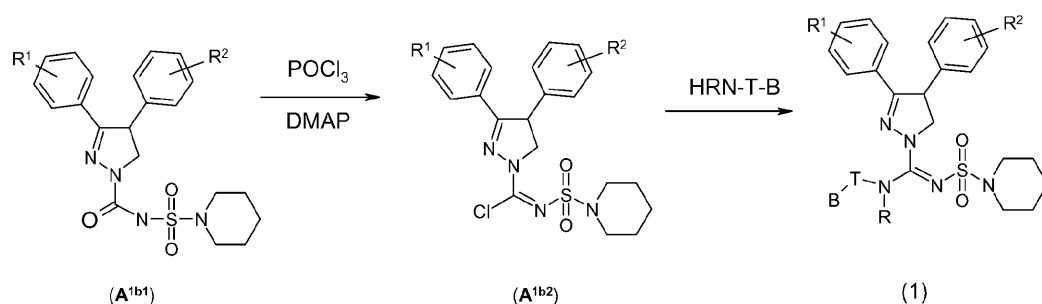
表される誘導体を生じさせ、それを一般式 HRN-T-B [式中、B はタクリンまたはタクリン類似物表し、T は請求項 3 記載の意味を有しそして R は水素原子または C₁₋₃ アルキル基を表す]

で表される化合物と図式的に下記：

【化 7】



10



20

の如く反応させてもよいことを特徴とする方法。

【請求項 14】

請求項 13 に従って製造された化合物。

【請求項 15】

請求項 1 - 12 の 1 項記載の化合物またはこれの薬理的に許容される塩、水化物、溶媒和物、錯体または接合体を含有して成る薬剤。

30

【請求項 16】

少なくとも 1 種の製薬学的に許容される担体、少なくとも 1 種の製薬学的に許容される補助物質またはこれらの 2 種以上の組み合わせおよび請求項 1 - 12 のいずれか 1 項記載の少なくとも 1 種の化合物またはこれの薬理的に許容される塩、水化物または溶媒和物を薬理的に有効な量で含有して成る製薬学的組成物。

【請求項 17】

更に少なくとも 1 種の追加的治療薬も含有して成る請求項 16 記載の製薬学的組成物。

【請求項 18】

依存症、強い欲求、アルコール依存症、アルツハイマー病、記憶喪失、不安、食欲障害、関節炎、注意欠陥、癌、心臓血管疾患、中枢神経系疾患、脳出血、脳虚血、認知障害、便秘、認知症、脱髄関連障害、鬱病、糖尿病、下痢、薬物依存症、消化不良、ジストニア、嘔吐、てんかん、胃運動障害、胃潰瘍、胃腸障害、胃不全麻痺、緑内障、ハンチントン病、衝動調節障害、過敏性腸症候群、記憶障害、片頭痛、多発性硬化症、筋疾患、筋ジストロフィー、筋痙直、重症筋無力症、吐き気、神経変性疾患、神経炎症性疾患、神経障害性痛、ニコチン依存症、肥満症、疼痛性障害、パーキンソン病、アタマジラミ感染症、プラーク硬化症、毒物中毒、ウイルス感染後疲労症候群、精神疾患、精神病、老年性認知症、敗血病性ショック、性的障害、住血吸虫症、脊髄損傷、卒中、トゥレット・シンドローム、外傷性脳損傷、振戦、泌尿器機能障害、ウイルス性脳炎および口腔乾燥症を治療する

40

50

製薬学的組成物を製造するための請求項 1 - 12 のいずれか記載化合物の使用。

【請求項 19】

アルツハイマー病、認知障害、記憶障害、認知症、注意欠陥、外傷性脳損傷、薬物依存症、依存症および物質乱用を治療する製薬学的組成物を製造するための請求項 18 記載の使用。

【請求項 20】

依存症、強い欲求、アルコール依存症、アルツハイマー病、記憶喪失、不安、食欲障害、関節炎、注意欠陥、癌、心臓血管疾患、中枢神経系疾患、脳出血、脳虚血、認知障害、便秘、認知症、脱髄関連障害、鬱病、糖尿病、下痢、薬物依存症、消化不良、ジストニア、嘔吐、てんかん、胃運動障害、胃潰瘍、胃腸障害、胃不全麻痺、緑内障、ハンチントン病、衝動調節障害、過敏性腸症候群、記憶障害、片頭痛、多発性硬化症、筋疾患、筋ジストロフィー、筋痙直、重症筋無力症、吐き気、神経変性疾患、神経炎症性疾患、神経障害性痛、ニコチン依存症、肥満症、疼痛性障害、パーキンソン病、アタマジラミ感染症、プラーク硬化症、毒物中毒、ウイルス感染後疲労症候群、精神疾患、精神病、老年性認知症、敗血病性ショック、性的障害、住血吸虫症、脊髄損傷、卒中、トゥレット・シンドローム、外傷性脳損傷、振戦、泌尿器機能障害、ウイルス性脳炎および口腔乾燥症の治療で用いるための請求項 1 - 12 のいずれか記載の化合物。

10

【請求項 21】

アルツハイマー病、認知障害、記憶障害、認知症、注意欠陥、外傷性脳損傷、薬物依存症、依存症および物質乱用の治療で用いるための請求項 1 - 12 のいずれか記載の化合物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

インデックス

	頁	
発明の名称	1	
インデックス	1	
技術分野	1	
背景技術	1	30
開示	6	
定義	14	
省略形	19	
実施例 1 : 分析方法	20	
実施例 2 : 合成の一般的面	20	
実施例 3 : 具体的化合物の合成	25	
実施例 4 : 動物試験で用いる配合	27	
実施例 5 : 薬理学的的方法	28	
実施例 6 : 薬理学的試験結果	29	
実施例 7 : 製薬学的製剤	30	40
参考文献一覧	32	
特許請求の範囲	35	
要約	43	

【0002】

本発明は、製薬学および有機化学の分野に関し、カンナビノイド - CB₁拮抗作用とコリンエステラーゼ阻害の組み合わせを示す化合物、中間体、製剤および方法を提供する。

【背景技術】

【0003】

還元主義者の '1 標的 - 1 疾患' 方策が数十年に渡って製薬産業の主流を占めている。このような方策を用いることで数多くの有効な薬剤が見いだされた。しかしながら、それ

50

にも拘らず数多くの病気の治療が不十分なままである。そのように見いだされたことで、複数の標的を同時にモジュレートする化学物質を開発する代替方策が正当化されている。そのような薬剤は、臨床的効力が高いこと、または好ましくない薬物動態的薬剤 - 薬剤相互作用または好ましくない薬物動態および薬物力学特性がないことなどの如き有利な特性を示す可能性がある。後者によって個々の患者間の予測不能な多様性がもたらされる可能性がある。異なる治療機構を組み合わせる目的で、2種以上の薬剤の混合物が臨床実施で今なお用いられている。別法として、患者による受け入れを向上させる目的で2種以上の製薬学的に有効な化合物を単一の錠剤もしくはカプセルに入れて一緒に調合する多成分薬剤を用いることも行われている。別の方策では、2種以上の生物学的標的を同時にモジュレートする能力を有する化学物質による製薬学的治療が利用されている。そのような「単一物質-多標的方策」を用いると好ましくない薬剤 - 薬剤相互作用の危険性が薬剤混合物または多成分薬剤を用いた時に比べて低くなるといった利点が得られることは明らかである。多標的リガンドがいくつか知られている。その大部分は遡及的または偶然に見つかったものであり、理論的に考案されたリガンドは僅かのみであった。

10

20

30

40

50

【0004】

カンナビノイド受容体はいろいろな病気に関与するエンド - カンナビノイド系の一部である。カンナビノイド受容体、CB₁受容体モジュレーターおよびそれらの薬理的活性に関する詳細な情報が最近の論評の主題になっている（非特許文献1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13）。この引用した論評に開示されているCB₁受容体モジュレーターの可能な治療的用途には、精神病、不安、鬱病、注意欠陥、記憶障害、認知障害、食欲障害、肥満症、依存症、強い欲求、薬物依存症、神経変性疾患、認知症、ジストニア、筋痙直、振戦、てんかん、多発性硬化症、外傷性脳損傷、卒中、パーキンソン病、アルツハイマー病、てんかん、ハンチントン病、トゥレット・シンドローム、脳虚血、脳出血、頭蓋大脳外傷、脊髄損傷、神経炎症性疾患、プラーク硬化症、ウイルス性脳炎、脱髄関連障害を治療するための薬剤ばかりでなく疼痛性障害（神経障害性痛障害を包含）、敗血病性ショック、緑内障、糖尿病、癌、嘔吐、吐き気、胃腸障害、胃潰瘍、下痢、性的障害、衝動調節障害および心臓血管疾患を治療するための薬剤が含まれる。

【0005】

コリンエステラーゼ（アセチルコリンエステラーゼおよびブチリルコリンエステラーゼを包含）はセリン加水分解酵素である。アルツハイマー病（AD）は神経変性疾患であり、これの患者数は平均余命に伴って世界中で増加している。コリン作動性向上薬が現在の主な治療薬である（非特許文献14）。タクリン（商標名：Cognez^(R)）がAD治療用としてFDAが最初に認可した薬剤である。この物質、即ちアセチルコリンエステラーゼばかりでなくブチリル - コリンエステラーゼも阻害する阻害剤がAD患者の認知を臨床的に有意に向上させることが示された。現在、下記の他の3種類のAChE阻害剤がAD治療の目的で入手可能である：ドネペジル（Aricept^(R)）、リバスチグミン（Exelon^(R)）およびガランタミン（Reminyl^(R)）。ドネペジルおよびリバスチグミンと同様に、タクリンは可逆的阻害剤であり、これは恐らくは大脳皮質中のアセチルコリン濃度を高くしかつ無傷のコリン作動性ニューロンに由来するアセチルコリンの劣化速度を遅くすることで中枢に作用する（非特許文献15、16）。AChE阻害剤がアミロイド前駆体蛋白質処理のモジュレーションに可能性があることが示された（非特許文献17）。タクリン、アミリジン、7 - メトキシタクリンおよびSM - 10888の構造は密に関連している一方、例えばドネペジルなどはいくらかより長い構造を有する。タクリンと構造的に関連した化合物の構造およびコリンエステラーゼ阻害活性が最近論評され（非特許文献18）たが、更に多くのAChE阻害剤が（特許）文献に記述されている。

【0006】

薬物依存症が重大な社会的、医学的および経済的問題になっている。有効な治療はまだ限られている。最近、脳に作用するAChE阻害剤がコカイン誘発およびモルヒネ誘発両方の条件付け場所嗜好性を抑制しかつコカイン誘発過剰運動の誘発および持続を妨げることが分かった。このように、中枢作用性AChE阻害剤は薬物依存症用の可能性のある新

規な治療薬である（非特許文献19）。カンナビノイドCB₁拮抗薬はまた薬物依存症の治療にも適することが示唆された（非特許文献20、21、22）。AChE阻害剤はアルツハイマー病（非特許文献23）に効力があるばかりでなくまた他の認知障害、例えばレヴィー小体認知症（非特許文献24）、パーキンソン病（非特許文献25）、血管性認知症（非特許文献26）および外傷性脳損傷（非特許文献27）などにも効力があることが示された。ブチリル-コリンエステラーゼはアルツハイマー病の潜在的標的であると見なされている、と言うのは、それはまたアセチルコリン濃度も調節するからである（非特許文献28）。

【0007】

また、認知障害もカンナビノイドCB₁受容体拮抗薬にとって可能性のある治療分野である（非特許文献29、30）。CB₁受容体拮抗薬は皮質領域および海馬を包含する特定の脳領域内のアセチルコリン（ACh）放出を増加させることが示された（非特許文献31）。選択的CB₁受容体拮抗薬であるリモナバントは動物卒中モデルにおいて神経保護活性を示した（非特許文献32）。要約として、科学論文、特許および特許出願にコリンエステラーゼ阻害剤が下記の治療的用途を有することが示されている：アルコール依存症、アルツハイマー病、記憶喪失、関節炎、癌、中枢神経系疾患、認知障害、便秘、認知症、消化不良、胃運動障害、胃腸病、胃不全麻痺、緑内障、過敏性腸症候群、大鬱病性障害、片頭痛、多発性硬化症、筋疾患、筋ジストロフィー、重症筋無力症、神経変性疾患、神経障害性痛、ニコチン依存症、アタマジラミ感染症、毒物中毒、ウイルス感染後疲労症候群、精神疾患、老年性認知症、住血吸虫症、泌尿器機能障害および口腔乾燥症。

10

20

【0008】

カンナビノイド-CB₁拮抗作用とコリンエステラーゼ阻害の組み合わせを示す化合物は、いろいろな病状の病的状態がしばしば一緒に観察されることが理由でカンナビノイドCB₁拮抗薬またはコリンエステラーゼ阻害剤のいずれかが潜在的に有効である疾患の治療で用いるに有用であり得る。このように、本発明の化合物は、依存症、強い欲求、アルコール依存症、アルツハイマー病、記憶喪失、不安、食欲障害、関節炎、注意欠陥、癌、心臓血管疾患、中枢神経系疾患、脳出血、脳虚血、認知障害、便秘、認知症、脱髄関連障害、鬱病、糖尿病、下痢、薬物依存症、消化不良、ジストニア、嘔吐、てんかん、胃運動障害、胃潰瘍、胃腸障害、胃不全麻痺、緑内障、ハンチントン病、衝動調節障害、過敏性腸症候群、記憶障害、片頭痛、多発性硬化症、筋疾患、筋ジストロフィー、筋痙直、重症筋無力症、吐き気、神経変性疾患、神経炎症性疾患、神経障害性痛、ニコチン依存症、肥満症、疼痛性障害、パーキンソン病、アタマジラミ感染症、プラーク硬化症、毒物中毒、ウイルス感染後疲労症候群、精神疾患、精神病、老年性認知症、敗血病性ショック、性的障害、住血吸虫症、脊髄損傷、卒中、トゥレット・シンドローム、外傷性脳損傷、振戦、泌尿器機能障害、ウイルス性脳炎および口腔乾燥症を治療する目的で使用可能である。

30

【0009】

特に、カンナビノイドCB₁拮抗薬ばかりでなくコリンエステラーゼ阻害剤を用いて治療可能であることが強調される障害の治療で本発明の化合物を用いることが重要である。異なる2種類の作用機構を用いてそのような障害を同時に攻撃することは相乗効果を示す可能性がある。本発明の化合物は特にアルツハイマー病、認知障害、記憶障害、認知症、注意欠陥、外傷性脳損傷、薬物依存症、依存症および物質乱用の治療で用いるに有用である。

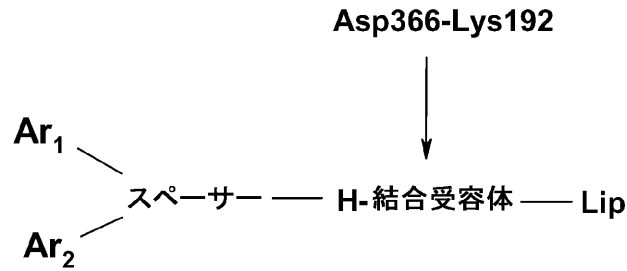
40

【0010】

カンナビノイドCB₁受容体拮抗薬の大部分が有する薬理作用団がいくつかの論評の主題になっている（非特許文献7、33）。それをスキーム1に示す。

【0011】

【化 1】



10

スキーム 1: CB₁ 受容体拮抗薬の薬理作用団およびそれと CB₁ 受容体の鍵となる推定相互作用の1つ

【 0 0 1 2 】

スキーム 1 中の Ar₁ および Ar₂ は、場合により 1 または 2 個のハロゲン原子、トリフルオロメチル基またはメトキシ基で置換されていてもよいフェニル基を表す。前記 'スペーサー' は 5 員の複素環式基、例えば 4, 5 - ジヒドロピラゾール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、チオフェンまたはピロールなどを含有するか、或は前記スペーサーはフェニル基または 6 員の複素環式基、例えばピリジン、ピリミジンまたはピラジンなどを含有する。前記スペーサーは、また、MK - 0364 (以下を参照) の場合のようにアゼチジン部分、1, 3 - ベンゾジオキサソール部分またはアルキル部分も含有していてもよい。加うるに、芳香基の中の 1 つは前記スペーサーと縮合していてもよいか或は追加的環を通して前記スペーサーと連結していてもよい (即ち、いわゆる構造的拘束)。そのような薬理作用団モデルにおいていくつかの種類の構造的拘束が成功裏に実行された。H - 結合受容体はカルボニル基、スルホニル基、または複素環式環構造、例えばイミダゾール環などに組み込まれている可能性がある窒素原子を表す。スキーム 1 中の 'Lip' は、親油性部分、例えばピペリジン - 1 - イルアミノ、ピロリジニル - 1 - アミノ、シクロアルキルアミノ、フェニルアミノ、アリールアミノ、ベンジル - アミノまたはアルキルアミノなどを表す。

20

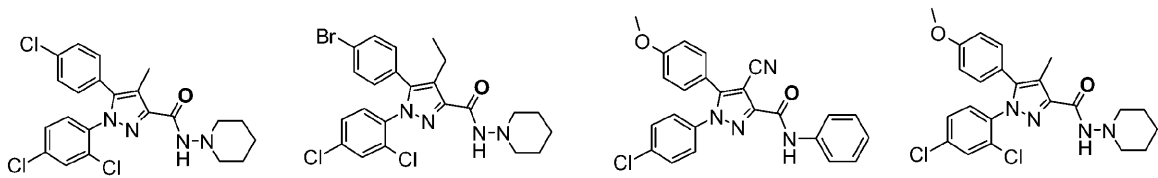
【 0 0 1 3 】

分子モデル研究によって、水素結合受容体の存在が重要であることが示されている：即ちそれが CB₁ 受容体中の Lys - 192 アミノ酸残基側鎖と相互作用することでその不活性な状態を安定化させると考えられている。CB₁ 受容体拮抗薬の薬理作用団モデルを例示する目的で、CB₁ 受容体拮抗薬の数多くの具体的例を以下に示す。CB₁ 受容体拮抗薬中の推定水素結合受容体原子 (カルボニル基の酸素原子、スルホニル基の酸素原子または複素芳香環中の N 原子) を肉太で示す：

30

【 0 0 1 4 】

【化 2】

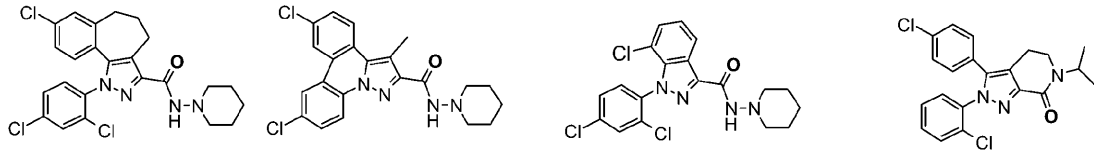


リモナバント

SR 147778

CP-272,871

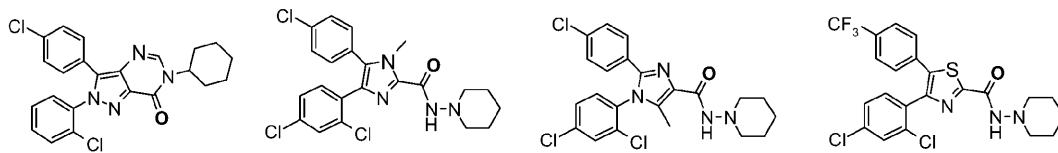
NIDA-41020



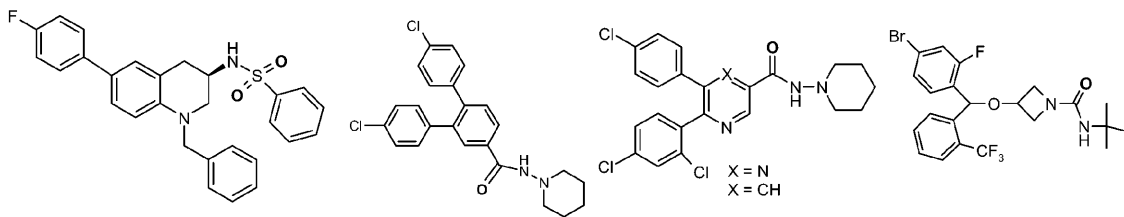
NESS 0327

O-1248

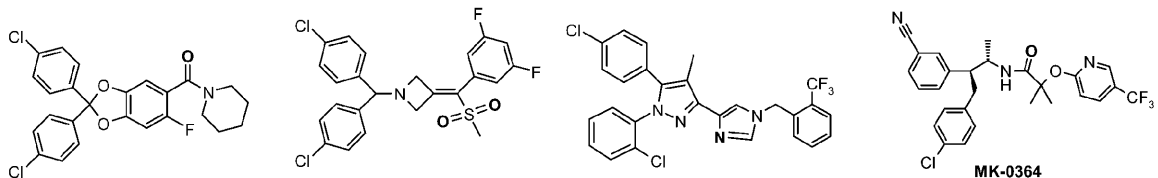
10



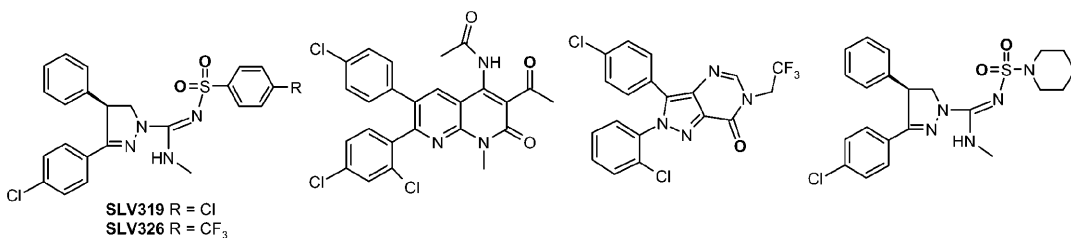
20



30



MK-0364

SLV319 R = Cl
SLV326 R = CF₃

【 0 0 1 5 】

選択的 C B₁ 受容体拮抗薬である SR 1 4 1 7 1 6 A (リモナバント) は十年以上に渡って知られている。他の数多くの選択的 C B₁ 受容体拮抗薬が後に考案された。また、いくつかのアセチルコリンエステラーゼ阻害剤も長年に渡って知られている。例えば、タクリンが 1 9 9 3 年に米国で認可された。C B₁ 受容体拮抗薬活性とアセチルコリンエステラーゼ阻害剤活性の組み合わせを示す化合物は今まで全く開示されていなかった。

40

【 0 0 1 6 】

本発明の目的は、C B₁ 拮抗作用とアセチルコリンエステラーゼ阻害の組み合わせを示す化合物を開発することにある。

【 先行技術文献 】

【 非特許文献 】

【 0 0 1 7 】

50

- 【非特許文献1】Landsman, R. S. 他、Eur. J. Pharmacol. 1997、334、R1 - R2
- 【非特許文献2】Lichtman, A. H. 他、Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids 2002、66、269 - 285
- 【非特許文献3】De Petrocellis, L. 他、Br. J. Pharmacol. 2004、141、765 - 774
- 【非特許文献4】Di Marzo, V. 他、Nature Rev. Drug Discov. 2004、3、771 - 784
- 【非特許文献5】Hertzog, D. L. Expert Opin. Ther. Patents 2004、14、1435 - 1452 10
- 【非特許文献6】Lange, J. H. M. および Kruse, C. G.、C. Curr. Opin. Drug Discovery Dev. 2004、7、498 - 506
- 【非特許文献7】Lange, J. H. M. および Kruse, C. G. Drug Discov. Today 2005、10、693 - 702
- 【非特許文献8】Smith, R. A. および Fathi, Z. I. Drugs 2005、8、53 - 66
- 【非特許文献9】Thakur, G. A. 他、Mini-Rev. Med. Chem. 2005、5、631 - 640
- 【非特許文献10】Padgett, L. W. Life Sciences 2005、77、1767 - 1798 20
- 【非特許文献11】Muccioli, G. G. 他、Curr. Med. Chem. 2005、12、1361 - 1394
- 【非特許文献12】Lambert, D. M. および Fowler, C. J. J. Med. Chem. 2005、48、5059 - 5087
- 【非特許文献13】Vandevoorde, S. および Lambert, D. M. Curr. Pharm. Des. 2005、11、2647 - 68
- 【非特許文献14】Terry, A. V. および Buccafusco, J. J.、J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003、306、821 - 827
- 【非特許文献15】Brufani M. 他、Drugs of the Future 30 1997、22、397 - 410
- 【非特許文献16】Weinstock, M. CNS Drugs 1999、12、307
- 【非特許文献17】Racchi, M. 他、Pharmacol. Res. 2004、50、441 - 451
- 【非特許文献18】Marco, J. L. および Carreras, M. C.、Mini-Rev. Med. Chem. 2003、3、518 - 514
- 【非特許文献19】Hikida, T. 他、PNAS、2003、100、6169 - 6173
- 【非特許文献20】Cohen, C. 他、Behav. Pharmacol. 2002、40 13、451 - 463
- 【非特許文献21】Hungund, B. L. 他、Alcohol Clin. Exp. Res. 2002、26、565 - 574
- 【非特許文献22】Solinas, M. 他、J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003、306、93 - 102
- 【非特許文献23】Spencer, C. M. および Noble, S. Drugs Aging 13 (1998)、391 - 411
- 【非特許文献24】McKeith, I. 他、Lancet 356 (2000)、2031 - 2036
- 【非特許文献25】Werber, E. A. および Rabey, J. M.、J. Neur 50

al Transm 108 (2001)、1319 - 1325)

【非特許文献26】Kumar、V.他、Eur J Neurol 7 (2000)、159 - 169頁

【非特許文献27】Masanic、C.A.他、Arch Phys Med Rehabil 82 (2001)、896 - 901

【非特許文献28】Darvesh、S.他、Nature Rev. Neurosci. 2003、4、131 - 138

【非特許文献29】Castellano、C.他、Curr. Drug Targets、CNS Neurol. Disorders、2003、2、389 - 402

【非特許文献30】Wolff、M.C.およびLeander、J.D.、Eur. J. Pharmacol. 2003、477、213 - 217

【非特許文献31】De Groot、A.他、Mol. Pharmacol. 2006、70、1236 - 1245

【非特許文献32】Berger、C.他、J. Neurochem. 2004、88、1159 - 1167

【非特許文献33】Reggio、P.H.、Curr. Pharm. Des. 2003、9、1607 - 1633

【発明の概要】

【0018】

開示

公知カンナビノイド - CB₁拮抗薬の基本的部分と公知アセチルコリンエステラーゼ阻害剤であるタクリンの基本的部分を含む分子がこれらが由来する両方の分子の活性、即ちカンナビノイド - CB₁拮抗作用およびアセチルコリンエステラーゼの阻害の両方を共有することを見いだした。

【0019】

本発明は、CB₁拮抗作用とアセチル - および / またはブチリルコリンエステラーゼ阻害の組み合わせを示す化合物に関する。特に、本発明は、CB₁拮抗作用とアセチルコリンエステラーゼ阻害の組み合わせを示す化合物に関する。

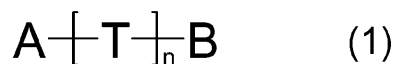
【発明を実施するための形態】

【0020】

本発明は、また、いくつかの態様において、式(1)：

【0021】

【化3】



【0022】

[式中、

Aは、独立して場合によりハロゲン、メトキシおよびトリフルオロメチルから成る群より選択される1または2個の置換基で置換されていてもよいフェニル環を少なくとも2個含有する公知カンナビノイド - CB₁拮抗薬いずれかの基本的構造要素を表し、前記基本的構造要素は前記カンナビノイド - CB₁拮抗薬中の水素結合受容体と結合しておりかつ前記水素結合受容体部分はカルボニル基、スルホニル基、または複素芳香環構造の中に組み込まれている窒素もしくは酸素原子のいずれかであり、

Tは、メチル、エチル、ヒドロキシ、フルオロまたはアミノから選択される1 - 5個の置換基で置換されていてもよかつ場合によりC₁ - ₃アルキル基で置換されていてもよい追加的窒素原子を含有していてもよいか或は追加的酸素もしくは硫黄原子を含有していてもよい原子数が2 - 8の飽和もしくは不飽和直鎖炭素鎖、またはカルボニル、スルホニル、アミド、スルホンアミド、ウレイド、または場合によりハロゲン、シアノ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、OCHF₂、OCF₃、SCF₃またはニトロから成る群

10

20

30

40

50

より選択される 1 - 4 個の置換基で置換されていてもよいアリール基で構成されているリンカーを表し、

B は、公知アセチルコリンエステラーゼ阻害剤いずれかの基本的構造要素を表し、
n = 0 または 1 である]

で表される化合物または互変異性体、立体異性体、N - オキサイド、同位体標識付き類似物、または前記いずれかの薬理的に許容される塩、水化物または溶媒和物に関する。

【 0 0 2 3 】

他の態様では、A が特許出願 EP 1 6 0 2 6 5 8、EP 5 7 6 3 5 7、EP 6 5 6 3 5 4、FR 2 7 8 9 0 7 8、FR 2 7 8 9 0 7 9、FR 2 7 9 9 1 2 4、FR 2 8 0 4 6 0 4、FR 2 8 4 9 0 3 2、FR 2 8 5 6 6 8 3、FR 2 8 5 6 6 8 4、FR 2 8 6 0 7 9 2、FR 2 8 6 4 9 5 8、FR 2 8 6 9 9 0 5、FR 2 8 7 3 3 7 2、FR 2 8 7 4 0 1 2、FR 2 8 7 6 6 9 1、FR 2 8 8 0 0 2 3、FR 2 8 8 0 8 9 0、FR 2 8 8 1 7 4 4、US 2 0 0 4 0 1 2 2 0 8 9、US 2 0 0 4 0 1 5 7 8 3 8、US 2 0 0 4 0 1 5 7 8 3 9、US 2 0 0 4 0 1 7 6 4 1 8、US 2 0 0 4 0 2 1 4 8 3 7、US 2 0 0 4 0 2 1 4 8 5 5、US 2 0 0 4 0 2 1 4 8 5 6、US 2 0 0 4 0 2 4 2 5 9 3、US 2 0 0 4 0 2 4 8 8 8 1、US 2 0 0 4 0 2 5 9 8 8 7、US 2 0 0 4 0 2 6 6 8 4 5、US 2 0 0 5 0 0 0 9 8 7 0、US 2 0 0 5 0 0 6 5 1 8 9、US 2 0 0 5 0 0 9 6 3 7 9、US 2 0 0 5 0 1 0 1 5 9 2、US 2 0 0 5 0 1 6 5 0 1 2、US 2 0 0 5 0 1 7 1 1 7 9、US 2 0 0 5 0 1 8 7 2 0 8、US 2 0 0 5 0 1 8 7 2 5 9、US 2 0 0 5 0 2 5 0 7 6 9、US 2 0 0 5 0 2 6 7 1 5 5、US 2 0 0 6 0 0 7 9 5 5 6、US 2 0 0 6 0 1 0 0 2 0 6、US 2 0 0 6 0 1 5 4 9 5 5、US 2 0 0 6 0 1 5 4 9 5 6、US 2 0 0 6 0 1 5 4 9 5 8、US 2 0 0 6 0 1 5 5 1 2 6、US 2 0 0 6 0 1 6 0 8 5 0、US 2 0 0 6 0 2 2 3 7 9 8、US 5 5 9 6 1 0 6、US 6 5 0 9 3 6 7、WO 9 6 0 2 2 4 8、WO 9 7 2 9 0 7 9、WO 9 9 0 2 4 9 9、WO 2 0 0 1 0 2 9 0 0 7、WO 2 0 0 1 0 3 2 6 2 9、WO 2 0 0 1 0 3 2 6 6 3、WO 2 0 0 1 0 6 4 6 3 2、WO 2 0 0 1 0 6 4 6 3 3、WO 2 0 0 1 0 6 4 6 3 4、WO 2 0 0 1 0 7 0 7 0 0、WO 2 0 0 1 0 9 6 3 3 0、WO 2 0 0 2 0 7 6 9 4 9、WO 2 0 0 3 0 0 7 8 8 7、WO 2 0 0 3 0 2 0 2 1 7、WO 2 0 0 3 0 2 6 6 4 7、WO 2 0 0 3 0 2 6 6 4 8、WO 2 0 0 3 0 2 7 0 6 9、WO 2 0 0 3 0 2 7 0 7 6、WO 2 0 0 3 0 2 7 1 1 4、WO 2 0 0 3 0 4 0 1 0 5、WO 2 0 0 3 0 4 0 1 0 7、WO 2 0 0 3 0 5 1 8 5 0、WO 2 0 0 3 0 5 1 8 5 1、WO 2 0 0 3 0 6 3 7 8 1、WO 2 0 0 3 0 7 7 8 4 7、WO 2 0 0 3 0 7 8 4 1 3、WO 2 0 0 3 0 8 2 1 9 0、WO 2 0 0 3 0 8 2 1 9 1、WO 2 0 0 3 0 8 2 8 3 3、WO 2 0 0 3 0 8 4 9 3 0、WO 2 0 0 3 0 8 4 9 4 3、WO 2 0 0 3 0 8 6 2 8 8、WO 2 0 0 3 0 8 7 0 3 7、WO 2 0 0 3 0 8 9 4 2 8、WO 2 0 0 4 0 1 2 6 7 1、WO 2 0 0 4 0 1 3 1 2 0、WO 2 0 0 4 0 2 6 3 0 1、WO 2 0 0 4 0 2 9 2 0 4、WO 2 0 0 4 0 3 7 8 2 3、WO 2 0 0 4 0 4 8 3 1 7、WO 2 0 0 4 0 5 2 8 6 4、WO 2 0 0 4 0 5 8 1 4 5、WO 2 0 0 4 0 6 0 8 7 0、WO 2 0 0 4 0 6 0 8 8 8、WO 2 0 0 4 0 9 6 7 6 3、WO 2 0 0 4 0 9 9 1 5 7、WO 2 0 0 4 1 1 1 0 3 3、WO 2 0 0 4 1 1 1 0 3 4、WO 2 0 0 4 1 1 1 0 3 8、WO 2 0 0 4 1 1 1 0 3 9、WO 2 0 0 5 0 0 0 8 0 9、WO 2 0 0 5 0 0 9 9 7 4、WO 2 0 0 5 0 1 6 2 8 6、WO 2 0 0 5 0 2 1 5 4 7、WO 2 0 0 5 0 2 7 8 3 7、WO 2 0 0 5 0 4 4 7 8 5、WO 2 0 0 5 0 4 7 2 8 5、WO 2 0 0 5 0 4 9 6 1 5、WO 2 0 0 5 0 5 1 9 5 3、WO 2 0 0 5 0 6 1 5 0 4、WO 2 0 0 5 0 6 1 5 0 5、WO 2 0 0 5 0 6 1 5 0 6、WO 2 0 0 5 0 6 1 5 0 7、WO 2 0 0 5 0 6 3 7 6 2、WO 2 0 0 5 0 6 6 1 2 6、WO 2 0 0 5 0 7 4 9 2 0、WO 2 0 0 5 0 7 7 9 0 9、WO 2 0 0 5 0 8 0 3 2 8、WO 2 0 0 5 0 8 0 3 4 3、WO 2 0 0 5 0 8 0 3 5 7、WO 2 0 0 5 1 0 3 0 5 2、WO 2 0 0 5 1 1 5 9 7 7、WO 2 0 0 5 1 1 8 5 5 3、WO 2 0 0 6 0 2 5 0 6 9、WO 2 0 0 6 0 3 0 2 8 5、WO 2 0 0 6 0 4 1 7 9 7、WO 2 0 0 6 0 4 7 5 1 6、WO 2 0 0 6 0 6 0 4 6 1、WO 2 0 0 6 0 7 4 4 4 5、WO 2 0 0 6 0 8 0 0 4 0、WO 2 0 0 6 1 0 6 0 5 4 および WO 2 0 0 6 0 8 7 7 3 2 のいずれか 1 つに開示されている CB₁ 拮抗薬の基本的構造要素を表しそし

てBが特許出願DE3805744、EP1020469、EP1020470、EP141393、EP154864、EP1600447、EP298202、EP306825、EP306826、EP326106、EP354594、EP401715、EP409676、EP413667、EP415634、EP441517、EP457318、EP468401、EP471296、EP471298、EP477903、EP481429、EP487071、EP495709、EP516520、EP535496、EP567090、EP579263、EP611769、EP614888、EP627400、EP637586、EP648771、EP987262、JP02270875、JP03112989、JP04159225、JP05306286、JP07048370、JP09095483、JP09268176、RU2041878、RU2102398、US20040229914、US20050096387、US20060063769、US20060122226、US20060142335、US4843079、US4868177、US4914102、US4929731、US5171750、US5185350、US5206371、US5229401、US5246947、US5264442、US5290942、US5391553、US5428043、US5547960、US6075144、US6229014、WO2000033788、WO2000051985、WO2001016105、WO2001066096、WO2001098271、WO2003033489、WO2003082794、WO2004032929、WO2004106275、WO2005005413、WO2006039767、WO2006052496、WO2006080043、WO2006103120、WO9214710、WO9217475、WO9303034、WO9304063、WO9305779、WO9307140、WO9313083、WO9429272、WO9620176、WO9703987、WO9708146、WO9713754、WO9721681、WO9738993、WO9800412、WO9919329およびWO9964421のいずれか1つに開示されているAChE阻害剤の基本的構造要素を表す式(1)で表される1種以上の化合物を提供する。

10

20

30

40

50

【0024】

さらなる態様では、AがCB₁拮抗薬：11C-JHU-75528、A-796260、AM251、AM630、AVE-1625、MK-0364、CP-272871、CP-945598、GRC-10389、LY-2077855、LY-320135、NIDA-41020、O-2093、リモナバント、SLV319、SLV326、SR-140098、SR-144385、SR-147778、スリナバント、V-24343、WIN-54461およびWIN-56098の基本的構造要素を表しそしてBがAChE阻害剤：アセクリジン、塩化アンベノニウム、アミリジン、AS-1397、BGC-20-1259、ビスノルシムセリン、プロモデクロロアンベノニウム、プロモフェノフォス、BW-284-C-51、カラセミド、カルボフラン、CHF-2060、CHF-2822、CHF-2957、CI-1002、シサトラクリウムベシレート、CM-2433、CM-2501、デソキシペガニン、ジアジノン、ドネペジル、E-2030、塩化エドロホニウム、EN-101、エプタスチグミン、ER-127528、(-)-エセロリン、F-3796、フェニトロチオン、FK-960、FP-7832、FR-152558、ガラントミン、ガンスチグミン、グラミン、Hoe-065、HP-290、フベルジンA、イコペジル、INM-176、イビダクリン、イサチン、イソフルオロフェート、イトプリド、JES-9501、KA-672、KW-5092、ラドスチギル、マラチオン、MCI-225、メベンダゾール、メマンチン、メモキン、フッ化メタンスルホニル、N-メチルフィソスチグミン、メトリフォネート、MF-268、MF-8615、MFS-3、MHP-133、ミフェプリストン、ミラメリン、ネオスチグミン、ニトロフルルピプロフェン、NP-0362、NP-7557、NXX-066、ONO-1603、P-10358、P-11012、P-11149、P-11467、P-26、パリロデン、パラオキソン、パラチオン、PD-15183

2、(-)-フェンセリン、フィソスチグミン、プラルナカサン、プラミラセタム、ピリドスチグミン、リパニクリン、リバスチグミン、Ro-46-5934、RS-1439、S-9977、SDZ-ENX-792、SGS-742、SM-10888、SP-004、T-82、タクリン、7-メトキシタクリン、ビス-(7)-タクリン、TAK-802、トルセリン、UR-1827、ベルナクリン、Z-338、ザナベジル、ジフロシロンおよびZT-1の基本的構造要素を表す式(1)で表される1種以上の化合物も提供する。

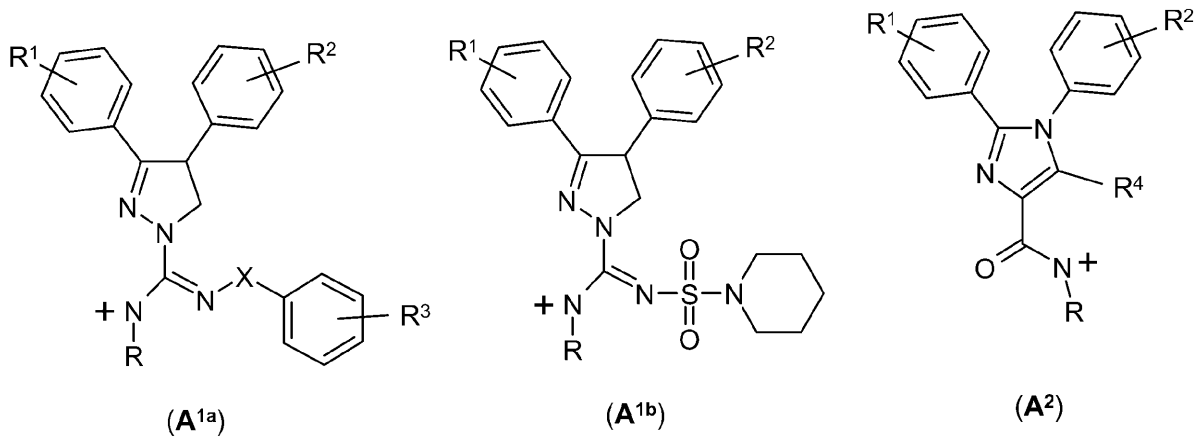
【0025】

別の態様において、本発明は、Aがフラグメント(A^{1a})、(A^{1b})、(A²)、(A³)、(A⁴)、(A⁵)、(A⁶)、(A⁷)または(A⁸)：

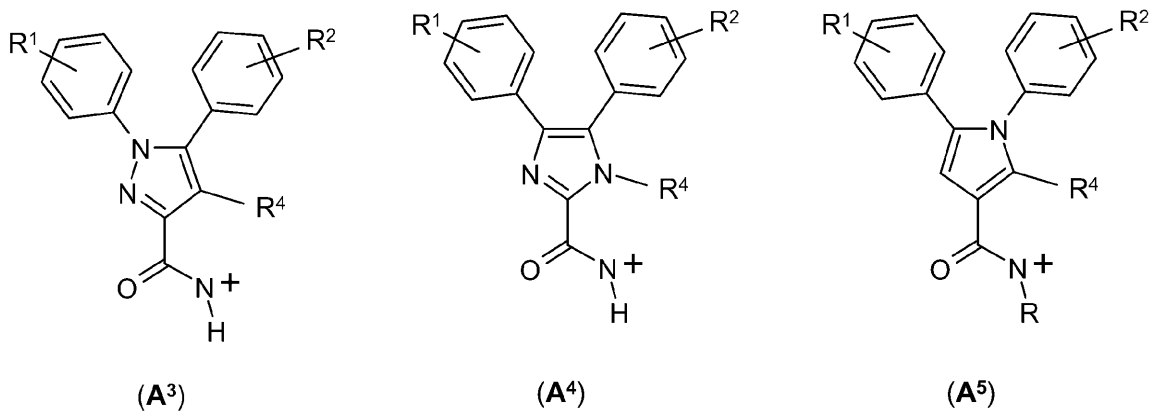
10

【0026】

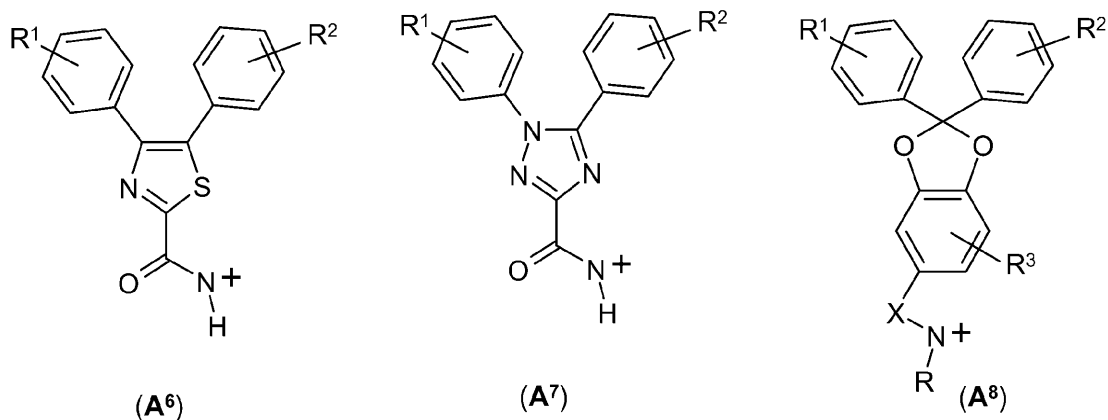
【化4】



20



30



40

【0027】

50

[ここで、

Xは、スルホニルまたはカルボニル基を表し、“+”記号は、当該フラグメントが式(1)のリンカーTと結合している地点を表し、 R^1 、 R^2 および R^3 は、独立して、1個以上の水素原子、トリフルオロメチル基またはハロゲン原子を表し、 R^4 は、水素もしくはハロゲン原子またはメチル、エチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、フルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、プロピル、メチルスルファニル、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、エチルスルファニル、エチルスルフィニル、エチルスルホニル、 C_{1-3} -ジアルキル-アミノメチル、ピロリジン-1-イルメチル、ピペリジン-1-イルメチルまたはモルホリン-4-イルメチル基を表し、そして他の記号は、この上に示した如き意味を有する]

10

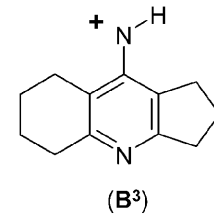
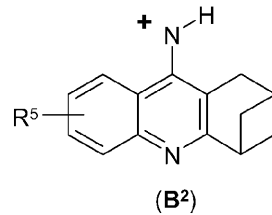
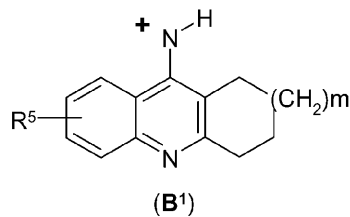
の中の1つを表す式(1)で表される化合物に関する。

【0028】

別の態様において、本発明は、Aがフラグメント(A^{1a})、(A^{1b})、(A^2)、(A^3)、(A^4)、(A^5)、(A^6)、(A^7)または(A^8)の中の1つを表しそしてBがフラグメント(B^1)、(B^2)または(B^3)：

【0029】

【化5】



20

【0030】

[ここで、

“+”記号は、当該フラグメントが式(1)のリンカーTと結合している地点を表し、 R^5 は、水素もしくはハロゲン原子またはメトキシもしくはトリフルオロメトキシ基を表し、そしてmは、0、1または2の値を取り得る整数であり、そして他の記号は、この上に示した如き意味を有する]

30

の中の1つを表す式(1)で表される化合物に関する。

【0031】

別の態様において、本発明は、Aがフラグメント(A^{1a})、(A^{1b})、(A^2)、(A^3)、(A^4)、(A^5)、(A^6)、(A^7)または(A^8)の中の1つを表し、前記フラグメントBのアセチルコリンエステラーゼ阻害剤がタクリン、アミリジン、7-メトキシタクリンまたはSM-10888であり、Rが水素原子または C_{1-3} アルキル基を表しそして他の記号がこの上に示した如き意味を有する式(1)で表される化合物に関する。

【0032】

別の態様において、本発明は、Aがフラグメント(A^{1a})、(A^{1b})または(A^2)の中の1つを表し、前記フラグメントBのアセチルコリンエステラーゼ阻害剤がタクリンでありそして他の記号がこの上に示した如き意味を有する式(1)で表される化合物に関する。

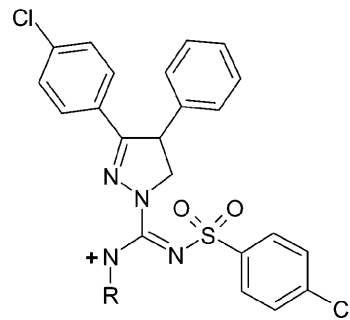
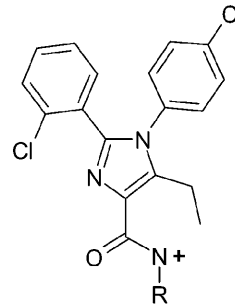
40

【0033】

別の態様において、本発明は、Aがフラグメント(A^9)または(A^{10})：

【0034】

【化6】

(A⁹)(A¹⁰)

10

【0035】

の中の1つを表しそして他の記号がこの上に示した如き意味を有する式(1)で表される化合物に関する。

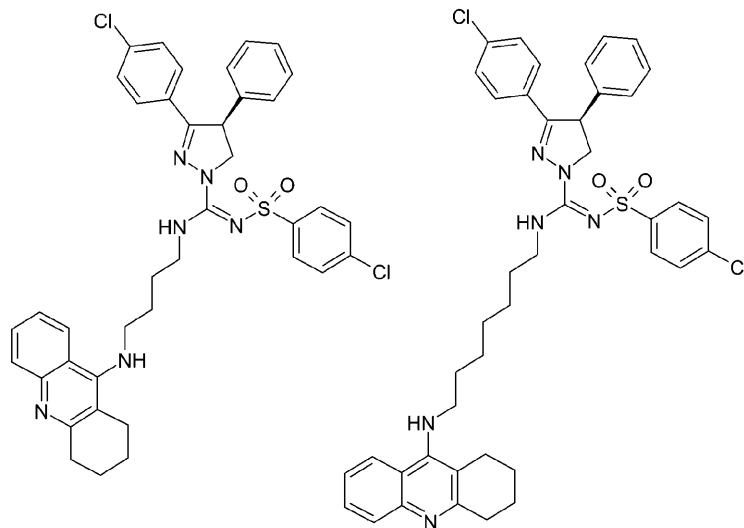
【0036】

別の態様において、本発明は下記：

【0037】

【化7】

20



30

【0038】

である式(1)で表される化合物に関する。

【0039】

前記式(1)で表される化合物ばかりでなくこれの互変異性体、立体異性体、N-オキサイド、同位体標識付き類似物および前記いずれかの薬理的に許容される塩、水化物および溶媒和物は、カンナビノイド-CB₁拮抗作用とコリンエステラーゼ阻害、特にアセチルコリンエステラーゼ阻害の組み合わせを示す。それらは、カンナビノイド-CB₁受容体およびアセチルコリンエステラーゼ部位が関与するか或はそのような受容体のモジュレーションによって治療可能な障害、例えば依存症、強い欲求、アルコール依存症、アルツハイマー病、記憶喪失、不安、食欲障害、関節炎、注意欠陥、癌、心臓血管疾患、中枢神経系疾患、脳出血、脳虚血、認知障害、便秘、認知症、脱髄関連障害、鬱病、糖尿病、下痢、薬物依存症、消化不良、ジストニア、嘔吐、てんかん、胃運動障害、胃潰瘍、胃腸障害、胃不全麻痺、緑内障、ハンチントン病、衝動調節障害、過敏性腸症候群、記憶障害、片頭痛、多発性硬化症、筋疾患、筋ジストロフィー、筋痙直、重症筋無力症、吐き気、神経変性疾患、神経炎症性疾患、神経障害性痛、ニコチン依存症、肥満症、疼痛性障害、

40

50

パーキンソン病、アタマジラミ感染症、ブランク硬化症、毒物中毒、ウイルス感染後疲労症候群、精神疾患、精神病、老年性認知症、敗血病性ショック、性的障害、住血吸虫症、脊髄損傷、卒中、トゥレット・シンドローム、外傷性脳損傷、振戦、泌尿器機能障害、ウイルス性脳炎および口腔乾燥症などの治療で用いるに有用である。

【0040】

本発明の他の態様は、これらに限定するものでないが、下記を包含する：

例えばカンナビノイド - CB_1 拮抗作用およびアセチルコリンエステラーゼ阻害の組み合わせによって治療可能な障害もしくは疾患などを治療するための製薬学的組成物 [この組成物は式(1)で表される化合物および製薬学的に許容される担体を含有して成る]；

カンナビノイド - CB_1 拮抗作用とアセチルコリンエステラーゼ阻害の組み合わせによって治療可能な障害もしくは疾患を治療する方法 [この方法は前記治療を必要としている哺乳動物に式(1)で表される化合物を投与することを含んで成る]；

例えば本明細書に示す障害から成る群より選択される障害もしくは疾患などを治療するための製薬学的組成物；

本明細書に示す障害から成る群より選択される障害もしくは疾患などを治療する方法 [この方法はそのような治療を必要としている患者に式(1)で表される化合物を投与することを含んで成る]；

本明細書に示す障害から成る群より選択される障害もしくは疾患などを治療するための製薬学的組成物 [この組成物は式(1)で表される化合物および製薬学的に許容される担体を含有して成る]；

本明細書に示す障害から成る群より選択される障害もしくは疾患などを治療する方法 [この方法はそのような治療を必要としている患者に式(1)で表される化合物を投与することを含んで成る]；

カンナビノイド - CB_1 拮抗作用受容体に拮抗作用を及ぼしかつアセチルコリンエステラーゼを阻害する方法 [この方法はそれを必要としている被験体に式(1)で表される化合物を有効な量で投与することを含んで成る]。

【0041】

本発明は、また、式(1)に従う化合物を薬剤を製造する目的で用いることも提供する。

【0042】

本発明は、更に、本発明の化合物または本発明の化合物を含有して成る製薬学的組成物もしくは製剤を示す疾患の中の1つ以上を治療する目的で別の治療薬1種または2種以上と同時もしくは個別にか或は組み合わせ製剤として投与する組み合わせ療法にも関する。そのような他の治療薬1種または2種以上の投与は本発明の化合物を投与する前、同時または後に実施可能である。

【0043】

本発明は、また、本明細書に示す障害から成る群より選択される障害もしくは疾患を治療するための化合物、製薬学的組成物、キットおよび方法も提供し、この方法は、そのような治療を必要としている患者に式(1)で表される化合物を投与することを含んで成る。

【0044】

本発明の化合物は、カンナビノイド - CB_1 拮抗作用とコリンエステラーゼ阻害、特にアセチルコリンエステラーゼ阻害の組み合わせを示す。本発明の化合物が示す(拮抗)作動/阻害活性の立証は、例えば本明細書に記述するか或は当該技術分野で公知の検定法の1種以上を用いると容易である。

【0045】

本発明は、また、本発明の化合物を製造する方法および本方法で用いる中間体も提供する。

【0046】

本明細書に記述する化合物および中間体の単離および精製は、必要ならば、適切な分離

10

20

30

40

50

もしくは精製手順、例えば濾過、抽出、結晶化、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、厚層クロマトグラフィー、調製用低圧もしくは高圧液クロマトまたはこれらの手順の組み合わせなどのいずれかを用いて実施可能である。適切な分離および単離手順の具体例を本調製および実施例から採用可能である。しかしながら、勿論、また、他の相当する分離および単離手順を用いることも可能である。

【0047】

本発明の化合物は不斉中心を1個以上含有する可能性があり、このように、ラセミ体およびラセミ混合物、単一の鏡像異性体、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーとして存在し得る。当該分子が有するいろいろな置換基の性質に応じて追加的不斉中心が存在する可能性もある。そのような不斉中心の各々によって独立して2種類の光学異性体がもたらされ、可能な光学異性体およびジアステレオマーの全部を混合物としておよび高純度もしくはある程度精製された化合物として本発明の範囲内に包含させることを意図する。本発明に本化合物のそのような異性体形態物の全部を包含させることを意味する。式(1)は、そのような種類の化合物の構造を好適な立体化学を示すことなく表すものである。そのようなジアステレオマーの個々の合成またはそれらのクロマトグラフィーによる分離は、本明細書に開示する方法を適切に修飾することで、当該技術分野で公知のように達成可能である。それらの絶対立体化学の測定は、結晶性生成物または結晶性中間体(必要ならば絶対配置が既知の不斉中心を含有する反応体を用いて生じさせた)のX線結晶学を用いて実施可能である。必要ならば、そのような化合物のラセミ混合物に分離を受けさせることで個々の鏡像異性体を単離してもよい。そのような分離は当該技術分野で良く知られた方法、例えばある化合物のラセミ混合物と鏡像異性体的に高純度の化合物を連成させてジアステレオマー混合物を生じさせた後に個々のジアステレオマーを標準的方法、例えば分別結晶化またはクロマトグラフィーなどで分離することなどで実施可能である。そのような連成反応はしばしば鏡像異性体的に高純度の酸もしくは塩基、例えば(-)-ジ-p-トルオイル-D-酒石酸および/または(+)-ジ-p-トルオイル-L-酒石酸などを用いて塩を生じさせる反応である。次に、そのジアステレオマー誘導体の付加キラル残基を開裂させることで高純度の鏡像異性体に変化させてもよい。その化合物のラセミ混合物に分離をまたキラル固定相を用いたクロマトグラフィー方法で直接受けさせることも可能であり、そのような方法は当該技術分野で良く知られている。別法として、配置が既知の光学的に高純度の出発材料もしくは反応体を用いた立体選択的合成を当該技術分野で良く知られた方法を用いて実施することで、ある化合物の鏡像異性体のいずれかを

10

20

30

40

【0048】

また、式(1)で表される化合物もしくはこれの製薬学的に許容される塩のシスおよびトランス異性体も本発明の範囲内であり、このことはまた式(1)で表される化合物の互変異性体もしくはこれらの製薬学的に許容される塩にも当てはまる。

【0049】

本化合物が示す結晶形態のいくつかのは多形体として存在する可能性があり、このように、それらも本発明に包含させることを意図する。加うるに、本化合物の数種は水と一緒に溶媒和物(即ち水化物)を形成するか或は普通の有機溶媒と一緒に溶媒和物を形成する可能性があり、そのような溶媒和物もまた本発明の範囲内に包含させることを意図する。

【0050】

また、式(1)で表される同位体標識付き化合物もしくはこれの製薬学的に許容される塩[PE TもしくはSPECTで検出可能なように同位体標識を付けた式(1)で表される化合物を包含]も本発明の範囲内に含まれ、同じことが[¹³C]-、[¹⁴C]-、[¹⁸F]-、[³H]-、[¹²⁵I]-または他の同位体が豊富に存在する原子による標識を付けた式(1)で表される化合物にも当てはまり、それらは受容体結合または代謝試験で用いるに適する。

【0051】

また、本発明の化合物を神経学的機能、不全および病気の生物化学的試験で反応体また

50

は標準として用いることも可能である。

【0052】

定義

本説明の文脈の範囲内で、用語‘カンナビノイド - CB_1 拮抗作用を示す化合物’および‘カンナビノイド - CB_1 拮抗薬’は、別の受容体に対する交差反応性を実質的に示すことなくそのような活性を示す化合物を指し、その活性の測定を十分に受け入れられる明確な薬理的検定（本明細書に記述するそれらを包含）を用いて実施する。1つの態様において、本発明の化合物がカンナビノイド - CB_1 拮抗薬として示す効力はそれらが他の如何なる受容体に対して作動薬または拮抗薬として示す効力よりも少なくとも10倍高い。100倍の選択率を示す化合物が好適であり、1,000倍以上の選択率を示す化合物が最も好適である。用語‘コリンエステラーゼ阻害活性を示す化合物’またはコリンエステラーゼ阻害剤’は、別の受容体に対する交差反応性を実質的に示すことなくそのような活性を示す化合物を指し、その活性の測定を十分に受け入れられる明確な薬理的検定（本明細書に記述するそれらを包含）を用いて実施する。1つの態様において、本発明の化合物がコリンエステラーゼ阻害剤として示す効力はそれらが他の如何なる酵素の阻害剤として示す効力よりも少なくとも10倍高い。100倍の選択率を示す化合物が好適であり、1,000倍以上の選択率を示す化合物が最も好適である。‘カンナビノイド - CB_1 拮抗作用とコリンエステラーゼ阻害活性の両方を示す’化合物は、他の受容体に対しても酵素に対しても交差反応性を実質的に示すことなく両方の活性を示す化合物を指し、その活性の測定を十分に受け入れられる明確な薬理的検定（本明細書に記述するそれらを包含）を用いて実施する。1つの態様において、本発明の化合物がカンナビノイド - CB_1 拮抗薬として示す効力およびコリンエステラーゼ阻害剤として示す効力はそれらが他の如何なる受容体に対する作動薬もしくは拮抗薬として示す効力よりもまた他の如何なる酵素の阻害剤として示す効力よりも少なくとも10倍高い。100倍の選択率を示す化合物が好適であり、1,000倍以上の選択率を示す化合物が最も好適である。

10

20

【0053】

本明細書に開示する化合物の説明で用いる一般用語に通常の意味を持たせる。本明細書で用いる如き用語アルキルは、一価の分枝もしくは直鎖飽和炭化水素鎖を表す。特に明記しない限り、そのような鎖が含有する炭素原子の数は1から18であり得る。そのようなアルキル基の代表例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*t*-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシルなどである。アルキル基に‘低級’の修飾を付ける場合、それが含有する炭素原子の数は1から6である。同じ炭素含有数が親用語‘アルカン’および誘導体用語、例えば‘アルコキシ’などにも当てはまる。いろいろな炭化水素含有部分の炭素含有数を当該部分中の炭素原子数の最小値および最大値を示す接頭辞で表す、即ち接頭辞 $C_x - C_y$ は存在する炭素原子の数が含めて整数“*x*”から整数“*y*”であることを定義するものである。例えば、‘アルキル(C_{1-3})’はメチル、エチル、*n*-プロピルまたはイソプロピルなどを意味し、そして‘アルキル(C_{1-4})’は‘メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、2-ブチル、イソブチルまたは2-メチル-*n*-プロピルなど’を意味する。

30

40

【0054】

用語‘アシル’はアルキル(C_{1-3})カルボニル、アリールカルボニルまたはアリール-アルキル(C_{1-3})カルボニルを意味する。‘アリール’は、単環式もしくは縮合二環式芳香もしくは複素芳香基を包含し、それには、これらに限定するものでないが、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、イミダゾ[2,1-*b*][1,3]チアゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1,3,5-トリアジニル、フェニル、インダゾリル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、ベンゾ[*b*]フラニル

50

、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ナフチル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニル、インダニル、インデニル、ベンゾ [b] チエニル、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 5 - イル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾ [1, 2, 5] チアジアゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キナキサリニル、1, 8 - ナフチリジニル、ナフチル、プテリジニルまたはアズレニルが含まれる。‘ハロ’または‘ハロゲン’はクロロ、フルオロ、プロモまたはヨードを意味し、‘ヘテロアルキル、複素芳香’などの場合の如き‘ヘテロ(複素)’は、N、OまたはS原子を1個以上含有することを意味する。‘ヘテロアルキル’には、ヘテロ原子をいずれかの位置に有するアルキル基が含まれ、このようにN - 結合、O - 結合またはS - 結合アルキル基が含まれる。

10

【0055】

用語“置換”は、特定基もしくは部分が置換基を1個以上持つことを意味する。いずれかの基が置換基を複数持ち得る可なりして可能な置換基をいろいろ示す場合、そのような置換基を独立して選択しかつそれらは同じである必要はない。用語“非置換”は、特定基が置換基を持たないことを意味する。置換基を言及する時の用語“独立して”は、そのような置換基が2個以上可能な場合にそれらが互いに同じまたは異なってもよいことを意味する。

【0056】

用語“オキシ”、“チオ”および“カルボ”を本明細書で別の基の一部として用いる場合、これらはそれぞれ2個の基の間のリンカーとして働く酸素原子、硫黄原子およびカルボニル (C = O) 基、例えばヒドロキシル、オキシアルキル、チオアルキル、カルボキシアルキルなどを指す。用語“アミノ”を本明細書で単独もしくは別の基の一部として用いる場合、これは末端に存在するか或は2個の他の基の間のリンカーであってもよい窒素原子を指し、かつその基は第一級、第二級もしくは第三級(それぞれ、その窒素原子に2個の水素原子が結合している、その窒素原子に1個の水素原子が結合している、およびその窒素原子に水素原子が全く結合していない)アミンであり得る。用語“スルフィニル”および“スルホニル”を本明細書で別の基の一部として用いる場合、これらはそれぞれ - S O - または - S O₂ - 基を指す。

20

【0057】

より正確な説明を行う目的で、また明らかに記述しない場合、用語‘化合物’または‘化合物2種以上’に、互変異性体、立体異性体、N - オキサイド、同位体標識付き類似物または薬理的に許容される塩、水化物または溶媒和物を包含させる。

30

【0058】

本明細書で用いる如き用語“脱離基”(L)は、置き換えもしくは置換反応中に脱離する帯電もしくは非帯電原子もしくは基を意味する。この用語は、求核剤、例えばアミン、チオールまたはアルコール求核剤などによって容易に置換され得る基を指す。そのような脱離基は当該技術分野で良く知られている。例には、これらに限定するものでないが、N - ヒドロキシスクシニミド、N - ヒドロキシベンゾトリアゾール、ハライド (Br、Cl、I)、トリフレート、メシレート、トシレートなどが含まれる。

【0059】

上述した化合物のN - オキサイドも本発明に属する。第三級アミンはN - オキサイド代謝産物をもたらすか或はもたらさない可能性がある。N - オキサイド化が起こる度合は痕跡量からほぼ定量的変換に及んで多様である。N - オキサイドの方が相当する第三級アミンよりも高い活性を示すか或は低い活性を示す可能性がある。N - オキサイドは人の体内で化学的手段によって容易に還元を受けて相当する第三級アミンになり得るが、それが起こる度合は多様である。ある種のN - オキサイドはほぼ定量的に還元変換を起こして相当する第三級アミンになり、他の場合の変換は単に痕跡的反応であるか、或は全く反応が起こらないことさえあり得る (B i c k e l、1969)。

40

【0060】

生体内で代謝を受けて生物活性剤(即ち式(1)で表される化合物)になる化合物のいずれも本出願の範囲および精神の範囲内でプロドラッグである。プロドラッグは、本質的

50

に不活性ではあるが1種以上の有効な代謝産物に変化する治療薬である。このように、本発明の治療方法における用語“投与”および“の治療で用いる”は、具体的に開示した化合物または具体的には開示しなかったが患者に投与した後に生体内で指定化合物に変化する化合物を用いて記述するいろいろな障害を治療することを包含する。プロドラッグは、親薬剤分子の利用にとってある種の障害を克服する目的で用いられる生体内可逆的薬剤分子誘導体である。そのような障害には、これらに限定するものでないが、溶解性、透過性、安定性、全身に至る前に起こる代謝および標的の制限が含まれる (Bundgaard、1985; King、1994; Stella、2004; Ettmayer、2004; Jarvinen、2005)。プロドラッグ、即ちヒトまたは哺乳動物にいずれかの公知経路で投与された時に代謝を受けて式(1)で表される化合物になる化合物は本発明に属する。特に、このことは、第一級もしくは第二級アミノまたはヒドロキシ基を有する化合物に関係している。そのような化合物は有機酸と反応することで投与後に容易に除去される追加的基が存在する式(1)で表される化合物を生じる可能性があり、そのような追加的基は、例えばこれらに限定するものでないが、アミジン、エナミン、マンニヒ塩基、ヒドロキシル-メチレン誘導体、O-(アシルオキシメチレンカルバメート)誘導体、カルバメート、エステル、アミドまたはエナミノンなどである。

10

20

30

40

50

【0061】

‘結晶形態’は、同じ化合物のいろいろな固体形態、例えば多形体、溶媒和物および非晶質形態などを指す。‘多形体’は、ある化合物がいろいろな結晶詰め込み配置で結晶化し得る結晶構造であるが、それらは全部同じ元素組成を有する。多形はしばしば起こる現象であり、いくつかの結晶化条件、例えば温度、過飽和の度合、不純物の存在、溶媒の極性、冷却速度などの影響を受ける。異なる多形体は一般に異なるX線回折パターン、固体状態NMRスペクトル、赤外もしくはラマンスペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学および電気特性、安定性および溶解性を示す。再結晶化用溶媒、結晶化速度、貯蔵温度および他の要因によって主要な1つの結晶形態が生じ得る。‘溶媒和物’は一般に溶媒を化学量論的もしくは非化学量論的量で含有する結晶形態である。ある種の化合物はしばしば結晶化工程中に結晶固体状態で溶媒分子を固定モル比で捕捉することで溶媒和物を形成する傾向がある。その溶媒和物が水の場合には‘水化物’が生じ得る。式(1)で表される化合物およびこれの製薬学的に許容される塩は水化物または溶媒和物の形態で存在する可能性があり、そのような水化物および溶媒和物もまた本発明に包含させる。その例には、1/4水化物、二塩酸塩二水化物などが含まれる。‘非晶質’形態は、長距離秩序を示さない非結晶性材料であり、一般に、明確な粉末X線回折パターンをもたらない。結晶形態は一般にByrn(1995)およびMartin(1995)に記述されている。

【0062】

説明をより正確に行う目的で、本明細書に示す量的表現のいくつかには用語“約”による修飾を受けさせていない。用語“約”を明確に用いるか否かに拘らず、本明細書に示す量は全て実際に得られた値を指すことを意味しかつまたそのような得られた値の近似値[当該技術分野の通常技術を基にして妥当に推測される近似値(そのような得られた値に関する実験および/または測定条件が理由の近似値を包含)]も指すことを意味すると理解する。

【0063】

本明細書の記述および請求の範囲の全体に渡って、言葉“含有して成る”(comprise)およびこの言葉の変形、例えば“含有して成る”(comprising)、“含んで成る”(comprises)などは、他の添加剤、成分、整数または段階を排除しないことを意図するものである。

【0064】

式(1)で表される化合物を原料のままの化学品として投与することも可能であり得るが、それらを‘製薬学的組成物’として提供の方が好適である。さらなる面に従い、本発明は、式(1)で表される少なくとも1種の化合物、これの少なくとも1種の製薬学的

に許容される塩もしくは溶媒和物または前記のいずれかの混合物を1種以上の製薬学的に許容される担体および場合により他の1種以上の治療成分を含有して成る製薬学的組成物を提供する。そのような担体1種または2種以上は当該製剤に含める他の成分と適合しかつその受容者に有害でない意味で「受け入れられる」べきである。本明細書で用いる如き用語“組成物”に指定材料を前以て決めておいた量または比率で含有して成る製品ばかりでなく指定材料を指定量で組み合わせることで直接または間接的にもたらされる如何なる生成物も包含させる。製薬学的組成物に関して、この用語に1種以上の有効成分および任意の担体（不活性な材料を包含）を含有して成る製品ばかりでなくそのような材料のいずれか2種以上を一緒にするか、錯体を形成させるか或は凝集させるか、或はそのような材料の1種以上を分離させるか或はそのような材料の1種以上の他の種類の反応もしくは相互作用を起こさせることで直接もしくは間接的にもたらされる如何なる生成物も包含させる。製薬学的組成物の調製を一般的には有効成分を液状の担体または微細な固体状担体または両方と均一もしくは密に関連させた後に必要ならばその生成物を所望の製剤に成形することで実施する。そのような製薬学的組成物に含有させる活性目的化合物の量を病気の進行もしくは状態に好ましい影響を与えるに十分な量にする。従って、本発明の製薬学的組成物には、本発明の化合物と製薬学的に許容される担体を混合することで作られる組成物のいずれも含まれる。“製薬学的に許容される”は、当該担体、希釈剤または賦形剤が当該製剤の他の材料と適合すべきでありかつその受容者に有害であるべきでないことを意味する。

10

20

30

40

50

【0065】

本発明の化合物がCB₁受容体に対して示す親和性およびそれらが示すアセチルコリンエステラーゼ阻害を以下に記述するようにして測定した。式(1)で表される所定化合物に関して測定した結合親和性を用いて理論的に最も低い有効投与量を推定することができる。当該化合物の濃度が測定K_i-値の2倍に相当する時、その化合物はCB₁受容体のほぼ100%を占めるであろう。当該化合物の濃度が測定阻害定数の2倍に相当する時、その化合物はアセチルコリンエステラーゼのほぼ100%を占めるであろう。そのような濃度を患者1kg当たりの化合物のmgに変換することによって、生物学的利用能が理想的であると仮定して理論的に最も低い有効投与量が得られる。薬物動態、薬物力学および他の考慮によって、実際に投与する量をより高い値にか或はより低い値に変えてもよい。本有効成分の典型的な1日当たりの投与量は幅広い範囲内で多様であり、いろいろな要因、例えば関連適応症、投与経路、患者の年齢、体重および性などに依存するが、医者はそれを決定することができるであろう。ある患者に1回または個別の投薬で1日当たりに投与する総量は一般に例えば体重1kg当たり0.001から10mg/日の量であってもよく、より一般的には総有効成分量を1日当たり0.01から1,000mgにしてもよい。そのような投与量を治療を必要としている患者に1日当たり1から3回または効力に要求される頻度で少なくとも2カ月、より典型的には少なくとも6カ月間または長期に渡って投与する。

【0066】

本明細書で用いる如き用語“治療的に有効な量”は、本発明の組成物を投与することで治療可能な疾患を治療する治療薬の量を指す。その量は組織系、動物またはヒトに検出可能な治療もしくは改善反応が現れるに十分な量である。そのような効果には、例えば本明細書に示す疾患の治療などが含まれ得る。ある被験体にとって正確に有効な量は、その被験体の大きさおよび健康状態、治療すべき疾患の性質および度合、治療する医師（研究者、獣医、医者または他の臨床医）の推奨および投与の目的で選択する治療薬もしくは治療薬組み合わせに依存するであろう。このように、正確に有効な量を前以て特定するのは有効でない。用語“製薬学的に許容される塩”は、健全な医学的判断の範囲内でヒトおよび下等動物の組織と過度の毒性、刺激、アレルギー反応等々を引き起こすことなく接触させるに適しかつ妥当な利益/危険比に相応する塩を指す。製薬学的に許容される塩は当該技術分野で良く知られている。それらの調製は本発明の化合物を最終的に単離しかつ精製した時にインシトゥで実施可能であるか或は個別にそれらを製薬学的に許容される無毒の塩

基もしくは酸（無機もしくは有機塩基および無機もしくは有機酸を包含）と反応させることで実施可能である（B e r g e、1977）。塩を塩基もしくは酸と接触させそして親化合物を通常の物質として単離することで‘遊離塩基’形態物を生じさせることができる。当該化合物の親形態といろいろな塩形態物は特定の物性、例えば極性溶媒中の溶解度などの点で異なるが、他の点では、そのような塩は本発明の目的で当該化合物の親形態に相当する。‘錯体’は、本発明の化合物、例えば式（1）で表される化合物が金属イオンと錯体を形成した錯体を指し、そのような錯体では、少なくとも1種の金属原子がキレートまたは封鎖されている。錯体の調製を当該技術分野で良く知られた方法を用いて実施する（D w y e r、1964）。

【0067】

本明細書で用いる用語“治療”は、哺乳動物、例えばヒトなどの疾患または病気の治療のいずれかを指し、それには（1）病気または疾患の抑制、即ちその進行を阻止すること、（2）病気または疾患を軽減、即ち疾患の退行を引き起こすこと、または（3）病気の症状を停止させることが含まれる。用語‘抑制’には、一般的に受け入れられる意味が含まれ、それには、予防、防止、抑制、軽減、改善、および進行、ひどさまたは結果として生じる症状の遅延、停止または逆転が含まれる。このように、本方法は、適宜医学的治療および/または予防的投与の両方を包含する。本明細書で用いる如き用語“医学的治療”にヒトまたは他の哺乳動物に対して生体内または体外で実施する予防、診断および治療的療法を包含させることを意図する。‘哺乳動物’には、経済的に重要な動物、例えばウシ、ヒツジおよびブタ動物、特に肉生産用の動物ばかりでなく家庭用動物、スポーツ用動物、動物園の動物およびヒトが含まれ、後者が好適である。本明細書で用いる如き用語“被験体”は、治療、観察または実験の対照である動物、好適には哺乳動物、最も好適にはヒトを指す。

【0068】

省略形

A C h E	アセチルコリンエステラーゼ	
A D	アルツハイマー病	
A P T	結合プロトン試験	
B O P	ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシトリス - ホスホニウム	30
C B ₁	カンナビノイド受容体サブタイプ - 1	
C B ₂	カンナビノイド受容体サブタイプ - 2	
C H O	チャイニーズハムスター卵巣（細胞）	
C I P	ヘキサフルオロリン酸 2 - クロロ - 1 , 3 - ジメチルイミダゾリニウム	
D C C	ジシクロヘキシルカルボジイミド	
D I P E A	N , N - ジイソプロピルエチルアミン	
D M A P	4 - ジメチルアミノピリジン	
D M S O	ジメチルスルホキサイド	
H E K	ヒト胎児腎臓（細胞）	
H B T U	ヘキサフルオロリン酸 O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム	40
H O A t	N - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール	
m . p .	融点 c . q . 溶融範囲	
M S	質量分析	
P E T	陽電子放出断層撮影	
p - T s O H	パラトルエンスルホン酸	
P y A O P	ヘキサフルオロリン酸 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシトリス - (ピロリジノ) - ホスホニウム	
P y B O P	ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシトリス (ピロリジノ) - ホスホニウム	50

SPECT 単光子放出コンピュータ断層撮影
 TBTU テトラフルオロホウ酸O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N',N'-テトラメチルウロニウム
 THF テトラヒドロフラン

【実施例1】

【0069】

分析方法

核磁気共鳴スペクトル(^1H NMRおよび ^{13}C NMR、APT)の測定を指定溶媒中で特に明記しない限りBruker ARX 400(^1H :400MHz、 ^{13}C :100MHz)を300Kで用いて実施した。スペクトルの測定をCambridge Isotope Laboratories Ltd.から入手した重水素化クロロホルムまたはジクロロメタン中で実施した。化学シフト()をテトラメチルシラン(^1H 、 ^{13}C)または CCl_3F (^{19}F)からダウンフィールドのppmで示す。結合定数JをHzで示す。NMRスペクトルにおけるピークの形状を記号'q'(四重線)、'dq'(二重の四重線)、't'(三重線)、'dt'(二重の三重線)、'd'(二重線)、'dd'(二重の二重線)、's'(一重線)、'bs'(幅広い一重線)および'm'(多重線)で示す。

10

【0070】

フラッシュクロマトグラフィーは、指示溶離剤およびシリカゲル(Across:0.030-0.075mmまたはMerckのシリカゲル60:0.040-0.063mm)を用いた精製を指す。カラムクロマトグラフィー:Merckのシリカゲル60(0.063-0.200mm)プレート。融点をBuechi B545融点装置を用いて記録した。水分に敏感な化合物または条件を伴うあらゆる反応を無水の窒素雰囲気下で実施した。反応の監視をシリカ被覆プラスチックシート(Merckのシリカゲル60 F254で前以て被覆)を用いた薄層クロマトグラフィー(TLC)を指示溶離剤と一緒に用いて実施した。斑点を紫外光(254nm)または I_2 で可視化した。使用前にジクロロメタンの蒸留(五酸化燐および水素化カルシウム)、テトラヒドロフランの蒸留(ナトリウム/ベンゾフェノンケチル)および軽油の蒸留(60-80)を新しく実施した。他の市販化学品の全部をさらなる精製なしに用いた。

20

【実施例2】

30

【0071】

合成の一般的面

公知カンナビノイド-CB₁拮抗薬の基本的構造要素の合成は特許出願および/または科学文献に記述されている。例えば、基本的カンナビノイド構造要素(A^{1a})(WO01070700、Lange、2004^b)、(A^{1b})(WO03026648)、(A²)(WO03027076、WO03040107、WO03063781、Lange、2005^b; Dyck(2004)、(A³)(EP0576357、EP1150961、Lan、1999; Seltzman、1995; Dutta、1994およびKatoch-Rouse、2003)、(A⁴)(WO03007887、Plummer、2005)、(A⁵)(WO0307069)、(A⁶)(WO03078413、Lange、2005^b)、(A⁷)(WO2004026301、Lange、2005^b; Dyck、2004)および(A⁸)(WO2004013120)は十分に文書化されている。

40

【0072】

一般的観点で、n=0である式(1)で表される化合物の合成はLが脱離基を表す式A-Lで表される化合物とBが求核剤である一般式Bで表される化合物を反応させることで達成可能である。n=1である式(1)で表される化合物の合成は、式A-T-L(Lは脱離基である)で表される化合物とBが求核剤である一般式Bで表される化合物を反応させることで達成可能である。n=1である式(1)で表される化合物の合成をまた式A-L(Lは脱離基である)で表される化合物とTが求核剤である式T-Bで表される化合物

50

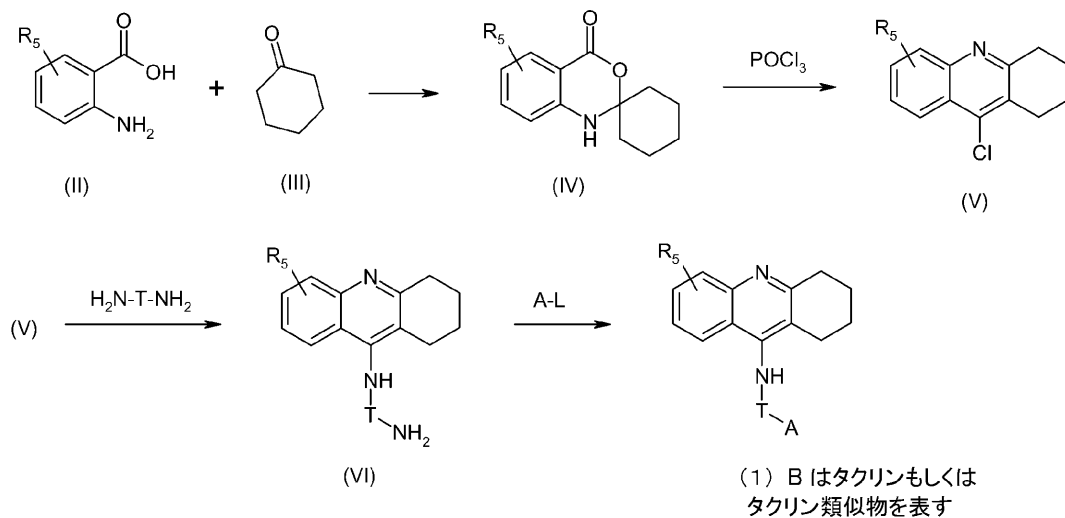
を反応させることで達成することも可能である。別の代替法は、Tが求核剤である式A-Tで表される化合物とLが脱離基である一般式L-Bで表される化合物を反応させる方法である。

【0073】

Bがタクリンもしくはタクリン類似物を表す式(I)で表される化合物の具体的合成の概略をスキーム2に示す：

【0074】

【化8】



スキーム2

【0075】

R₅が水素もしくはハロゲン原子またはメトキシ、メチルもしくはトリフルオロメチル基を表すアントラニル酸類似物(II)とシクロヘキサノン(III)を不活性な有機溶媒、例えばトルエンなど中で反応させることで式(IV)で表されるスピロ化合物を生じさせることができる。前記式(IV)で表される化合物と塩素化剤、例えばオキシ塩化磷(POCl₃)などを反応させることで9-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン誘導体(V)(Carrier, 1999^a)を生じさせることができ、それを式H₂N-T-NH₂[式中、リンカーTは原子数が2-8の飽和もしくは不飽和直鎖炭素鎖で構成され、この炭素鎖はメチル、エチル、ヒドロキシ、フルオロまたはアミノから選択される1-5個の置換基で置換されているともよく、かつこの炭素鎖には場合によりC₁-₃アルキル基で置換されているともよい追加的窒素原子が組み込まれているともよい、或はこの炭素鎖には追加的酸素もしくは硫黄原子またはカルボニル基もしくはスルホニル基もしくはアミド(C(=O)-NH)基もしくはスルホンアミド(S(O₂)-NH)基もしくはウレイド基もしくはフェニル基もしくはアリアル基が組み込まれているともよく、かつ前記フェニル基もしくはアリアル基は場合によりハロゲン、シアノ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、OCHF₂、OCF₃、SCF₃またはニトロから選択される1-4個の置換基で置換されているともよい]で表される化合物と反応させることで一般式(VI)で表される化合物を生じさせることができる。この反応を好適には不活性な有機溶媒、例えば1-ペンタノールなど中で高温で実施する(Carrier, 1999^b)。式(VI)で表される化合物を式A-L[式中、Aはフェニル環を少なくとも2個含有しかつ前記フェニル環が独立して場合によりハロゲン、メトキシおよびトリフルオロメチルから選択される1または2個の置換基で置換されているともよい公知カンナビノイド-CB₁拮抗薬いずれかの基本的構造要素(この基本的構造要素は前記カンナビノイド-CB₁拮抗薬中の水素結合受容体と結合しており、かつ前記水素結合受容体部分はカルボニル基、スルホニル基、または複素芳香環構造の中に組み込まれている窒素もしくは酸素原子

のいずれかを表す)を表しそしてLは脱離基を表す]で表される化合物と反応させてもよい。Lがカルボン酸基の一部であるヒドロキシ基を表す場合、反応速度を速める目的で活性化もしくは連成用反応体を添加してもよい(Bodanszky、1994; Akaji、1994; Albericio、1997)。この反応によって、Aがこの上に示した如き意味を有し、Tが上述した意味を有するリンカーを表しそしてBがタクリンもしくはタクリン類似物を表す式(1)で表される化合物が生じ得る。

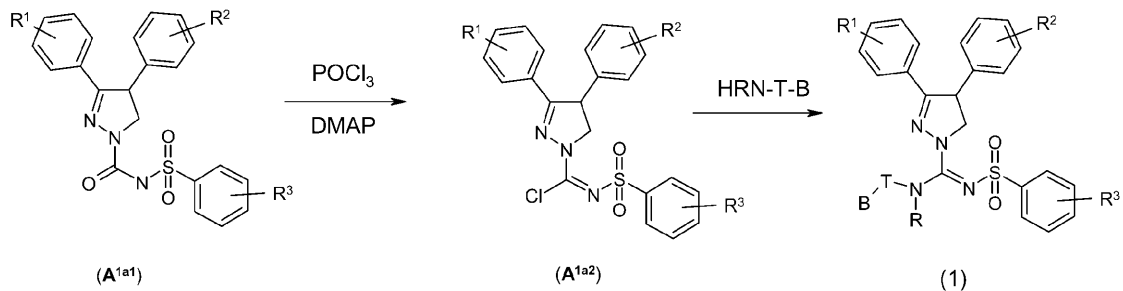
【0076】

Aが構造要素(A^{1a})または(A^{1b})を表しかつR¹、R²およびR³が独立して1個以上の水素原子、トリフルオロメチル基またはハロゲン原子を表す式(1)で表される化合物の合成の概略をスキーム3に示す:

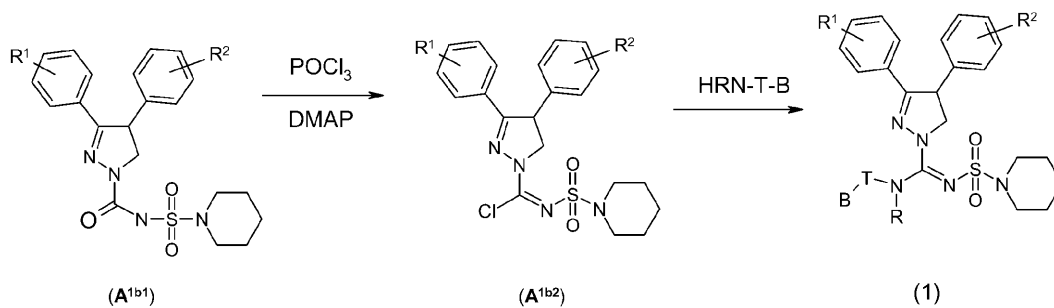
10

【0077】

【化9】



20



30

スキーム3

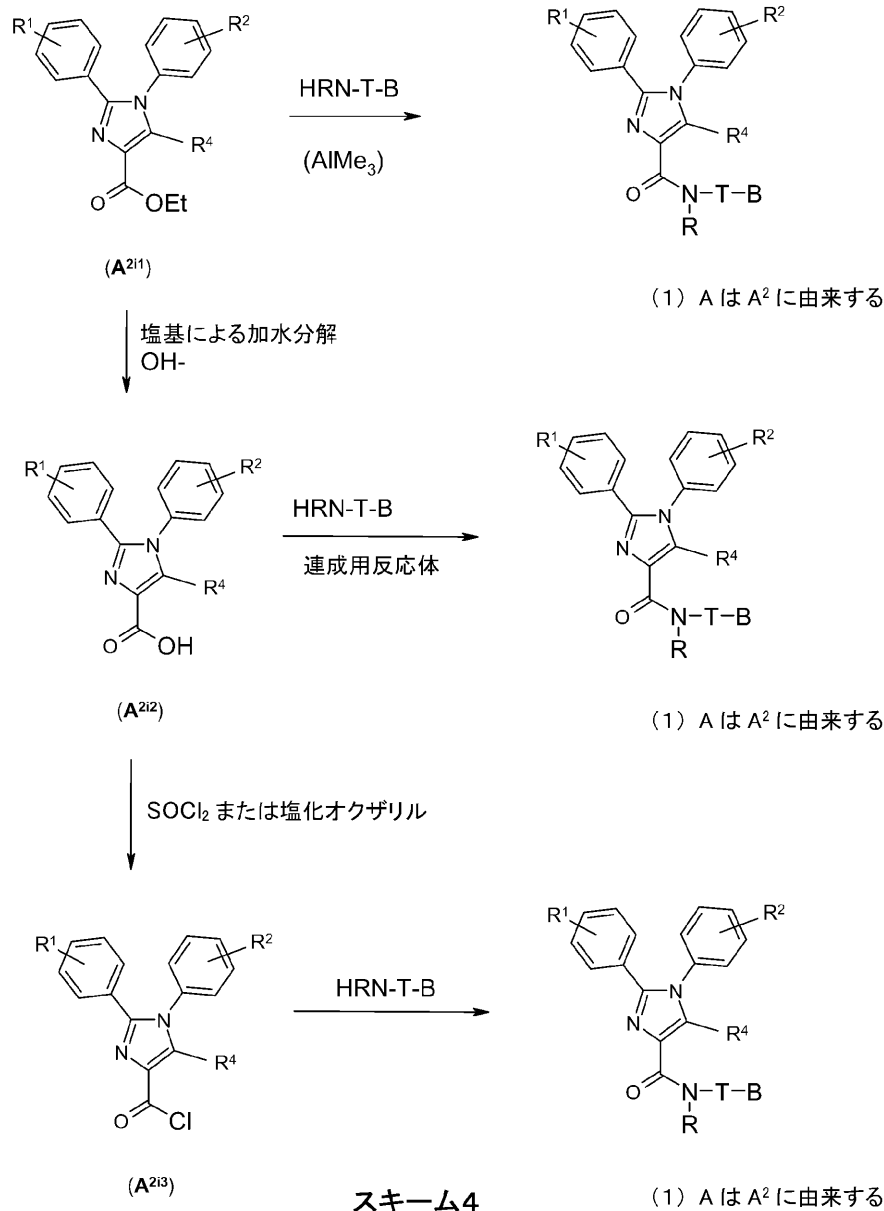
【0078】

式(A^{1a1})で表される化合物とPOCl₃をDMAPの存在下の不活性な有機溶媒、例えばCH₂Cl₂など中で反応させることで式(A^{1a2})で表される化合物を生じさせることができ、それを式HRN-T-B[式中、Tはリンカーを表しそしてBはタクリンもしくは類似物を表す]で表される化合物と反応させることができる。この反応によって、Aが(A^{1a})に関してこの上に示した如き意味を有し、Tがリンカーを表し、Bがタクリンもしくは類似物を表しそしてRが水素原子またはC₁₋₃アルキル基を表す式(1)で表される化合物が生じ得る。同様に、式(A^{1b1})で表される化合物とPOCl₃をDMAPの存在下の不活性な有機溶媒、例えばCH₂Cl₂など中で反応させることで式(A^{1b2})で表されるクロライド誘導体を生じさせることができ、それを式HRN-T-B[式中、Tはリンカーを表しそしてBはタクリンもしくは類似物を表す]で表される化合物と反応させることができる。この反応によって、Aが(A^{1b})に関してこの上に示した如き意味を有し、Tがリンカーを表し、Bがタクリンもしくは類似物を表すそしてRが水素またはC₁₋₃アルキル基を表す式(1)で表される化合物が生じ得る。

40

【0079】

【化10】



【0080】

A が構造要素 (A²) を表す式 (1) で表される化合物の合成の概略をスキーム4に示し、ここで、R は水素原子または C₁ - 3 アルキル基を表し、R¹ および R² は独立して 1 個以上の水素原子、トリフルオロメチル基またはハロゲン原子を表し、R₄ は水素もしくはハロゲン原子またはメチル、エチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、フルオロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、プロピル、メチル - スルファニル、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、エチルスルファニル、エチルスルフィニル、エチルスルホニル、C₁ - 3 - ジアルキル - アミノメチル、ピロリジン - 1 - イルメチル、ピペリジン - 1 - イルメチル、モルホリン - 4 - イルメチルを表し、そして他の記号は、この上に示した如き意味を有する。式 (A²ⁱ¹) で表されるエステルと一般式 HRN-T-B で表される化合物を反応させることで式 (1) の化合物 A-T-B (ここで、部分 A は基礎構造 A² に由来する) を生じさせることができる。前記反応にトリメチルアルミニウム AlMe₃ を用いた触媒作用を及ぼすことができる (Levin, 1982)。

【0081】

別法として、式 (A²ⁱ¹) で表される化合物に加水分解を受けさせることで相当する

10

20

30

40

50

式 (A^{2 i 2}) で表されるカルボン酸を生じさせることも可能である。式 (A^{2 i 2}) で表される化合物と式 HRN - T - B で表される化合物を反応させることで部分 A が基礎構造 A² に由来する式 (1) で表される化合物を生じさせることができる。この反応を好適には活性化および連成方法、例えば活性エステルを生じさせるか或はいわゆる連成用反応体、例えば DCC、HBTU、TBTU、HOAt、PyBOP、BOP、CIP、塩化 2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾリニウムまたは PyAOP などの存在下で進行させる (Bodanszky、1994; Akaji、1994; Albericio、1997; Montalbetti、2005)。別法として、式 (A^{2 i 2}) で表される化合物に変換を塩素化剤、例えば塩化チオニルまたは塩化オクザリルなどの存在下で受けさせることで相当する式 (A^{2 i 3}) で表される酸クロライドを生じさせることも可能である。式 (A^{2 i 3}) で表される化合物と式 HRN - T - B で表される化合物を反応させることで部分 A が基礎構造 A² に由来する式 (1) で表される化合物を生じさせることができる。遊離してきた塩酸を捕捉させる目的で DIPA の如き塩基を反応混合物に添加してもよいか或はこの目的で HRN - T - B を過剰量で用いることも可能である。

10

【0082】

同様にして、この上に示した如き一般式 (A³) (A⁴)、(A⁵)、(A⁶)、(A⁷) または (A⁸) で表される基礎構造に変換を受けさせることで部分 A がそれぞれ基礎構造 (A³) (A⁴)、(A⁵)、(A⁶)、(A⁷) または (A⁸) に由来する式 (1) の化合物 A - T - B を生じさせることができる。

20

【0083】

個々の合成手順の選択は当業者に公知の要因、例えば官能基と使用する反応体の適合性、保護基、触媒、活性化剤および連成剤の使用の可能性および調製すべき最終的化合物に存在させる最終的構造特徴などに依存する。

【0084】

当該技術分野で良く知られた標準的手順を用いて製薬学的に許容される塩を得ることができ、例えば本発明の化合物を適切な酸、例えば無機酸または有機酸などと混合することなどで得ることができる。

【実施例 3】

【0085】

具体的化合物の合成

30

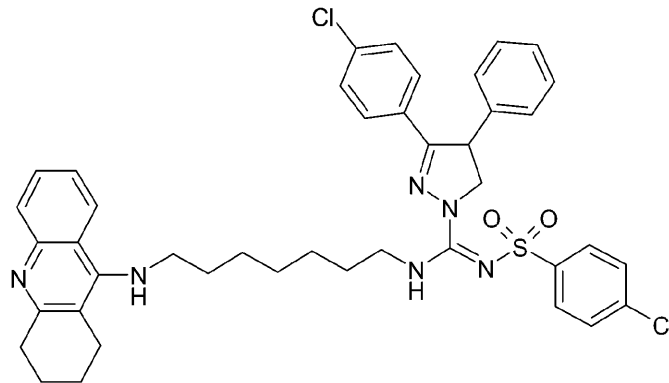
以下に合成を記述する具体的化合物は本発明をより詳細に更に例示することを意図するものであり、従って、本発明の範囲を決して制限するものでない。本明細書および本明細書に開示する本発明の実施を考慮することで本発明の他の態様が当業者に明らかになるであろう。このように、本明細書および実施例は単なる例として見なされるべきであることを意図する。

【0086】

化合物 1

【0087】

【化 1 1】



化合物1

10

【0088】

パートA：スピロ[2H-3, 1-ベンゾオキサジン-2, 1'-シクロヘキサン-4(1H)-オン]の合成をアントラニル酸およびシクロヘキサノンを用いてトルエン中で記述(Carlier、1999^a)されているようにして73%の収率で実施した。この化合物を9-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン(Carlier、1999^a)に99%の収率で変化させた後、それを1,2-ジアミノヘプタンと1-ペンタノール中で反応させることでN-[9'-(1',2',3',4'-テトラヒドロ-アクリジニル)]-1,7-ジアミノヘプタン(Carlier、1999^b)を得た。

20

【0089】

同様にして、N-[9'-(1',2',3',4'-テトラヒドロアクリジニル)]-1,7-ジアミノブタンの調製を1,2-ジアミノブタンおよび9-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジンを用いて78%の収率で実施した。N-[9'-(1',2',3',4'-テトラヒドロアクリジニル)]-1,7-ジアミノブタン：¹H-NMR(400MHz、CDCl₃)：1.53-1.61(m、2H)、1.69-1.77(m、2H)、1.91-2.20(m、6H)、2.70-2.78(m、4H)、3.08(br s、2H)、3.45-3.55(m、2H)、4.31(br s、1H)、7.27-7.37(m、1H)、7.53-7.58(m、1H)、7.93-7.99(m、2H)。

30

【0090】

パートB：3-(4-クロロフェニル)-N-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキシミドを記述(Lange、2004^b)されているようにして得た。この化合物(1.5グラム、3.16モル)をジクロロメタン(30ml)に溶解させ、逐次的にDMA P(1.707グラム、13.9ミリモル)そしてPOCl₃(0.59g、3.85ミリモル)を加えた後、その結果として得た混合物を5時間還流させた。その混合物を室温にした後、真空下で濃縮することで粗塩化3-(4-クロロフェニル)-N-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキシミドイルを得た。その得た塩化3-(4-クロロフェニル)-N-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキシミドイルをジクロロメタン(30ml)に0 で溶解させた後、N-[9'-(1',2',3',4'-テトラヒドロ-アクリジニル)]-1,7-ジアミノヘプタン(1.48グラム、4.75ミリモル)およびDIPEA(1.02グラム、7.9ミリモル)と還流温度で72時間反応させた。その混合物を室温にし、逐次的に水そして食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した後、濃縮した。その得た粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ(勾配：ジクロロメタン=>ジクロロメタン/メタノール=95/5(体積/体積))で精製することで高純度の4-クロロ-N-{[3-(4-クロロフェニル)-4-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾリル]-[7-(1,2,3,4-テト

40

50

ラヒドロアクリジン - 9 - イルアミノ) - ヘプチルアミノ]メチレン}ベンゼン - スルホンアミド(化合物1)を得た(0.85グラム、35%収率)。融点: 87 - 89。

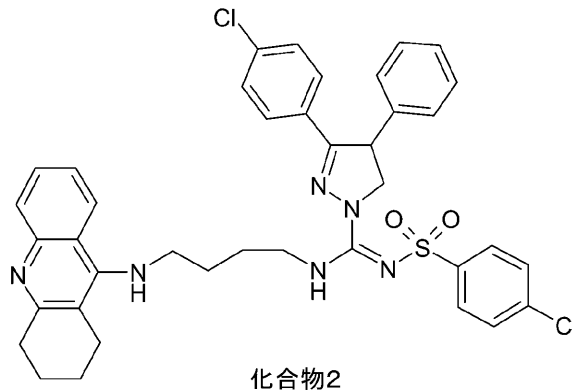
【0091】

同様にして、4 - クロロ - N - { [3 - (4 - クロロフェニル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾリル] - [7 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロアクリジン - 9 - イル - アミノ) プチルアミノ] メチレン } ベンゼンスルホンアミド(化合物2、融点: 87 - 89)の調製を3 - (4 - クロロフェニル) - N - [(4 - クロロ - フェニル) スルホニル] - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミドおよびN - [9' - (1' , 2' , 3' , 4' - テトラヒドロ - アクリジニル)] - 1 , 7 - ジアミノ - プタンを用いて実施した。

10

【0092】

【化12】



20

【0093】

化合物3

パートA: 2 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - エチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルをW003040107に従って得た。2 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - エチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチル(5.80g、0.0149モル)をテトラヒドロフラン(40ml)に入れることで生じさせた溶液を磁気攪拌しながらこれにLiOH(0.715g)を水(40ml)に入れることで生じさせた溶液を加えた。その結果として得た混合物を70℃に16時間加熱した。その結果として得た混合物を室温にした後、濃塩酸(3.5ml)で処理した。テトラヒドロフランを真空下で蒸発させた後、その結果として得た混合物を一晩攪拌した。生じた沈澱物を濾過で集めた後、石油エーテル(40 - 60)で洗浄することで2 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - エチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸を得た(4.52グラム、84%の収率)。¹H - NMR(400MHz、CDCl₃): 1.09(t、J = 7、3H)、2.90(q、J = 7、2H)、3.70(br s、1H)、7.12(dt、J = 8および2、2H)、7.22 - 7.28(m、1H)、7.29 - 7.38(m、5H)。

30

40

【0094】

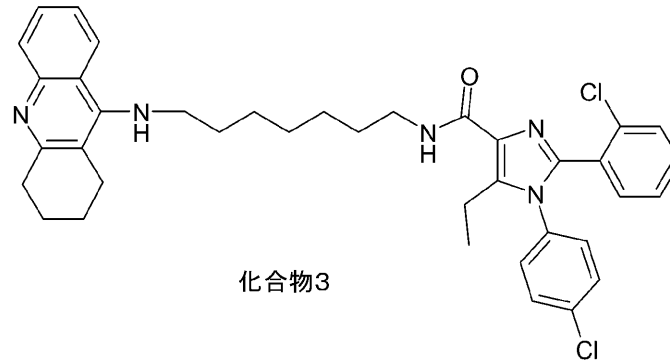
パートB: N - [9' - (1' , 2' , 3' , 4' - テトラヒドロ - アクリジニル)] - 1 , 7 - ジアミノヘプタン(3.25g、10.4ミリモル)をジクロロメタン(50ml)に入れることで生じさせた溶液を磁気攪拌しながらこれに逐次的に2 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - エチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸(2.8グラム、7.8ミリモル)、HOAt(1.3グラム、9.4ミリモル)そして塩酸1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド(1.8グラム、9.4ミリモル)を加えた。その結果として得た混合物を室温で60時間攪拌した後、逐次的に水(2 x 100ml)そして食塩水(100ml)で洗浄した。その有機層を逐次的にNa₂SO₄で乾燥させ、濾過した後、濃縮した。その得た粗生成物をフラッ

50

シュクロマトグラフィー（勾配：ジクロロメタン/エタノール = 99/1 => ジクロロメタン/メタノール = 90/10（体積/体積））で精製することで高純度の N - [7 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロアクリジン - 9 - イルアミノ) ヘプチル] - 2 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - エチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド（化合物 3）を得た（2.25 g、53%の収率）。融点：143 - 145。

【0095】

【化13】



化合物3

10

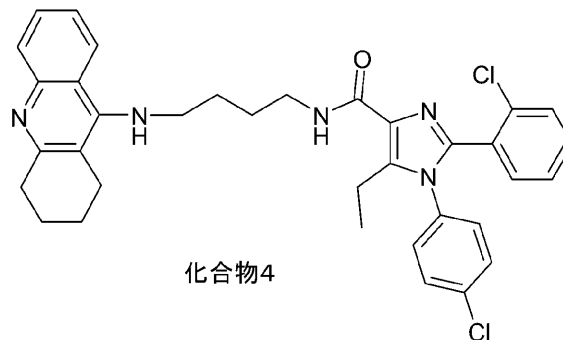
【0096】

同様にして、N - [4 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロアクリジン - 9 - イルアミノ) ブチル] - 2 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - エチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド（化合物 4、融点：103 - 105）の調製を 2 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - エチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸および N - [9' - (1', 2', 3', 4' - テトラヒドロアクリジニル)] - 1, 7 - ジアミノブタンを用いて実施した。

20

【0097】

【化14】



化合物4

30

【実施例 4】

【0098】

製剤

経口（p.o.）投与用：ガラス管に所望量（0.5 - 5 mg）の化合物 1 を加え、ガラスビードをいくつか加えた後、渦巻き攪拌を 2 分間行うことで固体を粉碎した。水にメチルセルロースが 1% と Poloxamer 188（Lutrol F68）が 2%（体積/体積）入っている溶液を 1 ml 加えた後、渦巻き攪拌を 10 分間行うことで前記化合物を懸濁させた。NaOH 水溶液（0.1 N）を数滴用いて pH を 7 に調整した。その懸濁液に残存する粒子を超音波浴で更に懸濁させた。

40

【0099】

腹腔内（i.p.）投与用：ガラス管に所望量（0.5 - 15 mg）の固体状化合物 1 を加え、ガラスビードをいくつか加えた後、渦巻き攪拌を 2 分間行うことで固体を粉碎し

50

た。水にメチルセルロースが1%とマンニトールが5%入っている溶液を1ml加えた後、渦巻き攪拌を10分間行うことで前記化合物を懸濁させた。最終的にpHを7に調整した。

【実施例5】

【0100】

薬理学的方法

ヒトカンナビノイド-CB₁受容体に対するインビトロ親和性の測定をヒトカンナビノイドCB₁受容体を安定に移入させたCHO細胞の膜調製物および放射性リガンドとしての[³H]CP-55,940を用いて実施した。新しく調製した細胞膜調製物と[³H]-リガンドのインキュベーションを本発明の化合物の添加有り無しで実施した後、結合したリガンドと遊離リガンドの分離をガラス繊維フィルターを用いた濾過で実施した。そのフィルターに付着している放射能の測定を液体シンチレーション計数で実施した。

10

【0101】

ヒトHEK-293細胞におけるアセチルコリンエステラーゼの阻害。化合物をDMSO(10mM)に溶解させた後、検定用緩衝液で試験濃度になるまで希釈した。試験を3log濃度の範囲が個々の検定に関して前以て決めておいたIC₅₀付近：例えばIC₅₀が0.3μMの場合には10、1、0.1および0.01μMそしてIC₅₀が10nMの場合には300、30、3および0.3nMになるような実施した。あらゆる測定を重複して実施した。プライム(primes)に関して試験した最も高い濃度は10μMであった。試験化合物とアセチルコリンエステラーゼ酵素調製物(HEK-293細胞内で発現させたヒト組換え体)と基質であるアセチルチオコリン(50μM)を一緒にして37で30分間インキュベートした後、チオ-接合体生成物の測定を測光法で実施した。

20

【0102】

結果を各試験濃度(重複)毎に生じた総生成物に対する%として表した；ヒル方程式曲線適合法を用いた非線形回帰分析を用いて濃度-産生抑制曲線からIC₅₀値を決定した。結果をpIC₅₀として表した。濃度が10μM以上の時に有意な親和性を示さない化合物は不活性であると見なした：pIC₅₀<5.0。(Ellman、1961)

【実施例6】

【0103】

薬理学的試験結果

この上に示したプロトコルに従って得たCB₁受容体親和性データおよびアセチルコリンエステラーゼ阻害データを以下の表に示す。

30

【0104】

【表 1】

	インビトロ薬理学	
	カンナビノイドCB ₁ 受容体結合	アセチルコリン-エス テラーゼ阻害
本発明	pK _i	pIC ₅₀
化合物1	7.3	6.0 ± 0.3
化合物2	7.4	5.6 ± 0.4
化合物3	7.2	5.9 ± 0.3
化合物4	7.5	6.5 ± 0.3
CB₁拮抗薬		
リモナビント	7.2	4.6 ± 0.2
SLV319	8.1	5.2 ± 0.1
WO 03/027076 *	7.9	< 4.5
コリンエステラーゼ阻害剤		
タクリン	< 6.0	6.6

10

20

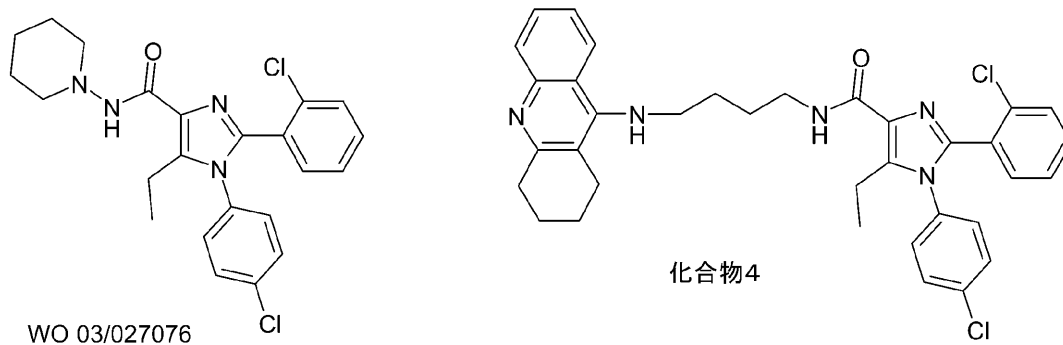
【0105】

前記結果は、明らかに、本発明の化合物がカンナビノイド - CB₁ 受容体に親和性を示しかつコリンエステラーゼ阻害活性を示すことを表している。それらが示した親和性の効力はリモナビントのそれと同様である一方、例えば化合物4などは同時にタクリンと同じほど効力のあるコリンエステラーゼ阻害剤である。このことは、例えばWO 03 / 027076に開示されている構造的に密に関連している効力のあるCB₁拮抗薬（以下の構造を参照）[これはコリンエステラーゼ阻害剤として完全に不活性である]とは極めて対照的である。

30

【0106】

【化15】



40

【実施例7】

【0107】

製薬学的製剤

臨床使用の目的で、式(1)で表される化合物を製薬学的組成物に構築したが、これは

50

本発明にとって重要でありかつ新規な態様である、と言うのは、それらは本化合物、より詳細には本明細書に開示する特定の化合物を含有するからである。使用可能な種類の製薬学的組成物には、これらに限定するものでないが、錠剤、かみ砕くことができる錠剤、カプセル（マイクロカプセルを包含）、溶液、非経口用溶液、軟膏（クリームおよびゲル）、座薬、懸濁液および本明細書に開示する他の種類が含まれるか、或はそれらは本明細書および当該技術分野における一般的知識を基に当業者に明らかである。また、本有効成分を例えばシクロデキストリン、これらのエーテルまたはエステルに入っている包接錯体の形態にすることも可能である。そのような組成物を経口、静脈内、皮下、気管、気管支、鼻内、肺、経皮、口腔、直腸、非経口または他の様式の投与で用いる。そのような製薬学的製剤は式（１）で表される少なくとも１種の化合物を少なくとも１種の製薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤および／または担体と混ぜり合っている状態で含有する。本有効成分の総量を適切には当該製剤の約 0.1%（重量／重量）から約 95%（重量／重量）、適切には 0.5% から 50%（重量／重量）、好適には 1% から 25%（重量／重量）の範囲内にする。いくつかの態様では、本有効成分の量を約 95%（重量／重量）以上または約 0.1%（重量／重量）未満にする。

10

【 0 1 0 8 】

本発明の化合物を補助物質、例えば液状もしくは固体粉末状の材料、例えば製薬学的に普通の液状もしくは固体状の充填材および増量剤、溶媒、乳化剤、滑剤、風味剤、着色剤および／または緩衝剤物質などを用いて通常方法で投与に適した形態にしてもよい。頻繁に用いられる補助物質には、炭酸マグネシウム、二酸化チタン、ラクトース、サッカロース、ソルビトール、マンニトールおよび他の糖もしくは糖アルコール、タルク、乳蛋白質、ゼラチン、澱粉、アミロペクチン、セルロースおよびこれの誘導体、動物性および植物性油、例えば魚肝油、ヒマワリ、落花生またはゴム油など、ポリエチレングリコールおよび溶媒、例えば無菌水および一価もしくは多価アルコール、例えばグリセロールなどばかりでなく崩壊剤および滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリルフマル酸ナトリウムおよびポリエチレングリコールワックスなどが含まれる。次に、その混合物を加工して顆粒にするか或は圧縮して錠剤にしてもよい。錠剤の調製を以下に示す材料を用いて実施する。

20

【 0 1 0 9 】

【表 2】

30

材料	量(mg/錠剤)
化合物No. 1	10
微結晶性セルロース	200
ヒュームド二酸化ケイ素	10
ステアリン酸	10
総量	230

【 0 1 1 0 】

前記成分を混合した後、圧縮することで各重量が 230 mg の錠剤を生じさせた。

40

【 0 1 1 1 】

本有効成分を個別に前以て他の非有効成分と混合しておいた後、混合することで製剤を生じさせてもよい。また、本有効成分を互いに混合した後、非有効成分と混合することで製剤を生じさせることも可能である。

【 0 1 1 2 】

軟質ゼラチン製カプセルの調製は、カプセルに本発明の有効成分、植物油、脂肪または軟質ゼラチン製カプセル用の他の適切な媒体の混合物を含有させることで実施可能である。硬質ゼラチン製カプセルには本有効成分の顆粒を含有させてもよい。硬質ゼラチン製カプセルにまた本有効成分と一緒に固体粉末状材料、例えばラクトース、サッカロース、ソルビトール、マンニトール、ジャガイモ澱粉、コーンスターチ、アミロペクチン、セルロ

50

ース誘導体またはゼラチンなどを含有させることも可能である。

【0113】

直腸投与用投薬単位の調製は、(i)本活性物質が中性の脂肪基材と混ざり合っている状態に入っている座薬の形態；(ii)本活性物質が植物油、パラフィン油または直腸用ゼラチン製カプセルに適した他の媒体と混ざり合っている状態に入っている直腸用ゼラチン製カプセルの形態；(iii)既製微細浣腸の形態；または(iv)投与直前に適切な溶媒を用いて戻す乾燥微細浣腸製剤の形態で実施可能である。

【0114】

液状製剤の調製はシロップ、エリキシル、濃滴もしくは懸濁液、例えば溶液または懸濁液などの形態で実施可能であり、それらに本有効成分を入れそして残りを例えば糖もしくは糖アルコールおよびエタノール、水、グリセロール、プロピレングリコールおよびポリエチレングリコールの混合物などで構成させる。必要ならば、そのような液状製剤に着色剤、風味剤、防腐剤、サッカリンおよびカルボシメチルセルロースまたは他の増粘剤を含有させることも可能である。液状製剤の調製をまた使用前に適切な溶媒を用いて戻す乾燥粉末の形態で実施することも可能である。非経口投与用溶液の調製は本発明の製剤が製薬学的に許容される溶媒に入っている溶液として実施可能である。そのような溶液にまた安定化用材料、防腐剤および/または緩衝用材料を入れることも可能である。非経口投与用溶液の調製をまた使用前に適切な溶媒を用いて戻す乾燥製剤として実施することも可能である。

10

【0115】

本発明に従い、また、医学的治療で用いる目的で本発明の製薬学的組成物に含める材料の中の1種以上を充填しておいた容器を1個以上含有して成る製剤および‘部分で出来ているキット’も提供する。そのような容器1個または2個以上と一緒に、資料、例えば使用説明書または医薬品の製造、使用または販売を規制する政府機関が規定する形態の注意書き(この注意書きにヒトまたは獣医学的投与の目的で製造、使用または販売することが政府機関によって認可されたことを示す)を入れてもよい。本発明の製剤をCB₁受容体の拮抗作用および/またはアセチルコリン-エステラーゼの阻害が要求または望まれる疾患を治療する製剤の製造で用いることおよびCB₁受容体の拮抗作用および/またはアセチルコリン-エステラーゼの阻害が要求または望まれる疾患に苦しんでいるか或はそれにかかり易い患者に式(1)で表される少なくとも1種の化合物をそのまままたはプロドラッグの場合には投与後に治療的に有効な総量で投与することを含んで成る医学的治療方法。

20

30

【0116】

例として、限定するものでないが、全身的使用または局所的塗布に好適な活性化合物を含有して成る数種の製薬学的組成物を示す。本発明の他の化合物またはこれらの組み合わせを前記化合物の代わりに(またそれに加えて)用いることも可能である。本有効成分の濃度は本明細書に考察したように幅広い範囲に渡って多様であり得る。含有させることができる材料の量および種類は当該技術分野で良く知られている。

【0117】

参考文献一覧

- Akaji, K. 他、Tetrahedron Lett. (1994), 35, 3315 - 3318
 Albericio, F. 他、Tetrahedron Lett. (1997), 38, 4853 - 4856
 Berge, S. M. : "Pharmaceutical salts", J. Pharmaceutical Science, 66, 1 - 19 (1977).
 Berger, C. 他、J. Neurochem. 2004, 88, 1159 - 1167
 Bickel, M. H. , : "The pharmacology and Biochemistry of N-oxides", Pharmacological Reviews, 21(4), 325 - 355, 1969.

40

50

- Bodanszky, M. および A. Bodanszky: The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, New York, 1994; ISBN: 0-387-57505-7
- Brufani M. 他、Drugs of the Future 1997, 22, 397-410
- Bundgaard, H. (編集者), "Design of Prodrugs", Elsevier, 1985.
- Byrn 他、Pharmaceutical Research, 12(7), 945-954, 1995.
- Carlier, P. R. 他、Bioorg. Med. Chem. 1999^a, 7, 351-357 10
- Carlier, P. R. 他、J. Med. Chem. 1999^b, 42, 4225-4231
- Castellano, C. 他、Curr. Drug Targets, CNS Neurol. Disorders, 2003, 2, 389-402
- Cohen, C. 他、Behav. Pharmacol. 2002, 13, 451-463
- Darvesh, S. 他、Nature Rev. Neurosci. 2003, 4, 131-138
- De Groot, A. 他、Mol. Pharmacol. 2006, 70, 1236-1245 20
- De Petrocellis, L. 他、Br. J. Pharmacol. 2004, 141, 765-774.
- Di Marzo, V. 他、Nature Rev. Drug Discov. 2004, 3, 771-784.
- Dutta, A. K. 他、Med. Chem. Res. 1994, 5, 54-62
- Dwyer および Meilor, : "Chelating agents and Metal Chelates", Academic Press, 7章, 1964.
- Dyck, B. 他、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 1151-1154 30
- Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres, V. および Featherstone, R. M. (1961) A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. Biochem. Pharmacol., 7: 88-95.
- Ettmayer, P. 他、"Lessons learned from marketed and investigational prodrugs", J. Med. Chem., 47, 2393-2404, 2004.
- Hertzog, D. L. Expert Opin. Ther. Patents 2004, 14, 1435-1452; 40
- Hikida, T. 他、PNAS, 2003, 100, 6169-6173
- Hungund, B. L. 他、Alcohol Clin. Exp. Res. 2002, 26, 565-574
- Jarvinen, T. 他、"Design and Pharmaceutical applications of prodrugs", 733-796頁: S. C. Gad (編集者): "Drug Discovery Handbook", John Wiley & Sons Inc., New Jersey, U.S.A., 2005.
- Katoch-Rouse, R. 他、J. Med. Chem. 2003, 46, 642-645
- King, F. D., (編集者), 215頁: "Medicinal Chemistr 50

- y: Principles and Practice", 1994, ISBN 0-85186-494-5.
- Kumar, V. 他、Eur J Neurol 7 (2000), 159-169 頁
- Lambert, D.M. および Fowler, C.J. J. Med. Chem. 2005, 48, 5059-5087;
- Lan, R. 他、J. Med. Chem. 1999, 42, 769-776
- Landsman, R.S. 他、Eur. J. Pharmacol. 1997, 334, R1-R2
- Lange, J.H.M. および Kruse, C.G., C. Curr. Opin. Drug Discovery Dev. 2004, 7, 498-506 10
- Lange, J.H.M. 他、J. Med. Chem. 2004^b, 47, 627-643
- Lange, J.H.M. および Kruse, C.G. Drug Discov. Today 2005, 10, 693-702;
- Lange, J.H.M. 他、J. Med. Chem. 2005^b, 48, 1823-1838
- Levin, J.I., E. Turoso および S.M. Weinreb, Synth. Commun., 12, 989-993, 1982.
- Lichtman, A.H. 他、Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids 2002, 66, 269-285 20
- Marco, J.L. および Carreras, M.C., Mini-Rev. Med. Chem. 2003, 3, 518-514
- Martin, E.W. (編集者), "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Mack Publishing Company, 19版, Easton, Pa, 2巻, 83章, 1447-1462, 1995.
- Masanic, C.A. 他、Arch Phys Med Rehabil 82 (2001), 896-901
- McKeith, I. 他、Lancet 356 (2000), 2031-2036 30
- Montalbetti, C. および V. Falque, Tetrahedron, 61, 10827-10852, 2005
- Muccioli, G.G. 他、Curr. Med. Chem. 2005, 12, 1361-1394;
- Padgett, L.W. Life Sciences 2005, 77, 1767-1798;
- Plummer, C.W. 他、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 1441-1446
- Racchi, M. 他、Pharmacol. Res. 2004, 50, 441-451) 40
- Reggio, P.H., Curr. Pharm. Des. 2003, 9, 1607-1633
- Seltzman, H.H. 他、J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1995, 1549-1550
- Smith, R.A. および Fathi, Z. I Drugs 2005, 8, 53-66;
- Solinas, M. 他、J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003, 306, 93-102
- Spencer, C.M. および Noble, S. Drugs Aging 13 (1998), 391-411 50

Stella, J., "Prodrugs as therapeutics", Expert Opin. Ther. Patents, 14(3), 277 - 280, 2004

Terry, A.V. および Buccafusco, J.J., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003, 306, 821 - 827

Thakur, G.A. 他、Mini-Rev. Med. Chem. 2005, 5, 631 - 640;

Vandevoorde, S. および Lambert, D.M. Curr. Pharm. Des. 2005, 11, 2647 - 68

Weinstock, M. CNS Drugs 1999, 12, 307

10

Werber, E.A. および Rabey, J.M., J. Neural Transm 108(2001), 1319 - 1325)

Wolff, M.C. および Leander, J.D., Eur. J. Pharmacol. 2003, 477, 213 - 217

【手続補正書】

【提出日】平成20年6月27日(2008.6.27)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

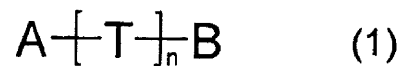
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1):

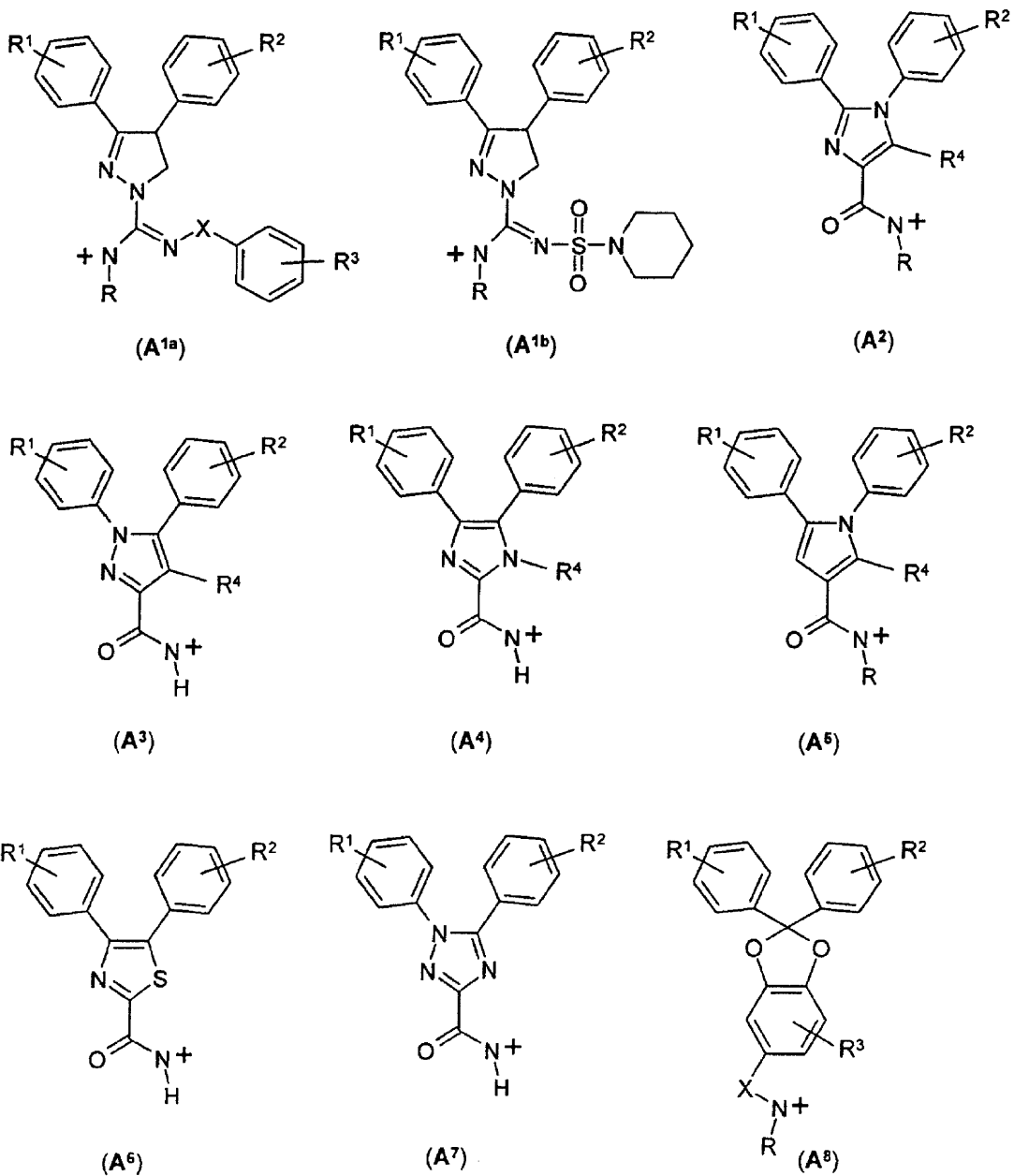
【化1】



[式中、

Aは、フラグメント(A^{1a})、(A^{1b})、(A²)、(A³) (A⁴)、(A⁵)、(A⁶)、(A⁷)または(A⁸):

【化2】



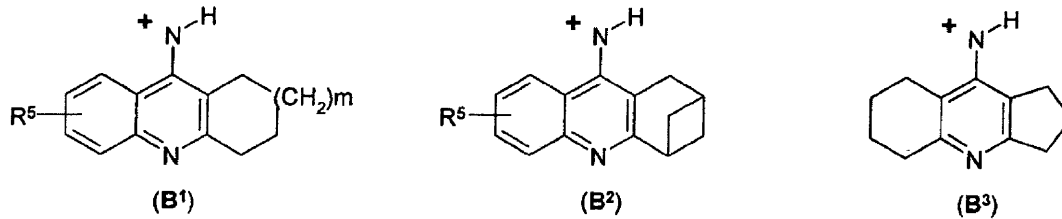
の中の1つを表し、かつ

Xは、スルホニルまたはカルボニル基を表し、記号+は、当該フラグメントが式(1)のリンカーTと結合している地点を表し、R¹、R²およびR³は、独立して、1個以上の水素原子、トリフルオロメチル基またはハロゲン原子を表し、R⁴は、水素もしくはハロゲン原子またはメチル、エチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、フルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、プロピル、メチルスルファニル、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、エチルスルファニル、エチルスルフィニル、エチルスルホニル、C₁₋₃-ジアルキル-アミノメチル、ピロリジン-1-イルメチル、ピペリジン-1-イルメチル、モルホリン-4-イルメチルを表し、そしてRは、水素原子またはC₁₋₃アルキル基を表し、

Tは、メチル、エチル、ヒドロキシ、フルオロまたはアミノから選択される1-5個の置換基で置換されていてもよいかつ場合によりC₁₋₃アルキル基で置換されていてもよい追加的窒素原子を含有していてもよいか或は追加的酸素もしくは硫黄原子を含有していてもよい原子数が2-8の飽和もしくは不飽和直鎖炭素鎖、またはカルボニル、スルホニル、アミド、スルホンアミド、ウレイド、または場合によりハロゲン、シアノ、メチル、メ

トキシ、トリフルオロメチル、 OCHF_2 、 OCF_3 、 SCF_3 またはニトロから成る群より選択される1 - 4個の置換基で置換されていてもよいアリール基で構成されているリンカーを表し、

Bは、フラグメント(B^1)、(B^2)または(B^3)：
【化3】



の中の1つから選択され、かつ

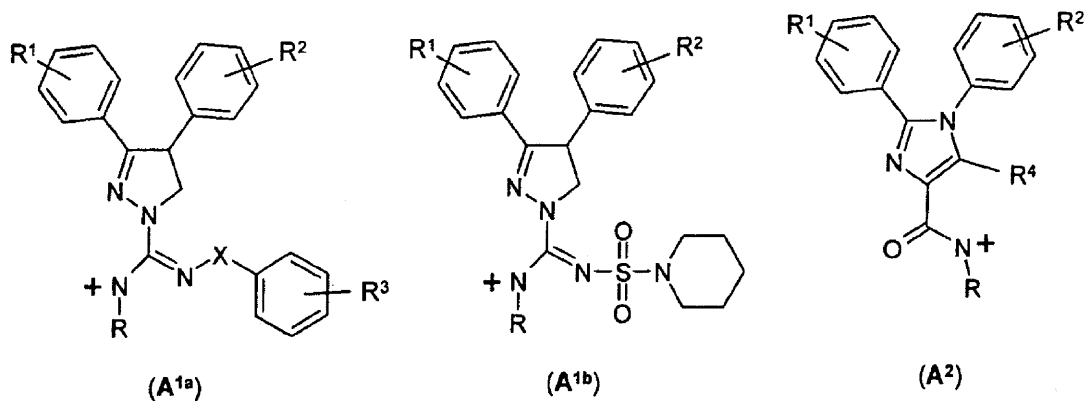
“+”記号は、当該フラグメントが式(1)のリンカーTと結合している地点を表し、 R^5 は、水素もしくはハロゲン原子またはメトキシもしくはトリフルオロメトキシ基を表し、そしてmは、0、1または2の値を取り得る整数であり、 $n = 0$ または1である]

で表される化合物、または互変異性体、立体異性体、N-オキサイド、同位体標識類似物、または前記いずれかの薬理的に許容される塩、水化物または溶媒和物。

【請求項2】

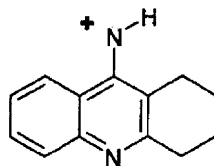
Aがフラグメント(A^{1a})、(A^{1b})または(A^2)

【化4】



の中の1つを表し、かつX、R、 R^1 、 R^2 、 R^3 およびTが請求項1記載の意味を有し、 $n = 1$ でありそしてBがタクリンフラグメント：

【化5】

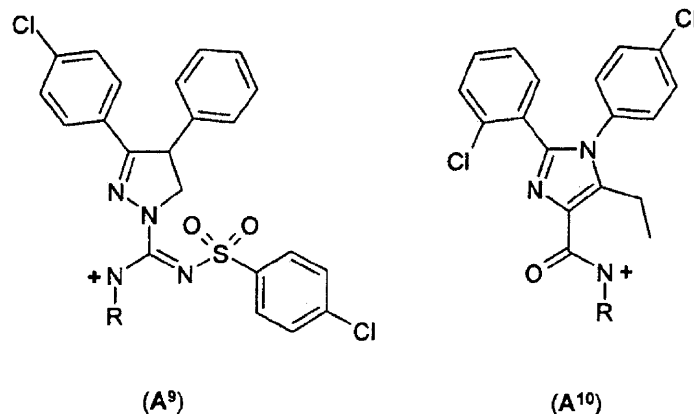


を表す式(1)で表される請求項1記載の化合物。

【請求項3】

Aがフラグメント(A^9)または(A^{10})

【化 6】



の中の1つを表しかつ他の記号が請求項1記載の意味を有する式(1)で表される請求項1記載の化合物。

【請求項4】

下記：

4 - クロロ - N - { [3 - (4 - クロロフェニル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾリル] - [7 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロアクリジン - 9 - イルアミノ) ヘプチルアミノ] メチレン } ベンゼン - スルホンアミド、

4 - クロロ - N - { [3 - (4 - クロロフェニル) - 4 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾリル] - [7 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロアクリジン - 9 - イル - アミノ) プチルアミノ] メチレン } ベンゼンスルホンアミド、

N - [7 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロアクリジン - 9 - イルアミノ) ヘプチル] - 2 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - エチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、

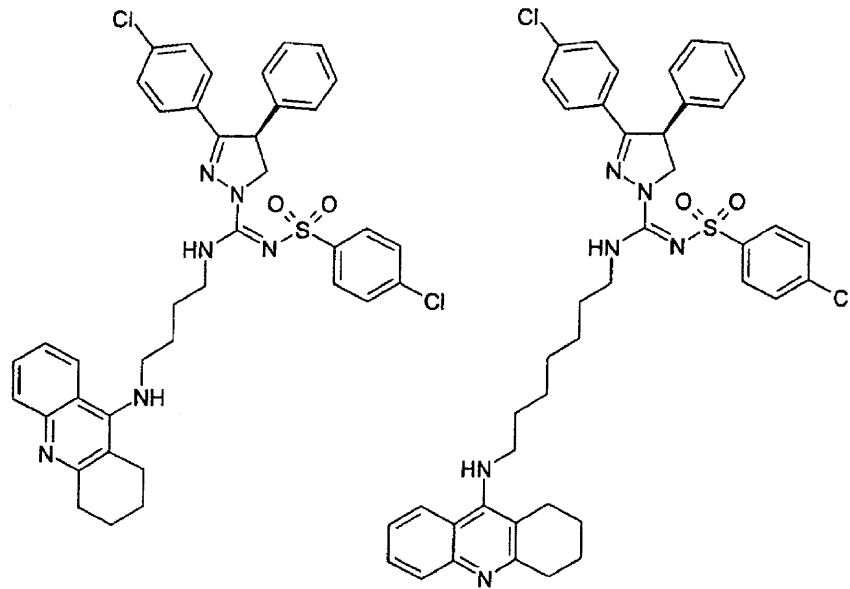
N - [4 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロアクリジン - 9 - イルアミノ) プチル] - 2 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - エチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、

から選択される請求項1記載の化合物。

【請求項5】

下記：

【化 7】



から選択される請求項 1 記載の化合物。

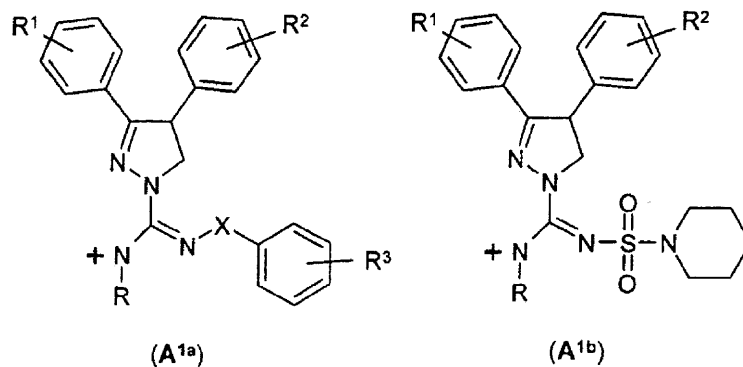
【請求項 6】

光学活性鏡像異性体である請求項 1 - 5 のいずれか記載の化合物または互変異性体、立体異性体、N - オキサイド、同位体標識付き類似物または前記いずれかの薬理的に許容される塩、水化物または溶媒和物。

【請求項 7】

A が構造要素 (A^{1a}) または (A^{1b}) を表しかつ R¹、R² および R³ が独立して 1 個以上の水素原子、トリフルオロメチル基またはハロゲン原子を表す式 (1) で表される請求項 1 記載の化合物を製造する方法であって、

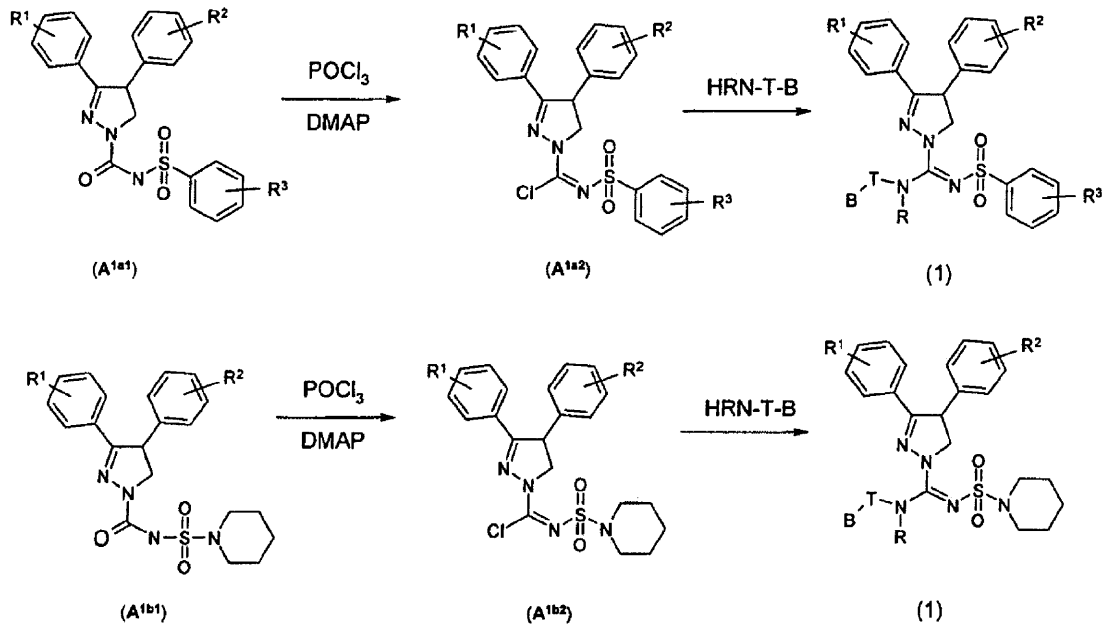
【化 8】



一般式 (A^{1a1}) または (A^{1b1}) で表される化合物と塩素化剤を塩基の存在下の不活性な有機溶媒中で反応させることで相当する一般式 (A^{1a2}) または (A^{1b2}) で表される誘導体を生じさせ、それを一般式 HRN - T - B [式中、B はタクリンまたはタクリン類似物表し、T は請求項 1 記載の意味を有しそして R は水素原子または C₁₋₃ アルキル基を表す]

で表される化合物と図式的に下記：

【化 9】



の如く反応させてもよいことを特徴とする方法。

【請求項 8】

請求項 7 記載の方法を用いて得ることができる化合物。

【請求項 9】

請求項 1 - 6 の 1 項記載の化合物またはこれの薬理的に許容される塩、水化物、溶媒和物、錯体または接合体を含有して成る薬剤。

【請求項 10】

少なくとも 1 種の製薬学的に許容される担体、少なくとも 1 種の製薬学的に許容される補助物質またはこれらの 2 種以上の組み合わせおよび請求項 1 - 6 のいずれか 1 項記載の少なくとも 1 種の化合物またはこれの薬理的に許容される塩、水化物または溶媒和物を薬理的に有効な量で含有して成る製薬学的組成物。

【請求項 11】

更に少なくとも 1 種の追加的治療薬も含有して成る請求項 10 記載の製薬学的組成物。

【請求項 12】

依存症、強い欲求、アルコール依存症、アルツハイマー病、記憶喪失、不安、食欲障害、関節炎、注意欠陥、癌、心臓血管疾患、中枢神経系疾患、脳出血、脳虚血、認知障害、便秘、認知症、脱髄関連障害、鬱病、糖尿病、下痢、薬物依存症、消化不良、ジストニア、嘔吐、てんかん、胃運動障害、胃潰瘍、胃腸障害、胃不全麻痺、緑内障、ハンチントン病、衝動調節障害、過敏性腸症候群、記憶障害、片頭痛、多発性硬化症、筋疾患、筋ジストロフィー、筋痙直、重症筋無力症、吐き気、神経変性疾患、神経炎症性疾患、神経障害性痛、ニコチン依存症、肥満症、疼痛性障害、パーキンソン病、アタマジラミ感染症、プラーク硬化症、毒物中毒、ウイルス感染後疲労症候群、精神疾患、精神病、老年性認知症、敗血病性ショック、性的障害、住血吸虫症、脊髄損傷、卒中、トゥレット・シンドローム、外傷性脳損傷、振戦、泌尿器機能障害、ウイルス性脳炎および口腔乾燥症を治療する製薬学的組成物を製造するための請求項 1 - 6 のいずれか記載化合物の使用。

【請求項 13】

アルツハイマー病、認知障害、記憶障害、認知症、注意欠陥、外傷性脳損傷、薬物依存症、依存症および物質乱用を治療する製薬学的組成物を製造するための請求項 12 記載の使用。

【請求項 14】

依存症、強い欲求、アルコール依存症、アルツハイマー病、記憶喪失、不安、食欲障害

、関節炎、注意欠陥、癌、心臓血管疾患、中枢神経系疾患、脳出血、脳虚血、認知障害、便秘、認知症、脱髄関連障害、鬱病、糖尿病、下痢、薬物依存症、消化不良、ジストニア、嘔吐、てんかん、胃運動障害、胃潰瘍、胃腸障害、胃不全麻痺、緑内障、ハンチントン病、衝動調節障害、過敏性腸症候群、記憶障害、片頭痛、多発性硬化症、筋疾患、筋ジストロフィー、筋痙直、重症筋無力症、吐き気、神経変性疾患、神経炎症性疾患、神経障害性痛、ニコチン依存症、肥満症、疼痛性障害、パーキンソン病、アタマジラミ感染症、ブランク硬化症、毒物中毒、ウイルス感染後疲労症候群、精神疾患、精神病、老年性認知症、敗血病性ショック、性的障害、住血吸虫症、脊髄損傷、卒中、トゥレット・シンドローム、外傷性脳損傷、振戦、泌尿器機能障害、ウイルス性脳炎および口腔乾燥症の治療で用いるための請求項 1 - 6 のいずれか記載の化合物。

【請求項 15】

アルツハイマー病、認知障害、記憶障害、認知症、注意欠陥、外傷性脳損傷、薬物依存症、依存症および物質乱用の治療で用いるための請求項 1 - 6 のいずれか記載の化合物。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/064169

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D401/12	A61K31/473	A61P25/28 A61P25/30 A61P25/24
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/037199 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; PENDRI ANAPURNA [US]; GERRITZ SAMUEL [U] 28 April 2005 (2005-04-28) cited in the application page 63, line 12 - line 20.	1-21
A	WO 2005/118553 A (SOLVAY PHARM BV [NL]; LANGE JOSEPHUS H M [NL]; WALS HENDERIK C [NL]; K) 15 December 2005 (2005-12-15) cited in the application claims	1-21
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 4 March 2008		Date of mailing of the international search report 13/03/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer KOLLMANNBERGER, M

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/064169

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>LANGE J H M ET AL: "SYNTHESIS, BIOLOGICAL PROPERTIES, AND MOLECULAR MODELING INVESTIGATIONS OF NOVEL 3,4-DIARYLPYRAZOLINES AS POTENT AND SELECTIVE CB1 CANNABINOID RECEPTOR ANTAGONISTS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 47, no. 3, 2004, pages 627-643, XP001188902 ISSN: 0022-2623 cited in the application the whole document</p>	1-21
A	<p>CARRIER P R ET AL: "Heterodimeric tacrine-based acetylcholinesterase inhibitors: investigating ligand-peripheral site interactions." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 7 OCT 1999, vol. 42, no. 20, 7 October 1999 (1999-10-07), pages 4225-4231, XP002434602 ISSN: 0022-2623 cited in the application the whole document</p>	1-21
A	<p>MORPHY RICHARD ET AL: "Designed multiple ligands. An emerging drug discovery paradigm." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 20 OCT 2005, vol. 48, no. 21, 20 October 2005 (2005-10-20), pages 6523-6543, XP002434603 ISSN: 0022-2623 the whole document</p>	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/064169

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005037199 A	28-04-2005	EP 1670460 A2	21-06-2006
WO 2005118553 A	15-12-2005	AU 2005250161 A1	15-12-2005
		BR PI0510564 A	20-11-2007
		JP 2008500994 T	17-01-2008

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 1/14 (2006.01)	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 1/08 (2006.01)	A 6 1 P 1/08	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 1/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/12	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/34 (2006.01)	A 6 1 P 25/34	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 33/14 (2006.01)	A 6 1 P 33/14	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 15/10 (2006.01)	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 33/12 (2006.01)	A 6 1 P 33/12	
A 6 1 P 13/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/00	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(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, MT, 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, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 クルゼ, コルネリス・ジー

オランダ・エヌエル - 1 3 8 1 シーピー ウェースプ・シージェイバンハウテンラン 3 6 ・アイ
ピーエスアイ デパートメント・ソルバイ・ファーマシユーチカルズ・バー・ブイ

(72)発明者 シヤデイド, ベラル

オランダ・エヌエル - 1 3 8 1 シーピー ウェースプ・シージェイバンハウテンラン 3 6 ・アイ
ピーエスアイ デパートメント・ソルバイ・ファーマシユーチカルズ・バー・ブイ

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC22 DD16 EE01
4C084 AA19 MA02 NA05 ZA021 ZA061 ZA081 ZA121 ZA151 ZA161 ZA181
ZA221 ZA261 ZA291 ZA331 ZA361 ZA661 ZA671 ZA681 ZA691 ZA701
ZA711 ZA811 ZA941 ZA961 ZB111 ZB261 ZB331 ZB351 ZB371 ZB391
ZC391
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC36 GA07 MA01 MA02 MA04 NA14
ZA02 ZA06 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA22 ZA26 ZA29
ZA33 ZA36 ZA66 ZA67 ZA68 ZA69 ZA70 ZA71 ZA81 ZA94
ZA96 ZB11 ZB26 ZB33 ZB35 ZB37 ZB39 ZC20 ZC39 ZC41