

(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2009-508945

(P2009-508945A)

(43) 公表日 平成21年3月5日(2009.3.5)

| (51) Int. Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|------------------------------|-------------|-------------|
| C07D 215/50 (2006.01) | C07D 215/50 | CSP |
| A61K 31/47 (2006.01) | A61K 31/47 | 4C086 |
| A61P 25/24 (2006.01) | A61P 25/24 | |
| A61P 25/22 (2006.01) | A61P 25/22 | |
| A61P 25/18 (2006.01) | A61P 25/18 | |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-532189 (P2008-532189)
 (86) (22) 出願日 平成18年9月19日 (2006. 9. 19)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年4月30日 (2008. 4. 30)
 (86) 国際出願番号 PCT/SE2006/001067
 (87) 国際公開番号 W02007/035157
 (87) 国際公開日 平成19年3月29日 (2007. 3. 29)
 (31) 優先権主張番号 60/719, 286
 (32) 優先日 平成17年9月21日 (2005. 9. 21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 391008951
 アストラゼネカ・アクチエボラーグ
 ASTRAZENECA AKTIEBO
 LAG
 スウェーデン国エスエー-151 85セ
 ーデルテイエ
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100105290
 弁理士 三輪 昭次
 (74) 代理人 100140132
 弁理士 竹林 則幸
 (74) 代理人 100091731
 弁理士 高木 千嘉

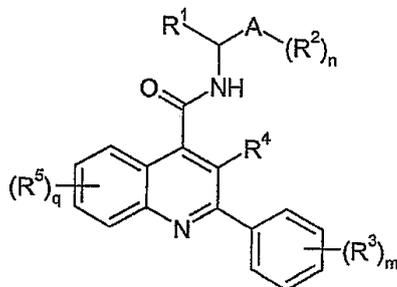
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 NK-3受容体リガンドとしてのアルキルニトリルキノリン類

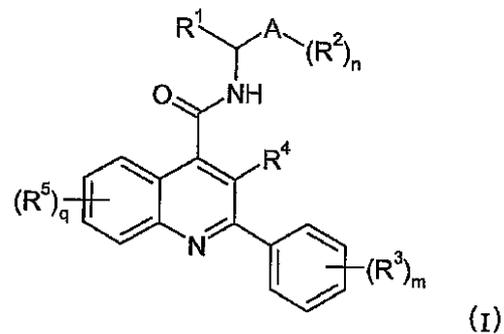
(57) 【要約】

式(I)

【化1】



(I)



(I)

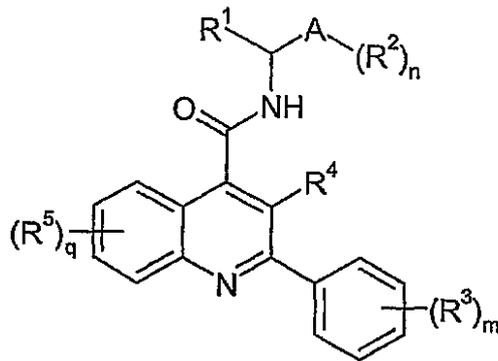
(式中、R¹、A、R²、R³、R⁴、R⁵、n、m及びqは明細書に記載されるとおりである)の化合物、その薬学的に許容しうる塩、それらを製造する方法、それらを含む医薬組成物、及びそれらを使用するための方法。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



I

10

[式中、

R¹ はシアノメチルであり；A はフェニル又はC₃₋₇シクロアルキル - であり；R² は各出現ごとに H、-OH、-NH₂、-CN、ハロゲン、C₁₋₆アルキル -、C₃₋₇シクロアルキル -、C₁₋₆アルコキシ - 及びC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル - より独立して選択され；

20

n は 1、2 又は 3 であり；

R³ 各出現ごとに H、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、ハロゲン、C₁₋₆アルキル -、C₁₋₆アルコキシ - 及びC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル - より独立して選択され；

m は 1、2 又は 3 であり；

R⁴ は、H、-OH、-OSO₂R⁶、C₁₋₆アルキル -、C₁₋₆アルコキシ -、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル -、及びE-(CH₂)_p-より選択され、ここで E は、-NR⁶R⁷、-NR⁶SO₂R⁷、-N⁺(O⁻)R⁶R⁷、アリール及び 1、2、3 若しくは 4 個の窒素原子又はその N - オキシドを有する N 又は C で連結される 5 又は 6 員の芳香族又は非芳香族の複素環式環より選択され、そして p は 0、1、2、3、4 又は 5 であり；R⁵ は各出現ごとに、H、-OH、-CN、ハロゲン、-R⁶、-OR⁶、-NR⁶R⁷、-SR⁶、-SOR⁶ 及び -SO₂R⁶ より独立して選択され；

30

q は 1、2 又は 3 であり；

ここで、

R⁶ 及び R⁷ は各出現ごとに、H、直鎖若しくは分枝のC₁₋₆アルキル基、直鎖若しくは分枝のC₂₋₆アルケニル基又はC₂₋₆アルキニル基及び 0、1 若しくは 2 個の二重結合又は三重結合を有するC₃₋₇炭素環式基より独立して選択され、ここで該基は、非置換であるか又は -OH、=O、-NH₂、-CN、ハロゲン、アリール及びC₁₋₃アルコキシ - より選択される 1 つ若しくはそれ以上の部分で置換され；

そして、

R²、R³ 又は R⁴ がC₂₋₆アルキル、シクロアルキル、アルコキシ又はアルコキシアルキル部分である場合、該部分は非置換であるか又は各出現ごとに -OH、-NH₂、-CN、フェニル及びハロゲンより独立して選択される 1、2、3、4 若しくは 5 個の置換基を有する] の化合物又はその立体異性体、鏡像異性体、インビボで加水分解可能な前駆体若しくは薬学的に許容しうる塩。

40

【請求項 2】

式中、

A はフェニルであり；

R² は、H、ハロゲン及び非置換C₁₋₆アルコキシ - より選択され；R³ は H 又はハロゲンであり；

n 及び m は両方とも 1 であり、そして

50

R⁴がC₂₋₆アルキル、シクロアルキル、アルコキシ又はアルコキシアルキル部分である場合、該部分は非置換であるか又は各出現ごとに -OH、-NH₂、-CN及びハロゲンより独立して選択される1、2、3、4若しくは5個の置換基を有する；

請求項1に記載の化合物又はその立体異性体、鏡像異性体、インビボで加水分解可能な前駆体若しくは薬学的に許容しうる塩。

【請求項3】

式中、

Aはフェニルであり；

R²は、H、ハロゲン及び非置換C₁₋₆アルコキシより選択され；

R³はH又はハロゲンであり；

n及びmは両方とも1であり、そして

R⁵はHである；

請求項1に記載の化合物又はその立体異性体、鏡像異性体、インビボで加水分解可能な前駆体若しくは薬学的に許容しうる塩。

【請求項4】

式中、

Aはフェニルであり；

R²は、H、F及び-OCH₃より選択され；

R³はH又はFであり；

n、m及びqはそれぞれ1であり；

R⁵は各出現ごとに、H、-OH及びハロゲンより独立して選択される；

請求項1に記載の化合物又はその立体異性体、鏡像異性体、インビボで加水分解可能な前駆体若しくは薬学的に許容しうる塩。

【請求項5】

N-((S)-2-シアノ-1-フェニルエチル)-3-ヒドロキシ-2-フェニルキノリン-4-カルボキシアミド；

3-アミノ-N-((S)-2-シアノ-1-フェニルエチル)-2-フェニルキノリン-4-カルボキシアミド；

N-((S)-2-シアノ-1-フェニルエチル)-3-メチル-2-フェニルキノリン-4-カルボキシアミド；

N-((S)-2-シアノ-1-フェニルエチル)-3-メトキシ-2-フェニルキノリン-4-カルボキシアミド；

N-((S)-2-シアノ-1-フェニルエチル)-2-フェニルキノリン-4-カルボキシアミド；

N-((S)-2-シアノ-1-フェニルエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-2-フェニルキノリン-4-カルボキシアミド；

1-(4-((S)-2-シアノ-1-フェニルエチルカルバモイル)-2-フェニルキノリン-3-イル)-N,N-ジメチルメタンアミンオキシド；

N-((S)-2-シアノ-1-フェニルエチル)-3-(メチルスルホンアミドメチル)-2-フェニルキノリン-4-カルボキシアミド、及び

N-((S)-2-シアノ-1-フェニルエチル)-3-(シアノメチル)-2-フェニルキノリン-4-カルボキシアミド；

より選択される請求項1に記載の化合物又はその立体異性体、鏡像異性体、インビボで加水分解可能な前駆体若しくは薬学的に許容しうる塩。

【請求項6】

式II：

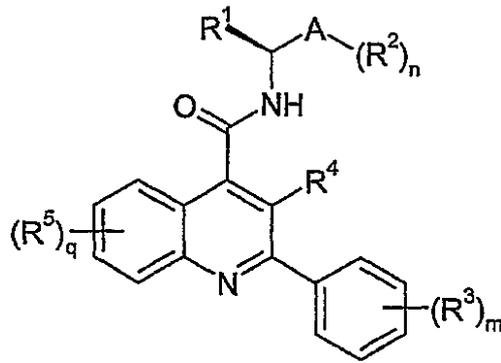
10

20

30

40

【化2】



II

10

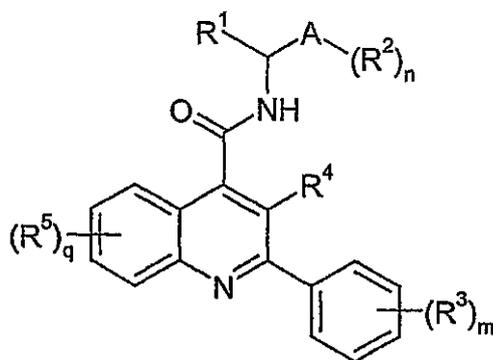
(式中、 R^1 、 A 、 R^2 、 n 、 R^3 、 m 、 R^4 、 R^5 及び q は式Iについて定義されたとおりである)

の請求項1に記載の化合物又はその立体異性体、インビボで加水分解可能な前駆体若しくは薬学的に許容しうる塩。

【請求項7】

式I：

【化3】



I

20

30

[式中、

R^1 はシアノメチルであり；

A はフェニル又は C_{3-7} シクロアルキル-であり；

R^2 は各出現ごとに、 H 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル-、 C_{3-7} シクロアルキル-、 C_{1-6} アルコキシ-及び C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル-より独立して選択され；

n は1、2又は3であり；

R^3 は各出現ごとに、 H 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル-、 C_{1-6} アルコキシ-及び C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル-より独立して選択され；

m は1、2又は3であり；

R^4 は、 H 、 $-OH$ 、 $-OSO_2R^6$ 、 C_{1-6} アルキル-、 C_{1-6} アルコキシ-、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル-、及び $E-(CH_2)_p$ -より選択され、ここで E は、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、 $-N^+(O^-)R^6R^7$ 、アリール及び1、2、3若しくは4個の窒素原子又はその N -オキsidを有する N 又は C で連結される5又は6員の芳香族又は非芳香族の複素環式環より選択され、そして p は0、1、2、3、4又は5であり；

R^5 は各出現ごとに、 H 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-R^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-SR^6$ 、 $-SOR^6$ 及び $-SO_2R^6$ より独立して選択され；

q は1、2又は3であり；

ここで、

R^6 及び R^7 は各出現ごとに、 H 、直鎖若しくは分枝の C_{1-6} アルキル基、直鎖若しくは分枝

40

50

の C_{2-6} アルケニル基又は C_{2-6} アルキニル基及び0、1若しくは2個の二重結合又は三重結合を有する C_{3-7} 炭素環式基より独立して選択され、ここで該基は、非置換であるか又は-OH、=O、-NH₂、-CN、ハロゲン、アリール及び C_{1-3} アルコキシ-より選択される1つ若しくはそれ以上の部分で置換され;

そして、

R^2 、 R^3 又は R^4 が C_{2-6} アルキル、シクロアルキル、アルコキシ又はアルコキシアルキル部分である場合、該部分は非置換であるか又は各出現ごとに-OH、-NH₂、-CN、フェニル及びハロゲンより独立して選択される1、2、3、4若しくは5個の置換基を有する]の化合物を製造するための方法であって、

アミノアルコールとクロロギ酸ベンジルを反応させてカルボベンジルオキシアルコールを得ること;

該カルボベンジルオキシアルコールをトルエンスルホニルクロリドと反応させてトルエンスルホネートを得ること;

該トルエンスルホネートをシアン化カリウムと反応させてN-保護アミンニトリルを得ること;

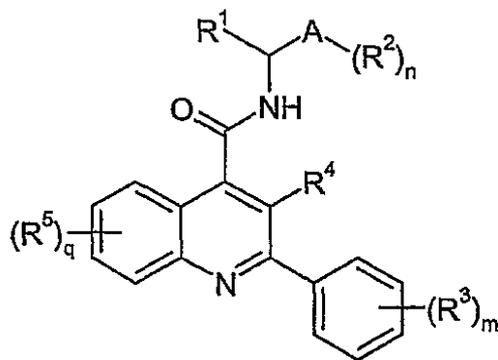
パラジウム触媒の存在下で水素を用いて該N-保護アミンニトリルを脱保護してアミンニトリルを得ること;

最初にキノリン-カルボン酸を塩化チオニルと反応させて対応する酸塩化物を生じ、次いで該酸塩化物を該アミンニトリルと反応させることにより、該アミンニトリルを該キノリン-カルボン酸とカップリングさせて式Iの化合物を得ること、
を含む、上記方法。

【請求項8】

NK-3受容体の調節が有益である疾患又は状態の処置又は予防の方法であって、該疾患又は状態に罹患した被験体に、治療有効量の式I:

【化4】



I

[式中、

R^1 はシアノメチルであり;

Aはフェニル又は C_{3-7} シクロアルキル-であり;

R^2 は各出現ごとに、H、-OH、-NH₂、-CN、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル-、 C_{3-7} シクロアルキル-、 C_{1-6} アルコキシ-及び C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル-より独立して選択され;

nは1、2又は3であり;

R^3 は各出現ごとに、H、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル-、 C_{1-6} アルコキシ-及び C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル-より独立して選択され;

mは1、2又は3であり;

R^4 は、H、-OH、-OSO₂R⁶、 C_{1-6} アルキル-、 C_{1-6} アルコキシ-、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル-、及びE-(CH₂)_p-より選択され、ここでEは、-NR⁶R⁷、-NR⁶SO₂R⁷、-N⁺(O⁻)R⁶R⁷、アリール及び1、2、3若しくは4個の窒素原子又はそのN-オキドを有するN又はCで連結される5又は6員の芳香族又は非芳香族の複素環式環より選択され、そし

て p は 0、1、2、3、4 又は 5 であり；

R⁵ は各出現ごとに、H、-OH、-CN、ハロゲン、-R⁶、-OR⁶、-NR⁶R⁷、-SR⁶、-SOR⁶ 及び -SO₂R⁶ より独立して選択され；

q は 1、2 又は 3 であり；

ここで、

R⁶ 及び R⁷ は各出現ごとに、H、直鎖若しくは分枝の C₁₋₆ アルキル基、直鎖若しくは分枝の C₂₋₆ アルケニル基又は C₂₋₆ アルキニル基及び 0、1 若しくは 2 個の二重結合又は三重結合を有する C₃₋₇ 炭素環式基より独立して選択され、ここで該基は非置換であるか又は -OH、=O、-NH₂、-CN、ハロゲン、アリール及び C₁₋₃ アルコキシ - より選択される 1 つ若しくはそれ以上の部分で置換され；

そして

R²、R³ 又は R⁴ が C₂₋₆ アルキル、シクロアルキル、アルコキシ又はアルコシアルキル部分である場合、該部分は非置換であるか又は各出現ごとに -OH、-NH₂、-CN、フェニル及びハロゲンより独立して選択される 1、2、3、4 若しくは 5 個の置換基を有する] の化合物又はその立体異性体、鏡像異性体、インビボで加水分解可能な前駆体若しくは薬学的に許容しうる塩を投与することを含む、上記方法。

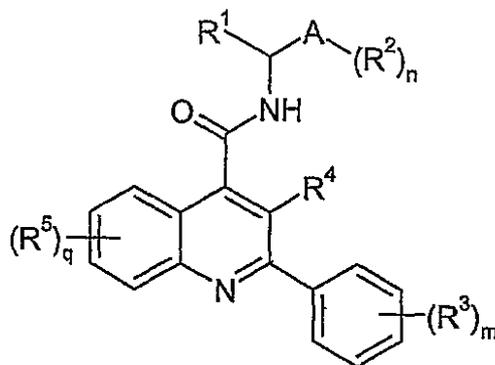
【請求項 9】

疾患又は状態が、抑うつ、不安、統合失調症、認知障害、精神病、肥満、炎症性疾患、過敏性腸症候群、炎症性腸障害、嘔吐、子かん前症、慢性閉塞性肺疾患、過剰のゴナドトロピン及び / 又はアンドロゲンに関連する障害（月経困難症、良性前立腺肥大、前立腺癌、及び精巣癌を含む）より選択される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

薬学的に許容しうる希釈剤、滑沢剤又は担体、及び式 I：

【化 5】



I

[式中、

R¹ はシアノメチルであり；

A はフェニル又は C₃₋₇ シクロアルキル - であり；

R² は各出現ごとに、H、-OH、-NH₂、-CN、ハロゲン、C₁₋₆ アルキル -、C₃₋₇ シクロアルキル -、C₁₋₆ アルコキシ - 及び C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルキル - より独立して選択され；

n は 1、2 又は 3 であり；

R³ は各出現ごとに、H、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、ハロゲン、C₁₋₆ アルキル -、C₁₋₆ アルコキシ - 及び C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルキル - より独立して選択され；

m は 1、2 又は 3 であり；

R⁴ は、H、-OH、-OSO₂R⁶、C₁₋₆ アルキル -、C₁₋₆ アルコキシ -、C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルキル -、及び E - (CH₂)_p - より選択され、ここで E は、-NR⁶R⁷、-NR⁶SO₂R⁷、-N⁺(O⁻)R⁶R⁷、アリール及び 1、2、3 若しくは 4 個の窒素原子又はその N - オキシドを有する N 又は C で連結される 5 又は 6 員の芳香族又は非芳香族の複素環式環より選択され、そして p は 0、1、2、3、4 又は 5 であり；

10

20

30

40

50

R^5 各出現ごとにH、-OH、-CN、ハロゲン、 $-R^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-SR^6$ 、 $-SOR^6$ 及び $-SO_2R^6$ より独立して選択され;

qは1、2又は3であり;

ここで、

R^6 及び R^7 は各出現ごとにH、直鎖若しくは分枝の C_{1-6} アルキル基、直鎖若しくは分枝の C_{2-6} アルケニル基又は C_{2-6} アルキニル基及び0、1若しくは2個の二重結合又は三重結合を有する C_{3-7} 炭素環式基より独立して選択され、ここで該基は非置換であるか又は-OH、=O、 $-NH_2$ 、-CN、ハロゲン、アリール及び C_{1-3} アルコキシ-より選択される1つ若しくはそれ以上の部分で置換され;

そして、

R^2 、 R^3 又は R^4 が C_{2-6} アルキル、シクロアルキル、アルコキシ又はアルコキシアルキル部分である場合、該部分は非置換であるか又は各出現ごとに-OH、 $-NH_2$ 、-CN、フェニル及びハロゲンより独立して選択される1、2、3、4若しくは5個の置換基を有する]の化合物又はその立体異性体、鏡像異性体、インピボで加水分解可能な前駆体若しくは薬学的に許容しうる塩を含む医薬組成物。

10

【請求項11】

治療有効量の請求項10に記載の医薬組成物を、NK-3受容体の調節が有益である疾患又は状態に罹患した被験体に投与することを含む該疾患又は状態の処置又は予防方法。

【請求項12】

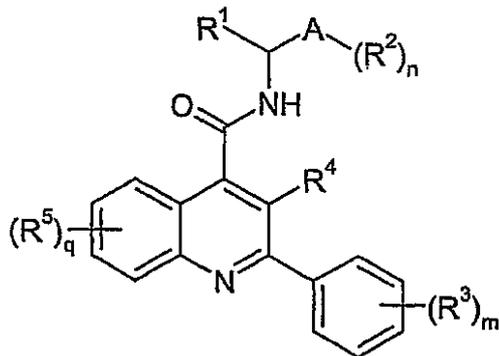
疾患又は状態が、抑うつ、不安、統合失調症、認知障害、精神病、肥満、炎症性疾患、過敏性腸症候群、炎症性腸障害、嘔吐、子かん前症、慢性閉塞性肺疾患、過剰のゴナドトロピン及び/又はアンドロゲンに関連する障害(月経困難症、良性前立腺肥大、前立腺癌、及び精巣癌を含む)より選択される、請求項11に記載の方法。

20

【請求項13】

NK-3受容体の調節が有益である疾患又は状態の処置又は予防における使用のための、式I:

【化6】



30

I

[式中、

R^1 はシアノメチルであり;

40

Aはフェニル又は C_{3-7} シクロアルキル-であり;

R^2 は各出現ごとに、H、-OH、 $-NH_2$ 、-CN、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル-、 C_{3-7} シクロアルキル-、 C_{1-6} アルコキシ-及び C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル-より独立して選択され;

nは1、2又は3であり;

R^3 は各出現ごとに、H、-OH、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、-CN、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル-、 C_{1-6} アルコキシ-及び C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル-より独立して選択され;

mは1、2又は3であり;

R^4 は、H、-OH、 $-OSO_2R^6$ 、 C_{1-6} アルキル-、 C_{1-6} アルコキシ-、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル-、及びE-(CH_2)_p-より選択され、ここでEは、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、 $-N^+(O$

50

\cdot) R^6R^7 、アリール及び 1、2、3 若しくは 4 個の窒素原子又はその N - オキシドを有する N 又は C で連結される 5 又は 6 員の芳香族又は非芳香族の複素環式環より選択され、そして p は 0、1、2、3、4 又は 5 であり;

R^5 は各出現ごとに、H、-OH、-CN、ハロゲン、 $-R^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-SR^6$ 、 $-SOR^6$ 及び $-SO_2R^6$ より独立して選択され;

q は 1、2 又は 3 であり;

ここで、

R^6 及び R^7 は各出現ごとに、H、直鎖若しくは分枝の C_{1-6} アルキル基、直鎖若しくは分枝の C_{2-6} アルケニル基又は C_{2-6} アルキニル基及び 0、1 若しくは 2 個の二重結合又は三重結合を有する C_{3-7} 炭素環式基より独立して選択され、ここで該基は非置換であるか又は -OH、=O、-NH₂、-CN、ハロゲン、アリール及び C_{1-3} アルコキシ - より選択される 1 つ若しくはそれ以上の部分で置換され;

そして、

R^2 、 R^3 又は R^4 が C_{2-6} アルキル、シクロアルキル、アルコキシ又はアルコキシアルキル部分である場合、該部分は非置換であるか又は各出現ごとに -OH、-NH₂、-CN、フェニル及びハロゲンより独立して選択される 1、2、3、4 若しくは 5 個の置換基を有する] の化合物又はその立体異性体、鏡像異性体、インビトロで加水分解可能な前駆体若しくは薬学的に許容しうる塩。

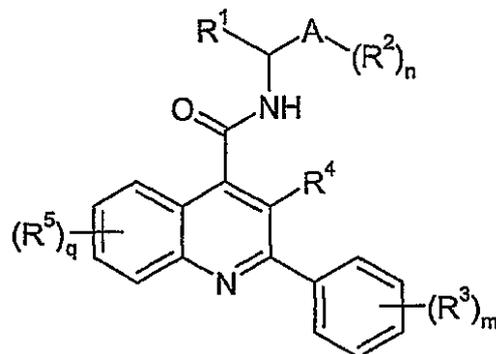
【請求項 14】

疾患又は状態が、抑うつ、不安、統合失調症、認知障害、精神病、肥満、炎症性疾患、過敏性腸症候群、炎症性腸障害、嘔吐、子かん前症、慢性閉塞性肺疾患、過剰のゴナドトロピン及び / 又はアンドロゲンに関連する障害 (月経困難症、良性前立腺肥大、前立腺癌、及び精巣癌を含む) より選択される、請求項 13 に記載の使用。

【請求項 15】

NK-3 受容体の調節が有益である疾患又は状態の処置又は予防のための医薬の製造における、式 I :

【化 7】



I

[式中、

R^1 はシアノメチルであり;

A はフェニル又は C_{3-7} シクロアルキル - であり;

R^2 は各出現ごとに H、-OH、-NH₂、-CN、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル -、 C_{3-7} シクロアルキル -、 C_{1-6} アルコキシ - 及び C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル - より独立して選択され;

n は 1、2 又は 3 であり;

R^3 は各出現ごとに、H、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル -、 C_{1-6} アルコキシ - 及び C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル - より独立して選択され;

m は 1、2 又は 3 であり;

R^4 は、H、-OH、 $-OSO_2R^6$ 、 C_{1-6} アルキル -、 C_{1-6} アルコキシ -、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル -、及び E - (CH₂)_p - より選択され、ここで E は、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、 $-N^+(O^-)R^6R^7$ 、アリール及び 1、2、3 若しくは 4 個の窒素原子又はその N - オキシドを有する

N又はCで連結される5又は6員の芳香族又は非芳香族の複素環式環より選択され、そしてpは0、1、2、3、4又は5であり；

R⁵は各出現ごとに、H、-OH、-CN、ハロゲン、-R⁶、-OR⁶、-NR⁶R⁷、-SR⁶、-SOR⁶及び-SO₂R⁶より独立して選択され；

qは1、2又は3であり；

ここで、

R⁶及びR⁷は各出現ごとに、H、直鎖若しくは分枝のC₁₋₆アルキル基、直鎖若しくは分枝のC₂₋₆アルケニル基又はC₂₋₆アルキニル基及び0、1若しくは2個の二重結合又は三重結合を有するC₃₋₇炭素環式基より独立して選択され、ここで該基は非置換であるか又は-OH、=O、-NH₂、-CN、ハロゲン、アリール及びC₁₋₃アルコキシ-より選択される1つ若しくはそれ以上の部分で置換され；

そして、

R²、R³又はR⁴がC₂₋₆アルキル、シクロアルキル、アルコキシ又はアルコキシアルキル部分である場合、該部分は非置換であるか又は各出現ごとに-OH、-NH₂、-CN、フェニル及びハロゲンより独立して選択される1、2、3、4若しくは5個の置換基を有する]の化合物又はその立体異性体、鏡像異性体、インピボで加水分解可能な前駆体若しくは薬学的に許容しうる塩の使用。

【請求項16】

疾患又は状態が、抑うつ、不安、統合失調症、認知障害、精神病、肥満、炎症性疾患、過敏性腸症候群、炎症性腸障害、嘔吐、子かん前症、慢性閉塞性肺疾患、過剰のゴナドトロピン及び/又はアンドロゲンに関連する障害（月経困難症、良性前立腺肥大、前立腺癌、及び精巣癌を含む）より選択される、請求項15に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、キノリン誘導体、それらを含む医薬組成物、並びに中枢神経系及び末梢の疾患又は障害の処置における上記化合物の使用に関する。本発明はまた、他のCNS薬の効果を増強するために、1つ又はそれ以上の他のCNS薬と組み合わせた上記化合物の使用に関する。本発明の化合物はまた、細胞表面受容体の局在化についてのプローブとしても有用である。

【背景技術】

【0002】

タキキニン受容体は、構造的に関連したペプチドのファミリー（サブスタンスP(SP)、ニューロキニンA(NKA)及びニューロキニンB(NKB)を含み、集合的に「タキキニン」)の標的である。タキキニンは中枢神経系(CNS)、及び末梢組織で合成され、そこでそれらは種々の生物学的活性を生じる。3つのタキキニン受容体が知られており、これらはニューロキニン-1(NK-1)受容体、ニューロキニン-2(NK-2)受容体及びニューロキニン-3(NK-3)受容体と名付けられている。NK-1及びNK-2受容体は、多様な末梢組織で発現され、そしてNK-1受容体はまたCNSでも発現されるが、NK-3受容体は主にCNSで発現される。

【0003】

ニューロキニン受容体は、種々のタキキニン刺激生物学的作用を媒介し、これら作用には：CNS及び末梢における興奮性神経シグナル（例えば疼痛シグナル）の伝達、平滑筋収縮能の調節、免疫応答及び炎症応答の調節、末梢血管の拡張による降圧作用の誘導、並びに内分泌腺及び外分泌腺の分泌の刺激が含まれる。

【0004】

CNSにおいて、NK-3受容体の活性化は、ドーパミン、アセチルコリン及びセロトニンの放出を調節することが示されており、不安、抑うつ、統合失調症及び肥満を含む種々の障害の処置についてのNK-3リガンドの治療有用性が示唆される。霊長類の脳における研究は、これらの障害に関連する種々の領域におけるNK-3 mRNAの存在を示した。ラットにおける研究は、NK-3受容体が外側視床下部及び不確帯におけるMCH含有ニューロン上にある

10

20

30

40

50

ことを示し、再び肥満についてのNK-3リガンドの治療有用性が示唆された。

【0005】

非ペプチドリガンドが、タキニン受容体の各々について開発されているが、公知の非ペプチドNK-3受容体アンタゴニストは、多数の問題、例えば、多くの適切な疾患モデルにおいてこれらの化合物を評価する可能性を限定する種選択性に悩まされている。従って新しい非ペプチドNK-3受容体リガンドは、治療剤としての使用が望ましく、そしてNK-3受容体調節の生物学的重要性を調べるためのツールとしても望ましい。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

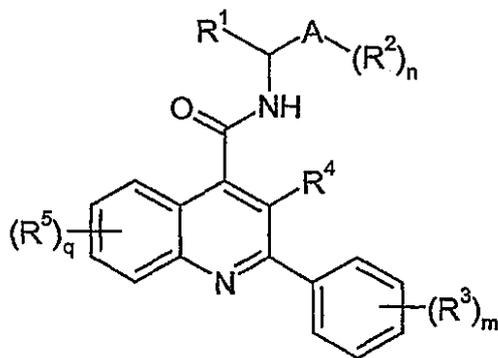
化合物、詳細にはNK-3受容体(NK-3r)に対して親和性を有するキノリン誘導体が開示される。これらの化合物は、抑うつ、不安、統合失調症、認知障害、精神病、肥満、炎症性疾患(過敏性腸症候群及び炎症性腸障害を含む)、嘔吐、子かん前症、慢性閉塞性肺疾患、過剰のゴナドトロピン及び/又はアンドロゲンに関連する障害(月経困難症、良性前立腺肥大、前立腺癌、及び精巣癌を含む)を含むがこれらに限定されない、NK-3受容体の活性の調節が有益である広範囲の疾患、障害及び状態の処置に可能性を有する。

【課題を解決するための手段】

【0007】

開示されるNK-3受容体のリガンド、並びにその立体異性体、鏡像異性体、インビボで加水分解可能な前駆体及び薬学的に許容しうる塩は、式I、

【化1】



I

[式中:]

R¹はシアノメチルであり;

Aはフェニル又はC₃₋₇シクロアルキル-であり;

R²は各出現ごとにH、-OH、-NH₂、-CN、ハロゲン、C₁₋₆アルキル-、C₃₋₇シクロアルキル-、C₁₋₆アルコキシ-及びC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル-より独立して選択され;

nは1、2又は3であり;

R³各出現ごとにH、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、ハロゲン、C₁₋₆アルキル-、C₁₋₆アルコキシ-及びC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル-より独立して選択され;

mは1、2又は3であり;

R⁴は、H、-OH、-OSO₂R⁶、C₁₋₆アルキル-、C₁₋₆アルコキシ-、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル-、及びE-(CH₂)_p-より選択され、ここでEは、-NR⁶R⁷、-NR⁶SO₂R⁷、-N⁺(O⁻)R⁶R⁷、アリール及び1、2、3若しくは4個の窒素原子又はそのN-オキドを有するN又はCで連結される5又は6員の芳香族又は非芳香族の複素環式環より選択され、そしてpは0、1、2、3、4又は5であり;

R⁵は各出現ごとに、H、-OH、-CN、ハロゲン、-R⁶、-OR⁶、-NR⁶R⁷、-SR⁶、-SOR⁶及び-SO₂R⁶より独立して選択され;

qは1、2又は3であり;

ここで:

10

20

30

40

50

R^6 及び R^7 は各出現ごとに、H、直鎖若しくは分枝の C_{1-6} アルキル基、直鎖若しくは分枝の C_{2-6} アルケニル基又は C_{2-6} アルキニル基及び 0、1 若しくは 2 個の二重結合又は三重結合を有する C_{3-7} 炭素環式基より独立して選択され、ここで該基は、非置換であるか又は -OH、=O、-NH₂、-CN、ハロゲン、アリール及び C_{1-3} アルコキシ - より選択される 1 つ若しくはそれ以上の部分で置換され;

そして、

R^2 、 R^3 又は R^4 が C_{2-6} アルキル、シクロアルキル、アルコキシ又はアルコキシアルキル部分である場合、該部分は非置換であるか又は各出現ごとに -OH、-NH₂、-CN、フェニル及びハロゲンより独立して選択される 1、2、3、4 若しくは 5 個の置換基を有する] の化合物である。

10

【0008】

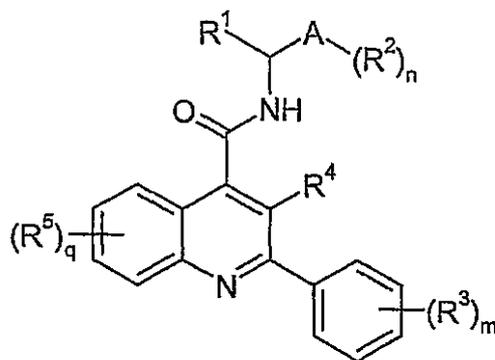
これらの化合物を含有する医薬組成物及び製剤、疾患及び状態を処置するためにそれらを単独又は他の治療活性化合物若しくは物質と組み合わせて使用する方法、それらを製造するために使用される方法及び中間体、医薬としてのそれらの使用、医薬の製造におけるそれらの使用並びに診断及び分析目的のためのそれらの使用も開示される。特に、化合物、それらを含有する組成物、並びにNK-3受容体が役割を有すると考えられる広範囲の疾患又は障害に関連した状態及び障害を処置又は予防するためにそれらを使用する方法が開示される。

【0009】

本発明の化合物は、式 I

20

【化2】



I

30

[式中:

R^1 はシアノメチルであり;

A はフェニル又は C_{3-7} シクロアルキル - であり;

R^2 は各出現ごとに H、-OH、-NH₂、-CN、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル -、 C_{3-7} シクロアルキル -、 C_{1-6} アルコキシ - 及び C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル - より独立して選択され;

n は 1、2 又は 3 であり;

R^3 各出現ごとに H、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル -、 C_{1-6} アルコキシ - 及び C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル - より独立して選択され;

40

m は 1、2 又は 3 であり;

R^4 は、H、-OH、-OSO₂R⁶、 C_{1-6} アルキル -、 C_{1-6} アルコキシ -、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル -、及び E - (CH₂)_p - より選択され、ここで E は、-NR⁶R⁷、-NR⁶SO₂R⁷、-N⁺(O⁻)R⁶R⁷、アリール及び 1、2、3 若しくは 4 個の窒素原子又はその N - オキシドを有する N 又は C で連結される 5 又は 6 員の芳香族又は非芳香族の複素環式環より選択され、そして p は 0、1、2、3、4 又は 5 であり;

R^5 は各出現ごとに、H、-OH、-CN、ハロゲン、-R⁶、-OR⁶、-NR⁶R⁷、-SR⁶、-SOR⁶ 及び -SO₂R⁶ より独立して選択され;

q は 1、2 又は 3 であり;

ここで:

50

R^6 及び R^7 は各出現ごとに、H、直鎖若しくは分枝の C_{1-6} アルキル基、直鎖若しくは分枝の C_{2-6} アルケニル基又は C_{2-6} アルキニル基及び 0、1 若しくは 2 個の二重結合又は三重結合を有する C_{3-7} 炭素環式基より独立して選択され、ここで該基は、非置換であるか又は -OH、=O、-NH₂、-CN、ハロゲン、アリール及び C_{1-3} アルコキシ - より選択される 1 つ若しくはそれ以上の部分で置換され;

そして、

R^2 、 R^3 又は R^4 が C_{2-6} アルキル、シクロアルキル、アルコキシ又はアルコキシアルキル部分である場合、該部分は非置換であるか又は各出現ごとに -OH、-NH₂、-CN、フェニル及びハロゲンより独立して選択される 1、2、3、4 若しくは 5 個の置換基を有する] の化合物、その立体異性体、鏡像異性体、インピボで加水分解可能な前駆体及び薬学的に許容しうる塩である。

10

【 0 0 1 0 】

特定の化合物は、式中:

A はフェニルであり;

R^2 は、H、ハロゲン及び非置換 C_{1-6} アルコキシ - より選択され;

R^3 は H 又はハロゲンであり;

n 及び m は両方とも 1 であり、そして

R^4 が C_{2-6} アルキル、シクロアルキル、アルコキシ又はアルコキシアルキル部分である場合、該部分は非置換であるか又は各出現ごとに -OH、-NH₂、-CN 及びハロゲンより独立して選択される 1、2、3、4 若しくは 5 個の置換基を有する;

20

化合物、その立体異性体、鏡像異性体、インピボで加水分解可能な前駆体及び薬学的に許容しうる塩である。

【 0 0 1 1 】

他の特定の化合物は、式中:

A はフェニルであり;

R^2 は、H、ハロゲン及び非置換 C_{1-6} アルコキシ - より選択され;

R^3 は H 又はハロゲンであり;

n 及び m は両方とも 1 であり、そして

R^5 は H である;

化合物、その立体異性体、鏡像異性体、インピボで加水分解可能な前駆体及び薬学的に許容しうる塩である。

30

【 0 0 1 2 】

なお他の特定の化合物は:

A はフェニルであり;

R^2 は、H、F 及び -OCH₃ より選択され;

R^3 は H 又は F であり;

n、m 及び q はそれぞれ 1 であり;

R^5 は各出現ごとに、H、-OH 及びハロゲンより独立して選択される;

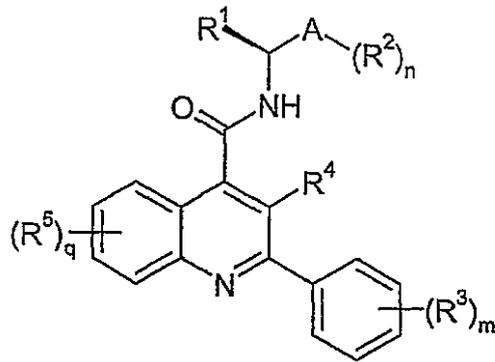
化合物、その立体異性体、鏡像異性体、インピボで加水分解可能な前駆体及び薬学的に許容しうる塩である。

40

【 0 0 1 3 】

なお他の特定の化合物は、式 II

【化3】



II

10

[式中、 R^1 、 A 、 R^2 、 n 、 R^3 、 m 、 R^4 、 R^5 及び q は式Iにおいて規定された通りである]
の鏡像異性体、

その立体異性体、鏡像異性体、インビボで加水分解可能な前駆体及び薬学的に許容しうる塩である。

【0014】

特定の化合物は、表1に記載される化合物、その立体異性体、鏡像異性体、インビボで加水分解可能な前駆体及び薬学的に許容しうる塩より選択される。

【0015】

本発明の化合物は、それらが既知の化合物よりも、より溶解性であり得、インビボでより容易に吸収されてより有効であり、より少ない副作用を生じ、毒性がより低く、より有効であり、より選択的であり、より長く作用し、より少なく代謝され、かつ/若しくはより良好な薬物動態プロファイルを有するか、又は既知の化合物よりも有用な他の薬理学的特性若しくは物理化学的特性を有するという利点を有する。本明細書に記載される機能的活性についてのアッセイを使用して、本発明の化合物は、NK-3受容体に対して約1 μ Mより小さいIC50を有することが見いだされ、そして多くの化合物がNK-3受容体に対して約100nMより小さいIC50を有することが見いだされるだろう。

【0016】

略号及び定義

本明細書で使用される場合、他に指示がなければ、 C_{1-6} アルキルは、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、及び C_6 -アルキル部分を含み、単独でも別の基の一部でも、メチル、エチル、 n -プロピル、 n -ブチル、 i -プロピル、 i -ブチル、 t -ブチル、 s -ブチル部分に限定されず、かつアルキル基は直鎖でも分枝でもよい。

【0017】

本明細書で使用される場合、他に指示がなければ、 C_{1-6} アルコキシは、単独でも別の基の一部でも、-O-メチル、-O-エチル、-O- n -プロピル、-O- n -ブチル、-O- i -プロピル、-O- i -ブチル、-O- t -ブチル、-O- s -ブチル部分を含むがこれらに限定されず、かつアルコキシ基は直鎖でも分枝でもよい。

【0018】

本明細書で使用される場合、 C_{3-7} シクロアルキル基は、環式アルキル部分シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルを含むがこれらに限定されない。

【0019】

本明細書で使用される場合、他に指示がなければ、 C_{2-6} アルケニルは、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル及び3-ブテニルを含むがこれらに限定されない。

【0020】

本明細書で使用される場合、他に指示がなければ、 C_{2-6} アルキニルは、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル及び3-ブチニルを含むがこれらに限定されない。

30

40

50

【0021】

本明細書で使用される場合、他に指示がなければ、ハロ又はハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を指し；

本明細書で使用される場合、アリアルはフェニル及びナフチルを含み；

本明細書で使用される場合、芳香族又は非芳香族の複素環式環は、N若しくはCで連結される、フリル、イミダゾリル、オキサゾリル、ピロリジニル、チアゾリル、チオフェニル、ピロリル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラジニル、ピリジニル、ピリミジニル、インダニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ベンゾ[b]チオフェニル、ベンゾオキサゾリル、又はベンゾチアゾリルを含むがこれらに限定されず；

DCMはジクロロメタンを指し；

EtOAcは酢酸エチルを指し；

EDCは1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドを指し；

EDTAはエチレンジアミン四酢酸を指し；

HEPESは4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニエタンスルホン酸モノナトリウム塩を指し、そして

TEAはトリエチルアミンを指す。

10

【0022】

本明細書中に記載される方法において、必要な場合、ヒドロキシ、アミノ、又は他の反応性基は、Greene及びWutsによる標準的な教科書「Protecting groups in Organic Synthesis」、3rd Edition (1999)において記載されるような保護基を使用して保護され得る。

20

【0023】

他に記載がなければ、反応は不活性雰囲気下、好ましくは窒素雰囲気下で実施され、そして通常約1～約3気圧の圧力で、好ましくは周囲圧(約1気圧)で実施される。

【0024】

本発明の化合物及び中間体は、それらの反応混合物から標準的な技術により単離され得る。

【0025】

言及され得る式Iの化合物の酸付加塩は、鉱酸の塩、例えば塩酸塩及び臭化水素酸塩；並びに有機酸と形成される塩、例えばギ酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、酒石酸塩、及びフマル酸塩が挙げられる。

30

【0026】

式Iの化合物の酸付加塩は、遊離塩基又はその塩、鏡像異性体又は保護した誘導体を、1当量又はそれ以上の適切な酸と反応させることにより形成され得る。この反応は、塩が不溶性である溶媒若しくは媒体中、又は塩が可溶である溶媒中、例えば水、ジオキサン、エタノール、テトラヒドロフラン若しくはジエチルエーテル中、又は溶媒の混合物中で行われ得、これらは真空で、又は凍結乾燥により除去され得る。この反応は複分解(metathetical)プロセスであってもよく、又はイオン交換樹脂上で行われてもよい。

【0027】

式Iの特定の化合物は、互変異性体又は鏡像異性体の形態で存在し得、これら全てが本発明の範囲内に含まれる。種々の光学異性体は、化合物のラセミ混合物の分割により、従来の技術、例えば分別結晶、又はキラルHPLCを使用して単離され得る。あるいは、個々の鏡像異性体は、ラセミ化を引き起こさない反応条件下での適切な光学活性出発物質の反応により製造され得る。

40

【0028】

合成及びスキーム

式1の化合物は、以下のような一般的方法により製造され得る、アミノアルコールをクロロギ酸ベンジルと反応させてカルボベンジルオキシアルコールを得；該カルボベンジルオキシアルコールをトルエンスルホニルクロリドと反応させてトルエンスルホネートを得；該トルエンスルホネートをシアン化カリウムと反応させてN-保護されたアミントリ

50

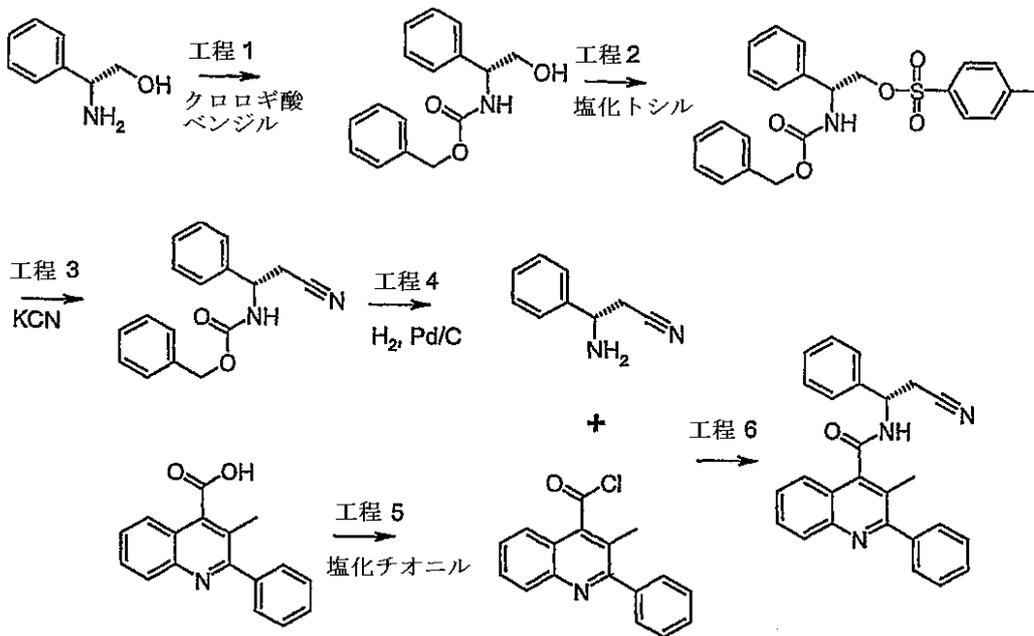
ルを得、これをパラジウム触媒の存在下で水素を用いて脱保護してアミンニトリルを得ることができ、これを適切なカップリング条件の存在下で、例えば最初にキノリン-カルボン酸を塩化チオニルと反応させて対応する酸塩化物を生じ、次いでこの酸塩化物をアミンニトリルと反応させることにより、キノリン-カルボン酸と反応させて式 I の化合物を得ることができる。

【0029】

式 I の特定の化合物を形成するための例示の方法をスキーム 1 に示す：

【化 4】

スキーム 1



10

20

【0030】

従ってスキーム 1 に示されるように、塩化メチレン中トリエチルアミンの存在下での (R) - 2 - アミノ - 2 - フェニル - エタノールとクロロギ酸ベンジルとの反応により ((R) - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - エチル) - カルバミン酸ベンジルエステル) が得られる。この物質を塩基の存在下でトルエンスルホニルクロリドと反応させてトルエン - 4 - スルホン酸 (R) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - フェニル - エチルエステルを得ることができ、これをシアン化カリウムと反応させて ((S) - 2 - シアノ - 1 - フェニル - エチル) - カルバミン酸ベンジルエステルを得ることができ、次いで適切な溶媒 (例えばメタノール) 中、触媒のパラジウムの存在下で水素を用いて脱保護して (S) - 3 - アミノ - 3 - フェニル - プロピオニトリルを得る。

30

【0031】

3 - メチル - 2 - フェニル - キノリン - 4 - カルボン酸を塩化チオニルと反応させて 3 - メチル - 2 - フェニル - キノリン - 4 - カルボニルクロリドを得ることができ、これを (S) - 3 - アミノ - 3 - フェニル - プロピオニトリルと反応させて N - ((S) - 2 - シアノ - 1 - フェニルエチル) - 3 - メチル - 2 - フェニルキノリン - 4 - カルボキシアミドを得ることができる。

40

【0032】

さらなる局面において、本発明は、原子の 1 つ又はそれ以上が同じ元素の放射性同位体である、本明細書に記載される化合物に関する。本発明のこの局面の特定の形態において、化合物はトリチウムで標識される。このような放射標識化合物は、放射標識出発物質を組み込むか、又はトリチウムの場合には、公知の方法により水素をトリチウムと交換することのいずれかにより合成される。公知の方法としては、(1) 求電子ハロゲン化、続いてトリチウム源の存在下でのハロゲンの還元、例えばパラジウム触媒の存在下でのトリチウ

50

ムガスを用いた水素添加反応、又は(2)トリチウムガス及び適切な有機金属（例えばパラジウム）触媒の存在下で行われる水素のトリチウムとの交換が挙げられる。

【0033】

トリチウムで標識された本発明の化合物は、NK-3受容体に結合してNK-3受容体のアゴニズム、部分的アゴニズム、又はアンタゴニズムにより活性を調節する新規な医薬用化合物の発見のために有用である。このようなトリチウム標識化合物は、NK-3受容体に結合するリガンドの結合を評価するためにこのような化合物の置き換えを測定するアッセイにおいて使用され得る。

【0034】

さらなる局面において、本発明は、放射性同位体の1つ又はそれ上の原子をさらに含む本明細書に記載される化合物に関する。本発明のこの局面の特定の形態において、化合物は放射性ハロゲンを含む。このような放射標識化合物は、公知の方法により放射標識出発物質を組み込むことにより合成される。本発明のこの局面の特定の実施態様は、放射性同位体が ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 又は ^{82}Br より選択されるものである。本発明のこの局面の最も特定の実施態様は、放射性同位体が ^{18}F であるものである。放射性同位体の1つ又はそれ以上の原子を含むこのような化合物は、陽電子放出断層撮影(PET)リガンドとして、ならびにNK3受容体の位置を決定するための他の用途及び技術のために有用である。

10

【0035】

化合物の治療用途：

別の局面において、本発明は本明細書に記載される式Iの化合物、並びに治療におけるこのような化合物の使用及び治療に有用な組成物における使用に関する。

20

【0036】

別の局面において、本発明は、NK-3受容体の作用を通して媒介される疾患の治療のための、本明細書に記載される化合物の使用を包含する。このような局面は、NK-3受容体の調節が有益である疾患又は状態の処置又は予防の方法であって、治療有効量の本発明のアンタゴニスト性化合物を、上記疾患又は状態に罹患した被験体に投与することを含む方法を包含する。

【0037】

本発明のこの局面の一実施態様は、障害が、抑うつ、不安、統合失調症、認知障害、精神病、肥満、炎症性疾患（過敏性腸症候群及び炎症性腸障害を含む）、嘔吐、子かん前症、慢性閉塞性肺疾患、（月経困難症、良性前立腺肥大、前立腺癌、又は精巣癌を含む）過剰のゴナドトロピン及び/又はアンドロゲンに関連する障害である障害の処置又は予防の方法であって、薬理的有効量の式Iの化合物をそれを必要とする患者に投与することを含む方法である。

30

【0038】

本発明のさらなる局面は、本発明の化合物、その鏡像異性体又はその薬学的に許容しうる塩の、NK-3受容体の調節が有益である疾患又は状態の処置又は予防における使用である。処置され得る特定の疾患及び状態は、抑うつ、不安、統合失調症、認知障害、精神病、肥満、炎症性疾患（過敏性腸症候群及び炎症性腸障害を含む）、嘔吐、子かん前症、慢性閉塞性肺疾患、（月経困難症、良性前立腺肥大、前立腺癌、又は精巣癌を含む）過剰のゴナドトロピン及び/又はアンドロゲンに関連する障害である。より特定の実施態様は、不安、抑うつ、統合失調症及び肥満の処置又は予防における化合物の使用を包含する。

40

【0039】

本発明のさらなる局面は、本発明の化合物、その鏡像異性体またはその薬学的に許容しうる塩の、本明細書中に記載される疾患又は状態の処置又は予防のための医薬の製造における使用である。本発明のこの局面の特定の実施態様は、抑うつ、不安、統合失調症、認知障害、精神病、肥満、炎症性疾患（過敏性腸症候群及び炎症性腸障害を含む）、嘔吐、子かん前症、慢性閉塞性肺疾患、（月経困難症、良性前立腺肥大、前立腺癌、又は精巣癌を含む）過剰のゴナドトロピン及び/又はアンドロゲンに関連する障害の処置又は予防の

50

ための医薬の製造における本発明の化合物の使用である。

【0040】

医薬組成物

本発明の化合物、その鏡像異性体及びその薬学的に許容しうる塩は、それら自体で、又は腸溶性若しくは非経口投与のための適切な医薬製剤の形態で使用され得る。本発明のさらなる局面によれば、好ましくは80質量%未満、そしてより好ましくは50質量%未満の本発明の化合物を、不活性な薬学的に許容しうる希釈剤、滑沢剤又は担体と混合して含む医薬組成物が提供される。

【0041】

希釈剤、滑沢剤及び担体の例は：

- 錠剤及び糖衣丸には：乳糖、デンプン、タルク、ステアリン酸；
- カプセル剤には：酒石酸又は乳糖；
- 注射剤には：水、アルコール、グリセリン、植物油；
- 坐剤には：天然若しくは硬化油又はロウである。

10

【0042】

このような医薬組成物を製造するための方法も提供され、この方法は、成分と一緒に混合若しくは調合すること、及び混合された成分を錠剤若しくは坐剤に形成すること、成分をカプセル中に封入すること又は成分を溶解して注射剤を形成することを含む。

【0043】

薬学的に許容しうる誘導体としては、溶媒和物及び塩が挙げられる。例えば、本発明の化合物は、酸、例えば従来薬学的に許容しうる酸（マレイン酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、酢酸、フマル酸、サリチル酸、クエン酸、乳酸、マンデル酸、酒石酸及びメタンサルホン酸）との酸付加塩を形成し得る。

20

【0044】

言及し得る式Iの化合物の酸付加塩としては、鉱酸の塩、例えば塩酸塩及び臭化水素酸塩；並びに有機酸と形成される塩、例えばギ酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、酒石酸塩、及びフマル酸塩が挙げられる。式Iの化合物の酸付加塩は、遊離塩基又はその塩、鏡像異性体若しくは保護された誘導体を、1当量又はそれ以上の適切な酸と反応させることにより形成され得る。この反応は、塩が不溶である溶媒若しくは媒体中、又は塩が可溶である溶媒、例えば水、ジオキサン、エタノール、テトラヒドロフラン若しくはジエチルエーテル、又は溶媒の混合物中で行われ得、これら溶媒は真空で又は凍結乾燥により除去され得る。この反応は複分解プロセスであり得、又はイオン交換樹脂上で行われてもよい。

30

【0045】

本明細書で述べられる使用、方法、医薬及び組成物については、使用される化合物の量及び投与される投薬量は、当然、使用される化合物、投与様式及び所望される処置により変化する。しかし、一般的には、本発明の化合物を約0.1mg～約20mg / (動物の体重1kg)の1日の投薬量で投与する場合に満足な結果が得られる。このような用量は、1日あたり1～4回の分割用量又は持続放出形態で与えられ得る。ヒトについては、総日用量は5mg～1,400mgの範囲であり、より好ましくは10mg～100mgであり、そして経口投与に適した単位投薬形態は、固体又は液体の医薬担体、滑沢剤及び希釈剤と混合された2mg～1,400mgの化合物を含む。

40

【0046】

本発明のいくつかの化合物は、互変異性体、鏡像異性体、立体異性体又は幾何異性体の形態で存在し得、これらの全てが本発明の範囲内に包含される。種々の光学異性体は、従来技術、例えば分別結晶、又はキラルHPLCを使用して化合物のラセミ混合物の分離により単離され得る。あるいは、個々の鏡像異性体は、適切な光学活性な出発物質の、ラセミ化を引き起こさない反応条件下での反応により作成され得る。

【0047】

本発明の例示的化合物は、スキーム1に記載される方法と類似の方法により製造され得

50

る。当業者は、多くの適切なアミン並びに酸塩化物及びカルボン酸を使用して、式Iとして本明細書に記載される主題の範囲内の化合物を形成し得ることを容易に理解する。

【実施例】

【0048】

例示化合物

例示の化合物及び方法は、理解の明確さのために説明及び例として本発明を記載する。しかしながら、当業者にとって、本発明の化合物、プロセス及び方法の教示を考慮すれば、本発明の精神又は範囲から逸脱することなくそれらに対して改変及び変更がなされ得ることは明らかだろう。

【0049】

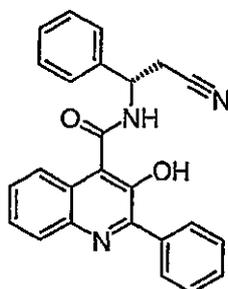
10

本発明の例示化合物1~15及び他の化合物は、本明細書に記載される方法と類似の方法により製造され得、及びスキーム1に示されるように、(R)-2-アミノ-2-フェニル-エタノールの代わりに代替の適切なアミン、そして3-メチル-2-フェニル-キノリン-4-カルボン酸の代わりに代替の適切なカルボン酸を使用することにより、式Iとして本明細書に記載される主題の範囲内の化合物を形成し得る。

【0050】

実施例1：N-((S)-2-シアノ-1-フェニルエチル)-3-ヒドロキシ-2-フェニルキノリン-4-カルボキシアミド

【化5】



20

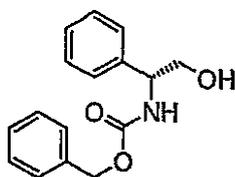
【0051】

この物質を以下のように製造した。

(a) ((R)-2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル)-カルバミン酸ベンジルエステル

30

【化6】



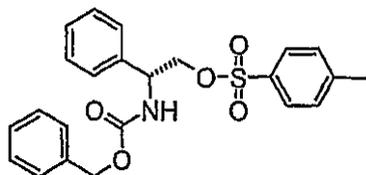
(R)-2-アミノ-2-フェニル-エタノール(3.0g、21.8mmol)及びトリエチルアミン(4.5mL、32.8mmol)の溶液を塩化メチレン(60mL)に溶解した。これにクロロギ酸ベンジル(3.4mL、24mmol)を加え、そして溶液を室温で終夜攪拌した。次いでこの溶液をpH7緩衝液で洗浄し、有機層を濃縮し(MgSO₄)そして塩化メチレン中1-5%メタノールのグラジエントを使用するフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製して生成物を白色固体として得た(3.2g)。

40

【0052】

(b) トルエン-4-スルホン酸 (R)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-フェニル-エチルエステル

【化7】



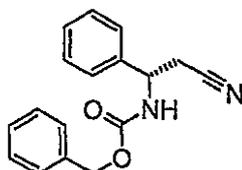
((R)-2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル)-カルバミン酸ベンジルエステル(1.0 g、3.7mmol)及びトリエチルアミン(771 μ L、5.5mmol)の溶液を塩化メチレンに溶解した。これに塩化トシル(1.05 g、5.5mmol)を加え、そして混合物を終夜室温で撹拌した。次の日に溶液を10%クエン酸で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濃縮し、そして塩化メチレン中50%ヘキサンから100%塩化メチレンのグラジエントを使用するフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製して生成物(1.3 g)を白色固体として得た。

10

【0053】

(c) ((S)-2-シアノ-1-フェニル-エチル)-カルバミン酸ベンジルエステル

【化8】



20

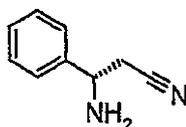
トルエン-4-スルホン酸 (R)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-フェニル-エチルエステル(2.8 g、6.6mmol)のDMSO(30mL)溶液にシアン化カリウム(1.28 g、20mmol)を加え、そしてこの混合物を45℃で6時間撹拌した。この混合物を水及びジエチルエーテルで希釈し、抽出し、乾燥し(MgSO₄)そして50%塩化メチレン/ヘキサンから始まって45%塩化メチレン、45%ヘキサン、及び10%酢酸エチルで終わる溶媒グラジエント混合物を使用するフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製して生成物を白色固体として得た(1.6 g)。

30

【0054】

(d) (S)-3-アミノ-3-フェニル-プロピオニトリル

【化9】



((S)-2-シアノ-1-フェニル-エチル)-カルバミン酸ベンジルエステル(770mg)、炭素担持10%パラジウム(DeGussa type)(100mg)のメタノール(10mL)中の混合物を水素(1気圧)下で2時間撹拌した。触媒をろ過により除去し、そして濾液を濃縮して生成物を透明な油状物(514mg)として得た。

40

【0055】

(e) N-((S)-2-シアノ-1-フェニルエチル)-3-ヒドロキシ-2-フェニルキノリン-4-カルボキサミド

3-ヒドロキシ-2-フェニルキノリン-4-カルボン酸(272mg、1.0mmol)及びトリエチルアミン(286 μ L、2.1mmol)の酢酸エチル(30mL)溶液に塩化チオニル(55 μ L、0.75mol)を加え、そしてこの混合物を45分間撹拌した。混合物に(S)-3-アミノ-3-フェニル-プロピオニトリル(1a)(100mg、0.68mmol)を加えた。温度を40℃に上げて、撹拌を3時間継続し、次いでこの混合物を室温まで放冷させて、撹拌を12時間継続した。この混合物を減圧下で濃縮し、塩化メチレンに再溶解し、pH7緩衝液で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)そして塩化メチレン中0.5~5%メタノールのグラジエントを使用するフラッシュシリカクロマ

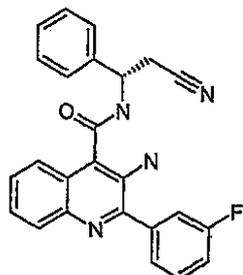
50

トグラフィーにより精製して生成物を黄色粉末として得た(58mg)。¹H NMR (300 MHz、DMS O) 9.85 (s, 1H)、9.52 (d, J = 7.6 Hz、1H)、8.00 - 7.95 (m, 3H)、7.72 (d, J = 8.1 Hz、1H)、7.59 - 7.34 (m, 10H)、5.56 (q, J = 7.5 Hz、1H)、3.17 - 3.11 (m, 2H) ; m/z 394.1。 HRMS m/z 394.1506、C₂₅H₁₉N₃O₂についての計算値 394.1555。

【0056】

実施例2. 3-アミノ-N-[(S)-2-シアノ-1-1-フェニルエチル]-2-(3-フルオロフェニル)キノリン-4-カルボキサミド(2)

【化10】

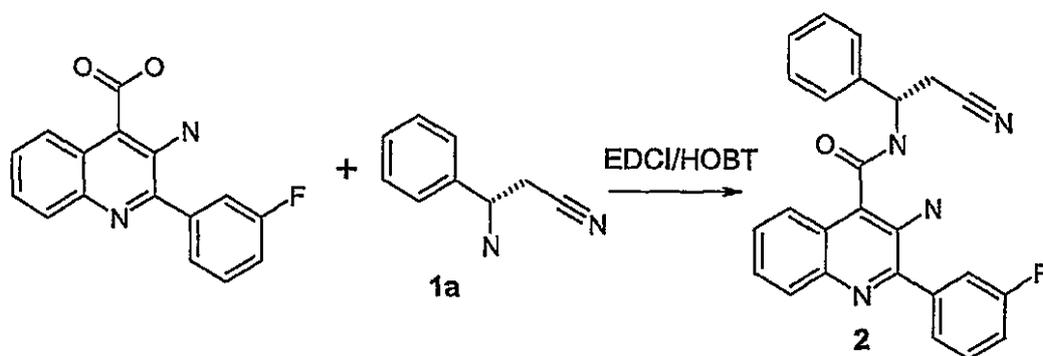


10

【0057】

実施例2の化合物を、以下のスキームに従って製造した:

【化11】



20

【0058】

3-アミノ-2-(3-フルオロフェニル)キノリン-4-カルボン酸(56.4mg、0.2mmol)、H OBT水和物(46.3mg、0.3mmol)、4-メチルモルホリン(55 μl、0.3mmol)のテトラヒドロフラン(11ml)溶液にEDC(57.9mg、0.3mmol)を室温にてN₂下で加えた。次いで(S)-3-アミノ-3-フェニルプロパニトリル(1a)(29.2mg、0.2mmol)を加え、そして反応混合物を室温で3.0時間攪拌した。全ての溶媒を真空で除去し、そして残留物を酢酸エチルと10%炭酸水素ナトリウム水溶液との間で分配した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで真空で濃縮した。残留物を15-25%酢酸エチル/ヘキサンで溶出するクロマトグラフィーにより精製して表題化合物(35mg、43%)を固体として得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) (3.05 (d, 1H)、3.31 (d, 1H)、4.9 (b, 2H)、5.6 (q, 1H)、6.99 (m, 1H)、7.08 (m, 1H)、7.12 (m, 2H)、7.21 (m, 2H)、7.33 (m, 1H)、7.52 (m, 1H)、7.57 (m、1H)、7.70 (m, 1H)、7.76 (m, 1H)、7.99 (m, 1H)、8.0 (m, 1H)、8.97 (m, 1H)。 MS APCI、m/z = 411 (M+1)。 LCMS: 2.12分。

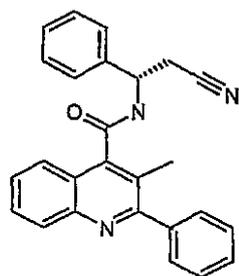
30

40

【0059】

実施例3. N-[(1S)-2-シアノ-1-フェニルエチル]-3-メチル-2-フェニルキノリン-4-カルボキサミド(3)

【化 1 2】

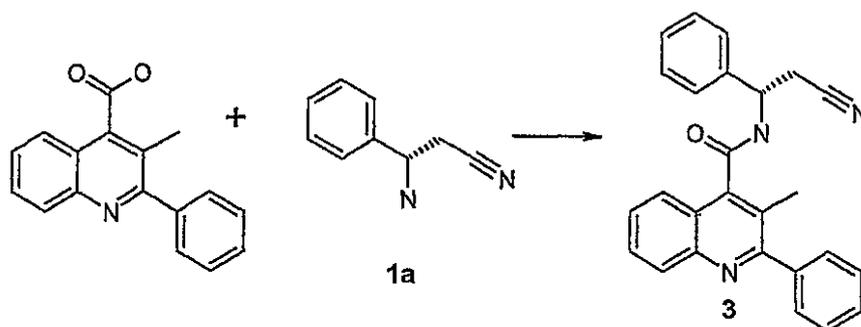


【 0 0 6 0】

10

実施例 3 の化合物を以下のスキームに従って製造した：

【化 1 3】



20

【 0 0 6 1】

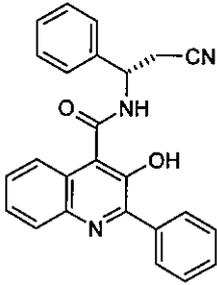
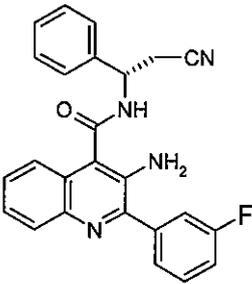
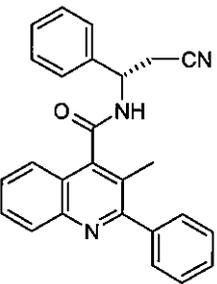
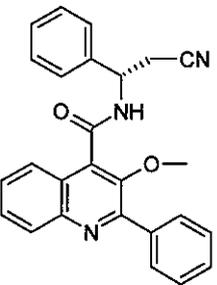
この化合物を、(S)-3-アミノ-3-フェニル-プロピオニトリル (1a) を 3-メチル-2-フェニル-キノリン-4-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-2-フェニル-キノリン-4-カルボン酸の代わりに) と反応させることにより、N-[(1S)-2-シアノ-1-フェニルエチル]-3-ヒドロキシ-2-フェニルキノリン-4-カルボキサミド (1) について記載される手順に従って製造した。¹H NMR (300 MHz, DMSO) 9.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.58 - 7.37 (m, 14H)、5.61 (s, 1H)、3.20 - 3.01 (m, 2H)、2.16 (s, 3H)。HRMS m/z 392.1733、C₂₆H₂₁N₃O₂ についての計算値 392.1763。

30

【 0 0 6 2】

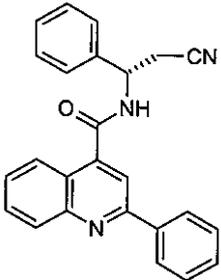
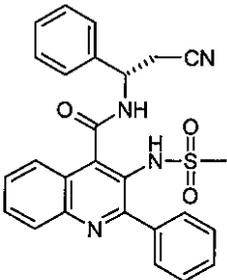
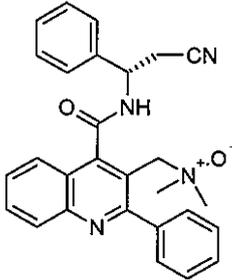
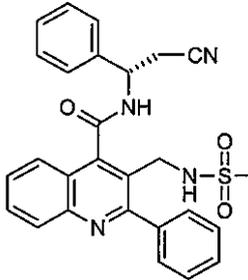
【表 1】

表 1

| 実施例 | 構造 | 名称 | |
|-----|---|--|----|
| 1 |  | N-((S)-2-シアノ-1-フェニルエチル)-3-ヒドロキシ-2-フェニルキノリン-4-カルボキサミド | 10 |
| 2 |  | 3-アミノ-N-[(S)-2-シアノ-1-フェニルエチル]-2-(3-フルオロフェニル)キノリン-4-カルボキサミド | 20 |
| 3 |  | N-((S)-2-シアノ-1-フェニルエチル)-3-メチル-2-フェニルキノリン-4-カルボキサミド | 30 |
| 4 |  | N-((S)-2-シアノ-1-フェニルエチル)-3-メトキシ-2-フェニルキノリン-4-カルボキサミド | 40 |

【表 2】

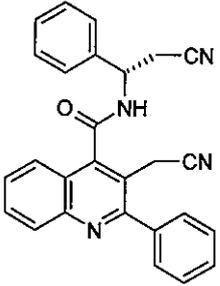
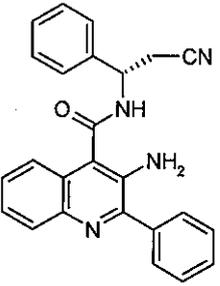
(表 1 続き)

| | | | |
|---|---|--|----|
| 5 |  | N-((S)-2-シアノ-1-フェニルエチル)-2-フェニルキノリン-4-カルボキシアミド | 10 |
| 6 |  | N-((S)-2-シアノ-1-フェニルエチル)-3-(メチルスルホンアミド)-2-フェニルキノリン-4-カルボキシアミド | 20 |
| 7 |  | 1-(4-((S)-2-シアノ-1-フェニルエチルカルバモイル)-2-フェニルキノリン-3-イル)-N,N-ジメチルメタンアミンオキシド | 30 |
| 8 |  | N-((S)-2-シアノ-1-フェニルエチル)-3-(メチルスルホンアミドメチル)-2-フェニルキノリン-4-カルボキシアミド | 40 |

【 0 0 6 4 】

【表 3】

(表 1 続き)

| | | | |
|----|---|--|----|
| 10 |  | N-((S)-2-シアノ-1-フェニルエチル)-3-(シアノメチル)-2-フェニルキノリン-4-カルボキシアミド | 10 |
| 11 |  | 3-アミノ-N-((S)-2-シアノ-1-フェニルエチル)-2-フェニルキノリン-4-カルボキシアミド | 20 |

【 0 0 6 5 】

生物学的試験

NK - 3受容体結合活性:

一般に、NK - 3r結合活性は、Krause et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 310 - 315, 1997)に記載されるように行われるアッセイを使用して評価し得る。NK - 3r相補DNAを、標準的手順を使用してヒト視床下部RNAからクローン化する。受容体cDNAを、チャイニーズハムスター卵巣細胞株にトランスフェクトされた適切な発現ベクターに挿入し、そして安定に発現しているクローン細胞株を単離し、特徴付けし、そして実験に使用し得る。

当業者に公知の技術により組織培養培地で細胞を培養し、そして低速遠心分離により回収し得る。細胞ペレットをホモジナイズし、全細胞膜を高速遠心分離により単離し、そして緩衝化生理食塩水に懸濁し得る。一般に、受容体結合アッセイは、適切な量の精製した膜調製物を¹²⁵I - メチルPhe7 - ニューロキニン Bと共に、試験化合物の存在下又は不在下でインキュベートすることにより行われ得る。膜タンパク質を急速ろ過により採取し得、そして放射活性をプレートシンチレーションカウンターで定量し得る。適切なコントロールの使用により特異的結合から非特異的結合を消去し得、発現した受容体に対する化合物の親和性は、異なる濃度の化合物を使用することにより決定し得る。

【 0 0 6 6 】

クローン化したNK - 3受容体でトランスフェクトされたCHO細胞からの膜の調製:

ヒトNK - 3受容体遺伝子を、他のヒトNK受容体について記載された方法(Aharony et al., Mol. Pharmacol. 45:9 - 19, 1994; Caccese et al., Neuropeptides 33, 239 - 243, 1999)と類似の方法を使用してクローン化した。クローン化したNK - 3受容体のDNA配列は、公開されている配列(Buell et al., FEBS Letts. 299,90 - 95, 1992; Huang et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 184,966 - 972, 1992)と異なり、コード配列のヌクレオチド1320にサイレントな単一T>C塩基変化を有する。この変化はサイレントなので、クローン化遺伝子は、公開されている配列と同一のコード化NK - 3受容体タンパク質についての一次アミノ酸配列を生じる。受容体 cDNAを使用して、標準的方法を使用してCHO - K1細胞をトランスフェクトし、受容体を安定に発現しているクローンを単離し、そして特徴付け

した。これらの細胞からの原形質膜を公開されているように調製した(Aharony et al., 1994)。

細胞を採取し、そして遠心分離して培地を除去した。細胞ペレットを、50mM Tris - HCl (pH 7.4)、120mM NaCl、5 mM KCl、10mM EDTA及びプロテアーゼ阻害剤(0.1mg/ml ダイズトリプシン阻害剤、及び1mMヨードアセトアミド)からなる緩衝液中でホモジナイズした(Brinkman Polytron、氷上で3回の15秒バースト(bursts))。ホモジネートを1000xgで10分間4にて遠心分離して細胞残屑を除去した。ペレットをホモジナイズ緩衝液で1回洗浄した。上清を合わせ、40,000xgで20分間4にて遠心分離した。膜含有ペレットを前と同じようにPolytronを用いてホモジナイズした。懸濁液を40,000xgで20分間4にて遠心分離し、ペレットを緩衝液(20mM HEPES、pH7.4、3mM MgCl₂、30mM KCl、及び100µM thi orphanを含有)に懸濁させ、そしてタンパク質濃度を決定した。次いで膜懸濁液を、0.02% BSAを含有する緩衝液で3mg/mlに希釈し、そして急速冷凍した。サンプルを、使用するまで-80で保存した。

10

【0067】

NK - 3受容体結合活性についてのアッセイ:

[¹²⁵I] - MePhe7 - NKBを用いる受容体結合アッセイ法を、Aharony et al., J. Pharmacol. Exper. Ther., 274:1216 - 1221, 1995により記載される方法から変更した。

競合実験を、膜(2µgタンパク質/反応)、試験された競合物(competitors)及び[¹²⁵I] - MePhe7NKB(0.2nM)を含有する0.2mLアッセイ緩衝液(50mM Tris - HCl、4mM MnCl₂、10µM thiorhan、pH 7.4)で行った。標識していない相同リガンド(0.5µM)を使用して、非特異的結合を規定した。インキュベーションを25で90分間行った。受容体結合リガンドをPackard Harvesterで真空ろ過により、0.5% BSAに予め浸したGF/Cプレート上に単離した。プレートを0.02M Tris、pH 7.4で洗浄した。平衡結合定数(K_D及びK_i)、受容体密度(Bmax)、及び統計分析の計算を、GraphPad Prism又はIDBS XLfitソフトウェアを使用して以前に公開された(Aharony et al., 1995)ように行った。

20

【0068】

NK - 3機能的活性:

一般に、NK - 3機能的活性は、安定なNK - 3r発現細胞株においてカルシウム動員アッセイを使用することにより評価され得る。メチルPhe7 - ニューロキニンBアゴニストにより誘発されたカルシウム動員は、FLIPR(Molecular Devices)機器を使用して製造者により記載される方法でモニタリングされ得る。アゴニストを細胞に加え、そして蛍光応答を5分まで連続して記録し得る。アンタゴニストの作用は、メチルPhe7 - ニューロキニンBアゴニストの投与の前に細胞をプレインキュベートすることにより評価し得る。アゴニストの作用は、このような系におけるそれら固有の活性を観察することにより評価し得る。

30

【0069】

NK - 3機能的活性についてのアッセイ:

NK - 3受容体を発現しているCHO細胞を、成長培地(Ham's F12培地、10% FBS、2mM L - グルタミン、及び50mg/ml ハイグロマイシンB)中で維持した。アッセイの1日前に細胞を384 - ウェルプレートに2mM L - グルタミンを含むUltraculture培地(Cambrex Bio Science)中に分配して、70 - 90%のコンフルエンスに到達させた。NK - 3受容体誘発カルシウム動員を定量するために、細胞を最初にハクス平衡塩溶液、15mM HEPES、及び2.5mM プロベネシド、pH7.4からなるアッセイ緩衝液で洗浄した。次いで細胞にアッセイ緩衝液中のFluo4/AM色素(4.4µM)を取り込ませた。細胞を1時間インキュベートし、次いでアッセイ緩衝液で洗浄し、0.02 - 300nMのセンクチドに暴露し、そして蛍光応答をFLIPR機器(Molecular Devices Corporation)を使用して記録した。アゴニスト応答のアンタゴニズムを定量するために、細胞を様々な濃度の試験化合物と共に2 - 20分間プレインキュベートし、次いで2nMのセンクチド(単独で約70%最大カルシウム応答を惹起する濃度)に暴露した。得られたデータをXLfitソフトウェア(IDBS製造者)を使用して解析し、EC50値及びIC50値を決定した。

40

【 国際調査報告 】

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/001067

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER | | |
|---|--|-----------------------|
| IPC: see extra sheet According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED | | |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) | | |
| IPC: C07D, A61K, A61P | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| SE,DK,FI,NO classes as above | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) | | |
| EPO-INTERNAL, WPI DATA, CHEM ABS DATA | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | WO 9532948 A1 (SMITHKLINE BEECHAM FARMACEUTICI S.P.A.), 7 December 1995 (07.12.1995), page 32 - page 34; ex. 28,34 -- | 1-16 |
| X | WO 9719926 A1 (SMITHKLINE BECHAM S.P.A.), 5 June 1997 (05.06.1997) -- ----- | 1-16 |
| <input 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 | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention | |
| "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date | "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone | |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art | |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | "&" document member of the same patent family | |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | | |
| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report | |
| 28 December 2006 | 15-01-2007 | |
| Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86 | Authorized officer Anna Sjölund/Els Telephone No. +46 8 782 25 00 | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/001067

International patent classification (IPC)

C07D 215/52 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/001067

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.: 8-9, 11-12
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 8-9, 11-12 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic
.../...
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/001067

Box II.1

methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for this these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

25/11/2006

 International application No.
 PCT/SE2006/001067

| | | | | | | | |
|----|---------|----|------------|----|------------|-----|------------|
| WO | 9532948 | A1 | 07/12/1995 | AP | 578 | A | 26/03/1997 |
| | | | | AP | 9500745 | D | 00/00/0000 |
| | | | | AT | 246677 | T | 15/08/2003 |
| | | | | AT | 273959 | T | 15/09/2004 |
| | | | | AU | 699319 | B | 03/12/1998 |
| | | | | AU | 1216299 | A | 25/03/1999 |
| | | | | AU | 2616495 | A | 21/12/1995 |
| | | | | BG | 64004 | B | 30/09/2003 |
| | | | | BG | 101008 | A | 29/08/1997 |
| | | | | BG | 103181 | A | 30/09/1999 |
| | | | | BR | 9507788 | A | 23/09/1997 |
| | | | | CA | 2191352 | A,C | 07/12/1995 |
| | | | | CA | 2257662 | A,C | 07/12/1995 |
| | | | | CN | 1092642 | B,C | 16/10/2002 |
| | | | | CN | 1156451 | A | 06/08/1997 |
| | | | | CN | 1276211 | A | 13/12/2000 |
| | | | | CN | 1428145 | A | 09/07/2003 |
| | | | | CZ | 291476 | B | 12/03/2003 |
| | | | | CZ | 9603470 | A | 15/10/1997 |
| | | | | DE | 69531458 | D,T | 05/08/2004 |
| | | | | DE | 69533408 | D,T | 08/09/2005 |
| | | | | DK | 804419 | T | 24/11/2003 |
| | | | | DZ | 1889 | A | 17/02/2002 |
| | | | | EP | 0804419 | A,B | 05/11/1997 |
| | | | | SE | 0804419 | T3 | |
| | | | | EP | 0940391 | A,B | 08/09/1999 |
| | | | | SE | 0940391 | T3 | |
| | | | | ES | 2204952 | T | 01/05/2004 |
| | | | | ES | 2227769 | T | 01/04/2005 |
| | | | | FI | 115052 | B | 28/02/2005 |
| | | | | FI | 964712 | A | 23/01/1997 |
| | | | | FI | 990268 | A | 10/02/1999 |
| | | | | HK | 1003884 | A | 00/00/0000 |
| | | | | HK | 1024469 | A | 06/05/2005 |
| | | | | HU | 76286 | A | 28/07/1997 |
| | | | | HU | 9603262 | D | 00/00/0000 |
| | | | | HU | 9900343 | D | 00/00/0000 |
| | | | | IL | 113844 | A | 17/05/2005 |
| | | | | IL | 126806 | D | 00/00/0000 |
| | | | | IL | 128220 | D | 00/00/0000 |
| | | | | IL | 139301 | D | 00/00/0000 |
| | | | | IT | MI941099 | A | 27/11/1995 |
| | | | | JP | 3664492 | B | 29/06/2005 |
| | | | | JP | 10500697 | T | 20/01/1998 |
| | | | | JP | 2000026314 | A | 25/01/2000 |
| | | | | JP | 2002179594 | A | 26/06/2002 |
| | | | | JP | 2005068155 | A | 17/03/2005 |
| | | | | MA | 23560 | A | 00/00/0000 |
| | | | | NO | 307783 | B | 29/05/2000 |
| | | | | NO | 965036 | A | 24/01/1997 |
| | | | | NO | 991813 | A | 24/01/1997 |
| | | | | NZ | 287442 | A | 27/05/1998 |
| | | | | NZ | 329979 | A | 28/07/2000 |
| | | | | OA | 10592 | A | 27/08/2002 |
| | | | | PL | 186075 | B | 31/10/2003 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

25/11/2006

International application No.

PCT/SE2006/001067

| | | | | | | | | | | |
|----|---------------|------------|------------|----|----------------|------------|------------|----|-----------|------------|
| WO | 9532948 | A1 | 07/12/1995 | PL | 186665 B | 27/02/2004 | | | | |
| | | | | PL | 317381 A | 01/04/1997 | | | | |
| | | | | PT | 804419 T | 31/12/2003 | | | | |
| | | | | PT | 940391 T | 31/12/2004 | | | | |
| | | | | RO | 114445 A,B | 30/04/1999 | | | | |
| | | | | RU | 2155754 C | 10/09/2000 | | | | |
| | | | | SI | 804419 T | 29/02/2004 | | | | |
| | | | | SI | 940391 T | 31/12/2004 | | | | |
| | | | | SK | 4799 A | 11/06/1999 | | | | |
| | | | | SK | 151496 A | 09/07/1997 | | | | |
| | | | | SK | 282721 B | 06/11/2002 | | | | |
| | | | | SK | 282722 B | 06/11/2002 | | | | |
| | | | | TW | 427977 B | 00/00/0000 | | | | |
| | | | | TW | 533199 B | 00/00/0000 | | | | |
| | | | | US | 5811553 A | 22/09/1998 | | | | |
| | | | | US | 6608083 B | 19/08/2003 | | | | |
| | | | | US | 20030236281 A | 25/12/2003 | | | | |
| | | | | US | 20050096316 A | 05/05/2005 | | | | |
| | | | | US | 20060160846 A | 20/07/2006 | | | | |
| | | | | ZA | 9504269 A | 14/05/1996 | | | | |
| | | | | IT | 237026 Y | 31/08/2000 | | | | |
| | | | | IT | 1293558 B | 01/03/1999 | | | | |
| | | | | IT | MI950494 A,U,V | 16/09/1996 | | | | |
| | | | | WO | 9719926 | A1 | 05/06/1997 | AP | 9801238 D | 00/00/0000 |
| | | | | | | | | AU | 1031897 A | 19/06/1997 |
| BG | 102557 A | 31/03/1999 | | | | | | | | |
| BR | 9611757 A | 06/04/1999 | | | | | | | | |
| CA | 2238328 A | 05/06/1997 | | | | | | | | |
| CN | 1207729 A | 10/02/1999 | | | | | | | | |
| CZ | 9801580 A | 14/10/1998 | | | | | | | | |
| DZ | 2128 A | 26/10/2002 | | | | | | | | |
| EA | 1771 B | 00/00/0000 | | | | | | | | |
| EP | 1019377 A | 19/07/2000 | | | | | | | | |
| HU | 9901016 A | 28/03/2000 | | | | | | | | |
| IL | 124418 D | 00/00/0000 | | | | | | | | |
| IT | 1276171 B | 27/10/1997 | | | | | | | | |
| IT | MI952462 A | 26/05/1997 | | | | | | | | |
| JP | 2000513325 T | 10/10/2000 | | | | | | | | |
| MA | 24011 A | 00/00/0000 | | | | | | | | |
| NO | 311213 B | 29/10/2001 | | | | | | | | |
| NO | 982333 A | 22/07/1998 | | | | | | | | |
| OA | 11011 A | 06/03/2003 | | | | | | | | |
| PL | 326928 A | 09/11/1998 | | | | | | | | |
| SK | 66898 A | 02/12/1998 | | | | | | | | |
| TR | 9800883 T | 00/00/0000 | | | | | | | | |
| TW | 409123 B | 00/00/0000 | | | | | | | | |
| US | 20020068827 A | 06/06/2002 | | | | | | | | |
| ZA | 9609811 A | 22/05/1998 | | | | | | | | |
| ID | 16747 A | 00/00/0000 | | | | | | | | |
| IT | 1307330 B | 30/10/2001 | | | | | | | | |
| IT | MI961688 A | 02/02/1998 | | | | | | | | |
| NZ | 323388 A | 28/01/2000 | | | | | | | | |

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 25/28 | (2006.01) | A 6 1 P 25/28 | |
| A 6 1 P 3/04 | (2006.01) | A 6 1 P 3/04 | |
| A 6 1 P 29/00 | (2006.01) | A 6 1 P 29/00 | |
| A 6 1 P 1/00 | (2006.01) | A 6 1 P 1/00 | |
| A 6 1 P 1/08 | (2006.01) | A 6 1 P 1/08 | |
| A 6 1 P 11/00 | (2006.01) | A 6 1 P 11/00 | |
| A 6 1 P 5/24 | (2006.01) | A 6 1 P 5/24 | |
| A 6 1 P 5/26 | (2006.01) | A 6 1 P 5/26 | |
| A 6 1 P 15/00 | (2006.01) | A 6 1 P 15/00 | |
| A 6 1 P 13/08 | (2006.01) | A 6 1 P 13/08 | |
| A 6 1 P 35/00 | (2006.01) | A 6 1 P 35/00 | |

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, 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 ジェフリー・エス・アルバート
アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7 . コンコードパイク 1 8 0 0 . アストラゼネカ・ウィルミントン
- (72)発明者 クリストバル・アルハムブラ
アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7 . コンコードパイク 1 8 0 0 . アストラゼネカ・ウィルミントン
- (72)発明者 ジェイムズ・カン
アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7 . コンコードパイク 1 8 0 0 . アストラゼネカ・ウィルミントン
- (72)発明者 ジェラード・エム・ケーター
アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7 . コンコードパイク 1 8 0 0 . アストラゼネカ・ウィルミントン
- (72)発明者 トマス・アール・シンプソン
アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7 . コンコードパイク 1 8 0 0 . アストラゼネカ・ウィルミントン
- (72)発明者 ジェイムズ・ウッズ
アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7 . コンコードパイク 1 8 0 0 . アストラゼネカ・ウィルミントン
- (72)発明者 ヤン・リー
アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7 . コンコードパイク 1 8 0 0 . アストラゼネカ・ウィルミントン
- F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC28 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA12
ZA15 ZA18 ZA59 ZA70 ZA81 ZB26 ZC42