

(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2019-524652

(P2019-524652A)

(43) 公表日 令和1年9月5日(2019.9.5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 487/04 (2006.01)</b>	C07D 487/04 146	4C050
<b>A61K 31/519 (2006.01)</b>	C07D 487/04 CSP	4C085
<b>A61P 1/02 (2006.01)</b>	A61K 31/519	4C086
<b>A61P 1/16 (2006.01)</b>	A61P 1/02	
<b>A61P 3/10 (2006.01)</b>	A61P 1/16	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 33 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-565321 (P2018-565321)  
 (86) (22) 出願日 平成29年6月20日 (2017.6.20)  
 (85) 翻訳文提出日 平成30年12月13日 (2018.12.13)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2017/064992  
 (87) 国際公開番号 W02018/015088  
 (87) 国際公開日 平成30年1月25日 (2018.1.25)  
 (31) 優先権主張番号 16175915.4  
 (32) 優先日 平成28年6月23日 (2016.6.23)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 欧州特許庁 (EP)

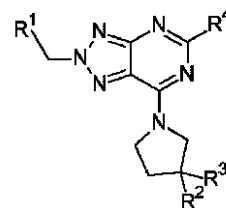
(71) 出願人 591003013  
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー  
 F. HOFFMANN-LA ROCH  
 E AKTIENGESELLSCHAFT  
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・  
 グレンツアーヘルストラッセ124  
 (74) 代理人 110001508  
 特許業務法人 津国  
 (72) 発明者 ゴッピ, ルカ  
 スイス国、4070 バーゼル、グレンツ  
 アッハーシュトラッセ 124、ツュー/  
 オー・エフ. ホフマン-ラ・ロシュ・アー  
 ゲー

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】新規 [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-d] ピリミジン誘導体

## (57) 【要約】

本発明は、式 (I) [式中、R<sup>1</sup> ~ R<sup>4</sup> は、本明細書および特許請求の範囲に定義されるとおりである] で示される化合物に関する。式 (I) で示される化合物は、医薬として使用され得る。



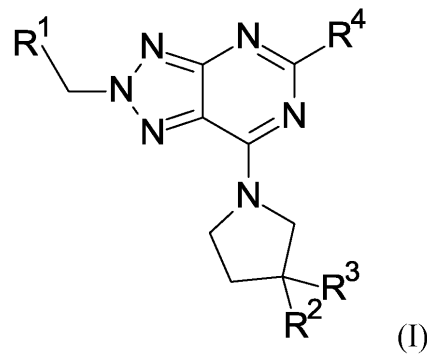
(I)

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I)

## 【化 20】



10

[式中、

R<sup>1</sup> は、フェニルおよび [ 1 , 2 , 5 ] オキサジアゾリルから選択される環であり、ここで、前記環は、ハロスルホニル、ハロスルホニルアルキル、イソチオシアナトアルキル、イソチオシアナト、アミノアルキルジスルファニルアルキル、ヒドロキシアニルジスルファニルアルキル、ヒドロキシアニルジスルファニル、アミノアルキルジスルファニル、ハロゲンおよびアルキルから選択される 1 つの置換基で置換されており、かつ、場合により、シアノでさらに置換されており；

20

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオヒドロキシル、チオヒドロキシアゼチジニル、アジド、イソチオシアナトおよびアルキルジスルファニルから選択されるが；

但し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> の少なくとも 1 つは、スルホニル、イソチオシアナト、ジスルファニル、チオヒドロキシルまたはアジドを含む基であり；そして

R<sup>4</sup> は、アルキルまたはフェニルハロアルキルである]

で示される化合物またはその薬学的に許容し得る塩もしくはエステル。

## 【請求項 2】

R<sup>1</sup> がフェニルおよび [ 1 , 2 , 5 ] オキサジアゾリルから選択される環であり、ここで、前記環が、フルオロスルホニル、フルオロスルホニルメチル、イソチオシアナトメチルおよびイソチオシアナトから選択される 1 つの置換基で置換されており、かつ、場合により、シアノでさらに置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

30

## 【請求項 3】

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が独立して、水素、ヒドロキシルおよびハロゲンから選択される、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

R<sup>2</sup> が水素であり、そして、R<sup>3</sup> がヒドロキシルであるか、または、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が共に同時にフルオロである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

40

## 【請求項 5】

以下から選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物：

2 - ( { 5 - tert - ブチル - 7 - [ ( 3 S ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ] - 2 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - d ] ピリミジン - 2 - イル } メチル ) ベンゼン - 1 - スルホニルフルオリド；

( 2 - { [ 5 - tert - ブチル - 7 - ( 3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル ) - 2 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] メチル } フェニル ) メタンスルホニルフルオリド；

( 3 S ) - 1 - ( 5 - tert - ブチル - 2 - { [ 2 - ( イソチオシアナトメチル ) フェニル ] メチル } - 2 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - d ] ピリミジン - 7 - イル )

50

ピロリジン - 3 - オール；

5 - tert - ブチル - 7 - ( 3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル ) - 2 - [ ( 2 - イソチオシアナトフェニル ) メチル ] - 2 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - d ] ピリミジン；

2 - { [ 5 - tert - ブチル - 7 - ( 3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル ) - 2 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] メチル } ベンゼン - 1 - スルホニルフルオリド；

5 - tert - ブチル - 7 - ( 3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル ) - 2 - { [ 2 - ( イソチオシアナトメチル ) フェニル ] メチル } - 2 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - d ] ピリミジン；および

2 - [ [ 5 - tert - ブチル - 7 - ( 3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル ) トリアゾロ [ 4 , 5 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] メチル ] - 3 - エチニルベンゼンスルホニルフルオリド。

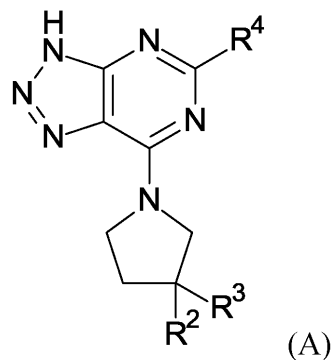
【請求項 6】

2 - { [ 5 - tert - ブチル - 7 - ( 3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル ) - 2 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] メチル } ベンゼン - 1 - スルホニルフルオリドである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物の製造のためのプロセスであって、式 ( A )

【化 2 1】



で示される化合物を、 $R^1 - CH_2 - X$  および塩基の存在下、または  $R^1 - CH_2 - OH$  の存在下、光延条件下で反応させることを含むプロセス [ 式中、 $R^1 \sim R^4$  は、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に定義した通りであり、そして、 $X$  は、ハロゲンまたはスルホナートである ]。

【請求項 8】

請求項 7 のプロセスに従って製造される場合の、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

治療活性物質としての使用のための、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物と治療上不活性な担体とを含む医薬組成物。

【請求項 11】

疼痛、神経障害性疼痛、アテローム性動脈硬化症、加齢黄斑変性症、糖尿病性網膜症、緑内障、糖尿病、炎症、炎症性腸疾患、虚血 - 再灌流傷害、急性肝不全、肝線維症、肺線維症、腎線維症、全身性線維症、急性同種移植拒絶反応、慢性同種移植腎症、糖尿病性腎症、糸球体腎症、心筋症、心不全、心筋虚血 / 梗塞、全身性硬化症、熱傷、火傷、肥厚性癩痕、ケロイド、歯肉炎、発熱、肝硬変もしくは腫瘍、骨量の制御、神経変性、卒中、一

10

20

30

40

50

過性脳虚血発作、ブドウ膜炎、喘息、骨粗鬆症、精神疾患、精神病、オンコロジー、脳炎、マラリア、アレルギー、免疫学的障害、関節炎、消化管障害、関節リウマチまたはアレルギーの治療または予防のための医薬の調製のための、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 1 2】

疼痛、神経障害性疼痛、アテローム性動脈硬化症、加齢黄斑変性症、糖尿病性網膜症、緑内障、糖尿病、炎症、炎症性腸疾患、虚血 - 再灌流傷害、急性肝不全、肝線維症、肺線維症、腎線維症、全身性線維症、急性同種移植拒絶反応、慢性同種移植腎症、糖尿病性腎症、糸球体腎症、心筋症、心不全、心筋虚血 / 梗塞、全身性硬化症、熱傷、火傷、肥厚性癩痕、ケロイド、歯肉炎、発熱、肝硬変もしくは腫瘍、骨量の制御、神経変性、卒中、一過性脳虚血発作、ブドウ膜炎、喘息、骨粗鬆症、精神疾患、精神病、オンコロジー、脳炎、マラリア、アレルギー、免疫学的障害、関節炎、消化管障害、関節リウマチまたはアレルギーの治療または予防における使用のための、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 1 3】

疼痛、神経障害性疼痛、アテローム性動脈硬化症、加齢黄斑変性症、糖尿病性網膜症、緑内障、糖尿病、炎症、炎症性腸疾患、虚血 - 再灌流傷害、急性肝不全、肝線維症、肺線維症、腎線維症、全身性線維症、急性同種移植拒絶反応、慢性同種移植腎症、糖尿病性腎症、糸球体腎症、心筋症、心不全、心筋虚血 / 梗塞、全身性硬化症、熱傷、火傷、肥厚性癩痕、ケロイド、歯肉炎、発熱、肝硬変もしくは腫瘍、骨量の制御、神経変性、卒中、一過性脳虚血発作、ブドウ膜炎、喘息、骨粗鬆症、精神疾患、精神病、オンコロジー、脳炎、マラリア、アレルギー、免疫学的障害、関節炎、消化管障害、関節リウマチまたはアレルギーの治療または予防のための方法であって、それを必要とする患者に有効量の請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に定義した通りの化合物を投与することを含む方法。

20

【請求項 1 4】

C B 2 受容体の検出またはイメージングのための、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 1 5】

本明細書上記の通りの発明。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

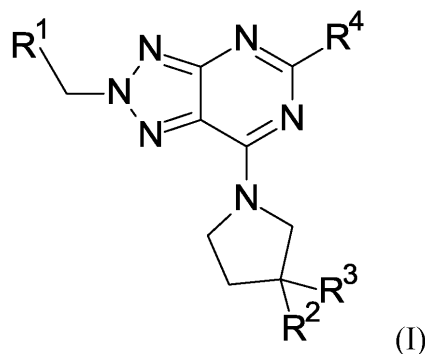
【0001】

本発明は、2型カンナビノイド(CB2)受容体に対して親和性を有する新規[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-d]ピリミジン誘導体、その調製、ならびにその診断的および治療的使用に関する。

【0002】

本発明は、特に、式(I)

【化1】



40

[式中、

50

R<sup>1</sup> は、フェニルおよび [ 1 , 2 , 5 ] オキサジアゾリルから選択される環であり、ここで、前記環は、ハロスルホニル、ハロスルホニルアルキル、イソチオシアナトアルキル、イソチオシアナト、アミノアルキルジスルファニルアルキル、ヒドロキシアルキルジスルファニルアルキル、ヒドロキシアルキルジスルファニル、アミノアルキルジスルファニル、ハロゲンおよびアルキルから選択される 1 つの置換基で置換されており、かつ、場合により、シアノでさらに置換されており；

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオヒドロキシル、チオヒドロキシアゼチジニル、アジド、イソチオシアナトおよびアルキルジスルファニルから選択されるが；

但し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> の少なくとも 1 つは、スルホニル、イソチオシアナト、ジスルファニル、チオヒドロキシルまたはアジドを含む基であり；そして

R<sup>4</sup> は、アルキルまたはフェニルハロアルキルである]

で示される化合物またはその薬学的に許容し得る塩もしくはエステルに関する。

#### 【 0 0 0 3 】

カンナビノイド C B 2 受容体に対して高い親和性および大きな選択性を有する新規 [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - d ] ピリミジン誘導体が見いだされた。これらの化合物は、C B 2 受容体の活性に対して調節効果を有する。用語「調節効果」は、とりわけ、アゴニスト、アンタゴニストおよび / またはインバースアゴニスト効果を意味する。

#### 【 0 0 0 4 】

カンナビノイド受容体 2 のアゴニストは、哺乳動物における治療および / または予防に有用である。式 ( I ) で示される化合物は、例えば、疼痛、アテローム性動脈硬化症、加齢黄斑変性症、糖尿病性網膜症、緑内障、糖尿病、炎症、炎症性腸疾患、虚血 - 再灌流傷害、急性肝不全、肝線維症、肺線維症、腎線維症、全身性線維症、急性同種移植拒絶反応、慢性同種移植腎症、糖尿病性腎症、糸球体腎症、心筋症、心不全、心筋虚血 / 梗塞、全身性硬化症、熱傷、火傷、肥厚性瘢痕、ケロイド、歯肉炎、発熱、肝硬変もしくは腫瘍、骨量の制御、神経変性、卒中、一過性脳虚血発作またはブドウ膜炎の治療または予防に特に有用である。

#### 【 0 0 0 5 】

カンナビノイド受容体 2 のインバースアゴニストは、哺乳動物における治療および / または予防に有用である。

#### 【 0 0 0 6 】

式 ( I ) で示される化合物は、疼痛、神経障害性疼痛、喘息、骨粗鬆症、炎症、精神疾患、精神病、オンコロジー、脳炎、マラリア、アレルギー、免疫学的障害、関節炎、消化管障害、精神障害、関節リウマチ、精神病およびアレルギーの治療または予防に特に有用である。

#### 【 背景技術 】

#### 【 0 0 0 7 】

カンナビノイド受容体は、G タンパク質共役受容体スーパーファミリーに属する細胞膜受容体のクラスの 1 つである。現在のところ、カンナビノイド受容体 1 ( C B 1 ) およびカンナビノイド受容体 2 ( C B 2 ) と呼ばれる 2 種類の公知のサブタイプがある。C B 1 受容体は、主に、中枢神経 ( すなわち、扁桃体、小脳、海馬 ) 系で発現しており、末梢においては、その量はより少ない。C N R 2 遺伝子によってコードされる C B 2 は、大部分が、マクロファージおよび T 細胞などの免疫系の細胞上で ( Ashton, J. C. et al. Curr Neuropharmacol 2007, 5(2), 73-80; Miller, A. M. et al. Br J Pharmacol 2008, 153(2), 299-308; Centonze, D., et al. Curr Pharm Des 2008, 14(23), 2370-42 ) ならびに消化管系 ( Wright, K. L. et al. Br J Pharmacol 2008, 153(2), 263-70 ) において末梢で発現している。C B 2 受容体はまた、脳内に広く分布しており、そこでは、主に小膠細胞上に見いだされるが、神経細胞には見いだされない ( Cabral, G. A. et al. Br J Pharmacol 2008, 153(2): 240-51 ) 。

#### 【 0 0 0 8 】

10

20

30

40

50

カンナビノイド受容体2の調節剤は、哺乳動物における治療および/または予防に有用である。

【0009】

ここ十年間、CB2受容体アゴニストに対する関心が着実に高まっているが（現在、30～40の特許出願/年）、その理由は、いくつかの開発初期化合物が、慢性疼痛（Beltramo, M. Mini Rev Med Chem 2009, 9(1), 11-25）、アテローム性動脈硬化症（Mach, F. et al. J Neuroendocrinol 2008, 20 Suppl 1, 53-7）、骨量の制御（Bab, I. et al. Br J Pharmacol 2008, 153(2), 182-8）、神経炎症（Cabral, G. A. et al. J Leukoc Biol 2005, 78(6), 1192-7）、虚血/再灌流傷害（Pacher, P. et al. Br J Pharmacol 2008, 153(2), 252-62）、全身性線維症（Akhmetshina, A. et al. Arthritis Rheum 2009, 60(4), 1129-36; Garcia-Gonzalez, E. et al. Rheumatology (Oxford) 2009, 48(9), 1050-6）、肝線維症（Julien, B. et al. Gastroenterology 2005, 128(3), 742-55; Munoz-Luque, J. et al. J Pharmacol Exp Ther 2008, 324(2), 475-83）を含む、多数のヒトの疾患の前臨床モデルにおいて有益な効果を有することが示されたという事実によるものである。

10

【0010】

虚血/再灌流（I/R）傷害は、卒中、心筋梗塞、心肺バイパス法および他の血管手術、ならびに臓器移植などの状態において生じる組織損傷の主要な原因であり、様々な病因の循環性ショックの過程を悪化させる末期臓器障害の主要機序でもある。これらの状態は全て、結果として組織の酸素化不良を生じさせる、正常な血液供給の崩壊を特徴とする。再酸素化、例えば、再灌流は、正常な組織の酸素化を回復させるための最終的な治療である。しかしながら、血液からの酸素および栄養の欠如は、血液循環の回復がさらなる組織損傷をもたらす状態を生み出す。再灌流傷害の損傷は、損傷を受けた組織の炎症反応に一部起因する。新たに回復した血液によってその領域に運ばれた白血球は、組織損傷に反応して、多くの炎症性因子、例えばインターロイキンおよびフリーラジカルを放出する。回復した血流は、細胞内に酸素を再導入し、これが、細胞タンパク質、DNAおよび細胞膜に損傷を与える。

20

【0011】

遠隔虚血プレコンディショニング（RIPC）は、虚血および再灌流によって生じる傷害に対して身体の内因性の防御能力を利用する戦略である。それは、1つの臓器または組織の一過性の非致死性虚血および再灌流が、遠隔臓器または組織において、その後の「致命的」な虚血再灌流傷害のエピソードに対する耐性を付与するという興味深い現象のことを言う。ある臓器または組織の一過性の虚血および再灌流が防御を付与するその実際の機序は現在のところ分かっていないが、いくつかの仮説が提唱されている。

30

【0012】

体液性仮説は、遠隔臓器または組織において生成された内因性物質（例えば、アデノシン、ブラジキニン、オピオイド、CGRP、内在性カンナビノイド、アンジオテンシンIまたはまだ同定されていない体液性因子としてのその他）が血流に侵入して、標的組織においてその各受容体を活性化し、それによって、虚血プレコンディショニングに関わる様々な心臓保護の細胞内経路が回復することを提唱するものである。

40

【0013】

最近のデータは、内在性カンナビノイドおよびその受容体、特にCB2が、プレコンディショニングに関与し、かつ、炎症反応のダウンレギュレーションによる再灌流傷害の抑制に寄与し得ることを示している（Pacher, P. et al. Br J Pharmacol 2008, 153(2), 252-62）。具体的には、CB2ツールアゴニストを使用した最近の研究は、心臓（Defer, N. et al. Faseb J 2009, 23(7), 2120-30）、脳（Zhang, M. et al. J Cereb Blood Flow Metab 2007, 27(7), 1387-96）、肝臓（Batkai, S. et al. Faseb J 2007, 21(8), 1788-800）および腎臓（Feizi, A. et al. Exp Toxicol Pathol 2008, 60(4-5), 405-10）においてI/R傷害を低下させるというこの概念の有効性を実証した。

【0014】

50

さらに、ここ数年にわたり、C B 2 が亜慢性期および慢性期においても関心対象となり得ることを示す文献が増えている。C B 1 および C B 2 の特定のアップレギュレーションは、線維症と関連する慢性疾患の動物モデルにおいて関連性を有すること (Garcia-Gonzalez, E. et al. *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48(9), 1050-6; Yang, Y. Y. et al. *Liver Int* 2009, 29(5), 678-85) が、線維症の進行の原因となる細胞である筋線維芽細胞における C B 2 の関連発現と共に示された。

【 0 0 1 5 】

選択的 C B 2 アゴニストによる C B 2 受容体の活性化は、実際に、びまん性全身性硬化症において抗線維化効果を発揮することが示されており (Garcia-Gonzalez, E. et al. *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48(9), 1050-6)、そして、C B 2 受容体は、実験的な皮膚線維症 (Akhmetshina, A. et al. *Arthritis Rheum* 2009, 60(4), 1129-36) および慢性肝疾患と関連する線維形成を含む肝臓の病態生理学 (Lotersztajn, S. et al. *Gastroenterol Clin Biol* 2007, 31(3), 255-8; Mallat, A. et al. *Expert Opin Ther Targets* 2007, 11(3), 403-9; Lotersztajn, S. et al. *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 286-9) における重要なターゲットとして浮上した。

【 0 0 1 6 】

カンナビノイド受容体 2 のインバースアゴニストは、哺乳動物における治療および / または予防に有用である。

【 0 0 1 7 】

式 ( I ) で示される化合物は、疼痛、神経障害性疼痛、喘息、骨粗鬆症、炎症、精神疾患、精神病、オンコロジー、脳炎、マラリア、アレルギー、免疫学的障害、関節炎、消化管障害、精神障害、関節リウマチ、精神病およびアレルギーの治療または予防に特に有用である。

【 0 0 1 8 】

ここ十年間、C B 2 受容体リガンドに対する関心が着実に高まっている ( 現在、30 ~ 40 の特許出願 / 年 )。様々な情報源からの証拠は、C B 2 受容体を介する脂質内在性カンナビノイドのシグナル伝達が哺乳動物の防御装備一式の特徴を表している (Pacher, P. *Prog Lipid Res* 2011, 50, 193) という見解を支持する。選択的 C B 2 受容体アゴニストまたはインバースアゴニスト / アンタゴニストのいずれかによるその調節 ( 疾患およびその段階に応じて ) は、膨大な数の疾患において特有の治療可能性を保持している。C B 2 インバースアゴニスト / アンタゴニストについて、疼痛 (Pasquini, S. *J Med Chem* 2012, 55(11): 5391)、神経障害性疼痛 (Garcia-Gutierrez, M.S. *Br J Pharmacol* 2012, 165(4): 951)、精神障害 (Garcia-Gutierrez, M.S. *Br J Pharmacol* 2012, 165(4): 951)、精神病 (Garcia-Gutierrez, M.S. *Br J Pharmacol* 2012, 165(4): 951)、骨粗鬆症および炎症 (Sophocleous, A. *Calcif Tissue Int* 2008, 82(Suppl. 1): Abst OC18)、精神疾患および精神病 (Garcia-Gutierrez, M.S. *Br J Pharmacol* 2012, 165(4): 951)、オンコロジー (Preet, A. *Cancer Prev Res* 2011, 4: 65)、脳炎およびマラリア (Zimmer, A. WO 2011045068)、アレルギーおよび炎症 (Ueda, Y. *Life Sci* 2007, 80(5): 414)、脳炎およびマラリア (Zimmer, WO 2011045068)、喘息 (Lunn, C.A. *J Pharmacol Exp Ther* 2006, 316(2): 780)、免疫学的障害 (Fakhfour, G. *Neuropharmacology* 2012, 63(4): 653)、関節リウマチ (Chackalamannil, S. US 7776889)、関節炎 (Lunn, C.A. *J Pharmacol Exp Ther* 2006, 316(2): 780)、ならびに消化管障害 (Barth, F. FR 2887550) を含む多くの病的状態のための治療機会が実証されている。

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 9 】

本発明の化合物は、C B 2 受容体に結合して該受容体を調節し、かつ、より低い C B 1 受容体活性を有する。

【 0 0 2 0 】

本発明の化合物は、C B 2 受容体と共有結合を形成するために場合により使用すること

ができる、スルホニルフルオリドおよびイソチオシアナートなどの官能基を含有する。共有結合修飾剤としてのそのような有機低分子を、イメージングのためのおよび治療的使用のため、標的の検出および位置確認に使用することができる（例えば、Adebayo A Adeniyi, Ramesh Muthusamy & Mahmoud ES Soliman, Expert Opin. Drug Discov. (2016) 11(1):79-90を対照）。

【発明を実施するための形態】

【0021】

本明細書において、用語「アルキル」は、単独でまたは組み合わせで、1～8個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル基、特定すると1～6個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル基、より特定すると1～4個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル基を表す。直鎖および分岐鎖C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert. - ブチル、異性体のペンチル、異性体のヘキシル、異性体のヘプチルおよび異性体のオクチル、特定するとメチル、エチル、プロピル、ブチルおよびペンチルである。アルキルの特定の例は、メチルおよびtert. - ブチルである。

10

【0022】

用語「ハロゲン」または「ハロ」は、単独でまたは組み合わせで、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素、特定するとフッ素、塩素または臭素、より特定するとフッ素を表す。用語「ハロ」は、別の基との組み合わせで、該基が少なくとも1個のハロゲンで置換されていること、特定すると1～5個のハロゲン、特定すると1～4個のハロゲン、すなわち1、2、3または4個のハロゲンで置換されていることを示す。

20

【0023】

用語「ヒドロキシル」および「ヒドロキシ」は、単独でまたは組み合わせで、-OH基を表す。

【0024】

用語「アミノ」は、単独でまたは組み合わせで、第一級アミノ基(-NH<sub>2</sub>)、第二級アミノ基(-NH-)、または第三級アミノ基(-N-)を表す。

【0025】

用語「スルホニル」は、単独でまたは組み合わせで、-SO<sub>2</sub>-基を意味する。

【0026】

用語「ジスルファニル」は、単独でまたは組み合わせで、-S-S-基を意味する。

30

【0027】

用語「イソチオシアナート」は、単独でまたは組み合わせで、-N=C=S基を意味する。

【0028】

用語「チオヒドロキシル」または「チオヒドロキシ」は、単独でまたは組み合わせで、-SH基を意味する。

【0029】

用語「アジド」は、単独でまたは組み合わせで、-N<sub>3</sub>基を表す。

【0030】

用語「薬学的に許容し得る塩」は、遊離塩基または遊離酸の生物学的効果および特性を保持し、生物学的にもまたはその他の点でも望ましくないことはない塩を指す。塩は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、特定すると塩酸と、ならびに、有機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、N-アセチルシステインと形成される。加えて、これらの塩は、遊離酸への無機塩基または有機塩基の添加から調製され得る。無機塩基から誘導される塩は、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウムの塩を含むが、これらに限定されない。有機塩基から誘導される塩は、第一級、第二級および第三級アミン、天然の置換アミンを

40

50

含む置換アミン、環状アミンならびに塩基性イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、リシン、アルギニン、N-エチルピペリジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂の塩を含むが、これらに限定されない。式(I)で示される化合物はまた、両性イオンの形態で存在することもできる。式(I)で示される化合物の特に好ましい薬学的に許容し得る塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸およびメタンスルホン酸の塩である。

【0031】

「薬学的に許容し得るエステル」は、一般式(I)で示される化合物が、インビボで親化合物に変換し戻ることが可能な誘導体を提供するように、官能基で誘導体化され得ることを意味する。そのような化合物の例は、メトキシメチルエステル、メチルチオメチルエステルおよびピパロイルオキシメチルエステルなどの生理学的に許容し得かつ代謝的に不安定なエステル誘導体を含む。さらに、一般式(I)で示される親化合物をインビボで生成することが可能な、代謝的に不安定なエステルと類似する、一般式(I)で示される化合物の任意の生理学的に許容し得る等価体も本発明の範囲内である。

10

【0032】

出発物質または式(I)で示される化合物の1つが、1以上の反応工程の反応条件下で安定でないかまたは反応性である1以上の官能基を含有する場合、適切な保護基(例えば、“Protective Groups in Organic Chemistry” by T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3<sup>rd</sup> Ed., 1999, Wiley, New Yorkに記載されているような)を、当技術分野において周知の方法を適用して、重要な工程の前に導入することができる。そのような保護基は、文献に記載されている標準的な方法を使用して、合成の後の段階で除去することができる。保護基の例は、tert-ブトキシカルボニル(Boc)、9-フルオレニルメチルカルバマート(Fmoc)、2-トリメチルシリルエチルカルバマート(Teoc)、カルボベンジルオキシ(Cbz)およびp-メトキシベンジルオキシカルボニル(Moz)である。

20

【0033】

式(I)で示される化合物は、いくつかの不斉中心を含有することができ、光学的に純粋なエナンチオマー、エナンチオマーの混合物(例えば、ラセミ体など)、ジアステレオ異性体の混合物、ジアステレオ異性体のラセミ体またはジアステレオ異性体のラセミ体の混合物の形態で存在することができる。

30

【0034】

用語「不斉炭素原子」は、4個の異なる置換基を有する炭素原子を意味する。Cahn-Ingold-Prelog順位側に従って、不斉炭素原子は、「R」または「S」の立体配置をとることができる。

【0035】

本発明は、特に、

R<sup>1</sup>が、フェニルおよび[1, 2, 5]オキサジアゾリルから選択される環であり、ここで、前記環が、ハロスルホニル、ハロスルホニルアルキル、イソチオシアナトアルキル、イソチオシアナト、アミノアルキルジスルファニルアルキル、ヒドロキシアニルジスルファニルアルキル、ヒドロキシアニルジスルファニル、アミノアルキルジスルファニル、ハロゲンおよびアルキルから選択される1つの置換基で置換されており；

40

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、チオヒドロキシル、チオヒドロシアゼチジニル、アジド、イソチオシアナトおよびアルキルジスルファニルから選択されるが；

但し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>の少なくとも1つが、スルホニル、イソチオシアナト、ジスルファニル、チオヒドロキシルまたはアジドを含む基であり；そして

R<sup>4</sup>が、アルキルまたはフェニルハロアルキルである；

式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容し得る塩もしくはエステルに関する。

【0036】

本発明は、さらに、以下に関する：

【0037】

50

R<sup>1</sup> が、フェニルおよび [ 1 , 2 , 5 ] オキサジアゾリルから選択される環であり、ここで、前記環が、フルオロスルホニル、フルオロスルホニルメチル、イソチオシアナトメチルおよびイソチオシアナトから選択される 1 つの置換基で置換されている、式 ( I ) で示される化合物；

【 0 0 3 8 】

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が、独立して、水素、ヒドロキシルおよびハロゲンから選択される、式 ( I ) で示される化合物；

【 0 0 3 9 】

R<sup>2</sup> が水素であり、そして、R<sup>3</sup> がヒドロキシルであるか、または、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が共に同時にフルオロである、式 ( I ) で示される化合物；

10

【 0 0 4 0 】

R<sup>1</sup> が、フェニルおよび [ 1 , 2 , 5 ] オキサジアゾリルから選択される環であり、ここで、前記環が、フルオロスルホニル、フルオロスルホニルメチル、イソチオシアナトメチルおよびイソチオシアナトから選択される 1 つの置換基で置換されており、かつ、場合により、シアノでさらに置換されている、式 ( I ) で示される化合物；

【 0 0 4 1 】

R<sup>4</sup> がアルキルである、式 ( I ) で示される化合物；および

【 0 0 4 2 】

R<sup>4</sup> が tert. - ブチルである、式 ( I ) で示される化合物。

【 0 0 4 3 】

20

本発明は、さらに、以下から選択される、式 ( I ) で示される化合物に関する：

2 - ( { 5 - tert - ブチル - 7 - [ ( 3 S ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ] - 2 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - d ] ピリミジン - 2 - イル } メチル ) ベンゼン - 1 - スルホニルフルオリド；

( 2 - { [ 5 - tert - ブチル - 7 - ( 3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル ) - 2 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] メチル } フェニル ) メタンスルホニルフルオリド；

( 3 S ) - 1 - ( 5 - tert - ブチル - 2 - { [ 2 - ( イソチオシアナトメチル ) フェニル ] メチル } - 2 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) ピロリジン - 3 - オール；

30

5 - tert - ブチル - 7 - ( 3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル ) - 2 - [ ( 2 - イソチオシアナトフェニル ) メチル ] - 2 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - d ] ピリミジン；

2 - { [ 5 - tert - ブチル - 7 - ( 3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル ) - 2 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] メチル } ベンゼン - 1 - スルホニルフルオリド；

5 - tert - ブチル - 7 - ( 3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル ) - 2 - { [ 2 - ( イソチオシアナトメチル ) フェニル ] メチル } - 2 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - d ] ピリミジン；および

2 - [ [ 5 - tert - ブチル - 7 - ( 3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル ) トリアゾロ [ 4 , 5 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] メチル ] - 3 - エチニルベンゼンスルホニルフルオリド。

40

【 0 0 4 4 】

本発明は、特に、2 - { [ 5 - tert - ブチル - 7 - ( 3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル ) - 2 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] メチル } ベンゼン - 1 - スルホニルフルオリドである、式 ( I ) で示される化合物に関する。

【 0 0 4 5 】

本発明の式 ( I ) で示される化合物の調製は、逐次または収束合成経路で実施され得る。本発明の化合物の合成を以下のスキームに示す。本反応および得られた生成物の精製を

50

実施するのに必要な技能は、当業者に公知である。以下のプロセスの説明において使用される置換基および添え字は、特に反対の指示のない限り、先に本明細書に示した意味を有する。より詳細には、式(I)で示される化合物を、以下に示す方法によって、実施例に示す方法によって、または同様の方法によって製造することができる。個別の反応工程についての適切な反応条件は、当業者に公知である。また、本記載の反応に影響を与える文献に記載されている反応条件については、例えば：Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999)を参照されたい。本発明者らは、反応を溶媒の存在下または非存在下で実施することが好都合であることを見いだした。用いられる溶媒の性質について特定の制限はないが、溶媒は、関与する反応または試薬に悪影響を及ぼさないこと、および、試薬を少なくともある程度溶解させることができることとする。本記載の反応は、広範な温度で実施することができ、正確な反応温度は、本発明にとって重要ではない。本記載の反応を - 78 ~ 還流の間の温度範囲で実施することが好都合である。また、反応に必要な時間は、多くの要因、とりわけ、反応温度および試薬の性質に応じて広く変動し得る。しかしながら、本記載の中間体および化合物を生成するには、通常、0.5時間~数日の期間で十分であろう。反応シーケンスは、スキームに表示したものに限定されず、出発物質およびそれらの各反応性に応じて、反応工程のシーケンスを自由に変更できる。出発物質は、市販されているか、あるいは、以下に示す方法と同様の方法によって、本記載で引用した参考文献もしくは実施例に記載されている方法によって、または当技術分野において公知の方法によって調製できるかのいずれかである。

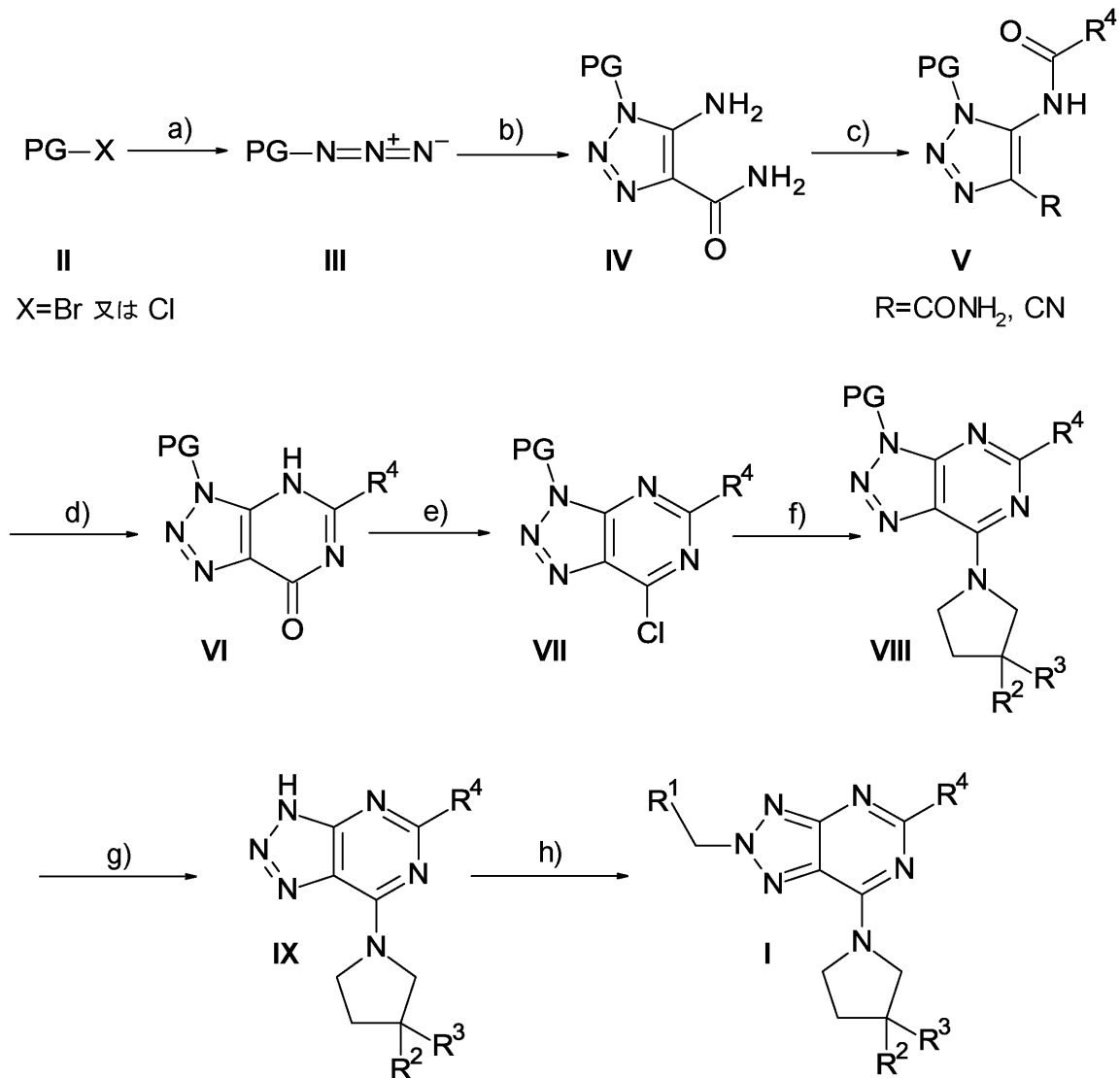
10

20

【0046】

## 【化2】

## スキーム1



10

20

30

40

50

## 【0047】

a) ハロゲン化物 I I は、市販されているか、または、当技術分野において公知の方法に従って合成できるかのいずれかである。これらのハロゲン化物 I I をアジ化ナトリウムと、アセトニトリル、エタノールまたは D M F などの好適な溶媒中で簡便に反応させて、アジド誘導体 I I I を与える。代替りの好ましい条件は、D M A、N M P または D M S O のような溶媒の使用を伴い、さらにより好ましくは、N M P および D M S O である。N M P および D M S O のような極性非プロトン性溶媒中、アルキル化を、通常、例えばアセトニトリル中より低い温度で、しばしば室温 ~ 40 で実行することができ（これは、例えば、B n C l、1 - クロロ - 2 - (クロロメチル) ベンゼンまたは P M B - C l の場合である；これは、当然ながらハロゲン化物 I I の反応性に依存する）、それ故、より良好なプロセス安全性ウィンドウを提供することができる（注意、有機アジドは、当然ながら潜在的に危険であることが知られており、プロセス安全性は、常に注意深く検討される必要がある）。水の添加は、アジ化ナトリウムの溶解性を高めることから有益であり得、N a N<sub>3</sub> の硬い塊を溶解することを補助するのでより安定な動力学的プロファイルを提供することができる。これはまた、最終アジド反応混合物の良好な濾過性を導くこともできる。反応混合物の濾過は、例えば、その後の付加環化を小チャネルリアクター中にて連続モードで実施するとき必要となり得る。アジドは単離せず、その溶液を次の工程に導入することが最も良い。これはまた、安全性の問題をまた導き得る単離を回避する。

## 【 0 0 4 8 】

b) トリアゾール誘導体 I V は、ナトリウムメトキシドまたはナトリウムエトキシドなどの適切な塩基の存在下、メタノール、エタノールまたは D M F などの好適な溶媒中でのアジド誘導体 I I I と 2 - シアノアセトアミドとの [ 2 + 3 ] 付加環化によって調製することができる。代替りの好ましい条件は、アジドと 2 - シアノアセトアミドとを、N M P または D M S O のような溶媒中、水酸化ナトリウムの存在下で反応させることを伴う。バッチプロセスは、通常、室温 ~ 5 0 、好ましくは室温 ~ 4 0 の間で実施される（注意、プロセス安全性は、常に注意深く検討される必要がある）。付加環化プロセスはまた、連続モードに修正可能であり（関連する文献例については、Org. Process Res. Dev., 2009, 13 (6), pp 1401-1406 を参照されたい）、この場合、反応温度を 5 0 よりも高く、例えば（限定されないが）、5 0 ~ 9 0 の間、好ましくは 6 0 ~ 7 0 の間に昇温することができる。

10

## 【 0 0 4 9 】

c) トリアゾール誘導体 V は、D I E A、D M A P、ピリジンなどの塩基の存在下、ハロゲン化アシルでの I V のアシル化によって得ることができる。二重アシル化およびニトリル副生成物の形成が観察されている。これらは、例えば溶媒としてピリジン中で作業したとき顕著であり得る。しかしながら、これらは、ピリジンの代わりに D M A または N M P、好ましくは D M A を溶媒として使用したときに最小限に抑えることができる。好ましい条件は、5 0 ~ 1 0 0 、好ましくは 7 5 ~ 8 5 の間での、1 . 0 ~ 2 当量、好ましくは 1 . 0 ~ 1 . 5 当量、好ましくは 1 . 5 前後の当量のピリジンおよび塩化ピバロイルの使用を伴う。これらの高沸点極性溶媒はまた、その後の環化工程の短縮を可能にし、それはプロセスを大幅に簡素化する。

20

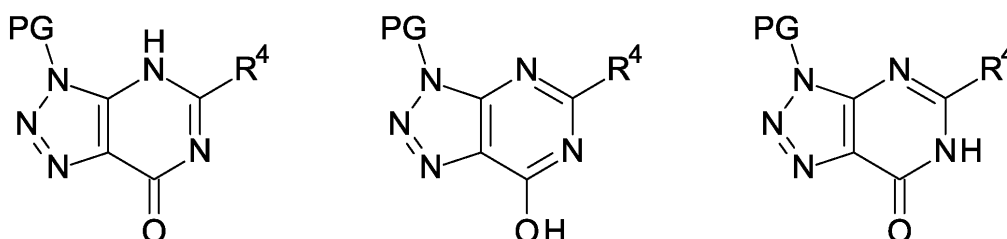
## 【 0 0 5 0 】

d) トリアゾロピリミジン誘導体 V I は、K H C O <sub>3</sub>、N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> および水などの塩基の存在下、メタノール、エタノール、ジオキサンおよびトルエンなどの溶媒ありまたはなしのいずれかでの、トリアゾール誘導体 V の分子内環化によって調製することができる。代替りの好ましい条件は、溶媒として D M A または N M P、好ましくは D M A の使用を伴う。反応は、K H C O <sub>3</sub> の存在下、1 3 0 ~ 1 7 0 、好ましくは 1 4 0 ~ 1 6 0 の間で実施することができる。化合物 V I は、例えば以下の、互変異性体または互変異性体の混合物として存在してよい：

30

## 【 0 0 5 1 】

## 【 化 3 】



## 【 0 0 5 2 】

場合によりアミドアミド I V をニトリル R <sup>4</sup> - C N と、K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> などの塩基の存在下、D M F などの溶媒中、優先的には溶媒の沸点に近い温度で反応させて、直接ピリミドン V I に到達することができる。

40

## 【 0 0 5 3 】

e) 塩化物 V I I は、V I と P O C l <sub>3</sub>、S O C l <sub>2</sub> または ( C O C l ) <sub>2</sub> などの塩素化試薬との、N, N - ジエチルアニリン、ルチジンまたはピリジンなどの適切な塩基の存在下での反応によって得ることができる。代替りの好ましい条件は、塩素化試薬としてのビルスマイヤー (Vilsmeier) 試薬の使用を伴う。それはまた、塩化オキサリルと D M F とを反応させることによってインサイチューで生成することもできる。塩素化は、例えば、アセトニトリル、D C M または A c O E t 中、好ましくは D C M 中で実施することがで

50

きる。これらの条件は、温和な反応温度を可能にし、そして、例えば、後処理 (work-up) 時の過剰な  $\text{POCl}_3$  のクエンチを回避する。粗生成物を次の工程に導入することができる。

【0054】

f) 塩化物  $\text{VII}$  を、トリエチルアミン、 $\text{DIEA}$  または  $\text{DBU}$  などの適切な塩基の存在下、アセトニトリル、メタノール、トルエンまたは  $\text{DMF}$  などの好適な溶媒中、アミン求核剤と簡便に反応させて、トリアゾロ - ピリミジン誘導体  $\text{VIII}$  を生成する。

【0055】

g)  $\text{VIII}$  の脱保護を、好適な条件下、 $\text{PG} = \text{MPM}$  の場合には酸性条件下 ( $\text{TFA}$  など) で行い、 $\text{Pd}$  触媒を使用した水素化または酸化的開裂 ( $\text{DDQ}$  または  $\text{CAN}$  など) により、トリアゾロ - ピリミジン  $\text{IX}$  を生成する。

10

【0056】

h) トリアゾール誘導体  $\text{IX}$  を、簡便に、 $\text{DIEA}$ 、 $\text{DBU}$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  または  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  などの好適な塩基、特定すると  $\text{Ag}_2\text{SO}_4$  の存在下、 $\text{DMF}$ 、ジオキサソランまたはトルエンなどの溶媒中、ハロゲン化物 (またはスルホナート、例えばメシラート、ノナフラートまたはトシラート) と反応させるか、あるいは、 $\text{THF}$ 、 $\text{DCM}$  またはトルエンなどの適切な溶媒中、好適なジアゾジカルボキシラート ( $\text{DEAD}$ 、 $\text{DIAD}$  など) およびホスフィン ( $\text{PBU}_3$  または  $\text{PPH}_3$  など) を使用した光延反応条件下でアルコールと反応させて、最終トリアゾロ - ピリミジン誘導体  $\text{I}$  を与える。

20

【0057】

出発物質、工程 c) で使用されるアシル化試薬、工程 f) で使用されるアミンまたは工程 h) で使用されるアルキル化試薬の 1 つが、1 以上の反応工程の反応条件下で安定でないかまたは反応性である 1 以上の官能基を含有する場合、適切な保護基 ( $\text{P}$ ) (例えば、*T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3<sup>rd</sup> edition* に記載されているような) を、当技術分野において周知の方法を適用して、重要な工程の前に導入することができる。そのような保護基は、当技術分野において公知の標準的な方法を使用して、合成の後の段階で除去することができる。

【0058】

式  $\text{II} \sim \text{IX}$  で示される 1 以上の化合物、工程 c) で使用されるアシル化試薬、工程 f) で使用されるアミンまたは工程 h) で使用されるアルキル化試薬がキラル中心を含有する場合、式  $\text{I}$  で示されるトリアゾロピリミジンをジアステレオマーまたはエナンチオマーの混合物として得ることができ、これを、当技術分野において周知の方法、例えば (キラル)  $\text{HPLC}$  または結晶化によって分離することができる。ラセミ化合物は、例えば、結晶化によってジアステレオマー塩を介して、または、キラル吸着剤もしくはキラル溶離剤のいずれかを使用した特定のクロマトグラフィー法による対掌体の分離によって、それらの対掌体に分離することができる。

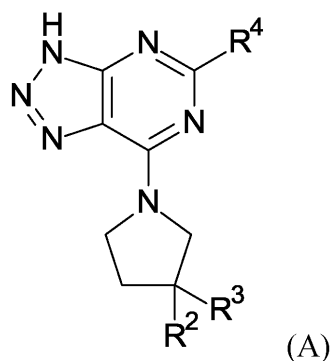
30

【0059】

したがって、本発明はまた、式 (I) で示される化合物の調製のためのプロセスであって、式 (A)

40

## 【化4】



10

で示される化合物を、 $R^1 - CH_2 - X$  および塩基の存在下、または  $R^1 - CH_2 - OH$  の存在下、光延条件下で反応させることを含むプロセス [ 式中、 $R^1 \sim R^4$  は、上に定義した通りであり、そして、 $X$  は、ハロゲンまたはスルホナートである ] に関する。

## 【0060】

したがって、上記工程 h) の反応条件を本発明のプロセスに使用することができる。

## 【0061】

本発明はまた、式 (I) で示される化合物の調製のためのプロセスであって、式 (A) で示される化合物の反応を含むプロセスに関する。

20

## 【0062】

本発明の別の実施態様は、本発明の化合物と治療上不活性な担体、希釈剤または賦形剤とを含有する医薬組成物または医薬、ならびに、そのような組成物および医薬を調製するために本発明の化合物を使用する方法を提供する。一例では、式 (I) で示される化合物は、周囲温度、適切な pH および所望の純度で、生理学的に許容し得る担体、すなわち、ガレナス投与形態に用いられる投与量および濃度でレシピエントに非毒性である担体と混合することによって製剤化され得る。製剤の pH は、主に、特定の用途および化合物の濃度に依存するが、好ましくは約 3 ~ 約 8 の範囲である。一例では、式 (I) で示される化合物は、酢酸緩衝液中、pH 5 で製剤化される。別の実施態様において、式 (I) で示される化合物は、滅菌されたものである。該化合物は、例えば、固体もしくは非晶質組成物として、凍結乾燥製剤として、または水溶液として保存され得る。

30

## 【0063】

組成物は、良質の医療のための原則 (good medical practice) に合致するように製剤化、投薬および投与される。この状況において考慮される要因は、処置されている特定の障害、処置されている特定の哺乳動物、個々の患者の臨床状態、障害の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与計画および医師に公知の他の要因を含む。

## 【0064】

本発明の化合物は、経口、局所 (口腔および舌下を含む)、直腸、腔内、経皮、非経口、皮下、腹腔内、肺内、皮内、髄腔内および硬膜外および鼻腔内、ならびに病巣内 (局所処置が望まれる場合) 投与を含む、任意の好適な手段によって投与され得る。非経口注入は、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内または皮下投与を含む。

40

## 【0065】

本発明の化合物は、任意の簡便な投与形態、例えば、錠剤、粉剤、カプセル剤、液剤、分散剤、懸濁剤、シロップ剤、スプレー剤、坐剤、ゲル剤、乳剤、パッチ剤などで投与され得る。そのような組成物は、医薬品で慣用の成分、例えば、希釈剤、担体、pH 調整剤、甘味料、増量剤およびさらなる活性剤を含有し得る。

## 【0066】

典型的な製剤は、本発明の化合物と担体または賦形剤とを混合することによって調製される。好適な担体および賦形剤は、当業者に周知であり、例えば、Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelph

50

ia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; および Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005 に詳述されている。製剤はまた、薬物（すなわち、本発明の化合物またはその医薬組成物）の洗練された体裁を提供するために、または医薬製品（すなわち、医薬）の製造を補助するために、1以上の緩衝剤、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、潤滑剤、乳化剤、懸濁化剤、保存料、酸化防止剤、不透明化剤（opaquing agents）、流動促進剤、加工助剤、着色剤、甘味料、芳香剤、香味剤、希釈剤および他の公知の添加物を含み得る。

【0067】

したがって、本発明はまた、以下に関する：

【0068】

治療活性物質としての使用のための式（I）で示される化合物；

【0069】

式（I）で示される化合物と治療上不活性な担体とを含む医薬組成物；

【0070】

疼痛、神経障害性疼痛、アテローム性動脈硬化症、加齢黄斑変性症、糖尿病性網膜症、緑内障、糖尿病、炎症、炎症性腸疾患、虚血 - 再灌流傷害、急性肝不全、肝線維症、肺線維症、腎線維症、全身性線維症、急性同種移植拒絶反応、慢性同種移植腎症、糖尿病性腎症、糸球体腎症、心筋症、心不全、心筋虚血 / 梗塞、全身性硬化症、熱傷、火傷、肥厚性癩痕、ケロイド、歯肉炎、発熱、肝硬変もしくは腫瘍、骨量の制御、神経変性、卒中、一過性脳虚血発作、ブドウ膜炎、喘息、骨粗鬆症、精神疾患、精神病、オンコロジー、脳炎、マラリア、アレルギー、免疫学的障害、関節炎、消化管障害、関節リウマチまたはアレルギーの治療または予防のための医薬の調製のための式（I）で示される化合物の使用；

【0071】

疼痛、神経障害性疼痛、アテローム性動脈硬化症、加齢黄斑変性症、糖尿病性網膜症、緑内障、糖尿病、炎症、炎症性腸疾患、虚血 - 再灌流傷害、急性肝不全、肝線維症、肺線維症、腎線維症、全身性線維症、急性同種移植拒絶反応、慢性同種移植腎症、糖尿病性腎症、糸球体腎症、心筋症、心不全、心筋虚血 / 梗塞、全身性硬化症、熱傷、火傷、肥厚性癩痕、ケロイド、歯肉炎、発熱、肝硬変もしくは腫瘍、骨量の制御、神経変性、卒中、一過性脳虚血発作、ブドウ膜炎、喘息、骨粗鬆症、精神疾患、精神病、オンコロジー、脳炎、マラリア、アレルギー、免疫学的障害、関節炎、消化管障害、関節リウマチまたはアレルギーの治療または予防における使用のための式（I）で示される化合物；

【0072】

疼痛、神経障害性疼痛、アテローム性動脈硬化症、加齢黄斑変性症、糖尿病性網膜症、緑内障、糖尿病、炎症、炎症性腸疾患、虚血 - 再灌流傷害、急性肝不全、肝線維症、肺線維症、腎線維症、全身性線維症、急性同種移植拒絶反応、慢性同種移植腎症、糖尿病性腎症、糸球体腎症、心筋症、心不全、心筋虚血 / 梗塞、全身性硬化症、熱傷、火傷、肥厚性癩痕、ケロイド、歯肉炎、発熱、肝硬変もしくは腫瘍、骨量の制御、神経変性、卒中、一過性脳虚血発作、ブドウ膜炎、喘息、骨粗鬆症、精神疾患、精神病、オンコロジー、脳炎、マラリア、アレルギー、免疫学的障害、関節炎、消化管障害、関節リウマチまたはアレルギーの治療または予防のための方法であって、それを必要とする患者に有効量の式（I）で示される化合物を投与することを含む方法；および

【0073】

CB2受容体の検出またはイメージングのための式（I）で示される化合物の使用。

【0074】

本発明は、以下の実施例によって以降例証されるが、これらは限定性を持つものではない。

【実施例】

【0075】

10

20

30

40

50

## 略語

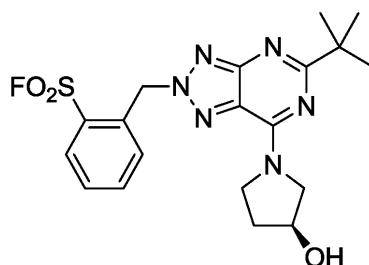
MS = 質量分析；CAN = 硝酸セリウムアンモニウム；CAN = ケミカルアブストラクトサービス登録番号；Ac = アセチル；DIEA = N, N - ジイソプロピルエチルアミン；DBU = 1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン；DMF = ジメチルホルムアミド；HPLC = LC = 高速液体クロマトグラフィー；HRMS = 高分解能質量分析；MeCN = アセトニトリル；NBS = N - プロモスクシンイミド；NCS = N - クロロスクシンイミド；NMRデータは、内部標準のテトラメチルシランに対する100万分の1 (parts per million) ( ) で報告され、サンプル溶媒 (特に指定のない限り、 $d_6$  - DMSO) からの重水素ロックシグナルを基準とする；カップリング定数 (J) は、Hertz単位である；THF = テトラヒドロフラン；TFA = トリフルオロ酢酸；DCM = ジクロロメタン。

【0076】

## 実施例 1

2 - ( { 5 - tert - ブチル - 7 - [ ( 3 S ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ] - 2 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - d ] ピリミジン - 2 - イル } メチル ) ベンゼン - 1 - スルホニルフルオリド

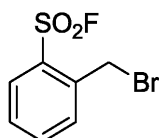
【化5】



【0077】

a) 2 - ( プロモメチル ) ベンゼン - 1 - スルホニルフルオリド

【化6】



MeCN ( 2 . 0 0 mL ) 中のフェニルメチルスルホニルフルオリド ( CAS 444 - 31 - 5、350 mg、2 . 0 1 mmol、1 当量 )、NBS ( 429 mg、2 . 4 1 mmol、1 . 2 当量 ) および AIBN ( 33 mg、0 . 2 0 mmol、0 . 1 当量 ) の混合物を一晩還流した。溶媒を除去し、そして、トルエン ( 5 mL ) を加えた。懸濁液をセライトで濾過し ( 追加のトルエンですすぐ )、そして、濾液を濃縮した。シリカフラッシュクロマトグラフィー ( ヘキサン中 1 . 5 % EtOAc ) により、2 - ( プロモメチル ) ベンゼン - 1 - スルホニルフルオリド ( 407 mg、1 . 6 mmol、収率 80 % ) を無色の固体として与えた。HRMS ( EI+ ) 251 . 9251 ( M+ )。

【0078】

b) 2 - ( { 5 - tert - ブチル - 7 - [ ( 3 S ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ] - 2 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - d ] ピリミジン - 2 - イル } メチル ) ベンゼン - 1 - スルホニルフルオリド

( 3 S ) - 1 - ( 5 - tert - ブチル - 3 H - トリアゾロ [ 4 , 5 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) ピロリジン - 3 - オール ( CAS 1433946 - 74 - 7、50 mg、0 . 1 9 mmol、1 . 0 当量 ) および 2 - ( プロモメチル ) ベンゼン - 1 - スルホニルフルオリド ( 53 mg、0 . 2 1 mmol、1 . 1 当量 ) を DMF ( 1 . 0 mL ) に室温で溶解した。次いで、NEt<sub>3</sub> ( 40 μl、0 . 2 9 mmol、1 . 5 当量 ) を加え、そして、反応混合物を 1 時

間攪拌した。混合物を E t O A c ( 2 0 mL ) で希釈し、5 % L i C l 水溶液 ( 2 × 2 mL ) およびブライン ( 1 × 5 mL ) で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して、濃縮した。シリカフラッシュクロマトグラフィー ( E t O A c / ヘキサン / A c O H 5 : 5 : 1 ) により、2 - ( { 5 - tert - ブチル - 7 - [ ( 3 S ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ] - 2 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - d ] ピリミジン - 2 - イル } メチル ) ベンゼン - 1 - スルホニルフルオリド ( 2 1 mg、0 . 0 4 8 mmol、収率 2 5 % ) を無色の泡状物として与えた。H R M S ( E S I + ) 4 3 5 . 1 6 0 8 ( M + H <sup>+</sup> )。

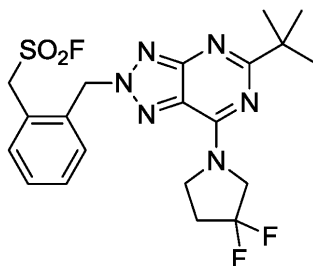
【 0 0 7 9 】

実施例 2

( 2 - { [ 5 - tert - ブチル - 7 - ( 3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル ) - 2 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] メチル } フェニル )  
メタンスルホニルフルオリド

10

【 化 7 】

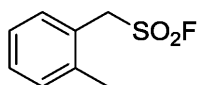


20

【 0 0 8 0 】

a ) o - トリルメタンスルホニルフルオリド

【 化 8 】



1 - ( クロロメチル ) - 2 - メチルベンゼン ( C A S 5 5 2 - 4 5 - 4、3 . 3 5 g、2 3 . 8 mmol、1 . 0 0 当量 ) およびチオ尿素 ( 1 . 8 1 g、2 3 . 8 mmol、1 . 0 0 当量 ) を E t O H ( 2 4 mL ) と合わせ、1 時間還流した。溶媒を除去して、無色の固体が残った。M e C N ( 3 4 . 3 mL ) および H C l 水溶液 ( 2 M、6 . 9 mL ) を加え、そして、固体の大部分が溶解するまでそれを攪拌した。次いで、N C S ( 1 2 . 7 g、9 5 . 1 mmol、4 当量 ) を、温度が 2 3 を超えないような速度で ( 内部温度、氷浴で冷却しながら ) 少しずつ加えた。添加の完了後、冷却浴を取り外し、そして、黄色の混合物を 3 0 分間攪拌した。次いで、それを、水 ( 1 0 0 mL ) を含有する滴下漏斗に注ぎ、移行物をエーテルの支援によって定量化した。次いで、水相をジエチルエーテル ( 3 × 5 0 mL ) で抽出した。合わせた有機物を飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 3 0 mL ) およびブライン ( 3 0 mL ) で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗物質 5 . 8 4 g を与え、これをアセトン : 水の 3 : 1 混合物 ( 1 0 0 mL ) に溶解した。フッ化カリウム ( 2 . 7 7 g、4 7 . 6 mmol、2 当量 ) を加えた。一晩攪拌した後、混合物を水 ( 3 0 0 mL ) で希釈し、エーテル ( 3 × 1 0 0 mL ) で抽出した。合わせた有機物を飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 3 0 mL )、水 ( 3 0 mL ) およびブライン ( 3 0 mL ) で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して、濃縮した。シリカフラッシュクロマトグラフィー ( ヘキサン中 5 % E t O A c ) により、o - トリルメタンスルホニルフルオリド ( 2 . 0 4 g、1 0 . 8 mmol、収率 4 5 . 5 % ) を無色の油状物として与え、これを一晩固化した。H R M S ( E I + ) 1 8 8 . 0 3 0 3 ( M <sup>+</sup> )。

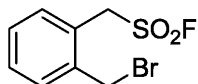
30

40

【 0 0 8 1 】

b ) ( 2 - ( プロモメチル ) フェニル ) メタンスルホニルフルオリド

## 【化 9】



o - トリルメタンスルホニルフルオリド ( 188 mg、1.00 mmol、1 当量 )、NBS ( 196 mg、1.10 mmol、1.1 当量 ) および過酸化ベンゾイル ( 32.3 mg、0.10 mmol、0.1 当量 ) を  $CCl_4$  ( 5.00 mL ) と合わせ、3 時間還流した。溶媒の除去およびシリカフラッシュクロマトグラフィー ( ヘキサン中 15%  $CH_2Cl_2$  ) により、( 2 - ( プロモメチル ) フェニル ) メタンスルホニルフルオリドを無色の固体として与えた ( 213 mg、0.750 mmol、純度 94% ( 出発物質 6% )、収率 71% )。HRMS ( EI+ ) 265.9410 (  $M^+$  )。

## 【0082】

c ) ( 2 - { [ 5 - tert - ブチル - 7 - ( 3,3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル ) - 2 H - [ 1,2,3 ] トリアゾロ [ 4,5 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] メチル } フェニル ) メタンスルホニルフルオリド

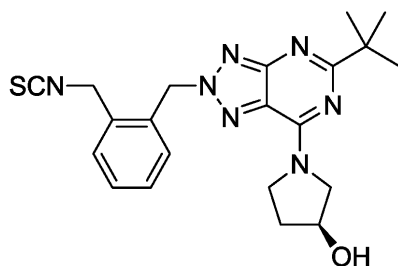
2 - ( { 5 - tert - ブチル - 7 - [ ( 3S ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ] - 2 H - [ 1,2,3 ] トリアゾロ [ 4,5 - d ] ピリミジン - 2 - イル } メチル ) ベンゼン - 1 - スルホニルフルオリドの合成について記載した手順 ( 実施例 1、工程 b ) と同様に、標記化合物を、5 - tert - ブチル - 7 - ( 3,3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル ) - 3 H - [ 1,2,3 ] トリアゾロ [ 4,5 - d ] ピリミジン ( CAS 1438465-59-8、50 mg、0.18 mmol ) および ( 2 - ( プロモメチル ) フェニル ) メタンスルホニルフルオリドから調製し、無色の油状物として単離した ( 11 mg、0.023 mmol、収率 13% )。HRMS ( ESI+ ) 469.1623 (  $M+H^+$  )。

## 【0083】

## 実施例 3

( 3S ) - 1 - ( 5 - tert - ブチル - 2 - { [ 2 - ( イソチオシアナトメチル ) フェニル ] メチル } - 2 H - [ 1,2,3 ] トリアゾロ [ 4,5 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) ピロリジン - 3 - オール

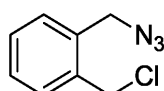
## 【化 10】



## 【0084】

a ) 1 - ( アジドメチル ) - 2 - ( クロロメチル ) ベンゼン

## 【化 11】



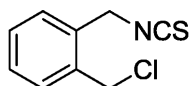
o - キシリレンジクロリド ( CAS 612-12-4、3.23 g、18.4 mmol、1.00 当量 ) を DMSO ( 18.4 mL ) に溶解し、そして、 $NaN_3$  ( 1.20 g、18.4 mmol、1.00 当量 ) を加えた。2 時間後、反応混合物を水 ( 200 mL ) で希釈し、EtOAc (  $3 \times 70$  mL ) で抽出した。有機相をブライン (  $2 \times 20$  mL ) で洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥させ、濾過して、濃縮した。繰り返しのシリカフラッシュクロマトグラフ

イ- (ヘキサン中 2% EtOAc) により、1 - (アジドメチル) - 2 - (クロロメチル) ベンゼン (520 mg、2.86 mmol、収率 15.5%) を無色の油状物として与えた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.48-7.32 (m, 4H), 4.68 (s, 2H), 4.53 (s, 2H)。<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 136.0, 134.3, 130.8, 130.2, 129.4, 129.2, 52.1, 43.6。

【0085】

b) 1 - (クロロメチル) - 2 - (イソチオシアナトメチル) ベンゼン

【化12】



10

1 - (アジドメチル) - 2 - (クロロメチル) ベンゼン (421 mg、2.32 mmol、1.00 当量) およびトリフェニルホスフィン (669 mg、2.55 mmol、1.10 当量) を CHCl<sub>3</sub> (4.65 mL) に室温で溶解した。CS<sub>2</sub> (1.19 mL、19.7 mmol、8.50 mmol) を加え、それを 1 時間攪拌した。混合物をそのままシリカフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 2% EtOAc) に供して、1 - (クロロメチル) - 2 - (イソチオシアナトメチル) ベンゼン (114 mg、0.577 mmol、収率 24.9%) を無色の油状物として与えた。HRMS (EI+) 197.0054 (M<sup>+</sup>)。

【0086】

c) (3S) - 1 - (5-tert-ブチル-2-{[2-(イソチオシアナトメチル)フェニル]メチル}-2H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-イル)ピロリジン-3-オール

20

2 - ( { 5-tert-ブチル-7-[ (3S) - 3-ヒドロキシピロリジン-1-イル ] - 2H - [ 1, 2, 3 ] トリアゾロ [ 4, 5 - d ] ピリミジン - 2 - イル } メチル ) ベンゼン - 1 - スルホニルフルオリドの合成について記載した手順 (実施例 1、工程 b) と同様にして、標記化合物を、(3S) - 1 - (5-tert-ブチル-3H-トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-イル)ピロリジン-3-オール (CAS 1433946-74-7、57 mg、0.22 mmol、1.0 当量) および 1 - (クロロメチル) - 2 - (イソチオシアナトメチル) ベンゼンから調製し、無色の油状物として単離した (14 mg、0.033 mmol、収率 15%)。HRMS (ESI+) 424.1914 (M+H<sup>+</sup>)。

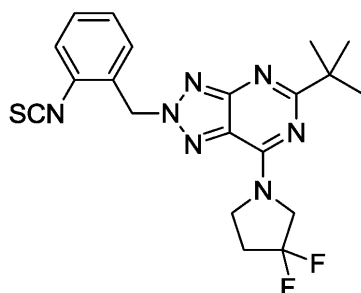
30

【0087】

実施例 4

5-tert-ブチル-7-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-2-[(2-イソチオシアナトフェニル)メチル]-2H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン

【化13】



40

【0088】

2 - ( { 5-tert-ブチル-7-[ (3S) - 3-ヒドロキシピロリジン-1-イル ] - 2H - [ 1, 2, 3 ] トリアゾロ [ 4, 5 - d ] ピリミジン - 2 - イル } メチル ) ベンゼン - 1 - スルホニルフルオリドの合成について記載した手順 (実施例 1、工程 b) と同様にして、標記化合物を、5-tert-ブチル-7-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン (CAS 143

50

8465-59-8、45mg、0.16mmol) および 1-プロモメチル-2-イソチオシアナトベンゼン (CAS 108288-40-0) から調製し、無色の油状物として単離した (20mg、0.047mmol、収率29%)。HRMS (ESI+) 430.1621 (M+H<sup>+</sup>)。

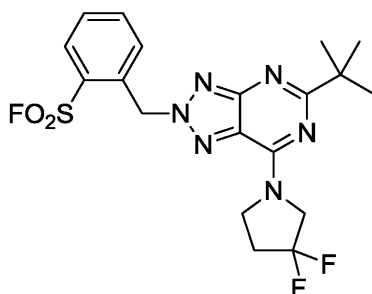
【0089】

実施例 5

2- {[5-tert-ブチル-7-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-2H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2-イル]メチル}ベンゼン-1-スルホニルフルオリド

【化14】

10



【0090】

2-( {5-tert-ブチル-7-[(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-2H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2-イル}メチル)ベンゼン-1-スルホニルフルオリドの合成について記載した手順(実施例1、工程b)と同様にして、標記化合物を、5-tert-ブチル-7-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン (CAS 1438465-59-8、60mg、0.21mmol) および 2-(プロモメチル)ベンゼン-1-スルホニルフルオリドから調製し、無色の油状物として単離した (37mg、0.081mmol、収率38%)。HRMS (ESI+) 455.1472 (M+H<sup>+</sup>)。

20

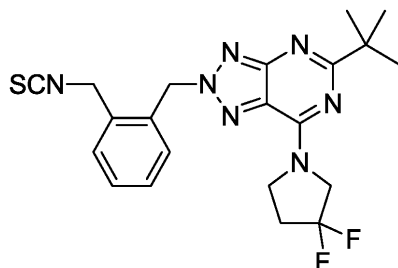
【0091】

実施例 6

5-tert-ブチル-7-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-2-{[2-(イソチオシアナトメチル)フェニル]メチル}-2H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン

30

【化15】



40

【0092】

2-( {5-tert-ブチル-7-[(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-2H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2-イル}メチル)ベンゼン-1-スルホニルフルオリドの合成について記載した手順(実施例1、工程b)と同様にして、標記化合物を、5-tert-ブチル-7-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン (CAS 1438465-59-8、56mg、0.20mmol) および 1-(クロロメチル)-2-(イソチオシアナトメチル)ベンゼンから調製し、無色の油状物として単離した (18mg、0.041mmol、収率21%)。HRMS (ESI+) 444.1774 (M+H<sup>+</sup>)。

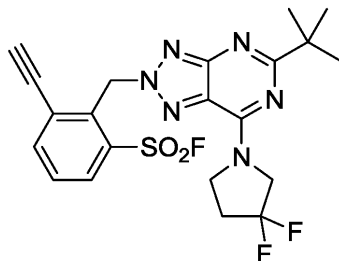
50

【 0 0 9 3 】

実施例 7

2 - [ [ 5 - tert - ブチル - 7 - ( 3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル ) トリアゾロ  
ロ [ 4 , 5 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] メチル ] - 3 - エチニルベンゼンスルホニルフル  
オリド

【 化 1 6 】

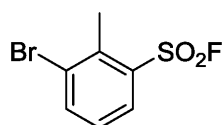


10

【 0 0 9 4 】

a ) 3 - ブロモ - 2 - メチルベンゼン - 1 - スルホニルフルオリド

【 化 1 7 】



20

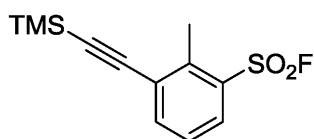
3 - ブロモ - 2 - メチル - ベンゼンスルホニルクロリド ( C A S 8 8 6 5 0 1 - 6 1  
- 7、7 2 7 mg、2 . 7 0 mmol、1 . 0 0 当量 ) を、アセトン ( 8 . 5 mL ) および水 ( 0  
. 5 mL ) に溶解した。フッ化カリウム ( 7 8 3 mg、1 3 . 5 mmol、5 . 0 0 当量 ) を加え  
、そして、混合物を室温で一晩攪拌した。アセトンの大部分を窒素流下で除去した。残留  
物を E t O A c ( 1 0 0 mL ) と水 ( 2 0 mL ) で分液した。水相を廃棄した。有機相をブラ  
イン ( 2 0 mL ) で洗浄し、M g S O 4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、無色の固体を生成  
した ( 6 2 8 mg、2 . 4 8 mmol、9 2 % )。H R M S ( M A L D I + ) 2 5 1 . 9 2 5  
0 ( M + )。

30

【 0 0 9 5 】

b ) 2 - メチル - 3 - ( ( トリメチルシリル ) エチニル ) ベンゼン - 1 - スルホニルフル  
オリド

【 化 1 8 】



3 - ブロモ - 2 - メチルベンゼン - 1 - スルホニルフルオリド ( 6 2 8 mg、2 . 4 8 mm  
ol、1 . 0 0 当量 )、P d ( P P h 3 ) C l 2 ( 1 7 4 mg、0 . 2 5 mmol、0 . 1 0 当量  
 ) および C u I ( 7 1 mg、0 . 3 7 mmol、0 . 1 5 当量 ) を 2 5 mL のナシ形フラスコに入  
れた。排気および窒素の再充填 ( 2 x ) 後、M e C N ( 1 2 . 4 mL )、続いて D I P E A  
 ( 8 6 7 μL、4 . 9 6 mmol、2 . 0 0 当量 ) を加えた。黒色の溶液中に窒素を 5 分間泡  
立てた後、T M S - アセチレン ( 6 9 6 μL、4 . 9 6 mmol、2 . 0 0 当量 ) を加えた。  
フラスコに蓋をし、予熱した油浴 ( 5 0 ) に入れた。3 時間後、追加の T M S - アセチ  
レン ( 2 . 0 0 当量 ) を加え、そして、5 0 で一晩攪拌を続けた。2 4 時間後、混合物  
を室温まで冷まし、セライトで濾過し、水と E t O A c で分液した。水相を E t O A c ( 3  
x 2 0 mL ) で抽出した。合わせた有機物を水およびブラインで洗浄し、M g S O 4 で乾  
燥させ、濾過して、濃縮した。シリカフラッシュクロマトグラフィー ( ヘキサン中 0 . 7

40

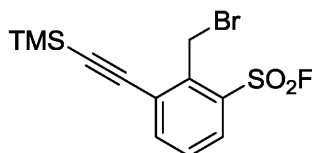
50

% EtOAc) により褐色の油状物を与え、これを静置して固化した (純度 94%、610 mg、2.12 mmol、85%)。NMR 解析は、約 6% の出発物質の残留を示す。HRMS (MALDI+) 270.0541 ( $M^+$ )。

【0096】

c) 2-(プロモメチル)-3-((トリメチルシリル)エチニル)ベンゼン-1-スルホニルフルオリド

【化19】



10

2-メチル-3-((トリメチルシリル)エチニル)ベンゼン-1-スルホニルフルオリド (26 mg、0.096 mmol、1.00 当量) を、NBS (86 mg、0.48 mmol、5.00 当量)、AIBN (2 mg、0.012 mmol、0.13 当量) および MeCN (0.5 mL) と合わせた。混合物を 80 で一晩攪拌した。揮発性物質を除去し、そして、残留物を分取 TLC によって精製して、標記化合物を無色の油状物として生成した (15 mg、0.043 mmol、48%)。HRMS (MALDI+) 370.9543 ( $M + Na^+$ )。(注記: 反応は、決して完了することなく、より多くの NBS / AIBN を加えたとしても完了しなかった)。

20

【0097】

d) 2-[ [5-tert-ブチル-7-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2-イル]メチル]-3-エチニルベンゼンスルホニルフルオリド

2-(プロモメチル)-3-((トリメチルシリル)エチニル)ベンゼン-1-スルホニルフルオリド (30 mg、0.086 mmol、1.00 当量) を、DMF (0.4 mL)、トリメチルアミン (18  $\mu$ L、0.13 mmol、1.5 当量) および 5-tert-ブチル-7-(3,3-ジフルオロ-ピロリジン-1-イル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン (CAS 1438465-59-8、27 mg、0.095 mmol、1.1 当量) と合わせた。30 分後、混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、5% LiCl 水溶液 (2 x 20 mL) および ブライン (20 mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して、濃縮した。シリカフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 5% EtOAc) により、2つの位置異性体アルキル化生成物の混合物 (14 mg) を与えた。混合物を THF (0.5 mL) に溶解し、そして、トリメチルアミン三フッ化水素酸塩 (THF 0.1 mL 中 8.2 mg、0.051 mmol、2.0 当量) を加えた。4 時間後、混合物を EtOAc (15 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 および ブライン (各 3 mL) で洗浄した。MgSO<sub>4</sub> での乾燥、濾過および濃縮により粗物質を与え、これを pTLC (ヘキサン中 25% EtOAc) によって精製して、標記化合物を無色の油状物として与えた (6 mg、0.013 mmol、2 工程で 15%)。HRMS (ESI+) 479.1467 ( $M + H^+$ )。

30

40

【0098】

実施例 8

薬理学試験

式 I で示される化合物の活性を決定するために以下の試験を実施した:

【0099】

放射性リガンド結合アッセイ

カンナビノイド受容体に対する本発明の化合物の親和性は、ヒト CNR1 または CNR2 受容体を発現するヒト胎児腎臓 (HEK) 細胞の推奨量の膜調製物 (PerkinElmer) を使用し、放射性リガンドとして、それぞれ 1.5 または 2.6 nM の [3H]-CP-55

50

、940 (Perkin Elmer) を併用して決定した。結合は、結合緩衝液 (CB1 受容体の場合、50mM Tris、5mM MgCl<sub>2</sub>、2.5mM EDTA および 0.5% (wt/vol) 脂肪酸フリー BSA、pH 7.4、CB2 受容体の場合、50mM Tris、5mM MgCl<sub>2</sub>、2.5mM EGTA および 0.1% (wt/vol) 脂肪酸フリー BSA、pH 7.4) 中、総容量 0.2mL で、30 にて振盪しながら 1 時間実施した。反応は、0.5% ポリエチレンイミンでコートした精密濾過プレート (UniFilter GF/B フィルタープレート; Packard) に通して急速濾過することによって終了させた。非線形回帰分析 (Activity Base, ID Business Solution, Limited) を使用して、結合した放射能を K<sub>i</sub> について分析し、<sup>3</sup>H]CP55,940 の K<sub>d</sub> 値を飽和実験から決定した。式 (I) で示される化合物は、CB2 受容体に対して優れた親和性を示し、親和性は、10 μM 未満、より特定すると 1nM ~ 3 μM、最も特定すると 1nM ~ 100nM である。

10

## 【0100】

式 (I) に係る化合物は、上のアッセイで、特定すると 0.5nM ~ 10 μM、より特定すると 0.5nM ~ 3 μM、最も特定すると 0.5nM ~ 100nM の活性 (K<sub>i</sub>) を有する。

## 【0101】

全ての化合物は、CB2 結合剤であり、K<sub>i</sub> 値は、3 μM 未満であり、そして、CB1 に対する選択性は、対応するアッセイにおいて少なくとも 9 倍である。

## 【0102】

## 【表 1】

20

実施例	ヒト CB2 K <sub>i</sub> [μM]	ヒト CB1 K <sub>i</sub> [μM]
1	1.165	> 10.000
2	0.637	> 10.000
3	0.529	> 10.000
4	0.453	> 10.000
5	0.361	> 10.000
6	0.211	4.875
7	0.421	> 10.000

30

## 【0103】

## cAMP アッセイ

40

ヒト CB1 または CB2 受容体を発現する CHO 細胞を、実験の 17 ~ 24 時間前に、透明平底の黒色 96 ウェルプレート (Corning Costar #3904) において、10% ウシ胎児血清を含む 1 × HT サプリメント含有 DMEM (Invitrogen No. 31331) 中に、50,000 個の細胞 / ウェルで播種し、加湿インキュベーター内にて 5% CO<sub>2</sub> および 37 でインキュベーションする。増殖培地を、1mM IBMX を含有するクレブス - リンガー重炭酸緩衝液に交換し、30 で 30 分間インキュベーションした。化合物を最終アッセイ容量 100 μL に加え、30 で 30 分間インキュベーションした。cAMP - Nano - TRF 検出キット (Roche Diagnostics) を使用して、溶解試薬 (Tris、NaCl、1.5% Triton X100、2.5% NP40、10% NaN<sub>3</sub>) 50 μL および検出液 (20 μM mAb Alexa700 - cAMP 1:1、および 48 μM ルテ

50

ニウム - 2 - A H A - c A M P ) 5 0 μLを加えることによってアッセイを停止し、室温で2時間振盪した。時間分解エネルギー転移を、励起源としてND : Y A Gレーザーを搭載したT R Fリーダー (Evotec Technologies GmbH) によって測定する。3 5 5 nmでの励起と遅延1 0 0 nsおよびゲート1 0 0 nsでの発光において、7 3 0 (帯域幅3 0 nm) または6 4 5 nm (帯域幅7 5 nm) で、それぞれ総照射時間1 0 秒でプレートを2回測定する。F R E Tシグナルは、以下の通り計算される： $F R E T = T 7 3 0 - A 1 e x a 7 3 0 - P ( T 6 4 5 - B 6 4 5 )$  (但し、 $P = R u 7 3 0 - B 7 3 0 / R u 6 4 5 - B 6 4 5$  であり、式中、T 7 3 0 は、7 3 0 nmで測定される試験ウェルであり、T 6 4 5 は、6 4 5 nmで測定される試験ウェルであり、B 7 3 0 およびB 6 4 5 は、それぞれ7 3 0 nmおよび6 4 5 nmでの緩衝液コントロールである)。c A M P 含量を、1 0 μM ~ 0 . 1 3 nMに及ぶc A M Pの標準曲線の関数から決定する。

10

## 【0104】

E C<sub>50</sub> 値を、Activity Base 分析 (ID Business Solution, Limited) を使用して決定した。このアッセイから生成された様々なカンナビノイドアゴニストのE C<sub>50</sub> 値は、科学文献の公表値と一致した。

## 【0105】

- アレスチン移行アッセイ - PathHunter (商標) (DiscoverX)

PathHunter (商標) - アレスチン C H O - K 1 C N R 1 細胞株 (カタログ番号#93-0200C2) および - アレスチン C H O - K 1 C N R 2 細胞株 (カタログ番号#93-0706C2) をDiscoverX Corporationから購入した。細胞株を、 - アレスチンに融合された - ガラクトシダーゼ E A 断片および標的受容体に融合されたProLink相補性ペプチドを発現するように改変した。PathHunter (商標) タンパク質相補性アッセイ (DiscoverX Corporation #93-0001) を製造業者のプロトコルに従って実施した。3 8 4 ウェルプレート (Corning Costar #3707、白色透明底) 中、2 0 μLの細胞プレーティング試薬2 (DiscoverX #93-0563R2A) に7 5 0 0 (C N R 1) および1 0 0 0 0 (C N R 2) の細胞を含有するようアッセイプレートに播種した。3 7 (5 % C O<sub>2</sub>、9 5 % 相対湿度) で一晩インキュベーションした後、試験化合物5 μLを加え (最終D M S O 濃度1 % )、そして、3 0 で9 0 分間インキュベーションを続けた。次いで、検出試薬 (1 2 μL) を加え、そして、室温で6 0 分間インキュベーションを続けた。次いで、Victor<sup>3</sup>リーダー (Perkin Elmer) を使用して、化学発光シグナルについてプレートを分析した。

20

30

## 【0106】

実施例 A

以下の成分を含有するフィルムコート錠を常法で製造することができる：

## 【0107】

【表 2】

成分	1錠当たり	
核:		
式 ( I ) の化合物	10.0 mg	200.0 mg
微晶質セルロース	23.5 mg	43.5 mg
含水乳糖	60.0 mg	70.0 mg
ポビドン K30	12.5 mg	15.0 mg
デンプングリコール酸ナトリウム	12.5 mg	17.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5 mg	4.5 mg
(核重量)	120.0 mg	350.0 mg
フィルムコート:		
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.5 mg	7.0 mg
ポリエチレングリコール 6000	0.8 mg	1.6 mg
タルク	1.3 mg	2.6 mg
酸化鉄 (黄)	0.8 mg	1.6 mg
二酸化チタン	0.8 mg	1.6 mg

10

20

30

## 【 0 1 0 8 】

活性成分を篩にかけ、微晶質セルロースと混合し、そして、混合物をポリビニルピロリドン水溶液で顆粒化する。次いで、顆粒をデンプングリコール酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムと混合し、圧縮して、それぞれ 120 または 350 mg の核を生成する。上記のフィルムコートの水溶液 / 懸濁液を核に塗布する。

## 【 0 1 0 9 】

## 実施例 B

以下の成分を含有するカプセル剤を常法で製造することができる：

## 【 0 1 1 0 】

40

【表 3】

成分	1 カプセル当たり
式 ( I ) の化合物	25.0 mg
乳糖	150.0 mg
トウモロコシデンプン	20.0 mg
タルク	5.0 mg

10

## 【 0 1 1 1 】

成分を篩にかけ、混合し、そして、サイズ 2 のカプセルに充填する。

## 【 0 1 1 2 】

## 実施例 C

注射液剤は、以下の組成を有することができる：

## 【 0 1 1 3 】

【表 4】

式 ( I ) の化合物	3.0 mg
ポリエチレングリコール 400	150.0 mg
酢酸	pH 5.0 になる適量
注射液剤用水	1.0 ml になる量

20

30

## 【 0 1 1 4 】

活性成分を、ポリエチレングリコール 400 と注射用水（一部）の混合物に溶解する。酢酸の添加によって pH を 5.0 に調整する。水の残量の添加によって容量を 1.0 ml に調整する。溶液を濾過し、適切な過剰量を使用してバイアルに充填し、そして、滅菌する。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2017/064992
---

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D487/04 A61K31/519 A61P25/04 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> 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 practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013/076182 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; BISSANTZ CATERINA [FR]; GREYER UWE [DE]; KIMB) 30 May 2013 (2013-05-30) page 51; example 49 page 65; example 80 page 109, line 12 - line 14 page 110, line 5 - line 6; example 80 page 111; example 49 page 115; claim 1 page 130; claim 22 -----	1-15
<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 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
14 July 2017		12/10/2017
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Jeanjean, Fabien

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP2017/064992**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2.  Claims Nos.:  
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:

see additional sheet

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 fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
5, 6 (completely); 1-4, 7-15 (partially)

**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 Application No. PCT/ EP2017/ 064992

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 5, 6(completely); 1-4, 7-15(partially)

Compound of formula (I) wherein R1 is phenyl

---

2. claims: 1-4, 7-15(all partially)

Compound of formula (I) wherein R1 is [1,2,5]oxadiazolyl

---

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/064992

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013076182 A1	30-05-2013	AR 088970 A1	23-07-2014
		AU 2012342471 A1	10-04-2014
		BR 112014012479 A2	06-06-2017
		CA 2850697 A1	30-05-2013
		CL 2014001309 A1	17-10-2014
		CN 104039791 A	10-09-2014
		CO 6930360 A2	28-04-2014
		CR 20140222 A	20-06-2014
		CY 1116984 T1	05-04-2017
		DK 2782915 T3	19-10-2015
		EA 201491002 A1	30-09-2014
		EP 2782915 A1	01-10-2014
		ES 2550967 T3	13-11-2015
		HR P20151423 T1	29-01-2016
		HU E028020 T2	28-11-2016
		IL 232304 A	29-02-2016
		JP 6077558 B2	08-02-2017
		JP 2014533711 A	15-12-2014
		KR 20140097201 A	06-08-2014
		MA 35663 B1	01-11-2014
		MX 346248 B	13-03-2017
		NZ 622847 A	29-05-2015
		PE 15782014 A1	25-10-2014
		PT 2782915 E	19-11-2015
		SG 11201402198X A	26-09-2014
		SI 2782915 T1	31-12-2015
		UA 111643 C2	25-05-2016
		US 2013137676 A1	30-05-2013
		WO 2013076182 A1	30-05-2013

-----

## 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 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 33/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 33/06	
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 1
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 K 49/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
	A 6 1 P 11/00	
	A 6 1 K 49/00	
	G 0 1 N 33/53	D

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . T R I T O N

- (72)発明者 グレター , ウーヴェ  
 スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェーノオー・エフ・  
 ホフマン - ラ・ロシュ・アーゲー
- (72)発明者 ゲーバ , ヴォルフガング  
 スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェーノオー・エフ・  
 ホフマン - ラ・ロシュ・アーゲー

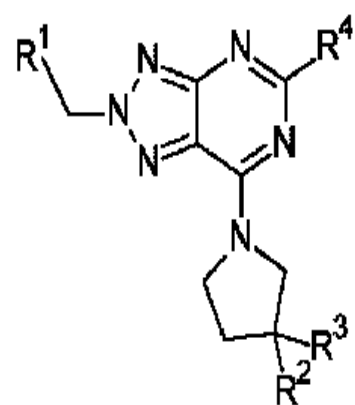
- (72)発明者 クレッツ, ユリアン  
 スイス国、4070 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 124、ツェーノオー・エフ・  
 ホフマン・ラ・ロシュ・アーゲー
- (72)発明者 マルティン, ライナー・エー  
 スイス国、4070 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 124、ツェーノオー・エフ・  
 ホフマン・ラ・ロシュ・アーゲー
- (72)発明者 ウェストファル, マティアス・バレンティン  
 スイス国、8092 チューリッヒ、レーミシュトラッセ 101、ツェーノオー・アイトゲノシ  
 ッシェ・テヒニッシェ・ホッホシューレ・チューリッヒ
- (72)発明者 イェゼルマン, アドリアーン・ピーテル  
 オランダ国、2311 エーゼット ライデン、ラペンブルグ 70、セーノオー・ライデン・ユ  
 ニバーシティ

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB06 CC08 EE05 FF02 GG04 HH04  
 4C085 HH01 HH11 KA26 KB56 LL20  
 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB08 MA01 MA04 MA35 MA37 MA66  
 NA14 ZA01 ZA08 ZA18 ZA33 ZA36 ZA45 ZA59 ZA66 ZA67  
 ZA75 ZA81 ZA89 ZA97 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26  
 ZB38 ZC35 ZC42

专利名称(译)	新型[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶衍生物		
公开(公告)号	<a href="#">JP2019524652A</a>	公开(公告)日	2019-09-05
申请号	JP2018565321	申请日	2017-06-20
申请(专利权)人(译)	F.霍夫曼 - 罗氏公司		
[标]发明人	ゴッピルカ グレターウーヴェ ゲーバヴォルフガング マルティンライナーエー		
发明人	ゴッピルカ グレター,ウーヴェ ゲーバ,ヴォルフガング クレッツ,ユリアン マルティン,ライナー・エー ウエストファル,マティアス・バレンティン イエゼルマン,アドリアーン・ピーテル		
IPC分类号	C07D487/04 A61K31/519 A61P1/02 A61P1/16 A61P3/10 A61P9/10 A61P27/06 A61P27/02 A61P25/18 A61P25/04 A61P29/00 A61P13/12 A61P19/02 A61P1/00 A61P37/08 A61P35/00 A61P37/06 A61P37/02 A61P33/06 A61P43/00 A61P19/10 A61P19/08 A61P17/02 A61P17/00 A61P25/00 A61P9/04 A61P9/00 A61P11/06 A61P11/00 A61K49/00 G01N33/53		
CPC分类号	A61K31/519 A61P1/00 A61P1/02 A61P1/16 A61P11/00 A61P11/06 A61P13/12 A61P17/00 A61P17/02 A61P19/02 A61P19/08 A61P19/10 A61P25/00 A61P25/04 A61P25/18 A61P27/02 A61P27/06 A61P29/00 C07D487/04		
FI分类号	C07D487/04.146 C07D487/04.CSP A61K31/519 A61P1/02 A61P1/16 A61P3/10 A61P9/10.101 A61P27/06 A61P27/02 A61P25/18 A61P25/04 A61P29/00 A61P13/12 A61P19/02 A61P1/00 A61P29/00.101 A61P37/08 A61P35/00 A61P37/06 A61P37/02 A61P33/06 A61P43/00.101 A61P19/10 A61P19/08 A61P17/02 A61P17/00 A61P25/00 A61P9/04 A61P9/00 A61P9/10 A61P11/06 A61P11/00 A61K49/00 G01N33/53.D		
F-TERM分类号	4C050/AA01 4C050/BB06 4C050/CC08 4C050/EE05 4C050/FF02 4C050/GG04 4C050/HH04 4C085/HH01 4C085/HH11 4C085/KA26 4C085/KB56 4C085/LL20 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/AA03 4C086/AA04 4C086/CB08 4C086/MA01 4C086/MA04 4C086/MA35 4C086/MA37 4C086/MA66 4C086/NA14 4C086/ZA01 4C086/ZA08 4C086/ZA18 4C086/ZA33 4C086/ZA36 4C086/ZA45 4C086/ZA59 4C086/ZA66 4C086/ZA67 4C086/ZA75 4C086/ZA81 4C086/ZA89 4C086/ZA97 4C086/ZB07 4C086/ZB08 4C086/ZB11 4C086/ZB13 4C086/ZB15 4C086/ZB26 4C086/ZB38 4C086/ZC35 4C086/ZC42		
优先权	2016175915 2016-06-23 EP		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

#### 摘要(译)

本发明提供式 (I) 化合物，其中R 1至R 4如同说明书和权利要求中所定义。与所示化合物有关。由式 (I) 表示的化合物可用作药物。



(I)