

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02019/065794

発行日 令和2年10月22日(2020.10.22)

(43) 国際公開日 平成31年4月4日(2019.4.4)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04 118Z	4C063
C07D 403/14 (2006.01)	C07D 403/14 CSP	4C065
C07D 403/12 (2006.01)	C07D 403/12	4C086
A61K 31/519 (2006.01)	A61K 31/519	
A61K 31/4178 (2006.01)	A61K 31/4178	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 38 頁) 最終頁に続く

出願番号 特願2019-545596 (P2019-545596)	(71) 出願人 504258527 国立大学法人 鹿児島大学 鹿児島県鹿児島市郡元一丁目21番24号
(21) 国際出願番号 PCT/JP2018/035831	
(22) 国際出願日 平成30年9月27日(2018.9.27)	
(31) 優先権主張番号 特願2017-186447 (P2017-186447)	(71) 出願人 305060567 国立大学法人富山大学 富山県富山市五福3190
(32) 優先日 平成29年9月27日(2017.9.27)	
(33) 優先権主張国・地域又は機関 日本国(JP)	(71) 出願人 592019213 学校法人昭和大学 東京都品川区旗の台1丁目5番8号
	(74) 代理人 110002572 特許業務法人平木国際特許事務所
	(72) 発明者 栗原 崇 鹿児島県鹿児島市郡元一丁目21番24号 国立大学法人鹿児島大学内

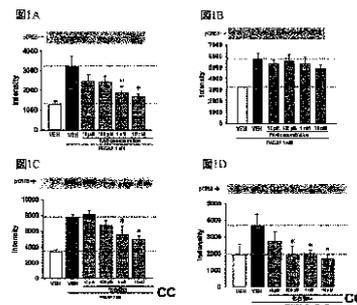
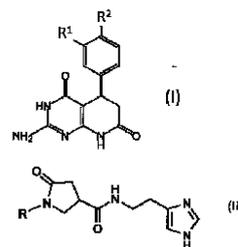
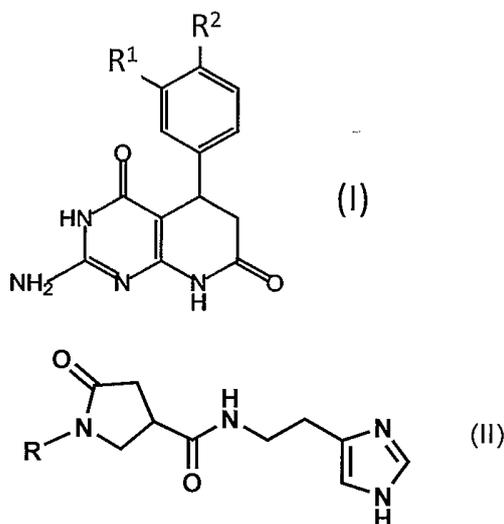
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 PAC1 受容体拮抗薬を用いた鎮痛薬

(57) 【要約】

本発明は、次式(I)又は(II)：

【化1】

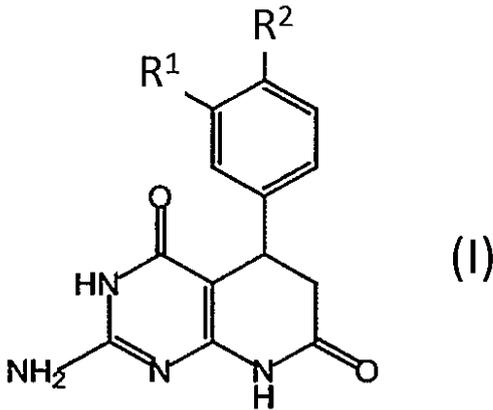
(式中、R¹はC₁₋₆-アルコキシ基又はC₁₋₆-

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次式 (I) :

【化 1】



10

(式中、R¹はC₁-6-アルコキシ基又はC₁-6-ハロアルコキシ基であり；R²は水素原子である。)

で示される化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 2】

前記式 (I) において、R¹がエトキシ基又はトリフルオロメトキシ基である請求項 1 記載の化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物。

20

【請求項 3】

請求項 1 又は 2 記載の化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する鎮痛薬。

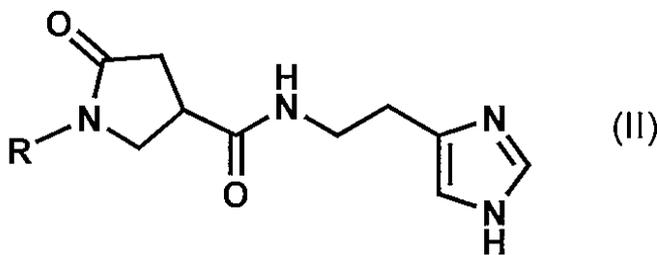
【請求項 4】

神経障害性疼痛、がん化学療法に伴う疼痛、糖尿病性神経痛、糖尿病性末梢神経障害性疼痛及び片頭痛からなる群から選択される疾患又は症状を治療及び/又は予防するための請求項 3 記載の鎮痛薬。

【請求項 5】

次式 (II) :

【化 2】



(II)

30

(式中、Rはハロゲン原子で置換されたインダゾリル基、置換又は無置換のフェニル基、ピラゾリル基、又は置換又は無置換のアラルキル基である。)

40

で示される化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する鎮痛薬。

【請求項 6】

前記式 (II) において、Rがハロゲン原子で置換されたインダゾリル基である請求項 5 記載の鎮痛薬。

【請求項 7】

前記式 (II) において、Rが塩素原子で置換されたインダゾリル基である請求項 5 記載の鎮痛薬。

【請求項 8】

神経障害性疼痛、がん化学療法に伴う疼痛、糖尿病性神経痛、糖尿病性末梢神経障害性

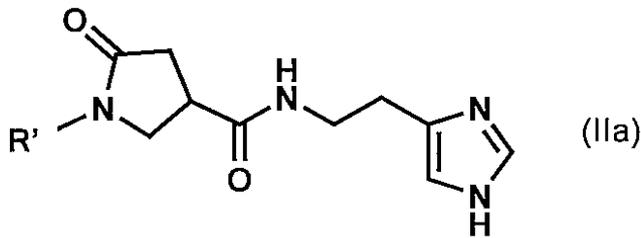
50

疼痛及び片頭痛からなる群から選択される疾患又は症状を治療及び/又は予防するための請求項 5 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の鎮痛薬。

【請求項 9】

次式 (IIa) :

【化 3】



10

(式中、R' はハロゲン原子で置換されたインダゾリル基；メチル基、フッ素原子、メトキシ基、シアノ基もしくは水酸基で置換されていてもよいフェニル基；ピラゾリル基；又は置換されたアルキル基である。)

で示される化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 10】

前記式 (IIa) において、R' がハロゲン原子で置換されたインダゾリル基である請求項 9 記載の化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物。

20

【請求項 11】

前記式 (IIa) において、R' が塩素原子で置換されたインダゾリル基である請求項 9 記載の化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、PAC1 受容体拮抗薬を用いた鎮痛薬に関する。

【背景技術】

【0002】

治療を必要とする疼痛は、病態生理学的に炎症性疼痛と神経障害性疼痛に分類されうる。炎症性疼痛は、侵害受容器を介した侵害受容性疼痛であり、組織損傷部位に放出された炎症性メディエーターによって引き起こされる痛みである。一方、神経障害性疼痛は、体性感覚神経系の病変や疾患によって生じる疼痛と定義されている。神経障害性疼痛は、侵害受容器の興奮が関与しない場合もあり、末梢神経又は中枢神経の可塑的な変化が関与し、難治度も高く、治療に難渋することが多い。

30

【0003】

先進国においては人口の高齢化に伴い、様々な疼痛疾患の増加が予想されている。米国議会は、2001年から2010年までの10年間を称して「The Decade of Pain Control and Research」とする宣言を採択したが、これは全米における実態調査により、程度の高い慢性痛に悩まされている患者が成人人口の9%に上っていたこと、無効な治療やドクターショッピングによる医療費の浪費、痛みによる就労困難、介護費用などによる社会経済の損失は年間650億ドル(約8兆円)に上ると推計されたからである。本邦においても現在、慢性的な疼痛を抱える患者数は2,000万人を超えると算定されており、難治性疼痛に有効な薬物治療法の確立は社会的急務である。

40

【0004】

現在鎮痛薬としてはNSAIDs(非ステロイド性抗炎症薬)とオピオイド(麻薬性鎮痛薬)が主に用いられているが、特に慢性痛を持つ患者においては使用も長期間にわたることから、様々な有害作用が無視できなくなり、疼痛患者のクオリティ・オブ・ライフを著しく低下させている。したがって、長期間にわたって使用できる有効性の高い新規鎮痛薬の開発が強く求められている。

50

【 0 0 0 5 】

NSAIDs やオピオイドによる疼痛管理は、胃・腎障害（以上主に NSAIDs ）、便秘、吐き気・嘔吐、依存、呼吸抑制（主にオピオイド）などの有害作用が多く、また神経障害性疼痛に対する鎮痛効果は不十分であることがしばしばであり、有害作用も受け入れた状態で疼痛コントロールにあたる必要がある。したがって、これらの薬物とは異なる作用機序をもつ新しい疼痛治療薬が望まれている。

【 0 0 0 6 】

PACAP (Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide) は、1989年に、ラット下垂体アデニル酸シクラーゼ活性を指標としてヒツジ視床下部より単離、構造決定された神経ペプチドであり、脊髄 PAC1 受容体を介して機械的疼痛過敏 (mechanical allodynia: 機械的アロディニア: 触られただけでも痛みを感じる現象) を引き起こす (非特許文献 1) が、臨床的 (ヒトにおいて) にどのような痛みに関与するのかは明らかではない。

10

【 0 0 0 7 】

動物実験 (マウス・ラット) レベルにおいては、PACAP は末梢神経 (脊髄神経) 障害性疼痛 (SNL モデル) に関与することが示唆されている (非特許文献 2) が、関与する PACAP 受容体 (PACAP 受容体には、PAC1、VPAC1、VPAC2 の少なくとも 3 種が存在する) に関しては明らかではない。

【 0 0 0 8 】

非特許文献 3 には、400 万品目以上が登録されている既存の化合物データベースから抽出された化合物 PA-8 及び PA-9 が PAC1 受容体拮抗作用を有することが記載されているが、PA-8 の化学構造は明らかにされておらず、また鎮痛作用については検討されていない。

20

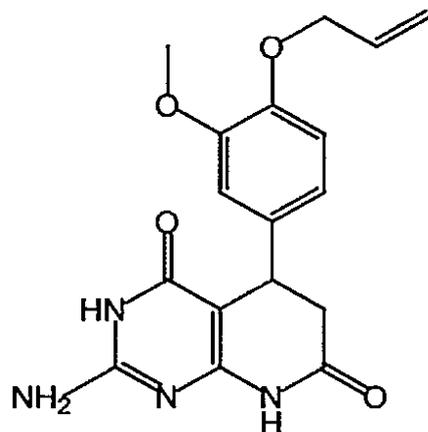
【 0 0 0 9 】

非特許文献 4 には、前記の化合物 PA-8 及び PA-9 の構造とともに、これらの化合物が鎮痛効果を有することが示されている。

【 0 0 1 0 】

化合物 PA-8 は、次式 (A) :

【 化 1 】

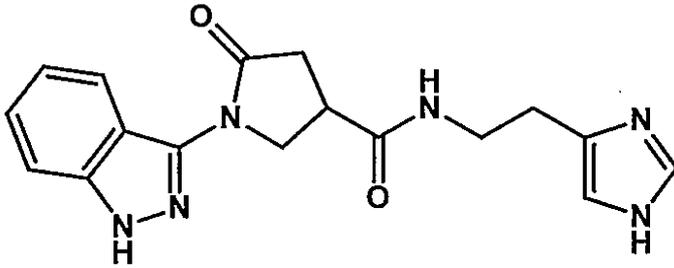


30

40

で示される化合物であり、化合物 PA-9 は、次式 (B) :

【化 2】



で示される化合物である。

10

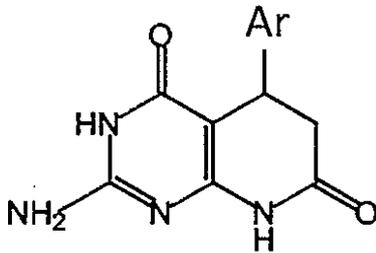
【0011】

前記の化合物は、窒素原子を2つ以上含む含窒素複素環構造及びラクタム構造を有する点で共通する。

【0012】

非特許文献5及び6には、次式(I'):

【化 3】



20

(式中、Arは置換フェニル基である。)

で示されるピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7-ジオン誘導体及びその合成方法が記載されているが、PAC1受容体拮抗作用、鎮痛作用については言及されていない。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0013】

30

【非特許文献1】Yokai et al. Mol. Pain 2016. 12, 1-13.

【非特許文献2】Mabuchi et al., J Neurosci 2004, 24, 7283-7291.

【非特許文献3】Journal of Pharmacological Sciences, Volume 130, Issue 3, Supplement, Page S236 (March 2016)

【非特許文献4】平成27年度 ほくぎん若手研究者助成金 研究実績報告書

【非特許文献5】Shi, D. Q. et al. J. Heterocyclic Chem. 2009, 46, 1331-1334

【非特許文献6】Tu, S. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 3578-3581

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

40

本発明は、NSAIDsやオピオイドとは異なる作用機序をもつ新しい疼痛治療薬を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0015】

本発明者らは、前記の課題を解決すべく、PAC1受容体拮抗薬候補化合物を、既存の化合物データベースより見出し、更に候補化合物のうち、前記化合物PA-8及びPA-9が窒素原子を2つ以上含む含窒素複素環構造及びラクタム構造を有する点で共通することに着目して、前記化合物PA-8及びPA-9の構造展開を行い、元化合物である化合物PA-8又はPA-9と同等以上の効力を示す化合物の合成に成功し、本発明を完成させるに至った。

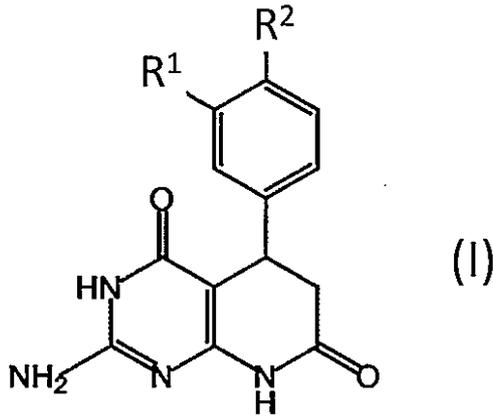
50

【 0 0 1 6 】

すなわち、本発明の要旨は以下のとおりである。

(1) 次式 (I) :

【 化 4 】



10

(式 中 、 R ¹ は C ₁ - 6 - アルコキシ基又は C ₁ - 6 - ハロアルコキシ基であり ; R ² は水素原子である。)

で示される化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物。

(2) 前記式 (I) において、R ¹ がエトキシ基又はトリフルオロメトキシ基である前記 (1) に記載の化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物。

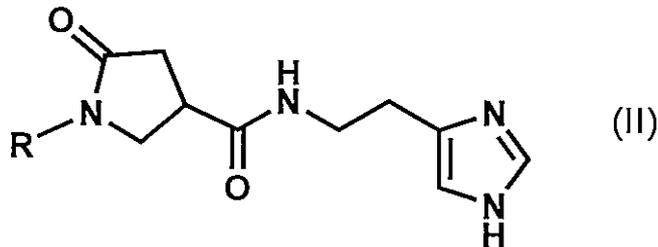
20

(3) 前記 (1) 又は (2) に記載の化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する鎮痛薬。

(4) 神経障害性疼痛、がん化学療法に伴う疼痛、糖尿病性神経痛、糖尿病性末梢神経障害性疼痛及び片頭痛からなる群から選択される疾患又は症状を治療及び / 又は予防するための前記 (3) に記載の鎮痛薬。

(5) 次式 (II) :

【 化 5 】



30

(式 中 、 R はハロゲン原子で置換されたインダゾリル基、置換又は無置換のフェニル基、ピラゾリル基、又は置換又は無置換のアラルキル基である。)

で示される化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する鎮痛薬。

(6) 前記式 (II) において、R がハロゲン原子で置換されたインダゾリル基である前記 (5) に記載の鎮痛薬。

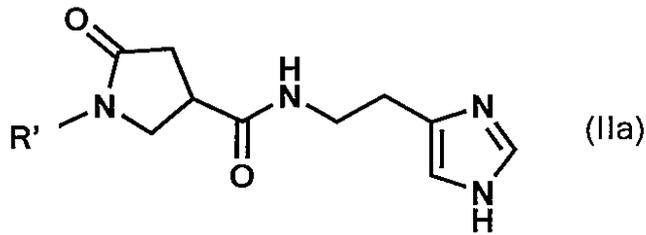
40

(7) 前記式 (II) において、R が塩素原子で置換されたインダゾリル基である前記 (5) に記載の鎮痛薬。

(8) 神経障害性疼痛、がん化学療法に伴う疼痛、糖尿病性神経痛、糖尿病性末梢神経障害性疼痛及び片頭痛からなる群から選択される疾患又は症状を治療及び / 又は予防するための前記 (5) ~ (7) のいずれかに記載の鎮痛薬。

(9) 次式 (II a) :

【化 6】



(式中、R' はハロゲン原子で置換されたインダゾリル基；メチル基、フッ素原子、メトキシ基、シアノ基もしくは水酸基で置換されていてもよいフェニル基；ピラゾリル基；又は置換されたアルキル基である。)

で示される化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物。

(10) 前記式(IIa)において、R' がハロゲン原子で置換されたインダゾリル基である前記(9)に記載の化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物。

(11) 前記式(IIa)において、R' が塩素原子で置換されたインダゾリル基である前記(9)に記載の化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物。

【発明の効果】

【0017】

本発明の化合物は、窒素原子を2つ以上含む含窒素複素環構造及びラクタム構造を有し、鎮痛薬として有用であり、当該鎮痛薬はNSAIDsやオピオイドとは異なる作用機序をもつ新しい疼痛治療薬である。

【0018】

本発明の鎮痛薬によれば、NSAIDsに見られる消化性潰瘍、オピオイドに見られる便秘などの有害作用を回避した疼痛治療が可能となる。また、炎症性疼痛と神経障害性疼痛の双方において治療効果が期待できるため、多剤併用の必要性が少なくなることから、予期しない有害作用の出現を回避することができる。更に、がん化学療法に伴う疼痛と末梢神経障害性疼痛の双方において治療効果が期待できることから、難治性がん性疼痛患者のクオリティ・オブ・ライフの改善が期待できる。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】図1はPACAP受容体発現細胞を用いたPA-8及びその誘導体(化合物2j及び2o)の評価を示す。

【図2】図2はPACAP受容体発現細胞を用いたPA-9及びその誘導体(化合物3d)の評価を示す。

【図3】図3はPACAP受容体発現細胞を用いたPA-8、PA-9及びそれらの誘導体(化合物2j、2o及び3d)の評価を示す。

【図4】図4はマウス疼痛モデルを用いた薬効(PACAP髄腔内投与により誘発される自発性疼痛様行動の抑制効果)の評価を示す。

【図5A】図5Aはマウス疼痛モデルを用いた薬効(PACAP髄腔内投与により誘発される機械的アロディニアの抑制効果)の評価を示す。

【図5B】図5Bはマウス疼痛モデルを用いた薬効(PACAP髄腔内投与により誘発される機械的アロディニアの抑制効果)の評価を示す。

【図5C】図5Cはマウス疼痛モデルを用いた薬効(PACAP髄腔内投与により誘発される機械的アロディニアの抑制効果)の評価を示す。

【図6】図6はマウス疼痛モデルを用いた薬効(オキサリプラチン誘発冷的アロディニアの抑制効果)の評価を示す。

【図7】図7はマウス疼痛モデルを用いた薬効(オキサリプラチン誘発冷的アロディニアの抑制効果)の評価を示す。

【図8】図8はマウス疼痛モデルを用いた薬効(脊髄神経損傷により誘発される機械的アロディニアの抑制効果)の評価を示す。

10

20

30

40

50

【図9】図9はマウス疼痛モデルを用いた薬効（脊髄神経損傷により誘発される機械的アロディニアの抑制効果）の評価を示す。

【図10】図10はマウス疼痛モデルを用いた薬効の評価を示す。

【発明を実施するための形態】

【0020】

以下、本発明を詳細に説明する。

【0021】

前記式(I)において R^1 で表される C_{1-6} -アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基が挙げられる。

10

【0022】

前記式(I) R^1 で表される C_{1-6} -ハロアルコキシ基としては、例えばトリフルオロメトキシ基が挙げられる。

【0023】

前記式(II)においてRで表されるハロゲン原子で置換されたインダゾリル基は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子から選ばれる少なくとも1つのハロゲン原子（好ましくは、塩素原子）で置換されたインダゾリル基であれば特に制限はないが、好ましくは、少なくとも1つの塩素原子で置換された3-インダゾリル基が挙げられる。

20

【0024】

前記式(II)においてRで表されるアラルキル基としては、例えばベンジル基、フェニル基が挙げられる。

【0025】

前記式(II)においてRで表されるフェニル基及びアラルキル基は、 C_{1-6} -アルキル基（例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基（1-メチルプロピル基）、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基）、 C_{1-6} -アルコキシ基（例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基）、メチレンジオキシ基、 C_{2-6} -アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基（例えばベンジルオキシ基、4-メチルベンジルオキシ基、3-メチルベンジルオキシ基、2-メチルベンジルオキシ基、4-フルオロベンジルオキシ基、3-フルオロベンジルオキシ基、4-クロロベンジルオキシ基、3-クロロベンジルオキシ基）、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、 C_{1-6} -ハロアルキル基、 C_{1-6} -ハロアルコキシ基、置換又は無置換のフェニル基、アシル基（例えばホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、ペンタノイル基、ヘキサノイル基等の C_{1-6} -脂肪族アシル基；ベンゾイル基、トルオイル基等のアロイル基）、アシルオキシ基（例えばホルミルオキシ基、アセトキシ基、プロパノイルオキシ基、ブタノイルオキシ基、ペンタノイルオキシ基、ヘキサノイルオキシ基等の C_{1-6} -脂肪族アシルオキシ基；ベンゾイルオキシ基、トルオイルオキシ基等のアロイルオキシ基）、水酸基、カルボキシル基、アセトアミド基、カルバモイル基、シアノ基、ニトロ基等から選ばれる1以上の置換基で置換されていてもよい。

30

40

【0026】

前記式(I)で示される化合物としては、 R^1 が C_{1-6} -ハロアルコキシ基、例えばトリフルオロメトキシ基である化合物が好ましい。

【0027】

前記式(II)で示される化合物としては、Rが少なくとも1つの塩素原子で置換された

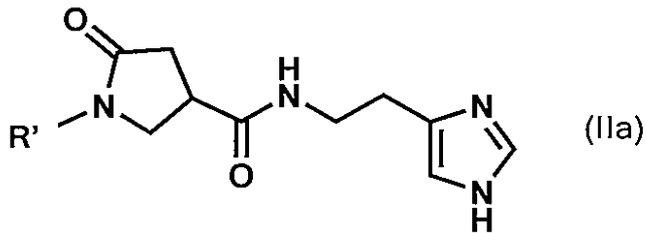
50

3 - インダゾリル基である化合物が好ましい。

【0028】

前記式(II)で示される化合物のうち、次式(IIa)：

【化7】



10

(式中、R'はハロゲン原子で置換されたインダゾリル基；メチル基、フッ素原子、メトキシ基、シアノ基もしくは水酸基で置換されていてもよいフェニル基；ピラゾリル基；又は置換されたアルキル基である。)

で示される化合物は新規化合物である。

【0029】

前記式(I)又は(II)で示される化合物の塩としては、薬学的に許容される塩が好ましく、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、ピロ硫酸、メタリン酸等の無機酸、又はクエン酸、安息香酸、酢酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、スルホン酸(例えば、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸)等の有機酸との塩が挙げられる。

20

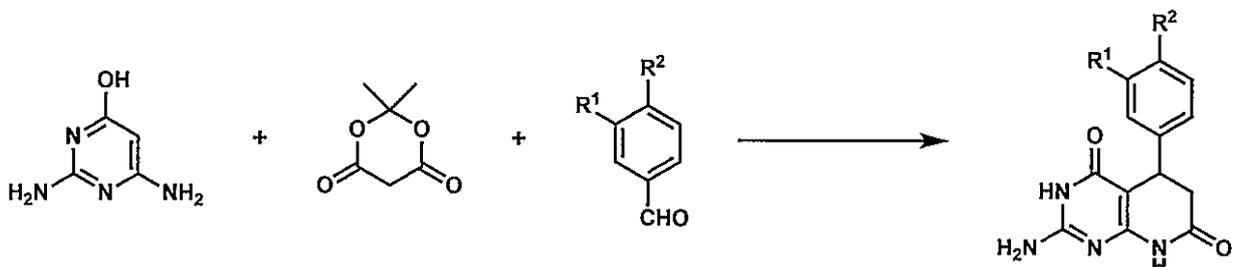
【0030】

前記式(I)又は(II)で示される化合物又はその塩の溶媒和物としては、例えば水和物が挙げられる。

【0031】

前記式(I)で示される化合物は、例えば、Shi, D. Q. et al. J. Heterocyclic Chem. 2009, 46, 1331-1334、又はTu, S. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 3578-3581に記載の方法に従い、以下に示すようにして製造することができる。

【化8】



30

(式中、R¹及びR²は前記式(I)と同義である。)

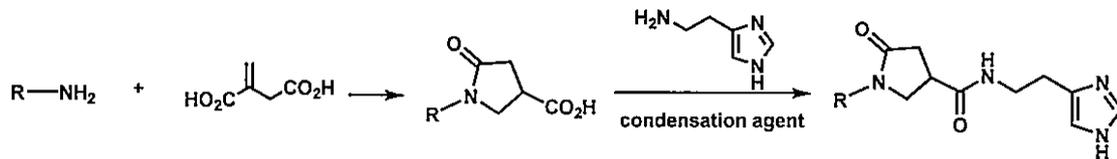
すなわち、対応する芳香族アルデヒド化合物、2,4-ジアミノ-6-ヒドロキシピリミジン(別名、2,6-ジアミノピリミジン-4(3H)-オン)及びメルドラム酸を、(i)水中、トリエチルベンジルアンモニウムクロリドの存在下、加熱下反応させるか、(ii)マイクロウェーブ照射下で加熱下反応させるか、(iii)有機溶媒中で加熱下反応させることにより、目的とする化合物(I)を製造することができる。

40

【0032】

前記式(II)で示される化合物は、例えば、特表2006-510596号公報に記載の方法に従い、以下に示すようにして製造することができる。

【化 9】



(式中、Rは前記式(11)と同義である。)

すなわち、対応するアミン化合物とイタコン酸を反応させて、 γ -ラクタムカルボン酸に変換した後、縮合剤(例えば、カルボジイミド)の存在下、ヒスタミンと反応させることにより、目的とする化合物(11)を製造することができる。

10

【0033】

前記のようにして得られる生成物を精製するには、通常用いられる手法、例えばシリカゲル等を担体として用いたカラムクロマトグラフィーやメタノール、エタノール、クロロホルム、ジメチルスルホキシド、*n*-ヘキサン-酢酸エチル、水等を用いた再結晶法によればよい。カラムクロマトグラフィーの溶出溶媒としては、メタノール、エタノール、クロロホルム、アセトン、ヘキサン、ジクロロメタン、酢酸エチル、及びこれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0034】

前記の化合物は、鎮痛薬として、慣用の製剤担体と組み合わせて製剤化することができる。投与形態としては、特に限定はなく、必要に応じ適宜選択して使用され、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、徐放性製剤、液剤、懸濁剤、エマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤等の経口剤、注射剤、坐剤等の非経口剤が挙げられる。

20

【0035】

経口剤は、例えばデンプン、乳糖、白糖、マンニット、カルボキシメチルセルロース、無機塩類等を用いて常法に製造される。また、これらに加えて、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動性促進剤、矯味剤、着色剤、香料等を適宜添加することができる。

【0036】

結合剤としては、例えばデンプン、デキストリン、アラビアゴム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール等が挙げられる。

30

【0037】

崩壊剤としては、例えばデンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

【0038】

界面活性剤としては、例えばラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート80等が挙げられる。

【0039】

滑沢剤としては、例えばタルク、ロウ類、水素添加植物油、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、ポリエチレングリコール等が挙げられる。

40

【0040】

流動性促進剤としては、例えば軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム等が挙げられる。

【0041】

注射剤は、常法に従って製造され、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、オリーブ油、ゴマ油、ラッカセイ油、ダイズ油、トウモロコシ油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等を用いることができる。更に必要に応じて、

50

殺菌剤、防腐剤、安定剤、等張化剤、無痛化剤等を加えてもよい。また、注射剤は、安定性の観点から、バイアル等に充填後冷凍し、通常の凍結乾燥技術により水分を除去し、使用直前に凍結乾燥物から液剤を再調製することもできる。前記式(Ⅰ)又は(Ⅱ)の化合物の注射剤中における割合は、5～50重量%の間で変動させ得るが、これに限定されるものではない。

【0042】

その他の非経口剤としては、直腸内投与のための坐剤等が挙げられ、常法に従って製造される。

【0043】

製剤化した鎮痛薬は、剤形、投与経路等により異なるが、例えば、1日1～4回を1週間から3ヶ月の期間、投与することが可能である。

10

【0044】

経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人の場合、前記式(Ⅰ)又は(Ⅱ)の化合物の重量として、例えば0.1～1000mg、好ましくは1～500mgを、1日数回に分けて服用することが適当である。

【0045】

非経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人の場合、前記式(Ⅰ)又は(Ⅱ)の化合物の重量として、例えば0.1～1000mg、好ましくは1～500mgを、静注、点滴静注、皮下注射、筋肉注射により投与することが適当である。

20

【0046】

本発明の鎮痛薬は、神経障害性疼痛(例えば、外傷に伴う末梢神経障害性疼痛、がん化学療法に伴う末梢神経障害性疼痛)、がん化学療法に伴う疼痛、糖尿病性神経痛、糖尿病性末梢神経障害性疼痛及び片頭痛からなる群から選択される疾患又は症状を治療及び/又は予防するために用いることができる。

【0047】

本明細書は、本願の優先権の基礎である特願2017-186447の明細書及び図面に記載される内容を包含する。

【実施例】

30

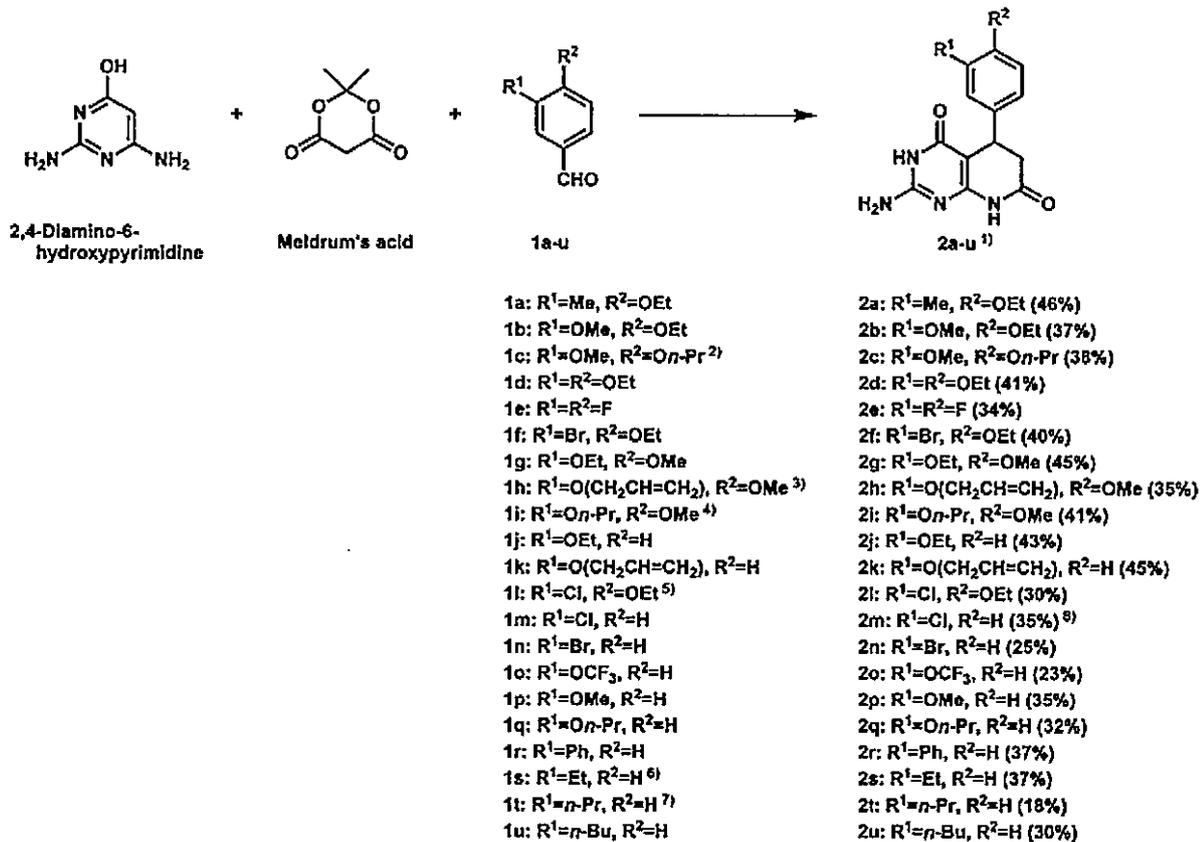
【0048】

以下、実施例により本発明を更に具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

【0049】

[実施例1]ピリド[2,3-d]ピリミジン誘導体の合成

【化 1 0】



文献¹⁾に記載の方法に従い、Ar雰囲気下、市販のアルデヒド(1a, b, d, e, f, g, j, k, m, n, o, p, q, r)あるいは文献既知のアルデヒド(1c, h, i, l, s, t)アルデヒド(1.00 mmol)のエチレングリコール(0.5 mL)溶液に2,4-ジアミノ-6-ヒドロキシピリミジン(0.67 mmol)、メルドラム酸(1.00 mmol)を室温にて順次加えて、100で20時間攪拌した。放冷後、反応液を濾過、更にメタノール(0.5 mL × 3)で洗浄し、淡黄色結晶2a~uを得た。

【0050】

2-Amino-5-(4-ethoxy-3-methylphenyl)-5,8-dihydro-3H,6H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-4,7-dione (2a)

Yield: 46%; mp: >300 ; IR (KBr): 3455, 3166, 2856, 2699, 1578, 1477 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.55 (1H, br s), 10.01 (1H, s), 6.90 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.51 (2H, br s), 4.00 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.95 (2H, q, J = 7.0 Hz), 2.88 (1H, dd, J = 16.0, 7.6 Hz), 2.42 (1H, d, J = 16.0 Hz), 2.07 (3H, s), 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): 171.10, 161.42, 156.45, 155.20, 154.95, 135.08, 128.74, 125.49, 124.61, 111.22, 92.07, 63.14, 32.12, 16.21, 14.83; MS (EI) m/z 314 (M+).

2-Amino-5-(4-ethoxy-3-methoxyphenyl)-5,8-dihydro-3H,6H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-4,7-dione (2b)

Yield: 37%; mp: >300 ; IR (KBr): 3462, 3309, 2850, 2743, 1582, 1521 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.57 (1H, br s), 10.02 (1H, s), 6.84 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.53 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 6.50 (2H, br s), 4.05 (1H, d, J = 7.7 Hz), 3.92 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.69 (3H, s), 2.88 (1H, dd, J = 16.4, 7.7 Hz), 1.27 (3H, t, J = 6.9 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): 171.34, 161.47, 156.43, 155.01, 148.89, 146.63, 136.09, 117.65, 112.90, 111.24, 92.0

3, 63.73, 55.38, 38.71, 32.44, 14.81; MS (EI) m/z 330 (M+).

2-Amino-5-(3-methoxy-4-propoxyphenyl)-5,8-dihydro-3H,6H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-4,7-dione (2c)

Yield: 38%; mp: >300 ; IR (KBr): 3450, 3167, 2959, 2876, 1652, 1591 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.57 (1H, br s), 10.03 (1H, br s), 6.83 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.52 (1H, dd, J = 8.4, 2.3 Hz), 6.51 (2H, br s), 4.05 (1H, d, J = 7.9 Hz), 3.82 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.69 (3H, s), 2.88 (1H, d, J = 16.4, 7.9 Hz), 1.67 (2H, sext, J = 7.1 Hz), 0.92 (3H, t, J = 7.1 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d6): 171.22, 161.69, 158.44, 157.50, 146.831, 145.48, 137.33, 117.79, 113.05, 111.44, 99.65, 69.86, 55.57, 38.73, 32.52, 22.20, 10.53; MS (EI) m/z 344 (M+).

10

2-Amino-5-(3,4-diethoxyphenyl)-5,8-dihydro-3H,6H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-4,7-dione (2d)

Yield: 41%; mp: >300 ; IR (KBr): 3188, 2977, 2868, 1653, 1635 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.57 (1H, s), 10.01 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.53 (1H, dd, J = 8.8, 1.8 Hz), 6.50 (2H, br s), 4.03 (1H, d, J = 7.8 Hz), 3.93 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.92 (2H, q, J = 6.9 Hz), 2.87 (1H, d, J = 16.0, 7.8 Hz), 1.28 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.26 (3H, t, J = 6.9 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d6): 171.27, 161.47, 156.42, 154.97, 148.11, 146.87, 136.19, 117.94, 113.45, 112.69, 92.07, 63.83, 63.78, 38.66, 32.37, 14.82; MS (EI) m/z 344 (M+).

20

2-Amino-5-(3,4-difluorophenyl)-5,8-dihydro-3H,6H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-4,7-dione (2e)

Yield: 34%; mp: >300 ; IR (KBr): 3471, 3161, 1646, 1592 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.62 (1H, br s), 10.13 (1H, br s), 7.32 (1H, dt, J = 10.8, 8.4 Hz), 7.18 (1H, ddd, J = 10.8, 8.4, 2.4 Hz), 6.95 (1H, m), 6.57 (2H, br s), 4.12 (1H, d, J = 7.2 Hz), 2.94 (1H, dd, J = 16.3, 7.2 Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d6): 170.86, 161.41, 156.68, 155.24, 149.02, 147.17, 141.45, 122.88, 117.41 (d, J = 17.0 Hz), 115.62 (d, J = 17.0 Hz), 91.05, 38.22, 32.24; MS (EI) m/z 292 (M+).

30

2-Amino-5-(3-bromo-4-ethoxyphenyl)-5,8-dihydro-3H,6H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-4,7-dione (2f)

Yield: 40%; mp: >300 ; IR (KBr): 3458, 3080, 2863, 2751, 1540, 1475 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.57 (1H, br s), 10.09 (1H, s), 7.30 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.0, 2.4 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.56 (2H, br s), 4.09 (1H, m), 4.04 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.90 (1H, dd, J = 16.2, 6.7 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d6): 170.93, 161.39, 156.55, 155.10, 153.29, 137.33, 130.87, 126.80, 113.77, 110.89, 91.53, 64.39, 38.47, 31.82, 14.58; MS (EI) m/z 379 (M+).

40

2-Amino-5-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-5,8-dihydro-3H,6H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-4,7-dione (2g)

Yield: 45%; mp: >300 ; IR (KBr): 3461, 3160, 2841, 1591, 1516 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.58 (1H, br s), 10.03 (1H, s), 6.82 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.55 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 6.50 (1H, br s), 4.04 (1H, d, J = 7.8 Hz), 3.96-3.88 (2H, m), 3.68 (3H, s), 2.87 (1H, dd, J = 16.0, 7.8 Hz), 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d6): 171.30, 161.55, 1

50

56.51, 155.00, 147.88, 147.66, 136.10, 117.81, 112.20, 111.90, 92.11, 63.68, 55.54, 38.72, 32.42, 14.83; MS (EI) m/z 330 (M+).

5-(3-Allyloxy-4-methoxyphenyl)-2-amino-5,8-dihydro-3H,6H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-4,7-dione (2h)

Yield: 35%; mp: >300 ; IR (KBr): 3462, 3169, 1636, 1617, 1591 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 10.58 (1H, br s), 10.02 (1H, s), 6.84 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 5.99 (1H, ddd, $J = 17.6, 10.4, 5.2$ Hz), 5.36 (1H, dd, $J = 17.6, 2.0$ Hz), 5.22 (1H, dd, $J = 10.4, 2.0$ Hz), 4.46 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 4.03 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.68 (3H, s), 2.87 (1H, d, $J = 15.8, 7.2$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 171.16, 158.72, 156.11, 154.99, 147.79, 147.55, 136.10, 133.95, 118.27, 117.88, 112.81, 112.09, 92.02, 69.10, 55.65, 32.41; MS (EI) m/z 342 (M+).

10

2-Amino-5-(4-methoxy-3-propoxyphenyl)-5,8-dihydro-3H,6H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-4,7-dione (2i)

Yield: 41%; mp: >300 ; IR (KBr): 3463, 3160, 2846, 1695, 1591, 1539, 1516 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 10.58 (1H, br s), 10.03 (1H, s), 6.82 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 6.55 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.51 (2H, br s), 4.04 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.84-3.81 (2H, m), 3.67 (3H, s), 2.87 (1H, dd, $J = 16.4, 7.2$ Hz), 1.68 (2H, sext, $J = 6.8$ Hz), 0.94 (3H, t, $J = 6.8$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 171.24, 161.48, 156.43, 154.96, 148.04, 147.68, 136.14, 117.78, 112.27, 112.04, 92.06, 69.63, 55.61, 38.66, 32.38, 22.12, 10.46; MS (EI) m/z 344 (M+).

20

2-Amino-5-(3-ethoxyphenyl)-5,8-dihydro-3H,6H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-4,7-dione (2j):

Yield: 43%; mp: >300 ; IR (KBr): 3447, 3170, 2854, 1592, 1539 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 10.58 (1H, br s), 10.06 (1H, s), 7.15 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.72 (1H, dd, $J = 7.8, 2.4$ Hz), 6.70 (1H, dd, $J = 7.8, 2.4$ Hz), 6.66 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.53 (2H, br s), 4.07 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.94 (2H, q, $J = 6.0$ Hz), 2.91 (1H, dd, $J = 16.3, 7.4$ Hz), 1.28 (3H, t, $J = 6.0$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 171.04, 161.40, 158.57, 156.59, 155.03, 145.32, 129.28, 118.56, 113.19, 111.58, 91.65, 62.78, 38.50, 32.86, 14.65; MS (EI) m/z 300 (M+).

30

5-(3-Allyloxyphenyl)-2-amino-5,8-dihydro-3H,6H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-4,7-dione (2k)

Yield: 45%; mp: >300 ; IR (KBr): 3085, 2855, 2727, 1520 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 10.58 (1H, br s), 10.06 (1H, s), 7.15 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.76 (1H, dd, $J = 7.6, 2.4$ Hz), 6.71 (2H, m), 6.53 (2H, br s), 6.00 (1H, ddd, $J = 17.4, 10.6, 5.5$ Hz), 5.36 (1H, dd, $J = 17.4, 1.6$ Hz), 5.23 (1H, dd, $J = 10.6, 1.6$ Hz), 4.48 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.07 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 3.89 (1H, dd, $J = 16.2, 7.5$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 171.09, 161.41, 158.26, 156.58, 155.06, 145.35, 133.75, 129.48, 118.78, 117.56, 113.43, 112.03, 91.60, 68.11, 38.50, 32.86; MS (EI) m/z 312 (M+).

40

2-Amino-5-(3-chloro-4-ethoxyphenyl)-5,8-dihydro-3H,6H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-4,7-dione (2l)

Yield: 30%; mp: >300 ; IR (KBr): cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 10.60 (1H, br s), 10.09 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.02 (2H, s), 6.55 (2H, br s), 4.06 (1H, d

50

, J = 8.0 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.0 Hz), 2.91 (1H, dd, J = 16.0, 8.0 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.0 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d6): 171.0, 161.38, 156.52, 155.11, 153.38, 136.81, 127.90, 126.09, 121.07, 113.90, 91.53, 64.28, 38.42, 31.87, 14.57.

2-Amino-5-(3-chlorophenyl)-5,8-dihydro-3H,6H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-4,7-dione (2m)

Yield: 35%; mp: >300 ; IR (KBr): cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.61 (1H, br s), 10.11 (1H, s), 7.30 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.16 (1H, s), 7.11 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.57 (2H, br s), 4.13 (1H, d, J = 8.0 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 16.0, 8.0 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d6): 170.85, 161.42, 156.76, 155.18, 146.35, 133.07, 130.46, 126.49, 126.41, 125.20, 91.61, 38.24, 32.72.

10

2-Amino-5-(3-bromophenyl)-5,8-dihydro-3H,6H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-4,7-dione (2n)

Yield: 25%; mp: >300 ; IR (KBr): cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.61 (1H, br s), 10.12 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 8.0, 1.8 Hz), 7.31 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.24 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.57 (2H, br s), 4.12 (1H, d, J = 8.0 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 16.2, 8.0 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d6): 170.81, 161.40, 156.74, 155.18, 146.63, 130.77, 129.38, 129.30, 125.57, 121.78, 91.03, 38.25, 32.71.

20

2-Amino-5-(3-trifluoromethoxyphenyl)-5,8-dihydro-3H,6H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-4,7-dione (2o):

Yield: 23%; mp: >300 ; IR (KBr): cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.64 (1H, br s), 10.15 (1H, s), 7.40 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.17 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.12 (1H, s), 6.58 (2H, br s), 4.18 (1H, d, J = 7.2 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 16.2, 7.2 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d6): 171.26, 161.71, 156.92, 155.40, 148.72, 146.70, 130.66, 120.22 (q, J = 254.60 Hz), 119.21, 119.08, 116.41, 91.23, 38.31, 32.81.

30

2-Amino-5-(3-methoxyphenyl)-5,8-dihydro-3H,6H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-4,7-dione (2p)

Yield: 35%; mp: >300 ; IR (KBr): cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.60 (1H, br s), 10.07 (1H, s), 7.17 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 7.6, 2.4 Hz), 6.71 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.70 (1H, s), 6.54 (2H, br s), 4.08 (1H, d, J = 7.2 Hz), 3.69 (3H, s), 2.92 (1H, dd, J = 16.0, 7.2 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d6): 171.24, 161.45, 159.34, 156.54, 155.11, 145.32, 129.53, 118.56, 112.85, 111.29, 91.65, 54.91, 38.51, 32.89.

40

2-Amino-5-(3-propoxyphenyl)-5,8-dihydro-3H,6H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-4,7-dione (2q)

Yield: 32%; mp: >300 ; IR (KBr): cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.58 (1H, br s), 10.05 (1H, s), 7.15 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.74-6.67 (3H, m), 6.52 (2H, br s), 4.07 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.84 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.91 (1H, dd, J = 16.4, 8.0 Hz), 1.69 (2H, sext, J = 6.4 Hz), 0.94 (3H, t, J = 6.4 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d6): 171.09, 161.47, 158.76, 156.62, 155.05, 145.34, 129.50, 118.54, 112.19, 111.74, 91.68, 68.76, 38.52, 32.89, 22.05, 10.47.

50

2-Amino-5-biphenyl-3-yl-5,8-dihydro-3H,6H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-4,7-dione (2r)
 Yield: 37%; mp: >300 ; IR (KBr): cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.58 (1H, br s), 10.09 (1H, s), 7.53 (2H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.42 (5H, m), 7.32 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.51 (2H, brs), 4.17 (1H, d, J = 7.6 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 16.0, 7.6 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): 171.38, 161.86, 155.22, 144.66, 140.62, 140.46, 129.37, 129.21, 127.71, 126.94, 126.85, 125.65, 125.20, 91.95, 62.93, 38.71, 33.17.

2-Amino-5-(3-ethylphenyl)-5,8-dihydro-3H,6H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-4,7-dione (2s)

Yield: 37% ; mp: >300 ; IR (KBr): cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.60 (1H, br s), 10.07 (1H, s), 7.15 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.00 (1H, s), 6.91 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.53 (2H, br s), 4.08 (1H, d, J = 7.2 Hz), 2.93 (1H, dd, J = 16.6, 7.2 Hz), 2.52 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.13 (3H, t, J = 7.6 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): 171.27, 161.52, 156.60, 155.09, 143.76, 128.43, 126.14, 125.87, 123.66, 91.75, 62.82, 32.95, 28.24, 15.61.

2-Amino-5-(3-propylphenyl)-5,8-dihydro-3H,6H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-4,7-dione (2t)

Yield: 18%; mp: >300 ; IR (KBr): cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.57 (1H, br s), 10.05 (1H, s), 7.14 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.98 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.97 (1H, s), 6.91 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.52 (2H, br s), 4.07 (1H, d, J = 8.0 Hz), 2.92 (1H, dd, J = 16.2, 8.0 Hz), 1.52 (2H, sext, J = 7.2 Hz), 0.86 (3H, t, J = 7.2 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): 171.20, 161.48, 156.59, 155.04, 143.66, 142.24, 128.32, 126.63, 126.43, 123.73, 91.75, 38.87, 37.38, 32.90, 24.18, 13.74.

2-Amino-5-(3-butylphenyl)-5,8-dihydro-3H,6H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-4,7-dione (2u)

Yield: 30%; mp: >300 ; IR (KBr): cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.57 (1H, br s), 10.01 (1H, s), 7.13 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.98 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.97 (1H, s), 6.90 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.52 (2H, br s), 4.07 (1H, d, J = 8.0 Hz), 2.92 (1H, dd, J = 16.4, 8.0 Hz), 1.48 (2H, quin, J = 7.4 Hz), 1.27 (2H, sext, J = 7.4 Hz), 0.87 (3H, t, J = 7.4 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): 171.16, 161.46, 156.59, 155.04, 143.66, 142.42, 128.33, 126.59, 126.39, 123.67, 91.76, 38.70, 34.93, 33.20, 32.90, 21.82, 13.82.

【 0 0 5 1 】

1) Tu, S. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 3578-3581.

2) Muskinja, J. et al. Med. Chem. Res. 2016, 25, 1744-1753.

3) McDonald, B. et al. Org. Lett. 2015, 17, 98-101.

4) 米国特許出願公開第 2 0 1 5 / 0 2 1 0 6 8 2 号明細書

5) 特表 2 0 1 0 - 5 2 6 1 3 8 号公報

6) Wang, B. et al. Eur. J. Org. Chem. 2009, 22, 3688-3692.

7) WO 2 0 0 8 / 1 3 6 7 5 6

8) Shi, D. Q. et al. J. Heterocyclic Chem. 2009, 46, 1331-1334.

【 0 0 5 2 】

[実施例 2] P A - 9 誘導体の合成

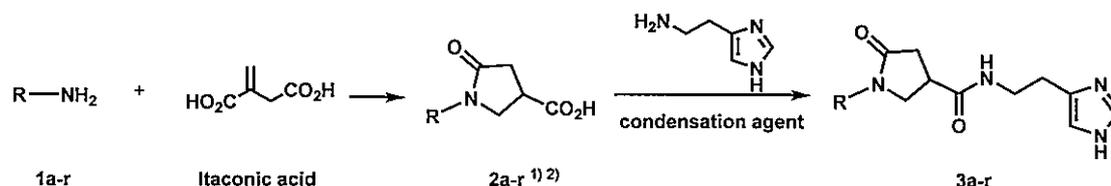
10

20

30

40

【化 1 1】

1a: R=4-Cl-indazol³⁾1b: R=5-Cl-indazol³⁾1c: R=6-Cl-indazol³⁾1d: R=7-Cl-indazol³⁾

1e: R=Ph

1f: R=4-Me-Ph

1g: R=4-Cl-Ph

1h: R=4-F-Ph

1i: R=4-OMe-Ph

1j: R=4-CN-Ph

1k: R=2-OH-Ph

1l: R=3-OH-Ph

1m: R=4-OH-Ph

1n: R=pyrazol

1o: R=Bn

1p: R=2-OH-Bn⁴⁾1q: R=3-OH-Bn⁴⁾

1r: R=4-OH-Bn

2a: R=4-Cl-indazol

2b: R=5-Cl-indazol

2c: R=6-Cl-indazol

2d: R=7-Cl-indazol

2e: R=Ph

2f: R=4-Me-Ph

2g: R=4-Cl-Ph

2h: R=4-F-Ph

2i: R=4-OMe-Ph

2j: R=4-CN-Ph

2k: R=2-OH-Ph

2l: R=3-OH-Ph

2m: R=4-OH-Ph

2n: R=pyrazol

2o: R=Bn

2p: R=2-OH-Bn

2q: R=3-OH-Bn

2r: R=4-OH-Bn

3a: R=4-Cl-indazol (--)

3b: R=5-Cl-indazol (24% over two steps)

3c: R=6-Cl-indazol (17% over two steps)

3d: R=7-Cl-indazol (36% over two steps)

3e: R=Ph (63%)

3f: R=4-Me-Ph (93%)

3g: R=4-Cl-Ph (93%)⁵⁾

3h: R=4-F-Ph (94%)

3i: R=4-OMe-Ph (95%)

3j: R=4-CN-Ph (69%)

3k: R=2-OH-Ph (40%)

3l: R=3-OH-Ph (58%)

3m: R=4-OH-Ph (54%)

3n: R=pyrazol (30%)

3o: R=Bn (76%)⁶⁾

3p: R=2-OH-Bn (30%)

3q: R=3-OH-Bn (40%)

3r: R=4-OH-Bn (29%)

10

20

文献¹⁾ (特表2006-510596号公報)に従い、Ar雰囲気下、アミン1a~d (1.0 eq)とイタコン酸 (1.0 eq)を室温にて混合し、60 から150 まで徐々に加熱した。150 で30分加熱後、室温まで冷却し、カルボン酸2a~dを淡黄色固体として得た。カルボン酸2a~d (1.0 eq)のDMF溶液にジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC) (1.2 eq)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT) (1.2 eq)及びヒスタミン (1.2 eq)を室温にて順次加え、15時間撹拌した。溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(CH₂Cl₂:MeOH=5:1)で精製、更にEtOAc:MeOH=5:1 (0.5 mL×3)で洗浄し、3a~dを白色固体として得た。

30

【0053】

1-(4-chloro-1H-indazol-3-yl)-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxylic acid (2a)

¹H NMR (400MHz, Pyridine-d₅): 10.74 (1H, br s), 7.73 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 2.1, 8.6 Hz), 4.65 (1H, dd, J = 13.0, 7.6 Hz), 4.44 (1H, t, J = 7.6 Hz), 3.40 (1H, quint, J = 7.6 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 17.6, 7.6 Hz), 2.60 (1H, dd, J = 17.6, 7.6 Hz).

1-(5-chloro-1H-indazol-3-yl)-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxylic acid (2b)

¹H NMR (400MHz, Pyridine-d₅): 11.53 (1H, br s), 7.38 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.4, 7.2 Hz), 6.93 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.67 (1H, dd, J = 13.0, 7.5 Hz), 4.52 (1H, t, J = 7.5 Hz), 3.39 (1H, quint, J = 7.5 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 17.5, 7.5 Hz), 2.57 (1H, dd, J = 17.5, 7.5 Hz).

40

1-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxylic acid (2c)

¹H NMR (400MHz, Pyridine-d₅): 11.63 (1H, br s), 7.71 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.48 (1H, d, J = 1.7 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 9.0, 1.7 Hz), 4.65 (1H, dd, J = 13.0, 7.7 Hz), 4.44 (1H, t, J = 7.7 Hz), 3.40 (1H, quint, J = 7.7 Hz), 2.68 (1H, dd, J = 17.1, 7.7 Hz), 2.60 (1H, dd, J = 17.1, 7.7 Hz).

1-(7-chloro-1H-indazol-3-yl)-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxylic acid (2d)

50

^1H NMR (400MHz, Pyridine- d_5): 11.66 (1H, br s), 7.67 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 8.7, 7.3$ Hz), 4.71 (1H, dd, $J = 13.4, 7.4$ Hz), 4.48 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.42 (1H, quint, $J = 7.4$ Hz), 2.78 (1H, dd, $J = 17.6, 7.4$ Hz), 2.61 (1H, dd, $J = 17.6, 7.4$ Hz).

N-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-1-(4-chloro-1H-indazol-3-yl)-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide (3a)

mp: 190-191 ; IR (KBr): 3566, 3437, 3306, 1695, 1636, 1558, 1508 cm^{-1} ; ^1H NMR (400MHz, Pyridine- d_5): 9.00 (1H, br s), 7.96 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.14 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.15 (1H, s), 6.98 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.72 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 3.96-3.85 (3H, m), 3.26 (1H, dd, $J = 15.6, 9.1$ Hz), 3.11 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.78 (1H, dd, $J = 15.6, 9.1$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 169.56, 168.62, 147.59, 134.59, 131.61, 126.70, 123.80, 119.28, 116.97, 115.67, 107.11, 48.23, 36.47, 32.61, 26.57.

10

N-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-1-(5-chloro-1H-indazol-3-yl)-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide (3b)

Yield: 24% over two steps; mp: 208-209 ; IR (KBr): 3735, 3649, 3097, 1684, 1653, 1558, 1508 cm^{-1} ; ^1H NMR (400MHz, Pyridine- d_5): 9.04 (1H, br s), 8.05 (1H, s), 7.69 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.68 (1H, s), 7.27 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.71 (1H, s), 5.09 (1H, dd, $J = 13.6, 8.4$ Hz), 4.73 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.94-3.86 (3H, m), 3.28 (1H, dd, $J = 14.8, 8.4$ Hz), 3.11 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.84 (1H, dd, $J = 14.8, 8.4$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 169.63, 168.21, 145.55, 134.50, 133.79, 131.92, 127.15, 123.19, 118.50, 118.39, 116.85, 108.13, 48.33, 38.747, 36.33, 32.92, 26.53.

20

N-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-1-(6-chloro-1H-indazol-3-yl)-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide (3c)

Yield: 17% over two steps; mp: 196-198 ; IR(KBr): 3290, 3213, 3101, 1683, 1636, 1558, 1508 cm^{-1} ; ^1H NMR (400MHz, Pyridine- d_5): 9.12 (1H, br s), 8.30 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.25 (1H, s), 6.96 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 5.03 (1H, dd, $J = 13.0, 8.3$ Hz), 4.71 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 3.91-3.84 (3H, m), 3.27 (1H, dd, $J = 15.2, 8.3$ Hz), 3.12 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.87 (1H, dd, $J = 15.2, 8.3$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 169.79, 168.28, 147.25, 134.03, 132.74, 132.42, 131.35, 121.77, 119.93, 116.53, 115.03, 106.65, 48.23, 38.21, 36.25, 32.92, 25.47.

30

N-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-1-(7-chloro-1H-indazol-3-yl)-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide (3d)

Yield: 36% over two steps; mp: 238-239 ; IR(KBr): 3319, 3231, 3213, 1663, 1636, 1558, 1508 cm^{-1} ; ^1H NMR (400MHz, Pyridine- d_5): 9.02 (1H, br s), 8.49 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.52 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.98 (1H, s), 6.88 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 5.13 (1H, dd, $J = 14.6, 8.5$ Hz), 4.81 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.95-3.86 (3H, m), 3.26 (1H, dd, $J = 16.2, 8.5$ Hz), 3.11 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.83 (1H, dd, $J = 16.2, 8.5$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 169.56, 168.32, 144.32, 134.51, 133.83, 133.30, 125.80, 120.48, 119.42, 119.04, 116.84, 109.42, 48.36, 38.77, 36.32, 32.95, 26.57.

40

【 0 0 5 4 】

文献²⁾ (特表2012-529476号公報) に従い、Ar 雰囲気下、アミン 1 eq (1.0 eq) の水溶液 (3 mL) にイタコン酸 (1.2 eq) を室温にて加え、20

50

時間攪拌下加熱還流した。室温まで冷却後、析出した固体を濾取し、カルボン酸 2 e ~ j を得た。カルボン酸 2 e ~ j (1 . 0 e q) の CH_2Cl_2 及び DMF 混合溶液に 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (EDC) (1 . 2 e q) 、 4 - ジメチルアミノピリジン (DMA P) (0 . 1 e q) 及びヒスタミン (1 . 2 e q) を室温にて順次加え、 1 5 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : MeOH = 1 0 : 1) で精製し、 3 e ~ j を白色固体として得た。

【 0 0 5 5 】

N-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-1-phenyl-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide (3e)

Yield: 63%; mp: 149-151 ; IR (KBr): 3675, 3306, 1678, 1643, 1558 cm^{-1} ; ^1H NMR (400MHz, Pyridine- d_5): 9.11 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.90 (1H, s), 7.72 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.09 (1H, s), 7.06 (1H, t, J = 8.4 Hz), 4.13 (1H, dd, J = 9.6, 8.3 Hz), 3.93 (1H, t, J = 8.3 Hz), 3.83 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.47 (1H, quint, J = 8.3 Hz), 3.14 (1H, dd, J = 16.7, 8.3 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.84 (1H, dd, J = 16.7, 8.3 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 172.16, 171.96, 139.22, 134.58, 133.95, 128.70, 124.00, 119.36, 116.83, 50.73, 38.66, 35.66, 35.43, 26.38.

10

N-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-1-(4-methylphenyl)-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide (3f)

Yield: 93%; mp: 176-178 ; IR (KBr): 3306, 3088, 1675, 1639, 1556 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, Pyridine- d_5): 9.10 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.91 (1H, s), 7.64 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.08 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.07 (1H, s), 4.14 (1H, dd, J = 9.6, 8.0 Hz), 3.92 (1H, t, J = 8.0 Hz), 3.83 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.46 (1H, quint, J = 8.0 Hz), 3.14 (1H, dd, J = 17.6, 8.0 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.84 (1H, dd, J = 17.6, 8.0 Hz), 2.13 (3H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 172.17, 172.10, 137.00, 134.86, 134.44, 133.26, 129.30, 119.58, 117.04, 51.00, 39.17, 36.02, 35.84, 27.01, 20.63.

20

1-(4-chlorophenyl)-N-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide (3g)

Yield: 93%; mp: 196-198 ; IR (KBr): 3119, 3017, 1695, 1647, 1558 cm^{-1} ; ^1H NMR (400MHz, Pyridine- d_5): 9.16 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.95 (1H, s), 7.71 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.11 (1H, s), 4.10 (1H, dd, J = 9.4, 8.3 Hz), 3.92 (1H, t, J = 8.3 Hz), 3.83 (2H, q, J = 6.7 Hz), 3.50 (1H, quint, J = 8.3 Hz), 3.11 (1H, dd, J = 17.5, 8.3 Hz), 3.09 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.85 (1H, dd, J = 17.5, 8.3 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 172.20, 171.68, 137.90, 134.43, 133.95, 128.36, 127.49, 120.60, 116.62, 50.47, 38.74, 35.62, 35.30, 26.52.

30

N-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-1-(4-fluorophenyl)-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide (3h)

Yield: 94%; mp: 232-234 ; IR (KBr): 3140, 3126, 1688, 1645, 1570 cm^{-1} ; ^1H NMR (400MHz, Pyridine- d_5): 9.13 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.72-7.68 (2H, m), 7.92 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.09-7.04 (2H, m), 4.12 (1H, dd, J = 12.2, 8.7 Hz), 3.92 (1H, t, J = 8.7 Hz), 3.84 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.49 (1H, quint, J = 8.7 Hz), 3.14 (1H, dd, J = 17.2, 8.7 Hz), 3.09 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.85 (1H, dd, J = 17.2, 8.7 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 172.05, 171.90, 158.44 (d, J = 240.3 Hz), 135.64, 134.62, 134.14, 121.35 (d, J = 7.6 Hz), 116.81, 115.25 (d, J = 22.0 Hz), 50.92, 38.92, 35.68, 35.58, 26.72.

40

50

N-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-1-(4-methoxyphenyl)-5-oxo-3pyrrolidinecarboxamide
(3i)

Yield: 95%; mp: 151-153 ; IR (KBr): 3239, 3075, 1684, 1635, 1568 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, Pyridine- d_5): 9.08 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.91 (1H, s), 7.68 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.10 (1H, s), 6.92 (2H, d, J = 8.6 Hz), 4.16 (1H, dd, J = 9.4, 8.4 Hz), 3.93 (1H, t, J = 8.4 Hz), 3.84 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.62 (3H, s), 3.46 (1H, quint, J = 8.4 Hz), 3.15 (1H, dd, J = 17.1, 8.4 Hz), 3.09 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.84 (1H, dd, J = 17.1, 8.4 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 171.97, 171.57, 155.80, 134.65, 134.26, 132.41, 121.20, 116.80, 113.82, 55.20, 51.03, 38.95, 35.68, 35.62, 26.81.

10

N-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-1-(4-cyanophenyl)-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide (3j)

Yield: 69%; mp: 211-212 ; IR (KBr): 3151, 3019, 2231, 1703, 1646, 1558 cm^{-1} ; ^1H NMR (400MHz, Pyridine- d_5): 9.17 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.92 (1H, s), 7.83 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.11 (1H, s), 4.12 (1H, dd, J = 9.6, 8.4 Hz), 3.96 (1H, t, J = 8.4 Hz), 3.84 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.51 (1H, quint, J = 8.4 Hz), 3.16 (1H, dd, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.10 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.88 (1H, dd, J = 17.2, 8.4 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 173.28, 171.75, 143.03, 134.67, 133.06, 119.03, 118.93, 105.53, 51.51, 38.98, 36.03, 35.39, 26.85.

20

【 0 0 5 6 】

文献¹⁾ (特表2006-510596号公報)に従い、Ar雰囲気下、アミン1k~m(1.0eq)とイタコン酸(1.0eq)を室温にて混合し、60 から150 まで徐々に加熱した。150 で30分加熱後、室温まで冷却し、カルボン酸2k~mを得た。カルボン酸2k~m(1eq)の CH_2Cl_2 及びDMF混合溶液にEDC(1.2eq)、DMA P(0.1eq)及びヒスタミン(1.2eq)を室温にて順次加え、15時間攪拌した。溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 :MeOH=10:1)で精製し、3k~mをそれぞれ白色、黄色及び赤色泡状固体として得た。

【 0 0 5 7 】

N-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-1-(2-hydroxyphenyl)-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide
(3k)

Yield: 40%; IR (KBr): 3651, 3265, 3213, 1684, 1670, 1558 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, Pyridine- d_5): 9.08 (1H, br s), 7.91 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.21-7.15 (2H, m), 7.10 (1H, s), 6.92-6.88 (1H, m), 4.30 (1H, dd, J = 9.2, 7.5 Hz), 4.10 (1H, t, J = 7.5 Hz), 3.85 (2H, q, J = 6.4 Hz), 3.47 (1H, quint, J = 7.5 Hz), 3.13 (1H, dd, J = 16.4, 7.5 Hz), 3.06 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 16.4, 7.5 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 172.52, 172.22, 152.77, 134.68, 128.30, 128.24, 125.48, 119.12, 118.74, 116.87, 116.74, 51.68, 38.98, 37.09, 34.39, 26.85.

40

N-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-1-(3-hydroxyphenyl)-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide
(3l)

Yield: 58%; IR (KBr): 3790, 3439, 3337, 1684, 1653, 1558 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, Pyridine- d_5): 8.97 (1H, br s), 8.09 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.28 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.13 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.29 (1H, dd, J = 9.0, 8.3 Hz), 3.98 (1H, t, J = 8.3 Hz), 3.89 (2H, q, J = 6.9 Hz), 3.36 (1H, quint, J = 8.3 Hz), 3.21 (1H, dd, J = 17.1, 8.3 Hz), 3.09 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.82 (1H, dd, J = 17.1, 8.3 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 172.07, 171.93, 157.55, 140.28, 134.68, 129.38, 111.17, 109.78, 106.63, 50.84, 39.00, 35.

50

99, 35.54, 26.89.

N-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-1-(4-hydroxyphenyl)-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide (3m)

Yield: 54%; IR (KBr): 3585, 3251, 3190, 1684, 1653, 1558 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, Pyridine- d_5): 11.49 (1H, br s), 8.97 (1H, br s), 7.93 (1H, s), 7.76 (2H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.15 (2H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.14 (1H, s), 4.29 (1H, td, $J = 8.4, 2.1$ Hz), 3.95 (1H, td, $J = 8.4, 2.1$ Hz), 3.90 (2H, q, $J = 6.3$ Hz), 3.39 (1H, quint, $J = 8.4$ Hz), 3.22 (1H, ddd, $J = 16.7, 8.4, 2.1$ Hz), 3.10 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 2.84 (1H, ddd, $J = 16.7, 8.4, 2.1$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 172.52, 171.86, 154.61, 135.20, 131.48, 122.05, 115.61, 51.67, 39.49, 36.23, 36.09, 27.40.

10

【0058】

文献¹⁾(特表2006-510596号公報)に従い、Ar雰囲気下、アミン1n(1.0 eq)とイタコン酸(1.0 eq)を室温にて混合し、60 から150 まで徐々に加熱した。150 で30分加熱後、室温まで冷却し、カルボン酸2nを得た。カルボン酸2n(1.0 eq)の CH_2Cl_2 及びDMF混合溶液にDCC(1.2 eq)、HOBt(1.2 eq)及びヒスタミン(1.2 eq)を室温にて順次加え、15時間撹拌した。溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 :MeOH=10:1)で精製し、3nを白色固体として得た。

20

【0059】

N-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-1-(1H-pyrazol-3-yl)-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide (3n)

Yield: 30%; mp: 213-211 ; IR (KBr): 3676, 3320, 3203, 1689, 1652, 1635, 1557 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, Pyridine- d_5): 12.24 (1H, br s), 9.00 (1H, br s), 8.03 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.10(1H, s), 4.78 (1H, dd, $J = 12.6, 8.1$ Hz), 4.26 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.82 (2H, q, $J = 6.7$ Hz), 3.69 (1H, quint, $J = 8.1$ Hz), 3.22 (1H, dd, $J = 15.3, 8.1$ Hz), 3.06 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 2.72 (1H, dd, $J = 15.3, 8.1$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 169.67, 168.26, 162.33, 138.77, 138.73, 134.64, 134.53, 89.01, 47.04, 38.87, 36.72, 33.00, 26.97.

30

【0060】

文献¹⁾(特表2006-510596号公報)に従い、Ar雰囲気下、アミン1o~r(1.0 eq)とイタコン酸(1.0 eq)を室温にて混合し、60 から150 まで徐々に加熱した。150 で30分加熱後、室温まで冷却し、シリカゲルクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 :MeOH=30:1)で精製し、カルボン酸2o~rを得た。カルボン酸2o~r(1.0 eq)の CH_2Cl_2 及びDMF混合溶液にDCC(1.2 eq)、HOBt(1.2 eq)及びヒスタミン(1.2 eq)を室温にて順次加え、15時間撹拌した。溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 :MeOH=10:1)で精製し、3o~rを黄色固体又は白色泡状固体として得た。

40

【0061】

N-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-5-oxo-1-(phenylmethyl)-3-pyrrolidinecarboxamide (3o)

Yield: 29%; IR (KBr): 3271, 3155, 1670, 1652, 1558 cm^{-1} ; ^1H NMR (400MHz, Pyridine- d_5): 8.85 (1H, br), 7.92 (1H, s), 7.33-7.25 (5H, m), 7.08 (1H, s), 4.56 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 4.48 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 3.85 (2H, q, $J = 6.5$ Hz), 3.67 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.39 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.25 (1H, quint, $J = 8.0$ Hz), 3.10 (1H, dd, $J = 17.0, 8.0$ Hz), 3.05 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 2.72 (1H, dd, $J = 17.0, 8.0$ Hz).

50

N-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-1-[(2-hydroxyphenyl)methyl]-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide (3p)

Yield: 30%; IR (KBr): 3748, 3738, 3651, 1684, 1653, 1558 cm^{-1} ; ^1H NMR (400MHz, Pyridine- d_5): 11.36 (1H, br s), 8.81 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 7.5, 1.3$ Hz), 7.13 (1H, td, $J = 7.5, 1.3$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 7.5, 1.3$ Hz), 7.03 (1H, s), 6.81 (1H, td, $J = 1.3, 7.5$ Hz), 4.74 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 4.65 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 3.82 (1H, dd, $J = 9.6, 8.2$ Hz), 3.77 (2H, q, $J = 6.6$ Hz), 3.57 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 3.22 (1H, quint, $J = 8.2$ Hz), 3.03 (1H, dd, $J = 16.5, 8.2$ Hz), 2.99 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.63 (1H, dd, $J = 16.5, 8.2$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 172.57, 172.18, 155.26, 134.67, 128.78, 128.38, 122.58, 119.03, 115.21, 49.63, 40.57, 38.94, 35.93, 33.91, 26.87.

10

N-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-1-[(3-hydroxyphenyl)methyl]-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide (3q)

Yield: 40%; IR (KBr): 3734, 3647, 3623, 1684, 1653, 1558 cm^{-1} ; ^1H NMR (400MHz, Pyridine- d_5): 8.83 (1H, br s), 7.93 (1H, s), 7.24 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.22 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.08 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 4.57 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 4.48 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 3.84 (2H, q, $J = 6.1$ Hz), 3.72 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.45 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.23 (1H, quint, $J = 8.1$ Hz), 3.09 (1H, dd, $J = 16.0, 8.1$ Hz), 3.05 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 2.67 (1H, dd, $J = 16.0, 8.1$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 172.31, 172.05, 157.63, 138.14, 134.66, 134.18, 129.55, 118.17, 116.90, 114.41, 114.30, 49.14, 45.31, 38.88, 35.89, 26.78.

20

N-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-1-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide (3r)

Yield: 29%; IR (KBr): 3651, 3271, 3213, 1663, 1653, 1558 cm^{-1} ; ^1H NMR (400MHz, Pyridine- d_5): 8.85 (1H, br s), 7.91 (1H, s), 7.28 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 4.55 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 4.44 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 3.91-3.71 (2H, m), 3.70 (1H, dd, $J = 8.8, 7.9$ Hz), 3.45 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 3.26 (1H, quint, $J = 7.9$ Hz), 3.11 (1H, dd, $J = 15.0, 7.9$ Hz), 3.06 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.71 (1H, dd, $J = 15.0, 7.9$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 172.15, 156.66, 134.68, 129.07, 126.80, 115.30, 48.93, 44.83, 38.94, 35.83, 34.03, 26.89.

30

【 0 0 6 2 】

- 1) 特表 2 0 0 6 - 5 1 0 5 9 6 号公報
- 2) 特表 2 0 1 2 - 5 2 9 4 7 6 号公報
- 3) Saczewski, F. et al. Bioorg. Med. Chem. 2011, 19, 321-329
- 4) Mestichelli, P. et al. Org. Lett. 2013, 15, 5448-5451
- 5) Commercially available, Aurora Building Blocks, A17.818.885
- 6) Commercially available, Aurora Building Blocks, A21.884.126

【 0 0 6 3 】

40

[実施例 3] P A C A P 受容体発現培養細胞を用いた薬効評価

マウス P A C 1 受容体発現 C H O 細胞 (P A C 1 / C H O 細胞) 及びマウス V P A C 1 受容体発現 C H O 細胞 (V P A C 1 / C H O 細胞) を用い、 P A C A P 刺激により生じる C R E B (cAMP-responsive element-binding protein) のリン酸化に対する各化合物の効果を、抗リン酸化 C R E B (p C R E B) 抗体を用いたウェスタンブロット解析により検討した。

【 0 0 6 4 】

すなわち、化合物 (P A - 8、 P A - 9、化合物 2 j、2 o 及び 3 d) 1 0 p M ~ 1 0 n M、及びその溶媒 (V E H : 0 . 1 % D M S O 含有リン酸緩衝液) で 3 0 分処理後、 P A C A P 1 n M を添加し、 P A C A P 刺激後 3 0 分でタンパク質回収を行った。

50

【0065】

図1AはPAC1/CHO細胞におけるデータを示すが、PA-8は用いた濃度(10 pM~10 nM)において、PACAP(1 nM)によるCREBリン酸化を抑制した(n=5; 図1A)。一方、VPAC1/CHO細胞を用いた検討では、PACAP(1 nM)によるCREBリン酸化を、用いた濃度(10 pM~10 nM)では抑制しなかった(n=3; 図1B)。すなわち、PA-8はPAC1受容体選択的拮抗薬であるといえる。

【0066】

図1CはPAC1/CHO細胞における化合物2j(10 pM~10 nM)の効果を示すが、PACAP(1 nM)によるCREBリン酸化を濃度依存的に抑制した(n=4)。
10
図1Dは同様に化合物2o(10 pM~10 nM)の効果を示す。化合物2oも、用いた濃度(10 pM~10 nM)においてPACAP(1 nM)によるCREBリン酸化を抑制した(n=4)。図2Aと2Bは、それぞれPAC1/CHO細胞におけるPA-9及び化合物3d(10 pM~10 nM)の効果を示すが、両者ともPACAP(1 nM)によるCREBリン酸化を濃度依存的に抑制した(n=4~5)。特に化合物2oと化合物3dは1 nMにおいて、それぞれPA-8及びPA-9よりも有意に強いCREBリン酸化抑制効果が見られた(n=4~5、図3)。

【0067】

前記の実験で用いたPA-8及びPA-9としては、ナミキ商事株式会社から購入した市販化合物を用いた。
20

【0068】

[実施例4] マウス疼痛モデルを用いた薬効評価1(PACAP髄腔内投与により誘発される自発性疼痛様行動)

PACAP(100 pmol/5 µL)をマウスくも膜下腔に単回投与する(単回i.t. injection)と、下半身を舐めたり噛んだりする自発性疼痛様行動を、投与後5分後程度から生じる(数時間持続する)(Ohnou et al. J. Pharmacol. Sci. 130, 194-203, 2016)。

【0069】

PACAP(100 pmol)とPA-8、化合物2j又は化合物2o(10~100 pmol/5 µL)を同時i.t.投与すると、化合物2o(10 pmol)を除き、い
30
ずれもPACAP応答を有意に抑制したが、化合物2j(10 pmol)の効果はPA-8(10 pmol)より有意に強く、PA-8(100 pmol)と同等以上の効果であった。一方、化合物2oは10 pmolでは有意な抑制効果を示さなかったが、100 pmolではPA-8及び化合物2jと同等の抑制効果を示した(n=7~8、図4)。

【0070】

マウスは雄性ddY(6~12週齢)を使用し、行動はビデオ撮影した。投与後30分間における自発性疼痛様行動の回数をカウントした。

【0071】

[実施例5] マウス疼痛モデルを用いた薬効評価2(PACAP髄腔内投与により誘発される機械的アロディニア)
40

PACAP(100 pmol/5 µL)をマウスに単回i.t.投与すると、機械刺激に対する過敏現象(機械的アロディニア)を長期(投与後少なくとも3か月間)に渡って生じた(非特許文献1)。このPACAP誘発長期機械的過敏現象は、PA-8、化合物2j、化合物2o(それぞれ10、100 pmol、図5A、B)、あるいはPA-9、化合物3d(それぞれ100 pmol、図5C)の同時i.t.投与によりその発症は強く抑制された。前記化合物に代えて溶媒(VEH:0.2% DMSO含有人工脳脊髄液)を使用した例では、PACAP誘発機械的過敏現象を抑制しなかった。

【0072】

マウスは雄性ddY(6~12週齢)を使用し、機械刺激に対する閾値は、von Freyテストにより評価した。すなわち、Chaplanらの方法に従い、50%逃避反射閾値(T
50

hreshold) を算出した (Chaplan et al., J. Neurosci. Meth. 53, 55-63, 1994)。化合物は、99.7% DMSO に溶解した後、人工脳脊髄液で希釈して調製した (DMSO の最終濃度は 0.2%)。

【0073】

[実施例6] マウス疼痛モデルを用いた薬効評価3-1 (がん化学療法に伴う神経障害性疼痛モデル: オキサリプラチン誘発冷的アロディニア)

オキサリプラチンは5%グルコース含有生理食塩水に溶解し、2mg/kgの用量で腹腔内投与した。薬物の投与はオキサリプラチン投与後4日目に行った。マウスは雄性ddY (6~12週齢) を使用した。縦軸は後肢足蹠へのアセトドロップ (10 μ L) 適用後の舐め行動、足振り行動の持続時間である。溶媒 (VEH: 10% DMSO 水溶液) は無効であったが、PA-8、化合物2j及び化合物2o (10mg/kg、単回経口投与) はいずれもオキサリプラチンによる冷的アロディニアを4~5時間にわたって有意に抑制するが、化合物2oはより早い時間帯 (投与後1時間目) から有効であった (図6)。

10

【0074】

[実施例7] マウス疼痛モデルを用いた薬効評価3-2 (がん化学療法に伴う神経障害性疼痛モデル: オキサリプラチン誘発冷的アロディニア)

オキサリプラチンは5%グルコース含有生理食塩水に溶解し、2mg/kgの用量で腹腔内投与した。薬物投与 (経口投与) は、オキサリプラチン投与前30分 (図7A)、あるいはオキサリプラチン投与前30分、投与後2.5時間及び投与後5.5時間後の3回行った (図7B)。マウスは雄性ddY (6~12週齢) を使用した。縦軸は後肢足蹠へのアセトドロップ (10 μ L) 適用後の舐め行動、足振り行動の持続時間である。溶媒 (VEH: 10% DMSO 水溶液) は無効であったが、PA-8、化合物2j及び化合物2o (10mg/kg) はいずれもオキサリプラチンによる冷的アロディニアの発症を有意に抑制するが、化合物2oの3回投与は、ほぼ完全に発症を抑制した (図7B)。

20

【0075】

[実施例8] マウス疼痛モデルを用いた薬効評価4 (末梢神経障害性疼痛モデル: 脊髄神経損傷により誘発される機械的アロディニア)

雄性ddY (6~12週齢) の第4腰髄脊髄神経を絹糸で結紮するspinal nerve ligation (SNL) モデルを使用した。溶媒 (VEH: 10% DMSO 含有生理食塩水)、PA-8、化合物2j及び化合物2oは結紮5~10分前、その後は1日1回7日間腹腔内投与 (30mg/kg) した。機械刺激の方法は実施例5と同様であり、結紮後1日目 (D1) 以降のデータは、VEHあるいは薬物投与後1時間のデータである。化合物2jはVEH群同様、機械的アロディニアの発症を抑制できなかった。一方、PA-8は有意に機械的アロディニアの発症を抑制したが、化合物2oは更に強く機械的アロディニアの発症を抑制し、非損傷側と同等レベルに機械的閾値を保った。また、PA-8と化合物2oは、投与を7日目で打ち切っても少なくともその後7日間はVEH群に比べ有意に機械的閾値を高く保った (図8)。

30

【0076】

[実施例9] マウス疼痛モデルを用いた薬効評価5 (末梢神経障害性疼痛モデル: 脊髄神経損傷により誘発される機械的アロディニア)

雄性ddY (6~12週齢) の第4腰髄脊髄神経を絹糸で結紮するspinal nerve ligation (SNL) モデルを使用した。溶媒 (VEH: 10% DMSO 含有生理食塩水)、PA-8、化合物2j及び化合物2o (図9A)、あるいはPA-9及び化合物3d (図9B) は術後14日目にi.t.投与した。機械刺激の方法は実施例5と同様であり、i.t.投与後24時間目まで、経時的にデータを取得した。

40

【0077】

PA-8、化合物2、化合物2j (それぞれ100 pmol) は有意に機械的アロディニアの発症を抑制したが、化合物2jの最大効果 (投与後3時間) は化合物2に比べ有意に劣っていた。PA-9、化合物3d (それぞれ100 pmol) もPA-8、化合物2jと同等の抗機械的アロディニア効果を示し、更には投与後24時間後において

50

も機械的閾値を有意に高く保った。

【0078】

[実施例10] マウス疼痛モデルを用いた薬効評価6 (ホルマリン誘発疼痛様行動)

ホルマリンをマウス後肢に皮下注射すると、動物は注射された後肢を舐めたり、振り回したりするなどの疼痛様行動を示す。この行動は2相性を示し、第1相(ホルマリン投与後10分くらいまで)はホルマリンの感覚神経に対する直接作用、第2相(ホルマリン投与後10分から60分くらいまで)は第1相の間に脊髄後角細胞で形成される過敏化(中枢性感作とも呼ばれる神経系における一種の可塑的現象)が主要な要因となり、ホルマリン投与部位における炎症反応が重要な寄与をする。

【0079】

PA-8、化合物2j及び化合物2のi.t.投与(0.1~10nmol)は第1相反応に影響を与えなかった(図10A)。一方、PA-8及び化合物2oは濃度依存的に第2相反応を有意に抑制したが、化合物2jは影響を与えなかった。

【0080】

本明細書中で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願をそのまま参考として本明細書中にとり入れるものとする。

【符号の説明】

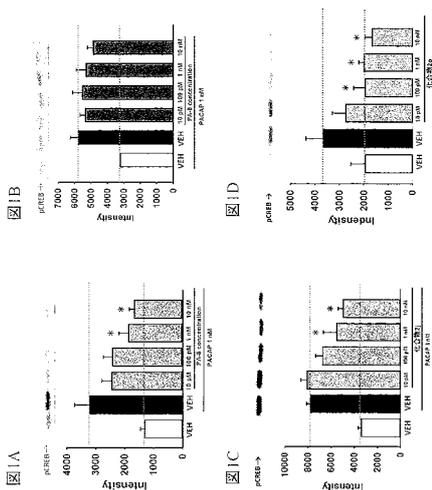
【0081】

- VEH (Vehicle) 溶媒
- ipsi 同じ側
- contra 反対側

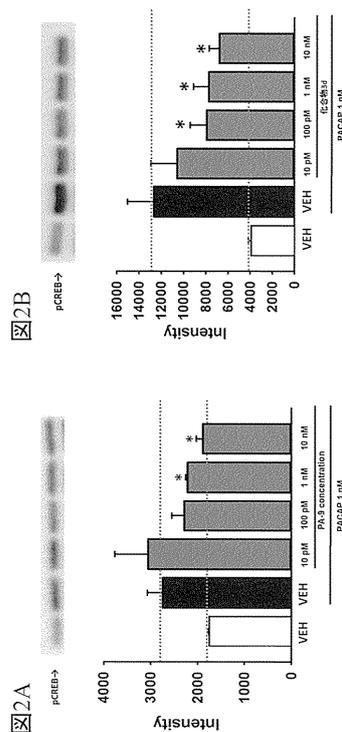
10

20

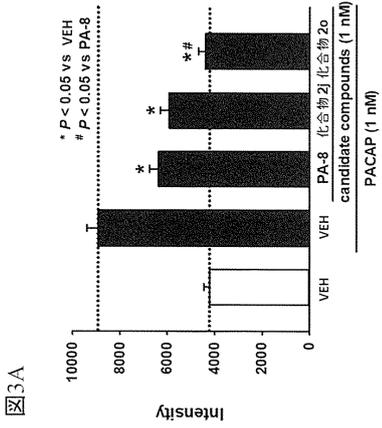
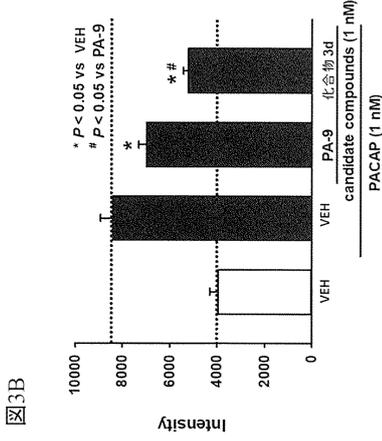
【図1】



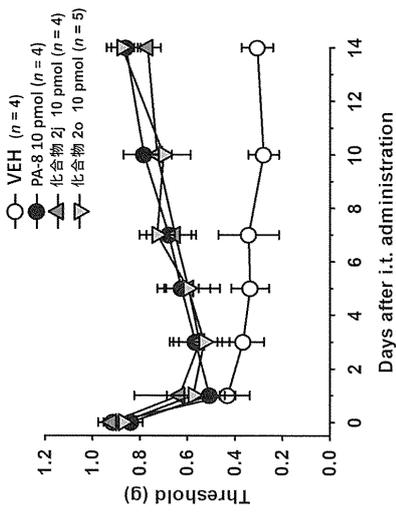
【図2】



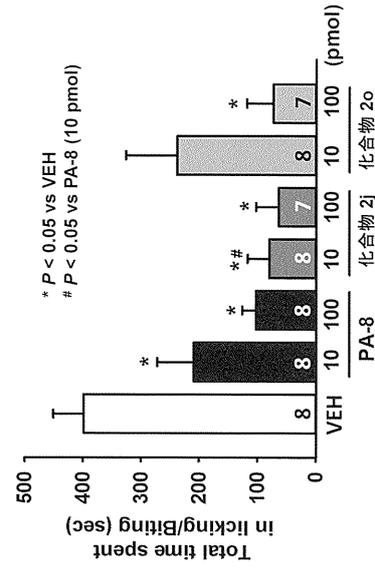
【 3 B 】



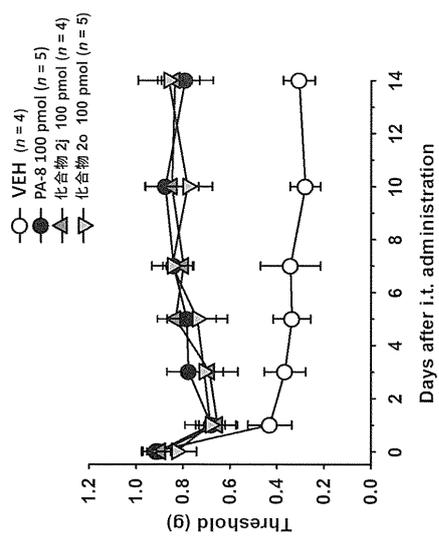
【 5 A 】



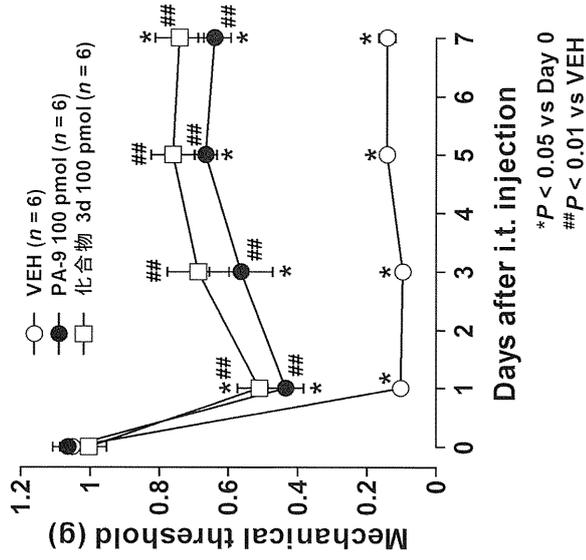
【 4 】



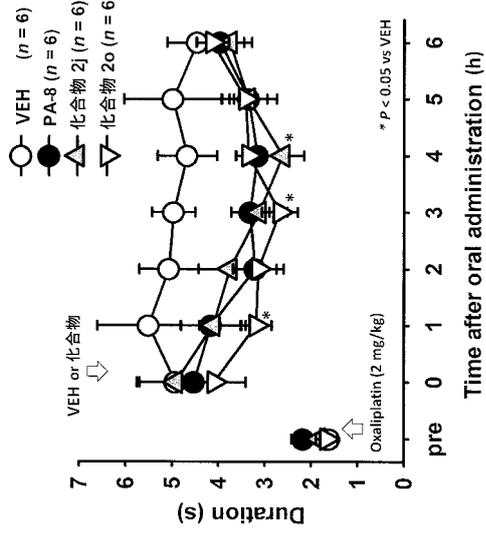
【 5 B 】



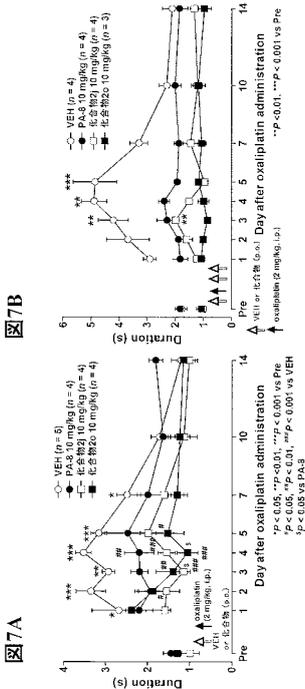
【 図 5 C 】



【 図 6 】



【 図 7 】



【 図 8 】

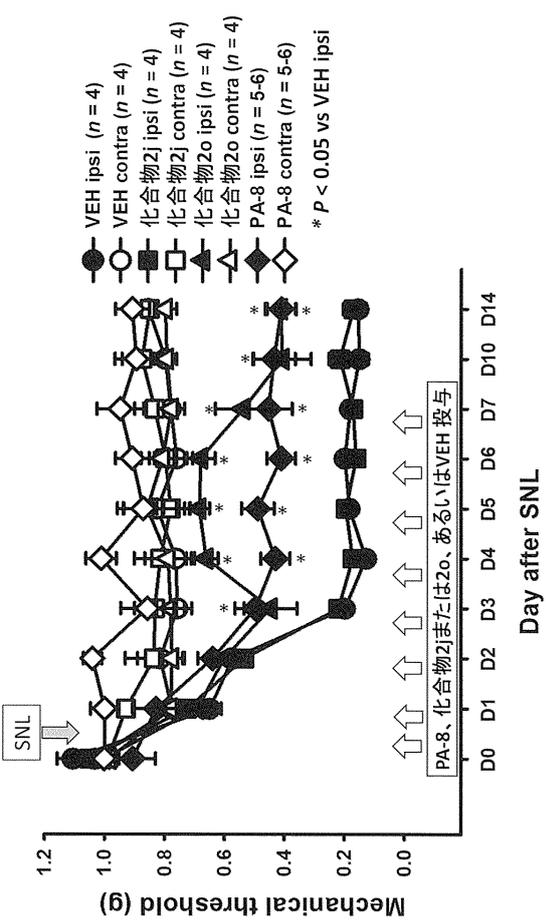


図 7A

図 7B

【 図 9 】

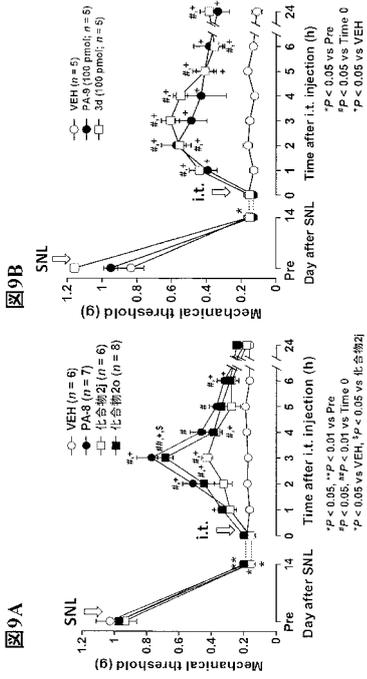


図9A

図9B

【 図 10 】

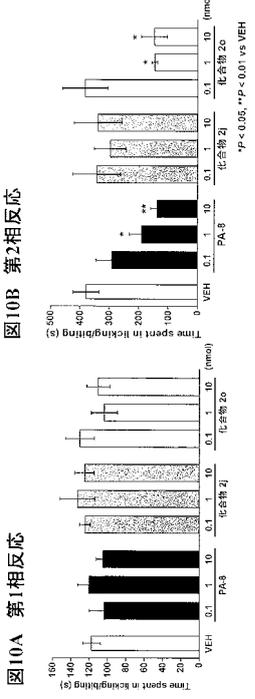


図10A 第1相反応

図10B 第2相反応

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2018/035831
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. C07D471/04 (2006.01) i, A61K31/4178 (2006.01) i, A61K31/519 (2006.01) i, A61P25/04 (2006.01) i, A61P25/06 (2006.01) i, A61P29/02 (2006.01) i, A61P43/00 (2006.01) i 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) Intel. C07D471/04, A61K31/4178, A61K31/519, A61P25/04, A61P25/06, A61P29/02, A61P43/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2018 Registered utility model specifications of Japan 1996-2018 Published registered utility model applications of Japan 1994-2018 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAPlus/REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/ A	WO 2017/029202 A1 (BERGEN TEKNOLOGIOVERFORING AS) 23 February 2017, c53.20 & EP 3334429 A1 & CN 107921035 A	1/ 2-11
A	G., Missig et al., "Parabrachial PACAP activation of amygdala endosomal ERK signaling regulates the emotional component of pain", Biol Psychiatry, 15 April 2017, vol. 81, no. 8, pp. 671-682	1-11
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent 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 04 December 2018 (04.12.2018)		Date of mailing of the international search report 18 December 2018 (18.12.2018)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/035831

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2008-505975 A (PHENOMIX CORPORATION) 28 February 2008, structural formula I, examples & US 2006/0009518 A1 & WO 2006/017292 A1 & EP 1778220 A1	1-11
A	JP 2003- 520785 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 08 July 2003, examples 4, 8-11, 16, 18, etc. & US 2002/0143024 A1 & WO 2001/044239 A2 & EP 1237888 A2	1-11
A	長島涼太 他, 種々疼痛モデルマウスにおける新規 PAC1 受容体アンタゴニストの薬理的評価, 日本薬学会北陸支部総会及び例会プログラム・講演要旨集, 2016, p. 57, non-official translation (NAGASHIMA, Ryota et al., "Pharmacologic evaluation of novel PAC1 receptor antagonist in various pain models in mice", Programs and lecture abstracts of the Hokuriku branch general and regular conferences of the Pharmaceutical Society of Japan)	1-11
A	渡辺藍 他, 新規鎮痛薬の開発を目指した PAC1 受容体アンタゴニストの創出と薬理的評価, 日本薬学会北陸支部総会第 127 回例会 プログラム&要旨集, 2015, p. 49, non-official translation (WATANABE, Ai et al., "Creation and pharmacologic evaluation of PAC1 receptor antagonist aiming at developing new painkiller", Programs and lecture abstracts of the Hokuriku branch general conference and the 127th regular conference of the Pharmaceutical Society of Japan)	1-11
P, X	長島涼太 他, 新規慢性疼痛治療薬の開発を目指した PAC1 受容体アンタゴニストの創薬研究-1, メディシナルケミストリーシンポジウム講演要旨集, 04 October 2017, p. 229, non-official translation (NAGASHIMA, Ryota et al., "Drug-creation research-1 of PAC1 receptor antagonist aiming at developing new chronic pain medicine", Lecture abstracts of Symposium on Medicinal Chemistry)	1-4
X/ A	Database REGISTRY, 2015, RN 1809481-16-0, 1787594-55-1,, Retrieved from STN international [online]; retrieved on 4 December 2018; RN 1809481-16-0, 1787594-55-1, 1435988-37-6, 1244939-36-3	9, 10/ 1-8, 11
A	JP 2013-544781 A (MERCK PATENT GMBH) 19 December 2013, entire text & US 2013/0296274 A1 & WO 2012/048775 A1 & EP 2627631 A1 & CN 103153951 A & KR 1020130143053 A	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/035831

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	大樫知奈 他, 新規慢性疼痛治療薬の開発を目指した PAC1 受容体アンタゴニストの創薬研究-2, 第 35 回メディシナルケミストリーシンポジウム 講演要旨集, 04 October 2017, p. 116, non-official translation (OHGASHI, Tomona et al., "Drug-creation research-2 of PAC1 receptor antagonist aiming at developing new chronic pain medicine", Lecture abstracts of the 35th Symposium on Medicinal Chemistry)	5-11
P, A	下平文香 他, 脊髄神経結紮モデルマウスの疼痛反応に対する新規 PAC1 受容体拮抗薬の効果, 日本薬学会年会講演要旨集, 2018, 138th, 26PA-am276, non-official translation (SHIMOHIRA, Ayaka et al., "Effects of novel PAC1 receptor antagonist on pain reaction in mouse model with spinal nerve ligation", Lecture abstracts of annual conference of the Pharmaceutical Society of Japan)	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/035831

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 extra 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 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.:

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/JP2018/035831

(Continuation of Box III)

The invention in claims 1-4 is an invention pertaining to a compound of formula (I), the compound having a dihydropyrido pyrimidinedione structure.

The invention in claims 5-11 is an invention pertaining to a compound of formula (II) or formula (IIa), the compound having a pyrrolidine-2-one-carboxamide structure substituted with imidazolylethyl.

Herein, the dihydropyrido pyrimidinedione structure and the pyrrolidine-2-one-carboxamide structure share the technical feature of "having a nitrogen-containing heterocyclic structure and a lactam structure including at least two nitrogen atoms" as stated in paragraph [0011] of the description of this application, but as stated in the prior art document (see JP 2003-520785 A, examples 4, 8-11, 16, 18 etc.), the technical feature of "having a nitrogen-containing heterocyclic structure and a lactam structure including at least two nitrogen atoms" was well known at the time of filing of this application, and is thus not a special technical feature.

In addition, the dihydropyrido pyrimidinedione structure of the compound of formula (I) and the pyrrolidine-2-one-carboxamide structure of formula (II) or formula (IIa) cannot be said to share other structures that are special technical features, and have greatly different basic structures. Thus, the invention in claims 1-4 and the invention in claims 5-11 have to be considered inventions having different special technical features, and the invention in claims 1-11 is classified into two inventions (invention 1: invention in claims 1-4, invention 2: invention in claims 5-11) having different special technical features.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2018/035831	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D471/04(2006.01)i, A61K31/4178(2006.01)i, A61K31/519(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i, A61P25/06(2006.01)i, A61P29/02(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D471/04, A61K31/4178, A61K31/519, A61P25/04, A61P25/06, A61P29/02, A61P43/00			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2018年 日本国実用新案登録公報 1996-2018年 日本国登録実用新案公報 1994-2018年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	
X/ A	WO 2017/029202 A1 (BERGEN TEKNOLOGIOVERFORING AS) 2017.02.23, c53.20 & EP 3334429 A1 & CN 107921035 A	1/ 2-11	
A	G Missig et al., Parabrachial PACAP activation of amygdala endosomal ERK signaling regulates the emotional component of pain, Biol Psychiatry, 2017.04.15, Vol.81, No.8, pp.671-682	1-11	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。		<input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。	
* 引用文献のカテゴリ 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 04.12.2018		国際調査報告の発送日 18.12.2018	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 三上 晶子 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P 4042

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2018/035831

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2008-505975 A (フェノミックス コーポレーション) 2008.02.28, 構造式 I、実施例 & US 2006/0009518 A1 & WO 2006/017292 A1 & EP 1778220 A1	1-11
A	JP 2003-520785 A (プリストルーマイヤーズ スクイブ カンパニー) 2003.07.08, 実施例 4, 8-11, 16, 18 等 & US 2002/0143024 A1 & WO 2001/044239 A2 & EP 1237888 A2	1-11
A	長島涼太 他, 種々疼痛モデルマウスにおける新規 PAC1 受容体アンタゴニストの薬理的評価, 日本薬学会北陸支部総会及び例会プログラム・講演要旨集, 2016, p. 57	1-11
A	渡辺藍 他, 新規鎮痛薬の開発を目指した PAC1 受容体アンタゴニストの創出と薬理的評価, 日本薬学会北陸支部総会第 127 回例会プログラム&要旨集, 2015, p. 49	1-11
P, X	長島涼太 他, 新規慢性疼痛治療薬の開発を目指した PAC1 受容体アンタゴニストの創薬研究-1, メディシナルケミストリーシンポジウム講演要旨集, 2017.10.04, p. 229	1-4
X/ A	Database REGISTRY, 2015, RN 1809481-16-0, 1787594-55-1,, Retrieved from STN international [online] ;retrieved on 4 December 2018; RN 1809481-16-0, 1787594-55-1, 1435988-37-6, 1244939-36-3	9,10/ 1-8,11
A	JP 2013-544781 A (メルク パテント ゲゼルシャフト ミット ベ シュレンクテル ハフツング) 2013.12.19, 全文 & US 2013/0296274 A1 & WO 2012/048775 A1 & EP 2627631 A1 & CN 103153951 A & KR 10-2013-0143053 A	1-11
P, X	大樫知奈 他, 新規慢性疼痛治療薬の開発を目指した PAC1 受容体アンタゴニストの創薬研究-2, 第 35 回メディシナルケミストリーシンポジウム 講演要旨集, 2017.10.04, p116	5-11
P, A	下平文香 他, 脊髄神経結紮モデルマウスの疼痛反応に対する新規 PAC1 受容体拮抗薬の効果, 日本薬学会年会講演要旨集, 2018, 138th, 26PA-am276	1-11

様式 PCT/ISA/210 (第 2 ページの続き) (2015 年 1 月)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 8 / 0 3 5 8 3 1

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求項 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

2. 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。
特別ページ参照

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

様式PCT/ISA/210（第1ページの続葉（2））（2015年1月）

(第 III 欄の続き)

請求項 1-4 に係る発明は、式(I)の化合物に関する発明であり、該化合物は、ジヒドロピリドピリミジンジオン構造を有する。

請求項 5-11 に係る発明は、式(II)又は式(IIa)の化合物に関する発明であり、該化合物は、イミダゾリルエチルで置換されてなるピロリジン-2-オン-カルボキサミド構造を有する。

ここで、上記の、ジヒドロピリドピリミジンジオン構造と、ピロリジン-2-オン-カルボキサミド構造とは、この出願の明細書の[0011]に記載されるように、「窒素原子を2つ以上含む含窒素複素環構造及びラクタム構造を有する」点で共通の技術的特徴を有しているが、先行文献(JP 2003-520785 Aの実施例 4, 8-11, 16, 18等を参照)に記載されるように、該「窒素原子を2つ以上含む含窒素複素環構造及びラクタム構造を有する」なる技術的特徴はこの出願の出願時に公知であったから、該技術的特徴は特別な技術的特徴ではない。

そして、上記の、式(I)の化合物のジヒドロピリドピリミジンジオン構造と、式(II)又は式(IIa)のピロリジン-2-オン-カルボキサミド構造とは、他に特別な技術的特徴なる構造を共有しているとはいえ、その基本構造が互いに大きく相違するものであるから、請求項 1-4 に係る発明と、請求項 5-11 に係る発明とは、特別な技術的特徴が異なる発明であると言わざるをえず、請求項 1-11 に係る発明は、異なる特別な技術的特徴を有する二の発明(発明 1:請求項 1-4 に係る発明、発明 2:請求項 5-11 に係る発明)に区分される。

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 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(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

(72) 発明者 高崎 一朗
富山県富山市五福 3 1 9 0 国立大学法人富山大学内

(72) 発明者 豊岡 尚樹
富山県富山市五福 3 1 9 0 国立大学法人富山大学内

(72) 発明者 合田 浩明
東京都品川区旗の台一丁目 5 番 8 号 学校法人昭和大学内

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB09 CC25 DD03 EE01
4C065 AA01 AA04 BB10 CC01 DD03 EE02 HH03 HH04 JJ04 KK01
LL04 LL07 PP03 QQ01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC38 CB09 GA07 MA01 MA04 NA05 NA14
ZA08 ZB11 ZC35 ZC75

【要約の続き】

ハロアルコキシ基であり；R²は水素原子であり；Rはハロゲン原子で置換されたインダゾリル基、置換又は無置換のフェニル基、ピラゾリル基、又は置換又は無置換のアラルキル基である。）

で示される化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する鎮痛薬に関する。

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。