

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7067725号
(P7067725)

(45)発行日 令和4年5月16日(2022.5.16)

(24)登録日 令和4年5月6日(2022.5.6)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 495/04 (2006.01)

C 0 7 D 495/04 1 0 5 Z

A 6 1 K 31/519(2006.01)

A 6 1 K 31/519

C 0 7 D 413/14 (2006.01)

C 0 7 D 413/14 C S P

A 6 1 K 31/517(2006.01)

A 6 1 K 31/517

C 0 7 D 491/048 (2006.01)

C 0 7 D 491/048

請求項の数 29 (全67頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-524667(P2020-524667)

(86)(22)出願日 平成30年7月17日(2018.7.17)

(65)公表番号 特表2020-527175(P2020-527175
A)

(43)公表日 令和2年9月3日(2020.9.3)

(86)国際出願番号 PCT/CN2018/095973

(87)国際公開番号 WO2019/015583

(87)国際公開日 平成31年1月24日(2019.1.24)

審査請求日 令和3年4月30日(2021.4.30)

(31)優先権主張番号 PCT/CN2017/093106

(32)優先日 平成29年7月17日(2017.7.17)

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

早期審査対象出願

(73)特許権者 520020605

ナンジン ルイジエ ファーマテック カ
ンパニー, リミテッド中華人民共和国, ジャンスー, ナンジン
ジャンニン ディストリクト, ジーラン
ロード 18, ビルディング ナンバー 5
, ルーム 104

(74)代理人 100130111

弁理士 新保 斉

(72)発明者 ジャン, ジュンボ

中華人民共和国, ジャンスー, ナンジン
ジャンニン ディストリクト, ジーラン
ロード 18, ビルディング ナンバー 5
, ルーム 104

(72)発明者 リャオ, ホン

最終頁に続く

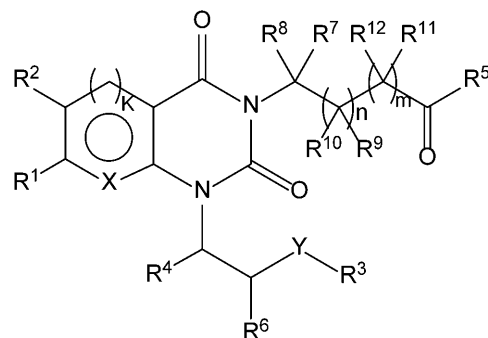
(54)【発明の名称】 A C C 阻害剤としての新規な化合物およびそれらの使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

【化1】



(I)

[式中、

記号「 」は芳香環を表し；

m、nのそれぞれは独立に、0、1、または2であり；kは0または1であり；

R¹は、H、ハロ、アルキル、ハロアルキル、CN、アミド、アリール、またはヘテロア

リールであり、

R²は、H、アルキル、ハロアルキル、CN、ヒドロキシル、またはアルコキシであり；

R³は、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、かつ、ハロ、アルキル、またはハロアルキルで場合により置換されていてよく；

R⁴は、H、アルキル、ハロアルキル、CN、ヒドロキシル、またはアルコキシであり；

R⁵は、ORまたはN(R)₂であり；

R⁶は、アリールまたはヘテロアリールであり、かつ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、CN、ヒドロキシル、またはアルコキシで場合により置換されていてよく；

R⁷およびR⁸は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、それぞれ独立にOまたはNR'である1もしくは2個の環ヘテロ基を場合により含有してよい3～6員のシクロアルキルを形成し；

10

かつ、R⁹は、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；または代わりに、R⁹およびR⁸は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、それぞれ独立にOまたはNR'である1もしくは2個の環ヘテロ基を場合により含有してよい3～7員のシクロアルキルを形成し；

かつ、R⁷は、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；R¹⁰、R¹¹、およびR¹²は独立に、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；

Xは、CR、S、O、またはNR'であり、ただし、XがS、OまたはNR'の場合、kは0であり、XがCRの場合、kは1であり；

20

Yは、S、O、またはNR'であり；

各Rは独立に、H、アルキル、ハロ、またはハロアルキルであり；かつ

R'のそれぞれは独立に、H、ハロ、アルキル、ハロアルキル、CN、またはヒドロキシルである]

で表される

ことを特徴とする化合物またはその鏡像異性体の薬学上許容される塩。

【請求項2】

kが0である

請求項1に記載の化合物。

30

【請求項3】

XがSまたはOである

請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

XがSである

請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

kが1である

請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

40

XがCH、S、O、またはNHである

請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

XがCHである

請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

YがS、OまたはNHである

請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

YがOである

50

請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

R¹がハロ、ハロアルキル、C N、またはヘテロアリアルである

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

R¹がBr、F、CF₃、CN、オキサゾリル、オキサゾリル、またはオキサジアゾリルである

請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

R¹がBr、F、CF₃、CN、2 - オキサゾリル、4 - オキサゾリル、または4 - オキサジアゾリル、または5 - オキサジアゾリルである

10

請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

R²およびR⁴のそれぞれが独立にHまたはアルキルである

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

R³がシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり、かつ、ハロ、アルキル、またはハロアルキルで場合により置換されていてもよい

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 15】

R³が、ハロ、アルキル、またはハロアルキルで場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキルである

20

請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

R³がテトラヒドロ - 2 H - ピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ - 2 H - チオピラニル、またはテトラヒドロチオフエニルであり、かつ、ハロ、アルキル、またはハロアルキルで場合により置換されていてもよい

請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

R³が4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラニル)または3 - (テトラヒドロフラニル)である

30

請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

R⁵がORまたはN(R)₂であり、ここで、各Rは独立にHまたはアルキルである

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 19】

RがHである

請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

R⁶がフェニル、ピリジニル、ピロリル、またはチオフエニルであり、かつ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、CN、ヒドロキシル、またはアルコキシで場合により置換されていてもよい

40

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 21】

R⁶が、ハロ、アルキル、ハロアルキル、またはアルコキシで置換されたフェニルである

請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

mが0であり、かつ、nが1である

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 23】

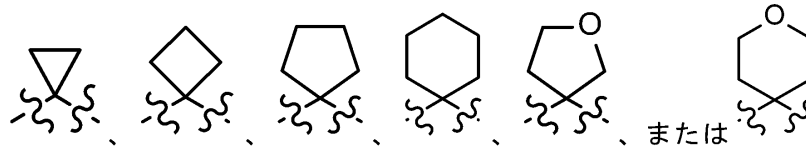
R⁷およびR⁸が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、1個のOの環ヘテロ基

50

を場合により含有してよい 3 ～ 6 員のシクロアルキルを形成する
請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

R⁷および R⁸が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、
【化 2】



10

である 3 ～ 6 員のシクロアルキルを形成する
請求項 2 3 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

R⁸および R⁹は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3 ～ 7 員のシクロアルキルを形成し、かつ、R⁷および R¹⁰は独立に H、アルキル、またはハロアルキルである
請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

各 R および各 R' が独立に H、ハロ、アルキル、またはハロアルキルである
請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 2 7】

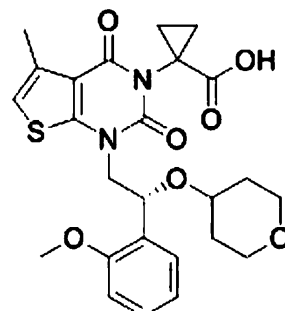
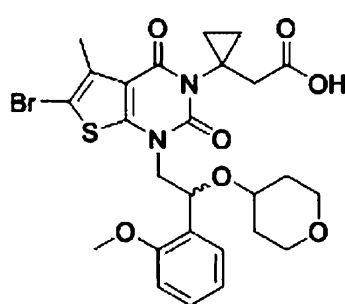
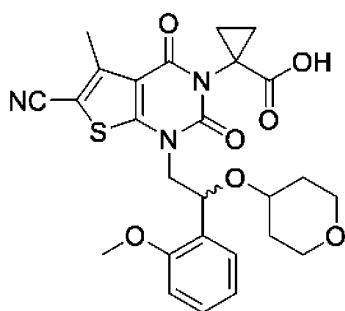
下記式：

30

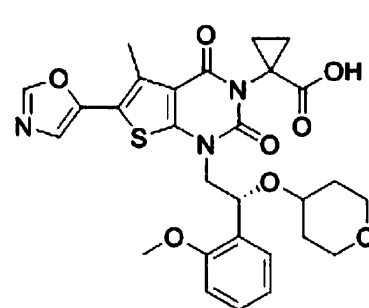
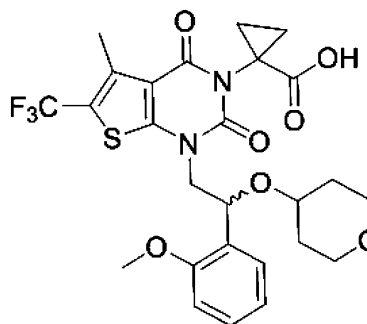
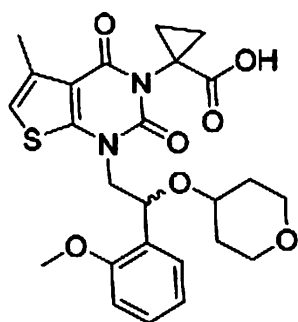
40

50

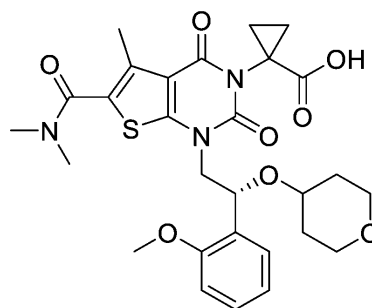
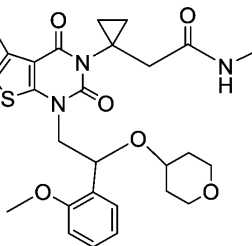
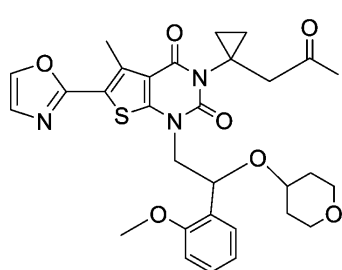
【化 3】



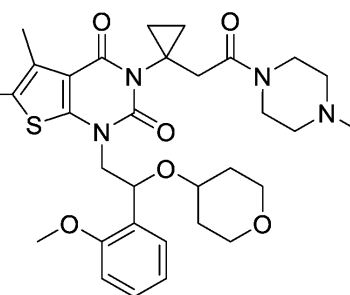
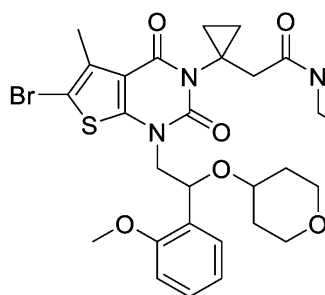
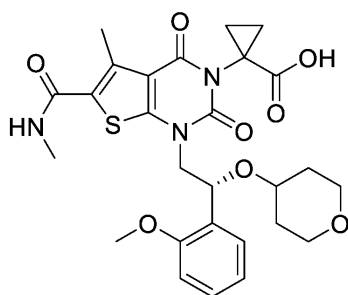
10



20

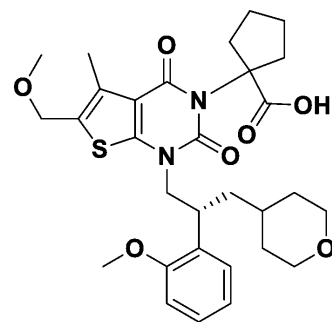
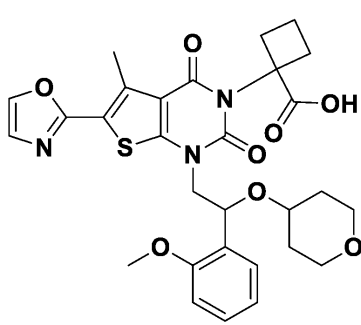
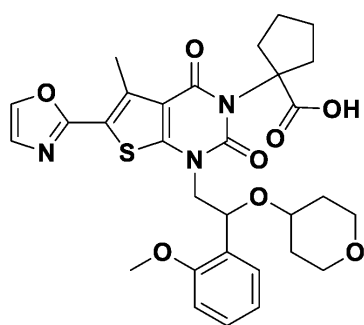


30

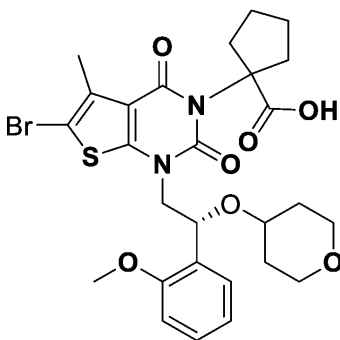
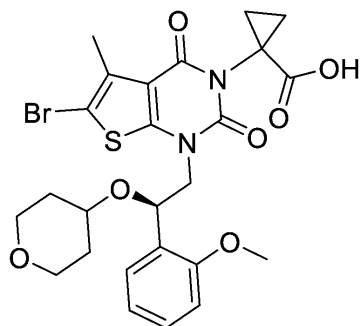
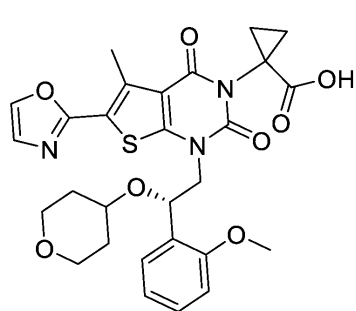


40

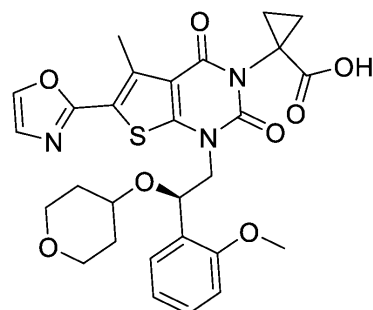
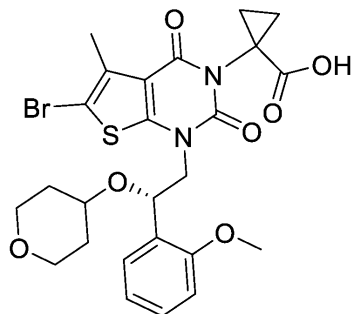
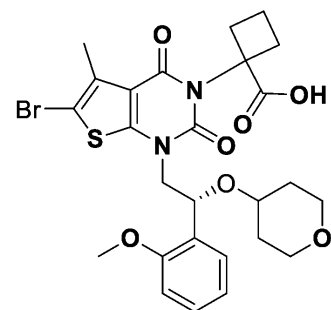
50



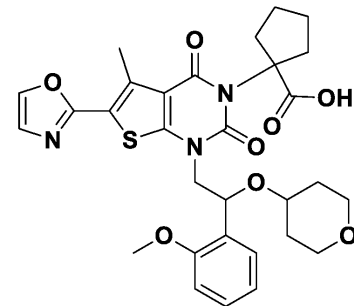
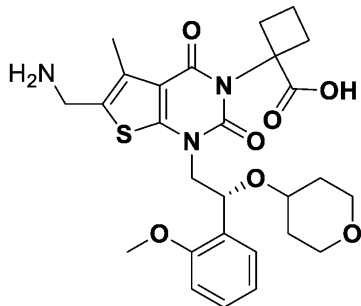
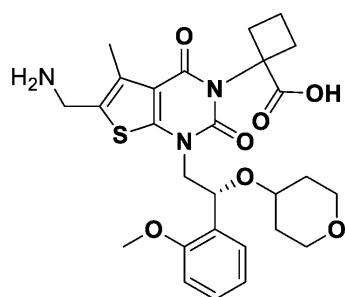
10



20

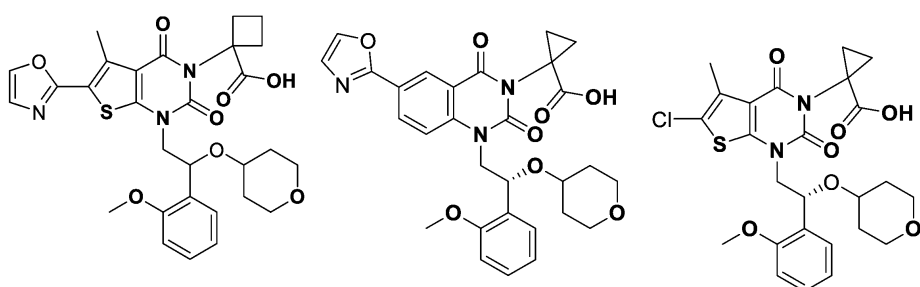


30

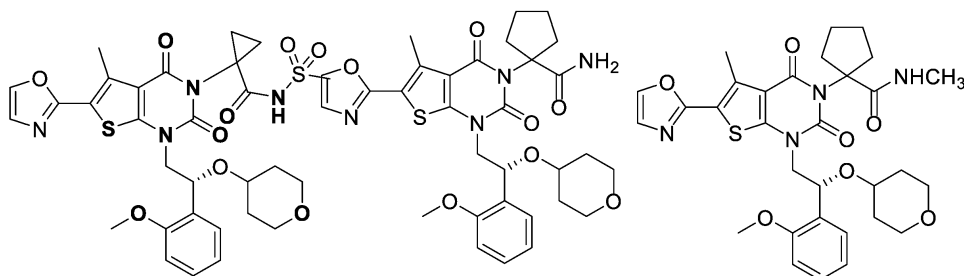


40

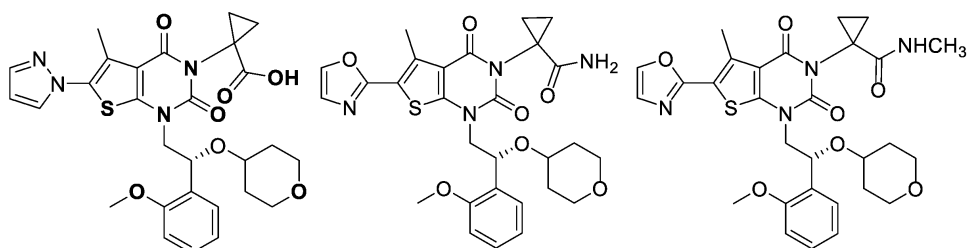
50



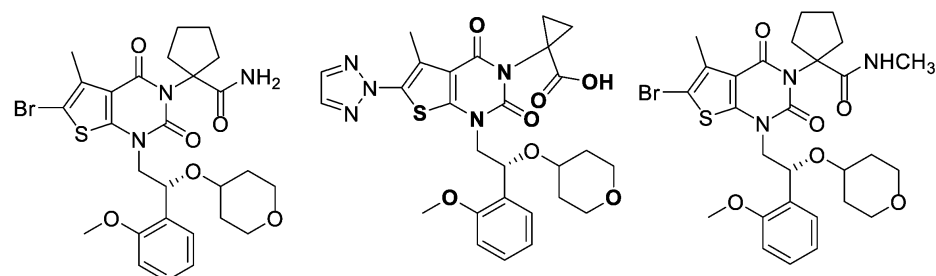
10



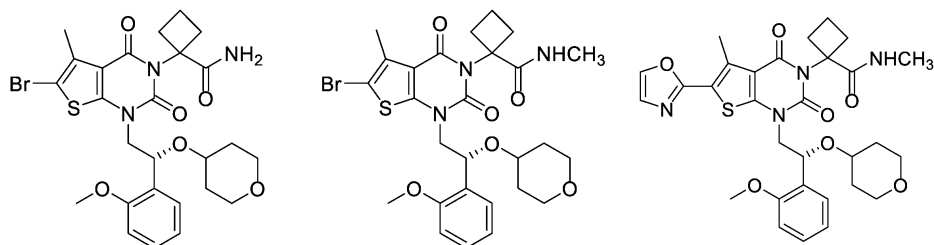
20



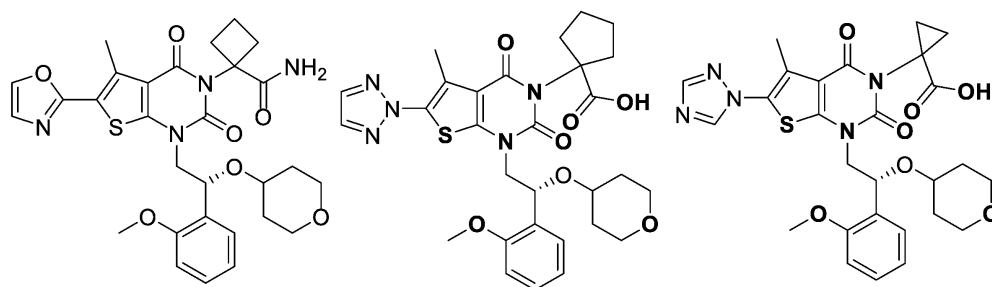
30



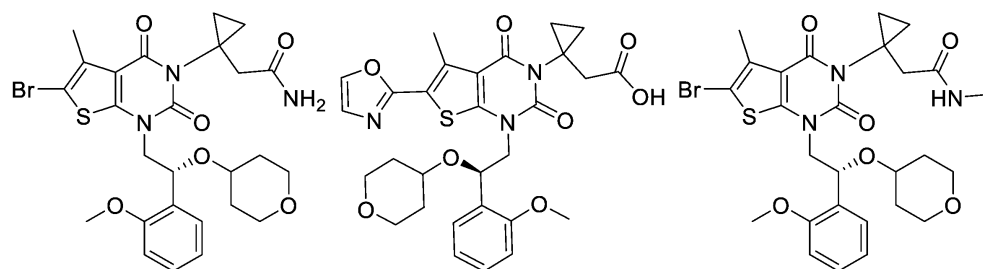
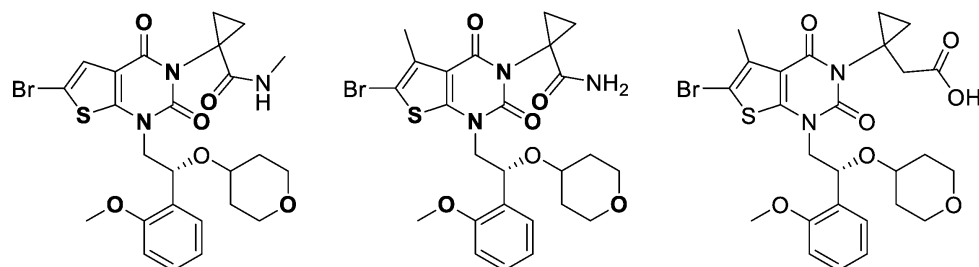
40



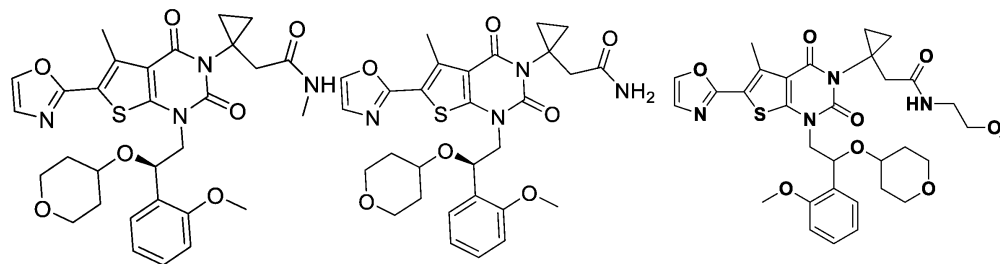
50



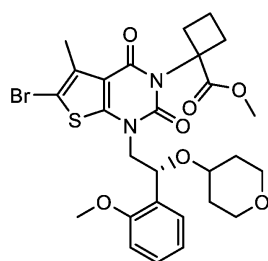
10



20

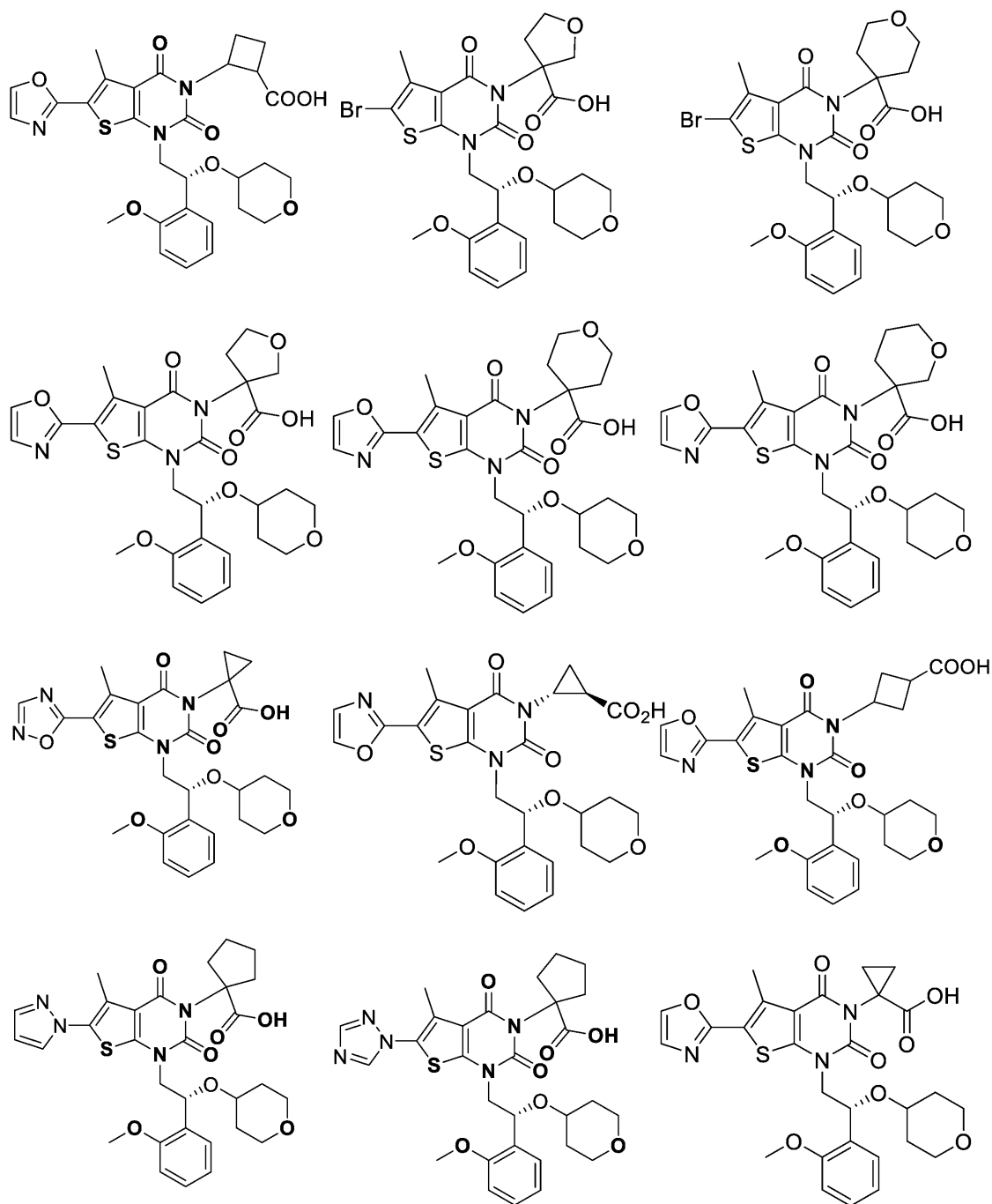


30



40

50



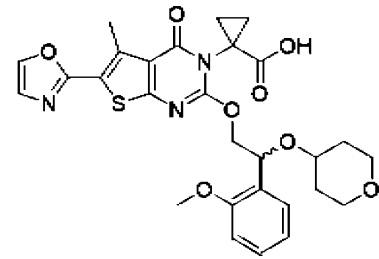
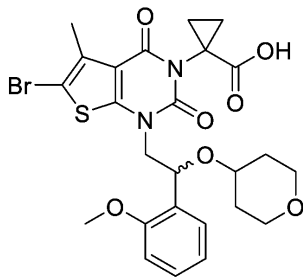
10

20

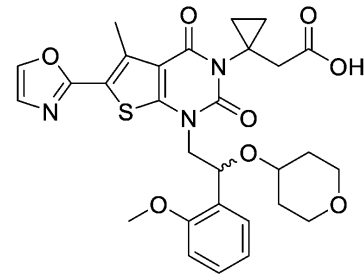
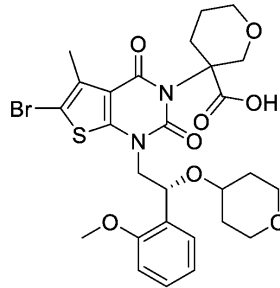
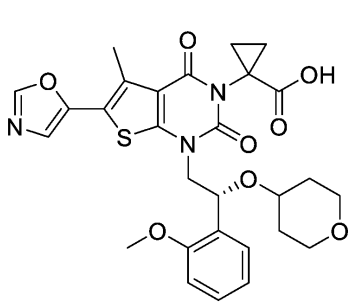
30

40

50



10



および

20

からなる群から選択される

ことを特徴とする化合物またはその鏡像異性体の薬学上許容される塩。

【請求項 28】

治療上有効な量の請求項 1 に記載の化合物と薬学上許容される担体とを含む医薬組成物。

【請求項 29】

治療上有効な量の請求項 27 に記載の化合物と薬学上許容される担体とを含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

関連出願の相互参照

本願は、2017年7月17日出願の特許文献1に対する優先権を主張するものであり、その内容は全て本明細書の一部として援用される。

【0002】

本発明は、ACC阻害剤として、有力には、ACCにより媒介される疾患に対する治療薬として使用され得る化合物を提供する。

【背景技術】

【0003】

ACCは、ほとんどの原核生物における、また、ほとんどの植物および藻類の葉緑体におけるマルチサブユニット酵素であるが、それはほとんどの真核生物の小胞体では、大きなマルチドメイン酵素である。ACCの最も重要な機能は、脂肪酸の生合成のためのマロニルCoA基質を提供することである。ACCの活性は、転写レベルにおいて、ならびに小分子モジュレーターおよび共有結合的修飾により制御され得る。ヒトゲノムは、2つの異なるACC、すなわち、ACACAとACACBの遺伝子を含む。制御を欠いたACC活性は、代謝性疾患（例えば、肥満症）、肝疾患（例えば、非アルコール性脂肪肝疾患）、または癌(cancer)などの重篤な疾患をもたらし得る。

40

【0004】

脂肪酸合成(FASyn)の上昇、脂肪酸酸化(FAOxn)の障害、またはその両方による脂肪酸代謝の調節不全は、インスリン抵抗性、肝脂肪変性、異脂肪血症、肥満症、代謝症候群(MetSyn)、および非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)を含む種々

50

の代謝障害の特徴であり、2型糖尿病（T2DM）、非アルコール性脂肪性肝炎（NAFLD）、およびアテローム性動脈硬化性脳血管疾患の発症をもたらす。脂肪酸代謝の変化はまた癌の特徴でもあり、悪性腫瘍の異常かつ持続的な細胞増殖に寄与する。従って、FASynの阻害および/またはFAOxnの刺激は、これらの病気に有利に影響を与える可能性を持つ。中間代謝におけるそのユニークな位置の結果として、アセチルCoAカルボキシラーゼ（ACC）の薬理的阻害は、脂質生成組織においてFASynを制限するための魅力的な様式を与えると同時に、酸化力のある組織においてFAOxnを刺激する。ACCは、アセチルCoAのATP依存的カルボキシル化を触媒してマロニルCoAを生成し、これはFASynにおける律速的な最初に起こる反応である。この変換は、ピオチンカルボキシラーゼ（PC）反応とカルボキシルトランスフェラーゼ（CT）反応の二つに分かれた反応で進行する。ACC活性は、クエン酸によるフィードフォワード型の活性化、長鎖脂肪酸によるフィードバック阻害、AMP活性化タンパク質キナーゼ（AMPK）による可逆的リン酸化および不活性化、ならびに遺伝子発現の変更による酵素産生の調節を含む様々な食餌的、ホルモンの、およびその他の生理反応を介して厳格に調節される。ACCは、別々の遺伝子によりコードされ、異なる細胞分布を示す2つの組織特異的アイソザイムとして存在する。ACC1は、脂質生成組織（肝臓、脂肪）に存在するサイトゾル酵素であり、ACC2は、酸化力のある組織（肝臓、心臓、骨格筋）に存在するミトコンドリアに関連するアイソザイムである。肝臓では、細胞質でACC1により形成されるマロニルCoAは主としてFASynおよび伸張に用いられるが、ミトコンドリア表面でACC2により形成されるマロニルCoAは主として、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-1のアロステリック阻害を介してミトコンドリアFAOxnを調節する働きをする。この機能的区分は、マロニルCoAデカルボキシラーゼの合成の近接と迅速な作用の組合せからもたらされる。ACC1を欠き、FASynの能力が限定されている心臓および骨格筋では、ACC2により形成されたマロニルCoAは、主としてFAOxnを調節する働きをする。脂肪組織は主として、その組織内でFASynを助けるためにACC1を含有する。

【0005】

肥満症は、甚大な規模の健康上の危機である。成人1人当たりの質調整生存年数の低下によって測られる肥満症の健康負担は喫煙の健康負担を上回り、最も深刻な、予防可能死因となっている。米国では、成人の約34%が肥満症を抱え、1999年には31%、1960年から1980年にかけては約15%であった状況から増加している。肥満症は男女双方のあらゆる年齢層において、また、あらゆる人種群および民族群において、全ての死因による死亡率を増大させる。肥満症は社会的な非難や差別にもつながり、生活の質を劇的に低下させる。肥満症に起因する慢性疾患は毎年、米国経済に1,500億ドルを超える体重関連医療費負担をかける。さらに、肥満症集団の約半分、一般集団の25%が、代謝症候群（腹部肥満症に関連する病態である）、高血圧症、血漿トリグリセリドの増加、HDLコレステロールの減少、およびインスリン抵抗性（2型糖尿病（T2DM）のリスクを増大させる）、脳卒中および冠動脈性心疾患を抱える[非特許文献1]。

【0006】

食事療法や運動は、現在の薬物療法と併用したとしても、長期的な健康上の利益に必要とされる持続可能な体重減少をもたらさない。現在、米国では、ごく少数の抗肥満薬、すなわち脂肪吸収阻害剤オルリスタット（Xenical（登録商標））、5-HT_{2C}拮抗薬ロルカセリン（Belviq（登録商標））、および併用療法用のフェンテルミン/トピラマート（Qsymia（登録商標））が承認されているにすぎない。残念ながら、効力の低さと魅力に欠ける胃腸での副作用が、オルリスタットの使用を限定する。外科手術は有効となり得るが、肥満度指数（BMI）が極度に高い患者に限られ、また外科手術は処理量が低いことから、この様式の効果が及ぶ患者数は年間20万人程度の患者に限られる。臨床開発中の肥満薬の大部分は、CNSにおける中枢作用を介してカロリー摂取を低減するように設計される（例えば、食欲抑制薬および満腹剤）。しかしながら、FDAは、CNS活性薬について、効力の低さと、観察された/潜在的副作用プロファイルのため

10

20

30

40

50

に支持しない立場を取っている。

【0007】

肥満症の継続的で深刻化しつつある問題と、現在肥満症治療のための安全で効果的な薬物がないことから、この病態と、特にACCに関連するその根本原因を治療するための新規薬物の圧倒的な必要性が明らかである。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【文献】PCT/CN2017/093106号

【非特許文献】

10

【0009】

【文献】Harwood, Expert Opin. Ther. Targets 9: 267, 2005

Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 第75版
“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999

“March’s Advanced Organic Chemistry”, 第5版, 編: Smith, M. B.およびMarch, J., John Wiley & Sons, New York: 2001

20

J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19
Harwoodら Isozyme-nonselective N-Substituted Bipiperidylcarboxamide Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors Reduce Tissue Malonyl-CoA Concentrations, Inhibit Fatty Acid Synthesis, and Increase Fatty Acid Oxidation in Cultured Cells and in Experimental Animals, J. Biol. Chem., 2003, vol. 278, 37099-37111

TongおよびHarwood, J. Cellular Biochem., 99: 1476, 2006

30

Abu-Elheigaら, PNAS (USA) 102: 12011, 2005
Chengら, J. Med. Chem., 49: 1517, 2006

Abu-Elheigaら [Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100: 10207-10212, 2003]

Savageら [J. Clin. Invest. 116: 817, 2006]

Harwoodら [J. Biol. Chem. 278: 37099, 2003]

Sahaら [Diabetes 55: A288, 2006]

Furlerら [Diabetes 55: A333, 2006]

Tongら「Acetyl-coenzyme A carboxylase: crucial metabolic enzyme and attractive target for drug discovery」Cell and Molecular Life Sciences (2005) 62, 1784-1803

40

Makowskiら「Role of LKB1 in Lung Cancer Development」British Journal of Cancer (2008) 99, 683-688

Wangら「Acetyl-CoA Carboxylase-alpha Inhibitor TOFA Induces Human Cancer Cell Apoptosis」Biochem Biophys Res Commun. (2009) 385 (3), 302-306

50

- Chajes B. 'Acetyl-CoA Carboxylase alpha Is Essential to Breast Cancer Cell Survival', *Cancer Res.* (2006) 66, 5287-5294
- Beckers B. 'Chemical Inhibition of Acetyl-CoA Carboxylase Induces Growth Arrest and Cytotoxicity Selectivity in Cancer Cells', *Cancer Res.* (2007) 8180-8187
- Brusselmans B. 'RNA Interference-Mediated Silencing of the Acetyl-CoA-Carboxylase-alpha Gene Induces Growth Inhibition and Apoptosis of Prostate Cancer Cells', *Cancer Res.* (2005) 65, 6719-6725 10
- Brunet B. 'BRCA1 and Acetyl-CoA Carboxylase: The Metabolic Syndrom of Breast Cancer', *Molecular Carcinogenesis* (2008) 47, 157-163
- Cairns B. 'Regulation of Cancer Cell Metabolism', (2011) 11, 85-95
- Chiaradonna B. 'From Cancer Metabolism to New Biomarkers and Drug Targets', *Biotechnology Advances* (2012) 30, 30-51) 20
- Petti B. 'AMPK activators inhibit the proliferation of human melanomas bearing the activated MAPK pathway', *Melanoma Research* (2012) 22, 341-350
- Brunet B. 'BRCA1 and acetyl-CoA carboxylase: the metabolic syndrome of breast cancer', *Mol. Carcinog.* (2008) 47(2), 157-163
- Olsen B. 'Fatty acid synthesis is a therapeutic target in human liposarcoma', *International J. of Oncology* (2010) 36, 1309-1314 30
- Shen B. 'A Mechanism for the Potent Inhibition of Eukaryotic Acetyl-Coenzyme A Carboxylase by Soraphen A, a Macrocyclic Polyketide Natural Product', *Molecular Cell* (2004) 16, 881-891
- Tong, L. B., *J. Cell. Biochem.* (2006) 99, 1476-1488
- Munger B., *Nat. Biotechnol.* (2008) 26, 1179-1186
- Henderson B., *Neurotherapeutics* (2008) 5, 470-480 40
- Costantini B., *Neurosci.* (2008) 9 Suppl. 2: S16
- Baranano B., *Curr. Treat. Opin. Neurol.* (2008) 10, 410-419
- Gornicki B. 'Apicoplast fatty acid biosynthesis as a target for medical intervention in apicomplexan parasites', *International Journal of Parasitology* (2003) 33, 885-896
- Zuther B. 'Growth of *Toxoplasma gondii* is inhibited by aryloxyphenoxypropionate herbi 50

cides targeting acetyl-CoA carboxylase」PNAS (1999) 96 (23) 13387-13392)

Kolwiczら「Cardiac-specific deletion of acetyl CoA carboxylase 2 (ACC2) prevents metabolic remodeling during pressure-overload hypertrophy」Circ. Res. (2012); DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.268128

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

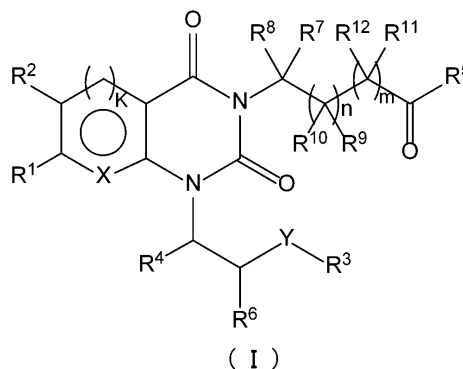
【0010】

発明の簡単な概要

一態様において、本発明は、式(I)の化合物またはその鏡像異性体の薬学上許容される塩を提供し、

【0011】

【化1】



【0012】

式中、

m、n、およびkのそれぞれは独立に、0、1、または2であり；

R¹は、H、ハロ、アルキル、ハロアルキル、CN、アミド、アリール、またはヘテロアリールであり、

R²は、H、アルキル、ハロアルキル、CN、ヒドロキシル、またはアルコキシであり；

R³は、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、かつ、ハロ、アルキル、またはハロアルキルで場合により置換されている；

R⁴は、H、アルキル、ハロアルキル、CN、ヒドロキシル、またはアルコキシであり；

R⁵は、ORまたはN(R)₂であり；

R⁶は、アリールまたはヘテロアリールであり、かつ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、CN、ヒドロキシル、またはアルコキシで場合により置換されている；

R⁷およびR⁸のそれぞれは独立に、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；または代わりに、R⁷およびR⁸は、それらが結合している炭素原子と一緒に、それぞれ独立にOまたはNR'である1もしくは2個の環ヘテロ基を場合により含有してよい3～6員のシクロアルキルを形成し；

R⁹、R¹⁰、R¹¹、およびR¹²のそれぞれは独立に、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；または代わりに、R⁹およびR¹⁰は、それらが結合している炭素原子と一緒に、それぞれ独立にOまたはNR'である1もしくは2個の環ヘテロ基を場合により含有してよい3～7員のシクロアルキルを形成し；またはさらにその代わりに、R⁷およびR¹⁰は一緒に、(それらが結合している炭素原子を含まない)、C₁₋₃アルキレン基を形成し、かつ、R⁸およびR⁹は一緒に、(それらが結

合している炭素原子を含まない)、別の C_{1-3} アルキレン基を形成し;

Xは、 $C(R)_2$ 、S、O、または NR' であり;

Yは、S、O、または NR' であり;

各Rは独立に、H、アルキル、ハロ、またはハロアルキルであり; かつ

R' のそれぞれは独立に、H、ハロ、アルキル、ハロアルキル、CN、またはヒドロキシルである。

【0013】

いくつかの実施形態では、kは、0である。

【0014】

いくつかの実施形態では、Xは、SまたはO(例えば、S)である。

10

【0015】

いくつかの実施形態では、kは、1である。

【0016】

いくつかの実施形態では、Xは、 CH_2 、S、O、またはNH(例えば、 CH_2)である。

【0017】

いくつかの実施形態では、Yは、S、OまたはNH(例えば、O)である。

【0018】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、ハロ、ハロアルキル、CN、またはヘテロアール(heteraryl)である。例えば、 R^1 は、Br、F、 CF_3 、CN、オキサゾリル、オキサゾリル、またはオキサジアゾリルである。いくつかの他の例については、 R^1 は、Br、F、 CF_3 、CN、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、または4-オキサジアゾリル、または5-オキサジアゾリルである。

20

【0019】

いくつかの実施形態では、 R^2 および R^4 のそれぞれは独立に、Hまたはアルキルである。

【0020】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり、かつ、ハロ、アルキル、またはハロアルキルで場合により置換されていてもよい。いくつかの例では、 R^3 は、ハロ、アルキル、またはハロアルキルで場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキルである。具体的な例としては、限定されるものではないが、テトラヒドロ-2H-ピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ-2H-チオピラニル、およびテトラヒドロチオフエニルが挙げられ、これらはハロ、アルキル、またはハロアルキルで場合により置換されていてもよい。

30

【0021】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、4-(テトラヒドロ-2H-ピラニル)または3-(テトラヒドロフラニル)である。

【0022】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、ORまたは $N(R)_2$ であり、ここで、各Rは独立にHまたはアルキルである。

【0023】

いくつかの実施形態では、RはHである。

40

【0024】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、フェニル、ピリジニル、ピロリル、またはチオフエニルであり、かつ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、CN、ヒドロキシル、またはアルコキシで場合により置換されていてもよい。例えば、 R^6 は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、またはアルコキシで置換されたフェニルである。

【0025】

いくつかの実施形態では、mは0であり、かつ、nは1である。

【0026】

いくつかの実施形態では、 R^7 および R^8 のそれぞれは独立に、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり、かつ、 R^9 および R^{10} のそれぞれは独立

50

に、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシである。

【0027】

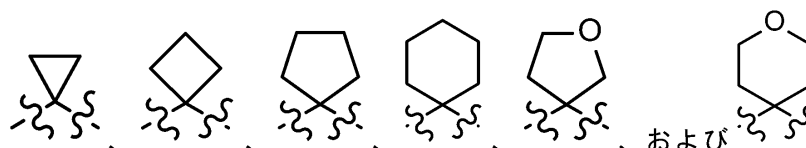
いくつかの実施形態では、R⁷およびR⁸は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、それぞれ独立にOまたはNR'である1もしくは2個の環ヘテロ基を場合により含有してよい3～6員のシクロアルキルを形成し、かつ、R⁹およびR¹⁰のそれぞれは独立に、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシである。

【0028】

いくつかの実施形態では、R⁷およびR⁸は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、1個のOの環ヘテロ基を場合により含有してよい3～6員のシクロアルキルを形成する。任意の環ヘテロ基を有するこのようなシクロアルキルの例としては、限定されるものではないが、下記が挙げられる。

【0029】

【化2】



【0030】

いくつかの実施形態では、R⁷およびR¹⁰のそれぞれは独立に、H、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり、かつ、R⁸およびR⁹は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、それぞれ独立にOまたはNR'である1もしくは2個の環ヘテロ基を場合により含有してよい3～7員のシクロアルキルである。

【0031】

いくつかの実施形態では、R⁷およびR¹⁰のそれぞれは独立に、H、アルキル、またはハロアルキルであり、かつ、R⁸およびR⁹は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3～7員のシクロアルキルを形成する。

【0032】

いくつかの実施形態では、R⁷およびR¹⁰は一緒になって（それらが結合している炭素原子を含まない）、C₁₋₃アルキレン基を形成し、かつ、R⁸およびR⁹は一緒になって（それらが結合している炭素原子を含まない）、別のC₁₋₃アルキレン(alkylene)基を形成する。例えば、このようなアルキレン基は、メチレン基またはエチレン基であり得る。

【0033】

いくつかの実施形態では、各Rおよび各R'は独立に、H、ハロ、アルキル、またはハロアルキルである。

【0034】

本発明の化合物の具体的な例としては、下記が挙げられる。

【0035】

10

20

30

40

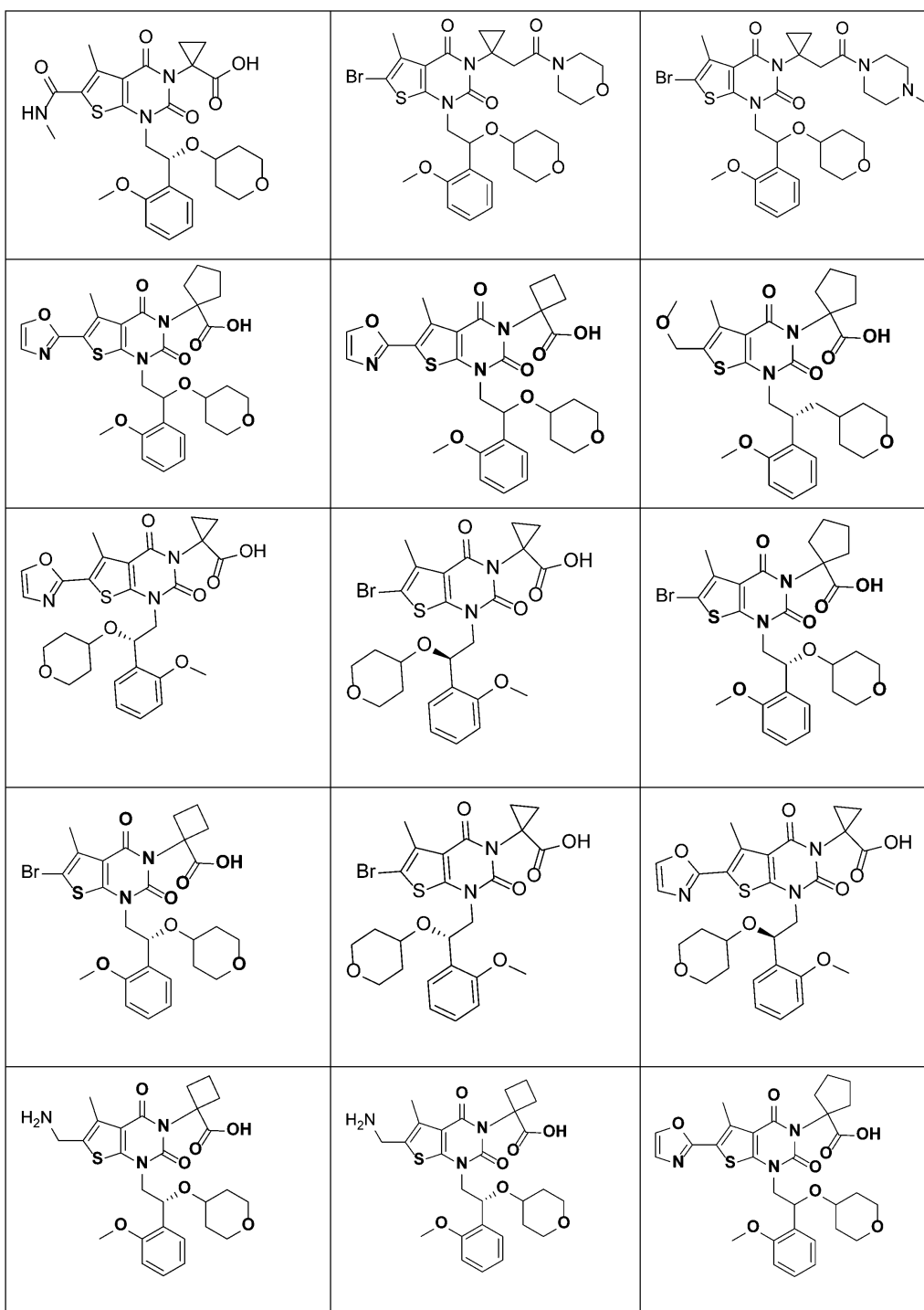
50

10



30

40



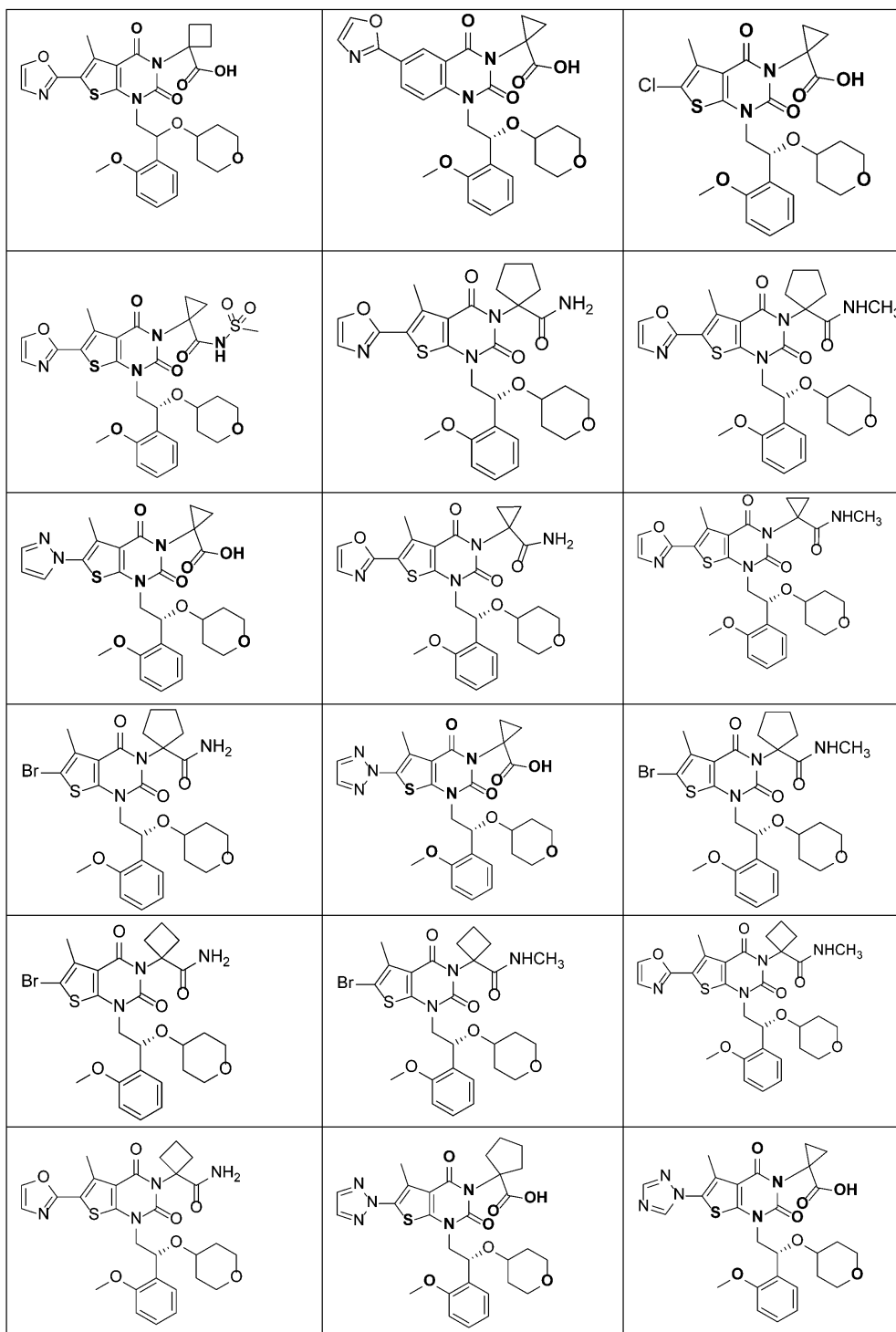
10

20

30

40

50



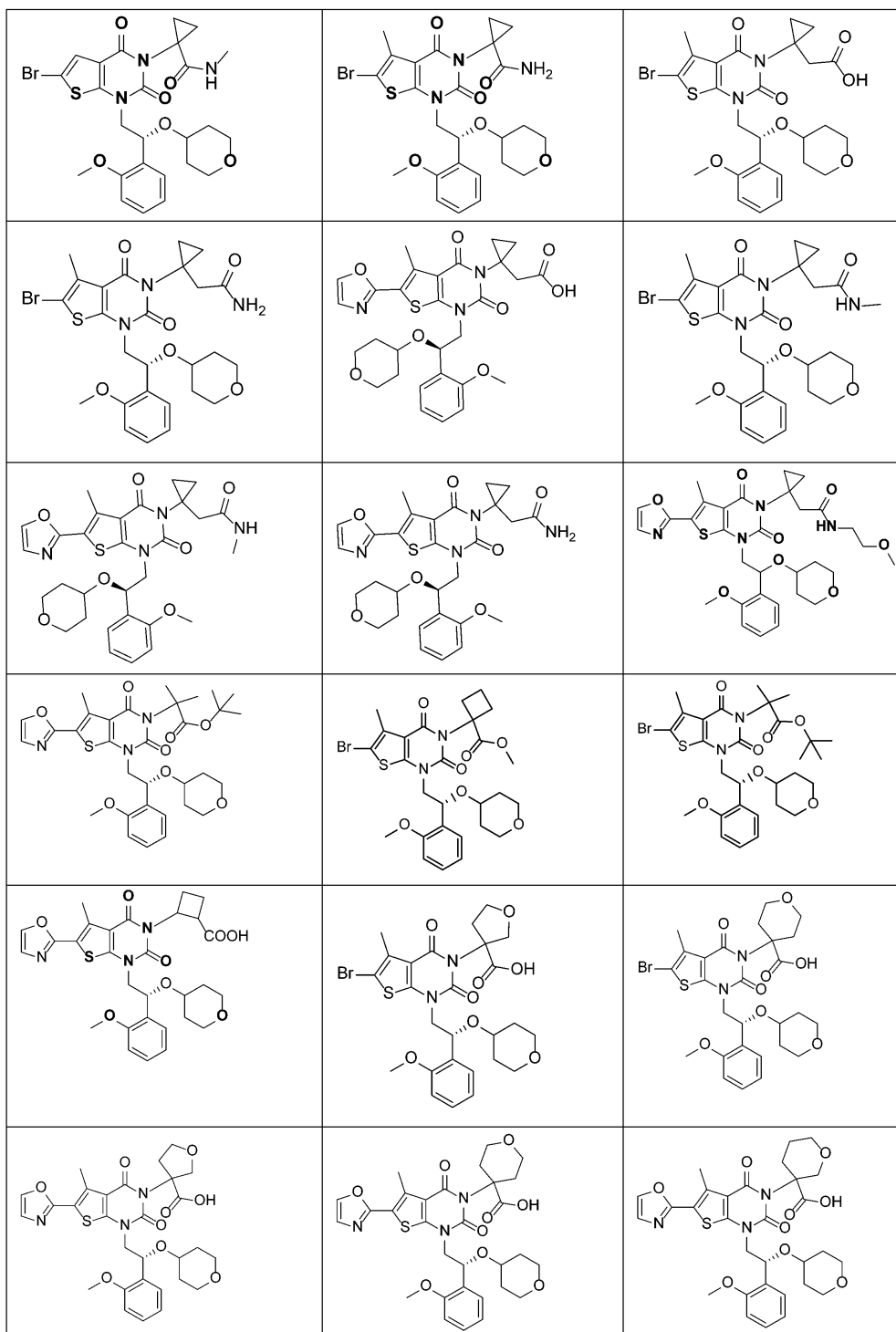
10

20

30

40

50



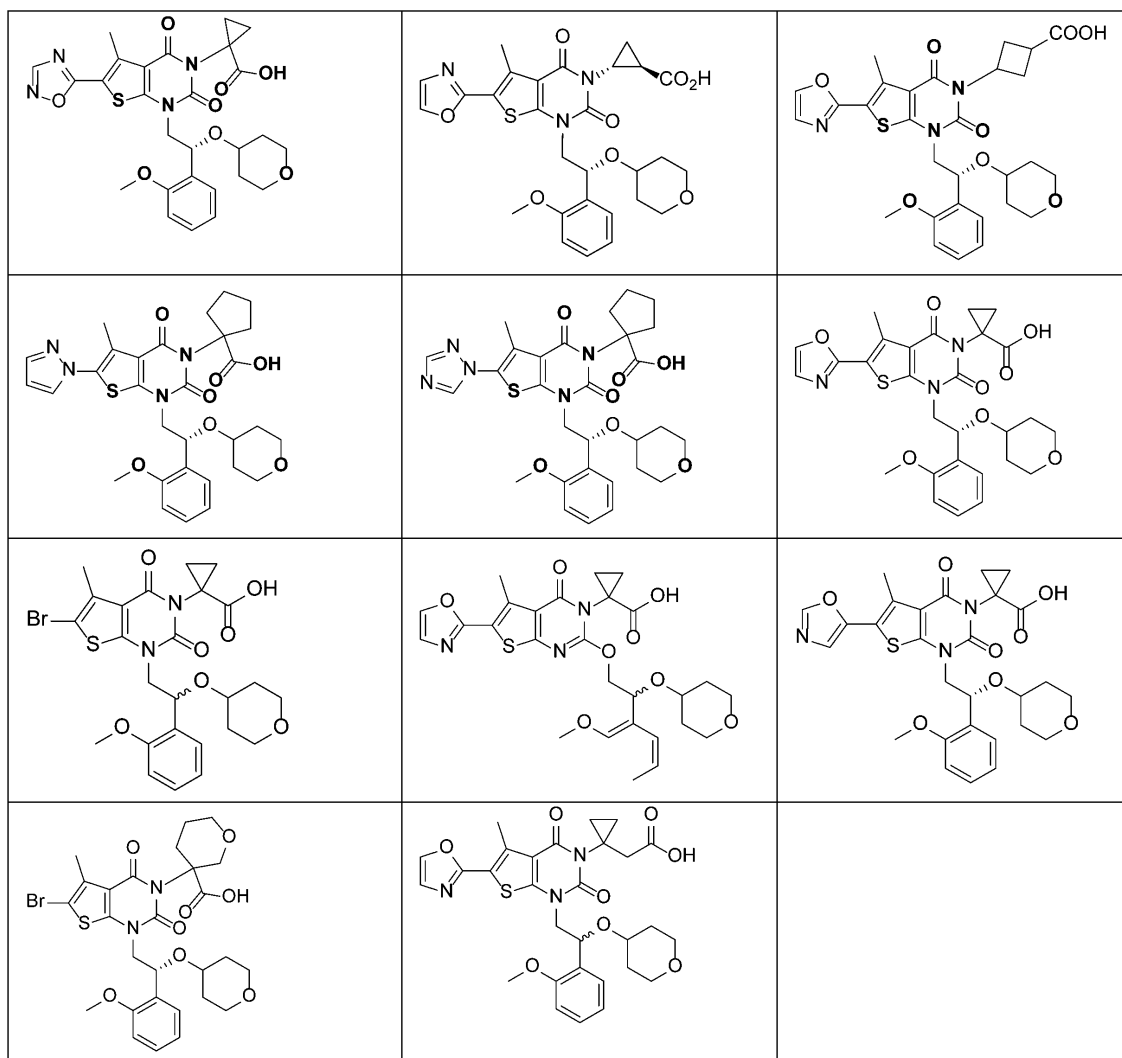
10

20

30

40

50



10

20

30

【 0 0 3 6 】

本発明の別の態様は、それぞれ治療上有効な量の上記化合物と薬学上許容される担体とを含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 3 7 】

本発明のさらに別の態様は、必要とする対象においてACCを阻害するための方法を提供し、これらの方法は、対象に上記化合物または医薬組成物のいずれかを投与することを含む。

【 0 0 3 8 】

本発明のなおさらなる別の態様は、必要とする対象において非アルコール性脂肪肝疾患、代謝性疾患または癌を治療するための方法を提供する。このような方法は、対象に治療上有効な量の上記化合物または医薬組成物のいずれかを投与することを含む。

40

【 0 0 3 9 】

非アルコール性脂肪肝疾患の例としては、限定されるものではないが、非アルコール性脂肪性肝炎、肝脂肪変性、大滴性脂肪変性、進行性線維症、および硬変が挙げられる。

【 0 0 4 0 】

代謝障害の例としては、限定されるものではないが、肥満症、異脂肪血症および高脂血症が挙げられる。肥満症は、プラダー・ウィリー症候群、バルデー・ビードル症候群、コーエン症候群、またはMOMO症候群の症状であり得るか、または肥満症は、インスリン、スルホニル尿素、チアゾリジンジオン、抗精神病薬、抗鬱薬、ステロイド、抗癌薬（フ

50

エニロイン(phenyloin)およびバルプロ酸塩)、ピゾチフェン、およびホルモン避妊薬から選択する群から選択される薬剤の投与の副作用であり得る。

【0041】

癌の例としては、限定されるものではないが、肝臓癌、黒色腫、脂肪肉腫、肺癌、乳癌、前立腺癌、白血病、腎臓癌、食道癌、脳癌、リンパ腫または結腸癌が挙げられる。

【発明を実施するための形態】

【0042】

発明の詳細な説明

定義

本発明の化合物は、上記で一般に記載される化合物を含み、また本明細書に開示されるクラス、サブクラス、および種により、さらに例示される。本明細書で使用される場合、特に断りのない限り下記定義が適用されるものとする。本発明の目的上、化学元素は非特許文献2に従って特定される。加えて、有機化学の一般原理は非特許文献3および非特許文献4に記載されており、これらの全内容は本明細書の一部として援用される。

【0043】

「脂肪族」または「脂肪族基」という用語は、本明細書で使用する場合、直鎖(すなわち、非分岐鎖)または分岐鎖、置換または非置換の、完全飽和であるかもしくは1個以上の不飽和単位を含有する炭化水素鎖、または完全飽和であるかもしくは1個以上の不飽和単位を含有するが芳香族ではない単環式炭化水素もしくは二環式炭化水素(本明細書では「炭素環」、「脂環式」または「シクロアルキル」とも称される)であって、分子の残り部分との結合点を1つ有するものを意味する。特に断りのない限り、脂肪族基は1~6個の脂肪族炭素原子を含有する。いくつかの実施形態では、脂肪族基は1~5個の脂肪族炭素原子を含有する。他の実施形態では、脂肪族基は1~4個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態では、脂肪族基は1~3個の脂肪族炭素原子を含有し、なお他の実施形態では、脂肪族基は1~2個の脂肪族炭素原子を含有する。いくつかの実施形態では、「脂環式」(または「炭素環」もしくは「シクロアルキル」)とは、完全飽和であるかまたは1個以上の不飽和単位を含有するが芳香族ではなく、分子の残り部分との結合点を1つ有する、単環式C3~C6炭化水素を指す。好適な脂肪族基としては、限定されるものではないが、直鎖または分岐鎖、置換または非置換のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基およびそれらのハイブリッド、例えば(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルケニル)アルキルまたは(シクロアルキル)アルケニルが挙げられる。

【0044】

「アルキル」という用語は、 $-C_nH_{2n+1}$ (式中、 n は1~18、1~12、1~8、1~6、または1~4の整数であり得る)で表される、1個がラジカル化された(すなわち、1個の共有結合を形成するために1個のラジカルを有する)直鎖または分岐鎖炭化水素基を指す。「低級アルキル」という用語は、C1~4直鎖または分岐鎖アルキル基を指す。例示的低級アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、およびtert-ブチルである。

【0045】

「低級ハロアルキル」という用語は、1以上のハロゲン原子で置換されたC1~4直鎖または分岐鎖アルキル基を指す。

【0046】

「アルキレン」という用語は、 $-C_nH_{2n}$ (n は1~18、1~12、1~8、1~6、または1~4の整数であり得る)で表される、2個がラジカル化された(すなわち、2個の共有結合を形成するために2個のラジカルを有する)直鎖または分岐鎖炭化水素基を指す。

【0047】

その場合に典型的なことであるが、「アルキレン」もしくは「フェニレン」に含まれるような「エン」、または「シクロプロピレニル」もしくは「シクロブチレニル」のような「エニル」という用語は、基礎となる基が2個の結合する形成するために使用可能な2個の

10

20

30

40

50

ラジカルを有することを意味する。

【 0 0 4 8 】

「ヘテロ原子」という用語は、酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素（窒素、硫黄、リン、またはケイ素の任意の酸化形態；任意の塩基性窒素の第四級化形態、または；複素環式環の置換可能な窒素、例えば N (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピロリルの場合)、NH (ピロリジニルの場合) または NR + (N - 置換ピロリジニルの場合) を含む) のうち 1 以上を意味する。

【 0 0 4 9 】

「不飽和」という用語は、本明細書で使用する場合、ある部分が 1 以上の不飽和単位を有することを意味する。

10

【 0 0 5 0 】

本明細書で使用する場合、「二価の C 1 - 8 (または C 1 - 6) 飽和または不飽和、直鎖または分岐鎖炭化水素鎖」という用語は、本明細書に定義されるような直鎖または分岐鎖である二価のアルキレン鎖、アルケニレン鎖、およびアルキニレン鎖を指す。

【 0 0 5 1 】

本明細書で使用する場合、「アルキレン」という用語は、二価アルキル基を指す。「アルキレン鎖」はポリメチレン基、すなわち - (CH 2) n - であり、式中、n は正の整数、好ましくは 1 ~ 6、1 ~ 4、1 ~ 3、1 ~ 2、または 2 ~ 3 の整数である。置換アルキル鎖は、1 個以上のメチレン水素原子が置換基に置き換えられたポリメチレン基である。好適な置換基としては、置換脂肪族基について以下に記載されるものが挙げられる。

20

【 0 0 5 2 】

本明細書で使用する場合、「アルケニレン」という用語は、二価アルケニル基を指す。置換アルケニレン鎖は、1 個以上の水素原子が置換基に置き換えられた少なくとも 1 個の二重結合を含有するポリメチレン基である。好適な置換基としては、置換脂肪族基について以下に記載されるものが挙げられる。

【 0 0 5 3 】

本明細書で使用する場合、「シクロプロピレニル」という用語は、以下の構造の二価シクロプロピル基を指す。

【 0 0 5 4 】

【 化 4 】

30



【 0 0 5 5 】

本明細書で使用する場合、「シクロブチレニル」という用語は、以下の構造の二価シクロブチル基を指す。

【 0 0 5 6 】

本明細書で使用する場合、「オキセタニル」という用語は、二価オキセタニル基を指す。

【 0 0 5 7 】

40

本明細書で使用する場合、「ハロゲン」という用語は、F、Cl、Br、または I を意味する。

【 0 0 5 8 】

本明細書で使用する場合、単独で、または「アラルキル」、「アラルコキシ」もしくは「アリールオキシアルキル」のようにより大きい部分の一部として使用される「アリール」という用語は、合計 5 ~ 14 個の環員を有する単環式または二環式の環系であって、系内の少なくとも 1 個の環が芳香族であり、系内の各環が 3 ~ 7 個の環員を含有するものを指す。「アリール」という用語は、「アリール環」という用語と互換的に使用され得る。

【 0 0 5 9 】

単独で、または「アラルキル」、「アラルコキシ」もしくは「アリールオキシアルキル」

50

のようにより大きい部分の一部として使用される「アリール」という用語は、合計 5 ~ 10 個の環員を有する単環式および二環式の環系であって、系内の少なくとも 1 個の環が芳香族であり、系内の各環が 3 ~ 7 個の環員を含有するものを指す。「アリール」という用語は、「アリール環」という用語と互換的に使用され得る。本発明の特定の実施形態において、「アリール」は芳香族環系を指し、限定されるものではないが、フェニル、ピフェニル、ナフチル、およびアントラシルなどが挙げられ、これらは 1 個以上の置換基を有してもよい。本明細書で使用する場合、「アリール」という用語の範囲には、1 個の芳香族環が 1 個以上の非芳香族環に縮合している基、例えば、インダニル、フタルイミジル、ナフトイミジル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロナフチルなども含まれる。

【0060】

単独で、または「ヘテロアラルキル」もしくは「ヘテロアラルコキシ」などのより大きい部分の一部として使用される「ヘテロアリール」および「ヘテロアラ~」という用語は、5 ~ 10 個の環原子、好ましくは 5 個、6 個、または 9 個の環原子を有し、環状配列内で 6 個、10 個、または 14 個の電子を共有し、かつ、炭素原子に加えて 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する基を指す。「ヘテロ原子」という用語は、窒素、酸素、または硫黄を指し、また窒素または硫黄の任意の酸化形態および塩基性窒素の任意の第四級化形態を含む。ヘテロアリール基としては、限定されるものではないが、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、およびプテリジニルが挙げられる。「ヘテロアリール」および「ヘテロアラ~」という用語は、本明細書で使用する場合、複素芳香族環が 1 個以上のアリール環、脂環式環、またはヘテロシクリル環に縮合し、ラジカルまたは結合点がその複素芳香族環上にある基も含む。非限定的例として、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、およびピリド[2, 3-b]-1, 4-オキサジン-3(4H)-オンが挙げられる。ヘテロアリール基は、単環式であっても二環式であってもよい。「ヘテロアリール」という用語は、「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」、または「複素芳香族」という用語と互換的に使用してもよく、いずれの用語も場合により置換されていてもよい環を含む。「ヘテロアラルキル」という用語は、ヘテロアリールで置換されたアルキル基を指し、アルキル部分とヘテロアリール部分は独立に、場合により置換されていてもよい。

【0061】

本明細書で使用する場合、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「複素環式ラジカル」、および「複素環式環」という用語は互換的に使用され、また安定した 5 ~ 7 員の単環式、または 7 ~ 10 員の二環式複素環部分であって、飽和または部分不飽和のいずれかであり、炭素原子に加えて 1 個以上の、好ましくは 1 ~ 4 個の、上記にて定義されるようなヘテロ原子を有するものを指す。複素環の環原子に関して使用される場合、「窒素」という用語は置換窒素を含む。一例として、酸素、硫黄または窒素から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する飽和または部分不飽和の環において、この窒素は N(3, 4-ジヒドロ-2H-ピロリルの場合)、NH(ピロリジニルの場合)または +NR(N-置換ピロリジニルの場合)であってもよい。

【0062】

複素環式環は、安定な構造をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子でそのペンダント基に結合することができ、いずれの環原子も場合により置換されていてもよい。そのような飽和または部分不飽和の複素環式ラジカル为例として、限定されるものではないが、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、

オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、およびキヌクリジニルが挙げられる。本明細書において、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「複素環式基」、「複素環式部分」および「複素環式ラジカル」という用語は互換的に使用され、またヘテロシクリル環が1個以上のアリール環、ヘテロアリール環、または脂環式環、例えば、インドリニル、3H-インドリル、クロマニル、フェナントリジニル、もしくはテトラヒドロキノリニルに縮合し、ラジカルまたは結合点はそのヘテロシクリル環上にある基も含む。ヘテロシクリル基は、単環式であっても二環式であってもよい。「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、ヘテロシクリルで置換されたアルキル基を指し、アルキル部分とヘテロシクリル部分は独立に、場合により置換されていてもよい。

10

【0063】

本明細書で使用する場合、「部分不飽和」という用語は、少なくとも1つの二重結合または三重結合を含む環部分を指す。「部分不飽和」という用語は、複数の不飽和部位を有する環を包含することを意図するが、本明細書に定義されようアリール部分またはヘテロアリール部分を含む意図はない。

【0064】

本明細書に記載されるように、本発明の化合物は「場合により置換されていてもよい」部分を含むし得る。一般に、「置換される」という用語は、その前に「場合により」という用語が付くか否かを問わず、指定される部分の1個以上の水素が好適な置換基に置き換えられることを意味する。特に断りのない限り、「場合により置換される」基は、その基の置換可能な各位置に好適な置換基を有する場合があります、また任意の所与の構造において複数の位置が指定される群から選択される複数の置換基で置換され得る場合、置換基は全ての位置で同一であっても異なってもよい。本発明により想定される置換基の組合せは、好ましくは安定な、または化学的に実現可能な化合物の形成をもたらす組合せである。「安定な」という用語は、本明細書で使用する場合、化合物の生産、検出、また特定の実施形態では、本明細書で開示される1つ以上の目的のための回収、精製および使用を可能にする条件を経ても実質的に変化しない化合物を指す。

20

【0065】

「場合により置換されていてもよい」基の置換可能な炭素原子上の好適な一価置換基は、独立に、ハロゲン； $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ； $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ； $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ ； R° で置換されていてもよい $-(CH_2)_{0-4}Ph$ ； R° で置換されていてもよい $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ ； R° で置換されていてもよい $-CH=CHPh$ ； R° で置換されていてもよい $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -ピリジル； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$ ； $-C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ ； $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ ； $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ 、 $SC(S)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ ； $-C(S)NR^\circ_2$ ； $-C(S)SR^\circ$ ； $-SC(S)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$ ； $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ ； $-C(O)C(O)R^\circ$ ； $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ； $-C(NOR^\circ)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$ ； $-S(O)_2NR^\circ_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ ； $-N(OR^\circ)R^\circ$ ； $-C(NH)NR^\circ_2$ ； $-P(O)_2R^\circ$ ； $-P(O)R^\circ_2$ ； $-OP(O)R^\circ_2$ ； $-OP(O)(OR^\circ)_2$ ； SiR°_3 ； $-(C_{1-4}$ 直鎖または分岐鎖)アルキレン)O-N(R^\circ)_2；または $-(C_{1-4}$ 直鎖または分岐鎖)アルキレン)C(

30

40

50

O) O - N (R °)₂であり、ここで、各 R ° は下記に定義されるように置換されてもよく、独立に、水素、C₁₋₆脂肪族、-CH₂Ph、-O(CH₂)₀₋₁Ph、-CH₂-(5~6員ヘテロアリール環)、または独立に窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0~4個のヘテロ原子を有する5~6員飽和、部分不飽和、もしくはアリール環、あるいは上記の定義に関係なく、R ° の2つの独立した存在が、それらの介在原子と一緒に、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される0~4個のヘテロ原子を有する3~12員の飽和、部分不飽和、もしくはアリールの単環式環もしくは二環式環を形成し、これらは下記に定義されるように置換されていてもよい。

【0066】

R ° 上の好適な一価置換基(またはR ° の2つの独立した存在をそれらの介在原子と一緒にすることによって形成される環)は、独立にハロゲン、-(CH₂)₀₋₂R °、-(ハロR °)、-(CH₂)₀₋₂OH、-(CH₂)₀₋₂OR °、-(CH₂)₀₋₂CH(OR °)₂; -O(ハロR °)、-CN、-N₃、-(CH₂)₀₋₂C(O)R °、-(CH₂)₀₋₂C(O)OH、-(CH₂)₀₋₂C(O)OR °、-(CH₂)₀₋₂SR °、-(CH₂)₀₋₂SH、-(CH₂)₀₋₂NH₂、-(CH₂)₀₋₂NHR °、-(CH₂)₀₋₂NR °₂、-NO₂、-SiR °₃、-OSiR °₃、-C(O)SR °、-(C₁₋₄直鎖または分岐鎖アルキレン)C(O)OR °、または-SSR °であり、ここで、各R ° は非置換型であるか、または前に「ハロ」が付く場合は1個以上のハロゲンだけで置換され、かつ、C₁₋₄脂肪族、-CH₂Ph、-O(CH₂)₀₋₁Ph、またはそれぞれ独立に窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0~4個のヘテロ原子を有する5~6員の飽和、部分不飽和、もしくはアリール環から独立に選択される。R ° の飽和炭素原子上の好適な二価置換基としては、=Oおよび=Sが挙げられる。

【0067】

「場合により置換されていてもよい」基の飽和炭素原子上の好適な二価置換基としては、下記のもので挙げられる: =O、=S、=NNR*₂、=NNHC(O)R*、=NNHC(O)OR*、=NNHS(O)₂R*、=NR*、=NOR*、-O(C(R*₂))₂₋₃O-、または-S(C(R*₂))₂₋₃S-、ここで、R*の各独立の存在は、水素、下記に定義されるように置換されていてもよいC₁₋₆脂肪族、または独立に窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0~4個のヘテロ原子を有する非置換5~6員の飽和、部分不飽和、もしくはアリール環から選択される。「場合により置換されていてもよい」基の置換可能な隣接する炭素に結合している好適な二価置換基としては、-O(CR*₂)₂₋₃O-が挙げられ、ここで、R*の各独立の存在は、水素、下記に定義されるように置換されていてもよいC₁₋₆脂肪族、または独立に窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0~4個のヘテロ原子を有する非置換5~6員の飽和、部分不飽和、もしくはアリール環から選択される。

【0068】

R*の脂肪族基上の好適な置換基としては、ハロゲン、-R °、-(ハロR °)、-OH、-OR °、-O(ハロR °)、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR °、-NH₂、-NHR °、-NR °₂、または-NO₂が挙げられ、ここで、各R ° は、非置換型であるか、または前に「ハロ」が付く場合は1個以上のハロゲンだけで置換され、かつ、独立にC₁₋₄脂肪族、-CH₂Ph、-O(CH₂)₀₋₁Ph、または独立に窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0~4個のヘテロ原子を有する5~6員の飽和、部分不飽和、もしくはアリール環である。

【0069】

「場合により置換されていてもよい」置換可能な窒素上の好適な置換基としては、-R †、-NR †₂、-C(O)R †、-C(O)OR †、-C(O)C(O)R †、-C(O)CH₂C(O)R †、-S(O)₂R †、-S(O)₂NR †₂、-C(S)NR †₂、-C(NH)NR †₂、または-N(R †)S(O)₂R †が挙げられ、ここで、各R †は独立に、水素、下記に定義されるように置換されていてもよいC₁₋₆脂肪族、非置換-OPh、または独立に窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0~4個のヘテロ原子を有す

10

20

30

40

50

る非置換 5 ~ 6 員の飽和、部分不飽和、もしくはアリール環であるか、あるいは、上記の定義に関係なく、 R^+ の 2 つの独立した存在が、それらの介在原子と一緒にあって、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する非置換 3 ~ 12 員の飽和、部分不飽和、もしくはアリールの単環式環もしくは二環式環を形成する。

【0070】

R^+ の脂肪族基上の好適な置換基は独立に、ハロゲン、 $-R^\circ$ 、 $-(\text{ハロ}R^\circ)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\circ$ 、 $-O(\text{ハロ}R^\circ)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\circ$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\circ$ 、 $-NR^\circ_2$ 、または $-NO_2$ であり、ここで、各 R° は、非置換型であるか、または前に「ハロ」が付く場合は 1 個以上のハロゲンだけで置換され、かつ独立に C₁₋₄ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、または独立に窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の飽和、部分不飽和、もしくはアリール環である。

10

【0071】

本明細書で使用する場合、「薬学上許容される塩」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、およびアレルギー反応などを伴わずにヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用するのに適し、合理的なベネフィット/リスク比に見合う塩を指す。薬学上許容される塩は、当技術分野において周知である。例えば、S. M. Berge らは、本明細書の一部として援用される非特許文献 5 に薬学上許容される塩を詳述している。本発明の化合物の薬学上許容される塩としては、好適な無機および有機の酸および塩基から誘導されるものが挙げられる。薬学上許容される非毒性の酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸などの無機酸を伴って、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸などの有機酸を伴って、またはイオン交換などの当技術分野で用いられる他の方法の使用によって形成されるアミノ基の塩である。他の薬学上許容される塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキササン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシ - エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2 - ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3 - フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、および吉草酸塩などが挙げられる。

20

30

【0072】

適当な塩基から誘導される塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩および $N + (C_{1-4}\text{アルキル})_4$ 塩が挙げられる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、およびマグネシウムが挙げられる。さらなる薬学上許容される塩としては、適切な場合、ハロゲン化合物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩およびアリールスルホン酸塩などの対イオンを使用して形成される、非毒性のアンモニウム、第四級アンモニウム、およびアミンの陽イオンが挙げられる。

40

【0073】

本明細書で使用する場合、「鏡像異性体」という用語は、光学異性体としても知られ、少なくとも 1 個のキラル原子（例えば、R または S 配置の炭素原子）を有し、左手と右手がある軸に対して逆転していること以外は同じであるように、互いに鏡像であって重ね合わせることができない（同一でない）2 つの立体異性体のうちの一方を指す。化合物内の 1 個のキラル原子または類似の構造的特徴は、その化合物に、重ね合わせることができない、それぞれ他方の鏡像である 2 つの可能性のある構造を持たせる。

50

【 0 0 7 4 】

特に断りのない限り、本明細書に描写される構造は、また、その構造の全ての異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレオマー、および幾何（または配座））形態、例えば、個々の不斉中心についての R 配置と S 配置、および Z と E の二重結合異性体、および Z と E の配座異性体を含むことも意味する。従って、本発明の化合物の単一の立体化学異性体ならびに鏡像異性体、ジアステレオマー、および幾何（または配座）混合物が本発明の範囲内に含まれる。特に断りのない限り、本発明の化合物の互変異性形態は全て、本発明の範囲内に含まれる。加えて、特に断りのない限り、本明細書に描写される構造は、1 個以上の同位体濃縮原子が存在していることのみが異なる化合物を含むことも意味する。例えば、重水素またはトリチウムによる水素の置き換え、または¹³C もしくは¹⁴C 濃縮炭素による炭素の置き換えを含む、本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内にある。そのような化合物は、例えば、本発明に従った、分析ツールとして、生物学的アッセイにおけるプローブとして、または治療剤として有用である。特定の実施形態では、提供される化合物の頭部 R¹ は、1 個以上の重水素原子を含む。

10

【 0 0 7 5 】

特に断りのない限り、「H」（または水素）という用語の範囲には、その同位体形態（例えば、¹H、²H、および³H）の全てを含み、「C」（または炭素）という用語の範囲には、その同位体形態（例えば、¹²C、¹³C、および¹⁴C）の全てを含む。

【 0 0 7 6 】

発明の例示的化合物

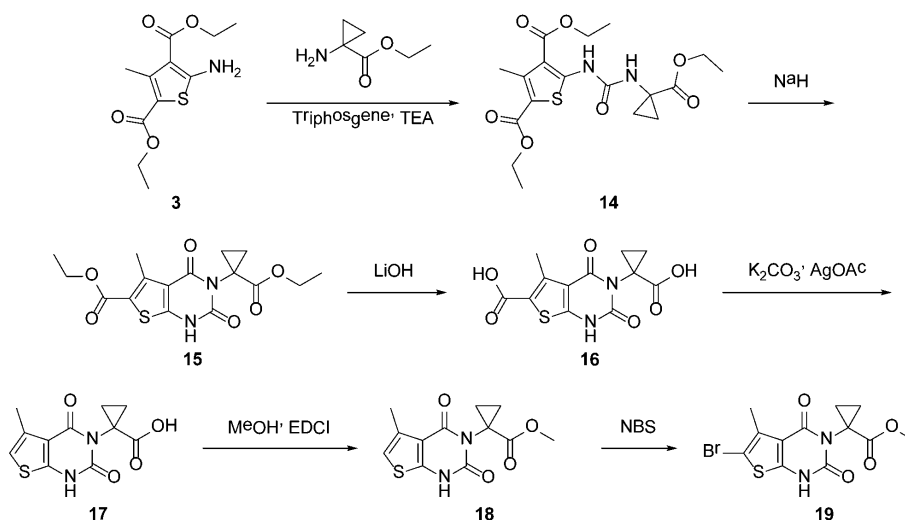
20

実施例 1 . シクロプロパンカルボン酸メチル - 1 - (6 - ブロモ - 5 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 H - チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 3 - イル)

この標題化合物は、下記の反応スキームに従って製造した。

【 0 0 7 7 】

【 化 5 】



30

40

【 0 0 7 8 】

ジエチル - 5 - [(1 - エトキシカルボニルシクロプロピル) カルバモイルアミノ] - 3 - メチル - チオフェン - 2 , 4 - ジカルボキシレート (1 4) の合成

N₂ 下、0 ° で、トリホスゲン (3 9 0 . 4 6 m g , 1 . 3 2 m m o l) に、D C M (6 . 0 0 m L) 中、化合物 3 (9 9 6 . 0 9 m g , 3 . 8 7 m m o l) の溶液を加えた。この混合物を T E A (1 . 5 7 g , 1 5 . 4 8 m m o l) に滴下し、0 ° で 2 時間攪拌し、1 - アミノシクロプロパンカルボン酸エチル (5 0 0 . 0 0 m g , 3 . 8 7 m m o l) を加えた。この混合物を 0 ° で一晩攪拌した。この混合反応物に水を加え、D C M で抽出し、有機層をブラインで洗浄し、N a 2 S O 4 で乾燥させ、濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー (P / E = 8 / 1) により精製し、1 4 (5 4 0 . 0 0 m g , 1 . 3 1 m

50

mol、収率33.83%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 4.34 - 4.26 (m, 4H), 4.18 - 4.16 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.40 - 1.30 (m, 9H), 1.23 - 1.21 (m, 4H)。

【0079】

エチル - 3 - (1 - エトキシカルボニルシクロプロピル) - 5 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - 1H - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 6 - カルボキシラート (15) の合成

1, 4 - ジオキサンの (8.00 mL) 中、化合物4 (520.00 mg、1.26 mmol) の溶液に、NaH (45.36 mg、1.89 mmol) を加えた。この混合物を1時間加熱還流した。この混合反応物を飽和NH₄Cl水溶液により急冷し、EAで抽出し、有機層を濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー (P/E = 3/1) により精製し、15 (210.00 mg、573.16 μmol、収率45.49%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 4.37 - 4.31 (m, 2H), 4.22 - 4.16 (t, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.41 - 1.34 (m, 6H), 1.25 - 1.16 (m, 4H)。

【0080】

3 - (1 - カルボキシシクロプロピル) - 5 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - 1H - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 6 - カルボン酸 (16) の合成

H₂O/THF (200.00 mL) 中、化合物5 (8.30 g、22.65 mmol) の溶液に、LiOH (3.80 g、158.55 mmol) を加えた。この混合反応物を一晩80℃に加熱した。この混合反応物を1M HClでpH2に酸性化し、EAで抽出し、有機層を乾燥させ、濃縮し、化合物16 (6.70 g、21.59 mmol、収率95.34%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO): 13.00 (s, 2H), 12.38 (s, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.72 - 1.61 (m, 2H), 1.35 - 1.26 (m, 2H)。

【0081】

1 - (5 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - 1H - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 3 - イル)シクロプロパンカルボン酸 (17) の合成

化合物6 (200.00 mg、644.58 μmol)、K₂CO₃ (1.61 mmol) およびAgOAc (402.89 mg、2.90 mmol) の混合物をNMP (5.00 mL) に溶解させた。この混合反応物を一晩110℃に加熱した。この反応物に水を加え、1.0M HClでpH2に酸性化した。この混合物(mixture)をEAで抽出し、有機相を乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 10/1) により精製し、化合物17 (100.00 mg、375.56 μmol、収率58.26%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO): 12.70 (s, 1H), 12.09 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.69 - 1.61 (m, 2H), 1.33 - 1.27 (m, 2H)。

【0082】

メチル - 1 - (5 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - 1H - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 3 - イル)シクロプロパンカルボキシラート (18) の合成

化合物7 (100.00 mg、375.56 μmol) とMeOH (19.16 mg、1.13 mmol) の混合物をDCM (3.00 mL) に溶解させ、DMAP (4.59 mg、37.56 μmol) およびEDCI (143.84 mg、751.12 μmol) を加えた。この混合物を室温で3時間撹拌した。この混合反応物に水を加え、DCMで抽出し、有機層を乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (P/E = 2/1) により精製し、化合物18 (70.00 mg、249.73 μmol、収率66.50%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.62 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.42 (m, 2H)。

【0083】

メチル - 1 - (6 - ブロモ - 5 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - 1H - チエノ[2, 3 - d

10

20

30

40

50

】ピリミジン - 3 - イル)シクロプロパンカルボキシラート (19) の合成

- 10 で、DMF (10 . 00 mL) 中、化合物 8 (500 . 00 mg、1 . 78 mmol) の溶液に、NBS (316 . 80 mg、1 . 78 mmol) を加えた。この反応混合物を - 10 で2時間撹拌した。この反応混合物に飽和NH₄Cl水溶液を加え、EAで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮し、粗物質をカラムクロマトグラフィー (P / E = 2 / 1) により精製し、化合物 19 (500 . 00 mg、1 . 39 mmol、収率78 . 09%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) : 12 . 20 (s, 1H), 3 . 59 (s, 3H), 2 . 30 (s, 3H), 1 . 74 - 1 . 68 (m, 2H), 1 . 39 - 1 . 36 (m, 2H)。

【 0084 】

10

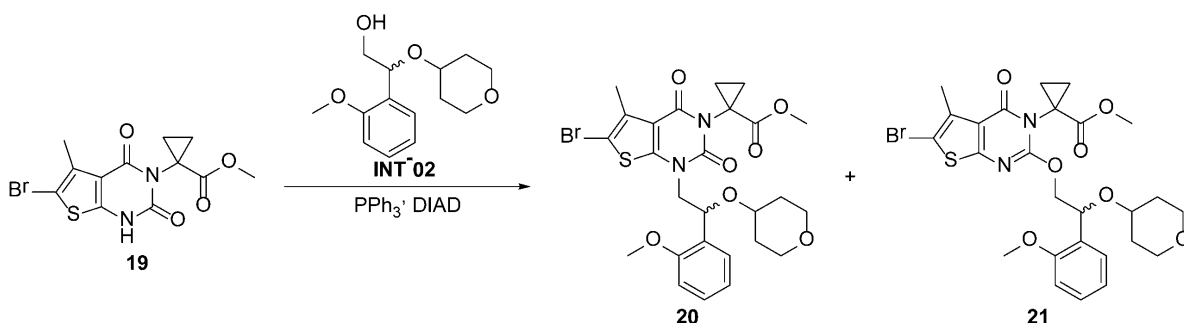
実施例2 . tert - ブチル - 2 - [6 - ブロモ - 1 - [2 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - エチル] - 5 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ - チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 3 - イル] - 2 - メチル - プロパノアート (20)、および tert - ブチル - 2 - [6 - ブロモ - 2 - [2 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - エトキシ] - 5 - メチル - 4 - オキソ - チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 3 - イル] - 2 - メチル - プロパノアート (21)

標題化合物の混合物は、下記の反応スキームに従って製造した。

【 0085 】

【 化 6 】

20



【 0086 】

30

100 mL の三頸丸底フラスコにN₂下でTHF (8 . 00 mL)、化合物 19 (330 . 00 mg、818 . 27 μmol)、化合物 10 (309 . 69 mg、1 . 23 mmol) および PPh₃ (643 . 87 mg、2 . 45 mmol) を装填し、DIAD (237 . 52 mg、1 . 80 mmol) を加えた。この反応物を室温で一晩撹拌した。この反応混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (P / E = 15 / 1) により精製し、化合物 21 (240 . 00 mg、376 . 42 μmol、収率46 . 00%) および 20 (120 . 00 mg、188 . 21 μmol、収率23 . 00%) を白色固体として得た。

【 0087 】

化合物 20 : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7 . 47 (m, 1H), 7 . 29 - 7 . 26 (m, 1H), 7 . 00 - 6 . 98 (m, 1H), 6 . 89 - 6 . 87 (m, 1H), 5 . 31 - 5 . 26 (m, 1H), 4 . 44 - 4 . 41 (m, 1H), 3 . 94 - 3 . 86 (m, 2H), 3 . 84 (s, 3H), 3 . 50 - 3 . 49 (m, 1H), 3 . 38 - 3 . 33 (m, 2H), 2 . 45 (s, 3H), 2 . 17 - 1 . 75 (m, 4H), 1 . 64 - 1 . 61 (m, 3H), 1 . 60 - 1 . 57 (m, 2H), 1 . 46 - 1 . 45 (m, 2H), 1 . 45 - 1 . 30 (m, 2H), 1 . 28 - 1 . 26 (m, 3H)。

40

【 0088 】

化合物 21 : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7 . 59 - 7 . 48 (t, 1H), 7 . 31 - 7 . 26 (m, 1H), 7 . 00 (m, 1H), 6 . 89 - 6 . 85 (

50

d, 1 H), 5.35 (m, 1 H), 3.87 - 3.82 (s, 3 H), 3.73 - 3.70 (m, 1 H), 3.69 - 3.60 (m, 3 H), 3.43 - 3.33 (m, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.17 (s, 1 H), 2.00 - 1.99 (m, 1 H), 1.99 - 1.90 (m, 1 H), 1.70 (s, 3 H), 1.60 - 1.52 (m, 2 H), 1.36 - 1.24 (m, 5 H)。

【0089】

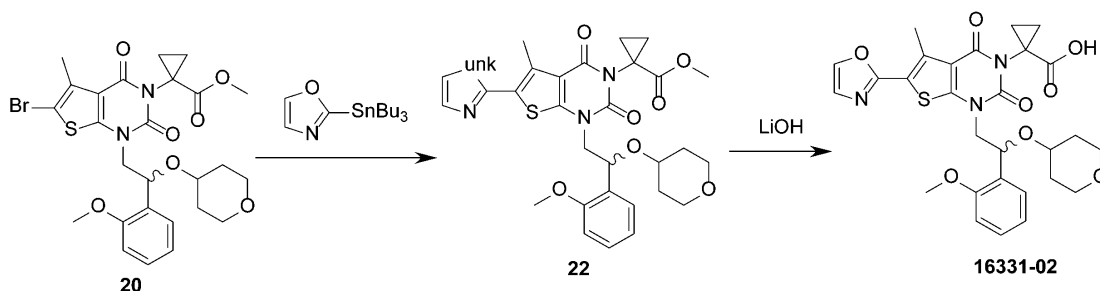
実施例3. 1 - [1 - [2 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - エチル] - 5 - メチル - 6 - オキサゾール - 2 - イル - 2 , 4 - ジオキソ - チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 3 - イル] シクロプロパンカルボン酸 (16331 - 02)

10

この標題化合物は、下記の反応スキームに従って製造した。

【0090】

【化7】



20

【0091】

tert - ブチル - 2 - [6 - ブロモ - 1 - [2 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - エチル] - 5 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ - チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 3 - イル] - 2 - メチル - プロパノアート (22) の製造

窒素雰囲気下、トルエン (10.00 mL) 中、化合物 20 (160.00 mg、250.95 μ mol) の混合物に、Pd (PPh₃)₄ (86.88 mg、75.29 μ mol) を加えた。この混合物を一晩加熱還流した後、濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製し、化合物 22 (36.00 mg、94.11 μ mol、収率 37.50 %) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.73 (s, 1 H), 7.60 - 7.50 (m, 1 H), 7.33 - 7.29 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.04 - 7.00 (m, 1 H), 6.90 - 6.88 (m, 1 H), 5.43 - 5.42 (m, 1 H), 3.90 - 3.86 (m, 3 H), 3.71 - 3.68 (m, 2 H), 3.43 - 3.41 (m, 1 H), 3.34 - 3.32 (m, 2 H), 2.90 (s, 3 H), 2.17 (m, 1 H), 2.13 - 1.94 (m, 2 H), 1.73 - 1.71 (m, 2 H), 1.52 (m, 1 H), 1.39 - 1.33 (m, 3 H)。

30

【0092】

1 - [1 - [2 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - エチル] - 5 - メチル - 6 - オキサゾール - 2 - イル - 2 , 4 - ジオキソ - チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 3 - イル] シクロプロパンカルボン酸の製造 (16331 - 02)

40

H₂O (2.00 mL)、THF (2.00 mL) および MeOH (2.00 mL) 中、化合物 22 (200.00 mg、343.86 μ mol) の溶液に、LiOH (41.18 mg、1.72 mmol) を加えた。この混合物を 3 時間 70 ° に加熱した。この混合反応物を 1 M HCl で pH 2 に酸性化し、EA で抽出し、有機相を乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH = 20 / 1) により精製し、化合物 16331 - 02 (120.00 mg、211.41 μ mol、収率 61.48 %) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.71 (s, 1 H), 7.56 - 7.54 (m, 1 H), 7.32 - 7.26 (m, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.03 - 7.01 (m, 1 H), 6.89 - 6.84 (m, 1 H), 5.4

50

3 - 5 . 4 2 (m , 1 H) , 4 . 2 0 (s , 1 H) , 3 . 9 0 - 3 . 8 6 (m , 3 H) , 3 . 6 8 - 3 . 6 5 (m , 2 H) , 3 . 4 0 - 3 . 3 8 (m , 1 H) , 3 . 3 1 - 3 . 2 7 (m , 2 H) , 2 . 8 8 (s , 3 H) , 2 . 0 5 - 1 . 9 6 (m , 2 H) , 1 . 6 9 - 1 . 6 5 (m , 2 H) , 1 . 4 5 - 1 . 3 1 (m , 5 H) 。

【 0 0 9 3 】

実施例 4 . 1 - (6 - ブロモ - 1 - (2 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) エチル) - 5 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 3 (4 H) - イル) シクロプロパンカルボン酸 (1 6 3 3 1 - 0 2)

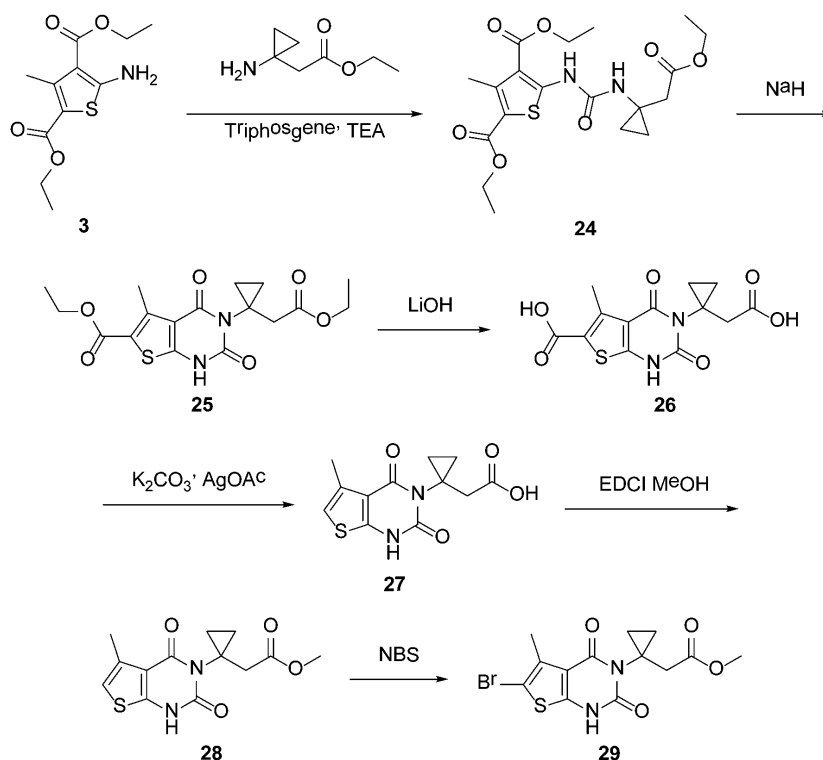
H₂O (1 . 0 0 m L) 、 T H F (1 . 0 0 m L) および M e O H (1 . 0 0 m L) 中、化合物 2 0 (4 0 . 0 0 m g 、 6 7 μ m o l) の溶液に、 L i O H (1 1 m g 、 0 . 2 7 m m o l) を加えた。この混合物を 3 時間 7 0 に加熱した。この混合反応物を 1 M H C l で p H 2 に酸性化し、 E A で抽出し、有機相を乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (D C M / M e O H = 2 0 / 1) により精製し、化合物 1 6 3 3 1 - 0 2 (1 5 . 0 0 m g) を黄色固体として得た。¹H N M R (4 0 0 M H z , D M S O) : 2 . 8 2 (s , 1 H) , 7 . 4 5 - 7 . 4 3 (m , 1 H) , 7 . 3 2 - 7 . 3 0 (m , 1 H) , 7 . 0 3 - 6 . 9 8 (m , 2 H) , 5 . 2 6 - 5 . 2 4 (m , 1 H) , 3 . 8 1 (s , 2 H) , 3 . 7 3 (s , 1 H) , 3 . 5 (m , 1 H) , 3 . 3 4 (m , 1 H) , 3 . 3 1 - 3 . 2 5 (m , 2 H) , 2 . 3 5 (s , 3 H) , 1 . 7 3 - 1 . 5 8 (m , 4 H) , 1 . 2 8 - 1 . 1 4 (m , 4 H) 。

【 0 0 9 4 】

実施例 5 . メチル - 2 - (1 - (5 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 3 (4 H) - イル) シクロプロピル) アセタート
この標題化合物は、下記の反応スキームに従って製造した。

【 0 0 9 5 】

【 化 8 】



【 0 0 9 6 】

ジエチル - 5 - (3 - (1 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) シクロプロピル) ウレイド) - 3 - メチルチオフェン - 2 , 4 - ジカルボキシラート (2 4) の製造

N₂下、0℃で、DCM(50 mL)中、化合物3(8 g、31.1 mmol)の溶液に、トリホスゲン(5.5 g、18.66 mmol)を加えた。この混合物にTEA(12.5 g、124.4 mmol)を滴下し、0℃で2時間攪拌し、1-アミノシクロプロパンカルボン酸エチル(4 g、31.1 mmol)を加えた。この混合物を0℃で一晩攪拌した。この混合反応物に水を加え、DCMで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー(P/E = 8/1)により精製し、24(8 g、収率62%)を得た。

【0097】

エチル-3-(1-(2-エトキシ-2-オキソエチル)シクロプロピル)-5-メチル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキシラート(25)の製造

10

1,4-ジオキサン(24.00 mL)中、化合物24(2.4 g、5.6 mmol)の溶液に、NaH(440 mg、11.2 mmol)を加えた。この混合物を1時間加熱還流した。この混合反応物を飽和NH₄Cl水溶液により急冷し、EAで抽出し、有機層を濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー(P/E = 3/1)により精製し、25(1.5 g、収率68%)を白色固体として得た。

【0098】

3-(1-(カルボキシメチル)シクロプロピル)-5-メチル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸(26)の製造

20

H₂O/THF(100.00 mL)中、化合物25(4.4 g、11.58 mmol)の溶液に、LiOH(2.9 g、69.5 mmol)を加えた。この混合反応物を一晩80℃に加熱した。この混合反応物を1M HClでpH2に酸性化し、EAで抽出し、有機層を乾燥させ、濃縮し、化合物26(2.5 g、収率67%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO): 2.70(s, 3H), 2.51-2.43(m, 2H), 1.13-0.94(m, 4H)。

【0099】

2-(1-(5-メチル-2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-3(4H)-イル)シクロプロピル)酢酸(27)の製造

30

NMP(20 mL)中、化合物26(2.5 g、7.71 mmol)、K₂CO₃(2.4 g、19.3 mmol)およびAgOAc(3.8 g、23.13 mmol)の混合物。この混合反応物を一晩110℃に加熱した。この反応物に水を加え、1M HClでpH2に酸性化した。この混合物をEAで抽出し、有機相を乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 10/1)により精製し、化合物27(1.5 g、収率71%)を黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO): 6.65(s, 1H), 2.50-2.43(s, 2H), 2.32(s, 3H), 1.12-1.08(m, 2H), 0.92(s, 2H)。

【0100】

メチル-2-(1-(5-メチル-2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-3(4H)-イル)シクロプロピル)アセタート(28)の製造

40

DCM(3.00 mL)中、化合物27(100.00 mg、375.56 μmol)およびMeOH(19.16 mg、1.13 mmol)の混合物に、DMAP(4.59 mg、37.56 μmol)およびEDCI(143.84 mg、751.12 μmol)を加えた。この混合物を室温で3時間攪拌した。この混合反応物に水を加え、DCMで抽出し、有機層を乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(P/E = 2/1)により精製し、化合物28(70.00 mg、249.73 μmol、収率66.50%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO): 6.66(s, 1H), 3.49(s, 3H), 2.54-2.41(s, 2H), 2.33(s, 3H), 1.11-1.08(m, 2H), 0.93-0.92(m, 2H)。

【0101】

50

メチル - 2 - (1 - (5 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 3 (4 H) - イル) シクロプロピル) アセター (29) の製造 - 10 で、DMF (10 . 00 mL) 中、化合物 28 (144 mg、0 . 49 mmol) の溶液に、NBS (87 mg、0 . 49 mmol) を加えた。この反応混合物を - 10 で 2 時間撹拌した。この反応混合物に飽和 NH₄Cl 水溶液を加え、EA で抽出し、有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮し、粗物質をカラムクロマトグラフィー (P / E = 2 / 1) により精製し、化合物 29 (0 . 11 mg、収率 61 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) : 3 . 49 (s, 3 H), 2 . 50 (s, 2 H), 2 . 30 (s, 3 H), 1 . 11 - 1 . 08 (m, 2 H), 0 . 93 - 0 . 92 (m, 2 H)。

10

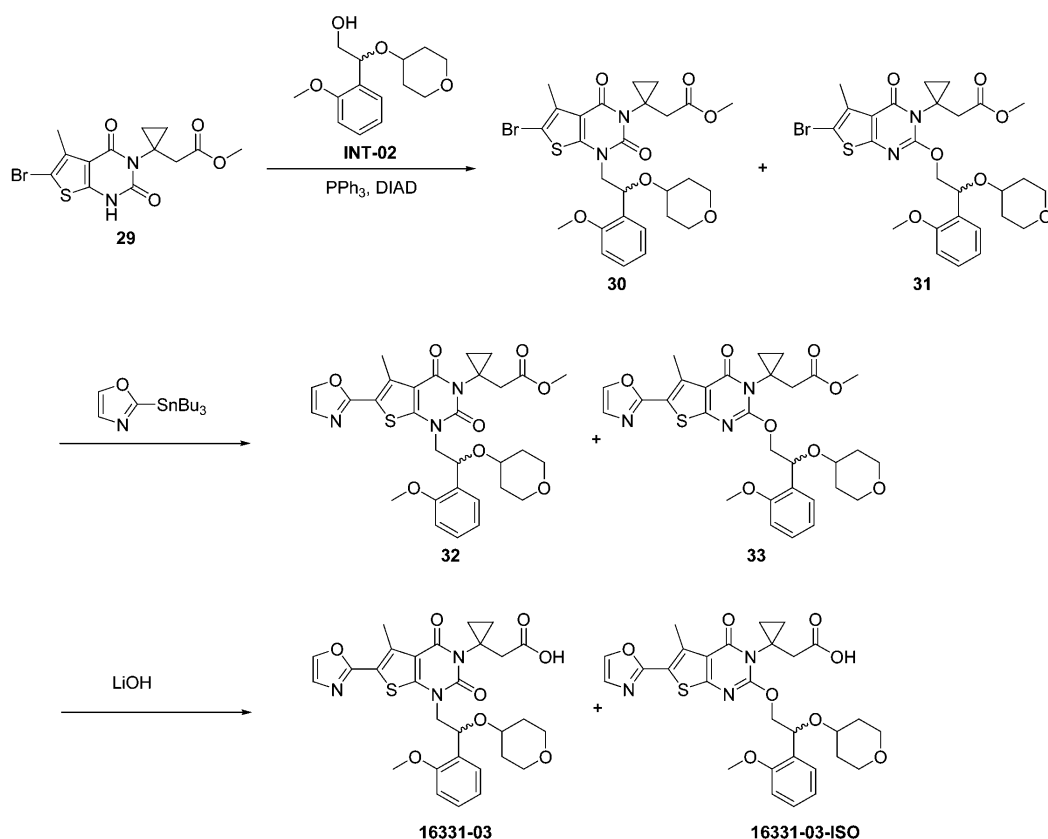
【 0102 】

実施例 6 . 2 - (1 - (1 - (2 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) エチル) - 5 - メチル - 6 - (オキサゾール - 2 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 3 (4 H) - イル) シクロプロピル) 酢酸 (16331 - 03)、および 2 - (1 - (2 - (2 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) エトキシ) - 5 - メチル - 6 - (オキサゾール - 2 - イル) - 4 - オキソチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 3 (4 H) - イル) シクロプロピル) 酢酸 (16331 - 03 - ISO) 標題異性体化合物の混合物は、下記の反応スキームに従って製造した。

20

【 0103 】

【 化 9 】



30

40

【 0104 】

メチル - 2 - (1 - (6 - ブロモ - 1 - (2 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) エチル) - 5 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 3 (4 H) - イル) シクロプロピル) アセター (30) およびメチル - 2 - (1 - (6 - ブロモ - 2 - (2 - (2 - メトキシ

50

フェニル) - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ)エトキシ) - 5 - メチル - 4 - オキソチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 3 (4 H) - イル)シクロプロピル)アセタート (3 1) の製造

1 0 0 m L の三頸丸底フラスコに N₂ 下で T H F (8 . 0 0 m L)、化合物 9 (3 3 0 . 0 0 m g、8 1 8 . 2 7 μ m o l)、化合物 1 0 (3 0 9 . 6 9 m g、1 . 2 3 m m o l) および P P h₃ (6 4 3 . 8 7 m g、2 . 4 5 m m o l) を装填し、D I A D (2 3 7 . 5 2 m g、1 . 8 0 m m o l) を加えた。この反応物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (P / E = 1 5 / 1) により精製し、化合物 3 1 (2 4 0 . 0 0 m g、3 7 6 . 4 2 μ m o l、収率 4 6 . 0 %) および 3 0 (1 2 0 . 0 0 m g、1 8 8 . 2 1 μ m o l、収率 2 3 . 0 0 %) を白色固体として得た。

10

【 0 1 0 5 】

メチル - 2 - (1 - (1 - (2 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ)エチル) - 5 - メチル - 6 - (オキサゾール - 2 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 3 (4 H) - イル)シクロプロピル)アセタート (3 2) およびメチル 2 - (1 - (2 - (2 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ)エトキシ) - 5 - メチル - 6 - (オキサゾール - 2 - イル) - 4 - オキソチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 3 (4 H) - イル)シクロプロピル)アセタート (3 3) の製造

窒素雰囲気下、トルエン (2 5 . 0 0 m L) 中、化合物 3 0 と 3 1 の混合物 (5 0 0 m g、8 2 5 μ m o l) に、P d (P P h₃)₄ (2 7 5 m g、2 5 0 μ m o l) を加えた。この混合物を一晩加熱還流した後、濃縮した。残渣を分取 H P L C により精製し、化合物 3 2 および 3 3 (合わせて 2 7 5 m g、総収率 5 6 %) を黄色固体として得た。

20

【 0 1 0 6 】

2 - (1 - (1 - (2 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ)エチル) - 5 - メチル - 6 - (オキサゾール - 2 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 3 (4 H) - イル)シクロプロピル)酢酸 (1 6 3 3 1 - 0 3) および 2 - (1 - (2 - (2 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ)エトキシ) - 5 - メチル - 6 - (オキサゾール - 2 - イル) - 4 - オキソチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 3 (4 H) - イル)シクロプロピル)酢酸 (1 6 3 3 1 - 0 3 - I S O) の製造

30

H₂O (4 . 0 0 m L)、T H F (4 . 0 0 m L) および M e O H (4 . 0 0 m L) 中、化合物 3 2 および 3 3 (2 7 5 m g、4 6 2 μ m o l) の溶液に、L i O H (9 7 m g、2 . 1 2 m m o l) を加えた。この混合物を 3 時間 7 0 ° に加熱した。この混合反応物を 1 M H C l で P H 2 に酸性化し、E A で抽出し、有機相を乾燥させ、濃縮した。残渣を分取 H P L C により精製し、1 6 3 3 1 - 0 3 (2 3 m g、収率 9 . 2 %) および 1 6 3 3 1 - 0 3 - I S O (3 0 m g、収率 1 1 . 2 %) を黄色固体として得た。

【 0 1 0 7 】

1 6 3 3 1 - 0 3 : ¹H N M R (4 0 0 M H z , C D C l₃) : 7 . 6 9 (s , 1 H) , 7 . 5 4 (m , 1 H) , 7 . 3 2 (m , 1 H) , 7 . 2 6 (s , 1 H) , 7 . 0 4 - 7 . 0 2 (m , 1 H) , 6 . 9 2 - 6 . 9 0 (m , 1 H) , 5 . 3 0 (s , 1 H) , 4 . 5 9 - 4 . 4 7 (m , 2 H) , 3 . 8 9 - 3 . 8 7 (m , 2 H) , 3 . 8 6 (m , 3 H) , 3 . 3 8 - 3 . 3 5 (m , 2 H) , 2 . 8 8 (s , 3 H) , 2 . 8 2 - 2 . 7 9 (m , 1 H) , 2 . 1 0 - 1 . 9 5 (m , 1 H) , 1 . 8 5 - 1 . 8 0 (m , 1 H) , 1 . 6 6 - 1 . 6 2 (m , 2 H) , 1 . 2 9 - 1 . 1 8 (m , 4 H) 。

40

【 0 1 0 8 】

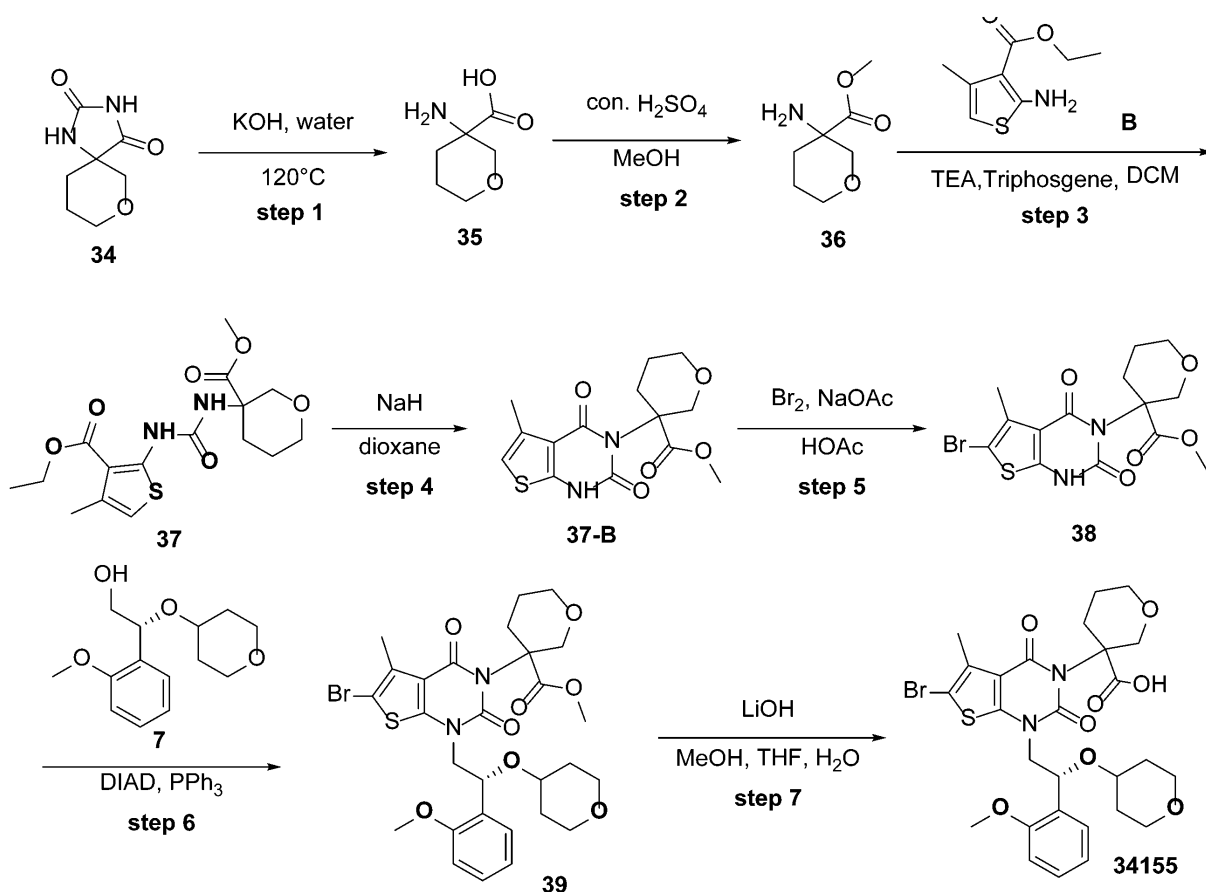
実施例 7 . 3 - (6 - ブロモ - 1 - ((R) - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)オキシ)エチル) - 5 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 3 (2 H) - イル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - カルボン酸 (3 4 1 5 5)

標題化合物は、下記のスキームに基づいて合成した。

50

【 0 1 0 9 】

【 化 1 0 】



10

20

【 0 1 1 0 】

化合物 3 5 の合成

6 N K O H (1 0 0 m L) 中、化合物 3 4 (3 0 g 、 1 7 6 m m o l) の溶液を還流 温度で 1 4 時間攪拌し、この時、L C M S は、反応が完了していたことを示した。この溶液を 4 . 0 N H C l で p H 9 に調整した。真空下で溶媒を除去した後、化合物 3 5 を白色固体として得 (4 0 g 、粗、多くの塩を含有)、それ以上精製せずにそのまま次の工程に使用した。

30

【 0 1 1 1 】

化合物 3 6 の合成

メタノール (4 0 0 m L) 中、化合物 3 5 (4 0 g 、粗、多くの塩を含有) の溶液に、濃 H 2 S O 4 (2 0 m L) を加えた。この混合物を 1 2 時間、還流温度で攪拌し、この時、L C M S は、反応が完了していたことを示した。真空下で溶媒を除去した後、化合物 3 6 を白色固体として得 (4 7 g 、粗、純度 : 3 5 %) 、それ以上精製せずにそのまま次の工程に使用した。

40

【 0 1 1 2 】

化合物 3 7 の合成

窒素の不活性雰囲気下でパージおよび維持した 1 0 0 m L の三頸丸底フラスコに、化合物 B (2 . 8 7 g 、 1 8 . 3 m m o l) および D C M (3 0 m L) を入れた。この後に 0 でジトリクロロメチル (1 . 8 4 g 、 7 . 3 2 m m o l) を加えた。この後に 0 で攪拌しながら 1 5 分かけて T E A (6 . 2 8 g 、 7 3 . 2 m m o l) を加えた。得られた溶液を 0 で 2 時間攪拌した。この溶液に化合物 3 6 (8 g 、純度 : 3 5 %) を加え、得られた溶液を一晩室温で攪拌した。次に、この反応を 5 0 m L の水を加えることにより急冷し、2 × 5 0 m L の D C M で抽出した。有機層を真空濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロ

50

マトグラフィー（溶出剤としてPE/EtOAc = 3/1）により精製し、1.4 g（25%）の化合物937を黄色固体として得た。

【0113】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 10.74 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.38 - 4.33 (m, 2H), 4.00 - 3.95 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.51 - 3.45 (m, 1H), 2.47 - 2.43 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.86 - 1.70 (m, 1H), 1.62 - 1.59 (m, 1H), 1.43 - 1.39 (m, 3H)。MS (M+H)⁺: m/z = 371.2。

10

【0114】

化合物37-Bの合成:

窒素の不活性雰囲気下でパージおよび維持した50 mLの三頸丸底フラスコに、化合物37（1.4 g、3.78 mmol）およびジオキサン（15 mL）を入れた。この後に10 で水素化ナトリウム（378 mg、9.45 mmol、油中60%）を加えた。得られた溶液を110 で2時間撹拌した。この反応溶液を室温に冷却し、次いで、100 mLのNH₄Cl（飽和水溶液）を加えることにより急冷した。得られた溶液を100 mL × 3の酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、真空濃縮して16 gの粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出剤としてPE/EtOAc = 3/2）により精製し、820 mg（67%）の化合物9-Bを黄色固体として得た。

20

【0115】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.25 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.03 - 3.91 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.54 - 3.53 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.27 - 2.23 (m, 1H), 2.20 - 2.17 (m, 1H), 1.63 - 1.59 (m, 1H), 1.24 (s, 2H)。MS (M+H)⁺: m/z = 325.1。

【0116】

化合物38の合成

250 mLの三頸丸底フラスコに、化合物37-B（820 mg、2.53 mmol）、CH₃COONa（456 mg、5.06 mmol）および酢酸（8 mL）を入れた。この後に撹拌しながらBr₂（364 mg、2.23 mmol）を滴下した。得られた溶液を室温で0.5時間撹拌し、真空濃縮した。この混合物をEA（50 mL）で溶解させ、20 mLのNa₂CO₃（飽和水溶液）で洗浄した。EA相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、1.3 gの粗生成物を得た。生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出剤としてPE/EtOAc = 3/2）で精製し、810 mg（79%）の化合物10を黄色固体として得た。

30

【0117】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 6.52 (s, 1H), 4.05 - 3.90 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 1H), 2.20 - 1.97 (m, 1H), 1.80 - 1.75 (m, 2H), 1.63 - 1.59 (m, 1H), 1.24 (s, 2H)。MS (M+H)⁺: m/z = 401.1。

40

【0118】

化合物39の合成

化合物38は、DIADおよびPPH₃の存在下で化合物7と反応して化合物39を生じる。

【0119】

標題化合物34155の合成

化合物39は、メタノール、THFおよび水の混合溶媒中でLiOHと反応して標題化合物34155を生じる。

50

【化 1 1】



实施例 10



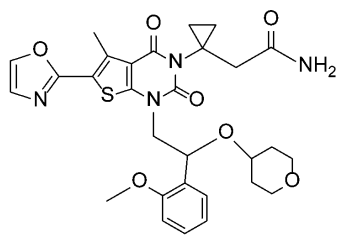
实施例 13



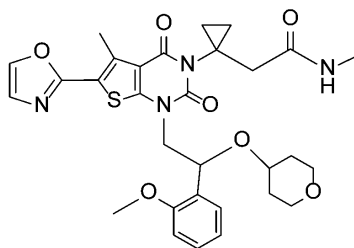
实施例 16



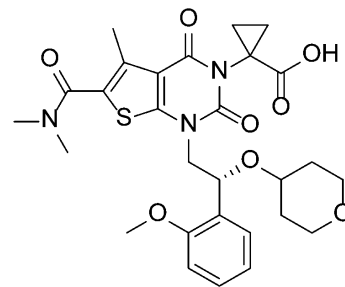
实施例 82



实施例 19

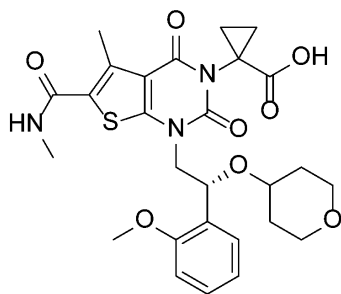


实施例 20

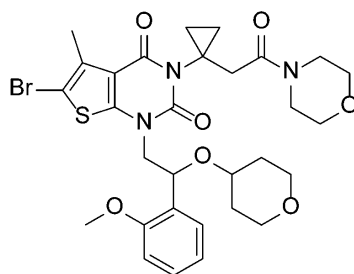


实施例 21

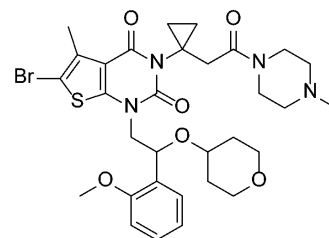
10



实施例 22

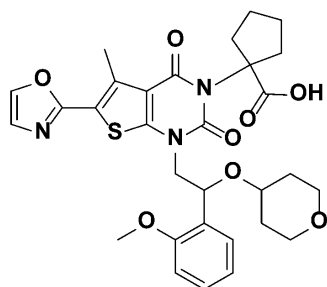


实施例 23

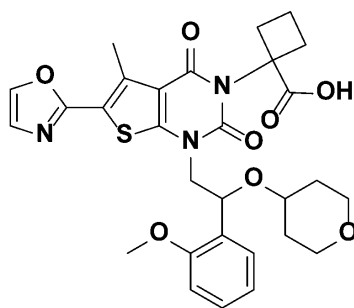


实施例 24

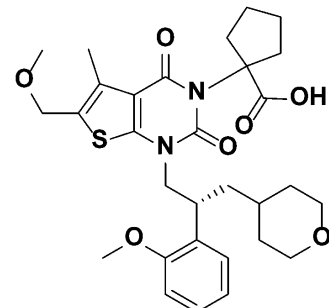
20



实施例 25

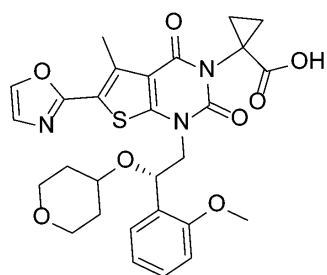


实施例 26

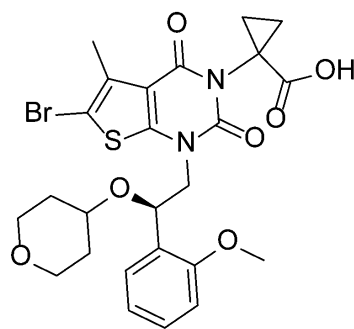


实施例 27

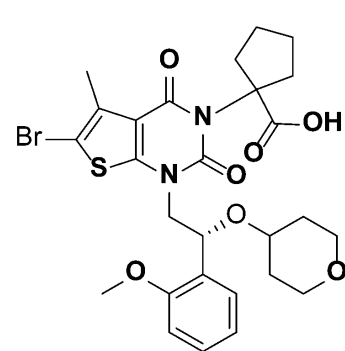
30



实施例 28

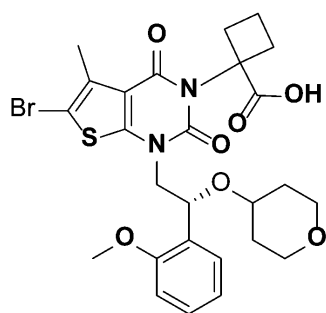


实施例 29

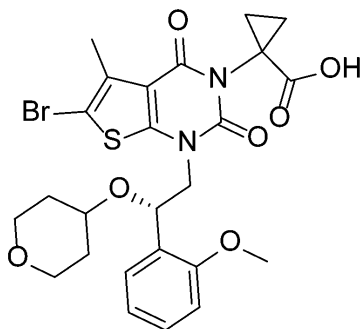


实施例 30

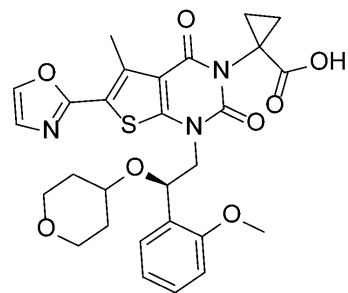
40



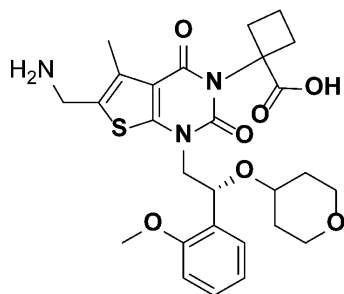
实施例 31



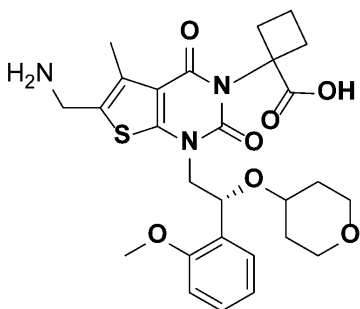
实施例 32



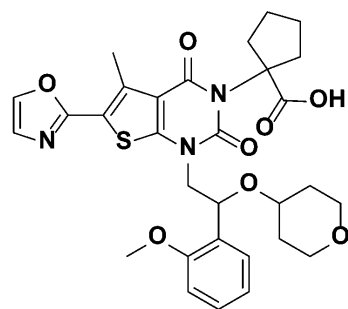
实施例 33



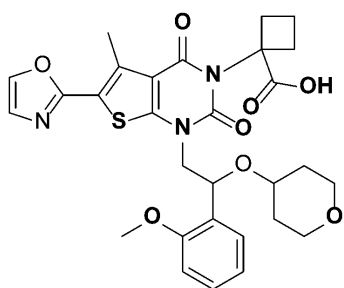
实施例 34



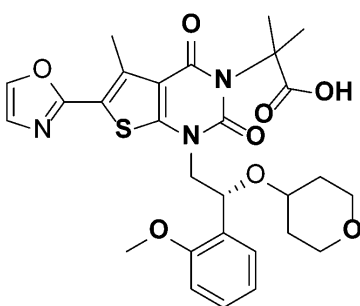
实施例 35



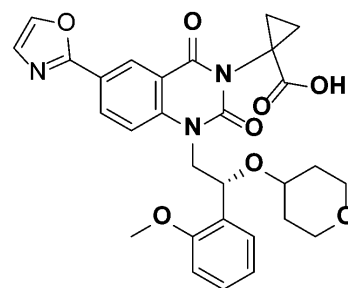
实施例 36



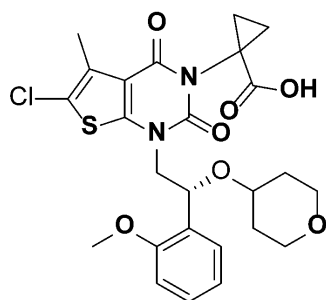
实施例 37



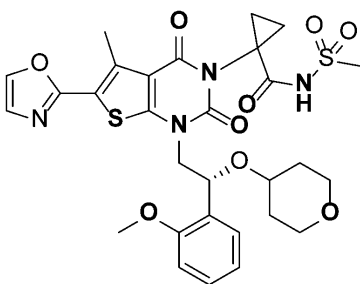
实施例 38



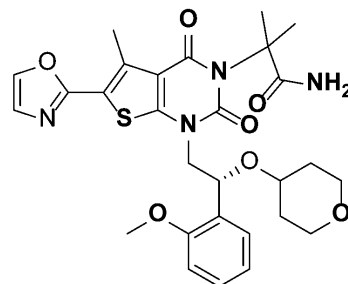
实施例 39



实施例 40



实施例 41



实施例 42

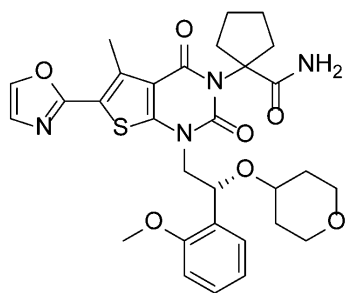
10

20

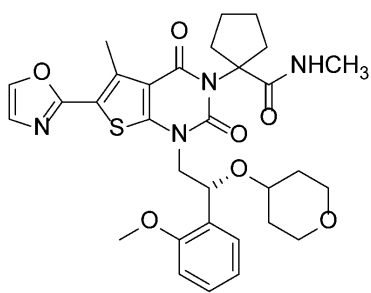
30

40

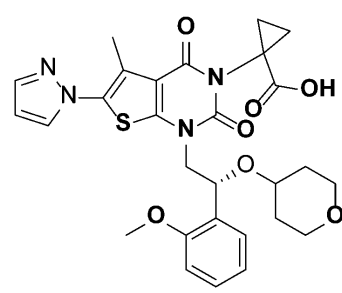
50



实施例 43

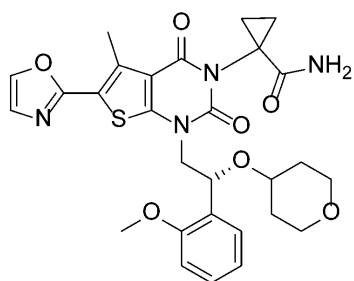


实施例 44

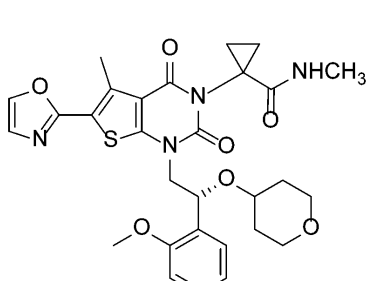


实施例 45

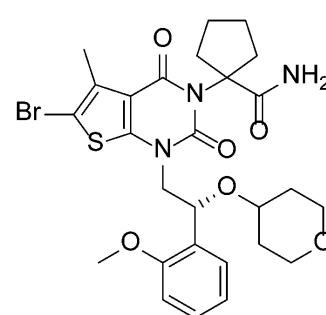
10



实施例 46

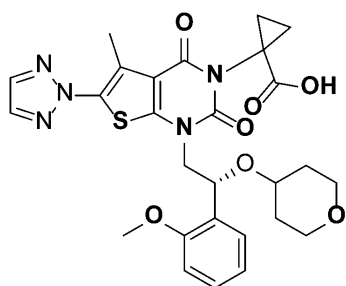


实施例 47

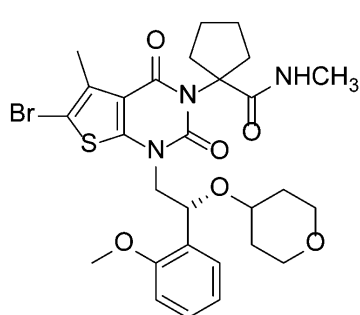


实施例 48

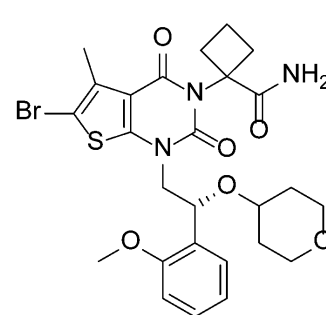
20



实施例 49

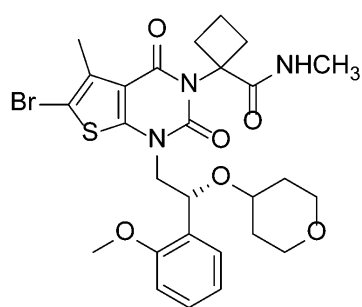


实施例 50

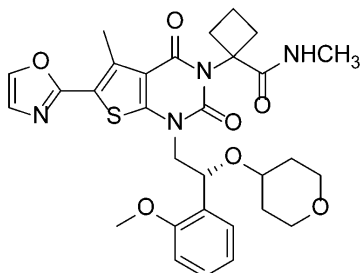


实施例 51

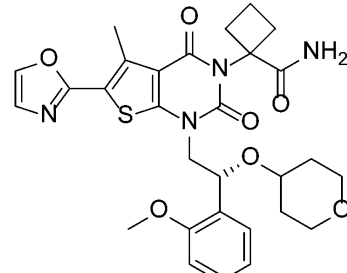
30



实施例 52

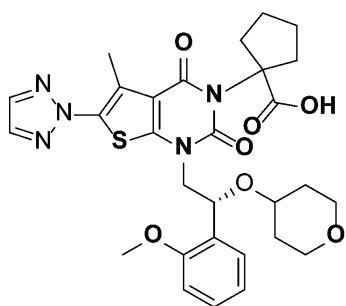


实施例 53

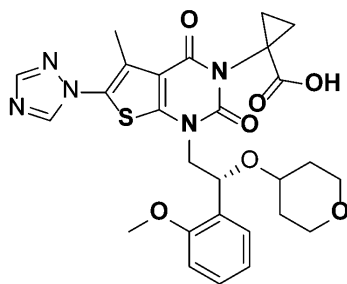


实施例 54

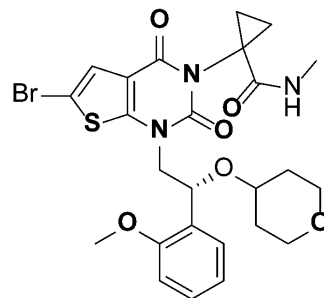
40



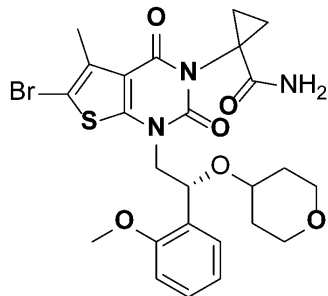
实施例 55



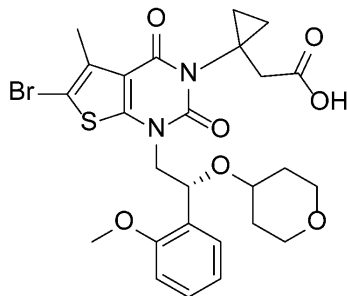
实施例 56



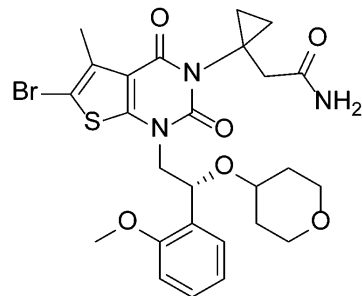
实施例 57



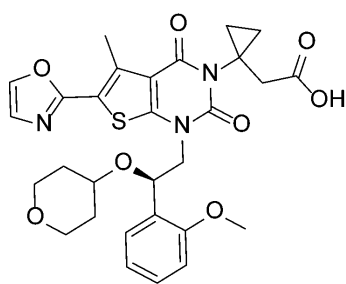
实施例 58



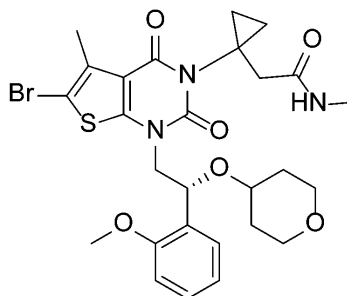
实施例 59



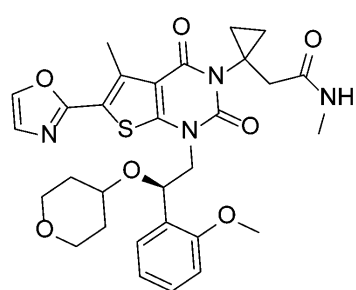
实施例 60



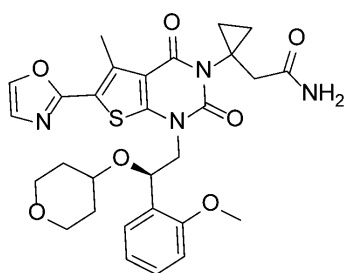
实施例 61



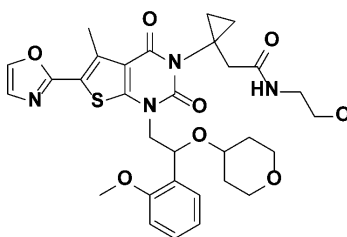
实施例 62



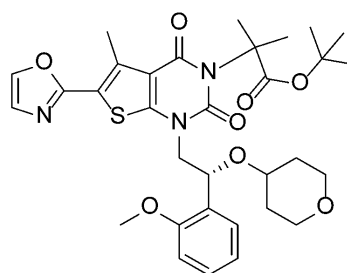
实施例 63



实施例 64



实施例 65



实施例 66

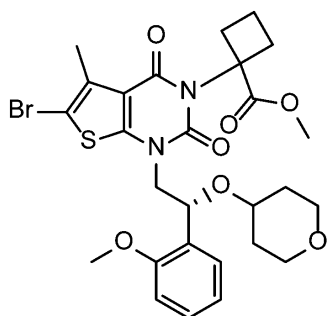
10

20

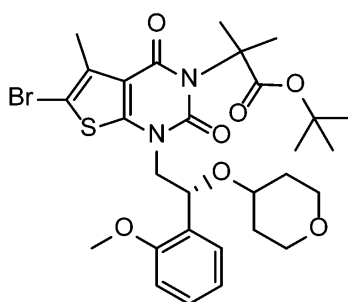
30

40

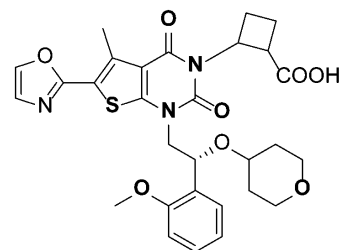
50



实施例 67

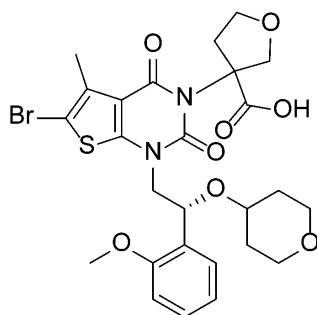


实施例 68

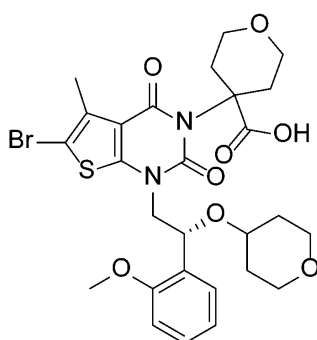


实施例 69

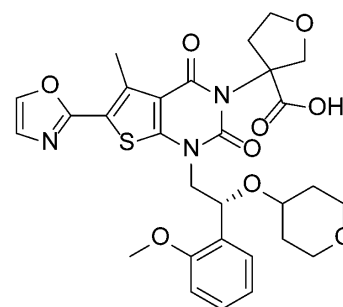
10



实施例 70

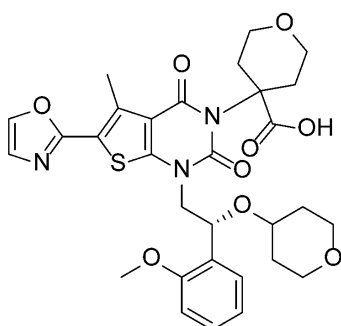


实施例 71

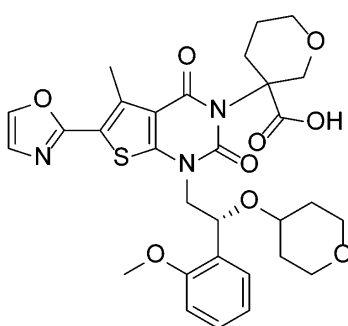


实施例 72

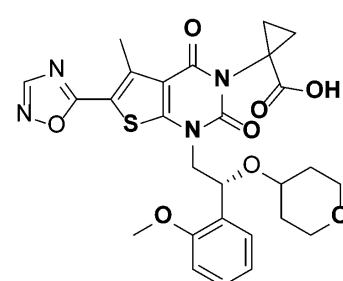
20



实施例 73

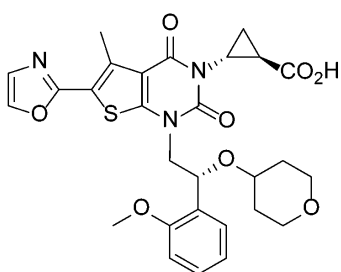


实施例 74

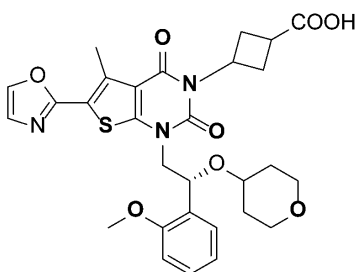


实施例 75

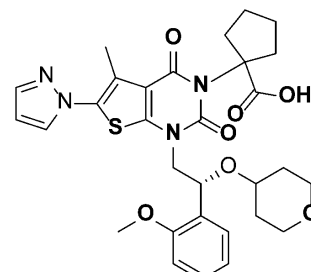
30



实施例 76



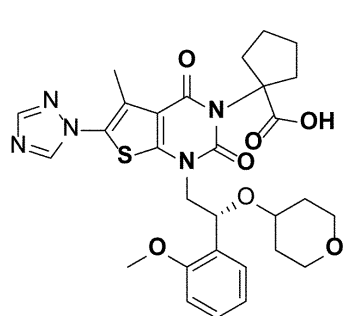
实施例 77



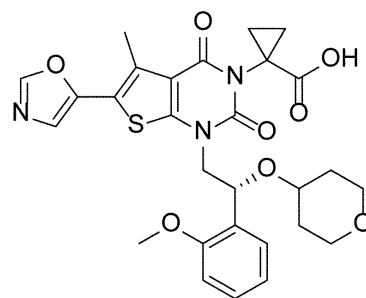
实施例 78

40

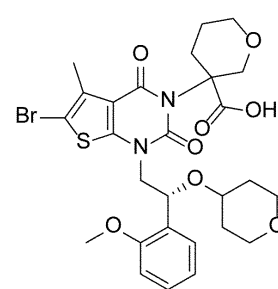
50



実施例 79



実施例 80



実施例 81

10

【 0 1 2 2 】

下記にこれらの例示的化合物の物理化学的データのいくつかを挙げる（NMRはCDCl₃またはDMSO中の化合物を用い400MHzで取得）。

実施例 25：（MS：599.66；¹H-NMR：2.862, 3.876, 7.298）

実施例 26（MS：581.64；¹H-NMR：2.877, 3.909, 7.301, 7.741）

実施例 27（MS：570.7；¹H-NMR：2.329, 3.390, 3.729, 4.527, 7.278）

20

実施例 28（MS：567.61；¹H-NMR：1.428, 2.868, 3.330, 3.853, 3.919, 4.867, 7.303, 8.005）

実施例 29（MS：579.46；¹H-NMR：2.434, 3.330, 3.823, 3.892, 4.869）

実施例 30（MS：607.51；¹H-NMR：2.211, 2.417, 3.850, 7.270）

実施例 31（MS：593.09；¹H-NMR：2.242, 3.203, 3.733, 4.764）

実施例 32（MS：579.46；¹H-NMR：2.302, 3.197, 3.693, 3.757, 4.757）

30

実施例 33（MS：567.61；¹H-NMR：2.865, 3.321, 3.852, 3.917, 4.883, 7.301, 8.004）

実施例 34（MS：543.63；¹H-NMR：1.533, 2.593, 3.329, 3.880, 4.329, 4.882, 7.015）

実施例 35（MS：543.63）

実施例 36（MS：595.66；¹H-NMR：2.844, 3.863, 7.261, 7.720）

実施例 37（MS：581.18；¹H-NMR：2.832, 3.325, 3.894, 4.865, 7.300, 8.000）

40

実施例 38（MS：569.63；¹H-NMR：1.250, 1.838, 1.873, 2.854, 3.865, 7.266）

実施例 39（MS：547.56；¹H-NMR：1.265, 1.395, 1.613, 1.899, 3.299, 3.820, 3.927, 4.850, 7.057, 7.356, 8.050, 8.774）

実施例 40（MS：535.01；¹H-NMR：2.426, 3.323, 4.856）

実施例 41（MS：644.16；¹H-NMR：2.872, 3.241, 3.326, 4.884）

実施例 42（MS：568.64；¹H-NMR：1.899, 1.912, 2.861, 3.876, 7.272, 7.740）

50

- 实施例 43 (MS : 594 . 68 ; ^1H - NMR : 1 . 827 , 2 . 874 , 3 . 833 , 7 . 305 , 7 . 760)
- 实施例 44 (MS : 608 . 23 ; ^1H - NMR : 1 . 773 , 2 . 122 , 2 . 867 , 3 . 884 , 7 . 319 , 7 . 745)
- 实施例 45 (MS : 566 . 63 ; ^1H - NMR : 2 . 391 , 3 . 323 , 3 . 810 , 3 . 883 , 4 . 884 , 7 . 791)
- 实施例 46 (MS : 566 . 63 ; ^1H - NMR : 1 . 665 , 2 . 741 , 3 . 210 , 3 . 701 , 3 . 790 , 4 . 750 , 7 . 183)
- 实施例 47 (MS : 580 . 65 ; ^1H - NMR : 1 . 771 , 2 . 580 , 2 . 731 , 3 . 209 , 3 . 694 , 3 . 789 , 4 . 762 , 7 . 192)
- 实施例 48 (MS : 606 . 52 ; ^1H - NMR : 1 . 195 , 1 . 679 , 2 . 335 , 3 . 765 , 7 . 193)
- 实施例 49 (MS : 567 . 61 ; ^1H - NMR : 2 . 633 , 3 . 323 , 4 . 971 , 7 . 973)
- 实施例 50 (MS : 620 . 56 ; ^1H - NMR : 1 . 701 , 2 . 319 , 2 . 736 , 2 . 816 , 7 . 184)
- 实施例 51 (MS : 592 . 5 ; ^1H - NMR : 2 . 394 , 3 . 322 , 3 . 960 , 5 . 010)
- 实施例 52 (MS : 606 . 53 ; ^1H - NMR : 2 . 391 , 2 . 715 , 3 . 322 , 3 . 850 , 4 . 980)
- 实施例 53 (MS : 594 . 68 ; ^1H - NMR : 2 . 731 , 2 . 834 , 3 . 398 , 4 . 802)
- 实施例 54 (MS : 580 . 65 ; ^1H - NMR : 2 . 830 , 3 . 323 , 3 . 871 , 4 . 953 , 7 . 297 , 8 . 003)
- 实施例 55 (MS : 595 . 67 ; ^1H - NMR : 2 . 586 , 3 . 787 , 7 . 166 , 7 . 765)
- 实施例 56 (MS : 567 . 61 ; ^1H - NMR : 2 . 283 , 3 . 720 , 4 . 850 , 6 . 861 , 8 . 122 , 8 . 753)
- 实施例 57 (MS : 592 . 5 ; ^1H - NMR : 1 . 215 , 2 . 440 , 2 . 674 , 3 . 391 , 4 . 900)
- 实施例 58 (MS : 578 . 48 ; ^1H - NMR : 2 . 413 , 3 . 324 , 3 . 855 , 4 . 900)
- 实施例 59 (MS : 593 . 49 ; ^1H - NMR : 1 . 233 , 2 . 299 , 3 . 206 , 4 . 756)
- 实施例 60 (MS : 592 . 5 ; ^1H - NMR : 1 . 211 , 2 . 299 , 2 . 482 , 2 . 724 , 3 . 209 , 3 . 682 , 3 . 720 , 4 . 750)
- 实施例 61 (MS : 581 . 64 ; ^1H - NMR : 2 . 825 , 3 . 332 , 3 . 873 , 4 . 850 , 5 . 419 , 7 . 016 , 7 . 294 , 7 . 968)
- 实施例 62 (MS : 606 . 53 ; ^1H - NMR : 2 . 397 , 2 . 681 , 3 . 343 , 3 . 776 , 3 . 821 , 4 . 850)
- 实施例 63 (MS : 594 . 68 ; ^1H - NMR : 1 . 285 , 2 . 692 , 2 . 838 , 3 . 302 , 3 . 791 , 3 . 862 , 4 . 850 , 7 . 295 , 7 . 974)
- 实施例 64 (MS : 580 . 65 ; ^1H - NMR : 2 . 861 , 3 . 359 , 4 . 850)
- 实施例 65 (MS : 638 . 73 ; ^1H - NMR : 2 . 848 , 3 . 306 , 3 . 797 , 3 . 860 , 4 . 850 , 7 . 210 , 7 . 971)
- 实施例 66 (^1H - NMR : 0 . 977 , 1 . 484 , 1 . 752 , 1 . 772 , 2 . 829 , 3 . 321 , 3 . 874 , 4 . 850 , 7 . 294 , 7 . 994)
- 实施例 67 (MS : 625 . 73 ; ^1H - NMR : 2 . 272 , 3 . 201 , 3 . 674 , 3 . 746 , 4 . 752)
- 实施例 68 (MS : 581 . 64 ; ^1H - NMR : 1 . 439 , 1 . 752 , 2 . 392

10

20

30

40

50

, 3.329, 3.840, 4.853)

実施例 69 (MS: 581.64; ¹H-NMR: 2.882, 3.360, 3.844, 4.850, 7.286, 7.989)

実施例 70 (MS: 608.08)

実施例 71 (MS: 622.1)

実施例 72 (MS: 597.64)

実施例 73 (MS: 611.66)

実施例 74 (MS: 611.66)

実施例 75 (MS: 568.60)

実施例 76 (MS: 567.61)

実施例 77 (MS: 581.64)

実施例 78 (MS: 594.21)

実施例 79 (MS: 595.21)

実施例 80 (MS: 567.12)

実施例 81 (MS: 623.51)

【0123】

本発明の化合物は、ACCの阻害剤として、非特許文献6に含まれるものを含む当技術分野で公知の方法を用いてアッセイされる。いくつかの実施形態では、使用するアッセイは、動物における *in vitro* ACC 酵素阻害アッセイ、*in vitro* 細胞培養アッセイ、および *in vivo* 有効性アッセイから選択される。いくつかの実施形態では、本発明の化合物のアッセイ結果を、ACCまたは関連酵素の既知の阻害剤に関して得られた結果と比較する。

【0124】

本発明の化合物は、本明細書の一部として援用される非特許文献6に記載されるように *in vitro* ACC 阻害アッセイで評価した。

【0125】

in vitro アセチルCoAカルボキシラーゼ (ACC) 阻害アッセイ

ACC1またはACC2のいずれかに対する本発明の化合物の阻害作用を決定するために使用可能な *in vitro* ACC 阻害アッセイのための例示の手順を以下に示す。Promega社からのADP-Glo (商標) キナーゼアッセイキットを使用した。ADP-Glo (商標) キナーゼアッセイは、酵素反応中に生産されるADPの量を定量することによって酵素活性を測定する、発光ADP検出アッセイである。アッセイは二工程で行われ、まず、酵素反応の後、等量のADP-Glo (商標) 試薬を添加して反応を終了させ、残存するATPを枯渇させる。第二に、キナーゼ検出試薬を添加してADPをATPに同時に転換し、新たに合成されたATPを、ルシフェラーゼ/ルシフェリン反応を使用して測定可能にする。ATPからADPへの転換曲線を使用することにより、発光をADP濃度に相関させることができる。詳細な手順は以下の通りである。50 μLの供試化合物 (DMSO中の600 μM) を、384ウェル希釈プレートに加える。11のウェルについて、各列毎にDMSOで化合物の1:3連続希釈を行う。0.5 μLのACC2検量線用溶液を、384ウェル白色Optiplateアッセイプレートに加える。工程2からの各カラム中の0.5 μLの希釈化合物溶液を、各列が2反復を含むようにアッセイプレートに加える。最後の2列については、0.5 μLの陰性対照 (DMSO) を1つの列に、0.5 μLの陽性対照 (化合物I-97) を他方の列に加える。これらのプレートを室温で15分間インキュベートする。5 μLの基質検量線用溶液を各ウェルに加えて反応を開始させる。最終的なACC2反応濃縮物は下記からなる: 5 nM ACC2、20 μM ATP、20 μM アセチルCoA、12 mM NaHCO₃、0.01% Brij 35、2 mM DTT、5% DMSO、試験化合物濃度: 30 μM、10 μM、3.33 μM、1.11 μM、0.37 μM、0.123 μM、0.0411 μM、0.0137 μM、0.00457 μM、0.00152 μM、および0.00051 μM。プレートを室温で60分間インキュベートした。10 μLのADP glo試薬を加えた。プレートを室温

10

20

30

40

50

で40分間インキュベートした。20 µLのキナーゼ検出試薬を加えた。プレートを室温で40分間インキュベートした後、Perkin Elmer EnVision 2104プレートリーダーにて発光を相対光単位(RLU)として読み取った。

【0126】

各濃度のデータならびに陽性対照および陰性対照の平均値を求め、標準偏差を計算した。阻害率は下式により計算する： $100 \times (\text{平均陰性対照} - \text{化合物}) / (\text{平均陰性対照} - \text{平均陽性対照})$ 。各化合物のIC50は以下の非線形回帰方程式： $Y = \text{最低値} + (\text{最高値} - \text{最低値}) / (1 + 10^{((\text{Log IC50} - X) \times \text{ヒル勾配}))}$ (式中、Xは化合物濃度の対数、Yは阻害率である)にデータを当てはめることにより計算した。

【0127】

下表に示されるように、本発明の供試化合物は一般に、ACCに対して阻害効果を示し、他の有意な生物活性を有する。

【0128】

10

20

30

40

50

【表 1】

実施例 番号	IC ₅₀ (μM) ACC1 (A: < IC ₅₀ (μM) 0.001; ACC2 B: (A: < 0.01; 0.001-0.01; C: 0.01-0.05; D: > 0.05)		IC ₅₀ (μM) ND630/RJ -cmps (%) (A: < 0.003 B: 0.003-0.005; C: 0.005-0.01; D: > 0.01)		EC ₅₀ (μM) HepG2 (A: < 0.01; B: 0.01-0.1; C: 0.1-1.0; D: > 1.0)		EC ₅₀ (μM) MDA-MB-4 68 (シスプラチン) (A: < 0.68μm B: 0.01-0.1; C: 0.1-1.0; D: > 1.0)		EC ₅₀ (μM) A549 (シスプラチン) (A: < 0.5; B: 0.5-1.0; C: > 1.0)	
8		B	C		D	D				
3		B	C		B	D				
4		B	C		B	D				
9		C	C		D	D				
10		B	C		C	D				
82		B	C		B	D				
11		D	C		/	B				
12		D	C		/	B				
13		D	C		/	B				
14		C	C		D	B				
15		C	C		C	B				
16		D	C		/					
17		D	C		/					
18		D	C							
80		B	C		D	D				
19		B	C		A	D				
20		B	C		B	D				
21		D	C		/	C				
22		C	C		/	C				
23		C	B		/	C				

10

20

30

40

50

24		C	B	/	C		
25		A	B		C		
26		A	B	/	C		
27		D	B	/	C		
28		C	B	/	C		
29	B	A	B	B	C	C	B
30		A	B	C	D	C	C
31	B	A	B	B	D	C	A
32		C	B	/	C		/
33	A	A	B	B	D	B	A
34		D	B	/	C		/
35		D	B	/	C	/	/
36	B	A	B	B	D	C	B
37	A	A	C	B	D	C	A
38	A	A	C	B	D	C	A
39		D	C	C	B	/	/
40		B	C	C	D	C	C
41		A	C	D	D	B	A
42	A	A	C	A	D	C	A
43	B	A	C	A	D		
44	B	B	C	A	D		
45		A	C	C	D		
46	B	B	C	B	D		
47	B	B	C	B	D		
48		A	B	C	D		
49		A	B	C	C		
50		B	B		C		
51	C	B	B	B	D		
52	C	B	B	B	D		
53	B	A	B	B	D		

10

20

30

40

50

54	B	B	C	A	D		
55	A	A	C	A	D		
56		C	C				
57		C	C	C			
58	C	B	D	D			
59	C	B	D				
60	C	B	D				
61	C	A		C	D		
62	B	B		B	D		
63	B	B		B	D		
64	B	A		A	D		
65		B		D			
66	B	B	D				
67	D	C	D				
68	D	C	D				
69	A	A	D	A	D		

10

20

【 0 1 2 9 】

使用、調剤および投与および薬学上許容される組成物

別の実施形態によれば、本発明は、本発明の化合物またはその薬学上許容される塩、エステル、もしくはエステルの塩と、薬学上許容される担体、補助剤、もしくはビヒクルとを含む組成物を提供する。本発明の組成物中の化合物の量は、生物学的サンプル中または患者において A C C を測定可能に阻害するために有効な量である。特定の実施形態において、本発明の組成物中の化合物の量は、生物学的サンプル中または患者において A C C を測定可能に阻害するために有効な量である。特定の実施形態において、本発明の組成物は、そのような組成物を必要としている患者への投与用に調剤される。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、患者への経口投与用に調剤される。

30

【 0 1 3 0 】

「患者」という用語は、本明細書で使用する場合、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを意味する。

【 0 1 3 1 】

「薬学上許容される担体、補助剤、またはビヒクル」という用語は、一緒に調剤される化合物の薬理活性を損なわない、非毒性の担体、補助剤、またはビヒクルを指す。本発明の組成物において使用され得る薬学上許容される担体、補助剤またはビヒクルとしては、限定されるものではないが、イオン交換物質、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミン）、緩衝物質（例えば、リン酸塩）、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分的グリセリド混合物、水、塩または電解質（例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素ジナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩）、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、蠟、ポリエチレン - ポリオキシプロピレンプロ

40

50

ックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が挙げられる。

【 0 1 3 2 】

「薬学上許容される誘導体」とは、レシipientへの投与時に、直接または間接的に、本発明の化合物またはその阻害活性代謝物もしくは残基を提供する能力のある、本発明の化合物の任意の非毒性の塩、エステル、エステルの塩または他の誘導体を意味する。

【 0 1 3 3 】

本明細書で使用する場合、「その阻害活性代謝物または残基」という用語は、その代謝物または残基もA C Cの阻害剤であることを意味する。

【 0 1 3 4 】

本発明の組成物は、経口投与、非経口投与、吸入スプレーによる投与、局所投与、直腸投与、経鼻投与、口腔投与、経膈投与、または埋込型リザーバーを介した投与が可能である。「非経口」という用語は、本明細書で使用する場合、皮下、静脈内、筋肉内、動脈内、滑液内、胸骨内、鞘内、肝臓内、病変内および頭蓋内注射技法または注入技法を含む。好ましくは、組成物は経口投与、腹腔内投与または静脈内投与される。本発明の組成物の滅菌注射形態は、水性または油性の懸濁物であってもよい。これらの懸濁液は、当技術分野において公知の技法に従い、好適な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して調剤され得る。滅菌注射製剤は、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射溶液または懸濁液、例えば、1, 3 - ブタンジオール中の溶液であってもよい。採用可能な許容されるビヒクルおよび溶媒としては、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液である。加えて、滅菌固定油も従来、溶媒または懸濁媒体として使用されている。

10

20

【 0 1 3 5 】

この目的に対し、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激の固定油を使用することができる。脂肪酸、例えばオレイン酸およびそのグリセリド誘導体は、オリーブ油またはヒマシ油などの薬学上許容される天然油、特にそれらのポリオキシエチレン化学品同様に、注射剤の調製に有用である。これらの油溶液または懸濁液はまた、長鎖アルコールの希釈剤または分散剤、例えば、エマルションおよび懸濁液を含む薬学上許容される剤形の調剤に一般に使用されるカルボジシメチルセルローズまたは類似の分散剤も含有し得る。他の一般に使用される界面活性剤、例えば、T w e e n類、S p a n類および他の乳化剤またはバイオアベイラビリティ強化剤など、薬学上許容される固体、液体または他の剤形の製造に一般に使用されるものも、調剤目的で使用され得る。

30

【 0 1 3 6 】

本発明の薬学上許容される組成物は、限定されるものではないが、カプセル剤、錠剤、水性懸濁剤または液剤を含む、経口的に許容される任意の剤形で経口投与され得る。経口用錠剤の場合、一般に使用される担体としては、ラクトースおよびコーンスターチが挙げられる。ステアリン酸マグネシウムなど滑沢剤も典型的に添加される。カプセル形態での経口投与に有用な希釈剤としては、ラクトースおよび乾燥コーンスターチが挙げられる。経口使用に水性懸濁物が必要とされる場合には、有効成分を乳化剤および懸濁化剤と組み合わせる。所望により、特定の甘味剤、香味剤または着色剤も添加され得る。

【 0 1 3 7 】

あるいは、本発明の薬学上許容される組成物は、直腸投与用坐剤の形態で投与され得る。これらは、室温では固体であるが直腸温度では液体であり、従って、直腸内で融解して薬物を放出する、好適な非刺激性賦形剤と薬剤を混合することによって調製することができる。そのような材料としては、カカオ脂、蜜蝋およびポリエチレングリコールが挙げられる。

40

【 0 1 3 8 】

本発明の薬学上許容される組成物はまた、例えば眼、皮膚、または下部腸管の疾患を含め、特に治療の標的が局所適用により容易に接近可能な領域または器官を含む場合、局所投与され得る。好適な局所用製剤は、これらの領域または器官のそれぞれを対象に容易に調製される。

【 0 1 3 9 】

50

下部腸管向けの局所適用は、直腸用坐剤製剤（上記参照）または好適な浣腸製剤で達成され得る。局所経皮パッチも使用され得る。

【0140】

局所適用向けに提供される薬学上許容される組成物は、1種類以上の担体に懸濁または溶解させた有効成分を含有する好適な軟膏として調剤され得る。本発明の化合物の局所投与用担体の例としては、限定されるものではないが、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化蠟および水が挙げられる。あるいは、提供される薬学上許容される組成物は、1種類以上の薬学上許容される担体に懸濁または溶解させた有効成分を含有する好適なローションまたはクリームとして調剤され得る。好適な担体としては、限定されるものではないが、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステル蠟、セテアリアルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が挙げられる。

10

【0141】

眼科用に提供される薬学上許容される組成物は、等張性pH調整滅菌生理食塩水中の微細懸濁液として、または好ましくは、等張性pH調整滅菌生理食塩水中の溶液として、塩化ベンジルアルコニウムなど防腐剤を添加して、または添加せずに調剤され得る。あるいは、眼科用として、薬学上許容される組成物はワセリンなど軟膏中に調剤され得る。

【0142】

本発明の薬学上許容される組成物はまた、経鼻エアロゾルまたは吸入によっても投与され得る。そのような組成物は製薬調剤分野で周知の技法に従って調製され、また生理食塩水中の溶液として、ベンジルアルコールもしくは他の好適な防腐剤、バイオアベイラビリティを強化するための吸収促進剤、フルオロカーボン、および/または他の従来の可溶化剤もしくは分散剤を使用して調製され得る。

20

【0143】

最も好ましくは、本発明の薬学上許容される組成物は経口投与向けに調剤される。そのような製剤は食品を伴ってまたは伴わずに投与されてよい。いくつかの実施形態では、本発明の薬学上許容される組成物は食品を伴わずに投与される。他の実施形態では、本発明の薬学上許容される組成物は食品を伴って投与される。

【0144】

単一剤形で組成物を生産するために担体材料と組み合わせられ得る本発明の化合物の量は、処置される宿主、特定の投与様式によって異なる。好ましくは、提供される組成物は、0.01~100mg/体重kg/日の用量の阻害剤を、これらの組成物を受容する患者に投与できるよう調剤されるべきである。

30

【0145】

任意の特定の患者についての具体的な用量および治療計画は、使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、健康状態、性別、食事、投与時間、排泄速度、薬物の組合せ、ならびに処置する医師の判断および処置される特定の疾患の重篤度を含む様々な要因によって異なることも理解されるべきである。組成物中の本発明の化合物の量は、その組成物中の特定の化合物によっても異なる。

【0146】

化合物および薬学上許容される組成物の使用

40

アセチルCoAカルボキシラーゼ（ACC）は、アセチルCoAのATP依存的カルボキシル化を触媒してマロニルCoAを生成する。この反応は、ピオチンカルボキシラーゼ（BC）反応およびカルボキシルトランスフェラーゼ（CT）反応の二つに分かれた反応で進行し、脂肪酸（FA）生合成において最初に行われる工程であり、この経路の律速反応である。FA生合成における基質としての役割に加えて、ACC触媒反応の産物であるマロニルCoAは、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼI（CPT-I）（ミトコンドリアFA酸化において最初に行われる工程を触媒する酵素）のアロステリック阻害によるミトコンドリアFA取込みを制御する際にも、重要な調節の役割を果たす。従って、マロニルCoAは、動物における、例えば運動中の、食餌の変化および変化した栄養要求

50

に応答した F A の産生および利用の制御に重要な代謝シグナルであるため、肝臓および骨格筋における炭水化物の利用と脂肪の利用との間の切り替えの制御に重要な役割を果たす [非特許文献 1] 。

【 0 1 4 7 】

哺乳動物において、A C C は、2つの組織特異的アイソザイム、すなわち、脂質生成組織（肝臓、脂肪）に存在する A C C 1 と酸化力のある組織（肝臓、心臓、骨格筋）に存在する A C C 2 として存在する。A C C 1 と A C C 2 は、別々の遺伝子によりコードされ、異なる細胞分布を示し、A C C 2 をミトコンドリア膜へ向かわせる A C C 2 の N 末端の伸長を除いて全アミノ酸配列の 7 5 % の同一性を有する。この標的化配列を欠く A C C 1 は、細胞質に局在する。脂肪酸合成能力に限られる心臓および骨格筋において、A C C 2 により形成されるマロニル C o A は、F A 酸化を調節する働きをする。肝臓では、A C C 1 の作用を介して細胞質中で形成されるマロニル C o A が、F A の合成および伸長に利用され、トリグリセリドの形成および V L D L の産生をもたらす、一方、ミトコンドリア表面で A C C 2 により形成されるマロニル C o A は、F A の酸化を調節する働きをする [非特許文献 7] 。マロニル C o A のこの区分は、マロニル C o A デカルボキシラーゼの合成の近接 [非特許文献 8] と、迅速な作用 [非特許文献 9] との組合せからもたらされる。

10

【 0 1 4 8 】

A C C 1 と A C C 2 の酵素活性の同時阻害は、脂質生成組織（例えば、肝臓および脂肪）における d e n o v o F A 産生を阻害する能力を与え、一方で同時に、酸化力のある組織（例えば、肝臓および骨格筋）における F A 酸化を刺激することから、肥満症、糖尿病、インスリン抵抗性、および代謝症候群に関連する多数の心血管リスク因子に協調的な形で好ましい影響を与えるように魅力的な様式をもたらす。

20

【 0 1 4 9 】

複数の一連の証拠が、肥満症、糖尿病、インスリン抵抗性、および代謝症候群を治療するための、A C C 活性の直接阻害の重要な治療標的としての概念を強く裏付けている。

【 0 1 5 0 】

非特許文献 1 0 は、A C C 2 ノックアウトマウスが、骨格筋および心筋のマロニル C o A の減少、筋肉 F A 酸化の増加、肝脂肪の減少、総体脂肪の減少、骨格筋脱共役タンパク質 - 3 (U C P 3) の上昇（エネルギー消費量増加の指標）、体重減少、血漿遊離 F A の減少、血漿グルコースの減少、および組織グリコーゲンの減少を示し、食事誘導性の糖尿病および肥満症から保護されることを実証した。

30

【 0 1 5 1 】

非特許文献 1 1 は、A C C 1 および A C C 2 アンチセンスオリゴヌクレオチドを使用して、単離されたラット肝細胞および高脂肪食を与えたラットにおける F A 酸化の刺激、ならびに肝臓トリグリセリドの低下、インスリン感受性の改善、肝臓グルコース産生の減少、および高脂肪食を与えたラットにおける U C P 1 m R N A の増加を実証した。これらの効果は、A C C 1 と A C C 2 の両方の発現が抑制された場合、A C C 1 または A C C 2 の発現が単独で抑制された場合よりも大きかった。

【 0 1 5 2 】

非特許文献 1 2 は、ラット、マウス、サルおよびヒトから単離され、ピルビン酸カルボキシラーゼまたはプロピオニル C o A カルボキシラーゼをいずれも阻害することなく、A C C 1 と A C C 2 とを等しく阻害する (I C 5 0 = 約 6 0 n M) 、アイソザイム非選択的 A C C 阻害剤 C P - 6 4 0 1 8 6 が、H e p - G 2 細胞において、コレステロール合成に影響を与えることなく、F A 合成、トリグリセリドの合成および分泌を減少させ、a p o A 1 分泌に影響を与えることなく a p o B 分泌を減少させることを実証した。C P - 6 4 0 1 8 6 は、C 2 C 1 2 細胞およびラット筋肉切片においても、F A 酸化を刺激し、H e p - G 2 細胞における C P T - I 活性を増大させた。実験動物において、C P - 6 4 0 1 8 6 は、脂質生成組織と酸化力のある組織の両方において、非絶食状態と絶食状態の両方でマロニル C o A 濃度を急激に低下させ、肝臓および脂肪組織の F A 合成を減少させ、全身の F A 酸化を増大させた。スクロースを与え、3 週間 C P - 6 4 0 1 8 6 で処置されたラ

40

50

ットにおいて、C P - 6 4 0 1 8 6 は、時間依存のおよび用量依存的に、肝臓、筋肉および脂肪のトリグリセリドを減少させ、除脂肪体重を減少させずに選択的脂肪減少により体重を減少させ、レプチンレベルを低下させ、血漿グルコースレベルを変化させずに、高スクロース食により生じる高インスリン血症を低減し、インスリン感受性を改善した。

【 0 1 5 3 】

非特許文献 1 3 は、インスリン抵抗性ラット筋肉組織における、C P - 6 4 0 1 8 6 による、化合物投与後 3 0 分以内のインスリン感受性の刺激を実証し、非特許文献 1 4 による研究は、二重トレーサー分析を使用して、ラットの C P - 6 4 0 1 8 6 での急性 (4 6 分) 処置が、グルコースクリアランスを減少させることなく、F A クリアランスを刺激したことを示した。

【 0 1 5 4 】

A C C は、脂肪酸合成における律速酵素であり、その産物であるマロニル C o A は、脂肪酸酸化の重要な調節因子として働く。従って、A C C 阻害剤は、d e n o v o 脂質合成を減少させるとともに既存の脂肪の酸化を促進する。脂質代謝に対するこの二重の効果は、A C C 阻害剤が、過剰な脂肪を減少させる上で、他の機構よりも実質的に効果的である可能性を引き上げる。さらに、A C C 阻害剤は、多剤併用療法の必要なく、全身および組織特異的な脂肪質量の減少の結果として、インスリン感受性、血漿および組織のトリグリセリド、ならびに絶食時血漿グルコースに影響を与える。

【 0 1 5 5 】

A C C 阻害剤は、末梢区画において、肝臓および筋肉に接近するだけでよい。C N S の回避は、C N S 受容体を標的とする後期肥満症プログラムに付随する副作用の多くに対処するものである。A C C 阻害剤は、既存の代謝疾患剤より優れた安全性プロファイルを有することも期待される。例えば、A C C 阻害剤は、インスリン模倣剤、インスリン分泌促進剤、およびインスリン分解阻害剤で頻繁に見られるように、生命を脅かす低血糖を促進するとは考えにくい。また、A C C 阻害剤は全身脂肪質量を減少させることから、作用機構の一部として全身脂肪質量を増加させるグリタゾン類より優れていると思われる。

【 0 1 5 6 】

有意な体重損失を引き起こし、他の代謝終点を改善する、末梢作用薬は、新規肥満薬の承認に対する米国 F D A の要件に十分に適合する。しかしながら、肥満症についての承認が 5 ~ 7 年間困難であり続ける場合、A C C 阻害剤は、家族性混合型高脂質血症および非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H) について承認され得る。現在、市販の A C C 阻害剤は存在しないため、アイソザイム非選択的 A C C 阻害剤は、肥満症および代謝症候群を治療するための最上級の療法に相当すると考えられる。

【 0 1 5 7 】

本発明において、A C C の阻害剤、または肥満症もしくは代謝症候群の治療用として利用される化合物の活性は、i n v i t r o または i n v i v o でアッセイされ得る。本発明の化合物の効力の i n v i v o 評価は、肥満症または代謝症候群の動物モデル、例えば、齧歯類モデルまたは霊長類モデルを使用してなされ得る。細胞に基づくアッセイは、例えば、A C C を発現する組織から単離された細胞系統を使用して実施することができる。加えて、生化学アッセイまたは代謝に基づくアッセイ、例えば、精製タンパク質を使用する転写アッセイ、ノーザンブロット、R T - P C R などが実施され得る。i n v i t r o アッセイとしては、細胞形態、タンパク質発現、および / または細胞傷害性、酵素阻害活性、および / または本発明の化合物による細胞の処理の後の機能的結果を決定するアッセイが挙げられる。交互 i n v i t r o アッセイでは、この阻害剤が細胞内のタンパク質分子または核酸分子に結合する能力を定量する。阻害剤の結合は、この阻害剤を結合前に放射標識し、阻害剤 / 標的分子複合体を単離し、結合した放射性標識の量を決定することによって測定され得る。あるいは、阻害剤の結合は、既知の放射性リガンドと結合した精製タンパク質または核酸とともに新規阻害剤をインキュベートする競合実験を実施することによって決定され得る。本発明において A C C の阻害剤として利用される化合物をアッセイするための詳細な条件は、下記の実施例に示される。上述のアッセイは典型例で

10

20

30

40

50

あり、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。当業者であれば、同じ結果を得る等価なアッセイを開発するために、従来のアッセイに対して修正がなされ得ることを理解できるであろう。

【0158】

本明細書で使用する場合、「治療」、「治療する」および「治療すること」という用語は、本明細書に記載されるような疾患もしくは障害、またはそれらの1つ以上の症状の逆転、緩和、発症の遅延、または進行の阻害を指す。いくつかの実施形態では、治療は、1つ以上の症状が発症した後に施されてもよい。他の実施形態では、治療は、症状がない状態で施されてもよい。例えば、治療は、症状の発症の前に（例えば、症状の履歴を考慮して、および/または遺伝的因子または他の感受性因子を考慮して）感受性個体に施されてもよい。また、症状が解消した後でも、例えば、症状の再発を予防または遅延するために治療を継続してもよい。

10

【0159】

化合物および組成物は、本発明の方法によれば、代謝障害もしくは代謝病態、癌、細菌感染症、真菌感染症、寄生生物感染症（例えば、マラリア）、自己免疫障害、神経変性障害もしくは神経障害、統合失調症、骨関連障害、肝疾患、または心障害の治療、あるいはその重篤度の軽減に有効な任意の量および任意の投与経路を使用して、投与され得る。

【0160】

いくつかの実施形態では、化合物および組成物は、本発明の方法によれば、ACC関連疾患を治療するため、またはその重篤度を軽減するために有効な任意の量および任意の投与経路を使用して投与され得る（非特許文献15）。

20

【0161】

いくつかの実施形態では、化合物および組成物は、本発明の方法によれば、代謝障害、疾患、または病態の治療または重篤度の軽減に有効な任意の量および任意の投与経路を使用して投与され得る。いくつかの実施形態では、代謝障害は、肥満症、代謝症候群、糖尿病または糖尿病関連障害（1型糖尿病（インスリン依存性糖尿病、IDDM）および2型糖尿病（インスリン非依存性糖尿病、NIDDM）を含む）、耐糖能異常、インスリン抵抗性、高血糖症、糖尿病性合併症（限定されるものではないが、アテローム性動脈硬化症、冠状心疾患、脳卒中、末梢血管疾患、腎症、高血圧症、ニューロパシーおよび腎症を含む）、肥満症共存症（限定されるものではないが、代謝症候群、脂質異常症、高血圧症、インスリン抵抗性、糖尿病（1型糖尿病および2型糖尿病を含む）、冠状動脈疾患、ならびに不全が挙げられる）である。いくつかの実施形態では、代謝障害、疾患または病態は、非アルコール性脂肪肝疾患または肝インスリン抵抗性である。

30

【0162】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載される代謝障害、疾患、または病態を治療する方法であって、本発明の化合物を1種類以上の薬剤と組み合わせて投与することを含む方法を提供する。本発明の化合物と組み合わせて使用され得る好適な薬剤としては、抗肥満薬（食欲抑制剤を含む）、抗糖尿病薬、抗高血糖症薬、脂質低下薬、および抗高血圧症薬が挙げられる。

【0163】

本発明の化合物と組み合わせて使用され得る好適な脂質低下薬としては、限定されるものではないが、胆汁酸封鎖薬、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、HMG-CoAシクターゼ阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、アシル補酵素A-コレステロールアシルトランスフェラーゼ（ACAT）阻害剤、CETP阻害剤、スクワレンシンターゼ阻害剤、PPAR- α 作動薬、FXR受容体調節剤、LXR受容体調節剤、リポタンパク質合成阻害剤、レニン-アンギオテンシン系阻害剤、PPAR- δ 部分作動薬、胆汁酸再吸収阻害剤、PPAR- γ 作動薬、トリグリセリド合成阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送阻害剤、転写調節剤、スクワレンエポキシダーゼ阻害剤、低密度リポタンパク質受容体誘発剤、血小板凝集阻害剤、5-LOまたはFLAP阻害剤、ナイアシン、およびナイアシン結合クロムが挙げられる。

40

50

【 0 1 6 4 】

本発明の化合物と組み合わせて使用され得る好適な抗高血圧薬としては、限定されるものではないが、利尿薬、 α -アドレナリン遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、アンギオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤、中性エンドペプチダーゼ阻害剤、エンドセリン拮抗薬、血管拡張薬、アンギオテンシン II 受容体拮抗薬、 α -アドレナリン遮断薬、 β 1 遮断薬、 β 2 作動薬、アルドステロン阻害剤、鉍質コルチコイド受容体阻害剤、レニン阻害剤、およびアンギオポエチン 2 結合剤が挙げられる。

【 0 1 6 5 】

本発明の化合物と組み合わせて使用され得る好適な抗糖尿病薬としては、限定されるものではないが、他のアセチル CoA カルボキシラーゼ (ACC) 阻害剤、DGAT-1 阻害剤、AZD7687、LCQ908、DGAT-2 阻害剤、モノアシルグリセロール O-アシルトランスフェラーゼ阻害剤、PDE-10 阻害剤、AMPK 活性化剤、スルホニル尿素 (例えば、アセトヘキサミド、クロルプロパミド、ダイヤビニーズ、グリベンクラミド、グリピジド、グリブリド、プリミピリド、グリクラジド、グリペンチド、グリキドン、グリソラミド、トラザミド、トルブタミド)、メグリチニド、 α -アミラーゼ阻害剤 (例えば、テンダミスタト、トレスタチン、AL-3688)、 α -グルコシドヒドロラーゼ阻害剤 (例えば、アカルボース)、 β -グルコシダーゼ阻害剤 (例えば、アジボシン、カミグリボース、エミグリタート、ミグリトール、ボグリボース、パラジマイシン-Q、サルボスタチン)、PPAR- γ 作動薬 (例えば、パラグリタゾン、シグリタゾン、ダルグリタゾン、エングリタゾン、イサグリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、トログリタゾン)、PPAR- δ 作動薬 (例えば、CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LR-90、MK-0767、SB-219994)、ピグアナイド (例えば、メトホルミン、プロホルミン)、GLP-1 調節剤 (エキセンジン-3、エキセンジン-4)、リラグルチド、アルピグルチド、エキセナチド (Byetta)、タスポグルチド、リキシセナチド、デュラグルチド、セマグルチド、N,N-9924、TTP-054、PTP-1B 阻害剤 (トロデュスケミン、ヒルチオサル抽出物)、SIRT-1 阻害剤 (例えば、レスベラトロール、GSK2245840、GSK184072)、DPP-IV 阻害剤 (例えば、シタグリブチン、ビルダグリブチン、アログリブチン、デュトグリブチン、リナグリブチン、サキサグリブチン)、インスリン分泌促進薬、脂肪酸酸化阻害剤、A2 拮抗薬、JNK 阻害剤、グルコキナーゼ活性化剤 (例えば、TTP-399、TTP-355、TTP-547、AZD1656、ARRY403、MK-0599、TAK-329、AZD5658、GKM-001)、インスリン、インスリン模倣物、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤 (例えば、GSK1362885)、VPAC2 受容体作動薬、SGLT2 阻害剤 (ダパグリフロジン、カナグリフロジン、BI-10733、トホグリフロジン、ASP-1941、THR1474、TS-071、ISIS388626、LX4211)、グルカゴン受容体調節剤、GPR119 調節剤 (例えば、MBX-2982、GSK1292263、APD597、PSN821)、FGF21 誘導体、TGR5 (GPBAR1) 受容体作動薬 (例えば、INT777)、GPR40 作動薬 (例えば、TAK-875)、GPR120 作動薬、ニコチン酸受容体 (HM74A) 活性化剤、SGLT1 阻害剤 (例えば、GSK1614235)、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ酵素阻害剤、フルクトース 1,6-ジホスファターゼ阻害剤、アルドースレダクターゼ阻害剤、鉍質コルチコイド受容体阻害剤、TORC2 阻害剤、CCR2 阻害剤、CCR5 阻害剤、PKC (例えば、PKC- α 、PKC- β 、PKC- γ) 阻害剤、脂肪酸シンターゼ阻害剤、セリンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害剤、GPR81 調節剤、GPR39 調節剤、GPR43 調節剤、GPR41 調節剤、GPR105 調節剤、Kv1.3 阻害剤、レチノール結合タンパク質 4 阻害剤、糖質コルチコイド受容体調節剤、ソマトスタチン受容体 (例えば、SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR5) 阻害剤、PDHK2 阻害剤、PDHK4 阻害剤、MAP4K4 阻害剤、IL1- β 調節剤、および RXR- α 調節剤が挙げられる。

10

20

30

40

50

【 0 1 6 6 】

好適な抗肥満薬としては、限定されるものではないが、11 - - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1阻害剤、ステアロイルCoAデサチュラーゼ(SCD-1)阻害剤、MCR-4作動薬、CCK-A作動薬、モノアミン再取込み阻害剤(例えば、シブトラミン)、交感神経様作用剤、-3-アドレナリン作用性受容体作動薬、ドーパミン受容体作動薬(例えば、プロモクリブチン)、メラノサイト刺激ホルモンおよびその類似体、5-HT_{2C}作動薬(例えば、ロルカセリン/Belviq)、メラニン濃縮ホルモン拮抗薬、レプチン、レプチン類似体、レプチン作動薬、ガラニン拮抗薬、リパーゼ阻害剤(例えば、テトラヒドロリプスタチン/オルリスタット)、食欲抑制剤(例えば、ボンベシン作動薬)、NPY拮抗薬(例えば、ベルネベリット)、PYY₃₋₃₆(およびその類似体)、BRS₃調節剤、オピオイド受容体混合拮抗薬、甲状腺ホルモン様薬剤、デヒドロエピアンドロステロン、糖質コルチコイドの作動薬または拮抗薬、オレキシン拮抗薬、GLP-1作動薬、網様体神経栄養因子(例えば、アキソキン)、ヒトアグーチ関連タンパク質(AGRP)阻害剤、H₃の拮抗薬または逆作動薬、ニューロメジンU作動薬、MT₁/ApoB阻害剤(例えば、腸選択的MT₁阻害剤、例えば、ジルロタピド、JT₁30、ウシスタピド、SLX4090)、MetAp₂阻害剤(例えば、ZGN-433)、グルカゴン受容体、GIP受容体、およびGLP₁受容体のうちの2つ以上において混合調節活性を有する薬剤(例えば、MAR-701、ZP2929)、ノルエピネフリン再取込み阻害剤、オピオイド拮抗薬(例えば、ナルトレキソン)、CB₁受容体の拮抗薬または逆作動薬、グレリンの作動薬または拮抗薬、オキシントモジュリンおよびその類似体、モノアミン取込み阻害剤(例えば、テソフェンシン)、ならびに併用剤(例えば、ブプロプリオンとゾニサミド(Empatic)、プラムリンチドとメトレレプチン、ブプロプリオンとナルトレキソン(Contrave)、フェンテルミンとトピラマート(Qsymia))が挙げられる。

10

20

【 0 1 6 7 】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物と組み合わせて使用される抗肥満薬は、腸選択的MT₁阻害剤(例えば、ジルロタピド、ミトラタピド、インブリタピド、R56918)、CCK-A作動薬、5-HT_{2C}作動薬(例えば、ロルカセリン/Belviq)、MCR₄作動薬、リパーゼ阻害剤(例えば、Cetilistat)、PYY₃₋₃₆(その類似体およびペグ化類似体を含む)、オピオイド拮抗薬(例えば、ナルトレキソン)、オレオイルエストロン、オビネピチド、プラムリンチド、テソフェンシン、レプチン、プロモクリブチン、オルリスタット、AOD-9604、およびシブトラミンから選択される。

30

【 0 1 6 8 】

いくつかの実施形態では、化合物および組成物は、本発明の方法によれば、LKB1またはKras関連疾患の治療または重篤度の低減に有効な任意の量および任意の投与経路を使用して投与され得る。いくつかの実施形態では、LKB1またはKras関連疾患は、肝細胞癌、LKB1変異癌、LKB1ヘテロ接合性消失(LOH)駆動型癌、Kras変異癌、ポイツ-ジェガース症候群(PJS)、カウデン病(CD)、および結節硬化症(TS)から選択される(非特許文献16)。いくつかの実施形態では、LKB1またはKras関連疾患は、Kras陽性/LKB1欠損肺腫瘍である。

40

【 0 1 6 9 】

いくつかの実施形態では、化合物および組成物は、本発明の方法によれば、癌の治療もしくは重篤度の低減、または癌細胞の増殖阻害もしくはアポトーシス誘導に有効な任意の量および任意の投与経路を使用して投与され得る(非特許文献17;非特許文献18;非特許文献19;非特許文献20;非特許文献21;非特許文献22;非特許文献23)。

【 0 1 7 0 】

いくつかの実施形態では、化合物および組成物は、本発明の方法によれば、黒色腫の治療または重篤度の低減に有効な任意の量および任意の投与経路を使用して投与され得る。いくつかの実施形態では、黒色腫は活性化MAPK経路を有する疾患である(非特許文献2

50

4)。

【0171】

本発明の化合物は、トリプルネガティブ乳癌に特別な有用性を見出すが、それは腫瘍抑制タンパク質であるBRCA1がACCの不活性形態に結合して安定化させる結果、癌細胞増殖をもたらすde novo脂質合成を上方調節するからである(非特許文献25)。

【0172】

いくつかの実施形態では、化合物および組成物は、本発明の方法によれば、脂肪肉腫の治療または重篤度の低減に有効な任意の量および任意の投与経路を使用して投与され得る。脂肪肉腫は、成長のためにde novo長鎖脂肪酸合成に依存することが示されており、ソラフェンAによるACCの阻害は、脂質生成ならびに腫瘍細胞増殖を阻害した(非特許文献26)。

10

【0173】

いくつかの実施形態では、化合物および組成物は、本発明の方法によれば、肝疾患の治療または重篤度の低減に有効な任意の量および任意の投与経路を使用して投与され得る。いくつかの実施形態では、肝疾患は、C型肝炎、肝細胞癌、家族性混合型高脂質血症および非アルコール性脂肪性肝炎(NAFLD)、肝臓癌、胆管癌、血管肉腫(angiosarcoma)、血管肉腫(hemangiosarcoma)、および進行性家族性肝内胆汁鬱滞から選択される。

【0174】

いくつかの実施形態では、化合物および組成物は、本発明の方法によれば、細菌感染症の治療もしくは重篤度の低減、または細菌増殖阻害に有効な任意の量および任意の投与経路を使用して投与され得る。

20

【0175】

いくつかの実施形態では、化合物および組成物は、本発明の方法によれば、真菌感染症の治療もしくは重篤度の低減、または真菌細胞増殖阻害に有効な任意の量および任意の投与経路を使用して投与され得る(非特許文献27)。

【0176】

いくつかの実施形態では、化合物および組成物は、本発明の方法によれば、細菌感染症の治療または重篤度の低減に有効な任意の量および任意の投与経路を使用して投与され得る(非特許文献28)。

【0177】

いくつかの実施形態では、化合物および組成物は、本発明の方法によれば、ウイルス感染症の治療または重篤度の低減に有効な任意の量および任意の投与経路を使用して投与され得る(非特許文献29)。いくつかの実施形態では、ウイルス感染症はC型肝炎である。

30

【0178】

いくつかの実施形態では、化合物および組成物は、本発明の方法によれば、神経疾患の治療または重篤度の低減に有効な任意の量および任意の投与経路を使用して投与され得る(非特許文献30; 非特許文献31; 非特許文献32)。

【0179】

いくつかの実施形態では、化合物および組成物は、本発明の方法によれば、寄生生物(例えば、マラリアおよびトキソプラズマ)感染の治療もしくは重篤度の低減、または寄生生物増殖阻害に有効な任意の量および任意の投与経路を使用して投与され得る(非特許文献33; 非特許文献34)。

40

【0180】

いくつかの実施形態では、化合物および組成物は、本発明の方法によれば、心障害の治療または重篤度の低減に有効な任意の量および任意の投与経路を使用し、投与され得る。いくつかの実施形態では、心障害は心肥大である。いくつかの実施形態では、心障害は、ACC阻害を介した脂肪酸酸化の増加による心臓保護機能のよって治療され、その重篤度は低減される(非特許文献35)。

【0181】

特定の実施形態では、化合物および組成物は、本発明の方法によれば、除草剤として使用

50

され得る。いくつかの実施形態では、本発明は、植物を本発明の化合物で処理することを含む、植物の成長または生存力を阻害する方法を提供する。本発明のいくつかの実施形態では、本発明の化合物は、ACC阻害によって植物の成長または生存力を阻害するために使用され得る。いくつかの実施形態では、本発明の方法は、植物における脂肪酸生産の阻害または脂肪酸酸化の増大のために本発明の化合物を使用することを含む。

【0182】

必要とされる正確な量は、対象毎に、対象の種、年齢および全般的状態、感染の重篤度、特定の薬剤、その投与様式などに応じて変動する。本発明の化合物は、好ましくは、投与を容易にし、用量を均一にするために、単位剤形に調剤される。「単位剤形」という表現は、本明細書で使用する場合、治療される患者に適切な薬剤の物理的に別個の単位を指す。しかしながら、本発明の化合物および組成物の総一日用量は、健全な医学的判断の範囲内で担当の医師によって決定されることが理解されるであろう。任意の特定の患者または生物に対する特異的有效用量レベルは、治療される障害および障害の重篤度；使用される特定の化合物の活性；使用される特定の組成物、患者の年齢、体重、健康状態、性別、および食事；使用される特定の化合物の投与時間、投与経路、および排泄速度；治療持続期間；使用される特定の化合物と併用または同時使用される薬物；ならびに医療分野で周知の同様の要因を含む様々な要因によって異なる。「患者」という用語は、本明細書で使用する場合、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを意味する。

10

【0183】

本発明の薬学上許容される組成物は、ヒトおよび他の動物に、治療される感染症の重篤度に応じて、経口、直腸、非経口、大槽内、腔内、腹腔内、局所（散剤、軟膏、または滴剤として）、頬側、または経口投与もしくは経鼻スプレーなどとしての投与が可能である。特定の実施形態では、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るために、1日に1回以上、1日当たり対象の体重に対して約0.01mg/kg～約50mg/kg、好ましくは約1mg/kg～約25mg/kgの用量レベルで経口的または非経口的に投与され得る。

20

【0184】

経口投与用の液体剤形としては、限定されるものではないが、薬学上許容されるエマルション、マイクロエマルション、液剤、懸濁剤、シロップ、およびエリキシルが挙げられる。有効化合物に加えて、液体剤形は、例えば水または他の溶媒など当技術分野で一般に使用される不活性希釈剤、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにこれらの混合物などの溶化剤を含有してよい。不活性希釈剤の他に、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤、および懸濁化剤などの補助剤、甘味剤、香味剤、および芳香剤も含み得る。

30

【0185】

注射剤、例えば滅菌注射用水性または油性懸濁液は、好適な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用する公知の技術に従って調剤され得る。滅菌注射剤は、非毒性、非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射溶液、懸濁液またはエマルションであってもよく、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液としてのものである。使用可能な許容されるビヒクルおよび溶媒としては、水、リンゲル液、U.S.P.および等張塩化ナトリウム溶液である。加えて、滅菌固定油も従来、溶媒または懸濁媒体として使用されている。この目的に対し、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激の固定油を使用することができる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸も、注射剤の調製に使用される。

40

【0186】

注射剤は、使用前に、例えば細菌保持フィルターを介した濾過によって、または滅菌水または他の滅菌注射媒体に溶解または分散させることができる滅菌固体組成物形態の滅菌剤を配合することによって、滅菌することができる。

50

【 0 1 8 7 】

本発明の化合物の効果を延長するため、多くの場合、皮下または筋肉内注射からの化合物の吸収を遅延させることが望ましい。これは、水溶性に乏しい結晶質または非晶質材料の液体懸濁液を使用することによって達成され得る。従って、化合物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、この溶解速度は結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与される化合物形態の遅延吸収は、油ビヒクル中に化合物を溶解または懸濁させることによって達成される。注射デポー形態は、ポリラクチド - ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中で化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作製される。化合物とポリマーの比、および使用される特定のポリマーの性質に応じて、化合物放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射製剤は、体組織に適合するリポソームまたはマイクロエマルジョン中に化合物を捕捉することによっても調製される。

10

【 0 1 8 8 】

直腸投与または膣投与用の組成物は、好ましくは、本発明の化合物と、周囲温度では固体であるが体温では液体であることにより直腸または膣腔内で融解し有効化合物を放出するカカオ脂、ポリエチレングリコールまたは坐剤蠟などの、好適な非刺激性賦形剤または担体とを混合することによって調製できる坐剤である。

【 0 1 8 9 】

経口投与用の固体剤形の例としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、および顆粒剤が挙げられる。そのような固体剤形では、有効化合物を、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウムなどの少なくとも1種類の不活性な薬学上許容される賦形剤もしくは担体、および/または a) デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸などの充填剤もしくは増量剤、b) 例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、およびアカシアなどの結合剤、c) グリセロールなどの保湿剤、d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e) パラフィンなどの溶解遅延剤、f) 第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g) 例えばセチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、h) カオリンおよびベントナイトクレイなどの吸収剤、ならびに i) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびこれらの混合物などの滑沢剤と混合する。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合、剤形は、緩衝剤を含んでもよい。

20

30

【 0 1 9 0 】

同様のタイプの固体組成物は、ラクトースまたは乳糖などの賦形剤ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどを使用する軟質および硬質充填ゼラチンカプセル内の充填剤としても使用され得る。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティングおよび医薬品調剤分野で周知のその他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製することができる。それらは場合により不透明化剤を含有してもよく、また場合により遅延様式で、腸管の特定の部分にのみまたは優先的にその部分に有効成分を放出する組成物にすることもできる。使用できる埋め込み組成物の例としては、ポリマー物質および蠟が挙げられる。同様のタイプの固体組成物は、ラクトースまたは乳糖などの賦形剤ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどを使用する軟質および硬質充填ゼラチンカプセル内の充填剤としても使用され得る。

40

【 0 1 9 1 】

有効化合物は、上記の1つ以上の賦形剤を有するマイクロカプセル化形態にすることもできる。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティング、放出制御コーティングおよび医薬品調剤分野で周知のその他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製することができる。そのような固体剤形では、有効化合物を、スクロース、ラクトース、またはデンプンなどの少なくとも1つの不活性希釈剤と混合してもよい。そのような剤形は、通常の慣行と同様に、不活性希釈剤以外の付加的

50

物質、例えば、錠剤成形滑沢剤、ならびにステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロースなどの他の錠剤成形助剤も含み得る。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合、剤形は、緩衝剤を含んでいてもよい。それらは場合により不透明化剤を含有していてもよく、また場合により遅延様式で、腸管の特定の部分にのみまたは優先的にその部分に有効成分（複数可）を放出する組成物にすることもできる。使用できる埋め込み組成物の例としては、ポリマー物質および蠟が挙げられる。

【0192】

本発明の化合物の局所投与または経皮投与用の剤形としては、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、散剤、液剤、スプレー剤、吸入剤、またはパッチ剤が挙げられる。有効化合物は、無菌条件下で、薬学上許容される担体および必要とされる任意の防腐剤または緩衝剤と、必要に応じて混合される。眼科用製剤、点耳薬、および点眼薬も、本発明の範囲内にあると考えられる。加えて、本発明は、身体に対して化合物の制御送達を提供するという、さらなる利点を有する経皮パッチの使用を想定する。そのような剤形は、適切な媒体に化合物を溶解または分散させることによって作製することができる。吸収促進剤も、皮膚を通過する化合物の流れを増大させるために使用することができる。速度は、速度制御膜を設けることによって、または化合物をポリマーマトリックスまたはゲルに分散させることによって制御することができる。

【0193】

本発明の別の実施形態は、患者においてACCを阻害する方法であって、前記患者に本発明の化合物、または前記化合物を含む組成物を投与する工程を含む方法に関する。

【0194】

別の実施形態によれば、本発明は、患者において脂肪酸産生を阻害するか、脂肪酸酸化を刺激するか、またはその両方を行う方法であって、前記患者に本発明の化合物または前記化合物を含む組成物を患者に投与する工程を含む方法に関する。特定の実施形態によれば、本発明は、患者において脂肪酸産生を阻害するか、脂肪酸酸化を刺激するか、またはその両方を行うことにより、肥満の低減または代謝症候群の症状の軽減をもたらす方法であって、前記患者に本発明の化合物または、前記化合物を含む組成物を投与する工程を含む方法に関する。他の実施形態では、本発明は、必要とする患者においてACCにより媒介される障害を治療する方法であって、前記患者に本発明による化合物またはその薬学上許容される組成物を投与する工程を含む方法を提供する。そのような障害は、本明細書に詳細に記載される。

【0195】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物および組成物は、肥満症または別の代謝障害を治療する方法に使用され得る。特定の実施形態では、本発明の化合物および組成物は、哺乳動物における肥満症または他の代謝障害を治療するために使用され得る。特定の実施形態では、哺乳動物はヒト患者である。特定の実施形態では、本発明の化合物および組成物は、ヒト患者における肥満症または他の代謝障害を治療するために使用され得る。

【0196】

いくつかの実施形態では、本発明は、肥満症または別の代謝障害を治療する方法であって、本発明の化合物または組成物を肥満症または別の代謝障害を有する患者に投与する工程を含む方法を提供する。特定の実施形態では、肥満症または別の代謝障害を治療する方法は、本発明の化合物および組成物を哺乳動物に投与することを含む。特定の実施形態では、哺乳動物はヒトである。いくつかの実施形態では、代謝障害は、脂質異常症または高脂質血症である。いくつかの実施形態では、肥満症は、プラダー・ウィリー症候群、バルデー・ビードル症候群、コーエン症候群またはMOMO症候群の症状である。いくつかの実施形態では、肥満症は、限定されるものではないが、インスリン、スルホニル尿素(sulfonylureas)、チアゾリジンジオン、抗精神病薬、抗鬱薬、ステロイド、抗癌薬(フェニロイン(phenyloin)バルプロ酸塩を含む)、ピゾチフェン、またはホルモン性避妊薬を含む別の薬剤の投与の副作用である。

【0197】

特定の実施形態では、本発明は、癌または別の増殖性障害を治療する方法であって、本発明の化合物または組成物を癌または別の増殖性障害を有する患者に投与する工程を含む方法を提供する。特定の実施形態では、癌または別の増殖性障害を治療する方法は、本発明の化合物および組成物を哺乳動物に投与することを含む。特定の実施形態では、哺乳動物はヒトである。

【 0 1 9 8 】

本明細書で使用する場合、「癌の阻害」および「癌細胞増殖の阻害」という用語は、癌細胞の増殖、分裂、成熟もしくは生存の阻害、および/または癌細胞の死滅を、個別にまたは他の癌細胞との凝集物において、細胞傷害性、栄養枯渇、またはアポトーシスの誘導によって引き起こすことを指す。

【 0 1 9 9 】

本明細書に記載される化合物および組成物により増殖が阻害され、本明細書に記載される方法が有用である癌性細胞を含有する組織の例としては、限定されるものではないが、乳房、前立腺、脳、血液、骨髄、肝臓、膵臓、皮膚、腎臓、結腸、卵巣、肺、精巣、陰茎、甲状腺、副甲状腺、下垂体、胸腺、網膜、ブドウ膜、結膜、脾臓、頭部、頸部、気管、胆嚢、直腸、唾液腺、副腎、咽喉、食道、リンパ節、汗腺、皮脂腺、筋肉、心臓、および胃が挙げられる。

【 0 2 0 0 】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物または組成物によって治療される癌は、黒色腫、脂肪肉腫、肺癌、乳癌、前立腺癌、白血病、腎臓癌、食道癌、脳癌、リンパ腫または結腸癌ある。特定の実施形態では、癌は、原発性滲出性リンパ腫 (P E L) である。特定の好ましい実施形態では、本発明の化合物または組成物によって治療される癌は、活性化された M A P K 経路を有する癌である。いくつかの実施形態では、活性化された M A P K 経路を有する癌は、黒色腫である。特定の好ましい実施形態では、本発明の化合物または組成物によって治療される癌は、 B R C A 1 変異に関連する癌である。特に好ましい一実施形態では、本発明の化合物または組成物によって治療されるがんは、トリプルネガティブ乳癌である。

【 0 2 0 1 】

特定の実施形態では、本発明の化合物によって治療され得る疾患は、神経障害である。いくつかの実施形態では、神経障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、癲癇、虚血、加齢性記憶障害、中等度認知障害、フリードライヒ運動失調症、 G L U T 1 欠損癲癇、妖精症、ラブソン・メンデンホール症候群、冠状動脈バイパス移植片痴呆、麻酔誘導性記憶喪失、筋萎縮性側索硬化症、神経膠腫またはハンチントン病である。

【 0 2 0 2 】

特定の実施形態では、本発明の化合物によって治療され得る疾患は、感染性疾患である。いくつかの実施形態では、感染性疾患はウイルス感染症である。いくつかの実施形態では、ウイルス感染症は、サイトメガロウイルス感染症またはインフルエンザ感染症である。いくつかの実施形態では、感染性疾患は真菌感染症である。いくつかの実施形態では、感染性疾患は細菌感染症である。

【 0 2 0 3 】

治療される特定の病態または疾患に応じて、通常その病態を治療するために投与される付加的治療薬が、本発明の化合物および組成物と組み合わせて投与され得る。本明細書で使用する場合、特定の疾患または病態を治療するために通常投与される付加的治療薬は、「治療される疾患または病態に対して適切」として知られる。

【 0 2 0 4 】

特定の実施形態では、提供される化合物またはその組成物は、別の A C C 阻害剤または抗肥満薬と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、提供される化合物またはその組成物は、他の 1 つ以上の治療薬と組み合わせて投与される。そのような治療薬としては、限定されるものではないが、オルリスタット (X e n i c a l)、C N S 刺激薬、Q s y m i a、または B e l v i q などの薬剤が挙げられる。

10

20

30

40

50

【 0 2 0 5 】

特定の実施形態では、提供される化合物またはその組成物は、別の抗癌剤、細胞毒、または化学療法薬と組み合わせて、それを必要とする患者に投与される。

【 0 2 0 6 】

特定の実施形態では、本発明の化合物または組成物と組み合わせて使用される抗癌剤または化学療法薬としては、限定されるものではないが、メトホルミン、フェンホルミン、ブホルミン、イマチニブ、ニロチニブ、ゲフィチニブ、スニチニブ、カルフィルゾミブ、サリノスポラミドA、レチノイン酸、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、イフォスファミド、アザチオプリン、メルカプトプリン、ドキシフルリジン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、メトトレキサート、チオグアニン、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ビノレルビン、ビンデシン、ポドフィロトキシン、エトポシド、テニポシド、タフルボシド、パクリタキセル、ドセタキセル、イリノテカン、トポテカン、アムサクリン、アクチノマイシン、ドキシソルピシン、ダウノルピシン、バルルピシン、イダルピシン、エピルピシン、プリカマイシン、マイトマイシン、ミトキサントロン、メルファラン、ブスルファン、カペシタビン、ペメトレキセド、エポチロン、13-シス-レチノイン酸、2-CD A、2-クロロデオキシアデノシン、5-アザシチジン、5-フルオロウラシル、5-FU、6-メルカプトプリン、6-MP、6-TG、6-チオグアニン、アブラキサン、Accutane（登録商標）、アクチノマイシン-D、Adriamycin（登録商標）、Acrucil（登録商標）、Afinitor（登録商標）、Agyrlin（登録商標）、Ala-Cort（登録商標）、アルデスロイキン、アテムツズマブ、ALIMTA、アリトレチノイン、Alkaban-AQ（登録商標）、Alkeran（登録商標）、オールトランスレチノイン酸、インターフェロン、アルトレタミン、アメトプテリン、アミフォスチン、アミノグルテチミド、アナグレリド、Anandron（登録商標）、アナストロゾール、アラビノシルシトシン、Ara-C、Aranesp（登録商標）、Aredia（登録商標）、Arimidex（登録商標）、Aromasin（登録商標）、Arranon（登録商標）、三酸化ヒ素、Arzerra（商標）、アスパラギナーゼ、ATRA、Avastin（登録商標）、アザシチジン、BCG、BCNU、ベンダムスチン、ベバシズマブ、ベキサロテン、BEXXAR（登録商標）、ピカルタミド、BiCNU、Blenoxane（登録商標）、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブスルファン、Busulfex（登録商標）、C225、カルシウムロイコポリン、Campath（登録商標）、Campthosar（登録商標）、カンプトテシン-11、カペシタビン、Carac（商標）、カルボプラチン、カルムスチン、カルムスチンウエハー、Casodex（登録商標）、CC-5013、CCI-779、CCNU、CDDP、CeenU、Cerubidine（登録商標）、セツキシマブ、クロラムブシル、シトロバラム因子、クラドリビン、コルチゾン、コスメゲン（登録商標）、CPT-11、Cytadren（登録商標）、Cytosar-U（登録商標）、Cytosan（登録商標）、ダカルバジン、ダコゲン、ダクチノマイシン、ダルベオエチンアルファ、ダサチニブ、ダウノマイシン、塩酸ダウノルピシン、ダウノルピシンリボソーム、DaunoXome（登録商標）、デカドロン、デシタビン、Delta-Cortef（登録商標）、Delta-sone（登録商標）、デニロイキン、ジフチトクス、DepoCyt（商標）、デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸ナトリウムデキサメタゾン、デキサゾン、デクスラゾキサン、DHAD、DIC、ジオデクス、ドセタキセル、Doxil（登録商標）、ドキシソルピシン、ドキシソルピシンリボソーム、Droxia（商標）、DTIC、DTIC-Dome（登録商標）、Duralone（登録商標）、Efudex（登録商標）、Eligard（商標）、Ellence（商標）、Eloxatin（商標）、Elspar（登録商標）、Emcyt（登録商標）、エピルピシン、エポエチンアルファ、エルピタックス、エルロチニブ、エルウィニアL-アスパラギナーゼ、エストラムスチン、エチオール、Etopophos（登録商標）、エトポシド、リン酸エトポシド、Eullexin（登録商標）、エベロリムス、Evissta（登録商標）、エキセメスタン、

10

20

30

40

50

F a r e s t o n (登録商標)、F a s l o d e x (登録商標)、F e m a r a (登録商標)、フィルグラスチム、フロクスウリジン、F e m a r a (登録商標)、フルダラビン、F l u o r o p l e x (登録商標)、フルオロウラシル、フルオロウラシル(クリーム)、フルオキシメステロン、フルタミド、フォリン酸、F U D R (登録商標)、フルベストラント、G - C S F、ゲフィチニブ、ゲムシタピン、ゲムツズマブ、オゾガマイシン、G e m z a r G l e e v e c (商標)、G l i a d e l (登録商標) ウエハー、G M - C S F、ゴセレリン、顆粒球コロニー刺激因子、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、H a l o t e s t i n (登録商標)、H e r c e p t i n (登録商標)、ヘキサドロール、H e x a l e n (登録商標)、ヘキサメチルメラミン、H M M、H y c a m t i n (登録商標)、H y d r e a (登録商標)、H y d r o c o r t A c e t a t e (登録商標)、ヒドロコルチゾン、リン酸ナトリウムヒドロコルチゾン、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、リン酸ヒドロコルトン、ヒドロキシ尿素、イブリツモマブ、イブリツモマブ、チウキセタン、I d a m y c i n (登録商標)、I d a r u b i c i n I f e x (登録商標)、I F N - 、イフォスファミド、I L - 11、I L - 2、メシル酸イマチニブ、イミダゾールカルボキサミド、インターフェロン - 、インターフェロン - 2 b (P E G 結合体)、インターロイキン - 2、インターロイキン - 11、I n t r o n A (登録商標) (インターフェロン - 2 b)、I r e s s a (登録商標)、イリノテカン、イソトレチノイン、イキサベピロン、I x e m p r a (商標)、K i d r o l a s e (登録商標)、L a n a c o r t (登録商標)、ラパチニブ、L - アスパラギナーゼ、L C R、レナリドマイド、レトロゾール、ロイコボリン、ロイケラン、L e u k i n e (商標)、ロイプロリド、ロイロクリスチン、L e u s t a t i n (商標)、リボソームAra - C、L i q u i d P r e d (登録商標)、ロムスチン、L - P A M、L - サルコリシン、L u p r o n (登録商標)、L u p r o n D e p o t (登録商標)、M a t u l a n e (登録商標)、マキシデクス、メクロレタミン、塩酸メクロレタミン、M e d r a l o n e (登録商標)、M e d r o l (登録商標)、M e g a c e (登録商標)、メゲストロール、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、M e s n e x (商標)、メトトレキサート、メトトレキサートナトリウム、メチルプレドニゾロン、M e t i c o r t e n (登録商標)、マイトマイシン、マイトマイシン - C、ミトキサントロン、M - P r e d n i s o l (登録商標)、M T C、M T X、M u s t a r g e n (登録商標)、M u s t i n e、M u t a m y c i n (登録商標)、M y l e r a n (登録商標)、M y l o c e l (商標)、M y l o t a r g (登録商標)、N a v e l b i n e (登録商標)、ネララビン、N e o s a r (登録商標)、N e u l a s t a (商標)、N e u m e g a (登録商標)、N e u p o g e n (登録商標)、N e x a v a r (登録商標)、N i l a n d r o n (登録商標)、ニロチニブ、ニルタミド、N i p e n t (登録商標)、ナイトロジェンマスタード、N o v a l d e x (登録商標)、N o v a n t r o n e (登録商標)、N p l a t e、オクトレオチド、酢酸オクトレオチド、オフアツムマブ、O n c o s p a r (登録商標)、O n c o v i n (登録商標)、O n t a k (登録商標)、O n x a l (商標)、オプレルベキン、O r a p r e d (登録商標)、O r a s o n e (登録商標)、オキサリプラチン、パクリタキセル、パクリタキセルタンパク質結合、パミドロン酸、パニツムマブ、P a n r e t i n (登録商標)、P a r a p l a t i n (登録商標)、パゾパニブ、P e d i a p r e d (登録商標)、P E G インターフェロン、ペグアスパラガーゼ、ペグフィルグラスチム、P E G - I N T R O N (商標)、P E G - L - アスパラギナーゼ、ペメトレキセド、ペントスタチン、フェニルアラニンマスタード、P l a t i n o l (登録商標)、P l a t i n o l - A Q (登録商標)、プレドニゾロン、プレドニゾン、P r e l o n e (登録商標)、プロカルバジン、P R O C R I T (登録商標)、P r o l e u k i n (登録商標)、カルムスチンインプラントを伴うプロリフェブロスパン20、P u r i n e t h o l (登録商標)、ラロキシフェン、R e v l i m i d (登録商標)、R h e u m a t r e x (登録商標)、R i t u x a n (登録商標)、リツキシマブ、R o f e r o n - A (登録商標) (インターフェロン - 2 a)、ロミブロスチム、R u b e x (登録商標)、塩酸ルピドマイシン、S a n d o s t a t i n (登録商標)

10

20

30

40

50

)、SandostatinaLAR(登録商標)、サルグラモスチム、Solucortef(登録商標)、Solucortol(登録商標)、ソラフェニブ、SPRYCEL(商標)、STI-571、ストレプトゾシン、SU11248、スニチニブ、Sutent(登録商標)、タモキシフェン、Tarceva(登録商標)、ターグレチン(登録商標)、Targretin(登録商標)、Taxol(登録商標)、Taxotere(登録商標)、Temodar(登録商標)、テモゾロミド、テムシロリムス、テニポシド、TESPA、サリドマイド、Thalomid(登録商標)、TheraCys(登録商標)、チオグアニン、Thioguanine Tabloid(登録商標)、チオホスファミド、Thioplex(登録商標)、チオテパ、TICE(登録商標)、Toposar(登録商標)、トボテカン、トレミフェン、Torisel(登録商標)、トシツモマブ、トラスツズマブ、Treanda(登録商標)、トレチノイン、Trexall(商標)、Trisenox(登録商標)、TSPA、TYKERB(登録商標)、VCR、Vectibix(商標)、Velban(登録商標)、Velcade(登録商標)、VePesid(登録商標)、Vesanoide(登録商標)、Viadur(商標)、Vidaza(登録商標)、ビンブラスチン、硫酸ビンブラスチン、Vincasar Pfs(登録商標)、ピンクリスチン、ビノレルビン、酒石酸ビノレルビン、VLB、VM-26、ポリノスタット、ボトリエント、VP-16、Vumon(登録商標)、Xeloda(登録商標)、Zanosar(登録商標)、Zevalin(商標)、Zinecard(登録商標)、Zoladex(登録商標)、ゾレンドロン酸、ゾリンザ、Zometas(登録商標)、または上記の任意の組合せが挙げられる。

10

20

【0207】

特定の実施形態では、本発明の化合物は、メトホルミン、フェンホルミン、またはブホルミンから選択されるピグアニドと一緒に、それを必要とする患者に投与され得る。特定の実施形態では、本発明の化合物とピグアニドとの組合せを投与される患者は、癌、肥満症、肝疾患、糖尿病または上記のうち2つ以上に罹患している。

【0208】

特定の実施形態では、2つ以上の治療薬の組合せが、本発明の化合物と一緒に投与され得る。特定の実施形態では、3つ以上の治療薬の組合せが、本発明の化合物と一緒に投与され得る。

【0209】

本発明の阻害剤が同様に組み合わせられ得る薬剤の他の例としては、限定されるものではないが、ビタミンおよび栄養補助食品、癌ワクチン、好中球減少症治療薬(例えば、G-CSF、フィルグラスチム、レノグラスチム)、血小板減少症治療薬(例えば、輸血、エリスロポエチン)、PI3キナーゼ(PI3K)阻害剤、MEK阻害剤、AMPK活性化剤、PCSK9阻害剤、SREBP部位1プロテアーゼ阻害剤、HMG CoAレダクターゼ阻害剤、制吐薬(例えば、5-HT₃受容体拮抗薬、ドーパミン拮抗薬、NK1受容体拮抗薬、ヒスタミン受容体拮抗薬、カンナビノイド、ベンゾジアゼピン、または抗コリン作用性物質)、アルツハイマー病治療薬(例えば、Aricept(登録商標)およびExelon(登録商標))、パーキンソン病治療薬(例えば、L-DOPA/カルビドパ、エンタカボン、ロピニロール、プラミベキソール、プロモクリプチン、ペルゴリド、トリヘキセフェンジル、およびアマンタジン)、多発性硬化症(MS)治療薬(例えば、インターフェロン(例えば、Avonex(登録商標)およびRebif(登録商標))、Copaxone(登録商標)、およびミトザントロン)、喘息治療薬(例えば、アルブテロールおよびSingulair(登録商標))、統合失調症治療薬(例えば、ジプレキサ、リスペルダール、セロケル、およびハロペリドール)、抗炎症剤(例えば、コルチコステロイド、TNF遮断薬、IL-1RA、アザチオプリン、シクロホスファミド、およびスルファサラジン)、免疫調節剤および免疫抑制剤(例えば、シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン、およびスルファサラジン)、神経栄養因子(例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、MAO阻害剤、インターフェロ

30

40

50

ン、抗痙攣薬、イオンチャネル遮断薬、リルゾール、および抗パーキンソン症候群治療薬)、心血管疾患治療薬(例えば、 β -遮断薬、ACE阻害剤、利尿薬、ニトレート、カルシウムチャネル遮断薬、およびスタチン、フィブレート、コレステロール吸収阻害剤、胆汁酸封鎖剤、およびナイアシン)、肝疾患治療薬(例えば、コルチコステロイド、コレステラミン、インターフェロン、および抗ウイルス薬)、血液障害治療薬(例えば、コルチコステロイド、抗白血病薬、および成長因子)、免疫不全障害治療薬(例えば、グロブリン)、ならびに抗糖尿病薬(例えば、ピグアナイド(メトホルミン、フェンホルミン、ブホルミン)、チアゾリジンジオン(ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、トログリタゾン)、スルホニル尿素(トルブタミド、アセトヘキサミド、トラザミド、クロルプロパミド、グリピジド、グリブリド、グリメピリド、グリクラジド)、メグリチニド(レパグリニド、ナテグリニド)、 α -グルコシダーゼ阻害剤(ミグリトール、アカルボース)、インクレチン模倣薬(エキセナチド、リラグルチド、タスポグルチド)、胃抑制性ペプチド類似体、DPP-4阻害剤(ビルダグリプチン、シタグリプチン、サキサグリプチン、リナグリプチン、アログリプチン)、アミリン類似体(プラムシンチド)、ならびにインスリンおよびインスリン類似体)が挙げられる。

10

【0210】

特定の実施形態では、本発明の化合物またはその薬学上許容される組成物は、アンチセンス薬、モノクローナルもしくはポリクローナル抗体、またはsiRNA治療薬と組み合わせて投与される。

【0211】

20

これらの付加的薬剤は、発明化合物を含有する組成物とは別に、多剤投薬計画の一環として投与され得る。あるいは、これらの薬剤は、単一の組成物として本発明の化合物と混合された、単一剤形の一部であってもよい。多剤投薬計画の一環として投与される場合、これら2種の有効薬剤は、同時に、逐次に、または互いに一定期間(通常、互いに5時間以内)を置いて与えてよい。

【0212】

本明細書で使用する場合、「組合せ」、「組み合わせた」、および関連する用語は、本発明による治療薬の同時投与または逐次投与を指す。例えば、本発明の化合物は、別の単位剤形で、または単一の単位剤形で一緒に、別の治療薬と同時に投与または逐次投与され得る。従って、本発明は、式Iの化合物、付加的治療薬、および薬学上許容される担体、補助剤、またはビヒクルを含む、単一の単位剤形を提供する。

30

【0213】

単一の剤形を製造するために担体材料と組み合わせられ得る、発明化合物および付加的治療薬の両方の(上記のような付加的治療薬を含む組成物中での)量は、治療される宿主、および特定の投与様式に応じて異なる。好ましくは、本発明の組成物は、1日に本発明0.01mg~100mg/体重kg/日の用量を投与できるように調剤されるべきである。

【0214】

付加的治療薬を含む組成物において、その付加的治療薬と本発明の化合物は、相乗的に作用し得る。従って、そのような組成物中の付加的治療薬の量は、その治療薬単独を利用する単剤療法で必要とされる量より少なくなるであろう。そのような組成物では、0.01~100μg/体重kg/日の用量の付加的治療薬を投与することができる。

40

【0215】

本発明の組成物中に存在する付加的治療薬の量は、唯一の有効薬剤としてその治療薬を含む組成物で通常投与される量以下になる。好ましくは、本開示の組成物中の付加的治療薬の量は、唯一の治療上有効な薬剤としてその薬剤を含む組成物に通常存在する量の約50%~100%の範囲となる。

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02

中華人民共和国, ジャンスー, ナンジン ジャンニン ディストリクト, ジーラン ロード 18 ,
ビルディング ナンバー 5 , ルーム 104

(72)発明者 ワン, ペイペイ

中華人民共和国, ジャンスー, ナンジン ジャンニン ディストリクト, ジーラン ロード 18 ,
ビルディング ナンバー 5 , ルーム 104

(72)発明者 ワン, ボン

中華人民共和国, ジャンスー, ナンジン ジャンニン ディストリクト, ジーラン ロード 18 ,
ビルディング ナンバー 5 , ルーム 104

審査官 東 裕子

(56)参考文献

国際公開第 2016 / 112305 (WO, A1)
特表 2014 - 533281 (JP, A)
国際公開第 2017 / 091617 (WO, A1)
国際公開第 2017 / 091600 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07D
CAplus / REGISTRY (STN)