

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4172541号
(P4172541)

(45) 発行日 平成20年10月29日(2008.10.29)

(24) 登録日 平成20年8月22日(2008.8.22)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 D 401/12 (2006.01) C O 7 D 401/12
C O 7 D 403/12 (2006.01) C O 7 D 403/12
A 6 1 K 31/496 (2006.01) A 6 1 K 31/496
A 6 1 P 3/04 (2006.01) A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 3/10 (2006.01) A 6 1 P 3/10

請求項の数 32 (全 52 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-579431 (P2002-579431)
(86) (22) 出願日 平成14年4月8日(2002.4.8)
(65) 公表番号 特表2004-535378 (P2004-535378A)
(43) 公表日 平成16年11月25日(2004.11.25)
(86) 国際出願番号 PCT/US2002/010965
(87) 国際公開番号 W02002/081443
(87) 国際公開日 平成14年10月17日(2002.10.17)
審査請求日 平成16年4月15日(2004.4.15)
(31) 優先権主張番号 60/282,847
(32) 優先日 平成13年4月9日(2001.4.9)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 596044491
ノバルティス バクシンズ アンド ダイ
アグノスティックス、 インコーポレーテ
ッド
アメリカ合衆国、カリフォルニア 946
08, エミリービル, ホートン ストリ
ート 4560
(74) 代理人 100102978
弁理士 清水 初志
(74) 代理人 100119507
弁理士 刑部 俊
(74) 代理人 100128048
弁理士 新見 浩一

最終頁に続く

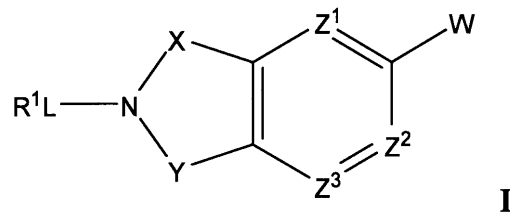
(54) 【発明の名称】 グアニジノ化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物、その薬学的に許容される塩、その立体異性体、その互変異性体、その水和物、またはその溶媒和化合物：

【化1】



I

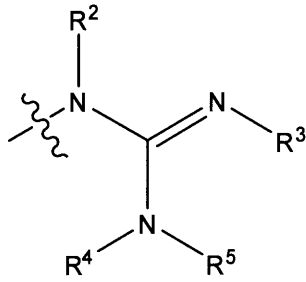
式中、

XおよびYは独立にC=O、または(CH₂)_nであり；

nは1、または2であり；

Wは下記からなる群より選択され；

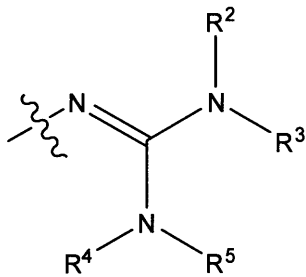
【化2】



10

および

【化3】



20

LはC(O)、OC(O)、および共有結合からなる群より選択され；

Z¹、Z²、およびZ³はCHであり；

R¹は置換および無置換アリアルキル基からなる群より選択され；

R²はHであり；

R³は置換および無置換シクロアルキル基からなる群より選択されるか、またはR²およびR³は一緒になって少なくとも二つのN原子を含む環を形成してもよく；

R⁴はH、ならびに置換および無置換シクロアルキル基からなる群より選択され；

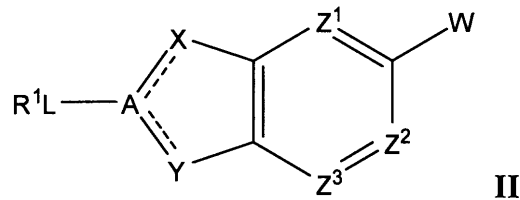
R⁵はH、ならびに置換および無置換シクロアルキル基からなる群より選択されるか、またはR⁴およびR⁵はそれらが結合している窒素と共に、置換もしくは無置換ヘテロシクリル基を形成する。

30

【請求項2】

式IIの化合物、その薬学的に許容される塩、その立体異性体、その互変異性体、その水和物、またはその溶媒和化合物；

【化4】



II

40

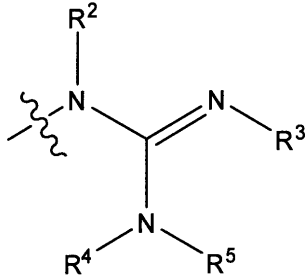
式中、

AはCであり；

XおよびYは独立にN、NH、およびSからなる群より選択され；

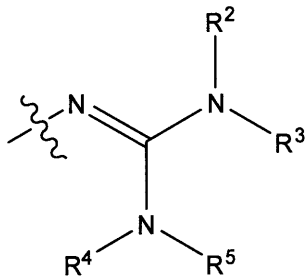
Wは下記からなる群より選択され；

【化5】



および

【化6】

Z¹、Z²、およびZ³はCHであり；

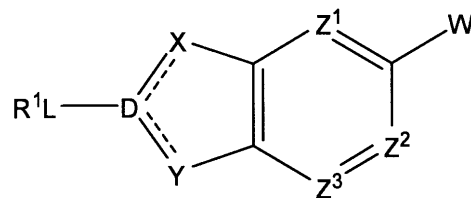
LはNH、O、C(O)、NHC(O)、OC(O)、および共有結合からなる群より選択され；

R¹は置換および無置換アリアルキル基からなる群より選択され；R²はHであり；R³は置換および無置換シクロアルキル基からなる群より選択されるか、またはR²およびR³は一緒になって少なくとも二つのN原子を含む環を形成してもよく；R⁴はH、ならびに置換および無置換シクロアルキル基からなる群より選択され；R⁵は置換および無置換シクロアルキル基からなる群より選択されるか、またはR⁴およびR⁵はそれらが結合している窒素と共に、置換もしくは無置換ヘテロシクリル基を形成する。

【請求項3】

式IIIの化合物、その薬学的に許容される塩、その立体異性体、その互変異性体、その水和物、またはその溶媒和化合物；

【化7】



III

式中、

XおよびYは独立にN、C=O、NH、S、および(CH₂)_nからなる群より選択され；

nは1、または2であり；

XがNである場合、YはNHであってもよいとの条件で、XがNである場合、YはNではなく；

YがNである場合、XはNHであってもよいとの条件で、YがNである場合、XはNではなく；

XがCH₂である場合、YはCH₂ではなく；

XがNHである場合、YはNHではなく；

Dは、N、およびCからなる群より選択され；

LはNH、O、C(O)、NHC(O)、OC(O)、および共有結合からなる群より選択され；

10

20

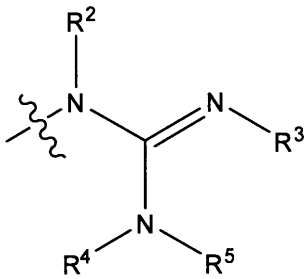
30

40

50

Wは下記からなる群より選択され；

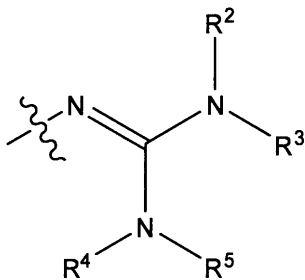
【化 8】



10

および

【化 9】



20

Z¹、Z²、およびZ³はCHであり；

R¹は置換および無置換アリアルキル基からなる群より選択され；

R²はHであり；

R³は置換および無置換シクロアルキル基からなる群より選択されるか、またはR²およびR³は一緒になって少なくとも二つのN原子を含む環を形成してもよく；

R⁴はH、ならびに置換および無置換シクロアルキル基からなる群より選択され；

R⁵はH、ならびに置換および無置換シクロアルキル基からなる群より選択されるか、またはR⁴およびR⁵はそれらが結合している窒素と共に、置換もしくは無置換ヘテロシクリル基を形成する。

30

【請求項 4】

請求項1記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む組成物。

【請求項 5】

MC4-R仲介性疾患を治療するための請求項1記載の化合物。

【請求項 6】

疾患が肥満またはII型糖尿病である、請求項5記載の化合物。

【請求項 7】

請求項2記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む組成物。

【請求項 8】

MC4-R仲介性疾患を治療するための請求項2記載の化合物。

【請求項 9】

疾患が肥満またはII型糖尿病である、請求項8記載の化合物。

【請求項 10】

請求項3記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む組成物。

【請求項 11】

MC4-R仲介性疾患を治療するための請求項3記載の化合物。

【請求項 12】

疾患が肥満またはII型糖尿病である、請求項11記載の化合物。

【請求項 13】

40

50

XおよびYがCH₂およびC=Oからなる群より選択される、請求項1または3記載の化合物。

【請求項14】

DがNである、請求項13記載の化合物。

【請求項15】

XがCH₂であり、かつYがC=Oである、請求項13記載の化合物。

【請求項16】

XがC=Oであり、かつYがCH₂である、請求項13記載の化合物。

【請求項17】

XがC=Oであり、かつYがC=Oである、請求項1または3記載の化合物。

【請求項18】

DがNである、請求項17記載の化合物。

【請求項19】

R¹が2,4-二置換フェネチル基である、請求項1~3のいずれか一項記載の化合物。

【請求項20】

R⁴およびR⁵がそれらが結合している窒素と共に、置換もしくは無置換ヘテロシクリル基を形成する、請求項1~3のいずれか一項記載の化合物。

【請求項21】

R⁴およびR⁵がそれらが結合している窒素と共に、置換または無置換ピペラジノ、モルホリノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ホモピペラジノ、またはアゼピノ基を形成する、請求項20記載の化合物。

【請求項22】

R⁴およびR⁵がそれらが結合している窒素と共に、置換または無置換ピペラジノ基を形成する、請求項21記載の化合物。

【請求項23】

R⁴およびR⁵がそれらが結合している窒素と共に、一つまたは二つのメチル基で置換されたピペラジノ基を形成する、請求項22記載の化合物。

【請求項24】

R³が置換または無置換シクロヘキシル、2-アルキルシクロヘキシル、2,2-ジアルキルシクロヘキシル、2,3-ジアルキルシクロヘキシル、2,4-ジアルキルシクロヘキシル、2,5-ジアルキルシクロヘキシル、2,6-ジアルキルシクロヘキシル、3,4-ジアルキルシクロヘキシル、3-アルキルシクロヘキシル、4-アルキルシクロヘキシル、3,3,5-トリアルキルシクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、2-アミノシクロヘキシル、3-アミノシクロヘキシル、4-アミノシクロヘキシル、2,3-ジアミノシクロヘキシル、2,4-ジアミノシクロヘキシル、3,4-ジアミノシクロヘキシル、2,5-ジアミノシクロヘキシル、2,6-ジアミノシクロヘキシル、2,2-ジアミノシクロヘキシル、2-アルコキシシクロヘキシル、3-アルコキシシクロヘキシル、4-アルコキシシクロヘキシル、2,3-ジアルコキシシクロヘキシル、2,4-ジアルコキシシクロヘキシル、3,4-ジアルコキシシクロヘキシル、2,5-ジアルコキシシクロヘキシル、2,6-ジアルコキシシクロヘキシル、2,2-ジアルコキシシクロヘキシル、2-アルキルチオシクロヘキシル、3-アルキルチオシクロヘキシル、4-アルキルチオシクロヘキシル、2,3-ジアルキルチオシクロヘキシル、2,4-ジアルキルチオシクロヘキシル、3,4-ジアルキルチオシクロヘキシル、2,5-ジアルキルチオシクロヘキシル、2,6-ジアルキルチオシクロヘキシル、2,2-ジアルキルチオシクロヘキシル、シクロペンチル、シクロヘプチル、シクロオクタチル、2-アリールシクロヘキシル、2-フェニルシクロヘキシル、2-アリールアルキルシクロヘキシル、2-ベンジルシクロヘキシル、4-フェニルシクロヘキシル、アダマンチル、イソカンフェニル、カレニル、7,7-ジアルキルノルボルニル、ボルニル、ノルボルニル、またはデカリニル基から選択される、請求項1~3のいずれか一項記載の化合物。

【請求項25】

R³が置換または無置換シクロヘキシル、2-メチルシクロヘキシル、2,2-ジメチルシクロヘキシル、2,3-ジメチルシクロヘキシル、2,4-ジメチルシクロヘキシル、2,5-ジメチルシクロヘキシル、2,6-ジメチルシクロヘキシル、3,4-ジメチルシクロヘキシル、3-メチルシ

10

20

30

40

50

クロヘキシル、4-メチルシクロヘキシル、シクロヘキサ-3-エニル、3,3,5-トリメチルシクロヘキシル、4-t-ブチルシクロヘキシル、2-メチルシクロヘプチル、シクロヘキシルメチル、イソピノカンフェイル、7,7-ジメチルノルボルニル、4-イソプロピルシクロヘキシル、2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプチル、または3-メチルシクロヘプチル基から選択される、請求項1~3のいずれか一項記載の化合物。

【請求項26】

Lが共有結合である、請求項1~3のいずれか一項記載の化合物。

【請求項27】

XがNであり、かつYがNHである、請求項2または3記載の化合物。

【請求項28】

AがCであり、かつXとAとの間の結合が二重結合である、請求項27記載の化合物。

【請求項29】

DがCであり、かつXとDとの間の結合が二重結合である、請求項27記載の化合物。

【請求項30】

XがNHであり、かつYがNである、請求項2または3記載の化合物。

【請求項31】

XがNHであり、YがNであり、かつYとAとの間の結合が二重結合である、請求項2記載の化合物

【請求項32】

XがNHであり、かつYがNであり、DがCであり、かつYとDとの間の結合が二重結合である、請求項3記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願に対する相互参照

本出願は、2001年4月9日出願の米国仮出願第60/282,847号に対する優先権を主張し、その全開示は参照として、およびすべての目的のために本明細書に組み込まれる。

【0002】

発明の分野

本発明は、メラノコルチン-4受容体(melanocortin-4 receptor: MC4-R)アゴニストおよびそれらの調製法に関する。本発明は、本明細書において提供される化合物でメラノコルチン-4受容体を活性化することによる、肥満または糖尿病などのメラノコルチン-4受容体媒介性疾患の治療法にも関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

メラノコルチンは、プロオピオメラノコルチンの翻訳後プロセッシングから生じるペプチド生成物で、広範な生理活性を有することが知られている。天然メラノコルチンには異なる型のメラニン細胞刺激ホルモン(-MSH、 β -MSH、 γ -MSH)およびACTHが含まれる。これらのうち、 β -MSHおよびACTHが主な内因性メラノコルチンであると考えられる。

【0004】

メラノコルチンは、G蛋白質結合受容体のサブファミリーであるメラノコルチン受容体(MC-R)を通じてその作用を仲介する。少なくとも5つの異なる受容体サブタイプ(MC1-RからMC5-R)がある。MC1-Rは髪および皮膚の色素生成を仲介する。MC2-Rは副腎におけるステロイド生成に対するACTHの作用を仲介する。MC3-RおよびMC4-Rは主に脳内で発現される。MC5-Rは外分泌腺系における役割を有していると考えられる。

【0005】

メラノコルチン-4受容体(MC4-R)は、7回膜貫通受容体である。MC4-Rは、視覚および感覚情報の流れの調節に関係し、体性運動制御の局面を調整し、かつ/または心臓への自律流出の調節に関係する場合がある。Science、257:1248~125(1992)。意味深いこと

10

20

30

40

50

に、マウスでこの受容体を遺伝子ターゲティングによって不活化すると、過食症、インスリン過剰血症、および高血糖症に関連する成人発症型糖尿病症候群を発症した。Cell、88(1)：131～141(1997 Jan 10)。MC4-Rはまた、勃起障害、心血管障害、ニューロン損傷または障害、炎症、発熱、認知障害、および性行動障害を含む他の疾患状態にも関係している。M.E.ハドリー(M. E. Hadley)およびC.ハスケル-ルエバノ(C. Haskell-Luevano)、「プロオピオメラノコルチン系(The proopiomelanocortin system)」、Ann. N. Y. Acad. Sci.、885：1(1999 Oct 20)。

【0006】

さらに、内因性MCx-Rアンタゴニストに関連する知見より、MC4-Rは内因性エネルギー調節に関連することが示されている。例えば、アグーチ蛋白質は通常皮膚において発現され、色素生成に関与する皮下MC受容体、すなわちMC1-Rのアンタゴニストである。M.M.オールマン(M. M. Ollmann)ら、Science、278：135～138(1997)。しかし、マウスにおけるアグーチ蛋白質の過剰発現は、MC1-Rの拮抗作用による黄色い毛色、ならびにMC4-Rの拮抗作用による食物摂取量および体重の増加を引き起こす。L.L.キーファー(L. L. Kiefer)ら、Biochemistry、36：2084～2090(1997)；D.S.ルー(D. S. Lu)ら、Nature、371：799～802(1994)。アグーチ蛋白質の相同体であるアグーチ関連蛋白質(AGRP)は、MC4-Rには拮抗するが、MC1-Rには拮抗しない。T.M.フォング(T. M. Fong)ら、Biochem. Biophys. Res. Commun. 237：629～631(1997)。マウスにAGRPを投与すると、食物摂取量が増加し、肥満を引き起こすが、色素生成の変化はない。M.ロッシ(M. Rossi)ら、Endocrinology、139：4428～4431(1998)。合わせて、この研究は、MC4-Rがエネルギー調節に関わっていることを示しており、したがって、この受容体を肥満治療のための合理的な薬物デザインの標的として認めている。

【0007】

MC4-Rと、肥満の病因および食物摂取量における未解明のその役割に関して、先行技術により、MC4-Rのアゴニストまたはアンタゴニストとして作用する化合物または組成物が報告されている。例えば、米国特許第6,060,589号は、メラノコルチン受容体のシグナル伝達活性を調節することができるポリペプチドを記載している。また、米国特許第6,054,556号および米国特許第5,731,408号は、環状構造を有するラクタムヘプタペプチドである、MC4-R受容体のアゴニストおよびアンタゴニストのファミリーを記載している。

【0008】

低分子量非ペプチド小分子である、MC4-Rの強力かつ特異的アゴニストが必要とされている。そのような非ペプチド薬物による、肥満などのメラノコルチン-4受容体仲介性疾患の治療法も特に望ましい。

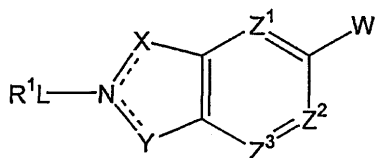
【発明の開示】

【0009】

発明の概要

本発明は、低分子量非ペプチド小分子である、MC4-Rの強力かつ特異的アゴニストを提供する。したがって、本発明の一つの局面に従い、式Iの化合物が提供されている：

【化1】



I

(式中、

XおよびYは独立にCH₂、N、NR⁹、C=O、C=S、S=O、SO₂、S、O、(CR⁶R⁷)_n、C(=O)-(CR⁶R⁷)

10

20

30

40

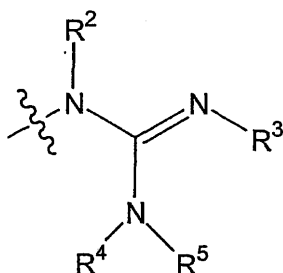
50

n 、および $C(=S)-(CR^6R^7)_n$ からなる群より選択され；

n は 1、2、または 3 であり；

W は下記からなる群より選択され；

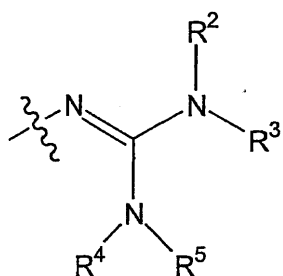
【化 2】



10

および

【化 3】



20

L は N、O、S、S=O、SO₂、C(O)、NC(O)、NC(S)、OC(O)、OC(S)、C(NR¹⁰)、C(NOR¹⁰)、および共有結合からなる群より選択され；

Z¹、Z²、および Z³ は独立に CR⁸ および N からなる群より選択され；

R¹ は H、ならびに置換および無置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、およびアルキル基からなる群より選択され；

30

R² は H、ならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、アリーール、およびアリーールアルキル基からなる群より選択され；

R³ は H、ならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択されるか、または R² および R³ は一緒になって少なくとも二つの N 原子を含む環を形成してもよく；

R⁴ は H、ならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、ヘテロシクリル、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択されるか、または R² および R⁴ は一緒になって少なくとも二つの N 原子を含む環を形成してもよく；

40

R⁵ は H、ならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、ヘテロシクリル、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択されるか、または R⁴ および R⁵ はそれらが結合している窒素と共に、置換もしくは無置換ヘテロシクリルもしくはヘテロアリーール基を形成するか、または R³ および R⁵ は一緒になって少なくとも二つの N 原子を含む環を形成してもよく；

R⁶ および R⁷ は同じでも異なってもよく、それぞれ独立に H、Cl、I、F、Br、OH、NH₂、CN、NO₂、ならびに置換および無置換アルコキシ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクリルアミノ

50

、ヘテロアリーールアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、アリーールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、およびヘテロアリーールアミノカルボニル基からなる群より選択され；

R^8 は独立にH、Cl、I、F、Br、OH、 NH_2 、CN、 NO_2 、ならびに置換および無置換アルコキシ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロアリーールアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、アリーールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、およびヘテロアリーールアミノカルボニル基からなる群より選択され；かつ

10

R^9 および R^{10} は独立にH、ならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、ヘテロシクリル、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルカルボニル、およびアリーールカルボニル基からなる群より選択される)。

【0010】

本発明によって提供される化合物には、式Iの化合物のプロドラッグ、その薬学的に許容される塩、その立体異性体、その互変異性体、その水和物、その水素化物、またはその溶媒和化合物がさらに含まれる。

【0011】

一つの態様において、Xは CH_2 であり、かつYはC=Oである。

20

【0012】

もう一つの態様において、XはC=Oであり、かつYは CH_2 である。

【0013】

もう一つの態様において、XはC=Oであり、かつYはC=Oである。

【0014】

他の態様において、Lは共有結合であり、かつXおよびYは前述の態様のいずれかの意味を有する。

【0015】

もう一つの態様において、 Z^1 、 Z^2 、および Z^3 はすべてCHであり、かつX、Y、およびLは前述の態様のいずれかの意味を有する。

30

【0016】

もう一つの態様において、 Z^1 、 Z^2 、または Z^3 の少なくとも一つはNであり、かつX、Y、およびLは前述の態様のいずれかの意味を有する。

【0017】

もう一つの態様において、X、Y、L、 Z^1 、 Z^2 、および Z^3 は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつ R^1 は置換および無置換アリーールアルキル、アルケニル、ヘテロアリーールアルキル、およびヘテロシクリルアルキル基からなる群より選択される。

【0018】

もう一つの態様において、X、Y、L、 Z^1 、 Z^2 、および Z^3 は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつ R^1 は2,4-二置換フェネチルである。

40

【0019】

もう一つの態様において、X、Y、L、 Z^1 、 Z^2 、および Z^3 は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつ R^1 は2,4-ジハロフェネチル、および2,4-ジアルキルフェネチルからなる群より選択される。

【0020】

もう一つの態様において、X、Y、L、 Z^1 、 Z^2 、および Z^3 は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつ R^1 はフェネチル、2,4-ジクロロフェネチル、4-メトキシフェネチル、4-ブromoフェネチル、4-メチルフェネチル、4-クロロフェネチル、4-クロロベンジル、4-エチルフェネチル、シクロヘキセニルエチル、2-メトキシフェネチル、2-クロロフェネチル、2-フルオロフェネチル、3-メトキシフェネチル、3-フルオロフェネチル、チエニルエチル、

50

インドリルエチル、4-ヒドロキシフェネチル、および3,4-ジメトキシフェネチルからなる群より選択される。

【0021】

もう一つの態様において、X、Y、L、Z¹、Z²、Z³、およびR¹は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR²はHである。

【0022】

もう一つの態様において、X、Y、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、およびR²は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR³は置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択される。

10

【0023】

もう一つの態様において、X、Y、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、およびR²は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR³は置換および無置換シクロアルキル、アルケニル、アルキル、およびアリール基からなる群より選択される。

【0024】

もう一つの態様において、X、Y、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、およびR²は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR³は置換および無置換シクロヘキシル、2-アルキルシクロヘキシル、2,2-ジアルキルシクロヘキシル、2,3-ジアルキルシクロヘキシル、2,4-ジアルキルシクロヘキシル、2,5-ジアルキルシクロヘキシル、2,6-ジアルキルシクロヘキシル、3,4-ジアルキルシクロヘキシル、3-アルキルシクロヘキシル、4-アルキルシクロヘキシル、3,3,5-トリアルキルシクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、2-アミノシクロヘキシル、3-アミノシクロヘキシル、4-アミノシクロヘキシル、2,3-ジアミノシクロヘキシル、2,4-ジアミノシクロヘキシル、3,4-ジアミノシクロヘキシル、2,5-ジアミノシクロヘキシル、2,6-ジアミノシクロヘキシル、2,2-ジアミノシクロヘキシル、2-アルコキシシクロヘキシル、3-アルコキシシクロヘキシル、4-アルコキシシクロヘキシル、2,3-ジアルコキシシクロヘキシル、2,4-ジアルコキシシクロヘキシル、3,4-ジアルコキシシクロヘキシル、2,5-ジアルコキシシクロヘキシル、2,6-ジアルコキシシクロヘキシル、2,2-ジアルコキシシクロヘキシル、2-アルキルチオシクロヘキシル、3-アルキルチオシクロヘキシル、4-アルキルチオシクロヘキシル、2,3-ジアルキルチオシクロヘキシル、2,4-ジアルキルチオシクロヘキシル、3,4-ジアルキルチオシクロヘキシル、2,5-ジアルキルチオシクロヘキシル、2,6-ジアルキルチオシクロヘキシル、2,2-ジアルキルチオシクロヘキシル、シクロペンチル、シクロヘプチル、シクロヘキセニル、イソプロピル、n-ブチル、シクロオクチル、2-アリールシクロヘキシル、2-フェニルシクロヘキシル、2-アリールアルキルシクロヘキシル、2-ベンジルシクロヘキシル、4-フェニルシクロヘキシル、アダマンチル、イソカンフェニル、カレニル、7,7-ジアルキルノルボルニル、ボルニル、ノルボルニル、およびデカリニル基からなる群より選択される。

20

30

【0025】

もう一つの態様において、X、Y、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、およびR²は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR³は置換および無置換シクロヘキシル、2-メチルシクロヘキシル、2,2-ジメチルシクロヘキシル、2,3-ジメチルシクロヘキシル、2,4-ジメチルシクロヘキシル、2,5-ジメチルシクロヘキシル、2,6-ジメチルシクロヘキシル、3,4-ジメチルシクロヘキシル、3-メチルシクロヘキシル、4-メチルシクロヘキシル、シクロヘキサ-3-エニル、3,3,5-トリメチルシクロヘキシル、4-t-ブチルシクロヘキシル、2-メチルシクロヘプチル、シクロヘキシルメチル、イソピノカンフェイル、7,7-ジメチルノルボルニル、4-イソプロピルシクロヘキシル、2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプチル、および3-メチルシクロヘプチルからなる群より選択される。

40

【0026】

もう一つの態様において、X、Y、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR⁵は置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シ

50

クロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択される。

【0027】

もう一つの態様において、X、Y、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、R⁴はHであり、かつR⁵は置換および無置換アルキル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキル基からなる群より選択される。

【0028】

もう一つの態様において、X、Y、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、R⁴はHであり、かつR⁵は置換および無置換ジアルキルアミノエチル、4-エチルベンジル、3-クロロベンジル、2,4-ジクロロベンジル、3-メチルベンジル、ベンジル、4-フルオロベンジル、3-メトキシベンジル、2-クロロベンジル、およびチオフェン基からなる群より選択される。

10

【0029】

もう一つの態様において、X、Y、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR⁴およびR⁵は同じでも異なってもよく、それぞれ独立に置換および無置換アルキル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキル基からなる群より選択される。

【0030】

もう一つの態様において、X、Y、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR⁴およびR⁵は同じでも異なってもよく、それぞれ独立に置換および無置換ジアルキルアミノエチル、4-エチルベンジル、3-クロロベンジル、2,4-ジクロロベンジル、3-メチルベンジル、ベンジル、4-フルオロベンジル、3-メトキシベンジル、2-クロロベンジル、およびチオフェン基からなる群より選択される。

20

【0031】

もう一つの態様において、X、Y、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR⁴およびR⁵はそれらが結合している窒素と共に、置換または無置換ピペラジノ、モルホリノ、ピロリジノ、ペリリジノ、ホモピペラジノ、またはアゼピノ基を形成する。

【0032】

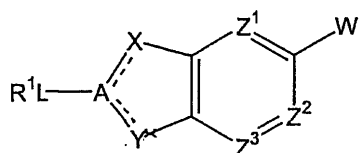
もう一つの態様において、X、Y、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR⁴およびR⁵はそれらが結合している窒素と共に、一つまたは二つのアルキル基、例えば、一つまたは二つのメチル基で任意に置換されたピペラジノ基を形成する。

30

【0033】

本発明のもう一つの局面に従い、式IIの化合物も提供されている：

【化4】



40

(式中、

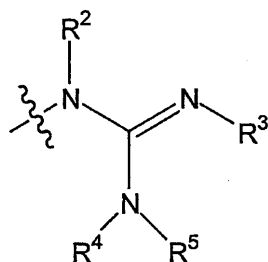
AはCまたはCHからなる群より選択され；

XおよびYは独立にCH₂、N、C=O、C=S、(CR⁶R⁷)_n、S=O、SO₂、O、NR⁹、S、C(=O)-(CR⁶R⁷)_n、およびC(=S)-(CR⁶R⁷)_nからなる群より選択され；

nは1、2、または3であり；

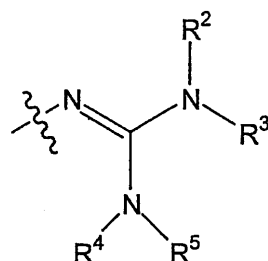
Wは下記からなる群より選択され；

【化5】



および

【化6】



Z¹、Z²、およびZ³は独立にCR⁸およびNからなる群より選択され；

LはN、O、S、S=O、SO₂、C(O)、NC(O)、NC(S)、OC(O)、OC(S)、C(NR¹⁰)、C(NOR¹⁰)、および共有結合からなる群より選択され；

R¹はH、ならびに置換および無置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリーール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、およびアルキル基からなる群より選択され；

R²はH、ならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、アリーール、およびアリーールアルキル基からなる群より選択され；

R³はH、ならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択されるか、またはR²およびR³は一緒になって少なくとも二つのN原子を含む環を形成してもよく；

R⁴はH、ならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、ヘテロシクリル、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択されるか、またはR²およびR⁴は一緒になって少なくとも二つのN原子を含む環を形成してもよく；

R⁵はH、ならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、ヘテロシクリル、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択されるか、またはR⁴およびR⁵はそれらが結合している窒素と共に、置換もしくは無置換ヘテロシクリルもしくはヘテロアリーール基を形成するか、またはR³およびR⁵は一緒になって少なくとも二つのN原子を含む環を形成してもよく；

R⁶およびR⁷は同じでも異なってもよく、それぞれ独立にH、Cl、I、F、Br、OH、NH₂、CN、NO₂、ならびに置換および無置換アルコキシ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロアリーールアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、アリーールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、およびヘテロアリーールアミノカルボニル基からなる群より選択され；

R⁸は独立にH、Cl、I、F、Br、OH、NH₂、CN、NO₂、ならびに置換および無置換アルコキシ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、

10

20

30

40

50

シクロアルキル、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロアリールアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、およびヘテロアリールアミノカルボニル基からなる群より選択され；かつ

R⁹およびR¹⁰は独立にH、ならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルカルボニル、およびアリールカルボニル基からなる群より選択される)。

【0034】

本発明によって提供される化合物には、式IIの化合物のプロドラッグ、その薬学的に許容される塩、その立体異性体、その互変異性体、その水和物、その水素化物、またはその溶媒和化合物がさらに含まれる。

【0035】

一つの態様において、XはNであり、YはNHであり、AはCであり、かつXとAとの間の結合は二重結合である。

【0036】

もう一つの態様において、XはNHであり、YはNであり、AはCであり、かつYとAとの間の結合は二重結合である。

【0037】

もう一つの態様において、AはCであり、かつAとXまたはAとYいずれかの間の結合は二重結合である。

【0038】

もう一つの態様において、X、Y、およびAは前述の態様のいずれかの意味を有し、かつLは共有結合である。

【0039】

もう一つの態様において、X、Y、A、およびLは前述の態様のいずれかの意味を有し、かつZ¹、Z²、およびZ³はすべてCHである。

【0040】

もう一つの態様において、X、Y、A、およびLは前述の態様のいずれかの意味を有し、かつZ¹、Z²、またはZ³の少なくとも一つはNである。

【0041】

もう一つの態様において、X、Y、A、L、Z¹、Z²、およびZ³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR¹は置換および無置換アリールアルキル、アルケニル、ヘテロアリールアルキル、およびヘテロシクリルアルキル基からなる群より選択される。

【0042】

もう一つの態様において、X、Y、A、L、Z¹、Z²、およびZ³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR¹は2,4-二置換フェネチルである。

【0043】

もう一つの態様において、X、Y、A、L、Z¹、Z²、およびZ³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR¹は2,4-ジハロフェネチル、および2,4-ジアルキルフェネチルからなる群より選択される。

【0044】

もう一つの態様において、X、Y、A、L、Z¹、Z²、およびZ³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR¹はフェネチル、2,4-ジクロロフェネチル、4-メトキシフェネチル、4-プロモフェネチル、4-メチルフェネチル、4-クロロフェネチル、4-クロロベンジル、4-エチルフェネチル、シクロヘキセニルエチル、2-メトキシフェネチル、2-クロロフェネチル、2-フルオロフェネチル、3-メトキシフェネチル、3-フルオロフェネチル、チエニルエチル、インドリルエチル、4-ヒドロキシフェネチル、および3,4-ジメトキシフェネチルからなる群より選択される。

【0045】

10

20

30

40

50

もう一つの態様において、X、Y、A、L、Z¹、Z²、Z³、およびR¹は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR²はHである。

【0046】

もう一つの態様において、X、Y、A、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、およびR²は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR³は置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択される。

【0047】

もう一つの態様において、X、Y、A、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、およびR²は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR³は置換および無置換シクロアルキル、アルケニル、アルキル、およびアリール基からなる群より選択される。

【0048】

もう一つの態様において、X、Y、A、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、およびR²は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR³は置換および無置換シクロヘキシル、2-アルキルシクロヘキシル、2,2-ジアルキルシクロヘキシル、2,3-ジアルキルシクロヘキシル、2,4-ジアルキルシクロヘキシル、2,5-ジアルキルシクロヘキシル、2,6-ジアルキルシクロヘキシル、3,4-ジアルキルシクロヘキシル、3-アルキルシクロヘキシル、4-アルキルシクロヘキシル、3,3,5-トリアルキルシクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、2-アミノシクロヘキシル、3-アミノシクロヘキシル、4-アミノシクロヘキシル、2,3-ジアミノシクロヘキシル、2,4-ジアミノシクロヘキシル、3,4-ジアミノシクロヘキシル、2,5-ジアミノシクロヘキシル、2,6-ジアミノシクロヘキシル、2,2-ジアミノシクロヘキシル、2-アルコキシシクロヘキシル、3-アルコキシシクロヘキシル、4-アルコキシシクロヘキシル、2,3-ジアルコキシシクロヘキシル、2,4-ジアルコキシシクロヘキシル、3,4-ジアルコキシシクロヘキシル、2,5-ジアルコキシシクロヘキシル、2,6-ジアルコキシシクロヘキシル、2,2-ジアルコキシシクロヘキシル、2-アルキルチオシクロヘキシル、3-アルキルチオシクロヘキシル、4-アルキルチオシクロヘキシル、2,3-ジアルキルチオシクロヘキシル、2,4-ジアルキルチオシクロヘキシル、3,4-ジアルキルチオシクロヘキシル、2,5-ジアルキルチオシクロヘキシル、2,6-ジアルキルチオシクロヘキシル、2,2-ジアルキルチオシクロヘキシル、シクロペンチル、シクロヘプチル、シクロヘキセニル、イソプロピル、n-ブチル、シクロオクチル、2-アリー

【0049】

もう一つの態様において、X、Y、A、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、およびR²は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR³は置換および無置換シクロヘキシル、2-メチルシクロヘキシル、2,2-ジメチルシクロヘキシル、2,3-ジメチルシクロヘキシル、2,4-ジメチルシクロヘキシル、2,5-ジメチルシクロヘキシル、2,6-ジメチルシクロヘキシル、3,4-ジメチルシクロヘキシル、3-メチルシクロヘキシル、4-メチルシクロヘキシル、シクロヘキサ-3-エニル、3,3,5-トリメチルシクロヘキシル、4-t-ブチルシクロヘキシル、2-メチルシクロヘプチル、シクロヘキシルメチル、イソピノカンフェイル、7,7-ジメチルノルボルニル、4-イソプロピルシクロヘキシル、2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプチル、および3-メチルシクロヘプチルからなる群より選択される。

【0050】

もう一つの態様において、X、Y、A、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR⁵は置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択される。

【0051】

10

20

30

40

50

もう一つの態様において、X、Y、A、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、R⁴はHであり、かつR⁵は置換および無置換アルキル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキル基からなる群より選択される。

【0052】

もう一つの態様において、X、Y、A、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、R⁴はHであり、かつR⁵は置換および無置換ジアルキルアミノエチル、4-エチルベンジル、3-クロロベンジル、2,4-ジクロロベンジル、3-メチルベンジル、ベンジル、4-フルオロベンジル、3-メトキシベンジル、2-クロロベンジル、およびチオフェン基からなる群より選択される。

【0053】

もう一つの態様において、X、Y、A、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR⁴およびR⁵は同じでも異なってもよく、それぞれ独立に置換および無置換アルキル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキル基からなる群より選択される。

【0054】

もう一つの態様において、X、Y、A、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR⁴およびR⁵は同じでも異なってもよく、それぞれ独立に置換および無置換ジアルキルアミノエチル、4-エチルベンジル、3-クロロベンジル、2,4-ジクロロベンジル、3-メチルベンジル、ベンジル、4-フルオロベンジル、3-メトキシベンジル、2-クロロベンジル、およびチオフェン基からなる群より選択される。

【0055】

もう一つの態様において、X、Y、A、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR⁴およびR⁵はそれらが結合している窒素と共に、置換または無置換ピペラジノ、モルホリノ、ピロリジノ、ペリリジノ、ホモピペラジノ、またはアゼピノ基を形成する。

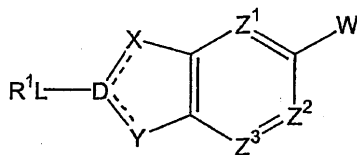
【0056】

もう一つの態様において、X、Y、A、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR⁴およびR⁵はそれらが結合している窒素と共に、一つまたは二つのアルキル基、例えば、一つまたは二つのメチル基で任意に置換されたピペラジノ基を形成する。

【0057】

本発明のもう一つの局面に従い、式IIIの化合物も提供されている：

【化7】



III

(式中、

XおよびYは独立にCH₂、N、C=O、NR⁹、C=S、S=O、SO₂、O、S、(CR⁶R⁷)_n、C(=O)-(CR⁶R⁷)_n、およびC(=S)-(CR⁶R⁷)_nからなる群より選択され；

DはN、およびCからなる群より選択され；

XがNである場合、YはNではないがNHであってもよく；

YがNである場合、XはNではないがNHであってもよく；

XがCH₂である場合、YはCH₂ではなく；

YがCH₂である場合、XはCH₂ではなく；

XがNHである場合、YはNHではなく；

10

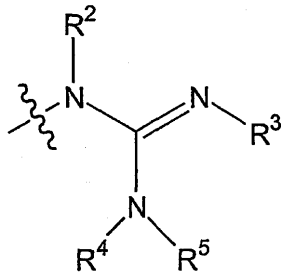
20

30

40

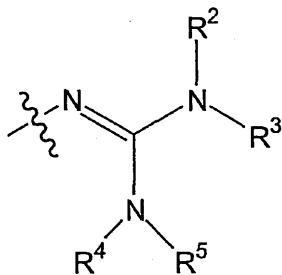
50

YがNHである場合、XはNHではなく；
 LはN、O、S、S=O、SO₂、C(O)、NC(O)、NC(S)、OC(O)、OC(S)、C(NR¹⁰)、C(NOR¹⁰)、および共有結合からなる群より選択され；
 Wは下記からなる群より選択され；
 【化8】



10

および
 【化9】



20

Z¹、Z²、およびZ³は独立にCR⁸およびNからなる群より選択され；
 R¹はH、ならびに置換および無置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、およびアルキル基からなる群より選択され；

30

R²はH、ならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、アリール、およびアリールアルキル基からなる群より選択され；

R³はH、ならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択されるか、またはR²およびR³は一緒になって少なくとも二つのN原子を含む環を形成してもよく；

R⁴はH、ならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択されるか、またはR²およびR⁴は一緒になって少なくとも二つのN原子を含む環を形成してもよく；

40

R⁵はH、ならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択されるか、またはR⁴およびR⁵はそれらが結合している窒素と共に、置換もしくは無置換ヘテロシクリルもしくはヘテロアリール基を形成するか、またはR³およびR⁵は一緒になって少なくとも二つのN原子を含む環を形成してもよく；

R⁶およびR⁷は同じでも異なってもよく、それぞれ独立にH、Cl、I、F、Br、OH、NH₂、CN、NO₂、ならびに置換および無置換アルコキシ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロアリールアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルア

50

ミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、およびヘテロアリールアミノカルボニル基からなる群より選択され；

R⁸は独立にH、Cl、I、F、Br、OH、NH₂、CN、NO₂、ならびに置換および無置換アルコキシ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロアリールアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、およびヘテロアリールアミノカルボニル基からなる群より選択され；かつ

R⁹およびR¹⁰は独立にH、ならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルカルボニル、およびアリールカルボニル基からなる群より選択される)。

【0058】

本発明によって提供される化合物には、式IIIの化合物のプロドラッグ、その薬学的に許容される塩、その立体異性体、その互変異性体、その水和物、その水素化物、またはその溶媒和化合物がさらに含まれる。

【0059】

一つの態様において、XはCH₂であり、YはC=Oであり、かつDはNである。

【0060】

もう一つの態様において、XはC=Oであり、YはCH₂であり、かつDはNである。

【0061】

もう一つの態様において、XはC=Oであり、YはC=Oであり、かつDはNである。

【0062】

もう一つの態様において、XはNであり、YはNHであり、DはCであり、かつXとDとの間の結合は二重結合である。

【0063】

もう一つの態様において、XはNHであり、YはNであり、DはCであり、かつYとDとの間の結合は二重結合である。

【0064】

もう一つの態様において、X、Y、およびDは前述の態様のいずれかの意味を有し、かつLは共有結合である。

【0065】

もう一つの態様において、X、Y、D、およびLは前述の態様のいずれかの意味を有し、かつZ¹、Z²、およびZ³はすべてCHである。

【0066】

もう一つの態様において、X、Y、D、およびLは前述の態様のいずれかの意味を有し、かつZ¹、Z²、またはZ³の少なくとも一つはNである。

【0067】

もう一つの態様において、X、Y、D、L、Z¹、Z²、およびZ³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR¹は置換および無置換アリールアルキル、アルケニル、ヘテロアリールアルキル、およびヘテロシクリルアルキル基からなる群より選択される。

【0068】

もう一つの態様において、X、Y、D、L、Z¹、Z²、およびZ³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR¹は2,4-二置換フェネチルである。

【0069】

もう一つの態様において、X、Y、D、L、Z¹、Z²、およびZ³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR¹は2,4-ジハロフェネチル、および2,4-ジアルキルフェネチルからなる群より選択される。

【0070】

10

20

30

40

50

もう一つの態様において、X、Y、D、L、Z¹、Z²、およびZ³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR¹はフェネチル、2,4-ジクロロフェネチル、4-メトキシフェネチル、4-ブromoフェネチル、4-メチルフェネチル、4-クロロフェネチル、4-クロロベンジル、4-エチルフェネチル、シクロヘキセニルエチル、2-メトキシフェネチル、2-クロロフェネチル、2-フルオロフェネチル、3-メトキシフェネチル、3-フルオロフェネチル、チエニルエチル、インドリルエチル、4-ヒドロキシフェネチル、および3,4-ジメトキシフェネチルからなる群より選択される。

【0071】

もう一つの態様において、X、Y、D、L、Z¹、Z²、Z³、およびR¹は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR²はHである。

10

【0072】

もう一つの態様において、X、Y、D、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、およびR²は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR³は置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択される。

【0073】

もう一つの態様において、X、Y、D、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、およびR²は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR³は置換および無置換シクロアルキル、アルケニル、アルキル、およびアリール基からなる群より選択される。

20

【0074】

もう一つの態様において、X、Y、D、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、およびR²は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR³は置換および無置換シクロヘキシル、2-アルキルシクロヘキシル、2,2-ジアルキルシクロヘキシル、2,3-ジアルキルシクロヘキシル、2,4-ジアルキルシクロヘキシル、2,5-ジアルキルシクロヘキシル、2,6-ジアルキルシクロヘキシル、3,4-ジアルキルシクロヘキシル、3-アルキルシクロヘキシル、4-アルキルシクロヘキシル、3,3,5-トリアルキルシクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、2-アミノシクロヘキシル、3-アミノシクロヘキシル、4-アミノシクロヘキシル、2,3-ジアミノシクロヘキシル、2,4-ジアミノシクロヘキシル、3,4-ジアミノシクロヘキシル、2,5-ジアミノシクロヘキシル、2,6-ジアミノシクロヘキシル、2,2-ジアミノシクロヘキシル、2-アルコキシシクロヘキシル、3-アルコキシシクロヘキシル、4-アルコキシシクロヘキシル、2,3-ジアルコキシシクロヘキシル、2,4-ジアルコキシシクロヘキシル、3,4-ジアルコキシシクロヘキシル、2,5-ジアルコキシシクロヘキシル、2,6-ジアルコキシシクロヘキシル、2,2-ジアルコキシシクロヘキシル、2-アルキルチオシクロヘキシル、3-アルキルチオシクロヘキシル、4-アルキルチオシクロヘキシル、2,3-ジアルキルチオシクロヘキシル、2,4-ジアルキルチオシクロヘキシル、3,4-ジアルキルチオシクロヘキシル、2,5-ジアルキルチオシクロヘキシル、2,6-ジアルキルチオシクロヘキシル、2,2-ジアルキルチオシクロヘキシル、シクロペンチル、シクロヘプチル、シクロヘキセニル、イソプロピル、n-ブチル、シクロオクチル、2-アリールシクロヘキシル、2-フェニルシクロヘキシル、2-アリールアルキルシクロヘキシル、2-ベンジルシクロヘキシル、4-フェニルシクロヘキシル、アダマンチル、イソカンフェニル、カレニル、7,7-ジアルキルノルボルニル、ボルニル、ノルボルニル、およびデカリニル基からなる群より選択される。

30

40

【0075】

もう一つの態様において、X、Y、D、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、およびR²は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR³は置換および無置換シクロヘキシル、2-メチルシクロヘキシル、2,2-ジメチルシクロヘキシル、2,3-ジメチルシクロヘキシル、2,4-ジメチルシクロヘキシル、2,5-ジメチルシクロヘキシル、2,6-ジメチルシクロヘキシル、3,4-ジメチルシクロヘキシル、3-メチルシクロヘキシル、4-メチルシクロヘキシル、シクロヘキサ-3-エニル、3,3,5-トリメチルシクロヘキシル、4-t-ブチルシクロヘキシル、2-メチルシクロヘプチル、シクロヘキシルメチル、イソピノカンフェイル、7,7-ジメチルノルボルニル、4-イソ

50

プロピルシクロヘキシル、2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプチル、および3-メチルシクロヘプチルからなる群より選択される。

【0076】

もう一つの態様において、X、Y、D、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR⁵は置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択される。

【0077】

もう一つの態様において、X、Y、D、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、R⁴はHであり、かつR⁵は置換および無置換アルキル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキル基からなる群より選択される。

10

【0078】

もう一つの態様において、X、Y、D、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、R⁴はHであり、かつR⁵は置換および無置換ジアルキルアミノエチル、4-エチルベンジル、3-クロロベンジル、2,4-ジクロロベンジル、3-メチルベンジル、ベンジル、4-フルオロベンジル、3-メトキシベンジル、2-クロロベンジル、およびチオフエン基からなる群より選択される。

【0079】

もう一つの態様において、X、Y、D、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR⁴およびR⁵は同じでも異なってもよく、それぞれ独立に置換および無置換アルキル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキル基からなる群より選択される。

20

【0080】

もう一つの態様において、X、Y、D、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR⁴およびR⁵は同じでも異なってもよく、それぞれ独立に置換および無置換ジアルキルアミノエチル、4-エチルベンジル、3-クロロベンジル、2,4-ジクロロベンジル、3-メチルベンジル、ベンジル、4-フルオロベンジル、3-メトキシベンジル、2-クロロベンジル、およびチオフエン基からなる群より選択される。

【0081】

もう一つの態様において、X、Y、D、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR⁴およびR⁵はそれらが結合している窒素と共に、置換または無置換ピペラジノ、モルホリノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ホモピペラジノ、またはアゼピノ基を形成する。

30

【0082】

もう一つの態様において、X、Y、D、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR⁴およびR⁵はそれらが結合している窒素と共に、一つまたは二つのアルキル基、例えば、一つまたは二つのメチル基で任意に置換されたピペラジノ基を形成する。

【0083】

本発明のもう一つの局面に従い、本発明の化合物および薬学的に許容される担体を含む組成物も提供されている。

40

【0084】

本発明のもう一つの局面に従い、MC4-Rを活性化する方法であって、それを必要とする被検者に本発明の化合物または組成物の有効量を投与する段階を含む方法も提供されている。

【0085】

本発明のもう一つの局面に従い、MC4-R仲介性疾患の治療法であって、それを必要とする被検者に本発明の化合物または組成物を投与する段階を含む方法も提供されている。

【0086】

一つの態様において、本発明の方法によって治療される疾患は、肥満、またはI型もし

50

くはII型糖尿病である。

【0087】

本発明のもう一つの局面に従い、血糖値を低下させる方法であって、それを必要とする被検者に本発明の化合物または組成物を投与する段階を含む方法も提供されている。

【0088】

様々な代替の態様において、組成物は経口、直腸内、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、または腹腔内注射によって投与される。

【0089】

本発明の他の目的、特徴および利点は、下記の詳細な説明から明らかになると思われる。しかし、当業者には本発明の精神および範囲内の様々な変更および修正がこの詳細な説明から明らかになると思われるため、詳細な説明および特定の実施例は、本発明の好ましい態様を示しているが、例示のために提供しているにすぎないことが理解されるべきである。

10

【0090】

好ましい態様の詳細な説明

本発明は、小分子メラノコルチン-4受容体 (MC4-R) アゴニストの新規なクラスに関する。これらの化合物は組成物に製剤化することができ、MC4-Rの活性化において、または肥満などのMC4-R仲介性疾患の治療において有用である。

【0091】

下記の定義を本明細書を通じて用いる。

20

【0092】

アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、およびオクチルによって例示される、1個から約8個の炭素原子を有する直鎖低級アルキル基である。アルキル基には、イソプロピル、sec-ブチル、t-ブチル、イソペンチルなどが含まれるが、これらに限定されることはない、直鎖アルキル基の分枝鎖異性体含まれる。代表的な置換アルキル基は、例えば、アミノ、チオ、アルコキシ、またはハロで一回または複数回置換されていてもよい。

【0093】

シクロアルキル基はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチル基などの環状アルキル基であるが、これらに限定されることはなく、2つまたはそれ以上の橋頭炭素原子を含んで多環（例えば、ノルボルニルまたはビスシクロ[3.1.1]ヘプチル）を形成してもよい。シクロアルキル基には前述の定義の直鎖または分枝鎖アルキル基で置換されている環（例えば、ボルニルまたは2,6,6-トリメチルビスシクロ[3.1.1]ヘプチル）も含まれる。代表的な置換シクロアルキル基は、例えば、アルキル、アルコキシ、アミノ、チオ、またはハロ基で置換されていてもよい、2,2-、2,3-、2,4-、2,5-もしくは2,6-二置換シクロヘキシル基または一、二もしくは三置換ノルボルニルもしくはシクロヘプチル基のように一置換または複数回置換されていてもよいが、これらに限定されることはない。

30

【0094】

アルケニル基は、例えば、特にビニル、プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、イソブテニル、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロヘキサジエニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、およびヘキサジエニル基によって例示される、2個から約8個の炭素原子を有し、少なくとも一つの二重結合をさらに含む、直鎖、分枝または環状低級アルキル基である。

40

【0095】

アルキニル基は、エチニル、プロピニル、およびブチニル基を含むが、これらに限定されることはない基によって例示される、2個から約8個の炭素原子を有し、少なくとも一つの三重結合をさらに含む、直鎖または分枝低級アルキル基である。

【0096】

アリール基はヘテロ原子を含まない環状芳香族炭化水素である。したがって、アリール

50

基にはフェニル、アズレン、ヘプタレン、ピフェニレン、インダセン、フルオレン、フェナントレン、トリフェニレン、ピレン、ナフタセン、クリセン、ピフェニル、アントラセニル、およびナフテニル基が含まれるが、これらに限定されることはない。「アリール基」なる句は、縮合芳香族-脂肪族環構造などの縮合環を含む基を含むが、環の構成員の一つに結合された、アルキルまたはハロ基などの他の基を有するアリール基は含まない。それよりも、トリルなどの基は置換アリール基と呼ぶ。「アリール基」なる句は、式IおよびIIの化合物の一つまたは複数の炭素原子および/または一つまたは複数の窒素原子に結合された基を含む。代表的な置換アリール基は、アミノ、アルコキシ、アルキル、またはハロ基を含むが、これらに限定されることはない基で置換されていてもよい、2-、3-、4-、5-、または6-置換フェニルまたはベンジル基のように一置換または複数回置換されていてもよいが、これらに限定されることはない。

10

【0097】

シクロアルキルアルキル基は、アルキル基の水素結合または炭素結合が前述の定義のシクロアルキル基への結合で置き換わっている、前述の定義のアルキル基である。

【0098】

アリールアルキル基は、アルキル基の水素結合または炭素結合が前述の定義のアリール基への結合で置き換わっている、前述の定義のアルキル基である。

【0099】

ヘテロシクリル基は、そのうちの一つまたは複数のN、O、およびSなどであるが、これらに限定されることはないヘテロ原子である、3個またはそれ以上の環構成要素を含む非芳香族環化合物である。「ヘテロシクリル基」なる句は、縮合芳香族および非芳香族基を含むものを含む、縮合環種を含む。しかし、この句は、環構成要素の一つに結合された、アルキル基またはハロ基などの他の基を有するヘテロシクリル基は含まない。それよりも、これらは「置換ヘテロシクリル基」と呼ぶ。ヘテロシクリル基には、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、ピロリジノ、ピペリジノおよびホモピペラジノ基が含まれるが、これらに限定されることはない。代表的な置換ヘテロシクリル基は、アミノ、アルコキシ、アルキル、またはハロ基を含むが、これらに限定されることはない基で2-置換、3-置換、4-置換、5-置換、もしくは6-置換または二置換されているモルホリノまたはピペラジノ基のように一置換または複数回置換されていてもよいが、これらに限定されることはない。

20

30

【0100】

ヘテロアリール基は、そのうちの一つまたは複数のN、O、およびSなどであるが、これらに限定されることはないヘテロ原子である、3個以上の環構成要素を含む芳香族環化合物である。ヘテロアリール基には、フラン、チオフエン、ピロール、イソピロール、ジアゾール、イミダゾール、イソイミダゾール、トリアゾール、ジチオール、オキサチオール、イソキサゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、オキサトリアゾール、ジオキサゾール、オキサチアゾール、ピラン、ジオキシン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、オキサジン、イソキサジン、オキサチアジン、アゼピン、オキセピン、チエピン、ジアゼピン、ベンゾフラン、およびイソベンゾフランなどの基が含まれるが、これらに限定されることはない。「ヘテロアリール基」なる句は縮合環化合物を含むが、この句は環構成要素の一つに結合された、アルキル基などの他の基を有するヘテロアリール基は含まない。それよりも、そのような置換を有するヘテロアリール基は「置換ヘテロアリール基」と呼ぶ。代表的な置換ヘテロアリール基は、アミノ、アルコキシ、アルキル、またはハロ基を含むが、これらに限定されることはない基で一回または複数回置換されていてもよい。

40

【0101】

ヘテロシクリルアルキル基は、アルキル基の水素結合または炭素結合が前述の定義のヘテロシクリル基への結合で置き換わっている、前述の定義のアルキル基である。

【0102】

ヘテロアリールアルキル基は、アルキル基の水素結合または炭素結合が前述の定義のヘ

50

テロアリアル基への結合で置き換わっている、前述の定義のアルキル基である。

【0103】

アミノカルボニル基は、式 $RR'NC(O)-$ の基であり、ただしRまたはR'は同じでも異なってもよく、それぞれが独立にH、または置換もしくは無置換の前述の定義のアルキル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロシクリル、もしくはヘテロアリアル基から選択される。

【0104】

一般に、「置換(されている)」とは、その中に含まれる水素原子への一つまたは複数の結合が、F、Cl、Br、およびIなどのハロゲン原子；ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリアルオキシ基、およびエステル基などの基における酸素原子；チオール基、硫化アルキル基および硫化アリアル基、スルホン基、スルホニル基、ならびにスルホキシド基などの基における硫黄原子；アミン、アミド、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アリアルアミン、アルキルアリアルアミン、ジアリアルアミン、N-オキシド、イミド、およびエナミンなどの基における窒素原子；トリアルキルシリル基、ジアルキルアリアルシリル基、アルキルジアリアルシリル基、およびトリアリアルシリル基などの基におけるケイ素原子；ならびに様々な他の基における他のヘテロ原子などであるが、これらに限定されることはない非水素または非炭素原子への結合で置き換わっている、前述の定義の基を意味する。置換アルキル基および同様に置換シクロアルキル基には、一つもしくは複数の炭素または一つもしくは複数の水素原子への一つまたは複数の結合が、カルボニル、カルボキシル、およびエステル基における酸素；イミン、オキシム、ヒドラゾン、およびニトリルにおける窒素などのヘテロ原子への結合で置き換わっている基も含まれる。

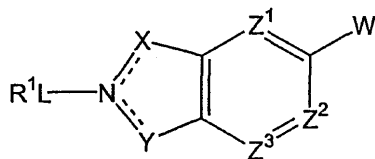
【0105】

置換シクロアルキル、置換アリアル、置換ヘテロシクリル、および置換ヘテロアリアルには、前述の定義のアルキル基で置換されていてもよい環および縮合環構造も含まれる。置換アリアルアルキル基はアリアル基、アルキル基、またはアリアルおよびアルキル基の両方の上で置換されていてもよい。

【0106】

発明は、低分子量非ペプチド小分子である、MC4-Rの強力かつ特異的アゴニストを提供する。したがって、本発明の一つの局面に従い、式Iの化合物が提供されている：

【化10】



I

(式中、

XおよびYは独立に CH_2 、N、 NR^9 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S=O$ 、 SO_2 、S、O、 $(CR^6R^7)_n$ 、 $C(=O)-(CR^6R^7)_n$ 、および $C(=S)-(CR^6R^7)_n$ からなる群より選択され；

nは1、2、または3であり；

Wは下記からなる群より選択され；

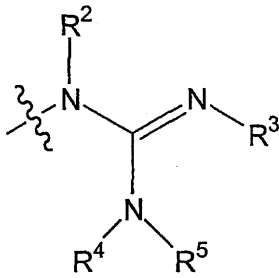
10

20

30

40

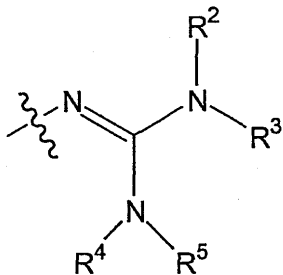
【化 1 1】



10

および

【化 1 2】



20

LはN、O、S、S=O、SO₂、C(O)、NC(O)、NC(S)、OC(O)、OC(S)、C(NR¹⁰)、C(NOR¹⁰)、および共有結合からなる群より選択され；

Z¹、Z²、およびZ³は独立にCR⁸およびNからなる群より選択され；

R¹はH、ならびに置換および無置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、およびアルキル基からなる群より選択され；

R²はH、ならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、アリール、およびアリールアルキル基からなる群より選択され；

30

R³はH、ならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択されるか、またはR²およびR³は一緒になって少なくとも二つのN原子を含む環を形成してもよく；

R⁴はH、ならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択されるか、またはR²およびR⁴は一緒になって少なくとも二つのN原子を含む環を形成してもよく；

R⁵はH、ならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択されるか、またはR⁴およびR⁵はそれらが結合している窒素と共に、置換もしくは無置換ヘテロシクリルもしくはヘテロアリール基を形成するか、またはR³およびR⁵は一緒になって少なくとも二つのN原子を含む環を形成してもよく；

40

R⁶およびR⁷は同じでも異なってもよく、それぞれ独立にH、Cl、I、F、Br、OH、NH₂、CN、NO₂、ならびに置換および無置換アルコキシ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロアリールアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、およびヘテロアリールアミノカルボニル基からなる群より選

50

択され；

R⁸は独立にH、Cl、I、F、Br、OH、NH₂、CN、NO₂、ならびに置換および無置換アルコキシ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロアリールアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、およびヘテロアリールアミノカルボニル基からなる群より選択され；かつ

R⁹およびR¹⁰は独立にH、ならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルカルボニル、およびアリールカルボニル基からなる群より選択される)。

10

【0107】

本発明によって提供される化合物には、式Iの化合物のプロドラッグ、その薬学的に許容される塩、その立体異性体、その互変異性体、その水和物、その水素化物、またはその溶媒和化合物がさらに含まれる。

【0108】

一つの態様において、XはCH₂であり、かつYはC=Oである。

【0109】

もう一つの態様において、XはC=Oであり、かつYはCH₂である。

【0110】

もう一つの態様において、XはC=Oであり、かつYはC=Oである。

20

【0111】

他の態様において、Lは共有結合であり、かつXおよびYは前述の態様のいずれかの意味を有する。

【0112】

もう一つの態様において、Z¹、Z²、およびZ³はすべてCHであり、かつX、Y、およびLは前述の態様のいずれかの意味を有する。

【0113】

もう一つの態様において、Z¹、Z²、またはZ³の少なくとも一つはNであり、かつX、Y、およびLは前述の態様のいずれかの意味を有する。

30

【0114】

もう一つの態様において、X、Y、L、Z¹、Z²、およびZ³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR¹は置換および無置換アリールアルキル、アルケニル、ヘテロアリールアルキル、およびヘテロシクリルアルキル基からなる群より選択される。

【0115】

もう一つの態様において、X、Y、L、Z¹、Z²、およびZ³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR¹は2,4-二置換フェネチルである。

【0116】

もう一つの態様において、X、Y、L、Z¹、Z²、およびZ³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR¹は2,4-ジハロフェネチル、および2,4-ジアルキルフェネチルからなる群より選択される。

40

【0117】

もう一つの態様において、X、Y、L、Z¹、Z²、およびZ³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR¹はフェネチル、2,4-ジクロロフェネチル、4-メトキシフェネチル、4-ブromoフェネチル、4-メチルフェネチル、4-クロロフェネチル、4-クロロベンジル、4-エチルフェネチル、シクロヘキセニルエチル、2-メトキシフェネチル、2-クロロフェネチル、2-フルオロフェネチル、3-メトキシフェネチル、3-フルオロフェネチル、チエニルエチル、インドリルエチル、4-ヒドロキシフェネチル、および3,4-ジメトキシフェネチルからなる群より選択される。

【0118】

50

もう一つの態様において、X、Y、L、Z¹、Z²、Z³、およびR¹は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR²はHである。

【0119】

もう一つの態様において、X、Y、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、およびR²は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR³は置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択される。

【0120】

もう一つの態様において、X、Y、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、およびR²は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR³は置換および無置換シクロアルキル、アルケニル、アルキル、およびアリール基からなる群より選択される。

10

【0121】

もう一つの態様において、X、Y、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、およびR²は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR³は置換および無置換シクロヘキシル、2-アルキルシクロヘキシル、2,2-ジアルキルシクロヘキシル、2,3-ジアルキルシクロヘキシル、2,4-ジアルキルシクロヘキシル、2,5-ジアルキルシクロヘキシル、2,6-ジアルキルシクロヘキシル、3,4-ジアルキルシクロヘキシル、3-アルキルシクロヘキシル、4-アルキルシクロヘキシル、3,3,5-トリアルキルシクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、2-アミノシクロヘキシル、3-アミノシクロヘキシル、4-アミノシクロヘキシル、2,3-ジアミノシクロヘキシル、2,4-ジアミノシクロヘキシル、3,4-ジアミノシクロヘキシル、2,5-ジアミノシクロヘキシル、2,6-ジアミノシクロヘキシル、2,2-ジアミノシクロヘキシル、2-アルコキシシクロヘキシル、3-アルコキシシクロヘキシル、4-アルコキシシクロヘキシル、2,3-ジアルコキシシクロヘキシル、2,4-ジアルコキシシクロヘキシル、3,4-ジアルコキシシクロヘキシル、2,5-ジアルコキシシクロヘキシル、2,6-ジアルコキシシクロヘキシル、2,2-ジアルコキシシクロヘキシル、2-アルキルチオシクロヘキシル、3-アルキルチオシクロヘキシル、4-アルキルチオシクロヘキシル、2,3-ジアルキルチオシクロヘキシル、2,4-ジアルキルチオシクロヘキシル、3,4-ジアルキルチオシクロヘキシル、2,5-ジアルキルチオシクロヘキシル、2,6-ジアルキルチオシクロヘキシル、2,2-ジアルキルチオシクロヘキシル、シクロペンチル、シクロヘプチル、シクロヘキセニル、イソプロピル、n-ブチル、シクロオクチル、2-アリールシクロヘキシル、2-フェニルシクロヘキシル、2-アリールアルキルシクロヘキシル、2-ベンジルシクロヘキシル、4-フェニルシクロヘキシル、アダマンチル、イソカンフェニル、カレニル、7,7-ジアルキルノルボルニル、ボルニル、ノルボルニル、およびデカリニル基からなる群より選択される。

20

30

【0122】

もう一つの態様において、X、Y、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、およびR²は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR³は置換および無置換シクロヘキシル、2-メチルシクロヘキシル、2,2-ジメチルシクロヘキシル、2,3-ジメチルシクロヘキシル、2,4-ジメチルシクロヘキシル、2,5-ジメチルシクロヘキシル、2,6-ジメチルシクロヘキシル、3,4-ジメチルシクロヘキシル、3-メチルシクロヘキシル、4-メチルシクロヘキシル、シクロヘキサ-3-エニル、3,3,5-トリメチルシクロヘキシル、4-t-ブチルシクロヘキシル、2-メチルシクロヘプチル、シクロヘキシルメチル、イソピノカンフェイル、7,7-ジメチルノルボルニル、4-イソプロピルシクロヘキシル、2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプチル、および3-メチルシクロヘプチルからなる群より選択される。

40

【0123】

もう一つの態様において、X、Y、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR⁵は置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択される。

【0124】

50

もう一つの態様において、X、Y、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、R⁴はHであり、かつR⁵は置換および無置換アルキル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキル基からなる群より選択される。

【0125】

もう一つの態様において、X、Y、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、R⁴はHであり、かつR⁵は置換および無置換ジアルキルアミノエチル、4-エチルベンジル、3-クロロベンジル、2,4-ジクロロベンジル、3-メチルベンジル、ベンジル、4-フルオロベンジル、3-メトキシベンジル、2-クロロベンジル、およびチオフェン基からなる群より選択される。

【0126】

もう一つの態様において、X、Y、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR⁴およびR⁵は同じでも異なってもよく、それぞれ独立に置換および無置換アルキル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキル基からなる群より選択される。

【0127】

もう一つの態様において、X、Y、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR⁴およびR⁵は同じでも異なってもよく、それぞれ独立に置換および無置換ジアルキルアミノエチル、4-エチルベンジル、3-クロロベンジル、2,4-ジクロロベンジル、3-メチルベンジル、ベンジル、4-フルオロベンジル、3-メトキシベンジル、2-クロロベンジル、およびチオフェン基からなる群より選択される。

【0128】

もう一つの態様において、X、Y、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR⁴およびR⁵はそれらが結合している窒素と共に、置換または無置換ピペラジノ、モルホリノ、ピロリジノ、ペリジノ、ホモピペラジノ、またはアゼピノ基を形成する。

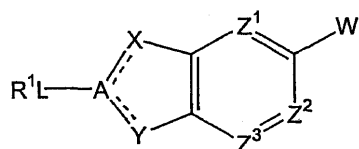
【0129】

もう一つの態様において、X、Y、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR⁴およびR⁵はそれらが結合している窒素と共に、一つまたは二つのアルキル基、例えば、一つまたは二つのメチル基で任意に置換されたピペラジノ基を形成する。

【0130】

本発明のもう一つの局面に従い、式IIの化合物も提供されている：

【化13】



II

(式中、

AはCまたはCHからなる群より選択され；

XおよびYは独立にCH₂、N、C=O、C=S、(CR⁶R⁷)_n、S=O、SO₂、O、NR⁹、S、C(=O)-(CR⁶R⁷)_n、およびC(=S)-(CR⁶R⁷)_nからなる群より選択され；

nは1、2、または3であり；

Wは下記からなる群より選択され；

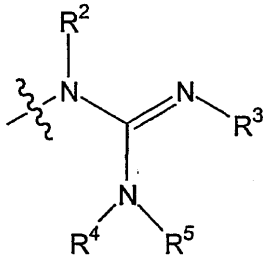
10

20

30

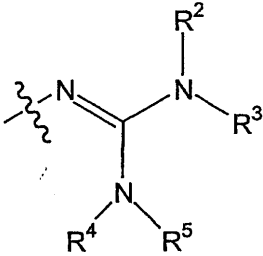
40

【化17】



および

【化15】



Z¹、Z²、およびZ³は独立にCR⁸およびNからなる群より選択され；

LはN、O、S、S=O、SO₂、C(O)、NC(O)、NC(S)、OC(O)、OC(S)、C(NR¹⁰)、C(NOR¹⁰)、および共有結合からなる群より選択され；

R¹はH、ならびに置換および無置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリーール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、およびアルキル基からなる群より選択され；

R²はH、ならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、アリーール、およびアリーールアルキル基からなる群より選択され；

R³はH、ならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択されるか、またはR²およびR³は一緒になって少なくとも二つのN原子を含む環を形成してもよく；

R⁴はH、ならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、ヘテロシクリル、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択されるか、またはR²およびR⁴は一緒になって少なくとも二つのN原子を含む環を形成してもよく；

R⁵はH、ならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、ヘテロシクリル、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択されるか、またはR⁴およびR⁵はそれらが結合している窒素と共に、置換もしくは無置換ヘテロシクリルもしくはヘテロアリーール基を形成するか、またはR³およびR⁵は一緒になって少なくとも二つのN原子を含む環を形成してもよく；

R⁶およびR⁷は同じでも異なってもよく、それぞれ独立にH、Cl、I、F、Br、OH、NH₂、CN、NO₂、ならびに置換および無置換アルコキシ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロアリーールアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、アリーールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、およびヘテロアリーールアミノカルボニル基からなる群より選択され；

R⁸は独立にH、Cl、I、F、Br、OH、NH₂、CN、NO₂、ならびに置換および無置換アルコキシ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、

10

20

30

40

50

シクロアルキル、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロアリールアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、およびヘテロアリールアミノカルボニル基からなる群より選択され；かつ

R⁹およびR¹⁰は独立にH、ならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルカルボニル、およびアリールカルボニル基からなる群より選択される)。

【0131】

本発明によって提供される化合物には、式IIの化合物のプロドラッグ、その薬学的に許容される塩、その立体異性体、その互変異性体、その水和物、その水素化物、またはその溶媒和化合物がさらに含まれる。

10

【0132】

一つの態様において、XはNであり、YはNHであり、AはCであり、かつXとAとの間の結合は二重結合である。

【0133】

もう一つの態様において、XはNHであり、YはNであり、AはCであり、かつYとAとの間の結合は二重結合である。

【0134】

もう一つの態様において、AはCであり、かつAとXまたはAとYいずれかの間の結合は二重結合である。

20

【0135】

もう一つの態様において、X、Y、およびAは前述の態様のいずれかの意味を有し、かつLは共有結合である。

【0136】

もう一つの態様において、X、Y、A、およびLは前述の態様のいずれかの意味を有し、かつZ¹、Z²、およびZ³はすべてCHである。

【0137】

もう一つの態様において、X、Y、A、およびLは前述の態様のいずれかの意味を有し、かつZ¹、Z²、またはZ³の少なくとも一つはNである。

30

【0138】

もう一つの態様において、X、Y、A、L、Z¹、Z²、およびZ³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR¹は置換および無置換アリールアルキル、アルケニル、ヘテロアリールアルキル、およびヘテロシクリルアルキル基からなる群より選択される。

【0139】

もう一つの態様において、X、Y、A、L、Z¹、Z²、およびZ³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR¹は2,4-二置換フェネチルである。

【0140】

もう一つの態様において、X、Y、A、L、Z¹、Z²、およびZ³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR¹は2,4-ジハロフェネチル、および2,4-ジアルキルフェネチルからなる群より選択される。

40

【0141】

もう一つの態様において、X、Y、A、L、Z¹、Z²、およびZ³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR¹はフェネチル、2,4-ジクロロフェネチル、4-メトキシフェネチル、4-ブromoフェネチル、4-メチルフェネチル、4-クロロフェネチル、4-クロロベンジル、4-エチルフェネチル、シクロヘキセニルエチル、2-メトキシフェネチル、2-クロロフェネチル、2-フルオロフェネチル、3-メトキシフェネチル、3-フルオロフェネチル、チエニルエチル、インドリルエチル、4-ヒドロキシフェネチル、および3,4-ジメトキシフェネチルからなる群より選択される。

【0142】

50

もう一つの態様において、X、Y、A、L、Z¹、Z²、Z³、およびR¹は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR²はHである。

【0143】

もう一つの態様において、X、Y、A、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、およびR²は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR³は置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択される。

【0144】

もう一つの態様において、X、Y、A、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、およびR²は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR³は置換および無置換シクロアルキル、アルケニル、アルキル、およびアリール基からなる群より選択される。

10

【0145】

もう一つの態様において、X、Y、A、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、およびR²は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR³は置換および無置換シクロヘキシル、2-アルキルシクロヘキシル、2,2-ジアルキルシクロヘキシル、2,3-ジアルキルシクロヘキシル、2,4-ジアルキルシクロヘキシル、2,5-ジアルキルシクロヘキシル、2,6-ジアルキルシクロヘキシル、3,4-ジアルキルシクロヘキシル、3-アルキルシクロヘキシル、4-アルキルシクロヘキシル、3,3,5-トリアルキルシクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、2-アミノシクロヘキシル、3-アミノシクロヘキシル、4-アミノシクロヘキシル、2,3-ジアミノシクロヘキシル、2,4-ジアミノシクロヘキシル、3,4-ジアミノシクロヘキシル、2,5-ジアミノシクロヘキシル、2,6-ジアミノシクロヘキシル、2,2-ジアミノシクロヘキシル、2-アルコキシシクロヘキシル、3-アルコキシシクロヘキシル、4-アルコキシシクロヘキシル、2,3-ジアルコキシシクロヘキシル、2,4-ジアルコキシシクロヘキシル、3,4-ジアルコキシシクロヘキシル、2,5-ジアルコキシシクロヘキシル、2,6-ジアルコキシシクロヘキシル、2,2-ジアルコキシシクロヘキシル、2-アルキルチオシクロヘキシル、3-アルキルチオシクロヘキシル、4-アルキルチオシクロヘキシル、2,3-ジアルキルチオシクロヘキシル、2,4-ジアルキルチオシクロヘキシル、3,4-ジアルキルチオシクロヘキシル、2,5-ジアルキルチオシクロヘキシル、2,6-ジアルキルチオシクロヘキシル、2,2-ジアルキルチオシクロヘキシル、シクロペンチル、シクロヘプチル、シクロヘキセニル、イソプロピル、n-ブチル、シクロオクチル、2-アリー

20

30

【0146】

もう一つの態様において、X、Y、A、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、およびR²は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR³は置換および無置換シクロヘキシル、2-メチルシクロヘキシル、2,2-ジメチルシクロヘキシル、2,3-ジメチルシクロヘキシル、2,4-ジメチルシクロヘキシル、2,5-ジメチルシクロヘキシル、2,6-ジメチルシクロヘキシル、3,4-ジメチルシクロヘキシル、3-メチルシクロヘキシル、4-メチルシクロヘキシル、シクロヘキサ-3-エニル、3,3,5-トリメチルシクロヘキシル、4-t-ブチルシクロヘキシル、2-メチルシクロヘプチル、シクロヘキシルメチル、イソピノカンフェイル、7,7-ジメチルノルボルニル、4-イソプロピルシクロヘキシル、2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプチル、および3-メチルシクロヘプチルからなる群より選択される。

40

【0147】

もう一つの態様において、X、Y、A、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR⁵は置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択される。

【0148】

50

もう一つの態様において、X、Y、A、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、R⁴はHであり、かつR⁵は置換および無置換アルキル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキル基からなる群より選択される。

【0149】

もう一つの態様において、X、Y、A、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、R⁴はHであり、かつR⁵は置換および無置換ジアルキルアミノエチル、4-エチルベンジル、3-クロロベンジル、2,4-ジクロロベンジル、3-メチルベンジル、ベンジル、4-フルオロベンジル、3-メトキシベンジル、2-クロロベンジル、およびチオフェン基からなる群より選択される。

【0150】

もう一つの態様において、X、Y、A、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR⁴およびR⁵は同じでも異なってもよく、それぞれ独立に置換および無置換アルキル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキル基からなる群より選択される。

【0151】

もう一つの態様において、X、Y、A、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR⁴およびR⁵は同じでも異なってもよく、それぞれ独立に置換および無置換ジアルキルアミノエチル、4-エチルベンジル、3-クロロベンジル、2,4-ジクロロベンジル、3-メチルベンジル、ベンジル、4-フルオロベンジル、3-メトキシベンジル、2-クロロベンジル、およびチオフェン基からなる群より選択される。

【0152】

もう一つの態様において、X、Y、A、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR⁴およびR⁵はそれらが結合している窒素と共に、置換または無置換ピペラジノ、モルホリノ、ピロリジノ、ペリリジノ、ホモピペラジノ、またはアゼピノ基を形成する。

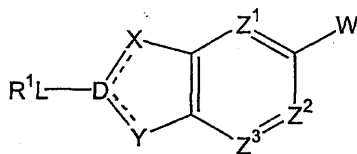
【0153】

もう一つの態様において、X、Y、A、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR⁴およびR⁵はそれらが結合している窒素と共に、一つまたは二つのアルキル基、例えば、一つまたは二つのメチル基で任意に置換されたピペラジノ基を形成する。

【0154】

本発明のもう一つの局面に従い、式IIIの化合物も提供されている：

【化16】



III

(式中、

XおよびYは独立にCH₂、N、C=O、NR⁹、C=S、S=O、SO₂、O、S、(CR⁶R⁷)_n、C(=O)-(CR⁶R⁷)_n、およびC(=S)-(CR⁶R⁷)_nからなる群より選択され；

DはN、およびCからなる群より選択され；

XがNである場合、YはNではないがNHであってもよく；

YがNである場合、XはNではないがNHであってもよく；

XがCH₂である場合、YはCH₂ではなく；

YがCH₂である場合、XはCH₂ではなく；

XがNHである場合、YはNHではなく；

10

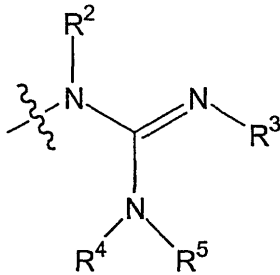
20

30

40

50

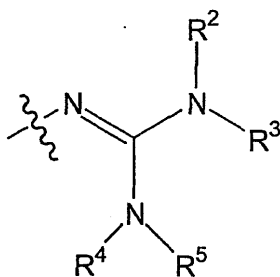
YがNHである場合、XはNHではなく；
 LはN、O、S、S=O、SO₂、C(O)、NC(O)、NC(S)、OC(O)、OC(S)、C(NR¹⁰)、C(NOR¹⁰)、および共有結合からなる群より選択され；
 Wは下記からなる群より選択され；
 【化17】



10

および

【化18】



20

Z¹、Z²、およびZ³は独立にCR⁸およびNからなる群より選択され；
 R¹はH、ならびに置換および無置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、およびアルキル基からなる群より選択され；
 R²はH、ならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、アリール、およびアリールアルキル基からなる群より選択され；
 R³はH、ならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択されるか、またはR²およびR³は一緒になって少なくとも二つのN原子を含む環を形成してもよく；
 R⁴はH、ならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択されるか、またはR²およびR⁴は一緒になって少なくとも二つのN原子を含む環を形成してもよく；
 R⁵はH、ならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択されるか、またはR⁴およびR⁵はそれらが結合している窒素と共に、置換もしくは無置換ヘテロシクリルもしくはヘテロアリール基を形成するか、またはR³およびR⁵は一緒になって少なくとも二つのN原子を含む環を形成してもよく；
 R⁶およびR⁷は同じでも異なってもよく、それぞれ独立にH、Cl、I、F、Br、OH、NH₂、CN、NO₂、ならびに置換および無置換アルコキシ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロアリールアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルア

30

40

50

ミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、およびヘテロアリールアミノカルボニル基からなる群より選択され；

R⁸は独立にH、Cl、I、F、Br、OH、NH₂、CN、NO₂、ならびに置換および無置換アルコキシ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロアリールアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、およびヘテロアリールアミノカルボニル基からなる群より選択され；かつ

R⁹およびR¹⁰は独立にH、ならびに置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルカルボニル、およびアリールカルボニル基からなる群より選択される)。

【0155】

本発明によって提供される化合物には、式IIIの化合物のプロドラッグ、その薬学的に許容される塩、その立体異性体、その互変異性体、その水和物、その水素化物、またはその溶媒和化合物がさらに含まれる。

【0156】

一つの態様において、XはCH₂であり、YはC=Oであり、かつDはNである。

【0157】

もう一つの態様において、XはC=Oであり、YはCH₂であり、かつDはNである。

【0158】

もう一つの態様において、XはC=Oであり、YはC=Oであり、かつDはNである。

【0159】

もう一つの態様において、XはNであり、YはNHであり、DはCであり、かつXとDとの間の結合は二重結合である。

【0160】

もう一つの態様において、XはNHであり、YはNであり、DはCであり、かつYとDとの間の結合は二重結合である。

【0161】

もう一つの態様において、X、Y、およびDは前述の態様のいずれかの意味を有し、かつLは共有結合である。

【0162】

もう一つの態様において、X、Y、D、およびLは前述の態様のいずれかの意味を有し、かつZ¹、Z²、およびZ³はすべてCHである。

【0163】

もう一つの態様において、X、Y、D、およびLは前述の態様のいずれかの意味を有し、かつZ¹、Z²、またはZ³の少なくとも一つはNである。

【0164】

もう一つの態様において、X、Y、D、L、Z¹、Z²、およびZ³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR¹は置換および無置換アリールアルキル、アルケニル、ヘテロアリールアルキル、およびヘテロシクリルアルキル基からなる群より選択される。

【0165】

もう一つの態様において、X、Y、D、L、Z¹、Z²、およびZ³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR¹は2,4-二置換フェネチルである。

【0166】

もう一つの態様において、X、Y、D、L、Z¹、Z²、およびZ³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR¹は2,4-ジハロフェネチル、および2,4-ジアルキルフェネチルからなる群より選択される。

【0167】

10

20

30

40

50

もう一つの態様において、X、Y、D、L、Z¹、Z²、およびZ³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR¹はフェネチル、2,4-ジクロロフェネチル、4-メトキシフェネチル、4-ブromoフェネチル、4-メチルフェネチル、4-クロロフェネチル、4-クロロベンジル、4-エチルフェネチル、シクロヘキセニルエチル、2-メトキシフェネチル、2-クロロフェネチル、2-フルオロフェネチル、3-メトキシフェネチル、3-フルオロフェネチル、チエニルエチル、インドリルエチル、4-ヒドロキシフェネチル、および3,4-ジメトキシフェネチルからなる群より選択される。

【0168】

もう一つの態様において、X、Y、D、L、Z¹、Z²、Z³、およびR¹は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR²はHである。

10

【0169】

もう一つの態様において、X、Y、D、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、およびR²は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR³は置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択される。

【0170】

もう一つの態様において、X、Y、D、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、およびR²は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR³は置換および無置換シクロアルキル、アルケニル、アルキル、およびアリール基からなる群より選択される。

20

【0171】

もう一つの態様において、X、Y、D、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、およびR²は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR³は置換および無置換シクロヘキシル、2-アルキルシクロヘキシル、2,2-ジアルキルシクロヘキシル、2,3-ジアルキルシクロヘキシル、2,4-ジアルキルシクロヘキシル、2,5-ジアルキルシクロヘキシル、2,6-ジアルキルシクロヘキシル、3,4-ジアルキルシクロヘキシル、3-アルキルシクロヘキシル、4-アルキルシクロヘキシル、3,3,5-トリアルキルシクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、2-アミノシクロヘキシル、3-アミノシクロヘキシル、4-アミノシクロヘキシル、2,3-ジアミノシクロヘキシル、2,4-ジアミノシクロヘキシル、3,4-ジアミノシクロヘキシル、2,5-ジアミノシクロヘキシル、2,6-ジアミノシクロヘキシル、2,2-ジアミノシクロヘキシル、2-アルコキシシクロヘキシル、3-アルコキシシクロヘキシル、4-アルコキシシクロヘキシル、2,3-ジアルコキシシクロヘキシル、2,4-ジアルコキシシクロヘキシル、3,4-ジアルコキシシクロヘキシル、2,5-ジアルコキシシクロヘキシル、2,6-ジアルコキシシクロヘキシル、2,2-ジアルコキシシクロヘキシル、2-アルキルチオシクロヘキシル、3-アルキルチオシクロヘキシル、4-アルキルチオシクロヘキシル、2,3-ジアルキルチオシクロヘキシル、2,4-ジアルキルチオシクロヘキシル、3,4-ジアルキルチオシクロヘキシル、2,5-ジアルキルチオシクロヘキシル、2,6-ジアルキルチオシクロヘキシル、2,2-ジアルキルチオシクロヘキシル、シクロペンチル、シクロヘプチル、シクロヘキセニル、イソプロピル、n-ブチル、シクロオクチル、2-アリールシクロヘキシル、2-フェニルシクロヘキシル、2-アリールアルキルシクロヘキシル、2-ベンジルシクロヘキシル、4-フェニルシクロヘキシル、アダマンチル、イソカンフェニル、カレニル、7,7-ジアルキルノルボルニル、ボルニル、ノルボルニル、およびデカリニル基からなる群より選択される。

30

40

【0172】

もう一つの態様において、X、Y、D、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、およびR²は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR³は置換および無置換シクロヘキシル、2-メチルシクロヘキシル、2,2-ジメチルシクロヘキシル、2,3-ジメチルシクロヘキシル、2,4-ジメチルシクロヘキシル、2,5-ジメチルシクロヘキシル、2,6-ジメチルシクロヘキシル、3,4-ジメチルシクロヘキシル、3-メチルシクロヘキシル、4-メチルシクロヘキシル、シクロヘキサ-3-エニル、3,3,5-トリメチルシクロヘキシル、4-t-ブチルシクロヘキシル、2-メチルシクロヘプチル、シクロヘキシルメチル、イソピノカンフェイル、7,7-ジメチルノルボルニル、4-イソ

50

プロピルシクロヘキシル、2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプチル、および3-メチルシクロヘプチルからなる群より選択される。

【0173】

もう一つの態様において、X、Y、D、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR⁵は置換および無置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびシクロアルキルアルキル基からなる群より選択される。

【0174】

もう一つの態様において、X、Y、D、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、R⁴はHであり、かつR⁵は置換および無置換アルキル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキル基からなる群より選択される。

10

【0175】

もう一つの態様において、X、Y、D、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、R⁴はHであり、かつR⁵は置換および無置換ジアルキルアミノエチル、4-エチルベンジル、3-クロロベンジル、2,4-ジクロロベンジル、3-メチルベンジル、ベンジル、4-フルオロベンジル、3-メトキシベンジル、2-クロロベンジル、およびチオフェン基からなる群より選択される。

【0176】

もう一つの態様において、X、Y、D、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR⁴およびR⁵は同じでも異なってもよく、それぞれ独立に置換および無置換アルキル、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキル基からなる群より選択される。

20

【0177】

もう一つの態様において、X、Y、D、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR⁴およびR⁵は同じでも異なってもよく、それぞれ独立に置換および無置換ジアルキルアミノエチル、4-エチルベンジル、3-クロロベンジル、2,4-ジクロロベンジル、3-メチルベンジル、ベンジル、4-フルオロベンジル、3-メトキシベンジル、2-クロロベンジル、およびチオフェン基からなる群より選択される。

【0178】

もう一つの態様において、X、Y、D、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR⁴およびR⁵はそれらが結合している窒素と共に、置換または無置換ピペラジノ、モルホリノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ホモピペラジノ、またはアゼピノ基を形成する。

30

【0179】

もう一つの態様において、X、Y、D、L、Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、およびR³は前述の態様のいずれかの意味を有し、かつR⁴およびR⁵はそれらが結合している窒素と共に、一つまたは二つのアルキル基、例えば、一つまたは二つのメチル基で任意に置換されたピペラジノ基を形成する。

【0180】

本発明のもう一つの局面に従い、本発明の化合物および薬学的に許容される担体を含む組成物も提供されている。

40

【0181】

本発明のもう一つの局面に従い、MC4-Rを活性化する方法であって、それを必要とする被検者に本発明の化合物または組成物の有効量を投与する段階を含む方法も提供されている。

【0182】

本発明のもう一つの局面に従い、MC4-R仲介性疾患の治療法であって、それを必要とする被検者に本発明の化合物または組成物を投与する段階を含む方法も提供されている。

【0183】

一つの態様において、本発明の方法によって治療される疾患は、肥満、またはI型もし

50

くはII型糖尿病である。

【0184】

本発明のもう一つの局面に従い、血糖値を低下させる方法であって、それを必要とする被検者に本発明の化合物または組成物を投与する段階を含む方法も提供されている。

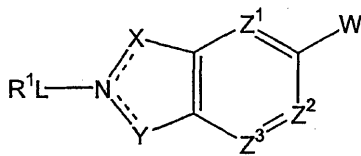
【0185】

様々な代替的な態様において、組成物は経口、直腸内、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、または腹腔内注射によって投与される。

【0186】

変量「 $(CR^6R^7)_n$ 」、 $C(=O)-(CR^6R^7)_n$ 、および $C(=S)-(CR^6R^7)_n$ は式I、II、およびIIIの化合物におけるXおよびYに関して用いられ、式中、nは1、2、または3の値を有する。変量「 $(CR^6R^7)_n$ 」は式I、II、およびIIIの化合物で同じ意味を有する。同じことが変量「 $C(=O)-(CR^6R^7)_n$ 」および「 $C(=S)-(CR^6R^7)_n$ 」に関するも当てはまる。式Iの化合物を用いてこれらの変量の意味するところを例示する。下記の式Iの化合物において、

【化19】



I

前述のとおり、XおよびYは独立に CH_2 、N、NH、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S=O$ 、 SO_2 、O、 $(CR^6R^7)_n$ 、 $C(=O)-(CR^6R^7)_n$ 、および $C(=S)-(CR^6R^7)_n$ からなる群より選択され；かつnは1、2、または3である。変量「 $(CR^6R^7)_n$ 」は、Xおよび/またはYが炭素が R^6 および R^7 基を有している1、2、または3炭素鎖でありうることを示している。したがって、Xが3炭素鎖（n=3）であり、かつYが1炭素鎖である場合、X、YおよびNを有する環は7員を含むことになる。n=3で、XまたはYが「 $(CR^6R^7)_n$ 」基である場合、3炭素鎖は各炭素が同じ R^6 および R^7 置換基を有するように置換されていてもよいが、これは必要条件ではないことに留意すべきである。例えば、 R^6 および R^7 がHおよびClでありうる場合、Xは $CH_2CH(Cl)C(Cl)_2$ でありうる。したがって、本明細書において用いられる命名法は、 $-CH(Cl)-CH(Cl)-CH(Cl)-$ などのX基でn=3の場合のように、各炭素が全く同じ置換基を有していると限定することを意図するものではない。同じことが変量「 $C(=O)-(CR^6R^7)_n$ 」および「 $C(=S)-(CR^6R^7)_n$ 」に関するも当てはまる。変量「 $C(=O)-(CR^6R^7)_n$ 」および「 $C(=S)-(CR^6R^7)_n$ 」に関して、n=1、2、または3であるため、Xおよび/またはYは2個から4個の炭素原子を含んでいてもよく、これらの種の $C=O$ および $C=S$ 基は1個の炭素原子を含む。変量「 $C(=O)-(CR^6R^7)_n$ 」および「 $C(=S)-(CR^6R^7)_n$ 」に関して、基のいずれの末端がX、Y、およびNを含む環のN原子に結合していてもよい。したがって、 $C(=O)-(CR^6R^7)_n$ 基のカルボニル炭素が環のNに直接結合した炭素であってもよいが、 CR^6R^7 の炭素の一つが代わりに環のN原子に結合してもよい。しかし、好ましくは、環のN原子に結合しているのはそのような基の $C=O$ および $C=S$ 炭素である。

【0187】

前述のとおり、いくつかの態様において、Lは共有結合であってもよい。Lが共有結合である態様において、 R^1 基は式Iの化合物においてXおよびYを含む環のNに直接結合しているか、または式IIおよびIIIの化合物においてXおよびYを含む環のそれぞれAもしくはDに直接結合している。

【0188】

薬学的に許容される塩には、無機塩基、有機塩基、無機酸、有機酸、または塩基性もしくは酸性アミノ酸との塩が含まれる。無機塩基の塩として、本発明は、例えば、ナトリウムもしくはカリウムなどのアルカリ金属、カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属またはアルミニウム、ならびにアンモニアを含む。有機塩基の塩として、本発明は、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールア

ミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンを含む。無機酸の塩として、本発明は、例えば、塩酸、ヒドロホウ酸、硝酸、硫酸、およびリン酸を含む。有機酸の塩として、本発明は、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、およびp-トルエンスルホン酸を含む。塩基性アミノ酸の塩として、本発明は、例えば、アルギニン、リシンおよびオルニチンを含む。酸性アミノ酸には、例えば、アスパラギン酸およびグルタミン酸が含まれる。

【0189】

本発明の状況において用いられるプロドラッグには、加水分解などの酵素処理または非酵素処理によりインビボでの代謝性生体内変換を受けて本発明の化合物を生成する、本発明の化合物の誘導体が含まれる。プロドラッグは、例えば、溶解性、融点、安定性および関連する物理化学的性質、吸収、薬物動態ならびに他の送達関連の性質などの薬学的または生物学的性質を改善するために用いることができる。

10

【0190】

本発明は、本発明の化合物の互変異性体も含む。例えば、本発明は式I、II、およびIIIのすべての互変異性体も含む。

【0191】

したがって、本発明は、これらの互変異性体のプロドラッグ、薬学的に許容される塩、立体異性体、水和物、水素化物、または溶媒和化合物も含む。

【0192】

本発明の化合物は一つまたは複数の立体異性体として存在することもできる。様々な立体異性体には、鏡像異性体、ジアステレオマー、アトロプ異性体および幾何異性体が含まれる。一つの立体異性体が他の一つもしくは複数の立体異性体に比べて、または他の一つもしくは複数の立体異性体から分離されたとき、より活性であり、かつ/または有益な効果を示す場合もある。しかし、前記立体異性体を分離すること、および/または選択的に調製することは、十分に当業者の技術範囲内である。したがって、本発明の「立体異性体」は必然的に、立体異性体の混合物、個々の立体異性体、または光学活性体を含む。

20

【0193】

本発明は、様々な障害を治療または改善するための、本発明の一つもしくは複数の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体を、薬学的に許容される担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合することによって調製することができる組成物も提供する。そのような障害の例には、肥満、勃起障害、心血管障害、ニューロン損傷または障害、炎症、発熱、認知障害、性行動障害が含まれるが、これらに限定されることはない。治療上有効な用量とは、障害の症状の改善を得るのに十分な、本発明の一つまたは複数の化合物の量をさらに意味する。本発明の薬学的組成物は、特に通常の造粒、混合、溶解、カプセル化、凍結乾燥、乳化または研和工程などの、当技術分野において公知の方法によって製造することができる。組成物は、例えば、顆粒剤、散剤、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、坐剤、注射剤、乳剤、エリキシル剤、懸濁剤または液剤の形態であってもよい。本発明の組成物は様々な投与経路、例えば、経口投与、経粘膜投与、直腸内投与、または皮下投与ならびにくも膜下腔内、静脈内、筋肉内、腹腔内、鼻腔内、眼内または脳室内注射による経路のために製剤化することができる。本発明の一つまたは複数の化合物は、徐放性製剤としての注射などの、全身ではなく局所様式で投与することもできる。下記の剤形は例示のために示すもので、本発明を制限すると解釈されるべきではない。

30

40

【0194】

経口、口腔内、および舌下投与のために、散剤、懸濁剤、顆粒剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、ゲルキャップ、およびカプレットが固体剤形として許容される。これらは、例えば、本発明の一つもしくは複数の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体を、デンプンまたは他の添加物などの少なくとも一つの添加物または賦形剤と混合することによって調製することができる。適当な添加物または賦形剤は、シヨ糖、乳糖、セルロース糖、マンニトール、マルチトール、デキストラン、ソルビトール、デンプン、寒

50

天、アルギン酸塩、キチン、キトサン、ペクチン、トラガカントガム、アラビアゴム、ゼラチン、コラーゲン、カゼイン、アルブミン、合成もしくは半合成ポリマーもしくはグリセリド、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、および/またはポリビニルピロリドンである。選択的に、経口剤形は投与を助けるための、不活性希釈剤、またはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、またはパラベンもしくはソルビン酸などの保存剤、またはアスコルビン酸、トコフェロールもしくはシステインなどの抗酸化剤、崩壊剤、結合剤、増粘剤、緩衝剤、甘味料、調味剤または着香剤などの他の成分を含むこともできる。加えて、識別のために染料または色素を加えてもよい。錠剤および丸剤は、当技術分野において公知の適当なコーティング材料でさらに処理してもよい。

【0195】

経口投与のための液体剤形は、薬学的に許容される乳剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、スラリーおよび液剤の形態であってもよく、水などの不活性希釈剤を含んでいてもよい。製剤は、油、水、アルコール、およびこれらの組み合わせなどであるが、これらに限定されることはない、無菌の液体を用いて、懸濁液または溶液として調製することができる。薬学的に適当な界面活性剤、懸濁化剤、乳化剤を、経口または非経口投与のために加えることができる。

【0196】

前述のとおり、懸濁剤は油を含むことができる。そのような油には、落花生油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油およびオリーブ油が含まれるが、これらに限定されることはない。懸濁調製物は、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、脂肪酸グリセリドおよびアセチル化脂肪酸グリセリドなどの脂肪酸のエステルも含むことができる。懸濁製剤は、エタノール、イソプロピルアルコール、ヘキサデシルアルコール、グリセロールおよびプロピレングリコールなどのアルコールを含むこともできるが、これらに限定されることはない。ポリ(エチレングリコール)、鉱油およびワセリンなどの石油炭化水素などであるが、これらに限定されることはないエーテル；ならびに水も、懸濁剤において用いることができる。

【0197】

鼻腔内投与のために、製剤は適当な溶媒、ならびに安定化剤、抗菌剤、抗酸化剤、pH調節剤、界面活性剤、バイオアベイラビリティ調節剤およびこれらの組み合わせなどであるが、これらに限定されることはない他の化合物を任意に含む、噴霧剤またはエアロゾルであってもよい。エアロゾル製剤のための噴射剤は、圧縮空気、窒素、二酸化炭素、または炭化水素の低沸点溶媒を含むことができる。本発明の一つまたは複数の化合物は、ネブライザーなどからエアロゾル噴霧提示の形で、都合よく送達される。

【0198】

注射用剤形は一般に、適当な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて調製することができる水性懸濁液または油性懸濁液を含む。注射用剤形は溶媒または希釈剤とともに調製される溶液相または懸濁液の形態であってもよい。許容される溶媒または溶剤には滅菌水、リンゲル液、または等張食塩水溶液が含まれる。または、滅菌油を溶媒または懸濁化剤として用いることもできる。好ましくは、油または脂肪酸は非揮発性であり、天然または合成油、脂肪酸、モノ、ジまたはトリグリセリドを含む。

【0199】

注射のために、製剤は前述の適当な溶液による再構成に適した粉末であってもよい。これらの例には、凍結乾燥、回転乾燥、または噴霧乾燥された粉末、アモルファス粉末、顆粒、沈殿物、または微粒子が含まれるが、これらに限定されることはない。注射のために、製剤は安定化剤、pH調節剤、界面活性剤、生物学的利用能調節剤およびこれらの組み合わせを選択的に含むことができる。化合物は、ボーラス注射または連続注入などの注射による非経口投与のために製剤化することもできる。注射用単位用量剤形はアンプルまたは複数回用量容器入りであってもよい。

【0200】

直腸内投与のために、製剤は腸管、S字結腸および/または直腸における化合物放出の

10

20

30

40

50

ための坐剤、軟膏、浣腸剤、錠剤またはクリーム形態であってもよい。直腸坐剤は、本発明の一つもしくは複数の化合物、または化合物の薬学的に許容される塩または互変異性体を、通常の保存温度では固相で存在し、直腸などの体内で薬物を放出するのに適した温度では液相で存在する、許容される溶剤、例えばカカオ脂またはポリエチレングリコールと混合することによって調製される。油を軟ゼラチン型の製剤および坐剤の調製において用いることもできる。水、食塩水、水性デキストロースおよび関連する糖溶液、ならびにグリセロールを懸濁剤の調製において用いることができ、これは同時にペクチン、カルボマー、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースまたはカルボキシメチルセルロースなどの懸濁剤、ならびに緩衝剤および保存剤も含むことができる。

【0201】

前述の代表的剤形に加えて、薬学的に許容される賦形剤および担体が当業者には一般に知られており、したがって本発明に含まれる。そのような賦形剤および担体は、例えば「レミントンの製薬科学 (Remingtons Pharmaceutical Science)」Merck Pub. Co.、ニュージャーザー (1991) に記載されており、これは参照として本明細書に組み込まれる。

【0202】

本発明の製剤は、下記のとおり短期作用、即時放出、長期作用、および持続放出型であるようにデザインすることができる。したがって、製剤は制御放出または緩徐放出のために製剤化することもできる。

【0203】

本発明の組成物は、例えばミセルもしくはリポソーム、またはいくつかの他の封入型を含むこともでき、または長期保存および/または送達効果を提供するために持続放出型で投与することもできる。したがって、製剤はペレットまたはシリンダーに圧縮し、筋肉内または皮下にデポー注射として、またはステントなどの挿入物として埋め込むこともできる。そのような挿入物はシリコンおよび生分解性ポリマーなどの公知の不活性材料を用いることができる。

【0204】

治療のための有効用量とは、症状の改善をもたらす化合物の量を意味する。具体的用量は疾患の状態、被検者の年齢、体重、全身健康状態、性別、食事、投与間隔、投与経路、排出速度、および薬物の組み合わせに応じて調節することができる。有効量を含む前述のいずれの剤形も、十分に日常の実験の範囲内であり、したがって十分に本発明の範囲内である。治療のための有効用量は、投与経路および剤形に応じて変動しうる。本発明の好ましい一つまたは複数の化合物は、高い治療指数を示す製剤である。治療指数は毒性および治療効果の間の用量比であり、LD₅₀およびED₅₀の間の比として表すことができる。LD₅₀は集団の50%が死に至る量であり、ED₅₀は集団の50%で治療効果を示す用量である。LD₅₀およびED₅₀は、動物の培養細胞または実験動物における標準の薬学的方法によって決定される。

【0205】

本発明は、ヒトまたはヒト以外の動物においてMC4-R活性を増強する方法も提供する。この方法は、本発明の化合物または組成物の有効量を前記哺乳動物またはヒト以外の動物に投与する段階を含む。本発明の化合物の有効量には、例えば、下記の例示的実施例に記載されるアッセイ法、または生化学経路におけるシグナル伝達を、G蛋白質結合受容体の活性化を通じて、例えば対照モデルに比べてのcAMPレベルの上昇を測定することにより検出する、当業者には公知の他のアッセイ法によって検出可能な、MC4-Rを活性化する量が含まれる。したがって、「活性化する」とは、化合物が検出可能なシグナルを開始する能力を意味する。有効量には、MC4-Rを活性化することによって治療可能なMC4-R障害の症状を軽減する量も含まれる。

【0206】

提供される方法によって治療することができるMC4-R障害、またはMC4-R媒介性疾患には、MC4-Rが関与する、またはMC4-Rの阻害が障害もしくは疾患状態において欠損している生化学経路を強化する、任意の生物学的障害または疾患が含まれる。そのような疾患の例は

10

20

30

40

50

、肥満、勃起障害、心血管障害、ニューロン損傷または障害、炎症、発熱、認知障害、および性行動障害である。好ましい態様において、本発明はエネルギー摂取および体重を減少させ；血清中インスリンおよびグルコースレベルを低下させ；インスリン抵抗性を軽減し；かつ遊離脂肪酸の血清レベルを低下させるために有効な、化合物、組成物、および方法を提供する。したがって、本発明は肥満またはII型糖尿病に関連する障害または疾患を治療する際に特に有効である。

【0207】

したがって、本発明の状況における「治療する」とは、障害もしくは疾患に関連する症状の軽減、またはそれらの症状の進行もしくは悪化の停止、または障害もしくは疾患の防止もしくは予防を意味する。例えば、肥満の状況において、治療成功は、体重の減少により測定した、症状の軽減もしくは疾患の進行の停止、または食物もしくはエネルギー摂取量の減少を含む場合がある。同様に、I型またはII型糖尿病の治療成功は、例えば、インスリン過剰血症または高血糖症患者における血清中グルコースまたはインスリンレベルの低下により測定した、症状の軽減または疾患の進行の停止を含むと考えられる。

【0208】

化合物の調製

記載の特定の合成変換段階の多くは当業者には公知で、その方法はMarchの「Advanced Organic Chemistry 第3版」(Wiley, 1985)、CareyおよびSundbergのAdvanced Organic Chemistry A and B 第3版(Plenum Press, 1992)、およびVogelの「Textbook of Practical Organic Chemistry 第5版」(Longman, 1989)などの一般的教科書に記載または引用されている。合成変換においては、シリカゲルクロマトグラフィ、結晶化、および蒸留などの様々な精製技術が暗に示されている。これらの段階は、反応生成物の混合物から所望の生成物、位置異性体、鏡像異性体、またはジアステレオマーを単離するために必要となることもある。多段階合成は、化学的純度または収率に関して、それ以外に満足に解決できない化学および位置選択性の問題に取り組むための保護基の使用を含んでいてもよい。

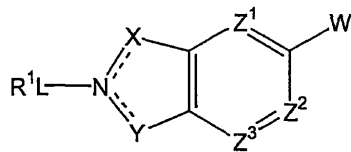
【0209】

有機合成における保護基の使用は、ヒドロキシル基、アミン基、およびスルフヒドリル基などの様々な基に関して公知である。これらおよび他の官能基は、「Protective Groups in Organic Synthesis」, Greene, T.W., John Wiley & Sons, New York, (第1版, 1981)に示されているものなどの当業者には公知の様々な保護基で望ましくない反応から保護することができ、これらの保護基は前述の出版物中に示されている方法を用いて付加または除去することができる。保護されたヒドロキシル基の例には、t-ブチルジメチルクロロシラン、トリメチルクロロシラン、トリイソプロピルクロロシラン、トリエチルクロロシランなどであるが、これらに限定されることはない試薬とヒドロキシル基との反応によって得られるものなどのシリルエーテル；メトキシメチルエーテル、メチルチオメチルエーテル、ベンジルオキシメチルエーテル、t-ブトキシメチルエーテル、2-メトキシエトキシメチルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、1-エトキシエチルエーテル、アリルエーテル、ベンジルエーテルなどであるが、これらに限定されることはない置換メチルおよびエチルエーテル；ベンゾイルギ酸エステル、ギ酸エステル、酢酸エステル、トリクロロ酢酸エステル、およびトリフルオロ酢酸エステルなどであるが、これらに限定されることはないエステルが含まれるが、これらに限定されることはない。保護されたアミン基の例には、ホルムアミド、アセトアミド、トリフルオロアセトアミド、およびベンズアミドなどのアミド；フタルイミド、およびジチオスクシンイミドなどのイミド；ならびにその他のものが含まれるが、これらに限定されることはない。保護されたスルフヒドリル基の例には、S-ベンジルチオエーテル、およびS-4-ピコリルチオエーテルなどのチオエーテル；ヘミチオ、ジチオ、およびアミノチオアセタールなどの置換S-メチル誘導体；ならびにその他のものが含まれるが、これらに限定されることはない。

【0210】

図1は下記の中心構造を含む化合物の一般合成経路を例示する：

【化20】



【0211】

合成の第一の部分において、二環式中心の非グアニジノ連結部分を官能基化する。本発明の方法の一つの態様において、アミンおよび無水物の縮合によりN-置換フタルイミドを得る。または、フタルイミドを出発原料として用いる場合、活性化アルコールの置換によってフタルイミドの窒素を官能基化することもできる。これらの変換で、 R_1OH または R_1NH_2 の導入の種類を変えることによって広範なN-置換中間体を得ることができる。さらに、二環式中心の適当な出発原料を用いることで、例えば、グアニジノ部分が結合する芳香環に窒素原子を含む、本発明の化合物も提供可能であることが理解される。

10

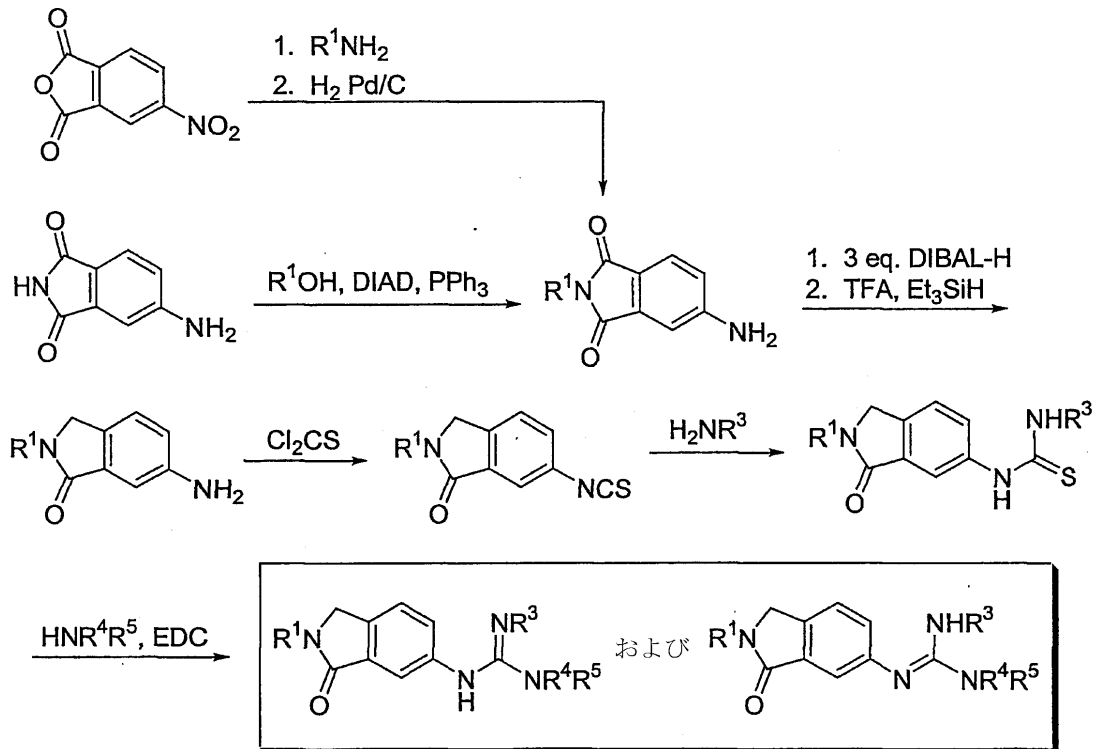
【0212】

合成経路の次の相において、官能基化したイミドを二段階の過程を介してラクタムに還元することができる。所望のラクタム位置異性体を分離した後、一級アミンをチオホスゲン処理により活性化して、チオイソシアネートを生成することができる。二つのアミンを順次カップリングして所望のラクタム生成物を得るが、これらは二つの互変異性型で存在していることもある。当業者であれば、種々のカルボジイミド型カップリング試薬の使用またはアミン付加前のハロゲン化アルキルによる硫黄原子のアルキル化などの、アミンのチオ尿素への代替カップリング法があることを理解すると思われる。

20

【0213】

図1



30

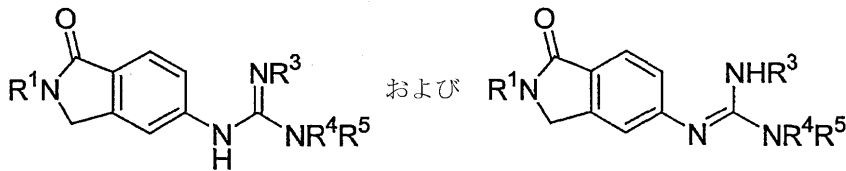
40

【0214】

還元段階から得た他の位置異性体を用いると、下記の図2に示す位置異性ラクタムおよびその互変異性体が得られることになる。

図2

50

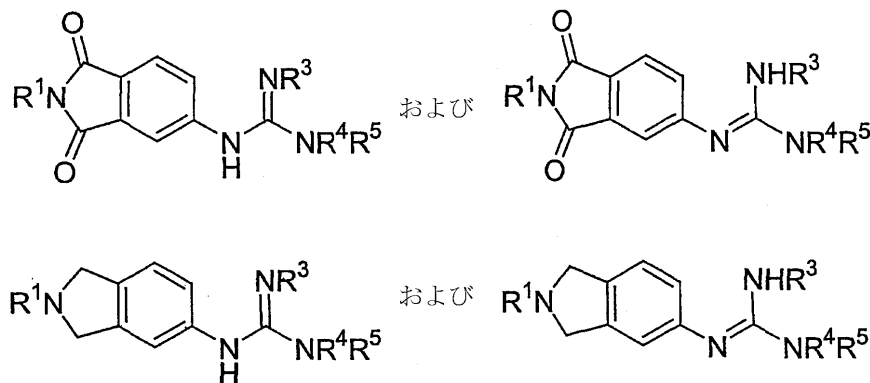


【0215】

さらに、図1の還元段階を完全に削除し、反応スキームを実施して、図3に示すグアニジノイミドおよびその互変異性体を生成物として得ることもできる。反対に、両方のカルボニル基を完全に還元して、テトラヒドロ類縁体を得ることもできる。

10

図3



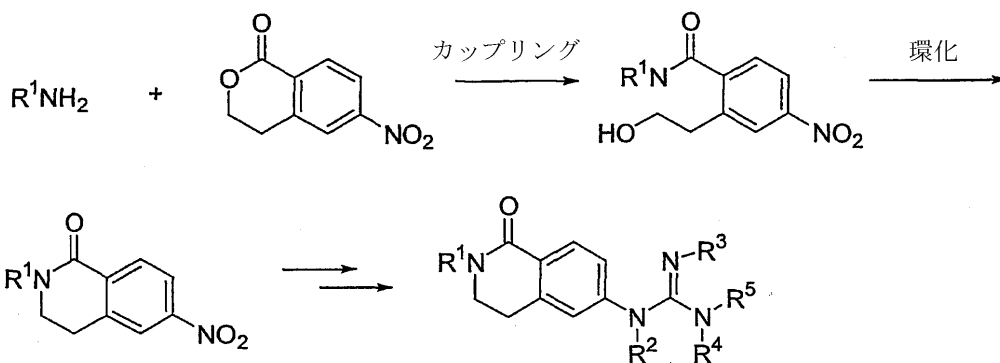
20

【0216】

二環式中心自体の非グアニジノ連結部分における他の構造の変化は、例えば、二環式ラクタムまたは二環式シクロアミド化合物を出発原料とすることにより達成できる。これらの骨格は一般に、様々な求電子剤によるN-アルキル化などの当技術分野において公知の方法により官能基化することができる (R. Larock, 「Comprehensive Organic Transformations」; VHC Publisher's Inc., 1989参照)。二環式ラクタムは一般に図4に示すとおり官能基化することもできる。アミンまたはその活性化等価物 (例えばアルキルアルミニウムアミド) をまずラクタムとカップリングさせる。次いで、得られた生成物を続く脱水環化反応 (例えば光延反応) に用いて、官能基化した二環式中心を得る。次いで、グアニジノ部分を前述のとおり導入する。

30

図4



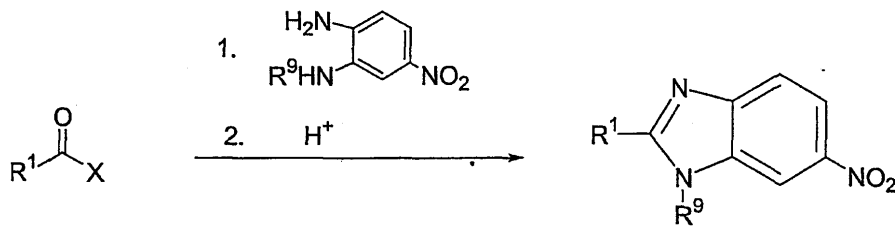
40

【0217】

図5はベンズイミダゾール中心構造を含む、本発明の化合物の一般合成経路を示す。まず活性化した酸をジアミノニトロフェニル出発原料と縮合した後、得られた生成物を酸性条件に曝露してベンズイミダゾール中心を得る。次いで、前述のとおり、ニトロ部分を還元して官能基化グアニジノ置換基に変換する。

50

図5

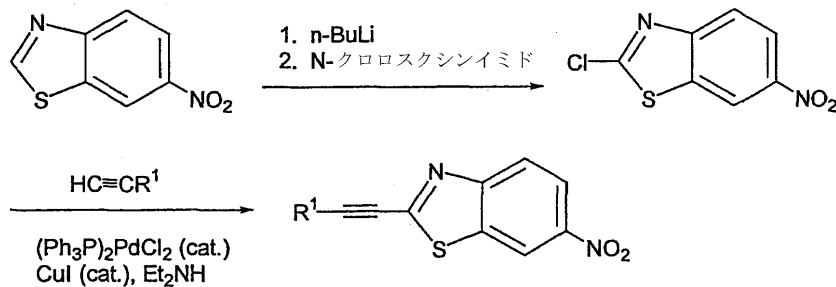


【0218】

10

本発明のもう一つの態様において、ベンズオキサゾールおよびベンズチアゾールが二環式中心を構成する。これらの化合物は図6に示すとおりに構築することができる。市販（Aldrich）の6-ニトロベンズチアゾールを塩基で処理し、N-クロロスクシンイミドで反応停止して、ハロゲン化中間体を得ることができる。次いで、この化合物をいくつかの金属仲介カップリング反応（例えば、ヘック、スティル、ソノガシラカップリング反応）で用いて、二環式中心を官能基化することができる。次いでニトロ基がグアニジノ単位の結合点として役立つ。

図6



20

【0219】

本発明を、このように一般的に記載したが、下記の実施例を参照することによってより容易に理解されると思われ、下記の実施例は例示のために提供されており、本発明を制限することを意図するものではない。

30

【0220】

実施例

化合物はACD/Name v. 4.53を用いて命名した。

【0221】

以下の略語を実施例の全体を通じて用いる：

eq 当量

DIAD ジイソプロピルアゾジカルボキシレート

DIBAL-H ジイソブチルアルミニウムヒドライド

EDC 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミドヒドロクロライド

EtOAc 酢酸エチル

THF テトラヒドロフラン

TFA トリフルオロ酢酸

40

【0222】

分析法

HPLC装置：HPLCはWaters 2690 HPLC装置上で行った。

カラム = Reliasil 50 x 4.6mm (ポアサイズ5 μ m)

方法：(注：すべての溶媒は0.1%TFAを含む)

時間 (分)	流速 (mL/分)	水分%	CAN%
init.	2	95	5
15	2	20	80
15.5	2	0	100
17.5	2	0	100
18.5	2	95	5

モデルHPLC = (Waters 2690 Separations Module)

検出器 = (Waters 996フォトダイオードアレイ検出器)

LCMSはHP Series 1100 LCMS装置上で行った。

10

HP LCMS (1100シリーズ)

HP MSD (1100シリーズ)

時間 (分)	流速 (mL/分)	A*%	B*%
0	0.8	95	5
.2	0.8	95	5
3.7	0.8	5	95
3.85	0.8	95	5
5	0.8	95	5

* 溶媒A = (水 + 0.05% TFA) および溶媒B = (アセトニトリル + 0.05% TFA)

20

カラム温度 = 30

カラム = (ブランド = Eclipse XDB) 50 x 2mm (5 μm) (C18)

MS法

MWT : 150 ~ 800

CV : 20

イオン化 : ESP+

i. データ : セントロイド

反復 : 1

走査時間 : 2秒

【 0 2 2 3 】

30

実施例1

(3S)-N-{2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2.6.6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミドの調製

段階1. 2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-5-ニトロ-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの調製

2-(2,4-ジクロロフェニル)エタンアミンを4-ニトロフタル酸無水物(1当量)と共にトルエンに懸濁し、150℃まで加熱した。2時間後、反応混合物を冷却し、LC/MSで反応完了をチェックした。次いで、溶媒を減圧下で除去し、得られた生成物をそれ以上精製せずに次の段階に用いた。R_t 3.36分 (HP LCMS)、LC/MS m/z 365.1 (MH⁺)。

40

【 0 2 2 4 】

段階2. 5-アミノ-2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの調製

前段階の生成物をエタノール(またはメタノール)に取り、乾燥窒素でパージした。この溶液に活性化Pd/C(10重量%、0.1当量)を加え、混合物を約30分間またはLC/MSによる完了まで水素添加した。次いで、混合物をセライトを通してろ過し、減圧下で濃縮し、次の段階に用いた。R_t 2.95分 (HP LCMS)、LC/MS m/z 335.0 (MH⁺)。

【 0 2 2 5 】

段階3. 5-アミノ-2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-3-ヒドロキシイソインドリン-1-オンの調製

50

フタルイミドの CH_2Cl_2 溶液を室温でよく攪拌しながら、これにDIBAL-H (3当量、1.0M $\text{C}_6\text{H}_5\text{H}_2\text{Cl}_2$ 溶液)を滴加した。1時間攪拌後、反応混合物をエーテル、NaF (12当量)、および蒸留水 (9当量)で希釈し、さらに1時間攪拌した。次いで、反応混合物をセライトを通して過し、アルミニウム沈殿剤を除去した。セライトを追加の CH_2Cl_2 で洗浄し、次いでろ液を減圧濃縮して粗生成物 (位置異性体の混合物)を得、これをそれ以上精製せずに次の段階に用いた。 R_t 2.09分 (HP LCMS) および2.23 (HP LCMS)、LC/MS m/z 337.2 (MH+)。

【0226】

段階4. 5-アミノ-2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]イソインドリン-1-オンの調製

前段階からの粗生成物の CH_2Cl_2 (0.1M溶液)に、トリフルオロ酢酸 (6.0当量)を滴加し、その後ただちにトリエチルシラン (2.9当量)を滴加した。さらに15分間攪拌後、混合物を減圧下で濃縮した。次いで、二つの位置異性ラクタムの粗生成物をアセトニトリルに溶解し、逆相 (C18) 調製用HPLCで精製した。所望の位置異性ラクタム生成物 (保持時間が遅い方)の分画を回収し、凍結し、凍結乾燥した。 R_t 7.24分、LC/MS m/z 321.1 (MH+)。

【0227】

段階5. 2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-5-イソチオシアナト-イソインドリン-1-オンの調製

アセトン中のアミンの0.5M溶液 (0 の氷浴)に、チオホスゲン (3当量)を滴加した。30分後、反応混合物を室温に戻した。2時間後、反応混合物を減圧濃縮して溶媒および過剰のチオホスゲンを除去した。次いで、粗イソチオシアネート生成物をそれ以上精製せずに次の段階で用いた。 R_t 3.43分 (HP LCMS)、LC/MS m/z 363.1 (MH+)。

【0228】

段階6. N-{2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル}-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]チオ尿素の調製

粗イソチオシアネートの無水アセトニトリル溶液 (0.5M溶液)に、(+)-イソピノカンフェイルアミン (1.5当量)を加えた。終夜攪拌後、反応混合物を減圧濃縮し、チオ尿素生成物を CH_2Cl_2 に溶解し、フラッシュクロマトグラフィ (ヘキサン : EtOAc = 1 : 1)で精製した。チオ尿素生成物を含む分画を減圧濃縮し、乾燥して、クリーム状の白色固体を得た。 R_t 14.53分、LC/MS m/z 516.4 (MH+)。

【0229】

段階7. (3S)-N-{2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミドの調製

乾燥バイアル中、チオ尿素の無水THF溶液 (0.5M)に、(S)-(+)-2-メチルピペラジン (3当量)およびEDC (3当量)を加えた。バイアルを密閉し、80 で約2時間加熱した。次いで、混合物を室温に戻し、減圧濃縮した。反応混合物をTFA (1当量)と共にDMSOに溶解し、調製用HPLCで精製した。純粋な分画を回収し、凍結し、凍結乾燥して、生成物を白色固体で得た。 R_t 8.36分、LC/MS m/z 582.5 (MH+)。

【0230】

実施例2

(3S)-N-{2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミドの調製

段階1. 2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-5-ニトロ-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの調製

2-(2,4-ジクロロフェニル)エタンアミンを4-ニトロフタル酸無水物 (1当量)と共にトルエンに懸濁し、150 まで加熱した。2時間後、反応混合物を冷却し、LC/MSで反応完了をチェックした。次いで、溶媒を減圧下で除去し、得られた生成物をそれ以上精製せずに次の段階に用いた。 R_t 3.91分、LC/MS m/z 365.1 (MH+)。

10

20

30

40

50

【0231】

段階2. 5-アミノ-2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの調製

前段階の生成物をエタノール(またはメタノール)に取り、乾燥窒素でパージした。この溶液に活性化Pd/C(10重量%、0.1当量)を加え、混合物を約30分間またはLC/MSによる完了まで水素添加した。次いで、混合物をセライトを通してろ過し、減圧下で濃縮し、次の段階に用いた。R_t 2.96分(HP LCMS)、LC/MS m/z 335.1 (MH+)。

【0232】

段階3. 2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-5-イソチオシアナトイソ-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの調製

アセトン中のアミンの0.5M溶液(0の氷浴)に、チオホスゲン(3当量)を滴加した。30分後、反応混合物を室温に戻した。2時間後、反応混合物を減圧濃縮して溶媒および過剰のチオホスゲンを除去した。次いで、粗イソチオシアネート生成物をそれ以上精製せずに次の段階で用いた。R_t 3.75分(HP LCMS)、LC/MS m/z 377.0 (MH+)。

【0233】

段階4. N-{2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]チオ尿素の調製

粗イソチオシアネートの無水アセトニトリル溶液(0.5M溶液)に、(+)-イソピノカンフェイルアミン(1.5当量)を加えた。終夜攪拌後、反応混合物を減圧濃縮し、チオ尿素生成物をCH₂Cl₂に溶解し、フラッシュクロマトグラフィ(ヘキサン:EtOAc=1:1)で精製した。チオ尿素生成物を含む分画を減圧濃縮し、終夜凍結乾燥して、黄褐色固体を得た。R_t 3.98分(HP LCMS)、LC/MS m/z 596.1 (MH+)。

【0234】

段階5. (3S)-N-{2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミドの調製

乾燥バイアル中、チオ尿素の無水THF溶液(0.5M)に、(S)-(+)-2-メチルピペラジン(3当量)およびEDC(3当量)を加えた。バイアルを密閉し、80で約2時間加熱した。次いで、混合物を室温に戻し、減圧濃縮した。反応混合物をTFA(1当量)と共にDMSOに溶解し、調製用HPLCで精製した。純粋な分画を回収し、凍結し、凍結乾燥して、生成物を白色固体で得た。R_t 9.57分、LC/MS m/z 596.3 (MH+)。

【0235】

実施例3~16を1および2について記載した方法を用いて調製した。

【0236】

実施例3

(3S)-N-{2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド

2-(2,4-ジクロロフェニル)エタンアミンから合成。R_t 8.72分、LC/MS m/z 582.5 (MH+)。

【0237】

実施例4

(3S)-N-[2-(2,4-ジクロロベンジル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド

1-(2,4-ジクロロフェニル)メタンアミンから合成。R_t 8.72分、LC/MS m/z 582.5 (MH+)。

【0238】

実施例5

10

20

30

40

50

(3S)-N-{2-[(1S)-1-ベンジル-2-ヒドロキシエチル]-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド

L-フェニルアラニノールから合成。R_t 7.56分、LC/MS m/z 558.7 (MH⁺)。

【0239】

実施例6

(3S)-N-{2-[(1R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシエチル]-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド

D-フェニルアラニノールから合成。R_t 7.52分、LC/MS m/z 558.7 (MH⁺)。

【0240】

実施例7

(3S)-N-{2-[2-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド

2-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)エタンアミンから合成。R_t 7.8分、LC/MS m/z 546.2 (MH⁺)。

【0241】

実施例8

(3S)-N-{2-[(1S)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-ヒドロキシエチル]-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド

L-2,4-ジクロロフェニルアラニンの還元から1段階で得た(例えば、JOC 2000, 65, 5037-5042参照)、L-2,4-ジクロロフェニルアラニノールから合成。R_t 8.46分、LC/MS m/z 626.2 (MH⁺)。

【0242】

実施例9

(3S)-N-{2-[(1S)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-ヒドロキシエチル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド

L-2,4-ジクロロフェニルアラニンの還元から1段階で得た(例えば、JOC 2000, 65, 5037-5042参照)、L-2,4-ジクロロフェニルアラニノールから合成。R_t 7.71分、LC/MS m/z 612.2 (MH⁺)。

【0243】

実施例10

(3S)-N-{2-[2-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)エチル]-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド

2-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)エタンアミンから合成。R_t 8.4分、LC/MS m/z 576.2 (MH⁺)。

【0244】

実施例11

(3S)-N-{2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル]-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド

2-(2,4-ジフルオロフェニル)エタンアミンから合成。R_t 8.53分、LC/MS m/z 564.2 (MH⁺)。

【0245】

実施例12

(3S)-N-{2-[2-(2,4-ジメトキシフェニル)エチル]-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイ

10

20

30

40

50

ンドル-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド

2-(2,4-ジメトキシフェニル)エタンアミンから合成。R_t 8.51分、LC/MS m/z 588.3 (MH+)

【0246】

実施例13

(3S)-N-{2-[2-(2,4-ジメチルフェニル)エチル]-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド

2-(2,4-ジメチルフェニル)エタンアミンから合成。R_t 9.43分、LC/MS m/z 556.2 (MH+)

10

【0247】

実施例14

(3S)-N-{2-[(1S,2S)-2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-2-フェニルエチル]-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド

(1S,2S)-(+)-2-アミノ-1-フェニル-1,3-プロパンジオールから合成。R_t 6.68分、LC/MS m/z 574.3 (MH+)

【0248】

実施例15

(3S)-N-{2-[(1R,2R)-2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-2-フェニルエチル]-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド

(1R,2R)-(-)-2-アミノ-1-フェニル-1,3-プロパンジオールから合成。R_t 6.64分、LC/MS m/z 574.3 (MH+)

20

【0249】

実施例16

(3S)-N-{2-[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-2-フェニルエチル]-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド

(1R,2S)-(+)-2-アミノ-1-フェニル-1,3-プロパンジオールから合成。R_t 6.63分、LC/MS m/z 574.3 (MH+)

30

【0250】

実施例17

(3S)-N-{2-[2-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)エチル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド

2-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)エタンアミンから合成。R_t 7.42分、LC/MS m/z 562 (MH+)

【0251】

実施例18

(3S)-N-{2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド

2-(2,4-ジフルオロフェニル)エタンアミンから合成。R_t 7.5分、LC/MS m/z 550 (MH+)

40

【0252】

実施例19

(3S)-N-{2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イ

50

ル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド

2-(2,4-ジフルオロフェニル)エタンアミンから合成。R_t 7.82分、LC/MS m/z 550 (MH⁺)

。

【0253】

実施例20

(3S)-N-{2-[2-(2,4-ジメチルフェニル)エチル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド

2-(2,4-ジメチルフェニル)エタンアミンから合成。R_t 8.21分、LC/MS m/z 542.1 (MH⁺)

。

【0254】

実施例21

(3S)-N-{2-[2-(2,4-ジメチルフェニル)エチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド

2-(2,4-ジメチルフェニル)エタンアミンから合成。R_t 8.5分、LC/MS m/z 542.1 (MH⁺)

。

【0255】

実施例22

(3S)-N-{2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド

6-ニトロイソクロマン-1-オンを2-(2,4-ジクロロフェニル)エタンアミンから調製したジメチルアルミニウムアミドで処理し、得られた生成物を光延の条件を用いて環化した (Ian Bellら、Tetrahedron. Lett. (2000), 41, 1141-1145)。次いで、ニトロ基を還元し、アミンを置換グアニジンに変換して (前述の実施例2の段階2~5と同様に) 表題化合物を得た。R_t 9.06分、LC/MS m/z 596.1 (MH⁺)。

【0256】

実施例23

(3S)-N-{2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-1H-ベンズイミダゾール-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド

THF中、2,4-ジクロロフェニルプロピオン酸 (1.0当量) を4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン (1.1当量) およびEDC (1.5当量) と室温で8時間混合した。溶液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した (3x)。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して減圧濃縮した。次いで、生成物を還流氷酢酸と30分間反応させた。酢酸を減圧下で除去した後、残渣を炭酸ナトリウムで遊離塩基とした。次いで、得られた化合物を前述の実施例2 (段階2、3、4、および5) に記載の水素添加およびグアニジノ官能基化条件に供して、所望の生成物を得た。R_t 7.08分、LC/MS m/z 567.2 (MH⁺)。

【0257】

実施例24および25は実施例23に記載の方法を用いて調製することができる。

【0258】

実施例24

(3S)-N-{2-[2-(2,4-ジメチルフェニル)エチル]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド

3-(2,4-ジメチルフェニル)プロパン酸から合成。R_t 6.93分、LC/MS m/z 527.3 (MH⁺)。

【0259】

実施例25

(3S)-N-{2-[2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)エチル]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-3-

10

20

30

40

50

メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド

3-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)プロパン酸から合成。R_t 6.54分、LC/MS m/z 551.4 (MH⁺)。

【0260】

前述の合成に加えて、米国仮出願第60/245,579号に記載の合成変換の多くは、本発明の化合物の合成に関連している。したがって、2000年11月6日出願の米国仮出願第60/245,579号は、その全体が参照として本明細書に組み込まれる。

【0261】

インビトロデータ

試験化合物のEC₅₀値を、MC4-R発現細胞を試験化合物で処理し、細胞を溶解し、Amersham-Pharmacia RPA-559 cAMP Scintillation Proximity Assay (SPA)キットで細胞内cAMPを測定することにより求めた。下記の化合物を合成し、このアッセイ法に従って試験した。下記の化合物は単に例として示すにすぎず、本発明を限定するものであると解釈されるべきではない。インビトロ効力 (EC₅₀ 値により測定) が3 μM未満の化合物には下記が含まれる：

(3S)-N-{2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド；(3S)-N-{2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド；(3S)-N-{2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド；(3S)-N-[2-(2,4-ジクロロベンジル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル]-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド；(3S)-N-{2-[(1S)-1-ベンジル-2-ヒドロキシエチル]-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド；(3S)-N-[2-(2,4-ジクロロベンジル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル]-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド；(3S)-N-{2-[2-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド；(3S)-N-[2-(2,4-ジクロロベンジル)-2-ヒドロキシエチル]-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド；(3S)-N-{2-[2-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)エチル]-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド；(3S)-N-{2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル]-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド；(3S)-N-[2-(2,4-ジメトキシフェニル)エチル]-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド；(3S)-N-{2-[2-(2,4-ジメチルフェニル)エチル]-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド；(3S)-N-[2-[(1S,2S)-2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-2-フェニルエチル]-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル]-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド；(3S)-N-{2-[(1R,2R)-2-ヒドロキシ

10

20

30

40

50

-1-(ヒドロキシメチル)-2-フェニルエチル]-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド ; (3S)-N-{2-[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-2-フェニルエチル]-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド ; (3S)-N-{2-[2-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)エチル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド ; (3S)-N-{2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド ; (3S)-N-{2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド ; (3S)-N-{2-[2-(2,4-ジメチルフェニル)エチル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド ; (3S)-N-{2-[2-(2,4-ジメチルフェニル)エチル]-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド ; (3S)-N-{2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-1H-ベンズイミダゾール-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド ; (3S)-N-{2-[2-(2,4-ジメチルフェニル)エチル]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド ; (3S)-N-{2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド ; (3S)-N-{2-[(1S)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-ヒドロキシエチル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]-1-ピペラジンカルボキシイミドアミド ; および(3S)-N-{2-[2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)エチル]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-3-メチル-N'-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-トリメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシイミドアミド。

10

20

30

【 0 2 6 2 】

MC4-Rアゴニストのエネルギー摂取、体重、高インスリン血症、およびグルコースレベルに対するインビボ試験

MCR-4アゴニストのエネルギー摂取、体重、高インスリン血症、およびグルコースレベルに対する効果を観察するためにインビボ試験を実施する。試験はすべて、レプチン欠乏のために肥満、インスリン抵抗性および糖尿病の早期発症を示す、9~10週齢の雄ob/obマウスで行う。マウスを試験前に施設内で1週間馴化し、個別にケージに入れる。溶媒処理(対照)および薬物処理マウスの試験を常に平衡に実施する。複数日試験において、マウス(8~15匹/群)の基準時体重、グルコース、インスリン、血中脂質およびエネルギー消費量の絶食時レベルをモニターし、次いで本発明のMC4-Rアゴニスト3mg/kgを1日2回(午前9時と午後5時)、2~4週間注射する。体重ならびに食物および水分摂取を毎日モニターする。試験終了まで1週間に1回、グルコース、インスリン、および脂質の絶食時レベル測定のためにマウスを終夜絶食させる。試験終了時、気密室内で、給餌マウスのエネルギー消費量(安静時代謝率、すなわちO₂消費量およびCO₂産生量)をモニターする。O₂消費量およびCO₂産生量をOxymaxシステム(Columbus Instruments)を用いて測定する。試験終了時、終夜絶食マウスで経口糖負荷試験(OGTT-糖尿病および糖不耐性のルーチン試験)を行う。血糖および経口糖耐性をグルコースモニター(Lifescanから市販のOnetouch)を用いて測定する。遊離脂肪酸を非エステル化遊離脂肪酸酵素アッセイ法(Waco Chemicals)を用いて測定する。血清インスリンレベルをイムノアッセイ法(Alpco)により測定す

40

50

る。

【0263】

前述の試験の結果は、本発明の化合物でIP処理したマウスでは、有意な食物摂取量の低下が起こることを示している。結果はまた、本発明の化合物で処理したマウスが本発明の化合物で処理していないマウスに比べて有意な体重減少を示すことも明らかにしている。溶媒処理したマウスは、このマウス系統における糖尿病の急速な進行に一致する血糖上昇を示すが、本発明の化合物で処理したマウスでは糖尿病の発症が遅らされる。経口糖負荷試験を実施する。経口投与したグルコースは、食事後と同様に血糖を急速に上昇させる。溶媒処理したマウスはその糖尿病状態に一致してグルコースに対する応答の高まりを示すが、本発明の化合物で処理したマウスは非常に改良された糖処理を示す。マウスを終夜絶食させ、翌朝遊離脂肪酸レベルを測定する。溶媒処理マウスはその肥満状態に一致して遊離脂肪酸レベルの上昇を示すが、本発明の化合物で処理したマウスは劇的な50%低下を示す。終夜絶食ob/obマウスに本発明の化合物を一回IP投与した1時間後に、血清インスリンレベルを測定する。本発明の化合物で処理したマウスは溶媒に比べて用量依存的低下を示す。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 43/00 1 2 3

- (72)発明者 チュー ダニエル
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サンタ クララ ベントン ストリート 3767
- (72)発明者 ボイチェ ラスタム エス.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サン フランシスコ ブロードウェイ 1818 アパート
 メント ナンバー 206
- (72)発明者 デュール デイビッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 オークランド カミノ レナダ 2720
- (72)発明者 チャング ブライアン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 コンコルド パイン クリーク ウェイ 1235 アパー
 トメント ジェイ.

審査官 今村 玲英子

- (56)参考文献 国際公開第98/046572(WO, A1)
 国際公開第99/026942(WO, A1)
 特表2001-500153(JP, A)
 国際公開第98/023596(WO, A1)
 特表2003-523358(JP, A)
 特開2001-302667(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 401/12
 C07D 403/12
 CAplus(STN)
 REGISTRY(STN)