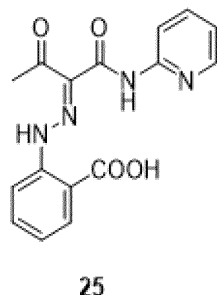
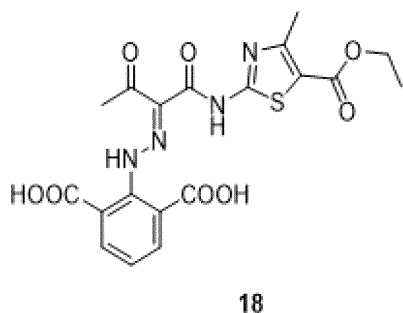


10



20

破骨細胞の分化を阻害するためまたは骨粗鬆症もしくは骨減少症を治療もしくは予防するための薬物組成物。

【請求項 2】

薬学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤、補助剤、媒質またはそれらの任意の組合せをさらに含む、ことを特徴とする請求項 1 に記載の薬物組成物。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の化合物または前記化合物の立体異性体、幾何異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、または請求項 1 または 2 に記載の薬物組成物を含む破骨細胞の分化を阻害するための薬物。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の化合物または前記化合物の立体異性体、幾何異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、または請求項 1 または 2 に記載の薬物組成物を含む破骨細胞の分化を阻害するためのキット。

30

【請求項 5】

請求項 1 に記載の化合物または前記化合物の立体異性体、幾何異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、または請求項 1 または 2 に記載の薬物組成物を含む骨粗鬆症または骨減少症を治療または予防するための薬物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、生物医学分野に関し、具体的に、本発明は、ヒドラゾンアミド誘導体及びその破骨細胞分化阻害剤として抗骨粗鬆症薬の調製における応用に関する。

40

【背景技術】

【0002】

骨粗鬆症 (Osteoporosis、OPと略称) は、骨量の減少、骨組織の微細構造の損傷による骨の脆弱性の増加と骨折のリスクの増加を特徴とするシステム性、全身性骨疾患である。臨床症状と徴候は主に疼痛であり、続いて体長の短縮、後弯、骨折、呼吸器疾患が続く。疫学調査によると、50歳以上の人々の中で、女性の約50%と男性の20%が骨折のリスクにさらす (Rachner, Khosla et al., 2011)。

【0003】

50

破骨細胞 (Osteoclast) と骨芽細胞 (Osteoblast) との間の比率の不均衡は、骨粗鬆症の発生の病理学的根拠である (Rachner, Khosla et al., 2011)。破骨細胞の分化の相対的な増加または骨芽細胞の分化の相対的な減少は、骨量の減少をもたらす。骨吸収の減少と骨合成の促進は、現在臨床で骨粗鬆症を治療する主な治療方法である。骨吸収阻害剤は、主に、タモキシフェン、トレミフェン、ドロキシフェン、ラロキシフェン、アゾキシフェン、バゼドキシフェン、エプロフラボノイドなどのエストロゲン受容体モジュレーター、グリコール酸ホスホネート、クロドロネート、パミドロネート、ハロゲンホスフェート、アレンホスフェート、リセドロネートナトリウム、ゾレドロンホスフェート、イバンドロネートナトリウムなどのビスホスホン酸エステル/塩類、及びカルシトニンなどがある。骨合成を促進する薬剤は、主に、Wntシグナルレギュレーター (AMG 785, BHQ 880)、副甲状腺ホルモン Parathyroid hormone (PTH)、カルシウム感受性受容体拮抗薬 (例えば、ATF 936)、及びスタチン薬物がある。アルファカルシドール、カルシトリオール (Alfacalcidol, Calcitriol, RO-26-9228, ED-71) などの骨吸収を阻害し、骨形成を促進する薬剤もある。しかしながら、上記の薬は、骨密度の低下をある程度防ぐことができるが、非定型骨折のリスクを大幅に減らすことができず、さまざまな程度の副作用があり、抗骨粗鬆症治療の要件をまだ満たしていない (Siris, Selby et al., 2009)。したがって、現在の臨床薬では治療ニーズを満たせないという問題を解決するために、新しい抗骨粗鬆症薬を開発することが急務となっている。

10

20

【0004】

破骨細胞は、骨髄マクロファージ細胞株に由来する最終分化細胞であり、現在で知られている骨吸収作用を有する唯一の細胞である。核因子カッパBリガンドの受容体活性化因子 (Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand, RANKL) は、破骨細胞がその構造、機能及び生存を維持するために必要な膜貫通型可溶性タンパク質である。RANKLはそのリガンドRANKに結合し、下流のNF- κ B、Akt、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) を活性化し、T細胞核受容体 (NFAT)、カルシウムイオンチャネル、及びカルシウム/カルモジュリン依存性キナーゼシグナル伝達経路を活性化し、未分化骨髄マクロファージを破骨細胞に分化し、さらに骨粗鬆症を引き起こす (Boyle, Simonet et al., 2003)。RANKLシグナル伝達経路への干渉が破骨細胞の分化を阻害し、抗骨粗鬆症の薬理効果 (Kim and Kim 2016) を生み出す可能性があることを多くの研究が確認されていた。近年、RANKLシグナル伝達経路への干渉によって新しい抗骨粗鬆症薬の開発がホットスポットになっている。RANKLによって誘発される破骨細胞阻害活性を阻害する薬剤を探すことは、骨粗鬆症治療薬の現在の問題を解決することが期待される。

30

【発明の概要】

【0005】

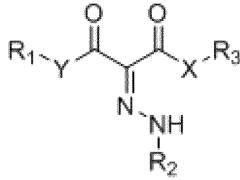
従来技術の欠点について、本発明は新しい標的RANKLシグナル伝達経路に基づいて、従来の骨粗鬆症治療薬が非定型骨折のリスクを低減できないという問題を克服するための新しい抗骨粗鬆症薬を発見する。したがって、本発明は、新しいタイプのヒドラゾンアミド誘導体、及びその抗骨粗鬆症薬の調製における応用を提供する。

40

【0006】

本発明の第1の態様において、本発明は、式(I)で示される化合物、または式(I)で示される化合物の立体異性体、幾何異性体、互変異性体、窒素酸化物、水和物、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容される塩またはプロドラッグを提供し、

50



(I)

式中、X、Yはそれぞれ独立してC₁～C₆アルキル、ヒドロキシル、スルフヒドリル、アミノ、ニトロまたはシアノから選ばれ、前記C₁～C₆アルキル、ヒドロキシル、スルフヒドリル、アミノは独立してR₁またはR₃によって置換され、前記R₁とR₃は独立して任意選択で水素、シアノ、ニトロ、アルコキシ、アルキルアミノ、ヒドロキシル、アミノ、フッ素、塩素、臭素、直鎖アルキル、シクロアルキル、アルケニル、5～10員の複素環、5～10員の芳香族複素環、ベンゼン環であり、または、R₁とYまたはR₃とXは5～10員の複素環または5～10員の芳香族複素環を形成し、前記直鎖アルキル、シクロアルキル、アルケニル、5～10員の複素環、5～10員の芳香族複素環、ベンゼン環は独立して任意選択でR'によって置換され、

10

R₂はシアノ、ニトロ、アルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルキル、直鎖アルキル、アルケニル、5～6員の環、5～6員の芳香族複素環、ベンゼン環であり、前記直鎖アルキル、シクロアルキル、アルケニル、5～6員の環、5～6員の芳香族複素環、ベンゼン環は独立して任意選択でR'によって置換され、

20

前記R'は水素、ハロゲン、C₁～C₅アルコキシ、C₁～C₅アルキル、エステル基、ニトロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、カルボキシル、アミノ、シアノ、アルキニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシである。

【0007】

本発明の実施例によれば、Xは酸素原子又はアミン基であり、YはC₁～C₄アルキリデン基、酸素原子、アミン基である。

【0008】

本発明の実施例によれば、R₁は水素またはC₁～C₃の直鎖アルキルである。

【0009】

本発明の実施例によれば、R₂はフェニル、2-カルボン酸フェニル、3-カルボン酸フェニル、4-カルボン酸フェニル、2-ヒドロキシルフェニル、2-メトキシフェニル、2-メチルヒドロキシルフェニル、2-アミノフェニル、2-アミドフェニル、2-メチルホルメートフェニル、2-ニトロフェニル、2-シアノフェニル、2,3-ビスカルボキシフェニル、2,4-ビスカルボキシフェニル、2,6-ビスカルボキシフェニル、2,5-ビスカルボキシフェニル、2-カルボキシル-3メチルフェニル、2-カルボキシル-4-メチルフェニル、2-カルボキシル-5-メチルフェニル、2-カルボキシル-6-メチルフェニル、2-カルボキシル-3-フルオロフェニル、2-カルボキシル-4-フルオロフェニル、2-カルボキシル-5-フルオロフェニル、2-カルボキシル-6-フルオロフェニル、2-カルボキシル-3-ヒドロキシルフェニル、2-カルボキシル-4-ヒドロキシルフェニル、2-カルボキシル-5-ヒドロキシルフェニル、2-カルボキシル-6-ヒドロキシルフェニル、2-カルボキシル-3-アミノフェニル、2-カルボキシル-4-アミノフェニル、2-カルボキシル-5-アミノフェニル、2-カルボキシル-6-アミノフェニル、2-カルボキシル-6-トリフルオロメチルフェニル、2-カルボキシル-3-トリフルオロメチルフェニル、2-カルボキシル-4-トリフルオロメチルフェニル、2-カルボキシル-5-トリフルオロメチルフェニル、2-カルボキシル-6-メトキシフェニル、2-カルボキシル-3-メトキシフェニル、2-カルボキシル-4-メトキシフェニル、2-カルボキシル-5-メトキシフェニル、2-カルボキシル-3-クロロフェニル、2-カルボキシル-4-クロロフェニル、2-カルボキシル-5-クロロフェニル、2-カルボキシル-6-クロロフェニル、2-カルボキシル-

30

40

50

3 - シアノフェニル、2 - カルボキシル - 4 - シアノフェニル、2 - カルボキシル - 5 - シアノフェニル、2 - カルボキシル - 6 - シアノフェニル、2 - カルボキシル - 3 - ニトロフェニル、2 - カルボキシル - 4 - ニトロフェニル、2 - カルボキシル - 5 - ニトロフェニル、2 - カルボキシル - 6 - ニトロフェニルである。

【0010】

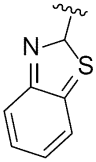
本発明の実施例によれば、 R_3 はチアゾール基、4 - メチルチアゾール基、4 - メチル - 5 - ギ酸エチルチアゾール基、4 - メチル - 5 - ギ酸メチルチアゾール基、4 - メチル - 5 - カルボン酸チアゾール基、4 - メチル - 5 - ホルミルホルリンチアゾール基、4 - フェニルチアゾール基、チオフェン基、イミダゾール基、ピリジン基、6 - メチルホルメートピリジン基、ホルリン基、2 - メチルピリジン基、3 - メチルピリジン基、4 - メチルピリジン基、5 - メチルピリジン基、6 - メチルピリジン基、2 - シアノピリジン基、3 - シアノピリジン基、4 - シアノピリジン基、5 - シアノピリジン基、6 - シアノピリジン基、2 - ニトロピリジン基、3 - ニトロピリジン基、4 - ニトロピリジン基、5 - ニトロピリジン基、6 - ニトロピリジン基、2 - ヒドロキシルピリジン基、3 - ヒドロキシルピリジン基、4 - ヒドロキシルピリジン基、5 - ヒドロキシルピリジン基、6 - ヒドロキシルピリジン基、2 - メトキシピリジン基、3 - メトキシピリジン基、4 - メトキシピリジン基、5 - メトキシピリジン基、6 - メトキシピリジン基、4 - ハイドロイソキノリン基、ベンゼン環基、ベンゾチアゾール基である。

10

【0011】

本発明の実施例によれば、 R_1 は水素、 $C_1 \sim C_4$ のアルキルであり、 R_2 はベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環であり、 R_3 はNまたはOを含む5 ~ 6員の複素環、N、OまたはSを含む5員の芳香族複素環、1または2個のNを含む6員の芳香族複素環、ベンゼン環、

20

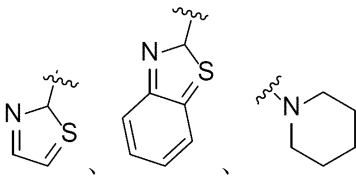


であり、または、 R_3 とXはN原子またはO原子を含む5 ~ 10員の複素環を形成する。

30

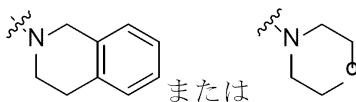
【0012】

本発明の実施例によれば、 R_1 は水素であり、 R_2 はベンゼン環であり、 R_3 はピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環、



40

であり、または、 R_3 とXは

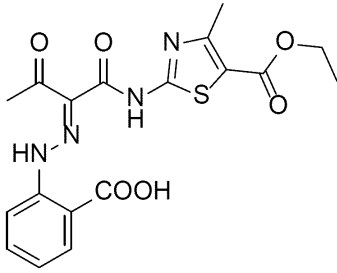


を形成する。

【0013】

本発明の実施例によれば、前記化合物は式(1)で示される化合物、

50



1

10

を含まない。

【 0 0 1 4 】

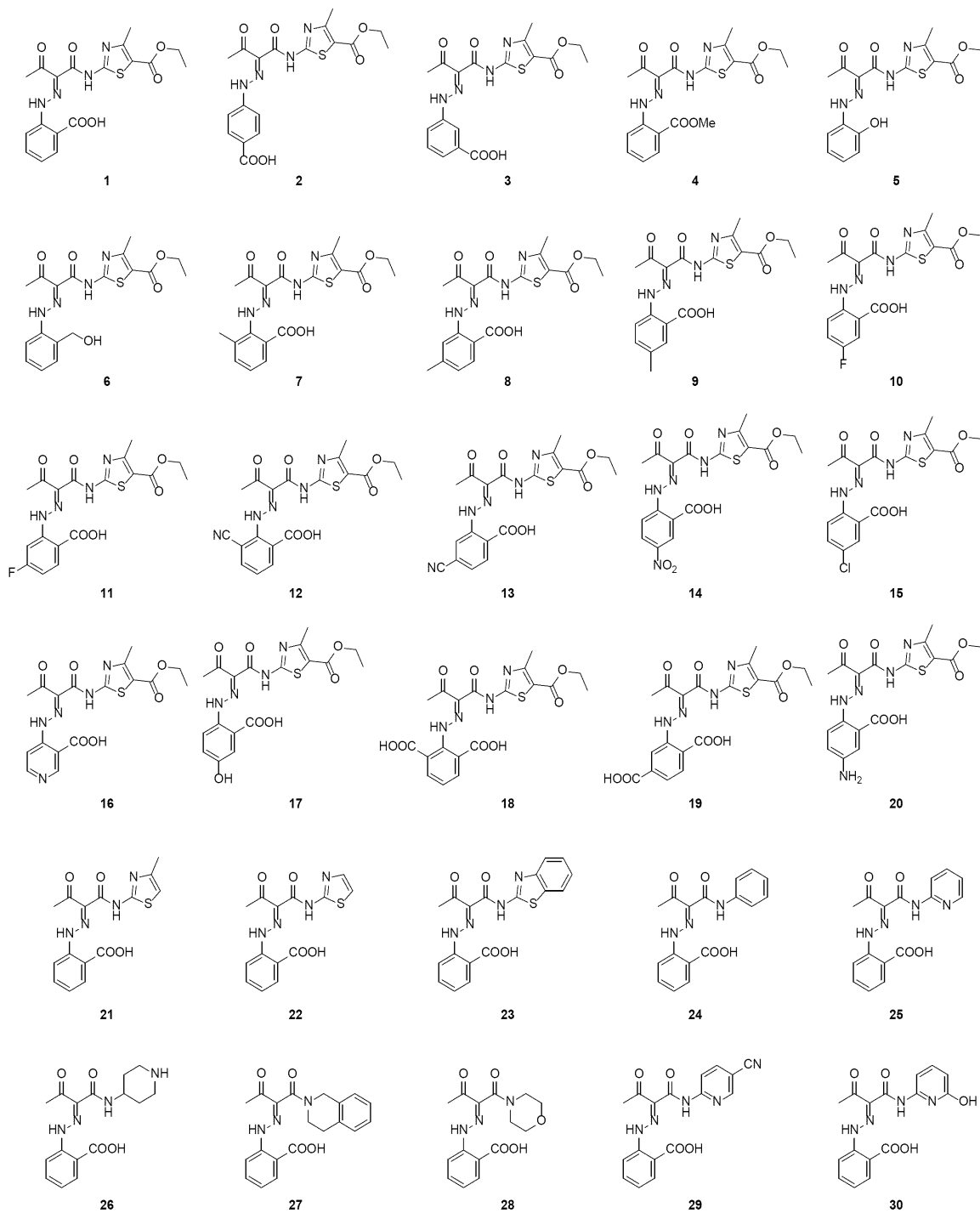
本発明の実施例によれば、以下の構造のうちの1つを有する化合物または以下の構造のうちの1つを有する化合物の立体異性体、幾何異性体、互変異性体、窒素酸化物、水和物、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容される塩またはそのプロドラッグである。

20

30

40

50



【 0 0 1 5 】

より好ましい手段として、以上の構造式における化合物 3、10、12、18 及び 25 は阻害活性または安全性上でいずれも有意な効果を有する。

【 0 0 1 6 】

本発明の第 2 の態様によれば、本発明は医薬組成物を提供する。本発明の実施例によれば、以上のような化合物を含む。

【 0 0 1 7 】

本発明の実施例によれば、前記医薬組成物は、薬学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤、補助剤、媒質またはそれらの任意の組み合わせをさらに含む。

【 0 0 1 8 】

本発明の第3の態様によれば、本発明は、薬物の調製における、以上のような化合物または以上のような医薬組成物の使用を提出し、前記薬物は破骨細胞の分化を阻害するために使用される。

【0019】

本発明の第4の態様によれば、本発明は、キットの調製における、以上のような化合物または以上のような医薬組成物の使用を提出し、前記キットは破骨細胞の分化を阻害するために使用される。

【0020】

本発明の第5の態様によれば、本発明は、薬物の調製における、以上のような化合物または以上のような医薬組成物の使用を提出し、前記薬物は骨粗鬆症または骨減少症を治療または予防するために使用される。

10

【0021】

従来の技術に対して、本発明は以下のような利点及び効果を有する。

本発明によるヒドラゾンアミド誘導体は、いずれも破骨細胞の分化をある程度阻害することができ、阻害活性及び安全性が良い。本発明によるヒドラゾンアミド誘導体は構造が簡単であり、合成しやすく、且つ、このような化合物の毒性が小さく、骨粗鬆症または骨量減少を治療及び/または予防するための薬物の調製に安全に使用できる。

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1】化合物1による破骨細胞分化阻害曲線図とRAW264.7細胞毒性曲線図である。

20

【図2】化合物2による破骨細胞分化阻害曲線図とRAW264.7細胞毒性曲線図である。

【図3】化合物3による破骨細胞分化阻害曲線図とRAW264.7細胞毒性曲線図である。

【図4】化合物4による破骨細胞分化阻害曲線図とRAW264.7細胞毒性曲線図である。

【図5】化合物5による破骨細胞分化阻害曲線図とRAW264.7細胞毒性曲線図である。

【図6】化合物6による破骨細胞分化阻害曲線図とRAW264.7細胞毒性曲線図である。

30

【図7】化合物7による破骨細胞分化阻害曲線図とRAW264.7細胞毒性曲線図である。

【図8】化合物8による破骨細胞分化阻害曲線図とRAW264.7細胞毒性曲線図である。

【図9】化合物9による破骨細胞分化阻害曲線図とRAW264.7細胞毒性曲線図である。

【図10】化合物10による破骨細胞分化阻害曲線図とRAW264.7細胞毒性曲線図である。

【図11】化合物11による破骨細胞分化阻害曲線図とRAW264.7細胞毒性曲線図である。

40

【図12】化合物12による破骨細胞分化阻害曲線図とRAW264.7細胞毒性曲線図である。

【図13】化合物13による破骨細胞分化阻害曲線図とRAW264.7細胞毒性曲線図である。

【図14】化合物14による破骨細胞分化阻害曲線図とRAW264.7細胞毒性曲線図である。

【図15】化合物15による破骨細胞分化阻害曲線図とRAW264.7細胞毒性曲線図である。

【図16】化合物16による破骨細胞分化阻害曲線図とRAW264.7細胞毒性曲線図

50

である。

【図 17】化合物 17 による破骨細胞分化阻害曲線図と RAW 264.7 細胞毒性曲線図である。

【図 18】化合物 18 による破骨細胞分化阻害曲線図と RAW 264.7 細胞毒性曲線図である。

【図 19】化合物 19 による破骨細胞分化阻害曲線図と RAW 264.7 細胞毒性曲線図である。

【図 20】化合物 20 による破骨細胞分化阻害曲線図と RAW 264.7 細胞毒性曲線図である。

【図 21】化合物 21 による破骨細胞分化阻害曲線図と RAW 264.7 細胞毒性曲線図である。 10

【図 22】化合物 22 による破骨細胞分化阻害曲線図と RAW 264.7 細胞毒性曲線図である。

【図 23】化合物 23 による破骨細胞分化阻害曲線図と RAW 264.7 細胞毒性曲線図である。

【図 24】化合物 24 による破骨細胞分化阻害曲線図と RAW 264.7 細胞毒性曲線図である。

【図 25】化合物 25 による破骨細胞分化阻害曲線図と RAW 264.7 細胞毒性曲線図である。

【図 26】化合物 26 による破骨細胞分化阻害曲線図と RAW 264.7 細胞毒性曲線図である。 20

【図 27】化合物 27 による破骨細胞分化阻害曲線図と RAW 264.7 細胞毒性曲線図である。

【図 28】化合物 28 による破骨細胞分化阻害曲線図と RAW 264.7 細胞毒性曲線図である。

【図 29】化合物 29 による破骨細胞分化阻害曲線図と RAW 264.7 細胞毒性曲線図である。

【図 30】化合物 30 による破骨細胞分化阻害曲線図と RAW 264.7 細胞毒性曲線図である。

【発明を実施するための形態】 30

【0023】

以下、本発明の実施例を詳細に説明し、前記実施例の例を図面で示す。以下、図面を参照して説明した実施例は例示的なものであり、本発明を解釈するために使用され、本発明への制限として理解されるべきではない。

【0024】

「包含」という用語は、オープン式表現であり、即ち本発明で指定された内容を含むが、他の側面の内容を除外するものではない。

【0025】

「立体異性体」とは、化学構造が同じであるが、空間内の原子又は基の配列方式が異なる化合物を指す。立体異性体はエナンチオマー、ジアステレオマー、配座異性体（回転異性体）、幾何異性体（シス/トランス）異性体、アトロプ異性体等を含む。 40

【0026】

「キラル」とは、その鏡像と重なることができない分子を指し、「アキラル」とは、その鏡像と重なることができる分子を指す。

【0027】

「エナンチオマー」とは、重なることができないが互いに鏡像関係である化合物の 2 つの異性体を指す。

【0028】

「ジアステレオマー」とは、2 つ又は複数のキラル中心を有し、その分子が互いに鏡像ではない立体異性体を指す。ジアステレオマーは、融点、沸点、スペクトル特性及び反応 50

性などの異なる物理的特性を有する。ジアステレオマー混合物は、電気泳動などの高分解能や、HPLCなどのクロマトグラフィーによって分離できる。

【0029】

本発明で使用される立体化学的定義および規則は、一般に、S. P. Parker, E. D., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., 「Stereochemistry of Organic Compounds」, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994に従う。

【0030】

多くの有機化合物は光学活性な形で存在し、即ち平面偏光の平面を回転させる能力がある。光学活性化合物を説明する場合、接頭辞DとLまたはRとSを使用して、1つまたは複数のキラル中心に関する分子の絶対配置を示す。接頭辞dとl又は(+)と(-)は、化合物による平面偏光の回転を指定する記号であり、(-)又はlは化合物が左旋性であることを示す。接頭辞が(+)又はdで始まる化合物は右旋性である。具体的な立体異性体はエナンチオマーであり、このような異性体の混合物はエナンチオマー混合物と呼ばれる。エナンチオマーの50:50混合物はラセミ混合物又はラセミ体と呼ばれ、化学反応又はプロセス中に立体選択性又は立体特異性がない場合に発生する可能性がある。

【0031】

本発明に開示される化合物の任意の非対称原子(例えば、炭素など)はすべて、例えば(R)-、(S)-又は(R,S)-配置形態などのラセミ又は鏡像異性的に濃縮された形態で存在することができる。幾つかの実施手段において、各非対称原子は(R)-又は(S)-配置において少なくとも50%の鏡像体過剰率、少なくとも60%の鏡像体過剰率、少なくとも70%の鏡像体過剰率、少なくとも80%の鏡像体過剰率、少なくとも90%の鏡像体過剰率、少なくとも95%の鏡像体過剰率、又は少なくとも99%の鏡像体過剰率を有する。

【0032】

出発物質及び方法の選択に応じて、本発明の化合物は、例えばラセミ体とジアステレオマー混合物(非対称炭素原子の数によって決められる)などの可能な異性体の中の1つ又はそれらの混合物の形態で存在することができる。光学活性の(R)-又は(S)-異性体は、キラルシントン又はキラル試薬を使用して調製されるか、従来技術を使用して分離されることができる。化合物が1つの二重結合を含む場合、置換基はE又はZ配置である可能性があり、化合物に二置換のシクロアルキルを含む場合、シクロアルキルの置換基はシスまたはトランス配置である可能性がある。

【0033】

得られた任意の立体異性体の混合物は、例えば、クロマトグラフィー法及び/又は分別結晶法によって、成分の物理的および化学的特性の違いに基づいて、純粋又は基本的に純粋な幾何異性体、エナンチオマー、ジアステレオマーに分離されることができる。

【0034】

既知の方法を使用して、得られた任意の最終生成物又は中間体のラセミ体を、例えば得られたそのジアステレオマー塩を分離するなどの当業者によく知られている方法によって光学エナンチオマーに分解することができる。ラセミ生成物は、キラル吸着剤を使用する高速液体クロマトグラフィー(HPLC)などのキラルクロマトグラフィーによって分離されることもできる。特に、エナンチオマーは非対称合成によって調製することができ、例えば、Jacques, et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Principles of Asymmetric Synthesis (2nd Ed. Robert E. Gawley, Jeffrey Aube, Elsevier, Oxford, UK, 2012); Eliel, E. L. Stereochemistry of Carbon Compounds

10

20

30

40

50

(McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972); Chiral Separation Techniques: A Practical Approach (Subramanian, G. Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2007)を参照することができる。

【0035】

「互変異性体」又は「互変異性形態」という用語は、低エネルギー障壁 (low energy barrier) を介して互に変換することができる異なるエネルギーを有する構造異性体を指す。互変異性が可能であれば (例えば溶液の中で)、互変異性体の化学平衡に達することができる。例えば、プロトン互変異性体 (protontautomer) (プロトトロピック互変異性体 (prototropic tautomer) と呼ばれる) には、例えばケト-エノール異性化やイミン-エンアミン異性化などのプロトン移動による相互変換が含まれる。原子価互変異性体 (valence tautomer) には、いくつかの結合形成電子の再結合による相互変換が含まれる。ケト-エノール互変異性の具体例は、ペンタン-2,4-ジオンと4-ヒドロキシペント-3-エン-2-オン互変異性体の相互変換である。互変異性の別の例はフェノール-ケトン互変異性である。フェノール-ケトン互変異性の具体例はピリジン-4-オールとピリジン-4(1H)-オン互変異性体の相互変換である。特に明記しない限り、本発明の化合物のすべての互変異性形態は、本発明の範囲内にある。

【0036】

本明細書の各部分において、本発明に開示される化合物の置換基は、基のタイプまたは範囲に従って開示される。特に、本発明は、これらの基のタイプまたは範囲の各メンバーのそれぞれの独立したサブコンビネーションを含む。例えば、「C₁-C₆ アルキル」という用語は、特に、独立して開示されたメチル、エチル、C₃アルキル、C₄アルキル、C₅アルキル及びC₆アルキルを指す。

【0037】

本発明の各部分において、連結置換基が記載されている。該構造には明らかに連結基が必要がある場合、該基に対してリストされているマルク-シュ変数は連結基として理解されるべきである。例えば、該構造には連結基が必要があり、且つ該変数のマルク-シュ基定義に対して「アルキル」又は「アリール」をリストする場合、該「アルキル」又は「アリール」はそれぞれ、接続したアルキリデン基又はアリーレン基を表すことを理解すべきである。

【0038】

本発明に記載されるように、本発明の化合物は、上記の一般式の化合物、又は実施例における特別な例、サブクラス、及び本発明に含まれる化合物のクラスなどの1つ又は複数の置換基によって任意選択で置換されることができる。「任意に置換された」という用語と「置換または非置換」という用語は交換可能に使用できることを理解すべきである。一般に、「任意選択で」という用語が「置換された」という用語の前にあるかどうかにかかわらず、所与の構造中の1つ又は複数の水素原子が具体的な置換基によって置換され又は非置換されることができることを示す。特に明記しない限り、1つの任意に選択された置換基は基の各置換可能な位置に1つの置換基を有することができる。所与の構造式の複数の位置は具体的な基から選ばれる1つ又は複数の置換基によって置換される場合、置換基は同じ又は異なるように各位置で置換されることができる。

【0039】

本発明で使用される「アルキル」という用語は、1-20個の炭素原子の飽和直鎖又は分岐鎖の一価炭化水素基を含み、アルキルは、独立して、任意選択で、1つ又は複数の本発明に記載の置換基によって置換されることができる。いくつかの実施例では、アルキル

10

20

30

40

50

基は1 - 10個の炭素原子を含み、他の実施例では、アルキル基は1 - 8個の炭素原子を含み、他の実施例では、アルキル基は1 - 6個の炭素原子を含み、他の実施例では、アルキル基は1 - 4個の炭素原子を含み、他の実施例では、アルキル基は1 - 3個の炭素原子を含み、他の実施例では、アルキル基は2 - 6個の炭素原子を含む。アルキル基の更なる例は、メチル (Me、 $-CH_3$)、エチル (Et、 $-CH_2CH_3$)、n - プロピル (n - Pr、 $-CH_2CH_2CH_3$)、イソプロピル (i - Pr、 $-CH(CH_3)_2$)、n - ブチル (n - Bu、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2 - メチルプロピル又はイソブチル (i - Bu、 $-CH_2CH(CH_3)_2$)、1 - メチルプロピル又はsec - ブチル (s - Bu、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、tert - ブチル (t - Bu、 $-C(CH_3)_3$)、n - ペンチル ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2 - ペンチル ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3 - ペンチル ($-CH(CH_2CH_3)_2$)、2 - メチル - 2 - ブチル ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3 - メチル - 2 - ブチル ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3 - メチル - 1 - ブチル ($-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_3$)、2 - メチル - 1 - ブチル ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、n - ヘキシル ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2 - ヘキシル ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3 - ヘキシル ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2 - メチル - 2 - ペンチル ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3 - メチル - 2 - ペンチル ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4 - メチル - 2 - ペンチル ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3 - メチル - 3 - ペンチル ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2 - メチル - 3 - ペンチル ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2, 3 - ジメチル - 2 - ブチル ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3, 3 - ジメチル - 2 - ブチル ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)、n - ヘプチル、n - オクチル等を含むが、これらに限定されない。「アルキル」という用語とその接頭辞「アルカン」が本明細書で使用され、両方とも直鎖と分岐鎖の飽和炭素鎖を含む。

【0040】

「アミノ」という用語は $-NH_2$ を指す。

【0041】

本発明で使用される「アルコキシ」という用語は、アルキルに関し、本発明で定義されるように、酸素原子を介して主炭素鎖に接続される。このような実施例はメトキシ、エトキシ、プロポキシ等を含むが、これらに限定されない。

【0042】

「シクロアルキル」という用語は、3 - 12個の炭素原子を含む、一価又は多価の飽和単環式、二環式または三環式環系を示す。二環式または三環式環系は縮合環、架橋環及びスピロ環を含むことができる。一実施手段において、シクロアルキルは3 - 10個の炭素原子を含み、他の実施手段において、シクロアルキルは3 - 8個の炭素原子を含み、別の実施手段において、シクロアルキルは3 - 6個の炭素原子を含む。シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどを含むが、これらに限定されない。前記シクロアルキル基は任意選択で1つ又は複数の本発明に記載の置換基によって置換される。

【0043】

「アリール」という用語は、6 - 14個の環原子、又は6 - 12個の環原子、又は6 - 10個の環原子を含む単環式、二環式または三環式炭素環系を示し、そのうちの少なくとも1つの環が芳香族である。アリール基は通常、必ずしもそうである必要はないが、アリール基の芳香環を介して親分子に接続されている。「アリール」という用語と「芳香環」という用語は交換可能に使用することができる。アリール基の例はフェニル基、ナフチル基及びアントラセン基を含むことができる。前記アリール基は、任意選択で1つ又は複数の本発明に記載の置換基によって置換される。

【0044】

「芳香族複素環」という用語は、5 - 12個の環原子、又は5 - 10個の環原子、又は5 - 6個の環原子を含む単環式、二環式または三環式系を示し、そのうちの少なくとも1

10

20

30

40

50

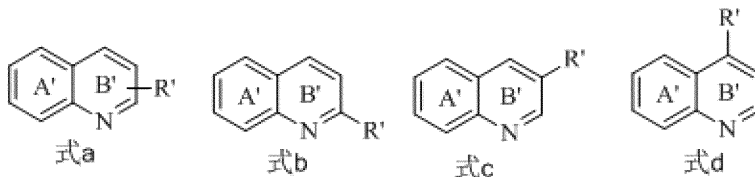
つの環が芳香族であり、且つ少なくとも1つの環が1つ又は複数のヘテロ原子を含む。芳香族複素環基は通常、必ずしもそうである必要はないが芳香族複素環基の芳香環を介して親分子に接続されている。「ヘテロアリール基」という用語は、「ヘテロ芳香環」、「芳香族複素環」又は「ヘテロ芳香族化合物」という用語と交換可能に使用することができる。前記ヘテロアリール基は任意選択で1つ又は複数の本発明に記載の置換基によって置換される。一実施手段において、5 - 10個の原子からなるヘテロアリールはO、S及びNから独立して選ばれる1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む。

【0045】

ヘテロアリール基の例は、2 - フラニル、3 - フラニル、N - イミダゾリル、2 - イミダゾリル、4 - イミダゾリル、5 - イミダゾリル、3 - イソオキサゾール、4 - イソオキサゾール、5 - イソオキサゾール、2 - オキサゾリル、4 - オキサゾリル、5 - オキサゾリル、N - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - プリミジニル、4 - プリミジニル、5 - プリミジニル、ピリダジニル（例えば3 - ピリダジニル）、2 - チアゾリル、4 - チアゾリル、5 - チアゾリル、テトラゾリル（例えば5 - テトラゾリル）、トリアゾリル（例えば2 - トリアゾリルと5 - トリアゾリル）、2 - チエニル、3 - チエニル、ピラゾリル（例えば2 - ピラゾリル）、イソチアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 3 - チオジアゾリル、1, 3, 4 - チオジアゾリル、1, 2, 5 - チオジアゾリル、ピラジニル、1, 3, 5 - トリアジニルを含むが、これらに限定されなく、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラン、ベンゾチエニル、インドリル（例えば2 - インドリル）、プリニル、キノリニル（例えば2 - キノリニル、3 - キノリニル、4 - キノリニル）、イソキノリニル（例えば1 - イソキノリニル、3 - イソキノリニル又は4 - イソキノリニル）、イミダゾ[1, 2 - a]ピリジル、ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジル、ピラゾロ[1, 5 - a]プリミジニル、イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジニル、[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - b]ピリダジニル、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]プリミジニル、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジル、などの二環式環を含むが、これらの二環式環に限定されない。

【0046】

本発明に記載されるように、置換基R'は1つの結合によって中心環に接続して形成された環系は、置換基R'が該環上の任意の置換可能又は任意の合理的な位置で置換することができることを示す。例えば、式aは、式b、式c及び式dで示されるように、B'環上の任意の置換される可能性がある位置はいずれもR'によって置換されることができる。



【0047】

また、説明する必要があるものとして、特に明記されていない限り、本明細書全体で使用される説明、「それぞれ...と...独立して...である」、「...と...はそれぞれ独立して...である」及び「...と...はそれぞれ独立して...である」は交換可能であり、広い意味で理解すべきであり、これは、異なる基内で、同じ符号の間で表現された具体的なオプションの間に互いに影響を与えないこと、同じ基内で、同じ符号の間で表現された具体的なオプションの間に互いに影響を与えないことを意味する場合がある。例えば、「 $-(C(R^7)_2)_{n1}-NR^8-(C(R^7)_2)_{n1}-$ 」では、各R⁷の具体的なオプションは同じでも異なってもよく、且つ互いの間で表現される具体的なオプションは同じでも異なってもよく、各n1の具体的なオプションは同じでも異なってもよく、且つ互いの間で表現される具体的なオプションは同じでも異なってもよく、また例えば、式(I)では、各R²、R³またはR⁴の具体的なオプションは同じでも異なってもよく、且つR

2、 R^3 と R^4 の間で表現される具体的なオプションは同じでも異なってもよい。

【0048】

「薬学的に許容される」という用語は、人に投与された時に生理学的に許容可能であり、一般にアレルギー又は胃腸の不快感、めまいなどの同様の不適切な反応を引き起こさない分子実体及び組成物を指す。好ましくは、本明細書に使用される「薬学的に許容される」という用語は、連邦規制機関又は国家政府によって承認されたもの、又は米国薬局方又は他の一般に認められた薬局方に記載された動物、より特に人体で使用されるものを指す。

【0049】

「担体」という用語は、前記化合物とともに投与された希釈剤、補助剤、賦形剤又は塩基を指す。これらの薬物担体は、石油、動物、植物、またはピーナッツ油、大豆油、鉱油、ごま油などの合成由来のものを含む水および油などの無菌液体であってもよい。水、水性溶液食塩水溶液、ブドウ糖水溶液、及びグリセリン溶液は、担体、特に注射可能な溶液として好ましく使用される。適切な薬物担体はE. W. Martin の「Remington's Pharmaceutical Sciences」に記載される。

10

【0050】

本発明的「水和物」とは、本発明により提供された化合物又はその塩を指し、化学的または非化学的量の非共有分子間力によって結合された水も含み、溶媒分子は水によって形成された複合体であるとも言える。

【0051】

本発明の「溶媒和物」とは、1つ又は複数の溶媒分子と本発明の化合物とによって形成される複合体を指す。溶媒和物を形成する溶媒は、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、酢酸、アミノエタノールを含むが、これらに限定されない。

20

【0052】

本発明の「窒素酸化物」とは、化合物がいくつかのアミン官能基を含む場合、1つ又は1つ以上の窒素原子を酸化してN-酸化物を形成することができることを意味する。N-酸化物の特別な例は第三級アミンのN-酸化物又は窒素含有複素環窒素原子のN-酸化物である。例えば過酸化水素又は過酸（例えばペルオキシカルボン酸）などの酸化剤で対応するアミンを処理してN-酸化物（Advanced Organic Chemistry, Wiley Interscience, 第4版, Jerry March, page 30を参照）を形成することができる。特に、N-酸化物はL. W. Deady の方法によって調製（Syn. Comm. 1977, 7, 509-514）されることができ、例えば、ジクロロメタンなどの不活性溶媒中で、アミン化合物とm-クロロペルオキシ安息香酸（MCPBA）を反応させる。

30

【0053】

本発明で使用される「プロドラッグ」という用語は、体内での1つの化合物の式（I）で示される化合物への変換を表す。このような変換は、血液中のプロドラッグの加水分解、又は血液又は組織中の母体構造へのプロドラッグの酵素的変換によって影響を受ける。本発明のプロドラッグ化合物はエステルであってもよく、従来発明において、プロドラッグとして使用可能なエステルは、フェニルエステル類、脂肪族（ C_{1-24} ）エステル類、アシルオキシメチルエステル類、カーボネート、カルバメート類及びアミノ酸エステル類が挙げられる。例えば本発明の1つの化合物はヒドロキシルを含み、即ちそれをアシル化してプロドラッグ形態の化合物を取得することができる。他のプロドラッグ形態はリン酸エステルを含み、例えばこれらのリン酸エステル化合物が親体でのヒドロキシル基のリン酸化によって得られる。プロドラッグの完全な検討について、T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1

40

50

987, J. Rautio et al, Prodrugs: Design and Clinical Applications, Nature Review Drug Discovery, 2008, 7, 255-270, and S. J. Hecker et al, Prodrugs of Phosphates and Phosphonates, Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 51, 2328-2345を参照することができる。

【0054】

特に明記しない限り、本発明の化合物のすべての互変異性形態は、本発明の範囲に含まれる。

【0055】

特に明記しない限り、本発明に記載の化合物の構造式は1つ又は複数の異なる原子の濃縮された同位体を含む。本発明は同位体標識化合物を含み、式(I)に記載の化合物と同等であるが、1つ又は複数の原子は原子質量又は質量数が自然界で一般的な原子質量又は質量数の原子によって取り替えられる。本発明の化合物に導入できる同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素及び塩素の同位体であり、それぞれ例えば²H、³H、¹³C、¹¹C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F及び³⁶Clである。上記の同位体及び/又は他の原子を含む他の同位体の本発明化合物は、そのプロドラッグと前記化合物又は前記プロドラッグの薬学的に許容される塩はすべて本発明の範囲に含まれる。本発明の式(I)で示される同位体標識化合物及びそのプロドラッグは一般に以下のように調製されることができ、以下のフロー及び/又は実施例と調製例に開示されたプロセスを実行する場合、非同位体標識試薬の代わりに、容易に入手可能な同位体標識試薬を使用する。

【0056】

「代謝産物」とは、具体的な化合物又はその塩が体内で代謝されることによって得られる生成物を指す。1つの化合物の代謝産物は化合物の代謝産物は、当技術分野で周知の技術によって同定することができ、その活性は、本発明に記載されるような実験方法によって特徴付けられることができる。そのような生成物は、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド化、エステル化、脱エステル化、酵素的切断などの方法によって得られることができる。対応的に、本発明は化合物の代謝産物を含み、本発明の化合物と哺乳動物を一定期間に完全に接触させることによる代謝産物を含む。

【0057】

本発明の化合物の様々な薬学的に許容される塩形態は有用である。「薬学的に許容される塩」という用語は、医薬品化学者にとって明らかなそれらの塩形態を指し、即ちそれらが基本的に無毒であり、必要な薬物動態特性、嗜好性、吸収、分布、代謝または排泄を提供することができる。他の要素は、特性上でより実用的であり、選択にも重要であり、それらは、原材料のコスト、結晶化の容易さ、収量、安定性、吸湿性及び結果原料薬の流動性である。簡単に言えば、薬物組成物は有効成分と薬学的に許容される担体によって調製されることができる。

【0058】

本発明で使用される「薬学的に許容される塩」とは、本発明の化合物の有機塩と無機塩を指す。薬学的に許容される塩は、S. M. Berge et al., describe pharmaceutically acceptable salts in detail in J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19, 1977.の文献に記載されるように、当分野では良く知られている。薬学的に許容される非毒性酸で形成された塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、過塩素酸塩、硝酸塩などのアミノ基との反応により形成される無機酸性塩、及び酢酸塩、プロピオン酸塩、グリコール酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トシレート、スルホサリチル酸塩などの有機酸塩、又はイオン交換などの本や文献に記載されている他の方法によって得られるこれらの塩を含むが、これらに

10

20

30

40

50

限定されない。

【0059】

他の薬学的に許容される塩は、アジピン酸塩、リンゴ酸塩、2-ヒドロキシプロピオン酸、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、樟脳スルホン酸塩、プロピオン酸シクロペンチル、ジグルコン酸塩、硫酸ドデシル、エチルスルホネート、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトネート、グリセロホスフェート、グルコン酸塩、ヘミサルフェート、エナント酸塩、カプロエート、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシル-エタンスルホネート、ラクツロン酸塩、乳酸塩、ラウ酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、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、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオネート、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカノエート、バレレートなどを含む。適切な塩基で得られる塩には、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、及び $N^+(C_{1-4}\text{アルキル})_4$ 塩が含まれる。

10

【0060】

本発明はまた、N基を含む化合物によって形成される任意の第四級アンモニウム塩を構想してある。水溶性又は油溶性又は分散性の生成物は、四級化によって得られることができる。アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩は、ナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、マンガン塩、アルミニウム塩などを含む。薬学的に許容される塩は、適切な、非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム塩及び対イオン形成に抵抗するアミンカチオンをさらに含み、例えばハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、 C_{1-8} スルホン酸塩及び芳香スルホン酸塩が挙げられる。アミン塩は、例えばN,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、アンモニア、ジエタノールアミン及び他のヒドロキシアルキルアミン、エチレンジアミン、N-メチル還元型グルコサミン、プロカイン、N-ベンジルフェネチルアミン、1-p-クロロベンジル-2-ピロリジン-1'-イルメチル-ベンズイミダゾール、エチルアミン及び他のアルキルアミン、ピペラジン及びトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンであるが、これらに限定されなく、アルカリ土類金属塩は、例えばバリウム、カルシウム、及びマグネシウムであるが、これらに限定されなく、遷移金属塩は、例えば亜鉛であるが、これらに限定されない。

20

30

【0061】

本明細書において、化学名と化学構造に違いがある場合は、構造が支配的である。

【0062】

本発明で使用される任意のアミノ酸及び他の化合物の略語は、特に明記しない限り、それらの一般的に使用され認識されている略語を基準として、又はIUPAC-IUBCO Commission on Biochemical Nomenclature (Biochem. 1972, 11:942-944)を参照することができる。

【0063】

本発明の目的の1つは、有意な破骨細胞阻害活性を有する新しい化合物を提供することである。

40

【0064】

本発明の目的の2つは、骨粗鬆症または骨減少症を効果的に治療または予防する新しい化合物を提供することである。

【0065】

本発明の目的の3つは、前記破骨細胞阻害化合物の調製方法を提供することである。

【0066】

本発明の目的の4つは、骨粗鬆症または骨減少症の治療または予防における前記化合物の応用を提供することである。

【0067】

50

本発明による化合物は有意な阻害破骨細胞活性を有し、骨粗鬆症または骨減少症を治療または予防するリード化合物として使用できる。

【0068】

以下、具体的な実施例と図面を参照して本発明を更に説明するが、実施例は本発明へのいかなる形態の限定を有さない。特に明記しない限り、本発明で使用される試薬、方法及び装置は技術分野における従来の試薬、方法及び装置である。

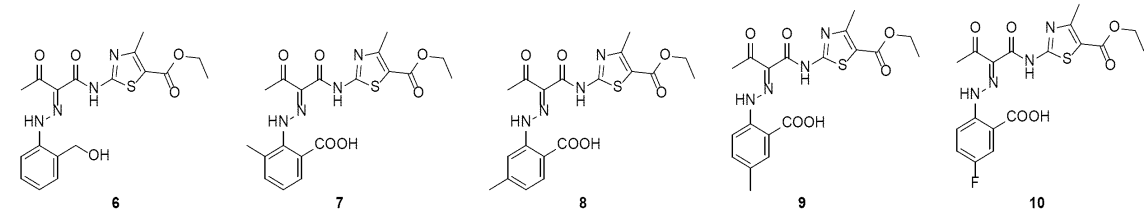
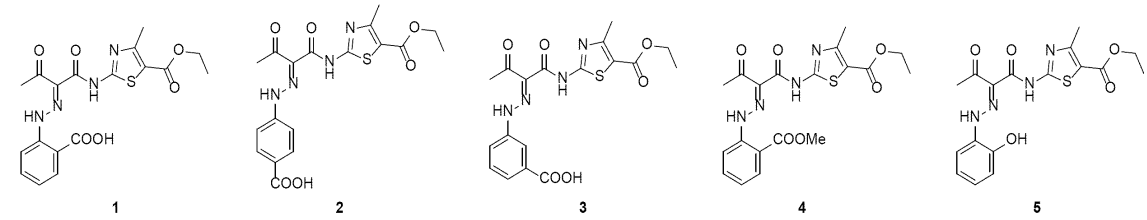
【0069】

特に明記しない限り、本発明で使用される試薬及び材料はすべて市販されている。

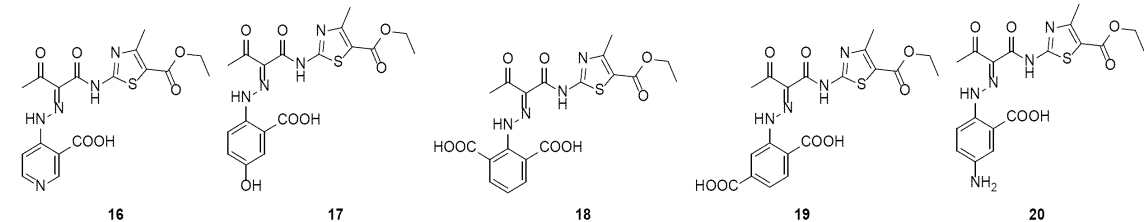
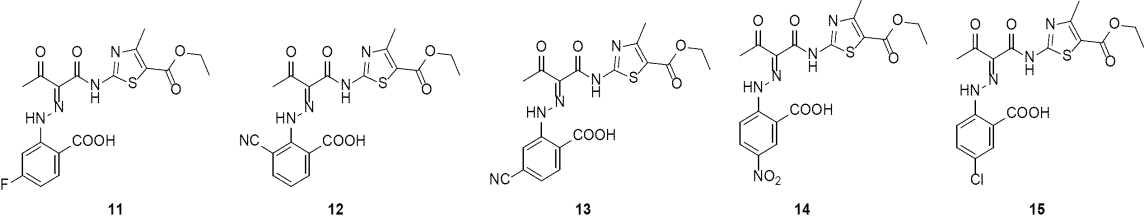
【0070】

以下実施例で合成する必要がある化合物は以下の通りである。

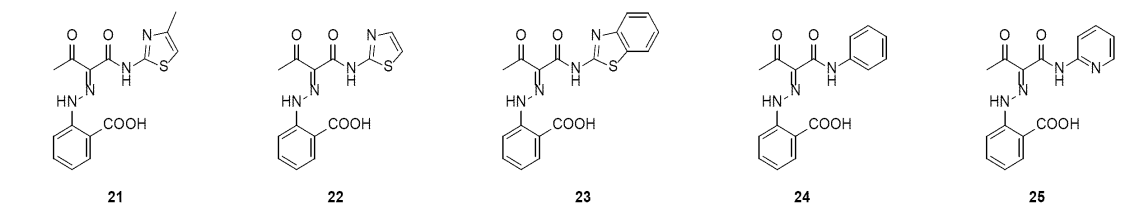
10



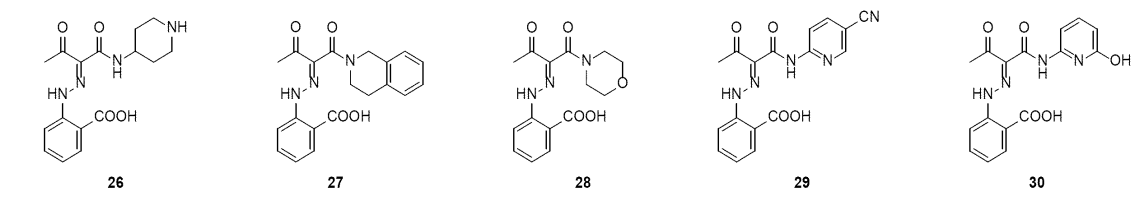
20



30



40



50

実施例 1 によると、186 ミリグラムの 2 - アミノ - 4 - メチルチアゾール - 5 - カルボン酸エチル、206 ミリグラムの DCC、10 ミリグラムの DMA P 及び 102 ミリグラムの 3 - オキソ酪酸と一緒に反応させて、200 ミリグラムのエチル - 4 - メチル - 2 - アセトアセチルチアゾラミド - 5 - ギ酸エステルを取得し、収率が 74 % である。

135 ミリグラムのエチル - 4 - メチル - 2 - アセトアセチルチアゾラミド - 5 - ギ酸エステル、0.5 ミリリットルの 1 M 塩酸、34 ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び 75 ミリグラムの 2 - アミノ安息香酸メチルと一緒に反応させて、187 ミリグラムの化合物 4 を取得し、収率が 86 % である。

【0077】

実施例 6 化合物 5 の合成

実施例 1 によると、186 ミリグラムの 2 - アミノ - 4 - メチルチアゾール - 5 - カルボン酸エチル、206 ミリグラムの DCC、10 ミリグラムの DMA P 及び 102 ミリグラムの 3 - オキソ酪酸と一緒に反応させて、200 ミリグラムのエチル - 4 - メチル - 2 - アセトアセチルチアゾラミド - 5 - ギ酸エステルを取得し、収率が 74 % である。

135 ミリグラムのエチル - 4 - メチル - 2 - アセトアセチルチアゾラミド - 5 - ギ酸エステル、0.5 ミリリットルの 1 M 塩酸、34 ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び 54 ミリグラムの 2 - アミノフェノールと一緒に反応させて、103 ミリグラムの化合物 5 を取得し、収率が 53 % である。

【0078】

実施例 7 化合物 6 の合成

実施例 1 によると、186 ミリグラムの 2 - アミノ - 4 - メチルチアゾール - 5 - カルボン酸エチル、206 ミリグラムの DCC、10 ミリグラムの DMA P 及び 102 ミリグラムの 3 - オキソ酪酸と一緒に反応させて、200 ミリグラムのエチル - 4 - メチル - 2 - アセトアセチルチアゾラミド - 5 - ギ酸エステルを取得し、収率が 74 % である。

135 ミリグラムのエチル - 4 - メチル - 2 - アセトアセチルチアゾラミド - 5 - ギ酸エステル、0.5 ミリリットルの 1 M 塩酸、34 ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び 62 ミリグラムの 2 - アミノベンジルアルコールと一緒に反応させて、155 ミリグラムの化合物 6 を取得し、収率が 77 % である。

【0079】

実施例 8 化合物 7 の合成

実施例 1 によると、186 ミリグラムの 2 - アミノ - 4 - メチルチアゾール - 5 - カルボン酸エチル、206 ミリグラムの DCC、10 ミリグラムの DMA P 及び 102 ミリグラムの 3 - オキソ酪酸と一緒に反応させて、200 ミリグラムのエチル - 4 - メチル - 2 - アセトアセチルチアゾラミド - 5 - ギ酸エステルを取得し、収率が 74 % である。

135 ミリグラムのエチル - 4 - メチル - 2 - アセトアセチルチアゾラミド - 5 - ギ酸エステル、0.5 ミリリットルの 1 M 塩酸、34 ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び 76 ミリグラムの 2 - アミノ - 3 - メチル - 安息香酸と一緒に反応させて、124 ミリグラムの化合物 7 を取得し、収率が 57 % である。

【0080】

実施例 9 化合物 8 の合成

実施例 1 に記載の方法によると、186 ミリグラムの 2 - アミノ - 4 - メチルチアゾール - 5 - カルボン酸エチル、206 ミリグラムの DCC、10 ミリグラムの DMA P 及び 102 ミリグラムの 3 - オキソ酪酸と一緒に反応させて、200 ミリグラムのエチル - 4 - メチル - 2 - アセトアセチルチアゾラミド - 5 - ギ酸エステルを取得し、収率が 74 % である。

135 ミリグラムのエチル - 4 - メチル - 2 - アセトアセチルチアゾラミド - 5 - ギ酸エステル、0.5 ミリリットルの 1 M 塩酸、34 ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び 76 ミリグラムの 2 - アミノ - 4 - メチル - 安息香酸と一緒に反応させて、132 ミリグラムの化合物 8 を取得し、収率が 61 % である。

【0081】

10

20

30

40

50

実施例 10 化合物 9 の合成

実施例 1 によると、186 ミリグラムの 2 - アミノ - 4 - メチルチアゾール - 5 - カルボン酸エチル、206 ミリグラムの DCC、10 ミリグラムの DMA P 及び 102 ミリグラムの 3 - オキソ酪酸と一緒に反応させて、200 ミリグラムのエチル - 4 - メチル - 2 - アセトアセチルチアゾラミド - 5 - ギ酸エステルを取得し、収率が 74 % である。

135 ミリグラムのエチル - 4 - メチル - 2 - アセトアセチルチアゾラミド - 5 - ギ酸エステル、0.5 ミリリットルの 1 M 塩酸、34 ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び 76 ミリグラムの 2 - アミノ - 5 - メチル - 安息香酸と一緒に反応させて、105 ミリグラムの化合物 9 を取得し、収率が 49 % である。

【0082】**実施例 11 化合物 10 の合成**

実施例 1 に記載の方法によると、186 ミリグラムの 2 - アミノ - 4 - メチルチアゾール - 5 - カルボン酸エチル、206 ミリグラムの DCC、10 ミリグラムの DMA P 及び 102 ミリグラムの 3 - オキソ酪酸と一緒に反応させて、200 ミリグラムのエチル - 4 - メチル - 2 - アセトアセチルチアゾラミド - 5 - ギ酸エステルを取得し、収率が 74 % である。

135 ミリグラムのエチル - 4 - メチル - 2 - アセトアセチルチアゾラミド - 5 - ギ酸エステル、0.5 ミリリットルの 1 M 塩酸、34 ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び 77 ミリグラムの 2 - アミノ - 5 - フルオロ - 安息香酸と一緒に反応させて、108 ミリグラムの化合物 10 を取得し、収率が 50 % である。

【0083】**実施例 12 化合物 11 の合成**

実施例 1 に記載の方法によると、186 ミリグラムの 2 - アミノ - 4 - メチルチアゾール - 5 - カルボン酸エチル、206 ミリグラムの DCC、10 ミリグラムの DMA P 及び 102 ミリグラムの 3 - オキソ酪酸と一緒に反応させて、200 ミリグラムのエチル - 4 - メチル - 2 - アセトアセチルチアゾラミド - 5 - ギ酸エステルを取得し、収率が 74 % である。

135 ミリグラムのエチル - 4 - メチル - 2 - アセトアセチルチアゾラミド - 5 - ギ酸エステル、0.5 ミリリットルの 1 M 塩酸、34 ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び 77 ミリグラムの 2 - アミノ - 4 - フルオロ - 安息香酸と一緒に反応させて、136 ミリグラムの化合物 11 を取得し、収率が 62 % である。

【0084】**実施例 13 化合物 12 の合成**

実施例 1 に記載の方法によると、186 ミリグラムの 2 - アミノ - 4 - メチルチアゾール - 5 - カルボン酸エチル、206 ミリグラムの DCC、10 ミリグラムの DMA P 及び 102 ミリグラムの 3 - オキソ酪酸と一緒に反応させて、200 ミリグラムのエチル - 4 - メチル - 2 - アセトアセチルチアゾラミド - 5 - ギ酸エステルを取得し、収率が 74 % である。

135 ミリグラムのエチル - 4 - メチル - 2 - アセトアセチルチアゾラミド - 5 - ギ酸エステル、0.5 ミリリットルの 1 M 塩酸、34 ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び 81 ミリグラムの 2 - アミノ - 3 - シアノ - 安息香酸と一緒に反応させて、92 ミリグラムの化合物 12 を取得し、収率が 41 % である。

【0085】**実施例 14 化合物 13 の合成**

実施例 1 に記載の方法によると、186 ミリグラムの 2 - アミノ - 4 - メチルチアゾール - 5 - カルボン酸エチル、206 ミリグラムの DCC、10 ミリグラムの DMA P 及び 102 ミリグラムの 3 - オキソ酪酸と一緒に反応させて、200 ミリグラムのエチル - 4 - メチル - 2 - アセトアセチルチアゾラミド - 5 - ギ酸エステルを取得し、収率が 74 % である。

135 ミリグラムのエチル - 4 - メチル - 2 - アセトアセチルチアゾラミド - 5 - ギ酸

10

20

30

40

50

エステル、0.5ミリリットルの1M塩酸、34ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び76ミリグラムの2-アミノ-4-シアノ-安息香酸と一緒に反応させて、172ミリグラムの化合物13を取得し、収率が78%である。

【0086】

実施例15 化合物14の合成

実施例1に記載の方法によると、186ミリグラムの2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル、206ミリグラムのDCC、10ミリグラムのDMA P及び102ミリグラムの3-オキソ酪酸と一緒に反応させて、200ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステルを取得し、収率が74%である。

135ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステル、0.5ミリリットルの1M塩酸、34ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び91ミリグラムの2-アミノ-5-ニトロ-安息香酸と一緒に反応させて、167ミリグラムの化合物14を取得し、収率が72%である。

【0087】

実施例16 化合物15の合成

実施例1によると、186ミリグラムの2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル、206ミリグラムのDCC、10ミリグラムのDMA P及び102ミリグラムの3-オキソ酪酸と一緒に反応させて、200ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステルを取得し、収率が74%である。

135ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステル、0.5ミリリットルの1M塩酸、34ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び85ミリグラムの2-アミノ-5-クロロ-安息香酸と一緒に反応させて、179ミリグラムの化合物15を取得し、収率が79%である。

【0088】

実施例17 化合物16の合成

実施例1に記載の方法によると、186ミリグラムの2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル、206ミリグラムのDCC、10ミリグラムのDMA P及び102ミリグラムの3-オキソ酪酸と一緒に反応させて、200ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステルを取得し、収率が74%である。

135ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステル、0.5ミリリットルの1M塩酸、34ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び70ミリグラムの4-アミノ-5-カルボン酸-ピリジンを一緒に反応させて、164ミリグラムの化合物16を取得し、収率が79%である。

【0089】

実施例18 化合物17の合成

実施例1に記載の方法によると、186ミリグラムの2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル、206ミリグラムのDCC、10ミリグラムのDMA P及び102ミリグラムの3-オキソ酪酸と一緒に反応させて、200ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステルを取得し、収率が74%である。

135ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステル、0.5ミリリットルの1M塩酸、34ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び76ミリグラム4-アミノ-5-ヒドロキシル-安息香酸と一緒に反応させて、133ミリグラムの化合物17を取得し、収率が61%である。

【0090】

実施例19 化合物18の合成

実施例1に記載の方法によると、186ミリグラムの2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル、206ミリグラムのDCC、10ミリグラムのDMA P及び

10

20

30

40

50

102ミリグラムの3-オキソ酪酸と一緒に反応させて、200ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステルを取得し、収率が74%である。

135ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステル、0.5ミリリットルの1M塩酸、34ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び91ミリグラムの2-アミノ-イソフタル酸と一緒に反応させて、111ミリグラムの化合物18を取得し、収率が48%である。

【0091】

実施例20 化合物19の合成

実施例1に記載の方法によると、186ミリグラムの2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル、206ミリグラムのDCC、10ミリグラムのDMA P及び102ミリグラムの3-オキソ酪酸と一緒に反応させて、200ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステルを取得し、収率が74%である。

10

135ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステル、0.5ミリリットルの1M塩酸、34ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び91ミリグラム2-アミノ-テレフタル酸と一緒に反応させて、141ミリグラムの化合物19を取得し、収率が61%である。

【0092】

実施例21 化合物20の合成

実施例1に記載の方法によると、186ミリグラムの2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル、206ミリグラムのDCC、10ミリグラムのDMA P及び102ミリグラムの3-オキソ酪酸と一緒に反応させて、200ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステルを取得し、収率が74%である。

20

135ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステル、0.5ミリリットルの1M塩酸、34ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び76ミリグラムの2,5-ジアミノ-安息香酸と一緒に反応させて、130ミリグラムの化合物20を取得し、収率が62%である。

【0093】

実施例22 化合物21の合成

実施例1に記載の方法によると、114ミリグラムの2-アミノ-4-メチルチアゾール、206ミリグラムのDCC、10ミリグラムのDMA P及び102ミリグラムの3-オキソ酪酸と一緒に反応させて、185ミリグラムの4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミドを取得し、収率が93%である。

30

100ミリグラムの4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド、0.5ミリリットルの1M塩酸、34ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び70ミリグラムの2-アミノ-安息香酸と一緒に反応させて、102ミリグラムの化合物21を取得し、収率が59%である。

【0094】

実施例23 化合物22の合成

実施例1によると、100ミリグラムの2-アミノ-チアゾール、206ミリグラムのDCC、10ミリグラムのDMA P及び102ミリグラムの3-オキソ酪酸と一緒に反応させて、139ミリグラムの2-アセトアセチルチアゾラミドを取得し、収率が76%である。

40

91ミリグラムの2-アセトアセチルチアゾラミド、0.5ミリリットルの1M塩酸、34ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び70ミリグラムの2-アミノ-安息香酸と一緒に反応させて、102ミリグラムの化合物22を取得し、収率が59%である。

【0095】

実施例24 化合物23の合成

50

実施例 1 に記載の方法によると、150 ミリグラムの 2 - アミノ - ベンゾチアゾール、206 ミリグラムの DCC、10 ミリグラムの DMA P 及び 102 ミリグラムの 3 - オキソ酪酸と一緒に反応させて、158 ミリグラムの 2 - アセチルアセチルベンゾチアゾラミドを取得し、収率が 68 % である。

116 ミリグラムの 2 - アセチルアセチルベンゾチアゾラミド、0.5 ミリリットルの 1 M 塩酸、34 ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び 70 ミリグラムの 2 - アミノ - 安息香酸と一緒に反応させて、117 ミリグラムの化合物 23 を取得し、収率が 61 % である。

【0096】

実施例 25 化合物 24 の合成

実施例 1 に記載の方法によると、92 ミリグラムのアニリン、206 ミリグラムの DCC、10 ミリグラムの DMA P 及び 102 ミリグラムの 3 - オキソ酪酸と一緒に反応させて、125 ミリグラムの 2 - アセトアセトアニリドを取得し、収率が 71 % である。

88 ミリグラムの 2 - アセトアセトアニリド、0.5 ミリリットルの 1 M 塩酸、34 ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び 70 ミリグラムの 2 - アミノ - 安息香酸と一緒に反応させて、97 ミリグラムの化合物 24 を取得し、収率が 59 % である。

【0097】

実施例 26 化合物 25 の合成

実施例 1 に記載の方法によると、93 ミリグラムの 2 - アミノ - ピリジン、206 ミリグラムの DCC、10 ミリグラムの DMA P 及び 102 ミリグラムの 3 - オキソ酪酸と一緒に反応させて、104 ミリグラムの 2 - アセトアセチルピリジナミンを取得し、収率が 59 % である。

88 ミリグラムの 2 - アセトアセチルピリジナミン、0.5 ミリリットルの 1 M 塩酸、34 ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び 70 ミリグラムの 2 - アミノ - 安息香酸と一緒に反応させて、85 ミリグラムの化合物 25 を取得し、収率が 52 % である。

【0098】

実施例 27 化合物 26 の合成

実施例 1 に記載の方法によると、99 ミリグラムの 4 - アミノ - ピペリジン、206 ミリグラムの DCC、10 ミリグラムの DMA P 及び 102 ミリグラムの 3 - オキソ酪酸と一緒に反応させて、128 ミリグラムの 3 - オキソ - N - ピペリジン - 4 ブチルアミドを取得し、収率が 70 % である。

91 ミリグラムの 3 - オキソ - N - ピペリジン - 4 ブチルアミド、0.5 ミリリットルの 1 M 塩酸、34 ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び 70 ミリグラムの 2 - アミノ - 安息香酸と一緒に反応させて、75 ミリグラムの化合物 26 を取得し、収率が 45 % である。

【0099】

実施例 28 化合物 27 の合成

実施例 1 に記載の方法によると、133 ミリグラムのテトラヒドロイソキノリン、206 ミリグラムの DCC、10 ミリグラムの DMA P 及び 102 ミリグラムの 3 - オキソ酪酸と一緒に反応させて、129 ミリグラムの 1 - テトラヒドロイソキノリンブチル - 1, 3 - ジオンを取得し、収率が 60 % である。

108 ミリグラムの 1 - テトラヒドロイソキノリンブチル - 1, 3 - ジオン、0.5 ミリリットルの 1 M 塩酸、34 ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び 70 ミリグラムの 2 - アミノ - 安息香酸と一緒に反応させて、86 ミリグラムの化合物 27 を取得し、収率が 47 % である。

【0100】

実施例 29 化合物 28 の合成

実施例 1 に記載の方法によると、88 ミリグラムのモルホリン、206 ミリグラムの DCC、10 ミリグラムの DMA P 及び 102 ミリグラムの 3 - オキソ酪酸と一緒に反応させて、106 ミリグラムのアセトアセチルモルホリンアミドを取得し、収率が 63 % である。

85 ミリグラムのアセトアセチルモルホリンアミド、0.5 ミリリットルの 1 M 塩酸、

10

20

30

40

50

34ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び70ミリグラムの2-アミノ-安息香酸と一緒に反応させて、89ミリグラムの化合物28を取得し、収率が56%である。

【0101】

実施例30 化合物29の合成

実施例1に記載の方法によると、119ミリグラムの2-アミノ-5-シアノ-ピリジン、206ミリグラムのDCC、10ミリグラムのDMAP及び102ミリグラムの3-オキソ酪酸と一緒に反応させて、137ミリグラムの5-シアノピリジン-2-アセトアセトアミドを取得し、収率が67%である。

101ミリグラムの5-シアノピリジン-2-アセトアセトアミド、0.5ミリリットルの1M塩酸、34ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び70ミリグラムの2-アミノ-安息香酸と一緒に反応させて、88ミリグラムの化合物29を取得し、収率が50%である。

10

【0102】

実施例31 化合物30の合成

実施例1に記載の方法によると、110ミリグラムの2-アミノ-6-ヒドロキシル-ピリジン、206ミリグラムのDCC、10ミリグラムのDMAP及び102ミリグラムの3-オキソ酪酸と一緒に反応させて、160ミリグラムの6-ヒドロキシルピリジン-2-アセトアセトアミドを取得し、収率が83%である。

96ミリグラムの6-ヒドロキシルピリジン-2-アセトアセトアミド、0.5ミリリットルの1M塩酸、34ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び70ミリグラムの2-アミノ-安息香酸と一緒に反応させて、106ミリグラムの化合物30を取得し、収率が62%である。

20

【0103】

実施例32 化合物細胞の毒性測定

S1. 細胞培養

RAW264.7細胞を体外で培養する。10%ウシ胎児血清、DMEM高糖を含む培地を使用し、37℃、5%の二酸化炭素濃度条件下で通常の維持培養及び継代を行う。

S2. 化合物介入

対数期の細胞を収集し、細胞懸濁液の濃度を 1×10^5 個/mLに調整し、96ウェル細胞培養プレートに加える。二酸化炭素インキュベーター内で24h培養した後、培養液を異なる化合物濃度を含む培地に交換し、2日間培養を続けて、3日目に細胞毒性を検出する。DMSOを使用してテスト対象化合物を異なる濃度の溶液に調整する。濃度ごとに3つの平行な重複ウェルを設置し、化合物処理なしの対照群を設定して比較する。

30

S3. テスト方法

MTT[3-(4,5-ジメチルチアゾール-2)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド]法を使用して化合物で6日間処理した細胞を測定する。マイクロプレートリーダー(検出波長570nm、参照波長630nm)を使用して、単一のウェルの吸光度値(OD値)を測定する。

S4. 結果の処理

次の式に従って、RAW264.7細胞に対する各薬物の成長阻害率を計算する。

$$\text{細胞成長阻害率} = \frac{\text{細胞対照ウェルOD値} - \text{細胞薬物投与ウェルOD値}}{\text{細胞対照ウェルOD値}} \times 100$$

40

RAW264.7細胞成長阻害率を縦座標として、化合物濃度のlog値を横座標として、細胞の成長に対する各化合物の阻害曲線図を描き、細胞への各化合物の阻害率に従って、半数毒性濃度 CC_{50} 、即ち細胞成長が50%阻害された時の薬物濃度を計算する。

式、選択阻害定数(SI) = CC_{50} / IC_{50} に従って各化合物の選択阻害定数を計算し、各化合物の使用安全性を評価する。すべての化合物の選択阻害定数結果を表1に示す。

【0104】

50

実施例 3 3 破骨細胞分化阻害試験

S 1 . 細胞培養

RAW 2 6 4 . 7 細胞を体外で培養する。1 0 %ウシ胎児血清、D M E M高糖を含む培地を使用し、3 7 °C、5 %二酸化炭素濃度条件下で通常の維持培養及び継代を行う。

S 2 . 化合物介入

対数期の細胞を収集し、細胞懸濁液の濃度を 2×10^4 個 / m l に調製し、9 6 ウェル細胞培養プレートに加える。二酸化炭素インキュベーター内で 2 4 h 培養した後、培養液を 100 ng / ml の R A N K L 及び異なる化合物濃度を含む培地に交換し、5 日間培養を続けて、2 日ごとに同じ R A N K L 濃度と化合物濃度の培地に交換し、5 日目に検出し、T R A P 染色法を使用して破骨細胞を染色する。濃度ごとに 3 つの平行な重複ウェルを設置し、化合物処理なしの対照群を設定して比較する。

10

S 3 . テスト方法

T R A P キットを使用して分化した破骨細胞を染色し、細胞核融合が 3 以上の破骨細胞の数をカウントする。

S 4 . 結果の処理

次の式に従って、R A N K L 誘導破骨細胞分化に対する各薬物の阻害率を計算する。

$$\text{破骨細胞阻害率} = \frac{\text{RANKL 誘導群破骨細胞数} - \text{薬物介入群破骨細胞数}}{\text{RANKL 誘導群破骨細胞数}} \times 100$$

20

破骨細胞分化阻害率を縦座標とし、化合物濃度の \log 値を横座標として、破骨細胞分化に対する各化合物の阻害曲線図を描き、破骨細胞分化への各化合物の阻害率に従って、半数有効率 $I C_{50}$ 、即ち破骨細胞分化が 5 0 % 阻害されたときの薬物濃度を計算する。

式、選択阻害定数 (S I) = $C C_{50} / I C_{50}$ に従って各化合物の選択阻害定数を計算し、各化合物の使用安全性を評価する。

選択性指数 $S I = C C_{50} / I C_{50}$ 値に従って、以下の基準に従って化合物の抗骨粗鬆症分化の効果を評価する。 $S I < 1 . 0$ は、化合物が有毒で非有効であることを示し、 $1 . 0 < S I < 2 . 0$ は、化合物が低効果で有毒であり、即ち弱い陽性であることを示し、 $2 . 0 < S I < 10 . 0$ は、化合物が有効で低毒性であり、即ち陽性であることを示し、 $S I > 10 . 0$ は、化合物が高効果で低毒性であり、即ち強い陽性であることを示す。

30

【 0 1 0 5 】

表 1 の結果から分かるように、本発明は、破骨細胞分化阻害試験により、5 つの化合物が破骨細胞分化に対して異なる阻害作用を有し、化合物 3 が最高の活性及び最高の治療指数を有し、 $I C_{50}$ は $0 . 05 \mu M$ であり、 $S I$ は 1 6 2 5 であり (図 1、表 1 参照)、次は化合物 1 2 であり、 $I C_{50}$ は $0 . 23 \mu M$ であり、 $S I$ は 1 7 0 1 であり (図 2、表 1 参照)、さらに次は化合物 2 5 であり、 $I C_{50}$ は $0 . 36 \mu M$ であり、 $S I$ が 3 0 1 であり (図 3、表 1 参照)、さらに次は化合物 1 0 と化合物 1 8 であり、 $I C_{50}$ はそれぞれ $0 . 40 \mu M$ と $0 . 46 \mu M$ であり、 $S I$ はそれぞれ 3 0 8 と 2 7 1 である (図 4 と図 5、表 1 参照)。

40

【表 1】

薬物スクリーニングによって得られた化合物の構造及び
その破骨細胞分化に対する阻害作用

化合物番号	細胞毒性 CC ₅₀ (μM)	破骨細胞阻害 IC ₅₀ (μM)	治療指数 S I (CC ₅₀ / IC ₅₀)
1	62.50	1.24	50
2	69.21	0.73	95
3	81.24	0.05	1625
4	82.10	1.26	65
5	52.58	2.45	21
6	77.86	12.1	6
7	62.75	0.99	63
8	57.25	3.85	15
9	88.96	4.63	19
10	123.3	0.40	308
11	57.17	1.02	56
12	391.2	0.23	1701
13	62.31	0.88	71
14	41.94	0.89	47
15	33.85	1.56	22
16	450.9	22.30	20
17	93.93	49.61	2
18	124.8	0.46	271
19	201.9	10.2	20
20	49.10	1.23	40
21	220.5	2.58	85
22	148.9	3.66	41
23	41.15	0.78	53
24	75.18	11.11	7
25	81.24	0.27	301
26	65.76	8.85	7
27	135.3	9.03	15
28	76.25	0.99	77
29	119.2	3.21	37
30	197.8	15.36	13

10

20

30

【0106】

本発明は、コンピュータ支援ドラッグデザイン類似性検索法を通じてあるタイプのチアゾラミド誘導体を発見した。破骨細胞分化阻害試験と細胞毒性(MTT)試験を通じて、このような化合物の中で、3、10、12、18及び25は破骨細胞分化に対する阻害活性がいずれも0.5μMより小さく、細胞毒性が小さく、治療指数が高いことを発見した。化合物3は、破骨細胞分化に対する半数阻害剤量(IC₅₀)が0.05μMであり、細胞半数致死量(CC₅₀)が81.24μMであり、選択阻害定数(SI)が1625であり(図1、表1参照)、化合物12は、破骨細胞分化に対する半数阻害剤量(IC₅₀)が0.23μMであり、細胞半数致死量(CC₅₀)が391.2μMであり、選択阻害定数(SI)が1701であり(図2、表1参照)、化合物25は、破骨細胞分化に対する半数阻害剤量(IC₅₀)が0.27μMであり、細胞半数致死量(CC₅₀)が81.24μMであり、選択阻害定数(SI)が301であり(図3、表1参照)、化合物1

40

50

0 は、破骨細胞分化に対する半阻害剤量 (IC₅₀) が 0.40 μM であり、細胞半数致死量 (CC₅₀) が 123.3 μM であり、選択阻害定数 (SI) が 308 であり (図 4、表 1 参照)、化合物 18 は、破骨細胞分化に対する半阻害剤量 (IC₅₀) が 0.46 μM であり、細胞半数致死量 (CC₅₀) が 124.8 μM であり、選択阻害定数 (SI) が 271 である (図 5、表 1 参照)。結果から分かるように、このような化合物は破骨細胞分化に対する阻害活性が高く、細胞毒性が小さく、骨粗鬆症または骨減少症の治療と予防のための薬物を調製するための 1 タイプの破骨細胞阻害剤として使用できる。

【0107】

本明細書の説明において、「一実施例」、「いくつかの実施例」、「例」、「具体例」、又は「いくつかの例」という参照用語などの説明は、該実施例又は例を組み合わせで説明した具体的な特徴、構造、材料又は特点が本発明の少なくとも一つの実施例又は例に含まれる。本明細書において、上記の用語の例示的な叙述は必ずしも同じ実施例又は例を指す必要がない。さらに、説明される具体的な特徴、構造、材料又は特点是任意の一つ又は複数の実施例又は例において適切な方式で結合することができる。なお、矛盾がない場合、当業者は、本明細書に記載されている異なる実施例又は例及び異なる実施例又は例の特徴を結合及び組み合わせることができる。

10

【0108】

本発明の実施例を以上で示し、説明したが、理解できるものとして、上記実施例は例示的なものであり、本発明を限定するものとして理解されるべきではなく、当業者は、本発明の範囲内で上記実施例に対して変化、修正、置換及び変形を行うことができる。

20

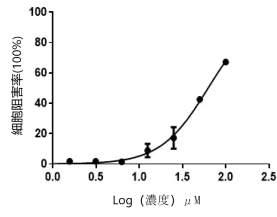
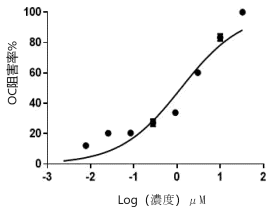
30

40

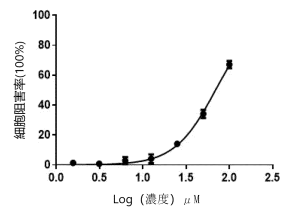
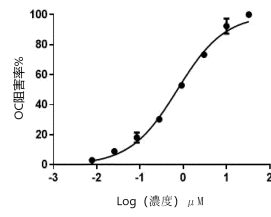
50

【図面】

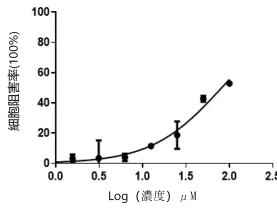
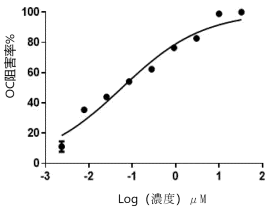
【図 1】



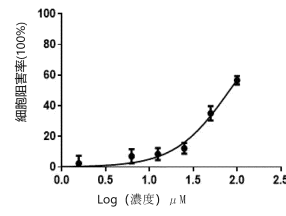
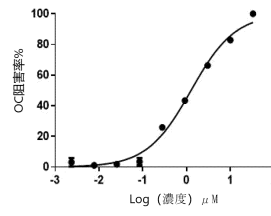
【図 2】



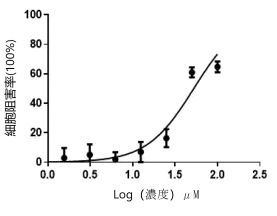
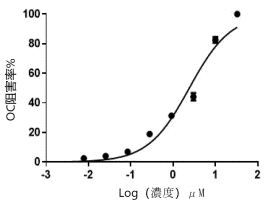
【図 3】



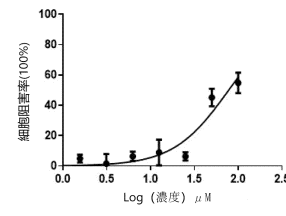
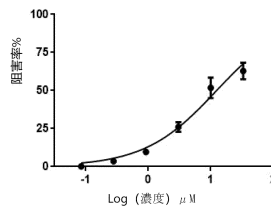
【図 4】



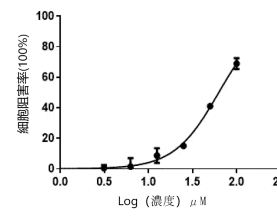
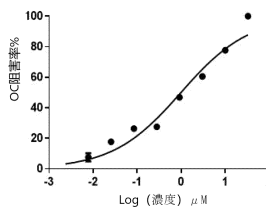
【図 5】



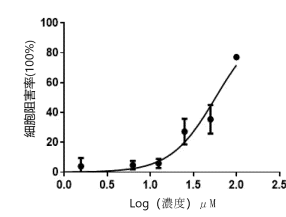
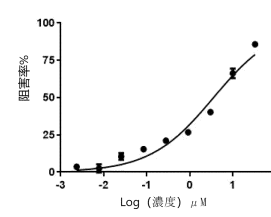
【図 6】



【図 7】



【図 8】



10

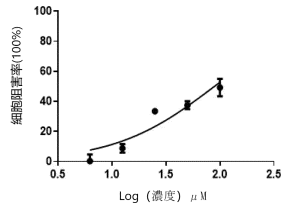
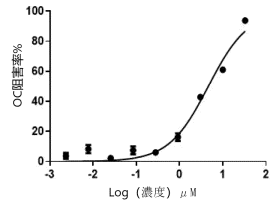
20

30

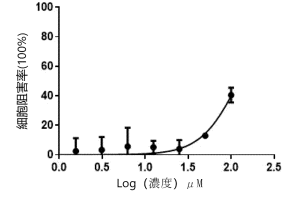
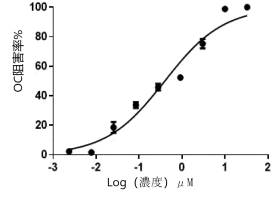
40

50

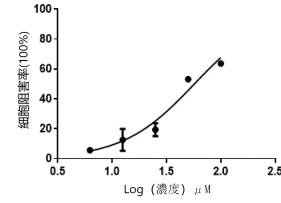
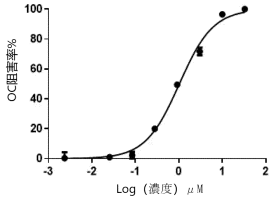
【 9 】



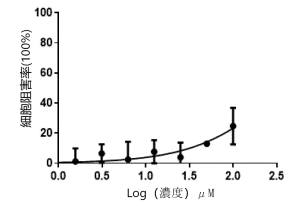
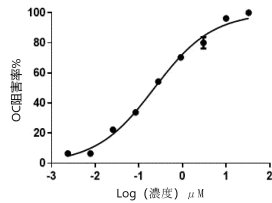
【 10 】



【 11 】

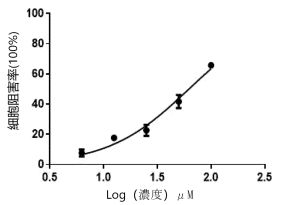
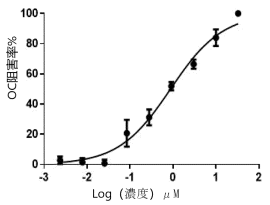


【 12 】

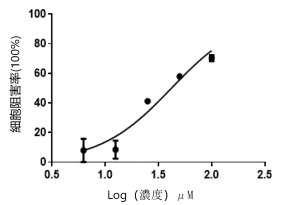
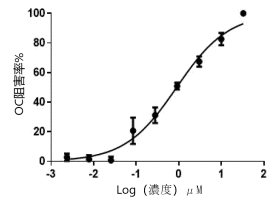


10

【 13 】

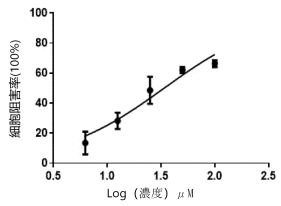
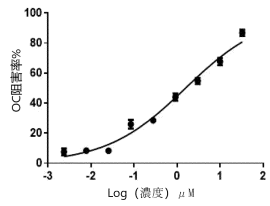


【 14 】

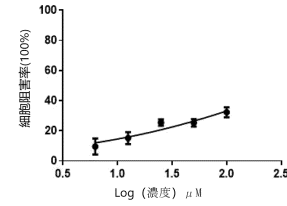
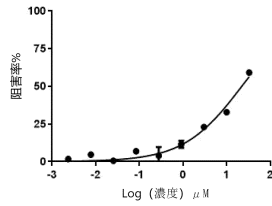


20

【 15 】



【 16 】

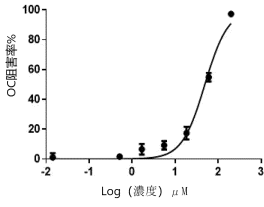


30

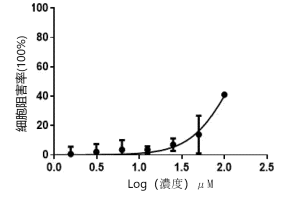
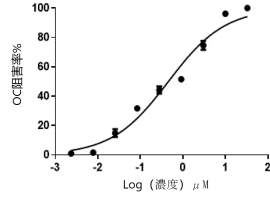
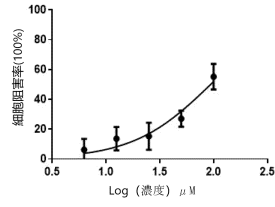
40

50

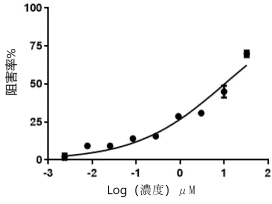
【図 17】



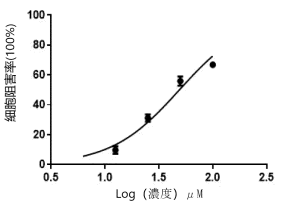
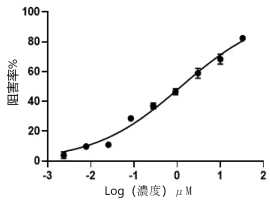
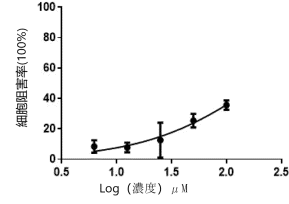
【図 18】



【図 19】

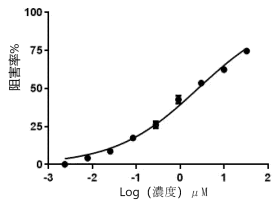


【図 20】

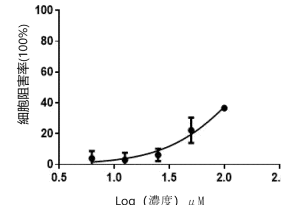
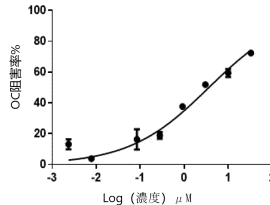
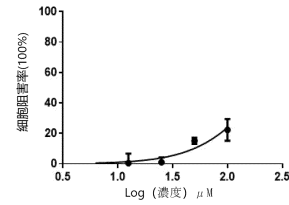


10

【図 21】

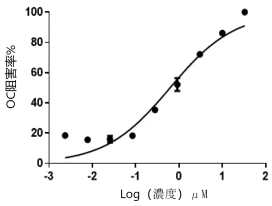


【図 22】

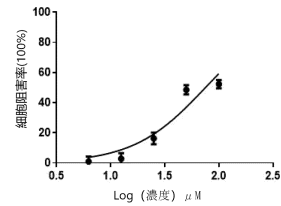
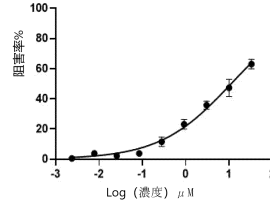
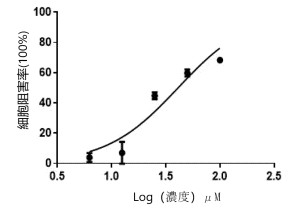


20

【図 23】



【図 24】

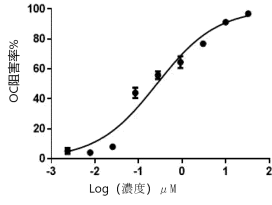


30

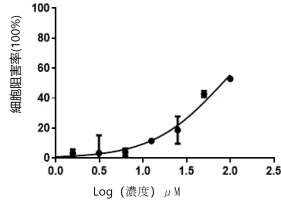
40

50

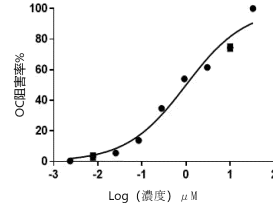
【図 25】



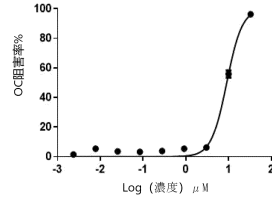
【図 26】



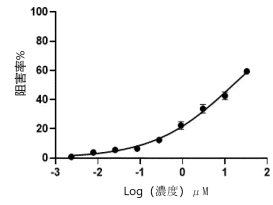
【図 28】



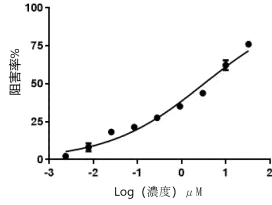
【図 27】



【図 30】



【図 29】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 0 7 D 2 7 7 / 4 6 (2 0 0 6 . 0 1)

F I

C 0 7 D 2 7 7 / 4 6

(72)発明者 顧瓊

中華人民共和国広東省深 せん 市宝安区石岩街道竜騰社区松白公路北側方正科技工業園研発楼 4
2 1

(72)発明者 徐峻

中華人民共和国広東省深 せん 市宝安区石岩街道竜騰社区松白公路北側方正科技工業園研発楼 4
2 1

審査官 神谷 昌克

(56)参考文献

特表 2 0 2 2 - 5 4 0 0 6 2 (J P , A)

国際公開第 2 0 0 9 / 1 3 7 4 7 1 (W O , A 1)

特表 2 0 0 3 - 5 0 5 5 0 3 (J P , A)

Database REGISTRY , 2001年 , RN 331968-10-6, Retrieved from STN international [online]
;retrieved on 17 January 2023Zeitschrift fur Naturforschung B , 1977年 , Vol. 32, No. 8 , pp.863-868 , DOI: 10.1515/zn
b-1977-0806

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)