

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-520645
(P2008-520645A)

(43) 公表日 平成20年6月19日(2008.6.19)

(51) Int.Cl.	F 1	C O 7 D 257/06 C S P Z	テーマコード (参考) 4 C O 5 O
C 07 D 257/06 (2006.01)	C O 7 D 257/06	C S P Z	4 C O 5 O
A 6 1 K 31/41 (2006.01)	A 6 1 K 31/41		4 C O 6 3
A 6 1 K 31/216 (2006.01)	A 6 1 K 31/216		4 C O 6 5
A 6 1 K 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/192		4 C O 8 6
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40		4 C 2 O 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 153 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-542159 (P2007-542159)	(71) 出願人	397067152 ファイザー・プロダクツ・インク アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市 イースタン・ポイント・ロード
(86) (22) 出願日	平成17年11月21日 (2005.11.21)	(74) 代理人	100096666 弁理士 室伏 良信
(85) 翻訳文提出日	平成19年7月19日 (2007.7.19)	(72) 発明者	ジョージ チャング アメリカ合衆国 O 6 3 4 O コネチカッ ト州 グロトン市 イースタン・ポイント ・ロード (番地なし) ファイザー・グ ローバル・リサーチ・アンド・デベロップ メント内
(86) 國際出願番号	PCT/IB2005/003500		
(87) 國際公開番号	W02006/056854		
(87) 國際公開日	平成18年6月1日 (2006.6.1)		
(31) 優先権主張番号	60/630,434		
(32) 優先日	平成16年11月23日 (2004.11.23)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	60/715,617		
(32) 優先日	平成17年9月12日 (2005.9.12)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ジベンジルアミン化合物および誘導体

(57) 【要約】

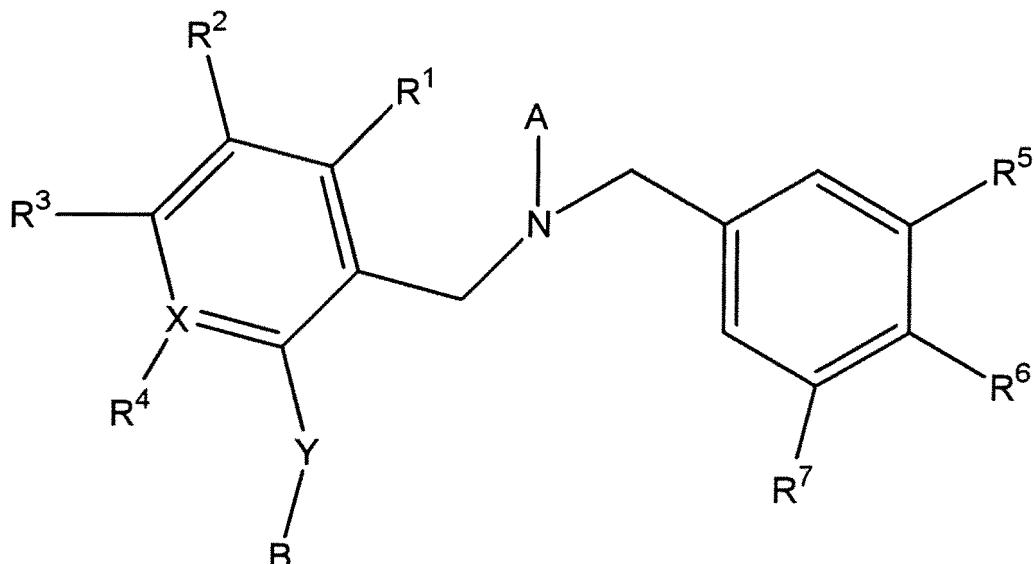
ジベンジルアミン化合物および誘導体、そのような化合物を含有する医薬組成物、ならびに高密度リポタンパク質コレステロールを含むある種の血漿脂質レベルを上昇させるため、L D Lコレステロールおよびトリグリセリドなどのある種の他の血漿脂質レベルを低下させるため、したがって、ヒトを含む一部の哺乳動物において、アテローム性動脈硬化や心血管疾患などの、低レベルのH D Lコレステロールおよび/または高レベルのL D Lコレステロールおよびトリグリセリドによって悪化する疾患を治療するためのそのような化合物の使用。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次式 I の化合物

【化 1】



式I

または前記化合物の薬学的に許容できる塩 [式中、

A は、 - C O O (C₁ ~ C₄) アルキル、シアノ、 - C H O 、 - C O N H₂ 、 - C O (C₁ ~ C₄) アルキル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、またはチアジアゾリルであり、A は、 R⁰ で一、二、または三置換されていてもよく、

X は、 C または N であり、 X が N である場合、 R⁴ は不在であり、

Y は、結合、 - O - 、 - C R¹¹ R¹² - 、 - C R¹¹ R¹² - O - 、または - O - C R¹¹ R¹² - であり、 R¹¹ および R¹² は、それぞれ独立に、水素または (C₁ ~ C₆) アルキルであり、前記 (C₁ ~ C₆) アルキルは、1 個 ~ 9 個のハロで置換されてもよく、あるいは R¹¹ と R¹² が一緒になって、1 個 ~ 9 個のハロで置換されてもよい (C₃ ~ C₆) シクロアルキルを形成していてもよく、

B は、アリールまたはヘテロアリールであり、B は、 - (C₀ ~ C₆) アルキル - N R⁸ R⁹ 、 - (C₀ ~ C₆) アルキル - C O - N R⁸ R⁹ 、 - (C₀ ~ C₆) アルキル - C O - O R¹⁰ 、 - (C₀ ~ C₆) アルキル - N R¹³ - (C₀ ~ C₆) アルキル - C O - O - R¹⁰ 、 - (C₀ ~ C₆) アルキル - N R¹³ - (C₀ ~ C₆) アルキル - C O - R¹⁴ 、 - (C₀ ~ C₆) アルキル - N R¹³ - (C₀ ~ C₆) アルキル - S O₂ - R¹⁰ 、 - (C₁ ~ C₆) アルキル - O - C O - N R⁸ R⁹ 、 - O - (C₁ ~ C₆) アルキル - C O - O - R¹⁰ 、 - (C₂ ~ C₆) アルケニル - C O - O - R¹⁰ 、 - (C₀ ~ C₆) アルキル - アリール、 - (C₀ ~ C₆) アルキル - ヘテロアリール、 - O - (C₀ ~ C₆) アルキル - アリール、 - O - (C₀ ~ C₆) アルキル - ヘテロアリール、 - (C₀ ~ C₆) アルキル - O - アリール、 - (C₀ ~ C₆) アルキル - O - ヘテロアリール、 - (C₀ ~ C₆) アルキル - 複素環、 - O - (C₀ ~ C₆) アルキル - 複素環、 - (C₀ ~ C₆) アルキル - (C₃ ~ C₆) シクロアルキル、 - O - (C₀ ~ C₆) アルキル - (C₃ ~ C₆) シクロアルケニル、ハロ、 (C₂ ~ C₆) アルキニル、 (C₂ ~ C₆) アルケニル、 (C₁ ~ C₆) アルキル、ヒドロキシ、 (C₁ ~ C₆) アルコキシ、 (C₁ ~ C₄) アルキルチオ、ニトロ、シアノ、オキソ、 - C O - (C₁ ~ C₆) アルキルカルボニル、または - C O - O - (C₁ ~

10

20

30

40

50

C_6)アルキルカルボニルでそれぞれ独立に一、二、または三置換されていてもよく、前記アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルケニル、シクロアルキル、アルキニル、アルケニル、アルキル、およびアルコキシ置換基はそれぞれ、1個～9個のハロ、1個または2個のヒドロキシ、1個または2個の(C_1 ～ C_6)アルコキシ、1個または2個のアミノ、1個または2個のニトロ、シアノ、オキソ、またはカルボキシでそれぞれ独立に置換されていてもよく、 R^8 および R^9 は、それぞれ独立に、水素、(C_1 ～ C_6)アルキル、または(C_1 ～ C_6)アルコキシであり、前記アルキルは、1個～9個のハロで置換されていてもよく、 R^{10} は、水素、(C_1 ～ C_6)アルキル、または(C_1 ～ C_6)アルコキシであり、前記アルキルは、1個～9個のハロで置換されていてもよく、 R^1 は、水素または(C_1 ～ C_6)アルキルであり、前記アルキルは、1個～9個のハロで置換されていてもよく、 R^{14} は、水素、アリール、(C_1 ～ C_6)アルキル、または(C_1 ～ C_6)アルコキシであり、前記アルキルは、1個～9個のハロで置換されていてもよく、
10

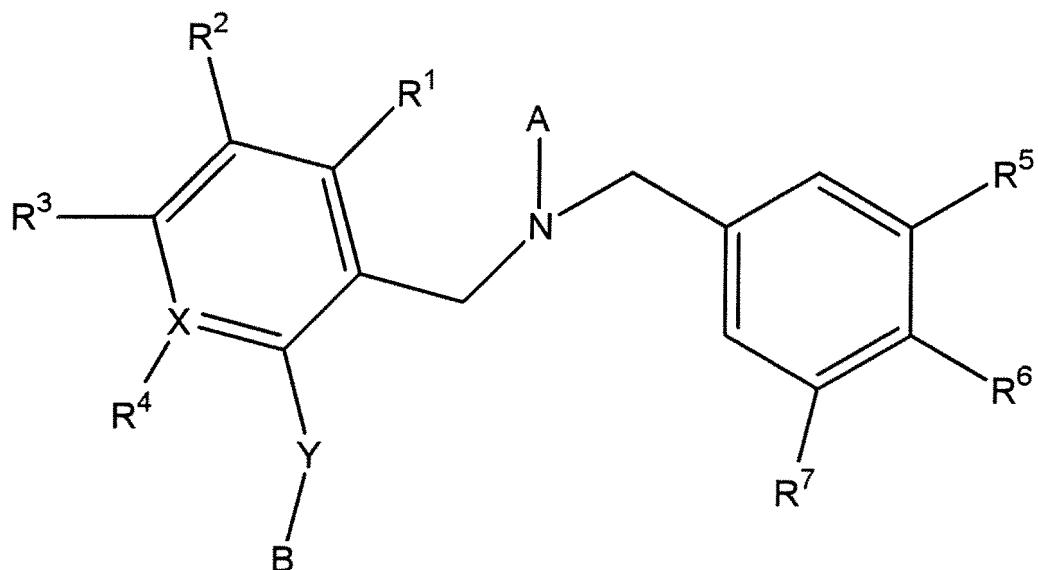
各 R^0 は、それぞれ独立に、水素、ハロ、(C_1 ～ C_6)アルキル、ヒドロキシ、(C_1 ～ C_6)アルコキシ、アミノ、アミド、シアノ、オキソ、カルボキサモイル、カルボキシ、または(C_1 ～ C_6)アルキルオキシカルボニルであり、前記アルキルまたはアルコキシ置換基は、1個または2個のオキソ、1個または2個のヒドロキシ、または1個～9個のハロでそれぞれ独立に置換されていてもよく、
20

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 は、それぞれ独立に、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、(C_1 ～ C_6)アルキル、(C_1 ～ C_6)アルコキシ、または(C_1 ～ C_6)アルキルチオであり、前記アルキル、アルコキシ、およびアルキルチオ置換基はそれぞれ、1個～9個のハロ、1個または2個のシアノ、または1個または2個のヒドロキシでそれぞれ独立に置換されていてよい]。

【請求項2】

式Iの化合物

【化2】



式I

そのプロドラッグ、または前記化合物もしくは前記プロドラッグの薬学的に許容できる塩[式中、

Aは、-COO(C_1 ～ C_4)アルキル、シアノ、-CHO、-CONH₂、-CO(C_1 ～ C_4)アルキル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、またはチアジアゾリルであり、Aは、 R^0 で一、二、または三置換されており、
30
40
50

Xは、CまたはNであり、XがNである場合、R⁴は不在であり、

Yは、結合、-O-、-CR¹CR²-、-CR¹CR²O-、または-O-CR¹CR²-であり、R¹およびR²は、それぞれ独立に、水素または(C₁~C₆)アルキルであり、前記(C₁~C₆)アルキルは、1個~9個のハロで置換されてもよく、あるいはR¹とR²が一緒にになって、1個~9個のハロで置換されてもよい(C₃~C₆)シクロアルキルを形成してもよく、

Bは、アリールまたはヘテロアリールであり、Bは、(C₀~C₆)アルキル-NR⁸R⁹、(C₀~C₆)アルキル-CO-NR⁸R⁹、(C₀~C₆)アルキル-CO-O-R¹⁰、(C₀~C₆)アルキル-NR¹³-CO-O-R¹⁰、(C₁~C₆)アルキル-O-CO-NR⁸R⁹、O-(C₁~C₆)アルキル-CO-O-R¹⁰、(C₀~C₆)アルキル-アリール、(C₀~C₆)アルキル-ヘテロアリール、O-(C₀~C₆)アルキル-アリール、O-(C₀~C₆)アルキル-ヘテロアリール、(C₀~C₆)アルキル-O-アリール、(C₀~C₆)アルキル-O-ヘテロアリール、ハロ、(C₂~C₆)アルケニル、(C₁~C₆)アルキル、ヒドロキシ、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₁~C₄)アルキルチオ、ニトロ、シアノ、オキソ、(C₁~C₆)アルキルカルボニル、または(C₁~C₆)アルキルオキシカルボニルでそれぞれ独立に一、二、または三置換されてもよく、前記(C₁~C₆)アルキルおよび(C₁~C₆)アルコキシ置換基はそれぞれ、1個~9個のハロ、1個または2個のヒドロキシ、1個または2個の(C₁~C₆)アルコキシ、1個または2個のアミノ、1個または2個のニトロ、シアノ、オキソ、またはカルボキシでそれぞれ独立に置換されてもよく、R⁸およびR⁹は、それぞれ独立に、水素、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、またはカルボキシであり、R¹⁰は、水素、(C₁~C₆)アルキル、または(C₁~C₆)アルコキシであり、R¹³は、水素または(C₁~C₆)アルキルであり、前記(C₁~C₆)アルキルは、1個~9個のハロで置換されてもよく、

各R⁰は、それぞれ独立に、水素、ハロ、(C₁~C₆)アルキル、ヒドロキシ、(C₁~C₆)アルコキシ、アミノ、アミド、シアノ、オキソ、カルボキサモイル、カルボキシ、または(C₁~C₆)アルキルオキシカルボニルであり、前記(C₁~C₆)アルキル置換基は、1個または2個のオキソ、1個または2個のヒドロキシ、または1個~9個のハロでそれぞれ独立に置換されてもよく、

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、およびR⁷は、それぞれ独立に、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、または(C₁~C₆)アルキルチオであり、前記(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、および(C₁~C₆)アルキルチオ置換基はそれぞれ、1個~9個のハロ、1個または2個のシアノ、または1個または2個のヒドロキシでそれぞれ独立に置換されてもよい】。

【請求項3】

Yが結合である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

Yが結合である、請求項2に記載の化合物。

【請求項5】

R¹およびR⁶がそれぞれ水素であり、R⁴が不在または水素であり、R²、R³、R⁵、およびR⁷が、それぞれ独立に水素、シアノ、(C₁~C₆)アルキル、または(C₁~C₆)アルコキシであり、前記アルキルおよびアルコキシ置換基がそれぞれ、1個~9個のフッ素でそれぞれ独立に置換されてもよい、請求項3または4に記載の化合物。

【請求項6】

XがCであり、R²、R³、R⁵、およびR⁷がそれぞれ、水素、メチル、シアノ、またはCF₃である、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

XがCであり、R¹、R⁴、およびR⁶がそれぞれ水素であり、R²、R³、R⁵、お

10

20

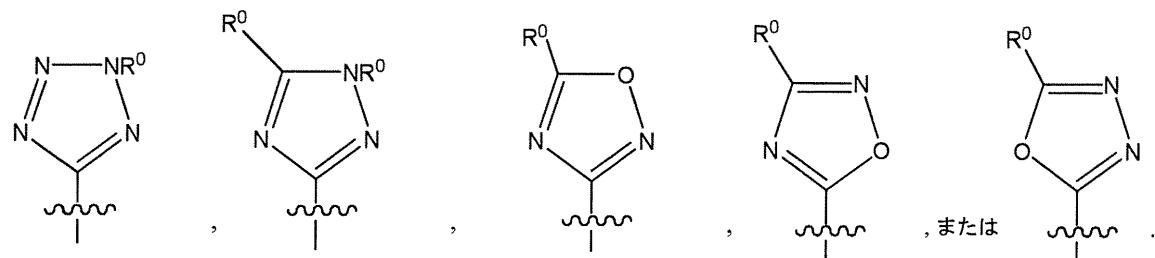
30

40

50

および R⁷ がそれぞれ、水素、メチル、シアノ、または C₂F₃ であり、A が、 -COOCH₂CH₃、-COOC₂H₅、-COOCH₃、シアノ、-CHO、-CONH₂、-COCH₂CH₃、-COCH₃、

【化 3】



10

であり、

各 R⁰ が、それぞれ独立に、水素、(C₁ ~ C₃) アルキル、または (C₁ ~ C₃) アルコキシであり、アルキルまたはアルコキシが、1 個 ~ 9 個のハロまたはヒドロキシルでそれぞれ独立に置換されていてもよい、請求項 1 または 3 に記載の化合物。

【請求項 8】

B が、 - (C₀ ~ C₆) アルキル - NR⁸R⁹、- (C₀ ~ C₆) アルキル - CO - O R¹⁰、- (C₀ ~ C₆) アルキル - NR¹³ - (C₀ ~ C₆) アルキル - CO - O - R¹⁰、- (C₁ ~ C₆) アルキル - O - CO - NR⁸R⁹、- O - (C₁ ~ C₆) アルキル - CO - O - R¹⁰、- (C₀ ~ C₆) アルキル - 1 - テトラゾリル、ハロ、(C₁ ~ C₆) アルキル、- (C₀ ~ C₆) アルキル - 複素環、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、シアノ、- CO - (C₁ ~ C₆) アルキル、または - CO - O - (C₁ ~ C₆) アルキルでそれぞれ独立に一または二置換されていてもよいフェニルまたはピリジルであり、前記アルキルおよびアルコキシ置換基がそれぞれ、1 個 ~ 4 個のフッ素または 1 個または 2 個のヒドロキシでそれぞれ独立に置換されていてもよい、請求項 7 に記載の化合物。

20

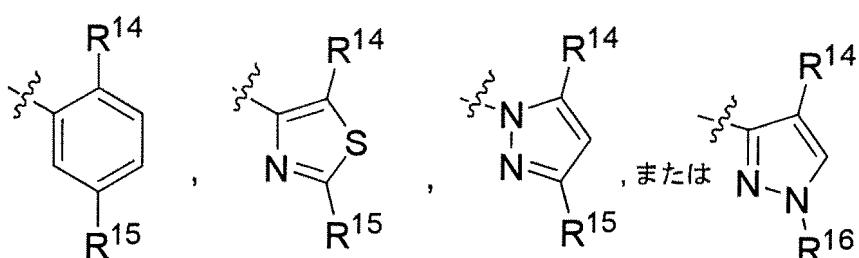
【請求項 9】

各 R⁰ が、それぞれ独立に水素、C₂H₅、または C₂F₃ であり、

B が、

【化 4】

30



であり、

R¹⁴ が、ハロ、シアノ、(C₁ ~ C₆) アルキル、または - O - (C₁ ~ C₆) アルキルであり、前記アルキル置換基が、1 個 ~ 4 個のフッ素で置換されていてもよく、R¹⁵ が、- (C₀ ~ C₆) アルキル - NR⁸R⁹、- (C₀ ~ C₆) アルキル - CO - OR¹⁰、- (C₀ ~ C₆) アルキル - NR¹³ - (C₀ ~ C₆) アルキル - CO - O - R¹⁰、- (C₁ ~ C₆) アルキル - O - CO - NR⁸R⁹、- O - (C₁ ~ C₆) アルキル - CO - O - R¹⁰、- (C₀ ~ C₆) アルキル - 複素環、- (C₀ ~ C₆) アルキル - 1 - テトラゾリル、ハロ、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、シアノ、- CO - (C₁ ~ C₆) アルキル、または - CO - O - (C₁ ~ C₆) アルキルであり、前記アルキルおよびアルコキシ置換基がそれぞれ、1 個 ~ 4 個のフッ素または 1 個または 2 個のヒドロキシルでそれぞれ独立に置換されていてもよく、R¹⁶ が、- (C₀ ~ C₆) アルキル - CO - OR¹⁰、- (C₂ ~ C₆) アルキル - NR¹³ - CO - O - R¹⁰

40

50

⁰、 - (C₂ ~ C₆) アルキル - O - CO - NR⁸ R⁹、 - (C₀ ~ C₆) アルキル - 1 - テトラゾール、(C₁ ~ C₆) アルキル、または - CO - (C₁ ~ C₆) アルキルであり、前記アルキル置換基が、1個～4個のフッ素または1個または2個のヒドロキシルで置換されていてもよい、請求項7に記載の化合物。

【請求項10】

N - [3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - N - { [5' - イソプロピル - 2' - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)ビフェニル - 2 - イル] メチル } - 2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - アミン、

N - [3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - N - { [2' - メトキシ - 5' - メチル - 4 - (トリフルオロメチル)ビフェニル - 2 - イル] メチル } - 2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - アミン、

[3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] { [5' - イソプロピル - 2' - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)ビフェニル - 2 - イル] メチル } カルバミン酸メチル、

2' - { [[3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) アミノ] メチル } - 6 - メトキシ - 4' - (トリフルオロメチル)ビフェニル - 3 - カルバルデヒド、

N - [3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - N - { [2' - クロロ - 5' - メチル - 4 - (トリフルオロメチル)ビフェニル - 2 - イル] メチル } - 2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - アミン、

[2' - { [[3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) アミノ] メチル } - 6 - メトキシ - 4' - (トリフルオロメチル)ビフェニル - 3 - イル] アセトニトリル、

N - [3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - N - { [2', 5' - ジメトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)ビフェニル - 2 - イル] メチル } - 2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - アミン、

2' - { [[3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) アミノ] メチル } - 6 - メトキシ - 4' - (トリフルオロメチル)ビフェニル - 3 - カルボニトリル、

N - [3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - N - { [5' - イソプロピル - 2' - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)ビフェニル - 2 - イル] メチル } アセトアミド、

N - [3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - N - { [5' - フルオロ - 2' - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)ビフェニル - 2 - イル] メチル } - 2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - アミン、

N - [3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - N - { [3' - イソプロピル - 4 - (トリフルオロメチル)ビフェニル - 2 - イル] メチル } - 2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - アミン、

N - [3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - N - { [2' - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)ビフェニル - 2 - イル] メチル } - 2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - アミン、

N - [3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - N - { [2' - (メチルチオ) - 4 - (トリフルオロメチル)ビフェニル - 2 - イル] メチル } - 2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - アミン、

N - [3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - N - { [2' - (トリフルオロメトキシ) - 4 - (トリフルオロメチル)ビフェニル - 2 - イル] メチル } - 2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - アミン、

N - [3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - N - { [2' - フルオロ - 5' - メチル - 4 - (トリフルオロメチル)ビフェニル - 2 - イル] メチル } - 2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - アミン、

10

20

30

40

50

N - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - N - { [2 ' - メトキシ - 5 ' - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 2 - イル] メチル } - 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - アミン、

N - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - N - [(5 ' - イソプロピル - 2 ' - メトキシビフェニル - 2 - イル) メチル] - 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - アミン、

N - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - N - { [5 ' - [(ジメチルアミノ) メチル] - 2 ' - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 2 - イル] メチル } - 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - アミン、

N - { [2 ' - { [[3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) アミノ] メチル } - 6 - メトキシ - 4 ' - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 3 - イル] メチル } - N メチルグリシン酸メチル、

N - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - N - { [2 ' - エトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 2 - イル] メチル } - 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - アミン、

1 - [2 ' - { [[3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) アミノ] メチル } - 6 - フルオロ - 4 ' - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 3 - イル] エタノン、および

4 - { 1 - [2 - { [[3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) アミノ] メチル } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロポキシ } ベンズアミド、

からなる群から選択される化合物または前記化合物の薬学的に許容できる塩。

【請求項 1 1】

哺乳動物において、アテローム性動脈硬化、冠動脈疾患、冠動脈心疾患、冠血管疾患、末梢血管疾患、異脂肪血症、高 リポタンパク血症、低 リポタンパク血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、家族性高コレステロール血症、または心筋梗塞を治療するための、そのような治療を必要とする哺乳動物に、アテローム性動脈硬化、冠動脈疾患、冠動脈心疾患、冠血管疾患、末梢血管疾患、異脂肪血症、高 リポタンパク血症、低 リポタンパク血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、家族性高コレステロール血症、または心筋梗塞を治療する量の請求項 1、2、または 10 に記載の化合物または前記化合物の薬学的に許容できる塩を投与することによる方法。

【請求項 1 2】

治療有効量の請求項 1、2、または 10 に記載の化合物または前記化合物の薬学的に許容できる塩と、薬学的に許容できる媒体、希釈剤、または担体とを含む医薬組成物。

【請求項 1 3】

請求項 1、2、または 10 に記載の化合物または前記化合物の薬学的に許容できる塩である第 1 の化合物と、

H M G C o A レダクター阻害剤、M T P / A p o B 分泌阻害剤、P P A R モジュレーター、胆汁酸再取込み阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、コレステロール合成阻害剤、フィブラーート、ナイアシン、徐放性ナイアシン、ナイアシンとロバスタチンの組合せ、ナイアシンとシンバスタチンの組合せ、ナイアシンとアトルバスタチンの組合せ、アムロジピンとアトルバスタチンの組合せ、イオン交換樹脂、抗酸化剤、A C A T 阻害剤、または胆汁酸金属イオン封鎖剤である第 2 の化合物と、

医薬用の媒体、希釈剤、または担体と

を含む治療有効量の組成物を含む複合型医薬組成物。

【請求項 1 4】

第 2 の化合物がH M G - C o A レダクター阻害剤、P P A R モジュレーター、またはナイアシンである、請求項 1 3 に記載の複合型医薬組成物。

【請求項 1 5】

第 2 の化合物が、フェノフィブラーート、ゲムフィブロジル、ロバスタチン、シンバスタ

10

20

30

40

50

チン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、リバスタチン、ロスバスタチン、またはピタバスタチンである請求項14に記載の複合型医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ジベンジルアミン化合物および誘導体、そのような化合物を含む医薬組成物、ならびに高密度リポタンパク質(HDL)コレステロールを含むある種の血漿脂質レベルを上昇させるため、低密度リポタンパク質(LDL)コレステロールおよびトリグリセリドなどのある種の他の血漿脂質レベルを低下させるため、したがって、ヒトを含むある種の哺乳動物(すなわち、その血漿中にCETPを有する哺乳動物)において、アテローム性動脈硬化や心血管疾患などの、低レベルのHDLコレステロールおよび/または高レベルのLDLコレステロールおよびトリグリセリドによる影響を受ける疾患を治療するためのこれらの使用に関する。 10

【背景技術】

【0002】

アテローム性動脈硬化およびそれに伴う冠動脈疾患(CAD)は、工業化した世界の主要な死亡原因である。二次的なリスクファクター(喫煙、肥満、運動不足)を修正する試みおよび食事の修正および薬物療法による異脂肪血症の治療にもかかわらず、冠動脈心疾患(CHD)は依然として米国で最も一般的な死因であり、心血管疾患は、すべての死亡の44%を占め、その53%がアテローム硬化型の冠動脈心疾患に関連するものである。 20

【0003】

この状態が出現するリスクは、ある種の血漿脂質レベルと強い相関があることが示されている。LDL-Cの上昇は、最も認められた形の異脂肪血症であるが、脂質に関連した重要なCHDの一因は決してこれだけでない。低いHDL-Cも、CHDの既知のリスクファクターである(Gordon, D. J.ら、「High-density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Disease」、Circulation(1989年)、第79巻:8~15ページ)。 30

【0004】

高いLDLコレステロールレベルおよびトリグリセリドレベルは、心血管疾患にかかるリスクと正の相関があり、高レベルのHDLコレステロールは負の相関がある。したがって、異脂肪血症は、CHDの一元のリスクプロフィールでなく、1種または複数の脂質異常からなるといえる。

【0005】

血漿レベルを制御する、これらの疾患依存的な原理の多くの要因の中でも、コレステリルエステル転送タンパク質(CETP)活性は、3種すべてに影響を及ぼす。ヒトを含むいくつかの動物種で見られるこの70000ダルトンの血漿糖タンパク質の役割は、高密度リポタンパク質(HDL)、低密度リポタンパク質(LDL)、超低密度リポタンパク質(VLDL)、およびカイロミクロロンを含むリポタンパク質粒子間でコレステリルエステルおよびトリグリセリドを移動させることである。CETP活性の正味の結果は、HDLコレステロールの低下およびLDLコレステロールの増大である。リポタンパク質プロフィールに対するこの効果は、特に、脂質プロフィールがCHDのリスク増大の構成要素となっている対象ではアテローム生成性であると考えられる。 40

【0006】

今日の市場に完全に満足なHDL増加療法はない。ナイアシンは、有意にHDLを増加させ得るが、コンプライアンスを低下させる重大な忍容性の問題を有する。フィブラートおよびHMG CoAレダクターゼ阻害剤はHDL-Cを上昇させるが、一部の患者では、結果は中程度の割合の増加(約10~12%)である。その結果として、血漿HDLレベルを上げ、それによってアテローム性動脈硬化の進行を逆転させまたは緩慢にする承認された治療薬に対する医学的な必要性は未だ対処されていない。 50

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

したがって、様々な抗アテローム性動脈硬化療法があるとはいえ、この技術分野では代替療法が引き続き求められ、その探索が続けられている。

【課題を解決するための手段】

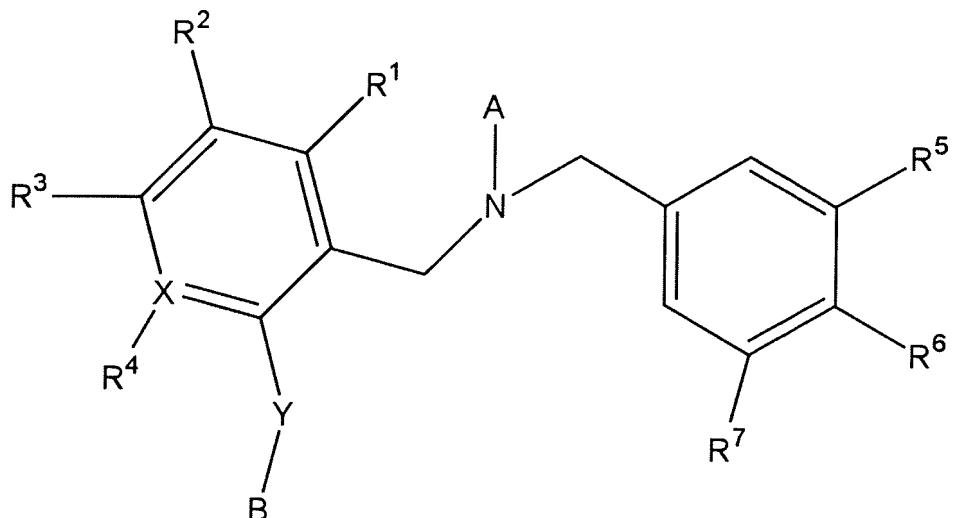
【0008】

本発明は、次式Iに従う化合物

【0009】

【化1】

10



20

式I

または前記化合物の薬学的に許容できる塩 [式中、

A は、 - COO (C₁ ~ C₄) アルキル、シアノ、 - CHO、 - CONH₂、 - CO (C₁ ~ C₄) アルキル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、またはチアジアゾリルであり、A は、R⁰ で一、二、または三置換されてもよく、

X は C または N であり、X が N である場合、R⁴ は不在であり、

Y は、結合、 - O - 、 - CR¹₁R¹₂ - 、 - CR¹₁R¹₂ - O - 、または - O - CR¹₁R¹₂ - であり、R¹₁ および R¹₂ は、それぞれ独立に、水素または (C₁ ~ C₆) アルキルであり、前記 (C₁ ~ C₆) アルキルは、1 個 ~ 9 個のハロウで置換されていてもよく、あるいは R¹₁ と R¹₂ が一緒になって、1 個 ~ 9 個のハロウで置換されていてもよい (C₃ ~ C₆) シクロアルキルを形成してもよく、

B は、アリールまたはヘテロアリールであり、B は、(C₀ ~ C₆) アルキル - NR⁸R⁹、(C₀ ~ C₆) アルキル - CO - NR⁸R⁹、(C₀ ~ C₆) アルキル - CO - OR¹⁰、(C₀ ~ C₆) アルキル - NR¹³ - CO - O - R¹⁰、(C₁ ~ C₆) アルキル - O - CO - NR⁸R⁹、O - (C₁ ~ C₆) アルキル - CO - O - R¹⁰、(C₀ ~ C₆) アルキル - アリール、(C₀ ~ C₆) アルキル - ヘテロアリール、O - (C₀ ~ C₆) アルキル - アリール、O - (C₀ ~ C₆) アルキル - ヘテロアリール、(C₀ ~ C₆) アルキル - O - アリール、(C₀ ~ C₆) アルキル - O - ヘテロアリール、ハロウ、(C₂ ~ C₆) アルケニル、(C₁ ~ C₆) アルキル、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₁ ~ C₄) アルキルチオ、ニトロ、シアノ、オキソ、(C₁ ~ C₆) アルキルカルボニル、または (C₁ ~ C₆) アルキルオキシカルボニルでそれぞれ独立に一、二、または三置換されていてもよく、前記 (C₁ ~ C₆) アルキルおよび (C₁ ~ C₆) アルコキシ置換基はそれぞれ、1 個 ~ 9 個のハロウ、1 個または 2 個のヒドロキシ、1 個または 2 個

30

40

50

の ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、1個または2個のアミノ、1個または2個のニトロ、シアノ、オキソ、またはカルボキシでそれぞれ独立に置換されていてもよく、 R^8 および R^9 は、それぞれ独立に、水素、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、またはカルボキシであり、 R^{10} は、水素、($C_1 \sim C_6$) アルキル、または($C_1 \sim C_6$) アルコキシであり、 R^{13} は、水素または($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、前記 ($C_1 \sim C_6$) アルキルは、1個～9個のハロで置換されていてもよく、

各 R^0 は、それぞれ独立に、水素、ハロ、($C_1 \sim C_6$) アルキル、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、アミノ、アミド、シアノ、オキソ、カルボキサモイル、カルボキシ、または($C_1 \sim C_6$) アルキルオキシカルボニルであり、前記 ($C_1 \sim C_6$) アルキル置換基は、1個または2個のオキソ、1個または2個のヒドロキシ、または1個～9個のハロでそれぞれ独立に置換されていてもよく、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 は、それぞれ独立に、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、または($C_1 \sim C_6$) アルキルチオであり、前記 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、および ($C_1 \sim C_6$) アルキルチオ置換基はそれぞれ、1個～9個のハロ、1個または2個のシアノ、または1個または2個のヒドロキシでそれぞれ独立に置換されていてもよい。] を対象とする。

【0010】

本発明は、

A が、-COO($C_1 \sim C_4$) アルキル、シアノ、-CHO、-CONH₂、-CO($C_1 \sim C_4$) アルキル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、またはチアジアゾリルであり、A が R^0 で一、二、または三置換されており、

X が C または N であり、X が N である場合、 R^4 が不在であり、

Y が、結合、-O-、-CR¹₁R¹₂-、-CR¹₁R¹₂-O-、または-O-CR¹₁R¹₂-であり、 R^{11} および R^{12} が、それぞれ独立に水素または($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、前記 ($C_1 \sim C_6$) アルキルが、1個～9個のハロで置換されていてもよく、あるいは R^{11} と R^{12} が一緒になって、1個～9個のハロで置換されていてもよい ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルを形成していてもよく、

B が、アリールまたはヘテロアリールであり、B は、-($C_0 \sim C_6$) アルキル-NR⁸R⁹、-($C_0 \sim C_6$) アルキル-CO-NR⁸R⁹、-($C_0 \sim C_6$) アルキル-CO-OR¹⁰、-($C_0 \sim C_6$) アルキル-NR¹³-($C_0 \sim C_6$) アルキル-CO-O-R¹⁰、-($C_0 \sim C_6$) アルキル-NR¹³-($C_0 \sim C_6$) アルキル-CO-R¹⁴、-($C_0 \sim C_6$) アルキル-NR¹³-($C_0 \sim C_6$) アルキル-SO₂-R¹⁰、-($C_1 \sim C_6$) アルキル-O-CO-NR⁸R⁹、-O-($C_1 \sim C_6$) アルキル-CO-O-R¹⁰、-($C_2 \sim C_6$) アルケニル-CO-O-R¹⁰、-($C_0 \sim C_6$) アルキル-アリール、-($C_0 \sim C_6$) アルキル-ヘテロアリール、-O-($C_0 \sim C_6$) アルキル-アリール、-O-($C_0 \sim C_6$) アルキル-ヘテロアリール、-($C_0 \sim C_6$) アルキル-O-アリール、-($C_0 \sim C_6$) アルキル-O-ヘテロアリール、-($C_0 \sim C_6$) アルキル-複素環、-O-($C_0 \sim C_6$) アルキル-複素環、-($C_0 \sim C_6$) アルキル-($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル、-O-($C_0 \sim C_6$) アルキル-($C_3 \sim C_6$) シクロアルケニル、ハロ、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_1 \sim C_6$) アルキル、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_4$) アルキルチオ、ニトロ、シアノ、オキソ、-CO-($C_1 \sim C_6$) アルキルカルボニル、または-CO-O-($C_1 \sim C_6$) アルキルカルボニルでそれぞれ独立に一、二、または三置換されていてもよく、前記アリール、ヘテロアリール、複素環、($C_3 \sim C_6$) シクロアルケニル、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_1 \sim C_6$) アルキル、および($C_1 \sim C_6$) アルコキシ置換基がそれぞれ、1個～9個のハロ、1個または2個のヒドロキシ、1個または2個の($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、1個または2

10

20

30

40

50

個のアミノ、1個または2個のニトロ、シアノ、オキソ、またはカルボキシでそれぞれ独立に置換されていてもよく、R⁸およびR⁹が、それぞれ独立に、水素、(C₁~C₆)アルキル、または(C₁~C₆)アルコキシであり、前記(C₁~C₆)アルキルが、1個~9個のハロで置換されていてもよく、R¹⁰は、水素、(C₁~C₆)アルキル、または(C₁~C₆)アルコキシであり、前記(C₁~C₆)アルキルは、1個~9個のハロで置換されていてもよく、R¹³が、水素または(C₁~C₆)アルキルであり、前記(C₁~C₆)アルキルが、1個~9個のハロで置換されていてもよく、R¹⁴が、水素、アリール、(C₁~C₆)アルキル、または(C₁~C₆)アルコキシであり、前記(C₁~C₆)アルキルが、1個~9個のハロで置換されていてもよく、

各R⁰が、それぞれ独立に、水素、ハロ、(C₁~C₆)アルキル、ヒドロキシ、(C₁~C₆)アルコキシ、アミノ、アミド、シアノ、オキソ、カルボキサモイル、カルボキシ、または(C₁~C₆)アルキルオキシカルボニルであり、前記(C₁~C₆)アルキル置換基は、1個または2個のオキソ、1個または2個のヒドロキシ、または1個~9個のハロでそれぞれ独立に置換されていてもよく、

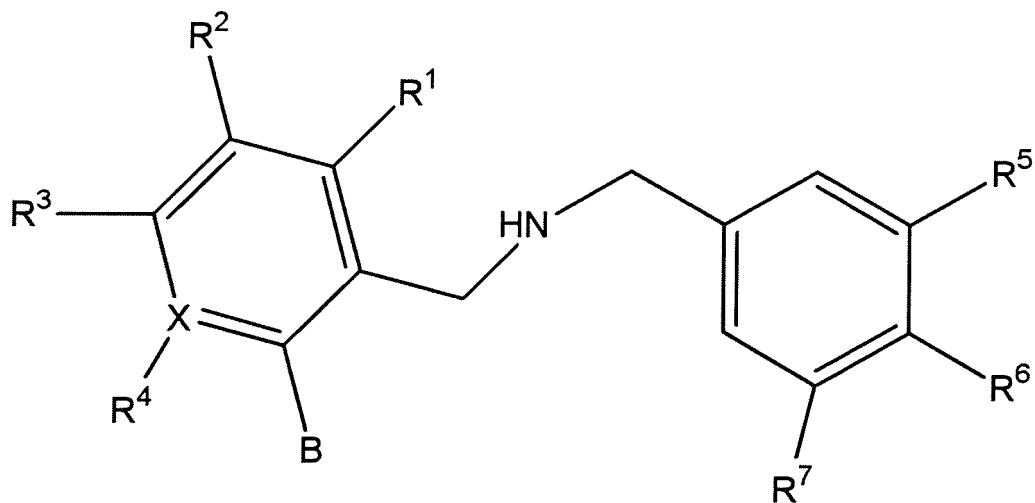
R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、およびR⁷が、それぞれ独立に、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、または(C₁~C₆)アルキルチオであり、前記(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、および(C₁~C₆)アルキルチオ置換基はそれぞれ、1個~9個のハロ、1個または2個のシアノ、または1個または2個のヒドロキシでそれぞれ独立に置換されていてもよい式Iの化合物も対象とする。

【0011】

本発明は、次式Vの化合物

【0012】

【化2】



式V

または前記化合物の薬学的に許容できる塩 [式中、

Xは、CまたはNであり、XがNである場合、R⁴は不在であり、

Bは、アリールまたはヘテロアリールであり、Bは、(C₀~C₆)アルキル-NR⁸R⁹、(C₀~C₆)アルキル-CO-NR⁸R⁹、(C₀~C₆)アルキル-CO-OR¹⁰、(C₀~C₆)アルキル-NR¹³-CO-O-R¹⁰、(C₁~C₆)アルキル-O-CO-NR⁸R⁹、O-(C₁~C₆)アルキル-CO-O-R¹⁰、(C₀~C₆)アルキル-アリール、(C₀~C₆)アルキル-ヘテロアリール、O-(C₀~C₆)アルキル-アリール、O-(C₀~C₆)アルキル-ヘテロアリール、(C₀~C₆)アルキル-O-アリール、(C₀~C₆)アルキル-O-ヘテロアリール、ハロ、(C₂

10

20

30

40

50

～C₆)アルケニル、(C₁～C₆)アルキル、ヒドロキシ、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₄)アルキルチオ、ニトロ、シアノ、オキソ、(C₁～C₆)アルキルカルボニル、または(C₁～C₆)アルキルオキシカルボニルでそれぞれ独立に一、二、または三置換されていてもよく、前記(C₁～C₆)アルキルおよび(C₁～C₆)アルコキシ置換基はそれぞれ、1個～9個のハロ、1個または2個のヒドロキシ、1個または2個の(C₁～C₆)アルコキシ、1個または2個のアミノ、1個または2個のニトロ、シアノ、オキソ、またはカルボキシでそれぞれ独立に置換されていてもよく、R⁸およびR⁹は、それぞれ独立に、水素、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、またはカルボキシであり、R¹⁰は、水素、(C₁～C₆)アルキル、または(C₁～C₆)アルコキシであり、R¹³は、水素または(C₁～C₆)アルキルであり、前記(C₁～C₆)アルキルは、1個～9個のハロで置換されていてもよく、

各R⁰は、それぞれ独立に、水素、ハロ、(C₁～C₆)アルキル、ヒドロキシ、(C₁～C₆)アルコキシ、アミノ、アミド、シアノ、オキソ、カルボキサモイル、カルボキシ、または(C₁～C₆)アルキルオキシカルボニルであり、前記(C₁～C₆)アルキル置換基は、1個または2個のオキソ、1個または2個のヒドロキシ、または1個～9個のハロでそれぞれ独立に置換されていてもよく、

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、およびR⁷は、それぞれ独立に、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、または(C₁～C₆)アルキルチオであり、前記(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、および(C₁～C₆)アルキルチオ置換基はそれぞれ、1個～9個のハロ、1個または2個のシアノ、または1個または2個のヒドロキシでそれぞれ独立に置換されていてもよい。]も対象とする。

【0013】

本発明は、

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[5'-イソプロピル-2'-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]メチル}-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン、

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2'-メトキシ-5'-メチル-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]メチル}-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン、

[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]{[5'-イソプロピル-2'-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]メチル}カルバミン酸メチル、

2'-{[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル](2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ]メチル}-6-メトキシ-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-カルバルデヒド、

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2'-クロロ-5'-メチル-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]メチル}-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン、

[2'-{[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル](2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ]メチル}-6-メトキシ-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル]アセトニトリル、

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2',5'-ジメトキシ-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]メチル}-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン、

2'-{[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル](2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ]メチル}-6-メトキシ-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-カルボニトリル、

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[5'-イソプロピル-2'-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]メチル}アセトア

10

20

30

40

50

ミド、

N - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - N - { [5 ' - フルオロ - 2 ' - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 2 - イル] メチル } - 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - アミン、

N - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - N - { [3 ' - イソプロピル - 4 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 2 - イル] メチル } - 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - アミン、

N - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - N - { [2 ' - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 2 - イル] メチル } - 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - アミン、

N - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - N - { [2 ' - (メチルチオ) - 4 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 2 - イル] メチル } - 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - アミン、

N - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - N - { [2 ' - (トリフルオロメトキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 2 - イル] メチル } - 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - アミン、

N - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - N - { [2 ' - フルオロ - 5 ' - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 2 - イル] メチル } - 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - アミン、

N - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - N - { [2 ' - メトキシ - 5 ' - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 2 - イル] メチル } - 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - アミン、

N - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - N - { [(5 ' - イソプロピル - 2 ' - メトキシビフェニル - 2 - イル) メチル] - 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - アミン、

N - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - N - { [5 ' - [(ジメチルアミノ) メチル] - 2 ' - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 2 - イル] メチル } - 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - アミン、

N - { [2 ' - { [[3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) アミノ] メチル } - 6 - メトキシ - 4 ' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル] メチル } - N メチルグリシン酸メチル、

N - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - N - { [2 ' - エトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 2 - イル] メチル } - 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - アミン、

1 - [2 ' - { [[3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) アミノ] メチル } - 6 - フルオロ - 4 ' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル] エタノン、および

4 - { 1 - [2 - { [[3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) アミノ] メチル } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロポキシ } ベンズアミド、

からなる群から選択される化合物またはそのプロドラッグ、あるいは前記化合物または前記プロドラッグの薬学的に許容できる塩も対象とする。

【0014】

さらに、本発明は、治療有効量の本発明の化合物もしくは前記化合物の薬学的に許容できる形態と、薬学的に許容できる媒体、希釈剤、もしくは担体とを含む医薬組成物を提供する。

【0015】

さらに、本発明は、哺乳動物におけるアテローム性動脈硬化、冠動脈疾患、冠動脈心疾患、冠血管疾患、末梢血管疾患、異脂肪血症、高リポタンパク血症、低リポタンパク血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、家族性高コレステロール血症、ま

10

20

30

40

50

たは心筋梗塞の治療のための、治療有効量の本発明の化合物もしくは前記化合物の薬学的に許容できる形態と、薬学的に許容できる媒体、希釈剤、もしくは担体とを含む医薬組成物を提供する。

【0016】

さらに、本発明は、
本発明の化合物または前記化合物の薬学的に許容できる形態である第1の化合物と、
HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、MTP/ApoB分泌阻害剤、PPARモジュレーター、胆汁酸再取込み阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、コレステロール合成阻害剤、フィブラーート、ナイアシン、血圧降下薬、徐放性ナイアシン、ナイアシンとロバスタチンの組合せ、イオン交換樹脂、抗酸化剤、ACAT阻害剤、または胆汁酸金属イオン封鎖剤（好ましくは、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、PPARモジュレーター、フェノファブリート、ゲムフィブロジル、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、リバスタチン（rivastatin）、ロスバスタチン、またはピタバスタチン）である第2の化合物と、
医薬用の媒体、希釈剤、または担体と
を含む治療有効量の組成物を含む複合型医薬組成物を提供する。この組成物を使用して、アテローム性動脈硬化を含む上述の疾患を治療することができる。

【0017】

本発明はまた、治療有効量の本発明の化合物、そのプロドラッグ、または前記化合物もしくは前記プロドラッグの薬学的に許容できる塩と、薬学的に許容できる担体とを含む第1の治療薬、治療有効量のHMG-CoAレダクターゼ阻害剤、PPARモジュレーター、コレステロール吸収阻害剤、コレステロール合成阻害剤、フィブラーート、ナイアシン、徐放性ナイアシン、ナイアシンとロバスタチンの組合せ、イオン交換樹脂、抗酸化剤、ACAT阻害剤、もしくは胆汁酸金属イオン封鎖剤と、薬学的に許容できる担体とを含む第2の治療薬、ならびに治療効果を実現するための前記の第1および第2の薬剤の投与の説明書と共に包装されて含む、哺乳動物において治療効果を実現するためのキットも提供する。
。

【0018】

前述の一般的な記述および以下の詳細な記述は、例示的で説明的なものに過ぎず、特許請求の範囲に記載の本発明を制限するものでないことを理解されたい。
30

【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

本発明は、本発明の例示的な実施形態およびその中に含まれる実施例からなる以下の詳細な記述を参照することで、より容易に理解することができる。

【0020】

本発明の化合物、組成物、および方法を開示し記載する前に、本発明は、当然様々でよい詳細な製造合成方法に限定されないことを理解されたい。本明細書で使用する用語は、特定の実施形態について述べる目的のためのものに過ぎず、限定するものでないことも理解されたい。

【0021】

本発明はまた、本発明の化合物の薬学的に許容できる酸付加塩に関する。上述の本発明の塩基化合物の薬学的に許容できる酸付加塩の調製に使用する酸は、非毒性の酸付加塩（すなわち、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、重酒石酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、サッカラート、安息香酸塩、メシル酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、パモ酸塩（すなわち、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトアート)などの、薬理学的に許容できるアニオンを含む塩）を形成するものである。

【0022】

本発明はまた、本発明の化合物の塩基付加塩に関する。性質が酸性である本発明の化合

10

20

30

40

50

物の薬学的に許容できる塩基の塩の調製に試薬として使用することのできる化学的な塩基は、そのような化合物と非毒性の塩基の塩を形成するものである。そのような非毒性の塩基の塩には、その限りでないが、アルカリ金属カチオン（たとえば、カリウムおよびナトリウム）やアルカリ土類金属カチオン（たとえば、カルシウムおよびマグネシウム）などの薬理学的に許容できるカチオンの誘導体であるもの、Nメチルグルカミン-（メグルミン）や低級アルカノールアンモニウムなどのアンモニウムまたは水溶性のアミン付加塩、ならびに薬学的に許容できる有機アミンの他の塩基の塩が含まれる。

【0023】

通常の化学技術者ならば、ある種の本発明の化合物が、立体異性体および立体配置の異性体を生じさせるある特定の立体化学的または幾何的な配置にあってよい1個または複数の原子を含むことはわかるであろう。そのようなすべての異性体およびその混合物が本発明に含まれる。本発明の化合物の水和物および溶媒和物も含まれる。

10

【0024】

本発明の化合物が2個以上の不斉中心を有し、その名称に絶対または相対の立体化学が示される場合では、それぞれ呼称RおよびSが、各分子の従来のIUPAC番号スキームに従って昇順の番号（1、2、3など）で各不斉中心を指示する。本発明の化合物が1個または複数の不斉中心を有し、その名称または構造に立体化学が示されていない場合では、その名称または構造は、ラセミ体を含めて化合物のすべての形態を含むと理解される。

【0025】

本発明の化合物は、オレフィン様二重結合を含んでいてもよい。そのような結合が存在するとき、本発明の化合物は、シスおよびトランス配置として、またこれらの混合物として存在する。用語「シス」とは、互いおよび環の平面に関する2個の置換基の配向を指す（両方とも「上」または両方とも「下」のいずれか）。同様に、用語「トランス」とは、互いおよび環の平面に関する2個の置換基の配向を指す（置換基が環の反対側にある）。

20

【0026】

および は、環の平面に関する置換基の配向を指す。 は環の平面の上であり、 は環の平面の下である。

【0027】

本発明は、1個または複数の原子が、特定の原子質量または質量数を有する1個または複数の原子によって置換されているという点を除き、式IおよびIIによって述べられるものと同一である、同位体標識された化合物も含む。本発明の化合物に組み込むことのできる同位体の例には、それぞれ²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、¹⁸F、³⁶C1などの水素、炭素、窒素、酸素、硫黄、フッ素、および塩素の同位体が含まれる。上述の同位体および/または他の原子の他の同位体を含む本発明の化合物、そのプロドラッグ、ならびに化合物またはプロドラッグの薬学的に許容できる塩は、本発明の範囲内である。ある種の同位体標識された本発明の化合物、たとえば、³Hや¹⁴Cなどの放射性同位元素が組み込まれたものは、薬物および/または基質の組織分布アッセイで有用である。トリチウム標識した（すなわち³H）、および炭素-14（すなわち¹⁴C）同位体は、調製および検出が容易であるので特に好ましい。さらに、ジュウテリウム（すなわち²H）などのより重い同位体での置換は、より高い代謝安定性のために生じるある種の治療上の利点、たとえば、インビボ半減期の延長または投与必要量の縮小をもたらすことができ、したがってある場合において好ましいといえる。同位体標識された本発明の化合物およびそのプロドラッグは、一般に、スキームおよび/または以下の実施例で開示する手順を、同位体標識されていない試薬の代わりに容易に入手可能な同位体標識された試薬を用いて実施することによって調製できる。

30

【0028】

本明細書および添付の請求項では、以下の意味を有すると定義されるはずのいくつかの用語に言及する。

40

【0029】

本明細書では、哺乳動物という用語は、雄雌（男女）を含めて、その血漿中にCETP

50

を含むすべての哺乳動物、たとえば、ウサギ、およびサルやヒトなどの靈長類を指す意味である。他のある種の哺乳動物、たとえば、イヌ、ネコ、ウシ、ヤギ、ヒツジ、およびウマは、その血漿中に CETP を含まないので、本明細書に含めない。

【0030】

用語「治療すること」、「治療する」、または「治療」とは、本明細書では、予防的 (preventive, prophylactic) および姑息的な治療を含む。

【0031】

「薬学的に許容できる」とは、担体、希釈剤、賦形剤、および / または塩が、製剤の他の成分と適合性があり、そのレシピエントにとって無害でなければならないことを意味する。

10

【0032】

「化合物」とは、本明細書で使用するとき、任意の薬学的に許容できる誘導体、または立体配座異性体（たとえば、シスおよびトランス異性体）およびすべての光学異性体（たとえば、鏡像異性体およびジアステレオ異性体）、ラセミ混合物、ジアステレオ異性体混合物、およびそのような異性体の他の混合物を含む変形形態、ならびに溶媒和物、水和物、同形体、多形、互変異性体、エステル、塩の形、およびプロドラッグを含む。「互変異性体」とは、通常は水素原子の位置が異なる、平衡状態にある異なる構造（異性体）の2種以上の形態で存在し得る化学化合物を意味する。ケト - エノール環 - 鎖および環 - 環互変異性を含む、様々な種類の互変異性が起こり得る。表現「プロドラッグ」とは、投与の後、ある種の化学的または生理的過程を経て in vivo で薬物を放出する薬物前駆体である化合物を指す（たとえば、プロドラッグは、生理的 pH に導かれ、または酵素の作用を受けて所望の薬物形態に変換される）。好例となるプロドラッグは、切断された後、対応する遊離酸を放出するが、本発明の化合物のそのような加水分解性のエステル形成残基には、その限りでないが、遊離の水素が、(C₁ ~ C₄) アルキル、(C₂ ~ C₇) アルカノイルオキシメチル、4 ~ 9 個の炭素原子を有する 1 - (アルカノイルオキシ) エチル、5 ~ 10 個の炭素原子を有する 1 - メチル - 1 - (アルカノイルオキシ) - エチル、3 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、4 ~ 7 個の炭素原子を有する 1 - (アルコキシカルボニルオキシ) エチル、5 ~ 8 個の炭素原子を有する 1 - メチル - 1 - (アルコキシカルボニルオキシ) エチル、3 ~ 9 個の炭素原子を有する N - (アルコキシカルボニル) アミノメチル、4 ~ 10 個の炭素原子を有する 1 - (N - (アルコキシカルボニル) アミノ) エチル、3 - フタリジル、4 - クロトノラクトニル、- ブチロラクトン - 4 - イル、(- ジメチルアミノエチルなどの) ジ - N , N - (C₁ ~ C₂) アルキルアミノ (C₂ ~ C₃) アルキル、カルバモイル - (C₁ ~ C₂) アルキル、N , N - ジ (C₁ ~ C₂) アルキルカルバモイル - (C₁ ~ C₂) アルキル、およびピペリジノ - 、ピロリジノ - 、またはモルフォリノ (C₂ ~ C₃) アルキルによって置換されているカルボキシル部分を有するものが含まれる。

20

30

【0033】

以下の段落では、本明細書に含まれる包括的な環の記述のために、好例となる環について述べる。

40

【0034】

「ハロ」または「ハロゲン」とは、クロロ、ブロモ、ヨード、またはフルオロを意味する。

【0035】

「アルキル」とは、直鎖の飽和炭化水素または分枝鎖の飽和炭化水素を意味する。そのようなアルキル基の例は（示した長さが特例を含むものとして）、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、s - ブチル、t - ブチル、イソブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t - ペンチル、1 - メチルブチル、2 - メチルブチル、3 - メチルブチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、およびオクチルである。

【0036】

「アルケニル」は、本明細書では、直鎖状でも分枝状でもよく、また環式（たとえば、

50

シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル)でも二環式でもよく、または環式の基を含んでいてもよい。アルケニルは、シスでもトランスでもよい1~3個の炭素-炭素二重結合を含む。

【0037】

「アルコキシ」とは、オキシを介して結合している直鎖の飽和アルキルまたは分枝鎖の飽和アルキルを意味する。そのようなアルコキシ基の例は(示した長さが特例を含むものとして)、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、三級ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、三級ペントキシ、ヘキソキシ、イソヘキソキシ、ヘプトキシ、およびオクトキシである。

【0038】

用語「アリール」とは、縮合していてもよい1個、2個、または3個の環を含む炭素環式の芳香族系を意味する。用語「縮合」とは、2個の近接する原子を第1の環と共有する(すなわち分け合う)ことによって、第2の環が存在する(すなわち、結合しましたは形成されている)ことを意味する。用語「縮合(fused)」は、用語「縮合(condensed)」と同じである。用語「アリール」は、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダン、ビフェニルなどの芳香族基を含む。

【0039】

用語「ヘテロアリール」とは、酸素、窒素、および硫黄からそれぞれ独立に選択される1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を含み、縮合していてもよい1個、2個、または3個の環を有する炭素環式の芳香族系を意味する。用語「縮合した」とは、2個の近接する原子を第1の環と共有する(すなわち分け合う)ことによって、第2の環が存在する(すなわち、結合しましたは形成されている)ことを意味する。用語「縮合(fused)」は、用語「縮合(condensed)」と同じである。用語「ヘテロアリール」は、キノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾジオキサン、ピラジニル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、およびチアジアゾリルなどの芳香族基を含む。

【0040】

用語「複素環」とは、酸素、窒素、および硫黄からそれぞれ独立に選択される1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を含み、縮合していてもよい1個、2個、または3個の環を有する芳香族でない炭素環系を意味し、縮合は、上で定義している。用語「複素環」は、その限りでないが、ラクトン、ラクタム、環式エーテル、および環式アミンを含み、以下の好例となる環系、すなわち、エポキサイド、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジオキサン、アジリジン、ピロリジン、ピペリジン、およびモルホリンがこれに含まれる。

【0041】

炭素環式または複素環式の部分が、示された基質に、詳細な結合点を表示することなく異なる環原子を介して結合し、または別な方法で付着する場合があるならば、炭素原子またはたとえば三価の窒素原子のいずれを介するにせよ、すべての考えられる点が意図されることを理解されたい。たとえば、用語「ピリジル」とは、2-、3-または4-ピリジルを意味し、用語「チエニル」とは、2-または3-チエニルなどを意味する。

【0042】

本明細書では、表現「反応不活性溶媒」および「不活性溶媒」とは、出発材料、試薬、中間体、または生成物と、所望の生成物の収率に不利に影響を及ぼすように相互作用しない溶媒またはその混合物を指す。

【0043】

本発明の化合物の一実施形態では、XはCである。

【0044】

別の実施形態では、Aは、次式である。

【0045】

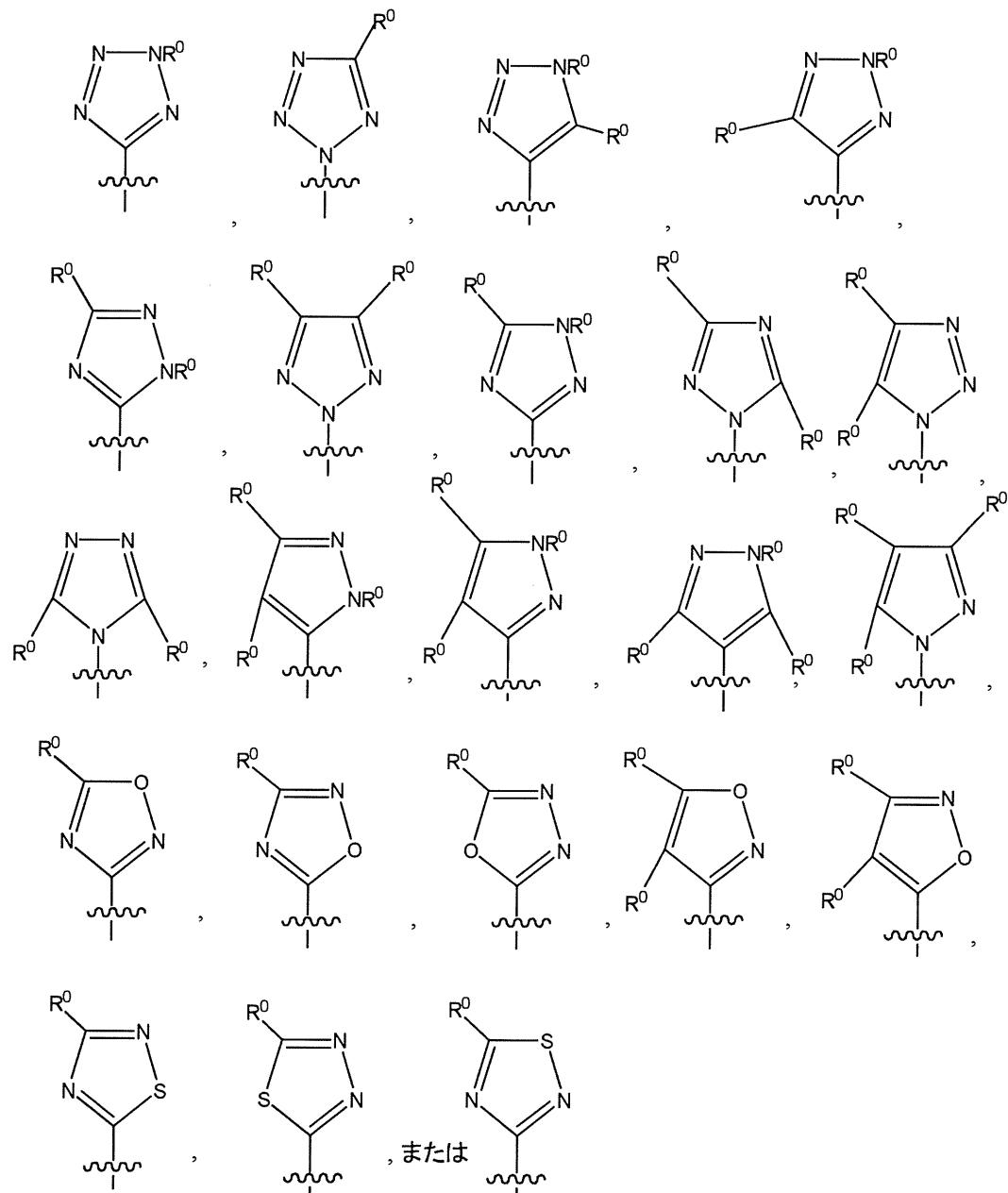
10

20

30

40

【化3】



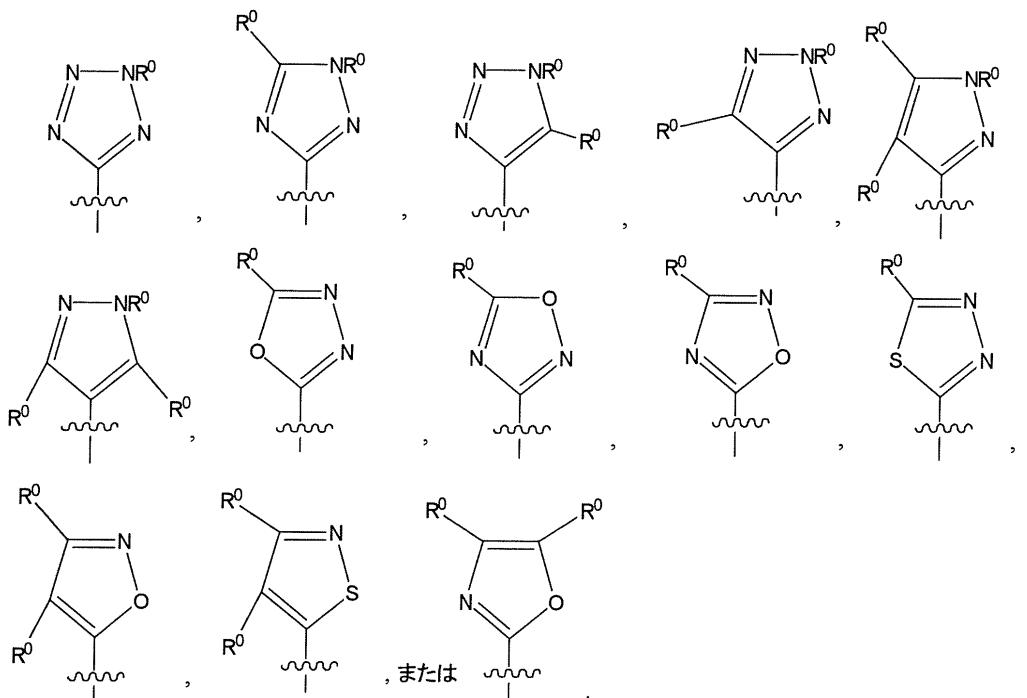
[式中、各 R⁰ は、それぞれ独立に、水素、(C₁ ~ C₃)アルキル、(C₁ ~ C₃)アルコキシ、ヒドロキシ、またはハロであり、アルキルまたはアルコキシは、1個~9個のハロまたはヒドロキシでそれぞれ独立に置換されていてよい。]

【0046】

別の実施形態では、Aは次式である。

【0047】

【化 4】



10

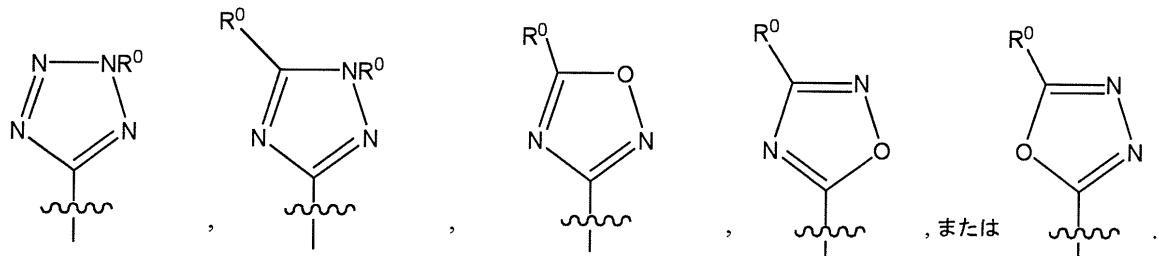
20

【 0 0 4 8 】

別の実施形態では、Aは次式である。

【 0 0 4 9 】

【化 5】



30

[0 0 5 0]

別の実施形態では、Aは、-COOCH₂CH₃、-COOC₂H₅、シアノ、-CHO、-CONH₂、-COCH₂CH₃、または-COCH₃である。

[0 0 5 1]

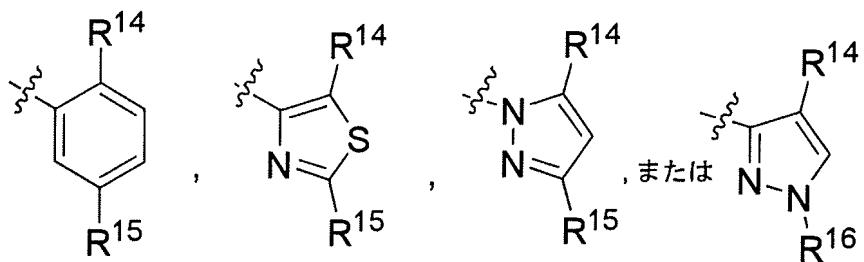
別の実施形態では、 R^0 は、それぞれ独立に、水素、(C₁ ~ C₃)アルキル、または(C₁ ~ C₃)アルコキシであり、アルキルまたはアルコキシは、1個 ~ 9個のハロまたはヒドロキシリでそれぞれ独立に置換されていてもよい。別の実施形態では、 R^0 は、水素、C_H₃、またはC_F₃である。

【 0 0 5 2 】

Bは、次式である。

[0 0 5 3]

【化6】



10

[式中、R^{1~4}は、ハロ、シアノ、(C₁~C₆)アルキル、または-O-(C₁~C₆)アルキルであり、前記アルキル置換基は、1個~4個のフッ素で置換されていてもよく、R^{1~5}は、-(C₀~C₆)アルキル-NR⁸R⁹、-(C₀~C₆)アルキル-CO-OR¹⁰、-(C₀~C₆)アルキル-NR¹³-(C₀~C₆)アルキル-CO-O-R¹⁰、-(C₁~C₆)アルキル-O-CO-NR⁸R⁹、-O-(C₁~C₆)アルキル-CO-O-R¹⁰、-(C₀~C₆)アルキル-複素環、-(C₀~C₆)アルキル-1-テトラゾリル、ハロ、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、シアノ、-CO-(C₁~C₆)アルキル、または-CO-O-(C₀~C₆)アルキルであり、前記アルキルおよびアルコキシ置換基はそれぞれ、1個~4個のフッ素または1個または2個のヒドロキシルでそれぞれ独立に置換されていてもよく、R^{1~6}は、-(C₀~C₆)アルキル-CO-OR¹⁰、-(C₂~C₆)アルキル-NR¹³-CO-O-R¹⁰、-(C₂~C₆)アルキル-O-CO-NR⁸R⁹、-(C₀~C₆)アルキル-1-テトラゾリル、(C₁~C₆)アルキル、または-CO-(C₁~C₆)アルキルであり、前記アルキル置換基は、1個~4個のフッ素または1個または2個のヒドロキシルで置換されていてもよい。]

20

【0054】

別の実施形態では、Bは、-(C₀~C₆)アルキル-NR⁸R⁹、-(C₀~C₆)アルキル-CO-OR¹⁰、-(C₀~C₆)アルキル-NR¹³-(C₀~C₆)アルキル-CO-O-R¹⁰、-(C₁~C₆)アルキル-O-CO-NR⁸R⁹、-O-(C₁~C₆)アルキル-CO-O-R¹⁰、-(C₀~C₆)アルキル-複素環、-(C₀~C₆)アルキル-1-テトラゾリル、ハロ、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、シアノ、-CO-(C₁~C₆)アルキル、または-CO-O-(C₀~C₆)アルキルでそれぞれ独立に一または二置換されていてもよいフェニルまたはピリジルであり、前記アルキルおよびアルコキシ置換基はそれぞれ、1個~4個のフッ素または1個または2個のヒドロキシルでそれぞれ独立に置換されていてもよい。

30

【0055】

別の実施形態では、Yは結合である。

【0056】

別の実施形態では、R¹およびR⁶はそれぞれ水素であり、R⁴は不在または水素であり、R²、R³、R⁵、およびR⁷は、それぞれ独立に、水素、シアノ、(C₁~C₆)アルキル、または(C₁~C₆)アルコキシであり、前記(C₁~C₆)アルキルおよび(C₁~C₆)アルコキシ置換基はそれぞれ、1個~9個のフッ素でそれぞれ独立に置換されていてもよい。

40

【0057】

別の実施形態では、R²、R³、R⁵、およびR⁷はそれぞれ、水素、メチル、シアノ、またはCF₃である。

【0058】

別の実施形態では、XはCであり、R¹、R⁴、およびR⁶はそれぞれ水素であり、R²、R³、R⁵、およびR⁷は、それぞれ独立に、水素、シアノ、(C₁~C₆)アルキル、または(C₁~C₆)アルコキシであり、前記(C₁~C₆)アルキルおよび(C₁

50

$\sim C_6$) アルコキシ置換基はそれぞれ、1個～9個のフッ素でそれぞれ独立に置換されていてもよく、Aは、 $-COOCH_2CH_3$ 、 $-COOCH_3$ 、シアノ、 $-CHO$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COCH_2CH_3$ 、 $-COCH_3$ であり、各R⁰は、それぞれ独立に、水素、(C₁～C₃)アルキル、(C₁～C₃)アルコキシ、ヒドロキシ、またはハロであり、アルキルまたはアルコキシは、1個～9個のハロまたはヒドロキシでそれぞれ独立に置換されていてもよい。

【0059】

別の実施形態では、Bは、フェニルNR⁸R⁹、(C₀～C₆)アルキル-CO-O-R¹⁰、(C₀～C₆)アルキル-NR¹³-CO-O-R¹⁰、(C₀～C₆)アルキル-O-CO-NR⁸R⁹、O-(C₀～C₆)アルキル-CO-O-R¹⁰、(C₀～C₆)アルキル-1-テトラゾリル、ハロ、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、シアノ、(C₁～C₆)アルキルカルボニル、または(C₁～C₆)アルキルオキシカルボニルでそれぞれ独立に一または二置換されていてもよく、前記(C₁～C₆)アルキルおよび(C₁～C₆)アルコキシ置換基はそれぞれ、1個～4個のフッ素または1個または2個のヒドロキシでそれぞれ独立に置換されていてもよく、Aは、 $-COOC_2H_5CH_3$ 、 $-COOCH_3$ 、シアノ、 $-CHO$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COCH_2CH_3$ 、 $-COCH_3$ である。

10

【0060】

本発明の方法の一実施形態では、アテローム性動脈硬化を治療する。

20

【0061】

本発明の方法の別の実施形態では、末梢血管疾患を治療する。

【0062】

本発明の方法の別の実施形態では、異脂肪血症を治療する。

【0063】

本発明の方法の別の実施形態では、高リポタンパク血症を治療する。

【0064】

本発明の方法の別の実施形態では、低リポタンパク血症を治療する。

【0065】

本発明の方法の別の実施形態では、家族性高コレステロール血症を治療する。

30

【0066】

本発明の方法の別の実施形態では、冠動脈疾患を治療する。

【0067】

本発明の方法の別の実施形態では、心筋梗塞を治療する。

【0068】

本発明の組合せまたはキットの一実施形態では、第2の化合物は、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤またはPPARモジュレーターである。

40

【0069】

本発明の組合せまたはキットの別の実施形態では、第2の化合物は、フェノフィブラート、ゲムフィブロジル、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、リバスタチン、ロスバスタチン、またはピタバスタチンである。

【0070】

本発明の組合せまたはキットの別の実施形態では、組合せは、コレステロール吸収阻害剤をさらに含み、コレステロール吸収阻害剤は、エゼチミベでよい。

【0071】

一般に、本発明の化合物は、化学分野で知られているものと類似の方法を含む方法によって、特に本明細書に含まれる記述に照らして製造することができる。本発明の化合物の特定の製造方法は、本発明の別の特色として提供し、以下の反応スキームによって例示する。他の方法を実験の項に記載する場合もある。

【0072】

類似の方法は、その全体が参照により本明細書に援用される以下の米国特許、すなわち

50

、米国特許第6140342号、米国特許第6362198号、米国特許第614709号、米国特許第6310075号、米国特許第6197786号、米国特許第6140343号、米国特許第6489478号、および国際公開WO00/17164で開示されている。

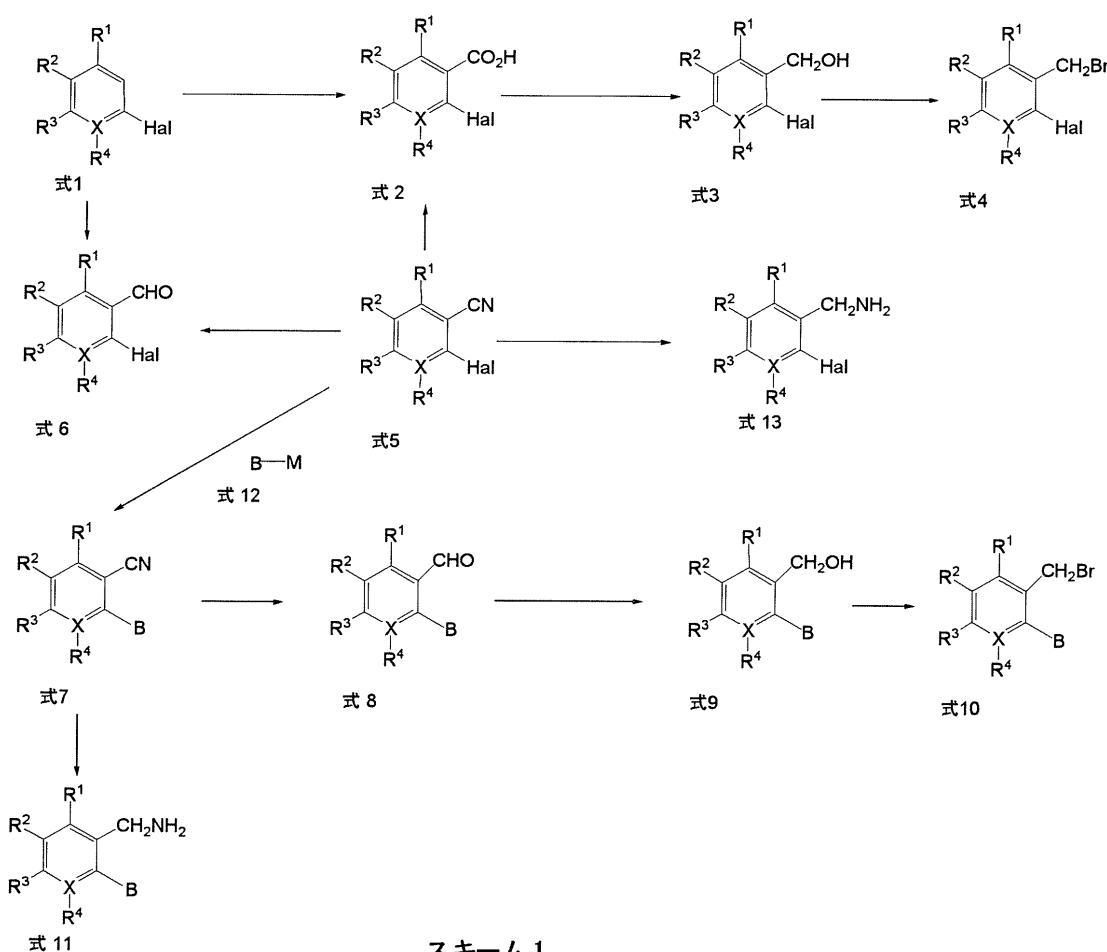
【0073】

本明細書に記載の反応スキームは、示した実施例の多くの調製で使用される方法の一般的な記述を提供するものである。しかし、実験の項で示す詳細な記述から、用いられる調製の方式が、本明細書に記載の一般的な手順よりさらに広がることが明らかとなろう。特に、これらのスキームに従って調製される化合物をさらに改変して、本発明の範囲内で新しい実施例を提供する場合もあることを留意されたい。たとえば、エステル官能基を、当業界でよく知られている手順を使用してさらに反応させて、別のエステル、アミド、カルビノール、またはケトンを得ることができる。

10

【0074】

【化7】



20

30

40

【0075】

反応スキーム1によれば、Halがハロゲンであり、B、X、R¹、R²、R³、およびR⁴が上述のとおりであるスキーム1の所望の中間体化合物は、市販されている式2および式6の化合物から調製することができる。式2および6の化合物は、割り当てられたメタル化反応化学によるものや、二酸化炭素、ジメチルホルムアミド(DMF)、またはN-ホルミルモルホリンなどの適切な求電子剤での捕捉によるものなどの、当業者に知られている方法によって調製することができる。より詳細には、エーテルやテトラヒドロフラン(THF)などの極性の非プロトン溶媒中、低温で、好ましくは-100~-78の間の温度で、好ましくは-100のTHF中で、式1の化合物を1-リチウム-2,2,6,6-テトラメチルピペリジンで処理し、二酸化炭素で失活させると(F.Mo

50

ngin、O. Desponds、M. Schlosser*(*Tetrahedron Letters*、第37巻16号、2767~2770ページ、1996年)、式2および6の化合物が得られる。あるいは、式2および6の化合物は、市販され、または当業者に知られている方法によって調製することのできる式5の化合物を、硫酸などの適切な酸で加水分解して調製することができる。

【0076】

スキーム1に示すように、式7の化合物は、様々な条件を使用する、化合物と式5および式12との遷移金属交差カップリングによって調製することができ、式12のMは、-B(OH)₂、-B(OR)₂、ハロゲン化Zn、-SnR₃などの化学種を指す。アリールボロン酸を用いる鈴木交差カップリングが好ましい。一般的参考文献については、A. Suzuki、H. C. Brownの「Organic Syntheses via Boranes」第3巻「Suzuki Coupling」、Aldrich Chemical Company(C)2003を参照されたい。Hal=C1であるとき、変更型の鈴木条件(Fuら、J. Am. Chem. Soc.、2000年、第122巻、4020~4028ページを参照されたい)を使用することが好ましい。好ましい触媒は、t-ブチルホスフィンテトラフルオロホウ酸付加物を含むトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)である。好ましい溶媒は、好ましい塩基としてフッ化カリウムを含む、20~120の間、好ましくは60~110の間の温度のジオキサンである。

10

【0077】

スキーム1に示すように、式8の化合物は、THF、ジオキサン、塩化メチレンなどの適切な溶媒中で、式7の化合物を適切な水素化物還元剤、好ましくは水素化ジイソブチアルミニウムで還元して調製することができる。好ましい溶媒は、-78~68の間の温度、好ましくは-10~20のTHFである。

20

【0078】

スキーム1に示すように、式3および9の化合物は、ジオキサン、塩化メチレン、エタノール、THFなどの溶媒中で、式2、式6の化合物、または式8の化合物を、水素化リチウムアルミニウム(LAH)、水素化ホウ素ナトリウム、ボラン-テトラヒドロフラン錯体などの適切な還元剤で還元して調製することができる。式2の化合物の還元に好ましい還元剤は、ボラン-テトラヒドロフラン錯体であり、好ましい溶媒は、-78~100の間の温度、好ましくは0~50のTHFであった。式6および8の化合物の好ましい還元剤は、水素化ホウ素ナトリウムであり、好ましい溶媒は、-78~100の間の温度、好ましくは0~50のエタノールである。

30

【0079】

スキーム1に示すように、式4および10の化合物は、塩化メチレン、THF、ジオキサンなどの不活性溶媒中で、それぞれ式3または9の化合物を、トリプロモホスフィンや、四臭化炭素とトリフェニルホスフィンの組合せなどの適切な臭素化剤を使用して臭素化することで調製できる。好ましい臭素化剤は、四臭化炭素とトリフェニルホスフィンの組合せであり、好ましい溶媒は、-78~100の間の温度、好ましくは-10~-20の塩化メチレンである。

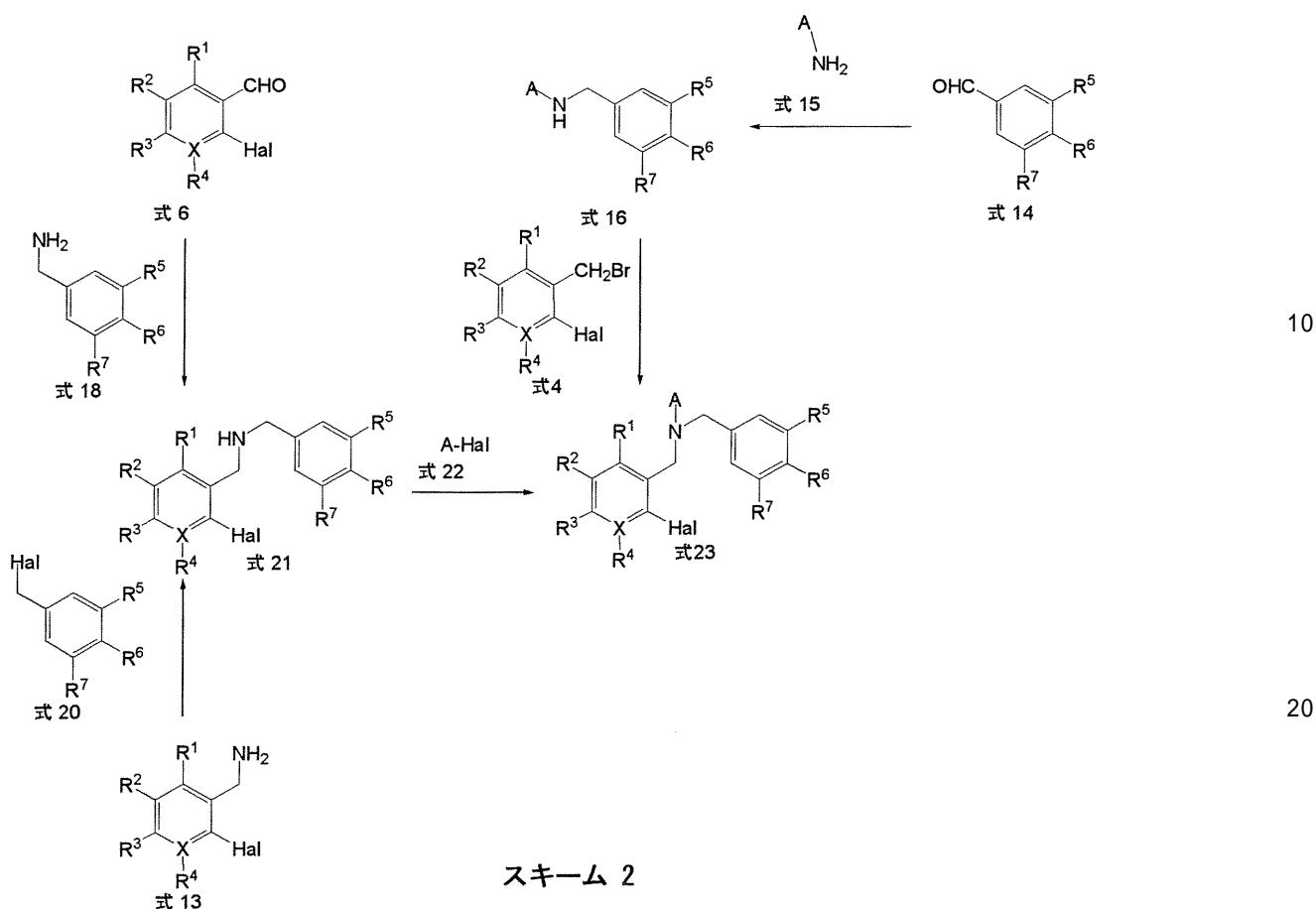
40

【0080】

スキーム1に示すように、式13および11の化合物は、LAHなどの適切な還元剤、またはパラジウム担持炭素や水酸化パラジウムなどの適切な水素化触媒を使用して、それぞれ式5または7の化合物を還元または水素化することで調製できる。一般に好まれる還元剤は、THF、塩化メチレン、ジオキサンなどの適切な溶媒中のLAHである。一般に好まれる溶媒は、-78~68の間の温度、好ましくは-78~-40のTHFである。

【0081】

【化8】



【0082】

反応スキーム2によれば、スキーム2で、Halがハロゲンであり、A、X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、およびR⁷が上述のとおりである式23として示される所望の化合物は、THF、ジメチルホルムアミド、Nメチルピロリジノンなどの適切な極性溶媒中で、式16の化合物および式4の化合物を、水素化ナトリウム、カリウム-t-ブトキシド、金属置換されたヘキサメチルジシラジンなどの適切な塩基を用いてアルキル化することで調製できる。一般に好まれる塩基は、カリウム-t-ブトキシドであり、好ましい溶媒は、0～67の間の温度、好ましくは20～67のTHFである。

【0083】

式16の化合物は、THF、塩化メチレン、ジオキサン、トルエンなどの適切な溶媒中で、式15のアミン、および水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの適切な還元剤を用いる、式14のアルデヒド化合物の還元的アミノ化によって調製することができる。一般に好まれる方法は、4分子ふるいの存在下、20～111の間の温度、好ましくは100～111のトルエン中でイミンを生成した後、溶媒を除去し、残渣を極性溶媒、好ましくはエタノール中に溶解させ、次いで適切な水素化物還元剤、好ましくは水素化ホウ素ナトリウムを用い0～78の温度、好ましくは20～50で還元するものである。

【0084】

あるいは、式23の化合物は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、または炭酸ナトリウムなどの適切な塩基を使用し、式21の化合物を式22の化合物でアルキル化またはアシリル化することで調製できる。好ましい塩基は、THF、塩化メチレン、ジオキサンなどの適切な不活性溶媒中のジイソプロピルエチルアミンである。好ましい溶媒は、-40～40の間の温度、好ましくは0～20の塩化メチレンである。

10

20

30

40

50

[0 0 8 5]

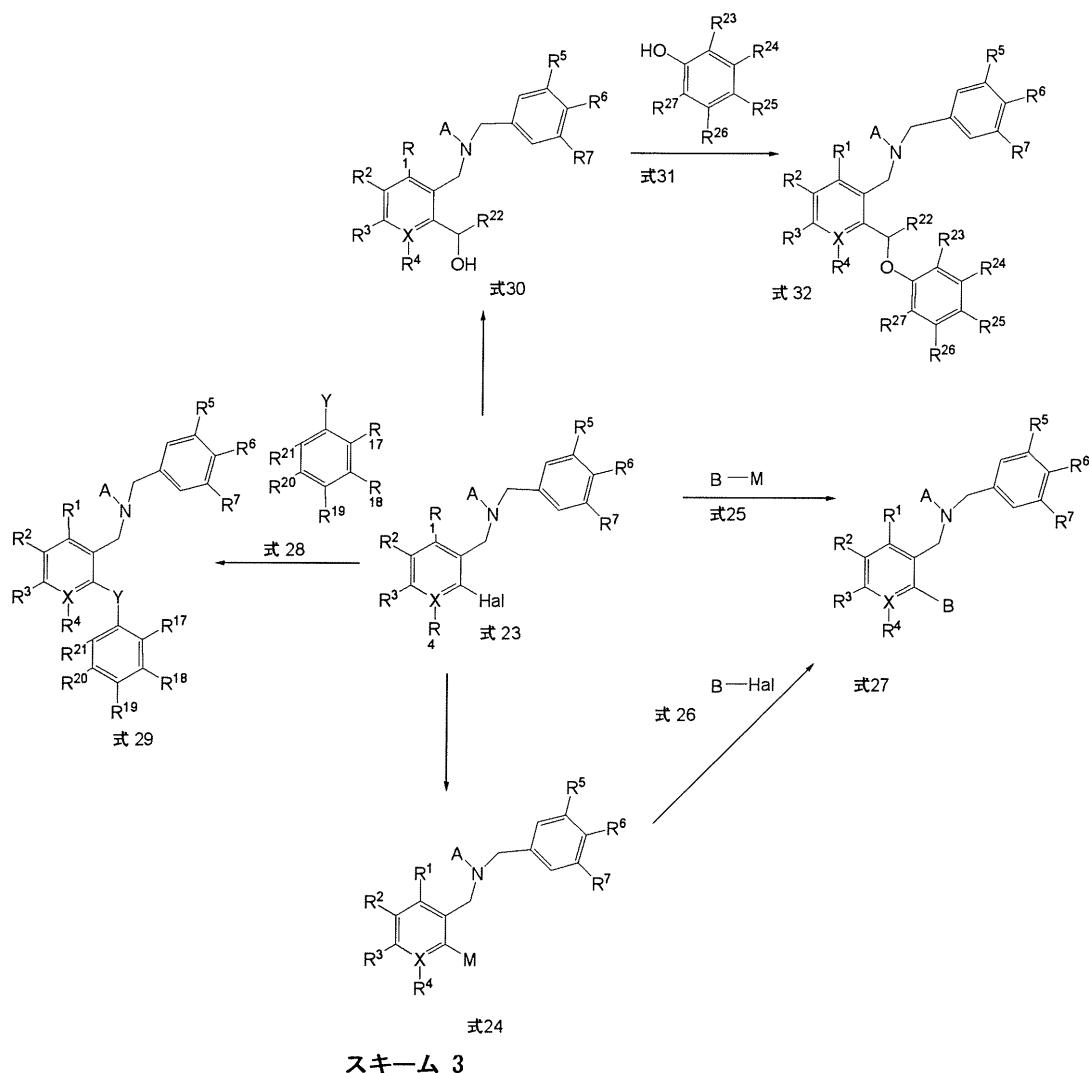
式21の化合物は、式6の化合物および式18の化合物の、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの適切な還元剤による還元的アミノ化によって調製することができる。好ましい還元剤は、エタノール、THF、塩化メチレン、ジオキサン、トルエンなどの適切な溶媒中の水素化ホウ素ナトリウムである。好ましい溶媒は、-78 および 67 の温度、好ましくは 0 ~ 50 のエタノールである。

【 0 0 8 6 】

あるいは、式21の化合物は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの適切な塩基を使用して、式13の化合物および式20の化合物をアルキル化することで調製できる。好ましい塩基は、THF、塩化メチレン、ジオキサンなどの適切な不活性溶媒中のジイソプロピルエチルアミンである。好ましい溶媒は、-40～40の間の温度、好ましくは0～20の塩化メチレンである。

[0 0 8 7]

【化 9】



スキーム 3

【 0 0 8 8 】

反応スキーム3によれば、A、B、X、Y、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、およびR⁷が上述のとおりであり、R²⁻²が上述のようなR¹⁻¹またはR¹⁻²であり、R¹⁻⁷、R¹⁻⁸、R¹⁻⁹、R²⁻⁰、R²⁻¹、R²⁻³、R²⁻⁴、R²⁻⁵、R²⁻⁶、およびR²⁻⁷が、上述のようなBのオプションの置換基である、式24として示される所望の化合物は、式23の化合物から、^tBuLi、ⁿBuLi、またはⁱPrMgClを用いるリチウ

ム - ハロゲン交換の後、トリメチルホウ酸塩で失活させ、酸でボロン酸に加水分解するなどの、当業者による一定範囲のメタル化反応によって調製することができる。あるいは、遷移金属で補助するカップリングを使用することもできる。一般に好まれる方法は、Miyauraら、JOC、1995年、第60巻、7508ページに記載されているように、Pd(OAc)₂、Pd₂dba₃、PdCl₂(dpdf)₂などの適切な触媒、好ましくはPdCl₂(dpdf)₂を、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、DMF、NMPなどの適切な溶媒中、好ましくはジメチルスルホキシド中で、KOAc、Na₂CO₃、K₂CO₃などの適切な塩基、好ましくはKOAcと共に使用する、ビス(ピナコラト)ジボロンのカップリングである。

【0089】

10

式27の化合物は、様々な条件を使用する、式23および式24の化合物とそれぞれ式25および式26の化合物との遷移金属交差カップリングによって調製することができ、式25および式26の化合物のBは、Halはハロゲンであり、Mは、-B(OH)₂、-B(OR)₂、ハロゲン化Zn、-SnR₃などの化学種を指す。A.Suzuki、H.C.Brownの「Organic Syntheses via Boranes」第3巻、「Suzuki Coupling」、Aldrich Chemical Company(C)2003に記載されているように、アリールボロン酸を用いる鈴木交差カップリングが好ましい。好ましい触媒は、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)である。好ましい溶媒は、好ましい塩基として水中炭酸ナトリウムを含む、20～102の間、好ましくは60～102の間の温度のジオキサン／エタノール2：1である。

20

【0090】

スキーム3に示すように、式29の化合物は、式23の化合物および式28の化合物からの、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムなどの適切な塩基を用いる合成によって調製することができる。Yが酸素リンカーである場合の好ましい塩基は、ジメチルホルムアミドやNメチルピロリジノンなどの適切な溶媒中の炭酸セシウムである。一般に好まれる溶媒は、20～153の温度、好ましくは40～110のジメチルホルムアミドである。スキーム3に示すように、式30の化合物は、ブチルリチウム、塩化マグネシウム、塩化イソプロピルマグネシウムなどの適切なメタル化剤を使用する、式23の化合物の金属ハロゲン交換によって調製することができる。一般に好まれるメタル化剤は、THF、エーテル、ジオキサンなどの適切な不活性溶媒中の塩化イソプロピルマグネシウムである。好ましい溶媒は、Garstら、Coordination Chemistry Reviews第248巻(2004年)623～652ページに記載されているように、-78～-67、好ましくは0～20の温度のTHFである。

30

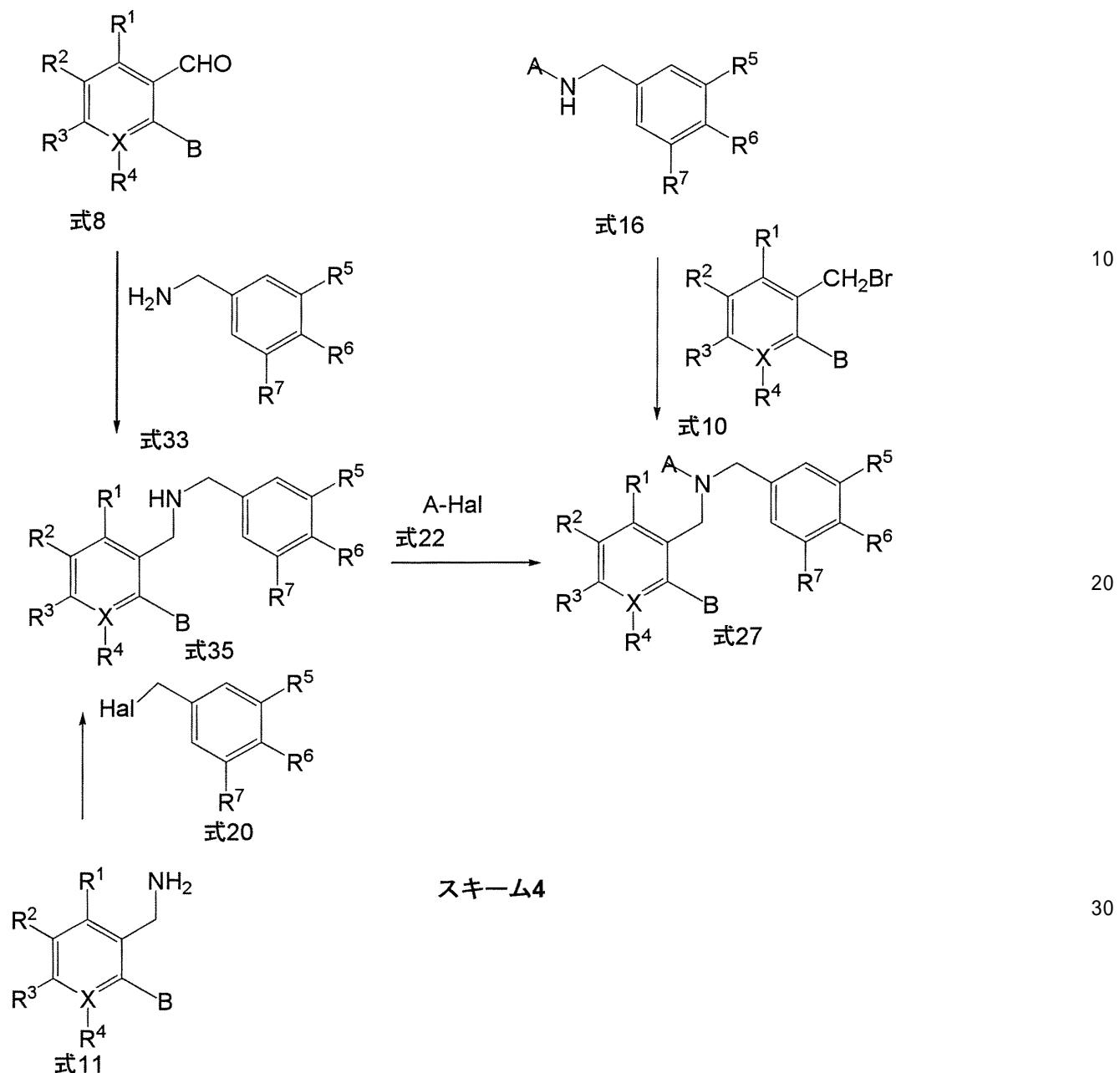
【0091】

スキーム3に示すように、式32の化合物は、O.Mitsunobu Synthesis第1巻(1981年)1～29ページに記載されているように、光延条件を使用する式30と式31の化合物のエーテル生成によって調製することができる。好ましい試薬は、エーテル、THF、ジオキサンなどの適切な溶媒中のトリフェニルホスフィンとジイソプロピルカルボジイミドの組合せである。好ましい溶媒は、-10～67の間の温度、好ましくは0～20のTHFである。

40

【0092】

【化10】



【0093】

反応スキーム4によれば、A、B、X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、およびR⁷が上述のとおりである式35の所望の化合物は、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの適切な還元剤を使用する、式8および式33の化合物の還元的アミノ化によって調製することができる。好ましい還元剤は、エタノール、THF、塩化メチレン、ジオキサン、トルエンなどの適切な溶媒中の水素化ホウ素ナトリウムである。好ましい溶媒は、-78 ~ -67 の間、好ましくは0 ~ 50 のエタノールである。

【0094】

あるいは、式35の化合物は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの適切な塩基を使用して式11の化合物を式20の化合物でアルキル化することで調製できる。好ましい塩基は、THF、塩化メチレン、ジオキサンなどの適切な不活性溶媒中のジイソプロピルエチルアミンである。好ましい溶媒は、-40 ~ -40 の温度、好ましくは0 ~ 20 の塩化メチレンである。

10

20

30

40

50

【0095】

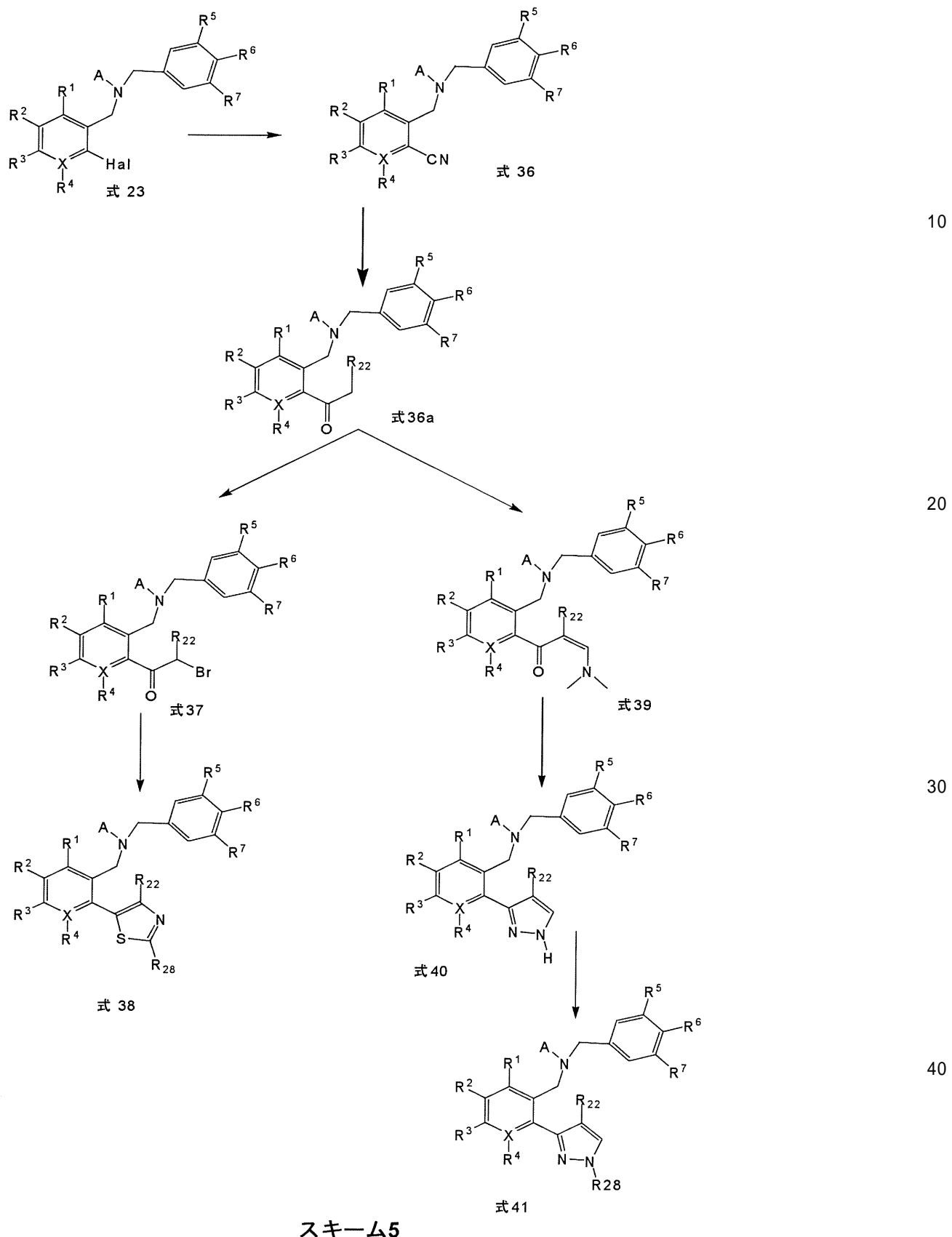
式27の化合物は、THF、ジメチルホルムアミド、Nメチルピロリジノンなどの適切な極性溶媒中で水素化ナトリウム、カリウム-t-ブトキシド、金属置換されたヘキサメチルジシラジンなどの適切な塩基を使用して、式10の化合物を式16の化合物でアルキル化することで調製できる。一般に好まれる塩基は、カリウム-t-ブトキシドであり、好ましい溶媒は、0 ~ 67 の間の温度、好ましくは20 ~ 67 のTHFである。

【0096】

あるいは、式27の化合物は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの適切な塩基を使用する、式35の化合物と式22の化合物のアルキル化またはアシリル化によって調製することができる。好ましい塩基は、THF、塩化メチレン、ジオキサンなどの適切な不活性溶媒中のジイソプロピルエチルアミンである。好ましい溶媒は、-40 ~ 40 の温度、好ましくは0 ~ 20 の塩化メチレンである。10

【0097】

【化11】



【0098】

反応スキーム5によれば、A、X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、およびR⁷が上述のとおりである式41の所望の化合物は、ジメチルホルムアミドやN-メチルピロ

リジノンのような適切な溶媒中で式23の化合物とシアン化銅(I)を反応させて、式36の化合物を得ることで調製できる。一般に好まれる溶媒は、100～170の間の温度、好ましくは170のDMFである。

【0099】

式36のニトリルは、THFやエーテルなどの適切な不活性溶媒中で、エチル、n-プロピル、またはブチルマグネシウム塩化物などのグリニヤール試薬を加えて、式36aのケトンに、続いて式39のケトンに変換することができる。マイクロ波反応器では、好ましい溶媒は、40～60の間の温度、好ましくは60のTHFである。

【0100】

式39の対応するケトンを、40～110の間の温度、好ましくは110で1～12時間、ジメチルホルムアミド-ジメチルアセタール(DMF-DMA)での処理にかけると、式40の化合物を生成することができる。55～95の温度、好ましくは95の、メタノールやエタノールなどの極性溶媒中で、式40の化合物を付加アルキルまたはアリールヒドラジンと1～3.5時間反応させると、R²⁻²およびR²⁻⁸がオプションの本明細書に記載のB置換基である、式41の化合物が得られる。

【0101】

あるいは、式36aのケトンは、還流CuBr₂を酢酸エチルなどの溶媒に溶かした溶液に、塩化メチレンやクロロホルムなどの溶媒を1～6時間、好ましくは2時間かけて加えて式37のプロモケトンを得ることで、式38の化合物に変換することができる。次いで、式37のプロモケトンをメタノールまたはエタノール、好ましくはエタノールに溶解させ、対応するチオアセタミドに加える。反応混合物を6～12時間、好ましくは12時間かけて50～90、好ましくは90に加熱すると、R²⁻²およびR²⁻⁸がオプションの本明細書に記載のB置換基である、式38の化合物を得ることができる。

【0102】

化合物の調製における最初の留意点として、本明細書に記載の化合物の調製に有用な調製方法の一部には、離れた官能基(たとえば、中間体中の一级アミン、二级アミン、カルボキシル)の保護が必要となる場合もあることを留意されたい。そのような保護の必要は、離れた官能基の性質および調製方法の条件に応じて様々となる。そのような保護の必要は、当業者によって容易に決定される。そのような保護/脱保護の方法の使用も、当該分野の技量の範囲内である。保護基およびその使用の一般的の記述については、T.W.Green、「Protective Groups in Organic Synthesis」、John Wiley & Sons、米ニューヨーク、1991年を参照されたい。

【0103】

たとえば、反応スキームにおいて、一级アミンまたはカルボン酸官能基を含むある種の化合物は、無保護のままであると、分子の他の部位での反応の妨げとなりかねない。したがって、そのような官能基は、後続のステップで除去することのできる適切な保護基によって保護することができる。アミンおよびカルボン酸保護に適する保護基には、(アミンではN-t-ブトキカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメチレンオキシカルボニル、およびカルボン酸では低級アルキルやベンジルエステルなどの)ペプチド合成で一般に使用される保護基が含まれ、これらは、記載される反応条件下で一般に化学的に反応性でなく、通常は、化合物中の他の官能基を変更することなく化学的に除去することができる。

【0104】

本発明の化合物のプロドラッグは、当業者に知られている方法に従って調製することができる。好例となる方法を以下で述べる。

【0105】

化合物のカルボン酸のカルボキシル基がエステルによって置換されている本発明のプロドラッグは、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、ジメチルホルムアミドなどの不活性溶媒中で、カルボン酸と適切なハロゲン化アルキルとを、約0～100の温度で約1～約2

10

20

30

40

50

4時間かけて混ぜ合わせることで調製できる。あるいは、濃硫酸などの触媒量の酸の存在下、約20～100、好ましくは還流温度で、酸と溶媒としての適切なアルコールとを約1時間～約24時間かけて混ぜ合わせる。別 の方法は、酸と化学量論量のそのアルコールとを、触媒量の酸の存在下、トルエンやテトラヒドロフランなどの不活性溶媒中で反応させ、同時に、物理的手段（たとえば、ディーンスタークトラップ）または化学的手段（たとえば、分子ふるい）によって、生成する水を除去するものである。

【0106】

アルコール官能基がエーテルとして誘導体化されている本発明のプロドラッグは、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、ジメチルホルムアミドなどの不活性溶媒中で、アルコールと適切なアルキル臭化物またはヨウ化物とを約0～100の温度で約1～約24時間かけて混ぜ合わせることで調製できる。アルカノイルアミノメチルエーテルは、U.S. 4,997,984に記載されている方法に従って、触媒量の酸の存在下、テトラヒドロフランなどの不活性溶媒中でアルコールとビス-（アルカノイルアミノ）メタンとを反応させて得ることができる。あるいは、これらの化合物は、HoffmannらのJ.Org.Chem. 1994年、第59巻、3530ページに記載の方法によって調製することができる。

10

【0107】

グリコシドは、酸の存在下、トルエンなどの不活性溶媒中でアルコールと炭水化物とを反応させて調製する。通常、上述のように水が生成するので、反応の際に生成した水を除去する。代替の手順は、アルコールと適切に保護されたグリコシリハロゲン化物とを塩基の存在下で反応させた後、脱保護するものである。

20

【0108】

N-（1-ヒドロキシアルキル）アミド、N-（1-ヒドロキシ-1-（アルコキシカルボニル）メチル）アミドは、親アミドと適切なアルデヒドとを中性または塩基性の条件下（たとえば、エタノール中のナトリウムエトキシド）、25～70の間の温度で反応させて調製することができる。N-アルコキシメチルまたはN-1-（アルコキシ）アルキル誘導体は、N-非置換型化合物と必要なハロゲン化アルキルとを、塩基の存在下、不活性溶媒中で反応させて得ることができる。

【0109】

本発明の化合物は、本明細書に記載の疾患／状態を治療するために他の医薬品（たとえば、LDLコレステロール低下薬、トリグリセリド低下薬）と共に使用してもよい。たとえば、本発明の化合物は、HMG-CoAレダクター阻害剤、コレステロール合成阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、別のCETP阻害剤、MTP/ApoB分泌阻害剤、PPARモジュレーター、およびフィブロート、ナイアシン、イオン交換樹脂、抗酸化剤、ACAT阻害剤、胆汁酸金属イオン封鎖剤などの他のコレステロール低下薬と組み合わせて使用することができる。他の医薬品には、次のもの、すなわち、胆汁酸再取込み阻害剤、回腸胆汁酸トランスポーター阻害剤、ACC阻害剤、（NORVASC（登録商標）などの）血圧降下薬、選択的エストロゲン受容体調節物質、選択的アンドロゲン受容体モジュレーター、抗生物質、（メトホルミン、PPAR活性化剤、スルホニル尿素、インスリン、アルドース還元酵素阻害剤（ARI）、ソルビトール脱水素酵素阻害剤（SDI）などの）抗糖尿病薬、およびアスピリン（アセチルサリチル酸または一酸化窒素遊離型アスピリン）も含まれるはずである。徐放形態のナイアシンも利用可能であり、Niaspanとして知られている。ナイアシンは、HMG-CoAレダクター阻害剤であり、以下でさらに記述するスタチン、すなわちロバスタチンなどの他の治療薬と組み合わせてもよい。この併用療法は、ADVICOR（登録商標）（Kos Pharmaceuticals Inc.）として知られている。併用療法治療では、本発明の化合物と他の薬物療法の両方を、従来の方法によって哺乳動物（たとえば、男性または女性のヒト）に施す。

30

【0110】

本発明の組合せの態様では、どんなHMG-CoAレダクター阻害剤を使用してもよい。HMG-CoAレダクター阻害剤という用語は、酵素HMG-CoAレダクターを

40

50

によって触媒されるヒドロキシメチルグルタリル C o A からメバロン酸への生物変換を阻害する化合物を指す。そのような阻害は、当業者によって標準のアッセイ法（たとえば、M e t h . E n z y m o l . 1 9 8 1 年、第 7 1 卷：4 5 5 ~ 5 0 9 ページおよびその中に引用されている参考文献）に従い容易に判定される。様々なこれらの化合物を以下に記載し、参照用に載せるが、しかし、他の H M G - C o A レダクターゼ阻害剤も当業者の知るところとなる。米国特許第 4 2 3 1 9 3 8 号（この開示を参照により本明細書に援用する）は、アスペルギルス属に属する微生物を培養した後に単離される、ロバスタチンなどのある種の化合物を開示している。また、米国特許第 4 4 4 4 7 8 4 号（この開示を参照により本明細書に援用する）は、シンバスタチンなどの、上述の化合物の合成の誘導体を開示している。また、米国特許第 4 7 3 9 0 7 3 号（この開示を参照により本明細書に援用する）は、フルバスタチンなどのある種の置換インドールを開示している。また、米国特許第 4 3 4 6 2 2 7 号（この開示を参照により本明細書に援用する）は、プラバスタチンなどの M L - 2 3 6 B 誘導体を開示している。また、E P - 4 9 1 2 2 6 A （この開示を参照により本明細書に援用する）は、セリバスタチンなどのある種のピリジルジヒドロキシヘプテン酸を開示している。さらに、米国特許第 5 2 7 3 9 9 5 号（この開示を参照により本明細書に援用する）は、アトルバスタチンなどのある種の 6 - [2 - (置換ピロール - 1 - イル) アルキル] ピラン - 2 - オンおよびその任意の薬学的に許容できる形態（すなわち L I P I T O R (登録商標) ）を開示している。追加の H M G - C o A レダクターゼ阻害剤には、ロスバスタチンおよびピタバスタチンが含まれる。スタチンには、U . S . R E 3 7 3 1 4 E で開示されているロスバスタチン、E P 3 0 4 0 6 3 B 1 および U S 5 0 1 1 9 3 0 で開示されているピチバスタチン (p i t i v a s t a t i n) 、参照により本明細書に援用される U . S . 3 9 8 3 1 4 0 で開示されているメバスタチン、どちらも参照により本明細書に援用される U . S . 4 4 4 8 7 8 4 および U . S . 4 4 5 0 1 7 1 で開示されているベロスタチン (v e l o s t a t i n) 、参照により本明細書に援用される U . S . 4 8 0 4 , 7 7 0 で開示されているコンパクチン、欧州特許出願公開第 7 3 8 5 1 0 A 2 号で開示されているダルバスタチン (d a l v a s t a t i n) 、欧州特許出願公開第 3 6 3 9 3 4 A 1 号で開示されているフルインドスタチン (f l u i n d o s t a t i n) 、ならびに参照により本明細書に援用される U . S . 4 4 5 0 1 7 1 で開示されているジヒドロコンパクチン (d i h y d r o c o m p a c t i n) などの化合物が含まれる。

【 0 1 1 1 】

本発明の組合せの態様では、どんな P P A R モジュレーターを使用してもよい。P P A R モジュレーターという用語は、哺乳動物、特にヒトにおいてペルオキシソーム増殖因子活性化因子受容体 (P P A R) 活性をモジュレートする化合物を指す。そのようなモジュレーションは、文献で知られている標準のアッセイ法に従い当業者によって容易に判定される。このような化合物は、P P A R 受容体をモジュレートすることによって、脂肪酸酸化におけるもの、また高密度リポタンパク質 (H D L) の組立てに関与するもの（たとえば、アポリポタンパク質 A I 遺伝子転写）などの、脂質およびグルコース代謝に関与する鍵遺伝子の転写を調節し、したがって全体の体脂肪を減少させ、H D L コレステロールを増大させると考えられている。その活性によって、これらの化合物はまた、哺乳動物、特にヒトにおいてトリグリセリド、V L D L コレステロール、L D L コレステロール、およびアポリポタンパク質 B などのそれに伴う構成要素の血漿レベルを低下させ、H D L コレステロールおよびアポリポタンパク質 A I を増大させる。したがって、これらの化合物は、低 リポタンパク血症および高トリグリセリド血症を含む、アテローム性動脈硬化および心血管疾患の出現および発病に関連することが認められる様々な異脂肪血症の治療および矯正に有用である。様々なこれらの化合物を以下で記載し、参考文献として挙げられるが、しかし、他のものも当業者の知るところとなる。国際公開 W O 0 2 / 0 6 4 5 4 9 および 0 2 / 0 6 4 1 3 0 、ならびに 2 0 0 3 年 1 1 月 2 4 日出願の米国特許出願 1 0 / 7 2 0 9 4 2 、 2 0 0 4 年 3 月 1 0 日出願の米国特許出願 6 0 / 5 5 2 1 1 4 、および 2 0 0 4 年 6 月 2 9 日出願の米国特許出願 6 0 / 5 8 3 7 2 1 (これらの開示を参照により本

10

20

30

40

50

明細書に援用する)は、PPAR活性化剤であるある種の化合物を開示している。

【0112】

本発明の組合せの態様では、他のどんなPPARモジュレーターを使用してもよい。特に、PPARおよび/またはPPARのモジュレーターは、本発明の化合物と組み合わせるのに有用となり得る。例となるPPAR阻害剤は、{5-メトキシ-2-メチル-4-[4-(4-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)-ベンジルスルファニル]-フェノキシ}-酢酸としてUS2003/0225158に記載されている。

【0113】

本発明の組合せの態様では、どんなMTP/ApoB(ミクロソームトリグリセリド転送タンパク質およびまたはアポリポタンパク質B)分泌阻害剤を使用してもよい。MTP/ApoB分泌阻害剤という用語は、トリグリセリド、コレステリルエステル、およびリン脂質の分泌を阻害する化合物を指す。このような阻害は、標準のアッセイ法(たとえば、Wetterau, J.R. 1992年、Science第258巻:999ページ)に従い当業者によって容易に判定される。様々なこれらの化合物を、以下で記載し、参考用に載せるが、しかし、imputaprude(Bayer)ならびにWO96/40640およびWO98/23593(2件の好例となる公開)で開示されているものなどの追加の化合物を含む他のMTP/ApoB分泌阻害剤も当業者の知るところとなる。

10

【0114】

たとえば、以下のMTP/ApoB分泌阻害剤が特に有用である。

4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸[2-(1H-[1,2,4,]トリアゾール-3-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル]-アミド、

4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸[2-(2-アセチルアミノ-エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル]-アミド、
(2-{6-[4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル]-アミノ}-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル}-エチル)-カルバミン酸メチルエステル、

4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸[2-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル]-アミド、

4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸[2-(2-ジフェニル-エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル]-アミド、

4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸[2-(2-エトキシ-エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル]-アミド、

(S)-N-{2-[ベンジル(メチル)アミノ]-2-オキソ-1-フェニルエチル}-1-メチル-5-[4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド]-1H-インドール-2-カルボキサミド、

(S)-2-[4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボニル]-アミノ]-キノリン-6-カルボン酸(ベンチルカルバモイル-フェニル-メチル)-アミド、

1H-インドール-2-カルボキサミド、1-メチル-N-[{(1S)-2-[メチル(フェニルメチル)アミノ]-2-オキソ-1-フェニルエチル]-5-[[(4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-2-イル]カルボニル]アミノ]}、および

N-[{(1S)-2-(ベンジルメチルアミノ)-2-オキソ-1-フェニルエチル]-1-メチル-5-[[(4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]カルボニル]アミノ]-1H-インドール-2-カルボキサミド。

20

30

40

【0115】

本発明の組合せの態様では、どんなHMG-CoAシンターゼ阻害剤を使用してもよい。HMG-CoAシンターゼ阻害剤という用語は、酵素HMG-CoAシンターゼによって触媒される、アセチルコエンザイムAおよびアセトアセチル-コエンザイムAからのヒ

50

ドロキシメチルグルタリル C o A の生合成を阻害する化合物を指す。このような阻害は、標準のアッセイ法 (M e t h . E n z y m o l . 1 9 7 5 年、第 3 5 卷： 1 5 5 ~ 1 6 0 ページ : M e t h . E n z y m o l . 1 9 8 5 年、第 1 1 0 卷： 1 9 ~ 2 6 ページ、およびその中に引用されている参考文献) に従い当業者によって容易に判定される。様々なこれららの化合物を以下で記載し、参照用に載せるが、しかし、他の H M G - C o A シンターゼ阻害剤も当業者の知るところとなる。米国特許第 5 1 2 0 7 2 9 号 (この開示を参照により本明細書に援用する) は、ある種の ラクタム系薬物を開示している。米国特許第 5 0 6 4 8 5 6 号 (この開示を参照により本明細書に援用する) は、微生物 (M F 5 2 5 3) を培養して調製されるある種のスピロ - ラクトン誘導体を開示している。米国特許第 4 8 4 7 2 7 1 号 (この開示を参照により本明細書に援用する) は、 1 1 - (3 - ヒドロキシメチル - 4 - オキソ - 2 - オキセタイル) - 3 , 5 , 7 - トリメチル - 2 , 4 - ウンデカ - ジエン酸誘導体などのある種のオキセタン化合物を開示している。

【 0 1 1 6 】

本発明の組合せの態様では、H M G - C o A レダクターゼ遺伝子の発現を減少させるどんな化合物を使用してもよい。これらの薬剤は、D N A の転写をブロックするH M G - C o A レダクターゼ転写阻害剤、またはH M G - C o A レダクターゼをコードするm R N A のタンパク質への翻訳を妨げまたは縮小させる翻訳阻害剤でよい。そのような化合物は、転写または翻訳に直接影響を及ぼすもの、あるいはコレステロール生合成カスケードの中の 1 種または複数の酵素によって上述の活性を有する化合物へと生体内で変換されるもの、あるいは上述の活性を有するイソブレン代謝物の蓄積をもたらすもののいずれかでよい。このような化合物は、s i t e - 1 プロテアーゼ (S 1 P) の活性を抑制し、またはo x z g e n a 1 受容体もしくはS C A P のアゴニストとなることで、S R E B P (ステロール受容体結合タンパク質) のレベルを低下させて効果を引き起こし得る。このような調節は、標準のアッセイ法 (M e t h . E n z y m o l . 1 9 8 5 年、第 1 1 0 卷： 9 ~ 1 9 ページ) に従い当業者によって容易に判定される。いくつかの化合物を以下で記載し、参照用に載せるが、しかし、H M G - C o A レダクターゼ遺伝子発現の他の阻害剤も当業者の知るところとなる。米国特許第 5 0 4 1 4 3 2 号 (この開示を参照により本明細書に援用する) は、ある種の 1 5 - 置換ラノステロール誘導体を開示している。H M G - C o A レダクターゼの合成を抑制する他の酸素化ステロールは、E . I . M e r c e r (P r o g . L i p . R e s . 1 9 9 3 年、第 3 2 卷： 3 5 7 ~ 4 1 6 ページ) によって論述されている。

【 0 1 1 7 】

本発明の併用療法の態様では、C E T P 阻害剤としての活性を有するどんな追加の化合物も第 2 の化合物として役立ち得る。C E T P 阻害剤という用語は、コレステリルエステル転送タンパク質 (C E T P) を媒介とする、様々なコレステリルエステルおよびトリグリセリドのH D L からL D L およびV L D L への輸送を阻害する化合物を指す。このようなC E T P 阻害活性は、標準のアッセイ法 (たとえば、米国特許第 6 1 4 0 3 4 3 号) に従い当業者によって容易に判定される。様々なC E T P 阻害剤、たとえば、本願の譲受人に譲渡された米国特許第 6 1 4 0 3 4 3 号および本願の譲受人に譲渡された米国特許第 6 1 9 7 7 8 6 号で開示されているものが、当業者の知るところとなる。これらの特許で開示されているC E T P 阻害剤には、トルセトラピブとしても知られている [2 R , 4 S] 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステルなどの化合物が含まれる。C E T P 阻害剤は、(2 R) - 3 - { [3 - (4 - クロロ - 3 - エチル - フェノキシ) - フェニル] - [[3 - (1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロ - エトキシ) - フェニル] - メチル] - アミノ } - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノールを含むいくつかのC E T P 阻害剤を含む米国特許第 6 7 2 3 7 5 2 にも記載されている。さらに、本明細書に含まれるC E T P 阻害剤は、2 0 0 4 年 3 月 2 3 日出願の米国特許出願第 1 0 / 8 0 7 8 3 8 号にも記載されている。米国特許第 5 5 1 2 5 4 8 は、C E T P 阻害剤としての活性を有するある種のポリペプチド誘導体を

10

20

30

40

50

開示しており、一方、ある種のC E T P 阻害性の口セノノラクトン誘導体およびコレステリルエステルのリン酸含有類似体は、それぞれJ . A n t i b i o t . 、第49巻(8) : 815 ~ 816ページ(1996年)およびB i o o r g . M e d . C h e m . L e t t . 、第6巻: 1951 ~ 1954ページ(1996年)で開示されている。

【0118】

本発明の組合せの態様では、任意のスクアレン合成酵素阻害剤を使用してもよい。スクアレン合成酵素阻害剤という用語は、酵素スクアレン合成酵素によって触媒される、スクアレン生成のための2分子のファルネシリピロリン酸の縮合を阻害する化合物を指す。このような阻害は、標準のアッセイ法(M e t h . E n z y m o l . 1 9 6 9年、第15巻: 393 ~ 454ページおよびM e t h . E n z y m o l . 1 9 8 5年、第110巻: 359 ~ 373ページ、ならびにその中に含まれる参考文献)に従い当業者によって容易に判定される。様々なこれらの化合物を以下で記載し、参照用に載せるが、しかし、他のスクアレン合成酵素阻害剤も当業者の知るところとなる。米国特許第5026554号(この開示を参考により本明細書に援用する)は、ザラゴジン酸を含む、微生物M F 5 4 6 5 (A T C C 7 4 0 1 1)の発酵産物を開示している。特許を取得した他のスクアレン合成酵素阻害剤の概要がまとめられている(C u r r . O p . T h e r . P a t e n t s (1993年)861 ~ 4ページ)。

10

【0119】

本発明の組合せの態様では、任意のスクアレンエポキシダーゼ阻害剤を使用してもよい。スクアレンエポキシダーゼ阻害剤という用語は、酵素スクアレンエポキシダーゼによって触媒される、スクアレンと分子状酸素のスクアレン-2,3-エポキシドへの生物変換を阻害する化合物を指す。そのような阻害は、標準のアッセイ法(B i o c h i m . B i o p h y s . A c t a 1 9 8 4年、第794巻: 466 ~ 471ページ)に従い当業者によって容易に判定される。様々なこれらの化合物を以下で記載し、参照用に載せるが、しかし、他のスクアレンエポキシダーゼ阻害剤も当業者の知るところとなる。米国特許第5011859号および同第5064864号(これらの開示を参考により本明細書に援用する)は、スクアレンのある種のフルオロ類似体を開示している。E P 公開395768A(この開示を参考により本明細書に援用する)は、ある種の置換アリルアミン誘導体を開示している。P C T 公開W O 9 3 1 2 0 6 9 A(この開示を参考により本明細書に援用する)は、ある種のアミノアルコール誘導体を開示している。米国特許第5051534号(この開示を参考により本明細書に援用する)は、ある種のシクロプロピルオキシスクアレン誘導体を開示している。

20

【0120】

本発明の組合せの態様では、第2の構成要素として任意のスクアレン環化酵素阻害剤を使用してもよい。スクアレン環化酵素阻害剤という用語は、酵素スクアレン環化酵素によって触媒されるスクアレン-2,3-エポキシドのラノステロールへの生物変換を阻害する化合物を指す。そのような阻害は、標準のアッセイ法(F E B S L e t t . 1 9 8 9年、第244巻: 347 ~ 350ページ)に従い当業者によって容易に判定される。さらに、以下で記載し、参照用に載せる化合物がスクアレン環化酵素阻害剤であるが、しかし、他のスクアレン環化酵素阻害剤も当業者の知るところとなる。P C T 公開W O 9 4 1 0 1 5 0(この開示を参考により本明細書に援用する)は、N - トリフルオロアセチル-1,2,3,5,6,7,8,8a - オクタヒドロ-2-アリル-5,5,8() - トリメチル-6() - イソキノリンアミンなどの、ある種の1,2,3,5,6,7,8,8a - オクタヒドロ-5,5,8() - トリメチル-6 - イソキノリンアミン誘導体を開示している。フランス特許公開2697250(この開示を参考により本明細書に援用される)は、1 - (1,5,9 - トリメチルデシル) - , - ジメチル-4 - ピペリジンエタノールなどの、ある種の , - ジメチル-4 - ピペリジンエタノール誘導体を開示している。

30

【0121】

本発明の組合せの態様では、任意の組合せ型のスクアレンエポキシダーゼ / スクアレン

40

50

環化酵素阻害剤を第2の構成要素として使用してもよい。組合せ型のスクアレンエポキシダーゼ／スクアレン環化酵素阻害剤という用語は、スクアレン-2,3-エポキシド中間体を経る、スクアレンのラノステロールへの生物変換を阻害する化合物を指す。一部のアッセイ法では、スクアレンエポキシダーゼ阻害剤とスクアレン環化酵素阻害剤を区別することは不可能であるが、しかし、これらのアッセイ法は当業者に認められている。したがって、組合せ型のスクアレンエポキシダーゼ／スクアレン環化酵素阻害剤による阻害は、スクアレン環化酵素阻害剤またはスクアレンエポキシダーゼ阻害剤用の上述の標準のアッセイ法に従い当業者によって容易に判定される。様々なこれらの化合物を以下で記載し、参考用に載せるが、しかし、他のスクアレンエポキシダーゼ／スクアレン環化酵素阻害剤も当業者の知るところとなる。米国特許第5084461号および同第5278171号（これらの開示を参照により本明細書に援用する）は、ある種のアザデカリソ誘導体を開示している。E P公開468434（この開示を参照により本明細書に援用する）は、2-(1-ペリジル)ペンチルイソペンチルスルホキシドおよび2-(1-ペリジル)エチルエチルスルフィドなどの、ある種のペリジルエーテルおよびチオ-エーテル誘導体を開示している。P C T公開WO9401404（この開示を参照により本明細書に援用する）は、1-(1-オキソペンチル-5-フェニルチオ)-4-(2-ヒドロキシ-1-メチル)-エチル)ペリジンなどの、ある種のアシル-ペリジンを開示している。米国特許第5102915号（この開示を参照により本明細書に援用する）は、ある種のシクロプロピルオキシ-スクアレン誘導体を開示している。

10

20

30

40

50

【0122】

本発明の化合物は、血漿コレステロールレベルを低下させる働きをする、自然に存在する化合物と組み合わせて投与してもよい。これらの自然に存在する化合物は、一般に栄養補助食品と呼ばれ、たとえば、ニンニク抽出物およびナイアシンがこれに含まれる。徐放形態のナイアシンが入手可能であり、N i a s p a nとして知られている。ナイアシンは、ロバスタチンなどの他の治療薬と組み合わせることもでき、または別のものは、H M G - C o A レダクターゼ阻害剤である。このロバスタチンとの併用療法は、A D V I C O R（商標）（K o s P h a r m a c e u t i c a l s I n c . ）として知られている。

【0123】

本発明の組合せの態様では、任意のコレステロール吸収阻害剤を追加として使用することができる。コレステロール吸収阻害という用語は、化合物が、腸の管腔内に含まれるコレステロールが腸の細胞に入り、かつ／または腸細胞内からリンパ系および／もしくは血流へと通過するのを妨げ得る能力を指す。そのようなコレステロール吸収阻害活性は、標準のアッセイ法（たとえば、J . L i p i d R e s . (1 9 9 3 年) 第 3 4 卷 : 3 7 7 ~ 3 9 5 ページ）に従い当業者によって容易に判定される。コレステロール吸収阻害剤は、当業者に知られており、たとえば、P C T W O 9 4 / 0 0 4 8 0 に記載されている。最近承認されたコレステロール吸収阻害剤の例は、Z E T I A（商標）（エゼチミベ）（S c h e r i n g - P l o u g h / M e r c k ）である。

【0124】

本発明の併用療法の態様では、任意のA C A T 阻害剤を使用してもよい。A C A T 阻害剤という用語は、酵素アシルC o A : コレステロールアシルトランスフェラーゼによる食事性のコレステロールの細胞内でのエステル化を阻害する化合物を指す。そのような阻害は、L i p i d R e s e a r c h . 、第 2 4 卷 : 1 1 2 7 ページ (1 9 8 3 年) に記載されているH e i d e r らの方法などの標準のアッセイ法に従い、当業者によって容易に判定することができる。様々なこれらの化合物が当業者に知られており、たとえば、米国特許第5510379号は、ある種のカルボキシカルボン酸を開示し、一方でW O 9 6 / 2 6 9 4 8 およびW O 9 6 / 1 0 5 5 9 はどちらも、A C A T 阻害活性を有する尿素誘導体を開示している。A C A T 阻害剤の例には、アバシミベ(A v a s i m i b e) (P f i z e r) 、C S - 5 0 5 (三共) 、およびエフルシミベ(E f l u c i m i b e) (E l i L i l l y およびP i e r r e F a b r e) などの化合物が含まれる。

【0125】

本発明の併用療法の態様では、リバーゼ阻害剤を使用してもよい。リバーゼ阻害剤は、食事性のトリグリセリドまたは血漿リン脂質を遊離脂肪酸および対応するグリセリド（たとえば E 1 、 h 1 など）にする代謝的な切断を阻害する化合物である。通常の生理的条件下では、脂肪分解は、リバーゼ酵素の活性化したセリン部分のアシル化を含む二段階の過程を経て起こる。これによって、脂肪酸 - リバーゼヘミアセタール中間体が產生され、次いでこれが切断されて、ジグリセリドが遊離する。さらに脱アシル化された後、リバーゼ - 脂肪酸中間体は切断されて、遊離のリバーゼ、グリセリド、および脂肪酸となる。腸では、その結果として生じる遊離脂肪酸およびモノグリセリドが、胆汁酸 - リン脂質ミセルに組み込まれ、これがその後、小腸刷子縁のレベルで吸収される。ミセルは、最終的にカイロミクロンとして末梢循環に入る。このようなリバーゼ阻害活性は、標準のアッセイ法（たとえば、Methods Enzymol. 第 286 卷：190 ~ 231 ページ）に従い当業者によって容易に判定される。

10

【 0126 】

臍リバーゼは、トリグリセリドからの第 1 および第 3 の炭素位での代謝的な脂肪酸の切断を媒介する。摂取された脂肪が臍リバーゼによって主に代謝される部位は、十二指腸および近位の空腸にあり、臍リバーゼは、通常、上部の小腸において脂肪の分解に必要な莫大に過剰な量で分泌される。臍リバーゼは、食事性のトリグリセリドの吸収に必要となる主な酵素であるので、阻害剤は、肥満および他の関連した状態の治療において有用である。そのような臍リバーゼ阻害活性は、標準のアッセイ法（たとえば、Methods Enzymol. 第 286 卷：190 ~ 231 ページ）に従い当業者によって容易に判定される。

20

【 0127 】

胃リバーゼは、食事性脂肪の消化の約 10 ~ 40 % を司る免疫学的に異なるリバーゼである。胃リバーゼは、機械的刺激、食品摂取、脂肪性の食事の存在に応答して、または交感神経系の薬剤によって分泌される。摂取された脂肪の胃での脂肪分解は、腸での臍リバーゼ活性を誘発するのに必要な脂肪酸の供給において生理学的に重要であり、臍不全に関連する様々な生理学的および病理学的な状態における脂肪吸収にとって重要である。たとえば、C. K. Abrams ら、Gastroenterology、第 92 卷、125 ページ（1987 年）を参照されたい。そのような胃リバーゼ阻害活性は、標準のアッセイ法（たとえば、Methods Enzymol. 第 286 卷：190 ~ 231 ページ）に従い当業者によって容易に判定される。

30

【 0128 】

様々な胃および / または臍リバーゼ阻害剤が当業者に知られている。好ましいリバーゼ阻害剤は、リップスタチン（lipstatin）、テトラヒドロリップスタチン（tetrahydrolipstatin）（オーリstatt）、バリラクトン（valilactone）、エステラスチン（esterastin）、エベラクトン A 、およびエベラクトン B からなる群から選択される阻害剤である。テトラヒドロリップスタチン化合物が特に好ましい。リバーゼ阻害剤の N - 3 - トリフルオロメチルフェニル - N' - 3 - クロロ - 4' - トリフルオロメチルフェニル尿素およびそれに関連した様々な尿素誘導体は、米国特許第 4 405 644 号で開示されている。リバーゼ阻害剤のエステラシン（esterasin）は、米国特許第 4 189438 号および同第 4 242453 号で開示されている。リバーゼ阻害剤のシクロ - O , O' - [(1,6 - ヘキサンジイル) - ビス - (イミノカルボニル)] ジオキシム、およびそれに関連した様々なビス（イミノカルボニル）ジオキシムは、Petersen ら、Liebig's Annalen、第 562 卷、205 ~ 229 ページ（1949 年）に記載されているとおりに調製することができる。

40

【 0129 】

様々な臍リバーゼ阻害剤を本明細書で以下に記載する。臍リバーゼ阻害剤のリップスタチン、すなわち（2S, 3S, 5S, 7Z, 10Z) - 5 - [(S) - 2 - ホルムアミド - 4 - メチル - バレリルオキシ] - 2 - ヘキシリル - 3 - ヒドロキシ - 7, 10 - ヘキサデカン酸ラクトン、およびテトラヒドロリップスタチン（オーリstatt）、すなわち（2S,

50

3S, 5S)-5-[(S)-2-ホルムアミド-4-メチル-バレリルオキシ]-2-ヘキシリ-3-ヒドロキシ-ヘキサデカン-1, 3酸ラクトン、ならびに置換されたN-ホルミルロイシン誘導体およびその立体異性体は、米国特許第4598089号で開示されている。たとえば、テトラヒドロリピスタチンは、たとえば、米国特許第5274143号、同第5420305号、同第5540917号、および同第5643874号に記載されているとおりに調製される。臍リバーゼ阻害剤のFL-386、すなわち1-[4-(2-メチルプロピル)シクロヘキシリ]-2-[(フェニルスルホニル)オキシ]-エタノン、およびそれに関連した様々に置換されたスルホン酸誘導体は、米国特許第4452813号で開示されている。臍リバーゼ阻害剤のWAY-121898、すなわち4-フェノキシフェニル-4-メチルピペリジン-1-イル-カルボキシラート、ならびにそれに関連した様々なカルバミン酸エステルおよび薬学的に許容できる塩は、米国特許第5512565号、同第5391571号、および同第5602151号で開示されている。臍リバーゼ阻害剤のバリラクトン、および放線菌系統MG147-CF2の微生物培養によるその調製方法は、Kitaharaら、J. Antibiotics、第40巻(11)、1647~1650ページ(1987年)で開示されている。臍リバーゼ阻害剤のエベラクトンAおよびエベラクトンB、ならびに放線菌系統MG7-G1の微生物培養によるその調製方法は、Umezawaら、J. Antibiotics、第33巻、1594~1596ページ(1980年)で開示されている。モノグリセリド生成の抑制におけるエベラクトンAおよびBの使用は、1996年6月4日公開の特開平08-143457で開示されている。高コレステロール血症を含む高脂血症用に市販されており、アテローム性動脈硬化の予防または治療を助けるものである他の化合物には、Welchol(登録商標)、Colestid(登録商標)、Lコレステル(登録商標)、Questran(登録商標)などの胆汁酸金属イオン封鎖剤、およびAtromid(登録商標)、Lopid(登録商標)、Tricor(登録商標)などのフィブル酸(fibrin acid)誘導体が含まれる。

【0130】

糖尿病は、糖尿病(特にII型)、インスリン抵抗性、耐糖能障害、メタボリックシンドロームなどに罹患し、または神経障害、腎症、網膜症、白内障などの糖尿病の合併症のいずれかに罹患している患者に、治療有効量の本発明の化合物を、糖尿病の治療に使用することのできる他の薬剤(たとえば、インスリン)と組み合わせて投与することで治療できる。これには、本明細書に記載の抗糖尿病薬(および特定の薬剤)のクラスが含まれる。

【0131】

本発明の化合物と組み合わせて、任意のグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤を第2の薬剤として使用することができる。グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤という用語は、酵素グリコーゲンホスホリラーゼによって触媒される、グリコーゲンのグルコース-1-リン酸への生物変換を阻害する化合物を指す。そのようなグリコーゲンホスホリラーゼ阻害活性は、標準のアッセイ法(たとえば、J. Med. Chem. 第41巻(1998年)2934~2938ページ)に従い当業者によって容易に判定される。WO96/39384およびWO96/39385に記載されているものを含めて、様々なグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤が当業者に知られている。

【0132】

本発明の化合物と組み合わせて、任意のアルドース還元酵素阻害剤を使用することができる。アルドース還元酵素阻害剤という用語は、酵素のアルドース還元酵素によって触媒される、グルコースのソルビトールへの生物変換を阻害する化合物を指す。アルドース還元酵素の阻害は、標準のアッセイ法(たとえば、J. Malone, Diabetes, 第29巻:861~864ページ(1980年)、「Red Cell Sorbitol, an Indicator of Diabetic Control」)に従い当業者によって容易に判定される。様々なアルドース還元酵素阻害剤が当業者に知られている。

10

20

30

40

50

【0133】

本発明の化合物と組み合わせて、任意のソルビトール脱水素酵素阻害剤を使用することができる。ソルビトール脱水素酵素阻害剤という用語は、酵素のソルビトール脱水素酵素によって触媒される、ソルビトールのフルクトースへの生物変換を阻害する化合物を指す。そのようなソルビトール脱水素酵素阻害剤活性は、標準のアッセイ法（たとえば、Analyt. Biochem(2000年)第280巻：329～331ページ）に従い当業者によって容易に判定される。様々なソルビトール脱水素酵素阻害剤が知られており、たとえば、米国特許第5728704号および同第5866578号は、酵素のソルビトール脱水素酵素を阻害することによる、糖尿病の合併症を治療または予防するための化合物および方法を開示している。

10

【0134】

本発明の化合物と組み合わせて、任意のグルコシダーゼ阻害剤を使用することができる。グルコシダーゼ阻害剤は、グリコシド加水分解酵素、たとえばアミラーゼまたはマルターゼによる、複合糖質を生物が利用可能な単純な糖、たとえばグルコースにする酵素的な加水分解を阻害する。特に高レベルの炭水化物摂取の後、グルコシダーゼの急速な代謝作用は、食事性高血糖の状態をもたらし、これによって、脂肪質または糖尿病の対象では、インスリン分泌が高まり、脂肪合成が増大し、脂肪分解が低下する。そのような高血糖に続いて、存在するインスリンレベルの増大のために低血糖が頻繁に起こる。また、胃の中に残存する消化粥が、胃液の産生を促進し、このことが胃炎または十二指腸潰瘍出現の発端または助力となることは知られている。それに応じて、グルコシダーゼ阻害剤は、炭水化物の胃の通過を加速し、腸からのグルコースの吸収を阻害するのに有用であることが知られている。さらに、炭水化物の脂肪組織の脂質への変換、および後続の食事性脂肪の脂肪組織蓄積物への取り込みが、それに応じて低減または遅延し、その結果として起こる有害な異常を軽減または予防するという利益が同時に生じる。このようなグルコシダーゼ阻害活性は、標準のアッセイ法（たとえば、Biochemistry(1969年)第8巻：4214ページ）に従い当業者によって容易に判定される。

20

【0135】

一般に好ましいグルコシダーゼ阻害剤には、アミラーゼ阻害剤が含まれる。アミラーゼ阻害剤は、デンプンまたはグリコーゲンをマルトースにする酵素的な分解を阻害するグルコシダーゼ阻害剤である。そのようなアミラーゼ阻害活性は、標準のアッセイ法（たとえば、Methods Enzymol.(1955年)第1巻：149ページ）に従い当業者によって容易に判定される。そのような酵素的な分解の阻害は、グルコースおよびマルトースを含む、生物が利用可能な糖の量を減少させ、その結果として起こる不隨する有害な状態を軽減するのに有益である。

30

【0136】

様々なグルコシダーゼ阻害剤が当業者に知られており、以下に例を挙げる。好ましいグルコシダーゼ阻害剤は、アカルボース、アディポシン(adiposine)、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテート、カミグリボース(camiglucose)、テンダミステート(tendamistate)、トレスタチン(trestatin)、プラディマイシンQ、およびサルボスタチン(salbostatin)からなる群から選択される阻害剤である。グルコシダーゼ阻害剤のアカルボースおよびそれに関連した様々なアミノ糖誘導体は、それぞれ米国特許第4062950号および同第4174439号で開示されている。グルコシダーゼ阻害剤のアディポシンは、米国特許第4254256号で開示されている。グルコシダーゼ阻害剤のボグリボース、すなわち3,4-ジデオキシ-4-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]アミノ]-2-C-(ヒドロキシメチル)-D-エピ-イノシトール、およびそれに関連した様々なN置換アミノ糖は、米国特許第4701559号で開示されている。グルコシダーゼ阻害剤のミグリトール、すなわち(2R,3R,4R,5S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-2-(ヒドロキシメチル)-3,4,5-ピペリジントリオール、およびそれに関連した様々な3,4,5-トリヒドロキシピペリジンは、米国特許第4639436で開示されて

40

50

いる。グルコシダーゼ阻害剤のエミグリテート、すなわち p - [2 - [(2 R , 3 R , 4 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピペリジノ] エトキシ] - 安息香酸エチル、それに関連した様々な誘導体、および薬学的に許容できるその酸付加塩は、米国特許第 5 1 9 2 7 7 2 号で開示されている。グルコシダーゼ阻害剤の M D L - 2 5 6 3 7 、すなわち 2 , 6 - ジデオキシ - 7 - O - - D - グルコピラノ - シル - 2 , 6 - イミノ - D - グリセロ - L - グルコ - ヘプチトール、それに関連した様々なホモ二糖、および薬学的に許容できるその酸付加塩は、米国特許第 4 6 3 4 7 6 5 号で開示されている。グルコシダーゼ阻害剤のカミグリボース、すなわちメチル 6 - デオキシ - 6 - [(2 R , 3 R , 4 R , 5 S) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピペリジノ] - a - D - グルコピラノシドセスキ水和物、それに関連したデオキシ - ノジリマイシン誘導体、様々な薬学的に許容できるその塩、ならびにその調製のための合成方法は、米国特許第 5 1 5 7 1 1 6 号および同第 5 5 0 4 0 7 8 号で開示されている。グリコシダーゼ阻害剤のサルボスタチンおよびそれに関連した様々な擬糖類は、米国特許第 5 0 9 1 5 2 4 で開示されている。

10

【 0 1 3 7 】

様々なアミラーーゼ阻害剤が当業者に知られている。アミラーーゼ阻害剤のタンデミストーントおよびそれに関連した様々な環状ペプチドは、米国特許第 4 4 5 1 4 5 5 で開示されている。アミラーーゼ阻害剤の A I - 3 6 8 8 およびそれに関連した様々な環状ポリペプチドは、米国特許第 4 6 2 3 7 1 4 号で開示されている。アミラーーゼ阻害剤、トレスタチン A 、トレスタチン B 、およびトレスタチン C の混合物からなるトレスタチン、ならびにそれに関連した様々なトレハロース含有アミノ糖は、米国特許第 4 2 7 3 7 6 5 号で開示されている。

20

【 0 1 3 8 】

本発明の化合物と組み合わせて第 2 の薬剤として使用することのできる追加の抗糖尿病性化合物には、たとえば、ビグアナイド（たとえば、メトホルミン）、インスリン分泌促進物質（たとえば、スルホニル尿素およびグリニド）、グリタゾン、非グリタゾン P P A R 作動薬、 P P A R 作動薬、 D P P - I V の阻害剤、 P D E 5 の阻害剤、 G S K - 3 の阻害剤、グルカゴン拮抗薬、 f - 1 , 6 - B P a s e の阻害剤（ Metabasis / 三共）、 G L P - 1 / 類似体（ A C 2 9 9 3 、エキセンジン - 4 としても知られている）、インスリン、およびインスリン模倣物（ Merck natural products ）が含まれる。他の例には、 P K C - 阻害剤および A G E 破壊剤が含まれるはずである。

30

【 0 1 3 9 】

本発明の化合物は、抗肥満薬と組み合わせて使用することができる。そのような組合せではどんな抗肥満薬を第 2 の薬剤として使用してもよく、ここに例を挙げる。そのような抗肥満活性は、当業界で知られている標準のアッセイ法に従い当業者によって容易に判定される。

【 0 1 4 0 】

適切な抗肥満薬には、フェニルプロパノールアミン、エフェドリン、プソイドエフェドリン、フェンテルミン、 β アドレナリン受容体作動薬、アボリポタンパク質 B 分泌 / ミクロソームトリグリセリド転送タンパク質（ a p o - B / M T P ）阻害剤、 M C R - 4 作動薬、コレリストキニン - A (C C K - A) 作動薬、モノアミン再取込み阻害剤（たとえばシブトラミン）、交感神経刺激薬、セロトニン作動薬、カンナビノイド受容体（ C B - 1 ）拮抗薬（たとえば、米国特許第 5 6 2 4 9 4 1 号に記載されているリモナバント（ S R - 1 4 1 , 7 1 6 A ）、米国特許公開第 2 0 0 4 / 0 0 9 2 5 2 0 号に記載されているものなどのプリン化合物、2 0 0 4 年 1 月 2 1 日に出願の米国非仮特許出願第 1 0 / 7 6 3 1 0 5 号に記載されているものなどのピラゾロ [1 , 5 - a] [1 , 3 , 5] トリアジン化合物、および 2 0 0 3 年 1 月 7 日に出願の米国仮出願第 6 0 / 5 1 8 2 8 0 号に記載されているものなどの二環式ピラゾリルおよびイミダゾリル化合物）、ドーパミン作動薬（たとえばプロモクリプチン）、メラニン細胞刺激ホルモン受容体類似体、 5 H T 2 c

40

50

作動薬、メラニン濃縮ホルモン拮抗薬、レプチニン(O B タンパク質)、レプチニン類似体、レプチニン受容体作動薬、ガラニン拮抗薬、リバーゼ阻害剤(たとえば、テトラヒドロリピスタチン、すなわちオーリスタッフ)、ボンベシン作動薬、食欲低下薬(たとえば、ボンベシン作動薬)、ニューロペプチド Y 拮抗薬、サイロキシン、甲状腺模倣薬、デヒドロエピアンドロステロンまたはその類似体、グルココルチコイド受容体作動薬または拮抗薬、オレキシン受容体拮抗薬、ウロコルチニン結合タンパク質拮抗薬、グルカゴン様ペプチド-1受容体作動薬、纖毛様神経栄養因子(たとえば、Axokine(商標))、ヒトアグチ関連タンパク質(A G R P)、グレリン受容体拮抗薬、ヒスタミン3受容体拮抗薬または逆作動薬、ニューロメディンU受容体作動薬などが含まれる。

【0141】

10

本発明の化合物と組み合わせて、任意の甲状腺模倣物を第2の薬剤として使用することができる。そのような甲状腺模倣物活性は、標準のアッセイ法(たとえば、Atherosclerosis(1996年)第126巻:53~63ページ)に従い当業者によって容易に判定される。様々な甲状腺模倣薬、たとえば、米国特許第4766121号、同第4826876号、同第4910305号、同第5061798号、同第5284971号、同第5401772号、同第5654468号、および同第5569674号で開示されているものが当業者に知られている。他の抗肥満薬には、米国特許第4929629に記載のとおりに調製できるシブトラミン、ならびに米国特許第3752814号および同第3752888号に記載のとおりに調製できるプロモクリプチニンが含まれる。

【0142】

20

本発明の化合物は、他の降圧薬と組み合わせて使用することもできる。そのような組合せではどんな抗高血圧薬を第2の薬剤として使用してもよく、ここに例を挙げる。そのような血圧降下薬活性は、標準のアッセイ法(たとえば、血圧測定)に従い当業者によって容易に判定される。

【0143】

30

現在市販されている、降圧剤を含有する製品の例には、Cardizem(登録商標)、Adalat(登録商標)、Calan(登録商標)、Cardene(登録商標)、Covera(登録商標)、Dilacor(登録商標)、DynaCirc(登録商標)、Procardia XL(登録商標)、Sular(登録商標)、Tiazac(登録商標)、Vascor(登録商標)、Verelan(登録商標)、Isoptin(登録商標)、Nimotop(登録商標)、Norvasc(登録商標)、Plendil(登録商標)などのカルシウムチャネル拮抗薬; Accupril(登録商標)、Altace(登録商標)、Captopril(登録商標)、Lotensin(登録商標)、Mavik(登録商標)、Monopril(登録商標)、Prinivil(登録商標)、Univasc(登録商標)、Vasotec(登録商標)、Zestril(登録商標)などのアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤が含まれる。

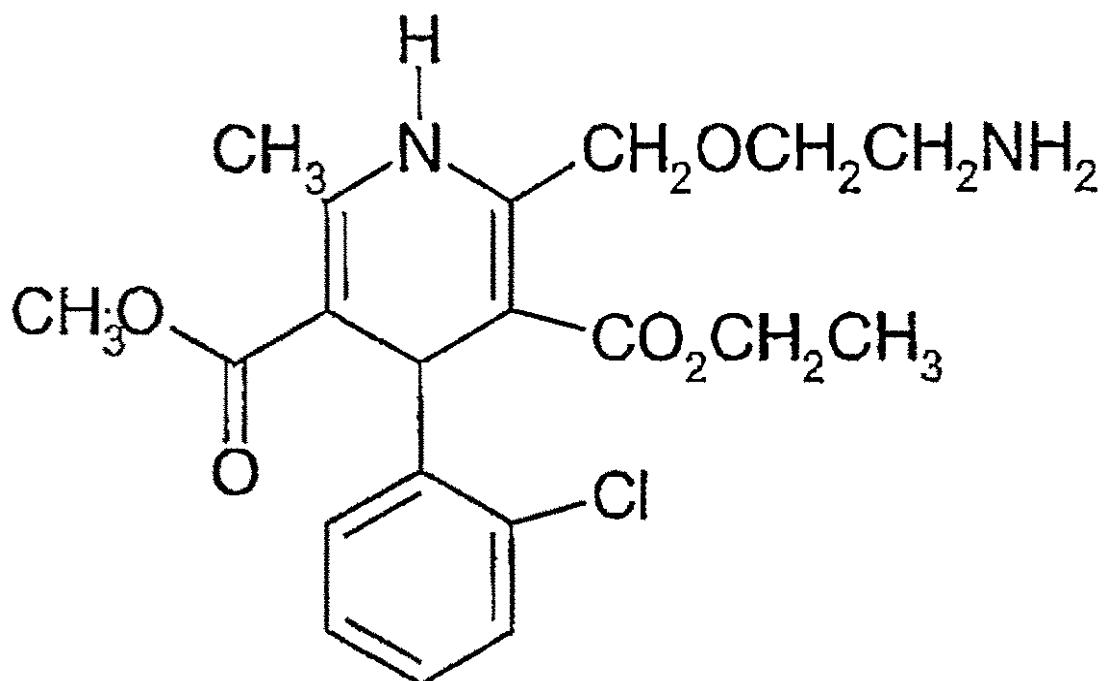
【0144】

40

アムロジピンおよび関連したジヒドロピリジン化合物は、本明細書に参照により援用される米国特許第4572909号で、強力な抗虚血薬および降圧薬として開示されている。本明細書に参照により援用される米国特許第4879303は、アムロジピンベンゼンスルホン酸塩(ベシル酸アムロジピンとも呼ばれる)を開示している。アムロジピンおよびベシル酸アムロジピンは、強力かつ長時間効果のあるカルシウムチャネル拮抗薬である。それとして、アムロジピン、ベシル酸アムロジピン、マレイン酸アムロジピン、およびアムロジピンの他の薬学的に許容できる酸付加塩は、降圧薬および抗虚血薬として有用である。ベシル酸アムロジピンは、現在Norvasc(登録商標)として販売されている。アムロジピンは、次式を有する。

【0145】

【化12】



【0146】

本発明の範囲内のカルシウムチャネル拮抗薬には、その限りでないが、米国特許第3962238号または米国再発行第30577号で開示されるとおりに調製できるベブリジル、米国特許第4567175号で開示されるとおりに調製できるクレンチアゼム、米国特許第3562号で開示されるとおりに調製できるジルチアゼム、米国特許第3262977で開示されるとおりに調製できるフェンジリン(fendilin)e)、米国特許第3261859号で開示されるとおりに調製できるガロパミル(gallopamil)、米国特許第4808605号で開示されるとおりに調製できるミベフラジル、米国特許第3152173号で開示されるとおりに調製できるブレニルアミン、米国特許第4786635号で開示されるとおりに調製できるセモチアジル、米国特許第3371014号で開示されるとおりに調製できるテロジリン、米国特許第3261859号で開示されるとおりに調製できるベラパミル、米国特許第4572909号で開示されるとおりに調製できるアラニピン(aranipine)、米国特許第4220649号で開示されるとおりに調製できるバルニジピン、欧州特許出願公開第106275号で開示されるとおりに調製できるベニジピン、米国特許第4672068号で開示されるとおりに調製できるシルニジピン、米国特許第4885284で開示されるとおりに調製できるエフォニジピン(efoniidine)、米国特許第4952592号で開示されるとおりに調製できるエルゴジピン(elgodipine)、米国特許第4264611号で開示されるとおりに調製できるフェロジピン、米国特許第4466972号で開示されるとおりに調製できるイスラジピン、米国特許第4801599号で開示されるとおりに調製できるラシジピン、米国特許第4705797号で開示されるとおりに調製できるレルカニジピン、米国特許第4892875号で開示されるとおりに調製できるマニジピン、米国特許第3985758号で開示されるとおりに調製できるニカルジピン、米国特許第3485847号で開示されるとおりに調製できるニフェジピン、米国特許第4338322号で開示されるとおりに調製できるニルバジピン、米国特許第3799934号で開示されるとおりに調製できるニモジピン、米国特許第4154839号で開示されるとおりに調製できるニソルジピン、米国特許第3799934号で開示されるとおりに調製できるニトレンジピン、米国特許第2882271号で開示され

30

40

50

るとおりに調製できるシンナリジン、米国特許第3773939号で開示されるとおりに調製できるフルナリジン、米国特許第3267104号で開示されるとおりに調製できるリドフラジン（lidoflazine）、米国特許第4663325号で開示されるとおりに調製できるロメリジン、ハンガリー特許第151865号で開示されるとおりに調製できるベンシクラン、ドイツ特許第1265758号で開示されるとおりに調製できるエタフェノン、ならびにイギリス特許第1025578で開示されるとおりに調製できるペルヘキシリソウが含まれる。このようなすべての米国特許の開示は、参照により本明細書に援用される。

【0147】

本発明の範囲のアンジオテンシン変換酵素阻害剤（ACE阻害剤）には、その限りでないが、米国特許第4248883号で開示されるとおりに調製できるアラセブリル、米国特許第4410520号で開示されるとおりに調製できるベナゼブリル、米国特許第4046889号および同第4105776号で開示されるとおりに調製できるカブトブリル、米国特許第4452790号で開示されるとおりに調製できるセロナブリル（ceronapril）、米国特許第4385051号で開示されるとおりに調製できるデラブリル、米国特許第4374829号で開示されるとおりに調製できるエナラブリル、米国特許第4337201号で開示されるとおりに調製できるフォシノブリル、米国特許第4508727号で開示されるとおりに調製できるイマダブリル（imadapril）、米国特許第4555502号で開示されるとおりに調製できるリシノブリル、ベルギー特許第893553号で開示されるとおりに調製できるモベルトブリル（move1toprile）、米国特許第4508729号で開示されるとおりに調製できるペリンドブリル、米国特許第4344949号で開示されるとおりに調製できるキナブリル、米国特許第4587258号で開示されるとおりに調製できるラミブリル、米国特許第4470972号で開示されるとおりに調製できるスピラブリル（spirapril）、米国特許第4699905号で開示されるとおりに調製できるテモカブリル、ならびに米国特許第4933361号で開示されるとおりに調製できるトランドラブリルが含まれる。このようなすべての米国特許の開示は、参照により本明細書に援用される。

【0148】

本発明の範囲内のアンジオテンシンII受容体拮抗薬（A-II拮抗薬）には、その限りでないが、米国特許第5196444号で開示されるとおりに調製できるカンデサルタン、米国特許第5185351号で開示されるとおりに調製できるエプロサルタン、米国特許第5270317号で開示されるとおりに調製できるイルベサルタン、米国特許第5138069号で開示されるとおりに調製できるロサルタン、および米国特許第5399578号で開示されるとおりに調製できるバルサルタンが含まれる。このようなすべての米国特許の開示は、参照により本明細書に援用される。

【0149】

本発明の範囲のアドレナリン受容体遮断薬（ベータまたは遮断薬）には、その限りでないが、米国特許第3857952号で開示されるとおりに調製できるアセブトロール、オランダ特許出願第6605692号で開示されるとおりに調製できるアルブレノロール、米国特許第4217305号で開示されるとおりに調製できるアモスラロール、米国特許第3932400号で開示されるとおりに調製できるアロチノロール、米国特許第3663607号または同第3836671号で開示されるとおりに調製できるアテノロール、米国特許第3853923号で開示されるとおりに調製できるベフノロール、米国特許第4252984号で開示されるとおりに調製できるベタキソロール、米国特許第3857981号で開示されるとおりに調製できるベバントロール、米国特許第4171370号で開示されるとおりに調製できるビソプロロール、米国特許第4340541号で開示されるとおりに調製できるボピンドロール、米国特許第3663570号で開示されるとおりに調製できるブクモロール、米国特許第3723476号で開示されるとおりに調製できるブフェトロール、米国特許

10

20

30

40

50

第3929836号で開示されるとおりに調製できるブフラロール、米国特許第3940489号および同第3961071号で開示されるとおりに調製できるブニトロロール、米国特許第3309406号で開示されるとおりに調製できるブブランドロール(buprandolol)、フランス特許第1390056号で開示されるとおりに調製できる塩酸ブチリジン(butiridine)、米国特許第4252825号で開示されるとおりに調製できるブトフィロロール(butofilolol)、ドイツ特許第2240599号で開示されるとおりに調製できるカラゾロール、米国特許第3910924号で開示されるとおりに調製できるカルテオロール、米国特許第4503067号で開示されるとおりに調製できるカルベジロール、米国特許第4034009号で開示されるとおりに調製できるセリプロロール、米国特許第4059622号で開示されるとおりに調製できるセタモロール(cetamolol)、ドイツ特許第2213044で開示されるとおりに調製できるクロラノロール(cloranolol)、Cliftonら、Journal of Medicinal Chemistry、1982年、第25巻、670ページで開示されるとおりに調製できるジレバロール、歐州特許公開出願第41491号で開示されるとおりに調製できるエパノロール(epanolol)、米国特許第4045482号で開示されるとおりに調製できるインデノロール、米国特許第4012444号で開示されるとおりに調製できるラベタロール、米国特許第4463176号で開示されるとおりに調製できるレボブノール、Seemanら、Helv. Chim. Acta、1971年、第54巻、241ページで開示されるとおりに調製できるメピンドロール(mepindolol)、チェコスロバキア特許出願第128471号で開示されるとおりに調製できるメチプラノロール、米国特許第3873600号で開示されるとおりに調製できるメトプロロール、米国特許第35017691号で開示されるとおりに調製できるモプロロール(moprolol)、米国特許第3935267号で開示されるとおりに調製できるナドロール、米国特許第3819702号で開示されるとおりに調製できるナドキソロール(nadoxolol)、米国特許第4654362号で開示されるとおりに調製できるnebivalol、米国特許第4394382号で開示されるとおりに調製できるニプラジロール、英國特許第1077603で開示されるとおりに調製できるオクスプレノロール、米国特許第3551493号で開示されるとおりに調製できるペルブトロール(perbutolol)、スイス特許第469002号および同第472404号で開示されるとおりに調製できるピンドロール、米国特許第3408387号で開示されるとおりに調製できるプラクトロール、英國特許第909357号で開示されるとおりに調製できるプロネタロール(pronethalol)米国特許第3337628号および同第3520919号で開示されるとおりに調製できるプロプラノロール、Ullothら、Journal of Medicinal Chemistry、1966年、第9巻、88ページで開示されるとおりに調製できるソタロール、ドイツ特許第2728641で開示されるとおりに調製できるスフィナロール(sufinalol)、米国特許第3935259号および同第4038313号で開示されるとおりに調製できるタリンドール(talindol)、米国特許第3960891号で開示されるとおりに調製できるテルタトロール(tertatolol)、米国特許第4129565号で開示されるとおりに調製できるチリソロール、米国特許第3655663号で開示されるとおりに調製できるチモロール、米国特許第3432545号で開示されるとおりに調製できるトリプロロール(tooliprolol)、ならびに米国特許第4018824号で開示されるとおりに調製できるキシベノロール(xibenolol)が含まれる。このようなすべての米国特許の開示は、参照により本明細書に援用される。

【0150】

本発明の範囲内のアドレナリン受容体遮断薬(アルファまたは遮断薬)には、その限りでないが、米国特許第4217307号で開示されるとおりに調製できるアモスラロール、米国特許第3932400号で開示されるとおりに調製できるアロチノロ

10

20

30

40

50

ール、米国特許第4252721号で開示されるとおりに調製できるダピラゾール(dapiprazole)、米国特許第4188390号で開示されるとおりに調製できるドキサゾシン、米国特許第3399192号で開示されるとおりに調製できるフェンスピリド(fen spiride)、米国特許第3527761号で開示されるとおりに調製できるインドラミン、ラベトロール(labetolol)、米国特許第3997666号で開示されるとおりに調製できるナフトピジル、米国特許第3228943号で開示されるとおりに調製できるニセルゴリン、米国特許第3511836号で開示されるとおりに調製できるプラゾシン、米国特許第4703063号で開示されるとおりに調製できるタムスロシン、米国特許第2161938号で開示されるとおりに調製できるトラゾリン、米国特許第3669968号で開示されるとおりに調製できるトリマゾシン(trimazosin)、および当業界でよく知られている方法に従って天然供給源から単離することができるヨヒンビンが含まれる。このようなすべての米国特許の開示は、参照により本明細書に援用される。

【0151】

用語「血管拡張剤」とは、本明細書で使用する場合、大脳の血管拡張剤、冠状動脈の血管拡張剤、および末梢の血管拡張剤を含む意味である。本発明の範囲内の大脳の血管拡張剤には、その限りでないが、ベンシクラン；シンナリジン；Kennedyら、Journal of the American Chemical Society, 1955年、第77巻、250ページで開示されるとおりに天然供給源から単離し、またはKennedy、Journal of Biological Chemistry, 1956年、第222巻、185ページで開示されるとおりに合成することができるシチコリン；米国特許第3663597号で開示されるとおりに調製できるシクランデラート；ドイツ特許第1910481号で開示されるとおりに調製できるシクロニカート；英国特許第862248号で開示されるとおりに調製できるジクロロ酢酸ジイソプロピルアミン；Hermannら、Journal of the American Chemical Society, 1979, 101, 1540で開示されるとおりに調製できるエブルナモニン；米国特許第4678783号で開示されるとおりに調製できるファスジル；米国特許第3818021号で開示されるとおりに調製できるフェノキセジル(fenoxedil)；米国特許第3773939号で開示されるとおりに調製できるフルナリジン；米国特許第3850941号で開示されるとおりに調製できるイブジラスト；米国特許第3509164号で開示されるとおりに調製できるイフェンプロジル；米国特許第4663325号で開示されるとおりに調製できるロメリジン；米国特許第3334096号で開示されるとおりに調製できるナフロニル(nafronyl)；Blickleら、Journal of the American Chemical Society, 1942年、第64巻、1722ページで開示されるとおりに調製できるニカメタート；上記で開示されるとおりに調製できるニセルゴリン；米国特許第3799934号で開示されるとおりに調製できるニモジピン；Goldberg, Chem. Prod. Chem. News, 1954年、第17巻、371ページで総説されるとおりに調製できるパパベリン；ドイツ特許第860217号で開示されるとおりに調製できるペンチフィリン(pentifyline)；米国特許第3563997号で開示されるとおりに調製できるチノフェドリン(tinofedrine)；米国特許第3770724号で開示されるとおりに調製できるビンカミン；米国特許第4035750号で開示されるとおりに調製できるビンポセチン；ならびに米国特許第2500444号で開示されるとおりに調製できるビキジル(viquidil)が含まれる。このようなすべての米国特許の開示は、参照により本明細書に援用される。

【0152】

本発明の範囲内の冠状動脈の血管拡張剤には、その限りでないが、米国特許第3010965号で開示されるとおりに調製できるアモトリフェン(amotriphene)；J. Chem. Soc. 1958年、2426ページで開示されるとおりに調製

10

20

30

40

50

できるベンダゾール (bendazol) ; 米国特許第 3355463 号で開示されるとおりに調製できるヘミコハク酸ベンフロジル (benfurodil) ; 米国特許第 3012042 号で開示されるとおりに調製できるベンジオダロン (benziodarone) ; 英国特許第 740932 号で開示されるとおりに調製できるクロラジン (chloracizine) ; 米国特許第 3282938 号で開示されるとおりに調製できるクロモナール (chromonar) ; 英国特許第 1160925 で開示されるとおりに調製できるクロベンフラル (clobenfural) ; 当業界でよく知られている方法に従ってプロパンジオールから調製できるクロニトラート (clonitrate) (たとえば、Annalen, 1870 年、第 155 卷、165 ページを参照されたい) ; 米国特許第 4452811 号で開示されるとおりに調製できるクロリクロメン (chloricromen) ; 米国特許第 3532685 号で開示されるとおりに調製できるジラゼブ ; 英国特許第 807826 号で開示されるとおりに調製できるジピリダモール ; ドイツ特許第 2521113 号で開示されるとおりに調製できるドロブレニラミン (droprenilamine) ; 英国特許第 803372 号および同第 824547 号で開示されるとおりに調製できるエフロキサート ; 当業者によく知られた方法に従うエリスリトールのニトロ化によって調製できる四硝酸エリスリチル ; ドイツ特許第 1265758 号で開示されるとおりに調製できるエタフェノン ; 米国特許第 3262977 号で開示されるとおりに調製できるフェンジリン (fenidine) ; ドイツ特許第 2020464 号で開示されるとおりに調製できるフロレジル (floreldil) ; ソビエト連邦特許第 115905 号で開示されるとおりに調製できるガングレフェン (ganglefene) ; 米国特許第 2357985 号で開示されるとおりに調製できるヘキセストロール ; 米国特許第 3267103 号で開示されるとおりに調製できるヘキソベンジン (hexobendine) ; スウェーデン特許第 168308 号で開示されるとおりに調製できるトリル酸イトラミン (itramin) ; Baxter ら、Journal of the Chemical Society, 1949 年、S30 で開示されるとおりに調製できるケリン (kheillin) ; 米国特許第 3267104 号で開示されるとおりに調製できるリドフラジン (lidoflazine) ; 当業者によく知られた方法に従うマンニトールのニトロ化によって調製できる六硝酸マンニトール ; 米国特許第 3119826 号で開示されるとおりに調製できるメジバジン (medibazine) ; ニトログリセリン ; 当業者によく知られた方法に従うベンタエリスリトールのニトロ化によって調製できる四硝酸ベンタエリスリトール ; ドイツ特許第 638422-3 号で開示されるとおりに調製できるペントリニトール (pentrininitrol) ; 上記で開示されるとおりに調製できるペルヘキシリジン ; 米国特許第 3350400 号で開示されるとおりに調製できるピメフィリジン (pimefylline) ; 米国特許第 3152173 号で開示されるとおりに調製できるプレニルアミン (prenylamine) ; フランス特許第 1103113 号で開示されるとおりに調製できる硝酸プロパチル (propaty1) ; 東ドイツ特許第 55956 号で開示されるとおりに調製できるトラピジル ; 米国特許第 2769015 号で開示されるとおりに調製できるトリクロミル (tricromyl) ; 米国特許第 3262852 号で開示されるとおりに調製できるトリメタジジン ; 当業者によく知られた方法に従ってトリエタノールアミンをニトロ化した後、リン酸沈殿を行うことで調製できるリン酸トロルニトラート ; 米国特許第 2816118 号および同第 2980699 で開示されるとおりに調製できるビスナジン (visnadin) が含まれる。このようなすべての米国特許の開示は、参照により本明細書に援用される。

【0153】

本発明の範囲内の末梢性血管拡張剤には、その限りでないが、米国特許第 2970082 号で開示されるとおりに調製できるニコチン酸アルミニウム ; Corrigans 、 Journal of the American Chemical Society, 1945 年、第 67 卷、 1894 ページで開示されるとおりに調製できるバメタ

10

20

30

40

50

ン；上記で開示されるとおりに調製できるベンシクラン；Walterら、Journal of the American Chemical Society、1941年、第63巻、2771ページで開示されるとおりに調製できるベタヒスチン；Hamburgら、Arch. Biochem. Biophys.、1958年、第76巻、252ページで開示されるとおりに調製できるプラジキニン；米国特許第4146643号で開示されるとおりに調製できるプロビンカミン；米国特許第3542870号で開示されるとおりに調製できるブフェニオド(bufeniode)；米国特許第3895030号で開示されるとおりに調製できるブフロメジル；米国特許第3338899号で開示されるとおりに調製できるブタラミン；フランス特許第1460571号で開示されるとおりに調製できるセチエジル；ドイツ特許第1910481号で開示されるとおりに調製できるシクロニカート；ベルギー特許第730345号で開示されるとおりに調製できるシネパジド；上記で開示されるとおりに調製できるシンナリジン；上記で開示されるとおりに調製できるシクランデラート；上記で開示されるとおりに調製できるジクロロ酢酸ジイソプロピルアミン；英国特許第984810で開示されるとおりに調製できるエレドイシン；上記で開示されるとおりに調製できるフェノキセジル(fenoxedil)；上記で開示されるとおりに調製できるフルナリジン；米国特許第3384642号で開示されるとおりに調製できるヘプロニカート；上記で開示されるとおりに調製できるイフェンプロジル；米国特許第4692464号で開示されるとおりに調製できるイロプロスト；Badgettら、Journal of the American Chemical Society、1947年、第69巻、2907年で開示されるとおりに調製できるナイアシン酸イノシトール；米国特許第3056836号で開示されるとおりに調製できるイソクスプリン；Biochem. Biophys. Res. Commun.、1961年、第6巻、210ページで開示されるとおりに調製できるカリジン；ドイツ特許第1102973号で開示されるとおりに調製できるカリクレイン；ドイツ特許第905738号で開示されるとおりに調製できるモキシシリト；上記で開示されるとおりに調製できるナフロニル；上記で開示されるとおりに調製できるニカメーター；上記で開示されるとおりに調製できるニセルゴリン；スイス特許第366523号で開示されるとおりに調製できるニコフラノース；米国特許第2661372号および同第2661373号で開示されるとおりに調製できるニリドリン；上記で開示されるとおりに調製できるペントフィリン(pentifylline)；米国特許第3422107号で開示されるとおりに調製できるペントキシフィリン；米国特許第3299067号で開示されるとおりに調製できるピリベジル；Merck Index、第12版、Budavari編、米ニュージャージー州、1996年、1353ページで参照される方法のいずれかによって調製できるプロスタグラニンE₁；ドイツ特許第2334404号で開示されるとおりに調製できるスロクチジル；米国特許第2161938号で開示されるとおりに調製できるトラゾリン；ならびにドイツ特許第1102750号またはKorbonitsら、Acta. Pharm. Hung.、1968年、第38巻、98ページで開示されるとおりに調製できるナイアシン酸キサンチノールが含まれる。このようなすべての米国特許の開示は、参照により本明細書に援用される。

【0154】

用語「利尿薬」とは、本発明の範囲内では、利尿ベンゾチアジアジン誘導体、利尿有機水銀剤、利尿プリン、利尿ステロイド、利尿スルホンアミド誘導体、利尿ウラシル、ならびにオーストリア特許第168063号で開示されるとおりに調製できるアマノジン(amanozine)；ベルギー特許第639386号で開示されるとおりに調製できるアミロライド；Tschitschibabin, Annalen, 1930年、第479巻、303ページで開示されるとおりに調製できるアルブチン；オーストリア特許第168063号で開示されるとおりに調製できるクロラザニル(chlorazanil)；米国特許第3255241号で開示されるとおりに調製できるエタ

10

20

30

40

50

クリン酸；米国特許第3072653号で開示されるとおりに調製できるエトゾリン(etozolin)；英国特許第856409号で開示されるとおりに調製できるヒドラカルバジン；米国特許第3160641号で開示されるとおりに調製できるイソソルビド；マンニトール；Freudenbergら、Ber.、1957年、第90巻、957ページで開示されるとおりに調製できるメトカルコン(metochalcone)；米国特許第4018890号で開示されるとおりに調製できるムゾリミン(muzolimine)；上記で開示されるとおりに調製できるペルヘキシリソ；米国特許第3758506号で開示されるとおりに調製できるチクリナフェン；米国特許第3081230号で開示されるとおりに調製できるトリアムテレン；および尿素などの他の利尿薬を含む意味である。このようなすべての米国特許の開示は、参照により本明細書に援用される。

10

【0155】

本発明の範囲の利尿ベンゾチアジアジン誘導体には、その限りでないが、英國特許第902658号で開示されるとおりに調製できるアルチアジド(althiazide)；米国特許第3265573号で開示されるとおりに調製できるベンドロフルメサイアザイド；ベンズサイアザイド、McManusら、第136回Am. Soc. Meeting(米アトランティックシティー、1959年9月)、論文の概要13-0ページ；米国特許第3108097号で開示されるとおりに調製できるベンジルヒドロクロロチアジド；英國特許第861367号および同第885078号で開示されるとおりに調製できるブチアジド(buthiazide)；米国特許第2809194号および同第2937169号で開示されるとおりに調製できるクロロチアジド；米国特許第3055904号で開示されるとおりに調製できるクロルサリドン；ベルギー特許第587225号で開示されるとおりに調製できるシクロペンチアジド；Whiteheadら、Journal of Organic Chemistry、1961年、第26巻、2814ページで開示されるとおりに調製できるシクロチアジド；米国特許第3009911号で開示されるとおりに調製できるエピチアジド(epithiazide)；英國特許第861367号で開示されるとおりに調製できるエチアジド；米国特許第3870720号で開示されるとおりに調製できるフェンキゾン(fenquizone)；米国特許第3565911号で開示されるとおりに調製できるインダパミド；米国特許第3164588号で開示されるとおりに調製できるヒドロクロロチアジド；米国特許第3254076号で開示されるとおりに調製できるヒドロフルメチアジド；Closeら、Journal of the American Chemical Society、1960年、第82巻、1132ページで開示されるとおりに調製できるメチクロチアジド；フランス特許第M2790号および同第1365504号で開示されるとおりに調製できるメチクラン；米国特許第3360518号で開示されるとおりに調製できるメトラゾン；ベルギー特許第620829号で開示されるとおりに調製できるパラフルチジド(paraflutizide)；米国特許第3009911号で開示されるとおりに調製できるポリチアジド；米国特許第2976289号で開示されるとおりに調製できるキネサゾン；Closeら、Journal of the American Chemical Society、1960年、第82巻、1132ページで開示されるとおりに調製できるテクロチアジド(teclothiazide)；ならびにdeStevensら、Experiments、1960年、第16巻、113ページで開示されるとおりに調製できるトリクロルメチアジドが含まれる。このようなすべての米国特許の開示は、参照により本明細書に援用される。

20

【0156】

本発明の範囲内の利尿スルホンアミド誘導体には、その限りでないが、米国特許第2980679号で開示されるとおりに調製できるアセタゾラミド；米国特許第3188329号で開示されるとおりに調製できるアンブシド(ambuside)；米国特許第3665002号で開示されるとおりに調製できるアゾセミド；米国特許第36

30

40

50

3 4 5 8 3 号で開示されるとおりに調製できるブメタニド；英國特許第 7 6 9 7 5 7 号で開示されるとおりに調製できるブタゾールアミド (butazolamide)；米国特許第 2 8 0 9 1 9 4 号、同第 2 9 6 5 6 5 5 号、および同第 2 9 6 5 6 5 6 号で開示されるとおりに調製できるクロラミノフェンアミド (chloramino phenamide)；Olivier, Rec. Trav. Chim., 1918 年、第 37 卷、307 ページで開示されるとおりに調製できるクロフェナミド；米国特許第 3 4 5 9 7 5 6 号で開示されるとおりに調製できるクロパミド；米国特許第 3 1 8 3 2 4 3 号で開示されるとおりに調製できるクロレキソロン；英國特許第 8 5 1 2 8 7 号で開示されるとおりに調製できるジスルファミド (disulfamide)；英國特許第 7 9 5 1 7 4 号で開示されるとおりに調製できるエトキソールアミド (ethoxolamide)；米国特許第 3 0 5 8 8 8 2 号で開示されるとおりに調製できるフロセミド；米国特許第 3 3 5 6 6 9 2 号で開示されるとおりに調製できるメフルシド；米国特許第 2 7 8 3 2 4 1 号で開示されるとおりに調製できるメタゾラミド；米国特許第 4 0 1 0 2 7 3 号で開示されるとおりに調製できるビレタニド；米国特許第 4 0 1 8 9 2 9 号で開示されるとおりに調製できるトラセミド；日本特許第 7 3 0 5 5 8 5 号で開示されるとおりに調製できるトリパミド；ならびに米国特許第 3 5 6 7 7 7 7 号で開示されるとおりに調製できるキシパミド (xipamide) が含まれる。このようなすべての米国特許の開示は、参照により本明細書に援用される。

10

【0157】

骨粗鬆症は、結果として骨の脆弱性および骨折し易さが増す、低い骨質量および骨組織の劣化を特徴とする全身性の骨格疾患である。米国では、この状態は、2500万を超える人々が罹患し、毎年1300万件を超える骨折を引き起こしており、年間で50万件の脊椎骨折、25万件の股関節骨折、および24万件の手関節骨折がこれに含まれる。股関節骨折は、骨粗鬆症の最も重大な成り行きであり、患者の5～20%が1年内に死亡し、生存者の50%以上が無能力になる。

20

【0158】

高齢者は骨粗鬆症のリスクが最も高く、したがって、この問題は、人口の高齢化と共に有意に増加することが予想される。世界中の骨折発生率は、次の60年で3倍に増大することが予測され、ある研究は、2050年には股関節骨折が世界中で4500万件にのぼるであろうと推定している。

30

【0159】

女性は、男性よりも骨粗鬆症のリスクがより高い。女性は、閉経の後の5年間にはっきりした骨減少の加速を経験する。リスクを増大させる他の要因には、喫煙、アルコール中毒、座りがちの生活習慣、および低いカルシウム摂取が含まれる。

【0160】

当業者ならば、本発明の化合物と共に、抗吸収性の薬剤（たとえば、プロゲスチン、ポリホスホネート、ビスフォスフォネート、エストロゲン作動薬／拮抗薬、エストロゲン、エストロゲン／プロゲスチンの組合せ、Premarin（登録商標）、エストロン、エストリオール、または 17⁻ もしくは 17⁻ エチニルエストラジオール）を使用してもよいことがわかるであろう。

40

【0161】

好例となるプロゲスチンは、市販の供給源から入手可能であり、アルゲストンアセトフェニド (algestone acetophenide)、アルトレノゲスト、酢酸アマジノン (amadinone)、酢酸アナゲストン (anagestone)、酢酸クロルマジノン、シングエストール (cinegestrol)、酢酸クロゲストン (cloestone)、酢酸クロメゲストン (clomegestone)、酢酸デルマジノン (delmadinone)、デソゲストレル、ジメチステロン、ジドロゲステロン、エチネロン (ethynodiol)、二酢酸エチノジオール、エトノゲストレル (etonogestrel)、酢酸フルロゲストン (fluorogestone)、ゲスタクロン (gestaclone)、ゲストデン、カプロン酸ゲストノロン、ゲストリノン、ハロ

50

プロゲステロン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、レボノルゲスト렐、リネストレノール、メドロゲストン (medrogestone)、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メレンゲストロール、二酢酸メチノジオール (methynodiol)、ノルエチンドロン、酢酸ノルエチンドロン、ノレチノドレル (norethynodrel)、ノルゲスチメート、ノルジェストメット、ノルゲスト렐、フェンプロピオン酸オキシゲストン (oxogestone)、プロゲステロン、酢酸キンゲスタノール (quingestanol)、キンゲストロン (quingestrone)、およびチゲストール (tigestol) がこれに含まれる。

【0162】

好ましいプロゲスチンは、メドロキシプロゲステロン、ノルエチンドロン、およびノルエチノドレルである。 10

【0163】

好例となる骨吸収阻害性のポリホスホネートには、本明細書に参照により援用される米国特許第3683080号で開示されているタイプのポリホスホネートが含まれる。好ましいポリホスホネートは、ジェミナルなジホスホン酸（ビス - ホスホネートとも呼ばれる）である。チルドロネートニナトリウムは、特に好ましいポリホスホネートである。イバンドロン酸は、特に好ましいポリホスホネートである。アレンドロネートおよびレジンドロネートは、特に好ましいポリホスホネートである。ゾレドロン酸は、特に好ましいポリホスホネートである。他の好ましいポリホスホネートは、6 - アミノ - 1 - ヒドロキシ - ヘキシリデン - ビスホスホン酸および 1 - ヒドロキシ - 3 (メチルペンチルアミノ) - プロピリデン - ビスホスホン酸である。ポリホスホネートは、酸の形態、または可溶性のアルカリ金属塩もしくはアルカリ土類金属塩の形態で投与することができる。ポリホスホネートの加水分解性エステルも同様に含まれる。詳細な例には、エタン - 1 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジホスホン酸、メタンジホスホン酸、ペンタン - 1 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジホスホン酸、メタンジクロロジホスホン酸、メタンヒドロキシジホスホン酸、エタン - 1 - アミノ - 1 , 1 - ジホスホン酸、エタン - 2 - アミノ - 1 , 1 - ジホスホン酸、プロパン - 3 - アミノ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジホスホン酸、プロパン - N , N - ジメチル - 3 - アミノ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジホスホン酸、フェニルアミノメタンジホスホン酸、N , N - ジメチルアミノメタンジホスホン酸、N (2 - ヒドロキシエチル) アミノメタンジホスホン酸、ブタン - 4 - アミノ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジホスホン酸、ペンタン - 5 - アミノ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジホスホン酸、ヘキサン - 6 - アミノ - 1 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジホスホン酸、ならびにこれらの薬学的に許容できるエステルおよび塩が含まれる。 20

【0164】

特に、本発明の化合物は、哺乳類のエストロゲン作動薬 / 拮抗薬と組み合わせができる。本発明の組合せの態様では、どんなエストロゲン作動薬 / 拮抗薬を使用してもよい。エストロゲン作動薬 / 拮抗薬という用語は、エストロゲン受容体と結合し、骨代謝を抑制し、かつ / または骨減少を妨げる化合物を指す。特に、エストロゲン作動薬は、本明細書では、哺乳類の組織でエストロゲン受容体部位に結合し、1種または複数の組織でエストロゲンの作用を模倣することのできる化学化合物であると定義される。エストロゲン拮抗薬は、本明細書では、哺乳類の組織でエストロゲン受容体部位に結合し、1種または複数の組織でエストロゲンの作用をブロックすることのできる化学化合物であると定義される。このような活性は、エストロゲン受容体結合実験、標準の骨組織形態計測的な方法および濃度計による方法、ならびに Eriksen E . F . ら、「Bone Histomorphometry」、Raven Press、米ニューヨーク、1994年、1 ~ 74 ページ；Grier S . J . ら、「The Use of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry In Animals」、Inv . Radiol . 、1996年、第31巻(1) : 50 ~ 62 ページ；Wahner H . W . および Fogelman I .、「The Evaluation of Ost 30

eoporosis: Dual Energy X-Ray Absorptiometry in Clinical Practice」、Martin Dunitz Ltd.、英ロンドン、1994年、1~296ページ)を含む、標準のアッセイ法の分野の技術者によって容易に判定される。様々なこれらの化合物を以下で記載し、参考用に載せる。

【0165】

別の好ましいエストロゲン作動薬／拮抗薬は、Willsonら、Endocrinology、1997年、第138巻、3901~3911ページで開示されている3-(4-(1,2-ジフェニル-ブタ-1-エニル)-フェニル)-アクリル酸である。

【0166】

別の好ましいエストロゲン作動薬／拮抗薬は、本明細書に参照により援用される米国特許第4536516号で開示されているタモキシフェン、すなわち(エタンアミン, 2-(-4-(1,2-ジフェニル-1-ブテニル)フェノキシ)-N,N-ジメチル、(Z)-2-,2-ヒドロキシ-123-プロパントリカルボキシラート(1:1))および関連化合物である。

【0167】

別の関連化合物は、本明細書に参照により援用される米国特許第4623660号で開示されている4-ヒドロキシタモキシフェンである。

【0168】

好ましいエストロゲン作動薬／拮抗薬は、本明細書に参照により援用される米国特許第4418068号で開示されているラロキシフェン、すなわち(メタノン、(6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)ベンゾ[b]チエン-3-イル)(4-(2-(1-ピペリジニル)エトキシ)フェニル)-塩酸塩)である。

【0169】

別の好ましいエストロゲン作動薬／拮抗薬は、本明細書に参照により援用される米国特許第4996225号で開示されているトレミフェン、すなわち(エタンアミン, 2-(4-(4-クロロ-1,2-ジフェニル-1-ブテニル)フェノキシ)-N,N-ジメチル-、(Z)-,2-ヒドロキシ-123-プロパントリカルボキシラート(1:1))である。

【0170】

別の好ましいエストロゲン作動薬／拮抗薬は、本明細書に参照により援用される米国特許第3822287号で開示されているセントクロマン(centchroman)、すなわち1-(2-((4-(-メトキシ-2,2-ジメチル-3-フェニル-クロマン-4-イル)-フェノキシ)-エチル)-ピロリジンである。レボルメロキシフェンも好ましい。

【0171】

別の好ましいエストロゲン作動薬／拮抗薬は、本明細書に参照により援用される米国特許第4839155号で開示されているイドキシフェン、すなわち(E)-1-(2-(4-(1-(4-ヨード-フェニル)-2-フェニル-ブタ-1-エニル)-フェノキシ)-エチル)-ピロリジノンである。

【0172】

別の好ましいエストロゲン作動薬／拮抗薬は、本明細書に参照により援用される米国特許第5488058号で開示されている2-(4-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-フェノキシ]-ベンゾ[b]チオフェン-6-オールである。

【0173】

別の好ましいエストロゲン作動薬／拮抗薬は、本明細書に参照により援用される米国特許第5484795号で開示されている6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-5-(4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ベンジル)-ナフタレン-2-オールである。

10

20

30

40

50

【0174】

別の好ましいエストロゲン作動薬／拮抗薬は、Pfizer Incに割り当てられたPCT公開第WO95/10513号で調製方法と共に開示されている(4-(2-(2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)-エトキシ)-フェニル)-(6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-メタノンである。

【0175】

他の好ましいエストロゲン作動薬／拮抗薬には、化合物TSE-424(Wyeth-Ayerst Laboratories)およびアラゾキシフェン(arazoxifene)が含まれる。

10

【0176】

他の好ましいエストロゲン作動薬／拮抗薬には、本明細書に参照により援用される、本願の譲受人に譲渡された米国特許第5552412号に記載されている化合物が含まれる。その中に記載されている特に好ましい化合物は、

シス-6-(4-フルオロ-フェニル)-5-(4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-オール、(-)-シス-6-フェニル-5-(4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-オール(ラソフォキシフェンとしても知られている)、

シス-6-フェニル-5-(4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-オール、

シス-1-(6'-ピロロジノエトキシ-3'-ピリジル)-2-フェニル-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、

1-(4'-ピロリジノエトキシフェニル)-2-(4"-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、

シス-6-(4-ヒドロキシフェニル)-5-(4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-オール、および1-(4'-ピロリジノールエトキシフェニル)-2-フェニル-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンである。

20

【0177】

30

他のエストロゲン作動薬／拮抗薬は、米国特許第4133814号(この開示を本明細書に参照により援用する)に記載されている。米国特許第4133814号は、2-フェニル-3-アロイル-ベンゾチオフェンおよび2-フェニル-3-アロイルベンゾチオフェン-1-オキシドの誘導体を開示している。

【0178】

40

本発明の化合物と組み合わせて第2の薬剤として使用することができる他の抗骨粗鬆症薬には、たとえば、上皮小体ホルモン(PTH)(骨同化剤)；上皮小体ホルモン(PTH)分泌促進物質(たとえば、米国特許第6132774号を参照されたい)、特にカルシウム受容体拮抗薬；カルシトニン；ならびにビタミンDおよびビタミンD類似体が含まれる。

【0179】

40

本発明の化合物と組み合わせて、任意の選択的アンドロゲン受容体モジュレーター(SARM)を使用してもよい。選択的アンドロゲン受容体モジュレーター(SARM)は、アンドロゲン活性を有し、組織選択的な効果を発揮する化合物である。SARM化合物は、アンドロゲン受容体作動薬、部分作動薬、部分拮抗薬、または拮抗薬として機能し得る。適切なSARMの例には、酢酸シプロテロン、クロルマジノン、フルタミド、ヒドロキシフルタミド、ビカルタミド、ニルタミド、スピロノラクトン、4-(トリフルオロメチル)-2(1H)-ピロリジノ[3,2-g]キノリン誘導体、1,2-ジヒドロピリジノ[5,6-g]キノリン誘導体、およびピペリジノ[3,2-g]キノリノン誘導体などの化合物が含まれる。

50

【0180】

(1b, 2b) - 6 - クロロ - 1, 2 - ジヒドロ - 17 - ヒドロキシ - 3' H - シクロプロパ [1, 2] プレグナ - 1, 4, 6 - トリエン - 3, 20 - ジオンとしても知られているシプロテロンは、米国特許第3234093号で開示されている。17 - (アセチルオキシ) - 6 - クロロプレグナ - 4, 6 - ジエン - 3, 20 - ジオンとしても知られているクロルマジノンは、その酢酸塩の形で、抗アンドロゲンとして作用し、米国特許第3485852で開示されている。商品名Nilaandron(登録商標)によって5, 5 - ジメチル - 3 - [4 - ニト - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 2, 4 - イミダゾリジンジオンとしても知られているニルタミドは、米国特許第4097578号で開示されている。2 - メチル - N - [4 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] プロパンアミドおよび商品名Eulexin(登録商標)としても知られているフルタミドは、米国特許第3847988号で開示されている。4' - シアノ - a', a', a' - トリフルオロ - 3 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピノ - m - トルイジドおよび商品名Casodex(登録商標)としても知られているビカルタミドは、EP - 100172で開示されている。ビクルタミド(biclutamide)の鏡像異性体は、TuckerおよびChesterton, J. Med. Chem. 1988年、第31巻、885 ~ 887ページで論述される。ほとんどの組織における既知のアンドロゲン受容体拮抗薬であるヒドロキシフルタミドは、Hofbauerら、J. Bone Miner. Res. 1999年、第14巻、1330 ~ 1337で開示されているように、造骨細胞によるIL - 6産生に対する効果のためにSARMとして機能することが示唆されている。追加のSARMは、米国特許第6017924号、WO01/16108、WO01/16133、WO01/16139、WO02/00617、WO02/16310、米国特許出願公開第2002/0099096号、米国特許出願公開第2003/0022868号、WO03/011302、およびWO03/011824で開示されている。上記参考文献はすべて、参照により本明細書に援用される。

10

20

30

【0181】

上述の化合物のための出発材料および試薬も、容易に入手でき、または従来の有機合成の方法を使用して当業者によって容易に合成することができる。たとえば、本明細書で使用する化合物の多くは、科学的利益および商業的なニーズが大きい化合物に関連し、またはそれから派生するものであり、したがって多くのこのようないかなる化合物は、市販され、または文献で報告されており、あるいは一般に入手できる他の物質から文献で報告されている方法によって容易に調製される。

30

【0182】

本発明の化合物またはその合成の中間体は、不斉炭素原子を有し、したがって鏡像異性体またはジアステレオ異性体である。ジアステレオ異性体混合物は、その物理化学的な差異に基づいて、それ自体が知られている方法、たとえば、クロマトグラフィーおよび/または分別再結晶によってその個々のジアステレオ異性体に分離することができる。鏡像異性体は、たとえば、キラルHPLC法によって、または鏡像異性体混合物を光学活性のある適切な化合物(たとえば、アルコール)と反応させてジアステレオ異性体混合物に変換し、そのジアステレオ異性体を分離し、個々のジアステレオ異性体を対応する純粋な鏡像異性体に変換(たとえば、加水分解)して分離することができる。また、酸性または塩基性の部分を含む化合物またはその合成の中間体の鏡像異性体混合物は、光学的に純粋なキラルな塩基または酸(たとえば、1 - フェニル - エチルアミン、酒石酸ジベンジルまたは酒石酸)とのジアステレオ異性体の塩を生成し、分別再結晶によってジアステレオ異性体を分離した後、中和して塩を壊し、すなわち対応する純粋な鏡像異性体を得ることによって、その対応する純粋な鏡像異性体に分離することができる。ジアステレオ異性体、鏡像異性体、およびその混合物を含むすべてのこのようないかなる異性体は、本発明の化合物を含めて、本発明の化合物のすべてについて本発明の一部として考える。また、本発明の化合物の一部は、アトロブ異性体(たとえば、置換ビアリール)であり、本発明の一部として考え

40

50

る。

【0183】

より詳細には、本発明の化合物は、0～50%の間のイソプロパノール（好ましくは2～20%の間）および0～5%の間のアルキルアミン（好ましくは0.1%のジエチルアミン）を含有する炭化水素（好ましくはヘプタンまたはヘキサン）からなる移動相を用いる、不斉樹脂（好ましくはChiralcel（商標）ADまたはOD（Chiral Technologies、米ペンシルヴェニア州Extonから入手される））上のクロマトグラフィー（好ましくは高圧液体クロマトグラフィー[HPLC]）を使用して、最終化合物またはその合成中間体のラセミ化合物を分割することにより、鏡像異性的が濃縮されている形で得ることができる。画分を含む生成物を濃縮すると、所望の材料が得られる。

10

【0184】

本発明の化合物の一部は酸性であり、薬学的に許容できるカチオンとの塩を形成する。本発明の化合物の一部は塩基性であり、薬学的に許容できるアニオンとの塩を形成する。このようなすべての塩は、本発明の範囲内であり、適宜水性、非水性、または部分的に水性のいずれかの媒質中で、酸性と塩基性の実在物を通常は化学量論的な比で合わせるなどの従来の方法によって調製することができる。塩は、適宜、濾過、非溶媒を用いて沈殿させた後の濾過、溶媒の蒸発、または水溶液の場合では凍結乾燥のいずれかによって回収する。化合物は、エタノール、ヘキサン、または水／エタノール混合物などの適切な溶媒に溶解させることにより結晶の形で得ることができる。

20

【0185】

さらに、本発明の化合物が水和物または溶媒和物を形成するとき、これらも本発明の範囲内である。

【0186】

本発明の化合物、そのプロドラッグ、ならびにそのような化合物およびプロドラッグの塩は、哺乳動物、特にヒトにおいてコレステロールエステル転送タンパク質の活性を阻害する薬剤としてのすべての治療用途に適合している。すなわち、本発明の化合物は、哺乳動物、特にヒトにおいて、血漿HDLコレステロール、その関連する構成要素、およびそれによって担われる機能を向上させる。その活性によって、これらの薬剤は、哺乳動物、特にヒトにおいて、トリグリセリド、VLDLコレステロール、apo-B、LDLコレステロール、およびそれに伴う構成要素の血漿レベルも低下させる。さらに、これらの化合物は、LDLコレステロールとHDLコレステロールを同等にするのに有用である。したがって、これらの化合物は、冠動脈疾患、冠動脈心疾患、冠血管疾患、末梢血管疾患、低リポタンパク血症、高リポタンパク血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、低いHDLおよび関連する構成要素、LDLおよび関連する構成要素の上昇、Lp(a)の上昇、小型高密度LDLの上昇、VLDLおよび関連する構成要素の上昇、および食後の脂肪血症を含む、アテローム性動脈硬化および心血管疾患の出現および発生率に関連することが認められている様々な異脂肪血症の治療および矯正に有用である。

30

【0187】

さらに、CETPを欠いている動物（マウス）に機能CETP遺伝子を導入すると、HDLレベルが低下し（Ageelon、L.B.ら、J.Biol.Chem.（1991年）第266巻：10796～10801ページ）、アテローム性動脈硬化の感受率が増大する（Marotti、K.R.ら、Nature（1993年）第364巻：73～75ページ）。また、阻害性の抗体でCETP活性を抑制すると、ハムスター（Evans, G.F.ら、J.of Lipid Research（1994年）第35巻：1634～1645ページ）およびウサギ（Whitlock, M.E.ら、J.Clin.Invest.（1989年）第84巻：129～137）でHDLコレステロールが上昇する。CETP mRNAに対するアンチセンスオリゴデオキシヌクレオチドの静脈内注射によって血漿CETPの増加を抑制すると、コレステロールを与えたウサギでア

40

50

テローム性動脈硬化が低減した (Sugano, M. ら、J. of Biol. Chem. (1998年) 第273巻: 5033~5036ページ)。重要なことに、遺伝子突然変異のために血漿CETPの不足したヒト対象では、血漿HDLコレステロールレベル、およびHDLの主要なアポタンパク質構成要素であるアポリポタンパク質A-Iが顕著に上昇している。さらに、大部分は、血漿LDLコレステロールおよびアポリポタンパク質B (LDL主要なアポリポタンパク質構成要素) の顕著な低下を示す (Inazu, A.、Brown, M. L.、Hesler, C. B. ら、N. Engl. J. Med. (1990年) 第323巻: 1234~1238ページ)。

【0188】

心血管、脳血管、および末梢血管疾患の出現と、HDLコレステロールおよびHDL関連リポタンパク質レベルとの負の相関、ならびに血中のトリグリセリド、LDLコレステロール、およびその関連するアポリポタンパク質との正の相関を考えて、本発明の化合物、そのプロドラッグ、ならびにそのような化合物およびプロドラッグの塩は、その薬理作用によって、アテローム性動脈硬化およびその関連する疾患状態の予防、阻止、および/または退縮に有用である。これら疾患には、心血管障害(たとえば、狭心症、虚血、心臓虚血、および心筋梗塞)、心血管疾患療法による合併症(たとえば、再灌流傷害および血管形成再狭窄)、高血圧、高血圧を随伴する心血管リスクの上昇、発作、臓器移植に随伴するアテローム性動脈硬化、脳血管疾患、認知機能不全(その限りでないが、アテローム性動脈硬化、一過性脳虚血発作、神経変性、ニューロンの欠損、およびアルツハイマー病の発生または進行の遅延に付随する認知症を含む)、酸化ストレスレベルの上昇、C反応性タンパク質レベルの上昇、メタボリックシンドローム、およびHbA1Cレベルの上昇が含まれる。

10

20

30

40

【0189】

ヒトにおいてCETP活性を阻害する薬剤は、その有益な効果がHDLレベルの上昇と広く関連付けられるので、そのHDLを増加させる能力によって、その上にいくつかの他の疾患領域の療法のための価値ある達成法ともなる。

【0190】

すなわち、本発明の化合物、そのプロドラッグ、ならびにそのような化合物およびプロドラッグの塩が、コレステロールエステルの転送の阻害によってリポタンパク質組成を変更し得る能力を考えると、これらは、糖尿病に随伴する血管合併症、糖尿病に随伴するリポタンパク質の異常、および糖尿病および血管疾患に随伴する性機能不全の治療に役立つ。高脂血症は、真性糖尿病のほとんどの対象に存在する (Howard, B. V.、1987年、J. Lipid Res. 第28巻、613ページ)。正常な脂質レベルの存在下でさえ、糖尿病の対象は、心血管疾患のリスクがより高い (Kannel, W. B. およびMcGee, D. L.、1979年、Diabetes Care 第2巻、120ページ)。CETPを媒介とするコレステリルエステルの転送は、インスリン依存性 (Bagdade, J. D.、Subbaiah, P. V.、およびRitter, M. C.、1991年、Eur. J. Clin. Invest. 第21巻、161ページ) および非インスリン依存性 (Bagdade, J. D.、Ritter, M. C.、Lane, J. およびSubbaiah.、1993年、Atherosclerosis 第104巻、69ページ) の両方の糖尿病で異常に増加することが知られている。コレステロール転送の異常な増加は、特にVLDLおよびLDLについて、よりアテローム生成的なりポタンパク質組成の変化をもたらすことが示唆されている (Bagdade, J. D.、Wagner, J. D.、Rudel, L. L.、およびClarkson, T. B.、1995年、J. Lipid Res. 第36巻、759ページ)。これらの変化は、日常的な脂質スクリーニングの際には必ずしも観察されないはずである。したがって、本発明は、糖尿病状態の結果としての血管合併症のリスクの低減において有用となる。

30

40

【0191】

記載した薬剤は、肥満および肥満に随伴する心血管リスクの上昇の治療において有用である。ヒト (Radeau, T.、Lau, P.、Robb, M.、McDonnell

50

, M.、Ailhaud, G.、およびMcPherson, R.、1995年、*Journal of Lipid Research*. 第36巻(12): 2552~61ページ)およびヒトでない靈長類(Quinet, E.、Tall, A.、Ramakrishnan, R.、およびRudel, L.、1991年、*Journal of Clinical Investigation*. 第87巻(5): 1559~66ページ)の両方において、脂肪組織中では CETP の mRNA が高レベルで発現される。脂肪性のメッセージは、脂肪の摂食と共に増大し(Martin, L. J.、Connelly, P. W.、Nancoo, D.、Wood, N.、Zhang, Z. J.、Maguire, G.、Quinet, E.、Tall, A. R.、Marcel, Y. L.、およびMcPherson, R.、1993年、*Journal of Lipid Research*. 第34巻(3): 437~46ページ)、機能的な転送タンパク質に翻訳され、分泌されると血漿 CETP レベルに有意に寄与する。ヒト脂肪細胞には、血漿 LDL および HDL によって大量のコレステロールがもたらされる(Fong, B. S. およびAngel, A.、1989年、*Biochimica et Biophysica Acta*. 第1004巻(1): 53~60ページ)。HDL コレステリルエステルの取込みは、大部分が CETP に依存的である(Benoist, F.、Lau, P.、McDonnell, M.、Doelle, H.、Milne, R.、およびMcPherson, R.、1997年、*Journal of Biological Chemistry*. 第272巻(38): 23572~7ページ)。HDL コレステリル取込みを刺激し得る CETP のこの能力は、肥満対象における HDL の脂肪細胞への結合の強化と合わせて(Jimenez, J. G.、Fong, B.、Julien, P.、Despres, J. P.、Rotstein, L.、およびAngel, A.、1989年、*International Journal of Obesity*. 第13巻(5): 699~709ページ)、CETP が、これらの対象に対して低い HDL 表現型を生じることにおいてだけでなく、コレステロール蓄積を促進することによって肥満それ自体の出現においても役割を担うことを示唆するものである。したがって、この過程をブロックする CETP 活性の阻害剤は、減量を引き起こす際に食事療法の有用な補助薬として役立つ。

【0192】

CETP 阻害剤は、グラム陰性敗血症および敗血症ショックによる炎症の治療において有用である。たとえば、グラム陰性敗血症の全身性の毒性は、大部分が、広範囲にわたる炎症応答を引き起こす、細菌の外側表面から放出されるリポ多糖(LPS)であるエンドトキシンによるものである。リポ多糖は、リポタンパク質との複合体を形成し得る(Ulevitch, R. J.、Johnston, A. R.、およびWeinstein, D. B.、1981年、*J. Clin. Invest.* 第67巻、827~37ページ)。*in vitro* 研究では、LPS の HDL への結合が、炎症のメディエーターの産生および放出を実質的に低減することが実証されている(Ulevitch, R. J.、Johansson, A. R.、1978年、*J. Clin. Invest.* 第62巻、1313~24ページ)。*in vivo* 研究は、ヒトapo-AIを発現させ、HDL レベルの上昇を示すトランスジェニックマウスが敗血症ショックから守られることを示している(Levine, D. M.、Parker, T. S.、Donnelly, T. M.、Walsh, A. M.、およびRubin, A. L.、1993年、*Proc. Natl. Acad. Sci.* 第90巻、12040~44ページ)。重要なことに、エンドトキシンを接種したヒトに再形成された HDL を投与すると、炎症応答が低下した(Pajkrt, D.、Doran, J. E.、Koster, F.、Lerch, P. G.、Arnett, B.、van der Pol, T.、ten Cate, J. W.、およびvan Deventer, S. J. H.、1996年、*J. Exp. Med.* 第184巻、1601~08ページ)。CETP 阻害剤は、HDL レベルを上昇させることによって、炎症および敗血症ショックの出現を弱める。これらの化合物は、内毒血症、自己免疫疾患、他の全身性の疾患適応症、臓器移植または組織移植拒絶反応、ならびに癌の治療においても有用となるはずである。

【0193】

哺乳動物（たとえば男女のヒト）において上述の疾患／状態を治療する際の本発明の化合物、そのプロドラッグ、ならびにそのような化合物およびプロドラッグの塩の医薬としての有用性は、従来のアッセイ法および以下で述べる *in vivo* アッセイでの本発明の化合物の活性によって実証される。*in vivo* アッセイ（当該分野の技量の範囲内で適切な変更を加えたもの）を使用して、脂質またはトリグリセリドをコントロールする他の薬剤ならびに本発明の化合物の活性を判定することができる。このようなアッセイ法は、本発明の化合物、そのプロドラッグ、ならびにそのような化合物およびプロドラッグの塩（または本明細書に記載の他の薬剤）の活性を、互いにおよび他の知られている化合物の活性と比べることのできる手段ともなる。これらの比較の結果は、このような疾患を治療するための、ヒトを含む哺乳動物の投与量レベルを決定するのに有用である。

10

【0194】

以下のプロトコルは当然、当業者によって様々に変更されてよい。

【0195】

化合物の高コレステロール血活性は、本質的に、MortonのJ. Biol. Chem. 第256巻、11992ページ、1981年およびDiasのClin. Chem. 第34巻、2322ページ、1988年に以前から記載されているように、放射標識された脂質の、リポタンパク質画分間の相対的な転送比を測定することによって、コレステリルエステル転送タンパク質の作用に対するこれらの化合物の効果を評価して決定することができる。

20

【0196】

C E T P *in vitro* アッセイ

以下は、97%（そのまま）または希釈したヒト血漿（*in vitro*）ならびに動物血漿（*ex vivo*）でのコレステリルエステル転送のアッセイ法の簡単な説明である。すなわち、それぞれヒト血漿中における外来のトレーサーHDLもしくはLDLから非HDLもしくはHDLリポタンパク質画分への、または動物血漿における³H標識されたLDLからHDL画分への、³H標識されたオレイン酸コレステリル（CO）の転送を測定することによって、薬物の存在下または不在下でCETP活性を検定する。標識されたヒトリポタンパク質基質は、血漿中の内因性のCETP活性を使用して、リン脂質リポソームから血漿中のすべてのリポタンパク質画分へと³H-COを移動させる、Mortonによって記載されている方法と同様に調製する。その後、³H-標識されたLDLおよびHDLを、それぞれ1.019~1.063および1.10~1.21g/mlの密度範囲での連続した超遠心によって単離する。

30

【0197】

97%または完全血漿活性のアッセイ法では、³H標識されたHDLを、10~25ナノモルCO/1mlで血漿に加え、サンプルを37度で2.5~3時間インキュベートする。次いで、同等の体積の20%（wt/vol）ポリエチレングリコール8000（Dias）を加えて非HDLリポタンパク質を沈殿させる。サンプルを750g×20分間遠心分離し、HDL含有上清中に含まれる放射能を液体シンチレーション計数によって定量する。ジメチルスルホキシド溶液としての様々な量の本発明の化合物をヒト血漿に導入した後、放射標識されたオレイン酸コレステリルを加え、阻害化合物を含まないインキュベート物と比べて、転送された放射標識の量を比較すると、コレステリルエステル転送阻害活性があるかどうかを判定することが可能になる。

40

【0198】

より高感度のアッセイ法が望ましいとき、希釈したヒト血漿を使用する*in vitro* アッセイを利用する。このアッセイでは、³H標識されたLDLを50ナノモルCO/mlで血漿に加え、サンプルを37度で7時間インキュベートする。次いで、100mMの最終濃度までリン酸カリウムを加えた後、20mMの最終濃度まで塩化マンガンを加えて、非HDLリポタンパク質を沈殿させる。ボルテックスした後、サンプルを750g×20分間遠心分離し、HDL含有上清中に含まれる放射能を液体シンチレーション計数に

50

よって定量する。ジメチルスルホキシド溶液としての様々な量の本発明の化合物を希釈したヒト血漿に導入した後、放射標識されたオレイン酸コレステリルを加え、阻害剤化合物を含まないインキュベート物と比べて、転送された放射標識の量を比較すると、コレステリルエステル転送阻害活性があるかどうかを判定することが可能になる。このアッセイは、Wallac プレートリーダーを使用して実現される液体シンチレーション計数を用いるマイクロタイタープレートフォーマットで実施するように適合させてある。

【0199】

あるいは、化合物の CETP 阻害剤活性は、自己消光コレステリルエステル類似体 (Bodipy - CE) の、ヒト ApoA I 含有エマルジョン粒子から血漿中の内在リポタンパク質への CETP 依存性の転送をモニターする、マイクロタイタープレート系蛍光転送アッセイを使用して決定することができる。10

【0200】

蛍光 Bodipy - CE ドナーは、真空オープンに入れて 14 mg の PC 、 1.6 mg のトリオレイン、および 3.5 mg の Bodipy - CE になるように 60 ℃ で乾燥させ、次いで、 N₂ 流中で、 12 ml の PBS 中に入れた脂質を（全出力の 25 % の設定での）プローブ超音波処理によって 80 ℃ で 2 分間かけて水和させることで調製する。次いで、脂質混合物を 45 ℃ に冷却し、 5 mg (0.125 μM) のヒトアポリポタンパク質 A I (Biodesign 、米メイン州ソーコからのもの) を加え、プローブが冷えるように毎分後に休止しながら、さらに 45 ℃ で 20 分間（全出力の 25 % で）超音波処理する。得られる乳濁液を 3000 × g で 30 分間遠心分離して金属プローブ断片を除去し、次いで臭化ナトリウムを用いて 1.12 g m / ml に調整し、 NaBr 1.10 g / ml の溶液 (16 ml) の下に層状に重ね、 50000 × g で 24 時間の密度勾配超遠心にかけて、取り込まれないアポリポタンパク質 A I および勾配の下部に残っている密度の小さい粒子を除去する。勾配の上部からより浮力のある乳濁液粒子を収集し、 6 リットル (2 交替) の PBS / 0.02 % アジ化物中で透析し、使用前に適切な濃度に希釈する。20

【0201】

蛍光ヒトアポリポタンパク質 A I 含有ドナー粒子、こうした場合では希釈したヒト血漿中に存在する CETP 供給源およびアクセプターリポタンパク質を含むインキュベート物における、蛍光 CE 類似体の CETP 依存的な転送をモニターする。インキュベートしていないドナー粒子ではドナー粒子の Bodipy CE 蛍光は消光され、 Bodipy CE がアクセプター粒子に CETP 依存的に転送されると、蛍光が増加する。30

【0202】

高感度のアッセイが所望されるとき、 2.5 % 血漿の 384 ウエルマイクロタイタープレートアッセイで、 100 % のジメチルスルホキシド中の化合物を試験する。clone master 溶液移動装置を使用して、 100 % ジメチルスルホキシド中の 1 μl の化合物を、 20 ul の 3.75 % ヒト血漿 (PBS で希釈したもの) を含むウェルに加える。 10 ul の 7.5 % ドナー (これも PBS で希釈したもの) を加えて転送を開始する。混合の後、蒸発を回避するために各プレートをテープでくくり、または Matrix press プレートスタッカーに入れ、室温で終夜 (16 ~ 20 時間) インキュベートする。蛍光プレートリーダー、 485 / 530 nm フィルター、 505 nm 二色性フィルターで蛍光を定量する。液体取扱い能力に応じて、血漿および蛍光ドナーの中間希釈液ならびにそうした希釈液のアリコートサイズは、必要に応じて調節できることを留意されたい。40

【0203】

感度が低めのアッセイが所望されるとき、化合物は、概念上 2.5 % アッセイに類似した 20 % 血漿アッセイで試験する。乾燥した 96 ウエルハーフエリアマイクロタイタープレートに 2 μl の化合物を加えた後、 48 ul の 40 % ヒト血漿 (PBS で希釈したもの) および 50 ul の 40 % ドナー溶液を加える。室温で 3 時間インキュベートした後、蛍光強度をモニターする。 2.5 % または 20 % のいずれかのアッセイの場合では、化合物による CE 転送の阻害パーセントは、蛍光ドナーおよび血漿を含むが化合物を含まないウェルと比較して算出する。50

【0204】

C E T P i n v i v o アッセイ

これらの化合物の *in vivo* での活性は、対照と比較した、コレステリルエステル転送活性を *ex vivo* の様々な時点で 50 % 阻害する、または C E T P を含む動物種において H D L コレステロールを所与のパーセンテージまで上昇させるために投与する必要のある薬剤の量によって決定することができる。ヒト C E T P およびヒトアポリポタンパク質 A I の両方を発現させるトランスジェニックマウス (Charles River、マサチューセッツ州ボストン) を使用して、化合物を *in vivo* で評価することができる。調べる化合物は、20 % (v : v) のオリーブ油および 80 % のタウロコール酸ナトリウム (0.5 %) を含有する乳濁液媒体に含めて経口胃管栄養法によって投与する。投与前の血液サンプルが望ましいなら、投薬前にマウスの眼窩後方から血液を採取する。4 ~ 24 時間の範囲の投薬後の様々な時期に、動物を屠殺し、心穿刺によって血液を得、総コレステロール、H D L および L D L コレステロール、ならびにトリグリセリドを含む脂質パラメータを測定する。C E T P 活性は、H D L とは対照的に ³H - オレイン酸コレステリル含有 L D L をドナー供給源として使用することを除き、上述の方法に類似した方法によって測定する。脂質および転送活性について得られた値を、投薬前に得られた値および / または媒体のみを与えていたマウスの値と比較する。

10

【0205】

血漿脂質アッセイ

これらの化合物の活性は、ある種の哺乳動物、たとえば、ヒトに類似した C E T P 活性および血漿リポタンパク質プロフィールを有するマーモセットの血漿中で、血漿脂質レベル、たとえば、H D L コレステロールレベル、L D L コレステロールレベル、V L D L コレステロールレベル、またはトリグリセリドを変化させるのに必要な薬剤量を決定することによって実証することもできる (Crookら、Arteriosclerosis 第 10 卷、625 ページ、1990 年)。成体マーモセットを、各群が、血漿総コレステロール、H D L コレステロール、および / または L D L コレステロール濃度について同様の平均 ± S D を有するように投与群に割り振る。群割当後、マーモセットに、化合物を食餌混合物として、または胃内挿管によって 1 ~ 8 日間毎日与える。対照マーモセットには投薬媒体のみを与える。血漿総コレステロール、L D L、V L D L、および H D L コレステロール値は、前腕前部の静脈から血液を得、密度勾配遠心分離によって血漿リポタンパク質をその個々のサブクラスに分離し、さらに以前から記載されているように (Crookら、Arteriosclerosis 第 10 卷、625 ページ、1990 年) コレステロール濃度を測定することによって、試験中の任意の時点で決定することができる。

20

30

【0206】

in vivo アテローム性動脈硬化アッセイ

化合物の抗アテローム硬化の効果は、ウサギ大動脈において脂質の沈着を低減するのに必要な化合物の量によって決定することができる。オスのニュージーランド白ウサギに、0.2 % のコレステロールおよび 10 % のヤシ油を含む食餌を 4 日間与える (1 日 1 回の食事支給)。ウサギの耳翼辺縁静脈から採血し、これらのサンプルから総血漿コレステロール値を測定する。次いで、各群が、総血漿コレステロール濃度、H D L コレステロール濃度、トリグリセリド濃度、および / またはコレステリルエステル転送タンパク質活性について同様の平均 ± S D を有するように、ウサギを投与群に割り振る。群割当後、ウサギに、所与の化合物を食餌混合物として、またはゼラチンを主体とする菓子の小片に載せて毎日与える。対照ウサギには、投薬媒体のみを食物またはゼラチン菓子にして与える。コレステロール / ヤシ油食は、化合物投与と共に試験を通して継続する。血漿コレステロール値およびコレステリルエステル転送タンパク質活性は、耳翼辺縁静脈から血液を得て、試験中の任意の時点で決定することができる。3 ~ 5 ヶ月後、ウサギを屠殺し、胸の弓部から腸骨動脈の分岐部までの大動脈を取り出す。大動脈の外膜をきれいにし、縦方向に開き、次いで染色せずに、または Holman ら (Lab. Invest. 1958 年、第 7 卷、42 ~ 47 ページ) によって記載されているように Sudan IV で染色して分

40

50

析する。Optimas Image Analyzing System (Image Processing Systems) を使用する濃度測定によって、病変のある表面積のパーセントを定量する。脂質沈着の減少は、化合物を与えている群で、病変のある表面積のパーセントが対照ウサギと比べて減少していることによって示される。

【0207】

抗肥満プロトコル

CETP阻害剤の体重減少を引き起こし得る能力は、体型指数(BMI)が30kg/m²である肥満のヒト対象において評価することができる。HDLコレステロールレベルの25%の増大をもたらすのに十分な阻害剤の用量を投与する。3~6ヶ月の試験の過程で、BMI、およびウエスト(W)対ヒップ(H)比(WHR)として定義される体脂肪分布をモニターし、投与群での結果を偽薬投与群と比較する。

10

【0208】

in vivo敗血症アッセイ

in vivo研究は、ヒトapo-AIを発現させ、HDLレベルの上昇を示すトランスジェニックマウスが敗血症ショックから守られることを示している。したがって、CETP阻害剤の敗血症ショックからの防護能は、ヒトapo-AIおよびヒトCETPの両方の導入遺伝子を発現させるトランスジェニックマウスで実証することができる(Levine, D.M.、Parker, T.S.、Donnelly, T.M.、Walsh, A.M.、およびRubin, A.L.、1993年、Proc. Natl. Acad. Sci. 第90巻、12040~44ページ)。CETP阻害剤を適切な用量で投与してHDLを上昇させてある動物に、大腸菌由来のLPSを腹腔内注射によって30mg/kgで投与する。LPSを注射してから48時間後までの各時点で生存しているマウスの数を決定し、媒体(CETP阻害剤を引いたもの)のみを投与したマウスと比較する。

20

【0209】

in vivo血圧アッセイ

in vivoウサギモデル

方法：オスのニュージーランド白ウサギ(3~4kg)をペントバルビタールナトリウム(30mg/kg、静脈内)で麻酔し、耳静脈カテーテルでペントバルビタールナトリウムを連続的に注入して(16mg/kg/時間)外科的な水準の麻酔を維持する。腹側正中頸部を切開して気管切開を実施し、陽圧人工呼吸器を使用して、ウサギに100%の酸素の人工呼吸を施す。YSI温度制御装置モデル72(Yellow Springs

30

Instruments、米メリーランド州Yellow Springs)に接続された加熱パッドを使用して、体温を38.5に維持する。モデル248血液ガス分析計(Bayer Diagnostics、マサチューセッツ州ノーウッド)を使用して、液体で満たされたカテーテルを、(静脈内の薬物投与用に)右頸静脈に、動脈圧モニタリングおよび血液ガス分析用に右頸動脈に入れる。人工呼吸器は、血液のpHおよびpCO₂をウサギの正常な生理的範囲内に維持するために必要に応じて調整する。動脈圧は、水銀血圧計を使用して予め較正し、心臓の高さに配置し、動脈カテーテルに接続したストレインゲージ変換器(Spectromed、カリフォルニア州オックスナード)を使用して測定する。動脈圧の信号を500Hzでデジタル化し、Po-Ne-Mah Data

40

Acquisition System(Gould Instrument Systems、米オハイオ州Valley View)を使用して分析して、動脈圧および心拍数の平均値を得る。平均動脈圧および心拍数が安定化したときに基線値を収集する。次いで、試験化合物を皮下(SC)ボーラス投与または静脈内(IV)注入のいずれかとして投与する。皮下(SC)の投薬では、試験化合物を、5%の水中エタノール(5%のEtOH:95%のH₂O)などの適切な媒体に溶解させることができ、静脈内の投薬では、試験化合物を0.9%の正常な生理食塩水などの適切な媒体に溶解させることができる。動脈圧および心拍数は、試験化合物の投薬後に4時間、または試験化合物を4時間連続的に注入する間継続的にモニターする。投薬後、または試験化合物を注入する間に血液を試料として採取して、試験化合物の血漿濃度を決定する。

50

【0210】

in vivo 灵長類モデル

方法：下行胸大動脈中に皮下の血管アクセスポートを予め取り付け、特別に設計された靈長類拘束用の椅子に静かに座るように条件づけられた、成体の靈長類カニクイザル（6～8 kg）を使用する。すべての靈長類を、実験前に12～18時間絶食させる。実験当日、椅子に拘束された靈長類を用い、水銀血圧計を使用して予め較正されたストレインゲージ圧力変換器（Spectromed、カリフォルニア州オックスナード）を心臓の高さに配置し、血管アクセスポートに接続して、動脈圧を測定する。少なくとも1時間かけて靈長類が椅子に慣らす。動脈圧の信号を500 Hzでデジタル化し、実験を通して持続的に記録し、Po-Ne-Mah Data Acquisition System（Gould Instrument Systems、米オハイオ州Valley View）を使用して分析し、平均動脈圧および心拍数の測定値を得る。靈長類が穏やかに座っており、かつ平均動脈圧および心拍数が安定化したときに基線値を収集する。次いで、試験化合物を、試験化合物を5%の水中エタノール（5%のEtOH: 95%のH₂O）などの適切な媒体に溶かした溶液の皮下（SC）ボーラス投与として投与する。試験化合物の溶液または媒体は、注射の前に0.22ミクリンのフィルターで濾過し、典型的な投薬体積は0.2 ml/kgとする。動脈圧および心拍数を、試験化合物の投薬の後4時間継続的にモニターし、データ比較（媒体対試験化合物）のために、選択した時間間隔で記録する。血液サンプル（1.5 ml）を採取して試験化合物の血漿濃度を決定し、採取した血液を直ちに0.9%の無菌生理食塩水と交換して、血液量を維持する。

10

20

30

【0211】

本発明の化合物は、本発明の化合物を全身および/または局所に送達するどんな方法によって投与してもよい。これらの方法には、経口経路、非経口、十二指腸内経路などが含まれる。一般に、本発明の化合物は経口投与されるが、たとえば、経口投与がターゲットに不適当な場合、または患者が薬物を摂取することができない場合では、非経口投与（たとえば、静脈内、筋肉内、皮下、または髄内）を利用してもよい。

【0212】

一般に、所望される治療効果（たとえば、HDLの上昇）を実現するのに十分な量の本発明の化合物を使用する。

【0213】

一般に、本発明の化合物の有効投与量は、約0.001～100 mg/kg/日の化合物、そのプロドラッグ、または前記化合物もしくは前記プロドラッグの薬学的に許容できる塩である。特に好ましい投与量は、約0.01～10 mg/kg/日の化合物、そのプロドラッグ、または前記化合物もしくは前記プロドラッグの薬学的に許容できる塩である。

【0214】

CETP阻害剤と共に使用する組合せ医薬品の投与量は、治療対象となる適応症に有効な量を使用する。

【0215】

たとえば、通常、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤の有効投与量は、0.01～100 mg/kg/日の範囲である。一般に、PPARモジュレーターの有効投与量は、0.01～100 mg/kg/日の範囲である。

40

【0216】

本発明の化合物は、一般に本発明の化合物の少なくとも1種と、以下で記載する薬学的に許容できる媒体、希釈剤、もしくは担体とを含む医薬組成物の形で投与する。したがって、本発明の化合物は、任意の従来の経口、非経口、直腸、または経皮的剤形にして個々または一緒に投与することができる。

【0217】

経口投与では、医薬組成物は、溶液、懸濁液、錠剤、丸剤、カプセル剤、粉末などの形をとり得る。クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムなどの様々な賦形

50

剤を含有する錠剤は、デンブン、好ましくはジャガイモまたはタピオカデンブンや、ある種の複合ケイ酸塩などの様々な崩壊剤、ならびにポビドン、スクロース、ゼラチン、アカシアなどの結合剤と共に使用される。さらに、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、タルクなどの滑沢剤はしばしば、打錠する目的のために非常に有用である。同様の種類の固体組成物が、軟および硬ゼラチンカプセルの充填剤としても使用され、この点について好ましい材料には、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量のポリエチレングリコールも含まれる。好ましい製剤は、たとえば軟ゼラチンカプセルでは、油、たとえば、オリーブ油などの植物油；Miglyol（商標）の名称で市販されているものなどのトリグリセリド；またはCapmul（商標）の名称で市販されているものなどのモノグリセリドもしくはジグリセリドの溶液または懸濁液である。長期的な分解を防ぐために、適宜抗酸化剤を加えてよい。水性の懸濁液および／またはエリキシルが経口投与に所望されるとき、本発明の化合物は、様々な甘味剤、着香剤、着色剤、乳化剤、および／または懸濁化剤、ならびに水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン、およびこれらの様々な同様の組合せなどの希釀剤と組み合わせることができる。

10

【0218】

コレステリルエステル転送タンパク質（CETP）阻害剤の固体の非晶質分散系および増粘ポリマーを含む医薬組成物は、参照により本明細書に援用される国際公開第WO02/11710号に記載されている。コレステリルエステル転送タンパク質（CETP）阻害剤の自己乳化型製剤は、参照により本明細書に援用される国際公開第WO03/000295号に記載されている。小さい薬物結晶を賦形剤に付着させる方法は、参照により本明細書に援用されるJ. Pharm. Pharmacol. 1987年、第39巻：769～773ページなどの文献に記載されている。

20

【0219】

非経口投与の目的では、ゴマ油もしくはラッカセイ油またはプロピレングリコール水溶液の溶液、ならびに対応する水溶性の塩の無菌水溶液を使用することができる。このような水溶液は、必要であれば適切に緩衝剤処理し、液体希釀剤はまず十分な生理食塩水またはグルコースで等張性にすることができる。これらの水溶液は特に、静脈内、筋肉内、皮下、および腹腔内投与の目的に適する。この点について、使用する無菌の水性培地はすべて、当業者によく知られた標準の技術によって容易に得られる。

30

【0220】

経皮的（たとえば局所的）な投与の目的では、他のすべての点では上記非経口溶液に類似した、水性または部分的に水性の薄い無菌溶液（通常は約0.1%～5%の濃度）を調製する。

【0221】

ある量の活性成分を用いる様々な医薬組成物の調製方法は、当業者に知られており、またはこの開示に照らして明白となろう。医薬組成物の調製方法の例については、「Remington's Pharmaceutical Sciences」、Mack Publishing Company、米ペンシルヴェニア州Easter、第15版（1975年）を参照されたい。

40

【0222】

本発明による医薬組成物は、0.1%～95%、好ましくは1%～70%の本発明の化合物を含有していてよい。いずれにせよ、投与する組成物または製剤は、本発明による化合物を、治療対象となる対象の疾患／状態、たとえばアテローム性動脈硬化を治療するのに有効な量で含む。

【0223】

本発明は、別々に投与することのできる活性成分の組合せを用いる、本明細書に記載の疾患／状態の治療に関する側面を有するので、本発明はまた、別個の医薬組成物をキット形で合体させることに関する。キットは、2種の別個の医薬組成物、すなわち、本発明の化合物、そのプロドラッグ、またはそのような化合物もしくはプロドラッグの塩と、上述のような第2の化合物とを含む。キットは、容器、分割されたボトル、分割されたホイル

50

製袋などの、別個の組成物を含むための手段を含む。通常、キットは、別個の構成要素の投与についての説明書を含む。キット形態は、別個の構成要素を異なる剤形（たとえば、経口および非経口）で投与し、異なる投与間隔で投与することが好ましいとき、または処方する医師が組合せの個々の構成要素の滴定を所望するときに特に有利である。

【0224】

このようなキットの例は、いわゆるブリスター包装である。ブリスター包装は、包装産業でよく知られており、医薬品の単位剤形（錠剤、カプセル剤など）の包装に広く使用される。ブリスター包装は、一般に、好ましくは透明なプラスチック材料の箔を被せた比較的堅い材料のシートからなる。包装工程の間、プラスチック箔にくぼみが形成される。くぼみは、包装する錠剤またはカプセル剤の大きさおよび形状を有する。次に、錠剤またはカプセル剤をくぼみの中に入れ、比較的堅い材料のシートを、プラスチック箔のくぼみが形成された方向と反対の箔面に押しつけて密封する。結果として、錠剤またはカプセル剤は、プラスチック箔とシートの間のくぼみの中に密閉される。シートの強度は、くぼみに対して手で圧力をかけ、それによってシートのくぼみの場所に開口部が形成されて、ブリスター包装から錠剤またはカプセル剤を取り出すことのできるものであることが好ましい。次いで、錠剤またはカプセル剤を前記開口部から取り出すことができる。

10

【0225】

たとえば、そう指定された錠剤またはカプセル剤を摂取すべき治療計画の日にちに相当する、錠剤またはカプセル剤の隣の番号の形で、キットにメモリーエイドを設けることが望ましい場合もある。そのようなメモリーエイドの別の例は、たとえば、「第1週、月曜日、火曜日、...など... 第2週、月曜日、火曜日、...」などのように、カードに印刷されたカレンダーである。メモリーエイドの他の変形形態は容易に明らかとなろう。「1日量」は、所与の1日に服用すべき单一の錠剤もしくはカプセル剤、またはいくつかの丸剤もしくはカプセル剤となり得る。また、本発明の化合物の1日量は、1個の錠剤またはカプセル剤からなるものでよく、一方第2の化合物の1日量は、いくつかの錠剤またはカプセル剤からなるものでよく、逆もまた同じである。メモリーエイドは、これを反映すべきである。

20

【0226】

本発明の別の具体的な実施形態では、1日量をその目的の使用の順序で1回分ずつ分配するように設計されたディスペンサーを提供する。治療計画のコンプライアンスをさらに促進するために、ディスペンサーは、メモリーエイドが備え付けられていることが好ましい。そのようなメモリーエイドの例は、分配された1日量の番号を表示する機械的なカウンターである。そのようなメモリーエイドの別の例は、液晶読出し装置とつなげられた、バッテリーで動くマイクロチップメモリ、またはたとえば、最近の1日量が服用された日にちを読み上げ、かつ/または次の用量をいつ服用するかを気付かせる可聴合図信号である。

30

【0227】

単独、または互いにもしくは他の化合物と組み合わせた形の本発明の化合物は、一般に、好都合な製剤にして投与される。以下の製剤の例は、例示的なものに過ぎず、本発明の範囲を限定するものでない。

40

【0228】

以下の製剤中の「活性成分」とは、本発明の化合物を意味する。

【0229】

製剤1：ゼラチンカプセル剤

硬ゼラチンカプセルは、以下のものを使用して調製する。

【0230】

【表1】

成分	量 (mg/カプセル)
活性成分	0.25~100
NFデンプン	0~650
デンプン流動性粉末	0~50
シリコーン油350センチストーク	0~15

【0231】

10

錠剤製剤は、以下の成分を使用して調製する。

製剤2：錠剤

【0232】

【表2】

成分	量 (mg/錠剤)
活性成分	0.25~100
微結晶セルロース	200~650
ヒュームドシリカ	10~650
ステアリン酸	5~15

20

【0233】

構成成分をブレンドし、圧縮して、錠剤を生成する。

【0234】

あるいは、それぞれが0.25~100mgの活性成分を含有する錠剤を次のように製造する。

製剤3：錠剤

【0235】

【表3】

30

成分	量 (mg/錠剤)
活性成分	0.25~100
デンプン	45
微結晶セルロース	35
(10%水溶液としての) ポリビニルピロリドン	4
カルボキシメチルセルロースナトリウム	4.5
ステアリン酸マグネシウム	0.5
タルク	1

40

【0236】

活性成分、デンプン、およびセルロースを45番メッシュのU.S.ふるいにかけ、十分に混合する。ポリビニルピロリドンの溶液をその結果得られる粉末と混合し、次いでこれを14番メッシュのU.S.ふるいにかける。そのように生成された顆粒を50~60で乾燥させ、18番メッシュのU.S.ふるいにかける。次いで、予め60番U.S.ふるいにかけたカルボキシメチルデンプンナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、およびタルクをその顆粒に加え、これを混合した後、打錠機で圧縮して錠剤を得る。

【0237】

5mlの用量あたりそれが0.25~100mgの活性成分を含有する懸濁液は、

50

次のように製造する。

製剤 4：懸濁液

【0238】

【表4】

成分	量 (mg/5ml)
活性成分	0.25~100 mg
カルボキシメチルセルロースナトリウム	50 mg
シロップ	1.25 mg
安息香酸溶液	0.10 mL
着香剤	任意の量
着色剤	任意の量
精製水	5mLになるまで

10

20

30

40

50

【0239】

活性成分を45番メッシュのU.S.ふるいにかけ、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびシロップと混合して、滑らかなペーストを生成する。安息香酸溶液、着香剤、および着色剤を水の一部で希釈し、攪拌しながら加える。次いで、十分な水を加えて必要な体積を与える。

【0240】

以下の成分を含有するエアロゾル溶液を調製する。

製剤5：エアロゾル

【0241】

【表5】

成分	量 (重量%)
活性成分	0.25
エタノール	25.75
噴射剤22(クロロジフルオロメタン)	70.00

30

【0242】

活性成分をエタノールと混合し、混合物を噴射剤22の一部に加え、30℃に冷却し、充填装置に移す。次いで、必要な量をステンレス鋼製容器に送り込み、残りの噴射剤で希釈する。次いで、バルブユニットを容器に据え付ける。

【0243】

坐剤は、次のように調製する。

製剤6：坐剤

【0244】

【表6】

成分	量 (mg/坐剤)
活性成分	250
飽和脂肪酸グリセリド	2,000

【0245】

活性成分を60番メッシュのU.S.ふるいにかけ、必要な最小限の熱を使用して予め融解させた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁させる。次いで、混合物を名目上2gの体積の坐剤鋳型に注ぎ、冷ます。

【0246】

静脈内製剤は、次のように調製する。

製剤7：静脈内溶液

【0247】

【表7】

成分	量
エタノールに溶解させた活性成分1%	20 mg
Intralipid (商標) 乳濁液	1,000 mL

【0248】

上記成分の溶液を、毎分約1mLの速度で患者に静脈投与する。

【0249】

軟ゼラチンカプセルは、以下のものを使用して調製する。

製剤8：油処方を用いる軟ゼラチンカプセル

【0250】

【表8】

成分	量 (mg/カプセル)
活性成分	10~500
オリーブ油またはMiglyol (商標) 油	500~1000

【0251】

上記の活性成分は、薬剤の組合せでもよい。

【実施例】

【0252】

一般実験手順

以下の例は、本明細書で特許を請求する化合物、組成物、および方法をどのように製造し(行い)、評価するかについての開示および記述を当分野の技術者に提供するために示すものであり、本発明を例示するものに過ぎず、本発明者らが自らの発明であると考える範囲を限定するものでない。別段の指摘がない限り、パーセントは、構成成分および組成物の総重量を考えた重量パーセントであり、温度は³⁰ であり、または周囲温度であり、圧力は、大気圧またはほぼ大気圧である。市販の試薬は、それ以上精製せずに利用した。室温または周囲温度とは、20~25を指す。すべての非水性の反応は、利便性を考え、また収率を最大にするために窒素雰囲気中で実施した。真空中での濃縮とは、ロータリー・エバポレーターを使用したことを意味する。本発明の化合物の名称は、Beilstein Informationssystem GmbH (ISBN 3-89536-976-4) のAutonom2.0PC-バッヂバージョンによって創案した。示される化学構造は、一般的な構造または限定的な異性体の実例に過ぎず、化学名で挙げられるような詳細な立体化学を含まない場合もある。

【0253】

NMRスペクトルは、Varian Unity 400 (Varian Co.、米国カリフォルニア州パロアルト) NMR分光計によって周囲温度で記録した。化学シフトは、外部標準(テトラメチルシラン)に対する百万分率()で示す。ピーク形状は、s:一重線、d:二重線、t:三重線、q:四重線、m:多重線のように表示し、接頭辞brは、幅の広い信号を示す。所与の結合定数(J)データは、得られるスペクトルの数字化のために±0.41Hzの最大誤差を有する。質量スペクトルは、(1) Fisons Platform II SpectrometerまたはMicromass MZD Spectrometer (Micromass、英マンチェスター)を使用する、交替式の陽イオンおよび陰イオン方式の大気圧化学イオン化(APCI)、(2) Micromass MZD Spectrometer (Micromass、英マンチェスター)をG

10

20

30

40

50

ilson LC - MS インターフェース (G ilson I n s t r u m e n t s、米ウィスコンシン州 M i d d l e t o n) と共に使用する、交替式の陽イオンおよび陰イオン方式のエレクトロスプレーイオン化、または(3)エレクトロスプレーイオン化または大気圧化学イオン化を利用して単独の陽イオンまたは陰イオンモニタリング方式で作動する Q P - 8 0 0 0 質量分析計(島津製作所、京都)によって得た。塩素または臭素含有イオンの強度を記載する場合では、想定される強度比が認められたが(³⁵C l / ³⁷C l 含有イオンでは約3:1および⁷⁹B r / ⁸¹B r 含有イオンでは1:1)、質量が小さい方のイオンのみの位置を示す。

【0254】

カラムクロマトグラフィーは、B a k e r S i l i c a G e l (4 0 μm)(J . T . B a k e r、米ニュージャージー州フィリップスバーグ)またはS i l i c a G e l 6 0 (4 0 ~ 6 3 μm)(E M S c i e n c e s、米ニュージャージー州G i b b s t o w n)のいずれかを用いて実施した。フラッシュクロマトグラフィーは、F l a s h 1 2 またはF l a s h 4 0 カラム(B i o t a g e , D y a r C o r p .、ヴァージニア州シャーロッソウル)を使用して実施した。円形クロマトグラフィーは、c h r o m a t o t r o n M o d e l 7 9 2 4 T(H a r r i s o n R e s e a r c h、カリフォルニア州パロアルト)を使用して実施した。分取H P L C 精製は、モデルS I L - 1 0 A オートサンプラーおよびモデル8 A H P L C ポンプを使用する、S h i m a d z u 1 0 A 分取H P L C システム(島津製作所、京都)で実施した。

【0255】

分取H P L C 精製は、モデル2 7 6 7 インジェクター/コレクター；流れを作るためにモデル5 1 5 低流量ポンプ、モデル5 1 5 低流量ポンプによって変更したモデル2 5 2 5 高流量バイナリポンプ；モデルG S スプリッター；低流量サイドにモデルZ Q 単収束四重極型質量分析計；プレコレクター配置で高流量サイドにモデル9 9 6 フォトダイオードアレイU V 検出器；およびポストコレクター配置で高流量サイドにモデル2 4 8 7 二重U V 検出器を備え付けたW a t e r s F r a c t i o n l y n x L C / M S / U V システム(W a t e r s C o r p o r a t i o n、米マサチューセッツ州ミルフォード)で実施した。フラクショントリガーは、シングルマストリガリングで作動するエレクトロスプレー陽(E S I +)イオン化方式でZ Q 検出器によって実施する。クロマトグラフィー法は、0 . 0 5 % のトリフルオロ酢酸または0 . 1 % のアンモニアのどちらかによって加減したアセトニトリル-水の勾配である。酸によって加減した勾配の場合では、W a t e r s S y m m e t r y C 8 またはC 1 8 (1 9 × 5 0 mm、5 um)を、塩基性の条件ではW a t e r s X t e r r a M S C 8 またはM S C 1 8 (1 9 × 5 0 mm、5 um)を通常は使用する。

【0256】

旋光性は、J a s c o P - 1 0 2 0 P o l a r i m e t e r (J a s c o I n c .、米メリーランド州イーストン)を使用して決定した。

【0257】

ジメチルホルムアミド(「D M F」)、テトラヒドロフラン(「T H F」)、トルエン、およびジクロロメタン(「D C M」)は、A l d r i c h C h e m i c a l C o m p a n y(米ウィスコンシン州ミルウォーキー)によって供給される無水グレードのものとした。別段に指定しない限り、市販品として得た試薬を使用した。用語「濃縮」および「蒸発」とは、ロータリー-エバポレーターによる1 ~ 2 0 0 mmの水銀圧、4 5 未満の浴温度での溶媒の除去を指す。略語「m i n」は「分」を表し、「h」または「h r」は「時間」を表す。略語「g m」または「g」はグラムを表す。略語「μ l」または「μ L」はマイクロリットルを表す。

【0258】

調製例1:2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸

【0259】

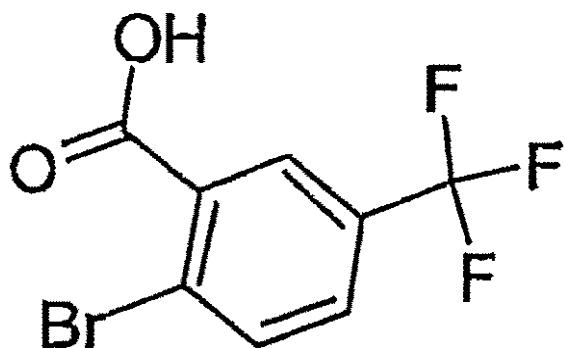
10

20

30

40

【化13】



10

n-BuLi (2.5 M テトラヒドロフラン (THF) 溶液 26.7 mL、66.7 ミリモル) の -78 の THF (130 mL) 溶液に、2,2,6,6-テトラメチルピベリジン (22.5 mL、133.4 ミリモル) を加えた。混合物を -78 で 30 分間攪拌し、次いで液体窒素を使用して慎重に -100 に下げた。未希釈の 1-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (15 g、66.7 ミリモル) を加えた。混合物を 6 時間 -100 に保ち、新たに碎いたドライアイス上に注いだ。得られる混合物を室温で 16 時間攪拌した。残りの溶媒を蒸発によって除去した。水 (150 mL) を加え、混合物をジエチルエーテル (50 mL で 3 回) で抽出した。濃塩酸 (HCl) を使用して水層を酸性化し、塩化メチレン (50 mL で 3 回) で抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム (NaCl) (75 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム ($MgSO_4$) で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物を白色固体 (5.41 g) として得た。 1H NMR (300 MHz、クロロホルム-D) δ ppm 7.7 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1 H) 7.9 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H) 8.3 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H); MS (ES+) 計算値: 267.93; 実測値: 266.7 (M-1)。

20

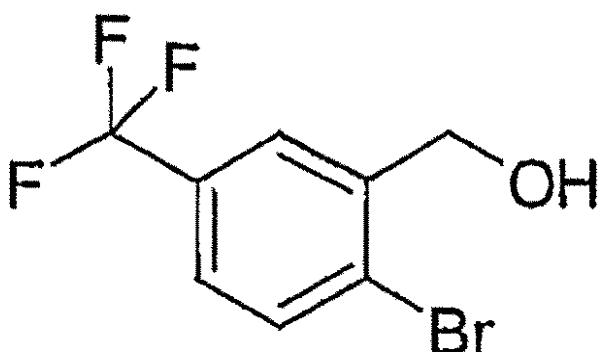
【0260】

調製例 2: (2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノール

30

【0261】

【化14】



40

氷冷 2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸 (5.16 g、19 ミリモル) の THF (50 mL) 溶液に、ボラン-テトラヒドロフラン錯体 (1 M の THF 溶液 70 mL、70 ミリモル) を加えた。得られる混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物をメタノールで失活させた。溶媒を除去した。残渣を酢酸エチル (40 mL で 3 回) と 1 M 炭酸水素ナトリウム (50 mL) とに分配した。有機層を合わせて飽和 NaCl (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮して、表題化合物を油 (4.85 g) として得る。 1H NMR (300 MHz、クロロホルム-D) δ ppm 4.8 (s, 2 H) 7.5 (m, 1 H) 7.7 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H) 7.8 (d, $J = 1.6$

50

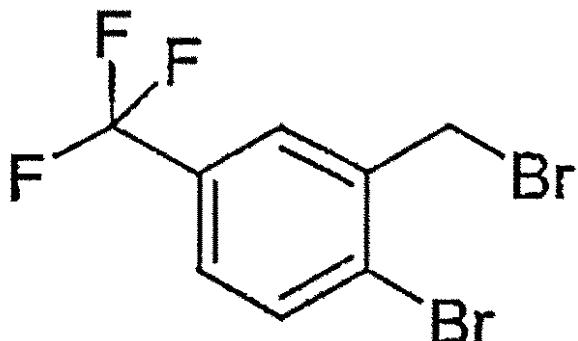
H z , 1 H) 。

【 0 2 6 2 】

調製例 3 : 1 - ブロモ - 2 - (ブロモメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゼン

【 0 2 6 3 】

【 化 1 5 】



10

(2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) メタノール (4 . 7 g 、 18 ミリモル) の - 10 の塩化メチレン (50 mL) 溶液に、四臭化炭素 (C Br₄) (7 . 17 g 、 21 . 6 ミリモル) を加えた。得られる混合物を - 10 で 15 分間攪拌した。次いで、トリフェニルホスフィン (5 . 61 g 、 21 . 4 ミリモル) を少量ずつゆっくりと加えた。この混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム (NH₄ Cl) (50 mL) と塩化メチレン (2 × 50 mL) とに分配した。有機層を合わせて飽和 NaCl (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム) 、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル) (3 : 1 のヘキサン - 酢酸エチルを溶離液とする) によって精製して、表題化合物を白色固体 (4 . 01 g) として得た。¹ H NMR (300 MHz 、クロロホルム - D) ppm 4 . 6 (s , 2 H) 7 . 5 (dd , J = 8 . 3 , 1 . 6 Hz , 1 H) 7 . 8 (m , 2 H) 。

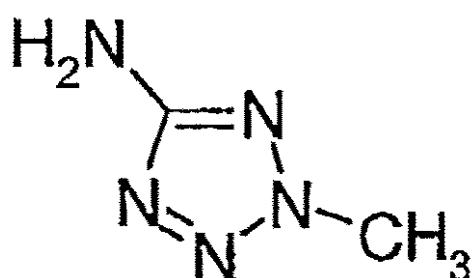
20

【 0 2 6 4 】

調製例 4 : 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - アミン

【 0 2 6 5 】

【 化 1 6 】



30

2 H - テトラゾール - 5 - アミン (50 g 、 0 . 59 モル) の入った水酸化ナトリウム (NaOH) (5 . 125 M 溶液 118 mL 、 0 . 6 モル) に、温度が 95 を超えないようにしながら硫酸ジメチル (38 g 、 0 . 3 モル) をゆっくりと加えた。得られる混合物を 95 で 1 時間攪拌した。反応液を 5 に冷却し、16 時間 5 に保った。沈殿を濾過した。得られる濾液を濃縮し、残渣を 85 % のトルエン / エタノール (100 mL) で再結晶化した。生成した固体を収集し、トルエン (13 mL) から再結晶化した。その後の沈殿を収集し、クロロホルムから再結晶化した。得られる固体を濾過して、5 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - アミンを得、濾液を濃縮して、表題化合物 (15 g) を得た。¹ H NMR (300 MHz 、クロロホルム - D) ppm 6 . 0 (s , 2 H) 、 4 . 1

40

50

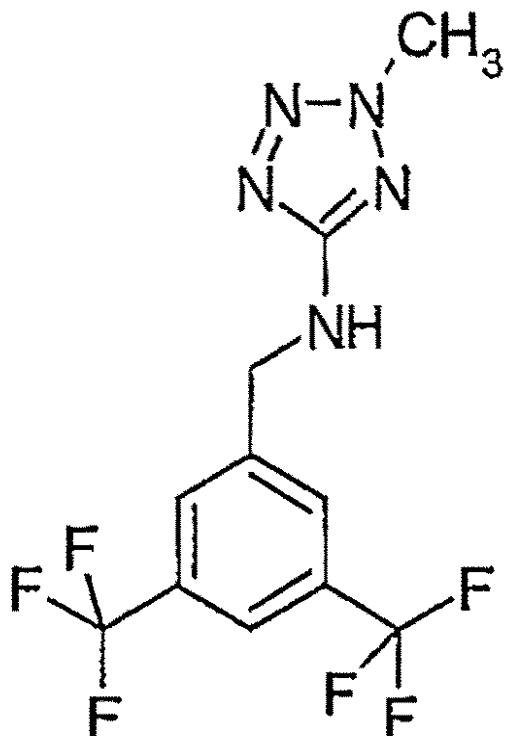
(s , 3 H)。

【 0 2 6 6 】

調製例 5 : N - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - メチル - 2 H
- テトラゾール - 5 - アミン

【 0 2 6 7 】

【 化 1 7 】



10

20

30

3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド (4 g 、 1 6 . 5 ミリモル) 、
2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - アミン (1 . 9 6 g 、 1 9 . 8 ミリモル) 、 お
よび分子ふるい (5 ~ 1 0 ピーズ) をトルエン (5 0 m L) に混ぜた混合物を、 4 時間加
熱還流し、その後溶媒を除去した。エタノール (5 0 m L) および水素化ホウ素ナトリウ
ム (1 . 2 5 g 、 3 3 ミリモル) を加えた。得られる混合物を室温で 3 0 分間攪拌し、次
いで飽和塩化アンモニウム (5 0 m L) と酢酸エチル (5 0 m L で 2 回) とに分配した。
有機層を合わせて飽和 N a C l (5 0 m L) で洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム) 、
濾過し、濃縮して、表題化合物を白色固体 (4 . 7 g) として得る。 ¹ H N M R (3 0 0
M H z 、 クロロホルム - D) p p m 4 . 2 (s , 3 H) 4 . 7 (s , 1 H) 4 . 7 (s
, 1 H) 5 . 0 (t , J = 6 . 0 H z , 1 H) 7 . 8 (s , 1 H) 7 . 9 (s , 2 H) ;
M S (E S +) 計算値 : 3 2 5 . 0 8 、 実測値 : 3 2 5 . 8 (M + 1) 。

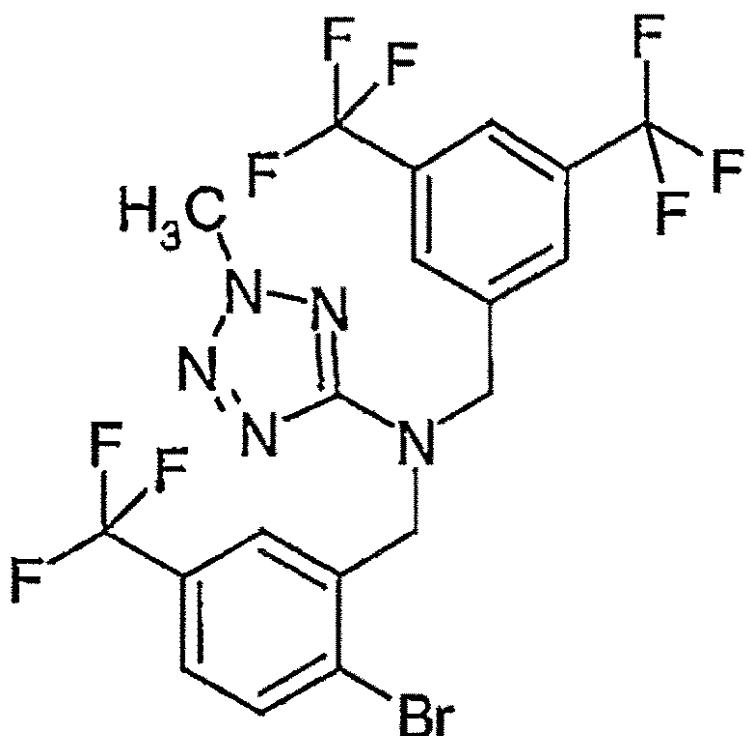
【 0 2 6 8 】

調製例 6 : N - (2 - プロモ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - N - (3 , 5
- ビス (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - アミ
ン

【 0 2 6 9 】

40

【化18】



N - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - アミン (3 . 9 g 、 12 ミリモル) の THF (50 mL) 溶液に、室温でカリウム t - ブトキシド (KOtBu) (1 M 溶液 13 . 2 mL 、 13 . 2 ミリモル) を加えた後、 1 - プロモ - 2 - (プロモメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (4 g 、 12 . 6 ミリモル) を加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌した。追加の THF 中 KOtBu (1 M 溶液 13 . 2 mL 、 13 . 2 ミリモル) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) と酢酸エチル (50 mL で 3 回) とに分配した。有機層を合わせて飽和 NaCl (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム) 、濃縮した。残渣をフラッショクロマトグラフィー (シリカゲル) (3 : 1 のヘキサン - 酢酸エチルを溶離液とする) によって精製して、表題化合物 (4 . 72 g) を得た。¹H NMR (300 MHz 、 クロロホルム - D) ppm 4 . 2 (s , 3 H) 4 . 8 (s , 2 H) 4 . 9 (s , 2 H) 7 . 4 (dd , J = 8 . 2 , 1 . 7 Hz , 1 H) 7 . 5 (d , J = 1 . 7 Hz , 1 H) 7 . 7 (m , 3 H) 7 . 8 (s , 1 H) ; MS (ESI⁺) 計算値 : 561 . 02 、 実測値 : 5617 (M + 1) 。

30

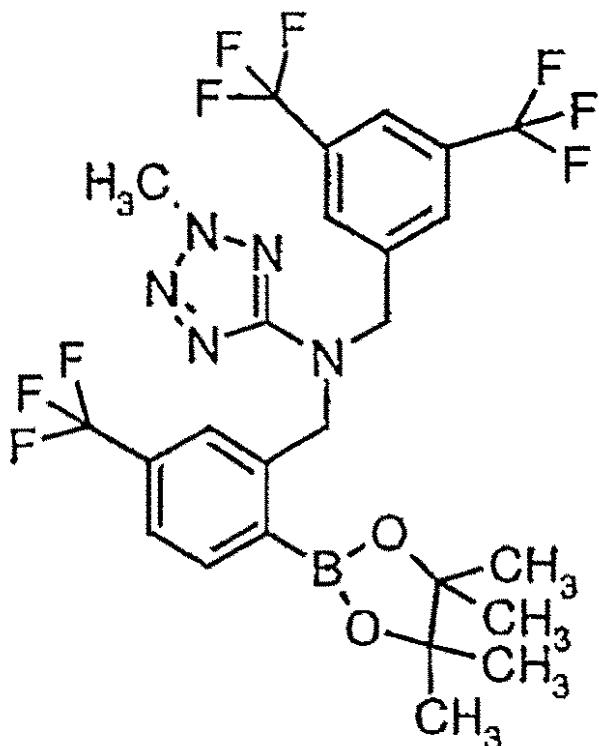
【0270】

調製例 7 : N - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル) - N - (5 - (トリフルオロメチル) - 2 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンジル) - 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - アミン

【0271】

40

【化19】



10

20

30

40

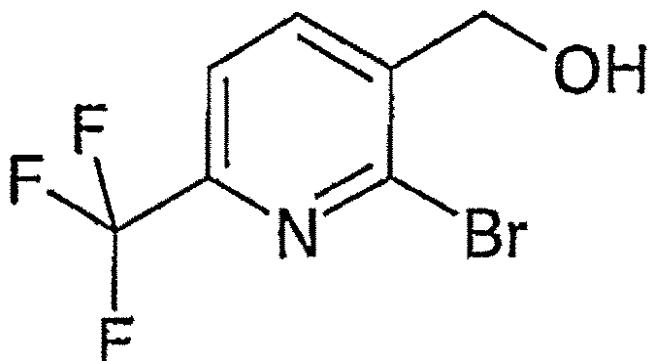
N - (2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - N - (3 , 5 - ビス(トリフルオロメチル)ベンジル) - 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - アミン (561 mg、1ミリモル)を装入した炎で乾燥させたフラスコに、ジメチルスルホキシド(DM SO) (5 mL)を加えた後、4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (304.8 mg、1.2ミリモル)および酢酸カリウム(KOAc) (294.5 mg、3ミリモル)を加えた。得られる混合物を窒素(N₂)でバージした。[1 , 1' - ビス)ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(I I)錯体と共にジクロロメタン(163.33 mg、0.2ミリモル)を加えた。混合物を80°で3時間加熱した。反応混合物を水(20 mL)で失活させ、酢酸エチル(50 mLで3回)で抽出した。有機層を合わせて飽和NaClで洗浄し、硫酸ナトリウム(Na₂SO₄)で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)(1~5%のトルエン中酢酸エチルを溶離液とする)によって精製して、表題化合物をペースト(270 mg)として得た。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-D) ppm 1.2 (s, 12 H) 4.2 (s, 3 H) 4.7 (s, 2 H) 5.1 (s, 2 H) 7.5 (d, J = 7.7 Hz, 1 H) 7.5 (s, 1 H) 7.6 (s, 2 H) 7.7 (s, 1 H) 7.9 (d, J = 7.7 Hz, 1 H); MS (ES+) 計算値: 609.12、実測値: 610.2 (M+1)。

【0272】

調製例8: (2 - ブロモ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - メタノール

【0273】

【化20】



10

2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボン酸メチル (7 . 5 g、26 . 4 ミリモル) の - 78 の THF (100 mL) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBAL - H) (1 M 溶液 61 mL、61 ミリモル) をゆっくりと加えた。混合物を 2 時間かけてゆっくりと室温に温めた。反応混合物を 10 % w / v クエン酸 (50 mL) と酢酸エチル (50 mL で 2 回) とに分配した。有機層を合わせて飽和 NaCl (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮して、表題化合物を白色固体 (7 . 3 g) として得る。¹H NMR (300 MHz、クロロホルム - D) ppm 4 . 8 (s, 2 H) 7 . 7 (d, J = 7 . 8 Hz, 1 H) 8 . 1 (dd, J = 7 . 9, 0 . 7 Hz, 1 H); MS (ES+) 計算値: 254 . 95、実測値: 255 . 7 (M + 1)。

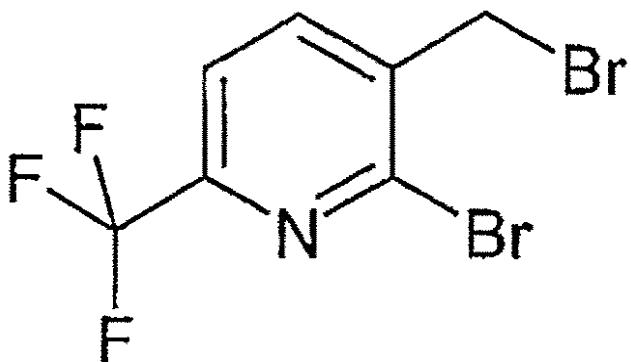
20

【0274】

調製例 9 : 2 - ブロモ - 3 - ブロモメチル - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン

【0275】

【化21】



30

(2 - ブロモ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - メタノール (6 . 5 3 g、25 . 5 ミリモル) の - 10 の塩化メチレン (100 mL) 溶液に、CBr₄ (10 . 58 g、31 . 9 ミリモル) を加えた。混合物を - 10 で 15 分間攪拌し、トリフェニルホスフィン (8 . 02 g、30 . 6 ミリモル) をゆっくりと加えた。得られる溶液を室温で終夜攪拌し、飽和塩化アンモニウム (50 mL) で失活させ、塩化メチレン (100 mL で 2 回) で抽出した。有機層を合わせて飽和 NaCl (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮した。残渣をフラッショナルクロマトグラフィー (シリカゲル) (9 : 1 のヘキサン - 酢酸エチルを溶離液とする) によって精製して、表題化合物を白色固体 (3 . 42 g) として得た。¹H NMR (300 MHz、クロロホルム - D) ppm 4 . 6 (s, 2 H) 7 . 7 (d, J = 7 . 8 Hz, 1 H) 8 . 0 (d, J = 7 . 8 Hz, 1 H)。

40

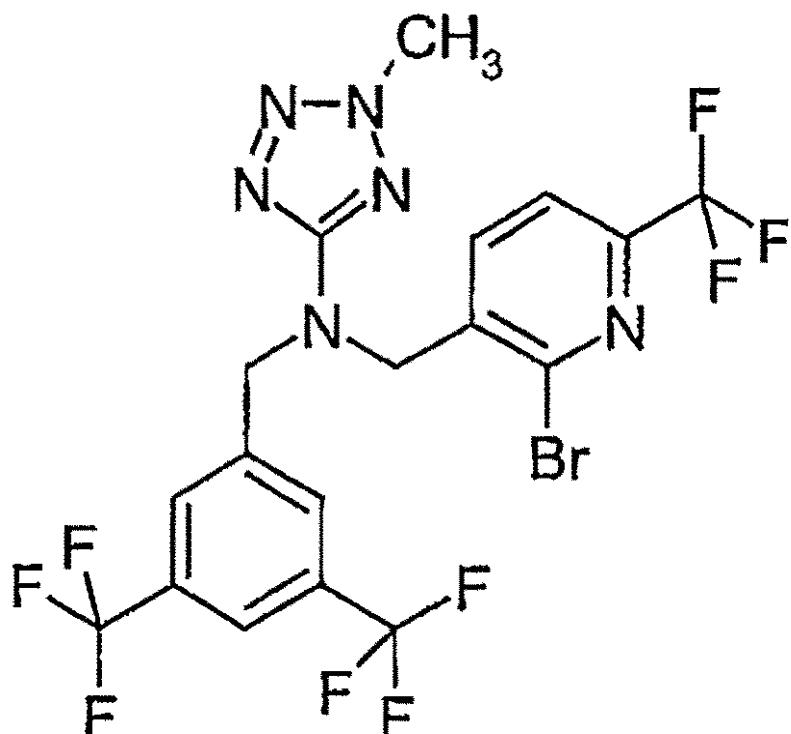
50

【0276】

調製例10：(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)- (2-ブロモ-6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)- (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミン

【0277】

【化22】



10

20

30

40

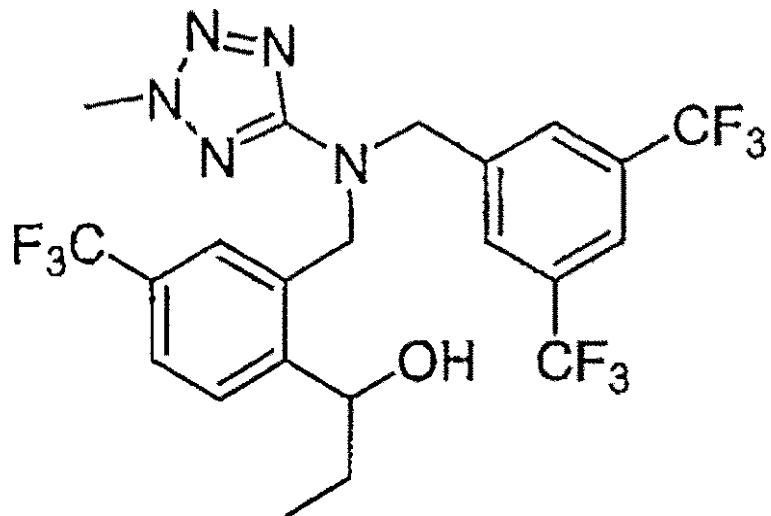
N - (3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル) - 2-メチル - 2H - テトラゾール - 5 - アミン (1 g、3.08ミリモル) の THF (20 mL) 溶液に、KOtBu (1 M 溶液 3.4 mL、3.4ミリモル) を加えた後、2-ブロモ - 3 - ブロモメチル - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン (1.08 g、3.4ミリモル) を加えた。得られる混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) と酢酸エチル (40 mL) で 2 回）とに分配した。有機層を合わせて飽和 NaCl (50 mL) で洗浄し、乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル）(3:1 のヘキサン - 酢酸エチルを溶離液とする) によって精製して、表題化合物を黄色の固体 (1.3 g) として得る。¹H NMR (300 MHz、クロロホルム - D) δ ppm 4.2 (s, 3 H) 4.8 (s, 2 H) 4.9 (s, 2 H) 7.6 (d, J = 7.9 Hz, 1 H) 7.7 (d, J = 7.9 Hz, 1 H) 7.8 (s, 2 H) 7.8 (s, 1 H); MS (ES+) 計算値：562.02、実測値：562.7 (M + 1)。

【0278】

調製例11：1 - (2 - { [(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) - (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) - アミノ] - メチル } - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - プロパン - 1 - オール

【0279】

【化 2 3】



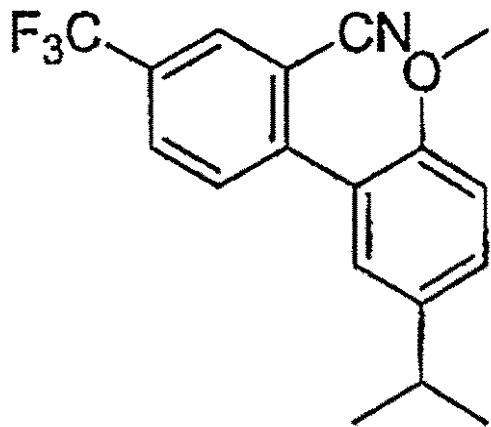
N - (2 - プロモ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - N - (3 , 5 - ビス (ト リフルオロメチル) ベンジル) - 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - アミン (7.0 m g , 0.125 ミリモル) の THF (0.5 mL) 溶液に、塩化イソプロピルマグネシウム溶液 (2 M の THF 溶液 0.125 mL , 0.25 ミリモル) を加えた。混合物を室温で 6 時間攪拌し、プロピオンアルデヒド (100 μ L) を加えた。反応を TLC によってモニターした。追加の塩化イソプロピルマグネシウム (200 μ L) を加えた。混合物を室温で 6 時間攪拌し、プロピオンアルデヒド (100 μ L) を加えた。反応を塩化アンモニウムで失活させた。酢酸エチルを加えた。有機層を硫酸マグネシウムで濾過し、蒸発にかけた。残渣を 1.2 g m シリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (2.1 mg) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 0.9 (t , J = 7.4 Hz , 3 H) 2.4 (m , 2 H) 4.2 (s , 3 H) 4.8 (m , 4 H) 5.1 (m , 1 H) 7.4 (s , 1 H) 7.6 (d , J = 9.2 Hz , 1 H) 7.7 (m , 3 H) 7.8 (s , 1 H) ; MS (ES+) 計算値 : 541.15 、実測値 : 542.1 (M+1) 。

【 0 2 8 0 】

調製例 1 2 : 5 ' - イソプロピル - 2 ' - メトキシ - 4 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニトリル

【 0 2 8 1 】

【化 2 4】



磁気攪拌子および冷却器を備え付けた、炎で乾燥させた 500 ml 容フラスコに、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(15 g、73ミリモル)、5-イ

10

20

30

40

50

ソプロピル - 2 - メトキシフェニルボロン酸（14.17 g、73ミリモル）、フッ化カリウム（12.7 g、219ミリモル）、および1,4-ジオキサン（150 mL）を装入した。得られる混合物を窒素（N₂）でバージした。トリ-t-ブチルホスフィンテトラフルオロホウ酸付加物（2.12 g、7.3ミリモル）およびトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（3.34 g、3.65ミリモル）を加え、混合物を再びN₂でバージした。次いで、混合物を加熱し、110°で終夜攪拌した。溶媒を真空中で除去した。残渣を1 M水酸化ナトリウム（200 mL）とジエチルエーテル（200 mL）とに分配した。有機層を収集し、飽和NaClで洗浄し、硫酸ナトリウム（Na₂SO₄）で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を油として得た。シリカゲルクロマトグラフィー（1~5%のヘキサン中酢酸エチル）によって精製すると、表題化合物（23.2 g、92%）が透明な油状物として得られた。¹H NMR（400 MHz、クロロホルム-D）ppm 1.3 (d, J = 7.0 Hz, 6H) 2.9 (m, 1H) 3.8 (s, 3H) 7.0 (d, J = 8.5 Hz, 1H) 7.1 (d, J = 2.5 Hz, 1H) 7.3 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H) 7.6 (d, J = 8.3 Hz, 1H) 7.9 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H) 8.0 (d, J = 2.1 Hz, 1H)。

10

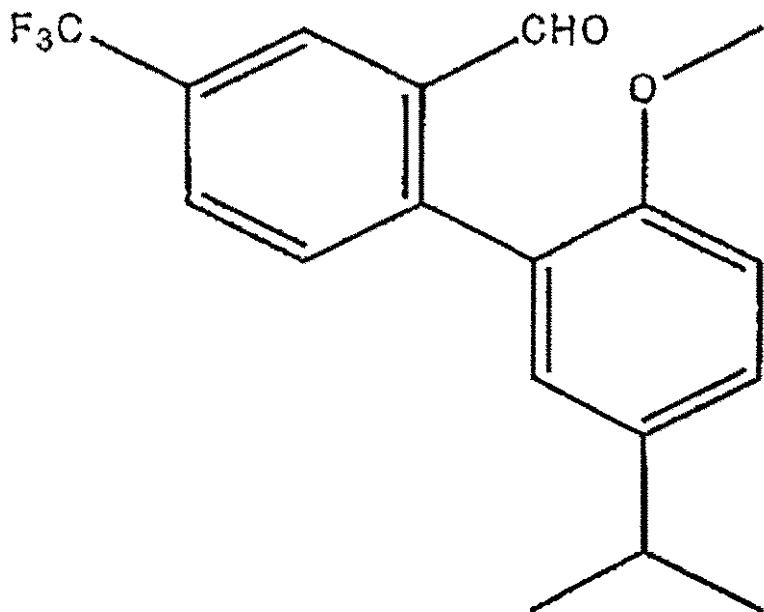
【0282】

調製例 13 : 5' - イソプロピル - 2' - メトキシ - 4 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルバルデヒド

【0283】

【化25】

20



30

5' - イソプロピル - 2' - メトキシ - 4 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - カルボニトリル（10 g、31.32ミリモル）を塩化メチレン（200 mL）に溶かした攪拌溶液に、室温でDIBAL-H（1 Mのトルエン溶液78 mL）をゆっくりと加えた。得られる溶液を室温で30分間攪拌し、次いで0°に冷却した。3 N 塩酸（100 mL）を極めて慎重に加えて反応を失活させた。混合物を0°、次いで室温で2時間攪拌した。混合物にジエチルエーテル（50 mL）を加えた。有機層を収集し、飽和NaCl、水で洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（0~5%のヘキサン中酢酸エチル）によって精製して、表題化合物（6.05 g、60%）を油として得た。¹H NMR（400 MHz、クロロホルム-D）ppm 1.3 (d, J = 7.0 Hz, 6H) 2.9 (m, 1H) 3.7 (s, 3H) 6.9 (d, J = 8.5 Hz, 1H) 7.2 (d, J = 2.3 Hz, 1H) 7.3 (dd, J = 8

40

50

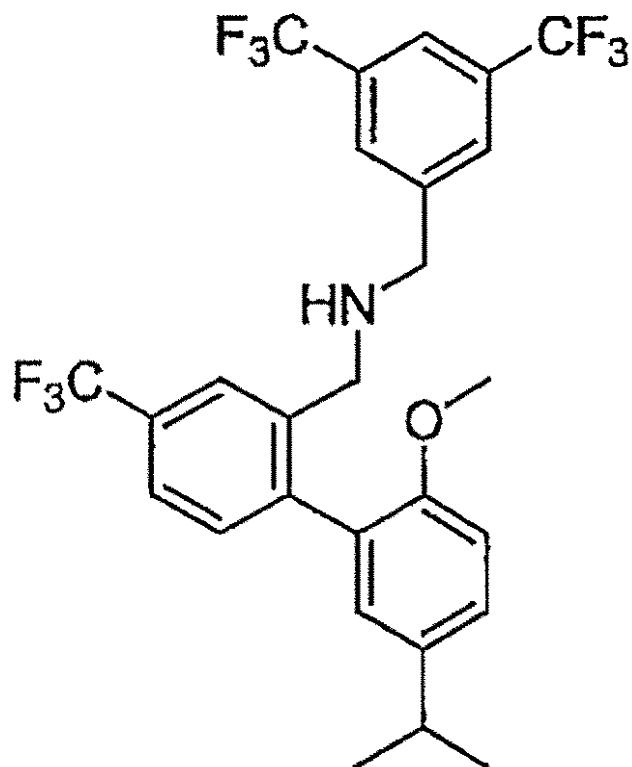
. 5 , 2 . 3 H z , 1 H) 7 . 5 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) 7 . 9 (d d , J = 8 . 1 , 1 . 5 H z , 1 H) 8 . 3 (d , J = 2 . 1 H z , 1 H) 9 . 8 (s , 1 H)

【0284】

調製例14：(3,5-ビス(トリフルオロメチル)-ベンジル)-(5'-イソプロピル-2'-メトキシ-4-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-イルメチル)-アミン

【0285】

【化26】



10

20

30

40

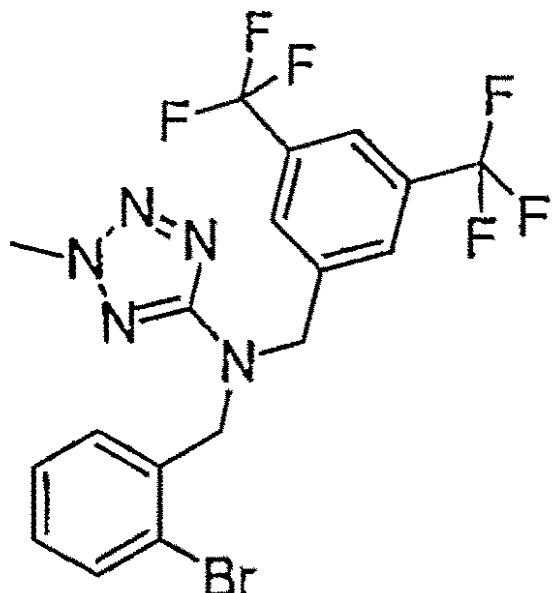
5'-イソプロピル-2'-メトキシ-4-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルバルデヒド(200mg、0.62ミリモル)のエタノール(50mL)溶液に、室温で3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルアミン(151mg、0.62ミリモル)を加えた。得られる溶液を室温で2時間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム(94.24mg、2.48ミリモル)を加えた。得られる混合物を室温でさらに2時間攪拌した。溶媒を真空中で除去した。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(100mL)と塩化メチレン(100mL)とに分配した。有機層を収集し、硫酸ナトリウム(Na₂SO₄)で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(10%のヘキサン中酢酸エチル)によって精製して、表題化合物(324mg、95%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-D) ppm 1.2(d, J=6.8Hz, 6H) 2.9(m, 1H) 3.7(s, 3H) 3.7(m, 4H) 6.9(d, J=8.5Hz, 1H) 7.0(d, J=2.3Hz, 1H) 7.2(dd, J=8.1, 1.9Hz, 1H) 7.3(d, J=7.9Hz, 1H) 7.6(dd, J=8.0, 1.3Hz, 1H) 7.7(s, 2H) 7.7(s, 1H) 7.8(s, 1H)。

【0286】

調製例15：(3,5-ビス(トリフルオロメチル)-ベンジル)-(2-ブロモ-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミン

【0287】

【化27】



表題化合物は、1 - ブロモ - 2 - (ブロモメチル)ベンゼンを出発材料として使用し、
N - (2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - N - (3 , 5 - ビス (トリ
フルオロメチル)ベンジル) - 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - アミン (調製例 6
) の合成について上で述べたのと類似の手順を使用して調製した。¹ H NMR (300 M
Hz、クロロホルム - D) ppm 4.2 (s, 3H) 4.8 (s, 2H) 4.8 (s,
2H) 7.1 (m, 1H) 7.2 (s, 1H) 7.2 (s, 1H) 7.5 (d, J = 7.
8 Hz, 1H) 7.7 (s, 2H) 7.7 (s, 1H); MS (ES⁺) 計算値 : 493
.03、実測値 : 493.9 (M + 1)。

20

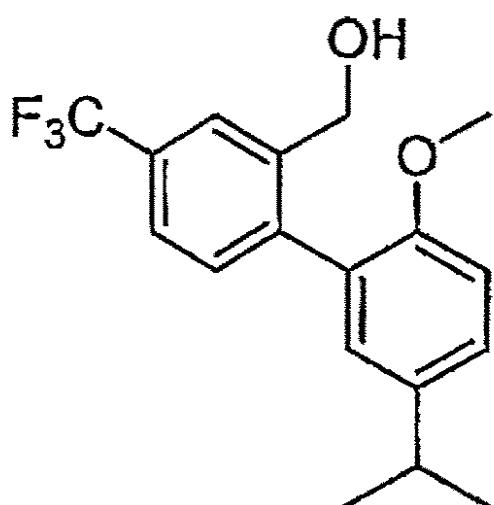
【0288】

調製例 16 : (5' - イソプロピル - 2' - メトキシ - 4 - トリフルオロメチル - ピフ
エニル - 2 - イル) - メタノール

30

【0289】

【化28】



5' - イソプロピル - 2' - メトキシ - 4 - トリフルオロメチル - ピフェニル - 2 - カ
ルバルデヒド (1.09 g、3.39ミリモル) の 0 のエタノール (10 mL) 溶液に
、水素化ホウ素ナトリウム (142 mg、3.73ミリモル) をゆっくりと加えた。混合
物を室温で 2 時間攪拌した。次いで、反応を 1 M 塩酸で慎重に失活させ、および酢酸エチ

50

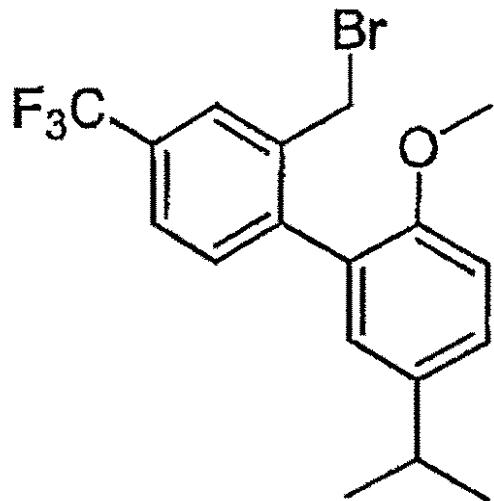
ルで抽出した。有機層を合わせて飽和NaClで洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、溶媒を除去して、表題化合物を白色固体/ゴム質として得た。¹H NMR(300MHz、クロロホルム-D) ppm 1.3(d, J=7.0Hz, 6H) 2.9(m, 1H) 3.8(s, 3H) 4.5(d, J=13.4Hz, 1H) 4.6(d, J=12.1Hz, 1H) 7.0(d, J=8.6Hz, 1H) 7.0(d, J=2.3Hz, 1H) 7.3(dd, J=8.4, 2.5Hz, 1H) 7.4(d, J=7.9Hz, 1H) 7.6(dd, J=8.0, 1.5Hz, 1H) 7.9(s, 1H); MS(ES⁺)計算値: 324.13、実測値: 369.1(M+45)。

【0290】

調製例 17 : 2 - ブロモメチル - 5' - イソプロピル - 2' - メトキシ - 4 - トリフルオロメチル - ビフェニル 10

【0291】

【化29】



20

(5' - イソプロピル - 2' - メトキシ - 4 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 2 - イル) - メタノール(700mg、2.16ミリモル)およびCBr₄(861mg、2.6ミリモル)の-10 の塩化メチレン(10mL)溶液に、トリフェニルホスフィン(676mg、2.57ミリモル)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウムと塩化メチレン(10mLで2回)とに分配した。有機層を合わせて飽和NaCl(10mL)で洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(3:1のヘキサン - �酢酸エチルを溶離液とする)によって精製して、表題化合物を無色の油状物(562mg)として得た。¹H NMR(300MHz、クロロホルム-D) ppm 1.3(d, J=6.8Hz, 6H) 2.9(m, 1H) 3.8(s, 3H) 4.3(d, J=10.3Hz, 1H) 4.5(d, J=10.4Hz, 1H) 7.0(d, J=8.6Hz, 1H) 7.1(d, J=2.5Hz, 1H) 7.3(dd, J=8.4, 3.0Hz, 1H) 7.4(d, J=7.9Hz, 1H) 7.6(dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H) 7.8(d, J=0.8Hz, 1H)

30

40

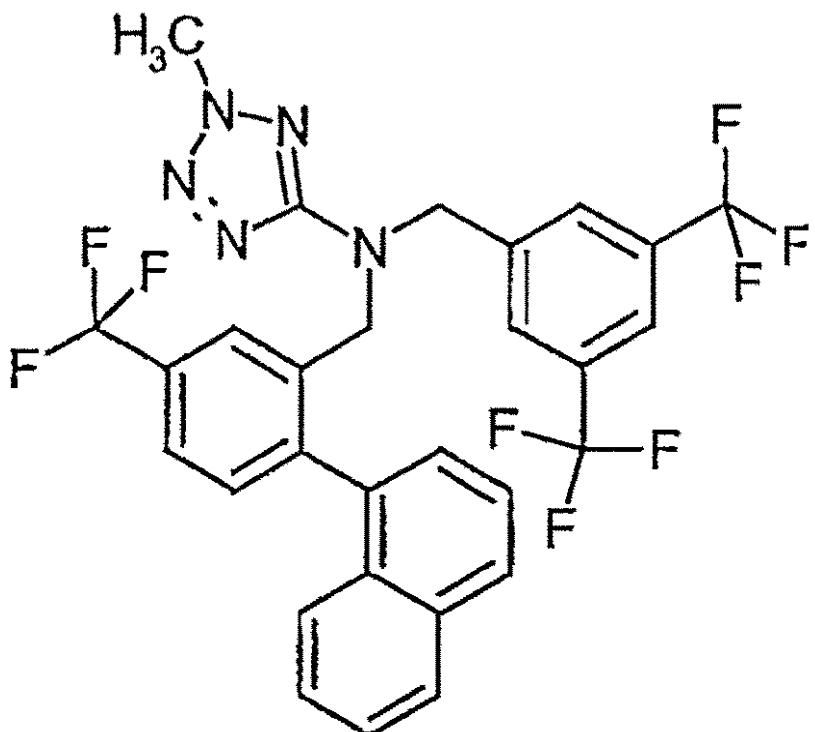
【0292】

(実施例1)

N - (3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)ベンジル) - N - ((5 - (トリフルオロメチル) - 2 - (ナフタレン - 1 - イル)フェニル)メチル) - 2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - アミン

【0293】

【化 3 0】



20

20

ナフタレン - 1 - イル - 1 - ボロン酸 (43 mg、0.27ミリモル) の脱酸素されたエタノール (0.8 mL) 溶液に、脱酸素された 1,4 - ジオキサン (0.7 mL) 中の調製例 6 の生成物 (100 mg、0.18ミリモル) を加えた後、脱酸素された 1,4 - ジオキサン (0.9 mL) 中のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) ($Pd(PPh_3)_4$) (21 mg、0.018ミリモル)、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (Na_2CO_3) (0.72 mL、1.44ミリモル) を加えた。得られる混合物を 95

で 3 時間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルとに分配した。有機層を濃縮し、残渣をフラッショクロマトグラフィー(シリカゲル)(9:1のヘキサン - 酢酸エチルを溶離液とする)によって精製して、表題化合物 (54 mg)を得た。 1H NMR (300 MHz、クロロホルム - D) ppm 4.1 (s, 3 H) 4.5 (m, 4 H) 7.2 (dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1 H) 7.4 (m, 3 H) 7.5 (m, 4 H) 7.7 (m, 3 H) 7.9 (t, $J = 9.2$ Hz, 2 H); MS (ES $^+$) 計算値: 609.16、実測値: 609.9 ($M + 1$)。

30

【0294】

実施例 2 ~ 60 では、分析用の HPLC / MS は、オートサンプラ、215 nm でモニターする UV 検出 (Waters DAD 996、Waters、米マサチューセッツ州ミルフォード)、ELSD 検出 (SEDEX 75、Sedere、米ニュージャージー州 Somerset)、および Micromass ZQ Spectrometer (Micromass、英マンチェスター) を使用する質量検出を備えた Waters 2795 システムによって実施した。利用した移動相は、1% のトリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル / 水とし、25% ~ 95% (%アセトニトリル) の 5 分間の勾配を使用し、Atlanta d C 18 4.6 × 50 mm、5 μm カラム (Waters、米マサチューセッツ州ミルフォード) を使用した。

40

【0295】

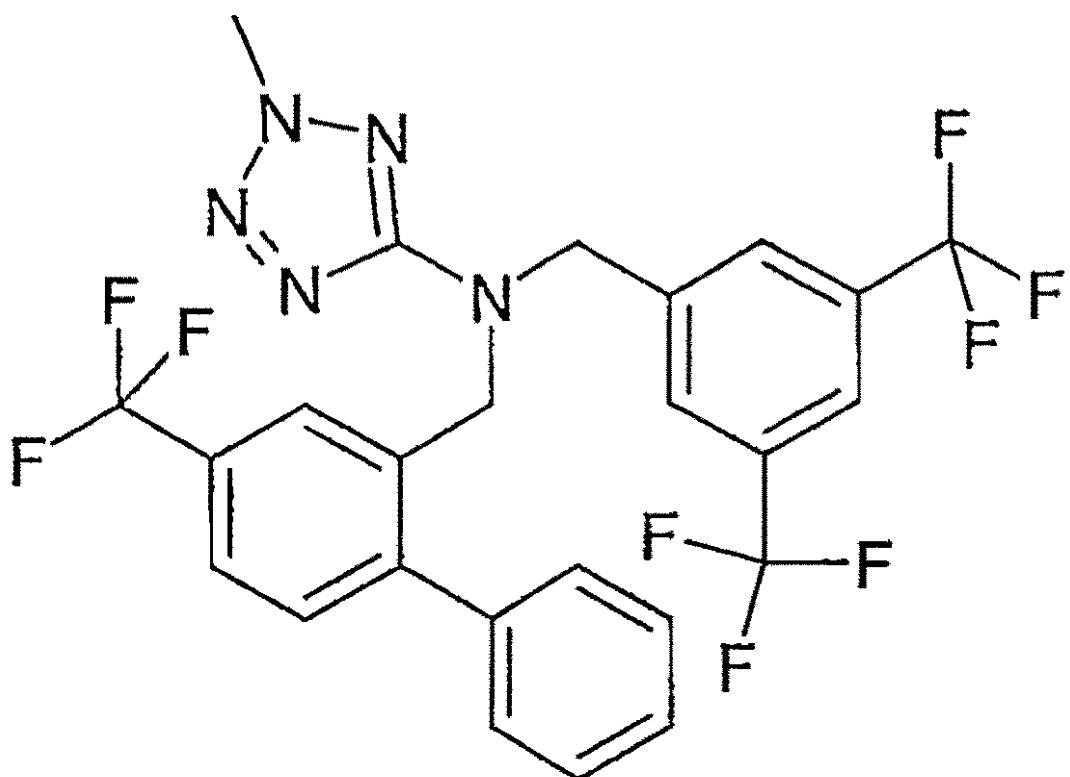
(実施例 2)

N - [3,5 - ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - N - { [4 - (トリフルオロメチル)ビフェニル - 2 - イル] メチル } - 2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - アミン

50

【0296】

【化31】



20

30

30

フェニル・ボロン酸（4.3 mg、0.27ミリモル）の脱酸素されたエタノール（0.8 mL）溶液に、脱酸素された1,4-ジオキサン（0.7 mL）中の調製例6の生成物（10.0 mg、0.18ミリモル）を加えた後、脱酸素された1,4-ジオキサン（0.9 mL）中のテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（Pd(PPh₃)₄）（2.1 mg、0.018ミリモル）および2M炭酸ナトリウム水溶液（Na₂CO₃）（0.72 mL、1.44ミリモル）を加えた。得られる混合物を95℃で3時間振盪した。反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルとに分配した。有機層を濃縮し、残渣を分取HPLCによって精製して、表題化合物（9.145 mg）を得た。MS (ES⁺) 計算値：589.15、実測値：590.3 (M+1)。保持時間2.84分

【0297】

以下の表1で一覧にした化合物は、市販品として入手でき、当業者によく知られた調製法を使用して調製され、または他の中間体について上で述べた経路と同様にして調製される適切な出発材料を使用し、実施例1および2の合成について上で述べたのと類似の手順を使用して調製した。

【0298】

【表9-1】

表1

実施例番号	化合物名	化合物構造	MS計算値	MS実測値(M+1)	保持時間(分)
3	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2'-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]メチル}-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		577.13	578.3	2.79
4	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2',3'-ジメチル-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]メチル}-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		587.17	588.3	3.41

10

20

【0299】

【表9-2】

実施例番号	化合物名	化合物構造	MS 計算値	MS 実測値 (M+1)	保持時間 (分)
5	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2',5'-ジメチル-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]メチル}-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		587.17	588.3	3.4
6	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2'-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]メチル}-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		589.15	590.3	2.84
7	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[4'-フルオロ-2'-メチル-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]メチル}-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		591.15	592.3	3.08
8	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2'-4'-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]メチル}-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		595.12	596.3	2.83
9	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2'-5'-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]メチル}-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		595.12	596.3	2.77
10	1-[2'-{[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル](2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ]メチル}-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]エタン		601.15	602.3	2.47

【表9-3】

実施例番号	化合物名	化合物構造	MS計算値	MS実測値(M+1)	保持時間(分)
11	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[{2'-メトキシ-5'-メチル-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル}メチル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		603.17	604.3	3.05
12	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[{2'-エトキシ-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル}メチル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		603.17	604.3	3.05
13	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[{2'-(メチルチオ)-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル}メチル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		605.13	606.3	2.95
14	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[{2'-フルオロ-3'-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル}メチル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		607.14	608.3	2.55
15	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[{5'-フルオロ-2'-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル}メチル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		607.14	608.3	2.78

【0301】

【表9-4】

実施例番号	化合物名	化合物構造	MS 計算値	MS 実測値 (M+1)	保持時間 (分)
16	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-(1-ナフチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		609.16	610.3	3.21
17	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-イソキノリン-5-イル-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		610.15	611.3	1.71
18	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[4'-メトキシ-2',6'-ジメチル-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]メチル}-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		617.18	618.4	3.18
19	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2',4'-ジメトキシ-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]メチル}-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		619.16	620.3	2.74
20	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2',5'-ジメトキシ-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]メチル}-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		619.16	620.3	2.73

10

20

30

40

【0302】

【表9-5】

実施例番号	化合物名	化合物構造	MS 計算値	MS 実測値 (M+1)	保持時間 (分)
21	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2',6'-ジメトキシ-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]メチル}-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		619.16	620.3	2.73
22	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-(4-メチル-1-ナフチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		623.17	624.3	3.52
23	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[3'-(1H-ピラゾール-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]メチル}-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		625.16	626.3	2.48
24	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2',4-ビス(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]メチル}-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		627.13	628.3	3.01
25	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[5'-イソプロピル-2'-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]メチル}-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		631.2	632.4	3.58

10

20

30

40

【0303】

【表9-6】

実施例番号	化合物名	化合物構造	MS 計算値	MS 実測値 (M+1)	保持時間 (分)
26	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[4-(トリフルオロメチル)-1,1':2',1"-テルフエニル-2-イル]メチル}-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		635.17	636.3	3.38
27	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2'-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]メチル}-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		643.12	644.3	3.17
28	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2'-フェノキシ-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]メチル}-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		651.17	652.3	3.41
29	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[3'-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]メチル}-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		653.19	654.3	2.54
30	N-{[2'-(ベンジルオキシ)-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]メチル}-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		665.18	666.4	3.36

【表9-7】

実施例番号	化合物名	化合物構造	MS 計算値	MS 実測値 (M+1)	保持時間 (分)
31	N-{[4'-(ベンジルオキシ)-2'-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]メチル}-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		683.17	684.3	3.36
32	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[3'-メチル-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]メチル}-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		573.16	574.3	3.19
33	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[4'-メチル-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]メチル}-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		573.16	574.3	3.14
34	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[4'-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]メチル}-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		577.13	578.3	2.84
35	2'-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル](2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ}メチル]-4'--(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-カルボニトリル		584.14	585.3	2.37
36	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[3',4'-ジメチル-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]メチル}-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		587.17	588.3	3.42

10

20

30

40

【表9-8】

実施例番号	化合物名	化合物構造	MS計算値	MS実測値(M+1)	保持時間(分)
37	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[{3'-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]メチル}-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		589.15	590.3	2.83
38	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		601.15	602.3	2.8
39	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[{3'-イソプロピル-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]メチル}-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		601.19	602.3	3.67
40	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾダイオキシン-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		617.15	618.3	2.64
41	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[{4-(トリフルオロメチル)-1,1':3',1"-テルフエニル-2-イル]メチル}-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		635.17	636.3	1.75

10

20

30

40

【0306】

【表9-9】

実施例番号	化合物名	化合物構造	MS計算値	MS実測値(M+1)	保持時間(分)
42	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[3'-(トリフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]メチル}-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		643.12	644.3	3.29

10

【0307】

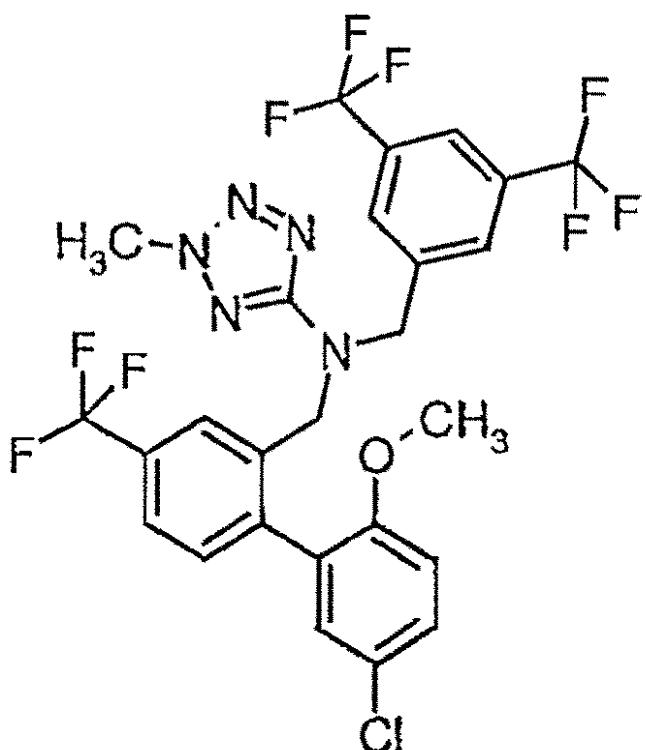
(実施例43)

(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-[(5'-クロロ-2'-メトキシ-4-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-イル)メチル]- (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミン

【0308】

【化32】

20



30

調製例7の生成物(4.5mg、0.075ミリモル)のエタノール(0.2mL)溶液に、1,4-ジオキサン(0.2mL)中2-ブロモ-4-クロロ-1-メトキシベンゼン(1.1mg、0.05ミリモル)を加えた後、Pd(PPh₃)₄(1.0mg)および2MのNa₂CO₃水溶液(0.2mL、0.4ミリモル)を加えた。混合物を95で2時間攪拌し、その後溶媒を除去した。残渣を水(2mL)と酢酸エチル(2mLで2回)とに分配した。有機層を合わせて飽和NaCl(2mL)で洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮した。残渣をHPLCによって精製して、表題化合物(9.7mg)

40

50

を得た。MS (ES+) 計算値：623.11、実測値：623.9 (M+1)。

【0309】

以下の表2で一覧にした化合物は、市販品として入手でき、当業者によく知られた調製法を使用して調製され、または他の中間体について上で述べた経路と同様にして調製される適切な出発材料を使用し、実施例43の合成について上で述べたのと類似の手順を使用して調製した。

【0310】

【表10】

表2

実施例番号	化合物名	化合物構造	MS 計算値	MS 実測値 (M+1)	保持時間 (分)
44	2'-{[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-6-メトキシ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-3-カルボニトリル		614.15	614.7	2.3
45	(2'-{[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-6-メトキシ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-3-イル)-アセトニトリル		628.16	628.7	2.2

【0311】

(実施例46)

(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-[2-(2-メトキシ-5-メチル-フェニル)-6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル]-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミン

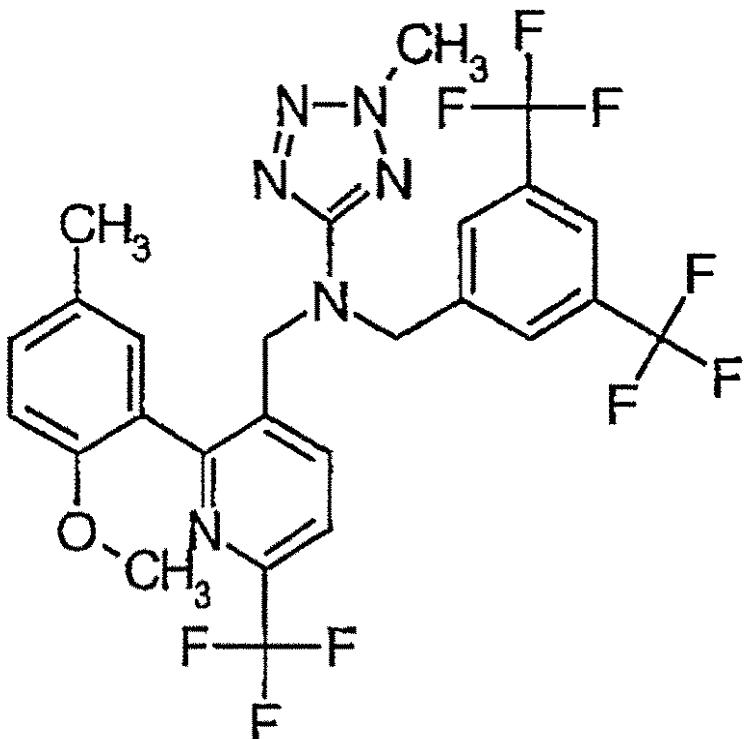
【0312】

10

20

30

【化33】



10

20

30

40

2 - メトキシ - 5 - メチルフェニルボロン酸 (0 . 15ミリモル) のエタノール (0 . 5 mL) 溶液に、1 , 4 - ジオキサン (0 . 4 mL) 中の調製例 10 の生成物 (0 . 1ミリモル) を加えた後、エタノール (0 . 5 mL) 中 Pd (PPh₃)₄ および Na₂CO₃ (0 . 8ミリモル) を加えた。得られる混合物を 95 °C で 16 時間振盪し、酢酸エチル (2 mL) で希釈し、10% w / v の Na₂CO₃ で洗浄した。混合物を、非極性酸性法を使用する Shimadzu HPLC によって精製して、表題化合物 (43 . 2 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム - D) ppm 2 . 3 (s, 3 H) 3 . 7 (s, 3 H) 4 . 2 (s, 3 H) 4 . 38 (d, J = 17 . 0 Hz, 1 H) 4 . 43 (d, J = 17 . 0 Hz, 1 H) 4 . 6 (d, J = 15 . 8 Hz, 1 H) 4 . 8 (d, J = 16 . 8 Hz, 1 H) 6 . 8 (d, J = 8 . 5 Hz, 1 H) 7 . 1 (d, J = 2 . 1 Hz, 1 H) 7 . 2 (dd, J = 8 . 4, 2 . 2 Hz, 1 H) 7 . 5 (s, 2 H) 7 . 6 (d, J = 7 . 9 Hz, 1 H) 7 . 7 (s, 1 H) 7 . 8 (d, J = 7 . 9 Hz, 1 H) ; MS (ES+) 計算値 : 604 . 16、実測値 : 605 . 2 (M + 1)。

【0313】

以下の表 3 で一覧にした化合物は、市販品として入手でき、当業者によく知られた調製法を使用して調製され、または他の中間体について上で述べた経路と同様にして調製される適切な出発材料を使用し、実施例 46 の合成について上で述べたのと類似の手順を使用して調製した。

【0314】

【表11】

表3

実施例番号	化合物名	化合物構造	MS 計算値	MS 実測値 (M+1)	保持時間 (分)
47	(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-[2-(2,5-ジメトキシフェニル)-6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル]-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミン		620.16	621.2	2.68
48	(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-[2-(5-イソプロピル-2-メトキシフェニル)-6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル]-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミン		632.19	633.2	3.18

10

20

【0315】

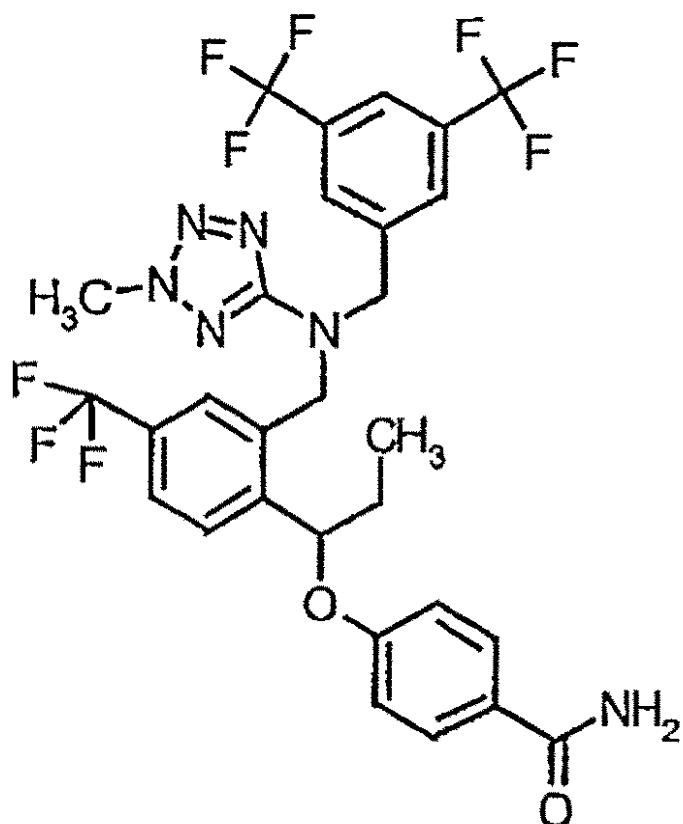
(実施例49)

4-[1-[2-{[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-4-トリフルオロメチル-フェニル]-プロポキシ]-ベンズアミド

【0316】

30

【化34】



10

20

30

40

調製例11の生成物(21mg、0.038ミリモル)および4-ヒドロキシベンズアミド(7.98mg、0.058ミリモル)のTHF(1mL)溶液に、トリフェニルホスフィン(15mg、0.058ミリモル)およびジイソプロピルカルボジイミド(24mg、0.116ミリモル)を加えた。混合物を終夜攪拌し、Celliteで濾過し、酢酸エチルで洗浄し、N₂で風乾した。残渣を、(1:1ヘキサン-酢酸エチルを溶離液として)redissolve 12gムカラム(シリカゲル)で精製して油状物を得た。この油状物をShimadzu HPLCで精製して、表題化合物(5.3mg)を得た。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-D) ppm 0.9(t, J=7.4Hz, 3H) 1.7(m, 1H) 1.9(m, 1H) 3.5(s, 2H) 4.2(s, 3H) 4.6(d, J=16.2Hz, 1H) 4.7(d, J=15.8Hz, 1H) 4.8(d, J=16.0Hz, 1H) 4.9(d, J=15.8Hz, 1H) 5.4(dd, J=8.1, 4.2Hz, 1H) 6.78(d, J=8.92, 2H) 7.3(s, 1H) 7.5(d, J=8.1Hz, 1H) 7.6(d, J=8.1Hz, 1H) 7.6(m, 4H) 7.8(s, 1H); MS(ES+) 計算値: 660.19、実測値: 661.2(M+1)。

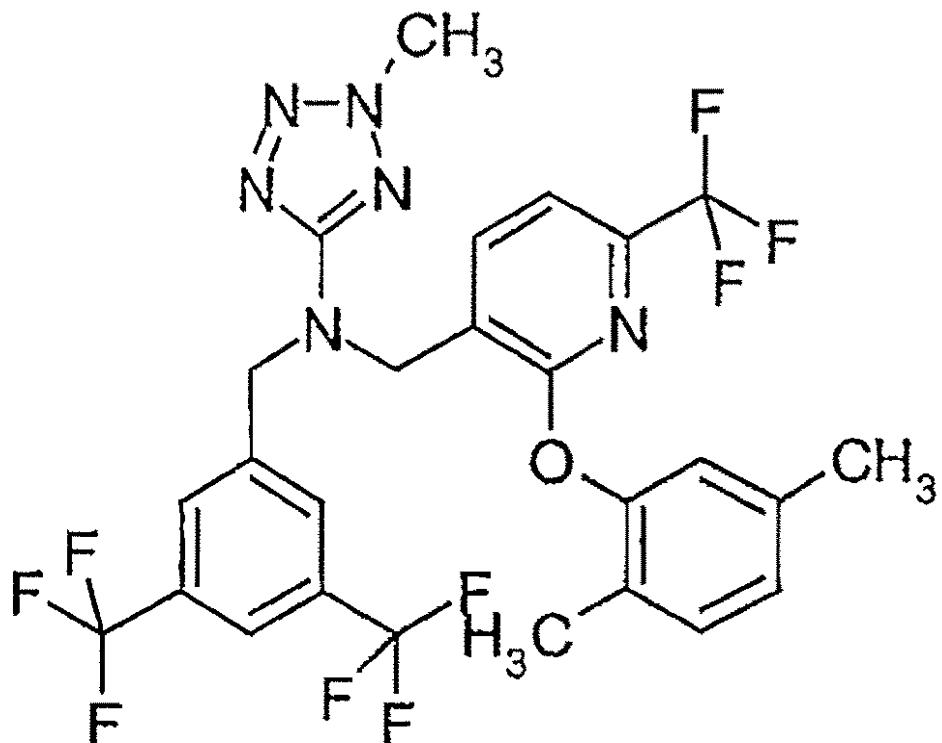
【0317】

(実施例50)

(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-[2-(2,5-ジメチル-フェノキシ)-6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル]- (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミン

【0318】

【化35】



10

20

30

調製例10の生成物(23.9mg、0.0424ミリモル)および2,5-ジメチルフェノール(10.7mg、0.0875ミリモル)をDMF(1mL)に混ぜた混合物に、炭酸セシウム(69.3mg、0.212ミリモル)を加えた。混合物を80~96度で2時間加熱し、酢酸エチル(2mL)で希釈し、10%w/vのNa₂CO₃で洗浄した。溶媒を除去し、残渣をShimadzu HPLCで精製して、表題化合物(25.6mg)を得た。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-D) ppm 2.0(s, 3H) 2.3(s, 3H) 4.2(s, 3H) 4.8(s, 2H) 4.9(s, 2H) 6.8(s, 1H) 6.9(d, J=7.5Hz, 1H) 7.1(d, J=7.9Hz, 1H) 7.3(d, J=7.7Hz, 1H) 7.7(s, 2H) 7.8(m, 2H); MS(ES+) 計算値: 604.16、実測値: 605.2(M+1)。

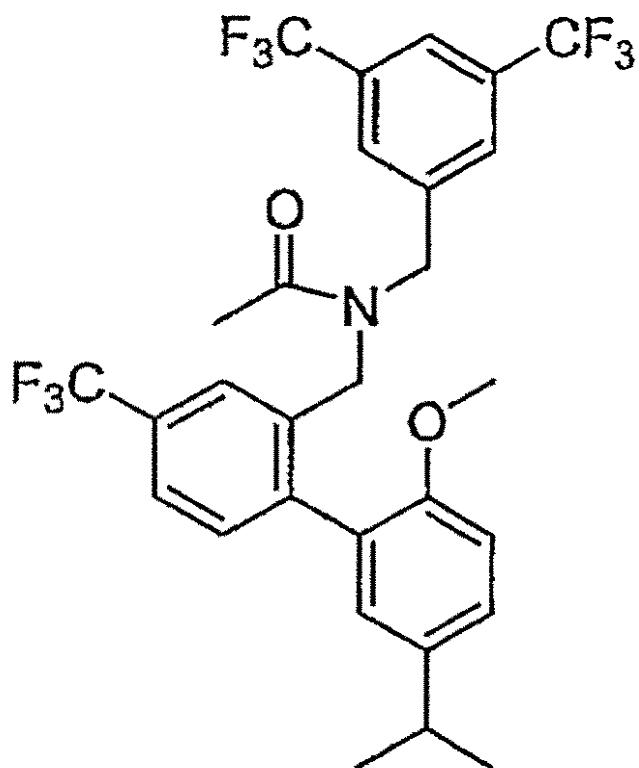
【0319】

(実施例51)

N-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-N-(5'-イソプロピル-2'-メトキシ-4-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-イルメチル)-アセトアミド

【0320】

【化 3 6】



(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(5'-イソプロピル-2'-メトキシ-4-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-イルメチル)-アミン(110mg、0.2ミリモル)を3mLの塩化メチレンに溶かした溶液に、Ac₂O(28.3uL、30.6mg、0.3ミリモル)、ジイソプロピルエチルアミン(56.6uL、39mg、0.3ミリモル)を加えた。得られる溶液を室温で4時間攪拌した。溶媒を真空中で除去した。残渣を塩化メチレン(10mL)に溶解させ、20mLの塩化アンモニウム飽和水溶液、20mLの飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、(硫酸ナトリウム)で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー(10~20%のヘキサン中酢酸エチル)によって精製すると、表題化合物(106mg、90%)が透明なペーストとして得られた。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-D) ppm 1.14、1.21(d, J=6.7Hz, 3H) 1.15、1.22(J=6.7Hz, 3H) 2.01、2.09(s, 3H) 2.9(m, 1H) 3.61、3.69(s, 3H) 4.2、4.32(d, J=17.2Hz, 1H) 4.5(d, J=4.1Hz, 1H) 4.5(d, J=6.6Hz, 1H) 4.7(m, 1H) 6.79-6.92(m, 2H) 7.25-7.36(m, 3H) 7.58-7.61(m, 3H) 7.7(m, 1H); MS(E⁺) 計算値: 591.18、実測値: 591.9(M+1)。

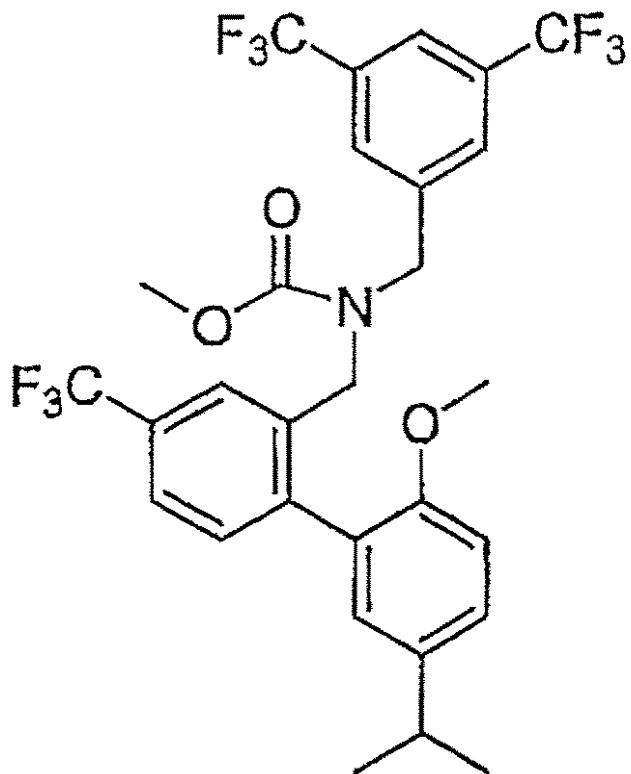
[0 3 2 1]

(实施例 5 2)

(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)- (5'-イソプロピル-2'-メトキシ-4-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-イルメチル)-カルバミン酸メチルエステルの調製

〔 0 3 2 2 〕

【化 3 7】



(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(5'-イソプロピル-2'-メトキシ-4-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-イルメチル)-アミン(110mg、0.2ミリモル)およびジイソプロピルエチルアミン(51.7mg、0.4ミリモル)の室温の塩化メチレン(2mL)溶液に、クロロギ酸メチル(28.3mg、0.3ミリモル)を加えた。得られる混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を塩化メチレン(20mL)に溶解させた。溶液を、40mLの塩化アンモニウム飽和水溶液、40mLの飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー(10%のヘキサン中酢酸エチル)によって精製すると、表題化合物(85mg、70%)が透明なペーストとして得られた。

¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-D) ppm 1.2 (m, 6 H) 2.9 (m, 1 H) 3.72 (s, 3 H) 3.72、3.76 (s, 3 H) 4.3 (m, 4 H) 6.9 (d, J = 7.9 Hz, 1 H) 6.9 (d, J = 2.3 Hz, 1 H) 7.2 (s, 1 H) 7.3 (d, J = 7.9 Hz, 2 H) 7.4 (s, 2 H) 7.6 (d, J = 8.1 Hz, 1 H) 7.7 (s, 1 H); MS (ES⁺) 計算値: 607.18、実測値: 608.0 (M+1)。

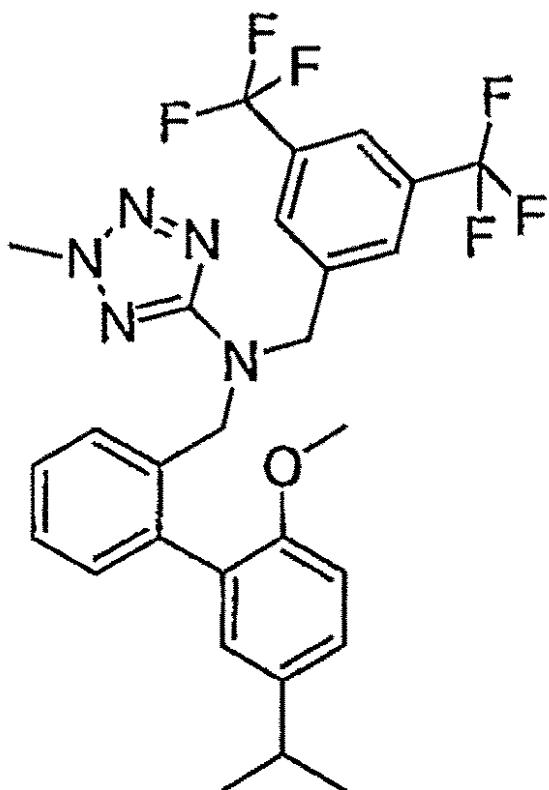
[0 3 2 3]

(实施例 5 3)

(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)- (5'-イソプロピル-2'-メトキシ-ビフェニル-2-イルメチル)- (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル) - アミンの調製

[0 3 2 4]

【化38】



10

20

30

(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-ブロモ-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミン(100mg、0.2ミリモル)の脱酸素された1,4-ジオキサン(1mL)溶液に、脱酸素されたエタノール(1mL)中の5-イソプロピル-2-メトキシフェニルボロン酸(58.8mg、0.3ミリモル)を加えた後、Pd(PPh₃)₄(23mg、0.02ミリモル)および2MのNa₂CO₃水溶液(0.8mL、1.6ミリモル)を加えた。得られる混合物を95で16時間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルとに分配した。有機層を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)(3:1のヘキサン-酢酸エチルを溶離液とする)によって精製して、表題化合物(54mg)を得た。¹HNMR(300MHz、クロロホルム-D) ppm 1.1(d, J=6.8Hz, 6H) 2.7(m, 1H) 3.6(s, 3H) 4.0(s, 3H) 4.3(s, 2H) 4.5(d, J=10.3Hz, 2H) 6.7(d, J=8.4Hz, 1H) 6.8(d, J=2.3Hz, 1H) 7.0(dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H) 7.2(m, 4H) 7.3(s, 2H) 7.6(s, 1H); MS(ES⁺) 計算値: 563.21、実測値: 563.9(M+1)。

【0325】

以下の表4で一覧にした化合物は、市販品として入手でき、当業者によく知られた調製法を使用して調製され、または上述の経路と同様にして調製される適切な出発材料を使用し、実施例53の合成について上で述べたのと類似の手順を使用して調製した。

【0326】

40

【表12】

表4

実施例番号	化合物名	化合物構造	MS 計算値	MS 実測値 (M+1)	保持時間(分)
54	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2'-クロロ-5'-メチル-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]メチル}-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		607.12	608.13	2.54
55	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[2'-フルオロ-5'-メチル-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]メチル}-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		591.15	592.16	2.42
56	1-[2'-{[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル](2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ]メチル}-6-フルオロ-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル]エタノン		619.14	620.15	2.08

10

20

30

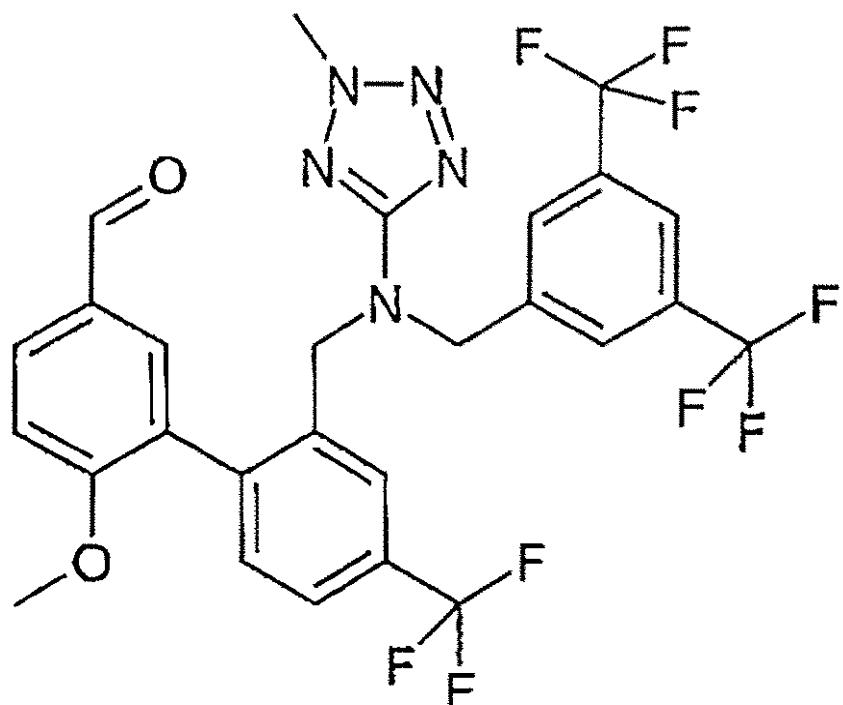
【0327】

(実施例57)

2' - { [[3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) アミノ] メチル } - 6 - メトキシ - 4 ' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - カルバルデヒド

【0328】

【化39】



10

20

表題化合物は、3 - ホルミル - 4 - メトキシフェニルボロン酸を出発材料として使用し、実施例 1 の合成について上で述べたのと類似の手順を使用して調製した。Ms (es +) 計算値 : 617.48, 実測値 : 618.30 (m + 1) ; 保持時間 1.50。

【0329】

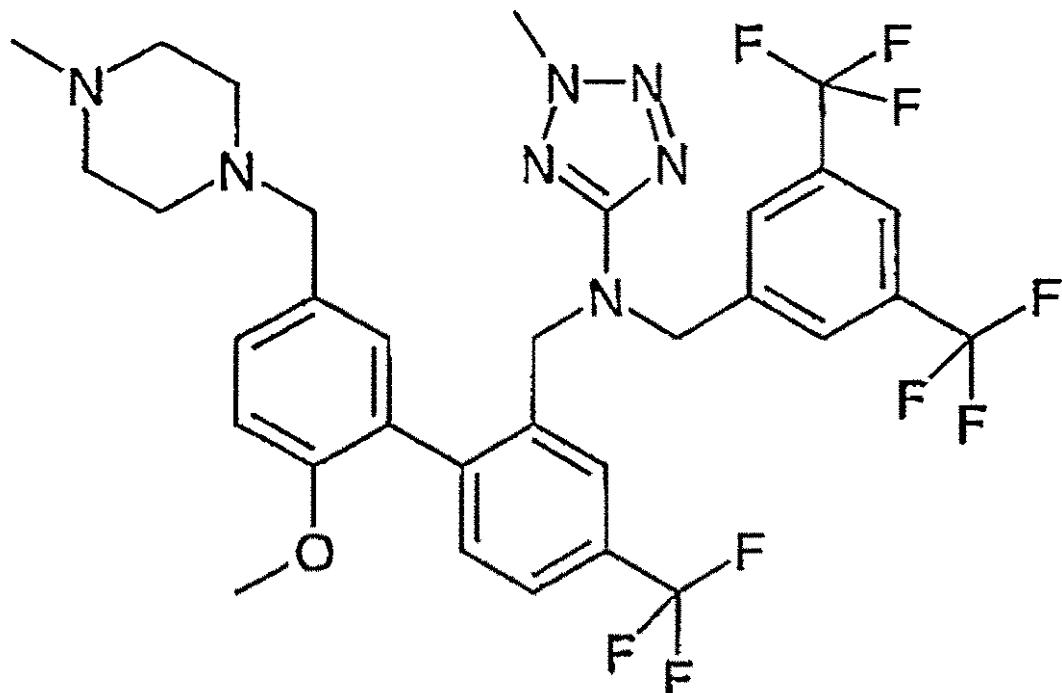
(実施例 58)

N - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - N - { [2 ' - メトキシ - 5 ' - 4 [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] - 4 - トリフルオロメチル) ピフェニル - 2 - イル] メチル } - 2 - メチル - 2 H テトラゾール - 5 - アミン

30

【0330】

【化40】



実施例 5 7 の生成物 (27 mg、44 umol) の塩化メチレン (1 ml) 溶液に、4 - メチルピペラジン (5.3 u1、48 umol) を加えた後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (19 mg、90 umol) を加えた。得られる混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を 2 M NaOH と塩化メチレンとに分配した。有機層を濃縮し、残渣を Shimadzu HPLC で精製して表題化合物を得た。MS (ES⁺) 計算値 : 701.64、実測値 : 702.00 (M + 1) 保持時間 1.90。

【0331】

以下の表 5 で一覧にした化合物は、市販品として入手でき、当業者によく知られた調製法を使用して調製され、または上述の経路と同様にして調製される適切な出発材料を使用し、実施例 5 8 の合成について上で述べたのと類似の手順を使用して調製した。

【0332】

30

【表13】

表5

実施例番号	化合物名	化合物構造	MS 計算値	MS 実測値 (M+1)	保持時間 (分)
59	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{[5ジメチルアミノ)メチル}-2'-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]メチル}-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		646.56	646.90	1.80
60	N-{[2'-{[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル](2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ]メチル}-6-メトキシ-4'(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル]メチル}-Nメチルグリシン酸メチル		704.60	704.90	2.00

10

20

30

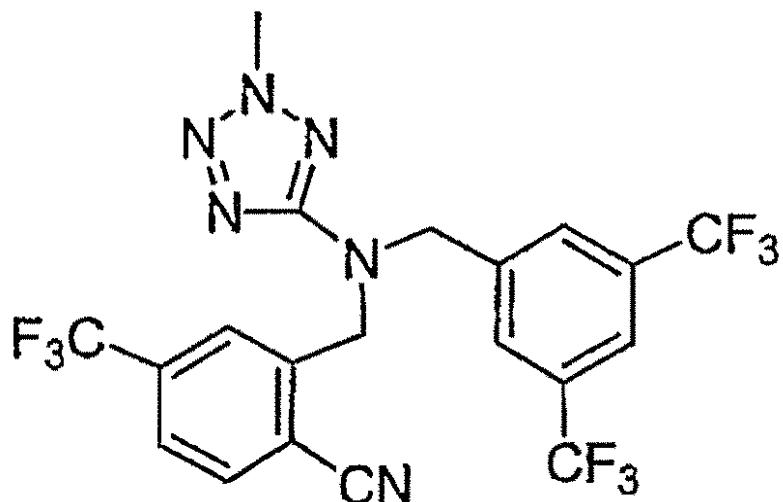
40

【0333】

調製例 18 : 2 - { [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - アミノ] - メチル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル

【0334】

【化41】



(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - (2 - プロモ - 5 - トリフルオロメチル - ベンジル) - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - アミン (4 . 0 g 、 7 . 1 1 ミリモル) の DMF (0 . 5 mL) 溶液に、シアノ化銅 (I) (0 . 7 6 g 、 8 . 5 4 ミリモル) を加えた。混合物を 170 °C で 12 時間加熱した。反応液を室温に冷却し、塩化アンモニウムで失活させた。酢酸エチルを加えた。有機層を硫酸マグネシウム

50

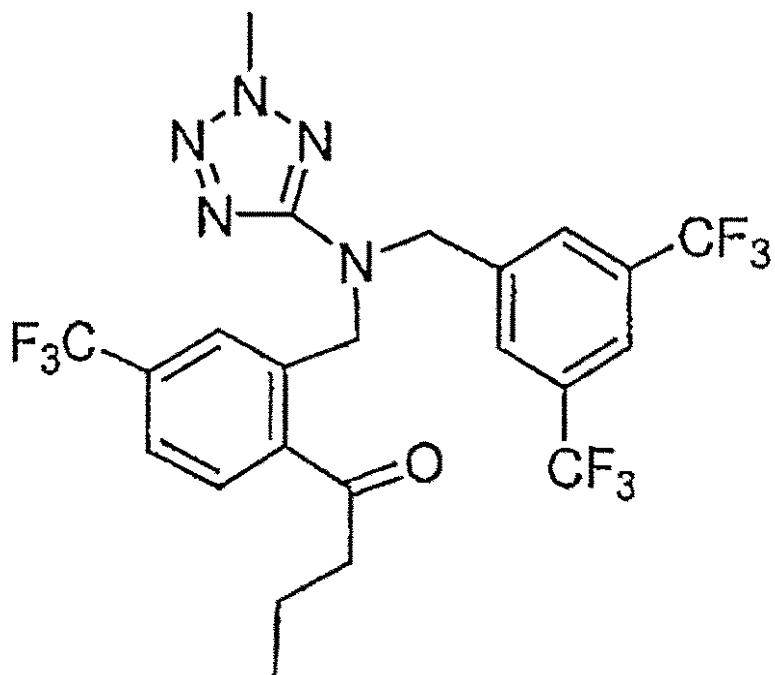
ムで濾過し、蒸発にかけた。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(3.2g)を得た。¹H NMR(300MHz、クロロホルム-D) δ 4.2(s, 3H) 4.9(s, 2H) 4.95(s, 2H) 7.6(d, 1H) 7.65(s, 2H) 7.70(s, 1H) 7.75(s, 1H)。MS(ES+)計算値: 508.1、実測値: 509.1(M+1)。

【0335】

調製例19: 1-(2-{[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ブタン-1-オン

【0336】

【化42】



10

20

30

2-{[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-4-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル(1.0g、1.96ミリモル)のトルエン(18mL)溶液に、n-プロピルMgBr(ジエチルエーテル中2.0M、2.16mL、4.33ミリモル)を加えた。混合物を電子レンジ(microwave)に入れて60度0.5時間加熱した。反応液を1N塩酸で失活させ、0.5時間攪拌した。酢酸エチルを加えた。有機層を硫酸マグネシウムで濾過し、蒸発にかけて油状物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(0.79g)を得た。¹H NMR(300MHz、クロロホルム-D) δ ppm 0.95(t, 3H)、1.70(m, 2H) 2.85(t, 2H) 4.2(s, 3H) 4.9(s, 2H) 4.95(s, 2H) 7.59(s, 1H) 7.60(d, 1H) 7.70(s, 2H) 7.75(s, 1H)。MS(ES+)計算値: 553.4、実測値: 554(M+1)。

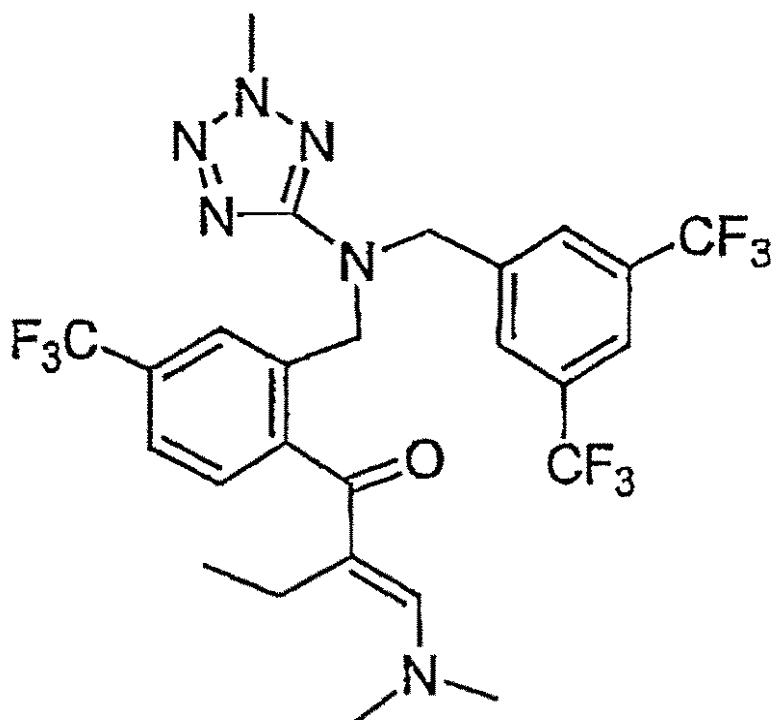
40

【0337】

調製例20: 1-(2-{[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-4-トリフルオロメチル-フェニル)-3-ジメチルアミノ-2-エチル-プロパ-2-エン-1-オン

【0338】

【化43】



10

20

30

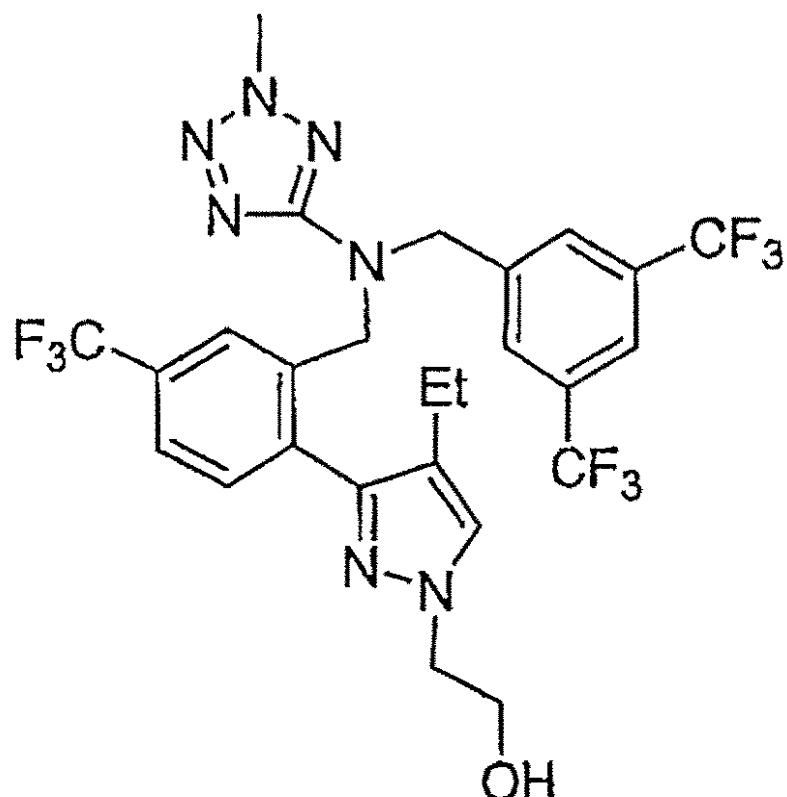
ジメチルホルムアミド - ジメチルアセタール (5 mL) を 1 - (2 - { [(3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - アミノ] - メチル} - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ブタン - 1 - オン (0.50 g、0.903 ミリモル) に加えた。混合物を 110 °C で 12 時間加熱した。反応液を室温にし、真空中で濃縮して油状物を得、それをそれ以上精製せずに使用した (0.62 g)。¹H NMR (300 MHz、クロロホルム - D) ppm 0.95 (t, 3 H) 2.2 (s, 6 H) 2.60 (m, 2 H) 4.2 (s, 3 H) 4.9 (s, 2 H) 4.95 (s, 2 H) 7.25 (s, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.75 (s, 2 H) 8.00 (d, 1 H)；MS (ES+) 計算値：608.1 実測値：609 (M+1)。

【0339】

調製例 21 : 2 - [3 - (2 - { [(3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - アミノ] - メチル} - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - エチル - ピラゾール - 1 - イル] - エタノール

【0340】

【化44】



10

20

30

40

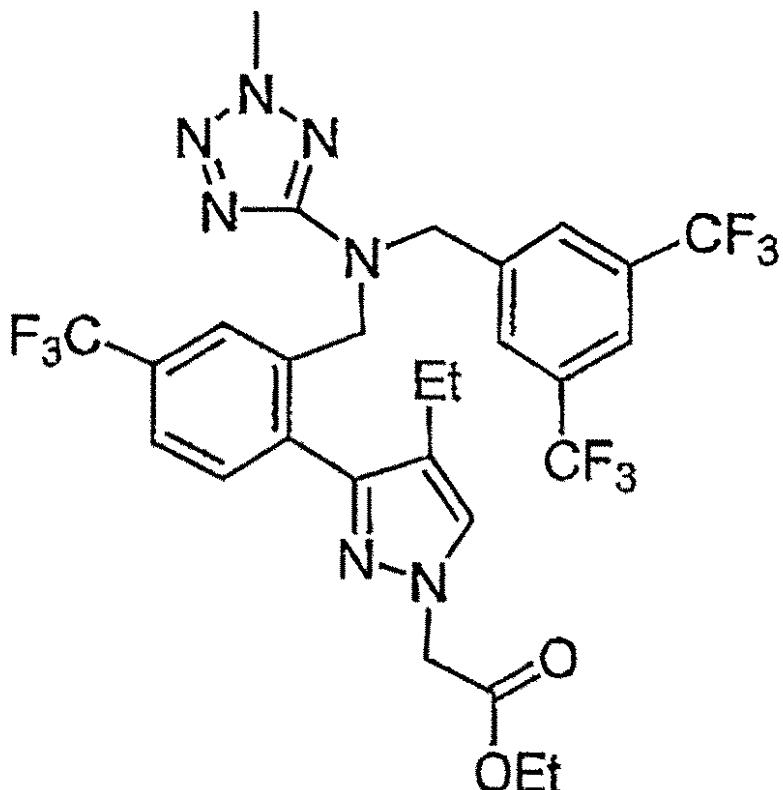
1 - (2 - { [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - アミノ] - メチル } - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 3 - ジメチルアミノ - 2 - エチル - プロパ - 2 - エン - 1 - オン (0 . 62 g , 1 . 03 ミリモル) のエタノール (5 mL) 溶液に、 2 - ヒドロキシエチルヒドラジン (0 . 12 g , 1 . 54 ミリモル) を加えた。混合物を 95 °C で 3 . 5 時間加熱した。反応液を室温にし、真空中で濃縮して未精製の油状物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (0 . 19 g) を得た。¹H NMR (300 MHz , クロロホルム - D) ppm 1 . 02 (t , 3 H) , 2 . 3 (m , 2 H) 4 . 0 (m , 2 H) 4 . 2 (s , 3 H) 4 . 25 (m , 2 H) 4 . 6 (s , 3 H) 4 . 95 (s , 2 H) 7 . 30 (s , 1 H) 7 . 45 (s , 1 H) 7 . 55 (s , 1 H) 7 . 59 (s , 1 H) 7 . 79 (s , 1 H) ; MS (ESI +) 計算値 : 621 . 1 実測値 : 622 (M + 1) 。

【0341】

調製例 22 : { 3 - [2 - { [[3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) アミノ] メチル } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - エチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } 酢酸エチル

【0342】

【化45】



10

20

30

N - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 - メチル - N - [2 - (4 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 H - テトラゾール - 5 - アミン (0 . 0 2 5 g 、 0 . 0 4 ミリモル) を 0 . 5 mL の DMF に溶かした溶液に、水素化ナトリウム (0 . 0 0 8 g 、 0 . 2 1 ミリモル) を加え、混合物を室温で 1 5 分間攪拌した。混合物を 6 5 ℃ で 0 . 5 時間加熱し、次いで室温に冷却した。プロモ酢酸エチル (0 . 0 3 6 g 、 0 . 2 1 ミリモル) および反応液を 1 2 時間かけて 6 5 ℃ に加熱した。反応を水で失活させた。酢酸エチルを加えた。有機層を硫酸マグネシウムで濾過し、蒸発にかけて油状物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (0 . 0 2 8 g) を得た。

¹ H NMR (3 0 0 MHz 、 クロロホルム - D) ppm 1 . 0 2 (t , 3 H) 、 1 . 2 0 (t , 3 H) 2 . 4 (m , 2 H) 4 . 2 (s , 3 H) 4 . 2 5 (m , 2 H) 4 . 6 (s , 2 H) 4 . 8 5 (s , 2 H) 4 . 9 5 (s , 2 H) 7 . 3 0 (s , 1 H) 7 . 4 5 (d , 1 H) 7 . 6 0 (d , 1 H) 7 . 5 9 (s , 2 H) 7 . 7 5 (d , 2 H) ; MS (ESI) 計算値 6 6 3 . 1 : 実測値 : 6 6 4 . 4 (M + 1) 。

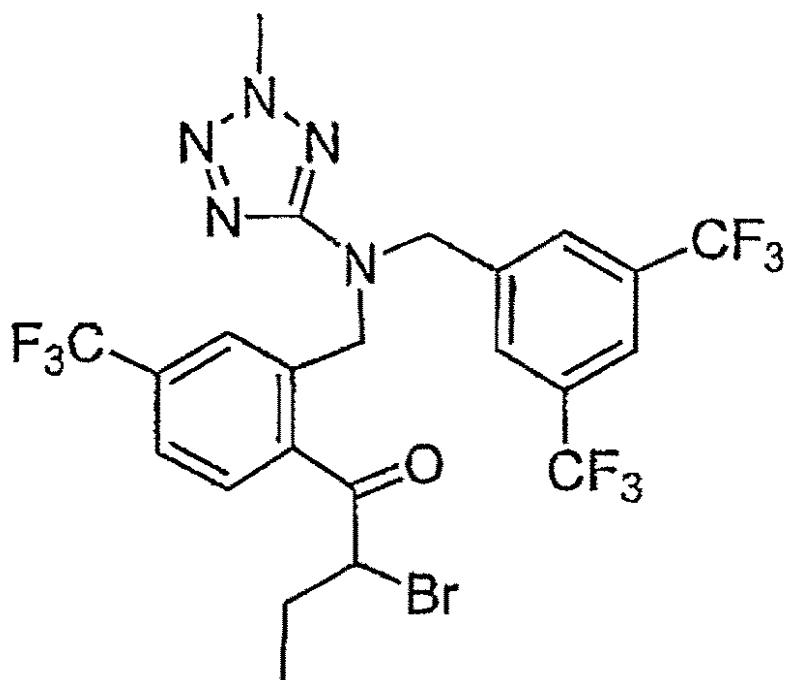
【0343】

調製例 2 3 : 1 - (2 - { [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - アミノ] - メチル } - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - プロモ - ブタン - 1 - オン

【0344】

40

【化46】



10

20

30

1 - (2 - { [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - アミノ] - メチル } - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ブタン - 1 - オン (1 . 0 8 g 、 1 . 9 5 ミリモル) を 1 2 mL のクロロホルムに溶かした溶液を、 CuBr₂ (0 . 8 8 g 、 3 . 9 0 ミリモル) を 2 0 mL の酢酸エチルに溶かした還流溶液に加えた。混合物を 2 時間還流させ、次いで室温に冷却した。反応混合物を Celite[®] で濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、 1 . 2 3 g の表題化合物を得た。

¹H NMR (3 0 0 MHz 、 クロロホルム - D) ppm 1 . 0 3 (t , 3 H) 、 2 . 2 (m , 2 H) 4 . 2 (s , 3 H) 4 . 8 5 (m , 5 H) 7 . 4 5 (s , 1 H) 7 . 5 (d , 1 H) 7 . 6 5 (d , 2 H) 7 . 7 (s , 2 H) 。 MS (E S +) 計算値実測値 : (M + 1) 。

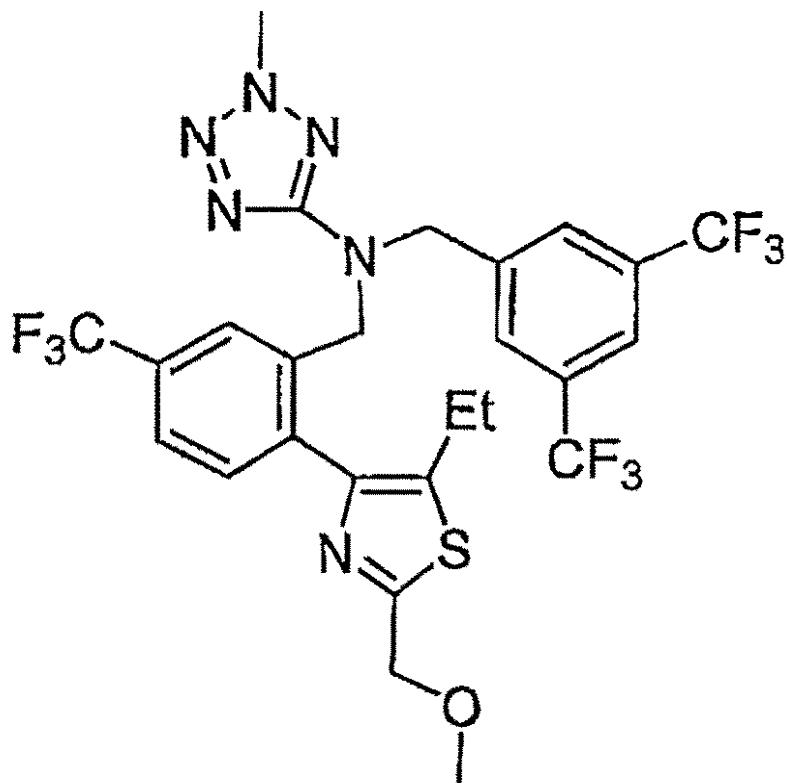
【0345】

(実施例61)

N - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - N - [2 - [5 - エチル - 2 - (メトキシメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - アミン

【0346】

【化47】



10

20

1 - (2 - { [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - アミノ] - メチル } - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - プロモ - ブタン - 1 - オン (15 . 1 mg 、 0 . 023 ミリモル) および 2 - メトキシ - チオアセタミド (3 . 76 mg 、 0 . 035 ミリモル) を 0 . 05 mL のエタノールに溶解させた。反応混合物を 12 時間かけて 90 °C に加熱した。反応液を濃縮し、分取 TLC で精製して表題化合物を得た。

¹ H NMR (300 MHz 、 クロロホルム - D) ppm 1 . 1 (t , 3 H) 、 2 . 6 (q , 2 H) 3 . 4 (s , 3 H) 4 . 1 (s , 3 H) 4 . 5 (s , 2 H) 4 . 6 (s , 2 H) 4 . 7 (s , 2 H) 7 . 30 (d , 1 H) 7 . 5 (m , 4 H) 7 . 70 (s , 1 H)
MS (ES+) 計算値 638 . 5 実測値 : 639 . 3 (M + 1) 。

30

【0347】

以下の表 6 で一覧にした化合物は、市販品として入手でき、当業者によく知られた調製法を使用して調製され、または上述の経路と同様にして調製される適切な出発材料を使用し、実施例 61 の合成について上で述べたのと類似の手順を使用して調製した。

【0348】

【表14-1】

表6

実施例	化合物名	化合物構造	MS 計算値 (ES+)	MS 実測値
62	2-[2'-{[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル](2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ]メチル}-6-メチル-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル]プロパン-2-オール		631.5	614.1 (M-17)
63	(R,S)2-[2'-{[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル](2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ]メチル}-6-メチル-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル]ブタン-2-オール		645.5	628.2 (M-17)
64	(R,S)2-[2'-{[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル](2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ]メチル}-6-メチル-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル]-3-メチルブタン-2-オール		659.5	642.2 (M-17)
65	(R,S)2-[2'-{[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル](2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ]メチル}-6-メチル-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル]ペンタタン-2-オール		659.5	642.2 (M-17)

10

20

30

40

【0349】

【表14-2】

実施例	化合物名	化合物構造	MS 計算値 (ES+)	MS 実測値
66	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-N-[2-(1H-ピラゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-テトラゾール-5-アミン		549.0	550.0 (M-17)
67	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-(1-t-ブチル-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		619.3	620.3 (M-17)
68	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-(1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		591.3	592.3 (M-17)
69	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-N-[2-(4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-テトラゾール-5-アミン		563.1	564 (M-17)
70	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-N-[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-テトラゾール-5-アミン		563	564.1 (M-17)

【0350】

【表 14 - 3】

実施例	化合物名	化合物構造	MS 計算値 (ES+)	MS 実測値
71	2-{3-[2-{{{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル](2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ]メチル}-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル}エタノール		607.1	608.3 (M-17)
72	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		577	578.1 (M-17)
73	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-(4-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		591	592.3 (M-17)
74	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-(4-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		605.3	606.3 (M-17)
75	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-N-[2-(4-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-テトラゾール-5-アミン		639.0	640.2 (M+1)

10

20

30

40

【0351】

【表14-4】

実施例	化合物名	化合物構造	MS 計算値 (ES+)	MS 実測値
76	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-(1,4-ジエチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		605.0	606.3 (M+1)
77	2-{3-[2-{{{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル](2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ]メチル}-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-エチル-1H-ピラゾール-1-イル}エタノール		621.0	622.2 (M+1)
78	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-{1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-エチル-1H-ピラゾール-3-イル}-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		649.3	650.3 (M+1)
79	{3-[2-{{{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル](2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ]メチル}-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-エチル-1H-ピラゾール-1-イル}酢酸エチル		663.3	664.3 (M+1)
80	3-{3-[2-{{{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル](2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ]メチル}-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-エチル-1H-ピラゾール-1-イル}プロパン酸メチル		663.4	664.4 (M+1)

10

20

30

40

【0352】

【表14-5】

実施例	化合物名	化合物構造	MS 計算値 (ES+)	MS 実測値
81	{3-[2-{{{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル](2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ]メチル}-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-エチル-1H-ピラゾール-1-イル}酢酸		633.3	634.3 (M+1)
82	3-{3-[2-{{{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル](2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ]メチル}-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-エチル-1H-ピラゾール-1-イル}プロパン酸		649.2	650.2 (M+1)
83	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-[4-エチル-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		635.4	636.4 (M+1)
84	3-{3-[2-{{{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル](2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ]メチル}-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-エチル-1H-ピラゾール-1-イル}プロパンアミド		648.3	649.3 (M+1)
85	2-{3-[2-{{{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル](2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ]メチル}-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-エチル-1H-ピラゾール-1-イル}セトアミド		634.2	636.4 (M+1)

【表 14 - 6】

実施例	化合物名	化合物構造	MS 計算値 (ES+)	MS 実測値
86	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-[4-エチル-1-(2-モルホリン-4-イルエチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		690.2	691.2 (M+1)
87	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-N-[2-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2H-テトラゾール-5-アミン		563.0	564.0 (M+1)
88	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		577.0	578.0 (M+1)
89	[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル][2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]カルバミン酸メチル		553.4	554.0 (M+1)

10

20

30

40

【0354】

【表 14 - 7】

実施例	化合物名	化合物構造	MS 計算値 (ES+)	MS 実測値
90	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		559.4	600.1 (M+1)
91	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-(3-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		627.5	628.1 (M+1)
92	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-(2-シクロヘキサ-5-エチル-1,3-チアゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		662.6	663.3 (M+1)
93	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-[5-エチル-2-(メトキシメチル)-1,3-チアゾール-4-イル]-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		638.5	639.3 (M+1)

【0355】

【表14-8】

実施例	化合物名	化合物構造	MS 計算値 (ES+)	MS 実測値
94	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-[5-エチル-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,3-チアゾール-4-イル]-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		676.5	677.2 (M+1)
95	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-[5-エチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		678.6	679.3 (M+1)
96	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-[2-(シクロプロピルメチル)-5-エチル-1,3-チアゾール-4-イル]-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		648.6	649.3 (M+1)
97	4-[2-[[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル](2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ]メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-エチルピリミジン-2-カルボニトリル		614.5	615.7 (M+1)

【表14-9】

実施例	化合物名	化合物構造	MS 計算値 (ES+)	MS 実測値
98	4-[2-{{{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル](2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ]メチル}-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-エチルピリミジン-2-カルボン酸		633.4	634.4 (M+1)
99	4-[2-{{{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル](2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ]メチル}-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-エチル-1,3-チアゾール-2-カルボン酸エチル		666.5	667.2 (M+1)
100	{(4-[2-{{{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル](2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ]メチル}-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-エチルピリミジン-2-イル}オキシ)酢酸エチル		691.5	692.2 (M+1)
101	3-{4-[2-{{{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル](2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ]メチル}-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-エチル-1,3-チアゾール-2-イル}プロパン酸メチル		680.5	681.2 (M+1)

【表14-10】

実施例	化合物名	化合物構造	MS 計算値 (ES+)	MS 実測値
102	4-[2-{{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル](2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ]メチル}-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-エチル-1,3-チアゾール-2-カルボン酸		638.5	639.1 (M+1)
103	3-{4-[2-{{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル](2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ]メチル}-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-エチル-1,3-チアゾール-2-イル}プロパン酸		666.5	667.4 (M+1)
104	{4-[2-{{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル](2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ]メチル}-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-エチルピリミジン-2-イル}酢酸		647.5	648.2 (M+1)
105	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-[5-エチル-2-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		688.1	689.4 (M+1)

【表14-11】

実施例	化合物名	化合物構造	MS 計算値 (ES+)	MS 実測値
106	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-{5-エチル-2-[2-(1H-ピロール-1-イル)エチル]-1,3-チアゾール-4-イル}-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		687.1	688.5 (M+1)
107	5-{4-[2-{{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル](2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ}メチル}-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-エチル-1,3-チアゾール-2-イル}ペニタン酸エチル		722.2	723.4 (M+1)
108	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-{5-エチル-2-(2,3,5,6-テトラメチルフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル}-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		726.2	727.5 (M+1)

【0359】

【表14-12】

実施例	化合物名	化合物構造	MS 計算値 (ES+)	MS 実測値
109	N-({4-[2-{{{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル](2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ]メチル}-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-エチル-1,3-チアゾール-2-イル}メチル)アセトアミド		665.1	666.4 (M+1)
110	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-(5-エチル-2-ピリジン-3-イル-1,3-チアゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		671.1	672.4 (M+1)
111	N-({4-[2-{{{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル](2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ]メチル}-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-エチル-1,3-チアゾール-2-イル}メチル)メタンスルホンアミド		701.1	702.3 (M+1)

10

20

30

40

【0360】

【表14-13】

実施例	化合物名	化合物構造	MS 計算値 (ES+)	MS 実測値
112	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-[2-(3,5-ジメチルピリジン-2-イル)-5-エチル-1,3-チアゾール-4-イル]-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		699.1	700.4 (M+1)
113	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-{5-エチル-2-[2-(1H-ピラゾール-1-イル)メチル]-1,3-チアゾール-4-イル}-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		688.1	689.4 (M+1)
114	2-{4-[2-{{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル](2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ}メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}-5-エチル-1,3-チアゾール-2-イル}イソニコチノニトリル		696.1	697.4 (M+1)

【0361】

【表 14 - 14】

実施例	化合物名	化合物構造	MS 計算値 (ES+)	MS 実測値
115	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-[5-エチル-2-(2-フェニルエチル)-1,3-チアゾール-4-イル]-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		698.1	699.4 (M+1)
116	N-{[4-[2-{{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル](2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ]メチル}-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-エチル-1,3-チアゾール-2-イル}メチル)ベンズアミド		727.1	728.5 (M+1)
117	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-(2-ブチル-5-エチル-1,3-チアゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		650.1	651.4 (M+1)
118	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-エチル-1,3-チアゾール-4-イル]-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		706.1	707.4 (M+1)

【表 14 - 15】

実施例	化合物名	化合物構造	MS 計算値 (ES+)	MS 実測値
119	4-{2-{{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル](2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ]メチル}-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-エチル-1,3-チアゾール-2-イル}安息香酸メチル		728.1	729.4 (M+1)
120	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-(5-エチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		670.1	671.4 (M+1)
121	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-{{5-エチル-2-[(5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-1,3-チアゾール-4-イル}-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		688.1	689.4 (M+1)

【0363】

【表14-16】

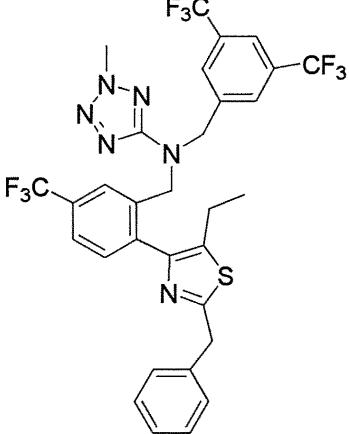
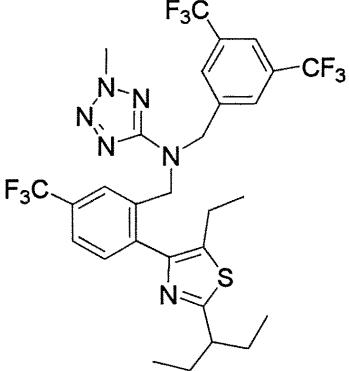
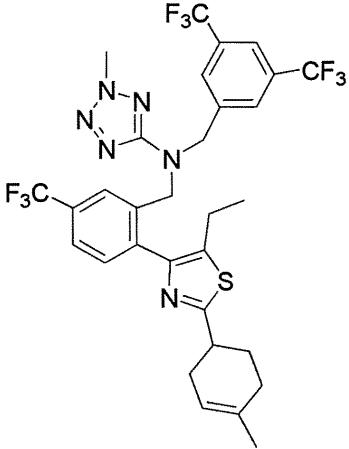
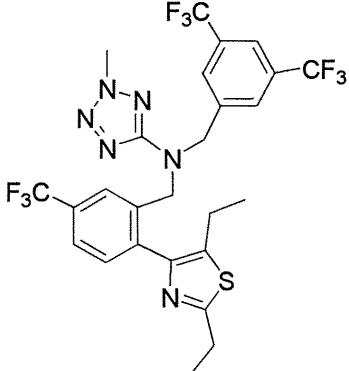
実施例	化合物名	化合物構造	MS 計算値 (ES+)	MS 実測値
122	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-[5-エチル-2-(3-ニトロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		715.1	716.4 (M+1)
123	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-[2-(2,2-ジメチルプロピル)-5-エチル-1,3-チアゾール-4-イル]-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		664.2	665.4 (M+1)
124	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-[2-(2,2-ジメチルプロピル)-5-エチル-1,3-チアゾール-4-イル]-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		650.1	651.4 (M+1)
125	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-(5-エチル-2-イソプロピル-1,3-チアゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		636.1	637.4 (M+1)

【表 14 - 17】

実施例	化合物名	化合物構造	MS 計算値 (ES+)	MS 実測値
126	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-(2-シクロプロピル-5-エチル-1,3-チアゾール-4-イル)-5-(トリフルオロオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		634.1	635.3 (M+1)
127	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-(5-エチル-2-プロピル-1,3-チアゾール-4-イル)-5-(トリフルオロオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		636.1	637.4 (M+1)
128	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-[5-エチル-2-(3-フェニルプロピル)-1,3-チアゾール-4-イル]-5-(トリフルオロオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		712.2	713.4 (M+1)

【0365】

【表 14 - 18】

実施例	化合物名	化合物構造	MS 計算値 (ES+)	MS 実測値
129	N-[2-(2-ベンジル-5-エチル-1,3-チアゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		684.1	685.4 (M+1)
130	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-[5-エチル-2-(1-エチルプロピル)-1,3-チアゾール-4-イル]-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		664.2	665.4 (M+1)
131	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-[5-エチル-2-(4-メチルシクロヘキサ-3-エン-1-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		668.2	689.4 (M+1)
132	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-(2,5-ジエチル-1,3-チアゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		622.1	623.3 (M+1)

【表14-19】

実施例	化合物名	化合物構造	MS 計算値 (ES+)	MS 実測値
133	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-(5-エチル-2-イソブチル-1,3-チアゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		650.1	651.4 (M+1)
134	4-[2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル}(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ]メチル}-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-エチル-1,3-チアゾール-2-カルボン酸メチル		652.1	653.3 (M+1)
135	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-[2-(1,1-ジメチルプロピル)-5-エチル-1,3-チアゾール-4-イル]-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		664.2	665.4 (M+1)
136	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-(2-シクロヘキシル-5-エチル-1,3-チアゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		676.2	677.4 (M+1)

【表 14 - 20】

実施例	化合物名	化合物構造	MS 計算値 (ES+)	MS 実測値
137	7-[2-{{{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル](2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ}メチル}-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリル		653.5	654.4 (M+1)
138	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-[5-エチル-2-(メトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-イル]-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		621.5	623.4 (M+1)
139	7-[2-{{{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル](2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ}メチル}-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-カルボン酸メチル		687.5	688.4 (M+1)
140	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-(3-エチル-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		641.5	642.5 (M+1)

【表14-21】

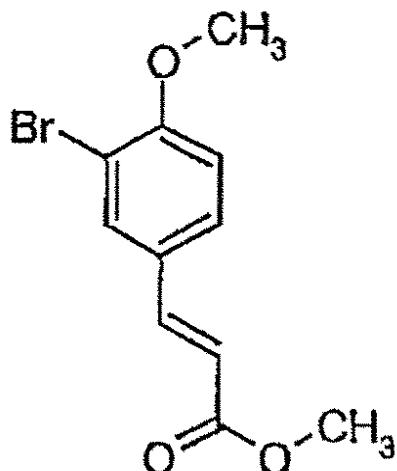
実施例	化合物名	化合物構造	MS 計算値 (ES+)	MS 実測値
141	7-[2-{{{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル}(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ]メチル}-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド		671.5	672.3 (M+1)
142	N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-(5-エチル-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン		591.4	592.4 (M+1)
143	({4-[2-{{{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル}(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ]メチル}-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-エチルピリミジン-2-イル}オキシ)酢酸		663	664.2 (M+1)

【0369】

調製例24：3-(3-ブロモ-4-メトキシ-フェニル)-アクリル酸メチルエステル
40

【0370】

【化48】



10

20 % メタノール中 (2E) - 3 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) アクリル酸 (1.6 g、6.22ミリモル) のトルエン (30 mL) 溶液に、2.0 M のエチルエーテル中トリメチルシリルジアゾメタン (6 mL、12.4ミリモル) を加えた。得られる黄色の溶液を、反応液が無色になるまで氷酢酸で失活させた。溶媒を蒸発させて、表題化合物を黄褐色の固体 (1.75 g) として得た。

20

¹H NMR (300 MHz、クロロホルム-D) ppm 7.73 (d, J = 2.3 Hz, 1 H) 7.57 (d, J = 16 Hz, 1 H) 7.43 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1 H) 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 1 H) 6.31 (d, J = 16 Hz, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) MS : 計算値 : 271.11、実測値 : (GC) 270 (M, ⁷⁹Br 同位体)。

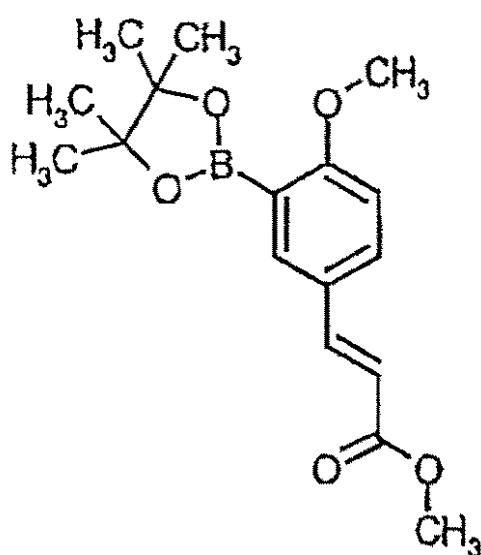
【0371】

調製例 25 : 3 - [4 - メトキシ - 3 - (4,4,5,5 - テトラメチル - [1,3,2]ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - アクリル酸メチルエステル

30

【0372】

【化49】



40

3 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシ - フェニル) - アクリル酸メチルエステル (869 mg、3.2ミリモル) を装入したフラスコに、1,4 - ジオキサン (16 mL) を加えた

50

後、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(1.22g、4.8ミリモル)、酢酸カリウム(KOAc)(471mg、4.8ミリモル)、およびトリシクロヘキシリホスフィン(PCy₃)(180mg、0.64ミリモル)を加えた。空気を窒素(N₂)でバージし、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(147mg、0.16ミリモル)を加えた。混合物を80℃で終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテルで希釈し、セライトおよびシリカゲルのパッドで濾過した。母液を水で3回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)(15~35%のヘキサン中酢酸エチルを溶離液とする)によって精製して、表題化合物を褐色がかった固体(620mg)として得た。

10

¹H NMR(300MHz、クロロホルム-D) ppm 7.86(d, J=2.5Hz, 1H) 7.65(d, J=16Hz, 1H) 7.55(dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H) 6.85(d, J=8.7Hz, 1H)、6.34(d, J=16Hz, 1H) 3.85(s, 3H) 3.77(s, 3H) 1.35(s, 12H)。MS: 計算値: 318.17、実測値: (GC) 318(M)。

【0373】

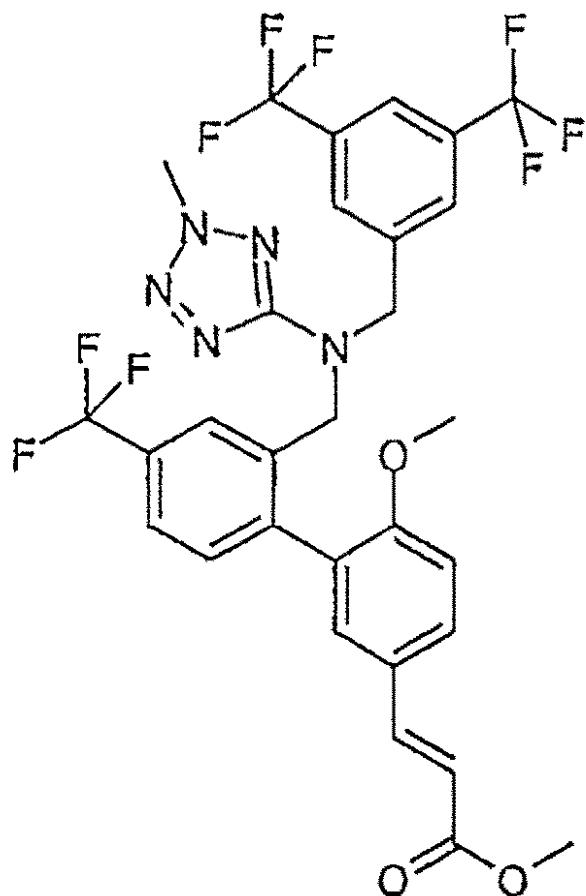
(実施例144)

3-(2'-{[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-6-メトキシ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-3-イル)-アクリル酸メチルエステル

20

【0374】

【化50】



30

N-(2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-N-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-2H-テトラゾール-5-アミン(147

40

50

m g、0.261ミリモル)のジメチルホルムアミド(1mL)溶液に、3-[4-メトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-アクリル酸メチルエステル(100mg、0.314ミリモル)を加えた後、リン酸カリウム(205mg、0.965ミリモル)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(15mg、0.013ミリモル)を加えた。得られる混合物を110°で16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、1:1のジエチルエーテル/酢酸エチルで希釈した。反応混合物をセライト/シリカゲルのパッドで濾過し、ジエチルエーテルですすいだ。母液を水とエチルエーテルとに3回分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)(20~40%の酢酸エチル/ヘキサンを溶離液とする)によって精製して、表題化合物(145mg)を得た。

10

20

30

40

¹H NMR(300MHz、クロロホルム-D) ppm 7.70(s, 1H) 7.60(d, J=16Hz, 1H) 7.58(dd, J=8.1, 1.3Hz, 1H) 7.50(m, 1H) 7.49(m, 1H) 7.48(s, 2H) 7.31(d, J=7.9Hz, 1H) 7.23(d, J=2.3Hz, 1H)、6.89(d, J=8.5, 1H) 6.29(d, J=16Hz, 1H) 4.69(d, J=16Hz, 1H) 4.56(d, J=16Hz, 1H) 4.50(d, J=16.0Hz, 1H) 4.45(d, J=16Hz, 1H) 4.12(s, 3H) 3.80(s, 3H) 3.75(s, 3H)。MS(ES⁺)計算値: 673.53、実測値: 674.0(M+1)。

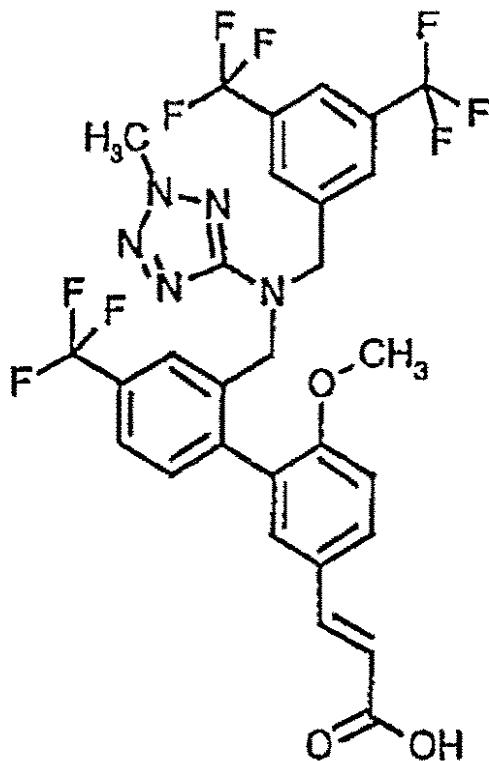
【0375】

(実施例145)

3-(2'-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ)-メチル}-6-メトキシ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-3-イル)-アクリル酸

【0376】

【化51】



3-(2'-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ)-メチル}-6-メトキシ-4'-トリフル

50

オロメチル - ビフェニル - 3 - イル) - アクリル酸メチルエステル (145 mg、0.215ミリモル) のテトラヒドロフラン (1.5 mL) 溶液に、1N水酸化ナトリウム溶液 (0.43 mL) を加えた。メタノール (0.5 mL) および1N水酸化ナトリウム (0.5 mL) を加え、反応混合物を2日間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、残渣をエチルエーテル / 酢酸エチルと水とに分配した。有機層を2N塩酸および水で2回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をエーテル / ヘキサンから結晶化して、表題化合物を白色固体 (121 mg) として得る。

¹H NMR (300 MHz、クロロホルム-D) ppm 7.71 (s, 1H) 7.68 (d, J = 16 Hz, 1H) 7.58 (m, 1H) 7.51 (m, 1H) 7.50 (s, 1H) 7.48 (s, 2H) 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H) 7.25 (m, 1H) 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H) 6.29 (d, J = 16 Hz, 1H) 4.68 (d, J = 15.6 Hz, 1H) 4.57 (d, J = 15.4 Hz, 1H) 4.50 (d, J = 15.6 Hz, 1H) 4.45 (d, J = 15.4 Hz, 1H) 4.12 (s, 3H) 3.76 (s, 3H) MS (ES⁺) 計算値：659.5、実測値：660.1 (M+1)。

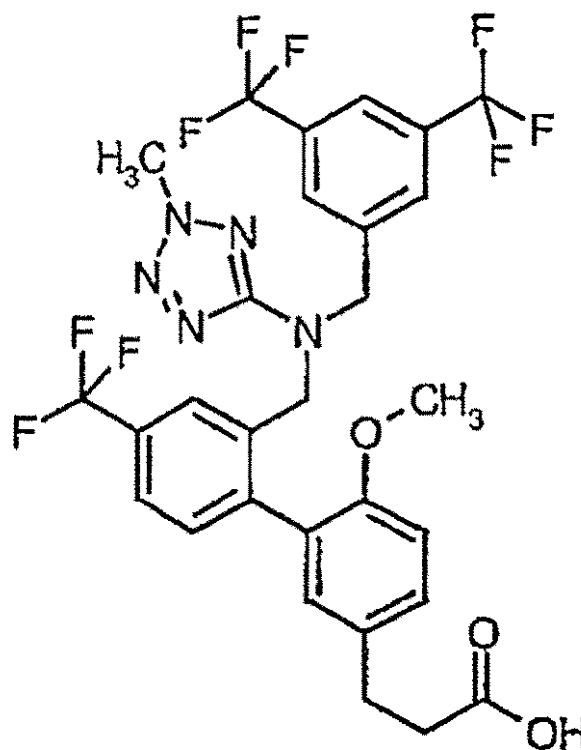
【0377】

(実施例146)

3 - (2' - { [(3,5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - アミノ] - メチル} - 6 - メトキシ - 4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 3 - イル) - プロパン酸

【0378】

【化52】



3 - (2' - { [(3,5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - アミノ] - メチル} - 6 - メトキシ - 4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 3 - イル) - アクリル酸 (17 mg、0.025ミリモル) のエタノール (10 mL) 溶液に、10%パラジウム担持木炭 (8 mg) を加えた。得られる混合物を、40 psiの水素 (H₂) 存在下、Parr製水素化装置 (hydrogenator) で4時間振盪した。反応混合物をセライトで濾過し、メタノールですすいだ

10

20

30

40

50

。濃縮した後、残渣をフラッショクロマトグラフィー(シリカゲル)(40~70%のヘキサン中酢酸エチルを溶離液とする)によって精製して、表題化合物(3.3mg)を得た。

¹H NMR(300MHz、クロロホルム-D) ppm 7.69(s, 1H) 7.54(d, J=7.9Hz, 1H) 7.49(s, 1H) 7.47(s, 2H) 7.30(d, J=7.9Hz, 1H) 7.17(dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H) 6.92(d, J=2.3Hz, 1H) 6.83(d, J=8.5Hz, 1H) 4.58(s, 2H) 4.50(d, J=16.2Hz, 1H) 4.41(d, J=16.2Hz, 1H) 4.14(s, 3H) 3.68(s, 3H) 2.89(m, 2H) 2.61(m, 2H)。MS(ES⁻) 計算値: 661.52, 実測値: 660.1(M-1)。

10

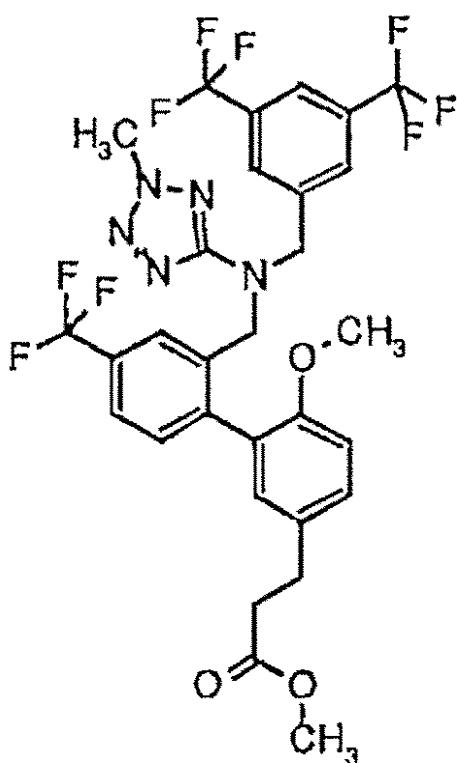
【0379】

(実施例147)

3-(2'-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-6-メトキシ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-3-イル)-プロパン酸メチルエステル

【0380】

【化53】



20

30

表題化合物は、3-(2'-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-6-メトキシ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-3-イル)-プロパン酸から、トリメチルシリルジアゾメタンを使用し、3-(3-ブロモ-4-メトキシ-フェニル)-アクリル酸メチルエステルの合成について上で述べたのと同様の方法を用いて調製した。粗生成物をフラッショクロマトグラフィー(シリカゲル)(10~20%のヘキサン中酢酸エチルを溶離液とする)によって精製して、表題化合物をゴム質として得た。

40

¹H NMR(300MHz、クロロホルム-D) ppm 7.69(s, 1H) 7.53(d, J=7.9Hz, 1H) 7.49(s, 1H) 7.47(s, 2H) 7.28(d, J=7.9Hz, 1H) 7.15(dd, J=8.4, 2.3Hz, 1H) 6.89(d, J=2.3Hz, 1H) 6.81(d, J=8.4Hz, 1H) 4.65(d, J= =

50

16 Hz, 1H) 4.53 (d, J = 16 Hz, 1H) 4.49 (d, J = 16 Hz, 1H) 4.43 (d, J = 16 Hz, 1H) 4.13 (s, 3H) 3.67 (s, 3H) 3.64 (s, 3H) 2.87 (m, 2H) 2.57 (m, 2H)。MS (ES⁺) 計算値：675.55、実測値：676.4 (M + 1)。

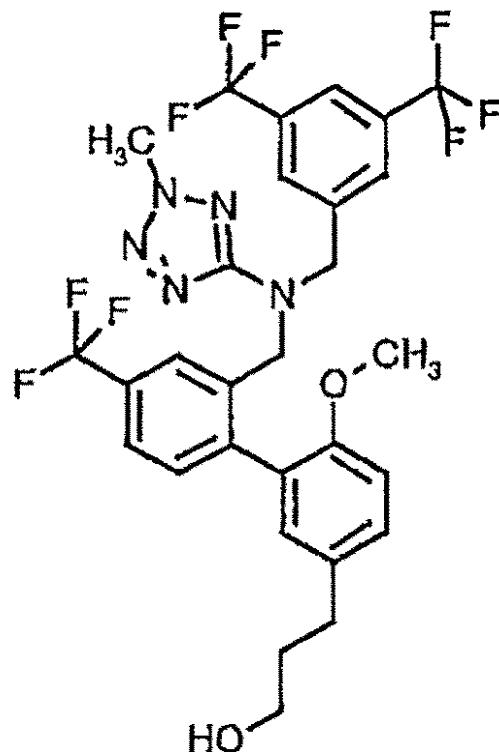
【0381】

(実施例148)

3-(2'-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-6-メトキシ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-3-イル)-プロパン-1-オール

【0382】

【化54】



10

20

30

40

3-(2'-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-6-メトキシ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-3-イル)-プロパン酸 (46 mg, 0.069ミリモル) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液に、窒素 (N₂) 中でボランジメチルスルフィド (1.3 μL, 0.139ミリモル) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し、次いで1N水酸化ナトリウムで失活させた。得られる混合物を30分間攪拌し、次いで2N塩酸で酸化した。混合物を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル) (30% ~ 55% のヘキサン中酢酸エチルを溶離液とする) によって精製して、表題化合物 (37 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz、クロロホルム-D) ppm 7.69 (s, 1H) 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H) 7.50 (s, 1H) 7.48 (s, 2H) 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H) 7.15 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H) 6.89 (d, J = 2.3 Hz, 1H) 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H) 4.66 (d, J = 15.8 Hz, 1H) 4.57 (d, J = 15.8 Hz, 1H) 4.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H) 4.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H) 4.14 (s, 3H) 3.65 (t, J = 6.4 Hz, 2H) 3.68 (s, 3H) 2.63 (m, 2H) 1.83 (m, 2H)

50

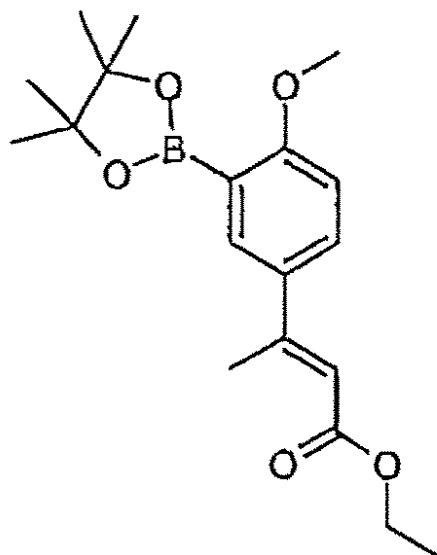
)。MS (ES⁺) 計算値: 647.54、実測値: 648.4 (M+1)。

【0383】

調製例26: 3-[4-メトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-ブタ-2-エン酸エチルエステル

【0384】

【化55】



10

20

30

(2E)-3-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)ブタ-2-エン酸エチル(172 mg、0.57ミリモル)を装入したフラスコに、1,4-ジオキサン(2.9 mL)を加えた後、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(190 mg、0.74ミリモル)、酢酸カリウム(KOAc)(85 mg、0.861ミリモル)、およびトリシクロヘキシリホスфин(PCy3)(27 mg、0.098ミリモル)を加えた。空気を窒素(N₂)でバージし、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(21 mg、0.023ミリモル)を加えた。混合物を80°で終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテルで希釈した。反応混合物をセライトおよびシリカゲルのパッドで濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)(10~30%のヘキサン中酢酸エチルを溶離液とする)によって精製して、表題化合物を黄色の固体(128 mg)として得た。

¹H NMR(300 MHz、クロロホルム-D) ppm 7.81(d, J = 2.6 Hz, 1 H) 7.53(dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1 H) 6.84(d, J = 8.7 Hz, 1 H)、6.12(q, J = 1.2 Hz, 1 H) 4.2(q, J = 7.1 Hz, 2 H) 3.85(s, 3 H) 2.56(d, J = 1.2 Hz, 3 H) 1.35(s, 12 H) 1.31(t, J = 7.1 Hz, 3 H)。

MS (ES⁺) 計算値: 346.23、実測値: 347.0 (M+1)。

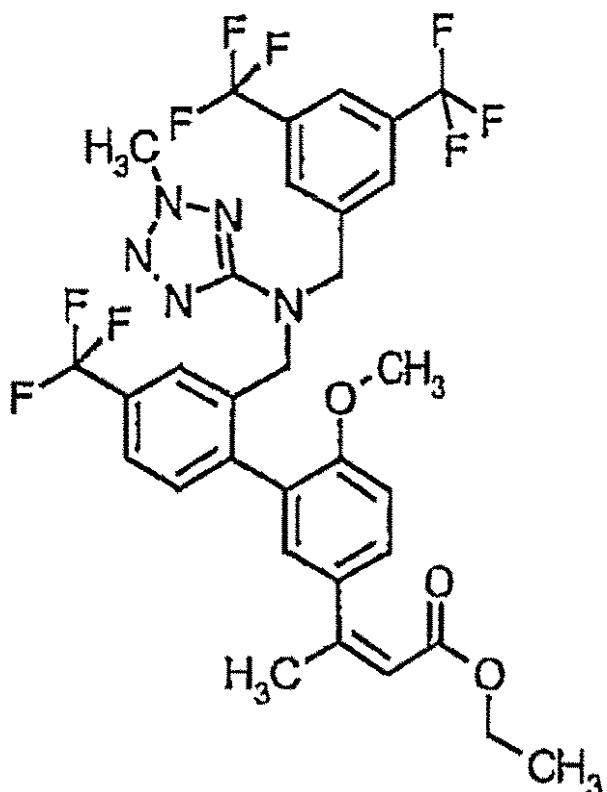
【0385】

(実施例149)

3-(2'-{[(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-6-メトキシ-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-3-イル)-ブタ-2-エン酸エチルエステル

【0386】

【化56】



10

20

30

40

N - (2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - N - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - アミン (412 mg 、 0.732 ミリモル) のジメチルホルムアミド (3.6 mL) 溶液に、 3 - [4 - メトキシ - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニル] - ブタ - 2 - エン酸エチルエステル (381 mg 、 1.1 ミリモル) を加えた後、 リン酸カリウム (573 mg 、 2.7 ミリモル) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (42 mg 、 0.036 ミリモル) を加えた。得られる混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテルで希釈した。反応混合物をセライト / シリカゲルパッドで濾過し、ジエチルエーテルですすぎだ。母液を水とエチルエーテルとに分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッショクロマトグラフィー (シリカゲル) (10 ~ 30 % の酢酸エチル / ヘキサンを溶離液とする) によって精製して、表題化合物 (529 mg) を得た。

¹ H NMR (300 MHz 、 クロロホルム - D) ppm 7.70 (s , 1 H) 7.57 (d , J = 8.1 Hz , 1 H) 7.49 (s , 2 H) 7.47 (dd , J = 8.9 , 2.5 Hz , 1 H) 7.32 (d , J = 7.9 Hz , 1 H) 7.22 (d , J = 2.3 Hz , 1 H) 6.88 (d , J = 8.72 , 1 H) 6.07 (m , 1 H) 4.67 (d , J = 15.8 Hz , 1 H) 4.65 (m , 2 H) 4.47 (d , J = 16.0 Hz , 1 H) 4.19 (q , J = 7.1 Hz , 2 H) 4.12 (s , 3 H) 3.74 (s , 3 H) 2.53 (s , 3 H) 、 1.30 (t , J = 7.1 Hz , 3 H) 。 MS (ES⁺) 計算値 : 701.58 、 実測値 : 702.1 (M + 1) 。

【0387】

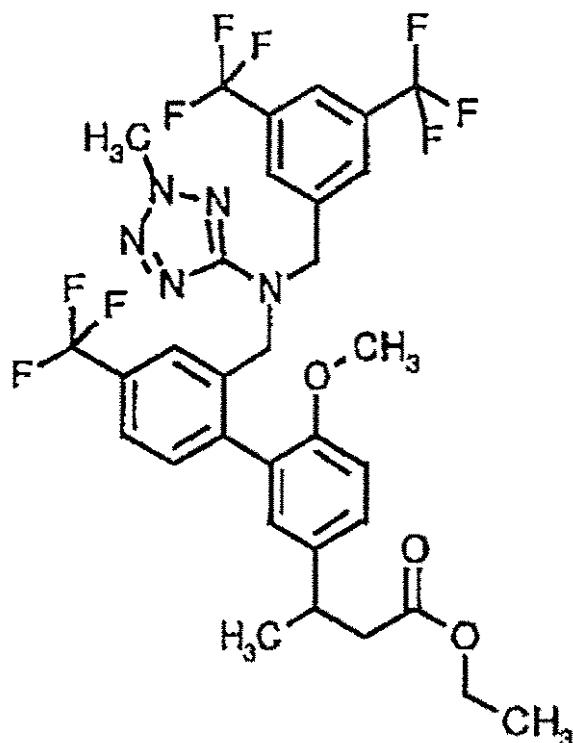
(実施例 150)

3 - (2 ' - { [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - アミノ] - メチル } - 6 - メトキシ - 4 ' - トリフルオロメチル - ピフェニル - 3 - イル) - 酯酸エチルエステル

【0388】

50

【化57】



10

20

30

3 - (2 ' - { [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - アミノ] - メチル } - 6 - メトキシ - 4 ' - トリフルオロメチル - ピフェニル - 3 - イル) - ブタ - 2 - エン酸エチルエステル (60 mg 、 0 . 085 ミリモル) のエタノール (10 mL) 溶液に、 10 wt % のパラジウム担持活性炭 (20 mg) を加えた。得られる混合物を、 40 psi の水素 (H₂) の存在下、 Parr 製水素化装置で振盪した。反応混合物をセライトパッドで濾過し、エタノールですすいだ。有機物を濃縮して、表題化合物 (59 mg) を得た。

¹ H NMR (300 MHz 、クロロホルム - D) ppm 7.69 (s , 1 H) 7.54 (d , J = 8.3 Hz , 1 H) 7.50 (s , 1 H) 7.49 (s , 2 H) 7.30 (m , 1 H) 7.18 (dd , J = 8.5 , 2.3 Hz , 1 H) 6.94 (m , 1 H) 6.84 (d , J = 8.5 Hz , 1 H) 4.64 (m , 1 H) 4.58 (m , 1 H) 4.48 (s , 2 H) 4.14 (s , 3 H) 4.05 (q , J = 7.1 Hz , 2 H) 3.68 (s , 3 H) 3.22 (m , 1 H) 2.51 (m , 2 H) 1.24 (m , 3 H) 、 1.17 (t , J = 7.1 Hz , 3 H) 。 MS (ES⁺) 計算値 : 703.6 、 実測値 : 704.4 (M + 1) 。

【0389】

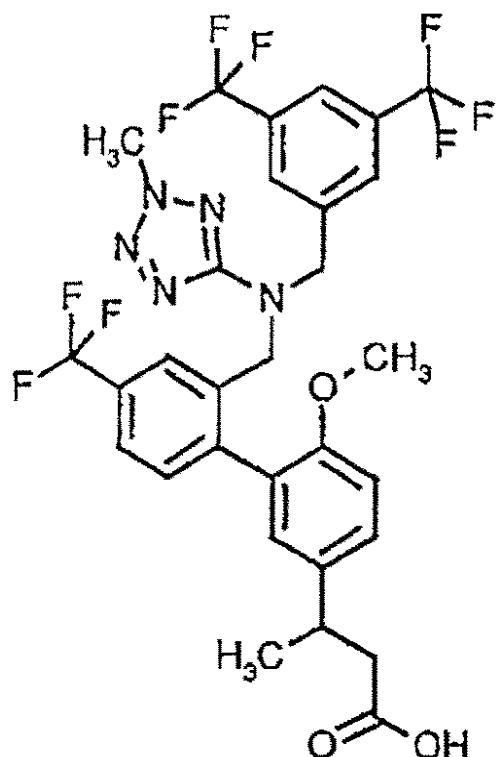
(実施例 151)

3 - (2 ' - { [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - アミノ] - メチル } - 6 - メトキシ - 4 ' - トリフルオロメチル - ピフェニル - 3 - イル) - 酪酸

【0390】

40

【化58】



表題化合物は、3 - (2' - { [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - アミノ] - メチル } - 6 - メトキシ - 4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 3 - イル) - 酪酸エチルエステルから、3 - (2' - { [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - アミノ] - メチル } - 6 - メトキシ - 4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 3 - イル) - アクリル酸の合成について上で述べたのと同様の加水分解手順を使用して調製した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル）（0 ~ 5 % の塩化メチレン中メタノールを溶離液とする）によって精製して、表題化合物をゴム質として得た。

¹ H NMR (300 MHz、クロロホルム-D) ppm 7.70 (s, 1 H) 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1 H) 7.49 (m, 1 H) 7.48 (s, 2 H) 7.31 (m, 1 H) 7.19 (m, 1 H) 6.95 (m, 1 H) 6.85 (m, 1 H) 4.60 (m, 2 H) 4.45 (m, 2 H) 4.13 (s, 3 H) 3.69 (s, 3 H) 3.20 (m, 1 H) 2.54 (m, 2 H) 1.27 (m, 3 H)。MS (ES⁺) 計算値：675.54、実測値：676.3 (M + 1)。

【0391】

(実施例152)

3 - (2' - { [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - アミノ] - メチル } - 6 - メトキシ - 4' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 3 - イル) - プチルアミド

【0392】

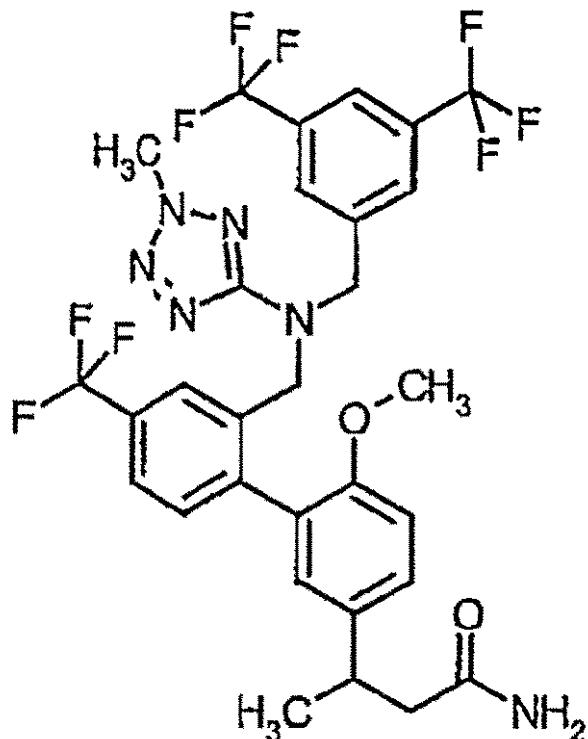
30

30

30

40

【化59】



10

20

30

40

3 - (2 ' - { [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - アミノ] - メチル } - 6 - メトキシ - 4 ' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 3 - イル) - 酪酸 (27 mg, 0.040 ミリモル) の窒素中の塩化メチレン (2 mL) 溶液に、塩化チオニル (2 mL) を加えた。室温で 1 . 5 時間攪拌した後、溶媒を蒸発させ、残渣に塩化メチレンを加えた。溶媒を蒸発乾燥させ、この手順をもう 2 回繰り返して、塩化チオニルの除去を完了した。残渣に、0.5 M のアンモニアの 1 , 4 - ジオキサン (6 mL) 溶液を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をフラッショクロマトグラフィー (シリカゲル) (0 ~ 2 % の塩化メチレン中メタノールを溶離液とする) によって精製して、表題化合物 (29 mg) を得た。

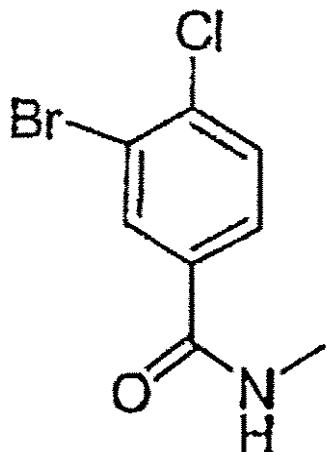
¹ H NMR (300 MHz, クロロホルム - D) ppm 7.71 (s , 1 H) 7.55 (d , J = 7.9 Hz , 1 H) 7.50 (s , 2 H) 7.47 (s , 1 H) 7.31 (d , J = 7.9 Hz , 1 H) 7.20 (dd , J = 8.5 , 2.3 Hz , 1 H) 6.96 (bs , 1 H) 6.84 (d , J = 8.5 Hz , 1 H) 5.42 (bm , 2 H) 4.59 (m , 2 H) 4.49 (m , 2 H) 4.13 (s , 3 H) 3.69 (s , 3 H) 3.25 (m , 1 H) 2.42 (m , 2 H) 1.28 (d , J = 7.1 Hz , 3 H) 。
MS (ES⁺) 計算値 : 674.56 、実測値 : 675.2 (M + 1) 。

【0393】

調製例 27 : 3 - ブロモ - 4 - クロロ - N メチルベンズアミド

【0394】

【化 6 0】



10

3 - ブロモ - 4 - クロロ安息香酸 (6 . 0 g 、 2 5 . 4 8 ミリモル) を 2 5 0 m L の 塩化メチレンに溶かした溶液を 0 ℃ に冷却し、 0 . 5 m L のジメチルホルムアミドを加えた。次いで、 塩化オキサリル (2 . 6 6 7 m L 、 3 0 . 5 8 ミリモル) を溶液に滴下した。混合物を 0 ℃ で 1 時間攪拌し、 次いで 3 時間かけて室温に温めた。メチルアミン (2 M の THF 溶液、 5 0 m L) を反応混合物に滴下した。反応混合物を終夜攪拌した。 2 5 0 m L の 塩化メチレンを反応混合物に加えた。溶液を 3 0 0 m L の水および 3 0 0 m L の飽和炭酸水素ナトリウム溶液で 2 回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、 溶媒を真空中で除去して、 表題化合物 (6 . 1 5 g) を固体として得た。 ^1H NMR (4 0 0 MHz, CDCl₃) δ ppm 7 . 8 4 (d , 1 H , J = 8 Hz) 、 7 . 7 1 (s , 1 H) 、 7 . 4 3 (d , 1 H , J = 8 Hz) 、 7 . 4 (b , 1 H) 、 2 . 8 8 (s , 3 H)。

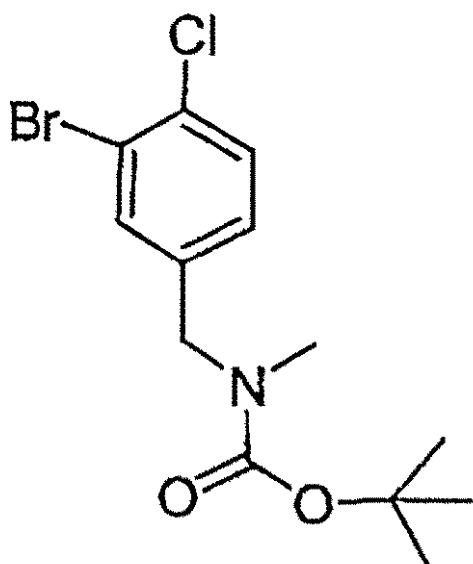
20

【0395】

調製例 2 8 : (3 - ブロモ - 4 - クロロベンジル) メチルカルバミン酸 t - プチル

【0396】

【化 6 1】



30

40

3 - ブロモ - 4 - クロロ - N - メチルベンズアミド (6 . 1 g 、 2 4 . 7 ミリモル) を 1 2 5 m L の THF に溶かした溶液に、 ボラン - THF 錯体の 1 . 0 M THF 溶液 5 0 m L を加えた。得られる溶液を終夜加熱還流した。反応液を室温に冷却し、 4 N 塩酸 (2 0 m l) をゆっくりと加えて失活させた。得られる混合物を 2 時間加熱還流し、 室温に冷却した。水酸化ナトリウム溶液 (4 0 m L 、 4 N) をゆっくりと反応混合物に加えた後、

50

500 mL の塩化メチレンを加えた。有機層を収集し、500 mL の水、500 mL の飽和したブラインで2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、二級アミンを粗生成物(5.8 g)として得た。この粗生成物を150 mL の塩化メチレンに溶解させた。次いで二炭酸ジ-t-ブチル(6.48 g、29.7ミリモル)を加え、得られる溶液を室温で4時間攪拌した。反応混合物を150 mL の水で3回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。残渣をシリカクロマトグラフィー(40 g Isco RediSep、勾配: 0%~15%のヘキサン中酢酸エチル)で精製して、21.72 g の表題化合物を無色の油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCL₃) ppm 7.26 (s, 1H)、7.11 (m, 2H)、4.32 (m, 2H)、2.73 (s, 3H)、1.42 (s, 9H)。 10

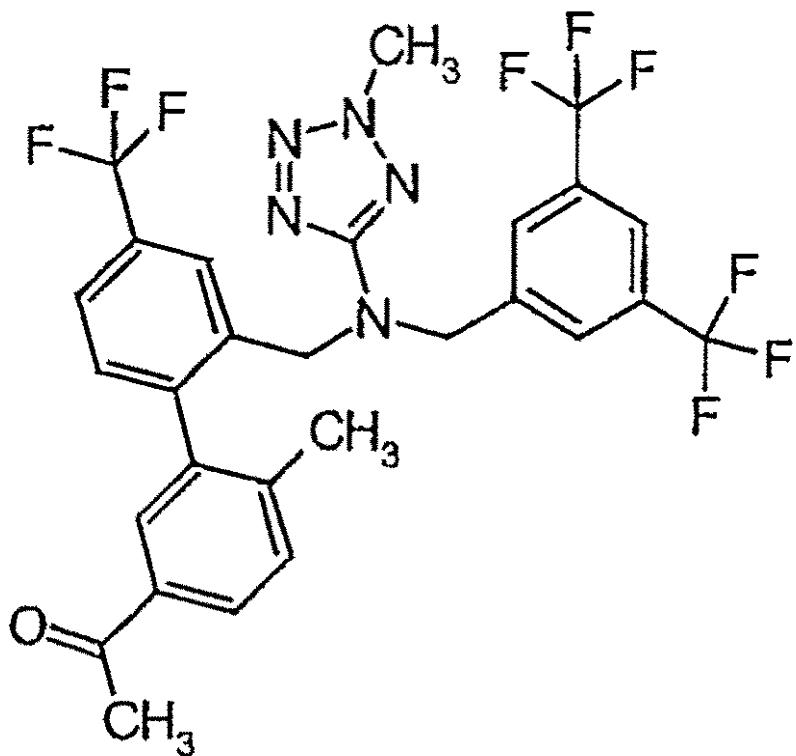
【0397】

(実施例153)

1-(2'-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-アミノ]-メチル}-6-メチル-4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-3-イル)-エタノン

【0398】

【化62】



20

30

40

10~20 mL 容器(mrys(商標)Process Vial)に、(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-[2-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-5-トリフルオロメチル-ベンジル]-アミン(2.2 g、3.8ミリモル)、1-(3-プロモ-4-メチル-フェニル)-エタノン(0.988 g、4.6ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)粉末(0.438 g、0.38ミリモル)を加えた後、ジオキサン(14 mL)エタノール(7 mL)および炭酸ナトリウム水溶液(2 M、7 mL)を加え、これを、使用前に窒素ガスを攪拌溶媒に20分間バブルすることで脱酸素した。反応バイアルを密閉し、次いでマイクロ波照射(Emrys Optimizer(商標))のもとで10分間かけて150℃に加熱した。反応を室温に

50

冷却し、水(75ml)と酢酸エチル(100ml)とに分配した。各層を分離し、水相を酢酸エチル(2回 50ml)で抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム(NaCl)(100ml)で洗浄し、硫酸ナトリウム(Na₂SO₄)で乾燥させ、濾過し、濃縮して黄色の残渣とし、これをシリカゲルに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー(120G、5~20%のヘキサン中酢酸エチルの勾配、流速40ml/分)によって精製して、表題化合物を黄色の油状物(1.065g、44%)として得た。¹H NMR(400MHz, CDCL₃) ppm 7.83(d, J=8Hz, 1H) 7.72(s, 1H) 7.64(s, 1H) 7.61(d, J=8Hz, 1H) 7.55(s, 1H) 7.51(s, 2H) 7.33(d, J=8Hz, 1H) 7.28(d, J=8Hz, 1H) 4.56(m, 2H) 4.44(q, J=16Hz, 2H) 4.10(s, 3H) 2.53(s, 3H) 2.09(s, 3H); MS(ES+) 計算値: 615.168、実測値: 616.0(M+1)。

【0399】

実施例154~160では、オートサンプラー、215nmでモニターするUV検出(Waters DAD 996、Waters、米マサチューセッツ州ミルフォード)、ELS-D検出(SEDEX 75、Sedere、米ニュージャージー州Somerset)、およびMicromass ZQ Spectrometer(Micromass、英マンチェスター)を使用する質量検出を備えたWaters 2795システムで分析用HPLC/MSを実施した。利用した移動相は、1%のトリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル/水とし、25%~95%(アセトニトリル%)の5分間の勾配を使用し、Antalis dC18 4.6×50mm、5umカラム(Waters、米マサチューセッツ州ミルフォード)を使用した。

【0400】

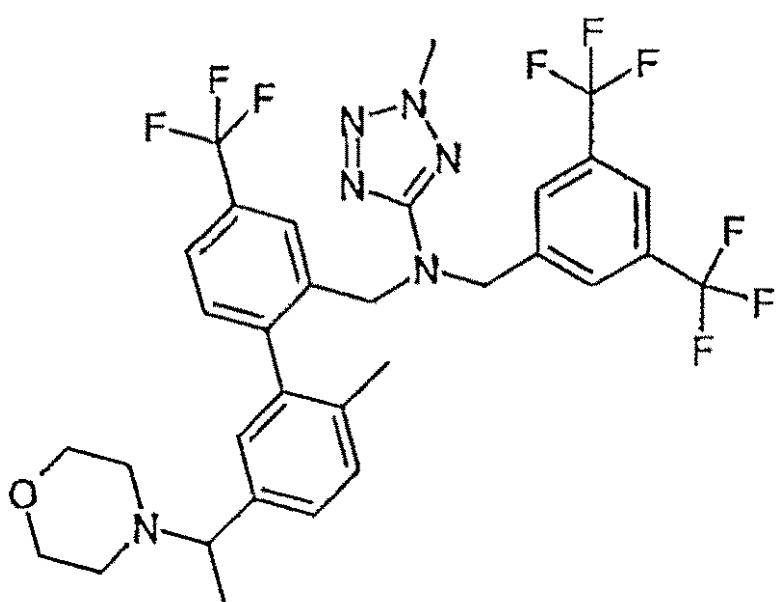
(実施例154)

(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-[2'-メチル-5'-(1-モルホリン-4-イル-エチル)-4-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-イルメチル]-[2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル]-アミン

【0401】

【化63】

30



40

1-(2'-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-[2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル]-アミノ]-メチル}-6-メチル-4'-トリフルオ

50

ロメチル - ピフェニル - 3 - イル) - エタノン (23 mg、0.037ミリモル) の室温のチタン (IV) イソプロポキシド (0.5 ml) 溶液に、モルホリン (6.5 mg、0.074ミリモル) を加え、16時間攪拌した。反応液をエタノール (2.0 ml) で希釈し、次いで水素化ホウ素ナトリウム (2.8 mg、0.074ミリモル) を一度に加え、2時間攪拌した。反応液をジクロロメタン (20 ml) で希釈した。これに水酸化アンモニウム水溶液 (10 ml) を加えると、白色の沈殿が生成した。溶液をセライトで濾過し、ジクロロメタンですすいだ (2回 5 ml)。有機物をブライン (20 ml) で抽出し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して白色の残渣とし、これをジメチルスルホキシド (1 ml) に溶解させ、分取 HPLC [Shimadzu preparative HPLC extera column 30 × 50 C18、30 ~ 95%、0.1% NaOH、8分間の勾配、220 UV] で精製して、3.0 mg (12%) の表題化合物を透明な油状物として得た。

MS (ES⁺) 計算値：686.2、実測値：687.1 (M + 1)。LC - MS 保持時間：1.9分間。

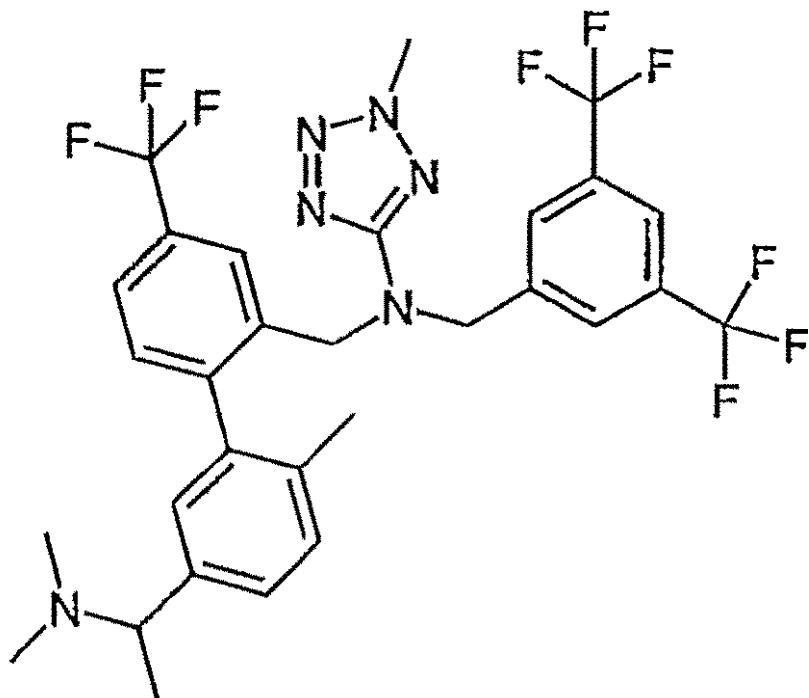
【0402】

(実施例 155)

(3,5-ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - [5' - (1 - ジメチルアミノ - エチル) - 2' - メチル - 4 - トリフルオロメチル - ピフェニル - 2 - イルメチル] - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - アミン

【0403】

【化64】



表題化合物は、実施例 154 の方法で適切な材料を使用して調製し、9.5 mg (30%) を透明な油状物として得た。MS (ES⁺) 計算値：644.2、実測値：645.1 (M + 1)。LC - MS 保持時間：2.5分間。

【0404】

(実施例 156)

{ [2' - ({ [3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] (2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ}メチル) - 6 - クロロ - 4' - (トリフルオロメチル)ピフェニル - 3 - イル] メチル } メチルカルバミン酸 t - ブチル

【0405】

10

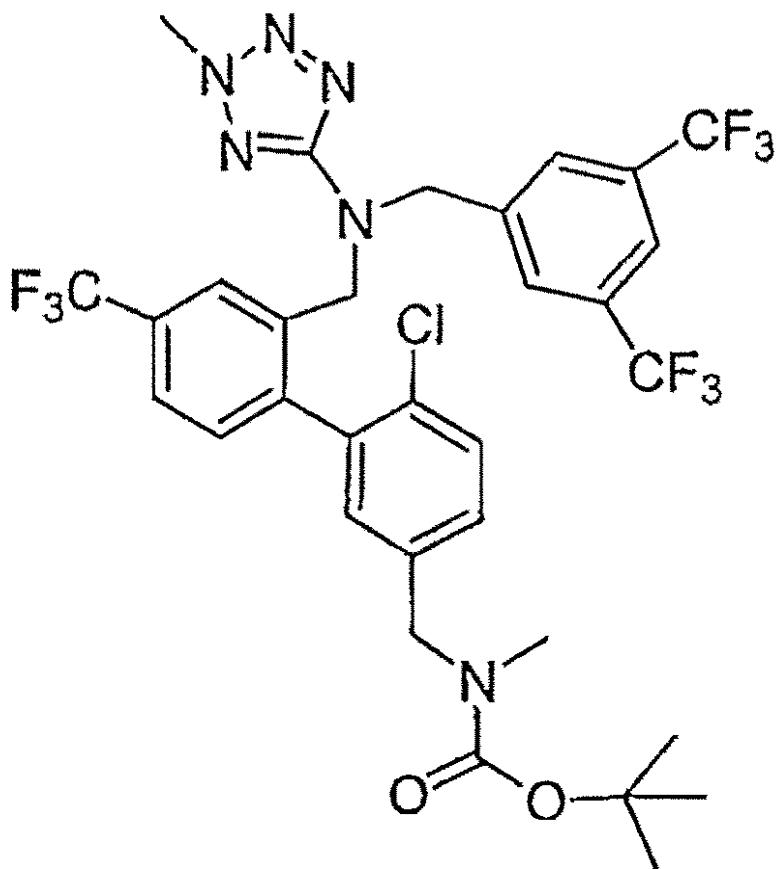
20

30

40

50

【化65】



10

20

30

40

N - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル) - N - (5 - (トリフルオロメチル) - 2 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンジル) - 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - アミン (305 mg 、 0 . 5 ミリモル) の脱酸素されたエタノール (5 . 0 mL) 溶液に、 3 - プロモ - 4 - クロロベンジルメチルカルバミン酸 t - ブチル (167 mg 、 0 . 5 ミリモル) の脱酸素された 1 , 4 - ジオキサン (2 . 0 mL) 溶液を加えた。次いで、脱酸素された 1 , 4 - ジオキサン (2 . 0 mL) 中のテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (Pd (Ph₃)₄) (29 mg 、 0 . 025 ミリモル) および 2 M の炭酸ナトリウム水溶液 (Na₂CO₃) (1 . 5 mL 、 3 . 0 ミリモル) を加えた。得られる混合物を 95 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルとに分配した。有機層を濃縮し、残渣をシリカクロマトグラフィー (5 % ~ 30 % のヘキサン中酢酸エチルを溶離液とする) によって精製して、表題化合物 (9 . 145 mg) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7 . 69 (s , 1 H) , 7 . 57 (d , 1 H , J = 8 Hz) , 7 . 54 (s , 2 H) , 7 . 52 (s , 1 H) , 7 . 36 (d , 1 H , J = 8 Hz) , 7 . 29 (d , 1 H , J = 8 Hz) , 7 . 15 (d , 1 H , J = 7 Hz) , 6 . 99 (d , 1 H , J = 8 Hz) , 4 . 60 (d , 2 H , J = 15) , 4 . 49 (m , 2 H) , 4 . 34 (s , 2 H) , 4 . 11 (s , 3 H) , 2 . 78 (t , 3 H , J = 15) , 1 . 42 (s , 9 H) 。 MS (ES⁺) 計算値 : 736 . 2 、実測値 : 737 (M + 1) 。

【0406】

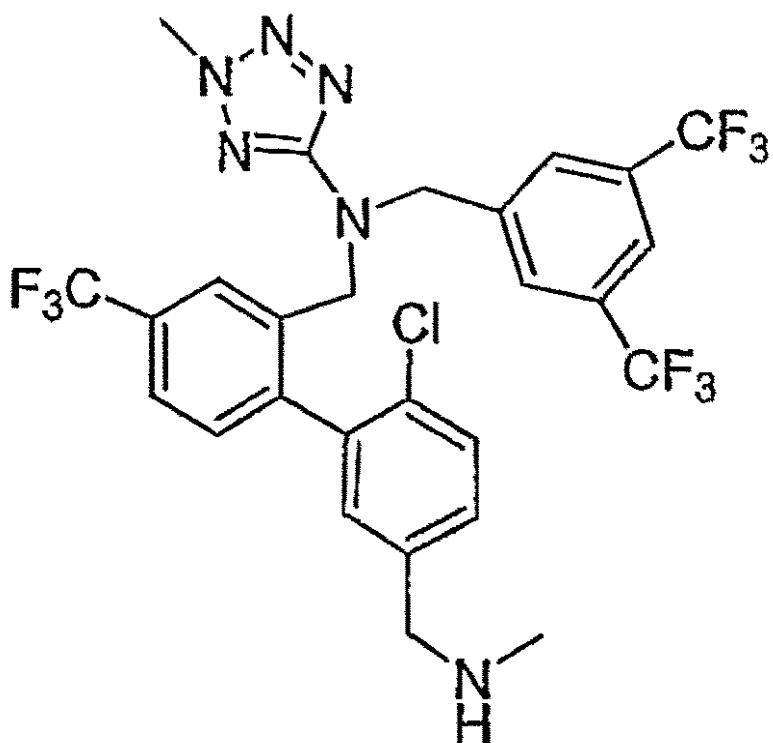
(実施例157)

N - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - N - { 2 ' - クロロ - 5 ' - [(メチルアミノ) メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 2 - イル } メチル) - 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - アミン

【0407】

50

【化66】



10

20

30

{ [2 ' - ({ [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) アミノ } メチル) - 6 - クロロ - 4 ' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル] メチル } メチルカルバミン酸 t - ブチル (134 mg, 0.18 ミリモル) を 2 mL の塩化メチレンに溶かした溶液に、 2 mL のトリフルオロ酢酸を加えた。得られる溶液を窒素中にて 4 時間室温で攪拌した。次いで、溶媒および過剰なトリフルオロ酢酸を減圧下で除去した。残渣を 10 mL の塩化メチレンに溶解させ、 20 mL の 1 N 水酸化ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、 108 mg の表題生成物を無色の油状物として得た。¹ H NMR (400 MHz, CDCL₃) ppm 7.70 (s , 1 H) , 7.58 (d , 1 H , J = 8 Hz) , 7.52 (m , 3 H) , 7.35 (d , 1 H , J = 8 Hz) , 7.29 (d , 1 H , J = 8 Hz) , 7.24 (m , 1 H) , 7.10 (d , 1 H , J = 8 Hz) , 4.54 (m , 4 H) , 4.12 (s , 3 H) , 3.70 (s , 2 H) , 2.43 (s , 3 H) 。 MS (ES⁺) 計算値 : 636.2 、実測値 : 637 (M + 1) 。

【0408】

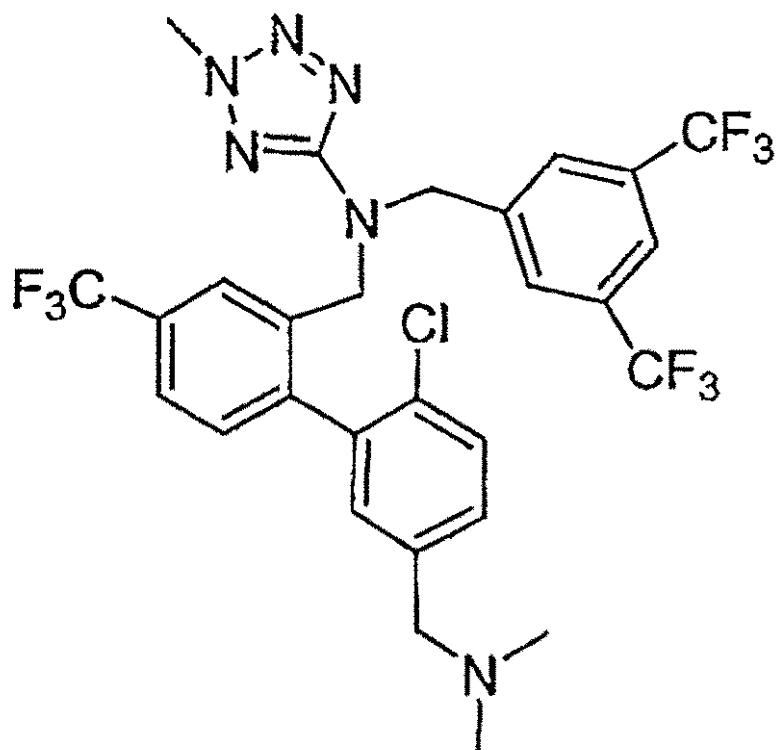
(実施例158)

N - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - N - ({ 2 ' - クロロ - 5 ' - [(ジメチルアミノ) メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 2 - イル } メチル) - 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - アミン

40

【0409】

【化67】



10

20

30

N - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - N - ({ 2 ' - クロロ - 5 ' - [(メチルアミノ) メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 2 - イル } メチル) - 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - アミン (10 mg 、 0.016 ミリモル) を 2 mL のクロロホルムに溶かした溶液に、ホルムアルデヒド (37 % の水溶液、 4.4 uL 、 0.16 ミリモル) および固体としてのトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (22.2 mg 、 0.1 ミリモル) を加えた。得られる混合物を室温で終夜攪拌した。 10 mL の飽和炭酸水素ナトリウム溶液を反応混合物に加えた後、 10 mL のクロロホルムを加えた。有機層を収集し、飽和したブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を除去した。残渣を分取 TLC (50 % のヘキサン中酢酸エチルを展開液とする) で精製して、 8.4 mg の表題化合物を無色の油状物として得た。 MS (E S +) 計算値 : 650.2 、実測値 : 651.3 (M + 1) 。 LC - MS 保持時間 : 1.1 分間。

【0410】

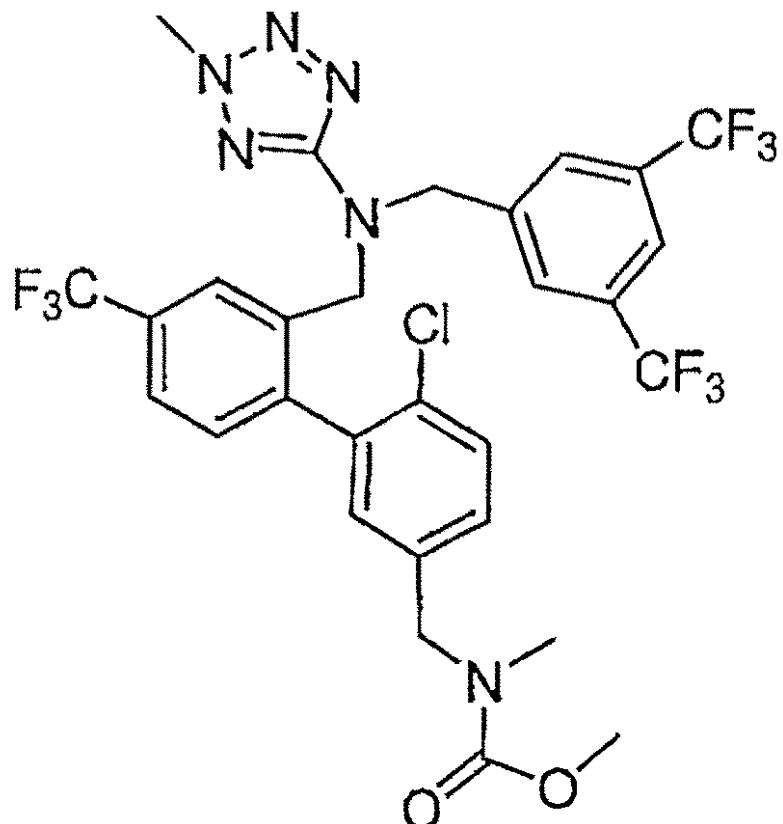
(実施例159)

{ [2 ' - ({ [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) アミノ } メチル) - 6 - クロロ - 4 ' - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 3 - イル] メチル } メチルカルバミン酸メチル

【0411】

40

【化68】



10

20

30

N - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - N - ({ 2 ' - クロロ - 5 ' - [(メチルアミノ) メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 2 - イル } メチル) - 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - アミン (10 mg 、 0 . 016 ミリモル) を 4 mL の塩化メチレンに溶かした溶液に、トリエチルアミン (22 uL 、 0 . 16 ミリモル) およびクロロギ酸メチル (6 . 2 uL 、 0 . 08 ミリモル) を加えた。得られる溶液を室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。 10 mL の飽和炭酸水素ナトリウム溶液を残渣に加えた後、 10 mL の塩化メチレンを加えた。有機層を 10 mL の水および 10 mL のブライントで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取 TLC (50 % のヘキサン中酢酸エチルを展開液とする) で精製して、 8 . 0 mg の表題化合物を無色の油状物として得た。 MS (ES+) 計算値 : 694 . 2 、実測値 : 695 . 3 (M + 1) 。 LC - MS 保持時間 : 1 . 5 分間。

【0412】

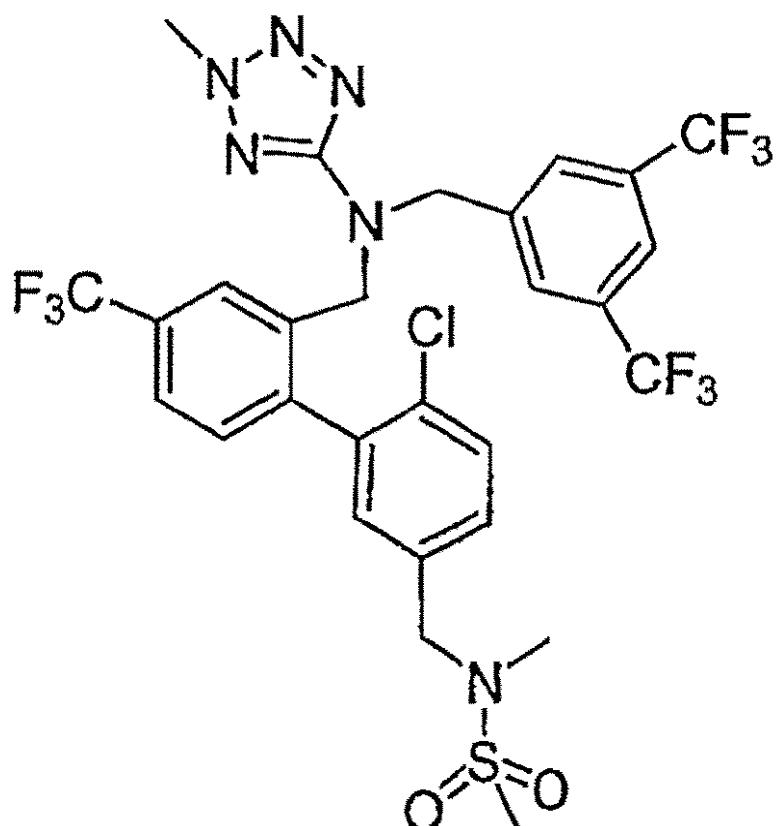
(実施例160)

N - { [2 ' - ({ [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) アミノ } メチル) - 6 - クロロ - 4 ' - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 3 - イル] メチル } - N メチルメタンスルホンアミド

40

【0413】

【化 6 9】



10

20

30

N - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - N - ({ 2 ' - クロロ - 5 ' - [(メチルアミノ) メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 2 - イル } メチル) - 2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - アミン (10 mg 、 0 . 016 ミリモル) を 4 mL の塩化メチレンに溶かした溶液に、トリエチルアミン (22 uL 、 0 . 16 ミリモル) および塩化メタンスルホニル (6 . 2 uL 、 0 . 08 ミリモル) を加えた。得られる溶液を室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。 10 mL の飽和炭酸水素ナトリウム溶液を残渣に加えた後、 10 mL の塩化メチレンを加えた。有機層を 10 mL の水および 10 mL のブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を除去した。残渣を分取 TLC (50 % のヘキサン中酢酸エチルを展開液とする) によって精製して、 10 . 0 mg の表題化合物を無色の油状物として得た。 MS (E S +) 計算値 : 714 . 3 、実測値 : 715 . 3 (M + 1) 。 LC - MS 保持時間 : 1 . 5 分間。

【 0414 】

本出願のいたるところで、様々な出版物を参考文献として挙げている。これらの出版物の開示は、その全体がすべての目的で参照により本出願に援用される。当業者には、本発明において本発明の範囲または精神から逸脱することなく様々な変更形態および変形形態を行ってよいことが明白となろう。本発明の他の実施形態は、本明細書を考察し、本明細書で開示する本発明を実施することで当業者に明らかとなろう。本明細書および実施例は、単に実例として考えるものであり、本発明の真の範囲および精神は、以下の請求項によって示される。

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2005/003500

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D257/06 A61P3/06 A61K31/41

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 433 786 A (KOWA COMPANY LTD) 30 June 2004 (2004-06-30) the whole document	1-15
A	JP 2003 221376 A (JAPAN TOBACCO, INC., JAPAN) 5 August 2003 (2003-08-05) the whole document	1-15
A	WO 02/064549 A (PFIZER PRODUCTS INC; HAYWARD, CHERYL, MYERS; PERRY, DAVID, AUSTEN) 22 August 2002 (2002-08-22) the whole document	1-15
P, X	WO 2005/100298 A1 (MERCK & CO., INC., USA) 27 October 2005 (2005-10-27) the whole document	1-15

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

8 document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
27 February 2006	08/03/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Zellner, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
'IB2005/003500

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 1433786	A 30-06-2004	JP US	2004210776 A 6653334 B1	29-07-2004 25-11-2003
JP 2003221376	A 05-08-2003	NONE		
WO 02064549	A 22-08-2002	BR CA EP JP MX	0207285 A 2438551 A1 1360172 A1 2004529097 T PA03007284 A	10-02-2004 22-08-2002 12-11-2003 24-09-2004 04-12-2003
WO 2005100298	A1 27-10-2005	NONE		

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/366 (2006.01)	A 6 1 K 31/366	
A 6 1 K 31/22 (2006.01)	A 6 1 K 31/22	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 5 E
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 2
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 マリー テレサ ディディウク
アメリカ合衆国 0 6 3 4 0 コネチカット州 グロトン市 イースタン・ポイント・ロード (番地なし) ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

(72)発明者 ピーター ハンス ドルフ
アメリカ合衆国 0 6 3 4 0 コネチカット州 グロトン市 イースタン・ポイント・ロード (番地なし) ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

(72)発明者 ラヴィ シャンカー ガリギバティ
アメリカ合衆国 0 6 3 4 0 コネチカット州 グロトン市 イースタン・ポイント・ロード (番地なし) ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

(72)発明者 ウェンファ ジアオ
アメリカ合衆国 0 6 3 4 0 コネチカット州 グロトン市 イースタン・ポイント・ロード (番地なし) ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

(72)発明者 ブルース アレン レフラー
アメリカ合衆国 0 6 3 4 0 コネチカット州 グロトン市 イースタン・ポイント・ロード (番地なし) ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

(72)発明者 デイヴィッド オースティン ペリー
アメリカ合衆国 0 6 3 4 0 コネチカット州 グロトン市 イースタン・ポイント・ロード (番地なし) ファイサー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

(72)発明者 ロジャー ベンジャミン ルゲリ
アメリカ合衆国 0 6 3 4 0 コネチカット州 グロトン市 イースタン・ポイント・ロード (

番地なし) ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

(72)発明者 トビー ジェイムス アンダーウッド

イギリス国 C T 1 3 9 N J ケント州 サンドイッチ市 ラムスゲート・ロード(番地なし)

ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE02 FF02 FF03 GG01 HH04

4C063 AA01 AA03 BB01 BB03 BB09 CC47 CC62 CC76 CC78 CC82

DD12 DD22 DD25 DD29 DD47 DD62 EE01

4C065 AA03 BB06 CC01 DD02 EE02 HH01 KK02 LL01 PP03 PP09

4C086 AA01 AA02 AA03 BA17 BC05 BC42 BC62 BC82 CB05 CB06

GA02 GA07 GA08 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA38 ZA40 ZA45

ZC33

4C206 AA01 AA02 DA28 DB02 DB25 DB43 DB56 MA02 MA04 NA05

ZA36 ZA38 ZA40 ZA45 ZC33 ZC75