

(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2013-520502

(P2013-520502A)

(43) 公表日 平成25年6月6日(2013.6.6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 235/26 (2006.01)	C07D 235/26 C S P A	4 C O 6 3
A61K 31/4184 (2006.01)	A61K 31/4184	4 C O 8 6
C07D 405/12 (2006.01)	C07D 405/12	
A61K 31/5377 (2006.01)	A61K 31/5377	
C07D 403/04 (2006.01)	C07D 403/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 105 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-555064 (P2012-555064)	(71) 出願人	390023526 メルク・シャープ・エンド・ドーム・コーポレーション
(86) (22) 出願日	平成23年2月21日 (2011.2.21)		アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
(85) 翻訳文提出日	平成24年10月17日 (2012.10.17)	(74) 代理人	100146318 弁理士 岩瀬 吉和
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/025585	(74) 代理人	100114188 弁理士 小野 誠
(87) 国際公開番号	W02011/106273	(74) 代理人	100119253 弁理士 金山 賢教
(87) 国際公開日	平成23年9月1日 (2011.9.1)	(74) 代理人	100124855 弁理士 坪倉 道明
(31) 優先権主張番号	61/307, 909		
(32) 優先日	平成22年2月25日 (2010.2.25)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

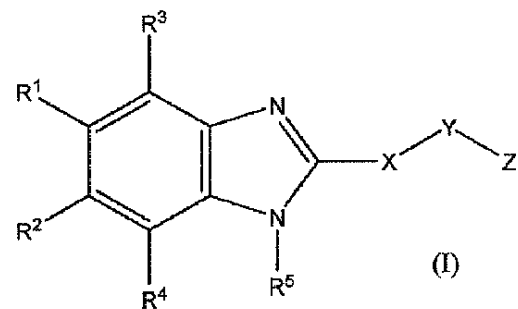
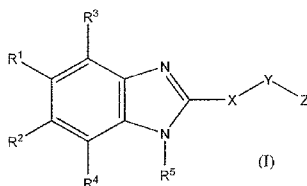
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 有用な抗糖尿病薬である新規な環状ベンズイミダゾール誘導体

(57) 【要約】

構造式 (I) の新規化合物は、AMP - タンパク質キナーゼの活性化因子であり、AMPK - 活性化タンパク質キナーゼが介在する疾患の治療、予防および抑制に有用である。本発明の化合物は、II型糖尿病、高血糖症、メタボリックシンドローム、肥満、高コレステロール血症および高血圧症の治療に有用である。

【化1】

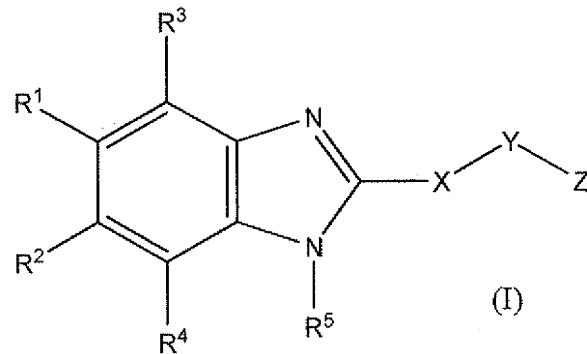


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記構造式 I の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【化 1】



10

[式中、

X は、

- (1) - O - 、
- (2) - O - CH₂ - 、
- (3) - S - 、
- (4) - S - CH₂ - 、
- (5) - NR^d - 、
- (6) - NR^d - CH₂ - 、
- (7) - CH₂ - および
- (8) - CH₂ - CH₂ -

20

から選択され、

この場合に、各 CH₂ は置換されていないかヒドロキシ、ハロゲン、-C₁₋₆アルキル、-CO₂C₁₋₆アルキルおよび-COC₁₋₆アルキルから選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されており；

Y は、

- (1) - C₃₋₇シクロアルキルおよび
- (2) - C₃₋₆シクロヘテロアルキル

30

から選択され；

シクロアルキルおよびシクロヘテロアルキルは置換されていないか R^b から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されており；

Z は

- (1) - (CH₂)_nCO₂H、
- (2) - (CH₂)_nCO₂Rⁱ、
- (3) - (CH₂)_nNHCORⁱ、
- (4) - (CH₂)_nSO₂NHC(O)Rⁱ、
- (5) - (CH₂)_nNHSO₂Rⁱ、
- (6) - (CH₂)_nC(O)NHSO₂Rⁱ、
- (7) ヘテロアリールおよび
- (8) - C₂₋₁₀シクロヘテロアルキル

40

から選択され；

この場合に、各 CH₂ は置換されていないか C₁₋₆アルキルおよび -OH から選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されており、各シクロヘテロアルキルおよびヘテロアリールは置換されていないか R^c から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されており；

各 R¹ および R² は独立に、

- (1) ハロゲン、

50

- (2) - (CH₂)_p アリール、
 (3) ビフェニルおよび
 (4) - (CH₂)_p ヘテロアリール
 から選択され；

この場合に各CH₂は置換されていないかハロゲン、CF₃、-OH、-NH₂、-C₁₋₆アルキル、-OC₁₋₆アルキル、-NHC₁₋₆アルキルおよび-N(C₁₋₆アルキル)₂から選択される1個もしくは2個の置換基で置換されており、各ビフェニル、アリールおよびヘテロアリールは置換されていないか独立にR^aから選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており、ただし、R¹およびR²のうち的一方および一方のみがハロゲンであり；

10

R³およびR⁴はそれぞれ独立に

- (1) 水素、
 (2) ハロゲン、
 (3) -C₁₋₆アルキル、
 (4) -C₂₋₆アルケニル、
 (5) -C₂₋₆アルキニル、
 (6) -CN、
 (7) -CF₃、
 (8) -OC₁₋₆アルキル、
 (9) -SO₂C₁₋₆アルキル、
 (10) -SO₂NHC₁₋₆アルキルおよび
 (11) -C(O)NHC₁₋₆アルキル、

20

から選択され；

この場合に各アルキルは置換されていないか1、2もしくは3個のハロゲンで置換されており；

R⁵は、

- (1) 水素、
 (2) -C₁₋₆アルキル、
 (3) -CH₂CO₂Hおよび
 (4) -CH₂CO₂C₁₋₆アルキル

30

から選択され；

各R^aは独立に、

- (1) 水素、
 (2) ハロゲン、
 (3) - (CH₂)_mOH、
 (4) - (CH₂)_mN(R^j)₂、
 (5) - (CH₂)_mCN、
 (6) -C₁₋₆アルキル、
 (7) - (CH₂)_mCF₃、
 (8) - (CH₂)_mOCF₃、
 (9) - (CH₂)_mSC₁₋₆アルキル、
 (10) - (CH₂)_mS(O)₂C₁₋₆アルキル、
 (11) - (CH₂)_mS(O)₂N(C₁₋₆アルキル)₂、
 (12) - (CH₂)_mC(O)N(R^j)₂、
 (13) - (CH₂)_mN(R^j)C(O)R^f、
 (14) - (CH₂)_mC(O)R^f、
 (15) - (CH₂)_mCO₂R^f、
 (16) - (CH₂)_mOC(O)R^f、
 (17) - (CH₂)_mC₃₋₇シクロアルキル、
 (18) - (CH₂)_mC₃₋₇シクロアルケニル、

40

50

- (19) - (CH₂)_m C₂₋₆ シクロヘテロアルキル、
 (20) - (CH₂)_m C₂₋₆ シクロヘテロアルケニル、
 (21) - (CH₂)_m アリールおよび
 (22) - (CH₂)_m ヘテロアリール

からなる群から選択され；

この場合に各 CH₂ は置換されていないかオキソ、 - (CH₂)₀₋₃ OH、 - CN、 - C₁₋₆ アルキル、 - OC₁₋₆ アルキル、ハロゲン、 - CH₂F、 - CHF₂、 - CF₃ および - CO₂C₁₋₆ アルキルから選択される1個もしくは2個の置換基で置換されており；アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールは置換されていないかオキソ、 - (CH₂)₀₋₃ OH、 - CN、 - C₁₋₆ アルキル、 - OC₁₋₆ アルキル、ハロゲン、 - CH₂F、 - CHF₂、 - CF₃ および - CO₂C₁₋₆ アルキルから選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており；

10

各 R^b は独立に、

- (1) 水素、
 (2) - C₁₋₆ アルキル、
 (3) アリール、
 (4) ヘテロアリール、
 (5) - C₃₋₆ シクロアルキル、
 (6) - C₃₋₆ シクロアルケニル、
 (7) - C₃₋₆ シクロヘテロアルキル、
 (8) ハロゲン、
 (9) - OH、
 (10) - OC₁₋₆ アルキル、
 (11) - CF₃、
 (12) - CN および
 (13) - SO₂C₁₋₆ アルキル

20

から選択され；

この場合に各アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびシクロヘテロアルキルは置換されていないか1、2もしくは3個のハロゲンで置換されており；

30

各 R^c は独立に、

- (1) 水素、
 (2) ハロゲン、
 (3) オキソ、
 (4) - (CH₂)_r OH、
 (5) - (CH₂)_r N(R^e)₂、
 (6) - (CH₂)_r CN、
 (7) - C₁₋₆ アルキル、
 (8) - CF₃、
 (9) - (CH₂)_r C₃₋₇ シクロアルキルおよび
 (10) - (CH₂)_r C₂₋₆ シクロヘテロアルキル

40

から選択され；

この場合に各 CH₂ は置換されていないかオキソ、 - OH、 - CN、 - C₁₋₆ アルキル、 - OC₁₋₆ アルキル、ハロゲン、 - CH₂F、 - CHF₂ および - CF₃ から選択される1個もしくは2個の置換基で置換されており；アルキル、シクロアルキルおよびシクロヘテロアルキルは置換されていないかオキソ、 - OH、 - CN、 - C₁₋₆ アルキル、 - OC₁₋₆ アルキル、ハロゲン、 - CH₂F、 - CHF₂ および - CF₃ から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており；

各 R^d は独立に

50

(1) 水素および

(2) C_{1-6} アルキル

から選択され;

各 R^e は独立に、

(1) 水素および

(2) C_{1-6} アルキル

から選択され;

この場合にアルキルは置換されていないか - OH、オキソ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキルおよび - OC_{1-6} アルキルから選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されており;

10

各 R^f は独立に、

(1) C_{1-6} アルキル、

(2) C_{4-7} シクロアルキル、

(3) C_{4-7} シクロアルケニル、

(4) C_{3-7} シクロヘテロアルキル、

(5) C_{3-7} シクロヘテロアルケニル、

(6) アリールおよび

(7) ヘテロアリール

から選択され;

この場合にアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールは置換されていないかオキソ、- OH、- CN、- C_{1-6} アルキル、- OC_{1-6} アルキル、ハロゲン、- CH_2F 、- CHF_2 および - CF_3 から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されており;

20

各 R^i は独立に、

(1) 水素、

(2) C_{1-6} アルキル、

(3) C_{4-7} シクロアルキル、

(4) C_{4-7} シクロアルケニル、

(5) C_{3-7} シクロヘテロアルキル、

(6) C_{3-7} シクロヘテロアルケニル、

(7) アリールおよび

(8) ヘテロアリール

から選択され;

この場合にアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールは置換されていないかオキソ、- OH、- CN、- NH_2 、- C_{1-6} アルキル、- OC_{1-6} アルキル、ハロゲン、- CH_2F 、- CHF_2 、- CF_3 、- CO_2H 、- CO_2C_{1-6} アルキル、- $OCOC_{1-6}$ アルキルおよび - OCO_2C_{1-6} アルキルから選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されており;

30

40

各 R^j は独立に、

(1) 水素、

(2) - C_{1-6} アルキル、

(3) - C_{3-6} シクロアルキルおよび

(4) - C_{3-6} シクロヘテロアルキル

から選択され;

この場合にアルキル、シクロアルキルおよびシクロヘテロアルキルは置換されていないか - OH、オキソ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、- OC_{1-6} アルキル、- NH_2 、- $NH(C_{1-6}$ アルキル) および - $N(C_{1-6}$ アルキル)₂ から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されており;

50

n は 0、1、2、3 または 4 であり；
 m は 0、1、2、3 または 4 であり；
 p は 0、1、2 または 3 であり；
 r は 0、1 または 2 である。]

【請求項 2】

X が、

- (1) - O - および
- (2) - O - CH₂ -

から選択され；

各 CH₂ が置換されていないかヒドロキシ、ハロゲン、-C₁₋₆ アルキル、-CO₂ C₁₋₆ アルキルおよび -COC₁₋₆ アルキルから選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されている請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

10

【請求項 3】

R¹ が独立に、

- (1) フェニル、
- (2) ビフェニルおよび
- (3) ヘテロアリアル

から選択され；

各フェニル、ビフェニルおよびヘテロアリアルが置換されていないか独立に R^a から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されている請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

20

【請求項 4】

R¹ がビフェニルであり、ビフェニルが置換されていないか独立に R^a から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されている請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項 5】

R² がハロゲンである請求項 4 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項 6】

Y が -C₃₋₇ シクロアルキルであり、シクロアルキルが置換されていないか R^b から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されている請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

30

【請求項 7】

Y が、

- (1) シクロプロピル、
- (2) シクロブチル、
- (3) シクロペンチルおよび
- (4) シクロヘキシル

からなる群から選択され；

各シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが置換されていないか R^b から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されている請求項 6 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

40

【請求項 8】

Y が、

- (1) シクロヘキシルおよび
- (2) シクロブチル

からなる群から選択され；

各シクロヘキシルおよびシクロブチルが置換されていないか R^b から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されている請求項 7 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

50

【請求項 9】

R⁵ が水素である請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項 10】

Z が、

- (1) - (CH₂)_nCO₂H、
- (2) - (CH₂)_nNHCOⁱRⁱ、
- (3) - (CH₂)_nNHSO₂Rⁱ、
- (4) - (CH₂)_nC(O)NHSO₂Rⁱ、
- (5) ヘテロアリアルおよび
- (6) - C₂₋₁₀シクロヘテロアルキル

10

からなる群から選択され；

各 CH₂ が置換されていないか C₁₋₆ アルキルおよび -OH から選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されており、各シクロヘテロアルキルおよびヘテロアリアルが置換されていないか R^c から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されている請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項 11】

Z が -CO₂H である請求項 10 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項 12】

R³ および R⁴ がそれぞれ独立に、

20

- (1) 水素および
- (2) ハロゲン

から選択される請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項 13】

R³ が水素またはハロゲンであり、R⁴ が水素である請求項 12 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項 14】

X が、

- (1) -O- および
- (2) -O-CH₂-

30

から選択され；

Y が、

- (1) シクロプロピル、
- (2) シクロブチル、
- (3) シクロペンチルおよび
- (4) シクロヘキシル

からなる群から選択され；

各シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが置換されていないか R^b から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されており；

Z が -CO₂H であり；

40

R¹ が独立に

- (1) フェニル、
- (2) ビフェニルおよび
- (3) ヘテロアリアル

から選択され；

各フェニル、ビフェニルおよびヘテロアリアルが置換されていないか独立に R^a から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されており；

R² がハロゲンであり；

R³ および R⁴ がそれぞれ独立に、

- (1) 水素および

50

(2) ハロゲン

から選択され；

R⁵ が水素である請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項 15】

X が、

(1) - O - および

(2) - O - CH₂ -

から選択され；

Y が

(1) シクロヘキシルおよび

(2) シクロブチル

からなる群から選択され；

各シクロヘキシルおよびシクロブチルが置換されていないか R^b から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されており；

Z が - CO₂H であり；

R¹ がビフェニルであり、ビフェニルが置換されていないか独立に R^a から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されており；

R² がハロゲンであり；

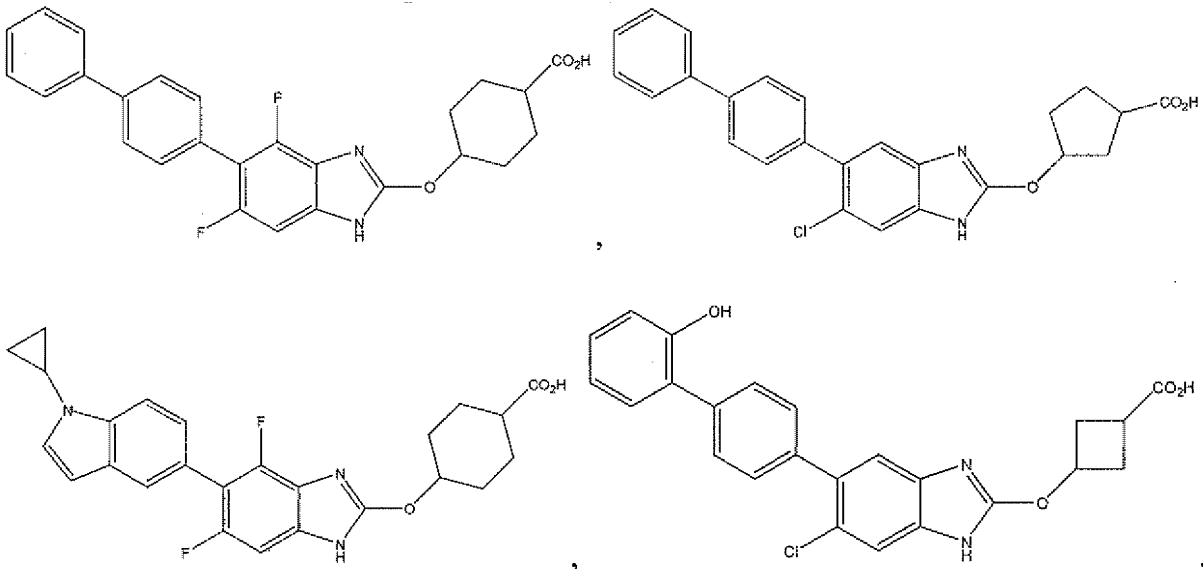
R³ が水素またはハロゲンであり；

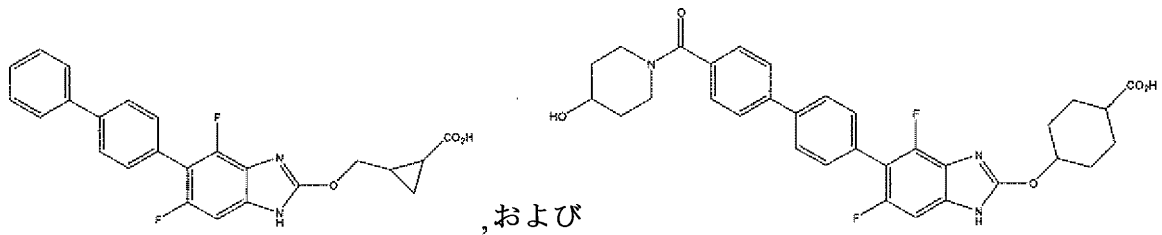
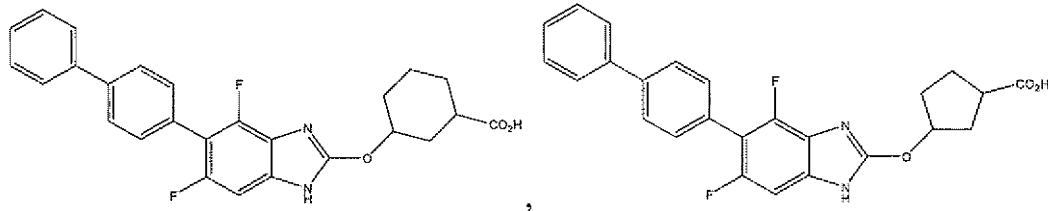
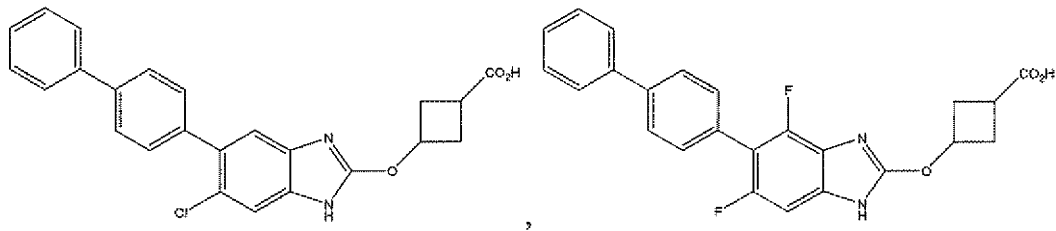
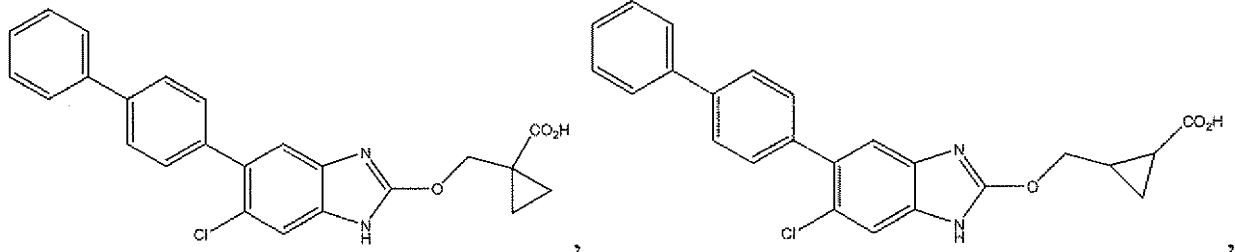
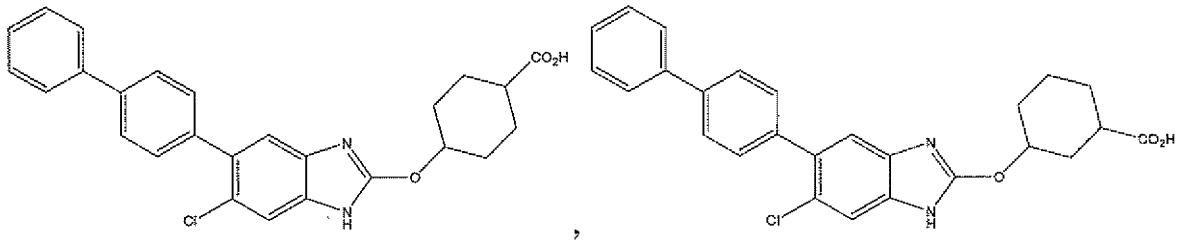
R⁴ が水素であり；

R⁵ が水素である請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項 16】

【化 2】

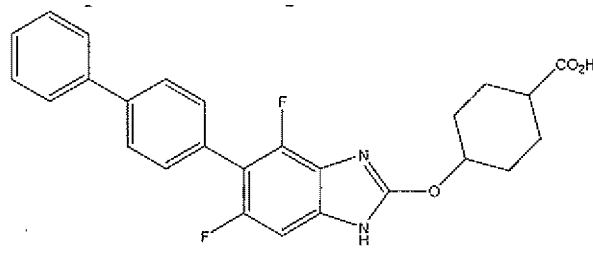




から選択される請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項 17】

【化 3】



である請求項 16 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項 18】

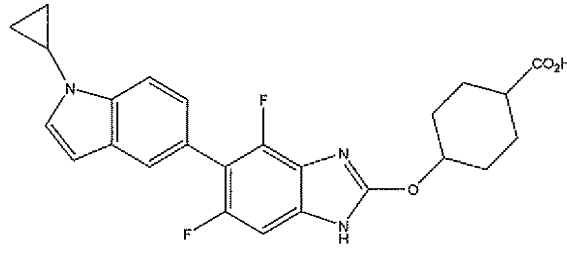
10

20

30

40

【化 4】

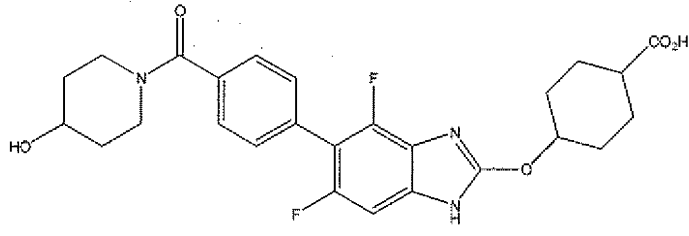


である請求項 16 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項 19】

10

【化 5】

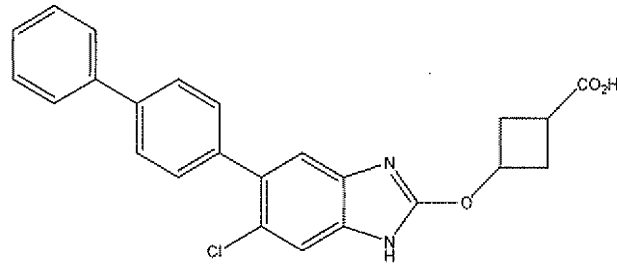


である請求項 16 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項 20】

20

【化 6】



である請求項 16 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

30

【請求項 21】

請求項 1 に記載の化合物および医薬的に許容される担体を含む組成物。

【請求項 22】

請求項 1 に記載の化合物ならびにシンバスタチン、エゼチミブ、タラナバントおよびシタグリプチンから選択される化合物、そして医薬的に許容される担体を含む組成物。

【請求項 23】

処置を必要とする哺乳動物において AMP 活性化タンパク質キナーゼの活性化に応答する障害、状態または疾患の治療に有用な医薬の製造における請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 24】

40

前記障害、状態または疾患が、II 型糖尿病、高血糖症、メタボリックシンドローム、肥満、高コレステロール血症および高血圧症からなる群から選択される請求項 23 に記載の使用。

【請求項 25】

前記障害、状態または疾患が、II 型糖尿病である請求項 23 に記載の使用。

【請求項 26】

前記障害、状態または疾患が肥満である請求項 23 に記載の使用。

【請求項 27】

治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与する段階を有する、処置を必要とする患者における AMP 活性化タンパク質キナーゼの活性化に応答する障害、状態または疾患の

50

治療方法。

【請求項 28】

前記障害、状態または疾患が、I I型糖尿病、高血糖症、メタボリックシンドローム、肥満、高コレステロール血症、高血圧症および癌からなる群から選択される請求項 27 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

糖尿病は、絶食状態において、またはグルコースの投与後の経口グルコース耐性試験に際し、血漿グルコースレベルが上昇（高血糖症）することを特徴とする。I型糖尿病、すなわちインスリン依存性糖尿病（IDDM）では、患者がグルコースの利用を調節するホルモン、インスリンを僅かしかまたは全く産生しない。I I型糖尿病、すなわちインスリン非依存性糖尿病（NIDDM）では、膵臓の島細胞がなおインスリンを産生している。I I型糖尿病の患者は、主要なインスリン感受性組織、例えば、筋肉、肝臓および脂肪組織などにおいて、グルコースおよび脂質の代謝におけるインスリンの作用に耐性を有する。これらの患者では、しばしばインスリンレベルが正常であり、また高インスリン血症（血漿インスリンレベルの上昇）となり得るが、それは患者がインスリンの効力の低下をインスリン分泌を増量させることで補うからである（Polonsky, Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 24 Suppl 2: S29-31, 2000）。インスリン抵抗性は、本来インスリン受容体数の減少を原因とするものではなく、むしろ未だ完全には理解されていないポストインスリン受容体結合欠陥を原因とする。このインスリン応答性の欠陥が、筋肉におけるグルコースの取り込み、酸化および貯蔵の不十分なインスリン媒介活性化、および脂肪組織における脂肪分解と肝臓におけるグルコースの生産分泌の不適切なインスリン媒介抑制を惹き起こす。結局、患者はインスリン抵抗性を適切に補償し得ないために糖尿病性となり得る。ヒトの場合、膵島内のベータ細胞が、当初はインスリンの放出を増加させることでインスリン抵抗性を補償する。ベータ細胞集団の不十分な増大（または事実上の低下）によるI I型糖尿病の発症は、明らかに、非糖尿病性インスリン抵抗性の個体に関連するベータ細胞アポトーシスの増加に起因する（Butler et al., Diabetes 52: 102-110, 2003）。

【0002】

持続性または非制御性高血糖症は、早期罹患率と死亡率の上昇に関連している。しばしば異常なグルコース恒常性は、直接的または間接的に、肥満、高血圧および脂質、リポタンパク質、アポリポタンパク質代謝の変化、ならびに他の代謝性および血行力学的疾患と関連している。I I型糖尿病の患者は、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈性心疾患、卒中、抹消性血管疾患、高血圧、腎障害、神経症および網膜症を含む大型血管および微小血管合併症のリスクが有意に増大している。それ故、グルコース恒常性、脂質代謝、肥満および高血圧の有効な治療制御は、糖尿病の臨床管理および治療において決定的に重要である。

【0003】

インスリン抵抗性の患者は、しばしばX症候群またはメタボリックシンドロームといわれる数種の症候を併せて示す。メタボリックシンドロームのある患者は、アテローム性動脈硬化症および冠状動脈性心疾患を発症するリスクが増大している。

【0004】

I I型糖尿病については幾つかの利用可能な治療法があるが、それらの治療法はそれぞれ自体の限度と潜在的なリスクを抱える。身体的運動と食事カロリー摂取量の減少は、しばしば糖尿病症状を劇的に改善するので、I I型糖尿病およびインスリン抵抗性に関連する前糖尿病症状の通常推奨される最も重要な治療法である。この治療法を遵守するこ

10

20

30

40

50

とは一般に非常に難しい、その理由は、すっかり習慣化した殆ど体を動かさないライフスタイルと過剰な食事の消費、とりわけ、脂肪と炭水化物を高量含有する食事を摂取することによる。糖尿病の薬理的治療は、主として以下の3分野の病態生理学に集中してきた：(1) 肝臓グルコース産生(ピグアニド類、例えば、フェンホルミンおよびメトホルミン)、(2) インスリン抵抗性(PPAR作動薬、例えば、ロシグリタゾン、トログリタゾン、エンガアリゾン、パラグリタゾン、MCC-555、ネトグリタゾン、T-131、LY-300512、LY-818およびピオグリタゾン)、(3) インスリン分泌(スルホニルウレア類、例えば、トルブタミド、グリピジドおよびグリミピリド); (4) インクレチンホルモン模倣体(GLP-1誘導体および類似体、例えば、エキセナチドおよびリラグリチド)、および(5) インクレチンホルモン分解阻害剤(DPP-4阻害剤、例えばシタグリプチン)。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Polonsky, Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 24 Suppl 2: S29-31, 2000.

【非特許文献2】Butler et al., Diabetes 52: 102-110, 2003.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

20

【0006】

糖尿病の現行治療法の多くは、好ましくない副作用を有する。フェンホルミンおよびメトホルミンは、乳酸アシドーシス、悪心/嘔吐および下痢を誘発し得る。メトホルミンはフェンホルミンよりも副作用のリスクが低く、II型糖尿病の治療に広く処方されている。現在発売されているPPARガンマ作動薬は、血漿グルコースおよびヘモグロビンA1Cの低減に緩和な作用を有するが、脂質代謝または脂質プロファイルを大きく改善することはない。スルホニルウレアおよび関連するインスリン分泌刺激剤は、グルコースレベルが低い場合であっても、インスリン分泌を惹き起こし、低血糖症に至り、重篤な場合には致死的であり得る。インスリン分泌刺激剤の投与は、従って、注意深く制御しなければならない。新しい作用メカニズムにより作用し、副作用の少ない糖尿病の治療法がなお必要である。

30

【0007】

AMP-活性化タンパク質キナーゼ(AMPK)は、環境および栄養上のストレスにตอบสนองして、エネルギーバランスを維持する一助となる炭水化物と脂肪酸代謝の制御因子として確認されている。AMPKの活性化は、グルコース生成と新たな脂質形成(脂肪酸およびコレステロール合成)を低下させることにより、また脂肪酸酸化と骨格筋グルコース取り込みを増加させることにより、脂質とグルコースの代謝に対して多くの有益な作用をもたらすという証拠がある。ACCの阻害は、AMPKによるリン酸化により、脂肪酸合成の低下および脂肪酸酸化の増大に導くが、一方、HMG-CoA還元酵素の阻害は、AMPKによるリン酸化により、コレステロール合成の低下に導く(Carling, D. et al., FEBS Letters 223: 217(1987))。

40

【0008】

肝臓において、AMPKの活性化は、脂肪酸とコレステロールの合成を低下させ、肝臓のグルコース産生を阻害し、また脂肪酸酸化を増加させる。AMP-活性化タンパク質キナーゼは、肝臓および筋肉において、グリセロール-3-リン酸アシルトランスフェラーゼ経路で、トリアシルグリセロールの合成と脂肪酸酸化を調節することが示されている(Muoio, D. M. et al. Biochem. J. 338: 783(1999))。AMPKの別の基質である肝細胞核因子-4は、I型成人発症型糖尿病に関与していることが示されている(Leclerc, I. et al., Diabetes 50: 1515(2001))。AMPKの活性化を経由して調節され

50

ると信じられているさらなるプロセスは、骨格筋でのグルコース輸送の刺激、および肝臓での脂肪酸とグルコース代謝におけるキー遺伝子の調節を含む (Hardie, D. G. and Hawley, S. A., *Bioessays* 23:1112 (2001), Kemp, B. E. et. al., *Biochem. Soc. Transactions* 31:162 (2003), Musi, N. and Goodyear, L. J. *Current Drug Targets - Immune, Endocrine and Metabolic Disorders* 2:119 (2002); Lochhead, P. A. et. al., *Diabetes* 49:896 (2000) および Zhou, G. et. al., *J. of Clin. Invest.* 108:1167 (2001))。

10

【0009】

イン・ビボでの研究では、肥満とI型糖尿病の齧歯類モデルにおいて、AMPK活性化因子であるAICARの急性および慢性両方の投与について、以下の有益な効果が証明されている: 1) インスリン抵抗性糖尿病 (ob/ob) マウスにおけるグルコース恒常性の改善; 2) ob/ob および db/db マウスにおける血中グルコース濃度の低下、および投与8週間後、35%の血中グルコースの減少、および3) インスリン抵抗性症候群の特徴を示すラットにおける代謝障害の減少および血圧低下 (Bergeron, R. et. al., *Diabetes* 50:1076 (2001); Song, S. M. et. al., *Diabetologia* 45:56 (2002); Halseth, A. E. et. al., *Biochem. and Biophys. Res. Comm.* 294:798 (2002) および Buhl, E. S. et. al., *Diabetes* 51:2199 (2002))。肥満ツッカー (fa/fa) ラットにおける7週のAICAR投与のさらなる研究では、経口グルコース負荷試験により評価した場合、血漿トリグリセリドと遊離脂肪酸の低下; およびHDLコレステロールの上昇およびグルコース代謝の正常化が導かれる (Minokoshi, Y. et. al., *Nature* 415:339 (2002))。トランスジェニックマウスの骨格筋における優性ネガティブAMPKの発現は、グルコース輸送刺激に対するAICAR作用が、AMPKの活性化に依存していることを証明している (Mu, J. et. al., *Molecular Cell* 7:1085 (2001))。

20

30

【0010】

また、最近のデータは、AMPKの活性化が、糖尿病用剤メトホルミンのグルコースと脂質の低下作用に関与していることを示唆している。糖尿病薬メトホルミンは、インビボで高濃度でAMPKを活性化し得ることが示されている (Zhou, G. et. al., *J. of Clin. Invest.* 108:1167 (2001); Musi, N. et. al. *Diabetes* 51:2074 (2002))。

【0011】

これらの研究に基づき、肝臓におけるAMPKのインビボ活性化は、肝臓グルコース排出量の減少、全体のグルコース恒常性の改善、脂肪酸とコレステロール合成の低下、および脂肪酸酸化の増加を生じることが期待される。骨格筋におけるAMPKの刺激は、グルコースの取り込みと脂肪酸の酸化を増大させ、その結果、グルコース恒常性を改善し、そしてインスリン作用を改善することが期待される。最終的に、結果としてのエネルギー消費の増加が、体重を減少させる。血圧の低下もまた、AMPK活性化の結果であると報告されている。

40

【0012】

増大した脂肪酸合成は、多くの腫瘍細胞の特徴であり、従って、AMPK活性化により脂肪酸の合成を低下させることは、癌治療法としても有用であり得る。AMPKの活性化はまた、脳の虚血事象を処置すること (Blazquez, C. et. al., *J. Neurochem.* 73:1674 (1999)); 活性酸素種による損傷を予防すること (Zhou, M. et. al., *Am. J. Physiol. E*

50

ndocrinol. Metab. 279: E622 (2000)) および局所循環系を改善すること (Chen, Z. - P., et. al. AMP-activated protein kinase phosphorylation of endothelial NO synthase. FEBS Letters 443: 285 (1999)) においても有用であり得る。

【0013】

AMPKを活性化する化合物は、グルコースと脂質代謝の改善により、また体重減少により、II型糖尿病、肥満、高血圧、異脂肪血症、癌およびメタボリックシンドロームの治療に、ならびに心臓血管疾患、例えば、心筋梗塞および卒中の治療に有用であると期待される。ヒト用の医薬品としての使用に適する薬物動態および薬力学的性質を有する強力なAMPK活性化因子が必要とされる。

10

【0014】

ベンゾイミダゾール化合物が、WO93/07124; WO95/29897; WO98/39342; WO98/39343; WO00/14095; WO00/03997; WO01/53272; WO01/53291; WO02/092575; WO02/40019; WO03/018061; WO05/002520; WO05/018672; WO06/094209; US6,312,662; US6,489,476; US2005/0148643; DE3316095; JP6298731; EP0126030; EP0128862; EP0129506 および EP0120403 に開示されている。AMPK活性化因子が、WO08/006432; WO05/051298; WO05/020892; US2007/015665; US2007/032529; US2006/287356 および US2005/038068 に開示されている。

20

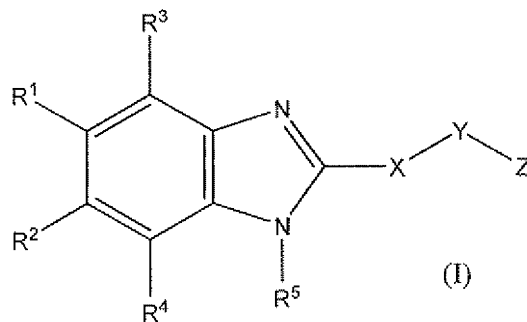
【課題を解決するための手段】

【0015】

本発明は、下記構造式(I)：

【0016】

【化1】



30

で示される新規ベンゾイミダゾール誘導体および医薬的に許容されるその塩に関する。構造式(I)の化合物およびその実施形態は、AMP-活性化タンパク質キナーゼ(AMPK)の活性化因子であり、AMP-活性化タンパク質キナーゼが介在する疾患、障害および状態、例えば、II型糖尿病、インスリン抵抗性、高血糖症、異脂肪血症、脂質障害、肥満、高血圧症、メタボリックシンドロームおよびアテローム性動脈硬化症などの治療、予防および抑制に有用である。

40

【0017】

また、本発明は、本発明の化合物および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。また、本発明は、本発明の化合物及び医薬組成物を投与することにより、処置を必要とする患者におけるAMP活性化タンパク質キナーゼの活性化に応答する障害、疾患または状態の治療、抑制又は予防の方法に関する。また、本発明は、AMP活性化タンパク質キナーゼの活性化に応答する疾患、障害または状態の治療に有用な薬剤の製造のための本発明の化合物の使用に関する。また、本発明は、本発明の化合物と疾患、障害または状態の治

50

療に有用であることが知られている治療上有効量の他の薬剤と組み合わせて投与することによる、これらの疾患、障害または状態の治療に関する。本発明は、更に、本発明の化合物を製造する方法に関する。

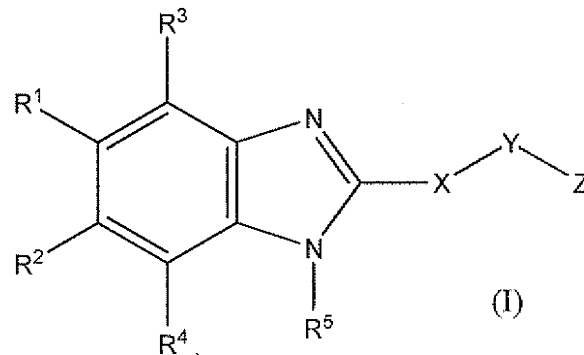
【発明を実施するための形態】

【0018】

本発明は、下記構造式 I の新規な化合物またはその医薬的に許容される塩に関するものである。

【0019】

【化2】



式中、

Xは、

- (1) - O - 、
- (2) - O - CH₂ - 、
- (3) - S - 、
- (4) - S - CH₂ - 、
- (5) - NR^d - 、
- (6) - NR^d - CH₂ - 、
- (7) - CH₂ - および
- (8) - CH₂ - CH₂ -

から選択され、

この場合に、各 CH₂ は置換されていないかヒドロキシ、ハロゲン、-C₁₋₆アルキル、-CO₂C₁₋₆アルキルおよび-COC₁₋₆アルキルから選択される1個もしくは2個の置換基で置換されており；

Yは、

- (1) - C₃₋₇シクロアルキルおよび
- (2) - C₃₋₆シクロヘテロアルキル

から選択され；

シクロアルキルおよびシクロヘテロアルキルは置換されていないか R^b から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており；

Zは

- (1) - (CH₂)_nCO₂H、
- (2) - (CH₂)_nCO₂Rⁱ、
- (3) - (CH₂)_nNHCORⁱ、
- (4) - (CH₂)_nSO₂NHC(O)Rⁱ、
- (5) - (CH₂)_nNHSO₂Rⁱ、
- (6) - (CH₂)_nC(O)NHSO₂Rⁱ、
- (7) ヘテロアリーールおよび
- (8) - C₂₋₁₀シクロヘテロアルキル

から選択され；

この場合に、各 CH₂ は置換されていないか C₁₋₆アルキルおよび -OH から選択

10

20

30

40

50

される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されており、各シクロヘテロアルキルおよびヘテロアリアルは置換されていないか R^c から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されており；

各 R¹ および R² は独立に、

- (1) ハロゲン、
- (2) - (CH₂)_p アリアル、
- (3) ビフェニルおよび
- (4) - (CH₂)_p ヘテロアリアル

から選択され；

この場合に各 CH₂ は置換されていないかハロゲン CF₃、-OH、-NH₂、-C₁₋₆アルキル、-OC₁₋₆アルキル、-NHC₁₋₆アルキルおよび -N(C₁₋₆アルキル)₂ から選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されており、各ビフェニル、アリアルおよびヘテロアリアルは置換されていないか独立に R^a から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されており、ただし、R¹ および R² のうちの一方および一方のみがハロゲンであり；

R³ および R⁴ はそれぞれ独立に

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) - C₁₋₆アルキル、
- (4) - C₂₋₆アルケニル、
- (5) - C₂₋₆アルキニル、
- (6) - CN、
- (7) - CF₃、
- (8) - OC₁₋₆アルキル、
- (9) - SO₂C₁₋₆アルキル、
- (10) - SO₂NHC₁₋₆アルキルおよび
- (11) - C(O)NHC₁₋₆アルキル、

から選択され；

この場合に各アルキルは置換されていないか 1、2 もしくは 3 個のハロゲンで置換されており；

R⁵ は、

- (1) 水素、
- (2) - C₁₋₆アルキル、
- (3) - CH₂CO₂H および
- (4) - CH₂CO₂C₁₋₆アルキル

から選択され；

各 R^a は独立に、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) - (CH₂)_mOH、
- (4) - (CH₂)_mN(R^j)₂、
- (5) - (CH₂)_mCN、
- (6) - C₁₋₆アルキル、
- (7) - (CH₂)_mCF₃、
- (8) - (CH₂)_mOCF₃、
- (9) - (CH₂)_mSC₁₋₆アルキル、
- (10) - (CH₂)_mS(O)₂C₁₋₆アルキル、
- (11) - (CH₂)_mS(O)₂N(C₁₋₆アルキル)₂、
- (12) - (CH₂)_mC(O)N(R^j)₂、
- (13) - (CH₂)_mN(R^j)C(O)R^f、

10

20

30

40

50

- (14) - (CH₂)_m C(O)R^f、
 (15) - (CH₂)_m CO₂R^f、
 (16) - (CH₂)_m OC(O)R^f、
 (17) - (CH₂)_m C₃₋₇ シクロアルキル、
 (18) - (CH₂)_m C₃₋₇ シクロアルケニル、
 (19) - (CH₂)_m C₂₋₆ シクロヘテロアルキル、
 (20) - (CH₂)_m C₂₋₆ シクロヘテロアルケニル、
 (21) - (CH₂)_m アリールおよび
 (22) - (CH₂)_m ヘテロアリール

からなる群から選択され；

10

この場合に各 CH₂ は置換されていないかオキソ、- (CH₂)₀₋₃ OH、- CN、- C₁₋₆ アルキル、- OC₁₋₆ アルキル、ハロゲン、- CH₂ F、- CHF₂、- CF₃ および - CO₂ C₁₋₆ アルキルから選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されており；アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールは置換されていないかオキソ、- (CH₂)₀₋₃ OH、- CN、- C₁₋₆ アルキル、- OC₁₋₆ アルキル、ハロゲン、- CH₂ F、- CHF₂、- CF₃ および - CO₂ C₁₋₆ アルキルから選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されており；

各 R^b は独立に、

- (1) 水素、
 (2) - C₁₋₆ アルキル、
 (3) アリール、
 (4) ヘテロアリール、
 (5) - C₃₋₆ シクロアルキル、
 (6) - C₃₋₆ シクロアルケニル、
 (7) - C₃₋₆ シクロヘテロアルキル、
 (8) ハロゲン、
 (9) - OH、
 (10) - OC₁₋₆ アルキル、
 (11) - CF₃、
 (12) - CN および
 (13) - SO₂ C₁₋₆ アルキル

20

から選択され；

この場合に各アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびシクロヘテロアルキルは置換されていないか 1、2 もしくは 3 個のハロゲンで置換されており；

各 R^c は独立に、

- (1) 水素、
 (2) ハロゲン、
 (3) オキソ、
 (4) - (CH₂)_r OH、
 (5) - (CH₂)_r N(R^e)₂、
 (6) - (CH₂)_r CN、
 (7) - C₁₋₆ アルキル、
 (8) - CF₃、
 (9) - (CH₂)_r C₃₋₇ シクロアルキルおよび
 (10) - (CH₂)_r C₂₋₆ シクロヘテロアルキル

40

から選択され；

この場合に各 CH₂ は置換されていないかオキソ、- OH、- CN、- C₁₋₆ アルキル、- OC₁₋₆ アルキル、ハロゲン、- CH₂ F、- CHF₂ および - CF₃ および

50

から選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されており：アルキル、シクロアルキルおよびシクロヘテロアルキルは置換されていないかオキソ、-OH、-CN、-C₁₋₆アルキル、-OC₁₋₆アルキル、ハロゲン、-CH₂F、-CHF₂および-CF₃から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されており；

各 R^d は独立に

- (1) 水素および
- (2) C₁₋₆アルキル

から選択され；

各 R^e は独立に、

- (1) 水素および
- (2) C₁₋₆アルキル

から選択され；

この場合にアルキルは置換されていないか -OH、オキソ、ハロゲン、C₁₋₆アルキルおよび -OC₁₋₆アルキルから選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されており；

各 R^f は独立に、

- (1) C₁₋₆アルキル、
- (2) C₄₋₇シクロアルキル、
- (3) C₄₋₇シクロアルケニル、
- (4) C₃₋₇シクロヘテロアルキル、
- (5) C₃₋₇シクロヘテロアルケニル、
- (6) アリールおよび
- (7) ヘテロアリール

から選択され；

この場合にアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールは置換されていないかオキソ、-OH、-CN、-C₁₋₆アルキル、-OC₁₋₆アルキル、ハロゲン、-CH₂F、-CHF₂および-CF₃から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されており；

各 Rⁱ は独立に、

- (1) 水素、
- (2) C₁₋₆アルキル、
- (3) C₄₋₇シクロアルキル、
- (4) C₄₋₇シクロアルケニル、
- (5) C₃₋₇シクロヘテロアルキル、
- (6) C₃₋₇シクロヘテロアルケニル、
- (7) アリールおよび
- (8) ヘテロアリール

から選択され；

この場合にアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールは置換されていないかオキソ、-OH、-CN、-NH₂、-C₁₋₆アルキル、-OC₁₋₆アルキル、ハロゲン、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CO₂H、-CO₂C₁₋₆アルキル、-OCOC₁₋₆アルキルおよび -OCO₂C₁₋₆アルキルから選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されており；

各 R^j は独立に、

- (1) 水素、
- (2) -C₁₋₆アルキル、
- (3) -C₃₋₆シクロアルキルおよび
- (4) -C₃₋₆シクロヘテロアルキル

10

20

30

40

50

から選択され；

この場合にアルキル、シクロアルキルおよびシクロヘテロアルキルは置換されていないか - OH、オキソ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル) および $-N(C_{1-6}$ アルキル)₂ から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されており；

n は 0、1、2、3 または 4 であり；

m は 0、1、2、3 または 4 であり；

p は 0、1、2 または 3 であり；

r は 0、1 または 2 である。

【0020】

本発明の 1 実施形態において、X は $-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-NR^d-$ 、 $-NR^d-CH_2-$ 、 $-CH_2-$ および $-CH_2-CH_2-$ から選択され、各 CH_2 は置換されていないかヒドロキシ、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル および $-COC_{1-6}$ アルキル から選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されている。本実施形態の 1 分類において、X は $-O-$ および $-O-CH_2-$ から選択され、各 CH_2 は置換されていないかヒドロキシ、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル および $-COC_{1-6}$ アルキル から選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されている。本発明の本実施形態の別の分類において、X は $-O-$ および $-O-CH_2-$ から選択され、各 CH_2 は置換されていないかヒドロキシ、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル および $-COC_{1-6}$ アルキル から選択される 1 個の置換基で置換されている。本発明の本実施形態の別の分類において、X は $-O-$ および $-O-CH_2-$ から選択され、各 CH_2 は置換されていないかハロゲンおよび C_{1-6} アルキル から選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されている。本発明の本実施形態のある形態において、X は $-O-$ および $-O-CH_2-$ から選択され、各 CH_2 は置換されていないか C_{1-6} アルキル から選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されている。本実施形態の別の分類において、X は $-O-$ および $-O-CH_2-$ から選択される。

【0021】

本発明の別の実施形態において、X は $-O-$ である。

【0022】

本発明の別の実施形態において、X は $-O-CH_2-$ であり、 CH_2 は置換されていないかヒドロキシ、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル および $-COC_{1-6}$ アルキル から選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されている。本発明の別の実施形態において、X は $-O-CH_2-$ である。

【0023】

本発明の別の実施形態において、Y は $-C_{3-7}$ シクロアルキル および $-C_{3-6}$ シクロヘテロアルキル から選択され、各シクロアルキル および シクロヘテロアルキル は置換されていないか R^b から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されている。

【0024】

本発明の別の実施形態において、Y は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、ピペリジン および ピロリジン からなる群から選択され、各シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、ピペリジン および ピロリジンは置換されていないか R^b から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されている。本実施形態の 1 分類において、Y は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、ピロリジン および ピペリジン からなる群から選択される。本実施形態の別の分類において、Y はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、N-メチルピロリジン および N-メチルピペリジン からなる群から選択される。本実施形態の別の分類において、Y は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、

10

20

30

40

50

シクロヘキシル、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフランおよびピペリジンからなる群から選択され、各シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフランおよびピペリジンは置換されていないか R^b から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されている。本実施形態の別の分類において、Y は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフランおよびピペリジンからなる群から選択される。本実施形態の別の分類において、Y は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフランおよび N - メチルピペリジンからなる群から選択される。

【0025】

本発明の別の実施形態において、Y は - C₃₋₆ シクロヘテロアルキルであり、シクロヘテロアルキルは置換されていないか R^b から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されている。本実施形態の 1 分類において、Y はテトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、ピペリジンおよびピロリジンからなる群から選択され、各テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、ピペリジンおよびピロリジンは置換されていないか R^b から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されている。本実施形態の別の分類において、Y はテトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、ピロリジンおよびピペリジンからなる群から選択される。本実施形態の別の分類において、Y はテトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、N - メチルピロリジンおよび N - メチルピペリジンからなる群から選択される。本実施形態の別の分類において、Y はテトラヒドロピラン、テトラヒドロフランおよびピペリジンからなる群から選択され、各テトラヒドロピラン、テトラヒドロフランおよびピペリジンは置換されていないか R^b から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されている。本実施形態の別の分類において、Y はテトラヒドロピラン、テトラヒドロフランおよびピペリジンからなる群から選択される。本実施形態の別の分類において、Y はテトラヒドロピラン、テトラヒドロフランおよび N - メチルピペリジンからなる群から選択される。

【0026】

本発明の別の実施形態において、Y は - C₃₋₇ シクロアルキルであり、シクロアルキルは置換されていないか R^b から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されている。

【0027】

本発明の別の実施形態において、Y はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルからなる群から選択され、各シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルは置換されていないか R^b から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されている。本実施形態の 1 分類において、Y はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルからなる群から選択される。

【0028】

本発明の別の実施形態において、Y はシクロヘキシルおよびシクロブチルからなる群から選択され、各シクロヘキシルおよびシクロブチルは置換されていないか R^b から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されている。本実施形態の 1 分類において、Y はシクロヘキシルおよびシクロブチルからなる群から選択される。

【0029】

本発明の別の実施形態において、Y はシクロヘキシルであり、シクロヘキシルは置換されていないか R^b から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されている。本実施形態の 1 分類において、Y はシクロヘキシルである。

【0030】

本発明の別の実施形態において、Y はシクロブチルであり、シクロブチルは置換されていないか R^b から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されている。本実施形態の 1 分類において、Y はシクロブチルである。

【0031】

10

20

30

40

50

本発明の別の実施形態において、Zは - (CH₂)_nCO₂H、 - (CH₂)_nCO₂Rⁱ、 - (CH₂)_nNHCORⁱ、 - (CH₂)_nSO₂NHC(O)Rⁱ、 - (CH₂)_nNHSO₂Rⁱ、 - (CH₂)_nC(O)NHSO₂Rⁱ、ヘテロアリアルおよび - C₂₋₁₀シクロヘテロアルキルから選択され、各CH₂は置換されていないかC₁₋₆アルキルおよび - OHから選択される1個もしくは2個の置換基で置換されており、各シクロヘテロアルキルおよびヘテロアリアルは置換されていないかR^cから選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されている。本実施形態の1分類において、Zは - (CH₂)_nCO₂H、 - (CH₂)_nNHCORⁱ、 - (CH₂)_nNHSO₂Rⁱ、 - (CH₂)_nC(O)NHSO₂Rⁱ、ヘテロアリアルおよび - C₂₋₁₀シクロヘテロアルキルから選択され、各CH₂は置換されていないかC₁₋₆アルキルおよび - OHから選択される1個もしくは2個の置換基で置換されており、各シクロヘテロアルキルおよびヘテロアリアルは置換されていないかR^cから選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されている。

10

【0032】

本実施形態の別の分類において、Zは - CO₂H、 - NHCORⁱ、 - NHSO₂Rⁱ、 - C(O)NHSO₂Rⁱ、ヘテロアリアルおよび - C₂₋₁₀シクロヘテロアルキルから選択され、各シクロヘテロアルキルおよびヘテロアリアルは置換されていないかR^cから選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されている。

【0033】

本実施形態の別の分類において、Zは - CO₂H、 - NHCOCH₃、 - NHSO₂CH₃、 - C(O)NHSO₂CH₂CH₃、テトラゾール、イミダゾール、トリアゾリジン、オキサジアゾール、ジアザスピロ[3.5]ノナン、トリアゾールおよびチアジアゾールからなる群から選択され、各アルキル、シクロヘテロアルキルおよびヘテロアリアルは置換されていないかR^cから選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されている。この分類の1下位分類において、Zは - CO₂H、 - NHCOCH₃、 - NHSO₂CH₃、 - C(O)NHSO₂CH₂CH₃、2H-テトラゾール、5,5-ジメチル-1,5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4-オン、1,2,4-トリアゾリジン-3,5-ジオン、1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン、2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、6,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-5,7,9-トリオン、2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンおよび1,2,4-チアジアゾール-5(4H)-オンからなる群から選択され、各アルキル、シクロヘテロアルキルおよびヘテロアリアルは置換されていないかR^cから選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されている。

20

30

【0034】

本実施形態の別の分類において、本実施形態の1分類において、Zは - CO₂H、 - NHCOCH₃、 - NHSO₂CH₃、 - C(O)NHSO₂CH₂CH₃、テトラゾール、イミダゾール、トリアゾリジン、オキサジアゾール、ジアザスピロ[3.5]ノナン、トリアゾール、チアジアゾール、オキサゾリジンおよびチアゾリジンからなる群から選択され、各アルキル、シクロヘテロアルキルおよびヘテロアリアルは置換されていないかR^cから選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されている。本実施形態の別の分類において、本実施形態の1分類において、Zは - CO₂H、 - NHCOCH₃、 - NHSO₂CH₃、 - C(O)NHSO₂CH₂CH₃、2H-テトラゾール、5,5-ジメチル-1,5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4-オン、1,2,4-トリアゾリジン-3,5-ジオン、1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン、2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、6,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-5,7,9-トリオン、2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、1,2,4-チアジアゾール-5(4H)-オン、5-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン、1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン、1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン、1,3,4-チアジアゾール-2(3H)-オン、2,4-ジヒドロ-3H

40

50

- 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン、1, 3, 4 - オキサジアゾール、1, 3, 4 - チアジアゾールおよび 4H - 1, 2, 4 - トリアゾールからなる群から選択され、各アルキル、シクロヘテロアルキルおよびヘテロアリアルは置換されていないか R^c から選択される 1, 2, 3 もしくは 4 個の置換基で置換されている。

【0035】

本発明の別の実施形態において、Z は - (CH₂)_nCO₂H、- ヘテロアリアルおよび - C₂₋₁₀シクロヘテロアルキルから選択され、各 CH₂ は置換されていないか C₁₋₆アルキル、- OH および - NH₂ から選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されており、各シクロヘテロアルキルおよびヘテロアリアルは置換されていないか R^c から選択される 1, 2, 3 もしくは 4 個の置換基で置換されている。本実施形態の 1 分類において、Z は - (CH₂)_nCO₂H、テトラゾール、イミダゾール、トリアゾリジン、オキサジアゾール、ジアザスピロ [3.5] ノナン、トリアゾールおよびチアジアゾールから選択され、各アルキル、シクロヘテロアルキルおよびヘテロアリアルは置換されていないか R^c から選択される 1, 2, 3 もしくは 4 個の置換基で置換されている。この分類の 1 下位分類において、Z は - CO₂H、2H - テトラゾール、5, 5 - ジメチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4H - イミダゾール - 4 - オン、1, 2, 4 - トリアゾリジン - 3, 5 - ジオン、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 (4H) - オン、2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン、6, 8 - ジアザスピロ [3.5] ノナン - 5, 7, 9 - トリオン、2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オンおよび 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 (4H) - オンからなる群から選択され、各アルキル、シクロヘテロアルキルおよびヘテロアリアルは置換されていないか R^c から選択される 1, 2, 3 もしくは 4 個の置換基で置換されている。

10

20

【0036】

本発明の別の実施形態において、Z は - CO₂H、- ヘテロアリアルおよび - C₂₋₁₀シクロヘテロアルキルから選択され、各シクロヘテロアルキルおよびヘテロアリアルは置換されていないか R^c から選択される 1, 2 もしくは 3 個の置換基で置換されている。本実施形態の別の分類において、Z は - CO₂H、テトラゾール、イミダゾール、トリアゾリジン、オキサジアゾール、ジアザスピロ [3.5] ノナン、トリアゾールおよびチアジアゾールから選択され、各アルキル、シクロヘテロアルキルおよびヘテロアリアルは置換されていないか R^c から選択される 1, 2, 3 もしくは 4 個の置換基で置換されている。

30

【0037】

本発明の別の実施形態において、Z は - ヘテロアリアルおよび - C₂₋₁₀シクロヘテロアルキルから選択され、各シクロヘテロアルキルおよびヘテロアリアルは置換されていないか R^c から選択される 1, 2, 3 もしくは 4 個の置換基で置換されている。本実施形態の 1 分類において、Z はテトラゾール、イミダゾール、トリアゾリジン、オキサジアゾール、ジアザスピロ [3.5] ノナン、トリアゾールおよびチアジアゾールから選択され、各アルキル、シクロヘテロアルキルおよびヘテロアリアルは置換されていないか R^c から選択される 1, 2, 3 もしくは 4 個の置換基で置換されている。この分類の 1 下位分類において、Z は 2H - テトラゾール、5, 5 - ジメチル - 1, 5 - ジヒドロ - 4H - イミダゾール - 4 - オン、1, 2, 4 - トリアゾリジン - 3, 5 - ジオン、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 (4H) - オン、2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン、6, 8 - ジアザスピロ [3.5] ノナン - 5, 7, 9 - トリオン、2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オンおよび 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 (4H) - オンからなる群から選択され、各アルキル、シクロヘテロアルキルおよびヘテロアリアルは置換されていないか R^c から選択される 1, 2, 3 もしくは 4 個の置換基で置換されている。

40

【0038】

本発明の別の実施形態において、Z は - CO₂H および - ヘテロアリアルから選択され、各ヘテロアリアルは置換されていないか R^c から選択される 1, 2 もしくは 3 個の置換

50

基で置換されている。本実施形態の1分類において、Zは $-CO_2H$ 、テトラゾール、イミダゾール、オキサジアゾール、トリアゾールおよびチアジアゾールから選択され、各ヘテロアリアルは置換されていないか R^c から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されている。本実施形態の別の分類において、Zは $-CO_2H$ およびテトラゾールから選択され、各テトラゾールは置換されていないか R^c から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されている。

【0039】

本発明の別の実施形態において、Zは $-(CH_2)_nCO_2H$ から選択され、各 CH_2 は置換されていないか C_{1-6} アルキル、 $-OH$ および $-NH_2$ から選択される1個もしくは2個の置換基で置換されている。本実施形態の1分類において、Zは $-(CH_2)_{1-3}CO_2H$ から選択される。本実施形態の別の分類において、Zは $-(CH_2)_{1-2}CO_2H$ から選択される。本実施形態の別の分類において、Zは $-(CH_2)CO_2H$ から選択される。本実施形態の別の分類において、Zは $-CO_2H$ である。

10

【0040】

本発明の別の実施形態において、各 R^1 および R^2 は独立にハロゲン、 $-(CH_2)_p$ アリアル、ビフェニルおよび $-(CH_2)_p$ ヘテロアリアルから選択され、各 CH_2 は置換されていないかハロゲン、 CF_3 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NHC_{1-6}$ アルキルおよび $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ から選択される1個もしくは2個の置換基で置換されており、各ビフェニル、アリアルおよびヘテロアリアルは置換されていないか独立に R^a から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており、ただし R^1 および R^2 のうち的一方および一方のみがハロゲンである。

20

【0041】

本発明の別の実施形態において、各 R^1 および R^2 は独立にハロゲン、アリアル、ビフェニルおよびヘテロアリアルから選択され、各ビフェニル、アリアルおよびヘテロアリアルは置換されていないか R^a から独立に選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており、ただし R^1 および R^2 のうち的一方および一方のみがハロゲンである。

【0042】

本実施形態の別の分類において、各 R^1 および R^2 は独立にBr、F、Cl、フェニル、ナフタレン、ビフェニル、インドールおよびN-メチルベンゾモルホリンから選択され、各フェニル、ナフタレン、ビフェニル、インドールおよびN-メチルベンゾモルホリンは置換されていないか R^a から独立に選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており、ただし R^1 および R^2 のうち的一方および一方のみがBr、FおよびClからなる群から選択される。本実施形態の別の分類において、各 R^1 および R^2 は独立にF、Cl、ビフェニル、インドールおよびN-メチルベンゾモルホリンから選択され、各ビフェニル、インドールおよびN-メチルベンゾモルホリンは置換されていないか独立に R^a から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており、ただし R^1 および R^2 のうち的一方および一方のみがFおよびClからなる群から選択される。

30

【0043】

本発明の別の実施形態において、各 R^1 および R^2 は独立にF、Cl、ビフェニル、インドールおよびN-メチルベンゾモルホリンから選択され、各ビフェニル、インドールおよびN-メチルベンゾモルホリンは置換されていないか独立に R^a から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており、ただし R^1 および R^2 のうち的一方および一方のみがFおよびClからなる群から選択される。本実施形態の別の分類において、各 R^1 および R^2 は独立にF、Cl、ビフェニルおよびインドールから選択され、各ビフェニルおよびインドールは置換されていないか独立に R^a から選択される1、2もしくは3個の置換基で置換されており、ただし R^1 および R^2 のうち少なくとも一方および一方のみがFおよびClからなる群から選択される。本実施形態の別の分類において、各 R^1 および R^2 は独立にFおよびビフェニルから選択され、各ビフェニルは置換されていないか独立に R^a から選択される1、2もしくは3個の置換基で置換されており、ただし R^1

40

50

および R^2 のうちの少なくとも一方および一方のみが F である。

【0044】

本発明の別の実施形態において、 R^1 は独立に $-(CH_2)_p$ アリール、ビフェニルおよび $-(CH_2)_p$ ヘテロアリールから選択され、各 CH_2 は置換されていないかハロゲン、 CF_3 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NHC_{1-6}$ アルキルおよび $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されており、各ビフェニル、アリールおよびヘテロアリールは置換されていないか独立に R^a から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されている。

【0045】

本発明の別の実施形態において、 R^1 は独立にアリール、ビフェニルおよびヘテロアリールから選択され、各ビフェニル、アリールおよびヘテロアリールは置換されていないか独立に R^a から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されている。本実施形態の 1 分類において、 R^1 は独立にフェニルナフタレン、ビフェニル、インドールおよび N-メチルベンゾモルホリンから選択され、各フェニル、ナフタレン、ビフェニル、インドールおよび N-メチルベンゾモルホリンは置換されていないか R^a から独立に選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されている。

10

【0046】

本発明の別の実施形態において、 R^1 は独立にフェニル、ビフェニルおよびヘテロアリールから選択され、各ビフェニルおよびヘテロアリールは置換されていないか R^a から独立に選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されているか、その医薬的に許容される塩である。本実施形態の 1 分類において、 R^1 は独立にフェニル、ビフェニル、インドールおよび N-メチルベンゾモルホリンから選択され、各フェニル、ビフェニル、インドールおよび N-メチルベンゾモルホリンは置換されていないか独立に R^a から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されている。本実施形態の別の分類において、 R^1 は独立にフェニル、ビフェニルおよびインドールから選択され、各フェニル、ビフェニルおよびインドールは置換されていないか独立に R^a から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されている。本実施形態の別の分類において、 R^1 は独立にフェニル、ビフェニルおよびインドールから選択され、各フェニル、ビフェニルおよびインドールは置換されていないか独立に R^a から選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されている。本実施形態の別の分類において、 R^1 は独立にフェニル、ビフェニルおよびインドールから選択され、各フェニル、ビフェニルおよびインドールは置換されていないか独立に R^a から選択される 1 個の置換基で置換されている。

20

30

【0047】

本発明の別の実施形態において、 R^1 は独立にビフェニルおよびヘテロアリールから選択され、各ビフェニルおよびヘテロアリールは置換されていないか独立に R^a から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されている。本実施形態の 1 分類において、 R^1 は独立にビフェニル、インドールおよび N-メチルベンゾモルホリンから選択され、各ビフェニル、インドールおよび N-メチルベンゾモルホリンは置換されていないか独立に R^a から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されている。本実施形態の別の分類において、 R^1 は独立にビフェニルおよびインドールから選択され、各ビフェニルおよびインドールは置換されていないか独立に R^a から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されている。本実施形態の別の分類において、 R^1 は独立にビフェニルおよびインドールから選択され、各ビフェニルおよびインドールは置換されていないか独立に R^a から選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されている。本実施形態の別の分類において、 R^1 は独立にビフェニルおよびインドールから選択され、各ビフェニルおよびインドールは置換されていないか独立に R^a から選択される 1 個の置換基で置換されている。

40

【0048】

本発明の別の実施形態において、 R^1 はビフェニルであり、各フェニルは置換されていないか R^a から独立に選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されている。本

50

発明の別の実施形態において、 R^1 はビフェニルであり、ビフェニルは置換されていないか独立に R^a から選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されている。本発明の別の実施形態において、 R^1 はビフェニルであり、ビフェニルは置換されていないか独立に R^a から選択される 1 個の置換基で置換されている。本実施形態の 1 分類において、 R^1 はビフェニルである。

【0049】

本発明の別の実施形態において、 R^2 はハロゲンである。本実施形態の 1 分類において、 R^2 は Br、F および Cl からなる群から選択される。本実施形態の別の分類において、 R^2 は F および Cl からなる群から選択される。本実施形態の別の分類において、 R^2 は F である。本実施形態の別の分類において、 R^2 は Cl である。本実施形態の別の分類において、 R^2 は Br である。

10

【0050】

本発明の別の実施形態において、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立に水素、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2NHC_{1-6}$ アルキルおよび $-C(O)NHC_{1-6}$ アルキルから選択され、各アルキルは置換されていないか 1、2 もしくは 3 個のハロゲンで置換されている。

【0051】

本発明の別の実施形態において、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立に水素、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ および $-OC_{1-6}$ アルキルから選択され、各アルキルは置換されていないか 1、2 もしくは 3 個のハロゲンで置換されている。この実施形態の 1 分類において、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立に水素、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ および $-OC_{1-6}$ アルキルから選択され、各アルキルは置換されていないか 1、2 もしくは 3 個のハロゲンで置換されている。

20

【0052】

本発明の別の実施形態において、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立に水素およびハロゲンから選択される。本実施形態の 1 分類において、 R^3 および R^4 はそれぞれ水素、Br、F および Cl からなる群から選択される。本実施形態の別の分類において、 R^3 および R^4 はそれぞれ水素、F および Cl からなる群から選択される。本実施形態の別の分類において、 R^3 および R^4 はそれぞれ水素および F からなる群から選択される。この実施形態の別の分類において、 R^3 および R^4 はそれぞれハロゲンである。この分類の 1 下位分類において、 R^3 および R^4 はそれぞれ Br、F および Cl からなる群から選択される。この分類の別の下位分類において、 R^3 および R^4 はそれぞれ F および Cl からなる群から選択される。この分類の別の下位分類において、 R^3 および R^4 はそれぞれ F である。この分類の別の下位分類において、 R^3 および R^4 はそれぞれ Cl である。本実施形態の別の分類において、 R^3 および R^4 はそれぞれ水素である。

30

【0053】

本発明の別の実施形態において、 R^3 はそれぞれ独立に水素およびハロゲンから選択される。本実施形態の 1 分類において、 R^3 は水素である。本実施形態の別の分類において、 R^3 はそれぞれ独立に水素、Br、Cl および F から選択される。本実施形態の別の分類において、 R^3 はそれぞれ独立に水素、Cl および F から選択される。本実施形態の別の分類において、 R^3 はそれぞれ独立に水素および F から選択される。本実施形態の別の分類において R^3 はハロゲンである。この分類の 1 下位分類において、 R^3 は Br、F および Cl からなる群から選択される。この分類の別の下位分類において、 R^3 は F および Cl からなる群から選択される。この分類の別の下位分類において、 R^3 は F である。この分類の別の下位分類において、 R^3 は Cl である。本実施形態の別の分類において R^3 は水素であり、ただし R^2 が水素である場合、 R^3 および R^4 のうちの少なくとも一方が水素以外である。

40

【0054】

50

本発明の別の実施形態において、 R^4 はそれぞれ独立に水素およびハロゲンから選択される。本実施形態の別の分類において、 R^4 はそれぞれ独立に水素、Br、ClおよびFから選択される。本実施形態の別の分類において、 R^4 はそれぞれ独立に水素、ClおよびFから選択される。本実施形態の別の分類において、 R^4 はそれぞれ独立に水素およびFから選択される。本実施形態の別の分類において、 R^4 はハロゲンである。この分類の1下位分類において、 R^4 はBr、FおよびClからなる群から選択される。この分類の別の下位分類において、 R^4 はFおよびClからなる群から選択される。この分類の別の下位分類において、 R^4 はFである。この分類の別の下位分類において、 R^4 はClである。本実施形態の別の分類において、 R^4 は水素であり、ただし R^2 が水素である場合、 R^3 および R^4 のうちの少なくとも一方が水素以外である。本発明の別の実施形態において、 R^4 は水素である。

10

【0055】

本発明の別の実施形態において、 R^3 は水素またはハロゲンであり、 R^4 は水素である。

【0056】

本発明の別の実施形態において、 R^5 は水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-CH_2CO_2H$ および $-CH_2CO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される。本実施形態の1分類において、各 R^5 は独立に水素および $-C_{1-6}$ アルキルから選択される。本実施形態の別の分類において、各 R^5 は $-C_{1-6}$ アルキルである。本実施形態の別の分類において、各 R^5 は水素である。

20

【0057】

本発明の別の実施形態において、 R^3 は水素またはハロゲンであり； R^4 は水素であり、各 R^5 は水素である。

【0058】

本発明の別の実施形態において、各 R^a は独立に水素、ハロゲン、 $-(CH_2)_mOH$ 、 $-(CH_2)_mN(R^j)_2$ 、 $-(CH_2)_mCN$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_mCF_3$ 、 $-(CH_2)_mOCF_3$ 、 $-(CH_2)_mSC_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_mS(O)_2C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_mS(O)_2N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-(CH_2)_mC(O)N(R^j)_2$ 、 $-(CH_2)_mN(R^j)C(O)R^f$ 、 $-(CH_2)_mC(O)R^f$ 、 $-(CH_2)_mCO_2R^f$ 、 $-(CH_2)_mOC(O)R^f$ 、 $-(CH_2)_mC_{3-7}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_mC_{3-7}$ シクロアルケニル、 $-(CH_2)_mC_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-(CH_2)_mC_{2-6}$ シクロヘテロアルケニル、 $-(CH_2)_m$ アリアルおよび $-(CH_2)_m$ -ヘテロアリアルからなる群から選択され、各 CH_2 は置換されていないかオキソ、 $-(CH_2)_0-3OH$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ および $-CO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される1個もしくは2個の置換基で置換されており、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリアルおよびヘテロアリアルは置換されていないかオキソ、 $-(CH_2)_0-3OH$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ および $-CO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されている。本実施形態の1分類において、各 R^a は独立に水素、 $-(CH_2)_mOH$ 、 $-(CH_2)_mCN$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_mC(O)N(R^j)_2$ 、 $-(CH_2)_mN(R^j)C(O)R^f$ 、 $-(CH_2)_mC(O)R^f$ 、 $-(CH_2)_mC_{3-7}$ シクロアルキルおよび $-(CH_2)_2$ ヘテロアリアルからなる群から選択され、各 CH_2 は置換されていないかオキソ、 $-(CH_2)_0-3OH$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ および $-CO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される1個もしくは2個の置換基で置換されており：アルキル、シクロアルキルおよびヘテロアリアルは置換されていないかオキソ、 $-(CH_2)_0-3OH$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ および $-CO_2C_{1-6}$ アルキル

30

40

50

ルから選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されている。この分類の1下位分類において、アルキル、シクロアルキルおよびヘテロアリアルは置換されていないか - OHから選択される1、2もしくは3個の置換基で置換されている。この分類の別の下位分類において、アルキル、シクロアルキルおよびヘテロアリアルは置換されていないか - OHから選択される1個の置換基で置換されている。

【0059】

本実施形態の別の分類において、各 R^a は独立に水素、-OH、-CN、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(R^j)_2$ 、 $-N(R^j)C(O)R^f$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-C_{3-7}$ シクロアルキルおよびヘテロアリアルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキルおよびヘテロアリアルは置換されていないかオキソ、 $-(CH_2)_{0-3}OH$ 、-CN、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ および $-CO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されている。この分類の1下位分類において、アルキル、シクロアルキルおよびヘテロアリアルは置換されていないか - OHから選択される1、2もしくは3個の置換基で置換されている。この分類の別の下位分類において、アルキル、シクロアルキルおよびヘテロアリアルは置換されていないか - OHから選択される1個の置換基で置換されている。

10

【0060】

本実施形態の別の分類において、各 R^a は独立に水素、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_2C(O)N(R^j)_2$ 、 $-(CH_2)_2C(O)R^f$ 、 $-(CH_2)_2C_{3-7}$ シクロアルキルおよび $-(CH_2)_2$ ヘテロアリアルからなる群から選択され、各 CH_2 は置換されていないかオキソ、 $-(CH_2)_{0-3}OH$ 、-CN、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ および $-CO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される1個もしくは2個の置換基で置換されており、アルキル、シクロアルキルおよびヘテロアリアルは置換されていないかオキソ、 $-(CH_2)_{0-3}OH$ 、-CN、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ および $-CO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されている。この分類の1下位分類において、アルキル、シクロアルキルおよびヘテロアリアルは置換されていないか - OHから選択される1、2もしくは3個の置換基で置換されている。この分類の別の下位分類において、アルキル、シクロアルキルおよびヘテロアリアルは置換されていないか - OHから選択される1個の置換基で置換されている。

20

30

【0061】

本実施形態の別の分類において、各 R^a は独立に水素、-OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-C(O)R^f$ 、 $-C_{3-7}$ シクロアルキルおよびヘテロアリアルからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキルおよびヘテロアリアルは置換されていないかオキソ、 $-(CH_2)_{0-3}OH$ 、-CN、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ および $-CO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されている。この分類の1下位分類において、アルキル、シクロアルキルおよびヘテロアリアルは置換されていないか - OHから選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されている。この分類の別の下位分類において、アルキル、シクロアルキルおよびヘテロアリアルは置換されていないか - OHから選択される1個の置換基で置換されている。

40

【0062】

本実施形態の別の分類において、各 R^a は独立に水素、-OH、 $-CH_3$ 、 $-C(O)-NH$ -テトラヒドロピラン、 $-C(O)-NH$ -テトラヒドロフラン、 $-C(O)$ -ピペリジン、 $-C(O)$ -モルホリン、 $-C(O)$ -ピロリジン、シクロプロピルおよびピリジンからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキルおよびヘテロアリアルは置換されていないかオキソ、 $-(CH_2)_{0-3}H$ 、-CN、-

50

NH₂、-NH(C₁₋₆アルキル)、-N(C₁₋₆アルキル)₂、-C₁₋₆アルキル、-OC₁₋₆アルキル、ハロゲン、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CO₂H および -CO₂C₁₋₆アルキルから選択される1、2もしくは3個の置換基で置換されている。この分類の1下位分類において、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキルおよびヘテロアリールは置換されていないか-OHから選択される1、2もしくは3個の置換基で置換されている。この分類の別の下位分類において、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキルおよびヘテロアリールは置換されていないか-OHから選択される1個の置換基で置換されている。

【0063】

本発明の別の実施形態において、各R^bは独立に水素、-C₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロアリール、-C₃₋₆シクロアルキル、-C₃₋₆シクロアルケニル、-C₃₋₆シクロヘテロアルキル、ハロゲン、-OH、-OC₁₋₆アルキル、-CF₃、-CN および -SO₂C₁₋₆アルキルから選択され、各アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびシクロヘテロアルキルは置換されていないか1、2もしくは3個のハロゲンで置換されている。本発明の別の実施形態において、各R^bは独立に水素、-C₁₋₆アルキル、アリール、-C₃₋₆シクロアルキル、-C₃₋₆シクロアルケニル、-C₃₋₆シクロヘテロアルキル、ハロゲン、-OH、-OC₁₋₆アルキル、-CF₃、-CN および -SO₂C₁₋₆アルキルから選択され、各アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびシクロヘテロアルキルは置換されていないか1、2もしくは3個のハロゲンで置換されている。

10

20

【0064】

本発明の別の実施形態において、各R^bは独立に水素、-C₁₋₆アルキル5アリール および -C₃₋₆シクロアルキルから選択され、各アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびシクロヘテロアルキルは置換されていないか1、2もしくは3個のハロゲンで置換されている。

【0065】

本発明の別の実施形態において、各R^bは独立に水素、-C₁₋₆アルキル、フェニル および -C₃₋₆シクロアルキルから選択され、各アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびシクロヘテロアルキルは置換されていないか1、2もしくは3個のハロゲンで置換されている。

30

【0066】

本発明の別の実施形態において、各R^bは独立に水素、-C₁₋₆アルキルおよび-C₃₋₆シクロアルキルから選択され、各アルキルおよびシクロアルキルは置換されていないか1、2もしくは3個のハロゲンで置換されている。本発明の別の実施形態において、各R^bは独立に水素、-C₁₋₆アルキル、ハロゲン、-OH、-OC₁₋₆アルキル、-CF₃、-CN および -SO₂C₁₋₆アルキルから選択され、各アルキルは置換されていないか1、2もしくは3個のハロゲンで置換されている。本発明の別の実施形態において、各R^bは独立に水素および-C₁₋₆アルキルから選択され、各アルキルは置換されていないか1、2もしくは3個のハロゲンで置換されている。本実施形態の1分類において、各R^bは独立に水素およびメチルから選択される。本実施形態の別の分類において、各R^bは水素である。本実施形態の別の分類において、各R^bはメチルである。

40

【0067】

本発明の別の実施形態において、各^cは独立に水素、ハロゲン、オキソ、-(CH₂)_rOH、-(CH₂)_rN(R^e)₂、-(CH₂)_rCN、-C₁₋₆アルキル、-CF₃、-(CH₂)_rC₃₋₇シクロアルキルおよび-(CH₂)_rC₂₋₆シクロヘテロアルキルから選択され、各CH₂は置換されていないかオキソ、-OH、-CN、-C₁₋₆アルキル、-OC₁₋₆アルキル、ハロゲン、-CH₂F、-CHF₂ および -CF₃ から選択される1個もしくは2個の置換基で置換されており、アルキル、シクロアルキルおよびシクロヘテロアルキルは置換されていないかオキソ、-OH、-CN、-C₁₋₆アルキル、-OC₁₋₆アルキル、ハロゲン、-CH₂F、-CHF₂ および -CF

50

3 から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されている。

【0068】

本発明の別の実施形態において、各 R^c は独立に水素、ハロゲン、オキソ、-OH、-N(R^e)₂、-CN、-C₁₋₆ アルキル、-CF₃、-C₃₋₇ シクロアルキルおよび -C₂₋₆ シクロヘテロアルキルから選択され、アルキル、シクロアルキルおよびシクロヘテロアルキルは置換されていないかオキソ、-OH、-CN、-C₁₋₆ アルキル、-OC₁₋₆ アルキル、ハロゲン、-CH₂F、-CHF₂ および -CF₃ から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されている。

【0069】

本発明の別の実施形態において、各 R^c は独立に水素、ハロゲン、オキソ、-OH、-N(R^e)₂、-CN、-C₁₋₆ アルキルおよび -CF₃ から選択され、アルキルは置換されていないかオキソ、-OH、-CN、-C₁₋₆ アルキル、-OC₁₋₆ アルキル、ハロゲン、-CH₂F、-CHF₂ および -CF₃ から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されている。

10

【0070】

本発明の別の実施形態において、各 R^c は独立に水素、ハロゲン、オキソ、-OH、-NH₂、-CN、-C₁₋₆ アルキルおよび -CF₃ から選択され、アルキルは置換されていないかオキソ、-OH、-CN、-C₁₋₆ アルキル、-OC₁₋₆ アルキル、ハロゲン、-CH₂F、-CHF₂ および -CF₃ から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されている。

20

【0071】

本発明の別の実施形態において、各 R^c は独立に水素および -C₁₋₆ アルキルから選択され、アルキルは置換されていないかオキソ、-OH、-CN、-C₁₋₆ アルキル、-OC₁₋₆ アルキル、ハロゲン、-CH₂F、-CHF₂ および -CF₃ から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されている。本実施形態の 1 分類において、各 R^c は独立に水素および -C₁₋₆ アルキルから選択される。本実施形態の別の分類において、R^c は水素である。本実施形態の別の分類において、R^c は -C₁₋₆ アルキルである。

【0072】

本発明の別の実施形態において、各 R^d は独立に水素および -C₁₋₆ アルキルから選択される。本実施形態の 1 分類において、各 R^d は水素である。本実施形態の別の分類において、各 R^d は -C₁₋₆ アルキルである。

30

【0073】

本発明の別の実施形態において、各 R^e は独立に水素および -C₁₋₆ アルキルから選択され、アルキルは置換されていないか -OH、オキソ、ハロゲン、C₁₋₆ アルキルおよび -OC₁₋₆ アルキルから選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されている。本実施形態の 1 分類において、各 R^e は独立に水素および -C₁₋₆ アルキルから選択される。本実施形態の 1 分類において、各 R^e は水素である。本実施形態の別の分類において、各 R^e は C₁₋₆ アルキルであり、アルキルは置換されていないか -OH、オキソ、ハロゲン、C₁₋₆ アルキルおよび -OC₁₋₆ アルキルから選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されている。本実施形態の別の分類において、各 R^e は C₁₋₆ アルキルである。

40

【0074】

本発明の別の実施形態において、各 R^f は独立に C₁₋₆ アルキル、C₄₋₇ シクロアルキル、C₄₋₇ シクロアルケニル、C₃₋₇ シクロヘテロアルキル、C₃₋₇ シクロヘテロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールは置換されていないかオキソ、-OH、-CN、-C₁₋₆ アルキル、-OC₁₋₆ アルキル、ハロゲン、-CH₂F、-CHF₂ および -CF₃ から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されている。

50

【0075】

本発明の別の実施形態において、各 R^f は独立に C_{1-6} アルキル、 C_{4-7} シクロアルキル、 C_{4-7} シクロアルケニル、 C_{3-7} シクロヘテロアルキル、 C_{3-7} シクロヘテロアルケニルから選択され、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキルおよびシクロヘテロアルケニルは置換されていないかオキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ および $-CF_3$ から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されている。

【0076】

本発明の別の実施形態において、各 R^f は独立に C_{1-6} アルキルおよび C_{3-7} シクロヘテロアルキルから選択され、アルキルおよびシクロヘテロアルキルは置換されていないかオキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ および $-CF_3$ から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されている。本実施形態の1分類において、各 R^f は独立に C_{1-6} アルキル、ピペリジン、モルホリンおよびピロリジンから選択され、アルキル、ピペリジン、モルホリンおよびピロリジンは置換されていないかオキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ および $-CF_3$ から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されている。

10

【0077】

本発明の別の実施形態において、各 R^f は独立に C_{3-7} シクロヘテロアルキルから選択され、シクロヘテロアルキルは置換されていないかオキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ および $-CF_3$ から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されている。本実施形態の1分類において、各 R^f は独立にピペリジン、モルホリンおよびピロリジンから選択され、ピペリジン、モルホリンおよびピロリジンは置換されていないかオキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ および $-CF_3$ から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されている。

20

【0078】

本発明の別の実施形態において、各 R^i は独立に水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{4-7} シクロアルキル、 C_{4-7} シクロアルケニル、 C_{3-7} シクロヘテロアルキル、 C_{3-7} シクロヘテロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールは置換されていないかオキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-OCOC_{1-6}$ アルキルおよび $-OCO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されている。本実施形態の1分類において、 R^i は独立に水素および $-C_{1-6}$ アルキルから選択され、アルキルは置換されていないかオキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-OCOC_{1-6}$ アルキルおよび $-OCO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されている。本実施形態の別の分類において、 R^i は独立に水素および $-CH_3$ から選択され、アルキルは置換されていないかオキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-OCOC_{1-6}$ アルキルおよび $-OCO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される1、2もしくは3個の置換基で置換されている。本実施形態の別の分類において、 R^i は独立に水素および $-CH_3$ から選択される。

30

40

【0079】

本発明の別の実施形態において、各 R^j は独立に水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキルおよび $-C_{3-6}$ シクロヘテロアルキルから選択され、アルキル、シクロアルキルおよびシクロヘテロアルキルは置換されていないか $-OH$ 、オキソ、ハロゲン

50

、 C_{1-6} アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)および $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されている。本実施形態の1分類において、各 R^j は独立に水素および $-C_{3-6}$ シクロヘテロアルキルから選択され、アルキルおよびシクロヘテロアルキルは置換されていないか $-OH$ 、オキソ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)および $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されている。本実施形態の別の分類において、各 R^j は独立に水素、テトラヒドロフランおよびテトラヒドロピランから選択され、各シクロヘテロアルキルは置換されていないか $-OH$ 、オキソ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)および $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から選択される1、2もしくは3個の置換基で置換されている。本実施形態の別の分類において、各 R^j は独立に水素、テトラヒドロフランおよびテトラヒドロピランから選択される。本実施形態の別の分類において、各 R^j は水素である。本実施形態の別の分類において、各 R^j は独立に $-C_{3-6}$ シクロヘテロアルキルから選択され、各シクロヘテロアルキルは置換されていないか、 $-OH$ 、オキソ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)および $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されている。本実施形態の別の分類において、各 R^j は独立にテトラヒドロフランおよびテトラヒドロピランから選択され、各シクロヘテロアルキルは置換されていないか $-OH$ 、オキソ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)および $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されている。本実施形態の別の分類において、各 R^j は独立にテトラヒドロフランおよびテトラヒドロピランから選択される。

10

20

30

40

50

【0080】

本発明の別の実施形態において、 n は0、1、2、3または4である。本実施形態の1分類において、 n は1、2または3である。本実施形態の別の分類において、 n は0、1または2である。本実施形態の別の分類において、 n は0である。本実施形態の別の分類において、 n は1である。本実施形態の別の分類において、 n は2である。本実施形態の別の分類において、 n は3である。本実施形態の別の分類において、 n は4である。

【0081】

本発明の別の実施形態において、 m は0、1、2、3または4である。本実施形態の1分類において、 m は1、2または3である。本実施形態の別の分類において、 m は0、1または2である。本実施形態の別の分類において、 m は0または1である。本実施形態の別の分類において、 m は0である。本実施形態の別の分類において、 m は1である。本実施形態の別の分類において、 m は2である。本実施形態の別の分類において、 m は3である。本実施形態の別の分類において、 m は4である。

【0082】

本発明の別の実施形態において、 p は0、1、2または3である。本実施形態の1分類において、 p は1、2または3である。本実施形態の別の分類において、 p は0、1または2である。本実施形態の別の分類において、 p は0または2である。本実施形態の別の分類において、 p は0である。本実施形態の別の分類において、 p は1である。本実施形態の別の分類において、 p は2である。本実施形態の別の分類において、 p は3である。

【0083】

本発明の別の実施形態において、 q は0、1、2、3または4である。本実施形態の1分類において、 q は1、2または3である。本実施形態の別の分類において、 q は0、1または2である。本実施形態の別の分類において、 q は1または2である。本実施形態の別の分類において、 q は0である。本実施形態の別の分類において、 q は1である。本実施形態の別の分類において、 q は2である。

【0084】

本発明の別の実施形態において、 r は0、1または2である。本実施形態の1分類にお

いて、 r は 0 または 1 である。本実施形態の別の分類において、 r は 1 または 2 である。本実施形態の別の分類において、 r は 0 である。本実施形態の別の分類において、 r は 1 である。本実施形態の別の分類において、 r は 2 である。

【0085】

本発明の別の実施形態において、 s は 0、1、2、3 または 4 である。本実施形態の 1 分類において、 s は 0、1、2 または 3 である。本実施形態の 1 分類において、 s は 0、1 または 2 である。本実施形態の別の分類において、 s は 0 または 1 である。本実施形態の別の分類において、 s は 1 または 2 である。本実施形態の別の分類において、 s は 0 または 2 である。本実施形態の別の分類において、 s は 0 である。本実施形態の別の分類において、 s は 1 である。本実施形態の別の分類において、 s は 2 である。本実施形態の別の分類において、 s は 3 である。本実施形態の別の分類において、 s は 4 である。

10

【0086】

本発明の別の実施形態において、 t は 0、1、2、3 または 4 である。本実施形態の 1 分類において、 t は 1、2 または 3 である。本実施形態の 1 分類において、 t は 0、1 または 2 である。本実施形態の別の分類において、 t は 0 または 1 である。本実施形態の別の分類において、 t は 1 または 2 である。本実施形態の別の分類において、 t は 0 または 2 である。本実施形態の別の分類において、 t は 0 である。本実施形態の別の分類において、 t は 1 である。本実施形態の別の分類において、 t は 2 である。本実施形態の別の分類において、 t は 3 である。本実施形態の別の分類において、 t は 4 である。

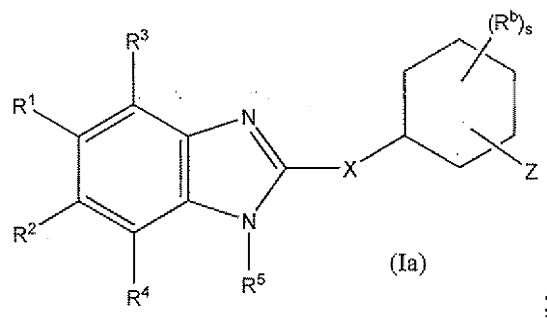
20

【0087】

本発明の別の実施形態において、本発明は、下記構造式 I a の化合物またはその医薬的に許容される塩に関するものである。

【0088】

【化 3】

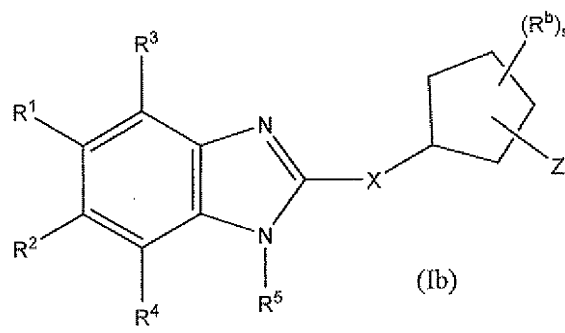


30

本発明の別の実施形態において、本発明は、下記構造式 I b の化合物またはその医薬的に許容される塩に関するものである。

【0089】

【化 4】

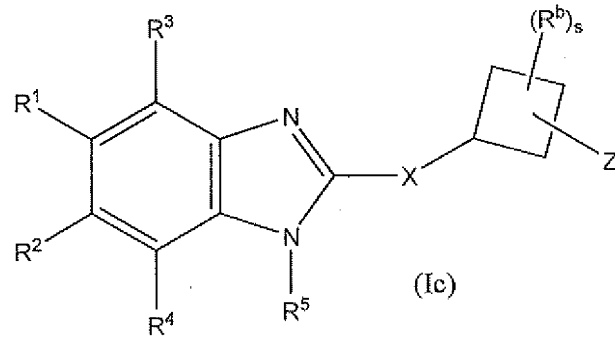


40

本発明の別の実施形態において、本発明は、下記構造式 I c の化合物またはその医薬的に許容される塩に関するものである。

【0090】

【化5】

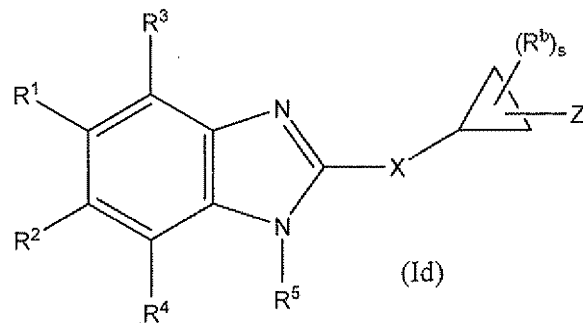


10

本発明の別の実施形態において、本発明は、下記構造式 I d の化合物またはその医薬的に許容される塩に関するものである。

【0091】

【化6】

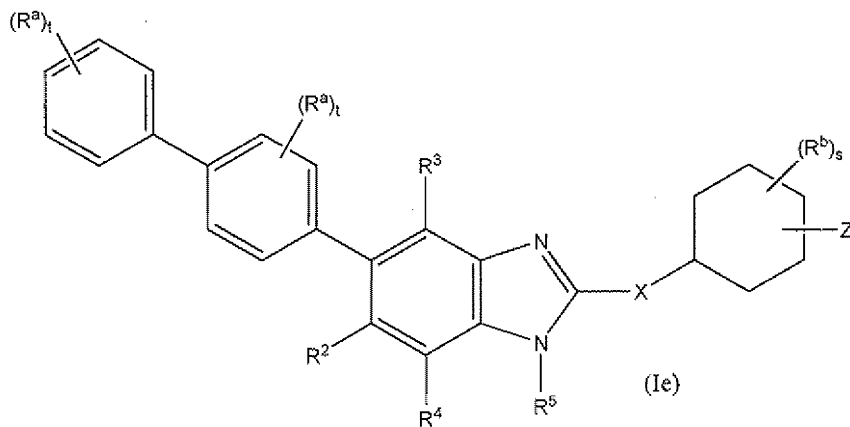


20

本発明の別の実施形態において、本発明は、下記構造式 I e の化合物またはその医薬的に許容される塩に関するものである。

【0092】

【化7】



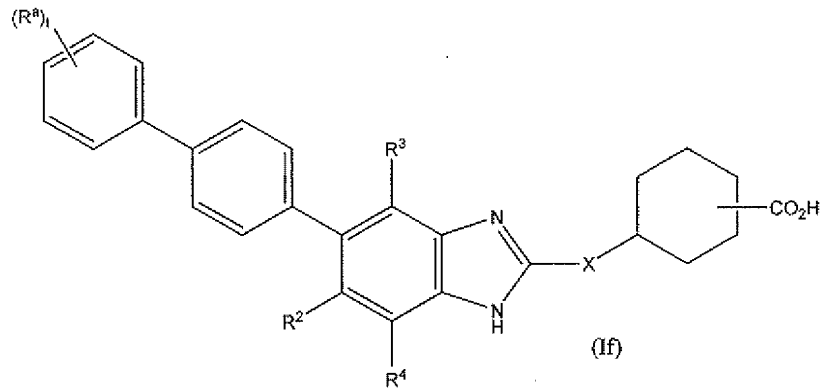
30

本発明の別の実施形態において、本発明は、下記構造式 I f の化合物またはその医薬的に許容される塩に関するものである。

【0093】

40

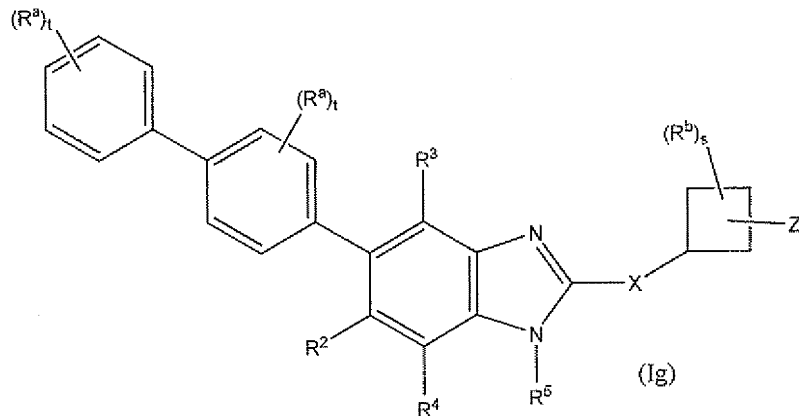
【化 8】



本発明の別の実施形態において、本発明は、下記構造式 I g の化合物またはその医薬的に許容される塩に関するものである。

【 0 0 9 4】

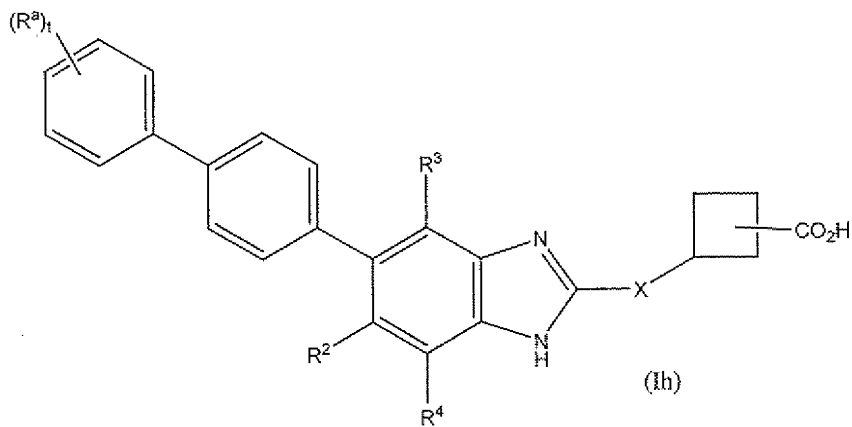
【化 9】



本発明の別の実施形態において、本発明は、下記構造式 I h の化合物またはその医薬的に許容される塩に関するものである。

【 0 0 9 5】

【化 10】



構造式 I の化合物には、構造式 I a、I b、I c、I d、I e、I f、I g および I h の化合物ならびにそれらの医薬的に許容される塩、水和物および溶媒和物が含まれる。

【 0 0 9 6】

本発明の構造式 I a から I h の化合物の実施形態の 1 分類において、

X は

(1) - O - および

(2) - OCH₂ :

から選択され ;

Y は

- (1) シクロプロピル、
- (2) シクロブチル、
- (3) シクロペンチルおよび
- (4) シクロヘキシル

からなる群から選択され ;

この場合に各シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルは置換されていないか R^b から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されており ;

Z は - CO₂H であり ;

R¹ は独立に、

- (1) フェニル、
- (2) ビフェニルおよび
- (3) ヘテロアリール

から選択され ;

この場合に各フェニル、ビフェニルおよびヘテロアリールは置換されていないか独立に R^a から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されており ;

R² はハロゲンであり ;

R³ および R⁴ はそれぞれ独立に、

- (1) 水素および
- (2) ハロゲン

から選択され ;

R⁵ は水素であり、

またはその医薬的に許容される塩である。

【0097】

本発明の構造式 I a から I h の化合物の実施形態の別の分類において、

X は

- (1) - O - および
- (2) - O - CH₂ -

から選択され ;

Y は、

- (1) シクロヘキシルおよび
- (2) シクロブチル

からなる群から選択され ;

この場合に各シクロヘキシルおよびシクロブチルは置換されていないか R^b から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されており ;

Z は - CO₂H であり ;

R¹ はビフェニルであり、ビフェニルは置換されていないか独立に R^a から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されており ;

R² はハロゲンであり ;

R³ は水素またはハロゲンであり ;

R⁴ は水素であり ;

R⁵ は水素であり ;

またはその医薬的に許容される塩である。

【0098】

AMP タンパク質キナーゼの活性化剤として有用な本発明の化合物の説明的な例 (本発明はこれらに限定されるものではない) として、下記のベンズイミダゾール類またはこれらの医薬的に許容される塩がある。

【0099】

10

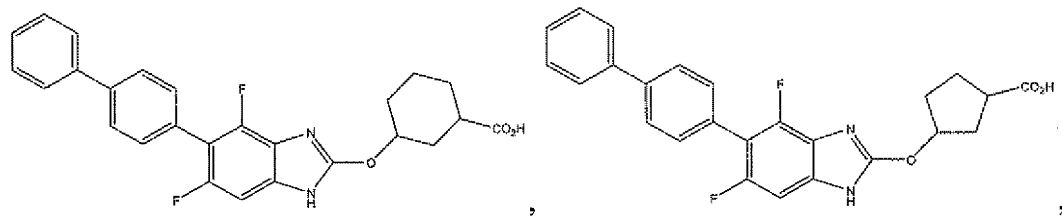
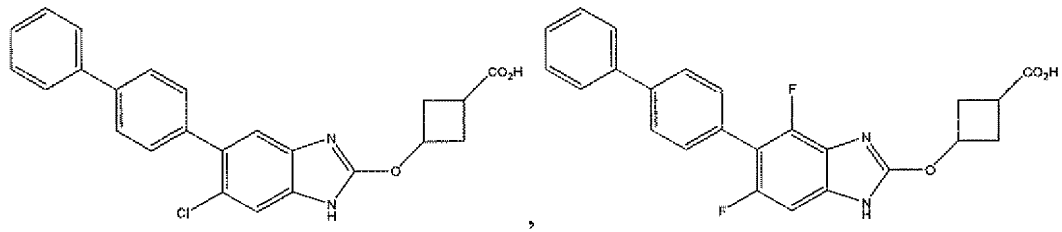
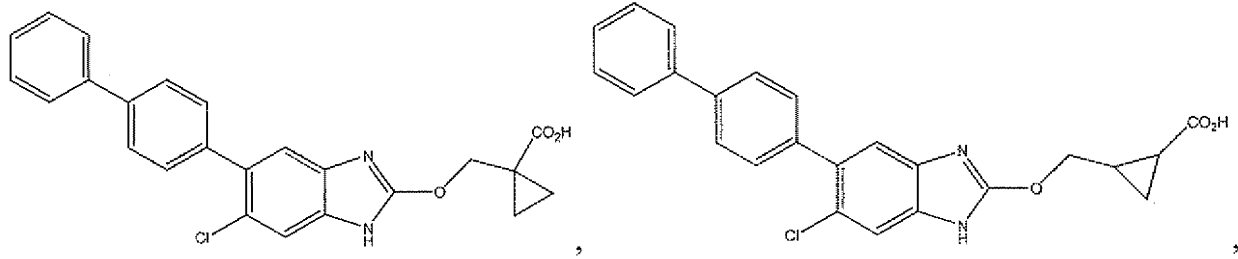
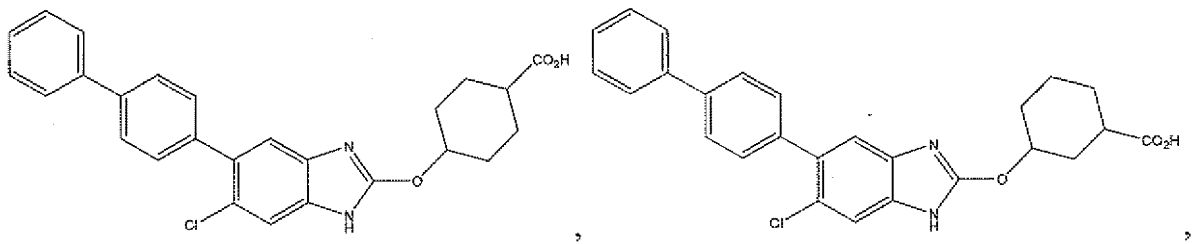
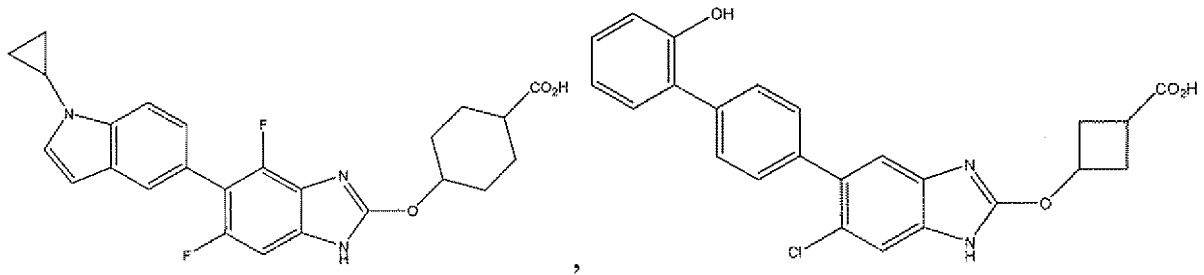
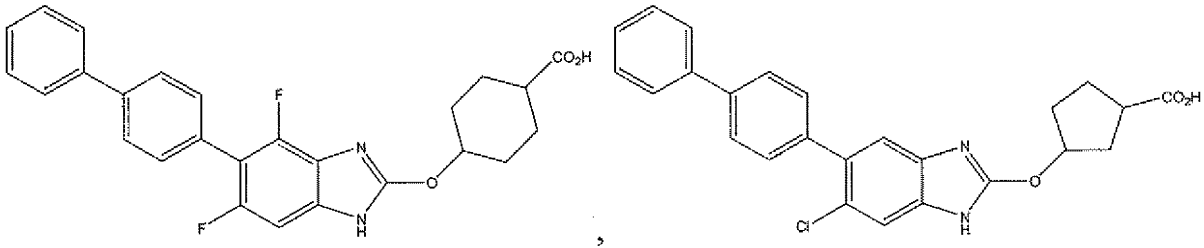
20

30

40

50

【化 1 1】

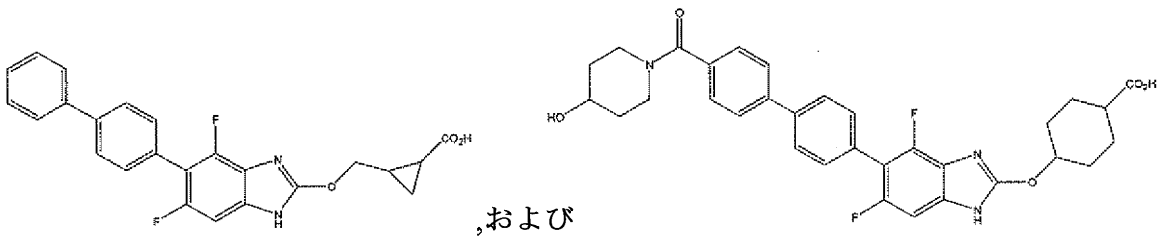


10

20

30

40



「アルキル」、ならびに接頭辞「alk」を有する他の基、例えば、アルコキシ、アルカノイルなどは、炭素数10個までの炭素鎖を意味し、直鎖もしくは分枝鎖またはその組み合わせであってもよい。アルキル基の例は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-および*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニルなどを含む。

【0100】

「アルケニル」とは、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する炭素数10個までの炭素鎖を意味し、直鎖もしくは分枝鎖またはその組み合わせであってもよい。アルケニルの例は、ビニル、アリル、イソプロペニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、1-プロペニル、2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニルなどを含む。本発明の1実施形態において、アルケニルはビニルである。

【0101】

「アルキニル」とは、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する炭素数10個までの炭素鎖を意味し、直鎖もしくは分枝鎖またはその組み合わせであってもよい。アルキニルの例は、エチニル、プロパルギル、3-メチル-1-ペンチニル、2-ヘプチニルなどを含む。本発明の1実施形態において、アルキニルはエチニルである。

【0102】

「シクロアルキル」とは、単環式または二環式または架橋式の飽和炭素環を意味し、それぞれが3個ないし14個の炭素原子を有する。シクロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルおよびデカヒドロナフチルなどを含む。本発明の1実施形態において、シクロアルキルはシクロペンチルおよびシクロヘキシルから選択される。本発明の別の実施形態において、シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルから選択される。

【0103】

「シクロアルケニル」とは、3個ないし14個の炭素原子を有し、少なくとも1個の二重結合を含む単環式または二環式または架橋式の炭素環を意味する。シクロアルケニルの例は、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、デカヒドロナフチル、ビスクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イルなどを含む。

【0104】

「シクロヘテロアルキル」とは、それぞれ2個ないし14個の炭素原子を有し、N、NH、OおよびSから選択される1個、2個、3個、4個または5個のヘテロ原子を含む非芳香族の、単環式または二環式または架橋式の飽和炭素環を意味する。シクロヘテロアルキルの例は、テトラヒドロフラニル、アゼチジニル、ペルヒドロアゼピニル、ジヒドロフラニル、ジオキサニル、オキサニル、モルホリニル、1,4-ジチアニル、ピペラジニル、1,3-ジオキサソラニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピロリニル、ピロリジニル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、オキサチオラニル、ジチオラニル、1,3-ジチアニル、オキサチアニル、チオモルホリニル、ジオキシドイソチアゾリジニル、アザシクロヘプチル、ジアゾビスクロ[3.2.1]-オクタンおよびヘキサヒドロインダゾリルを含む。シクロヘテロアルキル環はその環炭素および/または環窒素上に置換基を有していてもよい。本発明の1実施形態において、シクロヘテロアルキルは、ピペリジン、ピロリジン、オキサゾリジン、1,3-オキサゾリジン

10

20

30

40

50

- 2, 4 - ジオン、チアゾリジン、1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン、イミダゾリジンおよびヒダントインなどから選択される。本発明の別の実施形態において、シクロヘテロアルキルは、モルホリン、ピロリジン、ピペラジンおよびピペリジンから選択される。本発明の別の実施形態において、シクロヘテロアルキルはイミダゾリジンである。

【0105】

「シクロヘテロアルケニル」とは、それぞれ2個ないし14個の炭素原子を有し、少なくとも1個の二重結合を含み、そして、N、NH、OおよびSから選択される1個、2個、3個、4個または5個のヘテロ原子を含む非芳香族の、単環式または二環式または架橋式の環を意味する。シクロヘテロアルケニルの例は、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン、1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - オン、1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オンおよび1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン、ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾールおよび[1, 6] - ジヒドロピリジンなどを含む。本発明の1実施形態において、シクロヘテロアルケニルはジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾールである。本発明の別の実施形態において、シクロヘテロアルケニルは、[1, 6] - ジヒドロピリジンである。

10

【0106】

「アリール」とは、炭素原子5個から14個を含む単環式、二環式または三環式の環系を意味し、ここで、少なくとも1つの環は芳香族である。従って、アリールは1つの芳香環がシクロアルキルまたはシクロアルケニル環などの非芳香環に縮合した環系を包含する。アリールの例は、フェニル、ナフタレン、ピフェニル、インダンおよび5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレンなどを含む。本発明の1実施形態において、アリールは、フェニル、ナフタレン、ピフェニル、インダンおよび5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレンである。本発明の別の実施形態において、アリールは、フェニル、ナフタレン、インダンおよび5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレンである。この実施形態の1分類において、アリールはフェニルおよびナフタレンである。この実施形態の別の分類において、アリールはフェニルである。この実施形態の別の分類において、アリールはナフタレンである。

20

【0107】

「ヘテロアリール」とは、5個から14個の炭素原子を有し、そして、N、NH、OおよびSから選択される1個、2個、3個、4個または5個のヘテロ原子を含む単環式、二環式または三環式の環系を意味し、ここで、ヘテロ原子含有環の少なくとも1つは芳香族である。従って、ヘテロアリールは、芳香族のヘテロ原子含有環が、非芳香環、例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキルまたはシクロヘテロアルケニル環などに縮合している環系であり、そして、アリール環が非芳香族ヘテロ原子含有環、例えば、アシクロヘテロアルキルまたはシクロヘテロアルケニル環などに縮合した環系を包含する。ヘテロアリールの例は、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、チアゾール、チオフェン、ベンゾイミダゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、インダゾール、カルバゾール、ベンゾトリアゾール、ベンゾフラン、ベンゾチアゾール、ベンゾチオフェン、ベンゾイソキサゾール、オキサゾール、フラン、ベンゾオキサゾール、イソオキサゾール、インドリン、イソインドリン、テトラゾール、イミダゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾピラゾール、イミダゾピリジン、ベンゾジオキサソール、ジヒドロピリジン、ジヒドロピロロピリジン、ジヒドロベンゾオキサジン、ベンゾジオキサソール、ベンゾジオキシン、ピロロピリジン、トリアゾロピリジン、ジヒドロピリドオキサジン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロインドール、ジヒドロイソインドール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロシクロペンタインドール、テトラヒドロキノキサリンおよびテトラヒドロピリジンを含む。本発明の1実施形態において、ヘテロアリールは、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、チアゾール、チオフェン、ベンゾイミダゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、インダゾール、カルバゾール、ベンゾトリアゾール、ベンゾフラン、ベンゾチアゾール、ベンゾ[b]チオフェン、ベンゾ[d]イソキサゾール、3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサ

30

40

50

ジン、ベンゾ [1 , 3] ジオキソール、ベンゾ [1 , 4] ジオキシソール、1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン、1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン、[1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン、3 , 4 - ジヒドロピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン、2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール、2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール、2 , 3 - ジヒドロベンゾイミダゾール、1 , 2 - ジヒドロキノリン、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロペンタ [b] インドール、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリンおよび 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジンから選択される。本発明の別の実施形態において、ヘテロアリアルはテトラゾールである。別の実施形態において、ヘテロアリアルは、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、イソオキサゾール、イミダゾール、オキサゾール、トリアゾール、テトラゾール、オキサジアゾール、チアゾール、チアジアゾールおよびベンゾオキサゾールから選択される。本発明の別の実施形態において、ヘテロアリアルはテトラゾールである。

10

【 0 1 0 8 】

「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を含む。本発明の 1 実施形態において、ハロゲンは、フッ素、塩素および臭素から選択される。

【 0 1 0 9 】

いずれかの構成要素にまたは式 I において、いずれかの変数記号（例えば、 R^1 、 R^a など）が一度以上現れる場合、その出現ごとの定義は、すべての他の出現ごとの定義と独立している。また、置換基および/または変数記号の組み合わせは、かかる組み合わせが安定な化合物を生じる場合にのみ可能である。置換基変数記号中の結合を横切る波線は、結合点を表す。

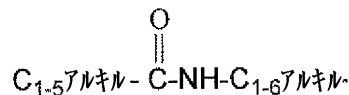
20

【 0 1 1 0 】

本明細書の開示全般で使用される標準的命名法のもとで、明示した側鎖の末端部分を先に記載し、次いで、隣接の官能基を結合点に向かって記載する。例えば、 C_{1-5} アルキルカルボニルアミノ - C_{1-6} アルキル置換基は、以下の式と等価である：

【 0 1 1 1 】

【 化 1 2 】



30

本発明化合物を選択するに際し、種々の置換基、すなわち、 R^1 、 R^2 などは、化学構造の接続可能性と安定性についての周知の原則に従って選択されるべきであることを当業者は認識するであろう。

【 0 1 1 2 】

「置換された」という用語は、命名した置換基により多様な度合いで置換されていることを意味するものとする。多様な置換基部分が開示または特許請求されている場合、置換された化合物は、独立して 1 つ以上の開示または特許請求された置換基部分により、単一または複数、置換され得る。独立して置換されたとは、（ 2 つ以上の ）置換基が同一または異なり得ることを意味する。

40

【 0 1 1 3 】

式 I の化合物は、1 つ以上の不斉中心を含み、従って、ラセミ体およびラセミ混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーとして存在し得る。本発明は式 I の化合物のかかる異性体のすべてを包含することを意味する。

【 0 1 1 4 】

本明細書に記載された化合物の一部はオレフィン性二重結合を含み、別に定義されない限り、E および Z の幾何異性体の両方を含むことを意味する。

【 0 1 1 5 】

互変異性体とは、プロトンが当該化合物の 1 つの原子から当該化合物の別の原子に素早い移動を受ける化合物と定義される。本明細書に記載された化合物の一部は、異なる水素

50

の結合点をもつ互変異性体として存在し得る。かかる例示はケト - エノール互変異性体として知られるケトンとそのエノール型であり得る。個々の互変異性体ならびにその混合物は式 I の化合物に包含される。

【0116】

式 I の化合物は、例えば、適切な溶媒、例えば、MeOHもしくは酢酸エチルまたはその混合物からの分別結晶により、エナンチオマーのジアステレオ異性体対に分離し得る。従って、得られるエナンチオマー対は、常套手段、例えば、光学活性アミンを分割剤として用いることにより、またはキラル HPLC カラム上で、個々の立体異性体に分離することができる。

【0117】

別法として、一般式 I の化合物のエナンチオマーは、いずれも既知の立体配置をもつ光学的に純粋な出発原料または試薬を用いる立体特異的合成によって得ることができる。

【0118】

さらに、本発明化合物の結晶形態の一部のものは、多形として存在し得て、そのまま本発明に含まれるものとする。加えて、本発明の化合物の一部は、水または有機溶媒との溶媒和物を形成し得る。かかる溶媒和物は本発明の範囲内に包含される。

【0119】

本発明の化合物は、エナンチオマーとして純粋な製剤として投与することが一般に好ましい。ラセミ体混合物は、多くの常套的方法でそれらの個々のエナンチオマーに分離することが可能である。それらの方法は、キラルクロマトグラフィー、キラル補助剤との誘導化および引き続くクロマトグラフィーもしくは結晶化による分離、およびジアステレオマー塩の分別結晶化である。

【0120】

構造式 I の化合物において、原子はそれらの天然同位体の豊富さを示す場合があるか、1 以上の原子を、同じ原子番号を持つが原子質量または質量数が自然界で主に認められる原子質量または質量数とは異なる特定の同位体が人工的に豊富とすることができる。本発明は、構造式 I の化合物の全ての好適な同位体形態を包含するものとする。例えば、水素 (H) の異なる同位体型は、プロチウム (^1H) および重水素 (^2H) を包含する。プロチウムは、自然界で見られる支配的な水素同位体である。重水素豊富とすることで、イン・ピボ半減期の延長または必要用量の低減など、ある種の治療上の利点が見られることがあるか、生体サンプルの特性決定用の標準物として有用な化合物を提供することができる。構造式 I の範囲内の同位体豊富化合物は、当業者に周知の従来技術または本明細書における図式および実施例に記載されたものに類似のプロセスにより、適切な同位体豊富試薬および/または中間体を用い、必要以上の実験を行わずに製造することができる。

【0121】

「医薬的に許容される塩」という用語は、無機もしくは有機の塩基および無機もしくは有機の酸を含む医薬的に許容される非毒性の塩基または酸から調製される塩をいう。無機塩基から誘導される塩は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第一鉄、第二鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン (III)、マンガン (II)、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの塩を包含する。特に好適な塩は、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウムおよびナトリウムの塩である。医薬的に許容される有機非毒性塩基から誘導される塩は、一級、二級および三級のアミン、天然産置換アミンを含む置換されたアミン、環状アミンおよび塩基性イオン交換樹脂の塩を含み、例えば、アルギニン、ペタイン、カフェイン、コリン、N, N - ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチル - モルホリン、N - エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどの塩である。「医薬的に許容される塩」という用語は、さらに、すべての許容される塩、例え

10

20

30

40

50

ば、酢酸塩、ラクチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、リンゴ酸塩、重炭酸塩、マレイン酸塩、重硫酸塩、マンデル酸塩、二酒石酸塩、メシル酸塩、ホウ酸塩、臭化メチル、臭化物、メチル硝酸塩、エデト酸カルシウム、メチル硫酸塩、カンシル酸塩、ムコ酸塩、炭酸塩、ナプシル酸塩、塩化物、硝酸塩、クラブラン酸塩、N-メチルグルカミン、クエン酸塩、アンモニウム塩、二塩酸塩、オレイン酸塩、エデト酸塩、シュウ酸塩、エディシル酸塩、パモ酸塩（エンボ酸塩）、エストール酸塩、パルミチン酸塩、エシル酸塩、パントテン酸塩、フマル酸塩、リン酸ノニリン酸塩、グルセプト酸塩、ポリガラクトロン酸塩、グルコン酸塩、サリチル酸塩、グルタミン酸塩、ステアリン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、硫酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、塩基性酢酸塩、ヒドラミン、コハク酸塩、臭化水素酸塩、タンニン酸塩、塩酸塩、酒石酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、テオクル酸塩、ヨウ化物、トシル酸塩、イソチオン酸塩、トリエチオガイド、乳酸塩、パノ酸塩、吉草酸塩などの塩を包含し、これらは溶解性もしくは加水分解性を修飾するための投与形態として使用し得るか、または徐放性もしくはプロドラッグ製剤において使用することができる。「医薬的に許容される塩」という用語は、モノ塩に限定されるものではなく、それはジ塩およびトリ塩を含むものであるが、これらに限定されるものではない。

10

【0122】

本明細書にて使用する場合、式 I の化合物への言及は、その医薬的に許容される塩をも包含することを意味することは理解されよう。

【0123】

本発明の化合物は、AMP-活性化タンパク質キナーゼの活性化因子である。本発明の治療方法は、AMPK-活性化タンパク質キナーゼを活性化し、AMPK-活性化タンパク質キナーゼが介在する疾患を治療する方法であって、かかる治療を必要とする患者に、AMPK-活性化タンパク質キナーゼを活性化する本発明化合物の非毒性治療上有効量を投与することを含む。

20

【0124】

AMP-活性化タンパク質キナーゼ (AMPK) は、触媒性 - サブユニットおよび調節性 および - サブユニットから構成されるヘテロトリマー酵素である。 および サブユニット両方 (1、 2、 1 および 2) のイソ型をエンコードする 2 種の遺伝子 および サブユニット (1、 2 および 3) のイソ型をエンコードする 3 種の遺伝子が存在し、12種の可能なヘテロトリマーの組み合わせに導く。 2 イソ型は、主として骨格筋と心筋の AMPK に見出される； 1 および 2 イソ型は、共に肝臓の AMPK に見出される；他方、膵島の - 細胞には、 1 イソ型 AMPK が優位である。とりわけ、構造式 I の化合物は、AMP-活性化タンパク質キナーゼの少なくとも 1 種のヘテロトリマーイソ型の活性化因子である。

30

【0125】

「活性化因子」とは、完全リン酸化 AMPK の活性 (下流基質のリン酸化) を上昇させるか、または AMPK のリン酸化を上昇させる化合物である。

【0126】

本発明の化合物は、AMP-活性化タンパク質キナーゼの活性化に应答する疾患、障害および状態、例えば、限定されるものではないが、II型糖尿病、インスリン抵抗性、高血糖症、肥満、高インスリン血症、グルコース不耐性、アテローム性動脈硬化症、メタボリックシンドローム、高血圧、高肝臓グルコース排出、高血中グルコース濃度、非アルコール性脂肪肝炎、虚血性再灌流障害の防御および異脂肪血症 (例えば、異脂肪血症、血漿トリグリセリドレベルの上昇、遊離脂肪酸レベルの上昇、コレステロールレベルの上昇、高レベル低密度リポタンパク質 (LDL) および低レベル高密度リポタンパク質 (HDL)) などの治療と予防に有効である。該化合物はまた、癌、低酸素症およびグルココルチコイド誘発アポトーシスの治療にも有用である。

40

【0127】

以下の疾患の 1 種以上が、式 I の化合物または医薬的に許容されるその塩の治療上有効

50

量を、治療を必要とする患者に投与することにより治療し得る：(1) インスリン非依存性糖尿病（II型糖尿病）；(2) 高血糖症；(3) メタボリックシンドローム；(4) 肥満；(5) 高コレステロール血症；(6) 高トリグリセリド血症（トリグリセリドに富むリポタンパク質レベルの上昇）；(7) 混合もしくは糖尿病性異脂肪血症；(8) 低HDLコレステロール；(9) 高LDLコレステロール；(10) アテローム性動脈硬化症、および(11) 高血圧症。また、式Iの化合物は、上記疾患の1種以上を治療するための医薬の製造に使用し得る。

【0128】

当該化合物の使用の1実施形態は、治療を必要とする患者にその治療上有効量を投与することによる、以下の疾患の1種以上の治療に関するものである：(1) II型糖尿病；(2) 高血糖症；(3) メタボリックシンドローム；(4) 肥満；(5) 高コレステロール血症、および(6) 高血圧症。

10

【0129】

当該化合物は、上記疾患の1種以上を治療するために使用する医薬の製造に使用し得る。

【0130】

当該化合物は、グルコース耐性が減弱しているか、および/または前糖尿病状態にある糖尿病患者および非糖尿病患者におけるグルコースと脂質を低下させる上で有効であると期待される。該化合物は、糖尿病患者または前糖尿病患者にしばしば起こる高インスリン血症を、しばしばこれらの患者に発生する血清グルコースレベルの揺れを調節することにより改善し得る。当該化合物はまた、インスリン抵抗性を治療または低下させる上で有効であり得る。当該化合物は妊娠糖尿病の治療または予防に有効であり得る。

20

【0131】

本明細書に記載の化合物、組成物、方法および医薬は、メタボリックシンドロームと関連する有害な後遺症のリスクの低下に、また、アテローム性動脈硬化症発症リスクの低下に、アテローム性動脈硬化症の発症の遅延におよび/またはアテローム性動脈硬化症の後遺症のリスクの低下に有効でもあり得る。アテローム性動脈硬化症の後遺症とは、狭心症、跛行、心臓発作、卒中その他である。高脂血症を制御下に維持することにより、当該化合物もまた血管再狭窄および糖尿病性網膜症を遅延または予防する上で有効であり得る。

【0132】

本発明の化合物はまた、細胞機能を改善または回復する上で有用であり、その結果、それらはI型糖尿病の治療またはII型糖尿病患者のインスリン治療の必要性を遅延または予防する上で有用であり得る。

30

【0133】

本発明の化合物による治療のその他の可能な成果は、限定されるものではないが、以下を含む：1) 脂肪酸合成の低下；2) 脂肪酸酸化およびケトン体生成の増加；3) コレステロール合成、脂肪生成およびトリグリセリド合成の低下；4) 血中グルコースレベルおよび濃度の低下；5) グルコース恒常性の改善；6) グルコース代謝の正常化；7) 血圧低下；8) HDLの増加；9) 血漿トリグリセリドの低下；10) 遊離脂肪酸の低下；11) 肝臓グルコース排出量の低下；12) インスリン作用の改善；13) 血圧低下；14) インスリン感受性の改善；15) 肝臓グルコース排出量の抑制；15) 新たな脂肪生成の阻害；16) 筋肉グルコース取り込みの刺激；17) 膵臓細胞によるインスリン分泌の調節、および16) 体重減少。

40

【0134】

当該化合物は、一般に、以下の疾患の1種以上の治療に有効であり得る：(1) II型糖尿病（インスリン非依存性糖尿病またはNIDDMとしても知られる）；(2) 高血糖症；(3) 障害されたグルコース耐性；(4) インスリン抵抗性；(5) 肥満；(6) 脂質障害；(7) 異脂肪血症；(8) 高脂血症；(9) 高トリグリセリド血症；(10) 高コレステロール血症；(11) 低HDLレベル；(12) 高LDLレベル；(13) アテローム性動脈硬化症およびその後遺症；(14) 血管再狭窄；(15) 腹部肥満；(16)

50

)網膜症；(17)メタボリックシンドローム；(18)高血圧(高血圧症)、および(19)インスリン抵抗性。

【0135】

本発明の一態様では、混合もしくは糖尿病性異脂肪血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、低HDLレベル、高LDLレベル、高脂血症および/または高トリグリセリド血症の治療法および制御法であって、式Iの化合物の治療上有効量をかかるとして治療の必要な患者に投与することを含む方法を提供する。当該化合物は単独で使用してもよいし、または有利には、コレステロール生合成阻害剤、とりわけ、HMG-CoAリダクターゼ阻害剤、例えば、ロバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン、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、イタバスタチンまたはZD-4522と共に投与し得る。当該化合物はまた、有利には、他の脂質低下剤、例えば、コレステロール吸収阻害剤(例えば、スタノールエステル類；チケシドなどのステロールグリコシド類およびエゼチミブなどのアゼチジノン類)、ACAT阻害剤(アバシミブなど)、CETP阻害剤(例えば、トルセトラピブおよび公開出願WO2005/100298、WO2006/014413およびWO2006/014357に記載された阻害剤)、ナイアシンおよびナイアシン受容体作動薬、胆汁酸金属イオン捕獲剤、ミクロソームトリグリセリドトランスポーター阻害剤および胆汁酸再取り込み阻害剤と組み合わせて投与し得る。これらの組み合わせ治療は、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、高脂血症、高トリグリセリド血症、異脂肪血症、高LDLおよび低HDLからなる群より選択される1種以上の状態の治療および制御に有効であり得る。

10

20

【0136】

本発明はまた、本発明の化合物および医薬組成物を投与することによるII型糖尿病の治療、制御または予防のための方法および医薬にも関する。本発明はまた、II型糖尿病の治療、制御または予防のために、本発明の化合物を、当該状態の治療に有用であることが知られた別の薬剤の治療上有効量と組み合わせて投与することによる方法および医薬に関する。本発明はまた、本発明の化合物および医薬組成物を単独または組み合わせて投与することによる糖尿病関連障害の治療、制御または予防のための方法および医薬にも関する。本発明はまた、本発明の化合物および医薬組成物を単独または組み合わせて投与することによる前糖尿病患者の糖尿病の治療および予防のための方法および医薬に関する。

【0137】

本発明はまた、本発明の化合物および医薬組成物を投与することによる肥満の治療、制御または予防のための方法および医薬にも関する。本発明はまた、肥満の治療、制御または予防のために、本発明の化合物を、当該状態の治療に有用であることが知られた別の薬剤の治療上有効量と組み合わせて投与することによる方法および医薬に関する。本発明はまた、本発明の化合物および医薬組成物を単独または組み合わせて投与することによる肥満関連障害の治療、制御または予防のための方法および医薬にも関する。本発明はまた、本発明の化合物および医薬組成物を単独または組み合わせて投与することによる肥満患者の肥満の治療または予防のための方法および医薬にも関する。当該化合物はまた、肥満関連障害または過剰食事摂取と関連する摂食障害および左心室肥大などの、それと関連する合併症の治療に、ならびにイヌおよびネコなどの他の哺乳動物種の肥満の治療または予防にも有用である。

30

40

【0138】

本発明はまた、本発明の化合物および医薬組成物を投与することによる高血糖症の治療、制御または予防のための方法および医薬にも関する。本発明はまた、高血糖症の治療、制御または予防のために、本発明の化合物を、当該状態の治療に有用であることが知られた別の薬剤の治療上有効量と組み合わせて投与することによる方法および医薬に関する。

【0139】

本発明はまた、本発明の化合物および医薬組成物を投与することによるインスリン抵抗性の治療、制御または予防のための方法および医薬にも関する。本発明はまた、インスリン抵抗性治療、制御または予防のために、本発明の化合物を、当該状態の治療に有用で

50

あることが知られた別の薬剤の治療上有効量と組み合わせて投与することによる方法および医薬に関する。

【0140】

本発明はまた、本発明の化合物および医薬組成物を投与することによる脂質障害の治療、制御または予防のための方法および医薬にも関する。本発明はまた、脂質障害の治療、制御または予防のために、本発明の化合物を、当該状態の治療に有用であることが知られた別の薬剤の治療上有効量と組み合わせて投与することによる方法および医薬に関する。本発明はまた、本発明の化合物および医薬組成物を単独または組み合わせて投与することによる異脂肪血症関連障害および脂質障害関連障害の治療、制御または予防のための方法および医薬にも関する。

10

【0141】

本発明はまた、本発明の化合物および医薬組成物を投与することによるアテローム性動脈硬化症の治療、制御または予防のための方法および医薬にも関する。本発明はまた、アテローム性動脈硬化症の治療、制御または予防のために、本発明の化合物を、当該状態の治療に有用であることが知られた別の薬剤の治療上有効量と組み合わせて投与することによる方法および医薬に関する。本発明はまた、本発明の化合物および医薬組成物を単独または組み合わせて投与することによるアテローム性動脈硬化症関連障害の治療、制御または予防のための方法および医薬にも関する。

【0142】

本発明はまた、本発明の化合物および医薬組成物を投与することによる高血圧の治療、制御または予防のための方法および医薬にも関する。本発明はまた、高血圧の治療、制御または予防のために、本発明の化合物を、当該状態の治療に有用であることが知られた別の薬剤の治療上有効量と組み合わせて投与することによる方法および医薬に関する。本発明はまた、本発明の化合物および医薬組成物を単独または組み合わせて投与することによる高血圧関連障害の治療、制御または予防のための方法および医薬にも関する。本発明はまた、本発明の化合物および医薬組成物を単独または組み合わせて投与することによる前高血圧患者の高血圧の治療および予防のための方法および医薬に関する。

20

【0143】

本発明はまた、本発明の化合物および医薬組成物を投与することによるメタボリックシンドロームの治療、制御または予防のための方法および医薬にも関する。本発明はまた、メタボリックシンドロームの治療のために、本発明の化合物を、当該状態の治療に有用であることが知られた別の薬剤の治療上有効量と組み合わせて投与することによる方法および医薬に関する。

30

【0144】

Yがシクロアルキルまたはシクロヘテロアルキル環である本発明の化合物は、Yが芳香環である同様のR¹からR⁵置換基を有する化合物と比較して、経口投与後のマウスにおける肝臓標的結合に対する筋肉標的結合の比が上昇するという予想外の効果を有することが認められている。この場合では、標的結合はdb/+マウスにおける筋肉組織および肝臓組織でのリン酸化ACC/総ACC比によって測定される。肝臓標的結合に対する筋肉標的結合の比が上昇するということは、同レベルの肝臓組織リン酸化ACC/総ACCに関して筋肉組織リン酸化ACC/総ACCに上昇があることを意味する。筋肉組織リン酸化ACC/総ACCの比がこのように上昇することで、筋肉での脂肪酸酸化の増加および筋肉内脂質レベルの低下が生じ得る。

40

【0145】

筋肉標的結合の増加を伴うAMPK活性化因子は、筋肉内脂質の低下および/またはグルコース取り込みの増加などの筋肉におけるインシュリン感受性上昇に寄与すると予想される代謝的变化を誘発する機会が増えるものと期待される。細胞内脂質の増加は、骨格筋におけるインシュリン抵抗性の主要な原因の一つと考えられ、脂肪酸酸化の欠陥が筋肉インシュリン抵抗性発達における主要な原因因子であると考えられてきた(Petersen, F., et al. (2004), N. Engl. J. Med.

50

350, 664-671)。上昇した細胞内脂質の低下は、インシュリン感受性における臨床的に重要な改善を達成する上での主要な要件となり得ると考えられている。AMPK活性化は、ACCリン酸化を介した脂肪酸酸化を促進することで、トリグリセリドなどの筋細胞内脂質を低下させる(Ruderman, N.B., et al. (2003), *Endocrinology* 144, 5166-5171)。

【0146】

さらに、Yがシクロアルキルまたはシクロヘテロアルキル環である本発明の化合物は、Yが芳香環である同様のR¹からR⁵置換を有する化合物と比較して、ラットでの試験において予想外に長い半減期を示すことが認められている。この半減期延長によって、筋肉標的結合が長くなり、それによって脂肪酸酸化の増加および筋肉内脂質レベルの低下が生じ得る。最後に、本発明の化合物は、CYP-1A誘発低下という予想外の効果も有しており、その結果、Yが芳香環である同様のR¹からR⁵置換を有する化合物と比較して、CYP-1A基質との薬剤-薬剤相互作用の可能性が低下する。

10

【0147】

本明細書にて使用する場合、「糖尿病」という用語は、インスリン依存性糖尿病(すなわち、IDDM、I型糖尿病としても知られる)およびインスリン非依存性糖尿病(すなわち、NIDDM、II型糖尿病としても知られる)の両方を包含する。I型糖尿病、すなわちインスリン依存性糖尿病は、グルコースの利用を調節するホルモンであるインスリンの絶対的欠乏の結果である。II型糖尿病、すなわちインスリン非依存性糖尿病(すなわち、非インスリン依存性糖尿病)は、インスリンレベルが正常であるか、あるいはさらに上昇しているにも拘わらずしばしば起こり、組織がインスリンに適切に応答し得ないことの結果であると思われる。II型糖尿病の殆どは肥満でもある。本発明の組成物はI型およびII型糖尿病の治療に有用である。「肥満と関連する糖尿病」という用語は、肥満を原因とする糖尿病または肥満の結果としての糖尿病をいう。該組成物はII型糖尿病にとりわけ有効である。本発明の組成物はまた、妊娠糖尿病の治療および/または予防にも有用である。

20

【0148】

糖尿病は絶食時の血漿グルコースレベルが、126mg/dlに等しいか、またはそれより大きいことを特徴とする。糖尿病患者は、絶食時の血漿グルコースレベルが、126mg/dlに等しいか、またはそれより大きい。前糖尿病患者とは、糖尿病前症に罹患しているものをいう。糖尿病前症は、障害された絶食時血漿グルコース(FPG)レベルが110mg/dlより大きいか、またはそれに等しく、また、126mg/dl未満であること、または、グルコース耐性が障害されていること、またはインスリン抵抗性であることを特徴とする。前糖尿病患者は、絶食時のグルコースが障害されており(絶食時血漿グルコース(FPG)レベルが110mg/dlより大きいかまたは等しく、126mg/dlより小さい)、またはグルコース耐性が障害されており(2時間の血漿グルコースレベルが140mg/dlおよび<200mg/dl)、または、インスリン抵抗性である患者であり、糖尿病の発症リスクが増大する。

30

【0149】

糖尿病の治療とは、糖尿病患者を治療するために、本発明の化合物または組み合わせを投与することをいう。治療の一成果は、グルコースレベルの上昇している患者のグルコースレベルを低下させることであり得る。治療の別の成果は、インスリンレベルの上昇している患者のインスリンレベルを低下させることであり得る。治療の別の成果は、血漿トリグリセリドレベルの上昇している患者の血漿トリグリセリドレベルを低下させることであり得る。治療の別の成果は、LDLコレステロールレベルの高い患者のLDLコレステロールの低下である。治療の別の成果は、HDLコレステロールレベルの低い患者のHDLコレステロールの上昇であり得る。治療の別の成果は、インスリン感受性の増大であり得る。治療の別の成果は、グルコース耐性患者のグルコース耐性の上昇であり得る。治療のさらに別の成果は、インスリン抵抗性が増加しているか、またはインスリンレベルが上昇している患者のインスリン抵抗性の低下であり得る。糖尿病の予防、とりわけ、肥満と関

40

50

連する糖尿病の予防とは、それを必要とする患者の糖尿病の発症を予防するために、本発明の化合物または組み合わせを投与することをいう。糖尿病の予防を必要とする患者は、太りすぎまたは肥満である糖尿病前患者である。

【0150】

「糖尿病関連障害」という用語は、糖尿病と関連するか、糖尿病を原因とするか、または糖尿病の結果としての障害を意味するものと理解すべきである。糖尿病関連障害の例は、網膜損傷、腎臓病および神経損傷を包含する。

【0151】

本明細書にて使用する場合、「アテローム性動脈硬化症」という用語は、医学の関連する分野に従事する医師が認識し、また理解する血管系の疾患および状態を包含する。アテローム性動脈硬化心臓血管系疾患、冠性心疾患（冠状動脈性心疾患または虚血性心疾患ともいう）、脳血管系疾患および末梢血管系疾患は、すべて、アテローム性動脈硬化の臨床症状の発現であり、それ故、「アテローム性動脈硬化症」および「アテローム性動脈硬化性疾患」という用語に包含される。治療上有効量の抗肥満薬と、治療上有効量の高血圧用薬とを組み合わせる当該組み合わせは、冠性心疾患事象、脳血管系事象および間欠性跛行の潜在性が存在する場合、発症のリスクまたは再発を予防または低減させるために投与し得る。冠性心疾患事象には、CHDによる死、心筋梗塞（すなわち、心臓発作）および冠状動脈再生処置を包含するものとする。脳血管系事象には、虚血性または出血性卒中（脳血管障害としても知られる）および一過性虚血性発作を包含するものとする。間欠性跛行は末梢血管系疾患の臨床症状の発現である。「アテローム性動脈硬化病事象」という用語は、本明細書にて使用する場合、冠状心疾患事象、脳血管系事象および間欠性跛行を包含するものとする。以前に一回以上の非致命的アテローム性動脈硬化病事象を経験したことのある人は、かかる事象の再発の潜在的可能性のある人であることを意味する。「アテローム性動脈硬化関連障害」という用語は、アテローム性動脈硬化症と関連するか、それを原因とするか、またはその結果から生じる障害を意味すると理解すべきである。

10

20

【0152】

本明細書にて使用する場合、「高血圧症」という用語は、本態性高血圧または原発性高血圧症（その原因が未知であるか、または高血圧が一つ以上の原因、例えば、心臓と血管の両方での変化などに起因する高血圧）および原因が既知である二次性高血圧を包含する。二次性高血圧の原因は、限定されるものではないが、肥満；腎臓疾患；ホルモン障害；ある種薬物、例えば、経口避妊薬、コルチコステロイド、シクロスポリンなどの使用である。用語「高血圧症」は、高血圧（この場合、収縮期および拡張期両方の圧力レベルが上昇している（ $140\text{ mmHg} / 90\text{ mmHg}$ ））および分離型収縮期高血圧（この場合、収縮期圧のみが 140 mmHg まで、またはそれ以上に上昇するが、拡張期圧は 90 mmHg 未満である）を包含する。正常の血圧は、収縮期 120 mmHg 未満、および拡張期 80 mmHg 未満と定義し得る。高血圧性患者とは、高血圧症の患者である。前高血圧性患者とは、血圧が 80 mmHg 以上 120 mmHg と 89 mmHg 以上 139 mmHg の間にある患者である。治療の1つの成果は、高い血圧の患者の血圧を低下させることである。高血圧症の治療は、高血圧患者の高血圧症を治療するために、本発明の化合物および組み合わせを投与することをいう。高血圧症関連障害の治療とは、高血圧症関連障害を治療するために、本発明の化合物または組み合わせを投与することをいう。高血圧症または高血圧症関連障害の予防とは、高血圧症または高血圧症関連障害の発症を予防するために、前高血圧症患者に、本発明の組み合わせを投与することをいう。本明細書における高血圧症関連障害は、高血圧症と関連するか、それを原因とするか、またはその結果である。高血圧症関連障害の例は、限定されるものではないが、心臓病、心不全、心臓発作、腎不全および卒中である。

30

40

【0153】

異脂肪血症および脂質障害とは、1種以上の脂質（すなわち、コレステロールおよびトリグリセリド）および/またはアポリポタンパク質（すなわち、アポリポタンパク質A、B、CおよびE）および/またはリポタンパク質（すなわち、脂質を血中に循環させる脂

50

質とアポリポタンパク質により形成される巨大分子複合体、例えば、LDL、VLDLおよびIDL)の異常濃度を特徴とする種々の状態を含む脂質代謝障害である。高脂血症は、脂質、LDLおよびVLDLコレステロールおよび/またはトリグリセリドの異常に高いレベルと関連している。異脂肪血症の治療とは、異脂肪血症の患者に本発明の組み合わせを投与することをいう。異脂肪血症の予防とは、前異脂肪血症の患者に本発明の組み合わせを投与することをいう。前異脂肪血症の患者は、未だ異脂肪血症ではないが、脂質レベルが正常よりも高い患者である。

【0154】

「異脂肪血症関連障害」および「脂質障害関連障害」という用語は、異脂肪血症または脂質障害と関連するか、それを原因とするか、またはその結果として生じた障害を意味すると理解すべきである。異脂肪血症関連障害および脂質障害関連障害の例は、限定されるものではないが、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低高密度リポタンパク質(HDL)レベル、高血漿低密度リポタンパク質(LDL)レベル、アテローム性動脈硬化症とその後遺症、冠動脈もしくは頸動脈疾患、心臓発作および卒中などである。

10

【0155】

本明細書にて使用する場合に「肥満」という用語は、体脂肪が過剰である状態である。肥満の操作上の定義は体重指数(BMI)に基づくものであり、身長²の二乗当たりの体重として計算する(kg/m^2)。「肥満」とは、他の面では健康な患者が、 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 以上の体重指数(BMI)をもつ状態、または少なくとも1種の合併症を有する患者が、 $27\text{kg}/\text{m}^2$ 以上のBMIをもつ状態をいう。「肥満患者」とは、 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 以上の体重指数BMIをもち他の面では健康な患者、または少なくとも1種の合併症を有する患者が、 $27\text{kg}/\text{m}^2$ 以上のBMIをもつ患者をいう。太り過ぎの患者は肥満リスクのある患者である。「肥満リスクのある患者」は、 $25\text{kg}/\text{m}^2$ ないし $30\text{kg}/\text{m}^2$ 未満のBMIをもち他の面では健康な患者、または少なくとも1種の合併症を有する患者が、 $25\text{kg}/\text{m}^2$ ないし $27\text{kg}/\text{m}^2$ 未満のBMIをもつ患者をいう。

20

【0156】

肥満に関連して増大するリスクは、アジア系人種ではより低い体重指数(BMI)で生じる。日本を含むアジア諸国において「肥満」とは、少なくとも1種の肥満誘発性もしくは肥満関連の合併症をもつ患者(体重減少を必要とするか、または体重減少により改善される)が、 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上のBMIをもつ状態をいう。日本を含むアジア諸国においては、「肥満患者」とは、体重減少を必要とするかまたは体重減少により改善される少なくとも1種の肥満誘発性もしくは肥満関連の合併症をもつ患者であって、 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上のBMIをもつ患者をいう。アジア太平洋域では、「肥満リスクのある患者」とは、 $23\text{kg}/\text{m}^2$ を超え、 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 未満のBMIをもつ患者をいう。

30

【0157】

本明細書にて使用する場合、「肥満」という用語は上記肥満の定義のすべてを包含するものとする。

【0158】

肥満誘発性または肥満関連の合併症は、限定されるものではないが、糖尿病、インスリン非依存性糖尿病-II型、肥満と関連する糖尿病、耐糖能障害、絶食時グルコース障害、インスリン抵抗性症候群、異脂肪血症、高血圧症、肥満関連高血圧症、高尿酸血症、痛風、冠状動脈疾患、心筋梗塞、狭心症、睡眠無呼吸症候群、ピックウィッキアン症候群、脂肪肝；脳梗塞、脳血栓、一過性虚血性発作、整形外科障害、変形性関節炎、腰痛、月経異常および不妊症を包含する。とりわけ、合併症は、高血圧症、高脂血症、異脂肪血症、グルコース耐性、冠状動脈疾患、睡眠無呼吸症および他の肥満関連状態を包含する。

40

【0159】

肥満および肥満関連障害の治療は、肥満患者の体重を減少させるか、または維持するために、本発明化合物を投与することをいう。治療の一成果は、肥満患者の体重が、本発明化合物の投与直前の患者の体重に比べて、減少することであり得る。治療の別の成果は、

50

減食、運動または薬物療法の結果としてすでに失われた体重の体重回復を予防することであり得る。治療の別の成果は、肥満関連疾患の発生および/または重篤度を低下させることであり得る。該治療は患者による食物またはカロリー摂取を適切に低下させ得る；例えば、総食物摂取量の低下、炭水化物または脂肪などの食事の特定の成分の摂取量の低下；および/または栄養吸収の阻害；および/または代謝率低下の阻害；およびその必要な患者の体重減少である。当該治療はまた、代謝速度減少の阻害よりも、またはそれに加えて、代謝速度の増大などの代謝速度の変化を生じ；および/または通常体重喪失から生じる代謝抵抗性の最小化に至る。

【0160】

肥満および肥満関連障害の予防は、肥満のリスクのある患者の体重を減少させるか、または維持するために、本発明化合物を投与することをいう。予防の一成果は、肥満のリスクのある患者の体重が、本発明化合物の投与直前の患者の体重に比べて減少することであり得る。予防の別の成果は、減食、運動または薬物療法の結果としてすでに失われた体重の体重回復を予防することであり得る。予防の別の成果は、肥満のリスクのある患者の肥満の発症に先立って、投与治療を行うならば、肥満の発症が予防し得ることである。予防の別の成果は、肥満のリスクのある患者の肥満の発症に先立って投与治療を行うならば、肥満の発症および/または重篤度を予防し得ることであり得る。さらに、もしすでに肥満である患者に治療を開始するならば、かかる治療は肥満関連障害、例えば、限定されるものではないが、アテローム性動脈硬化症、II型糖尿病、多のう胞性卵巣疾患、心臓血管系疾患、骨関節炎、皮膚障害、高血圧症、インスリン抵抗性、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症および胆石症などの発症、進行または重症化を防止し得る。

【0161】

本明細書での肥満関連障害は、肥満と関連するか、それを原因とするか、またはその結果としてのものである。肥満関連障害の例は、食べ過ぎと過食、高血圧症、糖尿病、血漿インスリン濃度上昇とインスリン抵抗性、異脂肪血症、高脂血症；子宮内膜癌、乳癌、前立腺癌および大腸癌；骨関節炎、閉塞性睡眠無呼吸症、胆石症、胆石、心臓疾患、異常心拍動および不整脈、心筋梗塞、うっ血性心不全、冠状動脈心疾患、突然死、卒中、多のう胞性卵巣疾患、頭蓋咽頭腫、プラダー-ウイリ症候群、フレリッヒ症候群、GH-欠損患者、正常変種低身長、ターナー症候群および代謝活性の低下を示す他の病理的状态または総無脂肪質量のパーセントとして安静時エネルギー消費の増加、例えば、急性リンパ芽球性白血病の小児などである。肥満関連障害のさらなる例は、X症候群としても知られるメタボリックシンドローム、インスリン抵抗性症候群、不妊症などの性的および生殖不全、男性の性腺機能低下と女性の男性型多毛、胃腸運動障害（肥満関連の胃-食道灌流など）、呼吸障害（肥満-低換気症候群（ピックウィッキアン症候群）など）、心臓血管系障害、炎症（全身性血管系炎症など）、動脈硬化症、高コレステロール血症、高尿酸血症、腰痛、胆嚢疾患、痛風および腎臓癌である。本発明化合物は、肥満の二次的結果のリスクの低減、例えば、左心室肥大の低減などにも有用である。

【0162】

式Iの化合物はまた、ネコおよびイヌにおいて肥満および肥満関連障害の治療または予防にも有用である。従って、「哺乳動物」という用語は、ネコおよびイヌなどの愛玩動物をも包含する。

【0163】

症候群Xとしても知られる「メタボリックシンドローム」という用語は、文献（the Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III) (成人における高血中コレステロールの検出、評価および治療に関する国立コレステロール教育プログラムエキスパートパネルの第3報告（成人治療パネルIIIまたはATPIII）, National I

10

20

30

40

50

nstitutes of Health (国立衛生研究所), 2001, NIH Publication No. 01-3670. E. S. Ford et al., JAMA, vol. 287(3), Jan. 16, 2002, pp 356-359) に定義されている。簡単に説明すると、ヒトが以下の障害の3つ以上を有するならば、代謝障害であると定義する：腹部肥満、高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール、高血圧および絶食時高血漿グルコース。これらに対する基準は、ATP-I II に定義されている。メタボリックシンドロームの治療は、メタボリックシンドロームの患者に本発明の組み合わせを投与することをいう。メタボリックシンドロームの予防は、メタボリックシンドロームを定義する障害の2つを有する患者に本発明の組み合わせを投与することをいう。メタボリックシンドロームを定義する障害の2つを有する患者は、メタボリックシンドロームを定義する障害の2つを発症しているが、メタボリックシンドロームを定義する障害の3つ以上は未だ発症していない患者である。

10

20

30

40

50

【0164】

左心室肥大(LVH)は、左心室嵩指標(LVMI)および相対的壁厚さ(RWT)に基づいて同定する。左心室嵩指標は、左心室嵩(グラム)を体表面積(m^2)で割った値である。相対的壁厚さは、 $2 \times$ 後壁厚/左心室拡張末期直径と定義する。正常のLVMI値は、典型的には85であり、正常のRWTは約0.36である。LVHの男性患者のLVMIは、 $131 g/m^2$ より大きく; LVHの女性患者のLVMIは $100 g/m^2$ より大きい。LVMIの上昇した患者は男性患者で、 $85 g/m^2$ ないし $131 g/m^2$ であり、女性患者のLVMIは $85 g/m^2$ ないし $100 g/m^2$ である。

【0165】

心臓肥大または左心室肥大の治療は、心臓肥大または左心室肥大の患者に、本発明の組み合わせを投与することをいう。心臓肥大または左心室肥大の予防は、LVMI値の上昇している患者のLVMIを低下させるか、もしくは維持するために、またはLVMI値の正常な患者のLVMIの上昇を予防するために、本発明の組み合わせを投与することをいう。

【0166】

心臓肥大または左心室肥大の治療の1つの成果は、心室の嵩を低下させることであり得る。心臓肥大または左心室肥大の治療の別の成果は、心室嵩の増大速度を低下させることであり得る。心臓肥大または左心室肥大の治療の別の成果は、心室壁の厚さの減少であり得る。心臓肥大または左心室肥大の治療の別の成果は、心室壁の厚さの上昇速度の低下であり得る。

【0167】

化合物「の投与」および化合物「を投与する」という用語は、本発明化合物または本発明化合物のプロドラッグを治療の必要な個体または哺乳動物に提供することを意味すると解釈すべきである。

【0168】

本治療法を実施するために、構造式Iの化合物の投与は、治療または予防を必要とする哺乳動物に構造式Iの化合物の治療上有効量を投与することにより実施する。本発明の方法による予防的投与の必要性は、周知のリスクファクターを使用することにより決定される。個々の化合物の有効量は、最終分析において、その事例を担当する医師または獣医師が決定するが、治療すべき実際の疾患、患者が罹患しているその疾患と他の疾患もしくは状態の重篤度、選択した投与経路、患者が付随的に必要とする他の薬物と治療および医師の診断における他のファクターに左右される。

【0169】

これらの疾患または障害における本発明化合物の有用性は、文献に報告されている動物の疾患モデルにて証明し得る。

【0170】

式Iの化合物の予防または治療投与量の大きさは、当然のことながら、治療すべき状態の重篤度の性質および式Iで示される特定化合物とその投与経路により変わり得る。また

、個々の患者の年齢、体重および応答性によっても変わり得る。一般に、日用量の範囲は、動物の体重1kg当たり、約0.001mgないし約100mg、好ましくは1kg当たり0.01mgないし約50mg、最も好ましくは1kg当たり0.1ないし10mgの範囲であり、これを単回投与または分割投与とする。他方、事例によっては、これらの範囲に外れる投与量を使用することが必要であり得る。

【0171】

静脈投与用の組成物を使用する場合、1実施形態においては、適当な投与量範囲は、1日につき体重1kg当たり約0.001mgないし約100mg、約0.01mgないし約50mgであり、別の実施形態においては、0.1mgないし10mgの式Iの化合物である。

10

【0172】

経口組成物を使用する場合、適当な投与量範囲は、1日当たり例えば、約0.01mgないし約1000mgの式Iの化合物である。1実施形態において、当該範囲は1日当たり、約0.1mgないし約10mgである。経口投与の場合、該組成物は、治療すべき患者に対し、症候に合わせて投与量を調整し、有効成分として、好ましくは、0.01ないし1,000mg、好ましくは、0.01、0.05、0.1、0.5、1、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、12、12.5、15、20、25、30、40、50、100、250、500、750または1000ミリグラムを含有する錠剤の形状で提供される。

20

【0173】

本発明の別の態様では、式Iの化合物と医薬的に許容される担体とを含有する医薬組成物を提供する。医薬組成物における場合の「組成物」という用語は、有効成分と、担体を構成する不活性成分（医薬的に許容される添加剤）を含む生成物、ならびに、直接的または間接的に、2種以上の成分の組み合わせ、錯体形成または凝集から、または1種以上の成分の解離から、または1種以上の成分の他のタイプの反応もしくは相互作用から生じる生成物を含有するものとする。従って、本発明の医薬組成物は、式Iの化合物、さらなる有効成分および医薬的に許容される添加物を混合することにより作製されるいずれの組成物をも包含する。

【0174】

適切な投与経路はいずれも、哺乳動物、特にヒトまたはイヌもしくはネコなどの愛玩動物に、本発明の化合物の有効投与量を提供するために使用し得る。例えば、経口、直腸、局所、非経口、眼球、肺および鼻腔の投与経路などが使用され得る。投与形態は、錠剤、トローチ、分散剤、懸濁剤、液剤、カプセル、クリーム、軟膏、エアロゾルなどを包含する。

30

【0175】

本発明の医薬組成物は、有効成分として式Iの化合物または医薬的に許容されるその塩を含有し、また、医薬的に許容される担体および場合により他の治療成分を含有し得る。「医薬的に許容される」とは、該担体、賦形剤または添加剤が製剤中の他の成分と適合性でなければならず、またその受容者に有害であってはならない。該組成物は、経口、直腸、局所、非経口（皮下、筋肉内および静脈内など）、眼球（眼）、肺（エアロゾル吸入）および鼻腔用に適する組成物を含み、所定の事例で最も適切な経路は、治療すべき状態の性質、重篤度および有効成分の性質に依存する。それらは簡便には単位投与形態で提供され、また薬学の技術分野で周知の方法により調製し得る。

40

【0176】

吸入による投与の場合、本発明の化合物は、加圧バックもしくはネブライザーからのエアロゾルスプレー組成の形状で、または製剤化可能な粉末として簡便に送達する。該粉末組成物は吸入粉末吸入器装置を用いて吸入し得る。吸入用の好適な送達システムは、適当な噴射剤、例えば、フッ化炭素もしくは炭化水素中の式Iの化合物の懸濁液または溶液として製剤化し得る用量計量吸入（MDI）エアロゾル、およびさらなる添加剤を加え、もしくは加えずに、式Iの化合物の乾燥粉末として製剤化し得る乾燥粉末吸入（DPI）エ

50

アロゾルである。

【0177】

式Iの化合物の適切な局所用製剤は、経皮デバイス、エアロゾル、クリーム、液剤、軟膏、ゲル、ローション、散布剤などを含む。本発明の化合物を含有する局所用医薬組成物は、通常、0.005%ないし5%（重量）の活性化合物を医薬的に許容される媒体と混合した形で含む。本発明の化合物を投与するために有用な経皮皮膚パッチは、当業者に周知のものである。

【0178】

実用上、式Iの化合物は、有効成分として、常套の医薬混合技術に従って薬学的担体と均一に混合して組み合わせることができる。該担体は、投与、例えば、経口または非経口（静脈内を含む）投与に必要な製剤の形状に応じて、様々な形態を採り得る。経口投与形態の組成物を調製するには、例えば、経口用液状製剤、例えば懸濁剤、エリキシル、液剤などの場合には、水、グリコール、油、アルコール、芳香剤、保存剤、着色剤などの通常の薬学的媒体のいずれかを使用し；あるいは、経口用固形製剤、例えば粉末、カプセルおよび錠剤などの場合には、担体として、デンプン、糖、微結晶セルロース、賦形剤、顆粒化剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などを使用し得るが、液状製剤よりも固形の経口製剤の方が好適である。投与し易いという理由で、錠剤とカプセル剤が最も有利な経口投与単位形態であるが、その場合には勿論、固形の薬学的担体を使用する。所望により、錠剤は標準の水性または非水性技法によりコーティングし得る。

【0179】

上記の一般的な投与形態に加えて、式Iの化合物は、制御放出手段によりおよび/または米国特許US3,845,770；3,916,899；3,536,809；3,598,123；3,630,200および4,008,719に記載されたような送達デバイスにより投与してもよい。

【0180】

経口投与に適する本発明の医薬組成物は、個別に分離した単位として、例えば、それぞれ所定量の有効成分を粉末もしくは顆粒として含有するカプセル（時間放出および徐放性製剤を含む）、ピル、カシェ剤、粉末剤、顆粒剤もしくは錠剤として提供するか、粉末、顆粒または水性液体、非水性液体、水中油型エマルジョンもしくは油中水型エマルジョン中の懸濁剤として、例えば、エリキシル、チンキ剤、液剤、懸濁剤、シロップおよび乳剤として提供し得る。かかる組成物は、いずれの薬学的方法によっても調製し得るが、そのすべての方法が、活性成分と1種以上の成分を構成する担体とを会合させる工程を含む。一般に、該組成物は、有効成分と、液状担体もしくは微細化した固形担体またはその両方を均一かつ緻密に混合し、次いで、要すれば、その生成物を所望の体裁に成形することにより調製し得る。例えば、錠剤は、選択肢として1種以上の補助成分と共に圧縮または成形により調製し得る。圧縮錠剤は、適当な機械により、粉末もしくは顆粒などの流動性形状の有効成分を、場合により、結合剤、滑沢剤、不活性賦形剤、界面活性剤もしくは分散剤などと混合して圧縮することにより調製し得る。成形錠剤は、適当な機械により、不活性の液状賦形剤で湿潤した粉末化合物の混合物を成形することにより作製し得る。望ましくは、各錠剤カシェ剤またはカプセル剤は、約0.01ないし1,000mg、とりわけ、治療すべき患者への投与量を症候に合わせて、0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、12、15、25、30、40、50、75、100、125、150、175、180、200、225、250、500、750および1,000ミリグラムの有効成分を含有する。

【0181】

本発明の化合物のさらに適切な投与手段は、注射、静脈内ボラスまたは点滴、腹腔内、皮下、筋肉内、鼻腔内、および密封を伴うか伴わない局所投与を含む。

【0182】

本発明の例示は、上記化合物のいずれかと、医薬的に許容される担体を含有する医薬組成物である。また、本発明の例示は、上記化合物のいずれかと、医薬的に許容される担体

10

20

30

40

50

とを組み合わせることにより調製される医薬組成物である。本発明の実例となるのは、上記化合物のいずれかと、医薬的に許容される担体とを含有する医薬組成物の製造法である。

【0183】

この用量は、一日一回の用量で投与するか、または全一日投与量を2回、3回または4回に分割して投与してもよい。さらに、投与に選択した個々の化合物の性質に基づいて、投与頻度を少なくして、例えば、週ごとに、週に2度、月ごとになどと投与し得る。単位投与量は、勿論、投与回数の減少に対応して多くなる。

【0184】

鼻腔経路、経皮経路、直腸もしくは腔内坐剤として、または連続静脈溶液として投与する場合、当然のことながら、薬剤投与は投与計画全体を通じて、断続的ではなく連続的である。

10

【0185】

以下の例は、式Iの化合物についての代表的な医薬製剤である。

【0186】

【表1】

注射用懸濁液 (I. M.)	mg/mL
式Iの化合物	10
メチルセルロース	5.0
Tween 80	0.5
ベンジルアルコール	9.0
ベンザルコニウムクロライド	1.0
総量1 mLまでの注射用水	

20

錠剤	mg/錠
式Iの化合物	25
微結晶セルロース	415
ポビドン	14.0
アルファ化デンプン	43.5
ステアリン酸マグネシウム	2.5
	500

30

カプセル	mg/カプセル
式Iの化合物	25
乳糖粉末	573.5
ステアリン酸マグネシウム	1.5
	600

40

エアロゾル	1 缶当たり
式Iの化合物	24 mg
レシチン、NF 液体濃縮物	1.2 mg
トリクロロフルオロメタン、NF	4.025 g
ジクロロジフルオロメタン、NF	12.15 g

50

式 I の化合物は、式 I の化合物が有用な疾患、障害または状態の治療 / 予防 / 抑制または改善に使用される他の薬物と組み合わせて使用し得る。かかる他の薬物は、そのものについて一般に使用される経路および量で、式 I の化合物と同時にまたは連続して投与し得る。式 I の化合物を 1 種以上の他の薬物と同時に使用する場合、式 I の化合物に加えて、かかる他の薬物を含有する医薬組成物が好適である。従って、本発明の医薬組成物は、式 I の化合物に加えて 1 種以上の他の有効成分をも含む組成物を包含する。式 I の化合物と組み合わせ得る他の有効成分の例は、限定されるものではないが、他の抗糖尿病剤、抗異脂肪血症剤および高血圧用剤、抗肥満剤および食欲不振剤であり、これらは別個にまたは同じ医薬組成物として投与し得る。

【 0 1 8 7 】

本発明はまた、AMPK - 活性化タンパク質キナーゼ (AMPK) 介在疾患の治療または予防方法を提供し、該方法は、かかる治療を必要とする患者または AMPK 介在疾患を発症するリスクのある患者に、一定量の AMPK 活性化因子およびそれらが一緒になって有効に軽減する 1 種以上の有効成分を投与することを含む。

【 0 1 8 8 】

本発明のさらなる態様においては、AMPK 活性化因子と 1 種以上の有効成分とを、少なくとも 1 種の医薬的に許容される担体または添加剤と共に含有する医薬組成物が提供される。

【 0 1 8 9 】

従って、本発明のさらなる態様によると、AMPK 介在疾患の治療または予防のための医薬の製造のための、AMPK 活性化因子および 1 種以上の有効成分の使用が提供される。従って、本発明のさらなるまたは代わり得る態様においては、AMPK 介在疾患の治療または予防に、同時に、別個にまたは連続して使用する組み合わせ製剤として、AMPK 活性化因子および 1 種以上の有効成分を含有してなる製品が提供される。かかる組み合わせ製剤は、例えば、ツインパックの形状であってもよい。

【 0 1 9 0 】

評価されるべきことは、糖尿病、肥満、高血圧症、メタボリックシンドローム、異脂肪血症、癌、アテローム性動脈硬化症および関連するその障害の治療または予防のために、本発明の化合物を、当該障害の治療に有効な別の医薬と組み合わせて使用し得ることである。

【 0 1 9 1 】

本発明はまた、糖尿病、肥満、高血圧症、メタボリックシンドローム、異脂肪血症、癌、アテローム性動脈硬化症および関連するその障害の治療または予防方法であって、かかる治療を必要とする患者に、一定量の本発明化合物およびそれらが一緒になって有効に軽減するような、かかる障害を治療するために有効な一定量の別の薬剤を投与することを含む方法を提供する。

【 0 1 9 2 】

本発明はまた、糖尿病、肥満、高血圧症、メタボリックシンドローム、異脂肪血症、癌、アテローム性動脈硬化症および関連するその障害の治療または予防方法であって、かかる治療を必要とする患者に、一定量の本発明化合物およびそれらが一緒になって有効に軽減する当該特定の状態を治療する上で有用な一定量の別の薬剤を投与することを含む方法を提供する。

【 0 1 9 3 】

本発明化合物と組み合わせて使用する適当な薬剤は、限定されるものではないが、以下の薬剤である：

(a) 抗糖尿病剤、例えば、(1) グリタゾンなどの PPAR 作動薬 (例 : シグリタゾン ; ダルグリタゾン ; エングリタゾン ; イサグリタゾン (MCC - 555) ; ピオグリタゾン (ACTOS) ; ロシグリタゾン (AVANDIA) ; トログリタゾン ; リボグリタゾン、BRL 49653 ; CLX - 0921 ; 5 - BTZD、GW - 0207、LG - 100641、R483 および LY - 300512 など、および WO 97 / 10813、

10

20

30

40

50

97/27857、97/28115、97/28137、97/27847、03/00685および03/027112に開示されている化合物、ならびにSPPARMS (選択的PPARガンマモジュレーター)、例えば、T131(アムジェン)、FK614(藤沢)、ネトグリタゾンおよびメタグリダセン；(2)ピグアニド類、例えば、ブホルミン；メトホルミンおよびフェンホルミンなど；(3)タンパク質チロシンホスファターゼ-1B(PTP-1B)阻害剤、例えば、ISIS113715、A-401674、A-364504、IDD-3、IDD2846、KP-40046、KR61639、MC52445、MC52453、C7、OC-060062、OC-86839、OC29796、TTP-277BC1およびW004/041799、04/050646、02/26707、02/26743、04/092146、03/048140、04/089918、03/002569、04/065387、04/127570およびUS2004/167183に開示されている薬剤；(4)スルホニル尿素、例えば、アセトヘキサミド；クロルプロパミド；ジアピネーゼ；グリベンクラミド；グリピジド；グリブリド；グリメピリド；グリクラジド；グリペンチド；グリキドン；グリソラミド；トラザミドおよびトルブタミドなど；(5)メグリチニド類、例えば、レバグリニド、メチグリニド(グルファスト)およびナテグリニドなど；(6)アルファグルコシド加水分解酵素阻害剤、例えば、アカルボース；アジボシン；カミグリボース；エミグリタート；ミグリトール；ボグリボース；プラジミシン-Q；サルボスタチン；CKD-711；MDL-25,637；MDL-73,945およびMOR14など；(7)アルファ-アミラーゼ阻害剤、例えば、テングミスタット、トレストアチンおよびAL-3688など；(8)インスリン分泌刺激薬、例えば、リノグリリドナテグリニド、ミチグリニド(GLUFAST)、ID1101A-4166など；(9)脂肪酸酸化阻害剤、例えば、クロモキシルおよびエトモキシルなど；(10)A2拮抗薬、例えば、ミダグリゾール；イサグリドール；デリグリドール；イダゾキサソ；エアロキサソおよびフルパロキサソなど；(11)インスリンまたはインスリン模倣体、例えば、ピオタ、LP-100、ノバラピッド、インスリンデテミル、インスリンリスプロ、インスリングルルジン、インスリン亜鉛懸濁液(レンテおよびウルトラレンテ)；Lys-Proインスリン；GLP-1(17-36)、GLP-1(73-7)(インスリントロピン)；GLP-1(7-36)-NH₂)エクセナチド/エクセンジン-4、エクセナチドLAR、リナグルチド、AVE0010、CJC1131、BIM51077、CS872、THO318、BAY-694326、GP010、ALBUGON(アルブミン縮合GLP-1)、HGX-007(Epac作動薬)、S-23521、およびW004/022004、W004/37859に開示されている化合物など；(12)非チアゾリジンジオン類、例えば、JT-501およびファルグリタザール(GW-2570/GI-262579)など；(13)PPAR / 二元作動薬、例えば、AVE0847、CLX-0940、GW-1536、GW1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LBM642、LR-90、LY510919、MK-0767、ONO5129、SB219994、TAK-559、TAK-654、677954(グラクソスミスクライン)、E-3030(エーザイ)、LY510929(リリー)、AK109(アサヒ)、DRF2655(Dr.レディ)、DRF8351(Dr.レディ)、MC3002(マクソコア)、TY51501(トーアエイヨー)、ファルグリタザール、ナベグリタザール、ムラグリタザール、ペリグリタザール、テサグリタザール(ガリダ)、レグリタザール(JT-501)、チグリタザールおよびW099/16758、W099/19313、W099/20614、W099/38850、W000/23415、W000/23417、W000/23445、W000/50414、W001/00579、W001/79150、W002/062799、W003/033481、W003/033450、W003/033453に開示されている薬剤および(14)インスリン、インスリン模倣体および他のインスリン増感剤；(15)VPAC2受容体作動薬；(16)GLKモジュレーター例えば、PSN105、RO281675、RO274375およびW003/015774、W003/000262、W003/055482、W0

04/046139、WO04/045614、WO04/063179、WO04/063194、WO04/050645に開示されている薬剤など；(17)レチノイドモジュレーター、例えば、WO03/000249に開示されている薬剤；(18)GSK3ベータ/GSK3阻害剤、例えば、4-[2-(2-プロモフェニル)-4-(4-フルオロフェニル-1H-イミダゾール-5-イル)]ピリジン、CT21022、CT20026、CT-98023、SB-216763、SB410111、SB-675236、CP-70949、XD4241およびWO03/037869、03/03877、03/037891、03/024447、05/000192、05/019218に開示されている化合物など；(19)グリコーゲンリン酸化酵素(HGLPa)阻害剤、例えば、AVE5688、PSN357、Gpi-879；WO03/037864、WO03/091213、WO04/092158、WO05/013975、WO05/013981、US2004/0220229およびJP2004-196702に開示されている薬剤など；(20)ATP消費プロモーター、例えば、WO03/007990に開示されている薬剤；(21)；PPAR作動薬とメトホルミンの固定組み合わせ剤、例えば、アバンドamet(AVANDAMET)；(22)PPARパンアゴニスト、例えば、GSK677954；(23)GPR40(G-タンパク質結合受容体40)(SNORF55とも呼称)、例えば、BG700およびWO04/041266、04/022551、03/099793に開示されている薬剤；(24)GPR119(G-タンパク質結合受容体119、RUP3とも呼称；SNORF25)、例えば、RUP3、HGPRBMY26、PFI007、SNORF25；(25)アデノシン受容体2B拮抗薬、例えば、ATL-618、ATL-802、E3080など；(26)カルニチンパルミトイル転移酵素阻害剤、例えば、ST1327、およびST1326など；(27)フルクトース1,6-ビスホスファターゼ阻害剤、例えば、CS-917、MB7803など；(28)グルカゴン拮抗薬、例えば、AT77077、BAY694326、GW4123X、NN2501およびWO03/064404、WO05/00781、US2004/0209928、US2004/029943に開示されている薬剤；(30)グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤；(31)ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ(PEPCK)阻害剤；(32)ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ(PDK)活性化因子；(33)RXR作動薬、例えば、MC1036、CS00018、JNJ10166806、およびWO04/089916、US6759546に開示されている薬剤など；(34)SGLT阻害剤、例えば、AVE2268、KGT1251、T1095/RWJ394718；(35)BLX-1002；(36)アルファグルコシダーゼ阻害剤；(37)グルカゴン受容体作動薬；(38)グルコキナーゼ活性化因子；(39)GIP-1、および(40)インスリン分泌刺激薬；

(b)抗異脂肪血症剤、例えば、(1)胆汁酸金属イオン捕獲剤、例えば、コレステラミン、コレセベレム、コレステポール、架橋デキストランのジアルキルアミノ誘導体；コレステド(Colestid；登録商標)；ロコレスト(Locholest；登録商標)およびケストラン(Questran；登録商標)など；(2)HMG-CoA還元酵素阻害剤、例えば、アトルバスタチン、イタバスタチン、ピタバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン(ZD-4522)および他のスタチン類、とりわけ、シンバスタチン；(3)HMG-CoA合成酵素阻害剤；(4)コレステロール吸収阻害剤、例えば、FMVP4(フォルベスメディ-テック)、KT6-971(コトブキ製薬)、FM-VA12(フォルベスメディ-テック)、FM-VP-24(フォルベスメディ-テック)、スタノールエステル類、ベータ-シトステロール、ステロールグリコシド、例えば、チケシド；アゼチジノン類、例えば、エゼチミベおよびWO04/005247に開示されている薬剤など；(5)アシルコエンザイムA-コレステロールアシルトランスフェラーゼ(ACAT)阻害剤、例えば、アバシミブ、エフルシミブ、パクチミブ(KY505)、SMP797(住友)、SM32504(住友)およびWO03/091216に開示されている薬剤など；(6)CETP阻害剤、例えば、JTT705(日本たばこ産業)、トルセトラピブ、C

10

20

30

40

50

P532, 632、BAY63-2149 (バイエル)、SC591、SC795など；
 (7)スクアレン合成酵素阻害剤；(8)抗酸化剤、例えば、プロブコールなど；(9)
 PPAR 作動薬、例えば、ベクロフィブラート、ベザフィブラート、シプロフィブラー
 ト、クロフィブラート、エトフィブラート、フェノフィブラート、ゲムカピンおよびゲム
 フィプロジル、GW7647、BM170744 (興和)、LY518674 (リリー)
 、GW590735 (グラクソスミスクライン)、KRP-101 (杏林)、DRF10
 945 (Dr.レディ)、NS-220/R1593 (日本新薬/ロシュ)、ST192
 9 (シグマタウ)、MC3001/MC3004 (マクソコアファーマシューティカルス
)、ゲムカベンカルシウム、他のフィブリン酸誘導体、例えば、アトロミド (Atrom
 id；登録商標)、ロピド (Lopid；登録商標) およびトリコール (Tricor；
 登録商標) およびUS6,548,538に開示されている薬剤など；(10)FXR受
 容体モジュレーター、例えば、GW4064 (グラクソスミスクライン)、SR1039
 12、QRX401、LN-6691 (ライオンバイオサイエンス) およびWO02/0
 64125、WO04/045511に開示されている薬剤など；(11)LXR受容体
 モジュレーター、例えば、GW3965 (グラクソスミスクライン)、T9013137
 およびXTCO179628 (X-セプターセラピューティックス/サンヨウ) およびW
 O03/031408、WO03/063796、WO04/072041に開示されて
 いる薬剤など；(12)リポタンパク質合成阻害剤、例えば、ナイアシン；(13)レニ
 ン-アンジオテンシン系阻害剤；(14)PPAR 部分作動薬、例えば、WO03/0
 24395に開示されている薬剤；(15)胆汁酸再吸収阻害剤、例えば、BARI14
 53、SC435、PHA384640、S8921、AZD7706など、および胆汁
 酸金属イオン捕獲剤、例えば、コレセベラム (ウエルコール/コレスタゲル)、コレスチ
 ポール、コレスチラミンおよび架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体；
 (16)PPAR 作動薬、例えば、GW501516 (リガンド、GSK)、GW590
 735、GW-0742 (グラクソスミスクライン)、T659 (アムジェン/ツラリク
)、LY934 (リリー)、NNC610050 (ノボノルディスク) およびWO97/
 28149、WO01/79197、WO02/14291、WO02/46154、W
 O02/46176、WO02/076957、WO03/016291、WO03/0
 33493、WO03/035603、WO03/072100、WO03/09760
 7、WO04/005253、WO04/007439およびJP10237049に開
 示されている薬剤など；(17)トリグリセリド合成阻害剤；(18)ミクロソームトリ
 グリセリド輸送 (MTTP) 阻害剤、例えば、イムリタピド、LAB687、JTT13
 0 (日本たばこ産業)、CP346086およびWO03/072532に開示されてい
 る薬剤など；(19)転写モジュレーター；(20)スクアレンエポキシド阻害剤；(2
 1)低密度リポタンパク質 (LDL) 受容体インデューサー；(22)血小板凝集阻害剤
 ；(23)5-LOまたはFLAP阻害剤および(24)ナイアシン受容体作動薬、例え
 ば、HM74A受容体作動薬；(25)PPARモジュレーター、例えば、WO01/2
 5181、WO01/79150、WO02/79162、WO02/081428、W
 O03/016265、WO03/033453に開示されている薬剤；(26)WO0
 3/039535に開示されているようなナイアシン結合クロム；(27)WO03/0
 40114に開示されている置換された酸誘導体；(28)注入HDL、例えば、LUV
 /ETC-588 (ファイザー)、APO-A1ミラノ/ETC216 (ファイザー)、
 ETC-642 (ファイザー)、ISIS301012、D4F (ブルインファルマ)、
 合成三量体アポA1、泡沫細胞標的バイラルアポA1など；(29)IBAT阻害剤、
 例えば、BARI143/HMR145A/HMR1453 (サノフィ-アベンティス)
 、PHA384640E (ファイザー)、S8921 (塩野義)、AZD7806 (アス
 トラゼネカ)、AK105 (旭化成) など；(30)Lp-PLA2阻害剤、例えば、S
 B480848 (グラクソスミスクライン)、659032 (グラクソスミスクライン)
 、677116 (グラクソスミスクライン) など；(31)脂質組成に影響するその他の
 薬剤、例えば、ETC1001/ESP31015 (ファイザー)、ESP-55016

10

20

30

40

50

(ファイザー)、AGI1067(アテロゲニックス)、AC3056(アミリン)、AZD4619(アストラゼネカ)、および

(c) 抗高血圧薬、例えば：(1) 利尿薬、例えば、チアジド類、例えばクロルタリドン、クロルチアジド、ジクロロフェナミド、ヒドロフルメチアジド、インダパミドおよびヒドロクロロチアジドを含む；ループ利尿薬、例えばブメタニド、エタクリン酸、フロセミドおよびトルセミドを含む；カリウム保持性利尿薬、例えばアミロリドおよびトリウムテレン、およびアルドステロン拮抗薬、例えばスピロノラクトン、エピレノンなど；(2) ベータ-アドレナリン作動性ブロッカー、例えばアセプトロール、アテノロール、ベタキソロール、ベバントロール、ピソプロロール、ポピンドロール、カルテオロール、カルベジロール、セリプロロール、エスモロール、インデノロール、メタプロロール、ナドロール、ネビボロール、ペンプトロール、ピンドロール、プロパノロール、ソタロール、テルタトロール、チリソロールおよびチモロールなど；(3) カルシウムチャンネルブロッカー、例えばアムロジピン、アラニジピン、アゼルニジピン、バルニジピン、ベニジピン、ベプリジル、シナルジピン、クレビジピン、ジルチアゼム、エフォニジピン、フェロジピン、ガロパミル、イスラジピン、ラシジピン、レミルジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモデピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、マニジピン、プラニジピンおよびベラパミルなど；(4) アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、例えばベナゼプリル；カプトプリル；シラザプリル；デラプリル；エナラプリル；フォシノプリル；イミダプリル；ロシノプリル；モエキシプリル；キナプリル；キナプリラート；ラミプリル；ペリンドプリル；ペリンドロプリル；クアニプリル；スピラプリル；テノカプリル；トランドラプリルおよびゾフェノプリルなど；(5) 中性エンドペプチダーゼ阻害剤、例えばオマパトリラート、カドキサトリルおよびエカドトリル、フォシドトリル、サンパトリラート、AVE7688、ER4030など；(6) エンドセリン拮抗薬、例えばテゾセンタン、A308165およびYM62899など；(7) 血管拡張剤、例えばヒドララジン、クロニジン、ミノキシジルおよびニコチンアルコール、ニコチン酸もしくはその塩など；(8) アンジオテンシンII受容体拮抗薬、例えばカンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、プラトサルタン、タソサルタン、テルミサルタン、バルサルタンおよびEXP-3137、FI6828KおよびRNH6270など；(9) / アドレナリン作動性ブロッカー、例えばニブラジロール、アロチノロールおよびアモスラロールなど；(10) アルファIブロッカー、例えばテラゾシン、ウラピジル、ブラゾシン、ブナゾシン、トリマゾシン、ドキサゾシン、ナフトピジル、インドラミン、WHIP164およびXEN010など；(11) アルファ2作動薬、例えばロフェキシジン、チアメニジン、モキシニジン、リルメニジンおよびグアノベンズなど；(12) アルドステロン阻害剤など；(13) アンジオポエチン-2-結合剤、例えばWO03/030833に開示されている薬剤、および

(d) 抗肥満薬、例えば：(1) 5HT(セロトニン)トランスポーター阻害剤、例えば、パロキセチン、フルオキセチン、フェンフルラミン、フルボキサミン、セルトラリンおよびイミプラミンおよびWO03/00663に開示されている薬剤、ならびに、セロトニン/ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、例えば、シブトラミン(メリディア/レダクテル)およびドーパミン再取り込み阻害剤/ノルエピネフィリン再取り込み阻害剤、例えば、塩酸ラダファキシン、353162(グラクソスミスクライン)など；(2) NE(ノルエピネフィリン)トランスポーター阻害剤、例えば、GW320659、デスピラミン、タルスプラムおよびノミフェンシン；(3) CB1(カンナビノイド-1受容体)拮抗薬/逆作動薬、例えば、タラナバント、リモナバント(アコンプリアサノフィシンセラボ)、SR-147778(サノフィシンセラボ)、AVE1625(サノフィ-アベンティス)、BAY65-2520(バイエル)、SLV319(ソルベイ)、SLV326(ソルベイ)、CP945598(ファイザー)、E-6776(エステーブ)、O1691(オルガニックス)、ORG14481(オルガノン)、VER24343(ベルナリス)、NESS0327(ササリ大学/カグリアリ大学)および米国特許US4,973,587、5,013,837、5,081,122、5,112,820、5,

10

20

30

40

50

292, 736、5, 532, 237、5, 624, 941、6, 028, 084および
6, 509367およびWO96/33159、WO97/29079、WO98/31
227、WO98/33765、WO98/37061、WO98/41519、WO9
8/43635、WO98/43636、WO99/02499、WO00/10967
、WO00/10968、WO01/09120、WO01/58869、WO01/6
4632、WO01/64633、WO01/64634、WO01/70700、WO
01/96330、WO02/076949、WO03/006007、WO03/00
7887、WO03/020217、WO03/026647、WO03/026648
、WO03/027069、WO03/027076、WO03/027114、WO0
3/037332、WO03/040107、WO04/096763、WO04/11 10
1039、WO04/111033、WO04/111034、WO04/111038
、WO04/013120、WO05/000301、WO05/016286、WO0
5/066126およびEP-658546に開示されている薬剤など；(4) グレリン
作動薬/拮抗薬、例えば、BVT81-97(バイオピトラム)、RC1291(リジュ
ベノン)、SRD-04677(住友)、未アシル化グレリン(テラテクノロジー)およ
びWO01/87335、WO02/08250、WO05/012331に開示されて
いる薬剤など；(5) H3(ヒスタミンH3)拮抗薬/逆作動薬、例えば、チオペラミド
、3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロピルN-(4-ペンテニル)カルバミン酸
エステル)、クロベンプロピット、ヨードフェンプロピット、イモプロキシファン、GT
2394(グリアテック)およびA331440およびWO02/15905に開示され
ている薬剤およびO-[3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロパノール]カルバミ
ン酸エステル(Kiec-Kononowicz, K. et al., Pharm
azie, 55:349-55(2000))、ペペリジン含有ヒスタミンH3-受容
体拮抗薬(Lazewska, D. et al., Pharmazie, 56:927-3
2(2001))、ベンゾフェノン誘導体および関連化合物(Sasse, A. et
al., Arch. Pharm. (Weinheim) 334:45-52(2
001))、置換されたN-フェニルカルバミン酸エステル(Reidemeister
, S. et al., Pharmazie, 55:83-6(2000))およ
びプロキシファン誘導体(Sasse, A. et al., J. Med. Ch
em. 43:3335-43(2000))およびヒスタミンH3受容体モジュレー
ター、例えば、WO03/024928およびWO03/024929に開示されている
薬剤；(6)メラニン濃縮ホルモン1受容体(MCH1R)拮抗薬、例えば、T-226
296(武田)、T71(武田/アムジェン)、AMGN-608450、AMGN-5
03796(アムジェン)、856464(グラクソスミスクライン)、A224940
(アボット)、A798(アボット)、ATC0175/AR224349(アリーナフ
アルマシューティカルス)、GW803430(グラクソスミスクライン)、NBI-1
A(ニューロクラインバイオサイエンス)、NGX-1(ニューロジェン)、SNP-7
941(シナプティック)、SNAP9847(シナプティック)、T-226293(
シェリングブルーウ)、TPI-1361-17(埼玉医科大学/カリフォルニア大学イ
ルバイン)およびWO01/21169、WO01/82925、WO01/87834
、WO02/051809、WO02/06245、WO02/076929、WO02
/076947、WO02/04433、WO02/51809、WO02/08313
4、WO02/094799、WO03/004027、WO03/13574、WO0
3/15769、WO03/028641、WO03/035624、WO03/033
476、WO03/033480、WO04/004611、WO04/004726、
WO04/011438、WO04/028459、WO04/034702、WO04
/039764、WO04/052848、WO04/087680および日本特許出願
JP13226269、JP1437059、JP2004315511に開示されてい
る薬剤など；(7) MCH2R(メラニン濃縮ホルモン2R)作動薬/拮抗薬；(8) N
PY1(神経ペプチドYY1)拮抗薬、例えば、BMS205749、BIBP3226

、 J - 115814、 B I B O 3304、 L Y - 357897、 C P - 671906 およ
 び G I - 264879A および米国特許 US 6, 001, 836 および WO 96 / 143
 07、 WO 01 / 23387、 WO 99 / 51600、 WO 01 / 85690、 WO 01
 / 85098、 WO 01 / 85173 および WO 01 / 89528 に開示されている薬剤
 ; (9) N P Y 5 (神経ペプチド Y Y 5) 拮抗薬、例えば、 152, 804、 S 2367
 (塩野義)、 E - 6999 (エスチープ)、 G W - 569180A、 G W - 594884
 A (グラクソスミスクライン)、 G W - 587081X、 G W - 548118X ; F R 2
 35, 208 ; F R 226928、 F R 240662、 F R 252384 ; 1229U9
 1、 G I - 264879A、 C G P 71683A、 C - 75 (ファスゲン)、 L Y - 37
 7897、 L Y 366377、 P D - 160170、 S R - 120562A、 S R - 12 10
 0819A, S 2367 (塩野義)、 J C F - 104 および H 409 / 22 および米国特
 許 US 6, 140, 354、 6, 191, 160、 6, 258, 837、 6, 313, 2
 98、 6, 326, 375、 6, 329, 395、 6, 335, 345、 6, 337, 3
 32、 6, 329, 395 および 6, 340, 683 および E P - 01010691、 E
 P - 01044970 および F R 252384 および P C T 公開 WO 97 / 19682、
 WO 97 / 20820、 WO 97 / 20821、 WO 97 / 20822、 WO 97 / 20
 823、 WO 98 / 27063、 WO 00 / 107409、 WO 00 / 185714、 W
 O 00 / 185730、 WO 00 / 64880、 WO 00 / 68197、 WO 00 / 69
 849、 WO 01 / 09120、 WO 01 / 14376、 WO 01 / 85714、 WO 0
 1 / 85730、 WO 01 / 07409、 WO 01 / 02379、 WO 01 / 02379 20
 、 WO 01 / 23388、 WO 01 / 23389、 WO 01 / 44201、 WO 01 / 6
 2737、 WO 01 / 62738、 WO 01 / 09120、 WO 02 / 20488、 WO
 02 / 22592、 WO 02 / 48152、 WO 02 / 49648、 WO 02 / 0518
 06、 WO 02 / 094789、 WO 03 / 009845、 WO 03 / 014083、 W
 O 03 / 022849、 WO 03 / 028726、 WO 05 / 014592、 WO 05 /
 01493 および Norman et al., J. Med. Chem. 43: 4288 - 4
 312 (2000) に開示されている薬剤 ; (10) レプチン、例えば、組み替えヒトレ
 プチン (P E G - O B、ホフマンラロシュ) および組み替えメチオニルヒトレプチン (ア
 ムジェン) ; (11) レプチン誘導体、例えば、特許番号 5, 552, 524 ; 5, 55
 2, 523 ; 5, 552, 522 ; 5, 521, 283 および WO 96 / 23513 ; W 30
 O 96 / 23514 ; WO 96 / 23515 ; WO 96 / 23516 ; WO 96 / 235
 17 ; WO 96 / 23518 ; WO 96 / 23519 および WO 96 / 23520 に開示
 されている薬剤 ; (12) オピオイド拮抗薬、例えば、ナルメフェン (リベックス (R e
 v e x) ; 登録商標)、 3 - メトキシナルトレキソン、ナロキソン および ナルトレキソン
 および WO 00 / 21509 に開示されている薬剤 ; (13) オレキシン拮抗薬、例えば
 、 S B - 334867 - A (グラクソスミスクライン) および WO 01 / 96302、 0
 1 / 68609、 02 / 44172、 02 / 51232、 02 / 51838、 02 / 08
 9800、 02 / 090355、 03 / 023561、 03 / 032991、 03 / 03
 7847、 04 / 004733、 04 / 026866、 04 / 041791、 04 / 08
 5403 に開示されている薬剤など ; (14) B R S 3 (ボンベシン受容体サブタイプ3 40
) 作動薬 ; (15) C C K - A (コレシストキニン - A) 作動薬、例えば、 A R - R 15
 849、 G I 181771、 J M V - 180、 A - 71378、 A - 71623、 P D 1
 70292、 P D 149164、 S R 146131、 S R 125180、 ブタピンジドお
 よび US 5, 739, 106 に開示されている薬剤 ; (16) C N T F (毛様体神経栄養
 因子)、例えば、 G I - 181771 (グラクソスミスクライン) ; S R 146131 (サ
 ノフィシンセラボ) ; ブタピンジド および P D 170, 292、 P D 149164 (フ
 ァイザー) ; (17) C N T F 誘導体、例えば、アクソキン (リジェネロン) および WO
 94 / 09134、 WO 98 / 22128 および WO 99 / 43813 に開示されている
 薬剤 ; (18) G H S (成長ホルモン分泌刺激物質受容体) 作動薬、例えば、 N N 703
 、ヘキサレリン、 M K - 0677、 S M - 130686、 C P - 424, 391、 L - 6 50

92, 429 および L-163, 255 および 米国特許 US 6358951、米国特許出願番号 2002/049196 および 2002/022637 および WO 01/56592 および WO 02/32888 に開示されている薬剤；(19) 5HT_{2c} (セロトニン受容体 2c) 作動薬、例えば、APD3546 / AR10A (アリーナファーマシューチカルス)、ATH88651 (アテルシス)、ATH88740 (アテルシス)、BVT933 (バイオピトラム / GSK)、DPCA37215 (BMS)、IK264 ; LY448100 (リリー)、PNU22394 ; WAY470 (ワイエス)、WAY629 (ワイエス)、WAY161503 (バイオピトラム)、R-1065、VR1065 (ベルナリス / ロシュ)、YM348 および 米国特許 US 3,914,250 および PCT 公開番号 01/66548、02/36596、02/48124、02/10169、02/44152 ; 02/51844、02/40456、02/40457、03/057698、05/000849 に開示されている薬剤など；(20) Mc3r (メラノコルチン 3 受容体) 作動薬；(21) Mc4r (メラノコルチン 4 受容体) 作動薬、例えば、CHIR86036 (カイロン)、CHIR915 (カイロン) ; ME-10142 (メラキュア)、ME-10145 (メラキュア)、HS-131 (メラキュア)、NBI72432 (ニューロクリンバイオサイエンス)、NNC70-619 (ノボノルディック)、TTP2435 (トランステック) および PCT 公開 WO 99/64002、00/74679、01/991752、01/0125192、01/52880、01/74844、01/70708、01/70337、01/91752、01/010842、02/059095、02/059107、02/059108、02/059117、02/062766、02/069095、02/12166、02/11715、02/12178、02/15909、02/38544、02/068387、02/068388、02/067869、02/081430、03/06604、03/007949、03/009847、03/009850、03/013509、03/031410、03/094918、04/028453、04/048345、04/050610、04/075823、04/083208、04/089951、05/000339 および EP 1460069 および US 2005049269、および JP 2005042839 に開示されている薬剤など；(22) モノアミン再取り込み阻害剤、例えば、シブトラミン (メリディア (Meridia) 登録商標 / レダクチル (Reductil) 登録商標) および その塩 および 米国特許 US 4,746,680、4,806,570 および 5,436,272 および 米国特許 公開 US 2002/0006964 および WO 01/27068、および WO 01/62341 に開示されている化合物；(23) セロトニン再取り込み阻害剤、例えば、デクスフェンフルアミン、フルオキセチン および 米国特許 US 6,365,633 および WO 01/27060 および WO 01/162341 に開示されている薬剤；(24) GLP-1 (グルカゴン様ペプチド 1) 作動薬；(25) トピラマート (トピマックス (Topimax) 登録商標)；(26) フィトファーム化合物 57 (CP644,673)；(27) ACC2 (アセチル-CoA カルボキシラーゼ - 2) 阻害剤；(28) 3 (ベータアドレナリン作動性受容体 3) 作動薬、例えば、ラフェベルグロン / AD9677 / TAK677 (大日本 / 武田)、CL-316,243、SB418790、BRL-37344、L-796568、BMS-196085、BRL-35135A、CGP12177A、BTA-243、GRC1087 (グレンマークファーマシューティカルス)、GW427353 (塩酸ソラベグロン)、トレカドリン、ゼネカ D7114、N-5984 (日進杏林)、LY-377604 (リリー)、KT07924 (キッセイ)、SR59119A および 米国特許 US 5,705,515、US 5,451,677 および WO 94/18161、WO 95/29159、WO 97/46556、WO 98/04526、WO 98/32753、WO 01/74782、WO 02/32897、WO 03/014113、WO 03/016276、WO 03/016307、WO 03/024948、WO 03/024953、WO 03/037881、WO 04/108674 に開示されている薬剤など；(29) DGAT1 (ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ 1) 阻害剤；(30)

10

20

30

40

50

D G A T 2 (ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ 2) 阻害剤 ; (3 1) F A S (脂肪酸シンターゼ) 阻害剤、例えば、セルレニンおよび C 7 5 ; (3 2) P D E (ホスホジエステラーゼ) 阻害剤、例えば、テオフィリン、ペントキシフィリン、ザブリナスト、シルデナフィル、アムリノン、ミルリノン、シロスタミド、ロリプラムおよびシロミラスト、ならびに W O 0 3 / 0 3 7 4 3 2、W O 0 3 / 0 3 7 8 9 9 に開示されている薬剤 ; (3 3) 甲状腺ホルモン 作動薬、例えば、K B - 2 6 1 1 (カロビオ B M S) および W O 0 2 / 1 5 8 4 5 および日本特許出願 J P 2 0 0 0 2 5 6 1 9 0 に開示されている薬剤 ; (3 4) U C P - 1 (脱共役タンパク質 1)、2 または 3 活性化因子、例えば、フィタン酸、4 - [(E) - 2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 2 - ナフタレニル) - 1 - プロペニル] 安息香酸 (T T N P B) およびレチノイン酸および W O 9 9 / 0 0 1 2 3 に開示されている薬剤 ; (3 5) アシル - エストロゲン、例えば、オレオイル - エストロン (d e l M a r - G r a s a , M . e t a l . , O b e s i t y R e s e a r c h , 9 : 2 0 2 - 9 (2 0 0 1) に開示) ; (3 6) グルココルチコイド受容体拮抗薬、例えば、C P 4 7 2 5 5 5 (ファイザー)、K B 3 3 0 5 および W O 0 4 / 0 0 0 8 6 9、W O 0 4 / 0 7 5 8 6 4 に開示されている薬剤など ; (3 7) 1 1 H S D - 1 (1 1 - ベータヒドロキシステロイド脱水素酵素タイプ 1) 阻害剤、例えば、B V T 3 4 9 8 (A M G 3 3 1)、B V T 2 7 3 3、3 - (1 - アダマンチル) - 4 - エチル - 5 - (エチルチオ) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール、3 - (1 - アダマンチル) - 5 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) - 4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール、3 - アダマンチル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 3 a - デカヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアゾロ [4 , 3 - a] [1 1] アヌレンおよび W O 0 1 / 9 0 0 9 1、0 1 / 9 0 0 9 0、0 1 / 9 0 0 9 2、0 2 / 0 7 2 0 8 4、0 4 / 0 1 1 4 1 0、0 4 / 0 3 3 4 2 7、0 4 / 0 4 1 2 6 4、0 4 / 0 2 7 0 4 7、0 4 / 0 5 6 7 4 4、0 4 / 0 6 5 3 5 1、0 4 / 0 8 9 4 1 5、0 4 / 0 3 7 2 5 1 に開示されている化合物など ; (3 8) S C D - 1 (ステアロイル - C o A デサチユラーゼ - 1) 阻害剤 ; (3 9) ジペプチジルペプチダーゼ I V (D P P - 4) 阻害剤、例えば、イソロイシンチアゾリジド、パリンピロリジド、シタグリブチン (ジャヌビア)、サキサグリブチン、アログリブチン、N V P - D P P 7 2 8、L A F 2 3 7 (ビルダグリブチン)、P 9 3 / 0 1、T S L 2 2 5、T M C - 2 A / 2 B / 2 C、F E 9 9 9 0 1 1、P 9 3 1 0 / K 3 6 4、V I P 0 1 7 7、S D Z 2 7 4 - 4 4 4、G S K 8 2 3 0 9 3、E 3 0 2 4、S Y R 3 2 2、T S 0 2 1、S S R 1 6 2 3 6 9、G R C 8 2 0 0、K 5 7 9、N N 7 2 0 1、C R 1 4 0 2 3、P H X 1 0 0 4、P H X 1 1 4 9、P T - 6 3 0、S K - 0 4 0 3 および W O 0 2 / 0 8 3 1 2 8、W O 0 2 / 0 6 2 7 6 4、W O 0 2 / 1 4 2 7 1、W O 0 3 / 0 0 0 1 8 0、W O 0 3 / 0 0 0 1 8 1、W O 0 3 / 0 0 0 2 5 0、W O 0 3 / 0 0 2 5 3 0、W O 0 3 / 0 0 2 5 3 1、W O 0 3 / 0 0 2 5 5 3、W O 0 3 / 0 0 2 5 9 3、W O 0 3 / 0 0 4 4 9 8、W O 0 3 / 0 0 4 4 9 6、W O 0 3 / 0 0 5 7 6 6、W O 0 3 / 0 1 7 9 3 6、W O 0 3 / 0 2 4 9 4 2、W O 0 3 / 0 2 4 9 6 5、W O 0 3 / 0 3 3 5 2 4、W O 0 3 / 0 5 5 8 8 1、W O 0 3 / 0 5 7 1 4 4、W O 0 3 / 0 3 7 3 2 7、W O 0 4 / 0 4 1 7 9 5、W O 0 4 / 0 7 1 4 5 4、W O 0 4 / 0 2 1 4 8 7 0、W O 0 4 / 0 4 1 2 7 3、W O 0 4 / 0 4 1 8 2 0、W O 0 4 / 0 5 0 6 5 8、W O 0 4 / 0 4 6 1 0 6、W O 0 4 / 0 6 7 5 0 9、W O 0 4 / 0 4 8 5 3 2、W O 0 4 / 0 9 9 1 8 5、W O 0 4 / 1 0 8 7 3 0、W O 0 5 / 0 0 9 9 5 6、W O 0 4 / 0 9 8 0 6、W O 0 5 / 0 2 3 7 6 2、U S 2 0 0 5 / 0 4 3 2 9 2 および E P 1 2 5 8 4 7 6 に開示されている化合物 ; (4 0) リパーゼ阻害剤、例えば、テトラヒドロリッブスタチン (オルリスタット / キセニカル)、A T L 9 6 2 (アリザイム / 武田)、G T 3 8 9 2 5 5 (ゲンザイム / ペプチミュン) トリトン W R 1 3 3 9、R H C 8 0 2 6 7、リッブスタチン、ティーサポニンおよびリン酸ジエチルウンベリフェリル、F L - 3 8 6、W A Y - 1 2 1 8 9 8、B a y - N - 3 1 7 6、バリラクトン、エステラシン、エベラクトン A、エベラクトン B および R H C 8 0 2 6 7 および W O 0 1 / 7 7 0 9 4、W O 0 4 / 1 1 1 0 0 4 および U S 4 , 5 9 8 , 0 8 9 , 4 , 4 5 2 , 8 1 3 , 5 , 5 1 2 ,

10

20

30

40

50

565、5、391、571、5、602、151、4、405、644、4、189、438および4、242、453に開示されている薬剤など；(41)脂肪酸トランスポーター阻害剤；(42)ジカルボキシラートトランスポーター阻害剤；(43)グルコーストランスポーター阻害剤、および(44)リン酸エステルトランスポーター阻害剤；(45)食欲不振二環状化合物、例えば、1426(アベンティス)および1954(アベンティス)およびWO00/18749、WO01/32638、WO01/62746、WO01/62747およびWO03/015769に開示されている化合物；(46)ペプチドYYおよびPYY作動薬、例えば、PYY336(ナステック/メルク)、AC162352(ICイノベーション/カリス/アミリン)、TM30335/TM30338(7TMファーマ)、PYY336(エミスフェアテクノロジー)、ペジル化ペプチドYY3-36、WO03/026591、04/089279に開示されている薬剤など；(47)脂質代謝モジュレーター、例えば、マスリン酸、エリスロジオール、ウルソリン酸ウバオール、ベツリン酸、ベツリンなどおよびWO03/011267に開示されている化合物；(48)転写因子モジュレーター、例えば、WO03/026576に開示されている薬剤；(49)Mc5r(メラノコルチン5受容体)モジュレーター、例えば、WO97/19952、WO00/15826、WO00/15790、US20030092041に開示されている薬剤など；(50)脳由来向神経性因子(BDNF)；(51)Mc1r(メラノコルチン1受容体)モジュレータ、例えば、LK-184(プロクター&ギャンブル)など；(52)5HT6拮抗薬、例えば、BVT74316(バイオピトラム)、BVT5182c(バイオピトラム)、E-6795(エステープ)、E-6814(エステープ)、SB399885(グラクソスミスクライン)、SB271046(グラクソスミスクライン)、RO-046790(ロシュ)など；(53)脂肪酸輸送タンパク質4(FATP4)；(54)アセチル-CoAカルボキシラーゼ(ACC)阻害剤、例えば、CP640186、CP610431、CP640188(ファイザー)；(55)C-末端成長ホルモンフラグメント、例えば、AOD9604(モナッシュ大学/メタボリックファーマシューティカルス)など；(56)オキシントモジュリン；(57)神経ペプチドFF受容体拮抗薬、例えば、WO04/083218に開示されている薬剤など；(58)アミリン作動薬、例えば、シムリン/プラムリンチド/AC137(アミリン)；(59)フーディアおよびトリコカウロン抽出物；(60)BVT74713および他の消化器脂質食欲抑制剤；(61)ドーパミン作動薬、例えば、ブプロピオン(ウエルブツリン/グラクソスミスクライン)；(62)ゾニサミド(ゾネグラン/大日本/エラン)など、および

(e)本発明化合物と組み合わせての使用に適する食欲低下剤は、限定されるものではないが、以下の薬剤である：アミノレックス、アンフェクロラル、アンフェタミン、ペンズフェタミン、クロルフェンテルミン、クロベンゾレックス、クロフォレックス、クロミノレックス、クロルテルミン、シクレキセドリン、デクスフェンフルラミン、デクストロアンフェタミン、ジエチルプロピオン、ジフェメトキシジン、N-エチルアンフェタミン、フェンブトラザート、フェンフルラミン、フェニソレックス、フェンプロボレックス、フルドレックス、フルミノレックス、フルフリルメチルアンフェタミン、レバンフェタミン、レボファセトペラン、マジンドール、メフェノレックス、メタンフェブラモン、メタンフェタミン、ノルシュードエフェドリン、ペントレックス、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミン、ピシロレックスおよびシブトラミンおよび医薬的に許容されるその塩。とりわけ適切なクラスの食欲低下剤は、ハロゲン化アンフェタミン誘導体、例えば、クロルフェンテルミン、クロフォレックス、クロルテルミン、デクスフェンフルラミン、フェンフルラミン、ピシロレックスおよびシブトラミンおよび医薬的に許容されるその塩である。本発明化合物と組み合わせて使用される特定のハロゲン化アンフェタミン誘導体は、フェンフルラミンおよびデクスフェンフルラミンおよび医薬的に許容されるその塩を包含する。

【0194】

本発明化合物と組み合わせて使用し得る具体的化合物は：シンバスタチン、メバスタチ

ン、エゼチミブ、アトルバスタチン、シタグリブチン、メトホルミン、シブトラミン、オルリスタット、キューネキサ、トピラマート、ナルトレキソン、ブプリオピン、フェンテルミンおよびロサルタン、ヒドロクロロチアジドとのロサルタンである。本発明化合物と組み合わせて使用し得る具体的CB1拮抗薬/逆作動薬には、W003/077847に記載されているもの、例えばN-[3-(4-クロロフェニル)-2(S)-フェニル-1(S)-メチルプロピル]-2-(4-トリフルオロメチル-2-ピリミジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド、N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-シアノフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド、N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-クロロ-3-ピリジル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミドおよび医薬的に許容されるその塩；ならびにW005/000809に記載されている以下の化合物、例えば3-{1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イリデン}-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,2-ジメチルプロパンニトリル、1-{1-[1-(4-クロロフェニル)ペンチル]アゼチジン-3-イル}-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-オール、3-(S)-(4-クロロフェニル){3-[(1S)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリル、3-(S)-(4-クロロフェニル){3-[(1S)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリル、3-(S)-(4-クロロフェニル){3-[(1S)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,2-ジメチルプロピル]アゼチジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリル、3-(S)-1-{1-[1-(S)-(3-シアノフェニル)(4-シアノフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル}-2-フルオロ-2-メチルプロピル)-5-フルオロベンゾニトリル、3-[(S)-(4-クロロフェニル)(3-{(1S)-2-フルオロ-1-[3-フルオロ-5-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル]-2-メチルプロピル}アゼチジン-1-イル)メチル]ベンゾニトリルおよび5-(4-クロロフェニル){3-[(1S)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル}メチル)チオフェン-3-カルボニトリルおよび医薬的に許容されるその塩；ならびに3-[(S)-(4-クロロフェニル)(3-{(1S)-2-フルオロ-1-[3-フルオロ-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]-2-メチルプロピル}アゼチジン-1-イル)メチル]ベンゾニトリル、3-[(S)-(4-クロロフェニル)(3-{(1S)-2-フルオロ-1-[3-フルオロ-5-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]-2-メチルプロピル}アゼチジン-1-イル)メチル]ベンゾニトリル、3-[(S)-(3-{(1S)-1-[3-(5-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-フルオロフェニル]-2-フルオロ-2-メチルプロピル}アゼチジン-1-イル)(4-クロロフェニル)メチル]ベンゾニトリル、3-[(S)-(4-シアノフェニル)(3-{(1S)-2-フルオロ-1-[3-フルオロ-5-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]-2-メチルプロピル}アゼチジン-1-イル)メチル]ベンゾニトリル、3-[(S)-(4-シアノフェニル)(3-{(1S)-2-フルオロ-1-[3-フルオロ-5-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-2-メチルプロピル}アゼチジン-1-イル)メチル]ベンゾニトリル、3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-シアノフェニル)[3-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-

メチル}アゼチジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル] - 5 - フルオロ
 ベンゾニトリル、5 - (3 - {1 - [1 - (ジフェニルメチル)アゼチジン - 3 - イル]
 - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル} - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - テトラゾール
 、5 - (3 - {1 - [1 - (ジフェニルメチル)アゼチジン - 3 - イル] - 2 - フルオロ
 - 2 - メチルプロピル} - 5 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - テトラゾール、
 5 - (3 - {1 - [1 - (ジフェニルメチル)アゼチジン - 3 - イル] - 2 - フルオロ -
 2 - メチルプロピル} - 5 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 2 H - テトラゾール、3
 - [(4 - クロロフェニル) (3 - {2 - フルオロ - 1 - [3 - フルオロ - 5 - (2 - メ
 チル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル)フェニル] - 2 - メチルプロピル}アゼチジン -
 1 - イル)メチル]ベンゾニトリル、3 - [(4 - クロロフェニル) (3 - {2 - フルオ
 ロ - 1 - [3 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル)フェニル
] - 2 - メチルプロピル}アゼチジン - 1 - イル)メチル]ベンゾニトリル、3 - [(4
 - シアノフェニル) (3 - {2 - フルオロ - 1 - [3 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1
 H - テトラゾール - 5 - イル)フェニル] - 2 - メチルプロピル}アゼチジン - 1 - イル
)メチル]ベンゾニトリル、3 - [(4 - シアノフェニル) (3 - {2 - フルオロ - 1 -
 [3 - フルオロ - 5 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル)フェニル] - 2 -
 メチルプロピル}アゼチジン - 1 - イル)メチル]ベンゾニトリル、5 - {3 - [(S)
 - {3 - [(1S) - 1 - (3 - プロモ - 5 - フルオロフェニル) - 2 - フルオロ - 2 -
 メチルプロピル]アゼチジン - 1 - イル} (4 - クロロフェニル)メチル]フェニル} -
 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、3 - [(1S) - 1 - (1 - {(S)
) - (4 - クロロフェニル) [3 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキ
 サジアゾール - 2 - イル)フェニル]メチル}アゼチジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ -
 2 - メチルプロピル] - 5 - フルオロベンゾニトリル、3 - [(1S) - 1 - (1 - {(S)
) - (4 - シアノフェニル) [3 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オ
 キサジアゾール - 2 - イル)フェニル]メチル}アゼチジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ
 - 2 - メチルプロピル] - 5 - フルオロベンゾニトリル、3 - [(1S) - 1 - (1 - {(S)
) - (4 - シアノフェニル) [3 - (1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)フェ
 ニル]メチル}アゼチジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル] - 5 -
 フルオロベンゾニトリル、3 - [(1S) - 1 - (1 - {(S) - (4 - クロロフェニル
) [3 - (1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)フェニル]メチル}アゼチジン -
 3 - イル) - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル] - 5 - フルオロベンゾニトリル、3 -
 ((1S) - 1 - {1 - [(S) - [3 - (5 - アミノ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール
 - 2 - イル)フェニル] (4 - クロロフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イル} - 2 -
 フルオロ - 2 - メチルプロピル) - 5 - フルオロベンゾニトリル、3 - ((1S) - 1 -
 {1 - [(S) - [3 - (5 - アミノ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)フェ
 ニル] (4 - シアノフェニル)メチル]アゼチジン - 3 - イル} - 2 - フルオロ - 2 - メ
 チルプロピル) - 5 - フルオロベンゾニトリル、3 - [(1S) - 1 - (1 - {(S) -
 (4 - シアノフェニル) [3 - (1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)フェニル]
 メチル}アゼチジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル] - 5 - フルオロ
 ベンゾニトリル、3 - [(1S) - 1 - (1 - {(S) - (4 - クロロフェニル) [3 -
 (1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)フェニル]メチル}アゼチジン - 3 - イル
) - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル] - 5 - フルオロベンゾニトリル、5 - [3 - (S)
 - (4 - クロロフェニル) {3 - [(1S) - 1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)
) - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル]アゼチジン - 1 - イル}メチル)フェニル] -
 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、5 - [3 - (S) - (4 - クロロ
 フェニル) {3 - [(1S) - 1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - フルオロ - 2
 - メチルプロピル]アゼチジン - 1 - イル}メチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジ
 アゾール - 2 (3H) - オン、4 - {(S) - {3 - [(1S) - 1 - (3, 5 - ジフル
 オロフェニル) - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル]アゼチジン - 1 - イル} [3 - (S)
 - (4 - クロロフェニル) [3 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサ
 ジアゾール - 2 - イル)フェニル]

10

20

30

40

50

メチル} - ベンゾニトリルおよび医薬的に許容されるその塩などがある。

【0195】

本発明化合物と組み合わせて使用し得る具体的NPY5には、3 - オキソ - N - (5 - フェニル - 2 - プラジニル) - スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3H) , 4 - ピペリジン] - 1 - カルボキサミド、3 - オキソ - N - (7 - トリフルオロメチルピリド [3 , 2 - b] ピリジン - 2 - イル) スピロ - [イソベンゾフラン - 1 (3H) , 4 - ピペリジン] - 1 - カルボキサミド、N - [5 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - プリミジニル] - 3 - オキソスピロ - [イソベンゾフラン - 1 (3H) , 4 - ピペリジン] - 1 - カルボキサミド、トランス - 3 - オキソ - N - (5 - フェニル - 2 - プリミジニル) スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 (3H) - イソベンゾフラン] - 4 - カルボキサミド、トランス - 3 - オキソ - N - [1 - (3 - キノリル) - 4 - イミダゾリル] スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 (3H) - イソベンゾフラン] - 4 - カルボキサミド、トランス - 3 - オキソ - N - (5 - フェニル - 2 - プラジニル) スピロ [4 - アザイソベンゾフラン - 1 (3H) , 1 - シクロヘキサン] - 4 - カルボキサミド、トランス - N - [5 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - プリミジニル] - 3 - オキソスピロ [5 - アザイソベンゾフラン - 1 (3H) , 1 - シクロヘキサン] - 4 - カルボキサミド、トランス - N - [5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - プリミジニル] - 3 - オキソスピロ [5 - アザイソベンゾフラン - 1 (3H) , 1 - シクロヘキサン] - 4 - カルボキサミド、トランス - N - [1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - イミダゾリル] - 3 - オキソスピロ [7 - アザイソベンゾフラン - 1 (3H) , 1 - シクロヘキサン] - 4 - カルボキサミド、トランス - 3 - オキソ - N - (1 - フェニル - 4 - プラゾリル) スピロ [4 - アザイソベンゾフラン - 1 (3H) , 1 - シクロヘキサン] - 4 - カルボキサミド、トランス - N - [1 - (2 - フルオロフェニル) - 3 - プラゾリル] - 3 - オキソスピロ [6 - アザイソベンゾフラン - 1 (3H) , 1 - シクロヘキサン] - 4 - カルボキサミド、トランス - 3 - オキソ - N - (1 - フェニル - 3 - プラゾリル) スピロ [6 - アザイソベンゾフラン - 1 (3H) , 1 - シクロヘキサン] - 4 - カルボキサミド、トランス - 3 - オキソ - N - (2 - フェニル - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) スピロ [6 - アザイソベンゾフラン - 1 (3H) , 1 - シクロヘキサン] - 4 - カルボキサミドおよび医薬的に許容されるその塩およびエステルなどがある。

【0196】

本発明化合物と組み合わせて使用し得る具体的ACC - 1 / 2 阻害剤には、1 - [(4 , 8 - ジメトキシキノリン - 2 - イル) カルボニル] - 6 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) スピロ [クロマン - 2 , 4 - ピペリジン] - 4 - オン ; ビバル酸 (5 - { 1 - [(4 , 8 - ジメトキシキノリン - 2 - イル) カルボニル] - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 - ピペリジン] - 6 - イル } - 2H - テトラゾール - 2 - イル) メチル ; 5 - { 1 - [(8 - シクロプロピル - 4 - メトキシキノリン - 2 - イル) カルボニル] - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 - ピペリジン] - 6 - イル } ニコチン酸 ; 1 - (8 - メトキシ - 4 - モルホリン - 4 - イル - 2 - ナフトイル) - 6 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) スピロ [クロマン - 2 , 4 - ピペリジン] - 4 - オンおよび 1 - [(4 - エトキシ - 8 - エチルキノリン - 2 - イル) カルボニル] - 6 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) スピロ [クロマン - 2 , 4 - ピペリジン] - 4 - オンおよび医薬的に許容されるその塩およびエステルなどがある。

【0197】

本発明化合物と組み合わせて使用し得る具体的MCH1R拮抗薬化合物には、1 - { 4 - [(1 - エチルアゼチジン - 3 - イル) オキシ] フェニル } - 4 - [(4 - フルオロベンジル) オキシ] ピリジン - 2 (1H) - オン、4 - [(4 - フルオロベンジル) オキシ] - 1 - { 4 - [(1 - イドプロピルアゼチジン - 3 - イル) オキシ] フェニル } ピリジン - 2 (1H) - オン、1 - [4 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) フェニル] - 4 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) メトキシ] ピリジン - 2 (1H) - オン、4 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) メトキシ] - 1 - { 4 - [(1 - エチルアゼチジン - 3 -

イル)オキシ]フェニル}ピリジン-2(1H)-オン、4-[(5-クロロピリジン-2-イル)メトキシ]-1-{4-[(1-プロピルアゼチジン-3-イル)オキシ]フェニル}ピリジン-2(1H)-オンおよび4-[(5-クロロピリジン-2-イル)メトキシ]-1-(4-{ [(2S)-1-エチルアゼチジン-2-イル]メトキシ}フェニル)ピリジン-2(1H)-オンまたは医薬的に許容されるその塩などがある。

【0198】

本発明化合物と組み合わせて使用し得る具体的DP-IV阻害剤は、7-[(3R)-3-アミノ-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタノイル]-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピラジンから選択される。とりわけ、式Iの化合物は、7-[(3R)-3-アミノ-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタノイル]-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピラジンおよび医薬的に許容されるその塩と組み合わせるのが好適である。

10

【0199】

本発明化合物と組み合わせて使用し得る具体的H₃(ヒスタミンH₃)拮抗薬/逆作動薬は、WO05/077905に記載された化合物であり、3-{4-[(1-シクロブチル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル}-2-エチルピリド[2,3-d]-ピリミジン-4(3H)-オン、3-{4-[(1-シクロブチル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル}-2-メチルピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン、2-エチル-3-(4-{3-[(3S)-3-メチルピペリジン-1-イル]プロボキシ}フェニル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン、2-メチル-3-(4-{3-[(3S)-3-メチルピペリジン-1-イル]プロボキシ}フェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン、3-{4-[(1-シクロブチル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル}-2,5-ジメチル-4(3H)-キナゾリノン、3-{4-[(1-シクロブチル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル}-2-メチル-5-トリフルオロメチル-4(3H)-キナゾリノン、3-{4-[(1-シクロブチル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル}-5-メトキシ-2-メチル-4(3H)-キナゾリノン、3-{4-[(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)オキシ]フェニル}-5-フルオロ-2-メチル-4(3H)-キナゾリノン、3-{4-[(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)オキシ]フェニル}-7-フルオロ-2-メチル-4(3H)-キナゾリノン、3-{4-[(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)オキシ]フェニル}-6-メトキシ-2-メチル-4(3H)-キナゾリノン、3-{4-[(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)オキシ]フェニル}-6-フルオロ-2-メチル-4(3H)-キナゾリノン、3-{4-[(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)オキシ]フェニル}-8-フルオロ-2-メチル-4(3H)-キナゾリノン、3-{4-[(1-シクロペンチル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル}-2-メチルピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン、3-{4-[(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)オキシ]フェニル}-6-フルオロ-2-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン、3-{4-[(1-シクロブチル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル}-2-エチルピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン、6-メトキシ-2-メチル-3-{4-[3-(1-ピペリジニル)プロボキシ]フェニル}ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン、6-メトキシ-2-メチル-3-{4-[3-(1-ピロリジニル)プロボキシ]フェニル}ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン、2,5-ジメチル-3-{4-[3-(1-ピロリジニル)プロボキシ]フェニル}-4(3H)-キナゾリノン、2-メチル-3-{4-[3-(1-ピロリジニル)プロボキシ]フェニル}-5-トリフルオロメチル-4(3H)-キナゾリノン、5-フルオロ-2-メチル-3-{4-[3-(1-ピペリジニル)プロボキシ]フェニル}-4(3H)-キナゾリノン、6-メトキシ-2-メチル-3-{4-[3-(1-ピペリジニル)プロボキシ]フェニル}-4(3H)-キナゾリノン、5-メトキシ-2-メチル-3-(4-{3-[(3S)-3-メチルピペリジン-1-イ

20

30

40

50

ル]プロポキシ}フェニル)-4(3H)-キナゾリノン、7-メトキシ-2-メチル-3-(4-{3-[(3S)-3-メチルピペリジン-1-イル]プロポキシ}フェニル)-4(3H)-キナゾリノン、2-メチル-3-(4-{3-[(3S)-3-メチルピペリジン-1-イル]プロポキシ}フェニル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン、5-フルオロ-2-メチル-3-(4-{3-[(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル]プロポキシ}フェニル)-4(3H)-キナゾリノン、2-メチル-3-(4-{3-[(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル]プロポキシ}フェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン、6-メトキシ-2-メチル-3-(4-{3-[(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル]プロポキシ}フェニル)-4(3H)-キナゾリノン、6-メトキシ-2-メチル-3-(4-{3-[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]プロポキシ}フェニル)-4(3H)-キナゾリノンおよび医薬的に許容されるその塩などがある。

10

【0200】

本発明化合物と組み合わせて使用し得る具体的CCK1R作動薬には、3-(4-{[1-(3-エトキシフェニル)-2-(4-メチルフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル]カルボニル}-1-ピペラジニル)-1-ナフトエ酸；3-(4-{[1-(3-エトキシフェニル)-2-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル]カルボニル}-1-ピペラジニル)-1-ナフトエ酸；3-(4-{[1-(3-エトキシフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル]カルボニル}-1-ピペラジニル)-1-ナフトエ酸；3-(4-{[1-(3-エトキシフェニル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル]カルボニル}-1-ピペラジニル)-1-ナフトエ酸および3-(4-{[1-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル]カルボニル}-1-ピペラジニル)-1-ナフトエ酸および医薬的に許容されるその塩などがある。

20

【0201】

本発明化合物と組み合わせて使用し得る具体的MC4R作動薬には、1)(5S)-1-{[(3R,4R)-1-tert-ブチル-3-(2,3,4-トリフルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]カルボニル}-3-クロロ-2-メチル-5-[1-メチル-1-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)エチル]-5H-スピロ[フロ[3,4-b]ピリジン-7,4-ピペリジン]；2)(5R)-1-{[(3R,4R)-1-tert-ブチル-3-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-ピペリジン-4-イル]カルボニル}-3-クロロ-2-メチル-5-[1-メチル-1-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)エチル]-5H-スピロ[フロ[3,4-b]ピリジン-7,4-ピペリジン]；3)2-(1-{[(3S,4R)-1-tert-ブチル-4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-3-クロロ-2-メチル-5H-スピロ[フロ[3,4-b]ピリジン-7,4-ピペリジン]-5-イル)-2-メチルプロパンニトリル；4)1-{[(3S,4R)-1-tert-ブチル-4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-3-イル]カルボニル}-3-クロロ-2-メチル-5-[1-メチル-1-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)エチル]-5H-スピロ[フロ[3,4-b]ピリジン-7,4-ピペリジン]；5)N-[(3R,4R)-3-(3-クロロ-2-メチル-5-[1-メチル-1-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)エチル]-1H,5H-スピロ[フロ[3,4-b]ピリジン-7,4-ピペリジン]-1-イル)カルボニル]-4-(2,4-ジフルオロフェニル)-シクロペンチル]-N-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン；6)2-[3-クロロ-1-((1R,2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-[メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]-シクロペンチル)-カルボニル]-2-メチル-5H-スピロ[フロ[3,4-b]ピリジン-7,4-ピペリジン]-5-イル]-2-メチル-プロパン-ニトリルおよび医薬的に

30

40

50

許容されるその塩などがある。

【0202】

適切なニューロキニン-1 (NK-1) 受容体拮抗薬は、好適には、本発明のAMP-キナーゼ活性化因子と共に使用し得る。本発明にて使用し得るNK-1受容体拮抗薬については、当該技術分野で十分に説明されている。本発明にて使用し得る具体的なニューロキニン-1受容体拮抗薬は、(±)-(2R,3R,2S,3S)-N-{[2-シクロプロポキシ-5-(トリフルオロメチル)-フェニル]メチル}-2-フェニルピペリジン-3-アミン; 2-(R)-(1-(R)-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)-フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロフェニル)-4-(3-(5-オキソ-1H,4H-1,2,4-トリアゾロ)メチル)モルホリン; アペルピタント; CJ17493; GW597599; GW679769; R673; RO67319; R1124; R1204; SSR146977; SSR240600; T-2328およびT2763または医薬的に許容されるその塩である。

10

【0203】

「治療上有効量」という用語は、治療すべき障害の症候の軽減を含む、研究者、獣医師、医師または他の臨床家が求めている、組織、系、動物またはヒトの生物学的もしくは医学的応答を惹き出す構造式Iの化合物の量を意味する。本発明の新規治療法は、当業者既知の障害に対するものである。用語「哺乳動物」とは、ヒトおよびイヌ、ネコなどの愛玩動物である。

20

【0204】

第二有効成分に対する式Iの化合物の重量比は変動し得るものであり、各有効成分の有効量によって決まる。一般には、それぞれの有効用量が使用される。従って、例えば、式Iの化合物をDPiV阻害剤と組み合わせる場合、DPiV阻害剤に対する式Iの化合物の重量比は、一般に、約1000:1ないし約1:1000の範囲であり、好ましくは、約200:1ないし約1:200の範囲である。式Iの化合物と他の有効成分との組み合わせは、一般に、上記の範囲内でもあるが、それぞれの事例において、各有効成分の有効用量を用いるべきである。

【0205】

本発明の化合物の製造

本発明の構造式Iの化合物は、以下の図式の手順、中間体および実施例に従って、適切な材料を用いて製造することができ、また以下の具体例によってさらに例示される。さらに、本明細書に記載の手順を用いることにより、当業者は、本明細書に特許請求しているさらなる本発明化合物を容易に製造することができる。しかし、当該実施例にて説明した化合物は、本発明と考えられる唯一の属を形成するとは解釈すべきではない。その実施例はさらに本発明化合物の製造についての詳細を説明する。当業者には、これらの化合物を製造するために、以下の製造手順の条件および工程の既知の変更を用い得ることは容易に理解できよう。当該化合物は、一般に、本明細書で前述のものなどの医薬的に許容される塩の形状で単離される。単離された塩に相当する遊離アミン塩基は、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムの水溶液などの好適な塩基による中和と遊離したアミン遊離塩基の有機溶媒への抽出とそれに続く溶媒留去によって発生させることができる。このようにして単離されたアミン遊離塩基は、有機溶媒への溶解とそれに続く適切な酸の添加と次に溶媒留去、沈殿もしくは結晶化によって別の医薬的に許容される塩にさらに変換することができる。温度はいずれも、別段の断りがない限り摂氏単位である。温度はいずれも、別段の断りがない限り摂氏単位である。質量スペクトル(MS)は、電子スプレイイオン質量分析法(ESMS)により測定した。

30

40

【0206】

「標準的なペプチドカップリング反応条件」という表現は、HOBtなどの触媒の存在下にジクロロメタンなどの不活性溶媒中、EDC、DCCおよびBOPなどの酸活性化剤を用いてカルボン酸をアミンとカップリングさせることを意味する。好ましい反応を容易にし、好ましくない反応を最少にするために、アミンおよびカルボン酸官能基に対する保

50

護基の使用については、多数の文献がある。保護基の除去に必要な条件は、標準的教科書、例えば、Greene, T, and Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. New York, NY, 1991に記載されている。CBZおよびBOCは有機合成において共通に使用される保護基であり、それらの除去条件は当業者に周知である。例えば、CBZは、メタノールもしくはエタノールなどのプロトン性溶媒中パラジウム/炭素などの貴金属またはその酸化物の存在下での接触水素化によって取り除くことができる。他の反応性である可能性がある官能基が存在するために接触水素化が禁忌である場合、CBZ基の除去は、臭化水素の酢酸中溶液による処理またはTFAおよびジメチルスルフィドの混合物による処理によって行うこともできる。BOC保護基の除去は、塩化メチレン、メタノールまたは酢酸エチルなどの溶媒中、トリフルオロ酢酸、塩酸または塩化水素ガスなどの強酸で行う。

【0207】

一般法

湿気または空気に感受性の反応は、窒素下で、脱水溶媒および試薬を用いて行なった。反応の進行は、E.メルク(Merck)プレコートTLCプレート、シリカゲル60F-254、層厚0.25mmを用いて行う分析用薄層クロマトグラフィー(TLC)か、液体クロマトグラフィー-質量スペクトラム(LC-MS)のいずれかによって測定した。分析用HPLC/MS-標準法：質量分析は、ウォーターズ(Waters)のマイクロマス(Micromass)(登録商標)ZQ(商標名)で、エレクトロスプレーイオン化により、陽イオン検出モードにおいて実施した。高速液体クロマトグラフィー(HPLC)は、アジレント(Agilent)1100シリーズHPLCにより、ウォーターズC18XTerra3.5 μ m 3.0x50mmカラムで、10:90から100(体積比)CH₃CN/H₂O+0.05体積%TFAの勾配で3.75分間、次に、100CH₃CN+0.05体積%TFAで1.75分維持し；流速1.0mL/分、UV波長254nmで実施した(全てのHPLC/MSデータは、別段の断りがない限り、この方法で得た)。溶液の濃縮は、ロータリーエバポレータで減圧下に行なった。フラッシュクロマトグラフィーは、バイオテージ(Biotage)のイソレラ(Isolera；商標名)、ホライズン(Horizon)またはSP1フラッシュクロマトグラフィー装置(ダイアックス社(Diaryx Corp.))を用いて、シリカゲル(粒径32から63 μ m、KP-Sil60 充填材料型)で、プレバックカートリッジにて、あるいはイスコ(ISCO)コンビフラッシュ(CombiFlash；商標名)Sq 16xまたはコンビフラッシュ(CombiFlash；登録商標)コンパニオン(Companion；商標名)装置を用いて、シリカゲル(32から63 μ m、60)で、プレバックカートリッジにて実施した。マイクロ波反応は、バイオテージのイニシエーター(Initiator；商標名)2.0またはCEMディスカバー(Discover；商標名)システムで行なった。

【0208】

本発明の化合物の製造についての説明で使用される略称

AcCNおよびACNはアセトニトリルであり；Ac₂Oは無水酢酸であり；AcOHは酢酸であり；aqは水系であり；BocおよびBOCはtert-ブチルオキシカルボニルであり；BOC₂Oはジ-tert-ブチルジカーボネートであり；Bnはベンジルであり；BnOHはベンジルアルコール；BuLiはブチルリチウムであり；ブラインは飽和塩化ナトリウム水溶液であり；CDIは1,1-カルボニルジイミダゾールであり；セライト(商標名)は珪藻土であり；CO₂は二酸化炭素であり；COは一酸化炭素であり；Dは重水素であり；DCMまたはCH₂Cl₂はクロロメタンであり；dppfは、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセンであり；DBUは1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エンであり；DIPEAおよびDIEAはN,N-ジイソプロピルエチルアミンであり；DMAPは4-N,N-ジメチルアミノピリジンであり；DMEは1,2-ジメトキシエタンであり；DMFはN,N-ジメチルホルム

10

20

30

40

50

アミドであり；DMAはN，N - ジメチルアセトアミドであり；DMSOはジメチルスルホキシドであり；EDCは1 - (ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩であり；EtOAcは酢酸エチルであり；Etはエチルであり；EAおよびEtOAcは酢酸エチルであり；equivは当量であり；ESIはエレクトロスプレーイオン化であり；EtNはトリエチルアミンであり；Et₃SiHはトリエチルシランであり；EtOHはエタノールであり；Et₂Oまたはエーテルはジエチルエーテルであり；gはグラムであり；hまたはhrは時間であり；HATUはO - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N，N，N，N - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートであり；HClは塩酸であり；HOBtまたはHOBtは1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールであり；HPLCは高速液体クロマトグラフィーであり；in vacuoは低下でのロータリーエバポレータ留去であり；i - Prはイソプロピルであり；i - Prはイソプロピルであり；i - PrOHまたはIPAはイソプロピルアルコールであり；KOTMSはカリウムトリメチルシリレートであり；LCは液体クロマトグラフィーであり；LC/MSは液体クロマトグラフィー/質量分析であり；Lはリットルであり；m - CPBAは3 - クロロ過安息香酸であり；mgはミリグラムであり；mlおよびmLはミリリットルであり；Mはモル濃度であり；mmolはミリモルであり；Meはメチルであり；MeCNはアセトニトリルであり；MeOHはメタノールであり；minは分であり；msまたはMSは質量スペクトラムであり；MTBEはメチル - tert - ブチルエーテルであり；μgはマイクログラムであり；μLはマイクロリットルであり；NaBH₄は水素化ホウ素ナトリウムであり；NaHMDSはナトリウムヘキサメチルジシラジドであり；NaOEtはナトリウムエトキシドであり；NaOMeはナトリウムメトキシドであり；NaOAcは酢酸ナトリウムであり；NISはN - ヨードコハク酸イミドであり；NMRは核磁気共鳴スペクトル測定であり；Pd(PPh₃)はテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムであり；PEは石油エーテルであり；パールマン触媒はPd(OH)₂(20重量% Pd(乾燥重基準)/炭素、含水品)であり；Phはフェニルであり；RPまたはrpは逆相であり；R_fはR_f係数であり；R_tは保持時間であり；RTおよびrtは室温であり；sat.、sat. d. およびsatは飽和であり；SEMは2 - (トリメチルシリル)エトキシメチルであり；SEMClは2 - (トリメチルシリル)エトキシメチルクロライドであり；SFは超臨界流体であり；SFCは超臨界流体クロマトグラフィーであり；TBAFはフッ化テトラブチルアンモニウムであり；TEAはトリエチルアミンであり；TFAはトリフルオロ酢酸であり；TFAAは無水トリフルオロ酢酸であり；THFはテトラヒドロフランであり；TLCは薄層クロマトグラフィーであり；TMSはトリメチルシリルであり；Tosは4 - トルエンシルホニル；TosClは4 - トルエンシルホニルクロライドであり；OTsは4 - トルエンシルホネートであり；TsOHはp - トルエンシルホン酸であり；vは体積であり；v%およびv/vは体積パーセントであり；wt%は重量パーセントである。

10

20

30

【0209】

下記の反応図式は、本発明で記載の中間体および構造式Iの化合物の合成に用いることが可能な方法を説明するものである。別段の断りがない限り、いずれの置換基も上記で定義の通りである。有機合成の文献で公知の合成変換に基づくいくつかの戦略を、一般式Iの標題化合物の製造に用いることができる。

40

【0210】

一般図式において、中間体を、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィンの存在下にボロン酸、ボロン酸エステルまたはスタンナン(R¹ - M)と反応させて、ベンズイミダゾール核の保護後に、化合物Aを得る。その後、化合物Aをヒドロキシシクロアルカノエートと反応させ、ベンズイミダゾール脱保護を行うことで、2 - 置換されたベンズイミダゾールBが得られる。

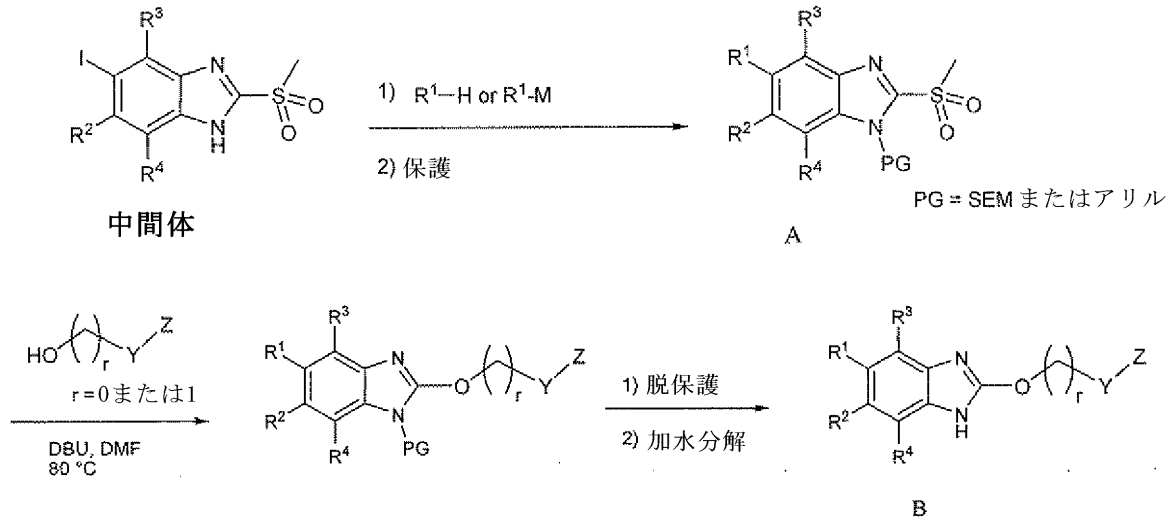
【0211】

一般図式

【0212】

50

【化13】



10

20

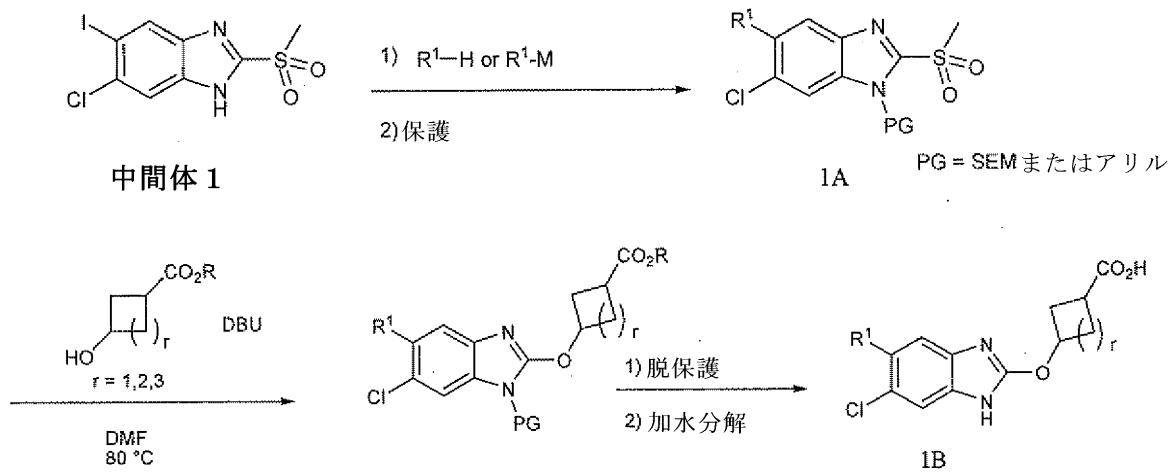
図式 1 において、中間体 1 をパラジウムテトラキストリフェニルホスフィンの存在下にボロン酸、ボロン酸エステルまたはスタンナン ($R^1 - M$) と反応させて、ベンズイミダゾール核の保護後に、化合物 1 A を得る。その後、化合物 1 A をヒドロキシシクロアルカノエートと反応させ、ベンズイミダゾール脱保護を行い、Z がエステルの場合には (R が C_{1-6} アルキルである) Z の加水分解を行うことで、2 - 置換されたベンズイミダゾール 1 B が得られる。

【0213】

図式 1

【0214】

【化14】



30

40

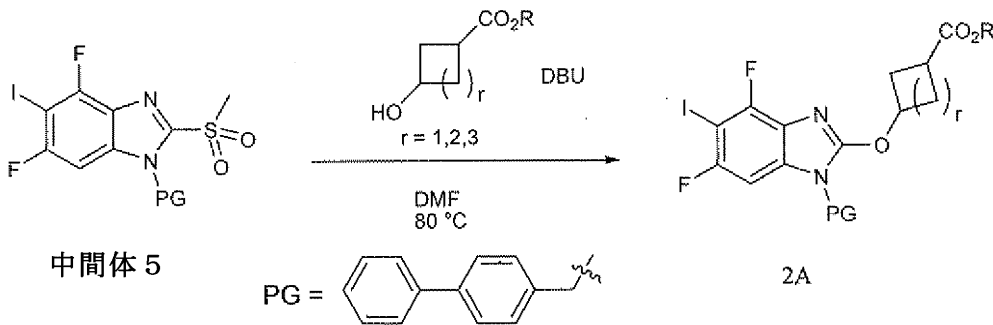
図式 2 において、中間体 5 を DBU 存在下にヒドロキシシクロアルカノエートと反応させて化合物 2 A を得る。その後、化合物 2 A をパラジウムテトラキストリフェニルホスフィンの存在下にボロン酸、ボロン酸エステルまたはスタンナン ($R^1 - M$) と反応させ、次にベンズイミダゾール脱保護と Z ががエステルの場合には (R が C_{1-6} アルキルである) Z の加水分解を行うことで、2 - 置換されたベンズイミダゾール 2 B が得られる。

【0215】

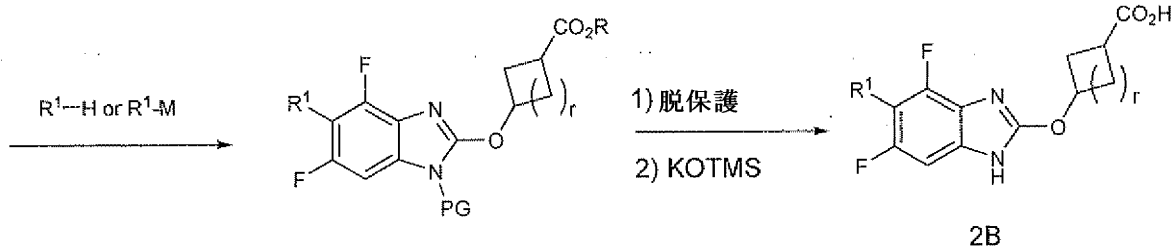
図式 2

【0216】

【化 1 5】



10

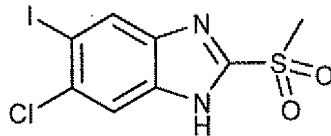


中間体 1

【 0 2 1 7】

20

【化 1 6】

6 - クロロ - 5 - ヨード - 2 - (メチルスルホニル) - 1 H - ベンズイミダゾール段階 A : 5 - クロロ - 4 - ヨード - 2 - ニトロアニリン

5 - クロロ - 2 - ニトロアニリン (25 g、145 mmol) の AcOH (250 mL) 中溶液に N - ヨードコハク酸イミド (32.6 g、145 mmol) を加えた。混合物を 50 で終夜攪拌し、冷却して室温とし、濾過した。固体残留物を AcOH、水、飽和 NaHCO₃ 水溶液および水で洗浄し、乾燥させて、所望の生成物を褐色固体として得て、それをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。

30

【 0 2 1 8】

段階 B : 4 - クロロ - 5 - ヨードベンゼン - 1, 2 - ジアミン

5 - クロロ - 4 - ヨード - 2 - ニトロアニリン (36.5 g、122 mmol) の EtOH (800 mL) および水 (150 mL) 中懸濁液に、鉄粉 (38 g、673 mmol) および NH₄Cl (16 g、306 mmol) を加えた。混合物を窒素下に 50 で終夜加熱した。追加の鉄粉 (38 g、673 mmol) および NH₄Cl (16 g、306 mmol) を加え、加熱を 45 時間続けた。反応混合物を冷却し、濾過し、濃縮した。得られた残留物を酢酸エチルに再溶解させ、重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を濃縮して、所望の生成物を灰色固体として得て、それをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。

40

【 0 2 1 9】

段階 C : 5 - クロロ - 6 - ヨード - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - チオン

KOH (15.7 g、238 mmol) の水溶液 (水 50 mL)、次に二硫化炭素 (14.4 mL、238 mmol) を、4 - クロロ - 5 - ヨードベンゼン - 1, 2 - ジアミン (50 g、198 mmol) の EtOH (300 mL) 中溶液に加えた。混合物を 3 時間加熱還流し、冷却し、濾過した。濾液に水 (300 mL) を加え、次に AcOH (25 mL) の水溶液 (水 50 mL) を加えた。得られた沈殿を回収し、水および少量の EtOH

50

で洗浄し、乾燥させて、所望の生成物を褐色粉末として得て、それをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。

【0220】

段階D：6-クロロ-5-ヨード-2-(メチルチオ)-1H-ベンズイミダゾール

K_2CO_3 (0.22 g、1.61 mmol) と次にヨードメタン (0.1 mL、1.61 mmol) を5-クロロ-6-ヨード-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-チオン (1 g、3.22 mmol) のアセトン (20 mL) 中溶液に0 で加えた。反応液を室温で1時間攪拌した。追加の K_2CO_3 (1.1 mmol) およびヨードメタン (1.1 mmol) を加えた。反応液を室温で終夜攪拌し、揮発分を除去し、残留物を EtOAc と水との間で分配した。EtOAc 層の濃縮によって、所望の生成物を白色泡状物として得て、それをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。

10

【0221】

段階E：6-クロロ-5-ヨード-2-(メチルスルホニル)-1H-ベンズイミダゾール

m-クロロ過安息香酸 (1.4 g、6.16 mmol) を6-クロロ-5-ヨード-2-(メチルチオ)-1H-ベンズイミダゾール (1.0 g、3.08 mmol) の DCM (50 mL) 中懸濁液に加えた。反応液を室温で10分間攪拌し、10% $NaHCO_3$ 水溶液で洗浄した。有機相を分離し、濃縮した。得られた残留物を MeOH (3 mL) で磨砕し、濾過し、濃縮して、標題化合物を白色粉末として得た。LC-MS: $C_8H_6ClIN_2O_2S$ の計算値: 356.57、実測値 m/e : 357.30 ($(M+H)^+$ (R_t 1.21/2分))。NMR (CD_3OD): 8.3 (1H、s)、7.9 (1H、s)、3.3 (3H、s)。

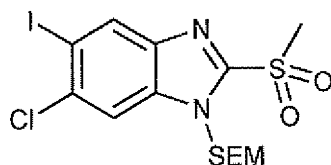
20

【0222】

中間体2

【0223】

【化17】



30

6-クロロ-5-ヨード-2-(メチルスルホニル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ベンズイミダゾール

Et_3N (20.95 mL、150 mmol) および2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロライド (17.29 mL、98 mmol) を6-クロロ-5-ヨード-2-(メチルスルホニル)-1H-ベンズイミダゾール (中間体1、26.8 g、75 mmol) の THF (200 mL) 中溶液に加えた。反応液を室温で1時間攪拌し、揮発分を除去し、得られた残留物を EtOAc と水との間で分配した。有機相を分離し、2N HCl 水溶液およびブラインで洗浄し、脱水し ($MgSO_4$)、濃縮して、標題化合物を白色固体として得た。LC-MS: $C_{14}H_{20}ClN_2O_3Si$ の計算値: 485.97、実測値 m/e : 428.83 ($(M+H)^+$ (R_t 2.30分))。

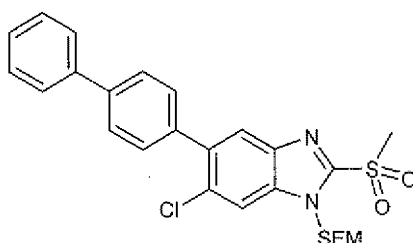
40

【0224】

中間体3

【0225】

【化18】



5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 6 - クロロ - 2 - (メチルスルホニル) - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - ベンズイミダゾール

段階 A : 5 - ビフェニル - 4 - イル - 6 - クロロ - 2 - (メチルスルホニル) - 1 H - ベンズイミダゾール

第三リン酸カリウム (2 M 水溶液 ; 21 mL、42 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (0.324 g、0.280 mmol)、4 - ビフェニルボロン酸 (3.94 g、1.9 mmol) および 6 - クロロ - 5 - ヨード - 2 - (メチルスルホニル) - 1 H - ベンズイミダゾール (中間体 1、5 g、14 mmol) のジオキサン (70 mL) 中溶液を 100 で 5 時間加熱した。水相を除去し、有機相を濃縮し、EtOAc および DCM で希釈し、濾過した。濾液を濃縮して所望の生成物を白色固体として得て、それをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。

【0226】

段階 B : 5 - ビフェニル - 4 - イル - 6 - クロロ - 2 - (メチルスルホニル) - 1 { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - ベンズイミダゾール

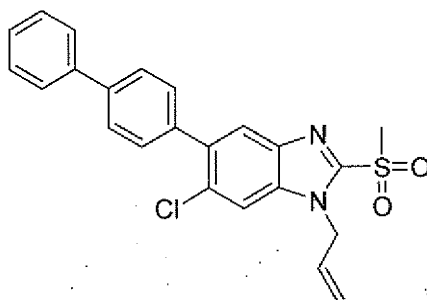
5 - ビフェニル - 4 - イル - 6 - クロロ - 2 - (メチルスルホニル) - 1 H - ベンズイミダゾール (5.37 g、14.0 mmol) の THF (70 mL) 中溶液に DIPEA (3.67 mL、21.0 mmol) と次に SEMCl (3.7 mL、21.0 mmol) を加えた。反応を環境温度で 5 時間維持した。次に、反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液、次にブラインで洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。得られた残留物の 5% から 25% EtOAc / ヘキサンで溶離を行うシリカでのクロマトグラフィーによって、所望の生成物を白色固体として得た。LC - MS : C₁₄H₂₀ClN₂O₃SSi の計算値 : 485.97、実測値 m/e : 428.83 (M+H)⁺ (R_t 2.30 分)。

【0227】

中間体 4

【0228】

【化19】



5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 6 - クロロ - 2 - (メチルスルホニル) - 1 - (プロ
プ - 2 - エン - 1 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール

5 - ビフェニル - 4 - イル - 6 - クロロ - 2 - (メチルスルホニル) - 1 H - ベンズイミダゾール (1.72 g、4.49 mmol) の THF (30 mL) および 1 M 炭酸カリウム (3.10 g、22.46 mmol) 中溶液に、臭化アリル (0.6 mL、6.89 mmol) を加えた。反応混合物を加熱して 60 として 20 時間経過させた。揮発分を減圧下に除去し、得られた残留物を EtOAc と水との間で分配した。水相を分離し、E

10

20

30

40

50

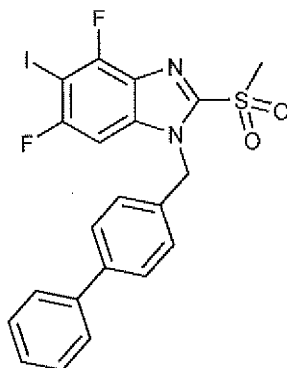
t O A c で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、脱水し (M g S O ₄)、濾過し、濃縮した。得られた残留物の 2 % から 4 0 % E t O A c / ヘキサンで溶離を行うシリカでのクロマトグラフィーによって、所望の生成物を得た。L C - M S : C ₂₃ H ₁₉ C l ₂ O ₂ S の計算値 : 422 . 09、実測値 m / e : 422 . 94 (M + H) ⁺ (R _t 2 . 52 / 4 分)。

【 0 2 2 9 】

中間体 5

【 0 2 3 0 】

【 化 2 0 】



10

1 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 5 - ヨード - 2 - (メチルスルホニル) - 1 H - ベンズイミダゾール

20

段階 A : N - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ニトロアニリン

炭酸カリウム (10 . 9 g、79 mmol) を 1 , 3 , 5 - トリフルオロ - 2 - ニトロベンゼンおよび 1 - ビフェニル - 4 - イルメチルアミンの T H F (200 mL) 中溶液に加えた。混合物を室温で 15 時間攪拌した。次に、反応混合物を濾過し、濃縮して、所望の生成物を深橙赤色固体として得た。

【 0 2 3 1 】

段階 B : N - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 3 , 5 - ジフルオロ - 4 - ヨード - 2 - ニトロアニリン

30

N I S (7 . 9 g、35 . 1 mmol) を N - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ニトロアニリン (10 . 86 g、31 . 9 mmol) の A c O H (150 mL) 中溶液に加えた。70 °C で 2 時間加熱後、反応混合物を濃縮し、E t O A c と飽和 N a H C O ₃ 水溶液との間で分配した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、脱水し (N a ₂ S O ₃)、濃縮した。得られた固体を D C M / ヘキサンから再結晶して所望の生成物を赤色固体として得た。

【 0 2 3 2 】

段階 C : N ' - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 3 , 5 - ジフルオロ - 4 - ヨードベンゼン - 1 , 2 - ジアミン

A c O H (6 . 7 mL、117 mmol) の 20 % 水溶液を、N - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 3 , 5 - ジフルオロ - 4 - ヨード - 2 - ニトロアニリン (12 . 12 g、26 mmol) の E t O H (70 mL) 中溶液中の鉄 (10 . 89 g、195 mmol) の懸濁液に加えた。反応液を 76 °C で 2 時間加熱後、揮発分を除去した。得られた残留物を E t O A c で抽出した。合わせた有機抽出液をセライト (商標名) で濾過し、水酸化アンモニウム水溶液およびブラインで洗浄し、脱水し (N a ₂ S O ₄)、濃縮した。得られた残留物の 10 % から 50 % E t O A c / ヘキサンで溶離を行うシリカでのクロマトグラフィーによって、所望の生成物を黄色固体として得た。

40

【 0 2 3 3 】

段階 D : 1 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 5 - ヨード - 1 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - チオン

50

1,1 - チオカルボニルジイミダゾール (4.75 g、26.6 mmol) を N - (ピフェニル - 4 - イルメチル) - 3,5 - ジフルオロ - 4 - ヨードベンゼン - 1,2 - ジアミン (9.68 g、22.1 mmol) の DMSO (30 mL) 中溶液に加えた。室温で16時間攪拌後、反応混合物をDCMで希釈し、沈殿固体を回収して所望の生成物を得た。

【0234】

段階E：1 - (ピフェニル - 4 - イルメチル) - 4,6 - ジフルオロ - 5 - ヨード - 2 - (メチルチオ) - 1H - ベンズイミダゾール

ヨードメタン (2 Mメチル - tert - ブチルエーテル中溶液、22.87 mL、45.7 mmol) を、炭酸セシウム (14.9 g、45.7 mmol) および 1 - (ピフェニル - 4 - イルメチル) - 4,6 - ジフルオロ - 5 - ヨード - 1,3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - チオン (10.94 g、22.87 mmol) の THF (100 mL) 中溶液に加えた。反応液を室温で終夜攪拌後、揮発分を除去した。得られた残留物の15%から60% EtOAc / ヘキサンで溶離を行うシリカでのクロマトグラフィーによって、所望の生成物をベージュ固体として得た。

10

【0235】

段階F：1 - (ピフェニル - 4 - イルメチル) - 4,6 - ジフルオロ - 5 - ヨード - 2 - (メチルスルホニル) - 1H - ベンズイミダゾール

DCM (200 mL) 中の m - CPBA (10 g、44.6 mmol) を 1 - (ピフェニル - 4 - イルメチル) - 4,6 - ジフルオロ - 5 - ヨード - 2 - (メチルチオ) - 1H - ベンズイミダゾール (10.98 g、22.3 mmol) に加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。追加量の m - CPBA (3 g) を加え、反応液を1時間攪拌した。次に、揮発分を除去し、得られた残留物を EtOAc と飽和 NaHCO₃ 水溶液との間で分配した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、脱水し (Na₂SO₄)、濃縮した。得られた残留物の15%から30% EtOAc / ヘキサンで溶離を行うシリカでのクロマトグラフィーによって、標題化合物を白色固体として得た。LC - MS : C₂₁H₁₅F₂IN₂O₂S の計算値 : 523.99、実測値 m / e : 525.00 (M + H)⁺ (R_t 2.15分)。

20

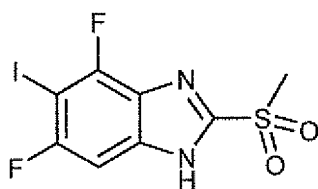
【0236】

中間体6

30

【0237】

【化21】



4,6 - ジフルオロ - 5 - ヨード - 2 - (メチルスルホニル) - 1H - ベンズイミダゾール

40

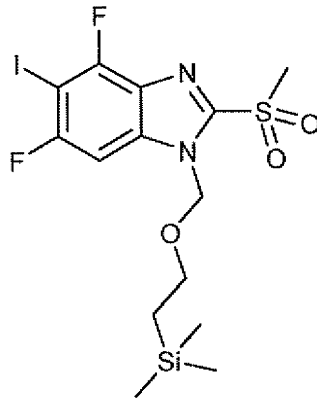
段階BでN - (ピフェニル - 4 - イルメチル) - 3,5 - ジフルオロ - 2 - ニトロアニリンに代えて3,5 - ジフルオロ - 2 - ニトロアニリンを用いることで、中間体5段階BからFについて記載の手順に従って標題化合物を製造した。LCMS : C₈H₅F₂IN₂O₂S の計算値 : 358.10、実測値 m / e : 358.9 (+H)⁺ (R_t 1.31 / 4分)。

【0238】

中間体7

【0239】

【化22】



10

4,6-ジフルオロ-5-ヨード-2-(メチルスルホニル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ベンズイミダゾール

4,6-ジフルオロ-5-ヨード-2-(メチルスルホニル)-1H-ベンズイミダゾール (5 g、13.96 mmol) を THF (50 mL) に溶かし、トリエチルアミン (4 mL、28.7 mmol) を加えた。反応混合物を環境温度で2時間維持した。粗反応液を濃縮し、EtOAc および H₂O で再溶解した。有機層を分離し、1N HCl およびブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (5% から 15%、次に 15% から 25% EtOAc / ヘキサン) による得られた粗生成物の精製によって、標題化合物を得た。LCMS: C₁₄H₁₉F₂IN₂O₃SSi の計算値: 488.36、実測値 m/e: 510.9 (M+Na)⁺ (R_t 2.31 / 4分)。

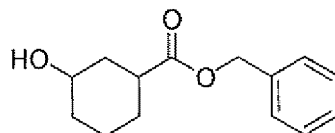
20

【0240】

中間体 8

【0241】

【化23】



30

3-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸ベンジル段階 A: 3-オキシシクロヘキサンカルボン酸ベンジル

3-オキシシクロヘキサンカルボン酸 (1.5 g、10.6 mmol) の CH₂Cl₂ (35 mL) 中溶液に DMAP (0.129 g、1.06 mmol)、EDC (4.05 g、21.1 mmol) および BnOH (1.2 mL、11.6 mmol) を加えた。反応液を環境温度で1時間維持した。反応液をさらに CH₂Cl₂ で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液、次にブラインで洗浄した。有機層を分離し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。得られた粗生成物をそれ以上精製せずに次の段階で用いた。LCMS: C₁₄H₁₆O₃ の計算値: 232.28、実測値 m/e: 233.1 (M+H)⁺ 255.0 (M+Na) (R_t 1.74 / 4分)。

40

【0242】

段階 B: 3-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸ベンジル

3-オキシシクロヘキサンカルボン酸ベンジル 1 (2.50 g、10.8 mmol) の THF (55 mL) 中溶液を 0 とし、それに NaBH₄ (814 mg、21.5 mmol) を少量ずつ加えた。反応混合物を 0 で 20 分間維持した。次に、水を反応液にゆっくり加え、反応液を Et₂O で希釈した。得られた層を分離し、水層をさらに Et₂O で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (バイオテージ (商標名) 40M 5% から 25% EtOAc / ヘキサン、次に 25% から 35% EtOAc / ヘキサン) による得られた残留

50

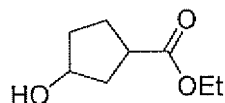
物の精製によって、標題化合物を透明無色油状物として得た。LCMS：C₁₄H₁₈O₃の計算値：234.29、実測値m/e：235.0 (M+H)⁺ 256.9 (M+Na) (R_t 1.74 / 4分)。

【0243】

中間体9

【0244】

【化24】



10

3 - ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸エチル

3 - オキソ - シクロペンタン - 1 - カルボン酸エチル (2.0 g) の THF (50 mL) 中溶液を 0 とし、それに NaBH₄ (970 mg) を加えた。反応混合物を 0 で 30 分間、環境温度で終夜維持した。反応液を H₂O で処理し、Et₂O で希釈した。得られた層を分離し、水層を Et₂O でさらに抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。得られた粗生成物 (シス/トランス異性体の混合物) をそれ以上精製せずに次の段階で用いた。

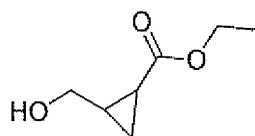
【0245】

中間体10

【0246】

【化25】

20



2 - ヒドロキシメチル - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

2 - ホルミル - 1 - シクロプロパンカルボン酸エチル (2 mL、15.11 mmol) をメタノール (35 mL) に溶かし、N₂ 下に冷却して 0 とした。水素化ホウ素ナトリウム (1.2 g、31.7 mmol) を少量ずつ加え、得られた溶液を 0 で 2 時間撹拌した。溶液を水の滴下と次に EtOAc (100 mL) の添加によって希釈した。水層を分離し、EtOAc で抽出した (50 mL で 2 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮して標題化合物を得た。TLC：20% EtOAc / ヘキサン、高 R^f：0.35、低 R^f：0.3。

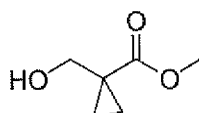
30

【0247】

中間体11

【0248】

【化26】



40

1 - ヒドロキシメチル - シクロプロパンカルボン酸メチルエステル

1, 1 - シクロプロパンジカルボン酸 - 1 - メチルエステル (4 g、27.8 mmol) を THF (50 mL) 中の DIPEA (6 mL、34.4 mmol) と混合し、0 で 10 分間撹拌した。その反応に、クロルギ酸エチル (2.7 mL、28.1 mmol) をゆっくり加えた。反応液を 1.5 時間撹拌し、昇温させて環境温度とした。反応液を再冷却して 0 とし、NaBH₄ (1.6 g、42.3 mmol) をゆっくり加え、次にメタノール (3 mL、74.2 mmol) を添加した。反応液を 2 時間かけて昇温させて環境温度とした。次に、反応液を EtOAc および水で希釈した。水層を分離し、EtOAc

50

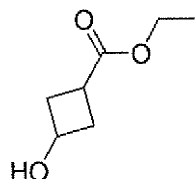
で3回抽出した。合わせた有機層を水、次にブラインで洗浄し、脱水し (MgSO_4)、
3.70 (s, 3H)、3.60 (s, 2H)、1.25 (m, 2H)、0.85 (m、2H)。

【0249】

中間体12

【0250】

【化27】



3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸エチルエステル

3 - オキシシクロブタンカルボン酸エチル (2 g、14.07 mmol) を THF (20 mL) に溶かし、 N_2 下に冷却して 0 とした。水素化ホウ素ナトリウム (0.266 g、7.03 mmol) を少量ずつ加え、得られた溶液を 0 で 2 時間攪拌した。その溶液を水の滴下と次に EtOAc (100 mL) の滴下によって希釈した。得られた水相を分離し、EtOAc で抽出した (50 mL で 2 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮して、標題化合物を若干黄色の油状物として得た。TLC: 25% EtOAc / ヘキサン、 R^f : 0.3。

10

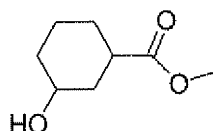
20

【0251】

中間体13

【0252】

【化28】



段階 A : 3 - オキシ - シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル

3 - オキシ - 1 - シクロヘキサンカルボン酸 (1.2 g、8.44 mmol) の MeOH (15 mL) 中溶液に、塩化チオニル (0.7 mL、9.59 mmol) を室温でゆっくり加えた。反応混合物を 3 時間攪拌し、氷浴で冷却し、水を添加することでゆっくり反応停止した。反応液を飽和 NaHCO_3 水溶液を用いて中和した。次に、水層を EtOAc で抽出した。有機層を水、次にブラインで洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た。 ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) : 3.70 (s、3H)、2.85 (m、1H)、2.55 (d、2H)、2.40 - 2.30 (m、2H)、2.15 - 2.00 (m、2H)、1.90 - 1.70 (m、2H)。

30

【0253】

段階 B : 3 - ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸メチル

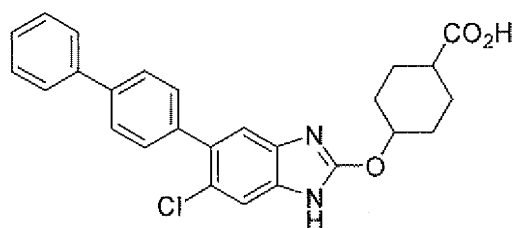
3 - オキシ - 1 - シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル (1.1 g、7.04 mmol) をメタノール (25 mL) に溶かし、 N_2 下に冷却して 0 とした。水素化ホウ素ナトリウム (0.550 g、14.54 mmol) を少量ずつ加え、得られた溶液を 0 で 2 時間攪拌した。水と次に EtOAc (100 mL) の滴下によって溶液を希釈した。水相を分離し、EtOAc で抽出した (50 mL で 2 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮して標題化合物を得た。TLC: 40% EtOAc / ヘキサン、高 R^f : 0.4、低 R^f : 0.3。

40

【実施例1】

【0254】

【化 2 9】



4 - { [5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロヘキサンカルボン酸

段階 A : 4 - { [5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロヘキサンカルボン酸エチル

5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 6 - クロロ - 2 - (メチルスルホニル) - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - ベンズイミダゾール (中間体 3、190 mg、0.370 mmol) および 4 - ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸エチル (0.299 mL、1.85 mmol) の DMF 中溶液に、DBU (0.251 mL、1.66 mmol) を加えた。混合物を 80 で 48 時間加熱した。得られた褐色反応混合物を冷却し、水および EtOAc で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc でさらに抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。分取 TLC (25% EtOAc / ヘキサン) による得られた残留物の精製によって、所望の生成物を淡黄色残留物として得た。LCMS : C₃₄H₄₁ClN₂O₄Si の計算値 : 605.24、実測値 m/e : 605.02 M⁺ (R_t 2.98 / 4 分)。

【 0 2 5 5】

段階 B : 4 - { [5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロヘキサン - カルボン酸

4 - { [5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロヘキサンカルボン酸エチル (0.075 g、0.124 mmol) の THF (2 mL) 中溶液に、TBAF (0.750 mL、0.750 mmol) を注射器によって滴下した。反応液を 80 で 2 時間加熱し、揮発分を除去した。得られた粗エステルを MeOH 4 mL に溶かし、2.5 N NaOH 1 mL で処理した。反応液を 45 で 1.5 時間加熱し、濃縮した。得られた残留物を H₂O に溶かし、2 N HCl で pH 1 の酸性とした。酸性とした水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を 2 N HCl、H₂O およびブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。逆相 Gilson (商標名) HPLC (30% から 100% CH₃CN / H₂) による得られた残留物の精製によって、標題化合物を白色固体として得た。LCMS : C₂₆H₂₃ClN₂O₃ の計算値 : 446.93、実測値 m/e : 446.94 M⁺ (R_t 2.11 / 4 分)。¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) : 7.70 - 7.64 (m、4 H)、7.55 (s、1 H)、7.49 (d、2 H)、7.47 - 7.42 (m、2 H)、7.39 (s、1 H)、7.37 - 7.32 (m、1 H)、4.97 - 4.89 (m、1 H)、2.45 - 2.35 (m、1 H)、2.36 - 2.28 (m、2 H)、2.18 - 2.10 (m、2 H)、1.76 - 1.61 (m、2 H)。

【実施例 2】

【 0 2 5 6】

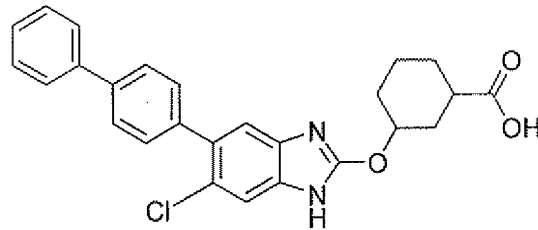
10

20

30

40

【化30】



3 - ([5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロヘキサンカルボン酸

10

段階 A : 3 - { [5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロヘキサンカルボン酸ベンジル

5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 6 - クロロ - 2 - (メチルスルホニル) - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - ベンズイミダゾール (中間体 3、369 mg、0.719 mmol) および 3 - ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸ベンジル (中間体 8、1.35 g、5.75 mmol) の DMF (3 mL) 中溶液に、DBU (0.870 mL、5.75 mmol) を注射器によって滴下した。反応液を加熱して 80 として 2 時間経過させた。得られた明黄色反応混合物を EtOAc で希釈し、H₂O およびブラインで洗浄した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Biotage (商標名) 40 M、5% から 10%、次に 10% から 20%、次に 20% から 25% EtOAc / ヘキサン) による得られた残留物の精製によって、高 R_f 生成物 (異性体 A) および低 R_f 生成物 (異性体 B) を得た。LCMS : C₃₉H₄₃ClN₂O₄Si の計算値 : 667.31、実測値 m/e : 667.17 M⁺ (R_t 3.21 / 4 分)。

20

【0257】

段階 B : 3 - { [5 - (ビフェニル - 4 - イル - 6 - クロロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロヘキサン - カルボン酸

3 - { [5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロヘキサンカルボン酸ベンジル (段階 A からの異性体 A、0.075 g、0.12 mmol) の THF (1.1 mL) 中溶液に、TBAF (0.675 mL、0.675 mmol) を注射器によって滴下した。反応液を 80 で 16 時間加熱し、EtOAc (50 mL) で希釈し、2 N HCl で洗浄した (20 mL で 2 回)。有機層を H₂O およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。逆相 Gilson (商標名) HPLC (30% から 100% MeCN / H₂O) による得られた残留物の精製によって、標題化合物を白色固体として得た。LCMS : C₂₆H₂₃Cl₂O₃ の計算値 : 446.93、実測値 m/e : 446.92⁺ (R_t 2.19 / 4 分)。¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) : 7.71 - 7.64 (m、4 H)、7.55 (brs、1 H)、7.50 (d、2 H)、7.48 - 7.43 (m、2 H)、7.39 (brs、1 H)、7.37 - 7.32 (m、1 H)、5.00 - 4.91 (m、1 H)、2.60 - 2.46 (m、2 H)、2.33 - 2.24 (m、1 H)、2.06 - 1.95 (m、2 H)、1.79 - 1.67 (m、1 H)、1.64 - 1.49 (m、2 H)、1.49 - 1.37 (m、1 H)。

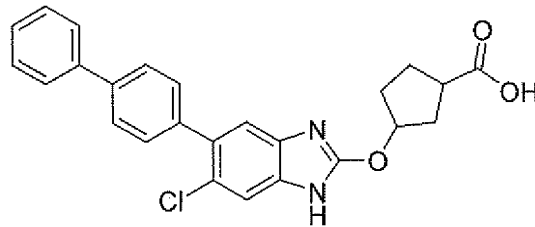
30

40

【実施例 3】

【0258】

【化 3 1】



3 - { [5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロペンタンカルボン酸

10

段階 A : 3 - { [5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロペンタンカルボン酸エチル

5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 6 - クロロ - 2 - (メチルスルホニル) - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - ベンズイミダゾール (中間体 3、0 . 3 5 0 g、0 . 6 8 2 m m o l) および 3 - ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸エチル (中間体 9、0 . 6 4 7 m L、4 . 0 9 m m o l) の D M F (2 . 3 m L) 中溶液に、D B U (0 . 5 1 4 m L、3 . 4 1 m m o l) を注射器によって滴下した。反応液を 8 0 で終夜加熱し、E t O A c で希釈し、H₂O およびブラインで洗浄した。水層を E t O A c でさらに抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。分取 T L C (2 5 % E t O A c / ヘキサン) による得られた残留物の精製によって、所望の化合物を淡黄色油状物として得た。L C M S : C₃₃H₃₉ClN₂O₄Si の計算値 : 5 9 1 . 2 1、実測値 m / e : 5 9 1 . 0 4 M⁺ (R_t 3 . 0 6 / 4 分)。

20

【 0 2 5 9 】

段階 B : 3 - { [5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロペンタンカルボン酸

3 - { [5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロペンタンカルボン酸エチル (8 0 m g、0 . 1 3 5 m m o l) の T H F (2 . 7 m L) 中溶液に、T B A F (0 . 7 0 0 m L、0 . 7 0 0 m m o l) を注射器によって滴下した。反応液を 8 0 で 1 . 5 時間加熱した。4 時間加熱後、反応液を濃縮し、残留物を MeOH 4 m L に再溶解させ、2 . 5 N NaOH 1 m L で処理した。反応液を環境温度で終夜維持した。次に、溶媒を除去し、得られた残留物を H₂O に溶かし、2 N HCl で pH 1 の酸性とした。水層を分離し、E t O A c で抽出した。合わせた有機層を 2 N HCl、H₂O およびブラインで洗浄した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。逆相 G i l s o n (商標名) H P L C (3 0 % から 1 0 0 % MeCN / H₂O) による得られた残留物の精製によって、標題化合物の 1 : 1 シス / トランス混合物を白色固体として得た。L C M S : C₂₅H₂₁ClN₂O₃ の計算値 : 4 3 2 . 8 9、実測値 m / e : 4 3 2 . 9 3、M⁺ (R_t 2 . 1 3 / 4 分)。 ¹H NMR (5 0 0 M H z、C D₃O D) : 7 . 7 . 7 2 - 7 . 6 3 (m、8 H)、7 . 5 8 - 7 . 5 5 (m、2 H)、7 . 4 9 (d、4 H)、7 . 4 7 - 7 . 4 2 (m、4 H)、7 . 4 2 - 7 . 3 8 (m、2 H)、7 . 3 7 - 7 . 3 2 (m、2 H)、5 . 5 4 - 5 . 4 7 (m、1 H)、5 . 4 6 - 5 . 4 0 (m、1 H)、3 . 1 6 - 3 . 0 5 (m、1 H)、3 . 0 5 - 2 . 9 5 (m、1 H)、2 . 5 4 - 2 . 4 3 (m、1 H)、2 . 4 2 - 2 . 3 1 (m、3 H)、2 . 3 1 - 1 . 9 5 (m、8 H)。

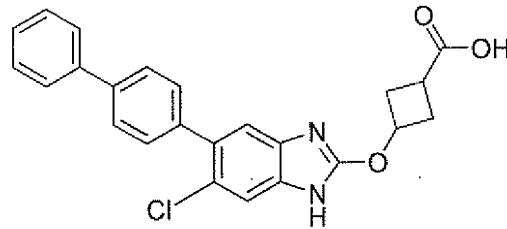
30

40

【実施例 4】

【 0 2 6 0 】

【化32】



3 - { [5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロブタンカルボン酸

10

段階 A : 3 - { [5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロブタンカルボン酸エチル

5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 6 - クロロ - 2 - (メチルスルホニル) - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - ベンズイミダゾール (中間体 3、150 mg、0.292 mmol) および 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸エチルエステル (中間体 12、200 mg、1.387 mmol) の DMF (2 mL) 中溶液に、DBU (0.25 mL、1.659 mmol) を注射器によって滴下した。反応混合物を 80 で 3 時間加熱した。揮発分を減圧下に除去し、得られた残留物を EtOAc と H₂O との間で分配した。有機相を分離し、水およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水し、減圧下に濃縮した。30% EtOAc / ヘキサンで溶離を行うシリカでの (分取 TLC) 得られた残留物のクロマトグラフィーによって標題化合物を得た。LC-MS : C₃₂H₃₇ClN₂O₄Si の計算値 : 576.22、実測値 m/e : 577.04 (M + H)⁺ (R_t 2.98 / 4 分)。

20

【0261】

段階 B : 3 - { [5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロブタンカルボン酸

3 - { [5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] - メチル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロブタンカルボン酸エチル (100 mg、0.173 mmol) のギ酸 (1.7 mL) 中溶液に飽和重硫酸カリウム水溶液 (0.3 mL、0.173 mmol) を加えた。反応混合物を 80 で 1 時間加熱した。次に、揮発分を減圧下に除去し、得られた残留物を 1 N HCl 水溶液で酸性とし、EtOAc で抽出した。有機相を分離し、水で洗浄し、減圧下に濃縮した。30% から 100% MeC : H₂O で溶離を行う逆相 HPLC による得られた残留物の精製によって、標題化合物を白色固体として得た。LC-MS : C₂₄H₁₉ClN₂O₃ の計算値 : 418.11、実測値 m/e : 418.93 (M + H)⁺ (R_t 2.16 / 4 分)。1H NMR (500 MHz、CD₃OD) : 7.75 - 7.35 (m、11H)、5.25 - 5.20 (m、1H)、2.90 (m、3H) 2.50 (m、2H)。

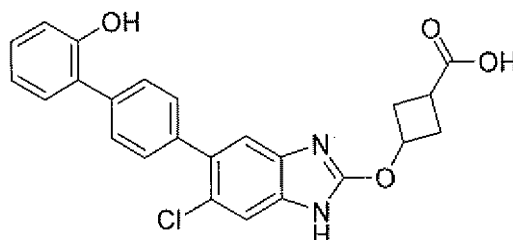
30

【実施例 5】

40

【0262】

【化33】



3 - { [6 - クロロ - 5 - (2 - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) - 1 H - ベンズ

50

イミダゾール - 2 - イル] オキシ} シクロブタンカルボン酸

段階 A : 3 - [(6 - クロロ - 5 - ヨード - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) オキシ] シクロブタンカルボン酸エチル

実施例 4 段階 A についての手順に従って、標題化合物を DMF (30 mL) および DBU (3.10 mL、20.54 mmol) 中の 6 - クロロ - 5 - ヨード - 2 - (メチルスルホニル) - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - ベンズイミダゾール (中間体 2、2 g、4.11 mmol) および 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸エチルエステル (中間体 12、2.43 g、16.86 mmol) から製造した。5% から 15% EtOAc / ヘキサンで溶離を行うシリカでの得られた粗生成物のクロマトグラフィーによって標題化合物を得た。LC - MS : C₂₀H₂₈ClIN₂O₄Si の計算値 : 550.06、実測値 m/e : 550.85 (M + H)⁺ (R_t 2.6 / 4 分)。

【 0263 】

段階 B : 3 - { [5 - (4 - プロモフェニル) - 6 - クロロ - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ} シクロブタンカルボン酸エチル

250 mL フラスコに 3 - [(6 - クロロ - 5 - ヨード - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) オキシ] シクロブタンカルボン酸エチル (1.39 g、2.52 mmol)、4 - プロモフェニルボロン酸 (0.583 g、2.90 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (0.233 g、0.202 mmol)、DMF (30 mL) および 2 M H₃PO₄ 水溶液 (3.78 mL、7.57 mmol) を入れた。反応液を N₂ で脱気し、90 で 4 時間加熱した。揮発分を減圧下に除去し、得られた残留物を EtOAc と H₂O との間で分配した。水相を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。5% から 50% EtOAc / ヘキサンで溶離を行うシリカでの得られた残留物のクロマトグラフィーによって、所望の生成物を白色固体として得た。LC - MS : C₂₆H₃₂BrClN₂O₄Si の計算値 : 578.1、実測値 m/e : 578.92 (M + H)⁺ (R_t 2.76 / 4 分)。

【 0264 】

段階 C : 3 - { [6 - クロロ - 5 - (2 - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ} シクロブタンカルボン酸エチル

50 mL フラスコに 3 - { [5 - (4 - プロモフェニル) - 6 - クロロ - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ} シクロブタンカルボン酸エチル (150 mg、0.259 mmol)、2 - ヒドロキシベンゼンボロン酸、ピナコールエステル (60 mg、0.273 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (20 mg、0.017 mmol)、DMF (5 mL) および 1 M K₂CO₃ 水溶液 (0.78 mL、0.780 mmol) を入れた。反応液を N₂ で脱気し、120 で 1 時間加熱した。揮発分を減圧下に除去し、残留物を EtOAc と H₂O との間で分配した。水相を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。45% EtOAc / ヘキサンで溶離を行うシリカでの (分取 TLC) 得られた残留物のクロマトグラフィーによって所望の生成物を得た。LC - MS : C₃₂H₂₇ClN₂O₅Si の計算値 : 592.22、実測値 m/e : 593.05 (M + H)⁺ (R_t 2.67 / 4 分)。

【 0265 】

段階 D : 3 - { [6 - クロロ - 5 - (2 - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ} シクロブタンカルボン酸

3 - { [6 - クロロ - 5 - (2 - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル) - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ

10

20

30

40

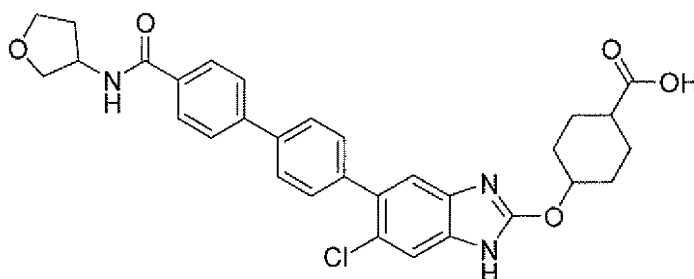
50

シクロブタンカルボン酸エチル (153 mg、0.258 mmol) のギ酸 (4 mL) 中溶液に、飽和重硫酸カリウム水溶液 (0.8 mL、0.258 mmol) を加えた。反応混合物を 80 °C で終夜加熱した。次に、揮発分を減圧下に除去し、残留物を 1 N HCl 水溶液で酸性とし、EtOAc で抽出した。有機相を分離し、水で洗浄し、減圧下に濃縮した。逆相 HPLC (20% から 100% MeCN : H₂O) による得られた残留物の精製によって、標題化合物を白色固体として得た。LC-MS : C₂₄H₁₉ClN₂O₄ の計算値 : 434.1、実測値 m/e : 434.99 (M+H)⁺ (R_t 1.82 / 4 分)。¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) : 7.70 - 6.90 (m、10 H)、5.25 - 5.20 (m、1 H)、2.90 (m、3 H) 2.50 (m、2 H)。

【実施例 6】

【0266】

【化34】



4 - ({ 6 - クロロ - 5 - [4 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルカルバモイル) ピフェニル - 4 - イル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル } オキシ) シクロヘキサンカルボン酸

段階 A : 4 - [(6 - クロロ - 5 - [4 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルカルバモイル) ピフェニル - 4 - イル] - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) オキシ] シクロヘキサンカルボン酸エチル

3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸エチルエステルに代えて 4 - ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸エチル (段階 A) を用い、2 - ヒドロキシベンゼンボロン酸、ピナコールエステルに代えて N - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンズアミド (段階 C) を用いることで、実施例 5 段階 A、B および C について記載の手順に従って標題化合物を製造した。LC-MS : C₃₉H₄₈ClN₃O₆Si の計算値 : 718.35、実測値 m/e : 560.15 (M+H)⁺ (R_t 1.82 / 4 分)。

【0267】

段階 B : 4 - ({ 6 - クロロ - 5 - [4 - (テトラヒドロ - 3 - イルカルバモイル) ピフェニル - 4 - イル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル } オキシ) シクロヘキサンカルボン酸

4 - [(6 - クロロ - 5 - [4 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルカルバモイル) ピフェニル - 4 - イル] - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] - メチル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) オキシ] シクロヘキサンカルボン酸エチル (0.115 g、0.160 mmol) の THF (3 mL) 中溶液に、OTMS (0.062 g、0.483 mmol) を加えた。反応液を環境温度で終夜維持した。次に、揮発分を減圧下に除去し、得られた残留物を 1 N HCl 水溶液で酸性とし、EtOAc で抽出した。有機相を濃縮して所望のカルボン酸中間体を得て、それをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。

【0268】

カルボン酸中間体 (0.090 g、0.130 mmol) のジオキササン (2 mL) 中溶液に TBAF (0.63 mL、0.78 mmol) を注射器によって滴下した。反応混合物を 80 °C で 3 時間加熱した。次に、揮発分を減圧下に除去し、得られた残留物を 1 N HCl 水溶液で酸性とし、EtOAc で抽出した。有機相を H₂O およびブラインで洗浄

10

20

30

40

50

し、脱水し ($MgSO_4$)、濾過し、減圧下に濃縮した。1%から100% MeCN : H_2O で溶離を行う逆相 HPLC による得られた残留物の精製によって標題化合物を得た。LC-MS : $C_{31}H_{30}ClN_3O_5$ の計算値 : 559.19、実測値 m/e : 560.15 ($M+H$)⁺ (R_t 1.82 / 4分)。¹H NMR (500 MHz、 C_2D_6O S) : 8.60 (d、1H)、8.00 (m、2H)、7.80 (m、4H)、7.50 (m、2H)、7.40 (b、1H)、7.20 (b、1H)、4.90 (m、1H)、4.50 (m、1H)、3.90 (m、2H)、3.70 (m、1H)、3.60 (m、1H)、2.30 - 2.10 (m、4H)、2.00 - 1.90 (m、3H)、1.60 - 1.40 (m、4H)。

【0269】

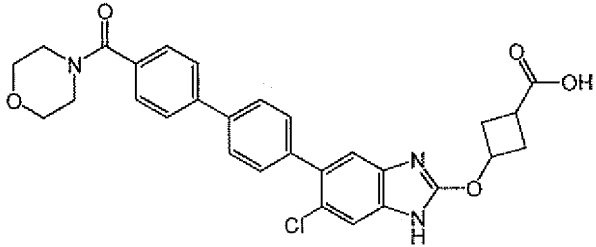
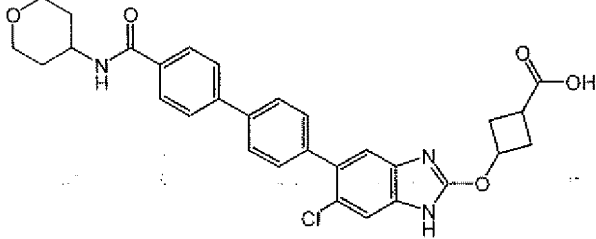
中間体または商業的入手先からの適切なボロン酸またはボロン酸エステルを代わりに用い、中間体または商業的入手先からの適切なヒドロキシシクロアルカノエートを代わりに用いることで、表1中の実施例7から12を、実施例5に記載の手順に従って製造した。実施例9から12では、実施例6段階Bに示した脱保護手順を用いた。

【0270】

表1：実施例5および6に記載の方法に従って製造した化合物

【0271】

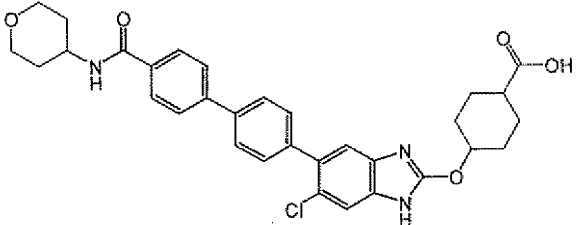
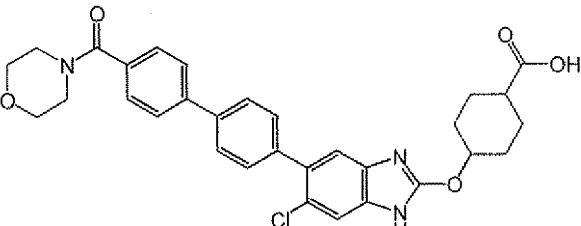
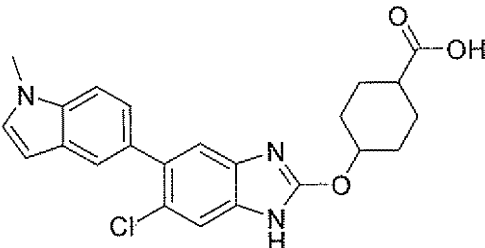
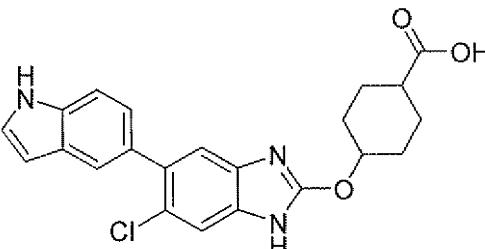
【表2】

実施例 番号	構造	HPLC- 質量分析 スペクトラム m/e
7		532.0
8		546.1

10

20

30

9		574.1
10		560.2
11		424.1
12		410.1

10

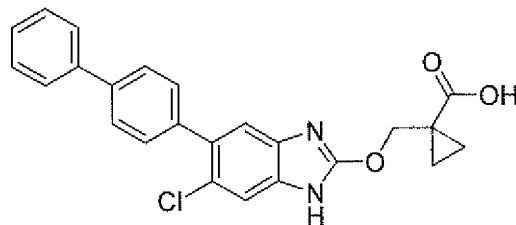
20

実施例 13

【0272】

30

【化35】



1 - ({ 5 - ビフェニル - 4 - イル } - 6 - クロロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } メチル) シクロプロパンカルボン酸

40

段階 A : 1 - ({ 5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 - (プロブ - 2 - エン - 1 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } メチル) シクロプロパンカルボン酸メチル

5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 6 - クロロ - 2 - (メチルスルホニル) - 1 - (プロブ - 2 - エン - 1 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール (中間体 4、150 mg、0.355 mmol) および 1 - (ヒドロキシメチル) シクロプロパンカルボン酸メチル (中間体 11、70 mg、0.538 mmol) の DMF (2 mL) 中溶液に、DBU (0.27 mL、1.791 mmol) を滴下した。反応混合物を 80 で終夜攪拌した。揮発分を減圧下に除去し、得られた残留物を EtOAc と H₂O との間で分配した。水相を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し

50

、濃縮した。35% EtOAc / ヘキサンで溶離を行うシリカでの得られた残留物のクロマトグラフィー（分取 TLC）によって、所望の生成物を得た。LC-MS: $C_{28}H_{25}ClN_2O_3$ の計算値: 472.16、実測値 m/e : 472.89 ($M+H$)⁺ (R_t 2.66 / 4分)。

【0273】

段階 B: 1 - ({ [5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } メチル) シクロプロパンカルボン酸

25 mL フラスコに 1 - ({ [5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 - (プロブ - 2 - エン - 1 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } メチル) シクロプロパンカルボン酸メチル (100 mg、0.211 mmol)、1,3-ジメチルバルピツール酸 (100 mg、0.640 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (25 mg、0.022 mmol) および EtOH (2 mL) を入れた。得られた混合物を N₂ で 1 分間脱気し、70 ° で 15 時間加熱した。揮発分を減圧下に除去し、残留物を EtOAc と H₂O との間で分配した。水相を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na₂CO₃ およびブラインで洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過した。有機相を濃縮して所望のメチルエステル中間体を得て、それをそれ以上精製せずに次の加水分解段階で用いた。

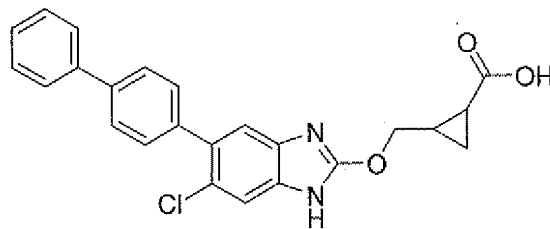
【0274】

メチルエステル中間体 (28 mg) の MeOH (2 mL) および THF (0.5 mL) 中溶液に、2.5 N NaOH 2 mL を加えた。反応混合物を環境温度で 1 時間維持した。揮発分を減圧下に除去し、残留物を 1 N HCl 水溶液で酸性とし、EtOAc で抽出した。有機相を水で洗浄し、減圧下に濃縮した。35% から 100% MeCN : 水で溶離を行う逆相 HPLC による得られた残留物の精製によって、標題化合物を白色固体として得た。LC-MS: $C_{24}H_{19}ClN_2O_3$ の計算値: 418.11、実測値 m/e : 418.97 ($M+H$)⁺ (R_t 2.12 / 4分)。¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) : 7.75 - 7.35 (m、11 H)、4.70 (s、2 H)、1.45 (q、2 H)、1.20 (q、2 H)。

実施例 14

【0275】

【化 36】



2 - ({ [5 - ビフェニル - 4 - イル] - 6 - クロロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } メチル) シクロプロパンカルボン酸

段階 A: 2 - ({ [5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 - (プロブ - 2 - エン - 1 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } メチル) シクロプロパンカルボン酸エチル

実施例 13 段階 A についての手順に従って、DMF (3 mL) 中の 5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 6 - クロロ - 2 - (メチルスルホニル) - 1 - (プロブ - 2 - エン - 1 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール (中間体 4、150 mg、0.355 mmol) および 2 - ヒドロキシメチル - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル (中間体 10、70 mg、0.538 mmol) を DBU (0.14 mL、0.8 mmol) で処理することで標題化合物を製造した。反応混合物を 80 ° で 4 時間撈拌した。45% EtOAc / ヘキサンで溶離を行うシリカでの得られた粗生成物のクロマトグラフィー（分取 TLC）によって、所望の生成物を得た。LC-MS: $C_{29}H_{27}ClN_2O_3$ の計算値: 486.17、実測値 m/e : 486.93 ($M+H$)⁺ (R_t 2.73 / 4分)。

【0276】

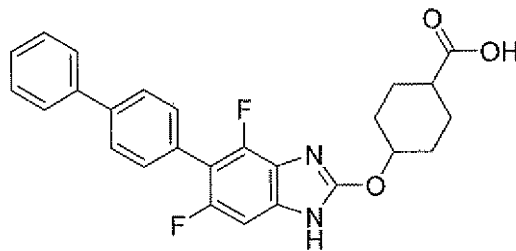
段階B：2 - ({ 5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル } オキシ } メチル) シクロプロパンカルボン酸

実施例13段階Bについて記載の手順に従って、2 - ({ [5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 - (プロブ - 2 - エン - 1 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } メチル) シクロプロパンカルボン酸エチル (115 mg、0.236 mmol)、1,3 - ジメチルバルピツール酸 (111 mg、0.708 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (30 mg、0.026 mmol) および EtOH (2.5 mL) から標題化合物を製造した。35%から100% MeCN : 水で溶離を行う逆相 HPLC による得られた粗生成物の精製によって、標題化合物を白色固体として得た。LC-MS : C₂₄H₁₉ClN₂O₃ の計算値 : 418.11、実測値 m/e : 418.97 (M+H)⁺ (R_t 2.12 / 4分)。¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) : 7.75 - 7.35 (m、11H)、4.50 (dd、2H)、4.30 (dd、2H) 1.85 (m、1H)、1.70 (m、1H)、1.10 (m、H)、1.05 (m、1H)。

実施例15

【0277】

【化37】



4 - { [5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 4,6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } - シクロヘキサンカルボン酸

段階A：4 - { [1 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 4,6 - ジフルオロ - 5 - ヨード - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロヘキサンカルボン酸エチル

1 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 4,6 - ジフルオロ - 5 - ヨード - 2 - (メチルスルホニル) - 1 H - ベンズイミダゾール (中間体5、20 g、38.1 mmol) および 4 - ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸エチル (21 mL、130 mmol、Aldrich、シスおよびトランス異性体の混合物) の DMF (70 mL) 中溶液に DBU (23 mL、130 mmol) を室温で滴下した。反応混合物を 80 °C で終夜加熱した。揮発分を減圧下に除去し、得られた残留物を EtOAc と H₂O との間で分配した。有機相を分離し、水およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水し、減圧下に濃縮した。15% EtOAc / ヘキサンで溶離を行うシリカでの得られた残留物のクロマトグラフィーによって、標題化合物をランスおよびシス異性体の混合物として得た。LC-MS : C₂₉H₂₇F₂IN₂O₃ の計算値 : 616.1、実測値 m/e : 617.20 (M+H)⁺ (R_t 2.82 / 4分)。

【0278】

段階B：4 - { [5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 1 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 4,6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロヘキサンカルボン酸エチル

250 mL フラスコに 4 - { [1 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 456 - ジフルオロ - 5 - ヨード - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロヘキサンカルボン酸エチル (2 g、3.24 mmol)、4 - ビフェニルボロン酸 (0.700 g、3.53 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (0.185 g、0.160 mmol)、DMF (30 mL) および 1 M K₂CO₃ 水溶液 (6.5 mL、6.50 mmol) を入れた。反応液を N₂ で脱気し、120 °C で1時間加熱した。揮発分を減圧下に除去し、得られた残留物を EtOAc と H₂O との間で分配した。水相を EtOAc で抽出した。合わせ

た有機層をブラインで洗浄し、脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮した。15% [EtOAc : DCM (1 : 1)] / ヘキサンで溶離を行うシリカでの得られた残留物のクロマトグラフィーによって、所望のトランス生成物を白色固体として得た。LC-MS : $\text{C}_{41}\text{H}_{36}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ の計算値 : 642.27、実測値 m/e : 643.14 ($\text{M} + \text{H}$)⁺ (R_t 3.07 / 4分)。

【0279】

段階C : 4 - { [5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロヘキサンカルボン酸エチル

4 - { [5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 1 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロヘキサンカルボン酸エチル (1.06 g、1.649 mmol) およびパールマン触媒 (0.300 g、0.427 mmol) の酢酸エチル (15 mL) および EtOH (7.5 mL) 中懸濁液を 1, 4 - シクロヘキサジエン (3.55 mL、37.9 mmol) で処理した。得られた反応混合物を 120 で 90 分間マイクロ波処理し、冷却した。冷却した反応混合物をセライト (商標名) 層で濾過し、揮発分を減圧下に除去した。20% THF / ヘキサンで溶離を行うシリカでの得られた残留物のクロマトグラフィーによって、所望のトランス生成物を白色固体として得た。LC-MS : $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ の計算値 : 476.19、実測値 m/e : 477.01 ($\text{M} + \text{H}$)⁺ (R_t 2.6 / 4分)。

【0280】

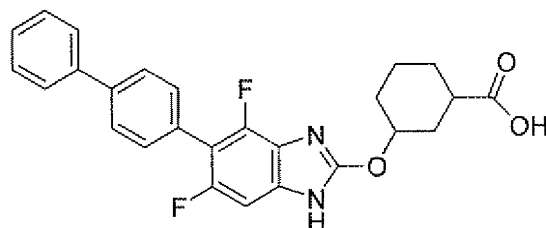
段階D : 4 - { [5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } - シクロヘキサンカルボン酸

4 - { [5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロヘキサンカルボン酸エチル (0.615 g、1.291 mmol) の THF (5 mL) 中溶液に、カリウムトリメチルシラノレート (0.550 g、4.29 mmol) を加えた。反応液を環境温度で終夜攪拌した。次に、揮発分を減圧下に除去し、得られた残留物を 1 N HCl 水溶液で酸性とし、EtOAc で抽出した。有機相を水で洗浄し、減圧下に濃縮した。50% から 100% MeCN : H_2O で溶離を行う逆相 HPLC による得られた残留物の精製によって、標題化合物を白色固体として得た。LC-MS : $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ の計算値 : 448.16、実測値 m/e : 449.01 ($\text{M} + \text{H}$)⁺ (R_t 2.32 / 4分)。¹H NMR (500 MHz、 $\text{C}_2\text{D}_6\text{OS}$) : 7.80 - 7.70 (m、4H)、7.55 - 7.45 (m、4H)、7.40 (m、1H)、7.15 (d、1H)、5.00 - 4.90 (m、1H)、2.30 (m、1H)、2.25 (m、2H)、2.00 (m、2H)、1.50 (m、4H)。

実施例 16

【0281】

【化38】



3 - { [5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロヘキサンカルボン酸

段階A : 3 - { [1 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 5 - ヨード - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロヘキサンカルボン酸メチル 1 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 5 - ヨード - 2 - (メチルスルホニル) - 1 H - ベンズイミダゾール (中間体 5、0.528 g、1.00 mmol)

1) および 3 - ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸メチル (中間体 13、1 g、6.32 mmol) の DMF (5 mL) 中溶液に DBU (0.5 mL、3.32 mmol) を室温で滴下した。反応混合物を 80 °C で終夜加熱した。次に、揮発分を減圧下に除去し、得られた残留物を EtOAc と H₂O との間で分配した。有機相を分離し、H₂O およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水し、減圧下に濃縮した。15% EtOAc / ヘキサンで溶離を行うシリカでの得られた残留物のクロマトグラフィーによって標題化合物を得た。LC-MS: C₂₈H₂₅F₂IN₂O₃ の計算値: 602.09、実測値 m/e: 602.96 (M+H)⁺ (R_t 2.59 / 4分)。

【0282】

段階 B: 3 - { [5 - (ピフェニル - 4 - イル) - 1 - (ピフェニル - 4 - イルメチル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロヘキサンカルボン酸メチル

50 mL フラスコに、3 - { [1 - (ピフェニル - 4 - イルメチル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 5 - ヨード - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロヘキサンカルボン酸メチル (0.4 g、0.664 mmol)、4 - ピフェニルボロン酸 (0.130 g、0.664 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (0.038 g、0.033 mmol)、DMF (9 mL) および 1 M K₂CO₃ 水溶液 (1.3 mL、1.30 mmol) を入れた。反応液を N₂ で脱気し、120 °C で 1 時間加熱した。次に、揮発分を減圧下に除去し、得られた残留物を EtOAc と H₂O との間で分配した。水相を分離し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。40% EtOAc / ヘキサンで溶離を行うシリカでの得られた残留物のクロマトグラフィー (分取 TLC) によって標題化合物を得た。LC-MS: C₄₀H₃₄F₂N₂O₃ の計算値: 628.25、実測値 m/e: 629.17 (M+H)⁺ (R_t 3.83 / 4分)。

【0283】

段階 C: 3 - { [5 - (ピフェニル - 4 - イル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロヘキサンカルボン酸メチル

3 - { [5 - (ピフェニル - 4 - イル) - 1 - (ピフェニル - 4 - イルメチル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロヘキサンカルボン酸メチル (0.080 g、0.127 mmol) および パールマン触媒 (0.016 g、0.023 mmol) の EtOAc (1.5 mL) および EtOH (0.75 mL) 中懸濁液を 1, 4 - シクロヘキサジエン (0.24 mL、2.56 mmol) で処理した。得られた反応混合物を 120 °C で 90 分間マイクロ波処理し、冷却した。冷却した反応混合物をセライト (商標名) 層で濾過し、濾液を減圧下に除去した。50% から 100% MeCN / H₂O で溶離を行う逆相 HPLC による得られた残留物の精製によって、標題化合物を白色固体として得た。LC-MS: C₂₇H₂₄F₂N₂O₃ の計算値: 462.18、実測値 m/e: 463.01.01 (M+H)⁺ (R_t 2.31 / 4分)。

【0284】

段階 D: 3 - { [5 - (ピフェニル - 4 - イル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロヘキサンカルボン酸

3 - { [5 - (ピフェニル - 4 - イル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロヘキサンカルボン酸メチル (0.0077 g、0.017 mmol) の THF (1 mL) 中溶液に KOTMS (0.010 g、0.078 mmol) を加えた。反応液を環境温度で終夜維持し、揮発分を減圧下に除去した。得られた残留物を 1 N HCl 水溶液で酸性とし、EtOAc で抽出した。有機相を分離し、H₂O で洗浄し、減圧下に濃縮した。50% から 100% MeCN : H₂O で溶離を行う逆相 HPLC による得られた残留物の精製によって、標題化合物を白色固体として得た。LC-MS: C₂₆H₂₂F₂N₂O₃ の計算値: 448.16、実測値 m/e: 449.05 (M+H)⁺ (R_t 2.19 / 4分)。¹H NMR (500 MHz、CD₃OD): 7.80 - 7.70 (m、4H)、7.50 - 7.40 (m、4H)、7.35 (m、1

10

20

30

40

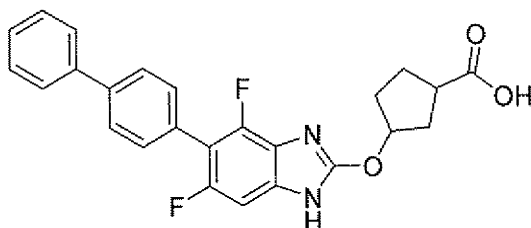
50

H)、7.05 (d、1H)、5.00 - 4.90 (m、1H)、2.60 - 2.50 (m、2H)、2.30 - 2.20 (m、1H)、2.05 - 1.95 (m、2H)、1.70 - 1.50 (m、4H)。

実施例 17

【0285】

【化39】



10

3 - { [5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロペンタンカルボン酸

段階 A : 3 - { [1 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 5 - ヨード - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロペンタンカルボン酸エチル

1 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 5 - ヨード - 2 - (メチルスルホニル) - 1 H - ベンズイミダゾール (中間体 5、0.650 g、1.24 mmol) および 3 - ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸エチル (中間体 9、0.784 g、4.96 mmol) の DMF (4 mL) 中溶液に、DBU (0.747 mL、4.96 mmol) を注射器によって滴下した。反応液を 80 で終夜加熱し、EtOAc および H₂O で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (3% から 25% EtOAc / ヘキサン) による得られた残留物の精製によって、所望の生成物を得た。LCMS : C₂₈H₂₅F₂IN₂O₃ の計算値 : 602.41、実測値 m/e : 602.9 (M + H)⁺ (R_t 2.57 / 4 分)。

20

【0286】

段階 B : 3 - { [5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 1 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロペンタンカルボン酸エチル

3 - { [1 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 5 - ヨード - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロペンタンカルボン酸エチル (0.290 g、0.481 mmol)、ビフェニルボロン酸 (0.105 g、0.530 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (22 mg、0.019 mmol) の DMF (4.8 mL) 中溶液を 1 M K₂CO₃ 溶液 (0.960 mL) で処理した。得られた黄色溶液を 120 で 45 分間加熱し、EtOAc および H₂O で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (0% から 25% EtOAc / ヘキサン) による得られた残留物の精製によって、所望の化合物を白色固体として得た。LCMS : C₄₀H₃₄F₂N₂O₃ の計算値 : 628.71、実測値 m/e : 629.1 (M + H)⁺ (R_t 2.82 / 4 分)。

40

【0287】

段階 C : 3 - { [5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロペンタンカルボン酸エチル

3 - { [5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 1 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロペンタンカルボン酸エチル (0.088 g、0.140 mmol) および Pd (OH)₂ (0.026 g、0.036 mmol) の EtOAc (1.5 mL) および EtOH (0.75 mL) 中溶液に、1,4-シクロヘキサジエン (0.337 mL、3.60 mmol) を加えた。

50

得られた黒色懸濁液を130 で2時間マイクロ波処理し、100% EtOAcで溶離を行うセライト(商標名)層で濾過した。得られた濾液を減圧下に濃縮した。逆相 Gilson(商標名) HPLC(30%から100% MeCN/H₂O)による得られた残留物の精製によって標題化合物を得た。LCMS: C₂₇H₂₄F₂N₂O₃の計算値: 462.49、実測値 m/e: 462.9 (M+H)⁺ 484.9 (M+Na) (R_t 2.45/4分)。

【0288】

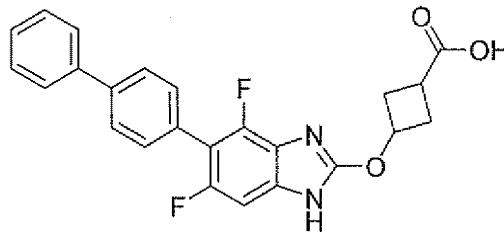
段階D: 3 - { [5 - (ピフェニル - 4 - イル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロペンタンカルボン酸

3 - { [5 - (ピフェニル - 4 - イル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロペンタンカルボン酸エチル (0.039 g、0.084 mmol) を THF 1 mL に溶かし、KOTMS (0.032 g、0.253 mmol) で処理した。反応混合物を環境温度で終夜攪拌し、EtOAcで希釈し、2N HCl で洗浄した。層を分離し、水層を EtOAc でさらに抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物を白色固体として得た。LCMS: C₂₅H₂₀F₂N₂O₃の計算値: 434.43、実測値 m/e: 434.9 (M+H)⁺ (R_t 2.24/4分)。¹H NMR (500 MHz、d₆-DMSO): 6.7.77 (d、2H)、7.73 (d、2H)、7.56 - 7.46 (m、4H)、7.39 (m、1H)、7.14 (d、1H)、5.50 (m、1H)、2.95 (m、1H)、2.20 - 1.80 (m、6H)。

実施例 18

【0289】

【化40】



3 - { [5 - (ピフェニル - 4 - イル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロブタンカルボン酸

段階A: 3 - { [1 - (ピフェニル - 4 - イルメチル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 5 - ヨード - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロブタンカルボン酸エチル

1 - (ピフェニル - 4 - イルメチル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 5 - ヨード - 2 - (メチルスルホニル) - 1 H - ベンズイミダゾール (中間体 5、0.457 g、0.872 mmol) および 3 - ヒドロキシ - シクロブタンカルボン酸エチルエステル (中間体 12、0.503 g、3.49 mmol) の DMF (2.9 mL) 中溶液に、DBU (0.526 mL、3.49 mmol) を注射器によって滴下した。反応液を 80 で1時間加熱し、EtOAc および H₂O で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。得られた粗残留物をシリカゲルで精製して(2%から15%、次に15%、次に15%から20% EtOAc/ヘキサンで溶離: 勾配溶離)、所望の生成物を得た。LCMS: C₂₇H₂₃F₂IN₂O₃の計算値: 588.38、実測値 m/e: 588.9 (M+H)⁺ (R_t 2.55/4分)。

【0290】

段階B: 3 - { [5 - (ピフェニル - 4 - イル) - 1 - (ピフェニル - 4 - イルメチル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロブタンカルボン酸エチル

3 - { [1 - (ピフェニル - 4 - イルメチル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 5 - ヨード - 1

H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ} シクロブタンカルボン酸エチル (0 . 3 5 0 g、0 . 5 9 5 m m o l)、ピフェニルボロン酸 (0 . 1 3 0 g、0 . 6 5 4 m m o l) および Pd (P P h ₃)₄ (0 . 0 2 7 g、0 . 0 2 4 m m o l) の DMF (6 m L) 中溶液を、1 M K₂CO₃ 溶液 (1 . 2 0 m L) で処理した。得られた黄色溶液を 1 2 0 で 4 5 分間加熱し、EtOAc および H₂O で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (0 % から 1 5 %、次に 1 5 % から 2 0 %、次に 2 0 % EtOAc ヘキサン) による得られた残留物の精製によって、所望の生成物を白色固体として得た。LCMS : C₃₉H₃₂F₂N₂O₃ の計算値 : 6 1 4 . 6 8、実測値 m / e : 6 1 5 . 1 (M + H)⁺ (R_t 2 . 7 9 / 4 分)。

10

【 0 2 9 1 】

段階 C : 3 - { [5 - (ピフェニル - 4 - イル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ} シクロブタンカルボン酸エチル

3 - { [5 - (ピフェニル - 4 - イル) - 1 - (ピフェニル - 4 - イルメチル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ} シクロブタンカルボン酸エチル (0 . 1 6 0 g、0 . 2 6 0 m m o l) および Pd (OH)₂ (0 . 0 4 8 g、0 . 0 6 8 m m o l) の EtOAc (2 . 5 m L) および EtOH (1 . 2 5 m L) 中溶液に、1 , 4 - シクロヘキサジエン (0 . 6 3 0 m L、6 . 7 0 m m o l) を加えた。得られた黒色懸濁液を 1 3 0 で 2 時間マイクロ波処理した。次に、反応液をセライト (商標名) 層で濾過し、1 0 0 % EtOAc で洗浄し、濾液を減圧下に濃縮した。逆相 Gilson (商標名) HPLC (5 0 % から 1 0 0 % MeCN / H₂O) による得られた残留物の精製によって、標題化合物を白色固体として得た。LCMS : C₂₆H₂₂F₂N₂O₃ の計算値 : 4 4 8 . 4 6、実測値 m / e : 4 4 9 . 0 (M + H)⁺ (R_t 2 . 2 7 / 4 分)。

20

【 0 2 9 2 】

段階 D : 3 - { [5 - (ピフェニル - 4 - イル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ} シクロ - ブタンカルボン酸

3 - { [5 - (ピフェニル - 4 - イル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ} シクロブタンカルボン酸エチル (0 . 0 4 6 g、0 . 1 0 2 m m o l) を THF 1 m L に溶かし、KOTMS (0 . 0 3 9 g、0 . 3 0 8 m m o l) で処理した。反応混合物を環境温度で終夜攪拌し、EtOAc で希釈し、2 N HCl で洗浄した。水層を EtOAc でさらに抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た。LCMS : C₂₄H₁₈F₂N₂O₃ の計算値 : 4 2 0 . 4 1、実測値 m / e : 4 2 0 . 9 (M + H)⁺ (R_t 2 . 0 7 / 4 分)。¹H NMR (5 0 0 M H z、d₆ - DMSO) : 7 . 7 7 (d、2 H)、7 . 7 3、(d、2 H) 5 7 . 5 5 - 7 . 4 7 (m、4 H)、7 . 3 9 (m、1 H)、7 . 1 5 (b r、1 H)、5 . 2 3 (m、1 H)、2 . 8 2 - 2 . 7 0 (m、2 H)、2 . 3 2 - 2 . 2 5 (m、2 H)、1 . 9 8 (m、1 H)。

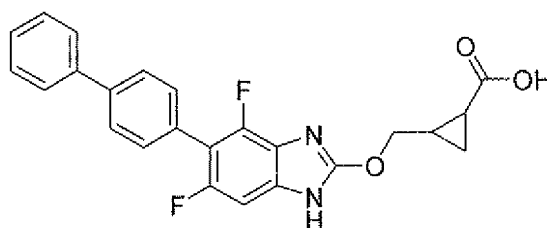
30

実施例 1 9

【 0 2 9 3 】

40

【 化 4 1 】



2 - ({ [5 - (ピフェニル - 4 - イル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ} メチル) シクロプロパン - カルボン酸

50

段階 A : 2 - ({ [1 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 5 - ヨード - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } メチル) シクロプロパンカルボン酸エチル

1 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 5 - ヨード - 2 - (メチルスルホニル) - 1 H - ベンズイミダゾール (中間体 5、0 . 5 0 0 g、0 . 9 5 4 mmol) および 2 - ヒドロキシメチル - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル (中間体 10、0 . 5 5 0 g、3 . 8 1 mmol) の DMF (3 . 2 mL) 中溶液に、DBU (0 . 5 7 5 mL、3 . 8 1 mmol) を注射器によって滴下した。反応を 80 で 2 時間加熱し、EtOAc および H₂O で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。得られた粗残留物をシリカゲルで精製して (2 % から 1 5 %、次に 1 5 % から 2 0 % EtOAc / ヘキサンで溶離 : 勾配溶離)、所望の生成物を得た。LCMS : C₂₇H₂₃F₂IN₂O₃ の計算値 : 5 8 8 . 3 8、実測値 m / e : 5 8 8 . 9 (M + H)⁺ (R_t 2 . 5 1 / 4 分)。

【 0 2 9 4 】

段階 B : 2 - ({ [5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 1 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } メチル) シクロプロパンカルボン酸エチル

2 - ({ [1 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 5 - ヨード - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } メチル) シクロプロパンカルボン酸エチル (0 . 0 4 4 0 g、0 . 7 4 8 mmol)、ビフェニルボロン酸 (0 . 1 6 3 g、0 . 8 2 3 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (0 . 0 3 5 g、0 . 0 3 0 mmol) の DMF (7 . 5 mL) 中溶液を 1 M K₂CO₃ 溶液 (1 . 5 0 mL) で処理した。得られた黄色溶液を 1 2 0 で 4 5 分間加熱し、EtOAc および H₂O で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (0 %、次に 0 % から 2 0 %、次に 2 0 % から 3 0 % EtOAc / ヘキサン) による得られた残留物の精製によって、標題化合物を白色固体として得た。LCMS : C₃₉H₃₂F₂N₂O₃ の計算値 : 6 1 4 . 6 8、実測値 m / e 6 1 5 . 1 (M + H)⁺ (R_t 2 . 7 8 / 4 分)。

【 0 2 9 5 】

段階 C : 2 - ({ [5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } メチル) シクロプロパンカルボン酸エチル

2 - ({ [5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 1 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } メチル) シクロプロパンカルボン酸エチル (0 . 2 7 0 g、0 . 4 3 9 mmol) および Pd (OH)₂ (0 . 0 8 0 g、0 . 1 1 4 mmol) の EtOAc (3 . 6 mL) および EtOH (1 . 8 mL) 中溶液に、1 , 4 - シクロヘキサジエン (1 . 0 6 mL、1 1 . 3 mmol) を加えた。得られた黒色懸濁液をマイクロ波処理し 1 3 0 で 2 時間、セライト (商標名) 層で濾過し、1 0 0 % EtOAc で洗浄した。得られた濾液を濃縮した。逆相 Gilson (商標名) HPLC (5 0 % から 1 0 0 % AcCN / H₂O) による得られた粗生成物の精製によって、所望の生成物を得た。LCMS : C₂₆H₂₂F₂N₂O₃ の計算値 : 4 4 8 . 4 6、実測値 m / e : 4 4 8 . 9 (M + H)⁺ (R_t 2 . 3 7 / 4 分)。

【 0 2 9 6 】

段階 D : 2 - ({ [5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } メチル) シクロプロパンカルボン酸

2 - ({ [5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } メチル) シクロプロパンカルボン酸エチル (0 . 0 4 6 g、0 . 1 0 2 mmol) を THF 1 mL に溶かし、KOTMS (0 . 0 3 7 g、0 . 2 8 8 mmol) で処理した。反応混合物を環境温度で終夜攪拌し、次に EtOAc で希釈し、2 N HCl で洗浄した。酸性水層を分離し、EtOAc でさらに抽出した。合わせた

10

20

30

40

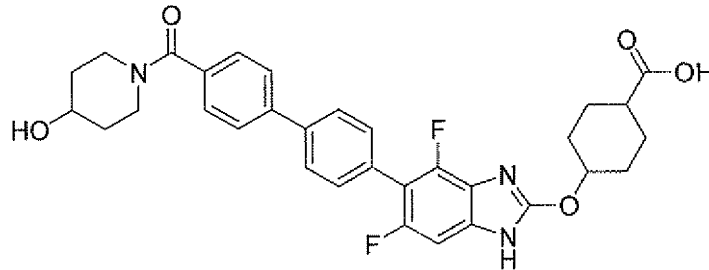
50

有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して標題化合物を得た。LCMS： $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ の計算値：420.41、実測値 m/e ：420.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (R_t 2.21/4分)。¹H NMR (500 MHz, CD_3OD)：7.73 - 7.64 (m, 4H)、7.51 (d, 2H)、7.48 - 7.41 (m, 2H)、7.35 (m, 1H)、7.03 (d, 1H)、4.55 (dd, 1H)、4.29 (dd, 1H)、1.95 (m, 1H)、1.75 (m, 1H)、1.28 (m, 1H)、1.08 (m, 1H)。

実施例 20

【0297】

【化42】



4 - [(4 , 6 - ジフルオロ - 5 - (4 - [(4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) カルボニル] ビフェニル - 4 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) オキシ] シクロヘキサンカルボン酸

段階 A：4 - { [1 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 5 - (4 - プロモフェニル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロヘキサンカルボン酸エチル

3 - ヒドロキシ - シクロブタン - カルボン酸エチルエステルに代えて 4 - ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸エチルを用いることで (段階 A で)、実施例 5 段階 A および B で記載の手順に従って 1 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 5 - ヨード - 2 - (メチルスルホニル) - 1 H - ベンズイミダゾール (中間体 5) から標題化合物を製造した。フラッシュクロマトグラフィー (15% から 20% EtOAc / ヘキサン) による粗生成物の精製によって標題化合物を得た。

【0298】

段階 B：4 - { [1 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 5 - (4 - [(4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) カルボニル] ビフェニル - 4 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロヘキサンカルボン酸エチル

(4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) [4 - (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] メタノン (0.147 g、0.443 mmol)、4 - { [1 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 5 - (4 - プロモフェニル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロヘキサン - カルボン酸エチル (0.260 g、0.403 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (0.028 g、0.024 mmol) の黄色溶液に、1 M K₂CO₃ (1.20 mL、1.20 mmol) を注射器によって滴下した。混合物を 120 で 45 分間加熱し、EtOAc および H₂O で希釈した。水層を分離し、EtOAc でさらに抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (100% EtOAc) による得られた残留物の精製によって、所望の化合物をトランス / シス異性体の約 2 : 1 混合物として得た。そのシス / トランス異性体を逆相 Gilson (商標名) HPLC (60% から 100% MeCN / H₂O) によって分離して、先に溶出した異性体 A および後で溶出した異性体 B を白色固体として得た。

【0299】

段階 C：4 - [(4 , 6 - ジフルオロ - 5 - { 4 - [(4 - ヒドロキシピペリジン -

10

20

30

40

50

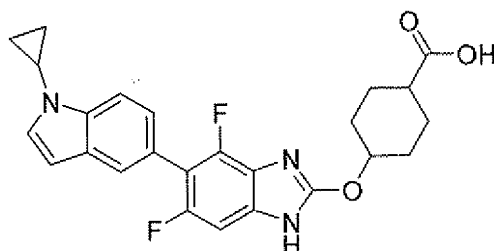
1 - イル) カルボニル] ビフェニル - 4 - イル} - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル
) オキシ} シクロヘキサンカルボン酸

4 - { [1 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 5 - { 4 - [(4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) カルボニル] ビフェニル - 4 - イル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロヘキサンカルボン酸エチル (異性体 B 、 0 . 0 5 7 g 、 0 . 0 7 4 m m o l) および P d (O H) ₂ (0 . 0 1 4 g 、 0 . 0 1 9 m m o l) の E t O A c (0 . 8 m L) および E t O H (0 . 4 m L) 中溶液に、1 , 4 - シクロヘキサジエン (0 . 1 8 0 m L 、 1 . 9 1 m m o l) を加えた。得られた黒色懸濁液を 1 3 0 で 2 時間マイクロ波処理し、次にセライト (商標名) 層で濾過し、E t O A c で洗浄した。得られた濾液を減圧下に濃縮して粗残留物を得た。粗残留物を T H F 2 m L に溶かし、K O T M S (0 . 0 2 8 g 、 0 . 2 2 2 m m o l) で処理した。反応混合物を環境温度で 1 8 時間攪拌し、濃縮した。得られた粗残留物を、逆相 G i l s o n (商標名) H P L C (3 5 % から 1 0 0 % M e C N / H ₂ O) によって精製して、標題化合物を白色固体として得た。L C M S : C ₃₂ H ₃₁ F ₂ N ₃ O ₅ の計算値 : 5 7 5 . 6 0 、実測値 m / e : 5 7 6 . 1 (M + H) ⁺ (R _t 1 . 9 9 / 4 分) 。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z 、 C D ₃ O D) : 7 . 8 0 (d 、 2 H) 、 7 . 7 6 (d 、 2 H) 、 7 . 5 5 (d 、 2 H) 、 7 . 5 2 (d 、 2 H) 、 7 . 0 5 (d 、 1 H) 、 4 . 9 8 - 4 . 9 0 (m 、 1 H) 、 4 . 2 7 - 4 . 1 6 (m 、 1 H) 、 3 . 9 5 - 3 . 8 6 (m 、 1 H) 、 3 . 7 9 - 3 . 6 7 (m 、 1 H) 、 3 . 4 2 - 3 . 3 3 (m 、 1 H) 、 2 . 4 3 - 2 . 3 4 (m 、 1 H) 、 2 . 3 4 - 2 . 2 6 (m 、 2 H) 、 2 . 1 6 - 2 . 0 6 (m 、 2 H) 、 2 . 0 3 - 1 . 9 0 (m 、 2 H) 、 1 . 9 0 - 1 . 7 8 (m 、 2 H) 、 1 . 7 5 - 1 . 4 2 (m 、 5 H) 。

実施例 2 1

【 0 3 0 0 】

【 化 4 3 】



4 - { [5 - (1 - シクロプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 4 , 6 - ジフル
オロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロヘキサンカルボン酸

段階 A : 4 - { [1 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 5 - (1 H - インドール - 5 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロ
ヘキサンカルボン酸エチル

5 - インドールボロン酸ピナコールエステル (0 . 2 3 2 g 、 0 . 9 5 4 m m o l) 、 4 - { [1 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 5 - ヨード - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロヘキサンカルボン酸エチル (0 . 4 9 0 g 、 0 . 7 9 5 m m o l) および P d (P P h ₃) ₄ (0 . 0 5 5 g 、 0 . 0 4 8 m m o l) の D M F (8 m L) 中の黄色溶液に、1 M K ₂ C O ₃ (2 . 4 m L 、 2 . 4 m m o l) を注射器によって滴下した。混合物を 1 2 0 で 4 0 分間加熱し、E t O A c および H ₂ O で希釈した。層を分離し、水層を E t O A c でさらに抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。3 0 % E t O A c / ヘキサンを用いる分取 T L C での得られた残留物の精製によって、所望の化合物を得た。L C M S : C ₃₇ H ₃₃ F ₂ N ₃ O ₃ の計算値 : 6 0 5 . 6 7 、実測値 m / e 6 0 6 . 1 (M + H) ⁺ 、 6 2 9 . 0 (M + N a) (R _t 2 . 8 0 / 4 分) 。

【 0 3 0 1 】

段階 B : 4 - { [1 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 5 - (1 - シクロプロピル)

- 1 H - インドール - 5 - イル] - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル } オキシ } シクロヘキサンカルボン酸エチル

10 mL フラスコに、窒素雰囲気下に 4 - { [1 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 5 - (1 H - インドール - 5 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロヘキサンカルボン酸エチル (0 . 0 8 0 g 、 0 . 1 3 2 mmol) 、 DMAP (0 . 0 4 8 g 、 0 . 3 9 6 mmol) 、 シクロプロピルボロン酸 (0 . 0 2 3 g 、 0 . 2 6 4 mmol) および Cu (OAc)₂ (4 . 8 mg 、 0 . 0 2 6 mmol) を入れた。トルエン (1 . 3 mL) を加え、得られた懸濁液に、0 . 6 M NaHMDS / トルエン溶液 (0 . 2 2 0 mL 、 0 . 1 3 2 mmol) を注射器によって滴下した。乾燥空気を反応容器に吹き込み、反応液を 95 で終夜加熱した。暗色反応混合物を冷却して環境温度とし、1 N HCl 20 mL で処理した。水層を分離し、EtOAc で抽出した (25 mL で 2 回) 。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。分取 TLC (25 % EtOAc / ヘキサン) による得られた粗残留物の精製によって、標題化合物を淡黄色残留物として得た。LCMS : C₄₀H₃₇F₂N₃O₃ の計算値 : 645 . 74 、実測値 m / e : 646 . 2 (M + H)⁺ (R_t 3 . 03 / 4 分) 。

10

【 0 3 0 2 】

段階 C : 4 - { [5 - (1 - シクロプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロヘキサンカルボン酸エチル

20

4 - { [1 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 5 - (1 - シクロプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロヘキサン - カルボン酸エチル (0 . 0 8 0 g 、 0 . 1 2 4 mmol) および Pd (OH)₂ (0 . 0 2 3 g 、 0 . 0 3 2 mmol) の EtOAc (1 . 6 5 mL) および EtOH (0 . 8 3 mL) 中溶液に、1 , 4 - シクロヘキサジエン (0 . 3 0 0 mL 、 3 . 1 9 mmol) を加えた。得られた黒色懸濁液を 130 で 2 時間マイクロ波処理し、セライト (商標名) 層で濾過し、100 % EtOAc で洗浄した。得られた濾液を減圧下に濃縮した。分取 TLC (40 % EtOAc / ヘキサン) による得られた粗残留物の精製によって標題化合物を得た。LCMS : C₂₇H₂₇F₂N₃O₃ の計算値 : 479 . 52 、実測値 m / e : 480 . 1 (M + H)⁺ (R_t 2 . 58 / 4 分) 。

30

【 0 3 0 3 】

段階 D : 4 - { [5 - (1 - シクロプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロヘキサンカルボン酸

4 - { [5 - (1 - シクロプロピル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロヘキサンカルボン酸エチル (0 . 0 4 6 g 、 0 . 9 6 mmol) を THF 1 mL に溶かし、KOTMS 37 mg (0 . 0 3 7 g 、 0 . 2 8 8 mmol) で処理した。反応混合物を環境温度で終夜撹拌した。混合物を EtOAc で希釈し、2 N HCl で洗浄した。水層を分離し、EtOAc でさらに抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た。LCMS : C₂₅H₂₃F₂N₃O₃ の計算値 : 451 . 46 、実測値 m / e : 451 . 92 (M + H)⁺ (R_t 2 . 42 / 4 分) 。¹H NMR (500 MHz 、 CD₃OD) : 7 . 6 2 (d 、 1 H) 、 7 . 5 6 (br s 、 1 H) 、 7 . 2 5 - 7 . 2 0 (m 、 2 H) 、 7 . 0 0 - 6 . 9 2 (br 、 1 H) 、 6 . 4 2 (d 、 1 H) 、 4 . 9 2 (m 、 1 H) 、 3 . 4 1 (m 、 1 H) 、 2 . 3 7 (m 、 1 H) 、 2 . 3 4 - 2 . 2 7 (m 、 2 H) 、 2 . 1 5 - 2 . 0 7 (m 、 2 H) 、 1 . 7 3 - 1 . 5 5 (m 、 4 H) 、 1 . 1 3 - 1 . 0 8 (m 、 2 H) 、 1 . 0 3 - 0 . 9 8 (m 、 2 H) 。

40

【 0 3 0 4 】

1 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 5 - ヨード - 2 - (メチルスルホニル) - 1 H - ベンズイミダゾール (中間体 5) を用い、中間体または商業的入

50

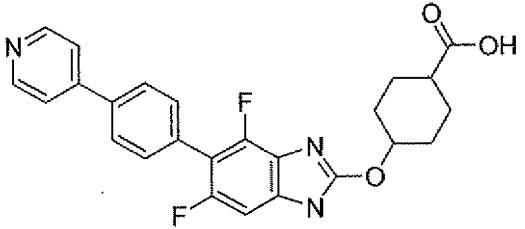
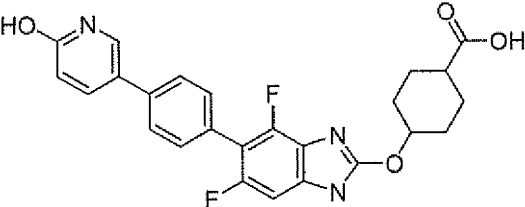
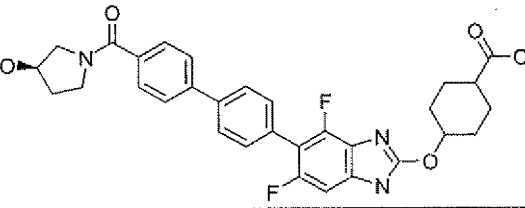
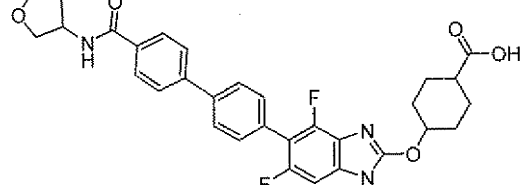
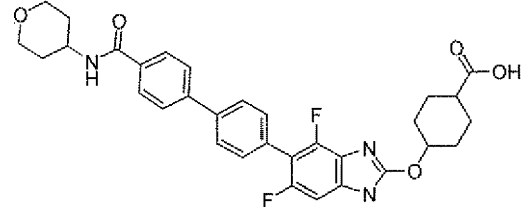
手先からの適切なボロン酸またはボロン酸エステルを代わりに用い、中間体または商業的入手先からの適切なシクロアルカノールを代わりに用いることで、表2中の実施例22から24を、実施例5段階A、BおよびCに記載の手順に従って製造した。実施例25から26は、中間体7から、実施例6段階Bに示した脱保護戦略を用いて、実施例5段階A、BおよびCに従って同様に製造した。

【0305】

表2：実施例5および6に記載の方法に従って製造した化合物

【0306】

【表3】

実施例 番号	構造	HPLC-質量 分析スペクトラム m/e
22		450.1
23		466.0
24		562.1
25		562.2
26		576.2

生物例 1

AMPK SAMSF (インビトロAMPK活性化アッセイ)

組換えヒトAMPK複合体1 (1 1 1を含む) をバキュロウイルス発現系から得た。組換えウイルスは、スポドプテラ・フルギベルダ (spodoptera frugiperda) 21において、製造業者の説明書に従い、バキュロゴールド・バキュロウイルスDNA (ファージゲノム) により、AMPK/pBacPak9クローンを同時形質導入することにより生成させた。各回のウイルス増幅は、10%血清含有グレイス培地中で5日間実施した。3回の増幅に付したウイルスをすべてのタンパク質生産手法に用い

10

20

30

40

50

た。AMPK複合体を発現するために、sf21細胞は、血清含有保存株からSF900II培地（インビトロゲン）に系列希釈することにより、無血清培地（SF900II）に適応させ、90rpm、27℃のシェーカーフラスコ中に維持した。組換えAMPK酵素複合体は、無血清条件下、sf21細胞に、サブユニットごとの1組換えウイルスを3種混合感染させることにより産生させた。細胞は、対数期、 1×10^6 細胞/ml、感染多重度約5で感染させた。細胞は、ウイルス感染72時間後に、10,000×gの15分間の遠心分離により収穫した。培養物2リットルからの昆虫細胞ペレットを溶解バッファー（50ml）（20mMトリス-HCl、50mM-NaCl、50mM-NaF、30mM-NaPpi、0.25Mスクロース、10mM-ZnCl₂、2mM-DTT、0.4mg/mlジギトニン）に再懸濁し、ドライアイス/エタノール浴中で2サイクルの凍結-融解に付した。不溶物を10,000×gでの遠心分離により除去し、上清をポリエチレングリコール（PEG）の使用により分画した。2.5%ないし6%PEGで沈殿するタンパク質フラクションをブルー-セファロースステップ（Zhou et al, J. Clin. Invest. 108, 1167-1174, 2001）を用いるさらなる精製に使用した。

10

【0307】

イン・ビトロAMPK活性化アッセイを、384ウェルプレートにおいて容量30μLで行う。DMSOまたは化合物が入ったウェルに2倍酵素/アッセイ緩衝液15μL（20mM HEPES、pH7.3、5mM MgCl₂、3mM DTT、0.01%Brij35およびCamKキナーゼ、AMPKを活性化するため）を加えることで、マイクロタイプレートで酵素反応を構築した。アッセイ緩衝液中の200μM ATPおよび3.0μM蛍光標識SAMs（5-FAM-HMRSAMSGHLVKRR-COOH）を含む2倍基質混合物15μLを加えることで反応を開始した。25℃で45分間インキュベートした後、停止緩衝液（100mM HEPES、pH7.3、40mM EDTA、0.015%Brij35）70μLを加えることで反応を停止した。リン酸化5-FAMSAMs生成物を、Caliper EZ Reader LabChipマイクロ流体工学読取装置を用いて評価する。基質および生成物のピーク高さを計算し、生成物/（生成物+基質）ピーク比を報告することで、生成物変換率を求める。10点力価測定データを%最大AMP活性化として表した。4パラメータ適合を用いて結果をプロットし、最大活性化の50%を反映する変曲点をEC₅₀として報告した。選択された化合物についての%最大AMP活性化を下記の表に示してある。

20

30

【0308】

実施例1から26の化合物を含む本発明の化合物を、組換えヒトAMPK複合体1（111を含む）を用いるイン・ビトロAMPK活性化アッセイで調べ、50%より大きいヒトAMPK複合体1（111を含む）の最大AMP活性化および10マイクロモルより小さいEC₅₀値を有することが認められた。本発明の好ましい化合物は、組換えヒトAMPK複合体1を用いるイン・ビトロAMPK活性化アッセイで0.1マイクロモルより小さいEC₅₀値を有することが認められた。

【0309】

選択された化合物についての最大AMP活性化

40

【0310】

【表 4】

実施例番号	ヒトAMPK 複合体1の %最大AMP活性化	EC ₅₀ (nM)
15	653	10
16	617	6
17	593	13
18	538	14
19	631	17
20	642	10
21	504	4

10

生物例 2db / + マウスでのAMPK活性化因子によるアセチルCoAカルボキシラーゼのリン酸化

AMPK活性化因子が肝臓および骨格筋でのアセチルCoAカルボキシラーゼ(ACC)のリン酸化を増加させる可能性を評価するため、db / + マウスにAMPK活性化因子を投与し、それから2時間後または7時間後に評価を行い、その評価においてはリン酸化ACC(p-ACC) / 総ACCレベルを媒体投与マウスおよび化合物投与マウスの組織で比較した。すなわち、ノーズコーンを介して効果をもたらすように投与される1%から4%イソフルランを用いるガス麻酔を用いてマウスに麻酔を施した。麻酔を施したら、肝臓および骨格筋(腓腹筋)のサンプルを摘出し、液体窒素で一気に凍結させ、均質化する。ホモジネートについてタンパク質濃度を分析し、等量のタンパク質についてMes o Scale Discoveryの多アレイアッセイキットを用いて総およびリン酸化ACC(p-ACC)レベルのアッセイを行う。MSDアッセイプレートは、ストレプトアビジンをコーティングされた電極表面を含む。タンパク質サンプルはストレプトアビジンに結合する。一次ACCまたはp-ACC特異抗体はタンパク質に結合し、MSD S U L F O - T A Gで標識された二次抗体はその一次抗体に結合する。MSDプレートの電極表面は電気刺激に応答し、ACCおよびp-ACCに結合したS U L F O - T A G標識に、存在するp-ACCまたは総ACCの量に比例した光シグナルを放出させる。p-ACC / 総ACCレベルの比を各サンプルについて求め、AMPK活性化因子で処理したマウスについてのp-ACC / 総ACCレベルの比は、媒体対照で処理したものの比と比較して有意に高い(有意な上昇は、 $p < 0.05$ である場合の差と説明される)。

20

30

【0311】

生物例 3db / + マウスにおけるAMP活性化因子による脂肪酸合成(FAS)の阻害

肝臓における脂肪酸合成(FAS)に対するAMPK活性化因子の作用を判定するために、肝臓トリグリセリドに取り込まれる³H量に対する予め経口投与した化合物の作用を文献(Sakurai T, Miyazawa S, Shindo Y, and T. Hashimoto (Biochim Biophys Acta. 1974 Sep 19; 360(3): 275-88)記載に従って測定する。簡単に説明すると、マウス(db / +、ジャクソン・ラボラトリー、メイン)には、-8時間時点でAMPK活性化因子を経口投与する。次に、-1時間時点で、マウスに、体重100g当たり0.5mlの0.2mCi³H水含有0.15M-NaClを注射する。0時点で頸部脱臼によりマウスを犠牲とし、FAS分析用に肝臓を採取する。FAS用肝臓を分析するために、4M-KOH / 50%エタノール溶液中で、肝臓サンプルを90℃で5時間加熱する。次に、肝臓のアルカリ性加

40

50

水分解物をヘキサンで抽出し、 $10\text{M} - \text{H}_2\text{SO}_4$ により $\text{pH} < 2$ の酸性とする。次いで、肝臓の脂肪酸をさらにヘキサンで酸性化加水分解物から抽出し、暖気流により乾燥し、次いで、シンチレーション液に再懸濁し、ベータカウンターで計測する。肝臓1グラム当たり合成された脂肪酸量は、肝臓トリグリセリドに取り込まれた ^3H 量に基づき計算する。AMPK活性化因子で処理したマウスにおいて合成される ^3H 放射標識脂肪酸の量は、対照マウスで合成された ^3H 放射標識脂肪酸の量よりも有意に低い。

【0312】

生物例 4

マウスでのAMPK活性化因子によるイン・ビボ治療研究（グルコース負荷試験）

DIOマウスは、有効用量のAMPK-活性化タンパク質キナーゼ活性化因子で同時に処理する。

10

【0313】

材料および方法

雄C57BL/6NTマウス（タコニック、薬物投与開始時16から18週令）を使用する。マウスには、水と高脂肪食D12492（リサーチ・ダイエット・インク）をアドリビタムに与える。マウスは、1週間の隔離順化期間、温度 23 ± 2 、相対湿度 $55 \pm 15\%$ 、12時間の明暗サイクル（7:00から19:00）に維持した動物室で飼育する。次いで、動物に、経口胃管栄養法により、午前9時と午後5時の1日2回、媒体（ $5\text{ml} / \text{kg}$ の 0.5% メチルセルロース/蒸留水）を投与する。9日後に、安定な体重を観察する。翌日（-1日）、マウスを4時間絶食させ、グルコースおよびインスリンレベルを測定するために、尾部採血する。動物は、血漿グルコース、インスリンレベルおよび体重に基づいてグループ分けする（ $n = 8$ ）。化合物投与を開始する前、0日に、体重とホッパー中の食物を記録する。グループの1群には媒体を経口投与し、一方、第2群には本発明のAMPK-活性化タンパク質キナーゼ活性化因子を $30\text{mg} / \text{kg}$ （ $5\text{ml} / \text{kg}$ ）の用量で1日2回、12日間、胃管栄養法により投与する。体重と食餌摂取量を一日おきに測定する。5日目に動物を4時間絶食し、朝の投与後の血漿グルコースおよびインスリンレベルを測定する。12日目に、体重と食餌摂取量を測定し、動物は最終の朝の投与を受ける。マウスを再び4時間絶食させ、既定時点（ $t = 0$ 分）で採血し、次いで、デキストロース（ $2\text{g} / \text{kg}$ ）を経口負荷する。デキストロース負荷20分後および90分後に採血した尾部血液から、血漿グルコースおよびインスリンレベルを測定する。 $t = 0$ ないし $t = 90$ 分からの血漿グルコースとインスリン変動プロフィールを用いて、各処置についての曲線下面積（AUC）を積算する。各処置についてのパーセント阻害値を、D7012摂食のC57BL/6NTマウスに正規化したAUCデータから得る。本発明の好適な化合物は、 0.1 ないし $100\text{mg} / \text{kg}$ の経口投与後、経口グルコース負荷試験の12日目のグルコースおよび/またはインスリンAUCを有意に低下させる。

20

30

【0314】

生物例 5

食餌誘発肥満（DIO）マウスでの急性摂食の研究；一般手法

これらの研究では成体DIOマウスを使用する。飼育室条件（制御された湿度、温度および24時間中12時間の照明）に少なくとも2日間順化した後、食餌（D12492；リサーチ・ダイエット・インク）を齧歯類動物物用ケージから除く。本発明のAMPK活性化因子または媒体を、経口、腹腔内、皮下または静脈投与し、既知量の食餌をケージに戻す。化合物投与と食餌提供の最適な間隔は、化合物の脳内濃度が何時最高となるかに基づく化合物の半減期に基づく。残りの食物は数度の間隔で測定する。摂食は各時間間隔内の体重1グラム当たり摂食された食物のグラム数として計算し、AMPK活性化因子の食欲抑制作用を媒体の作用と比較する。AMPK活性化因子で処理したマウスの摂食は、対照マウスの摂食よりも有意に少ない。

40

【0315】

生物例 6

食餌誘発肥満（DIO）マウスでの慢性的減量の研究；一般手法

50

これらの研究では成体 D I O マウスを使用する。離乳時または離乳後間もなく、ラットまたはマウスを、対照の食餌よりも高い比率の脂肪とスクロースを含有する食餌に限定的に接触させることにより肥満とする。肥満誘発に使用した食餌は、リサーチ・ダイエット D 1 2 4 5 1 食 (4 5 % 脂肪) である。齧歯類は、対照の食餌ラットよりも有意に重くなり、且つより高い割合の体脂肪を獲得するまで、多くの場合 9 週まで食餌を摂取する。齧歯類動物は、本発明の A M P K 活性化因子または媒体の注射 (1 日 1 回ないし 4 回) または連続注入を、経口的、腹腔内、皮下または静脈内に受ける。摂食と体重を毎日またはより頻繁に測定する。摂食は各時間間隔内での体重 1 グラム当たり摂食された食物のグラム数として計算し、本発明の A M P K 活性化因子の食欲抑制作用と減量作用を、媒体での作用と比較する。A M P K 活性化因子で処理したマウスの減量は、対照マウスの減量よりも有意に大きい。

10

【 0 3 1 6 】

本発明につき、その一部特定の実施形態に関して記述し、説明してきたが、様々な変更、修飾および置換が、本発明の精神と範囲を逸脱することなく本明細書においてなされ得ることを当業者は正しく理解するであろう。例えば、本明細書に記載した特定の投与量以外の有効な投与量は、上記の本発明化合物の適応症のいずれかについて、治療すべき哺乳動物の応答性の変化の結果として、適用可能となり得る。同様に、観察される特定の薬理学的応答は、選択した特定の活性化化合物または医薬担体が存在するか、ならびに製剤のタイプおよび利用する投与形態に応じて、そしてそれによって変わり得るし、結果におけるそのような予想される変動または相違は、本発明の目的と実施に応じて慎重に考慮される。従って、本発明は、以下に続く特許請求の範囲によって限定され、また、かかる特許請求の範囲は、妥当である限り、広く解釈すべきものである。

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 11/25585
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 43/50, 43/52; A61K 31/415 (2011.01) USPC - 514/391-394 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) USPC: 514/391-394 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/385-387, 396-398, 400 (see search terms below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Electronic Database Searched: PUBWEST (PUBWEST, EPAB, JPAB, USPT), GOOGLE. Search Terms Used Benzimidazole, cyclohexyl, cyclobutyl hyperglycemia, Metabolic Syndrome, obesity, hypercholesterolemia, hypertension biphenyl, bi phenyl, bis phenyl, biphenyl		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/080564 A1 (Bauer et al.) 02 October 2003 (03.10.2003) entire document especially g 29, compound of formula; pg 36, compound of formulae KK and LL	1-28
Y	US 2007/0232620 A1 (Dorsch et al.) 04 October 2007 (04.10.2007) especially para [0249]; pg 33, table compound No. 82	1-28
Y	US 7,393,847 B2 (Eckhardt et al.) 01 July 2008 (01.07.2008) especially col 14, ln 5-30; col 13, ln 1-10	22-28
A	US 2008/0021069 A1 (Ito et al.) 24 January 2008 (24.01.2008) entire document	1-28
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 08 April 2011 (06.04.2011)		Date of mailing of the international search report 10 MAY 2011
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 401/10 (2006.01)	C 0 7 D 401/10	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
C 0 7 D 403/10 (2006.01)	C 0 7 D 403/10	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 K 31/366 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 K 31/397 (2006.01)	A 6 1 K 31/366	
A 6 1 K 31/4402 (2006.01)	A 6 1 K 31/397	
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/4402	
	A 6 1 K 31/4985	

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

(74) 代理人 100129713

弁理士 重森 一輝

(74) 代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(74) 代理人 230105223

弁護士 城山 康文

(72) 発明者 チヤン, チンロン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72) 発明者 カシツク, アンドリユー・ジェイ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72) 発明者 ケケツク, アーメット

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72) 発明者 セブハット, イヤツス・ケイ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB01 BB06 BB09 CC26 CC73 CC78 DD03 DD06 DD10

DD12 DD26 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BA17 BC02 BC17 BC70 BC73 CB05 GA02

GA07 GA08 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA42 ZA70 ZC02 ZC33

ZC35 ZC75