

(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.

C07D 235/26 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)

F 1

C07D 235/26
A61K 31/4184
C07D 405/12
A61K 31/5377
C07D 403/04

テーマコード(参考)

4 C063
4 C086

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)
(86) (22) 出願日 平成23年2月21日 (2011.2.21)
(85) 翻訳文提出日 平成24年10月17日 (2012.10.17)
(86) 國際出願番号 PCT/US2011/025585
(87) 國際公開番号 WO2011/106273
(87) 國際公開日 平成23年9月1日 (2011.9.1)
(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)

(71) 出願人 390023526
メルク・シャープ・エンド・ドーム・コーポレイション
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O
7065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
(74) 代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和
(74) 代理人 100114188
弁理士 小野 誠
(74) 代理人 100119253
弁理士 金山 賢教
(74) 代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明

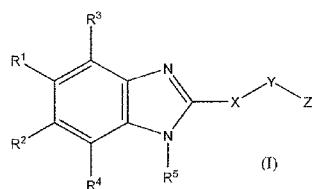
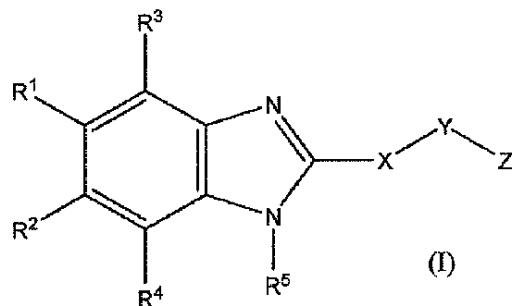
最終頁に続く

(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】

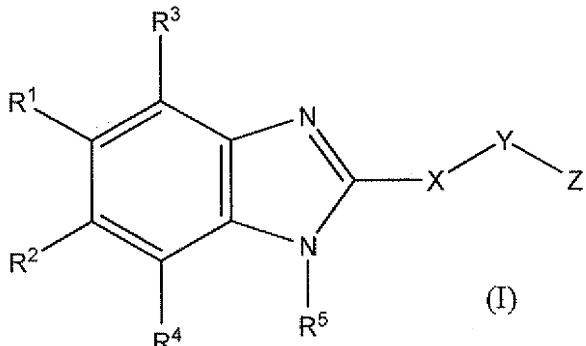


【特許請求の範囲】

【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 - C H₂ - 、
 (3) - S - 、
 (4) - S - C H₂ - 、
 (5) - N R^d - 、
 (6) - N R^d - C H₂ - 、
 (7) - C H₂ - および
 (8) - C H₂ - C H₂ -

から選択され、

20

この場合に、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、- $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 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) - (C H₂)_n C O₂ H、
 (2) - (C H₂)_n C O₂ Rⁱ、
 (3) - (C H₂)_n N H C O Rⁱ、
 (4) - (C H₂)_n S O₂ N H C (O) Rⁱ、
 (5) - (C H₂)_n N H S O₂ Rⁱ、
 (6) - (C H₂)_n C (O) N H S O₂ Rⁱ、
 (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 CH_2 は置換されていないか C_{1-6} 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 R^1 および R^2 は独立に、

- ### (1) 八口ゲン、

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のうちの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)_mOCAF₃、
 (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)_mOCC(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)_mC₂-₆シクロヘテロアルキル、
 (20) - (CH₂)_mC₂-₆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)₀-₃O H、- 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)₀-₃O H、- 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)_rO H、
 (5) - (CH₂)_rN(R^e)₂、
 (6) - (CH₂)_rCN、
 (7) - C₁-₆アルキル、
 (8) - CF₃、
 (9) - (CH₂)_rC₃-₇シクロアルキルおよび
 (10) - (CH₂)_rC₂-₆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；

50

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；

10

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；

20

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、- OCO₂C₁ - 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；

30

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

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、C₁ - 6 アルキル、- OC₁ - 6 アルキル、- NH₂、- NH(C₁ - 6 アルキル) および - N(C₁ - 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；

40

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、-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) ヘテロアリール

から選択され；

各フェニル、ビフェニルおよびヘテロアリー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) シクロヘキシリ

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リ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) シクロヘキシリおよび
 (2) シクロブチル

からなる群から選択され；

各シクロヘキシリ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】

R^5 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)_nNHCORⁱ、
- (3) - (CH₂)_nNHSO₂Rⁱ、
- (4) - (CH₂)_nC(O)NH₂SO₂Rⁱ、
- (5) ヘテロアリールおよび
- (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ー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-C₂-

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) シクロヘキシリル

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リ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) ヘテロアリール

から選択され；

各フェニル、ビフェニルおよびヘテロアリー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 - C H₂ -

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 - C O₂ H 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；

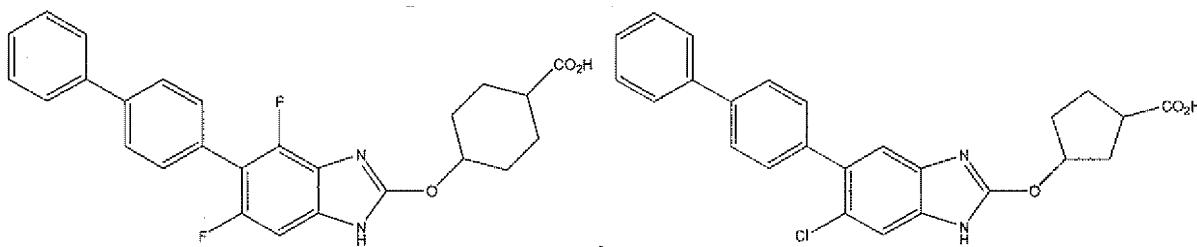
R³ が水素またはハロゲンであり；

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】

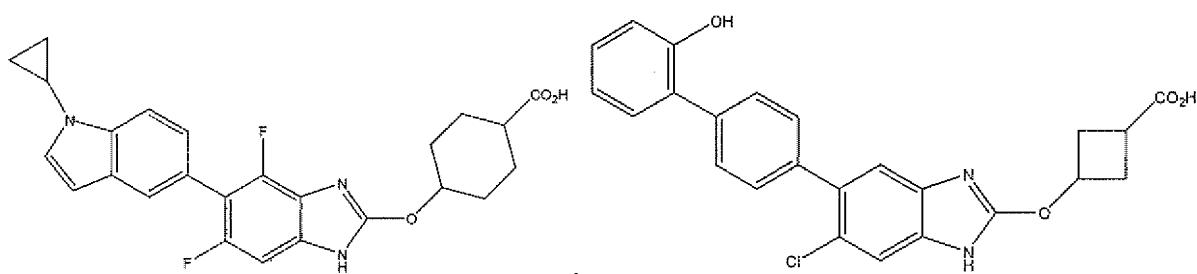


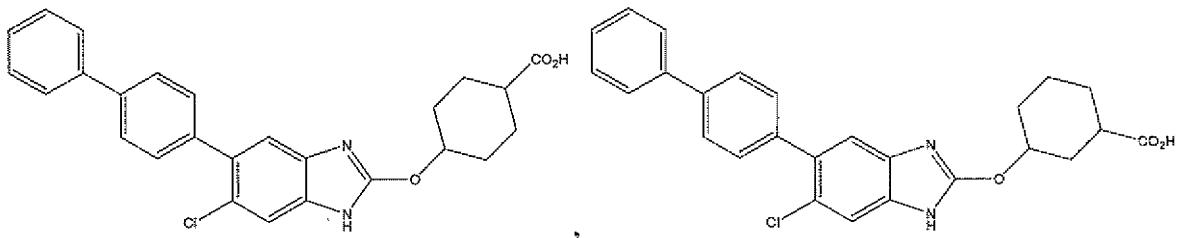
10

20

30

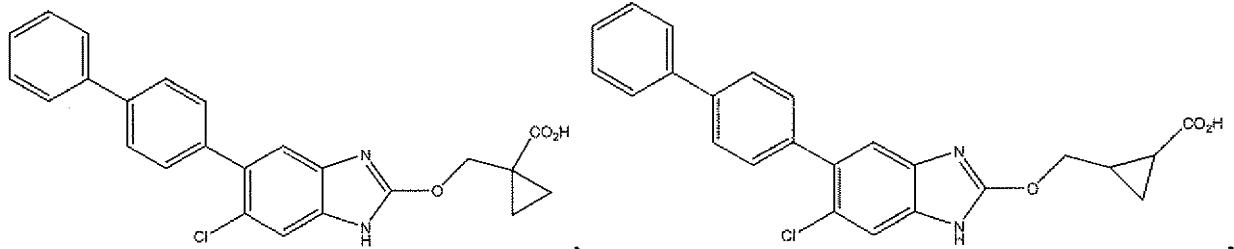
30





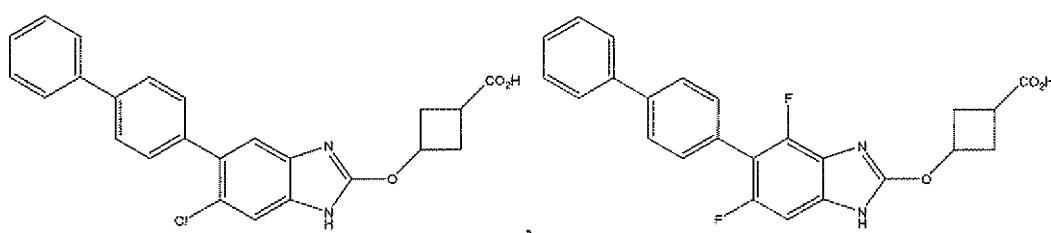
,

10



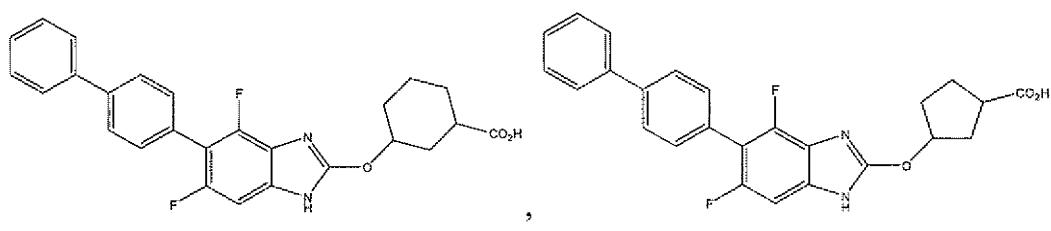
,

20



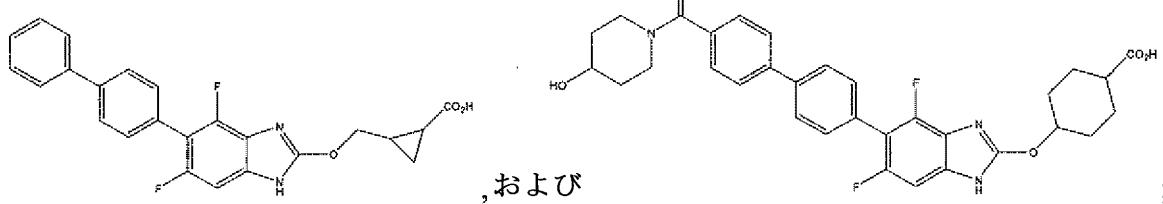
,

2



,

30



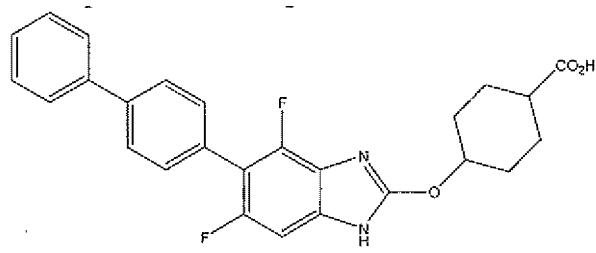
, および

;

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 1 7】

【化 3】



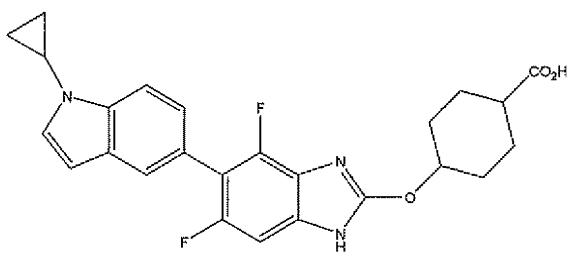
;

40

である請求項 1 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。

【請求項 1 8】

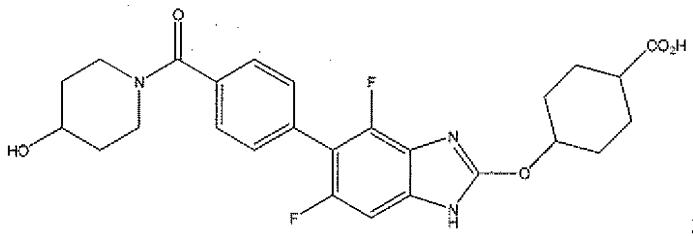
【化4】



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】

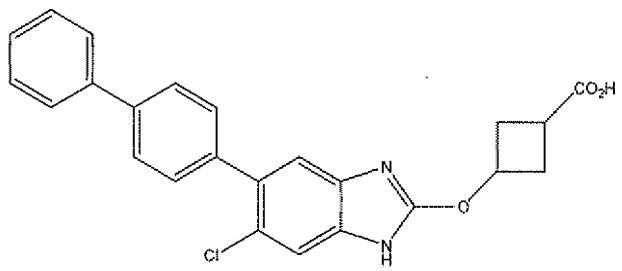
【化5】



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】

【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。

【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】

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

10

20

30

40

50

治療方法。

【請求項 28】

前記障害、状態または疾患が、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。Ⅱ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。Ⅱ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Ⅱ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）。

10

20

30

40

【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。Ⅱ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】

Ⅱ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、Ⅱ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

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。糖尿病の薬理学的治療は、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(ビグアニド類、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、エングアリゾン、バラグリタゾン、MCC-555、ネットグリタゾン、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、グリビ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、恶心／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、I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ィー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応答して、エネルギーバランスを維持する一助となる炭化水素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由で、トリアルギ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(Muonio, 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II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(○b/○b)マウスにおけるグルコース恒常性の改善；2)○b/○b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))。肥満ツッカーフa/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))。トランシ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

【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))。

30

【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、WO 93/07124; WO 95/29897; WO 98/39342; WO 98/39343; WO 00/14095; WO 00/03997; WO 01/53272; WO 01/53291; WO 02/092575; WO 02/40019; WO 03/018061; WO 05/002520; WO 05/018672; WO 06/094209; US 6,312,662; US 6,489,476; US 2005/0148643; DE 3316095; JP 6298731; EP 0126030; EP 0128862; EP 0129506 および EP 0120403 に開示されている。AMPK活性化因子が、WO 08/006432; WO 05/051298; WO 05/020892; US 2007/015665; US 2007/032529; US 2006/287356 および US 2005/038068 に開示されている。

20

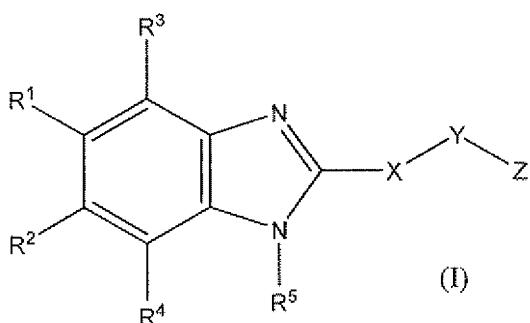
【課題を解決するための手段】

【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。

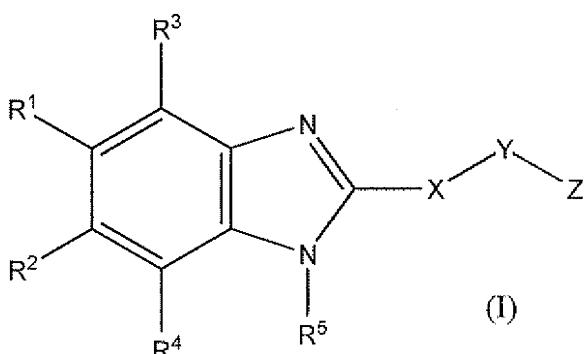
【発明を実施するための形態】

【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】



10

式中、

20

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、

30

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；

35

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

40

- (1) -(CH₂)_nCO₂H、
- (2) -(CH₂)_nCO₂Rⁱ、
- (3) -(CH₂)_nNHCORⁱ、
- (4) -(CH₂)_nSO₂NHCO(O)Rⁱ、
- (5) -(CH₂)_nNHSO₂Rⁱ、
- (6) -(CH₂)_nC(O)NH₂SO₂Rⁱ、
- (7) ヘテロアリールおよび
- (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

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 R^1 および R^2 は独立に、

- (1) ハロゲン、
- (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、 R^1 および R^2 のうちの一方および一方のみがハロゲンであり；

R^3 および R^4 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；

R^5 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)_m OH、
- (4) - (CH₂)_m N(R^j)₂、
- (5) - (CH₂)_m CN、
- (6) - C₁₋₆ アルキル、
- (7) - (CH₂)_m CF₃、
- (8) - (CH₂)_m OCF₃、
- (9) - (CH₂)_m SC₁₋₆ アルキル、
- (10) - (CH₂)_m S(O)₂C₁₋₆ アルキル、
- (11) - (CH₂)_m S(O)₂N(C₁₋₆ アルキル)₂、
- (12) - (CH₂)_m C(O)N(R^j)₂、
- (13) - (CH₂)_m N(R^j)C(O)R^f、

10

20

30

40

50

- (14) - (C₂H₂)_mC(O)R^f,
- (15) - (C₂H₂)_mCO₂R^f,
- (16) - (C₂H₂)_mOC(O)R^f,
- (17) - (C₂H₂)_mC₃-₇シクロアルキル,
- (18) - (C₂H₂)_mC₃-₇シクロアルケニル,
- (19) - (C₂H₂)_mC₂-₆シクロヘテロアルキル,
- (20) - (C₂H₂)_mC₂-₆シクロヘテロアルケニル,
- (21) - (C₂H₂)_mアリールおよび
- (22) - (C₂H₂)_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C₂H₂は置換されていないかオキソ、- (C₂H₂)₀-₃O₂H、-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、- (C₂H₂)₀-₃O₂H、-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；

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

から選択され；

20

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) -(C₂H₂)_rOH、
- (5) -(C₂H₂)_rN(R^e)₂、
- (6) -(C₂H₂)_rCN、
- (7) -C₁-₆アルキル、
- (8) -CF₃、
- (9) -(C₂H₂)_rC₃-₇シクロアルキルおよび
- (10) -(C₂H₂)_rC₂-₆シクロヘテロアルキル

40

から選択され；

この場合に各C₂H₂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、-O H、-C N、-C₁-₆アルキル、-O C₁-₆アルキル、ハロゲン、-C H₂F、-C H F₂および-C F₃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-O H、オキソ、ハロゲン、C₁-₆ アルキルおよび-O 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^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、-O H、-C N、-C₁-₆ アルキル、-O C₁-₆ アルキル、ハロゲン、-C H₂F、-C H F₂ および-C F₃ 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、-O H、-C N、-N H₂、-C₁-₆ アルキル、-O C₁-₆ アルキル、ハロゲン、-C H₂F、-C H F₂、-C F₃、-C O₂H、-C O₂C₁-₆ アルキル、-O C O C₁-₆ アルキルおよび-O C O₂C₁-₆ 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 - O H 、オキソ、ハロゲン、C₁ - 6 アルキル、- O C₁ - 6 アルキル、- N H₂ 、- N H (C₁ - 6 アルキル) および - N (C₁ - 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 - C H₂ - 、- S - 、- S - C H₂ - 、- N R^d - 、- N R^d - C H₂ - 、- C H₂ - および - C H₂ - C H₂ - から選択され、各 C H₂ 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、- C O₂ C₁ - 6 アルキルおよび - C O 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いる。本実施形態の 1 分類において、X は - O - および - O - C H₂ - から選択され、各 C H₂ 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、- C O₂ C₁ - 6 アルキルおよび - C O 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 - C H₂ - から選択され、各 C H₂ 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、- C O₂ C₁ - 6 アルキルおよび - C O C₁ - 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 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 - C H₂ - から選択され、各 C H₂ は置換されていないか 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いる。本実施形態の別の分類において、X は - O - および - O - C H₂ - 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 - C H₂ - であり、C H₂ 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、- C O₂ C₁ - 6 アルキルおよび - C O 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いる。本発明の別の実施形態において、X は - O - C H₂ - である。

【0023】

本発明の別の実施形態において、Y は - C₃ - 7 シクロアルキルおよび - C₃ - 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、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シクロヘキシル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- $(CH_2)_nCO_2H$ 、- $(CH_2)_nCO_2R^i$ 、- $(CH_2)_nNHCOR^i$ 、- $(CH_2)_nSO_2NHC(O)R^i$ 、- $(CH_2)_nNHSO_2R^i$ 、- $(CH_2)_nC(O)NHSO_2R^i$ 、ヘテロアリールおよび-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。本実施形態の1分類において、Zは- $(CH_2)_nCO_2H$ 、- $(CH_2)_nNHCOR^i$ 、- $(CH_2)_nNHSO_2R^i$ 、- $(CH_2)_nC(O)NHSO_2R^i$ 、ヘテロアリールおよび-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。

10

【0032】

本実施形態の別の分類において、Zは-CO₂H、-NHCO₂Rⁱ、-NHSO₂Rⁱ、-C(O)NHSO₂Rⁱ、ヘテロアリールおよび-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。

20

【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。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。

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。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、5-メチル-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-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 4 H - 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。

【 0 0 3 5 】

本発明の別の実施形態において、 Z は - (C H₂)_n C O₂ H 、 - ヘテロアリールおよび - C₂ - 1₀ シクロヘテロアルキルから選択され、 各 C H₂ は置換されていないか C₁ - 6 アルキル、 - O H および - N H₂ 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いる。本実施形態の 1 分類において、 Z は - (C H₂)_n C O₂ H 、 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。この分類の 1 下位分類において、 Z は - C O₂ H 、 2 H - テトラゾール、 5 , 5 - ジメチル - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 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 (4 H) - オン、 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 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 - 3 H - 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 (4 H) - 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。

【 0 0 3 6 】

本発明の別の実施形態において、 Z は - C O₂ H 、 - ヘテロアリールおよび - 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ー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 - C O₂ H 、 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。

【 0 0 3 7 】

本発明の別の実施形態において、 Z は - ヘテロアリールおよび - 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。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。この分類の 1 下位分類において、 Z は 2 H - テトラゾール、 5 , 5 - ジメチル - 1 , 5 - ジヒドロ - 4 H - 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 (4 H) - オン、 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 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 - 3 H - 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 (4 H) - 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。

【 0 0 3 8 】

本発明の別の実施形態において、 Z は - C O₂ H および - ヘテロアリールから選択され、 各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 もしくは 3 個の置換

10

20

30

40

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-CO₂H、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。本実施形態の別の分類において、Zは-CO₂H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-(CH₂)_nCO₂H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いる。本実施形態の1分類において、Zは-(CH₂)₁-₃CO₂Hから選択される。本実施形態の別の分類において、Zは-(CH₂)₁-₂CO₂Hから選択される。本実施形態の別の分類において、Zは-(CH₂)CO₂Hから選択される。本実施形態の別の分類において、Zは-CO₂Hである。
10

【0040】

本発明の別の実施形態において、各R¹およびR²は独立にハロゲン、-(CH₂)_pアリール、ビフェニルおよび-(CH₂)_pヘテロアリールから選択され、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のうちの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R¹およびR²は独立にハロゲン、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る。

【0042】

本実施形態の別の分類において、各R¹およびR²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R¹およびR²のうちの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R¹およびR²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R¹およびR²のうちの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R¹およびR²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R¹およびR²のうちの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R¹およびR²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R¹およびR²のうちの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R¹およびR²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R¹
40

10

20

30

40

50

および R² のうちの少なくとも一方および一方のみが F である。

【 0 0 4 4 】

本発明の別の実施形態において、R¹ は独立に - (C_H₂)_p アリール、ビフェニルおよび - (C_H₂)_p ヘテロアリールから選択され、各 C_H₂ は置換されていないかハロゲン、C_F₃、-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いる。

【 0 0 4 5 】

本発明の別の実施形態において、R¹ 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、R¹ 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。

【 0 0 4 6 】

本発明の別の実施形態において、R¹ 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、R¹ 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、R¹ 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、R¹ 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、R¹ 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。

【 0 0 4 7 】

本発明の別の実施形態において、R¹ 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、R¹ 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、R¹ 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、R¹ 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、R¹ 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。

【 0 0 4 8 】

本発明の別の実施形態において、R¹ 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

10

20

30

40

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^3 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^3 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、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-CN、-CF₃、-OC₁₋₆アルキル、-SO₂C₁₋₆アルキル、-SO₂NHC₁₋₆アルキルおよび-C(O)NHC₁₋₆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、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-CN、-CF₃および-OC₁₋₆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、-C₁₋₆アルキル、-CN、-CF₃および-OC₁₋₆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】

10

20

30

40

50

本発明の別の実施形態において、R⁴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、R⁴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、R⁴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、R⁴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R⁴はハロゲンである。この分類の1下位分類において、R⁴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、R⁴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、R⁴はFである。この分類の別の下位分類において、R⁴はClである。本実施形態の別の分類においてR⁴は水素であり、ただしR²が水素である場合、R³およびR⁴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、R⁴は水素である。

10

【0055】

本発明の別の実施形態において、R³は水素またはハロゲンであり、R⁴は水素である。

【0056】

本発明の別の実施形態において、R⁵は水素、-C₁-₆アルキル、-CH₂CO₂Hおよび-CH₂CO₂C₁-₆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R⁵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、各R⁵は-C₁-₆アルキルである。本実施形態の別の分類において、各R⁵は水素である。

20

【0057】

本発明の別の実施形態において、R³は水素またはハロゲンであり；R⁴は水素であり、各R⁵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、-(CH₂)_mOH、-(CH₂)_mN(R^j)₂、-(CH₂)_mCN、-C₁-₆アルキル、-(CH₂)_mCF₃、-(CH₂)_mOCAF₃、-(CH₂)_mSC₁-₆アルキル、-(CH₂)_mS(O)₂C₁-₆アルキル、-(CH₂)_mS(O)₂N(C₁-₆アルキル)₂、-(CH₂)_mC(O)N(R^j)₂、-(CH₂)_mN(R^j)C(O)R^f、-(CH₂)_mC(O)R^f、-(CH₂)_mCO₂R^f、-(CH₂)_mOOC(O)R^f、-(CH₂)_mC₃-₇シクロアルキル、-(CH₂)_mC₃-₇シクロアルケニル、-(CH₂)_mC₂-₆シクロヘテロアルキル、-(CH₂)_mC₂-₆シクロヘテロアルケニル、-(CH₂)_mアリールおよび-(CH₂)_m-ヘテロアリールからなる群から選択され、各CH₂は置換されていないかオキソ、-(CH₂)₀-₃OH、-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)₀-₃OH、-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いる。本実施形態の1分類において、各R^aは独立に水素、-(CH₂)_mOH、-(CH₂)_mCN、-C₁-₆アルキル、-(CH₂)_mC(O)N(R^j)₂、-(CH₂)_mN(R^j)C(O)R^f、-(CH₂)_mC(O)R^f、-(CH₂)_mC₃-₇シクロアルキルおよび-(CH₂)₂ヘテロアリールからなる群から選択され、各CH₂は置換されていないかオキソ、-(CH₂)₀-₃OH、-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)₀-₃OH、-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

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。

【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、-C₁-₆アルキル、-C(O)N(R^j)₂、-N(R^j)C(O)R^f-C(O)R^f-C₃-₇シクロアルキルおよび-ヘテロアリー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ールは置換されていないかオキソ、-(CH₂)₀-₃OH、-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。

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、-(CH₂)₂OH、-C₁-₆アルキル、-(CH₂)₂C(O)N(R^j)₂、-(CH₂)₂C(O)R^f、-(CH₂)₂C₃-₇シクロアルキルおよび-(CH₂)₂ヘテロアリールからなる群から選択され、各CH₂は置換されていないかオキソ、-(CH₂)₀-₃OH、-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)₀-₃OH、-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。

20

【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、-C₁-₆アルキル、-C(O)N(R)₂、-C(O)R^f、-C₃-₇シクロアルキルおよび-ヘテロアリー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ールは置換されていないかオキソ、-(CH₂)₀-₃OH、-CN、-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、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ー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。

30

【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、-CH₃、-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ールは置換されていないかオキソ、-(CH₂)₀-₃H、-CN、-

40

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。

【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。

【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。

【0067】

本発明の別の実施形態において、各C^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-CF₃

10

20

30

40

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。

【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。

【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。

【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。

【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。

10

20

30

40

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、-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。

【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、-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^f は独立に C_{1-6} アルキル、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、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、-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

【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、-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^f は独立にペリジン、モルホリンおよびピロリジンから選択され、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、-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

【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、-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-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、-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-CH₃ 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、-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-CH₃ から選択される。

30

【0079】

本発明の別の実施形態において、各 R^j は独立に水素、-C₁₋₆ アルキル、-C₃₋₆ シクロアルキルおよび-C₃₋₆ 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

40

50

、 C_{1-6} アルキル、-OC₁₋₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁₋₆アルキル)および-N(C₁₋₆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-C₃₋₆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、C₁₋₆アルキル、-OC₁₋₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁₋₆アルキル)および-N(C₁₋₆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、C₁₋₆アルキル、-OC₁₋₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁₋₆アルキル)および-N(C₁₋₆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-C₃₋₆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、C₁₋₆アルキル、-OC₁₋₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁₋₆アルキル)および-N(C₁₋₆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、C₁₋₆アルキル、-OC₁₋₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁₋₆アルキル)および-N(C₁₋₆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。

【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

10

20

30

40

50

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。

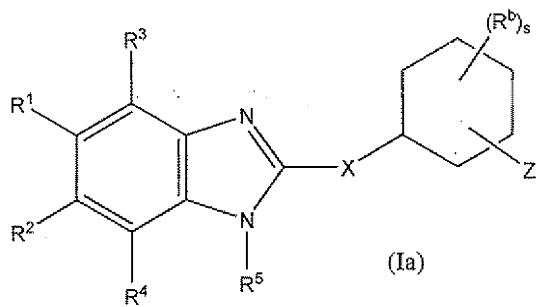
20

【0087】

本発明の別の実施形態において、本発明は、下記構造式 Ia 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】

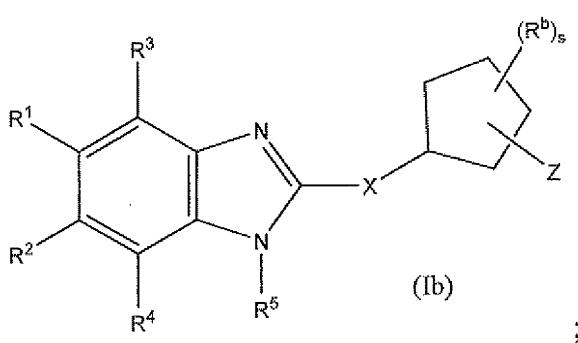


30

本発明の別の実施形態において、本発明は、下記構造式 Ib 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】

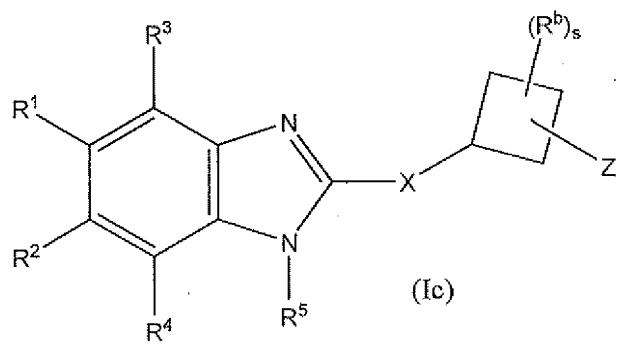


40

本発明の別の実施形態において、本発明は、下記構造式 Ic 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】

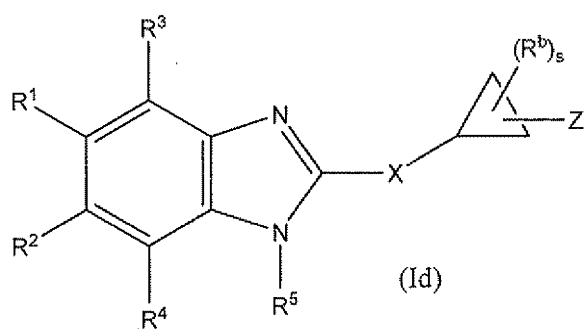
【化5】



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】

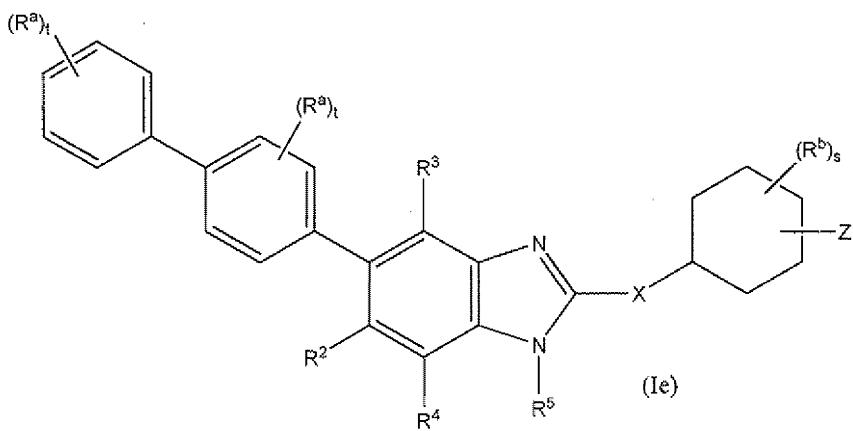
【化6】



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】

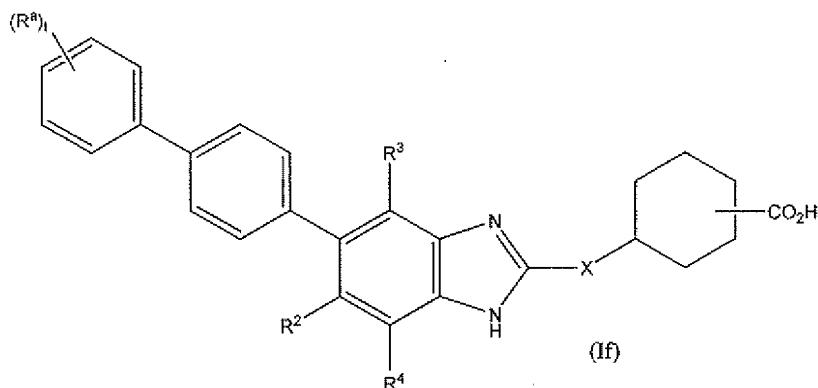


本発明の別の実施形態において、本発明は、下記構造式 I f の化合物またはその医薬的に許容される塩に関するものである。

【0093】

40

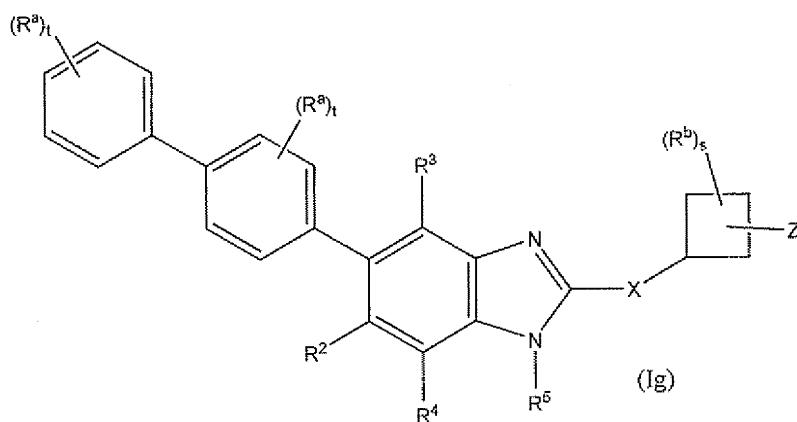
【化 8】



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。

【0094】

【化 9】

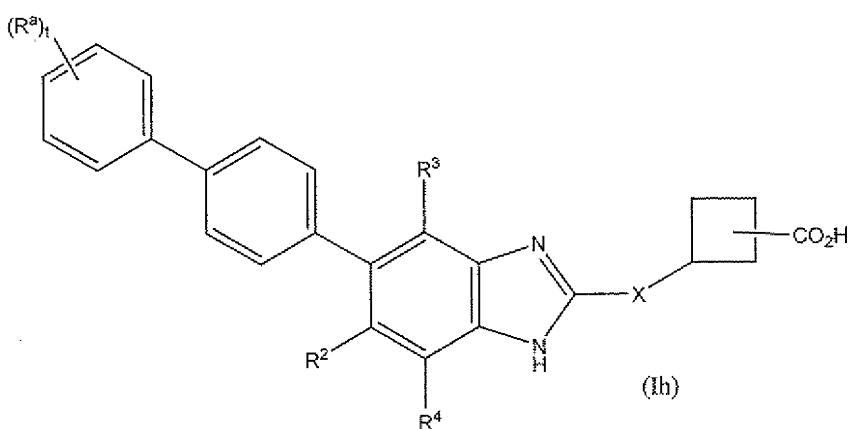


本発明の別の実施形態において、本発明は、下記構造式 I h の化合物またはその医薬的に許容される塩に関するものである。

30

【0095】

【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。

【0096】

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

50

(2) - O C H₂ :

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；

10

Zは - C O₂ H 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；

20

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。

【 0 0 9 7 】

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 - C H₂ -

30

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；

40

Zは - C O₂ H 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。

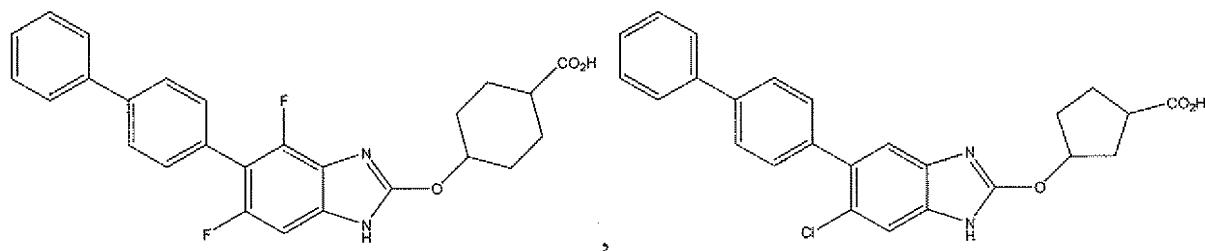
【 0 0 9 8 】

A M P 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。

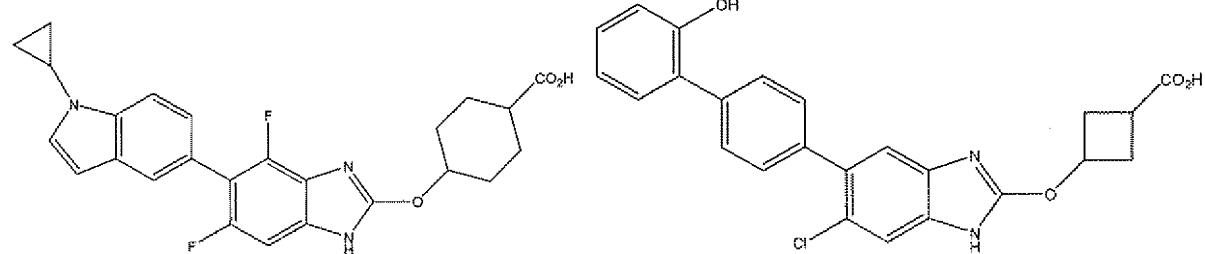
50

【 0 0 9 9 】

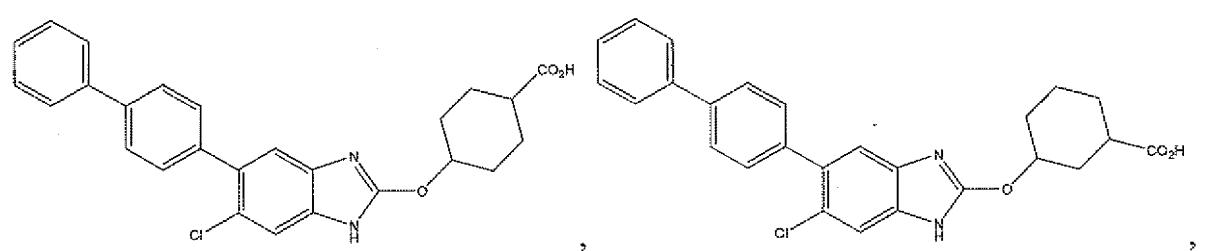
【化 11】



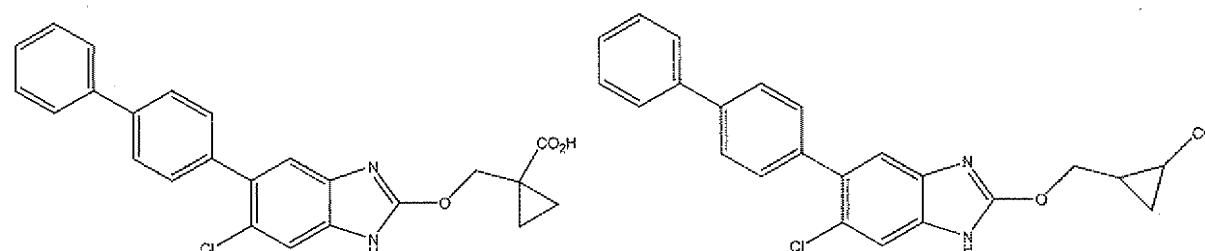
10



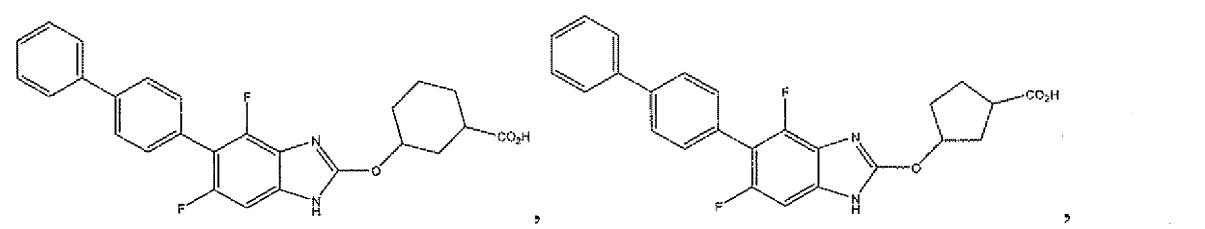
20

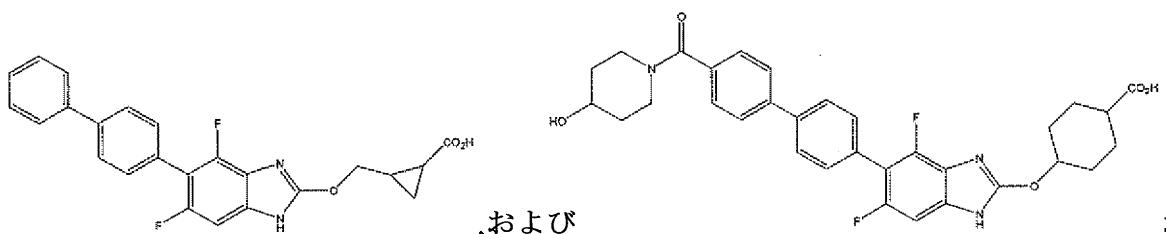


30



40





「アルキル」、ならびに接頭辞「*al k*」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、*s e c -* および *t e r t -* ブチル、ペンチル、ヘキシリル、ヘプチル、オクチル、ノニルなどを含む。

10

【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。

20

【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、プロバルギル、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。

20

【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、シクロヘキシリル、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リルから選択される。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リルから選択される。

30

【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。シクロアルキルの例は、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、ビシクロ[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、N-H、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、ペルヒドロアゼビニル、ジヒドロフラニル、ジオキサンニル、オキサンニル、モルホリニル、1,4-ジチアニル、ビペラジニル、ビペリジニル、1,3-ジオキソラニル、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、ジアゾビシクロ[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

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、ビフェニル、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、ビフェニル、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 - 2H - 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]ジオキシン、1H-ピロ口[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-2H-1,4-ベンゾオキサジン、2,3-ジヒドロ-1H-インドール、2,3-ジヒドロ-1H-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ニタ[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、ヘテロアリールはテトラゾールである。別の実施形態において、ヘテロアリールは、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、ヘテロアリールはテトラゾールである。

10

【0108】

「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。

20

【0109】

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、R¹、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。

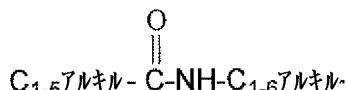
20

【0110】

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、C₁₋₅アルキルカルボニルアミノ-C₁₋₆アルキル置換基は、以下の式と等価である：

【0111】

【化12】



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、R¹、R²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。

【0112】

「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、单一または複数、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

【0113】

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、单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。

【0114】

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。

【0115】

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ます。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・ビ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得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の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、ベタイン、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、ヒドロバミン、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、テオブロミン、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

ば、酢酸塩、ラクトビオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、リノゴ酸塩、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、メシリ酸塩、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／ニリン酸塩、グルセブト酸塩、ポリガラクツロン酸塩、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、ヒドラバミン、コハク酸塩、臭化水素酸塩、タンニン酸塩、塩酸塩、酒石酸塩、ヒドロキシナフト工酸塩、テオクル酸塩、ヨウ化物、トシル酸塩、イソチオン酸塩、トリエチオダイド、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。

20

【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。

30

【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。

40

【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応答する疾患、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。

【0127】

50

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

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(I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)I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。30

【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。

【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；16)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)臍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

【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。20

【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

【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。40

【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。

20

【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。

30

【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d b / + 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. 350, 2703-2712).

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ま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との結果であると思われる。II型糖尿病の殆どは肥満である。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で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てな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 possibility 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

30

40

【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、シクロスボ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 mmHg / 90 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

【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

質とアポリボ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、身長の二乗当たりの体重として計算する(kg/m²)。「肥満」とは、他の面では健康な患者が、30kg/m²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、27kg/m²以上のBMIをもつ状態をいう。「肥満患者」とは、30kg/m²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、27kg/m²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、25kg/m²ないし30kg/m²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、25kg/m²ないし27kg/m²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、25kg/m²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、25kg/m²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、23kg/m²を超え、25kg/m²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-I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、ピックウイッキアン症候群、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／または栄養吸收の阻害；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、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。

10

20

30

【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、異常心律動および不整脈、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、フレーリッヒ症候群、G H - 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態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（ピックウイッキアン症候群）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。

30

40

【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。

40

【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ATP III), National I

50

n s t i t u t e s o f H e a l t h (国立衛生研究所) , 2 0 0 1 , N I H P u b l i c a t i o n N o . 0 1 - 3 6 7 0 . E . S . F o r d e t a l . , J A M A , v o l . 2 8 7 (3) , J a n . 1 6 , 2 0 0 2 , p p 3 5 6 - 3 5 9) 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3つ以上は未だ発症していない患者である。

【 0 1 6 4 】

左心室肥大 (L V H) は、左心室嵩指標 (L V M I) および相対的壁厚さ (R W T) 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 (m²) で割った値である。相対的壁厚さは、2 × 後壁厚 / 左心室拡張末期直径と定義する。正常の L V M I 値は、典型的には 85 であり、正常の R W T は約 0.36 である。L V H の男性患者の L V M I は、131 g / m² より大きく；L V H の女性患者の L V M I は 100 g / m² より大きい。L V M I の上昇した患者は男性患者で、85 g / m² ないし 131 g / m² であり、女性患者の L V M I は 85 g / m² ないし 100 g / m² である。

【 0 1 6 5 】

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、L V M I 値の上昇している患者の L V M I を低下させるか、もしくは維持するために、または L V M I 値の正常な患者の L V M I 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。

【 0 1 6 6 】

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。

【 0 1 6 7 】

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。

【 0 1 6 8 】

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。

【 0 1 6 9 】

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。

【 0 1 7 0 】

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

10

20

30

40

50

、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、適當な投与量範囲は、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、適當な投与量範囲は、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。

30

【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。

【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、加圧パ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、適當な噴射剤、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、経口用固体製剤、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、液状製剤よりも固体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、固体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U.S.3,845,770; 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体担体またはその両方と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、2.5、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、静脈内ボーラスまたは点滴、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、直腸もしくは膣内坐剤として、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。

【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.)	m g / 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1mLまでの注射用水	

10

20

錠剤	m g / 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	m g / 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	24mg
レシチン、NF液体濃縮物	1.2mg
トリクロロフルオロメタン、NF	4.025g
ジクロロジフルオロメタン、NF	12.15g

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。

【0187】

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。

【0188】

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。

【0189】

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。

【0190】

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。

【0191】

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。

【0192】

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。

【0193】

本発明化合物と組み合わせて使用する適當な薬剤は、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(ACTO S)；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 / 0
 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(アムジエン)、FK61
 4(藤沢)、ネトグリタゾンおよびメタグリダセン；(2)ビグアニド類、例えば、ブル
 ルミン；メトブルミンおよびフェンブルミンなど；(3)タンパク質チロシンホスファタ
 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、O
 C29796、TTP-277BC1およびWO04/041799、04/05064
 6、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；ジアビネーゼ；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；グリベンチド；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、レパグリニド、
 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；アジポシン；カミグリボース；エミグリタート
 ；ミグリトール；ボグリボーズ；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、テンダミstattt、トレスタチンおよびA1-3688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(GL
 UFAST)、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；イダゾキサン；エアロキサンおよびフルパロキサンなど
 ；(11)インスリンまたはインスリン模倣体、例えば、ビオタ、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、インスリングラルジン、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(1
 7-36)、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、エキセナチドLAR、リナグルチド、A
 VE0010、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WO04/022004、WO04
 /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、LB
 M642、LR-90、LY510919、MK-0767、ONO5129、SB21
 9994、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)、D
 RF2655(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WO99/16758、WO99/19313
 、WO99/20614、WO99/38850、WO00/23415、WO00/2
 3417、WO00/23445、WO00/50414、WO01/00579、WO
 01/79150、WO02/062799、WO03/033481、WO03/03
 3450、WO03/033453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)V PAC 2受容体作動薬；(16)
 GLKモジュレーター例えば、PSN105、R0281675、R0274375お
 よびWO03/015774、WO03/000262、WO03/055482、WO
 50

0 4 / 0 4 6 1 3 9 、 W O 0 4 / 0 4 5 6 1 4 、 W O 0 4 / 0 6 3 1 7 9 、 W O 0 4 / 0
6 3 1 9 4 、 W O 0 4 / 0 5 0 6 4 5 に開示されている薬剤など； (1 7) レチノイドモ
ジュレーター、例えば、W O 0 3 / 0 0 0 2 4 9 に開示されている薬剤； (1 8) G S K
3 ベータ / G S K 3 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 - 1 H - イミダゾール - 5 - イル] ピリジン、C T 2 1 0 2 2 、 C T 2 0
0 2 6 、 C T - 9 8 0 2 3 、 S B - 2 1 6 7 6 3 、 S B 4 1 0 1 1 1 、 S B - 6 7 5 2 3
6 、 C P - 7 0 9 4 9 、 X D 4 2 4 1 および W O 0 3 / 0 3 7 8 6 9 、 0 3 / 0 3 8 7 7
、 0 3 / 0 3 7 8 9 1 、 0 3 / 0 2 4 4 4 7 、 0 5 / 0 0 0 1 9 2 、 0 5 / 0 1 9 2 1 8
に開示されている化合物など； (1 9) グリコーゲンリン酸化酵素 (H G L P a) 阻害剤
、例えば、A V E 5 6 8 8 、 P S N 3 5 7 、 G P i - 8 7 9 ； W O 0 3 / 0 3 7 8 6 4 、
W O 0 3 / 0 9 1 2 1 3 、 W O 0 4 / 0 9 2 1 5 8 、 W O 0 5 / 0 1 3 9 7 5 、 W O 0 5
/ 0 1 3 9 8 1 、 U S 2 0 0 4 / 0 2 2 0 2 2 9 および J P 2 0 0 4 - 1 9 6 7 0 2 に開
示されている薬剤など； (2 0) A T P 消費プロモーター、例えば、W O 0 3 / 0 0 7 9
9 0 に開示されている薬剤； (2 1) P P A R 作動薬とメトホルミンの固定組み合
せ剤、例えば、アバンダメット (A V A N D A M E T) ； (2 2) P P A R パンアゴニス
ト、例えば、G S K 6 7 7 9 5 4 ； (2 3) G P R 4 0 (G - タンパク質結合受容体 4 0
) (S N O R F 5 5 とも呼称) 、例えば、B G 7 0 0 および W O 0 4 / 0 4 1 2 6 6 、 0
4 / 0 2 2 5 5 1 、 0 3 / 0 9 9 7 9 3 に開示されている薬剤； (2 4) G P R 1 1 9 (G -
タンパク質結合受容体 1 1 9 、 R U P 3 とも呼称 ; S N O R F 2 5) 、例えば、R U
P 3 、 H G P R B M Y 2 6 、 P F I 0 0 7 、 S N O R F 2 5 ； (2 5) アデノシン受容体
2 B 拮抗薬、例えば、A T L - 6 1 8 、 A T 1 - 8 0 2 、 E 3 0 8 0 など； (2 6) カル
ニチンパルミトイル転移酵素阻害剤、例えば、S T 1 3 2 7 、 および S T 1 3 2 6 など；
(2 7) フルクトース 1 , 6 - ビスホスファターゼ阻害剤、例えば、C S - 9 1 7 、 M B
7 8 0 3 など； (2 8) グルカゴン拮抗薬、例えば、A T 7 7 0 7 7 、 B A Y 6 9 4 3 2
6 、 G W 4 1 2 3 X 、 N N 2 5 0 1 および W O 0 3 / 0 6 4 4 0 4 、 W O 0 5 / 0 0 7 8
1 、 U S 2 0 0 4 / 0 2 0 9 9 2 8 、 U S 2 0 0 4 / 0 2 9 9 4 3 に開示されている薬剤
； (3 0) グルコース - 6 - ホスファーゼ阻害剤； (3 1) ホスホエノールピルビン酸カ
ルボキシキナーゼ (P E P C K) 阻害剤； (3 2) ピルビン酸デヒドロゲナーキナーゼ
(P D K) 活性化因子； (3 3) R X R 作動薬、例えば、M C 1 0 3 6 、 C S 0 0 0 1 8
、 J N J 1 0 1 6 6 8 0 6 、 および W O 0 4 / 0 8 9 9 1 6 、 U S 6 7 5 9 5 4 6 に開示
されている薬剤など； (3 4) S G L T 阻害剤、例えば、A V E 2 2 6 8 、 K G T 1 2 5
1 、 T 1 0 9 5 / R W J 3 9 4 7 1 8 ； (3 5) B L X - 1 0 0 2 ； (3 6) アルファアグ
ルコシダーゼ阻害剤； (3 7) グルカゴン受容体作動薬； (3 8) グルコキナーゼ活性化
因子； (3 9) G I P - 1 、 および (4 0) インスリン分泌刺激薬；
10
20
30
40
50

(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、コレステチポール、架橋デキストランのジアルキルアミノ誘導体； コ
レスチド (C o l e s t i d ; 登録商標) ； 口コレスト (L o C h o l e s t ; 登録商標)
およびケストラン (Q u e s t r a n ; 登録商標) など； (2) H M G - C o A 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 (Z D -
4 5 2 2) および他のスタチン類、とりわけ、シンバスタチン； (3) H M G - C
o A 合成酵素阻害剤； (4) コlesteroール吸収阻害剤、例えば、F M V P 4 (フォルベ
スメディ - テック) 、 K T 6 - 9 7 1 (コトブキ製薬) 、 F M - V A 1 2 (フォルベスマ
ディ - テック) 、 F M - V P - 2 4 (フォルベスマディ - 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 W O 0 4 / 0 0 5 2 4 7 に開示されている薬剤など； (5)
アシルコエンザイム A - コlesteroールアシルトランスフェラーゼ (A C A T) 阻害剤
、例えば、アバシミブ、エフルシミブ、パクチミブ (K Y 5 0 5) 、 S M P 7 9 7 (住友)
、 S M 3 2 5 0 4 (住友) および W O 0 3 / 0 9 1 2 1 6 に開示されている薬剤など；
(6) C E T P 阻害剤、例えば、J T T 7 0 5 (日本たばこ産業) 、トルセトラピブ、C

P 5 3 2 , 6 3 2 、 B A Y 6 3 - 2 1 4 9 (バイエル) 、 S C 5 9 1 、 S C 7 9 5 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)
 P P A R 作動薬、例えば、ベクロフィブラーート、ベザフィブラーート、シプロフィブラー-
 ト、クロフィブラーート、エトフィブラーート、フェノフィブラーート、ゲムカビンおよびゲム
 フィブロジル、G W 7 6 4 7 、 B M 1 7 0 7 4 4 (興和) 、 L Y 5 1 8 6 7 4 (リリー)
 、 G W 5 9 0 7 3 5 (グラクソスミスクライン) 、 K R P - 1 0 1 (杏林) 、 D R F 1 0
 9 4 5 (Dr.レディ) 、 N S - 2 2 0 / R 1 5 9 3 (日本新薬 / ロシュ) 、 S T 1 9 2
 9 (シグマタウ) 、 M C 3 0 0 1 / M C 3 0 0 4 (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 (A t r o m
 i d ; 登録商標) 、ロピド (L o p i d ; 登録商標) およびトリコール (T r i c o r ;
 登録商標) および U S 6 , 5 4 8 , 5 3 8 に開示されている薬剤など ; (10) F X R 受
 容体モジュレーター、例えば、G W 4 0 6 4 (グラクソスミスクライン) 、 S R 1 0 3 9
 1 2 、 Q R X 4 0 1 、 L N - 6 6 9 1 (ライオンバイオサイエンス) および W O 0 2 / 0
 6 4 1 2 5 、 W O 0 4 / 0 4 5 5 1 1 に開示されている薬剤など ; (11) L X R 受容体
 モジュレーター、例えば、G W 3 9 6 5 (グラクソスミスクライン) 、 T 9 0 1 3 1 3 7
 および X T C O 1 7 9 6 2 8 (X - セプターセラピューティックス / サンヨウ) および W
 0 0 3 / 0 3 1 4 0 8 、 W O 0 3 / 0 6 3 7 9 6 、 W O 0 4 / 0 7 2 0 4 1 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) P P A R 部分作動薬、例えば、W O 0 3 / 0
 2 4 3 9 5 に開示されている薬剤 ; (15) 胆汁酸再吸収阻害剤、例えば、B A R I 1 4
 5 3 、 S C 4 3 5 、 P H A 3 8 4 6 4 0 、 S 8 9 2 1 、 A Z D 7 7 0 6 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 / コレステガール) 、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) P P A R 作動薬、例えば、G W 5 0 1 5 1 6 (リガンド、G S K) 、 G W 5 9 0
 7 3 5 、 G W - 0 7 4 2 (グラクソスミスクライン) 、 T 6 5 9 (アムジェン / ツラリク)
) 、 L Y 9 3 4 (リリー) 、 N N C 6 1 0 0 5 0 (ノボノルディスク) および W O 9 7 /
 2 8 1 4 9 、 W O 0 1 / 7 9 1 9 7 、 W O 0 2 / 1 4 2 9 1 、 W O 0 2 / 4 6 1 5 4 、 W
 0 0 2 / 4 6 1 7 6 、 W O 0 2 / 0 7 6 9 5 7 、 W O 0 3 / 0 1 6 2 9 1 、 W O 0 3 / 0
 3 3 4 9 3 、 W O 0 3 / 0 3 5 6 0 3 、 W O 0 3 / 0 7 2 1 0 0 、 W O 0 3 / 0 9 7 6 0
 7 、 W O 0 4 / 0 0 5 2 5 3 、 W O 0 4 / 0 0 7 4 3 9 および J P 1 0 2 3 7 0 4 9 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 (M T T P) 阻害剤、例えば、イムリタピド、L A B 6 8 7 、 J T T 1 3
 0 (日本たばこ産業) 、 C P 3 4 6 0 8 6 および W O 0 3 / 0 7 2 5 3 2 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 ; (21)
 低密度リポタンパク質 (L D L) 受容体インデューサー ; (22) 血小板凝集阻害剤
 ; (23) 5 - L O または F L A P 阻害剤および (24) ナイアシン受容体作動薬、例え
 ば、H M 7 4 A 受容体作動薬 ; (25) P P A R モジュレーター、例えば、W O 0 1 / 2
 5 1 8 1 、 W O 0 1 / 7 9 1 5 0 、 W O 0 2 / 7 9 1 6 2 、 W O 0 2 / 0 8 1 4 2 8 、 W
 0 0 3 / 0 1 6 2 6 5 、 W O 0 3 / 0 3 3 4 5 3 に開示されている薬剤 ; (26) W O 0
 3 / 0 3 9 5 3 5 に開示されているようなナイアシン結合クロム ; (27) W O 0 3 / 0
 4 0 1 1 4 に開示されている置換された酸誘導体 ; (28) 注入 H D L 、例えば、L U V
 / E T C - 5 8 8 (ファイザー) 、 A P O - A 1 ミラノ / E T C 2 1 6 (ファイザー) 、
 E T C - 6 4 2 (ファイザー) 、 I S I S 3 0 1 0 1 2 、 D 4 F (ブルインファルマ) 、
 合成三量体アポA 1 、泡沫細胞標的バイオラルアポA 1 など ; (29) I B A T 阻害剤、
 例えば、B A R I 1 4 3 / H M R 1 4 5 A / H M R 1 4 5 3 (サンofi - アベンティス)
 、P H A 3 8 4 6 4 0 E (ファイザー) 、S 8 9 2 1 (塩野義) 、A Z D 7 8 0 6 (アス
 トラゼネカ) 、A K 1 0 5 (旭化成) など ; (30) L p - P L A 2 阻害剤、例えば、S
 B 4 8 0 8 4 8 (グラクソスミスクライン) 、6 5 9 0 3 2 (グラクソスミスクライン)
 、6 7 7 1 1 6 (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、E T C 1 0 0 1 / E S P 3 1 0 1 5 (ファイザー) 、E S P - 5 5 0 1 6
 10
 20
 30
 40
 50

(ファイザー)、A G I 1 0 6 7 (アテロゲニックス)、A C 3 0 5 6 (アミリン)、A Z D 4 6 1 9 (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アムテレン、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プロッカー、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、ビソプロロール、ボピンドロール、カルテオロール、カルベジロール、セリプロロール、エスマロール、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、ベンブトロール、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プロッカー、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、ベブリジル、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、ニトレングジピン、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、例えばベナゼブリル；カプトブリル；シラザブリル；デラブリル；エナラブリル；フォシノブリル；イミダブリル；ロシノブリル；モエキシブリル；キナブリル；キナブリラート；ラミブリル；ペリンドブリル；ペリンドロブリル；クアニブリル；スピラブリル；テノカブリル；トランドラブリルおよびゾフェノブリルなど；(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、A V E 7 6 8 8 、E R 4 0 3 0 など；(6) エンドセリン拮抗薬、例えばテゾセンタン、A 3 0 8 1 6 5 およびY M 6 2 8 9 9 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ニルアルコール、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E X P - 3 1 3 7 、F I 6 8 2 8 K およびR N H 6 2 7 0 など；(9) / アドレナリン作動性プロッcker、例えばニプラジロール、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プロッcker、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、W H I P 1 6 4 およびX E N 0 1 0 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、モキソニジン、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W O 0 3 / 0 3 0 8 3 3 に開示されている薬剤、および

(d) 抗肥満薬、例えば：(1) 5 H T (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W O 0 3 / 0 0 6 6 3 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 (メリディアノレダクチル) およびドーパミン取り込み阻害剤 / 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、3 5 3 1 6 2 (グラクソスミスクライン) など；(2) N E (ノルエピネフィリン) トランスポーター阻害剤、例えば、G W 3 2 0 6 5 9 、デスピラミン、タルスラムおよびノミフェンシン；(3) C B 1 (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) 、S R - 1 4 7 7 7 8 (サノフィシンセラボ) 、A V E 1 6 2 5 (サノフィ-アベンティス) 、B A Y 6 5 - 2 5 2 0 (バイエル) 、S L V 3 1 9 (ソルベイ) 、S L V 3 2 6 (ソルベイ) 、C P 9 4 5 5 9 8 (ファイザー) 、E - 6 7 7 6 (エスティーブ) 、O 1 6 9 1 (オルガニックス) 、O R G 1 4 4 8 1 (オルガノン) 、V E R 2 4 3 4 3 (ベルナリス) 、N E S S 0 3 2 7 (ササリ大学 / カグリアリ大学) および米国特許U S 4 , 9 7 3 , 5 8 7 , 5 , 0 1 3 , 8 3 7 , 5 , 0 8 1 , 1 2 2 , 5 , 1 1 2 , 8 2 0 , 5 , 40

10

20

30

40

50

2 9 2 , 7 3 6 、 5 , 5 3 2 , 2 3 7 、 5 , 6 2 4 , 9 4 1 、 6 , 0 2 8 , 0 8 4 および
 6 , 5 0 9 3 6 7 および W O 9 6 / 3 3 1 5 9 、 W O 9 7 / 2 9 0 7 9 、 W O 9 8 / 3 1
 2 2 7 、 W O 9 8 / 3 3 7 6 5 、 W O 9 8 / 3 7 0 6 1 、 W O 9 8 / 4 1 5 1 9 、 W O 9
 8 / 4 3 6 3 5 、 W O 9 8 / 4 3 6 3 6 、 W O 9 9 / 0 2 4 9 9 、 W O 0 0 / 1 0 9 6 7
 、 W O 0 0 / 1 0 9 6 8 、 W O 0 1 / 0 9 1 2 0 、 W O 0 1 / 5 8 8 6 9 、 W O 0 1 / 6
 4 6 3 2 、 W O 0 1 / 6 4 6 3 3 、 W O 0 1 / 6 4 6 3 4 、 W O 0 1 / 7 0 7 0 0 、 W O
 0 1 / 9 6 3 3 0 、 W O 0 2 / 0 7 6 9 4 9 、 W O 0 3 / 0 0 6 0 0 7 、 W O 0 3 / 0 0
 7 8 8 7 、 W O 0 3 / 0 2 0 2 1 7 、 W O 0 3 / 0 2 6 6 4 7 、 W O 0 3 / 0 2 6 6 4 8
 、 W O 0 3 / 0 2 7 0 6 9 、 W O 0 3 / 0 2 7 0 7 6 、 W O 0 3 / 0 2 7 1 1 4 、 W O
 0 3 / 0 3 7 3 3 2 、 W O 0 3 / 0 4 0 1 0 7 、 W O 0 4 / 0 9 6 7 6 3 、 W O 0 4 / 1 1
 1 0 3 9 、 W O 0 4 / 1 1 1 0 3 3 、 W O 0 4 / 1 1 1 0 3 4 、 W O 0 4 / 1 1 1 0 3 8
 、 W O 0 4 / 0 1 3 1 2 0 、 W O 0 5 / 0 0 0 3 0 1 、 W O 0 5 / 0 1 6 2 8 6 、 W O
 0 5 / 0 6 6 1 2 6 および E P - 6 5 8 5 4 6 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、B V T 8 1 - 9 7 (バイオビトラム)、R C 1 2 9 1 (リジュ
 ベノン)、S R D - 0 4 6 7 7 (住友)、未アシル化グレリン (テラテクノロジー) およ
 び W O 0 1 / 8 7 3 3 5 、 W O 0 2 / 0 8 2 5 0 、 W O 0 5 / 0 1 2 3 3 1 に開示されて
 いる薬剤など； (5) H 3 (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、G T
 2 3 9 4 (グリアテック) および A 3 3 1 4 4 0 および W O 0 2 / 1 5 9 0 5 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
 ノン酸エステル (K i e c - K o n o n o w i c z , K . et al . , Pharm
 a z i e , 5 5 : 3 4 9 - 5 5 (2 0 0 0)) 、 ピペリジン含有ヒスタミンH3 - 受容
 体拮抗薬 (L a z e w s k a , D . et al . , Pharmazie , 5 6 : 9 2 7 - 3
 2 (2 0 0 1) 、 ベンゾフェノン誘導体および関連化合物 (S a s s e , A . et
 al . , Arch . Pharm . (W e i n h e i m) 3 3 4 : 4 5 - 5 2 (2
 0 0 1)) 、 置換されたN - フェニルカルバミン酸エステル (R e i d e m e i s t e r
 , S . et al . , Pharmazie , 5 5 : 8 3 - 6 (2 0 0 0)) およ
 びプロキシファン誘導体 (S a s s e , A . et al . , J . M e d . C h
 em . . 4 3 : 3 3 3 5 - 4 3 (2 0 0 0)) およびヒスタミンH3受容体モジュレー
 ター、例えば、W O 0 3 / 0 2 4 9 2 8 および W O 0 3 / 0 2 4 9 2 9 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 (M C H 1 R) 拮抗薬、例えば、T - 2 2 6
 2 9 6 (武田)、T 7 1 (武田 / アムジェン)、A M G N - 6 0 8 4 5 0 、 A M G N - 5
 0 3 7 9 6 (アムジェン)、8 5 6 4 6 4 (グラクソスミスクライン)、A 2 2 4 9 4 0
 (アボット)、A 7 9 8 (アボット)、A T C 0 1 7 5 / A R 2 2 4 3 4 9 (アリーナフ
 ァルマシューティカルス)、G W 8 0 3 4 3 0 (グラクソスミスクライン)、N B I - 1
 A (ニューロクラインバイオサイエンス)、N G X - 1 (ニューロジェン)、S N P - 7
 9 4 1 (シナプティック)、S N A P 9 8 4 7 (シナプティック)、T - 2 2 6 2 9 3 (40
 シエリングブーラウ)、T P I - 1 3 6 1 - 1 7 (埼玉医科大学 / カリフォルニア大学イ
 ルバイン) および W O 0 1 / 2 1 1 6 9 、 W O 0 1 / 8 2 9 2 5 、 W O 0 1 / 8 7 8 3 4
 、 W O 0 2 / 0 5 1 8 0 9 、 W O 0 2 / 0 6 2 4 5 、 W O 0 2 / 0 7 6 9 2 9 、 W O 0 2
 / 0 7 6 9 4 7 、 W O 0 2 / 0 4 4 3 3 、 W O 0 2 / 5 1 8 0 9 、 W O 0 2 / 0 8 3 1 3
 4 、 W O 0 2 / 0 9 4 7 9 9 、 W O 0 3 / 0 0 4 0 2 7 、 W O 0 3 / 1 3 5 7 4 、 W O
 0 3 / 1 5 7 6 9 、 W O 0 3 / 0 2 8 6 4 1 、 W O 0 3 / 0 3 5 6 2 4 、 W O 0 3 / 0 3 3
 4 7 6 、 W O 0 3 / 0 3 3 4 8 0 、 W O 0 4 / 0 0 4 6 1 1 、 W O 0 4 / 0 0 4 7 2 6
 、 W O 0 4 / 0 1 1 4 3 8 、 W O 0 4 / 0 2 8 4 5 9 、 W O 0 4 / 0 3 4 7 0 2 、 W O 0 4
 / 0 3 9 7 6 4 、 W O 0 4 / 0 5 2 8 4 8 、 W O 0 4 / 0 8 7 6 8 0 および日本特許出願
 J P 1 3 2 2 6 2 6 9 、 J P 1 4 3 7 0 5 9 、 J P 2 0 0 4 3 1 5 5 1 1 に開示されて
 いる薬剤など； (7) M C H 2 R (メラニン濃縮ホルモン2R) 作動薬 / 拮抗薬； (8) N
 P Y 1 (神経ペプチドYY1) 拮抗薬、例えば、B M S 2 0 5 7 4 9 、 B I B P 3 2 2 6
 50

、 J - 1 1 5 8 1 4 、 B I B O 3 3 0 4 、 L Y - 3 5 7 8 9 7 、 C P - 6 7 1 9 0 6 および G I - 2 6 4 8 7 9 A および米国特許 U S 6 , 0 0 1 , 8 3 6 および W O 9 6 / 1 4 3 0 7 、 W O 0 1 / 2 3 3 8 7 、 W O 9 9 / 5 1 6 0 0 、 W O 0 1 / 8 5 6 9 0 、 W O 0 1 / 8 5 0 9 8 、 W O 0 1 / 8 5 1 7 3 および W O 0 1 / 8 9 5 2 8 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、 1 5 2 , 8 0 4 、 S 2 3 6 7 (塩野義) 、 E - 6 9 9 9 (エスチーブ) 、 G W - 5 6 9 1 8 0 A 、 G W - 5 9 4 8 8 4 A (グラクソスミスクライン) 、 G W - 5 8 7 0 8 1 X 、 G W - 5 4 8 1 1 8 X ; F R 2 3 5 , 2 0 8 ; F R 2 2 6 9 2 8 、 F R 2 4 0 6 6 2 、 F R 2 5 2 3 8 4 ; 1 2 2 9 U 9 1 、 G I - 2 6 4 8 7 9 A 、 C G P 7 1 6 8 3 A 、 C - 7 5 (ファスゲン) 、 L Y - 3 7 7 8 9 7 、 L Y 3 6 6 3 7 7 、 P D - 1 6 0 1 7 0 、 S R - 1 2 0 5 6 2 A 、 S R - 1 2 0 8 1 9 A , S 2 3 6 7 (塩野義) 、 J C F - 1 0 4 および H 4 0 9 / 2 2 および米国特許 U S 6 , 1 4 0 , 3 5 4 、 6 , 1 9 1 , 1 6 0 、 6 , 2 5 8 , 8 3 7 、 6 , 3 1 3 , 2 9 8 、 6 , 3 2 6 , 3 7 5 、 6 , 3 2 9 , 3 9 5 、 6 , 3 3 5 , 3 4 5 、 6 , 3 3 7 , 3 3 2 、 6 , 3 2 9 , 3 9 5 および 6 , 3 4 0 , 6 8 3 および E P - 0 1 0 1 0 6 9 1 、 E P - 0 1 0 4 4 9 7 0 および F R 2 5 2 3 8 4 および P C T 公開 W O 9 7 / 1 9 6 8 2 、 W O 9 7 / 2 0 8 2 0 、 W O 9 7 / 2 0 8 2 1 、 W O 9 7 / 2 0 8 2 2 、 W O 9 7 / 2 0 8 2 3 、 W O 9 8 / 2 7 0 6 3 、 W O 0 0 / 1 0 7 4 0 9 、 W O 0 0 / 1 8 5 7 1 4 、 W O 0 0 / 1 8 5 7 3 0 、 W O 0 0 / 6 4 8 8 0 、 W O 0 0 / 6 8 1 9 7 、 W O 0 0 / 6 9 8 4 9 、 W O 0 1 / 0 9 1 2 0 、 W O 0 1 / 1 4 3 7 6 、 W O 0 1 / 8 5 7 1 4 、 W O 0 1 / 8 5 7 3 0 、 W O 0 1 / 0 7 4 0 9 、 W O 0 1 / 0 2 3 7 9 、 W O 0 1 / 0 2 3 7 9 、 W O 0 1 / 2 3 3 8 8 、 W O 0 1 / 2 3 3 8 9 、 W O 0 1 / 4 4 2 0 1 、 W O 0 1 / 6 2 7 3 7 、 W O 0 1 / 6 2 7 3 8 、 W O 0 1 / 0 9 1 2 0 、 W O 0 2 / 2 0 4 8 8 、 W O 0 2 / 2 2 5 9 2 、 W O 0 2 / 4 8 1 5 2 、 W O 0 2 / 4 9 6 4 8 、 W O 0 2 / 0 5 1 8 0 6 、 W O 0 2 / 0 9 4 7 8 9 、 W O 0 3 / 0 0 9 8 4 5 、 W O 0 3 / 0 1 4 0 8 3 、 W O 0 3 / 0 2 2 8 4 9 、 W O 0 3 / 0 2 8 7 2 6 、 W O 0 5 / 0 1 4 5 9 2 、 W O 0 5 / 0 1 4 9 3 および Norman et al . , J . M e d . C h e m . 4 3 : 4 2 8 8 - 4 3 1 2 (2 0 0 0) に開示されている薬剤 ; (1 0) レプチニン、例えば、組み替えヒトレプチニン (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ニン (アムジエン) ; (1 1) レプチニン誘導体、例えば、特許番号 5 , 5 5 2 , 5 2 4 ; 5 , 5 5 2 , 5 2 3 ; 5 , 5 5 2 , 5 2 2 ; 5 , 5 2 1 , 2 8 3 および W O 9 6 / 2 3 5 1 3 ; W O 9 6 / 2 3 5 1 4 ; W O 9 6 / 2 3 5 1 5 ; W O 9 6 / 2 3 5 1 6 ; W O 9 6 / 2 3 5 1 7 ; W O 9 6 / 2 3 5 1 8 ; W O 9 6 / 2 3 5 1 9 および W O 9 6 / 2 3 5 2 0 に開示されている薬剤 ; (1 2) 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 W O 0 0 / 2 1 5 0 9 に開示されている薬剤 ; (1 3) オレキシン拮抗薬、例えば、 S B - 3 3 4 8 6 7 - A (グラクソスミスクライン) および W O 0 1 / 9 6 3 0 2 、 0 1 / 6 8 6 0 9 、 0 2 / 4 4 1 7 2 、 0 2 / 5 1 2 3 2 、 0 2 / 5 1 8 3 8 、 0 2 / 0 8 9 8 0 0 、 0 2 / 0 9 0 3 5 5 、 0 3 / 0 2 3 5 6 1 、 0 3 / 0 3 2 9 9 1 、 0 3 / 0 3 7 8 4 7 、 0 4 / 0 0 4 7 3 3 、 0 4 / 0 2 6 8 6 6 、 0 4 / 0 4 1 7 9 1 、 0 4 / 0 8 5 4 0 3 に開示されている薬剤など ; (1 4) B R S 3 (ボンベシン受容体サブタイプ 3) 作動薬 ; (1 5) C C K - A (コレシストキニン - A) 作動薬、例えば、 A R - R 1 5 8 4 9 、 G I 1 8 1 7 7 1 、 J M V - 1 8 0 、 A - 7 1 3 7 8 、 A - 7 1 6 2 3 、 P D 1 7 0 2 9 2 、 P D 1 4 9 1 6 4 、 S R 1 4 6 1 3 1 、 S R 1 2 5 1 8 0 、 ブタビンジドおよび U S 5 , 7 3 9 , 1 0 6 に開示されている薬剤 ; (1 6) C N T F (毛様体神経栄養因子) 、例えば、 G I - 1 8 1 7 7 1 (グラクソスミスクライン) ; S R 1 4 6 1 3 1 (サノフィシンセラボ) ; ブタビンジドおよび P D 1 7 0 , 2 9 2 、 P D 1 4 9 1 6 4 (ファイザー) ; (1 7) C N T F 誘導体、例えば、アクソキン (リジエネロン) および W O 9 4 / 0 9 1 3 4 、 W O 9 8 / 2 2 1 2 8 および W O 9 9 / 4 3 8 1 3 に開示されている薬剤 ; (1 8) 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 7 0 3 、 ヘキサレリン、 M K - 0 6 7 7 、 S M - 1 3 0 6 8 6 、 C P - 4 2 4 , 3 9 1 、 L - 6 10 20 30 40 50

92, 429およびL-163, 255および米国特許U S 6 3 5 8 9 5 1、米国特許出願番号2 0 0 2 / 0 4 9 1 9 6 および2 0 0 2 / 0 2 2 6 3 7 およびW O 0 1 / 5 6 5 9 2 およびW O 0 2 / 3 2 8 8 8 に開示されている薬剤；(19)5HT2c(セロトニン受容体2c)作動薬、例えば、A P D 3 5 4 6 / A R 1 0 A(アリーナファーマシューチカルス)、A T H 8 8 6 5 1(アテルシス)、A T H 8 8 7 4 0(アテルシス)、B V T 9 3 3(バイオビトラム/G S K)、D P C A 3 7 2 1 5(B M S)、I K 2 6 4；L Y 4 4 8 1 0 0(リリー)、P N U 2 2 3 9 4；W A Y 4 7 0(ワイエス)、W A Y 6 2 9(ワイエス)、W A Y 1 6 1 5 0 3(バイオビトラム)、R-1 0 6 5、V R 1 0 6 5(ベルナリス/ロシュ)、Y M 3 4 8 および米国特許U S 3 , 9 1 4 , 2 5 0 およびP C T公開番号0 1 / 6 6 5 4 8、0 2 / 3 6 5 9 6、0 2 / 4 8 1 2 4、0 2 / 1 0 1 6 9、0 2 / 4 4 1 5 2；0 2 / 5 1 8 4 4、0 2 / 4 0 4 5 6、0 2 / 4 0 4 5 7、0 3 / 0 5 7 6 9 8、0 5 / 0 0 0 8 4 9 に開示されている薬剤など；(20)M c 3 r(メラノコルチソル3受容体)作動薬；(21)M c 4 r(メラノコルチソル4受容体)作動薬、
例えば、C H I R 8 6 0 3 6(カイロン)、C H I R 9 1 5(カイロン)；M E - 1 0 1 4 2(メラキュア)、M E - 1 0 1 4 5(メラキュア)、H S - 1 3 1(メラキュア)、N B I 7 2 4 3 2(ニューロクリンバイオサイエンス)、N N C 7 0 - 6 1 9(ノボノルディック)、T T P 2 4 3 5(トランステック)およびP C T公開W O 9 9 / 6 4 0 0 2、0 0 / 7 4 6 7 9、0 1 / 9 9 1 7 5 2、0 1 / 0 1 2 5 1 9 2、0 1 / 5 2 8 8 0、0 1 / 7 4 8 4 4、0 1 / 7 0 7 0 8、0 1 / 7 0 3 3 7、0 1 / 9 1 7 5 2、0 1 / 0 1 0 8 4 2、0 2 / 0 5 9 0 9 5、0 2 / 0 5 9 1 0 7、0 2 / 0 5 9 1 0 8、0 2 / 0 5 9 1 1 7、0 2 / 0 6 2 7 6 6、0 2 / 0 6 9 0 9 5、0 2 / 1 2 1 6 6、0 2 / 1 1 7 1 5、0 2 / 1 2 1 7 8、0 2 / 1 5 9 0 9、0 2 / 3 8 5 4 4、0 2 / 0 6 8 3 8 7、0 2 / 0 6 8 3 8 8、0 2 / 0 6 7 8 6 9、0 2 / 0 8 1 4 3 0、0 3 / 0 6 6 0 4、0 3 / 0 0 7 9 4 9、0 3 / 0 0 9 8 4 7、0 3 / 0 0 9 8 5 0、0 3 / 0 1 3 5 0 9、0 3 / 0 3 1 4 1 0、0 3 / 0 9 4 9 1 8、0 4 / 0 2 8 4 5 3、0 4 / 0 4 8 3 4 5、0 4 / 0 5 0 6 1 0、0 4 / 0 7 5 8 2 3、0 4 / 0 8 3 2 0 8、0 4 / 0 8 9 9 5 1、0 5 / 0 0 0 3 3 9 およびE P 1 4 6 0 0 6 9 およびU S 2 0 0 5 0 4 9 2 6 9、およびJ P 2 0 0 5 0 4 2 8 3 9 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、シブトラトミン(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U S 4 , 7 4 6 , 6 8 0、4 , 8 0 6 , 5 7 0 および5 , 4 3 6 , 2 7 2 および米国特許公開U S 2 0 0 2 / 0 0 0 6 9 6 4 およびW O 0 1 / 2 7 0 6 8、およびW O 0 1 / 6 2 3 4 1 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、デクスフェンフルラミン、フルオキセチンおよび米国特許U S 6 , 3 6 5 , 6 3 3 およびW O 0 1 / 2 7 0 6 0 およびW O 0 1 / 1 6 2 3 4 1 に開示されている薬剤；(24)G L P - 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(C P 6 4 4 , 6 7 3)；(27)A C C 2(アセチル-C o A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/A D 9 6 7 7 / T A K 6 7 7(大日本/武田)、C L - 3 1 6 , 2 4 3、S B 4 1 8 7 9 0、B R L - 3 7 3 4 4、L - 7 9 6 5 6 8、B M S - 1 9 6 0 8 5、B R L - 3 5 1 3 5 A、C G P 1 2 1 7 7 A、B T A - 2 4 3、G R C 1 0 8 7(グレンマークファーマシューティカルス)、G W 4 2 7 3 5 3(塩酸ソラベグロン)、トレカドリン、ゼネカD 7 1 1 4、N - 5 9 8 4(日進杏林)、L Y - 3 7 7 6 0 4(リリー)、K T 0 7 9 2 4(キッセイ)、S R 5 9 1 1 9 A および米国特許U S 5 , 7 0 5 , 5 1 5、U S 5 , 4 5 1 , 6 7 7 およびW O 9 4 / 1 8 1 6 1、W O 9 5 / 2 9 1 5 9、W O 9 7 / 4 6 5 5 6、W O 9 8 / 0 4 5 2 6、W O 9 8 / 3 2 7 5 3、W O 0 1 / 7 4 7 8 2、W O 0 2 / 3 2 8 9 7、W O 0 3 / 0 1 4 1 1 3、W O 0 3 / 0 1 6 2 7 6、W O 0 3 / 0 1 6 3 0 7、W O 0 3 / 0 2 4 9 4 8、W O 0 3 / 0 2 4 9 5 3、W O 0 3 / 0 3 7 8 8 1、W O 0 4 / 1 0 8 6 7 4 に開示されている薬剤など；(29)D G A T 1(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；(31) 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；(32) 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；(33) 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；(34) 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；(35) 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)；(36) 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；(37) 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；(38) S C D - 1 (ステアロイル - C o A デサチュラーゼ - 1) 阻害剤；(39) 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、バリンピロリジド、シタグリプチン (ジャヌビア) 、サキサグリプチン、アログリプチン、N V P - D P P 7 2 8 、L A F 2 3 7 (ビルダグリプチン) 、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；(40) リバーゼ阻害剤、例えば、テトラヒドロリップスタチン (オルリストット / 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 / ペプチミューン) トリトンW R 1 3 3 9 、R H C 8 0 2 6 7 、リップスタチン、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 , 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PY作動薬、例えば、PY336(ナステック/メルク)、AC162352(ICイノベイション/カリス/アミリン)、TM30335/TM30338(7TMファーマ)、PY336(エミスフェアーテクノロジー)、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(バイオビトラム)、BVT5182c(バイオビトラム)、E-6795(エスティーブ)、E-6814(エスティーブ)、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/プラムリンド/A C 137(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、ブロピオントリル(ウエルブルトリン/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、アンフェクロラール、アンフェタミン、ベンズフェタミン、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、フェンプロポレックス、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

10

20

30

40

50

ン、エゼチミブ、アトルバスタチン、シタグリプチン、メトホルミン、シプロトラミン、オルリストット、キューネクサ、トピラマート、ナルトレキソン、ブブリオピン、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 C B 1 拮抗薬 / 逆作動薬には、W O 0 3 / 0 7 7 8 4 7 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 W O 0 5 / 0 0 0 8 0 9 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 - [(1 S) - 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 - [(1 S) - 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 - ((4 - クロロフェニル) { 3 - [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 - ((1 S) - 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 - { (1 S) - 2 - フルオロ - 1 - [3 - フルオロ - 5 - (4 H - 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 - [(1 S) - 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 - { (1 S) - 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 - { (1 S) - 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 - { (1 S) - 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 - { (1 S) - 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) (4 - シアノフェニル) メチル] ベンゾニトリル、3 - [(S) - (3 - { (1 S) - 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 - シアノフェニル) メチル] ベンゾニトリル、3 - [(S) - (4 - シアノフェニル) (3 - { (1 S) - 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 - クロロフェニル) (3 - { (1 S) - 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 - [(1 S) - 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] - 10 20 30 40 50

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 - { 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 - [(1 S) - 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 (3 H) - オン、 3 - [(1 S) - 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 - [(1 S) - 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 - [(1 S) - 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 - [(1 S) - 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 -
 ((1 S) - 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 - ((1 S) - 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 - [(1 S) - 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 - [(1 S) - 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 - [(1 S) - 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 (3 H) - オン、 5 - [3 - ((S) - (4 - クロロ
 フェニル) { 3 - [(1 S) - 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 (3 H) - オン、 4 - { (S) - { 3 - [(1 S) - 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 - (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N P Y 5には、3 - オキソ - N - (5 - フェニル - 2 - ピラジニル) - 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 - ピリミジニル] - 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 - ピリミジニル) 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 - ピラジニル) 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 - ピリミジニル] - 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 - デフルオロフェニル) - 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 - ピラゾリル) 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 - ピラゾリル] - 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 - ピラゾリル) 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。 10 20 30

【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; ピバル酸 (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。 40

【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 - 50

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。

【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-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-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、2-メチル-3-(4-{3-[((3S)-3-メチルペリジン-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、3-{4-[((1-シクロブチル-4-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-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-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-4-ペリジニル)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-4-ペリジニル)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-4-ペリジニル)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-4-ペリジニル)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-シクロペンチル-4-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-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-ペリジニル)プロポキシ]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-ペリジニル)プロポキシ]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-ペリジニル)プロポキシ]フェニル}ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン、2-メチル-3-{4-[3-(1-ペリジニル)プロポキシ]フェニル}ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン、5-フルオロ-2-メチル-3-{4-[3-(1-ペリジニル)プロポキシ]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-ペリジニル)プロポキシ]フェニル}ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン、5-メトキシ-2-メチル-3-{4-[3-(1-ペリジニル)プロポキシ]フェニル}ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン、5-

10

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 - ナフト工酸；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 - ナフト工酸；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 - ナフト工酸；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 - ナフト工酸および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 - ナフト工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、(±)-{(2R3R,2S3S)-N-[2-シクロプロポキシ-5-(トリフルオロメトキシ)-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こ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は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ができる。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。

10

【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 60 F - 254、層厚 0.25 mm 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 - 質量スペクトロメトリー (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 C18 X Terra 3.5 μm 3.0 × 50 mm 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、100 CH₃CN + 0.05 体積% TFA で 1.75 分維持し；流速 1.0 mL / 分、UV 波長 254 nm 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 (Biotope) 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 (Dyax Corp.) を用いて、シリカゲル (粒径 32 から 63 μM、KP-Sil 60 充填材料型) で、プレパ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 16 × またはコンビフラッシュ (CombiFlash ; 登録商標) コンパニオン (Companio n ; 商標名) 装置を用いて、シリカゲル (32 から 63 μM、60) で、プレパ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 (Iniciator ; 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。

20

【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 CH₂C₁ 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 - ディイソプロピルエチルアミンであり；DMAP は 4 - N, N - ディ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 - ディメチルホルム

30

40

50

アミドであり；D M AはN，N - ジメチルアセトアミドであり；D M S Oはジメチルスルホキシドであり；E D C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；E t O A cは酢酸エチルであり；E t はエチルであり；E AおよびE t O A cは酢酸エチルであり；e q u i vは当量であり；E S Iはエレクトロスプレーイオン化であり；E t Nはトリエチルアミンであり；E t ₃ S i Hはトリエチルシランであり；E t O Hはエタノールであり；E t ₂ O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h rは時間であり；H A T U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；H C lは塩酸であり；H O B TまたはH O B tは1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールであり；H P L Cは高速液体クロマトグラフィーであり；i n v a c u oは低圧下でのロータリーエバポレータ留去であり；i - P rはイソプロピルであり；i - P rはイソプロピルであり；i - P r O HまたはI P Aはイソプロピルアルコールであり；K O T M Sはカリウムトリメチルシラノレートであり；L Cは液体クロマトグラフィーであり；L C / M S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 - C P B Aは3 - クロロ過安息香酸であり；m gはミリグラムであり；m lおよびm Lはミリリットルであり；Mはモル濃度であり；m m o lはミリモルであり；M eはメチルであり；M e C Nはアセトニトリルであり；M e O Hはメタノールであり；m i nは分であり；m sまたはM Sは質量スペクトラムであり；M T B Eはメチル - t e r t - ブチルエーテルであり；μ gはマイクログラムであり；μ Lはマイクロリットルであり；N a B H ₄は水素化ホウ素ナトリウムであり；N a H M D Sはナトリウムヘキサメチルジシラジドであり；N a O E tはナトリウムエトキシドであり；N a O M eはナトリウムメトキシドであり；N a O A cは酢酸ナトリウムであり；N I SはN - ヨードコハク酸イミドであり；N M Rは核磁気共鳴スペクトル測定であり；P d (P P h ₃)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；P Eは石油エーテルであり；パールマン触媒はP d (O H) ₂(20重量%P d(乾燥重基準) / 炭素、含水晶)であり；P hはフェニルであり；R Pまたはr p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；R Tおよびr tは室温であり；s a t .、s a t d. およびs a tは飽和であり；S E Mは2 - (トリメチルシリル)エトキシメチルであり；S E M C l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；S Fは超臨界流体であり；S F Cは超臨界流体クロマトグラフィーであり；T B A Fはフッ化テトラブチルアンモニウムであり；T E Aはトリエチルアミンであり；T F Aはトリフルオロ酢酸であり；T F A Aは無水トリフルオロ酢酸であり；T H Fはテトラヒドロフランであり；T L Cは薄層クロマトグラフィーであり；T M Sはトリメチルシリルであり；T o sは4 - トルエンスルホニル；T o s C lは4 - トルエンスルホニルクロライドであり；O T sは4 - トルエンスルホネートであり；T s O Hはp - トルエンスルホン酸であり；vは体積であり；v %およびv / vは体積パーセントであり；w t %は重量パーセントである。

【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。

【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】

10

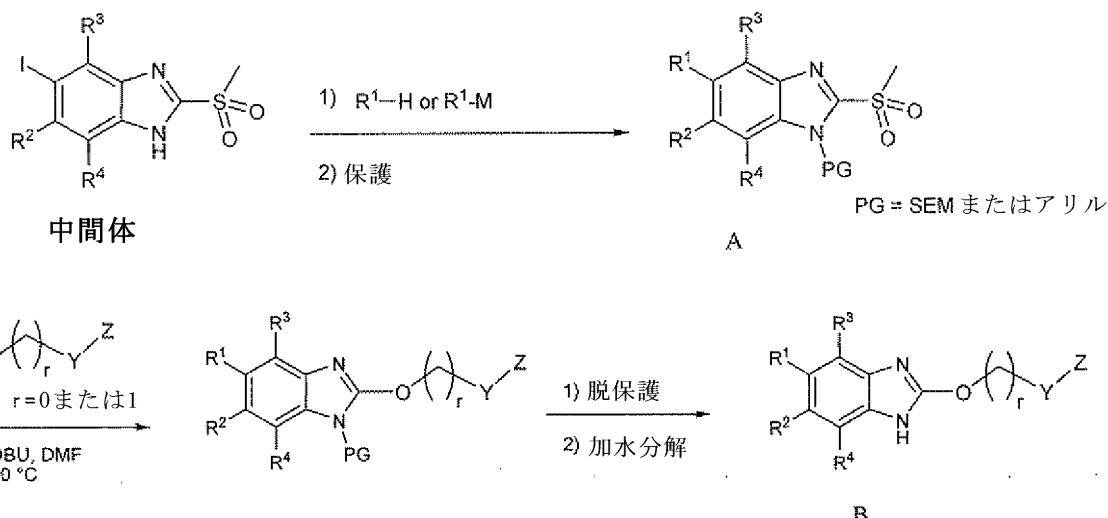
20

30

40

50

【化13】



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1Aを得る。その後、化合物1Aをヒドロキ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1Bが得られる。

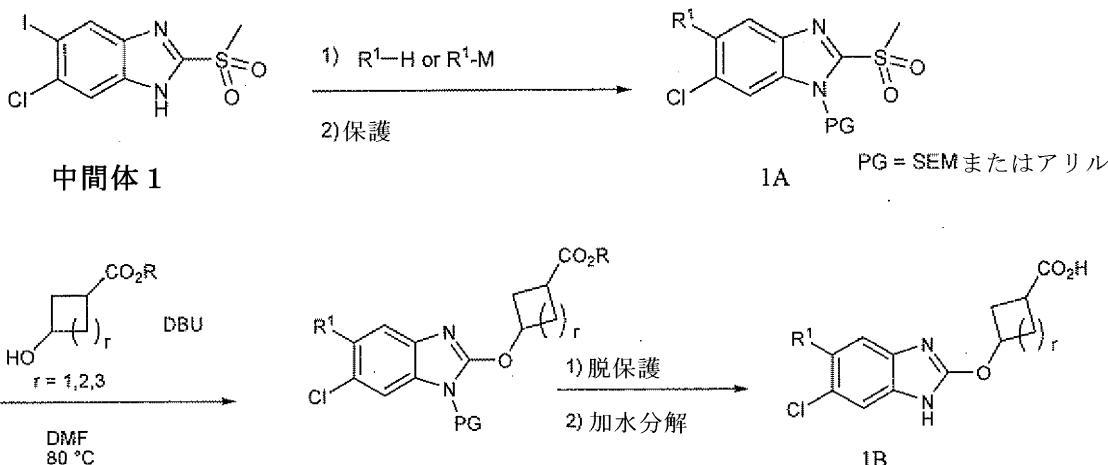
20

【0213】

図式1

【0214】

【化14】



図式2において、中間体5をDBU存在下にヒドロキシクロアルカノエートと反応させて化合物2Aを得る。その後、化合物2A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2Bが得られる。

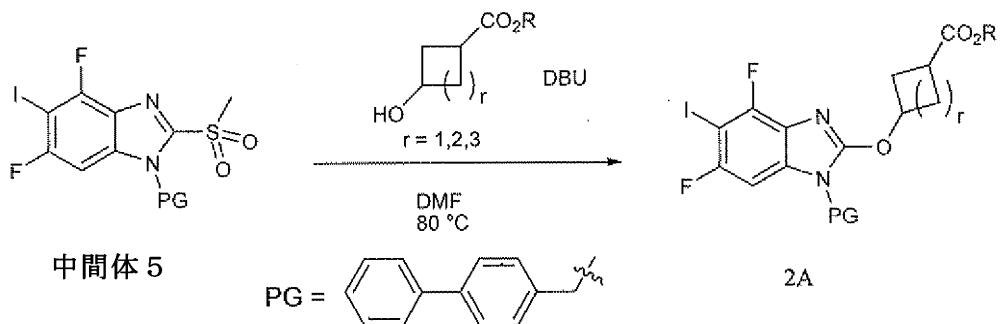
40

【0215】

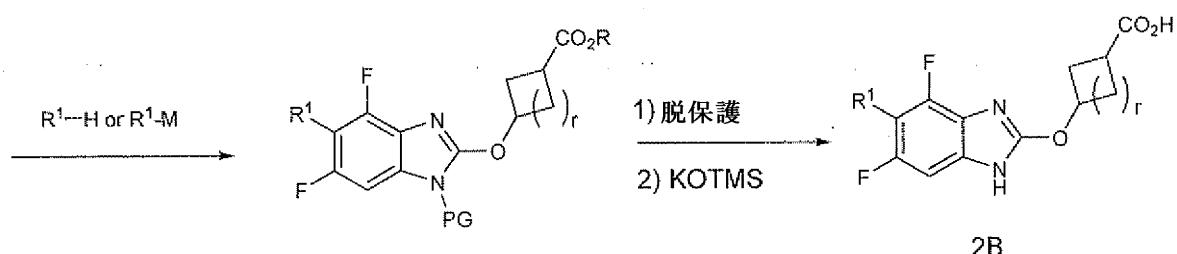
図式2

【0216】

【化15】



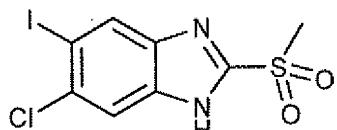
10



中間体 1

【0217】

【化16】



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 度で終夜攪拌し、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、所望の生成物を得て、それをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。

30

【0218】

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 度で終夜加熱した。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

【0219】

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 (0.22g、1.61mmol)と次にヨードメタン(0.1mL、1.61mmol)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(1g、3.22mmol)のアセトン(20mL)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 (1.1mmol)およびヨードメタン(1.1mmol)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(1.4g、6.16mmol)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(1.0g、3.08mmol)のDCM(50mL)中懸濁液に加えた。反応液を室温で10分間攪拌し、10%NaHCO₃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(3mL)で磨碎し、濾過し、濃縮して、標題化合物を白色粉末として得た。LC-MS: C₈H₆ClIN₂O₂Sの計算値: 356.57、実測値m/e: 357.30(M+H)⁺(R_t1.21/2分)。NMR(CD₃OD): 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

Et₃N(20.95mL、150mmol)および2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロライド(17.29mL、98mmol)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、26.8g、75mmol)のTHF(200mL)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(MgSO₄)、濃縮して、標題化合物を白色固体として得た。LC-MS: C₁₄H₂₀ClIN₂O₃SSiの計算値: 485.97、実測値m/e: 428.83(M+H)⁺(R_t2.30分)。

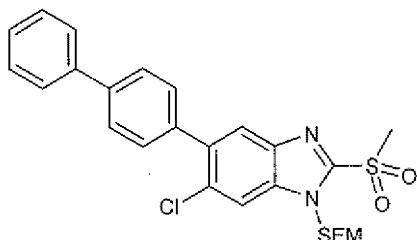
40

【0224】

中間体3

【0225】

【化18】



5 - (ピフェニル - 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

10

段階 A : 5 - ピフェニル - 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 - ピフェニルボロン酸 (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 度で 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】

20

段階 B : 5 - ピフェニル - 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 - ピフェニル - 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 : C₁₄H₂₀C₁N₂O₃SSi の計算値 : 485.97、実測値 m/e : 428.83 (M + H)⁺ (R_t 2.30 分)。

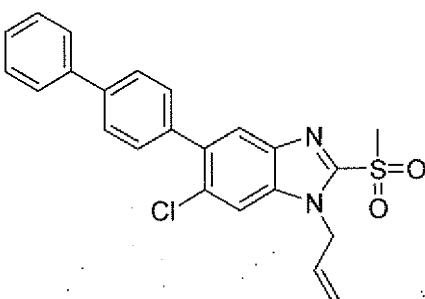
30

【0227】

中間体 4

【0228】

【化19】



40

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

5 - ピフェニル - 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 度として 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

50

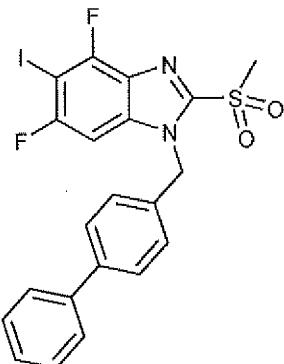
t O A c で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、脱水し (MgSO_4) 、濾過し、濃縮した。得られた残留物の 2 % から 40 % EtOAc / ヘキサンで溶離を行うシリカでのクロマトグラフィーによって、所望の生成物を得た。LC - MS : C₂₃H₁₉C₁₂O₂S の計算値 : 422.09、実測値 m/e : 422.94 ($\text{M} + \text{H}$)⁺ (Rt 2.52 / 4 分)。

【0229】

中間体 5

【0230】

【化20】



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 - イルメタンアミンの THF (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。

【0231】

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

NIS (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 AcOH (150 mL) 中溶液に加えた。70 度で 2 時間加熱後、反応混合物を濃縮し、EtOAc と飽和 NaHCO_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 (Na_2SO_4) 、濃縮した。得られた固体を DCM / 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。

【0232】

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

40

AcOH (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 EtOH (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 度で 2 時間加熱後、揮発分を除去した。得られた残留物を EtOAc 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 (Na_2SO_4) 、濃縮した。得られた残留物の 10 % から 50 % 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、所望の生成物を黄色固体として得た。

【0233】

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-(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(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-(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-(ビフェニル-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。

【0235】

段階F：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)-1H-ベンズイミダゾール

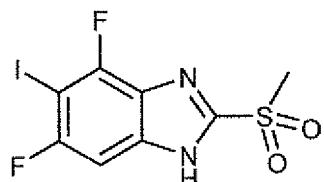
DCM(200 mL)中のm-CPBA(10 g、44.6 mmol)を1-(ビフェニル-4-イルメチル)-4,6-ジフルオロ-5-ヨード-2-(メチルチオ)-1H-ベンズイミダゾール(10.98 g、22.3 mmol)に加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。追加量のm-CPBA(3 g)を加え、反応液を1時間攪拌した。次に、揮発分を除去し、得られた残留物をEtOAcと飽和NaHCO₃水溶液との間で分配した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、脱水し(Na₂SO₄)、濃縮した。得られた残留物の15%から30% EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカでのクロマトグラフィーによって、標題化合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_t2.15分)。

【0236】

中間体6

【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

段階Bで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_t1.31/4分)。

【0238】

中間体7

【0239】

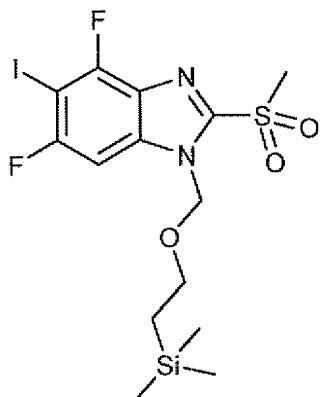
10

20

30

40

【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 } -1 H -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) -1 H -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)。

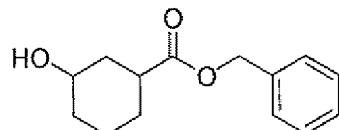
20

【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 - オキソシクロヘキサンカルボン酸ベンジル

3 - オキソ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 - オキソ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) 40 M 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

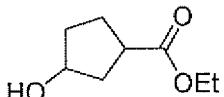
物の精製によって、標題化合物を透明無色油状物として得た。L C M S : C₁₄H₁₈O₃の計算値：234.29、実測値m/e：235.0(M+H)⁺ 256.9(M+N^a)(R_t1.74/4分)。

【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

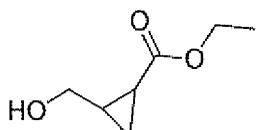
3 - オキソ - シクロペンタン - 1 - カルボン酸エチル(2.0g)のT H F (50mL)中溶液を0としたし、それにNaBH₄(970mg)を加えた。反応混合物を0で30分間、環境温度で終夜維持した。反応液をH₂Oで処理し、E t₂Oで希釈した。得られた層を分離し、水層をE t₂Oでさらに抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。得られた粗生成物(シス/トランス異性体の混合物)をそれ以上精製せずに次の段階で用いた。

【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(2mL、15.11mmol)をメタノール(35mL)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(1.2g、31.7mmol)を少量ずつ加え、得られた溶液を0で2時間攪拌した。溶液を水の滴下と次にE t O A c(100mL)の添加によって希釈した。水層を分離し、E t O A cで抽出した(50mL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。T L C : 20% E t O A c / ヘキサン、高R^f: 0.35、低R^f: 0.3。

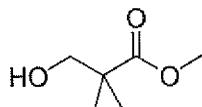
30

【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(4g、27.8mmol)をT H F (50mL)中のD I P E A (6mL、34.4mmol)と混合し、0で10分間攪拌した。その反応に、クロルギ酸エチル(2.7mL、28.1mmol)をゆっくり加えた。反応液を1.5時間攪拌し、昇温させて環境温度とした。反応液を再冷却して0としたし、NaBH₄(1.6g、42.3mmol)をゆっくり加え、次にメタノール(3mL、74.2mmol)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E t O A cおよび水で希釈した。水層を分離し、E t O A c

50

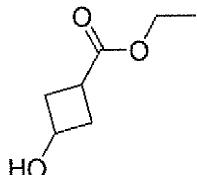
で3回抽出した。合わせた有機層を水、次にブラインで洗浄し、脱水し($MgSO_4$)、
3.70(s、3H)、3.60(s、2H)、1.25(m、2H)、0.85(m、2H)。

【0249】

中間体12

【0250】

【化27】



10

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 - オキソシクロブタンカルボン酸エチル(2g、14.07mmol)をTHF(20mL)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(0.266g、7.03mmol)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(100mL)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(50mL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。

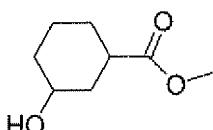
20

【0251】

中間体13

【0252】

【化28】

段階A：3 - オキソ - シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル

3 - オキソ - 1 - シクロヘキサンカルボン酸(1.2g、8.44mmol)のMeOH(15mL)中溶液に、塩化チオニル(0.7mL、9.59mmol)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(500MHz、CDCl₃)：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

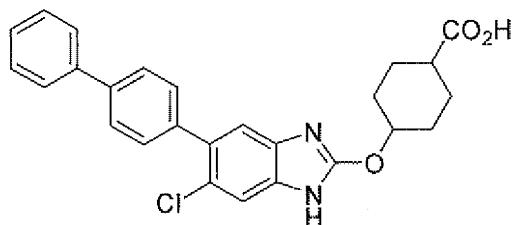
3 - オキソ - 1 - シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル(1.1g、7.04mmol)をメタノール(25mL)に溶かし、 N_2 下に冷却して0とした。水素化ホウ素ナトリウム(0.550g、14.54mmol)を少量ずつ加え、得られた溶液を0で2時間攪拌した。水と次にEtOAc(100mL)の滴下によって溶液を希釈した。水相を分離し、EtOAcで抽出した(50mLで2回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮して標題化合物を得た。TLC: 40% EtOAc / ヘキサン、高 R_f : 0.4、低 R_f : 0.3。

40

【実施例1】

【0254】

【化29】



4 - { [5 - (ピフェニル - 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 : 4 - { [5 - (ピフェニル - 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 - (ピフェニル - 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、1 90 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 度で 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ド洗浄し、 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 : C₃₄H₄₁C₁N₂O₄Si の計算値 : 605.24、実測値 m/e : 605.02 M⁺ (R_t 2.98 / 4 分)。

20

【0255】

段階 B : 4 - { [5 - (ピフェニル - 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 - (ピフェニル - 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 度で 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 度で 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 およびブラインド洗浄した。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 / 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 : C₂₆H₂₃C₁N₂O₃ 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)。

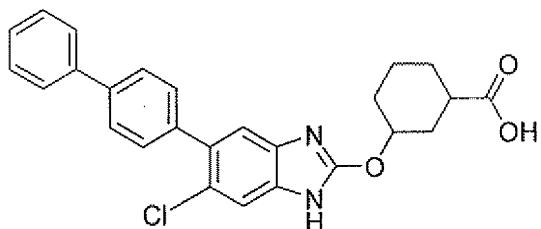
30

【実施例 2】

【0256】

40

【化 3 0】



3 - ([5 - (ピフェニル - 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 - (ピフェニル - 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 - (ピフェニル - 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、3 6.9 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 : 667.17M⁺ (R_t 3.21 / 4 分)。

20

【0257】

段階 B : 3 - { [5 - (ピフェニル - 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 - (ピフェニル - 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)。

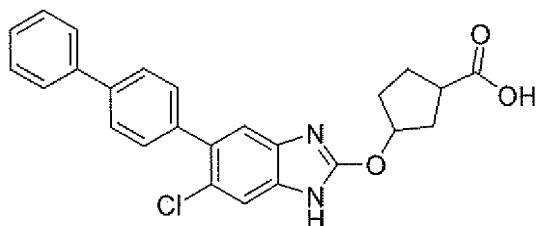
30

【実施例 3】

【0258】

40

【化31】



3 - { [5 - (ピフェニル - 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 pentanカルボン酸

10

段階 A : 3 - { [5 - (ピフェニル - 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 pentanカルボン酸エチル

5 - (ピフェニル - 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 . 350 g、0 . 682 mmol) および 3 - ヒドロキシシクロ pentanカルボン酸エチル (中間体 9、0 . 647 mL、4 . 09 mmol) の DMF (2 . 3 mL) 中溶液に、 DBU (0 . 514 mL、3 . 41 mmol) を注射器によって滴下した。反応液を 80 度終夜加熱し、 EtOAc で希釈し、 H₂O およびブラインで洗浄した。水層を EtOAc 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 TLC (25% EtOAc / ヘキサン) による得られた残留物の精製によって、所望の化合物を淡黄色油状物として得た。 LCMS : C₃₃H₃₉ClN₂O₄Si の計算値 : 591 . 21、実測値 m/e : 591 . 04 M⁺ (R_t 3 . 06 / 4 分)。

20

【0259】

段階 B : 3 - { [5 - (ピフェニル - 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 pentanカルボン酸

3 - { [5 - (ピフェニル - 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 pentanカルボン酸エチル (80 mg、0 . 135 mmol) の THF (2 . 7 mL) 中溶液に、 TBAF (0 . 700 mL、0 . 700 mmol) を注射器によって滴下した。反応液を 80 度 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 mL に再溶解させ、2 . 5 N NaOH 1 mL 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、 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。合わせた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。逆相 Gilson (商標名) HPLC (30% から 100% 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。 LCMS : C₂₅H₂₁ClN₂O₃ の計算値 : 432 . 89、実測値 m/e : 432 . 93、M⁺ (R_t 2 . 13 / 4 分)。¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) : 7 . 7 . 72 - 7 . 63 (m、8 H)、7 . 58 - 7 . 55 (m、2 H)、7 . 49 (d、4 H)、7 . 47 - 7 . 42 (m、4 H)、7 . 42 - 7 . 38 (m、2 H)、7 . 37 - 7 . 32 (m、2 H)、5 . 54 - 5 . 47 (m、1 H)、5 . 46 - 5 . 40 (m、1 H)、3 . 16 - 3 . 05 (m、1 H)、3 . 05 - 2 . 95 (m、1 H)、2 . 54 - 2 . 43 (m、1 H)、2 . 42 - 2 . 31 (m、3 H)、2 . 31 - 1 . 95 (m、8 H)。

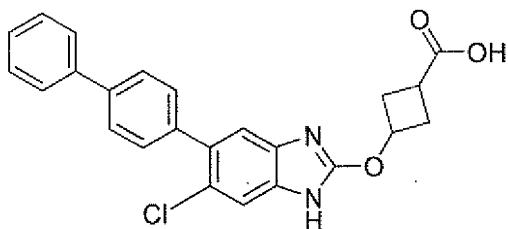
30

【実施例 4】

【0260】

40

【化32】



3 - { [5 - (ピフェニル - 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antanカルボン酸

10

段階 A : 3 - { [5 - (ピフェニル - 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antanカルボン酸エチル

5 - (ピフェニル - 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、 1 50 mg、 0.292 mmol) および 3 - ヒドロキシ - シクロブantan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 °C 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 H_2O との間で分配した。有機相を分離し、水およびブライントで洗浄し、 $MgSO_4$ 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 : $C_{32}H_{37}ClN_2O_4Si$ 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 - (ピフェニル - 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antanカルボン酸

30

3 - { [5 - (ピフェニル - 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antan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 °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 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% MeOH : 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 : $C_{24}H_{19}ClN_2O_3$ 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、 11 H)、 5.25 - 5.20 (m、 1 H)、 2.90 (m、 3 H) 2.50 (m、 2 H)。

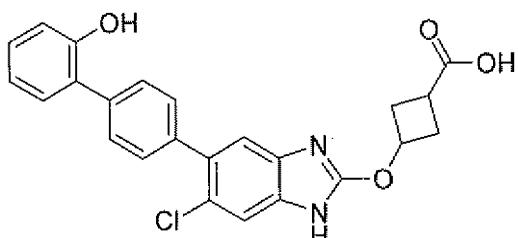
30

【実施例 5】

40

【0262】

【化33】



3 - { [6 - クロロ - 5 - (2 - ヒドロキシフェニル - 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 : C₂₀H₂₈C₁I₂O₄S_i 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 - ブロモフェニル) - 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 - ブ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 °C 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 : C₂₆H₃₂BrC₁N₂O₄S_i 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 - ブロモフェニル) - 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 °C 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 : C₃₂H₂₇C₁N₂O₅S_i 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

10

20

30

40

50

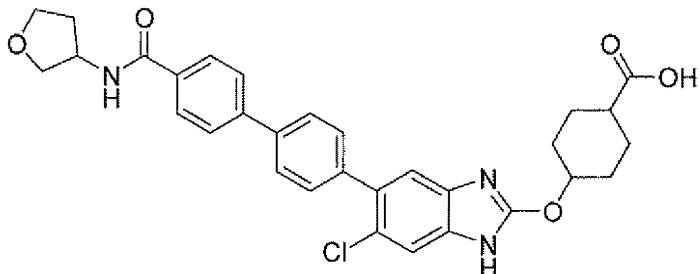
シ} シクロブタンカルボン酸エチル (153 mg、0.258 mmol) のギ酸 (4 mL) 中溶液に、飽和重硫酸カリウム水溶液 (0.8 mL、0.258 mmol) を加えた。反応混合物を 80 °C で終夜加熱した。次に、揮発分を減圧下に除去し、残留物を 1 N HCl 水溶液で酸性とし、EtOAc で抽出した。有機相を分離し、水で洗浄し、減圧下に濃縮した。逆相 HPLC (20% から 100% MeCN : H₂O) による得られた残留物の精製によって、標題化合物を白色固体として得た。LC-MS : C₂₄H₁₉C₁N₂O₄ の計算値 : 434.1、実測値 m/e : 434.99 (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】

10

【0266】

【化34】



20

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) 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 - [(6 - クロロ - 5 - [4 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルカルバモイル) 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 : C₃₉H₄₈C₁N₃O₆Si の計算値 : 718.35、実測値 m/e : 560.15 (M + H)⁺ (R_t 1.82 / 4 分)。

30

【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) 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 - [(6 - クロロ - 5 - [4 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルカルバモイル) 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。

40

【0268】

カルボン酸中間体 (0.090 g、0.130 mmol) のジオキサン (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

50

し、脱水し ($MgSO_4$)、滤过し、减压下に濃縮した。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): 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】

10

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】

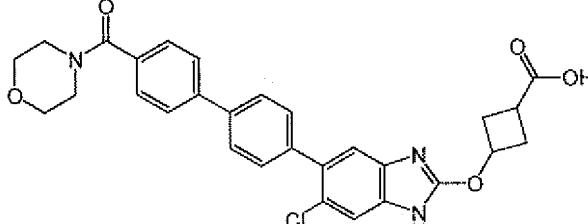
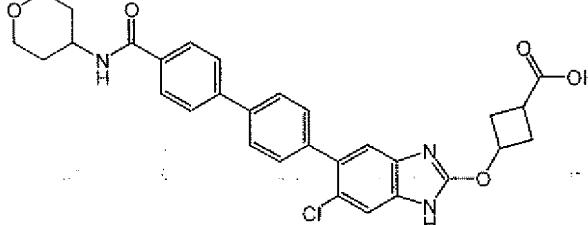
20

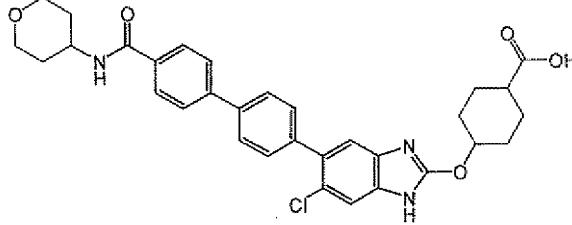
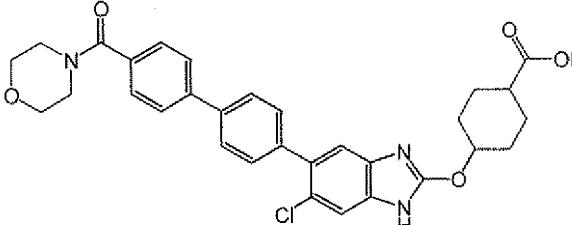
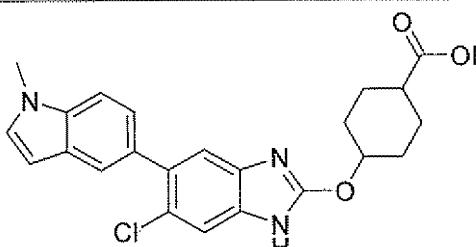
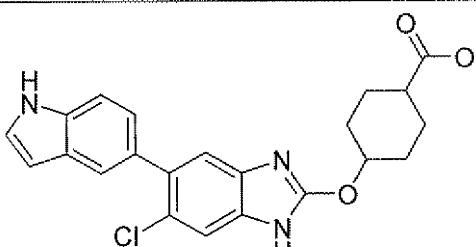
表1：実施例5および6に記載の方法に従って製造した化合物

【0271】

30

【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

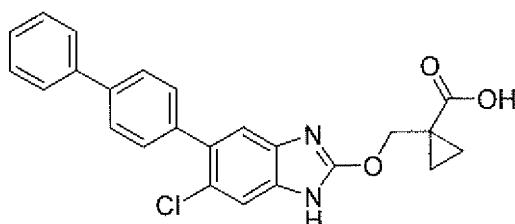
9		574.1
10		560.2
11		424.1
12		410.1

実施例 13

【0272】

【化35】

30



1 - ({ 5 - ピフェニル - 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 - (ピフェニル - 4 - イル) - 6 - クロロ - 1 - (プロプ - 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 - (ピフェニル - 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 (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 °C 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ൻで洗浄し、脱水し (MgSO₄) 、濾過し

50

、濃縮した。35% E t O A c / 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。L C - M S : C₂₈H₅₅C₁N₂O₃の計算値：472.16、実測値m/e：472.89(M+H)⁺(R_t2.66/4分)。

【0273】

段階B：1-(5-(ビフェニル-4-イル)-6-クロロ-1H-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)-1H-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(100mg、0.211mmol)、1,3-ジメチルバルビツール酸(100mg、0.640mmol)、Pd(PPh₃)₄(25mg、0.022mmol)およびE t O H(2mL)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E t O A cとH₂Oとの間で分配した。水相をE t O A c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。

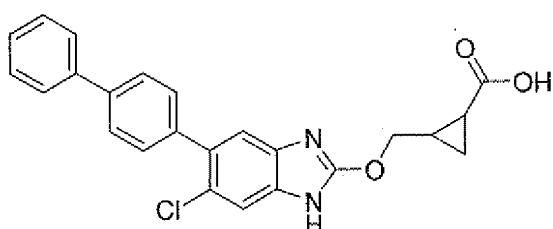
【0274】

メチルエステル中間体(28mg)のMeOH(2mL)およびTHF(0.5mL)中溶液に、2.5N NaOH 2mL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1N HCl水溶液で酸性とし、E t O A c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。L C - M S : C₂₄H₁₉C₁N₂O₃の計算値：418.11、実測値m/e：418.97(M+H)⁺(R_t2.12/4分)。¹H NMR(500MHz、CD₃OD)：7.75-7.35(m、11H)、4.70(s、2H)、1.45(q、2H)、1.20(q、2H)。

実施例14

【0275】

【化36】

2-(5-(ビフェニル-4-イル)-6-クロロ-1H-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)-1H-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、D M F(3mL)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)-1H-ベンズイミダゾール(中間体4、150mg、0.355mmol)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、70mg、0.538mmol)をD B U(0.14mL、0.8mmol)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時間攪拌した。45% E t O A c / 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。L C - M S : C₂₉H₂₇C₁N₂O₃の計算値：486.17、実測値m/e：486.93(M+H)⁺(R_t2.73/4分)。

10

20

30

40

50

【0276】

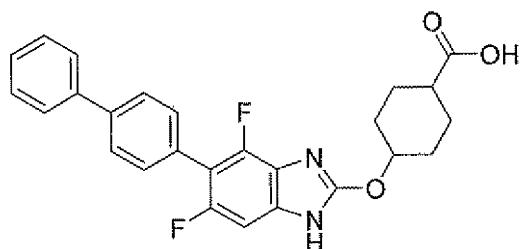
段階B：2-[{5-(ビフェニル-4-イル)-6-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]オキシ}メチル]シクロプロパンカルボン酸

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)-1H-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(115mg、0.236mmol)、1,3-ジメチルバルビツール酸(111mg、0.708mmol)、Pd(PPh₃)₄(30mg、0.026mmol)およびEtOH(2.5mL)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: C₂₄H₁₉C₁N₂O₃の計算値：418.11、実測値m/e: 418.97(M+H)⁺(R_t2.12/4分)。¹H NMR(500MHz, 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-1H-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-1H-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)-1H-ベンズイミダゾール(中間体5、20g、38.1mmol)および4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸エチル(21mL、130mmol、Adrich、シスおよびトランス異性体の混合物)のDMF(70mL)中溶液にDBU(23mL、130mmol)を室温で滴下した。反応混合物を80度終夜加熱した。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、水およびブライントで洗浄し、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_t2.82/4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-1H-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

250mLフラスコに4-[{[1-(ビフェニル-4-イルメチル)-4,6-ジフルオロ-5-ヨード-1H-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(2g、3.24mmol)、4-ビフェニルボロン酸(0.700g、3.53mmol)、Pd(PPh₃)₄(0.185g、0.160mmol)、DMF(30mL)および1M K₂CO₃水溶液(6.5mL、6.50mmol)を入れた。反応液をN₂で脱気し、120度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

10

20

30

40

50

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: C₄₁H₃₆F₂N₂O₃の計算値: 642.27、実測値m/e: 643.14(M+H)⁺(R_t3.07/4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(1.06g、1.649mmol)およびパールマン触媒(0.300g、0.427mmol)の酢酸エチル(15mL)およびEtOH(7.5mL)中懸濁液を1,4-シクロヘキサジエン(3.55mL、37.9mmol)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: C₂₈H₂₆F₂N₂O₃の計算値: 476.19、実測値m/e: 477.01(M+H)⁺(R_t2.6/4分)。

【0280】

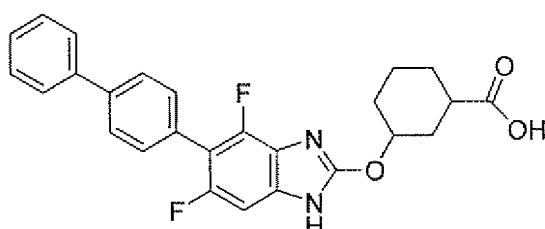
段階D: 4 - { [5 - (ビフェニル - 4 - イル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } - シクロヘキサンカルボン酸

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(0.615g、1.291mmol)のTHF(5mL)中溶液に、カリウムトリメチルシラノレート(0.550g、4.29mmol)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1N 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: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: 449.01(M+H)⁺(R_t2.32/4分)。¹H NMR(500MHz, CD₆OS): 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、0.528g、1.00mmol)

10

20

30

40

50

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、6.3 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℃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 - (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-1H-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 - (ビフェニル-4-イルメチル)-4,6-ジフルオロ-5-ヨード-1H-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 - ビフェニルボロン酸(0.130 g、0.664 mmol)、Pd(PPh₃)₄(0.038 g、0.033 mmol)、DMF(9 mL)および1M K₂CO₃水溶液(1.3 mL、1.30 mmol)を入れた。反応液をN₂で脱気し、120℃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: C₄₀H₃₄F₂IN₂O₃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 - (ビフェニル-4-イル)-4,6-ジフルオロ-1H-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 - (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-1H-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-シクロヘキサンジエン(0.24 mL、2.56 mmol)で処理した。得られた反応混合物を120℃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: C₂₇H₂₄F₂IN₂O₃の計算値: 462.18、実測値m/e: 463.01(M+H)⁺(R_t 2.31/4分)。

【0284】

段階D: 3 - { [5 - (ビフェニル-4-イル)-4,6-ジフルオロ-1H-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)-4,6-ジフルオロ-1H-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1N 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: C₂₆H₂₂F₂IN₂O₃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

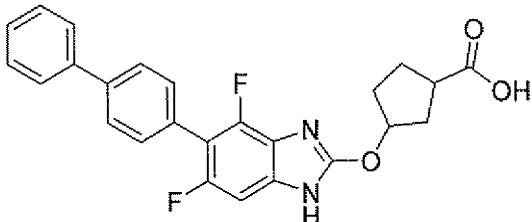
50

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 - (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

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 } シクロペン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 . 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 mol) を注射器によって滴下した。反応液を 80 度終夜加熱し、 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ൻ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) 。

【0286】

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 } シクロペンタ 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 } シクロペンタンカルボン酸エチル (0 . 290 g 、 0 . 481 mmol) 、ピフェニルボロン酸 (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 1M K₂CO₃ 溶液 (0 . 960 mL) で処理した。得られた黄色溶液を 120 度 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ൻ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) 。

【0287】

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 } シクロペン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。

20

30

40

50

得られた黒色懸濁液を 130 °C で 2 時間マイクロ波処理し、100% EtOAc で溶離を行ったセライト（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 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】

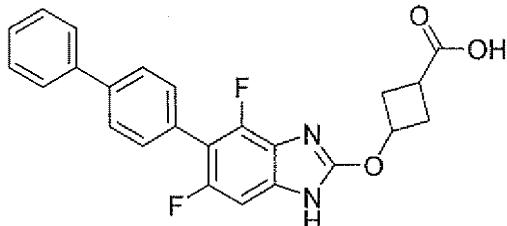
段階 D : 3 - { [5 - (ピフェニル - 4 - イル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロペンタンカルボン酸

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、2 N 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) : 6.77 (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 °C 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

10

20

30

40

50

H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] オキシ} シクロブantanカルボン酸エチル (0.350 g, 0.595 mmol)、ビフェニルボロン酸 (0.130 g, 0.654 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (0.027 g, 0.024 mmol) の DMF (6 mL) 中溶液を、1 M K₂CO₃ 溶液 (1.20 mL) で処理した。得られた黄色溶液を 120 度で 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 15%、次に 15% から 20%、次に 20% 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: 614.68、実測値 m/e: 615.1 (M + H)⁺ (R_t 2.79 / 4 分)。

(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 mmol) および P d (O H)₂ (0 . 0 4 8 g , 0 . 0 6 8 mmol) の E t O A c (2 . 5 mL) および E t O H (1 . 2 5 mL) 中溶液に、 1 , 4 - シクロヘキサジエン (0 . 6 3 0 mL , 6 . 7 0 mmol) を加えた。得られた黒色懸濁液を 1 3 0 °C 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 % E t O A c で洗浄し、濾液を減圧下に濃縮した。逆相 G i l s o n (商標名) H P L C (5 0 % から 1 0 0 % M e C N / 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。 L C M S : 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) 。

【 0 2 9 2 】

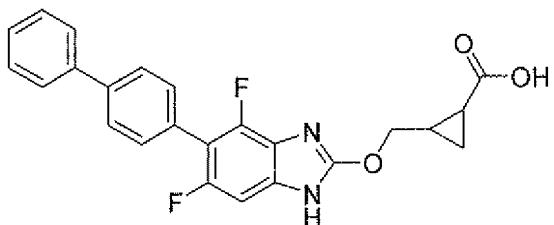
段階 D : 3 - { [5 - (ピフェニル - 4 - イル) - 4 , 6 - ジフルオロ - 1 H - ベンズ
イミダゾール - 2 - イル] オキシ } シクロ - ブタンカルボン酸

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 } シクロプロタンカルボン酸エチル (0 . 0 4 6 g 、 0 . 1 0 2 m mol) を T H F 1 mL に溶かし、 K O T M S (0 . 0 3 9 g 、 0 . 3 0 8 mmol) で処理した。反応混合物を環境温度で終夜攪拌し、 E t O A c で希釈し、 2 N H C l で洗浄した。水層を E t O A c でさらに抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、 N a ₂ S O ₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た。 L C M S : C ₂ ₄ H ₁ ₈ F ₂ N ₂ O ₃ 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) 。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z 、 d ₆ - D M S O) : 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) 。

寒施例 1 9

(0 2 9 3)

【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

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 1 0 、 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 8 0 °C 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 % 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 2.51 / 4 分)。

【 0294 】

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 120 °C 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 20 % 、次に 20 % から 30 % 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 : 614.68 、実測値 m/e 615.1 (M + H)⁺ (R_t 2.78 / 4 分)。

【 0295 】

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 130 °C で 2 時間、セライト (商標名) 層で濾過し、 100 % EtOAc で洗浄した。得られた濾液を濃縮した。逆相 Gilson (商標名) HPLC (50 % から 100 % 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 : 448.46 、実測値 m/e : 448.9 (M + H)⁺ (R_t 2.37 / 4 分)。

【 0296 】

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

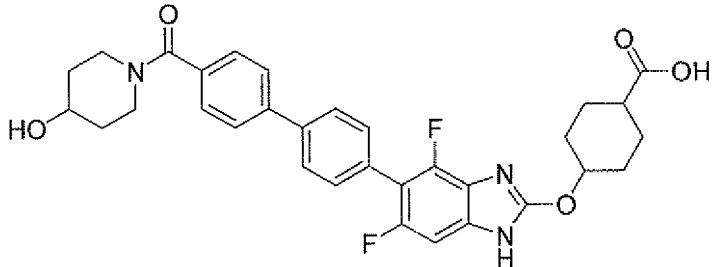
有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して標題化合物を得た。
 LCMS: $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ の計算値: 420.41、実測値 m/e : 420.9 ($\text{M} + \text{H}$)⁺ (R_t 2.21 / 4 分)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7.73 - 7.64 (m, 4 H)、7.51 (d, 2 H)、7.48 - 7.41 (m, 2 H)、7.35 (m, 1 H)、7.03 (d, 1 H)、4.55 (dd, 1 H)、4.29 (dd, 1 H)、1.95 (m, 1 H)、1.75 (m, 1 H)、1.28 (m, 1 H)、1.08 (m, 1 H)。

実施例 20

【0297】

【化42】

10



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] 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

20

段階 A : 4 - { [1 - (ピフェニル - 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 - (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 ）から標題化合物を製造した。フラッショナルカラム (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。

30

【0298】

段階 B : 4 - { [1 - (ピフェニル - 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] 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 - (ピフェニル - 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 °C 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、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。フラッショナルカラム (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。

40

【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 -

50

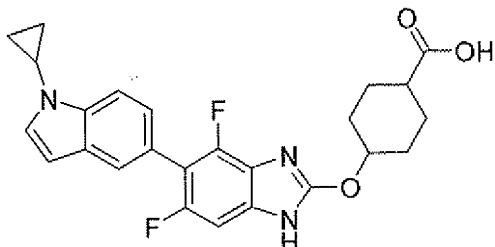
1 - イル) カルボニル] ビフェニル - 4 - イル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) オキシ] シクロヘキサンカルボン酸

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 mmol) および Pd(OH)₂ (0 . 0 1 4 g 、 0 . 0 1 9 mmol) の EtOAc (0 . 8 mL) および EtOH (0 . 4 mL) 中溶液に、 1 , 4 - シクロヘキサンジエン (0 . 1 8 0 mL 、 1 . 9 1 mmol) を加えた。得られた黒色懸濁液を 130 °C 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、 EtOAc 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 THF 2 mL に溶かし、 KOTMS (0 . 0 2 8 g 、 0 . 2 2 2 mmol) で処理した。反応混合物を環境温度で 18 時間攪拌し、濃縮した。得られた粗残留物を、逆相 Gilson (商標名) HPLC (35 % から 100 % MeCN / H₂O) によって精製して、標題化合物を白色固体として得た。 LCMS : C₃₂H₃₁F₂N₃O₅ の計算値 : 575.60 、実測値 m/e : 576.1 (M + H)⁺ (R_t 1.99 / 4 分)。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7.80 (d, 2 H) 、 7.76 (d, 2 H) 、 7.55 (d, 2 H) 、 7.52 (d, 2 H) 、 7.05 (d, 1 H) 、 4.98 - 4.90 (m, 1 H) 、 4.27 - 4.16 (m, 1 H) 、 3.95 - 3.86 (m, 1 H) 、 3.79 - 3.67 (m, 1 H) 、 3.42 - 3.33 (m, 1 H) 、 2.43 - 2.34 (m, 1 H) 、 2.34 - 2.26 (m, 2 H) 、 2.16 - 2.06 (m, 2 H) 、 2.03 - 1.90 (m, 2 H) 、 1.90 - 1.78 (m, 2 H) 、 1.75 - 1.42 (m, 5 H) 。

実施例 2 1

【 0300 】

【 化 43 】



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ビナコールエステル (0 . 2 3 2 g 、 0 . 9 5 4 mmol) 、 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 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (0 . 0 5 5 g 、 0 . 0 4 8 mmol) の DMF (8 mL) 中の黄色溶液に、 1 M K₂CO₃ (2 . 4 mL 、 2 . 4 mmol) を注射器によって滴下した。混合物を 120 °C で 40 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。 30 % EtOAc / ヘキサンを用いる分取 TLC 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。 LCMS : C₃₇H₃₃F₂N₃O₃ の計算値 : 605.67 、実測値 m/e 606.1 (M + H)⁺ 、 629.0 (M + Na) (R_t 2.80 / 4 分)。

【 0301 】

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)

10

20

30

40

50

- 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 - (ピフェニル - 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 mm o l) 、 D M A P (0 . 0 4 8 g , 0 . 3 9 6 mm o l) 、 シクロプロピルボロン酸 (0 . 0 2 3 g , 0 . 2 6 4 mm o l) および C u (O A c)₂ (4 . 8 m g , 0 . 0 2 6 m m o l) 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 N a H M D S / トルエン溶液 (0 . 2 2 0 mL , 0 . 1 3 2 mm o l) 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 度終夜加熱した。暗色反応混合物を冷却して環境温度とし、 1 N H C l 2 0 mL で処理した。水層を分離し、 E t O A c で抽出した (2 5 mL で 2 回) 。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 N a₂ S O₄ 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。 L C M S : C₄H₃F₂N₃O₃ の計算値 : 6 4 5 . 7 4 、 実測値 m / e : 6 4 6 . 2 (M + H)⁺ (R_t 3 . 0 3 / 4 分) 。

【 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

4 - { [1 - (ピフェニル - 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 mm o l) および P d (O H)₂ (0 . 0 2 3 g , 0 . 0 3 2 mm o l) の E t O A c (1 . 6 5 mL) および E t O H (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 mm o l) を加えた。得られた黒色懸濁液を 1 3 0 度で 2 時間マイクロ波処理し、セライト (商標名) 層で濾過し、 1 0 0 % E t O A c で洗浄した。得られた濾液を減圧下に濃縮した。分取 T L C (4 0 % E t O A c / 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。 L C M S : C₂H₂F₂N₃O₃ の計算値 : 4 7 9 . 5 2 、 実測値 m / e : 4 8 0 . 1 (M + H)⁺ (R_t 2 . 5 8 / 4 分) 。

【 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 mm o l) を T H F 1 mL に溶かし、 K O T M S 3 7 m g (0 . 0 3 7 g , 0 . 2 8 8 mm o l) で処理した。反応混合物を環境温度で終夜攪拌した。混合物を E t O A c で希釈し、 2 N H C l で洗浄した。水層を分離し、 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 a₂ S O₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た。 L C M S : C₂H₂F₂N₃O₃ の計算値 : 4 5 1 . 4 6 、 実測値 m / e : 4 5 1 . 9 2 (M + H)⁺ (R_t 2 . 4 2 / 4 分) 。 ¹H N M R (5 0 0 M H z , C D₃ O D) : 7 . 6 2 (d , 1 H) , 7 . 5 6 (b r s , 1 H) , 7 . 2 5 - 7 . 2 0 (m , 2 H) , 7 . 0 0 - 6 . 9 2 (b r , 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) 。

【 0 3 0 4 】

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) を用い、中間体または商業的入

10

20

30

40

50

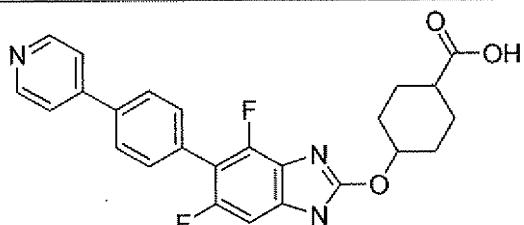
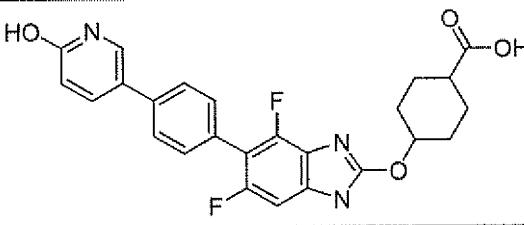
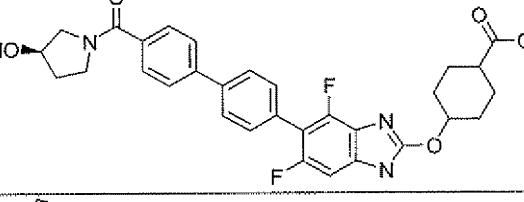
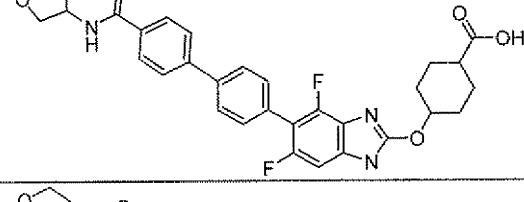
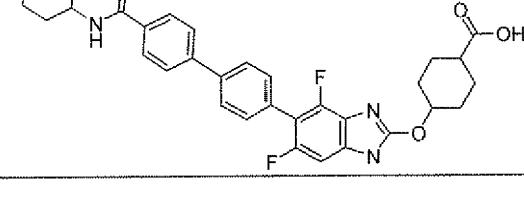
手先からの適切なボロン酸またはボロン酸エステルを代わりに用い、中間体または商業的入手先からの適切なシクロアルカノールを代わりに用いることで、表2中の実施例22から24を、実施例5段階A、BおよびCに記載の手順に従って製造した。実施例25から26は、中間体7から、実施例6段階Bに示した脱保護戦略を用いて、実施例5段階A、BおよびCに従って同様に製造した。

【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

A M P K S A M S F (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 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、スピードブテラ・フルギペルダ(s podoptera 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(ファーミングン)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）に系列希釀することにより、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、感染多倍度約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 glycole（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。

【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、pH 7.3、5mM MgCl₂、3mM DTT、0.01%BrizziおよびCamKキナーゼ、AMPKを活性化するため）を加えることで、マイクロタイター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SAM（5-FAM-HMRSAMSGLHLVKRR-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、pH 7.3、40mM EDTA、0.015%Brizzi）70μLを加えることで反応を停止した。リン酸化5-FAMSAM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。

【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（1-1-1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（1-1-1を含む）の最大AMP活性化および10ミ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ミ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

【0310】

10

20

30

40

【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

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Meso 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 SULFO-TAG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SULFO-TAG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と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)。

【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、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

水分解物をヘキサンで抽出し、 $10M - H_2SO_4$ により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グラム当たりに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（5ml/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30mg/kg（5ml/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（2g/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100mg/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

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での体重1グラム当たりに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DIO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D12451食(45%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AMPK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グラム当たりに摂食された食物のグラム数として計算し、本発明のAMPK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。AMPK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

【0316】

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、そしてそれに従って変わり得るし、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 <small>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</small> <small>USPC: 514/391-394</small>		
<small>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</small> <small>USPC: 514/385-387, 396-398, 400 (see search terms below)</small>		
<small>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</small> <small>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</small>		
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 pg 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		
Date of the actual completion of the international search 06 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 <small>PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774</small>	

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,TM),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,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,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, アンドリュー・ジエイ
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 セブハツト, 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