

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成23年12月8日 (2011.12.8)

【公表番号】特表2010-523653(P2010-523653A)

【公表日】平成22年7月15日 (2010.7.15)

【年通号数】公開・登録公報2010-028

【出願番号】特願2010-502995(P2010-502995)

【国際特許分類】

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 487/04 1 4 7

C 0 7 D 487/04 C S P

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/10

【手続補正書】

【提出日】平成22年10月1日 (2010.10.1)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

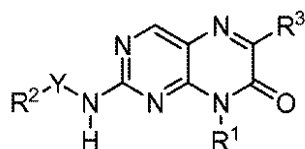
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の構造：

【化 18】



式I

を有するステアロイル - CoA デサチュラーゼのインヒビターである化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物もしくは水和物であって、式中、

R^1 は $-X^1 - NR^4 R^5$ または、 $-X^2 - C(O)NR^4 R^5$ であって、ここで

R^4 は、水素であるか、または C_{1-4} 低級アルキルであり、かつ

R^5 は水素、アリール、ヘテロアリール、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(=O)R^6$ または $-S(=O)_2 R^6$ であり、ここで

R^6 は水素、必要に応じて置換されている C_{1-4} アルキル、必要に応じて置換されている C_{1-4} アルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、5員もしくは6員の必要に応じて置換されている単環式アリール、または5員もしくは6員の必要に応じて置換されている単環式ヘテロアリールであり；

X^1 は必要に応じて置換されている直鎖もしくは分岐した C_{1-4} アルキレンであり；かつ

X^2 は必要に応じて置換されている直鎖もしくは分岐した C_{2-4} アルキレンであり；
 R^2 は必要に応じて置換されている単環式もしくは二環式のヘテロシクリル、必要に応じて置換されている単環式もしくは二環式のアリール、または単環式もしくは二環式のヘテロアリールであり、

R^3 は水素、必要に応じて置換されている C_{1-4} アルキル、5員もしくは6員の必要に応じて置換されている単環式シクロアルキル、5員もしくは6員の必要に応じて置換されている単環式アリール、5員もしくは6員の必要に応じて置換されている単環式の複素環、または5員もしくは6員の必要に応じて置換されている単環式ヘテロアリールであり、ただし、 R^3 は2 - チアゾリルでも2 - メトキシフェニルでもなく；かつYは $(CH_2)_p$ であって、ここでPは0、1もしくは2である、

化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物もしくは水和物。

【請求項2】

請求項1の化合物であって、ここで

R^2 が、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、 NO_2 、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $N(R^{20})_2$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 $SO_2 R^{22}$ 、 $SO_2 N(R^{20})_2$ 、 $S(O)_3 R^{20}$ 、 $P(O)(OR^{20})_2$ 、 $SO_2 NR^{20}COR^{22}$ 、 $SO_2 NR^{20}CO_2 R^{22}$ 、 $SO_2 NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}COR^{22}$ 、 $NR^{20}CO_2 R^{22}$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}C(NR^{20})NHR^{23}$ 、 COR^{20} 、 $CO_2 R^{20}$ 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $CONR^{20}SO_2 R^{22}$ 、 $NR^{20}SO_2 R^{22}$ 、 $SO_2 NR^{20}CO_2 R^{22}$ 、 $OCONR^{20}SO_2 R^{22}$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $C(O)OCH_2OC(O)R^{20}$ 、および $OCON(R^{20})_2$ からなる群より独立して選択される1～3個の置換基で必要に応じて置換されており、かつさらにここで、各々の任意のアルキル、ヘテロアリール、アリール、およびヘテロシクリル置換基がさらに必要に応じて、ハロ、 NO_2 、アルキル、 CF_3 、アミノ、モノアルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アルキルもしくはアリールもしくはヘテロアリールアミド、 $NR^{20}COR^{22}$ 、 $NR^{20}SO_2 R^{22}$ 、 COR^{20} 、 $CO_2 R^{20}$ 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $OC(O)N(R^{20})_2$ 、 $S(O)_3 R^{20}$ 、 $P(O)(OR^{20})_2$ 、 SR^{20} 、 $S(O)R^{22}$ 、 SO_2

$R^{2,2}$ 、 $SO_2N(R^{2,0})_2$ 、 CN 、または $OR^{2,0}$ で置換されており；
 R^3 が水素、 C_{1-4} アルキル、5員もしくは6員の単環式シクロアルキル、5員もしくは6員の単環式アリアル、5員もしくは6員の単環式の複素環、または5員もしくは6員の単環式ヘテロアリアルであって、ここで該アルキル、シクロアルキル、アリアル、複素環、またはヘテロアリアルの部分は必要に応じて、アルキル、ヘテロシクリル、アリアル、ヘテロアリアル、ハロ、 NO_2 、 CF_3 、 CN 、 $OR^{2,0}$ 、 $SR^{2,0}$ 、 $N(R^{2,0})_2$ 、 $S(O)R^{2,2}$ 、 $SO_2R^{2,2}$ 、 $SO_2N(R^{2,0})_2$ 、 $S(O)_3R^{2,0}$ 、 $P(O)(OR^{2,0})_2$ 、 $SO_2NR^{2,0}COR^{2,2}$ 、 $SO_2NR^{2,0}CO_2R^{2,2}$ 、 $SO_2NR^{2,0}CON(R^{2,0})_2$ 、 $NR^{2,0}COR^{2,2}$ 、 $NR^{2,0}CO_2R^{2,2}$ 、 $NR^{2,0}CON(R^{2,0})_2$ 、 $NR^{2,0}C(NR^{2,0})NHR^{2,3}$ 、 $COR^{2,0}$ 、 $CO_2R^{2,0}$ 、 $CON(R^{2,0})_2$ 、 $CONR^{2,0}SO_2R^{2,2}$ 、 $NR^{2,0}SO_2R^{2,2}$ 、 $SO_2NR^{2,0}CO_2R^{2,2}$ 、 $OCONR^{2,0}SO_2R^{2,2}$ 、 $OC(O)R^{2,0}$ 、 $C(O)OCH_2OC(O)R^{2,0}$ 、および $OCON(R^{2,0})_2$ からなる群より独立して選択される1～3個の置換基で置換されてもよく、かつ

$R^{2,0}$ および $R^{2,2}$ が、水素、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、ヘテロシクリル、アリアル、およびヘテロアリアルからなる群より独立して選択され、

ここで、該アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、アリアル、およびヘテロアリアルの部分は必要に応じて、ハロ、アルキル、モノアルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アルキルもしくはアリアルもしくはヘテロアリアルアミド、 CN 、 $O-C_{1-6}$ アルキル、 CF_3 、アリアル、およびヘテロアリアルから独立して選択される1～3個の置換基で置換されている、化合物。

【請求項3】

R^2 がフェニルであって、必要に応じて、ハロゲン、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、および $-OCH_3$ からなる群より選択される1～3個の置換基によって3、4または5位で置換されてもよく；かつ

Yがメチレンである、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

R^1 が $-X^1-NR^4R^5$ である、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

R^5 が $-C(O)R^6$ である、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

R^3 が5員もしくは6員の必要に応じて置換されている単環式アリアルである、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

請求項6に記載の化合物であって、

$N-[2-(2-\{[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ\}-6-(4-メトキシフェニル))-7-オキソ-8-ヒドロブテリジン-8-イル)エチル]アセトアミド；$

$N-[2-(2-\{[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ\}-6-(4-メトキシフェニル))-7-オキソ(8-ヒドロブテリジン-8-イル))エチル]-3-ピリジルカルボキサミド；$

$N-[2-(2-\{[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ\}-6-(4-メトキシフェニル))-7-オキソ-8-ヒドロブテリジン-8-イル)エチル]ブタンアミド；$

$N-[2-(2-\{[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ\}-6-(4-メトキシフェニル))-7-オキソ-8-ヒドロブテリジン-8-イル)エチル]プロパンアミド；$

$N-[2-(2-\{[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ\}-6-(4-メトキシフェニル))-7-オキソ(8-ヒドロブテリジン-8-イル))エチル]ベンズアミ$

4 - クロロフェニル) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド;

N - [2 - (2 - { [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 6 - (4 - メチルフェニル) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド;

N - [2 - (2 - { [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル] アミノ } - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド; および

N - [2 - (2 - { [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル] アミノ } - 6 - (4 - クロロフェニル) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド、からなる群より選択される、化合物。

【請求項 8】

R³ が 5 員もしくは 6 員の必要に応じて置換されている単環式ヘテロアリールである、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 9】

請求項 8 に記載の化合物であって:

N - [2 - (2 - { [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 6 - (6 - メトキシ(3 - ピリジル)) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド;

N - [2 - (2 - { [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - (3 - ピリジル) - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] カルボキサミド;

N - [2 - (2 - { [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - (3 - ピリジル) (8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル)) エチル] ベンズアミド;

N - [2 - (2 - { [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - (3 - ピリジル) (8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル)) エチル] - 3 - チエニルカルボキサミド;

N - [2 - (2 - { [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - (3 - ピリジル) (8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル)) エチル] (4 - フルオロフェニル) カルボキサミド;

N - [2 - (2 - { [(3 - クロロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - (3 - ピリジル) - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド;

N - (2 - { 7 - オキソ - 2 - [ベンジルアミノ] - 6 - (3 - ピリジル) - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル } エチル) アセトアミド;

N - [2 - (2 - { [(4 - フルオロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - (3 - ピリジル) - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド;

N - [2 - (2 - { [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - (3 - ピリジル) - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド;

N - [2 - (2 - { [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - (2 - チエニル) - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド;

N - [2 - (2 - { [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - (2 - チエニル) - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド; および

N - [2 - (2 - { [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - ピリミジン - 2 - イル - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミドからなる群より選択される、化合物。

【請求項 10】

R³ が水素である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 11】

請求項 10 に記載の化合物であって:

N - [2 - (2 - { [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド;

N - [2 - (2 - { [(3 - クロロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド ;

N - [2 - (2 - { [(4 - クロロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド ;

N - [2 - (2 - { [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ (8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル)) エチル] ベンズアミド ;

N - [2 - (2 - { [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ (8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル)) エチル] - 3 - チエニルカルボキサミド ; および

N - [2 - (2 - { [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] カルボキサミドからなる群より選択される、化合物。

【請求項 1 2】

R³ が必要に応じて置換されているアルキルである、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

請求項 1 2 に記載の化合物であって :

N - [2 - (2 - { [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - (トリフルオロメチル) - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド ;

N - [2 - (2 - { [(4 - フルオロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - (トリフルオロメチル) - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド

N - [2 - (2 - { [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 6 - メチル - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド ; および

N - [2 - (2 - { [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - (2 - フェニルエチル) - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド、からなる群より選択される、化合物。

【請求項 1 4】

R³ が 5 員もしくは 6 員の必要に応じて置換されている単環式ヘテロアリールである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

R⁵ が - C (= NH) NH₂ である、請求項 1 4 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

請求項 1 5 に記載の化合物、すなわち :

アミノ [2 - (2 - { [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ (8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル)) エチル] カルボキサミジンである、化合物。

【請求項 1 7】

R⁵ が - S (O)₂ R⁶ である、請求項 1 4 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

請求項 1 7 に記載の化合物、すなわち :

2 - { [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - { 2 - [(メチルスルホニル) アミノ] エチル } - 8 - ヒドロブテリジン - 7 - オンである、化合物。

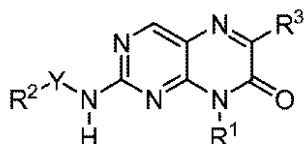
【請求項 1 9】

治療上有効な量の請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、プロドラッグもしくは水和物を含む、薬学的組成物。

【請求項 2 0】

ステアロイル Co A デサチュラーゼ阻害性化合物で処置され得る、哺乳動物における疾患または状態を処置するための組成物であって、式 I の構造 :

【化 19】



式I

を有する化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは水和物の治療上有効な量を含む、

式中、

R^1 は $-X^1-NR^4R^5$ または、 $-X^2-C(O)NR^4R^5$ であって、ここで

R^4 は、水素であるか、または C_{1-4} 低級アルキルであり、かつ

R^5 は水素、アリール、ヘテロアリール、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(=O)R^6$ または $-S(=O)_2R^6$ であり、ここで

R^6 は水素、必要に応じて置換されている C_{1-4} アルキル、必要に応じて置換されている C_{1-4} アルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、5員もしくは6員の必要に応じて置換されている単環式アリール、または5員もしくは6員の必要に応じて置換されている単環式ヘテロアリールであり；

X^1 は必要に応じて置換されている直鎖もしくは分岐した C_{1-4} の必要に応じて置換されたアルキレンであり；かつ

X^2 は必要に応じて置換されている直鎖もしくは分岐した C_{2-4} の必要に応じて置換されたアルキレンであり；

R^2 は必要に応じて置換されている単環式もしくは二環式のヘテロシクリル、必要に応じて置換されている単環式もしくは二環式のアリール、または単環式もしくは二環式のヘテロアリールであり、

R^3 は水素、必要に応じて置換されている C_{1-4} アルキル、5員もしくは6員の必要に応じて置換されている単環式シクロアルキル、5員もしくは6員の必要に応じて置換されている単環式アリール、5員もしくは6員の必要に応じて置換されている単環式の複素環、または5員もしくは6員の必要に応じて置換されている単環式ヘテロアリールであり、ただし、 R^3 は2-チアゾリルでも2-メトキシフェニルでもなく；かつYは $(CH_2)_p$ であって、ここでPは0、1もしくは2である、組成物。

【請求項 21】

請求項 20 に記載の組成物であって、前記疾患状態が、冠動脈疾患、アテローム性動脈硬化症、心疾患、高血圧および末梢血管障害、ガン、脳血管疾患（限定はしないが、脳卒中、虚血性発作および一過性脳虚血発作（TIA）および虚血性網膜症を含む）、異脂血症、肥満、糖尿病、インスリン耐性、耐糖能低下、インスリン非依存性糖尿病、II型糖尿病、I型糖尿病、および他の糖尿病性合併症からなる群より選択される、組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

【補正の内容】

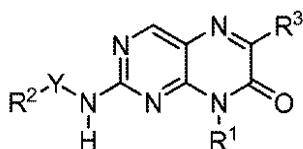
【0007】

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目 1)

式 I の構造：

【化 18】



式I

を有するステアロイル - CoA デサチュラーゼのインヒビターである化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物もしくは水和物であって、式中、

R^1 は $-X^1 - NR^4 R^5$ または、 $-X^2 - C(O)NR^4 R^5$ であって、ここで

R^4 は、水素であるか、または C_{1-4} 低級アルキルであり、かつ

R^5 は水素、アリール、ヘテロアリール、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(=O)R^6$ または $-S(=O)_2 R^6$ であり、ここで

R^6 は水素、必要に応じて置換されている C_{1-4} アルキル、必要に応じて置換されている C_{1-4} アルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、5員もしくは6員の必要に応じて置換されている単環式アリール、または5員もしくは6員の必要に応じて置換されている単環式ヘテロアリールであり；

X^1 は必要に応じて置換されている直鎖もしくは分岐した C_{1-4} アルキレンであり；かつ

X^2 は必要に応じて置換されている直鎖もしくは分岐した C_{2-4} アルキレンであり； R^2 は必要に応じて置換されている単環式もしくは二環式のヘテロシクリル、必要に応じて置換されている単環式もしくは二環式のアリール、または単環式もしくは二環式のヘテロアリールであり、

R^3 は水素、必要に応じて置換されている C_{1-4} アルキル、5員もしくは6員の必要に応じて置換されている単環式シクロアルキル、5員もしくは6員の必要に応じて置換されている単環式アリール、5員もしくは6員の必要に応じて置換されている単環式の複素環、または5員もしくは6員の必要に応じて置換されている単環式ヘテロアリールであり、ただし、 R^3 は2 - チアゾリルでも2 - メトキシフェニルでもなく；かつYは $(CH_2)_p$ であって、ここでPは0、1もしくは2である、

化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物もしくは水和物。

(項目2)

項目1の化合物であって、ここで

R^2 が、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、 NO_2 、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $N(R^{20})_2$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 $SO_2 R^{22}$ 、 $SO_2 N(R^{20})_2$ 、 $S(O)_3 R^{20}$ 、 $P(O)(OR^{20})_2$ 、 $SO_2 NR^{20}COR^{22}$ 、 $SO_2 NR^{20}CO_2 R^{22}$ 、 $SO_2 NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}COR^{22}$ 、 $NR^{20}CO_2 R^{22}$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}C(NR^{20})NHR^{23}$ 、 COR^{20} 、 $CO_2 R^{20}$ 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $CONR^{20}SO_2 R^{22}$ 、 $NR^{20}SO_2 R^{22}$ 、 $SO_2 NR^{20}CO_2 R^{22}$ 、 $OCONR^{20}SO_2 R^{22}$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $C(O)OCH_2 OC(O)R^{20}$ 、および $OCON(R^{20})_2$ からなる群より独立して選択される1～3個の置換基で必要に応じて置換されており、かつさらにここで、各々の任意のアルキル、ヘテロアリール、アリール、およびヘテロシクリル置換基がさらに必要に応じて、ハロ、 NO_2 、アルキル、 CF_3 、アミノ、モノアルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アルキルもしくはアリールもしくはヘテロアリールアミド、 $NR^{20}COR^{22}$ 、 $NR^{20}SO_2 R^{22}$ 、 COR^{20} 、 $CO_2 R^{20}$ 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $OC(O)N(R^{20})_2$ 、 $S(O)_3 R^{20}$ 、 $P(O)(OR^{20})_2$ 、 SR^{20} 、 $S(O)R^{22}$ 、 SO_2

R^2 、 $SO_2N(R^0)_2$ 、 CN 、または OR^0 で置換されており；
 R^3 が水素、 C_{1-4} アルキル、5員もしくは6員の単環式シクロアルキル、5員もしくは6員の単環式アリアル、5員もしくは6員の単環式の複素環、または5員もしくは6員の単環式ヘテロアリアルであって、ここで該アルキル、シクロアルキル、アリアル、複素環、またはヘテロアリアルの部分は必要に応じて、アルキル、ヘテロシクリル、アリアル、ヘテロアリアル、ハロ、 NO_2 、 CF_3 、 CN 、 OR^0 、 SR^0 、 $N(R^0)_2$ 、 $S(O)R^2$ 、 SO_2R^2 、 $SO_2N(R^0)_2$ 、 $S(O)_3R^0$ 、 $P(O)(OR^0)_2$ 、 $SO_2NR^0COR^2$ 、 $SO_2NR^0CO_2R^2$ 、 $SO_2NR^0CON(R^0)_2$ 、 NR^0COR^2 、 $NR^0CO_2R^2$ 、 $NR^0CON(R^0)_2$ 、 $NR^0C(NR^0)NHR^3$ 、 COR^0 、 CO_2R^0 、 $CON(R^0)_2$ 、 $CONR^0SO_2R^2$ 、 $NR^0SO_2R^2$ 、 $SO_2NR^0CO_2R^2$ 、 $OCONR^0SO_2R^2$ 、 $OC(O)R^0$ 、 $C(O)OCH_2OC(O)R^0$ 、および $OCON(R^0)_2$ からなる群より独立して選択される1～3個の置換基で置換されてもよく、かつ

R^0 および R^2 が、水素、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、ヘテロシクリル、アリアル、およびヘテロアリアルからなる群より独立して選択され、

ここで、該アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、アリアル、およびヘテロアリアルの部分は必要に応じて、ハロ、アルキル、モノアルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アルキルもしくはアリアルもしくはヘテロアリアルアミド、 CN 、 $O-C_{1-6}$ アルキル、 CF_3 、アリアル、およびヘテロアリアルから独立して選択される1～3個の置換基で置換されている、化合物。

(項目3)

R^2 がフェニルであって、必要に応じて、ハロゲン、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、および $-OCH_3$ からなる群より選択される1～3個の置換基によって3、4または5位で置換されてもよく；かつ

Yがメチレンである、項目2に記載の化合物。

(項目4)

R^1 が $-X^1-NR^4R^5$ である、項目3に記載の化合物。

(項目5)

R^5 が $-C(O)R^6$ である、項目4に記載の化合物。

(項目6)

R^3 が5員もしくは6員の必要に応じて置換されている単環式アリアルである、項目5に記載の化合物。

(項目7)

項目6に記載の化合物であって、

$N-[2-(2-\{[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ\}-6-(4-メトキシフェニル))-7-オキソ-8-ヒドロブテリジン-8-イル)エチル]アセトアミド；$

$N-[2-(2-\{[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ\}-6-(4-メトキシフェニル))-7-オキソ(8-ヒドロブテリジン-8-イル))エチル]-3-ピリジルカルボキサミド；$

$N-[2-(2-\{[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ\}-6-(4-メトキシフェニル))-7-オキソ-8-ヒドロブテリジン-8-イル)エチル]ブタンアミド；$

$N-[2-(2-\{[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ\}-6-(4-メトキシフェニル))-7-オキソ-8-ヒドロブテリジン-8-イル)エチル]プロパンアミド；$

$N-[2-(2-\{[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ\}-6-(4-メトキシフェニル))-7-オキソ(8-ヒドロブテリジン-8-イル))エチル]ベンズアミド；$

N - [2 - (2 - { [(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) メチル] アミノ } - 6 - (

4 - クロロフェニル) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド;

N - [2 - (2 - { [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 6 - (4 - メチルフェニル) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド;

N - [2 - (2 - { [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル] アミノ } - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド; および

N - [2 - (2 - { [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル] アミノ } - 6 - (4 - クロロフェニル) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド、からなる群より選択される、化合物。

(項目 8)

R³ が 5 員もしくは 6 員の必要に応じて置換されている単環式ヘテロアリールである、項目 5 に記載の化合物。

(項目 9)

項目 8 に記載の化合物であって:

N - [2 - (2 - { [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 6 - (6 - メトキシ(3 - ピリジル)) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド;

N - [2 - (2 - { [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - (3 - ピリジル) - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] カルボキサミド;

N - [2 - (2 - { [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - (3 - ピリジル) (8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル)) エチル] ベンズアミド;

N - [2 - (2 - { [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - (3 - ピリジル) (8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル)) エチル] - 3 - チエニルカルボキサミド;

N - [2 - (2 - { [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - (3 - ピリジル) (8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル)) エチル] (4 - フルオロフェニル) カルボキサミド;

N - [2 - (2 - { [(3 - クロロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - (3 - ピリジル) - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド;

N - (2 - { 7 - オキソ - 2 - [ベンジルアミノ] - 6 - (3 - ピリジル) - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル } エチル) アセトアミド;

N - [2 - (2 - { [(4 - フルオロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - (3 - ピリジル) - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド;

N - [2 - (2 - { [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - (3 - ピリジル) - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド;

N - [2 - (2 - { [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - (2 - チエニル) - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド;

N - [2 - (2 - { [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - (2 - チエニル) - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド; および

N - [2 - (2 - { [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - ピリミジン - 2 - イル - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミドからなる群より選択される、化合物。

(項目 10)

R³ が水素である、項目 5 に記載の化合物。

(項目 11)

項目 10 に記載の化合物であって:

N - [2 - (2 - { [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド;

N - [2 - (2 - { [(3 - クロロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド ;

N - [2 - (2 - { [(4 - クロロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド ;

N - [2 - (2 - { [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ (8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル)) エチル] ベンズアミド ;

N - [2 - (2 - { [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ (8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル)) エチル] - 3 - チエニルカルボキサミド ; および

N - [2 - (2 - { [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] カルボキサミドからなる群より選択される、化合物。

(項目 1 2)

R³ が必要に応じて置換されているアルキルである、項目 5 に記載の化合物。

(項目 1 3)

項目 1 2 に記載の化合物であって :

N - [2 - (2 - { [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - (トリフルオロメチル) - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド ;

N - [2 - (2 - { [(4 - フルオロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - (トリフルオロメチル) - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド

N - [2 - (2 - { [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 6 - メチル - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド ; および

N - [2 - (2 - { [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - (2 - フェニルエチル) - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド、
からなる群より選択される、化合物。

(項目 1 4)

R³ が 5 員もしくは 6 員の必要に応じて置換されている単環式ヘテロアリールである、項目 4 に記載の化合物。

(項目 1 5)

R⁵ が - C (= NH) NH₂ である、項目 1 4 に記載の化合物。

(項目 1 6)

項目 1 5 に記載の化合物、すなわち :

アミノ [2 - (2 - { [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ (8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル)) エチル] カルボキサミジンである、化合物。

(項目 1 7)

R⁵ が - S (O)₂ R⁶ である、項目 1 4 に記載の化合物。

(項目 1 8)

項目 1 7 に記載の化合物、すなわち :

2 - { [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - { 2 - [(メチルスルホニル) アミノ] エチル } - 8 - ヒドロブテリジン - 7 - オンである、化合物。

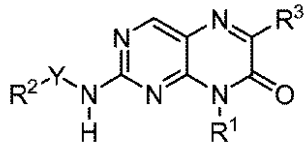
(項目 1 9)

治療上有効な量の項目 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、プロドラッグもしくは水和物を含む、薬学的組成物。

(項目 2 0)

ステアロイル Co A デサチュラーゼ阻害性化合物で処置され得る、哺乳動物における疾患または状態を処置するための方法であって、式 I の構造 :

【化 19】



式I

を有する化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは水和物の治療上有効な量をその必要な哺乳動物に対して投与することを包含し

、
式中、

R^1 は $-X^1-NR^4R^5$ または、 $-X^2-C(O)NR^4R^5$ であって、ここで

R^4 は、水素であるか、または C_{1-4} 低級アルキルであり、かつ

R^5 は水素、アリール、ヘテロアリール、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(=O)R^6$ または $-S(=O)_2R^6$ であり、ここで

R^6 は水素、必要に応じて置換されている C_{1-4} アルキル、必要に応じて置換されている C_{1-4} アルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、5 員もしくは 6 員の必要に応じて置換されている単環式アリール、または 5 員もしくは 6 員の必要に応じて置換されている単環式ヘテロアリールであり；

X^1 は必要に応じて置換されている直鎖もしくは分岐した C_{1-4} の必要に応じて置換されたアルキレンであり；かつ

X^2 は必要に応じて置換されている直鎖もしくは分岐した C_{2-4} の必要に応じて置換されたアルキレンであり；

R^2 は必要に応じて置換されている単環式もしくは二環式のヘテロシクリル、必要に応じて置換されている単環式もしくは二環式のアリール、または単環式もしくは二環式のヘテロアリールであり、

R^3 は水素、必要に応じて置換されている C_{1-4} アルキル、5 員もしくは 6 員の必要に応じて置換されている単環式シクロアルキル、5 員もしくは 6 員の必要に応じて置換されている単環式アリール、5 員もしくは 6 員の必要に応じて置換されている単環式の複素環、または 5 員もしくは 6 員の必要に応じて置換されている単環式ヘテロアリールであり、ただし、 R^3 は 2-チアゾリルでも 2-メトキシフェニルでもなく；かつ Y は $(CH_2)_p$ であって、ここで p は 0、1 もしくは 2 である、方法。

(項目 21)

項目 20 に記載の方法であって、前記疾患状態が、冠動脈疾患、アテローム性動脈硬化症、心疾患、高血圧および末梢血管障害、ガン、脳血管疾患（限定はしないが、脳卒中、虚血性発作および一過性脳虚血発作（TIA）および虚血性網膜症を含む）、異脂血症、肥満、糖尿病、インスリン耐性、耐糖能低下、インスリン非依存性糖尿病、II 型糖尿病、I 型糖尿病、および他の糖尿病性合併症からなる群より選択される、方法。

ステアロイル CoA デサチュラーゼインヒビターとして作用する化合物を提供することが本発明の目的である。従って、第一の局面では、本発明は、式 I の構造：