

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4155351号
(P4155351)

(45) 発行日 平成20年9月24日 (2008. 9. 24)

(24) 登録日 平成20年7月18日 (2008. 7. 18)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 277/72 (2006. 01)

C O 7 D 277/72

C O 7 D 417/04 (2006. 01)

C O 7 D 417/04

C O 7 D 417/12 (2006. 01)

C O 7 D 417/12

A 6 1 K 31/428 (2006. 01)

A 6 1 K 31/428

A 6 1 K 31/4439 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4439

請求項の数 7 (全 46 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-565593 (P2002-565593)
 (86) (22) 出願日 平成14年2月19日 (2002. 2. 19)
 (65) 公表番号 特表2004-522773 (P2004-522773A)
 (43) 公表日 平成16年7月29日 (2004. 7. 29)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/004777
 (87) 国際公開番号 W02002/066035
 (87) 国際公開日 平成14年8月29日 (2002. 8. 29)
 審査請求日 平成15年10月17日 (2003. 10. 17)
 (31) 優先権主張番号 60/270, 034
 (32) 優先日 平成13年2月20日 (2001. 2. 20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 000003311
 中外製薬株式会社
 東京都北区浮間5丁目5番1号
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (72) 発明者 アレニウス トーマス
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 デル
 マール ビア エスペリア 1 2 7 4 4
 (72) 発明者 チェン ジェ フェイ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 カー
 ルスバッド パセオ ラ ホヤ 7 7 8 1
 (72) 発明者 ウィルソン マーク
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ロマ
 ナ ノース カルボー ストリート 1 1
 7

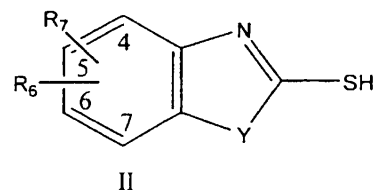
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 代謝調節剤として有用なマロニル-C o A脱炭酸酵素阻害剤としてのアゾール

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式の化合物から成る群より選択される化合物、その対応する鏡像異性体、ジアステレオ異性体もしくは互変異性体、またはその薬学的に許容される塩：



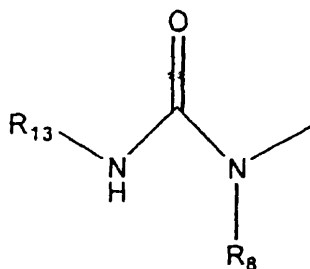
〔式中〕

YはSまたはOから選択され；

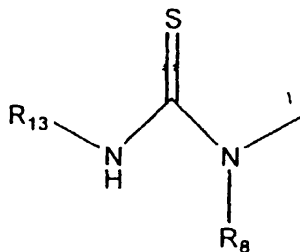
R₃は水素、ヒドロキシ、アミノ、飽和もしくは不飽和のC₁~C₁₂アルキル、飽和もしくは不飽和の置換C₁~C₁₂アルキル、飽和もしくは不飽和のアルキルアミノ、アリール、飽和もしくは不飽和のC₁~C₁₂アルコキシ、飽和もしくは不飽和の置換C₁~C₁₂アルコキシ、または0個から3個のヘテロ原子を含む単環式3~7員環から選択され、ただしそのようなヘテロ原子はO、N、またはSから選択され、そのような置換基は独立にR₉から選択され；

R₄は水素、C₁~C₁₂アルキル、置換C₁~C₁₂アルキル、アリール、または0個から3個のヘテロ原子を含む単環式3~7員環から選択され、ただしそのようなヘテロ原子はO、N、またはSから選択され、そのような置換基は独立にR₉から選択され；

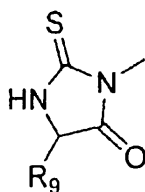
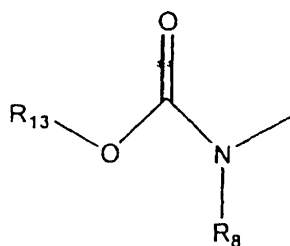
R₆はIIにおいて規定された6位に位置し、下記式の基



10



20



30

(式中、R₈は飽和もしくは不飽和のC₃~C₁₂分枝アルキル、飽和もしくは不飽和のC₂~C₈(アルキレン)R₁₄、-CH(CF₃)₂、-CH((CF₂)_nCF₃)_n、-CH(CF₃)R₁₁、-CHR₁₂(アリール)、-CHR₁(ヘテロアリール)、CHR₁₁(ヘテロシクリル)、シクロアルキル、ヘテロシクリルであり、かつR₁₃は飽和もしくは不飽和の置換C₆~C₁₂アルキル、飽和もしくは不飽和のC₂~C₈(アルキレン)R₁₄、無置換もしくは置換ヘテロアリールまたはp-R₉置換フェニルである)から選択され；

R₇は水素であり；

R₉は水素、ハロゲン、-CN、-C(O)CF₃、-S(O)_nCF₃、-C(O)CH₂F、-CH(OH)CF₃、-N(CN)₂、-C(CN)₃、-CHR₁₀R₁₁、飽和もしくは不飽和のC₁~C₁₂アルキル、飽和もしくは不飽和の置換C₁~C₁₂アルキル、-CF₃、-(CF₂)_mCF₃、-CH(CF₃)₂、-CF(CF₃)₂、-SO₃H、飽和もしくは不飽和のアルキルアミノ、飽和もしくは不飽和のアルキルスルファニル、アリール、飽和もしくは不飽和のC₁~C₁₂アルコキシ、飽和もしくは不飽和の置換C₁~C₁₂アルコキシ、-C(X)R₁₀、-CR₁₁(V)R₁₂、-CH₂CR₁₁(V)R₁₂、-S(O)_nR₁₂、-S(O)₂NHMe(OH)、-S(O)₂NH(2-チアゾリル)、-(4-オキソ-2-チオキソ-チアゾリジン-5-イリデン)、テトラゾリル、-CH₂(1,1-ジオキソ-1ラムダ*6*-チオモルホリン-4-イル)、-S(O)₂CH₂NO₂、-S(O)₂CH₂S(O)₂R₁₂、-P(O)(O R₁₁)R₁₂、-NR₁₁P(O)OR₁₂、-P(O)(NR₁₁R₁₂)、1個から3個のヘテロ原子を含む置換または無置換単環式3~7員環から選択され、ただしそのようなヘテロ原子はO、N、またはSから選択され；

R₁₀はヒドロキシ、アミノ、NHCN、飽和もしくは不飽和のC₁~C₁₂アルキル、飽和もしくはは

50

不飽和の置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、シクロアルキル、飽和もしくは不飽和のアルキルアミノ、飽和もしくは不飽和の $C_1 \sim C_{12}$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、ヘテロシクリル、アリールから選択され；

R_{11} は水素、飽和もしくは不飽和の $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、飽和もしくは不飽和の置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、ヘテロシクリル、またはアリールから選択され；

R_{12} は飽和もしくは不飽和の $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、飽和もしくは不飽和の置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、ヘテロシクリル、またはアリールから選択され；

R_{14} は $-COR_3$ から選択され；

XはO、S、 NR_4 、 NOR_4 、 NCN 、 NNO_2 、 $CR_{11}NO_2$ 、 $CR_{11}CN$ 、 $C(CN)_2$ 、 $CR_{11}R_{12}$ 、または $N-NR_{11}R_{12}$ であり；

Vは $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ であり；

mは0、1、2または3であり；

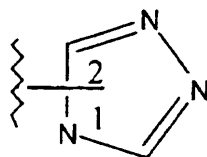
nは1または2である]。

【請求項2】

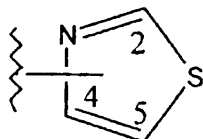
YがSである、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

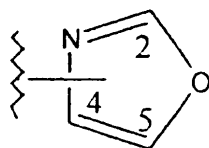
R_8 が飽和もしくは不飽和の $C_3 \sim C_7$ 分枝アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロシクリル、 $-CH_2$ (ヘテロシクリル)、または飽和もしくは不飽和の $C_2 \sim C_8$ (アルキレン) R_{14} であり、かつ R_{13} が飽和もしくは不飽和の $C_2 \sim C_8$ (アルキレン) R_{14} 、無置換もしくは R_9 置換ヘテロアリール、またはp- R_9 置換フェニルであり、ただし R_9 は $-CN$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-S(O)_nCF_3$ 、 $-C(O)CH_2F$ 、 $-CH(OH)CF_3$ 、 $-N(CN)_2$ 、 $-C(CN)_3$ 、 $-CHR_{10}R_{11}$ 、飽和もしくは不飽和の $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、飽和もしくは不飽和の置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-(CF_2)_mCF_3$ 、 $-CH(CF_3)_2$ 、 $-CF(CF_3)_2$ 、 $-SO_3H$ 、飽和もしくは不飽和の $C_2 \sim C_{12}$ アルコキシ、飽和もしくは不飽和の置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルコキシ、 $-C(X)R_{10}$ 、 $-CR_{11}(V)R_{12}$ 、 $-CH_2CR_{11}(V)R_{12}$ 、 $-S(O)_nR_{12}$ 、 $-S(O)_2NHMe(OH)$ 、 $-S(O)_2NH(2\text{-チアゾリル})$ 、 $-(4\text{-オキソ-2-チオキソ-チアゾリジン-5-イルイデン})$ 、 $-テトラゾリル$ 、 $-CH_2(1,1\text{-ジオキソ-1ラムダ}^*6^*\text{-チオモルホリン-4-イル})$ 、 $-S(O)_2CH_2NO_2$ 、 $-S(O)_2CH_2S(O)_2R_{12}$ 、 $-P(O)(OR_{11})R_{12}$ 、 $-NR_{11}P(O)OR_{12}$ 、 $-P(O)(NR_{11}R_{12})$ 、または下記から選択される環である、請求項1もしくは2記載の化合物：



1位または2位に結合されている；



2位、4位、または5位に結合されている；



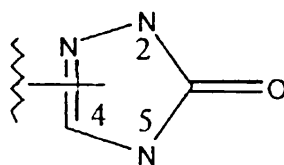
2位、4位、または5位に結合されている；

10

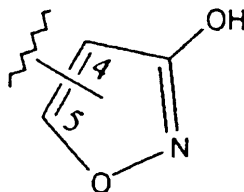
20

30

40

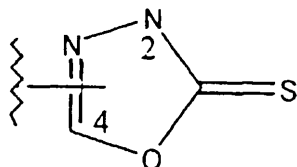


2位、4位、または5位に結合されている；



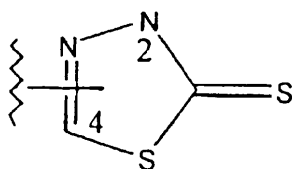
10

4位または5位に結合されている；

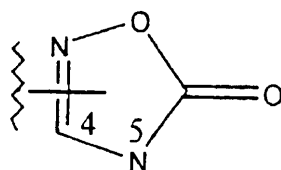


2位または4位に結合されている；

20



2位または4位に結合されている；



30

4位または5位に結合されている。

【請求項 4】

R_8 が飽和もしくは不飽和の $C_3 \sim C_7$ 分枝アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_4 \sim R_{14}$ であり、かつ R_{13} が R_9 置換ヘテロアリールまたは p - R_9 置換フェニルであり、ただし R_9 はF、Cl、Br、I、OH、 $-CN$ 、 $-N(CN)_2$ 、 $-C(CN)_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-(CF_2)_mCF_3$ 、 $-CH(CF_3)_2$ 、 $-CF(CF_3)_2$ 、 $-SO_3H$ 、飽和もしくは不飽和の $C_2 \sim C_{12}$ アルキルスルファニル、飽和もしくは不飽和の $C_2 \sim C_{12}$ アルコキシ、飽和もしくは不飽和の置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルコキシ、 $-C(X)R_{10}$ 、テトラゾリル、3-ヒドロキシ-イソキサゾール-4-イル、3-ヒドロキシ-イソキサゾール-5-イルであり、かつ R_{10} は-OH、アミノ、飽和もしくは不飽和のアルキルアミノ、 CF_3 、 $NHCN$ 、5～6員ヘテロシクリルであり、 R_{14} は $-C(X)R_{10}$ であり、かつXはO、 NH_2 、 NCN 、 NNO_2 である、請求項1もしくは2記載の化合物。

40

【請求項 5】

下記のウレイド化合物の群より選択されるメンバーからなる、請求項1記載の化合物：
 N-(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)-N-(1-メチルエチル)-N'-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]尿素、
 N-(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)-N-(1-メチルエチル)-N'-ピリジン-4-イル尿素、
 4-({[(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)(1-メチルエチル)アミノ]カルボニル}

50

アミノ)安息香酸、

N-(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)-N-(1-メチルエチル)-N'-[4-(2H-テトラアゾル-5-イル)フェニル]尿素、

N'-(4-シアノフェニル)-N-(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)-N-(1-メチルエチル)尿素、

N'-[4-(3-ヒドロキシイソキサゾル-5-イル)フェニル]-N-(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)-N-(1-メチルエチル)尿素、

N'-[4-(シアノメチル)フェニル]-N-(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)-N-(1-メチルエチル)尿素、

6-({[(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)(1-メチルエチル)アミノ]カルボニル}アミノ)ヘキササン酸、

N-(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)-N-(1-メチルエチル)-N'-[5-(1H-テトラアゾル-5-イル)ペンチル]尿素、

N-(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)-N-(1-メチルエチル)-N'-{4-[(1,1,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)オキシ]フェニル}尿素、

4-({[(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)(1-メチルエチル)アミノ]カルボニル}アミノ)ベンゼンスルホンアミド、

N-(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)-N-(2-メチルプロピル)-N'-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]尿素、

N-(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)-N-(2-メチルプロピル)-N'-ピリジン-4-イル尿素、

4-({[(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)(2-メチルプロピル)アミノ]カルボニル}アミノ)安息香酸、

N-(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)-N-(2-メチルプロピル)-N'-[4-(2H-テトラアゾル-5-イル)フェニル]尿素、

N'-(4-シアノフェニル)-N-(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)-N-(2-メチルプロピル)尿素、

N'-[4-(3-ヒドロキシイソキサゾル-5-イル)フェニル]-N-(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)-N-(2-メチルプロピル)尿素、

N'-[4-(シアノメチル)フェニル]-N-(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)-N-(2-メチルプロピル)尿素、

6-({[(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)(2-メチルプロピル)アミノ]カルボニル}アミノ)ヘキササン酸、

N-(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)-N-(2-メチルプロピル)-N'-[5-(1H-テトラアゾル-5-イル)ペンチル]尿素、

N-(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)-N-(2-メチルプロピル)-N'-{4-[(1,1,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)オキシ]フェニル}尿素、

4-({[(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)(2-メチルプロピル)アミノ]カルボニル}アミノ)ベンゼンスルホンアミド、

N-(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)-N'-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]尿素、

N-(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)-N'-ピリジン-4-イル-N-(ピリジン-4-イルメチル)尿素、

4-({[(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]カルボニル}アミノ)安息香酸、

N-(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)-N'-[4-(2H-テトラアゾル-5-イル)フェニル]尿素、

N'-(4-シアノフェニル)-N-(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)尿素、

N'-[4-(3-ヒドロキシイソキサゾル-5-イル)フェニル]-N-(2-メルカプト-1,3-ベンゾチア

10

20

30

40

50

- ゾル-6-イル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)尿素、
 N'-[4-(シアノメチル)フェニル]-N-(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)尿素、
 6-({[(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]カルボニル}アミノ)ヘキササン酸、
 N-(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)-N'-[5-(1H-テトラアゾル-5-イル)ペンチル]尿素、
 N-(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)-N'-{4-[(1,1,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)オキシ]フェニル}-N-(ピリジン-4-イルメチル)尿素、
 4-({[(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]カルボニル}アミノ)ベンゼンスルホンアミド、
 5-[(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)({[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]ペンタン酸、
 5-{(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)[(ピリジン-4-イルアミノ)カルボニル]アミノ}ペンタン酸、
 4-({[(4-カルボキシブチル)(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)アミノ]カルボニル}アミノ)安息香酸、
 5-[(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)({[4-(2H-テトラアゾル-5-イル)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]ペンタン酸、
 5-{{[(4-シアノフェニル)アミノ]カルボニル}(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)アミノ}ペンタン酸、
 5-[(4-(3-ヒドロキシイソキサゾル-5-イル)フェニル)アミノ}カルボニル)(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)アミノ]ペンタン酸、
 5-[(4-(シアノメチル)フェニル)アミノ}カルボニル)(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)アミノ]ペンタン酸、
 6-({[(4-カルボキシブチル)(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)アミノ]カルボニル}アミノ)ヘキササン酸、
 5-[(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)({[5-(1H-テトラアゾル-5-イル)ペンチル]アミノ}カルボニル)アミノ]ペンタン酸、
 5-{(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)[(4-[(1,1,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)オキシ]フェニル}アミノ)カルボニル]アミノ}ペンタン酸、
 5-[(4-(アミノスルホニル)フェニル)アミノ}カルボニル)(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)アミノ]ペンタン酸、
 N-(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)-N-[4-(2H-テトラアゾル-5-イル)ブチル]-N'-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]尿素、
 N-(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)-N'-ピリジン-4-イル-N-[4-(2H-テトラアゾル-5-イル)ブチル]尿素、
 4-[(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)[4-(2H-テトラアゾル-5-イル)ブチル]アミノ}カルボニル)アミノ]安息香酸、
 N-(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)-N-[4-(2H-テトラアゾル-5-イル)ブチル]-N'-[4-(2H-テトラアゾル-5-イル)フェニル]尿素、
 N'-[4-(シアノフェニル)-N-(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)-N-[4-(2H-テトラアゾル-5-イル)ブチル]尿素、
 N'-[4-(3-ヒドロキシイソキサゾル-5-イル)フェニル]-N-(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)-N-[4-(2H-テトラアゾル-5-イル)ブチル]尿素、
 N'-[4-(シアノメチル)フェニル]-N-(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)-N-[4-(2H-テトラアゾル-5-イル)ブチル]尿素、
 6-[(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)[4-(2H-テトラアゾル-5-イル)ブチル]アミノ}カルボニル)アミノ]ヘキササン酸、
 N-(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)-N-[4-(2H-テトラアゾル-5-イル)ブチル]-

N'-[5-(1H-テトラアゾル-5-イル)ペンチル]尿素、
 N-(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)-N'-{4-[(1,1,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)オキシ]フェニル}-N-[4-(2H-テトラアゾル-5-イル)ブチル]尿素、および
 4-[(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)[4-(2H-テトラアゾル-5-イル)ブチル]アミノ}カルボニル)アミノ]ベンゼンスルホンアミド。

【請求項6】

下記のカルバミル化合物の群より選択されるメンバーからなる、請求項1記載の化合物：

- 2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル(1-メチルエチル)カルバミン酸4-(トリフルオロメチル)フェニル、10
- 2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル(1-メチルエチル)カルバミン酸ピリジン-4-イル、
- 2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル(1-メチルエチル)カルバミン酸4-(2H-テトラアゾル-5-イル)フェニル、
- 2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル(1-メチルエチル)カルバミン酸4-クロロフェニル、
- 2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル(1-メチルエチル)カルバミン酸4-シアノフェニル、
- 2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル(1-メチルエチル)カルバミン酸4-(3-ヒドロキシイソキサゾル-5-イル)フェニル、20
- 2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル(1-メチルエチル)カルバミン酸4-(シアノメチル)フェニル、
- 6-({[(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)(1-メチルエチル)アミノ]カルボニル}オキシ)ヘキサン酸、
- 2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル(1-メチルエチル)カルバミン酸5-(1H-テトラアゾル-5-イル)ペンチル、
- 2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル(1-メチルエチル)カルバミン酸4-[(1,1,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)オキシ]フェニル、
- 2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル(1-メチルエチル)カルバミン酸4-(アミノスルホニル)フェニル、30
- 2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル(2-メチルプロピル)カルバミン酸4-(トリフルオロメチル)フェニル、
- 2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル(2-メチルプロピル)カルバミン酸ピリジン-4-イル、
- 2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル(2-メチルプロピル)カルバミン酸4-(2H-テトラアゾル-5-イル)フェニル、
- 2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル(2-メチルプロピル)カルバミン酸4-クロロフェニル、
- 2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル(2-メチルプロピル)カルバミン酸4-シアノフェニル、40
- 2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル(2-メチルプロピル)カルバミン酸4-(3-ヒドロキシイソキサゾル-5-イル)フェニル、
- 2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル(2-メチルプロピル)カルバミン酸4-(シアノメチル)フェニル、
- 6-({[(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)(2-メチルプロピル)アミノ]カルボニル}オキシ)ヘキサン酸、
- 2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル(2-メチルプロピル)カルバミン酸5-(1H-テトラアゾル-5-イル)ペンチル、
- 2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル(2-メチルプロピル)カルバミン酸4-[(1,1,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)オキシ]フェニル、50

- 2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル(2-メチルプロピル)カルバミン酸4-(アミノスルホニル)フェニル、
- 2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル(ピリジン-4-イルメチル)カルバミン酸4-(トリフルオロメチル)フェニル、
- 2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル(ピリジン-4-イルメチル)カルバミン酸ピリジン-4-イル、
- 2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル(ピリジン-4-イルメチル)カルバミン酸4-(2H-テトラアゾル-5-イル)フェニル、
- 2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル(ピリジン-4-イルメチル)カルバミン酸4-クロロフェニル、 10
- 2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル(ピリジン-4-イルメチル)カルバミン酸4-シアノフェニル、
- 2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル(ピリジン-4-イルメチル)カルバミン酸4-(3-ヒドロキシイソキサゾル-5-イル)フェニル、
- 2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル(ピリジン-4-イルメチル)カルバミン酸4-(シアノメチル)フェニル、
- 6-({[(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]カルボニル}オキシ)ヘキサン酸、
- 2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル(ピリジン-4-イルメチル)カルバミン酸5-(1H-テトラアゾル-5-イル)ペンチル、 20
- 2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル(ピリジン-4-イルメチル)カルバミン酸4-[(1,1,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)オキシ]フェニル、
- 2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル(ピリジン-4-イルメチル)カルバミン酸4-(アミノスルホニル)フェニル、
- 5-[(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)({[4-(トリフルオロメチル)フェニル]オキシ}カルボニル)アミノ]ペンタン酸、
- 5-[(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)[(ピリジン-4-イルオキシ)カルボニル]アミノ]ペンタン酸、
- 5-[(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)({[4-(2H-テトラアゾル-5-イル)フェニル]オキシ}カルボニル)アミノ]ペンタン酸、 30
- 5-[(4-クロロフェニル)オキシ]カルボニル(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)アミノ]ペンタン酸、
- 5-[(4-シアノフェニル)オキシ]カルボニル(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)アミノ]ペンタン酸、
- 5-[(4-(3-ヒドロキシイソキサゾル-5-イル)フェニル)オキシ]カルボニル(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)アミノ]ペンタン酸、
- 5-[(4-(シアノメチル)フェニル)オキシ]カルボニル(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)アミノ]ペンタン酸、
- 6-({[(4-カルボキシブチル)(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)アミノ]カルボニル}オキシ)ヘキサン酸、 40
- 5-[(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)({[5-(1H-テトラアゾル-5-イル)ペンチル]オキシ}カルボニル)アミノ]ペンタン酸、
- 5-[(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)[({4-[(1,1,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)オキシ]フェニル}オキシ)カルボニル]アミノ]ペンタン酸、
- 5-[(4-(アミノスルホニル)フェニル)オキシ]カルボニル(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)アミノ]ペンタン酸、
- 2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル[4-(2H-テトラアゾル-5-イル)ブチル]カルバミン酸4-(トリフルオロメチル)フェニル、
- 2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル[4-(2H-テトラアゾル-5-イル)ブチル]カルバミン酸4-(2H-テトラアゾル-5-イル)フェニル、 50

2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル[4-(2H-テトラアゾル-5-イル)ブチル]カルバミン酸4-クロロフェニル、
 2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル[4-(2H-テトラアゾル-5-イル)ブチル]カルバミン酸4-シアノフェニル、
 2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル[4-(2H-テトラアゾル-5-イル)ブチル]カルバミン酸4-(3-ヒドロキシイソキサゾル-5-イル)フェニル、
 2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル[4-(2H-テトラアゾル-5-イル)ブチル]カルバミン酸4-(シアノメチル)フェニル、
 6-[(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)[4-(2H-テトラアゾル-5-イル)ブチル]アミノ}カルボニル)オキシ]ヘキサノ酸、
 2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル[4-(2H-テトラアゾル-5-イル)ブチル]カルバミン酸5-(1H-テトラアゾル-5-イル)ペンチル、
 2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル[4-(2H-テトラアゾル-5-イル)ブチル]カルバミン酸4-[(1,1,3,3,3-ペンタフルオロプロピル)オキシ]フェニル、および
 2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル[4-(2H-テトラアゾル-5-イル)ブチル]カルバミン酸4-(アミノスルホニル)フェニル。

10

【請求項7】

患者におけるマロニルCoA濃度の増大により脂肪酸およびグルコースの代謝に関連する疾患を治療するために有用な薬学的組成物であって、薬学的に許容される担体中に請求項1記載の化合物の治療的に有効な量を含む薬学的組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は2001年2月20日に出願された仮出願第60/270034号の恩典を主張し、その全開示は参照として本明細書に組み入れられる。

【0002】

発明の分野

本発明は、特定の代謝性疾患の治療法と、そのような疾患を治療する際に有用な、新規化合物およびそれらのプロドラッグ、ならびに/または薬学的に許容される塩、そのような化合物を含む薬学的組成物に関する。特に、本発明は、マロニル-コエンザイムA脱炭酸酵素（マロニル-CoA脱炭酸酵素、MCD）の阻害を通じた、心血管疾患、糖尿病、癌、および肥満の予防、管理または治療のための新規化合物および組成物の使用に関する。

30

【背景技術】

【0003】

背景

マロニル-CoAは、体内で酵素アセチルCoAカルボキシラーゼ（ACC）によって産生される重要な代謝中間体である。肝、脂肪細胞、および他の組織において、マロニル-CoAは脂肪酸合成酵素（FAS）の基質である。ACCおよびマロニル-CoAは、脂肪酸合成酵素レベルが低い骨格筋および心筋組織で見いだされる。マロニル-CoA脱炭酸酵素（MCD、EC4.1.1.9）は、マロニル-CoAのアセチル-CoAへの変換を触媒し、それによりマロニル-CoAレベルを調節する。MCD活性は、原核生物、鳥類、および哺乳類を含む広範な生物において記載されている。この酵素は細菌リゾビウム・トリフォリ（*Rhizobium trifolii*）（Anら、J. Biochem. Mol. Biol. 32: 414-418 (1999)）、水鳥の尾腺（Bucknerら、Arch. Biochem. Biophys 177: 539 (1976)；KimおよびKolattukudy、Arch. Biochem. Biophys 190: 585 (1978)）、ラット肝ミトコンドリア（KimおよびKolattukudy、Arch. Biochem. Biophys. 190: 234 (1978)）、ラット乳腺（KimおよびKolattukudy、Biochim. Biophys. Acta 531: 187 (1978)）、ラット膵β細胞（Voilleyら、Biochem. J. 340: 213 (1999)）およびガチョウ（ハイイロガン）（Jangら、J. Biol. Chem. 264: 3500 (1989)）から精製されている。MCD欠損症患者の同定は、ガチョウおよびラットMCD遺伝子に相同のヒト遺伝子のクローニングにつながる（Gaoら、J. Lipid. Res. 40: 178 (1999)；Sackstederら、J. Biol. Chem. 270: 10000-10004 (1995)）。MCD欠損症は、先天性の代謝性疾患であり、患者は出生後、低血糖、低乳酸血症、および低マロニル-CoAレベルを示す。MCD欠損症は、先天性の代謝性疾患であり、患者は出生後、低血糖、低乳酸血症、および低マロニル-CoAレベルを示す。

40

50

m. 274: 24461 (1999); FitzPatrickら、Am. J. Hum. Genet. 65: 318 (1999))。ノーザンブロット分析で単一のヒトMCD mRNAが観察される。筋および心臓組織で最も高いmRNA発現レベルが観察され、肝、腎および脾ではその次に高く、検査したその他の組織すべてにおいて検出可能な量が認められる。

【0004】

マロニル-CoAは、長鎖脂肪酸の代謝に必要な不可欠な酵素であるカルニチンパルミトイル転移酵素-I (CPT-I) の強力な内因性阻害剤である。CPT-Iは脂肪酸酸化の律速酵素で、アシルカルニチンの生成を触媒し、アシルカルニチンはアシルカルニチントランスポーターにより細胞質ゾルからミトコンドリア膜を通過して輸送される。ミトコンドリア内部で、長鎖脂肪酸は補足酵素CPT-IIによってCoA型に変換され、ミトコンドリア内でアシル-CoAは β -酸化経路に入ってアセチル-CoAを生成する。肝においては、例えば食後に高レベルのアセチル-CoAが生成し、CPT-Iを阻害するマロニル-CoAレベルの上昇を引き起こし、それによって脂肪代謝を妨害し、かつ脂肪合成に有利にはたらく。反対に、マロニル-CoAレベルが低い場合、長鎖脂肪酸をミトコンドリア内へ輸送させることにより、脂肪酸代謝に好都合となる。したがって、マロニル-CoAは、脂肪酸合成と脂肪酸酸化とのバランスを保つ上で重要な役割を果たす中心的代謝物である (Zammit、Biochem. J. 343: 5050-515 (1999))。最近の研究により、MCDは細胞質ならびにミトコンドリアのマロニル-CoAレベルを調節しうることが示されている [AlamおよびSaggerson、Biochem J. 334: 233-241 (1998); Dyckら、Am J Physiology 275: H2122-2129 (1998)]。

【0005】

マロニル-CoAは筋および心臓組織に存在するが、これらの組織ではFASは低レベルでしか検出されていない。これらの組織におけるマロニル-CoAおよびMCDの役割は、脂肪酸代謝を調節することであると考えられる。これは、別個の遺伝子によってコードされるCPT-Iの筋 (M) および肝 (L) アイソフォームのマロニル-CoA阻害によって達成される (McGarryおよびBrown、Eur. J. Biochem. 244: 1-14 (1997))。マロニル-CoA阻害に対して、筋アイソフォーム ($IC_{50}=0.03\mu M$) は肝アイソフォーム ($IC_{50}=2.5\mu M$) よりも感受性が高い。CPT-Iのマロニル-CoA調節が肝、心臓、骨格筋および脾 β 細胞で記載されている。加えて、おそらくアシル基を小胞体に送達する系の一部である、ミクロソームにおけるマロニル-CoA感受性アシル-CoA転位酵素活性も記載されている (Fraserら、FEBS Lett. 446: 69-74 (1999))。

【0006】

心血管疾患：

健康なヒトの心臓は利用可能な代謝基質を利用している。血糖値が高い場合、グルコースの取り込みおよび代謝によって心臓の主な燃料源が得られる。絶食状態では、脂肪組織によって脂質が提供され、心臓での脂肪酸取り込みおよび代謝によってグルコース代謝が下方制御される。脂肪酸およびグルコースの血清レベルによる中間代謝の調節は、グルコース-脂肪酸回路を含む (Randleら、Lancet, 1: 785-789 (1963))。虚血状態では、酸素供給が限られるため、脂肪酸およびグルコース両方の酸化が低下し、心臓組織における酸化的リン酸化によって産生されるATPの量が減少する。十分な酸素がない状態では、ATPレベルを維持しようとして解糖が増大し、その結果、乳酸の増加および細胞内pHの低下が起こる。エネルギーを費やしてイオンの恒常性を維持し、異常に低いATPレベルおよび細胞の浸透性崩壊の結果、筋細胞死が起こる。加えて、AMPKが虚血中に活性化されてリン酸化し、したがってACCを不活化する。全体の心臓マロニル-CoAレベルが低下し、したがってCPT-I活性が上昇し、脂肪酸の酸化がグルコースの酸化よりも有利となる。心臓組織における代謝調節剤の有益な効果は、酸素1モルあたりのATPの有効性が脂肪酸に比べてグルコースで高まることで、より重要なことには、解糖とグルコース酸化の結合が増大することにより、虚血組織におけるプロトン負荷の正味の低下が起こる。

【0007】

いくつかの臨床および実験的研究から、心臓におけるエネルギー代謝のグルコース酸化へのシフトは、これに限定されるわけではないが心筋虚血などの心血管疾患に伴う症状を

10

20

30

40

50

軽減するための有効なアプローチであることが示されている (Hearse, 「虚血性心疾患とその管理への代謝的アプローチ (Metabolic approaches to ischemic heart disease and its management)」, Science Press)。いくつかの臨床的に証明された、ペルヘキシリンおよびアミオダロンを含む抗狭心症薬は、CPT-Iの阻害を介して脂肪酸の酸化を阻害する (Kennedyら、Biochem. Pharmacology, 52: 273 (1996))。抗狭心症薬のラノラジン (現在第III相試験中) およびトリメタジジンは、脂肪酸の β -酸化を阻害することが判明している (McCormackら、Genet. Pharmac. 30: 639 (1998)、Pepineら、Am. J. Cardiology 84: 46 (1999))。トリメタジジンは、脂肪酸酸化の基本的段階である長鎖3-ケトアシルCoAチオラーゼを特異的に阻害することが明らかにされている (Kantorら、Circ. Res. 86: 580-588 (2000))。ジクロロ酢酸塩はピルビン酸脱水素酵素複合体を刺激することによりグルコース酸化を増大させ、冠動脈疾患の患者で心臓機能を改善する (Wargovichら、Am. J. Cardiol. 61: 65-70 (1996))。MCD阻害剤でマロニル-CoAレベルを高めることによってCPT-I活性を阻害すると、心血管疾患の予防および治療にとって、新規であるだけでなく、他の公知の小分子CPT-I阻害剤に比べてはるかに安全な方法が得られると考えられる。

10

【0008】

グリセロール-脂質合成に関与する段階のほとんどは、肝小胞体 (ER) 膜の細胞質ゾル側で起こる。ER内での分泌を標的とする、ジアシルグリセロール (DAG) およびアシルCoAからのトリアシルグリセロール (TAG) の合成は、ER膜を通過するアシルCoA輸送に依存している。この輸送は、マロニル-CoA感受性アシル-CoA転移酵素活性に依存している (Zammit, Biochem. J. 343: 505 (1999); Abo-Hashema, Biochem. 38: 15840 (1999) および Abo-Hashema, J. Biol. Chem. 274: 35577 (1999))。MCD阻害剤によるTAG生合成の阻害は、血中脂質プロファイルを改善し、したがって患者の冠動脈疾患のリスクを低減する可能性がある。

20

【0009】

糖尿病：

糖尿病に最もよく付随する二つの代謝性合併症は、肝のケトン体過剰産生 (NIDDMにおいて) および持続性のグルコースレベル上昇に伴う臓器毒性である。脂肪酸酸化の阻害は、血糖値を調節し、II型糖尿病のいくつかの症状を寛解することができる。CPT-Iのマロニル-CoA阻害は、低インスリン-高グルカゴン血症状態発症中の脂肪酸酸化速度を制御する最も重要な調節機構である。いくつかの不可逆的および可逆的CPT-I阻害剤が、その血糖値を制御する能力について評価されており、これらはすべて決まって血糖降下性である (Anderson, Current Pharmaceutical Design 4: 1 (1998))。肝特異的かつ可逆的なCPT阻害剤であるSDZ-CPI-975は、18時間絶食させた健常な非ヒト霊長類およびラットで、心肥大を引き起こすことなくグルコースレベルを著しく低下させる (Deemsら、Am. J. Physiology 274: R524 (1998))。マロニル-CoAは膵 β 細胞におけるグルコースおよび脂肪酸の相対的利用可能性のセンサーとしての重大な役割を果たしており、したがってグルコース代謝を細胞のエネルギー状態およびインスリン分泌に連結している。インスリン分泌促進物質が β 細胞におけるマロニル-CoA濃度を高めることが明らかにされている (Prentkiら、Diabetes 45: 273 (1996))。しかし、糖尿病をCPT-I阻害剤で直接治療することは、機構に基づく肝および心筋毒性の原因となっている。したがって、CPT-Iをその内因性阻害物質、マロニル-CoAの増加を通じて阻害するMCD阻害剤は、糖尿病性疾患の治療のために、CPT-I阻害剤と比べて安全かつ優れている。

30

40

【0010】

癌：

マロニル-CoAは、ヒト乳癌細胞および異種移植片において脂肪酸合成酵素阻害により誘導される細胞毒性の媒介物質である可能性が示唆されている (Pizerら、Cancer Res. 60: 213 (2000))。抗腫瘍抗生物質セルレニンまたは合成類縁体C75を用いての脂肪酸合成酵素の阻害は、乳癌細胞のマロニル-CoAレベルを著しく上昇させることが判明している。一方、アセチル-CoAカルボキシラーゼ (ACC) のレベルでのみ阻害する、脂肪酸合成阻害剤T

50

OFA (5-(テトラデシロキシ)-2-フロン酸) は、抗腫瘍活性は全く示さないが、同時にマロニル-CoAレベルは対照の60%に低下する。マロニル-CoAレベルの上昇はこれらの脂肪酸合成酵素阻害剤の抗腫瘍活性を担っていると考えられる。MCD阻害剤を用いてマロニル-CoAレベルを調節することは、したがって、癌性疾患治療のための価値ある治療戦略となる。

【0011】

肥満：

マロニル-CoAはニューロペプチドY経路の阻害により、脳の食欲シグナリングにおいて主要な役割を果たすことが示唆されている (Loftusら、Science 288: 2379 (2000))。脂肪酸合成酵素 (FAS) 阻害剤セルレニンまたはC75によるマウスの全身または脳室内治療は、摂食阻害および劇的な体重減少を引き起こした。C75は海馬において摂食亢進性 (prophagic) シグナルニューロペプチドYの発現を阻害し、マロニル-CoAによって仲介されると考えられるレプチン非依存性の様式で作用することが判明した。したがって、MCDの阻害を通じてのマロニル-CoAレベルの制御は、肥満の予防および治療への新規アプローチを提供する。

【0012】

心血管疾患、糖尿病、癌または肥満の治療のためのMCD阻害剤の設計は、文献で報告されていない。本発明者らにより、トリアゾールおよびオキサゾールを含む新規な一連の化合物が見いだされ、そのメンバーは強力なMCD阻害剤である。インビトロおよびインビボの両方で試験した化合物は、マロニル-CoA脱炭酸酵素活性を阻害し、体内のマロニル-CoA濃度を上昇させる。加えて、例として、単離灌流ラット心臓アッセイにおいて、選択された化合物は対照と比べてグルコース酸化の有意な増大を引き起こす (McNeill、*「心血管機能の測定 (Measurement of Cardiovascular Function)」*、CRC Press、1997)。有利なことに、本発明の表3の16番目の項目、および表8の7番目の項目などの好ましい化合物は、代謝シフトにおいてラノラジンまたはトリメタジジンなどの公知の代謝調節剤よりも顕著な作用を有する。本発明の化合物およびこれらの化合物を含む薬学的組成物は、したがって、医学、特に様々な心血管疾患、糖尿病、アシドーシス、癌および肥満の予防、管理および治療において有用である。

【0013】

加えて、これらの化合物は、MCD欠損または機能不全に関連する疾患の診断ツールとしても有用である。

【発明の開示】

【0014】

発明の概要

本発明は、構造IおよびIIで示される新規化合物、これらの化合物を含む新規薬学的組成物ならびに代謝性疾患およびMCD阻害によって調節される疾患の予防、管理および治療のための方法を提供する。本発明の化合物は、マロニル-CoA調節グルコース/脂肪酸代謝に関与する疾患の予防、管理および治療のために有用である。特に、これらの化合物およびこれらの化合物を含む薬学的組成物は、心血管疾患、糖尿病、癌および肥満の予防、管理および治療において必要とされる。本発明の新規化合物および組成物に加えて、本発明の化合物調製のために有用な中間体および方法も、本発明の範囲内に含まれる。

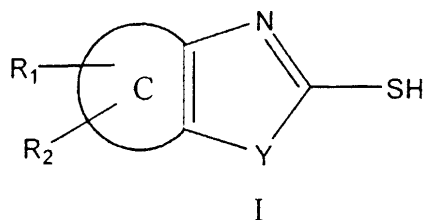
【0015】

本発明の範囲内には、MCD欠損または機能不全に関連する疾患を検出するための診断法も含まれる。

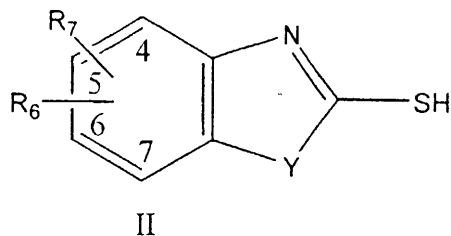
【0016】

本発明の化合物は下記の構造

【化 1】



【化 2】



(式中、Y、C、R₁、R₂、R₆、およびR₇は下記に定義されるとおりである)で表される。これらの化合物の対応する鏡像異性体、ジアステレオ異性体、プロドラッグ、および薬学的に許容される塩も本発明の範囲内に含まれる。本発明の他の局面は本発明の説明を続けるうちに明らかになると思われる。したがって、前記は単に本発明の特定の局面の概要を示しているにすぎず、いかなる様式でも本発明を限定することを意図するものではなく、本発明を限定すると解釈されるべきでもない。

【0017】

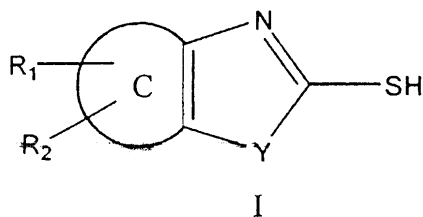
発明の詳細な説明

下記の本発明の詳細な説明は、網羅的であること、または開示する正確な詳細に本発明を限定することを意図してはいない。これは、他の当業者にも本発明の詳細を十分に説明するために選択され、記載されたものである。

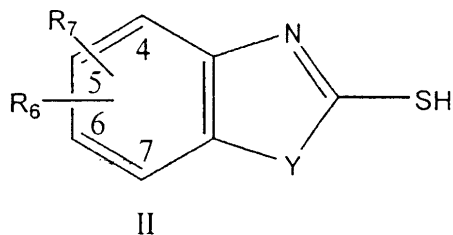
【0018】

本発明の化合物は、薬学的に許容される担体中の下記の式、その対応する鏡像異性体、ジアステレオ異性体もしくは互変異性体、またはその薬学的に許容される塩、もしくはプロドラッグである：

【化 3】



【化 4】



〔式中〕

YはSまたはOから選択され；Cは1個から3個のヘテロ原子を含む置換単環式5～7員環であり、ただしそのようなヘテロ原子はO、N、またはSから選択され、そのような置換基は独立にR₁およびR₂から選択され；

R₁およびR₂は異なっていて、それぞれは独立に水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、C₁～C₁₂アルキル、置換C₁～C₁₂アルキル、アルキルアミノ、アルキルスルファニル、アリール、C₁～C₁₂アルコキシ、置換C₁～C₁₂アルコキシ、-C(X)R₃、-CR₁₁(V)R₁₂、-CH₂

10

20

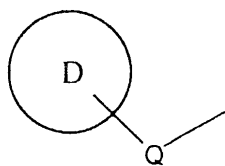
30

40

50

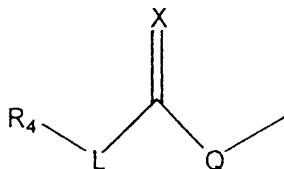
$\text{CR}_{11}(\text{V})\text{R}_{12}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}_3$ 、 $-\text{NR}_4\text{P}(\text{O})(\text{R}_5)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}_5)_2$ 、または0個から3個のヘテロ原子を含む置換もしくは無置換単環式3～7員環から選択され、ただしそのようなヘテロ原子はO、N、またはSから選択され、そのような置換基は独立に R_9 から選択される、または R_1 もしくは R_2 は下記式の基

【化5】

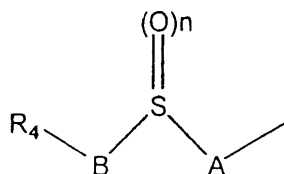


10

【化6】

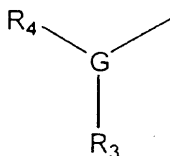


【化7】



20

【化8】



(式中、環Dは0個から3個のヘテロ原子を含む置換または無置換単環式3～7員環であり、ただしそのようなヘテロ原子はO、N、またはSから選択され、そのような置換基は独立に R_9 から選択され、かつ R_3 および R_4 は共に0個から3個のヘテロ原子を含む置換または無置換単環式3～7員環を形成してもよく、ただしそのようなヘテロ原子はO、N、またはSから選択され、そのような置換基は独立に R_9 から選択される)であってもよく、または R_1 および R_2 は共にN、O、もしくはSから選択される0個から3個のヘテロ原子を含む置換もしくは無置換5～7員環を形成してもよく、ただしそのような置換基は R_9 から選択され；

30

R_3 は水素、ヒドロキシ、アミノ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ アルキル、置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ アルキル、アルキルアミノ、アリール、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ アルコキシ、置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ アルコキシ、または0個から3個のヘテロ原子を含む単環式3～7員環から選択され、ただしそのようなヘテロ原子はO、N、またはSから選択され、そのような置換基は独立に R_9 から選択され；

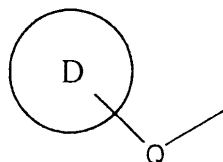
R_4 は水素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ アルキル、置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ アルキル、アリール、または0個から3個のヘテロ原子を含む単環式3～7員環から選択され、ただしそのようなヘテロ原子はO、N、またはSから選択され、そのような置換基は独立に R_9 から選択され；

40

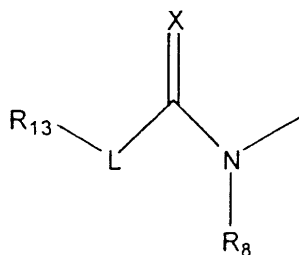
R_5 は水素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ アルキル、置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ アルキル、アルキルアミノ、アルコキシ、アリール、または0個から3個のヘテロ原子を含む単環式3～7員環から選択され、ただしそのようなヘテロ原子はO、N、またはSから選択され、そのような置換基は独立に R_9 から選択され；

R_6 はIIにおいて規定された5位または6位のいずれかに位置し、 $-\text{NR}_8\text{P}(\text{O})(\text{R}_5)_2$ 、または下記式の基

【化 9】

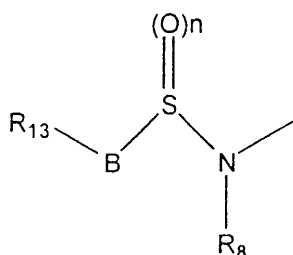


【化 10】



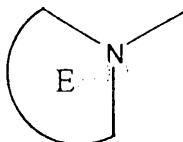
10

【化 11】



20

【化 12】



(式中、環Dは1個から3個のヘテロ原子を含む置換単環式5～7員環であり、ただしそのようなヘテロ原子はO、N、またはSから選択され、そのような置換基は独立にR₉から選択され、かつ環Eは1個から3個のヘテロ原子を含む置換5員芳香族複素環または単環式3、4、6、もしくは7員ヘテロシクリルであり、ただしそのようなヘテロ原子はO、N、またはSから選択され、そのような置換基は独立にR₉から選択され、かつQは-NR₈-、-C(O)-、または-O-から選択される)から選択され；

30

R₇は水素、C₁～C₁₂アルキル、C₁～C₁₂アルコキシ、ハロゲン、シアノ、SO₂R₄、SO₂NR₄R₄から選択されるか、またはR₇およびR₆は共にN、O、もしくはSから選択される1個から3個のヘテロ原子を含む縮合置換5～7員環を形成してもよく、ただしそのような置換基はR₉から選択され；

R₈はC₂～C₁₂置換アルキル、C₃～C₁₂分枝アルキル、C₂～C₆(アルキレン)R₁₄、-CH(CF₃)₂、-CH((CF₂)_nCF₃)_n、-CH(CF₃)R₁₁、-CHR₁₂(アリアル)、-CHR₁₁(ヘテロアリアル)、-CHR₁₁(ヘテロシクリル)、シクロアルキル、または0個から3個のヘテロ原子を含む単環式3～7員環から選択され、ただしそのようなヘテロ原子はO、N、またはSから選択され、そのような置換基は独立にR₉から選択され；

40

R₉は水素、ハロゲン、-CN、-C(O)CF₃、-S(O)_nCF₃、-C(O)CH₂F、-CH(OH)CF₃、-N(CN)₂、-C(CN)₃、-CHR₁₀R₁₁、C₁～C₁₂アルキル、置換C₁～C₁₂アルキル、-CF₃、-(CF₂)_mCF₃、-CH(CF₃)₂、-CF(CF₃)₂、-SO₃H、アルキルアミノ、アルキルスルファニル、アリアル、C₁～C₁₂アルコキシ、置換C₁～C₁₂アルコキシ、-C(X)R₁₀、-CR₁₁(V)R₁₂、-CH₂CR₁₁(V)R₁₂、-S(O)_nR₁₂、-S(O)₂NHMe(OH)、-S(O)₂NH(2-チアゾリル)、-(4-オキソ-2-チオキソ-チアゾリジン-5-イリデン)、テトラゾリル、-CH₂(1,1-ジオキソ-1ラムダ*6*-チオモルホリン-4-イル)、-S(O)₂CH₂NO₂、-S(O)₂CH₂S(O)₂R₁₂、-P(O)(OR₁₁)R₁₂、-NR₁₁P(O)OR₁₂、-P(O)(NR₁₁R₁₂)、1個から3個のヘテロ原子を含む置換または無置換単環式3～7員環から選択され、ただしそ

50

のようなヘテロ原子はO、N、またはSから選択され；

R_{10} はヒドロキシ、アミノ、NHCN、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、シクロアルキル、アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_{12}$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、ヘテロシクリル、アリールから選択され；

R_{11} は水素、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、ヘテロシクリル、またはアリールから選択され；

R_{12} は $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、ヘテロシクリル、またはアリールから選択され；

R_{13} は置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキル、置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、ヘテロシクリル、アルキルエーテル、アルキルアミノ、および無置換もしくは置換ヘテロアリールまたはp- R_9 置換フェニルから選択され；

R_{14} は $-COR_3$ 、 R_6 から選択され；

Aは結合、 $-NR_5-$ 、または $-CR_4R_5-$ であり；

Bは結合、 $-NR_4-$ 、 $-CR_4H-$ 、 $-CR_4(OH)-$ または $-CR_4R_5-$ であり；

Gは $-\text{CH}(\text{CH}_2)_m-$ 、 $>\text{C}=\text{CH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2)_m-$ であり；

Lは結合、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR_5-$ 、 $-CR_4H-$ 、 $-CR_4(OH)-$ 、または $-CR_4R_5-$ 、 $-\text{NHN}R_5-$ であり；

Qは結合、 $-NR_5-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、または $-CR_4R_5-$ であり；

XはO、S、 NR_4 、 NOR_4 、 NCN 、 NNO_2 、 $CR_{11}NO_2$ 、 $CR_{11}CN$ 、 $C(CN)_2$ 、 $CR_{11}R_{12}$ 、または $N-NR_{11}R_{12}$ であり；

Vは $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ であり；

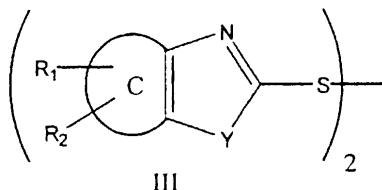
mは0、1、2または3であり；

nは1または2である]。

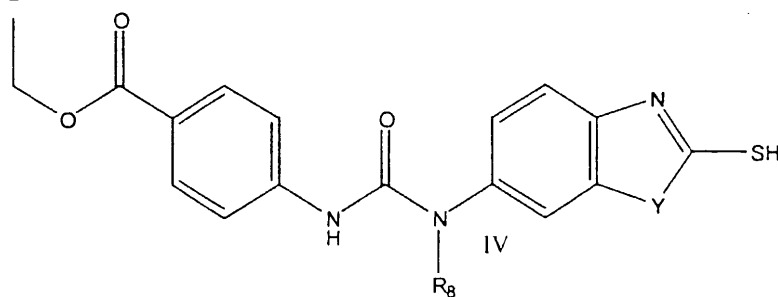
【0019】

前述のとおり、本発明の化合物をプロドラッグとして提供することもでき、以下に例を示す。

【化13】



【化14】



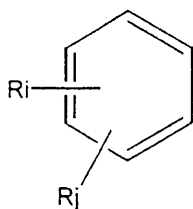
【0020】

上式で、構造IIIはジスルフィド結合を示し、これはインビボで活性型、すなわち構造Iに変換される。構造IVはエチルエステルを示し、これはインビボにおいて対応する酸、すなわち $-CO_2H$ の形に変換される。

【0021】

当業者であれば、下記の図

【化 1 5】



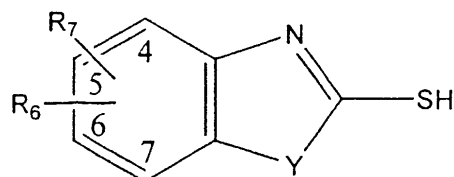
は置換基 R_i および R_j が環上の可能な任意の位置、および互いに対して任意の位置にあることを示しており、かつ上の図における R_i および R_j の相対的な位置は、それらが環上にあること以外の何も意味するものではないことを理解すると思われる。この定義は本明細書の全体において、可能な任意の原子価で配置することができる基を指すために用いられ、それ以上のことを暗示することはない。

10

【0 0 2 2】

さらに、本明細書における命名法に関して、明確に命名されている化合物は一般にIUPACの協定を用いて命名されているが、構造的に記載する化合物はIUPACの協定または環に存在するヘテロ原子とは関係なく下記の環の番号付けを用いる。

【化 1 6】

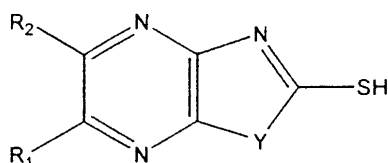


20

II

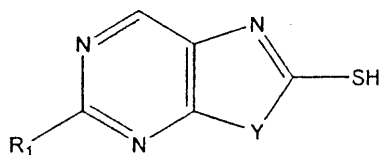
したがって、化合物が例えば環の6員部分にNなどのヘテロ原子を含んでいてもいなくても、環のその部分に結合した基は前述の番号付けによって記載する。したがって、これらの複素環の例について

【化 1 7】

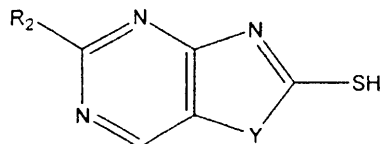


30

【化 1 8】

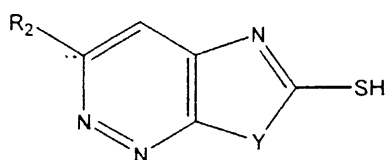


【化 1 9】

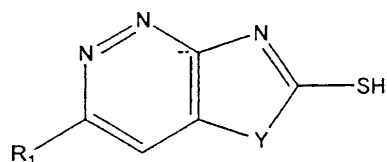


40

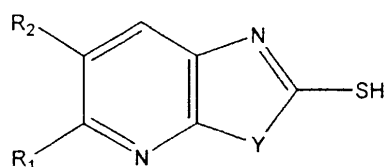
【化 2 0】



【化 2 1】

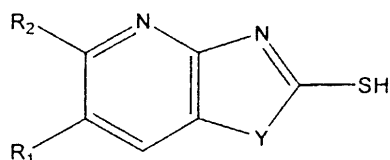


【化 2 2】

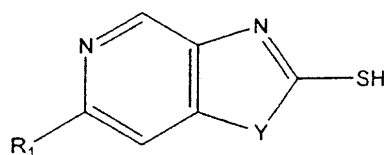


10

【化 2 3】

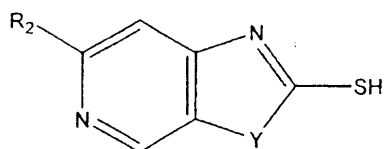


【化 2 4】



20

【化 2 5】



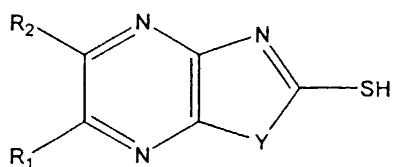
化合物が明確に命名されている場合を除き、前述の番号付けの協定を用い、通常は「構造 II」を基準として記載する。

【0 0 2 3】

30

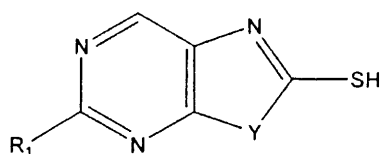
本発明にはいくつかの好ましい態様がある。そのような好ましい態様の一つにおいては、構造 I および II における Y は硫黄原子である。もう一つのそのような好ましい態様においては、構造 I の環 C はピリジンまたはピリミジンのいずれかである。もう一つのそのような好ましい態様においては、下記の構造で示すとおり、構造 I における置換基 R₁ および R₂ は 5 位または 6 位のいずれかに配置されている。

【化 2 6】

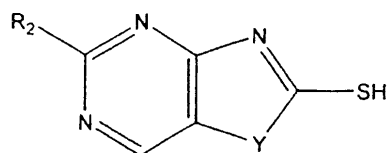


40

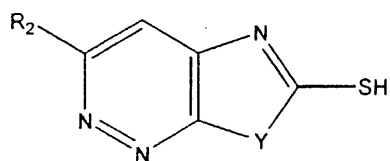
【化 2 7】



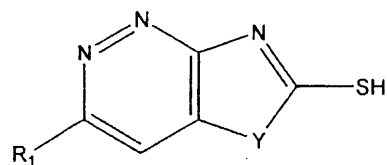
【化 2 8】



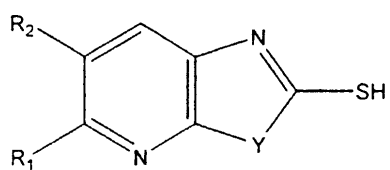
【化 2 9】



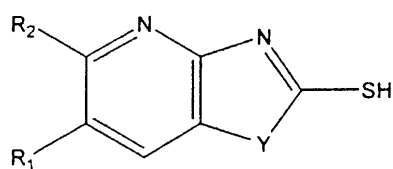
【化 3 0】



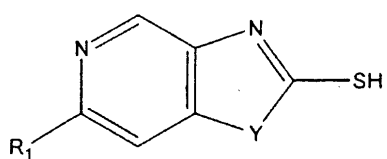
【化 3 1】



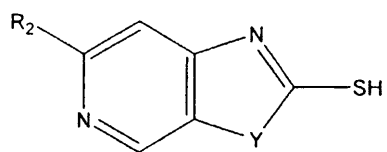
【化 3 2】



【化 3 3】

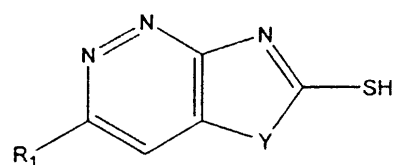


【化 3 4】



もう一つの好ましい態様において、下記の構造で示すとおり、置換基 R_2 は水素であるかまたはさもなくば存在せず、かつ R_1 は6位に結合されている。

【化 3 5】



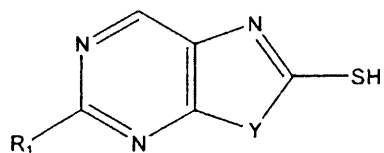
10

20

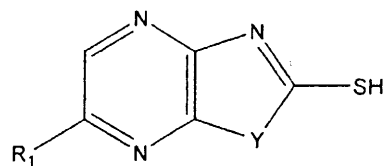
30

40

【化 3 6】

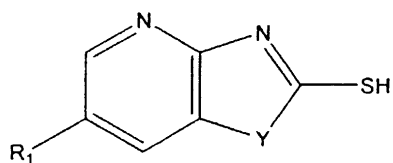


【化 3 7】

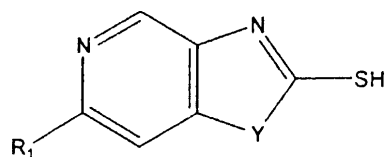


10

【化 3 8】

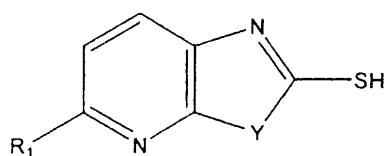


【化 3 9】



20

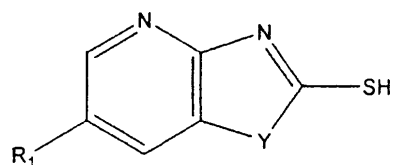
【化 4 0】



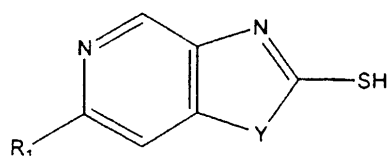
もう一つのそのような好ましい態様においては、下記の構造で示すとおり、環Cはピリジンであり、置換基 R_2 は水素であるかまたはさもなくば存在せず、かつ R_1 は6位に結合されている。

30

【化 4 1】

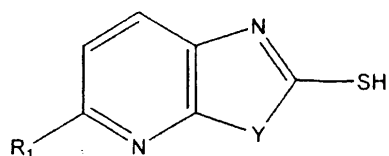


【化 4 2】



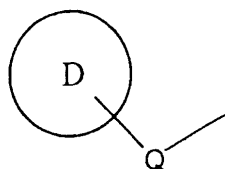
40

【化 4 3】

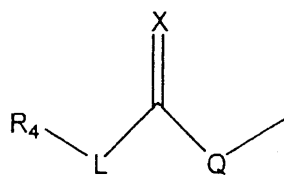


置換基 R_1 が下記式の基

【化 4 4】

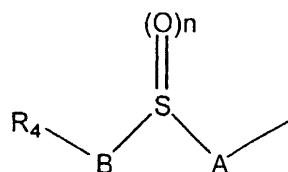


【化 4 5】

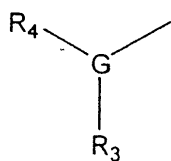


10

【化 4 6】



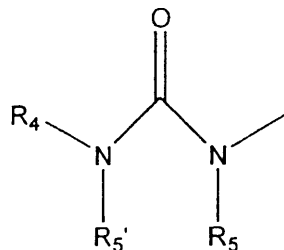
【化 4 7】



20

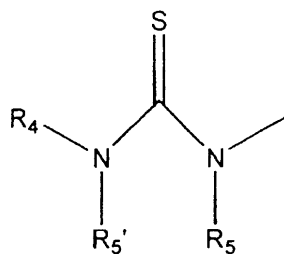
である場合、さらにより好ましい態様においては、 R_1 は下記の式

【化 4 8】



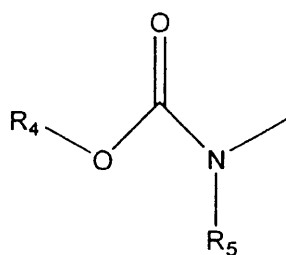
30

【化 4 9】

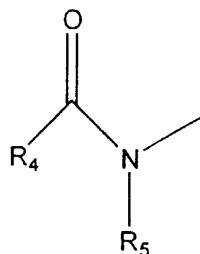


40

【化 5 0】



【化 5 1】



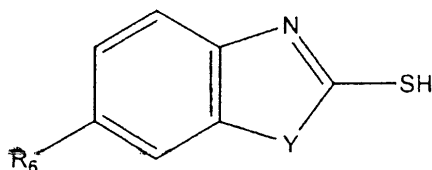
から選択される基である。さらにより好ましい態様においては、上記で列挙した官能基において、R₅は水素であり、R₅はC₃～C₁₂分枝アルキル、C₂～C₈(アルキレン)R₁₄、シクロアルキル、-CH₂(ヘテロシクリル)、-CH₂(アリール)、ヘテロシクリルから選択され、R₄は置換C₆～C₁₂アルキル、C₂～C₈(アルキレン)R₁₄、置換ヘテロアリール、置換ヘテロシクリル、またはp-R₉置換フェニルである。より好ましくは、R₄は置換5～6員ヘテロシクリル、R₉置換ヘテロアリール、またはp-R₉置換フェニルである。

10

【0024】

もう一つのそのような好ましい態様においては、下記の構造で示すとおり、構造IIにおいて置換基R₇は水素であり、かつR₆は6位に結合されている。

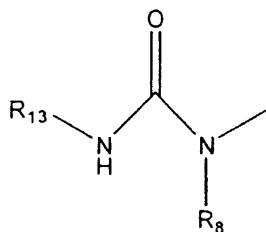
【化 5 2】



20

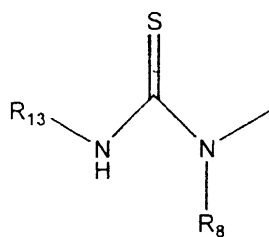
より好ましい態様においては、上記構造においてR₆は下記の式から選択される基である。

【化 5 3】

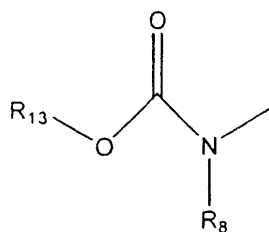


30

【化 5 4】



【化 5 5】



40

【0025】

特に好ましい態様においては、R₈はC₃～C₁₂分枝アルキル、C₂～C₈(アルキレン)R₁₄、シクロアルキル、-CH₂(ヘテロアリール)、-CH₂(ヘテロシクリル)、ヘテロシクリルから選択され、R₁₃は置換C₆～C₁₂アルキル、C₂～C₈(アルキレン)R₁₄、ヘテロシクリル、置換ヘテロアリール、またはp-R₉置換フェニルである。より好ましくは、前述の官能基におけるR₁

50

₃はR₉置換ヘテロアリールまたはp-R₉置換フェニルである。

【0026】

さらにより好ましい態様においては、上記の式において、R₈はC₃～C₇分枝アルキル、特にイソプロピルおよびイソブチル、C₃～C₇シクロアルキル、特にシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシル、5～6員ヘテロシクリル、特にテトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、およびピロリジニル、-CH₂(ヘテロアリール)、特にメチルピリジニル、メチルチアゾリル、およびメチルイソキサゾリル、-CH₂(ヘテロアリール)、特にメチルテトラヒドロピラニル、メチルテトラヒドロフラニル、メチルピペリジニル、およびメチルピロリジニルであり；かつR₁₃がC₂～C₈(アルキレン)R₁₄、より好ましくは-(CH₂)₂～₈R₁₄、無置換ヘテロアリール、またはR₉置換ヘテロアリール、特に5～6員ヘテロアリール、例えばピリジルおよびオキサゾリニル、チオフェニルであり、特に好ましいR₁₃はp-R₉置換フェニルである。

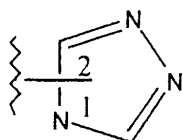
10

【0027】

非常に好ましい態様においては、上記の式において、R₁₃はp-R₉置換フェニルであり、ただし最も好ましいR₉は-CN、-C(O)CF₃、-S(O)_nCF₃、-C(O)CH₂F、-CH(OH)CF₃、-N(CN)₂、-C(CN)₃、-CHR₁₀R₁₁、C₁～C₁₂アルキル、置換C₁～C₁₂アルキル、-CF₃、-(CF₂)_mCF₃、-CH(CF₃)₂、-CF(CF₃)₂、-SO₃H、C₂～C₁₂アルコキシ、置換C₂～C₁₂アルコキシ、-C(X)R₁₀、-CR₁₁(V)R₁₂、-CH₂CR₁₁(V)R₁₂、-S(O)_nR₁₂、-S(O)₂NHMe(OH)、-S(O)₂NH(2-チアゾリル)、-(4-オキソ-2-チオキソ-チアゾリジン-5-イリデン)、テトラゾリル、-CH₂(1,1-ジオキソ-1ラムダ⁶-チオモルホリン-4-イル)、-S(O)₂CH₂NO₂、-S(O)₂CH₂S(O)₂R₁₂、-P(O)(OR₁₁)R₁₂、-NR₁₁P(O)OR₁₂、-P(O)(NR₁₁R₁₂)、または下記から選択される環から選択される：

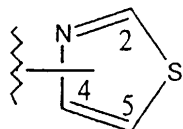
20

【化56】



1位または2位に結合されている；

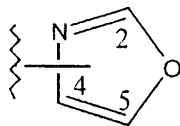
【化57】



30

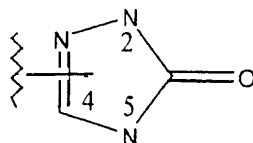
2位、4位、または5位に結合されている；

【化58】



2位、4位、または5位に結合されている；

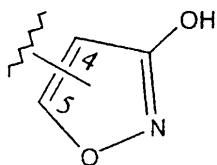
【化59】



40

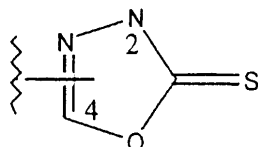
2位、4位、または5位に結合されている；

【化 6 0】



4位または5位に結合されている；

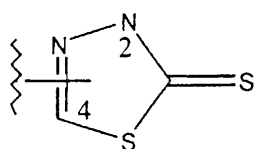
【化 6 1】



10

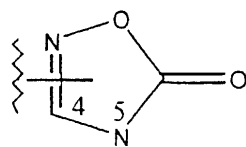
2位または4位に結合されている；

【化 6 2】



2位または4位に結合されている；

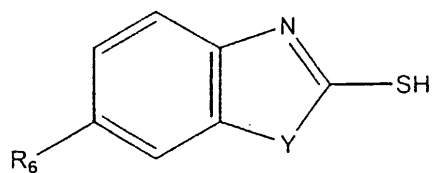
【化 6 3】



20

4位または5位に結合されている。特に非常に好ましい態様においては、下記の式

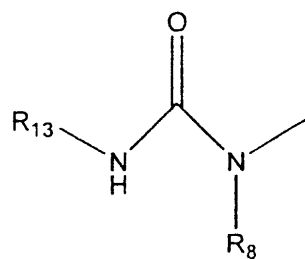
【化 6 4】



30

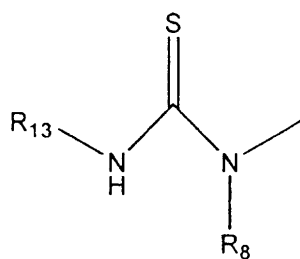
(式中、 R_6 は

【化 6 5】

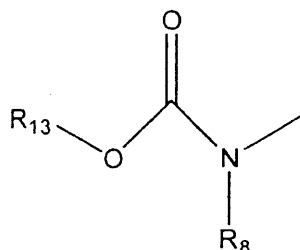


40

【化 6 6】



【化 6 7】



から選択される)において、最も好ましい R_8 は $C_3 \sim C_7$ 分枝アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_{4 \sim 8}R_{14}$ から選択され、かつ最も好ましい R_{13} は R_9 置換5～6員ヘテロアリールまたは p - R_9 置換フェニルから選択され、ただし最も好ましい R_9 はF、Cl、Br、I、OH、-CN、-N(CN)₂、-C(CN)₃、-CF₃、-(CF₂)_mCF₃、-CH(CF₃)₂、-CF(CF₃)₂、-SO₃H、 $C_2 \sim C_{12}$ アルキルスルファニル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルコキシ、置換 $C_2 \sim C_{12}$ アルコキシ、-C(X) R_{10} 、テトラゾリル、3-ヒドロキシ-イソキサゾール-4-イル、3-ヒドロキシ-イソキサゾール-5-イルから選択され、最も好ましい R_{14} は-C(X) R_{10} から選択され、XはO、NH₂、NCN、 NNO_2 であり、最も好ましい R_{10} は-OH、アミノ、アルキルアミノ、CF₃、NHCN、および5～6員ヘテロシクリルから選択されるということである。

【0028】

組成物

本発明の組成物は下記を含む：

- (a) 安全で治療的に有効な量のMCD阻害化合物IまたはII、その対応する鏡像異性体、ジアステレオ異性体もしくは互変異性体、またはその薬学的に許容される塩、もしくはプロドラッグ；および
- (b) 薬学的に許容される担体。

【0029】

前述のとおり、多くの疾患がMCD関連療法によって仲介されうる。したがって、本発明の化合物はこのMCD活性に関与する状態に関する治療法において有用である。

【0030】

したがって、本発明の化合物はこれらの状態の予防、管理および治療において用いるための薬学的組成物に製剤することができる。「レミントンの薬学 (Remington's Pharmaceutical Sciences)」、Mack Publishing Company、ペンシルバニア州イーストンに開示されているものなどの、標準的な薬学的製剤法を用いる。

【0031】

本発明の化合物の「安全かつ治療的に有効な量」とは、本発明の様式で用いた場合に、被検者、組織、または細胞、好ましくは動物、より好ましくは哺乳動物において、過度の有害副作用（毒性、刺激、またはアレルギー反応など）なく、妥当な利益/危険比に見合った、一つまたは複数の活性部位でMCDを阻害するのに有効な量である。具体的な「安全かつ治療的に有効な量」とは、治療中の特定の状態、患者の身体状態、治療期間、併用療法があればその性質、用いる具体的剤形、用いる担体、その中での化合物の溶解性、および組成物にとって望ましい投与方法などの因子に応じて変動することが明らかである。

【0032】

本発明の化合物に加えて、本発明の組成物は薬学的に許容される担体を含む。本明細書において用いられる「薬学的に許容される担体」という用語は、哺乳動物への投与に適した、一つまたは複数の適合性の固体または液体充填希釈剤またはカプセル化物質を意味する。本明細書において用いられる「適合性」という用語は、組成物の複数の成分が本発明の化合物と、および互いに、通常の使用状態で組成物の薬学的有効性を実質的に低下させる相互作用がないような様式で、混合可能であることを意味する。薬学的に許容される担体は、当然のことながら、それらが治療中の好ましくは動物、好ましくは哺乳動物への投与に適するように、十分に高純度で、十分に低毒性でなければならない。

【0033】

10

20

30

40

50

薬学的に許容される担体またはその成分として役立つ物質のいくつかの例は、乳糖、グルコース、およびショ糖などの糖類；トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプンなどのデンプン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、およびメチルセルロースなどのセルロースおよびその誘導体；トラガカント末；麦芽；ゼラチン；タルク；ステアリン酸およびステアリン酸マグネシウムなどの固体滑沢剤；硫酸カルシウム；落花生油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびカカオ脂などの植物油；プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびポリエチレングリコールなどのポリオール；アルギン酸；トウイーンなどの乳化剤；ラウリル硫酸ナトリウムなどの湿潤剤；着色剤；着香剤；錠剤化剤、安定化剤；抗酸化剤；保存剤；発熱性物質を含まない水；等張食塩水；ならびにリン酸緩衝溶液である。

10

【0034】

本発明の化合物と共に用いるための薬学的に許容される担体の選択は、基本的に化合物を投与する方法によって決定される。

【0035】

被験化合物を注射する場合、好ましい薬学的に許容される担体は、pHを約7.4に調節した、血液適合性懸濁化剤を含む滅菌生理食塩水である。特に、全身投与のための薬学的に許容される担体には、糖類、デンプン、セルロースおよびその誘導体、麦芽、ゼラチン、タルク、硫酸カルシウム、植物油、合成油、ポリオール、アルギン酸、リン酸緩衝溶液、乳化剤、等張食塩水、および発熱性物質を含まない水が含まれる。非経口投与のために好ましい担体には、プロピレングリコール、オレイン酸エチル、ピロリドン、エタノール、およびゴマ油が含まれる。好ましくは、非経口投与のための組成物中の薬学的に許容される担体は、全組成物の少なくとも約90重量%を構成する。

20

【0036】

本発明の組成物は、好ましくは、単位投与剤形で提供される。本明細書において用いられる「単位投与剤形」とは、適正な医学的基準に従い、動物、好ましくは哺乳動物被検者に、一回で投与するのに適した化合物の量を含む、本発明の組成物である。（しかし、一回または単位投与剤形の調製は、その剤形が一日一回または一治療クールにつき一回投与されることを意味するものではない。単回投与が特に除外されることはないが、そのような剤形は一日あたり一回、二回、三回またはそれ以上投与されることが意図され、一治療クール中に複数回投与されることが予想される。当業者であれば、製剤は全治療クールを特に意図するものではなく、そのような決定は製剤よりも治療分野の技術者にまかされることを理解すると思われる。）これらの組成物は好ましくは約5mg（ミリグラム）から、より好ましくは約10mgから約1000mgまで、より好ましくは約500mgまで、最も好ましくは約300mgまでの選択された化合物を含む。

30

【0037】

本発明の組成物は、（例えば）経口、鼻内、直腸内、局所（経皮を含む）、眼内、脳内、静脈内、筋肉内、または非経口投与に適した様々な剤形のいずれであってもよい。（当業者であれば、経口および鼻内組成物は吸入によって投与され、利用可能な方法を用いて調製される組成物を含むことを理解すると思われる。）望ましい特定の投与経路に応じて、当技術分野において公知の様々な薬学的に許容される担体を用いることができる。これらには固体または液体の充填剤、希釈剤、水溶性増大物質（hydrotropies）、界面活性剤、およびカプセル化物質が含まれる。化合物の阻害活性を実質的に妨害しない、自由選択の薬学的活性物質が含まれていてもよい。化合物と共に用いる担体の量は、化合物の単位用量あたりの投与のための物質の実用量を提供するのに十分な量である。本発明の方法において有用な剤形を調製するための技法および組成物は下記の引用文献に記載されており、これらはすべて参照として本明細書に組み入れられる：「現代の薬剤学（Modern Pharmaceutics）」、第9章および第10章（BankerおよびRhodes編、1979）；Liebermanら、「医薬品の剤形：錠剤（Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets）」（1981）；およびAnsel、「医薬品剤形概論（Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms）」第2版（1976）。

40

50

【0038】

錠剤、カプセル剤、粒剤および原薬粉末などの固体剤形を含む、様々な経口剤形を用いることができる。これらの経口剤形は安全かつ有効な量、通常は少なくとも約5%、好ましくは約25%から約50%の化合物を含む。錠剤は、適当な結合剤、滑沢剤、希釈剤、崩壊剤、着色剤、着香剤、流動性誘導剤（flow-inducing agents）、および融解剤を含む、圧縮錠剤、湿製錠剤、腸溶錠、糖衣錠、フィルムコーティング錠、または多重圧縮錠剤であってもよい。液体経口剤形には、適当な溶媒、保存剤、乳化剤、懸濁化剤、希釈剤、甘味料、融解剤、着色剤および着香剤を含む、水溶液、乳剤、懸濁剤、非発泡性粒剤から再構成された溶液および/または懸濁剤、ならびに発泡性粒剤から再構成された発泡性製剤が含まれる。

10

【0039】

経口投与用の単位投与剤形の調製に適した薬学的に許容される担体は、当技術分野において公知である。錠剤は典型的には、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、マンニトール、乳糖およびセルロースなどの不活性希釈剤；デンプン、ゼラチンおよびショ糖などの結合剤；デンプン、アルギン酸およびクロスカルメロースなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸およびタルクなどの滑沢剤としての通常の薬学的適合性補助剤を含む。混合粉末の流動特性を改善するために、二酸化ケイ素などの流動促進剤を用いることもできる。外観のために、FD&C色素などの着色剤を加えることもできる。アスパルテム、サッカリン、メントール、ペパーミント、およびフルーツ風味などの甘味料および着香剤は、咀嚼錠のための有用な補助剤である。カプセルは典型的には、一つまたは複数の前述の固体希釈剤を含む。担体成分の選択は、味、費用、および貯蔵中の安定性などの二次的考察に依存するが、これらは本発明の目的のためには重大ではなく、当業者であれば容易に行うことができる。

20

【0040】

経口組成物には液剤、乳剤、懸濁剤なども含まれる。そのような組成物の調製に適した薬学的に許容される担体は、当技術分野において公知である。シロップ剤、エリキシル剤、乳剤および懸濁剤用の担体の典型的成分には、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、液状ショ糖、ソルビトールおよび水が含まれる。懸濁剤のために、典型的懸濁化剤には、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、AVICEL RC-591、トラガカントおよびアルギン酸ナトリウムが含まれ；典型的湿潤剤には、レシチンおよびポリソルベート80が含まれ；典型的保存剤には、メチルパラベンおよび安息香酸ナトリウムが含まれる。経口液体組成物は、前述の甘味料、着香剤および着色剤などの一つまたは複数の成分も含むことができる。

30

【0041】

そのような組成物は、本発明の化合物が所望の局所適用の近くで、または所望の作用を延長するため様々な時間に、消化管内に放出されるように、通常の方法、典型的にはpHまたは時間依存的コーティングによりコーティングされていてもよい。そのような剤形には典型的には、一つまたは複数の酢酸フタル酸セルロース、酢酸フタル酸ポリビニル、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、オイドラギットコーティング、ワックスおよびセラックが含まれるが、これらに限定されることはない。

40

【0042】

本発明の組成物は選択的に他の活性薬物を含んでいてもよい。

【0043】

本発明の化合物の全身送達を行うために有用な他の組成物には、舌下、口腔内および鼻内剤形が含まれる。そのような組成物は典型的には、ショ糖、ソルビトールおよびマンニトールなどの可溶性充填物質；ならびにアラビアゴム、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの結合剤を含む。前述の流動促進剤、滑沢剤、甘味料、着色料、抗酸化剤および着香剤も含むことができる。

【0044】

本発明の組成物は、被検者に局所投与、例えば、被検者の表皮もしくは上皮組織上への

50

組成物の直接適用もしくは散布により、または「パッチ」を介して経皮的に投与することもできる。そのような組成物には、例えばローション、クリーム、液剤、ゲルおよび固形剤が含まれる。これらの局所組成物は、好ましくは安全かつ有効な量、通常は少なくとも約0.1%、好ましくは約1%から約5%の化合物を含む。局所投与に適した担体は、好ましくは持続性フィルムとして皮膚上の適所に残り、発汗または水中への浸漬による除去に抵抗する。一般に、担体は性質上有機物であり、化合物をその中に分散または溶解させることができる。担体は薬学的に許容される軟化剤、乳化剤、増粘剤、溶媒などを含んでいてもよい。

【0045】

投与法

本発明の化合物および組成物は、局所または全身投与することができる。全身適用には、化合物を体の組織内に導入する任意の方法、例えば関節内、くも膜下腔内、硬膜外、筋肉内、経皮、静脈内、腹腔内、皮下、舌下投与、吸入、直腸内、または経口投与が含まれる。本発明の化合物は、経口投与することが好ましい。

【0046】

投与する化合物の具体的用量、ならびに治療期間は、治療担当医師によって個別に配慮されるべきである。典型的には、ヒト成人（体重約70kg）に対しては、一日あたり約5mgから、好ましくは約10mgから約3000mgまで、より好ましくは約1000mgまで、より好ましくは約300mgまでの選択した化合物を投与する。これらの用量範囲は例示のためにすぎず、毎日の投与は前述の因子に応じて調節しうることが理解される。

【0047】

前述のすべてにおいて、当然のことながら、本発明の化合物は単独または混合物として投与することができ、組成物は適応症のために適当な追加の薬物または賦形剤をさらに含むこともできる。例えば、心血管疾患の治療において、本発明はβ遮断薬、カルシウム拮抗薬、ACE阻害剤、利尿薬、アンギオテンシン受容体阻害剤、または既知の心血管治療薬もしくは治療法と共に用いることが明らかに意図される。したがって、この例では、本発明の新規化合物または組成物は、別の活性物質と共に投与する際に有用であり、単回投与剤形または組成物に組み合わせることができる。

【0048】

組成物は、小さいユニラメラ小胞、大きいユニラメラ小胞、およびマルチラメラ小胞などのリポソーム送達システムの形で投与することもできる。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミン、またはホスファチジルコリンなどの様々なリン脂質から形成することができる。

【0049】

定義

本明細書において用いられる「アルキル」とは、メチル、エチル、ブチル、ペンチル、ヘプチルなどの、炭素および水素のみを含む直鎖アルカン、アルケン、またはアルキン置換基を意味する。アルキル基は飽和でもよく、または一つまたは複数の位置で不飽和（すなわち、 $-C=C-$ または $-C\equiv C-$ 結合を含んでいる）でもよい。特定の不飽和度が好ましい場合、前記置換基は「アルケニル」または「アルキニル」と呼ばれ、それぞれ $-C=C-$ または $-C\equiv C-$ 結合を含む置換基を意味する。炭素数は「 $C_i \sim C_j$ アルキル」（ i および j は炭素原子の最小および最大の数を意味する）として示すこともできる。典型的には、アルキル基は1個から12個の炭素原子、好ましくは1個から10個、より好ましくは2個から8個の炭素原子を含むことになる。

【0050】

本明細書において用いられる「置換アルキル」とは、直鎖状、環状または分枝状で、一つまたは複数の水素原子がカルボキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、カルボキシアリール、メルカプト、アミノ、アミド、ウレイド、カルバモイル、スルホンアミド、スルファミド、またはハロゲンで置換されている炭化水素置換基を意味する。好ましい置換アルキルは炭素1個から約5個のアルキルスパーサー（すな

わち、アルキル部分)を有し、分枝状でも直鎖状でもよく、その構造の一部または全体として環状置換基を含んでいてもよい。「置換アルキル」の好ましい例には、4-カルボキシブチル、ピリジン-2-イルメチル、および1,3-チアゾル-2-イルメチル、ベンジル、フェネチル、およびトリフルオロメチルが含まれる。「置換アルキル」という用語を他の当技術分野において認められている用語と組み合わせることもできる。例えば、「置換アルコキシ」とは、置換基のアルキル部分が置換されている、当技術分野において理解されているアルコキシを意味する。

【0051】

本明細書において用いられる「分枝アルキル」とは「アルキル」の一部を意味し、したがって分枝している炭化水素置換基である。好ましい分枝アルキルは炭素3個から約12個のものであり、その構造内にシクロアルキルを含んでいてもよい。分枝アルキルの例には、イソプロピル、イソブチル、1,2-ジメチル-プロピル、シクロペンチルメチルなどが含まれる。「分枝アルキル」という用語は他の当技術分野において認められている用語と組み合わせることもできる。例えば、「分枝アルコキシ」とは、置換基のアルキル部分が分枝している、当技術分野において理解されているアルコキシを意味する。

【0052】

本明細書において用いられる「シクロアルキル」とは、環状の炭化水素置換基であり、置換されていても、無置換でもよい。置換されている場合、一つまたは複数の水素原子がカルボキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ニトロ、カルボニル、アリール、カルボキシアルキル、メルカプト、アミノ、アミド、ウレイド、カルバモイル、スルホンアミド、スルファミド、またはハロゲンで置換されている。好ましい環状アルキルは炭素3個から約7個のものである。シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロペンチル、4-フルオロ-シクロヘキシル、2,3-ジヒドロキシ-シクロペンチルなどが含まれる。

【0053】

本明細書において用いられる「アルキレン」とは、アルキルジラジカル、すなわち二つの異なる炭素原子上に開殻の原子価を有するアルキルである。したがって「(アルキレン) R_i 」は一つの炭素に結合したアルキルジラジカルで、結合点から一つまたは複数の炭素で隔てられていてもよい別の炭素に結合した置換基 R_i を有している。アルキレンは直鎖状、分枝状または環状であってもよい。アルキレンの例には、 $-CH_2-$ 、 CH_2CH_2- 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(シクロヘキシル)-$ などが含まれる。

【0054】

本明細書において用いられる「アリール」とは、0個から4個のヘテロ原子を含んでいてもよい、単環(例えば、フェニル)または縮合多環(例えば、ナフチルまたはアントリル)を有する置換または無置換芳香族、すなわちヒュッケル(Huckel)の $4n+2$ 則があてはまる基である。したがって、「ヘテロアリール」という用語は明らかに「アリール」という用語内であることが企図される。好ましい炭素環アリールはフェニルである。好ましい単環式複素環、すなわちヘテロアリールは5または6員環である。好ましくは、「アリール」という用語が芳香族複素環を表す場合、これを「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香族」と呼び、一つまたは複数のヘテロ原子を有する。そのようなヘテロ原子の好ましい数は1個から3個のN原子で、好ましくは「ヘテロアリール」が5員複素環である場合、O、N、またはSから選択される1個または2個のヘテロ原子を有する。したがって、好ましい複素環は、芳香環に最大3個まで、より好ましくは2個以下のヘテロ原子を有する。当業者であれば、ヘテロアリールの中には、5員環および6員環の両方があることを理解すると思われる。「ヘテロアリール」の例には、チエニル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジル、フリル、オキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサジアジリル、トリアジニル、トリアゾリル、チアジアゾリルなどが含まれ、当業者であれば理解すると思われる。本定義において、アリール環上の置換は本発明の範囲内であることが明らかに企図される。置換が起これば、その基は置換アリールと呼ばれる。好ましくは1個から3個、より好ましくは1個または2個、最も好ましくは1個の置換基がアリール環に結合する。多くの置換基が有用であると考えられるが、好ましい置換基にはアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、

10

20

30

40

50

ニトロ、ハロ、ハロアルキル、メルカプトなどの、アリール化合物で一般的に見られるものが含まれる。そのような置換基は公知の方法を用いて調製される。これらの置換基はアリール環の様々な位置に結合することができ、所与の配置が好ましい場合、そのような配置は「o,m,p-R_iアリール」で示される。したがって、置換基R_iがアリールのパラ位に結合されている場合、これは「p-R_i置換アリール」と示される。

【0055】

本明細書において用いられる「アミド」とは、RNR'CO- (R=アルキルの場合、アルカミノカルボニル-) およびRCONR'- (R=アルキルの場合、アルキルカルボニルアミノ-) の両方を含む。

【0056】

10

本明細書において用いられる「エステル」とは、ROCO- (R=アルキルの場合、アルコシカルボニル-) およびRCOO- (R=アルキルの場合、アルキルカルボニルオキシ-) の両方を含む。

【0057】

本明細書において用いられる「ハロゲン」とは、クロロ、ブロモ、フルオロまたはヨード原子の基である。クロロ、ブロモおよびフルオロが好ましいハロゲンである。「ハロゲン」という用語は、時に「ハロ」または「ハロゲン化物」と呼ばれる用語も企図する。

【0058】

本明細書において用いられる「アルキルアミノ」とは、窒素上の少なくとも一つの水素原子がアルキルで置換されているアミン基である。好ましい例には、エチルアミノ、ブチルアミノ、イソプロピルアミノなどが含まれる。アルキル成分は直鎖状、分枝状、環状、置換、飽和、または不飽和でありうる。

20

【0059】

本明細書において用いられる「アルキルスルファニル」とは、硫黄上の水素原子がアルキルで置換されているチオール基である。好ましい例には、エチルスルファニル、ブチルスルファニル、イソプロピルスルファニルなどが含まれる。アルキル成分は直鎖状、分枝状、環状、置換、飽和、または不飽和でありうる。

【0060】

本明細書において用いられる「アルコキシ」とは、酸素上の水素原子がアルキルで置換されているヒドロキシ基である。好ましい例には、エトキシ、ブトキシ、ベンジルオキシなどが含まれる。アルキル成分は直鎖状、分枝状、環状、置換、飽和、または不飽和でありうる。

30

【0061】

本明細書において用いられる「複素環」とは、飽和または不飽和で、非芳香族の、好ましくは3~7員環系を意味する。これらは置換されていても、無置換でもよく、任意の可能な原子価、好ましくは任意の可能な炭素または窒素を介して分子の他の部分に結合される。より好ましい複素環は5または6員環である。6員単環式複素環において、一つまたは複数のヘテロ原子が1個から3個のO、S、またはNから選択され、複素環が5員環である場合、この環は好ましくはO、N、またはSから選択される1個または2個のヘテロ原子を有する。

【0062】

40

本明細書において用いられる「ヘテロシクリル」とは、複素環の基を意味する。これらは置換されていても、無置換でもよく、任意の可能な原子価、好ましくは任意の可能な炭素または窒素を介して他に結合される。

【0063】

本明細書において用いられる「スルファミド」とは、アルキル-N-S(O)₂N基、アリール-NS(O)₂N基またはヘテロシクリル-NS(O)₂N基を意味し、ただしアルキル、アリールまたはヘテロシクリル基は本明細書に記載のとおりである。

【0064】

本明細書において用いられる「スルホンアミド」とは、アルキル-S(O)₂N基、アリール-S(O)₂N基またはヘテロシクリル-S(O)₂N基を意味し、ただしアルキル、アリールまたはヘ

50

テロシクリル基は本明細書に記載のとおりである。

【0065】

本明細書において用いられる「ウレイド」とは、アルキル-NCON基、アリール-NCON基またはヘテロシクリル-NCON基を意味し、ただしアルキル、アリールまたはヘテロシクリル基は本明細書に記載のとおりである。

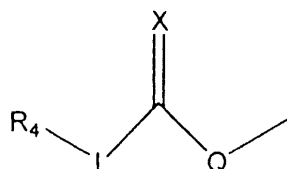
【0066】

本明細書において基と呼ばれる置換基は、本明細書に記載のもう一つの基と環を形成することができる。そのような基が結合する場合、当業者であれば、そのような場合に条件を満たさない原子価はないが、特定の置換、例えば水素への結合が形成されることを理解すると思われる。したがって、特定の基が共に環を形成すると記載することができる。当業者であれば、そのような環は通常の化学反応によって形成することができ、また容易に生成することを理解すると思われ、そのような環およびそれらの形成法を構想することはいずれも、当業者の認識範囲内である。好ましいものは、3～7員環、より好ましくは5または6員環である。本明細書に記載の化合物は、その中に環 R_1 および R_2 などの環状構造を有していてもよい。これに関して、当業者であれば記載のこの方法は医薬品化学における常法であることを理解するが、それらは化学合成経路を厳密に反映していないこともある。本明細書において用いられる「環」または「(複数の)環」という用語は、二つの基の組み合わせによって形成される場合、複素環または炭素環基を意味し、そのような基は飽和、不飽和、または芳香族でありうる。例えば、好ましい複素環系には、モルホリニル、ピペルジニル、イミダゾリル、ピロリジニル、およびピリジリルなどの複素環が含まれる。

【0067】

当業者であれば、下記式の基

【化68】

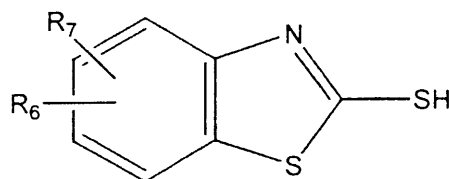


はいくつかの異なる官能基を表すことを理解すると思われる。この構造で表される好ましい官能基には、アミド、ウレイド、チオ尿素、カルバミン酸塩、エステル、チオエステル、アミジン、ケトン、オキシム、ニトロオレフィン、ヒドロキシグアニジン、およびグアニジンが含まれる。より好ましい官能基には、尿素、チオ尿素、アミド、およびカルバミン酸塩が含まれる。

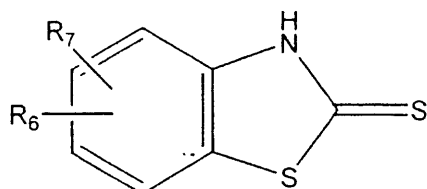
【0068】

当業者であれば、本明細書に記載のいくつかの構造は、他の化学構造で適切に表すことができる化合物の共鳴型または互変異性体でありうることを理解すると思われる。当業者であれば、そのような共鳴型または互変異性体は本明細書に示されていないが、そのような化合物は本発明の範囲内であることが明らかに企図されることを理解する。例えば、下記の構造

【化69】

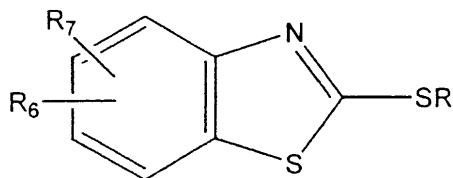


【化 7 0】



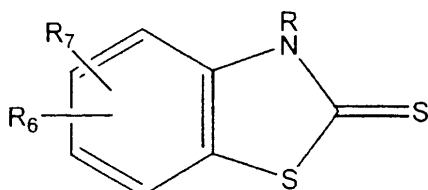
は明らかに同じ化合物を表しており、いずれかへの言及は明らかに他方を企図している。加えて、本発明の化合物をプロドラッグとして提供することができ、

【化 7 1】



10

【化 7 2】



20

(式中、Rは生物学的プロセスで除去される基(または結合)である)を例として示す。したがって、本発明において明らかに企図されるものは、当技術分野において理解されているとおり、生体加水分解可能なプロドラッグとして提供される化合物である。本明細書において用いられる「プロドラッグ」とは、生物において生物学的プロセスに曝露されると、加水分解、代謝、誘導体化などを受けて所望の活性を有する活性物質を生じる任意の化合物である。当業者であれば、プロドラッグはプロドラッグとして任意の活性を有していてもいなくてもよいことを理解すると思われる。本明細書に記載のプロドラッグは、安全かつ有効な量で投与された場合に、治療する被検者に対して有害な作用は持たないことが意図される。これらには、例えば、生体加水分解可能なアミドおよびエステルが含まれる。「生体加水分解可能なアミド」とは、化合物の活性を基本的に妨害しないか、あるいは細胞、組織、またはヒト、哺乳動物、もしくは動物被検者によってインビボで容易に変換されて本発明の活性化合物を生じるアミド化合物である。「生体加水分解可能なエステル」とは、これらの化合物の活性を妨害しないか、または動物によって容易に変換されて活性な式(I)の化合物を生じる、本発明のエステル化合物を意味する。そのような生体加水分解可能なプロドラッグは、当業者には理解され、規制ガイドラインに組み込まれている。

30

【0069】

本明細書の化合物および組成物は、薬学的に許容されるカチオンまたはアニオンいずれの塩も特に意図する。「薬学的に許容される塩」とは、任意の酸性(例えばカルボキシル)基で形成されるアニオン塩、または任意の塩基性(例えばアミノ)基で形成されるカチオン塩である。1987年9月11日公開のJohnstonらの国際特許公開第87/05297号(参照として本明細書に組み入れられる)に記載されたとおり、多くのそのような塩が当技術分野において公知である。酸性基で形成可能な塩の好ましい対イオンには、アルカリ金属塩(ナトリウムおよびカリウムなど)およびアルカリ土類金属塩(マグネシウムおよびカルシウムなど)ならびに有機塩などの塩のカチオンが含まれる。塩基性部位で形成可能な好ましい塩には、ハロゲン化物(塩化物塩など)などのアニオンが含まれる。当然のことながら、当業者であれば、多数の様々な塩を用いることができ、この様式において有用な有機または無機塩いずれの例も文献中に報告されていることを承知していると思われる。

40

【0070】

本発明の化合物は一つまたは複数の不斉(stereogenic)中心を含みうるため、本明細

50

書において言及される「光学異性体」、「立体異性体」、「鏡像異性体」、「ジアステレオマー」とは当技術分野において認められている標準的な意味を有し（「ハウリーの縮合化学辞典（Hawleys Condensed Chemical Dictionary）」第11版参照）、ラセミ体、またはそれらの光学異性体、立体異性体、鏡像異性体、およびジアステレオマーのいずれとしてでも、特許請求されている化合物に含まれる。

【0071】

同様に、本発明の化合物、特に環C内のヘテロ原子の相対的配向をいくつか有する式Iの化合物は「位置異性体」として存在しうるため、そのような異性体への言及は、当技術分野において認められている標準的な意味を有し（Hawleys Condensed Chemical Dictionary、第11版参照）、特許請求されている化合物に含まれる。

10

【0072】

本明細書において用いられる「代謝性疾患」という用語は、代謝の誤り、代謝における不均衡、または最適以下の代謝が起こる、特定の障害群を意味する。本明細書において用いられる代謝性疾患は、疾患自体は特定の代謝障害が原因であっても、原因でなくてもよいが、代謝の調節を通じて治療することができる疾患も企図する。好ましくは、そのような代謝性疾患は、グルコースおよび脂肪酸酸化経路に関与している。さらに好ましくは、そのような代謝性疾患はMCDに関与するか、またはマロニルCoAのレベルによって調節され、本明細書において「MCDまたはMCA関連障害」と総称される。

【0073】

本発明の化合物の調製

20

本発明の化合物を調製する際に用いる出発原料は公知であるか、公知の方法によって調製するか、または市販されている。当業者には、本明細書において特許請求されている化合物に関連する前駆体および官能基を調製する方法は、文献中に一般に記載されていることが明らかであると思われる。当業者は、文献および本開示を読めば、特許請求されている任意の化合物を調製する能力が十分にあると考えられる。

【0074】

有機化学分野の技術者であれば、これ以上の指示なしに操作を容易に行うことができる、すなわち、これらの操作を行うことは、当業者の領域および技量で十分可能であることが認められる。これらには、カルボニル化合物の対応するアルコールへの還元、アミンの還元性アルキル化、酸化、アシル化、求電子および求核両方の芳香族置換、エーテル化、エステル化およびけん化などが含まれる。これらの操作は、March、「上級有機化学（Advanced Organic Chemistry）」（Wiley）、CareyおよびSundberg、「上級有機化学（Advanced Organic Chemistry）」などの標準の教科書に記載されている。

30

【0075】

当業者であれば、特定の反応は、分子内の他の官能基がマスクまたは保護されている場合に最も良好に進行し、したがっていかなる望ましくない副反応も回避され、かつ/または反応収率が高まることを容易に理解すると思われる。当業者は、そのような収率上昇を達成するため、または望ましくない反応を避けるために、保護基を用いることが多い。これらの反応は文献中に見いだされ、当業者の領域で十分に実施可能でもある。これらの操作の多くの例は、例えば、T. GreeneおよびP. Wuts、「有機合成における保護基（Protecting Groups in Organic Synthesis）」第2版、John Wiley & Sons (1991)に見いだすことができる。

40

【0076】

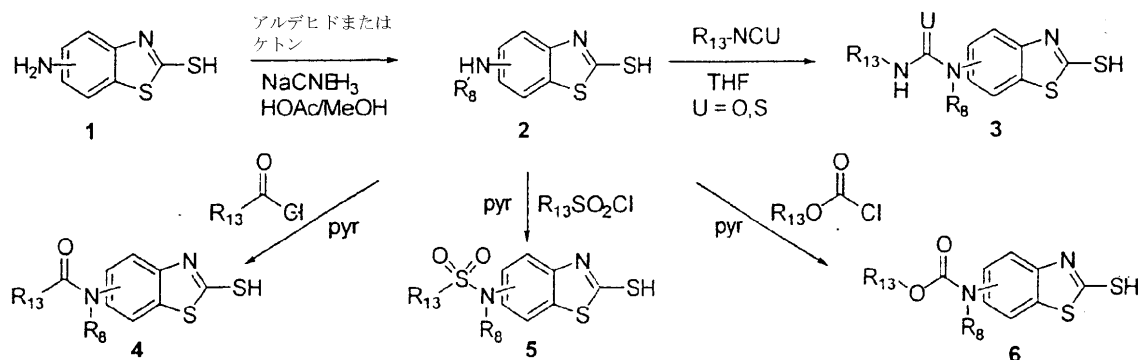
下記の例示的スキームは、読者の手引きのために提供され、本明細書において例示される化合物を調製するための好ましい方法を示している。これらの方法は限定的なものではなく、これらの化合物を調製するために他の経路も用いることが明らかであると思われる。そのような方法には、コンビナトリアルケミストリーを含む固相化学が特に含まれる。当業者は、文献および本開示記載のこれらの方法によりこれらの患者を調製する能力が十分にあると考えられる。

【0077】

50

【化 7 3】

スキーム1



10

スキーム1に示すとおり、市販されているか、または公知の方法を用いて容易に調製されるアミノ-2-メルカプトベンゾチアゾール1をアルデヒドまたはケトンと縮合し、シアノボロ水素化ナトリウムで還元して、対応するN-アルキルアニリン2を得る。続いて化合物2を示した反応条件下で対応する尿素もしくはチオ尿素 (3、 R_{13} = 脂肪族、芳香族、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール)、アミド (4、 R_{13} = 脂肪族、芳香族、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール)、スルホンアミド (5、 R_{13} = 脂肪族、芳香族、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール)、またはカルバミン酸塩 (6、 R_{13} = 脂肪族、芳香族、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール) に変換する。

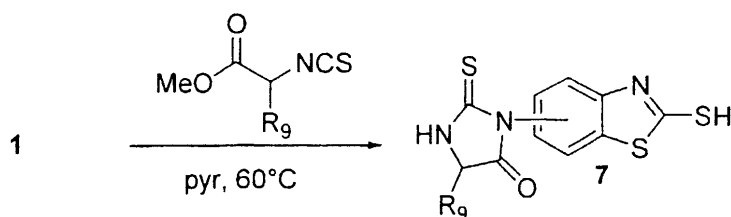
20

【0078】

スキーム2に示すとおり、1を熱ピリジン中、様々なアミノ酸イソチオシアン酸エステル (R_9 = アルキル、アリール、ヘテロシクリル) と直接処理することにより、チオヒダントイン類縁体 (7) を調製した。

【化 7 4】

スキーム2



30

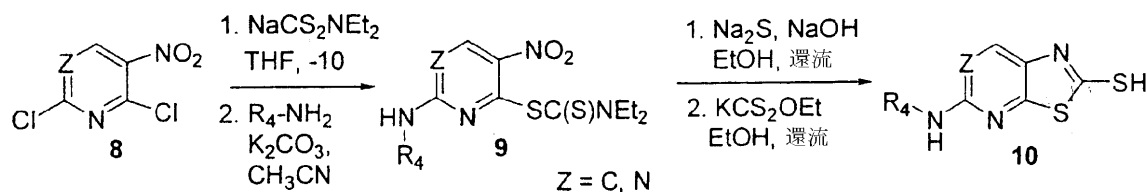
【0079】

ピリミジンおよびピリジン骨格10が、スキーム3に示すとおりに得られる。8 (市販されているか、または公知の方法を用いて容易に調製される) の塩素をジエチルジチオカルバミン酸ナトリウムおよび一級アミン (R_4NH_2) でそれぞれ反復置換して中間体9を得、これの還元/塩基性硫化ナトリウムでのチオリシスおよびキサントゲン酸カリウム塩との縮合により10を得る。

40

【化 7 5】

スキーム3



【0080】

10

当業者であれば、本発明の化合物を調製するために、10などの化合物を前述の化合物1と同様の様式で用いることを理解する。同様に、当業者であれば、本発明に記載の化合物を調製するために、本明細書に記載の類似のピリミジンおよびピリジン（すなわち、その位置異性体）を1と同様の様式で用いることも理解する。本発明に記載の他の化合物は、Arrhenius、Chenらの2002年1月12日に提出された特許出願CH010-01.PCT、CH010-02.PCT、およびCH011-01.PCTに開示されている教示と同様の様式で調製されており、これらの開示は参照として本明細書に組み込まれる。

【0081】

生物活性

インビトロMCD阻害アッセイ：

20

文献に記載されているマロニル-CoA脱炭酸酵素活性アッセイのための分光光度的方法を、高処理量様式でMCD阻害活性アッセイに合わせて改変する（Kolattukudyら、Methods in Enzymology 71: 150 (1981)）。下記の試薬を96穴滴定プレートに加える：トリス-HCl緩衝液、20 μ L；DTE、10 μ L；l-リンゴ酸塩、20 μ L；NAD、10 μ L；NADH、25 μ L；水、80 μ L；リンゴ酸脱水素酵素、5 μ L。これらの内容物を混合し、2分間インキュベートした後、クエン酸シンターゼ5 μ Lを加える。化合物と、続いてラット心臓から調節したマロニル-CoA脱炭酸酵素5 μ Lおよびマロニル-CoA 20 μ Lを加える。内容物をインキュベートし、460nmでの吸光度を測定する。

【0082】

活性化合物を、MCD活性の50%阻害を引き起こす化合物濃度（ IC_{50} ）で特徴付ける。好ましい化合物は10 μ M未満の IC_{50} 値を有する。最も好ましい化合物は100nM未満の IC_{50} 値を有する。

30

【0083】

（表1）MCD阻害剤の IC_{50}

化合物	IC ₅₀ (μM)
表 3; 項目1	0.031
表 3; 項目3	0.093
表 3; 項目16	0.023
表 3; 項目17	0.042
表 4; 項目4	0.075
表 4; 項目6	1.604
表 7; 項目1	0.062
表 7; 項目8	0.052
表 8; 項目1	0.098
表 8; 項目7	0.025

10

【0084】

灌流ラット心臓におけるグルコース酸化および脂肪酸酸化測定

雄Sprague-Dawleyラット由来の動いている摘出心臓を、5mmol/Lのグルコース；100 μU/mLのインスリン；3%BAS；および1.2mmol/Lのパルミチン酸塩を含む、改変クレブス-ヘンゼライト液と共に60分間の有酸素灌流期間に供する。これらの試験では、インビボで認められる心臓の代謝的需要を概算するために、動いている心臓を用いる（Kantorら、Circulation Research 86: 580-588 (2000)）。被験化合物を灌流期間開始の5分後に加える。

20

【0085】

グルコース酸化速度を、[U14]-グルコースを含む緩衝液で灌流した心臓により生成される¹⁴CO₂の定量的回収によって求める。脂肪酸酸化速度は、[¹⁴C] パルミチン酸塩を含む緩衝液で灌流した心臓により生成される¹⁴CO₂の定量的回収によって求める（McNeill, J. H., 「心血管機能の測定 (Measurement of cardiovascular function)」、第2章、CRC Press、ニューヨーク (1997)）。

30

【0086】

活性化化合物を対照実験（DMSO）に比べてのグルコース酸化の増大によって特徴付ける。グルコース酸化の統計的に有意な増大を引き起こす化合物を活性であると考え。好ましい化合物は、20 μMでグルコース酸化の統計的に有意な増大を引き起こす。統計的有意性は適宜対応のある、または対応のない試料に対するスチューデントt検定を用いて計算した。P<0.05の結果を統計的に有意と考える。

【0087】

実施例

本発明をさらに詳しく例示するために、下記の実施例が含まれる。実施例は、本発明を特に制限すると解釈されるべきではない。特許請求の範囲内でのこれらの実施例の変更は、当業者の範囲内であり、本明細書において記載され、主張されている本発明の範囲内に入ると考えられる。読者は、本開示を読み、当技術分野の技能を備えた当業者であれば、網羅的な実施例なしで、本発明を調製し、用いることができることを理解すると思われる。

40

【0088】

本明細書において用いる商標は単なる例であり、本発明の時点で用いられる例示的材料を反映している。当業者であれば、ロット、製造工程などにおける変動が予想されることを理解すると思われる。したがって、実施例およびその中で用いる商標は非限定的なもので、限定されることを意図しておらず、当業者が本発明の一つまたは複数の態様を実施するために、いかにして選択しうるかを例示しているにすぎない。

50

【0089】

^1H 核磁気共鳴スペクトル (NMR) は、特に記載がない限り、 CDCl_3 または示されたようなその他の溶媒中、Varian NMR分光計 (Unity Plus 400、 ^1H 用の400 MHz) により測定し、ピークの位置はテトラメチルシランから低磁場への100万分率 (ppm) で表す。ピークの形状は次のとおりに示す：s＝一重線、d＝二重線、t＝三重線、q＝四重線、m＝多重線。

【0090】

下記の略語は所定の意味を有する。

Ac＝アセチル

Bn＝ベンジル

Bz＝ベンゾイル

10

CDI＝カルボニルジイミダゾール

CH_2Cl_2 ＝ジクロロメタン

DIBAL＝水素化ジイソブチルアルミニウム

DMAP＝4-(ジメチルアミノ)-ピリジン

DMF＝N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO＝ジメチルスルホキシド

EDClまたはECAC＝塩酸1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド

ESIMS＝電子スプレー質量分析

Et_3N ＝トリエチルアミン

EtOAc＝酢酸エチル

20

HMTA＝ヘキサメチレンテトラミン

LDA＝リチウムジイソプロピルアミド

LHDMS＝リチウムビス(トリメチルシリル)アミド

MgSO_4 ＝硫酸マグネシウム

NaH＝水素化ナトリウム

NBS＝N-ブロモスクシンイミド

NCS＝N-クロロスクシンイミド

NH_4Cl ＝塩化アンモニウム

Ph＝フェニル

Py＝ピリジン

30

r.t.＝室温

TFA＝トリフルオロ酢酸

THF＝テトラヒドロフラン

TLC＝薄層クロマトグラフィ

Tf_2O ＝トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (triflic anhydride)

アルキル基の略語

Me＝メチル

Et＝エチル

n-Pr＝ノルマルプロピル

i-Pr＝イソプロピル

40

n-Bu＝ノルマルブチル

i-Bu＝イソブチル

t-Bu＝三級ブチル

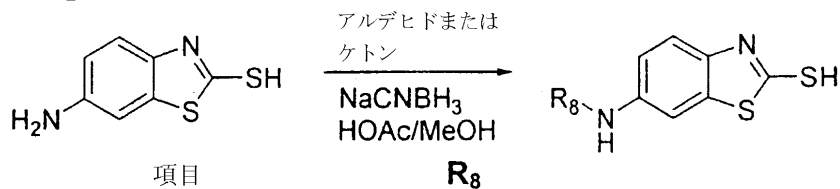
s-Bu＝二級ブチル

c-Hex＝シクロヘキシル

【0091】

(表2) N-アルキルベンゾチアゾールの調製

【化 7 6】

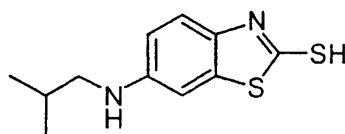


項目	
1	イソブチル
2	4-ピリジル-2-イルメチル
3	2-ベンジルオキシ-エチル
4	4-チアゾル-2-イルメチル
5	イソプロピル
6	カルボキシメチル
7	-CH ₂ (5-メチル-チオフェン)

【0092】

N-アルキルベンゾチアゾールの合成法の例：

【化 7 7】



6-[(2-メチルプロピル)アミノ]-1,3-ベンゾチアゾール-2-チオール（表2、項目1）：

500mlの丸底フラスコに、6-アミノ-1,3-ベンゾチアゾール-2-チオール（5.0g、0.03mol）、ヘキサナール（3.0g、0.03mol）、メタノール（250ml）、氷酢酸（2.5ml）、水（1ml）、およびNaCNBH₃（1.9g、0.03mol）を加えた。混合物を4時間攪拌し、ろ過し、ろ液を濃縮して淡黄色固体を得た。固体を水で洗浄し、ジエチルエーテルで粉碎して表題化合物4.0g（61%）を得た。

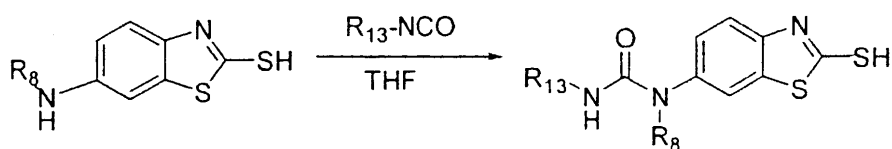
¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 0.88 (t, 6H), 1.79 (m, 1H), 2.77 (t, 2H),

6.64 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.99 (d, 2H); ESIMS: *m/z* 239 (M-H)

【0093】

（表3）ベンゾチアゾール-ウレイド化合物の調製

【化 7 8】



項目	R ₈	R ₁₃
1	イソブチル	4-(トリフルオロメチル)フェニル
2	イソブチル	4-ブロモフェニル
3	イソブチル	4-シアノフェニル
4	イソブチル	4-ピリジン-3-イル
5	4-ピリジン-2-イル	4-ブロモフェニル
6	4-ピリジン-2-イル	4-(トリフルオロメチル)フェニル
7	4-ピリジン-2-イル	2-クロロエチル
8	-CH ₂ (5-メチル-チオフェン)	4-ブロモフェニル
9	-CH ₂ (5-メチル-チオフェン)	4-(トリフルオロメチル)フェニル
10	2-ベンジルオキシ-エチル	4-ブロモフェニル
11	2-ベンジルオキシ-エチル	4-(トリフルオロメチル)フェニル
12	4-チアゾル-2-イルメチル	2-クロロエチル
13	4-チアゾル-2-イルメチル	4-(トリフルオロメチル)フェニル
14	イソプロピル	4-ブトキシフェニル
15	イソプロピル	4-シアノメチルフェニル
16	イソプロピル	4-(トリフルオロメチル)フェニル
17	イソプロピル	4-カルボキシメチルフェニル
18	イソプロピル	-(CH ₂) ₅ CO ₂ Et

10

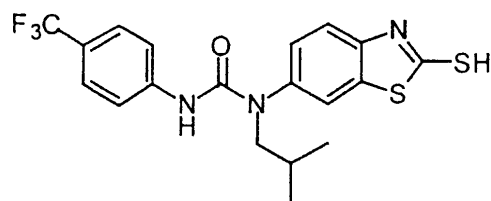
20

【0094】

30

ベンゾチアゾール-ウレイド化合物の合成法の例：

【化79】



N-(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)-N-(2-メチルプロピル)-N'-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]尿素（表3、項目1）：

40

50mlの丸底フラスコに、6-[(2-メチルプロピル)アミノ]-1,3-ベンゾチアゾール-2-チオール (52.36mg、0.22mmol)、ジクロロメタン (10ml)、およびα,α,α-トリフルオロ-p-トリルイソシアネート (41.1mg、0.22mmol)を加えた。反応混合物を8時間攪拌し、ろ過し、得られた固体をクロロホルムと、続いてクロロホルム/メタノール (9:1混合物)で粉砕して、表題化合物60mg (64%)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ = 0.84 (d, 6H), 1.66 (m, 1H), 3.49 (d, 2H), 7.30

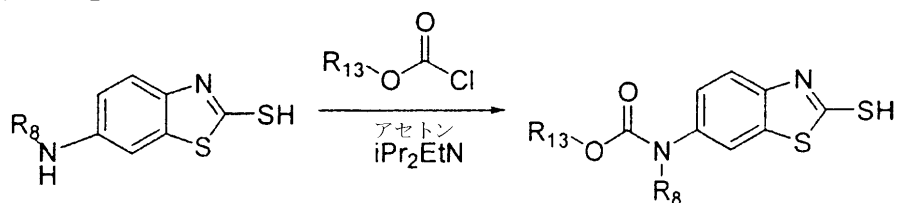
(s, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.71 (s, 1H); ESIMS: m/z 424 (M-H)

【0095】

(表4) ベンゾチアゾール-カルバミル化合物の調製

50

【化 8 0】



項目	R ₈	R ₁₃
1	イソブチル	4-クロロフェニル
2	イソブチル	4-メトキシフェニル
3	イソブチル	4-フルオロフェニル
4	イソプロピル	4-クロロフェニル
5	イソプロピル	2-メトキシ-エチル
6	イソプロピル	2-ベンジルオキシ-エチル

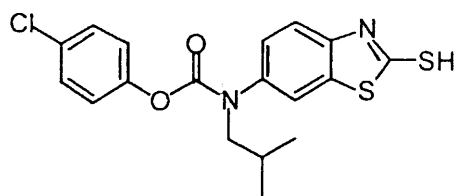
10

【0096】

ベンゾチアゾール-カルバミル化合物の合成法の例：

20

【化 8 1】



2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル(メチルプロピル)カルバミン酸4-クロロフェニル(表4、項目1)：

50mlの丸底フラスコに、6-[(2-メチルプロピル)アミノ]-1,3-ベンゾチアゾール-2-チオール(100mg、0.42mmol)、アセトン(10ml)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(54.2mg、0.42mmol)およびクロロギ酸4-クロロフェニル(78.8mg、0.42mmol)を加えた。反応混合物を10時間攪拌し、ろ過し、得られた固体をジエチルエーテルで粉砕して、表題化合物38mg(48%)を得た。

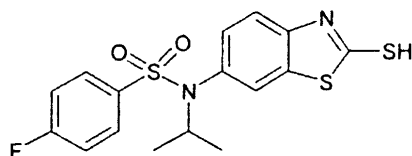
30

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 0.85 (d, 6H), 1.70 (m, 1H), 3.53 (br s, m, 1H), 3.53 (br s, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.79 (s, 1H); ESIMS: *m/z* 393 (M+H)

【0097】

ベンゾチアゾール-スルホンアミド化合物の合成法の例：

【化 8 2】



40

4-フルオロ-N-イソプロピル-N-(2-メルカプトベンゾチアゾール-6-イル)-ベンゼンスルホンアミド(benzenesulfonamide)：

50mlの丸底フラスコに、6-[(2-メチルプロピル)アミノ]-1,3-ベンゾチアゾール-2-チオール(200mg、0.89mmol)、ピリジン(10ml)および塩化4-フルオロフェニルスルホン(208mg、1.07mmol)を加えた。反応混合物を1時間攪拌し、濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルで粉砕し、調製用TLC(5%MeOHのCHCl₃溶液)で精製して、表題化合物11mg(3%)を得た。

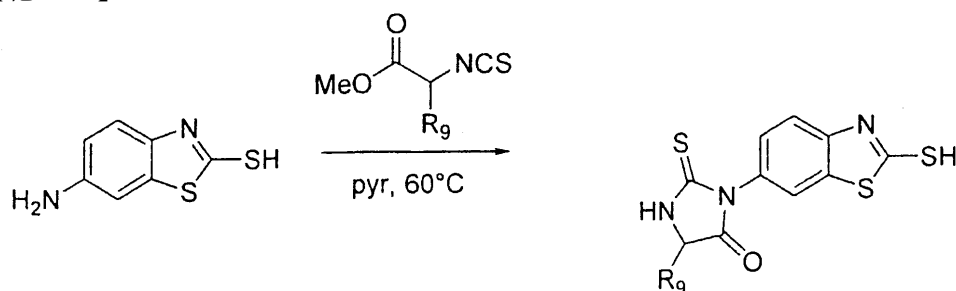
50

^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 0.90 (d, 6H), 4.41 (m, 1H), 6.91 (br s, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.77 (m, 2H), 13.9 (br s, 1H); ESIMS: m/z 381 (M-H)

【0098】

(表5) ベンゾチアゾール-チオヒダントイン化合物の調製

【化83】



10

項目

R_9

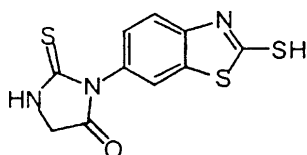
1	H
2	エチル
3	イソプロピル
4	イソブチル
5	ベンジル
6	2-メチルスルファニル-エチル

20

【0099】

ベンゾチアゾール-チオヒダントイン化合物の合成法の例：

【化84】



30

3-(2-メルカプト-1,3-ベンゾチアゾル-6-イル)-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン (表5、項目1)：

13×100mmのねじ口Pyrex (登録商標) バイアルに、6-アミノ-1,3-ベンゾチアゾール-2-チオール (108mg、0.59mmol)、2-イソチオシアン酸酢酸メチル (94.8mg、0.72mmol)、およびピリジン (2ml) を加えた。バイアルにArをパージし、フタをし、乾燥器中、60°Cで8時間振盪した。溶液を濃縮し、残渣をEt₂Oで粉碎して、褪せた褐色の粉末 (59mg、35%) を得た。

^1H

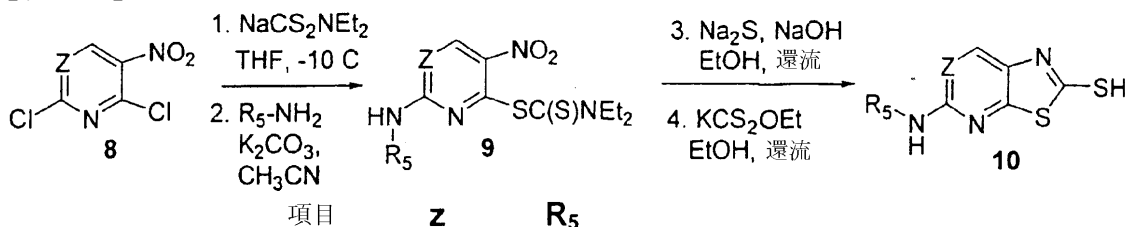
40

NMR (DMSO- d_6) δ = 4.27 (s, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 13.86 (br s, 1H); ESIMS: m/z 280 (M-H); mp >266 °C

【0100】

(表6) 5-アルキルアミノ-チアゾル[5,4-b]ピリジン (またはピリミジン) -2-チオールの調製

【化 8 5】

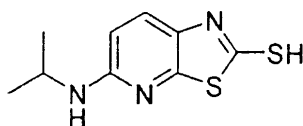


1	CH	イソプロピル
2	CH	エチル
3	CH	H
4	N	エチル
5	N	イソプロピル

【0101】

5-アルキルアミノ-チアゾル[5,4-b]ピリジン-2-チオール合成法の例：

【化 8 6】



5-イソプロピルアミノ-チアゾル[5,4-b]ピリジン-2-チオール（表6、項目1）の調製：
段階1：

1Lのフラスコに、2,6-ジクロロ-3-ニトロピリジン（15.01g、77.78mmol）および無水THFを加えた。溶液を氷水浴中で10分間冷却し、Arで排気/パージすることにより脱気した。ジエチルジチオカルバミン酸ナトリウム（19.34g、85.8mmol）のTHF溶液（275mL）を調製して脱気し、次いでクロロピリジンの溶液に30分かけて滴加した。溶液を0°Cで5時間撹拌し、次いで室温まで加温した。溶媒を蒸発させ、暗橙色残渣をEtOAcにとり、水で3回、食塩水で1回洗浄した。有機画分を乾燥（MgSO₄）し、ろ過し、濃縮して、琥珀色の油状物を得た。フラッシュカラム（SiO₂ゲル；10%EtOAc/ヘキサン）で精製して、橙色油状物（ジエチル-ジチオカルバミン酸6-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-2-イルエステル）17.3g（73%）を得た。

【0102】

段階2：

250mLの丸底フラスコに、段階1で得た生成物（12.38g、40.48mmol）、K₂CO₃（5.64g、40.8mmol）、およびアセトニトリル（100mL）を加えた。イソプロピルアミン（3.5mL、40.5mmol）を5分かけて加え、溶液を一晩撹拌した。反応溶液を2cmのセライトパッドを通してろ過し、濃縮し、残渣をEtOAcにとり、1Mクエン酸で3回および食塩水で洗浄した。有機画分を乾燥（MgSO₄）し、ろ過し、濃縮して、赤橙色の油状物を得た。Et₂O/ヘキサンから結晶化して表題化合物（9、Z=C、R₅=イソプロピル）12.3g（92%）を橙色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.98 (d, 6H), 1.24 (t, 3H), 1.28 (t, 3H),

3.81 (q, 2H), 4.08 (q, 2H), 5.08 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 8.19 (d, 1H)

【0103】

段階3：

250mLの丸底フラスコに、9（Z=C、R₅=イソプロピル、4.55g、13.8mmol）およびEtOH（100mL）を加えた。水（50mL）中、NaOH（5.66g、141mmol）およびNa₂S（5.58g、71.5mmol）の溶液をゆっくり加え、反応混合物をAr雰囲気下で一晩還流した。反応混合物をクエ

ン酸でpH6に中和し、次いで濃縮した。残渣をEtOAcにとり、層を分離した。水性画分をEtOAcで2回抽出し、合わせた有機画分を食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、ろ過し、濃縮して、3-アミノ-6-イソプロピルアミノピリジン-2-チオールを褐色ケーキとして得た。

【0104】

段階4:

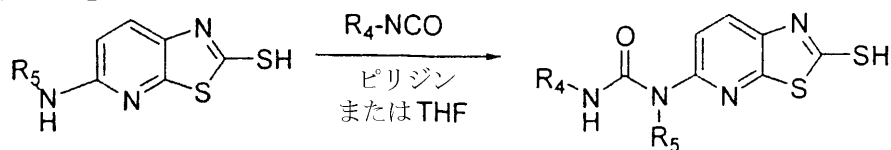
段階3で得た粗生成物 (～13.8mmol) を含む250mLの丸底フラスコに、キサントゲン酸エチル、カリウム塩 (3.42g、21.3mmol)、およびEtOH (100mL) を加えた。反応混合物をAr雰囲気下で5時間還流し、次いで約40℃まで冷却し、炭で脱色した。2cmのセライトパッドを通してろ過し、単褐色ケーキを得、これを最少量の水に溶解し、酢酸で酸性化して、粗生成物を黄褐色固体として得た。ろ過ならびに、水およびその後のエーテルを用いた洗浄により、5-イソプロピルアミノ-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-チオール2.55g (9由来で82%) を黄褐色粉末として得た (表6、項目1)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ = 1.09 (d, 6H), 3.90 (m, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 13.36 (br s, 1H); ESIMS: *m/z* 224 (M-H)

【0105】

(表7) [5,4-b]ピリジン-ウレイド化合物の調製

【化87】

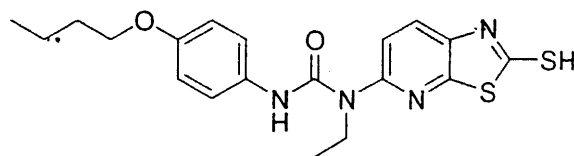


項目	R ₅	R ₄
1	エチル	4-ブトキシフェニル
2	エチル	4-(トリフルオロメチル)フェニル
3	エチル	4-カルボキシメチルフェニル
4	イソプロピル	4-ヘキシルオキシフェニル
5	イソプロピル	4-カルボキシメチルフェニル
6	イソプロピル	4-(1-オキソ-エチル)フェニル
7	イソプロピル	4-tert-ブトキシフェニル
8	イソプロピル	4-(トリフルオロメチル)フェニル

【0106】

[5,4-b]ピリジン-ウレイド化合物の合成法の例:

【化88】



3-(4-ブトキシ-フェニル)-1-エチル-1-(2-メルカプト-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-5-イル)-尿素 (表7、項目1):

13×100mmのpyrex反応バイアルに、5-エチルアミノ-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-チオール (105mg、0.49mmol)、無水ピリジン (2ml) およびイソシアン酸4-ブトキシフェニル (135 μl、0.74mmol) を加えた。反応混合物を3.5時間攪拌し、濃縮した。調製用TLC (40%EtOAcのヘキサン溶液) で精製して、表題化合物26mg (13%) を得た。

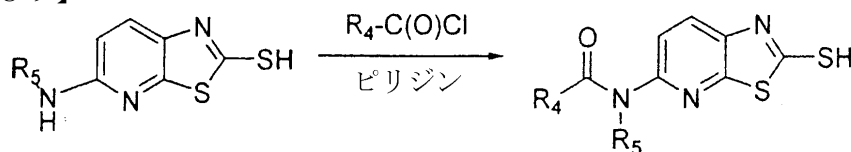
^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 0.91 (t, 3H), 1.10

(t, 3H), 1.39 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 6.80 (d, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.99

(br d, 1H), 9.43 (s, 1H); ESIMS: m/z 401 (M-H); mp 134.3 – 135 °C

【0107】

【化89】



10

(表8) [5,4-b]ピリジン-アミド化合物の調製

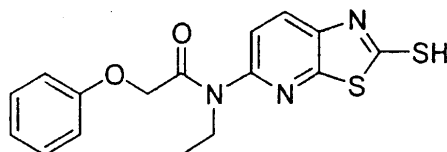
項目	R ₅	R ₄
1	エチル	フェノキシメチル
2	エチル	ベンジル
3	エチル	4-ブトキシフェニル
4	エチル	4-ヘキシルオキシフェニル
5	エチル	ピリジン-4-イル
6	イソプロピル	3-メチル-ブチル
7	イソプロピル	4-(トリフルオロメチル)フェニル
8	イソプロピル	4-クロロフェニル

20

【0108】

[5,4-b]ピリジン-アミド化合物の合成法の例：

【化90】



30

N-エチル-N-(2-メルカプト-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-5-イル)-2-フェノキシ-アセトアミド (表8、項目1)：

13×100mmのpyrex反応バイアルに、5-エチルアミノ-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-チオール (99mg、0.47mmol)、無水ピリジン (1.5ml) およびイソシアン酸4-ブトキシフェニル (100 μ l、0.72mmol) を加えた。反応混合物を2.5時間攪拌し、濃縮した。調製用TLC (40%EtOAcのヘキサン溶液) で精製して、表題化合物36mg (22%) を得た。

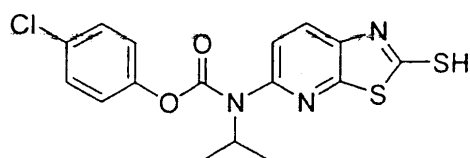
^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 1.02 (t, 3H), 3.73

(m, 2H), 6.70 (d, 2H), 6.86 (t, 1H), 7.19 (t, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.59 (br d, 1H);

ESIMS: m/z 344 (M-H); mp 107.5–109.0 °C

【0109】

【化91】



[5,4-b]ピリジン-カルバミル化合物の合成法の例：

1.5mlのマイクロ波反応バイアルに、5-イソプロピルアミノ-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-

50

2-チオール (50mg、0.22mmol)、無水ピリジン (1.5ml) およびクロロギ酸4-クロロフェニル (40 μ l、0.29mmol) を加えた。反応混合物をマイクロ波により120℃で15分間加熱し、濃縮した。調製用TLC (40%EtOAcのヘキサン溶液) で精製して、表題化合物10.2mg (12%) を得た。

¹H NMR

(DMSO-*d*₆) δ = 1.21 (d, 6H), 4.42 (m, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.70 (d, 1H),

8.39 (d, 1H; ESIMS: *m/z* 378 (M-H)

【0110】

本明細書に記載のすべての引用文献は参照として本明細書に組み入れられ、例えば、引用したすべての特許、特許出願および出版物は参照として本明細書に組み入れられる。 10

【0111】

最先端技術に鑑みて本明細書を手引きとすれば、先行する態様の改変は製剤分野の技術者の範囲内である。

【0112】

本発明の特定の態様を記載してきたが、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、本発明に様々な変更および改変を加えうることが当業者には明らかであると思われる。添付の特許請求の範囲において、本発明の範囲内であるすべてのそのような改変を対象とすることが意図される。したがって、前述の明細書は、当業者が本発明を実施することを可能するのに十分であると考えられる。事実、分子生物学、化学、医学、薬剤学、または 20
関連分野の技術者には明白な、本発明を実施するための前述の態様の様々な改変は、添付の特許請求の範囲内であることが意図される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P 3/06
A 6 1 P	3/08	(2006.01)	A 6 1 P 3/08
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 セラフィモブ ロシー
 アメリカ合衆国 ネバダ州 ラスベガス ノース ディケーター ブールバード 1 7 4 2 # 7

(72)発明者 ナザン アレックス エム.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 エンチニタス ウェストビュー ドライブ 1 8 2 0

(72)発明者 ロバスチャック ゲイリー ディ.
 カナダ国 アルバータ エドモントン プロモントリー ポイント 9

(72)発明者 ダイク ジェイソン アール.
 カナダ国 アルバータ シャーウッド パーク レンジ ロード 2 3 1 3 7-5 2 1 4 7

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 国際公開第98/025913 (WO, A1)
 特開平05-124925 (JP, A)
 特開昭60-149583 (JP, A)
 国際公開第00/069810 (WO, A1)
 特表2004-522772 (JP, A)
 SINGH, B., et al., Novel cAMP PDE III Inhibitors: Imidazo[4,5-b]pyridin-2(3H)-ones and Thiazolo[4,5-b]pyridin-2(3H)-ones and Their Analogs, Journal of Medicinal Chemistry, 1994年, 37(2), pp. 248-254
 JACOBSEN, N. W., et al., Heterocyclic variants of the purine system. I. Derivatives of thiazolo[5,4-e]-1,2,4-triazine, Australian Journal of Chemistry, 1987年, 40(3), p. 491-499
 Chemical Abstracts, 1982年, 96(3), 96: 1530r

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 277/72
 C07D 417/04-417/12
 C07D 409/12
 C07D 513/04
 A61K 31/426-31/428
 A61K 31/4439
 A61K 31/4353
 A61K 31/519
 A61P 1/00-43/00
 REGISTRY(STN)
 CAplus(STN)