

(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2013-544866

(P2013-544866A)

(43) 公表日 平成25年12月19日(2013.12.19)

(51) Int.Cl.	F 1		テーマコード (参考)
C07D 401/04 (2006.01)	C07D 401/04	C S P	4C063
A61K 31/455 (2006.01)	A61K 31/455		4C086
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00	105	
A61P 25/00 (2006.01)	A61P 25/00		
A61P 9/10 (2006.01)	A61P 9/10		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 79 頁) 最終頁に続く

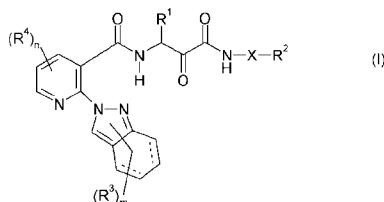
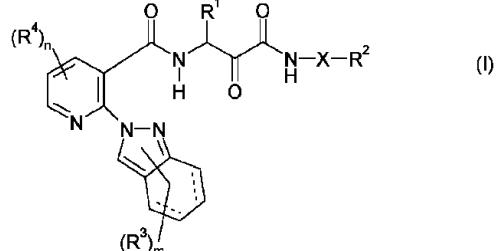
(21) 出願番号	特願2013-542537 (P2013-542537)	(71) 出願人	513144626 アッヴィ・ドイチュラント・ゲー・エム・ ペー・ハー・ウント・コー・カーナー・ トイツ国、65205・ビースバーデン、 マツクスープランクーリング・2・アーヴィング
(86) (22) 出願日	平成23年12月8日 (2011.12.8)	(71) 出願人	513143973 アッヴィ・インコーポレイテッド アメリカ合衆国、イリノイ・60064-6050、アボット・パーク、ノース・ワシントン・ロード・100
(85) 翻訳文提出日	平成25年7月24日 (2013.7.24)	(74) 代理人	110001173 特許業務法人川口國際特許事務所
(86) 國際出願番号	PCT/EP2011/072164		
(87) 國際公開番号	W02012/076639		
(87) 國際公開日	平成24年6月14日 (2012.6.14)		
(31) 優先権主張番号	61/421,323		
(32) 優先日	平成22年12月9日 (2010.12.9)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】カルボキサミド化合物及びカルパイン阻害剤Vとしてのその使用

(57) 【要約】

本発明は新規カルボキサミド化合物と、医薬の製造用としてのその使用に関する。前記カルボキサミド化合物はカルパイン(カルシウム依存性システィンプロテアーゼ)の阻害剤である。従って、本発明はカルパイン活性上昇に伴う疾患の治療用としてこれらのカルボキサミド化合物の使用にも関する。前記カルボキサミド化合物は一般式(I) :



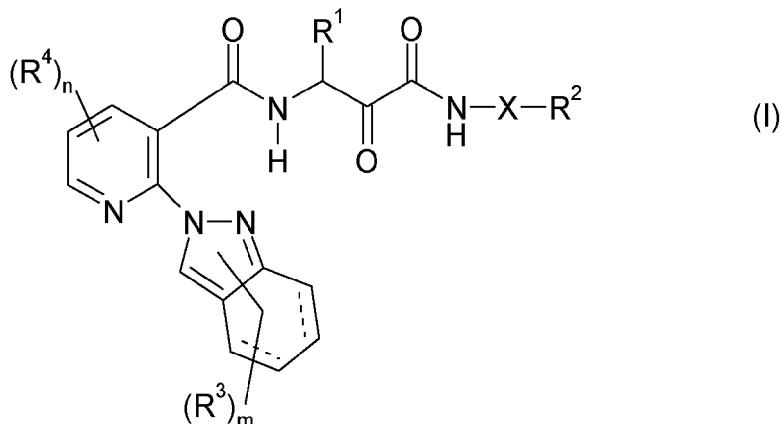
(式中、R¹、R²、R³、R⁴、X、m及びnは特許請求の範囲と明細書に記載する意味である)の化合物、その互変異性体、その水和物及びその医薬的に適切な塩である。これらの化合物のうちでは、R¹が場合により置換されたベンジル又はヘタリールメチルであり、Xが

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

のカルボキサミド化合物、その互変異性体、その水和物、そのプロドラッグ及びその医薬的に適切な塩

[式中、

【化 2】

20

は相互に独立して単結合又は二重結合を表し、

X は単結合又は酸素原子を表し、

R¹ は C₁ - C₁₀ - アルキル、C₂ - C₁₀ - アルケニル、C₂ - C₁₀ - アルキニル（これら 3 種の基は部分的もしくは完全にハロゲン化されていてもよく、及び / 又は 1、2 もしくは 3 個の R^{1a} 置換基をもっていてもよい）、C₃ - C₇ - シクロアルキル、C₃ - C₇ - シクロアルキル - C₁ - C₄ - アルキル（これら 2 種の基のシクロアルキル部分における CH₂ 基は O、NH 又は S に置換えてもよく、2 個の隣接する C 原子は二重結合を形成してもよく、シクロアルキル部分は更に 1、2、3 もしくは 4 個の R^{1b} 基をもっていてもよい）、アリール、ヘタリール、アリール - C₁ - C₆ - アルキル、アリール - C₂ - C₆ - アルケニル、ヘタリール - C₁ - C₄ - アルキル又はヘタリール - C₂ - C₆ - アルケニル（最後の 6 種の基におけるアリール及びヘタリールは非置換でもよく、1、2、3 もしくは 4 個の同一もしくは異なる R^{1c} 基をもっていてもよい）であり、

R^{1a} は相互に独立して OH、SH、COOH、CN、OCH₂COOH、C₁ - C₆ - アルコキシ、C₁ - C₆ - ハロアルコキシ、C₃ - C₇ - シクロアルキルオキシ、C₁ - C₆ - アルキルチオ、C₁ - C₆ - ハロアルキルチオ、COOR^{a1}、CONR^{a2}R^{a3}、SO₂NR^{a2}R^{a3}、-NR^{a2}-SO₂-R^{a4}、NR^{a2}-CO-R^{a5}、SO₂-R^{a4} 及び NR^{a6}R^{a7} から選択され、

R^{1b} は相互に独立して OH、SH、COOH、CN、OCH₂COOH、ハロゲン、場合により 1、2 もしくは 3 個の R^{1d} 置換基をもつフェニル、C₁ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - アルコキシ、C₁ - C₆ - アルキルチオ（最後の 3 種の置換基におけるアルキル部分は部分的もしくは完全にハロゲン化されていてもよく、及び / 又は 1、2 もしくは 3 個の R^{1a} 置換基をもっていてもよい）、COOR^{b1}、CONR^{b2}R^{b3}、SO₂NR^{b2}R^{b3}、NR^{b2}-SO₂-R^{b4}、NR^{b2}-CO-R^{b5}、SO₂-R^{b4} 及び NR^{b6}R^{b7} から選択され、

更に 2 個の R^{1b} 基は一緒にになり、C₁ - C₄ - アルキレン基を形成してもよく、あるいは隣接するシクロアルキルの C 原子と結合した 2 個の R^{1b} 基はそれらが結合している炭素原子と一緒にになり、ベンゼン環を形成してもよく、

R^{1c} は相互に独立して OH、SH、ハロゲン、NO₂、NH₂、CN、COOH、OC

30

40

50

$\text{H}_2\text{C}\text{OOH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -アルキル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -アルコキシ、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -アルコキシ- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -アルキル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -アルキルチオ(最後の4種の置換基におけるアルキル部分は部分的もしくは完全にハロゲン化されていてもよく、及び/又は1、2もしくは3個の R^1 置換基をもっていてもよい)、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -シクロアルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -シクロアルキル- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -シクロアルキルオキシ(最後の3種の基のシクロアルキル部分は1、2、3もしくは4個の R^1 基をもっていてもよい)、アリール、ヘタリール、 O -アリール、 $\text{O}-\text{CH}_2$ -アリール(最後の3種の基はアリール部分が非置換でもよく、1、2、3もしくは4個の R^1 基をもっていてもよい)、 $\text{COOR}^{\text{c}1}$ 、 $\text{CONR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{c}3}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{c}3}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{c}4}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}-\text{CO}-\text{R}^{\text{c}5}$ 、 $\text{SO}_2-\text{R}^{\text{c}4}$ 、-(CH_2)_p- $\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{c}7}$ (式中、 $p=0, 1, 2, 3, 4, 5$ 又は6である)及び $\text{O}-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{c}7}$ (式中、 $q=2, 3, 4, 5$ 又は6である)から選択され、

$\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $\text{R}^{\text{b}1}$ 及び $\text{R}^{\text{c}1}$ は相互に独立して H 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -アルキル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -ハロアルキル、1、2もしくは3個の R^1 置換基をもつ $\text{C}_1\text{-C}_6$ -アルキル、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ -アルケニル、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ -アルキニル、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -シクロアルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -シクロアルキル- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -ヘテロシクロアルキル- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -アルキル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -アルコキシ- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -アルキル、アリール、アリール- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -アルキル、ヘタリール又はヘタリール- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -アルキル(最後の4種の基におけるアリール及びヘタリールは非置換か又は1、2もしくは3個の R^1 置換基をもつ)であり、

$\text{R}^{\text{a}2}$ 、 $\text{R}^{\text{b}2}$ 及び $\text{R}^{\text{c}2}$ は相互に独立して H 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -アルキル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -ハロアルキル、1、2もしくは3個の R^1 置換基をもつ $\text{C}_1\text{-C}_6$ -アルキル、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ -アルケニル、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ -アルキニル、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -シクロアルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -シクロアルキル- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -ヘテロシクロアルキル- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -アルキル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -アルコキシ- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -アルキル、アリール、アリール- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -アルキル、ヘタリール又はヘタリール- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -アルキル(最後の4種の基におけるアリール及びヘタリールは非置換か又は1、2もしくは3個の R^1 置換基をもつ)であり、

$\text{R}^{\text{a}3}$ 、 $\text{R}^{\text{b}3}$ 及び $\text{R}^{\text{c}3}$ は相互に独立して H 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -アルキル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -ハロアルキル、1、2もしくは3個の R^1 置換基をもつ $\text{C}_1\text{-C}_6$ -アルキル、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ -アルケニル、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ -アルキニル、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -シクロアルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -シクロアルキル- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -ヘテロシクロアルキル- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -アルキル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -アルコキシ- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -アルキル、アリール、アリール- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -アルキル、ヘタリール又はヘタリール- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -アルキル(最後の4種の基におけるアリール及びヘタリールは非置換か又は1、2もしくは3個の R^1 置換基をもつ)であり、

あるいは2個の基 $\text{R}^{\text{a}2}$ と $\text{R}^{\text{a}3}$ 、又は $\text{R}^{\text{b}2}$ と $\text{R}^{\text{b}3}$ 、又は $\text{R}^{\text{c}2}$ と $\text{R}^{\text{c}3}$ はN原子と一緒にになり、場合によりO、N、Sの群からの1、2もしくは3個の更に異なるもしくは同一のヘテロ原子を環員としてもち得る、場合により置換された3~7員窒素複素環を形成し、

$\text{R}^{\text{a}4}$ 、 $\text{R}^{\text{b}4}$ 及び $\text{R}^{\text{c}4}$ は相互に独立して $\text{C}_1\text{-C}_6$ -アルキル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -ハロアルキル、1、2もしくは3個の R^1 置換基をもつ $\text{C}_1\text{-C}_6$ -アルキル、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ -アルケニル、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ -アルキニル、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -シクロアルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -シクロアルキル- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ -ヘテロシクロアルキル- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -アルキル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -アルコキシ- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -アルキル、アリール、アリール- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -アルキル、ヘタリール又はヘタリール- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -アルキル(最後の4種の基におけるアリール及びヘタリールは非置換か又は1、2もしくは3個の R^1 置換基をもつ)であり、

$\text{R}^{\text{a}5}$ 、 $\text{R}^{\text{b}5}$ 及び $\text{R}^{\text{c}5}$ は相互に独立して $\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $\text{R}^{\text{b}1}$ 及び $\text{R}^{\text{c}1}$ について記載した意味の1つをもち、

R^a ⁶、 R^b ⁶ 及び R^c ⁶ は相互に独立して H、C₁ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - アルコキシ、C₁ - C₆ - ハロアルキル、1、2 もしくは 3 個の R^{1a} 置換基をもつ C₁ - C₆ - アルキル、C₂ - C₆ - アルケニル、C₂ - C₆ - アルキニル、C₃ - C₇ - シクロアルキル、C₃ - C₇ - シクロアルキル - C₁ - C₄ - アルキル、C₃ - C₇ - ヘテロシクロアルキル - C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル、C_O - C₁ - C₆ - アルキル、C_O - O - C₁ - C₆ - アルキル、S_O₂ - C₁ - C₆ - アルキル、アリール、ヘタリール、O - アリール、OCH₂ - アリール、アリール - C₁ - C₄ - アルキル、ヘタリール - C₁ - C₄ - アルキル、CO - アリール、CO - ヘタリール、CO - (アリール - C₁ - C₄ - アルキル)、CO - (ヘタリール - C₁ - C₄ - アルキル)、CO - O - アリール、CO - O - ヘタリール、CO - O - (アリール - C₁ - C₄ - アルキル)、CO - O - (ヘタリール - C₁ - C₄ - アルキル)、S_O₂ - アリール、S_O₂ - ヘタリール、S_O₂ - (アリール - C₁ - C₄ - アルキル) 又は S_O₂ - (ヘタリール - C₁ - C₄ - アルキル) (最後の 18 種の基におけるアリール及びヘタリールは非置換か又は 1、2 もしくは 3 個の R^{1d} 置換基をもつ) であり、

R^a ⁷、 R^b ⁷ 及び R^c ⁷ は相互に独立して H、C₁ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - ハロアルキル、1、2 もしくは 3 個の R^{1a} 置換基をもつ C₁ - C₆ - アルキル、C₂ - C₆ - アルケニル、C₂ - C₆ - アルキニル、C₃ - C₇ - シクロアルキル、C₃ - C₇ - シクロアルキル - C₁ - C₄ - アルキル、C₃ - C₇ - ヘテロシクロアルキル - C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル、アリール、アリール - C₁ - C₄ - アルキル、ヘタリール又はヘタリール - C₁ - C₄ - アルキル (最後の 4 種の基におけるアリール及びヘタリールは非置換か又は 1、2 もしくは 3 個の R^{1d} 置換基をもつ) であり、

あるいは 2 個の基 R^a ⁶ と R^a ⁷、又は R^b ⁶ と R^b ⁷、又は R^c ⁶ と R^c ⁷ は N 原子と一緒にになり、場合により O、N、S の群からの 1、2 もしくは 3 個の更に異なるもしくは同一のヘテロ原子を環員として得る、場合により置換された 3 ~ 7 員窒素複素環を形成し、

あるいは隣接する C 原子と結合した 2 個の R^{1b} 基又は 2 個の R^{1c} 基はそれらが結合している C 原子と一緒にになり、4 員、5 員、6 員もしくは 7 員の場合により置換された炭素環又は O、N 及び S の群からの 1、2 もしくは 3 個の異なるもしくは同一のヘテロ原子を環員としてもつ場合により置換された複素環を形成し、

R^{1d} はハロゲン、OH、SH、NO₂、COOH、C(O)NH₂、CHO、CN、NH₂、OCH₂COOH、C₁ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - ハロアルキル、C₁ - C₆ - アルコキシ、C₁ - C₆ - ハロアルコキシ、C₁ - C₆ - アルキルチオ、C₁ - C₆ - ハロアルキルチオ、CO - C₁ - C₆ - アルキル、CO - O - C₁ - C₆ - アルキル、NH - C₁ - C₆ - アルキル、NHC₁ - C₆ - アルキル及び SO₂ - C₁ - C₆ - アルキルから選択され、

R^2 は C₁ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - ハロアルキル、1、2 もしくは 3 個の R^{x^a} 置換基をもつ C₁ - C₆ - アルキル、C₃ - C₇ - シクロアルキル、C₃ - C₇ - ヘテロシクロアルキル、C₃ - C₇ - シクロアルキル - C₁ - C₄ - アルキル、C₃ - C₇ - ヘテロシクロアルキル - C₁ - C₄ - アルキル (最後の 4 種の基のシクロアルキル部分もしくはヘテロシクロアルキル部分は 1、2、3 もしくは 4 個の R^{x^b} 基をもってしてもよい)、C₂ - C₆ - アルケニル、C₂ - C₆ - アルキニル (最後の 2 種の基におけるアルケニル及びアルキニルは非置換か又は 1、2 もしくは 3 個の R^{x^a} 置換基をもつ)、アリール、アリール - C₁ - C₄ - アルキル、ヘタリール又はヘタリール - C₁ - C₄ - アルキル (最後の 4 種の基におけるアリール及びヘタリールは非置換か又は 1、2 もしくは 3 個の R^{x^d} 置換基をもつ) であり、

R^{x^a} は R^{1a} について記載した意味の 1 つをもち、 R^{x^b} は R^{1b} について記載した意味の 1 つをもち、 R^{x^d} は R^{1d} について記載した意味の 1 つをもち、あるいはアリール又はヘタリールの隣接する炭素原子と結合した 2 個の R^{x^d} 基は、非置換の縮合ベンゼン環又はハロゲン、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - ハロアルキル、C₁ - C₄ - アル

10

20

30

40

50

コキシ及び $C_1 - C_4$ -ハロアルコキシから選択される1、2もしくは3個の置換基をもつ縮合ベンゼン環を形成してもよく、

R^3 及び R^4 は相互に独立してハロゲン、 NH_2 、 CN 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $O-CF_3$ 、 $O-CHF_2$ 、 $O-CH_2F$ 、 $COOH$ 、 OCH_2COOH 、 C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -アルコキシ、 C_1-C_2 -アルコキシ- C_1-C_2 -アルキル、 C_1-C_2 -アルキルチオ、 CH_2NRR' から選択され、

R 及び R' は相互に独立して水素及び C_1-C_4 -アルキルから選択され、

m は0、1又は2であり、

n は0、1又は2である。】。

【請求項2】

10

X が酸素である、請求項1に記載のカルボキサミド化合物。

【請求項3】

X が単結合を表す、請求項1に記載のカルボキサミド化合物。

【請求項4】

R^2 が C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル- C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_6 -ヘテロシクロアルキル- C_1-C_3 -アルキル、(C_1-C_4 -アルキレン)- $COOR^{a\ 1}$ 、 C_1-C_4 -アルコキシ- C_1-C_2 -アルキル、フェニル、フェニル- C_1-C_3 -アルキル、ヘタリール及びヘタリール- C_1-C_3 -アルキルから選択され、最後の4種の基におけるフェニル及びヘタリールは非置換か又は1、2もしくは3個の $R^{x\ d}$ 置換基をもち、 $R^{a\ 1}$ 及び $R^{x\ d}$ は請求項1に定義した通りである、請求項1から3のいずれか一項に記載のカルボキサミド化合物。

20

【請求項5】

R^2 が C_1-C_6 -アルキル、 C_2-C_4 -アルケニル、 C_2-C_4 -アルキニル、 C_3-C_4 -シクロアルキル、 C_3-C_4 -シクロアルキルメチル、モルホリン-4-イル- C_1-C_3 -アルキル、(C_1-C_2 -アルキレン)- $COO-C_1-C_4$ -アルキル、フェニル、フェニル- C_1-C_3 -アルキル、ピリジニル- C_1-C_3 -アルキル、ベンゾ[b]イミダゾール-2-イル- C_1-C_3 -アルキル、オキサゾール-2-イル- C_1-C_3 -アルキル及びベンゾオキサゾール- C_1-C_3 -アルキルから選択される、請求項4に記載のカルボキサミド化合物。

30

【請求項6】

R^2 がメチル、エチル、プロピル、ブチル、プロペニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、モルホリン-4-イルプロピル、ベンジル、フェニルエチル、ピリジン-2-イルメチル、ピリジン-2-イルエチル、ピリジン-2-イルプロピル、1、3-ベンゾオキサゾール-2-イルメチル、ベンゾイミダゾール-2-イルメチル、オキサゾール-2-イルメチル及び $CH_2-C(O)OCH_3$ から選択される、請求項5に記載のカルボキサミド化合物。

【請求項7】

$X-R^2$ がメチル、エチル、プロピル、ブチル、プロペニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、ベンジル、フェニルエチル、ピリジン-2-イルメチル、ピリジン-2-イルエチル、ピリジン-2-イルプロピル、 $CH_2-C(O)OCH_3$ 、メトキシ、エトキシ、2-プロペン-1-イルオキシ、ブト-2-エン-1-イルオキシ、ブト-3-エン-1-イルオキシ、2-プロピニルオキシ、シクロプロポキシ、シクロプロピルメトキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ及び $O-CH_2-C(O)OCH_3$ から選択される、請求項5又は6に記載のカルボキサミド化合物。

40

【請求項8】

R^1 が、

部分的もしくは完全にハロゲン化されていてよく、及び/又は1、2もしくは3個の $R^{1\ a}$ 置換基をもっていてよい C_1-C_{10} -アルキル、

シクロアルキル部分が1、2、3もしくは4個の $R^{1\ b}$ 基をもっていてよい C_3-C_7

50

- シクロアルキルメチル、

ベンジル及びヘタリールメチル（最後の 2 種の基におけるフェニル及びヘタリールは非置換か又は 1 、 2 、 3 もしくは 4 個の同一もしくは異なる R¹ 基をもっていてもよい）から選択される、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載のカルボキサミド化合物。

【請求項 9】

R¹ が、非置換か又はハロゲン、C₁ - C₂ - アルキル及びC₁ - C₂ - アルコキシから選択される 1 もしくは 2 個の同一もしくは異なる基をもっていてもよいベンジルである、請求項 8 に記載のカルボキサミド化合物。 10

【請求項 10】

m が 0 又は 1 であり、m = 1 の場合、R³ は F 、 Cl 、 CN 、 CF₃ 、 C₁ - C₂ - アルキル及びC₁ - C₂ - アルコキシから選択される、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載のカルボキサミド化合物。 10

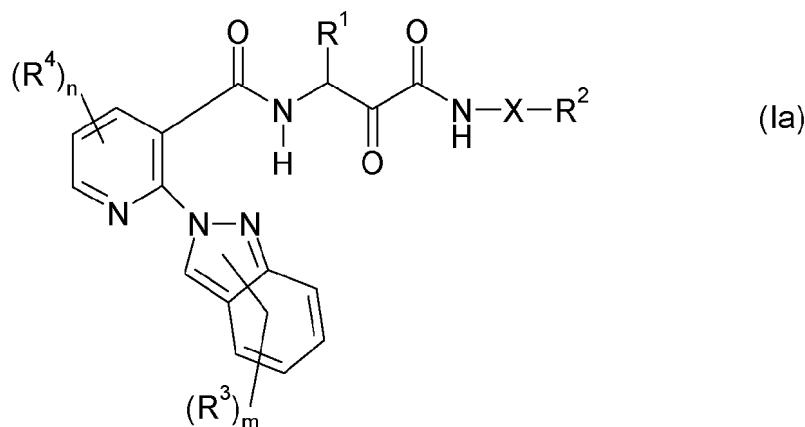
【請求項 11】

n が 0 又は 1 であり、n = 1 の場合、R⁴ は F 、 Cl 、 CN 、 CF₃ 、 C₁ - C₂ - アルキル及びC₁ - C₂ - アルコキシから選択される、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載のカルボキサミド化合物。 10

【請求項 12】

下式 I a

【化 3】

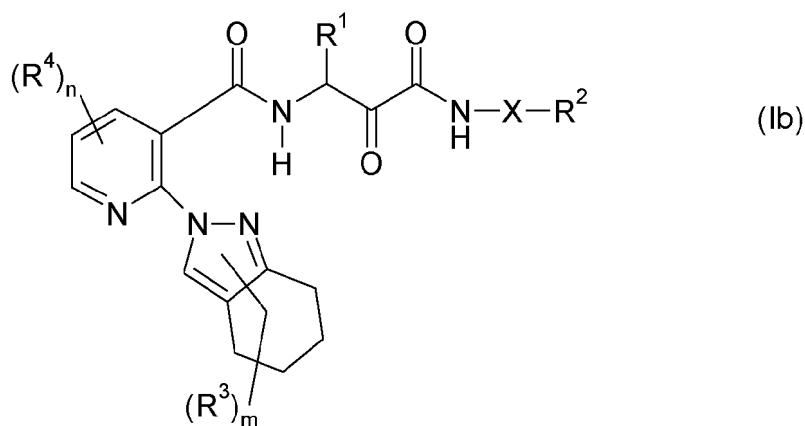


（式中、X 、 R¹ 、 R² 、 R³ 、 R⁴ 、 n 及び m は、請求項 1 から 11 のいずれか一項に定義した通りである）を有する、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載のカルボキサミド化合物、その互変異性体、その水和物、そのプロドラッグ及びその医薬的に適切な塩。 30

【請求項 13】

下式 I b

【化 4】



50

(式中、X、R¹、R²、R³、R⁴、n及びmは、請求項1から12のいずれか一項に定義した通りである)を有する、請求項1から11のいずれか一項に記載のカルボキサミド化合物、その互変異性体、その水和物、そのプロドラッグ及びその医薬的に適切な塩。

【請求項14】

N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (2H - インダゾール - 2 - イル) ニコチニアミド、

N - [4 - (エチルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 2 - (2H - インダゾール - 2 - イル) ニコチニアミド、

2 - (2H - インダゾール - 2 - イル) - N - [4 - (メトキシアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] ニコチニアミド、

N - [4 - (エトキシアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 2 - (2H - インダゾール - 2 - イル) ニコチニアミド、

N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 2 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2H - インダゾール - 2 - イル) ニコチニアミド、

N - (4 - (メトキシアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2H - インダゾール - 2 - イル) ニコチニアミド、

2 - (5 - フルオロ - 2H - インダゾール - 2 - イル) - N - [4 - (メトキシアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド、

2 - (6 - フルオロ - 2H - インダゾール - 2 - イル) - N - [4 - (メトキシアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド、

N - [4 - (メトキシアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 2 - [6 - (トリフルオロメチル) - 2H - インダゾール - 2 - イル] - 3 - ピリジンカルボキサミド

から構成される群から選択されるカルボキサミド化合物、その互変異性体、その水和物、そのプロドラッグ及びその医薬的に適切な塩。

【請求項15】

R¹基をもつ炭素原子がS配置である、請求項1から14のいずれか一項に記載のカルボキサミド化合物。

【請求項16】

治療に使用する請求項1から15のいずれか一項に記載のカルボキサミド化合物。

【請求項17】

請求項1から15のいずれか一項に記載の少なくとも1種のカルボキサミド化合物と担体を含有する医薬組成物。

【請求項18】

カルバイン活性上昇に伴う疾患、障害又は病態の治療用としての、請求項1から15のいずれか一項に記載のカルボキサミド化合物。

【請求項19】

神経変性疾患又は障害の治療用としての、請求項1から15のいずれか一項に記載のカルボキサミド化合物。

【請求項20】

慢性的な脳供給不足、虚血又は外傷の結果として生じる神経変性疾患に関する、請求項19に記載のカルボキサミド化合物。

【請求項21】

アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症又はハンチントン病の治療用としての、請求項19に記載のカルボキサミド化合物。

【請求項22】

多発性硬化症とそれに伴う神経系損傷の治療用としての、請求項19に記載のカルボキサミド化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 2 3】

癲癇の治療用としての、請求項 1 から 1 5 のいずれか一項に記載のカルボキサミド化合物。

【請求項 2 4】

疼痛の治療用としての、請求項 1 から 1 5 のいずれか一項に記載のカルボキサミド化合物。

【請求項 2 5】

心筋虚血後の心臓損傷、骨格筋損傷、筋ジストロフィー、平滑筋細胞の増殖に起因する損傷、冠攣縮、脳血管攣縮、黄斑変性症、白内障、又は血管形成術後の血管再狭窄の治療用としての、請求項 1 から 1 5 のいずれか一項に記載のカルボキサミド化合物。 10

【請求項 2 6】

腎臓損傷又は慢性腎疾患の治療用としての、請求項 1 から 1 5 のいずれか一項に記載のカルボキサミド化合物。

【請求項 2 7】

腫瘍及びその転移の化学療法用としての、請求項 1 から 1 5 のいずれか一項に記載のカルボキサミド化合物。

【請求項 2 8】

HIV 患者の治療用としての、請求項 1 から 1 5 のいずれか一項に記載のカルボキサミド化合物。

【請求項 2 9】

インターロイキン - I、TNF 又は IL-6 値上昇に伴う疾患又は障害の治療用としての、請求項 1 から 1 5 のいずれか一項に記載のカルボキサミド化合物。 20

【請求項 3 0】

マラリアやトキソプラズマ症等の原虫感染に伴う疾患又は障害の治療用としての、請求項 1 から 1 5 のいずれか一項に記載のカルボキサミド化合物。

【請求項 3 1】

請求項 1 8 から 3 0 のいずれか一項に記載の疾患、病態又は障害を治療するために請求項 1 から 1 5 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種の化合物の有効量を投与することによる、処置を必要とする哺乳動物の治療及び / 又は予防処置方法。

【請求項 3 2】

請求項 1 8 から 3 0 のいずれか一項に記載の疾患、病態又は障害の治療用医薬を調製するための、請求項 1 から 1 5 のいずれか一項に記載のカルボキサミド化合物の使用。 30

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0 0 0 1】**

本発明は新規カルボキサミド化合物と、医薬の製造用としてのその使用に関する。前記カルボキサミド化合物はカルパイン（カルシウム依存性シテインプロテアーゼ）の阻害剤である。従って、本発明はカルパイン活性上昇に伴う疾患の治療用としてのこれらのカルボキサミド化合物の使用にも関する。

【背景技術】**【0 0 0 2】**

カルパインはシテインプロテアーゼ群に由来する細胞内蛋白分解酵素であり、多くの細胞に存在する。酵素カルパインはカルシウム濃度上昇により活性化され、マイクロモル濃度のカルシウムイオンにより活性化されるカルパイン I ないし μ -カルパインと、ミリモル濃度のカルシウムイオンにより活性化されるカルパイン II ないし m - カルパインに分類される。現在では、他のカルパインイソ酵素も存在すると考えられている (M. E. Saez et al. ; Drug Discovery Today 2006, 11 (19/20), pp. 917 - 923; Goll et al., Physiol. Rev. 2003, 83, 00. 731 - 801; K. Suzuki et al., Biol. Chem. Hoppe - Seyler, 1995, 376 (9), pp. 523 - 530)。

9)。

【0003】

カルパインは各種生理プロセスで重要な役割を果たす。これらのプロセスとしては、各種調節蛋白質（例えばプロテインキナーゼC）、細胞骨格蛋白質（例えばMAP2及びスペクトリン）及び筋蛋白質の分解、関節リウマチにおける蛋白質分解、血小板の活性化における蛋白質、神経ペプチド代謝、有糸分裂における蛋白質、並びにM.J.Barrett et al., Life Sci. 1991, 48, pp. 1659-69; K.Wang et al., Trends in Pharmacol. Sci. 1994, 15, pp. 412-419に記載されている他のプロセスが挙げられる。

【0004】

カルパイン値上昇は各種病態生理プロセス、例えば心臓（例えば心筋梗塞）、腎臓、肺、肝臓又は中枢神経系（例えば脳卒中）の虚血、炎症、筋ジストロフィー、白内障、糖尿病、HIV疾患、中枢神経系損傷（例えば脳外傷）、アルツハイマー病、ハンチントン病、パークソン病、多発性硬化症等（K.K.Wang, 前出参照）及び感染症（例えばマラリア）で測定されている（IM Medana et al., Neuropath and Appl. Neurobiol. 2007, 33, pp. 179-192）。これらの疾患と常態的ないし持続的な細胞内カルシウム値の上昇の間には関係があると予想される。この結果、カルシウム依存性プロセスの活性化が亢進し、正常な生理的制御が不能になる。これに呼応してカルパインの活性化も亢進するため、病態生理プロセスを誘発する可能性がある。

【0005】

このため、カルパインの阻害剤はこれらの疾患の治療に有用であり得ると仮定された。この仮定は各種調査により確認された。即ち、Seung-Chyul Hong et al., Stroke 1994, 25(3), pp. 663-669と、R.T.Bartus et al., Neurological Res. 1995, 17, pp. 249-258は、カルパイン阻害剤には脳卒中後に生じるような急性神経変性障害又は虚血において神経保護作用があることを立証している。K.E.Saatman et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93, pp. 3428-3433は、実験的脳外傷後にカルパイン阻害剤が記憶能力欠損と神経支配障害の回復も改善したと記載している。C.L.Edelstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995, 92, pp. 7662-6は、カルパイン阻害剤には低酸素症により損傷した腎臓に保護効果があることを見出した。Yoshida, Ken Ischi et al., Jap. Circ. J. 1995, 59(1), pp. 40-48は、カルパイン阻害剤が虚血又は再灌流により生じた心臓損傷後に好ましい効果があると指摘した。X.Li et al., Mol. Biochem. Parasitology. 2007, 155(1), pp. 26-32に示されているように、カルパイン阻害剤BDA-410はマウスマラリア発症モデルにおいてマラリア感染の進行を遅らせた。

【0006】

より最近の研究では、カルパスタチントランスジェニック動物でカルパインの天然阻害剤を発現させると、実験的糸球体腎炎（J.Peltier et al., J.A.Soc. Nephrol. 2006, 17, pp. 3415-3423）、アンギオテンシンIIにより誘発した高血圧における心血管リモデリング、スローチャネル型筋無力症におけるシナプス伝達障害（Groshong JS et al., J Clin Invest. 2007, 117(10), pp. 2903-2912）、ミトコンドリア経路を介する興奮毒性DNA断片化（J.Takano et al., J Biol Chem. 2005, 280(16) pp. 16175-16184）、及び筋ジストロフィーにおける壞死プロセス（M.J.Spencer et al., Hum Mol Gen., 2002, 11(21), pp. 2645-2655）において活性化したカルパインの病態生理作用が著しく低下することが分かっている。

10

20

30

40

50

【0007】

近年では、アルツハイマー病の発症に関する多数の重要な蛋白質の機能と代謝がカルパインにより調節されることが分かっている。例えば興奮毒、酸化ストレス又は他のアミロイド蛋白質の作用等の各種体外作用により、神経細胞中でカルパインの活性化が亢進し、その結果、カスケードとしてCNS特異的キナーゼcdk5の制御不全とそれに続いて所謂タウ蛋白質の過剰リン酸化が生じる。タウ蛋白質の実際の役割は微小管を安定化させ、その結果、細胞骨格を安定化させることであるが、リン酸化されたタウはこの機能を遂行できなくなり、細胞骨格は崩壊し、軸索輸送が妨害され、最終的に神経細胞が変性する(G. Patrick et al., *Nature* 1999, 402, pp. 615-622; E. A. Monaco et al.; *Curr. Alzheimer Res.* 2004, 1(1), pp. 33-38)。リン酸化したタウが蓄積すると、周知アミロイド斑と共にアルツハイマー病の病理特徴である所謂神経原線維変化(NFT)を更に生じる。例えば脳卒中後、脳内炎症、パーキンソン病、正常圧水頭症及びクロイツフェルト・ヤコブ病等の他の(神経)変性疾患でもタウ蛋白質の同様の変化(一般にその重要な特徴をタウオパチーと言う)が認められている。

【0008】

カルパインが神経変性プロセスに関与していることはカルパインの特異的な天然阻害剤であるカルパスタチンによりトランスジェニックマウスで立証されている(Higuchi et al.; *J. Biol. Chem.* 2005, 280(15), pp. 15229-15237)。カルパイン阻害剤により、多発性硬化症のマウスモデルにおいて急性自己免疫性脳脊髄炎の臨床徴候を著しく緩和することが可能であった(F. Mokhtarian et al.; *J. Neuroimmunology* 2006, Vol. 180, pp. 135-146)。更に、カルパイン阻害剤はA_βにより誘発したニューロン変性を阻止する(Park et al.; *J. Neurosci.* 2005, 25, pp. 5365-5375)と共に、アミロイド前駆体蛋白質(APP)の放出を抑制する(J. Higaki et al., *Neuron*, 1995, 14, pp. 651-659)ことも分かっている。この背景に鑑みると、十分なCNS利用性を有するカルパイン阻害剤は神経変性疾患一般と、特にアルツハイマー病の治療用の新規治療成分となる。

【0009】

インターロイキン-1の放出もカルパイン阻害剤により阻害される(N. Watanabe et al., *Cytokine* 1994, 6(6), pp. 597-601)。更に、カルパイン阻害剤は腫瘍細胞に対して細胞傷害性作用を示すことも分かっている(E. Shiba et al. 20th Meeting Int. Ass. Breast Cancer Res., Sendai Jp, 1994, 25.-28. Sept., *Int. J. Oncol. S (Suppl.)*, 1994, 381)。

【0010】

極最近では、カルパインがHIV疾患に関与していることが分かった。即ち、HIVにより誘発した神経毒性がカルパインにより介在されることが立証されている(O'Donnell et al.; *J. Neurosci.* 2006, 26(3), pp. 981-990)。カルパインがHIVウイルスの複製に関与していることも分かっている(Teranishi et al.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003, 303(3), pp. 940-946)。

【0011】

最近の研究によると、カルパインは疼痛の知覚である所謂侵害受容にも関与することが分かっている。カルパイン阻害剤は疼痛の各種前臨床該当モデル、例えばラットに熱誘発した痛覚過敏(Kunz et al.; *Pain* 2004, 110, pp. 409-418)、タキソールにより誘発したニューロパチー(Wang et al.; *Brain* 2004, 127, pp. 671-679)並びに急性及び慢性炎症プロセス(Cuzzocrea et al.; *American Journal of Path*

10

20

30

40

50

ology 2000, 157(6), pp. 2065 - 2079)において著しく有益な効果を示した。

【0012】

カルパインが慢性腎疾患（例えば糖尿病性腎症）等の腎疾患の発症に関与していることも最近分かっている。即ち、天然カルパイン阻害剤であるカルパスタチンが腎虚血再灌流中にダウンレギュレートされることがY. Shiらにより立証されている (Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2000, 279, pp. 509 - 517)。更に、A. Dnyanmote et al., Toxicology and Applied Pharmacology 2006, 215, pp. 146 - 157はカルパスタチンの過剰発現によりカルパインを阻害すると、急性腎不全モデルでDCVCにより誘発した腎損傷の進行が抑制されることを示している。更に、Peltierらはカルパインの活性化と分泌が実験的糸球体腎炎において糸球体損傷を促進することを立証した (J. Am. Soc. Nephrol. 2006, 17, pp. 3415 - 3423)。カルパイン阻害剤が腎虚血再灌流に起因する腎不全及び損傷を抑制し、従って、大動脈手術や腎移植に伴う腎損傷に対する腎臓の耐性を強化するのに有用であり得ることも分かっている (P. Chatterjee et al., Biochem. Pharmacol. 2005, 7, pp. 1121 - 1131)。

10

【0013】

カルパインは寄生虫の活動に必須の中心的なメディエーターとしても認められている。熱帯熱マラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*) やトキソプラズマ (*Toxoplasma gondii*) 等の寄生虫は細胞内寄生体胞及び/又は宿主細胞膜から脱出し易くするために宿主細胞カルパインを利用する。低張液で溶血させて放出させた赤血球内でカルパイン-1を阻害すると、寄生虫 *P. falciparum* は脱出できなくなったが、精製カルパイン-1を加えると元に戻った。同様に、低分子干渉RNAに介在される抑制又は遺伝的欠失によるカルパイン活性の抑制により *T. gondii* は哺乳動物線維芽細胞からうまく脱出できなくなったが、遺伝的相補性により回復することができた (D. Greenbaum et al., Science 324, 794 (2009))。寄生虫はその宿主細胞から脱出できないと増殖することができないので、抗寄生虫治療のストラテジーになると予想される。カルパインの薬理的阻害は抗マラリア活性を生じることが分かっており、従って、マラリアやトキソプラズマ症等の原虫感染症に起因する疾患等の抗寄生虫ストラテジーの新規ストラテジーとなる (Li et al., Mol. Biochem. Parasitol. 2007; 155(1): 26 - 32; Jung et al. Archives of Pharmaceutical Research (2009), 32(6), 899 - 906, Chandramohanadas et al. Science (2009), 324, 794)。

20

【0014】

カルパイン阻害剤の他の可能な用途はM. Pietsch et al. Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10, 270 - 293; M. E. Saez et al.; Drug Discovery Today 2006, 11(19/20), pp. 917 - 923; N. O. Carragher, Curr. Pharm. Design 2006, 12, pp. 615 - 638; K. K. Wang et al.; Drugs of the Future 1998, 23(7), pp. 741 - 749; 及びTrends in Pharmacol. Sci. 1994, 15, pp. 412 - 419に詳述されている。

30

【0015】

今日までに記載されているカルパイン阻害剤では、不可逆的阻害剤と可逆的阻害剤、及びペプチド阻害剤と非ペプチド阻害剤に一般に分類される。

【0016】

不可逆的阻害剤は一般にアルキル化物質である。これらは最初に非選択的に反応し、及び/又は体内で不安定であるという欠点がある。従って、対応する阻害剤は毒性等の望ま

40

50

しくない副作用を示すことが多いため、その用途は著しく制限されている。不可逆的阻害剤としては、例えば E 6 4 、 - ハロケトン及びジスルフィド等のエポキシドが挙げられる。

【 0 0 1 7 】

多くの公知可逆的カルパイン阻害剤は特に例えば Z - V a l - P h e - H (M D L 2 8 1 7 0) 等のジ又はトリペプチドから誘導されるペプチドアルデヒドである。構造的にアルデヒドに由来する誘導体とプロドラッグも記載されており、特に対応するアセタール及びヘミアセタール（例えばヒドロキシテトラヒドロフラン、ヒドロキシオキサゾリンジン、ヒドロキシモルホリン等）のみならず、イミン又はヒドラゾンも記載されている。しかし、生理的条件下では、ペプチドアルデヒド及び関連化合物は一般に、その反応性により不安定なことが多く、短時間で代謝され、毒性作用を生じる可能性もある非特異的反応を生じ易いという欠点がある (J . A . F e h r e n t z a n d B . C a s t r o , S y n t h e s i s 1 9 8 3 , p p . 6 7 6 - 7 8) 。

10

【 0 0 1 8 】

近年、アミン部分に - ケト官能基をもち、カルパインを阻害する多数の非ペプチドカルボキサミドが記載されている。即ち、 W O 9 8 / 1 6 5 1 2 はアミノ基が 4 - ピペリジンカルボン酸化合物でアミド化された 3 - アミノ - 2 - オキソカルボン酸誘導体を記載している。 W O 9 9 / 1 7 7 7 5 はキノリンカルボン酸でアミド化された同様の化合物を記載している。 W O 9 8 / 2 5 8 8 3 、 W O 9 8 / 2 5 8 9 9 及び W O 9 9 / 5 4 2 9 4 はアミノ基が置換安息香酸でアミド化された 3 - アミノ - 2 - オキソカルボン酸誘導体を記載している。 W O 9 9 / 6 1 4 2 3 はアミノ基がテトラヒドロキノリン / イソキノリン及び 2 , 3 - ジヒドロインドール / イソインドール残基をもつ芳香族カルボン酸でアミド化された 3 - アミノ - 2 - オキソカルボン酸誘導体を記載している。芳香族カルボン酸残基が場合によりリンカーにより結合されたヘテロシクロアルキル基又は（ヘテロ）アリール基をもつ同様の化合物も W O 9 9 / 5 4 3 2 0 、 W O 9 9 / 5 4 3 1 0 、 W O 9 9 / 5 4 3 0 4 及び W O 9 9 / 5 4 3 0 5 に記載されている。同様に、 W O 0 8 / 0 8 0 9 6 9 はピリジン環の 2 位で窒素原子を介して置換ピラゾールと結合した 3 - アミノ - 2 - オキソカルボン酸誘導体のニコチンアミドを記載している。 W O 0 3 / 0 8 0 1 8 2 は肺疾患の治療における上記アミドの使用について記載している。これらの文献に記載されている非ペプチドカルパイン阻害剤にも多数の欠点があり、特に各種カテプシン等の関連システムプロテアーゼに対する選択性が低いか又は欠如するため、同様に望ましくない副作用を生じる可能性がある。

20

【 0 0 1 9 】

W O 0 7 / 0 1 6 5 8 9 及び W O 0 8 / 1 0 6 1 3 0 は N - アシリ化 2 - ピロリジンカルボキシルアミド基を 3 位にもつ 2 - オキソカルボン酸誘導体を記載している。 C 型肝炎ウイルス感染症の治療用としてのその使用も開示されている。

30

【 0 0 2 0 】

アミン成分中に - ケトイミド部分を含むカルボキサミド、特に W O 0 8 / 0 8 0 9 6 9 に記載されているものは非常に有効で選択性的なカルパイン阻害剤であることが立証されている。しかし、本発明の発明者らに確認されたように、場合によってはサイトゾル安定性が低く、即ち、ヒトではサイトゾルからの早期クリアランスを生じる可能性がある。その結果、これらの化合物の薬物動態は不十分になる可能性がある。

40

【 0 0 2 1 】

- ケトイミド部分をもつ前記カルボキサミド化合物のサイトゾル分解は主に 1 位のカルボニル基の代謝還元に起因すると考えられている。カルボニル還元はカルボニル含有薬剤の第 1 相代謝における重要な段階であり、第 2 相抱合又は直接排泄による排出を助長するためにアルデヒド、ケトン又はキノン部分をアルコールに変換する (M . J . C . R o s e m o n d a n d J . S . W a l s h : " Human carbonyl reduction pathways and a strategy for their study in vitro " , Drug Metabolism Reviews 50

50

, 2004, 36, 335 - 361)。ヒトカルボニル還元活性は遍在性であり、肝臓、肺、脳、心臓、腎臓及び血液を含む多数の組織に存在する。中鎖(MDR)及び短鎖(SDR)脱水素酵素/還元酵素、アルド・ケト還元酵素(AKR)、及びキノン還元酵素(QR)を含む複数のヒトカルボニル還元酵素が同定されており、F. Hoffmann and E. Maser: "Carbonyl reductases and pluripotent hydroxysteroid dehydrogenases of the short chain dehydrogenases/reductases superfamily", Drug Metabolism Reviews 2007, 39, 87 - 144に記載されているようにSDRファミリーの一部が肝ミクロソーム及びミトコンドリアに存在する例外を除き、これらの酵素の大半は肝サイトゾルに存在する。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0022】

- 【特許文献1】国際公開第98/16512号
- 【特許文献2】国際公開第99/17775号
- 【特許文献3】国際公開第98/25883号
- 【特許文献4】国際公開第98/25899号
- 【特許文献5】国際公開第99/54294号
- 【特許文献6】国際公開第99/61423号
- 【特許文献7】国際公開第99/54320号
- 【特許文献8】国際公開第99/54310号
- 【特許文献9】国際公開第99/54304号
- 【特許文献10】国際公開第99/54305号
- 【特許文献11】国際公開第2008/080969号
- 【特許文献12】国際公開第2003/080182号
- 【特許文献13】国際公開第2007/016589号
- 【特許文献14】国際公開第2008/106130号

20

【非特許文献】

【0023】

- 【非特許文献1】M. E. Saez et al.; Drug Discovery Today 2006, 11(19/20), pp. 917 - 923
- 【非特許文献2】Goll et al., Physiol. Rev. 2003, 83, oo. 731 - 801
- 【非特許文献3】K. Suzuki et al., Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1995, 376(9), pp. 523 - 9
- 【非特許文献4】M. J. Barrett et al., Life Sci. 1991, 48, pp. 1659 - 69
- 【非特許文献5】K. Wang et al., Trends in Pharmacol. Sci. 1994, 15, pp. 412 - 419
- 【非特許文献6】IM Medana et al., Neuropath and Appl. Neurobiol. 2007, 33, pp. 179 - 192
- 【非特許文献7】Seung-Chyul Hong et al., Stroke 1994, 25(3), pp. 663 - 669
- 【非特許文献8】R. T. Bartus et al., Neurological Res. 1995, 17, pp. 249 - 258
- 【非特許文献9】K. E. Saatman et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93, pp. 3428 - 3433
- 【非特許文献10】C. L. Edelstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995, 92, pp. 7662 - 6

30

40

50

- 【非特許文献11】Yoshida, Ken Iuchi et al., Jap. Cir. J. 1995, 59(1), pp. 40-48
- 【非特許文献12】X. Li et al., Mol. Biochem. Parasit. 2007, 155(1), pp. 26-32
- 【非特許文献13】J. Peltier et al., J. A. Soc. Nephrol. 2006, 17, pp. 3415-3423
- 【非特許文献14】Groshong JS et al., J. Clin. Invest. 2007, 117(10), pp. 2903-2912
- 【非特許文献15】J. Takano et al., J. Biol. Chem. 2005, 280(16), pp. 16175-16184 10
- 【非特許文献16】M. J. Spencer et al., Hum. Mol. Gen., 2002, 11(21), pp. 2645-2655
- 【非特許文献17】G. Patrick et al., Nature 1999, 402, pp. 615-622
- 【非特許文献18】E. A. Monaco et al.; Curr. Alzheimer Res. 2004, 1(1), pp. 33-38
- 【非特許文献19】Higuchi et al.; J. Biol. Chem. 2005, 280(15), pp. 15229-15237
- 【非特許文献20】F. Mokhtarian et al.; J. Neuroimmunology 2006, Vol. 180, pp. 135-146 20
- 【非特許文献21】Park et al.; J. Neurosci. 2005, 25, pp. 5365-5375
- 【非特許文献22】J. Higaki et al., Neuron, 1995, 14, pp. 651-659
- 【非特許文献23】N. Watanabe et al., Cytokine 1994, 6(6), pp. 597-601
- 【非特許文献24】E. Shiba et al. 20th Meeting Int. Ass. Breast Cancer Res., Sendai Jp, 1994, 25. - 28. Sept., Int. J. Oncol. S (Suppl.), 1994, 38 1 30
- 【非特許文献25】O'Donnell et al.; J. Neurosci. 2006, 26(3), pp. 981-990
- 【非特許文献26】Teranishi et al.; Biochem. Biophys. Res. Comm. 2003, 303(3), pp. 940-946
- 【非特許文献27】Kunz et al.; Pain 2004, 110, pp. 409-418
- 【非特許文献28】Wang et al.; Brain 2004, 127, pp. 671-679
- 【非特許文献29】Cuzzocrea et al.; American Journal of Pathology 2000, 157(6), pp. 2065-2079 40
- 【非特許文献30】Y. Shi et al., Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2000, 279, pp. 509-517
- 【非特許文献31】A. Dnyanmote et al., Toxicology and Applied Pharmacology 2006, 215, pp. 146-157
- 【非特許文献32】P. Chatterjee et al., Biochem. Pharmacol. 2005, 7, pp. 1121-1131
- 【非特許文献33】D. Greenbaum et al., Science 324, 794 (2009) 50

【非特許文献34】Jung et al. Archives of Pharmacal Research (2009), 32(6), 899-906

【非特許文献35】Chandramohanadas et al. Science (2009), 324, 794

【非特許文献36】M. Pietsch et al. Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10, 270-293

【非特許文献37】N.O. Carragher, Curr. Pharm. Design 2006, 12, pp. 615-638

【非特許文献38】K.K. Wang et al.; Drugs of the Future 1998, 23(7), pp. 741-749

【非特許文献39】J.A. Fehrentz and B. Castro, Synthesis 1983, pp. 676-78

【非特許文献40】M.J.C. Rosemond and J.S. Walsh: "Human carbonyl reduction pathways and a strategy for their study in vitro", Drug Metabolism Reviews, 2004, 36, 335-361

【非特許文献41】F. Hoffmann and E. Maser: "Carbonyl reductases and pluripotent hydroxysteroid dehydrogenases/reductases superfamily", Drug Metabolism Reviews 2007, 39, 87-144

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0024】

従って、本発明は主に高い親和性と選択性でカルバインを阻害する化合物を提供することを目的とする。前記化合物が更に肝細胞等のヒト細胞において高いサイトゾル安定性を示し、従って薬物動態を改善することを目的とする。

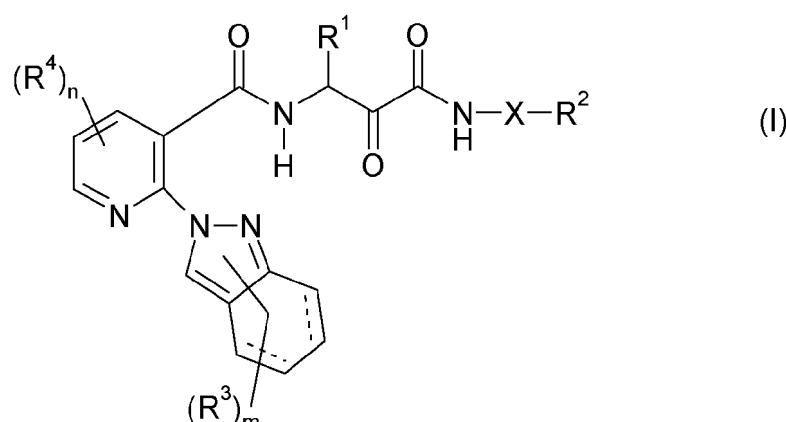
【課題を解決するための手段】

【0025】

この目的及び他の目的は下記一般式I:

【0026】

【化1】



のカルボキサミド化合物、その互変異性体、水和物、医薬的に適切な塩及びプロドラッグにより達成され、前記式中、

【0027】

【化2】

10

20

30

40

50

は相互に独立して単結合又は二重結合を表し、

Xは単結合又は酸素原子を表し、

R¹はC₁-C₁₀-アルキル、C₂-C₁₀-アルケニル、C₂-C₁₀-アルキニル
(これら3種の基は部分的もしくは完全にハロゲン化されていてもよく、及び/又は1、2もしくは3個のR^{1a}置換基をもっていてもよい)、C₃-C₇-シクロアルキル、C₃-C₇-シクロアルキル-C₁-C₄-アルキル(これら2種の基のシクロアルキル部分におけるCH₂基をO、NH又はSに置換してもよく、2個の隣接するC原子が二重結合を形成してもよく、シクロアルキル部分は更に1、2、3もしくは4個のR^{1b}基をもっていてもよい)、アリール、ヘタリール、アリール-C₁-C₆-アルキル、アリール-C₂-C₆-アルケニル、ヘタリール-C₁-C₄-アルキル又はヘタリール-C₂-C₆-アルケニル(最後の6種の基におけるアリール及びヘタリールは非置換でもよく、1、2、3もしくは4個の同一もしくは異なるR^{1c}基をもっていてもよい)であり、R^{1a}は相互に独立してOH、SH、COOH、CN、OCH₂COOH、C₁-C₆-アルコキシ、C₁-C₆-ハロアルコキシ、C₃-C₇-シクロアルキルオキシ、C₁-C₆-アルキルチオ、C₁-C₆-ハロアルキルチオ、COOR^{a1}、CONR^{a2}R^{a3}、SO₂NR^{a2}R^{a3}、-NR^{a2}-SO₂-R^{a4}、NR^{a2}-CO-R^{a5}、SO₂-R^{a4}及びNR^{a6}R^{a7}から選択され、

R^{1b}は相互に独立してOH、SH、COOH、CN、OCH₂COOH、ハロゲン、場合により1、2もしくは3個のR^{1d}置換基をもつフェニル、C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ、C₁-C₆-アルキルチオ(最後の3種の置換基におけるアルキル部分は部分的もしくは完全にハロゲン化されていてもよく、及び/又は1、2もしくは3個のR^{1a}置換基をもっていてもよい)、COOR^{b1}、CONR^{b2}R^{b3}、SO₂NR^{b2}R^{b3}、NR^{b2}-SO₂-R^{b4}、NR^{b2}-CO-R^{b5}、SO₂-R^{b4}及びNR^{b6}R^{b7}から選択され、

更に2個のR^{1b}基は一緒になり、C₁-C₄-アルキレン基を形成してもよく、あるいはシクロアルキルの隣接するC原子と結合した2個のR^{1b}基はそれらが結合している炭素と一緒にになり、ベンゼン環を形成してもよく、

R^{1c}は相互に独立してOH、SH、ハロゲン、NO₂、NH₂、CN、COOH、OCH₂COOH、C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ、C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₆-アルキルチオ(最後の4種の置換基におけるアルキル部分は部分的もしくは完全にハロゲン化されていてもよく、及び/又は1、2もしくは3個のR^{1a}置換基をもっていてもよい)、C₃-C₇-シクロアルキル、C₃-C₇-シクロアルキル-C₁-C₄-アルキル、C₃-C₇-シクロアルキルオキシ(最後の3種の基のシクロアルキル部分は1、2、3もしくは4個のR^{1b}基をもっていてもよい)、アリール、ヘタリール、O-アリール、O-CH₂-アリール(最後の3種の基はアリール部分が非置換でもよく、1、2、3もしくは4個のR^{1d}基をもっていてもよい)、COOR^{c1}、CONR^{c2}R^{c3}、SO₂NR^{c2}R^{c3}、NR^{c2}-SO₂-R^{c4}、NR^{c2}-CO-R^{c5}、SO₂-R^{c4}、-(CH₂)_p-NR^{c6}R^{c7}(式中、p=0、1、2、3、4、5又は6である)及びO-(CH₂)_q-NR^{c6}R^{c7}(式中、q=2、3、4、5又は6である)から選択され、

R^{a1}、R^{b1}及びR^{c1}は相互に独立してH、C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-ハロアルキル、1、2もしくは3個のR^{1a}置換基をもつC₁-C₆-アルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-アルキニル、C₃-C₇-シクロアルキル、C₃-C₇-シクロアルキル-C₁-C₄-アルキル、C₃-C₇-ヘテロシクロアルキル-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル、アリール、アリール-C₁-C₄-アルキル、ヘタリール又はヘタリール-C₁-C₄-アルキル(最後の4種の基におけるアリール及びヘタリールは非置換か又は1、2もしくは3個のR^{1d}置換基をもつ)であり、

R^{a2}、R^{b2}及びR^{c2}は相互に独立してH、C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-ハロアルキル、1、2もしくは3個のR^{1a}置換基をもつC₁-C₆-アルキル、C₂-C₆

10

20

30

40

50

C_6 - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_3 - C_7$ - ヘテロシクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_4$ - アルキル、アリール、アリール - $C_1 - C_4$ - アルキル、ヘタリール又はヘタリール - $C_1 - C_4$ - アルキル（最後の4種の基におけるアリール及びヘタリールは非置換か又は1、2もしくは3個のR^{1d}置換基をもつ）であり、

R^{a3}、R^{b3}及びR^{c3}は相互に独立してH、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル、1、2もしくは3個のR^{1a}置換基をもつC₁ - C₆ - アルキル、 $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_3 - C_7$ - ヘテロシクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_4$ - アルキル、アリール、アリール - $C_1 - C_4$ - アルキル、ヘタリール又はヘタリール - $C_1 - C_4$ - アルキル（最後の4種の基におけるアリール及びヘタリールは非置換か又は1、2もしくは3個のR^{1d}置換基をもつ）であり、

あるいは2個の基R^{a2}とR^{a3}、又はR^{b2}とR^{b3}、又はR^{c2}とR^{c3}はN原子と一緒にになり、場合により置換された3~7員窒素複素環を形成し、場合により更にO、N、Sの群からの1、2又は3個の同一又は異なるヘテロ原子を環員とするものでもよく、R^{a4}、R^{b4}及びR^{c4}は相互に独立してC₁ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - ハロアルキル、1、2もしくは3個のR^{1a}置換基をもつC₁ - C₆ - アルキル、 $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_3 - C_7$ - ヘテロシクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_4$ - アルキル、アリール、アリール - $C_1 - C_4$ - アルキル、ヘタリール又はヘタリール - $C_1 - C_4$ - アルキル（最後の4種の基におけるアリール及びヘタリールは非置換か又は1、2もしくは3個のR^{1d}置換基をもつ）であり、

R^{a5}、R^{b5}及びR^{c5}は相互に独立してR^{a1}、R^{b1}及びR^{c1}について記載した意味の1つをもち、

R^{a6}、R^{b6}及びR^{c6}は相互に独立してH、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル、1、2もしくは3個のR^{1a}置換基をもつC₁ - C₆ - アルキル、 $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_3 - C_7$ - ヘテロシクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_0 - C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_0 - O - C_1 - C_6$ - アルキル、 $S_0_2 - C_1 - C_6$ - アルキル、アリール、ヘタリール、O - アリール、 OCH_2 - アリール、アリール - $C_1 - C_4$ - アルキル、ヘタリール - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $CO -$ アリール、 $CO -$ ヘタリール、 $CO -$ （アリール - $C_1 - C_4$ - アルキル）、 $CO -$ （ヘタリール - $C_1 - C_4$ - アルキル）、 $CO - O -$ アリール、 $CO - O -$ ヘタリール、 $CO - O -$ （アリール - $C_1 - C_4$ - アルキル）、 $CO - O -$ （ヘタリール - $C_1 - C_4$ - アルキル）、 $S_0_2 -$ アリール、 $S_0_2 -$ ヘタリール、 $S_0_2 -$ （アリール - $C_1 - C_4$ - アルキル）又は $S_0_2 -$ （ヘタリール - $C_1 - C_4$ - アルキル）（最後の18種の基におけるアリール及びヘタリールは非置換か又は1、2もしくは3個のR^{1d}置換基をもつ）であり、

R^{a7}、R^{b7}及びR^{c7}は相互に独立してH、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル、1、2もしくは3個のR^{1a}置換基をもつC₁ - C₆ - アルキル、 $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_3 - C_7$ - ヘテロシクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_4$ - アルキル、アリール、アリール - $C_1 - C_4$ - アルキル、ヘタリール又はヘタリール - $C_1 - C_4$ - アルキル（最後の4種の基におけるアリール及びヘタリールは非置換か又は1、2もしくは3個のR^{1d}置換基をもつ）であり、

あるいは2個の基R^{a6}とR^{a7}、又はR^{b6}とR^{b7}、又はR^{c6}とR^{c7}はN原子と

10

20

30

40

50

一緒になり、場合によりO、N、Sの群からの1、2もしくは3個の更に異なるもしくは同一のヘテロ原子を環員としても得る、場合により置換された3～7員窒素複素環を形成し、

あるいは隣接するC原子と結合した2個のR^{1 b}基又は2個のR^{1 c}基はそれらが結合しているC原子と一緒になり、4員、5員、6員もしくは7員の場合により置換された炭素環又はO、N及びSの群からの1、2もしくは3個の異なるもしくは同一のヘテロ原子を環員としてもつ場合により置換された複素環を形成し、

R^{1 d}はハロゲン、OH、SH、NO₂、COOH、C(O)NH₂、CHO、CN、NH₂、OCH₂COOH、C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-ハロアルキル、C₁-C₆-アルコキシ、C₁-C₆-ハロアルコキシ、C₁-C₆-アルキルチオ、C₁-C₆-ハロアルキルチオ、CO-C₁-C₆-アルキル、CO-O-C₁-C₆-アルキル、NH-C₁-C₆-アルキル、NHC₁O、NH-C(O)C₁-C₆-アルキル及びSO₂-C₁-C₆-アルキルから選択され、

R²はC₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-ハロアルキル、1、2もしくは3個のR^{x a}置換基をもつC₁-C₆-アルキル、C₃-C₇-シクロアルキル、C₃-C₇-ヘテロシクロアルキル、C₃-C₇-シクロアルキル-C₁-C₄-アルキル、C₃-C₇-ヘテロシクロアルキル-C₁-C₄-アルキル(最後の4種の基のシクロアルキル部分又はヘテロシクロアルキル部分は1、2、3又は4個のR^{x b}基をもっていてもよい)、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-アルキニル(最後の2種の基におけるアルケニル及びアルキニルは非置換か又は1、2もしくは3個のR^{x a}置換基をもつ)、アリール、アリール-C₁-C₄-アルキル、ヘタリール又はヘタリール-C₁-C₄-アルキル(最後の4種の基におけるアリール及びヘタリールは非置換か又は1、2もしくは3個のR^{x d}置換基をもつ)であり、

R^{x a}はR^{1 a}について記載した意味の1つをもち、R^{x b}はR^{1 b}について記載した意味の1つをもち、R^{x d}はR^{1 d}について記載した意味の1つをもち、あるいはアリール又はヘタリールの隣接する炭素原子と結合した2個のR^{x d}基は非置換か又はハロゲン、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-ハロアルキル、C₁-C₄-アルコキシ及びC₁-C₄-ハロアルコキシから選択される1、2もしくは3個の置換基をもつ縮合ベンゼン環を形成してもよく、

R³及びR⁴は相互に独立してハロゲン、NH₂、CN、CF₃、CHF₂、CH₂F、O-CF₃、O-CHF₂、O-CH₂F、COOH、OCH₂COOH、C₁-C₂-アルキル、C₁-C₂-アルコキシ、C₁-C₂-アルコキシ-C₁-C₂-アルキル、C₁-C₂-アルキルチオ、CH₂NRR'から選択され、

R及びR'は相互に独立して水素及びC₁-C₄-アルキルから選択され、

mは0、1又は2であり、

nは0、1又は2である。

【0028】

従って、本発明は一般式Iのカルボキサミド化合物、その互変異性体、その水和物、カルボキサミド化合物Iの医薬的に適切な塩、Iのプロドラッグ、及びIのプロドラッグ、互変異性体又は水和物の医薬的に適切な塩に関する。

【発明の効果】

【0029】

式Iの本発明のカルボキサミド化合物、その塩、そのプロドラッグ、その水和物及びその互変異性体は低濃度でもカルパインを有効に阻害する。これらは更にカテプシンB、カテプシンK、カテプシンL及びカテプシンS等の他のシスティンプロテアーゼに比較してカルパインの阻害に関する選択性が高く、サイトゾル分解に対する安定性が改善されていることを特徴とする。

【0030】

従って、式Iの本発明のカルボキサミド化合物、その塩、そのプロドラッグ、その水和物及びその互変異性体は動物、特にヒトにおいてカルパイン活性上昇に伴う疾患及び病態

10

20

30

40

50

の治療に特に適している。

【0031】

従って、本発明は更に医薬、特にカルパイン活性上昇に伴う疾患又は病態の治療に適した医薬の製造における式Iのカルボキサミド化合物、その互変異性体、その水和物及びその医薬的に適切な塩の使用に関する。

【0032】

本発明は更に医薬、特にカルパイン活性上昇に伴う疾患又は病態の治療に適した医薬に関する。前記医薬は本願に記載するような式Iの少なくとも1種のカルボキサミド化合物、化合物Iの互変異性体、水和物もしくはプロドラッグ、又は化合物IもしくはIの互変異性体、水和物もしくはプロドラッグの医薬的に適切な塩を含有する。

10

【0033】

式Iの化合物等このカルボキサミド化合物、その塩、プロドラッグ、水和物及び互変異性体は低濃度でもカルパインを有効に阻害する。これらは更にカテプシンB、カテプシンK、カテプシンL及びカテプシンS等の他のシステインプロテアーゼに比較してカルパインの阻害に関する選択性が高く、サイトゾル分解に対する安定性が改善されていることを特徴とする。従って、これらのカルボキサミド化合物は動物、特にヒトにおいてカルパイン活性上昇に伴う疾患及び病態の治療に特に適している。従って、本発明は更に医薬、特に式Iの化合物について本願に記載するようなカルパイン活性上昇に伴う疾患又は病態の治療に適した医薬の製造におけるこれらのカルボキサミド化合物、その互変異性体、その水和物及びその医薬的に適切な塩の使用にも関する。互変異性体、水和物、医薬的に適切な塩又はプロドラッグについては、式Iの化合物を参照する。

20

【発明を実施するための形態】

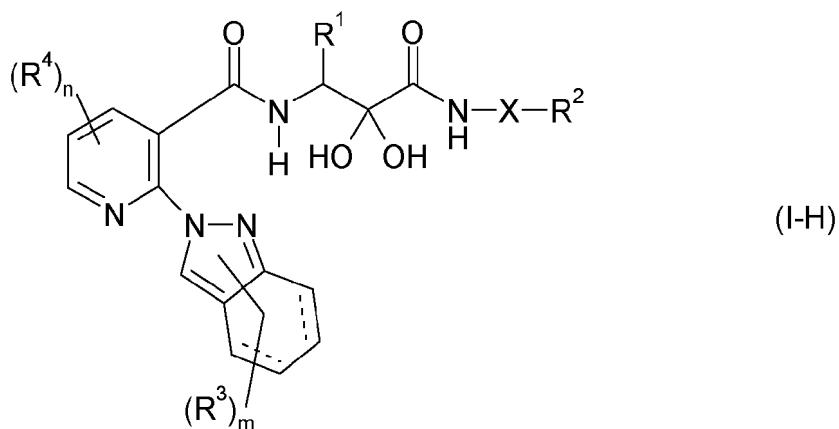
【0034】

式Iのカルボキサミド化合物は式Iに示すように -ケトアミドの形態で存在することができる。あるいは、水和物の形態で存在することもでき、即ち、下式I-Hに示すように、アミン成分中のアミド部分に対して 位のケト基が2個のジェミナルヒドロキシ基に変換される。式I-HにおけるR¹、R²、R³、R⁴、X、m及びnは上記と同義である。

【0035】

【化3】

30



40

水の存在下、特に生理的条件下において、通常では -ケトアミド形態と水和物形態の両方が混合物として共存する。

【0036】

特に指定しない限り、以下の式及び記載中で -ケトアミド形態のみを示す場合には、水和物及び -ケトアミド形態とのその混合物も含むものとする。水和物と -ケトアミド形態はカルパイン阻害剤として同等に適切である。

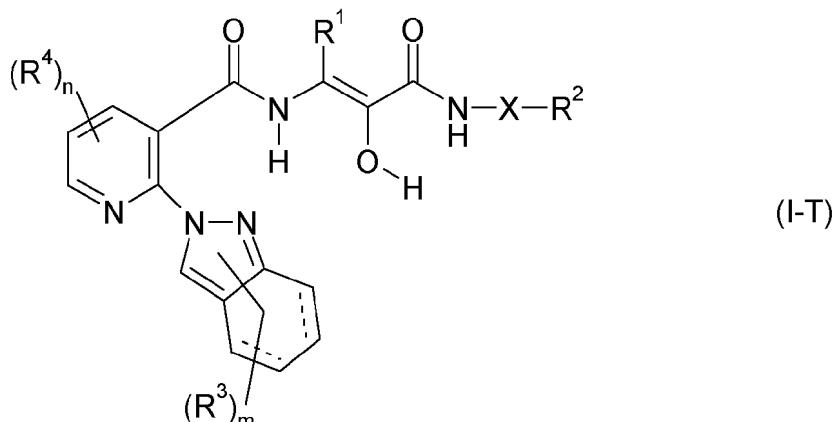
【0037】

50

式Iの本発明のカルボキサミド化合物はカルパイン阻害剤として同等に適切な互変異性体を形成することもできる。互変異性体の特定例としては式I-T:

【0038】

【化4】



10

20

30

40

50

の化合物が挙げられる。式I-TにおけるR¹、R²、R³、R⁴、X、m及びnは上記と同義である。

【0039】

式Iの本発明のカルボキサミド化合物はアルカノールと共にヘミアセタール、ヘミケタール、アセタール又はケタールを形成することもできる。これらの化合物は化合物Iのプロドラッグであるので、カルパイン阻害剤として同等に適切である。従って、式I-Hに示すジェミナルヒドロキシ基の一方又は両方がアルカノールに由来する基、特にC₁-C₆-アルコキシである化合物も本発明により使用することができる。

【0040】

本明細書及び特許請求の範囲で使用するプロドラッグなる用語は代謝条件下で式Iの化合物に変換される化合物を意味する。上記ヘミアセタール、ヘミケタール、アセタール及びケタール以外に、化合物Iのプロドラッグとしては、アミド部分に対して1位のケト基の酸素原子がO-A1k-O、S-A1k-O又はS-A1k-S基（式中、A1kは非置換でもよく、C₁-C₄-アルキル又はハロゲンから選択される1、2、3又は4個の基で置換されていてもよい直鎖C₂-C₅-アルカンジイルである）で置換された式Iの化合物が挙げられ、このような基の例としては、O(CH₂)₂O、O(CH₂)₅O、O(CH₂)₄O、S(CH₂)₂O、S(CH₂)₅O、S(CH₂)₄O等が挙げられる。化合物Iの他のプロドラッグとしては、アミド部分に対して1位のケト基がC=NR⁵基（式中、R⁵はH、C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ、C₂-C₆-アルケニル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₃-C₆-シクロアルキル-C₁-C₄-アルキル、C₂-C₆-アルケニルオキシ、C₃-C₆-シクロアルキルオキシ、C₃-C₆-シクロアルキル-C₁-C₄-アルキルオキシから選択される）で置換された式Iの化合物が挙げられる。代謝条件下で上記プロドラッグは式Iの化合物の対応する1-ケトアミド又は式I-Hの対応する水和物に変換される。従って、前記プロドラッグ及びその医薬的に許容可能な塩も本発明に含まれる。

【0041】

式Iのカルボキサミド化合物、その互変異性体、その水和物又はそのプロドラッグの医薬的に適切な塩、特に生理的に許容される有機酸又は無機酸との酸付加塩を使用することも可能である。適切な生理的に許容される有機酸及び無機酸の例は塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、炭素原子数1~12の有機スルホン酸（例えばメタンスルホン酸等のC₁-C₄-アルキルスルホン酸、S-(+)-10-樟脑スルホン酸等の脂環式スルホン酸、ベンゼンスルホン酸及びトルエンスルホン酸等の芳香族スルホン酸）、炭素原子数2~10のジ及びトリカルボン酸及びヒドロキカルボン酸（例えば蔥酸、マロン酸、マ

レイン酸、フマル酸、粘液酸、乳酸、酒石酸、クエン酸、グリコール酸及びアジピン酸)、並びにシス及びトランス桂皮酸、フラン-2-カルボン酸及び安息香酸である。その他の適切な酸は Fortschritte der Arzneimittelforschung, Volume 10, 224 頁以下, Birkhäuser Verlag, Basel and Stuttgart, 1966 に記載されている。式 I の化合物の生理的に許容される塩は一酸塩、二酸塩、三酸塩又は四酸塩の形態とすることができます、即ち、式 I の分子 1 個当たり上記酸分子 1、2、3 又は 4 個を含むことができる。酸分子はその酸形態又はアニオンとして存在することができます。

【0042】

本発明の化合物はジアステレオマー混合物の形態でもよいし、2種のジアステレオマーの一方が過剰なジアステレオマー混合物の形態でもよいし、本質的に純ジアステレオマー化合物(ジアステレオマー過剰率 $d_e > 90\%$)の形態でもよい。前記化合物は本質的に純ジアステレオマー化合物(ジアステレオマー過剰率 $d_e > 90\%$)の形態が好ましい。本発明の化合物 I は更にエナンチオマー混合物(例えばラセミ体)の形態でもよいし、2種のエナンチオマーの一方が過剰なエナンチオマー混合物の形態でもよいし、本質的に純エナンチオマー化合物(エナンチオマー過剰率 $e_e > 90\%$)の形態でもよい。しかし、本発明の化合物は R^1 基をもつ炭素原子の立体配置に関してラセミ化し易い多いため、この炭素原子に関して混合物が得られることが多く、あるいはこの C 原子に関して同様の立体配置を示す化合物は生理的条件下で混合物を形成する。他方、他の立体中心とそれに伴うエナンチオマー及びジアステレオマーの存在については、純エナンチオマー又は純ジアステレオマー化合物を使用することが好ましい。

10

20

30

40

50

【0043】

本願の記載の文脈において、特に指定しない限り、「アルキル」、「アルコキシ」、「アルキルチオ」、「ハロアルキル」、「ハロアルコキシ」、「ハロアルキルチオ」、「アルケニル」、「アルキニル」、「アルキレン」なる用語と、これらから誘導される基は夫々非分岐及び分岐「アルキル」、「アルコキシ」、「アルキルチオ」、「ハロアルキル」、「ハロアルコキシ」、「ハロアルキルチオ」、「アルケニル」、「アルキニル」及び「アルキレン」を含む。

【0044】

各用語の前に付けた $C_n - C_m$ - は炭化水素単位における夫々の炭素数を示す。特に指定しない限り、ハロゲン化置換基は 1 ~ 5 個の同一又は異なるハロゲン原子、特にフッ素原子又は塩素原子をもつことが好ましい。本願の記載の文脈において $C_0 -$ アルキレン又は $(CH_2)_0$ 又は同様の表記は特に指定しない限り、単結合を意味する。

【0045】

「ハロゲン」なる用語は各場合にフッ素、臭素、塩素又はヨウ素、特にフッ素、塩素又は臭素を意味する。

【0046】

他の意味の例を以下に挙げる。

【0047】

アルキル、及び例えばアルコキシ、アルキルチオ、アリールアルキル、ヘタリールアルキル、シクロアルキルアルキル又はアルコキシアルキルにおけるアルキル部分: C 原子数 1 以上、例えば炭素原子数 1 ~ 4、1 ~ 6 又は 1 ~ 10 の飽和直鎖又は分岐炭化水素基、例えば $C_1 - C_6 -$ アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチル、1-メチルプロピル(sec-ブチル)、2-メチルプロピル(イソブチル)、1,1-ジメチルエチル(tert-ブチル)、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシリル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1,1-

, 2 - トリメチルプロピル、1 , 2 , 2 - トリメチルプロピル、1 - エチル - 1 - メチルプロピル、1 - エチル - 2 - メチルプロピル)。本発明の1態様において、アルキルはC₁ - C₄ - アルキル等の短鎖アルキル基を意味する。本発明の別の態様において、アルキルはC₅ - C₁₀ - アルキル等の長鎖アルキル基を意味する。

【0048】

ハロアルキル：水素原子がフッ素、塩素、臭素及び/又はヨウ素等のハロゲン原子で部分的又は完全に置換えられ、通常はC原子数1~6又は1~4の上記定義によるアルキル基(例えばクロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロフルオロメチル、ジクロロフルオロメチル、クロロジフルオロメチル、2 - フルオロエチル、2 - クロロエチル、2 - ブロモエチル、2 - ヨードエチル、2 , 2 - デフルオロエチル、2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル、2 - クロロ - 2 - フルオロエチル、2 - クロロ - 2 , 2 - デフルオロエチル、2 , 2 - デクロロ - 2 - フルオロエチル、2 , 2 , 2 - トリクロロエチル、ペントフルオロエチル、2 - フルオロプロピル、3 - フルオロプロピル、2 , 2 - デフルオロプロピル、2 , 3 - デフルオロプロピル、2 - クロロプロピル、3 - クロロプロピル、2 , 3 - デクロロプロピル、2 - ブロモプロピル、3 - ブロモプロピル、3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル、3 , 3 , 3 - トリクロロプロピル、2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペントフルオロプロピル、ヘプタフルオロプロピル、1 - (フルオロメチル) - 2 - フルオロエチル、1 - (クロロメチル) - 2 - クロロエチル、1 - (ブロモメチル) - 2 - ブロモエチル、4 - フルオロブチル、4 - クロロブチル、4 - ブロモブチル及びノナフルオロブチル)。

10

20

30

40

50

【0049】

シクロアルキル、及び例えばシクロアルコキシ又はシクロアルキル - C₁ - C₆ - アルキルにおけるシクロアルキル部分：C原子数3以上、例えば環員炭素数3、4、5、6又は7の单環式飽和炭化水素基(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル)。

【0050】

アルケニル、及び例えばアリール - (C₂ - C₆) - アルケニルにおけるアルケニル部分：任意位置に1個の二重結合をもつC原子数2以上、例えば炭素原子数2~4、2~6又は2~10のモノ不飽和直鎖又は分岐炭化水素基、例えばC₂ - C₆ - アルケニル(例えばエテニル、1 - プロペニル、2 - プロペニル、1 - メチルエテニル、1 - ブテニル、2 - ブテニル、3 - ブテニル、1 - メチル - 1 - プロペニル、2 - メチル - 1 - プロペニル、1 - メチル - 2 - プロペニル、2 - メチル - 2 - プロペニル、1 - ペンテニル、2 - ペンテニル、3 - ペンテニル、4 - ペンテニル、1 - メチル - 1 - ブテニル、2 - メチル - 1 - ブテニル、3 - メチル - 1 - ブテニル、1 - メチル - 2 - ブテニル、2 - メチル - 2 - ブテニル、3 - メチル - 2 - ブテニル、1 - メチル - 3 - ブテニル、2 - メチル - 3 - ブテニル、3 - メチル - 3 - ブテニル、1 , 1 - ジメチル - 2 - プロペニル、1 , 2 - ジメチル - 1 - プロペニル、1 , 2 - ジメチル - 2 - プロペニル、1 - ヘキセニル、2 - ヘキセニル、3 - ヘキセニル、4 - ヘキセニル、5 - ヘキセニル、1 - メチル - 1 - ペンテニル、2 - メチル - 1 - ペンテニル、3 - メチル - 1 - ペンテニル、4 - メチル - 1 - ペンテニル、1 - メチル - 2 - ペンテニル、2 - メチル - 2 - ペンテニル、3 - メチル - 2 - ペンテニル、4 - メチル - 2 - ペンテニル、1 - メチル - 3 - ペンテニル、1 - メチル - 3 - ペンテニル、3 - メチル - 3 - ペンテニル、4 - メチル - 3 - ペンテニル、1 - メチル - 4 - ペンテニル、2 - メチル - 4 - ペンテニル、3 - メチル - 4 - ペンテニル、4 - メチル - 4 - ペンテニル、1 , 1 - ジメチル - 2 - ブテニル、1 , 1 - ジメチル - 3 - ブテニル、1 , 2 - ジメチル - 1 - ブテニル、1 , 2 - ジメチル - 2 - ブテニル、1 , 2 - ジメチル - 3 - ブテニル、1 , 3 - ジメチル - 1 - ブテニル、1 , 3 - ジメチル - 2 - ブテニル、1 , 3 - ジメチル - 3 - ブテニル、2 , 2 - ジメチル - 3 - ブテニル、2 , 3 - ジメチル - 1 - ブテニル、2 , 3 - ジメチル - 2 - ブテニル、2 , 3 - ジメチル - 3 - ブテニル、3 , 3 - ジメチル - 1 - ブテニル、3 , 3 - ジメチル - 2 - ブテニル、1 - エチル - 1 - ブテニル、1

-エチル-2-ブテニル、1-エチル-3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-エチル-2-ブテニル、2-エチル-3-ブテニル、1,1,2-トリメチル-2-プロペニル、1-エチル-1-メチル-2-プロペニル、1-エチル-2-メチル-1-プロペニル、1-エチル-2-メチル-2-プロペニル)。

【0051】

アルキニル：隣接しない任意位置に1又は2個の三重結合をもつC原子数2以上、例えば炭素原子数2~4、2~6又は2~10の直鎖又は分岐炭化水素基、例えばC₂-C₆-アルキニル(例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-メチル-2-ブチニル、1-メチル-3-ブチニル、2-メチル-3-ブチニル、3-メチル-1-ブチニル、1,1-ジメチル-2-プロピニル、1-エチル-2-プロピニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-メチル-2-ペンチニル、1-メチル-3-ペンチニル、1-メチル-4-ペンチニル、2-メチル-3-ペンチニル、2-メチル-4-ペンチニル、3-メチル-1-ペンチニル、3-メチル-4-ペンチニル、4-メチル-1-ペンチニル、4-メチル-2-ペンチニル、1,1-ジメチル-2-ブチニル、1,1-ジメチル-3-ブチニル、1,2-ジメチル-3-ブチニル、2,2-ジメチル-3-ブチニル、3,3-ジメチル-1-ブチニル、1-エチル-2-ブチニル、1-エチル-3-ブチニル、2-エチル-3-ブチニル、1-エチル-1-メチル-2-プロピニル)。

10

20

30

40

50

【0052】

アルコキシ又は例えばアルコキシアルキルにおけるアルコキシ部分：O原子を介して結合した好ましくはC原子数1~6又は1~4の上記定義によるアルキル(例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、1-メチルエトキシ、ブトキシ、1-メチルプロポキシ、2-メチルプロポキシ、1,1-ジメチルエトキシ、ペントキシ、1-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、3-メチルブトキシ、1,1-ジメチルプロポキシ、1,2-ジメチルプロポキシ、2,2-ジメチルプロポキシ、1-エチルプロポキシ、ヘキソキシ、1-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、4-メチルペントキシ、1,1-ジメチルブトキシ、1,2-ジメチルブトキシ、1,3-ジメチルブトキシ、2,2-ジメチルブトキシ、2,3-ジメチルブトキシ、3,3-ジメチルブトキシ、1-エチルブトキシ、2-エチルブトキシ、1,1,2-トリメチルプロポキシ、1,2,2-トリメチルプロポキシ、1-エチル-1-メチルプロポキシ又は1-エチル-2-メチルプロポキシ)。

【0053】

ハロアルコキシ：水素原子がハロゲン原子で部分的又は完全に置換えられた上記定義によるアルコキシ、即ち、例えばC₁-C₆-ハロアルコキシ(例えばクロロメトキシ、ジクロロメトキシ、トリクロロメトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロフルオロメトキシ、ジクロロフルオロメトキシ、クロロジフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2-クロロエトキシ、2-ブロモエトキシ、2-ヨードエトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、2-クロロ-2-フルオロエトキシ、2-クロロ-2,2-ジフルオロエトキシ、2,2-ジクロロ-2-フルオロエトキシ、2,2,2-トリクロロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、2-フルオロプロポキシ、3-フルオロプロポキシ、2,2-ジフルオロプロポキシ、2,3-ジフルオロプロポキシ、2-クロロプロポキシ、3-クロロプロポキシ、2,3-ジクロロプロポキシ、2-ブロモプロポキシ、3-ブロモプロポキシ、3,3-トリフルオロプロポキシ、3,3,3-トリクロロプロポキシ、2,2,3,3-ペンタフルオロプロポキシ、ヘプタフルオロプロポキシ、1-(フルオロメチル)-2-フルオロエトキシ、1-(クロロメチル)-2-クロロエトキシ、1-(ブロモメチル)-2-ブロモエトキシ、4-フルオロブトキシ、4-クロロブトキシ、4-ブロモブトキシ、ノナフルオロブトキシ、5-フルオロ-1-ペントキシ、5-クロロ-1-ペントキ

シ、5 - プロモ - 1 - ペントキシ、5 - ヨード - 1 - ペントキシ、5 , 5 , 5 - トリクロロ - 1 - ペントキシ、ウンデカフルオロペントキシ、6 - フルオロ - 1 - ヘキソキシ、6 - クロロ - 1 - ヘキソキシ、6 - プロモ - 1 - ヘキソキシ、6 - ヨード - 1 - ヘキソキシ、6 , 6 , 6 - トリクロロ - 1 - ヘキソキシ又はドデカフルオロヘキソキシ、特にクロロメトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2 - フルオロエトキシ、2 - クロロエトキシ又は2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ)。

【0054】

アルコキシアルキル：通常はC原子数1～4のアルキル基であり、1個の水素原子が通常はC原子数1～6又は1～4のアルコキシ基で置換されたもの。その例はCH₂-OC_{H₃}、CH₂-OC₂H₅、n-プロポキシメチル、CH₂-OCH(CH₃)₂、n-ブトキシメチル、(1-メチルプロポキシ)メチル、(2-メチルプロポキシ)メチル、CH₂-OC(CH₃)₃、2-(メトキシ)エチル、2-(エトキシ)エチル、2-(n-プロポキシ)エチル、2-(1-メチルエトキシ)エチル、2-(n-ブトキシ)エチル、2-(1-メチルプロポキシ)エチル、2-(2-メチルプロポキシ)エチル、2-(1,1-ジメチルエトキシ)エチル、2-(メトキシ)プロピル、2-(エトキシ)プロピル、2-(n-プロポキシ)プロピル、2-(1-メチルエトキシ)プロピル、2-(n-ブトキシ)プロピル、2-(1-メチルプロポキシ)プロピル、2-(1,1-ジメチルエトキシ)プロピル、3-(メトキシ)プロピル、3-(エトキシ)プロピル、3-(n-プロポキシ)プロピル、3-(1-メチルエトキシ)プロピル、3-(n-ブトキシ)プロピル、3-(1-メチルプロポキシ)プロピル、3-(2-メチルプロポキシ)プロピル、3-(1,1-ジメチルエトキシ)プロピル、2-(メトキシ)ブチル、2-(エトキシ)ブチル、2-(n-プロポキシ)ブチル、2-(1-メチルエトキシ)ブチル、2-(n-ブトキシ)ブチル、2-(1-メチルプロポキシ)ブチル、2-(2-メチルプロポキシ)ブチル、2-(1,1-ジメチルエトキシ)ブチル、3-(メトキシ)ブチル、3-(エトキシ)ブチル、3-(n-プロポキシ)ブチル、3-(1-メチルエトキシ)ブチル、3-(n-ブトキシ)ブチル、3-(1-メチルプロポキシ)ブチル、3-(2-メチルプロポキシ)ブチル、3-(1,1-ジメチルエトキシ)ブチル、4-(メトキシ)ブチル、4-(エトキシ)ブチル、4-(n-プロポキシ)ブチル、4-(1-メチルプロポキシ)ブチル、4-(2-メチルプロポキシ)ブチル、4-(1,1-ジメチルエトキシ)ブチル等である。

【0055】

アルキルチオ：S原子を介して結合した好ましくはC原子数1～6又は1～4の上記定義によるアルキル(例えばメチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ等)。

【0056】

ハロアルキルチオ：S原子を介して結合した好ましくはC原子数1～6又は1～4の上記定義によるハロアルキル(例えばフルオロメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、2-フルオロエチルチオ、2,2-ジフルオロエチルチオ、2,2,2-トリフルオロエチルチオ、ペンタフルオロエチルチオ、2-フルオロプロピルチオ、3-フルオロプロピルチオ、2,2-ジフルオロプロピルチオ、2,3-ジフルオロプロピルチオ及びヘプタフルオロプロピルチオ)。

【0057】

アリール：単環式、二環式又は三環式芳香族炭化水素基(例えばフェニル又はナフチル、特にフェニル)。

【0058】

ヘテロシクリル：飽和でも部分不飽和でも芳香族でもよく、通常は3、4、5、6、7又は8個の環原子を含み、通常は環原子の1、2、3又は4個、特に1、2又は3個が環員としての炭素原子以外のN、S又はO等のヘテロ原子である複素環基。

【0059】

飽和複素環の例としては特に以下のものが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0060】

ヘテロシクロアルキル：即ち通常は3、4、5、6又は7個の環原子を含み、通常は環原子の1、2又は3個が環員としての炭素原子以外のN、S又はO等のヘテロ原子である飽和複素環基。これらの例としては、例えば以下の基が挙げられる。

【0061】

Cと結合した3～4員飽和環（例えば2-オキシラニル、2-オキセタニル、3-オキセタニル、2-アジリジニル、3-チエタニル、1-アゼチジニル、2-アゼチジニル）。Cと結合した5員飽和環（例えばテトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロチエン-2-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、テトラヒドロピロール-2-イル、テトラヒドロピロール-3-イル、テトラヒドロピラゾール-3-イル、テトラヒドロピラゾール-4-イル、テトラヒドロイソオキサゾール-3-イル、テトラヒドロイソオキサゾール-4-イル、テトラヒドロイソオキサゾール-5-イル、1,2-オキサチオラン-3-イル、1,2-オキサチオラン-4-イル、1,2-オキサチオラン-5-イル、テトラヒドロイソチアゾール-3-イル、テトラヒドロイソチアゾール-4-イル、テトラヒドロイソチアゾール-5-イル、1,2-ジチオラン-3-イル、1,2-ジチオラン-4-イル、テトラヒドロイミダゾール-2-イル、テトラヒドロイミダゾール-4-イル、テトラヒドロオキサゾール-2-イル、テトラヒドロオキサゾール-5-イル、テトラヒドロチアゾール-2-イル、テトラヒドロチアゾール-4-イル、テトラヒドロチアゾール-5-イル、1,3-ジオキソラン-2-イル、1,3-ジオキソラン-4-イル、1,3-オキサチオラン-5-イル、1,3-ジチオラン-2-イル、1,3-ジチオラン-4-イル、1,3,2-ジオキサチオラン-4-イル）。

10

20

30

40

50

【0062】

Cと結合した6員飽和環（例えばテトラヒドロピラン-2-イル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-2-イル、テトラヒドロチオピラン-3-イル、テトラヒドロチオピラン-4-イル、1,3-ジオキサン-2-イル、1,3-ジオキサン-4-イル、1,3-ジオキサン-5-イル、1,4-ジオキサン-2-イル、1,3-ジチアン-2-イル、1,3-ジチアン-4-イル、1,3-ジチアン-5-イル、1,4-ジチアン-2-イル、1,3-オキサチアン-2-イル、1,3-オキサチアン-5-イル、1,3-オキサチアン-6-イル、1,4-オキサチアン-2-イル、1,4-オキサチアン-3-イル、1,2-ジチアン-3-イル、1,2-ジチアン-4-イル、ヘキサヒドロピリミジン-2-イル、ヘキサヒドロピリミジン-4-イル、ヘキサヒドロピリミジン-5-イル、ヘキサヒドロピラジン-2-イル、ヘキサヒドロピリダジン-3-イル、ヘキサヒドロピリダジン-4-イル、テトラヒドロ-1,3-オキサジン-2-イル、テトラヒドロ-1,3-オキサジン-5-イル、テトラヒドロ-1,3-オキサジン-6-イル、テトラヒドロ-1,3-チアジン-2-イル、テトラヒドロ-1,3-チアジン-4-イル、テトラヒドロ-1,3-チアジン-6-イル、テトラヒドロ-1,4-チアジン-3-イル、テトラヒドロ-1,4-チアジン-5-イル、テトラヒドロ-1,4-オキサジン-2-イル、テトラヒドロ-1,4-オキサジン-3-イル、テトラヒドロ-1,2-オキサジン-3-イル、テトラヒドロ-1,2-オキサジン-4-イル、テトラヒドロ-1,2-オキサジン-5-イル、テトラヒドロ-1,2-オキサジン-6-イル）。

【0063】

Nと結合した5員飽和環（例えばテトラヒドロピロール-1-イル、テトラヒドロピラゾール-1-イル、テトラヒドロイソオキサゾール-2-イル、テトラヒドロイソチアゾール-2-イル、テトラヒドロイミダゾール-1-イル、テトラヒドロオキサゾール-3-イル、テトラヒドロチアゾール-3-イル）。

【0064】

Nと結合した6員飽和環（例えばピペリジン-1-イル、ヘキサヒドロピリミジン-1-イル、ヘキサヒドロピラジン-1-イル、ヘキサヒドロピリダジン-1-イル、テトラヒドロ-1,3-オキサジン-3-イル、テトラヒドロ-1,3-チアジン-3-イル、テトラヒドロ-1,4-チアジン-4-イル、テトラヒドロ-1,4-オキサジン-4-イル、テトラヒドロ-1,2-オキサジン-2-イル）。

【0065】

通常は4、5、6又は7個の環原子を含み、通常は環原子の1、2又は3個が環員としての炭素原子以外のN、S又はO等のヘテロ原子である不飽和複素環基。これらの例としては、例えば以下の基が挙げられる。

10

【0066】

Cと結合した5員部分不飽和環（例えば2,3-ジヒドロフラン-2-イル、2,3-ジヒドロフラン-3-イル、2,5-ジヒドロフラン-2-イル、2,5-ジヒドロフラン-3-イル、4,5-ジヒドロフラン-2-イル、4,5-ジヒドロフラン-3-イル、2,3-ジヒドロチエン-2-イル、2,3-ジヒドロチエン-3-イル、2,5-ジヒドロチエン-2-イル、2,5-ジヒドロチエン-3-イル、4,5-ジヒドロチエン-2-イル、4,5-ジヒドロチエン-3-イル、2,3-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル、2,3-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル、2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル、2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル、4,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル、4,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル、3,4-ジヒドロ-2H-ピロール-2-イル、3,4-ジヒドロ-2H-ピロール-3-イル、3,4-ジヒドロ-5H-ピロール-2-イル、3,4-ジヒドロ-5H-ピロール-3-イル、4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル、4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル、2,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル、2,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル、4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル、4,5-ジヒドロイソオキサゾール-4-イル、4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル、2,5-ジヒドロイソオキサゾール-4-イル、2,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル、2,3-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル、2,3-ジヒドロイソオキサゾール-4-イル、2,3-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル、4,5-ジヒドロイソチアゾール-3-イル、4,5-ジヒドロイソチアゾール-4-イル、2,5-ジヒドロイソチアゾール-3-イル、2,5-ジヒドロイソチアゾール-4-イル、2,5-ジヒドロイソチアゾール-5-イル、2,3-ジヒドロイソチアゾール-4-イル、2,3-ジヒドロイソチアゾール-5-イル、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-5-イル、2,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル、2,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-5-イル、2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-イル、2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-5-イル、4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル、4,5-ジヒドロオキサゾール-3-イル、2,5-ジヒドロオキサゾール-4-イル、2,5-ジヒドロオキサゾール-5-イル、3-ジヒドロオキサゾール-2-イル、2,3-ジヒドロオキサゾール-4-イル、2,3-ジヒドロオキサゾール-5-イル、4,5-ジヒドロチアゾール-2-イル、4,5-ジヒドロチアゾール-3-イル、2,5-ジヒドロチアゾール-4-イル、2,5-ジヒドロチアゾール-5-イル、2,3-ジヒドロチアゾール-2-イル、2,3-ジヒドロチアゾール-5-イル、1,3-ジオキソール-2-イル、1,3-ジオキソール-4-イル、1,3-ジチオール-2-イル、1,3-

20

30

40

50

- ジチオール - 4 - イル、 1 , 3 - オキサチオール - 2 - イル、 1 , 3 - オキサチオール - 4 - イル、 1 , 3 - オキサチオール - 5 - イル)。

【0067】

Cと結合した6員部分不飽和環(例えば2H-3 , 4 - ジヒドロピラン - 6 - イル、 2H-3 , 4 - ジヒドロピラン - 5 - イル、 2H-3 , 4 - ジヒドロピラン - 3 - イル、 2H-3 , 4 - ジヒドロピラン - 2 - イル、 2H-3 , 4 - ジヒドロチオピラン - 6 - イル、 2H-3 , 4 - ジヒドロチオピラン - 5 - イル、 2H-3 , 4 - ジヒドロチオピラン - 4 - イル、 2H-3 , 4 - ジヒドロチオピラン - 3 - イル、 2H-3 , 4 - ジヒドロチオピラン - 2 - イル、 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリジン - 6 - イル、 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリジン - 5 - イル、 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル、 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル、 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル、 2H-5 , 6 - ジヒドロピラン - 3 - イル、 2H-5 , 6 - ジヒドロピラン - 4 - イル、 2H-5 , 6 - ジヒドロピラン - 5 - イル、 2H-5 , 6 - ジヒドロチオピラン - 2 - イル、 2H-5 , 6 - ジヒドロチオピラン - 3 - イル、 2H-5 , 6 - ジヒドロチオピラン - 4 - イル、 2H-5 , 6 - ジヒドロチオピラン - 5 - イル、 2H-5 , 6 - ジヒドロチオピラン - 6 - イル、 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル、 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル、 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル、 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 5 - イル、 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 6 - イル、 1 , 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル、 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル、 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリジン - 5 - イル、 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリジン - 6 - イル、 4H - ピラン - 2 - イル、 4H - ピラン - 3 - イル、 4H - ピラン - 4 - イル、 4H - チオピラン - 2 - イル、 4H - チオピラン - 3 - イル、 4H - チオピラン - 4 - イル、 1 , 4 - ジヒドロピリジン - 2 - イル、 1 , 4 - ジヒドロピリジン - 3 - イル、 1 , 4 - ジヒドロピリジン - 4 - イル、 2H - ピラン - 2 - イル、 2H - ピラン - 3 - イル、 2H - ピラン - 4 - イル、 2H - ピラン - 5 - イル、 2H - ピラン - 6 - イル、 2H - チオピラン - 2 - イル、 2H - チオピラン - 3 - イル、 2H - チオピラン - 4 - イル、 2H - チオピラン - 5 - イル、 2H - チオピラン - 6 - イル、 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - イル、 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル、 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 5 - イル、 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 6 - イル、 3 , 4 - ジヒドロピリジン - 2 - イル、 3 , 4 - ジヒドロピリジン - 3 - イル、 3 , 4 - ジヒドロピリジン - 4 - イル、 3 , 4 - ジヒドロピリジン - 5 - イル、 3 , 4 - ジヒドロピリジン - 6 - イル、 2 , 5 - ジヒドロピリジン - 2 - イル、 2 , 5 - ジヒドロピリジン - 3 - イル、 2 , 5 - ジヒドロピリジン - 4 - イル、 2 , 5 - ジヒドロピリジン - 5 - イル、 2 , 5 - ジヒドロピリジン - 6 - イル、 2 , 3 - ジヒドロピリジン - 2 - イル、 2 , 3 - ジヒドロピリジン - 3 - イル、 2 , 3 - ジヒドロピリジン - 4 - イル、 2 , 3 - ジヒドロピリジン - 5 - イル、 2 , 3 - ジヒドロピリジン - 6 - イル、 2H - 5 . 6 - ジヒドロ - 1 , 2 - オキサジン - 3 - イル、 2H - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 2 - オキサジン - 4 - イル、 2H - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 2 - オキサジン - 6 - イル、 2H - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 2 - チアジン - 3 - イル、 2H - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 2 - チアジン - 4 - イル、 2H - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 2 - チアジン - 5 - イル、 2H - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 2 - チアジン - 6 - イル、 4H - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 2 - オキサジン - 3 - イル、 4H - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 2 - オキサジン - 4 - イル、 4H - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 2 - オキサジン - 5 - イル、 4H - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 2 - オキサジン - 6 - イル、 4H - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 2 - チアジン - 4 - イル、 4H - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 2 - チアジン - 5 - イル、 4H - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 2 - チアジン - 6 - イル、 2H - 3 , 6 - ジヒドロ - 1 , 2 - オキサジン - 3 - イル、 2H - 3 , 6 - ジヒ

10

20

30

40

50

ル、1,2-ジヒドロピラジン-5-イル、1,2-ジヒドロピラジン-6-イル、1,4-ジヒドロピリミジン-2-イル、1,4-ジヒドロピリミジン-4-イル、1,4-ジヒドロピリミジン-5-イル、1,4-ジヒドロピリミジン-6-イル、3,4-ジヒドロピリミジン-2-イル、3,4-ジヒドロピリミジン-4-イル、3,4-ジヒドロピリミジン-5-イル又は3,4-ジヒドロピリミジン-6-イル)。

【0068】

Nと結合した5員部分不飽和環(例えば2,3-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル、2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル、4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル、2,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル、2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル、2,5-ジヒドロイソオキサゾール-2-イル、2,3-ジヒドロイソオキサゾール-2-イル、2,5-ジヒドロイソチアゾール-2-イル、2,3-ジヒドロイソオキサゾール-2-イル、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル、2,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル、2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル、2,3-ジヒドロオキサゾール-3-イル、2,3-ジヒドロチアゾール-3-イル)。

10

【0069】

Nと結合した6員部分不飽和環(例えば1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-1-イル、1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-1-イル、1,4-ジヒドロピリジン-1-イル、1,2-ジヒドロピリジン-1-イル、2H-5,6-ジヒドロ-1,2-オキサジン-2-イル、2H-5,6-ジヒドロ-1,2-チアジン-2-イル、2H-3,6-ジヒドロ-1,2-チアジン-2-イル、2H-3,4-ジヒドロ-1,2-オキサジン-2-イル、2H-3,4-ジヒドロ-1,2-チアジン-2-イル、2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-2-イル、1,2,5,6-テトラヒドロピリダジン-1-イル、1,2,5,6-テトラヒドロピリダジン-1-イル、3,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-3-イル、1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル、1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-1-イル、1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-3-イル、2,3-ジヒドロ-1,4-チアジン-4-イル、2H-1,2-オキサジン-2-イル、2H-1,2-チアジン-2-イル、4H-1,4-オキサジン-4-イル、4H-1,4-チアジン-4-イル、1,4-ジヒドロピラジン-1-イル、1,2-ジヒドロピラジン-1-イル、1,4-ジヒドロピリミジン-1-イル又は3,4-ジヒドロピリミジン-3-イル)。

20

【0070】

ヘタリール：環員としての炭素原子以外に、通常は1、2、3もしくは4個の窒素原子又は酸素及び硫黄から選択されるヘテロ原子と、必要に応じて環員としての1、2又は3個の窒素原子をもつ5員又は6員複素芳香環基、例えば、

Cと結合した5員複素芳香環基であって、1、2、3もしくは4個の窒素原子又は酸素及び硫黄から選択されるヘテロ原子と、必要に応じて環員としての1、2又は3個の窒素原子をもつもの(例えば2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、ピロール-2-イル、ピロール-3-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル、イソオキサゾール-3-イル、イソオキサゾール-4-イル、イソオキサゾール-5-イル、イソチアゾール-3-イル、イソチアゾール-4-イル、イソチアゾール-5-イル、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、オキサゾール-5-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、1,2,3-オキサジアゾール-4-イル、1,2,3-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、1,2,3-チアジアゾール-4-イル、1,2,3-チアジアゾール-5-イル、1,2,4-チアジアゾール-1-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-イル、1,2,4-チアジアゾール-5-イル、1,3,4-チアジアゾー

40

50

ル - 2 - イル、1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル、1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル、テトラゾール - 5 - イル)。

【0071】

Cと結合した6員複素芳香環基であって、環員としての1、2、3又は4個の窒素原子をもつもの(例えばピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル、ピリダジン - 3 - イル、ピリダジン - 4 - イル、ピリミジン - 2 - イル、ピリミジン - 4 - イル、ピリミジン - 5 - イル、ピラジン - 2 - イル、1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル、1 , 2 , 4 - トリアジン - 3 - イル、1 , 2 , 4 - トリアジン - 5 - イル、1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル、1 , 2 , 4 , 5 - テトラジン - 3 - イル)。

10

Nと結合した5員複素芳香環基であって、環員としての1、2、3又は4個の窒素原子をもつもの(例えばピロール - 1 - イル、ピラゾール - 1 - イル、イミダゾール - 1 - イル、1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル、1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル、テトラゾール - 1 - イル)。

【0072】

ヘテロシクリルとしては更に、上記5員又は6員複素環の1個と、これと縮合した別の飽和、不飽和もしくは芳香族炭素環(例えばベンゼン、シクロヘキサン、シクロヘキセン又はシクロヘキサジエン環)、又は同様に飽和、不飽和もしくは芳香族のいずれでもよく、これと縮合した別の5員もしくは6員複素環をもつ二環式複素環が挙げられる。これらの二環式複素環としては、例えばキノリニル、イソキノリニル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾ[b]チアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル及び3 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロインダゾリルが挙げられる。縮合ベンゼン環を含む5 ~ 6員非芳香族複素環基の例としては、ジヒドロインドリル、ジヒドロインドリジニル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロイソキノリニル、クロメニル及びクロマニルが挙げられる。

20

【0073】

アリールアルキル：アルキレン基、特にメチレン、1 , 1 - エチレン又は1 , 2 - エチレン基を介して結合した上記定義によるアリール基(例えばベンジル、1 - フェニルエチル及び2 - フェニルエチル(=フェネチル))。

30

【0074】

アリールアルケニル：アルケニレン基、特に1 , 1 - エテニル、1 , 2 - エテニル又は1 , 3 - プロペニル基を介して結合した上記定義によるアリール基(例えば2 - フェニルエテン - 1 - イル及び1 - フェニルエテン - 1 - イル)。

【0075】

シクロアルコキシ：酸素原子を介して結合した上記定義によるシクロアルキル基(例えばシクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ又はシクロヘキシリオキシ)。

【0076】

シクロアルキルアルキル：アルキレン基、特にメチレン、1 , 1 - エチレン又は1 , 2 - エチレン基を介して結合した上記定義によるシクロアルキル基(例えばシクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル又はシクロヘキシリメチル)。

40

【0077】

ヘテロシクリルアルキル及びヘタリールアルキル：アルキレン基、特にメチレン、1 , 1 - エチレン又は1 , 2 - エチレン基を介して結合した上記定義によるヘテロシクリル又はヘタリール基。

【0078】

ヘテロシクリルアルキル及びヘタリールアルキル：アルキレン基、特にメチレン、1 , 1 - エチレン又は1 , 2 - エチレン基を介して結合した上記定義によるヘテロシクリル又はヘタリール基。

【0079】

本発明の文脈において「場合により置換された」なる用語は夫々の部分がハロゲン、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - ハロアルキル、O H、S H、C N、C F₃、O - C F₃、C O O H、O - C H₂ - C O O H、C₁ - C₆ - アルコキシ、C₁ - C₄ - ハロアル

50

コキシ、C₁ - C₆ - アルキルチオ、C₃ - C₇ - シクロアルキル、COO - C₁ - C₆ - アルキル、CONH₂、CONH - C₁ - C₆ - アルキル、SO₂NH - C₁ - C₆ - アルキル、CON - (C₁ - C₆ - アルキル)₂、SO₂N - (C₁ - C₆ - アルキル)₂、NH - SO₂ - C₁ - C₆ - アルキル、NH - CO - C₁ - C₆ - アルキル、SO₂ - C₁ - C₆ - アルキル、O - フェニル、O - CH₂ - フェニル、CONH - フェニル、SO₂NH - フェニル、CONH - ヘタリール、SO₂NH - ヘタリール、SO₂ - フェニル、NH - SO₂ - フェニル、NH - CO - フェニル、NH - SO₂ - ヘタリール及びNH - CO - ヘタリール（最後の11種の基におけるフェニル及びヘタリールは非置換でもよく、ハロゲン、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - ハロアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ及びC₁ - C₄ - ハロアルコキシから選択される1、2又は3個の置換基をもつてもよい）から選択される1、2又は3個、特に1個の置換基で置換されていること、換言するならばこのような置換基をもつことを意味する。

10

【0080】

カルパイン阻害剤としてのその使用について、変項X、R¹、R²、R³、R⁴、m及びnは以下の意味が好ましく、これらは単独及び他の少なくとも1種又は全部と組合せて式Iの化合物の特定態様を表す。

【0081】

Xは単結合又は酸素原子であり、R¹は部分的もしくは完全にハロゲン化されていてもよく、及び/又は1、2もしくは3個のR^{1a}置換基をもつてもよいC₁ - C₁₀ - アルキル、好ましくはC₃ - C₈ - アルキル、特に非置換C₁ - C₁₀ - アルキル、具体的には非置換C₃ - C₈ - アルキル、シクロアルキル部分が1、2、3又は4個のR^{1b}基をもつてもよいC₃ - C₇ - シクロアルキル - C₁ - C₄ - アルキル、特にC₃ - C₇ - シクロアルキルメチル、1 - (C₃ - C₇ - シクロアルキル)エチル又は2 - (C₃ - C₇ - シクロアルキル)エチル、具体的にはシクロヘキシリルメチル、あるいは

20

フェニル - C₁ - C₄ - アルキル又はヘタリール - C₁ - C₄ - アルキル、特にベンジル、1 - フェニルエチル、2 - フェニルエチル、ヘタリールメチル、1 - ヘタリールエチル、2 - ヘタリールエチル（例えばチエニルメチル、ピリジニルメチル）である（最後の基におけるフェニル及びヘタリールは非置換でもよく、1、2、3又は4個の同一又は異なるR^{1c}基をもつてもよい）。

30

【0082】

より好ましくは、R¹は部分的もしくは完全にハロゲン化されていてもよく、及び/又は1、2もしくは3個の本願の定義によるR^{1a}置換基をもつてもよいC₁ - C₁₀ - アルキル、好ましくはC₃ - C₈ - アルキル（なお、R^{1a}は特にC₁ - C₄ - アルコキシ及びC₁ - C₄ - ハロアルコキシから選択される）；シクロアルキル部分が1、2、3又は4個の本願の定義によるR^{1b}基をもつてもよいC₃ - C₇ - シクロアルキルメチル（なお、R^{1b}は特にハロゲン、C₁ - C₃ - アルキル、C₁ - C₄ - ハロアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ又はC₁ - C₄ - ハロアルコキシから選択される）；あるいは

40

ベンジル又はヘタリールメチルである（最後の2種の基におけるフェニル又はヘタリールは非置換でもよく、1、2、3又は4個の同一又は異なる本願の定義によるR^{1c}基をもつものでもよく、R^{1c}は特にハロゲン（具体的にはフッ素及び塩素）、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - ハロアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、C₁ - C₄ - ハロアルコキシ及び(CH₂)_pNR^{c6}R^{c7}から選択され、前記式中、pは0又は1であり、R^{c6}及びR^{c7}は上記と同義であり、特に水素及びC₁ - C₄ - アルキルから選択され、あるいはNR^{c6}R^{c7}は一緒になって4 - モルホリニル、1 - ピロリジニル、1 - ピペリジニルもしくは1 - ピペラジニル又は4 - メチルピペラジン - 1 - イル等のNと結合した飽和複素環を形成する）。

【0083】

50

特に、 R^1 はベンジルであり、ベンジルのフェニル基は非置換でもよく、1又は2個の同一又は異なる本願の定義による R^1 基をもつものでもよく、 R^1 は特にハロゲン(具体的にはフッ素及び塩素)、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ及び(CH_2)_p $NR^{c6}R^{c7}$ から選択され、前記式中、 p は0又は1であり、 R^{c6} 及び R^{c7} は上記と同義であり、特に水素及び C_1-C_4 -アルキルから選択され、あるいは $NR^{c6}R^{c7}$ は一緒になって4-モルホリニル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニルもしくは1-ピペラジニル又は4-メチルピペラジン-1-イル等のNと結合した飽和複素環を形成し、 R^1 は特にフッ素、塩素、メチル、メトキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $O-CF_3$ 、 $O-CHF_2$ 及び $O-CH_2F$ から選択される。

10

【0084】

この文脈において、 R^{1a} 、 R^{1b} 及び R^{1c} が存在する場合には上記と同義である。特に、

R^{1a} は C_1-C_4 -アルコキシ又は C_1-C_4 -ハロアルコキシであり；

R^{1b} はハロゲン、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ又は C_1-C_4 -ハロアルコキシであり；

R^{1c} はハロゲン、 C_1-C_4 -アルキル、 OH 、 SH 、 CN 、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、 $COOH$ 、 $O-CH_2-COOH$ 、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルキルチオ、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 $COO-C_1-C_6$ -アルキル、 $CONH_2$ 、 $CONH-C_1-C_6$ -アルキル、 $SO_2NH-C_1-C_6$ -アルキル、 $CON-(C_1-C_6$ -アルキル)₂、 $SO_2N-(C_1-C_6$ -アルキル)₂、 $NH-SO_2-C_1-C_6$ -アルキル、 $NH-CO-C_1-C_6$ -アルキル、 $SO_2-C_1-C_6$ -アルキル、 O -フェニル、 $O-CH_2$ -フェニル、 $CONH$ -フェニル、 SO_2NH -フェニル、 $CONH$ -ヘタリール、 SO_2NH -ヘタリール、 SO_2 -フェニル、 $NH-SO_2$ -フェニル、 $NH-CO$ -フェニル、 $NH-SO_2$ -ヘタリール、 $NH-CO$ -ヘタリール(最後の11種の基におけるフェニル及びヘタリールは非置換でもよく、ハロゲン、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ及び C_1-C_4 -ハロアルコキシから選択される1、2又は3個の置換基をもっていてもよい)、-(CH_2)_p- $NR^{c6}R^{c7}$ (式中、 $p=0, 1, 2, 3, 4, 5$ 又は6、特に0である)、及び-O-(CH_2)_q- $NR^{c6}R^{c7}$ (式中、 $q=2, 3, 4, 5$ 又は6、特に2である)であり、 R^{c6} 、 R^{c7} は相互に独立して水素又は C_1-C_6 -アルキルであるか、あるいはそれらが結合している窒素原子と一緒にになり、モルホリン、ピペリジン、ピロリジン、アゼチジン又はピペラジン残基を形成し、後者5種の基は非置換でもよく、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ又は C_1-C_4 -ハロアルコキシから選択される1、2、3又は4個の基をもっていてもよい。

20

30

30

【0085】

R^1 は特にハロゲン、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $O-CHF_2$ 、 $O-CH_2F$ 、 $O-CF_3$ 及び-(CH_2)_p- $NR^{c6}R^{c7}$ から選択され、前記式中、 $p=0, 1$ 又は2であり、

40

R^{c6} はH及び C_1-C_4 -アルキルから構成される群から選択され、

R^{c7} はH及び C_1-C_4 -アルキルから構成される群から選択され、あるいは2個の R^{c6} 及び R^{c7} 基はN原子と一緒にになり、5員、6員又は7員飽和含窒素複素環を形成し、場合によりO、N及びSの群からの同一又は異なるヘテロ原子を更に環員としてもつものでもよく、前記含窒素複素環は非置換か又は C_1-C_4 -アルキルから選択される1、2もしくは3個の置換基をもつ。

【0086】

R^1 はハロゲン(具体的にはフッ素及び塩素)、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ及び(CH_2)_p $NR^{c6}R^{c7}$ が特に好ましく、前記式中、 p は0又は1であり、 R^{c6} 及び R^{c7} は

50

上記と同義であり、特に水素及びC₁ - C₄ - アルキルから選択され、あるいはN R^c₆
R^c₇は一緒になり、4 - モルホリニル、1 - ピロリジニル、1 - ピペリジニルもしくは
1 - ピペラジニル又は4 - メチルピペラジン - 1 - イル等のNと結合した飽和複素環を形
成し、R^{1c}は特にハロゲン、C₁ - C₄ - アルキル(例えばメチル)、CF₃、CHF
₂、CH₂F、C₁ - C₄ - アルコキシ(例えばメトキシ)、O - CF₃、O - CHF₂
及びO - CH₂Fから選択される。

【 0 0 8 7 】

R^2 は $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキルもしくは $C_1 - C_6$ - アルキル（なお、以上の基は 1、2 又は 3 個の $R^{x,a}$ 置換基をもつ）、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ - ヘテロシクロアルキル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキルもしくは $C_3 - C_7$ - ヘテロシクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル（最後の 4 種の基のシクロアルキル部分又はヘテロシクロアルキル部分は 1、2 又は 3 個の $R^{x,b}$ 基をもっていてもよい）、 $C_2 - C_6$ - アルケニルもしくは $C_2 - C_6$ - アルキニル（最後の 2 種の基のアルケニル又はアルキニルは非置換か又は 1、2 もしくは 3 個の $R^{x,a}$ 置換基をもつ）、アリール、アリール - $C_1 - C_4$ - アルキル、ヘタリールもしくはヘタリール - $C_1 - C_4$ - アルキル（最後の 4 種の基におけるアリール及びヘタリールは非置換か、又は 1、2 もしくは 3 個の $R^{x,d}$ 置換基をもつ）であり；

$R^x a$ 、 $R^x b$ 及び $R^x d$ は上記と同義であり、特に、

R^{x-a} は CN 、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、 $C_1 - C_4$ - ハロアルコキシ又は $COOR^{a-1}$ であり、なお、 R^{a-1} は本願に定義する通りであり；

$R^{\times b}$ 及び $R^{\times d}$ は相互に独立して CN、ハロゲン、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - ハロアルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ又はC₁ - C₄ - ハロアルコキシである。

(0 0 8 8)

より好ましくは、 R^2 は $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_3 - C_6$ - ヘテロシクロアルキル - $C_1 - C_3$ - アルキル、($C_1 - C_4$ - アルキレン) - COOR^{a-1} 、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ - $C_1 - C_2$ - アルキル、フェニル、フェニル - $C_1 - C_3$ - アルキル、ヘタリール及びヘタリール - $C_1 - C_3$ - アルキルから選択され、後者 4 種の基におけるフェニル及びヘタリールは非置換か又は 1、2 もしくは個の R^{x-d} 置換基をもち、 R^{a-1} 及び R^{x-d} は本願に定義する通りである。

(0 0 8 9)

特定様態において、Xは○である。別の特定様態において、Xは単結合を表す。

[0 0 9 0]

特定態様において、XはOであり、R²はC₁-C₆-アルキル（具体的にはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル又はtert-ブチル）、C₂-C₄-アルケニル（具体的にはプロブ-2-エン-1-イル（=アリル）、ブト-2-エニル又はブト-3-エニル）、C₂-C₄-アルキニル（例えば2-プロピニル）、C₃-C₅-シクロアルキル（特にC₃-C₄-シクロアルキル、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル又はシクロペンチル）、C₃-C₄-シクロアルキルメチル（具体的にはシクロプロピルメチル）、モルホリン-4-イル-C₁-C₃-アルキル（具体的には2-(モルホリン-4-イル)エチル又は3-(モルホリン-4-イル)プロピル）、(C₁-C₂-アルキレン)-COO-C₁-C₄-アルキル（例えばCH₂-C(O)OCH₃、CH(CH₃)-C(O)OCH₃、CH₂-C(O)OC₂H₅又はCH(CH₃)-C(O)OC₂H₅）、フェニル、フェニル-C₁-C₃-アルキル（具体的にはベンジル又は2-フェニルエチル）、ピリジニル-C₁-C₃-アルキル（具体的にはピリジン-2-イルメチル、2-(ピリジン-2-イル)エチル又は3-(ピリジン-2-イル)プロピル）、ベンゾ[b]イミダゾール-2-イル-C₁-C₃-アルキル（例えばベンゾイミダゾール-2-イルメチル）、オキサゾール-2-イル-C₁-C₃-アルキル（例えばオキサゾール-2-イルメチル）及びベンゾオキ

サゾール - C₁ - C₃ - アルキル（例えば 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イルメチル）から構成される群から選択される。

【0091】

別の特定態様において、Xは単結合を表し、R²はC₁ - C₆ - アルキル（具体的にはメチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、sec - ブチル又はtert - ブチル）、C₂ - C₄ - アルケニル（具体的にはプロピ - 2 - エン - 1 - イル（=アリル）、ブト - 2 - エニル又はブト - 3 - エニル）、C₂ - C₄ - アルキニル（例えば 2 - プロピニル）、C₃ - C₅ - シクロアルキル（特にC₃ - C₄ - シクロアルキル、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル又はシクロペンチル）、C₃ - C₄ - シクロアルキルメチル（具体的にはシクロプロピルメチル）、モルホリン - 4 - イル - C₁ - C₃ - アルキル（具体的には2 - (モルホリン - 4 - イル)エチル又は3 - (モルホリン - 4 - イル)プロピル）、(C₁ - C₂ - アルキレン) - COO - C₁ - C₄ - アルキル（例えばCH₂ - C(O)OCH₃、CH(CH₃) - C(O)OCH₃、CH₂ - C(O)OC₂H₅又はCH(CH₃) - C(O)OC₂H₅）、フェニル、フェニル - C₁ - C₃ - アルキル（具体的にはベンジル又は2 - フェニルエチル）、ピリジニル - C₁ - C₃ - アルキル（具体的にはピリジン - 2 - イルメチル、2 - (ピリジン - 2 - イル)エチル又は3 - (ピリジン - 2 - イル)プロピル）、ベンゾ [b] イミダゾール - 2 - イル - C₁ - C₃ - アルキル（例えばベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル）、オキサゾール - 2 - イル - C₁ - C₃ - アルキル（例えばオキサゾール - 2 - イルメチル）及びベンゾオキサゾール - C₁ - C₃ - アルキル（例えば 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イルメチル）から構成される群から選択される。
10

【0092】

特定態様において、XはOであり、R²はメチル、エチル、プロピル、ブチル、プロペニル（具体的にはアリル）、ブト - 2 - エン - 1 - イル、ブト - 3 - エン - 1 - イル、2 - プロピニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、モルホリン - 4 - イルプロピル、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、ピリジン - 2 - イルメチル、ピリジン - 2 - イルエチル、ピリジン - 2 - イルプロピル、1, 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イルメチル、ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル、オキサゾール - 2 - イルメチル及びCH₂ - C(O)OCH₃から構成される群から選択される。
20

【0093】

別の特定態様において、Xは単結合を表し、R²はメチル、エチル、プロピル、ブチル、プロペニル（具体的にはアリル）、ブト - 2 - エン - 1 - イル、ブト - 3 - エン - 1 - イル、2 - プロピニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、モルホリン - 4 - イルプロピル、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、ピリジン - 2 - イルメチル、ピリジン - 2 - イルエチル、ピリジン - 2 - イルプロピル、1, 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イルメチル、ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル、オキサゾール - 2 - イルメチル及びCH₂ - C(O)OCH₃から構成される群から選択される。
30

【0094】

具体的には、-X - R²はメチル、エチル、プロピル、ブチル、アリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピルメチル、ベンジル、フェニルエチル、ピリジン - 2 - イルメチル、ピリジン - 2 - イルエチル、ピリジン - 2 - イルプロピル、CH₂ - C(O)OCH₃、メトキシ、エトキシ、2 - プロペン - 1 - イルオキシ、ブト - 2 - エン - 1 - イルオキシ、ブト - 3 - エン - 1 - イルオキシ、2 - プロピニルオキシ、シクロプロポキシ、シクロプロピルメトキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ及びO - CH₂ - C(O)OCH₃である。
40

【0095】

その状況に応じて、R³は特にハロゲン（具体的にはフッ素又は塩素）、CN、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₁ - C₂ - アルキル又はC₁ - C₂ - アルコキシである。

【0096】

その状況に応じて、R⁴は特にハロゲン（具体的にはフッ素又は塩素）、CN、CF₃

、 CHF_2 、 CH_2F 、 $\text{C}_1 - \text{C}_2$ - アルキル又は $\text{C}_1 - \text{C}_2$ - アルコキシである。

【0097】

特に、 R^3 及び R^4 は相互に独立してフッ素、 塩素、 メチル、 エチル又はメトキシであり、 具体的にはフッ素又はメチルである。

【0098】

m は 0 又は 1、 具体的には 0 であり；

n は 0 又は 1、 具体的には 0 である。

【0099】

上記以外に、 R^{1d} 、 $\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{R}^{\text{c}1}$ 、 $\text{R}^{\text{a}2}$ 、 $\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{R}^{\text{c}2}$ 、 $\text{R}^{\text{a}3}$ 、 $\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{R}^{\text{c}3}$ 、 $\text{R}^{\text{a}4}$ 、 $\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{R}^{\text{c}4}$ 、 $\text{R}^{\text{a}5}$ 、 $\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $\text{R}^{\text{c}5}$ 、 $\text{R}^{\text{a}6}$ 、 $\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{R}^{\text{c}6}$ 、 $\text{R}^{\text{a}7}$ 、 $\text{R}^{\text{b}7}$ 、 $\text{R}^{\text{c}7}$ 、 R 及び R' 基は特に指定しない限り、 相互に独立して以下の意味の 1 つであることが好ましい。

【0100】

R^{1d} はハロゲン、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - ハロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルコキシ又は $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - ハロアルコキシである。

【0101】

$\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{R}^{\text{c}1}$ は相互に独立して水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ - アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ - ハロアルキル、 フェニル、 ベンジル、 ヘタリール又はヘタリールメチルであり、 後者 4 種の基におけるフェニル及びヘタリールは非置換か又はハロゲン、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - ハロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルコキシ及び $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - ハロアルコキシから選択される 1、 2 もしくは 3 個の置換基をもつ。

【0102】

$\text{R}^{\text{a}2}$ 、 $\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{R}^{\text{c}2}$ は相互に独立して水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ - アルキル、 フェニル、 ベンジル、 ヘタリール又はヘタリールメチルであり、 後者 4 種の基におけるフェニル及びヘタリールは非置換か又はハロゲン、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - ハロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルコキシ及び $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - ハロアルコキシから選択される 1、 2 もしくは 3 個の置換基をもつ。

【0103】

$\text{R}^{\text{a}3}$ 、 $\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{R}^{\text{c}3}$ は相互に独立して水素又は $\text{C}_1 - \text{C}_6$ - アルキルであり、 あるいは $\text{R}^{\text{a}2}$ と $\text{R}^{\text{a}3}$ (同様に $\text{R}^{\text{b}2}$ と $\text{R}^{\text{b}3}$ 及び $\text{R}^{\text{c}2}$ と $\text{R}^{\text{c}3}$) はそれらが結合している窒素原子と一緒にになり、 モルホリン、 ピペリジン、 ピロリジン、 アゼチジン又はピペラジン残基を形成し、 後者 5 種の基は非置換でもよく、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - ハロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルコキシ及び $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - ハロアルコキシから選択される 1、 2、 3 又は 4 個の基をもっていてもよい。

【0104】

$\text{R}^{\text{a}4}$ 、 $\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{R}^{\text{c}4}$ は相互に独立して $\text{C}_1 - \text{C}_6$ - アルキル、 フェニル、 ベンジル、 ヘタリール又はヘタリールメチルであり、 後者 4 種の基におけるフェニル及びヘタリールは非置換か又はハロゲン、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - ハロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルコキシ及び $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - ハロアルコキシから選択される 1、 2 もしくは 3 個の置換基をもつ。

【0105】

$\text{R}^{\text{a}5}$ 、 $\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $\text{R}^{\text{c}5}$ は相互に独立して水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ - アルキル、 フェニル、 ベンジル、 ヘタリール又はヘタリールメチルであり、 後者 4 種の基におけるフェニル及びヘタリールは非置換か又はハロゲン、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - ハロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルコキシ及び $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - ハロアルコキシから選択される 1、 2 もしくは 3 個の置換基をもつ。

【0106】

$\text{R}^{\text{a}6}$ 、 $\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{R}^{\text{c}6}$ は相互に独立して水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ - アルキル、 フェニル、 ベンジル、 ヘタリール又はヘタリールメチルであり、 後者 4 種の基におけるフェニル及びヘタリールは非置換か又はハロゲン、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ - ハロアルキル、

10

20

30

40

50

$C_1 - C_4$ - アルコキシ及び $C_1 - C_4$ - ハロアルコキシから選択される1、2もしくは3個の置換基をもつ。

【0107】

R^{a7} 、 R^{b7} 、 R^{c7} は相互に独立して水素又は $C_1 - C_6$ - アルキルであり、あるいは R^{a6} と R^{a7} （同様に R^{b6} と R^{b7} 及び R^{c6} と R^{c7} ）はそれらが結合している窒素原子と一緒にになり、モルホリン、ピペリジン、ピロリジン、アゼチジン又はピペラジン残基を形成し、後者5種の基は非置換でもよく、 $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ及び $C_1 - C_4$ - ハロアルコキシから選択される1、2、3又は4個の基をもっていてもよい。

【0108】

10

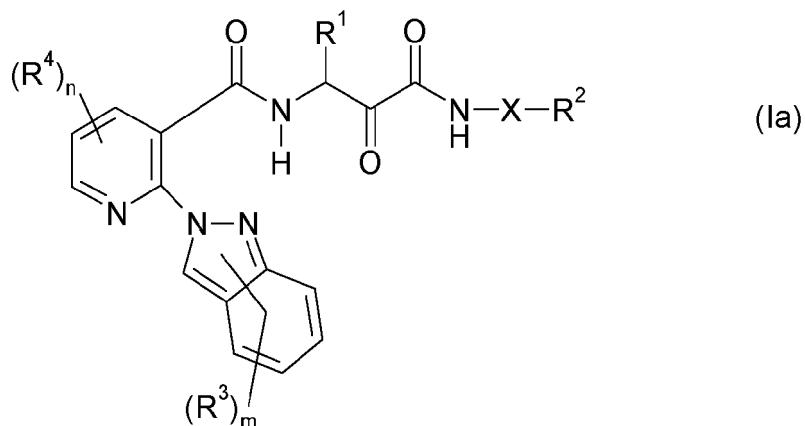
R 及び R' は相互に独立して水素、メチル又はエチルである。

【0109】

本発明の好ましい態様によると、カルボキサミド化合物Iは式Ia

【0110】

【化5】



で表され、式中、 X 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 n 及び m は本願に定義する通りであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 、 m 及び n は単独又は組み合わせて特に上記の好ましい意味又は具体的な意味である。式I-Hに示す水和物形態で存在する式Iaのカルボキサミド化合物を本願では式Ia-Hの化合物と呼ぶ。

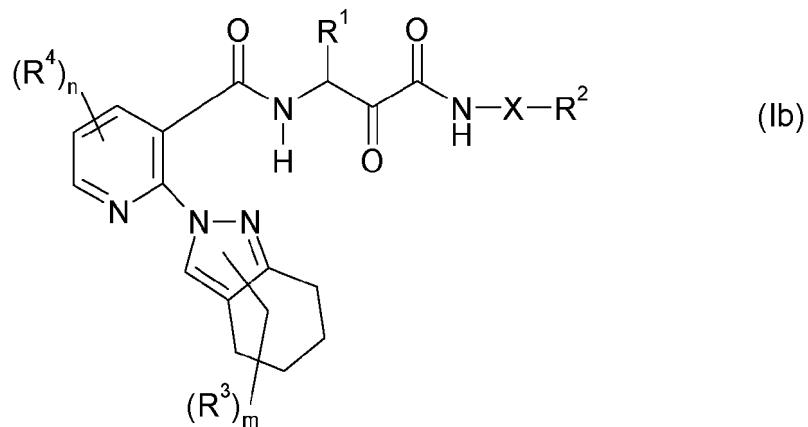
30

【0111】

本発明の別の好ましい態様によると、カルボキサミド化合物Iは式Ib

【0112】

【化6】



で表され、式中、 X 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 n 及び m は本願に定義する通りであり、

50

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 、 m 及び n は単独又は組み合わせて特に上記の好ましい意味又は具体的な意味である。式I-Hに示す水和物形態で存在する式Ibのカルボキサミド化合物を本願では式Ib-Hの化合物と呼ぶ。

【0113】

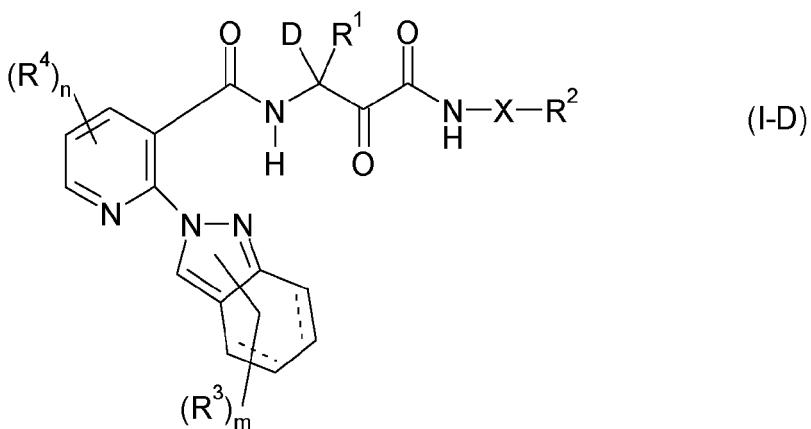
本発明の更に別の好ましい態様によると、式Iの化合物は主に R^1 基をもつ炭素原子がS配置であり、特定の好ましい態様によると、化合物Iは前記位置が完全なS配置である。

【0114】

本発明の1側面によると、下式I-Dに示すように、化合物Iの R^1 基をもつ炭素原子と結合した水素原子を重水素原子で置換える。式I-Hにおける R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 、 m 及び n は上記と同義であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 、 m 及び n は単独又は組み合わせて特に上記の好ましい意味又は具体的な意味である。
10

【0115】

【化7】



20

20

【0116】

前記位置における重水素化率は通常では80%を上回り、好ましくは90%を上回り、特に95%を上回る。式I-Dの重水素化されたジアステレオマーは恐らく速度論的同位体効果により、多くの場合に式Iのその対応物よりもラセミ化に対する安定性が著しく高い(F. Maltais et al. J. Med. Chem., DOI 10.1021/jm901023f参照)。従って、本発明の上記好ましい態様による化合物Iの R^1 基をもつ炭素原子に重水素を導入することにより、この炭素原子との配置を安定化させることができ一般に可能である。
30

30

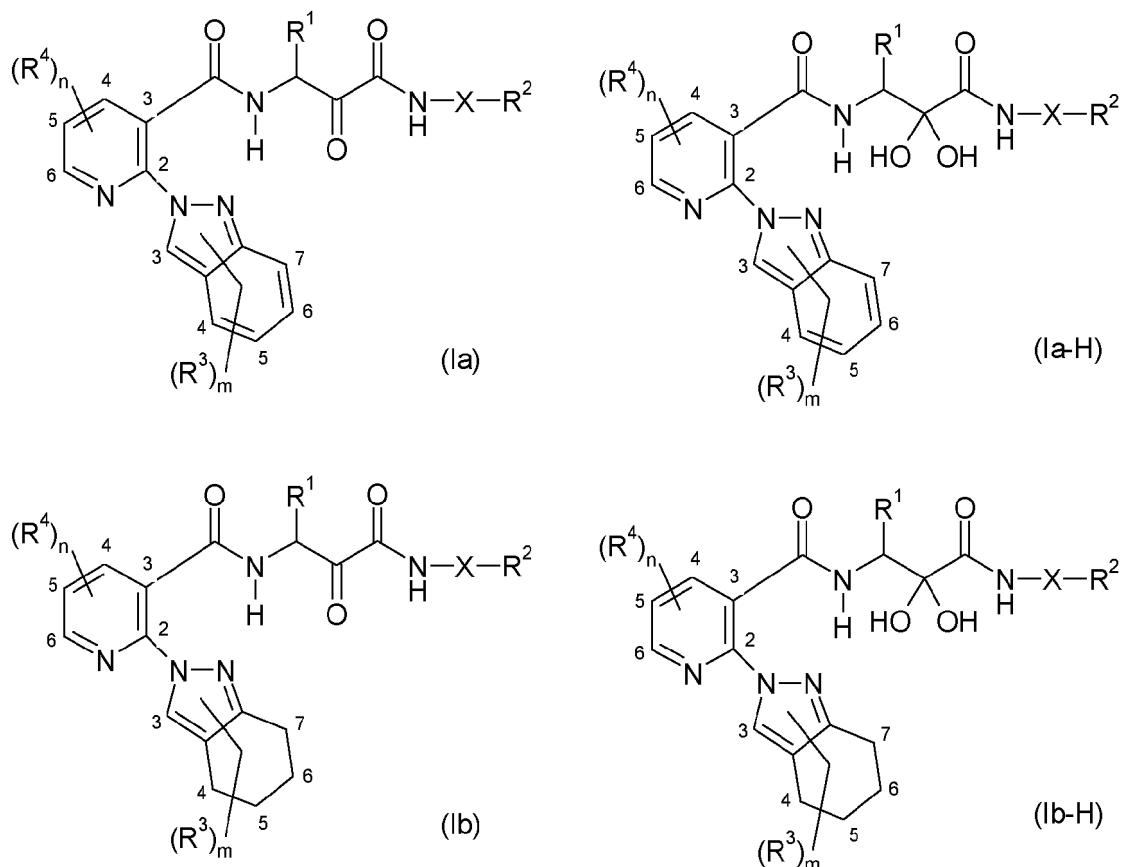
【0117】

下表1~77に示す一般式Ia、Ia-H、Ib及びIb-Hの化合物とその互変異性体、プロドラッグ及び医薬的に許容可能な塩はそれ自体本発明の好ましい態様に相当する。下表Aに示す R^1 及び $X-R^2$ の意味は相互に独立して同様に好ましい本発明の態様、特に組合せた場合に好ましい態様に相当する。

40

【0118】

【化 8】



【0 1 1 9】

表 1

$n = 0$ 、即ち $(R^4)_n$ が不在であり、 $m = 0$ 、即ち $(R^3)_m$ が不在であり、各場合の化合物の R^1 と $X - R^2$ の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

【0 1 2 0】

表 2

$n = 0$ 、即ち $(R^4)_n$ が不在であり、 $(R^3)_m$ が 3 - F であり、各場合の化合物の R^1 と $X - R^2$ の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

【0 1 2 1】

表 3

$n = 0$ 、即ち $(R^4)_n$ が不在であり、 $(R^3)_m$ が 4 - F であり、各場合の化合物の R^1 と $X - R^2$ の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

【0 1 2 2】

表 4

$n = 0$ 、即ち $(R^4)_n$ が不在であり、 $(R^3)_m$ が 5 - F であり、各場合の化合物の R^1 と $X - R^2$ の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

【0 1 2 3】

表 5

$n = 0$ 、即ち $(R^4)_n$ が不在であり、 $(R^3)_m$ が 6 - F であり、各場合の化合物の R^1 と $X - R^2$ の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

10

20

30

40

50

【0124】

表6

$n = 0$ 、即ち $(R^4)_n$ が不在であり、 $(R^3)_m$ が7-Fであり、各場合の化合物の R^1 とX-R²の組合せが表Aの1行に対応する式Ia、Ia-H、Ib、及びIb-Hの化合物。

【0125】

表7

$n = 0$ 、即ち $(R^4)_n$ が不在であり、 $(R^3)_m$ が3-C1であり、各場合の化合物の R^1 とX-R²の組合せが表Aの1行に対応する式Ia、Ia-H、Ib、及びIb-Hの化合物。

10

【0126】

表8

$n = 0$ 、即ち $(R^4)_n$ が不在であり、 $(R^3)_m$ が4-C1であり、各場合の化合物の R^1 とX-R²の組合せが表Aの1行に対応する式Ia、Ia-H、Ib、及びIb-Hの化合物。

【0127】

表9

$n = 0$ 、即ち $(R^4)_n$ が不在であり、 $(R^3)_m$ が5-C1であり、各場合の化合物の R^1 とX-R²の組合せが表Aの1行に対応する式Ia、Ia-H、Ib、及びIb-Hの化合物。

20

【0128】

表10

$n = 0$ 、即ち $(R^4)_n$ が不在であり、 $(R^3)_m$ が6-C1であり、各場合の化合物の R^1 とX-R²の組合せが表Aの1行に対応する式Ia、Ia-H、Ib、及びIb-Hの化合物。

【0129】

表11

$n = 0$ 、即ち $(R^4)_n$ が不在であり、 $(R^3)_m$ が7-C1であり、各場合の化合物の R^1 とX-R²の組合せが表Aの1行に対応する式Ia、Ia-H、Ib、及びIb-Hの化合物。

30

【0130】

表12

$(R^4)_n$ が4-Fであり、 $m = 0$ 、即ち $(R^3)_m$ が不在であり、各場合の化合物の R^1 とX-R²の組合せが表Aの1行に対応する式Ia、Ia-H、Ib、及びIb-Hの化合物。

【0131】

表13

$(R^4)_n$ が4-Fであり、 $(R^3)_m$ が3-Fであり、各場合の化合物の R^1 とX-R²の組合せが表Aの1行に対応する式Ia、Ia-H、Ib、及びIb-Hの化合物。

40

【0132】

表14

$(R^4)_n$ が4-Fであり、 $(R^3)_m$ が4-Fであり、各場合の化合物の R^1 とX-R²の組合せが表Aの1行に対応する式Ia、Ia-H、Ib、及びIb-Hの化合物。

【0133】

表15

$(R^4)_n$ が4-Fであり、 $(R^3)_m$ が5-Fであり、各場合の化合物の R^1 とX-R²の組合せが表Aの1行に対応する式Ia、Ia-H、Ib、及びIb-Hの化合物。

【0134】

表16

$(R^4)_n$ が4-Fであり、 $(R^3)_m$ が6-Fであり、各場合の化合物の R^1 とX-

50

R^2 の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

【0135】

表 17

$(R^4)_n$ が 4 - F であり、 $(R^3)_m$ が 7 - F であり、各場合の化合物の R^1 と X - R^2 の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

【0136】

表 18

$(R^4)_n$ が 4 - F であり、 $(R^3)_m$ が 3 - C 1 であり、各場合の化合物の R^1 と X - R^2 の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

10

【0137】

表 19

$(R^4)_n$ が 4 - F であり、 $(R^3)_m$ が 4 - C 1 であり、各場合の化合物の R^1 と X - R^2 の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

【0138】

表 20

$(R^4)_n$ が 4 - F であり、 $(R^3)_m$ が 5 - C 1 であり、各場合の化合物の R^1 と X - R^2 の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

20

【0139】

表 21

$(R^4)_n$ が 4 - F であり、 $(R^3)_m$ が 6 - C 1 であり、各場合の化合物の R^1 と X - R^2 の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

【0140】

表 22

$(R^4)_n$ が 4 - F であり、 $(R^3)_m$ が 7 - C 1 であり、各場合の化合物の R^1 と X - R^2 の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

30

【0141】

表 23

$(R^4)_n$ が 5 - F であり、 $m = 0$ 、即ち $(R^3)_m$ が 不在 であり、各場合の化合物の R^1 と X - R^2 の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

【0142】

表 24

$(R^4)_n$ が 5 - F であり、 $(R^3)_m$ が 3 - F であり、各場合の化合物の R^1 と X - R^2 の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

40

【0143】

表 25

$(R^4)_n$ が 5 - F であり、 $(R^3)_m$ が 4 - F であり、各場合の化合物の R^1 と X - R^2 の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

【0144】

表 26

$(R^4)_n$ が 5 - F であり、 $(R^3)_m$ が 5 - F であり、各場合の化合物の R^1 と X - R^2 の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

【0145】

表 27

$(R^4)_n$ が 5 - F であり、 $(R^3)_m$ が 6 - F であり、各場合の化合物の R^1 と X -

50

R^2 の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

【0146】

表 28

$(R^4)_n$ が 5 - F であり、 $(R^3)_m$ が 7 - F であり、各場合の化合物の R^1 と X - R^2 の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

【0147】

表 29

$(R^4)_n$ が 5 - F であり、 $(R^3)_m$ が 3 - C1 であり、各場合の化合物の R^1 と X - R^2 の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

10

【0148】

表 30

$(R^4)_n$ が 5 - F であり、 $(R^3)_m$ が 4 - C1 であり、各場合の化合物の R^1 と X - R^2 の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

【0149】

表 31

$(R^4)_n$ が 5 - F であり、 $(R^3)_m$ が 5 - C1 であり、各場合の化合物の R^1 と X - R^2 の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

20

【0150】

表 32

$(R^4)_n$ が 5 - F であり、 $(R^3)_m$ が 6 - C1 であり、各場合の化合物の R^1 と X - R^2 の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

【0151】

表 33

$(R^4)_n$ が 5 - F であり、 $(R^3)_m$ が 7 - C1 であり、各場合の化合物の R^1 と X - R^2 の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

30

【0152】

表 34

$(R^4)_n$ が 6 - F であり、 $m = 0$ 、即ち $(R^3)_m$ が 不在 であり、各場合の化合物の R^1 と X - R^2 の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

【0153】

表 35

$(R^4)_n$ が 6 - F であり、 $(R^3)_m$ が 3 - F であり、各場合の化合物の R^1 と X - R^2 の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

40

【0154】

表 36

$(R^4)_n$ が 6 - F であり、 $(R^3)_m$ が 4 - F であり、各場合の化合物の R^1 と X - R^2 の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

【0155】

表 37

$(R^4)_n$ が 6 - F であり、 $(R^3)_m$ が 5 - F であり、各場合の化合物の R^1 と X - R^2 の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

【0156】

表 38

$(R^4)_n$ が 6 - F であり、 $(R^3)_m$ が 6 - F であり、各場合の化合物の R^1 と X -

50

R^2 の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

【0157】

表 39

$(R^4)_n$ が 6 - F であり、 $(R^3)_m$ が 7 - F であり、各場合の化合物の R^1 と X - R^2 の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

【0158】

表 40

$(R^4)_n$ が 6 - F であり、 $(R^3)_m$ が 3 - C 1 であり、各場合の化合物の R^1 と X - R^2 の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

10

【0159】

表 41

$(R^4)_n$ が 6 - F であり、 $(R^3)_m$ が 4 - C 1 であり、各場合の化合物の R^1 と X - R^2 の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

【0160】

表 42

$(R^4)_n$ が 6 - F であり、 $(R^3)_m$ が 5 - C 1 であり、各場合の化合物の R^1 と X - R^2 の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

20

【0161】

表 43

$(R^4)_n$ が 6 - F であり、 $(R^3)_m$ が 6 - C 1 であり、各場合の化合物の R^1 と X - R^2 の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

【0162】

表 44

$(R^4)_n$ が 6 - F であり、 $(R^3)_m$ が 7 - C 1 であり、各場合の化合物の R^1 と X - R^2 の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

30

【0163】

表 45

$(R^4)_n$ が 4 - C 1 であり、 $m = 0$ 、即ち $(R^3)_m$ が 不在 であり、各場合の化合物の R^1 と X - R^2 の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

【0164】

表 46

$(R^4)_n$ が 4 - C 1 であり、 $(R^3)_m$ が 3 - F であり、各場合の化合物の R^1 と X - R^2 の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

40

【0165】

表 47

$(R^4)_n$ が 4 - C 1 であり、 $(R^3)_m$ が 4 - F であり、各場合の化合物の R^1 と X - R^2 の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

【0166】

表 48

$(R^4)_n$ が 4 - C 1 であり、 $(R^3)_m$ が 5 - F であり、各場合の化合物の R^1 と X - R^2 の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

50

【0167】

表49

$(R^4)_n$ が 4 - Cl であり、 $(R^3)_m$ が 6 - F であり、各場合の化合物の R¹ と X - R² の組合せが表Aの1行に対応する式Ia、Ia-H、Ib、及びIb-Hの化合物。

【0168】

表50

$(R^4)_n$ が 4 - Cl であり、 $(R^3)_m$ が 7 - F であり、各場合の化合物の R¹ と X - R² の組合せが表Aの1行に対応する式Ia、Ia-H、Ib、及びIb-Hの化合物。

10

【0169】

表51

$(R^4)_n$ が 4 - Cl であり、 $(R^3)_m$ が 3 - Cl であり、各場合の化合物の R¹ と X - R² の組合せが表Aの1行に対応する式Ia、Ia-H、Ib、及びIb-Hの化合物。

【0170】

表52

$(R^4)_n$ が 4 - Cl であり、 $(R^3)_m$ が 4 - Cl であり、各場合の化合物の R¹ と X - R² の組合せが表Aの1行に対応する式Ia、Ia-H、Ib、及びIb-Hの化合物。

20

【0171】

表53

$(R^4)_n$ が 4 - Cl であり、 $(R^3)_m$ が 5 - Cl であり、各場合の化合物の R¹ と X - R² の組合せが表Aの1行に対応する式Ia、Ia-H、Ib、及びIb-Hの化合物。

【0172】

表54

$(R^4)_n$ が 4 - Cl であり、 $(R^3)_m$ が 6 - Cl であり、各場合の化合物の R¹ と X - R² の組合せが表Aの1行に対応する式Ia、Ia-H、Ib、及びIb-Hの化合物。

30

【0173】

表55

$(R^4)_n$ が 4 - Cl であり、 $(R^3)_m$ が 7 - Cl であり、各場合の化合物の R¹ と X - R² の組合せが表Aの1行に対応する式Ia、Ia-H、Ib、及びIb-Hの化合物。

【0174】

表56

$(R^4)_n$ が 5 - Cl であり、m = 0、即ち $(R^3)_m$ が不在であり、各場合の化合物の R¹ と X - R² の組合せが表Aの1行に対応する式Ia、Ia-H、Ib、及びIb-Hの化合物。

40

【0175】

表57

$(R^4)_n$ が 5 - Cl であり、 $(R^3)_m$ が 3 - F であり、各場合の化合物の R¹ と X - R² の組合せが表Aの1行に対応する式Ia、Ia-H、Ib、及びIb-Hの化合物。

【0176】

表58

$(R^4)_n$ が 5 - Cl であり、 $(R^3)_m$ が 4 - F であり、各場合の化合物の R¹ と X - R² の組合せが表Aの1行に対応する式Ia、Ia-H、Ib、及びIb-Hの化合物。

50

【0177】

表 5 9

$(R^4)_n$ が 5 - C 1 であり、 $(R^3)_m$ が 5 - F であり、各場合の化合物の R¹ と X - R² の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

【0178】

表 6 0

$(R^4)_n$ が 5 - C 1 であり、 $(R^3)_m$ が 6 - F であり、各場合の化合物の R¹ と X - R² の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

10

【0179】

表 6 1

$(R^4)_n$ が 5 - C 1 であり、 $(R^3)_m$ が 7 - F であり、各場合の化合物の R¹ と X - R² の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

【0180】

表 6 2

$(R^4)_n$ が 5 - C 1 であり、 $(R^3)_m$ が 3 - C 1 であり、各場合の化合物の R¹ と X - R² の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

20

【0181】

表 6 3

$(R^4)_n$ が 5 - C 1 であり、 $(R^3)_m$ が 4 - C 1 であり、各場合の化合物の R¹ と X - R² の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

【0182】

表 6 4

$(R^4)_n$ が 5 - C 1 であり、 $(R^3)_m$ が 5 - C 1 であり、各場合の化合物の R¹ と X - R² の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

30

【0183】

表 6 5

$(R^4)_n$ が 5 - C 1 であり、 $(R^3)_m$ が 6 - C 1 であり、各場合の化合物の R¹ と X - R² の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

【0184】

表 6 6

$(R^4)_n$ が 5 - C 1 であり、 $(R^3)_m$ が 7 - C 1 であり、各場合の化合物の R¹ と X - R² の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

40

【0185】

表 6 7

$(R^4)_n$ が 6 - C 1 であり、m = 0、即ち $(R^3)_m$ が 不在 であり、各場合の化合物の R¹ と X - R² の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

【0186】

表 6 8

$(R^4)_n$ が 6 - C 1 であり、 $(R^3)_m$ が 3 - F であり、各場合の化合物の R¹ と X - R² の組合せが表 A の 1 行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

50

【0187】

表69

$(R^4)_n$ が 6 - C₁ であり、 $(R^3)_m$ が 4 - F であり、各場合の化合物の R¹ と X - R² の組合せが表Aの1行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

【0188】

表70

$(R^4)_n$ が 6 - C₁ であり、 $(R^3)_m$ が 5 - F であり、各場合の化合物の R¹ と X - R² の組合せが表Aの1行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

10

【0189】

表71

$(R^4)_n$ が 6 - C₁ であり、 $(R^3)_m$ が 6 - F であり、各場合の化合物の R¹ と X - R² の組合せが表Aの1行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

【0190】

表72

$(R^4)_n$ が 6 - C₁ であり、 $(R^3)_m$ が 7 - F であり、各場合の化合物の R¹ と X - R² の組合せが表Aの1行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

20

【0191】

表73

$(R^4)_n$ が 6 - C₁ であり、 $(R^3)_m$ が 3 - C₁ であり、各場合の化合物の R¹ と X - R² の組合せが表Aの1行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

【0192】

表74

$(R^4)_n$ が 6 - C₁ であり、 $(R^3)_m$ が 4 - C₁ であり、各場合の化合物の R¹ と X - R² の組合せが表Aの1行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

30

【0193】

表75

$(R^4)_n$ が 6 - C₁ であり、 $(R^3)_m$ が 5 - C₁ であり、各場合の化合物の R¹ と X - R² の組合せが表Aの1行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

【0194】

表76

$(R^4)_n$ が 6 - C₁ であり、 $(R^3)_m$ が 6 - C₁ であり、各場合の化合物の R¹ と X - R² の組合せが表Aの1行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

40

【0195】

表77

$(R^4)_n$ が 6 - C₁ であり、 $(R^3)_m$ が 7 - C₁ であり、各場合の化合物の R¹ と X - R² の組合せが表Aの1行に対応する式 I a、I a - H、I b、及び I b - H の化合物。

【0196】

【表1】

表A

番号	R ¹	X-R ²
A-1	ベンジル	メチル
A-2	3-フルオロベンジル	メチル
A-3	4-フルオロベンジル	メチル
A-4	3-クロロベンジル	メチル
A-5	4-クロロベンジル	メチル
A-6	4-メトキシベンジル	メチル
A-7	3-メトキシベンジル	メチル
A-8	4-メチルベンジル	メチル
A-9	3-メチルベンジル	メチル
A-10	ベンジル	エチル
A-11	3-フルオロベンジル	エチル
A-12	4-フルオロベンジル	エチル
A-13	3-クロロベンジル	エチル
A-14	4-クロロベンジル	エチル
A-15	4-メトキシベンジル	エチル
A-16	3-メトキシベンジル	エチル
A-17	4-メチルベンジル	エチル
A-18	3-メチルベンジル	エチル
A-19	ベンジル	n-プロピル
A-20	3-フルオロベンジル	n-プロピル
A-21	4-フルオロベンジル	n-プロピル
A-22	3-クロロベンジル	n-プロピル
A-23	4-クロロベンジル	n-プロピル
A-24	4-メトキシベンジル	n-プロピル
A-25	3-メトキシベンジル	n-プロピル
A-26	4-メチルベンジル	n-プロピル
A-27	3-メチルベンジル	n-プロピル
A-28	ベンジル	イソプロピル
A-29	3-フルオロベンジル	イソプロピル
A-30	4-フルオロベンジル	イソプロピル
A-31	3-クロロベンジル	イソプロピル
A-32	4-クロロベンジル	イソプロピル
A-33	4-メトキシベンジル	イソプロピル
A-34	3-メトキシベンジル	イソプロピル

10

20

30

40

A-35	4-メチルベンジル	イソプロピル
A-36	3-メチルベンジル	イソプロピル
A-37	ベンジル	n-ブチル
A-38	3-フルオロベンジル	n-ブチル
A-39	4-フルオロベンジル	n-ブチル
A-40	3-クロロベンジル	n-ブチル
A-41	4-クロロベンジル	n-ブチル
A-42	4-メトキシベンジル	n-ブチル
A-43	3-メトキシベンジル	n-ブチル
A-44	4-メチルベンジル	n-ブチル
A-45	3-メチルベンジル	n-ブチル
A-46	ベンジル	イソブチル
A-47	3-フルオロベンジル	イソブチル
A-48	4-フルオロベンジル	イソブチル
A-49	3-クロロベンジル	イソブチル
A-50	4-クロロベンジル	イソブチル
A-51	4-メトキシベンジル	イソブチル
A-52	3-メトキシベンジル	イソブチル
A-53	4-メチルベンジル	イソブチル
A-54	3-メチルベンジル	イソブチル
A-55	ベンジル	sec-ブチル
A-56	3-フルオロベンジル	sec-ブチル
A-57	4-フルオロベンジル	sec-ブチル
A-58	3-クロロベンジル	sec-ブチル
A-59	4-クロロベンジル	sec-ブチル
A-60	4-メトキシベンジル	sec-ブチル
A-61	3-メトキシベンジル	sec-ブチル
A-62	4-メチルベンジル	sec-ブチル
A-63	3-メチルベンジル	sec-ブチル
A-64	ベンジル	tert-ブチル
A-65	3-フルオロベンジル	tert-ブチル
A-66	4-フルオロベンジル	tert-ブチル
A-67	3-クロロベンジル	tert-ブチル
A-68	4-クロロベンジル	tert-ブチル
A-69	4-メトキシベンジル	tert-ブチル
A-70	3-メトキシベンジル	tert-ブチル
A-71	4-メチルベンジル	tert-ブチル
A-72	3-メチルベンジル	tert-ブチル
A-73	ベンジル	アリル
A-74	3-フルオロベンジル	アリル

10

20

30

40

A-75	4-フルオロベンジル	アリル
A-76	3-クロロベンジル	アリル
A-77	4-クロロベンジル	アリル
A-78	4-メトキシベンジル	アリル
A-79	3-メトキシベンジル	アリル
A-80	4-メチルベンジル	アリル
A-81	3-メチルベンジル	アリル
A-82	ベンジル	シクロプロピル
A-83	3-フルオロベンジル	シクロプロピル
A-84	4-フルオロベンジル	シクロプロピル
A-85	3-クロロベンジル	シクロプロピル
A-86	4-クロロベンジル	シクロプロピル
A-87	4-メトキシベンジル	シクロプロピル
A-88	3-メトキシベンジル	シクロプロピル
A-89	4-メチルベンジル	シクロプロピル
A-90	3-メチルベンジル	シクロプロピル
A-91	ベンジル	シクロブチル
A-92	3-フルオロベンジル	シクロブチル
A-93	4-フルオロベンジル	シクロブチル
A-94	3-クロロベンジル	シクロブチル
A-95	4-クロロベンジル	シクロブチル
A-96	4-メトキシベンジル	シクロブチル
A-97	3-メトキシベンジル	シクロブチル
A-98	4-メチルベンジル	シクロブチル
A-99	3-メチルベンジル	シクロブチル
A-100	ベンジル	シクロプロピルメチル
A-101	3-フルオロベンジル	シクロプロピルメチル
A-102	4-フルオロベンジル	シクロプロピルメチル
A-103	3-クロロベンジル	シクロプロピルメチル
A-104	4-クロロベンジル	シクロプロピルメチル
A-105	4-メトキシベンジル	シクロプロピルメチル
A-106	3-メトキシベンジル	シクロプロピルメチル
A-107	4-メチルベンジル	シクロプロピルメチル
A-108	3-メチルベンジル	シクロプロピルメチル
A-109	ベンジル	ベンジル
A-110	3-フルオロベンジル	ベンジル
A-111	4-フルオロベンジル	ベンジル
A-112	3-クロロベンジル	ベンジル
A-113	4-クロロベンジル	ベンジル
A-114	4-メトキシベンジル	ベンジル

10

20

30

40

A-115	3-メトキシベンジル	ベンジル
A-116	4-メチルベンジル	ベンジル
A-117	3-メチルベンジル	ベンジル
A-118	ベンジル	2-フェニルエチル
A-119	3-フルオロベンジル	2-フェニルエチル
A-120	4-フルオロベンジル	2-フェニルエチル
A-121	3-クロロベンジル	2-フェニルエチル
A-122	4-クロロベンジル	2-フェニルエチル
A-123	4-メトキシベンジル	2-フェニルエチル
A-124	3-メトキシベンジル	2-フェニルエチル
A-125	4-メチルベンジル	2-フェニルエチル
A-126	3-メチルベンジル	2-フェニルエチル
A-127	ベンジル	ピリジン-2-イルメチル
A-128	3-フルオロベンジル	ピリジン-2-イルメチル
A-129	4-フルオロベンジル	ピリジン-2-イルメチル
A-130	3-クロロベンジル	ピリジン-2-イルメチル
A-131	4-クロロベンジル	ピリジン-2-イルメチル
A-132	4-メトキシベンジル	ピリジン-2-イルメチル
A-133	3-メトキシベンジル	ピリジン-2-イルメチル
A-134	4-メチルベンジル	ピリジン-2-イルメチル
A-135	3-メチルベンジル	ピリジン-2-イルメチル
A-136	ベンジル	2-(ピリジン-2-イル)エチル
A-137	3-フルオロベンジル	2-(ピリジン-2-イル)エチル
A-138	4-フルオロベンジル	2-(ピリジン-2-イル)エチル
A-139	3-クロロベンジル	2-(ピリジン-2-イル)エチル
A-140	4-クロロベンジル	2-(ピリジン-2-イル)エチル
A-141	4-メトキシベンジル	2-(ピリジン-2-イル)エチル
A-142	3-メトキシベンジル	2-(ピリジン-2-イル)エチル
A-143	4-メチルベンジル	2-(ピリジン-2-イル)エチル
A-144	3-メチルベンジル	2-(ピリジン-2-イル)エチル
A-145	ベンジル	3-(ピリジン-2-イル)プロピル
A-146	3-フルオロベンジル	3-(ピリジン-2-イル)プロピル
A-147	4-フルオロベンジル	3-(ピリジン-2-イル)プロピル
A-148	3-クロロベンジル	3-(ピリジン-2-イル)プロピル
A-149	4-クロロベンジル	3-(ピリジン-2-イル)プロピル
A-150	4-メトキシベンジル	3-(ピリジン-2-イル)プロピル
A-151	3-メトキシベンジル	3-(ピリジン-2-イル)プロピル
A-152	4-メチルベンジル	3-(ピリジン-2-イル)プロピル
A-153	3-メチルベンジル	3-(ピリジン-2-イル)プロピル
A-154	ベンジル	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{CH}_3$

10

20

30

40

A-155	3-フルオロベンジル	$\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{CH}_3$
A-156	4-フルオロベンジル	$\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{CH}_3$
A-157	3-クロロベンジル	$\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{CH}_3$
A-158	4-クロロベンジル	$\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{CH}_3$
A-159	4-メトキシベンジル	$\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{CH}_3$
A-160	3-メトキシベンジル	$\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{CH}_3$
A-161	4-メチルベンジル	$\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{CH}_3$
A-162	3-メチルベンジル	$\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{CH}_3$
A-163	ベンジル	メトキシ
A-164	3-フルオロベンジル	メトキシ
A-165	4-フルオロベンジル	メトキシ
A-166	3-クロロベンジル	メトキシ
A-167	4-クロロベンジル	メトキシ
A-168	4-メトキシベンジル	メトキシ
A-169	3-メトキシベンジル	メトキシ
A-170	4-メチルベンジル	メトキシ
A-171	3-メチルベンジル	メトキシ
A-172	ベンジル	エトキシ
A-173	3-フルオロベンジル	エトキシ
A-174	4-フルオロベンジル	エトキシ
A-175	3-クロロベンジル	エトキシ
A-176	4-クロロベンジル	エトキシ
A-177	4-メトキシベンジル	エトキシ
A-178	3-メトキシベンジル	エトキシ
A-179	4-メチルベンジル	エトキシ
A-180	3-メチルベンジル	エトキシ
A-181	ベンジル	2-プロペニルオキシ
A-182	3-フルオロベンジル	2-プロペニルオキシ
A-183	4-フルオロベンジル	2-プロペニルオキシ
A-184	3-クロロベンジル	2-プロペニルオキシ
A-185	4-クロロベンジル	2-プロペニルオキシ
A-186	4-メトキシベンジル	2-プロペニルオキシ
A-187	3-メトキシベンジル	2-プロペニルオキシ
A-188	4-メチルベンジル	2-プロペニルオキシ
A-189	3-メチルベンジル	2-プロペニルオキシ
A-190	ベンジル	ブト-2-エン-1-イルオキシ
A-191	3-フルオロベンジル	ブト-2-エン-1-イルオキシ
A-192	4-フルオロベンジル	ブト-2-エン-1-イルオキシ
A-193	3-クロロベンジル	ブト-2-エン-1-イルオキシ
A-194	4-クロロベンジル	ブト-2-エン-1-イルオキシ

10

20

30

40

A-195	4-メトキシベンジル	ブト-2-エン-1-イルオキシ
A-196	3-メトキシベンジル	ブト-2-エン-1-イルオキシ
A-197	4-メチルベンジル	ブト-2-エン-1-イルオキシ
A-198	3-メチルベンジル	ブト-2-エン-1-イルオキシ
A-199	ベンジル	ブト-3-エン-1-イルオキシ
A-200	3-フルオロベンジル	ブト-3-エン-1-イルオキシ
A-201	4-フルオロベンジル	ブト-3-エン-1-イルオキシ
A-202	3-クロロベンジル	ブト-3-エン-1-イルオキシ
A-203	4-クロロベンジル	ブト-3-エン-1-イルオキシ
A-204	4-メトキシベンジル	ブト-3-エン-1-イルオキシ
A-205	3-メトキシベンジル	ブト-3-エン-1-イルオキシ
A-206	4-メチルベンジル	ブト-3-エン-1-イルオキシ
A-207	3-メチルベンジル	ブト-3-エン-1-イルオキシ
A-208	ベンジル	2-プロピニルオキシ
A-209	3-フルオロベンジル	2-プロピニルオキシ
A-210	4-フルオロベンジル	2-プロピニルオキシ
A-211	3-クロロベンジル	2-プロピニルオキシ
A-212	4-クロロベンジル	2-プロピニルオキシ
A-213	4-メトキシベンジル	2-プロピニルオキシ
A-214	3-メトキシベンジル	2-プロピニルオキシ
A-215	4-メチルベンジル	2-プロピニルオキシ
A-216	3-メチルベンジル	2-プロピニルオキシ
A-217	ベンジル	シクロプロポキシ
A-218	3-フルオロベンジル	シクロプロポキシ
A-219	4-フルオロベンジル	シクロプロポキシ
A-220	3-クロロベンジル	シクロプロポキシ
A-221	4-クロロベンジル	シクロプロポキシ
A-222	4-メトキシベンジル	シクロプロポキシ
A-223	3-メトキシベンジル	シクロプロポキシ
A-224	4-メチルベンジル	シクロプロポキシ
A-225	3-メチルベンジル	シクロプロポキシ
A-226	ベンジル	シクロプロピルメトキシ
A-227	3-フルオロベンジル	シクロプロピルメトキシ
A-228	4-フルオロベンジル	シクロプロピルメトキシ
A-229	3-クロロベンジル	シクロプロピルメトキシ
A-230	4-クロロベンジル	シクロプロピルメトキシ
A-231	4-メトキシベンジル	シクロプロピルメトキシ
A-232	3-メトキシベンジル	シクロプロピルメトキシ
A-233	4-メチルベンジル	シクロプロピルメトキシ
A-234	3-メチルベンジル	シクロプロピルメトキシ

10

20

30

40

A-235	ベンジル	フェノキシ
A-236	3-フルオロベンジル	フェノキシ
A-237	4-フルオロベンジル	フェノキシ
A-238	3-クロロベンジル	フェノキシ
A-239	4-クロロベンジル	フェノキシ
A-240	4-メトキシベンジル	フェノキシ
A-241	3-メトキシベンジル	フェノキシ
A-242	4-メチルベンジル	フェノキシ
A-243	3-メチルベンジル	フェノキシ
A-244	ベンジル	ベンジルオキシ
A-245	3-フルオロベンジル	ベンジルオキシ
A-246	4-フルオロベンジル	ベンジルオキシ
A-247	3-クロロベンジル	ベンジルオキシ
A-248	4-クロロベンジル	ベンジルオキシ
A-249	4-メトキシベンジル	ベンジルオキシ
A-250	3-メトキシベンジル	ベンジルオキシ
A-251	4-メチルベンジル	ベンジルオキシ
A-252	3-メチルベンジル	ベンジルオキシ
A-253	ベンジル	0-CH ₂ -C(0)OCH ₃
A-254	3-フルオロベンジル	0-CH ₂ -C(0)OCH ₃
A-255	4-フルオロベンジル	0-CH ₂ -C(0)OCH ₃
A-256	3-クロロベンジル	0-CH ₂ -C(0)OCH ₃
A-257	4-クロロベンジル	0-CH ₂ -C(0)OCH ₃
A-258	4-メトキシベンジル	0-CH ₂ -C(0)OCH ₃
A-259	3-メトキシベンジル	0-CH ₂ -C(0)OCH ₃
A-260	4-メチルベンジル	0-CH ₂ -C(0)OCH ₃
A-261	3-メチルベンジル	0-CH ₂ -C(0)OCH ₃

10

20

30

【 0 1 9 7 】

本発明は特に、

N - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (2 H - インダゾール - 2 - イル) ニコチンアミド、
 N - [4 - (エチルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 2 - (2 H - インダゾール - 2 - イル) ニコチンアミド、
 2 - (2 H - インダゾール - 2 - イル) - N - [4 - (メトキシアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] ニコチンアミド、
 N - [4 - (エトキシアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 2 - (2 H - インダゾール - 2 - イル) ニコチンアミド、
 N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 2 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 2 - イル) ニコチンアミド、
 N - (4 - (メトキシアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 2 - イル) ニコチンアミド
 、
 2 - (5 - フルオロ - 2 H - インダゾール - 2 - イル) - N - [4 - (メトキシアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド、
 2 - (6 - フルオロ - 2 H - インダゾール - 2 - イル) - N - [4 - (メトキシアミノ) 50

- 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド、
N - [4 - (メトキシアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 2
- [6 - (トリフルオロメチル) - 2 H - インダゾール - 2 - イル] - 3 - ピリジンカル
ボキサミド

から構成される群から選択される式 I の化合物とその互変異性体、その水和物、そのプロドラッグ及びその医薬的に適切な塩に関する。

【0198】

一般式 I の本発明の化合物と前記化合物を製造するために使用される必要な出発材料は有機化学の標準成書（例えば Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", Thieme-Verlag Stuttgart; Jerry March "Advanced Organic Chemistry", 第5版, Wiley & Sons とその引用文献；及び R. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", 第2版, Weinheim, 1999 とその引用文献）に記載されているような公知有機化学法と同様に製造することができる。一般式 I の本発明のカルボキサミド化合物は以下及び / 又は実験セクションに記載する方法により製造すると有利である。

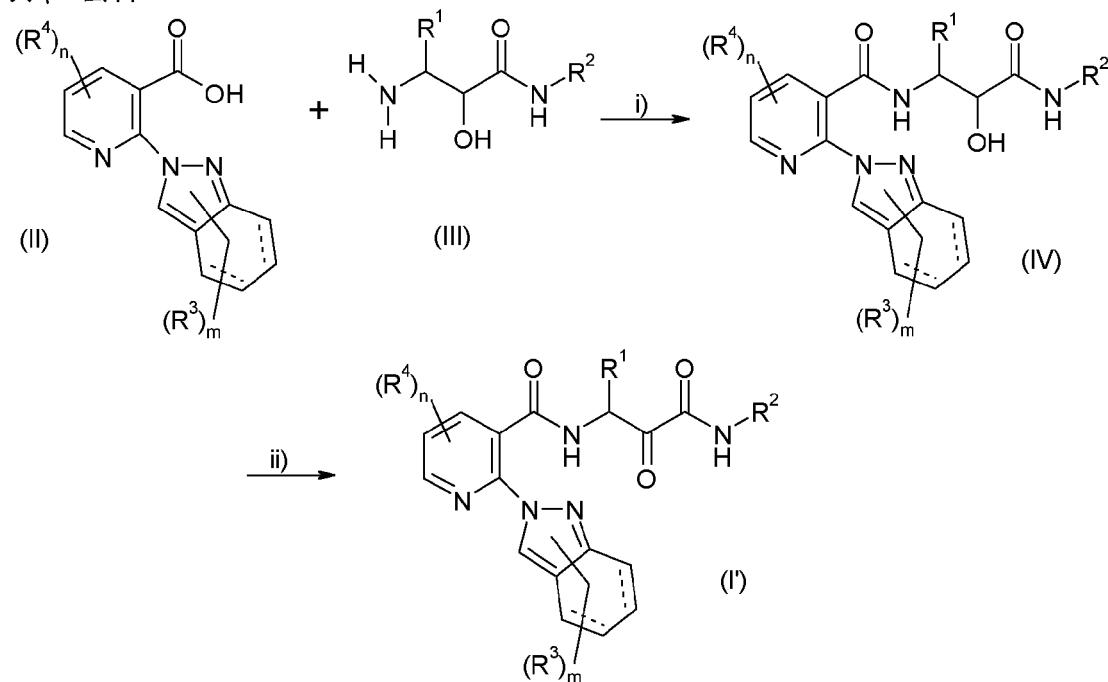
【0199】

式 I の化合物は WO 99/54305 の 6 ~ 10 頁及び WO 2008/080969 の 65 ~ 70 頁に記載されているスキーム及び方法と同様に製造することができる。変項 X が単結合である式 I の化合物（以下、式 I' の化合物と言う）の主要な合成経路をスキーム 1 に示す。

【0200】

【化9】

スキーム1:



スキーム 1 中、 R¹、 R²、 R³、 R⁴、 m 及び n は上記と同義である。

【0201】

第 1 段階 i) ではカルボン酸 II をアミノヒドロキシアミド IV と反応させることにより対応するヒドロキシジアミド IV に変換する。これについては、例えば R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, 972 ~ 976 頁又は Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 第4版,

10

20

30

40

50

E 5 , 第 V 章に記載されているような慣用ペプチドカップリング法を通常では使用する。カルボン酸 II を予め活性化しておくと有利であると思われる。このためには、例えば、好ましくはヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) 、ニトロフェノール、ペンタフルオロフェノール、2, 4, 5 - トリクロロフェノール又はN - ヒドロキシスクシンイミドの存在下でカルボン酸 II をカップリング剤（例えばジシクロヘキシリカルボジイミド (DCC) 、CDI (カルボニルジイミダゾール) 、DCI (ジイソプロピルカルボジイミド) 又は1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (EDC) 等のカルボジイミド）と反応させ、活性化工ステル II a を得る。塩基（例えば第3級アミン）の存在下で活性化工ステル II a を製造すると更に有利であると思われる。段階 I に適切な他のカップリング剤は下記スキーム 3 の段階 i ii) に記載するものであり、例えばベンゾトリアゾール誘導体、ピリジノトリアゾール誘導体及びホスホニウム系活性化剤が挙げられる。次に活性化工ステル II a を式 I II のアミノヒドロキシアミド又はそのハロゲン化水素酸塩と反応させ、ヒドロキシジアミド IV を得る。反応は一般に塩素化炭化水素類（例えばジクロロメタン又はジクロロエタン）、エーテル類（例えばテトラヒドロフラン又は1, 4 - ジオキサン）又はカルボキサミド類（例えばN, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド又はN - メチルピロリドン）等の無水不活性溶媒中で実施される。段階 i) は通常では - 20 ~ + 25 の範囲の温度で実施される。

10

【0202】

次に、第2段階 i ii) でヒドロキシジアミド化合物 IV を酸化させ、本発明のカルボキサミド化合物 I ' とする。これには例えばスワーン酸化及びスワーン様酸化 (T. T. idwell, Synthesis 1990, pp. 857 - 870) 又はフィットナ - モファット酸化等の種々の慣用酸化反応が適している (R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, 604 頁以下参照)。適切な酸化剤はジメチルスルホキシド (DMSO) とジシクロヘキシリカルボジイミドもしくは1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミドの併用、ジメチルスルホキシドとピリジン - SO₃ 錯体の併用、又はジメチルスルホキシドと塩化オキサリル、次亜塩素酸ナトリウム / TEMPO (S. L. Harbenson et al., J. Med. Chem. 1994, 37, 2918 - 2929) もしくは超原子価ヨウ素試薬 (ペルヨージナン) (例えば2 - ヨードオキシ安息香酸 (IBX) (J. Org. Chem. 1995, 60, 7272) 又はデス・マーチン・ペルヨージナン (J. Org. Chem. 1983, 48, 4155)) の併用である。使用する酸化剤に応じてヒドロキシアミド化合物 IV の酸化は - 50 ~ + 35 の温度で実施される。

20

【0203】

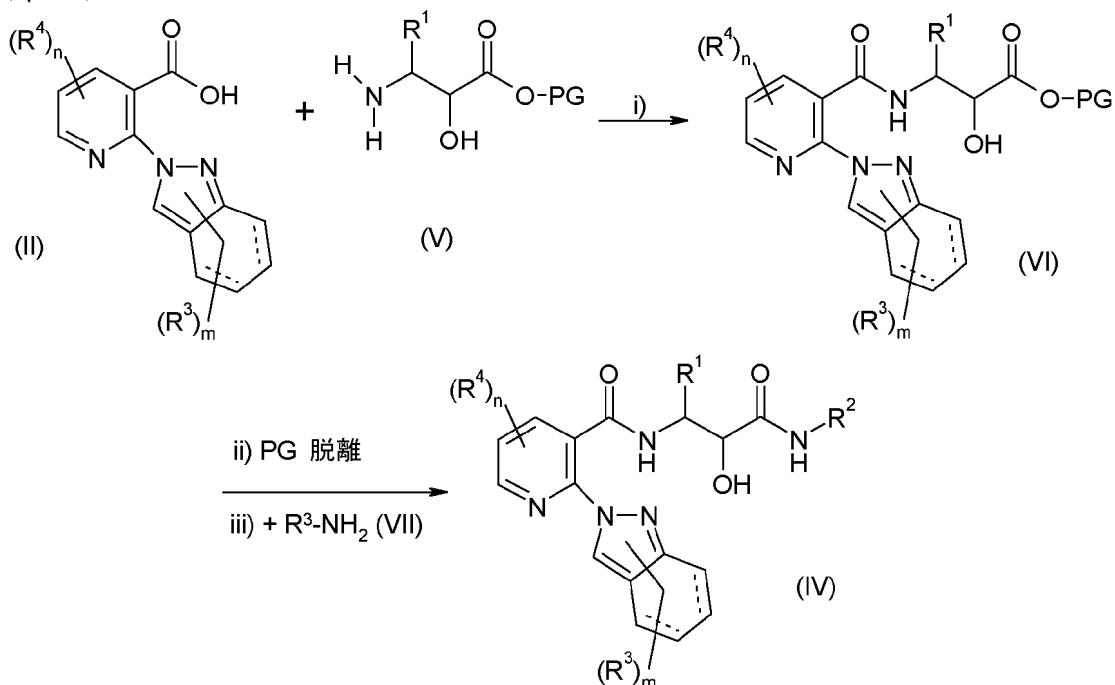
あるいは、式 I ' の化合物はスキーム 2 に示す合成経路に従って製造することもできる。

30

【0204】

【化10】

スキーム2:



10

20

30

スキーム2中、R¹、R²、R³、R⁴、m及びnは上記と同義であり、PGは保護基であり、カルボン酸基を保護するのに適した当分野で公知の任意保護基とすることができ、C₁-C₆-アルキル、特にメチル及びエチルから選択することが好みしい。

【0205】

第1段階i)では、スキーム1の同様の段階i)について記載した手順を使用してカルボン酸IIをアミノヒドロキシエステルVと反応させることにより対応するヒドロキシアミドエステルVIに変換する。次段階ii)では、常法を使用して保護基PGを脱離させる。PGがアルキル基の場合には、化合物VIを水性溶媒中にて塩基で処理する（例えばテトラヒドロフラン（THF）/水混液中にて水酸化リチウムで処理する）ことにより反応を実施することが好みしい。次段階iii)では、スキーム1の段階i)について上述したペプチドカップリング法を利用し、得られたカルボン酸をアミンVIIとカップリングさせ、ヒドロキシジアミドIVとする。次に、スキーム1に示した前記方法の段階iv)に従って化合物IVを目的化合物I'に変換する。

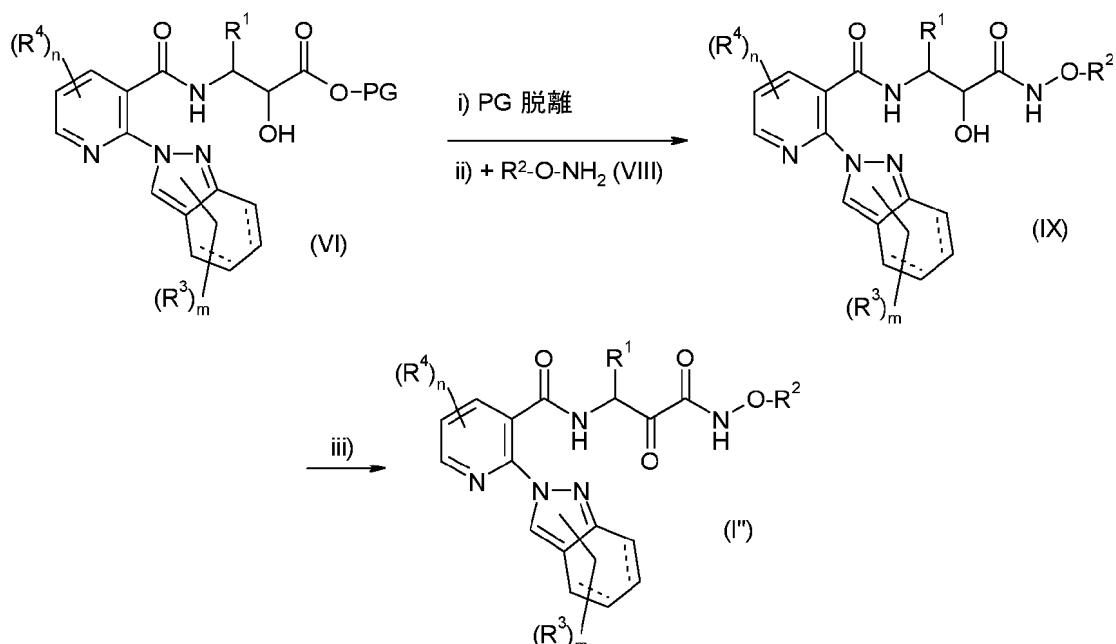
【0206】

変項Xが酸素原子である式Iの化合物（以下、式I''の化合物と言う）の主要な合成経路をスキーム3に示す。

【0207】

【化11】

スキーム3:



10

20

スキーム3中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 及びPGは上記と同義である。

【0208】

スキーム3の段階i)における式VIのアミドエステルの脱保護はスキーム2の段階i)について記載した手順と同じである。スキーム1の段階i)について記載した手順と同様のカップリング法を利用し、得られたカルボン酸をヒドロキシリルアミンVIIIとカップリングさせ、ヒドロキシジアミドIXとする。適切なカップリング試薬（活性化剤）は当分野で公知であり、例えばDCC、EDC、CDI（カルボニルジイミダゾール）、カルボニルジピラゾール及びDCI（ジイソプロピルカルボジイミド）等のカルボジイミド、1-ヒドロキシベンゾトリニアゾール、HBTU（(O-ベンゾトリニアゾール-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ァート）及びHCTU（1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-5-クロロ-1H-ベンゾトリニアゾリウムテトラフルオロボラート）等のベンゾトリニアゾール誘導体、HATU（2-(7-アザ-1H-ベンゾトリニアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート）等のピリジノトリニアゾール誘導体、並びにBOP（(ベンゾトリニアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート）、Py-BOP（(ベンゾトリニアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジンホスホニウムヘキサフルオロホスファート）及びPy-BrOP（ブロモトリピロリジンホスホニウムヘキサフルオロホスファート）等のホスホニウム系活性化剤から選択される。一般に、活性化剤は過剰に使用する。一般にVIIIとは異なるアミン、好ましくは例えは第3級脂肪族アミン、特にジイソプロピルエチルアミン、及び脂環式アミン等の非求核性アミンの存在下で塩基溶媒中にてベンゾトリニアゾール及びホスホニウム系カップリング試薬を使用する。反応条件は通常ではスキーム1の段階i)について上述した条件に対応する。得られた化合物IXを次にスキーム1の段階ii)について記載した手順と同様の手順に従って目的化合物I''に変換する。

30

40

【0209】

アミノヒドロキシアミドVIIIとアミノヒドロキシエステルVは市販品を購入してもよいし、文献に開示されている方法により製造することもでき、例えは化合物VIIIはS.L.Harbenson et al., J.Med.Chem. 1994, 37, 2918-2929又はJ.P.Burkhardt et al., Tetrahedr

50

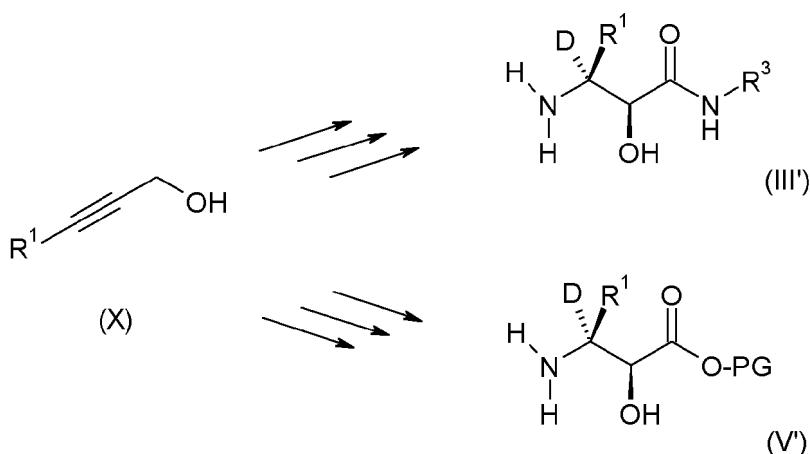
on Lett. 1988, 29, 3433 - 3436 に記載されている合成法により取得できる。

【0210】

3位を重水素化されたプロパンアミド誘導体 III の 3-(S)-ジアステレオマー II' は以下に示すように、F. Maltais et al., J. Med. Chem. 2009, 52(24), 7993 - 8001 (DOI 10.1021/jm901023f) に記載されている 9段階法と同様にアルキノール X から出発して合成することができる。この方法によると、デオキシコール酸でアミド化することにより、中間体として得られたラセミ混合物のキラル分割を行う。同様に、3位を重水素化されたプロパン酸エステル V の 3-(S)-ジアステレオマー V' も F. Maltais らの上記方法の明白な変形によりアルキノール X から取得できる。スキーム 1、2 又は 3 の各合成経路で化合物 III' 又は V' を利用することにより、R¹ 基をもつ炭素原子が S 配置である化合物 I - D を取得できる。

【0211】

【化12】



【0212】

アミン VI 及びヒドロキシリルアミン VII は市販品でもよいし、既存方法により製造することもできる。

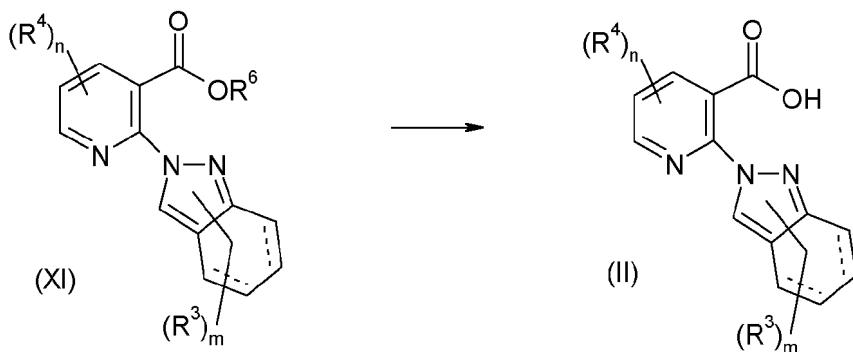
【0213】

カルボン酸 II は一般に慣用されている条件下でカルボン酸エステル X I を酸又は塩基で加水分解することにより製造することができる。加水分解は例えば水と有機溶媒（例えばメタノールやエタノール等のアルコール類、テトラヒドロフランやジオキサン等のエーテル類）の混液中、室温又は高温（例えば 25 ~ 100 ）にて塩基（例えばアルカリ金属又はアルカリ土類金属水酸化物、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム）を使用して実施することが好ましい。

【0214】

40

【化13】



【0215】

式I I 及び X I 中、 R^3 、 R^4 、m 及び n は上記と同義である。式IX中、 R^6 はアルキル、好ましくはC₁-C₆-アルキルである。

【0216】

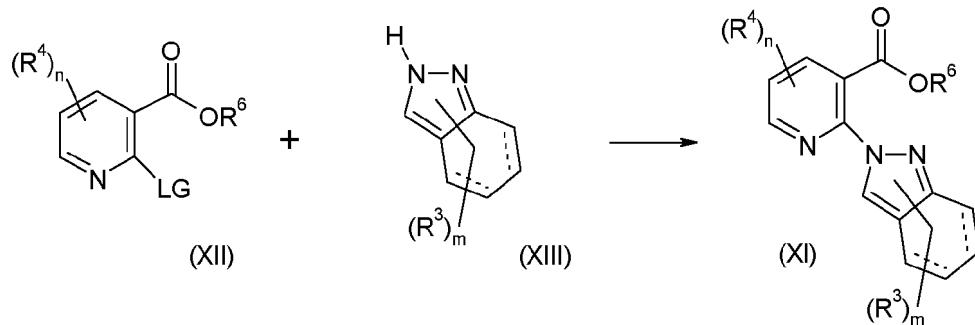
式X I のカルボン酸エステルは一般式X I I のカルボン酸エステルをインダゾール化合物X I I I と反応させることにより有利に取得することができる（スキーム4参照）。

【0217】

【化14】

20

スキーム4:



スキーム4中、LGは求核置換性脱離基を表す。適切な求核置換性脱離基の例はハロゲン（例えば塩素又は臭素）、又はトシラートである。 R^6 はアルキル、好ましくはC₁-C₆-アルキルである。 R^3 、 R^4 、m 及び n は上記と同義である。

【0218】

スキーム4に示すように、エステルX I I を式X I I I の適切なインダゾール化合物と反応させる。反応は通常では不活性溶媒中、高温にて塩基の存在下で慣用条件下に実施される。必要に応じて触媒活性量の遷移金属、特に周期表の10又は11族の金属の存在下で反応を実施すると有利な場合がある。

【0219】

反応は希釈剤の不在下又は不活性溶媒（例えばテトラヒドロフランやジオキサン等のエーテル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドもしくはN-メチルピロリドン等のカルボキサミド、又はベンゼン、トルエン、o-キシレン、m-キシレンもしくはp-キシレン等の芳香族炭化水素）中で高温にて実施することが好ましい。反応は無機又は有機塩基とクラウンエーテルの存在下で実施される。適切な無機塩基はアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属アミド（例えばナトリウムアミド）、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属炭酸塩（例えば炭酸カリウム又は炭酸セシウム）又はアルカリ金属水素化物（例えば水素化ナトリウム）である。適切な有機塩基は例えばトリメチルアミンやトリエチルアミン等の第3級アミンである。適切なクラウンエーテルは18-クラウン-6である。必要に応じて例えばCu I、Cu CN、Cu₂O等のCu(I)塩を加

40

50

える（例えば U S 4 , 8 2 6 , 8 3 5 及び W O 8 8 / 0 0 4 6 8 参照）。

【 0 2 2 0 】

ニコチン酸エステル誘導体 X I I とインダゾール化合物 X I I I は市販品でもよいし、常法により製造することもできる。

【 0 2 2 1 】

一般式 X I I I のインダゾールの一般的な製造方法は例えば R . F u s c o i n “ T h e C h e m i s t r y o f H e t e r o c y c l i c C o m p o u n d s : P y r a z o l e s , P y r a z o l i n e s , P y r a z o l i d i n e s , I n d a z o l e s a n d C o n d e n s e d R i n g s ” , W i l e y , R . H . 編 ; W i l e y : N e w Y o r k , 1 9 6 7 ; V o l . 2 2 , 1 ~ 1 7 4 頁；又は J . E l g u e r o , i n “ C o m p r e h e n s i v e H e t e r o c y c l i c C h e m i s t r y ” ; P o t t s , K . T . 編 ; P e r g a m o n : O x f o r d 1 9 8 4 ; V o l . 5 , 2 9 1 ~ 2 9 8 頁に記載されている。最も広く使用されている方法の 1 つは 1 , 3 - ジカルボニル化合物又は同様に反応性の類似体とヒドラジン又は置換ヒドラジン誘導体の環縮合である。
10

【 0 2 2 2 】

例えは水と混合し、相分離し、必要に応じて粗生成物をクロマトグラフィーにより精製することにより、反応混合物を従来通りに後処理する。中間体と最終生成物は場合により無色又は薄茶色がかった粘性油状物の形態となり、揮発分を除去するか又は減圧下に中高温で精製する。中間体と最終生成物が固体として得られる場合には、再結晶又は温浸により精製を行うこともできる。
20

【 0 2 2 3 】

上記経路により個々の化合物 I を取得できない場合には、他の化合物 I の誘導体化により製造することができる。

【 0 2 2 4 】

本発明の化合物はカルパインの阻害に関して非常に低い K_i 値を示すため、低血清濃度でカルパイン、特にカルパイン I の有効な阻害を可能にする。本発明の化合物は通常では、カルパインのインビトロ阻害に関して $< 1 5 0 0 \text{ nM}$ 、好ましくは $< 8 0 0 \text{ nM}$ 、特に $< 4 0 0 \text{ nM}$ 、具体的には $2 5 0 \text{ nM}$ の K_i 値を示す。従って、本発明の化合物はカルパイン活性上昇に伴う疾患の治療に特に適している。
30

【 0 2 2 5 】

更に、本発明の化合物は選択的カルパイン阻害剤であり、即ちカテプシン B 、カテプシン K 、カテプシン L 又はカテプシン S 等の他のシスティンプロテアーゼの阻害はカルパインの阻害に必要な濃度よりも著しく高濃度でしか生じない。従って、カルパインの阻害に関して比較的非選択的であり、他のシスティンプロテアーゼも阻害する従来技術の化合物に比較して、本発明の化合物は副作用が著しく少ないはずである。

【 0 2 2 6 】

従って、本発明の好ましい化合物はカテプシン B の阻害に関する選択性をカテプシン B の阻害に関する K_i とカルパインの阻害に関する K_i の比で表すと、5 、特に 9 、具体的には 30 である。
40

【 0 2 2 7 】

従って、本発明の好ましい化合物はカテプシン K の阻害に関する選択性をカテプシン K の阻害に関する K_i とカルパインの阻害に関する K_i の比で表すと、5 、特に 9 、具体的には 30 である。

【 0 2 2 8 】

従って、本発明の好ましい化合物はカテプシン L の阻害に関する選択性をカテプシン L の阻害に関する K_i とカルパインの阻害に関する K_i の比で表すと、5 、特に 10 、具体的には 50 である。

【 0 2 2 9 】

従って、本発明の好ましい化合物はカテプシン S の阻害に関する選択性をカテプシン S

50

20

30

40

50

の阻害に関する K_i とカルパインの阻害に関する K_i の比で表すと、特に 10、具体的には 50 である。

【0230】

更に、本発明の化合物はヒト細胞のサイトゾルにおける安定性の改善を特徴とするため、総合的な代謝安定性が著しく良好になる。サイトゾル安定性は、例えば本発明の化合物の溶液を特定種（例えばラット、イヌ、サル又はヒト）に由来する肝サイトゾルの存在下でインキュベートし、これらの条件下で化合物の半減期を測定することにより測定することができる。半減期の延長から、化合物の代謝安定性が改善されていると判断することができる。ヒト肝サイトゾルの存在下の安定性はヒト肝臓における化合物の代謝分解の予測を可能にするため、特に重要である。従って、サイトゾル安定性の高い化合物は肝臓内の分解速度が遅くなると思われる。肝臓内の代謝分解が遅くなると、体内の化合物の濃度（有効レベル）を上昇及び／又は長時間持続させることができるので、本発明の化合物の排出半減期は長くなる。有効レベルが上昇及び／又は長時間持続すると、各種カルパイン依存性疾患の治療又は予防における化合物の効力は良好になると思われる。化合物は腸で吸収された後に肝臓で低代謝分解（初回通過効果と言う）を受けるため、代謝安定性の改善は更に経口投与後の生体利用率の上昇につながると思われる。経口生体利用率が上昇すると、化合物の濃度（有効レベル）が上昇するため、経口投与後の化合物の効力が良好になると思われる。

10

【0231】

従って、サイトゾル安定性の改善により、本発明の化合物はサイトゾルに長時間留まり、即ちサイトゾルクリアランスが低下するため、ヒト薬物動態が改善されるはずである。

20

【0232】

従って、本発明の好ましい化合物はヒト肝サイトゾルにおけるサイトゾルクリアランスが $30 \mu\text{l} / \text{min} / \text{mg}$ 、特に $15 \mu\text{l} / \text{min} / \text{mg}$ である。

【0233】

本発明の化合物のサイトゾル安定性の改善は主にヒト及びサルの肝サイトゾルにおいてカルボニル基を有する化合物の代謝分解を媒介するアルド・ケト還元酵素（AKR）に対する感受性の低下に起因すると思われる。従って、AKRに触媒される式Iのケトアミドの還元は安定性の低いケトアミドの還元よりも低下するはずである。このため、親化合物、即ち式Iのケトアミドの濃度と代謝物、即ちケトアミドから生成されるヒドロキシアミドの濃度の比は本発明の化合物の安定性の指標となる。

30

【0234】

従って、本発明の好ましい化合物はヒト肝細胞中で 4 時間インキュベーション後のヒドロキシアミド代謝物とその対応する式Iの親化合物の濃度比が 5、特に 2、具体的には 0.5 である。

【0235】

カルパインに対するその阻害効果と、他のシステインプロテアーゼと比較した場合のカルパインに対するその選択性と、そのサイトゾル安定性により、その互変異性体、その水和物及びその医薬的に適切な塩を含めた本発明の化合物は例えば冒頭に挙げた従来技術に記載されているようなカルパイン活性上昇に伴う疾患又は病態の治療に特に適している。

40

【0236】

カルパイン活性上昇に伴う疾患は特に神経変性疾患、特に慢性的な脳供給不足、虚血（脳卒中）又は外傷（例えば脳外傷）の結果として生じる神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症及びハンチントン病等の神経変性疾患、更に多発性硬化症とそれに伴う神経系損傷、特に視神経（視神経炎）及び眼球運動を制御する神経の損傷である。従って、本発明の好ましい態様は神経変性疾患、特にヒトにおける上記神経変性疾患の治療と、これらの疾患の治療用医薬の製造における式Iの本発明の化合物、その互変異性体及びその医薬的に適切な塩の使用に関する。

【0237】

カルパイン活性上昇に伴う疾患としては更に癲癇が挙げられる。従って、本発明の好ま

50

しい態様はヒトにおける癲癇の治療と、癲癇の治療用医薬の製造における本発明の化合物の使用に関する。

【0238】

カルパイン活性上昇に伴う疾患又は病態としては更に疼痛及び疼痛性障害が挙げられる。従って、本発明の好ましい態様は哺乳動物、特にヒトにおける疼痛及び疼痛性障害の治療と、疼痛及び疼痛性障害の治療用医薬の製造における本発明の化合物の使用に関する。

【0239】

カルパイン活性上昇に伴う疾患又は病態としては更に心筋虚血後の心臓損傷、腎虚血後の腎臓損傷、骨格筋損傷、筋ジストロフィー、平滑筋細胞の増殖に起因する損傷、冠攣縮、脳血管攣縮、黄斑変性症、白内障又は血管形成術後の血管再狭窄が挙げられる。従って、本発明の好ましい態様は哺乳動物、特にヒトにおける心筋虚血後の心臓損傷、腎虚血後の腎臓損傷、骨格筋損傷、筋ジストロフィー、平滑筋細胞の増殖に起因する損傷、冠攣縮、脳血管攣縮、黄斑変性症、白内障又は血管形成術後の血管再狭窄に伴う疾患又は病態の治療と、これらの疾患の治療用医薬の製造における本発明の化合物の使用に関する。

10

【0240】

更にカルパインの阻害は腫瘍細胞に対して細胞傷害作用を生じることが判明した。従って、本発明の化合物は腫瘍及びその転移の化学療法に適している。従って、本発明の好ましい態様は腫瘍及び転移の治療における本発明の化合物の使用と、腫瘍及び転移の治療用医薬の製造におけるその使用に関する。

20

【0241】

更に、HIV疾患に伴う各種障害、特に神経損傷（HIV誘発性神経毒性）はカルパインに介在されるため、カルパインの阻害はこのような障害を治療又は緩和できることが判明した。従って、本発明の化合物はHIV患者の治療に適している。従って、本発明の好ましい態様はHIV感染患者の治療、特にHIV誘発性神経毒性に起因する障害の治療における本発明の化合物の使用と、HIV患者の治療用医薬の製造におけるその使用に関する。

30

【0242】

更に、カルパイン阻害剤によりインターロイキン-1、TNF又はアミロイドペプチド（AないしAペプチド）の放出を抑制又は完全に阻止できることも判明した。従って、式Iの本発明の化合物、その互変異性体及びその医薬的に適切な塩を使用することにより、インターロイキン-1、TNF又はA値上昇に伴う障害又は疾患を治療することができる。従って、本発明の好ましい態様はリウマチ、関節リウマチ等のインターロイキン-1、TNF又はA値上昇に伴う障害又は疾患の治療における本発明の化合物の使用と、このような障害又は疾患の治療用医薬の製造におけるその使用に関する。

40

【0243】

更にカルパインの阻害はマラリアやトキソプラズマ症等の原虫感染症（原生生物感染症）の治療にも適することが判明した（Li et al., Mol Biochem Parasitology 2007; 155(1): 26-32; Jung et al. Archives of Pharmaceutical Research (2009), 32(6), 899-906）。従って、本発明の化合物はマラリアやトキソプラズマ症等の原虫感染症の治療と、このような障害又は疾患の治療用医薬の製造におけるその使用に特に適している。

【0244】

そのサイトゾル安定性の改善に加え、本発明の化合物は肝ミクロソームにおける分解に対する良好な安定性も特徴とする。化合物の代謝安定性は、例えばこの化合物の溶液を特定種（例えばラット、イヌ又はヒト）に由来する肝ミクロソームの存在下でインキュベートし、これらの条件下で化合物の半減期を測定することにより測定することができる（RS Obach, Curr Opin Drug Discov Dev. 2001, 4, 36-44）。その良好なミクロソーム安定性により、本発明の化合物は総体的な代謝安定性が向上する。

50

【0245】

本発明の化合物は更に従来技術に開示されているカルボキサミド化合物に比較してヒト又は治療用予後所見を可能にする関連する動物モデルにおいて薬理活性の改善を示すことを特徴とする。

【0246】

本発明は更に、少なくとも1種の本発明の化合物と、必要に応じて1種以上の適切な薬剤担体を含有する医薬組成物（即ち医薬）に関する。

【0247】

これらの薬剤担体は剤形と所望投与方法に従って選択される。

【0248】

本発明の化合物は経口、舌下、皮下、筋肉内、静脈内、局所、気管内、鼻孔内、経皮又は直腸投与用医薬組成物を製造するために使用することができ、上記障害又は疾患の予防又は治療のために従来の医薬担体と混合した単位用量形態で動物又はヒトに投与することができる。

【0249】

適切な単位用量形態としては、経口投与用形態（例えば経口摂取用錠剤、ゼラチンカプセル、散剤、顆粒剤及び溶液又は懸濁液）、舌下、口腔、気管内又は鼻孔内投与用形態、エアゾール、インプラント、皮下、筋肉内又は静脈内投与形態及び直腸投与形態が挙げられる。

【0250】

本発明の化合物は局所投与用クリーム、軟膏又はローションとして使用することができる。

【0251】

所望の予防又は治療効果を達成するためには、活性主成分の用量を1日体重1kg当たり0.01~50mgとすることができる。

【0252】

各単位用量は医薬担体と共に活性成分0.05~5000mg、好ましくは1~1000mgを含有することができる。0.5~25000mg、好ましくは1~5000mgの1日用量を投与するように、この単位用量を1日1~5回投与することができる。

【0253】

錠剤形態で固体組成物を製造する場合には、主成分をゼラチン、澱粉、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、二酸化ケイ素等の医薬担体と混合する。

【0254】

錠剤はスクロース、セルロース誘導体又は別の適切な物質でコーティングしてもよいし、活性の延長又は遅延を示したり、所定量の活性主成分を連続的に放出するように他の方法で処理してもよい。

【0255】

ゼラチンカプセル形態の製剤は、活性成分を增量剤と混合し、得られた混合物をソフト又はハードゼラチンカプセルに充填することにより得られる。

【0256】

シロップもしくはエリキシル剤形態又はドロップ形態で投与するための製剤は好ましくはノンカロリーの甘味料、防腐剤としてメチルパラベン又はプロピルパラベン、着色剤及び適切な着色料と共に活性成分を含有することができる。

【0257】

水分散性散剤又は顆粒剤は分散剤、湿潤剤又は懸濁剤（例えばポリビニルピロリドン）及び甘味料又は矯味剤と混合した活性成分を含有することができる。

【0258】

直腸投与は直腸温度で溶融する結合剤（例えばココアバター又はポリエチレングリコール）を使用して製造される座剤を使用することにより行われる。非経口投与は薬理的に適切な分散剤及び/又は湿潤剤（例えばプロピレングリコール又はポリエチレングリコール）を

10

20

30

40

50

加えた水性懸濁液、等張塩類溶液又は滅菌注射用溶液を使用することにより行われる。

【0259】

1種以上の担体又は添加剤に適合する場合には、活性主成分をマイクロカプセル又はリポソーム／セントロソームとして製剤化してもよい。

【0260】

一般式Iの化合物、その互変異性体、その水和物又はその医薬的に適切な塩に加え、本発明の組成物は上記障害又は疾患の治療に有益であると思われる他の活性主成分を含有することができる。

【0261】

従って、本発明は更に、複数の活性主成分が共存し、その少なくとも1種が本発明の化合物である医薬組成物に関する。 10

【0262】

以下、実施例により本発明を例証するが、これらの実施例により本発明を限定するものではない。反応及び後処理の操作によっては、本発明の化合物は式Iの化合物と式I-Hの対応する水和物の混合物として存在する。純カルボニル化合物への変換は一般に前記物質を不活性溶媒中、HClで処理することにより行われる。

【0263】

製造例

使用した中間体は市販品を使用するか、又はWO2008/080969に記載の手順に従って製造した。 20

【実施例1】

【0264】

N-[4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニルブタン-2-イル]-2-(2H-インダゾール-2-イル)ニコチニアミド
1.1 2-(2H-インダゾール-2-イル)ニコチン酸
テトラヒドロフラン(THF)(50ml)とメタノール(100ml)の混液に溶解した2-(2H-インダゾール-2-イル)ニコチン酸エチル(3.44g, 12.87mmol; WO2008/080969の手順に従って製造)の溶液に2M水酸化ナトリウム水溶液(20ml)を加え、室温で一晩攪拌した。次に混合物を濃縮した。水(200ml)を加えた後、2N塩酸水溶液(HCl)(40ml)を加え、すぐに形成された固体を吸引濾別した。固体を酢酸エチル(50ml)で処理し、標記化合物2.95gを白色固体として得た。 30

ESI-MS [M+H]⁺: 240.1.

¹H-NMR(400MHz DMSO) [ppm]: 13.35(broad, 1H), 9.05(s, 1H), 8.72(dd, 1H), 8.23(dd, 1H), 7.82(d, 1H), 7.63(m, 1H), 7.33(m, 1H), 7.13(m, 1H)。

【0265】

1.2 3-[2-(2H-インダゾール-2-イル)ニコチニアミド]-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸エチル 40

4-エトキシ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニルブタン-2-アミニウムクロリド(1.303g, 5.02mmol)と2-(2H-インダゾール-2-イル)ニコチン酸(1g, 4.18mmol)の5%ジクロロメタン(75ml)懸濁液に2-(7-アザ-1H-ベンゾトリニアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(HATU)(1.748g, 4.60mmol)とEt₃N(1ml, 7.17mmol)を順次加え、混合物を5分間攪拌した。Et₃N(750μl, 5.41mmol)を加えることによりpHを10に調整し、5℃で1時間、次いで室温で一晩攪拌を続けた。次に反応混合物を減圧濃縮し、水100mlに注いだ。形成された沈殿を吸引濾別し、減圧乾燥し、標記化合物1.05gをオフホワイト固体として得た。 50

E S I - M S [M + H] ⁺ : 4 4 5 . 2。

【 0 2 6 6 】

1 . 3 3 - [2 - (2 H - インダゾール - 2 - イル) ニコチニアミド] - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブタン酸

3 - [2 - (2 H - インダゾール - 2 - イル) ニコチニアミド] - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブタン酸エチル (1 . 0 5 g , 2 . 3 6 2 m m o l) の T H F (5 0 m l) 懸濁液に水酸化リチウム (1 0 0 m g) の水 (5 m l) 溶液を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。次に混合物を減圧濃縮し、水 (1 0 0 m l) の添加後、2 N H C l を使用して酸性化した。形成された沈殿を濾別し、乾燥し、標記化合物 8 9 5 m g をオフホワイト固体として得た。

10

E S I - M S [M + H] ⁺ : 4 1 7 . 2。

【 0 2 6 7 】

1 . 4 N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル] - 2 - (2 H - インダゾール - 2 - イル) ニコチニアミド
3 - [2 - (2 H - インダゾール - 2 - イル) ニコチニアミド] - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブタン酸 (2 0 0 m g , 0 . 4 8 0 m m o l) とシクロプロピルアミン (0 . 0 3 4 m l , 0 . 4 8 m m o l) の 5 のジクロロメタン (5 0 m l) 懸濁液に H A T U (2 0 1 m g , 0 . 5 2 8 m m o l) と E t ₃ N (0 . 1 2 7 m l , 0 . 9 1 3 m m o l) を順次加え、混合物を 5 分間攪拌した。E t ₃ N (0 . 1 m l , 0 . 7 2 0 m m o l) を加えることにより pH を 1 0 に調整し、5 で 1 時間、次いで室温で一晩攪拌を続けた。次に反応混合物を減圧濃縮し、水 5 0 m l に注いだ。形成された沈殿を吸引濾別し、減圧乾燥し、標記化合物 1 3 6 m g を白色固体として得た。

20

E S I - M S [M + H] ⁺ : 4 5 6 . 2。

【 0 2 6 8 】

1 . 5 N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル] - 2 - (2 H - インダゾール - 2 - イル) ニコチニアミド

N - [4 - (シクロプロピルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル] - 2 - (2 H - インダゾール - 2 - イル) ニコチニアミド (1 1 6 m g , 0 . 2 5 5 m m o l) のジクロロメタン (3 0 m l) 溶液にデス・マーチン・ペルヨージナン (市販 1 5 重量% ジクロロメタン溶液 ; 1 m l , 0 . 4 6 0 m m o l) を加え、混合物を 5 分間攪拌した。次に炭酸水素ナトリウム (N a H C O ₃) の飽和水溶液と水 (各 2 5 m l) を加えることにより反応をクエンチした。次に有機層を 2 回水洗し、硫酸マグネシウム (M g S O ₄) で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣を n - ペンタン (1 0 0 m l) で処理し、濾別後、メチル - t e r t - ブチルエーテル (1 5 m l) と H C l の 4 N ジオキサン (5 0 μ l) 溶液の混液中で還流させた。室温で 2 時間攪拌後、固体を吸引濾別し、イソプロパノールから再結晶させ、標記化合物 7 0 m g を白色固体として得た。

30

E S I - M S [M + H] ⁺ : 4 5 4 . 2。

¹ H - N M R (4 0 0 M H z D M S O) [p p m] : 9 . 0 5 (d , 1 H) , 8 . 9 8 (s , 1 H) , 8 . 7 5 (d , 1 H) , 8 . 6 5 (d , 1 H) , 7 . 8 3 (d , 1 h) , 7 . 8 0 (d , 1 H) , 7 . 6 2 (m , 1 H) , 7 . 5 1 (m , 1 H) , 7 . 2 5 (m , 6 H) , 7 . 1 0 (m , 1 H) , 5 . 4 0 (m , 1 H) , 3 . 1 5 (m , 1 H) , 2 . 8 9 (m , 1 H) , 2 . 7 7 (m , 1 H) , 0 . 6 8 及び 0 . 5 9 (各々 m , 2 H) 。

40

【 実施例 2 】

【 0 2 6 9 】

N - [4 - (エチルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 2 - (2 H - インダゾール - 2 - イル) ニコチニアミド

2 . 1 N - [4 - (エチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 2 - (2 H - インダゾール - 2 - イル) ニコチニアミド

3 - (2 - (2 H - インダゾール - 2 - イル) ニコチニアミド) - 2 - ヒドロキシ - 4

50

- フェニルブタン酸とエチルアミンを反応させることにより反応ステップ 1 . 4 と同様に反応を実施した。

E S I - M S [M + H] ⁺ : 4 4 4 . 2 。

【 0 2 7 0 】

2 . 2 N - [4 - (エチルアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 2 - (2 H - インダゾール - 2 - イル) ニコチンアミド

N - [4 - (エチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 2 - (2 H - インダゾール - 2 - イル) ニコチンアミドを反応ステップ 1 . 5 と同様に酸化させた。

E S I - M S [M + H] ⁺ : 4 4 2 . 2 。

¹ H - N M R (4 0 0 M H z D M S O) [p p m] : 9 . 0 5 (d , 1 H) , 8 . 9 7 (s , 1 H) , 8 . 6 8 (m , 1 H) , 8 . 6 5 (d , 1 H) , 7 . 8 2 (m , 2 H) , 7 . 6 2 (m , 1 H) , 7 . 5 0 (d , 1 H) , 7 . 2 0 (m , 6 H) , 7 . 1 0 (m , 1 H) , 5 . 4 0 (m , 1 H) , 3 . 1 4 (m , 3 H) , 2 . 9 1 (d d , 1 H) , 1 . 0 7 (t , 3 H) 。

10

【 実施例 3 】

【 0 2 7 1 】

2 - (2 H - インダゾール - 2 - イル) - N - [4 - (メトキシアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] ニコチンアミド

3 . 1 N - [3 - ヒドロキシ - 4 - (メトキシアミノ) - 4 - オキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル] - 2 - (2 H - インダゾール - 2 - イル) ニコチンアミド

3 - [2 - (2 H - インダゾール - 2 - イル) ニコチンアミド] - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブタン酸 (1 2 0 0 m g , 2 . 8 8 m m o l) と O - メチルヒドロキシリニアミン塩酸塩 (0 . 3 5 0 m l , 4 . 6 1 m m o l) の 5 の D M F (3 5 m l) 溶液に 1 - (3 - 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 (6 6 3 m g , 3 . 4 6 m m o l) と E t ₃ N (0 . 9 0 0 m l , 6 . 4 6 m m o l) を順次加え、混合物を 5 分間攪拌した。 E t ₃ N (0 . 6 4 3 m l , 4 . 6 1 m m o l) を加えることにより pH を 1 0 に調整し、 5 で 1 時間、次いで室温で一晩攪拌を続けた。次に反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣に水 (1 5 0 m l) と飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (2 0 m l) を攪拌下に加えた。約 2 0 分間攪拌後、形成された沈殿を吸引濾別し、メチル - t e r t - プチルエーテル (4 0 m l) で処理し、濾過と減圧乾燥後に標記化合物 1 . 0 7 g をオフホワイト固体として得た。

20

E S I - M S [M + H] ⁺ : 4 4 6 . 2 。

【 0 2 7 2 】

3 . 2 2 - (2 H - インダゾール - 2 - イル) - N - [4 - (メトキシアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] ニコチンアミド

N - [3 - ヒドロキシ - 4 - (メトキシアミノ) - 4 - オキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル] - 2 - (2 H - インダゾール - 2 - イル) ニコチンアミド (1 0 5 0 m g ; 2 . 3 5 7 m m o l) の D M S O (3 0 m l) 溶液に 2 - ヨード安息香酸 (4 7 0 m g , 0 . 7 5 5 m m o l) を加えた。4 時間 3 0 で攪拌後、更に 2 - ヨード安息香酸 (4 7 0 m g , 0 . 7 5 5 m m o l) を加え、 3 0 で 3 時間、次いで室温で一晩攪拌を続けた。反応混合物を 1 5 まで冷却後、飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (4 0 m l) 、水 (4 0 m l) 及びジクロロメタン (8 0 m l) を加えた。有機層を回収し、水層をジクロロメタン (C H ₂ C l ₂) で 2 回再抽出した。次に有機層を合わせて M g S O ₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、黄茶色固体 9 6 8 m g を得た。シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液 : C H ₂ C l ₂ + 0 1 0 % (v / v) メタノール) により精製し、粗生成物 8 0 0 m g を得、イソプロパノールから再結晶させ、標記化合物 4 5 6 m g を白色固体として得た。

40

E S I - M S [M + H] ⁺ : 4 4 4 . 2 。

¹ H - N M R (4 0 0 M H z D M S O) [p p m] : 1 2 . 0 7 (b r a o d , 1 H) , 9 . 1 0 (b r o a d , 1 H) , 8 . 9 7 (s , 1 H) , 8 . 6 5 (d , 1 H) ,

50

7.84 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.2 (m, 6H), 7.12 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 3.64 (broad, 3H), 3.13 及び 2.91 (各々 dd, 1H)。

【実施例4】

【0273】

N-[4-(エトキシアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニル-2-ブタニル]-2-(2H-インダゾール-2-イル)ニコチニアミド

4.1 N-(4-(エトキシアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-(2H-インダゾール-2-イル)ニコチニアミド

3-[2-(2H-インダゾール-2-イル)ニコチニアミド]-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸とO-エチルヒドロキシリルアミン塩酸塩を反応させることにより反応ステップ3.1と同様に反応を実施した。 10

E S I - M S [M + H] ⁺ : 460.2.

【0274】

4.2 N-[4-(エトキシアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニル-2-ブタニル]-2-(2H-インダゾール-2-イル)ニコチニアミド

N-[4-(エチルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニル-2-ブタニル]-2-(2H-インダゾール-2-イル)ニコチニアミドを反応ステップ3.2と同様に酸化させた。 20

E S I - M S [M + H] ⁺ : 458.2.

¹H-NMR (400MHz DMSO) [ppm] : 11.93 (broad, 1H), 9.08 (s broad, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.25 (m, 6H), 7.10 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 3.87 (broad, 2H), 3.16 及び 2.95 (各々 dd, 1H), 1.05 (m, 3H)。

【実施例5】

【0275】

N-[4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニル-2-ブタニル]-2-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)ニコチニアミド

5.1 N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)ニコチニアミド

3-[2-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)ニコチニアミド]-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸とシクロプロピルアミン塩酸塩を反応させることにより反応ステップ3.1と同様に反応を実施した。 30

E S I - M S [M + H] ⁺ : 460.2.

【0276】

5.2 N-[4-(シクロプロピルアミノ)-3,4-ジオキソ-1-フェニル-2-ブタニル]-2-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)ニコチニアミド

N-(4-(シクロプロピルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル)-2-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)ニコチニアミドを反応ステップ3.2と同様に酸化させた。 40

E S I - M S [M + H] ⁺ : 458.2.

¹H-NMR (400MHz DMSO) [ppm] : 8.84 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.23 (m, 4H), 7.21 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 3.20 及び 2.85 (各々 dd, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.60-2.30 (水と重なる), 1.70 (m, 4H), 0.66 及び 0.57 (各々

10

20

30

40

50

m, 2 H)。

【実施例 6】

【0277】

N - (4 - (メトキシアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 2 - イル) ニコチニアミド

6. 1 N - (3 - ヒドロキシ - 4 - (メトキシアミノ) - 4 - オキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 2 - イル) ニコチニアミド

3 - [2 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 2 - イル) ニコチニアミド] - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブタン酸とO - メチルヒドロキシリルアミン塩酸塩を反応させることにより反応ステップ3. 1と同様に反応を実施した。 10

E S I - M S [M + H]⁺ : 450.2。

【0278】

6. 2 N - (4 - (メトキシアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 2 - イル) ニコチニアミド

N - (3 - ヒドロキシ - 4 - (メトキシアミノ) - 4 - オキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) - 2 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 2 - イル) ニコチニアミドを反応ステップ3. 2と同様に酸化させた。 20

E S I - M S [M + H]⁺ : 448.2。

【実施例 7】

【0279】

2 - (5 - フルオロ - 2 H - インダゾール - 2 - イル) - N - [4 - (メトキシアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド

7. 1 2 - (5 - フルオロ - 2 H - インダゾール - 2 - イル) - N - [3 - ヒドロキシ - 4 - (メトキシアミノ) - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド

2 - (5 - フルオロ - 2 H - インダゾール - 2 - イル) ニコチニアミド] - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブタン酸とO - メチルヒドロキシリルアミン塩酸塩を反応させることにより反応ステップ3. 1と同様に反応を実施した。 30

E S I - M S [M + H]⁺ : 464.1。

【0280】

7. 2 2 - (5 - フルオロ - 2 H - インダゾール - 2 - イル) - N - [4 - (メトキシアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド

2 - (5 - フルオロ - 2 H - インダゾール - 2 - イル) - N - [3 - ヒドロキシ - 4 - (メトキシアミノ) - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 3 - ピリジンカルボキサミドを反応ステップ3. 2と同様に酸化させた。

E S I - M S [M + H]⁺ : 462.1。

¹H - N M R (400 MHz DMSO) [ppm] : 12.04 (broad, 1H), 9.08 (m, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.20 (m, 5H), 5.31 (m, 1H), 3.67 (broad, 3H), 3.13 及び 2.88 (各々 d, 1H)。 40

【実施例 8】

【0281】

2 - (6 - フルオロ - 2 H - インダゾール - 2 - イル) - N - [4 - (メトキシアミノ) - 3, 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド

8. 1 2 - (6 - フルオロ - 2 H - インダゾール - 2 - イル) - N - [3 - ヒド

50

ロキシ - 4 - (メトキシアミノ) - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド

2 - (6 - フルオロ - 2 H - インダゾール - 2 - イル) ニコチンアミド] - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブタン酸とO - メチルヒドロキシリアルアミン塩酸塩を反応させることにより反応ステップ3 . 1と同様に反応を実施した。

E S I - M S [M + H] ⁺ : 464 . 1.

【0282】

8 . 2 2 - (6 - フルオロ - 2 H - インダゾール - 2 - イル) - N - [4 - (メトキシアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド

2 - (6 - フルオロ - 2 H - インダゾール - 2 - イル) - N - [3 - ヒドロキシ - 4 - (メトキシアミノ) - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 3 - ピリジンカルボキサミドを反応ステップ3 . 2と同様に酸化させた。

E S I - M S [M + H] ⁺ : 462 . 1.

¹H - N M R (400 MHz DMSO) [ppm] : 8 . 91 (s , 1 H) , 8 . 63 (m , 2 H) , 7 . 84 (m , 2 H) , 7 . 59 (m , 1 H) , 7 . 20 (m , 6 H) , 7 . 12 (d , 1 H) , 7 . 01 (m , 1 H) , 5 . 51 (m , 1 H) , 3 . 62 (s , 3 H) , 3 . 26 及び 2 . 78 (各々 d d , 1 H) 。

【実施例9】

【0283】

N - [4 - (メトキシアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 2 - [6 - (トリフルオロメチル) - 2 H - インダゾール - 2 - イル] - 3 - ピリジンカルボキサミド

9 . 1 2 - (6 - トリフルオロメチル - 2 H - インダゾール - 2 - イル) - N - [3 - ヒドロキシ - 4 - (メトキシアミノ) - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 3 - ピリジンカルボキサミド

2 - (6 - トリフルオロメチル - 2 H - インダゾール - 2 - イル) ニコチンアミド] - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブタン酸とO - メチルヒドロキシリアルアミン塩酸塩を反応させることにより反応ステップ3 . 1と同様に反応を実施した。

E S I - M S [M + H] ⁺ : 514 . 2.

【0284】

9 . 2 N - [4 - (メトキシアミノ) - 3 , 4 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 2 - [6 - (トリフルオロメチル) - 2 H - インダゾール - 2 - イル] - 3 - ピリジンカルボキサミド

2 - (6 - トリフルオロメチル - 2 H - インダゾール - 2 - イル) - N - [3 - ヒドロキシ - 4 - (メトキシアミノ) - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 2 - ブタニル] - 3 - ピリジンカルボキサミドを反応ステップ3 . 2と同様に酸化させた。

E S I - M S [M + H] ⁺ : 512 . 2.

【0285】

カルパイン及びカテプシンの阻害の生物学的試験

I インビトロ酵素阻害 :

速度論的蛍光アッセイ(390 nm 励起 , 460 nm 発光)により対応する酵素活性の阻害試験を実施した。

【0286】

実験により決定したIC₅₀値から可逆的競合酵素阻害を想定してチェン - プルソフ式により見かけのKi値を計算した。上記アッセイ条件下で使用した基質のKm値は90 μM (Z - Phe - Arg - AMC , カテプシンB)、10 μM (Z - Gly - Pro - Arg - AMC , カテプシンK)、2 μM (Z - Phe - Arg - AMC , カテプシンL)、及び30 μM (Z - Val - Val - Arg - AMC , カテプシンS)であった。

上記Kiは2 ~ 4個の独立した用量作用プロットに基づいて計算した阻害定数の平均で

10

20

30

40

50

ある。

【0287】

以下のアッセイを使用した：

1. カルパイン I :

6.2 mM イミダゾール, 0.3 mM CaCl₂, 0.10% CHAPS, 0.05% BSA, 1 mM DTT を含有する緩衝液 (pH 7.3) 中で、ヒト赤血球から単離された 20 nM カルパイン I (Calbiochem #208713) と、基質として 100 μM Suc-Leu-Tyr-AMC (Bachem #I-1355) を室温にて使用した。

10

2. カテプシン B :

5.0 mM MES, 2 mM EDTA, 0.05% Brrij 35, 2.5 mM L-システイン, pH 6.0 中で、ヒト肝臓から単離された 0.25 nM カテプシン B (Calbiochem #219362) と、基質として 100 μM Z-Phe-Arg-AMC (Bachem #I-1160) を室温にて使用した。

20

3. カテプシン K :

5.0 mM MES, 2 mM EDTA, 0.05% Brrij 35, 2.5 mM L-システイン, pH 6.0 中で、大腸菌由来組換えヒトプロカテプシン K から活性化された 3 nM カテプシン K (Calbiochem #342001) と、基質として 100 μM Z-Gly-Pro-Arg-AMC (Biomo #P-142) を室温にて使用した。

20

4. カテプシン L :

5.0 mM MES, 2 mM EDTA, 0.05% Brrij 35, 2.5 mM L-システイン, pH 6.0 中で、ヒト肝臓から単離された 1 nM カテプシン L (Calbiochem #219402) と、基質として 2 μM Z-Phe-Arg-AMC (Bachem #I-1160) を室温にて使用した。

30

5. カテプシン S :

5.0 mM MES, 2 mM EDTA, 0.05% Brrij 35, 2.5 mM L-システイン, pH 6.0 中で、0.5 nM 大腸菌由来組換えヒトカテプシン S (Calbiochem #219343) と、基質として 20 μM Z-Val-Val-Arg-AMC (Bachem #I-1540) を室温にて使用した。

40

【0288】

インビトロ測定結果を表1に示す。表1では以下の略語を使用する：

「カルパイン活性」の列において、+++はカルパイン Ki (Ki (カルパイン)) < 250 nM を意味し、++は 250 nM Ki (カルパイン) 400 nM を意味し、+は 400 nM < Ki (カルパイン) 800 nM を意味し、○は 800 nM < Ki (カルパイン) 1000 nM を意味する。

【0289】

「Sel.cat.B」の列は Ki (カテプシン B) / Ki (カルパイン) 比を示す。なお、+++は Ki (カテプシン B) / Ki (カルパイン) 比 > 30 を意味し、++は 9 < Ki (カテプシン B) / Ki (カルパイン) 30 を意味し、+は 5 Ki (カテプシン B) / Ki (カルパイン) 9 を意味し、○は Ki (カテプシン B) / Ki (カルパイン) < 5 を意味する。

【0290】

「Sel.cat.K」の列は Ki (カテプシン K) / Ki (カルパイン) 比を示す。なお、+++は Ki (カテプシン K) / Ki (カルパイン) 比 > 30 を意味し、++は 9 < Ki (カテプシン K) / Ki (カルパイン) 30 を意味し、+は 5 Ki (カテプシン K) / Ki (カルパイン) 9 を意味し、○は Ki (カテプシン K) / Ki (カルパイン) < 5 を意味する。

【0291】

「Sel.cat.L」の列は Ki (カテプシン L) / Ki (カルパイン) 比を示す。

50

なお、+++は K_i (カテプシンL) / K_i (カルパイン)比 > 50を意味し、++は $10 < K_i$ (カテプシンL) / K_i (カルパイン) < 50を意味し、+は $5 < K_i$ (カテプシンL) / K_i (カルパイン) < 10を意味し、○は K_i (カテプシンL) / K_i (カルパイン) < 5を意味する。

【0292】

「Sel.cat.S」の列は K_i (カテプシンS) / K_i (カルパイン)比を示す。なお、+++は K_i (カテプシンS) / K_i (カルパイン)比 > 50を意味し、++は $10 < K_i$ (カテプシンS) / K_i (カルパイン) < 50を意味し、+は $5 < K_i$ (カテプシンS) / K_i (カルパイン) < 10を意味し、○は K_i (カテプシンS) / K_i (カルパイン) < 5を意味する。

10

【0293】

【表2】

表1:

実施例	カルパイン活性	Sel cat. B	Sel cat. K	Sel cat. L	Sel cat. S	ヒトcytCL	カニクイザルcytCL
1	+	0	0	+	++	++	++
2	0	+	+	++	++	+	++
3	+++	0	0	+++	++	++	++
4	+++	0	0	++	++	++	++
5	+	0	++	++	++	++	++
7	+++	0	0	+++	++	++	++
8	++	0	0	++	++	++	++
9	+++	0	++	+++	++	++	++

20

【0294】

I I 細胞内カルパイン阻害を測定するためのスペクトリンmol t - 4 アッセイ:
以下の溶液及び緩衝液を使用した:

- HBS(40ml当たり): 800μl 1M HEPES; 2.16ml 100mM
KC1; 4.8ml 1M NaCl; 3.59ml 5%グルコース; 60μl
1M MgSO₄; 400μl 100mMピルビン酸Na; 28.19ml 水; pH
7.2-7.5。
- 溶解バッファー(20ml当たり): 400μl 1M Tris pH 8.2; 2.
74ml 1M NaCl; 520μl 0.5M EDTA; 2ml 10% Triton X-100; 0.8ml (=1:25) Complete Plus(1錠/2ml H₂O); 200μl 100mM Pefabloc; 13.34ml 水, pH
8.2。
- TBS(10×)(11当たり): 100mM Tris(12.1g); 1.5M
NaCl(87g); 1% Tween 20(10g), pH 8に調整。

30

【0295】

アッセイデザイン及び手順はChatterjee; BMC 1998, 6, pp. 509-522に開示されている通りとし、用量の関数としてスペクトリンの分解百分率からEC₅₀値を計算する。

【0296】

細胞培養条件: RPMI 1640 + Glutamax(登録商標) I 培地(Gibco)に10% FCSと50μg/mlゲンタマイシンを添加した中でmol t - 4 細胞を37, 5% CO₂に維持し、週に2回1:15で分割する。

40

【0297】

mol t - 4 細胞の作製: 細胞を洗浄し、計数し、2 × 10⁷個/mlの濃度でHBS

50

バッファーに溶解する。

【0298】

阻害剤物質の希釈：全阻害剤を 10^{-2} Mの濃度でDMSOに溶解する。次にストック溶液をDMSOで15倍に希釈する($=6.67 \times 10^{-4}$ M)。その後、15倍に希釈したストック溶液を2段階でDMSOで4倍に希釈する($=1.67 \times 10^{-4}$ M及び 4.17×10^{-5} M)。その後、これらの3種類の溶液を更にHBSバッファーで50倍に希釈し、 1.33×10^{-5} M、 3.36×10^{-6} M及び 8.34×10^{-7} Mの濃度の溶液とする。

【0299】

試験混合物：混合物毎に細胞 10^6 個(上記参照)を 1.5 ml エッペンドルフチューブに導入する。これらに各々物質希釈液 $150\mu\text{l}$ (最終濃度 10^{-5} M、 2.5×10^{-6} M及び 6.25×10^{-7} M)を加え、十分に混合する。対照として陰性対照と陽性対照を使用する。この場合には、まずHBSバッファー $150\mu\text{l}$ のみをピペットで細胞に添加する。全混合物をインキュベーターで 37°C 、5% CO₂にて10分間インキュベートする。その後、陰性対照を除いて各場合にCaCl₂(最終濃度5 mM)とイオノマイシン(最終濃度5 μM)を加え、十分に混合し、インキュベーターで 37°C 、5% CO₂にて30分間インキュベートする。次に 700 g で5分間遠心する。上清を捨て、ペレットを溶解バッファー $20\mu\text{l}$ に溶解する。次に混合物を氷上に $30\sim60$ 分間静置した後、 15000 g で15分間遠心する。上清を採取し、別のエッペンドルフチューブに入れる。次に例えばMicroBCAアッセイ(Pierce)により蛋白質定量を実施する。

【0300】

SDS-PAGE電気泳動：各混合物からの全蛋白質 $10\mu\text{g}$ を別のエッペンドルフチューブに入れ、同一容量の $2\times$ Tri-s-グリシンSDSサンプルバッファー(Invitrogen)と $1/10$ 容量の1M DTTにピペットで注入後、十分に混合し、95%に15分間加熱する。溶液を短時間遠心し、6% SDSゲル(Invitrogen)にロードする。マーカーの下部バンドがゲルの下端に到達するまで $1\times$ Tri-s-グリシンレムリバッファー(Biomol)を使用してゲルを 100 V で泳動させる。

【0301】

ウェスタンプロッティング：ゲルを装置から取り出し、FastBlotチャンバー(Biomatra)で $1\times$ Tri-s-グリシン転写バッファー(Invitrogen)+20%メタノール中、 1.5 A/cm^2 で30分間ニトロセルロースにプロッティングする。ニトロセルロースフィルターを取り出し、TBS-Tバッファーで短時間洗浄し、TBS-T/5%粉乳で1時間室温にてブロックする。ブロックしたニトロセルロースを次に抗スペクトリンAb(Chemicon)(TBS-T/5%粉乳で 10000 倍に希釈)の存在下で室温にて3時間又は4にて一晩インキュベートする。ニトロセルロースをTBS-Tバッファーで3回洗浄する。次に抗マウスIgG(POD)抗体(Sigma)(TBS-T/5%粉乳で 10000 倍に希釈)の存在下で室温にて1時間インキュベートする。

【0302】

次にニトロセルロースをTBS-Tバッファーで5回洗浄する。次段階で、SuperSignal(登録商標)West Pico化学発光基質(Pierce)の調製溶液 5 ml をフィルターに加え、5分間インキュベートする。次にニトロセルロースを溶液から取り出し、軽く叩いて水分を取除き、現像フィルムフォルダー(Tropix)に挿入する。デジタル画像分析システム(VersaDoc, Bioware)を使用してECLを記録及び定量し(QuantityOne)、データからスペクトリンの分解百分率を計算する。グラフパッドプリズムを使用し、用量の関数としてのスペクトリン分解百分率をS字状作用プロット(最高100%、最低0%)にフィットさせ、EC50%を計算する。

【0303】

I II 式Iの化合物のサイトゾルクリアランスを測定するためのアッセイ：

10

20

30

40

50

比較のために、ヒト肝サイトゾルで測定されたデータをカニクイザル肝サイトゾルで得られたデータと対比させた。

【0304】

0.5Mリン酸緩衝液(pH 7.5)中、0.5μM被験化合物をヒト肝サイトゾル及びサル肝サイトゾル1mg/mlの存在下で37にて振盪下にインキュベートした(購入元:雌性カニクイザル肝サイトゾルをTebu bio、ヒト肝サイトゾルをB Dgentestから購入)。

【0305】

各場合に0分、5分、10分及び15分後に65μlを分取し、ウェルプレートのウェルに注入し、すぐにエタノール130μlを加えて反応を停止した。LC/MS/MSシステム(Applied Biosystems SCIEX 4000)で分析するまでサンプルを凍結保存した。

【0306】

読み取りパラメータは親化合物の減少とし、これから半減期($T_{1/2}$)を計算した。これらのデータに基づき、下式:

$$1) cytCL = (\ln 2 / T_{1/2}) \times [\text{サイトゾル蛋白質}] \times 1000$$

$$2) CL_s = cytCL \times [\text{サイトゾル吸率}] / 1,000,000 \times 60$$

$$3) CL_p = (CL_s + \text{肝血漿流量}) / \text{肝血漿流量} / CL_s$$

を使用してサイトゾルクリアランス(cytCL)、スケールドクリアランス(CL_s)及び推定クリアランス(CL_p)の各パラメータを計算した。

【0307】

被験化合物の安定性を評価するために、以下の基準:

安定=肝血漿流量の0~約1/3;

やや安定=肝血漿流量の約1/3~約2/3;

不安定=肝血漿流量の>2/3

に従ってクリアランス範囲を種々の肝血漿流量に補正した。

【0308】

この補正に基づき、以下の範囲を割り当て、被験化合物のサイトゾル安定性を評価した。

【0309】

【表3】

cytCL	記号	ヒト	カニクイザル(cyno)
安定	++	0-14μl/min/mg	0-18μl/min/mg
やや安定	+	14-70μl/min/mg	18-90μl/min/mg
不安定	-	>70μl/min/mg	>90μl/min/mg

【0310】

実施例1~5の化合物についてこうして得られたcytCLデータを上記表1に示す。表1から明らかなように、本発明による式Iの化合物は安定性が改善されている。

【0311】

IV 肝細胞における化合物Iから対応するヒドロキシアミド代謝物への分解を測定するためのインビトロアッセイ:

【0312】

各被験化合物(10μl)をサル及びヒト肝細胞中でインキュベートし、親化合物としての式Iの化合物に対するヒドロキシアミド代謝物の濃度比を求めた。インキュベーションは各ウェルに細胞密度約500,000個/mlの肝細胞培地0.5mlを播種した24ウェルプレートで37にて0~4時間実施した。各時点の終了時にアセトニトリル/エタノール(1/1,v/v)1mlを各ウェルに加え、反応をクエンチした。溶液をボルテックスし、十分に混合した。アリコートをUV波長254nmでLC-UV-MS/

10

20

30

40

50

M S 分析した。被験化合物 I とその対応するヒドロキシアミド代謝物を M S / M S 分析及び合成標準との比較により同定した。各被験化合物とそのヒドロキシルアミド代謝物の U V 面積を積分した。吸光係数 ρ 及び μ はほぼ一致すると仮定し、化合物 I の U V 面積に対する代謝物の U V 面積の比として親化合物に対するヒドロキシアミド代謝物の濃度比 (M / P 比) を求めた。4 時間後にインキュベーションを終了し、こうして得られた M / P 比を表 2 に示す。

【0313】

【表 4】

表 2:

実施例	M/P 比	
	カニクイザル	ヒト
1	<0.1	0.15
3	<0.1	<0.1
比較例*	3.4	8.0

*非置換カルボキサミド部分をもつ比較例として N-(3-アミノ-1-ベンジル-2,3-ジオキソプロピル)-2-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ニコチンアミド (WO08/080969 の実施例 38 に記載) を使用した。

【0314】

表 2 から明らかなように、本発明による実施例 1 及び 3 の化合物の還元分解はヒト及びカニクイザルのどちらの肝細胞でも WO08/080969 (比較例 38) の類縁化合物に比較して著しく遅かった。

【0315】

V カニクイザルの血漿中の親化合物 I に対するヒドロキシアミド代謝物の比のインピボ測定 :

雌性カニクイザル群への静脈内又は経口投与用溶液として被験化合物を調製した。静脈内投与用には、化合物を 10% DMSO / PEG - 400 溶媒に 2 mg / ml の濃度で調製した。経口投与用には、化合物を脂質系溶媒に 3 mg / ml の濃度で調製した。3 匹ずつに 1 mg / kg (0.5 ml / kg) を静脈内投与又は 3 mg / kg (1 ml / kg) を経口投与した。静脈内投与は伏在静脈に低速ボーラスとして投与し、経口投与は胃内挿管による投与後に水約 5 ml を投与した。薬剤投与後 24 時間までの選択した時点で 1 匹毎に連続血液サンプルを採取した。遠心により血液から血漿を分離し、分析時まで凍結保存した (<-15°)。メタノール、アセトニトリル及び水の混液による蛋白沈殿を使用して親化合物 I と選択代謝物を血漿から分離した。乾燥室素流下で上清を蒸発乾涸させた。サンプルを移動相のアリコートで再構成した後、HPLC - MS / MS により定量した。無投与サル血漿における信頼できる標準から親化合物と選択代謝物の両方の標準曲線を作成し、標準をサンプルと同時に分析した。濃度に対するスパイク付き血漿標準のピーク面積比 (親化合物又は代謝物 / 内部標準) の最小二乗直線回帰分析により各サンプルの血漿中濃度を計算した。

【0316】

1 匹毎の血漿中濃度データからピーク血漿中濃度 (C_{max}) とピーク血漿中濃度到達時間 (T_{max}) を直接読み取った。WinNonlin を使用して親化合物と代謝物の両方の血漿中濃度データに対して多次指數関数曲線フィットを行った。血漿中濃度対時間プロファイルの線形台形則を使用して投与後 0 ~ t 時間 (血漿中濃度を測定可能な最終時点) の血漿中濃度対時間曲線下面積 (AUC_{0-t}) を計算した。最終測定血漿中濃度 (C_t) を最終相排出速度定数 () で割った値として無限時間に外挿した残余面積を求め、 AUC_{0-t} に加え、曲線下総面積 ($AUC_{0-infinity}$) を得た。投与量を $AUC_{0-infinity}$ で割ることにより見掛けの総血漿クリアランス (CL_p) を計算した。用量を時間 =

10

20

30

40

50

C_0 の外挿濃度 ($C_{0,i}$) で割った値として初期分布容積 (V_c) を計算した。血漿クリアランス (CL_p) と平均滞留時間 (MRT) の積として定常状態の分布容積 V_{ss} を推定し、血漿クリアランス値 (CL_p) を血漿排出速度定数 (λ) で割り、最終相分布容積 (V_∞) を求めた。経口投与からの AUC_{0-infinity} を静脈内投与からの対応する値で割ることにより用量を正規化し、生体利用率を計算した。夫々ピーク濃度及び曲線下面積の C_{max} (代謝物) / C_{max} (親) 又は AUC (代謝物) / AUC (親) として親に対する代謝物の比 (M/P 比) を計算した。こうして得られた結果を表 3 に示す。

【0317】

【表 5】

表3:

実施例	生体利用率	M/P 比
3	51.8 %	<0.05
比較例*	3 %	7

*ニコチニアミド部分の 2 位に 2H-インダゾール-2-イル置換基をもち、更に非置換カルボキサミド部分をもつ比較例として N-(3-アミノ-1-ベンジル-2,3-ジオキソプロピル)-2-(2H-インダゾール-2-イル)ニコチニアミド(WO08/080969 の実施例 78 に記載)を使用した。

10

20

【0318】

表 3 から明らかなように、実施例 3 からの本発明の化合物は比較例に比較して有意に高い経口生体利用率を示す。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/072164

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/4439 C07D401/04 A61P25/28
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K C07D

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2008/080969 A1 (ABBOTT GMBH & CO KG [DE]; KLING ANDREAS [DE]; HORNBERGER WILFRIED [DE]) 10 July 2008 (2008-07-10) cited in the application page 97; example 78 -----	1-32
A	WO 2010/094755 A1 (ABBOTT GMBH & CO KG [DE]; KLING ANDREAS [DE]; MACK HELMUT [DE]; JANTOS) 26 August 2010 (2010-08-26) claim 1 page 109; table 1 -----	1-32
Y,P	WO 2011/076811 A1 (ABBOTT GMBH & CO KG [DE]; ABBOTT LAB [US]; KLING ANDREAS [DE]; JANTOS) 30 June 2011 (2011-06-30) tables 2-3 -----	1-32

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

15 March 2012

27/03/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Steendijk, Martin

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2011/072164

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y,P	WO 2011/076812 A1 (ABBOTT GMBH & CO KG [DE]; ABBOTT LAB [US]; KLING ANDREAS [DE]; JANTOS) 30 June 2011 (2011-06-30) tables 2-3 -----	1-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/072164

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date	
WO 2008080969	A1 10-07-2008	AR 064693 A1 AR 077477 A2 AT 544758 T AU 2007341232 A1 CA 2673580 A1 CN 101616908 A CO 6190617 A2 EC SP099476 A EP 2121653 A1 EP 2439205 A1 JP 2010514738 A KR 20090097205 A PE 16092008 A1 TW 200845979 A US 2008234329 A1 US 2008234330 A1 US 2010298326 A1 UY 30850 A1 WO 2008080969 A1			22-04-2009 31-08-2011 15-02-2012 10-07-2008 10-07-2008 30-12-2009 19-08-2010 31-07-2009 25-11-2009 11-04-2012 06-05-2010 15-09-2009 12-11-2008 01-12-2008 25-09-2008 25-09-2008 25-11-2010 31-07-2008 10-07-2008
WO 2010094755	A1 26-08-2010	CA 2750993 A1 CN 102333766 A EP 2398783 A1 TW 201033202 A US 2010216844 A1 WO 2010094755 A1		26-08-2010 25-01-2012 28-12-2011 16-09-2010 26-08-2010 26-08-2010	
WO 2011076811	A1 30-06-2011	US 2011152265 A1 UY 33150 A WO 2011076811 A1		23-06-2011 30-06-2011 30-06-2011	
WO 2011076812	A1 30-06-2011	US 2011152325 A1 UY 33149 A WO 2011076812 A1		23-06-2011 30-06-2011 30-06-2011	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 21/02	(2006.01)	A 6 1 P 21/02
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 21/04	(2006.01)	A 6 1 P 21/04
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 27/12	(2006.01)	A 6 1 P 27/12
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/04	(2006.01)	A 6 1 P 35/04
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/18
A 6 1 P 33/06	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 33/02	(2006.01)	A 6 1 P 33/06 A 6 1 P 33/02

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,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,R0,RS,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,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN

(72)発明者 クリング , アンドレアス

ドイツ国、6 7 0 6 1 ・ルートビヒスハーフエン、クノールシユトラーセ・5 0、アボット・ゲー・エム・ベー・ハー・ウント・コー・カー・ゲー

(72)発明者 ヤントス , カトヤ

ドイツ国、6 7 0 6 1 ・ルートビヒスハーフエン、クノールシユトラーセ・5 0、アボット・ゲー・エム・ベー・ハー・ウント・コー・カー・ゲー

(72)発明者 マツク , ヘルムート

ドイツ国、6 7 0 6 1 ・ルートビヒスハーフエン、クノールシユトラーセ・5 0、アボット・ゲー・エム・ベー・ハー・ウント・コー・カー・ゲー

(72)発明者 メラー , アヒム

ドイツ国、6 7 0 6 1 ・ルートビヒスハーフエン、クノールシユトラーセ・5 0、アボット・ゲー・エム・ベー・ハー・ウント・コー・カー・ゲー

(72)発明者 ホルンベルガー , ビルフリー

ドイツ国、6 7 0 6 1 ・ルートビヒスハーフエン、クノールシユトラーセ・5 0、アボット・ゲー・エム・ベー・ハー・ウント・コー・カー・ゲー

(72)発明者 ラオ , イエンビン

アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 6 4 - 6 0 5 0、アボット・パーク、アボット・パーク・ロード・1 0 0、アボット・ラボラトリーズ

(72)発明者 バツクフイツシユ , ギーゼラ

ドイツ国、6 7 0 6 1 ・ルートビヒスハーフエン、クノールシユトラーセ・5 0、アボット・ゲー

・エム・ベー・ハー・ウント・コー・カー・ゲー

(72)発明者 ナイセン, マロレーン

アメリカ合衆国、イリノイ・60064-6050、アボット・パーク、アボット・パーク・ロード・100、アボット・ラボラトリーズ

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB02 CC22 DD12 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC37 GA07 GA08 GA16 MA01 MA02 MA04

MA05 NA14 ZA01 ZA02 ZA06 ZA08 ZA16 ZA33 ZA36 ZA81

ZA94 ZB21 ZB26 ZB33 ZB38 ZC41 ZC55

【要約の続き】

単結合又は酸素原子であり、R²がC₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - ハロアルキル、C₂ - C₄ - アルケニル、C₃ - C₆ - シクロアルキル、C₃ - C₆ - シクロアルキル - C₁ - C₂ - アルキル、C₃ - C₆ - ヘテロシクロアルキル - C₁ - C₂ - アルキル、フェニル、フェニル - C₁ - C₃ - アルキル、ピリジン - 2 - イル - C₁ - C₃ - アルキル又はCH₂ - C(O)OCH₃であり、R³及びR⁴が相互に独立してハロゲン、CN、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₁ - C₂ - アルキル又はC₁ - C₂ - アルコキシであり、m及びnが相互に独立して0又は1である化合物が好ましい。