

(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2008-524127

(P2008-524127A)

(43) 公表日 平成20年7月10日 (2008.7.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 C 233/47 (2006.01)</b>	C O 7 C 233/47 C S P	4 C O 8 4
<b>C O 7 C 233/87 (2006.01)</b>	C O 7 C 233/87	4 C O 8 6
<b>C O 7 C 235/52 (2006.01)</b>	C O 7 C 235/52	4 C 2 0 6
<b>C O 7 C 233/63 (2006.01)</b>	C O 7 C 233/63	4 H O 0 6
<b>C O 7 C 233/51 (2006.01)</b>	C O 7 C 233/51	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 48 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2007-545885 (P2007-545885)  
 (86) (22) 出願日 平成17年12月2日 (2005.12.2)  
 (85) 翻訳文提出日 平成19年8月6日 (2007.8.6)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2005/012940  
 (87) 国際公開番号 W02006/063697  
 (87) 国際公開日 平成18年6月22日 (2006.6.22)  
 (31) 優先権主張番号 102004060542.4  
 (32) 優先日 平成16年12月16日 (2004.12.16)  
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(71) 出願人 397056695  
 サノフィー・アベンティス・ドイツ・シュタット  
 ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク  
 テル・ハフツング  
 ドイツ連邦共和国デー 6 5 9 2 9 フラン  
 クフルト・アム・マイン・ブリュニングシ  
 ユトラーセ 5 0  
 (74) 代理人 100091731  
 弁理士 高木 千嘉  
 (74) 代理人 100127926  
 弁理士 結田 純次  
 (74) 代理人 100105290  
 弁理士 三輪 昭次  
 (74) 代理人 100140132  
 弁理士 竹林 則幸

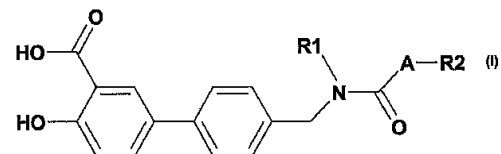
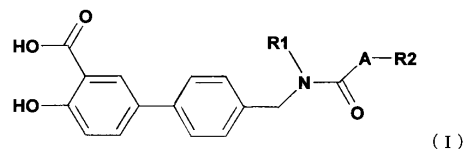
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒドロキシビフェニルカルボン酸およびそれらの誘導体、それらの製造方法、ならびにそれらの使用

## (57) 【要約】

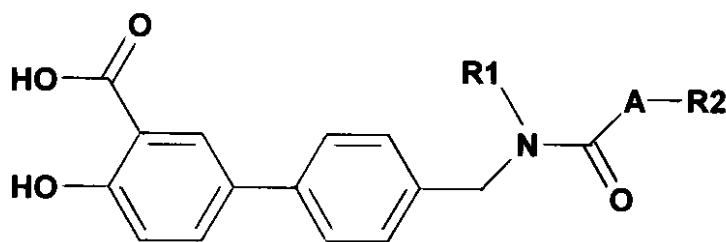
本発明は、置換されたヒドロキシビフェニル類、それらの誘導体および生理学的に許容できる塩に関する。本発明は、式 (I)

【化 1】



(式中、置換基 R 1、R 2 および A は定義された通り) で示される化合物、それらの生理学的に許容できる塩に関する。本発明の化合物は、例えば血糖降下剤として、さらに、糖尿病の予防および治療に使用するための薬物として適切である。

## 【化 1】



# I

式中、

20

30

40

50

$C_1 \sim C_6$  ) - アルキル ) - CO - N - ( アリール )<sub>2</sub>、N ( (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル ) - CO - N - ( 複素環 )<sub>2</sub>、N ( アリール ) - CO - (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル、N ( 複素環 ) - CO - (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル、N ( アリール ) - COO - (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル、N ( 複素環 ) - COO - (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル、N ( アリール ) - CO - アリール、N ( 複素環 ) - CO - アリール、N ( アリール ) - COO - アリール、N ( 複素環 ) - COO - アリール、N ( アリール ) - CO - NH - (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル、N ( 複素環 ) - CO - NH - (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル、N ( アリール ) - CO - NH - アリール、N ( 複素環 ) - CO - NH - アリール、N ( アリール ) - CO - N - (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル )<sub>2</sub>、N ( 複素環 ) - CO - N - (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル )<sub>2</sub>、N ( アリール ) - CO - N ( (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル ) - アリール、N ( 複素環 ) - CO - N ( (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル ) - アリール、N ( アリール ) - CO - N - ( アリール )<sub>2</sub>、N ( 複素環 ) - CO - N - ( アリール )<sub>2</sub>、アリール、O - (  $CH_2$  )<sub>n</sub> - アリール、O - (  $CH_2$  )<sub>n</sub> - 複素環を意味し、ここにおいて、n は 0 ~ 6 であってよく、該アリールラジカルまたは複素環式ラジカルは、F、Cl、Br、I、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、O - (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル、(  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル、NH<sub>2</sub>、NH (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル、N ( (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル )<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub> - CH<sub>3</sub>、COOH、COO - (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル、CONH<sub>2</sub> で 1 ~ 3 回置換されていてもよく；

10

R<sub>2</sub> は、- (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル、- (  $C_1 \sim C_4$  ) - アルキル - O - (  $C_1 \sim C_4$  ) - アルキル、- (  $C_2 \sim C_6$  ) - アルケニル、- (  $C_3 \sim C_8$  ) - シクロアルキル、- (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル - アリール、- (  $C_2 \sim C_6$  ) - アルケニル - アリール、複素環、- (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル - 複素環、- (  $C_2 \sim C_6$  ) - アルケニル - 複素環、- (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル - シクロアルキル、- (  $C_2 \sim C_6$  ) - アルケニル - シクロアルキルを意味し、ここにおいて、該アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルラジカルは、F、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、CN、COOH、COO (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル、CONH<sub>2</sub>、CONH (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル、CON [ (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル ]<sub>2</sub>、シクロアルキル、(  $C_2 \sim C_6$  ) - アルケニル、(  $C_2 \sim C_6$  ) - アルキニル、O - (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル O - CO - (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル、O - CO - (  $C_1 \sim C_6$  ) - アリール、O - CO - (  $C_1 \sim C_6$  ) - 複素環で置換されていてもよく；

20

PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、SO<sub>3</sub>H、SO<sub>2</sub> - NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル、SO<sub>2</sub>N [ (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル ]<sub>2</sub>、S - (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル、S - (  $CH_2$  )<sub>n</sub> - アリール、S - (  $CH_2$  )<sub>n</sub> - 複素環、SO - (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル、SO - (  $CH_2$  )<sub>n</sub> - アリール、SO - (  $CH_2$  )<sub>n</sub> - 複素環、SO<sub>2</sub> - (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル、SO<sub>2</sub> - (  $CH_2$  )<sub>n</sub> - アリール、SO<sub>2</sub> - (  $CH_2$  )<sub>n</sub> - 複素環、SO<sub>2</sub> - NH (  $CH_2$  )<sub>n</sub> - アリール、SO<sub>2</sub> - NH (  $CH_2$  )<sub>n</sub> - 複素環、SO<sub>2</sub> - N (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル ) (  $CH_2$  )<sub>n</sub> - アリール、SO<sub>2</sub> - N (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル ) (  $CH_2$  )<sub>n</sub> - 複素環、SO<sub>2</sub> - N ( (  $CH_2$  )<sub>n</sub> - アリール )<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub> - N ( (  $CH_2$  )<sub>n</sub> - ( 複素環 )<sub>2</sub> ) を意味し、ここにおいて、n は 0 ~ 6 であってよく、該アリールラジカルまたは複素環式ラジカルは、F、Cl、Br、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、O - (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル、(  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル、NH<sub>2</sub> で 2 回まで置換されていてもよく；

30

C ( NH ) ( NH<sub>2</sub> )、NH<sub>2</sub>、NH - (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル、N ( (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル )<sub>2</sub>、NH (  $C_1 \sim C_7$  ) - アシル、NH - CO - (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル、NH - COO - (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル、NH - CO - アリール、NH - CO - 複素環、NH - COO - アリール、NH - COO - 複素環、NH - CO - NH - (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル、NH - CO - NH - アリール、NH - CO - NH - 複素環、N (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル - CO - (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル、N (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル - COO - (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル、N (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル - CO - アリール、N (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル - CO - 複素環、N (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル - COO - アリール、N (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル - COO - 複素環、N (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル - CO - NH - (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル、N (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル - CO - NH - アリール、N (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル - CO - NH - 複素環、N ( (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル ) - CO - N - (  $C_1 \sim C_6$  ) - アルキル )

40

50

2、 $N((C_1 \sim C_6) - \text{アルキル}) - CO - N((C_1 \sim C_6) - \text{アルキル}) - \text{アリーール}$ 、 $N((C_1 \sim C_6) - \text{アルキル}) - CO - N((C_1 \sim C_6) - \text{アルキル}) - \text{複素環}$ 、 $N((C_1 \sim C_6) - \text{アルキル}) - CO - N - (\text{アリーール})_2$ 、 $N((C_1 \sim C_6) - \text{アルキル}) - CO - N - (\text{複素環})_2$ 、 $N(\text{アリーール}) - CO - (C_1 \sim C_6) - \text{アルキル}$ 、 $N(\text{複素環}) - CO - (C_1 \sim C_6) - \text{アルキル}$ 、 $N(\text{アリーール}) - COO - (C_1 \sim C_6) - \text{アルキル}$ 、 $N(\text{複素環}) - COO - (C_1 \sim C_6) - \text{アルキル}$ 、 $N(\text{アリーール}) - CO - \text{アリーール}$ 、 $N(\text{複素環}) - CO - \text{アリーール}$ 、 $N(\text{アリーール}) - COO - \text{アリーール}$ 、 $N(\text{複素環}) - COO - \text{アリーール}$ 、 $N(\text{アリーール}) - CO - NH - (C_1 \sim C_6) - \text{アルキル}$ 、 $N(\text{複素環}) - CO - NH - (C_1 \sim C_6) - \text{アルキル}$ 、 $N(\text{アリーール}) - CO - NH - \text{アリーール}$ 、 $N(\text{複素環}) - CO - NH - \text{アリーール}$ 、 $N(\text{アリーール}) - CO - N - (C_1 \sim C_6) - \text{アルキル}$ 、 $N(\text{複素環}) - CO - N - (C_1 \sim C_6) - \text{アルキル}$ 、 $N(\text{アリーール}) - CO - N - (C_1 \sim C_6) - \text{アルキル}$  - アリーール、 $N(\text{複素環}) - CO - N - (C_1 \sim C_6) - \text{アルキル}$  - アリーール、 $N(\text{アリーール}) - CO - N - (\text{アリーール})_2$ 、 $N(\text{複素環}) - CO - N - (\text{アリーール})_2$ 、アリーール、 $O - (CH_2)_n - \text{アリーール}$ 、 $O - (CH_2)_n - \text{複素環}$ を意味し、ここにおいて、 $n$ は0～6であってよく、該アリーールラジカルまたは複素環式ラジカルは、F、Cl、Br、I、OH、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、CN、 $OCF_3$ 、 $O - (C_1 \sim C_6) - \text{アルキル}$ 、 $(C_1 \sim C_6) - \text{アルキル}$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_1 \sim C_6) - \text{アルキル}$ 、 $N((C_1 \sim C_6) - \text{アルキル})_2$ 、 $SO_2 - CH_3$ 、 $COOH$ 、 $COO - (C_1 \sim C_6) - \text{アルキル}$ 、 $CONH_2$ で1～3回置換されていてもよく；

Aは、結合、O、NH、Sである。

#### 【請求項2】

式I中、

R1は、 $-(C_1 \sim C_6) - \text{アルキル}$ 、 $-(C_1 \sim C_4) - \text{アルキル} - O - (C_1 \sim C_4) - \text{アルキル}$ 、 $-(C_2 \sim C_6) - \text{アルケニル}$ 、 $-(C_3 \sim C_8) - \text{シクロアルキル}$ 、アリーール、 $-(C_1 \sim C_6) - \text{アルキル} - \text{アリーール}$ 、 $-(C_2 \sim C_6) - \text{アルケニル} - \text{アリーール}$ 、 $-(C_1 \sim C_6) - \text{アルキル} - \text{シクロアルキル}$ 、 $-(C_2 \sim C_6) - \text{アルケニル} - \text{シクロアルキル}$ を意味し、ここにおいて、該アルキル、アルケニル、アリーールおよびシクロアルキルラジカルは、F、Cl、Br、I、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $O - (C_1 \sim C_6) - \text{アルキル}$ で置換されていてもよく；

R2は、 $-(C_1 \sim C_6) - \text{アルキル}$ 、 $-(C_1 \sim C_4) - \text{アルキル} - O - (C_1 \sim C_4) - \text{アルキル}$ 、 $-(C_2 \sim C_6) - \text{アルケニル}$ 、 $-(C_3 \sim C_8) - \text{シクロアルキル}$ 、 $-(C_1 \sim C_6) - \text{アルキル} - \text{アリーール}$ 、 $-(C_2 \sim C_6) - \text{アルケニル} - \text{アリーール}$ 、複素環、 $-(C_1 \sim C_6) - \text{アルキル} - \text{複素環}$ 、 $-(C_2 \sim C_6) - \text{アルケニル} - \text{複素環}$ 、 $-(C_1 \sim C_6) - \text{アルキル} - \text{シクロアルキル}$ 、 $-(C_2 \sim C_6) - \text{アルケニル} - \text{シクロアルキル}$ を意味し、ここにおいて、該アルキル、アルケニル、アリーール、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルラジカルは、F、Cl、Br、I、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $O - (C_1 \sim C_6) - \text{アルキル}$ で置換されていてもよく；

Aは結合である、

請求項1に記載の式Iで示される化合物、および、それらの生理学的に許容できる塩。

#### 【請求項3】

式I中、

R1は、 $-(C_1 \sim C_6) - \text{アルキル}$ 、 $-(C_1 \sim C_6) - \text{アルキル} - \text{フェニル}$ 、 $-(C_1 \sim C_6) - \text{アルキル} - (C_3 \sim C_8) - \text{シクロアルキル}$ 、 $-(C_3 \sim C_8) - \text{シクロアルキル}$ を意味し、ここにおいて、該アルキル、フェニルおよびシクロアルキルラジカルは、F、Cl、Br、I、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $O - (C_1 \sim C_6) - \text{アルキル}$ で置換されていてもよく；

R2は、 $-(C_1 \sim C_6) - \text{アルキル}$ 、 $-(C_1 \sim C_6) - \text{アルキル} - \text{フェニル}$ 、 $-(C_1 \sim C_6) - \text{アルキル} - (C_3 \sim C_8) - \text{シクロアルキル}$ 、 $-(C_3 \sim C_8) - \text{シクロアルキル}$ 、 $-(C_2 \sim C_6) - \text{アルケニル} - \text{フェニル}$ 、複素環を意味し、ここにおいて、該アルキル、フェニル、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルラジカルは、F、Cl、Br、I、 $($

$C_1 \sim C_6$ ) アルキル、 $O - (C_1 \sim C_6) -$  アルキルで置換されていてもよく；

A は結合である、

請求項 1 または 2 に記載の式 I で示される化合物、および、それらの生理学的に許容できる塩。

【請求項 4】

式 I 中、

R 1 は、 $-CH_2-$  フェニル、 $-CH_2-$  ( $C_3 \sim C_8$ ) - シクロアルキル、 $-(C_3 \sim C_8)$  - シクロアルキルを意味し、ここにおいて、該フェニルおよびシクロアルキルラジカルは、F、Cl、Br、I、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、 $O - (C_1 \sim C_6) -$  アルキルで置換されていてもよく；

R 2 は、 $-CH_2-$  フェニル、 $-CH_2-$  ( $C_3 \sim C_8$ ) - シクロアルキル、 $-(C_3 \sim C_8)$  - シクロアルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$  - アルケニル - フェニル、 $-CH_2-$  複素環、 $-$  複素環を意味し、ここにおいて、該フェニル、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルラジカルは、F、Cl、Br、I、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、 $O - (C_1 \sim C_6) -$  アルキルで置換されていてもよく；

A は結合である、

請求項 1 または 2 に記載の式 I で示される化合物、および、それらの生理学的に許容できる塩。

【請求項 5】

医薬品を製造するための、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物の 1 種またはそれ以上を含む医薬。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物の 1 種またはそれ以上、および、その他の活性成分の少なくとも 1 種を含む医薬。

【請求項 8】

その他の活性成分は、抗糖尿病剤、血糖降下活性物質、HMG Co A レダクターゼ阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、PPAR ガンマアゴニスト、PPAR アルファアゴニスト、PPAR アルファ / ガンマアゴニスト、フィブラート、MTP 阻害剤、胆汁酸吸収阻害剤、CETP 阻害剤、高分子胆汁酸吸着剤、LDL 受容体の誘導物質、ACAT 阻害剤、抗酸化剤、リポタンパク質リパーゼ阻害剤、ATP - クエン酸リアーゼ阻害剤、スクアレン合成酵素阻害剤、リポタンパク質 (a) アンタゴニスト、リパーゼ阻害剤、インスリン、スルホニル尿素、ピグアニド、メグリチニド、チアゾリジンジオン、 $\alpha$  - グルコシダーゼ阻害剤、ベータ細胞の ATP 依存性カリウムチャンネルに作用する活性成分、CART アゴニスト、NPY アゴニスト、MC 4 アゴニスト、オレキシンアゴニスト、H 3 アゴニスト、TNF アゴニスト、CRF アゴニスト、CRF B P アンタゴニスト、ウロコルチンアゴニスト、 $\delta$  3 アゴニスト、MSH (メラニン細胞刺激ホルモン) アゴニスト、CCK アゴニスト、セロトニン再取り込み阻害剤、混合型のセロトニン作用性およびノルアドレナリン作用性化合物、5 HT アゴニスト、ボンベシンアゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、成長ホルモン、成長ホルモン放出化合物、TRH アゴニスト、脱共役タンパク質 2 または 3 モジュレーター、レプチンアゴニスト、DA アゴニスト (プロモクリプチン、ドブレキシ)、リパーゼ / アミラーゼ阻害剤、PPAR モジュレーター、RXR モジュレーター、または、TR - アゴニスト、または、アンフェタミンの 1 種またはそれ以上を含む、請求項 7 に記載の医薬。

【請求項 9】

血糖を降下させるための医薬を製造するための、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 10】

II 型糖尿病を治療する医薬を製造するための、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

10

20

30

40

50

## 【請求項 1 1】

脂質および炭水化物の代謝障害を治療する医薬を製造するための、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

## 【請求項 1 2】

動脈硬化性の兆候を治療する医薬を製造するための、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

## 【請求項 1 3】

インスリン抵抗性を治療する医薬を製造するための、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

## 【請求項 1 4】

活性成分と製薬的に適切なキャリアーとを混合すること、および、この混合物を投与に適した形態に変換することを含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物の 1 種またはそれ以上を含む医薬の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、置換されたヒドロキシビフェニルカルボン酸、および、それらの生理学的に許容できる塩に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

従来技術において、類似の構造を有する化合物が説明されており、それらの糖尿病を治療するための使用は、WO 99 / 58518 で説明されている。さらなる類似の構造を有する化合物が、WO 2004 / 099170、EP 0490820、および、WO 01 / 70678 で開示されている。

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0003】

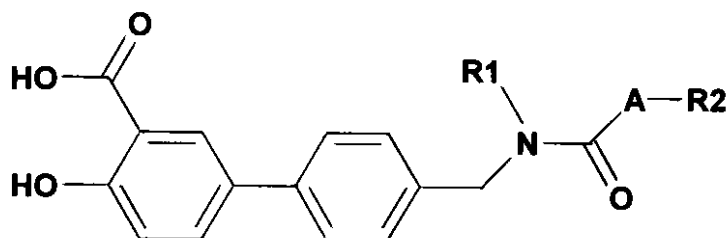
本発明は、糖尿病を予防および治療することが可能な化合物を提供する目的に基づく。この目的のために、治療上利用可能な血糖降下作用を示す化合物が対象となる。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0004】

上記目的は、式 I で示される新規の化合物、および、それらの生理学的に許容できる塩を提供することによって達成される：

## 【化 1】



I

式中、

R 1 は、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) - アルキル - O - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) - アルキル、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルケニル、- (C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>) - シクロアルキル、- アリール、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - アリール、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルケニル - アリール、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルケニル - シクロアルキルを意味し、ここにおいて、該アルキル、アルケニル、アリールおよびシクロアルキルラジ

カルは、F、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、CN、COOH、COO(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、CONH<sub>2</sub>、CONH(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、CON[(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル]<sub>2</sub>、シクロアルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)-アルケニル、(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキニル、O-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキルO-CO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、O-CO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アリール、O-CO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-複素環で置換されていてもよく；

PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、SO<sub>3</sub>H、SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル]<sub>2</sub>、S-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリール、S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-複素環、SO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリール、SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-複素環、SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリール、SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-複素環、SO<sub>2</sub>-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリール、SO<sub>2</sub>-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-複素環、SO<sub>2</sub>-N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリール、SO<sub>2</sub>-N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-複素環、SO<sub>2</sub>-N((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリール)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>-N((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(複素環))<sub>2</sub>を意味し、ここにおいて、nは0~6が可能であり、該アリールラジカルまたは複素環式ラジカルは、F、Cl、Br、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、NH<sub>2</sub>で2回まで置換されていてもよく；

#### 【0005】

C(NH)(NH<sub>2</sub>)、NH<sub>2</sub>、NH-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、N((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)-アシル、NH-CO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、NH-COO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、NH-CO-アリール、NH-CO-複素環、NH-COO-アリール、NH-COO-複素環、NH-CO-NH-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、NH-CO-NH-アリール、NH-CO-NH-複素環、N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-CO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-COO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-CO-アリール、N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-CO-複素環、N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-COO-アリール、N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-COO-複素環、N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-CO-NH-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-CO-NH-アリール、N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-CO-NH-複素環、N((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)-CO-N-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)<sub>2</sub>、N((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)-CO-N((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)-アリール、N((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)-CO-N((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)-複素環、N((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)-CO-N-(アリール)<sub>2</sub>、N((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)-CO-N-(複素環)<sub>2</sub>、N(アリール)-CO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、N(複素環)-CO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、N(アリール)-COO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、N(複素環)-COO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、N(アリール)-CO-アリール、N(複素環)-CO-アリール、N(アリール)-COO-アリール、N(複素環)-COO-アリール、N(アリール)-CO-NH-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、N(複素環)-CO-NH-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、N(アリール)-CO-NH-アリール、N(複素環)-CO-NH-アリール、N(アリール)-CO-N-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)<sub>2</sub>、N(複素環)-CO-N-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)<sub>2</sub>、N(アリール)-CO-N((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)-アリール、N(複素環)-CO-N((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)-アリール、N(アリール)-CO-N-(アリール)<sub>2</sub>、N(複素環)-CO-N-(アリール)<sub>2</sub>、アリール、O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリール、O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-複素環を意味し、ここにおいて、nは0~6が可能であり、該アリールラジカルまたは複素環式ラジカルは、F、Cl、Br、I、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、N((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、COOH、COO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、CONH<sub>2</sub>で1~3回置換されていてもよく；

#### 【0006】

R<sub>2</sub>は、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキル-O-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキル、-(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)-アルケニル、-(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、-(C<sub>1</sub>~

10

20

30

40

50

$C_6$ ) - アルキル - アリール、 - ( $C_2 \sim C_6$ ) - アルケニル - アリール、複素環、 - ( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル - 複素環、 - ( $C_2 \sim C_6$ ) - アルケニル - 複素環、 - ( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル - シクロアルキル、 - ( $C_2 \sim C_6$ ) - アルケニル - シクロアルキルを意味し、ここにおいて、該アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルラジカルは、F、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、 $N_3$ 、CN、 $COOH$ 、 $COO(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $CON[(C_1 \sim C_6)$  アルキル] $_2$ 、シクロアルキル、( $C_2 \sim C_6$ ) - アルケニル、( $C_2 \sim C_6$ ) - アルキニル、O - ( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキルO - CO - ( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル、O - CO - ( $C_1 \sim C_6$ ) - アリール、O - CO - ( $C_1 \sim C_6$ ) - 複素環で置換されていてもよく；

10

$PO_3H_2$ 、 $SO_3H$ 、 $SO_2-NH_2$ 、 $SO_2NH(C_1 \sim C_6)$  - アルキル、 $SO_2N[(C_1 \sim C_6)$  - アルキル] $_2$ 、S - ( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル、S -  $(CH_2)_n$  - アリール、S -  $(CH_2)_n$  - 複素環、SO - ( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル、SO -  $(CH_2)_n$  - アリール、SO -  $(CH_2)_n$  - 複素環、 $SO_2-(C_1 \sim C_6)$  - アルキル、 $SO_2-(CH_2)_n$  - アリール、 $SO_2-(CH_2)_n$  - 複素環、 $SO_2-NH(CH_2)_n$  - アリール、 $SO_2-NH(CH_2)_n$  - 複素環、 $SO_2-N(C_1 \sim C_6)$  - アルキル) $(CH_2)_n$  - アリール、 $SO_2-N(C_1 \sim C_6)$  - アルキル) $(CH_2)_n$  - 複素環、 $SO_2-N((CH_2)_n$  - アリール) $_2$ 、 $SO_2-N((CH_2)_n$  - (複素環) $_2$ を意味し、ここにおいて、nは0～6が可能であり、該アリールラジカルまたは複素環式ラジカルは、F、Cl、Br、OH、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、CN、 $OCF_3$ 、O - ( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル、( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル、 $NH_2$ で2回まで置換されていてもよく；

20

#### 【0007】

C(NH)( $NH_2$ )、 $NH_2$ 、NH - ( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル、N( $(C_1 \sim C_6)$  - アルキル) $_2$ 、NH( $C_1 \sim C_7$ ) - アシル、NH - CO - ( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル、NH - COO - ( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル、NH - CO - アリール、NH - CO - 複素環、NH - COO - アリール、NH - COO - 複素環、NH - CO - NH - ( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル、NH - CO - NH - アリール、NH - CO - NH - 複素環、N( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル - CO - ( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル、N( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル - COO - ( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル、N( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル - CO - アリール、N( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル - CO - 複素環、N( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル - COO - アリール、N( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル - COO - 複素環、N( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル - CO - NH - ( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル)、N( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル - CO - NH - アリール、N( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル - CO - NH - 複素環、N( $(C_1 \sim C_6)$  - アルキル) - CO - N - ( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル) $_2$ 、N( $(C_1 \sim C_6)$  - アルキル) - CO - N( $(C_1 \sim C_6)$  - アルキル) - アリール、N( $(C_1 \sim C_6)$  - アルキル) - CO - N( $(C_1 \sim C_6)$  - アルキル) - 複素環、N( $(C_1 \sim C_6)$  - アルキル) - CO - N - (アリール) $_2$ 、N( $(C_1 \sim C_6)$  - アルキル) - CO - N - (複素環) $_2$ 、N(アリール) - CO - ( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル、N(複素環) - CO - ( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル、N(アリール) - COO - ( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル、N(複素環) - COO - ( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル、N(アリール) - CO - アリール、N(複素環) - CO - アリール、N(アリール) - COO - アリール、N(複素環) - COO - アリール、N(アリール) - CO - NH - ( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル)、N(複素環) - CO - NH - ( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル)、N(アリール) - CO - NH - アリール、N(複素環) - CO - NH - アリール、N(アリール) - CO - N - ( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル) $_2$ 、N(複素環) - CO - N - ( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル) $_2$ 、N(アリール) - CO - N( $(C_1 \sim C_6)$  - アルキル) - アリール、N(複素環) - CO - N( $(C_1 \sim C_6)$  - アルキル) - アリール、N(アリール) - CO - N - (アリール) $_2$ 、N(複素環) - CO - N - (アリール) $_2$ 、アリール、O -  $(CH_2)_n$  - アリール、O -  $(CH_2)_n$  - 複素環を意味し、ここにおいて、nは0～6が可能であり、該アリールラジカルまたは複素環式ラジカルは、F、Cl、Br、I、OH、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、CN、 $OCF_3$ 、O - ( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル、( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル、 $NH_2$ 、NH( $C_1 \sim C_6$ ) - アルキル、N( $(C_1 \sim C_6)$  - アルキル) $_2$ 、 $SO_2-CH_3$ 、 $COOH$ 、 $COO-(C_1 \sim C_6)$  - アルキ

30

40

50



ル、CONH<sub>2</sub>で1～3回置換されていてもよく；

Aは、結合、O、NH、Sである。

#### 【0008】

好ましくは、ラジカルR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびAが以下の意味を有する式Iで示される化合物、および、それらの生理学的に許容できる塩である；

R<sub>1</sub>は、-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)-アルキル、-(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)-アルキル-O-(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)-アルキル、-(C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>)-アルケニル、-(C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、-アリール、-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)-アルキル-アリール、-(C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>)-アルケニル-アリール、-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)-アルキル-シクロアルキル、-(C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>)-アルケニル-シクロアルキルを意味し、ここにおいて、該アルキル、アルケニル、アリールおよびシクロアルキルラジカルは、F、Cl、Br、I、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、O-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)-アルキルで置換されていてもよく；

R<sub>2</sub>は、-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)-アルキル、-(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)-アルキル-O-(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)-アルキル、-(C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>)-アルケニル、-(C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)-アルキル-アリール、-(C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>)-アルケニル-アリール、複素環、-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)-アルキル-複素環、-(C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>)-アルケニル-複素環、-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)-アルキル-シクロアルキル、-(C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>)-アルケニル-シクロアルキルを意味し、ここにおいて、該アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルラジカルは、F、Cl、Br、I、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、O-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)-アルキルで置換されていてもよく；

Aは結合である。

#### 【0009】

特に好ましくは、ラジカルR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびAが以下の意味を有する式Iで示される化合物、および、それらの生理学的に許容できる塩である；

R<sub>1</sub>は、-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)-アルキル、-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)-アルキル-フェニル、-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)-アルキル-(C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、-(C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>)-シクロアルキルを意味し、ここにおいて、該アルキル、フェニルおよびシクロアルキルラジカルは、F、Cl、Br、I、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、O-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)-アルキルで置換されていてもよく；

R<sub>2</sub>は、-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)-アルキル、-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)-アルキル-フェニル、-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)-アルキル-(C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、-(C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、-(C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>)-アルケニル-フェニル、-複素環を意味し、ここにおいて、該アルキル、フェニル、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルラジカルは、F、Cl、Br、I、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、O-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)-アルキルで置換されていてもよく；

Aは結合である。

#### 【0010】

さらに特に好ましくは、ラジカルR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびAが以下の意味を有する式Iで示される化合物、および、それらの生理学的に許容できる塩である；

R<sub>1</sub>は、-CH<sub>2</sub>-フェニル、-CH<sub>2</sub>-(C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、-(C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>)-シクロアルキルを意味し、ここにおいて、該フェニルおよびシクロアルキルラジカルは、F、Cl、Br、I、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、O-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)-アルキルで置換されていてもよく；

R<sub>2</sub>は、-CH<sub>2</sub>-フェニル、-CH<sub>2</sub>-(C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、-(C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、-(C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>)-アルケニル-フェニル、-CH<sub>2</sub>-複素環、-複素環を意味し、ここにおいて、該フェニル、ヘテロシクリルおよびシクロアルキルラジカルは、F、Cl、Br、I、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、O-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)-アルキルで置換されていてもよく；

Aは結合である。

#### 【0011】

本発明は、それらのラセミ化合物、ラセミ混合物および純粋な鏡像異性体、および、そ

10

20

30

40

50

これらのジアステレオ異性体の形態の式 I で示される化合物、ならびにそれらの混合物に関する。

【0012】

式 I で示される化合物においてラジカルまたは置換基が 1 個よりも多く存在する可能性がある場合、それらはいずれも、互いに独立して指定された意味を有していてもよく、さらにそれらは、同一でもよいし、または異なってもよい。

【0013】

製薬上許容できる塩は、具体的には医療用途に適しており、なぜならそれらの水溶性は、元の、または基礎となる化合物の水溶性より大きいためである。これらの塩は、製薬上許容できるアニオンまたはカチオンを含んでいなければならない。本発明の化合物の適切な製薬上許容できる酸付加塩は、無機酸の塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、メタリン酸塩、硝酸塩および硫酸塩であり、さらに、有機酸の塩、例えば、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グリコール酸塩、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、メタスルホン酸塩、コハク酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、および、酒石酸塩である。適切な製薬上許容できる塩基性塩は、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウムおよびカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、マグネシウムおよびカルシウム塩）、トロメタモール（2 - アミノ - 2 - ヒドロキシメチル - 1, 3 - プロパンジオール）、ジエタノールアミン、リシン、または、エチレンジアミンである。

10

20

【0014】

例えばトリフルオロ酢酸塩のような製薬的に許容できないアニオンを含む塩も同様に、製薬上許容できる塩を製造または精製するため、および / または、非治療的な用途、例えばインビトロでの用途で使用するための有用な中間体として本発明の構成に含まれる。

【0015】

本明細書で用いられる用語「生理学的に機能的な誘導体」は、本発明の式 I で示される化合物のあらゆる生理学的に許容できる誘導体を意味し、例えば、哺乳動物（例えばヒト）に投与すると、式 I で示される化合物またはそれらの活性な代謝産物を（直接的または間接的に）形成することができるエステルである。

【0016】

生理学的に機能的な誘導体としては、本発明の化合物のプロドラッグが挙げられ、例えば、H. Okada 等., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57 ~ 61 で説明されているようなものである。このようなプロドラッグは、インビボで本発明の化合物に代謝され得る。これらのプロドラッグは、それ自身活性であってもよいし、または、そうでなくてもよい。

30

【0017】

また、本発明の化合物は、様々な多形の形態で存在していてもよく、例えば無定形や結晶性の多形の形態として存在していてもよい。本発明の化合物のあらゆる多形の形態が本発明の構成に含まれ、それらは本発明のさらなる形態の一つである。

【0018】

以下、「式 I で示される化合物」と言及される場合はいずれも、上述のような式 I で示される化合物、ならびに、本明細書で説明されているようなそれらの塩、溶媒化合物および生理学的に機能的な誘導体を意味する。

40

【0019】

アルキルラジカルは、1 個またはそれ以上の炭素を有する直鎖状または分岐状の炭化水素鎖を意味し、例えばメチル、エチル、イソプロピル、tert - ブチル、ヘキシルである。

【0020】

アルキルラジカルは、適切な基で 1 回またはそれ以上で置換されていてもよく、このような基としては、例えば以下が挙げられる：

F、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、CN、COOH、COO(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アル

50

キル、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{CONH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$  アルキル、 $\text{CON}[(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{ アルキル}]_2$ 、シクロアルキル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$  - アルケニル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$  - アルキニル、 $\text{O} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$  - アルキル  $\text{O} - \text{CO} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$  - アルキル、 $\text{O} - \text{CO} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$  - アリール、 $\text{O} - \text{CO} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$  - 複素環；

$\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{SO}_2 - \text{NH}_2$ 、 $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$  - アルキル、 $\text{SO}_2\text{N}[(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}]_2$ 、 $\text{S} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$  - アルキル、 $\text{S} - (\text{CH}_2)_n$  - アリール、 $\text{S} - (\text{CH}_2)_n$  - 複素環、 $\text{SO} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$  - アルキル、 $\text{SO} - (\text{CH}_2)_n$  - アリール、 $\text{SO} - (\text{CH}_2)_n$  - 複素環、 $\text{SO}_2 - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$  - アルキル、 $\text{SO}_2 - (\text{CH}_2)_n$  - アリール、 $\text{SO}_2 - (\text{CH}_2)_n$  - 複素環、 $\text{SO}_2 - \text{NH}(\text{CH}_2)_n$  - アリール、 $\text{SO}_2 - \text{NH}(\text{CH}_2)_n$  - 複素環、 $\text{SO}_2 - \text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}(\text{CH}_2)_n$  - アリール、 $\text{SO}_2 - \text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}(\text{CH}_2)_n$  - 複素環、 $\text{SO}_2 - \text{N}((\text{CH}_2)_n - \text{アリール})_2$ 、 $\text{SO}_2 - \text{N}((\text{CH}_2)_n - (\text{複素環}))_2$ 、ここにおいて、 $n$ は、 $0 \sim 6$ が可能であり、該アリールラジカルまたは複素環式ラジカルは、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{O} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $\text{NH}_2$ で2回まで置換されていてもよく；

$\text{C}(\text{NH})(\text{NH}_2)$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル})_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_7) - \text{アシル}$ 、 $\text{NH} - \text{CO} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $\text{NH} - \text{COO} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $\text{NH} - \text{CO} - \text{アリール}$ 、 $\text{NH} - \text{CO} - \text{複素環}$ 、 $\text{NH} - \text{COO} - \text{アリール}$ 、 $\text{NH} - \text{COO} - \text{複素環}$ 、 $\text{NH} - \text{CO} - \text{NH} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $\text{NH} - \text{CO} - \text{NH} - \text{アリール}$ 、 $\text{NH} - \text{CO} - \text{NH} - \text{複素環}$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{CO} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{COO} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{CO} - \text{アリール}$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{CO} - \text{複素環}$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{COO} - \text{アリール}$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{COO} - \text{複素環}$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{CO} - \text{NH} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{CO} - \text{NH} - \text{アリール}$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル} - \text{CO} - \text{NH} - \text{複素環}$ 、 $\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}) - \text{CO} - \text{N} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}) - \text{CO} - \text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}) - \text{アリール}$ 、 $\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}) - \text{CO} - \text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}) - \text{複素環}$ 、 $\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}) - \text{CO} - \text{N} - (\text{アリール})_2$ 、 $\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}) - \text{CO} - \text{N} - (\text{複素環})_2$ 、 $\text{N}(\text{アリール}) - \text{CO} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $\text{N}(\text{複素環}) - \text{CO} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $\text{N}(\text{アリール}) - \text{COO} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $\text{N}(\text{複素環}) - \text{COO} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $\text{N}(\text{アリール}) - \text{CO} - \text{アリール}$ 、 $\text{N}(\text{複素環}) - \text{CO} - \text{アリール}$ 、 $\text{N}(\text{アリール}) - \text{COO} - \text{アリール}$ 、 $\text{N}(\text{複素環}) - \text{COO} - \text{アリール}$ 、 $\text{N}(\text{アリール}) - \text{CO} - \text{NH} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $\text{N}(\text{複素環}) - \text{CO} - \text{NH} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $\text{N}(\text{アリール}) - \text{CO} - \text{NH} - \text{アリール}$ 、 $\text{N}(\text{複素環}) - \text{CO} - \text{NH} - \text{アリール}$ 、 $\text{N}(\text{アリール}) - \text{CO} - \text{N} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $\text{N}(\text{複素環}) - \text{CO} - \text{N} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $\text{N}(\text{アリール}) - \text{CO} - \text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}) - \text{アリール}$ 、 $\text{N}(\text{複素環}) - \text{CO} - \text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}) - \text{アリール}$ 、 $\text{N}(\text{アリール}) - \text{CO} - \text{N} - (\text{アリール})_2$ 、 $\text{N}(\text{複素環}) - \text{CO} - \text{N} - (\text{アリール})_2$ 、アリール、 $\text{O} - (\text{CH}_2)_n$  - アリール、 $\text{O} - (\text{CH}_2)_n$  - 複素環、ここにおいて、 $n$ は、 $0 \sim 6$ が可能であり、ここにおいて、該アリールラジカルまたは複素環式ラジカルは、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{O} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル})_2$ 、 $\text{SO}_2 - \text{CH}_3$ 、 $\text{COOH}$ 、 $\text{COO} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6) - \text{アルキル}$ 、 $\text{CONH}_2$ で1～3回置換されていてもよい。

#### 【0021】

アルケニルラジカルは、2個またはそれ以上の炭素、および、1個またはそれ以上の二重結合を有する直鎖状または分岐状の炭化水素鎖を意味し、例えばビニル、アリル、ペンテニルである。

#### 【0022】

10

20

30

40

50

アルケニルラジカルは、適切な基で 1 回またはそれ以上で置換されていてもよく、このような基としては、例えば以下のような基が挙げられる：F、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、CN、COOH、COO(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、CONH<sub>2</sub>、CONH(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、CON[(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル]<sub>2</sub>、シクロアルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)-アルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキニル、O-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキルO-CO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、O-CO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アリーール、O-CO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-複素環；

PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、SO<sub>3</sub>H、SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル]<sub>2</sub>、S-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリーール、S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-複素環、SO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリーール、SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-複素環、SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリーール、SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-複素環、SO<sub>2</sub>-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリーール、SO<sub>2</sub>-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-複素環、SO<sub>2</sub>-N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリーール、SO<sub>2</sub>-N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-複素環、SO<sub>2</sub>-N((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリーール)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>-N((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(複素環))<sub>2</sub>、ここにおいて、nは、0~6が可能であり、該アリーールラジカルまたは複素環式ラジカルは、F、Cl、Br、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、NH<sub>2</sub>で 2 回まで置換されていてもよく；

C(NH)(NH<sub>2</sub>)、NH<sub>2</sub>、NH-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、N((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)-アシル、NH-CO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、NH-COO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、NH-CO-アリーール、NH-CO-複素環、NH-COO-アリーール、NH-COO-複素環、NH-CO-NH-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、NH-CO-NH-アリーール、NH-CO-NH-複素環、N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-CO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-COO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-CO-アリーール、N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-CO-複素環、N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-COO-アリーール、N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-COO-複素環、N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-CO-NH-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-CO-NH-アリーール、N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-CO-NH-複素環、N((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)-CO-N-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)<sub>2</sub>、N((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)-CO-N((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)-アリーール、N((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)-CO-N((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)-複素環、N((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)-CO-N-(アリーール)<sub>2</sub>、N((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)-CO-N-(複素環)<sub>2</sub>、N(アリーール)-CO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、N(複素環)-CO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、N(アリーール)-COO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、N(複素環)-COO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、N(アリーール)-CO-アリーール、N(複素環)-CO-アリーール、N(アリーール)-COO-アリーール、N(複素環)-COO-アリーール、N(アリーール)-CO-NH-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、N(複素環)-CO-NH-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、N(アリーール)-CO-NH-アリーール、N(複素環)-CO-NH-アリーール、N(アリーール)-CO-N-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)<sub>2</sub>、N(複素環)-CO-N-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)<sub>2</sub>、N(アリーール)-CO-N((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)-アリーール、N(複素環)-CO-N((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)-アリーール、N(アリーール)-CO-N-(アリーール)<sub>2</sub>、N(複素環)-CO-N-(アリーール)<sub>2</sub>、アリーール、O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリーール、O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-複素環、ここにおいて、nは、0~6が可能であり、ここにおいて、該アリーールラジカルまたは複素環式ラジカルは、F、Cl、Br、I、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、N((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、COOH、COO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、CONH<sub>2</sub>で 1~3 回が置換されていてもよい。

#### 【0023】

アルキニルラジカルは、2 個またはそれ以上の炭素、および、1 個またはそれ以上の三

10

20

30

40

50

重結合を有する直鎖状または分岐状の炭化水素鎖を意味し、例えばエチニル、プロピニル、ヘキシニルである。

【 0 0 2 4 】

アルキニルラジカルは、適切な基で 1 回またはそれ以上で置換されていてもよく、このような基としては、例えば以下のような基が挙げられる：F、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、CN、COOH、COO(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、CONH<sub>2</sub>、CONH(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、CON[(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル]<sub>2</sub>、シクロアルキル、(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)-アルケニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>)-アルキル、O-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキルO-CO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、O-CO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アリール、O-CO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-複素環；

PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、SO<sub>3</sub>H、SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル]<sub>2</sub>、S-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリール、S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-複素環、SO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリール、SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-複素環、SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリール、SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-複素環、SO<sub>2</sub>-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリール、SO<sub>2</sub>-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-複素環、SO<sub>2</sub>-N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリール、SO<sub>2</sub>-N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-複素環、SO<sub>2</sub>-N((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリール)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>-N((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(複素環))<sub>2</sub>、ここにおいて、nは、0~6が可能であり、該アリールラジカルまたは複素環式ラジカルは、F、Cl、Br、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、NH<sub>2</sub>で 2 回

まで置換されていてもよく；  
C(NH)(NH<sub>2</sub>)、NH<sub>2</sub>、NH-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、N((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)-アシル、NH-CO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、NH-COO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、NH-CO-アリール、NH-CO-複素環、NH-COO-アリール、NH-COO-複素環、NH-CO-NH-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、NH-CO-NH-アリール、NH-CO-NH-複素環、N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-CO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-COO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-CO-アリール、N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-CO-複素環、N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-COO-アリール、N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-COO-複素環、N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-CO-NH-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-CO-NH-アリール、N(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-CO-NH-複素環、N((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)-CO-N-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)<sub>2</sub>、N((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)-CO-N((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)-アリール、N((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)-CO-N((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)-複素環、N((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)-CO-N-(アリール)<sub>2</sub>、N((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)-CO-N-(複素環)<sub>2</sub>、N(アリール)-CO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、N(複素環)-CO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、N(アリール)-COO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、N(複素環)-COO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、N(アリール)-CO-アリール、N(複素環)-CO-アリール、N(アリール)-COO-アリール、N(複素環)-COO-アリール、N(アリール)-CO-NH-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、N(複素環)-CO-NH-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、N(アリール)-CO-NH-アリール、N(複素環)-CO-NH-アリール、N(アリール)-CO-N-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)<sub>2</sub>、N(複素環)-CO-N-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)<sub>2</sub>、N(アリール)-CO-N((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)-アリール、N(複素環)-CO-N((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)-アリール、N(アリール)-CO-N-(アリール)<sub>2</sub>、N(複素環)-CO-N-(アリール)<sub>2</sub>、アリール、O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリール、O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-複素環、ここにおいて、nは、0~6が可能であり、ここにおいて、該アリールラジカルまたは複素環式ラジカルは、F、Cl、Br、I、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、N((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、COOH、COO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>

10

20

30

40

50

) - アルキル、CONH<sub>2</sub>で1～3回置換されていてもよい。

【0025】

アリールラジカルは、フェニル、ナフチル - 、ピフェニル - 、テトラヒドロナフチル - 、アルファ - 、または、ベータ - テトラロン - 、インダニル - 、または、インダン - 1 - オン - イルラジカルを意味する。

【0026】

アリールラジカルは、適切な基で1回またはそれ以上で置換されていてもよく、このような基としては、例えば以下のような基が挙げられる：F、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、CN、COOH、COO(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、CONH<sub>2</sub>、CONH(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、CON[(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル]<sub>2</sub>、シクロアルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>) - アルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>) - アルケニル、(C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキニル、O - (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキルO - CO - (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル、O - CO - (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アリール、O - CO - (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - 複素環；

PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、SO<sub>3</sub>H、SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル、SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル]<sub>2</sub>、S - (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル、S - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - アリール、S - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - 複素環、SO - (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル、SO - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - アリール、SO - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - 複素環、SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル、SO<sub>2</sub> - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - アリール、SO<sub>2</sub> - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - 複素環、SO<sub>2</sub> - NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - アリール、SO<sub>2</sub> - NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - 複素環、SO<sub>2</sub> - N(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - アリール、SO<sub>2</sub> - N(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - 複素環、SO<sub>2</sub> - N((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - アリール)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub> - N((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - (複素環))<sub>2</sub>、ここにおいて、nは、0～6が可能であり、該アリールラジカルまたは複素環式ラジカルは、F、Cl、Br、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、O - (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル、NH<sub>2</sub>で2回まで置換されていてもよく；

C(NH)(NH<sub>2</sub>)、NH<sub>2</sub>、NH - (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル、N((C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル)<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>～C<sub>7</sub>) - アシル、NH - CO - (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル、NH - COO - (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル、NH - CO - アリール、NH - CO - 複素環、NH - COO - アリール、NH - COO - 複素環、NH - CO - NH - (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル、NH - CO - NH - アリール、NH - CO - NH - 複素環、N(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル - CO - (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル、N(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル - COO - (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル、N(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル - CO - アリール、N(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル - CO - 複素環、N(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル - COO - アリール、N(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル - COO - 複素環、N(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル - CO - NH - (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル、N(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル - CO - NH - アリール、N(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル - CO - NH - 複素環、N((C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル) - CO - N - (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル)<sub>2</sub>、N((C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル) - CO - N((C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル) - アリール、N((C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル) - CO - N((C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル) - 複素環、N((C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル) - CO - N - (アリール)<sub>2</sub>、N((C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル) - CO - N - (複素環)<sub>2</sub>、N(アリール) - CO - (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル、N(複素環) - CO - (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル、N(アリール) - COO - (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル、N(複素環) - COO - (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル、N(アリール) - CO - アリール、N(複素環) - CO - アリール、N(アリール) - COO - アリール、N(複素環) - COO - アリール、N(アリール) - CO - NH - (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル、N(複素環) - CO - NH - (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル、N(アリール) - CO - NH - アリール、N(複素環) - CO - NH - アリール、N(アリール) - CO - N - (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル)<sub>2</sub>、N(複素環) - CO - N - (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル)<sub>2</sub>、N(アリール) - CO - N((C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル) - アリール、N(複素環) - CO - N((C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) - アルキル) - アリール、N(アリール) - CO - N - (アリール)<sub>2</sub>、N(複素環) - CO - N - (アリール)<sub>2</sub>、アリール、O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - アリール、O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - 複素環、ここにおいて、nは、0～6が可能であり、ここにおいて、該アリールラジカルまた

10

20

30

40

50

は複素環式ラジカルは、F、Cl、Br、I、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、O - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、N((C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub> - CH<sub>3</sub>、COOH、COO - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、CONH<sub>2</sub>で1 ~ 3回置換されていてもよい。

#### 【0027】

シクロアルキルラジカルは、1個またはそれ以上の環を含む環系を意味し、このような環は、飽和の状態か、または、部分的に不飽和(1または2個の二重結合を有する)の形態で、さらに炭素原子のみで構成されており、例えばシクロプロピル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、または、アダマンチルである。

#### 【0028】

シクロアルキルラジカルは、適切な基で1回またはそれ以上で置換されていてもよく、このような基としては、例えば以下のような基が挙げられる：F、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、CN、COOH、COO(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、CONH<sub>2</sub>、CONH(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、CON[(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル]<sub>2</sub>、シクロアルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>) - アルキル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルケニル、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキニル、O - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル O - CO - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、O - CO - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アリール、O - CO - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - 複素環；

PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、SO<sub>3</sub>H、SO<sub>2</sub> - NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル]<sub>2</sub>、S - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、S - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - アリール、S - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - 複素環、SO - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、SO - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - アリール、SO - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - 複素環、SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、SO<sub>2</sub> - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - アリール、SO<sub>2</sub> - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - 複素環、SO<sub>2</sub> - NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - アリール、SO<sub>2</sub> - NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - 複素環、SO<sub>2</sub> - N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - アリール、SO<sub>2</sub> - N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - 複素環、SO<sub>2</sub> - N((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - アリール)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub> - N((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - (複素環))<sub>2</sub>、ここにおいて、nは、0 ~ 6が可能であり、該アリールラジカルまたは複素環式ラジカルは、F、Cl、Br、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、O - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、NH<sub>2</sub>で2回まで置換されていてもよく；

C(NH)(NH<sub>2</sub>)、NH<sub>2</sub>、NH - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、N((C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル)<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub> ~ C<sub>7</sub>) - アシル、NH - CO - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、NH - COO - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、NH - CO - アリール、NH - CO - 複素環、NH - COO - アリール、NH - COO - 複素環、NH - CO - NH - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、NH - CO - NH - アリール、NH - CO - NH - 複素環、N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - CO - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - COO - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - CO - アリール、N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - CO - 複素環、N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - COO - アリール、N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - COO - 複素環、N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - CO - NH - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - CO - NH - アリール、N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - CO - NH - 複素環、N((C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル) - CO - N - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル)<sub>2</sub>、N((C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル) - CO - N((C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル) - アリール、N((C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル) - CO - N((C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル) - 複素環、N((C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル) - CO - N - (アリール)<sub>2</sub>、N((C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル) - CO - N - (複素環)<sub>2</sub>、N(アリール) - CO - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、N(複素環) - CO - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、N(アリール) - COO - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、N(複素環) - COO - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、N(アリール) - CO - アリール、N(複素環) - CO - アリール、N(アリール) - COO - アリール、N(複素環) - COO - アリール、N(アリール) - CO - NH - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、N(複素環) - CO - NH - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、N(アリール) - CO - NH - アリール、N(複素環) - CO - NH - アリール、N(アリール) - CO - N - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル)<sub>2</sub>、N(複素環) - CO - N - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル)<sub>2</sub>、N(アリール) - CO

10

20

30

40

50

- N ( ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル ) - アリール、N ( 複素環 ) - CO - N ( ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル ) - アリール、N ( アリール ) - CO - N - ( アリール )<sub>2</sub>、N ( 複素環 ) - CO - N - ( アリール )<sub>2</sub>、アリール、O - ( CH<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - アリール、O - ( CH<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - 複素環、ここにおいて、n は、0 ~ 6 が可能であり、ここにおいて、該アリールラジカルまたは複素環式ラジカルは、F、Cl、Br、I、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、O - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル、NH<sub>2</sub>、NH ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル、N ( ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル )<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub> - CH<sub>3</sub>、COOH、COO - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル、CONH<sub>2</sub> で 1 ~ 3 回置換されていてもよい。

#### 【0029】

複素環または複素環式ラジカルは、炭素以外に、例えば窒素、酸素または硫黄のようなヘテロ原子も含む環および環系を意味する。また、この定義には、複素環または複素環式ラジカルがベンゼン核と縮合した環系も含まれる。

10

#### 【0030】

適切な「複素環」または「複素環式ラジカル」は、アクリジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾジオキサリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル ( benzotriazolyl )、ベンゾテトラゾリル ( benzotetrazolyl )、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダザリニル ( benzimidazaliny )、カルバゾリル、4aH - カルバゾリル、カルボリニル、キナゾリニル、キノリニル、4H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、クロマニル、クロメニル ( chromeny )、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H, 6H - 1, 5, 2 - ジチアジニル、ジヒドロフロ [ 2, 3 - b ] - テトラヒドロフラン、フリル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H - インタゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H - インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル ( ベンゾイミダゾリル )、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピロアゾリジニル ( pyroazolidiny )、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール ( pyridooxazole )、ピリドイミダゾール ( pyridoimidazole )、ピリドチアゾール ( pyridothiazole )、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H - ピロリル、ピロリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6H - 1, 2, 5 - チアダジニル ( thiadaziny )、チアゾリル、1, 2, 3 - チアダジアゾリル、1, 2, 4 - チアダジアゾリル、1, 2, 5 - チアダジアゾリル、1, 3, 4 - チアダジアゾリル、チエニル、トリアゾリル、テトラゾリル、および、キサンテニルである。

20

30

40

#### 【0031】

ピリジルは、2 - 、3 - および 4 - ピリジルのいずれも含む。チエニルは、2 - および 3 - チエニルの両方を含む。フリルは、2 - および 3 - フリルの両方を含む。

#### 【0032】

また、これらの化合物の対応する N - 酸化物も含まれ、すなわち、例えば 1 - オキシ - 2 - 、3 - 、または、4 - ピリジルである。

#### 【0033】

また、これらの、1 回またはそれ以上でベンゼン核に縮合した複素環の誘導体も含まれる。

#### 【0034】

50



複素環または複素環式ラジカルは、適切な基で1回またはそれ以上で置換されていてもよく、このような基としては、例えば以下のような基が挙げられる：F、Cl、Br、I、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{N}_3$ 、CN、 $\text{COOH}$ 、 $\text{COO}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{CONH}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $\text{CON}[(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル] $_2$ 、シクロアルキル、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_{10})$ -アルキル、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ -アルケニル、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ -アルキニル、 $\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アリール、 $\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -複素環；

$\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{SO}_2-\text{NH}_2$ 、 $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{SO}_2\text{N}[(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル] $_2$ 、 $\text{S}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{S}-(\text{CH}_2)_n$ -アリール、 $\text{S}-(\text{CH}_2)_n$ -複素環、 $\text{SO}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{SO}-(\text{CH}_2)_n$ -アリール、 $\text{SO}-(\text{CH}_2)_n$ -複素環、 $\text{SO}_2-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n$ -アリール、 $\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n$ -複素環、 $\text{SO}_2-\text{NH}(\text{CH}_2)_n$ -アリール、 $\text{SO}_2-\text{NH}(\text{CH}_2)_n$ -複素環、 $\text{SO}_2-\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル、 $(\text{CH}_2)_n$ -アリール、 $\text{SO}_2-\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル、 $(\text{CH}_2)_n$ -複素環、 $\text{SO}_2-\text{N}((\text{CH}_2)_n$ -アリール) $_2$ 、 $\text{SO}_2-\text{N}((\text{CH}_2)_n$ -複素環) $_2$ 、ここにおいて、 $n$ は、0～6が可能であり、該アリールラジカルまたは複素環式ラジカルは、F、Cl、Br、OH、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{NO}_2$ 、CN、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{NH}_2$ で2回まで置換されていてもよく；

$\text{C}(\text{NH})(\text{NH}_2)$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{N}((\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル) $_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_1\sim\text{C}_7)$ -アシル、 $\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{NH}-\text{COO}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{NH}-\text{CO}$ -アリール、 $\text{NH}-\text{CO}$ -複素環、 $\text{NH}-\text{COO}$ -アリール、 $\text{NH}-\text{COO}$ -複素環、 $\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}$ -アリール、 $\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}$ -複素環、 $\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{CO}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{COO}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{CO}$ -アリール、 $\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{CO}$ -複素環、 $\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{COO}$ -アリール、 $\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{COO}$ -複素環、 $\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{CO}-\text{NH}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{CO}-\text{NH}$ -アリール、 $\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{CO}-\text{NH}$ -複素環、 $\text{N}((\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル)、 $\text{CO}-\text{N}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル) $_2$ 、 $\text{N}((\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル)、 $\text{CO}-\text{N}((\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル)-アリール、 $\text{N}((\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル)、 $\text{CO}-\text{N}((\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル)-複素環、 $\text{N}((\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル)、 $\text{CO}-\text{N}-(\text{アリール})_2$ 、 $\text{N}((\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル)、 $\text{CO}-\text{N}-(\text{複素環})_2$ 、 $\text{N}(\text{アリール})-\text{CO}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{N}(\text{複素環})-\text{CO}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{N}(\text{アリール})-\text{COO}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{N}(\text{複素環})-\text{COO}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{N}(\text{アリール})-\text{CO}$ -アリール、 $\text{N}(\text{複素環})-\text{CO}$ -アリール、 $\text{N}(\text{アリール})-\text{COO}$ -アリール、 $\text{N}(\text{複素環})-\text{COO}$ -アリール、 $\text{N}(\text{アリール})-\text{CO}-\text{NH}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{N}(\text{複素環})-\text{CO}-\text{NH}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{N}(\text{アリール})-\text{CO}-\text{NH}$ -アリール、 $\text{N}(\text{複素環})-\text{CO}-\text{NH}$ -アリール、 $\text{N}(\text{アリール})-\text{CO}-\text{N}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル) $_2$ 、 $\text{N}(\text{複素環})-\text{CO}-\text{N}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル) $_2$ 、 $\text{N}(\text{アリール})-\text{CO}-\text{N}((\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル)-アリール、 $\text{N}(\text{複素環})-\text{CO}-\text{N}((\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル)-アリール、 $\text{N}(\text{アリール})-\text{CO}-\text{N}-(\text{アリール})_2$ 、 $\text{N}(\text{複素環})-\text{CO}-\text{N}-(\text{アリール})_2$ 、アリール、 $\text{O}-(\text{CH}_2)_n$ -アリール、 $\text{O}-(\text{CH}_2)_n$ -複素環、ここにおいて、 $n$ は、0～6が可能であり、ここにおいて、該アリールラジカルまたは複素環式ラジカルは、F、Cl、Br、I、OH、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{NO}_2$ 、CN、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{N}((\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル) $_2$ 、 $\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、 $\text{COOH}$ 、 $\text{COO}-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ -アルキル、 $\text{CONH}_2$ で1～3回置換されていてもよい。

#### 【0035】

望ましい生物学的作用を達成するのに必要な式Iで示される化合物の量は、例えば選択

10

20

30

40

50

される具体的な化合物、目的とする使用、投与様式および患者の臨床症状のような多数の要因に依存する。1日用量は、一般的に、1日あたり、および、体重1キログラムあたり0.3mg~100mg（典型的には3mg~50mg）の範囲であり、例えば3~10mg/kg/日である。静脈内用量は、例えば0.3mg~1.0mg/kgの範囲が可能であり、静脈内用量は、適切には、1キログラムあたり、および、1分あたり10ng~100ngの輸液として投与することができる。これらの目的に適した輸液は、例えば0.1ng~10mg、典型的には1ng~10mg/ミリリットルで含んでいてもよい。単回投与は、例えば活性成分を1mg~10g含んでいてもよい。従って、注射用アンブルは、例えば1mg~100mgを含んでいてもよく、経口投与することができる単回投与用の配合物、例えばカプセルまたは錠剤は、例えば1.0~1000mg、典型的には10~600mgを含んでいてもよい。上記の状態の治療のためには、式Iで示される化合物は、化合物そのもので用いてもよいが、これらは、好ましくは、許容できるキャリアーと共に含む医薬組成物の形態である。当然ながら、キャリアーは、組成物中のその他の成分に適合し、かつ患者の健康状態にとって有害ではないという点で許容できるものでなければならない。キャリアーは、固体でも液体でもよく、または、その両方でもよく、好ましくは、単回投与の形態（例えば錠剤）として本化合物と共に製剤化され、ここにおいて、このような単回投与は、0.05%~95重量%の活性成分を含んでいてもよい。その他の式Iで示される化合物を含むその他の医薬活性物質も同様に存在することができる。本発明の医薬組成物は、既知の製薬方法のいずれか一つによって製造することができる。このような方法は、実質的に、上記成分と薬理学的に許容できるキャリアー、および/または、賦形剤とを混合することからなる。

10

20

30

40

50

#### 【0036】

本発明の医薬組成物は、経口、直腸、局所、経口（例えば舌下）、および、非経口（例えば、皮下、筋肉内、皮内または静脈内）投与に適したものであるが、最適な投与様式は、それぞれ個々の場合において、治療しようとする状態の性質および重症度、および、個々の場合で用いられる式Iで示される化合物の性質に応じて様々である。また、コーティングされた配合物、および、コーティングされた徐放性配合物も本発明の構成に含まれる。好ましくは、酸および胃液耐性の配合物である。胃液に耐性を有する適切なコーティングは、酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルアセタートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、および、メタクリル酸とメタクリル酸メチルのアニオン性ポリマーを含む。

#### 【0037】

経口投与に適した製薬化合物は、別々になった単位からなる形態であってもよく、例えば、カプセル、カシェ剤、口内錠（suckable tablet）、または、錠剤であり、これらはそれぞれ、規定量の式Iで示される化合物を、粉末または顆粒として、水性または非水性の液体の溶液または懸濁液として、または、水中油型または油中水型乳濁液として含む。これらの組成物は、すでに述べたように、何れかの適切な製薬方法によって製造することができ、このような方法は、活性成分とキャリアー（1種またはそれ以上の追加成分からなってもよい）とを接触させる工程を含む。本組成物は、一般的に、活性成分と、液体および/または細粒化した固形キャリアーとを均一および均質に混合し、その後生成物を必要に応じて成形することによって製造される。従って、例えば錠剤は、本化合物の粉末または顆粒を、必要に応じて1種またはそれ以上の追加成分と共に圧縮または成形することによって製造できる。圧縮錠剤は、必要に応じて結合剤、滑剤、不活性な希釈剤および/または1種（またはそれ以上の）界面活性剤/分散剤と混合された粉末または顆粒のような流動しやすい形態の本化合物を、適切な機械で錠剤化することによって製造できる。成形された錠剤は、粉末形態で不活性な液状希釈剤で加湿した本化合物を適切な機械で成形することによって製造できる。

#### 【0038】

経口（舌下）投与に適した医薬組成物は、矯味矯臭薬剤、通常はスクロース、および、アラビアゴムまたはトラガカントと共に式Iで示される化合物を含む口内錠を含み、並び

に、ゼラチン、および、グリセロールまたはスクロース、および、アラビアゴムのような不活性なベース中に本化合物を含む香錠を含む。

【0039】

非経口投与に適した医薬組成物は、好ましくは式Iで示される化合物の滅菌水性調製物を含み、好ましくは、これは対象のレシピエントの血液と等張である。これらの調製物は、好ましくは、静脈内投与されるが、皮下、筋肉内または皮内注射によって投与してもよい。これらの調製物は、好ましくは、本化合物と水とを混合し、得られた溶液を滅菌し、血液と等張にすることによって製造できる。本発明の注射用組成物は、一般的に、0.1 ~ 5 質量%の活性な化合物を含む。

【0040】

直腸内投与に適した医薬組成物は、好ましくは、単回投与の坐剤の形態である。これらは、式Iで示される化合物と、1種またはそれ以上の従来の固形キャリアー（例えばカオバター）とを混合すること、および、得られた混合物を成形することによって製造できる。

【0041】

皮膚への局所的な使用に適した医薬組成物は、好ましくは、軟膏、クリーム、ローション、ペースト、スプレー、エアロゾル、または、油の形態である。用いることができるキャリアーは、ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、アルコール、および、これらの物質の2種またはそれ以上の組み合わせである。活性成分は、一般的に、本組成物の0.1 ~ 15 質量%の濃度、例えば0.5 ~ 2 %の濃度で存在する。

【0042】

また、経皮投与も可能である。経皮での使用に適した医薬組成物は、患者の表皮と長期間密着させるのに適している単一のパッチの形態であってもよい。このようなパッチは、適切には、活性成分を、必要に応じて緩衝化された水溶液中に含むか、接着剤中に溶解および/または分散させるか、または、ポリマー中に分散させる。適切な活性成分の濃度は約1% ~ 35%であり、好ましくは約3% ~ 15%である。具体的には、例えばPharmaceutical Research, 2(6):318(1986)で説明されているようにして、電子輸送またはイオン導入によって活性成分を放出させることも可能である。

【0043】

式Iで示される化合物は、グルコース代謝に対して有利な作用を示す。このような作用は、具体的には、II型糖尿病の予防および治療に適している。

【0044】

式Iで示される化合物は、そのものを投与してもよいが、追加の活性成分と組み合わせで投与してもよい。組み合わせ製品に適した追加の活性成分は、以下の通りである：

Rote Liste 2004, 第12章に記載のあらゆる抗糖尿病剤。これらは、具体的には相乗的に作用を改善するために本発明の式Iで示される化合物と組み合わせることができる。活性成分の組み合わせの投与は、患者への活性成分の投与を別々に行うこと、または、1つの医薬配合物中に複数の活性成分が存在するような組み合わせ製品の形態で行うことのいずれかによって実行することができる。以下に列挙される活性成分の多くは、USP Dictionary of USAN and International Drug Names, 米国薬局方(US Pharmacopeia, ロックビル2001)で開示されている。

【0045】

抗糖尿病剤としては、インスリン、および、インスリン誘導体、例えばランタス(Lantus<sup>(R)</sup>)(www.lantus.comを参照)、または、アピドラ(Apidra<sup>(R)</sup>)、即効性のインスリン(US 6,221,633を参照)、GLP-1誘導体、例えばノボ・ノルディスク社(Novo Nordisk A/S)のWO 98/08871で開示されているもの、および、経口で有効な血糖降下活性物質が挙げられる。

【0046】

10

20

30

40

50

経口で有効な血糖降下活性物質としては、好ましくは、スルホニル尿素、ピグアニジン、メグリチニド、オキサジアゾリジンジオン、チアゾリジンジオン、グルコシダーゼ阻害剤、グルカゴンアンタゴニスト、GLP-1アゴニスト、カリウムチャンネル開口薬、例えばノボ・ノルディスク社のWO97/26265、および、WO99/03861で開示されているもの、インスリン抵抗性改善剤、糖新生、および/または、グリコーゲン分解の刺激に關与する肝臓の酵素の阻害剤、グルコース摂取のモジュレーター、脂質代謝を変化させる化合物、例えば高脂血症治療薬の活性成分、および、脂肪血症治療薬の活性成分、食物摂取を減少させる化合物、PPARおよびPXRアゴニスト、および、ベータ細胞のATP依存性カリウムチャンネルに作用する活性成分（PPAR = ペルオキシソーム増殖剤活性化された受容体、PXR = プレグナンX受容体、ATP = アデノシン三リン酸）が挙げられる。

10

**【0047】**

本発明の一実施態様において、式Iで示される化合物は、HMGCoAレダクターゼ阻害剤、例えば、シンバスタチン、フルバスタチン、プラバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、ロスバスタチン（HMGCoA = 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルグルタルル補酵素A）と組み合わせて投与される。

**【0048】**

本発明の一実施態様において、式Iで示される化合物は、コレステロール吸収阻害剤、例えばエゼチマイブ、チクエシド（tiq u e s i d e）、パマクエシド（p a m a q u e s i d e）と組み合わせて、または、PCT/EP2004/00269、WO2004/000804、WO2004/000803、WO2004/000805、EP0114531、US6,498,156で説明されているような化合物と組み合わせて投与される。

20

**【0049】**

本発明の一実施態様において、式Iで示される化合物は、PPARガンマアゴニスト、例えばロシグリタゾン、ピオグリタゾン、JTT-501、GI262570と組み合わせて投与される。

**【0050】**

本発明の一実施態様において、式Iで示される化合物は、PPARアルファアゴニスト、例えばGW9578、GW7647と組み合わせて投与される。

30

**【0051】**

本発明の一実施態様において、式Iで示される化合物は、混合型のPPARアルファ/ガンマアゴニスト、例えばGW1536、AVE8042、AVE8134、AVE0847、または、WO00/64888、WO00/64876、DE10142734.4で説明されているようなものと組み合わせて投与される。

**【0052】**

本発明の一実施態様において、式Iで示される化合物は、フィブラート、例えば、フェノフィブラート、クロフィブラート、ベザフィブラートと組み合わせて投与される。

**【0053】**

本発明の一実施態様において、式Iで示される化合物は、MTP阻害剤、例えば、インプリタピド（i m p l i t a p i d e）、BMS-201038、R-103757（MTP = ミクロソームトリグリセリド転送タンパク質）と組み合わせて投与される。

40

**【0054】**

本発明の一実施態様において、式Iで示される化合物は、胆汁酸吸収阻害剤（例えば、US6,245,744、または、US6,221,897を参照）、例えばHMR1741と組み合わせて投与される。

**【0055】**

本発明の一実施態様において、式Iで示される化合物は、CETP阻害剤、例えばJTT-705（CETP = コレステルルエステル転送タンパク質）と組み合わせて投与される。

50

## 【 0 0 5 6 】

本発明の一実施態様において、式 I で示される化合物は、高分子胆汁酸吸着剤、例えばコレスチラミン、コレセベラムと組み合わせて投与される。

## 【 0 0 5 7 】

本発明の一実施態様において、式 I で示される化合物は、LDL 受容体の誘導物質 (US 6,342,512 を参照)、例えば HMR 1171、HMR 1586 と組み合わせて投与される (LDL = 低密度脂質)。

## 【 0 0 5 8 】

本発明の一実施態様において、式 I で示される化合物は、ACAT 阻害剤、例えばアバシマイブ (avasimibe) (ACAT = アシル補酵素 A : コレステロールアシルトランスフェラーゼ) と組み合わせて投与される。

10

## 【 0 0 5 9 】

本発明の一実施態様において、式 I で示される化合物は、抗酸化剤、例えば OPC - 14117 と組み合わせて投与される。

## 【 0 0 6 0 】

本発明の一実施態様において、式 I で示される化合物は、リボタンパク質リパーゼ阻害剤、例えば NO - 1886 と組み合わせて投与される。

## 【 0 0 6 1 】

本発明の一実施態様において、式 I で示される化合物は、ATP - クエン酸リアーゼ阻害剤、例えば SB - 204990 と組み合わせて投与される。

20

## 【 0 0 6 2 】

本発明の一実施態様において、式 I で示される化合物は、スクアレン合成酵素阻害剤、例えば BMS - 188494 と組み合わせて投与される。

## 【 0 0 6 3 】

本発明の一実施態様において、式 I で示される化合物は、リボタンパク質 (a) アンタゴニスト、例えば CI - 1027、または、ニコチン酸と組み合わせて投与される。

## 【 0 0 6 4 】

本発明の一実施態様において、式 I で示される化合物は、リパーゼ阻害剤、例えばオーリスタットと組み合わせて投与される。

## 【 0 0 6 5 】

本発明の一実施態様において、式 I で示される化合物は、インスリンと組み合わせて投与される。

30

## 【 0 0 6 6 】

一実施態様において、式 I で示される化合物は、スルホニル尿素、例えばトルブタミド、グリベンクラミド、グリピジド、または、グリメピリドと組み合わせて投与される。

## 【 0 0 6 7 】

一実施態様において、式 I で示される化合物は、ビグアニド、例えばメトホルミンと組み合わせて投与される。

## 【 0 0 6 8 】

さらなる一実施態様において、式 I で示される化合物は、メグリチニド、例えばレバグリニドと組み合わせて投与される。

40

## 【 0 0 6 9 】

一実施態様において、式 I で示される化合物は、チアゾリジンジオン、例えばトログリタゾン、シグリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、または、ドクター・レディー・リサーチ・ファウンデーション (Dr. Reddy's Research Foundation) の WO 97/41097 で開示された化合物、具体的には 5 - [ [ 4 - [ ( 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - メチル - 4 - オキソ - 2 - キナゾリニルメトキシ ] フェニル ] メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンと組み合わせて投与される。

## 【 0 0 7 0 】

一実施態様において、式 I で示される化合物は、 - グルコシダーゼ阻害剤、例えばミ

50

グリトール、または、アカルボーズと組み合わせて投与される。

【0071】

一実施態様において、式 I で示される化合物は、アデノシン A<sub>1</sub> アゴニスト、例えば WO 2004 / 003002 で説明されているものと組み合わせて投与される。

【0072】

一実施態様において、式 I で示される化合物は、ベータ細胞の ATP 依存性カリウムチャンネルに作用する活性成分、例えばトルブタミド、グリベンクラミド、グリビジド、グリメピリド、または、レバグリニドと組み合わせて投与される。

【0073】

一実施態様において、式 I で示される化合物は、上述の化合物の 2 種以上と組み合わせて投与され、例えば、スルホニル尿素やメトホルミンと組み合わせて投与され、スルホニル尿素とアカルボーズ、レバグリニドとメトホルミン、インスリンとスルホニル尿素、インスリンとメトホルミン、インスリンとトログリタゾン、インスリンとロバスタチンなどと組み合わせて投与される。

【0074】

さらなる実施態様において、式 I で示される化合物は、以下のものと組み合わせて投与される：CART モジュレーター (“Cocaine - amphetamine - regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice” Asakawa, A 等, M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554 ~ 558 を参照)、NPY アンタゴニスト、(NPY = 神経ペプチド Y、例えばナフタレン - 1 - スルホン酸 {4 - [(4 - アミノキナゾリン - 2 - イルアミノ)メチル]シクロヘキシルメチル}アミド塩酸塩 (CGP 71683A))、MC4 アゴニスト (MC4 = メラノコルチン 4 受容体、例えば 1 - アミノ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 [2 - (3a - ベンジル - 2 - メチル - 3 - オキソ - 2, 3, 3a, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - オキソエチル]アミド; (WO 01 / 91752))、オレキシンアンタゴニスト (例えば、1 - (2 - メチルベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 3 - [1, 5]ナフチリジン - 4 - イルウレア塩酸塩 (SB - 334867 - A))、H3 アゴニスト (H3 = ヒスタミン受容体、例えば 3 - シクロヘキシル - 1 - (4, 4 - ジメチル - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 5 - イル) - propan - 1 - オンシュウ酸塩 (WO 00 / 63208)) ; TNF アゴニスト (TNF = 腫瘍壊死因子)、CRF アンタゴニスト (CRF = 副腎皮質刺激ホルモン放出因子、例えば [2 - メチル - 9 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 9H - 1, 3, 9 - トリアザフルオレン - 4 - イル]ジプロピルアミン (WO 00 / 66585))、CRF BP アンタゴニスト (CRF - BP = 副腎皮質刺激ホルモン放出因子結合タンパク質、例えばウロコルチン)、ウロコルチンアゴニスト、3 アゴニスト (例えば、1 - (4 - クロロ - 3 - メタンスルホニルメチルフェニル) - 2 - [2 - (2, 3 - ジメチル - 1H - インドール - 6 - イルオキシ)エチルアミノ]エタノール塩酸塩 (WO 01 / 83451))、CB1 (カンナビノイド受容体 1) 受容体アンタゴニスト (例えば、リモナバン、または、WO 02 / 28346 に記載の活性成分、MSH (メラニン細胞刺激ホルモン) アゴニスト、CCK - A (CCK - A = コレシストキニン - A) アゴニスト (例えば、{2 - [4 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメトキシフェニル) - 5 - (2 - シクロヘキシルエチル)チアゾール - 2 - イルカルバモイル] - 5, 7 - ジメチルインドール - 1 - イル}酢酸トリフルオロ酢酸塩 (WO 99 / 15525))、セロトニン再取り込み阻害剤 (例えば、デクスフェンフルアミン)、混合型のセロトニン作用性およびノルアドレナリン作用性化合物 (例えば、WO 00 / 71549)、5HT アゴニスト (セロトニン模倣剤)、例えば 1 - (3 - エチルベンゾフラン - 7 - イル)ピペラジンシュウ酸塩 (WO 01 / 09111)、ボンベシンアゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、成長ホルモン (例えば、ヒト成長ホルモン)、成長ホルモン放

10

20

30

40

50

出化合物(6-ベンジルオキシ-1-(2-ジイソプロピルアミノエチルカルバモイル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸第三級ブチルエステル(WO 01/85695))、TRHアゴニスト(TRH=TSH放出ホルモン;TSH=甲状腺刺激ホルモン;チロトロピン)、例えばEP0462884を参照、脱共役タンパク質2または3モジュレーター、レプチンアゴニスト(例えば、Lee, Daniel W.;Leinung, Matthew C.;Rozhavskaya-Arena, Marina;Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873~881を参照)、DAアゴニスト(DA=ドーパミン自己受容体、例えばプロモクリプチン、ドブレキシン(doprexin))、リパーゼ/アミラーゼ阻害剤(例えば、WO00/40569)、PPARモジュレーター(例えば、WO00/78312)、RXR(RXR=レチノイドX受容体)モジュレーター、または、TR-アゴニスト。

10

#### 【0075】

本発明の一実施態様において、その他の活性成分はレプチンである;例えば、"Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier;Gomez-Ambrosi, Javier;Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615~1622を参照。

20

#### 【0076】

一実施態様において、その他の活性成分は、デクスアンフェタミン、または、アンフェタミンである。

一実施態様において、その他の活性成分は、フェンフルラミン、または、デクスフェンフルラミンである。

その他の実施態様において、その他の活性成分は、シブトラミンである。

一実施態様において、その他の活性成分は、オーリスタットである。

一実施態様において、その他の活性成分は、マチンドール、または、フェンテルミンである。

さらなる実施態様において、その他の活性成分は、リモナバンである。

30

#### 【0077】

一実施態様において、式Iで示される化合物は、充填剤、好ましくは不溶性充填剤(例えば、イナゴマメ/キャロマックス(Caromax<sup>(R)</sup>)(Zunft H J;等, Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001年9月~10月), 18(5), 230~6を参照)と組み合わせて投与される。キャロマックスとは、ニュートリノヴァ,ニュートリションスペシャリティーズ&フードイングリーディエンツ社(Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, インダストリーパーク・ヘキスト, 65926フランクフルト/マイン)製のイナゴマメを含む生成物である))。キャロマックス<sup>(R)</sup>との組み合わせは、式Iで示される化合物とキャロマックス<sup>(R)</sup>とを1つの製剤にしてもよいし、または、それらを別々に投与してもよい。この点について、キャロマックス<sup>(R)</sup>は、ベーカリー製品またはミューズリーバーのような食品の形態で投与することもできる。

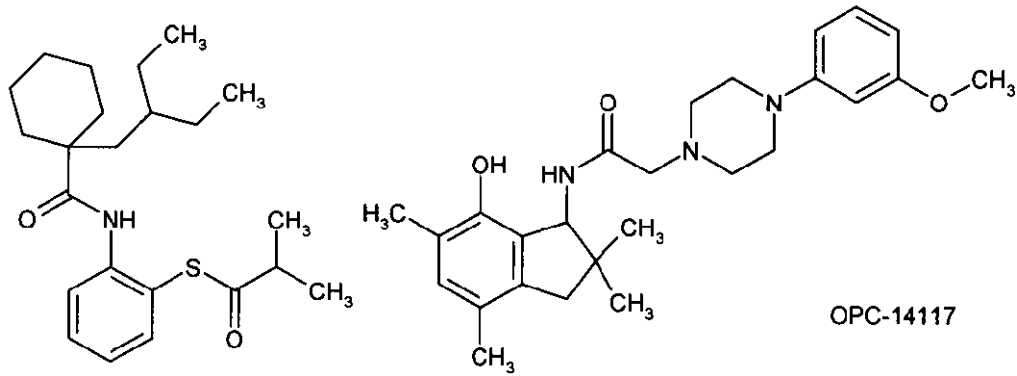
40

#### 【0078】

当然のことながら、本発明の化合物と、1種またはそれ以上の上述の化合物、および、場合により1種またはそれ以上のその他の薬理的に活性な物質との適切な組み合わせはいずれも、本発明によって付与される保護の範囲内とみなされる。

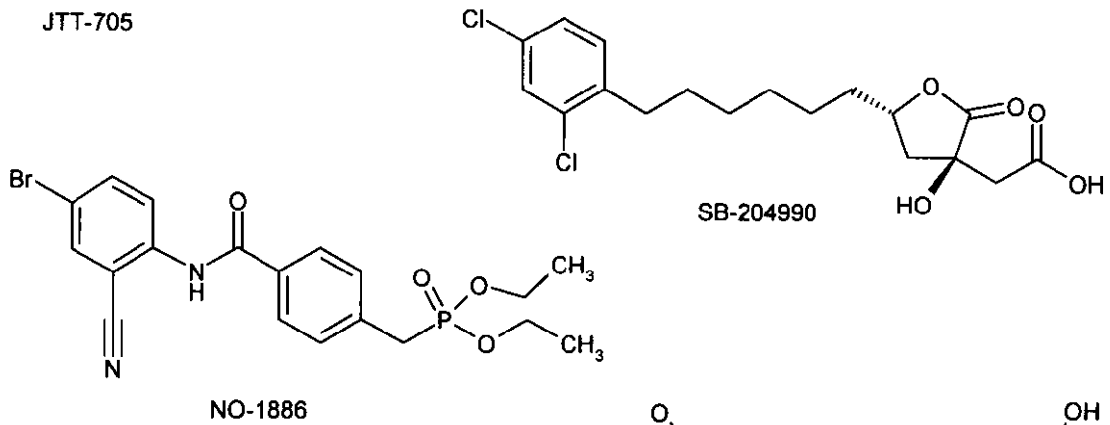
#### 【0079】

## 【化 2】



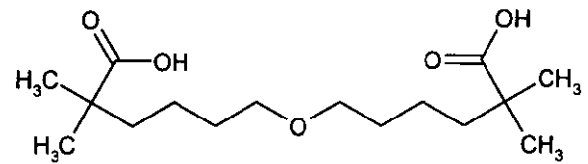
10

JTT-705

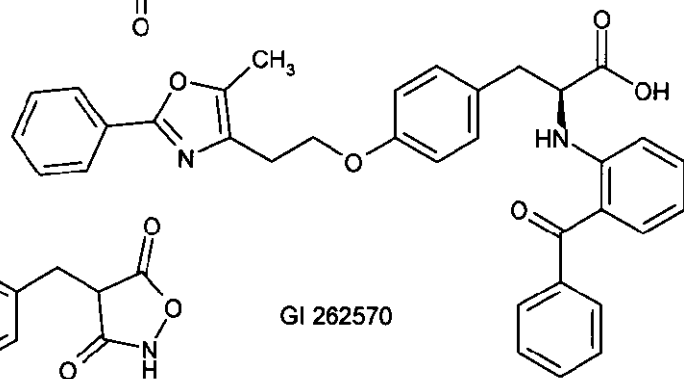
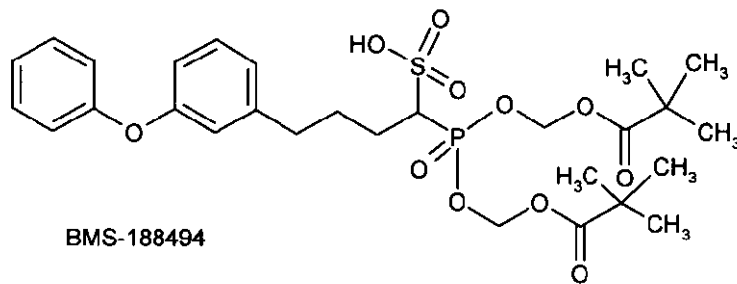


20

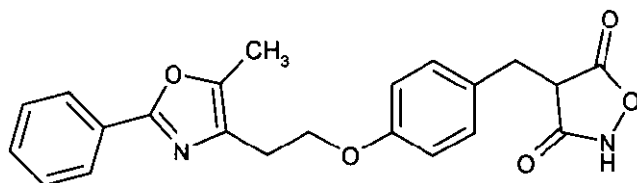
SB-204990



30



40



## 【 0 0 8 0 】

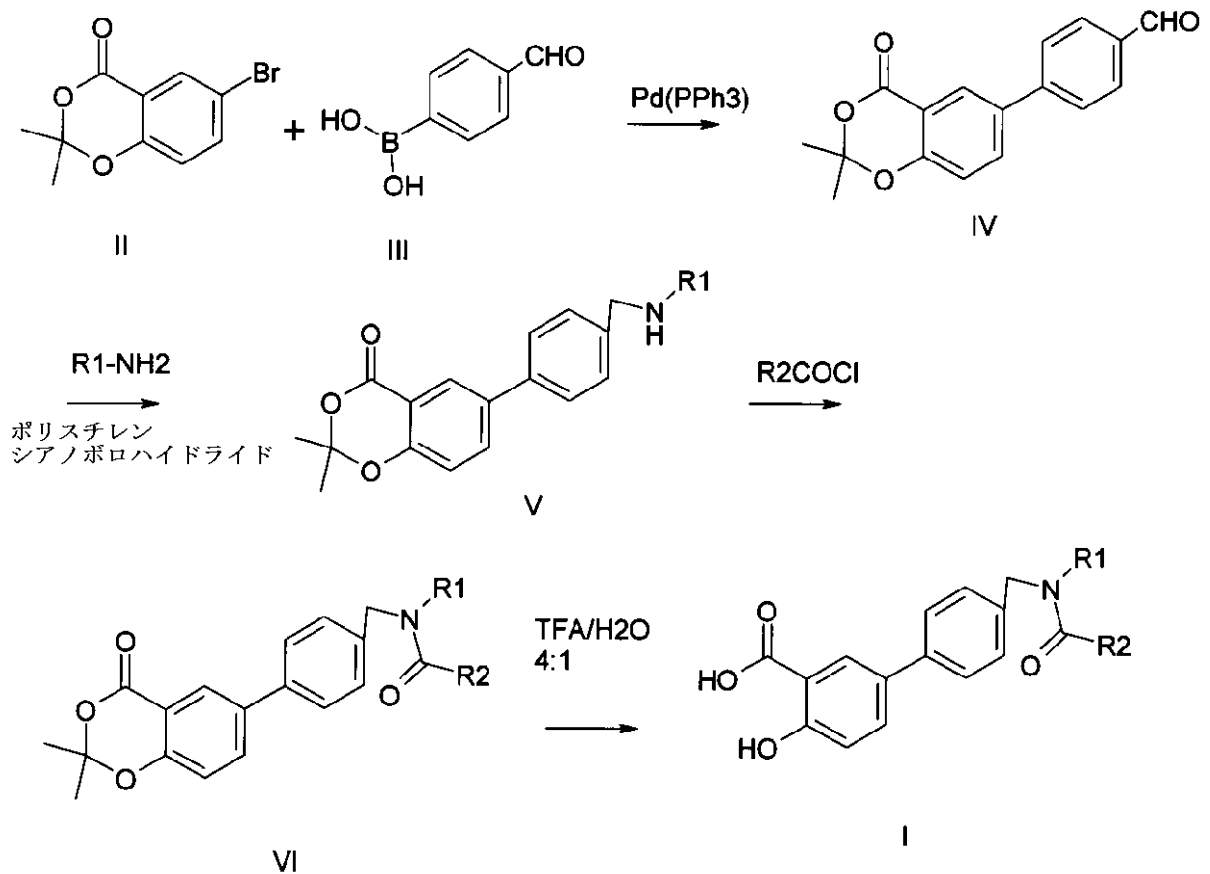
本発明はまた、式 I で示される化合物の製造方法に関する。原則的に、熟練者は適切な方法を理解しており、有機化学の標準的な文献に見出すことができる。適切な方法は、例えばスキーム 1 で示される。

50



## 【化 3】

スキーム 1



10

20

## 【0081】

基本的な構成要素は、式 I V で示される保護されたヒドロキシビフェニルカルボン酸のアルデヒドによって形成され、このアルデヒドは、式 I I で示される臭化物と、式 I I I で示されるアルデヒドとを反応させることによって製造される。ラジカル R 1 (上記式 I で指定された意味を有する) は、適切な R 1 - アミンを、CHO 基の還元的アミノ化で反応させることによって導入される。ラジカル R 2 (上記式 I で指定された意味を有する) は、それに続く酸塩化物 R 2 C O C l とのアミド化によって導入される。保護基の除去により、式 I で示される化合物が生じる。

30

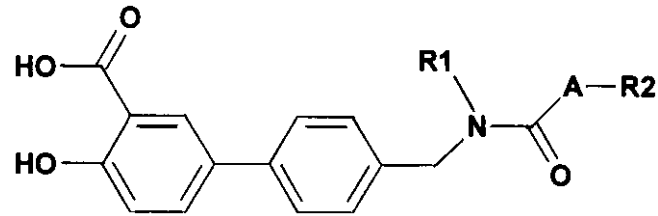
## 【0082】

以下で詳述する実施例は本発明を説明するために提供され、本発明を制限するものではない。

## 【実施例】

## 【0083】

【表 1】



I

表 1

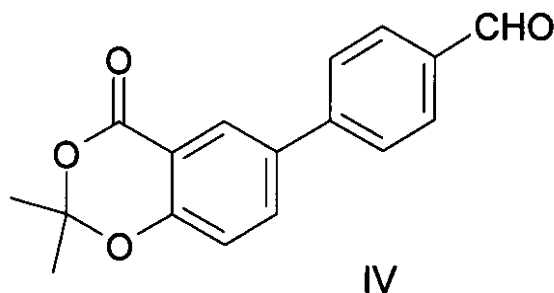
実施例	R 1	R 2	A
1	2-メトキシベンジル-	4-ブロモフェニル-	結合
2	4-メトキシベンジル-	2-ベンゾジオキソリル-	結合
3	ベンジル-	2-ベンゾジオキソリル-	結合
4	2-メトキシベンジル-	3-メトキシフェニル-	結合
5	シクロプロパン-CH <sub>2</sub> -	シクロヘキシル-	結合
6	2-メトキシベンジル-	シクロヘキシル-	結合
7	4-メチルベンジル-	4-ブロモフェニル	結合
8	シクロプロパン-CH <sub>2</sub> -	n-ブチル-	結合
9	n-ブチル-	シクロヘキシル-	結合
10	4-メチルベンジル-	シクロヘキシル-	結合
11	フェニル-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	2-ベンゾジオキソリル-	結合
12	ベンジル-	3-メトキシフェニル	結合
13	4-メチルベンジル-	3-メトキシフェニル	結合
14	シクロプロパン-CH <sub>2</sub> -	2-ベンゾジオキソリル-	結合
15	n-ペンチル-	2-ベンゾジオキソリル-	結合
16	4-フルオロベンジル-	2-ベンゾジオキソリル-	結合
17	4-フルオロベンジル-	3-メトキシフェニル	結合
18	4-フルオロベンジル-	フェニル-CH=CH-	結合
19	4-メチルベンジル-	2-ベンゾジオキソリル-	結合
20	シクロペンチル-	2-ベンゾジオキソリル-	結合
21	ベンジル-	4-ブロモフェニル-	結合
22	ベンジル-	2-フラニル-	結合
23	4-フルオロベンジル	4-ブロモフェニル-	結合
24	4-メトキシベンジル-	n-ブチル-	結合

## 【0084】

表 1 に記載の実施例のうちいくつかの製造を、以下で詳細に説明し、その他の式 I で示される化合物も同様に示され得た：

4 - ( 2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 4 H - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキシシ - 6 - イル ) - ベンズアルデヒド

## 【化 4】



6 - ブロモ - 2 , 2 - ジメチル - 2 , 2 - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキシシン - 4 - オン ( 1 g , 4 . 2 m m o l ) 、 および、炭酸カリウム ( 4 . 5 g , 3 2 . 8 m m o l , 8 当量 ) の混合物を、T H F ( 6 4 m l ) で希釈し、2 5 ° で 1 5 分間撹拌した。反応容器を N<sub>2</sub> でフラッシングし、排気した ( 5 回 ) 。この混合物を N<sub>2</sub> 雰囲気下でさらに 1 5 分間撹拌した。他の反応フラスコ中で、4 - ホルミルフェニルボロン酸 ( 0 . 6 g , 4 m m o l ) を、T H F ( 3 4 m l ) に溶解させ、脱気した ( 5 回 ) 。第一のフラスコに、P d ( P P h<sub>3</sub> )<sub>4</sub> ( 1 4 0 m g , 0 . 0 1 2 m o l ) を添加し、この溶液も再び脱気した ( 1 回 ) 。この反応混合物に、上記ボロン酸 ( 反応容器 2 ) を注射針によって一部ずつ導入した 2 . 5 時間かけて ( 添加と添加の間は 3 0 分間 ) 。この混合物を還流下で 1 5 時間加熱し、続いてこの反応液を薄層クロマトグラフィーで処理した。この混合物を冷却し、珪藻土でろ過し、E t O A c で洗浄した。ろ液を真空中で濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した ( 1 : 9 , 酢酸エチル / ヘキサン ) 。収率 : ( 5 1 9 m g , 4 6 % ) 。

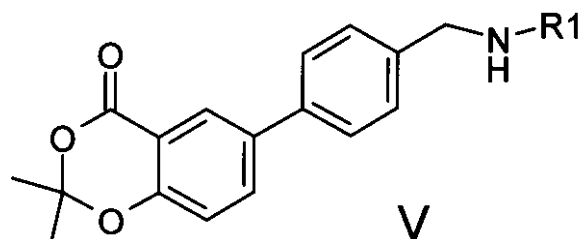
10

20

## 【 0 0 8 5 】

還元的アミノ化の一般的な方法

## 【化 5】



30

ピアリールアルデヒド ( 5 6 . 4 m g , 0 . 2 m m o l ) 、適切なアミン ( 0 . 2 4 m m o l , 1 . 2 当量 ) 、および、T H F / M e O H ( 1 : 2 , 1 0 m l ) を、反応容器の回転トレーに導入した。この混合物に、氷酢酸 ( 1 2 m g , 0 . 2 m m o l ) 、および、ポリスチレンシアノボロハイドライド ( 1 2 0 m g , 2 . 5 m m o l / g , 1 . 5 当量 ) を添加し、それらを 5 0 ° で 2 4 時間撹拌した。次に、それらを、4 - アルコキシベンズアルデヒドスカベンジャー樹脂 ( 2 . 5 m m o l / g , 4 当量 ) でクエンチし、この混合物を 2 5 ° で 1 6 時間撹拌した。続いて、この反応を薄層クロマトグラフィーで処理した ( 1 5 : 1 のジクロロメタン / メタノール ; 2 滴のトリエチルアミン ) 。この混合物をろ過し、ジクロロメタンで洗浄した。粗生成物を、それ以上精製しないでさらに反応させた。

40

## 【 0 0 8 6 】

平行して行うアミド化の一般的な方法

アミン ( 粗生成物 ; ~ 0 . 2 m m o l , 1 当量 ) を、T H F ( 2 m l ) に溶解させ、この溶液にアンバーライト I R A 4 0 0 - C O<sub>3</sub><sup>2-</sup> ( 2 . 5 m m o l / g , 1 . 5 当量 ) を添加した。これらの反応混合物に、適切な酸塩化物 ( 0 . 2 4 m m o l ) の T H F 溶液 ( 2 m l ) を添加し、この混合物を 2 5 ° で 1 6 時間振盪した。樹脂をろ過して除き、溶媒を真空中で蒸発させた。残留物を E t O A c に溶解させ、飽和 N a H C O<sub>3</sub> 溶液で洗浄した。有機相を乾燥させ ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> ) 、溶媒を真空中で蒸発させた。このアミドを、それ以上

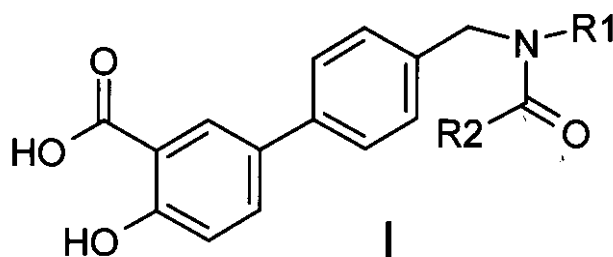
50

精製しないでさらに反応させた。

【 0 0 8 7 】

保護基除去の一般的な方法

【 化 6 】



10

【 0 0 8 8 】

前記の段階で得られたアミドを 4 : 1 のトリフルオロ酢酸 / 水 ( 5 m l ) に溶解させ、25 で 15 時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物を分取用 H P L C によって精製した。

【 0 0 8 9 】

アンバーライト I R A - 4 0 0 シアノボロハイドライドの製造

フリット中で、水素化シアノホウ素ナトリウム水溶液 ( 8 % w / v o l 、わずかに曇った ) 1 0 0 m l を、湿潤させたアンバーライト I R A 1 0 0 樹脂 ( 塩化物の形態 ) 1 0 g の上にかけた。この樹脂を撹拌し、次に吸引ろ過して除去した。このプロセスを 1 0 回繰り返した。この方法で処理した樹脂が、過剰のナトリウムシアノボロハイドライドが含まれなくなるまで ( p H を調べて ) 、樹脂を慎重に水で洗浄し、続いて、テトラヒドロフランで繰り返し洗浄することによって乾燥させた。平均容量は、乾燥樹脂 1 g あたり 2 . 5 m m o l であった。

20

【 0 0 9 0 】

アンバーライト I R A - 4 0 0 炭酸塩の製造

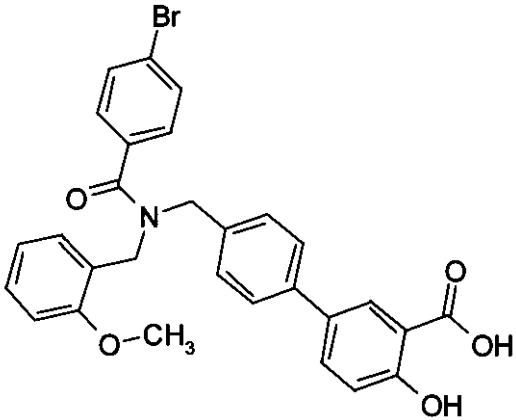
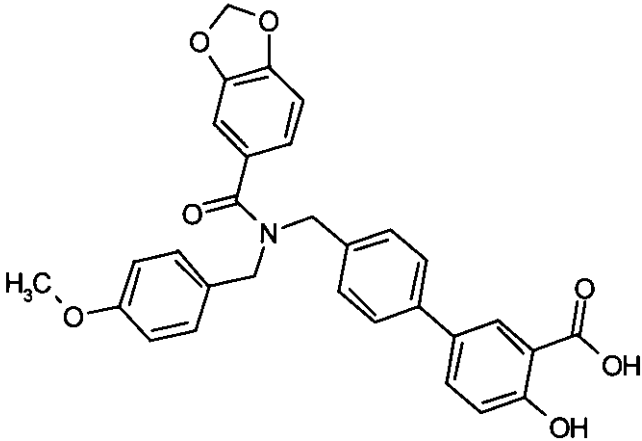
アンバーライト I R A 4 0 0 ( C l <sup>-</sup> ) 樹脂を、上記の方法と同様にして、炭酸ナトリウム ( 1 0 g ) の水溶液 ( 1 0 0 m l ) を用いて処理し、続いて中性になるまで水で洗浄した。

30

【 0 0 9 1 】

以下の実施例をこの方法によって製造し、同一性をマスマスペクトロメトリーで検証した：

【表 2】

1	<p>4'-{[(4-ブロモベンゾイル) - (2-メトキシベンジル) アミノ]メチル}-4-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸</p> 
2	<p>4'-{[(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボニル) - (4-メトキシベンジル) アミノ]メチル}-4-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸</p> 

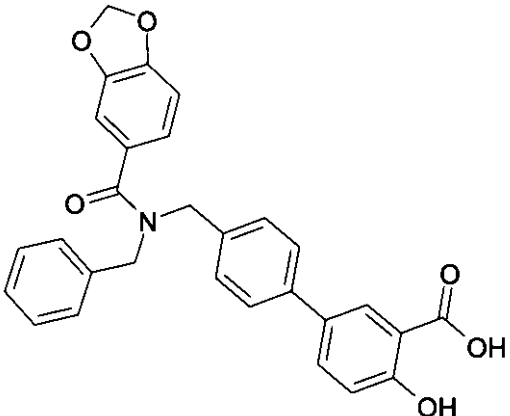
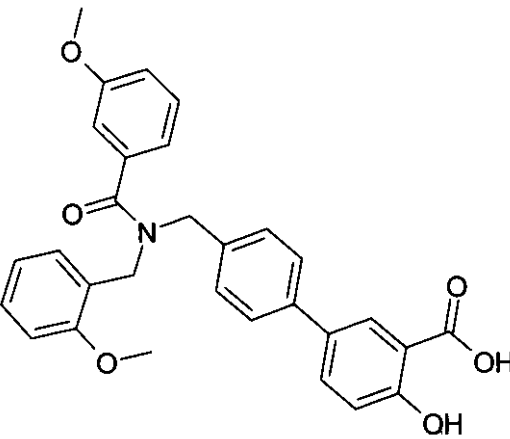
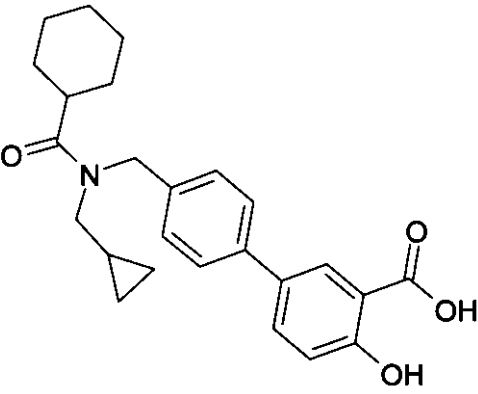
10

20

30

【表 3】

(続き)

3	<p>4'-[[(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボニル)ベンジルアミノ]メチル]-4-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸</p> 
4	<p>4-ヒドロキシ-4'-[[(3-メトキシベンゾイル)-(2-メトキシベンジル)アミノ]メチル]ビフェニル-3-カルボン酸</p> 
5	<p>4'-[(シクロヘキサンカルボニルシクロプロピルメチルアミノ)メチル]-4-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸</p> 

10

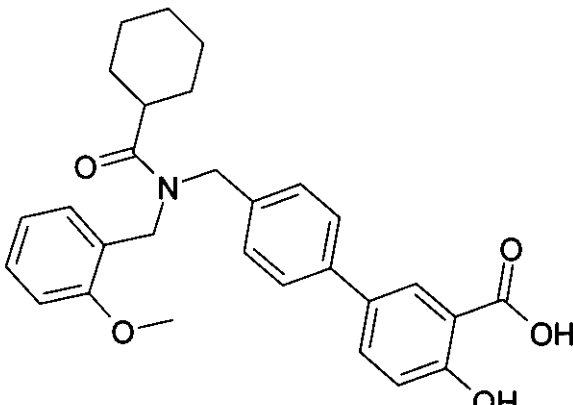
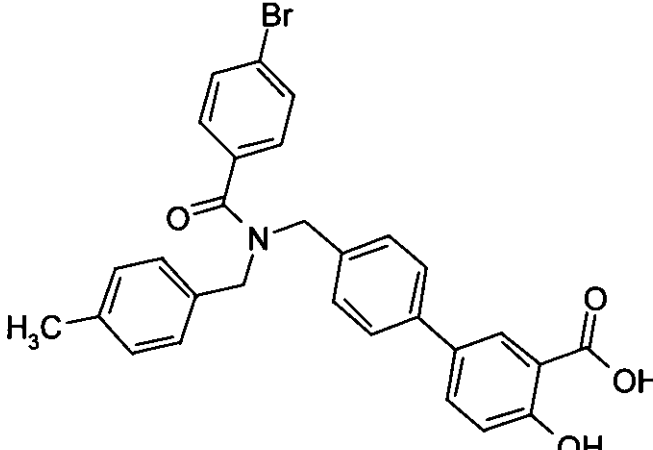
20

30

40

【表 4】

(続き)

6	<p>4'-{[シクロヘキサンカルボニル- (2-メトキシベンジル) アミノ]メチル}-4-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸</p> 
7	<p>4'-{[(4-ブロモベンゾイル) - (4-メチルベンジル) アミノ]メチル}-4-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸</p> 

10

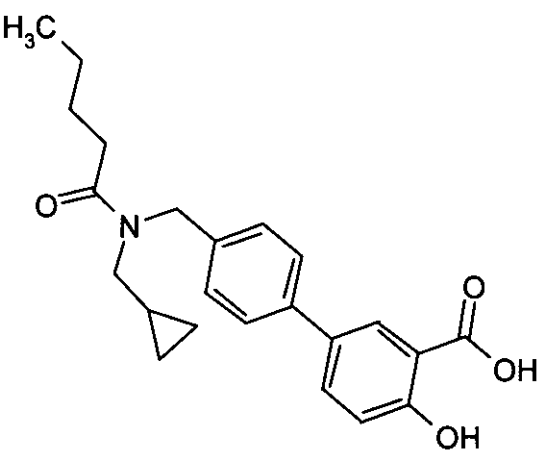
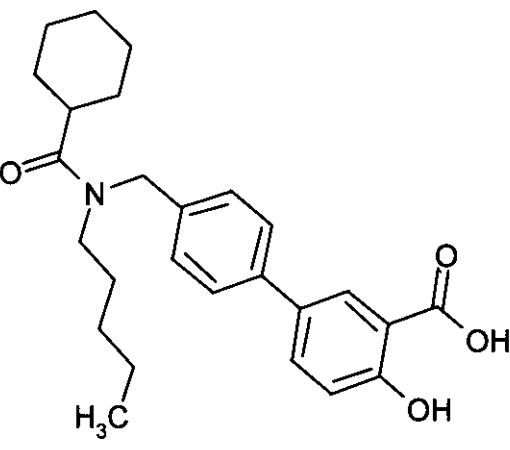
20

30

【 0 0 9 4 】

【表 5】

(続き)

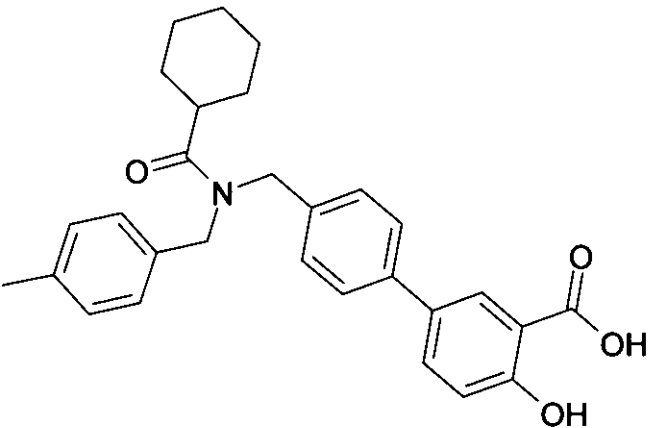
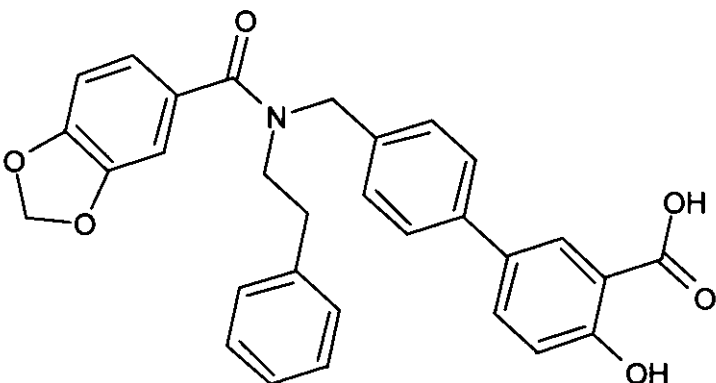
8	<p>4'-[(シクロプロピルメチルペンタノイルアミノ)メチル]-4-ヒドロキシ ビフェニル-3-カルボン酸</p> 
9	<p>4'-[(シクロヘキサンカルボニルペンチルアミノ)メチル]-4-ヒドロキシ ビフェニル-3-カルボン酸</p> 

【 0 0 9 5 】



【表 6】

(続き)

10	<p>4'-{[シクロヘキサンカルボニル-(4-メチルベンジル)アミノ]メチル}-4-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸</p> 
11	<p>4'-{[(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボニル)フェネチルアミノ]メチル}-4-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸</p> 

10

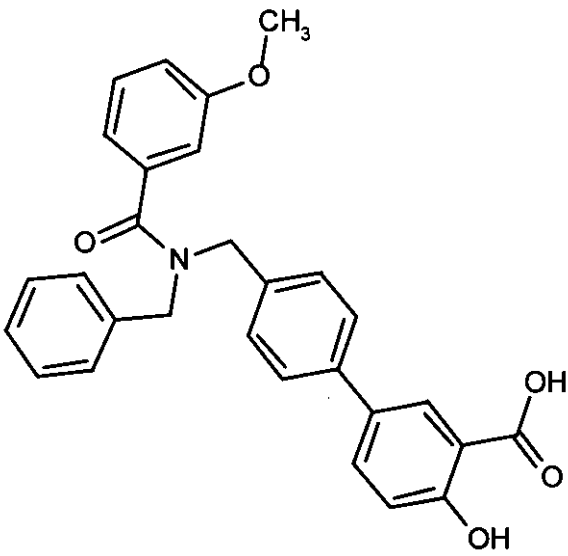
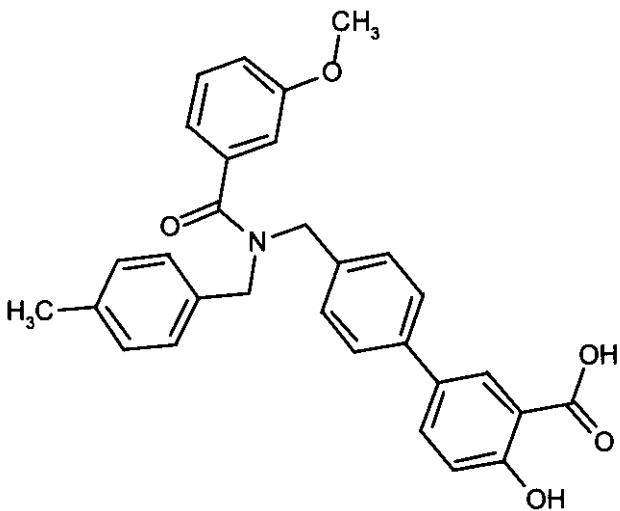
20

30

【0096】

【表 7】

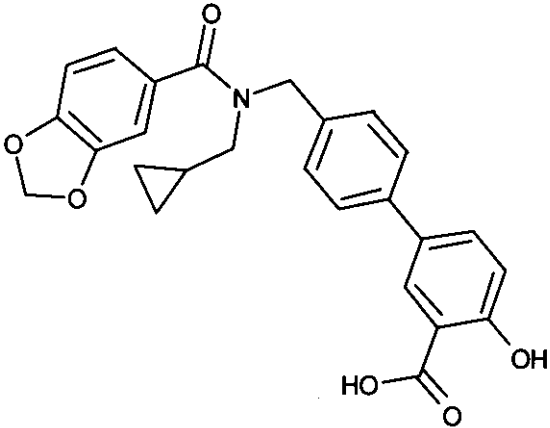
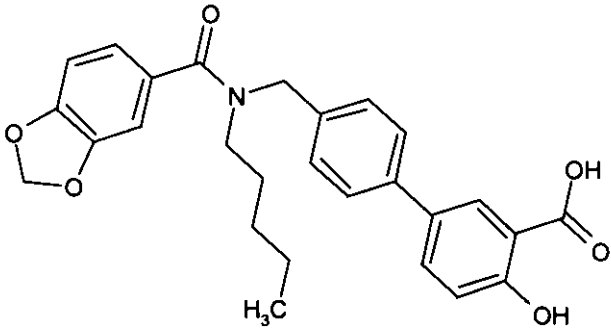
(続き)

1 2	<p>4'-{[ベンジル-(3-メトキシベンゾイル)アミノ]メチル}-4-ヒドロキシ ビフェニル-3-カルボン酸</p> 
1 3	<p>4-ヒドロキシ-4'-{[(3-メトキシベンゾイル)-(4-メチルベンジル) アミノ]メチル}ビフェニル-3-カルボン酸</p> 

【0097】

【表 8】

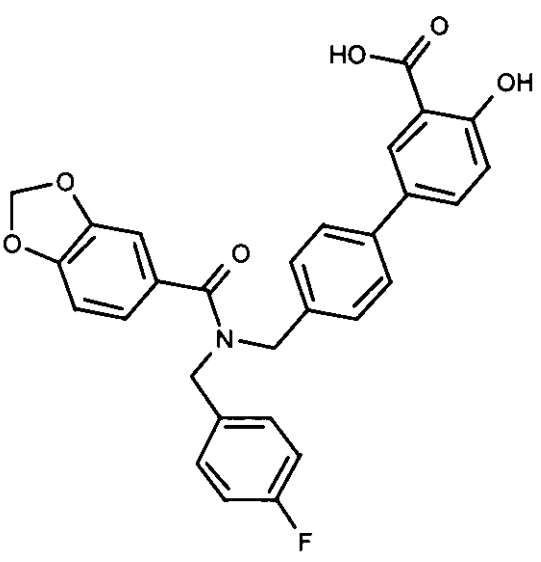
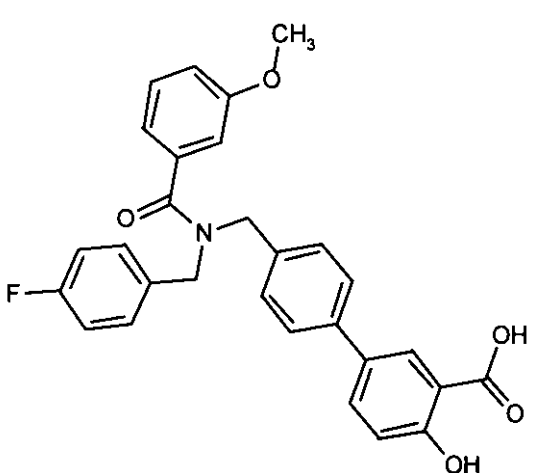
(続き)

1 4	<p data-bbox="368 271 1366 353">4'-{[(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボニル) シクロプロピルメチルアミノ]メチル}-4-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸</p> 
1 5	<p data-bbox="368 954 1366 1037">4'-{[(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボニル) ペンチルアミノ]メチル}-4-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸</p> 

【 0 0 9 8 】

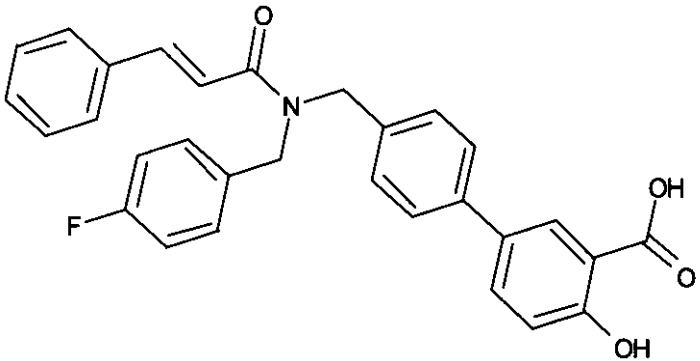
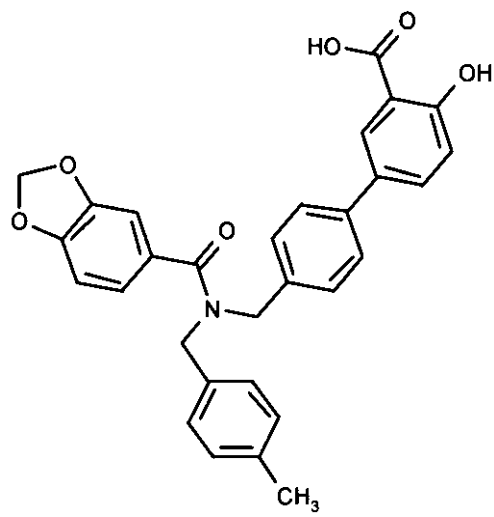
【表 9】

(続き)

16	<p>4'-{[(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボニル)-(4-フルオロベンジル)アミノ]メチル}-4-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸</p> 
17	<p>4'-{[(4-フルオロベンジル)-(3-メトキシベンゾイル)アミノ]メチル}-4-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸</p> 

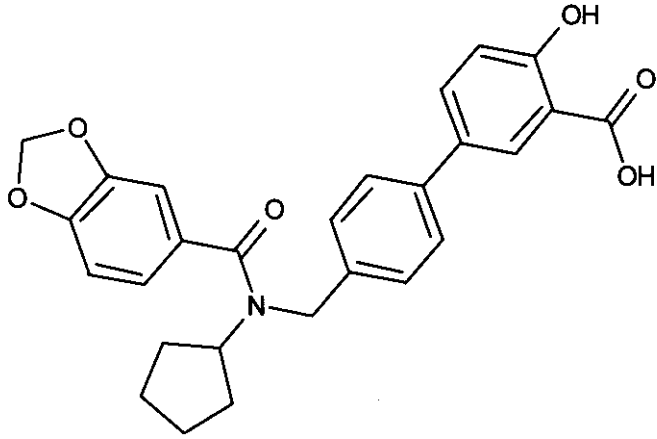
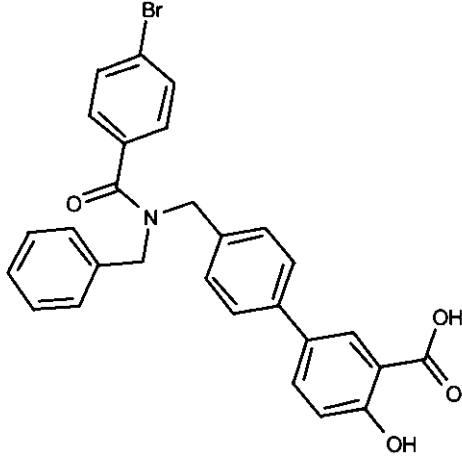
【表 10】

(続き)

18	<p>4'-{[(4-フルオロベンジル) - (3-フェニルアクリロイル) アミノ]メチル}-4-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸</p> 
19	<p>4'-{[(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボニル) - (4-メチルベンジル) アミノ]メチル}-4-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸</p> 

【表 1 1】

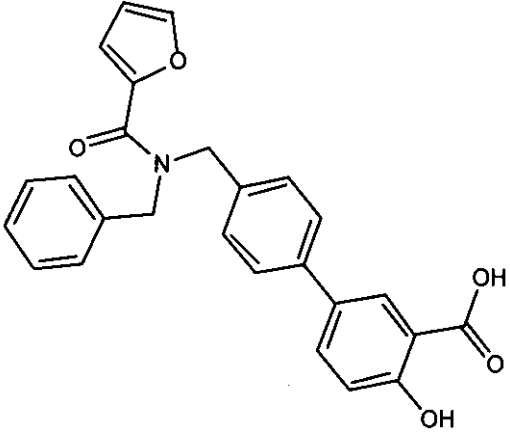
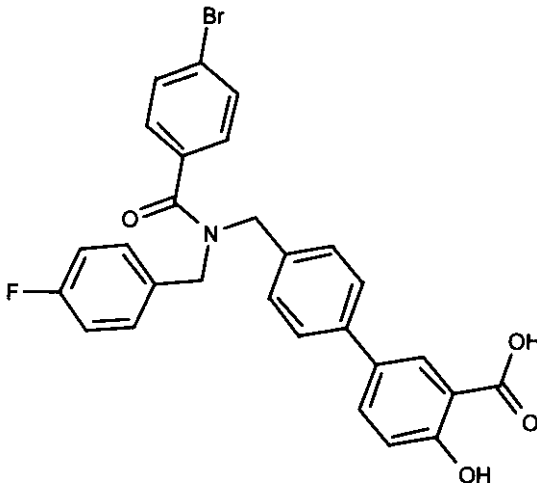
(続き)

20	<p>4'-{[(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-カルボニル)シクロペンチルアミノ]メチル}-4-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸</p> 
21	<p>4'-{[ベンジル-(4-ブロモベンゾイル)アミノ]メチル}-4-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸</p> 

【0101】

【表 1 2】

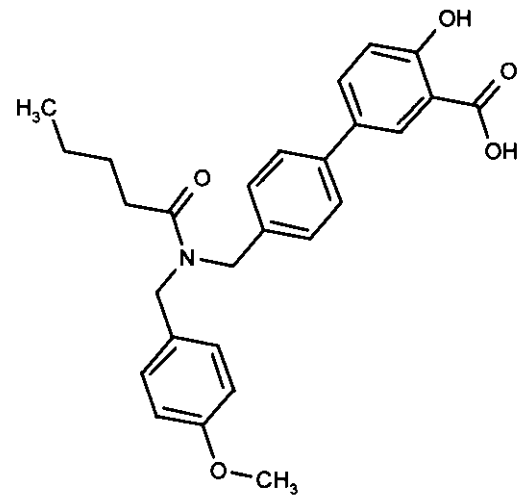
(続き)

2 2	<p data-bbox="379 271 1385 353">4'-{[ベンジル (フラン-2-カルボニル) アミノ]メチル}-4-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸</p> 
2 3	<p data-bbox="379 963 1385 1046">4'-{[(4-ブロモベンゾイル) - (4-フルオロベンジル) アミノ]メチル}-4-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸</p> 

【 0 1 0 2 】

【表 13】

(続き)

24	<p>4-ヒドロキシ-4'-{[(4-メトキシベンジル)ペンタノイルアミノ]メチル}ビフェニル-3-カルボン酸</p> 
----	--

10

20

## 【0103】

化合物の活性を以下のようにして試験した：

ホスファターゼ阻害を検出するための酵素的な試験システム

式Iで示される化合物を、それらのホスファターゼ阻害作用に関してインビトロでの分析で試験した。酵素の調製と分析の実行は、以下のようにして行った。

## 【0104】

酵素調製物の製造：

A) 細胞培養：

SummersおよびSmithのプロトコル(A Manual for Methods for Baculovirus Vectors and Insect Culture Procedures [会報番号15555]、テキサスA&M大学(Texas A&M University)、テキサス農業試験場(Texas Agricultural Experiment Station)、カレッジステーション、テキサス州、1987)に従って、回転用フラスコで、Sf9細胞(=スポドプテラ・フルギベルダ(Spodoptera frugiperda)の細胞型；インビトロジェン(Invitrogen)より入手可能)を、10%熱で不活性化したウシ胎仔血清(ギブコ-BRL(Gibco-BRL))を添加したグレース培地(ギブコ-BRL)中で28℃で培養した。

30

40

## 【0105】

組換えバキュロウイルストランスファクターの構築：ヒトPTP1Bの調節ドメインと触媒ドメインをコードするが、カルボキシ末端の疎水性領域(アミノ酸1~299に相当)が欠損したcDNAを、付着させたクローニング部位を有するプライマーと、適切なcDNAテンプレート(例えば、インビトロジェンから入手可能)によるポリメラーゼ連鎖反応により得て、次にこれを、バキュロウイルス発現ベクター(アマシャム・ファルマシア・バイオテック(Amersham Pharmacia Biotech))にクローニングした。Bac-to-Bacバキュロウイルス発現系(ギブコ-BRLから入手可能)を用いて、組換えバキュロウイルスを製造した。この遺伝子を、pFASTBA

50



Cドナープラスミド(ライフ・テクノロジーズ(Life Technologies)から入手可能)にクローニングした。得られたプラスミドを、コンピテントDH10BACエシェリキア・コリ(Escherichia coli)細胞(ライフ・テクノロジーズから入手可能)に形質転換した。転移と抗生物質による選択の後、選択されたE.コリのコロニーから組換えプラスミドDNAを単離し、次に、Sf9昆虫細胞のトランスフェクションに用いた。上清培地中のウイルス粒子を3回増幅して、ウイルスストックの体積を500mlにした。

#### 【0106】

##### B) 組換えタンパク質の生産:

Sf9細胞の攪拌培養による培養物500mlのパキウウイルス感染は、実質的に、SummersおよびSmith(上記参照)によって説明されている通りに行った。1~3×10<sup>6</sup>細胞/mlの濃度のSf9細胞を、遠心分離(300gで5分間)でペレット化し、上清を除去し、細胞を1×10<sup>7</sup>細胞/mlの濃度で適切な組換えウイルスストック(MOIは10)に再懸濁した。室温で1.5時間、慎重に振盪した後、新しい培地を添加して、細胞濃度を1×10<sup>6</sup>細胞/mlにした。次に、この細胞を、懸濁液中で28で適切な期間培養した。

#### 【0107】

##### C) 感染したSf9細胞の細胞分画化と完全な細胞の抽出物:

感染後に、アリコート、SDS-PAGEとウェスタンブロット解析でタンパク質発現について解析した。細胞分画化を説明されている通りに行った(Cromlish, W. およびKennedy, B. Biochem. Pharmacol. 52:1777~1785, 1996)。所定時間感染させた後、完全な細胞の抽出物を、感染したSf9細胞のアリコート(1ml)から得た。ペレット化した細胞(300×g, 5分間)を、リン酸緩衝食塩水(4)で一回洗浄し、水50μlに再懸濁し、凍結/融解を繰り返すことによって破壊した。ブラッドフォード法で、標準としてウシ血清アルブミンを用いて、タンパク質濃度を決定した。

#### 【0108】

##### 分析手順:

##### A) ホスホペプチドの脱リン酸化:

この分析は、マイクロタイタープレートフォーマットに適合させたマラカイトグリーン/モリブデン酸アンモニウム法でナノモル濃度のレベルで検出されるコンセンサス基質ペプチドからのリン酸塩の放出に基づく(Lanzetta, P. A., Alvarez, L. J., Reinach, P. S., Candia, O. A. Anal Biochem. 100:95~97, 1979)。ドデカトリスホスホペプチド(dodecatrisphosphopeptide)であるTRDIYETDYRK(バイオトレンド(BioTrend), コローニュ)は、インスリン受容体の触媒ドメインのアミノ酸1142~1153に相当し、チロシン残基1146、1150および1151で(自己)リン酸化されている。組換えhPTP1Bを、分析緩衝液(40mMのトリス/HCl, pH7.4, 1mMのEDTA, 20mMのDTT)で希釈し、活性を1000~1500nmol/分/mgタンパク質に等しくし、続いて、(そのうち20μl部分を)試験物質(5μl)の非存在または存在下で、望ましい濃度(最大DMSO2%の最終濃度)で、総体積90μl(分析緩衝液)でプレインキュベートした(30で15分間)。脱リン酸化反応を開始させるために、プレインキュベートした酵素調製物に、試験物質存在下(最終濃度0.2~200μM)または非存在下でペプチド基質(10μl, 30に予熱)を添加し、インキュベートを1時間続けた。停止溶液として、マラカイトグリーン塩酸塩(0.45%, 3部)100μl、モリブデン酸アンモニウム四水和物(4NのHCl中4.2%, 1部)、および、0.5%トゥイーン20(Tween 20)を添加することによってこの反応を止めた。発色させるために22で30分間インキュベートした後、マイクロタイタープレートリーダー(モレキュラー・デバイス(Molecular Devices))を用いて650nmでの吸収を決定した。サンプルおよびブラン

10

20

30

40

50

クを3連で測定した。標準としてリン酸カリウムを用いて、1分あたり、および、タンパク質1mgあたりの遊離したリン酸塩のナノモルとしてPTP1B活性を計算した。試験物質による組換えhPTP1Bの阻害を、ホスファターゼコントロールに対するパーセンテージとして計算した。IC<sub>50</sub>値は、4つのパラメーターの非線形ロジスティック回帰曲線と有意な一致を示した。

【0109】

B) リン酸p-ニトロフェニルの切断：

この分析は、標準条件下でのニトロフェノールを得るための切断の際に生じる非生理学的な基質リン酸p-ニトロフェニルの吸収における変化に基づく(Tonks, N. K., Diltz, C. D., Fischer, E. H. J. Biol. Chem. 263: 6731~6737, 1988; Burke T. R., Ye, B., Yan, X. J., Wang, S. M., Jia, Z. C., Chen, L., Zhang, Z. Y., Barford, D. Biochemistry 35: 15989~15996, 1996)。阻害剤を、適切な希釈率で、0.5~5mMのリン酸p-ニトロフェニルを含む反応混合物にピペットで入れた。以下の緩衝液を用いた(総体積100μl)：(a) 100mMの酢酸ナトリウム(pH5.5)、50mMのNaCl、0.1%(w/v)ウシ血清アルブミン、5mMのグルタチオン、5mMのDTT、0.4mMのEGTA、および、1mMのEDTA；(b) 50mMのHepes/KOH(pH7.4)、100mMのNaCl、0.1%(w/v)ウシ血清アルブミン、5mMのグルタチオン、5mMのDTT、および、1mMのEDTA。マイクロタイタープレート中で、酵素を添加することによって反応を開始させ、25℃で1時間続行した。0.2NのNaOH(100μl)を添加することによって反応を止めた。酵素活性を、405nmで試験物質の吸収とリン酸p-ニトロフェニルの吸収を測定して、それらの吸収を適切に修正することによって決定した。結果を、試験物質で処理したサンプル中で形成されたp-ニトロフェノールの量(nmol/分/mgタンパク質)と、未処理サンプル中の量とを比較することによって、コントロールに対するパーセンテージとして表記した。平均および標準偏差を計算し、IC<sub>50</sub>値を、阻害曲線の直線部分の回帰分析によって決定した。

【0110】

【表14】

表3：生物活性

実施例	IC <sub>50</sub> (μM)	実施例	IC <sub>50</sub> (μM)
1	1.2	13	1.7
2	1.2	14	1.8
3	1.5	15	1.5
4	1.4	16	1.9
5	1.6	17	1.6
6	1.3	18	1.45
7	1	19	1.28
8	1.9	20	1.8
9	1.6	21	0.6
10	1.6	22	1.3
11	1.6	23	0.5
12	1.6	24	0.6

【0111】

表から、式Iで示される化合物は、ホスホチロシンホスファターゼ1B(PTP1B)

の活性を阻害することは明白であり、従って、血糖値を低下させるのに極めて適している。それゆえに、これらは、具体的には、Ⅰ型およびⅡ型糖尿病、インスリン抵抗性、異常脂質血症、代謝症候群／シンドロームX、病理学的な肥満症を治療するため、さらに、哺乳動物において体重を減少させるために適している。

【0112】

また、式Ⅰで示される化合物はPTP1Bを阻害することから、これらは、高グリセリド血症、高血圧、アテローム性動脈硬化症、免疫系の不全、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、例えば喘息、関節炎、変形性関節症、骨粗鬆症、増殖に関する障害、例えば癌、および、乾癬、成長ホルモンの放出を誘導する、増殖因子、ホルモンまたはサイトカイン生産の減少または増加を伴う病気を治療するのに適切である。

10

【0113】

また、本化合物は、アルツハイマー硬化症または多発性硬化症のような神経系の障害を治療するのに適している。

【0114】

また、本化合物は、健康状態やその他の精神医学的な適応症の障害、例えば、うつ病、不安な状態、不安神経症、統合失調症の治療、概日リズムに関連する障害の治療、および、薬物乱用の治療にも適している。

【0115】

加えて、これらは、睡眠障害、睡眠時無呼吸、女性および男性の性障害、皮膚の炎症、座瘡、色素沈着、ステロイド代謝障害、皮膚疾患および真菌症の治療に適している。

20

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP2005/012940

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> C07C233/87 C07C233/63 C07C233/47 C07C233/51 C07C235/52 C07D317/68 C07D307/68 A61K31/195 A61K31/36 A61K31/341 A61P3/10 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C C07D A61K A61P 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, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/099171 A (THE INSTITUTES FOR PHARMACEUTICAL DISCOVERY, LLC; WHITEHOUSE, DARREN;) 18 November 2004 (2004-11-18) page 26, line 2 - line 9; claims; examples	1,5-7, 9-14
A	WO 99/58518 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 18 November 1999 (1999-11-18) cited in the application page 19, line 16 - page 29, line 26; claims; examples	1,5-7, 9-14
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 February 2006		Date of mailing of the international search report 03/03/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2340, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Zervas, B

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/012940

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004099171	A	18-11-2004	AU 2004236247 A1	18-11-2004
			CA 2523718 A1	18-11-2004
			EP 1622886 A2	08-02-2006
WO 9958518	A	18-11-1999	AT 229015 T	15-12-2002
			AU 4183699 A	29-11-1999
			CA 2330557 A1	18-11-1999
			CN 1308622 A	15-08-2001
			DE 69904318 D1	16-01-2003
			EP 1077967 A2	28-02-2001
			JP 2002514635 T	21-05-2002

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/012940

## A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

C07C233/87 C07C233/63 C07C233/47 C07C233/51 C07C235/52  
 C07D317/68 C07D307/68 A61K31/195 A61K31/36 A61K31/341  
 A61P3/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07C C07D A61K A61P

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2004/099171 A (THE INSTITUTES FOR PHARMACEUTICAL DISCOVERY, LLC; WHITEHOUSE, DARREN;) 18. November 2004 (2004-11-18) Seite 26, Zeile 2 - Zeile 9; Ansprüche; Beispiele	1,5-7, 9-14
A	WO 99/58518 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 18. November 1999 (1999-11-18) in der Anmeldung erwähnt Seite 19, Zeile 16 - Seite 29, Zeile 26; Ansprüche; Beispiele	1,5-7, 9-14

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. Februar 2006

Abschließendes Datum des internationalen Recherchenberichts

03/03/2006

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 6818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Zervas, B

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/012940

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004099171 A	18-11-2004	AU 2004236247 A1	18-11-2004
		CA 2523718 A1	18-11-2004
		EP 1622886 A2	08-02-2006
WO 9958518 A	18-11-1999	AT 229015 T	15-12-2002
		AU 4183699 A	29-11-1999
		CA 2330557 A1	18-11-1999
		CN 1308622 A	15-08-2001
		DE 69904318 D1	16-01-2003
		EP 1077967 A2	28-02-2001
		JP 2002514635 T	21-05-2002

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード ( 参考 )
<b>C 0 7 D 317/68</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 317/68	
<b>A 6 1 K 31/36</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/36	
<b>A 6 1 K 31/192</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/192	
<b>C 0 7 D 319/16</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 319/16	
<b>A 6 1 K 31/335</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/335	
<b>A 6 1 P 3/10</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 3/10	
<b>A 6 1 P 9/10</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10	1 0 3
<b>A 6 1 P 3/06</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 3/06	
<b>A 6 1 K 45/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	

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

- (72)発明者 シュテファン・ペートリ  
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ - アベンティス・ドイツ  
ラント・ゲー・エム・ペー・ハー
- (72)発明者 カール - ハイッツ・バーリングハウス  
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ - アベンティス・ドイツ  
ラント・ゲー・エム・ペー・ハー
- (72)発明者 ノールベルト・テナゲルス  
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ - アベンティス・ドイツ  
ラント・ゲー・エム・ペー・ハー
- (72)発明者 ギュンター・ミュラー  
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ - アベンティス・ドイツ  
ラント・ゲー・エム・ペー・ハー

F ターム(参考) 4C084 AA19 MA02 NA14 ZA451 ZC331 ZC351  
4C086 AA01 AA02 AA03 BA12 BA14 MA01 MA04 NA14 ZA45 ZC33  
ZC35  
4C206 AA01 AA02 AA03 DA19 MA01 MA04 NA14 ZA45 ZC33 ZC35  
4H006 AA01 AA03 AB20 AB23 AB27 BJ20 BJ50 BM30 BM71 BM73  
BN30 BP30 BS30 BV22 BV53 BV62 BV72