

(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2009-526868
(P2009-526868A)

(43) 公表日 平成21年7月23日(2009.7.23)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 277/20 (2006.01)	C07D 277/34	4C033
C07D 277/34 (2006.01)	C07D 417/04	4C063
C07D 417/04 (2006.01)	A61K 31/4439	4C086
A61K 31/4439 (2006.01)	A61K 31/426	
A61K 31/426 (2006.01)	A61P 43/00	111

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 55 頁) 最終頁に続く

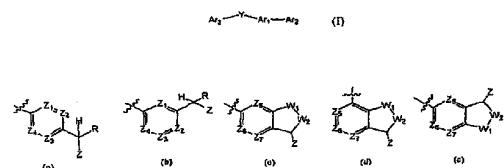
(21) 出願番号	特願2008-555484 (P2008-555484)	(71) 出願人	391008788 アボット・ラボラトリーズ A B B O T T L A B O R A T O R I E S アメリカ合衆国、イリノイ州 60064 、アボット・パーク、アボット・パーク・ ロード 100、エーピー-6エー-1 377
(86) (22) 出願日	平成19年2月15日 (2007.2.15)	(74) 代理人	100062007 弁理士 川口 義雄
(85) 翻訳文提出日	平成20年10月9日 (2008.10.9)	(74) 代理人	100114188 弁理士 小野 誠
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/062181	(74) 代理人	100140523 弁理士 渡邊 千尋
(87) 国際公開番号	W02007/095603	(74) 代理人	100119253 弁理士 金山 賢教
(87) 国際公開日	平成19年8月23日 (2007.8.23)		
(31) 優先権主張番号	60/773,514		
(32) 優先日	平成18年2月15日 (2006.2.15)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】新規なアセチル-C o Aカルボキシラーゼ (ACC) 阻害薬およびこれらの糖尿病、肥満および代謝症候群における使用

(57) 【要約】

本発明は、アセチル-C o Aカルボキシラーゼ (ACC) を阻害し、ヒトにおける代謝症候群、I型糖尿病、肥満、アテローム性動脈硬化症および心血管疾患の予防もしくは治療において有用である式(I)の化合物または製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはそれらの組み合わせに関するものである [式中、Yは、-CR_xR_y-、-C(O)-、-O-、-N(H)-、-N(アルキル)-および-S-からなる群から選択され；R_xおよびR_yはそれぞれ、独立に水素、アルキル、ヒドロキシアルキルおよびハロアルキルからなる群から選択され；またはR_xおよびR_yはこれらが結合している炭素とともに、単環式シクロアルキルまたは複素環を形成しており、Ar₁はフェニルおよび単環式の5員もしくは6員ヘテロアリールからなる群から選択され、Ar₃はフェニルまたは単環式ヘテロアリールであり、Ar₃は1、2、3または4個の置換基で置換されており、Ar₂が式(a)、(b)、(c)、(d)または(e)の基であり；Rが水素、シクロアルキル、アルキルまたはハロアルキルであり、Z₁、Z₂

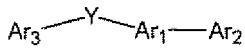


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式(I)の化合物または製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはこれらの組み合わせ。

【化 1】



(I)

[式中、

Yは、-C R_x R_y-、-C(O)-、-O-、-N(H)-、-N(アルキル)-および-S-からなる群から選択され；R_xおよびR_yのそれぞれは、独立に水素、アルキル、ヒドロキシアルキルおよびハロアルキルからなる群から選択されるまたはR_xおよびR_yはこれらが結合している炭素とともに、単環式シクロアルキルまたは複素環を形成しております；

Ar₁は、フェニルおよび単環式の5員もしくは6員ヘテロアリールからなる群から選択され；

Ar₃はフェニルまたは単環式ヘテロアリールであり；Ar₃は独立にアルキル、アルケニル、-CN、-NO₂、ハロゲン、-OR₂、-O-N=CH(R₁)、-OC(O)R₁、-OC(O)N(R₃)(R₂)、-OC(O)OR₁、-OS(O)₂R₁、-SR₂、-S(O)R₁、-S(O)₂R₁、-S(O)₂OR₂、-S(O)₂N(R₃)(R₂)、-C(O)R₂、-C(O)N(R₃)(R₂)、-C(O)OR₂、-C(O)N(R₃)(R₂)、-N(R₃)(R₂)、-N(H)-N=CH(R₁)、-N(R₃)C(O)R₂、-N(R₃)C(O)OR₂、-N(R₃)S(O)₂R₁、-N(R₃)C(O)N(R₃)(R₂)、-N(R₃)S(O)₂N(R₃)(R₂)、-R₄、ハロアルキル、シアノアルキル、ニトロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、-アルキレニル-OC(O)R₁、-アルキレニル-OC(O)N(R₃)(R₂)、-アルキレニル-OC(O)OR₁、-アルキレニル-OS(O)₂R₁、-アルキレニル-SR₂、-アルキレニル-S(O)R₁、-アルキレニル-S(O)₂R₁、-アルキレニル-S(O)₂OR₂、-アルキレニル-S(O)₂N(R₃)(R₂)、-アルキレニル-C(O)R₂、-アルキレニル-C(O)N(R₃)(R₂)、-アルキレニル-C(O)N(R₃)(R₂)、-アルキレニル-N(R₃)C(O)R₂、-アルキレニル-N(R₃)C(O)OR₂、-アルキレニル-N(R₃)S(O)₂R₁、-アルキレニル-N(R₃)C(O)N(R₃)(R₂)、-アルキレニル-N(R₃)S(O)₂N(R₃)(R₂)および-アルキレニル-R₄からなる群から選択される1、2もしくは3もしくは4個の置換基で置換されており；

R₁は各場合、独立にアルキル、アルケニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、-R₄および-アルキレニル-R₄からなる群から選択され；

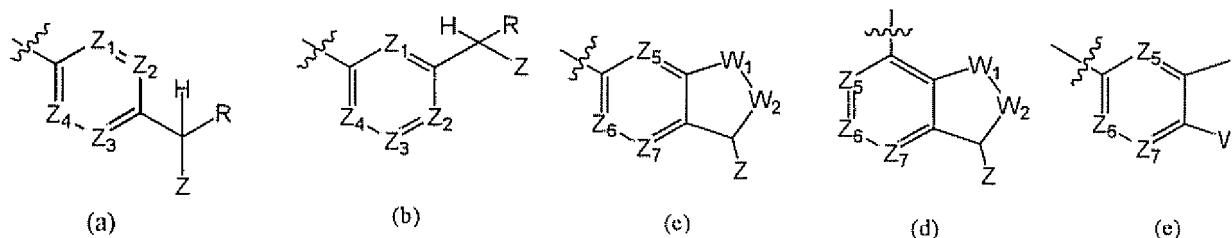
R₂は各場合、独立に水素、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、-R₄および-アルキレニル-R₄からなる群から選択され；

R₃は各場合、独立に水素、アルキル、アリールアルキル、ハロアルキルおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；

R₄は各場合、独立にアリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキルおよびシクロアルケニルからなる群から選択され；

Ar₂は、下記式(a)、(b)、(c)、(d)または(e)の基

【化2】



であり；

10

Rは、水素、シクロアルキル、アルキルまたはハロアルキルであり；

Z₁、Z₂、Z₃およびZ₄はC(R₁₀₁)であり、またはZ₁、Z₂、Z₃およびZ₄のうちの1個もしくは2個はNであり、他のものはC(R₁₀₁)であり；

Z₅、Z₆およびZ₇はC(R₁₀₂)であり、またはZ₅、Z₆およびZ₇のうちの1個もしくは2個はNであり、他のものはC(R₁₀₂)であり；

R₁₀₁およびR₁₀₂は各場合、それぞれ独立に水素、アルキル、アルケニル、ハロゲン、-CN、-NO₂、ヒドロキシ、アルコキシ、-NH₂、-N(H)(アルキル)、-N(アルキル)₂、-C(O)OH、-C(O)Oアルキル、-C(O)H、-C(O)アルキルまたはハロアルキルであり；

W₁はCH₂であり、W₂はCH₂、CH₂-CH₂またはX-CH₂であり、XはW₁に連結されており、XはN(R₂)、OまたはSであり、または

W₁はN(R₂)、OまたはSであり、W₂はCH₂-CH₂であり；

R₇は各場合、独立に水素、アルキル、ハロアルキル、-C(O)Oアルキル、-C(O)アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)N(H)(アルキル)、-C(O)N(アルキル)₂、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂N(H)(アルキル)または-S(O)₂N(アルキル)₂であり；

Zは、-OR₅、-アルキレニル-OR₅、-N(R₆)(R₇)および-アルキレニル-N(R₆)(R₇)からなる群から選択され；

R₅は各場合、独立に水素、アルキル、ハロアルキル、R₄、-C(O)OR₈、-S(O)₂R₈、-C(O)N(R₉)(R₁₀)、-S(O)₂N(R₉)(R₁₀)、-C(O)R₈、-アルキレニル-OR₈、-アルキレニル-N(R₉)(R₁₀)、-アルキレニル-N(R₉)C(O)OR₈、-アルキレニル-N(R₉)C(O)R₈、-アルキレニル-C(O)OR₈、-アルキレニル-S(O)₂R₈、-アルキレニル-C(O)N(R₉)(R₁₀)、-アルキレニル-C(O)R₈および-アルキレニル-R₄からなる群から選択され；

R₆は各場合、独立に水素、アルキルおよびハロアルキルからなる群から選択され；

R₇は各場合、独立に水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、R₄、-C(=NH)NH₂、-C(O)OR₈、-S(O)₂R₈、-C(O)N(R₉)(R₁₁)、-C(O)ON(R₉)(R₁₁)、-S(O)₂N(R₉)(R₁₁)、-C(O)R₈、-C(O)CH₂C(O)R₈、ハロアルキル、-アルケニル-OR₈、-アルキレニル-N(R₉)(R₁₁)、-アルキレニル-N(R₉)C(O)OR₈、-アルキレニル-N(R₉)C(O)R₈、-アルキレニル-C(O)OR₈、-アルキレニル-S(O)₂R₈、-アルキレニル-S(O)₂N(R₉)(R₁₁)、-アルキレニル-C(O)N(R₉)(R₁₁)、-アルキレニル-C(O)R₈および-アルキレニル-R₄からなる群から選択され；

R₈は各場合、独立に水素、アルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、-R₄および-アルキレニル-R₄からなる群から選択され；

R₉は各場合、それぞれ独立に水素、アルキルおよびハロアルキルからなる群から選択され；

R₁₀は各場合、独立に水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキ

20

30

40

50

ル、シアノアルキル、ハロアルキル、-R₄および-アルキレニル-R₄からなる群から選択され；

R₁₁は各場合、独立に水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、-R₄、アルコキシアルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、-アルキレニル-C(O)NH₂、-アルキレニル-C(O)N(H)(アルキル)、-アルキレニル-C(O)N(アルキル)₂、-アルキレニル-N(H)C(O)Oアルキル、-アルキレニル-N(アルキル)C(O)Oアルキルおよび-アルキレニル-R₄からなる群から選択され、

前記フェニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環、前記アリールアルキルのアリール部分およびAr₁、R₃およびR₄によって表される前記ヘテロアリールアルキルのヘテロアリール部分は、それぞれ独立に未置換であり、または独立にアルキル、アルケニル、-CN、-NO₂、ハロゲン、エチレンジオキシ、メチレンジオキシ、オキソ、-OR_a、-OC(O)R_a、-OC(O)OR_a、-OS(O)₂R_a、-S(アルキル)、-S(O)アルキル、-S(O)₂アルキル、-S(O)₂OR_a、-S(O)₂NR_aR_b、-C(O)R_a、-C(O)NR_aR_b、-C(O)OR_a、-C(O)N_aR_b、-NR_aR_b、-NOR_a、-N(R_b)C(O)R_a、-N(R_b)C(O)OR_a、-N(R_b)S(O)₂R_a、-N(R_b)C(O)NR_aR_b、-N(R_b)S(O)₂NR_aR_b、ハロアルキル、シアノアルキル、ニトロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、-アルキレニル-OC(O)R_a、-アルキレニル-OC(O)OR_a、-アルキレニル-OS(O)₂アルキル、-アルキレニル-S(アルキル)、-アルキレニル-S(O)アルキル、-アルキレニル-S(O)₂アルキル、-アルキレニル-OR_a、-アルキレニル-NR_aR_b、-アルキレニル-C(O)R_a、-アルキレニル-C(O)NR_aR_b、-アルキレニル-C(O)OR_a、-アルキレニル-C(O)N(R_b)C(O)R_a、-アルキレニル-N(R_b)C(O)OR_a、-アルキレニル-N(R_b)S(O)₂R_a、-アルキレニル-N(R_b)C(O)NR_aR_bおよび-アルキレニル-N(R_b)S(O)₂NR_aR_bからなる群から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており、R_aは各場合、独立に水素、アルキル、アルケニルおよびハロアルキルからなる群から選択され、R_bは各場合、独立に水素およびアルキルからなる群から選択される。】

10

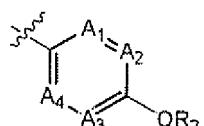
20

30

【請求項2】

Ar₃が

【化3】



(f)

であり；

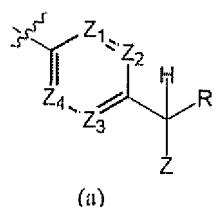
A₁、A₂、A₃およびA₄は-C(R_v)-であり、またはA₁、A₂、A₃およびA₄のうちの1個もしくは2個はNであり、他のものは-C(R_v)-であり、R_vは水素、アルキル、アルケニル、CN、NO₂、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、-NH₂、-N(H)アルキル、-N(アルキル)₂、-SH、-S(アルキル)、-S(O)₂アルキル、-S(O)₂Oアルキル、-C(O)OH、-C(O)Oアルキル、-C(O)H、ハロアルキル、シアノアルキル、ニトロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキルおよびハロアルコキシアルキルからなる群から選択され、

40

YがOであり、

Ar₂が

【化4】



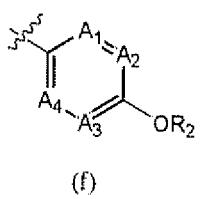
である請求項1に記載の化合物または製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはこれらの組み合わせ。

【請求項3】

10

Ar₃が

【化5】



であり、

Ar₁、Ar₂、Ar₃およびAr₄は-C(R_v)-であり、またはAr₁、Ar₂、Ar₃および

20

Ar₄のうちの1個はNであり、他のものは-C(R_v)-であり、

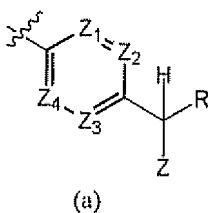
R₂がアルキルであり、

Ar₁が、フェニルおよび単環式の5員もしくは6員ヘテロアリールからなる群から選択され、

YがOであり、

Ar₂が、

【化6】



30

であり、

Z₁、Z₂、Z₃およびZ₄はC(R₁₀₁)であり、またはZ₁、Z₂、Z₃および

40

Z₄のうちの1個はNであり、他のものはC(R₁₀₁)であり、

Rがアルキルまたはハロアルキルであり；

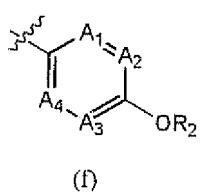
ZはN(R₆)(R₇)であり；R₆は水素またはアルキルであり、R₇は-C(O)Oアルキル、-C(O)NH₂、-C(O)N(H)(アルキル)および-C(O)アルキルからなる群から選択される、請求項2に記載の化合物または製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはこれらの組み合わせ。

40

【請求項4】

Ar₃が

【化7】



50

であり、

A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 は $-C(R_v)$ であり、 R_v は水素、-I、-Br、-Cl および -F からなる群から選択され、

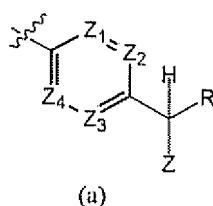
R_2 がメチル、エチル、イソプロピルおよび 2-メチルプロピルからなる群から選択され、

A_{r_1} が、フェニル、ピリジニル、チエニル、フラニル、チアゾリルおよび 1,3,4-チアジアゾリルからなる群から選択され、これらのそれぞれは独立に未置換であります -I、-Br、-Cl および -F からなる群から選択される 1 個の置換基で置換されており、

Y が O であり、

A_{r_2} が、

【化 8】



であり、

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 は $C(R_{101})$ であり、または Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 のうちの 1 個は N であり、他のものは $C(R_{101})$ であり、 R_{101} は水素、メチルまたはエチルであり、

R がメチルまたはトリフルオロメチルであり、

Z は $N(R_6)(R_7)$ であり、 R_6 は水素またはメチルであり、 R_7 は $-C(O)O$ -メチル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)$ (メチル) および $-C(O)$ メチルからなる群から選択される、請求項 2 に記載の化合物または製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはこれらの組み合わせ。

【請求項 5】

$N - (1 - \{ 4 - [2 - (4 - \text{イソプロポキシフェノキシ}) - 1, 3 - \text{チアゾール} - 5 - \text{イル}] \text{フェニル} \} \text{エチル}) \text{アセトアミド}$;

$N - (1 - \{ 4 - [2 - (4 - \text{イソプロポキシフェノキシ}) - 1, 3 - \text{チアゾール} - 5 - \text{イル}] \text{フェニル} \} \text{エチル}) \text{尿素}$ ；

$\text{メチル} 1 - \{ 4 - [2 - (4 - \text{メトキシフェノキシ}) - 1, 3 - \text{チアゾール} - 5 - \text{イル}] \text{フェニル} \} \text{エチルカーバメート}$ ；

$N - (1 - \{ 4 - [2 - (4 - \text{メトキシフェノキシ}) - 1, 3 - \text{チアゾール} - 5 - \text{イル}] \text{フェニル} \} \text{エチル}) \text{尿素}$ ；および

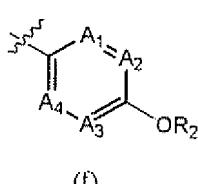
$N - (1 - \{ 4 - [2 - (4 - \text{メトキシフェノキシ}) - 1, 3 - \text{チアゾール} - 5 - \text{イル}] \text{フェニル} \} \text{エチル}) \text{アセトアミド}$

からなる群から選択される、請求項 4 に記載の化合物または製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはこれらの組み合わせ。

【請求項 6】

A_{r_3} が

【化 9】



であり、

10

20

30

40

50

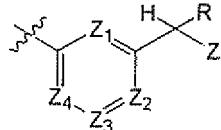
A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 は $-C(R_v)$ - であり、または A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 のうちの 1 個もしくは 2 個は N であり、他のものは $-C(R_v)$ - であり、 R_v は水素、アルキル、アルケニル、CN、NO₂、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、-NH₂、-N(H)アルキル、-N(アルキル)₂、-SH、-S(アルキル)、-S(O)₂アルキル、-S(O)₂Oアルキル、-C(O)OH、-C(O)Oアルキル、-C(O)H、ハロアルキル、シアノアルキル、ニトロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキルおよびハロアルコキシアルキルからなる群から選択され、

Y が O であり、

A_{r_2} が、

【化 10】

10



(b)

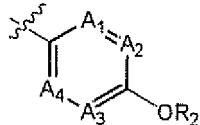
である、請求項 1 に記載の化合物または製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはこれらの組み合わせ。

【請求項 7】

A_{r_3} が、

【化 11】

20



(f)

であり、

A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 は $-C(R_v)$ - であり、または A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 のうちの 1 個は N であり、他のものは $-C(R_v)$ - であり、

30

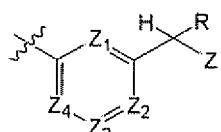
R_2 がアルキルであり、

A_{r_1} が、フェニルおよび単環式の 5 員もしくは 6 員ヘテロアリールからなる群から選択され、

Y が O であり、

A_{r_2} が

【化 12】



40

(b)

であり、

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 は $C(R_{101})$ であり、または Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 のうちの 1 個は N であり、他のものは $C(R_{101})$ であり、

R がアルキルまたはハロアルキルであり、

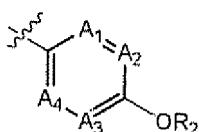
Z は $N(R_6)(R_7)$ であり、 R_6 は水素またはアルキルであり、 R_7 は $-C(O)O$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)(\text{アルキル})$ および $-C(O)O$ アルキルからなる群から選択される、請求項 6 に記載の化合物または製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはこれらの組み合わせ。

50

【請求項 8】

Ar₃ が

【化13】



(I)

であり、

Ar₁、Ar₂、Ar₃ および Ar₄ は -C(R_v) - であり、R_v は水素、-I、-Br、-Cl および -F からなる群から選択され、10

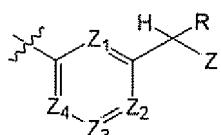
R₂ がメチル、エチル、イソプロピルおよび 2-メチルプロピルからなる群から選択され、15

Ar₁ がフェニル、ピリジニル、チエニル、フラニル、チアゾリルおよび 1,3,4-チアジアゾリルからなる群から選択され、これらのそれぞれは独立に未置換であります -I、-Br、-Cl および -F からなる群から選択される 1 個の置換基で置換されており、20

Y が O であり、

Ar₂ が

【化14】



(b)

であり、

Z₁、Z₂、Z₃ および Z₄ は C(R₁₀₁) であり、または Z₁、Z₂、Z₃ および Z₄ のうちの 1 個は N であり、他のものは C(R₁₀₁) であり、R₁₀₁ は水素、メチルまたはエチルであり、30

R がメチルまたはトリフルオロメチルであり、

Z は N(R₆)(R₇) であり、R₆ は水素またはメチルであり、R₇ は -C(O)O-メチル、-C(O)NH₂、-C(O)N(H)(メチル) および -C(O)メチルからなる群から選択される、請求項 6 に記載の化合物または製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはこれらの組み合わせ。35

【請求項 9】

N-(1-{5-[2-(4-イソプロポキシフェノキシ)-1,3-チアゾール-5-イル]ピリジン-3-イル}エチル)アセトアミド、40

メチル 1-{5-[2-(4-イソプロポキシフェノキシ)-1,3-チアゾール-5-イル]ピリジン-3-イル}エチルカーバメート、45

N-(1-{5-[2-(4-イソプロポキシフェノキシ)-1,3-チアゾール-5-イル]ピリジン-3-イル}エチル)-N-メチル尿素、50

N-(1-{3-[2-(4-イソプロポキシフェノキシ)-1,3-チアゾール-5-イル]フェニル}エチル)アセトアミド、55

メチル 1-{3-[2-(4-イソプロポキシフェノキシ)-1,3-チアゾール-5-イル]フェニル}エチルカーバメート、60

N-(1-{3-[2-(4-イソプロポキシフェノキシ)-1,3-チアゾール-5-イル]フェニル}エチル)-N-メチル尿素および65

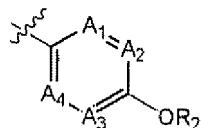
N-(1-{3-[2-(4-イソプロポキシフェノキシ)-1,3-チアゾール-5-イル]フェニル}エチル)尿素70

からなる群から選択される、請求項 8 に記載の化合物または製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはこれらの組み合わせ。

【請求項 10】

Ar₃ が

【化 15】



(f)

10

であり、

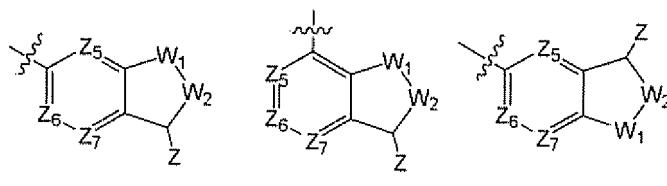
A₁、A₂、A₃ および A₄ は -C(R_v) - であり、または A₁、A₂、A₃ および A₄ のうちの 1 個もしくは 2 個は N であり、他のものは -C(R_v) - であり、R_v は水素、アルキル、アルケニル、CN、NO₂、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、-NH₂、-N(H)アルキル、-N(アルキル)₂、-SH、-S(アルキル)、-S(O)₂アルキル、-S(O)₂Oアルキル、-C(O)OH、-C(O)Oアルキル、-C(O)H、ハロアルキル、シアノアルキル、ニトロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキルおよびハロアルコキシアルキルからなる群から選択され、

Y が O であり、

Ar₂ が下記式 (c)、(d) または (e) の基

20

【化 16】



(c)

(d)

(e)

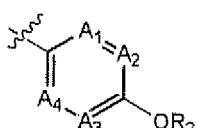
30

である、請求項 1 に記載の化合物または製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはこれらの組み合わせ。

【請求項 11】

Ar₃ が

【化 17】



(f)

40

であり、

A₁、A₂、A₃ および A₄ は -C(R_v) - であり、または A₁、A₂、A₃ および A₄ のうちの 1 個は N であり、他のものは -C(R_v) - であり、

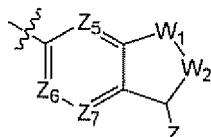
R₂ がアルキルであり、

Ar₁ が、フェニルおよび単環式の 5 員もしくは 6 員ヘテロアリールからなる群から選択され、

Y が O であり、

Ar₂ が

【化18】



(c)

であり、

Z_5 、 Z_6 および Z_7 は $C(R_{102})$ であり、

W_1 は CH_2 であり、

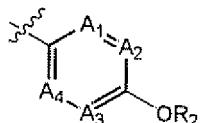
W_2 は CH_2 であり、

Z は $N(R_6)(R_7)$ であり、 R_6 は水素またはアルキルであり、 R_7 は $-C(O)O$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)$ (アルキル) および $-C(O)$ アルキルからなる群から選択される、請求項10に記載の化合物または製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはこれらの組み合わせ。

【請求項12】

A_{r3} が

【化19】



(f)

であり、

A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 は $-C(R_v)$ であり、 R_v は水素、-I、-Br、-Cl および -F からなる群から選択され、

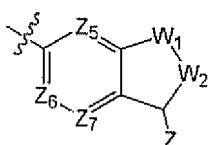
R_2 がメチル、エチル、イソプロピルおよび2-メチルプロピルからなる群から選択され、

A_{r1} が、フェニル、ピリジニル、チエニル、フラニル、チアゾリルおよび1,3,4-チアジアゾリルからなる群から選択され、これらのそれぞれは独立に未置換であります -I、-Br、-Cl および -F からなる群から選択される1個の置換基で置換されており、

Y が O であり、

A_{r2} が

【化20】



(c)

であり、

Z_5 、 Z_6 および Z_7 は $C(H)$ であり、

W_1 は CH_2 であり、

W_2 は CH_2 であり、

Z は $N(R_6)(R_7)$ であり、 R_6 は水素またはメチルであり、 R_7 は $-C(O)O$ メチル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)$ (メチル) および $-C(O)$ メチルからなる群から選択される、請求項10に記載の化合物または製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはこれらの組み合わせ。

10

20

30

40

50

【請求項 1 3】

N - { 5 - [2 - (4 - イソプロポキシフェノキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル } アセトアミドである、請求項 1 2 に記載の化合物または製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはこれらの組み合わせ。

【請求項 1 4】

治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与する段階を有する、ACC の阻害方法。

【請求項 1 5】

治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与する段階を有する、ACC - 1 の阻害方法。

10

【請求項 1 6】

治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与する段階を有する、ACC - 2 の阻害方法。

【請求項 1 7】

治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与する段階を有する、代謝症候群の治療方法。

【請求項 1 8】

治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与する段階を有する、II 型糖尿病の治療方法。

【請求項 1 9】

治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与する段階を有する、肥満の治療方法。

20

【請求項 2 0】

製薬上許容される担体と組み合わせて治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0 0 0 1】****関連出願の相互参照**

本願は、2006年2月15日に出願され、参照によって全体が本明細書に組み込まれる米国暫定特許出願 60 / 773514 号の優先権の恩恵を主張するものである。

30

【0 0 0 2】

本発明は、アセチル - CoA カルボキシラーゼ (ACC) を阻害し、哺乳動物での代謝症候群、2型糖尿病、肥満、アテローム性動脈硬化症および心血管疾患の予防もしくは治療において有用である化合物に関するものである。

【背景技術】**【0 0 0 3】**

2型糖尿病の発生率は、過去10年間で急激に増加した。この異常発生の主要な原因是、座りがちの生活スタイル、高脂肪食、肥満およびより高齢人口への人口統計学的変動などの主要なリスク因子の増加である。腹部 肥満および身体的非活動性の増加が2型糖尿病発生に大きく寄与していることを示す証拠が非常に多くある (Turkoglu C, Duman BS, Gunay D, Cagatay P, Ozcan R, Buyukdevrim AS: Effect of abdominal obesity on insulin resistance and the components of the metabolic syndrome: evidence supporting obesity as the central feature Obes Surg 2003; 13: 699-705 Steyn NP, Mann J, Bennett PH, Temple N, Zimmet P, Tuomilehto J, Lindstrom J, Louheranta A: Diet, nutrition and the prevention of type 2 diabetes Public Health Nutr 2004; 7: 147-65)。

40

【0 0 0 4】

細胞レベルにおいて、筋肉、肝臓および脾臓などの非脂肪組織での異所性脂肪貯蔵の増加が、インシュリン耐性および2型糖尿病の発症の強い予測因子である (Hulver MW, Berggiani JR, Cortright RN, Dudek RW, Thompson RP, Pories WJ, MacDonald KG, Cline GW

50

, Shulman GI, Dohm GL, Houmard JA: Skeletal muscle lipid metabolism with obesity. Am J Physiol Endocrinol Metab 2003; 284: E741-7 Sinha R, Dufour S, Petersen KF, LeBon V, Enoksson S, Ma YZ, Savoye M, Rothman DL, Shulman GI, Caprio S: Assessment of skeletal muscle triglyceride content by ^1H nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents: relationships to insulin sensitivity, total body fat, and central adiposity Diabetes 2002; 51: 1022-7)。細胞内脂質含有量増加が全身のインシュリン感受性を悪化させる機序については詳細には現時点では明らかになっていないが、含有量が筋肉細胞内トリグリセリドの蓄積に比例する長鎖脂肪アシル-CoA類、セラミドまたはジアシルグリセリンの増加がインシュリンの代謝作用に拮抗し、筋肉のグルコース取り込みを低減させ、肝臓グルコース産生を阻害することが推定されている (Sinha R, Dufour S, Petersen KF, LeBon V, Enoksson S, Ma YZ, Savoye M, Rothman DL, Shulman GI, Caprio S: Assessment of skeletal muscle triglyceride content by ^1H nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents: relationships to insulin sensitivity, total body fat, and central adiposity Diabetes 2002; 51: 1022-7 Friedman J: Fat in all the wrong places. Nature 2002; 415: 268-9)。筋肉がインシュリンの代謝作用の主要部位であることから、肝臓インシュリン耐性にともなう筋肉インシュリン耐性の発達は、全身インシュリン耐性の発症と本質的に関連している。

10

【0005】

筋肉および肝臓の脂肪酸化を増加させ、それによってLCFA-CoAの濃度を制限するために、本発明者らは、アセチル-CoAからのマロニル-CoAの産生を触媒するアセチルCoAカルボキシラーゼ (ACC) の活性を阻害することを目指している。マロニル-CoAは、全体的な脂肪酸代謝において重要な役割を果たす中間物質であり、マロニル-CoAはデノボ脂肪発生において脂肪酸合成酵素によって利用され、長鎖脂肪アシルCoA類をミトコンドリアに出し入れし、そこでこれらが酸化されるミトコンドリア膜タンパク質であるカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ1 (CPT1) の強力なアロステリック阻害薬としても作用する (Ruderman N, Prentki M: AMP kinase and malonyl-CoA: targets for therapy of the metabolic syndrome Nat Rev Drug Discov 2004; 3: 340-51)。従って、小分子ACC阻害薬は、デノボ脂質合成を制限し、CPT1を脱阻害し、次に脂肪酸化を増加させるものと考えられる。

20

【0006】

齧歯類およびヒトにおいて、異なる遺伝子によってコードされ、約70%のアミノ酸同一性を共有するACCの2つの既知のイソ型がある。265KDタンパク質をコードするACC1は、肝臓および脂肪などの脂肪合成組織の細胞質ゾルで高度に発現されるが、280KDのACC2タンパク質は酸化的組織、骨格筋および心臓で優先的に発現される (Mao J, Chirala SS, Wakil SJ: Human acetyl-CoA carboxylase 1 gene: presence of three promoters and heterogeneity at the 5'-untranslated mRNA region. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 7515-20 Abu-Elheiga L, Almarza-Ortega DB, Baldini A, Wakil SJ: Human acetyl-CoA carboxylase 2. Molecular cloning, characterization, chromosomal mapping, and evidence for two isoforms J Biol Chem 1997; 272: 10669-77)。ACC2は、ミトコンドリア標的化を担当すると考えられている推定の膜貫通領域(TM)を有する固有の114アミノ酸N末端を持つ (Abu-Elheiga L, Brinkley WR, Zhong L, Chirala SS, Woldegiorgis G, Wakil SJ: The subcellular localization of acetyl-CoA carboxylase 2. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 1444-9)。これら2つのイソ型の組織分布および細胞内局在化に基づいて、ACC1によって産生されるマロニル-CoAの他の区別される蓄積が脂肪酸合成酵素によって優先的に脂肪酸に変換され、恐らくはミトコンドリア付近に局在しているACC2によって主として合成されるマロニル-CoAの別の蓄積はCPT1の阻害に関与する可能性があるという仮説がある (Abu-Elheiga L, Brinkley WR, Zhong L, Chirala SS, Woldegiorgis G, Wakil SJ: The subcellular localization of acetyl-CoA carboxylase 2. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 1444-9)。

30

40

50

）。従って、ACC1阻害は脂肪酸合成を低減し、代謝症候群などの疾患の治療での使用において有用となり得る。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

遺伝子研究により、ACC2ノックアウトマウスが健常で繁殖性があり、同腹仔と比較して飼料摂取が増加しているにも拘わらず、好ましい代謝表現型、脂肪酸酸化の増加、熱産生の増加、肝臓TG含有量の低減およびその後の体重減少のあることが示された (Abu-Elheiga L, Matzuk MM, Abo-Hashem KA, Wakil SJ: Continuous fatty acid oxidation and reduced fat storage in mice lacking acetyl-CoA carboxylase 2. *Science* 2001 ; 291 : 2613-6)。さらに、これらのマウスは、高脂肪食誘発の肥満およびインシュリン耐性に対して耐性である (Abu-Elheiga L, Oh W, Kordari P, Wakil SJ: Acetyl-CoA carboxylase 2 mutant mice are protected against obesity and diabetes induced by high-fat/high-carbohydrate diets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 10207-12)。さらに、最近では、脂肪組織から分泌されるサイトカインであるレプチンおよびアジポネクチンの脂肪酸酸化を増加させる効果が、少なくとも一部には、肝臓および骨格筋でのACCの阻害によるものであることが明らかになった (Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Teruchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadokawa T: The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001 ; 7: 941-6)。総合すると、これらのデータは、小分子のACC2阻害薬の発見が、肥満誘発2型糖尿病患者に対して好ましい代謝プロファイル付与につながり得ることを裏付けるものである。さらに、ACC1およびACC2の二重阻害が、代謝症候群の状態を示す患者において有効性を示す必要があるプロファイルを提供することができる。

【課題を解決するための手段】

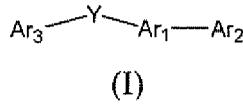
【0008】

発明の要旨

本発明は、下記式(I)の化合物または製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはこれらの組み合わせに関するものである。

【0009】

【化21】



式中、

Yは、-CR_xR_y-、-C(O)-、-O-、-N(H)-、-N(アルキル)-および-S-からなる群から選択され；R_xおよびR_yのそれぞれは、独立に水素、アルキル、ヒドロキシアルキルおよびハロアルキルからなる群から選択されるまたはR_xおよびR_yはこれらが結合している炭素とともに、単環式シクロアルキルまたは複素環を形成しており；

Ar₁は、フェニルおよび単環式の5員もしくは6員ヘテロアリールからなる群から選択され；

Ar₃はフェニルまたは単環式ヘテロアリールであり；Ar₃は独立にアルキル、アルケニル、-CN、-NO₂、ハロゲン、-OR₂、-O-N=CH(R₁)、-OC(O)R₁、-OC(O)N(R₃)(R₂)、-OC(O)OR₁、-OS(O)₂R₁、-SR₂、-S(O)R₁、-S(O)₂R₁、-S(O)₂OR₂、-S(O)₂N(R₃)(R₂)、-C(O)R₂、-C(O)N(R₃)(R₂)、-C(O)OR₂、

- C (O) N (R₃) (R₂) 、 - N (R₃) (R₂) 、 - N (H) - N = C H (R₁)
 、 - N (R₃) C (O) R₂ 、 - N (R₃) C (O) O R₂ 、 - N (R₃) S (O)₂ R₁ 、
 - N (R₃) C (O) N (R₃) (R₂) 、 - N (R₃) S (O)₂ N (R₃) (R₂) 、
 - R₄ 、ハロアルキル、シアノアルキル、ニトロアルキル、ヒドロキシアルキル、
 アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、 - アルキレニル - O C (O) R₁ 、 - アルキレニル - O C (O) N (R₃) (R₂) 、 - アルキレニル - O C (O) O R₁ 、 - アルキレニル - O S (O)₂ R₁ 、 - アルキレニル - S R₂ 、 - アルキレニル - S (O) R₁ 、 - アルキレニル - S (O)₂ R₁ 、 - アルキレニル - S (O)₂ O R₂ 、 - アルキレニル - S (O)₂ N (R₃) (R₂) 、 - アルキレニル - C (O) R₂ 、 - アルキレニル - C (O) N (R₃) (R₂) 、 - アルキレニル - N (R₃) C (O) R₂ 、 - アルキレニル - N (R₃) C (O) O R₂ 、 - アルキレニル - N (R₃) S (O)₂ R₁ 、 - アルキレニル - N (R₃) C (O) N (R₃) (R₂) 、
 - アルキレニル - N (R₃) S (O)₂ N (R₃) (R₂) および - アルキレニル - R₄ からなる群から選択される 1 、 2 もしくは 3 もしくは 4 個の置換基で置換されており；

R₁ は各場合、独立にアルキル、アルケニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、 - R₄ および - アルキレニル - R₄ からなる群から選択され；

R₂ は各場合、独立に水素、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、 - R₄ および - アルキレニル - R₄ からなる群から選択され；

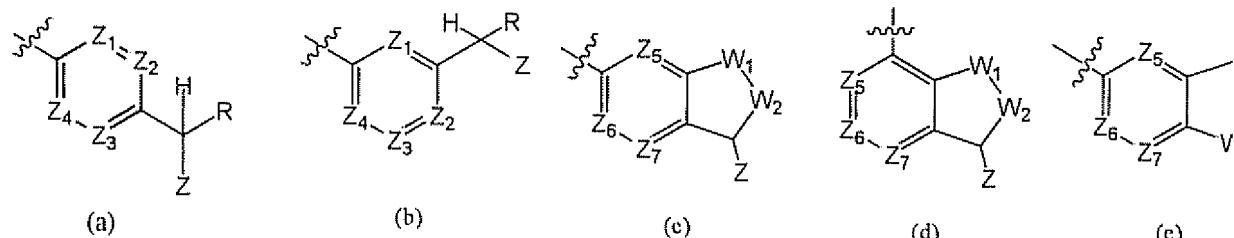
R₃ は各場合、独立に水素、アルキル、アリールアルキル、ハロアルキルおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；

R₄ は各場合、独立にアリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキルおよびシクロアルケニルからなる群から選択され；

A_r₂ は、下記式 (a) 、 (b) 、 (c) 、 (d) または (e) の基

【0 0 1 0】

【化 2 2】



であり；

R は、水素、シクロアルキル、アルキルまたはハロアルキルであり；

Z₁ 、 Z₂ 、 Z₃ および Z₄ は C (R_{1 0 1}) でありまたは Z₁ 、 Z₂ 、 Z₃ および Z₄ のうちの 1 個もしくは 2 個は N であり、他のものは C (R_{1 0 1}) であり；

Z₅ 、 Z₆ および Z₇ は C (R_{1 0 2}) でありまたは Z₅ 、 Z₆ および Z₇ のうちの 1 個もしくは 2 個は N であり、他のものは C (R_{1 0 2}) であり；

R_{1 0 1} および R_{1 0 2} は各場合、それぞれ独立に水素、アルキル、アルケニル、ハロゲン、 - C N 、 - N O₂ 、ヒドロキシ、アルコキシ、 - N H₂ 、 - N (H) (アルキル) 、 - N (アルキル)₂ 、 - C (O) O H 、 - C (O) O アルキル、 - C (O) H 、 - C (O) アルキルまたはハロアルキルであり；

W₁ は C H₂ であり、W₂ は C H₂ 、 C H₂ - C H₂ または X - C H₂ であり、X は W₁ に連結されており、X は N (R₂) 、 O または S でありまたは

W₁ は N (R₂) 、 O または S であり、W₂ は C H₂ - C H₂ であり；

R₇ は各場合、独立に水素、アルキル、ハロアルキル、 - C (O) O アルキル、 - C (O) アルキル、 - C (O) N H₂ 、 - C (O) N (H) (アルキル) 、 - C (O) N (アルキル)₂ 、 - S (O)₂ N H₂ 、 - S (O)₂ N (H) (アルキル) または - S (O)

10

20

30

40

50

N_2 (アルキル) $_2$ であり；

Z は、-OR₅、-アルキレニル-OR₅、-N(R₆)(R₇)および-アルキレニル-N(R₆)(R₇)からなる群から選択され；

R_5 は各場合、独立に水素、アルキル、ハロアルキル、 R_4 、-C(O)OR₈、-SO₂OR₈、-C(O)N(R₉)(R₁₀)、-S(O)₂N(R₉)(R₁₀)、-C(O)R₈、-アルキレニル-OR₈、-アルキレニル-N(R₉)(R₁₀)、-アルキレニル-N(R₉)C(O)OR₈、-アルキレニル-N(R₉)C(O)R₈、-アルキレニル-C(O)OR₈、-アルキレニル-S(O)₂R₈、-アルキレニル-S(O)₂N(R₉)(R₁₀)、-アルキレニル-C(O)N(R₉)(R₁₀)、-アルキレニル-C(O)R₈および-アルキレニル-R₄からなる群から選択され；

R₆ は各場合、独立に水素、アルキルおよびハロアルキルからなる群から選択され

R_7 は各場合、独立に水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、 R_4 、 $-C(=NH_2)$ 、 $-C(O)OR_8$ 、 $-S(O)_2R_8$ 、 $-C(O)N(R_9)(R_{11})$ 、 $-C(O)ON(R_9)(R_{11})$ 、 $-S(O)_2N(R_9)(R_{11})$ 、 $-C(O)R_8$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R_8$ 、ハロアルキル、-アルケニル- OR_8 、-アルキレニル- $N(R_9)C(O)OR_8$ 、-アルキレニル- $N(R_9)C(O)R_8$ 、-アルキレニル- $C(O)OR_8$ 、-アルキレニル- $S(O)_2R_8$ 、-アルキレニル- $S(O)_2N(R_9)(R_{11})$ 、-アルキレニル- $C(O)N(R_9)(R_{11})$ 、-アルキレニル- $C(O)R_8$ および-アルキレニル- R_4 からなる群から選択され；

R_8 は各場合、独立に水素、アルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、 $-R_4$ および $-$ アルキレニル $-R_4$ からなる群から選択され；

R_9 は各場合、それぞれ独立に水素、アルキルおよびハロアルキルからなる群から選択され；

R_{10} は各場合、独立に水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、- R_4 および - アルキレニル - R_4 からなる群から選択され：

$R_{1,1}$ は各場合、独立に水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、 $-R_4$ 、アルコキシアルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、 $-Alkylene-C(O)NH_2$ 、 $-Alkylene-C(O)N(H)Alkyl$ 、 $-Alkylene-C(O)N(Alkyl)_2$ 、 $-Alkylene-N(H)C(O)OAlkyl$ 、 $-Alkylene-N(Alkyl)C(O)OAlkyl$ および $-Alkylene-R_4$ からなる群から選択され、

前記フェニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキルのアリール部分およびA_r₁、R₃およびR₄によって表される前記ヘテロアリールアルキルのヘテロアリール部分は、それぞれ独立に未置換ありまたは独立にアルキル、アルケニル、-CN、-NO₂、ハロゲン、エチレンジオキシ、メチレンジオキシ、オキソ、-OR_a、-OC(O)R_a、-OC(O)OR_a、-OS(O)R_a、-S(アルキル)、-S(O)アルキル、-S(O)R_a、-S(O)R_a、-S(O)R_a、-S(O)NR_aR_b、-C(O)R_a、-C(O)NR_aR_b、-C(O)OR_a、-C(O)NR_aR_b、-NR_aR_b、-NOR_a、-N(R_b)C(O)R_a、-N(R_b)C(O)OR_a、-N(R_b)S(O)R_a、-N(R_b)C(O)NR_aR_b、-N(R_b)S(O)NR_aR_b、ハロアルキル、シアノアルキル、ニトロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、-アルキレニル-OC(O)R_a、-アルキレニル-OC(O)OR_a、-アルキレニル-OS(O)R_a、-アルキル、-アルキレニル-S(アルキル)、-アルキレニル-S(O)アルキル、-アルキレニル-S(O)R_a、-アルキレニル-S(O)NR_aR_b、-アルキレニル-C(O)R_a、-アルキレニル-C(O)NR_aR_b、-アルキレニル-NR_aR_b、-アルキレニル-N(R_b)C(O)R_a、-アルキレニル-N(R_b)C(O)OR_a、-アルキレニル-N(R_b)S(O)R_a、-アルキレニル-N(R_b)S(O)NR_aR_b、-アルキ

ルキレニル - N (R_b) C (O) N R_a R_b および - アルキレニル - N (R_b) S (O)₂ N R_a R_b からなる群から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されており、R_a は各場合、独立に水素、アルキル、アルケニルおよびハロアルキルからなる群から選択され、R_b は各場合、独立に水素およびアルキルからなる群から選択される。

【0011】

本発明はさらに、本発明の化合物を含む医薬組成物に関するものもある。このような組成物は、代表的には ACC に関する状態および障害の治療または予防のための治療法の一環として、本発明の方法に従って投与することができる。本発明の別の態様は、ACC 活性の阻害方法に関するものである。この方法は、哺乳動物における ACC 関連の状態および障害を治療または予防する上で有用である。詳細には、この方法は、哺乳動物における代謝症候群、I型糖尿病、肥満、アテローム性動脈硬化症および心血管疾患に関する状態および障害の治療または予防において有用である。従って、本発明の化合物および組成物は、ACC によって調節される疾患の治療または予防のための医薬品として有用である。

10

【0012】

本発明の化合物の製造方法も想到される。化合物、その化合物を含む組成物、この化合物の製造方法ならびにこの化合物を投与することによる状態および障害の治療もしくは予防方法も、本明細書において記載されている。

20

【0013】

発明の詳細な説明

本発明の置換基または化合物または本明細書における他の式で複数個ある可変要素の場合、各場合についてのその定義は、他のいずれの場合でのその定義からも独立である。置換基の組み合わせは、そのような組み合わせが安定な化合物を生じる場合にのみ許容される。安定な化合物は、反応混合物から有用な程度の純度で単離可能な化合物である。

【0014】

本明細書で用いられるある種の用語は、下記で詳細に説明するように、以下の定義を指すものである。

30

【0015】

本明細書で用いられる「アルケニル」という用語は、2 から 10 個の炭素を含み、2 個の水素の脱離によって形成される少なくとも 1 個の炭素 - 炭素二重結合を含む直鎖もしくは分岐の炭化水素を意味する。アルケニルの代表例には、エテニル、2 - プロペニル、2 - メチル - 2 - プロペニル、3 - プテニル、4 - ペンテニル、5 - ヘキセニル、2 - ヘプテニル、2 - メチル - 1 - ヘプテニルおよび 3 - デセニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0016】

本明細書で用いられる「アルコキシ」という用語は、酸素原子を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のアルキル基を意味する。アルコキシの代表例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert - ブトキシ、ペンチルオキシおよびヘキシルオキシなどがあるが、これらに限定されるものではない。

40

【0017】

本明細書で用いられる「アルコキシアルキル」という用語は、1 個もしくは 2 個の水素原子が本明細書で定義のアルコキシ基によって置き換わっている本明細書で定義のアルキル基を意味する。アルコキシアルキルの代表例には、メトキシメチルおよびエトキシメチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0018】

本明細書で用いられる「アルキル」という用語は、1 から 10 個の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐の炭化水素を意味する。アルキルの代表例には、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、sec - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n - ヘキシル、3 - メチルヘキシル、2, 2 - ジメチルペンチル、2, 3 - ジメチルペンチル、n - ヘプチル、n - オクチル、n - ノ

50

ニルおよび n - デシルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0019】

本明細書で用いられる「アルキレニル」という用語は、1から6個の炭素原子の直鎖もしくは分岐の炭化水素から誘導される2価の基を意味する。アルキレニルの代表例には、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ および $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0020】

本明細書で用いられる「アリール」という用語は、フェニルまたは二環式アリールを意味する。二環式アリールは、単環式シクロアルキルに縮合したナフチルもしくはフェニルまたは単環式シクロアルケニルに縮合したフェニルである。本発明のフェニルおよび二環式アリール基は未置換であるか置換されている。二環式アリールは、二環式アリール内に含まれるいずれかの炭素原子を介して親分子部分に結合している。アリール基の代表例には、ジヒドロインデニル、インデニル、ナフチル、ジヒドロナフタレニルおよび5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

10

【0021】

本明細書で用いられる「アリールアルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキル基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のアリール基を意味する。アリールアルキルの代表例には、ベンジル、2 - フェニルエチル、3 - フェニルプロピルおよび2 - ナフト - 2 - イルエチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

20

【0022】

本明細書で用いられる「シアノ」という用語は、 $-CN$ を意味する。

【0023】

本明細書で用いられる「シアノアルキル」という用語は、1個もしくは2個の水素原子がシアノによって置き換わっている本明細書で定義のアルキル基を意味する。シアノアルキルの代表例には、1 - メチル - 1 - シアノエチルおよびシアノエチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0024】

本明細書で用いられる「シクロアルキル」または「シクロアルカン」という用語は、単環式または二環式シクロアルキルを意味する。単環式シクロアルキルは、3から8個の炭素原子、0個のヘテロ原子および0個の二重結合を有する。単環式シクロアルキルは、その単環式シクロアルキル内に含まれるいずれか置換可能な原子を介して親分子部分に結合していることができる。単環式シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。二環式シクロアルキルは、単環式シクロアルキルに縮合した単環式シクロアルキルである。二環式シクロアルキルは、この二環式シクロアルキル内に含まれるいずれか置換可能な原子を介して親分子部分に結合していることができる。本発明の単環式および二環式シクロアルキル基は未置換であるか置換されていても良い。

30

【0025】

本明細書で用いられる「シクロアルケニル」または「シクロアルケン」という用語は、単環式または二環式の炭化水素環系を意味する。単環式シクロアルケニルは、4、5、6、7もしくは8個の炭素原子および0個のヘテロ原子を有する。4員環系は1個の二重結合を有し、5もしくは6員環系は1個もしくは2個の二重結合を有し、7員もしくは8員環系は1、2もしくは3個の二重結合を有する。単環式シクロアルケニルは、この単環式シクロアルケニル内に含まれるいずれか置換可能な原子を介して親分子部分に結合していることができる。単環式シクロアルケニル基の代表例には、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルおよびシクロオクテニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。二環式シクロアルケニルは、単環式シクロアルキル基に縮合した単環式シクロアルケニル基でありまたは単環式シクロアルケニル基に縮合した单

40

50

環式シクロアルケニルである。二環式シクロアルケニルは、この二環式シクロアルケニル内に含まれるいずれか置換可能な原子を介して親分子部分に結合していることができる。二環式シクロアルケニルの代表例には、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3aH-インデン、オクタヒドロナフタレンなどがあるが、これらに限定されるものではない。本発明の単環式および二環式シクロアルケニル基は未置換であるか置換されていても良い。

【0026】

本明細書で用いられる「エチレンジオキシ」という用語は、-O-(CH₂)₂-O-基を意味し、エチレンジオキシ基の酸素原子は、親分子部分の2個の隣接する炭素原子に結合して、親分子部分とともに6員環を形成している。

10

【0027】

本明細書で用いられる「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、-Cl、-Br、-Iまたは-Fを意味する。

【0028】

本明細書で用いられる「ハロアルコキシ」という用語は、1, 2, 3もしくは4個の水素原子がハロゲンによって置き換わっている本明細書で定義のアルコキシ基を意味する。ハロアルコキシの代表例には、クロロメトキシ、2-フルオロエトキシ、トリフルオロメトキシ、2-クロロ-3-フルオロペンチルオキシおよびペンタフルオロエトキシなどがあるが、これらに限定されるものではない。

20

【0029】

本明細書で用いられる「ハロアルコキシアルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキル基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のハロアルコキシ基を意味する。

【0030】

本明細書で用いられる「ハロアルキル」という用語は、1, 2, 3, 4, 5もしくは6個の水素原子がハロゲンによって置き換わっている本明細書で定義のアルキル基を意味する。ハロアルキルの代表例には、クロロメチル、2-フルオロエチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルおよび2-クロロ-3-フルオロペンチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0031】

本明細書で用いられる「複素環」または「複素環式」という用語は、単環式複素環または二環式複素環を意味する。単環式複素環は、独立にO、NおよびSからなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する3, 4, 5, 6もしくは7員環である。3員もしくは4員環は、0もしくは1個の二重結合およびO、NおよびSからなる群から選択される1個のヘテロ原子を含む。5員環は、0もしくは1個の二重結合およびO、NおよびSからなる群から選択される1, 2もしくは3個のヘテロ原子を含む。6員環は、0, 1もしくは2個の二重結合およびO、NおよびSからなる群から選択される1, 2もしくは3個のヘテロ原子を含む。7員環は、0, 1, 2もしくは3個の二重結合およびO、NおよびSからなる群から選択される1, 2もしくは3個のヘテロ原子を含む。単環式複素環は、この単環式複素環内に含まれるいずれかの炭素原子または窒素原子を介して親分子部分に連結されている。単環式複素環の代表例には、アゼチジニル、アゼバニル、アジリジニル、ジアゼバニル、1, 3-ジオキサニル、1, 3-ジオキソラニル、1, 3-ジチオラニル、1, 3-ジチアニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オキサジアゾリニル、オキサジアゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピロリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、チアジアゾリニル、チアジアゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、チオモルホリニル、1, 1-ジオキシドチオモルホリニル(チオモルホリンスルホン)、チオピラニルおよびトリチアニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。二環式複素環は、フェニル基に縮合した単環式複素環または単環式シクロアルキルに縮合した単環式複素環また

30

40

50

は単環式シクロアルケニルに縮合した単環式複素環、単環式複素環に縮合した単環式複素環または単環式ヘテロアリールに縮合した単環式複素環である。二環式複素環は、この二環式複素環内に含まれるいずれかの炭素原子またはいずれかの窒素原子を介して親分子部分に連結されている。二環式複素環の代表例には、1, 3-ベンゾジチオリル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロベンゾチエニル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、2, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル、2, 3-ジヒドロイソインドール-3-イル、1, 3-ジオキソ-1H-イソインドリル、2-(トリフルオロメチル)-5, 6-ジヒドロイミダゾ-[1, 2-a]ピラジン-7(8H)-イル、1-アセチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル、3-(トリフルオロメチル)-5, 6-ジヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-7(8H)-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルおよび1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。本発明の単環式および二環式複素環は未置換であっても置換されても良い。

10

【0032】

本明細書で用いられる「ヘテロアリール」という用語は、単環式ヘテロアリールまたは二環式ヘテロアリールを意味する。単環式ヘテロアリールは、5員もしくは6員環である。単環式5員ヘテロアリールは2個の二重結合を有しており、単環式6員ヘテロアリールは3個の二重結合を有する。単環式ヘテロアリールは、硫黄、窒素および酸素から選択されるヘテロ原子によって置き換わった環中の少なくとも1個の炭素原子を有している。例えば、単環式5員ヘテロアリールは、1個の硫黄、窒素または酸素原子を含むことができて、他のものは炭素である。あるいは、5員ヘテロアリールは4個の窒素原子を有することができる。5員ヘテロアリールは、1個もしくは2個の窒素原子ならびに窒素、酸素および硫黄原子から選択される別のヘテロ原子を有することもできる。6員単環式ヘテロアリールは、窒素原子によって置き換わった環中の3個以下の炭素原子を有することができる。単環式ヘテロアリールは、この単環式ヘテロアリール内のいずれか置換可能な原子を介して親分子部分に連結されている。単環式ヘテロアリールの代表例には、フラニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピロリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリルおよびトリアジニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。二環式ヘテロアリールは、フェニルに縮合した単環式ヘテロアリールまたは単環式シクロアルキルに縮合した単環式ヘテロアリールまたは単環式ヘテロアリールに縮合した単環式ヘテロアリールからなる。二環式ヘテロアリールは、この二環式ヘテロアリール内に含まれるいずれかの炭素原子またはいずれかの窒素原子を介して親分子部分に連結されている。二環式ヘテロアリール基の代表例には、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、6, 7-ジヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾリル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、イソキノリニル、ナフチリジニル、ピリドイミダゾリル、キノリニルおよび5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-イルなどがあるが、これらに限定されるものではない。本発明の単環式および二環式ヘテロアリール基は、置換されていても未置換であっても良い。

20

【0033】

本明細書で用いられる「ヘテロアリールアルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキル基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のヘテロアリール基を指す。ヘテロアリールアルキルの代表例には、ピリジニルメチル、チエニルエチル、チアジアゾリルメチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

30

【0034】

本明細書で用いられる「ヘテロ原子」という用語は、窒素、酸素または硫黄原子を指す。

40

50

〔 0 0 3 5 〕

本明細書で用いられる「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」という用語は、-OH基を意味する。

〔 0 0 3 6 〕

本明細書で用いられる「ヒドロキシアルキル」という用語は、1個もしくは2個の水素原子が本明細書で定義のヒドロキシル基によって置き換わっている本明細書で定義のアルキル基を意味する。ヒドロキシアルキルの代表例には、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2,3-ジヒドロキシペンチルおよび2-エチル-4-ヒドロキシルヘプチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

〔 0 0 3 7 〕

本明細書で用いられる「メチレンジオキシ」という用語は、-O-(CH₂)-O-基を意味し、そのメチレンジオキシ基の酸素原子は親分子部分の2個の隣接する炭素原子に結合して、親分子部分と5員環を形成している。

[0 0 3 8]

本明細書で用いられる「ニトロ」という用語は、-NO₂基を指す。

【 0 0 3 9 】

本明細書で用いられる「ニトロアルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキル基を介して親部分に結合した本明細書で定義のニトロ基を意味する。

【 0 0 4 0 】

本明細書で用いられる「オキソ」という用語は、=Oを意味する。

【 0 0 4 1 】

本発明の化合物は、上記の式(Ⅰ)を有することができる。

【 0 0 4 2 】

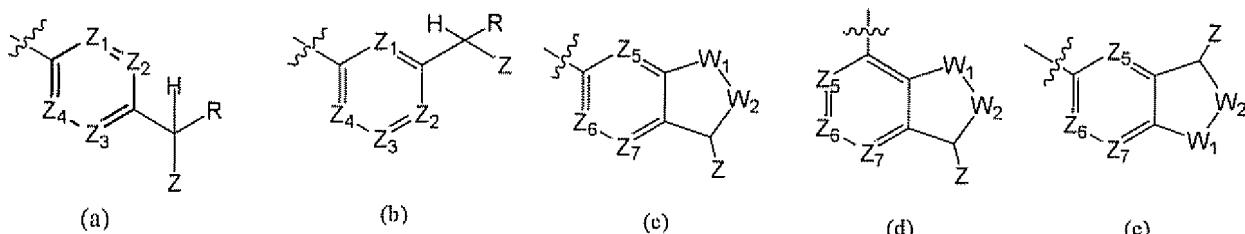
式(Ⅰ)の化合物において、Ar₁は、フェニルおよび单環式の5員もしくは6員ヘテロアリールからなる群から選択され、これらはそれぞれ独立に未置換でありまたは式(Ⅰ)で記載のように置換されている。特にAr₁は、フェニル、ピリジニル、チエニル、フラニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリルまたは1,2,4-オキサジアゾリルであり、これらはそれぞれ独立に未置換でありまたは式(Ⅰ)で記載のように置換されている。詳細には、Ar₁は、フェニル、ピリジニル、チエニル、フラニル、1,3-チアゾリルまたは1,3,4-チアジアゾリルであり、これらはそれぞれ独立に未置換でありまたは-I、-Br、-Clおよび-Fからなる群から選択される1個の置換基で置換されている。好ましくはAr₁は、未置換でありまたは-I、-Br、-Clおよび-Fからなる群から選択される1個の置換基で置換されているチアゾリルである。

〔 0 0 4 3 〕

Ar₂は、下記式(a)、(b)、(c)、(d)または(e)：

〔 0 0 4 4 〕

【化 2 3】



の基であり、 $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, W_1, W_2, R$ および Z は式 (I) で定義の通りである。特に、 A_{r_2} は、

R が、水素、シクロアルキル、アルキルまたはハロアルキルである式 (a)、(b) または (c) の基である。特に R は、C₁ - C₆ アルキルまたはハロアルキルである。詳細には R は、メチルまたはトリフルオロメチルである。

【0045】

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 は $C(R_{101})$ であり、または Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 のうちの1個もしくは2個は N であり、他のものは $C(R_{101})$ であり、 R_{101} は式(I)で定義の通りである。特に Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 は $C(R_{101})$ であり、または Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 のうちの1個は N であり、他のものは $C(R_{101})$ であり、 R_{101} は式(I)で定義の通りである。詳細には、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 は $C(R_{101})$ であり、または Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 のうちの1個は N であり、他のものは $C(R_{101})$ であり、 R_{101} は水素または $C_1 - C_6$ アルキルである。詳細には、 R_{101} は水素である。

【0046】

Z_5 、 Z_6 および Z_7 は $C(R_{102})$ であり、または Z_5 、 Z_6 および Z_7 のうちの1個もしくは2個は N であり、他のものは $C(R_{102})$ であり、 R_{102} は式(I)で定義の通りである。特に Z_5 、 Z_6 および Z_7 は $C(R_{102})$ であり、 R_{102} は水素または $C_1 - C_6$ アルキルである。詳細には、 Z_5 、 Z_6 および Z_7 は $C(R_{102})$ であり、 R_{102} は水素である。

10

【0047】

W_1 は CH_2 であり、 W_2 は CH_2 、 $CH_2 - CH_2$ または $X - CH_2$ であり、 X は W_1 に連結されており、 X は $N(R_2)$ 、 O または S であり、または W_1 は $N(R_2)$ 、 O または S であり、 W_2 は $CH_2 - CH_2$ であり、 R_2 は式(I)で定義の通りである。特に、 W_1 および W_2 はそれぞれ CH_2 である。

20

【0048】

Z は、- OR_5 、-アルキレニル- OR_5 、- $N(R_6)(R_7)$ および-アルキレニル- $N(R_6)(R_7)$ からなる群から選択され、 R_5 、 R_6 および R_7 は式(I)で記載の通りである。特に Z は、- OR_5 および- $N(R_6)(R_7)$ からなる群から選択され、 R_5 、 R_6 および R_7 は式(I)で記載の通りである。詳細には Z は、- $N(R_6)(R_7)$ であり、 R_6 および R_7 は式(I)で記載の通りである。さらに詳細には Z は、- $N(R_6)(R_7)$ であり、 R_6 は水素であり、 R_7 は- $C(O)R_8$ 、- $C(O)OR_8$ および- $C(O)N(R_9)(R_{11})$ からなる群から選択され、 R_8 は $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R_9 は水素であり、 R_{11} は水素または $C_1 - C_6$ アルキルである。好ましくは Z は、- $N(R_6)(R_7)$ であり、 R_6 は水素であり、 R_7 は- $C(O)R_8$ 、- $C(O)OR_8$ および- $C(O)N(R_9)(R_{11})$ からなる群から選択され、 R_8 はメチルであり、 R_9 は水素であり、 R_{11} は水素またはメチルである。

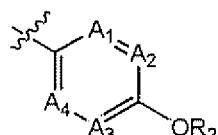
30

【0049】

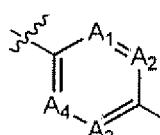
Ar_3 はフェニルまたは単環式ヘテロアリールであり、これらはそれぞれ独立に未置換でありまたは式(I)に記載のように置換されている。特に Ar_3 は、下記式の基から選択される。

【0050】

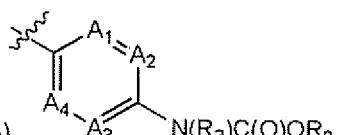
【化24】



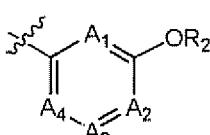
(f)



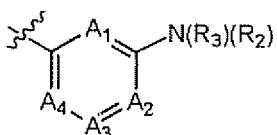
(g)



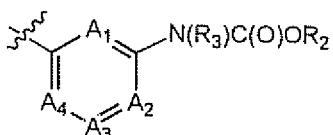
(h)



(i)



(j)



(k)

10

20

30

40

式中、 A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 は $-C(R_v)$ - であり、または A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 のうちの 1 個もしくは 2 個は N であり、他のものは $-C(R_v)$ - であり、 R_v は水素、アルキル、アルケニル、CN、NO₂、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、-NH₂、-N(H)アルキル、-N(アルキル)₂、-SH、-S(アルキル)、-S(O)₂アルキル、-S(O)₂Oアルキル、-C(O)OH、-C(O)Oアルキル、-C(O)H、ハロアルキル、シアノアルキル、ニトロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキルおよびハロアルコキシアルキルからなる群から選択され、 R_2 および R_3 は式(I)で定義の通りである。詳細には Ar_3 は、式(g)、(g)、(h)、(i)、(j) または (k) のものであり、 A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 は $-C(R_v)$ - であり、または A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 のうちの 1 個は N であり、他のものは $-C(R_v)$ - であり、 R_v は上記で定義の通りである。好ましくは Ar_3 は、式(f)、(g)、(h)、(i)、(j) または (k) のものであり、 A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 は $-C(R_v)$ - であり、または A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 のうちの 1 個は N であり、他のものは $-C(R_v)$ - であり、 R_v は水素、-I、-Br、-Cl および -F からなる群から選択され、 R_3 は水素であり、 R_2 は各場合で独立にアルキル、-R₄ および -アルキレンル-R₄ からなる群から選択され、 R_4 はシクロアルキル、複素環およびアリールからなる群から選択され、これらはそれぞれ独立に未置換であります式(I)で記載のように置換されている。より好ましくは Ar_3 は式(f)のものであり、 A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 は $-C(R_v)$ - であり、または A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 のうちの 1 個は N であり、他のものは $-C(R_v)$ - であり、 R_v は水素、-I、-Br、-Cl および -F からなる群から選択され、 R_2 は C₁ - C₆ アルキルである。さらに好ましくは、 Ar_3 は式(f)のものであり、 A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 は $-C(R_v)$ - であり、 R_v は水素、-I、-Br、-Cl および -F からなる群から選択され、 R_2 はメチル、エチル、イソプロピルおよび 2-メチルプロピルからなる群から選択される。

【0051】

Y は、 $- (C R_x R_y) -$ 、 $-C(O) -$ 、 $-O -$ 、 $-N(H) -$ 、 $-N(\text{アルキル}) -$ および $-S -$ からなる群から選択され、 R_x および R_y は式(I)で記載の通りである。特に、Y は $-CH_2 -$ 、 $-C(O) -$ 、 $-O -$ 、 $-N(H) -$ 、 $-N(\text{アルキル}) -$ または $-S -$ である。好ましくは、Y は $-O -$ である。

【0052】

本発明が、特定の、詳細な、好ましい、より好ましいおよび最も好ましい実施形態を含む上記実施形態の組み合わせを含む式(I)の化合物を想定するものであることは明らかである。

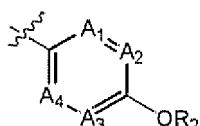
【0053】

従って、本発明の 1 様様は、 Ar_3 が

【0054】

50

【化25】



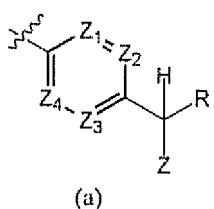
(I)

であり；

A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 は $-C(R_v)$ -であり、または A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 のうちの1個もしくは2個はNであり、他のものは $-C(R_v)$ -であり、 R_v は水素、アルキル、アルケニル、CN、NO₂、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、-NH₂、-N(H)アルキル、-N(アルキル)₂、-SH、-S(アルキル)、-S(O)₂アルキル、-S(O)₂Oアルキル、-C(O)OH、-C(O)Oアルキル、-C(O)H、ハロアルキル、シアノアルキル、ニトロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキルおよびハロアルコキシアルキルからなる群から選択され、YがOであり、Ar₂が

【0055】

【化26】

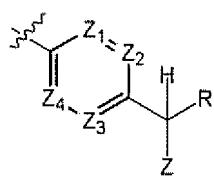


(a)

であり、 R_2 、 Ar_1 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 R および Z が式(I)で定義の通りである式(I)の化合物に関するものである。好ましくは、 A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 は $-C(R_v)$ -であり、または A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 のうちの1個はNであり、他のものは $-C(R_v)$ -であり、 R_v は水素、-I、-Br、-CIおよび-Fからなる群から選択され、Yは-O-であり、Ar₂が

【0056】

【化27】



(a)

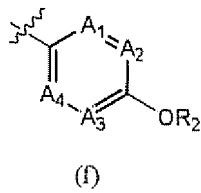
であり、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 は $C(R_{101})$ であり、または Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 のうちの1個はNであり、他のものは $C(R_{101})$ であり、 R_{101} は水素または C_1-C_6 アルキルであり、 R_2 、 Ar_1 、 R および Z が式(I)で定義の通りである。より好ましくは、 A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 が $-C(R_v)$ -であり、 R_v が水素、-I、-Br、-Clおよび-Fからなる群から選択され、Yが-O-であり、Ar₂が式(a)であり、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 が $C(R_{101})$ であり、または Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 のうちの1個はNであり、他のものは $C(R_{101})$ であり、 R_{101} は水素であり、 R_2 、 Ar_1 、 R および Z が式(I)で定義の通りである。

【0057】

本発明の別の態様は、 Ar_3 が、

【0058】

【化28】

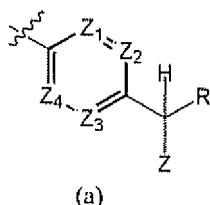


であり； A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 は $-C(R_v)$ - であり、または A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 のうちの 1 個は N であり、他のものは $-C(R_v)$ - であり、 R_v は水素、アルキル、アルケニル、CN、NO₂、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、-NH₂、-N(H)アルキル、-N(アルキル)₂、-SH、-S(アルキル)、-S(O)₂アルキル、-S(O)₂Oアルキル、-C(O)OH、-C(O)Oアルキル、-C(O)H、ハロアルキル、シアノアルキル、ニトロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアリルおよびハロアルコキシアリルからなる群から選択され、 R_2 がアルキルであり、 Ar_1 がフェニルおよび単環式の 5 員もしくは 6 員ヘテロアリールからなる群から選択され、これらはそれぞれ独立に未置換でありまたは式 (I) で記載のように置換されており、Y が O であり、 Ar_2 が

10

【0059】

【化29】



であり、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 は $C(R_{101})$ であり、または Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 のうちの 1 個は N であり、他のものは $C(R_{101})$ であり、 R_{101} は式 (I) で定義の通りであり、R がアルキルまたはハロアルキルであり、Z は N(R₆)(R₇) であり、R₆ は水素またはアルキルであり、R₇ は -C(O)Oアルキル、-C(O)NH₂、-C(O)N(H)(アルキル) および -C(O)アルキルからなる群から選択される式 (I) の化合物または製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩またはこれらの組み合わせに関するものである。特に本発明は、 Ar_3 が式 (f) であり、 A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 が $-C(R_v)$ - であり、または A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 のうちの 1 個が N であり、他のものが $-C(R_v)$ - であり、 R_v は水素、-I、-Br、-Cl および -F からなる群から選択され、 R_2 が C_1-C_6 アルキルであり、 Ar_1 がフェニル、ピリジニル、チエニル、フラニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,4-チアゾリルおよび 1,2,4-オキサジアゾリルからなる群から選択され、これらのそれぞれは独立に未置換でありまたは -I、-Br、-Cl および -F からなる群から選択される 1 個の置換基で置換されており、Y が O であり、 Ar_2 が式 (a) であり、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 が $C(R_{101})$ であり、または Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 のうちの 1 個は N であり、他のものは $C(R_{101})$ であり、 R_{101} は水素および C_1-C_6 アルキルからなる群から選択され、R が C_1-C_6 アルキルまたはハロアルキルであり、Z が N(R₆)(R₇) であり、R₆ は水素または C_1-C_6 アルキルであり、R₇ は -C(O)O(C₁-C₆ アルキル)、-C(O)NH₂、-C(O)N(H)(C₁-C₆ アルキル) および -C(O)(C₁-C₆ アルキル) からなる群から選択される式 (I) の化合物に関するものである。詳細には、本発明は、 Ar_3 が式 (f) であり、 A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 が $-C(R_v)$ - であり、 R_v は水素、-I、-Br、-Cl および -F からなる群から選択され、 R_2 は C_1-C_6 アルキルであり、 Ar_1 が未置換でありまたは -I、-Br、-Cl および -F からなる群から選択される 1 個の置換基で置換されているチアゾリルであり、

20

30

40

50

YがOであり、Ar₂が式(a)であり、Z₁、Z₂、Z₃およびZ₄がC(R₁₀₁)であり、またはZ₁、Z₂、Z₃およびZ₄のうちの1個がNであり、他のものはC(R₁₀₁)であり、R₁₀₁は水素であり、RがC₁-C₆アルキルであり、ZがN(R₆)(R₇)であり、R₆は水素であり、R₇は-C(O)O(C₁-C₆アルキル)、-C(O)NH₂、-C(O)N(H)(C₁-C₆アルキル)および-C(O)(C₁-C₆アルキル)からなる群から選択される式(I)の化合物に関するものである。

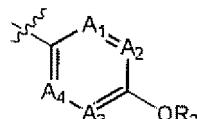
【0060】

本発明の別の態様は、Ar₃が

【0061】

【化30】

10



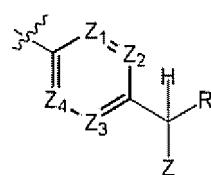
(f)

であり；A₁、A₂、A₃およびA₄は-C(R_v)-であり、R_vは水素、-I、-Br、-Clおよび-Fからなる群から選択され、R₂はメチル、エチル、イソプロピルおよび2-メチルプロピルからなる群から選択され、Ar₁がフェニル、ピリジニル、チエニル、フラニル、チアゾリルおよび1,3,4-チアジアゾリルからなる群から選択され、これらのそれぞれは独立に未置換でありまたは-I、-Br、-Clおよび-Fからなる群から選択される1個の置換基で置換されており、YがOであり、Ar₂が

20

【0062】

【化31】



(a)

30

であり、Z₁、Z₂、Z₃およびZ₄はC(R₁₀₁)であり、またはZ₁、Z₂、Z₃およびZ₄のうちの1個はNであり、他のものはC(R₁₀₁)であり、R₁₀₁は水素、メチルまたはエチルであり、Rがメチルまたはトリフルオロメチルであり、ZがN(R₆)(R₇)であり、R₆は水素またはメチルであり、R₇は-C(O)O-メチル、-C(O)NH₂、-C(O)N(H)(メチル)および-C(O)メチルからなる群から選択される式(I)を有する請求項2に記載の化合物または製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩またはこれらの組み合わせに関するものである。特に本発明は、Ar₃が式(f)であり、A₁、A₂、A₃およびA₄が-C(R_v)-であり、R_vは水素、-I、-Br、-Clおよび-Fからなる群から選択され、R₂がメチルおよびイソプロピルからなる群から選択され、Ar₁が未置換でありまたは-I、-Br、-Clおよび-Fからなる群から選択される1個の置換基で置換されているチアゾリルであり、YがOであり、Ar₂が式(a)であり、Z₁、Z₂、Z₃およびZ₄がC(R₁₀₁)であり、またはZ₁、Z₂、Z₃およびZ₄のうちの1個はNであり、他のものはC(R₁₀₁)であり、R₁₀₁は水素であり、Rがメチルであり、ZがN(R₆)(R₇)であり、R₆は水素であり、R₇は-C(O)O-メチル、-C(O)NH₂、-C(O)N(H)(メチル)および-C(O)メチルからなる群から選択される式(I)の化合物に関するものである。

40

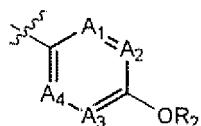
【0063】

本発明の別の態様は、Ar₃が

【0064】

50

【化32】



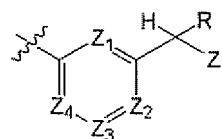
(f)

であり； A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 は $-C(R_v)$ - であり、または A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 のうちの 1 個もしくは 2 個は N であり、他のものは $-C(R_v)$ - であり、 R_v は水素、アルキル、アルケニル、CN、NO₂、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、-NH₂、-N(H)アルキル、-N(アルキル)₂、-SH、-S(アルキル)、-S(O)₂アルキル、-S(O)₂Oアルキル、-C(O)OH、-C(O)Oアルキル、-C(O)H、ハロアルキル、シアノアルキル、ニトロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキルおよびハロアルコキシアルキルからなる群から選択され、Y が O であり、Ar₂ が

10

【0065】

【化33】



20

(b)

であり、 R_2 、 Ar_1 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、R および Z は式(I)で定義の通りである式(I)の化合物または製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩またはこれらの組み合わせに関するものである。好ましくは、 A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 が $-C(R_v)$ - であり、または A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 のうちの 1 個が N であり、他のものが $-C(R_v)$ - であり、 R_v は水素、-I、-Br、-Cl および -F からなる群から選択され、Y が -O- であり、Ar₂ が式(b)であり、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 が C(R₁₀₁) であり、または Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 のうちの 1 個は N であり、他のものは C(R₁₀₁) であり、 R_{101} は水素または C₁-C₆アルキルであり、 R_2 、 Ar_1 、R および Z は式(I)で定義の通りである。より好ましくは、 A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 が $-C(R_v)$ - であり、 R_v は水素、-I、-Br、-Cl および -F からなる群から選択され、Y が -O- であり、Ar₂ が式(b)であり、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 が C(R₁₀₁) であり、または Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 のうちの 1 個は N であり、他のものが C(R₁₀₁) であり、 R_{101} は水素であり、 R_2 、 Ar_1 、R および Z が式(I)で定義の通りである。

30

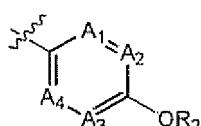
【0066】

本発明の別の態様は、 Ar_3 が

【0067】

【化34】

40



(f)

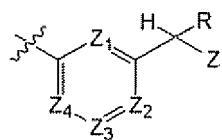
であり； A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 は $-C(R_v)$ - であり、または A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 のうちの 1 個は N であり、他のものは $-C(R_v)$ - であり、 R_v は上記で定義の通りであり、 R_2 がアルキルであり、 Ar_1 がフェニルおよび単環式の 5 員もしくは 6 員ヘテロアリールからなる群から選択され、これらはそれぞれ独立に未置換でありまた

50

は式(I)で記載のように置換されており、YがOであり、Ar₂が

【0068】

【化35】



(b)

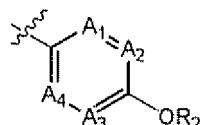
であり、Z₁、Z₂、Z₃およびZ₄はC(R₁₀₁)であり、またはZ₁、Z₂、Z₃およびZ₄のうちの1個はNであり、他のものはC(R₁₀₁)であり、R₁₀₁は式(I)で定義の通りであり、Rがアルキルまたはハロアルキルであり、ZはN(R₆)(R₇)であり、R₆は水素またはアルキルであり、R₇は-C(O)Oアルキル、-C(O)NH₂、-C(O)N(H)(アルキル)および-C(O)アルキルからなる群から選択される式(I)の化合物または製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩またはこれらの組み合わせに関するものである。特に本発明は、Ar₃が式(f)であり、A₁、A₂、A₃およびA₄が-C(R_v)-であり、またはA₁、A₂、A₃およびA₄のうちの1個がNであり、他のものが-C(R_v)-であり、R_vは水素、-I、-Br、-Clおよび-Fからなる群から選択され、R₂がC₁-C₆アルキルであり、Ar₁がフェニル、ピリジニル、チエニル、フラニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリルおよび1,2,4-オキサジアゾリルからなる群から選択され、これらのそれぞれは独立に未置換あるいは-I、-Br、-Clおよび-Fからなる群から選択される1個の置換基で置換されており、YがOであり、Ar₂が式(b)であり、Z₁、Z₂、Z₃およびZ₄がC(R₁₀₁)であり、またはZ₁、Z₂、Z₃およびZ₄のうちの1個がNであり、他のものがC(R₁₀₁)であり、R₁₀₁は水素およびC₁-C₆アルキルからなる群から選択され、RがC₁-C₆アルキルまたはハロアルキルであり、ZがN(R₆)(R₇)であり、R₆は水素またはC₁-C₆アルキルであり、R₇は-C(O)O(C₁-C₆アルキル)、-C(O)NH₂、-C(O)N(H)(C₁-C₆アルキル)および-C(O)(C₁-C₆アルキル)からなる群から選択される式(I)の化合物に関するものである。詳細には本発明は、Ar₃が式(f)であり、A₁、A₂、A₃およびA₄が-C(R_v)-であり、R_vは水素、-I、-Br、-Clおよび-Fからなる群から選択され、R₂がC₁-C₆アルキルであり、Ar₁が未置換でありまたは-I、-Br、-Clおよび-Fからなる群から選択される1個の置換基で置換されているチアゾリルであり、YがOであり、Ar₂が式(b)であり、Z₁、Z₂、Z₃およびZ₄がC(R₁₀₁)であり、またはZ₁、Z₂、Z₃およびZ₄のうちの1個がNであり、他のものがC(R₁₀₁)であり、R₁₀₁は水素であり、RがC₁-C₆アルキルまたはハロアルキルであり、ZがN(R₆)(R₇)であり、R₆は水素であり、R₇は-C(O)O(C₁-C₆アルキル)、-C(O)NH₂、-C(O)N(H)(C₁-C₆アルキル)および-C(O)(C₁-C₆アルキル)からなる群から選択される式(I)の化合物に関するものである。 10 20 30 40

【0069】

本発明の別の態様は、Ar₃が

【0070】

【化36】



(f)

であり； A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 は $-C(R_v)$ - であり、 R_v は水素、-I、-Br、-Cl および -F からなる群から選択され、 R_2 がメチル、エチル、イソプロピルおよび 2-メチルプロピルからなる群から選択され、 A_{r_1} がフェニル、ピリジニル、チエニル、フラニル、チアゾリルおよび 1,3,4-チアジアゾリルからなる群から選択され、これらのそれぞれは独立に未置換でありまたは -I、-Br、-Cl および -F からなる群から選択される 1 個の置換基で置換されており、Y が O であり、 A_{r_2} が式 (b) であり、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 が $C(R_{101})$ であり、または Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 のうちの 1 個が N であり、他のものが $C(R_{101})$ であり、 R_{101} は水素、メチルまたはエチルであり、R がメチルまたはトリフルオロメチルであり、Z が $N(R_6)$ (R_7) であり、 R_6 は水素またはメチルであり、 R_7 は $-C(O)O$ -メチル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)$ (メチル) および $-C(O)$ メチルからなる群から選択される式 (I) の化合物または製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはこれらの組み合わせに関するものである。特に本発明は、 A_{r_3} が式 (f) であり、 A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 が $-C(R_v)$ - であり、 R_v は水素、-I、-Br、-Cl および -F からなる群から選択され、 R_2 がメチルおよびイソプロピルからなる群から選択され、 A_{r_1} が未置換でありまたは -I、-Br、-Cl および -F からなる群から選択される 1 個の置換基で置換されているチアゾリルであり、Y が O であり、 A_{r_2} が式 (b) であり、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 が $C(R_{101})$ であり、または Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 のうちの 1 個が N であり、他のものが $C(R_{101})$ であり； R_{101} は水素であり、R がメチルであり、Z が $N(R_6)$ (R_7) であり、 R_6 は水素であり、 R_7 は $-C(O)O$ -メチル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)$ (メチル) および $-C(O)$ メチルからなる群から選択される式 (I) の化合物に関するものである。

【0071】

10

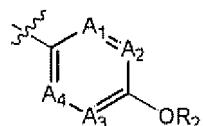
20

30

本発明の別の態様は、 A_{r_3} が

【0072】

【化37】



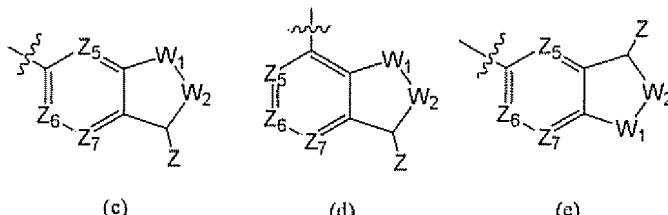
(f)

であり； A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 は $-C(R_v)$ - であり、または A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 のうちの 1 個もしくは 2 個は N であり、他のものは $-C(R_v)$ - であり、 R_v は水素、アルキル、アルケニル、CN、NO2、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、-NH2、-N(H)アルキル、-N(アルキル)2、-SH、-S(アルキル)、-S(O)2アルキル、-S(O)2Oアルキル、-C(O)OH、-C(O)Oアルキル、-C(O)H、ハロアルキル、シアノアルキル、ニトロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキルおよびハロアルコキシアルキルからなる群から選択され、Y が O であり、 A_{r_2} が下記式 (c)、(d) または (e) の基

40

【0073】

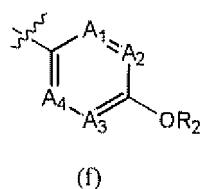
【化 3 8】



であり； R_2 、 Ar_1 、 Z_5 、 Z_6 、 Z_6 、 W_1 、 W_2 および Z は式（I）で定義の通りである式（I）の化合物または製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩またはこれらの組み合わせに関するものである。特に A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 が- $C(R_v)$ -であり、または A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 のうちの1個がNであり、他のものが- $C(R_v)$ -であり、 R_v は水素、-I、-Br、-Clおよび-Fからなる群から選択され、 Y が-O-であり、 Ar_2 が式（c）、（d）または（e）であり、 Z_5 、 Z_6 、 Z_6 が $C(R_{102})$ であり、 R_{102} は水素であり、 W_1 および W_2 がそれぞれ- CH_2 であり、 R_2 、 Ar_1 および Z が式（I）で定義の通りである。詳細には、 A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 が- $C(R_v)$ -であり、 R_v は水素、-I、-Br、-Clおよび-Fからなる群から選択され、 Y が-O-であり、 Ar_2 が式（c）、（d）または（e）であり、 Z_5 、 Z_6 、 Z_6 が $C(R_{102})$ であり； R_{102} は水素であり、 W_1 および W_2 がそれぞれ- CH_2 であり、 R_2 、 Ar_1 および Z が式（I）で定義の通りである。本発明の別の態様は、 Ar_3 が

【 0 0 7 4 】

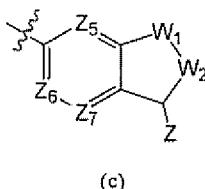
【化 3 9】



であり； A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 は $-C(R_v)$ - であり、または A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 のうちの 1 個は N であり、他のものは $-C(R_v)$ - であり、 R_v は上記で定義の通りであり、 R_2 がアルキルであり、 A_{r1} がフェニルおよび単環式の 5 員もしくは 6 員ヘテロアリールからなる群から選択され、これらはそれぞれ独立に未置換あるいは式 (I) で記載のように置換されており、 Y が O であり、 A_{r2} が

[0 0 7 5]

【化 4 0 】



であり、 Z_5 、 Z_6 および Z_7 は $C(R_{102})$ であり、 R_{102} は式 (I) で定義の通りであり、 W_1 は CH_2 であり、 W_2 は CH_2 であり、 Z は $N(R_6)(R_7)$ であり、 R_6 は水素またはアルキルであり、 R_7 は $-C(O)O$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)$ (アルキル) および $-C(O)$ アルキルらなる群から選択される式 (I) の化合物または製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはこれらの組み合わせに関するものである。特に本発明は、 Ar_3 が式 (f) のものであり、 A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 が $-C(R_v)$ であり、または A_1 、 A_2 、 A_3 および A_4 のうちの 1 個が N であり、他のものが $-C(R_v)$ であり、 R_v は水素、 $-I$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ および $-F$ からなる群から選択され、 R_2 が C_1-C_6 アルキルであり、 Ar_1 が

フェニル、ピリジニル、チエニル、フラニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリルおよび1, 2, 4-オキサジアゾリルからなる群から選択され、これらのそれぞれは独立に未置換でありまたは-I、-Br、-Clおよび-Fからなる群から選択される1個の置換基で置換されており、YがOであり、Ar₂が式(c)であり、Z₅、Z₆およびZ₇がC(R₁₀₂)であり、R₁₀₂は水素またはC₁-C₆アルキルであり、W₁およびW₂がそれぞれ-CH₂であり、ZがN(R₆)(R₇)であり、R₆は水素またはC₁-C₆アルキルであり、R₇は-C(O)O(C₁-C₆アルキル)、-C(O)NH₂、-C(O)N(H)(C₁-C₆アルキル)および-C(O)(C₁-C₆アルキル)からなる群から選択される式(I)の化合物に関するものである。詳細には本発明は、Ar₃が式(f)のものであり、A₁、A₂、A₃およびA₄が-C(R_v)₋であり、R_vは水素、-I、-Br、-Clおよび-Fから選択され、R₂がC₁-C₆アルキルであり、Ar₁が未置換でありまたは-I、-Br、-Clおよび-Fから選択される1個の置換基で置換されているチアゾリルであり、YがOであり、Ar₂が式(c)であり、Z₅、Z₆およびZ₇がC(R₁₀₂)であり、R₁₀₂は水素であり、W₁およびW₂がそれぞれ-CH₂であり、ZがN(R₆)(R₇)であり、R₆は水素であり、R₇は-C(O)O(C₁-C₆アルキル)、-C(O)NH₂、-C(O)N(H)(C₁-C₆アルキル)および-C(O)(C₁-C₆アルキル)からなる群から選択される式(I)の化合物に関するものである。

10

20

30

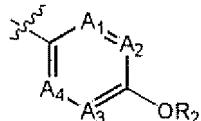
40

【0076】

本発明の別の態様は、Ar₃が

【0077】

【化41】

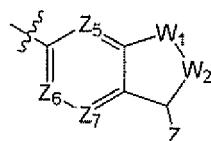


(f)

であり；A₁、A₂、A₃およびA₄は-C(R_v)₋であり、R_vは水素、-I、-Br、-Clおよび-Fから選択され、R₂がメチル、エチル、イソプロピルおよび2-メチルプロピルからなる群から選択され、Ar₁がフェニル、ピリジニル、チエニル、フラニル、チアゾリルおよび1, 3, 4-チアジアゾリルからなる群から選択され、これらのそれぞれは独立に未置換でありまたは-I、-Br、-Clおよび-Fから選択される1個の置換基で置換されており、YがOであり、Ar₂が

【0078】

【化42】



(c)

であり、Z₅、Z₆およびZ₇はC(H)であり、W₁はCH₂であり、W₂はCH₂であり、ZはN(R₆)(R₇)であり、R₆は水素またはメチルであり、R₇は-C(O)-メチル、-C(O)NH₂、-C(O)N(H)(メチル)および-C(O)メチルからなる群から選択される式(I)の化合物または製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩またはこれらの組み合わせに関するものである。特に本発明は、Ar₃が式(f)であり、A₁、A₂、A₃およびA₄が-C(R_v)₋であり、R_vは水素、-I、-Br、-Clおよび-Fから選択され、R₂がメチルおよびイソプロピルからなる群から選択され、Ar₁が未置換でありまたは-I、-Br、-Clおよ

50

び - F からなる群から選択される 1 個の置換基で置換されているチアゾリルであり、Y が O であり、Ar₂ が式 (c) であり、Z₅、Z₆ および Z₇ が C(H) であり、W₁ は CH₂ であり、W₂ は CH₂ であり、Z が N(R₆)(R₇) であり、R₆ が水素であり、R₇ は -C(O)O-メチル、-C(O)NH₂、-C(O)N(H)(メチル) および -C(O)メチルからなる群から選択される式 (I) の化合物に関するものである。

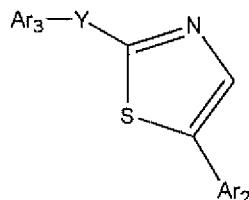
【0079】

本発明の 1 実施形態は、下記式 (Ib) の化合物または製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはこれらの組み合わせである。

【0080】

【化 43】

10



(Ib)

式中、Ar₃、Y および Ar₂ は式 (I) で定義の通りである。式 (I) で記載の特定の、好みしい、より好みしいおよび最も好みしい実施形態を含む Ar₃、Y および Ar₂ の実施形態および実施形態の組み合わせも式 (Ib) の化合物について想到されることは明らかである。

20

【0081】

従って本発明の 1 様様は、Ar₃ が式 (f) であり、A₁、A₂、A₃ および A₄ が -C(R_v) - であり、または A₁、A₂、A₃ および A₄ のうちの 1 個が N であり、他のものが -C(R_v) - であり、R_v は水素、-I、-Br、-Cl および -F からなる群から選択され、Y が -O- であり、または Ar₂ が式 (a)、(b)、(c)、(d) または (e) のものであり、R₂、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、W₁、W₂、Z および R が式 (I) で定義の通りである式 (Ib) の化合物または製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはこれらの組み合わせに関するものである。特に Ar₃ が、式 (f) であり、A₁、A₂、A₃ および A₄ が -C(R_v) - であり、または A₁、A₂、A₃ および A₄ のうちの 1 個が N であり、他のものが -C(R_v) - であり、R_v が水素、-I、-Br、-Cl および -F からなる群から選択され、R₂ が C₁-C₆ アルキルであり、Y が -O- であり、Ar₂ が式 (a)、(b) または (c) のものであり、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄ が C(R₁₀₁) であり、または Z₁、Z₂、Z₃、Z₄ のうちの 1 個は N であり、他のものが C(R₁₀₁) であり、R₁₀₁ は水素またが C₁-C₆ アルキルであり、W₁ が CH₂ であり、W₂ が CH₂ であり、R が C₁-C₆ アルキルまたはハロアルキルであり、Z が N(R₆)(R₇) であり、R₆ は水素またが C₁-C₆ アルキルであり、R₇ は -C(O)O(C₁-C₆ アルキル)、-C(O)NH₂、-C(O)N(H)(C₁-C₆ アルキル) および -C(O)(C₁-C₆ アルキル) からなる群から選択される。詳細には、Ar₃ が式 (f) であり、A₁、A₂、A₃ および A₄ が -C(R_v) - であり、R_v が水素、-I、-Br、-Cl および -F からなる群から選択され、R₂ がメチルまたはイソプロピルであり、Y が -O- であり、Ar₂ が式 (a)、(b) または (c) のものであり、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄ が C(R₁₀₁) であり、または Z₁、Z₂、Z₃、Z₄ のうちの 1 個が N であり、他のものが C(R₁₀₁) であり、R₁₀₁ は水素であり、W₁ が CH₂ であり、W₂ が CH₂ であり、R がメチルまたはトリフルオロメチルであり、Z が N(R₆)(R₇) であり、R₆ が水素であり、R₇ は -C(O)Oメチル、-C(O)NH₂、-C(O)N(H)(メチル) および -C(O)メチルからなる群から選択される。

30

【0082】

40

50

式(I)を有する本発明の化合物の例には、

N-(1-{4-[2-(4-イソプロポキシフェノキシ)-1,3-チアゾール-5-イル]フェニル}エチル)アセトアミド、
 N-(1-{4-[2-(4-イソプロポキシフェノキシ)-1,3-チアゾール-5-イル]フェニル}エチル)尿素、
 N-{5-[2-(4-イソプロポキシフェノキシ)-1,3-チアゾール-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-インден-1-イル}アセトアミド、
 N-(1-{5-[2-(4-イソプロポキシフェノキシ)-1,3-チアゾール-5-イル]ピリジン-3-イル}エチル)アセトアミド、
 メチル1-{5-[2-(4-イソプロポキシフェノキシ)-1,3-チアゾール-5-イル]ピリジン-3-イル}エチルカーバメート、
 N-(1-{5-[2-(4-イソプロポキシフェノキシ)-1,3-チアゾール-5-イル]ピリジン-3-イル}エチル)-N-メチル尿素、
 N-(1-{3-[2-(4-イソプロポキシフェノキシ)-1,3-チアゾール-5-イル]フェニル}エチル)アセトアミド、
 メチル1-{3-[2-(4-イソプロポキシフェノキシ)-1,3-チアゾール-5-イル]フェニル}エチルカーバメート、
 N-(1-{3-[2-(4-イソプロポキシフェノキシ)-1,3-チアゾール-5-イル]フェニル}エチル)-N-メチル尿素、
 N-(1-{3-[2-(4-イソプロポキシフェノキシ)-1,3-チアゾール-5-イル]フェニル}エチル)尿素、
 メチル1-{4-[2-(4-メトキシフェノキシ)-1,3-チアゾール-5-イル]フェニル}エチルカーバメート、
 N-(1-{4-[2-(4-メトキシフェノキシ)-1,3-チアゾール-5-イル]フェニル}エチル)尿素および
 N-(1-{4-[2-(4-メトキシフェノキシ)-1,3-チアゾール-5-イル]フェニル}エチル)アセトアミド

または製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはこれらの組み合わせなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0083】

本発明の化合物では、不斉中心が存在し得る。これらの化合物の個々の立体異性体は、キラル原料からの合成により、またはラセミ混合物の製造とジアステレオマーの混合物への変換そしてそれに続く分離もしくは再結晶、クロマトグラフィー法またはキラルクロマトグラフィーカラムでのエナンチオマーの直接分離によって製造される。特定の立体化学の原料は市販されている、または本明細書に記載の方法によって製造され、当業界で公知の技術によって分割される。

【0084】

本発明の化合物において、幾何異性体が存在し得る。本発明は、炭素-炭素二重結合、シクロアルキル基またはヘテロシクロアルキル基周囲の置換基の処理から得られる各種の幾何異性体およびそれらの混合物を想到するものである。炭素-炭素二重結合周囲の置換基は、ZまたはE配置であると称され、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル周囲の置換基はシスまたはトランス配置であると称される。

【0085】

本発明はさらに、製薬上許容される担体と組み合わせて治療上有効量の式(I)もしくは(Ib)の化合物を含む医薬組成物を提供する。この組成物は、1以上の無毒性の製薬上許容される担体とともに製剤された本発明の化合物を含む。この医薬組成物は、固体または液体型で経口投与用、非経口注射用、または直腸投与用に製剤することができる。

【0086】

本明細書で用いられる「治療上許容される担体」という用語は、無毒性の固体、半固体または液体の充填剤、希釈剤、封入材料またはあらゆる種類の製剤補助剤を意味する。治

10

20

30

30

40

50

療上好適な賦形剤の例には、糖類；セルロースおよびその誘導体；オイル類；グリコール類；溶液類；緩衝剤、着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および芳香剤などがある。これらの治療組成物は、非経口投与、大槽内投与、経口投与、直腸投与または腹腔内投与することができる。

【0087】

本発明の化合物の経口投与用の液体製剤は、乳濁液、微細乳濁液、液剤、懸濁液、シロップおよびエリキシル剤としてこれらの化合物の製剤を含む。前記化合物に加えて、液体製剤は、希釈剤および／または可溶化剤または乳化剤を含むことができる。不活性希釈剤以外に、経口組成物は、湿展剤、乳化剤、甘味剤、香味剤および芳香剤を含むことができる。本発明の化合物の注射製剤は、無菌で注射可能な水系もしくは油系の液剤、懸濁液または乳濁液を含み、これらのいずれも非経口的に好適な希釈剤、分散剤、湿展剤または懸濁剤とともに製剤しても良い。これらの注射製剤は、細菌保持フィルターによって滅菌したり、注射用媒体に溶解または分散させる滅菌剤とともに製剤することができる。

10

【0088】

本発明の化合物によるACCの阻害は、水溶性が低い結晶もしくは非晶質材料の懸濁液を用いることで遅延させることができる。化合物の吸収速度は、溶解速度によって決まり、その溶解速度は化合物の結晶性によって決まる。非経口投与化合物の遅延吸収は、オイル中に化合物を溶解または懸濁させることで行うことができる。化合物の注射デポー製剤も、これらの化合物を生体分解性ポリマー中でマイクロカプセル化することで製造することができる。化合物のポリマーに対する比および使用されるポリマーの性質に応じて、放出速度を制御することができる。デポー注射製剤も、身体組織と適合性であるリポソームまたは微細乳濁液に化合物を捕捉させることで製造される。

20

【0089】

本発明の化合物の経口投与用の固体製剤には、カプセル、錠剤、丸薬、粉剤および粒剤などがある。このような製剤では、担体、充填剤、增量剤、崩壊剤、溶解遅延剤、湿展剤、吸収剤または潤滑剤などの少なくとも1種類の不活性で治療上好適な賦形剤と化合物を混合する。カプセル、錠剤および丸薬では、賦形剤は緩衝剤を含むことができる。直腸投与用の坐剤は、常温では固体であるが直腸では流体となる好適な非刺激性賦形剤と化合物を混合することで製造することができる。

30

【0090】

本発明の化合物は、前述の1以上の賦形剤とともにマイクロカプセル化することができる。錠剤、カプセル、丸薬および粒剤の固体製剤は、腸溶剤および放出制御剤などのコーティングおよびシェルを用いて製造することができる。これらの製剤では、前記化合物を、少なくとも1種類の不活性希釈剤と混合することができ、打錠用の潤滑剤および補助剤を含有させても良い。カプセルは、腸管の所望の部分での化合物の放出を遅らせる乳白剤をさらに含んでいても良い。

【0091】

経皮貼付剤は、本発明の化合物の身体への制御された送達を行うというさらなる利点を有する。このような製剤は、化合物を適当な媒体に溶解または分散させることで製造される。吸収促進剤を用いて、皮膚を通る化合物のフラックスを高めることもでき、速度制御膜を設けたり、化合物をポリマー基材もしくはゲルに分散させることで吸収速度を制御することができる。

40

【0092】

本発明の化合物は、無機または有機酸から誘導される製薬上許容される塩、エステルまたはアミドの形態で用いることができる。本明細書で用いられる「製薬上許容される塩、エステルおよびアミド」という用語は、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などを伴わずにヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用する上で好適であり、妥当な利益／リスク比を有し、所期の用途において有用である式(I)もしくは(Ib)の化合物の塩、両性イオン、エステルおよびアミドを含む。

【0093】

50

製薬上許容される塩は当業界で公知である。その塩は、化合物の最終単離および精製中に製造することができるか、別段階で化合物のアミノ基を好適な酸と反応させることで製造することができる。代表的な塩には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、ジグルコン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ギ酸塩、イセチオン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、グルタミン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などがある。化合物のアミノ基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ラウリル、ミリスチル、ステアリルなどのアルキル塩化物、臭化物およびヨウ化物で4級化することもできる。本発明は、式(I)もしくは(Ib)の窒素で形成される製薬上好適な塩を想定するものである。

10

【0094】

リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムもしくはアルミニウムなどの金属カチオンの水酸化物、炭酸塩もしくは重炭酸塩または有機1級、2級または3級アミンなどの好適な塩基とカルボキシル基との反応によって、本発明の化合物の最終単離および精製時に塩基性付加塩を製造することができる。メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N,N-ジベンジルフェニチルアミン、1-エフェナミンおよびN,N-ジベンジルエチレンジアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジン、ピペラジンなどから誘導される4級アミン塩が、本発明の範囲に含まれることが考えられる。

20

【0095】

本明細書で使用される「製薬上許容されるエステル」という用語は、イン・ビボで加水分解する本発明の化合物のエステルを指し、ヒトの身体で容易に分解して親化合物もしくはその塩を生じるものなどがある。本発明の製薬上許容される無毒性エステルの例には、C₁-C₆アルキルエステルおよびC₅-C₇シクロアルキルエステルなどがある。ただし、C₁-C₄アルキルエステルが好ましい。式(I)もしくは(Ib)の化合物のエステルは、従来法に従って製造することができる。製薬上許容されるエステルは、ヒドロキシ基を有する化合物を酸および酢酸などのアルキルカルボン酸と、あるいは酸および安息香酸などのアリールカルボン酸と反応させることで、ヒドロキシ基に懸垂させることができる。カルボン酸基を含む化合物の場合、製薬上許容されるエステルは、カルボン酸基を有する化合物を、トリエチルアミンなどの塩基およびハロゲン化アルキル、トリフ酸アルキル(例えば、ヨウ化メチル、ヨウ化ベンジル、ヨウ化シクロペンチル)と反応させることで、これらの化合物から製造される。これらは、これらの化合物を塩酸および酢酸などのアルキルカルボン酸と、あるいは酸および安息香酸などのアリールカルボン酸と反応させることで製造することもできる。

30

【0096】

本明細書で使用される「製薬上許容されるアミド」という用語は、アンモニア、1級C₁-C₆アルキルアミンおよび2級C₁-C₆ジアルキルアミンから誘導される本発明の無毒性アミドを指す。2級アミンの場合、このアミンは1個の窒素原子を有する5員もしくは6員複素環の形態であることもできる。アンモニアから誘導されるアミド、C₁-C₃アルキル1級アミドおよびC₁-C₂ジアルキル2級アミドが好ましい。式(I)もしくは(Ib)の化合物のアミドは、従来の方法に従って製造することができる。製薬上許容されるアミドは、アミノ基を有する化合物を無水アルキル酸、無水アリール酸、ハロゲン化アシルまたはハロゲン化アロイルと反応させることで、1級または2級アミン基を有する化合物から製造することができる。カルボン酸基を有する化合物の場合、製薬上許容

40

50

されるエステルは、トリエチルアミンなどの塩基、ジシクロヘキシルカルボジイミドまたはカルボニルジイミダゾールなどの脱水剤、ならびに例えばメチルアミン、ジエチルアミン、ピペリジンなどのアルキルアミン、ジアルキルアミンとカルボン酸基を有する化合物と反応させることで、これらの化合物から製造される。これらは、モレキュラーシーブスを加えるなどの脱水条件下で、硫酸などの酸および酢酸などのアルキルカルボン酸と、あるいは酸および安息香酸などのアリールカルボン酸と前記化合物を反応させることによっても製造することができる。前記組成物は、製薬上許容されるプロドラッグの形態で本発明の化合物を含むことができる。

【0097】

本明細書で使用される「製薬上許容されるプロドラッグ」または「プロドラッグ」という用語は、妥当な医学的判断の範囲内で、ヒトおよびそれより下等な動物の組織と接触しての使用に好適であって、不適当な毒性、刺激、アレルギー応答などを起こさず、妥当な利益／リスク比を有し、所期の用途において有効である本発明の化合物のプロドラッグを表す。本発明のプロドラッグは、例えば血液中の加水分解によって急速に式(I)もしくは(Ib)の化合物にイン・ビボで変換され得る。詳細な議論が文献にある(T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, V. 14 of the A. C. S. Symposium SeriesおよびEdward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987))。

【0098】

本発明では、化学的に合成されるか、式(I)もしくは(Ib)の化合物へのイン・ビボでの生体変換によって形成される医薬活性化合物が想到される。

【0099】

本発明は、アセチル-CoAカルボキシラーゼ(ACC)の阻害方法に関するものである。ACCを阻害することで、本発明の化合物は、代謝症候群、II型糖尿病、肥満、アテローム性動脈硬化および心血管疾患など(これらに限定されるものではない。)の障害の治療または予防のための治療薬として有用となり得る。従って、本発明の1実施形態によれば、式(I)もしくは(Ib)の化合物は、代謝症候群、II型糖尿病、肥満、アテローム性動脈硬化症および心血管疾患の治療において有用となり得る。

【0100】

本発明の化合物および組成物は、ACCの効果、詳細にはACC1およびACC2の効果を阻害する上で有用である。特に本発明の化合物および組成物は、ACCによって調節される障害を治療または予防するのに用いることができる。代表的には、そのような障害は、単独または別の活性薬剤との併用で、例えば治療法の一環として、本発明の化合物または組成物を投与することで、哺乳動物においてACCを選択的に阻害することで改善することができる。

【0101】

実施例で具体的に上げたもの(それらに限定されるものではない。)などの本発明の化合物は、ACCを阻害する。ACCの阻害薬として、本発明の化合物は、多くのACCが介在する疾患または状態の治療および予防において有用となり得る。

【0102】

本発明の化合物は、ヒトにおける代謝症候群、II型糖尿病、肥満、アテローム性動脈硬化症および心血管疾患の治療又は予防において特に有用である。

【0103】

従って本発明は、治療上有効量の式(I)もしくは(Ib)の化合物を投与する段階を有する、ACCの阻害方法に関するものである。

【0104】

本発明は、治療上有効量の式(I)もしくは(Ib)の化合物を投与する段階を有する、ACC-1の阻害方法に関するものである。

【0105】

本発明は、治療上有効量の式(I)もしくは(Ib)の化合物を投与する段階を有する

10

20

30

40

50

、ACC-2の阻害方法に関するものもある。

【0106】

本発明の別の実施形態は、治療上有効量の式(I)もしくは(Ib)の化合物を投与する段階を有する、代謝症候群の治療方法に関するものである。

【0107】

本発明の別の実施形態は、治療上有効量の式(I)もしくは(Ib)の化合物を投与する段階を有する、II型糖尿病の治療方法に関するものである。

【0108】

本発明の別の実施形態は、治療上有効量の式(I)もしくは(Ib)の化合物を投与する段階を有する、肥満の治療方法に関するものである。

10

【0109】

患者に対して、所望の結果を得るために必要な量および必要な時間で、治療上有効量の本発明の化合物を投与することで、患者において障害を治療または予防することができる。

「治療上有効量」という用語は、あらゆる医学的処置に適用可能な妥当な利益/リスク比でACCを阻害することで、障害を効果的に改善する上で十分な量の式(I)もしくは(Ib)の化合物を指す。特定の患者における具体的な治療上有効な用量レベルは、治療対象の障害および障害の重度；用いる化合物の活性；用いられる具体的な組成物；患者の年齢、体重、全身の健康状態、性別および食事；投与時刻、投与経路、排泄速度；処置の期間；ならびに併用または同時治療で使用される薬剤などの多様な要素によって決まる。

20

【0110】

単一用量または分割用量でACCの作用を阻害する上で必要な本発明の化合物の総1日用量は、例えば約0.1から50mg/kgの量であることができる。より好ましい範囲では、本発明の化合物は、約1から25mg/kgの単一用量または分割用量でACCの作用を阻害する。単一用量組成物は、そのような量またはその約数用量の本発明の化合物を含むことで、1日用量を構成することができる。通常、治療法は、そのような処置を必要とする患者に対して、単一用量または複数用量で1日当たり約1mgから約1000mgの前記化合物を投与する段階を有する。

20

【0111】

生物データ

HEK293細胞を過剰発現するhACC2またはバキュロウィルス/Sf9系で発現される組換えヒトACC2の粗ジギトニン溶解物を用いるACC2酵素アッセイを開発した。いずれの場合も、そのタンパク質の発現および溶解度を高めるために、N末端膜貫通領域(ACC2の1-275aa)が相当するACC1配列(1-133aa)で置き換わったキメラ型のACC2(「ミト-マイナス(mito-minus)」)を用いた。その酵素アッセイは、[¹⁴C]CO₂の[¹⁴C]-マロニルCoAへのACC介在の組み込みを測定するものである。モノ-アビシン精製ラット肝臓ACC1を、ACC-1活性アッセイのACC1酵素源として用いた。そのアッセイは、96ウェルプレート方式で反応液40μLで行った。1倍アッセイ緩衝液は、50mM Hepes/NaOH、pH7.5、10mMクエン酸、20mM MgCl₂および0.075%BSAを含む。最初に、試験化合物20μLを1倍アッセイ緩衝液中の1%DMSOに溶かし、96ウェルに分配した。次に、酵素の1倍アッセイ緩衝液溶液10μLを分配した。1倍アッセイ緩衝液中の下記物質の混合物：2mM ATP、1mMアセチル-CoAおよび17.6mM NaHCO₃(0.12μCi)を加えることで反応を開始した。反応を室温で40分間行い、1N HCl 50μLを加えることで反応を停止した。プレートをドラフト内にて室温で終夜風乾した。蒸留水20μLを加え、次にスーパーミックス(SuperMix)液体シンチレーション液(パーキンエルマー(PerkinElmer))150μLを加えた。高振盪後のパーキンエルマー・マイクロベータ(microbeta)で放射能を測定した。試験化合物の8用量応答から、IC₅₀値を計算した。

30

【0112】

40

【表1】

表1. ACC1およびACC2酵素活性の阻害

ACC1 IC50 (μ M)	ACC2 IC50 (μ M)
>30	1.3
4.8	0.82
>30	7.9
6.2	1.5
1.0	0.23
>30	0.26
>30	1.9
3.9	1.4
>30	1.9
0.24	0.049
1.7	0.31
3.2	0.31
0.73	0.88

10

20

30

40

【0113】

脂肪酸代謝の異常調節は、インシュリン感受性の低下および代謝症候群発症に寄与する。ACCは、肝臓、脂肪および骨格筋などのインシュリン応答性組織における脂肪酸合成および脂肪酸酸化を調節することが知られている。本発明のACC阻害薬は、デ・ノボ脂質合成を低下させ、イン・ビボでの脂肪酸化を増加させる能力を有する。従って、これらの化学型は、インシュリン耐性 / 2型糖尿病、ならびに肥満、高血圧および高脂血症を治療する新規な方法を代表するものである。

【0114】

合成方法

本発明の化合物を製造することができる方法を一緒に説明する下記の合成図式との関連で、本発明の化合物および方法についての理解が深まるであろう。別段の断りがない限り、基R、R₄、R₇、Ar₁、Ar₂、Ar₃およびYが上記で定義の通りである式(I)もしくは(Ib)の化合物の合成を、図式1から4に例示している。

【0115】

原料は、商業的入手先から得ることができる、または当業者には公知の確立された文献法によって製造することができる。

【0116】

本発明は、合成方法または代謝法によって製造された場合に式(I)もしくは(Ib)を有する化合物を包含するものである。代謝法による本発明の化合物の製造には、ヒトもしくは動物の身体(イン・ビボ)で起こるもの、またはイン・ビトロで起こるプロセスなどがある。

【0117】

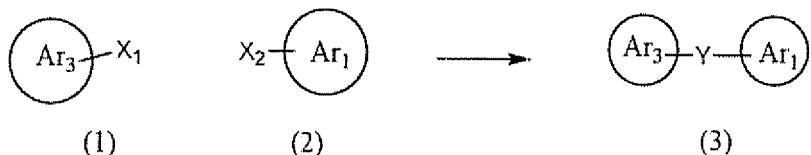
図式および実施例の説明で用いられる場合、ある種の略称は、DMSO:ジメチルスルホキシドおよびHPLC:高速液体クロマトグラフィーの意味を有するものである。

50

【 0 1 1 8 】

【化 4 4】

図式 1



【 0 1 1 9 】

10

Ar_1 、 Ar_3 は式 (I) で定義の通りであり、 Y が $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}$ (アルキル) $-$ 、 $-\text{N}(\text{H})-$ および $-\text{S}-$ である式 (3) の化合物は、水素化ナトリウムまたは炭酸カリウムなど (これらに限定されるものではない。) の塩基の存在下に、および適宜に 18-クラウン-6 の存在下に、 X_1 が $\text{Y}-\text{H}$ である式 (1) の化合物を、 X_2 が Br 、 Cl 、 F もしくはトリフレートである式 (2) のハライドと反応させることで製造することができる。この反応は、 N, N -ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシドなど (これらに限定されるものではない。) の溶媒中、ほぼ室温から約 180 の温度で行うことができる。式 (3) の化合物は、 X_1 が Br 、 Cl またはトリフレートである式 (1) と X_2 が $\text{Y}-\text{H}$ である式 (2) の化合物の反応からも得ることができることは明らかである。

【 0 1 2 0 】

20

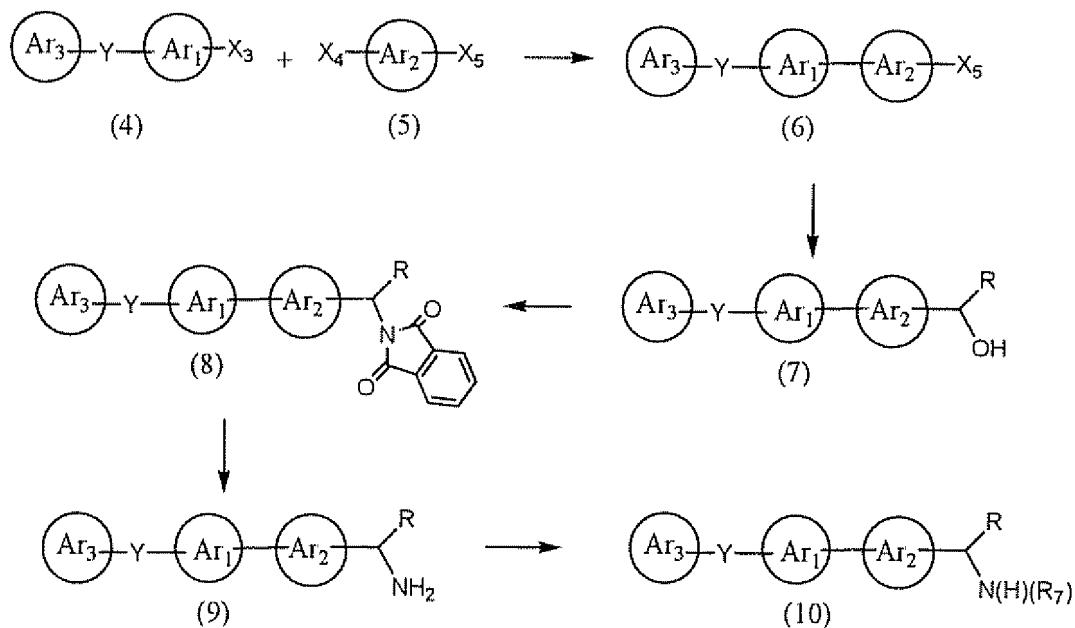
あるいはこの変換は、金属銅、Cu I、酢酸パラジウムなど（これらに限定されるものではない。）の金属触媒の存在下、適宜に2,2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1,1'-ビナフチルまたはトリ-tert-ブチルホスフィンなど（これらに限定されるものではない。）の配位子の存在下に、および適宜にナトリウムtert-ブトキシド、炭酸セシウムまたは水素化ナトリウムなど（これらに限定されるものではない。）の塩基の存在下に行うことができる。この反応は、ほぼ室温から約180°の温度で、トルエンまたはN,N-ジメチルホルムアミドなど（これらに限定されるものではない。）の溶媒中にて行う。

[0 1 2 1]

【化 4 5】

30

図式2



40

50

【0122】

Ar_2 が未置換であるまたは式(Ⅰ)で定義のように置換されているフェニルまたは単環式の6員ヘテロアリールであり、Yが-O-、-N(アルキル)-、-N(H)-および-S-であり、 Ar_1 、 Ar_3 、RおよびR₇は式(Ⅰ)で定義の通りである式(8)および(10)の化合物は、図式2に示した方法に従って製造することができる。

【0123】

X_3 が-Sn(アルキル)₃ である式(4)のスタンナンを、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)などのパラジウム源の存在下、適宜にトリ(2-フリル)ホスフィンまたはトリフェニルアルシンなどの配位子の存在下に、 X_4 がC1、Brまたはトリフレートであり、 X_5 が水素、ホルミル、CNまたはRC(O)-である式(5)の化合物と反応させて、 X_5 が水素、ホルミル、CNまたはRC(O)-である式(6)の化合物を得ることができる。この反応は、約25から約150の温度でN,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中にて行う。式(6)の化合物が、 X_4 が-Sn(アルキル)₃ である式(5)のスタンナンと X_3 がC1、Brまたはトリフレートである式(4)の化合物の反応から得ることもできるることは明らかである。

10

【0124】

式(4)または(5)のスタンナンは、購入することが可能であり、またはテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)などのパラジウム源の存在下に式((アルキル)₃Sn)₂のヘキサアルキルジスタンナンとの反応によって、ヘテロアリールハライド、ヘテロアリールトリフレート、アリールハライドまたはアリールトリフレートから製造することができる。あるいは、式(4)または(5)のスタンナンは、約-78での X_3 または X_4 が臭素である式(4)または(5)の化合物のn-ブチルリチウムとの金属-ハロゲン交換と、次に約-78からほぼ室温の温度でのテトラヒドロフランなどの溶媒中のトリブチルスズハライドとの反応から得ることができる。

20

【0125】

X_5 が水素である式(6)の化合物の X_5 がホルミル基である式(6)の化合物への変換は、n-ブチルリチウムを用い、次にN-ホルミルモルホリンなど(これらに限定されるものではない。)のホルミル化剤で処理することで行うことができる。

30

【0126】

X_5 が水素である式(6)の化合物は、テトラヒドロフランまたはジクロロメタンなど(これらに限定されるものではない。)の溶媒中にてn-ブチルリチウムなど(これらに限定されるものではない。)のリチウム塩基で処理し、次に式RCHOのアルデヒドで処理することで、式(7)の化合物に変換することができる。

【0127】

テトラヒドロフランなど(これらに限定されるものではない。)の溶媒中、 X_5 がホルミルである式(6)の化合物をトリメチル(トリフルオロメチル)シランおよびテトラブチルアンモニウムフルオリドで処理することで、Rがトリフルオロメチルである式(7)の化合物が得られる。

40

【0128】

X_5 がR₁C(O)-である式(6)の化合物を、メタノールおよびテトラヒドロフランの溶媒混合液中にて水素化ホウ素ナトリウムなど(これらに限定されるものではない。)の還元剤と反応させることで、式(7)のアルコールに変換する。

【0129】

室温にてテトラヒドロフランなど(これらに限定されるものではない。)の溶媒中で、式(7)のアルコールをフタルイミド、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートで処理することで、式(8)の化合物を得る。

【0130】

ほぼ室温から用いる溶媒のほぼ還流温度の温度でジクロロメタン、エタノールまたはこれらの混合物など(これらに限定されるものではない。)の溶媒中、式(8)の化合物を

50

ヒドラジンで処理することで、式(9)の1級アミンが得られる。

[0 1 3 1]

ジクロロメタンなどの溶媒中における室温での式(9)の1級アミンのトリクロロアセチルイソシアネートとの反応と、これに続く触媒量の炭酸ナトリウムおよび水中のメタノール中の還流によって、 R_7 は $-C(O)NH_2$ である式(10)の化合物が得られる。ほぼ室温でジクロロメタンなどの溶媒中にて式 $R_{11}NCO$ のイソシアネートで(9)を処理することで、 R_7 は $-C(O)N(H)R_{11}$ であり、 R_{11} がアルキル、ハロアルキル、 $-R_4$ およびアルキレニル $-R_4$ であり、 R_4 は式(I)で定義の通りである式(10)の尿素類を利用することができる。

(0 1 3 2)

ジクロロメタンなど(これらに限定されるものではない。)の溶媒中、室温でのトリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンなど(これらに限定されるものではない。)の有機塩基存在下での式 C₁C(=O)OR₈ のクロルギ酸エステルと式(9)の 1 級アミンとの反応によって、R₇ は -C(=O)OR₈ である式(10)のカーバメートが得られる。

[0 1 3 3]

式(9)の1級アミンは、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンなど(これらに限定されるものではない。)の有機塩基の存在下に、このアミンを無水酢酸または式 $R_2C(O)X$ のアシルハライド(X はBrまたはClであり、 R_2C は式(1)で定義の通りである。)でアシル化することによっても誘導体化することができる。この反応は通常、ほぼ室温でジクロロメタンまたはテトラヒドロフランなど(これらに限定されるものではない。)の溶媒中で行う。

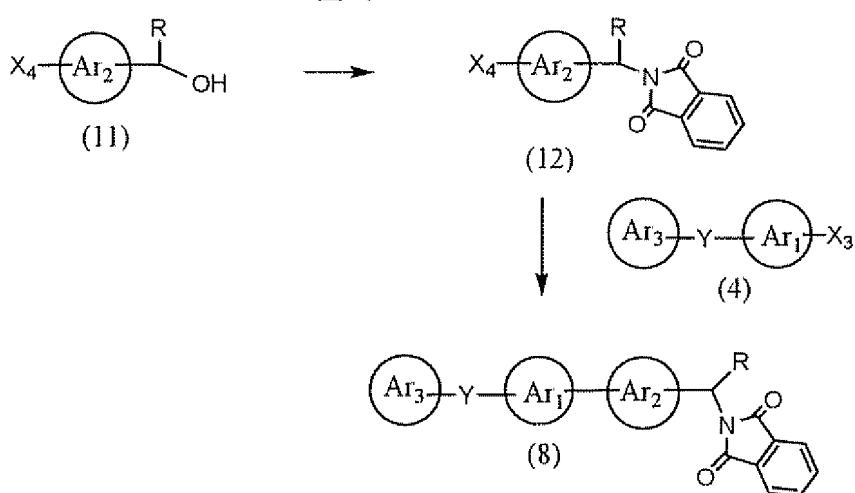
[0 1 3 4]

R_7 が $-S(O)_2R_8$ である式(10)のスルホンアミドは、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンなど(これらに限定されるものではない。)の有機塩基の存在下に式 R_8SO_2Cl のスルホニルクロライドで処理することで、式(9)の化合物から製造することができる。

[0 1 3 5]

【化 4 6】

図式3



【 0 1 3 6 】

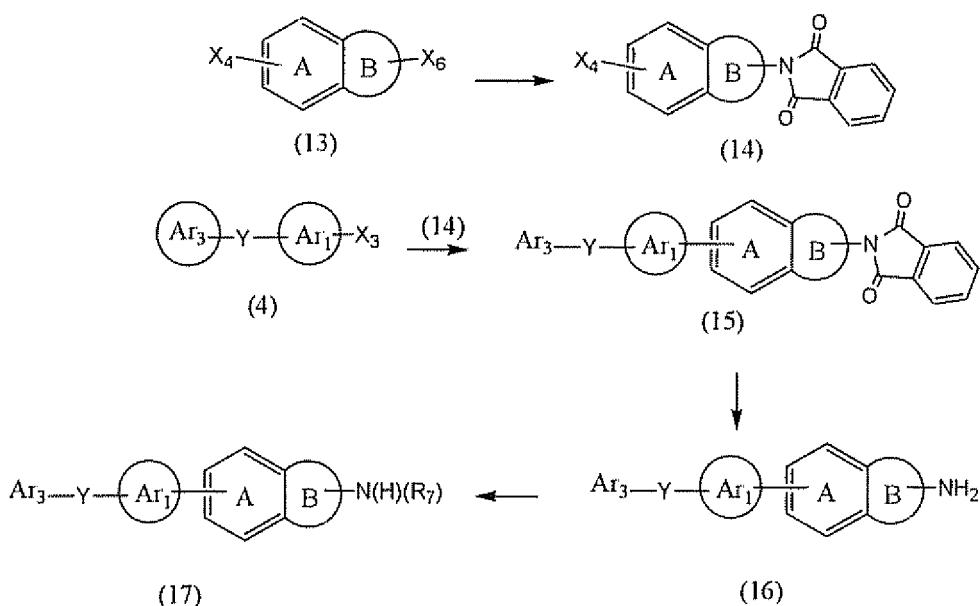
あるいは、 A_{r_2} が未置換でありまたは式 (I) で定義のように置換されているフェニルまたは単環式の 6 員ヘテロアリールであり、Y が -O-、-N(アルキル)-、-N(H)- および -S- であり、 A_{r_1} 、 A_{r_3} および R は式 (I) で定義の通りである式 (8) の化合物は、図式 3 に示した方法に従って式 (11) のアルコールから製造することができる。 X_4 が Cl、Br またはトリフレートである式 (11) のアルコールは、購入

することができるか公知の方法を用いて製造することができる。室温でテトラヒドロフランなど(これらに限定されるものではない。)の溶媒中にてフタルイミド、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートで処理すると、式(11)の化合物は、式(12)の化合物に変換することができる。式(4)の化合物の式(6)の化合物への変換について図式2に示した反応条件を用いる X_4 がC1、Brまたはトリフレートである式(12)の化合物の X_3 が-Sn(アルキル)₃である式(4)の化合物との反応によって、式(8)の化合物が得られる。

【0137】

【化47】

図式4



10

20

30

40

【0138】

環Aは式(I)で定義のフェニルまたは単環式6員ヘテロアリールであり、環Bは式(I)で定義の単環式5員もしくは6員シクロアルキルまたは複素環であり、Yが-O-、-N(アルキル)-、-N(H)-および-S-であり、Ar₁、Ar₃およびR₇は式(I)で定義の通りである式(17)の化合物は、図式4に示した方法に従って製造することができる。

【0139】

X_4 がBr、C1またはトリフレートである式(14)の化合物は、(a)メタノールおよびテトラヒドロフランの溶媒混合物中にて水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤で還元して、 X_6 がOHである式の化合物を得て、(b)室温でテトラヒドロフランなど(これらに限定されるものではない。)の溶媒中にて、フタルイミド、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートと段階(a)の生成物を反応させることで、 X_4 がBr、C1またはトリフレートであり、 X_6 が=Oである式(13)の化合物から製造することができる。

【0140】

式(4)の化合物は、(a)式(14)の化合物と反応させ、(b)図式2に記載の反応条件を用いてフタルイミドの脱保護を行うことで、式(16)のアミンに変換することができる。

【0141】

式(16)のアミンはさらに、図式2に示した反応条件を用いて、それぞれ相当する尿素、カーバメート、アミドおよびスルホンアミドに誘導体化することができる。

【0142】

以下、ある種の好ましい実施形態との関連で本発明について説明するが、本発明の範囲

50

はこれらによって限定されるものではない。それとは逆に本発明は、特許請求の範囲に包含され得る全ての代替物、修正および均等物を網羅するものである。反応条件、使用される溶媒および試薬の適切な操作ならびに合成経路の順序、反応条件と適合できない化学官能基の保護とその後の脱保護などの通常の実験は、本発明の範囲に包含される。式(I)もしくは(Ib)の化合物の合成は、上記および下記の実施例における方法と同様の方法によって行うことができる。従って、好ましい実施形態を含む下記の実施例は、本発明の好ましい実施を説明するものであり、これら実施例はある種の好ましい実施形態を説明することを目的としたものであって、その手順および概念的側面の最も有用かつ容易に理解される説明であると考えられているものを提供するために示されているものであることは明らかである。

10

【0143】

本発明の化合物は、ACD/ケムスケッチ(ChemSketch)バージョン5.06(アドバンスト・ケミストリー・デベロップメント社(Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada)が開発)によって命名したか、ACD命名法に一致すると思われる名称を与えた。

【実施例】

【0144】

(実施例1)

N - (1 - {4 - [2 - (4 - イソプロポキシフェノキシ) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル]フェニル}エチル)アセトアミド

20

(実施例1A)

4 - イソプロポキシ - フェノール

ハイドロキノン(55.7g、0.5mol)および2-ヨードプロパン(57.5g、0.33mol)のエタノール溶液に、水酸化カリウム(78.5g、0.5mol)の水(100mL)溶液を加えた。暗褐色溶液を16時間還流した。溶液を濃縮し、残った水相を2N HClで酸性とし、酢酸エチルで抽出した(200mLで3回)。合わせた有機層をブラインドで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルで精製して(5%から35%酢酸エチル/ヘキサン)、標題化合物23.0gを得た(収率46%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) ppm 1.30(d, J = 5.88Hz, 6H) 4.30 - 4.50(m, 1H) 4.78(s, 1H) 6.66 - 6.86(m, 4H)。MS(ESI)m/z 151(M-H)。

30

【0145】

(実施例1B)

2 - (4 - イソプロポキシ - フェノキシ) - チアゾール

実施例1A(15.5g、0.1mol)、2-ブロモチアゾール(18.2g、0.11mol)および炭酸カリウム(15.2g、0.11mol)のジメチルスルホキシド中混合物を、160で窒素下に6時間加熱した。これを冷却し、水で処理し、水相を塩化メチレンで抽出した。有機層をブラインドで洗浄し、脱水し(MgSO₄)、濃縮し、粗取得物27.5gを得て、これをシリカゲル(5%から35%酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、標題化合物21.5gを得た(収率91%)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) ppm 1.32 - 1.36(m, 6H) 1.34(なし、6H) 1.34(なし、5H) 4.45 - 4.57(m, 1H) 6.76(d, J = 3.91Hz, 1H) 6.87 - 6.93(m, 2H) 7.15 - 7.20(m, 2H) 7.21(d, J = 3.91Hz, 1H)。MS(ESI)m/z 236(M+H)。

40

【0146】

(実施例1C)

2 - (4 - イソプロポキシ - フェノキシ) - 5 - トリブチルスタンニル - チアゾール

実施例1B(2.4g、0.01mol)の脱水テトラヒドロフラン溶液に、n-ブチルリチウム(4.4mL、2.5Mヘキサン溶液)を-78で滴下した。この温度で1

50

時間攪拌後、塩化トリブチルスズ(3.0mL、0.011mol)を、混合物にゆっくり加えた。褐色溶液を3時間攪拌しながら、昇温させて室温とした。水を加え、溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和NH₄Cl、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水した。溶液を濃縮し、粗取得物を5%から30%EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルフラッシュカラムで精製して、標題化合物4.85gを得た(収率93%)。

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) ppm 0.77-1.74(m, 33H) 4.40-4.63(m, 1H) 6.84-6.95(m, 2H) 7.12(s, 1H) 7.14-7.23(m, 2H)。MS(ESI)、m/z 526.2(M+H)⁺。

【0147】

(実施例1D)

2-[1-(4-ブロモ-フェニル)-エチル]-イソインドール-1,3-ジオン
4-ブロモ-メチルベンジルアルコール(3.0g、0.015mol)、フタルイミド(2.2g、0.015mol)およびトリフェニルホスフィン(6.0g、0.023mol)のテトラヒドロフラン溶液に、ジエチルアゾジカルボキシレート(4.0g、0.023mol)を加え、反応混合物を室温で14時間攪拌した。溶液を濃縮し、粗取得物をシリカゲル(10%から35%酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、標題化合物2.93gを得た(収率60%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) ppm 1.90(d, J=1.35Hz, 3H) 5.52(q, J=7.11Hz, 1H) 7.34-7.41(m, 2H) 7.41-7.50(m, 2H) 7.65-7.74(m, 2H) 7.76-7.86(m, 2H)。MS(ESI)、m/z 404.0(M+H)⁺。

【0148】

(実施例1E)

2-(1-{4-[2-(4-イソプロポキシフェノキシ)-1,3-チアゾール-5-イル]フェニル}エチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

実施例1C(1.85g、0.0035mol)、実施例1D(1.11g、0.0034mol)およびテトラキス(トリフェニル)ホスフィン(0.23g、0.0002mol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)中混合物を60で終夜加熱した。混合物を冷却して室温とし、濃縮した。残留物を、シリカゲルで精製して(5%から25%酢酸エチル/ヘキサン)、生成物0.7gをオフホワイト固体として得た(収率42%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) ppm 1.35(d, J=6.25Hz, 6H) 1.92(d, J=7.35Hz, 3H) 4.44-4.60(m, 1H) 5.56(q, J=1.35Hz, 1H) 6.87-6.95(m, 2H) 7.15-7.23(m, 2H) 7.36(s, 1H) 7.36-7.42(m, 2H) 7.45-7.53(m, 2H) 7.66-7.74(m, 2H) 7.76-7.85(m, 2H)。MS(ESI) m/z 485.1(M+H)⁺。

【0149】

(実施例1F)

1-{4-[2-(4-イソプロポキシフェノキシ)-1,3-チアゾール-5-イル]フェニル}エタンアミン

実施例1E(0.65g、0.0013mol)の塩化メチレン(20mL)およびエタノール(2mL)混合液中溶液に、ヒドラジン1水和物(0.66g、0.013mol)を加え、混合物を窒素下に2時間還流した。白色懸濁液を冷却して室温とし、濃縮し、塩化メチレンに溶かし、濾過した。濾液を濃縮して標題化合物0.46gを得て、それをそれ以上精製せずに用いた。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) ppm 1.35(d, J=5.88Hz, 6H) 1.39(d, J=6.62Hz, 3H) 4.13(q, J=6.62Hz, 1H) 4.44-4.62(m, 1H) 6.86-6.98(m, 2H) 7.16-7.25(m, 2H) 7.30-7.44(m, 5H)。MS(ESI) m/z 337.7(M-17)⁺。

【0150】

10

20

30

40

50

(実施例 1 G)

N - (1 - {4 - [2 - (4 - イソプロポキシフェノキシ) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル]フェニル}エチル)アセトアミド

実施例 1 F (0.15 g、0.0004 mol) および過剰のトリエチルアミン (2 mL) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に、過剰の無水酢酸 (1 mL) を加え、混合物を室温で 15 分間攪拌した。メタノール (5 mL) で反応停止後、溶媒を濃縮し、残留物をシリカゲルで (50% から 75% 酢酸エチル / ヘキサン) 精製して、標題化合物 0.12 g を得た (収率 76%)。¹ H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 1.35 (d, J = 6.25 Hz, 6H) 1.49 (d, J = 6.99 Hz, 3H) 2.00 (s, 3H) 4.44 - 4.60 (m, 1H) 5.06 - 5.20 (m, 1H) 5.67 (d, J = 6.99 Hz, 1H) 6.87 - 6.97 (m, 2H) 7.16 - 7.24 (m, 2H) 7.27 - 7.34 (m, 2H) 7.37 (s, 1H) 7.38 - 7.44 (m, 2H)。MS (ESI)、m/z 396.9 (M + H)⁺。

10

【0151】

(実施例 2)

N - (1 - {4 - [2 - (4 - イソプロポキシフェノキシ) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル]フェニル}エチル)尿素

実施例 1 F (0.15 g、0.0004 mol) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に、トリクロロアセチルイソシアネート (0.08 mL、0.0006 mol) を加え、混合物を室温で 15 分間攪拌し、濃縮した。残留物をメタノール (10 mL) に溶かし、飽和炭酸ナトリウム溶液数滴とともに 0.5 時間還流した。混合物を冷却して室温とし、濃縮乾固し、メタノール (15 mL) および水 (2 mL) で磨碎して、標題化合物 0.15 g (収率 88%) を得た。¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.23 - 1.34 (m, 9H) 4.55 - 4.75 (m, 2H) 5.42 (s, 2H) 6.44 (d, J = 8.09 Hz, 1H) 6.97 - 7.05 (m, 2H) 7.25 - 7.36 (m, 4H) 7.49 (d, J = 8.09 Hz, 2H) 7.65 (s, 1H)。MS (ESI)、m/z 397.9 (M + H)⁺。

20

【0152】

(実施例 3)

N - {5 - [2 - (4 - イソプロポキシフェノキシ) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル}アセトアミド

30

(実施例 3 A)

5 - プロモ - インダン - 1 - オール

5 - プロモインダノン (2.2 g、0.01 mol) のメタノール (50 mL) およびテトラヒドロフラン (10 mL) 混合液中溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.78 g、0.02 mol) を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。溶液を濃縮し、残留物を水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層をブライൻで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を濃縮して、粗取得物 2.15 g を得た。¹ H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 1.57 (s, 1H) 1.87 - 2.02 (m, 1H) 2.40 - 2.59 (m, 1H) 2.73 - 2.88 (m, 1H) 2.95 - 3.11 (m, 1H) 5.12 - 5.25 (m, 1H) 7.29 (s, 1H) 7.32 - 7.43 (m, 2H)。MS (ESI)、m/z 416.0 (M + 205)⁺。

40

【0153】

(実施例 3 B)

2 - (5 - プロモ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) - 1H - イソインドール - 1, 3 (2H) - ジオン

50

4 - プロモ - - メチルベンジルアルコールに代えて実施例 3 A を用い、実施例 1 D に記載の方法に従って標題化合物を製造した。粗取得物を、シリカゲルで精製して (10% から 35% 酢酸エチル / ヘキサン)、標題化合物 1.55 g を得た (収率 45%)。¹ H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 2.39 - 2.63 (m, 2H) 2.9

50

0 - 3 . 0 8 (m、 1 H) 3 . 2 9 - 3 . 4 4 (m、 1 H) 5 . 8 1 (d d、 J = 8 . 8
 2、 6 . 6 2 H z、 1 H) 6 . 9 7 (d、 J = 8 . 0 9 H z、 1 H) 7 . 2 2 - 7 . 3 1
 (m、 1 H) 7 . 4 4 (s、 1 H) 7 . 6 7 - 7 . 7 7 (m、 2 H) 7 . 7 7 - 7 . 8 7
 (m、 2 H)。 M S (E S I)、 m / z 3 6 0 . 1 (M + H) ⁺。

【 0 1 5 4 】

(実施例 3 C)

2 - { 5 - [2 - (4 - イソプロポキシフェノキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル
] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル } - 1 H - イソインドール - 1 , 3 (
2 H) - ジオン

1 D に代えて実施例 3 B を用い、実施例 1 E に記載の方法に従って標題化合物を製造した。 N , N - ジメチルホルムアミドを除去した後、粗取得物をヘキサン (1 0 0 m L) およびエーテル (5 m L) で磨碎して、標題化合物を得た (収率 9 1 %) 。 ¹ H N M R (3 0 0 M H z、 C D C 1 ₃) p p m 1 . 2 9 - 1 . 4 0 (m、 6 H) 2 . 4 0 - 2 . 6 6 (m、 2 H) 2 . 9 3 - 3 . 0 9 (m、 1 H) 3 . 2 8 - 3 . 4 4 (m、 1 H) 4 . 4 4 - 4 . 6 0 (m、 1 H) 5 . 8 7 (d d、 J = 8 . 8 2 、 6 . 6 2 H z、 1 H) 6 . 8 7 - 6 . 9 6 (m、 2 H) 7 . 0 8 (d、 J = 8 . 0 9 H z、 1 H) 7 . 1 5 - 7 . 2 3 (m、 2 H) 7 . 2 4 (d、 J = 1 . 8 4 H z、 1 H) 7 . 3 4 - 7 . 3 9 (m、 2 H) 7 . 6 5 - 7 . 7 6 (m、 2 H) 7 . 7 8 - 7 . 8 7 (m、 2 H)。 M S (E S I) m / z 4 9 7 . 0 (M + H) ⁺。

【 0 1 5 5 】

(実施例 3 D)

N - { 5 - [2 - (4 - イソプロポキシフェノキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル
] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル } アセトアミド

実施例 3 C (1 . 9 5 g、 0 . 0 0 3 9 m o l) およびヒドラジン (1 . 9 5 g、 0 . 0 3 9 m o l) のジクロロメタンおよびエタノール (1 0 . 1) 中混合物を 3 時間加熱還流した。反応液を冷却し、濾過し、濾液を濃縮し、残留物をジクロロメタンに懸濁させ、再度濾過した。濾液を溶媒留去して、粗生成物 1 . 5 8 g を得た。

【 0 1 5 6 】

粗生成物 (0 . 2 g、 0 . 0 0 0 5 5 m o l) および過剰のトリエチルアミン (2 m L) のジクロロメタン溶液に、無水酢酸 (過剰、 1 m L) を室温で加え、混合物を 0 . 5 時間攪拌した。溶媒除去後、粗取得物を酢酸エチルおよびヘキサンで磨碎して、生成物 0 . 1 g を黄褐色固体として得た (収率 4 4 %) 。 ¹ H N M R (3 0 0 M H z、 D M S O - d ₆) p p m 1 . 2 8 (d、 J = 5 . 8 8 H z、 6 H) 1 . 6 8 - 1 . 8 3 (m、 1 H) 1 . 8 6 (s、 3 H) 2 . 3 0 - 2 . 4 4 (m、 1 H) 2 . 7 1 - 2 . 8 5 (m、 1 H) 2 . 8 6 - 3 . 0 0 (m、 1 H) 4 . 5 5 - 4 . 6 9 (m、 1 H) 5 . 2 4 (q、 J = 1 . 8 4 H z、 1 H) 6 . 9 6 - 7 . 0 6 (m、 2 H) 7 . 1 9 (d、 J = 8 . 0 9 H z、 1 H) 7 . 2 7 - 7 . 3 3 (m、 2 H) 7 . 3 4 - 7 . 3 9 (m、 1 H) 7 . 4 3 (s、 1 H) 7 . 6 6 (s、 1 H) 8 . 2 2 (d、 J = 8 . 0 9 H z、 1 H)。 M S (E S I) 、 m / z 4 0 9 . 0 (M + H) ⁺。

【 0 1 5 7 】

(実施例 4)

N - (1 - { 5 - [2 - (4 - イソプロポキシフェノキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5
 - イル] ピリジン - 3 - イル } エチル) アセトアミド

(実施例 4 A)

1 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) エタノール

5 - ブロモインダノンに代えて 3 - アセチル - 5 - ブロモピリジンを用い、実施例 3 A に記載の方法に従って標題化合物を製造した (収率 8 0 %) 。 ¹ H N M R (3 0 0 M H z、 C D C 1 ₃) p p m 1 . 5 4 (t、 J = 6 . 2 5 H z、 3 H) 4 . 9 5 (q、 J = 6 . 3 7 H z、 1 H) 7 . 9 0 (t、 J = 2 . 0 2 H z、 1 H) 8 . 5 3 (d、 J = 2 4 . 2 7 H z、 2 H)。 M S (E S I) m / z 2 0 3 . 9 (M + H) ⁺。

10

20

30

40

50

【0158】

(実施例4B)

2 - [1 - (5 - プロモピリジン - 3 - イル) エチル] - 1 H - イソインドール - 1 , 3 (2 H) - ジオン

4 - プロモ - - メチルベンジルアルコールに代えて実施例4Aを用い、実施例1Dに記載の方法に従って標題化合物を製造した(86%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) ppm 1.93 (d, J = 7.35Hz, 3H) 5.57 (q, J = 1.35Hz, 1H) 7.66 - 7.79 (m, 2H) 7.80 - 7.92 (m, 3H) 7.88 (なし、1H) 7.99 - 8.11 (m, 1H) 8.61 (dd, J = 13.79, 1.65Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 330.7 (M)⁺。

10

【0159】

(実施例4C)

2 - (1 - { 5 - [2 - (4 - イソプロポキシフェノキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル] ピリジン - 3 - イル } エチル) - 1 H - イソインドール - 1 , 3 (2 H) - ジオン

実施例1Dに代えて実施例4Bを用い、実施例1Eに記載の方法に従って標題化合物を製造した(93%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) ppm 1.36 (d, J = 6.25Hz, 6H) 1.95 (d, J = 1.35Hz, 3H) 4.47 - 4.61 (m, 1H) 5.60 (q, J = 7.35Hz, 1H) 6.88 - 6.98 (m, 2H) 7.17 - 7.24 (m, 2H) 7.46 (s, 1H) 7.67 - 7.75 (m, 2H) 7.79 - 7.86 (m, 2H) 7.89 (t, J = 2.21Hz, 1H) 8.61 (d, J = 2.21Hz, 1H) 8.63 (d, J = 1.84Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 538.2 (M + 33)⁺。

20

【0160】

(実施例4D)

1 - { 5 - [2 - (4 - イソプロポキシフェノキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル] ピリジン - 3 - イル } エタンアミン

実施例1Eに代えて実施例4Cを用い、実施例1Fに記載の方法に従って標題化合物を製造した。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) ppm 1.36 (d, J = 5.88Hz, 6H) 1.42 (d, J = 6.62Hz, 3H) 1.67 (s, 2H) 4.22 (q, J = 6.50Hz, 1H) 4.46 - 4.61 (m, 1H) 6.89 - 6.98 (m, 2H) 7.17 - 7.25 (m, 2H) 7.47 (s, 1H) 7.75 (t, J = 2.21Hz, 1H) 8.49 (d, J = 1.84Hz, 1H) 8.59 (d, J = 2.21Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 356.1 (M + H)⁺。

30

【0161】

(実施例4E)

N - (1 - { 5 - [2 - (4 - イソプロポキシフェノキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル] ピリジン - 3 - イル } エチル) アセトアミド

実施例1Fに代えて実施例4Dを用い、実施例1Gに記載の方法に従って標題化合物を製造した(84%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) ppm 1.29 (d, J = 5.88Hz, 6H) 1.36 (d, J = 6.99Hz, 3H) 1.84 (s, 3H) 4.55 - 4.70 (m, 1H) 4.87 - 5.02 (m, 1H) 6.97 - 7.07 (m, 2H) 7.29 - 7.38 (m, 2H) 7.82 (t, J = 2.02Hz, 1H) 7.84 (s, 1H) 8.36 (d, J = 8.09Hz, 1H) 8.44 (d, J = 1.84Hz, 1H) 8.69 (d, J = 2.21Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 398.1 (M + H)⁺。

40

【0162】

(実施例5)

メチル 1 - { 5 - [2 - (4 - イソプロポキシフェノキシ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル] ピリジン - 3 - イル } エチルカーバメート

50

実施例 4 D (0.32 g、0.0009 mol) の脱水テトラヒドロフラン (15 mL) 溶液に、過剰のジイソプロピルエチルアミン (2 mL)、次にクロルギ酸メチル (0.13 g、0.0014 mol) を加え、混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。メタノール (10 mL) で反応停止後、溶媒を濃縮し、残留物をシリカゲルで (30% から 75% 酢酸エチル/ヘキサン) 精製して、標題化合物 0.29 g を得た (収率 78%)。¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.29 (d, J = 5.88 Hz, 6H) 1.36 (d, J = 6.99 Hz, 3H) 3.51 (s, 3H) 4.55 - 4.80 (m, 2H) 6.97 - 7.08 (m, 2H) 7.26 - 7.41 (m, 2H) 7.77 (d, J = 7.72 Hz, 1H) 7.82 - 7.89 (m, 2H) 8.45 (d, J = 1.84 Hz, 1H) 8.71 (d, J = 2.21 Hz, 1H)。MS (ESI)、m/z 414.1 (M+1)⁺。

【0163】

(実施例 6)

N - (1 - {5 - [2 - (4 - イソプロポキシフェノキシ) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル] ピリジン - 3 - イル} エチル) - N - メチル尿素

実施例 4 D (0.32 g、0.0009 mol) の塩化メチレン (15 mL) 溶液に、過剰のメチルイソシアネート (0.25 mL) を加え、混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。メタノール (10 mL) で反応停止後、溶媒を濃縮し、残留物をシリカゲルで精製して (75% から 100% 酢酸エチル/ヘキサン)、標題化合物 0.28 g を得た (収率 76%)。¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.34 (d, J = 0.99 Hz, 3H) 2.51 (d, J = 4.78 Hz, 3H) 4.55 - 4.70 (m, 1H) 4.71 - 4.85 (m, 1H) 5.72 (q, J = 4.41 Hz, 1H) 6.48 (d, J = 8.09 Hz, 1H) 6.96 - 7.07 (m, 2H) 7.28 - 7.39 (m, 2H) 7.77 - 7.81 (m, 1H) 7.83 (s, 1H) 8.42 (d, J = 1.84 Hz, 1H) 8.67 (d, J = 2.21 Hz, 1H)。MS (ESI)、m/z 413.1 (M+1)⁺。

【0164】

(実施例 7)

N - (1 - {3 - [2 - (4 - イソプロポキシフェノキシ) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル] フェニル} エチル) アセトアミド

(実施例 7 A)

2 - [1 - (3 - プロモフェニル) エチル] - 1H - イソインドール - 1, 3 (2H) - ジオン

4 - プロモ - - メチルベンジルアルコールに代えて 3 - プロモ - - メチルベンジルアルコールを用い、実施例 1 D に記載の方法に従って標題化合物を製造した (70%)。
¹ H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 1.90 (d, J = 7.35 Hz, 6H) 5.52 (q, J = 7.35 Hz, 1H) 7.20 (t, J = 7.91 Hz, 1H) 7.39 (d, J = 8.46 Hz, 1H) 7.44 (d, J = 7.72 Hz, 1H) 7.64 (s, 1H) 7.66 - 7.74 (m, 2H) 7.77 - 7.87 (m, 2H)。MS (ESI)、m/z 363.9 (M+34)⁺。

【0165】

(実施例 7 B)

2 - (1 - {3 - [2 - (4 - イソプロポキシフェノキシ) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル] フェニル} エチル) - 1H - イソインドール - 1, 3 (2H) - ジオン

実施例 1 D に代えて実施例 7 A を用い、実施例 1 E に記載の方法に従って標題化合物を製造した (75%)。
¹ H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 1.36 (d, J = 5.88 Hz, 6H) 1.93 (d, J = 7.35 Hz, 3H) 4.45 - 4.60 (m, 1H) 5.56 (q, J = 7.11 Hz, 1H) 6.87 - 6.97 (m, 2H) 7.15 - 7.24 (m, 2H) 7.30 - 7.36 (m, 2H) 7.39 (s, 1H) 7.41 - 7.49 (m, 1H) 7.55 (s, 1H) 7.65 - 7.74 (m, 2H) 7.77 (d, J = 7.72 Hz, 1H) 8.45 (d, J = 1.84 Hz, 1H) 8.71 (d, J = 2.21 Hz, 1H)。MS (ESI)、m/z 414.1 (M+1)⁺。

10

20

30

40

50

) 7.76 - 7.86 (m, 2H)。MS (ESI)、m/z 458.1 (M+H)⁺。

【0166】

(実施例7C)

N - (1 - {3 - [2 - (4 - イソプロポキシフェノキシ) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル] フェニル} エタンアミド

実施例1Eに代えて実施例7Bを用い、実施例1Fに記載の方法に従って標題化合物を製造した。粗生成物を、それ以上精製せずに用いた。MS (ESI)、m/z 337.7 (M - 17)⁺。

【0167】

(実施例7D)

N - (1 - {3 - [2 - (4 - イソプロポキシフェノキシ) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル] フェニル} エチル) アセトアミド

実施例1Fに代えて実施例7Cを用い、実施例1Gに記載の方法に従って標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.29 (d, J = 5.88 Hz, 6H) 1.32 (d, J = 6.99 Hz, 3H) 1.83 (s, 3H) 4.54 - 4.69 (m, 1H) 4.83 - 4.96 (m, 1H) 6.96 - 7.07 (m, 2H) 7.19 - 7.27 (m, 1H) 7.28 - 7.38 (m, 3H) 7.40 - 7.47 (m, 2H) 7.69 (s, 1H) 8.30 (d, J = 7.72 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 397.1 (M+H)⁺。

【0168】

(実施例8)

N - (1 - {3 - [2 - (4 - イソプロポキシフェノキシ) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル] フェニル} エチルカーバメート

実施例4Dに代えて実施例7Cを用い、実施例5に記載の方法に従って標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.19 - 1.38 (m, 9H) 2.51 (d, J = 4.78 Hz, 3H) 4.53 - 4.81 (m, 2H) 5.65 (q, J = 4.66 Hz, 1H) 6.40 (d, J = 8.09 Hz, 1H) 6.95 - 7.07 (m, 2H) 7.16 - 7.46 (m, 6H) 7.18 - 7.26 (m, 1H) 7.27 - 7.49 (m, 5H) 7.68 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 413.3 (M+1)⁺。

【0169】

(実施例9)

N - (1 - {3 - [2 - (4 - イソプロポキシフェノキシ) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル] フェニル} エチル) - N - メチル尿素

実施例4Dに代えて実施例7Cを用い、実施例6に記載の方法に従って標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.19 - 1.38 (m, 9H) 2.51 (d, J = 4.78 Hz, 3H) 4.53 - 4.81 (m, 2H) 5.65 (q, J = 4.66 Hz, 1H) 6.40 (d, J = 8.09 Hz, 1H) 6.95 - 7.07 (m, 2H) 7.18 - 7.26 (m, 1H) 7.27 - 7.49 (m, 5H) 7.68 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 412.1 (M+1)⁺。

【0170】

(実施例10)

N - (1 - {3 - [2 - (4 - イソプロポキシフェノキシ) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル] フェニル} エチル) 尿素

実施例1Fに代えて実施例7Cを用い、実施例2に記載の方法に従って標題化合物を製造した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.22 - 1.36 (m, 9H) 4.53 - 4.79 (m, 2H) 5.43 (s, 2H) 6.47 (d, J = 8.09 Hz, 1H) 6.97 - 7.06 (m, 2H) 7.19 - 7.26 (m, 1H) 7.28 - 7.37 (m, 3H) 7.39 - 7.46 (m, 2H) 7.68 (s, 1H)。MS (ESI) m/z 398.1 (M+1)⁺。

10

20

30

40

50

【0171】

(実施例11)

メチル1-[4-[2-(4-メトキシフェノキシ)-1,3-チアゾール-5-イル]フェニル]エチルカーバメート

(実施例11A)

2-(4-メトキシフェノキシ)-1,3-チアゾール

4-メトキシフェノール(5.50g、44.3mmol、1.1当量)、2-ブロモチアゾール(6.64g、40.0mmol、1.0当量)およびK₂CO₃(6.60g、47.8mmol、1.2当量)のジメチルスルホキシド(40mL)中混合物を加熱して160として5時間経過させた。反応混合物を水に投入し、エーテルで抽出した。エーテル層を10%NaOHと次にブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を酢酸エチル:ヘキサン(0%から20%)で溶離を行うシリカゲルで精製して、標題化合物を得た(6.03g、73%)。

10

【0172】

(実施例11B)

2-(4-メトキシフェノキシ)-5-(トリブチルスタンニル)-1,3-チアゾール

実施例11A(3.27g、15.8mmol)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液に、-78でn-ブチルリチウム(2.5Mヘキサン溶液、6.50mL、16.3mmol、1.0当量)を加えた。混合物を1時間攪拌した。次に、トリブチルスズクロライド(4.40mL、16.3mmol、1.0当量)を-78で加えた。ドライアイス浴を外し、混合物を1時間攪拌した。水(100mL)で反応停止した。水層をエーテルで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濃縮した。残留物を、酢酸エチル/ヘキサン勾配(0%から20%)で溶離を行うシリカゲルで精製して、標題化合物を得た(7.07g、92%)。

20

【0173】

(実施例11C)

2-(1-[4-[2-(4-メトキシフェノキシ)-1,3-チアゾール-5-イル]フェニル]エチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

実施例11B(2.21g、4.45mmol)および実施例1D(1.47g、4.45mmol、1.0当量)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(500mg、0.43mmol、10%)を加えた。混合物を終夜60で攪拌した。混合物を水に投入した。水層を酢酸エチル/エーテル混合物で抽出し、それを水、ブラインで洗浄し、濃縮した。残留物を、酢酸エチル:ヘキサン勾配(0%から50%)で溶離を行うシリカゲルで精製して、標題化合物を得た(1.56g、77%)。

30

【0174】

(実施例11D)

1-[4-[2-(4-メトキシフェノキシ)-1,3-チアゾール-5-イル]フェニル]エタンアミン

実施例11C(770mg、1.69mmol)の塩化メチレン(20mL)およびエタノール(2mL)溶液に、ヒドラジン・1水和物(540μL、11.1mmol、6.6当量)を室温で加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を濾過した。濾液を濃縮した。残留物を塩化メチレンに再度溶かし、それを濾過し、濾液を濃縮して標題化合物(615mg)を得て、それをそれ以上精製せずに用いた。

40

【0175】

(実施例11E)

メチル1-[4-[2-(4-メトキシフェノキシ)-1,3-チアゾール-5-イル]フェニル]エチルカーバメート

実施例11D((110mg、0.337mmol)およびジイソプロピルエチルアミ

50

ン (0.5 mL) の塩化メチレン (1 mL) 溶液を冷却して0 とし、それにクロルギ酸メチル (6.7 μ L、0.76 mmol、2.3 当量) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を、酢酸エチル/ヘキサン勾配 (0%から30%) で溶離を行うシリカゲルで直接精製して、標題化合物を得た (112 mg、86%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 7.35 - 7.45 (m, 3H)、7.27 - 7.33 (m, 2H)、7.21 - 7.26 (m, 2H)、6.91 - 7.01 (m, 2H)、4.73 - 4.98 (m, 1H)、3.83 (s, 3H)、3.66 (s, 3H)、1.47 (d, J = 6.62 Hz, 3H)。MS (DCI) m/e 385 (M+H)。

【0176】

(実施例12)

N-(1-{4-[2-(4-メトキシフェノキシ)-1,3-チアゾール-5-イル]フェニル}エチル)尿素

実施例11D (110 mg、0.337 mmol) の塩化メチレン (1 mL) 溶液を冷却して0 とし、それにトリクロロアセチルイソシアネート (5.0 μ L、0.42 mmol、1.2 当量) を加えた。混合物を0 で10分間攪拌し、メタノール (10 mL) および触媒量の Na₂CO₃ を加えた。混合物を室温で5時間攪拌した。反応液を濃縮した。反応混合物を、酢酸エチル/ヘキサン勾配 (0%から80%) で溶離を行うシリカゲルで精製して、標題化合物を得た (42 mg、34%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.66 (s, 1H)、7.45 - 7.53 (m, 2H)、7.32 - 7.40 (m, 2H)、7.28 - 7.31 (m, 2H)、7.02 - 7.06 (m, 2H)、6.44 (d, J = 8.09 Hz, 1H)、5.42 (s, 2H)、4.59 - 4.77 (m, 1H)、3.79 (s, 3H)、1.29 (d, J = 6.99 Hz, 3H)。MS (DCI) m/e 370 (M+H)。

【0177】

(実施例13)

N-(1-{4-[2-(4-メトキシフェノキシ)-1,3-チアゾール-5-イル]フェニル}エチル)アセトアミド

実施例11D (110 mg、0.337 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL) の塩化メチレン (1 mL) 溶液を冷却して0 とし、それに無水酢酸 (1.00 μ L、1.06 mmol、3.1 当量) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチル/ヘキサン勾配 (0%から80%) で溶離を行うシリカゲルで直接精製して、標題化合物を得た (109 mg、88%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.30 (d, J = 8.09 Hz, 1H)、7.66 (s, 1H)、7.45 - 7.54 (m, 2H)、7.33 - 7.40 (m, 2H)、7.27 - 7.32 (m, 1H)、6.99 - 7.10 (m, 2H)、4.77 - 4.96 (m, 1H)、3.79 (s, 3H)、1.83 (s, 3H)、1.32 (d, J = 6.99 Hz, 3H)。MS (DCI) m/e 369 (M+H)。

【0178】

以上の詳細な説明および添付の実施例は説明のみを目的とするものであり、添付の特許請求およびそれらの均等物によってのみ定義される本発明の範囲を限定するものではないことは明らかである。本発明の精神および範囲から逸脱しない限りにおいて、本発明の化学構造、置換基、誘導体、中間体、合成、製剤および/または使用方法に関連するものなど(これらに限定されるものではない。)の各種の変更および修正を行うことが可能である。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2007/062181						
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D277/34 C07D417/04 A61K31/426 A61K31/427								
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC								
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K								
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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data								
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">EP 1 553 091 A1 (JAPAN TOBACCO INC [JP]) 13 July 2005 (2005-07-13) page 282 – page 289; claim 1 page 147 – page 148; examples 1(176)-1(179) page 69, line 42 – line 49</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1,2,6, 17-20</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	EP 1 553 091 A1 (JAPAN TOBACCO INC [JP]) 13 July 2005 (2005-07-13) page 282 – page 289; claim 1 page 147 – page 148; examples 1(176)-1(179) page 69, line 42 – line 49	1,2,6, 17-20
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.						
X	EP 1 553 091 A1 (JAPAN TOBACCO INC [JP]) 13 July 2005 (2005-07-13) page 282 – page 289; claim 1 page 147 – page 148; examples 1(176)-1(179) page 69, line 42 – line 49	1,2,6, 17-20						
<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 "I" 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 "Z" document member of the same patent family								
Date of the actual completion of the International search 20 August 2007		Date of mailing of the International search report 30/08/2007						
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fink, Dieter						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/062181

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 14-19 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2007/062181

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 1553091	A1 13-07-2005	AU	2004228565 A1	21-10-2004
		BR	PI0409136 A	25-04-2006
		CA	2521830 A1	21-10-2004
		WO	2004089918 A1	21-10-2004
		JP	3819415 B2	06-09-2006
		KR	20050119201 A	20-12-2005
		MX	PA05010945 A	25-11-2005
		US	2006122181 A1	08-06-2006

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/00
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/10 101
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/00	(2006.01)		

(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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74) 代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72) 発明者 クー, ユイ・コイ

アメリカ合衆国、イリノイ・60048、リバティビル、バージニア・アベニュー・1221

(72) 発明者 シウ, シアンドン

アメリカ合衆国、イリノイ・60089、バツファロー・グローブ、リバー・オーフス・サークル
・ウエスト・4

(72) 発明者 ウエイツバーグ, モシエ

アメリカ合衆国、イリノイ・60035、ハイランド・パーク、レイクサイド・プレイス・421

(72) 発明者 シヤム, ヒン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・94080、サウス・サン・フランシスコ、ゲートウェイ・ブ
ールバード・800

F ターム(参考) 4C033 AD09 AD11 AD17 AD20

4C063 AA01 BB01 CC62 DD12 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC82 GA08 GA10 MA01 MA02 MA04 MA05
NA14 ZA36 ZA45 ZA70 ZC20 ZC21 ZC35

【要約の続き】

2、Z₃ および Z₄ が C(R₁₀₁) であり、または Z₁、Z₂、Z₃ および Z₄ のうちの 1 個もしくは 2 個は N で
あり、他のものは C(R₁₀₁) であり；Z₅、Z₆ および Z₇ が C(R₁₀₂) であり、または Z₅、Z₆ および Z₇
のうちの 1 個もしくは 2 個は N であり、他のものは C(R₁₀₂) であり、Z は -OR₅、-アルキレニル-OR₅、
-N(R₆)(R₇) および -アルキレニル-N(R₆)(R₇) からなる群から選択される。】。

