

(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2011-507902

(P2011-507902A)

(43) 公表日 平成23年3月10日 (2011.3.10)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 4	4 C 0 5 0
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 C S P	4 C 0 8 6
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 82 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2010-539881 (P2010-539881)
 (86) (22) 出願日 平成20年12月19日 (2008.12.19)
 (85) 翻訳文提出日 平成22年8月17日 (2010.8.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/087718
 (87) 国際公開番号 W02009/086130
 (87) 国際公開日 平成21年7月9日 (2009.7.9)
 (31) 優先権主張番号 61/015, 856
 (32) 優先日 平成19年12月21日 (2007.12.21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 309040701
 ワイス・エルエルシー
 アメリカ合衆国 07940 ニュージャ
 ーシー州 マジソン、ファイブ ジラルダ
 ファームズ (番地なし)
 (74) 代理人 100096666
 弁理士 室伏 良信
 (74) 代理人 100131934
 弁理士 ▲高▼橋 宏次
 (74) 代理人 100137040
 弁理士 宮澤 純子
 (74) 代理人 100133927
 弁理士 四本 能尚

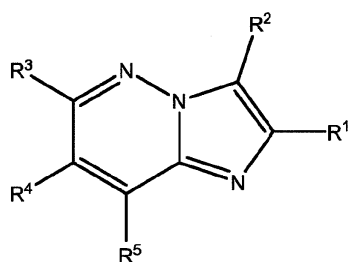
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 肝臓X受容体のモジュレーターとしてのイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン化合物

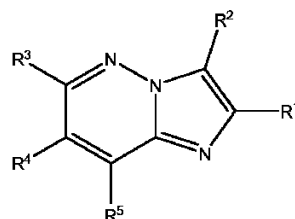
(57) 【要約】

本発明は一般に、式 (I) を有するイミダゾ [1, 2-b] ピリダジンをベースとする肝臓X受容体 (LXR) のモジュレーター、および関連する方法に関し、式 (I) 式中、 R^2 は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールまたは5~10個の原子を含むヘテロアリールであり、それらの各々は、(i) 1個の R^6 で置換されており、かつ(ii) 1~5個の R^e で置換されていてもよく、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^e は、本明細書において定義されている。

【化1】



(I)



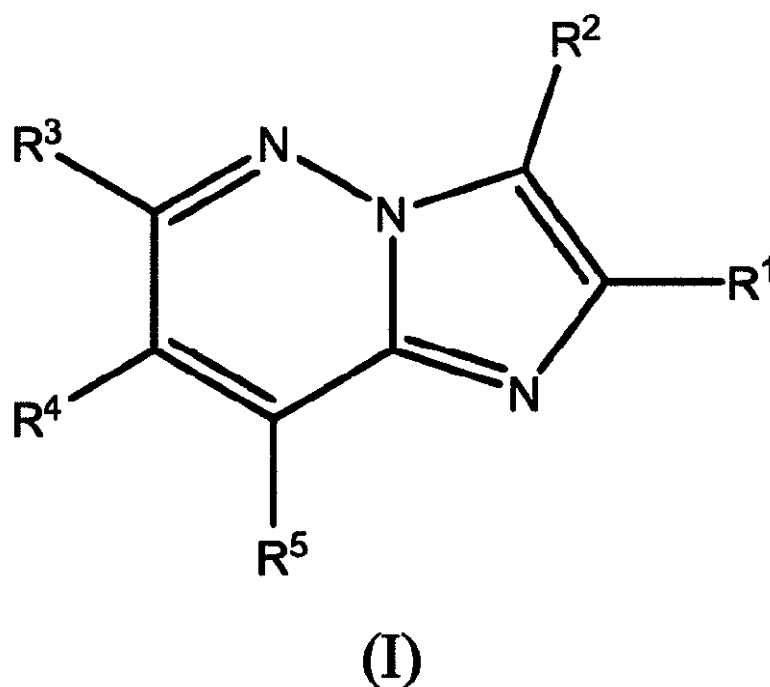
(I)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) を有する化合物

【化 1】



10

20

〔式中、

R¹ は、

(i) 水素、または

(ii) C₁～C₆ アルキルもしくは C₁～C₆ ハロアルキル（それらの各々は、1～10 個の R^a で置換されていてもよい）、または

(iii) C₂～C₆ アルケニルもしくは C₂～C₆ アルキニル（それらの各々は、1～10 個の R^b で置換されていてもよい）、または

30

(iv) C₃～C₁₀ シクロアルキル、C₃～C₁₀ シクロアルケニル、3～10 個の原子を含むヘテロシクリル、3～10 個の原子を含むヘテロシクロアルケニル、C₇～C₁₁ アラルキル、もしくは 6～11 個の原子を含むヘテロアラルキル（それらの各々は、1～10 個の R^c で置換されていてもよい）、または

(v) C₆～C₁₀ アリールもしくは 5～10 個の原子を含むヘテロアリール（それらの各々は、1～10 個の R^d で置換されていてもよい）

であり、

R² は、C₆～C₁₀ アリールもしくは 5～10 個の原子を含むヘテロアリールであり、それらの各々は、

40

(i) 1 個の R^e で置換されており、かつ

(ii) 1～5 個の R^e で置換されていてもよく、

R⁶ は、WA であり、

W は、出現するごとに独立に、結合、—O—、—NR⁷—、C₁～C₆ アルキレン、C₂～C₆ アルケニレン、もしくは C₂～C₆ アルキニレン、—W¹ (C₁～C₆ アルキレン)—、もしくは —(C₁～C₆ アルキレン)W¹—であり、

W¹ は、出現するごとに独立に、—O—もしくは —NR⁷—であり、

R⁷ は、水素もしくは C₁～C₆ アルキルであり、

A は、出現するごとに独立に、C₆～C₁₀ アリールもしくは 5～10 個の原子を含むヘテロアリールであり、それらの各々は、

50

(i) 1 個の R^8 で置換されており、かつ
 (ii) 1～5 個の R^8 でさらに置換されていてもよく、
 R^8 は、出現するごとに独立に、
 (i) $-W^2-S(O)_n R^9$ もしくは $-W^2-S(O)_n NR^{10} R^{11}$ 、または
 (ii) $-W^2-C(O)OR^{12}$ 、または
 (iii) $-W^2-C(O)NR^{10} R^{11}$ 、または
 (iv) $C_1 \sim C_{12}$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_{12}$ ハロアルキル（それらの各々は、
 (a) 1 個の R^h で置換されており、かつ
 (b) 1～5 個の R^a でさらに置換されていてもよい）、または
 (vi) $-NR^{13} R^{14}$ であり、

W^2 は、出現するごとに独立に、結合、 $C_1 \sim 6$ アルキレン、 $C_2 \sim 6$ アルケニレン、 $C_2 \sim 6$ アルキニレン、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキレン、 $-O(C_1 \sim 6 \text{ アルキレン})-$ 、もしくは $-NR^7(C_1 \sim 6 \text{ アルキレン})-$ であり、
 n は、出現するごとに独立に、1 もしくは 2 であり、
 R^9 は、出現するごとに独立に、

(i) $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル（それらの各々は、1～5 個の R^a で置換されていてもよい）、または
 (ii) $C_2 \sim C_6$ アルケニルもしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニル（それらの各々は、1～5 個の R^b で置換されていてもよい）、または
 (iii) $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_7 \sim C_{11}$ アラルキル、もしくは 6～11 個の原子を含むヘテロアラルキル（それらの各々は、1～5 個の R^c で置換されていてもよい）、または
 (iv) $C_6 \sim C_{10}$ アリールもしくは 5～10 個の原子を含むヘテロアリール（それらの各々は、1～5 個の R^d で置換されていてもよい）

であり、
 R^{10} および R^{11} は、各々独立に、水素、 R^9 、もしくは 3～10 個の原子を含むヘテロシクリルもしくは 3～10 個の原子を含むヘテロシクロアルケニル（それらの各々は、1～5 個の R^c で置換されていてもよい）であり、または
 R^{10} および R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、3～10 個の原子を含むヘテロシクリルもしくは 3～10 個の原子を含むヘテロシクロアルケニル（それらの各々は、1～5 個の R^c で置換されていてもよい）を形成し、
 R^{12} は、出現するごとに独立に、水素または R^9 であり、
 $-NR^{13} R^{14}$ の出現するごとに、 R^{13} および R^{14} の 1 つは、水素もしくは $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、 R^{13} および R^{14} のその他は、

(i) $-S(O)_n R^9$ 、または
 (ii) $-C(O)OR^{12}$ 、または
 (iii) $-C(O)NR^{10} R^{11}$ 、または
 (iv) $C_1 \sim C_{12}$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_{12}$ ハロアルキル（それらの各々は、
 (a) 1 個の R^h で置換されており、かつ
 (b) 1～5 個の R^a でさらに置換されていてもよい）

であり、
 R^3 、および R^4 の各々は、独立に、
 (i) 水素、または
 (ii) ハロ、または
 (iii) $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル（それらの各々は、1～3 個の R^a で置換されていてもよい）

であり、
 R^5 は、
 (i) 水素、または
 (ii) ハロ、または

10

20

30

40

50

(i i i) $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル (それらの各々は、1～3 個の R^a で置換されていてもよい)、または

(i v) ニトロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ チオアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ チオハロアルコキシ、もしくはシアノ

であり、

R^a は、出現するごとに独立に、

(i) $NR^m R^n$ 、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシもしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシもしくは 5～10 個の原子を含むヘテロアリールオキシ (それらの各々は、1～5 個の R^d で置換されていてもよい)、 $C_7 \sim C_{11}$ アラルコキシ、6～11 個の原子を含むヘテロアラルコキシ、 $C_3 \sim C_{11}$ シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_{11}$ シクロアルケニルオキシ、3～10 個の原子を含むヘテロシクリルオキシ、もしくは 3～10 個の原子を含むヘテロシクロアルケニルオキシ (それらの各々は、1～5 個の R^c で置換されていてもよい)、もしくはシアノ、または

(i i) $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルケニル、3～10 個の原子を含むヘテロシクリル、もしくは 3～10 個の原子を含むヘテロシクロアルケニル (それらの各々は、1～5 個の R^c で置換されていてもよい)

であり、

R^b は、出現するごとに独立に、

(i) ハロ、 $NR^m R^n$ 、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシもしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシもしくは 5～10 個の原子を含むヘテロアリールオキシ (それらの各々は、1～5 個の R^d で置換されていてもよい)、 $C_7 \sim C_{11}$ アラルコキシ、6～11 個の原子を含むヘテロアラルコキシ、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルケニルオキシ、3～10 個の原子を含むヘテロシクリルオキシ、もしくは 3～10 個の原子を含むヘテロシクロアルケニルオキシ (それらの各々は、1～5 個の R^c で置換されていてもよい)、シアノ、または

(i i) $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルケニル、3～10 個の原子を含むヘテロシクリル、もしくは 3～10 個の原子を含むヘテロシクロアルケニル (それらの各々は、1～5 個の R^c で置換されていてもよい)、または

(i i i) $C_6 \sim C_{10}$ アリールもしくは 5～10 個の原子を含むヘテロアリール (それらの各々は、1～5 個の R^d で置換されていてもよい)

であり、

R^c は、出現するごとに独立に、

(i) ハロ、 $NR^m R^n$ 、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシもしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、もしくはシアノ、または

(i i) $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル (それらの各々は、1～5 個の R^a で置換されていてもよい)、または

(i i i) $C_2 \sim C_6$ アルケニルもしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニル (それらの各々は、1～5 個の R^b で置換されていてもよい)

であり、

R^d は、出現するごとに独立に、

(i) ハロ、 $NR^m R^n$ 、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシもしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、もしくはシアノ、または

(i i) $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル (それらの各々は、1～5 個の R^a で置換されていてもよい)、または

(i i i) $C_2 \sim C_6$ アルケニルもしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニル (それらの各々は、1～5 個の R^b で置換されていてもよい)

であり、

R^e の各々は、出現するごとに独立に、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、ハロ、ヒドロキシル、 $NR^m R^n$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、もしくはシアノであり、

R^g は、出現するごとに独立に、

(i) ハロ、 NR^mR^n 、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシもしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、シアノ、または

(ii) $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル

であり、

R^h は、出現するごとに独立に、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、もしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルコキシもしくは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルケニルオキシ（それらの各々は、1～5個の R^c で置換されていてもよい）、もしくは $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシもしくは 5～10個の原子を含むヘテロアリールオキシ（それらの各々は、1～5個の R^d で置換されていてもよい）であり、

R^m および R^n の各々は、出現するごとに独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである」、

またはその N-オキシドおよび／もしくは薬学的に許容できる塩。

【請求項 2】

R^2 が、(a) 1 個の R^6 で置換されており、かつ (b) 1～2 個の R^e で置換されていてもよい、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールである、請求項 1 に記載の化合物。

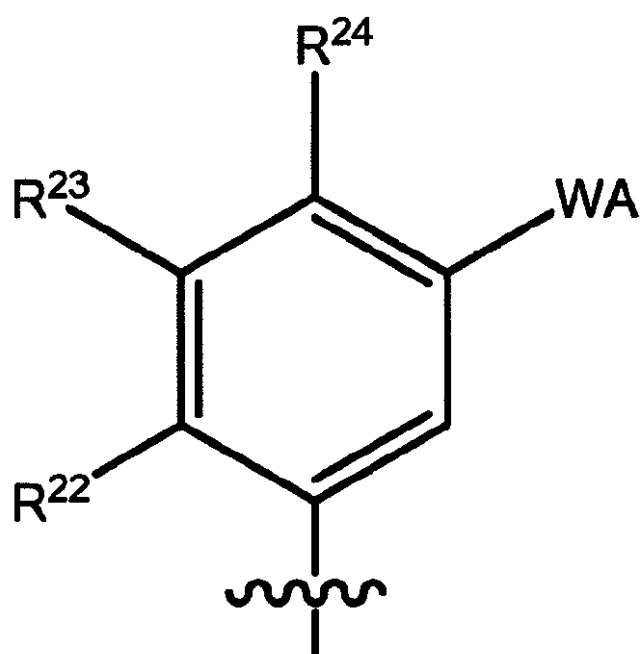
【請求項 3】

R^2 が、(a) 1 個の R^6 で置換されており、かつ (b) 1 個の R^e で置換されていてもよい、フェニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^2 が、式 (A-2) を有し、

【化 2】



(A-2)

式中、

(i) R^{22} 、 R^{23} 、および R^{24} の各々は、水素であり、または

(ii) R^{22} 、 R^{23} 、および R^{24} の 1 つは、 R^e であり、他の 2 つは、水素である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^{22} 、 R^{23} 、および R^{24} の各々が、水素である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

W が、 $-O-$ である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

A が、(a) 1 個の R^8 で置換されており、かつ (b) 1 ～ 4 個の R^g で置換されていてもよい、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールである、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

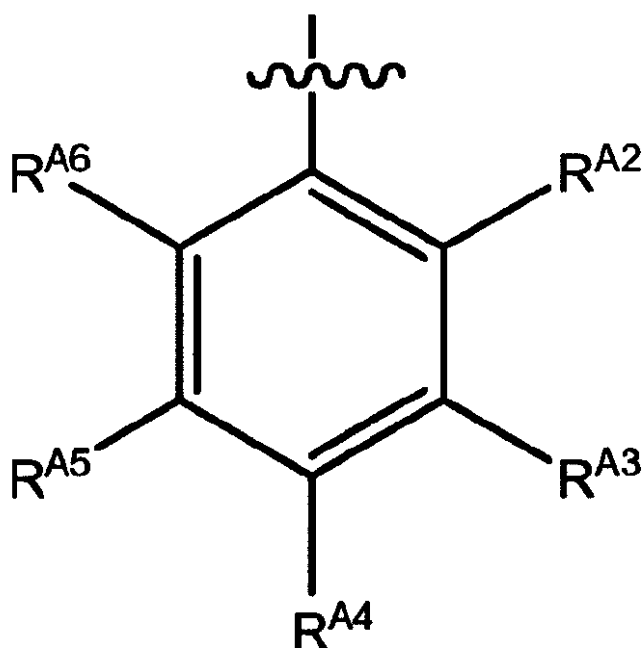
A が、(a) 1 個の R^8 で置換されており、かつ (b) 1 ～ 4 個の R^g で置換されていてもよい、フェニルである、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 9】

A が、式 (B-1) を有し、

【化 3】



20

30

(B-1)

式中、

R^{A3} および R^{A4} の 1 つは、 R^8 であり、 R^{A3} および R^{A4} のその他は、水素であり、

R^{A2} 、 R^{A5} 、および R^{A6} の各々は、独立に、水素または R^g である、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 10】

R^8 が、 $-W^2-S(O)_nR^9$ である、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

W^2 が、結合であり、 n が、2 である、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

R^9 が、1 ～ 2 個の R^a で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 10 または請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

50

R^9 が、 $C_1 \sim C_5$ アルキルである、請求項 10 または請求項 11 に記載の化合物。

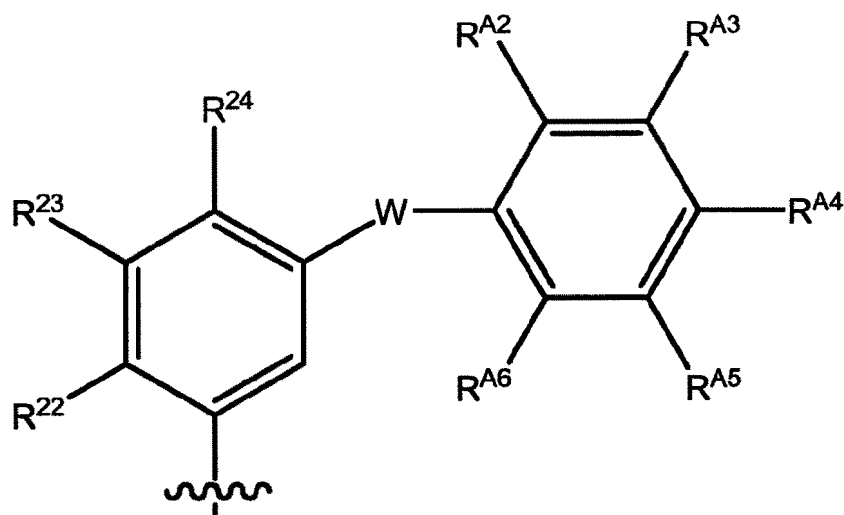
【請求項 14】

R^9 が、 CH_3 または CH_2CH_3 である、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

R^2 が、式 (C-1) を有し、

【化 4】



(C-1)

式中、

(i) R^{22} 、 R^{23} 、および R^{24} の各々は、水素であり、または

(ii) R^{22} 、 R^{23} 、および R^{24} の 1 つは、 R^e であり、他の 2 つは、水素であり

、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A4} 、 R^{A5} 、および R^{A6} の 1 つは、 R^8 であり、その他は、各々独立に、水素または R^g である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 16】

R^{22} 、 R^{23} 、および R^{24} の各々が、水素である、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

W が、 $-O-$ である、請求項 15 または請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

R^{A3} および R^{A4} の 1 つが、 R^8 であり、 R^{A3} および R^{A4} のその他が、水素であり、 R^{A2} 、 R^{A5} 、および R^{A6} の各々が、独立に、水素または R^g である、請求項 15 から 17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

R^{A3} が、 $-W^2-S(O)_nR^9$ である、請求項 15 から 18 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

W² が、結合であり、n が、2 である、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

R^9 が、1～2 個の R^a で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 19 または請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

R^9 が、 $C_1 \sim C_5$ アルキルである、請求項 19 または請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 23】

R^9 が、 CH_3 または CH_2CH_3 である、請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 24】

R^{A2} 、 R^{A5} 、および R^{A6} の各々が、水素である、請求項 18 から 23 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 25】

R^1 が、 $C_1 \sim C_3$ アルキルまたは $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルである、請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 26】

R^1 が、 CH_3CH_2 または $(CH_3)_2CH$ である、請求項 25 に記載の化合物。

10

【請求項 27】

R^1 が、1～5 個の R^c で置換されていてもよい $C_7 \sim C_{11}$ アルキルである、請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 28】

R^1 が、1～5 個の R^c で置換されていてもよいベンジルである、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 29】

R^3 、および R^4 の各々が、水素である、請求項 1 から 28 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 30】

20

R^5 が、

(i i) ハロ、または

(i i i) $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル（それらの各々は、1～3 個の R^a で置換されていてもよい）、または

(i v) シアノである、請求項 1 から 29 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 31】

R^5 が、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである、請求項 1 から 29 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 32】

R^5 が、 $C_1 \sim C_3$ ペルフルオロアルキルである、請求項 31 に記載の化合物。

30

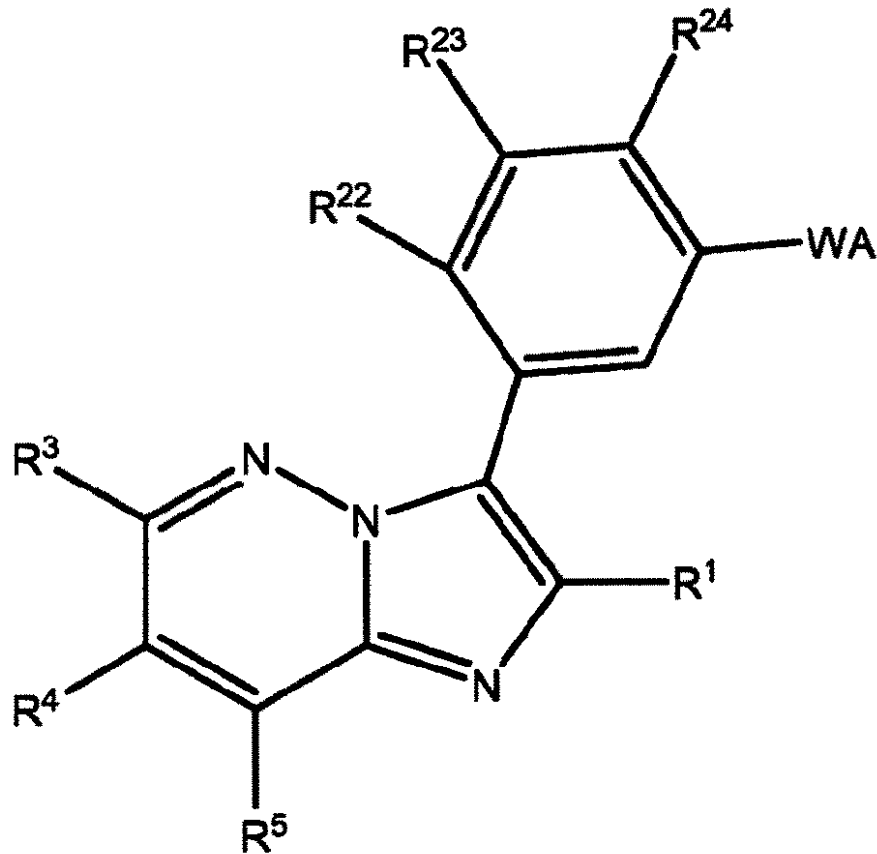
【請求項 33】

R^5 が、 CF_3 である、請求項 32 に記載の化合物。

【請求項 34】

式 (VI) を有し、

【化 5】



(VI)

式中、

R¹ は、

(i) 水素、または

(ii) C₁～C₃ アルキルもしくは C₁～C₃ ハロアルキル、または(iii) C₆～C₁₀ アリールもしくは 5～6 個の原子を含むヘテロアリール（それらの各々は、1～5 個の R^d で置換されていてもよい）、または(iv) 1～5 個の R^c で置換されていてもよい C₇～C₁₁ アラルキルであり、
R³ および R⁴ の各々は、独立に、

(i) 水素、または

(ii) ハロ、または

(iii) C₁～C₃ アルキルもしくは C₁～C₃ ハロアルキル（それらの各々は、1～3 個の R^a で置換されていてもよい）であり、R⁵ は、

(i) ハロ、または

(ii) C₁～C₃ アルキルもしくは C₁～C₃ ハロアルキル（それらの各々は、1～3 個の R^a で置換されていてもよい）、または

(iv) シアノであり、

(i) R²²、R²³、および R²⁴ の各々は、水素であり、または(ii) R²²、R²³、および R²⁴ の 1 つは、R^e であり、他の 2 つは、水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 35】

2-ベンジル-3-{3-[3-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-8-

10

20

30

40

50

(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン ;
2-エチル-3- {3- [3- (メチルスルホニル) フェノキシ] フェニル} -8- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン ;
2-エチル-3- {3- [3- (エチルスルホニル) フェノキシ] フェニル} -8- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン ;
2-イソプロピル-3- {3- [3- (メチルスルホニル) フェノキシ] フェニル} -8- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン ; および
3- {3- [3- (エチルスルホニル) フェノキシ] フェニル} -2-イソプロピル-8- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン ;
またはその N-オキシドおよび／もしくは薬学的に許容できる塩から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 36】

請求項 1 から 35 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその N-オキシドおよび／もしくは薬学的に許容できる塩と、薬学的に許容できる担体とを含む組成物。

【請求項 37】

肝臓 X 受容体が媒介する疾患または障害を予防または治療する方法であって、このような治療を必要としている対象に有効量の請求項 1 から 35 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその N-オキシドおよび／もしくは薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法。

20

【請求項 38】

アテローム性動脈硬化症を予防または治療する方法であって、このような治療を必要としている対象に有効量の請求項 1 から 35 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその N-オキシドおよび／もしくは薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法。

【請求項 39】

心血管疾患を予防または治療する方法であって、このような治療を必要としている対象に有効量の請求項 1 から 35 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその N-オキシドおよび／もしくは薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法。

【請求項 40】

前記心血管疾患が、急性冠動脈症候群または再狭窄である、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 41】

前記心血管疾患が、冠動脈疾患である、請求項 39 に記載の方法。

30

【請求項 42】

症候群 X を予防または治療する方法であって、このような治療を必要としている対象に有効量の請求項 1 から 35 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその N-オキシドおよび／もしくは薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法。

【請求項 43】

肥満症を予防または治療する方法であって、このような治療を必要としている対象に有効量の請求項 1 から 35 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその N-オキシドおよび／もしくは薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法。

【請求項 44】

異脂肪血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低 HDL および／または高 LDL から選択される 1 つまたは複数の脂質障害を予防または治療する方法であって、このような治療を必要としている対象に有効量の請求項 1 から 35 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその N-オキシドおよび／もしくは薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法。

40

【請求項 45】

アルツハイマー病を予防または治療する方法であって、このような治療を必要としている対象に有効量の請求項 1 から 35 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその N-オキシドおよび／もしくは薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法。

【請求項 46】

50

I 型または I I 型糖尿病を予防または治療する方法であって、このような治療を必要としている対象に有効量の請求項 1 から 3 5 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその N-オキシドおよび／もしくは薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法。

【請求項 4 7】

炎症性疾患を予防または治療する方法であって、このような治療を必要としている対象に有効量の請求項 1 から 3 5 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその N-オキシドおよび／もしくは薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法。

【請求項 4 8】

前記炎症性疾患が、関節リウマチである、請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 4 9】

結合組織病を治療する方法であって、それを必要としている哺乳動物に有効量の請求項 1 から 3 5 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその N-オキシドおよび／もしくは薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法。

【請求項 5 0】

式 (I) の化合物が、軟骨分解を阻害し、軟骨再生を誘発する、請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 1】

式 (I) の化合物が、アグリカナーゼ活性を阻害する、請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 5 2】

式 (I) の化合物が、骨関節病変における炎症誘発性サイトカインの合成を阻害する、請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記結合組織病が、骨関節炎または腱炎である、請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記哺乳動物が、ヒトである、請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 5】

皮膚の老化を治療する方法であって、それを必要としている哺乳動物に有効量の請求項 1 から 3 5 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその N-オキシドおよび／もしくは薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法。

【請求項 5 6】

前記哺乳動物が、ヒトである、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 7】

式 (I) の化合物が局所的に投与される、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記皮膚の老化が、加齢による老化、光による老化、ステロイドが誘発する皮膚菲薄化、またはこれらの組合せに由来する、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 9】

対象において肝臓 X 受容体が媒介する疾患もしくは障害、アテローム性動脈硬化症、心血管疾患、症候群 X、肥満症、アルツハイマー病、I 型もしくは I I 型糖尿病、炎症性疾患、または異脂肪血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低 HDL および／または高 LDL から選択される 1 種もしくは複数の脂質障害の予防または治療において使用するための、請求項 1 から 3 5 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその N-オキシドおよび／もしくは薬学的に許容できる塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照文献

本出願は、参照によりその全体が組み込まれている 2007 年 12 月 21 日に出願され

10

20

30

40

50

た米国特許仮出願第 6 1 / 0 1 5 , 8 5 6 号の利益を主張する。

【0002】

本発明は、一般にイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジンをベースとする肝臓 X 受容体 (L X R) のモジュレーターおよび関連する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

アテローム性動脈硬化症は、先進国において死亡の主要原因の 1 つである。アテローム性動脈硬化症と関連する独立した危険因子のいくつかには、罹患した患者における比較的高いレベルの血清 L D L コレステロールおよび比較的低いレベルの血清 H D L コレステロールの存在が含まれる。したがって、いくつかの抗アテローム硬化性療法措置には、上昇した血清 L D L コレステロールレベルを低下させるための薬剤 (例えば、スタチン) の投与が含まれる。

10

【0004】

患者の H D L コレステロールレベルを増加させる薬剤はまた、抗アテローム硬化性療法措置において有用であることがある。H D L コレステロールは、代謝および排泄のための末梢組織から肝臓へのコレステロールの輸送において主要な役割を果たしていると考えられている (この過程は、「コレステロール逆輸送」と称されることがある)。A B C A 1 は、H D L 生成およびコレステロール逆輸送に参与する輸送体遺伝子である。したがって、A B C A 1 のアップレギュレーションは、コレステロール逆輸送の増加と、消化管におけるコレステロール吸収の阻害とをもたらすことがある。さらに、H D L はまた、L D L コレステロールの酸化を阻害し、内皮細胞の炎症反応を低下させ、凝固経路を阻害し、一酸化窒素の利用能を促進すると考えられる。

20

【0005】

肝臓においてオーファン受容体として最初に同定された肝臓 X 受容体 (L X R) は、核内ホルモン受容体スーパーファミリーのメンバーであり、コレステロールおよび脂質代謝の調節に参与していると考えられている。L X R は、リガンド活性化転写因子であり、レチノイド X 受容体との偏性ヘテロ二量体として D N A に結合する。L X R α は一般に、肝臓、腎臓、脂肪組織、腸およびマクロファージなどの組織中に見出されるが、L X R β は、遍在性の組織分布パターンを示す。マクロファージ中のオキシステロール (内因性リガンド) による L X R の活性化は、上記の A B C A 1、A B C G 1、および A p o E を含めた脂質代謝およびコレステロール逆輸送に参与しているいくつかの遺伝子の発現をもたらす。例えば、K o l d a m o v a ら、J . B i o l . C h e m . 2 0 0 3、2 7 8、1 3 2 4 4 を参照されたい。

30

【0006】

L X R α ノックアウト (k / o)、L X R β k / o および二重 k / o マウスにおいて研究を行い、脂質恒常性およびアテローム性動脈硬化症における L X R の生理的役割を決定した。これらの研究からのデータは、通常の固形飼料を与えた二重 k / o マウスにおいて、コレステロール蓄積の増加が、脾臓、肺および動脈壁のマクロファージ (泡沫細胞) において観察されたことを示唆した。マウスの総コレステロール値はほぼ正常ではあるが、コレステロール蓄積の増加は、血清 H D L コレステロールの低下および L D L コレステロールの増加の存在と関連すると考えられた。L X R α k / o マウスは、肝臓の遺伝子発現において有意な変化を示さなかったようであるが、L X R β k / o マウスは、肝臓の A B C A 1 発現の 5 8 % の減少および S R E B P 1 c 発現の 2 0 8 % の増加を示したが、これは、L X R β が肝臓 S R E B P 1 c 発現の調節に参与し得ることを示唆する。

40

【0007】

2 つの異なるアテローム性動脈硬化症のマウスモデル (A p o E k / o および L D L R k / o) を用いた研究から得たデータは、L X R α または β のアゴニストが、マクロファージにおける A B C A 1 発現のアップレギュレーションに比較的有效であり得ることを示唆する。例えば、アテローム性動脈硬化症の病変の阻害は、A p o E k / o および L D L R k / o マウスが L X R α または β アゴニストで 1 2 週間治療されたときに観察

50

することができた。試験したアゴニストは、血清コレステロールおよびリポタンパク質レベルに対して可変の作用を有することが観察され、血清HDLコレステロールおよびトリグリセリドレベルの比較的有意な増加をもたらしたようであった。これらのインビボデータは、マクロファージにおいて同じアゴニストについて得たインビトロデータと一致することが見出された。

【0008】

上記の脂質およびトリグリセリドの作用に加えて、LXRの活性化は、炎症および炎症誘発性遺伝子発現の阻害をもたらすとまた考えられている。この仮説は、炎症の3つの異なるモデル（LPSが誘発する敗血症、耳の急性接触性皮膚炎および動脈壁の慢性アテローム性動脈硬化症の炎症）を用いた研究から得たデータに基づいている。これらのデータは、LXRモジュレーターが、マクロファージからのコレステロールの除去および血管の炎症の阻害の両方を媒介できることを示唆する。

10

【0009】

LXRの生物学およびLXRモジュレーターの概説については、例えば、Goodwinら、Current Topics in Medicinal Chemistry 2008、8、781、およびBennettら、Current Medicinal Chemistry 2008、15、195を参照されたい。

【0010】

アテローム性動脈硬化症に関連する研究については、例えば、Scott, J. N. Engl. J. Med. 2007、357、2195、Josephら、PNAS 2002、99、7604、Tangiralaら、PNAS、2002、99、11896、およびBradleyら、Journal of Clinical Investigation 2007、117、2337～2346を参照されたい。

20

【0011】

炎症に関連する研究については、例えば、Fowlerら、Journal of Investigative Dermatology 2003、120、246、およびUS 2004/0259948を参照されたい。

【0012】

アルツハイマー病に関連する研究については、例えば、Koldamovaら、J. Biol. Chem. 2005、280、4079、Sunら、J. Biol. Chem. 2003、278、27688、およびRiddellら、Mol. Cell Neurosci. 2007、34、621を参照されたい。

30

【0013】

糖尿病に関連する研究については、例えば、Kaseら、Diabetologia 2007、50、2171、およびLiuら、Endocrinology 2006、147、5061を参照されたい。

【0014】

皮膚の老化に関連する研究については、例えば、WO 2004/076418、WO 2004/103320、およびUS 2008/0070883を参照されたい。

【0015】

関節炎に関連する研究については、例えば、Chintalacharuvuら、Arthritis & Rheumatism 2007、56、1365、およびWO 2008/036239を参照されたい。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

本発明は、一般にイミダゾ[1, 2-b]ピリダジンをベースとする肝臓X受容体（LXR）のモジュレーターおよび関連する方法に関する。

【課題を解決するための手段】

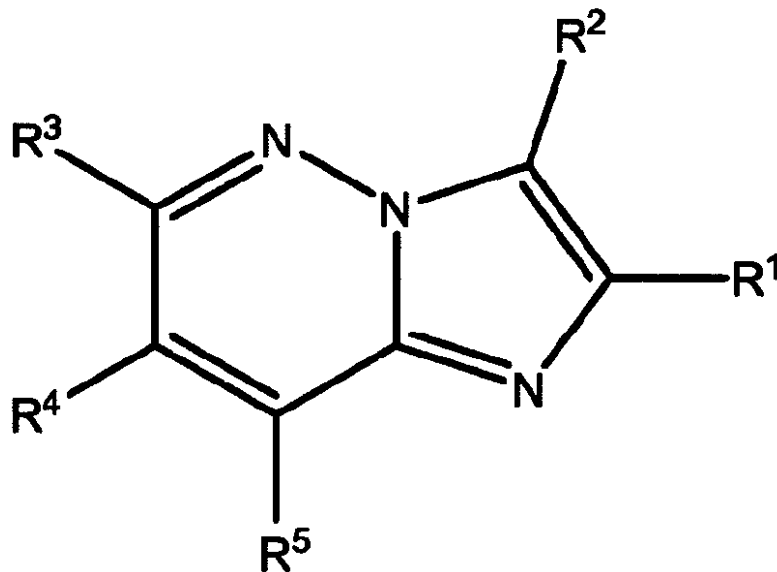
【0017】

50

一態様において、本発明は、式（I）を有する化合物、またはそのN-オキシドおよび／もしくは塩（例えば、薬学的に許容できる塩）を特徴とし、

【0018】

【化1】



(I)

式中、

R¹は、

(i) 水素、または

(ii) C₁～C₆アルキルもしくはC₁～C₆ハロアルキル（それらの各々は、1～10個のR^aで置換されていてもよい）、または

(iii) C₂～C₆アルケニルもしくはC₂～C₆アルキニル（それらの各々は、1～10個のR^bで置換されていてもよい）、または

(iv) C₃～C₁₀シクロアルキル、C₃～C₁₀シクロアルケニル、3～10個の原子を含むヘテロシクリル、3～10個の原子を含むヘテロシクロアルケニル、C₇～C₁₁アラルキル、もしくは6～11個の原子を含むヘテロアラルキル（それらの各々は、1～10個のR^cで置換されていてもよい）、または

(v) C₆～C₁₀アリールもしくは5～10個の原子を含むヘテロアリール（それらの各々は、1～10個のR^dで置換されていてもよい）

であり、

R²は、C₆～C₁₀アリールもしくは5～10個の原子を含むヘテロアリールであり、それらの各々は、

(i) 1個のR^eで置換されており、かつ

(ii) 1～5個のR^eで置換されていてもよく、

R⁶は、WAであり、

Wは、出現するごとに独立に、結合、-O-、-NR⁷-（R⁷は、水素またはC₁～C₆アルキルである）、C₁～C₆アルキレン、C₂～C₆アルケニレン、もしくはC₂～C₆アルキニレン、-W¹（C₁～C₆アルキレン）-、もしくは-（C₁～C₆アルキレン）W¹-であり、

W¹は、出現するごとに独立に、-O-もしくは-NR⁷-であり、

Aは、出現するごとに独立に、C₆～C₁₀アリールもしくは5～10個の原子を含むヘテロアリールであり、それらの各々は、

(i) 1個のR⁸で置換されており、かつ

(i i) 1～5個の R^g でさらに置換されていてもよく、
 R^8 は、出現するごとに独立に、

(i) $-W^2-S(O)_n R^9$ もしくは $-W^2-S(O)_n NR^{10} R^{11}$ 、または

(i i) $-W^2-C(O)OR^{12}$ 、または

(i i i) $-W^2-C(O)NR^{10} R^{11}$ 、または

(i v) $C_1 \sim C_{12}$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_{12}$ ハロアルキル（それらの各々は、

(a) 1個の R^h で置換されており、かつ

(b) 1～5個の R^a でさらに置換されていてもよい）、または

(v) $-NR^{13} R^{14}$ であり、

W^2 は、出現するごとに独立に、結合、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、 $C_2 \sim C_6$ アルキニレン、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレン、 $-O(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-$ 、もしくは $-NR^7(C_1 \sim C_6 \text{アルキレン})-$ であり、

n は、出現するごとに独立に、1もしくは2であり、

R^9 は、出現するごとに独立に、

(i) $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル（それらの各々は、1～5個の R^a で置換されていてもよい）、または

(i i) $C_2 \sim C_6$ アルケニルもしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニル（それらの各々は、1～5個の R^b で置換されていてもよい）、または

(i i i) $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_7 \sim C_{11}$ アラールキル、もしくは6～11個の原子を含むヘテロアラールキル（それらの各々は、1～5個の R^c で置換されていてもよい）、または

(i v) $C_6 \sim C_{10}$ アリールもしくは5～10個の原子を含むヘテロアリール（それらの各々は、1～5個の R^d で置換されていてもよい）であり、

R^{10} および R^{11} は、各々独立に、水素、 R^9 、もしくは3～10個の原子を含むヘテロシクリルもしくは3～10個の原子を含むヘテロシクロアルケニル（それらの各々は、1～5個の R^c で置換されていてもよい）であり、または、

R^{10} および R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、3～10個の原子を含むヘテロシクリルもしくは3～10個の原子を含むヘテロシクロアルケニル（それらの各々は、1～5個の R^c で置換されていてもよい）を形成し、

R^{12} は、出現するごとに独立に、水素または R^9 であり、

$-NR^{13} R^{14}$ の出現するごとに、 R^{13} および R^{14} の1つは、水素もしくは $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、 R^{13} および R^{14} のその他は、

(i) $-S(O)_n R^9$ 、または

(i i) $-C(O)OR^{12}$ 、または

(i i i) $-C(O)NR^{10} R^{11}$ 、または

(i v) $C_1 \sim C_{12}$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_{12}$ ハロアルキル（それらの各々は、

(a) 1個の R^h で置換されており、かつ

(b) 1～5個の R^a でさらに置換されていてもよい）であり、

R^3 、および R^4 の各々は、独立に、

(i) 水素、または

(i i) ハロ、または

(i i i) $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル（それらの各々は、1～3個の R^a で置換されていてもよい）であり、

R^5 は、

(i) 水素、または

(i i) ハロ、または

(i i i) $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル（それらの各々は、1～3個の R^a で置換されていてもよい）、または

(i v) ニトロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ チオアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ チオハロアルコキシ、もしくはシアノであり、

10

20

30

40

50

R^a は、出現するごとに独立に、

(i) $NR^m R^n$ 、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシもしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシもしくは 5～10 個の原子を含むヘテロアリールオキシ（それらの各々は、1～5 個の R^d で置換されていてもよい）、 $C_7 \sim C_{11}$ アラルコキシ、6～11 個の原子を含むヘテロアラルコキシ、 $C_3 \sim C_{11}$ シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_{11}$ シクロアルケニルオキシ、3～10 個の原子を含むヘテロシクリルオキシ、もしくは 3～10 個の原子を含むヘテロシクロアルケニルオキシ（それらの各々は、1～5 個の R^c で置換されていてもよい）、シアノ、または

(ii) $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルケニル、3～10 個の原子を含むヘテロシクリル、もしくは 3～10 個の原子を含むヘテロシクロアルケニル（それらの各々は、1～5 個の R^c で置換されていてもよい）であり、

10

R^b は、出現するごとに独立に、

(i) ハロ、 $NR^m R^n$ 、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシもしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシもしくは 5～10 個の原子を含むヘテロアリールオキシ（それらの各々は、1～5 個の R^d で置換されていてもよい）、 $C_7 \sim C_{11}$ アラルコキシ、6～11 個の原子を含むヘテロアラルコキシ、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルケニルオキシ、3～10 個の原子を含むヘテロシクリルオキシ、もしくは 3～10 個の原子を含むヘテロシクロアルケニルオキシ（それらの各々は、1～5 個の R^c で置換されていてもよい）、シアノ、または

(ii) $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルケニル、3～10 個の原子を含むヘテロシクリル、もしくは 3～10 個の原子を含むヘテロシクロアルケニル（それらの各々は、1～5 個の R^c で置換されていてもよい）、または

20

(iii) $C_6 \sim C_{10}$ アリールもしくは 5～10 個の原子を含むヘテロアリール（それらの各々は、1～5 個の R^d で置換されていてもよい）であり、

R^c は、出現するごとに独立に、

(i) ハロ、 $NR^m R^n$ 、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシもしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、もしくはシアノ、または

(ii) $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル（それらの各々は、1～5 個の R^a で置換されていてもよい）、または

(iii) $C_2 \sim C_6$ アルケニルもしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニル（それらの各々は、1～5 個の R^b で置換されていてもよい）であり、

30

R^d は、出現するごとに独立に、

(i) ハロ、 $NR^m R^n$ 、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシもしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、もしくはシアノ、または

(ii) $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル（それらの各々は、1～5 個の R^a で置換されていてもよい）、または

(iii) $C_2 \sim C_6$ アルケニルもしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニル（それらの各々は、1～5 個の R^b で置換されていてもよい）であり、

R^e は、出現するごとに独立に、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、ハロ、ヒドロキシル、 $NR^m R^n$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、もしくはシアノであり、

40

R^g は、出現するごとに独立に、

(i) ハロ、 $NR^m R^n$ 、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシもしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、もしくはシアノ、または

(ii) $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

R^h は、出現するごとに独立に、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、もしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルコキシもしくは $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルケニルオキシ（それらの各々は、1～5 個の R^c で置換されていてもよい）、もしくは $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシもしくは 5～10 個の原子を含むヘテロアリールオキシ（それらの各々は、1～5 個の R^d で置換されていてもよい）であり、

50

R^m および R^n の各々は、出現するごとに独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。

【0019】

一態様において、本発明は、式 (I) を有する化合物を特徴とし、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 W 、 W^1 、 W^2 、 A 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^g 、 R^h 、 R^m 、 R^n 、および n は、各々独立に、本明細書においていずれかで定義されている通りでよく、

R^5 は、

(i i) ハロ、または

(i i i) $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル（それらの各々は、1～3個の R^a で置換されていてもよい）、または

(i v) ニトロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ チオアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ チオハロアルコキシ、もしくはシアノ

である。

【0020】

一態様において、本発明は、式 (I) を有する化合物を特徴とし、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 W 、 W^1 、 W^2 、 A 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^g 、 R^h 、 R^m 、 R^n 、および n は、各々独立に、本明細書においていずれかで定義されている通りでよく、

R^8 は、

(i) $-W^2-S(O)_n R^9$ もしくは $-W^2-S(O)_n NR^{10} R^{11}$ 、または

(i i i) $-W^2-C(O) NR^{10} R^{11}$ 、または

(i v) $C_1 \sim C_{12}$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_{12}$ ハロアルキル（それらの各々は、

(a) 1個の R^h で置換されており、かつ

(b) 1～5個の R^a でさらに置換されていてもよい）、または

(v) $-NR^{13} R^{14}$ であり、

【0021】

特定の実施形態において、

R^5 は、

(i i) ハロ、または

(i i i) $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル（それらの各々は、1～3個の R^a で置換されていてもよい）、または

(i v) ニトロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ チオアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ チオハロアルコキシ、もしくはシアノである。

【0022】

一態様において、本発明は、式 (I) を有する化合物を特徴とし、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 W 、 W^1 、 W^2 、 A 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^g 、 R^h 、 R^m 、 R^n 、および n は、各々独立に、本明細書においていずれかで定義されている通りでよく、

R^8 は、

(i) $-W^2-S(O)_n R^9$ もしくは $-W^2-S(O)_n NR^{10} R^{11}$ である。

【0023】

特定の実施形態において、

R^5 は、

(i i) ハロ、または

(i i i) $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル（それらの各々は、1～3個の R^a で置換されていてもよい）、または

(i v) ニトロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ チオアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ チオハロアルコキシ、もしくはシアノ

である。

【0024】

別の態様において、本発明は、式 (I) を有する化合物を特徴とし、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 W 、 W^1 、 W^2 、 A 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^g 、 R^h 、 R^m 、 R^n 、および n は、各々独立に、本明細書においていずれかで定義されている通りでよく、

R^8 は、出現するごとに独立に、

- (i) $-W^2-S(O)_n R^9$ もしくは $-W^2-S(O)_n NR^{10} R^{11}$ 、または
- (iv) $C_1 \sim C_{12}$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_{12}$ ハロアルキル（それらの各々は、
- (a) 1 個の R^h で置換されており、かつ
- (b) 1～5 個の R^a でさらに置換されていてもよい）、または
- (v) $-NR^{13} R^{14}$ である。

10

【0025】

特定の実施形態において、

R^5 は、

- (ii) ハロ、または

(iii) $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル（それらの各々は、1～3 個の R^a で置換されていてもよい）、または

(iv) ニトロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ チオアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ チオハロアルコキシ、もしくはシアノである。

20

【0026】

一態様において、本発明は、式 (I) を有する化合物を特徴とし、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 W 、 W^1 、 W^2 、 A 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^g 、 R^h 、 R^m 、 R^n 、および n は、各々独立に、本明細書においていずれかで定義されている通りでよく、

R^8 は、(ii) $-W^2-C(O)OR^{12}$ である。

【0027】

特定の実施形態において、

R^5 は、

- (ii) ハロ、または

(iii) $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル（それらの各々は、1～3 個の R^a で置換されていてもよい）、または

(iv) ニトロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ チオアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ チオハロアルコキシ、もしくはシアノである。

30

【0028】

別の態様において、本発明は、式 (I) を有する化合物を特徴とし、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 W 、 W^1 、 W^2 、 A 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^g 、 R^h 、 R^m 、 R^n 、および n は、各々独立に、本明細書においていずれかで定義されている通りでよく、

R^8 は、(iii) $-W^2-C(O)NR^{10} R^{11}$ である。

【0029】

特定の実施形態において、

R^5 は、

- (ii) ハロ、または

(iii) $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル（それらの各々は、1～3 個の R^a で置換されていてもよい）、または

(iv) ニトロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ チオアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ チオハロアルコキシ、もしくはシアノである。

40

【0030】

さらなる態様において、本発明は、式 (I) を有する化合物を特徴とし、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 W 、 W^1 、 W^2 、 A 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、

50

R^g 、 R^h 、 R^m 、 R^n 、および n は、各々独立に、本明細書においていずれかで定義した通りであり、

R^8 は、 $-W^2-CN$ である。

【0031】

特定の実施形態において、

R^5 は、

(i i) ハロ、または

(i i i) $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル（それらの各々は、1～3 個の R^a で置換されていてもよい）、または

(i v) ニトロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ チオアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ チオハロアルコキシ、もしくはシアノである。

10

【0032】

一態様において、本発明は、式 (I) を有する化合物を特徴とし、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 W 、 W^1 、 W^2 、 A 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^g 、 R^h 、 R^m 、 R^n 、および n は、各々独立に、本明細書においていずれかで定義されている通りでよく、

R^8 は、

(i v) $C_1 \sim C_{12}$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_{12}$ ハロアルキルであり、それらの各々は、

(a) 1 個の R^h で置換されており、かつ

(b) 1～5 個の R^a でさらに置換されていてもよい。

20

【0033】

特定の実施形態において、

R^5 は、

(i i) ハロ、または

(i i i) $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル（それらの各々は、1～3 個の R^a で置換されていてもよい）、または

(i v) ニトロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ チオアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ チオハロアルコキシ、もしくはシアノである。

【0034】

30

別の態様において、本発明は、式 (I) を有する化合物を特徴とし、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 W 、 W^1 、 W^2 、 A 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^g 、 R^h 、 R^m 、 R^n 、および n は、各々独立に、本明細書においていずれかで定義されている通りでよく、

R^8 は、

(v) $-NR^{13}R^{14}$ である。

【0035】

特定の実施形態において、

R^5 は、

(i i) ハロ、または

(i i i) $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル（それらの各々は、1～3 個の R^a で置換されていてもよい）、または

(i v) ニトロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ チオアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ チオハロアルコキシ、もしくはシアノである。

40

【0036】

一態様において、本発明は、本明細書に記載されている式 (I) の任意の亜属に関する。

【0037】

一態様において、本発明は、本明細書において説明する特定のイミダゾ [1, 2-a] ピリダジン化合物のいずれかに関する。いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物

50

は、実施例 7～11 の表題化合物、またはその薬学的に許容できる塩および／もしくは N-オキシドから選択することができる。

【0038】

一態様において、本発明は、式 (I) の化合物 (その任意の亜属もしくは特定の化合物を含めた) またはその塩 (例えば、薬学的に許容できる塩) もしくはプロドラッグ、および薬学的に許容できるアジュバント、担体または希釈剤を含む組成物 (例えば、医薬組成物) を特徴とする。いくつかの実施形態において、組成物は、有効量の化合物またはその塩を含むことができる。いくつかの実施形態において、組成物は、さらなる治療剤をさらに含むことができる。

【0039】

一態様において、本発明は、約 0.05 ミリグラム～約 2,000 ミリグラム (例えば、約 0.1 ミリグラム～約 1,000 ミリグラム、約 0.1 ミリグラム～約 500 ミリグラム、約 0.1 ミリグラム～約 250 ミリグラム、約 0.1 ミリグラム～約 100 ミリグラム、約 0.1 ミリグラム～約 50 ミリグラム、または約 0.1 ミリグラム～約 25 ミリグラム) の式 (I) (その任意の亜属もしくは特定の化合物を含めた)、またはその塩 (例えば、薬学的に許容できる塩)、もしくは N-オキシド、もしくはプロドラッグを含む剤形を特徴とする。剤形は、薬学的に許容できる担体および／またはさらなる治療剤をさらに含むことができる。

【0040】

本発明はまた一般に、本明細書に記載されているイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン化合物によって LXR を調整 (例えば、活性化) することに関する。いくつかの実施形態において、この方法は、例えば、試料 (例えば、組織、無細胞アッセイ培地、セルベースアッセイ培地) 中の LXR を、式 (I) の化合物 (その任意の亜属もしくは特定の化合物を含めた) と接触させることを含むことができる。他の実施形態において、この方法は、式 (I) の化合物 (その任意の亜属もしくは特定の化合物を含めた) を対象 (例えば、哺乳動物、例えば、ヒト、例えば、本明細書に記載されている疾患もしくは障害の 1 つもしくは複数を有する、または危険性を有するヒト) に投与することを含めることができる。

【0041】

一態様において、本発明はまた一般に、対象 (例えば、それを必要としている対象) において 1 つもしくは複数の LXR が媒介する疾患もしくは障害を治療 (例えば、制御、寛解、緩和、進行の緩徐化、発症の遅延、もしくは発生する危険性を低下) または予防する方法に関する。この方法は、対象に有効量の式 (I) の化合物 (その任意の亜属もしくは特定の化合物を含めた) またはその薬学的に許容できる塩もしくはプロドラッグを投与することを含む。LXR が媒介する疾患または障害には、例えば、心血管疾患 (例えば、急性冠動脈症候群、再狭窄)、アテローム性動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症の病変、I 型糖尿病、II 型糖尿病、症候群 X、肥満症、脂質障害 (例えば、異脂肪血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低 HDL および高 LDL)、認知力障害 (例えば、アルツハイマー病または認知症)、炎症性疾患 (例えば、多発性硬化症、関節リウマチ、炎症性腸疾患、クローン病、子宮内膜症、LPS が誘発する敗血症、耳の急性接触性皮膚炎、動脈壁の慢性アテローム性動脈硬化症の炎症)、セリアック病、甲状腺炎、皮膚の老化または結合組織病を含めることができる。

【0042】

別の態様において、本発明は、対象 (例えば、それを必要としている対象) において血清 HDL コレステロールレベルを調整 (例えば、増加) する方法であって、対象に有効量の式 (I) の化合物 (その任意の亜属もしくは特定の化合物を含めた) またはその薬学的に許容できる塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法に関する。

【0043】

別の態様において、本発明は、対象 (例えば、それを必要としている対象) において血清 LDL コレステロールレベルを調整 (例えば、減少) する方法であって、対象に有効量の式 (I) の化合物 (その任意の亜属もしくは特定の化合物を含めた) またはその薬学的

に許容できる塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法に関する。

【0044】

別の態様において、本発明は、対象（例えば、それを必要としている対象）においてコレステロール逆輸送を調整（例えば、増加）する方法であって、対象に有効量の式（I）の化合物（その任意の亜属もしくは特定の化合物を含めた）またはその薬学的に許容できる塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法に関する。

【0045】

別の態様において、本発明は、対象（例えば、それを必要としている対象）においてコレステロール吸収を調整（例えば、減少または阻害）する方法であって、対象に有効量の式（I）の化合物（その任意の亜属もしくは特定の化合物を含めた）またはその薬学的に

10

【0046】

さらなる態様において、本発明は、心血管疾患（例えば、急性冠動脈症候群、再狭窄、または冠動脈疾患）を予防または治療する方法であって、それを必要としている対象に有効量の式（I）の化合物（その任意の亜属もしくは特定の化合物を含めた）またはその薬学的に許容できる塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法に関する。

【0047】

一態様において、本発明は、アテローム性動脈硬化症および／またはアテローム性動脈硬化症の病変を予防または治療する方法であって、それを必要としている対象に有効量の式（I）の化合物（その任意の亜属もしくは特定の化合物を含めた）またはその薬学的に

20

【0048】

別の態様において、本発明は、糖尿病（例えば、I型糖尿病またはII型糖尿病）を予防または治療する方法であって、それを必要としている対象に有効量の式（I）の化合物（その任意の亜属もしくは特定の化合物を含めた）またはその薬学的に許容できる塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法に関する。

【0049】

さらなる態様において、本発明は、症候群Xを予防または治療する方法であって、それを必要としている対象に有効量の式（I）の化合物（その任意の亜属もしくは特定の化合物を含めた）またはその薬学的に許容できる塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法に関する。

30

【0050】

一態様において、本発明は、肥満症を予防または治療する方法であって、それを必要としている対象に有効量の式（I）の化合物（その任意の亜属もしくは特定の化合物を含めた）またはその薬学的に許容できる塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法に関する。

【0051】

別の態様において、本発明は、脂質障害（例えば、異脂肪血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDLおよび／または高LDL）を予防または治療する方法であって、それを必要としている対象に有効量の式（I）の化合物（その任意の亜属もしくは特定の化合物を含めた）またはその薬学的に許容できる塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法に関する。

40

【0052】

さらなる態様において、本発明は、認識力障害（例えば、アルツハイマー病または認知症）を予防または治療する方法であって、それを必要としている対象に有効量の式（I）の化合物（その任意の亜属もしくは特定の化合物を含めた）またはその薬学的に許容できる塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法に関する。

【0053】

一態様において、本発明は、認知症を予防または治療する方法であって、それを必要としている対象に有効量の式（I）の化合物（その任意の亜属もしくは特定の化合物を含め

50

た) またはその薬学的に許容できる塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法に関する。

【0054】

別の態様において、本発明は、アルツハイマー病を予防または治療する方法であって、それを必要としている対象に有効量の式 (I) の化合物 (その任意の亜属もしくは特定の化合物を含めた) またはその薬学的に許容できる塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法に関する。

【0055】

さらなる態様において、本発明は、炎症性疾患 (例えば、多発性硬化症、関節リウマチ、炎症性腸疾患、クローン病、子宮内膜症、LPSが誘発する敗血症、耳の急性接触性皮膚炎、動脈壁の慢性アテローム性動脈硬化症の炎症) を予防または治療する方法であって、それを必要としている対象に有効量の式 (I) の化合物 (その任意の亜属もしくは特定の化合物を含めた) またはその薬学的に許容できる塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法に関する。

【0056】

別の態様において、本発明は、関節リウマチを予防または治療する方法であって、それを必要としている対象に有効量の式 (I) の化合物 (その任意の亜属もしくは特定の化合物を含めた) またはその薬学的に許容できる塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法に関する。

【0057】

さらなる態様において、本発明は、セリアック病を予防または治療する方法であって、それを必要としている対象に有効量の式 (I) の化合物 (その任意の亜属もしくは特定の化合物を含めた) またはその薬学的に許容できる塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法に関する。

【0058】

さらなる態様において、本発明は、甲状腺炎を予防または治療する方法であって、それを必要としている対象に有効量の式 (I) の化合物 (その任意の亜属もしくは特定の化合物を含めた) またはその薬学的に許容できる塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法に関する。

【0059】

一態様において、本発明は、結合組織病 (例えば、骨関節炎または腱炎) を治療する方法であって、それを必要としている対象 (例えば、哺乳動物、例えば、ヒト) に有効量の式 (I) の化合物 (その任意の亜属もしくは特定の化合物を含めた) またはその薬学的に許容できる塩もしくはプロドラッグを投与することを含む方法に関する。実施形態において、式 (I) の化合物は、軟骨分解を阻害 (例えば、低下または別様で減少) する。実施形態において、式 (I) の化合物は、軟骨再生を誘発 (例えば、増加または別様で増大) する。実施形態において、式 (I) の化合物は、軟骨分解を阻害 (例えば、低下または別様で減少) し、軟骨再生を誘発 (例えば、増加または別様で増大) する。実施形態において、式 (I) の化合物は、アグリカナーゼ活性を阻害 (例えば、低下または別様で減少) する。実施形態において、式 (I) の化合物は、骨関節病変における炎症誘発性サイトカインの合成を阻害 (例えば、低下または別様で減少) する。

【0060】

別の態様において、本発明は、皮膚の老化を治療または予防する方法であって、それを必要としている対象 (例えば、哺乳動物、例えば、ヒト) に有効量の式 (I) の化合物 (その任意の亜属もしくは特定の化合物を含めた) またはその薬学的に許容できる塩もしくはプロドラッグを投与 (例えば、局所投与) することを含む方法に関する。実施形態において、皮膚の老化は、加齢による老化、光による老化、ステロイドが誘発する皮膚菲薄化、またはこれらの組合せに由来することがある。

【0061】

「皮膚の老化」という用語には、内因的加齢による老化に由来する状態 (例えば、表情

10

20

30

40

50

線の深まり、皮膚の厚さの低下、非弾力性、および／または汚れない滑らかな表面）、光による老化に由来するもの（例えば、深いしわ、黄色く革状の表面、皮膚の硬化、弾力線維症、ざらつき、色素沈着異常（しみ）および／またはしみのある皮膚）、ならびにステロイドが誘発する皮膚菲薄化に由来するものが含まれる。したがって、別の態様は、紫外線にさらされた皮膚細胞と有効量の式（I）の化合物とを接触させることを含む、UV光損傷に対抗する方法である。

【0062】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物（その任意の亜属もしくは特定の化合物を含めた）は、対象の血清および／または肝臓のトリグリセリドレベルを有意に増加させない。

【0063】

いくつかの実施形態において、投与する式（I）の化合物（その任意の亜属もしくは特定の化合物を含めた）は、LXRアゴニスト（例えば、LXR α アゴニストまたはLXR β アゴニスト、例えば、LXR β アゴニスト）でよい。

【0064】

いくつかの実施形態において、対象は、それを必要としている対象（例えば、このような治療を必要としていると同定された対象）でよい。このような治療を必要としている対象の同定は、対象または医療専門家の判断でよく、主観的（例えば、意見）または客観的（例えば、試験もしくは診断法によって測定可能）でよい。いくつかの実施形態において、対象は、哺乳動物でよい。特定の実施形態において、対象はヒトである。

【0065】

さらなる態様において、本発明はまた、本明細書に記載されている化合物の作製方法に関する。代わりに、この方法は、本明細書に記載されている中間化合物のうちのいずれかを取り、それを1つまたは複数のステップにおいて1種または複数の化学試薬と反応させ、本明細書に記載されている化合物を生成することを含む。

【0066】

一態様において、本発明は、パッケージングされた製品に関する。パッケージングされた製品には、容器（上記の化合物の1つが容器中にある）、および説明文（例えば、ラベルまたは差し込み物）（容器と関連し、本明細書に記載されている疾患または障害の治療および管理のための化合物の投与を示す）が含まれる。

【0067】

実施形態において、任意の化合物、組成物、または方法はまた、詳細な説明および／もしくは特許請求の範囲において説明した特徴の任意の1つまたは複数（単独もしくは組み合わせた）を含むことができる。

【0068】

R¹は、水素でよい。

【0069】

R¹は、C₁～C₃アルキルまたはC₁～C₃ハロアルキル（例えば、CF₃）でよい。例えば、R¹は、CH₃（すなわち、メチル）、CH₃CH₂（すなわち、エチル）、または（CH₃）₂CH（すなわち、イソプロピル）でよい。

【0070】

R¹は、C₆～C₁₀アリールもしくは5～10個の原子を含むヘテロアリールでよく、それらの各々は、1～5個（例えば、1～4個、1～3個、1～2個、もしくは1個）のR^dで置換されていてもよい。例えば、R¹は、1～5個（例えば、1～4個、1～3個、1～2個、もしくは1個）のR^dで置換されていてもよいフェニルでよい。

【0071】

R¹は、1～5個（例えば、1～4個、1～3個、1～2個、もしくは1個）のR^cで置換されていてもよいC₇～C₁₁アラルキルでよい。例えば、R¹は、1～5個（例えば、1～4個、1～3個、1～2個、もしくは1個）のR^cで置換されていてもよいベンジルでよい。

10

20

30

40

50

【0072】

R^1 は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルまたは3～8個の原子を含むヘテロシクリル（それらの各々は、1～3個の R^c で置換されていてもよい）でよい。

【0073】

R^2 は、(a) 1個の R^6 で置換されており、かつ(b) 1～2個の R^e で置換されていてもよい、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールでよい。実施形態において、 R^2 は、(a) 1個の R^6 で置換されており、かつ(b) 1個の R^e で置換されていてもよい、フェニルでよい。他の実施形態において、 R^2 は、1個の R^6 で置換されているフェニルでよい。

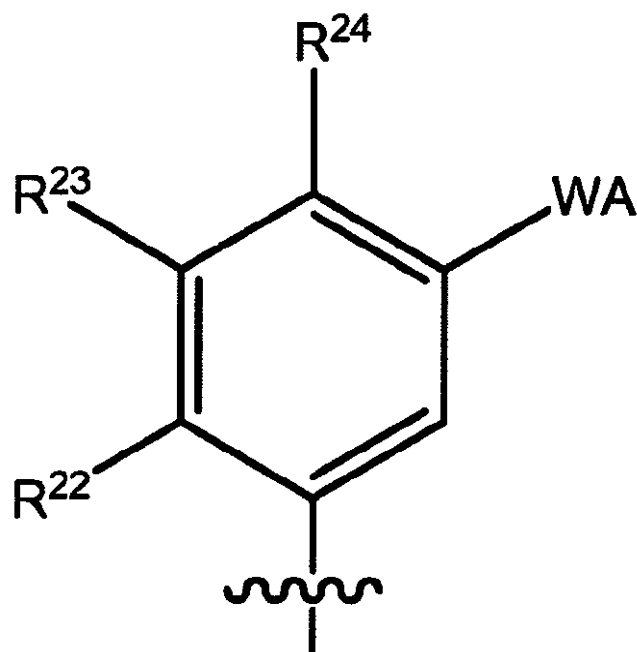
【0074】

R^2 は、式(A-2)を有することができる。

10

【0075】

【化2】



20

(A-2)

30

【0076】

いくつかの実施形態において、 R^{22} 、 R^{23} 、および R^{24} の各々は、独立に、水素または R^e でよい。式(A-2)に関連するこれらおよび他の実施形態において、 R^e は、本明細書においていずれかで定義されている通りでよい。

【0077】

いくつかの実施形態において、(i) R^{22} 、 R^{23} 、および R^{24} の各々は、水素であり、または(ii) R^{22} 、 R^{23} 、および R^{24} の1つは、 R^e であり、他の2つは、水素である。

40

【0078】

特定の実施形態において、 R^{22} 、 R^{23} 、および R^{24} の各々は、水素でよい。他の実施形態において、 R^{22} 、 R^{23} 、および R^{24} の1つは、 R^e でよく、他の2つは、水素である。例えば、 R^{22} は、 R^e （例えば、ハロ、例えば、クロロ）でよく、 R^{23} および R^{24} の各々は、水素でよい。

【0079】

W は、 $-O-$ でよい。 W は、結合でよい。 W は、 $-W^1$ ($C_1 \sim 6$ アルキレン) でよい。実施形態において、 W^1 は、 $-O-$ でよく、 W は、例えば、 $-OCH_2-$ でよい。

50

【0080】

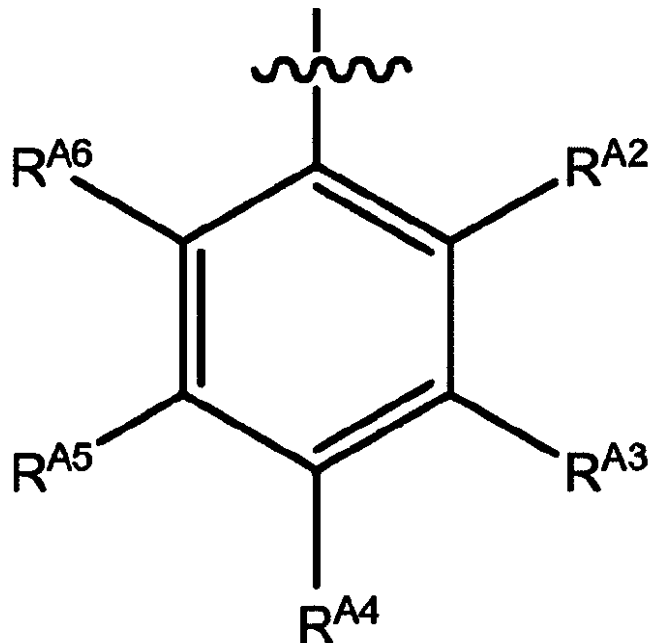
Aは、(a) 1個の R^8 で置換されており、かつ(b) 1～4個の R^g で置換されていてもよい、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールでよい。いくつかの実施形態において、Aは、(a) 1個の R^8 で置換されており、かつ(b) 1～4個の R^g で置換されていてもよい、フェニルでよい。

【0081】

Aは、式(B-1)を有することができ、

【0082】

【化3】



(B-1)

式中、

R^{A3} および R^{A4} の1つは、 R^8 であり、 R^{A3} および R^{A4} のその他は、水素であり、
 R^{A2} 、 R^{A5} 、および R^{A6} の各々は、独立に、水素または R^g である。式(B-1)に関連するこれらおよび他の実施形態において、 R^8 および R^g の各々は、独立に、本明細書においていずれかで定義されている通りでよい。

【0083】

R^8 は、 $-W^2-S(O)_nR^9$ でよい。 W^2 は、結合でよい。 n は、2でよい。 W^2 は、結合でよく、 n は、2でよい。 R^9 は、1～2個の R^a で置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキルでよい。実施形態において、 R^9 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキル(例えば、 CH_3 、 CH_3CH_2 、または $(CH_3)_2CH$)、例えば、 CH_3 または CH_3CH_2)でよい。 R^9 は、1個の R^a で置換されている $C_2 \sim C_8$ アルキルでよい。実施形態において、 R^a は、ヒドロキシルまたは $C_1 \sim C_3$ アルコキシでよい。

【0084】

R^8 は、 $-W^2-C(O)OR^{12}$ でよい。

【0085】

R^2 は、式(C-1)を有することができる。

【0086】

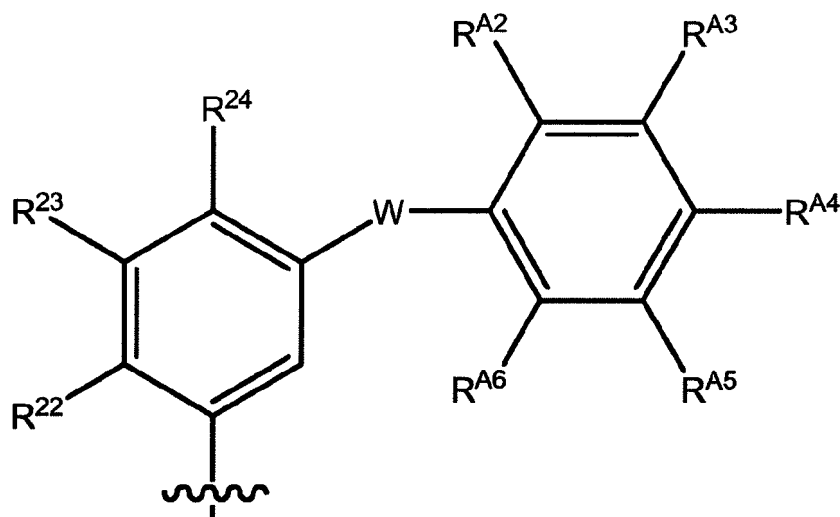
10

20

30

40

【化 4】



(C-1)

【0087】

いくつかの実施形態において、
 R^{22} 、 R^{23} 、および R^{24} の各々は、独立に、水素または R^e であり、
 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A4} 、 R^{A5} 、および R^{A6} の1つは、 R^8 であり、その他は、各々独立に、水素または R^g である。

【0088】

いくつかの実施形態において、
 (i) R^{22} 、 R^{23} 、および R^{24} の各々は、水素であり、または
 (ii) R^{22} 、 R^{23} 、および R^{24} の1つは、 R^e であり、他の2つは、水素であり、
 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A4} 、 R^{A5} 、および R^{A6} の1つは、 R^8 であり、その他は、各々独立に、水素または R^g である。

【0089】

式 (C-1) に関連するこれらおよび他の実施形態において、 W 、 R^8 、 R^e および R^g の各々は、独立に、本明細書においていずれかで定義されている通りでよい。

【0090】

実施形態には、例えば、下記の特徴（および／または本明細書においていずれかに記載されている任意の1つもしくは複数の他の特徴）の1つもしくは複数を含むことができる。いくつかの実施形態において、 R^{22} 、 R^{23} 、および R^{24} の各々は、水素でよい。他の実施形態において、 R^{22} 、 R^{23} 、および R^{24} の1つは、 R^e でよく、他の2つは、水素である。例えば、 R^{22} は、 R^e （例えば、ハロ、例えば、クロロ）でよく、 R^{23} および R^{24} の各々は、水素でよい。

【0091】

W は、 $-O-$ でよい。 W は、結合でよい。 W は、 $-OCH_2-$ でよい。

【0092】

R^{A3} および R^{A4} の1つは、 R^8 でよく、 R^{A3} および R^{A4} のその他は、水素でよく、 R^{A2} 、 R^{A5} 、および R^{A6} の各々は、独立に、水素または R^g でよい。

【0093】

特定の実施形態において、 R^{A3} は、 $-W^2-S(O)_nR^9$ でよい。 R^{A2} 、 R^{A5} 、および R^{A6} の各々は、水素でよい。 W^2 は、結合でよい。 n は、2 でよい。 W^2 は、

結合でよく、 n は、2でよい。 R^9 は、1～2個の R^a で置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキルでよい。実施形態において、 R^9 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキル（例えば、 CH_3 、 CH_3CH_2 、または $(CH_3)_2CH$ ）でよい。 R^9 は、1個の R^a で置換されている $C_2 \sim C_8$ アルキルでよい。実施形態において、 R^a は、ヒドロキシルまたは $C_1 \sim C_3$ アルコキシでよい。 R^{A5} は、水素または R^g でよく、 R^{A2} および R^{A6} の各々は、水素である。

【0094】

特定の実施形態において、 R^{A4} は、 $-W^2-C(O)OR^{12}$ でよい。 R^{12} は、水素でよい。 R^{12} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルでよい。 W^2 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン（例えば、 CH_2 ）でよい。 W^2 は、結合でよい。 R^{A2} 、 R^{A5} 、および R^{A6} の各々は、水素でよい。

10

【0095】

R^3 、および R^4 の各々は、独立に、(i) 水素、または(ii) ハロでよい。 R^3 、および R^4 の各々は、水素でよい。

【0096】

R^5 は、(ii) ハロ、または(iii) $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル（それらの各々は、1～3個の R^e で置換されていてもよい）、または(iv) シアノでよい。

【0097】

R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルでよい。特定の実施形態において、 R^5 は、 $C_1 \sim C_3$ ペルフルオロアルキル（例えば、 CF_3 ）でよい。

20

【0098】

R^5 は、ハロ（例えば、クロロ）でよい。

【0099】

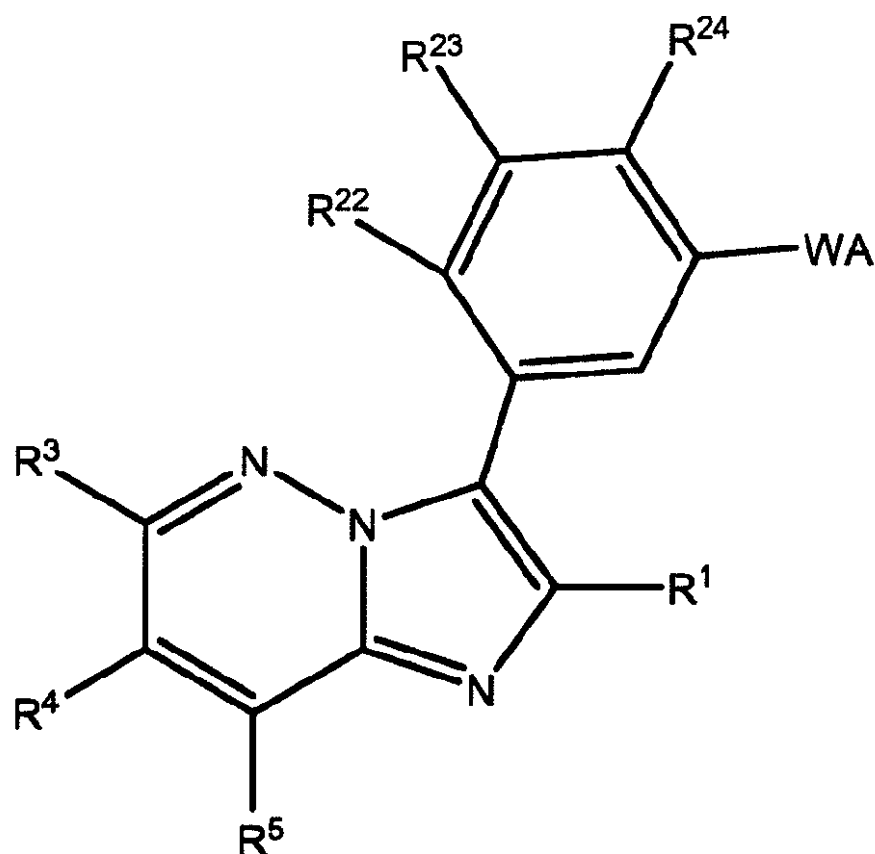
R^1 、 R^3 、 R^4 、および R^5 の1つまたは複数（例えば、 R^1 および／または R^5 ）は、水素以外の置換基でよい。

【0100】

化合物は、式(VI)を有することができ、

【0101】

【化 5】



(VI)

式中、

R¹ は、

(i) 水素、または

(ii) C₁～C₃ アルキルもしくは C₁～C₃ ハロアルキル、または(iii) C₆～C₁₀ アリールもしくは 5～6 個の原子を含むヘテロアリール（それらの各々は、1～5 個の R^d で置換されていてもよい）、または(iv) 1～5 個の R^c で置換されていてもよい C₇～C₁₁ アラルキルであり、R³、および R⁴ の各々は、独立に、

(i) 水素、または

(ii) ハロ、または

(iii) C₁～C₃ アルキルもしくは C₁～C₃ ハロアルキル（それらの各々は、1～3 個の R^a で置換されていてもよい）

であり、

R⁵ は、

(i) ハロ、または

(ii) C₁～C₃ アルキルもしくは C₁～C₃ ハロアルキル（それらの各々は、1～3 個の R^a で置換されていてもよい）、または

(iv) シアノ

であり、

R²²、R²³、および R²⁴ の各々は、独立に、水素または R^e である。

【0102】

実施形態には、下記の特徴（および／または本明細書においていずれかに記載されている任意の1つもしくは複数の他の特徴）の1つもしくは複数の含むことができる。

【0103】

R^1 は、水素でよい。 R^1 は、 CH_3 、 CH_3CH_2 または $(CH_3)_2CH$ でよい。 R^1 は、1～5個の R^d で置換されていてもよいフェニルでよい。 R^1 は、1～5個の R^c で置換されていてもよいベンジルでよい。

【0104】

Wは、 $-O-$ でよい。Wは、結合でよい。Wは、 $-OCH_2-$ でよい。

【0105】

Aは、式(B-1)を有することができ、 R^{A3} および R^{A4} の1つは、 R^8 であり、
 R^{A3} および R^{A4} のその他は、水素であり、 R^{A2} 、 R^{A5} 、および R^{A6} の各々は、
 独立に、水素または R^g である。 R^{A3} は、 $-W^2-S(O)_nR^9$ でよく、 W^2 は、結
 合でよく、nは、2でよい。 R^9 は、1～2個の R^a で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$
 アルキルでよい。 R^9 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、またはイソプロピルでよい。 R^9 は、
 1個の R^a で置換されている $C_2 \sim C_8$ アルキルでよい。 R^a は、ヒドロキシルまたは $C_1 \sim C_3$
 アルコキシでよい。 R^{A5} は、水素または R^c でよく、 R^{A2} および R^{A6} の各
 々は、水素でよい。 R^{A4} は、 $-W^2-C(O)OR^{12}$ でよい。 R^{12} は、水素または
 $C_1 \sim C_3$ アルキルでよい。 W^2 は、 CH_2 でよい。 R^{A2} 、 R^{A5} 、および R^{A6} の各
 々は、水素でよい。 R^3 、および R^4 の各々は、水素でよい。 R^{22} 、 R^{23} 、および R^{24}
 の各々は、水素でよい。 R^{22} 、 R^{23} 、および R^{24} の1つは、 R^e でよく、他の
 2つは、水素である。例えば、 R^{22} は、 R^e （例えば、クロロ）でよく、 R^{23} および
 R^{24} の各々は、水素である。 R^5 は、 CF_3 でよい。 R^5 は、クロロでよい。

【0106】

「哺乳動物」という用語には、マウス、ラット、雌ウシ、ヒツジ、ブタ、ウサギ、ヤギ、ウマ、サル、イヌ、ネコ、およびヒトを含めた生物が含まれる。

【0107】

「有効量」とは、治療される対象に対して治療作用（例えば、治療、制御、寛解、予防、発症の遅延、または疾患、障害、もしくはその状態もしくは症状の発生の危険性の低下）を与える化合物の量を意味する。治療作用は、客観的（すなわち、いくつかの試験もしくはマーカーによって測定可能）または主観的（すなわち、対象が作用の兆候を示し、もしくは作用を感じる）でよい。上記の化合物の有効量は、約 $0.01 \text{ mg/Kg} \sim$ 約 1000 mg/Kg （例えば、約 $0.1 \text{ mg/Kg} \sim$ 約 1000 mg/Kg 、約 $1 \text{ mg/Kg} \sim$ 約 1000 mg/Kg ）の範囲でよい。有効用量はまた、投与経路、および他の薬剤との同時使用の可能性によって変化する。

【0108】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素の任意の基を意味する。

【0109】

一般に、他に示さない限り、置換基（基）の接頭辞は、(i) 親水素化物中の「アン（ane）」を接尾辞「イル（yl）」、「ジイル（diyl）」、「トリイル（triy l）」、「テトライル（tetray l）」などで置き換える、または (ii) 親水素化物中の「e」を接尾辞「イル（yl）」、「ジイル（diyl）」、「トリイル（triy l）」、「テトライル（tetray l）」などで置き換えることによって、親水素化物から導かれる（ここでは、自由原子価を有する原子（複数可）は、特定されるとき、親水素化物の任意の確立した付番と一致する数を与えられる）。許容される略称、例えば、アダマンチル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、フリル、ピリジル、イソキノリル、キノリル、およびピペリジル、ならびに慣用名、例えば、ビニル、アリル、フェニル、およびチエニルもまた、本明細書に亘って使用される。置換基の付番および縮合二環式、三環式、多環式環の命名法は、従来の付番／標記システムにもまた従う。

【0110】

「アルキル」という用語は、示された数の炭素原子を含有する直鎖または分岐鎖でよい飽和炭化水素鎖を意味する。例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ アルキルとは、基がその中に1～20個（包括的）の炭素原子を有し得ることを示す。任意の原子は、例えば、1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。アルキル基の例には、これらだけに限定されないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、および *tert*-ブチルが含まれる。

【0111】

「シクロアルキル」という用語は、飽和単環式、二環式、三環式、または他の多環式炭化水素基を意味する。任意の原子は、例えば、1個または複数の置換基で置換されていてもよい。環炭素は、別の部分へのシクロアルキル基の結合点としての役割をする。シクロアルキル基は、縮合環を含有することができる。縮合環は、共通の炭素原子を共有する環である。シクロアルキル部分には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル、およびノルボルニル（ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル）を含むことができる。

10

【0112】

「アルキレン」、「アルケニレン」、「アルキニレン」および「シクロアルキレン」という用語は、各々、二価の直鎖または分岐鎖アルキル（例えば、 $-CH_2-$ ）、アルケニル（例えば、 $-CH=CH-$ ）、アルキニル（例えば、 $-C \equiv C-$ ）、またはシクロアルキル部分を意味する。

【0113】

「ハロアルキル」という用語は、少なくとも1個の水素原子がハロで置き換えられているアルキル基を意味する。いくつかの実施形態において、アルキル基上の複数の水素原子（2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26個などの水素原子）は、複数のハロゲン（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26個などのハロゲン原子）で置き換えられていてもよい。これらの実施形態において、水素原子は、各々同じハロゲン（例えば、フルオロ）で置き換えられていてもよく、または水素原子は、異なるハロゲン（例えば、フルオロおよびクロロ）の組合せで置き換えられていてもよい。「ハロアルキル」にはまた、全ての水素がハロで置き換えられたアルキル部分が含まれる（例えば、ペルハロアルキル、例えば、トリフルオロメチルなどのペルフルオロアルキル）。任意の原子は、例えば、1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

20

30

【0114】

「アラルキル」という用語は、アルキル水素原子がアリール基で置き換えられているアルキル部分を意味する。アルキル部分の炭素の1つは、別の部分へのアラルキル基の結合点としての役割をする。アラルキルには、アルキル部分上の複数の水素原子がアリール基によって置き換えられている基が含まれる。任意の環原子または鎖原子は、例えば、1個または複数の置換基で置換されていてもよい。「アラルキル」の非限定的例には、ベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、ベンズヒドリル（ジフェニルメチル）、およびトリチル（トリフェニルメチル）基が含まれる。

【0115】

「ヘテロアラルキル」という用語は、アルキル水素原子がヘテロアリール基によって置き換えられているアルキル部分を意味する。アルキル部分の炭素の1つは、別の部分へのアラルキル基の結合点としての役割をする。ヘテロアラルキルには、アルキル部分上の複数の水素原子がヘテロアリール基によって置き換えられた基が含まれる。任意の環原子または鎖原子は、例えば、1個または複数の置換基で置換されていてもよい。ヘテロアラルキルには、例えば、2-ピリジルエチルを含むことができる。

40

【0116】

「アルケニル」という用語は、2～20個の炭素原子を含有し、かつ1つまたは複数の二重結合を有する直鎖状または分岐状の炭化水素鎖を意味する。任意の原子は、例えば、1個または複数の置換基で置換されていてもよい。アルケニル基には、例えば、アリル、

50

1-ブテニル、2-ヘキセニルおよび3-オクテニル基を含むことができる。二重結合炭素の1つは、場合によりアルケニル置換基の結合点でよい。「アルキニル」という用語は、2~20個の炭素原子を含有し、かつ1つまたは複数の三重結合を有する直鎖状または分岐状の炭化水素鎖を意味する。任意の原子は、例えば、1個または複数の置換基で置換されていてもよい。アルキニル基には、例えば、エチニル、プロパルギル、および3-ヘキシニルを含むことができる。三重結合炭素の1つは、場合によりアルキニル置換基の結合点でよい。

【0117】

「アルコキシ」という用語は、-O-アルキル基を意味する。「メルカプト」という用語は、SH基を意味する。「チオアルコキシ」という用語は、-S-アルキル基を意味する。「アリールオキシ」および「ヘテロアリールオキシ」という用語は、各々、-O-アリール基および-O-ヘテロアリール基を意味する。「チオアリールオキシ」および「チオヘテロアリールオキシ」という用語は、各々、-S-アリール基および-S-ヘテロアリール基を意味する。

10

【0118】

「アラルコキシ」および「ヘテロアラルコキシ」という用語は、各々、-O-アラルキル基および-O-ヘテロアラルキル基を意味する。「チオアラルコキシ」および「チオヘテロアラルコキシ」という用語は、各々、-S-アラルキル基および-S-ヘテロアラルキル基を意味する。「シクロアルコキシ」という用語は、-O-シクロアルキル基を意味する。「シクロアルケニルオキシ」および「ヘテロシクロアルケニルオキシ」という用語は、各々、-O-シクロアルケニル基および-O-ヘテロシクロアルケニル基を意味する。「ヘテロシクリルオキシ」という用語は、-O-ヘテロシクリル基を意味する。「チオシクロアルコキシ」という用語は、-S-シクロアルキル基を意味する。「チオシクロアルケニルオキシ」および「チオヘテロシクロアルケニルオキシ」という用語は、各々、-S-シクロアルケニル基および-S-ヘテロシクロアルケニル基を意味する。「チオヘテロシクリルオキシ」という用語は、-S-ヘテロシクリル基を意味する。

20

【0119】

「ヘテロシクリル」という用語は、単環式の場合は1~4個のヘテロ原子、二環式の場合は1~8個のヘテロ原子、または三環式の場合は1~10個のヘテロ原子を有する飽和単環式、二環式、三環式または他の多環式環系を意味し、前記ヘテロ原子は、O、N、またはS（ならびにそのモノおよびジオキシド、例えば、 $N \rightarrow O^-$ 、 $S(O)$ 、 SO_2 ）から選択される。したがって、ヘテロシクリル環は、炭素原子と、単環式、二環式、または三環式である場合、各々、N、O、またはSから選択される1~4個、1~8個、または1~10個のヘテロ原子とを含む。環ヘテロ原子または環炭素は、別の部分へのヘテロシクリル置換基の結合点である。任意の原子は、例えば、1個または複数の置換基で置換されていてもよい。ヘテロシクリル基は、縮合環を含有することができる。縮合環は、共通の炭素または窒素原子を共有する環である。ヘテロシクリル基には、例えば、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ピペリジル（ピペリジノ）、ピペラジニル、モルホリニル（モルホリノ）、ピロリニル、およびピロリジニルを含むことができる。

30

【0120】

「シクロアルケニル」という用語は、部分不飽和単環式、二環式、三環式、または他の多環式炭化水素基を意味する。環炭素（例えば、飽和または不飽和の）は、シクロアルケニル置換基の結合点である。任意の原子は、例えば、1個または複数の置換基で置換されていてもよい。シクロアルケニル基は、縮合環を含有することができる。縮合環は、共通の炭素原子を共有する環である。シクロアルケニル部分には、例えば、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、またはノルボルネニルを含むことができる。

40

【0121】

「ヘテロシクロアルケニル」という用語は、単環式である場合、1~4個のヘテロ原子、二環式である場合、1~8個のヘテロ原子、または三環式である場合、1~10個のヘテロ原子を有する部分不飽和単環式、二環式、三環式、または他の多環式炭化水素基を意

50

味し、前記ヘテロ原子は、O、N、またはS（ならびにそのモノおよびジオキシド、例えば、 $N \rightarrow O^-$ 、 $S(O)$ 、 SO_2 ）から選択される（例えば、炭素原子、および単環式、二環式、または三環式である場合、各々、1～4個、1～8個、または1～10個のN、O、またはSのヘテロ原子）。環炭素（例えば、飽和もしくは不飽和の）またはヘテロ原子は、ヘテロシクロアルケニル置換基の結合点である。任意の原子は、例えば、1個または複数の置換基で置換されていてもよい。ヘテロシクロアルケニル基は、縮合環を含有することができる。縮合環は、共通の炭素または窒素原子を共有する環である。ヘテロシクロアルケニル基には、例えば、テトラヒドロピリジル、ジヒドロピラニル、4, 5-ジヒドロオキサゾリル、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾリル、1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-ピリミジニル、および5, 6-ジヒドロ-2H-[1, 3]オキサジニルを含むことができる。

10

【0122】

「アリール」という用語は、完全不飽和芳香族単環式、二環式、または三環式の炭化水素環系を意味し、ここで任意の環原子は、例えば、1個または複数の置換基で置換されていてもよい。アリール基は、縮合環を含有することができる。縮合環は、共通の炭素原子を共有する環である。アリール部分には、例えば、フェニル、ナフチル、アントラセニル、およびピレニルを含むことができる。

【0123】

「ヘテロアリール」という用語は、単環式である場合、1～4個のヘテロ原子、二環式である場合、1～8個のヘテロ原子、または三環式である場合、1～10個のヘテロ原子を有する完全不飽和芳香族単環式、二環式、三環式、または他の多環式炭化水素基を意味し、前記ヘテロ原子は、独立に、O、N、またはS（ならびにそのモノおよびジオキシド、例えば、 $N \rightarrow O^-$ 、 $S(O)$ 、 SO_2 ）から選択される（例えば、炭素原子、および単環式、二環式、または三環式である場合、各々、1～4個、1～8個、または1～10個のN、O、またはSのヘテロ原子）。任意の原子は、例えば、1個または複数の置換基で置換されていてもよい。ヘテロアリール基は、縮合環を含有することができる。縮合環は、共通の炭素または窒素原子を共有する環である。ヘテロアリール基には、例えば、ピリジル、チエニル、フリル（フラニル）、イミダゾリル、インドリル、イソキノリル、キノリルおよびピロリルを含むことができる。

20

【0124】

記述語C(O)は、酸素に二重結合している炭素原子を意味する。

30

【0125】

「置換基」という用語は、例えば、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルケニル、シクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリール基上で、その基の任意の原子において「置換されている」基を意味する。一態様において、基上の置換基（複数可）（例えば、 R^d ）は、独立に、その置換基について説明した許容される原子または原子の群の任意の単一のもの、または2つ以上の任意の組合せである。別の態様において、置換基は、それ自体が上記の置換基の任意の1つで置換されていてもよい。

【0126】

一般に、特定の可変部分についての定義が、水素および非水素（ハロ、アルキル、アリールなど）の可能性の両方を含むとき、「水素以外の置換基（複数可）」という用語は、その特定の可変部分についての非水素の可能性を集合的に意味する。

40

【0127】

「1～2個の R^a で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル」（および同種のもの）などの記述語は、代替物として非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルと1～2個の R^a で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルとの両方を含むことを意図する。修飾語「置換されていてもよい」または「置換されている」がないアルキルなどの置換基（基）の接頭辞の使用は、特定の置換基が非置換であることを意味すると理解される。しかし、修飾語「置換されていてもよい」または「置換されている」がない「ハロアルキル」の使用はまた、少なくとも1

50

個の水素原子がハロで置き換えられているアルキル基を意味すると理解される。

【0128】

いくつかの実施形態において、化合物は、HDL生成およびコレステロール流出に関する遺伝子（例えば、ABCA1）についてアゴニスト活性、ならびにトリグリセリド合成に関する遺伝子（例えば、SRBP-1c）についてアンタゴニスト活性を有する。

【0129】

1つまたは複数の本発明の実施形態の詳細は、下記の説明に記載されている。本発明の他の特徴および利点は、明細書および特許請求の範囲から明らかであろう。

【発明を実施するための形態】

【0130】

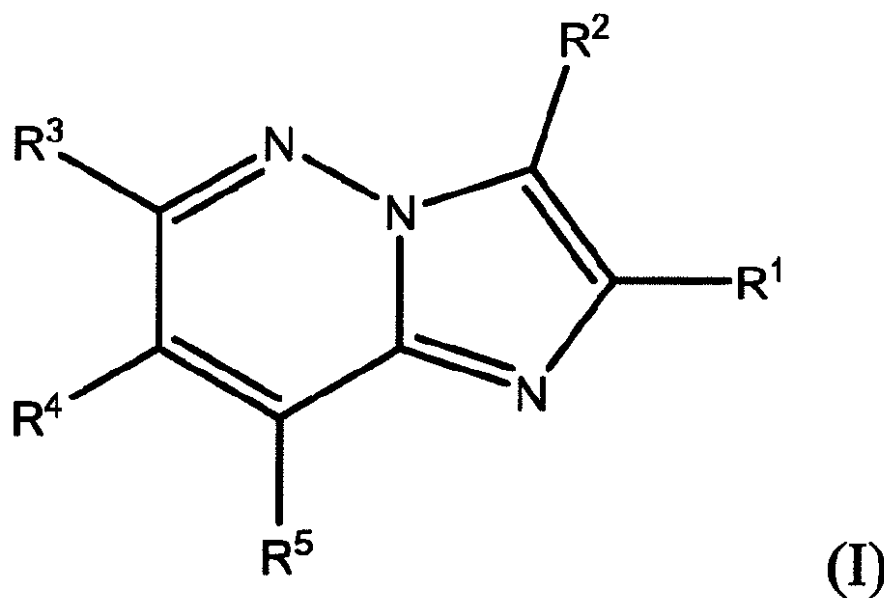
本発明は、一般にイミダゾ[1, 2-b]ピリダジンをベースとする肝臓X受容体（LXR）のモジュレーターおよび関連する方法に関する。

【0131】

イミダゾ[1, 2-b]ピリダジンをベースとするLXRモジュレーターは、一般式（I）を有し、

【0132】

【化6】



式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 W 、 W^1 、 W^2 、 A 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^g 、 R^h 、 R^m 、 R^n 、および n は、独立に、本明細書においていずれかで定義されている通りでよい。

【0133】

解説を簡単にするために、本明細書（特許請求の範囲を含めて）で、基が「本明細書においていずれかで定義した通りである」（または同様のもの）と定義されている場合、その特定の基についての定義には、最初に生じ最も広い一般的な定義、および本明細書のいずれかで説明した任意の部分的な特定の定義が含まれることが理解される。

【0134】

可変部分 R^1

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

(1-i) 水素、または

(1-ii) $C_1 \sim C_6$ （例えば、 $C_1 \sim C_3$ ）アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ （例えば、

10

20

30

40

50

C₁～C₄ または C₁～C₃) ハロアルキル (それらの各々は、1～10個 (例えば、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個) の R^a で置換されていてもよい) 、または

(1 - i v) C₃～C₁₀ (例えば、C₃～C₈ もしくは C₃～C₆) シクロアルキル、C₃～C₁₀ (例えば、C₃～C₈ もしくは C₃～C₆) シクロアルケニル、3～10個 (例えば、3～8個または3～6個) の原子を含むヘテロシクリル、3～10個 (例えば、3～8個または3～6個) の原子を含むヘテロシクロアルケニル、C₇～C₁₁ (例えば、C₇～C₁₀) アラルキル、もしくは6～11個 (例えば、6～10個) の原子を含むヘテロアラルキル (それらの各々は、1～10個 (例えば、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個) の R^c で置換されていてもよい) 、または

(1 - v) C₆～C₁₀ (例えば、フェニル) アリールもしくは5～10個 (例えば、5～6個) の原子を含むヘテロアリール (それらの各々は、1～10個 (例えば、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個) の R^d で置換されていてもよい) でよい。

【0135】

いくつかの実施形態において、R¹ は、

(1 - i) 水素、または

(1 - i i) C₁～C₆ (例えば、C₁～C₃) アルキルもしくはC₁～C₆ (例えば、C₁～C₆ または C₁～C₄) ハロアルキル (それらの各々は、1～10個 (例えば、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個) の R^a で置換されていてもよい) 、または

(1 - i v ') C₇～C₁₁ (例えば、C₇～C₁₀) アラルキル、もしくは6～11個 (例えば、6～10個) の原子を含むヘテロアラルキル (それらの各々は、1～10個 (例えば、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個) の R^c で置換されていてもよい) 、または

(1 - v) C₆～C₁₀ (例えば、フェニル) アリールもしくは5～11個 (例えば、5～10個、5～6個) の原子を含むヘテロアリール (それらの各々は、1～10個 (例えば、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個) の R^d で置換されていてもよい) でよい。

【0136】

いくつかの実施形態において、R¹ は、(1 - i) 、(1 - i i) 、(1 - i v) 、(1 - i v ') 、および (1 - v) の任意の1つでよい。特定の実施形態において、R¹ は、水素でよい。他の実施形態において、R¹ は、水素以外の置換基でよい。

【0137】

いくつかの実施形態において、R¹ は、(1 - i) 、(1 - i i) 、(1 - i v) 、(1 - i v ') 、および (1 - v) の任意の2つでよい。特定の実施形態において、R¹ は、水素、ならびに (1 - i i) 、(1 - i v) 、(1 - i v ') 、および (1 - v) の任意の1つでよい。他の実施形態において、R¹ は、(1 - i i) 、(1 - i v) 、(1 - i v ') 、および (1 - v) の任意の2つでよく、例えば、R¹ は、(1 - i i) および (1 - i v ') でよい。

【0138】

いくつかの実施形態において、R¹ は、(1 - i) 、(1 - i i) 、(1 - i v) 、(1 - i v ') 、および (1 - v) の任意の3つでよい。特定の実施形態において、R¹ は、水素、ならびに (1 - i i) 、(1 - i v) 、(1 - i v ') 、および (1 - v) の任意の2つでよく、例えば、R¹ は、(1 - i i) および (1 - i v ') でよい。他の実施形態において、R¹ は、(1 - i i) 、(1 - i v) 、(1 - i v ') 、および (1 - v) の任意の3つ、例えば、(1 - i i) 、(1 - i v ') 、および (1 - v) でよい。

【0139】

実施形態において、R¹ は、C₁～C₆ (例えば、C₁～C₅ または C₁～C₃) アルキルでよい。例えば、R¹ は、メチル (CH₃) 、エチル (CH₂CH₃) 、またはイソプロピル (CH (CH₃)₂) でよい。

10

20

30

40

50

【0140】

実施形態において、 R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ （例えば、 $C_1 \sim C_4$ または $C_1 \sim C_3$ ）ハロアルキル（例えば、ペルハロアルキル）でよい。例えば、 R^1 は、 CF_3 でよい。

【0141】

実施形態において、 R^1 は、1～5個（例えば、1～4個、1～3個、1～2個、1個）の R^c で置換されていてもよい $C_7 \sim C_{11}$ （例えば、 $C_7 \sim C_{10}$ ）アラルキルでよい。例えば、 R^1 は、ベンジルまたは2-フェニルエチルでよく、それらの各々は、1～5個（例えば、1～4個、1～3個、1～2個、1個）の R^c で置換されていてもよい。特定の実施形態において、 R^1 は、ベンジルでよい。

【0142】

実施形態において、 R^1 は、1～5個（例えば、1～4個、1～3個、1～2個、1個）の R^c で置換されていてもよい6～10個の原子を含むヘテロアラルキルでよい。特定の実施形態において、アルキル部分は、 $C_1 \sim C_2$ アルキレンでよく、ヘテロアリール部分は、チエニル、フリル、ピロリル、またはピリジニルでよく、それらの各々は、1～5個（例えば、1～4個、1～3個、1～2個、1個）の R^c で置換されていてもよい。

【0143】

実施形態において、 R^1 は、1～5個（例えば、1～4個、1～3個、1～2個、1個）の R^d で置換されていてもよい $C_6 \sim C_{10}$ アリールでよい。例えば、 R^1 は、1～5個（例えば、1～4個、1～3個、1～2個、1個）の R^d で置換されていてもよいフェニルでよい。

【0144】

実施形態において、 R^1 は、5～10個（例えば、5～6個）の原子を含むヘテロアリールでよく、それらの各々は、1～5個（例えば、1～4個、1～3個、1～2個、1個）の R^d で置換されていてもよい。例えば、 R^1 は、チエニル、フリル、ピロリル、またはピリジニルでよく、それらの各々は、1～5個（例えば、1～4個、1～3個、1～2個、1個）の R^d で置換されていてもよい。

【0145】

可変部分 R^2

いくつかの実施形態において、 R^2 は、(i) 1個の R^6 で置換されており、かつ (i) 1～5個（例えば、1～3個、1～2個、1個）の R^e で置換されていてもよい、 $C_6 \sim C_{10}$ （例えば、フェニル）アリールでよい。

【0146】

いくつかの実施形態において、 R^2 がアリールであり、 R^e で置換されているとき、各 R^e は、互いに独立に、ハロ（例えば、クロロ）、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル（例えば、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル（例えば、1～5個のフッ素が存在することができる）、または $C_1 \sim C_3$ ペルフルオロアルキル）、CN、ヒドロキシル、 NR^m 、 R^n （例えば、 NH_2 、モノアルキルアミノ、またはジアルキルアミノ）、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシでよい。

【0147】

特定の実施形態において、 R^2 が R^e で置換されているとき、各 R^e は、互いに独立に、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、例えば、 $C_1 \sim C_3$ ペルフルオロアルキル、ハロ（例えば、クロロ）、またはCNでよい。

【0148】

特定の実施形態において、 R^2 が R^e で置換されているとき、各 R^e は、互いに独立に、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、例えば、 $C_1 \sim C_3$ ペルフルオロアルキル、ハロ（例えば、クロロ）でよい。

【0149】

特定の実施形態において、 R^2 が R^e で置換されているとき、各 R^e は、互いに独立に、ハロ（例えば、クロロ）でよい。

【0150】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、 R^2 は、(i) 1 個の R^6 で置換されており、かつ (i i) 1～5 個（例えば、1～3 個、1～2 個、1 個）の R^e で置換されていてもよい、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールでよい。

【0151】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、(i) 1 個の R^6 で置換されており、かつ (i i) 1 個もしくは 2 個の R^e で置換されていてもよい、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールでよい。

【0152】

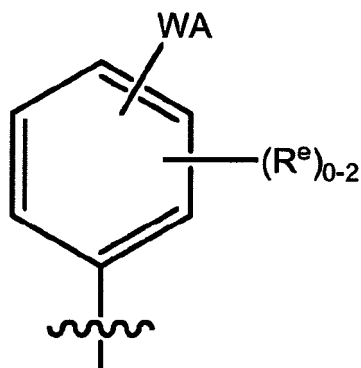
特定の実施形態において、 R^2 は、(i) 1 個の R^6 で置換されており、かつ (i i) 1 個または 2 個（例えば、1 個）の R^e （例えば、ハロ、例えば、クロロ）で置換されていてもよい、フェニルでよい。他の実施形態において、 R^2 は、1 個の R^6 で置換されているフェニルでよい。これらの実施形態において、 R^2 は、式 (A) を有することができ、 R^6 （すなわち、部分-WA）は、フェニル環をイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン環の 3 位に結合している環炭素に対してオルト、メタ、またはパラ（例えば、メタ）である環炭素に結合することができ、 R^e は、存在するとき、WA によって占有されていない環炭素に結合することができる。例えば、 R^2 は、式 (A-1) を有することができ、 R^6 (WA) は、フェニル環を式 (I) 中のイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン環の 3 位に結合している環炭素に対してメタである環炭素に結合している。

10

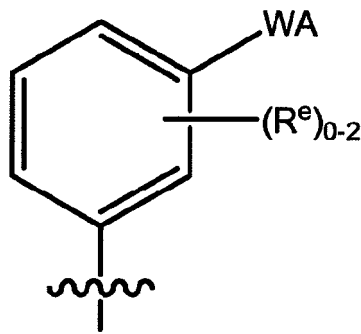
【0153】

【化 7】

20



(A)



(A-1)

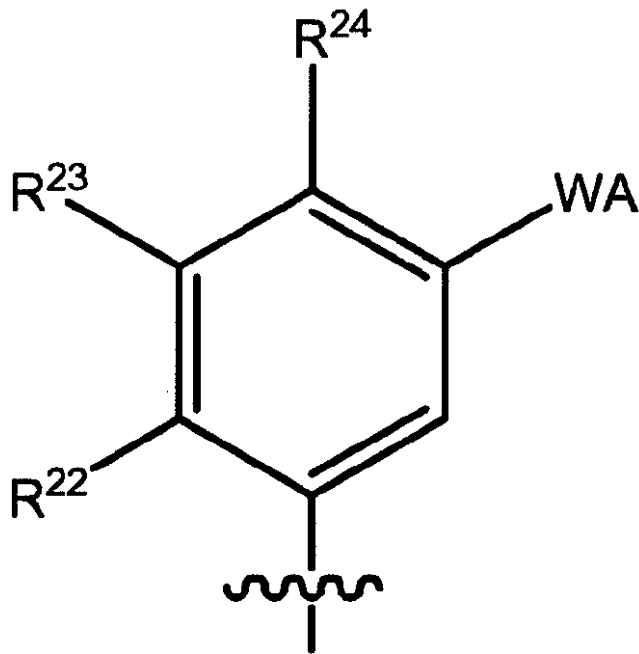
30

【0154】

特定の実施形態において、 R^2 は、式 (A-2) を有することができる。

【0155】

【化 8】



(A-2)

【0156】

いくつかの実施形態において、 R^{22} 、 R^{23} 、および R^{24} の各々は、互いに独立に、水素または R^e でよい。式(A-2)に関連するこれらおよび他の実施形態において、 R^e は、本明細書においていずれかで定義されている通りでよい。

【0157】

いくつかの実施形態において、(i) R^{22} 、 R^{23} 、および R^{24} の各々は、水素であり、または(ii) R^{22} 、 R^{23} 、および R^{24} の1つは、 R^e であり、他の2つは、水素である。

【0158】

実施形態において、 R^{22} 、 R^{23} 、および R^{24} の各々は、水素でよい。他の実施形態において、 R^{22} 、 R^{23} 、および R^{24} の各々は、水素以外の置換基でよい。また他の実施形態において、 R^{22} 、 R^{23} 、および R^{24} の1つもしくは2つは、 R^e でよく、その他(複数可)は、水素である。

【0159】

特定の実施形態において、 R^{22} 、 R^{23} 、および R^{24} の1つは、 R^e でよく、他の2つは、水素である。実施形態において、 R^{22} は、 R^e でよく、 R^{23} および R^{24} の各々は、水素でよい。特定の実施形態において、 R^e は、ハロ(例えば、クロロ)、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル(例えば、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル(例えば、1~5個のフッ素が存在することができる)、または $C_1 \sim C_3$ ペルフルオロアルキル)でよい。特定の実施形態において、 R^e は、ハロ(例えば、クロロ)でよい。

【0160】

いくつかの実施形態において、 R^{22} は、(i) 1個の R^6 で置換されており、かつ(ii) 1~5個(例えば、1~3個、1~2個、1個)の R^e で置換されているもよい、5~10個(例えば、5~6個)の原子を含むヘテロアリールでよい。

【0161】

実施形態において、 R^{22} がヘテロアリールであり、 R^e で置換されているとき、各 R^e は、独立に、本明細書においていずれかで定義した通りでよい。例えば、各 R^e は、互い

に独立に、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、例えば、 $C_1 \sim C_3$ ペルフルオロアルキル、ハロ（例えば、クロロ）でよく、例えば、各 R^e は、ハロ（例えば、クロロ）でよい。

【0162】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、(i) 1 個の R^6 で置換されており、かつ (i i) 1～5 個（例えば、1～3 個、1～2 個、1 個）の R^e で置換されていてもよい、5～10 個の原子を含むヘテロアリールでよい。

【0163】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、(i) 1 個の R^6 で置換されており、かつ (i i) 1 個もしくは 2 個の R^e で置換されていてもよい、5～10 個の原子を含むヘテロアリールでよい。

10

【0164】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、(i) 1 個の R^6 で置換されており、かつ (i i) 1 個もしくは 2 個の R^e で置換されていてもよい、5～6 個の原子を含むヘテロアリールでよい。

【0165】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、(i) 1 個の R^6 で置換されており、かつ (i i) 1 個もしくは 2 個の R^e で置換されていてもよい、8～10 個の原子を含むヘテロアリールでよい。

【0166】

特定の実施形態において、 R^2 は、ピリジル、ピリミジニル、チエニル、フリル、キノリニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、インドリル、ベンゾ [1, 3] -ジオキサソリル、ベンゾ [1, 2, 5] -オキサジアゾリル、イソクロメニル-1-オン、3-H-イソベンゾフラニル-1-オン（例えば、ピリジル、チエニル、またはインドリル、例えば、ピリジル、またはインドリル、例えば、ピリジニル）でよく、それらの各々は、(i) 1 個の R^6 で置換されており、かつ (i i) 1 個もしくは 2 個の R^e で置換されていてもよい。例えば、 R^2 は、1 個の R^6 で置換されているピリジルでよい。

20

【0167】

特定の実施形態において、 R^2 は、置換されていてもよいチエニルまたはピリミジニル以外である。

30

【0168】

可変部分 W

いくつかの実施形態において、W は、-O- でよい。

【0169】

いくつかの実施形態において、W は、結合でよい。

【0170】

他の実施形態において、W は、 $-W^1 (C_1 \sim 6 \text{ アルキレン}) -$ でよい。特定の実施形態において、 W^1 は、-O- でよい。例えば、W は、 $-O (C_1 \sim 3 \text{ アルキレン}) -$ （例えば、 $-OCH_2 -$ 、 $-OCH_2CH_2 -$ 、または $-OCH_2CH_2CH_2 -$ 、例えば、 $-OCH_2 -$ ）でよい。

40

【0171】

いくつかの実施形態において、W は、 $-NR^7 -$ （例えば、 $-NH -$ ）でよい。

【0172】

いくつかの実施形態において、W は、 $-(C_1 \sim 6 \text{ アルキレン}) W^1 -$ でよい。特定の実施形態において、 W^1 は、 $-NR^7 -$ であり、 R^7 は、水素でよく、または W^1 は、-O- でよい。特定の実施形態において、W は、 $-(C_1 \sim 3 \text{ アルキレン}) NH -$ （例えば、 $-CH_2NH -$ ）でよい。特定の実施形態において、W は、 $-(C_1 \sim 3 \text{ アルキレン}) O -$ （例えば、 $-CH_2O -$ ）でよい。

【0173】

50

また他の実施形態において、Wは、 $C_2 \sim C_4$ アルケニレン（例えば、 $-CH=CH-$ ）、 $C_2 \sim C_4$ アルキニレン（例えば、 $-C \equiv C-$ ）、または $C_1 \sim 3$ アルキレン（例えば、 CH_2 ）でよい。

【0174】

可変部分 A

一般に、Aは、(a) 1 個の R^g で置換されており、かつ (b) 1 個または複数の R^g で置換されていてもよい、芳香族または芳香族複素環系である。

【0175】

いくつかの実施形態において、Aは、(a) 1 個の R^g で置換されており、かつ (b) 1 ～ 5 個（例えば、1 ～ 4 個、1 ～ 3 個、1 ～ 2 個、1 個、例えば、1 ～ 2 個）の R^g でさらに置換されていてもよい、 $C_6 \sim C_{10}$ （例えば、フェニル）アリールでよく、 R^g は、本明細書においていずれかで定義されている通りでよい。

10

【0176】

実施形態において、Aがアリールであり、1 個または複数の R^g で置換されているとき、各 R^g は、互いに独立に、

(i) ハロ、 $C_1 \sim C_6$ （例えば、 $C_1 \sim C_3$ ）アルコキシもしくは $C_1 \sim C_6$ （例えば、 $C_1 \sim C_3$ ）ハロアルコキシ、もしくはシアノ、または

(ii) $C_1 \sim C_6$ （例えば、 $C_1 \sim C_3$ ）アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ （例えば、 $C_1 \sim C_3$ ）ハロアルキルでよい。

【0177】

実施形態において、Aがアリールであり、1 個または複数の R^g で置換されているとき、各 R^g は、互いに独立に、

- ・ ハロ（例えば、クロロもしくはフルオロ）、または
- ・ $C_1 \sim C_6$ （例えば、 $C_1 \sim C_3$ ）ハロアルコキシ、または
- ・ $C_1 \sim C_6$ （例えば、 $C_1 \sim C_3$ ）アルコキシ、 $NR^m R^n$ 、または
- ・ シアノ、または
- ・ $C_1 \sim C_6$ （例えば、 $C_1 \sim C_3$ ）アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ （例えば、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_3$ ）ハロアルキルでよい。

20

【0178】

いくつかの実施形態において、Aは、(i) 1 個の R^g で置換されており、かつ (ii) 1 ～ 5 個（例えば、1 ～ 4 個、1 ～ 3 個、1 ～ 2 個、1 個、例えば、1 ～ 2 個）の R^g で置換されていてもよい、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールでよい。

30

【0179】

いくつかの実施形態において、Aは、(i) 1 個の R^g で置換されており、かつ (ii) 1 ～ 4 個（例えば、1 ～ 3 個、1 ～ 2 個、1 個）の R^g で置換されていてもよい、フェニルでよい。

【0180】

これらの実施形態において、 R^g は、フェニル環をWに結合している環炭素に対してオルト、メタ、またはパラ（例えば、メタまたはパラ）である環炭素に結合することができる。

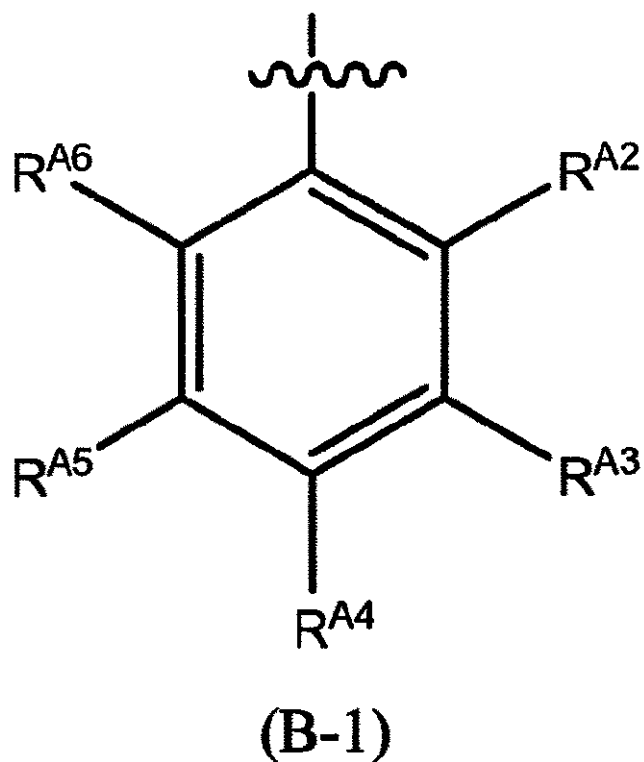
40

【0181】

特定の実施形態において、Aは、式 (B-1) を有することができ、

【0182】

【化 9】



10

20

式中、 $R^A 3$ および $R^A 4$ の 1 つは、 R^8 であり、 $R^A 3$ および $R^A 4$ のその他ならびに $R^A 2$ 、 $R^A 5$ 、および $R^A 6$ の各々は、独立に、水素または R^g であり、 R^g は、本明細書においていずれかで定義されている通りでよい。式 (B-1) に関連するこれらおよび他の実施形態において、 R^8 は、本明細書においていずれかで定義されている通りでよい。

30

【0183】

実施形態において、 $R^A 3$ および $R^A 4$ の 1 つは、 R^8 でよく、 $R^A 3$ および $R^A 4$ のその他は、水素でよく、 $R^A 2$ 、 $R^A 5$ 、および $R^A 6$ の各々は、独立に、水素または R^g でよい。

【0184】

特定の実施形態において、 $R^A 3$ は、 R^8 でよい。例えば、 $R^A 3$ は、 R^8 でよく、 $R^A 4$ は、水素でよく、 $R^A 2$ 、 $R^A 5$ 、および $R^A 6$ の各々は、水素でよい。別の例として、 $R^A 3$ は、 R^8 でよく、 $R^A 4$ は、水素でよく、 $R^A 2$ 、 $R^A 5$ 、および $R^A 6$ の 1 つ (例えば、 $R^A 5$) は、 R^g (例えば、ハロ) でよく、 $R^A 2$ 、 $R^A 5$ 、および $R^A 6$ の他の 2 つは、水素でよい。

40

【0185】

特定の実施形態において、 $R^A 4$ は、 R^8 でよい。例えば、 $R^A 4$ は、 R^8 でよく、 $R^A 3$ は、水素でよく、 $R^A 2$ 、 $R^A 5$ 、および $R^A 6$ の各々は、水素でよい。別の例として、 $R^A 3$ は、 R^8 でよく、 $R^A 4$ は、水素でよく、 $R^A 2$ 、 $R^A 5$ 、および $R^A 6$ の 1 つは、 R^g (例えば、ハロ) でよく、 $R^A 2$ 、 $R^A 5$ 、および $R^A 6$ の他の 2 つは、水素でよい。

【0186】

いくつかの実施形態において、A は、(a) 1 個からの R^8 で置換されており、かつ (b) 1 ~ 3 個 (例えば、1 ~ 2 個、1 個) の R^g で置換されていてもよい、5 ~ 10 個の

50

原子を含むヘテロアリアルでよく、 R^g は、本明細書においていずれかで定義されている通りでよい。

【0187】

いくつかの実施形態において、Aは、(a) 1個の R^g で置換されており、かつ(b) 1～2個(例えば、1個)の R^g で置換されていてもよい、5～10個の原子を含むヘテロアリアルでよい。

【0188】

特定の実施形態において、Aは、(i) 1個の R^g で置換されており、(ii) 1～3個(例えば、1～2個、1個)の R^g で置換されていてもよい、ピロリル、ピリジル、ピリジル-N-オキシド、ピラゾリル、ピリミジニル、チエニル、フリル、キノリニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、インドリル、ベンゾ[1, 3]-ジオキサソリル、ベンゾ[1, 2, 5]-オキサジアゾリル、イソクロメニル-1-オン、3-H-イソベンゾフラニル-1-オン(例えば、ピリジル、チエニル、またはインドリル、例えば、ピリジル)でよい。

10

【0189】

特定の実施形態において、Aは、ピロリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラゾリル、チエニル、フリル、キノリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、またはイソオキサゾリルでよく、それらの各々は、(a) 1個の R^g で置換されており、かつ(b) 1～3個(例えば、1～2個、1個)の R^g で置換されていてもよい。

20

【0190】

特定の実施形態において、Aは、ピリジル、ピリミジニル、チエニル、フリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、またはイソオキサゾリルでよく、それらの各々は、(a) 1個の R^g で置換されており、かつ(b) 1～3個(例えば、1～2個、1個)の R^g で置換されていてもよい。

【0191】

特定の実施形態において、Aは、ピリジルでよく、Wは、ピリジイル環の2位または3位に結合している。例えば、Aは、ピリジルでよく、Wは、ピリジル環の2位に結合しており、 R^g は、ピリジル環の4位または6位に結合している。このような環は、1個、2個または3個の R^g (例えば、ハロ、例えば、クロロ、または NR^gR^h 、例えば、 NH_2)でさらに置換されていてもよい。

30

【0192】

可変部分 R^8

R^8 は、

(8-i)- $W^2-S(O)_nR^9$ もしくは $-W^2-S(O)_nNR^{10}R^{11}$ 、または
(8-ii)- $W^2-C(O)OR^{12}$ 、または

(8-iii)- $W^2-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、または

(8-iv) $C_1 \sim C_{12}$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_{12}$ ハロアルキル(それらの各々は、

(a) 1個からの R^h で置換されており、かつ

(b) 1～5個の R^a でさらに置換されていてもよい)、

40

または

(8-v)- $NR^{13}R^{14}$ でよい。

【0193】

いくつかの実施形態において、 R^8 は、

・ (8-i')- $W^2-S(O)_nR^9$ 、または

・ (8-ii)、(8-iii)、(8-iv)、もしくは(8-v)でよい。

【0194】

いくつかの実施形態において、 R^8 は、(8-i)、(8-i')、(8-ii)、(8-iii)、(8-iv)、または(8-v)の任意の1つでよい。特定の実施形態において、 R^8 は、 $-W^2-S(O)_nR^9$ または $-W^2-S(O)_nNR^{10}R^{11}$ (例

50

えば、 $-W^2 - S(O)_n R^9$ でよい。

【0195】

他の実施形態において、 R^8 は、 $-W^2 - C(O)OR^{12}$ または $-W^2 - C(O)NR^{10}R^{11}$ (例えば、 $-W^2 - C(O)OR^{12}$) でよい。

【0196】

また他の実施形態において、 R^8 は、 $W^2 - CN$ でよい。

【0197】

いくつかの実施形態において、 R^8 は、 $(8-i)$ 、 $(8-i')$ 、 $(8-iii)$ 、または $(8-v)$ の任意の2つでよい。特定の実施形態において、 R^8 は、 $-W^2 - S(O)_n R^9$ または $-W^2 - S(O)_n NR^{10}R^{11}$ (例えば、 $-W^2 - S(O)_n R^9$) および $(8-iii)$ 、または $(8-v)$ の任意の1つでよい。 10

【0198】

いくつかの実施形態において、 R^8 は、 $(8-i)$ 、 $(8-i')$ 、 $(8-iii)$ 、または $(8-v)$ の任意の3つでよい。

【0199】

特定の実施形態において、 R^8 は、
 ・ $-W^2 - S(O)_n R^9$ または $-W^2 - S(O)_n NR^{10}R^{11}$ (例えば、 $-W^2 - S(O)_n R^9$)、および
 ・ $(8-iii)$ 、または $(8-v)$ でよい。 20

【0200】

他の実施形態において、 R^8 は、 $(8-iii)$ 、または $(8-v)$ でよい。

【0201】

いくつかの実施形態において、 R^8 は、 $-W^2 - S(O)_n R^9$ (例えば、 $-W^2 - S(O)_2 R^9$ (式中、 n は2である)) でよい。実施形態において、 W^2 は、結合でよく、すなわち、 R^9 は、スルフィニルまたはスルホニル基の硫黄(S)原子によって可変部分Aに結合している。

【0202】

いくつかの実施形態において、 R^9 は、1~2個の R^a で置換されていてもよい、 $C_1 \sim C_6$ (例えば、 $C_1 \sim C_5$) アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ (例えば、 $C_1 \sim C_5$ または $C_1 \sim C_3$) ハロアルキルでよい。 30

【0203】

特定の実施形態において、 R^9 は、1個の R^a で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ (例えば、 $C_1 \sim C_5$) アルキルでよい。

【0204】

特定の実施形態において、 R^9 は、非置換分岐状または枝分かれていない $C_1 \sim C_6$ (例えば、 $C_1 \sim C_5$) アルキルでよい。例えば、 R^9 は、メチル(CH_3)でよい。別の例として、 R^9 は、エチル(CH_2CH_3)でよい。さらなる例として、 R^9 は、イソプロピル($CH(CH_3)_2$)でよい。

【0205】

特定の実施形態において、 R^9 は、1個の R^a で置換されている分岐状または枝分かれていない $C_2 \sim C_6$ (例えば、 $C_3 \sim C_6$ または $C_3 \sim C_5$) アルキルでよい。実施形態において、 R^a は、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ (例えば、 $C_1 \sim C_3$) アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルコキシまたは $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ(それらの各々は、各々、 R^c および R^d で置換されていてもよい)、 $NR^m R^n$ 、ハロ、または1~5個の R^c で置換されていてもよい3~8個の原子を含むヘテロシクリルでよい。例えば、 R^a は、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ (例えば、 $C_1 \sim C_3$) アルコキシ、または $NR^m R^n$ でよい。特定の実施形態において、 R^a (例えば、ヒドロキシル) は、アルキル基の第二級もしくは第三級炭素原子、またはアルキル基の第一級炭素に結合することができる。実施形態において、 R^9 は、ヒドロキシル置換 $C_3 \sim C_6$ (例えば、 $C_3 \sim C_5$) アルキルでよい。他の実施形態において、 R^{10} は、アミノ基(NH_2)または第二級もしくは第三級アミ 40 50

ノ基で置換されている $C_3 \sim C_6$ (例えば、 $C_3 \sim C_5$) アルキルでよい。

【0206】

特定の実施形態において、 R^9 は、1～3個 (例えば、1～2個、1個) の R^c で置換されていてもよい $C_7 \sim C_{11}$ アラルキル (例えば、ベンジル) でよい。

【0207】

特定の実施形態において、 R^9 は、1～2個の R^d で置換されていてもよい $C_6 \sim C_{10}$ アリールでよい。

【0208】

いくつかの実施形態において、 R^8 は、 $-W^2-S(O)_nNR^{10}R^{11}$ (例えば、 $-W^2-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ (式中、 n は2である)) でよい。実施形態において、 W^2 は、結合でよく、すなわち、 R^9 は、スルフィンアミドまたはスルホンアミド基の硫黄 (S) 原子によって可変部分 A に結合している。

【0209】

特定の実施形態において、 R^{10} および R^{11} の1つまたは両方は、水素でよい。特定の実施形態において、 R^8 は、 $-S(O)_2NH_2$ でよい。他の実施形態において、 R^{10} および R^{11} の1つは、水素でよく、 R^{10} および R^{11} のその他は、

(i) $C_1 \sim C_6$ (例えば、 $C_1 \sim C_3$) アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ (例えば、 $C_1 \sim C_3$) ハロアルキル (それらの各々は、1～5個 (例えば、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、1個) の R^a で置換されていてもよい) (例えば、 R^a は、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ (例えば、 $C_1 \sim C_3$) アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルコキシもしくは $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ (それらの各々は、各々、 R^c および R^d で置換されていてもよい)、 NR^mR^n 、もしくは1～5個の R^c で置換されていてもよい3～8個の原子を含むヘテロシクリルでよい)、または

(iii) $C_7 \sim C_{11}$ アラルキル、もしくは6～11個の原子を含むヘテロアラルキル (それらの各々は、1～5個 (例えば、1～4個、1～3個、1～2個、1個) の R^c で置換されていてもよい)、または

(iv) $C_6 \sim C_{10}$ アリールもしくは5～10個の原子を含むヘテロアリール (それらの各々は、1～5個 (例えば、1～4個、1～3個、1～2個、1個) の R^d で置換されていてもよい) でよい。

【0210】

特定の実施形態において、 R^{10} および R^{11} は各々、互いに独立に、

(i) $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル (それらの各々は、1～5個の R^a で置換されていてもよい)、または

(ii) $C_2 \sim C_6$ アルケニルもしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニル (それらの各々は、1～5個の R^b で置換されていてもよい)、または

(iii) $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルケニル、3～11個の原子を含むヘテロシクリル、3～10個の原子を含むヘテロシクロアルケニル、 $C_7 \sim C_{11}$ アラルキル、もしくは6～11個の原子を含むヘテロアラルキル (それらの各々は、1～5個の R^c で置換されていてもよい)、または

(iv) $C_6 \sim C_{10}$ アリールもしくは5～10個の原子を含むヘテロアリール (それらの各々は、1～5個の R^d で置換されていてもよい) でよい。

【0211】

特定の実施形態において、 R^{10} および R^{11} は各々、互いに独立に、

(i) $C_1 \sim C_6$ (例えば、 $C_1 \sim C_3$) アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ (例えば、 $C_1 \sim C_3$) ハロアルキル (それらの各々は、1～5個 (例えば、1～4個、1～3個、1～2個、1個) の R^a で置換されていてもよい) (例えば、 R^a は、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ (例えば、 $C_1 \sim C_3$) アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルコキシもしくは $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ (それらの各々は、各々、 R^c および R^d で置換されていてもよい)、 NR^mR^n 、もしくは1～5個の R^c で置換されていてもよい3～8個の原子を含むヘテロシクリルでよい)、または

(i i i) $C_7 \sim C_{11}$ アラルキル、もしくは 6 ～ 11 個の原子を含むヘテロアラルキル（それらの各々は、1 ～ 5 個（例えば、1 ～ 4 個、1 ～ 3 個、1 ～ 2 個、1 個）の R^c で置換されていてもよい）、または

(i v) $C_6 \sim C_{10}$ アリールもしくは 5 ～ 10 個の原子を含むヘテロアリール（それらの各々は、1 ～ 5 個（例えば、1 ～ 4 個、1 ～ 3 個、1 ～ 2 個、1 個）の R^d で置換されていてもよい）でよい。

【0212】

特定の実施形態において、 R^{10} および R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、3 ～ 10 個（例えば、3 ～ 8 個、もしくは 3 ～ 6 個）の原子を含むヘテロシクリル、または 3 ～ 10 個（例えば、3 ～ 8 個、もしくは 3 ～ 6 個）の原子（それらの各々は、1 ～ 5 個（1 ～ 4 個、1 ～ 3 個、1 ～ 2 個、1 個）の R^c で置換されていてもよい）を含むヘテロシクロアルケニルを形成することができる。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリルは、1 つまたは複数のさらなる環ヘテロ原子（例えば、N、O、または S）をさらに含むことができる。

10

【0213】

特定の実施形態において、 R^{10} および R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、1 ～ 5 個（1 ～ 4 個、1 ～ 3 個、1 ～ 2 個、1 個）の R^c で置換されていてもよい 3 ～ 10 個（例えば、3 ～ 8 個、3 ～ 6 個、または 5 ～ 6 個）の原子を含むヘテロシクリルを形成することができる。例えば、 R^{10} および R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、モルホリニル、ピペリジル、ピロリジニル、またはピペラジニル環を形成することができ、それらの各々は、1 ～ 5 個（1 ～ 4 個、1 ～ 3 個、1 ～ 2 個、1 個）の R^c で置換されていてもよい。

20

【0214】

いくつかの実施形態において、 R^8 は、 $-W^2-C(O)OR^{12}$ でよい。いくつかの実施形態において、 W^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン、または結合でよい。特定の実施形態において、 W^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキレンでよい。例えば、 W^2 は、 CH_2 または CH_2CH_2 などの $C_1 \sim C_3$ アルキレンでよい。他の実施形態において、 W^2 は、結合でよい。

【0215】

いくつかの実施形態において、 R^{12} は、

30

(i) 水素、または

(i i) 1 ～ 3 個（例えば、1 ～ 2 個、1 個）の R^a で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ （例えば、 $C_1 \sim C_5$ ）アルキル、または

(i i i) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルもしくは $C_7 \sim C_{11}$ アラルキル（それらの各々は、1 ～ 5 個の R^c で置換されていてもよい）、または

(i v) $C_6 \sim C_{10}$ アリールもしくは 5 ～ 10 個の原子を含むヘテロアリール（それらの各々は、1 ～ 5 個の R^d で置換されていてもよい）でよい。

【0216】

特定の実施形態において、 R^{12} は、水素でよい。他の実施形態において、 R^{12} は、水素以外の置換基でよい。

40

【0217】

いくつかの実施形態において、 R^8 は、 $-W^2-C(O)NR^{10}R^{11}$ でよい。

【0218】

実施形態は、例えば、 $-W^2-S(O)_nNR^{10}R^{11}$ および／または $-W^2-C(O)OR^{12}$ に関連して上記に記載した特徴の任意の 1 つまたは複数を含むことができる。

【0219】

いくつかの実施形態において、 R^8 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルでよく、それらの各々は、(a) 1 個からの R^h で置換されており、かつ (b) 1 個もしくは 2 個からの R^a でさらに置換されていてもよい（例えば、 R^a は、1 ～ 5 個の

50

R^cで置換されていてもよいC₃～C₇シクロアルキルでよい)。

【0220】

特定の実施形態において、R^hは、出現するごとに独立に、ヒドロキシル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルコキシ、1～5個のR^cで置換されていてもよいC₃～C₁₀シクロアルコキシ、またはC₆～C₁₀アリーロキシもしくは5～10個の原子を含むヘテロアリーロキシ(それらの各々は、1～5個のR^dで置換されていてもよい)でよい。

【0221】

特定の実施形態において、R⁸は、下記の式： $-C(R^{81})(R^{82})(R^h)$ を有することができ、R⁸¹およびR⁸²の各々は、独立に、C₁～C₁₂アルキルまたはC₁～C₁₂ハロアルキルであり、それらの各々は、1個もしくは2個からのR^a(例えば、R^aは、1～5個のR^cで置換されていてもよいC₃～C₇シクロアルキルでよい)、1～5個のR^cで置換されていてもよいC₃～C₇シクロアルキル、または1～5個のR^dで置換されていてもよいC₆～C₁₀アリールでさらに置換されていてもよく、R^hは、本明細書においていずれかで定義されている通りでよい。

【0222】

いくつかの実施形態において、R⁸は、 $-NR^{13}R^{14}$ でよく、R¹³およびR¹⁴の1つは、水素もしくはC₁～C₃アルキル(例えば、水素)であり、R¹³およびR¹⁴のその他は、

(i) $-S(O)_nR^9$ 、または

(ii) $-C(O)OR^{12}$ 、または

(iii) $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、または

(iv) C₁～C₁₂アルキルもしくはC₁～C₁₂ハロアルキル(それらの各々は、

(a) 1個からのR^hで置換されており、かつ

(b) 1～5個のR^aでさらに置換されていてもよい)でよい。

【0223】

実施形態において、n、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R^h、R^a、およびR^dの各々は、独立に、本明細書においていずれかで定義されている通りでよい。実施形態において、R¹²は、水素以外の置換基でよい。

【0224】

可変部分R³、およびR⁴

いくつかの実施形態において、R³、およびR⁴の各々は、独立に、

(i) 水素、または

(ii) ハロ、または

(iii) C₁～C₆アルキルもしくはC₁～C₆ハロアルキル(それらの各々は、1～3個のR^aで置換されていてもよい)でよい。

【0225】

特定の実施形態において、R³、およびR⁴の各々は、独立に、

(i) 水素、または

(ii) ハロ、または

(iii) C₁～C₃アルキルもしくはC₁～C₃ハロアルキル(例えば、ペルハロアルキル、例えば、ペルフルオロアルキル)(それらの各々は、1～3個のR^aで置換されていてもよい)でよい。

【0226】

特定の実施形態において、R³、およびR⁴の各々は、独立に、水素またはハロ(例えば、フルオロ)でよい。

【0227】

特定の実施形態において、R³、およびR⁴の各々は、水素でよい。

【0228】

特定の実施形態において、R³、およびR⁴の各々は、水素以外の置換基(例えば、ハ

ロ、例えば、フルオロ) でよい。

【0229】

特定の実施形態において、 R^3 、および R^4 の1つは、水素でよく、その他は、

(i i) ハロ、または

(i i i) $C_1 \sim C_6$ (例えば、 $C_1 \sim C_3$) アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ (例えば、 $C_1 \sim C_3$) ハロアルキル (例えば、ペルハロアルキル、例えば、ペルフルオロアルキル) (それらの各々は、1～3個の R^a で置換されていてもよい) でよい。

【0230】

可変部分 R^5

いくつかの実施形態において、 R^5 は、

10

(i i) ハロ、または

(i i i) $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル (それらの各々は、1～3個の R^a で置換されていてもよい)、または

(i v) シアノでよい。

【0231】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ (例えば、 $C_1 \sim C_3$) アルキル、もしくは $C_1 \sim C_6$ (例えば、 $C_1 \sim C_3$) ハロアルキルでよい。

【0232】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、クロロまたはブロモ (例えば、クロロ)、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ (例えば、 $C_1 \sim C_3$) アルキル、または $C_1 \sim C_6$ (例えば、 $C_1 \sim C_3$) ハロアルキルでよい。

20

【0233】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ (例えば、 $C_1 \sim C_3$) アルキル、または $C_1 \sim C_6$ (例えば、 $C_1 \sim C_3$) ハロアルキルでよい。

【0234】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、クロロまたはブロモ (例えば、クロロ)、 $C_1 \sim C_6$ (例えば、 $C_1 \sim C_3$) アルキル、または $C_1 \sim C_6$ (例えば、 $C_1 \sim C_3$) ハロアルキルでよい。

【0235】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、ハロ (例えば、クロロ) または $C_1 \sim C_6$ (例えば、 $C_1 \sim C_3$) ハロアルキル (例えば、 CF_3) でよい。

30

【0236】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、クロロまたはブロモ (例えば、クロロ) または $C_1 \sim C_6$ (例えば、 $C_1 \sim C_3$) ハロアルキルでよい。

【0237】

特定の実施形態において、 R^5 は、クロロ、シアノ、 CH_3 、または CF_3 でよい。特定の実施形態において、 R^5 は、クロロ、 CH_3 、または CF_3 でよい。特定の実施形態において、 R^5 は、クロロまたは CF_3 でよい。

【0238】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、水素でよい。

40

【0239】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ (例えば、 $C_1 \sim C_3$) アルキル、または $C_1 \sim C_6$ (例えば、 $C_1 \sim C_3$) ハロアルキルでよい。

【0240】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、水素、クロロまたはブロモ (例えば、クロロ)、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ (例えば、 $C_1 \sim C_3$) アルキル、または $C_1 \sim C_6$ (例えば、 $C_1 \sim C_3$) ハロアルキルでよい。

【0241】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ (例えば、 $C_1 \sim C_3$) アルキル、または $C_1 \sim C_6$ (例えば、 $C_1 \sim C_3$) ハロアルキルでよい。

50

【0242】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、水素、クロロまたはブロモ（例えば、クロロ）、 $C_1 \sim C_6$ （例えば、 $C_1 \sim C_3$ ）アルキル、または $C_1 \sim C_6$ （例えば、 $C_1 \sim C_3$ ）ハロアルキルでよい。

【0243】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、水素、ハロ（例えば、クロロ）、または $C_1 \sim C_6$ （例えば、 $C_1 \sim C_3$ ）ハロアルキル（例えば、 CF_3 ）でよい。

【0244】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、水素、クロロまたはブロモ（例えば、クロロ）、または $C_1 \sim C_6$ （例えば、 $C_1 \sim C_3$ ）ハロアルキルでよい。

10

【0245】

特定の実施形態において、 R^5 は、水素、クロロ、シアノ、 CH_3 、または CF_3 でよい。特定の実施形態において、 R^5 は、水素、クロロ、 CH_3 、または CF_3 でよい。特定の実施形態において、 R^5 は、水素、クロロ、または CF_3 でよい。

【0246】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ （例えば、 $C_1 \sim C_3$ ）ハロアルキル（例えば、ペルフルオロアルキル、例えば、 CF_3 ）でよい。特定の実施形態において、 R^5 は、 CF_3 でよい。

【0247】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、ハロ（例えば、クロロ）でよい。

20

【0248】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ （例えば、 $C_1 \sim C_3$ ）アルキル（例えば、 CH_3 ）でよい。

【0249】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、シアノでよい。

【0250】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、水素でよい。

【0251】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、 CH_3 ）以外でよい。

30

【0252】

いくつかの実施形態において、 R^8 が $-W^2-S(O)_nR^9$ または $-W^2-S(O)_nNR^{10}R^{11}$ であるとき、 R^5 は、水素または水素および R^5 について上記で説明した許容される非水素置換基の任意の1つまたは複数でよい。

【0253】

いくつかの実施形態において、 R^8 が $-W^2-S(O)_nR^9$ または $-W^2-S(O)_nNR^{10}R^{11}$ 以外であるとき、 R^5 は、水素以外でよい。

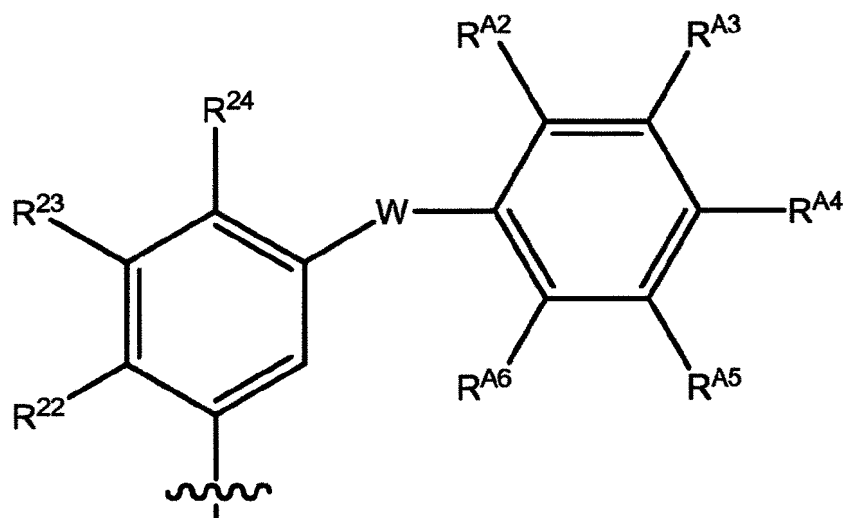
【0254】

化合物のサブセットには、 R^2 が式 (C-1) を有するものが含まれる。

【0255】

40

【化 10】



(C-1)

10

【0256】

20

いくつかの実施形態において、
 R^{22} 、 R^{23} 、および R^{24} の各々は、独立に、水素または R^e であり、
 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A4} 、 R^{A5} 、および R^{A6} の1つは、 R^8 であり、その他は、各々
 独立に、水素または R^g であり、
 W は、本明細書においていずれかで定義した通りでよい。

【0257】

いくつかの実施形態において、
 (i) R^{22} 、 R^{23} 、および R^{24} の各々は、水素であり、または
 (ii) R^{22} 、 R^{23} 、および R^{24} の1つは、 R^e であり、他の2つは、水素であり、
 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A4} 、 R^{A5} 、および R^{A6} の1つは、 R^8 であり、その他は、各々
 独立に、水素または R^g であり、
 W は、本明細書においていずれかで定義されている通りでよい。

30

【0258】

実施形態には、例えば、下記の特徴（および／または本明細書においていずれかに記載されている任意の1つもしくは複数の他の特徴）の1つまたは複数を含むことができる。

【0259】

W は、 $-O-$ 、結合、 $-OCH_2-$ 、または $-NH-$ （例えば、 $-O-$ 、結合、または $-OCH_2-$ ）でよい。

【0260】

R^e 、 R^8 、および R^g は、独立に、本明細書においていずれかで定義した通りでよい。

40

【0261】

R^{22} 、 R^{23} 、および R^{24} の各々は、水素でよく、または R^{22} 、 R^{23} 、および R^{24} の各々は、水素以外の置換基でよく、または R^{22} 、 R^{23} 、および R^{24} の1つもしくは2つは、 R^e でよく、その他（複数可）は、水素でよい。

【0262】

R^{22} 、 R^{23} 、および R^{24} の1つは、 R^e でよく、他の2つは、水素でよい。例えば、 R^{22} は、 R^e でよく、 R^{23} および R^{24} の各々は、水素でよい。実施形態において、 R^e は、ハロ（例えば、クロロ）、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル（例えば、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル（例えば、1～5個のフッ素が存在するこ

50

とができる)、または $C_1 \sim C_3$ ペルフルオロアルキル)でよい。特定の実施形態において、 R^e は、ハロ(例えば、クロロ)でよい。

【0263】

R^{A3} および R^{A4} の1つは、 R^8 でよく、 R^{A3} および R^{A4} のその他は、水素でよく、 R^{A2} 、 R^{A5} 、および R^{A6} の各々は、独立に、水素または R^g でよい。

【0264】

R^{A3} は、 R^8 でよく、 R^{A4} は、水素でよく、 R^{A2} 、 R^{A5} 、および R^{A6} の各々は、水素でよく、または R^{A3} は、 R^8 でよく、 R^{A4} は、水素でよく、 R^{A2} 、 R^{A5} 、および R^{A6} の1つ(例えば、 R^{A5})は、 R^g (例えば、ハロ、例えば、フルオロ)でよく、 R^{A2} 、 R^{A5} 、および R^{A6} の他の2つは、水素でよい。

10

【0265】

R^{A4} は、 R^8 でよく、 R^{A3} は、水素でよく、 R^{A2} 、 R^{A5} 、および R^{A6} の各々は、水素でよい。 R^{A3} は、 R^8 でよく、 R^{A4} は、水素でよく、 R^{A2} 、 R^{A5} 、および R^{A6} の1つは、 R^g (例えば、ハロ)でよく、 R^{A2} 、 R^{A5} 、および R^{A6} の他の2つは、水素でよい。

【0266】

R^8 は、 $-W^2-S(O)_nR^9$ でよく、 n は2であり、 W^2 および R^9 の各々は、本明細書においていずれかで定義されている通りでよい。例えば、 W^2 は、結合でよい。別の例として、 R^9 は、1~2個の R^a で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルでよい。実施形態において、 R^9 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、またはイソプロピルでよい。

20

【0267】

例示として、 R^{A3} は、 $-W^2-S(O)_nR^9$ でよい。 n は、2でよい。 W^2 は、結合でよい。 R^9 は、1~2個の R^a で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルでよい。 R^9 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル(例えば、 CH_3)でよい。 R^9 は、1個の R^a で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルキルでよい(例えば、 R^a は、ヒドロキシルまたは $C_1 \sim C_3$ アルコキシでよい)。 R^{A2} 、 R^{A4} 、 R^{A5} 、および R^{A6} の各々は、水素でよい。 R^{A5} は、 R^g でよく、 R^{A2} 、 R^{A4} 、および R^{A6} の各々は、水素でよい。

【0268】

R^8 は、 $-W^2-C(O)OR^{12}$ でよい。 W^2 および R^{12} の各々は、本明細書においていずれかで定義されている通りでよい。例えば、 W^2 は、結合または $C_1 \sim C_6$ アルキレンでよい。別の例として、 R^{12} は、水素もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルでよい。

30

【0269】

例示として、 R^{A4} は、 $-W^2-C(O)OR^{12}$ でよい。 W^2 は、結合または $C_1 \sim C_6$ アルキレン(例えば、 CH_2)でよい。 R^{12} は、水素または $C_1 \sim C_3$ アルキルでよい。 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A5} 、および R^{A6} の各々は、水素でよい。

【0270】

R^8 は、 W^2-CN でよい。

【0271】

他の実施形態は、本明細書に記載されている1つまたは複数の他の特徴を含み、上記で説明した特徴と組み合わせて存在することができる。

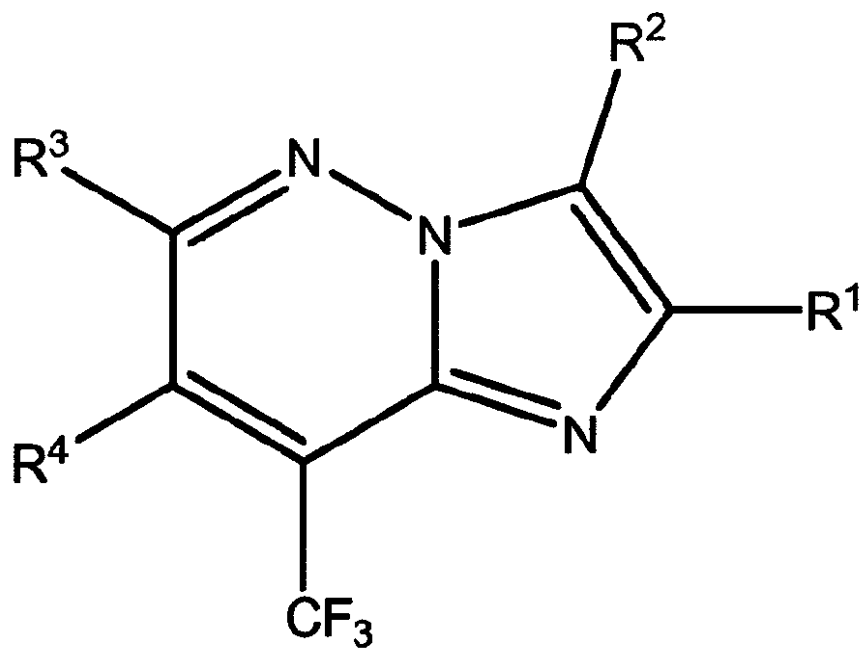
40

【0272】

いくつかの実施形態において、化合物は、式(II)を有することができ、

【0273】

【化 1 1】



10

20

(II)

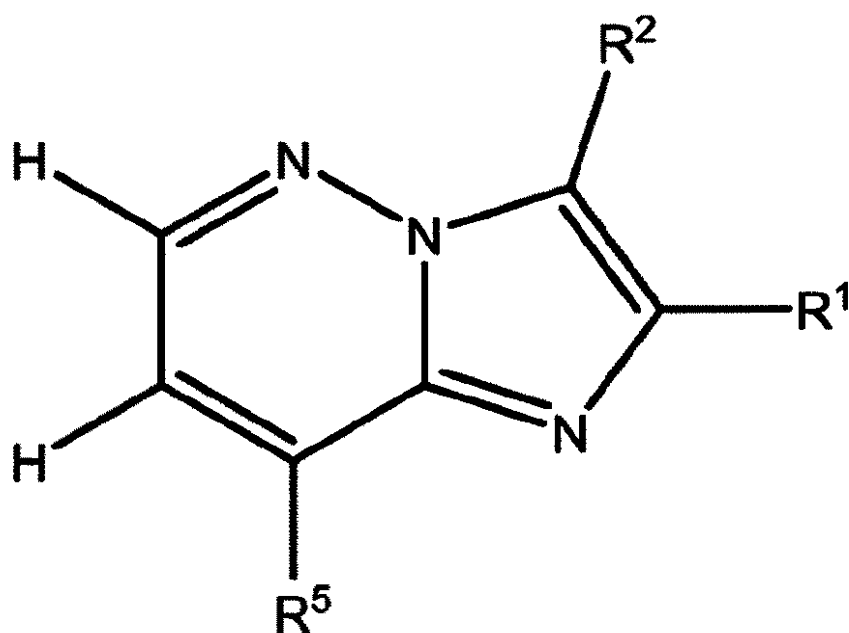
式中、R¹、R²、R³、およびR⁴の各々は、独立に、（一般的、部分的、または特異的に）本明細書においていずれかで定義されている通りでよい。

【0274】

いくつかの実施形態において、化合物は、式（III）を有することができ、

【0275】

【化 1 2】



(III)

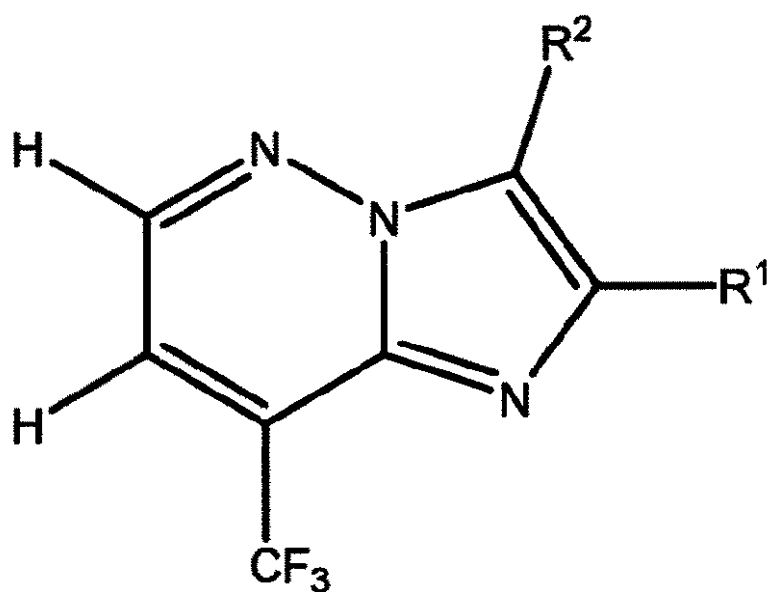
式中、R¹、R²、およびR⁵の各々は、独立に、（一般的、部分的、または特異的に）本明細書においていずれかで定義されている通りでよい。

【0276】

いくつかの実施形態において、化合物は、式（IV）を有することができ、

【0277】

【化 1 3】



(IV)

式中、R¹およびR²の各々は、独立に、（一般的、部分的、または特異的に）本明細書

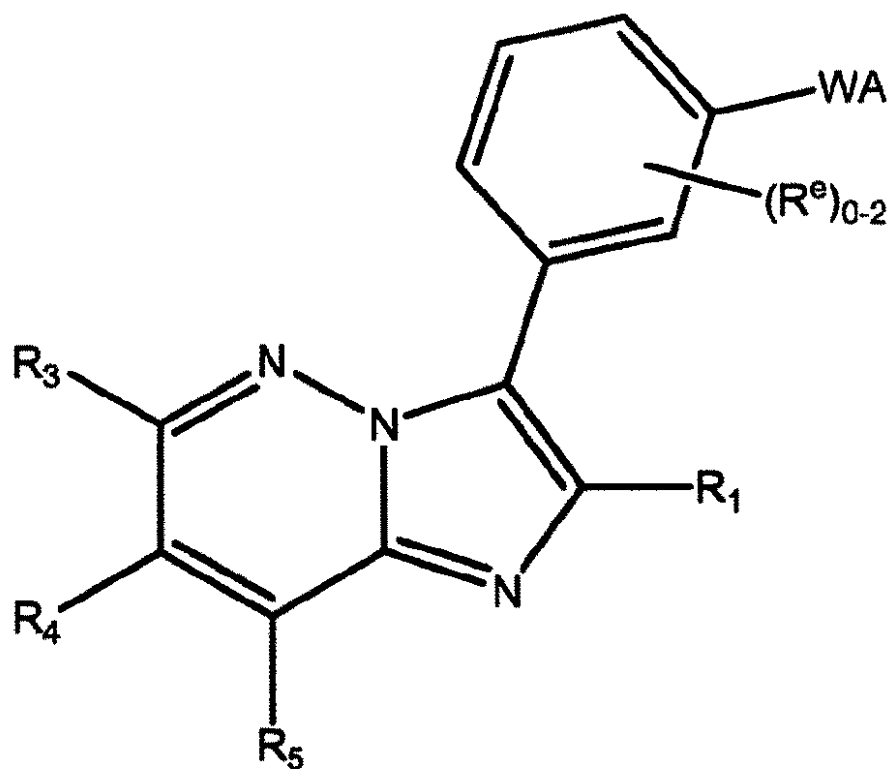
においていずれかで定義されている通りでよい。

【0278】

いくつかの実施形態において、化合物は、式（V）を有することができ、

【0279】

【化14】



(V)

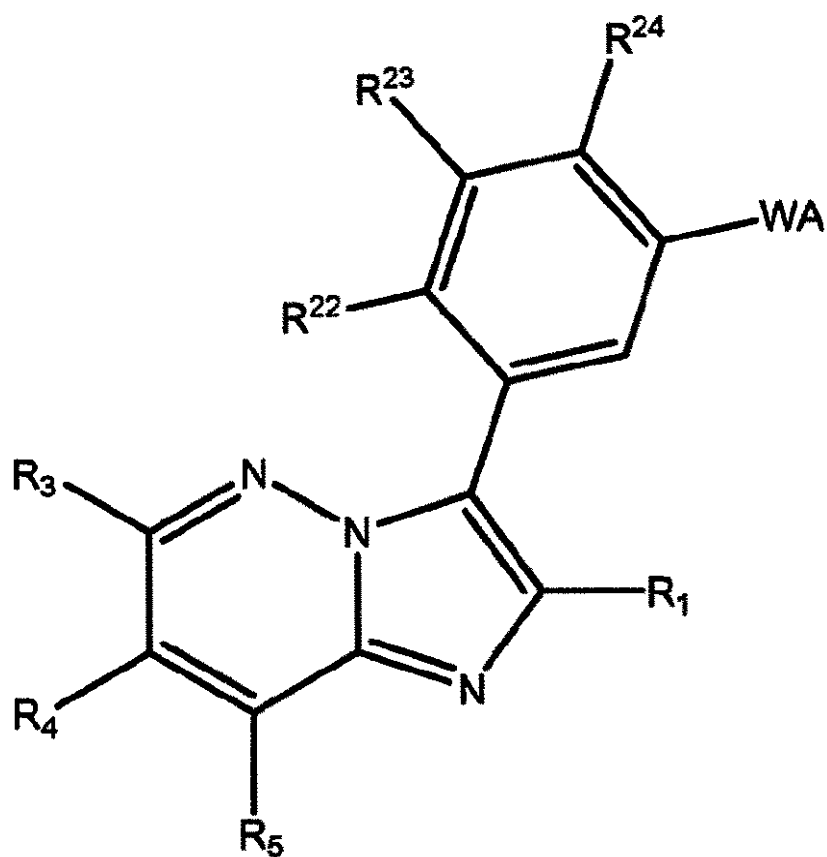
式中、R¹、R³、R⁴、R⁵、R^e、W、およびAの各々は、独立に、（一般的、部分的、または特異的に）本明細書においていずれかで定義されている通りでよい。

【0280】

いくつかの実施形態において、化合物は、式（VI）を有することができ、

【0281】

【化 1 5】



(VI)

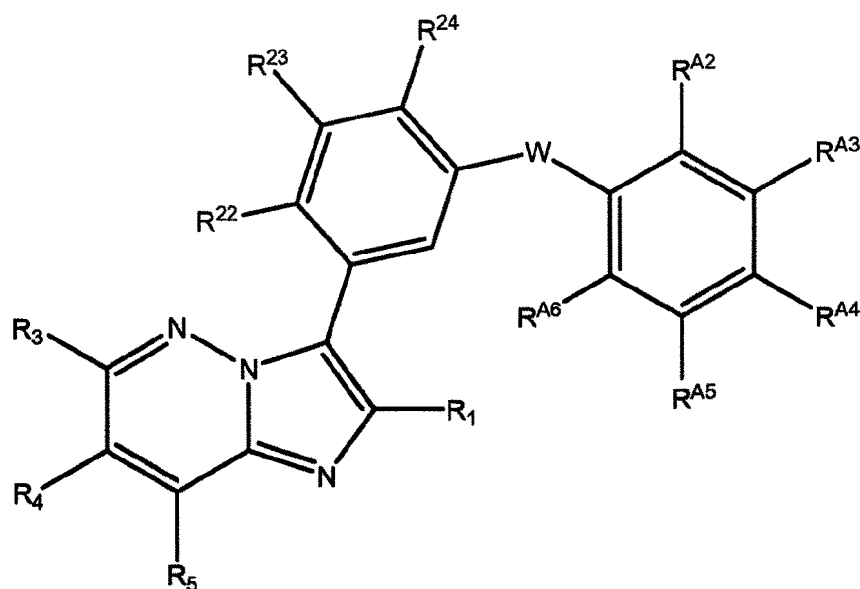
式中、R¹、R³、R⁴、R⁵、R²²、R²³、R²⁴、W、およびAの各々は、独立に、（一般的、部分的、または特異的に）本明細書においていずれかで定義されている通りでよい。

【0282】

いくつかの実施形態において、化合物は、式（VII）を有することができ、

【0283】

【化 1 6】



(VII)

式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A4} 、 R^{A5} 、 R^{A6} 、 W 、および A の各々は、独立に、（一般的、部分的、または特異的に）本明細書においていずれかで定義されている通りでよい。

【0284】

実施形態において、式（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、および（VII）の化合物には、下記の特徴の任意の1つまたは複数を含めることができる。

【0285】

R^1 は、

（i）水素、または

（ii） $C_1 \sim C_6$ （例えば、 $C_1 \sim C_3$ もしくは $C_1 \sim C_2$ ）アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ （例えば、 $C_1 \sim C_3$ もしくは $C_1 \sim C_2$ ）ハロアルキル、または

（iii） $C_6 \sim C_{10}$ （例えば、フェニル）アリールもしくは5～10個（例えば、5～6個の原子）を含むヘテロアリール（それらの各々は、1～5個の R^d で置換されていてもよい）、または（iv） $C_7 \sim C_{11}$ （例えば、 $C_7 \sim C_{10}$ ）アラルキル、もしくは6～11個（例えば、6～10個）の原子を含むヘテロアラルキル（それらの各々は、1～5個（例えば、1～4個、1～3個、1～2個、1個）の R^c で置換されていてもよい）でよい。

【0286】

R^1 は、水素でよい。

【0287】

R^1 は、

（ii） $C_1 \sim C_6$ （例えば、 $C_1 \sim C_3$ もしくは $C_1 \sim C_2$ ）アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ （例えば、 $C_1 \sim C_3$ もしくは $C_1 \sim C_2$ ）ハロアルキル、または

（iii）1～5個の R^d で置換されていてもよい $C_6 \sim C_{10}$ （例えば、フェニル）アリール、または

（iv）1～5個（例えば、1～4個、1～3個、1～2個、1個）の R^c で置換されていてもよい $C_7 \sim C_{11}$ （例えば、 $C_7 \sim C_{10}$ 、ベンジル）アラルキルでよい。

【0288】

R^1 は、

(i i i) 1～5個の R^d で置換されていてもよい5～10個（例えば、5～6個の原子）を含むヘテロアリール、または

(i v) 1～5個（例えば、1～4個、1～3個、1～2個、1個）の R^c で置換されていてもよい6～11個（例えば、6～10個）の原子を含むヘテロアラールキルでよい。

【0289】

R^1 は、H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、または $CH(CH_3)_2$ 、 CF_3 、1～5個の R^d で置換されていてもよいフェニル、または1～5個の R^c で置換されていてもよいベンジルでよい。

【0290】

R^2 は、本明細書においていずれかで定義した通りである式(A)、 $(A-1)$ 、 $(A-2)$ 、または $(C-1)$ を有することができる。 10

【0291】

Wは、 $-O-$ でよい。

【0292】

Wは、結合でよい。

【0293】

Wは、 $-W^1(C_1 \sim 6 \text{ アルキレン})-$ でよい。特定の実施形態において、 W^1 は、 $-O-$ でよい。例えば、Wは、 $-O(C_1 \sim 3 \text{ アルキレン})-$ （例えば、 $-OCH_2-$ ）でよい。

【0294】

Wは、 $-(C_1 \sim 6 \text{ アルキレン})W^1-$ でよい。特定の実施形態において、 W^1 は、 $-NR^9-$ であり、 R^9 は、水素でよく、または W^1 は、 $-O-$ でよい。特定の実施形態において、Wは、 $-(C_1 \sim 3 \text{ アルキレン})NH-$ （例えば、 $-CH_2NH-$ ）でよい。特定の実施形態において、Wは、 $-(C_1 \sim 3 \text{ アルキレン})O-$ （例えば、 $-CH_2O-$ ）でよい。 20

【0295】

Wは、 $-NR^8-$ 、（例えば、 $-NH-$ ）でよい。

【0296】

いくつかの実施形態において、Aは、(i) 1個の R^8 で置換されており、かつ(i i) 1～5個（例えば、1～3個、1～2個、1個）の R^g で置換されていてもよい、フェニルでよく、 R^g は、本明細書においていずれかで定義されている通りでよい。 30

【0297】

Aは、式 $(B-1)$ を有することができる。実施形態において、 R^{A3} および R^{A4} の1つは、 R^8 であり、 R^{A3} および R^{A4} のその他は、水素であり、 R^{A2} 、 R^{A5} 、および R^{A6} の各々は、独立に、水素または R^g であり、 R^8 および R^g は、本明細書においていずれかで定義されている通りでよい。

【0298】

Aは、(a) 1個の R^8 で置換されており、かつ(b) 1～3個（例えば、1～2個、1個）の R^g で置換されていてもよい、5～10個の原子を含むヘテロアリールでよく、 R^g は、本明細書においていずれかで定義されている通りでよい。 40

【0299】

R^e 、 R^8 、および R^g の各々は、独立に、本明細書においていずれかで定義されている通りでよい。

【0300】

R^8 は、 $-W^2-S(O)_nR^9$ もしくは $-W^2-S(O)_nNR^{10}R^{11}$ （例えば、 $-W^2-S(O)_nR^9$ ）でよい。

【0301】

R^9 、 R^{10} 、および R^{11} の各々は、独立に、本明細書においていずれかで定義されている通りでよい（例えば、式 $(C-1)$ と関連して定義されている通り）。

【0302】

W^2 、 n 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A4} 、 R^{A5} 、および R^{A6} は、式 (C-1) と関連して定義されている通りでよい。

【0303】

R^3 、および R^4 の各々は、水素でよい。

【0304】

R^5 は、

(i i) ハロ、または

(i i i) $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル (それらの各々は、1 ~ 3 個の R^a で置換されていてもよい)、または

(i v) シアノでよい。

10

【0305】

R^5 は、ハロ (例えば、クロロ) または $C_1 \sim C_6$ (例えば、 $C_1 \sim C_3$) ハロアルキル (例えば、 CF_3) でよい。

【0306】

R^1 、 R^3 、 R^4 、および R^5 (例えば、 R^1 および / または R^5) の 1 つまたは複数 (例えば、2 つ、または 3 つ) は、水素以外の置換基でよい。

【0307】

いくつかの化学成分の実際の電子構造は、1 つのみのカノニカル形 (すなわちルイス構造) によって適当に表すことができないことが理解される。理論に束縛されるものではないが、実際の構造は代わりに、共鳴形態もしくは共鳴構造として集合的に公知である 2 つ

20

いくつかのカノニカル形のいくつかの複合型または加重平均でよい。共鳴構造は別個の化学成分ではなく、紙上でのみ存在する。それらは、特定の化学成分についての結合および非結合電子の配置または「局在化」においてのみ互いに異なる。1 つの共鳴構造が他よりも非常に複合型に貢献することは可能であり得る。したがって、本発明の実施形態の文字および図画による記載は、当技術分野が何を特定の種についての優勢な共鳴形態として認識するかに関して行われる。

【0308】

本明細書に記載されている化合物は、市販の出発物質および試薬から、または従来の有機化学合成法によって調製することができる出発物質および試薬から、本明細書に記載されている方法 (もしくはその変形) および / または従来の有機化学合成法によって合成

30

することができる。本明細書に記載されている化合物は、反応混合物から分離し、カラムクロマトグラフィー、高圧液体クロマトグラフィー、または再結晶などの方法によってさらに精製することができる。当業者であれば理解できるように、本明細書における式の化合物の合成のさらなる方法は、当業者には明らかであろう。さらに、様々な合成ステップを、代替の配列または順序で行って、所望の化合物を得てもよい。本明細書に記載されている化合物の合成に有用な合成化学転換および保護基の方法 (保護および脱保護) は当技術分野において公知であり、例えば、R. Larock、Comprehensive Organic Transformations、VCH Publishers (1989)、T. W. Greene および P. G. M. Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、第 2 版、John Wiley and Sons (1991)、L. Fieser および M. Fieser、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis、John Wiley and Sons (1994)、および L. Paquette (編)、Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis、John Wiley and Sons (1995)、およびそれらのそれに続く版において記載されているものなどが含まれる。

40

【0309】

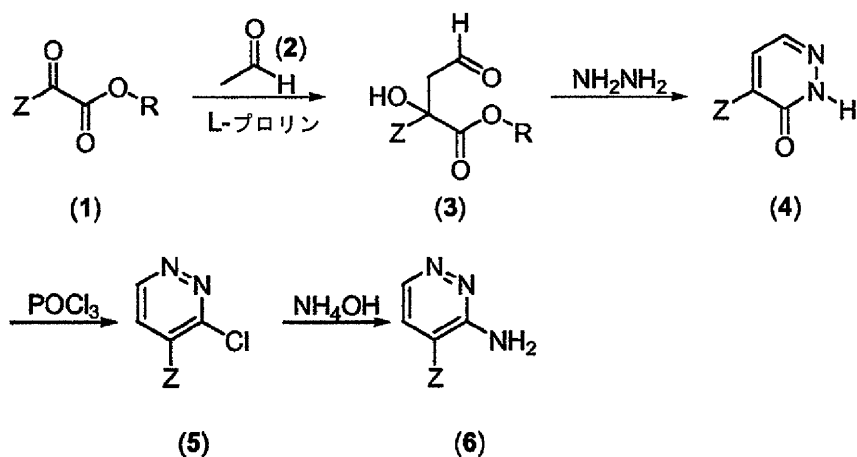
いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物は、例えばスキーム 1 によって調製することができる式 (6) の化合物から調製することができる。

【0310】

50

【化 1 7】

スキーム 1



10

【0 3 1 1】

スキーム 1 において「Z」という用語は、式 (I) 中の R^5 に相当し、またはそれへの置換基前駆体である。

20

【0 3 1 2】

スキーム 1 によると、式 (6) の化合物は、典型的には L-プロリンなどのアミノ酸の存在下で、ジクロロメタンなどの溶媒中で周囲温度にてピルベート (1、 $Z=H$ 、 Me または CF_3) とアセトアルデヒド (2) とを反応させることによって調製し、アルドール生成物 (3) を生成することができる。EtOH または AcOH などの極性溶媒中、高温で、典型的には還流させながら、ヒドラジンによる反応によって、ピリダジノン (4) が生じる。ピリダジノン (4) は、還流 $POCl_3$ 中の反応によってクロロピリダジン (5) に変換することができる。最後に、スチールオートクレーブ中高温での水酸化アンモニウムなどの窒素源による塩素の置き換えによって、所望の 3-アミノピリダジン (6) が生じる。

30

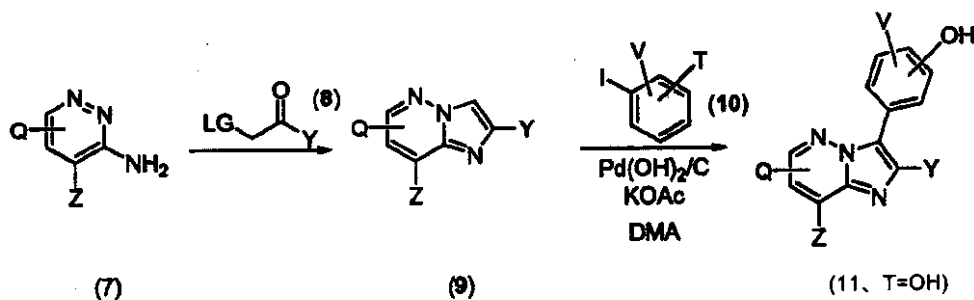
【0 3 1 3】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物は、スキーム 2 によって調製することができる。

【0 3 1 4】

【化 1 8】

スキーム 2



40

【0 3 1 5】

スキーム 2 において「Q」という用語は、式 (I) 中の R^3 および R^4 に相当し、またはそれへの置換基前駆体である。スキーム 2 において「Z」という用語は、式 (I) 中の

50

R⁵に相当し、またはそれへの置換基前駆体である。スキーム1において「Y」という用語は、式(I)中のR¹に相当し、またはそれへの置換基前駆体である。スキーム1において「V」という用語は、水素もしくは式(I)中のR^eに相当し、またはそれへの置換基前駆体である。スキーム1において「T」という用語は、式(I)中のWAに相当し、またはそれへの置換基前駆体である。

【0316】

スキーム2によると、式(1)の化合物は、典型的には炭酸水素ナトリウムなどの塩基の存在下でエタノールなどの溶媒中、高温、典型的には80~90℃で、16~24時間、3-アミノピリダジン(7)と α -ハロケトン(8、LG=C1、Br、またはメシレートもしくはトシレートなどの他の脱離基でよい)とを反応させることによって調製することができる。20%水酸化パラジウムおよび酢酸カリウムなどの塩基の存在下でジメチルアセトアミドなどの溶媒中、高温、典型的には145℃で、このように得られたイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(9)とヨードアレーン(10)とを反応させることによって、化合物(11)がもたらされる。Tがメトキシまたはベンジルオキシ基などの保護されたヒドロキシル基である化合物11において、ヒドロキシル基の脱保護によって、化合物11(T=OH)がもたらされる。Tがメトキシであるとき脱保護についての典型的な条件には、ピリジン塩酸塩による処理(200℃で、0.5~2時間)またはジクロロメタン中のBBR₃による処理、または他の当業者に公知の方法が含まれる。

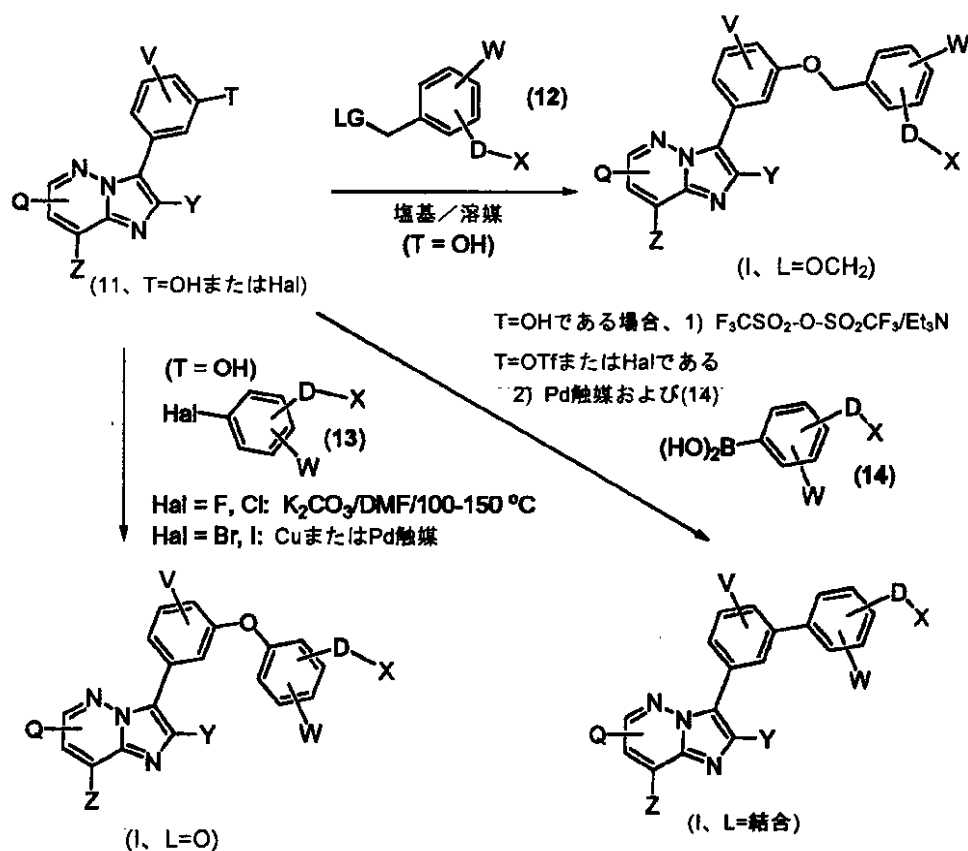
【0317】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、スキーム3によって調製することができる。

【0318】

【化19】

スキーム3



【0319】

スキーム3において「Q」、「Z」、「V」、「T」および「Y」の意味は、上記でス

キーム 2 について示されているのと同じである。スキーム 3 において「W」という用語は、水素もしくは式 (I) 中の R^g に相当し、またはそれへの置換基前駆体である。スキーム 3 において「D-X」という用語は、式 (I) 中の W_A に相当し、またはそれへの置換基前駆体である。

【0320】

スキーム 3 によると、スキーム 2 によって調製される T=OH である式 11 の化合物は、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸セシウムを塩基として使用してアルキル化剤 12 によってアルキル化し、式の化合物 (I、W=OCH₂) を提供することができる。式 (I) の化合物の X 基が、カルボン酸エステル部分であるかまたはそれを含有する場合、この部分は、適切な有機溶媒、典型的にはテトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、またはアルコール (メタノールもしくはエタノールなど) などの水と部分的に混和性であるものの中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム水溶液による処理によってカルボン酸に転換することができる。式 (I) の化合物の R 基が CH₂X' (X' は、ハロゲン Br または Cl である) を含有する場合、この基は、適切な有機溶媒中シアン化ナトリウムによる処理によって CH₂CN に転換することができる。代わりに、T=OH である式 (I) の化合物は、ハロゲン化芳香環含有化合物 13 で処理し、式のビアリールエーテル (I、L=O) を提供することができる。ハロゲンがフッ素または塩素原子である場合、式 (I) のビアリールエーテルの形成は、典型的には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の極性溶媒中、高温、典型的には 100℃ ~ 150℃ で数時間、炭酸カリウムなどの塩基による処理によって達成される。代わりに、ハロゲンが臭素またはヨウ素である場合、ビアリールエーテル (I) の形成は、塩基および溶媒 (1,4-ジオキサンなど) の存在下で、高温、典型的には 90 ~ 100℃ で、銅塩またはパラジウム塩などの金属触媒を使用してカップリング反応によって達成される。4-フェニル環への直接結合が所望である式 (I) の化合物の場合、T=OH である式 (11) の化合物のフェノールは、トリフルオロメタンスルホン酸無水物および第三級アミン (トリエチルアミンなど) を使用して、トリフレート (11、T=OSO₂CF₃) に変換される。式 (11、T=OSO₂CF₃、Br または I) のこのように得られたトリフレートまたはプロミドまたはヨージドは、当業者には鈴木反応として公知の反応であるパラジウム触媒による触媒作用下で式 (14) のアリアルボロン酸にカップリングされる。

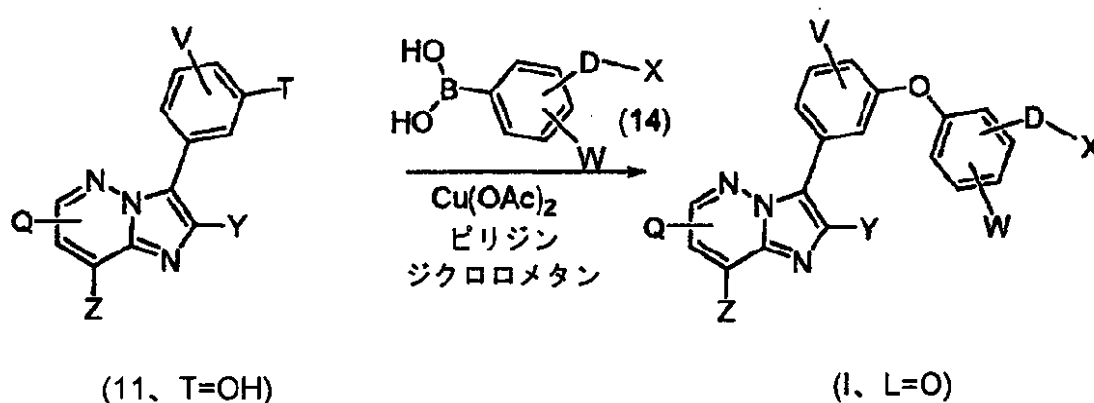
【0321】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物は、スキーム 4 によって調製することができる。

【0322】

【化20】

スキーム 4



10

20

30

40

50

【0323】

スキーム4において「Q」、「Z」、「V」、「T」、「Y」、「W」および「D-X」の意味は、上記でスキーム3について示されているのと同じである。

【0324】

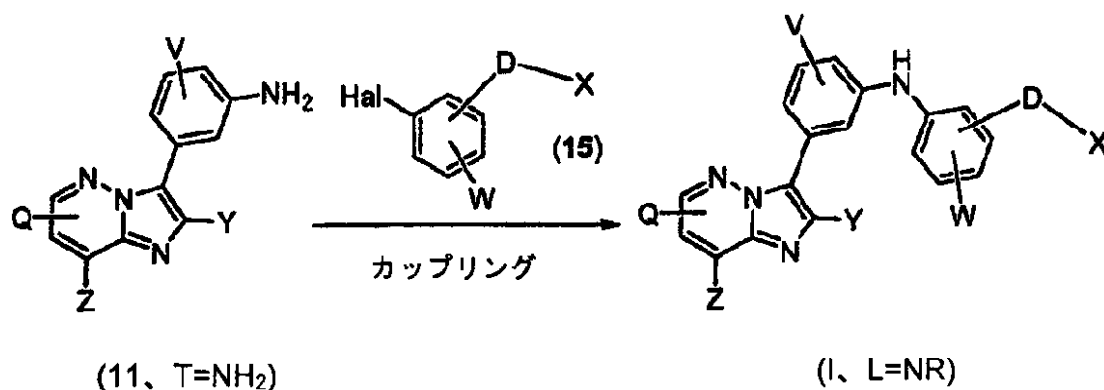
スキーム4によると、式11の化合物（ $T=OH$ ）は、例えば、ピリジンなどの塩基の存在下でジクロロメタンなどのハロゲン化溶媒中周囲温度で、ボロン酸14の $Cu(OAc)_2$ が媒介するカップリングによって、式（I）のビアリアルエーテル（ $W=O$ ）に変換することができる。

【0325】

いくつかの実施形態において、Wが NR^7 である式（I）の化合物は、スキーム5によって調製することができる。

【0326】

【化21】

スキーム5

【0327】

スキーム5において「Q」、「Z」、「V」、「T」、「Y」、「W」および「D-X」の意味は、上記でスキーム3について示されているのと同じである。

【0328】

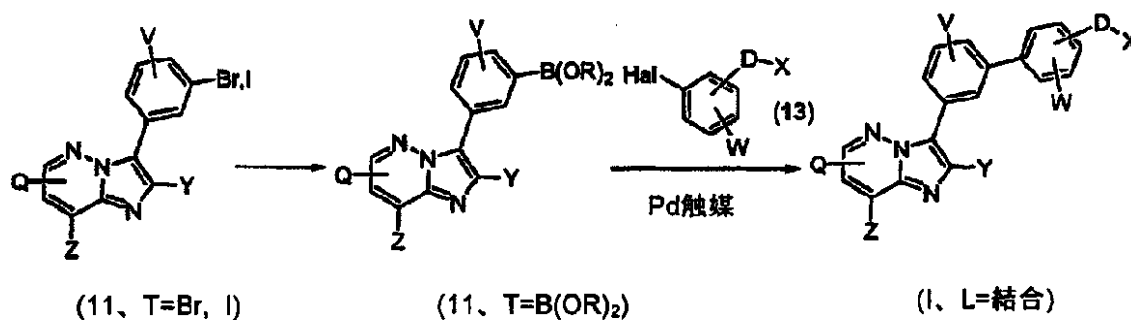
スキーム5によると、式（15）のハロゲン化アリール（または相当するアリールトリフレートまたはアリールボロン酸）によるアミノ化合物（11）の処理によって、式（I）の相当するビアリアルアミンを提供することができる。

【0329】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、スキーム6によって調製することができる。

【0330】

【化22】

スキーム6

10

20

30

40

50

【0331】

スキーム6において「Q」、「Z」、「V」、「T」、「Y」、「W」および「D-X」の意味は、上記でスキーム3について示されているのと同じである。

【0332】

スキーム6に関して、式11の化合物は、標準的な鈴木条件下でボロラン ($\text{B}(\text{OR})_2$ 、 $\text{R}=\text{H}$ またはアルキル)に変換することができる。このようなボロランは、上記の条件下で臭化アリールまたはヨウ化アリール13とカップリングし、式(I)の化合物(L=結合)を得ることができる。

【0333】

本発明の化合物は、1つまたは複数の不斉中心を含有し、したがってラセミ体およびラセミ混合物、単一のエナンチオマー、個々のジアステレオマーおよびジアステレオマー混合物として生じ得る。これらの化合物の全てのこのような異性体形態は、本発明に明確に含められる。本発明の化合物はまた、連結(例えば、炭素-炭素結合、アミド結合などの炭素-窒素結合)を含有してもよく、結合の回転は、その特定の連結の周りで制限され、例えば環または二重結合の存在からもたらされる制限である。したがって、全てのシス/トランスおよびE/Z異性体および回転異性体は、本発明に明確に含められる。本発明の化合物はまた、複数の互変異性型で表してもよく、そのような場合には、本発明は、単一の互変異性型のみが表されていることがあろうとも、本明細書に記載されている化合物の全ての互変異性型を明確に含む(例えば、環系のアルキル化は、複数の部位においてアルキル化をもたらしすることがあり、本発明は、全てのこのような反応生成物を明確に含む)。このような化合物の全てのこのような異性体形態は、本発明に明確に含められる。

【0334】

本発明の化合物には、妥当な場合、化合物それ自体、ならびにそれらの塩およびそれらのプロドラッグが含まれる。塩は、例えば、本明細書に記載されている化合物上でアニオンと正に帯電している置換基(例えば、アミノ)との間に形成することができる。適切なアニオンには、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、硫酸イオン、硝酸イオン、リン酸イオン、クエン酸イオン、メタンスルホン酸イオン、トリフルオロ酢酸イオン、および酢酸イオンが含まれる。同様に、塩はまた、本明細書に記載されている化合物上でカチオンと負に帯電している置換基(例えば、カルボキシレート)との間に形成することができる。適切なカチオンには、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、およびアンモニウムカチオン(テトラメチルアンモニウムイオンなど)が含まれる。プロドラッグの例には、エステルおよび他の薬学的に許容できる誘導体が含まれ、それは対象への投与によって、活性化合物を提供することができる。

【0335】

本発明の化合物の薬学的に許容できる塩には、薬学的に許容できる無機酸および有機酸および塩基に由来するものが含まれる。適切な酸性塩の例には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、パルモエート(palmoate)、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩およびウンデカン酸塩が含まれる。シュウ酸などの他の酸は、それら自体は薬学的に許容できないが、本発明の化合物およびそれらの薬学的に許容できる酸付加塩を得ることにおいて中間体として有用な塩の調製に用いてもよい。適切な塩基に由来する塩には、アルカリ金属(例えば、ナトリウム)、アルカリ土類金属(例えば、マグネシウム)、アンモニウムおよびN-(アルキル) $_4^+$ 塩が含まれる。本発明はまた、本明細書において開示されている化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化を想定する

。水溶性または油溶性または分散性生成物は、このような四級化によって得てもよい。本明細書における式のいずれかの化合物の塩の形態は、カルボキシ基のアミノ酸塩（例えば、L-アルギニン、-リシン、-ヒスチジン塩）でよい。

【0336】

「薬学的に許容できる担体またはアジュバント」という用語は、本発明の化合物と一緒に対象（例えば、患者）に投与してもよく、その薬理活性を破壊せず、治療量の化合物を送達するのに十分な用量で投与したときに無毒性である担体またはアジュバントを意味する。

【0337】

本発明の組成物中に使用し得る薬学的に許容できる担体、アジュバントおよびビヒクルには、それだけに限らないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、自己乳化性薬物送達システム（SEDDS）（d- α -トコフェロールポリエチレングリコール1000コハク酸エステルなど）、医薬品剤形において使用される界面活性剤（Tweenなど）または他の同様のポリマー送達マトリックス、血清タンパク質（ヒト血清アルブミンなど）、緩衝物質（ホスフェートなど）、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分的グリセリド混合物、水、塩または電解質（硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩など）、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースをベースとする物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が挙げられる。シクロデキストリン（ α -、 β -、および γ -シクロデキストリンなど）、または化学修飾された誘導体（2-および3-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンを含めたヒドロキシアルキルシクロデキストリンなど）、または他の可溶化した誘導体もまた、本明細書に記載されている式の化合物の送達を増強するために有利に使用し得る。

【0338】

一般に、本明細書に記載されている化合物は、LXRによって媒介される1つもしくは複数の疾患、障害、状態または症状（例えば、心血管疾患（例えば、急性冠動脈症候群、再狭窄）、アテローム性動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症の病変、I型糖尿病、II型糖尿病、症候群X、肥満症、脂質障害（例えば、異脂肪血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDLおよび高LDL）、認識力障害（例えば、アルツハイマー病、認知症）、炎症性疾患（例えば、多発性硬化症、関節リウマチ、炎症性腸疾患、クローン病、子宮内膜症、LPSが誘発する敗血症、耳の急性接触性皮膚炎、動脈壁の慢性アテローム性動脈硬化症の炎症）、セリアック病、甲状腺炎、皮膚の老化（例えば、皮膚の老化は、加齢による老化、光による老化、ステロイドが誘発する皮膚菲薄化、もしくはこれらの組合せに由来する）、または結合組織病（例えば、骨関節炎もしくは腱炎）を治療（例えば、制御、寛解、緩和、進行の緩徐化、発症の遅延、もしくは発生する危険性を低下）または予防するために使用することができる。

【0339】

LXRによって媒介される障害または生理的状态とは、LXRが状態の発症のきっかけを与えることがあり、または障害もしくは状態を治療、制御、寛解、緩和、予防、発症の遅延、進行の緩徐化、もしくは発生する危険性を低下させるような方法で、特定のLXRの阻害がシグナル伝達に影響することがある、障害または状態を意味する。このような障害の例には、それだけに限らないが、心血管疾患（例えば、急性冠動脈症候群、再狭窄）、アテローム性動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症の病変、I型糖尿病、II型糖尿病、症候群X、肥満症、脂質障害（例えば、異脂肪血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDLおよび高LDL）、認識力障害（例えば、アルツハイマー病、認知症）、炎症性疾患（例えば、多発性硬化症、関節リウマチ、炎症性腸疾患、クローン病、子宮内膜症、LPSが誘発する敗血症、耳の急性接触性皮膚炎、動脈壁の慢性アテローム性動脈硬化症の炎症）、セリアック病、甲状腺炎、皮膚の老化（例えば、皮

膚の老化は、加齢による老化、光による老化、ステロイドが誘発する皮膚菲薄化、もしくはこれらの組合せに由来する）、または結合組織病（例えば、骨関節炎または腱炎）が挙げられる。

【0340】

理論に束縛されるものではないが、コレステロール流出を活性化する（例えば、ABC A 1をアップレギュレートする）が、肝臓においてSREBP-1c発現およびトリグリセリド合成を実質的に増加させないLXRモジュレーターは、アテローム性動脈硬化症の危険性の低下、ならびに同時に増加する可能性がある血清および肝臓のトリグリセリドレベルの最小化の両方を行うことができると考えられている。SREBP-1cに対してABC A 1（ABCG 1）を調節するための差次的活性を有する候補化合物は、LXRに結合し、かつ遺伝子ABC A 1をアップレギュレートする候補化合物の親和性を測定する従来の薬理試験手順を使用して評価することができる。

10

【0341】

いくつかの実施形態において、LXRリガンドは、無細胞LXRβおよびLXRα競合結合アッセイにおいて最初に同定することができる。LXRリガンドは、組織選択的遺伝子の調節についての遺伝子発現プロファイリングによってさらに特性決定することができる。

【0342】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されている化合物は、ABC A 1トランス活性化についてのアゴニスト活性を有するが、分化したTHP-1マクロファージにおいてSREBP-1c遺伝子発現に実質的に影響（例えば、阻害）しない。アンタゴニストモードの遺伝子発現分析を使用して、ABC A 1およびSREBP-1c遺伝子発現の差次的調節をさらに説明することができる。特定の実施形態において、本明細書に記載されている化合物は、SREBP-1c活性化（コレステロールおよび脂肪酸の恒常性に関与する遺伝子についてのマーカー）を優先的にアンタゴナイズするが、ABC A 1遺伝子発現またはHDL生合成を増強することが知られている遺伝子（公知の強力な合成LXRアゴニストによる競合アッセイに基づいて）に対して実質的に影響しない（例えば、比較的最小または相加作用を有する）。細胞型または組織特異性は、ABC A 1活性が正味のコレステロール吸収およびコレステロール逆輸送に影響を与えられているさらなる細胞系である、腸（CaCo 2）または肝臓（Hep G 2およびHu h-7細胞）においてさら評価し得る。行った試験手順、およびそこから得た結果を、実施例の項において記載する。

20

30

【0343】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されている化合物は、（例えば、セルベースアッセイにおいて遺伝子特異的調整によって決定すると）ABC A 1についてアゴニスト活性、およびSREBP-1cについてアンタゴニスト活性を有する。特定の実施形態において、（アゴニストモードの）本明細書に記載されている化合物は、LXRによってABC A 1活性化について少なくとも約20%の効力を有し、SREBP-1cを実質的にアゴナイズしない（参照化合物N-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）-N-〔4-（2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチルエチル）-フェニル]-ベンゼンスルホンアミドと比較して最大限でも約25%の効力（Schultz, Joshua R., Genes & Development (2000), 14(22), 2831~2838)）。特定の実施形態において、（アンタゴニストモードの）本明細書に記載されている化合物は、ABC A 1遺伝子発現を実質的にアンタゴナイズしない。理論に束縛されるものではないが、それらのEC₅₀濃度で、参照化合物と比較して、ABC A 1遺伝子発現に対して相加作用があり得ると考えられる。特定の実施形態において、（アンタゴニストモードの）本明細書に記載されている化合物は、用量依存的様式でアゴニスト媒介性SREBP-1c遺伝子発現を阻害した。

40

【0344】

いくつかの実施形態において、例えば臨床試験において、皮膚の老化に対する式（I）

50

の化合物の作用を研究するために、細胞を単離し、RNAを調製し、TIMP1、ABCA12、デコリン、TNF α 、MMP1、MMP3、および／またはIL-8の発現レベルについて分析することができる。遺伝子発現のレベル（すなわち、遺伝子発現パターン）は、全て当業者に公知の方法により、例えば、ノーザンブロット分析もしくはRT-PCRによって、生成したタンパク質の量を測定することによって、またはTIMP1、ABCA12、デコリン、TNF α 、MMP1、MMP3、および／もしくはIL-8の活性のレベルを測定することによって、定量化することができる。このようにして、遺伝子発現パターンは、式（I）の化合物への細胞の生理反応を示すマーカーの役割を果たすことができる。したがって、この反応状態は、式（I）の化合物による個体の治療の前およびその間の様々な時点で決定し得る。

10

【0345】

一実施形態において、本明細書に記載されているサイトカインおよびメタロプロテアーゼの発現レベルを使用して、LXRに基づく機序によって皮膚の老化を治療する化合物の設計および／または同定を促進することができる。したがって、本発明は、例えば、TIMP1、ABCA12、デコリン、TNF α 、MMP1、MMP3、および／またはIL-8発現に対して刺激または阻害作用を有するモジュレーター、すなわち、LXRモジュレーターを同定するための方法（また本明細書において「スクリーニングアッセイ」を意味する）を提供する。

【0346】

例示的なスクリーニングアッセイは、LXRを発現している細胞が試験化合物と接触し、試験化合物がLXRに基づく機序によってTIMP1、ABCA12、デコリン、TNF α 、MMP1、MMP3、および／またはIL-8発現を調整する能力のセルベースアッセイである。試験化合物がTIMP1、ABCA12、デコリン、TNF α 、MMP1、MMP3、および／またはIL-8発現を調整する能力の決定は、全て当業者に公知の方法により、例えば、DNA、mRNA、もしくはタンパク質レベルをモニターすることによって、またはTIMP1、ABCA12、デコリン、TNF α 、MMP1、MMP3、および／もしくはIL-8の活性のレベルを測定することによって達成することができる。細胞は、例えば哺乳動物起源、例えばヒトでよい。

20

【0347】

いくつかの実施形態において、例えば臨床試験において、骨関節炎に対する式（I）の化合物の作用を研究するために、細胞を単離し、RNAを調製し、ApODおよび骨関節炎に関係している他の遺伝子（例えば、TNF α ）の発現レベルを分析することができる。遺伝子発現のレベル（すなわち、遺伝子発現パターン）は、全て当業者に公知の方法により、ノーザンブロット分析もしくはRT-PCRによって、生成したタンパク質の量を測定することによって、またはApODもしくは他の遺伝子の活性のレベルを測定することによって定量化することができる。このようにして、遺伝子発現パターンは、LXRモジュレーターへの細胞の生理反応を示すマーカーの役割を果たすことができる。したがって、この反応状態は、LXRモジュレーターによる個体の治療の前およびその間の様々な時点で決定し得る。

30

【0348】

例示的なスクリーニングアッセイは、LXRを発現している細胞が試験化合物と接触し、試験化合物がLXRに基づく機序によってApOD発現および／またはアグリカナーゼ活性および／またはサイトカイン合成を調整する能力のセルベースアッセイである。試験化合物がApOD発現および／またはアグリカナーゼ活性および／またはサイトカイン合成を調整する能力の決定は、全て当業者に公知の方法により、例えば、DNA、mRNA、もしくはタンパク質レベルをモニターすることによって、またはApOD、アグリカナーゼ、および／もしくはTNF α の活性のレベルを測定することによって達成することができる。細胞は、例えば哺乳動物起源、例えばヒトでよい。

40

【0349】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されている化合物は、1種または複数の

50

他の治療剤と同時投与することができる。特定の実施形態において、さらなる薬剤は、多回投与計画の一部として本発明の化合物と別々に投与してもよい（例えば順次に、例えば1種または複数の式（I）の化合物（その任意の亜属もしくは特定の化合物を含めた）の投与と異なる重なるスケジュールで）。他の実施形態において、これらの薬剤は、単一の組成物中で本発明の化合物と一緒に混合した単一の剤形の一部でよい。さらに別の実施形態において、これらの薬剤は、1種または複数の式（I）の化合物（その任意の亜属もしくは特定の化合物を含めた）が投与されるのとほぼ同じ時間に投与される別々の用量として与えることができる（例えば、1種または複数の式（I）の化合物（その任意の亜属もしくは特定の化合物を含めた）の投与と同時に）。本発明の組成物が、本明細書に記載されている式の化合物と1種または複数のさらなる治療剤または予防薬との組合せを含むとき、化合物およびさらなる薬剤の両方は、単独療法計画において通常投与される投与量の約1～100%、さらに好ましくは約5～95%の投与量レベルで存在することができる。

10

【0350】

本明細書に記載されている化合物および組成物は、例えば、約0.01mg/Kg～約1000mg/Kg（例えば、約0.01～約100mg/Kg、約0.1～約100mg/Kg、約1～約100mg/Kg、約1～約10mg/Kg）の範囲の投与量で、4～120時間ごと、または特定の薬物の必要性によって、経口的、非経口的（例えば、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑液嚢内、胸骨内、くも膜下腔内、病巣内、および頭蓋内注射または注入技術によって）、吸入スプレーによって、局所的、直腸、経鼻、口腔、経膈、埋込みザーバーを介して、注射によって、皮下、腹腔内、経粘膜、もしくは点眼剤で投与することができる。動物およびヒトについての投与量の相互関係（ミリグラム/体表の平方メートルに基づいた）は、Freireichら、Cancer Chemother. Rep. 50、219（1966）に記載されている。体表面積は、患者の身長および体重から概ね決定し得る。例えば、Scientific Tables、Geigy Pharmaceuticals、Ardsley、New York、537（1970）を参照されたい。特定の実施形態において、組成物は、経口投与または注射による投与によって投与される。本明細書における方法は、所望または定まった作用を達成するための、有効量の化合物または化合物の組成物の投与を意図する。典型的には、本発明の医薬組成物は、1日約1～約6回、または代わりに持続注入として投与される。このような投与は、長期治療または救急治療として使用することができる。単一の剤形を生じさせるために担体材料と合わせてもよい活性成分の量は、治療される宿主および特定の投与形態によって変化するであろう。典型的な配合物は、約5%～約95%の活性化合物（w/w）を含有する。代わりに、このような配合物は、約20%～約80%の活性化合物を含有する。

20

30

【0351】

上記のものより低いまたは高い用量が必要なときがある。任意の特定の患者のための特定の投与量および治療計画は、用いる特定の化合物の活性、年齢、体重、身体全体の健康状態、性別、食事、投与時間、排泄率、薬物の組合せ、疾患、状態もしくは症状の重症度および過程、疾患、状態もしくは症状に対する患者の気質、ならびに担当の医師の判断を含めた種々の要因によって決まるであろう。

40

【0352】

患者の状態の改善によって、維持量の化合物、組成物または本発明の組合せを必要に応じて投与し得る。その後、投与量もしくは投与頻度または両方は、症状が所望のレベルまで緩和したとき、改善された状態が維持されるレベルまで症状に応じて低下させてもよい。しかし、患者は、病徴の再発によって長期間の断続的な治療を必要とし得る。

【0353】

本発明の組成物は、任意の従来の無毒性の薬学的に許容できる担体、アジュバントまたはビヒクルを含有し得る。場合によっては、製剤のpHは、薬学的に許容できる酸、塩基または緩衝液で調整して、製剤された化合物またはその送達形態の安定性を増強し得る。

50

【0354】

組成物は、例えば、無菌の注射可能な水性または油性懸濁剤として、無菌の注射可能な配合物の形態でよい。この懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤（例えば、T w e e n 80 など）および懸濁化剤を使用して当技術分野で公知の技術によって製剤し得る。無菌の注射可能な配合物はまた、無毒性の非経口的に許容できる希釈剤または溶媒中の無菌注射用溶液または懸濁液、例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液としてでよい。用いてもよい許容できるビヒクルおよび溶媒の中には、マンニトール、水、リンゲル液および等張食塩液がある。さらに、無菌不揮発性油は、溶媒または懸濁媒として従来法で用いられる。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含めて任意の無刺激性不揮発性油を用いてもよい。オレイン酸などの脂肪酸およびそのグリセリド誘導体は、天然の薬学的に許容できる油（オリーブ油またはヒマシ油など）、特にそれらのポリオキシエチル化バージョンと同様に、注入物質の配合物中で有用である。これらの油剤または懸濁剤はまた、乳剤およびまたは懸濁剤などの薬学的に許容できる剤形の製剤において一般に使用される、長鎖アルコール希釈剤もしくは分散剤、またはカルボキシメチルセルロースもしくは同様の分散剤を含有し得る。T w e e n もしくは S p a n などの他の一般に使用される界面活性剤、および／または薬学的に許容できる固体、液体、もしくは他の剤形の製造において一般に使用される他の同様の乳化剤もしくはバイオアベイラビリティ増強剤もまた、製剤の目的のために使用し得る。

10

【0355】

本発明の組成物は、それだけに限らないが、カプセル剤、錠剤、乳剤および水性懸濁剤、分散剤および溶液剤を含めた任意の経口的に許容できる剤形で経口的に投与し得る。経口使用のための錠剤の場合、一般に使用される担体には、ラクトースおよびコーンスターチが含まれる。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤をまた典型的には加える。カプセル剤形態での経口投与のために有用な希釈剤には、ラクトースおよび乾燥コーンスターチが含まれる。水性懸濁液および／もしくは乳剤が経口的に投与されるとき、活性成分は油性相に懸濁もしくは溶解してもよく、または乳化剤および／もしくは懸濁化剤と合わせてもよい。必要に応じて、特定の甘味剤および／または香味剤および／または着色剤を加えてもよい。

20

【0356】

本発明の組成物はまた、直腸投与のために坐薬の形態で投与し得る。これらの組成物は、本発明の化合物と、適切な非刺激性の添加剤（室温で固体であるが直腸の温度で液体であり、したがって直腸中で溶解し、活性成分を放出する）とを混合することによって調製することができる。このような材料には、それだけに限らないが、カカオバター、蜜蝋およびポリエチレングリコールが挙げられる。

30

【0357】

所望の治療が局所適用によって容易に到達できる領域または臓器に関与するとき、本発明の組成物の局所投与は有用である。皮膚への局所的塗布のために、組成物は、担体に懸濁または溶解した活性成分を含有する適切な軟膏と共に製剤すべきである。本発明の化合物の局所投与のための担体には、それだけに限らないが、鉱油、流動石油、ホワイトペトロリウム、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化ろうおよび水が挙げられる。代わりに、組成物は、適切な乳化剤を有する担体に懸濁もしくは溶解した活性化合物を含有する適切なローションまたはクリームと共に製剤することができる。適切な担体には、それだけに限らないが、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリアルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が挙げられる。本発明の組成物はまた、直腸坐薬製剤によって、または適切な浣腸製剤によって下部腸管に局所的に施してもよい。

40

【0358】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されている化合物および組成物の局所投与は、エアロゾル、半固体医薬組成物、粉末、または溶液の形態で提示してもよい。「半固体組成物」という用語は、皮膚への塗布に適した軟膏、クリーム、膏薬、ゼリー、また

50

は実質的に同様の硬さの他の医薬組成物を意味する。半固体組成物の例は、参照により本明細書中にその全体が組み込まれている Lea および Feibiger によって公表 (1970) された The Theory and Practice of Industrial Pharmacy、Lachman、Lieberman and Kanig の 17 章、ならびに Remington: The Science and Practice of Pharmacy、University of The Sciences in Philadelphia (編)、出版社: Lippincott Williams & Wilkins、第 21 版 (2005 年 5 月 1 日) に示されている。

【0359】

局所的経皮パッチはまた本発明に含められる。また本発明内であるのは、本明細書における活性化学療法的組合せを送達するためのパッチである。パッチには、材料層 (例えば、ポリマー、布、ガーゼ、包帯) および本明細書において説明するような本明細書における式の化合物が含まれる。材料層の一面は、化合物または組成物の通過に抵抗するためのそれに接着した保護層を有することができる。パッチはさらに、パッチを対象の所定の位置に保持するための接着剤を含むことができる。接着剤は、対象の皮膚と接触したときに皮膚に一時的に接着する、天然品または合成品のものを含めた組成物である。それは耐水性でよい。接着剤は、それを対象の皮膚と長時間接触させるためパッチ上に配置することができる。接着剤は偶発的な接触を受ける場所に装置を保持するが、しかし積極的な行為 (例えば、引きはがし、剥離、または他の意図的除去) によって、接着剤は装置または接着剤自体に課された外圧に負け、接着による接触の切断を許すように、接着剤は粘着性または接着強度からなることができる。接着剤は感圧性でよく、すなわち、それは、接着剤または装置への加圧 (例えば、押す、なすりつける) によって皮膚に対して接着剤 (および皮膚に接着させる装置) の位置決めを可能にすることができる。

【0360】

本発明の組成物は、経鼻エアロゾルまたは吸入によって投与し得る。このような組成物は、医薬製剤の技術分野において周知の技術によって調製され、ベンジルアルコールまたは他の適切な保存剤、バイオアベイラビリティを増強するための吸収促進剤、フルオロカーボン、および/または当技術分野において公知の他の可溶化剤もしくは分散剤を用いて、食塩水中の溶液として調製し得る。

【0361】

本明細書における式の化合物およびさらなる薬剤 (例えば、治療剤) を有する組成物は、本明細書に記載されている投与経路のいずれかを使用して投与することができる。いくつかの実施形態において、本明細書における式の化合物およびさらなる薬剤 (例えば、治療剤) を有する組成物は、埋込み可能な装置を使用して投与することができる。埋込み可能な装置および関連する技術は当技術分野において公知であり、本明細書において説明する化合物または組成物の連続または持続放出送達が所望である送達系として有用である。さらに、埋込み可能な装置による送達系は、化合物または組成物の送達の特定のポイント (例えば、局所的部位、臓器) を標的とするために有用である。Negrin ら、Biomaterials、22 (6): 563 (2001)。代わりの送達方法が関与する持続放出技術をまた、本発明において使用することができる。例えば、ポリマー技術、持続放出技法およびカプセル化技法 (例えば、ポリマー、リボソーム) に基づいた持続放出製剤はまた、本明細書において説明する化合物および組成物の送達のために使用することができる。

【0362】

本発明を、下記の実施例においてさらに記載する。これらの例は例示のためにすぎず、いかなる方法によっても本発明を限定するものと解釈されないことを理解すべきである。

【実施例】

【0363】

下記は、本発明の代表的な化合物の調製を記載する。均質であると記載されている化合物は、254 nM の UV 検出を伴う分析的逆相クロマトグラフ分析によって 90 % 以上の

純度であると決定される（エナンチオマーを除いて）。融点は、摂氏温度で未修正のものとして報告する。質量スペクトルデータは、質量電荷比 m/z として報告し、高分解能質量スペクトルデータについては、計算質量および実験による実測質量である $[M+H]^+$ が、中性式については、 M を報告する。特に断りのない限り、全ての反応物を攪拌し、窒素雰囲気下にて操作する。シリカゲルクロマトグラフィー条件において、略語EおよびHは、酢酸エチルおよびヘキサンを各々意味し、20:80のE:Hは、20容量%の酢酸エチルおよび80容量%ヘキサンの混合物を意味する。

【0364】

（実施例1）

エチル2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-（トリフルオロメチル）ブタノエート
ジクロロメタン（176 mL）中で攪拌したエチル3, 3, 3-トリフルオロ-2-オキソプロパノエート（15.0 g、88 mmol）およびアセトアルデヒド（4.95 mL、88 mmol）を、L-プロリン（5.08 g、44.1 mmol）で一度に処理し、反応物を2時間攪拌した。水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機物を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濃縮し、16.81 g（89%）の表題化合物をオレンジ色の粘稠液体として得た。

10

【0365】

（実施例2）

4-（トリフルオロメチル）ピリダジン-3（2H）-オン
EtOH（40 mL）中のエチル2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-（トリフルオロメチル）ブタノエート（16.62 g、78 mmol）を、ヒドラジン水和物（5.66 mL、116 mmol）で処理し、室温で1.5時間攪拌し、次いで1.5時間加熱還流させた。エタノールを真空中で除去し、このように得られた材料を、水および酢酸エチルに分配し、層を分離した。水層をさらなる酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、真空中で濃縮し、表題化合物を黄色/オレンジ色の固体（9.75 g、77%）として得た。

20

【0366】

（実施例3）

3-クロロ-4-（トリフルオロメチル）ピリダジン
 $POCl_3$ （75 mL）中の4-（トリフルオロメチル）ピリダジン-3（2H）-オン（9.3 g、56.7 mmol）の混合物を、1.5時間加熱還流させた。溶媒を除去し、このように得られた材料を、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、次いで固体 K_2CO_3 で注意深く中和した（泡立ちを抑えるために酢酸エチルを使用）。混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させた。生成物を、5:95から30:70のE:H勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物をオレンジ色の液体（3.51 g、34%）として得た。

30

【0367】

（実施例4）

4-（トリフルオロメチル）ピリダジン-3-アミン
スチール製高圧反応槽中で、3-クロロ-4-（トリフルオロメチル）ピリダジン（3.47 g、19.01 mmol）、濃 NH_4OH （170 mL）、およびDME（50 mL）を合わせた。混合物を180℃に一晩加熱した。反応槽を冷却し、注意深く開けた。反応混合物を、酢酸エチルで数度抽出した。合わせた有機物を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濃縮した。生成物を、25:75から65:35のE:H勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を白色の固体（1.11 g、36%）として得た。

40

【0368】

（実施例5）

2-ベンジル-8-（トリフルオロメチル）イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン
EtOH（20 mL）中の4-（トリフルオロメチル）ピリダジン-3-アミン（1.

50

0.7 g、6.56 mmol)、1-ブロモ-3-フェニルプロパン-2-オン (1.67 g、7.87 mmol)、および炭酸水素ナトリウム (1.102 g、13.12 mmol) を、一晩加熱還流させた。EtOHを真空中で除去し、このように得られた材料を、酢酸エチルおよび水に分配した。層を分離し、水層をさらなる酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物をMgSO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、0:100から20:80のE:H勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を黄色の固体 (0.28 g、15%) として得た。

【0369】

(実施例6)

3-(2-ベンジル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)フェノール

10

ジメチルアセトアミド (10 mL) 中の2-ベンジル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン (0.250 g、0.902 mmol)、3-ヨードフェノール (0.218 g、0.992 mmol)、酢酸カリウム (0.265 g、2.71 mmol) および20%水酸化パラジウムオンカーボン (0.063 g、0.090 mmol) の混合物を、145℃に一晩加熱した。冷却した反応物を、Celiteを通して濾過した。母液を、酢酸エチルおよび水に分配し、層を分離した。有機層を水、次いで半飽和ブラインの溶液で数度洗浄し、次いでMgSO₄上で乾燥させ、濃縮した。生成物を、0:100から30:70のE:H勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を黄色の固体 (0.214 g、64%) として得た。

20

【0370】

(実施例7)

2-ベンジル-3-{3-[3-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

ジクロロメタン (10 mL) 中の3-(2-ベンジル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)フェノール (0.214 g、0.579 mmol)、3-(メチルスルホニル)フェニル硼酸 (0.348 g、1.738 mmol)、ジアセトキシ銅 (0.210 g、1.159 mmol)、ピリジン (0.142 mL、1.738 mmol) および4Å分子篩 (0.600 g) の混合物を、空気にさらしながら65時間攪拌した。反応物を、Celiteを通して濾過し、濃縮した。このように得られた材料を、0:100から30:70のE:H勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、0.286 gの不純な生成物を得た。0:100から100:0のアセトニトリル:水勾配で溶出する逆相クロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を黄色の固体 (0.214 g、67%) として得た。MS (ES) m/z 523.9; HRMS: C₂₇H₂₀F₃N₃O₃S+H⁺の計算値, 524.12502; 実測値 (ESI, [M+H]⁺を計算), 524.1250.

30

【0371】

(実施例8)

ステップ1) 2-エチル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

40

表題中間体は、1-ブロモ-3-フェニルプロパン-2-オンの代わりに1-ブロモ-2-ブタノンを使用した以外は、実施例5と同様に調製し、黄色の固体を得た。

【0372】

ステップ2) 3-(2-エチル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)フェノール

表題中間体は、2-ベンジル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンの代わりに2-エチル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンを使用した以外は、実施例6と同様に調製し、黄色の固体を得た。

【0373】

ステップ3) 2-エチル-3-{3-[3-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

50

1, 4-ジオキサン (5 mL) 中の 3- (2-エチル-8- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) フェノール (0.294 g、0.957 mmol)、1-ブロモ-3- (メチルスルホニル) ベンゼン (0.450 g、1.91 mmol)、炭酸セシウム (0.935 g、2.87 mmol) および N, N-ジメチルグリシン塩酸塩 (0.050 g、0.36 mmol) の混合物を、一晚加熱還流させた。反応物を冷却し、水を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。0:100 から 40:60 の E:H 勾配を使用したカラムクロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を硬い黄色のガラス (0.278 g、63%) として得た。MS (ES) m/z 462.0. HRMS: C₂₂H₁₈F₃N₃O₃S+H⁺ の計算値, 462.10937; 実測値 (ESI, [M+H]⁺ を観察), 462.1102.

10

【0374】

(実施例 9)

2-エチル-3- {3- [3- (エチルスルホニル) フェノキシ] フェニル} -8- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン

表題化合物は、1-ブロモ-3- (メチルスルホニル) ベンゼンの代わりに 1-ブロモ-3- (エチルスルホニル) ベンゼンを使用した以外は、実施例 8、ステップ 3 と同様に調製した。MS (ES) m/z 476.1. HRMS: C₂₃H₂₀F₃N₃O₃S+H⁺ の計算値, 476.12502; 実測値 (ESI, [M+H]⁺ を観察), 476.1254.

【0375】

(実施例 10)

ステップ 1) 2-イソプロピル-8- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン

表題中間体は、1-ブロモ-3-フェニルプロパン-2-オンの代わりに 1-ブロモ-3-メチル-2-ブタノンを使用した以外は、実施例 5 と同様に調製し、黄色の固体を得た。

20

【0376】

ステップ 2) 3- [2-イソプロピル-8- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル] フェノール

表題中間体は、2-ベンジル-8- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジンの代わりに 2-イソプロピル-8- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジンを使用した以外は、実施例 6 と同様に調製し、黄色の固体を得た。

30

【0377】

ステップ 3) 2-イソプロピル-3- {3- [3- (メチルスルホニル) フェノキシ] フェニル} -8- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン

表題化合物は、3- (2-エチル-8- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) フェノールの代わりに 3- [2-イソプロピル-8- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル] フェノールを使用した以外は、実施例 8、ステップ 3 と同様に調製した。MS (ES) m/z 476.0. HRMS: C₂₃H₂₀F₃N₃O₃S+H⁺ の計算値, 476.12502; 実測値 (ESI, [M+H]⁺ を観察), 476.1254.

40

【0378】

(実施例 11)

3- {3- [3- (エチルスルホニル) フェノキシ] フェニル} -2-イソプロピル-8- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン

表題化合物は、1-ブロモ-3- (メチルスルホニル) ベンゼンの代わりに 1-ブロモ-3- (エチルスルホニル) ベンゼン、および 3- (2-エチル-8- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) フェノールの代わりに 3- [2-イソプロピル-8- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル] フェノールを使用した以外は、実施例 8、ステップ 3 と同様に調製した。MS (ES) m/z 490.0. HRMS: C₂₄H₂₂F₃N₃O₃S+H⁺ の計算値, 490.14067; 実測値 (ESI, [M+H]⁺ を観察), 490.1407.

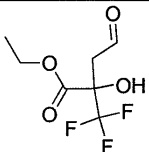
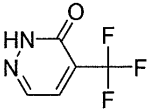
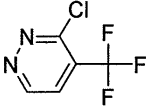
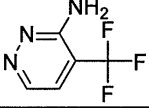
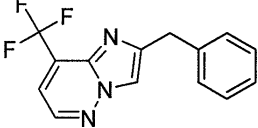
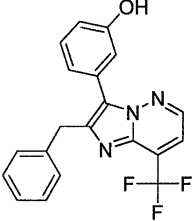
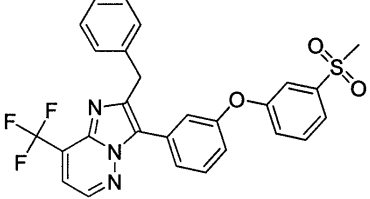
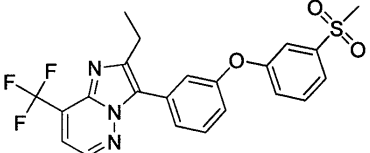
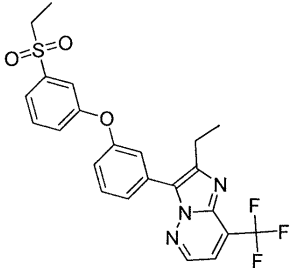
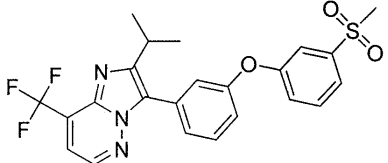
50

【0379】

実施例 1 ～ 1 1 の表題化合物の構造を下記に記載する。

【0380】

【表 1 - 1】

実施例	化学構造
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

10

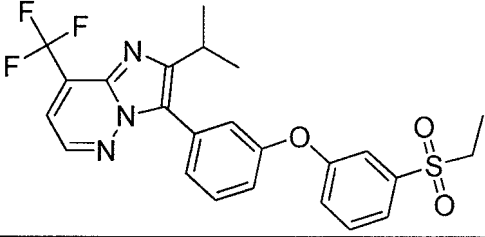
20

30

40

50

【表 1 - 2】

11	
----	--

【0382】

(実施例 12)

10

生物実験

本発明の代表的な化合物を、従来の薬理試験手順において評価し、LXRに結合し、かつマクロファージなどのアテローム生成細胞からのコレステロール流出をもたらす遺伝子 ABCA1 をアップレギュレートするそれらの親和性を測定した。

【0383】

LXR活性化は、コレステロールの恒常性を維持するために重大な意味を持つことがあるが、脂肪酸代謝のその同時の調節は、血清および肝臓のトリグリセリドレベルの増加をもたらす得る。肝臓における SERBP-1c 発現およびトリグリセリド合成に対する最小の影響で、コレステロール流出を活性化する選択的 LXR モジュレーターは、改善された治療係数でアテローム性動脈硬化症の危険性を低下させ、代謝のバランスに対する有害作用の危険性を最小化することが期待されている。

20

【0384】

行った試験手順および得た結果を、下記の項において簡潔に記載する。

I. ヒト LXR β についてのリガンド結合試験の手順II. ヒト LXR α についてのリガンド結合試験の手順

III. THP-1 細胞における ABCA1 遺伝子調節の定量分析

IV. 結果

【0385】

I. ヒト LXR β についてのリガンド結合試験の手順。

30

ヒト LXR β に対するリガンド結合を、本発明の代表的な化合物について下記の手順によって示した。

【0386】

材料および方法：

緩衝液：100 mM の KCl、100 mM の TRIS (pH 7.4、+4°C)、8.6 % グリセロール、0.1 mM の PMSF*、2 mM の MTG*、0.2 % CHAPS (*洗浄緩衝液中で使用しない)

トレーサー： ^3H T0901317

受容体源：ビオチン化 hLXR β を発現している細胞からの大腸菌抽出物。抽出物は上記と同様の緩衝液中で作製したが、50 mM の TRIS を有した。

40

1日目

ストレプトアビジンを洗浄し、フラッシュプレート洗浄緩衝液でコーティングした。

受容体抽出物を希釈し、Bmax 約 4000 cpm とし、ウェルに加えた。

プレートをアルミ箔で包み、それらを +4°C で一晩保存した。

2日目

DMSO 中で試験リガンドの希釈系列を作製した。

緩衝液中で放射性トレーサーの 5 nM 溶液を作製した。

250 μl の希釈されたトレーサーと各濃度の希釈系列からの 5 μl の試験リガンドとを混合した。

受容体でコーティングしたフラッシュプレートを洗浄した。

50

200 μ l / ウェルのリガンド / 放射標識混合物を受容体でコーティングしたフラッシュプレートに加えた。

プレートをアルミ箔で包み、+4 $^{\circ}$ Cで一晩インキュベートした。

3日目

ウェルを吸引し、フラッシュしたプレートを洗浄した。プレートを密封した。

プレート中の残存放射能を測定した。

【0387】

II. ヒトLXR α についてのリガンド結合試験の手順。

ヒトLXR α へのリガンド結合は、下記の手順によって本発明の代表的な化合物について示された。

10

【0388】

材料および方法：

緩衝液：100 mMのKCl、100 mMのTRIS (pH 7.4、+4 $^{\circ}$ C)、8.6 %グリセロール、0.1 mMのPMSF*、2 mMのMTG*、0.2 %CHAPS (*洗浄緩衝液中で使用しない)

トレーサー： ^{3} H T0901317

受容体源：ビオチン化hLXR α を発現している細胞からの大腸菌抽出物。抽出物は上記と同様の緩衝液中で作製したが、50 mMのTRISを有した。

1日目

ストレプトアビジンを洗浄し、フラッシュプレートを洗浄緩衝液でコーティングした。

20

受容体抽出物を希釈し、Bmax約4000 cpmとし、ウェルに加えた。

プレートをアルミ箔で包み、それらを+4 $^{\circ}$ Cで一晩保存した。

2日目

DMSO中で試験リガンドの希釈系列を作製した。

緩衝液中で放射性トレーサーの5 nM溶液を作製した。

250 μ lの希釈したトレーサーと各濃度の希釈系列からの5 μ lの試験リガンドとを混合した。

受容体でコーティングしたフラッシュプレートを洗浄した。

200 μ l / ウェルのリガンド / 放射標識混合物を受容体でコーティングしたフラッシュプレートに加えた。

30

プレートをアルミ箔で包み、+4 $^{\circ}$ Cで一晩インキュベートした。

3日目

ウェルを吸引し、フラッシュしたプレートを洗浄した。プレートを密封した。

プレート中の残存放射能を測定した。

【0389】

III. THP-1細胞におけるABCA1遺伝子調節の定量分析。

ABCA1遺伝子の調節に対する式(I)の化合物の作用を、下記の手順を使用して評価した。

【0390】

材料および方法

40

細胞培養物：THP-1単球細胞系(ATCC#TIB-202)はアメリカ培養細胞系統保存機関(American Type Culture Collection)(Manassas, VA)から得て、10% FBS、2 mMのL-グルタミン、および55 μ Mの β -メルカプトエタノール(BME)を含有するRPMI 1640培地(Gibco, Carlsbad, Ca)中で培養した。細胞を96ウェルフォーマット中に50~100 ng/mlのホルバル12, 13-ジブチレート(Sigma, St. Louis, Mo)を含有する完全培地中で3日間7.5 $\times$ 10⁴の密度で蒔き、接着性マクロファージへの分化を誘発した。分化したTHP-1細胞を、ホルバルエステルを欠いている培地中のDMSO(Sigma, D-8779)に溶解した試験化合物またはリガンドで処理した。DMSOの最終濃度は、培地容量の0.3%を超えなかった。用量反応作

50

用を0.001～30マイクロモル濃度の範囲で二連で測定し、RNA単離の前に処理した細胞をさらに18時間インキュベートした。ビヒクルで処理した刺激されていない細胞は、各プレート上に負の対照として含められた。LXRアゴニスト参照であるN-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-N-[4-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-フェニル]-ベンゼンスルホンアミド (Schultz, Joshua R., Genes & Development (2000), 14(22), 2831～2838) は1.0μMで投与され、正の対照の役割をした。アンタゴニストモードで、研究中の化合物を、150nMのGW3965、トリフルオロメチル-ベンジル-(2, 2-ジフェニル-エチル)-アミノ]-プロポキシ]-フェニル)-酢酸の存在下で分析する (Collins, J. L., J. Med. Chem. (2000), 45:1963～1966.)。アンタゴニスト分析の結果を、%拮抗およびIC50 (μM) として表す。

10

【0391】

RNA単離および定量化：全細胞RNAを、メーカーの提案に従ってPrepStation 6100 (Applied Biosystems, Foster City, CA) を使用して96ウェルプレート中で培養した処理した細胞から単離した。リボスクレアーゼを含有しない水中でRNAを再懸濁させ、分析の前に-70℃で保存した。RNA濃度を、RiboGreen試験手順、#R-11490 (Molecular Probes, Eugene, OR) で定量化した。

20

【0392】

遺伝子発現分析：ABI Prism 7700配列検出システム (Applied Biosystems, Foster City, CA) によってPerkin Elmer Corp. の化学によるリアルタイムPCRによって、メーカーの指示に従って遺伝子特異的mRNAの定量化を行った。50μlの反応物中の全RNAの試料 (50～100ng) を、ワンステップRT-PCRおよび標準的な曲線法を使用して二連または三連でアッセイし、特定のmRNA濃度を推定した。遺伝子特異的プライマーおよびプローブセットの配列は、Primer Expressソフトウェア (Applied Biosystems, Foster City, CA) で設計した。ヒトABCA1プライマーおよびプローブ配列は、フォワードCAACATGAATGCCATTTCCTCAA、リバーサATAATCCCTTGAAACCCAGGA、およびプローブ6FAM-TAAAGCCATGCCCTCTGCAGGAACA-TAMRAである。Taqman Gold RT-PCRについてはPE Applied Biosystemのプロトコール、またはQuantitectプローブRT-PCRについてはQiagenのプロトコールに従ってRTおよびPCR反応を行った。ABCA1mRNAの相対的レベルを、商業的に購入した (Applied Biosystems, Foster City, CA) GAPDH mRNAまたは18S rRNAプローブ/プライマーセットを使用して規準化する。

30

【0393】

統計：

RNA試料の2連の評価の平均標準偏差および統計的有意性を、SAS分析を使用したANOVA、一元配置分散分析を使用して評価した。

40

【0394】

試薬：

-GAPDHプローブおよびプライマー-Taqman GAPDH対照試薬402869または4310884E

18SリボソームRNA-Taqman 18S対照試薬4308329

10Pack Taqman PCRコア試薬キット402930

Qiagen Quantitect プローブRT-PCR 204443。

【0395】

IV. 結果

50

【0396】

【表2】

表 I

実施例	hLXR β 結合	hLXR α 結合
	IC50 (uM)	IC50 (uM)
7	0.00196	0.044
8	0.133	2.04
9	0.148	1.57
10	0.099	1.46
11	0.117	1.09

10

【0397】

【表3】

表 I I

実施例	LXR (ヒト)による遺伝子調節	
	EC50 ABCA1 (uM)	アゴニズムABCA1 (%)
8	1.85	85
10	1.84	81
11	2.05	92

20

30

【0398】

標準的な薬理試験手順において得た結果に基づいて、本発明の化合物は、LXRが媒介する疾患の治療または阻害に有用であることがある。特に、本発明の化合物は、アテローム性動脈硬化症およびアテローム性動脈硬化症の病変の治療および阻害、LDLコレステロールレベルの低下、HDLコレステロールレベルの増加、コレステロール逆輸送の増加、コレステロール吸収の阻害、心血管疾患（例えば、急性冠動脈症候群、再狭窄）、アテローム性動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症の病変、I型糖尿病、II型糖尿病、症候群X、肥満症、脂質障害（例えば、異脂肪血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDLおよび高LDL）、認知力障害（例えば、アルツハイマー病、認知症）、炎症性疾患（例えば、多発性硬化症、関節リウマチ、炎症性腸疾患、クローン病、子宮内膜症、LPSが誘発する敗血症、耳の急性接触性皮膚炎、動脈壁の慢性アテローム性動脈硬化症の炎症）、セリアック病、甲状腺炎、皮膚の老化（例えば、皮膚の老

40

50

化は、加齢による老化、光による老化、ステロイドが誘発する皮膚菲薄化、もしくはこれらの組合せに由来する）、または結合組織病（例えば、骨関節炎もしくは腱炎）の治療または阻害に有用であることがある。

【0399】

いくつかの本発明の実施形態を記載してきた。それにもかかわらず、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく様々な変形を行い得ることが理解されるであろう。したがって、他の実施形態は、特許請求の範囲内にある。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/087718

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D487/04 A61K31/5025 A61P9/00 A61P3/00

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 A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/066481 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; THOMAS ANDREW PETER [GB]) 29 August 2002 (2002-08-29) in particular page 24 lines 23-28 and page 25 lines 4-11 as well as many examples for instance ex 1-8.	1,7-14, 29,36, 38-40, 47,49,59
X	BYTH K F ET AL: "Imidazo[1,2-b]pyridazines: a potent and selective class of CDK inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 14, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 2249-2252, XP002415769 ISSN: 0960-894X tables 1,2	1,7-14, 29,36



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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.

8 document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 April 2009

Date of mailing of the international search report

06/05/2009

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Gregoire, Ariane

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/087718

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/102194 A (LILLY CO ELI [US]; BARBOSA HEATHER JANELLE [US]; COLLINS ELIZABETH AAR) 28 September 2006 (2006-09-28) claim 1, pages 14-15 and example 67 page 70 -----	1,10-14, 25,29, 30,36, 39,43, 45-54
X	US 2004/067948 A1 (HALLETT DAVID JAMES [GB]) 8 April 2004 (2004-04-08) paragraph [0010]; claims 2,7 -----	1-24,29, 35,36, 43,45
A	US 2006/030612 A1 (STEFFAN ROBERT J [US] ET AL) 9 February 2006 (2006-02-09) the whole document -----	1-59

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2008/087718

Box No. 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 37-58 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 No. 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 allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/087718

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02066481 A	29-08-2002	AT 288436 T	15-02-2005
		BR 0207294 A	02-03-2004
		CA 2438646 A1	29-08-2002
		CN 1524081 A	25-08-2004
		DE 60202844 D1	10-03-2005
		DE 60202844 T2	12-01-2006
		EP 1362050 A1	19-11-2003
		ES 2236494 T3	16-07-2005
		JP 2004521916 T	22-07-2004
		MX PA03007351 A	04-12-2003
		NO 20033635 A	15-08-2003
		NZ 527367 A	29-04-2005
		PT 1362050 E	31-05-2005
		US 2004097506 A1	20-05-2004
		ZA 200306081 A	17-11-2004
WO 2006102194 A	28-09-2006	AT 424402 T	15-03-2009
		AU 2006227300 A1	28-09-2006
		CA 2600478 A1	28-09-2006
		CN 101142217 A	12-03-2008
		EP 1869049 A1	26-12-2007
		JP 2008533201 T	21-08-2008
		KR 20070120963 A	26-12-2007
		US 2008113978 A1	15-05-2008
US 2004067948 A1	08-04-2004	NONE	
US 2006030612 A1	09-02-2006	AR 050279 A1	11-10-2006
		AU 2005271737 A1	16-02-2006
		BR PI0514017 A	27-05-2008
		CA 2575180 A1	16-02-2006
		CN 101213194 A	02-07-2008
		EP 1773781 A2	18-04-2007
		GT 200500208 A	02-03-2006
		JP 2008509138 T	27-03-2008
		KR 20070045226 A	02-05-2007
		PA 8640701 A1	08-09-2006
		SV 2006002187 A	14-09-2006
		WO 2006017384 A2	16-02-2006

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	3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/06
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	19/08	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	17/16	(2006.01)	A 6 1 P 19/08
A 6 1 K	31/5025	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
			A 6 1 P 17/00
			A 6 1 P 17/16
			A 6 1 K 31/5025

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

(72)発明者 ロバート レイ シングハウス ジュニア.

アメリカ合衆国 1 9 4 6 4 ペンシルヴァニア州 ポッツタウン市 アスペン・ドライブ 1 5
2 8

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE03 FF02 FF05 GG01 HH01
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA16 ZA36 ZA45
ZA70 ZA89 ZA96 ZB11 ZB15 ZC20 ZC33 ZC35 ZC52