

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4503232号
(P4503232)

(45) 発行日 平成22年7月14日 (2010. 7. 14)

(24) 登録日 平成22年4月30日 (2010. 4. 30)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 207/30 (2006. 01)

C O 7 D 207/30

A 6 1 K 31/40 (2006. 01)

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/41 (2006. 01)

A 6 1 K 31/41

A 6 1 K 31/415 (2006. 01)

A 6 1 K 31/415

A 6 1 K 31/4164 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4164

請求項の数 5 (全 47 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-559024 (P2002-559024)
 (86) (22) 出願日 平成14年1月22日 (2002. 1. 22)
 (65) 公表番号 特表2004-521113 (P2004-521113A)
 (43) 公表日 平成16年7月15日 (2004. 7. 15)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/001814
 (87) 国際公開番号 W02002/058690
 (87) 国際公開日 平成14年8月1日 (2002. 8. 1)
 審査請求日 平成15年9月19日 (2003. 9. 19)
 (31) 優先権主張番号 60/265, 380
 (32) 優先日 平成13年1月26日 (2001. 1. 26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/264, 552
 (32) 優先日 平成13年1月26日 (2001. 1. 26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 000003311
 中外製薬株式会社
 東京都北区浮間5丁目5番1号
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (72) 発明者 アルヘニウス トーマス
 アメリカ合衆国 92014 カリフォル
 ニア州 デル マール ビア エスペリア
 12744
 (72) 発明者 チェン ミー
 アメリカ合衆国 92129 カリフォル
 ニア州 サン ディエゴ ローン ロード
 7746

前置審査

最終頁に続く

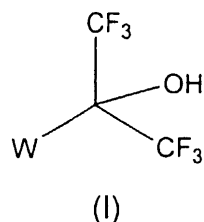
(54) 【発明の名称】 マロニルー C o A 脱炭酸酵素阻害剤を用いた疾患の治療法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の式 (I) で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【化 1】

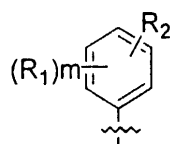


10

(式中

Wは、下記の構造によって示されるそれぞれの置換基を有する六員芳香環である：

【化 2】



(式中

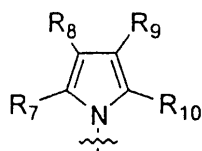
R₁ は、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、チオール、置換チオール、スルホニル、スルフィニル、ニトロ、シアノ、アミノ、置換アミノ、C₁ ~ C₆ アルキルおよび C₁ ~ C₆

20

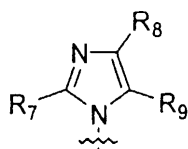
アルコキシから独立に選択され；

R₂ は、下記の構造：

【化 3】

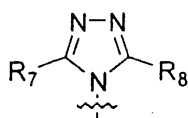


【化 4】

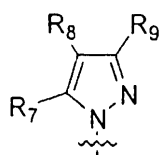


10

【化 5】



【化 6】



20

を有する五員環から選択され；

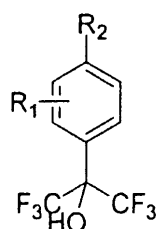
R₇、R₈、R₉ および R₁₀ は同じでも異なってもよく、水素、アルキル、アリー
ル、ヘテロシクリル、ニトロ、シアノ、カルボン酸、エステル、アミド、ハロ、ヒドロキ
シル、アミノ、置換アミノ、アルコキシ、アシル、ウレイド、スルホンアミド、スルファ
ミド、スルホニル、スルフィニル、またはグアナジニルから選択され；

m は 0 ～ 4 である))

【請求項 2】

該化合物 (I) が下記の構造式を有する請求項 1 記載の化合物：

【化 7】



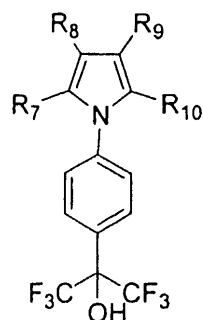
30

(式中、R₁ および R₂ は前述の定義の通りである)。

【請求項 3】

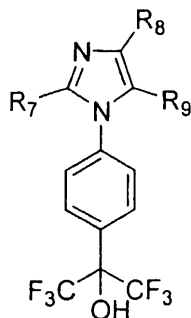
該化合物 (I) が下記の構造式を有する請求項 1 記載の化合物：

【化 8】



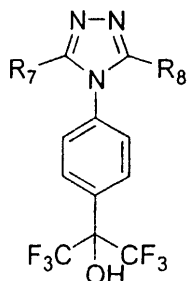
40

【化 9】



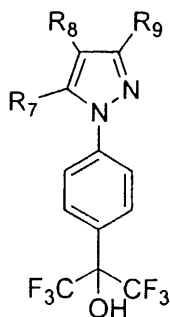
10

【化 10】



【化 11】

20



(式中、 R_7 、 R_8 、 R_9 および R_{10} は前述の定義の通りである)。

30

【請求項 4】

下記からなる群より選択される、請求項 3 記載の化合物：

3- { [(1- { 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} -1H-イミダゾール-2-イル) チオ] メチル} ベンゾニトリル；

3- { [(1- { 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} -1H-イミダゾール-2-イル) スルホニル] メチル} ベンゾニトリル；

2- (2-メチルプロピル) -1- { 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} -1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド；

40

2- (1-メチルエチル) -1- { 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} -1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド；

(2E) -3- (2- (1-メチルプロピル) -1- { 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} -1H-イミダゾール-5-イル) プロパー-2-エノアートエチル；

(2E) -3- (2- (1-メチルプロピル) -1- { 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} -1H-イミダゾール-5-イル) プロパー-2-エノアートメチル；

50

3-(2-(1-メチルプロピル)-1-{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}-1H-イミダゾール-5-イル)プロパン酸メチル;

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{4-[5-(1-ヒドロキシエチル)-2-(1-メチルプロピル)-1H-イミダゾール-1-イル]フェニル}プロパン-2-オール;

1-(2-(1-メチルプロピル)-1-{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}-1H-イミダゾール-5-イル)ブタン-1-オール;

2-メチル-1-(2-(1-メチルプロピル)-1-{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}-1H-イミダゾール-5-イル)プロパン-1-オール;

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{4-[5-[(4-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-2-(1-メチルプロピル)-1H-イミダゾール-1-イル]フェニル}プロパン-2-オール;

(2E)-3-(2-(1-メチルエチル)-1-{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}-1H-イミダゾール-5-イル)プロパン-2-エンニトリル;

(2Z)-3-(2-(1-メチルエチル)-1-{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}-1H-イミダゾール-5-イル)プロパン-2-エンニトリル;

5-{[(2-(1-メチルエチル)-1-{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}-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]オキシ}ペンタンニトリル;

6-{[(2-(1-メチルエチル)-1-{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}-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]オキシ}ヘキサンニトリル;

2-(1-メチルエチル)-1-{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}-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド O-(1, 1-ジメチルエチル)オキシム;

2-(1-メチルエチル)-1-{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}-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒドオキシム;

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{4-[2-(1-メチルエチル)-5-(5-{[(5-(1H-テトラアゾール-5-イル)ペンチル]オキシ}メチル)-1H-イミダゾール-1-イル]フェニル}プロパン-2-オール;

2-(1-メチルエチル)-1-{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}-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド O-メチルオキシム;

2-(1-メチルエチル)-1-{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}-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド O-エチルオキシム;

2-(1-メチルエチル)-1-{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}-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド O-エチルオキシム;

(2E)-3-(2-(1-メチルエチル)-1-{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}-1H-イミダゾール-5-イル)プロパン-2-エノアートメチル;

(2E)-2-メチル-3-(2-(1-メチルエチル)-1-{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}-1H-

10

20

30

40

50

イミダゾール-5-イル) プロパン-2-エノアートエチル;
 3-(2-(1-メチルエチル)-1-{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}-1H-イミダゾール-5-イル)プロパン酸メチル;
 N-ブチル-N'-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N-[(2-(1-メチルエチル)-1-{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}-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]尿素;
 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{4-[2-(1-メチルエチル)-5-(4-[4-(1H-テトラアゾール-5-イル)ブチル]オキシ)メチル]-1H-イミダゾール-1-イル]フェニル}プロパン-2-オール;
 2-(1-メチルエチル)-1-{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}-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド O-メチルオキシム;
 2-メチル-3-(2-(1-メチルエチル)-1-{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}-1H-イミダゾール-5-イル)プロパン酸エチル;
 2-ピリジン-4-イル-1-{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}-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド;
 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{4-[5-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジン-4-イル-1H-イミダゾール-1-イル]フェニル}プロパン-2-オール;
 2-ピリジン-4-イル-1-{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}-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル;
 4-ヨード-N-(3-ピリジン-4-イル-1-{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}-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[4-(3-メチル-5-ピリジン-4-イル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]プロパン-2-オール;
 2-メチル-N-(3-ピリジン-4-イル-1-{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}-1H-ピラゾール-5-イル)プロパンアミド;
 2-[4-(3, 5-ジピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール;
 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[4-(3-メチル-5-ピリジン-3-イル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]プロパン-2-オール;
 N-(3-ピリジン-4-イル-1-{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}-1H-ピラゾール-5-イル)イソニコチンアミド;
 1-(3-ピリジン-4-イル-1-{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}-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-2, 5-ジオン;
 4-オキソ-4-[(3-ピリジン-4-イル-1-{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}-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ]ブタン酸;
 3-(5-メチル-1-{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}-1H-ピラゾール-3-イル)プロパン酸エチル;
 ;および
 3-(3-メチル-1-{4-[2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(ト

10

20

30

40

50

リフルオロメチル) エチル] フェニル} - 1 H-ピラゾル- 5 -イル) プロパン酸エチル。

【請求項 5】

請求項 1 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、マロニル-CoA 脱炭酸酵素の阻害用医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は2000年1月26日出願の仮出願の出願番号第60/265380号および第60/264552号の恩典を主張する。その全開示は参照として本明細書に組み入れられる。

10

【0002】

発明の分野

本発明は、式Iの化合物を活性成分として含む組成物の投与による、酵素マロニル補酵素A脱炭酸酵素（マロニル-CoA脱炭酸酵素、MCD）の阻害によって調節される特定の疾患の予防法、管理法および治療法に関する。特に、本発明は、マロニル補酵素A脱炭酸酵素活性を阻害する化合物の投与を通じての、心血管疾患、糖尿病、アシドーシス、癌、および肥満の予防法、管理法および治療法に関する。本発明はその範囲内に、特定の化合物の新規調製法も含む。

【背景技術】

【0003】

20

背景

マロニル-CoAは、体内で酵素アセチルCoAカルボキシラーゼ（ACC）によって産生される重要な代謝中間体である。肝、脂肪細胞、および他の組織において、マロニル-CoAは脂肪酸合成酵素（FAS）の基質である。ACCおよびマロニル-CoAは、脂肪酸合成酵素レベルが低い骨格筋および心筋組織で見いだされる。マロニル-CoA脱炭酸酵素（MCD、EC4.1.1.9）は、マロニル-CoAのアセチル-CoAへの変換を触媒し、それによりマロニル-CoAレベルを調節する。MCD活性は、原核生物、鳥類、および哺乳類を含む広範な生物において記載されている。この酵素は細菌リゾビウム・トリフォリ（*Rhizobium trifolii*）（Anら、J. Biochem. Mol. Biol. 32: 414-418 (1999)）、水鳥の尾腺（Bucknerら、Arch. Biochem. Biophys 177: 539 (1976)；KimおよびKolattukudy、Arch. Biochem. Biophys 190: 585 (1978)）、ラット肝ミトコンドリア（KimおよびKolattukudy、Arch. Biochem. Biophys. 190: 234 (1978)）、ラット乳腺（KimおよびKolattukudy、Biochim. Biophys. Acta 531: 187 (1978)）、ラット膵β-細胞（Voilleyら、Biochem. J. 340: 213 (1999)）およびガチョウ（ハイイロガン）（Jangら、J. Biol. Chem. 264: 3500 (1989)）から精製されている。MCD欠損症患者の同定は、ガチョウおよびラットMCD遺伝子に相同のヒト遺伝子のクローニングにつながった（Gaoら、J. Lipid. Res. 40: 178 (1999)；Sackstederら、J. Biol. Chem. 274: 24461 (1999)；FitzPatrickら、Am. J. Hum. Genet. 65: 318 (1999)）。ノーザンブロット分析で単一のヒトMCD mRNAが観察される。筋および心臓組織で最も高いmRNA発現レベルが観察され、肝、腎および膵ではその次に高く、検査したその他の組織すべてにおいて検出可能な量が認められる。

30

40

【0004】

マロニル-CoAは、長鎖脂肪酸の代謝に必要な不可欠な酵素であるカルニチンパルミトイル転移酵素-I（CPT-I）の強力な内因性阻害剤である。CPT-Iは脂肪酸酸化の律速酵素で、アシルカルニチンの生成を触媒し、アシルカルニチンはアシルカルニチントランスポーターにより細胞質ゾルからミトコンドリア膜を通過して輸送される。ミトコンドリア内部で、長鎖脂肪酸は補足酵素CPT-IIによってCoA型に変換され、ミトコンドリア内でアシル-CoAはβ-酸化経路に入ってアセチル-CoAを生成する。肝においては、例えば食後に高レベルのアセチル-CoAが生成し、CPT-Iを阻害するマロニル-CoAレベルの上昇を引き起こし、それによって脂肪代謝を妨害し、かつ脂肪合成に有利にはたらく。反対に、マロニル-CoAレベルが低い場合、長鎖脂肪酸をミトコンドリア内へ輸送させることにより、脂肪酸代謝に

50

好都合となる。したがって、マロニル-CoAは、脂肪酸合成と脂肪酸酸化とのバランスを保つ上で重要な役割を果たす中心的代謝物である (Zammit, Biochem. J. 343: 5050-515 (1999))。最近の研究により、MCDは細胞質ならびにミトコンドリアのマロニル-CoAレベルを調節しうることが示されている [AlamおよびSaggerson, Biochem J. 334: 233-241 (1998); Dyckら, Am J Physiology 275: H2122-2129 (1998)]。

【0005】

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

【0006】

心血管疾患：

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

【0007】

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

【0008】

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

【0009】

糖尿病：

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

【0010】

癌：

マロニル-CoAは、ヒト乳癌細胞および異種移植片において脂肪酸合成酵素阻害により誘導される細胞毒性の媒介物質である可能性が示唆されている（Pizerら、Cancer Res. 60: 213 (2000)）。抗腫瘍抗生物質セルレニンまたは合成類縁体C75を用いての脂肪酸合成酵素の阻害は、乳癌細胞のマロニル-CoAレベルを著しく上昇させることが判明している。一方、アセチル-CoAカルボキシラーゼ（ACC）のレベルでのみ阻害する、脂肪酸合成阻害剤TOFA（5-（テトラデシロキシ）-2-フロン酸）は、抗腫瘍活性は全く示さないが、同時にマロニル-CoAレベルは対照の60%に低下する。マロニル-CoAレベルの上昇はこれらの脂肪酸合成酵素阻害剤の抗腫瘍活性を担っていると考えられる。MCD阻害剤を用いてマロニル-CoAレベルを調節することは、したがって、癌性疾患治療のための価値ある治療戦略となる。

【0011】

肥満：

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

【発明の開示】

【0012】

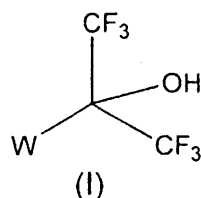
発明の概要

本発明は、式（I）の化合物の投与による、代謝性疾患およびMCD阻害によって調節される疾患の新規な予防法、管理法および治療法を提供する。特に、これらの方法およびそのような化合物を含む薬学的組成物は、心血管疾患、糖尿病、アシドーシス、癌、および肥満の予防、管理および治療において必要とされる。

【0013】

本発明に従い、前記方法は薬学的に許容される担体中の下記の式（I）で示される化合物の投与を含む：

【化38】



（式中、Wは下記の定義の通りである）。

【0014】

本発明のもう一つの態様に従い、特定の化合物は新規方法によって調製され、この方法は以下により完全に記載される。

【0015】

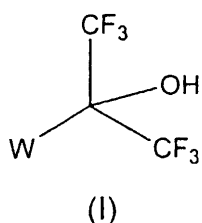
発明の詳細な説明

下記の本発明の詳細な説明は、網羅的であること、または開示する正確な詳細に本発明を限定することを意図してはいない。これは、他の当業者に本発明の詳細を最も良く説明するために選択し、記載したものである。

【0016】

本発明の方法は、薬学的に許容される担体中の下記の式（I）で示される化合物、その対応する鏡像異性体、ジアステレオ異性体もしくは互変異性体；またはその薬学的に許容される塩、もしくは薬学的に許容される担体中のプロドラッグの投与に関する：

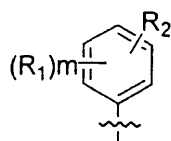
【化39】



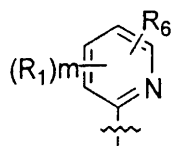
（式中、Wは下記から独立に選択される：

下記の構造によって示されるそれぞれの置換基を有する五員芳香環または六員芳香環または芳香族複素環：

【化40】



【化41】



10

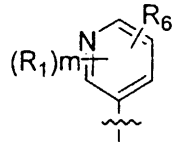
20

30

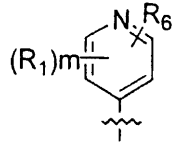
40

50

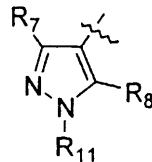
【化 4 2】



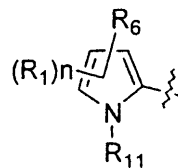
【化 4 3】



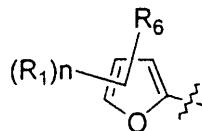
【化 4 4】



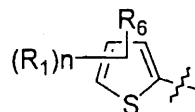
【化 4 5】



【化 4 6】



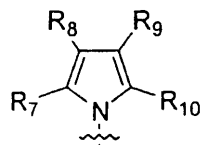
【化 4 7】



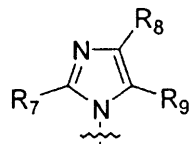
(式中、

R_1 はハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、チオール、置換チオール、スルホニル、スルフィニル、ニトロ、シアノ、アミノ、置換アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_1 \sim C_6$ アルコキシから独立に選択され、 R_1 がヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、チオール、置換チオール、アミノ、置換アミノ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである場合、そのような遊離基は、 R_1 が R_2 または R_6 に対してオルトである場合には R_2 または R_6 と共に五員環～七員環を形成してもよく； R_2 はアルキル、 OR_3 、 NR_4R_5 、 SR_3 、 NR_3C (O) NR_4R_5 、 NR_3COR_4 、 NR_3CSR_4 、 $CONR_4R_5$ 、 $NR_3SO_2R_4$ 、 $NR_3SO_2NR_4R_5$ 、下記の構造：

【化 4 8】



【化 4 9】



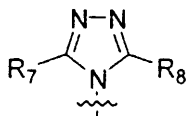
10

20

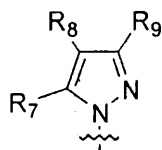
30

40

【化 5 0】



【化 5 1】



を有する五員環から選択されるか、または R_2 が R_1 に対してオルトである場合には R_1 と共に五員環～七員環を形成してもよく； 10

R_3 は水素、アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、または R_4 もしくは R_5 と共に五員環～七員環を形成してもよく；

R_4 は水素、アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、または R_5 もしくは R_3 と共に五員環～七員環を形成してもよく；

R_5 は水素、アルキル、アリール、もしくはヘテロシクリルであるか、または R_3 もしくは R_4 と共に五員環～七員環を形成してもよく；

R_6 はアルキル、 OR_3 、 NR_4R_5 、 SR_3 、 $NR_3C(O)NR_4R_5$ 、 NR_3COR_4 、 NR_3CSR_4 、 $CONR_4R_5$ 、 $NR_3SO_2R_4$ 、 $NR_3SO_2NR_4R_5$ から選択されるか、または R_6 が R_1 に対してオルトである場合には R_1 と共に五員環～七員環を形成してもよく； 20

R_7 、 R_8 、 R_9 および R_{10} は同じでも異なってもよく、水素、アルキル、アリール、ヘテロシクリル、ニトロ、シアノ、カルボン酸、エステル、アミド、ハロ、ヒドロキシル、アミノ、置換アミノ、アルコキシ、アシル、ウレイド、スルホンアミド、スルファミド、スルホニル、スルフィニル、またはグアナジニルから選択され；

R_{11} は水素、アルキル、アリール、ヘテロシクリル、アシル、エステル、スルホニル、ウレイド、またはグアナジニルであり；

m は0～4であり；

n は0～2であり；

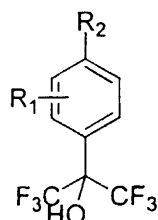
Z はO、Sまたは NR_{11} である））。

【0017】

30

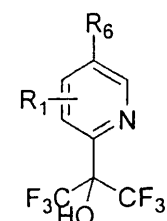
好ましくは、本発明の方法は、薬学的に許容される担体中の下記的一般構造で示される化合物の投与を含む：

【化 5 2】

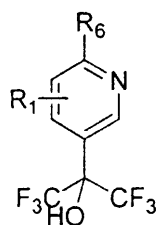


【化 5 3】

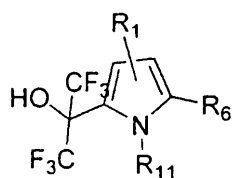
40



【化 5 4】

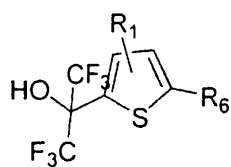


【化 5 5】

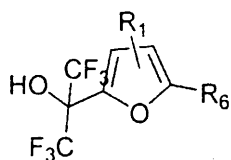


10

【化 5 6】



【化 5 7】



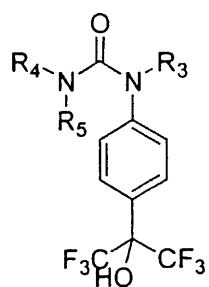
20

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_6 および R_{11} は前述の定義の通りである)。

【0018】

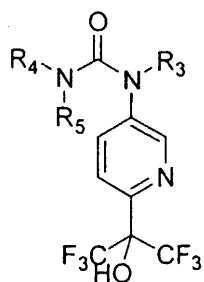
より好ましくは、本発明の方法は、薬学的に許容される担体中の下記的一般構造で示される化合物の投与を含む：

【化 5 8】



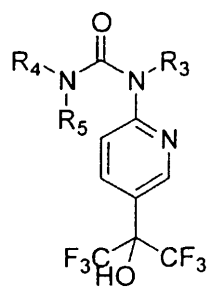
30

【化 5 9】



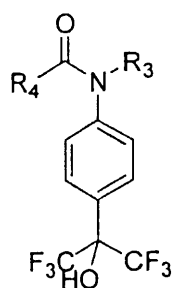
40

【化 6 0】



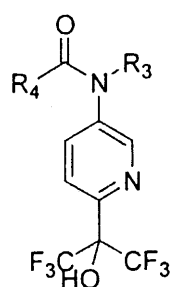
【化 6 1】

10



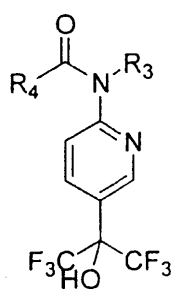
【化 6 2】

20



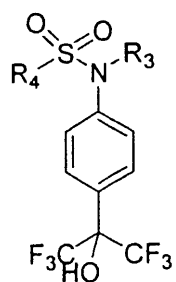
【化 6 3】

30

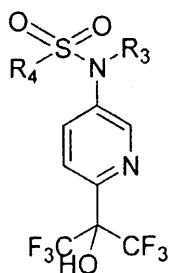


【化 6 4】

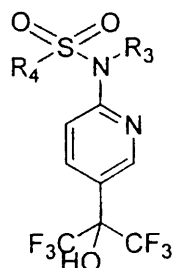
40



【化 6 5】

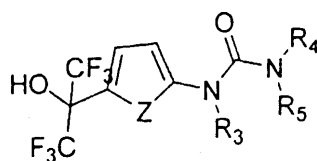


【化 6 6】



10

【化 6 7】



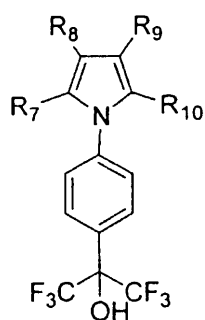
20

(式中、 R_3 、 R_4 、および R_5 は前述の定義の通りであり、 Z は NR_{11} 、 O または S である)。

【0019】

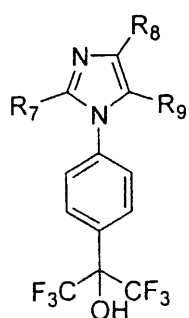
さらにより好ましくは、本発明の方法は、薬学的に許容される担体中の下記的一般構造で示される化合物の投与を含む：

【化 6 8】



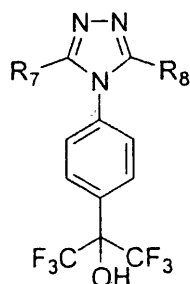
30

【化 6 9】

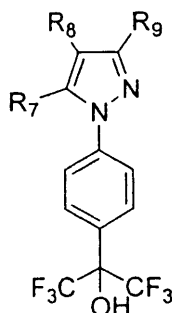


40

【化 7 0】



【化 7 1】



(式中、 R_7 、 R_8 、 R_9 および R_{10} は前述の定義の通りである)。

【0020】

本発明の新規な方法に従い、前述の置換イミダゾール誘導体はスキーム3に従って調製する。

【0021】

したがって、スキーム3に示すとおり、イミダゾール誘導体を、アニリン誘導体およびニトリルから、ルイス酸存在下、高温で、またはリチウムヘキサメチルジシリルアミドなどの強塩基存在下で調製されるアミジン中間体XIから調製する。次の段階で、アミジンを活性化 α -ハロケトンまたは α -ハロアルデヒドで処理して、所望のイミダゾール環系を生成する。得られたイミダゾール化合物、例えば、XIIIaおよびXIIIbをさらに修飾して、化合物XIVなどの他の誘導体を得る。

【0022】

定義

本明細書において用いられる「アルキル」とは、メチル、ペンチル、およびアダマンチルなどの、炭素および水素のみを含む環状、分枝状、または直鎖化学基を意味する。アルキル基は無置換でもよく、または、本発明の目的のために必要であれば、保護基で適当にブロックされていてもよい、一つもしくは複数の置換基、例えばハロゲン、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、アミド、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、カルボキシ、カルボニル、ベンジルオキシ、アリール、ヘテロアリール、もしくは他の官能基で置換されていてもよい。アルキル基は飽和でもよく、または一つまたは複数の位置で不飽和(例えば、 $-C=C-$ または $-C\equiv C-$ サブユニットを含んでいる)でもよい。典型的には、アルキル基は1個から12個の炭素原子、好ましくは1個から10個、より好ましくは1個から8個の炭素原子または3個から8個の炭素を含む環状基を含むことになる。

【0023】

本明細書において用いられる「低級アルキル」とは、アルキルのサブセットを意味し、したがって直鎖状、環状または分枝状である炭化水素置換基である。好ましい低級アルキルは、炭素1個から約6個のものであり、分枝状でも直鎖状でもよく、その構造の一部または全体として環状置換基を含んでいてもよい。低級アルキルの例には、ブチル、プロピル、イソプロピル、エチル、およびメチルが含まれる。同様に、「低級」という用語を用いる基は、基のアルキル部分に好ましくは1個から約6個の炭素を有する基を意味する。

【0024】

本明細書において用いられる「アミド(amido)」とは、 $H-CON-$ またはアルキル- $CON-$ 、

アリール-CON-もしくはヘテロシクリル-CON基を意味し、ただしアルキル、アリールまたはヘテロシクリル基は本明細書に記載されている。

【0025】

本明細書において用いられる「アリール」とは、選択的に無置換でもよく、またはアミノ、シアノ、ヒドロキシル、低級アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ニトロ、ハロ、メルカプト、および他の置換基で置換されていてもよく、かつ一つまたは複数のヘテロ原子を含んでいても含んでいなくてもよい、単環（例えばフェニル）または複数の縮合環（例えばナフチルまたはアントリル）を有する置換または無置換芳香族基を意味する。好ましい炭素環アリールはフェニルである。「ヘテロアリール」という用語は明らかに「アリール」に含まれることが意図される。好ましくはアリールという用語が複素環を表す場合、これを「ヘテロアリール」と呼び、一つまたは複数のヘテロ原子を有する。好ましいのは5または6員の単環式複素環である。したがって、好ましいヘテロアリールは、単一の環を有し、かつ環内にN、O、またはSなどの少なくとも1個のヘテロ原子を有する一価の不飽和芳香族基であって、選択的に無置換でもよく、またはアミノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、ハロ、メルカプト、オキソ（したがってカルボニルを形成している）、および他の置換基で置換されていてもよい。ヘテロアリールの例には、チエニル、ピリジル、フリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チオジアゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、チアゾリルなどが含まれる。

10

20

【0026】

本定義において、アリール環上の置換は本発明の範囲内であることが明らかに意図される。置換が起これば、その基は置換アリールと呼ばれる。アリール環上では、好ましくは一つから三つ、より好ましくは一つまたは二つ、最も好ましくは一つの置換が起こる。五員環における好ましい置換パターンは、特許請求されている分子への結合に対して2位に置換される。多くの置換基が有用であると考えられるが、好ましい置換基にはアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ニトロ、ハロ、ハロアルキル、メルカプトなどの、アリール化合物で一般的に見られるものが含まれる。

【0027】

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

30

【0028】

本明細書において用いられる「エステル」という用語は、 $\text{ROCO}-$ (R=アルキルの場合、アルコキシカルボニル-) および $\text{RCOO}-$ (R=アルキルの場合、アルキルカルボニルオキシ-) の両方を含む。

【0029】

本明細書において用いられる「アシル」とは、 $\text{H-CO}-$ または $\text{アルキル-CO}-$ 、アリール-CO-もしくはヘテロシクリル-CO-基を意味し、ただしアルキル、アリールまたはヘテロシクリル基は本明細書に記載されている。好ましいアシルは低級アルキルを含む。例示的アルキルアシル基には、ホルミル、アセチル、プロパノイル、2-メチルプロパノイル、1-ブチルアセチル、ブタノイルおよびパルミトイルが含まれる。

40

【0030】

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

【0031】

本明細書において用いられる「ハロアルキル」とは、一つまたは複数のクロロ、ブロモ、フルオロまたはヨード原子で置換された直鎖状もしくは分枝状または環状アルキル、アルケニルまたはアルキニルである炭化水素置換基を意味する。これらの中で最も好ましい

50

ものは、一つまたは複数の水素原子がフルオロで置換されているフルオロアルキルである。好ましいハロアルキルは、長さが炭素1個から約5個のものである。より好ましいハロアルキルは炭素1個から約4個、最も好ましいものは炭素1個から3個の長さである。当業者であれば、本明細書において用いられる「ハロアルキレン」とはハロアルキルのジラジカル変種を意味し、そのようなジラジカルはラジカル間、他の原子間、または親となる環と他の官能基との間のスペーサーとしてはたらきうることを理解すると思われる。例えば、リンカー-CHF-CHFはハロアルキレンジラジカルである。

【0032】

本明細書において用いられる「ヘテロシクリル」とは、飽和または不飽和の複素環基を意味する。これらは置換されていても、無置換でもよく、任意の可能な原子価、好ましくは任意の可能な炭素または窒素を介して他と結合される。より好ましい複素環は5または6員環のものである。6員非芳香族単環式複素環において、一つまたは複数のヘテロ原子が1個から3個までのO、NまたはSから選択され、複素環が5員非芳香族である場合、この環は好ましくはO、N、またはSから選択される1個または2個のヘテロ原子を有する。

10

【0033】

本明細書において用いられる「置換アミノ」とは、一つまたは二つのアルキル、アリール、またはヘテロシクリル基で置換されたアミノ基を意味し、ただしアルキル、アリールまたはヘテロシクリル基は上記で定義されている。

【0034】

本明細書において用いられる「置換チオール」とは、Rがアルキル、アリール、またはヘテロシクリル基であるRS-基を意味し、ただしアルキル、アリールまたはヘテロシクリル基は上記で定義されている。

20

【0035】

本明細書において用いられる「スルホニル」とは、アルキルSO₂、アリールSO₂、またはヘテロシクリル-SO₂基を意味し、ただしアルキル、アリールまたはヘテロシクリル基は上記で定義されている。

【0036】

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

30

【0037】

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

【0038】

本明細書において用いられる「ウレイド」とは、アルキル-NCON-、アリール-NCON-またはヘテロシクリル-NCON-基を意味し、ただしアルキル、アリールまたはヘテロシクリル基は本明細書に記載されている。

【0039】

本明細書内の使用の際、本明細書中の「遊離基」とは本明細書に記載のもう一つの基と環を形成することができる。そのような遊離基が結合する場合、当業者であれば、そのような場合に条件を満たさない原子価はないが、特定の置換、例えば水素への結合が形成されることを理解すると思われる。したがって、特定の基が共に環を形成すると記載することができる。当業者であれば、そのような環は通常の化学反応によって形成することができ、また容易に生成することを理解すると思われる、そのような環およびそれらの形成法を構想することはいずれも、当業者の認識範囲内である。好ましいものは、三員～七員、より好ましくは五員または六員の環である。本明細書において用いられる「環」または「(複数の)環」という用語は、二つの基の組み合わせによって形成される場合、複素環または炭素環基と呼ばれ、そのような遊離基は飽和、不飽和、または芳香族でありうる。例えば、好ましい複素環系には、モルホリニル、ピペルジニル、イミダゾリル、ピロリジニル

40

50

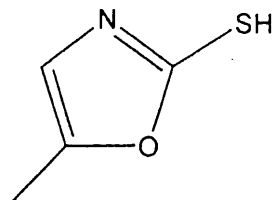
、およびピリジルなどの複素環が含まれる。

【0040】

当業者であれば、本明細書に記載のいくつかの構造は、動力学的にそのような構造は一つまたは複数のそのような化合物の試料のほんのわずかな部分にすぎないことが理解される場合でも、他の化学構造で適切に表すことができる化合物の共鳴型または互変異性体でありうることを理解すると思われる。そのような共鳴型または互変異性体は本明細書に示されていないが、そのような化合物は本発明の範囲内であることが明らかに意図される。

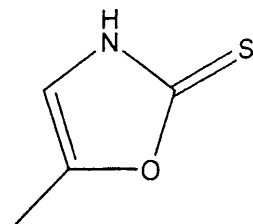
例えば、下位構造

【化72】



10

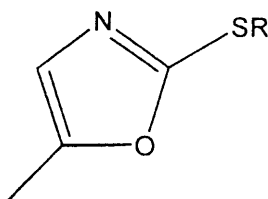
【化73】



20

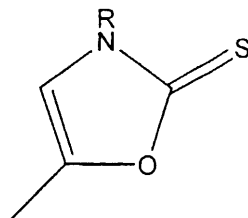
は明らかに同じ基を表しており、いずれかへの言及は明らかに他方を意図している。加えて、下記の化合物は、Rが生物学的プロセスによってインサイチューで除去可能である場合には、プロドラッグを表しうる。

【化74】



30

【化75】



【0041】

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

40

50

または無機塩いずれの例も文献中に報告されていることを承知していると思われる。

【0042】

本発明の方法に有用な化合物は、当技術分野において理解されているとおり、生体加水分解可能なプロドラッグとして提供しうることも明らかに意図される。本明細書において用いられる「プロドラッグ」とは、生物において生物学的プロセスに曝露されると、加水分解、代謝、誘導体化などを受けて所望の活性を有する活性物質を生じる任意の化合物である。当業者であれば、プロドラッグはプロドラッグとしていかなる活性を有していても有していなくてもよいことを理解すると思われる。本明細書に記載のプロドラッグは、安全かつ有効な量で投与した場合に、治療する被検者に対して有害な作用は持たないことが意図される。これらには、例えば、生体加水分解可能なアミドおよびエステルが含まれる。10

「生体加水分解可能なアミド」とは、化合物の活性を基本的に妨害しないか、あるいは細胞、組織、またはヒト、哺乳動物、もしくは動物被検者によってインビボで容易に変換されて本発明の活性化合物を生じるアミド化合物である。「生体加水分解可能なエステル」とは、これらの化合物の活性を妨害しないか、または動物によって容易に変換されて活性な式(I)の化合物を生じる、本発明のエステル化合物を意味する。そのような生体加水分解可能なプロドラッグは、当業者には理解され、規制ガイドラインに組み込まれている。

【0043】

本発明の化合物は光学中心を含みうるため、本明細書において言及される「光学異性体」、「立体異性体」、「鏡像異性体」、「ジアステレオマー」とは当技術分野において認められている標準的な意味を有し（「ハウリーの縮合化学辞典（Hawleys Condensed Chemical Dictionary）」第11版参照）、ラセミ体、またはそれらの光学異性体、立体異性体、鏡像異性体、ジアステレオマーのいずれとしてでも、特許請求されている化合物に含まれる。20

【0044】

本明細書において用いられる「心血管疾患」には、不整脈、心房細動、うっ血性心不全、冠動脈疾患、高血圧、心筋梗塞、卒中、心室細動、その他の中でも特に狭心症などの心血管虚血および心血管系内の代謝シフトによって治療可能な状態が含まれる。

【0045】

本明細書において用いられる「代謝性疾患」は、代謝の誤り、代謝における不均衡、または最適以下の代謝が起こる哺乳動物の障害を意味する。本明細書において用いられる代謝性疾患は、疾患自体は特定の代謝阻害が原因であっても、原因でなくてもよいが、代謝の調節を通じて治療することができる疾患も意図する。特に、そのような代謝性疾患は、グルコースおよび脂肪酸酸化経路に関与している。さらに詳細には、そのような代謝性疾患はMCDに関与するか、またはマロニルCoAのレベルによって調節される。これらの状態は全て、本明細書において「MCDまたはMCA関連障害」と総称する。30

【0046】

組成物

本発明の組成物は下記を含む：

- (a) MCD阻害化合物(I)、そのプロドラッグまたは薬学的塩の安全かつ治療上有効な量；および
 - (b) 薬学的に許容される担体。
- 40

【0047】

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

【0048】

したがって、このような疾患を治療するために、選択される化合物はこれらの状態の予防、管理および治療において用いるための薬学的組成物に製剤することができる。標準的な薬学的製剤法（例えば錠剤、カプセルなど）が用いられる。これらの剤形は既知の方法によって調製され、たとえば「レミントンの薬学（Remington's Pharmaceutical Science 50

s)」、Mack Publishing Company、ペンシルバニア州イーストンに開示されている。

【0049】

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

10

【0050】

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

20

【0051】

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

30

【0052】

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

【0053】

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

40

【0054】

本発明に有用な組成物は、好ましくは、単位投与剤形で提供される。本明細書において用いられる「単位投与剤形」とは、適正な医学的基準に従い、動物、好ましくは哺乳動物被検者に、一回で投与するのに適した化合物の量を含む、本発明の組成物である。（しかし、一回または単位投与剤形の調製は、その剤形が一日一回または一治療クールにつき一回投与されることを意味するものではない。単回投与が特に除外されることはないが、そのような剤形は一日あたり一回、二回、三回またはそれ以上投与されることが意図され、

50

一治療クール中に複数回投与されることが予想される。当業者であれば、製剤は全治療クールを特に意図するものではなく、そのような決定は製剤よりも治療分野の技術者にまかされることを理解すると思われる。)これらの組成物は好ましくは約5mg(ミリグラム)から、より好ましくは約10mgから約1000mgまで、より好ましくは約500mgまで、最も好ましくは約300mgまでの選択された化合物を含む。

【0055】

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

【0056】

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

【0057】

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

【0058】

経口組成物には液剤、乳剤、懸濁剤なども含まれる。そのような組成物の調製に適した薬学的に許容される担体は、当技術分野において公知である。シロップ剤、エリキシル剤、乳剤および懸濁剤用の担体の典型的成分には、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、液状ショ糖、ソルビトールおよび水が含まれる。懸濁剤のために、典型的懸濁化剤には、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース

ナトリウム、AVICEL RC-591、トラガカントおよびアルギン酸ナトリウムが含まれ；典型的湿潤剤には、レシチンおよびポリソルベート80が含まれ；典型的保存剤には、メチルパラベンおよび安息香酸ナトリウムが含まれる。経口液体組成物は、前述の甘味料、着香剤および着色剤などの一つまたは複数の成分も含むことができる。

【0059】

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

10

【0060】

本発明の組成物は選択的に他の活性薬物を含んでいてもよい。

【0061】

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

【0062】

20

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

【0063】

30

投与法

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

【0064】

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

40

【0065】

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

【0066】

50

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

【0067】

本発明の化合物の調製

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

10

【0068】

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

20

【0069】

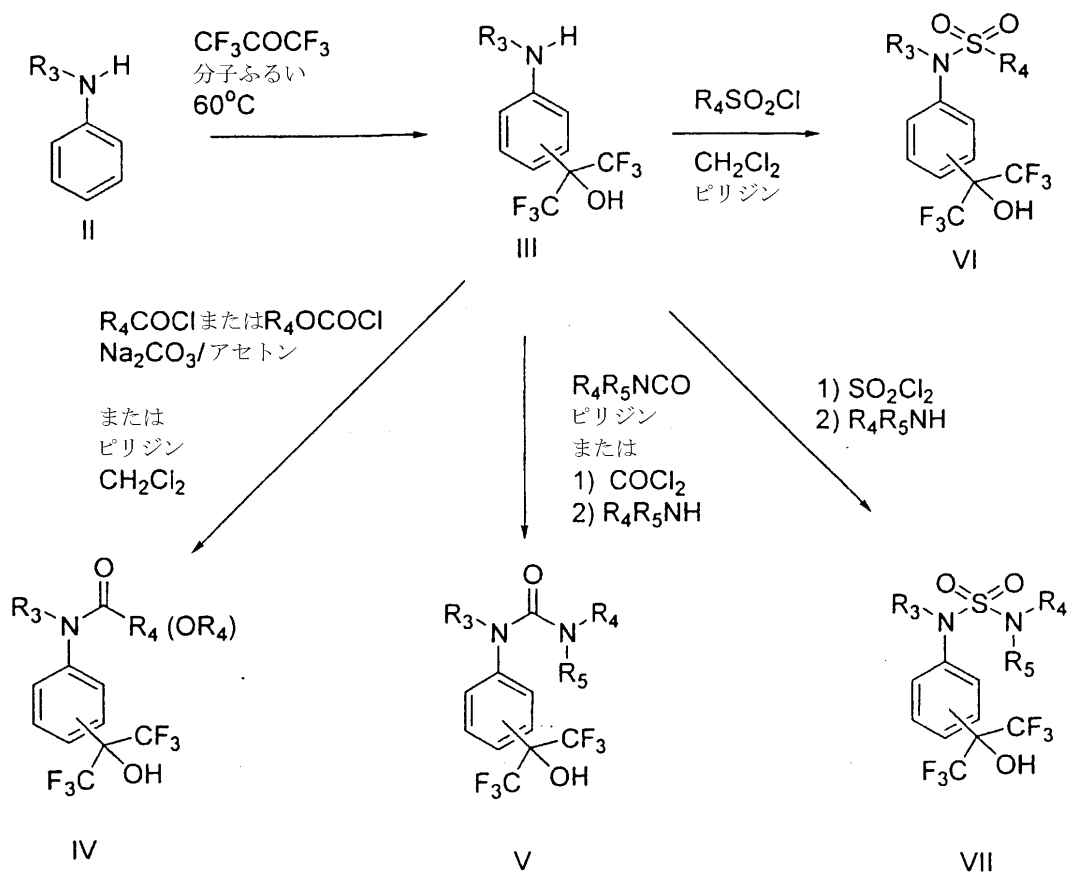
当業者であれば、特定の反応は、分子内の他の官能基がマスクまたは保護されている場合に最も良好に進行し、したがっていかなる望ましくない副反応も回避され、かつ/または反応収率が高まることを容易に理解すると思われる。当業者は、そのような収率上昇を達成するため、または望ましくない反応を避けるために、保護基を用いることが多い。これらの反応は文献中に見いだされ、当業者の領域で十分に実施可能でもある。これらの操作の多くの例は、例えば、T. GreeneおよびP. Wuts、「有機合成における保護基 (Protecting Groups in Organic Synthesis)」第2版、John Wiley &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

【0070】

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

30

スキーム 1



10

20

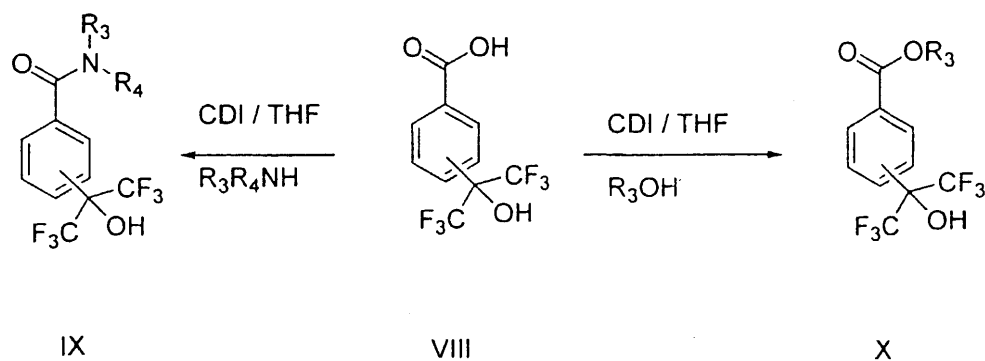
【0071】

スキーム1に示すとおり、市販の、または文献の方法で容易に調製されるアニリン誘導体IIを、その対応するN-置換フェニルヘキサフルオロイソプロパノールアニリン誘導体II Iに変換する。IIIを、上のスキームに示すとおり文献の方法に従って、対応するアミド／カルバメート (IV)、尿素 (V)、スルホンアミド (VI) およびスルファミド (VII) に変換する。

30

【0072】

スキーム 2



40

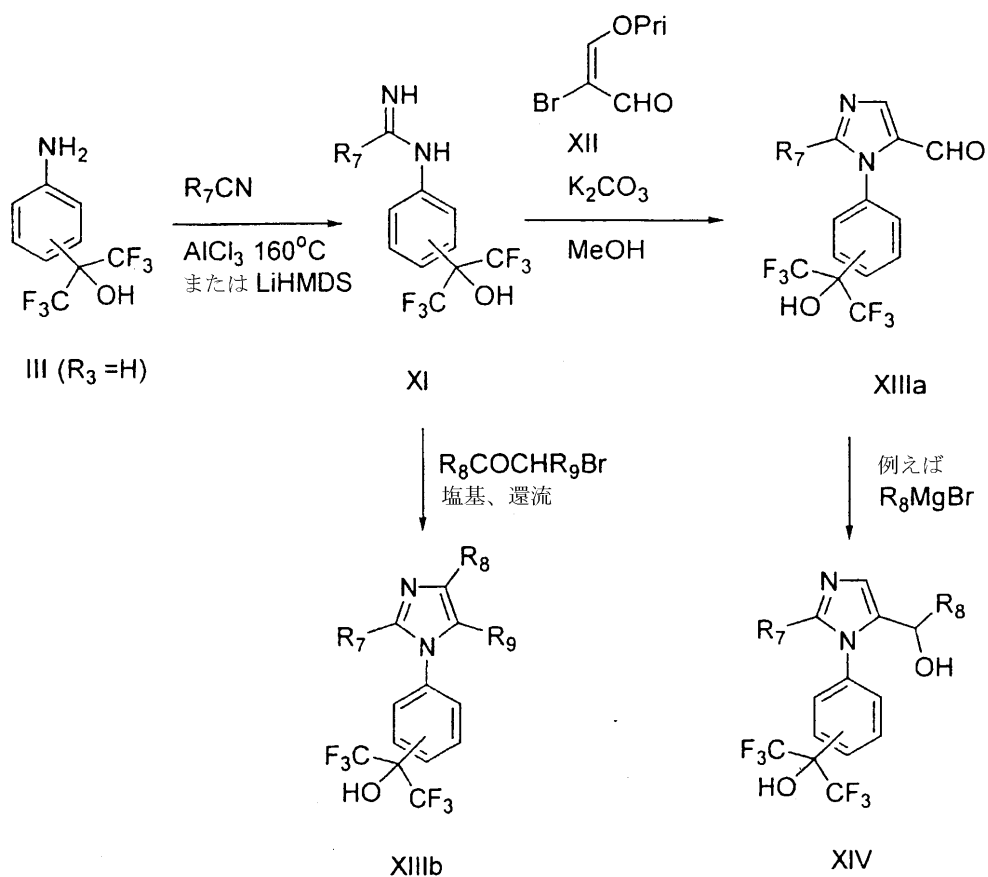
【0073】

同様に、市販の安息香酸誘導体VIIIを、スキーム2に示すとおり文献の方法を用いて、対応するアミド (IX) またはエステル (X) に変換する。

【0074】

50

スキーム 3

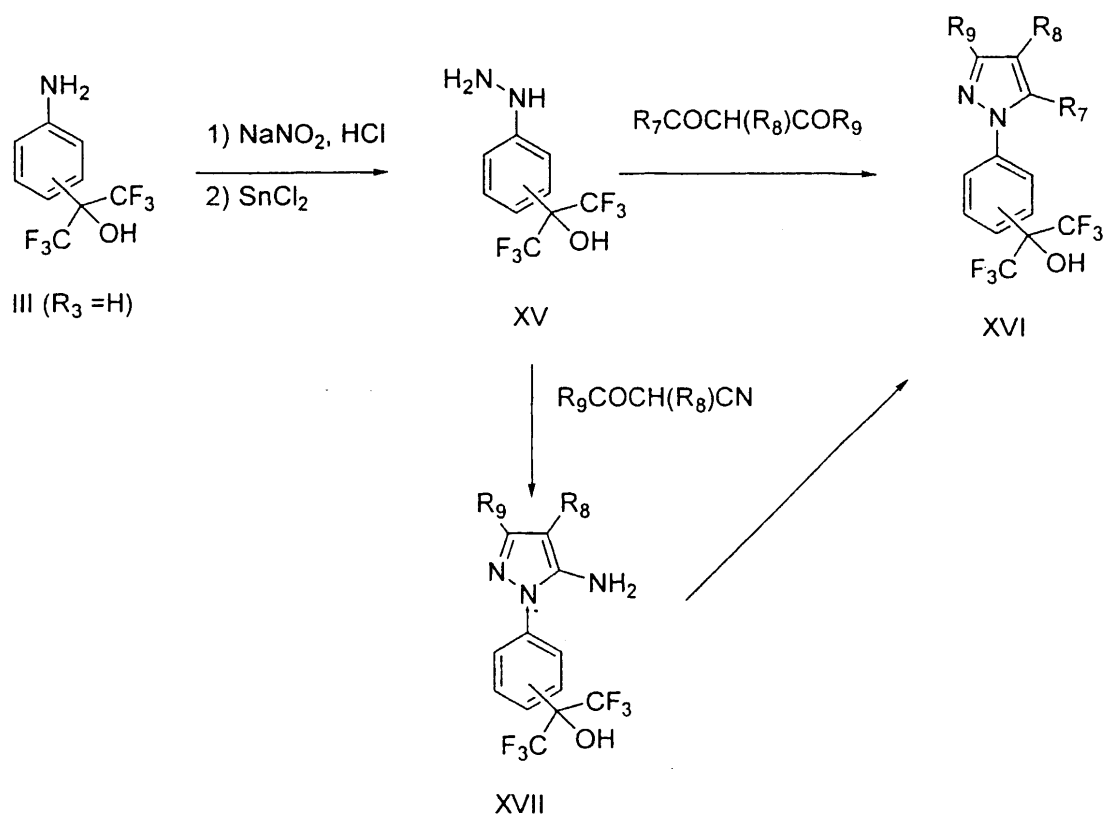


【0075】

スキーム3に示すとおり、イミダゾール誘導体を、アニリン誘導体およびニトリルから、ルイス酸存在下、高温で、またはリチウムヘキサメチルジシリルアミドなどの強塩基存在下で調製されるアミジン中間体XIから調製する。次の段階で、アミジンを活性化 α -ハロケトンまたは活性化 α -ハロアルデヒドで処理して、所望のイミダゾール環系を生成する。得られたイミダゾール化合物、例えば、XIIIaおよびXIIIbをさらに修飾して、化合物XIVなどの他の誘導体を得る。

【0076】

スキーム 4



10

20

【0077】

アニリン誘導体IIIをその対応するヒドラジンXVに変換し、これをジケトンと反応させて置換ピラゾールXVIを高収率で得る。または、ヒドラジンXVの β -シアノケトンとの反応により5-アミノピラゾールXVIIを得、次いでこれを変換してピラゾール誘導体XVIを得る。

【0078】

生物活性

インビトロMCD阻害アッセイ：

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

40

【0079】

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

【0080】

(表1) MCD阻害剤の IC_{50}

化合物	IC ₅₀ (μM)
実施例 1-3	0.007
実施例 2-5	0.604
実施例 4-94	0.009
実施例 4-114	0.01
実施例 4-130	0.036
実施例 6-1	0.018
実施例 6-3	0.037
実施例 6-4	0.041
実施例 7-1	0.067
実施例 8-4	0.557
実施例 8-28	0.223

10

【0081】

灌流ラット心臓におけるグルコース酸化および脂肪酸酸化測定

20

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

【0082】

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

30

【0083】

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

【0084】

実施例

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

40

【0085】

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

50

るために、いかにして選択しうるかを例示しているにすぎない。

【0086】

¹H核磁気共鳴スペクトル (NMR) は、特に記載がない限り、CDCl₃または他の示された溶媒中、Varian NMR分光計 (Unity Plus 400、¹H用の400 MHz) で測定し、ピークの位置はテトラメチルシランから低磁場への100万分率 (ppm) で表す。ピークの多重度は次のとおりを示す：s＝一重線、d＝二重線、t＝三重線、m＝多重線。

【0087】

下記の略語は指定の意味を有する：

Ac＝アセチル

Allyl (アリル)＝CH₂=CH₂-CH₂-

Bn＝ベンジル

CDI＝カルボニルジイミダゾール

CH₂Cl₂＝ジクロロメタン

DIBAL＝水素化ジイソブチルアルミニウム

DMAP＝4-(ジメチルアミノ)-ピリジン

DMF＝N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO＝ジメチルスルホキシド

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

ESIMS＝電子スプレー質量分析

Et₃N＝トリエチルアミン

EtOAc＝酢酸エチル

HMTA＝ヘキサメチレンテトラミン

ロウエッソン試薬＝2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3,2,4-ジチアジホスフェタン-2,4-ジスルフィド

LDA＝リチウムジイソプロピルアミド

LHMDS＝リチウムビス(トリメチルシリル)アミド

MgSO₄＝硫酸マグネシウム

NaHCO₃＝炭酸水素ナトリウム

Na₂CO₃＝炭酸ナトリウム

NaH＝水素化ナトリウム

NBS＝N-ブロモスクシンイミド

NCS＝N-クロロスクシンイミド

NH₄Cl＝塩化アンモニウム

Ph＝フェニル

Py＝ピリジン

r. t.＝室温

TFA＝トリフルオロ酢酸

THF＝テトラヒドロフラン

TLC＝薄層クロマトグラフィ

TMS＝トリメチルシリル

Tf₂O＝トリフルオロメタンスルホン酸無水物

ビニル＝CH₂=CH-

アルキル基の略語

Me＝メチル

Et＝エチル

n-Pr＝ノルマルプロピル

i-Pr＝イソプロピル

n-Bu＝ノルマルブチル

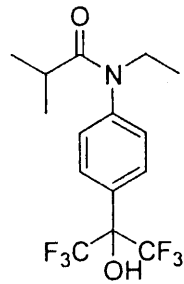
c-Hex＝シクロヘキシル

【0088】

実施例1

N-エチル-2-メチル-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}プロパンアミドの調製

【化76】



10

2-(p-N-エチルフェニル)-ヘキサフルオロイソプロパノール (172.3mg、0.6mmol) およびポリ(4-ビニルピリジン) (204.5mg、1.8mmol) を CH_2Cl_2 (3mL) 中で混合する。塩化イソブチリル (62.8 μL 、0.6mmol) を懸濁液に加え、反応混合物を室温で14時間攪拌する。ポリマーをセライトパッドを通してろ去し、有機溶媒を減圧下で除去する。残渣を調製用 TLC (ヘキサン:EtOAc=7:3) で精製して、表題化合物を白色固体で得る (87mg、41%)

。

^1H NMR δ 0.99 (d, 6H), 1.09 (t, 3H), 2.40

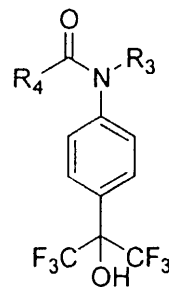
(m, 1H), 3.71 (q, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.84 (d, 2H); ESIMS: m/z 358 (M+H).

20

【0089】

(表1) 下記の化合物を前述の実施例に記載の方法に従って調製する。

【化77】



30

実施例	R ₄	R ₃
実施例 1-1	3-インドリル-CO-	-Me
実施例 1-2	i-Pr-	(Et) ₂ NCH ₂ CH ₂ -
実施例 1-3	p-ピリジニル-	HOOC(CH ₂) ₄ -
実施例 1-4	i-Pr-	5-テトラゾリル-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
実施例 1-5	i-Pr-	HOOC(CH ₂) ₄ -
実施例 1-6	p-CN-Ph-	-nBu
実施例 1-7	i-Pr-	CN-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
実施例 1-8	i-Pr-	-nBu
実施例 1-9	Me ₂ (OH)C-	HOOC(CH ₂) ₄ -
実施例 1-10	i-Pr-	MeO ₂ C(CH ₂) ₄ -
実施例 1-11	p-ピリジニル-	-nBu
実施例 1-12	i-Pr-	-nPr
実施例 1-13	n-Bu-CH(Et)-	-Et
実施例 1-14	-2-Py	-nBu
実施例 1-15	i-Pr-	MeO ₂ CCH ₂ -
実施例 1-16	p-CN-Ph-	-Et
実施例 1-17	i-Pr-	-アリル
実施例 1-18	(Et) ₂ CH-	-Et
実施例 1-19	i-Pr-	-Et
実施例 1-20	p-ピリジニル-	MeO ₂ C(CH ₂) ₄ -
実施例 1-21	-nBu	-Et
実施例 1-22	Me ₂ (OH)C-	-nBu
実施例 1-23	(Me) ₂ C=CH-	-nPr
実施例 1-24	nPrCH(Me)-	-Et
実施例 1-25	c-シクロブタニル-	-Et
実施例 1-26	-Et	-Et
実施例 1-27	n-ペンチル-	-Et
実施例 1-28	c-Pr-	-Et
実施例 1-29	PhCH(Et)-	-Et
実施例 1-30	-シクロヘキシル	-Et
実施例 1-31	PhCH ₂ CH ₂ -	-nBu
実施例 1-32	i-Pr-	HOOC-(CH ₂) ₅ NHCOCH(Et)-
実施例 1-33	Me ₂ (OH)C-	MeO ₂ C(CH ₂) ₄ -
実施例 1-34	p-ピリジニル-	-Et
実施例 1-35	n-ヘキシル-	-Et
実施例 1-36	i-PrCH ₂ CH ₂ -	-Et

10

20

30

実施例 1-37	-Et	MeO ₂ CCH ₂ -
実施例 1-38	PhCH ₂ CH ₂ -	MeO ₂ CCH ₂ -
実施例 1-39	EtCONHCH ₂ -	-Et
実施例 1-40	i-Pr-	-CH ₂ CH ₂ OH
実施例 1-41	-2-Py	-Et
実施例 1-42	i-Pr-	p-HOPhCH ₂ CH ₂ NHCOCH(iBu)-
実施例 1-43	p-ピリジニル-	p-HOPhCH ₂ CH ₂ NHCOCH(iPr)-
実施例 1-44	(Et) ₂ N+CH(Me)-	-Et
実施例 1-45	PhCH ₂ CH ₂ -	-シクロヘキシル
実施例 1-46	PhCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-Et
実施例 1-47	t-BuCH ₂ -	-Me
実施例 1-48	PhCH ₂ CH ₂ -	-Et
実施例 1-49	p-CN-Ph-	-Me
実施例 1-50	(Et) ₂ NCH(Me)-	-Et
実施例 1-51	i-Pr-	-Me
実施例 1-52	MeCH=CH-	-Et
実施例 1-53	i-BuN(Me)CH ₂ -	-Et
実施例 1-54	BnN+(Me)CH ₂ -	-Et
実施例 1-55	HOCH ₂ CH ₂ N(Et)CH ₂ -	-Et
実施例 1-56	PhCH ₂ CH ₂ -	i-Pr-
実施例 1-57	Me ₂ (OH)C-	-Et
実施例 1-58	o-Cl-Ph-	-Me
実施例 1-59	BnN(Me)CH ₂ -	-Et
実施例 1-60	i-Pr-	HOOC(CH ₂) ₅ NHCOCH(iPr)-
実施例 1-61	o-MeOPh-	-Et
実施例 1-62	PhCH(Et)-	-Me
実施例 1-63	HOCC(Me) ₂ CH ₂ -	-Et
実施例 1-64	-Et	-Me
実施例 1-65	o-I-Ph	-Me
実施例 1-66	c-Pr-	-Me
実施例 1-67	m-Me ₂ N-Ph-	-Me
実施例 1-68	p-CN-Ph-CONHCH ₂ -	-Et
実施例 1-69	m-CN-Ph-	-Me
実施例 1-70	o-CF ₃ -Ph-	-Me
実施例 1-71	PhCH ₂ CH ₂ -	HOCCCH ₂ -
実施例 1-72	p-ピリジニル-	-Me
実施例 1-73	PhOCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-Me
実施例 1-74	PhOCH(Me)-	-Me
実施例 1-75	-Bn	-Me
実施例 1-76	2-ベンゾピラジニル	-Me
実施例 1-77	2-ナフチル-	-Me
実施例 1-78	2-チエニル-CH ₂ -	-Me
実施例 1-79	4-Py-SCH ₂ -	-Me
実施例 1-80	c-ペンチルCH ₂ CH ₂ -	-Me
実施例 1-81	PhCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-Me
実施例 1-82	p-EtOPh-	-Me

10

20

30

40

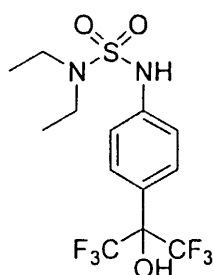
実施例 1-83	(Et) ₂ NCH ₂ -	-Et
実施例 1-84	PhCH ₂ CH ₂ -	-Bn
実施例 1-85	i-Pr-	HOOCCH ₂ -
実施例 1-86	MeOCH ₂ -	-Me
実施例 1-87	o-トリル-	-Me
実施例 1-88	(Et) ₂ N+CH ₂ -	-Et
実施例 1-89	PhSCH ₂ -	-Me
実施例 1-90	3,4-ジメトキシフェニル - CH ₂ CH ₂ -	-Me
実施例 1-91	p-MeOPh-	-Me
実施例 1-92	PhCH ₂ OCH ₂ -	-Me
実施例 1-93	o-MeOPh-	-Me
実施例 1-94	PhCH ₂ CH ₂ -	-Me
実施例 1-95	p-CF ₃ Ph-	-Me
実施例 1-96	p-ClPhO-C(Me) ₂ -	-Me
実施例 1-97	-Et	HOOCCH ₂ -
実施例 1-98	Ph-c(CHCH ₂ CH)-	-Me
実施例 1-99	p-MeOPhCH ₂ CH ₂ -	-Me
実施例 1-100	5-メチル -3-オキサゾリル-	-Me
実施例 1-101	PhCH=CH-	-Me
実施例 1-102	4-Py-CH ₂ -	-Me
実施例 1-103	HOOC-c(CHCH ₂ CH)-	-Et
実施例 1-104	-3-Py	-Me
実施例 1-105	ビフェニル	-Me
実施例 1-106	m-ClPh-	-Me
実施例 1-107	2-フリル	-Me
実施例 1-108	2-HOOC-シクロヘキシル	-Et
実施例 1-109	-nPr	-Me
実施例 1-110	3,4,5-トリメトキシフェニル	-Me
実施例 1-111	-CO ₂ Et	-Me
実施例 1-112	PhCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-Me
実施例 1-113	PhCH ₂ CH ₂ -	-Me
実施例 1-114	i-Pr-	CH ₂ =CHCH ₂ -
実施例 1-115	HOOC(Me) ₂ CH ₂ CH ₂ -	-H
実施例 1-116	PhOCH(Me)-	-H
実施例 1-117	p-(n-Bu)-Ph-	-Me
実施例 1-118	PhCH ₂ CH ₂ -	-Me

【0090】

実施例2

1-ジエチルアミノスルホニルアミノ-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]-ベンゼンの調製

【化78】



2-(p-アミノフェニル)-ヘキサフルオロイソプロパノール (50mg、0.193mmol) およびDM

10

20

30

40

50

AP (23.6mg、0.193mmol) を CH_2Cl_2 (5mL) に溶解し、塩化スルフリル (130mg、0.965mmol) の CH_2Cl_2 (5mL) 溶液に -78°C で滴加する。反応混合物を -78°C で15分間攪拌後、ジエチルアミン (282mg、3.86mmol) の CH_2Cl_2 (5mL) 溶液を導入する。反応混合物を -78°C でさらに1時間攪拌する。冷却浴から外し、反応混合物を室温に戻す。1時間攪拌後、飽和 NaHCO_3 水溶液を加え、混合物を CH_2Cl_2 で抽出する。合わせた有機溶媒を水、希 HCl 水溶液、水、および食塩水で洗浄する。乾燥 (Na_2SO_4) した有機溶媒を減圧下で除去する。残渣を調製用 TLC (CH_2Cl_2 : MeOH = 10 : 1) で精製し、さらに調製用逆相 HPLC (20分間で 0.1% TFA を含む 40% アセトニトリル / 水 から 0.1% TFA を含む 90% アセトニトリル / 水の溶媒系) で精製して、表題化合物を無色固体で得る (10.7mg、14%)。

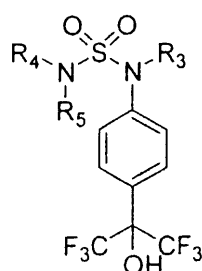
^1H NMR δ 1.03 (t, 6H), 3.26 (q, 4H), 7.19 (d, 2H),

7.61 (d, 2H); ESIMS: m/z 393 (M-H)

【0091】

(表2) 下記の化合物を前述の実施例に記載の方法に従って調製する

【化79】



実施例	R ₄	R ₅	R ₃
実施例 2-1	-H	t-BuOCO-	-H
実施例 2-2	-H	p-HO(CF ₃) ₂ C-Ph-	-H
実施例 2-3	-H	-nPr	-H
実施例 2-4	-Et	-Et	-H
実施例 2-5	-(CH ₂) ₅ -		-H
実施例 2-6	-H	-Bn	-H
実施例 2-7	-H	-シクロヘキシル	c-ヘキシル-NHSO ₂ -
実施例 2-8	-H	(Ph) ₂ CH-	-H
実施例 2-9	-H	4-ビフェニルメチル	-H
実施例 2-10	-H	-H	-H
実施例 2-11	-H	n-ペンチル-	-H
実施例 2-12	-H	i-PrCH ₂ CH ₂ -	-H
実施例 2-13	-H	i-PrCH ₂ CH ₂ -	-Me
実施例 2-14	-iBu	-iBu	-H
実施例 2-15	i-PrCH ₂ CH ₂ -	i-PrCH ₂ CH ₂ -	-H

【0092】

実施例3

N-ベンジル-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}尿素の調製

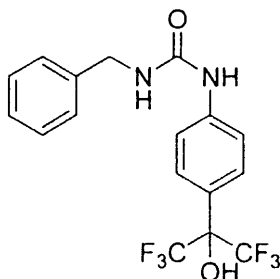
10

20

30

40

【化 8 0】



4mLバイアルに2-(4-アミノフェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール (7 10
5mg、0.289mmol)、無水ピリジン (1mL) およびイソシアン酸ベンジル (0.036mL、0.289m
mol) を加える。反応混合物を室温で2日間攪拌する。反応混合物にH₂Oを加えて生成物を
沈殿させる。固体をろ過し、調製用TLC (MeOH/CHCl₃ = 10 : 90) で精製して、無色固体を
得る (84.3mg、75%)。融点163°C ~ 164°C (分解)。

¹H NMR (DMSO & CHCl₃) 4.23 (d, 2H), 6.05 (t, 1H), 7.05

(m, 1H), 7.08 (m, 4H), 7.25 (t, 3H), 7.42 (d, 2H), 8.02 (s, 1H); ESIMS: *m/z* 393
(M+H).

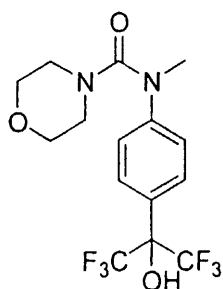
【 0 0 9 3】

20

実施例4

N-メチル-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}モルホリン-4-カルボキサミドの調製

【化 8 1】



30

2-(p-N-メチルフェニル)-ヘキサフルオロイソプロパノール (68mg、0.25mmol) および
ポリ(4-ビニルピリジン) (150mg) をCH₂Cl₂ (3mL) 中で混合する。塩化モルホリニル (0.
5mmol) を加え、反応混合物を室温で14時間攪拌する。ポリマーを登録商標セライトのパ
ッドを通してろ去し、有機溶媒を減圧下で除去する。残渣をCH₂Cl₂から結晶化して、表題
化合物を無色結晶で得る (30mg)。

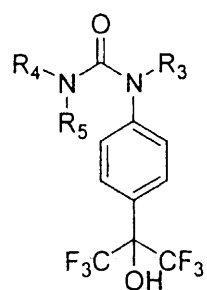
¹H NMR δ3.07 (t, 4H), 3.45

(t, 4H), 3.70 (s, 3H), 4.10 (s, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.65 (d, 2H); ESMIS: *m/z* 387
(M+H).

40

【 0 0 9 4】

(表 3) 下記の化合物を前述の実施例に記載の方法に従って調製する



実施例	R ₄	R ₅	R ₃
実施例 4-1	-Et	Ph-	-Me
実施例 4-2	-Me	Bn-	-Me
実施例 4-3	-Me	Bn-	-Et
実施例 4-4	-H	2-F-4-Br-Ph-	-Me
実施例 4-5	-H	2,6-ジフルオロ -Ph-	-Me
実施例 4-6	-H	2,6-ジメトキシ-Ph-	-Me
実施例 4-7	-Et	Ph-	-Et
実施例 4-8	-Me	Ph-	-Et
実施例 4-9	-アリル	Ph-	-Et

実施例 4-10	-nBu	Ph-	-Et
実施例 4-11	-Bn	Ph-	-Et
実施例 4-12	-H	4-Br-2,6-ジメチル -Ph-	-Me
実施例 4-13	CN-CH ₂ CH ₂ -	Ph-	-Et
実施例 4-14	-Me	PhCH ₂ CH ₂ -	-Et
実施例 4-15	-Me	p-MeO ₂ CPh-	-Et
実施例 4-16	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		-Et
実施例 4-17	-CH ₂ CH ₂ CH(Bn)CH ₂ CH ₂ -		-Et
実施例 4-18	-Et	-CH ₂ CH ₂ OH	-Et
実施例 4-19	-Et	CN-CH ₂ CH ₂ -	-Et
実施例 4-20	-(CH ₂) ₅ -		-Et
実施例 4-21	-(CH ₂) ₄ -		-Et
実施例 4-22	-nPr	c-Pr-CH ₂ -	-Et
実施例 4-23	-Me	iBu-	-Et
実施例 4-24	-iBu	IBu-	-Et
実施例 4-25	-Et	シクロヘキシル-	-Et
実施例 4-26	-iBu	m-NO ₂ PhCOOCH ₂ CH ₂ -	-Et
実施例 4-27	-Et	HO(CH ₂) ₄ -	-Et
実施例 4-28	-Et	MeOCH ₂ CH ₂ -	-Et
実施例 4-29	-Et	Me ₂ NCH ₂ CH ₂ -	-Et
実施例 4-30	4-Cl-6-Me- PhCH ₂ CH ₂ -	c-Pr-CH ₂ -	-Et
実施例 4-31	-Et	MeC(OH)(Me)CH ₂ -	-Et
実施例 4-32	-Bn	-2-Py	-Et
実施例 4-33	-Me	-Me	-Et
実施例 4-34	-Me	-nPr	-Et
実施例 4-35	-Et	-Et	-Et
実施例 4-36	-H	1-ピペリジニル-	-Et
実施例 4-37	-H	Ph-N(Me)-	-Et
実施例 4-38	-Et	p-HO(CF ₃) ₂ C-Ph-	-Et
実施例 4-39	-CH ₂ CH ₂ OH	-CH ₂ CH ₂ OH	-Et
実施例 4-40	-Me	-Me	-nPr
実施例 4-41	-Me	-nPr	-nPr
実施例 4-42	-Et	-Et	-nPr
実施例 4-43	-H	-NMe ₂	-nPr
実施例 4-44	-(CH ₂) ₅ -		-nPr
実施例 4-45	-H	1-ピペリジニル-	-nPr
実施例 4-46	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		-nPr
実施例 4-47	-Et	HO(CH ₂) ₄ -	-nPr
実施例 4-48	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		-CH ₂ CH ₂ OH
実施例 4-49	-CH ₂ CH ₂ OH	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-nPr
実施例 4-50	-CH ₂ CH ₂ OH	1-モルホリニル-CH ₂ CH ₂ -	-nPr
実施例 4-51	EtO ₂ CCH ₂ -	EtO ₂ CCH ₂ -	-nPr
実施例 4-52	-Et	-CH ₂ CONH ₂	-nPr

10

20

30

40

実施例 4-53	CN-CH ₂ CH ₂ -	1- モルホリニル - CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-nPr
実施例 4-54	Me ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Me ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-nPr
実施例 4-55	- CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		-H
実施例 4-56	- CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		n-ペンチル-
実施例 4-57	- CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		n-ヘキシル-
実施例 4-58	- CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		n-ヘプチル-
実施例 4-59	Me ₂ N(+)CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		-nPr
実施例 4-60	-Et	HO(CH ₂) ₄ -	-nBu
実施例 4-61	- CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		-nBu
実施例 4-62	- CH ₂ CH ₂ OH	1- モルホリニル -CH ₂ CH ₂ -	-nBu
実施例 4-63	EtO ₂ CCH ₂ -	EtO ₂ CCH ₂ -	-nBu
実施例 4-64	-Et	- CH ₂ CONH ₂	-nBu
実施例 4-65	CN-CH ₂ CH ₂ -	1- モルホリニル - CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-nBu
実施例 4-66	- CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		n-オクチル-
実施例 4-67	- CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		i-PrCH ₂ CH ₂ -
実施例 4-68	- CH ₂ CH ₂ OH	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-nBu
実施例 4-69	- CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		c-ヘキシル-CH ₂ CH ₂ -
実施例 4-70	- CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		CN(CH ₂) ₃ -
実施例 4-71	- CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		AcO(CH ₂) ₄ -
実施例 4-72	- CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		MeO ₂ C(CH ₂) ₄ -
実施例 4-73	- CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		HO(CH ₂) ₄ -
実施例 4-74	- CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		HOOC(CH ₂) ₄ -
実施例 4-75	-Me	-Me	-nBu
実施例 4-76	-Et	-Et	-nBu
実施例 4-77	-(CH ₂) ₄ -		-nBu
実施例 4-78	- CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		EtO ₂ C(CH ₂) ₂ -
実施例 4-79	- CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		PhCH ₂ CH ₂ -
実施例 4-80	- CH ₂ CH ₂ OH	- CH ₂ CH ₂ OH	-nBu
実施例 4-81	-Et	-シクロヘキシル	-nBu
実施例 4-82	-Et	HO(CH ₂) ₄ -	MeO ₂ CCH ₂ -
実施例 4-83	HOOCCH ₂ -	HOOCCH ₂ -	-nBu
実施例 4-84	- CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		MeO ₂ CCH ₂ -
実施例 4-85	-Et	-CH ₂ CONH ₂	MeO ₂ CCH ₂ -
実施例 4-86	-Me	-Me	MeO ₂ CCH ₂ -
実施例 4-87	-(CH ₂) ₄ -		MeO ₂ C(CH ₂) ₄ -
実施例 4-88	-Et	-Et	MeO ₂ C(CH ₂) ₄ -
実施例 4-89	-Et	CN-CH ₂ CH ₂ -	MeO ₂ C(CH ₂) ₄ -
実施例 4-90	-Et	HO(CH ₂) ₄ -	MeO ₂ C(CH ₂) ₄ -
実施例 4-91	-Et	-シクロヘキシル	MeO ₂ C(CH ₂) ₄ -
実施例 4-92	-(CH ₂) ₄ -		HOOC(CH ₂) ₄ -
実施例 4-93	-Et	-Et	HOOC(CH ₂) ₄ -
実施例 4-94	-Et	CN-CH ₂ CH ₂ -	HOOC(CH ₂) ₄ -

10

20

30

40

実施例 4-95	-Et	HO(CH ₂) ₄ -	HOOC(CH ₂) ₄ -
実施例 4-96	-Et	-シクロヘキシル	HOOC(CH ₂) ₄ -
実施例 4-97	-Et	HO(CH ₂) ₄ -	EtO ₂ C(CH ₂) ₅ -
実施例 4-98	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		EtO ₂ C(CH ₂) ₅ -
実施例 4-99	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ -		-nBu
実施例 4-100	-Et	HO(CH ₂) ₄ -	HOOC(CH ₂) ₅ -
実施例 4-101	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		HOOC(CH ₂) ₅ -
実施例 4-102	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ -		-nBu
実施例 4-103	-Me	HO(CH ₂) ₆ -	-nBu
実施例 4-104	-Et	HO(CH ₂) ₄ -	EtO ₂ C(CH ₂) ₆ -
実施例 4-105	-nBu	HO(CH ₂) ₄ -	-nBu
実施例 4-106	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		EtO ₂ C(CH ₂) ₆ -
実施例 4-107	-Et	HO(CH ₂) ₄ -	CN-(CH ₂) ₄ -
実施例 4-108	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		CN-(CH ₂) ₄ -
実施例 4-109	-Et	HO(CH ₂) ₄ -	HOOC(CH ₂) ₆ -
実施例 4-110	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		HOOC(CH ₂) ₆ -
実施例 4-111	-Et	-CH ₂ CH ₂ OH	-nBu
実施例 4-112	-CH ₂ CH ₂ OH	-nPr	-nBu
実施例 4-113	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₂ OH)CH ₂ -		-nBu
実施例 4-114	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		5-テトラゾリル- CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
実施例 4-115	-Me	HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ -	-nBu
実施例 4-116	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		MeO ₂ CCH ₂ CH ₂ -
実施例 4-117	-Et	HO(CH ₂) ₄ -	MeO ₂ CCH ₂ CH ₂ -
実施例 4-118	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		MeO ₂ C(CH ₂) ₃ -
実施例 4-119	-Et	HO(CH ₂) ₄ -	MeO ₂ C(CH ₂) ₃ -
実施例 4-120	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		HOOCCH ₂ CH ₂ -
実施例 4-121	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		HO ₂ C(CH ₂) ₃ -
実施例 4-122	-Et	HO(CH ₂) ₄ -	HOOCCH ₂ CH ₂ -
実施例 4-123	-Et	HO(CH ₂) ₄ -	HO ₂ C(CH ₂) ₃ -
実施例 4-124	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		4-Py-CH ₂ -
実施例 4-125	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		P-CF ₃ -PhCH ₂ -
実施例 4-126	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		3-PyCH ₂ -
実施例 4-127	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		3-PyCH ₂ -
実施例 4-128	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		2-Py-CH ₂ -
実施例 4-129	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		2-Py-CH ₂ -
実施例 4-130	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		FCH ₂ CH ₂ CH ₂ -
実施例 4-131	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		MeC(=CH ₂)CH ₂ -
実施例 4-132	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		1-ピロリル CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
実施例 4-133	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		t-Bu- C≡CCH=CHCH ₂ -
実施例 4-134	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		CHCCH ₂ -
実施例 4-135	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		p-CN-Bn

10

20

30

40

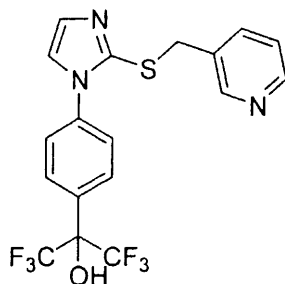
実施例 4-136	- CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	MeCCCH ₂ -
実施例 4-137	- CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	MeCH ₂ CCCH ₂ -
実施例 4-138	- CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	HON=C(NH ₂)- CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
実施例 4-139	- CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	3-メチル-5-(1,2,4- オキサジアゾリル)- (CH ₂) ₄ -

【0095】

実施例5

2-[4-(2-ピリジニルメチル-1H-イミダゾル-1-イル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール]の調製

【化82】



臭化ベンジルの代わりに3-ブロモメチル)ピリジンを用いる以外は前述と同様の様式で、表題化合物を得る。

¹H NMR δ4.2 (s, 2H),

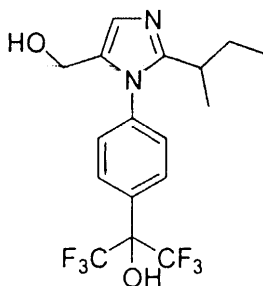
7.1 (m, 5H), 7.42 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.35 (d, 1H); ESIMS: *m/z* 434 (M+H).

【0096】

実施例6

1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-{4-[5-(ヒドロキシメチル)-2-(3-メチルプロピル)-1H-イミダゾル-1-イル]フェニル}プロパン-2-オールの調製

【化83】



段階1

塩化アルミニウム (3g, 22.5mmol) を4-(ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシイソプロピル)-アニリン (3.89g, 15mmol) および2-メチルブチロニトリル (15mL) に加え、アルゴン雰囲気下、180℃で14時間加熱する。反応混合物を室温まで冷却後、EtOAcを加え、飽和NaHCO₃に続きH₂Oおよび食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥する。EtOAcを減圧下で除去し、残渣をC₂H₅Cl₂で沈殿させる。アミジン生成物をろ過し、少量のCH₂Cl₂で洗浄し、減圧下で乾燥する (3.49g)。

【0097】

段階2

10

20

30

40

50

CHCl₃および水中、2-ブロモ-3-(1-メチルエトキシ)-2-プロペナール (2.5g、13.1mmol) および上で得たアミジン (3g、8.76mmol) の溶液を、室温で固体炭酸カリウム (1.8g、13.1mmol) 処理する。反応混合物を80℃で14時間加熱し、CH₂Cl₂で希釈する。有機層を分離し、H₂Oおよび食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥する。溶媒除去後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して、イミダゾールアルデヒド中間体を得る (1.3g)。

【0098】

段階3

上で得たイミダゾールアルデヒド中間体 (116.8mg、0.296mmol) のMeOH溶液にNaBH₄ (11.2mg、0.296mmol) を加える。反応混合物を室温で4時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残渣をEtOAcに溶解する。溶液を1N HCl、飽和NaHCO₃、食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥する。溶媒を減圧下で除去し、残渣を調製用TLC (CH₂Cl₂ : MeOH = 9 : 1) で精製して、表題化合物を得る (56.1mg)。

10

¹H NMR δ0.75 (t, 3H),

1.20 (d, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 4.34 (q, 2H), 7.00 (s, 1H),

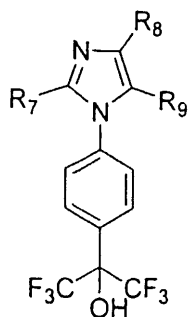
7.51 (d, 2H), 7.95 (d, 2H); ESIMS: *m/z* 397 (M+H).

【0099】

(表4) 下記の化合物を前述の実施例に記載の方法に従って調製する

【化84】

20



実施例	R ₇	R ₈	R ₉
実施例 6-1	m-CN-PhCH ₂ SO ₂ -	-H	-H
実施例 6-2	i-Pr-	-H	CN-CH=CH-
実施例 6-3	i-Pr-	-H	EtOCOCH(Me)CH ₂ -
実施例 6-4	-sBu	-H	MeO ₂ CCH ₂ CH ₂ -
実施例 6-5	i-Pr-	-H	t-BuON=CH-
実施例 6-6	i-Pr-	-H	MeOCOCH=CH-
実施例 6-7	-sBu	-H	iPrCH(OH)-
実施例 6-8	i-Pr-	-H	MeON=CH-
実施例 6-9	i-Pr-	-H	MeO ₂ CCH ₂ CH ₂ -
実施例 6-10	m-CN-PhCH ₂ -	-H	-H
実施例 6-11	-sBu	-H	nPrCH(OH)-
実施例 6-12	i-Pr-	-H	HCO-
実施例 6-13	-sBu	-H	MeOCOCH=CH-
実施例 6-14	i-Pr-	-H	MeON=CH-
実施例 6-15	i-Pr-	-H	CN-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -
実施例 6-16	p-ピリジニル-	-H	-CH ₂ OH
実施例 6-17	i-Pr-	-H	EtOCH-C(Me)=CH-
実施例 6-18	i-Pr-	-H	5-テトラゾリル CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -
実施例 6-19	i-Pr-	-H	EtON=CH-
実施例 6-20	-iBu	-H	HCO-
実施例 6-21	i-Pr-	-H	CN-CH=CH-
実施例 6-22	-sBu	-H	EtOCOCH=CH-
実施例 6-23	p-ピリジニル-	-H	HCO-
実施例 6-24	-sBu	-H	MeCH(OH)-
実施例 6-25	i-Pr-	-H	HON=CH-
実施例 6-26	i-Pr-	-H	5-テトラゾリル CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -
実施例 6-27	-sBu	-H	HOOCCH ₂ CH ₂ -
実施例 6-28	i-Pr-	-H	CN-(CH ₂) ₅ OCH ₂ -
実施例 6-29	p-ピリジニル-	-CO ₂ Et	-H
実施例 6-30	i-Pr-	-H	EtON=CH-
実施例 6-31	i-Pr-	-H	PhON=CH-
実施例 6-32	i-Pr-	-H	HOOCCH(Me)CH ₂ -
実施例 6-33	i-Pr-	-H	HOOCCH ₂ CH ₂ -

10

20

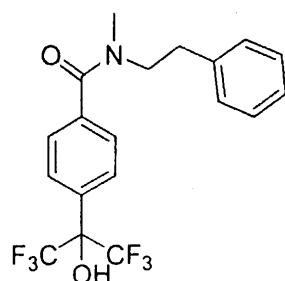
30

実施例 6-34	-sBu	-CH ₂ OH	-H
実施例 6-35	-2-Py	-H	HCO-
実施例 6-36	i-Pr-	-H	-CH ₂ OH
実施例 6-37	-sBu	-H	HCO-
実施例 6-38	MeOCH ₂ -	-H	HCO-
実施例 6-39	-sBu	-H	nBuNHCH ₂ -
実施例 6-40	-sBu	-CO ₂ Et	-H
実施例 6-41	-sBu	-H	-CH ₂ OH
実施例 6-42	-sBu	-H	MeOCH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -
実施例 6-43	-sBu	-H	iPrNHCH ₂ -
実施例 6-44	EtOCOCH ₂ SCH ₂ -	-H	-H
実施例 6-45	i-Pr-	-H	iBuON=CH-
実施例 6-46	p-ClPh-	-H	HCO-
実施例 6-47	-Bn	-H	HCO-
実施例 6-48	BnS-	-H	-H
実施例 6-49	BnSO ₂ -	-H	-H
実施例 6-50	i-Pr-	-H	iBuON=CH-
実施例 6-51	-sBu	-H	PhCH(OH)-
実施例 6-52	-sBu	-H	p-F-PhCH(OH)-
実施例 6-53	i-Pr-	-H	nBuNHCH ₂ -
実施例 6-54	EtOCH ₂ CH ₂ S-	-H	-H
実施例 6-55	m-ピリジニル-CH ₂ S-	-H	-H
実施例 6-56	-sBu	-H	HOOC-CH=CH-
実施例 6-57	p-ピリジニル-	-CF ₃	-H
実施例 6-58	m-MePhCH ₂ S-	-H	-H
実施例 6-59	-2-Py	-H	-CH ₂ OH
実施例 6-60	i-Pr-	-H	t-BuON=CH-
実施例 6-61	m-MeOPhCH ₂ S-	-H	-H
実施例 6-62	PhCH ₂ CH ₂ S-	-H	-H
実施例 6-63	2-テトラヒドロピラニル CH ₂ S-	-H	-H
実施例 6-64	c-ヘキシル S-	-H	-H
実施例 6-65	EtCH(Me)S-	-H	-H
実施例 6-66	EtS-	-H	-H
実施例 6-67	i-Pr-	-H	PhON=CH-
実施例 6-68	nPrS-	-H	-H
実施例 6-69	o-MePhCH ₂ S-	-H	-H
実施例 6-70	iBuS-	-H	-H
実施例 6-71	MeC(=CH ₂)CH ₂ S-	-H	-H
実施例 6-72	p-NO ₂ PhCH ₂ S-	-H	-H
実施例 6-73	c-ヘキシル CH ₂ S-	-H	-H
実施例 6-74	(Et) ₂ NCH ₂ CH ₂ SO-	-H	-H

【0100】

実施例7

N-フェネチル-N-メチル-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]ベンズアミドの調製

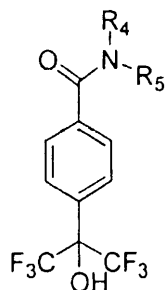


4-(2-ヒドロキシヘキサフルオロイソプロピル)安息香酸 (288mg、1mmol) のTHF (10mL) 溶液にCDI (194.4mg、1.2mmol) を室温で加える。反応混合物を10分間攪拌し、N-メチルフェネチルアミン (0.174mL、1.2mmol) を導入する。次いで、反応混合物を14時間攪拌する。溶媒を除去し、残渣をEtOAcに溶解する。有機相を1N HCl、飽和NaHCO₃および食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥する。溶媒除去後、生成物を純粋な形で得る (278.8mg)。

¹H NMR (CD₃OD, 全てのピークは一對として現れる) δ2.76 (t, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.44 (t, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.62 (d, 2H); ESIMS: *m/z* 406 (M+H).

【0101】

(表5) 下記の化合物を前述の実施例に記載の方法に従って調製する



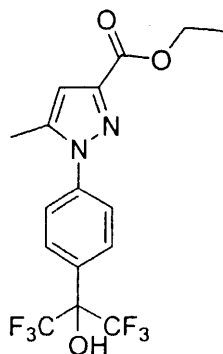
実施例	R ₄	R ₅
実施例 7-1	-iBu	-iBu
実施例 7-2	c-Pr-CH ₂ -	-nPr
実施例 7-3	CN-CH ₂ CH ₂ -	-Et
実施例 7-4	MeOCH ₂ CH ₂ -	-Et
実施例 7-5	-(CH ₂) ₄ -	
実施例 7-6	-(CH ₂) ₅ -	
実施例 7-7	-Bn	-Me
実施例 7-8	-CH ₂ CH ₂ OH	-Et
実施例 7-9	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	
実施例 7-10	-OMe	-Me
実施例 7-11	4-Bn-ピペラジニル	
実施例 7-12	PhCH ₂ CH ₂ -	-Me
実施例 7-13	PhCH ₂ CH ₂ -	-H
実施例 7-14	Ph-N(Me)-	-H

【0102】

実施例8

5-メチル-1-[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]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステルの調製

【化 8 5】



10

段階1

水 (25ml) および37% HCl (12ml) 中、4-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシイソプロピルアニリン (10.366g、40mmol) の溶液を 0°C で亜硝酸ナトリウム (3.036g、44mmol) の水 (8ml) 溶液滴加により処理する。 0°C でさらに1時間攪拌後、内容物を滴加漏斗に移し、37% HCl (100ml) 中の塩化スズ二水合物 (22.5g、100mmol) 溶液を 0°C で激しく攪拌しながら、これに滴加する。さらに1時間攪拌後、氷浴で冷却しながら10N水酸化ナトリウムを加えて、反応混合物のpHを7~8に調節する。乳白色の水性懸濁液を濃縮し、残渣をクロロホルム-メタノール (9:1) で洗浄する。合わせた有機抽出物を MgSO_4 で乾燥し、濃縮して、ヒドラジン中間体を白色固体で得た (5.9g)。

 ^1H NMR δ 4.9

20

(m, 2H), 7.59(d, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.14 (d, 2H), 9.0 (s, 1H); ESIMS: m/z 275 (M+H)

【0103】

段階2

上で得たヒドラジン中間体のエタノール (2ml) 溶液に、2,4-ジオキソ吉草酸エチル (76.8 μl 、0.547mmol) を加える。反応混合物を 80°C で12時間加熱する。次いで、エタノールを減圧除去する。反応混合物を EtOAc に溶解し、飽和 NaHCO_3 、 H_2O および食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥する。濃縮し、調製用TLCで精製して、表題化合物を得る。

 ^1H NMR δ 1.38 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.39 (qt, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.46 (d,

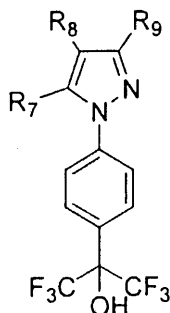
30

2H), 7.81 (d, 2H); ESIMS: m/z 395 (M-H)

【0104】

(表6) 下記の化合物を前述の実施例に記載の方法に従って調製する

【化 8 6】



40

実施例	R ₇	R ₈	R ₉
実施例 8-1	i-Pr-	-H	i-Pr-
実施例 8-2	-NH ₂	-H	Ph-
実施例 8-3	-NH ₂	Ph-	-Me
実施例 8-4	-2-Py	-H	-2-Py
実施例 8-5	-NH ₂	Ph-	-CO ₂ Et
実施例 8-6	-NH ₂	-Me	Ph-
実施例 8-7	-NH ₂	p-MeOPh-	-Bn
実施例 8-8	-NH ₂	EtOCOCH ₂ CH ₂ -	-Me
実施例 8-9	-NH ₂	-H	p-MeO ₂ CPh-
実施例 8-10	-NH ₂	-H	-tBu
実施例 8-11	p-MeOPh-	-H	p-MeOPh-
実施例 8-12	-Me	-Me	-Me
実施例 8-13	-NH ₂	-H	-2-チエニル
実施例 8-14	-Me	-H	EtOCOCH ₂ CH ₂ -
実施例 8-15	EtOCOCH ₂ CH ₂ -	-H	-Me
実施例 8-16	-Bn	-H	-CO ₂ Et
実施例 8-17	-Me	-H	-Me
実施例 8-18	HOOCCH ₂ CH ₂ CONH-	-H	Ph-
実施例 8-19	-NH ₂	-H	p-ピリジニル-
実施例 8-20	-Me	-H	-COOH
実施例 8-21	-CO ₂ Et	-H	-Me
実施例 8-22	iPrCONH-	-H	p-ピリジニル-
実施例 8-23	N-スクシニル	-H	p-ピリジニル-
実施例 8-24	HOOCCH ₂ CH ₂ CONH-	-H	p-ピリジニル-
実施例 8-25	4-ピリジニルCONH-	-H	p-ピリジニル-
実施例 8-26	1-モルホリニル CONH-	-H	p-ピリジニル-
実施例 8-27	p-CN-PhCONH-	-H	p-ピリジニル-
実施例 8-28	p-ピリジニル-	-H	-Me
実施例 8-29	nPrNHCONH-	-H	p-ピリジニル-
実施例 8-30	-NH ₂	-H	-3-Py
実施例 8-31	p-ClPh-SO ₂ NH-	-H	p-ピリジニル-
実施例 8-32	p-I-PhSO ₂ NH-	-H	p-ピリジニル-
実施例 8-33	-3-Py	-H	-Me
実施例 8-34	p-MeO-PhSO ₂ NH-	-H	p-ピリジニル-

【0105】

本明細書に記載のすべての引用文献は参照として本明細書に組み入れられる。

【0106】

製剤分野の当業者であれば、最先端技術に照らして本明細書を手引きとすれば、先行する態様の改変は当業者の範囲内である。

【0107】

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

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/4172 (2006.01)	A 6 1 K 31/4172	
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/12 (2006.01)	A 6 1 P 3/12	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 231/12 (2006.01)	C 0 7 D 231/12	D
C 0 7 D 231/14 (2006.01)	C 0 7 D 231/14	
C 0 7 D 231/38 (2006.01)	C 0 7 D 231/38	A
C 0 7 D 231/40 (2006.01)	C 0 7 D 231/38	B
C 0 7 D 233/64 (2006.01)	C 0 7 D 231/40	
C 0 7 D 233/84 (2006.01)	C 0 7 D 233/64	1 0 3
C 0 7 D 233/90 (2006.01)	C 0 7 D 233/64	1 0 4
C 0 7 D 249/08 (2006.01)	C 0 7 D 233/64	1 0 5
	C 0 7 D 233/64	1 0 6
	C 0 7 D 233/84	
	C 0 7 D 233/90	A
	C 0 7 D 249/08	

- (72)発明者 チェン チェ フェイ
アメリカ合衆国 9 2 0 0 9 カリフォルニア州 カールスバッド パセオ ラ ホヤ 7 7 8 1
- (72)発明者 原村 昌幸
千葉県木更津市畑沢南 6-22-9
- (72)発明者 ファン ユーチン
アメリカ合衆国 9 2 1 3 1 カリフォルニア州 サン ディエゴ ミロ サークル 1 1 4 1 0
- (72)発明者 ナッザン アレックス
アメリカ合衆国 9 2 0 2 4 カリフォルニア州 エンシニータス ウェストビュー ドライブ 1 8 2 0
- (72)発明者 ティス ソボウシー
アメリカ合衆国 9 2 1 2 6 カリフォルニア州 サン ディエゴ キャロル キャニオン ロード 9 4 9 4 アパートメント 1 2 2
- (72)発明者 ワラス デイビッド
アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サン ディエゴ ペイナード ウェイ 6 4 4 8
- (72)発明者 ツァン リン
アメリカ合衆国 9 2 1 2 9 カリフォルニア州 サン ディエゴ ブリッケリア ストリート 1 2 4 5 5
- (72)発明者 ブラウン スティーブ
アメリカ合衆国 9 2 1 1 1 カリフォルニア州 サン ディエゴ マウント アルマゴサ ドライブ 4 7 3 7
- (72)発明者 ハーモン チャールズ
アメリカ合衆国 9 2 0 6 7 カリフォルニア州 ランチョ サンタフェ ピーオーボックス 6 7 6 1 1 2

- (72)発明者 ロパスチャク ゲイリー ディー.
カナダ ティー6アール 1エイチ4 アルバータ州 エドモントン プロモントリー ポイント
9
- (72)発明者 ディック ジェイソン アール.
カナダ ティー8ビー 1エー4 アルバータ州 シャーウッド パーク レンジ ロード 23
1 37-52147

審査官 小柳 正之

- (56)参考文献 国際公開第00/054759 (WO, A1)
国際公開第01/003705 (WO, A1)
特開2007-000000 (JP, A)
特表2004-527475 (JP, A)
特開2004-523542 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 31/00-31/80