

(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2010-523653

(P2010-523653A)

(43) 公表日 平成22年7月15日 (2010.7.15)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C 0 7 D 487/04 (2006.01)</b>	C 0 7 D 487/04 1 4 7	4 C 0 5 0
<b>A 6 1 K 31/519 (2006.01)</b>	C 0 7 D 487/04 C S P	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 9/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/519	
<b>A 6 1 P 9/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/00	
<b>A 6 1 P 9/12 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 50 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2010-502995 (P2010-502995)  
 (86) (22) 出願日 平成19年10月5日 (2007.10.5)  
 (85) 翻訳文提出日 平成21年11月20日 (2009.11.20)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/080629  
 (87) 国際公開番号 W02008/123891  
 (87) 国際公開日 平成20年10月16日 (2008.10.16)  
 (31) 優先権主張番号 60/910,750  
 (32) 優先日 平成19年4月9日 (2007.4.9)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

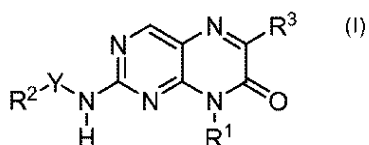
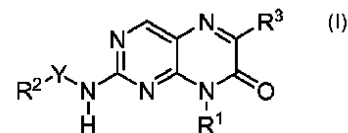
(71) 出願人 504003226  
 ギリアード・パロ・アルト・インコーポレ  
 イテッド  
 G i l e a d P a l o A l t o , I n  
 c .  
 アメリカ合衆国94404カリフォルニア  
 州フォスター・シティ、レイクサイド・ド  
 ライブ333番  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100062409  
 弁理士 安村 高明  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ステアロイルC o Aデサチュラーゼのインヒビターとして使用するためのプテリジノン誘導体

## (57) 【要約】

本発明は、式 ( I ) の構造を有するステアロイル - C o Aデサチュラーゼのインヒビターとしての使用のためのプテリジノン誘導体を開示する。この化合物は、ステアロイル - C o Aデサチュラーゼ ( S C D ) 酵素によって媒介される種々のヒト疾患、特に、異常な脂質レベルに関する疾患、心血管系の疾患、糖尿病、肥満、メタボリック・シンドロームなどを処置および/または予防するのに有用である。本発明の具体的な化合物としては、アミノ [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキシ ( 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] カルボキサミジンが挙げられる。

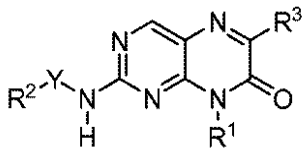


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I の構造：

## 【化 18】



式I

10

を有するステアロイル - CoA デサチュラーゼのインヒビターである化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物もしくは水和物であって、式中、

$R^1$  は  $-X^1-NR^4R^5$  または、 $-X^2-C(O)NR^4R^5$  であって、ここで

$R^4$  は、水素であるか、または  $C_{1-4}$  低級アルキルであり、かつ

$R^5$  は水素、アリール、ヘテロアリール、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(=O)R^6$  または  $-S(=O)_2R^6$  であり、ここで

$R^6$  は水素、必要に応じて置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、必要に応じて置換されている  $C_{1-4}$  アルケニル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、5 員もしくは 6 員の必要に応じて置換されている単環式アリール、または 5 員もしくは 6 員の必要に応じて置換されている単環式ヘテロアリールであり；

$X^1$  は必要に応じて置換されている直鎖もしくは分岐した  $C_{1-4}$  アルキレンであり；かつ

$X^2$  は必要に応じて置換されている直鎖もしくは分岐した  $C_{2-4}$  アルキレンであり；  
 $R^2$  は必要に応じて置換されている単環式もしくは二環式のヘテロシクリル、必要に応じて置換されている単環式もしくは二環式のアリール、または単環式もしくは二環式のヘテロアリールであり、

$R^3$  は水素、必要に応じて置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、5 員もしくは 6 員の必要に応じて置換されている単環式シクロアルキル、5 員もしくは 6 員の必要に応じて置換されている単環式アリール、5 員もしくは 6 員の必要に応じて置換されている単環式の複素環、または 5 員もしくは 6 員の必要に応じて置換されている単環式ヘテロアリールであり、ただし、 $R^3$  は 2 - チアゾリルでも 2 - メトキシフェニルでもなく；かつ  $Y$  は  $(CH_2)_p$  であって、ここで  $p$  は 0、1 もしくは 2 である、

化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物もしくは水和物。

## 【請求項 2】

請求項 1 の化合物であって、ここで

$R^2$  が、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、 $NO_2$ 、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $OR^{20}$ 、 $SR^{20}$ 、 $N(R^{20})_2$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 $SO_2R^{22}$ 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 $S(O)_3R^{20}$ 、 $P(O)(OR^{20})_2$ 、 $SO_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}COR^{22}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}C(NR^{20})NHR^{23}$ 、 $COR^{20}$ 、 $CO_2R^{20}$ 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $OCONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $C(O)OCH_2OC(O)R^{20}$ 、および  $OCON(R^{20})_2$  からなる群より独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で必要に応じて置換されており、かつさらにここで、各々の任意のアルキル、ヘテロアリール、アリール、およびヘテロシクリル置換基がさらに必要に応じて、ハロ、 $NO_2$ 、アルキル、 $CF_3$ 、アミノ、モノアルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アルキルもしくはアリールもしくはヘテロアリール

20

30

40

50

アミド、 $\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{COR}^{20}$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^{20}$ 、 $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_3\text{R}^{20}$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{20})_2$ 、 $\text{SR}^{20}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{CN}$ 、または $\text{OR}^{20}$ で置換されており；

$\text{R}^3$ が水素、 $\text{C}_{1-4}$ アルキル、5員もしくは6員の単環式シクロアルキル、5員もしくは6員の単環式アリアル、5員もしくは6員の単環式の複素環、または5員もしくは6員の単環式ヘテロアリアルであって、ここで該アルキル、シクロアルキル、アリアル、複素環、またはヘテロアリアルの部分は必要に応じて、アルキル、ヘテロシクリル、アリアル、ヘテロアリアル、ハロ、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{OR}^{20}$ 、 $\text{SR}^{20}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_3\text{R}^{20}$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{20})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{NR}^{20}\text{C}(\text{NR}^{20})\text{NHR}^{23}$ 、 $\text{COR}^{20}$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^{20}$ 、 $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{CONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{OCONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、および $\text{OCON}(\text{R}^{20})_2$ からなる群より独立して選択される1～3個の置換基で置換されてもよく、かつ

$\text{R}^{20}$ および $\text{R}^{22}$ が、水素、 $\text{C}_{1-15}$ アルキル、 $\text{C}_{2-15}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-15}$ アルキニル、ヘテロシクリル、アリアル、およびヘテロアリアルからなる群より独立して選択され、

ここで、該アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、アリアル、およびヘテロアリアルの部分は必要に応じて、ハロ、アルキル、モノアルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アルキルもしくはアリアルもしくはヘテロアリアルアミド、 $\text{CN}$ 、 $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{CF}_3$ 、アリアル、およびヘテロアリアルから独立して選択される1～3個の置換基で置換されている、化合物。

#### 【請求項3】

$\text{R}^2$ がフェニルであって、必要に応じて、ハロゲン、 $\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、および $-\text{OCH}_3$ からなる群より選択される1～3個の置換基によって3、4または5位で置換されてもよく；かつ

$\text{Y}$ がメチレンである、請求項2に記載の化合物。

#### 【請求項4】

$\text{R}^1$ が $-\text{X}^1-\text{NR}^4\text{R}^5$ である、請求項3に記載の化合物。

#### 【請求項5】

$\text{R}^5$ が $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ である、請求項4に記載の化合物。

#### 【請求項6】

$\text{R}^3$ が5員もしくは6員の必要に応じて置換されている単環式アリアルである、請求項5に記載の化合物。

#### 【請求項7】

請求項6に記載の化合物であって、

$\text{N}-[2-(2-\{[(3,4-\text{ジクロロフェニル})\text{メチル}]\text{アミノ}\})-6-(4-\text{メトキシフェニル})-7-\text{オキソ}-8-\text{ヒドロプテリジン}-8-\text{イル})\text{エチル}]\text{アセトアミド}$ ；

$\text{N}-[2-(2-\{[(3,4-\text{ジクロロフェニル})\text{メチル}]\text{アミノ}\})-6-(4-\text{メトキシフェニル})-7-\text{オキソ}(8-\text{ヒドロプテリジン}-8-\text{イル})\text{エチル}]-3-\text{ピリジルカルボキサミド}$ ；

$\text{N}-[2-(2-\{[(3,4-\text{ジクロロフェニル})\text{メチル}]\text{アミノ}\})-6-(4-\text{メトキシフェニル})-7-\text{オキソ}-8-\text{ヒドロプテリジン}-8-\text{イル})\text{エチル}]\text{ブタンアミド}$ ；

$\text{N}-[2-(2-\{[(3,4-\text{ジクロロフェニル})\text{メチル}]\text{アミノ}\})-6-(4-\text{メトキシフェニル})-7-\text{オキソ}-8-\text{ヒドロプテリジン}-8-\text{イル})\text{エチル}]\text{プロパンアミ}$

10

20

30

40

50

$\underline{I} :$ 

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ ( 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] ベンズアミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ ( 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] - 2 - メトキシアセトアミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 3 - フル  
オロ - 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) エチル  
] アセトアミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ ( 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] - 3 - チエンルカルボキサミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド ;

N - [ 2 - ( 6 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - { [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ ( 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] ( 4 - フルオロフェニル ) カルボキサミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ ( 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] ( 3 - メチルフェニル ) カルボキサミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ ( 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] - 2 - フリルカルボキサミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - クロロフェニル ) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド ;

N - [ 2 - ( 6 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - { [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ]  
アミノ } - 7 - オキソ - 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ ( 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] - 4 - ピリジルカルボキサミド ;

( 2 E ) - N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ ( 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) ) エチル ]  
 プタ - 2 - エナミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) エチル ] カルボキサミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ ( 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] ( 3 - フルオロフェニル ) カルボキサミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - フェニル - 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - クロロフェニル ) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メチルフェニル ) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド ; および

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - クロロフェニル ) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド、からなる群より選択される、化合物。

#### 【請求項 8】

R<sup>3</sup> が 5 員もしくは 6 員の必要に応じて置換されている単環式ヘテロアリールである、請求項 5 に記載の化合物。

#### 【請求項 9】

請求項 8 に記載の化合物であって :

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 6 - メトキシ ( 3 - ピリジル ) ) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - ( 3 - ピリジル ) - 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) エチル ] カルボキサミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - ( 3 - ピリジル ) ( 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] ベンズアミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - ( 3 - ピリジル ) ( 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] - 3 - チエニルカルボキサミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - ( 3 - ピリジル ) ( 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] ( 4 - フルオロフェニル ) カルボキサミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - ( 3 - ピリジル ) - 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド ;

N - ( 2 - { 7 - オキソ - 2 - [ ベンジルアミノ ] - 6 - ( 3 - ピリジル ) - 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル } エチル ) アセトアミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - ( 3 - ピリジル ) - 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - ( 3 - ピリジル ) - 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - ( 2 - チエニル ) - 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - ( 2 - チエニル ) - 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド ; および

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - ピリミジン - 2 - イル - 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミドからなる群より選択される、化合物。

#### 【請求項 10】

R<sup>3</sup> が水素である、請求項 5 に記載の化合物。

#### 【請求項 11】

10

20

30

40

50

請求項 10 に記載の化合物であって：

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド；

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド；

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド；

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ ( 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] ベンズアミド；

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ ( 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] - 3 - チエニルカルボキサミド；および

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) エチル ] カルボキサミドからなる群より選択される、化合物。

10

【請求項 12】

R<sup>3</sup> が必要に応じて置換されているアルキルである、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 13】

請求項 12 に記載の化合物であって：

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - ( トリフルオロメチル ) - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド；

20

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - ( トリフルオロメチル ) - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - メチル - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド；および

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - ( 2 - フェニルエチル ) - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド、からなる群より選択される、化合物。

【請求項 14】

R<sup>3</sup> が 5 員もしくは 6 員の必要に応じて置換されている単環式ヘテロアリールである、請求項 4 に記載の化合物。

30

【請求項 15】

R<sup>5</sup> が - C ( = NH ) NH<sub>2</sub> である、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

請求項 15 に記載の化合物、すなわち：

アミノ [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ ( 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] カルボキサミジンである、化合物。

【請求項 17】

R<sup>5</sup> が - S ( O )<sub>2</sub> R<sup>6</sup> である、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 18】

40

請求項 17 に記載の化合物、すなわち：

2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 8 - { 2 - [ ( メチルスルホニル ) アミノ ] エチル } - 8 - ヒドロブテリジン - 7 - オンである、化合物。

【請求項 19】

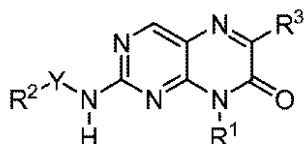
治療上有効な量の請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、プロドラッグもしくは水和物を含む、薬学的組成物。

【請求項 20】

ステアロイル Co A デサチュラーゼ阻害性化合物で処置され得る、哺乳動物における疾患または状態を処置するための方法であって、式 I の構造：

50

## 【化 19】



式I

を有する化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは水和物の治療上有効な量をその必要な哺乳動物に対して投与することを包含し、

式中、

$R^1$  は  $-X^1-NR^4R^5$  または、 $-X^2-C(O)NR^4R^5$  であって、ここで

$R^4$  は、水素であるか、または  $C_{1-4}$  低級アルキルであり、かつ

$R^5$  は水素、アリール、ヘテロアリール、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(=O)R^6$  または  $-S(=O)_2R^6$  であり、ここで

$R^6$  は水素、必要に応じて置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、必要に応じて置換されている  $C_{1-4}$  アルケニル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、5員もしくは6員の必要に応じて置換されている単環式アリール、または5員もしくは6員の必要に応じて置換されている単環式ヘテロアリールであり；

$X^1$  は必要に応じて置換されている直鎖もしくは分岐した  $C_{1-4}$  の必要に応じて置換されたアルキレンであり；かつ

$X^2$  は必要に応じて置換されている直鎖もしくは分岐した  $C_{2-4}$  の必要に応じて置換されたアルキレンであり；

$R^2$  は必要に応じて置換されている単環式もしくは二環式のヘテロシクリル、必要に応じて置換されている単環式もしくは二環式のアリール、または単環式もしくは二環式のヘテロアリールであり、

$R^3$  は水素、必要に応じて置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、5員もしくは6員の必要に応じて置換されている単環式シクロアルキル、5員もしくは6員の必要に応じて置換されている単環式アリール、5員もしくは6員の必要に応じて置換されている単環式の複素環、または5員もしくは6員の必要に応じて置換されている単環式ヘテロアリールであり、ただし、 $R^3$  は2-チアゾリルでも2-メトキシフェニルでもなく；かつYは  $(CH_2)_p$  であって、ここでPは0、1もしくは2である、方法。

## 【請求項 21】

請求項 20 に記載の方法であって、前記疾患状態が、冠動脈疾患、アテローム性動脈硬化症、心疾患、高血圧および末梢血管障害、ガン、脳血管疾患（限定はしないが、脳卒中、虚血性発作および一過性脳虚血発作（TIA）および虚血性網膜症を含む）、異脂血症、肥満、糖尿病、インスリン耐性、耐糖能低下、インスリン非依存性糖尿病、II型糖尿病、I型糖尿病、および他の糖尿病性合併症からなる群より選択される、方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

この出願は、2007年4月9日に出版された米国仮特許出願第60/910,750号（この全体は、参考として本明細書に援用される）に対する優先権を主張する。

## 【0002】

## 発明の分野

本発明は概して、ステアロイルCoAデサチュラーゼのインヒビター、例えば、プテリジノン誘導体、ならびに、ステアロイル-CoAデサチュラーゼ（SCD）酵素によって媒介される種々のヒト疾患、特に、上昇した脂質レベルに関する疾患、心血管系の疾患、

ガン、糖尿病、肥満、メタボリック・シンドロームなどを処置および／または予防するのに  
おけるこのような化合物についての使用の分野に関する。

【背景技術】

【0003】

ステアロイルC o A デサチュラーゼ類（SCD類）は、 9 脂肪酸デサチュラーゼ類  
である。この哺乳動物の酵素は、小胞体に局在しており、 9 位で飽和脂肪酸を不飽和化す  
るために分子O<sub>2</sub> およびN A D Hを必要とし、その過程で単不飽和脂肪酸および水を生じ  
る。これらの酵素の主な基質は、ステアリン酸（C 1 8）およびパルミチン酸（C 1 6）  
のアシルC o A 誘導体であって、この主な反応は、ステアリン酸からオレイン酸（C 1 8  
： 1）への変換である。種次第で、SCDの2 - 4の高度に相同性のイソ型が、主に組織  
分布が異なって存在する。

10

【0004】

最もよく特徴づけられたSCDアイソザイムは、SCD 1であって、これは主に肝臓、  
脂肪細胞および骨格筋で見いだされる。マウスおよびラットにおけるSCD 1の欠失、変  
異または阻害によって、肝臓のトリグリセリド分泌の低下、肝臓の脂肪変性の低下、体重  
増大に対する耐性、ならびにインスリン感受性およびグルコース取り込みの改善が生じる  
（非特許文献1，非特許文献2；および非特許文献3に概説される。これらの研究をヒト  
での研究と組み合わせれば、SCD活性の代用と肥満との間の相関によって、肥満、高グ  
リセリド血症ならびに関連の疾患および共存症を処置するための手段としてSCD阻害が  
強力に関係することが示される。アンチセンスオリゴヌクレオチドインヒビターを用いて  
行った研究ではまた、SCD活性と肥満と食餌誘発性の肝臓のインスリン耐性の発現との  
間の相関が実証された；非特許文献4および非特許文献5を参照のこと。

20

【0005】

本発明は、SCD活性を阻害するのに、従って脂質の値、特に血漿の脂質値を調節する  
のに有用である化合物を示す。これらの化合物は、SCD媒介性の疾患、例えば、異脂肪  
血症に関連する疾患、および脂質代謝の障害（限定はしないが、脂質値の上昇に関連する  
疾患、心血管系の疾患、ガン、糖尿病、肥満、メタボリック・シンドロームを含む）  
の処置に有用である。

【先行技術文献】

【非特許文献】

30

【0006】

【非特許文献1】N t a m b i ら、P r o g L i p i d R e s ( 2 0 0 4 ) 4 3 , 9  
1 - 1 0 4 ; ( 2 0 0 5 )

【非特許文献2】N t a m b i ら、P r o s t a g l a n d i n s L e u k o t . E s  
s e n t . F a t t y A c i d s ( 2 0 0 5 ) 7 3 , 3 5 - 4 1

【非特許文献3】N t a m b i ら、O b e s . R e v . ( 2 0 0 5 ) 6 , 1 6 9 - 1 7 4

【非特許文献4】J i a n g ら、J . C l i n . I n v e s t . ( 2 0 0 5 ) 1 1 5 : 1  
0 3 0 ~ 1 0 3 8 G .

【非特許文献5】G u t i e r r e z - J u a r e z ら、J . C l i n . I n v e s t .  
( 2 0 0 6 ) 1 1 6 : 1 6 8 6 ~ 1 6 9 5

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

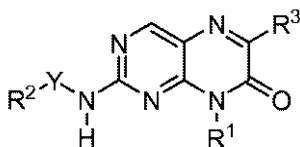
【0007】

ステアロイルC o A デサチュラーゼインヒビターとして作用する化合物を提供すること  
が本発明の目的である。従って、第一の局面では、本発明は、式Iの構造：

【0008】



## 【化 1】



式I

を有するステアロイル CoA デサチュラーゼインヒビター化合物に関し、式中、

$R^1$  は  $-X^1-NR^4R^5$  または、 $-X^2-C(O)NR^4R^5$  であって、ここで

$R^4$  は、水素であるか、または  $C_{1-4}$  低級アルキルであり、かつ

$R^5$  は水素、アリール、ヘテロアリール、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(=O)R^6$  または  $-S(=O)_2R^6$  であり、ここで

$R^6$  は水素、必要に応じて置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、必要に応じて置換されている  $C_{1-4}$  アルケニル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、5 員もしくは 6 員の必要に応じて置換されている単環式アリール、または 5 員もしくは 6 員の必要に応じて置換されている単環式ヘテロアリールであり；

$X^1$  は必要に応じて置換されている直鎖もしくは分岐した  $C_{1-4}$  の必要に応じて置換されているアルキレンであり；かつ

$X^2$  は必要に応じて置換されている直鎖もしくは分岐した  $C_{2-4}$  の必要に応じて置換されているアルキレンであり；

$R^2$  は必要に応じて置換されている単環式もしくは二環式のヘテロシクリル、必要に応じて置換されている単環式もしくは二環式のアリール、または単環式もしくは二環式のヘテロアリールであり、

$R^3$  は水素、必要に応じて置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、5 員もしくは 6 員の必要に応じて置換されている単環式シクロアルキル、5 員もしくは 6 員の必要に応じて置換されている単環式アリール、5 員もしくは 6 員の必要に応じて置換されている単環式の複素環、または 5 員もしくは 6 員の必要に応じて置換されている単環式ヘテロアリールであり、ただし、 $R^3$  は 2 - チアゾリルでも 2 - メトキシフェニルでもなく；かつ  $Y$  は  $(CH_2)_p$  であって、ここで  $p$  は 0、1 もしくは 2 である。

## 【0009】

本発明のある実施形態では、 $R^2$  および  $R^3$  は必要に応じて、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、 $NO_2$ 、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $OR^{20}$ 、 $SR^{20}$ 、 $N(R^{20})_2$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 $SO_2R^{22}$ 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 $S(O)_3R^{20}$ 、 $P(O)(OR^{20})_2$ 、 $SO_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}COR^{22}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}C(NR^{20})NHR^{23}$ 、 $COR^{20}$ 、 $CO_2R^{20}$ 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $OCONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $C(O)OC$ 、 $H_2OC(O)R^{20}$ 、および  $OCON(R^{20})_2$  からなる群より独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており、かつある場合には、各々の任意のアルキル、ヘテロアリール、アリール、およびヘテロシクリル置換基がさらに必要に応じて、ハロ、 $NO_2$ 、アルキル、 $CF_3$ 、アミノ、モノアルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アルキルもしくはアリールもしくはヘテロアリールアミド、 $NR^{20}COR^{22}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $COR^{20}$ 、 $CO_2R^{20}$ 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $OC(O)N(R^{20})_2$ 、 $S(O)_3R^{20}$ 、 $P(O)(OR^{20})_2$ 、 $SR^{20}$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 $SO_2R^{22}$ 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 $CN$ 、または  $OR^{20}$  で置換されている。

## 【0010】

これらの実施形態では、 $R^{20}$  および  $R^{22}$  は、水素、 $C_{1-15}$  アルキル、 $C_{2-15}$  アルケニル、 $C_{2-15}$  アルキニル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より独立して選択され、ここで、このアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールの部分は必要に応じて、ハロ、アルキル、モノアルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アルキルもしくはアリールもしくはヘテロアリールアミド、 $CN$ 、 $O-C_{1-6}$  アルキル、 $CF_3$ 、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている。

#### 【0011】

好ましい  $R^2$  基は、フェニルであって、必要に応じて、ハロゲン、 $CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、および  $-OCH_3$  からなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基によってこのフェニル環の 3、4 または 5 位で置換されている。

10

#### 【0012】

本発明のさらに別の局面では、薬学的処方物が提供され、この薬学的処方物は、治療有効な量の式 I の  $SCD$  阻害性化合物と、少なくとも 1 つの薬学的に受容可能な担体とを含む。この処方物は好ましくは経口投与用である。

#### 【0013】

本発明の第三の実施形態では、 $SCD$  阻害性化合物で処置され得る、哺乳動物における疾患または状態の処置において式 I の化合物を用いる方法が提供される。この方法は、その必要な哺乳動物に対して、式 I の化合物の治療上有効な用量を投与することを包含する。このような疾患としては、限定はしないが、心血管系の疾患（限定はしないが、冠動脈疾患、アテローム性動脈硬化症、心疾患、高血圧および末梢血管障害を含む）、ガン、心血管系の疾患（限定はしないが、脳卒中、虚血性発作および一過性脳虚血発作（ $TIA$ ）および虚血性網膜症を含む）、異脂肪血症、肥満、糖尿病、インスリン耐性、耐糖能低下、インスリン非依存性糖尿病、 $II$  型糖尿病、 $I$  型糖尿病、および他の糖尿病性合併症が挙げられる。

20

#### 【0014】

現在では、本発明における使用のための好ましい化合物としては限定はしないが以下が挙げられる：

$N$  - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド ;

30

2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 8 - { 2 - [ ( メチルスルホニル ) アミノ ] エチル } - 8 - ヒドロプテリジン - 7 - オン ;

8 - ( ( 3  $R$  ) ピロリジン - 3 - イル ) - 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 8 - ヒドロプテリジン - 7 - オン ;

$N$  - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ ( 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] - 3 - ピリジルカルボキサミド ;

40

$N$  - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) エチル ] ブタンアミド ;

$N$  - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) エチル ] プロパンアミド ;

$N$  - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ ( 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] ベンズアミド ;

$N$  - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ ( 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] - 2 - メ

50

トキシアセトアミド；

N - ( 2 - { 7 - オキソ - 2 - [ ベンジルアミノ ] - 6 - ( 3 - ピリジル ) - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル } エチル ) アセトアミド；

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド；

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - ( 3 - ピリジル ) - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド；

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - ( 3 - ピリジル ) - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド；

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - ( トリフルオロメチル ) - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド；

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - ( 2 - チエニル ) - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド；

2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 3 - ピリジル ) - 8 - ( 2 - ( 1 , 2 , 4 - トリアゾリル ) エチル ) - 8 - ヒドロブテリジン - 7 - オン；

アミノ [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ ( 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] カルボキサミジン；

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド；

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド；

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - ( 2 - チエニル ) - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド；

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - ( トリフルオロメチル ) - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド；

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - ピリミジン - 2 - イル - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド；

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド；

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ ( 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] - 3 - チエニルカルボキサミド；

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド；

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド；

N - [ 2 - ( 6 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - { [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド；

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - ( 3 - ピリジル ) - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド；

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド；

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ ( 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] ( 4 - フルオロフェニル ) カルボキサミド；

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メ

10

20

30

40

50

トキシフェニル) - 7 - オキソ ( 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] ( 3 - メチルフェニル ) カルボキサミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ ( 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] - 2 - フリルカルボキサミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - クロロフェニル ) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド ;

N - [ 2 - ( 6 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - { [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ ( 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] ベンズアミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ ( 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] - 3 - チエニルカルボキサミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - ( 3 - ピリジル ) ( 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] ベンズアミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - ( 3 - ピリジル ) ( 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] - 3 - チエニルカルボキサミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - ( 3 - ピリジル ) ( 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] ( 4 - フルオロフェニル ) カルボキサミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ ( 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] - 4 - ピリジルカルボキサミド ;

( 2 E ) - N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ ( 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] プタ - 2 - エナミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) エチル ] カルボキサミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ ( 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] ( 3 - フルオロフェニル ) カルボキサミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - クロロフェニル ) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - ( 3 - ピリジル ) - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) エチル ] カルボキサミド ;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) エチル ] カルボキサミド ; および

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 6 - メトキシ ( 3 - ピリジル ) ) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド。

10

20

30

40

50

## 【発明を実施するための形態】

## 【0015】

定義および一般的パラメーター

本明細書において用いる場合、以下の用語および句は一般に、それを用いる状況が別段示さない限り、以下に示される意味を有するものとする。

## 【0016】

「アルキル」という用語は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20個の炭素原子を有するモノラジカル分枝または未分枝の飽和炭化水素鎖を指す。この用語は、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、t-ブチル、n-ヘキシル、n-デシル、テトラデシルなどのような基で例証される。

10

## 【0017】

「置換アルキル」という用語は、以下を指す：

1) アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO<sub>2</sub>-アルキル、SO<sub>2</sub>-アリールおよび-SO<sub>2</sub>-ヘテロアリールからなる群より選択される、1、2、3、4または5個の置換基、好ましくは1~3個の置換基を有する、上述のアルキル基。定義によって別段拘束されない限り、全ての置換基は必要に応じて、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、アミノ、置換アミノ、シアノ、および-S(O)<sub>n</sub>Rから選択される1、2または3個の置換基によってさらに置換されてもよく、ここでRはアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、かつnは0、1または2である；あるいは

20

2) 酸素、イオウおよびNR<sub>a</sub>-から独立して選択される1~10個の原子によって中断されている上記のようなアルキル基（ここでR<sub>a</sub>は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択される）。全ての置換基は必要に応じてさらに、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、アミノ、置換アミノ、シアノ、または-S(O)<sub>n</sub>Rによって置換されてもよく、ここでRはアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、かつnは0、1または2である；あるいは

30

3) 上記のような1、2、3、4または5個の置換基を有し、かつまた上記のような1~10個の原子で中断されている、上記で定義されるようなアルキル基。

## 【0018】

「低級アルキル」という用語は、1、2、3、4、5、または6個の炭素原子を有するモノラジカルの分枝または未分枝の飽和炭化水素鎖をいう。この用語は、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、t-ブチル、n-ヘキシル、などの基によって例証される。

40

## 【0019】

「置換低級アルキル」という用語は、置換アルキルについて定義する場合、1~5個の置換基、好ましくは1、2もしくは3個の置換基を有する上記のような低級アルキル、または置換アルキルについて定義する場合1、2、3、4もしくは5個の原子で中断されている上記で定義されたような低級アルキル基、または上記で定義されるような1、2、3、4もしくは5個の置換基を有し、かつまた上記で定義されるような1、2、3、4もしくは5個の原子で中断されている、上記で定義されているような低級アルキル基を指す。

50

## 【0020】

「アルキレン」という用語は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20個の炭素原子、好ましくは1～10個の炭素原子、より好ましくは1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有する、分枝または未分枝の飽和炭化水素鎖のジラジカルを指す。この用語は、メチレン（ $-\text{CH}_2-$ ）、エチレン（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、プロピレン異性体類（例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  および  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ）などのような基によって例証される。

【0021】

「低級アルキレン」という用語は、好ましくは1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有する、分枝または未分枝の飽和炭化水素鎖のジラジカルを指す。

【0022】

「低級アルキレン」という用語は、好ましくは1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有する、分枝または未分枝の飽和炭化水素鎖のジラジカルを指す。

【0023】

「置換アルキレン」という用語は、以下を指す：

(1) アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-\text{SO}-$ アルキル、 $-\text{SO}-$ アリール、 $-\text{SO}-$ ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2-$ アルキル、 $\text{SO}_2-$ アリールおよび $-\text{SO}_2-$ ヘテロアリールからなる群より選択される1、2、3、4または5個の置換基を有する上記のようなアルキレン基。定義によって別段拘束されない限り、全ての置換基は必要に応じて、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 $\text{CF}_3$ 、アミノ、置換アミノ、シアノ、および $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ から選択される1、2または3個の置換基によってさらに置換されてもよく、ここでRはアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、かつnは0、1もしくは2である；あるいは

(2) 酸素、イオウおよび $\text{NR}_a-$ （ここで $\text{R}_a$ は、水素、必要に応じて置換されているアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択される）から独立して選択される1～20個の原子によって中断されている上記のようなアルキレン基、またはカルボニル、カルボキシエステル、カルボキサミドおよびスルホニルから選択される基；あるいは

(3) 上記のような1、2、3、4または5個の置換基を有し、かつまた上記のような1～20個の原子で中断されている、上記で規定されるようなアルキレン基。置換アルキレン類の例は、クロロメチレン（ $-\text{CH}(\text{Cl})-$ ）、アミノエチレン（ $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2-$ ）、メチルアミノエチレン（ $-\text{CH}(\text{NHMe})\text{CH}_2-$ ）、2-カルボキシプロピレン異性体類（ $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2-$ ）、エトキシエチル（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、エチルメチルアミノエチル（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、1-エトキシ-2-（2-エトキシ-エトキシ）エタン（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ）などである。

【0024】

「アラルキル」という用語は、アルキレン基に共有結合されているアリール基（アリールおよびアルキレンは本明細書で規定されている）をいう。「必要に応じて置換されているアラルキル」とは、必要に応じて置換されているアルキレン基に対して共有結合されている必要に応じて置換されているアリール基をいう。このようなアラルキル基は、ベンジル、フェニルエチル、3-（4-メトキシフェニル）プロピルなどによって例証される。

【0025】

「アルコキシ」という用語は、 $\text{R}-\text{O}-$ の基（Rは必要に応じて置換されているアルキ

10

20

30

40

50

ルもしくは必要に応じて置換されているシクロアルキルであるか、またはRは-Y-Zの基であり、Yは必要に応じて置換されているアルキレンであり、かつZは必要に応じて置換されているアルケニル、必要に応じて置換されているアルキニルである)；あるいは必要に応じて置換されているシクロアルケニル(ここでアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびシクロアルケニルは本明細書で規定されるとおりである)を指す。好ましいアルコキシ基は、必要に応じて置換されているアルキル-O-であって、例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソ-プロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ、sec-ブトキシ、n-ペントキシ、n-ヘキソキシ、1,2-ジメチルブトキシ、トリフルオロメトキシなどが挙げられる。

#### 【0026】

「アルキルチオ」という用語は、R-S-基をいい、ここでRはアルコキシについて定義されるとおりである。

#### 【0027】

「アルケニル」という用語は、好ましくは、2~20個の炭素原子、より好ましくは2~10個の炭素原子、およびさらにより好ましくは2~6個の炭素原子を有し、かつ1~6個、好ましくは1個の二重結合(ビニル)を有する、分枝または非分岐の不飽和炭化水素基のモノラジカルをいう。好ましいアルケニル基としては、エテニルまたはビニル(-CH=CH<sub>2</sub>)、1-プロピレンまたはアリル(-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)、イソプロピレン(-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>)、ビシクロ[2.2.1]ヘプテンなどが挙げられる。アルキレンが窒素に結合されている事象では、二重結合は、この窒素に対してにはなれない。

#### 【0028】

「低級アルケニル」という用語は、2~6個の炭素原子を有する上記のようなアルケニルを指す。

#### 【0029】

「置換アルケニル」という用語は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO<sub>2</sub>-アルキル、SO<sub>2</sub>-アリールおよび-SO<sub>2</sub>-ヘテロアリールからなる群より選択される、1、2、3、4もしくは5個の置換基、好ましくは1、2もしくは3個の置換基を有する、上記で定義されるようなアルケニル基をいう。定義で別段の拘束をしない限り、全ての置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、アミノ、置換アミノ、シアノ、および-S(O)<sub>n</sub>Rから選択される1、2もしくは3個の置換基で必要に応じてさらに置換されてもよく、ここでRはアルキル、アリール、またはヘテロアリールであって、かつnは0、1もしくは2である。

#### 【0030】

「アルキニル」という用語は、好ましくは2~20個の炭素原子、より好ましくは2~10個の炭素原子、さらにより好ましくは2~6個の炭素原子を有し、かつ少なくとも1つのおよび好ましくは1~6個の部位のアセチレン(三重結合)不飽和を有する、不飽和の炭化水素のモノラジカルを指す。好ましいアルキニル基としては、エチニル、(-C≡CH)、プロパルギル(またはプロパ-1-イン-3-イル、-CH<sub>2</sub>C≡CH)などが挙げられる。アルキニルが窒素に結合されている事象では、この三重結合は、窒素に対してであることはできない。

#### 【0031】

10

20

30

40

50

「置換アルキニル」という用語は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $SO_2-$ アリールおよび $-SO_2-$ ヘテロアリールからなる群より選択される、1、2、3、4もしくは5個の置換基、好ましくは1、2もしくは3個の置換基を有する、上で定義されるようなアルキニル基を指す。定義で別段拘束されない限り、全ての置換基は必要に応じて、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 $CF_3$ 、アミノ、置換アミノ、シアノ、および $-S(O)_nR$ から選択される1、2または3個の置換基によってさらに置換されてもよく、ここでRはアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであって、かつnは0、1もしくは2である。

10

20

30

40

50

#### 【0032】

「アミノカルボニル」という用語は、 $-C(O)NRR$ という基（ここで各々のRは独立して、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルであるか、または両方のR基とも結合されて複素環基（例えば、モルホリノ）を形成する）を指す。定義で別段拘束されない限り、全ての置換基は必要に応じて、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 $CF_3$ 、アミノ、置換アミノ、シアノ、および $-S(O)_nR$ から選択される1～3個の置換基によってさらに置換されてもよく、ここでRはアルキル、アリール、またはヘテロアリールであって、かつnは0、1または2である。

#### 【0033】

「アシルアミノ」という用語は、 $-NRC(O)R$ という基（ここで各々のRは独立して水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルである）を指す。定義で別段拘束されない限り、全ての置換基は必要に応じてアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 $CF_3$ 、アミノ、置換アミノ、シアノ、および $-S(O)_nR$ から選択される1～3個の置換基によってさらに置換されてもよく、ここでRはアルキル、アリール、またはヘテロアリールであって、かつnは0、1または2である。

#### 【0034】

「アシルオキシ」という用語は、 $-O(O)C-$ アルキル、 $-O(O)C-$ シクロアルキル、 $-O(O)C-$ アリール、 $-O(O)C-$ ヘテロアリール、および $-O(O)C-$ ヘテロシクリルという基を指す。定義で別段拘束されない限り、全ての置換基は必要に応じて、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 $CF_3$ 、アミノ、置換アミノ、シアノ、または $-S(O)_nR$ によってさらに置換されてもよく、ここでRはアルキル、アリール、またはヘテロアリールであって、かつnは0、1または2である。

#### 【0035】

「アリール」という用語は、単環（例えば、フェニル）または複数の環（例えば、ビフェニル）、または多数の凝縮（縮合）環（例えば、ナフチルまたはアントリル）を有する6～20個の炭素原子の芳香族環状炭素基を指す。好ましいアリール類としては、フェニル、ナフチルなどが挙げられる。

#### 【0036】

「アリーレン」という用語は、上記のようなアリール基のジラジカルを指す。この用語は、1,4-フェニレン、1,3-フェニレン、1,2-フェニレン、1,4'-ビフェニレンなどのような基で例証される。



## 【 0 0 3 7 】

アリールまたはアリーレン置換基について定義で別段拘束されることがない限り、このようなアリールまたはアリーレン基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $SO_2-$ アリールおよび $-SO_2-$ ヘテロアリールからなる群より選択される1～5の置換基、好ましくは1～3の置換基で必要に応じて置換されてもよい。定義で別段拘束されない限り、全ての置換基は必要に応じて、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 $CF_3$ 、アミノ、置換アミノ、シアノ、および $-S(O)_nR$ から選択される1～3個の置換基によってさらに置換され得、ここでRはアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであって、かつnは0、1もしくは2である。

10

## 【 0 0 3 8 】

「アリールオキシ」という用語は、アリール-O-基（ここでこのアリール基は上記で定義されるとおり）を指しており、上記で定義されるような必要に応じて置換されているアリール基を包含する。「アリールチオ」という用語は、R-S-基を指しており、ここでRはアリールについて定義されるとおりである。

20

## 【 0 0 3 9 】

「アミノ」という用語は、 $-NH_2$ 基を指す。

## 【 0 0 4 0 】

「置換アミノ」という用語は、 $-NRR$ 基（ここで各々のRは独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、カルボキシアルキル（例えば、ベンジルオキシカルボニル）、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルからなる群より選択され、ただし両方のR基が水素ではない）、または $-Y-Z$ 基（ここでYは必要に応じて置換されているアルキレンであり、かつZはアルケニル、シクロアルケニル、またはアルキニルである）を指しており、定義で別段拘束されない限り、全ての置換基は必要に応じて、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 $CF_3$ 、アミノ、置換アミノ、シアノ、および $-S(O)_nR$ から選択される1～3個の置換基でさらに置換されてもよく、ここでRはアルキル、アリール、またはヘテロアリールであって、かつnは0、1または2である。

30

## 【 0 0 4 1 】

「カルボキシアルキル」という用語は、 $-C(O)O-$ アルキルまたは $-C(O)O-$ シクロアルキルという基を指しており、ここでアルキルおよびシクロアルキルは本明細書で定義されるとおりであり、かつ必要に応じてアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロゲン、 $CF_3$ 、アミノ、置換アミノ、シアノ、または $-S(O)_nR$ によってさらに置換されてもよく、ここでRはアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであって、かつnは0、1もしくは2である。

40

## 【 0 0 4 2 】

「シクロアルキル」という用語は、単環状または複数の縮合環を有する3～20個の炭素原子の環状炭素基を指す。このようなシクロアルキル基としては、例えば、単環構造、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチルなど、または複数の環構造、例えばアダマンタニル、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、1,3,3-トリメチルビスクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル、(2,3,3-トリメチルビスクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)、または環状炭素基（ここにアリール基、例えば、インダンなどが縮合される）が挙げられる。

50

## 【 0 0 4 3 】

「置換シクロアルキル」という用語は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $SO_2-$ アリールおよび $-SO_2-$ ヘテロアリールからなる群より選択される、1、2、3、4もしくは5個の置換基、好ましくは1、2もしくは3個の置換基を有するシクロアルキル基を指す。定義で別段拘束されない限り、全ての置換基は必要に応じて、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 $CF_3$ 、アミノ、置換アミノ、シアノ、および $-S(O)_nR$ から選択される1、2もしくは3個の置換基でさらに置換されてもよく、ここでRはアルキル、アリール、またはヘテロアリールであって、かつnは0、1または2である。

10

## 【 0 0 4 4 】

「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、フルオロ、プロモ、クロロおよびヨードを指す。

20

## 【 0 0 4 5 】

「アシル」という用語は、 $-C(O)R$ 基（ここでRは水素、必要に応じて置換されているアルキル、必要に応じて置換されているシクロアルキル、必要に応じて置換されているヘテロシクリル、必要に応じて置換されているアリール、および必要に応じて置換されているヘテロアリールである）を意味する。

## 【 0 0 4 6 】

「ヘテロアリール」という用語は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14または15個の炭素原子および酸素、窒素およびイオウから選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を少なくとも1つの環内に有する、芳香族環状基由来のラジカル（すなわち、完全に不飽和）を指す。このようなヘテロアリール基は、単環（例えば、ピリジルまたはフリル）または複数の縮合環（例えば、インドリジニル、ベンゾチアゾリル、またはベンゾチエニル）を有してもよい。ヘテロアリールの例としては、限定はしないが、[1, 2, 4]オキサジアゾール、[1, 3, 4]オキサジアゾール、[1, 2, 4]チアジアゾール、[1, 3, 4]チアジアゾール、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソオキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリンなど、ならびに、ヘテロアリール化合物を含む窒素のN酸化物およびN-アルコキシ誘導体、例えば、ピリジン-N-酸化物誘導体が挙げられる。

30

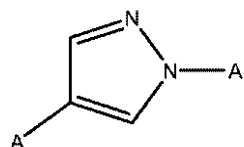
40

## 【 0 0 4 7 】

「ヘテロアリーレン」という用語は、上記のようなヘテロアリール基のジラジカルを指す。この用語は、2, 5-イミダゾレン、3, 5-[1, 2, 4]オキサジアゾレン、2, 4-オキサゾレン、1, 4-ピラゾレンなどのような基で例証される。例えば、1, 4-ピラゾレンは：

## 【 0 0 4 8 】

## 【化 2】



であって、  
ここで A は結合のポイントである。

## 【0049】

ヘテロアリールまたはヘテロアリーレン置換基についての定義で別段拘束されることがない限り、このようなヘテロアリールまたはヘテロアリーレン (heterarylene) 基は必要に応じて、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO<sub>2</sub>-アルキル、SO<sub>2</sub>-アリールおよび -SO<sub>2</sub>-ヘテロアリールからなる群より選択される 1~5 の置換基、好ましくは 1~3 の置換基で置換されてもよい。定義で別段拘束されない限り、全ての置換基は必要に応じて、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、アミノ、置換アミノ、シアノ、および -S(O)<sub>n</sub>R (ここで R はアルキル、アリール、またはヘテロアリールであって、かつ n は 0、1 または 2 である) から選択される 1~3 個の置換基でさらに置換されてもよい。

10

20

## 【0050】

「ヘテロアラルキル」という用語は、アルキレン基に共有結合されたヘテロアリール基 (ここでヘテロアリールおよびアルキレンは本明細書で定義される) を指す。「必要に応じて置換されているヘテロアラルキル」とは、必要に応じて置換されているアルキレン基に共有結合されている必要に応じて置換されているヘテロアリール基を指す。このようなヘテロアラルキル基は、3-ピリジルメチル、キノリン-8-イルエチル、4-メトキシチアゾール-2-イルプロピルなどで例証される。

30

## 【0051】

「ヘテロアリールオキシ」という用語は、ヘテロアリール-O-基を指す。

## 【0052】

「ヘテロシクリル」という用語は、1~40 個の炭素原子、ならびに、窒素、イオウ、リンおよび / または酸素から選択される 1~10 個のヘテロ原子、好ましくは 1、2、3 もしくは 4 個のヘテロ原子を環の中に有する、単環または複数の縮合環を有する、モノラジカルの飽和または部分的に不飽和の基を指す。複素環式基は、単環を有しても、または複数の縮合環を有してもよく、テトラヒドロフラニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジノ、ジヒドロピリジノなどが挙げられる。

40

## 【0053】

複素環式置換基について定義で別段拘束されることがない限り、このような複素環基は必要に応じて、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-

50

S O - アリール、- S O - ヘテロアリール、- S O<sub>2</sub> - アルキル、S O<sub>2</sub> - アリールおよび- S O<sub>2</sub> - ヘテロアリールからなる群より選択される、1、2、3、4もしくは5個、および好ましくは1、2または3の置換基で置換されてもよい。定義で別段拘束されない限り、全ての置換基は必要に応じて、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、C F<sub>3</sub>、アミノ、置換アミノ、シアノ、および- S ( O )<sub>n</sub> R から選択される1～3個の置換基でさらに置換されてもよく、ここでRはアルキル、アリール、またはヘテロアリールであって、かつnは0、1または2である。

【0054】

「チオール」という用語は、- S H基を指す。

10

【0055】

「置換アルキルチオ」という用語は、- S - 置換アルキルという基を指す。

【0056】

「ヘテロアリールチオール」という用語は、- S - ヘテロアリールという基を指しており、ここでヘテロアリール基とは、上記で定義されているとおりであり、これには、上記でこれも定義されているような、必要に応じて置換されているヘテロアリール基を含む。

【0057】

「スルホキシド」という用語は- S ( O ) R基を指し、ここでRはアルキル、アリール、またはヘテロアリールである。「置換スルホキシド」は、- S ( O ) R基を指しており、ここでRは、本明細書で定義されるような置換アルキル、置換アリール、または置換ヘテロアリールである。

20

【0058】

「スルホン」という用語は、- S ( O )<sub>2</sub> Rを指し、ここでRはアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。「置換スルホン」とは、- S ( O )<sub>2</sub> R基を指し、ここでRは、本明細書において定義されるような、置換アルキル、置換アリール、または置換ヘテロアリールである。

【0059】

「ケト」という用語は、- C ( O ) - という基を指す。

【0060】

「チオカルボニル」という用語は、- C ( S ) - という基を指す。

30

【0061】

「カルボキシ」という用語は、- C ( O ) - O Hという基を指す。

【0062】

「任意の」または「任意に」とは、続いて記載される事象または状況が生じても生じなくてもよいこと、ならびにその説明はその事象または状況が生じる場合およびそれが生じない場合を包含することを意味する。

【0063】

「式Iの化合物」という用語は、開示されるような本発明の化合物、ならびにこのような化合物の薬学的に受容可能な塩類、薬学的に受容可能なエステル類、プロドラッグ類、水和物類、および多形体類を包含するものとする。さらに、本発明の化合物は、1つ以上の不斉中心を有してもよく、ラセミ混合物として、または個々のエナンチオマーもしくはジアステレオマーとして生成されてもよい。式Iの任意の所定の化合物に存在する立体異性体の数は、存在する不斉中心の数に依存する(2<sup>n</sup>個の可能性のある立体異性体が存在し、ここでnは不斉中心の数である)。個々の立体異性体は、合成のいくつかの適切な段階での中間対のラセミもしくは非ラセミ混合物を分解することによって得ても、または従来の手段による式Iの化合物の分解によって得てもよい。個々の立体異性体(個々のエナンチオマーおよびジアステレオマーを含む)ならびに立体異性体のラセミおよび非ラセミ混合物は本発明の範囲内に包含され、その全ては、特に別段示されない限り本明細書の構成によって示されるものとする。

40

【0064】

50

「異性体」とは、同じ分子式を有する異なる化合物である。

【0065】

「立体異性体」とは、原子が空間に配置される様式のみが異なる異性体である。

【0066】

「エナンチオマー」とは、お互いと重ねあわせできない鏡像である立体異性体の対である。エナンチオマーの対の1:1混合物は、「ラセミの」混合物である。「(±)」という用語は、適切であるラセミ混合物を指定するために用いられる。

【0067】

「ジアステレオ立体異性体」とは、少なくとも2つの不斉原子を有するが、お互いの鏡像ではない立体異性体である。

10

【0068】

絶対立体化学は、Cahn-Ingold-PrelogのR-Sシステムにしたがって特定される。この化合物が純粋なエナンチオマーである場合、この立体化学は、各々の不斉炭素で、RまたはSのいずれかによって特定され得る。絶対高次構造が未知である解像された化合物は、ナトリウムDラインの波長で偏光の面をそれらが回転する方向（右旋性または左旋性）に依存して(+)または(-)と命名される。

【0069】

「非経口投与」とは、患者への注射を介する治療剤の全身送達である。

【0070】

「治療上有効な量」という用語は、そのような処置の必要な哺乳動物に投与されるとき、下に定義されるように、処置を達成するのに十分な式Iの化合物の量を指す。治療上有効な量は、用いられている治療剤の比活性、患者の年齢、身体的条件、他の疾患状態の存在、および栄養状態に依存して変化するであろう。さらに、投与され得る患者の他の医薬によって、投与する治療剤の治療上有効な量の決定がなされるであろう。

20

【0071】

「処置」または「処置すること」という用語は、哺乳動物における疾患の任意の処置を意味しており、これには以下を包含する：

(i) 疾患を予防する、すなわち、疾患の臨床症状を発症させない；

(ii) 疾患を阻害する、すなわち、臨床症状の発症を停止させる、および／または

(iii) 疾患を救済する、すなわち、臨床症状の退行を生じさせる。

30

【0072】

多くの場合、本発明の化合物は、アミノ基および／もしくはカルボキシル基またはそれに類似の基の存在のおかげで酸性塩および／または塩基性塩を形成し得る。「薬学的に受容可能な塩」という用語は、式Iの化合物の生物学的な有効性および特性を保持しており、かつ生物学的にもそれ以外でも望ましくないことがない塩を指す。薬学的に受容可能な塩基添加塩は、無機塩基および有機塩基から調製され得る。無機塩基由来の塩としては、単なる一例であるが、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウムおよびマグネシウム塩が挙げられる。有機塩基由来の塩としては、限定はしないが、一級、二級および三級のアミン、例えば、アルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミン、置換アルキルアミン、二(置換アルキル)、アミン、三(置換アルキル)アミン、アルケニルアミン、ジアルキルアミン、トリアルケニルアミン、置換アルケニルアミン、二(置換アルケニル)アミン、三(置換アルケニル)アミン、シクロアルキルアミン、二(シクロアルキル)アミン、トリ(シクロアルキル)アミン、置換シクロアルキルアミン、二置換シクロアルキルアミン、三置換シクロアルキルアミン、シクロアルケニルアミン、ジ(シクロアルケニル)アミン、トリ(シクロアルケニル)アミン、置換シクロアルケニルアミン、二置換シクロアルケニルアミン、三置換シクロアルケニルアミン、アリールアミン、ジアリールアミン、トリアリールアミン、ヘテロアリールアミン、ジヘテロアリールアミン、トリヘテロアリールアミン、複素環式アミン、二複素環式アミン、三複素環式アミン、混合されたジアミンおよびトリアミンの塩が挙げられ、ここでこのアミン上の置換基のうちの少なくとも2つは異なっており、かつアルキル、置換アルキル、アルケニル

40

50

、置換アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環式などからなる群より選択される。また、2つまたは3つの置換基が、アミノ窒素と一緒にあって、複素環式基またはヘテロアリール基を形成するアミンも含まれる。

【0073】

適切なアミンの特定の例としては、単なる一例であるが、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリ(イソ-プロピル)アミン、トリ(n-プロピル)アミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、トロメタミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、N-アルキルグルカミン、テオプロミン、プリン類、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、N-エチルピペリジンなどが挙げられる。

10

【0074】

薬学的に受容可能な酸付加塩は、無機酸および有機酸から調製され得る。無機酸由来の塩としては塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが挙げられる。有機酸由来の塩としては、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などが挙げられる。

【0075】

本明細書において用いる場合、「薬学的に受容可能な担体」としては、任意のかつ全ての溶媒和物、分散媒、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤、および吸収遅延剤などが挙げられる。薬学的に活性な物質についてのこのような媒体および剤の使用は当該分野で周知である。任意の従来の媒体または剤が活性成分と不適合である場合を除いて、治療用組成物におけるその使用が考慮される。補充の活性成分もまた、この組成物に組み込まれてもよい。

20

【0076】

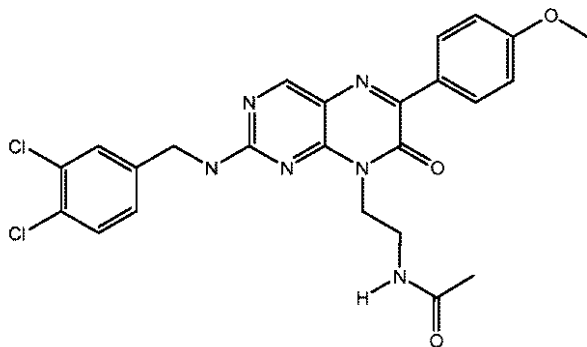
命名法

本発明の化合物の命名およびナンバリングは、式Iの代表的な化合物で例示されておりここでは、Wは窒素であり、Yはメチレンであり、R<sup>1</sup>は2-(アセチルアミノ)エチルであり、R<sup>2</sup>は3,4-ジクロロフェニルであり、かつR<sup>3</sup>は4-メトキシフェニルであり、

30

【0077】

【化3】



40

これは、以下と命名される：

N-[2-(2-{[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ}-6-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ-8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル]アセトアミド。

【0078】

薬学的組成物

50

S C D インヒビターとして選択される場合、式 I の化合物は通常薬学的組成物の形態で投与される。従って、本発明は、活性成分として、式 I の化合物の 1 つ以上、またはその薬学的に受容可能な塩もしくはエステル、および 1 つ以上の薬学的に受容可能な賦形剤、担体（不活性な固体希釈剤および充填剤など）、希釈剤（無菌水溶液および種々の有機溶媒など）、可溶化剤およびアジュバントを含む薬学的組成物を提供する。式 I の化合物は、単独で投与されても、または他の治療剤と組み合わせて投与されてもよい。このような組成物は、製薬の分野で周知の方式で調製される（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 第 17 版（1985）および「Modern Pharmaceutics」, Marcel Dekker, Inc. 第 3 版（G. S. Banker & C. T. Rhodes 編、を参照のこと）。

10

#### 【0079】

##### 合成反応パラメーター

「溶媒」、「不活性有機溶媒」または「不活性溶媒」という用語は、それと組み合わされて記載されている反応の条件下で不活性な溶媒を意味する〔例えば、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン（「THF」）、ジメチルホルムアミド（「DMF」）、クロロホルム、塩化メチレン（またはジクロロメタン）、ジエチルエーテル、メタノール、ピリジンなどを含む〕。逆に特定しない限り、本発明の反応で用いられる溶媒は、無機の有機溶媒であって、その反応は、不活性ガス、好ましくは窒素のもとで行われる。

20

#### 【0080】

「q. s.」という用語は、述べられた機能を達成するのに、例えば、ある溶液を所望の容積（すなわち 100%）にさせるのに十分な量を追加することを意味する。

#### 【0081】

##### 式の化合物の合成

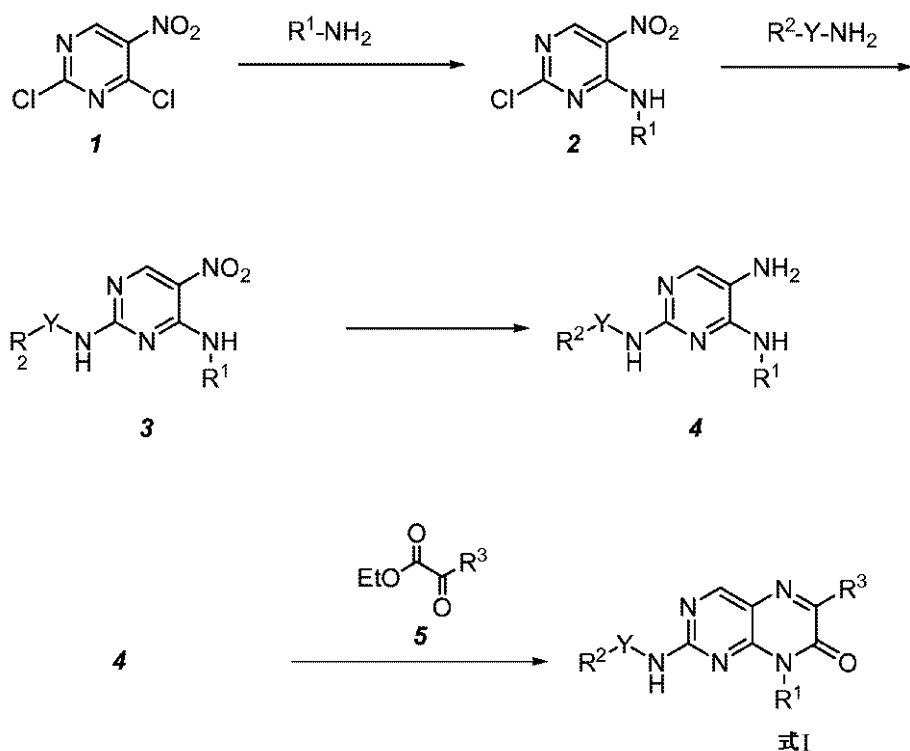
式 I の化合物を調製する 1 つの好ましい方法は、反応スキーム I で示されている。

#### 【0082】

##### 反応スキーム I

#### 【0083】

## 【化 4】



10

20

## 工程 1 - 式 ( 2 ) の調製

式 ( 2 ) の化合物は、塩基の存在下で式  $R^1-NH_2$  の化合物を用いて、市販の式 ( I ) の化合物 ( 3 - ニトロピリジンまたは 5 - ニトロピリマジン ) 上のニトロ基に隣接するクロロ基を置き換えることによって作製される。この反応は、双極性非プロトン性溶媒、例えば、テトラヒドロフラン ( THF )、アセトン、またはエチルアセテートなどの中で、約 - 60 ~ 約 - 90 の温度で、約 30 分 ~ 1 時間行う。次いで、この反応混合物を、

継続して攪拌しながら、約 2 ~ 5 時間、室温まで温めさせる。この反応が実質的に終了するとき、式 ( 2 ) の生成物を、従来の手段によって、例えば、減圧下での溶媒の除去によって、続いてシリカゲル上での残滓のクロマトグラフィーによって単離する。あるいは、式 ( 2 ) の化合物を精製なしに次の工程に用いる。

30

## 【 0084 】

## 工程 2 - 式 ( 3 ) の調製

式 ( 3 ) の化合物は、塩基の存在下で式  $R^2-Y-NH_2$  の化合物を用いて、式 ( 2 ) の化合物上の残留するクロロ基を置き換えることによって作製される。工程 2 に関して記載されているのと同様の手順を用いるが、その反応は、約 50 ~ 約 80 の温度で、約 12 ~ 24 時間行う。あるいは、その反応物を、125 まで 4 分の傾斜続いて室温への冷却などの加熱プログラムを用いてマイクロ波によって加熱してもよい。この反応が実質的に終了するとき、式 ( 3 ) の生成物を、従来の手段によって単離してもよいが、代表的には、精製なしに次の工程に用いる。

40

## 【 0085 】

## 工程 3 - 式 ( 4 ) の調製

次いで式 ( 3 ) のニトロ化合物を、従来の還元技術を紹介して、対応するアミンアナログ、化合物 ( 4 ) に還元する。適切な方法としては限定はしないが、50 ~ 80 に及ぶ温度で 5 ~ 12 時間の  $Na_2S_2O_4$  および  $Na_2CO_3$  との反応が挙げられる。反応物を室温まで冷却させた後、その生成物を EtOAc での希釈、続いて飽和  $NaHCO_3$  溶液およびブラインでの洗浄によって抽出してもよい。次いで、合わせた有機相を MgSO

50



4で乾燥して濃縮し、式(4)の化合物を粗型で得て、これをさらなる精製なしに次の工程に用いてもよい。

【0086】

あるいは、ニトロ基は、ヒドラジンおよびラネー・ニッケル触媒との反応によって還元してもよい。この方法では、ニトロ化合物をメタノール溶液に入れて、ここにヒドラジンを加える。次いでこの反応混合物を約50 ~ 80 に加熱して、ラネー・ニッケル触媒を穏やかに添加して、窒素ガスの均一かつ安定した発生を確実にする。この反応は、約1時間進行し、ここでこの反応混合物を室温まで冷却させ、触媒を濾過し、濾過ケーキをメタノールで洗浄した。得られた溶液を、従来の方法、すなわちメタノール/ジクロロメタン勾配を用いるクロマトグラフィーを用いて、濃縮して精製し、所望のアミンを得てもよい。

10

【0087】

工程4 - 式Iの調製

合成の最終工程は、ピリミジン環の形成およびR<sup>3</sup>置換基の付加に關与する。これは式(4)のアミノ化合物と所望のR<sup>3</sup>基を有するエチルオキソアセト(ethyl oxoacetate)誘導体、すなわち、式(5)の化合物とを反応させることによって達成される。式(4)の化合物を、EtOHに含まれる2%(v/v)のAcOH中に溶解し、次いで式(5)の化合物を追加する。この反応物を60 ~ 90 で12 ~ 24時間攪拌する。この得られた懸濁液を室温まで冷却して、最終生成物を、メタノールのような極性の溶媒の添加、続いて濾過およびさらなる極性溶媒での洗浄によって抽出する。次いで式Iの化合物を減圧下で乾燥して、残りの溶媒を除去してもよい。

20

【0088】

あるいは、ピリミジン環は、最初に式(4)のアミノ化合物をアセトニトリルに溶解すること、続いて酸、例えば、氷酢酸の触媒性の滴下による添加によって形成してもよい。次いでオキソアセト誘導体を添加して、その混合物をマイクロ波中で約20 ~ 40分間120で加熱する。次いで、その反応混合物を濾過し、濃縮し、MeOH/ジクロロメタン勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーを用いて精製して式Iの化合物を得てもよい。

【0089】

別の調製法 - R<sup>1</sup>の二次修飾

式Iの化合物が作製された後、R<sup>1</sup>基に対して二次修飾がなされてもよいことが理解されるであろう。R<sup>1</sup>複素環に考察されるとおり、このタイプの修飾は一般には、保護された末端R<sup>1</sup>アミノ基の使用に関する。一旦保護基が除去されれば、末端のR<sup>1</sup>アミノ基は、多数の反応物との反応によって修飾され得、所望のR<sup>5</sup>置換基の付加が可能になる。

30

【0090】

1タイプに二次修飾では、式Iの脱保護化合物を適切な非プロトン性溶媒、すなわち、アセトニトリルなどに溶解し、次いで所望のR<sup>5</sup>置換基の酸性バージョン、R<sup>6</sup>-C(O)-OHをこの反応混合物に、続いて2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート(TBTU)およびジイソプロピルエチレンアミンを添加する。約50 ~ 70へ急速に加熱した後、その反応混合物を室温まで冷却して、沈殿した最終産物を濾過し、追加の溶媒で洗浄して式Iの最終生成物を得る。

40

【0091】

二次修飾の別の例では、式Iの脱保護化合物を適切な非プロトン性溶媒、すなわち、アセトニトリルに溶解して、これをギ酸メチルとともにマイクロ波容器に入れて、135 ~ 150で15 ~ 30分間加熱した。冷却および濾過によって、所望の最終生成物を得る。

【0092】

二次修飾のさらに別の例では、式Iの脱保護化合物をアセトニトリルおよびジクロロメタンに溶解する。次いで、ジイソプロピルエチレンアミンなどの塩基を{1H}-ピラゾ

50

ール - 1 - ヒドロキサミジン (hydroxamidine) 塩酸塩とともに添加する。この反応物を 30 ~ 50 で 15 ~ 30 分加熱する。冷却および濾過によって式 I の化合物 (ここで R<sup>4</sup> は - C (NH) NH<sub>2</sub> である) を得るであろう。

#### 【0093】

##### 有用性試験および投与

本発明は、化合物、薬学的組成物、ならびにこの化合物および薬学的組成物を SCD によって媒介される疾患の処置および / または予防のために用いる方法に関する。この方法および薬学的組成物は、異脂肪血症に関連する疾患および脂質代謝の障害、特に血漿脂質値の上昇に関連する疾患、例えば、心血管系の疾患、糖尿病、肥満、メタボリック・シン

10

#### 【0094】

一般には、本発明の化合物は、異脂肪血症に関連する疾患および / または脂質代謝の障害 (ここでは動物、特にヒトでの脂質値は、正常範囲外であり (すなわち、異常な脂質値、例えば、血漿脂質値の上昇)、好ましくはこの脂質は脂肪酸、例えば、遊離または複合脂肪酸、トリグリセリド、リン脂質またはコレステロールであり、例えば、LDL - コレステロール値が上昇するか、もしくは HDL - コレステロール値が低下するか、またはこれらの任意の組み合わせであり、この脂質関連状態または疾患は SCD - 媒介性の疾患または状態である) についての患者の処置に、またはそれを患者が発症しないように防御するのに有用性を見出し、これは、動物、例えば、哺乳動物、特にヒト患者に対して、治療上有効な量の本発明の化合物、または本発明の化合物 (この化合物は SCD の活性を阻害する) を含む薬学的組成物を投与することを包含する。

20

#### 【0095】

SCD の活性を阻害するのにおける本発明の化合物の一般的な価値は、実施例 14 で下に記載されるアッセイを用いて決定され得る。さらに、障害および疾患を処置するのにおける化合物の一般的な価値は、肥満、糖尿病または異常なトリグリセリドもしくはコレステロールの値を処置するのにおける、あるいは耐糖能を改善するための、化合物の有効性を実証するための産業上標準的な動物モデルで達成され得る。

#### 【0096】

##### 有用性

本発明の化合物は SCD のインヒビターであって、ヒトおよび他の生物体において疾患および障害 (これは、異常な SCD 生物学的活性の結果であるか、または SCD 生物学的活性の阻害によって改善され得る、ヒトの疾患および障害の全てを含む) を処置するために有用である。

30

#### 【0097】

本明細書で定義されるとおり、SCD 媒介性の疾患または状態としては限定はしないが、心血管系疾患、異脂肪血症、冠動脈疾患、アテローム性動脈硬化症、心疾患、脳血管疾患 (限定はしないが、脳卒中、虚血性発作および一過性脳虚血発作 (TIA)、末梢血管疾患および虚血性網膜症を含む) であるか、またはそれに関する疾患または状態が挙げられる。

#### 【0098】

異脂肪血症とは、本明細書において用いる場合、限定はしないが、トリグリセリドの血清値に関する障害、すなわち、高トリグリセリド血症、LDL、VLDL、および / または HDL、コレステロール、および総コレステロールが挙げられる。異脂肪血症とはまた、脂肪酸不飽和化係数 (例えば、18 : 1 / 18 : 0 の脂肪酸の比に関連する障害を包含する。障害関連の多価不飽和脂肪酸 (PUFA) もまた、コレステロール障害、例えば、家族性混合型脂質異常症およびコレステロール逆輸送欠損 (defective reverse cholesterol transport) に関する障害と同様に含まれる。

40

#### 【0099】

高トリグリセリド血症に関連する SCD 媒介性の疾患または条件としては、限定はしな

50

いが、高リポタンパク質血症、家族性組織球性細網症、リポタンパク質リパーゼ欠損症、アポリポタンパク質欠損症（例えば、A p o C I I 欠損症またはA p o E 欠損症）など、または未知もしくは特定されていない疫学の高トリグリセリド血症が挙げられる。

#### 【0100】

メタボリック・シンドロームおよびX症候群（シンドロームX）も「SCD - 媒介性疾患」の用語の範囲内であって、これは、この症候群を形成する種々の構成条件の全て、例えば、限定はしないが、異脂肪血症、低HDL、肥満、インスリン耐性、耐糖能低下、高血圧、微量アルブミン血症、高尿酸血症および凝固性亢進、糖尿病、インスリン非依存性糖尿病、I型糖尿病、II型糖尿病、糖尿病性合併症、体重の障害、例えば、過体重、悪液質および摂食障害、ならびにボディマスインデックスおよびレプチン関連の疾患などを含む。

10

#### 【0101】

本明細書において用いる場合、「メタボリック・シンドローム」という用語は、II型糖尿病、耐糖能の障害、インスリン耐性、高血圧、肥満、腹囲の増大、高トリグリセリド血症、低HDL、高尿酸血症、凝固性亢進および/または微量アルブミン血症の組み合わせを含む状態を描写するために用いられる認識された臨床用語である。

#### 【0102】

SCD媒介性の疾患または状態とはまた、種々の肝臓の状態、例えば、肝炎、肝脂肪変性、肝線維症、肝硬変、非アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、アルコール肝炎、脂肪肝、急性脂肪肝、妊娠の脂肪肝、薬物誘発性肝炎、赤血球肝臓プロトポルフィリン症、鉄過剰症、遺伝性ヘモクロマトーシス、肝細胞腫およびそれに関連する状態を包含する。

20

#### 【0103】

種々の皮膚および粘膜の組織の障害がSCD媒介性の疾患または状態の範囲内におさまる、これには限定はしないが、湿疹、座瘡、乾癬、ケロイド瘢痕の形成または予防、一価不飽和脂肪酸、ろうエステルなどの粘膜からの産生または分泌に関連する疾患などが挙げられる。炎症、副鼻腔炎、喘息、肺炎、変形性関節症、関節リウマチ、嚢胞性線維症および月経前症候群も、SCD媒介性の疾患または状態と考えてもよく、ガン、新生物形成、悪性腫瘍、転移、腫瘍（良性または悪性）、発癌、肝細胞腫などであるか、それらに関連する疾患または状態も同様であり得る。SCD媒介性の疾患または状態はまた、神経学的疾患、精神障害、多発性硬化症、眼の疾患および免疫障害であるか、またはそれらに関連する疾患または障害を包含する。SCD媒介性の疾患または状態としてはまた、ウイルス性の疾患または感染であるか、それらに関連する疾患または状態を包含する。

30

#### 【0104】

SCD媒介性の疾患または状態とはまた、筋肉の構築を通じた能力の増強に所望されるような、除脂肪体重の増大または無駄のない筋肉が所望される状態を含む。筋疾患（ミオパシー）および脂質筋障害、例えば、カルニチン・パルミトイルトランスフェラーゼ欠損（CPTIまたはCPTII）も本明細書に包含される。このような処置はヒトにおいておよび畜産において有用であって、これにはトリグリセリド産生を減らすか、ならびに/または脂肪の少ない肉の産生および/もしくはより健康な動物を得るためのウシ、ブタまたは家禽または任意の他の動物への投与を包含する。

40

#### 【0105】

##### 試験

SCDインヒビターとしての本発明の化合物の特定は、TalamoおよびBloch（1969）Analytical Biochemistry 29:300~304に記載のSCD酵素およびミクロソームのアッセイ手順を用いて容易に達成した。このアッセイで試験した場合、本発明の化合物は、10  $\mu$ M濃度の試験化合物で50%未満という残留SCD活性、好ましくは10  $\mu$ M濃度の試験化合物で40%未満という残留SCD活性、さらに好ましくは10  $\mu$ M濃度の試験化合物で30%未満という残留SCD活性、そしてそれよりさらに好ましくは10  $\mu$ M濃度の試験化合物で20%未満という残留SC

50

D 活性を有し、これによって本発明の化合物は、S C D 活性の強力なインヒビターであることが実証された。

#### 【0106】

本明細書に開示される化合物を試験する他の方法はまた、当業者に容易に利用可能である。従って、さらに、このような接触は、インビボで達成され得る。このような実施形態の1つでは、工程(a)でのこの接触は、トリグリセリド(TG)関連障害または超低密度リポタンパク質(VLDL)関連障害に罹患している動物に対してこの化学薬品を投与すること、続いてこのような動物で血漿トリグリセリド値の変化を検出し、これによってトリグリセリド(TG)関連障害または超低密度リポタンパク質(VLDL)関連障害を処置するのに有用な治療剤を特定することによって達成される。このような実施形態では、この動物は、ヒト、例えば、このような障害に罹患したヒト患者、およびこのような障害の処置の必要なヒト患者であってもよい。

10

#### 【0107】

このようなインビボのプロセスの特定の実施形態では、この動物におけるS C D 活性のこの変化は、活性の低下であり、好ましくは、このS C D 調節剤は、5 デサチュラーゼ、6 デサチュラーゼ、または脂肪酸シンターゼの生物学的活性を実質的に阻害しない。

#### 【0108】

化合物の評価のために有用なモデル系としては、限定はしないが、高炭水化物もしくは高脂肪食で飼育されているマウス由来、またはヒトのドナー(肥満している人を含む)由来などの肝ミクロソームの使用が挙げられる。不死化細胞株、例えば、Hep G2(ヒト肝臓由来)、MCF-7(ヒト乳癌由来)および3T3-L1(マウス脂肪細胞由来)も用いてもよい。初代細胞株、例えば、初代肝細胞および脂肪細胞も、本発明の化合物を試験するのに有用である。動物全体を用いる場合、初代肝細胞の供給源として用いられるマウスも用いられてもよく、ここでは、ミクロソーム中のS C D 活性を増大するため、および/または血漿トリグリセリド値を上昇するために、マウスは高炭水化物または高飽和脂肪食で飼育されている(すなわち、18:1/18:0の比);あるいは、正常な食餌のマウス、または正常なトリグリセリド値を有するマウスを用いてもよい。高トリグリセリド血症を意図したトランスジェニックマウスを使用するマウスモデルも利用可能である。ウサギおよびハムスター、特にCETP(コレステロールエステル輸送タンパク質)を発現するものも動物モデルとして有用である。

20

30

#### 【0109】

本発明の化合物のインビボの有効性を決定するための別の適切な方法は、その化合物の投与後、被験体の不飽和化係数を測定することによりS C D 酵素の阻害に対する影響を調節的に測定することである。「不飽和化係数」とは本明細書で使用する場合、所定の組織サンプルから測定されるS C D 酵素の基質に対する産物の比を意味する。これは、3つの異なる比18:1n-9/18:0(ステアリン酸に対するオレイン酸);16:1n-7/16:0(パルミチン酸に対するパルミトレイン酸);および/または16:1n-7+18:1n-7/16:0(16:0の基質に対して16:0の不飽和という全反応生成物を測定する)を用いて計算できる。不飽和係数は主に、肝臓または血漿のトリグリセリドで測定されるが、種々の組織由来の他の選択された脂質画分で測定してもよい。

40

#### 【0110】

##### 投与

式Iの化合物は、頬側、鼻腔内、動脈内の注射、静脈内、腹腔内、非経口的、筋肉内、皮下、口腔内、または吸入剤としてを含む、例えば、参照によって援用される特許および特許出願に記載されるような、類似の有用性を有する剤の投与の任意の受容された方式によって単剤または複数用量のいずれで投与されてもよい。

#### 【0111】

経口投与は式Iの化合物の投与に好ましい経路である。投与は、カプセルまたは腸溶性錠剤などを介してもよい。式Iの少なくとも1つの化合物を含む薬学的組成物を作製する

50

のにおいて、活性成分は通常は、賦形剤によって希釈されるか、および/またはこのような担体（カプセル、子袋（s a c h e t）、紙または他の容器の形態であってもよい）内に封入される。賦形剤が希釈剤として機能する場合、これは固体であっても、半固体であっても、または液体物質（上記）であってもよく、これは活性成分のビヒクル、担体または媒体として機能する。従って、この組成物は、錠剤、丸剤、粉末、トローチ剤（l o z e n g e s）、子袋（s a c h e t s）、カプセル（c a c h e t s）、エリキシル、懸濁液、エマルジョン、溶液、シロップ、エアロゾル（固体としてまたは液体媒体中）、軟膏（活性化合物を例えば最大10重量%まで含む）、軟ゼラチンカプセルおよび硬ゼラチンカプセル、滅菌注射溶液、および無菌包装された粉末の形態であってもよい。

#### 【0112】

適切な賦形剤のいくつかの例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム（g u m a c a c i a）、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップおよびメチルセルロースが挙げられる。この処方物はさらに以下を含んでもよい：潤滑剤、例えば、滑石、ステアリン酸マグネシウム、および鉱油；湿潤剤；乳化剤および懸濁剤；防腐剤、例えば、メチル - およびプロピルヒドロキシ - ベンゾエート；甘味料；および芳香剤。

#### 【0113】

本発明の組成物は、当該分野で公知の手順を使用することによって患者への投与後に活性成分の急速放出、持続放出または遅延放出を得るために処方され得る。経口投与のための徐放性の薬物送達システムとしては、浸透圧ポンプシステムおよび溶解システムが挙げられ、これはポリマーコーティングリザーバーまたは薬物ポリマーマトリックス処方物を含む。徐放性システムの例は、米国特許第3,845,770号；同第4,326,525号；同第4,902,514号；および同第5,616,345号に示される。

#### 【0114】

本発明の方法での使用のための別の処方物は、経皮送達デバイス（「パッチ」）を使用する。このような経皮パッチは、本発明の化合物の連続的または不連続の注入を管理された量で行うために用いられ得る。薬剤の送達のための経皮パッチの構築および使用は、当該分野で周知である。例えば、米国特許第5,023,252号、同第4,992,445号および同第5,001,139号を参照のこと。このようなパッチは、薬剤の連続的、脈動的またはオンデマンドの送達のために構築され得る。

#### 【0115】

S C Dインヒビター、例えば式Iの化合物は、広範な投与範囲で有効であって、一般には薬学的に有効な量で投与される。代表的には、経口投与のためには、各々の投薬単位は、1mg ~ 2gのS C Dインヒビター、より通常には1 ~ 700mg、および非経口投与については、1 ~ 700mgのステアロイル - C o Aデサチュラーゼインヒビター、さらに一般的には約2 ~ 200mgを含む。しかし、正確に投与されるS C Dインヒビターの量は、処置されるべき状態、選択される投与経路、投与される正確な化合物、ならびにその相対活性、個々の患者の年齢、体重および応答、患者の症状の重篤度などを含む関連の状況に照らして医師によって決定されることが理解されるであろう。

#### 【0116】

錠剤などの固体組成物を調製するために、主な活性な成分を薬学的な賦形剤と混合して本発明の化合物の均一な混合物を含む固体の事前処方組成物を形成する。これらの事前処方組成物を均一という場合、活性成分がこの組成物全体に均一に分散されており、その結果この組成物が錠剤、丸剤およびカプセルなどの等価に有効な単位剤形に容易に小分割され得るということを意味する。

#### 【0117】

本発明の錠剤または丸剤は、コーティングされるか、そうでなければ配合されて、長時間作用という利点が見られる剤形になるか、または胃の酸性条件から保護されてもよい。例えば、錠剤または丸剤は、内部投薬量および外部投薬量成分を含んでもよく、この後者

10

20

30

40

50

は、前者をおおうエンベロープの形態である。この２つの成分は、胃での分解に対抗するように作用して、内部の成分が十二指腸をまるごと通過するか、または放出が遅延されることを可能にする、腸溶性の層によって隔てられてもよい。種々の物質が、このような腸の層またはコーティングに用いられ得、このような物質としては、多数のポリマー酸およびポリマー酸とセラック、セチルアルコールおよび酢酸セルロースなどの物質との混合物が挙げられる。

#### 【０１１８】

吸入またはガス注入のための組成物としては、薬学的に受容可能な水性もしくは有機溶媒、またはその混合物中の溶液および懸濁液、ならびに粉末が挙げられる。この液体または固体の組成物は、上述のような適切な薬学的に受容可能な賦形剤を含んでもよい。好ましくは、この組成物は局所または全身の効果のために経口または経鼻の呼吸経路によって投与される。好ましくは薬学的に受容可能な溶媒中の組成物は、不活性ガスの使用によって噴霧され得る。噴霧された溶液は、噴霧デバイスから直接吸入されてもよいし、または噴霧デバイスは、フェイスマスクのテント、もしくは間欠的陽圧呼吸器に装着されてもよい。溶液、懸濁液または粉末の組成物は、適切な方式で処方物を送達するデバイスから、好ましくは経口的にまたは経鼻的に投与されてもよい。

#### 【０１１９】

以下の実施例は、本発明の好ましい実施形態を実証するために含まれる。以下の実施例に開示される技術は、本発明の実施において十分機能するように本発明者によって開発された技術に相当しており、従って、その実施のために好ましい方式を構成するとみなされ得ることが当業者には理解されるべきである。しかし、当業者は、本開示に照らして、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく、開示される特定の実施形態で多くの変化がなされ得、それでも同様または類似の結果が得られるということを理解するべきである。

#### 【実施例】

#### 【０１２０】

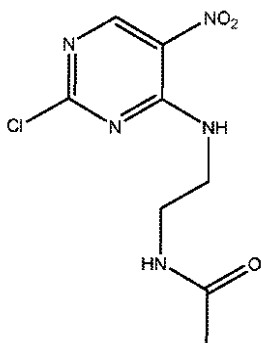
(実施例１)

式(２)の化合物の調製

A.  $R^1$  が  $CH_2CH_2NHC(O)CH_3$  である式(２)の化合物の調製

#### 【０１２１】

#### 【化５】



120 mL のテトラヒドロフラン (THF) 中の 5.8 g (30 mmol) の 2,4-ジクロロ-5-ニトロピリミジンの溶液に -78 でアルゴン雰囲気下で 5.2 mL (30 mmol) の N,N-ジイソプロピルエチルアミン、続いて 3.1 mL (30 mmol) の N-アセチルエチレンジアミンを添加した。この混合物を -78 で 30 分間攪拌し、室温まで温めさせて、さらに 3 時間攪拌した。その溶媒を真空中で除去して、その残渣を EtOAc で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して式(２)の化合物、N-(2-(2-クロロ-5-ニトロピリミジン-4-イルアミノ)エチル)アセトアミドを淡黄色の固体として得た。

#### 【０１２２】

B.  $R^1$  が変化している式(２)の化合物の調製

同様に、上記の実施例 1 A の手順に従い、ただし必要に応じて 2, 4 - ジクロロ - 5 - ニトロピリミジン を式 (1) の他の化合物で置き換え、かつ必要に応じてアセチルエチレンジアミンを式  $R^1 NH_2$  の他のアミンで置き換えて、式 (2) の以下の化合物を調製した：

(tert - ブトキシ) - N - { 2 - [ ( 2 - クロロ - 5 - ニトロピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] エチル } カルボキサミド； tert - ブチル ( 3 R ) - 3 - [ ( 5 - アミノ - 2 - クロロピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] ピロリジンカルボキシレート；  
 { 2 - [ ( 2 - クロロ - 5 - ニトロピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] エチル } (メチルスルホニル) アミン； ( 2 - クロロ - 5 - ニトロピリミジン - 4 - イル ) ( 2 - ( 1, 2, 4 - トリアゾリル ) エチル ) アミン；および 3 - [ ( 2 - クロロ - 5 - ニトロピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] プロパンアミド。

10

#### 【 0 1 2 3 】

C .  $R^1$  が変化している式 (2) の化合物の調製

同様に、上記の実施例 1 A の手順に従い、ただし必要に応じて 2, 4 - ジクロロ - 5 - ニトロピリミジン を式 (1) の他の化合物で置き換え、かつ必要に応じてアセチルエチレンジアミンを式  $R^1 NH_2$  の他のアミンで置き換えて、式 (2) の化合物を調製する。

#### 【 0 1 2 4 】

( 実施例 2 )

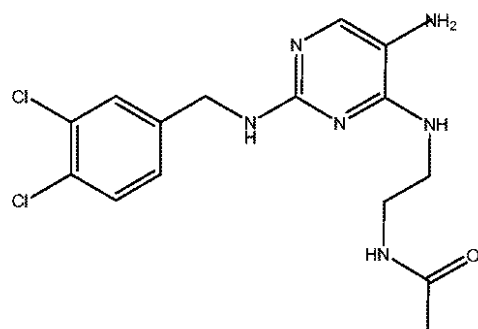
式 (4) の化合物の調製

Y がメチレンであり、 $R^1$  が  $CH_2CH_2NHC(O)CH_3$  であり、かつ  $R^2$  が 3, 4 - ジクロロフェニルである、式 (4) の化合物の調製

20

#### 【 0 1 2 5 】

【 化 6 】



30

THF ( 5 mL ) 中の実施例 1 A ( 100 mg , 0.39 mmol ) で調製されたような N - ( 2 - ( 2 - クロロ - 5 - ニトロピリミジン - 4 - イルアミノ ) エチル ) アセトアミドの懸濁液に、80  $\mu$  L の N, N - ジイソプロピルエチルアミン、続いて 3, 4 - ジクロロベンジルアミンを添加した。その混合物を 60 で 16 時間攪拌した。次いでその混合物を 5 mL の THF で希釈して、10 mL の水に含まれる 0.6 g の  $Na_2S_2O_4$  ( 85 % 工業等級、2.9 mmol ) および 0.9 g の  $Na_2CO_3$  ( 8.5 mmol ) の溶液を添加した。その混合物を 60 で 10 時間攪拌し、室温まで冷却させた。その混合物を 30 mL の EtOAc で希釈して、20 mL の飽和  $NaHCO_3$  溶液および 20 mL のブラインで洗浄した。その合わせた有機相を  $MgSO_4$  で乾燥して濃縮し粗 N - { 2 - [ ( 5 - アミノ - 2 - { [ ( 3, 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] エチル } アセトアミドを得て、これをさらなる精製なしに用いた。m/z (ESI) 実測値 369.2 [ M + H<sup>+</sup> ]。

40

#### 【 0 1 2 6 】

B . Y、 $R^1$  および  $R^2$  が変化している式 (4) の化合物の調製

同様に、上記の実施例 3 A の手順に従い、ただし必要に応じて、N - ( 2 - ( 2 - クロロ - 5 - ニトロピリミジン - 4 - イルアミノ ) エチル ) アセトアミドを式 (2) の他の化合物で置き換え、かつ必要に応じて 3, 4 - ジクロロベンジルアミンを式  $R^2 NH_2$  の他

50

のアミンで置き換えて、式(4)の他の化合物を調製する。

【0127】

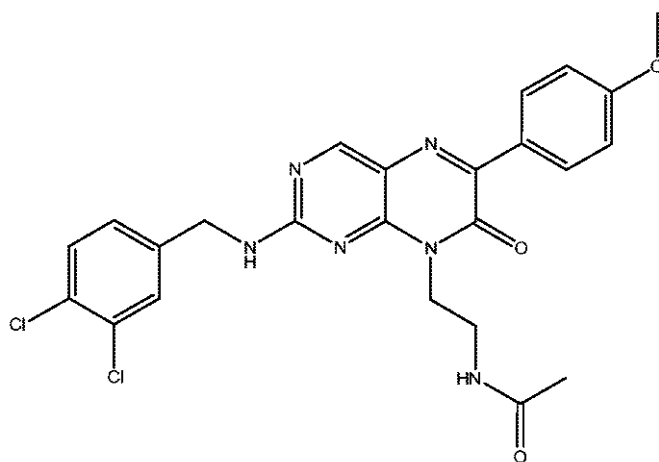
(実施例3)

式Iの化合物の調製

A、Yがメチレンであり、 $R^1$ が $-CH_2CH_2NHC(O)CH_3$ であり、 $R^2$ が3,4-ジクロロフェニルであり、 $R^3$ が4-メトキシフェニルであり、WがNである式Iの化合物の調製

【0128】

【化7】



10

20

EtOH中の5mLの2(v/v)%のAcOH中の、上記の実施例2Aで調製したような、粗N-{2-[(5-アミノ-2-{[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ}ピリミジン-4-イル)アミノ]エチル}アセトアミドの溶液に、200mg(0.96mmol)のエチル2-(4-メトキシフェニル)-2-オキソアセテート(式(5)の化合物)を添加した。その反応混合物を80℃で14時間攪拌した。得られた懸濁液を室温まで冷却させて、10mLのMeOHで希釈した。黄色の沈殿物を濾過によって収集し、2部の5mLのMeOHで洗浄した。この黄色固体を減圧下で乾燥してN-[2-(2-{[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ}-6-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ-8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル]アセトアミドを得た。 $m/z$ (ESI)実測値513.2[M+H<sup>+</sup>]。

30

【0129】

【化8】

<sup>1</sup>H NMR ( $\delta$ , 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.74 (s, 1H); 8.22 (d, 2H); 7.48 (m, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.20 (m, 1H); 6.96 (d, 2H); 6.10 (bs, 1H); 6.00 (bs, 1H); 4.68 (d, 2H); 4.45 (t, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.60 (q, 2H); 1.90 (s, 3H).

B、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ が変化している式Iの化合物の調製

40

同様に、上記の実施例3Aの手順に従い、ただし必要に応じてN-{2-[(5-アミノ-2-{[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ}ピリミジン-4-イル)アミノ]エチル}アセトアミドを式(4)の他の化合物で置き換え、かつ必要に応じてエチル2-(4-メトキシフェニル)-2-オキソアセテートを式(5)の他のオキソアセテートで置き換えて、式Iの以下の化合物を調製した：

tert-ブチル(3R)-3-(2-{[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ}-6-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ(8-ヒドロプテリジン-8-イル)ピロリジンカルボキシレート；および  
2-{[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ}-6-(4-メトキシフェニル)-8-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]エチル}-8-ヒドロプテリジン-7-

50



オン。

【 0 1 3 0 】

C、Y、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  が異なっている式 I の化合物の調製

同様に、上記の実施例 3 A の手順に従い、ただし必要に応じて N - { 2 - [ ( 5 - アミノ - 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] エチル } アセトアミドを式 ( 4 ) の他の化合物で置き換え、かつ必要に応じてエチル 2 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 2 - オキソアセテートを式 ( 5 ) の他のオキソアセテートで置き換えて、式 I の他の化合物を調製する。

【 0 1 3 1 】

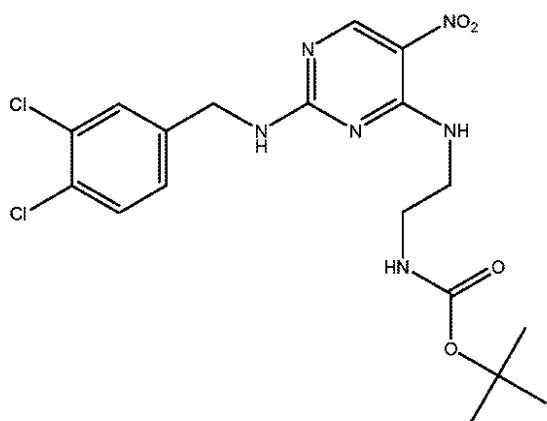
( 実施例 4 )

Formula ( 3 ) の化合物の調製

A、Y がメチレンであり、 $R^1$  が  $CH_2CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$  であり、 $R^2$  が 3 , 4 - ジクロロフェニルである、式 ( 3 ) の化合物の調製

【 0 1 3 2 】

【 化 9 】



実施例 1 で調製されたような、2 . 3 5 g の ( t e r t - ブトキシ ) - N - { 2 - [ ( 2 - クロロ - 5 - ニトロピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] エチル } カルボキサミドを、1 5 m L のアセトニトリル中の 1 . 4 3 m L の N , N - ジイソプロピルエチルアミンおよび 0 . 8 8 g の 3 , 4 - ジクロロベンジルアミンと合わせた。その混合物をマイクロ波で加熱して、ここではこれを 1 2 5 の温度まで 4 分間加熱し、続いて室温まで冷却した。沈殿した固体を濾過し、アセトニトリル、エチルアセテートおよびヘキサンで洗浄した。その濾液を真空中でエバポレートして、その得られた残渣を少量のアセトニトリルに懸濁した。沈殿された固体の第二部を上記のように濾過して、N - { 2 - [ ( 6 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 3 - ニトロ ( 2 - ピリジル ) ) アミノ ] エチル } ( t e r t - ブトキシ ) を生成した。その産物をさらなる精製なしに次の工程に用いた。

【 0 1 3 3 】

B、 $R^1$  および  $R^2$  が変化している式 ( 3 ) の化合物の調製

同様に、上記の実施例 4 A の手順に従い、ただし必要に応じて ( t e r t - ブトキシ ) - N - { 2 - [ ( 2 - クロロ - 5 - ニトロピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] エチル } カルボキサミドを式 ( 2 ) の他の化合物で置き換え、かつ必要に応じて 3 , 4 - ジクロロベンジルアミンを式  $R_2NH_2$  の他のアミンで置き換えて、式 ( 3 ) の以下の化合物を調製した：

N - { 2 - [ ( 5 - ニトロ - 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] エチル } ( t e r t - ブトキシ ) カルボキサミド；

t e r t - プチル ( 3 R ) - 3 - [ ( 5 - ニトロ - 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] ピロリジんカルボキシレート；

N - { 2 - [ ( 5 - ニトロ - 2 - { [ ( フェニル ) メチル ] アミノ } ピリミジン - 4 - イ

ル) アミノ] エチル} アセトアミド;

N - { 2 - [ ( 5 - ニトロ - 2 - { [ ( 4 - フルオロフェニル) メチル] アミノ} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] エチル} アセトアミド;

N - { 2 - [ ( 5 - ニトロ - 2 - { [ ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] アミノ} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] エチル} アセトアミド;

N - { 2 - [ ( 5 - ニトロ - 2 - { [ ( 4 - クロロフェニル) メチル] アミノ} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] エチル} アセトアミド;

N - { 2 - [ ( 5 - ニトロ - 2 - { [ ( 3 - フルオロフェニル) メチル] アミノ} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] エチル} アセトアミド;

N - { 2 - [ ( 5 - ニトロ - 2 - { [ ( 3 - クロロフェニル) メチル] アミノ} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] エチル} アセトアミド;

N - { 2 - [ ( 5 - ニトロ - 2 - { [ ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル] アミノ} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] エチル} アセトアミド;

N - { 2 - [ ( 5 - ニトロ - 2 - { [ ( 3 - フルオロ - 4 - クロロフェニル) メチル] アミノ} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] エチル} アセトアミド;

{ 2 - [ ( 5 - ニトロ - 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] エチル} ( メチルスルホニル) アミン;

( 5 - ニトロ - 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ} ピリミジン - 4 - イル) ( 2 - ( 1 , 2 , 4 - トリアゾリル) エチル) アミン; および

3 - [ ( 5 - ニトロ - 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] プロパンアミド。

【 0 1 3 4 】

C , Y , R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が変化している式 ( 3 ) の化合物の調製

同様に、上記の実施例 4 A の手順に従い、ただし必要に応じて ( t e r t - ブトキシ) - N - { 2 - [ ( 2 - クロロ - 5 - ニトロピリミジン - 4 - イル) アミノ] エチル} カルボキサミドを式 ( 2 ) の他の化合物で置き換え、かつ必要に応じて 3 , 4 - ジクロロベンジルアミンを式 R<sup>2</sup> N H<sub>2</sub> の他のアミンで置き換えて、式 ( 3 ) の他の化合物を調製する。

【 0 1 3 5 】

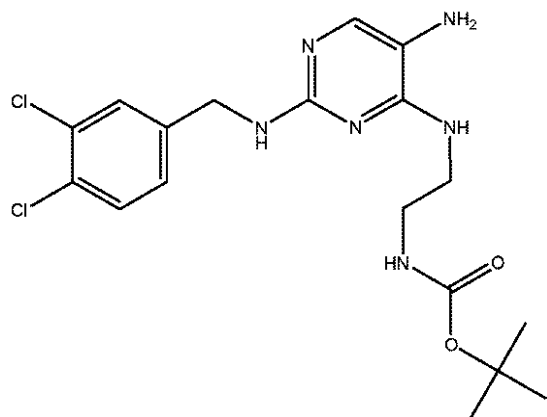
( 実施例 5 )

式 ( 4 ) の化合物の調製

A , Y がメチレンであり、R<sup>1</sup> が C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> N H C ( O ) O C ( C H<sub>3</sub> )<sub>3</sub> であり、R<sup>2</sup> が 3 , 4 - ジクロロフェニルである、式 ( 4 ) の化合物の調製

【 0 1 3 6 】

【 化 1 0 】



M e O H ( 1 0 0 m L ) 中の実施例 4 に記載のように調製した、N - { 2 - [ ( 5 - ニトロ - 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ} ピリミジン - 4 - イル) アミノ] エチル} アセトアミド;

アミノ]エチル} (tert-ブトキシ)カルボキサミド (1.5 g、3.28 mmol) の溶液に、ヒドラジン (1.8 mL の 65% (v/v) の水溶液、33 mmol) を添加した。その反応混合物を 60℃ まで加熱した。ラネー・ニッケル (Raney Ni) を少しずつ添加して、窒素の発生を一定に保つ。1 時間後、反応混合物を室温まで冷却し、触媒を濾過して除き、その濾過ケーキを MeOH で洗浄した。得られた溶液を濃縮して、MeOH/ジクロロメタン勾配で溶出するクロマトグラフィーによって精製し、化合物 N - { 2 - [ ( 5 - アミノ - 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] エチル } ( tert - ブトキシ ) カルボキサミドを褐色の固体として得た。化合物を精製なしに次の工程に用いた。

#### 【0137】

B・R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が変化している式 (4) の化合物の調製

同様に、上記の実施例 5 A の手順に従い、ただし必要に応じて N - { 2 - [ ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 5 - ニトロピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] エチル } ( tert - ブトキシ ) カルボキサミドを式 (3) の他の化合物で置き換えて、式 (4) の以下の化合物を調製した：

N - { 2 - [ ( 5 - アミノ - 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] エチル } ( tert - ブトキシ ) カルボキサミド；

tert-ブチル (3R) - 3 - [ ( 5 - アミノ - 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] ピロリジンカルボキシレート；

N - { 2 - [ ( 5 - アミノ - 2 - { [ ( フェニル ) メチル ] アミノ } ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] エチル } アセトアミド；

N - { 2 - [ ( 5 - アミノ - 2 - { [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] アミノ } ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] エチル } アセトアミド；

N - { 2 - [ ( 5 - アミノ - 2 - { [ ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) メチル ] アミノ } ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] エチル } アセトアミド；

N - { 2 - [ ( 5 - アミノ - 2 - { [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] エチル } アセトアミド；

N - { 2 - [ ( 5 - アミノ - 2 - { [ ( 3 - フルオロフェニル ) メチル ] アミノ } ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] エチル } アセトアミド；

N - { 2 - [ ( 5 - アミノ - 2 - { [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] エチル } アセトアミド；

N - { 2 - [ ( 5 - アミノ - 2 - { [ ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) メチル ] アミノ } ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] エチル } アセトアミド；

N - { 2 - [ ( 5 - アミノ - 2 - { [ ( 3 - フルオロ - 4 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] エチル } アセトアミド；

{ 2 - [ ( 5 - アミノ - 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] エチル } ( メチルスルホニル ) アミン；

( 5 - アミノ - 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } ) ピリミジン - 4 - イル ) ( 2 - ( 1 , 2 , 4 - トリアゾリル ) エチル ) アミン；および

3 - [ ( 5 - アミノ - 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] プロパンアミド。

#### 【0138】

C・Y、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が変化している式 (4) の化合物の調製

同様に、上記の実施例 5 A の手順に従い、ただし必要に応じて N - { 2 - [ ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 5 - ニトロピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] エチル } ( tert - ブトキシ ) カルボキサミドを式 (3) の他の化合物で置き換えて、式 (4) の他の化合物を調製する。

#### 【0139】

( 実施例 6 )

式 I の化合物の調製

10

20

30

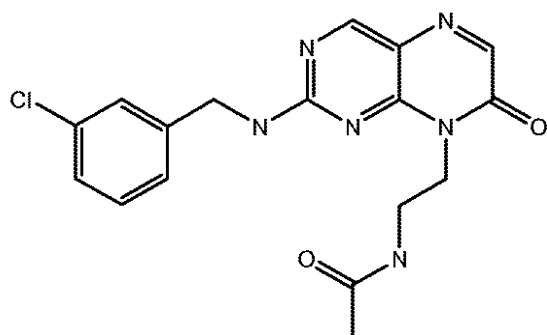
40

50

A. Y がメチレンであり、 $R^1$  が  $CH_2CH_2NHC(O)CH_3$  であり、 $R^2$  が 3-クロロフェニルであり、 $R^3$  が水素である、式 I の化合物の調製

【0140】

【化11】



10

実施例 5 に記載のラーネー・ニッケル手順を介して得た中間体 N - { 2 - [ ( 5 - ニトロ - 2 - { [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] エチル } アセトアミドを、1 滴の氷酢酸を添加して 1 mL の ACN に溶解した。エチル 2 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 2 - オキソアセテート ( 45 mg , 0.1 mmol ) を添加して、その混合物を、マイクロ波照射を用いて 120 ° で 30 分間加熱した。次いで反応混合物を濾過して、濃縮し、MeOH / ジクロロメタン勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーを用いて精製して、化合物 N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミドを黄色固体として得た。

20

【0141】

B.  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  が変化している式 I の化合物の調製

同様に、上記の実施例 6 A の手順に従い、ただし必要に応じて N - { 2 - [ ( 5 - ニトロ - 2 - { [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] エチル } アセトアミドを式 ( 4 ) の他の化合物で置き換え、かつ必要に応じてエチル 2 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 2 - オキソアセテートを式 ( 5 ) の他のオキソアセテートで置き換えて、式 I の以下の化合物を調製した：

30

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ ( 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] ( tert - ブトキシ ) カルボキサミド；

N - ( 2 - { 7 - オキソ - 2 - [ ベンジルアミノ ] - 6 - ( 3 - ピリジル ) - 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル } エチル ) アセトアミド；

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド；

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - ( 3 - ピリジル ) - 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド；

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - ( 3 - ピリジル ) - 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド；

40

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - ( トリフルオロメチル ) - 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド；

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - ( 2 - チエニル ) - 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド；

2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 3 - ピリジル ) - 8 - ( 2 - ( 1 , 2 , 4 - トリアゾリル ) エチル ) - 8 - ヒドロプテリジン - 7 - オン；

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) エチル ] アセトアミド；

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メ

50

トキシフェニル) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - ( 2 - チェニル) - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 4 - フルオロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - ( トリフルオロメチル) - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - ピリミジン - 2 - イル - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 6 - ( 3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド;

10

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 - クロロフェニル) メチル] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 - クロロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド;

N - [ 2 - ( 6 - ( 4 - クロロフェニル) - 2 - { [ ( 3 - クロロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 - クロロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 6 - ( 3 - ピリジル) - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド;

20

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 4 - クロロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 6 - ( 4 - クロロフェニル) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド;

N - [ 2 - ( 6 - ( 4 - クロロフェニル) - 2 - { [ ( 4 - フルオロフェニル) メチル] アミノ } - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) メチル] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド;

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド;

30

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル] アミノ } - 6 - ( 4 - クロロフェニル) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド; および

N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] アミノ } - 6 - ( 6 - メトキシ( 3 - ピリジル) ) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル) エチル] アセトアミド。

#### 【 0 1 4 2 】

C , Y , R<sup>1</sup> , R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が変化している式 I の化合物の調製

40

同様に、上記の実施例 6 A の手順に従い、ただし必要に応じて N - { 2 - [ ( 5 - ニトロ - 2 - { [ ( 3 - クロロフェニル) メチル] アミノ } ピリミジン - 4 - イル) アミノ ] エチル } アセトアミドを式 ( 4 ) の他の化合物で置き換え、かつ必要に応じてエチル 2 - ( 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソアセテートを式 ( 5 ) の他のオキソアセテートで置き換えて、式 I の他の化合物を調製する。

#### 【 0 1 4 3 】

( 実施例 7 )

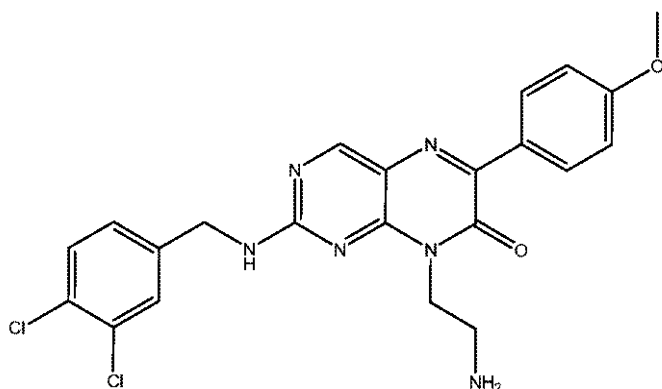
式 I の化合物の調製

A , Y がメチレンであり、R<sup>1</sup> が CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> であり、R<sup>2</sup> が 3 , 4 - ジクロロフェニルであり、かつ R<sup>3</sup> が 4 - メトキシフェニルである式 I の化合物の調製

#### 【 0 1 4 4 】

50

## 【化 1 2】



10

実施例 6 に記載のように調製した N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ ( 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] ( tert - ブトキシ ) カルボキサミドを、MeCN と濃 HCl の 2 : 1 混合物中において 60 で 15 分間加熱することによる N - tert - ブトキシカルボニル基の脱保護に供した。冷却後、反応混合物を KOH 水溶液で中和して、ジクロロメタンで繰り返し抽出し、8 - ( 2 - アミノエチル ) - 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 8 - ヒドロプテリジン - 7 - オンを得た。

20

## 【 0 1 4 5 】

B . Y、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が変化している式 I の化合物の調製

同様に、上記の実施例 7 A の手順に従い、ただし必要に応じて N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ ( 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] ( tert - ブトキシ ) カルボキサミドを、保護された R<sup>1</sup> 基を有する式 I の他の化合物で置き換えて、式 I の他の化合物を調製する。

## 【 0 1 4 6 】

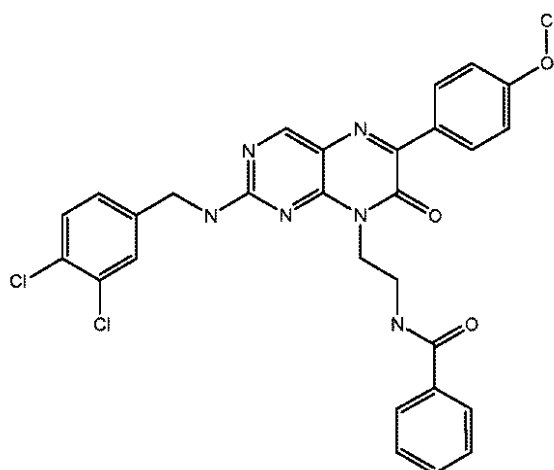
( 実施例 8 )

式 I の化合物の調製

A . Y がメチレンであり、R<sup>1</sup> が - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O) - フェニルであり、R<sup>2</sup> が 3 , 4 - ジクロロフェニル ( Dichlororophenyl ) であり、かつ R<sup>3</sup> が 4 - メトキシフェニルである式 I の化合物の調製

## 【 0 1 4 7 】

## 【化 1 3】



40

5 mL の MeCN 中の実施例 7 で調製した粗 8 - ( 2 - アミノエチル ) - 2 - { [ ( 3

50

、4 - ジクロロフェニル)メチル]アミノ} - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - ヒドロブテリジン - 7 - オン(20 mg, 0.045 mmol)の懸濁液に、連続して安息香酸(10 mg、0.082 mmol)、- (1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート(TBTU)(25 mg、0.078 mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン(0.054 mL, 0.31 mmol)を添加した。その反応混合物を60 に5分間加熱し、次いで室温まで冷却した。1時間後、沈殿した固体を濾過して、MeCN、EtOAcおよびヘキサンで洗浄し、乾燥してN - [2 - (2 - {[(3, 4 - ジクロロフェニル)メチル]アミノ} - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ(8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル))エチル]ベンズアミドを黄色の固体として得た。

10

# 【0148】

B、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が変化している式Iの化合物の調製

同様に、上記の実施例8Aの手順に従い、ただし必要に応じて8 - (2 - アミノエチル) - 2 - {[(3, 4 - ジクロロフェニル)メチル]アミノ} - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - ヒドロブテリジン - 7 - オンを、末端のR<sup>1</sup>アミノ基を有する式Iの他の化合物で置き換えるか、または必要に応じて安息香酸を他の酸性のR<sup>5</sup>誘導体で置き換えて、式Iの以下の他の化合物を調製した：

N - [2 - (2 - {[(3, 4 - ジクロロフェニル)メチル]アミノ} - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ(8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル))エチル] - 3 - ピリジルカルボキサミド；

20

N - [2 - (2 - {[(3, 4 - ジクロロフェニル)メチル]アミノ} - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル)エチル]ブタンアミド；

N - [2 - (2 - {[(3, 4 - ジクロロフェニル)メチル]アミノ} - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル)エチル]プロパンアミド；

N - [2 - (2 - {[(3, 4 - ジクロロフェニル)メチル]アミノ} - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ(8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル))エチル]ベンズアミド；

N - [2 - (2 - {[(3, 4 - ジクロロフェニル)メチル]アミノ} - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ(8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル))エチル] - 2 - メトキシアセトアミド；

30

(2E) - N - [2 - (2 - {[(3, 4 - ジクロロフェニル)メチル]アミノ} - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ(8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル))エチル]ブタ - 2 - エナミド；

N - [2 - (2 - {[(3, 4 - ジクロロフェニル)メチル]アミノ} - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ(8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル))エチル] - 3 - チエニルカルボキサミド；

N - [2 - (2 - {[(3, 4 - ジクロロフェニル)メチル]アミノ} - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ(8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル))エチル](4 - フルオロフェニル)カルボキサミド；

40

N - [2 - (2 - {[(3, 4 - ジクロロフェニル)メチル]アミノ} - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ(8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル))エチル](3 - メチルフェニル)カルボキサミド；

N - [2 - (2 - {[(3, 4 - ジクロロフェニル)メチル]アミノ} - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ(8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル))エチル] - 2 - フリルカルボキサミド；

N - [2 - (2 - {[(3, 4 - ジクロロフェニル)メチル]アミノ} - 7 - オキソ(8 - ヒドロブテリジン - 8 - イル))エチル]ベンズアミド；

N - [2 - (2 - {[(3, 4 - ジクロロフェニル)メチル]アミノ} - 7 - オキソ(8

50

- ヒドロプテリジン - 8 - イル) ) エチル] - 3 - チエニルカルボキサミド ;  
 N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 6  
 - ( 3 - ピリジル ) ( 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] ベンズアミド ;  
 N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 6  
 - ( 3 - ピリジル ) ( 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] - 3 - チエニルカル  
 ボキサミド ;  
 N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 7 - オキソ - 6  
 - ( 3 - ピリジル ) ( 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] ( 4 - フルオロフェ  
 ニル ) カルボキサミド ;  
 N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メト  
 キシフェニル ) - 7 - オキソ ( 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] - 4 - ピリ  
 ジルカルボキサミド ; および  
 N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メト  
 キシフェニル ) - 7 - オキソ ( 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) ) エチル ] ( 3 - フル  
 オロフェニル ) カルボキサミド。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 4 9 】

C . Y、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が変化している式 I の化合物の調製

同様に、上記の実施例 8 A の手順に従い、ただし必要に応じて 8 - ( 2 - アミノエチル ) - 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 8 - ヒドロプテリジン - 7 - オンを末端 R<sup>1</sup> アミノ基を有する式 I の他の化合物で置き換えるか、または必要に応じて安息香酸を他の酸性の R<sup>5</sup> 誘導体で置き換えて、式 I の他の化合物を調製する。

## 【 0 1 5 0 】

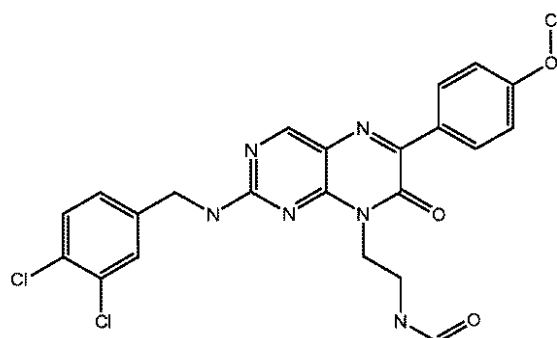
( 実施例 9 )

式 I の化合物の調製

A . Y がメチレンであり、R<sup>1</sup> が CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH(O) であり、R<sup>2</sup> が 3 , 4 - ジクロロフェニルであり、かつ R<sup>3</sup> が 4 - メトキシフェニルである、式 1 の化合物の調製

## 【 0 1 5 1 】

## 【 化 1 4 】



MeCN ( 3 mL ) 中の実施例 7 で調製されるような粗 8 - ( 2 - アミノエチル ) - 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 8 - ヒドロプテリジン - 7 - オンの懸濁液 ( 80 mg、0 . 17 mmol ) に、マイクロ波容器中でギ酸メチル ( 0 . 5 mL ) と 1 4 5 で 20 分間反応させた。冷却後にその固体を濾過して N - [ 2 - ( 2 - { [ ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 7 - オキソ - 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル ) エチル ] カルボキサミド ( 70 mg、82% ) を黄色の固体として得た。

## 【 0 1 5 2 】

B . R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が変化している式 I の化合物の調製

同様に、上記の実施例 9 A の手順に従い、ただし必要に応じて 8 - ( 2 - アミノエチル



) - 2 - { [(3, 4 - ジクロロフェニル)メチル]アミノ} - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - ヒドロプテリジン - 7 - オンを、末端 R<sup>1</sup> アミノ基を有する式 I の他の化合物で置き換えるか、または必要に応じてギ酸メチルを他の R<sup>5</sup> 誘導体で置き換えて、式 I の以下の他の化合物を調製した：

N - [ 2 - ( 2 - { [(3, 4 - ジクロロフェニル)メチル]アミノ} - 7 - オキソ - 6 - ( 3 - ピリジル) - 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル)エチル]カルボキサミド；および

N - [ 2 - ( 2 - { [(3, 4 - ジクロロフェニル)メチル]アミノ} - 7 - オキソ - 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル)エチル]カルボキサミド。

#### 【0153】

C・Y、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が変化している式 I の化合物の調製

同様に、上記の実施例 9 A の手順に従い、ただし必要に応じて 8 - ( 2 - アミノエチル) - 2 - { [(3, 4 - ジクロロフェニル)メチル]アミノ} - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - ヒドロプテリジン - 7 - オンを、末端 R<sup>1</sup> アミノ基を有する式 I の他の化合物で置き換えるか、または必要に応じてギ酸メチルを他の R<sup>5</sup> 誘導体で置き換えて、式 I の他の化合物を調製する。

#### 【0154】

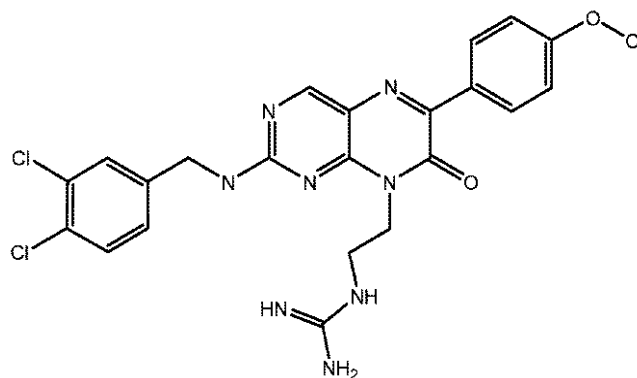
(実施例 10)

式 I の化合物の調製

A・Y がメチレンであり、R<sup>1</sup> がアミジノアミノエチルであり、R<sup>2</sup> が 3, 4 - ジクロロフェニルであり、かつ R<sup>3</sup> が 4 - メトキシフェニルである式 I の化合物の調製

#### 【0155】

#### 【化 15】



MeCN (3 mL) およびジクロロメタン (2 mL) 中の実施例 7 で調製した、粗 8 - ( 2 - アミノエチル) - 2 - { [(3, 4 - ジクロロフェニル)メチル]アミノ} - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - ヒドロプテリジン - 7 - オンの懸濁液 (10 mg、0.021 mmol) に、ジイソプロピルエチルアミン (0.027 mL、0.155 mmol) および [1H] - ピラゾール - 1 - ヒドロキシアミジン (hydroxamidin) 塩酸塩 (5 mg、0.027 mmol) と 50 で 15 分間反応させた。冷却後、その固体を濾過して、アミノ [ 2 - ( 2 - { [(3, 4 - ジクロロフェニル)メチル]アミノ} - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ ( 8 - ヒドロプテリジン - 8 - イル) ) エチル]カルボキサミジンを黄色固体として得た。

#### 【0156】

B・Y、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が変化している式 I の化合物の調製

同様に、上記の実施例 10 A の手順に従い、ただし必要に応じて 8 - ( 2 - アミノエチル) - 2 - { [(3, 4 - ジクロロフェニル)メチル]アミノ} - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 8 - ヒドロプテリジン - 7 - オンを、末端 R<sup>1</sup> アミノ基を有する式 I の他の化合物で置き換えるか、または必要に応じて [1H] - ピラゾール - 1 - ヒドロキシアミジン (hydroxamidin) 塩酸塩を他の R<sup>5</sup> 誘導体で置き換えて、式 I の他の化

10

20

30

40

50

合物を調製する。

【0157】

(実施例11)

ステアロイル-CoAデサチュラーゼインヒビターの特徴づけ

材料および方法

材料

[<sup>3</sup>H]ステアロイルCoAおよびステルクリン酸はそれぞれ、PerkinElmerおよびPlanta Piloto de Quimica Finaから入手した。他の試薬の商業的供給源は下に列挙する：

【0158】

10

【化16】

材料	会社
[ <sup>3</sup> H]H <sub>2</sub> O	PerkinElmer
ステアロイルCoA	Sigma
CoA	Sigma
NADH	Sigma
Tris, 1M	Invitrogen
MgCl <sub>2</sub>	Sigma
BHT	Sigma
BSA	Sigma
DMSO	Sigma
ATP	Sigma
96ウェルのプレート	Corning
バイオビーズSM-2	Bio-Rad

20

ラット肝臓ミクロソームの調製

Ozols (1990) Methods Enzym, 182:225に記載の手順に従ってラット肝臓ミクロソームを収集した。

【0159】

インビボの実験(肝臓の灌流および収集)

雄性Sprague Dawleyラットを1週間の厳格に管理した絶食プロトコールにおいて、SCD酵素活性を刺激した。給餌と絶食との間を48時間交代させて、SCD活性を誘導して、下方制御し、ここでSCD活性は、肝臓灌流および収集の前に炭水化物リッチな食餌を介して誘導させた。

30

【0160】

ラットはイソフルラン吸入麻酔で麻酔して、肝臓は冷たいリン酸塩緩衝化生理食塩水(PBS)で灌流し、秤量し、冷ホモジナイゼーション緩衝液(250mMのスクロース、10mMのTris、1mMのEDTA、pH7.6中で冷却した。

【0161】

肝臓を細かくみじん切りにして、ホモジナイゼーション試験管に入れた。40mLのホモジナイゼーション緩衝液をこのホモジナイゼーション試験管に添加して、肝臓をホモジナイズして、予備冷却したSLA-600 TC中で800Gローターで10分間4で遠心分離した。

40

【0162】

遠心分離後、その上清を収集し、そのペレットを取り出して廃棄した。その上清を10,000Gで35分間遠心分離した。遠心分離後、その上清を収集し、そのペレットを廃棄した。次いで、その上清を予備冷却した45-Tiローター中で130,000G(41,000RPM)で、90分間4で遠心分離した。

【0163】

インビトロ(ミクロソームの収集)

次いで、その上清を吸引して、その収集したミクロソームのペレットを25mLのグリ

50

セロール P B S ( 1 × P B S 7 . 4 、 2 0 % のグリセロール ) で洗浄し、 4 ~ 5 容積のグリセロール P B S 中で再懸濁した。

【 0 1 6 4 】

マイクロソーム調製物のタンパク質濃度は、 B C A アッセイ ( P i e r c e ) によって決定して、そのマイクロソームをアリコートして、 - 8 0 で保管した。

【 0 1 6 5 】

疎水性ビーズの調製

バイオビーズは乳鉢と乳棒中でさらに小さい大きさに挽いて、 3 . 6 % の T C A に再懸濁した。次いでそのビーズを 3 0 0 μ M のメッシュを通して濾過した。

【 0 1 6 6 】

ストック溶液

ストック溶液およびそれらの貯蔵条件は以下に列挙する：

【 0 1 6 7 】

【 化 1 7 】

溶液	貯蔵条件
20 mg/ml ステアロイルCoA	-80 °C
2.8 mCi/ml [ <sup>3</sup> H]ステアロイルCoA	-80 °C
CoA	新鮮に調製した
ステルクリン酸	新鮮に調製した
0.2 M NADH	-80 °C
1 M Tris, pH 7.2	室温
1 M MgCl <sub>2</sub>	室温
100 mM ATP	-20 °C
10% BSA	4 °C
10-20 mg/mlのマイクロソーム	-80 °C

S C D アッセイ緩衝液

S C D は、デサチュラーゼアッセイ緩衝液中で測定した。このアッセイ緩衝液は、 0 . 1 M の T r i s 緩衝液、 p H 7 . 2 、 2 m M の N A D H 、 4 . 8 m M の A T P 、 0 . 5 m M の C o A 、 4 . 8 m M の M g C l 2 、 および 0 . 1 % の B S A を含んだ。

【 0 1 6 8 】

S C D アッセイの手順 ( 出典、 T a l a m o および B l o c h ( 1 9 6 9 ) A n a l y t i c a l B i o c h e m i s t r y 2 9 : 3 0 0 ~ 3 0 4 ) 。

【 0 1 6 9 】

式 I の各々の化合物の 1 μ l を、低容積 ( 0 . 5 ~ 1 0 μ L ) のマルチチャネルピペットでアッセイプレートに添加した。D M S O コントロールも調製した。そのマイクロソームを急速解凍して、アッセイ緩衝液に加え、それによって 0 . 4 m g / m l という濃度を得た ( 0 . 2 m g / m l の最終アッセイ ) 。次いで、アッセイ緩衝液中の 5 0 μ l のマイクロソーム懸濁液を、化合物のアッセイプレート中の各々のウェルに添加し、そのプレートをカバーして、そのマイクロソームを、室温で 3 0 分間、オービタル・シェーカー ( 5 0 ~ 7 5 r p m ) で化合物とともに予備インキュベートした。

【 0 1 7 0 】

ブレインキュベーション後、その反応を、M i I I i Q ( M i l l i p o r e ) H <sub>2</sub> O 中の予備インキュベートされたマイクロソーム / 化合物の懸濁液への 5 0 μ l の基質溶液 ( 2 0 μ M のステアロイル C o A , [ 3 H ] ステアロイル C o A , 7 4 n C i ) の添加によって開始した。次いで、その反応混合物を、オービタルシェーカーで 5 0 ~ 7 5 r p m で、室温で 4 5 分間インキュベートした。

【 0 1 7 1 】

この反応は、 1 0 μ l の 2 1 % のトリカルボン酸 ( T C A ) をこの反応混合物に添加することによって終わらせ、続いてオービタルシェーカーで、 3 0 分間 5 0 ~ 7 5 r p m で室温でインキュベーションし、続いて 3 7 0 0 r p m で 5 分間、遠心分離した。

## 【 0 1 7 2 】

H<sub>2</sub>O中の50  $\mu$ lの6%のB i o - B e a d懸濁液を、この反応混合物に添加し、そのアッセイプレートにシールした。そのB i o - B e a d混合物をオービタルシェーカー上で1時間、100～150 rpmで室温でインキュベートし、次いでその混合物を2000 gで5分間遠心分離し、B i o - B e a dをペレットにした。

## 【 0 1 7 3 】

25  $\mu$ lの上清を、各々のウェルから回収して、検出プレートに移した。100  $\mu$ lのO p t i P h a s e S u p e r M i xシンチレーションカクテル（T C Aを中和する十分なN a O Hを含む）を添加し、その溶液を、室温で5分間の激しい振盪（300～400 rpm）によって混合した。放射能をM i c r o B e t aシンチレーションカウンター中でカウントして、式Iの化合物についての活性およびI C<sub>50</sub>値を決定した。表1は、上記のアッセイで決定されるような本発明の多数の化合物についてのI C<sub>50</sub>のデータである。

10

## 【 0 1 7 4 】

【表 1 - 1】

表1

番号	名称	IC <sub>50</sub> μM
1.	N-[2-(2-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ)-6-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ-8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル]アセトアミド	0.16
2.	2-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ)-6-(4-メトキシフェニル)-8-[2-[(メチルスルホニル)アミノ]エチル]-8-ヒドロプテリジン-7-オン	2.8
3.	8-((3R)ピロリジン-3-イル)-2-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ)-6-(4-メトキシフェニル)-8-ヒドロプテリジン-7-オン	5
4.	N-[2-(2-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ)-6-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ(8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル]-3-ピリジルカルボキサミド	1.6
5.	N-[2-(2-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ)-6-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ-8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル]ブタナミド	18
6.	N-[2-(2-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ)-6-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ-8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル]プロパンアミド	2.8
7.	N-[2-(2-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ)-6-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ(8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル]ベンズアミド	0.56
8.	N-[2-(2-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ)-6-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ(8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル]-2-メトキシアセトアミド	1.8
9.	N-(2-[7-オキソ-2-[ベンジルアミノ]-6-(3-ピリジル)-8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル]アセトアミド	2.6
10.	N-[2-(2-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ)-6-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ-8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル]アセトアミド	1.3
11.	N-[2-(2-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ)-7-オキソ-6-(3-ピリジル)-8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル]アセトアミド	5.7
12.	N-[2-(2-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ)-7-オキソ-6-(3-ピリジル)-8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル]アセトアミド	0.23
13.	N-[2-(2-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ)-7-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル]アセトアミド	2.1
14.	N-[2-(2-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ)-7-オキソ-6-(2-チエニル)-8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル]アセトアミド	2
15.	2-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ)-6-(3-ピリジル)-8-(2-(1,2,4-トリアゾリル)エチル)-8-ヒドロプテリジン-7-オン	5.8
16.	アミノ[2-(2-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ)-6-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ(8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル]カルボキシサミン	11
17.	N-[2-(2-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ)-7-オキソ-8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル]アセトアミド	0.34
18.	N-[2-(2-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]アミノ)-6-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ-8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル]アセトアミド	13
19.	N-[2-(2-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]アミノ)-7-オキソ-6-(2-チエニル)-8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル]アセトアミド	3.4
20.	N-[2-(2-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ)-7-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル]アセトアミド	22

10

20

30

40

【 0 1 7 5 】

【表 1 - 2】

番号	名称	IC <sub>50</sub> μM
21.	N-[2-(2-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ)-7-オキソ-6-ピリミジン-2-イル-8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル]アセトアミド	4.34
22.	N-[2-(2-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-7-オキソ-8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル]アセトアミド	2.21
23.	N-[2-(2-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ)-6-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ(8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル]-3-チエニルカルボキサミド	0.47
24.	N-[2-(2-[(3-クロロフェニル)メチル]アミノ)-6-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ-8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル]アセトアミド	1.3
25.	N-[2-(2-[(3-クロロフェニル)メチル]アミノ)-7-オキソ-8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル]アセトアミド	10
26.	N-[2-(6-(4-クロロフェニル)-2-[(3-クロロフェニル)メチル]アミノ)-7-オキソ-8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル]アセトアミド	7.8
27.	N-[2-(2-[(3-クロロフェニル)メチル]アミノ)-7-オキソ-6-(3-ピリジル)-8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル]アセトアミド	9.1
28.	N-[2-(2-[(4-クロロフェニル)メチル]アミノ)-7-オキソ-8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル]アセトアミド	21.9
29.	N-[2-(2-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ)-6-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ(8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル](4-フルオロフェニル)カルボキサミド	0.43
30.	N-[2-(2-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ)-6-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ(8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル](3-メトキシフェニル)カルボキサミド	3.27
31.	N-[2-(2-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ)-6-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ(8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル](2-フリルカルボキサミド	2.26
32.	N-[2-(2-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ)-6-(4-クロロフェニル)-7-オキソ-8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル]アセトアミド	1.89
33.	N-[2-(6-(4-クロロフェニル)-2-[(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ)-7-オキソ-8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル]アセトアミド	1.8
34.	N-[2-(2-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ)-7-オキソ(8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル]ベンズアミド	2.72
35.	N-[2-(2-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ)-7-オキソ(8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル]-3-チエニルカルボキサミド	6.12
36.	N-[2-(2-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ)-7-オキソ-6-(3-ピリジル)(8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル]ベンズアミド	4.06
37.	N-[2-(2-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ)-7-オキソ-6-(3-ピリジル)(8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル]-3-チエニルカルボキサミド	5.01
38.	N-[2-(2-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ)-7-オキソ-6-(3-ピリジル)(8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル](4-フルオロフェニル)カルボキサミド	1.18
39.	N-[2-(2-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ)-6-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ(8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル]-4-ピリジルカルボキサミド	2.8

10

20

30

40

【 0 1 7 6 】

【表 1 - 3】

番号	名称	IC <sub>50</sub> μM
40.	(2E)-N-[2-(2-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ)-6-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ(8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル]プタ-2-エナミド	0.47
41.	N-[2-(2-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ)-6-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ-8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル]カルボキサミド	0.26
42.	N-[2-(2-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]アミノ)-6-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ(8-ヒドロプテリジン-8-イル)エチル](3-フルオロフェニル)カルボキサミド	2.25

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/080629

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K31/519 C07D475/00 A61P3/00 A61P3/04 A61P3/06 A61P3/10 A61P9/00 A61P9/04 A61P9/10 A61P9/12 A61P35/00 A61P43/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/19825 A (WARNER LAMBERT CO [US]; DENNY WILLIAMS ALEXANDER [NZ]; DOBRUSIN ELLEN) 22 March 2001 (2001-03-22) abstract page 8, line 1 - page 10, line 25 page 3, line 4 - line 13 claims 1-22	1-21
A	CHISHOLM, J; HONG, J; MILLS, S A; LAWN, R M: "The LXR ligand T0901317 induces severe lipogenesis in the db/db diabetic mouse" J LIPID RES, vol. 44, no. 11, 2003, pages 2039-2048, XP002469324 the whole document	1-21
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
18 February 2008		11/03/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Taylor, Mark



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/080629

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0119825 A	22-03-2001	AU 777468 B2	21-10-2004
		AU 5629500 A	17-04-2001
		BG 106594 A	29-12-2002
		BR 0013952 A	14-05-2002
		CA 2393896 A1	22-03-2001
		CN 1373763 A	09-10-2002
		CZ 20020846 A3	12-02-2003
		DZ 3186 A1	22-03-2001
		EA 5287 B1	30-12-2004
		EE 200200140 A	15-04-2003
		EP 1409487 A1	21-04-2004
		HU 0202713 A2	28-12-2002
		IS 6298 A	13-03-2002
		JP 2003509425 T	11-03-2003
		MA 26819 A1	20-12-2004
		MX PA02001108 A	20-08-2002
		NO 20021239 A	13-03-2002
		NZ 516872 A	31-10-2003
		OA 12010 A	19-04-2006
		PL 353269 A1	03-11-2003
		SK 3542002 A3	01-04-2003
		ZA 200200896 A	30-04-2003

## 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 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
	A 6 1 P 3/10	

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

- (72)発明者 ジルバーシュタイン, ティムール  
ロシア国 4 2 0 1 3 8, トムスク, ラゾ ストリート, 6 3 4 0 6 3, 2 5 - 2 6 9
- (72)発明者 コール, アンドリュー  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 6 9 1, ロビンスビル, アビー コート 2 1
- (72)発明者 ザブロッキ, ジェフ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 2 4, ロス アルトス, ノエル ドライブ 1 9 1 0
- (72)発明者 コルタン, ドミトリー  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, グレーベ ストリート 1 0 7 5
- (72)発明者 チショルム, ジェフリー  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 4 0, マウンテン ビュー, シャワーズ ドライブ 2 2 2 5 ナンバー 2 9 7
- (72)発明者 グルシコフ, アンドレイ  
ロシア国 1 1 7 5 7 4, モスクワ, ヴィルナススカヤ ストリート 1 7 ナンバー 4 9
- (72)発明者 ヴァシレヴィッチ, ナターリヤ  
ロシア国 1 2 3 4 8 0, モスクワ, タリストスカヤ ストリート 2 2 - 2 ナンバー 4 8 5
- (72)発明者 ヘンダーソン, イアン  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 2 5, ホープウェル, マウンテン ロード 6 2
- (72)発明者 リン, ツァン  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 4 0, プリンストン, キャッスルトン ロード 1 5
- (72)発明者 パークヒル, エリック  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 2 2, サンフランシスコ, リンカーン ウェイ 5 5 9 ナンバー 2

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB08 CC08 EE04 FF05 GG03 GG04 HH01  
4C086 AA01 AA03 CB09 MA52 NA14 NA15 ZA33 ZA36 ZA40 ZA42  
ZA45 ZA70 ZB26 ZC33 ZC35