

(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2012-507536

(P2012-507536A)

(43) 公表日 平成24年3月29日 (2012.3.29)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 F 9/6506 (2006.01)	C O 7 F 9/6506 C S P	4 C O 8 6
C 0 7 F 9/6558 (2006.01)	C O 7 F 9/6558	4 H O 5 O
C 0 7 F 9/6574 (2006.01)	C O 7 F 9/6574 Z	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 K 31/366 (2006.01)	A 6 1 K 31/366	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 130 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2011-534625 (P2011-534625)	(71) 出願人	390023526
(86) (22) 出願日	平成21年10月22日 (2009.10.22)		メルク・シャープ・エンド・ドーム・コーポレーション
(85) 翻訳文提出日	平成23年4月26日 (2011.4.26)		アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O7065-O907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/061575	(71) 出願人	399124174
(87) 国際公開番号	W02010/051206		メタバシス・セラピューティクス・インコーポレイテッド
(87) 国際公開日	平成22年5月6日 (2010.5.6)		METABASIS THERAPEUTICS, INC.
(31) 優先権主張番号	61/198,006		アメリカ合衆国92037カリフォルニア州 ラ・ホーヤ、ノース・トリー・パインズ・ロード 11119番
(32) 優先日	平成20年10月31日 (2008.10.31)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 糖尿病用剤として有用な新規環状ベンゾイミダゾール誘導体

(57) 【要約】

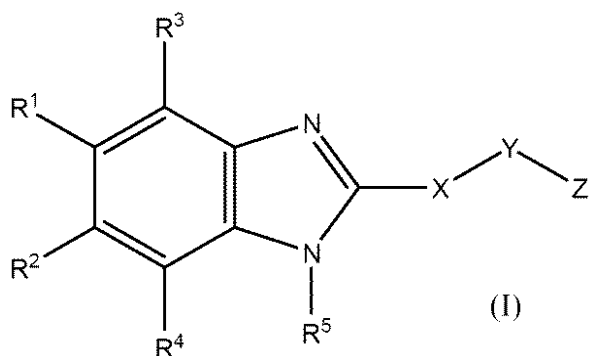
構造式 (I) で示される新規化合物は、AMP - プロテインキナーゼの活性化因子であり、AMPK - 活性化プロテインキナーゼが媒介する疾患の治療、予防及び抑制に有用である。本発明化合物は、II 型糖尿病、高血糖症、メタボリックシンドローム、肥満、高コレステロール血症及び高血圧症の治療に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造式 (I) :

【化 1】



10

[式中 :

X は、存在しないか、又は :

- (1) - S - 、
- (2) - O - 、
- (3) - NH - 、
- (4) - C (O) - 、
- (5) - NHC (O) - 、
- (6) - C (O) NH - 、
- (7) - NHSO₂ - 、
- (8) - SO₂ NH - 、及び
- (9) - CO₂ - 、から選択され、

20

ここで、NH は、未置換であるか、又は C₁ - 6 アルキル、- CO₂ H、- CO₂ C₁ - 6 アルキル、- COC₁ - 6 アルキル、フェニル及び - CH₂ フェニルから選択される 1 個の置換基により置換され ;

Y は :

- (1) - CH₂ - 、
- (2) - CH₂ - CH₂ - 、
- (3) - CH₂ - CH₂ - CH₂ - 、
- (4) - CHF - 、及び
- (5) - CF₂ - 、から選択され、

30

ここで、CH₂ 及び CHF は、未置換であるか、又は R^b から選択される 1 個又は 2 個の置換基により置換され ;

Z は :

- (1) - (CH₂)_m P (O) (OH)₂ 、
- (2) - (CH₂)_m P (O) H (OH) 、
- (3) - (CH₂)_m P (O) (C₁ - 6 アルキル)₂ 、
- (4) - (CH₂)_m P (O) (OC₁ - 6 アルキル)₂ 、
- (5) - (CH₂)_m P (O) (OH) (C₁ - 6 アルキル) 、
- (6) - (CH₂)_m P (O) (OH) (OC₁ - 6 アルキル) 、
- (7) - (CH₂)_m P (O) (C₁ - 6 アルキル) (OC₁ - 6 アルキル) 、
- (8) - (CH₂)_m P (O) (OH) (O - (CH₂)₀ - 4 - アリール) 、
- (9) - (CH₂)_m P (O) (NR^g C (R^h)₂ CO₂ H)₂ 、
- (10) - (CH₂)_m P (O) (NR^g C (R^h)₂ CO₂ C₁ - 6 アルキル)₂ 、
- (11) - (CH₂)_m P (O) (OH) (NR^g C (R^h)₂ CO₂ H)₂ 、
- (12) - (CH₂)_m P (O) (OH) (NR^g C (R^h)₂ CO₂ C₁ - 6 アルキル) 、

40

50

- (13) - (CH₂)_m P(O) (NR^g C(R^h)₂ CO₂ C₁₋₆ アルキル) (O - Rⁱ)、
 (14) - (CH₂)_m P(O) (OC(R^h)₂ OC(O) C₁₋₆ アルキル)₂、
 (15) - (CH₂)_m P(O) (OH) (OC(R^h)₂ OC(O) C₁₋₆ アルキル)、
 (16) - (CH₂)_m P(O) (OH) (-O - (CH₂)₁₋₄ - S(O) C₁₋₆ アルキル)、
 (17) - (CH₂)_m P(O) (-O - (CH₂)₁₋₄ - S(O) C₁₋₆ アルキル)₂、
 (18) - (CH₂)_m P(O) (OH) (-O - (CH₂)₁₋₄ - SC(O) C₁₋₆ アルキル)、
 (19) - (CH₂)_m P(O) (-O - (CH₂)₁₋₄ - SC(O) C₁₋₆ アルキル)₂、
 (20) - (CH₂)_m P(O) (-O - (CH₂)₁₋₄ - O)、
 (21) - (CH₂)_w - P(O) (R^v - Rⁿ) R^o、
 (22) - (CH₂)_w - P(O) (R^k - Rⁿ) R^m - Rⁿ、及び
 (23)

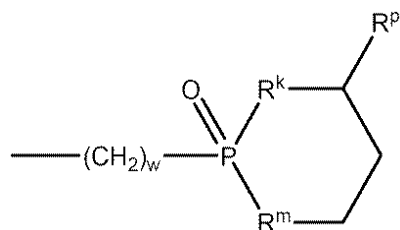
10

20

30

40

【化2】



から選択され、

ただし、R^vが-O-である場合又はR^k及びR^mが共に-O-である場合は、-O-に結合するRⁿは、独立して-H、-C₁₋₆アルキル、-C(R^q)₂-OC(O)R^s及び-C(R^q)₂-O-C(O)OR^sから選択され、ただし、R^vが-NH-である場合又はR^k及びR^mが共に-NH-である場合は、-NH-に結合するRⁿは、独立して-H及び-C(R^u)₂-C(O)OR^sから選択され、ただし、R^kが-O-であり、R^mが-NH-である場合は、-O-に結合するRⁿは、独立して-H、-C₁₋₆アルキル、未置換であるか又はR^wから選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換されたアリール、及び未置換であるか又はR^wから選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換されたヘテロアリール、から選択され、そして-NH-に結合するRⁿは、独立して-H及び-C(R^u)₂-COOR^sから選択され、ここで、R^u及びR^uは、それらが結合する炭素と一緒にあってC₃₋₇シクロアルキル環を形成してもよく、そしてここで、各CH₂は、未置換であるか、又はC₁₋₆アルキル、-OH及び-NH₂から選択される1個若しくは2個の置換基により置換され、ここで、各NHは、未置換であるか、又はR^cから選択される1個の置換基により置換され、ここで、各アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又はR^cから選択される1個、2個、3個若しくは4個の置換基により置換され；

R¹及びR²は、それぞれ独立して：

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) -CN、
- (4) -CF₃、
- (5) -C₁₋₆アルキル、
- (6) -C₂₋₆アルケニル、

50

- (7) - $C_2 - 6$ アルキニル、
- (8) - $(CH_2)_p C_3 - 10$ シクロアルキル、
- (9) - $(CH_2)_p C_3 - 7$ シクロアルキル - アリール、
- (10) - $(CH_2)_p C_3 - 7$ シクロアルキル - ヘテロアリール、
- (11) - $(CH_2)_p C_4 - 10$ シクロアルケニル、
- (12) - $(CH_2)_p C_4 - 7$ シクロアルケニル - アリール、
- (13) - $(CH_2)_p C_4 - 7$ シクロアルケニル - ヘテロアリール、
- (14) アリール、
- (15) ビフェニル、
- (16) - $(CH_2)_p$ ヘテロアリール、
- (17) - $C_2 - 6$ アルケニル - アルキル、
- (18) - $C_2 - 6$ アルケニル - アリール、
- (19) - $C_2 - 6$ アルケニル - ヘテロアリール、
- (20) - $C_2 - 6$ アルケニル - $C_3 - 7$ シクロアルキル、
- (21) - $C_2 - 6$ アルケニル - $C_3 - 7$ シクロアルケニル、
- (22) - $C_2 - 6$ アルケニル - $C_2 - 7$ シクロヘテロアルキル、
- (23) - $C_2 - 6$ アルケニル - $C_2 - 7$ シクロヘテロアルケニル、
- (24) - $C_2 - 6$ アルキニル - $(CH_2)_1 - 3 - O$ - アリール、
- (25) - $C_2 - 6$ アルキニル - アルキル、
- (26) - $C_2 - 6$ アルキニル - アリール、
- (27) - $C_2 - 6$ アルキニル - ヘテロアリール、
- (28) - $C_2 - 6$ アルキニル - $C_3 - 7$ シクロアルキル、
- (29) - $C_2 - 6$ アルキニル - $C_3 - 7$ シクロアルケニル、
- (30) - $C_2 - 6$ アルキニル - $C_2 - 7$ シクロヘテロアルキル、
- (31) - $C_2 - 6$ アルキニル - $C_2 - 7$ シクロヘテロアルケニル、
- (32) - $C(O)NH - (CH_2)_0 - 3$ フェニル、及び
- (33) - $(CH_2)_p C(O)$ フェニル、から選択され、

10

20

30

40

ここで、各 CH_2 は、未置換であるか、又はハロゲン、 CF_3 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1 - 6$ アルキル、 $-OC_1 - 6$ アルキル、 $-NHC_1 - 6$ アルキル及び $-N(C_1 - 6$ アルキル) $_2$ から選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換され、各アルキル、アルケニル及びアルキニルは、未置換であるか、又はハロゲン、 CF_3 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1 - 6$ アルキル、 $-OC_1 - 6$ アルキル、 $-NHC_1 - 6$ アルキル及び $-N(C_1 - 6$ アルキル) $_2$ から選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換され、そして各シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換され、

ただし、 R^1 及び R^2 の少なくとも一方及び一方のみが、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_1 - 6$ アルキル、 $-C_2 - 6$ アルケニル及び $-C_2 - 6$ アルキニルからなる群より選択され、そしてただし、 R^1 又は R^2 が水素である場合、 R^3 及び R^4 の少なくとも一方は、水素ではなく；

R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して：

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) - $C_1 - 6$ アルキル
- (4) - $C_2 - 6$ アルケニル、
- (5) - $C_2 - 6$ アルキニル、
- (6) - $C_3 - 10$ シクロアルキル、
- (7) - $C_3 - 10$ シクロアルケニル、
- (8) アリール、
- (9) ヘテロアリール、

50

(1 0) - C N、
 (1 1) - C F₃、
 (1 2) - O H、
 (1 3) - O C_{1 - 6} アルキル、
 (1 4) - N H₂、
 (1 5) - N H C_{1 - 6} アルキル、
 (1 6) - N (C_{1 - 6} アルキル)₂、
 (1 7) - S C_{1 - 6} アルキル、
 (1 8) - S O C_{1 - 6} アルキル、
 (1 9) - S O₂ C_{1 - 6} アルキル、
 (2 0) - N H S O₂ C_{1 - 6} アルキル、
 (2 1) - N H C (O) C_{1 - 6} アルキル、
 (2 2) - S O₂ N H C_{1 - 6} アルキル、及び
 (2 3) - C (O) N H C_{1 - 6} アルキル、から選択され；
 R⁵ は：

10

(1) 水素、
 (2) - C_{1 - 6} アルキル、
 (3) - C H₂ C O₂ H、及び
 (4) - C H₂ C O₂ C_{1 - 6} アルキル、から選択され；
 R^a は、それぞれ独立して：

20

(1) ハロゲン、
 (2) オキシ、
 (3) - (C H₂)_m O H、
 (4) - (C H₂)_m N (R^j)₂、
 (5) - (C H₂)_m N O₂、
 (6) - (C H₂)_m C N、
 (7) - C_{1 - 6} アルキル、
 (8) - (C H₂)_m C F₃、
 (9) - (C H₂)_m O C F₃、
 (1 0) - O C H₂ O C_{1 - 6} アルキル、
 (1 1) - O C H₂ - アリール、
 (1 2) - (C H₂)_m C (= N - O H) N (R^j)₂、
 (1 3) - (C H₂)_m O C_{1 - 6} アルキル、
 (1 4) - (C H₂)_m - O - アリール、
 (1 5) - (C H₂)_m S C_{1 - 6} アルキル、
 (1 6) - (C H₂)_m S (O) C_{1 - 6} アルキル、
 (1 7) - (C H₂)_m S (O)₂ C_{1 - 6} アルキル、
 (1 8) - (C H₂)_m N H S (O)₂ C_{1 - 6} アルキル、
 (1 9) - (C H₂)_m C (O) R^f、
 (2 0) - (C H₂)_m C (O) N (R^j)₂、
 (2 1) - (C H₂)_m N (R^j) C (O) R^f、
 (2 2) - (C H₂)_m N (R^j) C (O) N (R^j)₂、
 (2 3) - (C H₂)_m C O₂ H、
 (2 4) - (C H₂)_m O C (O) H、
 (2 5) - (C H₂)_m C O₂ R^f、
 (2 6) - (C H₂)_m O C (O) R^f、
 (2 7) - (C H₂)_m C_{3 - 7} シクロアルキル、
 (2 8) - (C H₂)_m C_{3 - 7} シクロアルケニル、
 (2 9) - (C H₂)_m C_{2 - 6} シクロヘテロアルキル、
 (3 0) - (C H₂)_m C_{2 - 6} シクロヘテロアルケニル、

30

40

50

(31) - (CH₂)_m アリール、及び

(32) - (CH₂)_m ヘテロアリール、からなる群より選択され、

ここで、各CH₂は、未置換であるか、又はオキソ、- (CH₂)₀₋₃ OH、- CN、- NH₂、- NH (C₁₋₆ アルキル)、- N (C₁₋₆ アルキル)₂、- C₁₋₆ アルキル、- OC₁₋₆ アルキル、ハロゲン、- CH₂ F、- CHF₂、- CF₃、- CO₂ H、- CO₂ C₁₋₆ アルキル、- C₃₋₇ シクロアルキル、フェニル、CH₂ フェニル、ヘテロアリール及びCH₂ ヘテロアリールから選択される1個若しくは2個の置換基により置換され、そして、各アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又はオキソ、- (CH₂)₀₋₃ OH、- CN、- NH₂、- NH (C₁₋₆ アルキル)、- N (C₁₋₆ アルキル)₂、- C₁₋₆ アルキル、- OC₁₋₆ アルキル、ハロゲン、- CH₂ F、- CHF₂、- CF₃、- CO₂ H、- CO₂ C₁₋₆ アルキル、- C₃₋₇ シクロアルキル、フェニル、CH₂ フェニル、ヘテロアリール及びCH₂ ヘテロアリールから選択される1個、2個、3個若しくは4個の置換基により置換され；

R^bは、それぞれ独立して：

(1) 水素、

(2) - C₁₋₆ アルキル、

(3) ハロゲン、

(4) - OH、

(5) - NO₂、

(6) - NH₂、

(7) - NH (C₁₋₆ アルキル)、

(8) - N (C₁₋₆ アルキル)₂、

(9) - OC₁₋₆ アルキル、

(10) - (CH₂)_q CO₂ H、

(11) - (CH₂)_q CO₂ C₁₋₆ アルキル、

(12) - CF₃、

(13) - CN、

(14) - SO₂ C₁₋₆ アルキル、及び

(15) - (CH₂)_q CON (R^e)₂、から選択され、

ここで、各CH₂は、未置換であるか、又は1個若しくは2個のハロゲンにより置換され、そして、各アルキルは、未置換であるか、又は1個、2個若しくは3個のハロゲンにより置換され；

R^cは、それぞれ独立して：

(1) ハロゲン、

(2) オキソ、

(3) - (CH₂)_r OH、

(4) - (CH₂)_r N (R^e)₂、

(5) - (CH₂)_r CN、

(6) - C₁₋₆ アルキル、

(7) - CF₃、

(8) - C₁₋₆ アルキル - OH、

(9) - OCH₂ OC₁₋₆ アルキル、

(10) - (CH₂)_r OC₁₋₆ アルキル、

(11) - OCH₂ アリール、

(12) - (CH₂)_r SC₁₋₆ アルキル、

(13) - (CH₂)_r C (O) R^f、

(14) - (CH₂)_r C (O) N (R^e)₂、

(15) - (CH₂)_r CO₂ H、

(16) - (CH₂)_r CO₂ R^f、

- (17) - (CH₂)_r C₃₋₇ シクロアルキル、
 (18) - (CH₂)_r C₂₋₆ シクロヘテロアルキル、
 (19) - (CH₂)_r アリール、及び
 (20) - (CH₂)_r ヘテロアリール、から選択され、

ここで、各 CH₂ は、未置換であるか、又はオキソ、-OH、-CN、-N(R^h)₂、
 -C₁₋₆ アルキル、-OC₁₋₆ アルキル、ハロゲン、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、
 -CO₂H、-CO₂C₁₋₆ アルキル、-C₃₋₇ シクロアルキル及びヘテロア
 リールから選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換され、そして、各アルキル、
 シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、未置換である
 か、又はオキソ、-OH、-CN、-N(R^h)₂、-C₁₋₆ アルキル、-OC₁₋₆ 10
 アルキル、ハロゲン、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CO₂H、-CO₂C₁₋₆
 アルキル、-C₃₋₇ シクロアルキル及びヘテロアリールから選択される 1 個、2 個、
 3 個若しくは 4 個の置換基により置換され；

R^e、R^g 及び R^h は、それぞれ独立して：

- (1) 水素、及び
 (2) C₁₋₆ アルキル、から選択され、

ここで、アルキルは、未置換であるか、又は -OH、オキソ、ハロゲン、C₁₋₆ アルキ
 ル、-OC₁₋₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁₋₆ アルキル) 及び -N(C₁₋₆ 20
 アルキル)₂ から選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換され；

R^j は、それぞれ独立して：

- (1) 水素、
 (2) -C₁₋₆ アルキル、
 (3) -C₃₋₆ シクロアルキル、
 (4) -C(O)Rⁱ、及び
 (5) -SO₂Rⁱ、から選択され、

ここで、アルキル及びシクロアルキルは、未置換であるか、又は -OH、オキソ、ハロゲ
 ン、C₁₋₆ アルキル、-OC₁₋₆ アルキル、-NH₂、-NH(C₁₋₆ アルキル)
 及び -N(C₁₋₆ アルキル)₂ から選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基
 により置換され；

R^f 及び Rⁱ は、それぞれ独立して：

- (1) C₁₋₆ アルキル、
 (2) C₄₋₇ シクロアルキル、
 (3) C₄₋₇ シクロアルケニル、
 (4) C₃₋₇ シクロヘテロアルキル、
 (5) C₃₋₇ シクロヘテロアルケニル、
 (6) アリール、及び
 (7) ヘテロアリール、から選択され、

ここで、各アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シク
 ロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又はオキソ、-
 OH、-CN、-NH₂、-C₁₋₆ アルキル、-OC₁₋₆ アルキル、ハロゲン、-C 40
 H₂F、-CHF₂、-CF₃、-CO₂H、-CO₂C₁₋₆ アルキル、-C₃₋₇ シ
 クロアルキル及びヘテロアリールから選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基
 により置換され；

R^k、R^m 及び R^v は、それぞれ独立して：

- (1) -O-、及び
 (2) -NH-、から選択され；

Rⁿ は、それぞれ独立して：

- (1) 水素、
 (2) -C₁₋₆ アルキル、
 (3) アリール、

10

20

30

40

50

(4) - $C(R^q)_2 - OC(O)R^s$ 、

(5) - $C(R^q)_2 - O - C(O)OR^s$ 、及び

(6) - $C(R^u)_2 C(O)OR^s$ 、から選択され、

ここで、アルキル及びアリールは、未置換であるか、又は R^w から選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換され、そして、ここで、 R^u 及び R^u は、それらが結合する炭素と一緒にあって C_{3-7} シクロアルキル環を形成してもよく；

R^o は、それぞれ独立して：

(1) 水素、

(2) - C_{1-6} アルキル、

(3) - CF_3 、

(4) - CHF_2 、

(5) - CH_2F 、及び

(6) - CH_2OH 、からなる群より選択され、

ここで、アルキルは、未置換であるか、又は R^w から選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換され；

R^p は、それぞれ独立して：

(1) アリール、及び

(2) ヘテロアリール、から選択され、

ここで、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又は R^w から選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換され；

R^q は、それぞれ独立して：

(1) 水素、及び

(2) - C_{1-6} アルキル、から選択され、

ここで、アルキルは、未置換であるか、又は R^w から選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換され；

R^s は、独立して、- C_{1-6} アルキルから選択され、各アルキルは、未置換であるか、又は R^w から選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換され；

R^u は、それぞれ独立して：

(1) 水素、及び

(2) - C_{1-6} アルキル、から選択され、

ここで、アルキルは、未置換であるか、又は R^w から選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換され；

R^w は、それぞれ独立して：

(1) ハロゲン、

(2) CN 、

(3) - C_{1-6} アルキル、

(4) - $O - C_{1-6}$ アルキル、

(5) - $O - CF_3$ 、

(6) - $NH(C_{1-6}$ アルキル)、

(7) - $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、

(8) - $S - C_{1-6}$ アルキル、

(9) - CO_2C_{1-6} アルキル、

(10) - $CONH(C_{1-6}$ アルキル)、

(11) - $CON(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、及び

(12) フェニル、から選択され、

ここで、アルキル及びフェニルは、未置換であるか、又はハロゲン及び - C_{1-6} アルキルから選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換され；

n は、0、1、2、3 又は 4 であり；

m は、0、1、2、3 又は 4 であり；

p は、0、1、2 又は 3 であり；

10

20

30

40

50

q は、0、1、2、3 又は 4 であり；

r は、0、1 又は 2 であり；そして

w は、0、1、2、3 又は 4 である] の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2】

X は、存在しないか、又は：

(1) - S -、

(2) - O -、

(3) - NH -、

(4) - C(O) -、

(5) - NHC(O) -、

(6) - C(O)NH -、

(7) - NHSO₂ -、

(8) - SO₂NH -、及び

(9) - CO₂ -、から選択され、

10

ここで、NH は、未置換であるか、又は - C₁₋₆ アルキル、- CO₂H、- CO₂C₁₋₆ アルキル、- COC₁₋₆ アルキル、フェニル及び - CH₂ フェニルから選択される 1 個の置換基により置換され；

Y は：

(1) - CH₂ -、

(2) - CH₂ - CH₂ -、

(3) - CH₂ - CH₂ - CH₂ -、

(4) - CHF -、及び

(5) - CF₂ -、から選択され、

20

ここで、CH₂ 及び CHF は、未置換であるか、又は R^b から選択される 1 個又は 2 個の置換基により置換され；

Z は：

(1) - (CH₂)_m P(O)(OH)₂、

(2) - (CH₂)_m P(O)H(OH)、

(3) - (CH₂)_m P(O)(C₁₋₆ アルキル)₂、

(4) - (CH₂)_m P(O)(OC₁₋₆ アルキル)₂、

30

(5) - (CH₂)_m P(O)(OH)(C₁₋₆ アルキル)、

(6) - (CH₂)_m P(O)(OH)(OC₁₋₆ アルキル)、

(7) - (CH₂)_m P(O)(C₁₋₆ アルキル)(OC₁₋₆ アルキル)、

(8) - (CH₂)_m P(O)(OH)(O - (CH₂)₀₋₄ - アリール)、

(9) - (CH₂)_m P(O)(NR^gC(R^h)₂CO₂H)₂、

(10) - (CH₂)_m P(O)(NR^gC(R^h)₂CO₂C₁₋₆ アルキル)₂、

(11) - (CH₂)_m P(O)(OH)(NR^gC(R^h)₂CO₂H)₂、

(12) - (CH₂)_m P(O)(OH)(NR^gC(R^h)₂CO₂C₁₋₆ アルキル)、

40

(13) - (CH₂)_m P(O)(NR^gC(R^h)₂CO₂C₁₋₆ アルキル)(O - Rⁱ)、

(14) - (CH₂)_m P(O)(OC(R^h)₂OC(O)C₁₋₆ アルキル)₂、

(15) - (CH₂)_m P(O)(OH)(OC(R^h)₂OC(O)C₁₋₆ アルキル)、

(16) - (CH₂)_m P(O)(OH)(-O - (CH₂)₁₋₄ - S(O)C₁₋₆ アルキル)、

(17) - (CH₂)_m P(O)(-O - (CH₂)₁₋₄ - S(O)C₁₋₆ アルキル)₂、

(18) - (CH₂)_m P(O)(OH)(-O - (CH₂)₁₋₄ - SC(O)C₁₋₆ アルキル)、

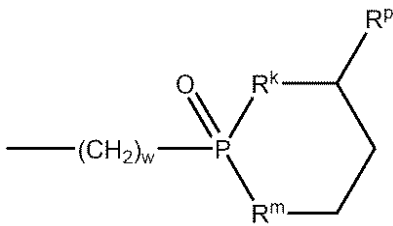
50

(1 9) - (C H ₂)_m P (O) (- O - (C H ₂)_{1 - 4} - S C (O) C _{1 - 6} アルキル)₂、

(2 0) - (C H ₂)_m P (O) (- O - (C H ₂)_{1 - 4} - O)、及び

(2 1)

【化 3】



10

から選択され、

ここで、各 C H ₂ は、未置換であるか、又は C _{1 - 6} アルキル、- O H 及び - N H ₂ から選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換され、ここで、各 N H は、未置換であるか、又は R ^c から選択される 1 個の置換基により置換され、そして、ここで、各アルキル及びアリールは、未置換であるか、又は R ^c から選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換され；

R ¹ 及び R ² は、それぞれ独立して：

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) - C N、
- (4) - C F ₃、
- (5) - C _{1 - 6} アルキル、
- (6) - C _{2 - 6} アルケニル、
- (7) - C _{2 - 6} アルキニル、
- (8) - (C H ₂)_p C _{3 - 10} シクロアルキル、
- (9) - (C H ₂)_p C _{3 - 7} シクロアルキル - アリール、
- (1 0) - (C H ₂)_p C _{3 - 7} シクロアルキル - ヘテロアリール、
- (1 1) - (C H ₂)_p C _{4 - 10} シクロアルケニル、
- (1 2) - (C H ₂)_p C _{4 - 7} シクロアルケニル - アリール、
- (1 3) - (C H ₂)_p C _{4 - 7} シクロアルケニル - ヘテロアリール、
- (1 4) アリール、
- (1 5) ビフェニル、
- (1 6) - (C H ₂)_p ヘテロアリール、
- (1 7) - C _{2 - 6} アルケニル - アルキル、
- (1 8) - C _{2 - 6} アルケニル - アリール、
- (1 9) - C _{2 - 6} アルケニル - ヘテロアリール、
- (2 0) - C _{2 - 6} アルケニル - C _{3 - 7} シクロアルキル、
- (2 1) - C _{2 - 6} アルケニル - C _{3 - 7} シクロアルケニル、
- (2 2) - C _{2 - 6} アルケニル - C _{2 - 7} シクロヘテロアルキル、
- (2 3) - C _{2 - 6} アルケニル - C _{2 - 7} シクロヘテロアルケニル、
- (2 4) - C _{2 - 6} アルキニル - (C H ₂)_{1 - 3} - O - アリール、
- (2 5) - C _{2 - 6} アルキニル - アルキル、
- (2 6) - C _{2 - 6} アルキニル - アリール、
- (2 7) - C _{2 - 6} アルキニル - ヘテロアリール、
- (2 8) - C _{2 - 6} アルキニル - C _{3 - 7} シクロアルキル、
- (2 9) - C _{2 - 6} アルキニル - C _{3 - 7} シクロアルケニル、
- (3 0) - C _{2 - 6} アルキニル - C _{2 - 7} シクロヘテロアルキル、
- (3 1) - C _{2 - 6} アルキニル - C _{2 - 7} シクロヘテロアルケニル、
- (3 2) - C (O) N H - (C H ₂)_{0 - 3} フェニル、及び

20

30

40

50

(3 3) - (C H ₂)_p C (O) フェニル、から選択され、
 ここで、各 C H ₂ は、未置換であるか、又はハロゲン、C F ₃、- O H、- N H ₂、C ₁ - 6 アルキル、- O C ₁ - 6 アルキル、- N H C ₁ - 6 アルキル及び - N (C ₁ - 6 アルキル)₂ から選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換され、各アルキル、アルケニル及びアルキニルは、未置換であるか、又はハロゲン、C F ₃、- O H、- N H ₂、C ₁ - 6 アルキル、- O C ₁ - 6 アルキル、- N H C ₁ - 6 アルキル及び - N (C ₁ - 6 アルキル)₂ から選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換され、そして各シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換され、
 ただし、R¹ 及び R² の少なくとも一方及び一方のみが、水素、ハロゲン、- C N、- C F ₃、- C ₁ - 6 アルキル、- C ₂ - 6 アルケニル及び - C ₂ - 6 アルキニルからなる群より選択され、そして、ただし、R¹ 又は R² が水素である場合、R³ 及び R⁴ の少なくとも一方は、水素ではなく；

10

R³ 及び R⁴ は、それぞれ独立して：

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) - C ₁ - 6 アルキル
- (4) - C ₂ - 6 アルケニル、
- (5) - C ₂ - 6 アルキニル、
- (6) - C ₃ - 10 シクロアルキル、
- (7) - C ₃ - 10 シクロアルケニル、
- (8) アリール、
- (9) ヘテロアリール、
- (10) - C N、
- (11) - C F ₃、
- (12) - O H、
- (13) - O C ₁ - 6 アルキル、
- (14) - N H ₂、
- (15) - N H C ₁ - 6 アルキル、
- (16) - N (C ₁ - 6 アルキル)₂、
- (17) - S C ₁ - 6 アルキル、
- (18) - S O C ₁ - 6 アルキル、
- (19) - S O ₂ C ₁ - 6 アルキル、
- (20) - N H S O ₂ C ₁ - 6 アルキル、
- (21) - N H C (O) C ₁ - 6 アルキル、
- (22) - S O ₂ N H C ₁ - 6 アルキル、及び
- (23) - C (O) N H C ₁ - 6 アルキル、から選択され；

20

R⁵ は：

- (1) 水素、
- (2) - C ₁ - 6 アルキル、
- (3) - C H ₂ C O ₂ H、及び
- (4) - C H ₂ C O ₂ C ₁ - 6 アルキル、から選択され；

40

R^a は、それぞれ独立して：

- (1) ハロゲン、
- (2) オキソ、
- (3) - (C H ₂)_m O H、
- (4) - (C H ₂)_m N (R^j)₂、
- (5) - (C H ₂)_m N O ₂、
- (6) - (C H ₂)_m C N、

50

- (7) - C_{1-6} アルキル、
 (8) - $(CH_2)_m CF_3$ 、
 (9) - $(CH_2)_m OCF_3$ 、
 (10) - OCH_2OC_{1-6} アルキル、
 (11) - OCH_2 - アリール、
 (12) - $(CH_2)_m C(=N-OH)N(R^j)_2$ 、
 (13) - $(CH_2)_m OC_{1-6}$ アルキル、
 (14) - $(CH_2)_m$ - O - アリール、
 (15) - $(CH_2)_m SC_{1-6}$ アルキル、
 (16) - $(CH_2)_m S(O)C_{1-6}$ アルキル、
 (17) - $(CH_2)_m S(O)_2C_{1-6}$ アルキル、
 (18) - $(CH_2)_m NHS(O)_2C_{1-6}$ アルキル、
 (19) - $(CH_2)_m C(O)R^f$ 、
 (20) - $(CH_2)_m C(O)N(R^j)_2$ 、
 (21) - $(CH_2)_m N(R^j)C(O)R^f$ 、
 (22) - $(CH_2)_m N(R^j)C(O)N(R^j)_2$ 、
 (23) - $(CH_2)_m CO_2H$ 、
 (24) - $(CH_2)_m OC(O)H$ 、
 (25) - $(CH_2)_m CO_2R^f$ 、
 (26) - $(CH_2)_m OC(O)R^f$ 、
 (27) - $(CH_2)_m C_{3-7}$ シクロアルキル、
 (28) - $(CH_2)_m C_{3-7}$ シクロアルケニル、
 (29) - $(CH_2)_m C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、
 (30) - $(CH_2)_m C_{2-6}$ シクロヘテロアルケニル、
 (31) - $(CH_2)_m$ アリール、及び
 (32) - $(CH_2)_m$ ヘテロアリール、からなる群より選択され、

10

20

30

ここで、各 CH_2 は、未置換であるか、又はオキソ、 $-(CH_2)_0-3 OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、 CH_2 フェニル、ヘテロアリール及び CH_2 ヘテロアリールから選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換され、そして、各アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又はオキソ、 $-(CH_2)_0-3 OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、 CH_2 フェニル、ヘテロアリール及び CH_2 ヘテロアリールから選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換され；

R^b は、それぞれ独立して：

- (1) 水素、
 (2) - C_{1-6} アルキル、
 (3) ハロゲン、
 (4) - OH 、
 (5) - NO_2 、
 (6) - NH_2 、
 (7) - $NH(C_{1-6}$ アルキル)、
 (8) - $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、
 (9) - OC_{1-6} アルキル、
 (10) - $(CH_2)_q CO_2H$ 、
 (11) - $(CH_2)_q CO_2C_{1-6}$ アルキル、

40

50

(12) - CF_3 、

(13) - CN 、

(14) - $\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル、及び

(15) - $(\text{CH}_2)_q \text{CON}(\text{R}^e)_2$ 、から選択され、

ここで、各 CH_2 は、未置換であるか、又は 1 個若しくは 2 個のハロゲンにより置換され、そして、各アルキルは、未置換であるか、又は 1 個、2 個若しくは 3 個のハロゲンにより置換され；

R^c は、それぞれ独立して：

(1) ハロゲン、

(2) オキソ、

(3) - $(\text{CH}_2)_r \text{OH}$ 、

(4) - $(\text{CH}_2)_r \text{N}(\text{R}^e)_2$ 、

(5) - $(\text{CH}_2)_r \text{CN}$ 、

(6) - C_{1-6} アルキル、

(7) - CF_3 、

(8) - C_{1-6} アルキル - OH 、

(9) - $\text{OCH}_2\text{OC}_{1-6}$ アルキル、

(10) - $(\text{CH}_2)_r \text{OC}_{1-6}$ アルキル、

(11) - OCH_2 アリール、

(12) - $(\text{CH}_2)_r \text{SC}_{1-6}$ アルキル、

(13) - $(\text{CH}_2)_r \text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、

(14) - $(\text{CH}_2)_r \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^e)_2$ 、

(15) - $(\text{CH}_2)_r \text{CO}_2\text{H}$ 、

(16) - $(\text{CH}_2)_r \text{CO}_2\text{R}^f$ 、

(17) - $(\text{CH}_2)_r \text{C}_{3-7}$ シクロアルキル、

(18) - $(\text{CH}_2)_r \text{C}_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、

(19) - $(\text{CH}_2)_r$ アリール、及び

(20) - $(\text{CH}_2)_r$ ヘテロアリール、から選択され、

ここで、各 CH_2 は、未置換であるか、又はオキソ、- OH 、- CN 、- $\text{N}(\text{R}^h)_2$ 、- C_{1-6} アルキル、- OC_{1-6} アルキル、ハロゲン、- CH_2F 、- CHF_2 、- CF_3 、- CO_2H 、- $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル、- C_{3-7} シクロアルキル及びヘテロアリールから選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換され、そして、各アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又はオキソ、- OH 、- CN 、- $\text{N}(\text{R}^h)_2$ 、- C_{1-6} アルキル、- OC_{1-6} アルキル、ハロゲン、- CH_2F 、- CHF_2 、- CF_3 、- CO_2H 、- $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル、- C_{3-7} シクロアルキル及びヘテロアリールから選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換され；

R^e 、 R^g 及び R^h は、それぞれ独立して：

(1) 水素、及び

(2) C_{1-6} アルキル、から選択され、

ここで、アルキルは、未置換であるか、又は - OH 、オキソ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、- OC_{1-6} アルキル、- NH_2 、- $\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ アルキル) 及び - $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ アルキル) $_2$ から選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換され；

R^j は、それぞれ独立して：

(1) 水素、

(2) - C_{1-6} アルキル、

(3) - C_{3-6} シクロアルキル、

(4) - $\text{C}(\text{O})\text{R}^i$ 、及び

(5) - SO_2R^i 、から選択され、

ここで、アルキル及びシクロアルキルは、未置換であるか、又は - OH 、オキソ、ハロゲ

10

20

30

40

50

ン、 C_{1-6} アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル) 及び $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換され；

R^f 及び R^i は、それぞれ独立して：

- (1) C_{1-6} アルキル、
- (2) C_{4-7} シクロアルキル、
- (3) C_{4-7} シクロアルケニル、
- (4) C_{3-7} シクロヘテロアルキル、
- (5) C_{3-7} シクロヘテロアルケニル、
- (6) アリール、及び
- (7) ヘテロアリール、から選択され、

10

ここで、各アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又はオキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル及びヘテロアリールから選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換され；

R^k 及び R^m は、それぞれ独立して：

- (1) $-O-$ 、及び
- (2) $-NH-$ 、から選択され；

20

R^p は、それぞれ独立して：

- (1) アリール、及び
- (2) ヘテロアリール、から選択され、

ここで、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又は R^w から選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換され；

R^w は、それぞれ独立して：

- (1) ハロゲン、
- (2) CN 、
- (3) $-C_{1-6}$ アルキル、
- (4) $-O-C_{1-6}$ アルキル、
- (5) $-O-CF_3$ 、
- (6) $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、
- (7) $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、
- (8) $-S-C_{1-6}$ アルキル、
- (9) $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、
- (10) $-CONH(C_{1-6}$ アルキル)、
- (11) $-CON(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、及び
- (12) フェニル、から選択され、

30

ここで、アルキル及びフェニルは、未置換であるか、又はハロゲン及び $-C_{1-6}$ アルキルから選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換され；

40

n は、0、1、2、3 又は 4 であり；

m は、0、1、2、3 又は 4 であり；

p は、0、1、2 又は 3 であり；

q は、0、1、2、3 又は 4 であり；

r は、0、1 又は 2 であり；そして

w は、0 又は 1 である、請求項 1 記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3】

R^1 は、独立して：

- (1) アリール、
- (2) ビフェニル、

50

(3) ヘテロアリール、

(4) - C₂ アルキニル - アリール、及び

(5) - C₂ アルキニル - ヘテロアリール、から選択され、

ここで、各フェニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換され；そして

R² は、水素、ハロゲン及び - CF₃ からなる群より選択され、ただし、R² が水素である場合、R³ 及び R⁴ の少なくとも一方は、水素ではない、請求項 2 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 4】

R^a は、それぞれ独立して：

(1) ハロゲン、

(2) - (CH₂)_m OH、

(3) - C_{1 - 6} アルキル、

(4) - CF₃、

(5) - OC_{1 - 6} アルキル、

(6) - SC_{1 - 6} アルキル、

(7) - C (O) N (C_{1 - 6} アルキル)₂、

(8) - C (O) NH - C_{3 - 7} シクロアルキル、

(9) - C_{2 - 6} シクロヘテロアルキル、

(10) - アリール、及び

(11) - ヘテロアリール、から選択され、

ここで、各アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又はオキソ、- (CH₂)_{0 - 3} OH、- CN、- NH₂、- NH (C_{1 - 6} アルキル)、- N (C_{1 - 6} アルキル)₂、- C_{1 - 6} アルキル、- OC_{1 - 6} アルキル、ハロゲン、- CH₂ F、- CHF₂、- CF₃、- CO₂ H 及び - CO₂ C_{1 - 6} アルキルから選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換される、請求項 3 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 5】

X が、存在しないか、又は

(1) - S -、及び

(2) - O -

から選択される、請求項 4 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 6】

X が - S - である請求項 5 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 7】

Y が：

(1) - CH₂ -、及び

(2) - CH₂ - CH₂ -、から選択され、

ここで、各 - CH₂ - は、未置換であるか、又は R^b から選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換される、請求項 6 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 8】

Y が - CH₂ - である、請求項 7 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 9】

Z が、

(1) - (CH₂)_m P (O) (OH)₂、

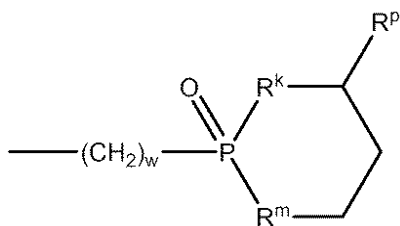
(2) - (CH₂)_m P (O) (OC (R^h)₂ OC (O) C_{1 - 6} アルキル)₂、

(3) - (CH₂)_m P (O) (OH) (O - (CH₂)_{0 - 4} - アリール)、

(4) - (CH₂)_m P (O) (OH) (- O - (CH₂)_{1 - 4} - SC (O) C_{1 - 6} アルキル)、

(5) - (CH₂)_m P (O) (- O - (CH₂)_{1 - 4} - SC (O) C_{1 - 6} アル

キル)₂、及び
(6)
【化4】



から選択され、

10

ここで、各CH₂は、未置換であるか、又はC₁ - 6アルキル、-OH及び-NH₂から選択される1個若しくは2個の置換基により置換され、ここで、各アルキル及びアリールは、未置換であるか、又はR^cから選択される1個、2個、3個若しくは4個の置換基により置換される、請求項8に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項10】

Zが-P(O)(OH)₂である、請求項10に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項11】

R³、R⁴及びR⁵が水素である、請求項9に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

20

【請求項12】

R¹は、それぞれ独立して：

- (1) アリール、
- (2) ビフェニル、
- (3) ヘテロアリール、及び
- (4) -C₂アルキニル-アリール、から選択され、

ここで、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又はR^aから独立して選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換され；

R²は、ハロゲンであり；

R³、R⁴及びR⁵は、水素であり；

30

Xは、-S-であり；

Yは、-CH₂-であり、ここで、CH₂は、未置換であるか、又はR^bから独立して選択される1個若しくは2個の置換基により置換され；

Zは、-P(O)(OH)₂であり；

R^aは、それぞれ独立して：

- (1) ハロゲン、
- (2) -C₁ - 6アルキル、
- (3) -アリール、及び
- (4) -ヘテロアリール、から選択され、

ここで各アルキル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又はオキソ、-(CH₂)₀ - 3OH、-CN、-NH₂、-NH(C₁ - 6アルキル)、-N(C₁ - 6アルキル)₂、-C₁ - 6アルキル、-OC₁ - 6アルキル、ハロゲン、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CO₂H及び-CO₂C₁ - 6アルキルから選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換され；そして

40

各R^bは、水素である；請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項13】

R¹は、それぞれ独立して、

- (1) フェニル、
- (2) ビフェニル、
- (3) インドール、及び

50

(4) -C₂アルキニル-フェニル、から選択され、
ここで、各フェニル及びインドールは、未置換であるか、又はR^aから独立して選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換され；

R²は、C₁であり；

R³、R⁴及びR⁵は、水素であり；

Xは、-S-であり；

Yは、-CH₂-であり；

Zは、-P(O)(OH)₂であり；そして

R^aは、それぞれ独立して：

(1) ハロゲン、

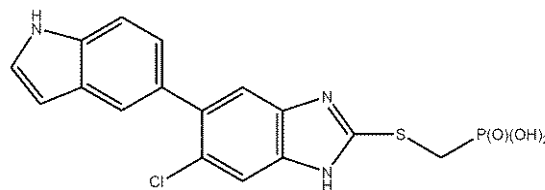
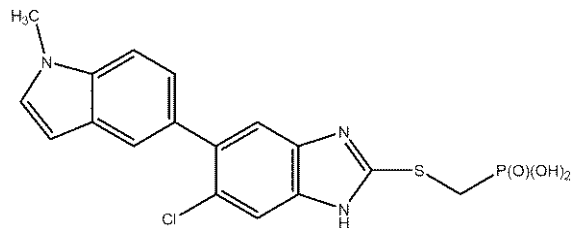
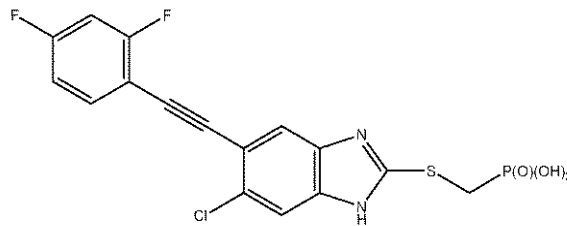
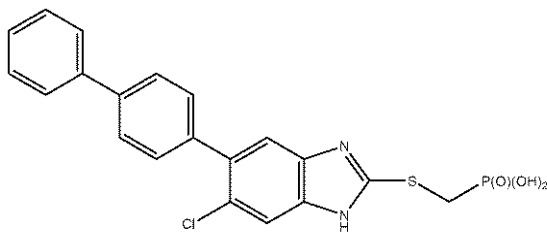
(2) -C₁₋₆アルキル、

(3) フェニル、及び

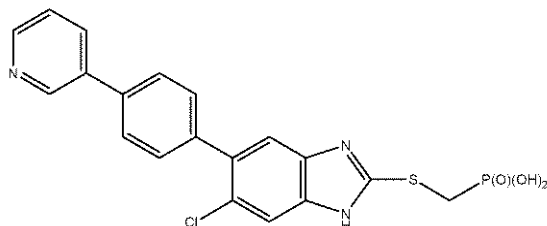
(4) ピリジン、からなる群より選択される、請求項12記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項14】

【化5】



及び、



から選択される請求項13記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項15】

請求項1記載の化合物及び薬学的に許容される担体を含有する組成物。

【請求項16】

請求項1記載の化合物、及びシンバスタチン、エゼチミブ、タラナバント及びシタグリブチンから選択される化合物、並びに薬学的に許容される担体を含有する組成物。

【請求項17】

それを必要とする哺乳動物においてAMP-活性化プロテインキナーゼの活性化に応答する障害、症状又は疾患の治療に有用な医薬の調製のための請求項1記載の化合物の使用。

【請求項18】

当該障害、症状又は疾患が、II型糖尿病、高血糖症、メタボリックシンドローム、肥満、高コレステロール血症及び高血圧症からなる群より選択される、請求項17記載の使

10

20

30

40

50

用。

【請求項 19】

当該障害、症状又は疾患が、I I 型糖尿病である請求項 17 記載の使用。

【請求項 20】

当該障害、症状又は疾患が、肥満である請求項 17 記載の使用。

【請求項 21】

A M P - 活性化プロテインキナーゼの活性化に応答する障害、症状又は疾患の治療方法であって、それを必要とする患者に、請求項 1 記載の化合物の治療有効量を投与することを含む方法。

【請求項 22】

当該障害、症状又は疾患が、I I 型糖尿病、高血糖症、メタボリックシンドローム、肥満、高コレステロール血症、高血圧症及び癌からなる群より選択される、請求項 21 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

糖尿病は、絶食状態において、又はグルコースの投与後の経口グルコース耐性試験に際し、血漿グルコースレベルが上昇（高血糖症）することを特徴とする。I 型糖尿病、すなわちインスリン依存性糖尿病（I D D M）では、患者がグルコースの利用を調節するホルモン、インスリンを僅かしか又は全く産生しない。I I 型糖尿病、すなわちインスリン非依存性糖尿病（N I D D M）では、膵臓の島細胞がなおインスリンを産生している。I I 型糖尿病の患者は、主要なインスリン感受性組織、例えば、筋肉、肝臓及び脂肪組織などにおいて、グルコース及び脂質の代謝におけるインスリンの作用に耐性を有する。これらの患者では、しばしばインスリンレベルが正常であり、また高インスリン血症（血漿インスリンレベルの上昇）となり得るが、それは患者がインスリンの効力の低下をインスリン分泌を増量させることで補うからである（P o l o n s k y , I n t . J . O b e s . R e l a t . M e t a b . D i s o r d . 24 S u p p l 2 : S 29 - 31 , 2000）。インスリン抵抗性は、本来インスリン受容体数の減少を原因とするものではなく、むしろ未だ完全には理解されていないポストインスリン受容体結合欠陥を原因とする。このインスリン応答性の欠陥が、筋肉におけるグルコースの取り込み、酸化及び貯蔵の不十分なインスリン媒介活性化、及び脂肪組織における脂肪分解と肝臓におけるグルコースの生産分泌の不適切なインスリン媒介抑制を惹き起こす。結局、患者はインスリン抵抗性を適切に補償し得ないために糖尿病性となり得る。ヒトの場合、膵島内のベータ細胞が、当初はインスリンの放出を増加させることでインスリン抵抗性を補償する。ベータ細胞集団の不十分な増大（又は事実上の低下）による I I 型糖尿病の発症は、明らかに、非糖尿病性インスリン抵抗性の個体に関連するベータ細胞アポトーシスの増加に起因する（B u t l e r e t a l . , D i a b e t e s 52 : 102 - 110 , 2003）。

【0002】

持続性又は非制御性高血糖症は、増大した早期化罹患率と死亡率とに関連している。しばしば異常なグルコース恒常性は、直接的又は間接的に、肥満、高血圧及び脂質、リポタンパク質、アポリポタンパク質代謝の変化、並びに他の代謝性及び血行力学的疾患と関連している。I I 型糖尿病の患者は、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈性心疾患、卒中、抹消性血管疾患、高血圧、腎障害、神経症及び網膜症を含む大型血管及び微小血管合併症のリスクが有意に増大している。それ故、グルコース恒常性、脂質代謝、肥満及び高血圧の有効な治療制御は、糖尿病の臨床管理及び治療において決定的に重要である。

【0003】

インスリン抵抗性の患者は、しばしば X 症候群又はメタボリックシンドロームといわれる数種の症候を併せて示す。メタボリックシンドロームのある患者は、アテローム性動脈硬化症及び冠状動脈性心疾患を発症するリスクが増大している。

【0004】

10

20

30

40

50

ⅠⅠ型糖尿病については幾つかの利用可能な治療法があるが、それらの治療法はそれぞれ自体の限度と潜在的なリスクを抱える。身体的運動と食事カロリー摂取量の減少は、しばしば糖尿病症状を劇的に改善するので、ⅠⅠ型糖尿病及びインスリン抵抗性に関連する前糖尿病症状の通常推奨される最も重要な治療法である。この治療法を遵守することは一般に非常に難しい、その理由は、すっかり習慣化した殆ど体を動かさないライフスタイルと過剰な食事の消費、とりわけ、脂肪と炭水化物を高量含有する食事を摂取することによる。糖尿病の薬理学的治療は、主として以下の3分野の病態生理学に集中してきた：

(1) 肝臓グルコース産生(ピグアニド類、例えば、フェンホルミン及びメトホルミン)、(2) インスリン抵抗性(PPARアゴニスト、例えば、ロシグリタゾン、トログリタゾン、エンゲアリゾン、パラグリタゾン、MCC-555、ネトグリタゾン、T-131、LY-300512、LY-818及びピオグリタゾン)、(3) インスリン分泌(スルホニルウレア類、例えば、トルブタミド、グリビジド及びグリミピリド)；(4) インクレチンホルモン模倣体(GLP-1誘導体及び類似体、例えば、エキセナチド及びリラグリチド)、及び(5) インクレチンホルモン分解阻害剤(DPP-4阻害剤、例えばシタグリプチン)。

10

【0005】

糖尿病の現行治療法の多くは、好ましくない副作用を有する。フェンホルミン及びメトホルミンは、乳酸アシドーシス、悪心/嘔吐及び下痢を誘発し得る。メトホルミンはフェンホルミンよりも副作用のリスクが低く、ⅠⅠ型糖尿病の治療に広く処方されている。現在発売されているPPARガンマアゴニストは、血漿グルコース及びヘモグロビンA1Cの低減に緩和な作用を有するが、脂質代謝又は脂質プロファイルを大きく改善することはない。スルホニルウレア及び関連するインスリン分泌刺激剤は、グルコースレベルが低い場合であっても、インスリン分泌を惹き起こし、低血糖症に至り、重篤な場合には致死的であり得る。インスリン分泌刺激剤の投与は、従って、注意深く制御しなければならない。新しい作用メカニズムにより作用し、副作用の少ない糖尿病の治療法がなお必要である。

20

【0006】

AMP-活性化プロテインキナーゼ(AMPK)は、環境及び栄養上のストレスにตอบสนองして、エネルギーバランスを維持する一助となる炭水素と脂肪酸代謝の制御因子として確認されている。AMPKの活性化は、グルコース生成と新たな脂質形成(脂肪酸及びコレステロール合成)を低下させることにより、また脂肪酸酸化と骨格筋グルコース取り込みを増加させることにより、脂質とグルコースの代謝に対して多くの有益な作用をもたらすという証拠がある。ACCの阻害は、AMPKによるリン酸化により、脂肪酸合成の低下及び脂肪酸酸化の増大に導くが、一方、HMG-CoA還元酵素の阻害は、AMPKによるリン酸化により、コレステロール合成の低下に導く(Carling, D. et al., FEBS Letters 223: 217 (1987))。

30

【0007】

肝臓において、AMPKの活性化は、脂肪酸とコレステロールの合成を低下させ、肝臓のグルコース産生を阻害し、また脂肪酸酸化を増加させる。AMP-活性化プロテインキナーゼは、肝臓及び筋肉において、グリセロール-3-リン酸アシルトランスフェラーゼ経路で、トリアシルグリセロールの合成と脂肪酸酸化を調節することが示されている(Muoio, D. M. et al., Biochem. J. 338: 783 (1999))。AMPKの別の基質である肝細胞核因子-4 α は、Ⅰ型成人発症型糖尿病に關与していることが示されている(Leclerc, I. et al., Diabetes 50: 1515 (2001))。AMPKの活性化を経由して調節されると信じられているさらなるプロセスは、骨格筋でのグルコース輸送の刺激、及び肝臓での脂肪酸とグルコース代謝におけるキー遺伝子の調節を含む(Hardie, D. G. and Hawley, S. A., Bioessays 23: 1112 (2001), Kemp, B. E. et al., Biochem. Soc. Transactions 31: 162 (2003), Musi, N. and Goodyear, L. J. Current Drug Ta

40

50

rg et s - Immune , Endocrine and Metabolic Disorders 2 : 119 (2002) ; Lochhead , P . A . et . al . , Diabetes 49 : 896 (2000) 及び Zhou , G . et . al . , J . of Clin . Invest . 108 : 1167 (2001)) 。

【 0008 】

インビボでの研究では、肥満とⅡ型糖尿病のげっ歯類モデルにおいて、AMPK活性化因子であるAICARの急性及び慢性両方の投与について、以下の有益な効果が証明されている：1) インスリン抵抗性糖尿病 (ob / ob) マウスにおけるグルコース恒常性の改善；2) ob / ob 及び db / db マウスにおける血中グルコース濃度の低下、及び投与8週間後、35%の血中グルコースの減少、及び3) インスリン抵抗性症候群の特徴を示すラットにおける代謝障害の減少及び血圧低下 (Bergeron , R . et . al . , Diabetes 50 : 1076 (2001) ; Song , S . M . et . al . , Diabetologia 45 : 56 (2002) ; Halseth , A . E . et . al . , Biochem . and Biophys . Res . Comm . 294 : 798 (2002) 及び Buhl , E . S . et . al . , Diabetes 51 : 2199 (2002)) 。肥満ツッカー (fa / fa) ラットにおける7週のAICAR投与のさらなる研究では、経口グルコース負荷試験により評価した場合、血漿トリグリセリドと遊離脂肪酸の低下；及びHDLコレステロールの上昇及びグルコース代謝の正常化が導かれる (Minokoshi , Y . et . al . , Nature 415 : 339 (2002)) 。トランスジェニックマウスの骨格筋における優性ネガティブAMPKの発現は、グルコース輸送刺激に対するAICAR作用が、AMPKの活性化に依存していることを証明している (Mu , J . et . al . , Molecular Cell 7 : 1085 (2001)) 。

10

20

【 0009 】

また、最近のデータは、AMPKの活性化が、糖尿病用剤メトホルミンのグルコースと脂質の低下作用に関与していることを示唆している。糖尿病薬メトホルミンは、インビボで高濃度でAMPKを活性化し得ることが示されている (Zhou , G . et . al . , J . of Clin . Invest . 108 : 1167 (2001) ; Musi , N . et . al . Diabetes 51 : 2074 (2002)) 。

【 0010 】

これらの研究に基づき、肝臓におけるAMPKのインビボ活性化は、肝臓グルコース排出量の減少、全体のグルコース恒常性の改善、脂肪酸とコレステロール合成の低下、及び脂肪酸酸化の増加を生じることが期待される。骨格筋におけるAMPKの刺激は、グルコースの取り込みと脂肪酸の酸化を増大させ、その結果、グルコース恒常性を改善し、そしてインスリン作用を改善することが期待される。最終的に、結果としてのエネルギー消費の増加が、体重を減少させる。血圧の低下もまた、AMPK活性化の結果であると報告されている。

30

【 0011 】

増大した脂肪酸合成は、多くの腫瘍細胞の特徴であり、従って、AMPK活性化により脂肪酸の合成を低下させることは、癌治療法としても有用であり得る。AMPKの活性化はまた、脳の虚血事象を処置すること (Blazquez , C . et . al . , J . Neurochem . 73 : 1674 (1999)) ; 活性酸素種による損傷を予防すること (Zhou , M . et . al . , Am . J . Physiol . Endocrinol . Metab . 279 : E622 (2000)) 及び局所循環系を改善すること (Chen , Z . - P . , et . al . 内皮NOシンターゼのAMP-活性化プロテインキナーゼリン酸化。FEBS Letters 443 : 285 (1999)) においても有用であり得る。

40

【 0012 】

AMPKを活性化する化合物は、グルコースと脂質代謝の改善により、また体重減少により、Ⅱ型糖尿病、肥満、高血圧、脂質異常症、癌及びメタボリックシンドロームの治

50

療に、並びに心臓血管疾患、例えば、心筋梗塞及び卒中の治療に有用であると期待される。ヒト用の医薬品としての使用に適する薬物動態及び薬力学的性質を有する強力なAMPK活性化因子が必要とされる。

【0013】

ベンゾイミダゾール化合物が、WO93/07124; WO95/29897; WO98/39342; WO98/39343; WO00/14095; WO00/03997; WO01/53272; WO01/53291; WO02/092575; WO02/40019; WO03/018061; WO05/002520; WO05/018672; WO06/094209; US6,312,662; US6,489,476; US2005/0148643; DE3316095; JP6298731; EP0126030; EP0128862; EP0129506及びEP0120403に開示されている。AMPK活性化因子が、WO08/006432; WO05/051298; WO05/020892; US2007/015665; US2007/032529; US2006/287356及びUS2005/038068に開示されている。

10

【発明の概要】

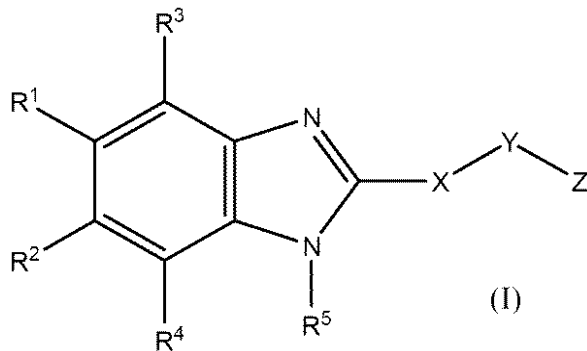
【0014】

発明の要旨

本発明は、構造式(I)：

【0015】

【化1】



30

【0016】

で示される新規ベンゾイミダゾール誘導体及び薬学的に許容されるその塩に関する。構造式(I)の化合物及びその実施態様は、AMP-活性化プロテインキナーゼ(AMPK)の活性化因子であり、AMP-活性化プロテインキナーゼが媒介する疾患、障害及び症状、例えば、II型糖尿病、インスリン抵抗性、高血糖症、脂質異常症、脂質障害、肥満、高血圧症、メタボリックシンドローム及びアテローム性動脈硬化症などの治療、予防及び抑制に有用である。

【0017】

本発明はまた、本発明化合物及び薬学的に許容される担体を含有してなる医薬組成物にも関する。本発明はまた、AMP-活性化プロテインキナーゼの活性化に応答する障害、疾患及び症状の治療、制御又は予防方法であって、それを必要とする患者に、本発明の化合物及び医薬組成物を投与することによる方法に関する。本発明はまた、AMP-活性化プロテインキナーゼの活性化に応答する障害、疾患及び症状の治療に有用な医薬を製造するための本発明化合物の使用に関する。本発明はまた、当該疾患、障害及び症状の治療に有用であることが知られている他の薬物の治療有効量を組み合わせて本発明化合物を投与することによる、これら疾患、障害及び症状の治療方法に関する。さらに、本発明は、本発明化合物の調製法にも関する。

40

【0018】

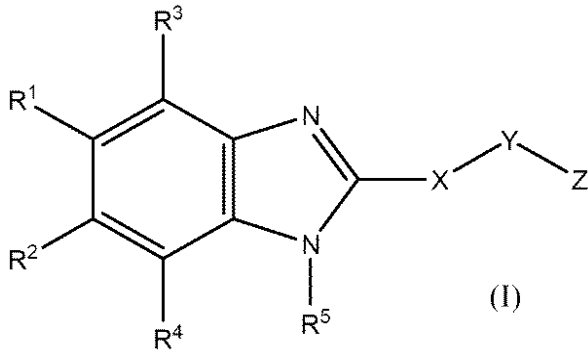
発明の詳細な記載

50

本発明は、構造式 (I) :

【 0 0 1 9 】

【 化 2 】



10

【 0 0 2 0 】

[式中 :

X は、存在しないか、又は :

- (1) - S - 、
- (2) - O - 、
- (3) - NH - 、
- (4) - C (O) - 、
- (5) - NHC (O) - 、
- (6) - C (O) NH - 、
- (7) - NH S O ₂ - 、
- (8) - S O ₂ NH - 、及び
- (9) - C O ₂ - 、から選択され、

20

ここで、NH は、未置換であるか、又は C₁ - 6 アルキル、- C O ₂ H、- C O ₂ C₁ - 6 アルキル、- C O C₁ - 6 アルキル、フェニル及び - C H ₂ フェニルから選択される 1 個の置換基により置換され ;

【 0 0 2 1 】

Y は :

- (1) - C H ₂ - 、
- (2) - C H ₂ - C H ₂ - 、
- (3) - C H ₂ - C H ₂ - C H ₂ - 、
- (4) - C H F - 、及び
- (5) - C F ₂ - 、から選択され、

30

ここで、C H ₂ 及び C H F は、未置換であるか、又は R^b から選択される 1 個又は 2 個の置換基により置換され ;

【 0 0 2 2 】

Z は :

- (1) - (C H ₂)_m P (O) (O H)₂ 、
- (2) - (C H ₂)_m P (O) H (O H) 、
- (3) - (C H ₂)_m P (O) (C₁ - 6 アルキル)₂ 、
- (4) - (C H ₂)_m P (O) (O C₁ - 6 アルキル)₂ 、
- (5) - (C H ₂)_m P (O) (O H) (C₁ - 6 アルキル) 、
- (6) - (C H ₂)_m P (O) (O H) (O C₁ - 6 アルキル) 、
- (7) - (C H ₂)_m P (O) (C₁ - 6 アルキル) (O C₁ - 6 アルキル) 、
- (8) - (C H ₂)_m P (O) (O H) (O - (C H ₂)₀ - 4 - アリール) 、
- (9) - (C H ₂)_m P (O) (N R^g C (R^h)₂ C O ₂ H)₂ 、
- (10) - (C H ₂)_m P (O) (N R^g C (R^h)₂ C O ₂ C₁ - 6 アルキル)₂ 、
- (11) - (C H ₂)_m P (O) (O H) (N R^g C (R^h)₂ C O ₂ H)₂ 、

40

50

(12) - (CH₂)_m P(O)(OH)(NR^gC(R^h)₂CO₂C₁₋₆アルキル)、

(13) - (CH₂)_m P(O)(NR^gC(R^h)₂CO₂C₁₋₆アルキル)(O-Rⁱ)、

(14) - (CH₂)_m P(O)(OC(R^h)₂OC(O)C₁₋₆アルキル)₂、

(15) - (CH₂)_m P(O)(OH)(OC(R^h)₂OC(O)C₁₋₆アルキル)、

(16) - (CH₂)_m P(O)(OH)(-O-(CH₂)₁₋₄-S(O)C₁₋₆アルキル)、

(17) - (CH₂)_m P(O)(-O-(CH₂)₁₋₄-S(O)C₁₋₆アルキル)₂、

(18) - (CH₂)_m P(O)(OH)(-O-(CH₂)₁₋₄-SC(O)C₁₋₆アルキル)、

(19) - (CH₂)_m P(O)(-O-(CH₂)₁₋₄-SC(O)C₁₋₆アルキル)₂、

(20) - (CH₂)_m P(O)(-O-(CH₂)₁₋₄-O)、

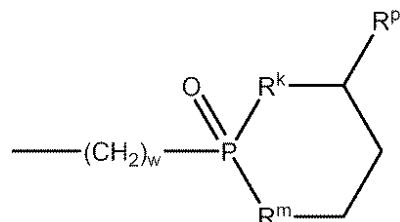
(21) - (CH₂)_w - P(O)(R^v-Rⁿ)R^o、

(22) - (CH₂)_w - P(O)(R^k-Rⁿ)R^m-Rⁿ、及び

(23)

【0023】

【化3】



から選択され、

ただし、R^vが-O-である場合又はR^k及びR^mが共に-O-である場合は、-O-に結合するRⁿは、独立して-H、-C₁₋₆アルキル、-C(R^q)₂-OC(O)R^s及び-C(R^q)₂-O-C(O)OR^sから選択され、ただし、R^vが-NH-である場合又はR^k及びR^mが共に-NH-である場合は、-NH-に結合するRⁿは、独立して-H及び-C(R^u)₂-C(O)OR^sから選択され、ただし、R^kが-O-でありR^mが-NH-である場合は、-O-に結合するRⁿは、独立して-H、-C₁₋₆アルキル、未置換であるか又はR^wから選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換されたアリール、及び未置換であるか又はR^wから選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換されたヘテロアリール、から選択され、そして-NH-に結合するRⁿは、独立して-H及び-C(R^u)₂-COOR^sから選択され、ここで、R^u及びR^uは、それらが結合する炭素と一緒にあってC₃₋₇シクロアルキル環を形成してもよく、そして、ここで各CH₂は、未置換であるか、又はC₁₋₆アルキル、-OH及び-NH₂から選択される1個若しくは2個の置換基により置換され、ここで各NHは、未置換であるか、又はR^cから選択される1個の置換基により置換され、ここで各アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又はR^cから選択される1個、2個、3個若しくは4個の置換基により置換され；

【0024】

R¹及びR²は、それぞれ独立して：

(1) 水素、

(2) ハロゲン、

(3) -CN、

10

20

30

40

50

- (4) - CF_3 、
- (5) - C_{1-6} アルキル、
- (6) - C_{2-6} アルケニル、
- (7) - C_{2-6} アルキニル、
- (8) - $(\text{CH}_2)_p \text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、
- (9) - $(\text{CH}_2)_p \text{C}_{3-7}$ シクロアルキル - アリール、
- (10) - $(\text{CH}_2)_p \text{C}_{3-7}$ シクロアルキル - ヘテロアリール、
- (11) - $(\text{CH}_2)_p \text{C}_{4-10}$ シクロアルケニル、
- (12) - $(\text{CH}_2)_p \text{C}_{4-7}$ シクロアルケニル - アリール、
- (13) - $(\text{CH}_2)_p \text{C}_{4-7}$ シクロアルケニル - ヘテロアリール、
- (14) アリール、
- (15) ビフェニル、
- (16) - $(\text{CH}_2)_p$ ヘテロアリール、
- (17) - C_{2-6} アルケニル - アルキル、
- (18) - C_{2-6} アルケニル - アリール、
- (19) - C_{2-6} アルケニル - ヘテロアリール、
- (20) - C_{2-6} アルケニル - C_{3-7} シクロアルキル、
- (21) - C_{2-6} アルケニル - C_{3-7} シクロアルケニル、
- (22) - C_{2-6} アルケニル - C_{2-7} シクロヘテロアルキル、
- (23) - C_{2-6} アルケニル - C_{2-7} シクロヘテロアルケニル、
- (24) - C_{2-6} アルキニル - $(\text{CH}_2)_{1-3} - \text{O} -$ アリール、
- (25) - C_{2-6} アルキニル - アルキル、
- (26) - C_{2-6} アルキニル - アリール、
- (27) - C_{2-6} アルキニル - ヘテロアリール、
- (28) - C_{2-6} アルキニル - C_{3-7} シクロアルキル、
- (29) - C_{2-6} アルキニル - C_{3-7} シクロアルケニル、
- (30) - C_{2-6} アルキニル - C_{2-7} シクロヘテロアルキル、
- (31) - C_{2-6} アルキニル - C_{2-7} シクロヘテロアルケニル、
- (32) - $\text{C}(\text{O})\text{NH} - (\text{CH}_2)_0-3$ フェニル、及び
- (33) - $(\text{CH}_2)_p \text{C}(\text{O})$ フェニル、から選択され、

10

20

30

40

ここで、各 CH_2 は、未置換であるか、又はハロゲン、 CF_3 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{NHC}_{1-6}$ アルキル及び $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ アルキル) $_2$ から選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換され、各アルキル、アルケニル及びアルキニルは、未置換であるか、又はハロゲン、 CF_3 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{NHC}_{1-6}$ アルキル及び $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ アルキル) $_2$ から選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換され、そして各シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換され、

ただし、 R^1 及び R^2 の少なくとも一方及び一方のみが、水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル及び $-\text{C}_{2-6}$ アルキニルからなる群より選択され、ただし、 R^1 又は R^2 が水素である場合は、 R^3 及び R^4 の少なくとも一方は、水素ではなく；

【 0 0 2 5 】

R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して：

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) - C_{1-6} アルキル
- (4) - C_{2-6} アルケニル、
- (5) - C_{2-6} アルキニル、

50

- (6) - C_{3-10} シクロアルキル、
- (7) - C_{3-10} シクロアルケニル、
- (8) アリール、
- (9) ヘテロアリール、
- (10) - CN、
- (11) - CF_3 、
- (12) - OH、
- (13) - OC_{1-6} アルキル、
- (14) - NH_2 、
- (15) - NHC_{1-6} アルキル、
- (16) - $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、
- (17) - SC_{1-6} アルキル、
- (18) - SOC_{1-6} アルキル、
- (19) - SO_2C_{1-6} アルキル、
- (20) - $NHSO_2C_{1-6}$ アルキル、
- (21) - $NHC(O)C_{1-6}$ アルキル、
- (22) - SO_2NHC_{1-6} アルキル、及び
- (23) - $C(O)NHC_{1-6}$ アルキル、から選択され；

10

【 0 0 2 6 】

R⁵ は：

20

- (1) 水素、
- (2) - C_{1-6} アルキル、
- (3) - CH_2CO_2H 、及び
- (4) - $CH_2CO_2C_{1-6}$ アルキル、から選択され；

【 0 0 2 7 】

R^a は、それぞれ独立して：

- (1) ハロゲン、
- (2) オキソ、
- (3) - $(CH_2)_mOH$ 、
- (4) - $(CH_2)_mN(R^j)_2$ 、
- (5) - $(CH_2)_mNO_2$ 、
- (6) - $(CH_2)_mCN$ 、
- (7) - C_{1-6} アルキル、
- (8) - $(CH_2)_mCF_3$ 、
- (9) - $(CH_2)_mOCF_3$ 、
- (10) - OCH_2OC_{1-6} アルキル、
- (11) - OCH_2 - アリール、
- (12) - $(CH_2)_mC(=N-OH)N(R^j)_2$ 、
- (13) - $(CH_2)_mOC_{1-6}$ アルキル、
- (14) - $(CH_2)_m-O$ - アリール、
- (15) - $(CH_2)_mSC_{1-6}$ アルキル、
- (16) - $(CH_2)_mS(O)C_{1-6}$ アルキル、
- (17) - $(CH_2)_mS(O)_2C_{1-6}$ アルキル、
- (18) - $(CH_2)_mNHS(O)_2C_{1-6}$ アルキル、
- (19) - $(CH_2)_mC(O)R^f$ 、
- (20) - $(CH_2)_mC(O)N(R^j)_2$ 、
- (21) - $(CH_2)_mN(R^j)C(O)R^f$ 、
- (22) - $(CH_2)_mN(R^j)C(O)N(R^j)_2$ 、
- (23) - $(CH_2)_mCO_2H$ 、
- (24) - $(CH_2)_mOC(O)H$ 、

30

40

50

- (25) - $(\text{CH}_2)_m \text{CO}_2 \text{R}^f$ 、
 (26) - $(\text{CH}_2)_m \text{OC}(\text{O})\text{R}^f$ 、
 (27) - $(\text{CH}_2)_m \text{C}_{3-7}$ シクロアルキル、
 (28) - $(\text{CH}_2)_m \text{C}_{3-7}$ シクロアルケニル、
 (29) - $(\text{CH}_2)_m \text{C}_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、
 (30) - $(\text{CH}_2)_m \text{C}_{2-6}$ シクロヘテロアルケニル、
 (31) - $(\text{CH}_2)_m$ アリール、及び
 (32) - $(\text{CH}_2)_m$ ヘテロアリール、からなる群より選択され、

ここで、各 CH_2 は、未置換であるか、又はオキソ、 $-(\text{CH}_2)_0-3 \text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{アルキル})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6} \text{アルキル}$ 、 $-\text{OC}_{1-6} \text{アルキル}$ 、ハロゲン、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6} \text{アルキル}$ 、 $-\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、 CH_2 フェニル、ヘテロアリール及び CH_2 ヘテロアリールから選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換され、そして、各アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又はオキソ、 $-(\text{CH}_2)_0-3 \text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{アルキル})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6} \text{アルキル}$ 、 $-\text{OC}_{1-6} \text{アルキル}$ 、ハロゲン、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6} \text{アルキル}$ 、 $-\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、 CH_2 フェニル、ヘテロアリール及び CH_2 ヘテロアリールから選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換され；

10

20

【0028】

R^b は、それぞれ独立して：

- (1) 水素、
 (2) $-\text{C}_{1-6} \text{アルキル}$ 、
 (3) ハロゲン、
 (4) $-\text{OH}$ 、
 (5) $-\text{NO}_2$ 、
 (6) $-\text{NH}_2$ 、
 (7) $-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{アルキル})$ 、
 (8) $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{アルキル})_2$ 、
 (9) $-\text{OC}_{1-6} \text{アルキル}$ 、
 (10) $-(\text{CH}_2)_q \text{CO}_2\text{H}$ 、
 (11) $-(\text{CH}_2)_q \text{CO}_2\text{C}_{1-6} \text{アルキル}$ 、
 (12) $-\text{CF}_3$ 、
 (13) $-\text{CN}$ 、
 (14) $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6} \text{アルキル}$ 、及び
 (15) $-(\text{CH}_2)_q \text{CON}(\text{R}^e)_2$ 、から選択され、

30

ここで、各 CH_2 は、未置換であるか、又は 1 個若しくは 2 個のハロゲンにより置換され、各アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又は 1 個、2 個若しくは 3 個のハロゲンにより置換され；

40

【0029】

R^c は、それぞれ独立して：

- (1) ハロゲン、
 (2) オキソ、
 (3) $-(\text{CH}_2)_r \text{OH}$ 、
 (4) $-(\text{CH}_2)_r \text{N}(\text{R}^e)_2$ 、
 (5) $-(\text{CH}_2)_r \text{CN}$ 、
 (6) $-\text{C}_{1-6} \text{アルキル}$ 、
 (7) $-\text{CF}_3$ 、

50

- (8) - C_{1-6} アルキル - OH、
- (9) - $OC H_2 OC_{1-6}$ アルキル、
- (10) - $(CH_2)_r OC_{1-6}$ アルキル、
- (11) - $OC H_2$ アリール、
- (12) - $(CH_2)_r SC_{1-6}$ アルキル、
- (13) - $(CH_2)_r C(O)R^f$ 、
- (14) - $(CH_2)_r C(O)N(R^e)_2$ 、
- (15) - $(CH_2)_r CO_2 H$ 、
- (16) - $(CH_2)_r CO_2 R^f$ 、
- (17) - $(CH_2)_r C_{3-7}$ シクロアルキル、
- (18) - $(CH_2)_r C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、
- (19) - $(CH_2)_r$ アリール、及び
- (20) - $(CH_2)_r$ ヘテロアリール、から選択され、

10

ここで、各 CH_2 は、未置換であるか、又はオキソ、- OH、- CN、- $N(R^h)_2$ 、- C_{1-6} アルキル、- OC_{1-6} アルキル、ハロゲン、- $CH_2 F$ 、- CHF_2 、- CF_3 、- $CO_2 H$ 、- $CO_2 C_{1-6}$ アルキル、- C_{3-7} シクロアルキル及びヘテロアリールから選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換され、そして各アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又はオキソ、- OH、- CN、- $N(R^h)_2$ 、- C_{1-6} アルキル、- OC_{1-6} アルキル、ハロゲン、- $CH_2 F$ 、- CHF_2 、- CF_3 、- $CO_2 H$ 、- $CO_2 C_{1-6}$ アルキル、- C_{3-7} シクロアルキル及びヘテロアリールから選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換され；

20

【 0 0 3 0 】

R^e 、 R^g 及び R^h は、それぞれ独立して：

- (1) 水素、及び
- (2) C_{1-6} アルキル、から選択され、

ここで、アルキルは、未置換であるか、又は - OH、オキソ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、- OC_{1-6} アルキル、- NH_2 、- $NH(C_{1-6}$ アルキル) 及び - $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換され；

30

【 0 0 3 1 】

R^j は、それぞれ独立して：

- (1) 水素、
- (2) - C_{1-6} アルキル、
- (3) - C_{3-6} シクロアルキル、
- (4) - $C(O)R^i$ 、及び
- (5) - $SO_2 R^i$ 、から選択され、

ここで、アルキル及びシクロアルキルは、未置換であるか、又は - OH、オキソ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、- OC_{1-6} アルキル、- NH_2 、- $NH(C_{1-6}$ アルキル) 及び - $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換され；

40

【 0 0 3 2 】

R^f 及び R^i は、それぞれ独立して：

- (1) C_{1-6} アルキル、
- (2) C_{4-7} シクロアルキル、
- (3) C_{4-7} シクロアルケニル、
- (4) C_{3-7} シクロヘテロアルキル、
- (5) C_{3-7} シクロヘテロアルケニル、
- (6) アリール、及び
- (7) ヘテロアリール、から選択され、

ここで、各アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シク

50

ロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又はオキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル及びヘテロアリールから選択される1個、2個、3個若しくは4個の置換基により置換され；

【0033】

R^k 、 R^m 及び R^v は、それぞれ独立して；

(1) $-O-$ 、及び

(2) $-NH-$ 、から選択され；

【0034】

R^n は、それぞれ独立して；

(1) 水素、

(2) $-C_{1-6}$ アルキル、

(3) アリール、

(4) $-C(R^q)_2-OC(O)R^s$ 、

(5) $-C(R^q)_2-O-C(O)OR^s$ 、及び

(6) $-C(R^u)_2C(O)OR^s$ 、から選択され、

ここで、アルキル及びアリールは、未置換であるか、又は R^w から選択される1個若しくは2個の置換基により置換され、そして、ここで、 R^u 及び R^u は、それらが結合する炭素と一緒にあって C_{3-7} シクロアルキル環を形成してもよく；

【0035】

R^o は、それぞれ独立して；

(1) 水素、

(2) $-C_{1-6}$ アルキル、

(3) $-CF_3$ 、

(4) $-CHF_2$ 、

(5) $-CH_2F$ 、及び

(6) $-CH_2OH$ 、からなる群より選択され、

ここで、アルキルは、未置換であるか、又は R^w から選択される1個若しくは2個の置換基により置換され；

【0036】

R^p は、それぞれ独立して；

(1) アリール、及び

(2) ヘテロアリール、から選択され、

ここで、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又は R^w から選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換され；

【0037】

R^q は、それぞれ独立して；

(1) 水素、及び

(2) $-C_{1-6}$ アルキル、から選択され、

ここで、アルキルは、未置換であるか、又は R^w から選択される1個若しくは2個の置換基により置換され；

【0038】

R^s は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキルから選択され、各アルキルは、未置換であるか、又は R^w から選択される1個若しくは2個の置換基により置換され；

【0039】

R^u は、それぞれ独立して；

(1) 水素、及び

(2) $-C_{1-6}$ アルキル、から選択され、

ここで、アルキルは、未置換であるか、又は R^w から選択される1個若しくは2個の置換

10

20

30

40

50

基により置換され；

【0040】

R^w は、それぞれ独立して：

- (1) ハロゲン、
- (2) CN、
- (3) -C₁₋₆ アルキル、
- (4) -O-C₁₋₆ アルキル、
- (5) -O-CF₃、
- (6) -NH(C₁₋₆ アルキル)、
- (7) -N(C₁₋₆ アルキル)₂、
- (8) -S-C₁₋₆ アルキル、
- (9) -CO₂C₁₋₆ アルキル、
- (10) -CONH(C₁₋₆ アルキル)、
- (11) -CON(C₁₋₆ アルキル)₂、及び
- (12) フェニル、から選択され、

ここで、アルキル及びフェニルは、未置換であるか、又はハロゲン及び -C₁₋₆ アルキルから選択される1個若しくは2個の置換基により置換され；

n は、0、1、2、3又は4であり；

m は、0、1、2、3又は4であり；

p は、0、1、2又は3であり；

q は、0、1、2、3又は4であり；

r は、0、1又は2であり；そして

w は、0、1、2、3又は4である」の化合物又は薬学的に許容されるその塩に関する。

【0041】

本発明の一実施態様において、Xは存在しないか、又は -S-、-O-、-NH-、-C(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-NH₂SO₂-、-SO₂NH- 及び -CO₂- から選択され、各NHは未置換であるか、又はC₁₋₆ アルキル、-CO₂H、-CO₂C₁₋₆ アルキル、-COC₁₋₆ アルキル、フェニル及び -CH₂ フェニルから選択される1個の置換基により置換される。この実施態様のークラスにおいて、Xは存在しない。この実施態様の別のクラスにおいて、Xは -S-、-O-、-NH-、-C(O)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-NH₂SO₂-、-SO₂NH- 及び -CO₂- から選択される。本発明の別の実施態様において、Xは存在しないか、又は -S- 及び -O- から選択される。本発明の別の実施態様において、Xは存在しない。別の実施態様において、Xは存在しないか、又は -S- 及び -O- から選択される。別の実施態様において、Xは存在しないか、又は -S- である。別の実施態様において、Xは -S- である。別の実施態様において、Xは存在しないか、又は -O- である。別の実施態様において、Xは -O- である。

【0042】

本発明の別の実施態様において、Yは -CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CHF- 及び -CF₂- から選択され、ここで、CH₂ 及びCHFの各々は、未置換であるか、又はR^b から選択される1個又は2個の置換基により置換される。この実施態様の別のクラスにおいて、Yは -CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CHF- 及び -CF₂- から選択される。

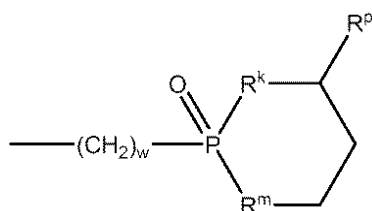
【0043】

本発明の別の実施態様において、Yは -CH₂- 及び -CH₂-CH₂- から選択され、各 -CH₂ は未置換であるか、又はR^b から選択される1個又は2個の置換基により置換される。この実施態様のークラスにおいて、Yは -CH₂- から選択され、-CH₂- は未置換であるか、又はR^b から選択される1個又は2個の置換基により置換される。この実施態様の別のクラスにおいて、Yは -CH₂-CH₂- であり、各 -CH₂ は未置換であるか、又はR^b から選択される1個又は2個の置換基により置換される。この実施態

【 0 0 4 4 】

【 0 0 4 5 】

【化 4】



【 0 0 4 6 】

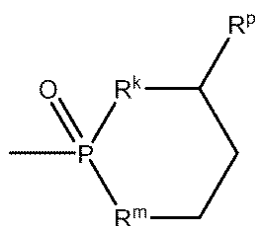
$1 - 6$ アルキル) $_2$ 、 $-P(O)(OH)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-P(O)(OH)($

OC_{1-6} アルキル)、 $-\text{P}(\text{O})(\text{C}_{1-6}$ アルキル) $(\text{OC}_{1-6}$ アルキル)、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}$ アリール)、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^g\text{C}(\text{R}^h)_2\text{CO}_2\text{H})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^g\text{C}(\text{R}^h)_2\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{NR}^g\text{C}(\text{R}^h)_2\text{CO}_2\text{H})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{NR}^g\text{C}(\text{R}^h)_2\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^g\text{C}(\text{R}^h)_2\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル) $(\text{O}-\text{R}^i)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OC}(\text{R}^h)_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OC}(\text{R}^h)_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{S}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 $-\text{P}(\text{O})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{S}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{SC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 $-\text{P}(\text{O})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{SC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{O})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^v-\text{R}^n)\text{R}^o$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^k-\text{R}^n)\text{R}^m-\text{R}^n$ 、及び

10

【0047】

【化5】



20

【0048】

ただし、 R^v が $-\text{O}-$ である場合又は R^k 及び R^m が共に $-\text{O}-$ である場合は、 $-\text{O}-$ に結合する R^n は、独立して $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{R}^q)_2-\text{OC}(\text{O})\text{R}^s$ 及び $-\text{C}(\text{R}^q)_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^s$ から選択され、ただし、 R^v が $-\text{NH}-$ である場合又は R^k 及び R^m が共に $-\text{NH}-$ である場合は、 $-\text{NH}-$ に結合する R^n は、独立して $-\text{H}$ 及び $-\text{C}(\text{R}^u)_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^s$ から選択され、ただし、 R^k が $-\text{O}-$ であり、 R^m が $-\text{NH}-$ である場合は、 $-\text{O}-$ に結合する R^n は、独立して $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、未置換であるか又は R^w から選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換されたアリール、及び未置換であるか又は R^w から選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換されたヘテロアリール、から選択され、 $-\text{NH}-$ に結合する R^n は、独立して $-\text{H}$ 及び $-\text{C}(\text{R}^u)_2\text{COOR}^s$ から選択され、ここで、 R^u 及び R^u は、それらが結合する炭素と一緒になって C_{3-7} シクロアルキル環を形成してもよく、そして、ここで各アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又は R^c から選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換される。

30

【0049】

本発明の別の実施態様において、 Z は以下から選択される： $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})\text{H}(\text{OH})$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{C}_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OC}_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OC}_{1-6}$ アルキル)、 $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{C}_{1-6}$ アルキル) $(\text{OC}_{1-6}$ アルキル)、 $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}$ アリール)、 $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{NR}^g\text{C}(\text{R}^h)_2\text{CO}_2\text{H})_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{NR}^g\text{C}(\text{R}^h)_2\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{NR}^g\text{C}(\text{R}^h)_2\text{CO}_2\text{H})_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{NR}^g\text{C}(\text{R}^h)_2\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{NR}^g\text{C}(\text{R}^h)_2\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル) $(\text{O}-\text{R}^i)$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OC}(\text{R}^h)_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OC}(\text{R}^h)_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OH})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{S}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{S}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{O})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^v-\text{R}^n)\text{R}^o$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^k-\text{R}^n)\text{R}^m-\text{R}^n$ 、及び

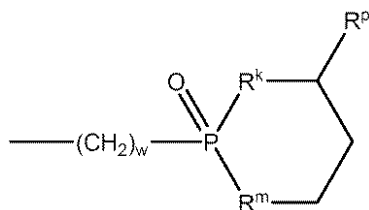
40

50

)_m P (O) (OH) (- O - (CH₂)₁₋₄ - S C (O) C₁₋₆ アルキル)、 - (CH₂)_m P (O) (- O - (CH₂)₁₋₄ - S C (O) C₁₋₆ アルキル)₂、 - (CH₂)_m P (O) (- O - (CH₂)₁₋₄ - O)、 - (CH₂)_w - P (O) (R^v - Rⁿ) R^o、 - (CH₂)_w - P (O) (R^k - Rⁿ) R^m - Rⁿ、及び

【 0 0 5 0 】

【 化 6 】



10

【 0 0 5 1 】

ただし、R^vが - O - である場合又は R^k 及び R^m が共に - O - である場合は、 - O - に結合する Rⁿ は、独立して - H、 - C₁₋₆ アルキル、 - C (R^q)₂ - O C (O) R^s 及び - C (R^q)₂ - O - C (O) O R^s から選択され、ただし、R^vが - NH - である場合又は R^k 及び R^m が共に - NH - である場合は、 - NH - に結合する Rⁿ は、独立して - H 及び - C (R^u)₂ C (O) O R^s から選択され、ただし、R^k が - O - であり、R^m が - NH - である場合は、 - O - に結合する Rⁿ は、独立して - H、 - C₁₋₆ アルキル、未置換であるか又は R^w から選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換されたアリール、及び未置換であるか又は R^w から選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換されたヘテロアリール、から選択され、 - NH - に結合する Rⁿ は、独立して - H 及び - C (R^u)₂ C O O R^s から選択され、ここで、R^u 及び R^u は、それらが結合する炭素と一緒にあって C₃₋₇ シクロアルキル環を形成してもよく、そして、ここで各 CH₂ は、未置換であるか、又は C₁₋₆ アルキル、 - OH 及び - NH₂ から選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換され、ここで各アルキル及びアリールは、未置換であるか、又は R^c から選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換される。この実施態様のクラスにおいて、Z は以下から選択される： - P (O) (OH)₂、 - P (O) H (OH)、 - P (O) (C₁₋₆ アルキル)₂、 - P (O) (O C₁₋₆ アルキル)₂、 - P (O) (OH) (C₁₋₆ アルキル)、 - P (O) (OH) (O C₁₋₆ アルキル)、 - P (O) (C₁₋₆ アルキル) (O C₁₋₆ アルキル)、 - P (O) (OH) (O - (CH₂)₀₋₄ - アリール)、 - P (O) (N R^g C (R^h)₂ C O₂ H)₂、 - P (O) (N R^g C (R^h)₂ C O₂ C₁₋₆ アルキル)₂、 - P (O) (OH) (N R^g C (R^h)₂ C O₂ H)₂、 - P (O) (OH) (N R^g C (R^h)₂ C O₂ C₁₋₆ アルキル)、 - P (O) (N R^g C (R^h)₂ C O₂ C₁₋₆ アルキル) (O - Rⁱ)、 - P (O) (O C (R^h)₂ O C (O) C₁₋₆ アルキル)₂、 - P (O) (OH) (O C (R^h)₂ O C (O) C₁₋₆ アルキル)、 - P (O) (OH) (- O - (CH₂)₁₋₄ - S (O) C₁₋₆ アルキル)、 - P (O) (- O - (CH₂)₁₋₄ - S (O) C₁₋₆ アルキル)₂、 - P (O) (OH) (- O - (CH₂)₁₋₄ - S C (O) C₁₋₆ アルキル)、 - P (O) (- O - (CH₂)₁₋₄ - S C (O) C₁₋₆ アルキル)₂、 - P (O) (- O - (CH₂)₁₋₄ - O)、 - P (O) (R^v - Rⁿ) R^o、 - P (O) (R^k - Rⁿ) R^m - Rⁿ、及び

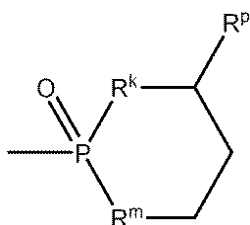
20

30

40

【 0 0 5 2 】

【 化 7 】



50

【0053】

ただし、 R^v が - O - である場合又は R^k 及び R^m が共に - O - である場合は、- O - に結合する R^n は、独立して - H、- C_{1-6} アルキル、- $C(R^q)_2 - OC(O)R^s$ 及び - $C(R^q)_2 - O - C(O)OR^s$ から選択され、ただし、 R^v が - NH - である場合又は R^k 及び R^m が共に - NH - である場合は、- NH - に結合する R^n は、独立して - H 及び - $C(R^u)_2 C(O)OR^s$ から選択され、ただし、 R^k が - O - であり、 R^m が - NH - である場合は、- O - に結合する R^n は、独立して - H、- C_{1-6} アルキル、未置換であるか又は R^w から選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換されたアリール、及び未置換であるか又は R^w から選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換されたヘテロアリール、から選択され、- NH - に結合する R^n は、独立して - H 及び - $C(R^u)_2 COOR^s$ から選択され、ここで、 R^u 及び R^u は、それらが結合する炭素と一緒にあって C_{3-7} シクロアルキル環を形成してもよく、そして、ここで各アルキル及びアリールは、未置換であるか、又は R^c から選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換される。

10

【0054】

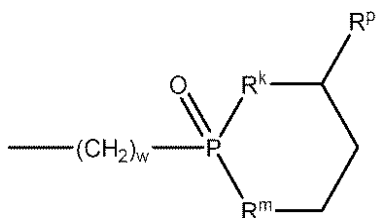
本発明の別の実施態様において、Z は以下から選択される： - $(CH_2)_m P(O)(OH)_2$ 、- $(CH_2)_m P(O)H(OH)$ 、- $(CH_2)_m P(O)(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、- $(CH_2)_m P(O)(OC_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、- $(CH_2)_m P(O)(OH)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、- $(CH_2)_m P(O)(OH)(OC_{1-6} \text{ アルキル})$ 、- $(CH_2)_m P(O)(C_{1-6} \text{ アルキル})(OC_{1-6} \text{ アルキル})$ 、- $(CH_2)_m P(O)(OH)(O - CH_2 - \text{フェニル})$ 、- $(CH_2)_m P(O)(NR^g C(R^h)_2 CO_2 H)_2$ 、- $(CH_2)_m P(O)(NR^g C(R^h)_2 CO_2 C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、- $(CH_2)_m P(O)(OH)(NR^g C(R^h)_2 CO_2 H)_2$ 、- $(CH_2)_m P(O)(OH)(NR^g C(R^h)_2 CO_2 C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、- $(CH_2)_m P(O)(NR^g C(R^h)_2 CO_2 C_{1-6} \text{ アルキル})(O - R^i)$ 、- $(CH_2)_m P(O)(OC(R^h)_2 OC(O)C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、- $(CH_2)_m P(O)(OH)(OC(R^h)_2 OC(O)C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、- $(CH_2)_m P(O)(OH)(-O - (CH_2)_{1-4} - S(O)C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、- $(CH_2)_m P(O)(-O - (CH_2)_{1-4} - S(O)C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、- $(CH_2)_m P(O)(OH)(-O - (CH_2)_2 - SC(O)C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、- $(CH_2)_m P(O)(-O - (CH_2)_2 - SC(O)C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、- $(CH_2)_m P(O)(-O - (CH_2)_{1-4} - O)_2$ 、- $(CH_2)_w - P(O)(R^v - R^n)R^o$ 、- $(CH_2)_w - P(O)(R^k - R^n)R^m - R^n$ 、及び

20

30

【0055】

【化 8】



40

【0056】

ただし、 R^v が - O - である場合又は R^k 及び R^m が共に - O - である場合は、- O - に結合する R^n は、独立して - H、- C_{1-6} アルキル、- $C(R^q)_2 - OC(O)R^s$ 及び - $C(R^q)_2 - O - C(O)OR^s$ から選択され、ただし、 R^v が - NH - である場合又は R^k 及び R^m が共に - NH - である場合は、- NH - に結合する R^n は、独立して - H 及び - $C(R^u)_2 C(O)OR^s$ から選択され、ただし、 R^k が - O - であり、 R^m が - NH - である場合は、- O - に結合する R^n は、独立して - H、- C_{1-6} アルキル、未置換であるか又は R^w から選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換されたアリール、及び未置換であるか又は R^w から選択される 1 個、2 個若しくは 3 個

50

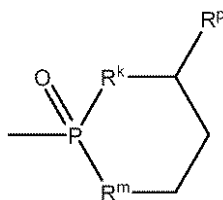
の置換基により置換されたヘテロアリール、から選択され、 $-NH-$ に結合する R^n は、独立して $-H$ 及び $-C(R^u)_2COOR^s$ から選択され、ここで、 R^u 及び R^u は、それらが結合する炭素と一緒になって C_{3-7} シクロアルキル環を形成してもよく、そして、ここで各 CH_2 は、未置換であるか、又は C_{1-6} アルキル、 $-OH$ 及び $-NH_2$ から選択される1個若しくは2個の置換基により置換され、ここで各アルキル及びフェニルは、未置換であるか、又は R^c から選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換される。この実施態様のクラスにおいて、 Z は以下から選択される： $-P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)H(OH)$ 、 $-P(O)(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-P(O)(OC_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-P(O)(OH)(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-P(O)(OH)(OC_{1-6}アルキル)$ 、 $-P(O)(C_{1-6}アルキル)(OC_{1-6}アルキル)$ 、 $-P(O)(OH)(O-CH_2-フェニル)$ 、 $-P(O)(NR^gC(R^h)_2CO_2H)_2$ 、 $-P(O)(NR^gC(R^h)_2CO_2C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-P(O)(OH)(NR^gC(R^h)_2CO_2H)_2$ 、 $-P(O)(OH)(NR^gC(R^h)_2CO_2C_{1-6}アルキル)$ 、 $-P(O)(NR^gC(R^h)_2CO_2C_{1-6}アルキル)(O-R^i)$ 、 $-P(O)(OC(R^h)_2OC(O)C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-P(O)(OH)(OC(R^h)_2OC(O)C_{1-6}アルキル)$ 、 $-P(O)(OH)(-O-(CH_2)_{1-4}-S(O)C_{1-6}アルキル)$ 、 $-P(O)(-O-(CH_2)_{1-4}-S(O)C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-P(O)(OH)(-O-(CH_2)_2-SC(O)C_{1-6}アルキル)$ 、 $-P(O)(-O-(CH_2)_2-SC(O)C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-P(O)(-O-(CH_2)_{1-4}-O)$ 、 $-P(O)(R^v-R^n)R^o$ 、 $-P(O)(R^k-R^n)R^m-R^n$ 、及び

10

20

【0057】

【化9】



【0058】

30

ただし、 R^v が $-O-$ である場合又は R^k 及び R^m が共に $-O-$ である場合は、 $-O-$ に結合する R^n は、独立して $-H$ 、 $-C_{1-6}アルキル$ 、 $-C(R^q)_2-OC(O)R^s$ 及び $-C(R^q)_2-O-C(O)OR^s$ から選択され、ただし、 R^v が $-NH-$ である場合又は R^k 及び R^m が共に $-NH-$ である場合は、 $-NH-$ に結合する R^n は、独立して $-H$ 及び $-C(R^u)_2C(O)OR^s$ から選択され、ただし、 R^k が $-O-$ であり、 R^m が $-NH-$ である場合は、 $-O-$ に結合する R^n は、独立して $-H$ 、 $-C_{1-6}アルキル$ 、未置換であるか又は R^w から選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換されたアリール、及び未置換であるか又は R^w から選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換されたヘテロアリール、から選択され、 $-NH-$ に結合する R^n は、独立して $-H$ 及び $-C(R^u)_2COOR^s$ から選択され、ここで、 R^u 及び R^u は、それらが結合する炭素と一緒になって C_{3-7} シクロアルキル環を形成してもよく、そして、各アルキル及びフェニルは、未置換であるか、又は R^c から選択される1個、2個、3個若しくは4個の置換基により置換される。

40

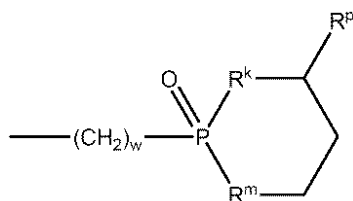
【0059】

本発明の別の実施態様において、 Z は以下から選択される： $-(CH_2)_mP(O)(OH)_2$ 、 $-(CH_2)_mP(O)(OC(R^h)_2OC(O)C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-(CH_2)_mP(O)(OH)(-O-(CH_2)_{0-4}-アリール)$ 、 $-(CH_2)_mP(O)(OH)(-O-(CH_2)_{1-4}-SC(O)C_{1-6}アルキル)$ 、 $-(CH_2)_mP(O)(-O-(CH_2)_{1-4}-SC(O)C_{1-6}アルキル)_2$ 、及び

【0060】

50

【化 1 0】



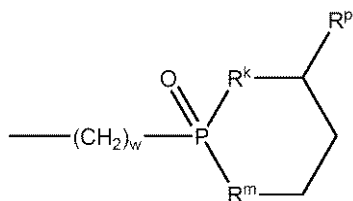
【 0 0 6 1】

ここで、各 CH_2 は、未置換であるか、又は C_{1-6} アルキル、 $-\text{OH}$ 及び $-\text{NH}_2$ から選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換され、ここで、各アルキル及びアリールは、未置換であるか、又は R^c から選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換される。この実施態様のクラスにおいて、Z は以下から選択される： $-(\text{CH}_2)_m \text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{O}-\text{CH}_2-\text{アリール})$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{P}(\text{O})(\text{OH})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{SC}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{P}(\text{O})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{SC}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、及び

10

【 0 0 6 2】

【化 1 1】



20

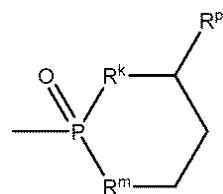
【 0 0 6 3】

ここで、各 CH_2 は、未置換であるか、又は C_{1-6} アルキル、 $-\text{OH}$ 及び $-\text{NH}_2$ から選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換され、ここで、各アルキル及びアリールは、未置換であるか、又は R^c から選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換される。この実施態様のクラスにおいて、Z は以下から選択される： $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{O}-\text{CH}_2-\text{アリール})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{SC}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{SC}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、及び

30

【 0 0 6 4】

【化 1 2】



40

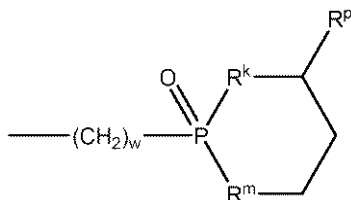
【 0 0 6 5】

ここで、各アルキル及びアリールは、未置換であるか、又は R^c から選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換される。この実施態様の別のクラスにおいて、Z は以下から選択される： $-(\text{CH}_2)_m \text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{O}-\text{CH}_2-\text{フェニル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{P}(\text{O})(\text{OH})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{SC}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-(\text{CH}_2)_m \text{P}(\text{O})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{SC}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、及び

【 0 0 6 6】

50

【化 1 3】



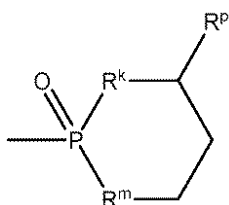
【 0 0 6 7】

ここで、各 CH_2 は、未置換であるか、又は C_{1-6} アルキル、 $-\text{OH}$ 及び $-\text{NH}_2$ から選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換され、ここで、各アルキル及びフェニルは、未置換であるか、又は R^c から選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換される。この実施態様の別のクラスにおいて、Z は以下から選択される： $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{O}-\text{CH}_2-\text{フェニル})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{SC}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{SC}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、及び

10

【 0 0 6 8】

【化 1 4】



20

【 0 0 6 9】

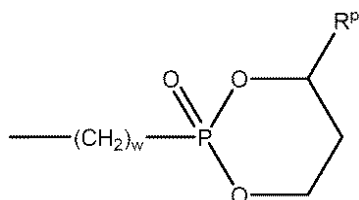
ここで、各 CH_2 は、未置換であるか、又は C_{1-6} アルキル、 $-\text{OH}$ 及び $-\text{NH}_2$ から選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換され、ここで、各アルキル及びフェニルは、未置換であるか、又は R^c から選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換される。この実施態様の別のクラスにおいて、Z は以下から選択される：

$-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{O}-\text{CH}_2-\text{フェニル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OH})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{SC}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{SC}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、及び

30

【 0 0 7 0】

【化 1 5】



40

【 0 0 7 1】

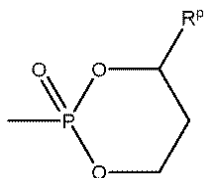
ここで、各 CH_2 は、未置換であるか、又は C_{1-6} アルキル、 $-\text{OH}$ 及び $-\text{NH}_2$ から選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換され、ここで、各アルキル及びフェニルは、未置換であるか、又は R^c から選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換される。この実施態様の別のクラスにおいて、Z は以下から選択される：

$-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{O}-\text{CH}_2-\text{フェニル})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{SC}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{SC}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、及び

【 0 0 7 2】

50

【化 16】



【0073】

ここで、各 CH₂ は、未置換であるか、又は C₁ - 6 アルキル、- OH 及び - NH₂ から選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換され、ここで、各アルキル及びフェニルは、未置換であるか、又は R^C から選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換される。

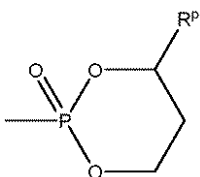
10

【0074】

本発明の別の実施態様において、Z は以下から選択される： - P(O)(OH)₂、- P(O)(OCH₂OC(O)C(CH₃)₂)、- P(O)(OH)(O-CH₂-フェニル)、- P(O)(OH)(-O-(CH₂)₂-SC(O)-CH₂CH₃)、- P(O)(-O-(CH₂)₂-SC(O)-CH₂CH₃)₂、及び

【0075】

【化 17】



20

【0076】

ここで、各フェニルは、未置換であるか、又はハロゲン及び - OC₁ - 6 アルキルから選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換される。この実施態様のークラスにおいて、フェニルは、F 及び - OCH₃ から選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換される。

【0077】

本発明の別の実施態様において、Z は - (CH₂)_mP(O)(OH)₂ であり、ここで、CH₂ は、未置換であるか、又は C₁ - 6 アルキル、- OH 及び - NH₂ から選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換される。本発明の別の実施態様において、Z は - (CH₂)_mP(O)(OH)₂ である。本発明のさらに別の実施態様において、Z は - P(O)(OH)₂ である。

30

【0078】

本発明の別の実施態様において、R¹ 及び R² は、それぞれ独立して、以下から選択される：水素、ハロゲン、- CN、- CF₃、- C₁ - 6 アルキル、- C₂ - 6 アルケニル、- C₂ - 6 アルキニル、- (CH₂)_pC₃ - 10 シクロアルキル、- (CH₂)_pC₃ - 7 シクロアルキル - アリール、- (CH₂)_pC₃ - 7 シクロアルキル - ヘテロアリール、- (CH₂)_pC₄ - 10 シクロアルケニル、- (CH₂)_pC₄ - 7 シクロアルケニル - アリール、- (CH₂)_pC₄ - 7 シクロアルケニル - ヘテロアリール、アリール、ビフェニル、- (CH₂)_pヘテロアリール、- C₂ - 6 アルケニル - アルキル、- C₂ - 6 アルケニル - アリール、- C₂ - 6 アルケニル - ヘテロアリール、- C₂ - 6 アルケニル - C₃ - 7 シクロアルキル、- C₂ - 6 アルケニル - C₃ - 7 シクロアルケニル、- C₂ - 6 アルケニル - C₂ - 7 シクロヘテロアルキル、- C₂ - 6 アルケニル - C₂ - 7 シクロヘテロアルケニル、- C₂ - 6 アルキニル - (CH₂)₁ - 3 - O - アリール、- C₂ - 6 アルキニル - アルキル、- C₂ - 6 アルキニル - アリール、- C₂ - 6 アルキニル - ヘテロアリール、- C₂ - 6 アルキニル - C₃ - 7 シクロアルキル、- C₂ - 6 アルキニル - C₃ - 7 シクロアルケニル、- C₂ - 6 アルキニル - C₂ - 7 シクロヘテロアルキル、- C₂ - 6 アルキニル - C₂ - 7 シクロヘテロアルケニル、- C(O)NH -

40

50

(CH₂)₀₋₃ フェニル及び - (CH₂)_p C(O) フェニル；ここで、各 CH₂ は、未置換であるか、又はハロゲン、CF₃、-OH、-NH₂、-C₁₋₆ アルキル、-OC₁₋₆ アルキル、-NHC₁₋₆ アルキル及び -N(C₁₋₆ アルキル)₂ から選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換され；各アルキル、アルケニル及びアルキニルは、未置換であるか、又はハロゲン、CF₃、-OH、-NH₂、C₁₋₆ アルキル、-OC₁₋₆ アルキル、-NHC₁₋₆ アルキル及び -N(C₁₋₆ アルキル)₂ から選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換され；そして、各シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換され；ただし、R¹ 及び R² の少なくとも一方及び一方のみが、水素、ハロゲン、-CN、-CF₃、-C₁₋₆ アルキル、-C₂₋₆ アルケニル及び -C₂₋₆ アルキニルからなる群より選択され；ただし、R¹ 又は R² が水素である場合、R³ 及び R⁴ の少なくとも一方は、水素ではない。本発明のこの実施態様のクラスにおいて、R¹ は、それぞれ独立して、以下から選択される：- (CH₂)_p C₃₋₁₀ シクロアルキル、- (CH₂)_p C₃₋₇ シクロアルキル - アリール、- (CH₂)_p C₃₋₇ シクロアルキル - ヘテロアリール、- (CH₂)_p C₄₋₁₀ シクロアルケニル、- (CH₂)_p C₄₋₇ シクロアルケニル - アリール、- (CH₂)_p C₄₋₇ シクロアルケニル - ヘテロアリール、アリール、ビフェニル、- (CH₂)_p ヘテロアリール、- C₂₋₆ アルケニル - アルキル、- C₂₋₆ アルケニル - アリール、- C₂₋₆ アルケニル - ヘテロアリール、- C₂₋₆ アルケニル - C₃₋₇ シクロアルキル、- C₂₋₆ アルケニル - C₃₋₇ シクロアルケニル、- C₂₋₆ アルケニル - C₂₋₇ シクロヘテロアルキル、- C₂₋₆ アルケニル - C₂₋₇ シクロヘテロアルケニル、- C₂₋₆ アルキニル - (CH₂)₁₋₃ - O - アリール、- C₂₋₆ アルキニル - アルキル、- C₂₋₆ アルキニル - アリール、- C₂₋₆ アルキニル - ヘテロアリール、- C₂₋₆ アルキニル - C₃₋₇ シクロアルキル、- C₂₋₆ アルキニル - C₃₋₇ シクロアルケニル、- C₂₋₆ アルキニル - C₂₋₇ シクロヘテロアルキル、- C₂₋₆ アルキニル - C₂₋₇ シクロヘテロアルケニル、- C(O)NH - (CH₂)₀₋₃ フェニル及び - (CH₂)_p C(O) フェニル；ここで、各 CH₂ は、未置換であるか、又はハロゲン、CF₃、-OH、-NH₂、-C₁₋₆ アルキル、-OC₁₋₆ アルキル、-NHC₁₋₆ アルキル及び -N(C₁₋₆ アルキル)₂ から選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換され；ここで、各アルキル、アルケニル及びアルキニルは、未置換であるか、又はハロゲン、CF₃、-OH、-NH₂、-C₁₋₆ アルキル、-OC₁₋₆ アルキル、-NHC₁₋₆ アルキル及び -N(C₁₋₆ アルキル)₂ から選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換され；そして、各シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換され；そして、R² は水素、ハロゲン、-CN、-CF₃、-C₁₋₆ アルキル、-C₂₋₆ アルケニル及び -C₂₋₆ アルキニルからなる群より選択され；ただし、R¹ 又は R² が水素である場合、R³ 及び R⁴ の少なくとも一方は水素ではない。この実施態様の別のクラスにおいて、R¹ 及び R² は、それぞれ独立して、以下から選択される：水素、ハロゲン、-CN、-CF₃、-C₁₋₆ アルキル、-C₂₋₆ アルケニル、-C₂₋₆ アルキニル、-C₃₋₁₀ シクロアルキル、-C₃₋₇ シクロアルキル - アリール、-C₃₋₇ シクロアルキル - ヘテロアリール、-C₄₋₁₀ シクロアルケニル、-C₄₋₇ シクロアルケニル - アリール、-C₄₋₇ シクロアルケニル - ヘテロアリール、アリール、ビフェニル、- ヘテロアリール、- C₂₋₆ アルケニル - アルキル、- C₂₋₆ アルケニル - アリール、- C₂₋₆ アルケニル - ヘテロアリール、- C₂₋₆ アルケニル - C₃₋₇ シクロアルキル、- C₂₋₆ アルケニル - C₃₋₇ シクロアルケニル、- C₂₋₆ アルケニル - C₂₋₇ シクロヘテロアルキル、- C₂₋₆ アルケニル - C₂₋₇ シクロヘテロアルケニル、- C₂₋₆ アルキニル - (CH₂)₁₋₃ - O - アリール、- C₂₋₆ アルキニル - アルキル、- C₂₋₆ アルキニル - アリール、- C₂₋₆ アルキニル - ヘテロ

10

20

30

40

50

30

40

50

び - CF₃ からなる群より選択され；ただし、R² が水素である場合、R³ 及び R⁴ の少なくとも一方は水素ではない。このクラスのサブクラスにおいて、R¹ はそれぞれ独立して、アリール、ビフェニル、ヘテロアリール、-C₂₋₆ アルキニル-アリール及び -C₂₋₆ アルキニル-ヘテロアリールから選択され、ここで、各フェニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換され；R² は、水素、C1 及び -CF₃ からなる群より選択され；ただし、R² が水素である場合、R³ 及び R⁴ の少なくとも一方は水素ではない。この実施態様の別のクラスにおいて、R¹ 及び R² は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、-CF₃、アリール、ビフェニル、ヘテロアリール、-C₂ アルキニル-アリール及び -C₂ アルキニル-ヘテロアリールから選択され；ここで、各フェニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換され；ただし、R¹ 及び R² の少なくとも一方及び一方のみが、水素、ハロゲン及び -CF₃ からなる群より選択され；ただし、R¹ 又は R² が水素である場合、R³ 及び R⁴ の少なくとも一方は水素ではない。このクラスのサブクラスにおいて、R¹ はそれぞれ独立して、アリール、ビフェニル、ヘテロアリール、-C₂ アルキニル-アリール及び -C₂ アルキニル-ヘテロアリールから選択され、ここで、各フェニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換され；R² は、水素、C1 及び -CF₃ からなる群より選択され；ただし、R² が水素である場合、R³ 及び R⁴ の少なくとも一方は水素ではない。この実施態様の別のクラスにおいて、R¹ 及び R² は、それぞれ独立して、水素、C1、-CF₃、フェニル、ビフェニル、インドール、-C₂ アルキニル-フェニル及び -C₂ アルキニル-ピリジンから選択され；ここで、各フェニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換され；ただし、R¹ 及び R² の少なくとも一方及び一方のみが、水素、C1 及び -CF₃ からなる群より選択され；ただし、R¹ 又は R² が水素である場合、R³ 及び R⁴ の少なくとも一方は水素ではない。このクラスのサブクラスにおいて、R¹ はそれぞれ独立して、フェニル、ビフェニル、インドール、-C₂ アルキニル-フェニル及び -C₂ アルキニル-ピリジンから選択され、ここで、各フェニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換され；R² は、水素、C1 及び -CF₃ からなる群より選択され；ただし、R² が水素である場合、R³ 及び R⁴ の少なくとも一方は水素ではない。このサブクラスのサブクラスにおいて、R² は C1 である。このサブクラスの別のサブクラスにおいて、R² は -CF₃ である。このサブクラスの別のサブクラスにおいて、R² は水素である。

【0080】

本発明の別の実施態様において、R¹ 及び R² は、それぞれ独立して、以下から選択される：ハロゲン、-CN、-CF₃、-C₁₋₆ アルキル、-C₂₋₆ アルケニル、-C₂₋₆ アルキニル、-(CH₂)_pC₃₋₁₀ シクロアルキル、-(CH₂)_pC₃₋₇ シクロアルキル-アリール、-(CH₂)_pC₃₋₇ シクロアルキル-ヘテロアリール、-(CH₂)_pC₄₋₁₀ シクロアルケニル、-(CH₂)_pC₄₋₇ シクロアルケニル-アリール、-(CH₂)_pC₄₋₇ シクロアルケニル-ヘテロアリール、アリール、ビフェニル、-(CH₂)_pヘテロアリール、-C₂₋₆ アルケニル-アルキル、-C₂₋₆ アルケニル-アリール、-C₂₋₆ アルケニル-ヘテロアリール、-C₂₋₆ アルケニル-C₃₋₇ シクロアルキル、-C₂₋₆ アルケニル-C₃₋₇ シクロアルケニル、-C₂₋₆ アルケニル-C₂₋₇ シクロヘテロアルキル、-C₂₋₆ アルケニル-C₂₋₇ シ

クロヘテロアルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル $-(CH_2)_{1-3}-O-$ アリール、 $-C_{2-6}$ アルキニル $-アルキル$ 、 $-C_{2-6}$ アルキニル $-アリール$ 、 $-C_{2-6}$ アルキニル $-ヘテロアリール$ 、 $-C_{2-6}$ アルキニル $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルキニル $-C_{3-7}$ シクロアルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル $-C_{2-7}$ シクロヘテロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルキニル $-C_{2-7}$ シクロヘテロアルケニル、 $-C(O)NH-(CH_2)_{0-3}$ フェニル及び $-(CH_2)_pC(O)$ フェニル；ここで、各 CH_2 は、未置換であるか、又はハロゲン、 CF_3 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NHC_{1-6}$ アルキル及び $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ から選択される1個若しくは2個の置換基により置換され；ここで、各アルキル、アルケニル及びアルキニルは、未置換であるか、又はハロゲン、 CF_3 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NHC_{1-6}$ アルキル及び $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ から選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換され；そしてここで、各シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される1個、2個、3個若しくは4個の置換基により置換され；ただし、 R^1 及び R^2 の少なくとも一方及び一方のみが、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル及び $-C_{2-6}$ アルキニルからなる群より選択される。

10

20

30

40

50

【0081】

本発明のこの実施態様のークラスにおいて、 R^1 は、それぞれ独立して、以下から選択される： $-(CH_2)_pC_{3-10}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_pC_{3-7}$ シクロアルキル $-アリール$ 、 $-(CH_2)_pC_{3-7}$ シクロアルキル $-ヘテロアリール$ 、 $-(CH_2)_pC_{4-10}$ シクロアルケニル、 $-(CH_2)_pC_{4-7}$ シクロアルケニル $-アリール$ 、 $-(CH_2)_pC_{4-7}$ シクロアルケニル $-ヘテロアリール$ 、アリール、ピフェニル、 $-(CH_2)_p$ ヘテロアリール、 $-C_{2-6}$ アルケニル $-アルキル$ 、 $-C_{2-6}$ アルケニル $-アリール$ 、 $-C_{2-6}$ アルケニル $-ヘテロアリール$ 、 $-C_{2-6}$ アルケニル $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル $-C_{3-7}$ シクロアルケニル、 $-C_{2-6}$ アルケニル $-C_{2-7}$ シクロヘテロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル $-C_{2-7}$ シクロヘテロアルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル $-(CH_2)_{1-3}-O-$ アリール、 $-C_{2-6}$ アルキニル $-アルキル$ 、 $-C_{2-6}$ アルキニル $-アリール$ 、 $-C_{2-6}$ アルキニル $-ヘテロアリール$ 、 $-C_{2-6}$ アルキニル $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルキニル $-C_{3-7}$ シクロアルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル $-C_{2-7}$ シクロヘテロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルキニル $-C_{2-7}$ シクロヘテロアルケニル、 $-C(O)NH-(CH_2)_{0-3}$ フェニル及び $-(CH_2)_pC(O)$ フェニル；ここで、各 CH_2 は、未置換であるか、又はハロゲン、 CF_3 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NHC_{1-6}$ アルキル及び $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ から選択される1個若しくは2個の置換基により置換され；ここで、各アルキル、アルケニル及びアルキニルは、未置換であるか、又はハロゲン、 CF_3 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NHC_{1-6}$ アルキル及び $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ から選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換され；そしてここで、各シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される1個、2個、3個若しくは4個の置換基により置換され；そして、 R^2 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル及び $-C_{2-6}$ アルキニルからなる群より選択される。この実施態様の別のクラスにおいて、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、以下から選択される：ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル $-アリール$ 、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル $-ヘテロアリール$ 、 $-C_{4-10}$ シクロアルケニル、 $-C_{4-7}$ シクロアルケニル $-アリール$ 、 $-C_{4-7}$ シクロアルケニル $-ヘテロアリール$ 、アリール、ピフェニル、 $-ヘテロアリール$ 、 $-C_{2-6}$ アルケニル $-アルキル$ 、 $-C_{2-6}$ アルケニル $-アリール$ 、 $-C_{2-6}$ アルケニル $-ヘテロアリール$ 、 $-C_{2-6}$

-₆ アルケニル - C₃ - ₇ シクロアルキル、 - C₂ - ₆ アルケニル - C₃ - ₇ シクロアルケニル、 - C₂ - ₆ アルケニル - C₂ - ₇ シクロヘテロアルキル、 - C₂ - ₆ アルケニル - C₂ - ₇ シクロヘテロアルケニル、 - C₂ - ₆ アルキニル - (CH₂)₁₋₃ - O - アリール、 - C₂ - ₆ アルキニル - アルキル、 - C₂ - ₆ アルキニル - アリール、 - C₂ - ₆ アルキニル - ヘテロアリール、 - C₂ - ₆ アルキニル - C₃ - ₇ シクロアルキル、 - C₂ - ₆ アルキニル - C₃ - ₇ シクロアルケニル、 - C₂ - ₆ アルキニル - C₂ - ₇ シクロヘテロアルキル、 - C₂ - ₆ アルキニル - C₂ - ₇ シクロヘテロアルケニル、 - C(O)NH - (CH₂)₀₋₃ フェニル及び - (CH₂)_p C(O) フェニル；ここで、各アルキル、アルケニル及びアルキニルは、未置換であるか、又はハロゲン、CF₃、-OH、-NH₂、-C₁ - ₆ アルキル、-OC₁ - ₆ アルキル、-NHC₁ - ₆ アルキル及び - N(C₁ - ₆ アルキル)₂ から選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換され；そしてここで、各シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換され；ただし、R¹ 及び R² の少なくとも一方及び一方のみが、ハロゲン、-CN、-CF₃、-C₁ - ₆ アルキル、-C₂ - ₆ アルケニル及び - C₂ - ₆ アルキニルからなる群より選択される。このクラスのサブクラスにおいて、R¹ はそれぞれ独立して、以下から選択される：-C₃ - ₁₀ シクロアルキル、-C₃ - ₇ シクロアルキル - アリール、-C₃ - ₇ シクロアルキル - ヘテロアリール、-C₄ - ₁₀ シクロアルケニル、-C₄ - ₇ シクロアルケニル - アリール、-C₄ - ₇ シクロアルケニル - ヘテロアリール、アリール、ビフェニル、-ヘテロアリール、-C₂ - ₆ アルケニル - アルキル、-C₂ - ₆ アルケニル - アリール、-C₂ - ₆ アルケニル - ヘテロアリール、-C₂ - ₆ アルケニル - C₃ - ₇ シクロアルキル、-C₂ - ₆ アルケニル - C₃ - ₇ シクロアルケニル、-C₂ - ₆ アルケニル - C₂ - ₇ シクロヘテロアルキル、-C₂ - ₆ アルケニル - C₂ - ₇ シクロヘテロアルケニル、-C₂ - ₆ アルキニル - (CH₂)₁₋₃ - O - アリール、-C₂ - ₆ アルキニル - アルキル、-C₂ - ₆ アルキニル - アリール、-C₂ - ₆ アルキニル - ヘテロアリール、-C₂ - ₆ アルキニル - C₃ - ₇ シクロアルキル、-C₂ - ₆ アルキニル - C₃ - ₇ シクロアルケニル、-C₂ - ₆ アルキニル - C₂ - ₇ シクロヘテロアルキル、-C₂ - ₆ アルキニル - C₂ - ₇ シクロヘテロアルケニル、-C(O)NH - (CH₂)₀₋₃ フェニル及び - (CH₂)_p C(O) フェニル；ここで、各アルキル、アルケニル及びアルキニルは、未置換であるか、又はハロゲン、CF₃、-OH、-NH₂、-C₁ - ₆ アルキル、-OC₁ - ₆ アルキル、-NHC₁ - ₆ アルキル及び - N(C₁ - ₆ アルキル)₂ から選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換され；そしてここで、各シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、フェニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換され；そして、R² は、ハロゲン、-CN、-CF₃、-C₁ - ₆ アルキル、-C₂ - ₆ アルケニル及び - C₂ - ₆ アルキニルからなる群より選択される。

【0082】

本発明の別の実施態様において、R¹ 及び R² は、それぞれ独立して、ハロゲン、-CF₃、アリール、ビフェニル、ヘテロアリール、-C₂ - ₆ アルキニル - アリール、-C₂ - ₆ アルキニル - ヘテロアリールから選択され；ここで、各フェニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換され；ただし、R¹ 及び R² の少なくとも一方及び一方のみが、ハロゲン及び -CF₃ からなる群より選択される。この実施態様の一クラスにおいて、R¹ はそれぞれ独立して、アリール、ビフェニル、ヘテロアリール、-C₂ - ₆ アルキニル - アリール及び - C₂ - ₆ アルキニル - ヘテロアリールから選択され、ここで各フェニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換され；R² は、水素、ハロゲン及び -CF₃ からなる群より選択され；ただし、R² が水素である場合、R³ 及び R⁴ の少なくとも一方

10

20

30

40

50

は水素ではない。このクラスのサブクラスにおいて、 R^1 はそれぞれ独立して、アリール、ビフェニル、ヘテロアリール、 $-C_{2-6}$ アルキニル-アリール及び $-C_{2-6}$ アルキニル-ヘテロアリールから選択され、ここで、各フェニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換され； R^2 は、 $C1$ 及び $-CF_3$ からなる群より選択される。

【0083】

この実施態様の別のクラスにおいて、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、アリール、ビフェニル、ヘテロアリール、 $-C_2$ アルキニル-アリール、 $-C_2$ アルキニル-ヘテロアリールから選択され；ここで、各フェニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換され；ただし、 R^1 及び R^2 の少なくとも一方及び一方のみが、ハロゲン及び $-CF_3$ からなる群より選択される。このクラスのサブクラスにおいて、 R^1 はそれぞれ独立して、アリール、ビフェニル、ヘテロアリール、 $-C_2$ アルキニル-アリール及び $-C_2$ アルキニル-ヘテロアリールから選択され、ここで、各フェニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換され； R^2 は、ハロゲン及び $-CF_3$ からなる群より選択される。このクラスの別のサブクラスにおいて、 R^1 はそれぞれ独立して、アリール、ビフェニル、ヘテロアリール、 $-C_2$ アルキニル-アリール及び $-C_2$ アルキニル-ヘテロアリールから選択され、ここで、各フェニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換され； R^2 は、 $C1$ 及び $-CF_3$ からなる群より選択される。この実施態様の別のクラスにおいて、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、 $C1$ 、 $-CF_3$ 、フェニル、ビフェニル、インドール、 $-C_2$ アルキニル-フェニル及び $-C_2$ アルキニル-ピリジンから選択され；ここで、各フェニル及びヘテロアリールは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換され；ただし、 R^1 及び R^2 の少なくとも一方及び一方のみが、 $C1$ 及び $-CF_3$ からなる群より選択される。このクラスのサブクラスにおいて、 R^1 はそれぞれ独立して、フェニル、ビフェニル、インドール、 $-C_2$ アルキニル-フェニル及び $-C_2$ アルキニル-ピリジンから選択され；ここで、各フェニル及びヘテロアリールは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される1個若しくは2個の置換基により置換され；そして、 R^2 は、 $C1$ 及び $-CF_3$ からなる群より選択される。このサブクラスのサブクラスにおいて、 R^2 は $C1$ である。このサブクラスの別のサブクラスにおいて、 R^2 は $-CF_3$ である。このサブクラスの別のサブクラスにおいて、 R^2 は水素である。

【0084】

本発明の別の実施態様において、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、ハロゲン、アリール及びビフェニルから選択され；ここで、各フェニル及びアリールは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換され；ただし、 R^1 及び R^2 の少なくとも一方及び一方のみがハロゲンである。この実施態様の別のクラスにおいて、 R^1 は、それぞれ独立して、アリール及びビフェニルから選択され；ここで各フェニル及びアリールは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換され；そして、 R^2 はハロゲンである。この実施態様の別のクラスにおいて、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、ハロゲン、フェニル及びビフェニルから選択され；ここで、各フェニルは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換され；ただし、 R^1 及び R^2 の少なくとも一方及び一方のみがハロゲンである。このクラスのサブクラスにおいて、 R^2 は $C1$ である。このクラスの別のサブクラスにおいて、 R^1 は、それぞれ独立して、フェニル及びビフェニルから選択され；ここで、各フェニルは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換され；そして、 R^2 はハロゲンである。このクラスのサブクラスにおいて、 R^2 は $C1$ である。この実施態様の別のクラスにおいて、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、 $C1$ 、フェニル、ビフェニ

ルから選択され；ここで、各フェニルは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換され；ただし、 R^1 及び R^2 の少なくとも一方及び一方のみが C1 である。このクラスのサブクラスにおいて、 R^1 は、それぞれ独立して、フェニル、ピフェニルから選択され；ここで、各フェニルは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換され；そして R^2 は C1 である。

【0085】

本発明の別の実施態様において、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、ハロゲン、アリーール、ピフェニル、ヘテロアリーール、 $-C_2-6$ アルキニル-アリーールから選択され；ここで、各フェニル、アリーール及びヘテロアリーールは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換され；ただし、 R^1 及び R^2 の少なくとも一方及び一方のみが、ハロゲンである。この実施態様のクラスにおいて、 R^2 は C1 である。この実施態様の別のクラスにおいて、 R^1 は、それぞれ独立して、アリーール、ピフェニル、ヘテロアリーール、 $-C_2-6$ アルキニル-アリーールから選択され；ここで、各フェニル、アリーール及びヘテロアリーールは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換され；そして、 R^2 はハロゲンである。このクラスのサブクラスにおいて、 R^2 は C1 である。この実施態様の別のクラスにおいて、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、ハロゲン、アリーール、ピフェニル、ヘテロアリーール、 $-C_2$ アルキニル-アリーールから選択され；ここで、各フェニル、アリーール及びヘテロアリーールは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換され；ただし、 R^1 及び R^2 の少なくとも一方及び一方のみが、ハロゲンである。このクラスのサブクラスにおいて、 R^2 は C1 である。この実施態様の別のクラスにおいて、 R^1 は、それぞれ独立して、アリーール、ピフェニル、ヘテロアリーール、 $-C_2$ アルキニル-アリーールから選択され；ここで、各フェニル、アリーール及びヘテロアリーールは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換され；そして、 R^2 はハロゲンである。このクラスのサブクラスにおいて、 R^2 は C1 である。この実施態様の別のクラスにおいて、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、ハロゲン、フェニル、ピフェニル、ヘテロアリーール及び $-C_2$ アルキニル-フェニルから選択され；ここで、各フェニル及びヘテロアリーールは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換され；ただし、 R^1 及び R^2 の少なくとも一方及び一方のみがハロゲンである。このクラスのサブクラスにおいて、 R^1 は、それぞれ独立して、フェニル、ピフェニル、ヘテロアリーール及び $-C_2$ アルキニル-フェニルから選択され；ここで、各フェニル及びヘテロアリーールは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換され；そして、 R^2 はハロゲンである。このクラスのサブクラスにおいて、 R^2 は C1 である。この実施態様の別のクラスにおいて、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、ハロゲン、フェニル、ピフェニル、インドール及び $-C_2$ アルキニル-フェニルから選択され；ここで、各フェニル及びインドールは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換され；ただし、 R^1 及び R^2 の少なくとも一方及び一方のみがハロゲンである。このクラスのサブクラスにおいて、 R^1 は、それぞれ独立して、フェニル、ピフェニル、インドール及び $-C_2$ アルキニル-フェニルから選択され；ここで、各フェニル及びインドールは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換され；そして、 R^2 はハロゲンである。このクラスのサブクラスにおいて、 R^2 は C1 である。この実施態様の別のクラスにおいて、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、C1、フェニル、ピフェニル、インドール及び $-C_2$ アルキニル-フェニルから選択され；ここで、各フェニル及びインドールは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換され；ただし、 R^1 及び R^2 の少なくとも一方及び一方のみが C1 である。このクラスのサブクラスにおいて、 R^1 は、それぞれ独立して、フェニル、ピフェニル、インドール及び $-C_2$ アルキニル-フェニルから選択され；ここで、各フ

10

20

30

40

50

フェニル及びインドールは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換され；そして、 R^2 は C1 である。

【0086】

本発明の別の実施態様においては、 R^1 が独立して、アリール、ビフェニル、ヘテロアリール、 $-C_2$ アルキニル-アリール及び $-C_2$ アルキニル-ヘテロアリールから選択され；ここで、各フェニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換され；そして、 R^2 がハロゲンであり、又は薬学的に許容されるその塩である。

【0087】

本発明の別の実施態様において、 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して、以下から選択される：水素、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{3-10}$ シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル、 $-SOC_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-NH SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-NHC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2NHC_{1-6}$ アルキル及び $-C(O)NHC_{1-6}$ アルキル。この実施態様の別のクラスにおいて、 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン及び $-C_{1-6}$ アルキルから選択される。このクラスのサブクラスにおいて、 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して、水素、F、Br 及び C1 から選択される。このクラスの別のサブクラスにおいて、 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して、水素、F 及び C1 から選択される。このクラスの別のサブクラスにおいて、 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して、水素及び C1 から選択される。このクラスの別のサブクラスにおいて、 R^3 は水素であり、 R^4 は独立して、水素及び C1 から選択される。

10

20

【0088】

本発明の別の実施態様において、 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して、水素及びハロゲンから選択される。このクラスのサブクラスにおいて、 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して、水素、F、Br 及び C1 から選択される。このクラスの別のサブクラスにおいて、 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して、水素、F 及び C1 から選択される。このクラスの別のサブクラスにおいて、 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して、水素及び C1 から選択される。このクラスの別のサブクラスにおいて、 R^3 及び R^4 は、共に水素である。このクラスの別のサブクラスにおいて、 R^3 及び R^4 は、共に C1 である。このクラスの別のサブクラスにおいて、 R^3 は水素であり、 R^4 は独立して、水素及びハロゲンから選択される。このクラスの別のサブクラスにおいて、 R^3 は水素であり、 R^4 は独立して、水素及び C1 から選択される。このクラスの別のサブクラスにおいて、 R^3 及び R^4 は共に水素である。

30

【0089】

本発明の別の実施態様において、 R^3 は独立して、以下から選択される：水素、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{3-10}$ シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル、 $-SOC_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-NH SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-NHC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2NHC_{1-6}$ アルキル及び $-C(O)NHC_{1-6}$ アルキル。この実施態様のクラスにおいて、 R^3 は独立して、水素、F、Br 及び C1 から選択される。このクラスの別のサブクラスにおいて、 R^3 は独立して、水素、F 及び C1 から選択される。このクラスの別のサブクラスにおいて、 R^3 は独立して、水素及び C1 から選択される。このクラスの別のサブクラスにおいて、 R^3 は水素である。

40

【0090】

本発明の別の実施態様において、 R^3 は独立して、水素及びハロゲンから選択される。このクラスのサブクラスにおいて、 R^3 は独立して、水素、F、Br 及び C1 から選択さ

50

れる。このクラスの別のサブクラスにおいて、 R^3 は独立して、水素、F 及び C1 から選択される。このクラスの別のサブクラスにおいて、 R^3 は独立して、水素及び C1 から選択される。このクラスの別のサブクラスにおいて、 R^3 は水素である。このクラスの別のサブクラスにおいて、 R^3 は C1 である。

【0091】

本発明の別の実施態様において、 R^4 は独立して、以下から選択される：水素、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{3-10}$ シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル、 $-SOC_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-NH SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-NHC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2NHC_{1-6}$ アルキル及び $-C(O)NHC_{1-6}$ アルキル。この実施態様のクラスにおいて、 R^4 は独立して、水素、F、Br 及び C1 から選択される。このクラスの別のサブクラスにおいて、 R^4 は独立して、水素、F 及び C1 から選択される。このクラスの別のサブクラスにおいて、 R^4 は独立して、水素及び C1 から選択される。このクラスの別のサブクラスにおいて、 R^4 は水素である。このクラスの別のサブクラスにおいて、 R^4 は C1 である。

10

【0092】

本発明の別の実施態様において、 R^4 は独立して、水素及びハロゲンから選択される。このクラスのサブクラスにおいて、 R^4 は独立して、水素、F、Br 及び C1 から選択される。このクラスの別のサブクラスにおいて、 R^4 は独立して、水素、F 及び C1 から選択される。このクラスの別のサブクラスにおいて、 R^4 は独立して、水素及び C1 から選択される。このクラスの別のサブクラスにおいて、 R^4 は水素である。このクラスの別のサブクラスにおいて、 R^4 は C1 である。

20

【0093】

本発明の別の実施態様において、 R^5 は、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-CH_2CO_2H$ 及び $-CH_2CO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される。本発明の別の実施態様において、 R^5 は、水素、 $-CH_2CO_2H$ 及び $-CH_2CO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される。本発明の別の実施態様において、 R^5 は、水素及び $-C_{1-6}$ アルキルから選択される。本発明の別の実施態様において、 R^5 は $-C_{1-6}$ アルキルである。本発明の別の実施態様において、 R^5 は水素である。

30

【0094】

本発明の別の実施態様において、 R^a は、それぞれ独立して以下からなる群より選択される：ハロゲン、オキソ、 $-(CH_2)_m OH$ 、 $-(CH_2)_m N(R^j)_2$ 、 $-(CH_2)_m NO_2$ 、 $-(CH_2)_m CN$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_m CF_3$ 、 $-(CH_2)_m OCF_3$ 、 $-OCH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-OCH_2$ アリール、 $-(CH_2)_m C(=N-OH)N(R^j)_2$ 、 $-(CH_2)_m OC_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_m -O-$ アリール、 $-(CH_2)_m SC_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_m S(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_m S(O)_2C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_m NHS(O)_2C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_m C(O)R^f$ 、 $-(CH_2)_m C(O)N(R^j)_2$ 、 $-(CH_2)_m N(R^j)C(O)R^f$ 、 $-(CH_2)_m N(R^j)C(O)N(R^j)_2$ 、 $-(CH_2)_m CO_2H$ 、 $-(CH_2)_m OC(O)H$ 、 $-(CH_2)_m CO_2R^f$ 、 $-(CH_2)_m OC(O)R^f$ 、 $-(CH_2)_m C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_m C_{3-7}$ シクロアルケニル、 $-(CH_2)_m C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-(CH_2)_m C_{2-6}$ シクロヘテロアルケニル、 $-(CH_2)_m$ アリール及び $-(CH_2)_m$ ヘテロアリール；ここで、各 CH_2 は、未置換であるか、又はオキソ、 $-(CH_2)_0-3 OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、 CH_2 フェニル、ヘテロアリール及び CH_2 ヘテロアリールから選択される 1 個

40

50

若しくは2個の置換基により置換され；そしてここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又はオキソ、 $-(CH_2)_0-3OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-C_{1-6}アルキル$ 、 $-OC_{1-6}アルキル$ 、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}アルキル$ 、 $-C_{3-7}シクロアルキル$ 、フェニル、 CH_2 フェニル、ヘテロアリール及び CH_2 ヘテロアリールから選択される1個、2個、3個若しくは4個の置換基により置換される。この実施態様のクラスにおいて、 R^a はそれぞれ独立して、ハロゲン、オキソ、 $-(CH_2)_mOH$ 、 $-N(R^j)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}アルキル$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2O-C_{1-6}アルキル$ 、 $-OCH_2-アリール$ 、 $-C(=N-OH)N(R^j)_2$ 、 $-O-C_{1-6}アルキル$ 、 $-O-アリール$ 、 $-SC_{1-6}アルキル$ 、 $-S(O)C_{1-6}アルキル$ 、 $-S(O)_2C_{1-6}アルキル$ 、 $-NHS(O)_2C_{1-6}アルキル$ 、 $-C(OR^f)$ 、 $-C(ON(R^j)_2)$ 、 $-N(R^j)C(OR^f)$ 、 $-N(R^j)C(ON(R^j)_2)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-CO_2R^f$ 、 $-OC(O)R^f$ 、 $-C_{3-7}シクロアルキル$ 、 $-C_{3-7}シクロアルケニル$ 、 $-C_{2-6}シクロヘテロアルキル$ 、 $-C_{2-6}シクロヘテロアルケニル$ 、アリール及びヘテロアリールからなる群より選択され；ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又はオキソ、 $-(CH_2)_0-3OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-C_{1-6}アルキル$ 、 $-OC_{1-6}アルキル$ 、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 及び $-CO_2C_{1-6}アルキル$ から選択される1個、2個、3個若しくは4個の置換基により置換される。

10

20

30

40

50

【0095】

本発明の別の実施態様において、 R^a はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-(CH_2)_mOH$ 、 $-C_{1-6}アルキル$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-C_{1-6}アルキル$ 、 $-SC_{1-6}アルキル$ 、 $-C(ON(C_{1-6}アルキル)_2)$ 、 $-C(ONH-C_{3-7}シクロアルキル)$ 、 $-C_{2-6}シクロヘテロアルキル$ 、 $-アリール$ 及び $-ヘテロアリール$ からなる群より選択され；ここで、各アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又はオキソ、 $-(CH_2)_0-3OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-C_{1-6}アルキル$ 、 $-OC_{1-6}アルキル$ 、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 及び $-CO_2-C_{1-6}アルキル$ から選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換され、又は薬学的に許容されるその塩である。

【0096】

本発明の別の実施態様において、 R^a はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-(CH_2)_mOH$ 、 $-C_{1-6}アルキル$ 、 $-CF_3$ 、 $-(CH_2)_mOC_{1-6}アルキル$ 、 $-(CH_2)_mSC_{1-6}アルキル$ 、 $-(CH_2)_mC(ON(R^j)_2)$ 、 $-(CH_2)_mC_{2-6}シクロヘテロアルキル$ 、 $-(CH_2)_mアリール$ 及び $-(CH_2)_mヘテロアリール$ からなる群より選択され；ここで、各 CH_2 は、未置換であるか、又はオキソ、 $-(CH_2)_0-3OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-C_{1-6}アルキル$ 、 $-OC_{1-6}アルキル$ 、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 及び $-CO_2C_{1-6}アルキル$ から選択される1個若しくは2個の置換基により置換され；ここで、アルキル、シクロヘテロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又はオキソ、 $-(CH_2)_0-3OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-C_{1-6}アルキル$ 、 $-O-C_{1-6}アルキル$ 、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 及び $-CO_2-C_{1-6}アルキル$ から選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換される。この実施態様のクラスにおいて、 R^a はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-(CH_2)_mOH$ 、 $-C_{1-6}アルキル$ 、 $-CF_3$ 、 $-OC_{1-6}アルキル$ 、 $-SC_{1-6}$

C_6 アルキル、 $-C(O)N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)NH-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-$ アリール及び $-$ ヘテロアリールからなる群より選択され；ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又はオキソ、 $-(CH_2)_0-3 OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 及び $-CO_2-C_{1-6}$ アルキルから選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換される。このクラスのサブクラスにおいて、 R^a はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-(CH_2)_m OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-SC_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)NH-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-$ フェニル及びヘテロアリールからなる群より選択され；ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、フェニル及びヘテロアリールは、未置換であるか、又はオキソ、 $-(CH_2)_0-3 OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 及び $-CO_2-C_{1-6}$ アルキルから選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換される。このクラスの別のサブクラスにおいて、 R^a はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH$ -シクロプロピル、モルホリン、フェニル及びピリジンからなる群より選択され；ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、フェニル及びヘテロアリールは、未置換であるか、又はオキソ、 $-(CH_2)_0-3 OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 及び $-CO_2-C_{1-6}$ アルキルから選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換される。このクラスの別のサブクラスにおいて、 R^a はそれぞれ独立して、 F 、 Cl 、 Br 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-SCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH$ -シクロプロピル、モルホリン、フェニル及びピリジンからなる群より選択され；ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、フェニル及びヘテロアリールは、未置換であるか、又は $-C_{1-6}$ アルキルから選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換される。

10

20

30

【0097】

本発明の別の実施態様において、 R^a はそれぞれ $-(CH_2)_m$ アリール及びフェニルであり、ここで、各 CH_2 は、未置換であるか、又はオキソ、 $-(CH_2)_0-3 OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 及び $-CO_2-C_{1-6}$ アルキルから選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換され；ここで、アリールは、未置換であるか、又はオキソ、 $-(CH_2)_0-3 OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 及び $-CO_2-C_{1-6}$ アルキルから選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換される。この実施態様のークラスにおいて、各 R^a は $-$ アリールであり；ここで、アリールは、未置換であるか、又はオキソ、 $-(CH_2)_0-3 OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 及び $-CO_2-C_{1-6}$ アルキルから選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換される。この実施態様の別のクラスにおいて、各 R^a はフェニルであり；ここで、フェニルは、未置換であるか、又はオキソ、 $-(CH_2)_0-3 OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 及び $-CO_2-C_{1-6}$ アルキルから選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換される。

40

50

【 0 0 9 8 】

【 0 0 9 9 】

本発明の別の実施態様において、 R^b はそれぞれ独立して、以下から選択される：水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_q CO_2 H$ 、 $-(CH_2)_q CO_2 C_{1-6}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2 C_{1-6}$ アルキル及び $-(CH_2)_q CON(R^e)_2$ ；ここで、各 CH_2 は、未置換であるか、又は 1 個若しくは 2 個のハロゲンにより置換され；そしてここで、各アルキルは、未置換であるか、又は 1 個、2 個若しくは 3 個のハロゲンにより置換される。この実施態様のークラスにおいて、 R^b はそれぞれ独立して、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_q CO_2 H$ 、 $-(CH_2)_q CO_2 C_{1-6}$ アルキル、

$$1-6 \text{ アルキル、} -(\text{CH}_2)_q \text{CO}_2\text{H、} -(\text{CH}_2)_q \text{CO}_2\text{C}_{1-6} \text{ アルキル、}$$

CF_3 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル及び $-(\text{CH}_2)_q\text{CON}(\text{R}^e)_2$ から選択される。

【0100】

本発明の別の実施態様において、 R^b はそれぞれ独立して、水素、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{CF}_3$ 及び $-\text{CN}$ から選択され；ここで、各 CH_2 は、未置換であるか、又は1個若しくは2個のハロゲンにより置換され；そして、各アルキルは、未置換であるか、又は1個、2個若しくは3個のハロゲンにより置換される。この実施態様のークラスにおいて、 R^b はそれぞれ独立して、水素、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{CF}_3$ 及び $-\text{CN}$ から選択される。

10

【0101】

本発明の別の実施態様において、 R^b はそれぞれ独立して、水素及び $-\text{C}_{1-6}$ アルキルから選択され；ここで、各アルキルは、未置換であるか、又は1個、2個若しくは3個のハロゲンにより置換される。この実施態様のークラスにおいて、 R^b はそれぞれ独立して、水素及び $-\text{C}_{1-6}$ アルキルから選択される。この実施態様の別のクラスにおいて、 R^b はそれぞれ独立して、水素及びメチルから選択される。本発明の別の実施態様において、各 R^b は水素である。本発明の別の実施態様において、各 R^b はメチルである。

【0102】

本発明の別の実施態様において、 R^c はそれぞれ独立して、以下から選択される：ハロゲン、オキソ、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{N}(\text{R}^e)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{CN}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル- OH 、 $-\text{OCH}_2\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{OCH}_2$ アリール、 $-(\text{CH}_2)_r\text{SC}_{1-6}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^e)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{CO}_2\text{R}^f$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_r$ アリール及び $-(\text{CH}_2)_r$ ヘテロアリール；ここで、各 CH_2 は、未置換であるか、又はオキソ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^h)_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル及びヘテロアリールから選択される1個若しくは2個の置換基により置換され；そしてここで、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又はオキソ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^h)_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル及びヘテロアリールから選択される1個、2個、3個若しくは4個の置換基により置換される。この実施態様のークラスにおいて、 R^c はそれぞれ独立して、ハロゲン、オキソ、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{N}(\text{R}^e)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{CN}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル- OH 、 $-\text{OCH}_2\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{OCH}_2$ アリール、 $-(\text{CH}_2)_r\text{SC}_{1-6}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^e)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{CO}_2\text{R}^f$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_r$ アリール及び $-(\text{CH}_2)_r$ ヘテロアリールから選択され；ここで、各 CH_2 は、未置換であるか、又はオキソ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^h)_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 及び $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキルから選択される1個若しくは2個の置換基により置換され；そしてここで、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又はオキソ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^h)_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 及び $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキルから選択される1個、2個、3個若しくは4個の置換基により置換される。本発明の別のクラスにおい

20

30

40

50

て、この実施態様のークラスにおいて、 R^c はそれぞれ独立して、ハロゲン、オキソ、 $-OH$ 、 $-N(R^e)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $-OH$ 、 $-OCH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-OCH_2$ アリール、 $-SC_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)R^f$ 、 $-C(O)N(R^e)_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^f$ 、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-$ アリール及び $-$ ヘテロアリールから選択される。

【0103】

本発明の別の実施態様において、 R^c はそれぞれ独立して、ハロゲン及び $-(CH_2)_rOC_{1-6}$ アルキルから選択され；ここで、各 CH_2 は、未置換であるか、又はオキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 及び $-CO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換される。この実施態様のークラスにおいて、 R^c はそれぞれ独立して、ハロゲン及び $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される。この実施態様の別のクラスにおいて、 R^c はそれぞれ独立して、 F 及び $-OCH_3$ から選択される。

10

【0104】

本発明の別の実施態様において、 R^d はそれぞれ独立して、水素、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル $-OH$ 、 $-(CH_2)_rC_{3-7}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_rC_{2-6}$ シクロヘテロアルキル、 $-(CH_2)_r$ アリール及び $-(CH_2)_r$ ヘテロアリールからなる群より選択され；ここで、各 CH_2 は、未置換であるか、又は $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CO_2H$ 及び $-CO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換され；ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又は $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CO_2H$ 及び $-CO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換される。この実施態様のークラスにおいて、 R^d はそれぞれ独立して、水素、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル $-OH$ からなる群から選択され；ここで、アルキルは、未置換であるか、又は $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CO_2H$ 及び $-CO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換される。この実施態様の別のクラスにおいて、 R^d はそれぞれ独立して、水素、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ からなる群から選択され；ここで、アルキルは、未置換であるか、又は $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CO_2H$ 及び $-CO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換される。

20

30

40

【0105】

本発明の別の実施態様において、 R^e 、 R^g 及び R^h は、それぞれ独立して、水素及び C_{1-6} アルキルから選択され；ここで、アルキルは、未置換であるか、又は $-OH$ 、オキソ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル) 及び $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換される。この実施態様のークラスにおいて、 R^e 、 R^g 及び R^h は、それぞれ独立して、水素及び C_{1-6} アルキルから選択される。この実施態様の別のクラスにおいて、 R^e はそれぞれ独立して、水素及び C_{1-6} アルキルから選択され；ここで、アルキルは、未置換であるか、又は $-OH$ 、オキソ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル

50

、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル) 及び $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換される。この実施態様のークラスにおいて、 R^e はそれぞれ独立して、水素及び C_{1-6} アルキルから選択される。この実施態様の別のクラスにおいて、 R^g はそれぞれ独立して、水素及び C_{1-6} アルキルから選択され；ここで、アルキルは、未置換であるか、又は $-OH$ 、オキソ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル) 及び $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換される。この実施態様のークラスにおいて、 R^h はそれぞれ独立して、水素及び C_{1-6} アルキルから選択され；ここで、アルキルは、未置換であるか、又は $-OH$ 、オキソ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル) 及び $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換される。この実施態様のークラスにおいて、 R^h はそれぞれ独立して、水素及び C_{1-6} アルキルから選択される。

10

20

30

40

50

【0106】

本発明の別の実施態様において、 R^j はそれぞれ独立して、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C(O)R^i$ 及び $-SO_2R^i$ から選択され；ここで、アルキル及びシクロアルキルは、未置換であるか、又は $-OH$ 、オキソ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル) 及び $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換される。この実施態様のークラスにおいて、 R^j はそれぞれ独立して、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)R^i$ 及び $-SO_2R^i$ から選択され；ここで、アルキルは、未置換であるか、又は $-OH$ 、オキソ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル) 及び $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換される。この実施態様の別のクラスにおいて、 R^j はそれぞれ独立して、水素及び $-C_{1-6}$ アルキルから選択され；ここで、アルキルは、未置換であるか、又は $-OH$ 、オキソ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル) 及び $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換される。この実施態様の別のクラスにおいて、 R^j はそれぞれ独立して、水素及び $-C_{1-6}$ アルキルから選択される。

【0107】

本発明の別の実施態様において、 R^j はそれぞれ独立して、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル及び $-C_{3-6}$ シクロアルキルから選択され；ここで、アルキル及びシクロアルキルは、未置換であるか、又は $-OH$ 、オキソ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル) 及び $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換される。この実施態様のークラスにおいて、 R^j はそれぞれ独立して、水素、 $-CH_3$ 及び $-シクロプロピル$ から選択され；ここで、アルキル及びシクロアルキルは、未置換であるか、又は $-OH$ 、オキソ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル) 及び $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から選択される 1 個、2 個、3 個若しくは 4 個の置換基により置換される。この実施態様の別のクラスにおいて、 R^j はそれぞれ独立して、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル及び $-C_{3-6}$ シクロアルキルから選択される。この実施態様の別のクラスにおいて、 R^j はそれぞれ独立して、水素、 $-CH_3$ 及び $-シクロプロピル$ から選択される。

【0108】

本発明の別の実施態様において、 R^f 及び R^i は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{4-7} シクロアルキル、 C_{4-7} シクロアルケニル、 C_{3-7} シクロヘテロアルキル、 C_{3-7} シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールから選択され；ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテ

ロアルケニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又はオキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル及びヘテロアリールから選択される1個、2個、3個若しくは4個の置換基により置換される。この実施態様のークラスにおいて、 R^f 及び R^i は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{4-7} シクロアルキル、 C_{4-7} シクロアルケニル、 C_{3-7} シクロヘテロアルキル、 C_{3-7} シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールから選択され；ここで、各アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又はオキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 及び $-CO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される1個、2個、3個若しくは4個の置換基により置換される。

10

【0109】

この実施態様のークラスにおいて、 R^f は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{4-7} シクロアルキル、 C_{4-7} シクロアルケニル、 C_{3-7} シクロヘテロアルキル、 C_{3-7} シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールから選択され；ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又はオキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル及びヘテロアリールから選択される1個、2個、3個若しくは4個の置換基により置換される。このクラスのサブクラスにおいて、 R^f は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{4-7} シクロアルキル、 C_{4-7} シクロアルケニル、 C_{3-7} シクロヘテロアルキル、 C_{3-7} シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールから選択され；ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又はオキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 及び $-CO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される1個、2個、3個若しくは4個の置換基により置換される。

20

【0110】

本発明の別の実施態様において、各 R^f はアリールであり；ここで、アリールは、未置換であるか、又はオキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル及び $-C_{3-7}$ シクロアルキルから選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換される。この実施態様のークラスにおいて、各 R^f はフェニルであり；ここで、フェニルは、未置換であるか、又はオキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 及び $-CO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される1個、2個若しくは3個の置換基により置換される。この実施態様のークラスにおいて、各 R^f はフェニルである。

30

【0111】

この実施態様の別のクラスにおいて、 R^i は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{4-7} シクロアルキル、 C_{4-7} シクロアルケニル、 C_{3-7} シクロヘテロアルキル、 C_{3-7} シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールから選択され；ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルケニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又はオキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル及びヘテロアリールから選択される1個、2個、3個若しくは4個の置換基により置換される。このクラスのサブクラスにおいて、 R^i は独立して、 C_{1-6} アルキル及びアリールから選択され、ここで、アルキル及びアリールは、未置換であるか、又はオキソ、 $-OH$ 、 $-C$

40

50

N、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 及び $-CO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換される。このサブクラスのサブクラスにおいて、 R^i は独立して、 C_{1-6} アルキル及びフェニルから選択され、ここで、アルキル及びフェニルは、未置換であるか、又はオキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 及び $-CO_2C_{1-6}$ アルキルから選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換される。このサブクラスの別のサブクラスにおいて、 R^i は独立して、 C_{1-6} アルキル及びフェニルから選択される。このサブクラスの別のサブクラスにおいて、 R^i は独立して、メチル、エチル及びフェニルから選択される。

10

【0112】

本発明の別の実施態様において、 R^k 、 R^m 及び R^v はそれぞれ独立して、 $-O-$ 及び $-NH-$ から選択される。この実施態様の一クラスにおいて、 R^k は $-O-$ である。この実施態様の別のクラスにおいて、 R^k は $-NH-$ である。この実施態様の別のクラスにおいて、 R^m は $-O-$ である。この実施態様の別のクラスにおいて、 R^m は $-NH-$ である。この実施態様の別のクラスにおいて、 R^v は $-O-$ である。この実施態様の別のクラスにおいて、 R^v は $-NH-$ である。本発明の別の実施態様において、 R^k 及び R^m はそれぞれ独立して、 $-O-$ 及び $-NH-$ から選択される。本発明の別の実施態様において、 R^k 及び R^m は $-O-$ である。

20

【0113】

本発明の別の実施態様において、 R^n はそれぞれ独立して、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、アリール、 $-C(R^q)_2-OC(O)R^s$ 、 $-C(R^q)_2-O-C(O)OR^s$ 及び $-C(R^u)_2C(O)OR^s$ から選択され；ここで、アルキル及びアリールは、未置換であるか、又は R^w から選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換され、ここで、 R^u 及び R^u は、それらが結合する炭素と一緒になって C_{3-7} シクロアルキル環を形成してもよい。この実施態様の一クラスにおいて、 R^n はそれぞれ独立して、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、アリール、 $-C(R^q)_2-OC(O)R^s$ 、 $-C(R^q)_2-O-C(O)OR^s$ 及び $-C(R^u)_2C(O)OR^s$ から選択され；ここで、アルキル及びアリールは、未置換であるか、又は R^w から選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換される。この実施態様の別のクラスにおいて、 R^n はそれぞれ独立して、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル及びアリールから選択され；ここで、アルキル及びアリールは、未置換であるか、又は R^w から選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換される。このクラスのサブクラスにおいて、各 R^n は水素である。このクラスの別のサブクラスにおいて、各 R^n は C_{1-6} アルキルであり、ここで、アルキルは、未置換であるか、又は R^w から選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換される。このクラスの別のサブクラスにおいて、各 R^n はアリールであり、ここで、アリールは、未置換であるか、又は R^w から選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換される。この実施態様の別のクラスにおいて、 R^n はそれぞれ独立して、 $-C(R^q)_2-OC(O)R^s$ 、 $-C(R^q)_2-O-C(O)OR^s$ 及び $-C(R^u)_2C(O)OR^s$ から選択される。このクラスのサブクラスにおいて、各 R^n は $-C(R^q)_2-OC(O)R^s$ である。このクラスの別のサブクラスにおいて、各 R^n は $-C(R^q)_2-O-C(O)OR^s$ である。このクラスのさらに別のサブクラスにおいて、各 R^n は $-C(R^u)_2C(O)OR^s$ である。

30

40

【0114】

本発明の別の実施態様において、 R^o はそれぞれ独立して、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 及び $-CH_2OH$ からなる群より選択され；ここで、アルキルは、未置換であるか、又は R^w から選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換される。この実施態様の一クラスにおいて、 R^o はそれぞれ独立して、水素、 $-C_{1-6}$ アルキル及び $-CF_3$ からなる群より選択され；ここで、アルキルは、未置換であるか、又は R^w から選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換される。この実施態様の別のクラスにおいて、 R^o はそれぞれ独立して、水素及び $-C_{1-6}$ アルキルからな

50

る群より選択され；ここで、アルキルは、未置換であるか、又は R^W から選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換される。この実施態様の別のクラスにおいて、各 R^O は水素である。この実施態様の別のクラスにおいて、各 R^O は $-C_{1-6}$ アルキルであり；ここで、アルキルは、未置換であるか、又は R^W から選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換される。この実施態様の別のクラスにおいて、各 R^O は $-C_{1-6}$ アルキルである。

【0115】

本発明の別の実施態様において、 R^P は、それぞれ独立して、アリール及びヘテロアリールから選択され；ここで、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又は R^W から選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換される。本発明の別の実施態様において、 R^P は、それぞれ独立して、フェニル及びピリジンから選択され；ここで、フェニル及びピリジンは、未置換であるか、又は R^W から選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換される。この実施態様のクラスにおいて、 R^P は、それぞれ独立して、フェニル及びピリジンから選択される。本発明の別の実施態様において、 R^P はアリールであり、ここで、アリールは、未置換であるか、又は R^W から選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換される。この実施態様のクラスにおいて、各 R^P はフェニルであり、ここで、フェニルは、未置換であるか、又は R^W から選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換される。本発明の別の実施態様において、 R^P はヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールは、未置換であるか、又は R^W から選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換される。本発明の別の実施態様において、各 R^P はピリジンであり、ここで、ピリジンは、未置換であるか、又は R^W から選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換される。

【0116】

本発明の別の実施態様において、 R^Q は、それぞれ独立して、水素及び $-C_{1-6}$ アルキルから選択され；ここで、アルキルは、未置換であるか、又は R^W から選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換される。この実施態様のクラスにおいて、 R^Q は水素である。この実施態様の別のクラスにおいて、 R^Q は $-C_{1-6}$ アルキルであり；ここでアルキルは、未置換であるか、又は R^W から選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換される。

【0117】

本発明の別の実施態様において、 R^S は、それぞれ独立して、 $-C_{1-6}$ アルキルから選択され；ここでアルキルは、未置換であるか、又は R^W から選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換される。この実施態様のクラスにおいて、 R^S は、それぞれ独立して、 $-C_{1-6}$ アルキルから選択される。

【0118】

本発明の別の実施態様において、 R^U は、それぞれ独立して、水素及び $-C_{1-6}$ アルキルから選択され；ここでアルキルは、未置換であるか、又は R^W から選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換される。この実施態様のクラスにおいて、 R^U は水素である。この実施態様の別のクラスにおいて、 R^U は $-C_{1-6}$ アルキルであり；ここでアルキルは、未置換であるか、又は R^W から選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換される。

【0119】

本発明の別の実施態様において、 R^W は、それぞれ独立して、以下から選択される：ハロゲン、 CN 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-CF_3$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル)₂、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-CONH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-CON(C_{1-6}$ アルキル)₂ 及びフェニル；ここで、アルキル及びフェニルは、未置換であるか、又はハロゲン及び $-C_{1-6}$ アルキルから選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換される。この実施態様のクラスにおいて、 R^W は、それぞれ独立して、ハロゲン、 CN 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-CF_3$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C$

$C_1 - 6$ アルキル) $_2$ 、 $-S-C_1 - 6$ アルキル、 $-CO_2C_1 - 6$ アルキル、 $-CONH(C_1 - 6$ アルキル) $_2$ から選択され；ここで、アルキル及びフェニルは、未置換であるか、又はハロゲン及び $-C_1 - 6$ アルキルから選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換される。この実施態様の別のクラスにおいて、 R^W は独立して、ハロゲン、 CN 、 $-C_1 - 6$ アルキル、 $-O-C_1 - 6$ アルキル、 $-O-CF_3$ 、 $-NH(C_1 - 6$ アルキル)、 $-N(C_1 - 6$ アルキル) $_2$ 及び $-S-C_1 - 6$ アルキルから選択される。この実施態様の別のクラスにおいて、 R^W は独立して、ハロゲン、 CN 、 $-C_1 - 6$ アルキル、 $-O-C_1 - 6$ アルキル及び $-O-CF_3$ から選択される。本発明の別の実施態様において、 R^W は、それぞれ独立して、ハロゲン、 CN 、 $-C_1 - 6$ アルキル、 $-O-C_1 - 6$ アルキル、 $-O-CF_3$ 、 $-NH(C_1 - 6$ アルキル)、 $-N(C_1 - 6$ アルキル) $_2$ 、 $-S-C_1 - 6$ アルキル、 $-CO_2C_1 - 6$ アルキル、 $-CONH(C_1 - 6$ アルキル) $_2$ 及び $-CON(C_1 - 6$ アルキル) $_2$ から選択され；ここで、アルキル及びフェニルは、未置換であるか、又はハロゲン及び $-C_1 - 6$ アルキルから選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換される。この実施態様の別のクラスにおいて、 R^W は、それぞれ独立して、ハロゲン、 CN 、 $-C_1 - 6$ アルキル、 $-O-C_1 - 6$ アルキル、 $-O-CF_3$ 、 $-NH(C_1 - 6$ アルキル)、 $-N(C_1 - 6$ アルキル) $_2$ 及び $-S-C_1 - 6$ アルキルから選択される。この実施態様の別のクラスにおいて、 R^W は、それぞれ独立して、ハロゲン、 CN 及び $-C_1 - 6$ アルキルから選択される。本発明の別の実施態様において、 R^W はハロゲンである。この実施態様の別のクラスにおいて、 R^W は Cl である。

10

20

【0120】

本発明の別の実施態様において、 n は、0、1、2、3 又は 4 である。この実施態様の別のクラスにおいて、 n は、1、2 又は 3 である。この実施態様の別のクラスにおいて、 n は、0、1 又は 2 である。この実施態様の別のクラスにおいて、 n は 0 である。この実施態様の別のクラスにおいて、 n は 1 である。この実施態様の別のクラスにおいて、 n は 2 である。

【0121】

本発明の別の実施態様において、 m は、0、1、2、3 又は 4 である。この実施態様の別のクラスにおいて、 m は、1、2 又は 3 である。この実施態様の別のクラスにおいて、 m は、0、1 又は 2 である。この実施態様の別のクラスにおいて、 m は 0 又は 1 である。この実施態様の別のクラスにおいて、 m は 0 である。この実施態様の別のクラスにおいて、 m は 1 である。

30

【0122】

本発明の別の実施態様において、 p は、0、1、2 又は 3 である。この実施態様の別のクラスにおいて、 p は、1、2 又は 3 である。この実施態様の別のクラスにおいて、 p は、0、1 又は 2 である。この実施態様の別のクラスにおいて、 p は、0 又は 2 である。この実施態様の別のクラスにおいて、 p は、0 である。この実施態様の別のクラスにおいて、 p は、1 である。この実施態様の別のクラスにおいて、 p は、2 である。

【0123】

本発明の別の実施態様において、 q は、0、1、2、3 又は 4 である。この実施態様の別のクラスにおいて、 q は、1、2 又は 3 である。この実施態様の別のクラスにおいて、 q は、0、1 又は 2 である。この実施態様の別のクラスにおいて、 q は、1 又は 2 である。この実施態様の別のクラスにおいて、 q は、0 である。この実施態様の別のクラスにおいて、 q は、1 である。この実施態様の別のクラスにおいて、 q は、2 である。

40

【0124】

本発明の別の実施態様において、 r は、0、1 又は 2 である。この実施態様の別のクラスにおいて、 r は、0 又は 1 である。この実施態様の別のクラスにおいて、 r は、0 である。この実施態様の別のクラスにおいて、 r は、1 である。この実施態様の別のクラスにおいて、 r は、2 である。

【0125】

50

本発明の別の実施態様において、 s は、0、1、2、3又は4である。この実施態様のクラスにおいて、 s は、0、1、2又は3である。この実施態様のクラスにおいて、 s は、0、1又は2である。この実施態様の別のクラスにおいて、 s は、0又は1である。この実施態様の別のクラスにおいて、 s は、1又は2である。この実施態様の別のクラスにおいて、 s は0又は2である。この実施態様の別のクラスにおいて、 s は、0である。この実施態様の別のクラスにおいて、 s は、1である。この実施態様の別のクラスにおいて、 s は、2である。この実施態様の別のクラスにおいて、 s は、3である。

【0126】

本発明の別の実施態様において、 w は、0、1、2、3又は4である。この実施態様のクラスにおいて、 w は、0、1、2又は3である。この実施態様のクラスにおいて、 w は、0、1又は2である。この実施態様の別のクラスにおいて、 w は、0又は1である。この実施態様の別のクラスにおいて、 w は、1又は2である。この実施態様の別のクラスにおいて、 w は、0又は2である。この実施態様の別のクラスにおいて、 w は、0である。この実施態様の別のクラスにおいて、 w は、1である。この実施態様の別のクラスにおいて、 w は、2である。この実施態様の別のクラスにおいて、 w は、3である。

10

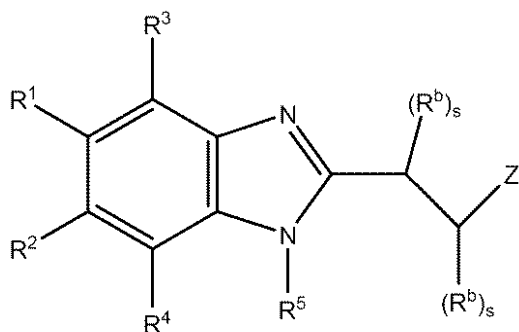
【0127】

本発明の別の実施態様において、本発明は、構造式 (I a) で示される化合物又は薬学的に許容されるその塩に関する。

【0128】

【化18】

20



(Ia)

30

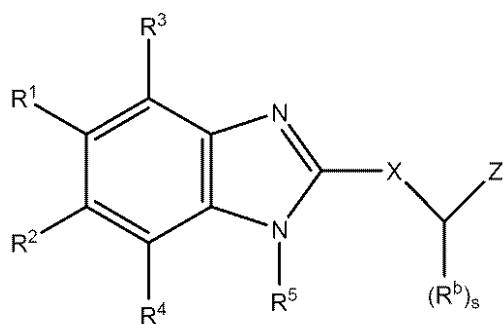
【0129】

本発明の別の実施態様において、本発明は、構造式 (I b) で示される化合物又は薬学的に許容されるその塩に関する。

【0130】

【化19】

40



(Ib)

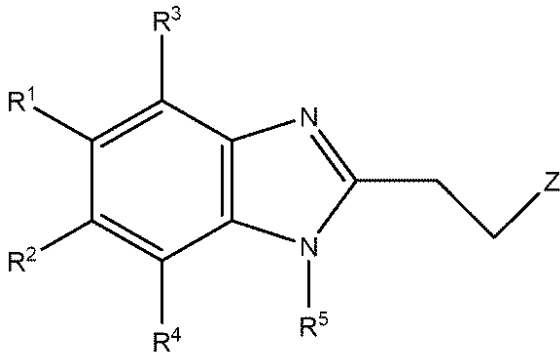
【0131】

本発明の別の実施態様において、本発明は、構造式 (I c) で示される化合物又は薬学的に許容されるその塩に関する。

【0132】

50

【化 2 0】



10

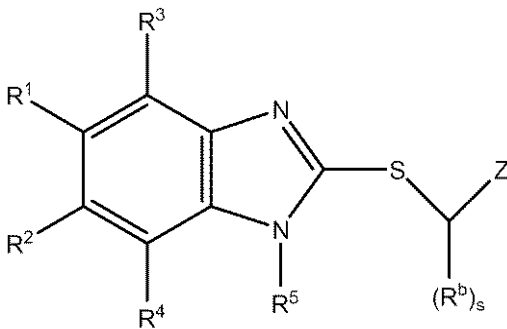
(Ic)

【 0 1 3 3】

本発明の別の実施態様において、本発明は、構造式 (I d) で示される化合物又は薬学的に許容されるその塩に関する。

【 0 1 3 4】

【化 2 1】



20

(Id)

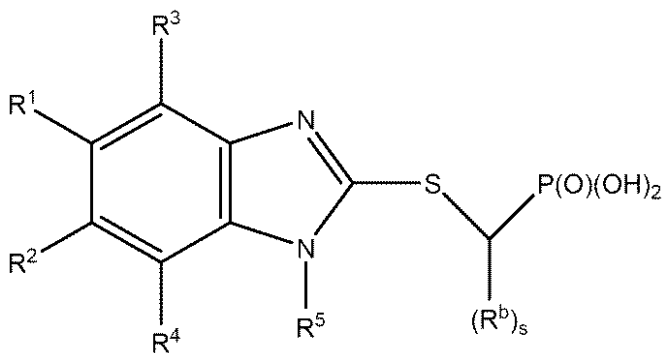
【 0 1 3 5】

本発明の別の実施態様において、本発明は、構造式 (I e) で示される化合物又は薬学的に許容されるその塩に関する。

30

【 0 1 3 6】

【化 2 2】



40

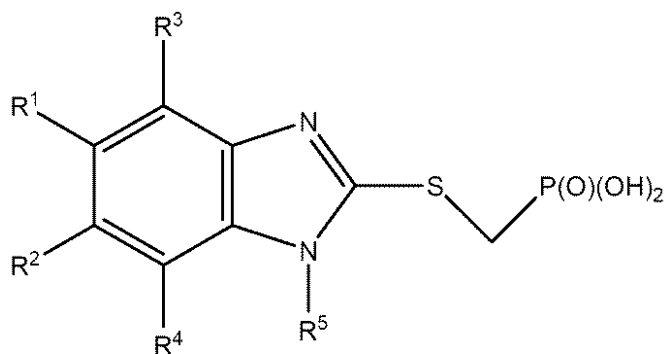
(Ie)

【 0 1 3 7】

本発明の別の実施態様において、本発明は、構造式 (I f) で示される化合物又は薬学的に許容されるその塩に関する。

【 0 1 3 8】

【化 2 3】



10

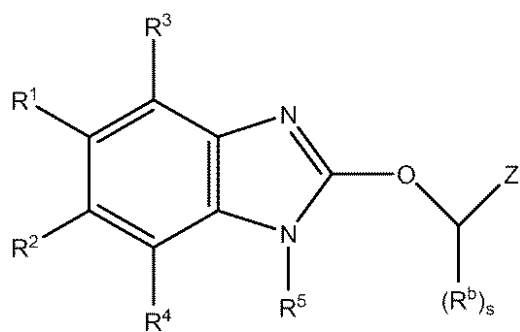
(If)

【 0 1 3 9】

本発明の別の実施態様において、本発明は、構造式 (I g) で示される化合物又は薬学的に許容されるその塩に関する。

【 0 1 4 0】

【化 2 4】



20

(Ig)

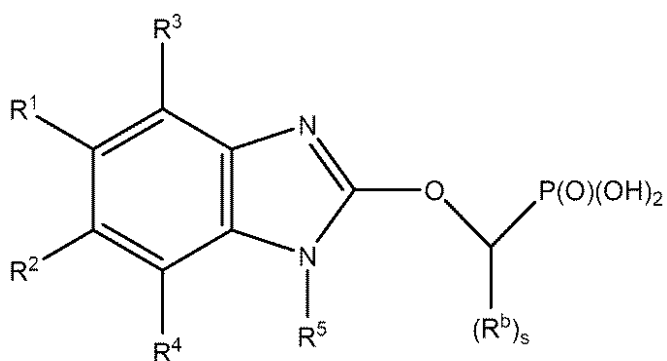
【 0 1 4 1】

本発明の別の実施態様において、本発明は、構造式 (I h) で示される化合物又は薬学的に許容されるその塩に関する。

30

【 0 1 4 2】

【化 2 5】



40

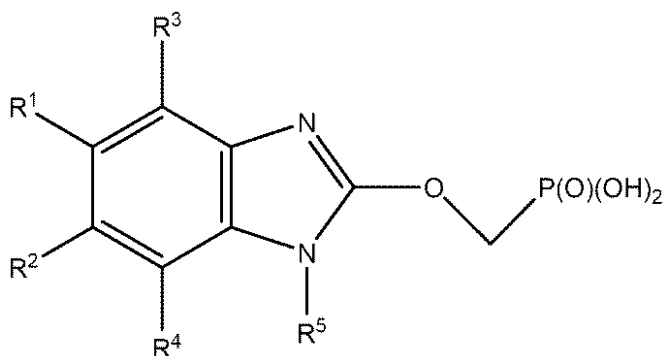
(Ih)

【 0 1 4 3】

本発明の別の実施態様において、本発明は、構造式 (I i) で示される化合物又は薬学的に許容されるその塩に関する。

【 0 1 4 4】

【化 2 6】



(Ii)

10

【 0 1 4 5】

構造式 (I) で示される化合物は、構造式 (I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、(I f)、(I g)、(I h) 及び (I i) で示される化合物及び薬学的に許容されるその塩、水和物及び溶媒和物を包含する。

【 0 1 4 6】

本発明の構造式 (I) で示される化合物の実施態様のクラスにおいて、 R^1 は、それぞれ独立して、アリール、ビフェニル、ヘテロアリール及び - C_2 アルキニル - アリールから選択され；ここで、各フェニル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換され； R^2 は、ハロゲンであり； R^3 、 R^4 及び R^5 は水素であり；X は、- S - であり；Y は、- CH_2 - (ここで、 CH_2 は、未置換であるか、又は R^b から選択される 1 個若しくは 2 個の置換基により置換される) であり；Z は、- $P(O)(OH)_2$ であり； R^a は、それぞれ独立して、ハロゲン、- C_{1-6} アルキル、- アリール及び - ヘテロアリールからなる群 (ここで、アルキル、アリール及びヘテロアリールは、未置換であるか、又はオキソ、- $(CH_2)_0-3 OH$ 、- CN 、- NH_2 、- $NH(C_{1-6} \text{アルキル})$ 、- $N(C_{1-6} \text{アルキル})_2$ 、- C_{1-6} アルキル、- OC_{1-6} アルキル、ハロゲン、- CH_2F 、- CHF_2 、- CF_3 、- CO_2H 及び - CO_2C_{1-6} アルキルから選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換される) より選択され；そして、各 R^b は、水素であり；薬学的に許容されるその塩を包含する。

20

30

【 0 1 4 7】

本発明の構造式 (I) で示される化合物の実施態様の別のクラスにおいて、 R^1 は、それぞれ独立して、フェニル、ビフェニル、インドール及び - C_2 アルキニル - フェニル (ここで、各フェニル及びインドールは、未置換であるか、又は R^a から独立して選択される 1 個、2 個若しくは 3 個の置換基により置換される) から選択され； R^2 は、 Cl であり； R^3 、 R^4 及び R^5 は水素であり；X は、- S - であり；Y は、- CH_2 - であり；Z は、- $P(O)(OH)_2$ であり；そして、 R^a は、それぞれ独立して、ハロゲン、- C_{1-6} アルキル、フェニル及びピリジンからなる群より選択され；薬学的に許容されるその塩を包含する。

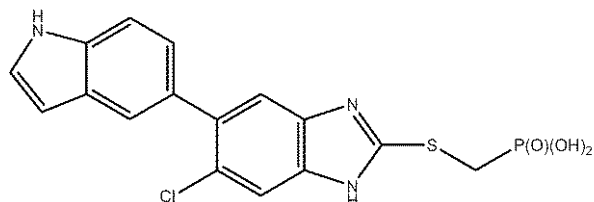
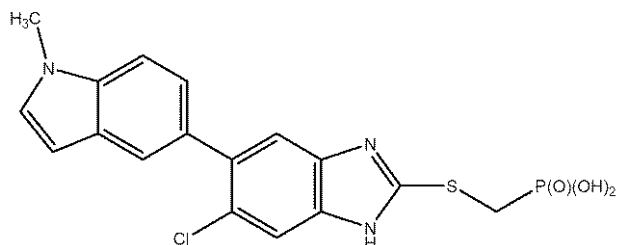
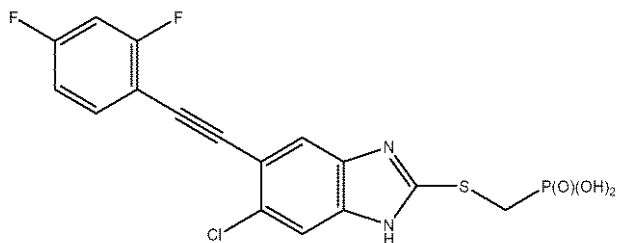
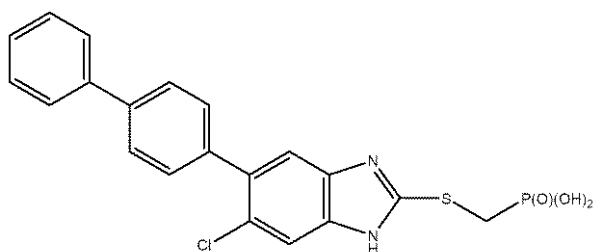
40

【 0 1 4 8】

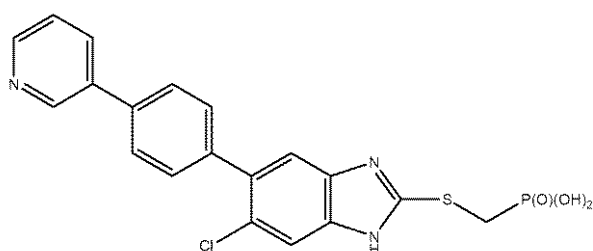
AMP - プロテインキナーゼの活性化因子として有用な、説明のための本発明化合物の例は、以下のベンゾイミダゾール類又は薬学的に許容されるその塩であり、これらに限定されない。

【 0 1 4 9】

【化 27】



10



20

及び

【0150】

「アルキル」、並びに接頭辞「alk」を有する他の基、例えば、アルコキシ、アルカノイルなどは、炭素数10個までの炭素鎖を意味し、直鎖若しくは分枝鎖又はその組み合わせであってもよい。アルキル基の例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-及びtert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニルなどを含む。

30

【0151】

「アルケニル」とは、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する炭素数10個までの炭素鎖を意味し、直鎖若しくは分枝鎖又はその組み合わせであってもよい。アルケニルの例は、ビニル、アリル、イソプロペニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、1-プロペニル、2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニルなどを含む。本発明の一実施態様において、アルケニルはビニルである。

【0152】

「アルキニル」とは、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する炭素数10個までの炭素鎖を意味し、直鎖若しくは分枝鎖又はその組み合わせであってもよい。アルキニルの例は、エチニル、プロパルギル、3-メチル-1-ペンチニル、2-ヘプチニルなどを含む。本発明の一実施態様において、アルキニルはエチニルである。

40

【0153】

「シクロアルキル」とは、単環式又は二環式又は架橋式の飽和炭素環を意味し、それぞれが3個ないし14個の炭素原子を有する。シクロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル及びデカヒドロナフチルなどを含む。本発明の一実施態様において、シクロアルキルはシクロペンチル及びシクロヘキシルから選択される。本発明の別の実施態様において、シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロペンチル及びシクロヘキシルから選択される。

【0154】

「シクロアルケニル」とは、3個ないし14個の炭素原子を有し、少なくとも1個の二

50

重結合を含む単環式又は二環式又は架橋式の炭素環を意味する。シクロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、デカヒドロナフチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イルなどを含む。

【0155】

「シクロヘテロアルキル」とは、それぞれ2個ないし14個の炭素原子を有し、N、NH、O及びSから選択される1個、2個、3個、4個又は5個のヘテロ原子を含む非芳香族の、単環式又は二環式又は架橋式の飽和炭素環を意味する。シクロヘテロアルキルの例は、テトラヒドロフラニル、アゼチジニル、ペルヒドロアゼピニル、ジヒドロフラニル、ジオキサニル、オキサニル、モルホリニル、1,4-ジチアニル、ピペラジニル、ピペリジニル、1,3-ジオキサニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピロリニル、ピロリジニル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、オキサチオラニル、ジチオラニル、1,3-ジチアニル、オキサチアニル、チオモルホリニル、ジオキシドイソチアゾリジニル、アザシクロヘプチル、ジアゾビシクロ[3.2.1]-オクタン及びヘキサヒドロインドゾリルを含む。シクロヘテロアルキル環はその環炭素及び/又は環窒素上に置換基を有していてもよい。本発明の一実施態様において、シクロヘテロアルキルは、ピペリジン、ピロリジン、オキサゾリジン、1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン、チアゾリジン、1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン、イミダゾリジン及びヒダントインなどから選択される。本発明の別の実施態様において、シクロヘテロアルキルは、モルホリン、ピロリジン、ピペラジン及びピペリジンから選択される。本発明の別の実施態様において、シクロヘテロアルキルはイミダゾリジンである。

10

20

【0156】

「シクロヘテロアルケニル」とは、それぞれ2個ないし14個の炭素原子を有し、少なくとも1個の二重結合を含み、そして、N、NH、O及びSから選択される1個、2個、3個、4個又は5個のヘテロ原子を含む非芳香族の、単環式又は二環式又は架橋式の環を意味する。シクロヘテロアルケニルの例は、1,2,4-オキサジアゾール-5-オン、1,2,4-チアジアゾール-5-オン、1,2,4-トリアゾール-3-オン及び1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール及び[1,6]-ジヒドロピリジンなどを含む。本発明の一実施態様において、シクロヘテロアルケニルはジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾールである。本発明の別の実施態様において、シクロヘテロアルケニルは、[1,6]-ジヒドロピリジンである。

30

【0157】

「アリール」とは、炭素原子5個~14個を含む単環式、二環式又は三環式の環系を意味し、ここで、少なくとも1つの環は芳香族である。従って、アリールは1つの芳香環がシクロアルキル又はシクロアルケニル環などの非芳香環に縮合した環系を包含する。アリールの例は、フェニル、ナフタレン、ビフェニル、インダン及び5,6,7,8-テトラヒドロナフタレンなどを含む。本発明の一実施態様において、アリールは、フェニル、ナフタレン、ビフェニル、インダン及び5,6,7,8-テトラヒドロナフタレンである。本発明の別の実施態様において、アリールは、フェニル、ナフタレン、インダン及び5,6,7,8-テトラヒドロナフタレンである。この実施態様のクラスにおいて、アリールはフェニル及びナフタレンである。この実施態様の別のクラスにおいて、アリールはフェニルである。この実施態様の別のクラスにおいて、アリールはナフタレンである。

40

【0158】

「ヘテロアリール」とは、5個~14個の炭素原子を有し、そして、N、NH、O及びSから選択される1個、2個、3個、4個又は5個のヘテロ原子を含む単環式、二環式又は三環式の環系を意味し、ここで、ヘテロ原子含有環の少なくとも1つは芳香族である。従って、ヘテロアリールは、芳香族のヘテロ原子含有環が、非芳香環、例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロヘテロアルキル又はシクロヘテロアルケニル環などに縮合している環系であり、そして、アリール環が非芳香族ヘテロ原子含有環、例えば、アシクロヘテロアルキル又はシクロヘテロアルケニル環などに縮合した環系を包含する。ヘ

50

テロアリアルルの例は、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、チアゾール、チオフェン、ベンゾイミダゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、インダゾール、カルバゾール、ベンゾトリアゾール、ベンゾフラン、ベンゾチアゾール、ベンゾチオフェン、ベンゾイソキサゾール、オキサゾール、フラン、ベンゾオキサゾール、イソオキサゾール、インドリン、イソインドリン、テトラゾール、イミダゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾピラゾール、イミダゾピリジン、ベンゾジオキサソール、ジヒドロピリジン、ジヒドロピロロピリジン、ジヒドロベンゾオキサジン、ベンゾジオキサソール、ベンゾジオキシン、ピロロピリジン、トリアゾロピリジン、ジヒドロピリドオキサジン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロインドール、ジヒドロイソインドール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロシクロペンタインドール、テトラヒドロキノキサリン及びテトラヒドロピリジンを含む。本発明の一実施態様において、ヘテロアリアルルは、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、チアゾール、チオフェン、ベンゾイミダゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、インダゾール、カルバゾール、ベンゾトリアゾール、ベンゾフラン、ベンゾチアゾール、ベンゾ[b]チオフェン、ベンゾ[d]イソキサゾール、3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン、ベンゾ[1, 3]ジオキサソール、ベンゾ[1, 4]ジオキシン、1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン、1, 6 - ジヒドロ - ピリジン、[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピリジン、3, 4 - ジヒドロピリド[3, 2 - b] [1, 4]オキサジン、3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン、2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール、2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール、2, 3 - ジヒドロベンゾイミダゾール、1, 2 - ジヒドロキノリン、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロシクロペンタ[b]インドール、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン及び1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジンから選択される。本発明の別の実施態様において、ヘテロアリアルルはテトラゾールである。別の実施態様において、ヘテロアリアルルは、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、イソオキサゾール、イミダゾール、オキサゾール、トリアゾール、テトラゾール、オキサジアゾール、チアゾール、チアジアゾール及びベンゾオキサゾールから選択される。本発明の別の実施態様において、ヘテロアリアルルはテトラゾールである。

10

20

30

【0159】

「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を含む。本発明の一実施態様において、ハロゲンは、フッ素、塩素及び臭素から選択される。

【0160】

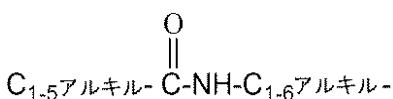
いずれかの構成要素に又は式 (I) において、いずれかの変数記号 (例えば、 R^1 、 R^a など) が一度以上現れる場合、その出現ごとの定義は、すべての他の出現ごとの定義と独立している。また、置換基及び / 又は変数記号の組み合わせは、かかる組み合わせが安定な化合物を生じる場合にのみ可能である。置換基変数記号中の結合を横切る波線は、結合点を表す。

【0161】

本明細書の開示全般で使用される標準的命名法のもとで、明示した側鎖の末端部分を先に記載し、次いで、隣接の官能基を結合点に向かって記載する。例えば、 C_{1-5} アルキルカルボニルアミノ - C_{1-6} アルキル置換基は、以下の式と等価である：

【0162】

【化28】



【0163】

本発明化合物を選択するに際し、種々の置換基、すなわち、 R^1 、 R^2 などは、化学構造の接続可能性と安定性についての周知の原則に従って選択されるべきであることを当業

40

50

者は認識するであろう。

【0164】

「置換された」という用語は、命名した置換基により多様な度合いで置換されていることを意味するものとする。多様な置換基部分が開示又は特許請求されている場合、置換された化合物は、独立して1つ以上の開示又は特許請求された置換基部分により、単一又は複数、置換され得る。独立して置換されたとは、(2つ以上の)置換基が同一又は異なり得ることを意味する。

【0165】

式(I)で示される化合物は、1つ以上の不斉中心を含み、従って、ラセミ体及びラセミ混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物及び個々のジアステレオマーとして存在し得る。本発明は式(I)で示される化合物のかかる異性体のすべてを包含することを意味する。

10

【0166】

本明細書に記載された化合物の一部はオレフィン性二重結合を含み、別に定義されない限り、E及びZの幾何異性体の両方を含むことを意味する。

【0167】

互変異性体とは、プロトンが当該化合物の1つの原子から当該化合物の別の原子に素早い移動を受ける化合物と定義される。本明細書に記載された化合物の一部は、異なる水素の結合点をもつ互変異性体として存在し得る。かかる例示はケト-エノール互変異性体として知られるケトンとそのエノール型であり得る。個々の互変異性体並びにその混合物は式(I)で示される化合物に包含される。

20

【0168】

式(I)で示される化合物は、例えば、適切な溶媒、例えば、MeOH若しくは酢酸エチル又はその混合物からの分別結晶により、エナンチオマーのジアステレオ異性体対に分離し得る。従って、得られるエナンチオマー対は、常套手段、例えば、光学活性アミンを分割剤として用いることにより、又はキラルHPLCカラム上で、個々の立体異性体に分離することができる。

【0169】

別法として、一般式(I)で示される化合物のエナンチオマーは、いずれも既知の立体配置をもつ光学的に純粋な出発原料又は試薬を用いる立体特異的合成によって得ることができる。

30

【0170】

さらに、本発明化合物の結晶形態の一部のものは、多形として存在し得、そのまま本発明に含まれるものとする。加えて、本発明の化合物の一部は、水又は有機溶媒との溶媒和物を形成し得る。かかる溶媒和物は本発明の範囲内に包含される。

【0171】

本発明の化合物は、エナンチオマーとして純粋な製剤として投与することが一般に好ましい。ラセミ体混合物は、多くの常套的方法でそれらの個々のエナンチオマーに分離することが可能である。それらの方法は、キラルクロマトグラフィー、キラル補助剤との誘導化及び引き続くクロマトグラフィー若しくは結晶化による分離、及びジアステレオマー塩の分別結晶化である。

40

【0172】

「薬学的に許容される塩」という用語は、無機若しくは有機の塩基及び無機若しくは有機の酸を含む薬学的に許容される非毒性の塩基又は酸から調製される塩をいう。無機塩基から誘導される塩は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第一鉄、第二鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン(III)、マンガン(II)、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの塩を包含する。特に好適な塩は、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム及びナトリウムの塩である。薬学的に許容される有機非毒性塩基から誘導される塩は、一級、二級及び三級のアミン、天然産置換アミンを含む置換されたアミン、環状アミン及び塩基性イオン交換樹脂の塩を含み、例えば、アルギニン、ペタイン、カフェ

50

イン、コリン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチル - モルホリン、N - エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどの塩である。「薬学的に許容される塩」という用語は、さらに、すべての許容される塩、例えば、酢酸塩、ラクチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、リンゴ酸塩、重炭酸塩、マレイン酸塩、重硫酸塩、マンデル酸塩、二酒石酸塩、メシル酸塩、ホウ酸塩、臭化メチル、臭化物、メチル硝酸塩、エデト酸カルシウム、メチル硫酸塩、カンシル酸塩、ムコ酸塩、炭酸塩、ナブシル酸塩、塩化物、硝酸塩、クラブラン酸塩、N - メチルグルカミン、クエン酸塩、アンモニウム塩、二塩酸塩、オレイン酸塩、エデト酸塩、シュウ酸塩、エディシル酸塩、パモ酸塩（エンボ酸塩）、エストール酸塩、パルミチン酸塩、エシル酸塩、パントテン酸塩、フマル酸塩、リン酸ノニリン酸塩、グルセプト酸塩、ポリガラクトロン酸塩、グルコン酸塩、サリチル酸塩、グルタミン酸塩、ステアリン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、硫酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、塩基性酢酸塩、ヒドラバミン、コハク酸塩、臭化水素酸塩、タンニン酸塩、塩酸塩、酒石酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、テオクル酸塩、ヨウ化物、トシル酸塩、イソチオン酸塩、トリエチオダイド、乳酸塩、パノ酸塩、吉草酸塩などの塩を包含し、これらは溶解性若しくは加水分解性を修飾するための投与形態として使用し得るか、又は徐放性若しくはプロドラッグ製剤において使用することができる。

10

20

【0173】

本明細書にて使用する場合、式（I）で示される化合物への言及は、その薬学的に許容される塩をも包含することを意味することは理解されよう。

【0174】

本発明の化合物は、AMP - 活性化プロテインキナーゼの活性化因子である。本発明の治療方法は、AMPK - 活性化プロテインキナーゼを活性化し、AMPK - 活性化プロテインキナーゼが媒介する疾患を治療する方法であって、かかる治療を必要とする患者に、AMPK - 活性化プロテインキナーゼを活性化する本発明化合物の非毒性治療有効量を投与することを含む。

30

【0175】

AMP - 活性化プロテインキナーゼ（AMPK）は、触媒性 α - サブユニット及び調節性 β 及び γ - サブユニットから構成されるヘテロトリマー酵素である。 α 及び β サブユニット両方（ $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 1$ 及び $\beta 2$ ）のイソ型をエンコードする2種の遺伝子及び γ サブユニット（ $\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 及び $\gamma 3$ ）のイソ型をエンコードする3種の遺伝子が存在し、12種の可能なヘテロトリマーの組み合わせに導く。 $\alpha 2$ イソ型は、主として骨格筋と心筋のAMPKに見出される； $\alpha 1$ 及び $\alpha 2$ イソ型は、共に肝臓のAMPKに見出される；他方、膵島の β - 細胞には、 $\alpha 1$ イソ型AMPKが優位である。とりわけ、構造式（I）で示される化合物は、AMP - 活性化プロテインキナーゼの少なくとも1種のヘテロトリマーイソ型の活性化因子である。

40

【0176】

「活性化因子」とは、完全リン酸化AMPKの活性（下流基質のリン酸化）を上昇させるか、又はAMPKのリン酸化を上昇させる化合物である。

【0177】

本発明の化合物は、AMP - 活性化プロテインキナーゼの活性化に应答する疾患、障害及び症状、例えば、限定されるものではないが、II型糖尿病、インスリン抵抗性、高血糖症、肥満、高インスリン血症、グルコース不耐性、アテローム性動脈硬化症、メタボリックシンドローム、高血圧、高肝臓グルコース排出、高血中グルコース濃度、非アルコール性脂肪肝炎、虚血性再灌流障害の防御及び脂質異常症（例えば、脂質異常症、血漿トリグリセリドレベルの上昇、遊離脂肪酸レベルの上昇、コレステロールレベルの上昇、高レ

50

ベル低密度リポタンパク質（LDL）及び低レベル高密度リポタンパク質（HDL））などの治療と予防に有効である。該化合物はまた、癌、低酸素症及びグルココルチコイド誘発アポトーシスの治療にも有用である。

【0178】

以下の疾患の1種以上が、式（I）で示される化合物又は薬学的に許容されるその塩の治療有効量を、治療を必要とする患者に投与することにより治療し得る：（1）インスリン非依存性糖尿病（II型糖尿病）；（2）高血糖症；（3）メタボリックシンドローム；（4）肥満；（5）高コレステロール血症；（6）高トリグリセリド血症（トリグリセリドに富むリポタンパク質レベルの上昇）；（7）混合若しくは糖尿病性脂質異常症；（8）低HDLコレステロール；（9）高LDLコレステロール；（10）アテローム性動脈硬化症、及び（11）高血圧症。また、式（I）で示される化合物は、上記疾患の1種以上を治療するための医薬の製造に使用し得る。

10

【0179】

該化合物の使用の一実施態様は、治療を必要とする患者にその治療有効量を投与することによる、以下の疾患の1種以上の治療に関するものである：（1）II型糖尿病；（2）高血糖症；（3）メタボリックシンドローム；（4）肥満；（5）高コレステロール血症、及び（6）高血圧症。

【0180】

該化合物は、上記疾患の1種以上を治療するために使用する医薬の製造に使用し得る。

【0181】

該化合物は、グルコース耐性が減弱しているか、及び／又は前糖尿病症状にある糖尿病患者及び非糖尿病患者におけるグルコースと脂質を低下させる上で有効であると期待される。該化合物は、糖尿病患者又は前糖尿病患者にしばしば起こる高インスリン血症を、しばしばこれらの患者に発生する血清グルコースレベルの揺れを調節することにより改善し得る。該化合物はまた、インスリン抵抗性を治療又は低下させる上で有効であり得る。該化合物は妊娠糖尿病の治療又は予防に有効であり得る。

20

【0182】

本明細書に記載の化合物、組成物、方法及び医薬は、メタボリックシンドロームと関連する有害な後遺症のリスクの低下に、また、アテローム性動脈硬化症発症リスクの低下に、アテローム性動脈硬化症の発症の遅延に及び／又はアテローム性動脈硬化症の後遺症のリスクの低下に有効でもあり得る。アテローム性動脈硬化症の後遺症とは、狭心症、跛行、心臓発作、卒中その他である。高脂血症を制御下に維持することにより、該化合物もまた血管再狭窄及び糖尿病性網膜症を遅延又は予防する上で有効であり得る。

30

【0183】

本発明の化合物はまた、β細胞機能を改善又は回復する上で有用であり、その結果、それらはI型糖尿病の治療又はII型糖尿病患者のインスリン治療の必要性を遅延又は予防する上で有用であり得る。

【0184】

本発明の化合物による治療のその他の可能な成果は、限定されるものではないが、以下を含む：1）脂肪酸合成の低下；2）脂肪酸酸化及びケトン体生成の増加；3）コレステロール合成、脂肪生成及びトリグリセリド合成の低下；4）血中グルコースレベル及び濃度の低下；5）グルコース恒常性の改善；6）グルコース代謝の正常化；7）血圧低下；8）HDLの増加；9）血漿トリグリセリドの低下；10）遊離脂肪酸の低下；11）肝臓グルコース排出量の低下；12）インスリン作用の改善；13）血圧低下；14）インスリン感受性の改善；15）肝臓グルコース排出量の抑制；15）新たな脂肪生成の阻害；16）筋肉グルコース取り込みの刺激；17）膵臓β細胞によるインスリン分泌の調節、及び16）体重減少。

40

【0185】

該化合物は、一般に、以下の疾患の1種以上の治療に有効であり得る：（1）II型糖尿病（インスリン非依存性糖尿病又はNIDDMとしても知られる）；（2）高血糖症；

50

(3) 障害されたグルコース耐性 ; (4) インスリン抵抗性 ; (5) 肥満 ; (6) 脂質障害 ; (7) 脂質異常症 ; (8) 高脂血症 ; (9) 高トリグリセリド血症 ; (10) 高コレステロール血症 ; (11) 低 H D L レベル ; (12) 高 L D L レベル ; (13) アテローム性動脈硬化症及びその後遺症 ; (14) 血管再狭窄 ; (15) 腹部肥満 ; (16) 網膜症 ; (17) メタボリックシンドローム ; (18) 高血圧 (高血圧症) 、 及び (19) インスリン抵抗性。

【 0 1 8 6 】

本発明の一態様では、混合若しくは糖尿病性脂質異常症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、低 H D L レベル、高 L D L レベル、高脂血症及び / 又は高トリグリセリド血症の治療法及び制御法であって、式 (I) で示される化合物の治療有効量をかか
る治療に必要な患者に投与することを含む方法を提供する。該化合物は単独で使用しても
よいし、又は有利には、コレステロール生合成阻害剤、とりわけ、H M G - C o A リダク
ターゼ阻害剤、例えば、ロバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン、プラバスタチ
ン、フルバスタチン、アトルバスタチン、リバスタチン、イタバスタチン又は Z D - 4 5
2 2 と共に投与し得る。該化合物はまた、有利には、他の脂質低下剤、例えば、コレステ
ロール吸収阻害剤 (例えば、スタノールエステル類 ; チケシドなどのステロールグリコシ
ド類及びエゼチミブなどのアゼチジノン類) 、 A C A T 阻害剤 (アバシミブなど) 、 C E
T P 阻害剤 (例えば、トルセトラピブ及び公開出願 W O 2 0 0 5 / 1 0 0 2 9 8 、 W O 2
0 0 6 / 0 1 4 4 1 3 及び W O 2 0 0 6 / 0 1 4 3 5 7 に記載された阻害剤) 、ナイアシン
及びナイアシン受容体アゴニスト、胆汁酸金属イオン捕獲剤、ミクロソームトリグリセ
リドトランスポーター阻害剤及び胆汁酸再取り込み阻害剤と組み合わせて投与し得る。こ
れらの組み合わせ治療は、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、高脂血症、
高トリグリセリド血症、脂質異常症、高 L D L 及び低 H D L からなる群より選択される 1
種以上の症状の治療及び制御に有効であり得る。

10

20

【 0 1 8 7 】

本発明はまた、本発明の化合物及び医薬組成物を投与することによる I I 型糖尿病の治療、制御又は予防のための方法及び医薬にも関する。本発明はまた、I I 型糖尿病の治療、制御又は予防のために、本発明の化合物を、当該症状の治療に有用であることが知られた別の薬剤の治療有効量と組み合わせて投与することによる方法及び医薬に関する。本発明はまた、本発明の化合物及び医薬組成物を単独又は組み合わせて投与することによる糖
尿病関連障害の治療、制御又は予防のための方法及び医薬にも関する。本発明はまた、本
発明の化合物及び医薬組成物を単独又は組み合わせて投与することによる前糖尿病患者の
糖尿病の治療及び予防のための方法及び医薬に関する。

30

【 0 1 8 8 】

本発明はまた、本発明の化合物及び医薬組成物を投与することによる肥満の治療、制御
又は予防のための方法及び医薬にも関する。本発明はまた、肥満の治療、制御又は予防の
ために、本発明の化合物を、当該症状の治療に有用であることが知られた別の薬剤の治療
有効量と組み合わせて投与することによる方法及び医薬に関する。本発明はまた、本発明
の化合物及び医薬組成物を単独又は組み合わせて投与することによる肥満関連障害の治療
、制御又は予防のための方法及び医薬にも関する。本発明はまた、本発明の化合物及び医
薬組成物を単独又は組み合わせて投与することによる肥満患者の肥満の治療又は予防のた
めの方法及び医薬にも関する。当該化合物はまた、肥満関連障害又は過剰食事摂取と関連
する摂食障害及び左心室肥大などの、それと関連する合併症の治療に、並びにイヌ及びネ
コなどの他の哺乳動物種の肥満の治療又は予防にも有用である。

40

【 0 1 8 9 】

本発明はまた、本発明の化合物及び医薬組成物を投与することによる高血糖症の治療、
制御又は予防のための方法及び医薬にも関する。本発明はまた、高血糖症の治療、制御又
は予防のために、本発明の化合物を、当該症状の治療に有用であることが知られた別の薬
剤の治療有効量と組み合わせて投与することによる方法及び医薬に関する。

【 0 1 9 0 】

50

本発明はまた、本発明の化合物及び医薬組成物を投与することによるインスリン抵抗性の治療、制御又は予防のための方法及び医薬にも関する。本発明はまた、インスリン抵抗性の治療、制御又は予防のために、本発明の化合物を、当該症状の治療に有用であることが知られた別の薬剤の治療有効量と組み合わせて投与することによる方法及び医薬に関する。

【0191】

本発明はまた、本発明の化合物及び医薬組成物を投与することによる脂質障害の治療、制御又は予防のための方法及び医薬にも関する。本発明はまた、脂質障害の治療、制御又は予防のために、本発明の化合物を、当該症状の治療に有用であることが知られた別の薬剤の治療有効量と組み合わせて投与することによる方法及び医薬に関する。本発明はまた、本発明の化合物及び医薬組成物を単独又は組み合わせて投与することによる脂質異常症関連障害及び脂質障害関連障害の治療、制御又は予防のための方法及び医薬にも関する。

10

【0192】

本発明はまた、本発明の化合物及び医薬組成物を投与することによるアテローム性動脈硬化症の治療、制御又は予防のための方法及び医薬にも関する。本発明はまた、アテローム性動脈硬化症の治療、制御又は予防のために、本発明の化合物を、当該症状の治療に有用であることが知られた別の薬剤の治療有効量と組み合わせて投与することによる方法及び医薬に関する。本発明はまた、本発明の化合物及び医薬組成物を単独又は組み合わせて投与することによるアテローム性動脈硬化症関連障害の治療、制御又は予防のための方法及び医薬にも関する。

20

【0193】

本発明はまた、本発明の化合物及び医薬組成物を投与することによる高血圧の治療、制御又は予防のための方法及び医薬にも関する。本発明はまた、高血圧の治療、制御又は予防のために、本発明の化合物を、当該症状の治療に有用であることが知られた別の薬剤の治療有効量と組み合わせて投与することによる方法及び医薬に関する。本発明はまた、本発明の化合物及び医薬組成物を単独又は組み合わせて投与することによる高血圧関連障害の治療、制御又は予防のための方法及び医薬にも関する。本発明はまた、本発明の化合物及び医薬組成物を単独又は組み合わせて投与することによる前高血圧患者の高血圧の治療及び予防のための方法及び医薬に関する。

【0194】

30

本発明はまた、本発明の化合物及び医薬組成物を投与することによるメタボリックシンドロームの治療、制御又は予防のための方法及び医薬にも関する。本発明はまた、メタボリックシンドロームの治療のために、本発明の化合物を、当該症状の治療に有用であることが知られた別の薬剤の治療有効量と組み合わせて投与することによる方法及び医薬に関する。

【0195】

本明細書にて使用する場合、「糖尿病」という用語は、インスリン依存性糖尿病（すなわち、I D D M、I 型糖尿病としても知られる）及びインスリン非依存性糖尿病（すなわち、N I D D M、I I 型糖尿病としても知られる）の両方を包含する。I 型糖尿病、すなわちインスリン依存性糖尿病は、グルコースの利用を調節するホルモンであるインスリンの絶対的欠乏の結果である。I I 型糖尿病、すなわちインスリン非依存性糖尿病（すなわち、非インスリン依存性糖尿病）は、インスリンレベルが正常であるか、あるいはさらに上昇しているにも拘わらずしばしば起こり、組織がインスリンに適切に応答し得ないことの結果であると思われる。I I 型糖尿病の殆どは肥満でもある。本発明の組成物はI 型及びI I 型糖尿病の治療に有用である。「肥満と関連する糖尿病」という用語は、肥満を原因とする糖尿病又は肥満の結果としての糖尿病をいう。該組成物はI I 型糖尿病にとりわけ有効である。本発明の組成物はまた、妊娠糖尿病の治療及び／又は予防にも有用である。

40

【0196】

糖尿病は絶食時の血漿グルコースレベルが、126mg/dlに等しいか、又はそれよ

50

り大きいことを特徴とする。糖尿病患者は、絶食時の血漿グルコースレベルが、 126 mg/dl に等しいか、又はそれより大きい。前糖尿病患者とは、糖尿病前症に罹患しているものをいう。糖尿病前症は、障害された絶食時血漿グルコース（FPG）レベルが 110 mg/dl より大きい、又はそれに等しく、また、 126 mg/dl 未満であること、又は、グルコース耐性が障害されていること、又はインスリン抵抗性であることを特徴とする。前糖尿病患者は、絶食時のグルコースが障害されており（絶食時血漿グルコース（FPG）レベルが 110 mg/dl より大きい又は等しく、 126 mg/dl より小さい）、又はグルコース耐性が障害されており（2時間の血漿グルコースレベルが 140 mg/dl 及び $<200\text{ mg/dl}$ ）、又は、インスリン抵抗性である患者であり、糖尿病の発症リスクが増大する。

10

【0197】

糖尿病の治療とは、糖尿病患者を治療するために、本発明の化合物又は組み合わせを投与することをいう。治療の一成果は、グルコースレベルの上昇している患者のグルコースレベルを低下させることであり得る。治療の別の成果は、インスリンレベルの上昇している患者のインスリンレベルを低下させることであり得る。治療の別の成果は、血漿トリグリセリドレベルの上昇している患者の血漿トリグリセリドレベルを低下させることであり得る。治療の別の成果は、LDLコレステロールレベルの高い患者のLDLコレステロールの低下である。治療の別の成果は、HDLコレステロールレベルの低い患者のHDLコレステロールの上昇であり得る。治療の別の成果は、インスリン感受性の増大であり得る。治療の別の成果は、グルコース耐性患者のグルコース耐性の上昇であり得る。治療のさらに別の成果は、インスリン抵抗性が増加しているか、又はインスリンレベルが上昇している患者のインスリン抵抗性の低下であり得る。糖尿病の予防、とりわけ、肥満と関連する糖尿病の予防とは、それを必要とする患者の糖尿病の発症を予防するために、本発明の化合物又は組み合わせを投与することをいう。糖尿病の予防を必要とする患者は、太りすぎ又は肥満である糖尿病前患者である。

20

【0198】

「糖尿病関連障害」という用語は、糖尿病と関連するか、糖尿病を原因とするか、又は糖尿病の結果としての障害を意味するものと理解すべきである。糖尿病関連障害の例は、網膜損傷、腎臓病及び神経損傷を包含する。

【0199】

本明細書にて使用する場合、{アテローム性動脈硬化症}という用語は、医学の関連する分野に従事する医師が認識し、また理解する血管系の疾患及び症状を包含する。アテローム性動脈硬化心臓血管系疾患、冠性心疾患（冠状動脈性心疾患又は虚血性心疾患ともいう）、脳血管系疾患及び末梢血管系疾患は、すべて、アテローム性動脈硬化の臨床症状の発現であり、それ故、「アテローム性動脈硬化症」及び「アテローム性動脈硬化性疾患」という用語に包含される。治療有効量の抗肥満薬と、治療有効量の高血圧用薬とを組み合わせる当該組み合わせは、冠性心疾患事象、脳血管系事象及び間欠性跛行の潜在性が存在する場合、発症のリスク又は再発を予防又は低減させるために投与し得る。冠性心疾患事象には、CHDによる死、心筋梗塞（すなわち、心臓発作）及び冠状動脈再生処置を包含するものとする。脳血管系事象には、虚血性又は出血性卒中（脳血管障害としても知られる）及び一過性虚血性発作を包含するものとする。間欠性跛行は末梢血管系疾患の臨床症状の発現である。「アテローム性動脈硬化病事象」という用語は、本明細書にて使用する場合、冠状心疾患事象、脳血管系事象及び間欠性跛行を包含するものとする。以前に一回以上の非致命的アテローム性動脈硬化病事象を経験したことがある人は、かかる事象の再発の潜在的可能性のある人であることを意味する。用語「アテローム性動脈硬化関連障害」とは、アテローム性動脈硬化症と関連するか、それを原因とするか、又はその結果から生じる障害を意味すると理解すべきである。

30

40

【0200】

本明細書にて使用する場合、「高血圧症」という用語は、本態性高血圧又は原発性高血圧症（その原因が未知であるか、又は高血圧が一つ以上の原因、例えば、心臓と血管の両

50

方での変化などに起因する高血圧)及び原因が既知である二次性高血圧を包含する。二次性高血圧の原因は、限定されるものではないが、肥満；腎臓疾患；ホルモン障害；ある種薬物、例えば、経口避妊薬、コルチコステロイド、シクロスポリンなどの使用である。用語「高血圧症」は、高血圧(この場合、収縮期及び拡張期両方の圧力レベルが上昇している($140\text{ mmHg} / 90\text{ mmHg}$))及び分離型収縮期高血圧(この場合、収縮期圧のみが 140 mmHg まで、又はそれ以上に上昇するが、拡張期圧は 90 mmHg 未満である)を包含する。正常の血圧は、収縮期 120 mmHg 未満、及び拡張期 80 mmHg 未満と定義し得る。高血圧性患者とは、高血圧症の患者である。前高血圧性患者とは、血圧が 80 mmHg 以上 120 mmHg と 89 mmHg 以上 139 mmHg の間にある患者である。治療の1つの成果は、高い血圧の患者の血圧を低下させることである。高血圧症の治療は、高血圧患者の高血圧症を治療するために、本発明の化合物及び組み合わせを投与することをいう。高血圧症関連障害の治療とは、高血圧症関連障害を治療するために、本発明の化合物又は組み合わせを投与することをいう。高血圧症又は高血圧症関連障害の予防とは、高血圧症又は高血圧症関連障害の発症を予防するために、前高血圧症患者に、本発明の組み合わせを投与することをいう。本明細書における高血圧症関連障害は、高血圧症と関連するか、それを原因とするか、又はその結果である。高血圧症関連障害の例は、限定されるものではないが、心臓病、心不全、心臓発作、腎不全及び卒中である。

10

20

30

40

50

【0201】

脂質異常症及び脂質障害とは、1種以上の脂質(すなわち、コレステロール及びトリグリセリド)及び/又はアポリポタンパク質(すなわち、アポリポタンパク質A、B、C及びE)及び/又はリポタンパク質(すなわち、脂質を血中に循環させる脂質とアポリポタンパク質により形成される巨大分子複合体、例えば、LDL、VLDL及びIDL)の異常濃度を特徴とする種々の症状を含む脂質代謝障害である。高脂血症は、脂質、LDL及びVLDLコレステロール及び/又はトリグリセリドの異常に高いレベルと関連している。脂質異常症の治療とは、脂質異常症の患者に本発明の組み合わせを投与することをいう。脂質異常症の予防とは、前脂質異常症の患者に本発明の組み合わせを投与することをいう。前脂質異常症の患者は、未だ脂質異常症ではないが、脂質レベルが正常よりも高い患者である。

【0202】

「脂質異常症関連障害」及び「脂質障害関連障害」という用語は、脂質異常症又は脂質障害と関連するか、それを原因とするか、又はその結果として生じた障害を意味すると理解すべきである。脂質異常症関連障害及び脂質障害関連障害の例は、限定されるものではないが、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低高密度リポタンパク質(HDL)レベル、高血漿低密度リポタンパク質(LDL)レベル、アテローム性動脈硬化症とその後遺症、冠動脈若しくは頸動脈疾患、心臓発作及び卒中などである。

【0203】

用語「肥満」とは、本明細書にて使用する場合、体脂肪が過剰である状態である。肥満の操作上の定義は体重指数(BMI)に基づくものであり、身長 2 当たりの体重として計算する(kg / m^2)。「肥満」とは、他の面では健康な患者が、 $30\text{ kg} / \text{m}^2$ 以上の体重指数(BMI)をもつ状態、又は少なくとも1種の共存症を有する患者が、 $27\text{ kg} / \text{m}^2$ 以上のBMIをもつ状態をいう。「肥満患者」とは、 $30\text{ kg} / \text{m}^2$ 以上の体重指数BMIをもち他の面では健康な患者、又は少なくとも1種の共存症を有する患者が、 $27\text{ kg} / \text{m}^2$ 以上のBMIをもつ患者をいう。太り過ぎの患者は肥満リスクのある患者である。「肥満リスクのある患者」は、 $25\text{ kg} / \text{m}^2$ ないし $30\text{ kg} / \text{m}^2$ 未満のBMIをもち他の面では健康な患者、又は少なくとも1種の共存症を有する患者が、 $25\text{ kg} / \text{m}^2$ ないし $27\text{ kg} / \text{m}^2$ 未満のBMIをもつ患者をいう。

【0204】

肥満に関連して増大するリスクは、アジア系人種ではより低い体重指数(BMI)で生じる。日本を含むアジア諸国において「肥満」とは、少なくとも1種の肥満誘発性若しくは肥満関連の共存症をもつ患者(体重減少を必要とするか、又は体重減少により改善され

る)が、 25 kg/m^2 以上のBMIをもつ状態をいう。日本を含むアジア諸国においては、「肥満患者」とは、体重減少を必要とするか又は体重減少により改善される少なくとも1種の肥満誘発性若しくは肥満関連の共存症をもつ患者であって、 25 kg/m^2 以上のBMIをもつ患者をいう。アジア太平洋域では、「肥満リスクのある患者」とは、 23 kg/m^2 を超え、 25 kg/m^2 未満のBMIをもつ患者をいう。

【0205】

本明細書にて使用する場合、「肥満」という用語は上記肥満の定義のすべてを包含するものとする。

【0206】

肥満誘発性又は肥満関連の共存症は、限定されるものではないが、糖尿病、インスリン非依存性糖尿病 - II型、肥満と関連する糖尿病、耐糖能障害、絶食時グルコース障害、インスリン抵抗性症候群、脂質異常症、高血圧症、肥満関連高血圧症、高尿酸血症、痛風、冠状動脈疾患、心筋梗塞、狭心症、睡眠無呼吸症候群、ピックウィッキアン症候群、脂肪肝；脳梗塞、脳血栓、一過性虚血性発作、整形外科障害、変形性関節炎、腰痛、月経異常及び不妊症を包含する。とりわけ、共存症は、高血圧症、高脂血症、脂質異常症、グルコース耐性、冠状動脈疾患、睡眠無呼吸症及び他の肥満関連症状を包含する。

【0207】

肥満及び肥満関連障害の治療は、肥満患者の体重を減少させるか、又は維持するために、本発明化合物を投与することをいう。治療の一成果は、肥満患者の体重が、本発明化合物の投与直前の患者の体重に比べて、減少することであり得る。治療の別の成果は、減食、運動又は薬物療法の結果としてすでに失われた体重の体重回復を予防することであり得る。治療の別の成果は、肥満関連疾患の発生及び/又は重篤度を低下させることであり得る。該治療は患者による食物又はカロリー摂取を適切に低下させ得る；例えば、総食物摂取量の低下、炭水化物又は脂肪などの食事の特定の成分の摂取量の低下；及び/又は栄養吸収の阻害；及び/又は代謝率低下の阻害；及びその必要な患者の体重減少である。当該治療はまた、代謝速度減少の阻害よりも、又はそれに加えて、代謝速度の増大などの代謝速度の変化を生じ；及び/又は通常体重喪失から生じる代謝抵抗性の最小化に至る。

【0208】

肥満及び肥満関連障害の予防は、肥満のリスクのある患者の体重を減少させるか、又は維持するために、本発明化合物を投与することをいう。予防の一成果は、肥満のリスクのある患者の体重が、本発明化合物の投与直前の患者の体重に比べて減少することであり得る。予防の別の成果は、減食、運動又は薬物療法の結果としてすでに失われた体重の体重回復を予防することであり得る。予防の別の成果は、肥満のリスクのある患者の肥満の発症に先立って、投与治療を行うならば、肥満の発症が予防し得ることである。予防の別の成果は、肥満のリスクのある患者の肥満の発症に先立って投与治療を行うならば、肥満の発症及び/又は重篤度を予防し得ることであり得る。さらに、もしすでに肥満である患者に治療を開始するなら、かかる治療は肥満関連障害、例えば、限定されるものではないが、アテローム性動脈硬化症、II型糖尿病、多くの胞性卵巣疾患、心臓血管系疾患、骨関節炎、皮膚障害、高血圧症、インスリン抵抗性、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症及び胆石症などの発症、進行又は重症化を防止し得る。

【0209】

本明細書での肥満関連障害は、肥満と関連するか、それを原因とするか、又はその結果としてのものである。肥満関連障害の例は、食べ過ぎと過食、高血圧症、糖尿病、血漿インスリン濃度上昇とインスリン抵抗性、脂質異常症、高脂血症；子宮内膜癌、乳癌、前立腺癌及び大腸癌；骨関節炎、閉塞性睡眠無呼吸症、胆石症、胆石、心臓疾患、異常心臓動及び不整脈、心筋梗塞、うっ血性心不全、冠状動脈心疾患、突然死、卒中、多くの胞性卵巣疾患、頭蓋咽頭腫、プラダー - ウイリ症候群、フレリッヒ症候群、GH - 欠損患者、正常変種低身長、ターナー症候群及び代謝活性の低下を示す他の病理学的症状又は総無脂肪集団の比率として安静時エネルギー消費の増加、例えば、急性リンパ芽球性白血病の小児などである。肥満関連障害のさらなる例は、X症候群としても知られるメタボリックシ

10

20

30

40

50

ンドローム、インスリン抵抗性症候群、不妊症などの性的及び生殖不全、男性の性腺機能低下と女性の男性型多毛、胃腸運動障害（肥満関連の胃・食道灌流など）、呼吸障害（肥満・低換気症候群（ピックウィッキアン症候群）など）、心臓血管系障害、炎症（全身性血管系炎症など）、動脈硬化症、高コレステロール血症、高尿酸血症、腰痛、胆嚢疾患、痛風及び腎臓癌である。本発明化合物は、肥満の二次的結果のリスクの低減、例えば、左心室肥大の低減などにも有用である。

【0210】

式(I)で示される化合物はまた、ネコ及びイヌにおいて肥満及び肥満関連障害の治療又は予防にも有用である。従って、「哺乳動物」という用語は、ネコ及びイヌなどの愛玩動物をも包含する。

10

【0211】

症候群Xとしても知られる「メタボリックシンドローム」という用語は、文献(the Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III) (成人における高血中コレステロールの検出、評価及び治療に関する国立コレステロール教育プログラムエキスパートパネルの第3報告(成人治療パネルIII又はATP III), National Institutes of Health (国立衛生研究所), 2001, NIH Publication No. 01-3670, E. S. Ford et al., JAMA, vol. 287 (3), Jan. 16, 2002, pp 356-359)に定義されている。簡単に説明すると、ヒトが以下の障害の3つ以上を有するならば、代謝障害であると定義する: 腹部肥満、高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール、高血圧及び絶食時高血漿グルコース。これらに対する基準は、ATP-IIIに定義されている。メタボリックシンドロームの治療は、メタボリックシンドロームの患者に本発明の組み合わせを投与することをいう。メタボリックシンドロームの予防は、メタボリックシンドロームを定義する障害の2つを有する患者に本発明の組み合わせを投与することをいう。メタボリックシンドロームを定義する障害の2つを有する患者は、メタボリックシンドロームを定義する障害の2つを発症しているが、メタボリックシンドロームを定義する障害の3つ以上は未だ発症していない患者である。

20

30

【0212】

左心室肥大(LVH)は、左心室嵩指標(LVMI)及び相対的壁厚さ(RWT)に基づいて同定する。左心室嵩指標は、左心室嵩(グラム)を体表面積(m^2)で割った値である。相対的壁厚さは、 $2 \times$ 後壁厚/左心室拡張末期直径と定義する。正常のLVMI値は、典型的には85であり、正常のRWTは約0.36である。LVHの男性患者のLVMIは、 $131 g/m^2$ より大きく; LVHの女性患者のLVMIは $100 g/m^2$ より大きい。LVMIの上昇した患者は男性患者で、 $85 g/m^2$ ないし $131 g/m^2$ であり、女性患者のLVMIは $85 g/m^2$ ないし $100 g/m^2$ である。

40

【0213】

心臓肥大又は左心室肥大の治療は、心臓肥大又は左心室肥大の患者に、本発明の組み合わせを投与することをいう。心臓肥大又は左心室肥大の予防は、LVMI値の上昇している患者のLVMIを低下させるか、若しくは維持するために、又はLVMI値の正常な患者のLVMIの上昇を予防するために、本発明の組み合わせを投与することをいう。

【0214】

心臓肥大又は左心室肥大の治療の1つの成果は、心室の嵩を低下させることであり得る。心臓肥大又は左心室肥大の治療の別の成果は、心室嵩の増大速度を低下させることであり得る。心臓肥大又は左心室肥大の治療の別の成果は、心室壁の厚さの減少であり得る。心臓肥大又は左心室肥大の治療の別の成果は、心室壁の厚さの上昇速度の低下であり得る。

50

【0215】

化合物「の投与」及び化合物「を投与する」という用語は、本発明化合物又は本発明化合物のプロドラッグを治療の必要な個体又は哺乳動物に提供することを意味すると解釈すべきである。

【0216】

本治療法を実施するために、構造式（I）で示される化合物の投与は、治療又は予防を必要とする哺乳動物に構造式（I）で示される化合物の治療有効量を投与することにより実施する。本発明の方法による予防的投与の必要性は、周知のリスクファクターを使用することにより決定される。個々の化合物の有効量は、最終分析において、その事例を担当する医師又は獣医師が決定するが、治療すべき実際の疾患、患者が罹患しているその疾患と他の疾患若しくは症状の重篤度、選択した投与経路、患者が付随的に必要とする他の薬物と治療及び医師の診断における他のファクターに左右される。

10

【0217】

これらの疾患又は障害における本発明化合物の有用性は、文献に報告されている動物の疾患モデルにて証明し得る。

【0218】

式（I）で示される化合物の予防又は治療投与量の大きさは、勿論、治療すべき症状の重篤度の性質及び式（I）で示される特定化合物とその投与経路により変わり得る。また、個々の患者の年齢、体重及び応答性によっても変わり得る。一般に、日用量の範囲は、動物の体重1kg当たり、約0.001mgないし約100mg、好ましくは1kg当たり0.01mgないし約50mg、最も好ましくは1kg当たり0.1ないし10mgの範囲であり、これを単回投与又は分割投与とする。他方、事例によっては、これらの範囲に外れる投与量を使用することが必要であり得る。

20

【0219】

静脈内投与用の組成物を使用する場合、一実施態様においては、適当な投与量範囲は、1日につき体重1kg当たり約0.001mgないし約100mg、約0.01mgないし約50mgであり、別の実施態様においては、0.1mgないし10mgの式（I）で示される化合物である。

【0220】

経口組成物を使用する場合、適当な投与量範囲は、1日当たり例えば、約0.01mgないし約1000mgの式（I）で示される化合物である。一実施態様において、当該範囲は1日当たり、約0.1mgないし約10mgである。経口投与の場合、該組成物は、治療すべき患者に対し、症候に合わせて投与量を調整し、有効成分として、好ましくは、0.01ないし1,000mg、好ましくは、0.01、0.05、0.1、0.5、1、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、12、12.5、15、20、25、30、40、50、100、250、500、750又は1000ミリグラムを含有する錠剤の形状で提供される。

30

【0221】

本発明の別の側面では、式（I）で示される化合物と薬学的に許容される担体とを含有する医薬組成物を提供する。医薬組成物における場合の「組成物」という用語は、有効成分と、担体を構成する不活性成分（薬学的に許容される添加剤）を含む生成物、並びに、直接的又は間接的に、2種以上の成分の組み合わせ、錯体形成又は凝集から、又は1種以上の成分の解離から、又は1種以上の成分の他のタイプの反応若しくは相互作用から生じる生成物を含有するものとする。従って、本発明の医薬組成物は、式（I）で示される化合物、さらなる有効成分及び薬学的に許容される添加物を混合することにより作製されるいずれの組成物をも包含する。

40

【0222】

適切な投与経路はいずれも、哺乳動物、特にヒト又はイヌ若しくはネコなどの愛玩動物に、本発明の化合物の有効投与量を提供するために使用し得る。例えば、経口、直腸、局所、非経口、眼球、肺及び鼻腔の投与経路などが使用され得る。投与形態は、錠剤、トロ

50

ーチ、分散剤、懸濁剤、液剤、カプセル、クリーム、軟膏、エアロゾルなどを包含する。

【0223】

本発明の医薬組成物は、有効成分として式(I)で示される化合物又は薬学的に許容されるその塩を含有し、また、薬学的に許容される担体及び場合により他の治療成分を含有し得る。「薬学的に許容される」とは、該担体、賦形剤又は添加剤が製剤中の他の成分と適合性でなければならず、またその受容者に有害であってはならない。該組成物は、経口、直腸、局所、非経口(皮下、筋肉内及び静脈内など)、眼球(眼)、肺(エアロゾル吸入)及び鼻腔用に適する組成物を含み、所定の事例で最も適切な経路は、治療すべき症状の性質、重篤度及び有効成分の性質に依存する。それらは簡便には単位投与形態で提供され、また薬学の技術分野で周知の方法により調製し得る。

10

【0224】

吸入による投与の場合、本発明の化合物は、加圧バック若しくはネブライザーからのエアロゾルスプレー組成の形状で、又は製剤化可能な粉末として簡便に送達する。該粉末組成物は吸入粉末吸入器装置を用いて吸入し得る。吸入用の好適な送達システムは、適当な噴射剤、例えば、フッ化炭素若しくは炭化水素中の式(I)で示される化合物の懸濁液又は溶液として製剤化し得る用量計量吸入(MDI)エアロゾル、及びさらなる添加剤を加え、若しくは加えずに、式(I)で示される化合物の乾燥粉末として製剤化し得る乾燥粉末吸入(DPI)エアロゾルである。

【0225】

式(I)で示される化合物の適切な局所用製剤は、経皮デバイス、エアロゾル、クリーム、液剤、軟膏、ゲル、ローション、散布剤などを含む。本発明の化合物を含有する局所用医薬組成物は、通常、0.005%ないし5%(重量)の活性化合物を薬学的に許容される媒体と混合した形で含む。本発明の化合物を投与するために有用な経皮皮膚パッチは、当業者に周知のものである。

20

【0226】

実用上、式(I)で示される化合物は、有効成分として、常套の医薬混合技術に従って薬学的担体と均一に混合して組み合わせることができる。該担体は、投与、例えば、経口又は非経口(静脈内を含む)投与に必要な製剤の形状に応じて、様々な形態を採り得る。経口投与形態の組成物を調製するには、例えば、経口用液状製剤、例えば懸濁剤、エリキシル、液剤などの場合には、水、グリコール、油、アルコール、芳香剤、保存剤、着色剤などの通常の薬学的媒体のいずれかを使用し;あるいは、経口用固形製剤、例えば粉末、カプセル及び錠剤などの場合には、担体として、デンプン、糖、微結晶セルロース、賦形剤、顆粒化剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などを使用し得るが、液状製剤よりも固形の経口製剤の方が好適である。投与し易いという理由で、錠剤とカプセル剤が最も有利な経口投与単位形態であるが、その場合には勿論、固形の薬学的担体を使用する。所望により、錠剤は標準の水性又は非水性技法によりコーティングし得る。

30

【0227】

上記の一般的な投与形態に加えて、式(I)で示される化合物は、制御放出手段により及び/又は米国特許US3,845,770;3,916,899;3,536,809;3,598,123;3,630,200及び4,008,719に記載されたような送達デバイスにより投与してもよい。

40

【0228】

経口投与に適する本発明の医薬組成物は、個別に分離した単位として、例えば、それぞれ所定量の有効成分を粉末若しくは顆粒として含有するカプセル(時間放出及び徐放性製剤を含む)、ピル、カシェ剤、粉末剤、顆粒剤若しくは錠剤として提供するか、粉末、顆粒又は水性液体、非水性液体、水中油型エマルジョン若しくは油中水型エマルジョン中の懸濁剤として、例えば、エリキシル、チンキ剤、液剤、懸濁剤、シロップ及び乳剤として提供し得る。かかる組成物は、いずれの薬学的方法によっても調製し得るが、そのすべての方法が、活性成分と1種以上の成分を構成する担体とを会合させる工程を含む。一般に、該組成物は、有効成分と、液状担体若しくは微細化した固形担体又はその両方とを均一

50

かつ緻密に混合し、次いで、要すれば、その生成物を所望の体裁に成形することにより調製し得る。例えば、錠剤は、選択肢として1種以上の補助成分と共に圧縮又は成形により調製し得る。圧縮錠剤は、適当な機械により、粉末若しくは顆粒などの流動性形状の有効成分を、場合により、結合剤、滑沢剤、不活性賦形剤、界面活性剤若しくは分散剤などと混合して圧縮することにより調製し得る。成形錠剤は、適当な機械により、不活性の液状賦形剤で湿潤した粉末化合物の混合物を成形することにより作製し得る。望ましくは、各錠剤カプセル剤又はカプセル剤は、約0.01ないし1,000mg、とりわけ、治療すべき患者への投与量を症候に合わせて、0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、12、15、25、30、40、50、75、100、125、150、175、180、200、225、250、500、750及び1,000ミリグラムの有効成分を含有する。

10

【0229】

本発明の化合物のさらに適切な投与手段は、注射、静脈内ボラス又は点滴、腹腔内、皮下、筋肉内、鼻腔内、及び密封を伴うか伴わない局所投与を含む。

【0230】

本発明の例示は、上記化合物のいずれかと、薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物である。また、本発明の例示は、上記化合物のいずれかと、薬学的に許容される担体とを組み合わせることにより調製される医薬組成物である。本発明の実例となるのは、上記化合物のいずれかと、薬学的に許容される担体とを含有する医薬組成物の製造法である。

20

【0231】

この薬用量は、一日一回の用量で投与するか、又は全一日投与量を2回、3回又は4回に分割して投与してもよい。さらに、投与に選択した個々の化合物の性質に基づいて、投与頻度を少なくして、例えば、週ごとに、週に2度、月ごとになどと投与し得る。単位投与量は、勿論、投与回数の減少に対応して多くなる。

【0232】

鼻腔経路、経皮経路、直腸若しくは腔内坐剤として、又は連続静脈内溶液として投与する場合、薬剤投与は勿論、投与レジメを通して、断続的というよりむしろ連続的である。

【0233】

以下の例は、式(I)で示される化合物についての代表的な薬学的投与形態である：

30

【0234】

【化29】

注射用懸濁液 (I.M.)	mg/mL	錠剤	mg/タブレット
式Iの化合物	10	式Iの化合物	25
メチルセルロース	5.0	微結晶セルロース	415
Tween 80	0.5	ポビドン	14.0
ベンジルアルコール	9.0	アルファ化デンプン	43.5
塩化ベンザルコニウム	1.0	ステアリン酸マグネシウム	2.5
総量 1mL まで水を注入			500

40

カプセル	mg/カプセル	エアゾール	キャニスターあたり
式Iの化合物	25	式Iの化合物	24 mg
ラクトース粉末	573.5	レシチン, NF Liq. Conc.	1.2 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5	トリクロロフルオロメタン, NF	4.025 g
	600	ジクロロジフルオロエタン, NF	12.15 g

【0235】

式(I)で示される化合物は、式(I)で示される化合物が有用な疾患、障害又は症状の治療/予防/抑制又は改善に使用される他の薬物と組み合わせて使用し得る。かかる他の薬物は、そのものについて一般に使用される経路及び量で、式(I)で示される化合物と同時に又は連続して投与し得る。式(I)で示される化合物を1種以上の他の薬物と同

50

時に使用する場合、式（Ⅰ）で示される化合物に加えて、かかる他の薬物を含有する医薬組成物が好適である。従って、本発明の医薬組成物は、式（Ⅰ）で示される化合物に加えて１種以上の他の有効成分をも含む組成物を包含する。式（Ⅰ）で示される化合物と組み合わせ得る他の有効成分の例は、限定されるものではないが、他の抗糖尿病剤、抗脂質異常症剤及び高血圧用剤、抗肥満剤及び食欲不振剤であり、これらは別個に又は同じ医薬組成物として投与し得る。

【０２３６】

本発明はまた、ＡＭＰＫ－活性化プロテインキナーゼ（ＡＭＰＫ）媒介疾患の治療又は予防方法を提供し、該方法は、かかる治療を必要とする患者又はＡＭＰＫ媒介疾患を発症するリスクのある患者に、一定量のＡＭＰＫ活性化因子及びそれらが一緒になって有効に

10

【０２３７】

本発明のさらなる態様においては、ＡＭＰＫ活性化因子と１種以上の有効成分とを、少なくとも１種の薬学的に許容される担体又は添加剤と共に含有する医薬組成物が提供される。

【０２３８】

従って、本発明のさらなる態様によると、ＡＭＰＫ媒介疾患の治療又は予防のための医薬の製造のための、ＡＭＰＫ活性化因子及び１種以上の有効成分の使用が提供される。従って、本発明のさらなる又は代わり得る態様においては、ＡＭＰＫ媒介疾患の治療又は予防に、同時に、別個に又は連続して使用する組み合わせ製剤として、ＡＭＰＫ活性化因子及び１種以上の有効成分を含有してなる製品が提供される。かかる組み合わせ製剤は、例えば、ツインパックの形状であってもよい。

20

【０２３９】

評価されるべきことは、糖尿病、肥満、高血圧症、メタボリックシンドローム、脂質異常症、癌、アテローム性動脈硬化症及び関連するその障害の治療又は予防のために、本発明の化合物を、当該障害の治療に有効な別の医薬と組み合わせて使用し得ることである。

【０２４０】

本発明はまた、糖尿病、肥満、高血圧症、メタボリックシンドローム、脂質異常症、癌、アテローム性動脈硬化症及び関連するその障害の治療又は予防方法であって、かかる治療を必要とする患者に、一定量の本発明化合物及びそれらが一緒になって有効に軽減する

30

【０２４１】

本発明はまた、糖尿病、肥満、高血圧症、メタボリックシンドローム、脂質異常症、癌、アテローム性動脈硬化症及び関連するその障害の治療又は予防方法であって、かかる治療を必要とする患者に、一定量の本発明化合物及びそれらが一緒になって有効に軽減する当該特定の症状を治療する上で有用な一定量の別の薬剤を投与することを含む方法を提供する。

【０２４２】

本発明化合物と組み合わせて使用する適当な薬剤は、限定されるものではないが、以下の薬剤である：

40

【０２４３】

（ａ）抗糖尿病剤、例えば、（１）グリタゾンなどのＰＰＡＲ γ アゴニスト（例：シグリティゾン；ダルグリタゾン；エングリタゾン；イサグリタゾン（ＭＣＣ－５５５）；ピオグリタゾン（ＡＣＴＯＳ）；ロシグリタゾン（ＡＶＡＮＤＩＡ）；トログリタゾン；リボグリタゾン、ＢＲＬ４９６５３；ＣＬＸ－０９２１；５－ＢＴＺＤ、ＧＷ－０２０７、ＬＧ－１００６４１、Ｒ４８３及びＬＹ－３００５１２など、及びＷＯ９７／１０８１３、９７／２７８５７、９７／２８１１５、９７／２８１３７、９７／２７８４７、０３／０００６８５及び０３／０２７１１２に開示されている化合物、並びにＳＰＰＡＲＭＳ（選択的ＰＰＡＲガンマモジュレーター）、例えば、Ｔ１３１（アムジェン）、ＦＫ６１４（

50

藤沢)、ネトグリタゾン及びメタグリダセン;(2)ピグアニド類、例えば、ブホルミン;
 ;メトホルミン及びフェンホルミンなど;(3)タンパク質チロシンホスファターゼ-1
 B(PTP-1B)阻害剤、例えば、ISIS113715、A-401674、A-3
 64504、IDD-3、IDD2846、KP-40046、KR61639、MC5
 2445、MC52453、C7、OC-060062、OC-86839、OC297
 96、TTP-277BC1及びWO04/041799、04/050646、02/
 26707、02/26743、04/092146、03/048140、04/08
 9918、03/002569、04/065387、04/127570及びUS20
 04/167183に開示されている薬剤;(4)スルホニル尿素、例えば、アセトヘキ
 サミド;クロルプロパミド;ジアピネーゼ;グリベンクラミド;グリビジド;グリブリド
 ;グリメピリド;グリクラジド;グリペンチド;グリキドン;グリソラミド;トラザミド
 及びトルブタミドなど;(5)メグリチニド類、例えば、レバグリニド、メチグリニド(
 グルファスト)及びナテグリニドなど;(6)アルファ グルコシド加水分解酵素阻害剤
 、例えば、アカルボース;アジボシン;カミグリボース;エミグリタート;ミグリトール
 ;ボグリボース;ブラジミシン-Q;サルボスタチン;CKD-711;MDL-25,
 637;MDL-73,945及びMOR14など;(7)アルファ-アミラーゼ阻害剤
 、例えば、テンダミスタット、トRESTアチン及びAL-3688など;(8)インスリン
 分泌刺激薬、例えば、リノグリリド ナテグリニド、ミチグリニド(GLUFAST)、
 ID1101 A-4166など;(9)脂肪酸酸化阻害剤、例えば、クロモキシル及び
 エトモキシルなど;(10)A2アンタゴニスト、例えば、ミダグリゾール;イサグリド
 ール;デリグリドール;イダゾキサン;エアロキサン及びフルパロキサンなど;(11)
 インスリン又はインスリン模倣体、例えば、ピオタ、LP-100、ノバラビッド、イン
 スリン デテミル、インスリン リスプロ、インスリン グラルジン、インスリン亜鉛懸
 濁液(レンテ及びウルトラレンテ);Lys-Proインスリン;GLP-1(17-3
 6)、GLP-1(73-7)(インスリントロピン);GLP-1(7-36)-NH
 2)エクセナチド/エクセンジン-4、エキセナチドLAR、リナグルチド、AVE00
 10、CJC1131、BIM51077、CS872、THO318、BAY-694
 326、GP010、ALBUGON(アルブミン縮合GLP-1)、HGX-007(
 Epacアゴニスト)、S-23521、及びWO04/022004、WO04/37
 859に開示されている化合物など;(12)非チアゾリジンジオン類、例えば、JT-
 501及びファルグリタザール(GW-2570/GI-262579)など;(13)
 PPAR α / γ 二元アゴニスト、例えば、AVE0847、CLX-0940、GW-1
 536、GW1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LBM
 642、LR-90、LY510919、MK-0767、ONO5129、SB219
 994、TAK-559、TAK-654、677954(グラクソスミスクライン)、
 E-3030(エーザイ)、LY510929(リリー)、AK109(アサヒ)、DR
 F2655(Dr.レディ)、DRF8351(Dr.レディ)、MC3002(マクソ
 コア)、TY51501(トーアエイヨー)、ファルグリタザール、ナベグリタザール、
 ムラグリタザール、ペリグリタザール、テサグリタザール(ガリダ)、レグリタザール(
 JT-501)、チグリタザール及びWO99/16758、WO99/19313、W
 O99/20614、WO99/38850、WO00/23415、WO00/234
 17、WO00/23445、WO00/50414、WO01/00579、WO01
 /79150、WO02/062799、WO03/033481、WO03/0334
 50、WO03/033453に開示されている薬剤及び(14)インスリン、インスリン
 模倣体及び他のインスリン増感剤;(15)VPAC2受容体アゴニスト;(16)G
 LKモジュレーター例えば、PSN105、RO281675、RO274375及びW
 O03/015774、WO03/000262、WO03/055482、WO04/
 046139、WO04/045614、WO04/063179、WO04/0631
 94、WO04/050645に開示されている薬剤など;(17)レチノイドモジュレ
 ーター、例えば、WO03/000249に開示されている薬剤;(18)GSK 3ベ

10

20

30

40

50

ータ / GSK 3 阻害剤、例えば、4 - [2 - (2 - プロモフェニル) - 4 - (4 - フルオ
ロフェニル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ピリジン、CT 2 1 0 2 2、CT 2 0 0 2
6、CT - 9 8 0 2 3、SB - 2 1 6 7 6 3、SB 4 1 0 1 1 1、SB - 6 7 5 2 3 6、
CP - 7 0 9 4 9、XD 4 2 4 1 及び WO 0 3 / 0 3 7 8 6 9、0 3 / 0 3 8 7 7、0 3
/ 0 3 7 8 9 1、0 3 / 0 2 4 4 4 7、0 5 / 0 0 0 1 9 2、0 5 / 0 1 9 2 1 8 に開示
されている化合物など；(1 9) グリコーゲンリン酸化酵素 (HGLPa) 阻害剤、例え
ば、AVE 5 6 8 8、PSN 3 5 7、GPi - 8 7 9；WO 0 3 / 0 3 7 8 6 4、WO 0
3 / 0 9 1 2 1 3、WO 0 4 / 0 9 2 1 5 8、WO 0 5 / 0 1 3 9 7 5、WO 0 5 / 0 1
3 9 8 1、US 2 0 0 4 / 0 2 2 0 2 2 9 及び JP 2 0 0 4 - 1 9 6 7 0 2 に開示されて
いる薬剤など；(2 0) ATP 消費プロモーター、例えば、WO 0 3 / 0 0 7 9 9 0 に開
示されている薬剤；(2 1)；PPAR γ アゴニストとメトホルミンの固定組み合わせ剤
、例えば、アバダメット (AVANDAMET)；(2 2) PPAR α アゴニスト、
例えば、GSK 6 7 7 9 5 4；(2 3) GPR 4 0 (G - プロテイン結合受容体 4 0) (
SNORF 5 5 とも呼称)、例えば、BG 7 0 0 及び WO 0 4 / 0 4 1 2 6 6、0 4 / 0
2 2 5 5 1、0 3 / 0 9 9 7 9 3 に開示されている薬剤；(2 4) GPR 1 1 9 (G - プ
ロテイン結合受容体 1 1 9、RUP 3 とも呼称；SNORF 2 5)、例えば、RUP 3
、HGPRBMY 2 6、PFI 0 0 7、SNORF 2 5；(2 5) アデノシン受容体 2 B
アンタゴニスト、例えば、ATL - 6 1 8、ATL - 8 0 2、E 3 0 8 0 など；(2 6)
カルニチンパルミトイル転移酵素阻害剤、例えば、ST 1 3 2 7、及び ST 1 3 2 6 など
；(2 7) フルクトース 1, 6 - ビスホスファターゼ阻害剤、例えば、CS - 9 1 7、M
B 7 8 0 3 など；(2 8) グルカゴンアンタゴニスト、例えば、AT 7 7 0 7 7、BAY
6 9 4 3 2 6、GW 4 1 2 3 X、NN 2 5 0 1 及び WO 0 3 / 0 6 4 4 0 4、WO 0 5 /
0 0 7 8 1、US 2 0 0 4 / 0 2 0 9 9 2 8、US 2 0 0 4 / 0 2 9 9 4 3 に開示されて
いる薬剤；(3 0) グルコース - 6 - ホスファターゼ阻害剤；(3 1) ホスホエノールビル
ビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) 阻害剤；(3 2) ビルビン酸デヒドロゲナーゼ
キナーゼ (PDK) 活性化因子；(3 3) RXR アゴニスト、例えば、MC 1 0 3 6、C
S 0 0 0 1 8、JNJ 1 0 1 6 6 8 0 6、及び WO 0 4 / 0 8 9 9 1 6、US 6 7 5 9 5
4 6 に開示されている薬剤など；(3 4) SGLT 阻害剤、例えば、AVE 2 2 6 8、K
GT 1 2 5 1、T 1 0 9 5 / RWJ 3 9 4 7 1 8；(3 5) BLX - 1 0 0 2；(3 6)
アルファ グルコシダーゼ阻害剤；(3 7) グルカゴン受容体アゴニスト；(3 8) グル
コキナーゼ活性化因子；(3 9) GIP - 1、及び (4 0) インスリン分泌刺激薬；

【 0 2 4 4 】

(b) 抗脂質異常症剤、例えば、(1) 胆汁酸金属イオン捕獲剤、例えば、コレスチラ
ミン、コレセベレム、コレスチポール、架橋デキストランのジアルキルアミノ誘導体；コ
レスチド (Colestid；登録商標)；ロコレスト (LoCholest；登録商標
) 及びケストラン (Questrian；登録商標) など；(2) HMG - CoA 還元酵素
阻害剤、例えば、アトルバスタチン、イタバスタチン、ピタバスタチン、フルバスタチン
、ロバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン (Z
D - 4 5 2 2) 及び他のスタチン類、とりわけ、シンバスタチン；(3) HMG - CoA
合成酵素阻害剤；(4) コレステロール吸収阻害剤、例えば、FMVP 4 (フォルベスメ
ディ - テック)、KT 6 - 9 7 1 (コトブキ製薬)、FM - VA 1 2 (フォルベスメディ
 - テック)、FM - VP - 2 4 (フォルベスメディ - テック)、スタノールエステル類、
ベータ - シトステロール、ステロールグリコシド、例えば、チケシド；アゼチジノン類、
例えば、エゼチミベ及び WO 0 4 / 0 0 5 2 4 7 に開示されている薬剤など；(5) アシ
ルコエンザイム A - コレステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT) 阻害剤、例え
ば、アバシミブ、エフルシミブ、パクチミブ (KY 5 0 5)、SMP 7 9 7 (住友)、S
M 3 2 5 0 4 (住友) 及び WO 0 3 / 0 9 1 2 1 6 に開示されている薬剤など；(6) C
ETP 阻害剤、例えば、JTT 7 0 5 (日本たばこ産業)、トルセトラピブ、CP 5 3 2
、6 3 2、BAY 6 3 - 2 1 4 9 (バイエル)、SC 5 9 1、SC 7 9 5 など；(7) ス
クアレン合成酵素阻害剤；(8) 抗酸化剤、例えば、プロブコールなど；(9) PPAR

10

20

30

40

50

αアゴニスト、例えば、ベクロフィブラート、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、エトフィブラート、フェノフィブラート、ゲムカビン及びゲムフィプロジル、GW7647、BM170744（興和）、LY518674（リリー）、GW590735（グラクソスミスクライン）、KRP-101（杏林）、DRF10945（Dr.レディ）、NS-220/R1593（日本新薬/ロシュ）、ST1929（シグマタウ）、MC3001/MC3004（マクソコアファーマシューティカルス）、ゲムカベンカルシウム、他のフィブリン酸誘導体、例えば、アトロミド（Atromid；登録商標）、ロピド（Lopid；登録商標）及びトリコール（Tricor；登録商標）及びUS6,548,538に開示されている薬剤など；（10）FXR受容体モジュレーター、例えば、GW4064（グラクソスミスクライン）、SR103912、QRX401、LN-6691（ライオンバイオサイエンス）及びWO02/064125、WO04/045511に開示されている薬剤など；（11）LXR受容体モジュレーター、例えば、GW3965（グラクソスミスクライン）、T9013137及びXTCO179628（X-セプターセラピューティックス/サンヨウ）及びWO03/031408、WO03/063796、WO04/072041に開示されている薬剤など；（12）リポタンパク質合成阻害剤、例えば、ナイアシン；（13）レニン-アンジオテンシン系阻害剤；（14）PPARδ部分アゴニスト、例えば、WO03/024395に開示されている薬剤；（15）胆汁酸再吸収阻害剤、例えば、BARI1453、SC435、PHA384640、S8921、AZD7706など、及び胆汁酸金属イオン捕獲剤、例えば、コレセベラム（ウエルコール/コレスタゲル）、コレスチポール、コレスチラミン及び架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体；（16）PPARδアゴニスト、例えば、GW501516（リガンド、GSK）、GW590735、GW-0742（グラクソスミスクライン）、T659（アムジェン/ツラリク）、LY934（リリー）、NNC610050（ノボノルディスク）及びWO97/28149、WO01/79197、WO02/14291、WO02/46154、WO02/46176、WO02/076957、WO03/016291、WO03/033493、WO03/035603、WO03/072100、WO03/097607、WO04/005253、WO04/007439及びJP10237049に開示されている薬剤など；（17）トリグリセリド合成阻害剤；（18）ミクロソームトリグリセリド輸送（MTTP）阻害剤、例えば、イムリタピド、LAB687、JTT130（日本たばこ産業）、CP346086及びWO03/072532に開示されている薬剤など；（19）転写モジュレーター；（20）スクアレンエポキシド阻害剤；（21）低密度リポタンパク質（LDL）受容体インデューサー；（22）血小板凝集阻害剤；（23）5-LO又はFLAP阻害剤及び（24）ナイアシン受容体アゴニスト、例えば、HM74A受容体アゴニスト；（25）PPARモジュレーター、例えば、WO01/25181、WO01/79150、WO02/79162、WO02/081428、WO03/016265、WO03/033453に開示されている薬剤；（26）WO03/039535に開示されているようなナイアシン結合クロム；（27）WO03/040114に開示されている置換された酸誘導体；（28）注入HDL、例えば、LUV/ETC-588（ファイザー）、APO-A1ミラノ/ETC216（ファイザー）、ETC-642（ファイザー）、ISIS301012、D4F（ブルインファルマ）、合成三量体アポA1、泡沫細胞標的バイラルアポA1など；（29）IBAT阻害剤、例えば、BARI143/HMR145A/HMR1453（サノフィ-アベンティス）、PHA384640E（ファイザー）、S8921（塩野義）、AZD7806（アストラゼネカ）、AK105（旭化成）など；（30）Lp-PLA2阻害剤、例えば、SB480848（グラクソスミスクライン）、659032（グラクソスミスクライン）、677116（グラクソスミスクライン）など；（31）脂質組成に影響するその他の薬剤、例えば、ETC1001/ESP31015（ファイザー）、ESP-55016（ファイザー）、AGI1067（アテロゲニックス）、AC3056（アミリン）、AZD4619（アストラゼネカ）、及び

10

20

30

40

50

【 0 2 4 5 】

(c) 抗高血圧薬、例えば：(1) 利尿薬、例えば、チアジド類、例えばクロルタリドン、クロルチアジド、ジクロロフェナミド、ヒドロフルメチアジド、インダパミド及びヒドロクロロチアジドを含む；ループ利尿薬、例えばブメタニド、エタクリン酸、フロセミド及びトルセミドを含む；カリウム保持性利尿薬、例えばアミロリド及びトリウムテレン、及びアルドステロンアンタゴニスト、例えばスピロノラクトン、エピレノンなど；(2) ベータ - アドレナリン作動性ブロッカー、例えばアセブトロール、アテノロール、ベタキソロール、ベバントロール、ピソプロロール、ボピンドロール、カルテオロール、カルベジロール、セリプロロール、エスモロール、インデノロール、メタプロロール、ナドロール、ネビボロール、ペンブトロール、ピンドロール、プロバノロール、ソタロール、テルタトロール、チリソロール及びチモロールなど；(3) カルシウムチャンネルブロッカー、例えばアムロジピン、アラニジピン、アゼルニジピン、バルニジピン、ベニジピン、ベプリジル、シナルジピン、クレビジピン、ジルチアゼム、エフォニジピン、フェロジピン、ガロパミル、イスラジピン、ラシジピン、レミルジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモデピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、マニジピン、プラニジピン及びベラパミルなど；(4) アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤、例えばベナゼプリル；カプトプリル；シラザプリル；デラプリル；エナラプリル；フォシノプリル；イミダプリル；ロシノプリル；モエキシプリル；キナプリル；キナプリラート；ラミプリル；ペリンドプリル；ペリンドロプリル；クアニプリル；スピラプリル；テノカプリル；トランドラプリル及びゾフェノプリルなど；(5) 中性エンドペプチダーゼ阻害剤、例えばオマパトリラート、カドキサトリル及びエカドトリル、フォシドトリル、サンパトリラート、AVE 7688、ER 4030 など；(6) エンドセリンアンタゴニスト、例えばテゾセンタン、A 308165 及び Y M 62899 など；(7) 血管拡張剤、例えばヒドララジン、クロニジン、ミノキシジル及びニコチニルアルコール、ニコチン酸若しくはその塩など；(8) アンジオテンシン I 受容体アンタゴニスト、例えばカンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、プラトサルタン、タソサルタン、テルミサルタン、バルサルタン及び EXP - 3137、FI 6828K 及び RNH 6270 など；(9) α / β アドレナリン作動性ブロッカー、例えばニブラジロール、アロチノロール及びアモスラロールなど；(10) アルファ I ブロッカー、例えばテラゾシン、ウラピジル、プラゾシン、ブナゾシン、トリマゾシン、ドキサゾシン、ナフトピジル、インドラミン、WHIP 164 及び XEN 010 など；(11) アルファ 2 アゴニスト、例えばロフェキシジン、チアメニジン、モキシニジン、リルメニジン及びグアノベンズなど；(12) アルドステロン阻害剤など；(13) アンジオポエチン - 2 - 結合剤、例えば WO 03 / 030833 に開示されている薬剤、及び

10

20

30

【 0 2 4 6 】

(d) 抗肥満薬、例えば：(1) 5HT (セロトニン) トランスポーター阻害剤、例えば、パロキセチン、フルオキセチン、フェンフルラミン、フルボキサミン、セルトラリン及びイミプラミン及び WO 03 / 00663 に開示されている薬剤、並びに、セロトニン / ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、例えば、シブトラミン (メリディア / レダクチル) 及びドーパミン再取り込み阻害剤 / ノルエピネフィリン再取り込み阻害剤、例えば、塩酸ラダファキシン、353162 (グラクソスミスクライン) など；(2) NE (ノルエピネフィリン) トランスポーター阻害剤、例えば、GW 320659、デスピラミン、タルスプラム及びノミフェンシン；(3) CB1 (カンナビノイド - 1 受容体) アンタゴニスト / インバースアゴニスト、例えば、タラナバント、リモナバント (アコンプリア サノフィシONSEラボ)、SR - 147778 (サノフィシONSEラボ)、AVE 1625 (サノフィ - アベンティス)、BAY 65 - 2520 (バイエル)、SLV 319 (ソルベイ)、SLV 326 (ソルベイ)、CP 945598 (ファイザー)、E - 6776 (エステイーブ)、O 1691 (オルガニック)、ORG 14481 (オルガノン)、VER 24343 (ベルナリス)、NESS 0327 (ササリ大学 / カゲリアリ大学) 及び米国特許 US 4,973,587、5,013,837、5,081,122、5,112,8

40

50

20、5、292、736、5、532、237、5、624、941、6、028、084及び6、509367及びWO96/33159、WO97/29079、WO98/31227、WO98/33765、WO98/37061、WO98/41519、WO98/43635、WO98/43636、WO99/02499、WO00/10967、WO00/10968、WO01/09120、WO01/58869、WO01/64632、WO01/64633、WO01/64634、WO01/70700、WO01/96330、WO02/076949、WO03/006007、WO03/007887、WO03/020217、WO03/026647、WO03/026648、WO03/027069、WO03/027076、WO03/027114、WO03/037332、WO03/040107、WO04/096763、WO04/111039、WO04/111033、WO04/111034、WO04/111038、WO04/013120、WO05/000301、WO05/016286、WO05/066126及びEP-658546に開示されている薬剤など；(4)グレリンアゴニスト/アンタゴニスト、例えば、BVT81-97(バイオピトラム)、RC1291(リジュベノン)、SRD-04677(住友)、未アシル化グレリン(テラテクノロジー)及びWO01/87335、WO02/08250、WO05/012331に開示されている薬剤など；(5)H3(ヒスタミンH3)アンタゴニスト/インバーサゴニスト、例えば、チオペラミド、3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロピルN-(4-ペンテニル)カルバミン酸エステル)、クロベンプロビット、ヨードフェンプロビット、イモプロキシファン、GT2394(グリアテック)及びA331440及びWO02/15905に開示されている薬剤及びO-[3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロパノール]カルバミン酸エステル(Kiec-Kononowicz, K. et al., Pharmazie, 55:349-55(2000))、ピペリジン含有ヒスタミンH3-受容体アンタゴニスト(Lazewska, D. et al., Pharmazie, 56:927-32(2001))、ベンゾフェノン誘導体及び関連化合物(Sasse, A. et al., Arch. Pharm. (Weinheim) 334:45-52(2001))、置換されたN-フェニルカルバミン酸エステル(Reidemeister, S. et al., Pharmazie, 55:83-6(2000))及びプロキシファン誘導体(Sasse, A. et al., J. Med. Chem., 43:3335-43(2000))及びヒスタミンH3受容体モジュレーター、例えば、WO03/024928及びWO03/024929に開示されている薬剤；(6)メラニン濃縮ホルモン1受容体(MCH1R)アンタゴニスト、例えば、T-226296(武田)、T71(武田/アムジェン)、AMGN-608450、AMGN-503796(アムジェン)、856464(グラクソスミスクライン)、A224940(アボット)、A798(アボット)、ATC0175/AR224349(アリーナファルマシューティカルス)、GW803430(グラクソスミスクライン)、NBI-1A(ニューロクラインバイオサイエンス)、NGX-1(ニューロジェン)、SNP-7941(シナプティック)、SNAP9847(シナプティック)、T-226293(シェリングブルーウ)、TPI-1361-17(埼玉医科大学/カリフォルニア大学イルバイン)及びWO01/21169、WO01/82925、WO01/87834、WO02/051809、WO02/06245、WO02/076929、WO02/076947、WO02/04433、WO02/51809、WO02/083134、WO02/094799、WO03/004027、WO03/13574、WO03/15769、WO03/028641、WO03/035624、WO03/033476、WO03/033480、WO04/004611、WO04/004726、WO04/011438、WO04/028459、WO04/034702、WO04/039764、WO04/052848、WO04/087680及び日本特許出願JP13226269、JP1437059、JP2004315511に開示されている薬剤など；(7)MCH2R(メラニン濃縮ホルモン2R)アゴニスト/アンタゴニスト；(8)NPY1(神経ペプチドYY1)アンタゴニスト、例えば、BMS205749、

B I B P 3 2 2 6、J - 1 1 5 8 1 4、B I B O 3 3 0 4、L Y - 3 5 7 8 9 7、C P - 6 7 1 9 0 6 及び G I - 2 6 4 8 7 9 A 及び米国特許 U S 6 , 0 0 1 , 8 3 6 及び W O 9 6 / 1 4 3 0 7、W O 0 1 / 2 3 3 8 7、W O 9 9 / 5 1 6 0 0、W O 0 1 / 8 5 6 9 0、W O 0 1 / 8 5 0 9 8、W O 0 1 / 8 5 1 7 3 及び W O 0 1 / 8 9 5 2 8 に開示されている薬剤；(9) N P Y 5 (神経ペプチド Y Y 5) アンタゴニスト、例えば、1 5 2 , 8 0 4、S 2 3 6 7 (塩野義)、E - 6 9 9 9 (エスチーブ)、G W - 5 6 9 1 8 0 A、G W - 5 9 4 8 8 4 A (グラクソスミスクライン)、G W - 5 8 7 0 8 1 X、G W - 5 4 8 1 1 8 X；F R 2 3 5 , 2 0 8；F R 2 2 6 9 2 8、F R 2 4 0 6 6 2、F R 2 5 2 3 8 4；1 2 2 9 U 9 1、G I - 2 6 4 8 7 9 A、C G P 7 1 6 8 3 A、C - 7 5 (ファスゲン)、L Y - 3 7 7 8 9 7、L Y 3 6 6 3 7 7、P D - 1 6 0 1 7 0、S R - 1 2 0 5 6 2 A、S R - 1 2 0 8 1 9 A、S 2 3 6 7 (塩野義)、J C F - 1 0 4 及び H 4 0 9 / 2 2 及び米国特許 U S 6 , 1 4 0 , 3 5 4、6 , 1 9 1 , 1 6 0、6 , 2 5 8 , 8 3 7、6 , 3 1 3 , 2 9 8、6 , 3 2 6 , 3 7 5、6 , 3 2 9 , 3 9 5、6 , 3 3 5 , 3 4 5、6 , 3 3 7 , 3 3 2、6 , 3 2 9 , 3 9 5 及び 6 , 3 4 0 , 6 8 3 及び E P - 0 1 0 1 0 6 9 1、E P - 0 1 0 4 4 9 7 0 及び F R 2 5 2 3 8 4 及び P C T 公開 W O 9 7 / 1 9 6 8 2、W O 9 7 / 2 0 8 2 0、W O 9 7 / 2 0 8 2 1、W O 9 7 / 2 0 8 2 2、W O 9 7 / 2 0 8 2 3、W O 9 8 / 2 7 0 6 3、W O 0 0 / 1 0 7 4 0 9、W O 0 0 / 1 8 5 7 1 4、W O 0 0 / 1 8 5 7 3 0、W O 0 0 / 6 4 8 8 0、W O 0 0 / 6 8 1 9 7、W O 0 0 / 6 9 8 4 9、W O 0 1 / 0 9 1 2 0、W O 0 1 / 1 4 3 7 6、W O 0 1 / 8 5 7 1 4、W O 0 1 / 8 5 7 3 0、W O 0 1 / 0 7 4 0 9、W O 0 1 / 0 2 3 7 9、W O 0 1 / 0 2 3 7 9、W O 0 1 / 2 3 3 8 8、W O 0 1 / 2 3 3 8 9、W O 0 1 / 4 4 2 0 1、W O 0 1 / 6 2 7 3 7、W O 0 1 / 6 2 7 3 8、W O 0 1 / 0 9 1 2 0、W O 0 2 / 2 0 4 8 8、W O 0 2 / 2 2 5 9 2、W O 0 2 / 4 8 1 5 2、W O 0 2 / 4 9 6 4 8、W O 0 2 / 0 5 1 8 0 6、W O 0 2 / 0 9 4 7 8 9、W O 0 3 / 0 0 9 8 4 5、W O 0 3 / 0 1 4 0 8 3、W O 0 3 / 0 2 2 8 4 9、W O 0 3 / 0 2 8 7 2 6、W O 0 5 / 0 1 4 5 9 2、W O 0 5 / 0 1 4 9 3 及び N o r m a n e t a l . , J . M e d . C h e m . 4 3 : 4 2 8 8 - 4 3 1 2 (2 0 0 0) に開示されている薬剤；(1 0) レプチン、例えば、組み替えヒトレプチン (P E G - O B、ホフマンラロシュ) 及び組み替えメチオニルヒトレプチン (アムジェン)；(1 1) レプチン誘導体、例えば、特許番号 5 , 5 5 2 , 5 2 4；5 , 5 5 2 , 5 2 3；5 , 5 5 2 , 5 2 2；5 , 5 2 1 , 2 8 3 及び W O 9 6 / 2 3 5 1 3；W O 9 6 / 2 3 5 1 4；W O 9 6 / 2 3 5 1 5；W O 9 6 / 2 3 5 1 6；W O 9 6 / 2 3 5 1 7；W O 9 6 / 2 3 5 1 8；W O 9 6 / 2 3 5 1 9 及び W O 9 6 / 2 3 5 2 0 に開示されている薬剤；(1 2) オピオイドアンタゴニスト、例えば、ナルメフェン (リベックス (R e v e x)；登録商標)、3 - メトキシナルトレキソン、ナロキソン及びナルトレキソン及び W O 0 0 / 2 1 5 0 9 に開示されている薬剤；(1 3) オレキシンアンタゴニスト、例えば、S B - 3 3 4 8 6 7 - A (グラクソスミスクライン) 及び W O 0 1 / 9 6 3 0 2、0 1 / 6 8 6 0 9、0 2 / 4 4 1 7 2、0 2 / 5 1 2 3 2、0 2 / 5 1 8 3 8、0 2 / 0 8 9 8 0 0、0 2 / 0 9 0 3 5 5、0 3 / 0 2 3 5 6 1、0 3 / 0 3 2 9 9 1、0 3 / 0 3 7 8 4 7、0 4 / 0 0 4 7 3 3、0 4 / 0 2 6 8 6 6、0 4 / 0 4 1 7 9 1、0 4 / 0 8 5 4 0 3 に開示されている薬剤など；(1 4) B R S 3 (ボンベシン受容体サブタイプ 3) アゴニスト；(1 5) C C K - A (コレシストキニン - A) アゴニスト、例えば、A R - R 1 5 8 4 9、G I 1 8 1 7 7 1、J M V - 1 8 0、A - 7 1 3 7 8、A - 7 1 6 2 3、P D 1 7 0 2 9 2、P D 1 4 9 1 6 4、S R 1 4 6 1 3 1、S R 1 2 5 1 8 0、ブタピンジド及び U S 5 , 7 3 9 , 1 0 6 に開示されている薬剤；(1 6) C N T F (毛様体神経栄養因子)、例えば、G I - 1 8 1 7 7 1 (グラクソスミスクライン)；S R 1 4 6 1 3 1 (サノフィシンセラボ)；ブタピンジド及び P D 1 7 0 , 2 9 2、P D 1 4 9 1 6 4 (ファイザー)；(1 7) C N T F 誘導体、例えば、アクソキン (リジェネロン) 及び W O 9 4 / 0 9 1 3 4、W O 9 8 / 2 2 1 2 8 及び W O 9 9 / 4 3 8 1 3 に開示されている薬剤；(1 8) G H S (成長ホルモン分泌刺激物質受容体) アゴニスト、例えば、N N 7 0 3、ヘキサレリン、M K - 0 6 7 7、S M - 1 3 0 6 8 6、C P - 4 2 4、

391、L-692、429及びL-163、255及び米国特許US6358951、
米国特許出願番号2002/049196及び2002/022637及びWO01/5
6592及びWO02/32888に開示されている薬剤；(19)5HT_{2c}(セロト
ニン受容体2c)アゴニスト、例えば、APD3546/AR10A(アリーナファーマ
シューチカルス)、ATH88651(アテルシス)、ATH88740(アテルシス)
、BVT933(バイオピトラム/GSK)、DPCA37215(BMS)、IK26
4；LY448100(リリー)、PNU22394；WAY470(ワイエス)、WA
Y629(ワイエス)、WAY161503(バイオピトラム)、R-1065、VR1
065(ベルナリス/ロシュ)、YM348及び米国特許US3,914,250及びP
CT公開番号01/66548、02/36596、02/48124、02/1016
9、02/44152；02/51844、02/40456、02/40457、03
/057698、05/000849に開示されている薬剤など；(20)Mc3r(メ
ラノコルチン3受容体)アゴニスト；(21)Mc4r(メラノコルチン4受容体)アゴ
ニ
スト、例えば、CHIR86036(カイロン)、CHIR915(カイロン)；ME-
10142(メラキュア)、ME-10145(メラキュア)、HS-131(メラキュ
ア)、NBI72432(ニューロクリンバイオサイエンス)、NNC70-619(ノ
ボノルディック)、TTP2435(トランステック)及びPCT公開WO99/640
02、00/74679、01/991752、01/0125192、01/5288
0、01/74844、01/70708、01/70337、01/91752、01
/010842、02/059095、02/059107、02/059108、02
/059117、02/062766、02/069095、02/12166、02/
11715、02/12178、02/15909、02/38544、02/0683
87、02/068388、02/067869、02/081430、03/0660
4、03/007949、03/009847、03/009850、03/01350
9、03/031410、03/094918、04/028453、04/04834
5、04/050610、04/075823、04/083208、04/08995
1、05/000339及びEP1460069及びUS2005049269、及びJ
P2005042839に開示されている薬剤など；(22)モノアミン再取り込み阻害
剤、例えば、シブトラミン(メリディア(Meridia)登録商標/レダクチル(R
eductil)登録商標)及びその塩及び米国特許US4,746,680、4,80
6,570及び5,436,272及び米国特許公開US2002/0006964及び
WO01/27068、及びWO01/62341に開示されている化合物；(23)セ
ロトニン再取り込み阻害剤、例えば、デクスフェンフルアミン、フルオキセチン及び米国
特許US6,365,633及びWO01/27060及びWO01/162341に開
示されている薬剤；(24)GLP-1(グルカゴン様ペプチド1)アゴニスト；(25
)トピラマート(トピマックス(Topimax)登録商標)；(26)フィトファーム
化合物57(CP644,673)；(27)ACC2(アセチル-CoAカルボキシラ
ーゼ-2)阻害剤；(28) β 3(ベータ アドレナリン作動性受容体3)アゴニスト、
例えば、ラフェベルグロン/AD9677/TAK677(大日本/武田)、CL-31
6,243、SB418790、BRL-37344、L-796568、BMS-19
6085、BRL-35135A、CGP12177A、BTA-243、GRC108
7(グレンマークファーマシューティカルス)、GW427353(塩酸ソラベグロン)
、トレカドリン、ゼネカD7114、N-5984(日進杏林)、LY-377604(リ
リー)、KT07924(キッセイ)、SR59119A及び米国特許US5,705
、515、US5,451,677及びWO94/18161、WO95/29159、
WO97/46556、WO98/04526、WO98/32753、WO01/74
782、WO02/32897、WO03/014113、WO03/016276、W
O03/016307、WO03/024948、WO03/024953、WO03/
037881、WO04/108674に開示されている薬剤など；(29)DGAT1

(ジアシルグリセロール アシルトランスフェラーゼ 1) 阻害剤; (30) D G A T 2 (ジアシルグリセロール アシルトランスフェラーゼ 2) 阻害剤; (31) F A S (脂肪酸シンターゼ) 阻害剤、例えば、セルレニン及び C 7 5; (32) P D E (ホスホジエステラーゼ) 阻害剤、例えば、テオフィリン、ペントキシフィリン、ザブリナスト、シルデナフィル、アムリノン、ミルリノン、シロスタミド、ロリプラム及びシロミラスト、並びに W O 0 3 / 0 3 7 4 3 2、W O 0 3 / 0 3 7 8 9 9 に開示されている薬剤; (33) 甲状腺ホルモン β アゴニスト、例えば、K B - 2 6 1 1 (カロビオ B M S) 及び W O 0 2 / 1 5 8 4 5 及び日本特許出願 J P 2 0 0 0 2 5 6 1 9 0 に開示されている薬剤; (34) U C P - 1 (脱共役タンパク質 1)、2 又は 3 活性化因子、例えば、フィタン酸、4 - [(E) - 2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 2 - ナフタレニル) - 1 - プロペニル] 安息香酸 (T T N P B) 及びレチノイン酸及び W O 9 9 / 0 0 1 2 3 に開示されている薬剤; (35) アシル - エストロゲン、例えば、オレオイル - エストロン (d e l M a r - G r a s a , M . e t a l . , O b e s i t y R e s e a r c h , 9 : 2 0 2 - 9 (2 0 0 1) に開示); (36) グルココルチコイド受容体アンタゴニスト、例えば、C P 4 7 2 5 5 5 (ファイザー)、K B 3 3 0 5 及び W O 0 4 / 0 0 0 8 6 9、W O 0 4 / 0 7 5 8 6 4 に開示されている薬剤など; (37) 1 1 β H S D - 1 (1 1 - ベータ ヒドロキシステロイド脱水素酵素タイプ 1) 阻害剤、例えば、B V T 3 4 9 8 (A M G 3 3 1)、B V T 2 7 3 3、3 - (1 - アダマンチル) - 4 - エチル - 5 - (エチルチオ) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール、3 - (1 - アダマンチル) - 5 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) - 4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール、3 - アダマンチル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 , 3 a - デカヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアゾロ [4 , 3 - a] [1 1] アヌレン及び W O 0 1 / 9 0 0 9 1、0 1 / 9 0 0 9 0、0 1 / 9 0 0 9 2、0 2 / 0 7 2 0 8 4、0 4 / 0 1 1 4 1 0、0 4 / 0 3 3 4 2 7、0 4 / 0 4 1 2 6 4、0 4 / 0 2 7 0 4 7、0 4 / 0 5 6 7 4 4、0 4 / 0 6 5 3 5 1、0 4 / 0 8 9 4 1 5、0 4 / 0 3 7 2 5 1 に開示されている化合物など; (38) S C D - 1 (ステアロイル - C o A デサチュラーゼ - 1) 阻害剤; (39) ジペプチジルペプチダーゼ I V (D P P - 4) 阻害剤、例えば、イソロイシンチアゾリジド、バリニン ピロリジド、シタグリブチン (ジャヌビア)、サキサグリブチン、アログリブチン、N V P - D P P 7 2 8、L A F 2 3 7 (ビルダグリブチン)、P 9 3 / 0 1、T S L 2 2 5、T M C - 2 A / 2 B / 2 C、F E 9 9 9 0 1 1、P 9 3 1 0 / K 3 6 4、V I P 0 1 7 7、S D Z 2 7 4 - 4 4 4、G S K 8 2 3 0 9 3、E 3 0 2 4、S Y R 3 2 2、T S 0 2 1、S S R 1 6 2 3 6 9、G R C 8 2 0 0、K 5 7 9、N N 7 2 0 1、C R 1 4 0 2 3、P H X 1 0 0 4、P H X 1 1 4 9、P T - 6 3 0、S K - 0 4 0 3 及び W O 0 2 / 0 8 3 1 2 8、W O 0 2 / 0 6 2 7 6 4、W O 0 2 / 1 4 2 7 1、W O 0 3 / 0 0 0 1 8 0、W O 0 3 / 0 0 0 1 8 1、W O 0 3 / 0 0 0 2 5 0、W O 0 3 / 0 0 2 5 3 0、W O 0 3 / 0 0 2 5 3 1、W O 0 3 / 0 0 2 5 5 3、W O 0 3 / 0 0 2 5 9 3、W O 0 3 / 0 0 4 4 9 8、W O 0 3 / 0 0 4 4 9 6、W O 0 3 / 0 0 5 7 6 6、W O 0 3 / 0 1 7 9 3 6、W O 0 3 / 0 2 4 9 4 2、W O 0 3 / 0 2 4 9 6 5、W O 0 3 / 0 3 3 5 2 4、W O 0 3 / 0 5 5 8 8 1、W O 0 3 / 0 5 7 1 4 4、W O 0 3 / 0 3 7 3 2 7、W O 0 4 / 0 4 1 7 9 5、W O 0 4 / 0 7 1 4 5 4、W O 0 4 / 0 2 1 4 8 7 0、W O 0 4 / 0 4 1 2 7 3、W O 0 4 / 0 4 1 8 2 0、W O 0 4 / 0 5 0 6 5 8、W O 0 4 / 0 4 6 1 0 6、W O 0 4 / 0 6 7 5 0 9、W O 0 4 / 0 4 8 5 3 2、W O 0 4 / 0 9 9 1 8 5、W O 0 4 / 1 0 8 7 3 0、W O 0 5 / 0 0 9 9 5 6、W O 0 4 / 0 9 8 0 6、W O 0 5 / 0 2 3 7 6 2、U S 2 0 0 5 / 0 4 3 2 9 2 及び E P 1 2 5 8 4 7 6 に開示されている化合物; (40) リパーゼ阻害剤、例えば、テトラヒドロリッブスタチン (オルリスタット / キセニカル)、A T L 9 6 2 (アリザイム / 武田)、G T 3 8 9 2 5 5 (ゲンザイム / ペプチミューン) トリトン W R 1 3 3 9、R H C 8 0 2 6 7、リッブスタチン、ティーサポニン及びリン酸ジエチルウンベリフェリル、F L - 3 8 6、W A Y - 1 2 1 8 9 8、B a y - N - 3 1 7 6、バリラクトン、エステラシン、エベラクトン A、エベラクトン B 及び R H C 8 0 2 6 7 及び W O 0 1 / 7 7 0 9 4、W O 0 4 / 1 1 1 0 0 4 及び

US 4, 598, 089、4, 452, 813、5, 512, 565、5, 391, 571、5, 602, 151、4, 405, 644、4, 189, 438及び4, 242, 453に開示されている薬剤など；(41) 脂肪酸トランスポーター阻害剤；(42) ジカルボキシラートトランスポーター阻害剤；(43) グルコーストランスポーター阻害剤、及び(44) リン酸エステルトランスポーター阻害剤；(45) 食欲不振二環状化合物、例えば、1426 (アベンティス) 及び1954 (アベンティス) 及びWO 00 / 18749、WO 01 / 32638、WO 01 / 62746、WO 01 / 62747 及びWO 03 / 015769に開示されている化合物；(46) ペプチドYY 及び PYY アゴニスト、例えば、PYY 336 (ナステック / メルク)、AC 162352 (ICイノベイション / カリス / アミリン)、TM 30335 / TM 30338 (7TMファーマ)、PYY 336 (エミスフェアテクノロジー)、ペジル化ペプチドYY 3 - 36、WO 03 / 026591、04 / 089279に開示されている薬剤など；(47) 脂質代謝モジュレーター、例えば、マスリン酸、エリスロジオール、ウルソリン酸ウバオール、ベツリン酸、ベツリンなど及びWO 03 / 011267に開示されている化合物；(48) 転写因子モジュレーター、例えば、WO 03 / 026576に開示されている薬剤；(49) Mc 5r (メラノコルチン5受容体) モジュレーター、例えば、WO 97 / 19952、WO 00 / 15826、WO 00 / 15790、US 20030092041に開示されている薬剤など；(50) 脳由来神経性因子 (BDNF)；(51) Mc 1r (メラノコルチン1受容体) モジュレーター、例えば、LK - 184 (プロクター & ギャンブル) など；(52) 5HT6アンタゴニスト、例えば、BVT 74316 (バイオピトラム)、BVT 5182c (バイオピトラム)、E - 6795 (エステーブ)、E - 6814 (エステーブ)、SB 399885 (グラクソスミスクライン)、SB 271046 (グラクソスミスクライン)、RO - 046790 (ロシュ) など；(53) 脂肪酸輸送タンパク質4 (FATP4)；(54) アセチル - CoAカルボキシラーゼ (ACC) 阻害剤、例えば、CP 640186、CP 610431、CP 640188 (ファイザー)；(55) C - 末端成長ホルモンフラグメント、例えば、AOD 9604 (モナッシュ大学 / メタボリックファーマシューティカルス) など；(56) オキシントモジュリン；(57) 神経ペプチドFF受容体アンタゴニスト、例えば、WO 04 / 083218に開示されている薬剤など；(58) アミリンアゴニスト、例えば、シムリン / プラムリンチド / AC 137 (アミリン)；(59) フーディア及びトリコカウロン抽出物；(60) BVT 74713 及び他の消化器脂質食欲抑制剤；(61) ドーパミンアゴニスト、例えば、ブプロピオン (ウエルブツリン / グラクソスミスクライン)；(62) ゾニサミド (ゾネグラン / 大日本 / エラン) など、及び

【0247】

(e) 本発明化合物と組み合わせての使用に適する食欲低下剤は、限定されるものではないが、以下の薬剤である：アミノレックス、アンフェクロラル、アンフェタミン、ベンズフェタミン、クロルフェンテルミン、クロベンゾレックス、クロフォレックス、クロミノレックス、クロルテルミン、シクレキセドリン、デクスフェンフルラミン、デクストロアンフェタミン、ジエチルプロピオン、ジフェメトキシジン、N - エチルアンフェタミン、フェンブトラザート、フェンフルラミン、フェニソレックス、フェンプロボレックス、フルドレックス、フルミノレックス、フルフリルメチルアンフェタミン、レバンフェタミン、レボファセトペラン、マジンドール、メフェノレックス、メタンフェブラモン、メタンフェタミン、ノルシュードエフェドリン、ペントレックス、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミン、ピシロレックス及びシブトラミン及び薬学的に許容されるその塩。とりわけ適切なクラスの食欲低下剤は、ハロゲン化アンフェタミン誘導体、例えば、クロルフェンテルミン、クロフォレックス、クロルテルミン、デクスフェンフルラミン、フェンフルラミン、ピシロレックス及びシブトラミン及び薬学的に許容されるその塩である。本発明化合物と組み合わせて使用される特定のハロゲン化アンフェタミン誘導体は、フェンフルラミン及びデクスフェンフルラミン及び薬学的に許容されるその塩を包含する。

10

20

30

40

50

0

20

30

40

50

ル}アゼチジン-1-イル)メチル]ベンゾニトリル、3-[(1S)-1-(1-{ (S)- (4-シアノフェニル) [3-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-メチル}アゼチジン-3-イル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]-5-フルオロベンゾニトリル、5-(3-{1-[1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-イル]-2-フルオロ-2-メチルプロピル}-5-フルオロフェニル)-1H-テトラゾール、5-(3-{1-[1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-イル]-2-フルオロ-2-メチルプロピル}-5-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-テトラゾール、5-(3-{1-[1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-イル]-2-フルオロ-2-メチルプロピル}-5-フルオロフェニル)-2-メチル-2H-テトラゾール、3-[(4-クロロフェニル) (3-{2-フルオロ-1-[3-フルオロ-5-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-2-メチルプロピル}アゼチジン-1-イル)メチル]ベンゾニトリル、3-[(4-クロロフェニル) (3-{2-フルオロ-1-[3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-2-メチルプロピル}アゼチジン-1-イル)メチル]ベンゾニトリル、3-[(4-シアノフェニル) (3-{2-フルオロ-1-[3-フルオロ-5-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-2-メチルプロピル}アゼチジン-1-イル)メチル]ベンゾニトリル、5-{3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-ブromo-5-フルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル}(4-クロロフェニル)メチル]フェニル}-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、3-[(1S)-1-(1-{ (S)- (4-クロロフェニル) [3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]メチル}アゼチジン-3-イル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]-5-フルオロベンゾニトリル、3-[(1S)-1-(1-{ (S)- (4-シアノフェニル) [3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]メチル}アゼチジン-3-イル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]-5-フルオロベンゾニトリル、3-[(1S)-1-(1-{ (S)- (4-シアノフェニル) [3-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]メチル}アゼチジン-3-イル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]-5-フルオロベンゾニトリル、3-[(1S)-1-(1-{ (S)- (4-クロロフェニル) [3-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]メチル}アゼチジン-3-イル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]-5-フルオロベンゾニトリル、3-((1S)-1-{1-[(S)- [3-(5-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル] (4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル}-2-フルオロ-2-メチルプロピル)-5-フルオロベンゾニトリル、3-((1S)-1-{1-[(S)- [3-(5-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル] (4-シアノフェニル)メチル]アゼチジン-3-イル}-2-フルオロ-2-メチルプロピル)-5-フルオロベンゾニトリル、3-[(1S)-1-(1-{ (S)- (4-シアノフェニル) [3-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]メチル}アゼチジン-3-イル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]-5-フルオロベンゾニトリル、5-[3-((S)- (4-クロロフェニル) {3-[(1S)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル}メチル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、5-[3-((S)- (4-クロロフェニル) {3-[(1S)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-フルオロ-2-メチルプロピル]アゼチジン-1-イル}メチル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、4-{ (S)-{3-[(1S)-1-(3,5

- ジフルオロフェニル) - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル] アゼチジン - 1 - イル} [3 - (5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) フェニル] メチル } - ベンゾニトリル及び薬学的に許容されるその塩。

【 0 2 4 9 】

本発明化合物と組み合わせて使用し得る具体的 N P Y 5 には、以下の化合物を包含する：
 3 - オキソ - N - (5 - フェニル - 2 - ピラジニル) - スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3 H) , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - カルボキサミド、3 - オキソ - N - (7 - トリフルオロメチルピリド [3 , 2 - b] ピリジン - 2 - イル) スピロ - [イソベンゾフラン - 1 (3 H) , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - カルボキサミド、N - [5 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - ピリミジニル] - 3 - オキソスピロ - [イソベンゾフラン - 1 (3 H) , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - カルボキサミド、トランス - 3 ' - オキソ - N - (5 - フェニル - 2 - ピリミジニル) スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' (3 ' H) - イソベンゾフラン] - 4 - カルボキサミド、トランス - 3 ' - オキソ - N - [1 - (3 - キノリル) - 4 - イミダゾリル] スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' (3 ' H) - イソベンゾフラン] - 4 - カルボキサミド、トランス - 3 - オキソ - N - (5 - フェニル - 2 - ピラジニル) スピロ [4 - アザイソベンゾフラン - 1 (3 H) , 1 ' - シクロヘキサン] - 4 ' - カルボキサミド、トランス - N - [5 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - ピリミジニル] - 3 - オキソスピロ [5 - アザイソベンゾフラン - 1 (3 H) , 1 ' - シクロヘキサン] - 4 ' - カルボキサミド、トランス - N - [5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - ピリミジニル] - 3 - オキソスピロ [5 - アザイソベンゾフラン - 1 (3 H) , 1 ' - シクロヘキサン] - 4 ' - カルボキサミド、トランス - N - [1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - イミダゾリル] - 3 - オキソスピロ [7 - アザイソベンゾフラン - 1 (3 H) , 1 ' - シクロヘキサン] - 4 ' - カルボキサミド、トランス - 3 - オキソ - N - (1 - フェニル - 4 - ピラゾリル) スピロ [4 - アザイソベンゾフラン - 1 (3 H) , 1 ' - シクロヘキサン] - 4 ' - カルボキサミド、トランス - N - [1 - (2 - フルオロフェニル) - 3 - ピラゾリル] - 3 - オキソスピロ [6 - アザイソベンゾフラン - 1 (3 H) , 1 ' - シクロヘキサン] - 4 ' - カルボキサミド、トランス - 3 - オキソ - N - (1 - フェニル - 3 - ピラゾリル) スピロ [6 - アザイソベンゾフラン - 1 (3 H) , 1 ' - シクロヘキサン] - 4 ' - カルボキサミド、トランス - 3 - オキソ - N - (2 - フェニル - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) スピロ [6 - アザイソベンゾフラン - 1 (3 H) , 1 ' - シクロヘキサン] - 4 ' - カルボキサミド及び薬学的に許容されるその塩及びエステル。

【 0 2 5 0 】

本発明化合物と組み合わせて使用し得る具体的 A C C - 1 / 2 阻害剤には、以下の化合物を包含する：1 ' - [(4 , 8 - ジメトキシキノリン - 2 - イル) カルボニル] - 6 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) スピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 4 - オン；ピバル酸 (5 - { 1 ' - [(4 , 8 - ジメトキシキノリン - 2 - イル) カルボニル] - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 6 - イル } - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) メチル；5 - { 1 ' - [(8 - シクロプロピル - 4 - メトキシキノリン - 2 - イル) カルボニル] - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 6 - イル } ニコチン酸；1 ' - (8 - メトキシ - 4 - モルホリン - 4 - イル - 2 - ナフトイル) - 6 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) スピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 4 - オン及び1 ' - [(4 - エトキシ - 8 - エチルキノリン - 2 - イル) カルボニル] - 6 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) スピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 4 - オン及び薬学的に許容されるその塩及びエステル。

【 0 2 5 1 】

本発明化合物と組み合わせて使用し得る具体的 M C H 1 R アンタゴニスト化合物には、以下の化合物を包含する：1 - { 4 - [(1 - エチルアゼチジン - 3 - イル) オキシ] フェニル } - 4 - [(4 - フルオロベンジル) オキシ] ピリジン - 2 (1 H) - オン、4 - [(4 - フルオロベンジル) オキシ] - 1 - { 4 - [(1 - イドプロピルアゼチジン - 3 - イル) オキシ] フェニル } ピリジン - 2 (1 H) - オン、1 - [4 - (アゼチジン - 3

10

20

30

40

50

- イルオキシ)フェニル]-4-[(5-クロロピリジン-2-イル)メトキシ]ピリジン-2(1H)-オン、4-[(5-クロロピリジン-2-イル)メトキシ]-1-{4-[(1-エチルアゼチジン-3-イル)オキシ]フェニル}ピリジン-2(1H)-オン、4-[(5-クロロピリジン-2-イル)メトキシ]-1-{4-[(1-プロピルアゼチジン-3-イル)オキシ]フェニル}ピリジン-2(1H)-オン及び4-[(5-クロロピリジン-2-イル)メトキシ]-1-(4-{ [(2S)-1-エチルアゼチジン-2-イル]メトキシ}フェニル)ピリジン-2(1H)-オン又は薬学的に許容されるその塩。

【0252】

本発明化合物と組み合わせて使用し得る具体的DP-IV阻害剤は、7-[(3R)-3-アミノ-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタノイル]-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピラジンから選択される。とりわけ、式(I)で示される化合物は、7-[(3R)-3-アミノ-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタノイル]-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピラジン及び薬学的に許容されるその塩と組み合わせるのが好適である。

【0253】

本発明化合物と組み合わせて使用し得る具体的H₃(ヒスタミンH₃)アンタゴニスト/インバースアゴニストは、WO05/077905に記載された化合物であり、以下の化合物を包含する：3-{4-[(1-シクロブチル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル}-2-エチルピリド[2,3-d]-ピリミジン-4(3H)-オン、3-{4-[(1-シクロブチル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル}-2-メチルピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン、2-エチル-3-(4-{3-[(3S)-3-メチルピペリジン-1-イル]プロボキシ}フェニル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン、2-メチル-3-(4-{3-[(3S)-3-メチルピペリジン-1-イル]プロボキシ}フェニル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン、3-{4-[(1-シクロブチル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル}-2,5-ジメチル-4(3H)-キナゾリノン、3-{4-[(1-シクロブチル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル}-2-メチル-5-トリフルオロメチル-4(3H)-キナゾリノン、3-{4-[(1-シクロブチル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル}-5-メトキシ-2-メチル-4(3H)-キナゾリノン、3-{4-[(1-シクロブチル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル}-5-フルオロ-2-メチル-4(3H)-キナゾリノン、3-{4-[(1-シクロブチル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル}-6-メトキシ-2-メチル-4(3H)-キナゾリノン、3-{4-[(1-シクロブチル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル}-6-フルオロ-2-メチル-4(3H)-キナゾリノン、3-{4-[(1-シクロブチル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル}-7-フルオロ-2-メチル-4(3H)-キナゾリノン、3-{4-[(1-シクロブチル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル}-8-フルオロ-2-メチル-4(3H)-キナゾリノン、3-{4-[(1-シクロブチル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル}-2-メチルピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン、3-{4-[(1-シクロブチル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル}-6-フルオロ-2-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン、3-{4-[(1-シクロブチル-4-ピペリジニル)オキシ]フェニル}-2-エチルピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン、6-メトキシ-2-メチル-3-{4-[3-(1-ピロリジニル)プロボキシ]フェニル}ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン、6-メトキシ-2-メチル-3-{4-[3-(1-ピロリジニル)プロボキシ]フェニル}ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン、2,5-ジメチル-3-{4-[3-(1-ピロリジニル)プロボキシ]フェニル}-4(3H)-キナゾリノン、2-メチル-3-{4-[3-(1-ピロリジニル)プロボキシ]フェニル}-5-トリフルオロメチル-4(3H)-キナゾリノン、5-フルオロ-2-メチ

10

20

30

40

50

ル - 3 - { 4 - [3 - (1 - ピペリジニル) プロボキシ] フェニル } - 4 (3 H) - キナゾリノン、 6 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - { 4 - [3 - (1 - ピペリジニル) プロボキシ] フェニル } - 4 (3 H) - キナゾリノン、 5 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - (4 - { 3 - [(3 S) - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル] プロボキシ } フェニル) - 4 (3 H) - キナゾリノン、 7 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - (4 - { 3 - [(3 S) - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル] プロボキシ } フェニル) - 4 (3 H) - キナゾリノン、 2 - メチル - 3 - (4 - { 3 - [(3 S) - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル] プロボキシ } フェニル) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン、 5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (4 - { 3 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] プロボキシ } フェニル) - 4 (3 H) - キナゾリノン、 2 - メチル - 3 - (4 - { 3 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] プロボキシ } フェニル) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン、 6 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - (4 - { 3 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] プロボキシ } フェニル) - 4 (3 H) - キナゾリノン、 6 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - (4 - { 3 - [(2 S) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] プロボキシ } フェニル) - 4 (3 H) - キナゾリノン及び薬学的に許容されるその塩。

【 0 2 5 4 】

本発明化合物と組み合わせて使用し得る具体的 C C K 1 R アゴニストには、以下の化合物を包含する： 3 - (4 - { [1 - (3 - エトキシフェニル) - 2 - (4 - メチルフェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] カルボニル } - 1 - ピペラジニル) - 1 - ナフトエ酸； 3 - (4 - { [1 - (3 - エトキシフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] カルボニル } - 1 - ピペラジニル) - 1 - ナフトエ酸； 3 - (4 - { [1 - (3 - エトキシフェニル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] カルボニル } - 1 - ピペラジニル) - 1 - ナフトエ酸； 3 - (4 - { [1 - (3 - エトキシフェニル) - 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] カルボニル } - 1 - ピペラジニル) - 1 - ナフトエ酸及び 3 - (4 - { [1 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] カルボニル } - 1 - ピペラジニル) - 1 - ナフトエ酸及び薬学的に許容されるその塩。

【 0 2 5 5 】

本発明化合物と組み合わせて使用し得る具体的 M C 4 R アゴニストには、以下の化合物を包含する： 1) (5 S) - 1 ' - { [(3 R , 4 R) - 1 - t e r t - ブチル - 3 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) ピペリジン - 4 - イル] カルボニル } - 3 - クロロ - 2 - メチル - 5 - [1 - メチル - 1 - (1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル] - 5 H - スピロ [フロ [3 , 4 - b] ピリジン - 7 , 4 ' - ピペリジン] ; 2) (5 R) - 1 ' - { [(3 R , 4 R) - 1 - t e r t - ブチル - 3 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - ピペリジン - 4 - イル] カルボニル } - 3 - クロロ - 2 - メチル - 5 - [1 - メチル - 1 - (1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル] - 5 H - スピロ [フロ [3 , 4 - b] ピリジン - 7 , 4 ' - ピペリジン] ; 3) 2 - (1 ' - { [(3 S , 4 R) - 1 - t e r t - ブチル - 4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 3 - イル] カルボニル } - 3 - クロロ - 2 - メチル - 5 H - スピロ [フロ [3 , 4 - b] ピペリジン] - 5 - イル) - 2 - メチルプロパンニトリル ; 4) 1 ' - { [(3 S , 4 R) - 1 - t e r t - ブチル - 4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 3 - イル] カルボニル } - 3 - クロロ - 2 - メチル - 5 - [1 - メチル - 1 - (1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル] - 5 H - スピロ [フロ [3 , 4 - b] ピリジン - 7 , 4 ' - ピペリジン] ; 5) N - [(3 R , 4 R) - 3 - ({ 3 - クロロ - 2 - メチル - 5 - [1 - メチル - 1 - (1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル] - 1 ' H , 5 H - スピロ [フロ - [3 , 4 - b] ピリジン - 7 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル } カルボニル) - 4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - シクロペンチル] - N - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - アミン ; 6) 2 - [3

10

20

30

40

50

- クロロ - 1' - ({ (1 R , 2 R) - 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - [メチル (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ] - シクロペンチル } - カルボニル) - 2 - メチル - 5 H - スピロ [フロ [3 , 4 - b] ピリジン - 7 , 4' - ピペリジン] - 5 - イル] - 2 - メチル - プロパン - ニトリル及び薬学的に許容されるその塩。

【 0 2 5 6 】

適切なニューロキニン - 1 (N K - 1) 受容体アンタゴニストは、好適には、本発明の A M P - キナーゼ活性化因子と共に使用し得る。本発明にて使用し得る N K - 1 受容体アンタゴニストについては、当該技術分野で十分に説明されている。本発明にて使用し得る具体的なニューロキニン - 1 受容体アンタゴニストは、(±) - (2 R 3 R , 2 S 3 S) - N - { [2 - シクロプロボキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ) - フェニル] メチル } - 2 - フェニルピペリジン - 3 - アミン ; 2 - (R) - (1 - (R) - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) - フェニル) エトキシ) - 3 - (S) - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (3 - (5 - オキソ - 1 H , 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾロ) メチル) モルホリン ; アベルピタント ; C J 1 7 4 9 3 ; G W 5 9 7 5 9 9 ; G W 6 7 9 7 6 9 ; R 6 7 3 ; R O 6 7 3 1 9 ; R 1 1 2 4 ; R 1 2 0 4 ; S S R 1 4 6 9 7 7 ; S S R 2 4 0 6 0 0 ; T - 2 3 2 8 及び T 2 7 6 3 又は薬学的に許容されるその塩である。

【 0 2 5 7 】

「治療有効量」という用語は、治療すべき障害の症候の軽減を含む、研究者、獣医師、医師又は他の臨床家が求めている、組織、系、動物又はヒトの生物学的若しくは医学的応答を惹き出す構造式 (I) の化合物の量を意味する。本発明の新規治療法は、当業者既知の障害に対するものである。用語「哺乳動物」とは、ヒト及びイヌ、ネコなどの愛玩動物である。

【 0 2 5 8 】

第二有効成分に対する式 (I) の化合物の重量比は、変化し得、各有効成分の有効量に依存する。一般には、それぞれの有効用量が使用される。従って、例えば、式 (I) の化合物を D P I V 阻害剤と組み合わせる場合、D P I V 阻害剤に対する式 (I) の化合物の重量比は、一般に、約 1 0 0 0 : 1 ないし約 1 : 1 0 0 0 の範囲であり、好ましくは、約 2 0 0 : 1 ないし約 1 : 2 0 0 の範囲である。式 (I) の化合物と他の有効成分との組み合わせは、一般に、上記の範囲内でもあるが、それぞれの事例において、各有効成分の有効用量を用いるべきである。

【 0 2 5 9 】

本発明の式 (I) で示される化合物は、以下のスキームの手順、中間体及び実施例に従って、適切な材料を用いて調製することができ、また以下の具体例によってさらに例示される。さらに、本明細書に含まれる開示に記載の手順を用いることにより、当業者は、本明細書に特許請求しているさらなる本発明化合物を容易に調製することができる。しかし、当該実施例にて説明した化合物は、本発明と考えられる唯一の属を形成するとは解釈すべきではない。該実施例はさらに本発明化合物の調製についての詳細を説明する。当業者は、これらの化合物を調製するために、以下の調製手順の条件及び工程の既知の変更を用い得ることを容易に理解し得よう。当該化合物は、一般に、本明細書にすでに記載した薬学的に許容される塩の形状で単離される。好ましい反応を容易にし、好ましくない反応を最少にするために、アミン及びカルボン酸官能基に対する保護基の使用については、多数の文献がある。保護基の除去に必要な条件は、標準的教科書、例えば、Greene, T, and Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis (有機合成における保護基), John Wiley & Sons, Inc. New York, NY, 1991に見出し得る。CBZ及びBOCは有機合成において共通に使用される保護基であり、それらの除去条件は当業者に周知である。温度は別に明示しない限り、すべて摂氏である。質量スペクトル (M S) は、電子スプレイイオン質量分析法により測定した。

【 0 2 6 0 】

本発明化合物の調製についての記述において使用される略号 : a q は水性である ; A C

Nはアセトニトリルである；AcOHは酢酸である；Bnはベンジルである；BnBrは臭化ベンジルである；Cは炭素である；concは濃である；dは日である；DASTは三フッ化（ジエチルアミノ）イオウである；DIBAL-Hは水素化ジイソブチルアルミニウムである；DCMはジクロロメタンである；DMEは、1, 2 - ジメトキシエタンである；DMFはジメチルホルムアミドである；DMSOはジメチルスルホキシドである；dppfは、1, 1' - ビス（ジフェニルホスフィノ） - フェロセンである；Etはエチルである；EtOはエトキシである；Et₂Oはジエチルエーテルである；EtOAcは酢酸エチルである；EtOHはエタノールである；Et₃Nはトリエチルアミンである；Et₃Siはトリエチルシランである；eqは当量である；gはグラムである；h又はhrは時間である；HMDSはヘキサメチルジシラザンである；HPLCは高圧液体クロマトグラフィーである；i - Prはイソプロピルである；O - i - Prはイソプロポキシである；KOAcは酢酸カリウムである；Lはリットルである；LC / MSは液体クロマトグラフィー / 質量分析法である；LDAはリチウムジイソプロピルアミドである；Mはモルである；mlはミリリットルである；Meはメチルである；MeCNはアセトニトリルである；MeIはヨウ化メチルである；MeOはメトキシである；MeOHはメタノールである；minは分である；mmは水銀ミリメートルである；mmolはミリモルである；MP又はMp又はmpは融点である；MPLCは中圧液体クロマトグラフィーである；Nは規定である；NaOAcは酢酸ナトリウムである；NBSはN - プロモコハク酸イミドである；NISはN - ヨードコハク酸イミドである；PPh₃はトリフェニルホスフィンである；wt %は重量パーセントである；psiは平方インチ当たりのポンドである；RT又はr . t . 又はrtは室温である；Rtは保持時間である；ロシエル塩は酒石酸カリウムナトリウムである；SEMは2 - （トリメチルシリル） - エトキシメチルである；SEMC1は塩化2 - （トリメチルシリル） - エトキシメチルである；Bu₄NF及びTBAFはフッ化テトラブチルアンモニウムである；TBSは塩化tert - ブチルジメチルシリルである；TBSCLは塩化tert - ブチルジメチルシリルである；TFAはトリフルオロ酢酸である；THFはテトラヒドロフランである；TLCは薄層クロマトグラフィーである；TMSはテトラメチルシリルである；またTMSBrは臭化テトラメチルシリルである。

10

20

30

40

50

【0261】

マイクロ波（MW）反応は、単一モード操作バイオテッジ・エムリス（Biotage Emrys）オブティマイザーにより、封鎖反応バイアル中、所定の反応時間、一定に保持した指定の固定温度で実施した。中圧液体クロマトグラフィー（MPLC）での精製は、予め35～60ミクロンシリカゲルを詰めたテレダインISCOレディセップ（Teledyne ISCO RediSep）順相カラムで実施した。LC - MSシステムは、0.1 mL / minの流速を受ける島津UV検出器を有する、0.1 mL / minの流速を受ける正のイオンモードで操作するアプライドバイオシステムズ（Applied Biosystems）API150EX MSを含んでいた。特に断りのない限り、LC条件は：溶媒A = 0.03% TFA / アセトニトリル；溶媒B = 0.05% TFA / 水；流速 = 1.0 mL / min；カラム：クロモリス・パフォーマンス（Chromolith Performance）RP - 18e、100 × 4.6 mm；勾配プログラム：min（% B）、0（95）、1.6（5）、2.6（5）、2.7（95）、3.0（95）である。特に断りのない限り、¹H - NMRはDMSO - d₆中、300又は500 MHzで測定し、スペクトルはCD₂H₅（O）CD₃（δ 2.504）を内部基準参照線として用い、δ単位で記録した。C、H、Nの微量分析は、ロバートソン・マイクロリット・ラボラトリー・インク（Robertson Microлит Laboratories, Inc.）（マディソン、NJ）で実施した。

【0262】

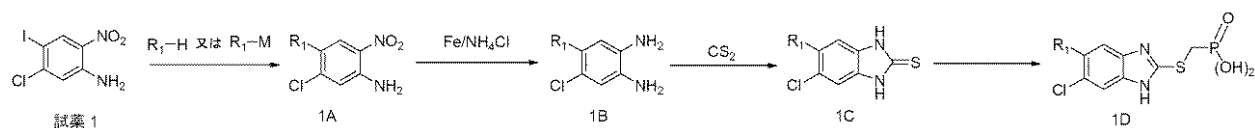
以下のスキームは、本発明に記載した構造式（I）の化合物の合成に使用し得る方法を説明するものである。他に別に示さない限り、置換基はすべて上記定義のとおりである。有機合成の文献において既知の合成転換に基づく数種の方法が、一般式（I）で示される

標題化合物の調製のために利用し得る。

【 0 2 6 3 】

【 化 3 0 】

スキーム 1



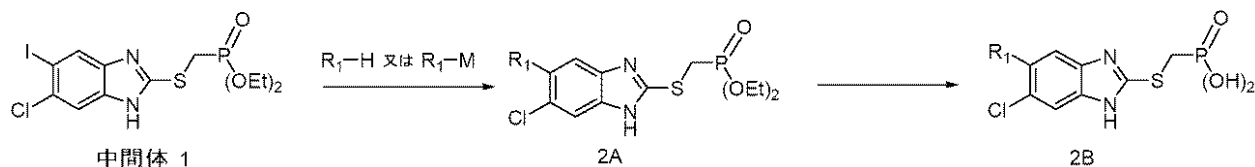
【 0 2 6 4 】

スキーム 1 においては、パラジウム触媒の存在下で、試薬 1 をボロン酸、ボロン酸エステル又はスタンナン ($R^1 - M$) と反応させ、化合物 (1A) を得る。あるいは、パラジウム触媒の存在下で、試薬 1 をアセチレン ($R^1 - H$) と反応させて、化合物 (1A) を得る。引き続いての鉄粉末 / 塩化アンモニウムによる 1A の還元は、ベンジルジアミン (1B) を生じる。塩基性条件下で化合物 (1B) を二硫化炭素で処理すると、1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-チオン (1C) を生じる。引き続き、カリウム *tert*-ブトキシドなどの塩基及びトルエン-4-スルホン酸ジエトキシ-ホスホリルメチルエステルと反応させ、さらにジエトキシ置換体からヒドロキシ置換体へ加水分解することにより、2-置換ベンゾイミダゾール生成物 (1D) を得る。

【 0 2 6 5 】

【 化 3 1 】

スキーム 2



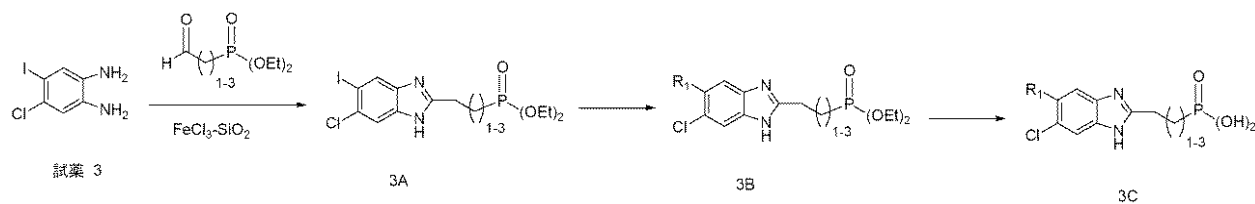
【 0 2 6 6 】

スキーム 2 においては、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィンの存在下で、中間体 1 をボロン酸、ボロン酸エステル又はスタンナン ($R^1 - M$) と反応させ、化合物 (2A) を得る。あるいは、ヨウ化銅 (I) とビス(トリフェニルホスフィン)-塩化パラジウム (II) の存在下で、中間体 1 をアセチレン ($R^1 - H$) と反応させて、化合物 (2A) を得る。引き続いて化合物の加水分解により、2-置換ベンゾイミダゾール (2B) を得る。

【 0 2 6 7 】

【 化 3 2 】

スキーム 3



【 0 2 6 8 】

スキーム 3 においては、 $FeCl_3 - SiO_2$ の存在下で、試薬 3 をオキシ-アルキルリン酸ジエチルエステルと反応させて、生成物 (3A) を得る。次いで、生成物 (3A) を、パラジウム・テトラキストリフェニルホスフィンの存在下で、ボロン酸、ボロン酸エステル又はスタンナン ($R^1 - M$) と反応させ、生成物 (3B) を得る。あるいは、生成

10

20

30

40

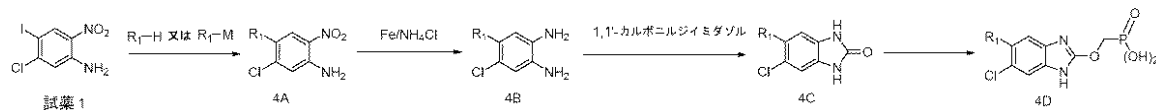
50

物 (3 A) をヨウ化銅 (I) の存在下でアセチレン ($R^1 - H$) と反応させて、生成物 (3 B) を得る。引き続き生成物 (3 B) の加水分解により、2 - 置換ベンゾイミダゾール (3 C) を得る。

【 0 2 6 9 】

【 化 3 3 】

スキーム 4



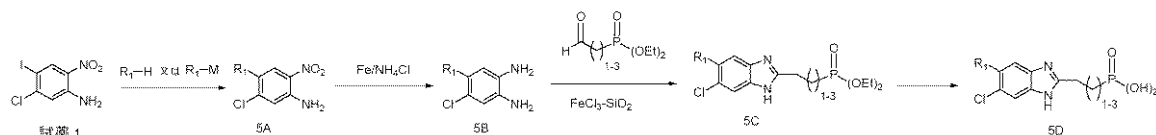
【 0 2 7 0 】

スキーム 4 においては、パラジウム触媒の存在下で、試薬 1 をボロン酸、ボロン酸エステル又はスタンナン ($R^1 - M$) と反応させ、化合物 (4 A) を得る。あるいは、パラジウム触媒の存在下で、試薬 1 をアセチレン ($R^1 - H$) と反応させて、化合物 (4 A) を得る。引き続いての鉄粉末 / 塩化アンモニウムによる 4 A の還元は、ベンジルジアミン (4 B) を生じる。化合物 (4 B) を 1 , 1' - カルボニルジイミダゾールで処理して、1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン (4 C) を得る。引き続き、フッ化カリウムなどの塩基及び (クロロメチル) ホスホン酸ジエチルエステルと反応させ、さらにジエトキシ置換体をヒドロキシ置換体に加水分解することにより、2 - 置換ベンゾイミダゾール生成物 (4 D) を得る。

【 0 2 7 1 】

【 化 3 4 】

スキーム 5



【 0 2 7 2 】

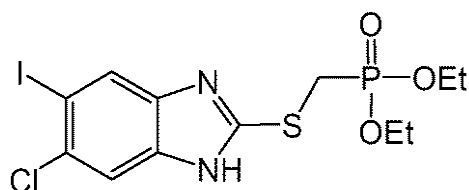
スキーム 5 においては、パラジウム触媒の存在下で、試薬 1 をボロン酸、ボロン酸エステル又はスタンナン ($R^1 - M$) と反応させ、化合物 (5 A) を得る。あるいは、パラジウム触媒の存在下で、試薬 1 をアセチレン ($R^1 - H$) と反応させて、化合物 (5 A) を得る。引き続いて鉄粉末 / 塩化アンモニウムによる 5 A の還元は、ベンジルジアミン (5 B) を生じる。FeCl₃ - SiO₂ の存在下で、5 B をオキソ - アルキルリン酸ジエチルエステルで処理して、生成物 (5 C) を得る。引き続き、生成物 (5 C) を加水分解することにより、2 - 置換ベンゾイミダゾール (5 D) を得る。

【 0 2 7 3 】

中間体 1

【 0 2 7 4 】

【 化 3 5 】



【 0 2 7 5 】

(6 - クロロ - 5 - ヨード - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルスルファニルメチル) - ホスホン酸ジエチルエステル

6 - クロロ - 5 - ヨード - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - チオール (23 . 3 g、75 mmol) の THF (450 mL) 中の溶液に、0 で、カリウム tert - ブトキシド (9 . 23 g、82 mmol) を加えた。5 分後に、混合物を室温に加温し、20 分間

10

20

30

40

50

攪拌した。反応を冷却し、0 に戻した。トルエン - 4 - スルホン酸ジエトキシ - ホスホリルメチルエステル (26.6 g、82 mmol) の THF (50 mL) 中の溶液をゆっくりと加えた。反応液を、氷浴を徐々に融解させながら一夜攪拌した。飽和塩化アンモニウム水で反応を停止させ、EtOAc で 2 回抽出した。合わせた EtOAc 抽出液を食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、ロータリーエバポレーターにより濃縮した。得られる残渣を次いで CH₂Cl₂ に溶解し、シリカゲルに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、1 L) により精製した。所望の生成物は EtOAc で溶出した。該生成物はさらに Et₂O からの濾取により精製した。得られた白色固体を 2 時間真空乾燥し、中間体 1 を得た。母液は未定量の追加の生成物を含んでいた。

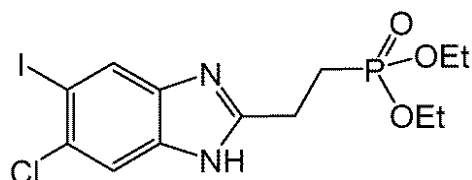
【0276】

10

中間体 2

【0277】

【化36】



【0278】

[2 - (6 - クロロ - 5 - ヨード - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - エチル] -
ホスホン酸ジエチルエステル (1)

20

4 - クロロ - 5 - ヨード - ベンゼン - 1, 2 - ジアミン (250 mg、0.93 mmol) を DMSO (5 mL) に溶解した。(3 - オキソ - プロピル) - ホスホン酸ジエチルエステル (当該中間体 5 への手順に従って調製; 273 mg、0.93 mmol) を FeCl₃ - SiO₂ (1.87 g、2.3 mmol) と共に加え、反応混合物を 100 で 18 時間攪拌した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc (50 mL) で希釈した。反応混合物をセライト (商標) のパッド上で濾過し、飽和塩化アンモニウム水 50 mL ずつで 3 回洗浄した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過、減圧濃縮した。得られる物質を ISCO (EtOAc / MeOH = 9 / 1) で精製し、中間体 2 を褐色油として得た。

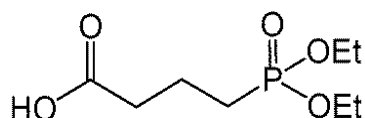
30

【0279】

中間体 3

【0280】

【化37】



【0281】

4 - (ジエトキシ - ホスホリル) - 酪酸 (1)

40

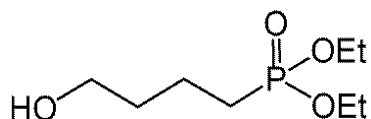
4 - ホスホン酸トリエチル (1 g、3.9 mmol) を 1 M - NaOH (3.9 mL) と共に THF (20 mL) に溶解し、室温で 18 時間攪拌放置した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残渣を EtOAc に溶解し、1 M - HCl にて pH 約 1 の酸性とした。反応混合物を EtOAc (20 mL) で 3 回抽出し、合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過、減圧濃縮して、中間体 3 を無色油として得た。

【0282】

中間体 4

【0283】

【化 3 8】

(4 - ヒドロキシ - ブチル) - ホスホン酸ジエチルエステル

中間体 3 (5 8 5 m g 、 2 . 6 m m o l) の T H F (1 5 m L) 中の溶液に、0 で、1 M - ボラン / T H F (5 . 2 m L 、 5 . 2 m m o l) を加える。反応混合物を 0 で 4 時間攪拌し、次いで、M e O H (1 m L) で反応停止した。溶媒を減圧下で除去した。得られる残渣を E t O A c (2 0 m L) に溶解し、3 ~ 2 0 m L 部の 0 . 1 N - H C l で洗

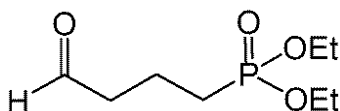
10

【 0 2 8 4 】

中間体 5

【 0 2 8 5 】

【化 3 9】

(4 - オキシ - ブチル) - ホスホン酸ジエチルエステル

中間体 4 (2 1 0 m g 、 1 . 0 m m o l) のジクロロメタン (5 m L) の溶液に、デス - マーチン過ヨウ素酸塩 (6 4 0 m g 、 1 . 5 m m o l) を加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌した。次いで、ジエチルエーテル (2 5 m L) を加え、反応液をさらに 4 5 分間攪拌放置した。得られる白色沈殿をセライト (商標) のパッドで濾取し、所望の生成物を含有する濾液を減圧下で濃縮した。得られる物質を I S C O (E t O A c / M e O H = 9 / 1) で精製し、中間体 5 を白色半固体として得た。

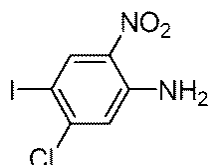
20

【 0 2 8 6 】

中間体 6

【 0 2 8 7 】

【化 4 0】



30

5 - クロロ - 4 - ヨード - 2 - ニトロアニリン

5 - クロロ - 2 - ニトロアニリン (2 5 g 、 1 4 5 m m o l) の A c O H (2 5 0 m L) の溶液に、N - ヨードコハク酸イミド (3 2 . 6 g 、 1 4 5 m m o l) を加えた。混合物を 5 0 で一夜攪拌し、室温に冷却し、濾過した。固体残渣を A c O H 、水、飽和 N a H C O 3 水で洗浄し、次いで乾燥して所望の生成物を褐色固体として得て、これをさらに精製することなく、次工程で使用した。

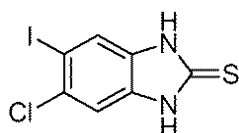
40

【 0 2 8 8 】

中間体 7

【 0 2 8 9 】

【化 4 1】



50

5 - クロロ - 6 - ヨード - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - チオン

工程 A : 4 - クロロ - 5 - ヨードベンゼン - 1 , 2 - ジアミン

5 - クロロ - 4 - ヨード - 2 - ニトロアニリン (中間体 6 、 36 . 5 g 、 122 mmol) の EtOH (800 mL) と水 (150 mL) 中の溶液に、鉄粉末 (38 g 、 673 mmol) 及び NH_4Cl (16 g 、 306 mmol) を加えた。混合物を窒素下に、50 で一夜加熱した。追加の鉄粉末 (38 g 、 673 mmol) 及び NH_4Cl (16 g 、 306 mmol) を加え、45 時間加熱を続けた。反応混合物を冷却し、濾過、濃縮した。残渣を酢酸エチルに再溶解し、重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を濃縮し、所望の生成物を褐色固体として得て、これをさらに精製することなく、次工程で使用した。

【 0290 】

10

工程 B : 5 - クロロ - 6 - ヨード - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - チオン

水 (50 mL) 中の KOH (15 . 7 g 、 238 mmol) 、次いで二硫化炭素 (14 . 4 mL 、 238 mmol) を、4 - クロロ - 5 - ヨードベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (50 g 、 198 mmol) の EtOH (300 mL) 中の溶液に加えた。混合物を3時間加熱還流し、冷却、濾過した。濾液に水 (300 mL) を加え、次いで、水 (50 mL) 中の AcOH (25 mL) を加えた。沈殿を採取し、水と少量の EtOH で洗浄し、乾燥して、所望の生成物を褐色粉末として得て、これをさらに精製することなく、次工程で使用した。

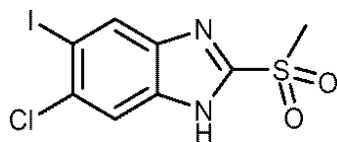
【 0291 】

20

中間体 8

【 0292 】

【 化 42 】

6 - クロロ - 5 - ヨード - 2 - (メチルスルホニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール工程 A : 6 - クロロ - 5 - ヨード - 2 - (メチルチオ) - 1 H - ベンゾイミダゾール

5 - クロロ - 6 - ヨード - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - チオン (中間体 7 、 1 g 、 3 . 22 mmol) のアセトン (20 mL) 中の溶液に、0 で、 K_2CO_3 (0 . 22 g 、 1 . 61 mmol) を加え、次いでヨードメタン (0 . 1 mL 、 1 . 61 mmol) を加えた。反応液を室温で1時間攪拌した。追加の K_2CO_3 (1 . 61 mmol) とヨードメタン (1 . 61 mmol) を加え、室温で一夜攪拌を続けた。揮発成分を除去し、残渣を EtOAc と水に分配した。濃縮して所望の生成物を白色泡状物として得て、これをさらに精製することなく、次工程で使用した。

30

【 0293 】

工程 B : 6 - クロロ - 5 - ヨード - 2 - (メチルスルホニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール

6 - クロロ - 5 - ヨード - 2 - (メチルチオ) - 1 H - ベンゾイミダゾール (1 . 0 g 、 3 . 08 mmol) の DCM (50 mL) 中の懸濁液に、m - クロロ過安息香酸 (1 . 4 g 、 6 . 16 mmol) を加えた。反応液を室温で10分間攪拌し、次いで、10% NaHCO₃ 水で洗った。有機層を濃縮した。残渣を MeOH (3 mL) 中で破碎し、濾過して標題化合物を白色粉末として得た。

40

LC - MS : $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClIN}_2\text{O}_2\text{S}$ の計算値 356 . 57 , 実測値 m / e 357 . 30 ($\text{M} + \text{H}$)⁺ (R_t 1 . 21 / 2 min) . NMR (CD_3OD) : 8 . 3 (1 H , s) , 7 . 9 (1 H , s) , 3 . 3 (3 H , s) .

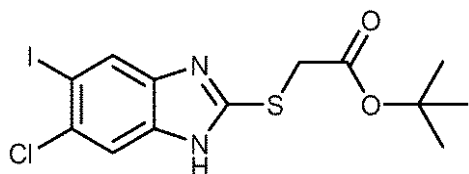
【 0294 】

中間体 9

【 0295 】

50

【化 4 3】



2 - (6 - クロロ - 5 - ヨード - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イルチオ) 酢酸
tert - ブチル

5 - クロロ - 6 - ヨード - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - チオン
(中間体 7、1 . 1 g、3 . 5 4 m m o l) の T H F (2 0 m L) 中の溶液に、C s ₂ C
O₃ (2 . 3 g、7 . 0 8 m m o l) を加え、次いで、プロモ酢酸 tert - ブチル (0
. 5 2 m L、3 . 5 4 m m o l) を 0 で加えた。反応液を室温で 0 . 5 時間攪拌した。
揮発成分を除去し、残渣を E t O A c と水に分配した。濃縮して、所望の生成物を白色粉
末として得た。

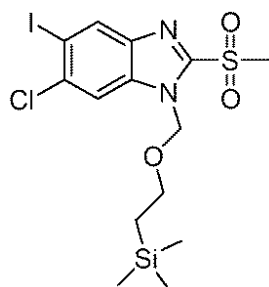
L C - M S : C ₁₃ H ₁₄ C l I N ₂ O ₂ S の計算値 4 2 3 . 9 5 , 実測値 m / e
4 2 4 . 8 (M + H) ⁺。

【 0 2 9 6 】

中間体 1 0

【 0 2 9 7 】

【化 4 4】



6 - クロロ - 5 - ヨード - 2 - (メチルスルホニル) - 1 - { [2 - (トリメチルシリル)
エトキシ] メチル } - 1 H - ベンゾイミダゾール

中間体 8 (2 6 . 8 g、7 5 m m o l) の T H F (2 0 0 m L) 中の溶液に、E t ₃ N
(2 0 . 9 5 m L、1 5 0 m m o l) 及び塩化 2 - (トリメチルシリル) エトキシメチル
(1 7 . 2 9 m L、9 8 m m o l) を加えた。反応液を室温で 1 時間攪拌した。揮発成分
を除去し、残渣を E t O A c と水に分配した。有機層を 2 N - H C l 水と食塩水で洗浄し
、乾燥 (M g S O ₄) し、濃縮して標題化合物を白色固体として得た。

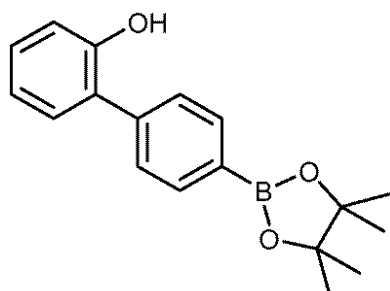
L C - M S : C ₁₄ H ₂₀ C l I N ₂ O ₃ S S i の計算値 4 8 5 . 9 7 , 実測値 m / e
4 2 8 . 8 3 (M + H) ⁺ (R _t 2 . 3 0 m i n)

【 0 2 9 8 】

中間体 1 1

【 0 2 9 9 】

【化 4 5】



4 ' - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピ

フェニル - 2 - オール工程 A : 4' - ブロモビフェニル - 2 - オール

1 - ブロモ - 4 - ヨードベンゼン (2 . 0 5 g 、 7 . 2 5 m m o l) 及び 2 - ヒドロキシベンゼンボロン酸 (1 g 、 7 . 2 5 m m o l) のジオキサン (5 0 m L) 中の溶液に、リン酸カリウム (2 M 水溶液) (5 . 5 m l 、 1 0 . 9 m m o l) 及び Pd (P P h ₃)₄ (2 0 9 m g 、 0 . 1 8 m m o l) を加えた。反応液を 1 時間、1 0 0 ° で加熱した。揮発成分を除去し、残渣をシリカ上、0 ~ 5 0 % E t O A c / ヘキサンで溶出するクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を淡黄色油として得た。

【 0 3 0 0 】

工程 B : 4' - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ビフェニル - 2 - オール

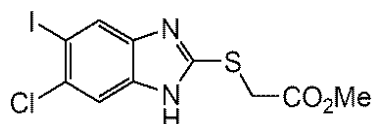
4' - ブロモビフェニル - 2 - オール (3 1 0 m g 、 1 . 2 4 m m o l) 及びビス (ピナコラト) ジボロン (3 4 8 m g 、 1 . 3 7 m m o l) の D M E (3 m L) 中の溶液に、酢酸カリウム (3 6 6 m g 、 3 . 7 3 m m o l) 及びジクロロ [1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム II ・ D C M 付加物 (2 5 . 4 m g 、 3 1 μ m o l) を加えた。反応液をマイクロ波照射下、1 0 分間 1 5 0 ° で加熱した。反応混合物をセライト (商標) のパッドで濾過し、シリカ上、0 ~ 5 0 % E t O A c / ヘキサンで溶出するクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を白色固体として得た。

【 0 3 0 1 】

中間体 1 2

【 0 3 0 2 】

【 化 4 6 】

2 - (6 - クロロ - 5 - ヨード - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イルチオ) 酢酸メチル

6 - クロロ - 5 - ヨード - 2 - チオ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (中間体 7 ; 4 . 0 0 g 、 1 2 . 9 m m o l) 、 ブロモ酢酸メチル (1 . 2 m L 、 1 2 . 9 m m o l) 及び C s ₂ C O ₃ (8 . 4 1 g 、 2 5 . 8 m m o l) の混合物を、T H F (6 5 m L) 中、室温で 2 . 5 時間攪拌した。溶媒の体積をロータリーエバポレーターにより約 2 0 m L まで減少させ、その混合物を 2 0 0 m L の E t O A c で希釈し、食塩水で洗浄し、乾燥し (M g S O ₄) 、蒸発させた。得られる残渣を S i O ₂ カラム (8 0 g) 上、1 4 % E t O A c / ヘキサンで、次いで 2 0 % で溶出されるクロマトグラフィーに付し、標題化合物を無定形固体として得て、¹ H - N M R によると、このものは D M S O 中、互変異性体として存在する。

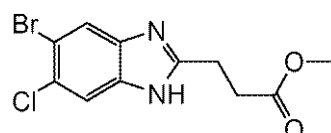
¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : δ 3 . 6 6 , 3 . 7 2 , 3 . 7 3 (各々 s , 3 H) , 4 . 2 4 , 4 . 2 5 , 4 . 2 6 (各々 s , 2 H) , 7 . 7 1 , 7 . 9 5 (各々 s , 1 H) , 7 . 9 9 , 8 . 1 1 , 8 . 2 2 (各々 s , 1 H) , 1 2 . 9 1 (b r s , 1 H) ; L C - M S : C ₁₀ H ₈ C l I N ₂ O ₂ S の計算値 3 8 2 . 6 , 実測値 m / e 3 8 2 . 9 / 3 8 4 . 9 (M + H) ⁺ 。

【 0 3 0 3 】

中間体 1 3

【 0 3 0 4 】

【 化 4 7 】



10

20

30

40

50

3 - (5 - ブロモ - 6 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) プロピオン酸メチルエステルは、文献 (新規トリフルオロメチル置換 1 H - イソインドロ [2 , 1 - a] ベンゾイミダゾール - 1 H - オン誘導体の合成 ; Lingaiah , Boddupally P . V . ; Yakaiiah , Tallapally ; Rao , Pamulaparthi S . ; and Narsaiiah , Banda , Heterocycles (2005) , 65 (10) , 2329 - 2337) に記載された手順に従い、5 - ブロモ - 6 - クロロ - フェニルジアミンから調製し得る。

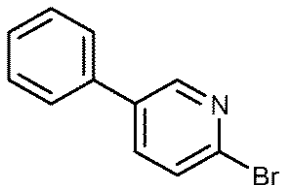
【 0305 】

中間体 14

【 0306 】

10

【 化 48 】



2 - ブロモ - 5 - フェニルピリジン

ヨードベンゼン (0 . 1 mL 、 0 . 894 mmol) 及び 2 - ブロモピリジン - 5 - ボロン酸 (271 mg 、 1 . 340 mmol) の DMF (4 mL) 中の溶液に、 Na_2CO_3 (1 . 117 mL 、 2 . 234 mmol) を加え、次いで、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (51 . 6 mg 、 0 . 045 mmol) を加えた。反応液を 4 時間 60 で加熱し、冷却し、濃縮した。残渣を EtOAc 及び水に分配した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濃縮した。シリカ上、4 : 1 のヘキサン : EtOAc で溶出するクロマトグラフィーにより、標題化合物を黄白色固体として得た。

20

LC - MS : $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrN}$ の計算値 234 . 09 , 実測値 m/e 236 . 5 ($\text{M} + \text{H}$)⁺ (R_t 1 . 72 min)。

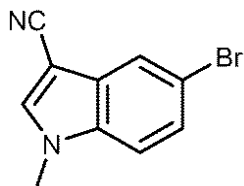
【 0307 】

中間体 15

【 0308 】

【 化 49 】

30



5 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボニトリル

5 - ブロモ - 1 H - インドール - 3 - カルボニトリル (240 mg 、 1 . 086 mmol) の DMF (2 mL) 中の溶液に、NaH (130 mg 、 3 . 26 mmol) を 0 で加えた。0 で 30 分間攪拌した後、MeI (0 . 102 mL 、 1 . 629 mmol) を加えた。LCMS により反応終了を判定した後、反応を水で停止させた。揮発成分を除去し、残渣を EtOAc と水に分配した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濃縮して所望の生成物を黄白色固体として得て、これをさらに精製することなく、次工程で使用した。

40

LC - MS : $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrN}_2$ の計算値 235 . 08 , 実測値 m/e 236 . 97 ($\text{M} + \text{H}$)⁺ (R_t 1 . 04 / 2 min)。

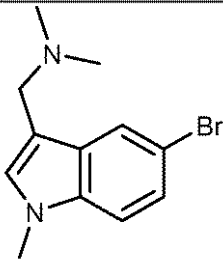
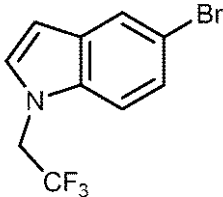
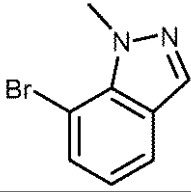
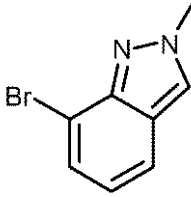
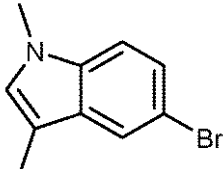
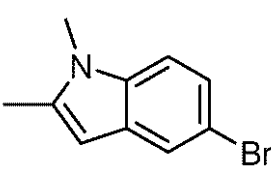
【 0309 】

表 I - 1 中の中間体 16 ~ 30 は、中間体 15 について記載した手順に従って、5 - ブロモ - 1 H - インドール - 3 - カルボニトリルを、市販起源のものから得られる、又は当該中間体の中のものからの、適切なアミン、アルコール、酸又はヘテロ環と置き換えることにより、及び MeI を市販起源の適切なアルキル化剤と置き換えることにより調製した

50

。【 0 3 1 0 】
【 表 I - 1 】

表 1-1. 中間体 15 に記載した方法により製造される中間体

In. No.	名称	構造式	HPLC- 質量 スペクトル m/e
16	1-(5-ブromo-1-メチル- 1 <i>H</i> -インドール-3-イル)- <i>N,N</i> -ジメチルメタン アミン		223. 9
17	5-ブromo-1-(2, 2, 2- トリフルオロエチル)- 1 <i>H</i> -インドール		278. 7
18	7-ブromo-1-メチル- 1 <i>H</i> -インダゾール		213. 1
19	7-ブromo-2-メチル- 2 <i>H</i> -インダゾール		213. 1
20	5-ブromo-1, 3-ジメチル- 1 <i>H</i> -インドール		224. 9
21	5-ブromo-1, 2-ジメチル- 1 <i>H</i> -インドール		225. 0

10

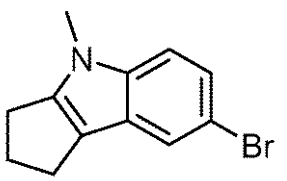
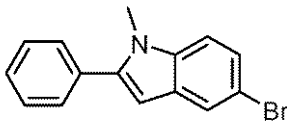
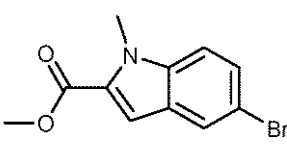
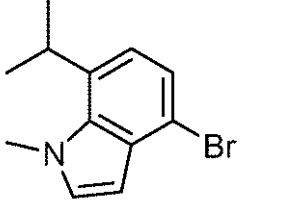
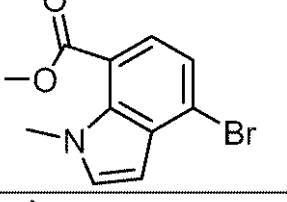
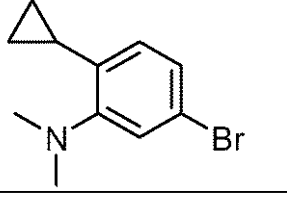
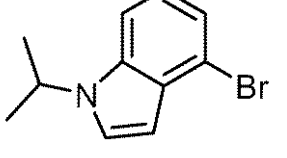
20

30

40

【 0 3 1 1 】

【表 I - 2】

22	7-ブromo-4-メチル- 1,2,3,4-テトラヒドロ シクロペンタ [b] インドール		250.7
23	5-ブromo-1-メチル-2- フェニル-1H-インドール		287.87
24	メチル 5-ブromo-1- メチル-1H-インドール- 2-カルボキシラート		270.1
25	4-ブromo-7-イソ プロピル-1-メチル-1H- インドール		253.6
26	メチル 4-ブromo-1- メチル-1H-インドール- 7-カルボキシラート		268.2
27	5-ブromo-2-シクロ プロピル-N,N-ジメチル アニリン		339.98
28	4-ブromo-1-イソ プロピル-1H-インドール		238.03

10

20

30

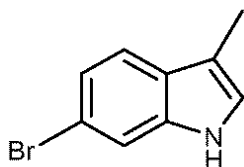
40

【 0 3 1 2 】

中間体 2 9

【 0 3 1 3 】

【 化 5 0 】



6 - ブromo - 3 - メチル - 1 H - インドール

工程 A : 6 - ブromo - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン

50

6 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 , 3 - ジオン (2 . 2 g 、 9 . 7 3 m m o l) の T H F (5 0 m L) 中の溶液に、 CH_3MgBr (2 M - T H F 溶液) (1 4 . 6 m L 、 2 9 . 2 m m o l) を加えた。反応液を室温で 1 6 時間攪拌し、飽和 NH_4Cl 水 (1 0 0 m L) と EtOAc (5 0 m L) とに分配した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4) 、濃縮して所望の化合物を得て、これをさらに精製することなく、次工程で利用した。

【 0 3 1 4 】

工程 B : 6 - ブロモ - 3 - メチル - 1 H - インドール

6 - ブロモ - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン (0 . 2 5 g 、 1 . 0 m m o l) 及び $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ (5 . 1 6 m L 、 1 . 0 M 、 5 . 1 6 m m o l) の T H F (2 0 m L) 中の混合物を 6 0 で加熱した。MeOHで反応を停止させた。揮発成分を除去した。シリカ上、4 : 1 のヘキサン : EtOAc で溶出するクロマトグラフィーにより、標題化合物を得た。

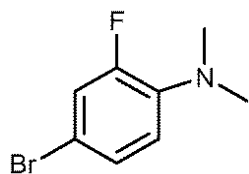
LC - MS : $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrN}$ の計算値 : 2 1 0 . 0 7 , 実測値 m/e 2 1 1 . 0 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ (R_t 1 . 1 4 m i n) 。

【 0 3 1 5 】

中間体 3 0

【 0 3 1 6 】

【 化 5 1 】



4 - ブロモ - 2 - フルオロ - N , N - ジメチルアニリン

2 - フルオロ - 4 - ブロモアニリン (1 . 0 g 、 5 . 2 6 m m o l) の AcOH (2 0 m L) 中の溶液に、 NaCNBH_3 (1 . 6 5 4 g 、 2 6 . 3 m m o l) を加えた。混合物を室温で一晩 (約 1 7 時間) 攪拌した。反応を氷浴中で冷却した。水 (1 0 m L) を加え、次いで、固形 KOH を $\text{pH} > 1 1$ となるまで加えた。混合物を DCM で抽出した。合わせた抽出液を乾燥し (MgSO_4) 、濃縮して、標題化合物を得て、これをさらに精製することなく使用した。

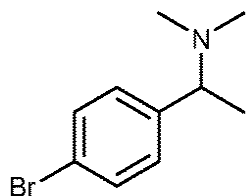
LC - MS : $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrFN}$ の計算値 2 1 8 . 0 7 , 実測値 m/e 2 1 9 . 9 9 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ (R_t 0 . 9 6 m i n) 。

【 0 3 1 7 】

中間体 3 1

【 0 3 1 8 】

【 化 5 2 】



1 - (4 - ブロモフェニル) - N , N - ジメチルエタナミン

1 - (4 - ブロモフェニル) エチルアミン (1 . 6 5 g 、 8 . 2 5 m m o l) 、水性ホルムアルデヒド (1 . 8 m L 、 3 7 w t % 水溶液、2 4 . 7 4 m m o l) 及び NaOAc (2 . 7 1 g 、 3 3 . 0 m m o l) の MeOH (1 5 m L) 中の溶液を室温で 5 分間攪拌した。 NaCNBH_3 (1 . 0 4 g 、 1 6 . 5 m m o l) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液を水と EtOAc に分配した。有機層を 2 N - NaOH 水溶液及び食塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4) 、濃縮して標題化合物を得て、これをさらに精製する

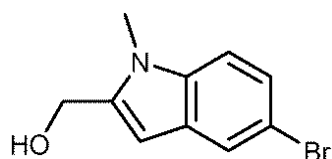
ことなく使用した。

【0319】

中間体32

【0320】

【化53】



10

(5-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)メタノール

中間体24 (100 mg、0.373 mmol) の THF (4 mL) 中の溶液に、LiAlH₄ (0.4 mL、0.800 mmol) を 0 で加えた。反応混合物を室温で15分間攪拌し、氷水で反応停止した。水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機物を乾燥し (MgSO₄)、濾過、濃縮して標題化合物を得て、これをさらに精製することなく使用した。

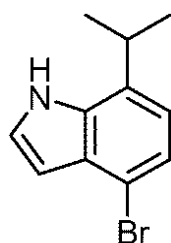
LC-MS: C₁₀H₁₀BrNO の計算値 240.1, 実測値 m/e 242.1 (M+H)⁺ R_t (3.04 / 4 min.)。

【0321】

中間体33

【0322】

【化54】



20

4-ブロモ-7-イソプロピル-1H-インドール

30

工程A: 4-ブロモ-1-イソプロピル-2-ニトロベンゼン

1-イソプロピル-2-ニトロベンゼン (5 g、30.3 mmol) 及び NBS (5.39 g、30.3 mmol) を TFA (150 mL) 及び H₂SO₄ (15 mL) に溶解させた。反応液を室温で15時間攪拌し、次いで、氷水 (200 mL) 中に注ぎ入れた。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過、濃縮して所望の生成物を得て、これをさらに精製することなく、次工程で使用した。

【0323】

工程B: 4-ブロモ-7-イソプロピル-1H-インドール

THF (60 mL) 中、4-ブロモ-1-イソプロピル-2-ニトロベンゼン (4 g、16.39 mmol) に臭化ビニルマグネシウム (1 M - THF 溶液) (98 mL、98 mmol) を -40 で加えた。反応混合物を1時間攪拌し、次いで、飽和 NH₄Cl 水中に注いで、エーテルで抽出した。合わせたエーテル抽出液を乾燥し (MgSO₄)、濃縮した。シリカ上、1~20% EtOAc / ヘキサンで溶出するクロマトグラフィーにより、標題化合物を得た。

40

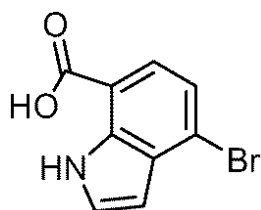
LC-MS: C₁₁H₁₂BrN の計算値 237.02, 実測値 m/e 238.2 (M+H)⁺ R_t (1.96 / 4 min.)。

【0324】

中間体34

【0325】

【化 5 5】

4 - ブロモ - 1 H - インドール - 7 - カルボン酸

中間体 3 4 は、適切な出発原料から出発して、中間体 3 3 の工程 B の手順に従い調製した。

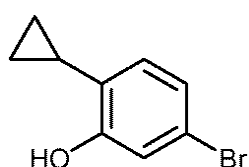
10

【 0 3 2 6 】

中間体 3 5

【 0 3 2 7 】

【化 5 6】

5 - ブロモ - 2 - シクロプロピルフェノール

20

H_2SO_4 (0.23 mL、4.31 mmol) の水 (2 mL) 中の氷冷溶液を 5 - ブロモ - 2 - シクロプロピルアニリン (300 mg、1.42 mmol) に 0 で加えた。反応液を 10 分間攪拌し、次いで、2 mL の冷水中の亜硝酸ナトリウム (98 mg、1.415 mmol) を滴下した。反応液を 0 で 1 時間攪拌し、次いで、1 時間、100 で加熱した。反応液を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4)、濾過、濃縮して標題化合物を得て、これをさらに精製することなく使用した。

LC - MS $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}$ の計算値：211.98，非イオン化，(R_t ：1.57 / 4 min.)。

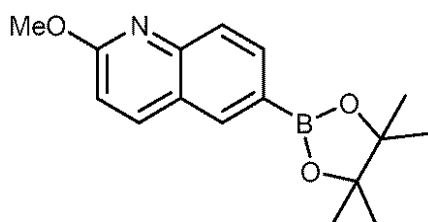
【 0 3 2 8 】

30

中間体 3 6

【 0 3 2 9 】

【化 5 7】

2 - メトキシ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) キノリン

40

6 - ブロモ - 2 - メトキシキノリン (400 mg、1.68 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (482 mg、1.90 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (41 mg、0.050 mmol) 及び NaOAc (413 mg、5.04 mmol) を DMF (10 mL) に溶解させ、24 時間 90 で加熱した。反応液を濃縮し、EtOAc で希釈し、濾過した。濾液を濃縮した。シリカ上、10% EtOAc / ヘキサンで溶出するクロマトグラフィーにより、標題化合物を白色固体として得た。

LC - MS： $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BNO}_3$ の計算値 285.15，実測値 m/e 286.2 ($M+H$)⁺ (R_t 2.06 min.)。

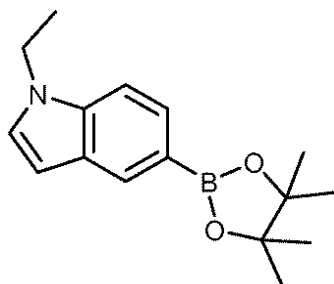
【 0 3 3 0 】

50

中間体 37

【0331】

【化58】



10

1-エチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール

NaH (43 mg、1.81 mmol) の THF (4 mL) 中の 0 懸濁液に、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール (400 mg、1.65 mmol、アルドリッチ) の THF (4 mL) 中の溶液を加えた。反応混合物を 0 で 15 分間維持し、ヨードエタン (0.200 mL、2.47 mmol) を加えて、反応液を 30 分間 50 で加熱した。混合物を水と EtOAc に分配した。水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機物を食塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過、濃縮した。シリカ上、1~8% EtOAc / ヘキサンで溶出するクロマトグラフィーにより、標題化合物を白色固体として得た。

20

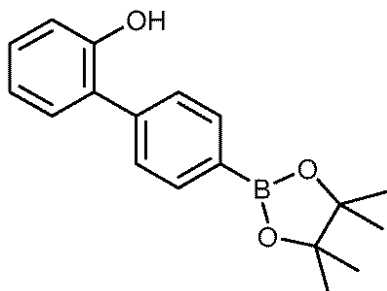
LC-MS: C₁₆H₂₂BN₂O₂ の計算値 271.16, 実測値 m/e 273.2 (M+H)⁺ (R_t 2.09 min)。

【0332】

中間体 38

【0333】

【化59】



30

4'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビフェニル-2-オール

工程 A: 4'-プロモビフェニル-2-オール

1-プロモ-4-ヨードベンゼン (2.05 g、7.25 mmol) 及び 2-ヒドロキシベンゼンボロン酸 (1 g、7.25 mmol) のジオキサン (50 mL) 中の溶液に、リン酸カリウム (2 M 水溶液) (5.5 mL、10.9 mmol) 及び Pd(PPh₃)₄ (209 mg、0.18 mmol) を加えた。反応液を 1 時間 100 で加熱した。揮発成分を除去し、残渣をシリカ上、0~50% EtOAc / ヘキサンで溶出するクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を淡黄色油として得た。

40

【0334】

工程 B: 4'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビフェニル-2-オール

4'-プロモビフェニル-2-オール (310 mg、1.24 mmol) 及びビス(ピナコラト)ジボロン (348 mg、1.37 mmol) の DME (3 mL) 中の溶液に、酢酸カリウム (366 mg、3.73 mmol) 及びジクロロ[1,1'-ビス(ジフェ

50

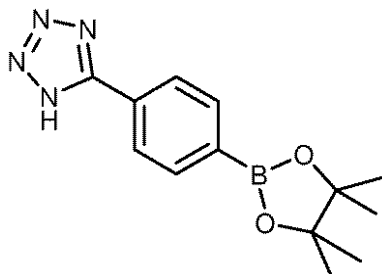
ニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムII・DCM付加物(25.4mg、31μmol)を加えた。反応液をマイクロ波照射下、150℃で10分間加熱した。反応混合物をセライトのパッドで濾過し、シリカ上、0~50%EtOAc/ヘキサンで溶出するクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を白色固体として得た。

【0335】

中間体39

【0336】

【化60】



10

5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-1H-テトラゾール

4-シアノフェニルボロン酸(220mg、1.497mmol)のDME(1.5mL)中の溶液に、ピナコール(186mg、1.574mmol)及びMgSO₄(660mg、5.48mmol)を加えた。混合物を室温で18時間攪拌し、次いで、濾過し、DME(1mL)ですすいだ。濾液にアジドトリメチルシラン(0.4mL、3.01mmol)及び酸化ジブチルスズ(37mg、0.149mmol)を加えた。反応液をマイクロ波照射下、150℃で15分間加熱した。反応混合物を濃縮した。シリカ上、50:50のEtOAc:ヘキサンで溶出するクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を白色固体として得た。

20

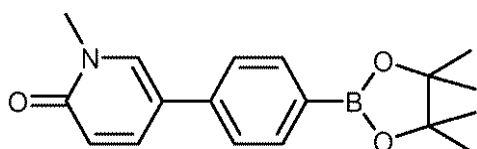
LC-MS: C₁₃H₁₇BN₄O₂の計算値 272.14, 実測値 m/e 273.3 (M+H)⁺ R_t (1.61/4min)。

【0337】

中間体40

【0338】

【化61】



1-メチル-5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ピリジン-2(1H)-オン

5-ブロモ-1-メチルピリジン-2-(1H)-オン(250mg、1.330mmol)のジオキサン(16mL)中の溶液に、Pd(PPh₃)₄(100mg、0.087mmol)、1-4-ベンゼンジボロン酸ジピナコールエステル(1.23g、3.73mmol)及び1M-K₂CO₃水(4.8mL)を加えた。反応混合物を30分間、120℃で加熱し、冷却し、EtOAcと水に分配した。水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機物を食塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過、濃縮した。シリカ上、20~50%EtOAc/ヘキサンで溶出するクロマトグラフィーにより、標題化合物を得た。

40

LC-MS C₁₈H₂₂BN₀の計算値: 311.17, 実測値 m/e 312.5 (M+H)⁺ (R_t: 1.75/4min)。

【0339】

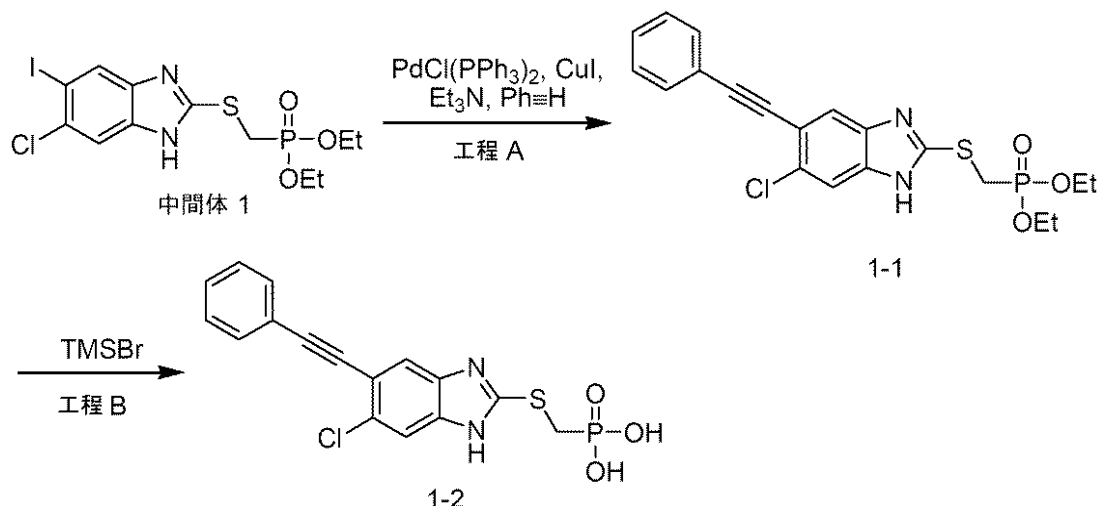
実施例1

50

(5 - クロロ - 6 - フェニルエチニル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルスルファニルメチル) - ホスホン酸

【 0 3 4 0 】

【 化 6 2 】



10

【 0 3 4 1 】

工程 A : (5 - クロロ - 6 - フェニルエチニル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルスルファニルメチル) - ホスホン酸ジエチルエステル (1 - 1)

20

(6 - クロロ - 5 - ヨード - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルスルファニルメチル) - ホスホン酸ジエチルエステル (中間体 1、0.4 g、1.0 mmol)、フェニルアセチレン (0.26 mL、2.0 mmol)、PdCl(PPh₃)₂ (0.34 g、0.050 mmol)、CuI (0.018 g、0.1 mmol)、Et₃N (0.96 mL、6.94 mmol) 及び 10.0 mL の DMF の混合物をマイクロ波反応器により、120 に 10 分間加熱した。HPLC は反応が完結したことを示した。粗混合物を 40 mL の EtOAc で希釈し、H₂O (3 × 40 mL) で洗った。有機画分を分離し、併合し、MgSO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮して油を得た。油を MPLC により精製し、標題化合物 (1 - 1) を透明な油として得た。

30

【 0 3 4 2 】

工程 B : (5 - クロロ - 6 - フェニルエチニル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルスルファニルメチル) - ホスホン酸 (1 - 2)

化合物 (1 - 1) を TMSBr (0.41 mL、3.2 mmol) 及び 2.7 mL の CH₂Cl₂ と共に 5 時間攪拌し、減圧下で濃縮して化合物 (1 - 2) を油として得た。油を 2 ないし 3 mL の MeOH に再溶解し、再濃縮し、次いで、アセトニトリルと EtOAc 中で破砕して、標題化合物 (1 - 2) を白色粉末として得た。mp 210 ~ 215。C₁₆H₁₂ClN₂O₃PS (M + H)⁺ の LRMS (API - ES) m/e, 計算値 378.77, 実測値 379.4; C₁₆H₁₂ClN₂O₃PS + 1HBr : C, 41.81; H, 2.85; N, 6.09. 実測値 : C, 42.11; H, 2.66; N, 6.21。

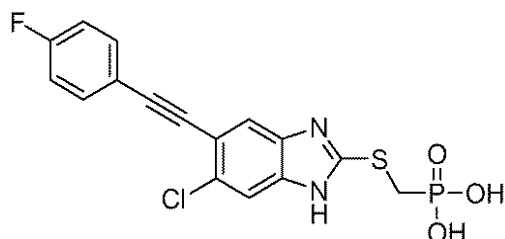
40

【 0 3 4 3 】

実施例 2

【 0 3 4 4 】

【化 6 3】



実施例 2 の化合物は、適切な出発原料と試薬を用い、実施例 1 の手順に従い調製した。
 $C_{16}H_{11}ClFN_2O_3PS (M+H)^+$ の LRMS (API-ES) m/e , 計算値 396.76, 実測値 397.1. $C_{16}H_{11}ClFN_2O_3PS + 0.9HBr$ の分析計算値: C, 40.92; H, 2.55; N, 5.97. 実測値: C, 40.66; H, 2.30; N, 6.06。

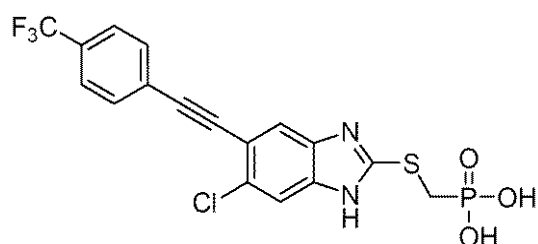
10

【0345】

実施例 3

【0346】

【化 6 4】



20

実施例 3 の化合物は、適切な出発原料と試薬を用い、実施例 1 の手順に従い調製した。
 $C_{17}H_{11}ClF_3N_2O_3PS (M+H)^+$ の LRMS (API-ES) m/e , 計算値 446.77, 実測値 447.4; $C_{17}H_{11}ClF_3N_2O_3PS + 0.6EtOAc + 0.2CH_3CN$ の分析計算値: C, 46.78; H, 3.24; N, 5.95. 実測値: C, 47.16; H, 2.88; N, 6.25。

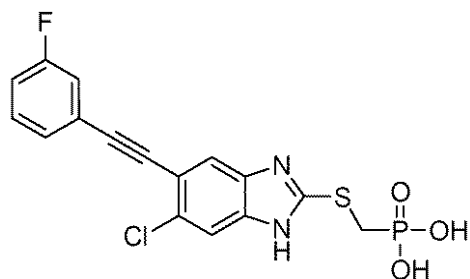
30

【0347】

実施例 4

【0348】

【化 6 5】



40

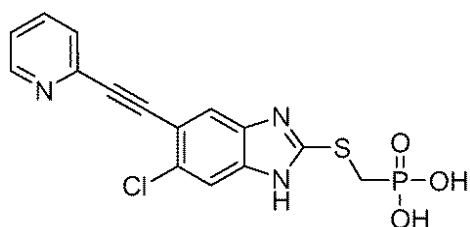
実施例 4 の化合物は、適切な出発原料と試薬を用い、実施例 1 の手順に従い調製した。
 $C_{16}H_{11}ClFN_2O_3PS (M+H)^+$ の LRMS (API-ES) m/e , 計算値 396.76, 実測値 397.1; $C_{17}H_{11}ClF_3N_2O_3PS + 0.6EtOAc + 0.2CH_3CN$ の分析計算値: C, 40.69; H, 2.77; N, 5.93. 実測値: C, 40.83; H, 3.16; N, 5.70。

【0349】

実施例 5

【0350】

【化 6 6】



実施例 5 の化合物は、適切な出発原料と試薬を用い、実施例 1 の手順に従い調製した。
 $C_{15}H_{11}ClN_3O_3PS (M+H)^+$ の LRMS (API-ES) m/e , 計算値 379.76, 実測値 380.1; $C_{15}H_{11}ClN_3O_3PS + 1.8HBr + 1.3H_2O$ の分析計算値: C, 32.83; H, 2.83; N, 7.66. 実測値: C, 32.84; H, 3.18; N, 7.73。

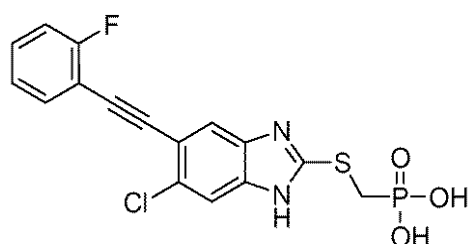
10

【0351】

実施例 6

【0352】

【化 6 7】



20

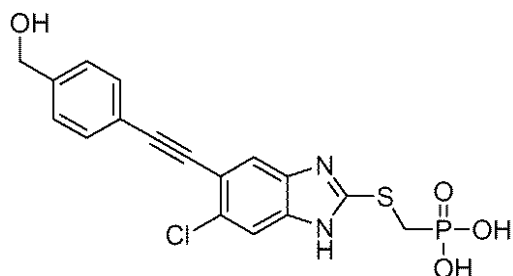
実施例 6 の化合物は、適切な出発原料と試薬を用い、実施例 1 の手順に従い調製した。
 $C_{16}H_{11}ClFN_2O_3PS (M-H)^-$ の LRMS (API-ES) m/e , 計算値 396.76, 実測値 395.1; $C_{16}H_{11}ClFN_2O_3PS + 1.0H_2O + 0.5HBr + 1.0MeOH$ の分析計算値: C, 41.90; H, 3.62; N, 5.75. 実測値: C, 41.48; H, 3.70; N, 5.54。

【0353】

実施例 7

【0354】

【化 6 8】



40

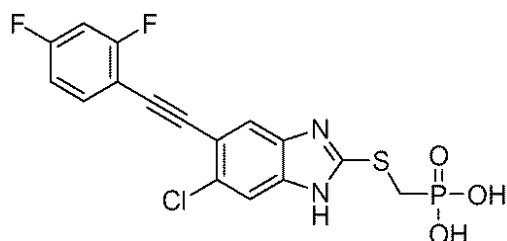
実施例 7 の化合物は、適切な出発原料と試薬を用い、実施例 1 の手順に従い調製した。
 $C_{17}H_{14}ClN_2O_4PS (M+H)^+$ の LRMS (API-ES) m/e , 計算値 408.80, 実測値 409.4; $C_{17}H_{14}ClN_2O_4PS + 0.3NH_4Br + 1NH_4$ の分析計算値: C, 44.86; H, 4.03; N, 10.15. 実測値: C, 44.66; H, 4.16; N, 9.96。

【0355】

実施例 8

【0356】

【化 6 9】



実施例 8 の化合物は、適切な出発原料と試薬を用い、実施例 1 の手順に従い調製した。

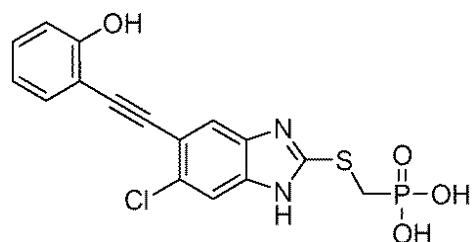
$C_{16}H_{10}ClF_2N_2O_3PS (M+H)^+$ の LRMS (API-ES) m/e , 計算値 414.75, 実測値 415.1; $C_{16}H_{10}ClF_2N_2O_3PS + 0.86HBr$ の分析計算値: C, 39.68; H, 2.26; N, 5.78. 実測値: C, 39.32; H, 2.63; N, 6.02。

【0357】

実施例 9

【0358】

【化 7 0】



実施例 9 の化合物は、適切な出発原料と試薬を用い、実施例 1 の手順に従い調製した。

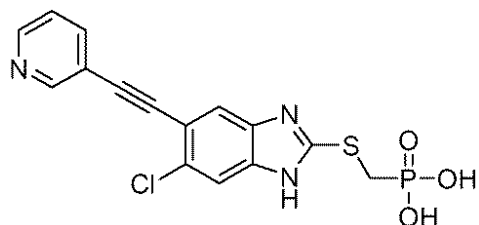
$C_{16}H_{12}ClN_2O_4PS (M+H)^+$ の LRMS (API-ES) m/e , 計算値 394.77, 実測値 395.1; $C_{16}H_{12}ClN_2O_4PS + 0.8HBr + 1H_2O$ の分析計算値: C, 40.24; H, 3.12; N, 5.87. 実測値: C, 40.34; H, 2.79; N, 5.47。

【0359】

実施例 10

【0360】

【化 7 1】



実施例 10 の化合物は、適切な出発原料と試薬を用い実施例 1 の手順に従い調製した。

$C_{15}H_{11}ClN_3O_3PS (M+H)^+$ の LRMS (API-ES) m/e , 計算値 379.76, 実測値 380.4; $C_{15}H_{11}ClN_3O_3PS + 0.8HBr + 0.2H_2O$ の分析計算値: C, 40.21; H, 2.74; N, 9.38. 実測値: C, 40.37; H, 3.11; N, 9.17。

【0361】

実施例 11

【0362】

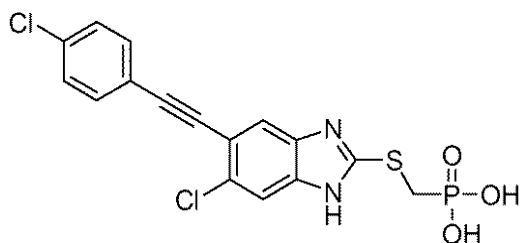
10

20

30

40

【化 7 2】



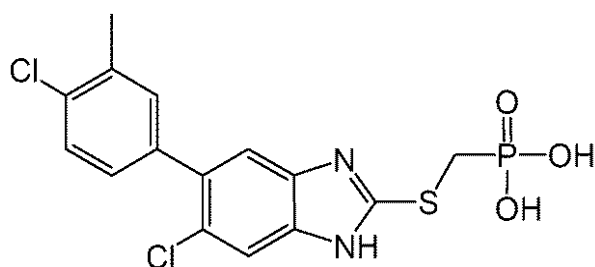
実施例 11 の化合物は、適切な出発原料と試薬を用い実施例 1 の手順に従い調製した。
 $C_{16}H_{11}Cl_2N_2O_3PS (M+H)^+$ の LRMS (API-ES) m/e , 計算値 411.96, 実測値 413.1; $C_{16}H_{11}Cl_2N_2O_3PS + 0.9HBr + 0.5H_2O$ の分析計算値: C, 38.82; H, 2.63; N, 5.66. 実測値: C, 38.88; H, 2.99; N, 5.36.

【0363】

実施例 12

【0364】

【化 7 3】



[6 - クロロ - 5 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルスルファニルメチル] - ホスホン酸

工程 A : [6 - クロロ - 5 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルスルファニルメチル] - ホスホン酸ジエチルエステル (12 - 1)

(6 - クロロ - 5 - ヨード - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルスルファニルメチル) - ホスホン酸ジエチルエステル (中間体 1 ; 255 mg、0.55 mmol) のトルエン (2 mL) 中の溶液に、4 - クロロ - m - トルエンボロン酸 (185 mg、1.1 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (70 mg、0.061 mmol) 及び炭酸カリウム (H_2O (1 mL) 中の溶液として) (305 mg、2.2 mmol) を加えた。得られる混合物を封鎖マイクロ波バイアル中で、15 分間、130 で加熱した。飽和塩化アンモニウム水により反応を停止させ、 CH_2Cl_2 と H_2O に分配し、セライト (商標) のパッドで濾過した。有機層及び水層を分離した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、ロータリーエバポレーターにより溶媒を除去した。残渣を 9 : 1 までの EtOAc : ヘキサンの勾配によるフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、12 g) により精製して、標題化合物 (12 - 1) を単離した。

【0365】

工程 B : [6 - クロロ - 5 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルスルファニルメチル] - ホスホン酸 (12 - 2)

[6 - クロロ - 5 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルスルファニルメチル] - ホスホン酸ジエチルエステル (12 - 1) (140 mg、0.29 mmol) の CH_2Cl_2 (0.8 mL) とヘキサメチルジシラザン (0.8 mL) 中の溶液に、プロモトリメチルシラン (0.40 mL、3.0 mmol) を加えた。室温で一晩攪拌した後、ロータリーエバポレーターにより揮発成分を混合物から除去した。得られる残渣を EtOAc (2 mL) に溶解し、0.45 μm シリンジフィルターにより濾過した。濾液を蒸発乾固し、無水 MeOH を加えた。混合物を MeOH 中で超音波破碎し、微粉白色固体の懸濁液を得た。固体を遠心分離により単離し、続いて MeO

Hによりデカンテーションした。得られる固体をMeOH中での二度目のさらなる破碎により精製し、次いで減圧下、40℃で一晩乾燥し、標題化合物(12-2)を得た。

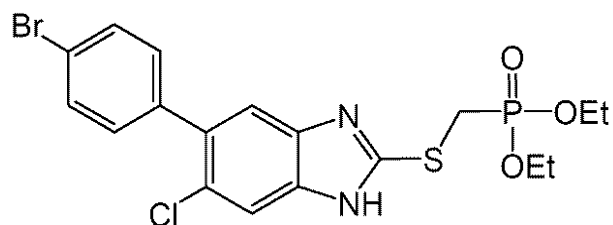
$C_{15}H_{13}Cl_2N_2O_3PS$ (M+H)⁺のLRMS(API-ES) m/e, 計算値 403.23, 実測値 403.1. $C_{15}H_{13}Cl_2N_2O_3PS$ の分析計算値: C, 44.68; H, 3.25; N, 6.95. 実測値: C, 44.44; H, 3.43; N, 6.68。

【0366】

実施例13

【0367】

【化74】



[5-(4-ブロモ-フェニル)-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルスルファニルメチル]-ホスホン酸ジエチルエステル

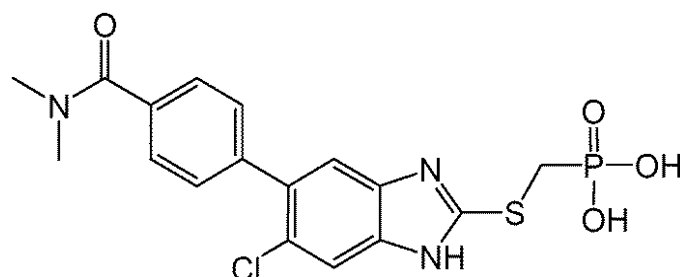
実施例13の化合物は、適切な出発原料と試薬を用い、実施例12の手順に従い調製した。

【0368】

実施例14

【0369】

【化75】



[6-クロロ-5-(4-ジメチルカルバモイル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルスルファニルメチル]-ホスホン酸

実施例14の化合物は、適切な出発原料と試薬を用い、実施例12の手順に従い調製した。

$C_{17}H_{17}ClN_3O_4PS$ (M+H)⁺のLRMS(API-ES) m/e, 計算値 425.83, 実測値 426.1. $C_{17}H_{17}ClN_3O_4PS + 0.3TFA$ の分析計算値: C, 45.95; H, 3.79; N, 9.13. 実測値: C, 46.04; H, 3.42; N, 8.84。

【0370】

実施例15

【0371】

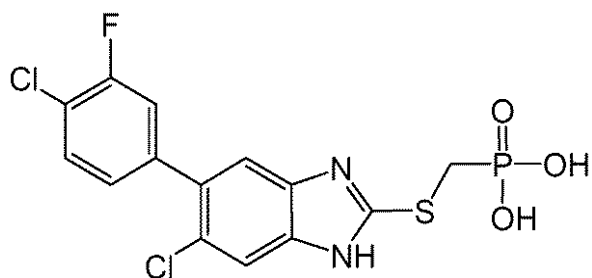
10

20

30

40

【化 7 6】



[6 - クロロ - 5 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルスルファニルメチル] - ホスホン酸

10

実施例 1 5 の化合物は、適切な出発原料と試薬を用い、実施例 1 2 の手順に従い調製した。

$C_{14}H_{10}Cl_2FN_2O_3PS$ ($M+H$)⁺ の LRMS (API-ES) m/e , 計算値 407.19, 実測値 407.4. $C_{14}H_{10}Cl_2FN_2O_3PS$ の分析計算値: C, 41.30; H, 2.48; N, 6.88. 実測値: C, 42.20; H, 3.32; N, 6.42.

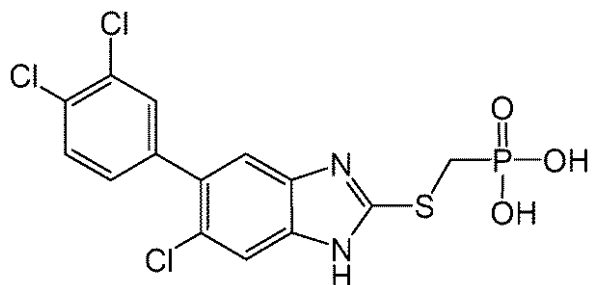
【0372】

実施例 1 6

【0373】

20

【化 7 7】



[6 - クロロ - 5 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルスルファニルメチル] - ホスホン酸

30

実施例 1 6 の化合物は、適切な出発原料と試薬を用い、実施例 1 2 の手順に従い調製した。

$C_{14}H_{10}Cl_3N_2O_3PS$ ($M+H$)⁺ の LRMS (API-ES) m/e , 計算値 423.64, 実測値 425.1. $C_{14}H_{10}Cl_3N_2O_3PS + 0.3H_2O$ の分析計算値: C, 39.19; H, 2.49; N, 6.53. 実測値: C, 39.22; H, 2.60; N, 6.46.

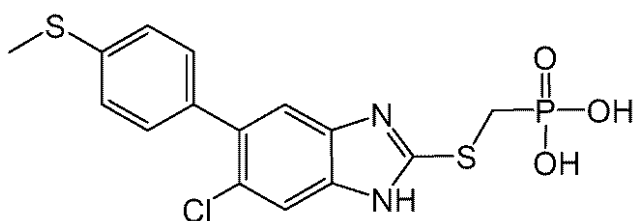
【0374】

実施例 1 7

【0375】

40

【化 7 8】



[6 - クロロ - 5 - (4 - メチルスルファニル - フェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルスルファニルメチル] - ホスホン酸

実施例 1 7 の化合物は、適切な出発原料と試薬を用い、実施例 1 2 の手順に従い調製し

50

た。

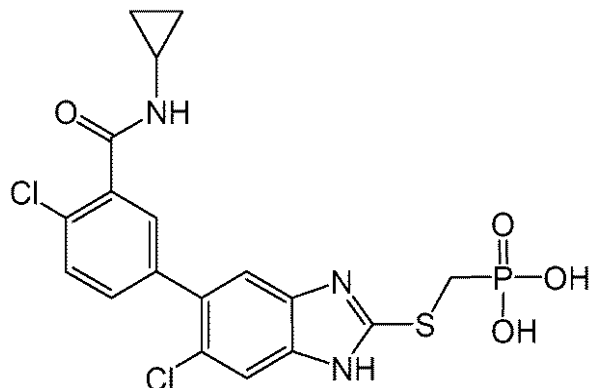
$C_{15}H_{14}ClFN_2O_3PS_2$ (M+H)⁺ の LRMS (API-ES) m/e, 計算値 400.85, 実測値 401.1. $C_{15}H_{14}ClFN_2O_3PS_2$ の分析計算値: C, 44.95; H, 3.52; N, 6.99. 実測値: C, 44.63; H, 3.47; N, 6.81.

【0376】

実施例 18

【0377】

【化79】



10

20

[6-クロロ-5-(4-クロロ-3-シクロプロピルカルバモイル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルスルファニルメチル]-ホスホン酸

実施例 18 の化合物は、適切な出発原料と試薬を用い、実施例 12 の手順に従い調製した。

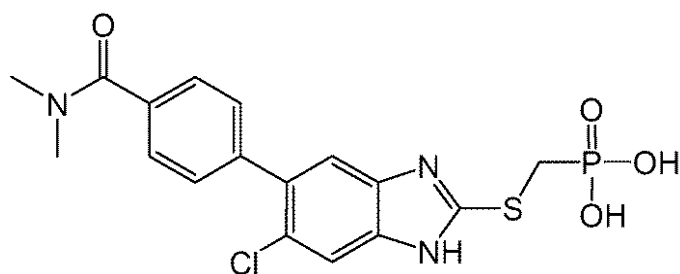
$C_{18}H_{16}Cl_2N_3O_4PS$ (M+H)⁺ の LRMS (API-ES) m/e, 計算値 472.29, 実測値 472.4. $C_{18}H_{16}Cl_2N_3O_4PS$ の分析計算値: C, 44.92; H, 3.56; N, 8.73. 実測値: C, 44.91; H, 3.41; N, 8.47.

【0378】

実施例 19

【0379】

【化80】



40

[6-クロロ-5-(4-ジメチルカルバモイル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルスルファニルメチル]-ホスホン酸

実施例 19 の化合物は、適切な出発原料と試薬を用い、実施例 12 の手順に従い調製した。

$C_{17}H_{17}ClN_3O_4PS$ (M+H)⁺ の LRMS (API-ES) m/e, 計算値 425.83, 実測値 426.1. $C_{17}H_{17}ClN_3O_4PS + 0.3TFA$ の分析計算値: C, 45.95; H, 3.79; N, 9.13. 実測値: C, 46.04; H, 3.42; N, 8.84.

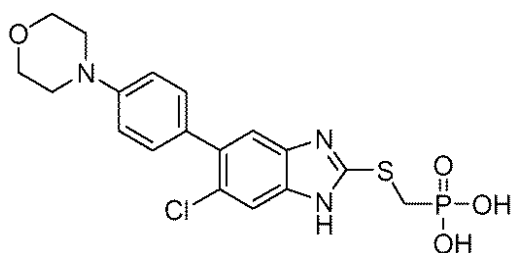
【0380】

実施例 20

50

【 0 3 8 1 】

【 化 8 1 】



(5 - クロロ - 6 - (4 - モルホリノフェニル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イルチオ) メチルホスホン酸

10

実施例 20 の化合物は、適切な出発原料と試薬を用い、実施例 12 の手順に従い調製した。

$C_{18}H_{19}ClN_3O_4PS$ ($M+H$)⁺ の LRMS (API - ES) m/e , 計算値 439.05 , 実測値 440.4 . $C_{18}H_{19}ClN_3O_4PS + 2.7HBr + 1.2MeOH$ の分析計算値 : C , 33.10 ; H , 3.83 ; N , 6.03 . 実測値 : C , 33.41 ; H , 4.21 ; N , 5.94 .

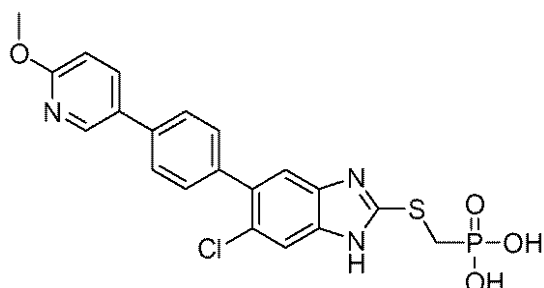
【 0 3 8 2 】

実施例 21

【 0 3 8 3 】

20

【 化 8 2 】



(5 - クロロ - 6 - (4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イルチオ) メチルホスホン酸

30

実施例 21 の化合物は、適切な出発原料と試薬を用い、実施例 12 の手順に従い調製した。

$C_{20}H_{17}ClN_3O_4PS$ ($M+H$)⁺ の LRMS (API - ES) m/e , 計算値 461.86 , 実測値 462.4 . $C_{20}H_{17}ClN_3O_4PS + 0.3NH_3 + 2.5H_2O$ の分析計算値 : C , 46.61 ; H , 4.60 ; N , 9.51 . 実測値 : C , 46.88 ; H , 4.60 ; N , 9.77 .

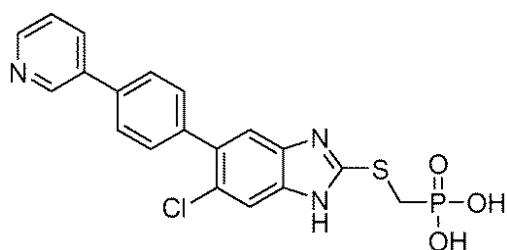
【 0 3 8 4 】

実施例 22

【 0 3 8 5 】

40

【 化 8 3 】



(5 - クロロ - 6 - (4 - (ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イルチオ) メチル - ホスホン酸

50

実施例 22 の化合物は、適切な出発原料と試薬を用い、実施例 12 の手順に従い調製した。

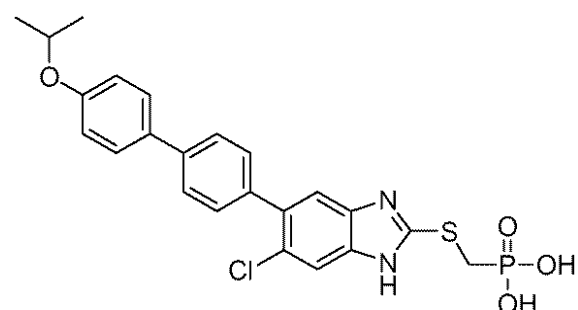
$C_{19}H_{15}ClN_3O_3PS (M+H)^+$ の LRMS (API-ES) m/e , 計算値 431.83, 実測値 432.4. $C_{19}H_{15}ClN_3O_3PS + 3HCl + 1H_2O$ の分析計算値: C, 40.81; H, 3.60; N, 7.51. 実測値: C, 40.96; H, 3.98; N, 7.76.

【0386】

実施例 23

【0387】

【化 84】



(5-クロロ-6-(4'-イソプロポキシ-ビフェニル-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルチオ)メチルホスホン酸

実施例 23 の化合物は、適切な出発原料と試薬を用い、実施例 12 の手順に従い調製した。

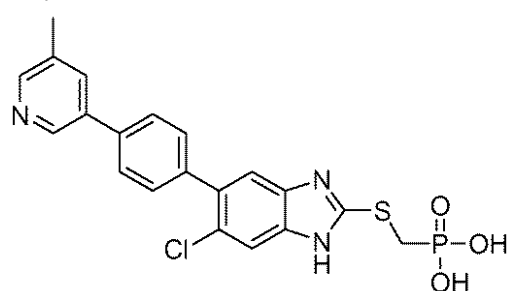
$C_{23}H_{22}ClN_2O_4PS (M+H)^+$ の LRMS (API-ES) m/e , 計算値 488.92, 実測値 489.4. $C_{23}H_{22}ClN_2O_4PS + 0.2HBr$ の分析計算値: C, 54.69; H, 4.43; N, 5.55. 実測値: C, 54.83; H, 4.25; N, 5.41.

【0388】

実施例 24

【0389】

【化 85】



(5-クロロ-6-[4-(5-メチル-ピリジン-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルチオ)メチルホスホン酸

実施例 24 の化合物は、適切な出発原料と試薬を用い、実施例 12 の手順に従い調製した。

$C_{20}H_{17}ClN_3O_3PS (M+H)^+$ の LRMS (API-ES) m/e , 計算値 445.86, 実測値 446.6. $C_{20}H_{17}ClN_3O_3PS + 1.7HCl + 1.5H_2O$ の分析計算値: C, 44.91; H, 4.09; N, 7.86. 実測値: C, 44.98; H, 4.44; N, 8.06.

【0390】

実施例 25

【0391】

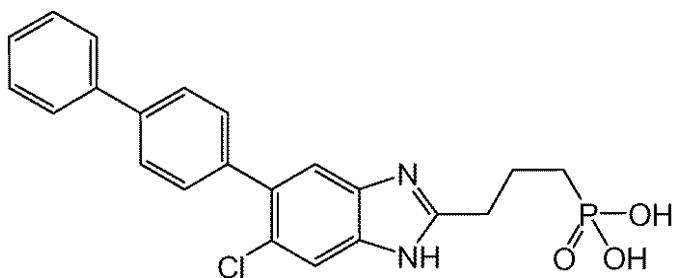
10

20

30

40

【化 8 6】



[3 - (5 - ビフェニル - 4 - イル - 6 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - プロピル] - ホスホン酸

10

工程 A : [3 - (5 - ビフェニル - 4 - イル - 6 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - プロピル] - ホスホン酸ジエチルエステル (2 5 - 1)

中間体 5 (1 2 6 m g 、 0 . 6 1 m m o l) の D M S O (1 0 m L) 中の溶液に、6 - クロロ - [1 , 1 ' ; 4 ' 1 "] テルフェニル - 3 , 4 - ジアミン (1 8 0 m g 、 0 . 6 1 m m o l) を $F e C l _ 3 - S i O _ 2$ (1 . 2 4 g 、 1 . 5 m m o l) と共に加えた。反応混合物を 1 0 0 で 1 8 時間攪拌し、次いで室温に冷却し、E t O A c (5 0 m L) で希釈した。反応混合物をセライト (商標) のパッドで濾過し、次いで、3 ~ 5 0 m L の飽和塩化アンモニウム水で洗った。合わせた有機層を $M g S O _ 4$ 上で乾燥し、濾過、減圧濃縮した。得られる物質を I S C O (E t O A c / M e O H = 9 / 1) で精製し、標題化合物 (2 5 - 1) を褐色油として得た。

20

【 0 3 9 2 】

工程 B : [3 - (5 - ビフェニル - 4 - イル - 6 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - プロピル] - ホスホン酸 (2 5 - 2)

化合物 (2 5 - 1) (1 9 6 m g 、 0 . 4 1 m m o l) の $C H _ 2 C l _ 2$ (8 m L) 中の溶液に、ヘキサメチルジシラザン (2 m L) を加え、次いで、プロモトリメチルシラン (0 . 5 4 m L 、 4 . 1 m m o l) を加えた。反応液を室温で 1 8 時間攪拌した。減圧下で有機溶媒を除去し、次いで、 $H _ 2 O$ (2 m L) を加えた。粗生成物を音波処理し、灰色粉末を得た。生成物を吸引濾過により採取し、 $H _ 2 O$ で 3 回、M e O H で 2 回洗った。生成物を真空乾燥し、標題化合物 (2 5 - 2) を灰色固体として得た。

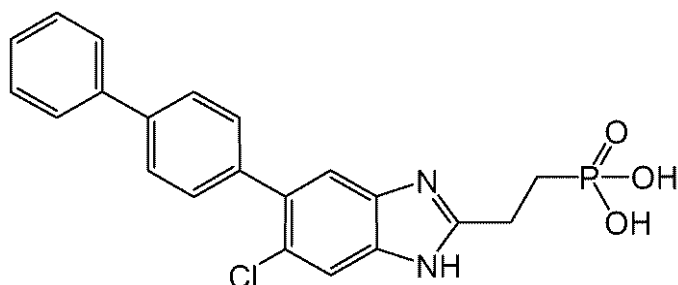
30

【 0 3 9 3 】

実施例 2 6

【 0 3 9 4 】

【化 8 7】



40

[2 - (ビフェニル - 4 - イル - 6 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - エチル] - ホスホン酸

工程 A : [2 - (ビフェニル - 4 - イル - 6 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - エチル] - ホスホン酸ジエチルエステル (2 6 - 1)

4 - ビフェニルボロン酸 (9 3 m g 、 0 . 4 7 m m o l) 、 $C s _ 2 C O _ 3$ (3 5 2 m g 、 1 . 1 m m o l) 、 $P d (P P h _ 3) _ 4$ (4 3 m g 、 0 . 0 3 6 m m o l) 及び中間体 2 (1 6 0 m g 、 0 . 3 6 m m o l) を、マイクロ波反応器用バイアル中、D M E (2 m L) 、 E t O H (1 m L) 、 $H _ 2 O$ (0 . 6 m L) 及びトルエン (0 . 2 m L) 中に懸濁

50

し、マイクロ波反応器中、130 に15分間加熱した。得られる暗色溶液をEtOAc (150 mL)で希釈し、飽和NH₄Cl水15 mLで3回洗った。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥し、濾過、減圧下で濃縮した。得られる粗生成物をISCO (EtOAc / MeOH = 9 / 1)で精製し、標題化合物(26-1)を黄色固体として得た。

【0395】

工程B：[2-(ピフェニル-4-イル-6-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-エチル]-ホスホン酸(26-2)

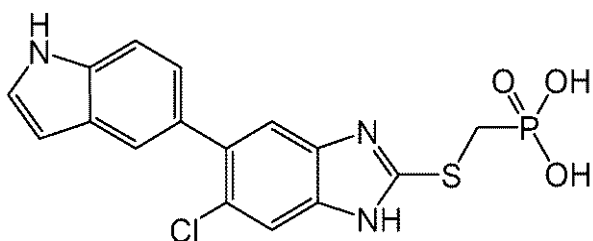
26-1 (50 mg、0.11 mmol)のCH₂Cl₂ (2 mL)中の溶液に、ヘキサメチルジシラザン (1 mL)を加え、次いで、プロモトリメチルシラン (0.14 mL、1.1 mmol)を加えた。反応液を室温で18時間攪拌した。減圧下で有機溶媒を除去し、次いで、H₂O (2 mL)を加えた。減圧下で溶媒を除去し、得られる残渣を1 mLのDMSOに溶解し、0.05%トリフルオロ酢酸含有の30~80%CH₃CNの20分間の勾配による分取HPLCにより精製した。純フラクションを併合し、凍結乾燥して標題化合物(26-2)を得た。

【0396】

実施例27

【0397】

【化88】



実施例27の化合物は、適切な出発原料と試薬を用い、実施例12の手順に従い調製した。

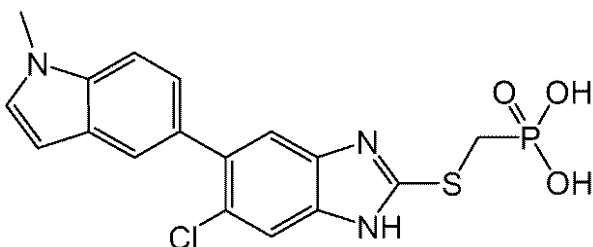
LC-MS: m/e 394 (M+H)⁺ C₁₆H₁₃N₃O₃ClSP + 1.0 H₂Oの分析計算値: C, 46.67; H, 3.67; N, 10.20. 実測値: C, 46.57; H, 3.70; N, 10.43.

【0398】

実施例28

【0399】

【化89】



実施例28の化合物は、適切な出発原料と試薬を用い、実施例12の手順に従い調製した。

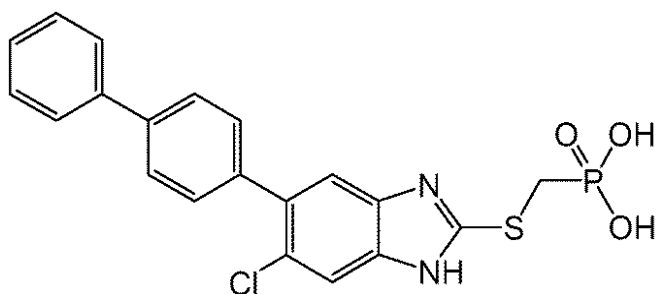
LC-MS: m/e 408 (M+H)⁺ C₁₇H₁₅N₃O₃ClSP + 0.3 TFA + 0.5 H₂Oの分析計算値: C, 46.87; H, 3.64; N, 9.32. 実測値: C, 46.80; H, 3.88; N, 9.25.

【0400】

実施例29

【0401】

【化 9 0】



[2 - (5 - ビフェニル - 4 - イル - 6 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - メチル] - ホスホン酸

10

実施例 29 の化合物は、適切な出発原料と試薬を用い、実施例 12 の手順に従い調製した。

LC - MS : m/e 431 (M + H)⁺ C₂₀H₁₆N₂O₃SP + 0.4NH₄B
r + 0.3CH₃CN の分析計算値 : C, 51.30 ; H, 3.87 ; N, 7.84 . 実
測値 : C, 51.26 ; H, 4.25 ; N, 7.56 .

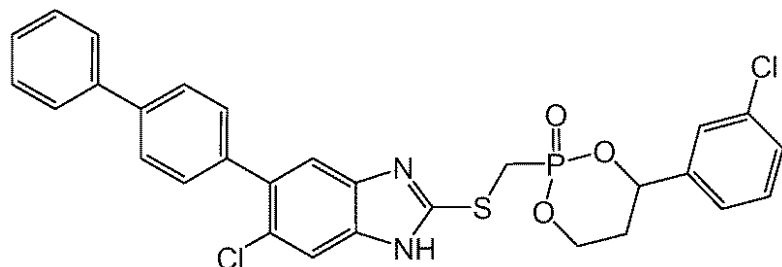
【 0 4 0 2】

実施例 30

【 0 4 0 3】

【化 9 1】

20



5 - ビフェニル - 4 - イル - 6 - クロロ - 2 - [4 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 - オ
キソ - 2 ラムダ * 5 * - [1 , 3 , 2] - ジオキサホスフィナン - 2 - イルメチルスル
ファニル] - 1 H - ベンゾイミダゾール

30

2 - (5 - ビフェニル - 4 - イル - 6 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル
スルファニルメチル) - ホスホン酸 (実施例 29) の塩化チオニル (5 mL) 中の懸濁液
を加熱還流した。45 分後、得られる懸濁液をロータリーエバポレーターにより蒸発させ
た。残渣にトルエン (5 mL) を加え、直ちにロータリーエバポレーターにより除去した
。得られる残渣を DCM (2.5 mL) で希釈し、0 に冷却し、(S) - 1 - (3 - ク
ロロ - フェニル) - プロパン - 1 , 3 - ジオール (115 mg、0.62 mmol) の D
CM (1 mL) 中の溶液で処理した。次いで、ジイソプロピルエチルアミン (0.31 mL、
1.9 mmol) を加えた。2 時間後、飽和塩化アンモニウム水で反応を停止させ、
EtOAc で 2 回抽出した。EtOAc 抽出液を食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥した
。合わせた EtOAc 抽出液をロータリーエバポレーターにより蒸発させた後、得られる
残渣を 65 % までの EtOAc / DCM の溶出勾配によるフラッシュクロマトグラフィー
により精製して、標題化合物を単離した。

40

C₂₉H₂₃Cl₂N₂O₃PS (M + H)⁺ の LRMS (API - ES) m/e , 計
算値 581.46 , 実測値 583.6 . C₂₉H₂₃Cl₂N₂O₃PS + 1H₂O
+ 0.5MeOH の分析計算値 : C, 57.57 ; H, 4.42 ; N, 4.55 . 実測値
: C, 57.68 ; H, 4.24 ; N, 4.42 .

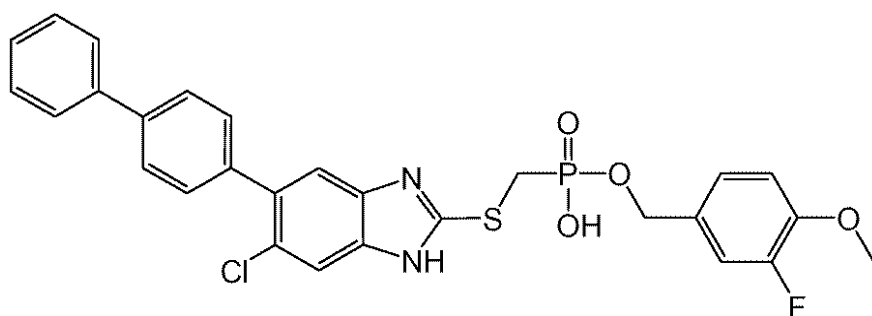
【 0 4 0 4】

実施例 31

【 0 4 0 5】

50

【化 9 2】



10

(5 - ビフェニル - 4 - イル - 6 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルスルファニルメチル) - ホスホン酸モノ - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ベンジル) エステル

2 - (5 - ビフェニル - 4 - イル - 6 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルスルファニルメチル) - ホスホン酸 (実施例 29、730 mg、1.7 mmol) の塩化チオニル (15 mL) 中の懸濁液を加熱還流した。15 分後、揮発成分をロータリーエバポレーターにより除去した。得られる残渣をジクロロメタン (11 mL) で希釈し、懸濁液を 0 に冷却した。(3 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - メタノール (3.2 g、20 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中の溶液を加え、次いで、ジイソプロピルエチルアミン (2.2 g、17 mmol) を加えた。室温で 15 時間攪拌した後、揮発成分をロータリーエバポレーターにより除去した。得られる残渣を EtOAc と飽和塩化アンモニウム水に分配した。EtOAc 層を分離し、食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濃縮した。得られる残渣を 0.05 % 水性 TFA と ACN による分取 HPLC により精製して、標題化合物を単離した。

20

C₂₈H₂₃ClFN₂O₄PS (M + H)⁺ の LRMS (API - ES) m/e, 計算値 568.99, 実測値 569.6. C₂₈H₂₃ClFN₂O₄PS + 0.1 CF₃CO₂H の分析計算値: C, 58.36; H, 4.01; N, 4.83. 実測値: C, 58.23; H, 3.85; N, 4.80.

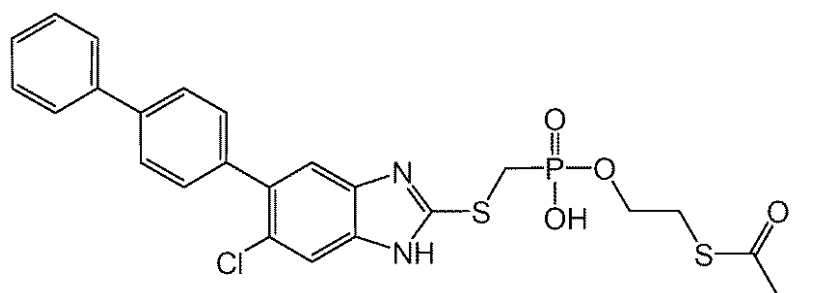
【0406】

実施例 32

【0407】

30

【化 9 3】



チオプロピオン酸 S - { 2 - [(5 - ビフェニル - 4 - イル - 6 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルスルファニルメチル) - ヒドロキシ - ホスフィノイルオキシ] - エチル } エステル

40

2 - (5 - ビフェニル - 4 - イル - 6 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルスルファニルメチル) - ホスホン酸 (実施例 29、730 mg、1.7 mmol) の塩化チオニル (2 mL) 中の懸濁液を 10 分間加熱還流した。揮発成分をロータリーエバポレーターにより除去した。残渣にトルエン (2 × 3 mL) を加え、直ちにロータリーエバポレーターにより除去した。得られる残渣を DCM で希釈し、溶液を 0 に冷却した。この溶液に、チオプロピオン酸 S - (2 - ヒドロキシ - エチル) エステル (210 mg、1.6 mmol) の DCM (1 mL) 中の溶液を加え、次いで、ジイソプロピルエチルアミン (0.40 mL、2.4 mmol) を加えた。反応液を室温で一夜攪拌し、次いで、Ac

50

OH (0.21 mL) により反応を停止させ、CH₂Cl₂ と食塩水に分配した。有機層をMgSO₄ で乾燥し、揮発成分をロータリーエバポレーターにより除去した。得られる残渣を、1% AcOH / 10% MeOH / 89% DCM を溶出液とするフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、4 g) により精製して、標題化合物を部分的に単離した。これをさらに0.05% TFA 及びACN による分取HPLC により精製して、標題化合物を白色固体として単離した。

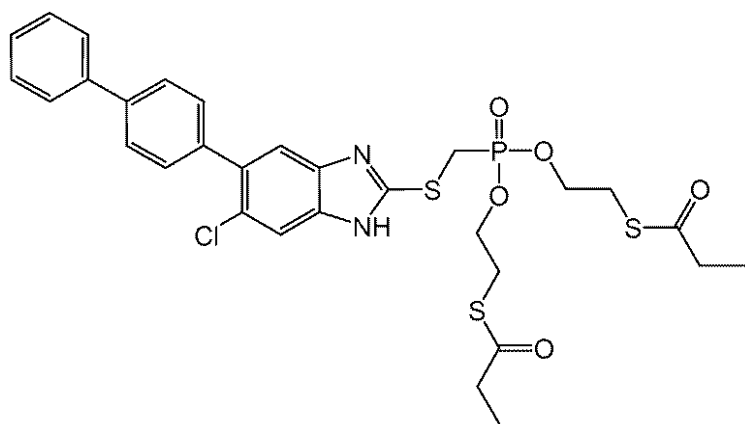
C₂₅H₂₄ClN₂O₄PS₂ (M+H)⁺ のLRMS (API-ES) m/e, 計算値 547.03, 実測値 547.4. C₂₅H₂₄ClN₂O₄PS₂ の分析計算値: C, 54.89; H, 4.42; N, 5.12. 実測値: C, 54.51; H, 4.23; N, 4.96.

【0408】

実施例 33

【0409】

【化94】



チオプロピオン酸 S - { 2 - [(5 - ビフェニル - 4 - イル - 6 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルスルファニルメチル) - (2 - プロピオニルスルファニル - エトキシ) - ホスフィノイルオキシ] - エチル } エステル

2 - (5 - ビフェニル - 4 - イル - 6 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルスルファニルメチル) - ホスホン酸 (実施例 29、206 mg、0.48 mmol) の 1, 2 - ジクロロエタン (5 mL) 中の懸濁液に、室温で 2 滴の DMF を加え、さらに塩化オキサリル (0.42 mL、4.8 mmol) を加えた。懸濁液を 20 分間加熱還流し、次いで、室温に冷却した。揮発成分をロータリーエバポレーターにより除去した。得られる残渣をトルエン (2 × 3 mL) で処理し、再度、揮発成分をロータリーエバポレーターにより除去した。得られる残渣を DCM に懸濁し、0 に冷却した。この溶液に、チオプロピオン酸 S - (2 - ヒドロキシ - エチル) エステル (350 mg、2.6 mmol) の DCM (2 mL) 中の溶液をゆっくり加え、次いで、ジイソプロピルエチルアミン (0.62 mL、3.8 mmol) を加えた。1 時間攪拌した後、揮発成分を除去し、得られる残渣を EtOAc と食塩水に分配した。EtOAc 層を分離し、MgSO₄ で乾燥し、揮発成分を除去した。得られる残渣を 1 : 1 までの EtOAc : ヘキサンの勾配で溶出するフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、4 g) により精製し、標題化合物を単離した。

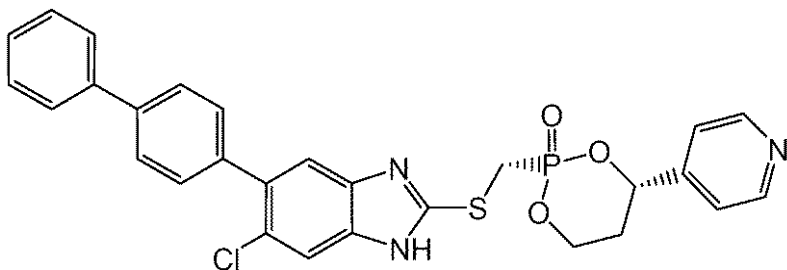
C₃₀H₃₂ClN₂O₅PS₃ (M+H)⁺ のLRMS (API-ES) m/e, 計算値 663.22, 実測値 663.6. C₃₀H₃₂ClN₂O₅PS₃ の分析計算値: C, 54.33; H, 4.86; N, 4.22.

【0410】

実施例 34

【0411】

【化 9 5】



5 - ビフェニル - 4 - イル - 6 - クロロ - 2 - (シス { 5 [1 - イル - (4 - ピリジル)] } - 1 - ホスホノ - 2 , 6 - ジオキソホスフィナン - 2 - イルメチルスルファニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール

10

(5 - ビフェニル - 4 - イル - 6 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルスルファニルメチル) - ホスホン酸 (実施例 2 9、2 0 7 m g、0 . 4 8 m m o l) の 1 , 2 - ジクロロエタン (5 m L) 中の懸濁液に、DMF (2 滴) を加え、さらに塩化オキサリル (0 . 4 2 m L、4 . 8 m m o l) をゆっくりと加えた。1 時間の還流の後、追加の塩化オキサリル (0 . 2 1 m L、2 . 4 m m o l) を加えた。混合物をさらに 1 0 分間還流し、次いで、揮発成分をロータリーエバポレーターにより除去した。得られる残渣をトルエン (2 × 3 m L) で 2 回希釈し、次いで蒸発させた。得られる残渣を D C M (5 m L) で希釈し、0 に冷却した。混合物に、(S) - 1 - ピリジン - 4 - イル - プロパン - 1 , 3 - ジオール (3 9 0 m g、2 . 5 m m o l) を加え、次いで、ジイソプロピルエチルアミン (0 . 6 3 m L、3 . 8 m m o l) を滴下した。混合物を、氷浴が徐々に融解する状態で一夜攪拌した。揮発成分をロータリーエバポレーターにより除去し、得られる残渣を E t O A c と食塩水に分配した。混合物をセライトで濾過し、再度分配した。E t O A c 層を分離し、M g S O ₄ で乾燥し、揮発成分を除去した。得られる混合物を 1 2 % イソプロパノール / D C M によるフラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂、1 2 g) により精製し、標題化合物をシス / トランス異性体混合物として精製した。標題化合物は分取 H P L C (溶出液 : 2 0 m L 重炭酸アンモニウム水、A C N) により単離した。

20

C₂₈H₂₃ClN₃O₃PS (M + H)⁺ の L R M S (A P I - E S) m / e , 計算値 5 4 8 . 0 0 , 実測値 5 4 8 . 4 . C₂₈H₂₃ClN₃O₃PS + 1 H 2 O + 0 . 4 C F ₃ C O ₂ H の分析計算値 : C , 5 6 . 5 6 ; H , 4 . 1 9 ; N , 6 . 8 7 . 実測値 : C , 5 6 . 4 1 ; H , 4 . 4 0 ; N , 6 . 5 3 .

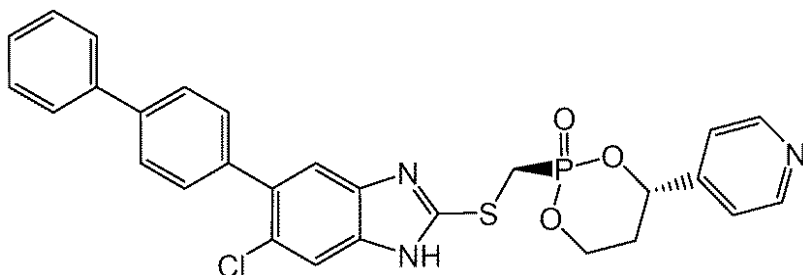
30

【 0 4 1 2 】

実施例 3 5

【 0 4 1 3 】

【化 9 6】



40

5 - ビフェニル - 4 - イル - 6 - クロロ - 2 - (トランス { 5 [1 - イル - (4 - ピリジル)] } - 1 - ホスホノ - 2 , 6 - ジオキソホスフィナン - 2 - イルメチルスルファニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール

標題化合物は、実施例 3 4 の手順に従い調製し、分取 H P L C により、トランス異性体として、実施例 3 4 のシス異性体と共に単離した。

C₂₈H₂₃ClN₃O₃PS (M + H)⁺ の L R M S (A P I - E S) m / e , 計算

50

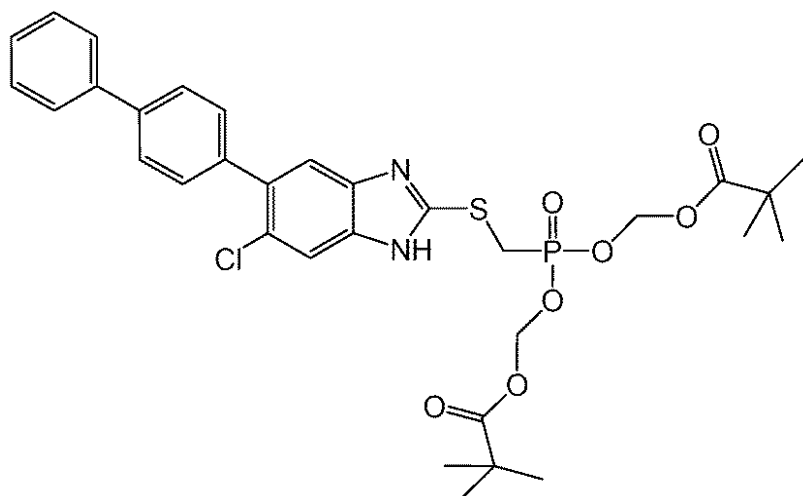
値 548.00, 実測値 548.4. $C_{28}H_{23}ClN_3O_3PS + 1H_2O + 0.6CF_3CO_2H$ の分析計算値: C, 55.28; H, 4.07; N, 6.62. 実測値: C, 55.21; H, 4.05; N, 6.44。

【0414】

実施例 36

【0415】

【化97】



10

20

2, 2 - ジメチル - プロピオン酸 [5 - ビフェニル - 4 - イル - 6 - クロロ - 1 - (2 , 2 - ジメチルプロピオニル - オキシメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルスルファニルメチル] - (2 , 2 - ジメチル - プロピオニル - オキシメトキシ) - ホスフィノイルオキシメチルエステル

(5 - ビフェニル - 4 - イル - 6 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルスルファニルメチル) - ホスホン酸 (実施例 29、0.15 g、0.35 mmol)、ピバル酸ヨードメチル (0.25 g、1.04 mmol)、 iPr_2EtN (0.29 mL、1.74 mmol) 及びアセトニトリル (1.75 mL) の懸濁液を 3 日間攪拌した。3 日後、反応液を蒸発させ、残渣を MPLC により精製し、標題化合物を得た。mp 210 ~ 215。

30

$C_{38}H_{46}ClN_2O_9PS$ ($M+H$)⁺ の LRMS (API - ES) m/e , 計算値 773.27, 実測値 773.6; $C_{38}H_{46}ClN_2O_9PS$ の分析計算値: C, 59.02; H, 6.00; N, 3.62. 実測値: C, 59.13; H, 6.18; N, 3.65。

【0416】

生物学例 1

AMPK SAMSF (インビトロ AMPK 活性化アッセイ)

組換えヒト AMPK 複合体 1 ($\alpha 1 \beta 1 \gamma 1$ を含む) をバキュロウイルス発現系から得た。組換えウイルスは、スポドプテラ・フルギベルダ (*spodoptera frugiperda*) 21 において、製造業者の説明書に従い、バキュロゴールド・バキュロウイルス DNA (ファーミンゲン) により、AMPK / pBac Pak9 クローンを同時形質導入することにより生成させた。各回のウイルス増幅は、10% 血清含有グレイス培地中で 5 日間実施した。3 回の増幅に付したウイルスをすべてのタンパク質生産手法に用いた。AMPK 複合体を発現するために、sf21 細胞は、血清含有保存株から SF900 II 培地 (インビトロゲン) に系列希釈することにより、無血清培地 (SF900 II) に適応させ、90 rpm、27 °C のシェーカーフラスコ中に維持した。組換え AMPK 酵素複合体は、無血清条件下、sf21 細胞に、サブユニットごとの 1 組換えウイルスを 3 種混合感染させることにより産生させた。細胞は、対数期、 1×10^6 細胞 / mL、感染多重度約 5 で感染させた。細胞は、ウイルス感染 72 時間後に、10,000 × g の 15 分間の遠心分離により収穫した。培養物 2 リットルからの昆虫細胞ペレットを溶解バッフ

40

50

ァー (5 0 m l) (2 0 m M トリス - H C l 、 5 0 m M - N a C l 、 5 0 m M - N a F 、 3 0 m M - N a P P i 、 0 . 2 5 M スクロース、 1 0 m M - Z n C l ₂ 、 2 m M - D T T 、 0 . 4 m g / m l ジギトニン) に再懸濁し、ドライアイス/エタノール浴中で2サイクルの凍結 - 融解に付した。不溶物を 1 0 , 0 0 0 × g での遠心分離により除去し、上清をポリエチレングリコール (P E G) の使用により分画した。2 . 5 % ないし 6 % P E G で沈殿するタンパク質フラクションをブルー - セファロースステップ (Z h o u e t a l , J . C l i n . I n v e s t . 1 0 8 , 1 1 6 7 - 1 1 7 4 , 2 0 0 1) を用いるさらなる精製に使用した。

【 0 4 1 7 】

インビトロ A M P K 活性化アッセイの総容量は、96穴プレートにおいて 5 0 μ l である。反応混合物は、バッファー (2 0 m M - H E P E S 、 p H 7 . 0 、 5 m M - M g C l ₂ 、 0 . 0 1 % B r i j 3 5) 中、1 0 0 μ M - A T P (反応当たり 0 . 5 μ C i の ³³ P - A T P) 及び 5 0 μ M - S A M S (H M R S A M S G L H L V K R R) を含んでいた。該酵素を添加して反応を開始させた。30分間の30 °Cでのインキュベーションの後、8 0 μ l の 1 % H ₃ P O ₄ を添加して反応を停止した。一部 (1 0 0 μ l) を96穴マルチスクリーンプレート (M A P H N O B 5 0 ; ミリポア・コープ; ベッドフォード、マサチューセッツ、米国) に移した。プレートを 1 % H ₃ P O ₄ で3回洗浄し、トップ - カウントで検出した。基底活性 (活性化因子不在下の反応) からの1分当たりのカウントを各ウェルから差し引き、データを % 最大 A M P 活性化として表し、E C ₅₀ を計算した。選択した化合物についての % 最大 A M P 活性化を下記表に示す。

【 0 4 1 8 】

本発明化合物は、50%を超えるヒト A M P K 複合体 1 (α 1 β 1 γ 1 を含む) の最大 A M P 活性化を有し、E C ₅₀ 値は 1 0 マイクロモル未満である。

【 0 4 1 9 】

実施例 1 ~ 3 6 の化合物について、組換えヒト A M P K 複合体 1 (α 1 β 1 γ 1 を含む) を用いて、インビトロ A M P K 活性化アッセイ法により試験し、10マイクロモル未満の E C ₅₀ 値と 6 0 % を超える最大 A M P 活性化を有することが見出された。本発明の好適な化合物は、組換えヒト A M P K 複合体 1 を用いるインビトロ A M P K 活性化アッセイにおいて、0 . 1 マイクロモル未満の E C ₅₀ 値を有することが判明した。

【 0 4 2 0 】

【 化 9 8 】

選択化合物の最大AMP活性化

実施例 No.	ヒトAMPK複合体1の % 最大AMP活性化	EC ₅₀ (nM)
8	249	184
22	132	82
27	228	233
28	166	58
29	276	137

【 0 4 2 1 】

生物学例 2

d b / + マウスにおける A M P 活性化因子による脂肪酸合成 (F A S) の阻害

肝臓における脂肪酸合成 (F A S) に対する A M P K 活性化因子の作用を判定するために、肝臓トリグリセリドに取り込まれる ³ H 量に対する予め経口投与した化合物の作用を文献 (S a k u r a i T , M i y a z a w a S , S h i n d o Y , a n d T . H a s h i m o t o (B i o c h i m B i o p h y s A c t a . 1 9 7 4 S e p 1

9 ; 3 6 0 (3) : 2 7 5 - 8 8) 記載に従って測定する。簡単に説明すると、マウス (d b / + 、ジャクソン・ラボラトリー、メイン) には、 - 8 時間時点で A M P K 活性化因子を経口投与する。次に、 - 1 時間時点で、マウスに、体重 1 0 0 g 当たり 0 . 5 m l の 0 . 2 m C i ³ H 水含有 0 . 1 5 M - N a C l を注射する。0 時点で頸部脱臼によりマウスを犠牲とし、F A S 分析用に肝臓を採取する。F A S 用肝臓を分析するために、4 M - K O H / 5 0 % エタノール溶液中で、肝臓サンプルを 9 0 ° で 5 時間加熱する。次に、肝臓のアルカリ性加水分解物をヘキサンで抽出し、1 0 M - H ₂ S O ₄ により p H < 2 の酸性とする。次いで、肝臓の脂肪酸をさらにヘキサンで酸性化加水分解物から抽出し、暖気流により乾燥し、次いで、シンチレーション液に再懸濁し、ベータカウンターで計測する。肝臓 1 グラム当たり合成された脂肪酸量は、肝臓トリグリセリドに取り込まれた ³ H 量に基づき計算する。A M P K 活性化因子で処理したマウスにおいて合成される ³ H 放射標識脂肪酸の量は、対照マウスで合成された ³ H 放射標識脂肪酸の量よりも有意に低い。

【 0 4 2 2 】

生物学例 3

マウスでの A M P K 活性化因子によるインビボ治療研究 (グルコース負荷試験) :

D I O マウスは、有効用量の A M P K - 活性化タンパク質キナーゼ活性化因子で同時に処理する。

【 0 4 2 3 】

材料と方法 :

オス C 5 7 B L / 6 N T マウス (タコニック、薬物投与開始時 1 6 ~ 1 8 週令) を使用する。マウスには、水と高脂肪食 D 1 2 4 9 2 (リサーチ・ダイエット・インク) をアドリビタムに与える。マウスは、1 週間の隔離順化期間、温度 2 3 ± 2 ° C 、相対湿度 5 5 ± 1 5 % 、1 2 時間の明暗サイクル (7 : 0 0 ~ 1 9 : 0 0) に維持した動物室で飼育する。次いで、動物に、経口胃管栄養法により、午前 9 時と午後 5 時の 1 日 2 回、媒体 (5 m l / k g の 0 . 5 % メチルセルロース / 蒸留水) を投与する。9 日後に、安定な体重を観察する。翌日 (- 1 日) 、マウスを 4 時間絶食させ、グルコース及びインスリンレベルを測定するために、尾部採血する。動物は、血漿グルコース、インスリンレベル及び体重に基づいてグループ分けする (n = 8) 。化合物投与を開始する前、0 日に、体重とホッパー中の食物を記録する。グループの 1 群には媒体を経口投与し、一方、第 2 群には本発明の A M P K - 活性化タンパク質キナーゼ活性化因子を 3 0 m g / k g (5 m l / k g) の用量で 1 日 2 回、1 2 日間、胃管栄養法により投与する。体重と食餌摂取量を一日おきに測定する。5 日目に動物を 4 時間絶食し、朝の投与後の血漿グルコース及びインスリンレベルを測定する。1 2 日目に、体重と食餌摂取量を測定し、動物は最終の朝の投与を受ける。マウスを再び 4 時間絶食させ、既定時点 (t = 0 分) で採血し、次いで、デキストロース (2 g / k g) を経口負荷する。デキストロース負荷 2 0 分後及び 9 0 分後に採血した尾部血液から、血漿グルコース及びインスリンレベルを測定する。t = 0 ないし t = 9 0 分からの血漿グルコースとインスリン変動プロフィールを用いて、各処置についての曲線下面積 (A U C) を積算する。各処置についてのパーセント阻害値を、D 7 0 1 2 摂食の C 5 7 B L / 6 N T マウスに正規化した A U C データから得る。本発明の好適な化合物は、0 . 1 ないし 1 0 0 m g / k g の経口投与後、経口グルコース負荷試験の 1 2 日目のグルコース及び / 又はインスリン A U C を有意に低下させる。

【 0 4 2 4 】

生物学例 4

食餌誘発肥満 (D I O) マウスでの急性摂食の研究 ; 一般手法

これらの研究では成体 D I O マウスを使用する。飼育室条件 (制御された湿度、温度及び 2 4 時間中 1 2 時間の照明) に少なくとも 2 日間順化した後、食餌 (D 1 2 4 9 2 ; リサーチ・ダイエット・インク) をげっ歯類動物用ケージから除く。本発明の A M P K 活性化因子又は媒体を、経口、腹腔内、皮下又は静脈内投与し、既知量の食餌をケージに戻す。化合物投与と食餌提供の最適な間隔は、化合物の脳内濃度が何時最高となるかに基づく化合物の半減期に基づく。残りの食物は数度の間隔で測定する。摂食は各時間間隔内での

体重 1 グラムあたりに摂食された食物のグラム数として計算し、AMPK 活性化因子の食欲抑制作用を媒体の作用と比較する。AMPK 活性化因子で処理したマウスの摂食は、対照マウスの摂食よりも有意に少ない。

【0425】

生物学例 5

食餌誘発肥満 (DIO) マウスでの慢性的減量の研究 ; 一般手法

これらの研究では成体 DIO マウスを使用する。離乳時又は離乳後間もなく、ラット又はマウスを、対照の食餌よりも高い比率の脂肪とスクロースを含有する食餌に限定的に接触させることにより肥満とする。肥満誘発に使用した食餌は、リサーチ・ダイエット D12451 食 (45% 脂肪) である。げっ歯類は、対照の食餌ラットよりも有意に重くなり、且つより高い割合の体脂肪を獲得するまで、多くの場合 9 週まで食餌を摂取する。げっ歯類動物は、本発明の AMPK 活性化因子又は媒体の注射 (1 日 1 回ないし 4 回) 又は連続注入を、経口的、腹腔内、皮下又は静脈内に受ける。摂食と体重を毎日又はより頻繁に測定する。摂食は各時間間隔内での体重 1 グラムあたりに摂食された食物のグラム数として計算し、本発明の AMPK 活性化因子の食欲抑制作用と減量作用を、媒体での作用と比較する。AMPK 活性化因子で処理したマウスの減量は、対照マウスの減量よりも有意に大きい。

10

【0426】

本発明につき、その一部特定の実施態様に関して記述し、説明してきたが、様々な変更、修飾及び置換が、本発明の精神と範囲を逸脱することなく本明細書においてなされ得ることを当業者は正しく理解するであろう。例えば、本明細書に記載した特定の投与量以外の有効な投与量は、上記の本発明化合物の適応症のいずれかについて、治療すべき哺乳動物の応答性の変化の結果として、適用可能となり得る。同様に、観察される特定の薬理的応答は、選択した特定の活性化化合物又は医薬担体が存在するか、並びに製剤のタイプ及び利用する投与様式に応じて、またそれに依存的に変わり得る ; また、結果としてのかかる予期される変更又は相違は、本発明の目的と実施に応じて慎重に考慮される。従って、本発明は、以下に続く特許請求の範囲によって限定され、また、かかる特許請求の範囲は、妥当である限り、広く解釈すべきものである。

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 09/61575

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 43/50; A61K 31/415; C07D 243/08 (2009.01) USPC - 514/399-400; 540/575 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC- 514/399-400; 540/575 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC- 514/218, 234.5, 235.8, 254.09, 396 (text search-see search terms below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST (USPT, PGPB, EPAB, JPAB), Google Patents/Scholar Search Terms Used: benzimidazole, phosphonate, AMPK, diabetes, simvastatin		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6,399,782 B1 (Kasibhatla et al.) 04 June 2002 (04.06.2002) col 1, ln 24-45, col 4, ln 44-50, col 11, ln 57 to col 12, ln 39, col 82, ln 14-17, col 115, ln 41-47	1-2, 15
Y		3-14, 16-22
Y	US 4,278,791 A (Botta et al.) 14 June 1981 (14.06.1981) col 1, ln 9-32	3-14
Y	US 7,393,847 B2 (Eckhardt et al.) 01 July 2008 (01.07.2008) col 1, ln 20-42; col 14, ln 30	16
Y	US 7,119,205 B2 (Iyengar et al.) 10 October 2006 (10.10.2006) col 4, ln 46-55; col 5, ln 34-40	17-22
P/A	WO 2008/135743 A1 (Sullivan et al.) 13 November 2008 (13.11.2008) compound 8a and 9a on pg 4	1-2
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐		
* 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 application or patent 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 03 December 2009 (03.12.2009)		Date of mailing of the international search report 15 DEC 2009
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT DSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

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 K 31/397 (2006.01)	A 6 1 K 31/397	
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/44	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 K 31/675 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
	A 6 1 K 31/675	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,S K,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,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,I S,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,PE ,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(72)発明者 ダン, カン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 2 0 3 7、ラホーヤ、ノース トーレイ パインズ ロード
1 1 1 1 9

(72)発明者 チュン, デ マイケル

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 2 0 3 7、ラホーヤ、ノース トーレイ パインズ ロード
1 1 1 1 9

(72)発明者 ギブソン, トニー, エス.

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 2 0 3 7、ラホーヤ、ノース トーレイ パインズ ロード
1 1 1 1 9

(72)発明者 チャン, ホンチャン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 2 0 3 7、ラホーヤ、ノース トーレイ パインズ ロード
1 1 1 1 9

(72)発明者 カシオン, ダニエル, ケー.

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 2 0 3 7、ラホーヤ、ノース トーレイ パインズ ロード
1 1 1 1 9

(72)発明者 バオ, ジャンミン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・0 7 0 6 5 - 0 9 0 7、ローウェイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・1 2 6

(72)発明者 ラン, ピン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・0 7 0 6 5 - 0 9 0 7、ローウェイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・1 2 6

(72)発明者 リュウ, フアガン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・0 7 0 6 5 - 0 9 0 7、ローウェイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・1 2 6

(72)発明者 マカラ, ジョージ, エム.

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・0 7 0 6 5 - 0 9 0 7、ローウェイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・1 2 6

- (72)発明者 ロメロ, エフ・アンソニー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126
- (72)発明者 セブハット, イヤッス
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126
- (72)発明者 ウォッカ, ダリウス
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BA17 BC02 BC17 CB05 DA38 MA01 MA02
MA04 NA14 ZA42 ZA70 ZB26 ZC33 ZC35 ZC75
4H050 AA01 AA03 AB20 AB23 AB27 AB28