

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5371775号
(P5371775)

(45) 発行日 平成25年12月18日 (2013.12.18)

(24) 登録日 平成25年9月27日 (2013.9.27)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 213/56	(2006.01)	C O 7 D 213/56	C S P
C O 7 D 333/24	(2006.01)	C O 7 D 333/24	
C O 7 D 409/12	(2006.01)	C O 7 D 409/12	
C O 7 D 409/06	(2006.01)	C O 7 D 409/06	
C O 7 D 277/20	(2006.01)	C O 7 D 277/34	

請求項の数 12 (全 106 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-543361 (P2009-543361)	(73) 特許権者	504456798
(86) (22) 出願日	平成19年12月14日 (2007.12.14)		サノファイ
(65) 公表番号	特表2010-514713 (P2010-514713A)		フランス国、エフ - 7 5 0 0 8 ・ パリ、リ
(43) 公表日	平成22年5月6日 (2010.5.6)		ユ・ラ・ボエティ・54
(86) 国際出願番号	PCT/EP2007/010982	(74) 代理人	100127926
(87) 国際公開番号	W02008/077507		弁理士 結田 純次
(87) 国際公開日	平成20年7月3日 (2008.7.3)	(74) 代理人	100105290
審査請求日	平成22年11月30日 (2010.11.30)		弁理士 三輪 昭次
(31) 優先権主張番号	06026893.5	(74) 代理人	100140132
(32) 優先日	平成18年12月27日 (2006.12.27)		弁理士 竹林 則幸
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100091731
			弁理士 高木 千嘉

最終頁に続く

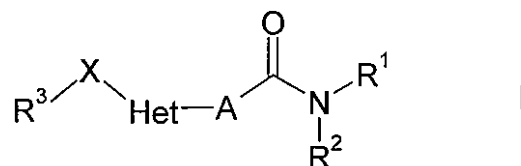
(54) 【発明の名称】 ヘテロアリアル置換カルボキサミド及びNOシンターゼの発現を刺激するためのその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



ここで、

A は、H e t がピリジンジイル又はチオフェンジイルである場合は、CH₂-CH₂、CH₂-CH₂-CH₂、Y-CH₂、CH₂-Y、Y-CH₂-CH₂及びCH₂-CH₂-Yから選択され、H e t がチアゾールジイルである場合は、Y-CH₂、CH₂-Y、Y-CH₂-CH₂及びCH₂-CH₂-Yから選択され、ここで、全てのCH₂基は、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^aで置換されてもよく、但し、基 A が基 H e t の環窒素原子に結合する限り、A は Y-CH₂又は Y-CH₂-CH₂ではあり得ず；

H e t は、ピリジンジイル、チアゾールジイル及びチオフェンジイルから選択され、そして、それらのすべては、1つ又はそれ以上の、同一の又は異なる置換基 R⁵で環炭素原子上において置換されてもよい、5員環又は6員環の単環芳香族基であり；

Xは、直接結合及びOから選択され、但し、基 R^3-X- が基H e tの環窒素原子に結合する限り、Xは、Oではあり得ず；

Yは、O、S及び NR^b から選択され；

R^a は、 (C_1-C_4) －アルキルであり；

R^b は、水素であり；

R^1 及び R^2 は、互いに独立に、水素、 (C_1-C_6) －アルキル、 (C_3-C_7) －シクロアルキル－ C_nH_{2n} －、フェニル－ C_nH_{2n} －及びヘテロアリール－ C_nH_{2n} －から選択され、しかし、同時に水素ではあり得ず、ここで、基 (C_1-C_6) －アルキル及び (C_3-C_7) －シクロアルキルは、全て、1つ又はそれ以上の、同一の又は異なる置換基 R^6 で置換されてもよく、そして、基 C_nH_{2n} は、全て、 (C_1-C_4) －アルキルから選択される1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基で置換されてもよく、そして、全てのフェニル及びヘテロアリール基は、互いに独立に、炭素原子上で、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる R^7 で置換されてもよく、

10

又は、 R^1 及び R^2 は、それらを保持する窒素原子と一緒にになり、4～7員環の単環飽和環を形成し、それは、 R^1 及び R^2 を保持する環窒素原子に加えて、 NR^9 、O、S、SO及び SO_2 から選択される環構成原子のヘテロ原子を更に1つ含んでもよく、ここで、 R^1 及び R^2 、並びにそれらを保持する窒素原子と一緒にになり形成する環は、環炭素原子上で、1つ又はそれ以上の、同一の又は異なる置換基 R^8 で置換されてもよく；

R^3 は、フェニル及びヘテロアリールから選択され、それらは全て、ハロゲン、 (C_1-C_4) －アルキル；1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_4) －アルキルオキシ；及び CF_3 から選択される、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基で置換されてもよく、そして、前記ヘテロアリールは、環炭素原子を経由して基X－H e tに結合し；

20

R^5 は、ハロゲン、 (C_1-C_4) －アルキル、 NH_2 、 (C_1-C_4) －アルキルアミノ及びジ $((C_1-C_4)$ －アルキル)アミノから選択され；

R^6 は、フッ素、OH及び (C_1-C_4) －アルキルオキシから選択され；

R^7 は、ハロゲン、 (C_1-C_4) －アルキル、1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_4) －アルキルオキシ；1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_3) －アルキレンジオキシ；及び CF_3 から選択され；

R^8 は、フッ素、 (C_1-C_4) －アルキル、OH及びオキシから選択され；

30

R^9 は、水素、 (C_1-C_4) －アルキル及び $((C_1-C_4)$ －アルキル)－CO－から選択され；

ヘテロアリールは、5員環又は6員環の単環芳香族基であり、それは、N、O及びSから選択される、1つのヘテロ原子の環構成原子、又は1つがS又はOであり、他の1つ又は2つがNである2つ又は3つのヘテロ原子の環構成原子を含み；

nは、0、1又は2であり、ここで、全ての数nは、互いに独立であり、そして同一でも異なってもよく；

但し、基 $A-CO-NR^1R^2$ が、同時に、基 $O-CH_2-CO-N(CH_3)$ －フェニル、基 $S-CH_2-CO-NH-CH_2-CH_2-OH$ 、基 $CH_2-NH-CO-NH$ －フェニル、基 $NH-CH_2-CO-N(CH_3)_2$ 、基 $NH-CH(CH_3)-CO-NH-CH_3$ 又は基 $NH-CH_2-CO-NH-R^{90}$ であり、ここで、 R^{90} は、フェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル又は3-クロロ-4-フルオロフェニルである限り、基 $R^3-X-H e t$ は、4-フェニルチアゾール-2-イルではあり得ず；

40

但し、基 $A-CO-NR^1R^2$ が、同時に、基 $SCH_2-CO-NH-R^{91}$ であり、ここで、 R^{91} は、フェニル、4-ブロモフェニル、4-クロロフェニル、4-メトキシフェニル又は4-メチルフェニルである限り、基 $R^3-X-H e t$ は、4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イルではあり得ず；

但し、基 $A-CO-NR^1R^2$ が、同時に、基 $O-CH_2-CO-N(CH_3)$ －フェニルである限り、基 $R^3-X-H e t$ は、4-クロロ-5-(3, 4-ジクロロフェニル)チアゾール-2-イルではあり得ず；

50

但し、式 I の化合物は、以下の化合物：

2 - (4 - クロロ - 5 - フェニル - チアゾール - 2 - イルオキシ) - 1 - (2 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - エタノン；

ではあり得ない；

の化合物、その立体異性体のいずれかの形態若しくはあらゆる比率における立体異性体形態の混合物、又は生理学的に許容されるその塩。

【請求項 2】

H e t がピリジンジイル及びチオフェンジイルから選択され、ここで、それらは、全て、1 つ又はそれ以上の、同一の又は異なる置換基 R^5 により環炭素原子上で置換されてもよい、請求項 1 に記載の化合物又は生理学的に許容可能なその塩。

10

【請求項 3】

H e t が、1 つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^5 により環炭素原子上で置換されてもよいピリジンジイルである、請求項 1 又は 2 に記載の化合物又は生理学的に許容されるその塩。

【請求項 4】

A が、 CH_2-CH_2 及び $Y-CH_2$ から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物又は生理学的に許容されるその塩。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、

R^1 は、 (C_1-C_4) - アルキル、 (C_3-C_7) - シクロアルキル - C_nH_{2n} -、フェニル - C_nH_{2n} - 及びヘテロアリール - C_nH_{2n} - から選択され、そして、 R^2 は、水素及び (C_1-C_4) - アルキルから選択され、ここで、全ての (C_1-C_4) - アルキル及び (C_3-C_7) - シクロアルキル基は、1 つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^6 で置換されてもよく、そして、全てのフェニル及びヘテロアリール基は、1 つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^7 で置換されてもよく；

20

又は、 R^1 及び R^2 は、それらを保持する窒素原子と一緒にになり、4 員環 ~ 7 員環の、単環、飽和環を形成し、それらは、 R^1 及び R^2 を保持する環窒素原子に加えて、 NR^9 、O、S、SO 及び SO_2 から選択される更に 1 つのヘテロ原子の環構成原子を含むことができ、ここで、 R^1 及び R^2 、及びそれらを保持する窒素原子と一緒にになり形成された環は、1 つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^8 により置換されてもよい；

30

化合物又は生理学的に許容されるその塩。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、

R^3 が、ハロゲン、 (C_1-C_4) - アルキル；1 つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_4) - アルキルオキシ；及び CF_3 から選択される 1 つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基で置換されてもよいフェニルである；

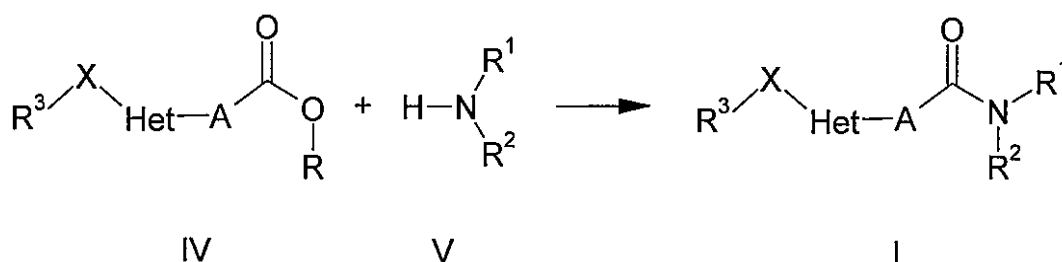
化合物又は生理学的に許容されるその塩。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、又は生理学的に許容されるその塩の製造方法であって、式 I V の化合物及び式 V の化合物：

40

【化 2】



ここで、H e t、A、X、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、請求項 1 ~ 6 で定義した通りであり、

50

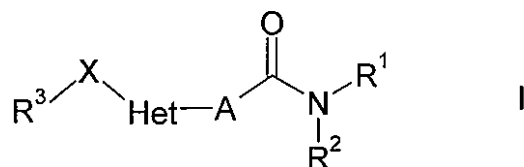
さらに、いずれの官能基も保護された形態で、又は前駆体基の形態で存在可能であり、そして、Rは水素、(C₁–C₄)–アルキル又はベンジルである；
を反応させることを含む方法。

【請求項8】

医薬品として使用するための、

式 I：

【化3】



10

ここで、

Aは、Hetがピリジンジイル又はチオフェンジイルである場合は、CH₂–CH₂、CH₂–CH₂–CH₂、Y–CH₂及びY–CH₂–CH₂から選択され、Hetがチアゾールジイルである場合は、Y–CH₂及びY–CH₂–CH₂から選択され、但し、基Aが基Hetの窒素原子に結合する限り、AはY–CH₂又はY–CH₂–CH₂ではあり得ず；

Hetは、ピリジンジイル、チアゾールジイル及びチオフェンジイルから選択され、そして、それらのすべては、1つ又はそれ以上の置換基R⁵で環炭素原子上において置換されてもよい、5員環又は6員環の単環芳香族基であり；

20

Xは、直接結合であり；

Yは、O、S及びNR^bから選択され；

R^bは、水素であり；

R¹及びR²は、互いに独立に、水素、(C₁–C₆)–アルキル、(C₃–C₇)–シクロアルキル–C_nH_{2n}–、フェニル–C_nH_{2n}–及びヘテロアリール–C_nH_{2n}–から選択され、しかし、同時に水素ではあり得ず、ここで、基(C₁–C₆)–アルキル及び(C₃–C₇)–シクロアルキルは、全て、1つ又はそれ以上の置換基R⁶で置換されてもよく、そして、全てのフェニル及びヘテロアリール基は、互いに独立に、炭素原子上で、1つ又はそれ以上の同一の又は異なるR⁷で置換されてもよく、

30

又は、R¹及びR²は、それらを保持する窒素原子と一緒にになり、4～7員環の単環飽和環を形成し、それは、R¹及びR²を保持する環窒素原子に加えて、環構成原子のヘテロ原子NR⁹を更に1つ含んでもよく、ここで、R¹及びR²、並びにそれらを保持する窒素原子と一緒にになり形成する環は、環炭素原子上で、1つ又はそれ以上の、同一の又は異なる置換基R⁸で置換されてもよく；

R³は、フェニルであり、これは、ハロゲン；及び1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい(C₁–C₄)–アルキルオキシから選択される、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基で置換されてもよく；

R⁵は、NH₂であり；

R⁶は、フッ素であり；

40

R⁷は、ハロゲン及び(C₁–C₄)–アルキルから選択され；

R⁸は、(C₁–C₄)–アルキルであり；

R⁹は、水素、(C₁–C₄)–アルキル及び((C₁–C₄)–アルキル)–CO–から選択され；

ヘテロアリールは、5員環又は6員環の単環芳香族基であり、それは、N及びSから選択される、1つのヘテロ原子の環構成原子又は1つがNであり、もう1つがSである2つのヘテロ原子の環構成原子を含み；

nは、0、1又は2であり、ここで、全ての数nは、互いに独立であり、そして同一でも異なってもよく；

但し、基A–CO–NR¹R²が、同時に、基O–CH₂–CO–N(CH₃)–フェニル

50

、基 $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 又は基 $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}^{90}$ であり、ここで、 R^{90} は、フェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル又は3-クロロ-4-フルオロフェニルである限り、基 $\text{R}^3-\text{X}-\text{Het}$ は、4-フェニルチアゾール-2-イルではあり得ず；

但し、基 $\text{A}-\text{CO}-\text{NR}^1\text{R}^2$ が、同時に、基 $\text{SCH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}^{91}$ であり、ここで、 R^{91} は、フェニル、4-ブromoフェニル、4-クロロフェニル又は4-メチルフェニルである限り、基 $\text{R}^3-\text{X}-\text{Het}$ は、4-(4-クロロフェニル)-チアゾール-2-イルではあり得ない；

の化合物、その立体異性体のいずれかの形態若しくはあらゆる比率における立体異性体形態の混合物、又は生理学的に許容されるその塩。

10

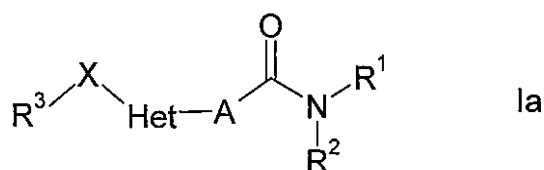
【請求項9】

少なくとも1つの請求項8に記載の化合物及び／又は生理学的に許容されるその塩、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項10】

式 Ia：

【化4】



Ia

20

ここで、

A は、 CH_2-CH_2 、 $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ 、 $\text{Y}-\text{CH}_2$ 及び $\text{Y}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ から選択され、但し、基 A が基 Het の環窒素原子に結合する限り、A は $\text{Y}-\text{CH}_2$ 又は $\text{Y}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ であり得ず；

Het は、ピリジンジイル、チアゾールジイル 及び チオフェンジイル から選択され、そして、それらのすべては、1つ又はそれ以上の置換基 R^5 で環炭素原子上において置換されてもよい、5員環又は6員環の単環芳香族基 であり；

X は、直接結合 であり；

Y は、O、S 及び NR^b から選択され；

R^b は、水素 であり；

R^1 及び R^2 は、互いに独立に、水素、 (C_1-C_6) -アルキル、 (C_3-C_7) -シクロアルキル- C_nH_{2n} -、フェニル- C_nH_{2n} -、ナフタレニル- C_nH_{2n} - 及びヘテロアリール- C_nH_{2n} - から選択され、ここで、基 (C_1-C_6) -アルキル 及び (C_3-C_7) -シクロアルキル は、全て、1つ又はそれ以上の置換基 R^6 で置換されてもよく、そして、全ての、フェニル、ナフタレニル 及びヘテロアリール基は、互いに独立に、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^7 で置換されてもよく；

又は、 R^1 及び R^2 は、それらを保持する窒素原子と一緒にになり、4員環～7員環の、単環の、飽和環 を形成し、それらは、 R^1 及び R^2 を保持する環窒素原子に加えて、更に、1つのヘテロ原子の環構成原子 NR^9 を含むことができ、ここで、 R^1 及び R^2 及びそれらを保持する窒素原子と一緒にになり形成された環は、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^8 で置換されてもよく；

40

R^3 は、フェニル であり、これは、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる、ハロゲン及び；1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_4) -アルキルオキシ から選択された置換基で置換されてもよく；

R^5 は、 NH_2 であり；

R^6 は、フッ素 であり；

R^7 は、ハロゲン及び (C_1-C_4) -アルキル から選択され；

R^8 は、 (C_1-C_4) -アルキル であり；

50

R^9 は、水素、 (C_1-C_4) -アルキル及び $((C_1-C_4)$ -アルキル)-CO-から選択され；

ヘテロアリアルは、N及びSから選択される1つのヘテロ原子の環構成原子を含む5員環又は6員環の単環芳香族基であり；

nは、0、1又は2であり、ここで、全ての数nは、互いに独立に、同一の又は異なる；

の化合物のいずれかの立体異性形態、又はあらゆる比率での立体異性形態の混合物、又は生理学的に許容されるその塩を含む、内皮のNOシンターゼの発現を刺激するための医薬品。

【請求項11】

10

心血管疾患、安定又は不安定狭心症、冠状動脈性心臓病、冠動脈疾患、プリンツメタル狭心症、急性冠症候群、心機能障害、心不全、心筋梗塞、卒中、血栓症、末梢動脈閉塞性疾患、内皮機能不全、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、PTCA後内皮障害、高血圧症、本態性高血圧症、肺高血圧症、二次性高血圧症、腎血管性高血圧症、慢性糸球体腎炎、勃起障害、心室性不整脈、糖尿病、ネフロパシー、糖尿病合併症、網膜症、血管形成、気管支喘息、慢性腎不全、肝硬変、骨粗鬆症、記憶能制限若しくは学習能制限を治療するための、又は閉経後女性若しくは避妊薬服用後の心血管リスクを低下させるための請求項10に記載の医薬品。

【請求項12】

式Iaの化合物が請求項8に記載の式Iの化合物又はそれらの生理的に許容される塩である、請求項10又は11に記載の医薬品。

20

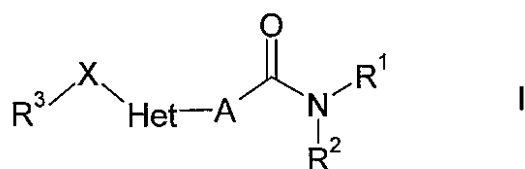
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、Het、A、X、 R^1 、 R^2 、及び R^3 が下記に示す意味を有する式I：

【化1】



30

のヘテロアリアル置換カルボキサミドであって、内皮の一酸化窒素（NO）シンターゼの転写を調節し、そして有益な薬理活性を有する化合物に関する。具体的には、式Iの化合物は、内皮のNOシンターゼ酵素の発現を上方調節し、また該酵素の発現増加、又はNOレベルの増加若しくは減少したNOレベルの正常化が望まれる状況下で適用可能である。本発明は更に、式Iの化合物の製造方法、それらを含む医薬組成物、及び内皮のNOシンターゼ発現を刺激するための、又は例えば、アテローム性動脈硬化症、血栓症、冠動脈疾患、高血圧症及び心不全などの心血管障害を含む種々の疾患を治療するための薬剤を製造するための、式Iの化合物の使用に関する。

40

【背景技術】

【0002】

内皮のNOシンターゼ（eNOS、NOS-III）は、アルギニンの酸化により酸化窒素（一酸化窒素、NO）を産生する3種のアイソザイムのグループに属する。内皮で遊離されるNOは、多くの主要な心血管メカニズムのうちで最重要である。これは血管拡張作用を有し、そして血小板凝集、白血球の内皮への接着及び血管内膜平滑筋細胞の増殖を阻害する。

【0003】

内皮のNOシンターゼは、転写レベル及び転写後レベルの両方で生理的また病態生理的調節を受ける。内皮に既に存在する酵素は、特異的なアミノ酸のリン酸化を介して、更に

50

は特異なタンパク質との直接相互作用により、カルシウム依存性及びカルシウム非依存性活性化を受けることができる。通常一過性のこのNO放出の刺激物質は、細胞外アルギニン、 17β -エストロゲン及び血流（剪断応力）により内皮の管腔表面に加えられる機械的刺激である。後者は更に転写レベルでeNOSの調節をもたらす。従って、例えば、（非特許文献1）は、運動トレーニングによるeNOSの著しい増加及びそれと関連した剪断応力の増加を得ることが可能であった。

【0004】

転写後レベルでの調節がインビボで関係があるか否かは、明確には証明されていない。従って、例えば、アルギニンの高用量投与は、冠状動脈性心臓病患者において、内皮依存性血管拡張の一過性の改善が認められるだけである。

10

【0005】

他方、eNOSタンパク質のアップレギュレーションの意義は科学的に認められている。このように、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤のシンバスタチンの保護特性は、脂質低下に加えて、また一部はインビボでのeNOS発現の増加に起因する可能性を示す知見がある（非特許文献2）。日本人における、eNOS遺伝子（「eNOSプロモーター」）の5'-隣接領域における単一点突然変異、及びそれと関連するeNOS遺伝子転写の比率の減少が、冠動脈攣縮のリスク増加と関連することは更に公知である（非特許文献3）。

【0006】

従って、最近の仮説では、eNOS調節の転写及び転写後メカニズムは多くの疾患、特に心血管疾患において著しく障害されるといわれている。多種多様な疾患の極く初期においても、血管の内側を覆う内皮におけるこのタイプの機能障害が、障害が進行するにつれて、測定可能な病理学的又形態学的変化の形態で発現される生物活性NOの欠乏をもたらすことは可能である。このように、初期アテローム形成における重要な段階は、例えば、低密度リボタンパク質の酸化、血管内膜における単球の補充と沈積、及び内膜細胞の増殖などの内皮のNO放出の減少によってスピードアップされる。アテローム形成の帰結は血管内部でのプラークの形成であり、これは次いで剪断応力の低減を介して、内皮のNO放出の更なる減少及び病態の更なる悪化に至ると考えられる。内皮のNOは血管拡張剤でもあるので、その減少はしばしば、独立した危険因子として更なる臓器損傷を引き起こすと考えられる高血圧症にもつながる。

20

30

【0007】

従って、これらの疾患の治療への治療的なアプローチの狙いは、内皮のNO発現を増加させることにより、一連の事象を阻害するものでなければならない。既損傷血管において、インビトロでNOシンターゼの過剰発現を引き起こす遺伝子導入実験は、実際、記載されたプロセスを妨げることができ、従って本アプローチの正しさの証拠となる（非特許文献4）。

【0008】

細胞培養でeNOSの転写と発現に対して直接作用をもたらす可能性のある幾つかの低分子量化合物が、文献に開示されている。既に述べられているように、スタチン類では、副作用としてインビボでeNOS増加を示すことが可能である。しかしながら、この種類の物質の既知範囲の副作用を考慮して、どの程度この作用の使用が毒性学的に問題のない用量で行い得るのかについては明らかではない。Liaoらは特許文献1及び2で、内皮細胞中にeNOSを増加させるための、そして、例えば、卒中又は肺高血圧症など種々の疾患の治療のための、アクチン細胞骨格の組織形成に影響を与えるrhogtpアーゼ阻害剤及び薬剤の使用を特許請求しているが、しかしながら、これを達成する具体的方法を示していない。内皮のNOシンターゼの発現を上方調節する特定の amid 誘導体、特にシクロアルキル環がベンゼン環又はヘテロ芳香族環に融合したN-シクロアルキルアミドが、特許文献3、4、5、6、7、8及び9に記載されている。内皮のNOシンターゼの発現を上方調節する特定のトリアザー及びテトラアザーアントラセンジオン誘導体が、特許文献10に記載されている。それでもなお、内皮のNOシンターゼの発現を上方調節し、有利な

40

50

特徴プロファイルを有し、また例えば、アテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患又は心不全などの種々の疾患を治療するための薬剤として有用な、更なる化合物の必要性が存在する。驚くべきことに、現在、式 I の化合物が、内皮の NO シンターゼの転写のモジュレータであって、特に eNOS の発現を促進又は上方調節し、そして上述の心血管疾患など種々の疾患の治療のために有用であることが見出されている。

【0009】

アリール又はヘテロアリール基がヘテロアリール置換基に結合し、そして構造的に式 I に関連する特定のヘテロアリール置換カルボキサミドは、既に記載されている。例えば、特許文献 11 及び 12 には、糖尿病及び代謝異常の治療に有用であり、その定義の中に、とりわけ、場合によりオキサゾール環の 4 位に置換されたフェニル基を、そして場合によりオキサゾール環の 5 位にアルキル基を有する 3-（オキサゾール-2-イル）-プロピオンアミド及び 4-（オキサゾール-2-イル）-ブチルアミドが含まれる、オキサゾール化合物が記載されている。特許文献 13 には、4 位の 3-アルキル-5-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル置換基によって特徴付けられ、またその 2 位の置換基が、とりわけ、アルカンジイル基によりチアゾール環に結合しているカルボキサミド基であってもよく、その鎖が場合により酸素原子、硫黄原子又はカルボニル基を含有してもよい、抗炎症性 2-置換チアゾール誘導体が記載されている。特許文献 14 及び 15 には、5 員アゾール環が少なくとも 1 つの窒素の環原子、並びに酸素及び硫黄から選ばれる 1 つの環原子を含み、また場合により置換されたアリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールチオを含む種々の置換基によって置換することができる、除草作用のある 2-アゾリルオキシアセトアミド及び 2-アルキル-2-アゾリルオキシアセトアミドが記載されている。高コレステロール血症及びアテローム性動脈硬化症の治療に有用なアシル CoA コレステロールアシルトランスフェラーゼの阻害剤であって、特にイミダゾール環の 4 位と 5 位において 2 つのフェニル基により置換されている、特定のイミダゾール-2-イル化合物も、また、特許文献 16 及び 17 に記載されている。幾つかの 3-（4, 5-ジフェニル-イミダゾール-2-イルチオ）-プロピオンアミドも、また、非特許文献 5 に記載されている。5-リボキシゲナーゼ阻害及び抗血栓作用を有し、また 4, 5-二置換 2-（ウレイドメチル）-チアゾールなどのような、チアゾール環の 4 位及び 5 位において 2 つのフェニル基により置換されている、特定のチアゾール-2-イル化合物が、特許文献 18 に記載されている。特許文献 19 には、潰瘍の治療に有用な H₂ 受容体アンタゴニストで、とりわけ、アルカンジイル基によりチアゾール又はピリジンに結合した尿素部分を含有し得る、2-グアニジノ-チアゾール-4-イル-置換チアゾール及びピリジン類が記載されている。脳ドーパミン作動性及び拮抗性イミダゾリルアルキルアミン誘導体に関する特許文献 20 及び 21 には、特定の 1-（2-（4-フェニルイミダゾール-4（5）-イル）プロパノイル）-ピペラジン類及びピペリジン類が、ピペラジン基及びピペリジン基にフェニル又はヘテロアリール基を含み、そしてそれぞれのイミダゾリルアルキルアミン誘導体に還元し得る中間体として記載されている。抗微生物活性チアゾール誘導体及びその組合せライブラリに関する、特許文献 22 における化合物の包括的定義は、チアゾール環がフェニル及びヘテロアリール置換基を有することができる、2-（チアゾール-2-イルアミノ）アセトアミドを含む。アミノ基が尿素部分の 1 部であってよく、チオフェン環の 4 位及び 5 位に 2 つの場合により置換したフェニル基を有し、従って本発明の化合物の定義に含まれない、特定のカンナビノイド CB1 受容体拮抗性チオフェン-2-イルメチルアミン誘導体が、特許文献 23 に記載されている。場合により置換したフェニル基が 5 員環のピロリル、イミダゾリル又はチアゾリル基であるヘテロアリール置換基に結合した幾つかの更なる特定のヘテロアリール置換カルボキサミドが知られており、例えば、化合物 N-（4-クロロフェニル）-2-（4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル）-アセトアミドなどの、例えば、N-（4-クロロフェニル）-2-（4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イルチオ）-アセトアミド又はその互変異性体の N-（4-クロロフェニル）-2-（5-フェニル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル）-アセトアミドと呼ぶことが出来る化合物が、非特許

10

20

30

40

50

文献6に記載されている。eNOSの転写又は発現に対する公知のヘテロアリアル置換カルボキサミドの刺激効果、及びそれらの効果に基づく疾患の治療におけるそれらの使用は、記載されていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献1】国際公開公報第99/47153号

【特許文献2】国際公開公報第00/03746号

【特許文献3】国際公開公報第02/064146号

【特許文献4】国際公開公報第02/064545号

10

【特許文献5】国際公開公報第02/064546号

【特許文献6】国際公開公報第02/064565号

【特許文献7】国際公開公報第2004/014369号

【特許文献8】国際公開公報第2004/014372号

【特許文献9】国際公開公報第2004/014842号

【特許文献10】国際公開公報第2004/094425号

【特許文献11】欧州特許第0382199号

【特許文献12】欧州特許第0440183号

【特許文献13】欧州特許第0432740号

【特許文献14】欧州特許第0018497号

20

【特許文献15】米国特許第4645525号

【特許文献16】欧州特許第0372445号

【特許文献17】米国特許第5358946号

【特許文献18】欧州特許第0388909号

【特許文献19】欧州特許第0417751号

【特許文献20】国際公開公報第99/16040号

【特許文献21】米国特許第2003/0018025号

【特許文献22】国際公開公報第00/45635号

【特許文献23】国際公開公報第2006/084975号

【非特許文献】

30

【0011】

【非特許文献1】Sessa et al. (Circ. Research 74 (1994) 349)

【非特許文献2】Endres et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998) 8880

【非特許文献3】Nakayama et al., Circulation 99 (1999) 2864

【非特許文献4】Varenne et al., Hum. Gene Ther. 11 (2000) 1329

【非特許文献5】Ali et al., J. Prakt. Chem. 316 (1974) 147

【非特許文献6】Ivanova et al., Chemistry of Heterocyclic Compounds 41 (2005) 76

1

【発明の概要】

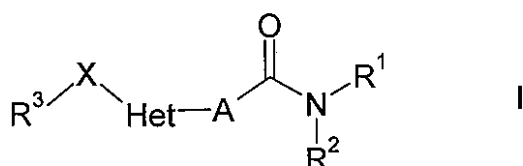
【発明が解決しようとする課題】

40

【0012】

本発明の主題は、式(I)：

【化2】



ここで、

50

Aは、 CH_2-CH_2 、 $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ 、 $\text{Y}-\text{CH}_2$ 、 CH_2-Y 、 $\text{Y}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ 及び $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Y}$ から選択され、ここで、全ての CH_2 基は、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^a で置換されてもよく、但し、基Aが基Hetの環窒素原子に結合する限り、Aは $\text{Y}-\text{CH}_2$ 又は $\text{Y}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ではあり得ず；

Hetは、N、 NR^4 、O及びSから選択される、1つ又は2つの、同一の又は異なるヘテロ原子の環構成原子を含み、そして、1つ又はそれ以上の、同一の又は異なる置換基 R^5 で環炭素原子上において置換されてもよい、5員環又は6員環の単環芳香族基であり；

Xは、直接結合、 CH_2 、O及びNHから選択され、但し、基 $\text{R}^3-\text{X}-$ が基Hetの環窒素原子に結合する限り、Xは、O又はNHではあり得ず；

Yは、O、S及び NR^b から選択され；

【0013】

R^a は、 (C_1-C_4) -アルキル及びフッ素から選択され；

R^b は、水素、 (C_1-C_4) -アルキル及び (C_1-C_4) -アルキル- $\text{CO}-$ から選択され；

R^1 及び R^2 は、互いに独立に、水素、 (C_1-C_6) -アルキル、 (C_3-C_6) -アルケニル、 (C_3-C_6) -アルキニル、 (C_3-C_7) -シクロアルキル- $\text{C}_n\text{H}_{2n}-$ 、フェニル- $\text{C}_n\text{H}_{2n}-$ 及びヘテロアリール- $\text{C}_n\text{H}_{2n}-$ から選択され、しかし、同時に水素ではあり得ず、ここで、基 (C_1-C_6) -アルキル、 (C_3-C_7) -シクロアルキル、 (C_3-C_6) -アルケニル及び (C_3-C_6) -アルキニルは、全て、1つ又はそれ以上の、同一の又は異なる置換基 R^6 で置換されてもよく、そして、基 C_nH_{2n} は、全て、フッ素及び (C_1-C_4) -アルキルから選択される1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基で置換されてもよく、そして、全てのフェニル及びヘテロアリール基は、互いに独立に、炭素原子上で、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる R^7 で置換されてもよく、

又は、 R^1 及び R^2 は、それらを保持する窒素原子と一緒にになり、4～7員環の単環飽和又は不飽和環を形成し、それは、 R^1 及び R^2 を保持する環窒素原子に加えて、N、 NR^9 、O、S、SO及び SO_2 から選択される同一でも異なってもよい環構成原子のヘテロ原子を更に1つ又は2つ含んでもよく、但し、O、S、SO及び SO_2 シリーズからの2つの環構成原子は、隣接した環位置には存在し得ず、ここで、 R^1 及び R^2 、並びにそれらを保持する窒素原子と一緒にになり形成する環は、環炭素原子上で、1つ又はそれ以上の、同一の又は異なる置換基 R^8 で置換されてもよく；

R^3 は、フェニル及びヘテロアリールから選択され、それらは全て、ハロゲン、 (C_1-C_4) -アルキル、 (C_1-C_4) -アルキルオキシ- (C_1-C_2) -アルキル-、OH；1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_4) -アルキルオキシ；1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_3) -アルキレンジオキシ； (C_1-C_4) -アルキルメルカプト、 NH_2 、 (C_1-C_4) -アルキルアミノ、ジ (C_1-C_4) -アルキル)アミノ、 (C_1-C_4) -アルキル)- $\text{CONH}-$ 、ジ (C_1-C_4) -アルキル)アミノカルボニル-、 (C_1-C_4) -アルキル)アミノカルボニル-、 (C_1-C_4) -アルキルオキシ)カルボニル-、 CONH_2 、CN、 CF_3 、 H_2NSO_2- 及び (C_1-C_4) -アルキル- SO_2- から選択される、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基で置換されてもよく；

【0014】

R^4 は、水素及び (C_1-C_4) -アルキルから選択され；

R^5 は、ハロゲン、 (C_1-C_4) -アルキル、 (C_1-C_4) -アルキルオキシ- (C_1-C_2) -アルキル-、OH；1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_4) -アルキルオキシ； (C_1-C_4) -アルキルメルカプト、 NH_2 、 (C_1-C_4) -アルキルアミノ、ジ (C_1-C_4) -アルキル)アミノ、 (C_1-C_4) -アルキル)- $\text{CONH}-$ 、ジ (C_1-C_4) -アルキル)アミノカルボニル-、 (C_1-C_4) -アルキル)アミノカルボニル-、 (C_1-C_4) -アルキルオキシ)カルボニル-、 CONH_2 、CN、 CF_3 及び (C_1-C_4) -アルキル- SO_2- から選択され；

10

20

30

40

50

R^6 は、フッ素、OH、オキシ、 (C_1-C_4) -アルキルオキシ、 (C_1-C_4) -アルキルメルカプト、ジ $((C_1-C_4)$ -アルキル)アミノ、 $((C_1-C_4)$ -アルキル)-CONH-、ジ $((C_1-C_4)$ -アルキル)アミノカルボニル-、 $((C_1-C_4)$ -アルキル)アミノカルボニル-、 $((C_1-C_4)$ -アルキルオキシ)カルボニル-、CONH₂、CN及びCF₃から選択され；

R^7 は、ハロゲン、 (C_1-C_4) -アルキル、 (C_1-C_4) -アルキルオキシ- (C_1-C_2) -アルキル-、OH；1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_4) -アルキルオキシ；1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_3) -アルキレンジオキシ； (C_1-C_4) -アルキルメルカプト、NH₂、 (C_1-C_4) -アルキルアミノ、ジ $((C_1-C_4)$ -アルキル)アミノ、 $((C_1-C_4)$ -アルキル)-CONH-、ジ $((C_1-C_4)$ -アルキル)アミノカルボニル-、 $((C_1-C_4)$ -アルキル)アミノカルボニル-、 $((C_1-C_4)$ -アルキルオキシ)カルボニル-、CONH₂、CN、CF₃、SF₅、H₂NSO₂-及び (C_1-C_4) -アルキル-SO₂-から選択され；

R^8 は、フッ素、 (C_1-C_4) -アルキル、 (C_1-C_4) -アルキルオキシ- (C_1-C_2) -アルキル-、OH、オキシ；1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_4) -アルキルオキシ； (C_1-C_3) -アルキレンジオキシ、 (C_1-C_4) -アルキルメルカプト、NH₂、 (C_1-C_4) -アルキルアミノ、ジ $((C_1-C_4)$ -アルキル)アミノ、 $((C_1-C_4)$ -アルキル)-CONH-、ジ $((C_1-C_4)$ -アルキル)アミノカルボニル-、 $((C_1-C_4)$ -アルキル)アミノカルボニル-、 $((C_1-C_4)$ -アルキルオキシ)カルボニル-、CONH₂、CN及びCF₃から選択され；

R^9 は、水素、 (C_1-C_4) -アルキル、 $((C_1-C_4)$ -アルキル)-CO-及びフェニル-CO-から選択され、ここで、フェニル基は、ハロゲン、 (C_1-C_4) -アルキル、CF₃及び (C_1-C_4) -アルキルオキシから選択される、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基で置換されてもよく；

【0015】

R^{10} は、水素及び (C_1-C_4) -アルキルから選択され；

ヘテロアリールは、5員環又は6員環の単環芳香族基であり、それは、N、NR¹⁰、O及びSから選択される、1、2又は3個の同一の又は異なるヘテロ原子の環構成原子を含み；

nは、0、1又は2であり、ここで、全ての数nは、互いに独立であり、そして同一でも異なってもよく；

但し、基A-CO-NR¹R²が、同時に、基O-CH₂-CO-N(CH₃)-フェニル、基S-CH₂-CO-NH-CH₂-CH₂-OH、基CH₂-NH-CO-NH-フェニル、基NH-CH₂-CO-N(CH₃)₂又は基NH-CH₂-CO-NH-R⁹⁰であり、ここで、R⁹⁰は、フェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル又は3-クロロ-4-フルオロフェニルである限り、基R³-X-Hetは、4-フェニル-チアゾール-2-イルではあり得ず；

但し、基A-CO-NR¹R²が、同時に、基SCH₂-CO-NH-R⁹¹であり、ここで、R⁹¹は、フェニル、4-ブロモフェニル、4-クロロフェニル、4-メトキシフェニル又は4-メチルフェニルである限り、基R³-X-Hetは、4-(4-クロロフェニル)-チアゾール-2-イルではあり得ず；

但し、基A-CO-NR¹R²が、同時に、基O-CH₂-CO-N(CH₃)-フェニルである限り、基R³-X-Hetは、3-フェニル-イソキサゾール-5-イル、3-エチル-4-フェニル-イソキサゾール-5-イル、5-フェニル-イソキサゾール-3-イル又は4-クロロ-5-(3,4-ジクロロフェニル)-チアゾール-2-イルではあり得ず；

但し、基A-CO-NR¹R²が、同時に、基S-CH₂-CO-NH-R⁹²であり、ここで、R⁹²は、ベンジル、3,4-ジメトキシベンジル又は2-(4-メトキシフェニル)-エチルである限り、基R³-X-Hetは、3-位において、エトキシカルボニ

10

20

30

40

50

ルで置換され、そして4-位において、フェニル、4-クロロフェニル又は4-ブロモフェニルで置換されたピロール-2-イル基ではあり得ず；

【0016】

但し、式Iの化合物は、以下の化合物：

N-ベンジル-3-[4-(4-クロロフェニル)-オキサゾール-2-イル]-N-メチル-プロピオンアミド；

3-[4-(4-クロロフェニル)-オキサゾール-2-イル]-N-メチル-プロピオンアミド；

N, N-ジエチル-3-[4-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-チアゾール-2-イル]-プロピオンアミド；

2-(4-クロロ-5-フェニル-チアゾール-2-イルオキシ)-1-(2-メチル-ピペリジン-1-イル)-エタノン；

(4-メチル-フェニル)-カルバミド酸4-(3-アミノ-4-メトキシフェニル)-チアゾール-2-イルメチル エステル；又は

N-(4-クロロフェニル)-2-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-アセトアミド；

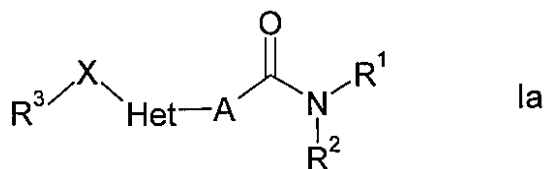
ではあり得ない；

の化合物、その立体異性体のいずれかの形態若しくはあらゆる比率における立体異性体形態の混合物、又は生理学的に許容されるその塩である。

【0017】

本発明の別の主題は、内皮のNOシンターゼ発現を刺激するための、及びその様な刺激又はNOレベルの上昇が望まれる疾患、例えば、アテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患若しくは心不全又は本明細書に上記した若しくは後述する他のいずれかの疾患のような冠動脈疾患を治療するための薬剤を製造のための、式(Ia)：

【化3】



ここで、

Aは、CH₂-CH₂、CH₂-CH₂-CH₂、Y-CH₂、CH₂-Y、Y-CH₂-CH₂及びCH₂-CH₂-Yから選択され、そして、全てのCH₂基は、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基R^aで置換されてもよく、但し、基Aが基Hetの環窒素原子に結合する限り、Aは、Y-CH₂、Y-CH₂-CH₂ではあり得ず；

Hetは、N、NR⁴、O及びSから選択される1つ又は2つの、同一の又は異なるヘテロ原子の環構成原子を含み、そして1つ又はそれ以上の、同一の又は異なる置換基R⁵で、環炭素原子上において置換されてもよい5～10員環の単環又は二環の芳香族基であり；

Xは、直接結合、CH₂、O、CH₂-O、O-CH₂、S、NH及びN((C₁-C₄)-アルキル)から選択され、

又は、Xは存在せず、この場合、基R³を表すフェニル、ナフタレニル又はヘテロアリール基は、基Hetと縮合し、但し、基R³-X-が、基Hetの環窒素原子に結合する限り、Xが、O、CH₂-O、S、NH又はN((C₁-C₄)-アルキル)ではあり得ず；

Yは、O、S及びNR^bから選択され；

R^aは、(C₁-C₆)-アルキル、フッ素及びオキソから選択され；

R^bは、水素、(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル-CO-及びフェニル-CO-から選択され、ここで、フェニル基は、ハロゲン、(C₁-C₆)-アルキル、

CF_3 及び (C_1-C_6) －アルキルオキシから選択される、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基で置換されてもよく；

【0018】

R^1 及び R^2 は、互いに独立に、水素、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ －アルキル、 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ －アルケニル、 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ －アルキニル、 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ －シクロアルキル $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$ 、フェニル $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$ 、ナフタレニル $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$ 及びヘテロアリール $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$ から選択され、ここで、基 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ －アルキル、 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ －シクロアルキル、 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ －アルケニル及び $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ －アルキニルは、全て、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる R^6 で置換されてもよく、そして、基 C_nH_{2n} は、全て、フッ素及び (C_1-C_4) －アルキルから選択される1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基で置換されてもよく、そして、全てのフェニル、ナフタレニル及びヘテロアリール基は、互いに独立に、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる R^7 で置換されてもよく、

10

又は、 R^1 及び R^2 は、それらを保持する窒素原子と一緒にになり、4～10員環の単環又は二環であって、飽和又は不飽和環を形成し、それは、 R^1 及び R^2 を保持する環窒素原子に加えて、N、 NR^9 、O、S、SO及び SO_2 から選択される、同一でも異なってもよいヘテロ原子の環構成原子を更に1つ又は2つ含んでもよく、但し、O、S、SO及び SO_2 シリーズからの2つの環構成原子は、隣接した環位置には存在し得ず、ここで、 R^1 及び R^2 、及びそれらを保持する窒素原子と一緒にになり形成した環は、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^8 で置換されてもよく；

R^3 は、フェニル、ナフタレニル及びヘテロアリールから選択され、それらは、全て、ハロゲン、 (C_1-C_6) －アルキル、 (C_1-C_6) －アルキルオキシ $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ －アルキル $-\text{OH}$ ；1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_6) －アルキルオキシ；1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_3) －アルケレンジオキシ； (C_1-C_6) －アルキルメルカプト、 NH_2 、 (C_1-C_6) －アルキルアミノ、ジ $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ －アルキル)アミノ、 $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ －アルキル)－ $\text{CONH}-$ 、 $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ －アルキル)－ $\text{SO}_2\text{NH}-$ 、ジ $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ －アルキル)アミノカルボニル $-\text{COOH}$ 、 CONH_2 、CN、 CF_3 、 $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ －アルキル) NHSO_2- 、ジ $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ －アルキル) NSO_2- 、 H_2NSO_2- 及び (C_1-C_6) －アルキル $-\text{SO}_2-$ から選択される、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基で置換されてもよく；

20

30

R^4 は、水素及び (C_1-C_4) －アルキルから選択され；

R^5 は、ハロゲン、 (C_1-C_6) －アルキル、 (C_1-C_6) －アルキルオキシ $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ －アルキル $-\text{OH}$ ；1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_6) －アルキルオキシ； (C_1-C_6) －アルキルメルカプト、 NH_2 、 (C_1-C_6) －アルキルアミノ、ジ $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ －アルキル)アミノ、 $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ －アルキル)－ $\text{CONH}-$ 、 $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ －アルキル)－ $\text{SO}_2\text{NH}-$ 、ジ $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ －アルキル)アミノカルボニル $-\text{COOH}$ 、 CONH_2 、CN、 CF_3 、 H_2NSO_2- 、 $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ －アルキル) NHSO_2- 、ジ $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ －アルキル) NSO_2- 及び (C_1-C_6) －アルキル $-\text{SO}_2-$ から選択され；

40

【0019】

R^6 は、フッ素、OH、オキシ、 (C_1-C_6) －アルキルオキシ、 (C_1-C_6) －アルキルメルカプト、ジ $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ －アルキル)アミノ、 $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ －アルキル)－ $\text{CONH}-$ 、 $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ －アルキル)－ $\text{SO}_2\text{NH}-$ 、ジ $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ －アルキル)アミノカルボニル $-\text{COOH}$ 、 CONH_2 、CN及び CF_3 から選択され；

R^7 は、ハロゲン、 (C_1-C_6) －アルキル、 (C_1-C_6) －アルキルオキシ $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ －アルキル $-\text{OH}$ ；1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_6) －アルキルオキシ；1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_3)

50

ーアルキレンジオキシ、 (C_1-C_6) ーアルキルメルカプト、 NH_2 、 (C_1-C_6) ーアルキルアミノ、ジ $((C_1-C_6)$ ーアルキル)アミノ、 $((C_1-C_6)$ ーアルキル)ーCONHー、 $((C_1-C_6)$ ーアルキル)ー SO_2NH ー、ジ $((C_1-C_6)$ ーアルキル)アミノカルボニルー、 $((C_1-C_6)$ ーアルキル)アミノカルボニルー、 $((C_1-C_6)$ ーアルキルオキシ)カルボニルー、 $CONH_2$ 、 CN 、 CF_3 、 SF_5 、 H_2NSO_2 ー、 $((C_1-C_6)$ ーアルキル) $NHSO_2$ ー、ジ $((C_1-C_6)$ ーアルキル) NSO_2 ー及び (C_1-C_6) ーアルキルー SO_2 ーから選択され；

R^8 は、ハロゲン、 (C_1-C_6) ーアルキル、 (C_1-C_6) ーアルキルオキシー (C_1-C_3) ーアルキルー、OH、オキシ；1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_6) ーアルキルオキシ；1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_3) ーアルキレンジオキシ； (C_1-C_6) ーアルキルメルカプト、 NH_2 、 (C_1-C_6) ーアルキルアミノ、ジ $((C_1-C_6)$ ーアルキル)アミノ、 $((C_1-C_6)$ ーアルキル)ーCONHー、 $((C_1-C_6)$ ーアルキル)ー SO_2NH ー、ジ $((C_1-C_6)$ ーアルキル)アミノカルボニルー、 $((C_1-C_6)$ ーアルキル)アミノカルボニルー、 $((C_1-C_6)$ ーアルキルオキシ)カルボニルー、 $CONH_2$ 、 CN 、 CF_3 、 H_2NSO_2 ー、 $((C_1-C_6)$ ーアルキル) $NHSO_2$ ー、ジ $((C_1-C_6)$ ーアルキル) NSO_2 ー及び (C_1-C_6) ーアルキルー SO_2 ーから選択され；

R^9 は、水素、 (C_1-C_6) ーアルキル、 $((C_1-C_6)$ ーアルキル)ーCOー及びフェニルーCOーから選択され、ここで、フェニル基は、ハロゲン、 (C_1-C_4) ーアルキル、 CF_3 及び (C_1-C_4) ーアルキルオキシから選択される、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基で置換されてもよく；

R^{10} は、水素及び (C_1-C_4) ーアルキルから選択され；

ヘテロアリールは、N、 NR^{10} 、O及びSから選択される、1つ又はそれ以上の同一の又は異なるヘテロ原子の環構成原子を含む、5～10員環の単環又は二環の芳香族基であり；

nは、0、1、2又は3であり、そして、全てのnは、互いに独立であり、同一でも又は異なってもよい；

の化合物、その立体異性体のいずれかの形態若しくはあらゆる比率における立体異性体形態の混合物、又は生理学的に許容されるその塩の使用である。

【発明を実施するための形態】

【0020】

式I及びIaの化合物において、例えば、 R^a 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、アルキル基、数n、等の、いずれかの基、置換基、ヘテロ原子の環構成原子、数、又はその他の特性が数回登場する場合、それらは、全て、互いに独立に、いずれかの指示した意味を有し、そして、各々の場合、互いに同一か、又は異なってもよい。同様に、例えば、ジアルキルアミノ基などの基において、アルキル基は、同一でも又は異なってもよい。

【0021】

アルキル、アルケニル及びアルキニル基は、線状、即ち、直鎖状又は分枝鎖状である。このことは、また、それらが、他の基の一部である場合、例えば、アルキルオキシ基(＝アルコキシ基、即ち、アルキルーOー基)、アルキルオキシカルボニル基、又はアルキル置換アミノ基の場合、又はそれらが置換される場合にも適用される。置換アルキル、アルケニル及びアルキニル基は、1回又はそれ以上、例えば、1回、2回、3回、4回又は5回、同一の又は異なる置換基で置換されてもよく、それはいかなる望ましい位置にも存在可能である。

【0022】

1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10個の炭素原子を含むアルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル及びデシル、及びこれらの基のn-異性体である、イソプロピル、イソブチル、イソペンチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ネオペンチル又は3、3-ジメチルブチルがある。3、4、5、6、7、8、9又は10個の炭素原子を有するアルケニル基及

10

20

30

40

50

びアルキニル基は、1つ又はそれ以上の二重結合、及び／又は三重結合を有することができる。好ましくは、それらは、1つの二重結合又は1つの三重結合をそれぞれ有し、それらは、基のいかなる望ましい位置にも存在することができる。本発明の1つの実施態様において、二重結合又は三重結合の一部をなす炭素原子は、窒素原子に直接結合はせず、即ち、この実施態様において、窒素原子に直接結合するアルケニル又はアルキニル基の末端位置には、二重結合又は三重結合は存在しない。アルケニル及びアルキニルの例としては、プロパー1-エニル、プロパー2-エニル(=アリル)、ブター2-エニル、2-メチルプロパー2-エニル、3-メチルブター2-エニル、ヘキサ-3-エニル、ヘキサ-4-エニル、4-メチルヘキサ-4-エニル、デカ-3-エニル、デカ-9-エニル、プロパー2-イニル(=プロパルギル)、ブター2-イニル、ブター3-イニル、ヘキサ-4-イニル又はヘキサ-5-イニルがある。

10

【0023】

適用可能である限り、アルキル基に関する前述の説明は、対応する二価のアルキル基、即ち、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ 又は $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ などの二価のアルキレンジオキシに存在する、メチレン基 $-CH_2-$ 及びポリメチレン基 $-CH_2-CH_2-$ 及び $-CH_2-CH_2-CH_2-$ などのアルカンジイル基及びアルキレン基、及び基 C_nH_{2n} にも適用され、それは、また、直鎖状又は分枝鎖状であってもよく、及び／又は、1つ又はそれ以上の、例えば、1、2、3、4又は5個の同一の又は異なる置換基で、いかなる望ましい位置に置換されてもよい。一般的に、置換基の数は、もちろん、置換基で代替可能な未置換親系における水素原子の数を超えることはできず、例えば、 CH_2 基の場合、1個又は2個のみが可能である。基 C_nH_{2n} で、数 n が1、2又は3である例は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-$ である。基 C_nH_{2n} における数 n が0(=零)である場合、基 C_nH_{2n} に接続する2つの基は、一重結合を経由して、互いに直接結合する。同様に、基 X が、直接結合の場合、基 R^3 及び Het は、一重結合を経由して、互いに直接結合する。二価のアルキレンジオキシ基の2つの遊離結合が、残基分子内における同一炭素原子に結合することも、又は異なった炭素原子に結合することも可能であり、例えば、芳香族環における2つの隣接した炭素原子に結合することも可能である。

20

【0024】

シクロアルキル基の例としては、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、シクロノニル及びシクロデシルがある。置換シクロアルキル基は、1つ又はそれ以上、例えば、1、2、3、4又は5個の同一の又は異なる置換基で置換されてもよく、それらは、いかなる望ましい位置にも存在可能である。一般的には、他の特定置換基を除いて、式I及びIaの化合物におけるすべてのシクロアルキル基は、具体的には、基 R^1 及び R^2 におけるシクロアルキル基は、また、1つ又はそれ以上の、例えば、1、2、3、4又は5個の同一の又は異なる (C_1-C_4) -アルキル置換基、例えば、メチル置換基を、いかなる望ましい位置にも保持することが可能である。アルキル置換シクロアルキル基の例としては、4-メチルシクロヘキシル、4-tert-ブチルシクロヘキシル又は2,3-ジメチルシクロペンチルがある。

30

40

【0025】

未置換又は置換されたフェニル、ナフタレニル、及び基 Het を含むヘテロアリールなどの基が、1つ又はそれ以上の置換基で置換される場合、一般的には、それは、例えば、1、2、3、4又は5個の同一の又は異なる置換基を有する。置換基は望ましいいかなる位置にも存在可能である。置換ヘテロアリール基は、環炭素原子上で、及び／又は、適切な環窒素原子上で、即ち、親環系において、水素原子又は置換基を有することが可能な環窒素原子上で置換されてもよく、そこで、その様な環窒素原子上で置換される置換基は、特に、 (C_1-C_4) -アルキル基の様なアルキル基である。ピリジン環又はキノリン環における環窒素原子の様な適切な環窒素原子は、また、N-オキシド体、又は第四級塩として存在可能であり、後者は、好ましくは、生理学的に許容される酸から誘導される対アニ

50

オンを有する。一置換フェニル基において、置換基は、2-位、3-位、4-位に存在可能である。二置換フェニル基においては、置換基は、2, 3-位、2, 4-位、2, 5-位、2, 6-位、3, 4-位又は3, 5-位に存在可能である。三置換フェニル基においては、置換基は2, 3, 4-位、2, 3, 5-位、2, 3, 6-位、2, 4, 5-位、2, 4, 6-位又は3, 4, 5-位に存在可能である。ナフタレニル(=ナフチル)としては、ナフタレン-1-イル又はナフタレン-2-イルがあり得る。一置換ナフタレン-1-イル基において、置換基は2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-又は8-位に存在可能である。一置換ナフタレン-2-イル基においては、置換基は1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-又は8-位に存在可能である。二置換ナフタレニル基においては、置換基は、また、残基分子及び／又は他の環に結合するナフタレニル基を経由する環のいかなる望ましい位置に存在することも可能である。

10

【0026】

それぞれの定義において特に指示のない限り、ヘテロアリール基及び基Hetを含むヘテロ芳香族基は、好ましくは、5若しくは6員環の単環芳香族ヘテロ環基、又は9若しくは10員環の二環芳香族ヘテロ環基であり、ここで、二環基は、5員環を縮合する6員環又は2つの縮合6員環を含む。二環のヘテロアリール基において、1つ又は両方の環が芳香族であってもよく、そして1つ又は両方の環が、ヘテロ原子の環構成原子を含んでもよい。好ましくは、ヘテロアリール基及び他のヘテロ環基は、1つ、2つ又は3つ、例えば、1つ又は2つの同一の又は異なるヘテロ原子の環構成原子を含む。ヘテロアリール基及び他のヘテロ環基におけるヘテロ原子の環構成原子は、一般的には、窒素、酸素及び硫黄などの環ヘテロ原子から選択され、例えば、ピロール、ピラゾール、イミダゾール又はトリアゾールの様な5員環芳香族ヘテロ環、又は、ベンゾイミダゾールの様な二環の芳香族ヘテロ環の場合の様に、適切な環窒素原子に対して、水素原子又は基 R^4 及び R^{10} などの置換基を有することが可能であり、基 R^4 又は R^{10} を含む単環のヘテロアリール基又は基Hetは、 R^4 又は R^{10} をそれぞれ1つのみ含むことができ、そして、5員環である。ヘテロアリール基及び他のヘテロ環基におけるヘテロ原子の環構成原子は、得られたヘテロ環系が当業者に公知であり、そして安定であり、医薬物質におけるサブグループとして好適な限り、いかなる望ましい位置においても存在可能である。例えば、一般的には、O及びSシリーズからの2つの原子が、隣接した環位置において存在しないことが好ましい。

20

【0027】

基Hetを含む、ヘテロアリール基及び他のヘテロ環基の例としては、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、オキサゾール(=1, 3-オキサゾール)、イソオキサゾール(=1, 2-オキサゾール)、チアゾール(=1, 3-チアゾール)、イソチアゾール(=1, 2-チアゾール)、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、1, 2, 3-トリアジン、1, 2, 4-トリアジン、1, 3, 5-トリアジン、1, 2, 4, 5-テトラジン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、1, 3-ベンゾジオキソール(=1, 2-メチレンジオキシベンゼン)、1, 3-ベンゾオキサゾール、1, 3-ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロマン、イソクロマン、1, 4-ベンゾジオキサン(=1, 2-エチレンジオキシベンゼン)、キノリン、イソキノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、チエノチオフェン、1, 8-ナフチリジン及びその他のナフチリジン、アクリジン又はプテリジンがある。

30

40

【0028】

R^3 で表わされるヘテロアリール基を含むヘテロアリール基、及びその他のヘテロ環基は、いかなる望ましい好適な環炭素原子を経由しても、そして、窒素ヘテロ環の場合、いかなる環窒素原子を経由しても結合することができる。好ましくは、それらは、環炭素原子を経由して結合される。例えば、チオフェニル(=チエニル)は、チオフェン-2-イル又はチオフェン-3-イルであってもよく、ピリジニル(=ピリジル)は、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル又はピリジン-4-イルであってもよく、イミダゾリルは、例えば、1H-イミダゾール-1-イル、1H-イミダゾール-2-イル、1H-イミ

50

ダゾール-4-イル又は1H-イミダゾール-5-イルであってもよく、キノリニル(=キノリル)は、キノリン-2-イル、キノリン-3-イル、キノリン-4-イル、キノリン-5-イル、キノリン-6-イル、キノリン-7-イル又はキノリン-8-イルであってもよい。一置換ピリジン-2-イルにおいて、置換基は、3-位、4-位、5-位又は6-位に存在することが可能であり、一置換ピリジン-3-イルにおいて、置換基は、2-位又は4-位に存在することが可能であり、一置換ピリジン-4-イルにおいて、置換基は2-位又は3-位に存在することが可能である。

【0029】

適用可能である限り、ヘテロアリール基に関する前述の説明は、二価のヘテロアリール基として見なされる対応する基、即ち、式I及びIaにおける基Hetなどのヘテロアリーレン基に対しても適用可能である。一般的には、二価のヘテロアリールは、環炭素原子、及び/又は、窒素ヘテロ環の場合、環窒素原子を含む2つの望ましい適切な環原子を経由して隣接する基に結合可能である。好ましくは、それらは、2つのいずれかの環炭素原子を経由して結合され、特に、基Hetの場合にそうである。二価の二環性ヘテロアリール基の場合、隣接した基に結合される位置は、同一環であっても、異なった環であってもよい。フラン又はチオフェンから誘導される二価の基の場合、例えば、隣接基は、2, 3-位、2, 4-位、2, 5-位又は3, 4-位に結合することが可能である。チアゾールから誘導される二価の基は、チアゾール-2, 4-ジイル、チアゾール-2, 5-ジイル又はチアゾール-4, 5-ジイルが可能である。ピリジンから誘導される二価の基は、ピリジン-2, 3-ジイル、ピリジン-2, 4-ジイル、ピリジン-2, 5-ジイル、ピリジン-2, 6-ジイル、ピリジン-3, 4-ジイル又はピリジン-3, 5-ジイルが可能である。非対称の二価の基の場合、本発明は、全ての位置異性体を含み、即ち、例えば、ピリジン-2, 5-ジイルの場合、それは、1つの隣接した基が2-位に存在し、そして、他方の隣接基は5-位に存在し、並びに1つの隣接した基が5-位に存在し、そして他方の隣接基は2-位に存在する化合物を含むことである。化合物の命名法における隣接基の位置付けに依存して、化合物の名称における隣接基の位置の数は、上記で説明したものと異なってもよく、例えば、ピリジン-2, 5-ジイル基は、ピリジン-3, 6-ジイル基と命名されてもよい。

【0030】

適用可能である限り、上記の説明は、また、Xが存在しない場合、基R³の基Hetへの縮合により形成される芳香族ヘテロ環にも同様に適用される。式Iaの化合物において、R³-X-Het-部分を表す、生成した多環ヘテロ芳香族基は、二環、三環又は四環系であり、好ましくは、二環又は三環系、例えば、二環系であり、そして、1つ又はそれ以上の、例えば、1, 2, 3又は4個の同一の又は異なる、基Het及びR³中に存在し得るものから選択されるヘテロ原子の環構成原子を含む。得られた多環ヘテロ芳香族基が当業者に公知であり、安定であり、医薬物質におけるサブグループとして好適であり、そして、生成した基において、少なくとも、基CR^bに結合する環が、芳香族環であり、即ち、5員環又は6員環の単環の場合、6個の共役π電子を含む限り、R³で表わされるフェニル又はナフタレニル又はヘテロアリール基は、R³中のいかなる好適な結合、及び基Het中のいかなる好適な結合を経由しても、基Hetに融合又は縮合することが可能である。例えば、式Iaの化合物における基Hetがピリジン環の場合、Xは存在せず、そして、R³はフェニルであり、後者の炭素環は、ピリジン環の2位及び3位の間の結合、又は3位及び4位の間の結合で縮合可能であり、そして、得られたR³-X-Het-部分で表わされる多環ヘテロ芳香族基は、キノリニル又はイソキノリニル基である。R³で表わされるナフタレニル基は、Hetで表わされるピリジン環に縮合する場合、得られたR³-X-Het-部分で表わされる多環ヘテロ芳香族基は、アザアアントラセニル又はアザフェナントレニル基である。Xが存在しない多環ヘテロ芳香族基は、いかなる適切な環原子、好ましくは、基Hetを基にした芳香族環中の環炭素原子を経由しても基CR^bに結合可能であり、そして、基R³及びHetに対して上記で概要を説明した置換基により置換されてもよい。

【0031】

R¹及びR²、そしてそれらを保持する窒素原子と一緒に形成することが可能なヘテロ環基は、4員環、5員環、6員環、7員環、8員環、9員環又は10員環であってもよく、そして、関連する環系が当業者に公知であり、医薬物質におけるサブグループとして好適である限り、飽和で、即ち、環内に二重結合を含まず、又は部分不飽和及び芳香族を含む不飽和、特に部分不飽和であり、そして、例えば、1、2、3又は4個の二重結合を環内に含む。

【0032】

R¹及びR²、そしてそれらを保持する窒素原子と一緒に形成することが可能なヘテロ環残基の例は、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル、ピペリジン-1-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン-1-イル、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル、アゼパン-1-イル、アゾカン-1-イル、アゼカン-1-イル、オクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール-1-イル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル、オクタヒドロ-1H-インドール-1-イル、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル、オクタヒドロ-1H-イソインドール-2-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル、デカヒドロキノリン-1-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、デカヒドロイソキノリン-2-イル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-5-イル、ピラゾリジン-1-イル、イミダゾリジン-1-イル、ヘキサヒドロピリミジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、[1, 3] ジアゼパン-1-イル、[1, 4] ジアゼパン-1-イル、オキサゾリジン-3-イル、[1, 3] オキサジナン-3-イル、モルホリン-4-イル、[1, 3] オキサゼパン-3-イル、[1, 4] オキサゼパン-4-イル、チアゾリジン-3-イル、[1, 3] チアジナン-3-イル、チオモルホリン-4-イル、[1, 3] チアゼパン-3-イル、[1, 4] チアゼパン-4-イルである。R¹及びR²、そしてそれらを保持する窒素原子と一緒に形成されるヘテロ環基に一般的に適用される様に、全ての提示されたヘテロ環基の例は、無置換、又は上記で示したように、例えば、R⁸で置換される。例えば、それらは、1つ又はそれ以上、例えば、1、2又は3個、好ましくは1又は2個、より好ましくは1個の環炭素原子上で、(C₁-C₄)-アルキル、例えば、メチル、及び(C₁-C₄)-アルキルオキシカルボニル、例えば、メトキシカルボニルなどの、1つ又はそれ以上の、例えば、1、2、3又は4個、好ましくは1又は2個の同一の又は異なる置換基で、及び/又は1つ又はそれ以上の環窒素原子上で、(C₁-C₄)-アルキル、例えば、メチル、及び(C₁-C₄)-アルキル-CO-、例えば、アセチル（後者の基はR⁹を表す）などの置換基で置換されてもよい。その上、R¹及びR²、そしてそれらを保持する窒素原子と一緒に形成可能な環に適用される様に、示されたヘテロ環基における環硫黄原子は、1つ又は2つのオキシ基、即ち、二重結合の酸素原子を保持してもよく、それにより、SO又はSO₂基、即ち、スルホキシド又はスルホン基、又はS-オキシド又はS, S-ジオキシドとなり得る。例えば、チオモルホリン-4-イル基における硫黄原子は、1又は2つオキシ基を有することが可能であり、チオモルホリン-4-イル基に加えて、また、基1-オキソ-チオモルホリン-4-イル及び1, 1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルは、本発明の化合物中に存在し得る。

【0033】

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素であり、好ましくは、フッ素、塩素又は臭素であり、より好ましくは、フッ素又は塩素である。

【0034】

オキシ基は、炭素原子に結合する場合、親系の炭素原子上で2つの水素原子を置換することが可能である。従って、CH₂基がオキシ基で置換される場合、即ち、二重結合の酸素原子で置換される場合、それは、CO基となる。当然、オキシ基は、芳香族環の炭素原子上では、置換基としては存在し得ない。

【0035】

本発明は、式 I 及び I a の化合物の全ての立体異性体、並びにそれらの塩を含む。各キラル中心に関して、式 I 及び I a の化合物は、他のいずれのキラル中心とは独立に、S 配位若しくは実質的に S 配位、又は R 配位若しくは実質的に R 配位、又は S 異性体及び R 異性体のあらゆる比率での混合物として存在可能である。本発明は、全ての可能なエナンチオマー及びジアステレオマー、及び 2 つ又はそれ以上の立体異性体の混合物、例えば、エナンチオマー及びジアステレオマーのあらゆる比率での混合物を含む。従って、エナンチオマーとして存在可能な本発明の化合物は、エナンチオマー的に純粋な、左旋性及び右旋性の対掌体として、そして、ラセミ体を含む 2 つのエナンチオマーのあらゆる比率での混合物として存在可能である。例えば、二重結合又は環上での E/Z 異性、又はシス/トランス異性の場合、本発明は、E 形態及び Z 形態、又はシス形態及びトランス形態、並びにあらゆる比率でのこれらの形態の混合物を含む。所望により、個々の立体異性体の製造は、例えば、異性体混合物の通常の方法による分離により、例えば、クロマトグラフィー又は結晶化により、合成における立体化学的に均一な出発物質の使用により、又は、立体選択的合成により実施可能である。場合により、立体異性体の分離前に、誘導体化を実施することが可能である。立体異性体混合物の分離は、式 I 又は I a の化合物の段階で、又は出発物質若しくは合成中での中間体の段階で実施可能である。本発明は、また、式 I 及び I a の化合物の全ての互変異性体及びそれらの塩を含む。

10

【0036】

式 I 及び I a の化合物が 1 つ又はそれ以上の酸性基及び／又は塩基性基、即ち、塩形成基を含む場合、本発明は、また、それらの対応する生理学的に又は毒物学的に許容される塩、即ち、非毒性塩、特に、薬学的に許容される塩を含む。従って、酸性基を含む式 I 及び I a の化合物は、その様な基上で存在可能であり、そして、例えば、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩又はアンモニウム塩として、本発明に従って使用することができる。その様な塩のより具体的な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、テトラアルキルアンモニウム塩などの第四級アンモニウム塩、又はアンモニア、又は、例えば、エチルアミン、エタノールアミン、トリエタノールアミン若しくはアミノ酸などの有機アミンとの酸付加塩を含む。塩基性基、即ち、プロトン化が可能な基を含む式 I 及び I a の化合物は、その様な基上で存在可能であり、そして、例えば、無機又は有機酸との付加塩の形態で、本発明に従って使用することが可能である。

20

【0037】

好適な酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、シュウ酸、酢酸、酒石酸、乳酸、サリチル酸、安息香酸、ギ酸、プロピオン酸、ピバル酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、スルファミン酸、フェニルプロピオン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、イソニコチン酸、クエン酸、アジピン酸及び当業者に公知のその他の酸が挙げられる。式 I 及び I a の化合物が酸性基と塩基性基を分子内に同時に含む場合、本発明は、また、塩形成に加えて、分子内塩、又はベタイン、又は両性イオンを含む。式 I 及び I a の化合物の塩は、当業者に公知の通常の方法により、例えば、式 I 及び I a の化合物を、有機又は無機の酸又は塩基と、溶媒又は希釈剤中で接触させることにより、又は他の塩からアニオン交換又はカチオン交換により、得ることが可能である。本発明は、また、生理学的相溶性が低いため、医薬品の使用に直接好適ではないが、しかし、例えば、化学反応のための又は生理学的に許容される塩の製造のための中間体として使用することができる、式 I の化合物の全ての塩を含む。

30

40

【0038】

本発明は、更に、式 I 及び I a の化合物の全ての溶媒和物、例えば、水和物、アルコールとの付加物、式 I 及び I a の化合物の活性代謝物、及びイン・ビトロでは、薬理学的に必ずしも活性を示さないが、イン・ビボでは、薬理学的に活性な化合物、例えば、カルボン酸基のエステル又はアミドへ転換される、式 I 及び I a の化合物のプロドラッグ及び誘導体を含む。

【0039】

50

基Aを表す基 $Y-CH_2$ 及び $Y-CH_2-CH_2$ において、基Yは基Hetに結合し、そして、末端の CH_2 は式I及びIaで図示されるCO基に結合する。 CH_2-Y 及び CH_2-CH_2-Y における基Yは、式I及びIaで図示されるCO基に結合し、そして末端の CH_2 は、基Hetに結合する。好ましくは、式I及びIaの化合物における基Aは、 CH_2-CH_2 、 $CH_2-CH_2-CH_2$ 、 $Y-CH_2$ 及び $Y-CH_2-CH_2$ から選択され、より好ましくは CH_2-CH_2 、 $Y-CH_2$ 及び $Y-CH_2-CH_2$ から選択され、特に好ましくは CH_2-CH_2 及び $Y-CH_2$ から選択される。本発明の1つの実施態様において、Aは、ヘテロ原子Yを含まない CH_2-CH_2 及び $CH_2-CH_2-CH_2$ から選択され、好ましくは CH_2-CH_2 である。本発明の別の実施態様において、Aは、ヘテロ原子Yを含む基 $Y-CH_2$ 、 CH_2-Y 、 $Y-CH_2-CH_2$ 及び CH_2-CH_2-Y から選択され、好ましくは $Y-CH_2$ 又は $Y-CH_2-CH_2$ であり、より好ましくは $Y-CH_2$ である。基Aにおける CH_2 基は、置換基 R^4 により置換される場合、基Aにおける置換基の合計数は、1、2、3又は4個であり、より好ましくは、1、2又は3個であり、特に好ましくは1又は2個である。本発明の1つの実施態様において、基Aにおける CH_2 基は、置換基 R^4 では置換されない。

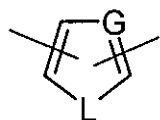
【0040】

式Iaの化合物において、二価の基Hetは、好ましくは、式Iの化合物において定義した通りである。より一般的には、本発明の1つの実施態様は、上記又は下記に定義した式Iの化合物のいずれかの立体異性形態、又はあらゆる比率での立体異性形態の混合物、又は生理学的に許容されるその塩の、内皮のNOシンターゼの発現を刺激するための、及びその様な刺激又はNOレベルの上昇が望ましい疾患、例えば、アテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患若しくは心不全又は本明細書の前述した若しくは後述するその他の疾患などの心血管障害を治療するための医薬品を製造するための使用に関する。

【0041】

より好ましくは、式I及びIaの化合物における二価の基Hetは、式IIの二価の芳香族基であって：

【化4】



II

ここで、Gは、N及びCHから選択され、そしてLは、S、O、 NR^4 、 $CH=CH$ 、 $CH=N$ 及び $N=CH$ から選択され、そして、それらは、1つ又はそれ以上の、同一の又は異なる置換基 R^5 で置換されてもよく、即ち、1つ又はそれ以上の炭素原子は、水素原子の代わりに置換基 R^5 を有してもよく、それは、式IIで図示される炭素原子上に無条件で存在し、又は、基G及びLの定義で特定され、式IIで図示される環系は少なくとも1つのヘテロ原子の環構成原子を含み、即ち、環構成原子として、基 NR^4 又はN、S若しくはO原子を含む。式IIの環系における R^5 及び R^4 は、式I及びIaの化合物に関して、上記に示した様に定義される。本発明の1つの実施態様において、GはNである。本発明の別の実施態様において、GはCHである。本発明の1つの実施態様において、Lは、S、O、 $CH=CH$ 、 $CH=N$ 及び $N=CH$ から選択される。本発明の別の実施態様において、Lは、S、 NR^4 、 $CH=CH$ 、 $CH=N$ 及び $N=CH$ から選択される。本発明の別の実施態様において、Lは、O、 NR^4 、 $CH=CH$ 、 $CH=N$ 及び $N=CH$ から選択される。本発明の別の実施態様において、Lは、S、 $CH=CH$ 、 $CH=N$ 及び $N=CH$ から選択される。本発明の別の実施態様において、Lは、O、 $CH=CH$ 、 $CH=N$ 及び $N=CH$ から選択される。本発明の別の実施態様において、Lは、 NR^4 、 $CH=CH$ 、 $CH=N$ 及び $N=CH$ から選択される。本発明の別の実施態様において、Lは、S、O及び NR^4 から選択される。本発明の別の実施態様において、LはSである。本発明の別の実施態様において、Lは、 $CH=CH$ 、 $CH=N$ 及び $N=CH$ から選択される。本発明の更なる実施態様において、式I又はIaの化合物における基Het、又は式IIの基は

、ヘテロアリーレン基であるピリジンジイル、ピリミジンジイル、チアゾールジイル、オキサゾールジイル、イミダゾールジイル、フランジイル及びチオフェンジイル、即ち、ピリジン、ピリミジン、チアゾール、オキサゾール、イミダゾール、フラン及びチオフェンの二価の残基、好ましくは、ピリジンジイル、ピリミジンジイル、チアゾールジイル、オキサゾールジイル、イミダゾールジイル及びチオフェンジイルからの残基、より好ましくは、ピリジンジイル、チアゾールジイル、オキサゾールジイル、イミダゾールジイル及びチオフェンジイルからの残基、特に好ましくは、ピリジンジイル、チアゾールジイル及びチオフェンジイルからの残基、より特に好ましくは、ピリジンジイル及びチオフェンジイルからの残基から選択され、それらは、全て、1つ又はそれ以上の、同一の又は異なる置換基 R^5 で置換されてもよく、そして、イミダゾールジイル基の窒素原子の1つが、それは基Lの定義における基 NR^4 の窒素原子を表し、水素及び (C_1-C_4) -アルキルから選択された基を有する。本発明の更なる実施態様において、式I又はIaの化合物における基Hetは、ピリジンジイル、チアゾールジイル、イミダゾールジイル及びチオフェンジイルから選択され、それは、全て、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる R^5 置換基で置換されてもよく、そして、それは基Lの定義における基 NR^4 での窒素原子を表し、水素及び (C_1-C_4) -アルキルから選択された基を有する。本発明の1つの実施態様において、式I又はIaの化合物における基Het、又は式IIの基は、1つ又は2つの環窒素原子、即ち、1つ又は2つのヘテロ環構成原子Nを含み、例えば、基ピリジンジイル、ピリダジンジイル、ピリミジンジイル及びピラジンジイルのいずれかを含み、それは、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^5 で置換されてもよい6員環の単環芳香族基である。本発明の別の実施態様において、式I又はIaの化合物における基Het、又は式IIの基は、ピリジンジイル基であり、それは1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^5 で置換されてもよい。本発明の別の実施態様において、式I又はIaの化合物における基Het、又は式IIの基は、チアゾールジイル基であり、それは1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^5 で置換されてもよい。本発明の別の実施態様において、式I又はIaの化合物における基Het、又は式IIの基は、チオフェンジイル基であり、それは1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^5 で置換されてもよい。本発明の1つの実施態様において、式I又はIaの化合物における基Het、又は式IIの基は、基Aが、同時に、式 $O-CH_2$ の基の場合、少なくとも1つの窒素の環構成原子、及びそれらは、全て、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^5 で置換されてもよいチアゾールジイル又はオキサゾールジイルなどの、酸素及び硫黄から選択される1つの環構成原子を含む5員環の単環芳香族基ではあり得ず、ここで、酸素原子は、基Hetに、例えば、チアゾール又はオキサゾール環に結合され、そして CH_2 基は、 (C_1-C_4) -アルキルで置換されてもよく、及び/又は、Hetは、基Aにその2-位を経由して結合するオキサゾールジイルではあり得ず、そして、場合により、4-位において基 R^3-X で表わされる置換フェニル基を有し、そして、それは、基Aが同時に CH_2-CH_2 又は $CH_2-CH_2-CH_2$ である場合、置換基 R^5 で5-位で置換されてもよく、及び/又は、Hetは、2-位を経由して、基Aに結合するイミダゾールジイル基ではあり得ず、そして、基Aが、同時に CH_2-Y 又は CH_2-CH_2-Y である場合、それは、置換基 R^5 で置換されてもよく、ここで、Yは NR^b であり、そして全ての CH_2 基は、1つ又はそれ以上の (C_1-C_4) -アルキル置換基で置換されてもよく、そして、末端の炭素原子は基Hetに結合する。

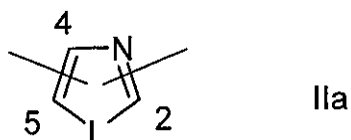
【0042】

本発明の別の実施態様において、式I又はIaの化合物における基Het、又は式IIの基を表す基、ここで、その後者において、基 R^3-X 及びAに接続する結合は、環の横と交差する線で示す、は、隣接する基 R^3-X 及びAに、いずれか2つの環炭素原子を経由して、又は1つの環炭素原子及び適切な環窒素原子を経由して結合し、ここで、後者の場合、好ましくは、窒素原子は基 R^3-X に結合し、そして炭素原子は、基Aに結合する。本発明の別の実施態様において、基Het又は式IIの基を表す基は、いずれか2つの環炭素原子を経由して、隣接する基 R^3-X 及びAと結合する。好ましくは、Het又は

式 I I の基を表すピリジンジイル基は、ピリジン環の 3 及び 6 一位を經由して隣接する基に結合し、その位置は、ピリジン環に結合する基の優先順位に依存して、5 一位及び 2 一位と付番してもよく、又は 3 一位及び 5 一位を經由して、又は 2 一位及び 6 一位を經由して、特に好ましくは 3 一位及び 6 一位を經由して結合し、ここで、基 R^3-X 及び A のそれぞれは、それぞれの位置で存在可能であり、即ち、例えば、3 一位及び 6 一位を經由して結合する、後者のピリジンジイル基においては、基 R^3-X は 3 一位に、基 A は 6 一位に存在可能であり、同様に、好ましくは、基 R^3-X が 6 一位に存在し、基 A が 3 一位に存在する場合は、基 R^3-X は 6 一位に、そして基 A は 3 一位に存在可能である。基 H e t 又は式 I I の基を表すピリミジンジイル基は、好ましくは、2 一位及び 5 一位を經由して隣接基に結合し、ここで、基 R^3-X 及び A は、それぞれの位置に存在可能であり、好ましくは、基 R^3-X は 2 一位に、そして基 A は 5 一位に存在する。好ましくは、H e t 又は式 I I の基を表す式 I I a :

10

【化 5】



ここで、L は、O、S 又は NR^4 である、の基、即ち、オキサゾールジイル、チアゾールジイル又はイミダゾールジイル基は、2 一位及び 5 一位、又は 2 一位及び 4 一位を經由して、特に好ましくは 2 一位及び 4 一位を經由して隣接基に結合し、ここで、 R^3-X 及び A 基のそれぞれはそれぞれの位置に存在可能であり、そして好ましくは、基 R^3-X は 4 一位に、基 A は 2 一位に存在する。H e t 又は式 I I の基を表すチオフェンジイル又はフランジイル基は、好ましくは、2 一位及び 5 一位、又は 2 一位及び 4 一位を經由して、隣接基に結合し、ここで、後者の位置は、また、5 一位及び 3 位と付番してもよく、特に好ましくは、2 一位及び 4 一位を經由して結合し、基 R^3-X 及び A はそれぞれの位置で存在可能であり、そして、好ましくは、基 R^3-X は 4 一位に、基 A は 2 一位に存在する。

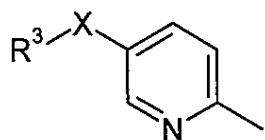
20

【0043】

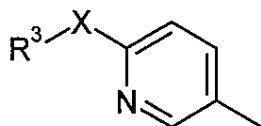
好ましい基 H e t 又は式 I I の基としては、以下の式 I I I a ~ I I I g で図示される二価のヘテロ芳香族基が挙げられ、それは式 I 及び I a の化合物における構造部分 $R^3-X-H e t$ の実施態様を表し、ここで、ヘテロ芳香族基は、無置換、又は 1 つ若しくはそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^5 で置換されてもよい。式 I I I a ~ I I I g における、環炭素原子から出ている線は、基 A に結合する遊離の結合を表す。

30

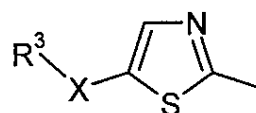
【化 6】



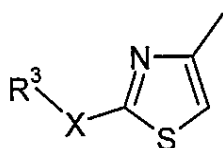
IIIa



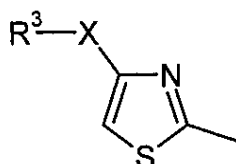
IIIb



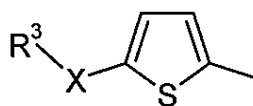
IIIc



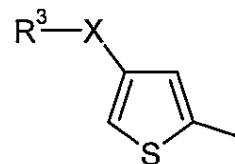
IIIId



IIIId



IIIIf



IIIIf

【0044】

特に好ましい基Het又は式IIの基としては、式IIIb、IIIe及びIIIgで
図示される二価のヘテロ芳香族基が挙げられ、更に、特に好ましくは、式IIIbで図示
される基であり、それは、式I及びIaの化合物における構造部分R³-X-Het-の
実施態様を表す。

【0045】

基Xを表す基CH₂-Oにおいて、CH₂基は、基R³に結合し、酸素原子は基Hetに
結合する。基O-CH₂において、CH₂基は、基Hetに結合し、酸素原子は、基R³に
結合する。本発明の1つの実施態様において、式Iaの化合物における基Xは、式Iの
化合物と同様に定義される。好ましくは、式I及びIaの化合物における基Xは、直接結合
、CH₂及びOから選択され、特に、直接結合及びOから選択され、又は式Iaの化合物
において、基Xは存在せず、この場合、R³を表すフェニル、ナフタレニル又はヘテロア
リール基は、基Hetと縮合する。但し、R³-X-が基Hetの環窒素原子と結合する
場合、XはOではあり得ない。本発明の1つの実施態様において、式I及びIaの化合物
における基Xは、直接結合及びOから選択される。本発明の別の実施態様において、式I
及びIaの化合物における基Xは、直接結合である。

【0046】

本発明の更なる実施態様において、式Iaの化合物において、基Xは存在せず、そして
、この実施態様において、R³で表わされるフェニル、ナフタレニル又はヘテロアリール
基は、基Hetと縮合する。本発明の尚更なる実施態様においては、式Iaの化合物にお
いて、基Xは存在せず、即ち、この実施態様において、式Iaの化合物における基Xは、
直接結合、CH₂、O、CH₂-O、O-CH₂、S、NH及びN((C₁-C₄)-アルキ
ル)から選択され、そして好ましくは、式Iの化合物に関して定義した通りである。

【0047】

基Xが存在しない場合、R³を表すフェニル、ナフタレニル又はヘテロアリール基は、
基Het、又は基G及びLを含む式IIで図示される環系と縮合する。基Xが存在しない
場合、本発明の特に好ましい実施態様において、式Iaの化合物における構造部分R³-
X-Het-は、基Hetを表し、そしてそれに対して基Aが結合する、単環の5員環又
は6員環のヘテロアリール環、及び該ヘテロ芳香族環系に縮合しそしてR³基を表すベン
ゼン環を含む二環のヘテロアリール基であり、ここで、ヘテロ芳香族環は、1つ又はそれ
以上の同一の又は異なる置換基R⁵で置換されてもよく、そして、ベンゼン環は上記でR³
に関して示したように置換されてもよい。Xが存在しない場合、該構造部分R³-X-H
et-は、より特に好ましくは、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベ

10

20

30

40

50

ンゾチアゾリル及びベンゾチエニルから選択され；特に好ましくは、キノリニル、ベンゾイミダゾリル及びベンゾチアゾリルから選択され、それらは、全て、ヘテロ環を経由して基Aに結合し、そして示されたように置換されてもよい。

【0048】

好ましくは、基Yは、O及びNR^bから選択される。本発明の1つの実施態様において、基YはOである。本発明の別の実施態様において、基YはSである。本発明の更なる実施態様において、基Yは、NR^bである。

【0049】

式I aの化合物における基R^aは、好ましくは、式Iの化合物で定義した通りである。より好ましくは、式I及びI aの化合物における基R^aは、メチル及びフッ素から選択される。本発明の1つの実施態様において、式I及びI aの化合物における基R^aは、アルキル及びオキソから選択され、好ましくは、(C₁—C₄)—アルキル、例えば、メチルである。本発明の別の実施態様において、式I及びI aの化合物における基R^aはフッ素である。

10

【0050】

式I aの化合物における基R^bは、好ましくは、式Iの化合物で定義した通りである。より好ましくは、式I及びI aの化合物における基R^bは、水素及びメチルから選択され、そして特に好ましくは水素である。

【0051】

それらを保持する窒素原子と一緒に基R¹及びR²で形成される環が、単環系である場合、本発明の1つの実施態様において、それは、飽和又は部分飽和である。より具体的には、1つの実施態様において、環は飽和であり、又は環内に1つ又は2つの二重結合を含み、そして別の実施態様において、それは飽和であり、又は環内に1つの二重結合を含み、更なる実施態様において、それは飽和である。該環が二環系の場合、1つの実施態様において、式I aで図示されているCO基が結合されている二環系の具体的な環は、飽和又は部分不飽和であり、そしてより具体的な実施態様において、この環は、1つ又は2つの二重結合を含み、その内、1つの二重結合は、両方の環に共通しており、二環系の第二の環は飽和、又は芳香族環であり、特に、ベンゼン環の様な芳香族環である。式I aの化合物において、それらを保持する窒素原子と一緒に基R¹及びR²によって形成される単環は、好ましくは、4、5、6又は7個の環構成原子を含み、そして二環系は、好ましくは9又は10個の環構成原子を含む。それらを保持する窒素原子と一緒に基R¹及びR²によって形成される環は、好ましくは単環系である。

20

30

【0052】

本発明の1つの実施態様において、それらを保持する窒素原子と一緒に基R¹及びR²により形成される環は、R¹及びR²を保持する該窒素原子に加えて、更に1つのヘテロ原子の環構成原子を含み、即ち、更に1つの環ヘテロ原子、又はヘテロ原子基を含むことができ、それは、N、NR⁹、O、S、SO及びSO₂から選択され、好ましくは、NR⁹、O、S、SO及びSO₂から選択され、より好ましくは、NR⁹、O及びSから選択される。R¹及びR²及びそれらを保持する窒素原子と一緒に形成されるヘテロ環が、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基R⁸で置換される場合、それらは、存在してもよい硫黄原子上でのオキソ基、及び／又は、環窒素原子上での基R⁹に加えて、好ましくは、1、2、3、4又は5個、より好ましくは、1、2、3又は4個、特に好ましくは、1、2又は3個、より特に好ましくは、1又は2個の同一の又は異なる置換基R⁸により、環炭素原子上で置換される。

40

【0053】

基R¹及びR²がそれらを保持する窒素原子と一緒になって環を形成する場合、本発明の1つの実施態様において、それらは、飽和の単環4員環、5員環、6員環又は7員環を形成し、R¹及びR²を保持する窒素原子に加えて、NR⁹、O、S、SO及びSO₂から、好ましくは、NR⁹、O及びSから選択される1つの更なるヘテロ原子の環構成原子を含み、ここで、環は、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基R⁸で置換されてもよい。式

50

I 及び I a における基 $-NR^1R^2$ からの環残基の例としては、 R^1 及び R^2 がそれらを保持する窒素原子と一緒に環を形成する場合、好ましくは、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、アゼパン-1-イル、イミダゾリジン-1-イル、ヘキサヒドロピリミジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、[1, 3] ジアゼパン-1-イル、[1, 4] ジアゼパン-1-イル、オキサゾリジン-3-イル、[1, 3] オキサジナン-3-イル、モルホリン-4-イル、[1, 3] オキサゼパン-3-イル、[1, 4] オキサゼパン-4-イル、チアゾリジン-3-イル、[1, 3] チアジナン-3-イル、チオモルホリン-4-イル、[1, 3] チアゼパン-3-イル及び [1, 4] チアゼパン-4-イルから選択される。好ましいそのような残基としては、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、アゼパン-1-イル、モルホリン-4-イル、[1, 4] オキサゼパン-4-イル、チアゾリジン-3-イル及びチオモルホリン-4-イルが挙げられる。

10

【0054】

基 R^1 及び R^2 によりそれらを保持する窒素原子と一緒に環を形成される全ての環は、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^8 で置換されてもよく、及び／又は、式 I 及び I a で図示される CO 基に結合しない環窒素原子上に、基 R^9 を保持することができ、及び／又は、環硫黄原子上に1つ又は2つのオキシ基を保持し、上記に示した置換基を与える。 R^8 及び／又は R^9 で表わされるメチル、アセチル又はメトキシカルボニル基によって、及び／又は、 R^8 で表わされる炭素原子上のオキシ基によって、及び／又は、硫黄原子上の1つ又は2つのオキシ基によって置換され、式 I 及び I a において基 $-NR^1R^2$ で表わすことができる置換基の例としては、基 2, 6-ジメチル-ピペリジン-1-イル、2, 6-ジメチル-モルホリン-4-イル、4-メチル-ピペラジン-1-イル、4-アセチル-ピペラジン-1-イル、3-オキソ-ピペラジン-1-イル、4-メチル-3-オキソ-ピペラジン-1-イル、1-オキソ-チオモルホリン-4-イル及び 1, 1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルを挙げることができる。

20

【0055】

R^1 及び R^2 が、それらを保持する窒素原子と一緒に環を形成しない場合、それらは、互いに独立に、 (C_1-C_4) -アルキル、 (C_3-C_7) -シクロアルキル- C_nH_{2n} -、フェニル- C_nH_{2n} -及びヘテロアリール- C_nH_{2n} -から選択され、より好ましくは、 (C_1-C_4) -アルキル、 (C_3-C_7) -シクロアルキル、フェニル、フェニル- CH_2 -、ヘテロアリール及びヘテロアリール- CH_2 -から選択され、特に好ましくは、 (C_1-C_4) -アルキル、 (C_3-C_7) -シクロアルキル、フェニル及びヘテロアリールから選択され、そして、それぞれの場合、 R^2 は、更に、水素であってもよく、ここで、基 (C_1-C_4) -アルキル及び (C_3-C_7) -シクロアルキルは、共に、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^6 で置換されてもよく、そして基フェニル及びヘテリアリールは、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^7 で置換されてもよい。本発明の1つの実施態様において、それらを保持する窒素原子と一緒に環を形成しない化合物において、 R^2 は、水素及び (C_1-C_4) -アルキルから選択され、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^6 で置換されてもよく、そして R^1 は示された通りに定義される。本発明の別の実施態様において、それらを保持する窒素原子と一緒に環を形成しない化合物において、 R^2 は水素であり、そして R^1 は示された通りに定義される。本発明の更なる実施態様において、それらを保持する窒素原子と一緒に環を形成しない化合物において、 R^1 及び R^2 は、示された通りに定義されるが、しかし、それらの内いずれも水素ではない。 R^1 及び／又は R^2 がアルケニル基又はアルキニル基である場合、好ましくは、 R^1 及び R^2 を保持する窒素原子は、二重結合又は三重結合とは共役せず、即ち、好ましくは、 R^1 及び R^2 を保持する窒素原子は、二重結合又は三重結合の一部を成すアルケニル基又はアルキニル基における炭素原子には直接結合しない。

30

40

【0056】

式 I a の化合物において、基 R^1 及び R^2 は、好ましくは、式 I の化合物におけると同様

50

に定義される。より好ましくは、式 I 及び I a の化合物における基 R^1 及び R^2 は、互いに独立に、 (C_1-C_6) - アルキル、 (C_3-C_6) - アルケニル、 (C_3-C_6) - アルキニル、 (C_3-C_7) - シクロアルキル- C_nH_{2n} -、フェニル- C_nH_{2n} - 及びヘテロアリール- C_nH_{2n} - から選択され、そして、 R^2 は、更に、水素であってもよく、ここで、基 (C_1-C_6) - アルキル、 (C_3-C_7) - シクロアルキル、 (C_3-C_6) - アルケニル及び (C_3-C_6) - アルキニルは、全て、1 つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^6 で置換されてもよく、そして基 C_nH_{2n} は、全て、フッ素及び (C_1-C_4) - アルキルから選択される 1 つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基で置換されてもよく、そして全てのフェニル基及びヘテロアリール基は、1 つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^7 で置換されてもよく、

10

又は、 R^1 及び R^2 は、それらを保持する窒素原子と一緒にになり、4 員環～7 員環の単環飽和又は不飽和環を形成し、それは、 R^1 及び R^2 を保持する環窒素原子に加えて、同一でも異なってもよい N、 NR^9 、O、S、SO 及び SO_2 から選択される更に 1 つ又は 2 つのヘテロ原子の環構成原子を含んでもよく、但し、O、S、SO 及び SO_2 シリーズからの 2 つの環構成原子は、隣接した環位置には存在せず、ここで、 R^1 及び R^2 、及びそれらを保持する窒素原子で形成された環は、1 つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^8 で置換されてもよい。

【0057】

特に好ましくは、式 I 及び I a の化合物における基 R^1 は、 (C_1-C_4) - アルキル、 (C_3-C_7) - シクロアルキル- C_nH_{2n} -、フェニル- C_nH_{2n} - 及びヘテロアリール- C_nH_{2n} - から選択され、そして基 R^2 は、水素、 (C_1-C_4) - アルキル、 (C_3-C_7) - シクロアルキル- C_nH_{2n} -、フェニル- C_nH_{2n} - 及びヘテロアリール- C_nH_{2n} - から選択され、ここで、全ての (C_1-C_4) - アルキル及び (C_3-C_7) - シクロアルキル基は、1 つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^6 で置換されてもよく、そして全てのフェニル及びヘテロアリール基は、1 つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^7 で置換されてもよく、そして好ましくは、数 n は、互いに独立に、0 及び 1 から選択され、

20

又は、 R^1 及び R^2 は、それらを保持する窒素原子と一緒にになり、4 員環～7 員環の単環飽和環を形成し、それは、 R^1 及び R^2 を保持する環窒素原子に加えて、同一でも異なってもよい NR^9 、O、S、SO 及び SO_2 から選択される更に 1 つのヘテロ原子の環構成原子を含んでもよく、ここで、 R^1 及び R^2 及びそれらを保持する窒素原子で形成される環は、1 つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^8 で置換されてもよい。

30

【0058】

より特に好ましくは、式 I 及び I a の化合物における基 R^1 は、 (C_1-C_4) - アルキル、 (C_3-C_7) - シクロアルキル- C_nH_{2n} -、フェニル- C_nH_{2n} - 及びヘテロアリール- C_nH_{2n} - から選択され、そして基 R^2 は、水素及び (C_1-C_4) - アルキルから選択され、ここで、全ての (C_1-C_4) - アルキル及び (C_3-C_7) - シクロアルキル基は、1 つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^6 で置換されてもよく、そして全てのフェニル及びヘテロアリール基は、1 つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^7 で置換されてもよく、ここで、好ましくは、数 n は、互いに独立に、0 及び 1 から選択され、

又は、 R^1 及び R^2 は、それらを保持する窒素原子と一緒にになり、4 員環～7 員環の単環飽和環を形成し、それは、 R^1 及び R^2 を保持する環窒素原子に加えて、 NR^9 、O、S、SO 及び SO_2 から選択される更に 1 つのヘテロ原子の環構成原子を含んでもよく、ここで、 R^1 及び R^2 及びそれらを保持する窒素原子で形成される環は、1 つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^8 で置換されてもよい。

40

【0059】

特に好ましくは、式 I 及び I a の化合物における基 R^1 は、 (C_1-C_4) - アルキル、 (C_3-C_7) - シクロアルキル、フェニル及びヘテロアリールから選択され、そして基 R^2 は、水素及び (C_1-C_4) - アルキルから選択され、ここで、全ての (C_1-C_4) - アルキル及び (C_3-C_7) - シクロアルキル基は、1 つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^6 で置換されてもよく、そして全てのフェニル及びヘテロアリール基は 1 つ又はそ

50

れ以上の同一の又は異なる置換基 R^7 で置換されてもよく、

又は、 R^1 及び R^2 は、それらを保持する窒素原子と一緒に、4員環～7員環の単環飽和環を形成し、それは、 R^1 及び R^2 を保持する環窒素原子に加えて、 NR^9 、O、S、SO 及び SO_2 から選択される更に1つのヘテロ原子の環構成原子を含んでもよく、ここで、 R^1 及び R^2 及びそれらを保持する窒素原子で形成される環は、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^8 で置換されてもよい。

【0060】

本発明の1つの実施態様において、 R^1 及び R^2 は、それらを保持する窒素原子と一緒に、4員環～7員環の単環飽和又は不飽和環を形成し、それは、 R^1 及び R^2 を保持する環窒素原子に加えて、N、 NR^9 、O、S、SO 及び SO_2 から選択される更に1つ又は2つのヘテロ原子の環構成原子を含んでもよく、それは同一でも異なってもよい。但し、O、S、SO 及び SO_2 シリーズからの2つの環構成原子は、隣接した環位置には存在しない。ここで、 R^1 及び R^2 及びそれらを保持する窒素原子で形成される環は、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^8 で置換されてもよく、そして好ましくは、 R^1 及び R^2 及びそれらを保持する窒素原子で形成される環は、4員環～7員環の単環飽和環を形成し、それは、 R^1 及び R^2 を保持する環窒素原子に加えて、 NR^9 、O、S、SO 及び SO_2 から選択される更に1つのヘテロ原子の環構成原子を含んでもよく、ここで、 R^1 及び R^2 及びそれらを保持する窒素原子で形成される環は、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^8 で置換されてもよく、そしてこの実施態様のより好ましい特徴は、上記で概要を示した通りである。

【0061】

式 I a の化合物において、基 R^3 は、好ましくは、フェニル、ナフタレニル及びヘテロアリールから選択され、より好ましくは、フェニル及びヘテロアリールから選択され、ここで、それらは、全て、ハロゲン、 (C_1-C_4) -アルキル、 (C_1-C_4) -アルキルオキシ、 (C_1-C_2) -アルキル、OH；1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_4) -アルキルオキシ；1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_3) -アルキレンジオキシ； (C_1-C_4) -アルキルメルカプト、 NH_2 、 (C_1-C_4) -アルキルアミノ、ジ $((C_1-C_4)$ -アルキル) アミノ、 $((C_1-C_4)$ -アルキル) -CONH-、 $((C_1-C_4)$ -アルキル) - SO_2NH -、ジ $((C_1-C_4)$ -アルキル) アミノカルボニル、 $((C_1-C_4)$ -アルキル) アミノカルボニル、 $((C_1-C_4)$ -アルキルオキシ) カルボニル、CONH₂、CN、CF₃、H₂NSO₂- 及び (C_1-C_4) -アルキル- SO_2 - から選択された1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基で置換されてもよく、特に好ましくは、式 I a の化合物における基 R^3 は、式 I で定義した通りである。より特に好ましくは、式 I 及び I a の化合物における基 R^3 は、フェニル及びヘテロアリールから選択され、それらは、全て、ハロゲン、 (C_1-C_4) -アルキル、 (C_1-C_4) -アルキルオキシ、 (C_1-C_2) -アルキル；1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_4) -アルキルオキシ； (C_1-C_4) -アルキルメルカプト、 (C_1-C_4) -アルキルアミノ、ジ $((C_1-C_4)$ -アルキル) アミノ、CONH₂、CN、CF₃ 及び (C_1-C_4) -アルキル- SO_2 - から選択された1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基で置換されてもよく、そして特に好ましくは、ハロゲン、 (C_1-C_4) -アルキル、 (C_1-C_4) -アルキルオキシ、 (C_1-C_2) -アルキル；1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_4) -アルキルオキシ； (C_1-C_4) -アルキルメルカプト、CF₃ 及び (C_1-C_4) -アルキル- SO_2 - から選択された1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基で置換されてもよく、より特別に好ましくは、ハロゲン、 (C_1-C_4) -アルキル；1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_4) -アルコキシ；CF₃ から選択された1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基で置換されてもよい。 R^3 で表わされるヘテロアリール基は、好ましくは、ピリジニル、チオフェニル及びベンゾチオフェニルから、より好ましくは、ピリジニル及びチオフェニルから選択される。 R^3 で表わされるヘテロアリール基は、好ましくは、環炭素原子を経由して基 X-He t に結合する。本発明の1つの実施態様に

において、基 R^3 は、示された通りに置換することができるフェニルである。本発明の別の実施態様において、基 R^3 は、示された通りに置換されるフェニルである。本発明の別の実施態様において、基 R^3 で表わされるフェニル基は、同時に、基 X が直接結合であり、そして基 Het は、2-位を経由して基 A に結合し、そして R^3 で表わされるフェニル基を4-位に保持するチアゾールジイルである場合、3-位でアルキル置換基に置換され、4-位でヒドロキシ基、そして5-位で $tert$ -ブチル基に置換されるフェニルではない。置換基 R^3 において、置換基の数は、好ましくは、1、2、3、4又は5個であり、より好ましくは、1、2、3又は4個であり、特に好ましくは、1、2又は3個であり、より特に好ましくは、1又は2個である。本発明の1つの実施態様において、基 R^3 は、炭素環基、即ち、フェニル基又はナフタレニル基であり、そして本発明の別の実施態様において、基 R^3 は、炭素環基、即ち、フェニル基又は単環ヘテロアリール基であり、これら全ての基は、示された通りに置換されていてよい。

10

【0062】

好ましくは、式 I 及び I a の化合物における基 R^4 は、水素及びメチルから選択される。

【0063】

式 I a の化合物における基 R^4 は、好ましくは、式 I の化合物で定義した通りである。より好ましくは、式 I 及び I a の化合物における基 R^5 は、ハロゲン、 (C_1-C_4) -アルキル、 (C_1-C_4) -アルキルオキシ- (C_1-C_2) -アルキル-、OH；1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_4) -アルキルオキシ； (C_1-C_4) -アルキルメルカプト、 NH_2 、 (C_1-C_4) -アルキルアミノ、ジ $((C_1-C_4)$ -アルキル)アミノ、 $((C_1-C_4)$ -アルキル)-CONH-、CONH₂、CN、CF₃及び (C_1-C_4) -アルキル-SO₂-から選択される。特に好ましくは、式 I 及び I a の化合物における基 R^5 は、ハロゲン、 (C_1-C_4) -アルキル、OH；1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_4) -アルキルオキシ； (C_1-C_4) -アルキルメルカプト、 NH_2 、 (C_1-C_4) -アルキルアミノ、ジ $((C_1-C_4)$ -アルキル)アミノ、 $((C_1-C_4)$ -アルキル)-CONH-、CN及びCF₃から選択され、より特に好ましくは、ハロゲン、 (C_1-C_4) -アルキル、 NH_2 及びCF₃から選択され、更に特に好ましくは、ハロゲン及び (C_1-C_4) -アルキルから選択され、例えば、フッ素、塩素及びメチルから選択される。本発明の1つの実施態様において、式 I 及び I a の化合物における基 Het は、無置換、又はフッ素、塩素、メチル、CF₃及び NH_2 から選択される1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基で置換され、そして好ましくは、フッ素、塩素、メチル及び NH_2 から選択され、そしてより好ましくは、フッ素、塩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、式 I 及び I a の化合物における基 Het は、無置換である。置換された基 Het 上で存在する置換基 R^5 の数は、好ましくは、1、2、3又は4個であり、より好ましくは、1、2又は3個であり、特に好ましくは、1又は2個であり、より特に好ましくは、1個である。

20

30

【0064】

式 I a の化合物における基 R^6 は、好ましくは、式 I の化合物において定義した通りである。より好ましくは、式 I 及び I a の化合物における基 R^6 は、フッ素、 (C_1-C_4) -アルキルオキシ、ジ $((C_1-C_4)$ -アルキル)アミノ、 $((C_1-C_4)$ -アルキル)-CONH-、ジ $((C_1-C_4)$ -アルキル)アミノカルボニル-及びCF₃から選択され、より特に好ましくは、フッ素及び (C_1-C_4) -アルキルオキシから選択される。置換基 R^6 の数は、好ましくは、1、2又は3個であり、より好ましくは、1又は2個であり、特に好ましくは、1個である。

40

【0065】

式 I a の化合物における基 R^7 は、好ましくは式 I の化合物で定義した通りである。より好ましくは、式 I 及び I a の化合物における基 R^7 は、ハロゲン、 (C_1-C_4) -アルキル、 (C_1-C_4) -アルキルオキシ- (C_1-C_2) -アルキル-；1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_4) -アルキルオキシ；1つ又はそれ以上のフッ

50

素原子で置換されてもよい (C_1-C_2) -アルキレンジオキシ; NH_2 、(C_1-C_4) -アルキルアミノ、ジ((C_1-C_4) -アルキル) アミノ、((C_1-C_4) -アルキル) -CONH-、CONH₂、CN、CF₃、SF₅及び(C_1-C_4) -アルキル-SO₂-から選択され、特に好ましくは、ハロゲン、(C_1-C_4) -アルキル; 1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_4) -アルキルオキシ; 1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_2) -アルキレンジオキシ; NH_2 、(C_1-C_4) -アルキルアミノ、ジ((C_1-C_4) -アルキル) アミノ、CONH₂、CN、CF₃、SF₅及び(C_1-C_4) -アルキル-SO₂-から選択され、より特に好ましくは、ハロゲン、(C_1-C_4) -アルキル; 1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_4) -アルキルオキシ; 1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_2) -アルキレンジオキシ; CN及びCF₃から選択され、特別に好ましくは、ハロゲン、(C_1-C_4) -アルキル; 1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_4) -アルキルオキシ; CN及びCF₃から選択され、より特別に好ましくは、ハロゲン、(C_1-C_4) -アルキル; 1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_4) -アルキルオキシ及びCF₃から選択される。置換基R⁷の数は、好ましくは、1、2、3又は4個であり、より好ましくは、1、2又は3個であり、特に好ましくは1又は2個、例えば、1個である。

【0066】

式I aの化合物における基R⁸は、好ましくは式Iの化合物で定義した通りである。より好ましくは、式I及びI aの化合物における基R⁸は、フッ素、(C_1-C_4) -アルキル、(C_1-C_4) -アルキルオキシ- (C_1-C_2) -アルキル-、オキソ; 1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_4) -アルキルオキシ; (C_1-C_2) -アルキレンジオキシ、((C_1-C_4) -アルキル) -CONH-、ジ((C_1-C_4) -アルキル) アミノカルボニル-、((C_1-C_4) -アルキル) アミノカルボニル-、((C_1-C_4) -アルキルオキシ) カルボニル-、CONH₂及びCF₃から選択され、特に好ましくは、フッ素、(C_1-C_4) -アルキル、(C_1-C_4) -アルキルオキシ- (C_1-C_2) -アルキル-、オキソ、((C_1-C_4) -アルキルオキシ) カルボニル-及びCF₃から選択され、より特に好ましくは、(C_1-C_4) -アルキル、オキソ及び((C_1-C_4) -アルキルオキシ) カルボニル-から選択され、ここで、R⁸で表わされるオキソ置換基は、もちろん、R¹及びR²及びそれらを保持する窒素原子と一緒に形成した環系における芳香族環では存在し得ない。R⁸の置換基の数は、好ましくは、1、2、3、4又は5個であり、より好ましくは、1、2、3又は4個であり、特に好ましくは、1、2又は3個であり、より特にこのましくは、1又は2個、例えば、1個である。

【0067】

式I aの化合物における基R⁹は、好ましくは式Iの化合物で定義した通りである。より好ましくは、式I及びI aの化合物における基R⁸は、水素、(C_1-C_4) -アルキル及び((C_1-C_4) -アルキル) -CO-から選択され、特に好ましくは、水素及び(C_1-C_4) -アルキルから選択される。

【0068】

好ましくは、式I及びI aの化合物における基R¹⁰は、水素及びメチルから選択される。

【0069】

式I aの化合物において、ヘテロアリール基は、好ましくは、式Iの化合物で定義した通りである。特に指示のない限り、ヘテロアリール基を含む基の定義において、式I及びI aの化合物におけるヘテロアリール基は、より好ましくは、N、NR¹⁰、O及びSから選択される1つ又は2つの同一の又は異なるヘテロ原子の環構成原子を含む5員環又は6員環の単環芳香族基である。基R¹、R²及びR³に存在するヘテロアリールを表すことができる芳香族ヘテロ環残基としては、例えば、ピリジニル、チオフェニル、チアゾリル及び1, 3, 4-オキサジアゾリルが挙げられる。

【0070】

10

20

30

40

50

式 I a の化合物における数 n は、好ましくは式 I の化合物で定義した通りである。より好ましくは、式 I 及び I a の化合物における数 n は、0 又は 1 であり、全ての数 n は、互いに独立に、同一又は異なっているもよい。基フェニル— C_nH_{2n} —で、 n が 1 である例は、ベンジル基（＝フェニル— CH_2 —）である。 C_nH_{2n} が 1 つ又はそれ以上の置換基で置換される場合、好ましくは、1、2、3 又は 4 個の置換基で置換され、より好ましくは、1、2 又は 3 個の置換基で、特に好ましくは、1 又は 2 個の置換基で、例えば、1 又は 2 個のアルキル基で又は 2 個のフッ素原子で置換される。

【0071】

本発明の好ましい実施態様において、式 I 及び I a の化合物に含まれる 1 つ又はそれ以上の、又は全ての基は、互いに独立に、上記で特定した基の、好ましい、定義、又は基の定義に含まれる、及び本明細書で特定した具体的な名称のいずれか 1 つ又はいくつか、そして好ましい定義、及び／又は本発明の主題である特定の名称など全ての組み合わせを有してもよい。また、全ての好ましい実施態様に関して、本発明は、式 I 及び I a の化合物の全ての立体異性体、及びあらゆる比率での立体異性体の混合物、並びにそれらの生理学的に許容される塩及びそれらの互変異性体を含む。

10

【0072】

例えば、1 つのその様な実施態様は、本発明に従う式 I 又は I a の化合物及びその使用であって、式 I 又は I a において、

【0073】

A は、 CH_2-CH_2 、 $Y-CH_2$ 及び $Y-CH_2-CH_2$ から選択され、ここで、基 A が基 H e t の環窒素原子に結合する場合、全ての CH_2 基は、1 つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^a で置換されてもよく、但し、A は $Y-CH_2$ 又は $Y-CH_2-CH_2$ ではない得ず；

20

【0074】

H e t は、N、 NR^4 、O 及び S から選択される 1 つ又は 2 つの同一の又は異なるヘテロ原子の環構成原子を含む 5 員環又は 6 員環の単環芳香族基であり、それは、1 つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^5 で置換されてもよく；

【0075】

基 R^3-X が基 H e t の環窒素原子に結合する場合、X は直接結合及び O から選択され、但し、X は O ではない得ず；

30

Y は、O、S 及び NR^b から選択され；

R^a は、メチル及びフッ素から選択され

R^b は、水素及びメチルから選択され；

R^1 は、 (C_1-C_4) —アルキル、 (C_3-C_7) —シクロアルキル— C_nH_{2n} —、フェニル— C_nH_{2n} —及びヘテロアリール— C_nH_{2n} —から選択され、そして R^2 は、水素、 (C_1-C_4) —アルキル、 (C_3-C_7) —シクロアルキル— C_nH_{2n} —、フェニル— C_nH_{2n} —及びヘテロアリール— C_nH_{2n} —から選択され、ここで、全ての (C_1-C_4) —アルキル及び (C_3-C_7) —シクロアルキル基は、1 つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^6 で置換されてもよく、そして全てのフェニル及びヘテロアリール基は、1 つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^7 で置換されてもよく；

40

又は、 R^1 及び R^2 は、それらを保持している窒素原子と一緒にになり、4 員環～7 員環の単環飽和環を形成し、それは R^1 及び R^2 を保持する環窒素原子に加えて、更に、 NR^9 、O、S、SO 及び SO_2 から選択される 1 つのヘテロ原子の環構成原子を含み、ここで、 R^1 及び R^2 及びそれらを保持している窒素原子と一緒にになり形成する環は、1 つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^8 で置換されてもよく；

R^3 は、フェニル及びヘテロアリールから選択され、それは、全て、ハロゲン、 (C_1-C_4) —アルキル、 (C_1-C_4) —アルキルオキシ— (C_1-C_2) —アルキル—；1 つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_4) —アルキルオキシ； (C_1-C_4) —アルキルメルカプト、 (C_1-C_4) —アルキルアミノ、ジ— (C_1-C_4) —アルキル—アミノ、 $CONH_2$ 、CN、 CF_3 及び (C_1-C_4) —アルキル— SO_2 —から選択され

50

た、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基で置換されてもよく；

R^4 は、水素及び (C_1-C_4) －アルキルから選択され；

R^5 は、ハロゲン、 (C_1-C_4) －アルキル、 (C_1-C_4) －アルキルオキシ－ (C_1-C_2) －アルキル、OH；1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_4) －アルキルオキシ； (C_1-C_4) －アルキルメルカプト、 NH_2 、 (C_1-C_4) －アルキルアミノ、ジ (C_1-C_4) －アルキルアミノ、 (C_1-C_4) －アルキルCONH－、CONH $_2$ 、CN、CF $_3$ 及び (C_1-C_4) －アルキルSO $_2$ －から選択され；

R^6 は、フッ素、 (C_1-C_4) －アルキルオキシ、ジ (C_1-C_4) －アルキルアミノ、 (C_1-C_4) －アルキルCONH－、ジ (C_1-C_4) －アルキルアミノカルボニル及びCF $_3$ から選択され；

10

R^7 は、ハロゲン、 (C_1-C_4) －アルキル、 (C_1-C_4) －アルキルオキシ－ (C_1-C_2) －アルキル；1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_4) －アルキルオキシ；1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_2) －アルキレンジオキシ； NH_2 、 (C_1-C_4) －アルキルアミノ、ジ (C_1-C_4) －アルキルアミノ、 (C_1-C_4) －アルキルCONH－、CONH $_2$ 、CN、CF $_3$ 、SF $_5$ 及び (C_1-C_4) －アルキルSO $_2$ －から選択され；

R^8 は、フッ素、 (C_1-C_4) －アルキル、 (C_1-C_4) －アルキルオキシ－ (C_1-C_2) －アルキル、OH、オキシ；1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_4) －アルキルオキシ； (C_1-C_3) －アルキレンジオキシ、 (C_1-C_4) －アルキルメルカプト、 NH_2 、 (C_1-C_4) －アルキルアミノ、ジ (C_1-C_4) －アルキルアミノ、 (C_1-C_4) －アルキルCONH－、ジ (C_1-C_4) －アルキルアミノカルボニル、 (C_1-C_4) －アルキルアミノカルボニル、 (C_1-C_4) －アルキルオキシカルボニル、CONH $_2$ 、CN及びCF $_3$ から選択され；

20

R^9 は、水素、 (C_1-C_4) －アルキル及び (C_1-C_4) －アルキルCO－から選択され；

R^{10} は、水素及び (C_1-C_4) －アルキルから選択され；

ヘテロアリールは、N、NR ^{10} 、O及びSから選択された1、2又は3個の同一の又は異なるヘテロ原子の環構成原子を含む、5員環又は6員環の単環芳香族基であり；

nは、0又は1であり、全ての数nは、互いに独立に、同一でも異なってもよい；
の化合物の立体異性体のいずれかの形態若しくはあらゆる比率での立体異性体形態の混合物、又はそれらの生理学的に許容される塩、並びにその使用に関する。

30

【0076】

別のその様な実施態様は、本発明に従う式I又はIaの化合物及びその使用であって、式I又はIaにおいて、

Aは、CH $_2$ －CH $_2$ 及びY－CH $_2$ から選択され、ここで、基Aが基Hetの環窒素原子に結合する場合、全てのCH $_2$ 基は、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基R ^{a} で置換されてもよく、但し、AはY－CH $_2$ ではあり得ず；

Hetは、N、NR ^{4} 、O及びSから選択される1つ又は2つの同一の又は異なるヘテロ原子の環構成原子を含む、5員環又は6員環の芳香族基であり、それは、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基R ^{5} により、環炭素原子上で置換されてもよく；

40

基R ^{3} －X－が基Hetの環窒素原子に結合される場合、Xは直接結合及びOから選択され、但し、XはOではあり得ず；

Yは、O、S及びNR ^{b} から選択され；

R ^{a} は、メチル及びフッ素から選択され；

R ^{b} は、水素及びメチルから選択され；

R ^{1} は、 (C_1-C_4) －アルキル、 (C_3-C_7) －シクロアルキル－C $_n$ H $_{2n}$ －、フェニル－C $_n$ H $_{2n}$ －及びヘテロアリール－C $_n$ H $_{2n}$ －から選択され、そして、R ^{2} は、水素及び (C_1-C_4) －アルキルから選択され、ここで、全ての (C_1-C_4) －アルキル及び (C_3-C_7) －シクロアルキル基は、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基R ^{6} で置換されてもよく、そして全てのフェニル及びヘテロアリール基は、1つ又はそれ以上の同一

50

の又は異なる置換基 R^7 で置換されてもよく、

又は、 R^1 及び R^2 は、それらを保持している窒素原子と一緒にになり、4員環～7員環の単環の飽和環を形成し、それは、 R^1 及び R^2 を保持する環窒素原子に加えて、 NR^9 、O、S、SO 及び SO_2 から選択されるヘテロ原子の環構成原子を更に1つ含んでもよく、ここで、 R^1 及び R^2 及びそれらを保持している窒素原子と一緒に形成する環は、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^8 で置換されてもよく、

R^3 は、ハロゲン、 (C_1-C_4) -アルキル、 (C_1-C_4) -アルキルオキシ- (C_1-C_2) -アルキル-；1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_4) -アルキルオキシ； (C_1-C_4) -アルキルメルカプト、 (C_1-C_4) -アルキルアミノ、ジ (C_1-C_4) -アルキル)アミノ、 $CONH_2$ 、CN、 CF_3 及び (C_1-C_4) -アルキル- SO_2 -から選択される1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基で置換されてもよいフェニルであり；

R^4 は、水素及び (C_1-C_4) -アルキルから選択され；

R^5 は、ハロゲン、 (C_1-C_4) -アルキル、 (C_1-C_4) -アルキルオキシ- (C_1-C_2) -アルキル-、OH；1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_4) -アルキルオキシ； (C_1-C_4) -アルキルメルカプト、 NH_2 、 (C_1-C_4) -アルキルアミノ、ジ (C_1-C_4) -アルキル)アミノ、 (C_1-C_4) -アルキル)-CO NH-、 $CONH_2$ 、CN、 CF_3 及び (C_1-C_4) -アルキル- SO_2 -から選択され；

R^6 は、フッ素 及び (C_1-C_4) -アルキルオキシから選択され；

R^7 は、ハロゲン、 (C_1-C_4) -アルキル；1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_4) -アルキルオキシ；1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_2) -アルキレンジオキシ； NH_2 、 (C_1-C_4) -アルキルアミノ、ジ (C_1-C_4) -アルキル)アミノ、 (C_1-C_4) -アルキル)-CONH-、CO NH_2 、CN、 CF_3 、 SF_5 及び (C_1-C_4) -アルキル- SO_2 -から選択され；

R^8 は、フッ素、 (C_1-C_4) -アルキル、 (C_1-C_4) -アルキルオキシ- (C_1-C_2) -アルキル-、オキソ；1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい (C_1-C_4) -アルキルオキシ； (C_1-C_2) -アルキレンジオキシ、 (C_1-C_4) -アルキル)-CONH-、ジ (C_1-C_4) -アルキル)アミノカルボニル-、 (C_1-C_4) -アルキル)アミノカルボニル-、 (C_1-C_4) -アルキルオキシ)カルボニル-、CO NH_2 及び CF_3 から選択され；

R^9 は、水素、 (C_1-C_4) -アルキル及び (C_1-C_4) -アルキル)-CO-から選択され；

R^{10} は、水素及び (C_1-C_4) -アルキルから選択され；

ヘテロアリールは、N、 NR^{10} 、O 及び S から選択される1個又は2個の同一の又は異なるヘテロ原子環構成原子を含む、5員環又は6員環の単環芳香族基であり；

n は、0 又は1であり、ここで、全ての数nは、互いに独立に、同一でも異なってもよい；

の化合物の立体異性体のいずれかの形態若しくはあらゆる比率での立体異性体形態の混合物、又はそれらの生理学的に許容される塩、並びにその使用に関する。

【0077】

別のそのような実施態様は、本発明に従う式 I a の化合物の使用であって、式 I a において、

A は CH_2-CH_2 及び $Y-CH_2$ から選択され、基 A が基 H e t の環窒素原子に結合する場合、全ての CH_2 基は、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^a で置換されてもよく、但し、A は $Y-CH_2$ ではあり得ず；

H e t は、N、 NR^4 、O 及び S から選択される1つ又は2つの同一の又は異なるヘテロ原子の環構成原子を含む、5員環又は6員環の芳香族基であり、それは、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^5 により、環炭素原子上で置換されてもよく；

X は存在せず、そして R^3 で表わされるフェニル基は、基 H e t に縮合し；

Y は、O、S 及び NR^b から選択され；

R^a は、メチル及びフッ素から選択され；

R^b は、水素及びメチルから選択され；

は、互いに独立に、水素及び(C1-C4)アルキルから選択され；

R^1 は、(C1-C4)－アルキル、(C3-C7)－シクロアルキル－ C_nH_{2n} －、フェニル－ C_nH_{2n} －及びヘテロアリール－ C_nH_{2n} －から選択され、そして R^2 は、水素及び(C1-C4)－アルキルから選択され、ここで、全ての(C1-C4)－アルキル及び(C3-C7)－シクロアルキル基は、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^6 で置換されてもよく、そして全てのフェニル及びヘテロアリール基は、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^7 で置換されてもよく；

又は、 R^1 及び R^2 は、それらを保持している窒素原子と一緒にになり、4員環～7員環の単環の飽和環を形成し、それは、 R^1 及び R^2 を保持する環窒素原子に加えて、 NR^9 、O、S、SO及びSO₂から選択されるヘテロ原子の環構成原子を更に1つ含んでもよく、ここで、 R^1 及び R^2 及びそれらを保持している窒素原子と一緒にになって形成する環は、1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基 R^8 で置換されてもよく；

R^3 は、フェニルであり、それは、ハロゲン、(C1-C4)－アルキル、(C1-C4)－アルキルオキシ(C1-C2)－アルキル；1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい(C1-C4)－アルキルオキシ；(C1-C4)－アルキルメルカプト、(C1-C4)－アルキルアミノ、ジ((C1-C4)－アルキル)アミノ、CONH₂、CN、CF₃及び(C1-C4)－アルキル－SO₂－から選択された1つ又はそれ以上の同一の又は異なる置換基で置換されてもよく；

R^4 は、水素及び(C1-C4)－アルキルから選択され；

R^5 は、ハロゲン、(C1-C4)－アルキル、(C1-C4)－アルキルオキシ(C1-C2)－アルキル、OH；1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい(C1-C4)－アルキルオキシ；(C1-C4)－アルキルメルカプト；NH₂、(C1-C4)－アルキルアミノ、ジ((C1-C4)－アルキル)アミノ、((C1-C4)－アルキル)－CONH－、CONH₂、CN、CF₃及び(C1-C4)－アルキル－SO₂－から選択され；

R^6 は、フッ素 及び(C1-C4)－アルキルオキシから選択され；

R^7 は、ハロゲン、(C1-C4)－アルキル；1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい(C1-C4)－アルキルオキシ；1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい(C1-C2)－アルキレンジオキシ；NH₂、(C1-C4)－アルキルアミノ、ジ((C1-C4)－アルキル)アミノ、((C1-C4)－アルキル)－CONH－、CONH₂、CN、CF₃、SF₅及び(C1-C4)－アルキル－SO₂－から選択され；

R^8 は、フッ素、(C1-C4)－アルキル、(C1-C4)－アルキルオキシ(C1-C2)－アルキル、オキソ；1つ又はそれ以上のフッ素原子で置換されてもよい(C1-C4)－アルキルオキシ；(C1-C2)－アルキレンジオキシ；((C1-C4)－アルキル)－CONH－、ジ((C1-C4)－アルキル)アミノカルボニル、((C1-C4)－アルキル)アミノカルボニル、((C1-C4)－アルキルオキシ)カルボニル、CONH₂及びCF₃から選択され；

R^9 は、水素、(C1-C4)－アルキル及び((C1-C4)－アルキル)－CO－から選択され；

R^{10} は、水素 及び(C1-C4)－アルキルから選択され；

ヘテロアリールは、N、 NR^{10} 、O及びSから選択される1個又は2個の同一の又は異なるヘテロ原子の環構成原子を含む、5員環又は6員環の単環芳香族基であり；

nは、0又は1であり、ここで、全ての数nは、互いに独立に、同一でも異なってもよい；

いずれかの立体異性体における化合物若しくはあらゆる比率での立体異性体の混合物、又はそれらの生理学的に許容される塩、並びにその使用に関する。

【0078】

本発明のいずれの実施態様とも同様に、本発明に従う化合物の典型的な定義を含む前述の実施態様において、1個又はそれ以上の又は全ての基は、上記で特定された好ましい定

10

20

30

40

50

義のいずれか、又はそれらの定義に含まれ、上記で特定された具体的表示のいずれか1つ又はいくつかを有することが出来る。

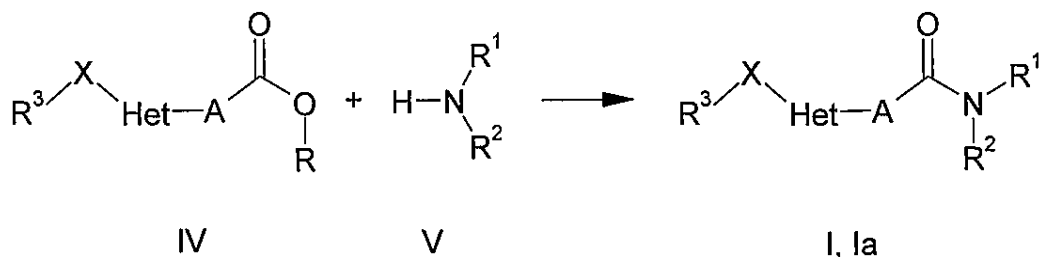
【0079】

本発明の更なる実施態様は、本明細書に具体的に開示された、本発明に従う式I及びIaの個々の化合物、及びそれらの使用に関し、それは、以下に記載した全ての実施例の化合物の、遊離化合物としての形態、並びに一般的に生理学的に許容されるそれらの塩の形態を含み、そして、具体的な塩が本明細書に開示されている場合は、この特定の塩の形態を、並びに互変異性体が存在する場合は、全ての遊離化合物及びそれらの塩の互変異性体を含む。即ち、この実施態様は、化合物が遊離の化合物として、又は特定の塩として具体的に開示されているか否かに拘わらず、本明細書に具体的に開示される全ての個々の化合物の、一般的に生理学的に許容されるそれらの塩を包含する。例えば、化合物、2-[4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-2-イルスルファニル]-N-(ピリジン-2-イル)-アセトアミドに関して云えば、それは、具体的に遊離化合物として開示されているが、本発明の主題は、「2-[4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-2-イルスルファニル]-N-(ピリジン-2-イル)-アセトアミド」及び「2-[4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-2-イルスルファニル]-N-(ピリジン-2-イル)-アセトアミド、又は生理学的に許容されるその塩」である。例えば、トリフルオロ酢酸塩として具体的に開示されている、2-[4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-2-イルアミノ]-1-(ピロリジン-1-イル)-エタノンに関して云えば、本発明の主題は、「2-[4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-2-イルアミノ]-1-(ピロリジン-1-イル)-エタノン」、「2-[4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-2-イルアミノ]-1-(ピロリジン-1-イル)-エタノン又は生理学的に許容されるその塩」及び「2-[4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-2-イルアミノ]-1-(ピロリジン-1-イル)-エタノン・トリフルオロ酢酸塩」である。

【0080】

本発明の更なる主題は、式I及びIaの化合物及びその塩を入手可能にする製造方法であり、以下にその概要を示す。好適な構築要素を組み合わせる化合物を製造する方法はいくつかある。これらの合成方法において採用される合成戦略及び反応のタイプはそれ自身公知であり、本明細書で具体的に参照した文献を含む文献に記載され、そして、一般に当業者に周知の標準条件下で実施される。部分的には、これらの方法は、式IVのヘテロアリール置換カルボン酸又はその誘導体と式Vのアミンとを反応させて、式I及びIaの化合物を得ることを含み、この場合、式IVの化合物、及び/又は、式Vの化合物もまた採用可能であり、及び/又は、式I及びIaの化合物は、また、塩の形態でも得られる。

【化7】



【0081】

式IV及びVの化合物において、基A、Het、X、R¹、R²及びR³は、式I及びIaの化合物において定義した通りであり、加えて、いかなる官能基も保護化形態で、又は後で望ましい最終基に転換される前駆体基の形態で存在可能であり、式IVの化合物においても、カルボン酸、又はアルキルエステル又はベンジルエステルなどのエステルを有利に採用することができ、即ち、式IVの化合物における基Rは、水素又はアルキル、例えば、メチル、エチル又はベンジルなどの(C₁-C₄)-アルキルであってもよい。

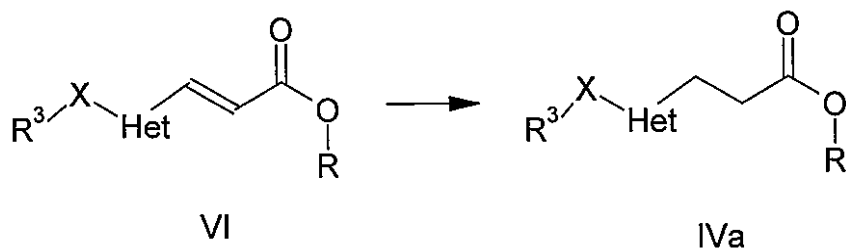
【0082】

式 I 及び I a の化合物を得るための式 I V の化合物と式 V の化合物との反応は、カルボン酸又はそのエステルのカルボキシアミドへの転換、又は異なった視点からみると、カルボン酸又はそのエステルによるアミンのアシル化のための標準条件下で実施可能である。R が水素である式 I V の化合物、並びに、R がアルキル又はベンジルである化合物は、式 V の化合物と反応させることが可能である。特定のケースにおいて望ましい又はより有利である場合、C O O R がカルボン酸基 C O O H である式 I V の化合物を、先ずエステル化し、そして C O O R がエステル基である得られた化合物を、次いで式 V の化合物と反応させる。同様に、基 C O O R がエステル基である式 I V の化合物を、例えば、ベンジルエステルの場合、酸性又は塩基性鹼化により、又は接触水素化により、先ず結合を開裂してカルボン酸を得、そして C O O R が C O O H 基である得られた化合物を、次いで式 V の化合物と反応させる。C O O R がエステル基である式 I V の化合物は、反応試薬を、約 20℃～約 100℃の温度で、例えば、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル (1, 2-ジメトキシエタン、DME) 又はメチル tert-ブチルエーテル (MTB) などのエーテル；ジクロロメタン、トルエン又はクロロベンゼンなどの炭化水素；メタノール、エタノール又はイソプロパノールなどのアルコール；ジメチルホルムアミド (DMF) 又は N-メチルピロリドン (NMP) などのアミド；又はその他の好適な溶媒又は溶媒の混合物などの溶媒中で、組み合わせることにより、式 V のアミンと反応させることができる。基 C O O R がカルボン酸基である式 I V の化合物の反応において、好ましくは、後者の基は、先ず活性化され、又は反応性の高いカルボン酸誘導体基へ転換される。好適な反応性カルボン酸誘導体は、例えば、カルボン酸クロリド、例えば、酸のオキサリルクロリド又はチオニルクロリドによる処理で得られる。カルボン酸基に対する好適な活性化試薬としては、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) 又は N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド (DIC) などのカルボジイミド；O-((シアノ(エトキシカルボニル)メチレン)アミノ)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム・テトラフルオロボレート (TOTU)、N, N, N', N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウム・ヘキサフルオロホスフェート (HATU)、プロパンホスホン酸無水物 (PPA)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (CDI)、及びクロロギ酸エチル又はクロロギ酸イソブチルなどのクロロギ酸アルキルエステルが挙げられ、後者の試薬は混合酸無水物の生成をもたらす。式 V の化合物の、基 C O O R がカルボン酸基である式 I V の化合物によるアシル化は、一般的には、例えば、トルエン、ジクロロメタン、THF、ジオキサン、DME、DMF 又は NMP などの溶媒中、例えば、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン又は N-エチルモルホリン (NEM) などのアミン、又は炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、又は酢酸ナトリウムなどの塩基性アルカリ金属化合物、又は式 V のアミンの過剰存在下で、約 0℃～約 80℃の温度で実施される。

【0083】

式 I V の中間体化合物は、別の方法で入手可能である。それらの内の 1 つによれば、それは式 I V a の化合物、従って、基 A が $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ である式 I 又は I a の最終化合物の製造に関し、式 I V の化合物：

【化 8】



即ち、ヘテロアリールアクリル酸誘導体を、式 V I で図示された二重結合の水素化又は還

元を行い、一重結合を得る。式V I及びI V aの化合物における基H e t、X及びR³は、式I及びI aの化合物で定義した通りであり、いずれの官能基も保護化形態として、又は後で望ましい最終基に転換される前駆体基の形態として存在可能である。式V Iの化合物におけるC H基は、式で図示される二重結合の一部であり、そして、式で図示される式I V aの化合物におけるC H₂基は、場合により、R^aで表わされる好適な置換基、例えば、アルキル置換基により置換されてもよい。式V I及びV I aの化合物における基Rは、式I Vの化合物で定義した通りである。

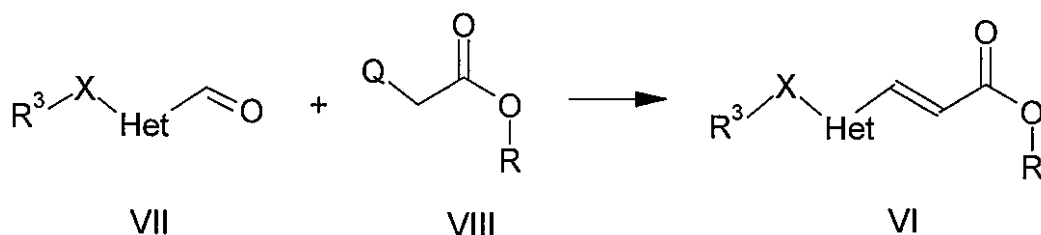
【0084】

式I V aの化合物を得るための式V Iの化合物の水素化は、標準条件下で、分子状水素により、水素化触媒の存在下、又は、例えば、ホウ素化合物若しくは金属水素化物錯体などの水素供与化合物により、実施可能である。式V I化合物の分子状水素による触媒の存在下での接触水素化は、不均一又は均一触媒であってもよく、一般に、溶媒の存在下、例えば、メタノール又はエタノールなどのアルコール；T H F、ジオキサン又はD M Eなどのエーテル；酢酸などの酸；又は溶媒の混合物中で、約0℃～約50℃の温度で、例えば、室温で、大気圧下で又は昇圧下で、例えば、約1気圧から約10気圧で実施される。触媒としては、遷移金属が都合よく、例えば、パラジウム、白金、ロジウム、ルテニウム又はRaneyニッケルなどのニッケル、又は遷移金属化合物、例えば、酸化白金などの酸化物、又はハロゲン化物、又はホスフィン錯体が採用される。好ましい触媒は、例えば、炭素上パラジウムである。水素供与化合物の例としては、ナトリウムボロヒドリドが挙げられ、それは、三塩化ビスマスの様な金属ハロゲン化物の存在下、エタノールの様な溶媒中で、式V Iの化合物における炭素－炭素二重結合の還元をもたらす。

【0085】

式V Iの化合物は、アルデヒド又はケトンなどの式V I Iの化合物を、例えば、Knoevenagel反応、Wittig反応又はWittig-Horner反応などの反応で、式V I I Iの化合物と縮合して、式V Iのヘテロアリアルアクリル酸又はその誘導体により得ることができる。

【化9】



【0086】

式V I I及びV I I Iの化合物において、基H e t及びR³は、式I及び式I aの化合物において定義した通りであり、加えて、いかなる官能基も保護形態で、又は後で望ましい最終基へ転換される前駆体基の形態で存在可能である。式に示されたC H O基の一部である式V I Iの化合物におけるC H基、及び式に示された式V I I Iの化合物におけるC H₂基は、場合により、R^aで表わされる好適な置換基、例えば、アルキル置換基で置換されてもよい。式V I I Iの化合物における基Rは、式I Vの化合物で定義した通りである。実施する反応に応じて、式V I I Iの化合物における基Qは異なった意味を有する。Knoevenagel反応を実施する場合、式V I I Iの化合物は、マロン酸又はマロン酸誘導体であり、そして基Qは、カルボン酸基C O O H又はエステル基C O O Rであり、ここで、Rは、例えば、(C₁－C₄)－アルキル又はベンジルである。その様な場合、式V I I Iの化合物における基C O O Rは、基Qとは独立に、また、カルボン酸基C O O H又はC O O－(C₁－C₄)－アルキルなどのエステル基であり得る。また、Knoevenagel反応においては、シアノ酢酸、及び(C₁－C₄)－アルキルエステルなどのシアノ酢酸誘導体を採用することができ、そして基Qはシアノ基であってもよい。一般に脱カルボキシル化反応を

起こし、そして、直接式V Iの化合物へ導くKnoevenagel反応において、マロン酸又はそのモノエステルを採用しない場合、式V I I及びV I I Iの化合物から式V Iの化合物を生成することは、エステル基又はシアノ基の加水分解を含み、それは、その場生成でも、分離段階での生成でも可能である。

【0087】

Wittig反応又はWittig-Horner反応が実施される場合、式V I I Iの化合物における基COORがエステル基であり、そしてRが、例えば、(C₁—C₄)—アルキル又はベンジルである場合、式V I I Iの化合物は、ホスホニウム塩、例えば、((C₁—C₄)—アルキルオキシ)カルボニルメチルトリフェニルホスホニウム・ハライドであり、式に示されるCH₂基上で、R^aで表わされるアルキル基を有してもよく、そして、基Qは、対イオンとしてハライドアニオンを有するトリフェニルホスフィノ基であり、又は、式V I I Iの化合物はホスホネート、例えば、((C₁—C₄)—アルキルオキシ)カルボニルメチルホスホン酸ジ((C₁—C₄)—アルキル)であり、それは、式に示されるCH₂基上で、R^aで表わされるアルキル基を有してもよく、従って、基Qは、ジ((C₁—C₄)—アルキル)ホスホニル基である。((C₁—C₄)—アルキルオキシ)カルボニルメチルトリフェニルホスホニウム・ハライドを採用し、反応を実施する場合、それを脱プロトン化する代わりに、また、安定なリンイリド、例えば、((C₁—C₄)—アルキルオキシ)カルボニルメチレントリフェニルホスファンが、直接式V I Iの化合物との反応に用いられる。

【0088】

上記で議論した式V Iの化合物を得るための式V I I及びV I I Iの化合物の反応は、一般的には、標準条件下で実施可能である。例えば、マロン酸又はマロン酸誘導体とのKnoevenagel反応は、反応試薬を約60℃～約120℃の温度で、例えば、ベンゼン、トルエン又はクロロベンゼンなどの炭化水素；エタノールなどのアルコール、又はピリジンなどの溶媒中、好ましくは、ピペリジン、ピリジン、(—アラニンなどのアミンの様な塩基の存在下で、又は酢酸アンモニウムなどのアミンの酸付加塩の存在下で加熱することにより達成される。安定なリンイリドが直接採用されない限り、式V Iの化合物を得るためのWittig反応又はWittig-Horner反応は、一般的には、無水の条件下、例えば、THF、ジオキサン又はDMEなどのエーテル、又はエタノールなどのアルコール中のような溶媒中で実施され、先ず、ホスホニウム塩又はホスホネートを塩基と、例えば、ナトリウムメトキシド又はカリウムtert-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコラートと、又はリチウムジイソプロピルアミドなどのアミドと、又はn-ブチルリチウムなどの有機金属化合物と反応させ、次いで、式V I Iの化合物と、約-80℃～約100℃の温度で反応させる。

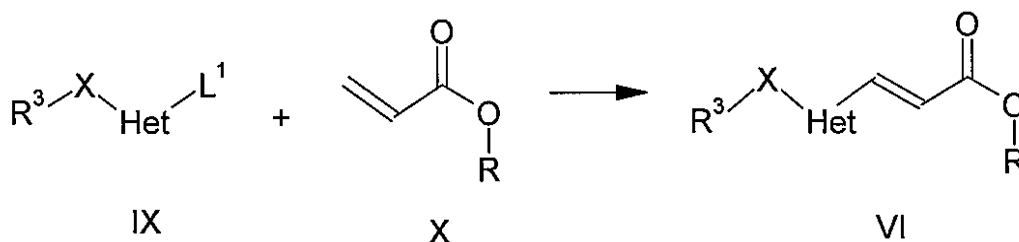
【0089】

式V Iのヘテロアリアルアクリル酸誘導体は、式V I Iのアルデヒド又はケトンから、当業者に公知のその他の種々の反応により得られる。実施例で示す通り、Perkin反応は、式V Iの化合物を製造するために適用可能であり、そして、式V I Iの個々のアルデヒドは過剰のカルボン酸無水物、例えば、無水酢酸と一緒に、約100℃～約150℃の温度で、カルボン酸のアルカリ金属塩、例えば、酢酸ナトリウム又は酢酸カリウムの存在下で加熱されると記載されている。

【0090】

別の方法において、式V Iのヘテロアリアルアクリル酸又はその誘導体は、式I Xの化合物及び式Xのアクリル酸誘導体から、Heck反応で得られる。

【化 1 0】



【 0 0 9 1 】

式 I X 及び X の化合物において、基 H e t、X 及び R^a は、式 I 及び I a の化合物において定義した通りであり、加えて、いかなる官能基も保護形態で、又は後で望ましい最終基へ転換される前駆体基の形態で存在可能である。式 X の化合物の C H 基及び C H₂ 基は、式に示された二重結合の一部であり、場合により R^a で表わされる好適な置換基、例えば、アルキル置換基で置換されてもよい。式 X のアクリル酸誘導体における基 C O O R は、好ましくはエステル基であり、そして R は、例えば、メチル又はエチルの様な、(C₁ - C₄) - アルキルなどのアルキル又はベンジルである。式 I X の化合物における基 L¹ は、Heck条件下で、アルケン部分により置換可能な脱離基であり、ハロゲン、例えば、塩素、臭素、又はヨウ素、又はスルホニルオキシ基、例えば、トリフルオロメタンスルホニルオキシである。一般的には、反応は、パラジウム触媒、例えば、酢酸パラジウムなどの遷移金属触媒の存在下で、トリフェニルホスファン又はトリ(オルトートリル)ホスファン、又はビス(トリフェニルホスファン)パラジウム・クロリド又はテトラキス(トリフェニルホスファン)パラジウムなどのホスファンの存在下で、アミン、例えば、トリエチルアミンの様な第三級アミンなどの塩基、又は、塩基性アルカリ金属塩、例えば、炭酸カリウム又は酢酸ナトリウムの存在下、炭化水素、例えば、トルエン、クロロベンゼン又はジクロロメタン；エーテル、例えば、D M E、T H F 又はジオキサン；アミド、例えば、D M F 又は N M P；ニトリル、例えば、アセトニトリル、又は混合溶媒などの不活性溶媒中、約 20 °C ~ 約 110 °C の温度で実施される。

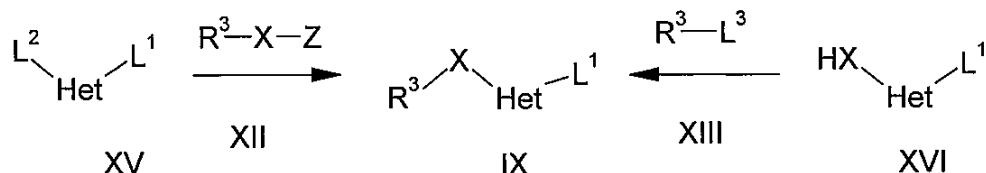
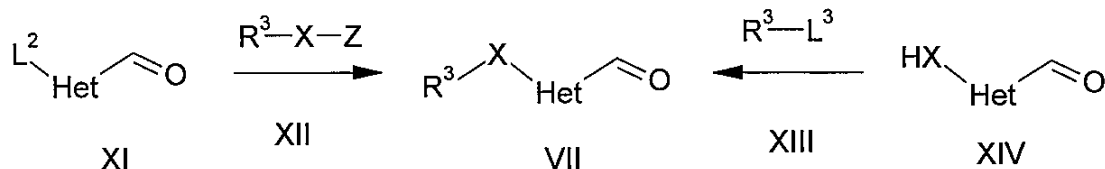
【 0 0 9 2 】

本明細書で議論した、式 V I I、V I I I、I X 及び X の化合物並びに式 V の化合物、及び中間体及び式 I 及び I a の最終化合物の製造のための方法において、採用されるその他の出発化合物は、市場で入手可能であるか、又は文献に記載された標準的な手順に従い、又はそのような手順と同様にして製造可能である。例えば、式 V I I のアルデヒド及びケトン、式 $R^3-X-H e t-H$ の親ヘテロアレーン、又はハロゲン、アルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、又はシアノなどの置換基をそれぞれ有する置換ヘテロアレーンから、例えば、Friedel-Crafts アシル化、Vilsmeier ホルミル化、メタル化とそれに続くカルボン酸誘導体との反応、アルキル基のハロゲン化とそれに続く加水分解、アルキル基の酸化、又はシアノ若しくはカルボキシ基若しくはその誘導体の有機金属化合物による還元又は反応などの手順により入手可能である。式 I X の化合物は、例えば、親ヘテロアレーン又はヒドロキシ又はアミノなどの置換基を有する置換ヘテロアレーンから、親ヘテロアレーン又はヒドロキシ置換ヘテロアレーンのハロゲン化、ヒドロキシ基のスルホン化、又はアミノ基のジアゾ化とそれに続くハライドとの反応などにより入手可能である。

【 0 0 9 3 】

構造部分 R^3-X は、市場で入手可能か、若しくは前に概要を示した様にして得られる式 $V I I$ 及び $I X$ の化合物中に既に存在し、又は式 $V I I$ 及び $I X$ の化合物の出発化合物、又はそれらの出発化合物より標準的手順により導入することができる。例えば、式 $V I I$ 及び $I X$ の化合物は、それぞれ式 $X I$ 及び $X I V$ 、又は式 $X V$ 及び $X V I$ の適切な出発化合物から、式 $X I I$ 及び $X I I I$ の適切な化合物との反応により得ることができる。

【化 1 1】



10

【0094】

式XI、XII、XIII、XIV、XV及びXVIの化合物において、基Het及びR³は、式I及びIaの化合物において定義した通りであり、加えて、いかなる官能基も保護化形態で、又は後で望ましい最終基へ転換される前駆体基の形態で存在可能である。意図する方法を実施する場合、式に示されている式XI及びXIVの化合物中のC=O基も、保護化形態で、又は前駆体基の形態で存在することができる。式XI及びXIVの化合物におけるCH基は、式に示されるCHO基の一部であるが、場合により、R^aで表わされる好適な基で、例えば、アルキル置換基で置換することができる。式XIV及びXVIの化合物における基Xは、O、O-CH₂、S、NH及びN((C₁-C₄)-アルキル)から選択される。式XIIの化合物における基Xは、直接結合、CH₂、O、O-CH₂、CH₂-O、S、NH及びN((C₁-C₄)-アルキル)から選択される。式XIIの化合物及び式XIII又はIXの得られた化合物における基Xが、O、CH₂-O、S、NH又はN((C₁-C₄)-アルキル)である場合、式XIIにおける基Zは水素である。式XIIの化合物及び式XIII又はIXの得られた化合物における基Xが、直接結合である場合、基Zはボロン酸基又はその誘導体、例えば、ボロン酸基-B(OH)₂であり、従って、式XIIの化合物は、式R³B(OH)₂のボロン酸基であり得る。式XIIの化合物における基Xが、CH₂又はO-CH₂である場合、基Zは、求核性の置換可能な脱離基、例えば、ハロゲン、特に塩素又は臭素であり、又はベンゼンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ、ニトロベンゼンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシ又はトリフルオロメタンスルホニルオキシなどのアリールスルホニルオキシ又はアルキルスルホニルオキシ基であり、従って、式XIIの化合物は、アルキル化剤となり得る。式XV及びXVIの化合物における基L¹は、式IXの化合物における様に定義され、又は前駆体の形態において存在可能であり、それは、後で望ましい基L¹、例えば、ヒドロキシ基又は保護化ヒドロキシ基へ転換され、そしてそれは、トリフルオロメタンスルホニルクロリドによる処理で、トリフルオロメタンスルホニルオキシ脱離基へ転換可能である。式XI及びXVにおける基L²は、式XI及びXII、又はXV及びXIIの化合物を反応させる時に実施した、触媒又は無触媒の求核的芳香族置換反応、又はカップリング反応、又はその他のタイプの反応により、基R³-X-で代替可能な脱離基である。式XI及びXVの化合物における好適な脱離基L²の例としては、ハロゲン、特に、塩素、臭素及びヨウ素、並びにトリフルオロメタンスルホニルオキシなどのスルホニルオキシ基がある。式XVの化合物における基L²は、同一の又は異なる基L¹であってもよい。L¹が脱離基の場合、式XV及びXIIの化合物の反応における望ましい式IXの生成物は、好適な反応条件を適用し、異なった反応性を有する2つの脱離基L¹及びL²を含む式XVの化合物を採用し、又はL¹及びL²が同一の場合、基Hetの異なった位置に存在する脱離基の反応性の違いを利用することにより形成可能である。後者の状況は、例えば、2,5-ジブロモピリジンの様な、式XVの化合物にあてはまり、例えば、この場合は、2-位の臭素原

20

30

40

50

子の方が、5-位の臭素原子より反応性が高い。式X I I Iの化合物における基 L^3 も、また、求核的置換可能な脱離基であり、そして、ハロゲン、特に、塩素、臭素及びヨウ素、又はトリフルオロメタンスルホニルオキシなどのスルホニルオキシ基であってもよい。

【0095】

式X I及びX Vの化合物の式X I Iの化合物との反応、及び式X I V及びX V Iの化合物の式X I I Iの化合物との反応は、一般的には、 L^2-H 又は L^3-H の遊離酸に結合し、及び／又は、アルコール、チオール又はアミンである式X I I、X I V及びX V Iの化合物の求核性を強化する塩基の存在下で実施される。好適な塩基としては、アミン、例えば、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、ピリジンなどの第三級アミン；例えば、ナトリウムアミド又はリチウムジイソプロピルアミドなどのアミド塩；有機金属化合物、例えば、*n*-ブチルリチウムなどの有機リチウム化合物；アルカリ金属又はアルカリ土類金属水素化物、例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カルシウム；アルカリ金属又はアルカリ土類金属水酸化物又は水酸化第四級アンモニウム、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム；アルカリ金属又はアルカリ土類金属アルコキシド、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム*tert*-ブトキシド；又はその他塩基性アルカリ金属若しくはアルカリ土類金属化合物、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素塩；又はその他の塩基性塩又は塩基の混合物が挙げられる。塩基を用いて、アルコール、チオール又はアミンである式X I I、X I V及びX V Iの化合物は、初めに、その対応する塩に転換することができる。求核的アリール化反応であり、そして、遷移金属化合物などの触媒の有り又は無しの条件下で実施可能である反応は、通常は、炭化水素、又は塩素化炭化水素、例えば、*n*-ヘプタン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン；エーテル、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、DME、THF、ジオキサン；エステル、例えば、酢酸エチル又は酢酸ブチル；アミド、例えば、DMF又はNMP；ニトリル、例えば、アセトニトリル；アルコール、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール；又はその他の溶媒、例えば、ピリジン又はジメチルスルホキシド(DMSO)、又は溶媒の混合物などの不活性溶媒中で行われる。反応は一般的には、約-20℃～約130℃の温度で実施される。

【0096】

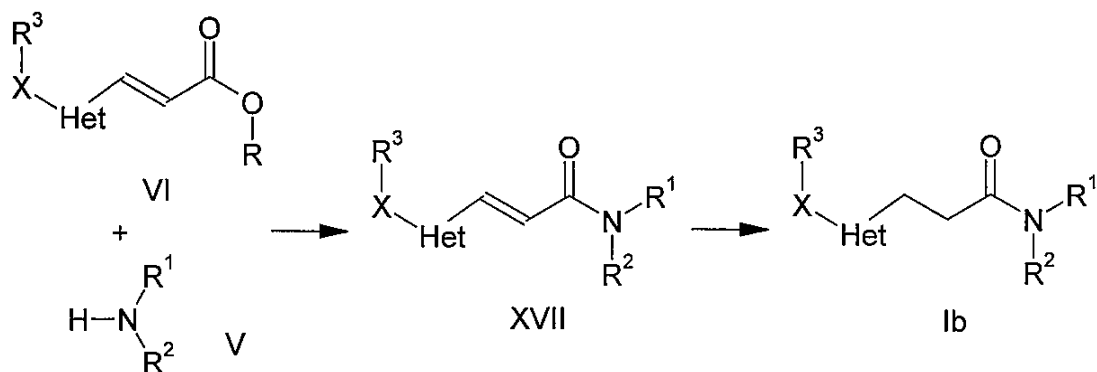
Xが直接結合で、式X I Iの化合物における基Zが、ボロン酸基 $-B(OH)_2$ 又はその誘導体である場合、式V I I又はI Xで、Xが直接結合である化合物を得るための、式X I Iの化合物の式X I又はX Vの化合物との反応は、Suzukiカップリング、又はSuzuki-Miyauraカップリングとして公知の条件下で、遷移金属触媒の存在下で、水性、又は非水性溶媒中で、例えば、DMEなどのエーテルと水の混合物中で実施可能である。好適な触媒としては、パラジウム触媒、例えば、テトラキス(トリフェニルホスファン)パラジウム、又は酢酸パラジウムが挙げられる。ボロン酸誘導体のカップリング反応に関する詳細、それは、また、本発明の化合物の別の製造方法において有利に用いることができるが、及びそのための中間体は、例えば、Kotha et al., Tetrahedron 58 (2002) 9633; Miyaura, Topics in Current Chemistry 219 (2002) 11; 又は、Walker et al., Angew. Chem. Int. Ed. 43 (2004) 1871において説明されている。基Xが、 CH_2 又は $O-CH_2$ であり、そして式X I Iの化合物が、上記で特定したアルキル化剤である場合、Xが CH_2 、又は $O-CH_2$ である、式V I I又はI X化合物を得るための、式X I Iの化合物の式X I又はX Vの化合物との反応は、式X I又はX Vの化合物を、例えば、*n*-ブチルリチウムの様な有機リチウム化合物によりメタル化し、その後、それを式X I Iの化合物でアルキル化し、又はそれを式 R^3-CHO のアルデヒドと反応させ、基 $R^3-CH(OH)-$ を含む化合物を得、それを基 R^3-CH_2- に還元する。基 R^3-X- で表わされる基 R^3-CH_2- は、また、基 R^3-CO- を含む化合物を得るため、好適な出発化合物とのアシル化反応を行い、そして、この基を R^3-CH_2- に還元することにより本発明の化合物に導入さ

れる。従来通りの、及び本発明の化合物の合成において実施される全ての反応に適用される場合の具体的な製造条件の詳細は、溶媒、塩基、温度、添加の順序、モル比及びその他のパラメータを含めて、出発化合物及び目的化合物の特徴の観点より、日常的に、当業者により選択される。

【0097】

式 I 又は I a の最終化合物を得るための、本発明の化合物における構造部分を導入する順序、又は基の転換を実施する順序は可変であり、そして具体的ケースにおける必要性及び要望に適用させることができる。例えば、式 I V a の化合物を得るために、先ず、式 V I の化合物を水素化し、その後、式 I V a の化合物を式 V のアミンと反応させる代わりに、式 X V I I の化合物を得るため、先ず、式 V I の化合物を式 V のアミンと反応させ、その後式 V I I の化合物を水素化し、式 I b の化合物、即ち、A が CH_2-CH_2 である式 I 及び I a の化合物を得る。

【化 12】



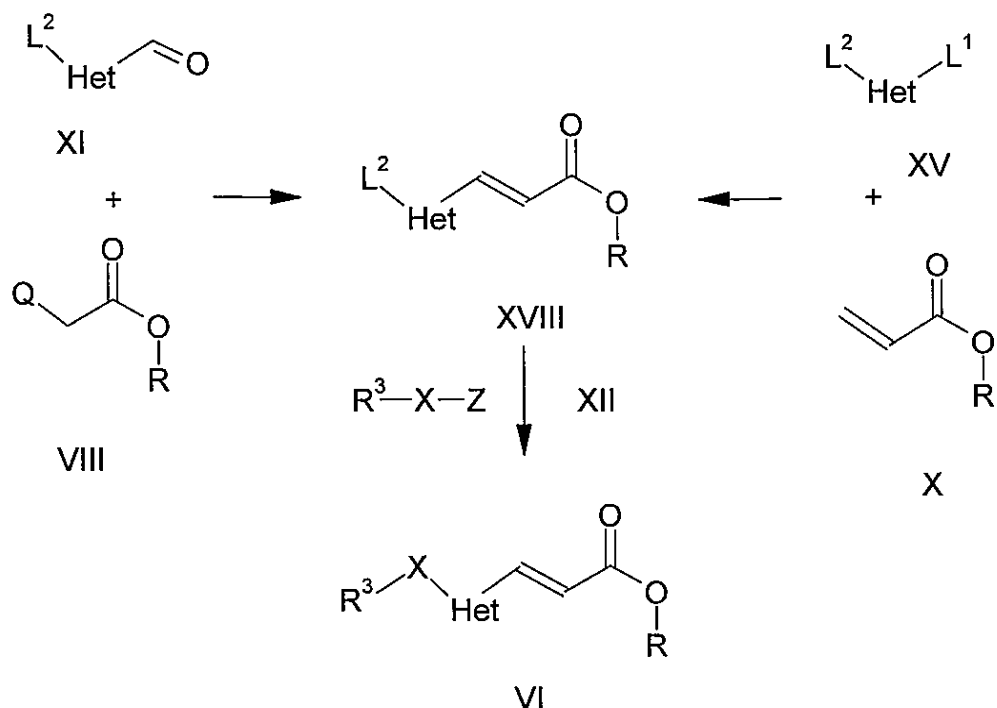
【0098】

式 I b の最終化合物において、基 Het、X、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、式 I 及び I a の化合物において定義した通りである。式に図示されている、式 I b の化合物における CH_2 基は、 R^a で表わされる好適な置換基、例えば、アルキル置換基で、場合により、置換されてもよい。式 X V I I の化合物において、基 Het、X、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、式 I 及び I a の化合物で定義した通りであり、加えて、いかなる官能基も保護化形態で、又は、後で望ましい最終基に転換可能な前駆体基の形態で存在可能である。式に示された二重結合の一部である、式 X V I I の化合物における CH 基は、場合により、 R^a で表わされる好適な置換基、例えば、アルキル置換基で置換されてもよい。式 I 及び I a の化合物を得るための、式 I V の化合物の式 V の化合物との反応、及び式 I V a の化合物を得るための、式 V I の化合物の水素化反応は、式 X V I I の化合物を得るための、式 V I の化合物の式 V の化合物との反応、及び式 I b の化合物を得るための、式 V I I の化合物の水素化反応に、それぞれ対応して適用される。

【0099】

更なる合成手法において、基 $\text{R}^3-\text{X}-$ が式 V I I 及び I X の出発化合物中に存在し、それを式 V I I I 及び X の化合物とそれぞれ反応させる、上記に概要を示した式 V I の中間体の製造を実施することに加えて、まさにその通り、式 X I 及び V I I I の出発化合物、又は式 X V 及び X の出発化合物を反応して、式 X V I I I の中間体を得る。それは未だ基 $\text{R}^3-\text{X}-$ を含んでいないが、ここで、この基は、式 X I I の化合物との反応で導入され、式 V I の化合物を得る。

【化 1 3】



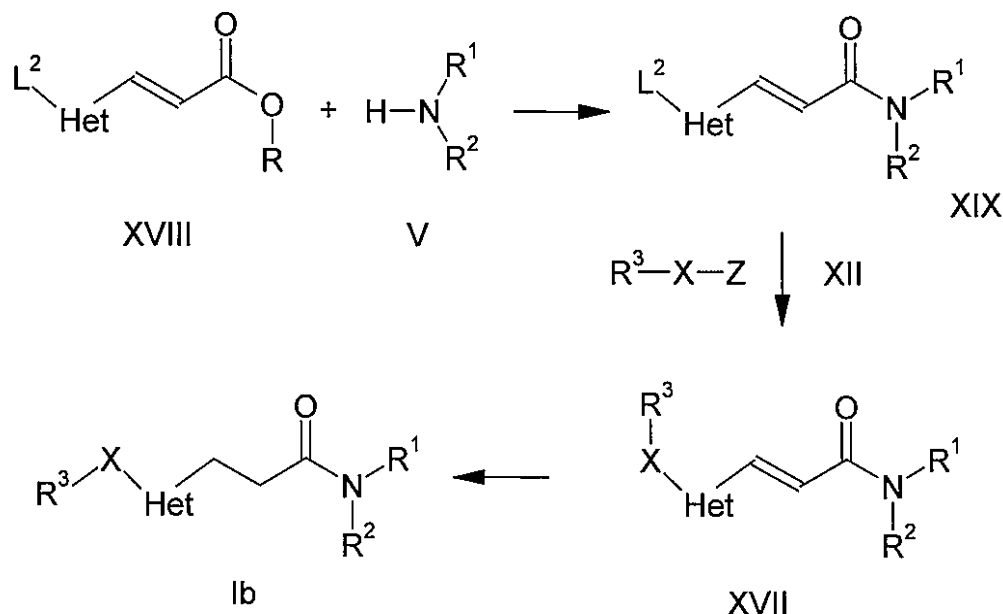
【0100】

式XVIIの化合物において、基Hetは式I及びIaの化合物で定義した通りであり、加えて、いかなる官能基も保護化形態で、又は後で望ましい最終基に転換可能な前駆体基の形態で存在可能である。式に示された二重結合の一部である、式XVIIの化合物におけるCH基は、場合により、R^aで表わされる好適な置換基、例えば、アルキル置換基で置換されてもよい。式XVIIの化合物における基Rは、式IVの化合物で定義した通りであり、そして、例えば、水素、(C₁–C₄)–アルキル又はベンジルである。式XVIIにおける基L²は、式XI及びXVの化合物で定義した通りである。式VIIの化合物の式VIIの化合物との反応、及び式IXの化合物の式Xの化合物との反応、及び、式XI及びXVの化合物の式XIIの化合物との反応に関する上記の説明は、式XIの化合物の式VIIの化合物との反応、及び式XVの化合物の式Xの化合物との反応、及び式XVIIの化合物の式XIIの化合物との反応にそれぞれ対応して適用される。上記の説明と同様に、Rが水素である式XVIIの化合物の生成としては、カルボン酸基を得るためのエステル基の開裂が挙げられる。同様に式VIの化合物の合成のための更なる手法において、式XIV及びVII出発化合物、又は式XVI及びXの出発化合物を反応させて、式XVIIの化合物とは異なる中間体を得、ここで、それは、基L²の代わりに基HX–を含み、そして、Xは、O、O–CH₂、S、NH及びN((C₁–C₄)–アルキル)から選択され、基R³は、式XIIの化合物との反応により導入され、式VIの化合物を得る。

【0101】

部分–NR¹R²は、また、部分R³–Xに先だって、例えば、式Vのアミンと反応させて、式XVIIの中間体化合物へ導入し、式XIXの化合物を得、それを、その後式XIIの化合物と反応させて、中間体XVIIの化合物を得、それを、その後水素化させて、上記で概要を示した通りに式Ibを得る。

【化 1 4】



10

【0102】

20

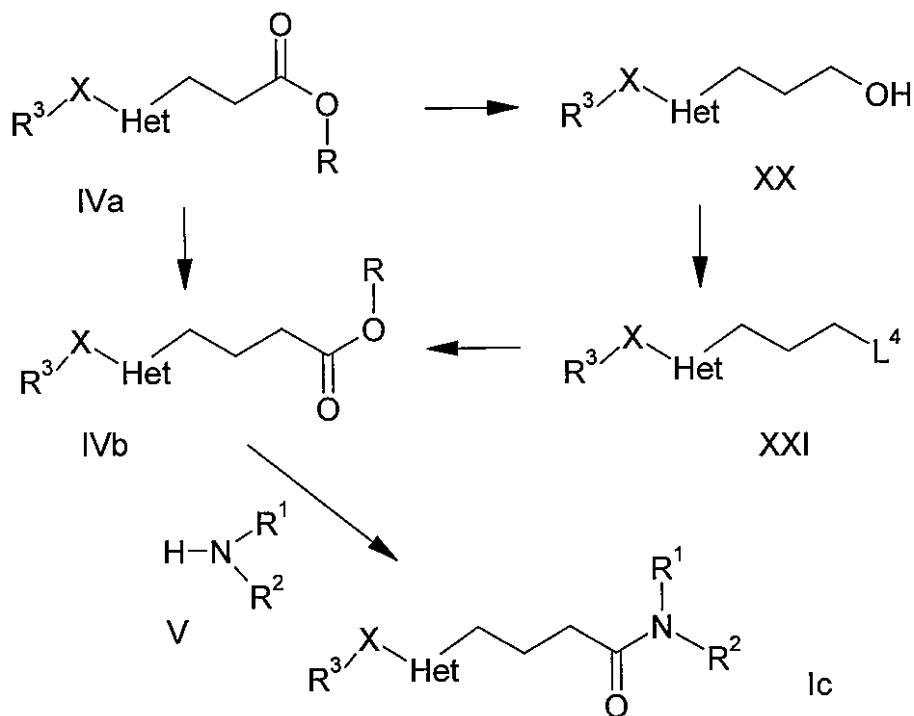
式XIXの化合物において、基Het、 R^1 及び R^2 は、式I及びIaで定義した通りであり、加えて、いかなる官能基も保護化形態で、又は、後で望ましい最終基に転換される前駆体基の形態で存在可能である。式に示される二重結合の一部である、式XIXの化合物におけるCH基は、場合により、 R^a で表わされる好適な置換基、例えば、アルキル置換基により置換されてもよい。式IVの化合物の式Vの化合物との反応、及び式XI及びXVの化合物の式XIIの化合物との反応に関する上記の説明は、式XVIIの化合物の式Vの化合物との反応、及び式XIXの化合物の式XIIの化合物との反応にそれぞれ対応して適用される。従って、例えば、基COORがエステル基である式XVIIIの化合物、並びに基COORがカルボン酸基COOHである化合物は、式Vの化合物との反応が可能であり、後者の場合、カルボン酸基は、好ましくは、活性化され、又は反応性の高いカルボン酸誘導体基、例えば、カルボン酸クロリドに転換される。上記で説明した様に、基Xが直接結合である場合、基 R^3-X は、好ましくは、式XIIの化合物で、Zがボロン酸基又はその誘導体、例えば、式 $R^3-B(OH)_2$ のボロン酸である化合物により、Suzuki反応条件下で導入される。

30

【0103】

基Aが $CH_2-CH_2-CH_2$ である式IVの中間体化合物、即ち式IVbの化合物は、式IV及びVの化合物の反応に関して上記で概要を示した様に、式Vの化合物と反応させて式Icの最終化合物を得ることが可能であるが、それは、異なった方法でも、例えば、前に概要を示した通りに得られる式IVa中間体の鎖延長により得ることができる。

【化 1 5】



【0104】

式 Ic の最終化合物において、基 Het、X、R¹、R² 及び R³ は、式 I 及び Ia の化合物で定義した通りである。式に示された式 Ic における CH₂ 基は、場合により、R^a で表わされる好適な置換基、例えば、アルキル置換基で置換されてもよい。式 XX、XXI 及び IVb の化合物における基 Het、X 及び R³ は、式 I 及び Ia の化合物で定義した通りであり、加えて、いかなる官能基も保護化形態で、又は、後で望ましい最終基に転換可能な前駆体基の形態で存在可能である。式に示されている、式 XX、XXI 及び IVb の化合物における CH₂ 基は、場合により、R^a で表わされる好適な置換基、例えば、アルキル置換基で置換されてもよい。式 IVb の化合物における基 R は、式 IV の化合物で定義した通りである。式 XXI の化合物における基 L⁴ は、ハロゲン、特に、塩素、臭素又はヨウ素；又は求核的脂肪族置換反応における置換可能な別の基、例えば、ベンゼンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ、ニトロベンゼンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシ又はトリフルオロメタンスルホニルオキシなどのアリアルスルホニルオキシ又はアルキルスルホニルオキシ基である。

【0105】

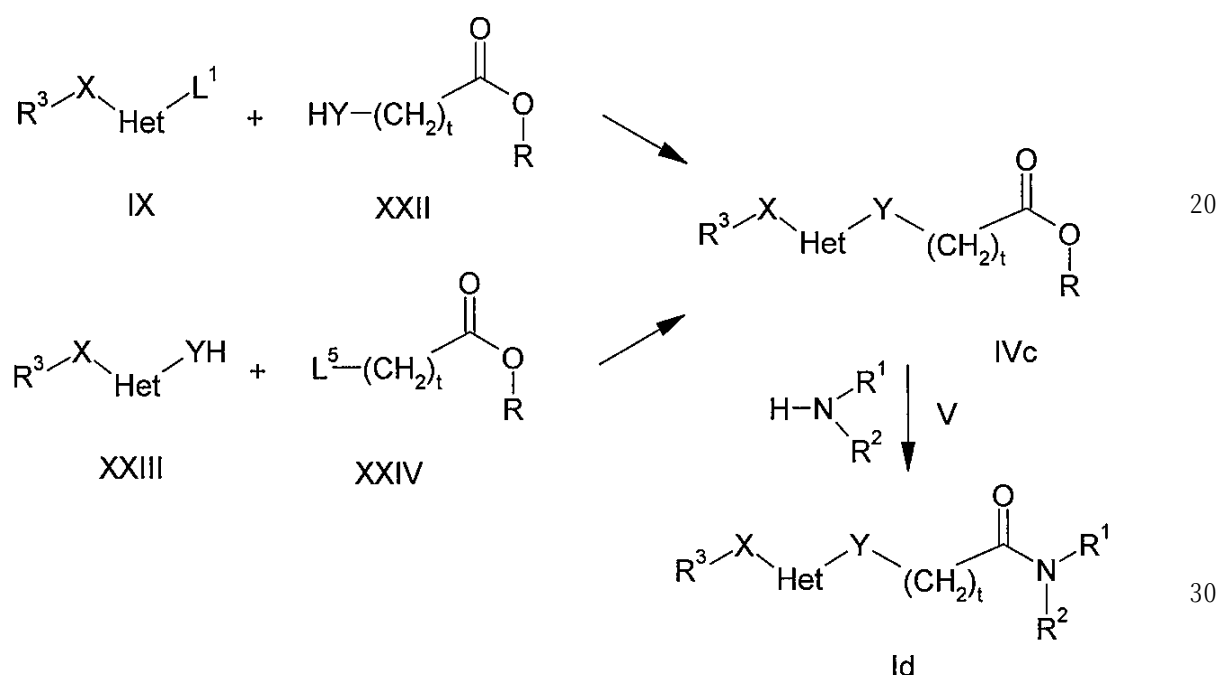
式 IVa の化合物の鎖延長の 1 つの手順に従い、R が水素、即ち、カルボン酸である式 IVa の化合物は、式 IVa の化合物から、順番に、R が (C₁-C₄) -アルキル又はベンジルであるエステルの開裂により、例えば、塩基又は酸の存在下での加水分解により得られるが、それは先ず初めに、オキサリクロリド又はチオニクロリドによる処理で、カルボン酸クロリドに転換させ、そして、酸クロリドは、次いでジアゾメタンと Arndt-Eistert 反応条件下で反応させ、例えば、ジエチルエーテルなどのエーテル溶媒中、安息香酸銀などの銀触媒の存在下で反応させ、R が水素又は (C₁-C₄) -アルキルである式 IVb の化合物を、水又はアルコールでそれぞれ処理して得られる。別の手順において、式 IVa の化合物は、先ず、標準条件下で還元して、例えば、ジエチルエーテル、THF、DME 又はジエチレングリコールジメチルエーテルなどのエーテル溶媒中で、例えば、リチウムアルミニウムヒドリド、又はリチウムボロヒドリドなどの水素化還元錯体で処理して、式 XX のアルコールを得る。式 XX の化合物のヒドロキシ基は、例えば、臭化水素又はヨウ化水素などのハロゲン化水素酸での処理、又はチオニクロリド又は三臭化リンでの処理、又はトシルクロリド又はメタンスルホニルクロリドなどのアリアルスルホニ

ルクロリド又はアルキルスルホニルクロリド又は無水物による処理で求核的置換可能な脱離基 L^4 へ転換され、式 XX I の化合物を得る。式 XX I の化合物は、その後、シアニド、例えば、ナトリウムシアニドと、DMSO、又はDMFなどアミドの非プロトン性溶媒中で反応させ、又はトリメチルシリルシアニドと反応させ、ニトリルを得、それは容易に加水分解されてRが水素である式 I V b の化合物を得る。更なる手順において、 L^4 が塩素、臭素又はヨウ素である式 XX I の化合物を、先ず、マグネシウムと反応させ、そしてその後、二酸化炭素、又はクロロギ酸エチルなどのクロロギ酸アルキルと反応させてGrignard反応を実施し、式 I V b の化合物を得る。

【0106】

A が $Y-CH_2$ 又は $Y-CH_2-CH_2$ である式 I V の中間体化合物、即ち、式 I V c である化合物は、式 V の化合物と反応し、式 I V 及び V の化合物に関して上記で概要を示した様に式 I d の最終化合物を得られるが、例えば、式 I X の化合物を式 XX I I の化合物と反応させ、又は式 XX I I I の化合物を式 XX I V の化合物と反応させて得られる。

【化16】



【0107】

式 I d の最終化合物において、基 Het、X、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、式 I 及び I a の化合物で定義した通りである。式 I d、I V c、XX I I 及び XX I V における数 t は、1 又は 2 である。式に示される式 I d、I V c、XX I I 及び XX I V の化合物における CH_2 基は、場合により、 R^a で表わされる置換基、例えば、アルキル置換基で置換されてもよい。I d、I V c、XX I I 及び XX I I I の化合物における基 Y は、式 I 及び I a の化合物で定義した通りである。式 I V c 及び XX I I I の化合物における基 Het、X 及び R^3 は、式 I 及び I a の化合物で定義した通りであり、加えて、いかなる官能基も保護化形態で、又は、後で望ましい最終基に転換可能な前駆体基の形態で存在可能である。式 I V c、XX I I 及び XX I V の化合物における基 R は、式 I V の化合物において定義した通りである。好ましくは、式 XX I I 及び XX I V の化合物、及び初めに得られた式 I V c の化合物における基 COOR は、エステル基、又はカルボン酸基の別の保護形態であり、R は、 (C_1-C_4) -アルキルなどのアルキル、例えば、メチル、エチル若しくは tert-ブチル、又はベンジルである。式 I V c の化合物で、R が水素である化合物の生成は、カルボン酸基を提供するためのエステル基の開裂を含む。式 XX I V の化合物における基 L^5 は、式 XX I の化合物において、基 L^4 で定義した様に定義され、そしてハロゲン、又は求核的脂肪族置換反応において置換可能な別の基であり、例えば、臭素である。

10

20

30

40

50

【0108】

式X I Iの化合物で、XがO、CH₂-O、S、NH又はN((C₁-C₄)-アルキル)であり、そしてZが水素である化合物と、式X I化合物又は式X Vの化合物との反応に関する上記の説明は、同様に、式X X I Iの化合物と式I Xの化合物との反応、及び式X X I I Iの化合物と式X X I Vの化合物との反応にあてはまる。従って、後者の反応は、一般的には、L¹-H又はL⁵-Hの遊離酸に結合し、及び／又は、OH、SH又はNH基を含む式X X I I及びX X I I Iの化合物の求核性を強化する塩基の存在下で実施され、ここで、それらの基は式I X又はX X I Vの化合物により、それぞれ、アリール化又はアルキル化される。後者の反応で用いられる塩基の例としては、アミン、例えば、トリエチルアミン又はエチルジイソプロピルアミンなどの第三級アミン；水素化ナトリウムなどのアルカリ金属水素化物；水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド又はカリウムtert-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド；又は、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸セシウム等アルカリ塩のなど、その他の塩基性アルカリ金属化合物が挙げられる。塩基を用いることにより、式X X I I及びX X I I Iの化合物は、先ず対応する塩に転換される。反応は、遷移金属の様な触媒の存在下又は無触媒で実施される。用いられる溶媒の例としては、DME、THF又はジオキサンなどのエーテル；DMF又はNMPなどのアミド又はDM SOがある。反応は、一般的には、約0℃～約130℃の温度で実施される。式I V cの化合物で、数tが2である化合物は、また、式X X I I Iの化合物及び式Xの化合物から、塩基の存在下で、式X X I I Iの化合物におけるYH部分の、式Xの化合物における二重結合への付加反応で得られる。

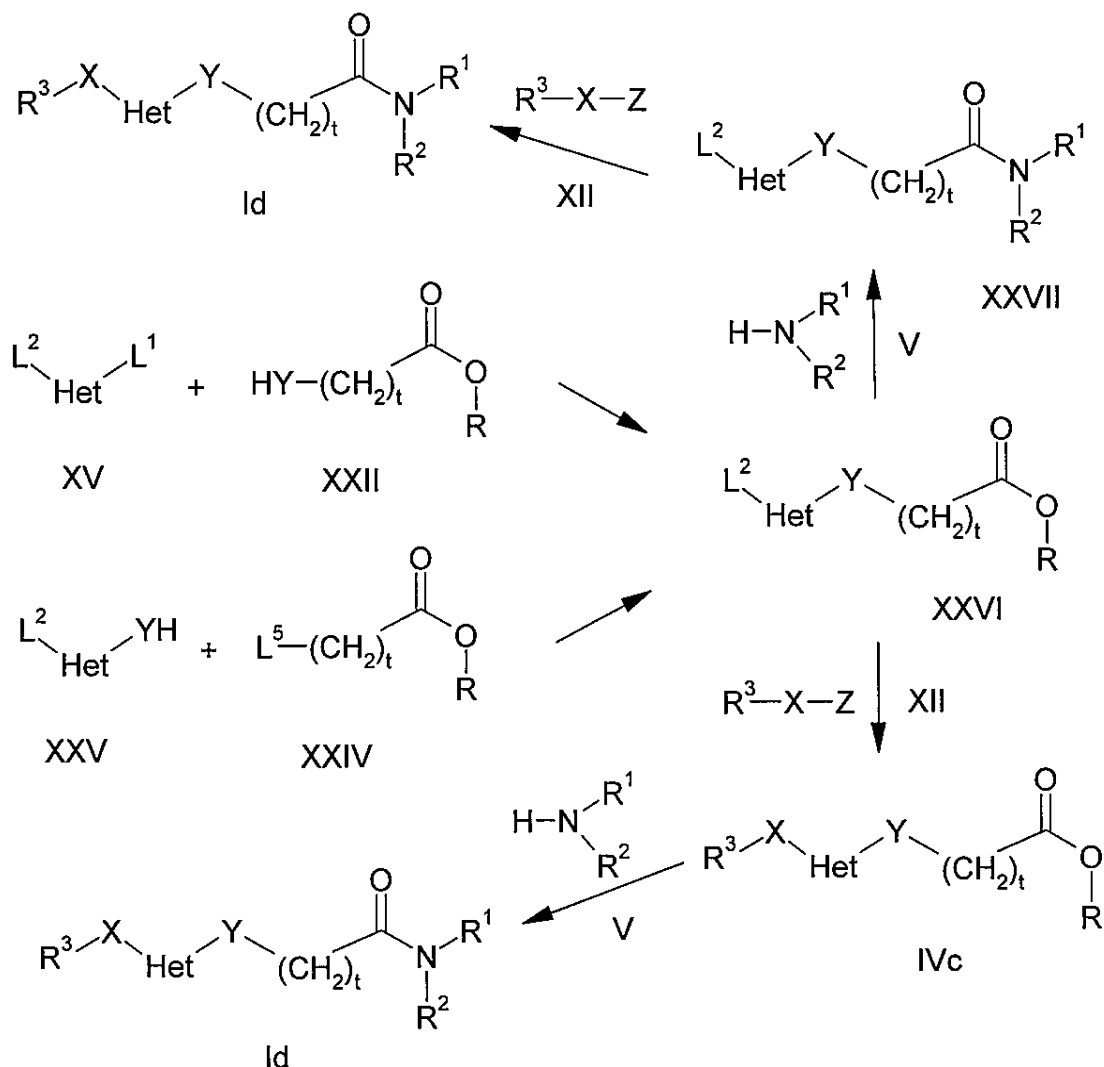
10

20

【0109】

Aが、CH₂-CH₂又はCH₂-CH₂-CH₂である化合物の製造において、構造部分が導入される順序は、AがY-CH₂又はY-CH₂-CH₂である式I dの化合物を含めて、式I及びI aの他の化合物の製造においても変化し得る。例えば、既に部分R³-Xを含む式I X及びX X I I Iの化合物を別にして、式X X I I及びX X I Vの化合物は、また、式X V及びX X Vの化合物と反応させて式X X V Iの中間体化合物を得、それは、式X X V I I中間体又は式I V cの中間体を経由して式I dの最終化合物に転換可能である。

【化 17】



【0110】

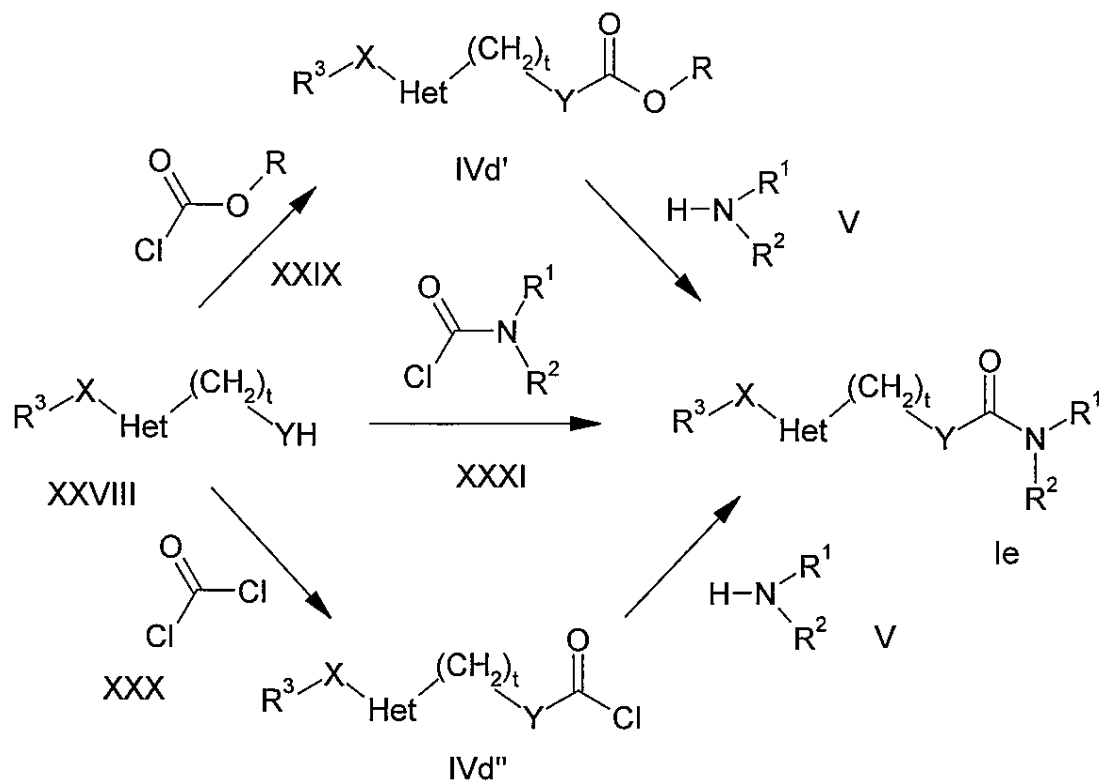
式XXV、XXVI及びXXVIIの化合物における基Het、R¹及びR²は、式I及びIaの化合物で定義した通りであり、加えて、いかなる官能基も保護化形態で、又は後で望ましい最終基へ転換される前駆体基形態で存在可能である。式に図示されている、式XXVI及びXXVIIの化合物におけるCH₂基は、場合により、R^aで表わされる好適な基、例えば、アルキル置換基で置換されてもよい。式XXVI及びXXVIIの化合物における数tは、1又は2である。式XXV、XXVI及びXXVIIの化合物における基Yは、式I及びIaの化合物で定義した通りである。式XXVIの化合物における基Rは、式IVで定義した通りである。式XXV及びXXVIの化合物における基L²は、式XI及びXVの化合物で定義した通りである。式I又はIaの化合物の製造に対する他の手順に関して上記で与えられた説明は、式Idの化合物の式XV及びXXIIの化合物からの製造、又は、式XXVI、XXVII及びIVcの中間体を経由して式XXV及びXXVIIの化合物の製造で実施された反応にそれぞれ対応してあてはまる。

【0111】

AがCH₂-Y又はCH₂-CH₂Yである式IVの中間体化合物、即ち、式IVd'又は式IVd''の化合物を、式Vの化合物と反応させ、式IV及びVの化合物の反応に関して上記で概要を示した様に式Ieの最終化合物を得るが、その化合物は、式XXVIIの化合物の式XXIXのクロロ酸エステル、又は式XXXのホスゲン、又はジホスゲンなどのホスゲン相当物との反応で得られる。また、式Ieの化合物は、また、式XXVIIの化合物とR¹及びR²が水素ではない式XXXIのカルバミルクリロドとの反応、

又は式 I e の化合物において R^2 が水素である場合、式 $R^1-N=C=O$ のイソシアネートとの反応により、有利に得られる。

【化 18】



【0112】

式 I e の最終化合物において、基 Het、X、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、式 I 及び I a で定義した通りである。式 I e、IVd'、IVd'' 及び XXVII I における数 t は、1 又は 2 である。式に示されている、式 I e、IVd'、IVd'' 及び XXVII I の化合物における CH_2 基は、場合により、 R^a で表わされる好適な置換基、例えば、アルキル置換基で置換されてもよい。I e、IVd'、IVd'' 及び XXVII I の化合物における基 Y は、式 I 及び I a の化合物において定義した通りであり、加えて、いかなる官能基も保護化形態、又は後で望ましい最終基へ転換される前駆体形態で存在可能である。式 IVd' 及び XXIX の化合物における基 R は、例えば、メチル又はエチルの様な (C_1-C_4) -アルキルなどのアルキルである。式 IVd'' の化合物は、式 IVd' の化合物の反応性カルボン酸誘導体と見なすことができ、ここで、R は水素であり、後者の化合物は安定ではない。式 XXIX 及び IVd' の化合物における基 R は、フェニル、又は 4-ニトロフェニルの様な置換フェニルなどの別の意味を有し、それは、式 IVd' 及び V の化合物の反応における基 NR^1R^2 による基 OR の置換を可能にする。

【0113】

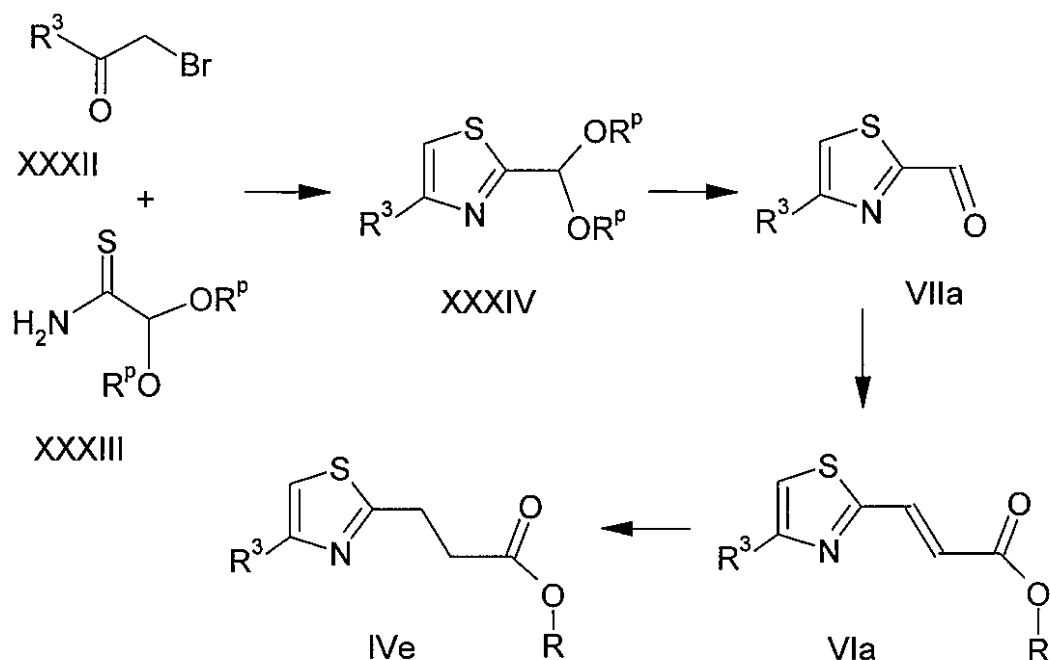
式 XXVII I と化合物の式 XXIX、XXX 及び XXXI の化合物との反応、並びに式 IVd' 及び IVd'' の化合物、ここで、これらの化合物は、その場製造され、そして更なる単離を行わずに反応させてもよい、と式 V の化合物との反応は、一般的には、非プロトン性溶媒、例えば、トルエン、キシレン、クロロベンゼン又はジクロロメタンなどの炭化水素；THF、ジオキサン、DME 又はジエチレングリコールジメチルエーテルなどのエーテル；又は、酢酸エチル又は酢酸ブチルなどのエステル中で、塩基、例えば、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、NEM 又はピリジンなどの第三級アミンの存在下で実施される。式 XXVII I の化合物は、例えば、式 VII I の化合物から得られる。式 XXVII I の化合物であって、Y が O であり、そして t が 1 である化合物は、式 VII I の化合物から、式に示した CO 基のアルコールへの還元、例えば、リチウムアルミ

ニウムヒドリド、リチウムボロヒドリド、又はナトリウムボロヒドリドなどの水素化還元錯体による還元により製造可能である。式XXXIIIの化合物で、YがS又はNR^bである化合物の製造のため、該アルコールのヒドロキシ基は、式XXの化合物の式XXIの化合物への転換、及び式R^bNH₂のアミン、又は硫化水素、又はその塩若しくはその相当物との反応で得られたアルキル化化合物への転換に関して上記で概要を示した様に、ハロゲン又はアリールスルホニルオキシ又はアルキルスルホニルオキシなどの脱離基へ転換することが可能である。式XXXIIIの化合物で、tが2である化合物は、例えば、式VIIの化合物における、1つの炭素原子による炭素鎖の延長により、例えば、式VIIの化合物のWittig反応を、メトキシメチルトリフェニルホスホニウム塩及び塩基により実施し、式R³-X-He t-CH=CH-OCH₃の中間体化合物中で、ビニルエーテル部分を酸性条件下で加水分解し、式R³-X-He t-CH₂-CHOのアルデヒドを得、そして後者を還元し、前に説明した様にR³-X-He t-CH₂CH₂OHを得る。式XXXIIIの化合物は、式Vの化合物から、式XXXのホスゲン又はその相当物により得ることが出来る。

【0114】

本発明の化合物の製造のための更なる合成戦略としては、基R³-X-、又はこの基の一部、保護化形態、若しくは後の反応工程で修飾可能なその前駆体を含む出発化合物からの、環形成反応における基He tの組合せが挙げられる。例えば、基He tがチアゾール環であり、基Xが直接結合であり、そして基AがCH₂-CH₂である式I及びIaの化合物は、式XXXIIIの2-ブロモ-1-R³-エタノン、ここで、CH₂基は場合によりR⁵で表わされる好適な置換基、例えば、アルキル置換基で置換することが可能である、を、2-オキソチオカルボキサミド、ここで、オキソ基は、例えば、ケタール又はアセタールとして保護化されている、を用いて、例えば、式XXXIIIの2, 2-ジエトキシチオアセトアミド誘導体と反応させて、式XXXIVの化合物を得ることにより製造可能である。その後のオキソ基の脱保護化により式VIIaの化合物を生成し、その後、式VIIaの化合物と反応させて、式VIaの中間体を得る。式VIaの化合物を水素化して式IVeの中間体を得、そして式Vのアミンとのその後の反応により、最終的に式I又はIaの化合物を得る。

【化19】



【0115】

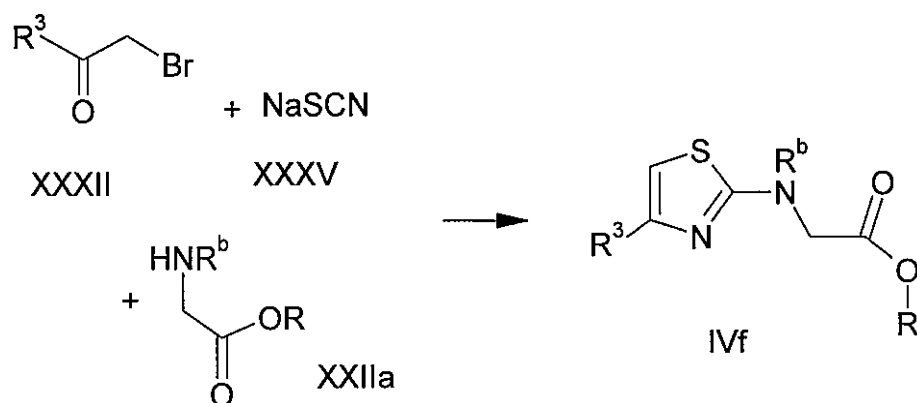
式XXXIII、XXXIII、XXXIV、VIIa、VIa及びIVeの化合物にお

いて、基 R^3 は、式 I 及び I a の化合物で定義した通りであり、加えて、いかなる官能基も保護化形態、又は後で望ましい最終基へ転換される前駆体基の形態で存在可能である。式 XXX I I の化合物における CH_2 基と同様に、式 XXX I V、V I I a、V I a 及び I V e の化合物におけるチアゾール環は、アルキル基などの好適な置換基で置換されてもよい。式に示されている、式 XXX I I I、XXX I V、V I I a 及び V I a の化合物における CH 基及び式 I V e の化合物における CH_2 基は、場合により、 R^a で表わされる好適な置換基、例えば、アルキル置換基で置換されてもよい。式 V I a 及び I V e の化合物における基 R は、式 I V の化合物で定義した通りであり、従って、例えば、水素、 $(C_1 - C_4)$ - アルキル又はベンジルであり、ここで、 R が水素である式 V I a 又は I V e の化合物の形成は、初めに生成したエステルを開裂させることを含む。式 XXX I I I 及び XXX I V の化合物における基 R^b は、メチル又はエチルなどのアルキル基であり、又は、1, 2-エタンジイルなどのアルカンジイル基であってもよい。式 XXX I I 及び XXX I I I の化合物の反応は、一般的に、例えば、メタノール又はエタノールなどのアルコール；酢酸エチル又は酢酸ブチルなどのエステル；又は、THF、ジオキサン又はDMEなどのエーテルの様な溶媒中で、約 $20^\circ C$ ~ 約 $80^\circ C$ の温度で実施される。遊離のオキシ基を得るための、式 XXX I V の化合物におけるアセタール基の開裂は、希酸、例えば、希塩酸又は希硫酸による処理により、約 $20^\circ C$ ~ 約 $60^\circ C$ の温度で実施可能であり、そして、その後の式 V I I I の化合物との反応及び水素化は、式 V I I 及び V I I I の化合物の反応に関して、そして式 V I の化合物の水素化に関して、上記で概要を示した条件下で実施可能である。

【0116】

基 H e t が環形成反応で組み立てられる、本発明化合物を製造する別の手順の例としては、基 H e t がチアゾール環であり、基 X が直接結合であり、そして基 A が $NR^b - CH_2$ である化合物の製造であり、それは、式 XXX I I の 2-ブロモ-1- R^3 -エタノン、ここで、 CH_2 基は、場合により、 R^5 で表わされる好適な基、例えば、アルキル置換基で置換されてもよい、を、式 XXX V のナトリウムチオシアネート及び式 XX I I a のアミノ酢酸エステルと反応させて式 I V f の中間体を得、それを式 V のアミンと反応させて、式 I 又は I a の化合物を得ることにより製造可能である。

【化20】



【0117】

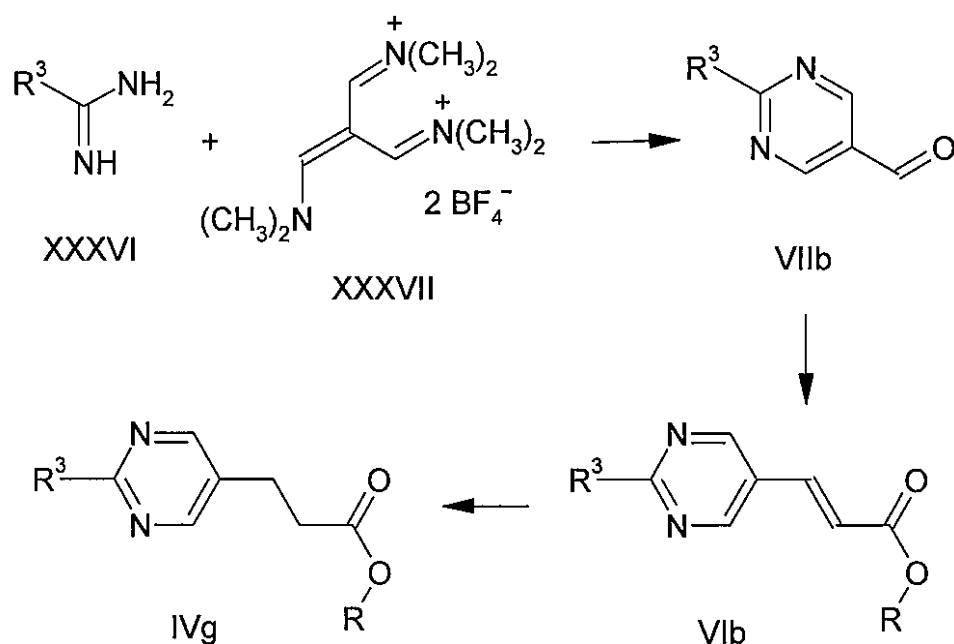
式 I V f の化合物において、基 R^3 は、式 I 及び I a の化合物において定義した通りであり、加えて、いかなる官能基も保護化形態で、又は後で望ましい基へ転換される前駆体基の形態で存在可能である。式 XXX I I の化合物における CH_2 基の様に、式 I V f の化合物におけるチアゾール環は、アルキル基などの好適な置換基で置換されてもよい。式に示されている、式 XX I I a 及び I V e 基の化合物における CH_2 基は、場合により、 R^a で表わされる好適な置換基、例えば、アルキル置換基で置換されてもよい。式 XX I I a 及び I V f の化合物における基 R は、式 I V の化合物で定義した通りであり、従って、例えば、水素、 $(C_1 - C_4)$ - アルキル又はベンジルであってもよく、 R が水素である式 I

V f の化合物の生成は、初めに生成したエステルの開裂を含む。式 X X X I I、X X X V 及び X X I I a の化合物の反応は、好ましくは、メタノール又はエタノールなどのアルコール中で、約 20℃～約 80℃の温度で実施される。

【0118】

環形成反応において、基 H e t の組み立てを含む本発明化合物の製造方法の更なる例としては、基 H e t がピリジン環で、基 X が直接結合、そして基 A が CH_2-CH_2 である化合物の製造が挙げられる。その様な化合物は、式 X X X V I のアミジンと、好適なトリホルミルメタン誘導体、例えば、M. Keshavarz-K. et al., Synthesis (1988) 641に記載された式 X X X V I I のビス（テトラフルオロボレート）塩などの 2-ジメチルアミノメチレン-1, 3-ビス（ジメチルインモニオ）プロパン塩とを反応させ、次いで、ジメチルインモニオ基を加水分解して式 V I I b の化合物を得、それを、その後、式 V I I I の化合物と反応させて式 V I b の中間体を得、それを水素化することにより式 I V g を得、次いで、式 V のアミンと反応させて、最終的に式 I 又は I a の化合物を得る。

【化21】



【0119】

式 X X X V I、V I I b、V I b 及び I V g の化合物において、 R^3 は、式 I 及び I a の化合物で定義した通りであり、加えて、いかなる官能基も保護された形態で、又は後で望ましい最終基へ転換される前駆体基の形態で存在可能である。式 V I b 及び I V g の化合物における基 R は、式 I V の化合物で定義した通りであり、従って、例えば、水素、(C_1-C_4)-アルキル又はベンジルであってもよく、R が水素である式 V I b 又は I V g の化合物の生成には、エステルの開裂を含んでもよい。

【0120】

一般に、式 I 及び I a の化合物の製造方法における出発物質にあてはまる様に、式 X X X V I の化合物は、また、塩の形態、例えば、塩酸による酸付加塩の形態としても採用される。式 X X X V I の化合物又はその塩の、式 X X X V I I の化合物との反応は、一般的には、例えば、メタノール又はエタノールなどのアルコール；THF、ジオキサン又はDMFなどのエーテル；DMF又はNMPなどのアミドの様な溶媒中で、塩基、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、又はカリウムtert-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドの存在下、約 20℃～約 100℃の温度で実施される。反応混合物を水で処理し、そして得られた式 V I I b のアルデヒドを、その後、式 V I I I の化合物で処理して式 V I b の化合物を得、そして後者は、上記で概要を示した様に水素化される。

【0121】

式 I 及び I a の更なる化合物は、上記の方法に従って製造される好適な中間体又は式 I 及び I a の化合物から、標準的な手順に従った含まれる官能基の官能化又は修飾により、例えば、エステル化、アミド化、加水分解、エーテル化、アルキル化、アシル化、スルホニル化、酸化、還元、塩への転換、その他により、得ることが可能である。酸化反応の具体的な例としては、環窒素原子の酸化による N-オキシド体の生成、及び硫黄原子の酸化によるスルホキシド又はスルホンの生成が挙げられ、それらは、好ましくは、過酸化水素、又は 3-クロロ過安息香酸などの過酸により実施される。

【0122】

式 I 及び I a の化合物の上記の合成で用いられた全ての反応は、それ自体当業者により公知であり、そして、文献に記載の通り、例えば、Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Thieme-Verlag, Stuttgart、又は Organic Reactions, John Wiley & Sons, New York に記載されている通り、又はその類似の方法での標準条件下で実施可能である。上に既に記載した様に、個々のケースにおける環境に依存して、化合物の合成中、好ましくない反応経路又は副反応を避けるために、保護基を導入することにより一時的に官能基を封鎖し、そして、合成の後工程で脱離すること、又は前駆体基の官能基を導入し、それを後で望ましい官能基へ転換することは、一般的には必要であり、そして有利である。保護基の例としては、トリフルオロ酢酸 (TFA) の処理で脱離可能な tert-ブチルオキシカルボニル基 (Boc) ; 接触水素化により脱離可能なベンジルオキシカルボニル基 ; 又はピペリジンの処理で脱離可能なフルオレン-9-イルメトキシカルボニル基などのアミノ保護基 ; TFA の処理で脱離可能な tert-ブチルエステル基 ; 又は接触水素化により脱離可能なベンジルエステル基などのカルボン酸保護基 ; 希酸で脱離可能なジメチル又はジエチルアセタール基及びケタール基又はエチレンアセタール基及びケタール基などのアルデヒド及びケトン保護基が説明されている。前駆体基の例としては、ニトロ基が挙げられ、これは、還元により、例えば、接触水素化によりアミノ基へ転換可能である。その様な合成戦略並びに特定のケースで好適である保護基及び前駆体基は、当業者には公知である。所望により、得られた式 I 及び I a の化合物、並びにいかなる中間体も通常の精製手順、例えば、再結晶化又はクロマトグラフィーで精製可能である。

【0123】

式 I 及び I a の化合物は、有用な、薬理的に活性な又は薬学的に活性な化合物であって、内皮の NO シンターゼの発現を調節し、そしてより具体的には、内皮の NO シンターゼの発現又は転写を上方調節し又は刺激し、そして種々の疾患の治療のための医薬、又は薬剤の活性成分として用いることができる。本発明との関連では、治療は、疾患及び病徴の軽減及び治癒を含む治療、並びに、例えば、罹患患者における喘息性疾患徴候の発現防止、又は心筋梗塞若しくは心筋再梗塞の防止などの、疾患及び病徴の防止及び予防の両者を含むものと理解される。疾患又は病徴は急性又は慢性であってもよい。式 I 及び I a の化合物で治療し得る疾患は、例えば、安定及び不安定狭心症、冠状動脈性心臓病、冠動脈疾患、プリントメタル狭心症 (スパズム)、急性冠症候群、心機能障害、心不全、心筋梗塞、卒中、血栓症、末梢動脈閉塞性疾患 (= PAOD)、内皮機能不全、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、PTCA (= 経皮経管冠動脈形成術) 後内皮障害のような心血管疾患、本態性高血圧症、肺高血圧症及び二次性高血圧症 (腎血管性高血圧症、慢性糸球体腎炎) を含む高血圧症、勃起障害、及び心室性不整脈を含む。更に、式 I 及び I a の化合物は、閉経後女性の又は避妊薬服用後の心血管リスクを低下させるのに使用できる。式 I 及び I a の化合物は、更に、糖尿病及び腎症又は網膜症のような糖尿病合併症、血管形成、気管支喘息、慢性腎不全、肝硬変、骨粗鬆症、記憶能制限又は学習能制限の療法及び予防を含む治療に使用することができる。好ましい適応は、安定狭心症、冠状動脈性心臓病、心機能障害、高血圧症、内分泌機能異常、アテローム性動脈硬化症及び糖尿病合併症である。

【0124】

式 I 及び I a の化合物は、他の薬理活性化合物又は医薬、好ましくは式 I 及び I a の化

化合物の効果を増強することができる化合物と組合わせて使用することができる。そのような他の化合物の例は、スタチン類；ACE阻害剤；AT1拮抗薬；アルギナーゼ阻害剤；PDEV阻害剤；カルシウム拮抗薬； α 遮断薬； β 遮断薬；メチマゾール及び類似化合物；アルギニン；テトラヒドロbiopterin；ビタミン類、特にビタミンC及びビタミンB6；ナイアシンを含む。

【0125】

式I及びIaの化合物及びそれらの生理的に許容される塩は、場合により他の薬理活性化合物と組合せて、医薬それ自体で、互いの混合物で、又は医薬組成物の形態で、動物、好ましくは哺乳動物、特にヒトに投与することができる。従って本発明の更なる主題は、また、医薬として使用するための式I及びIaの化合物及びそれらの生理的に許容される塩、調節剤として、そしてより具体的には内皮のNOシンターゼの発現又は転写の刺激剤又は上方調節剤として、例えば、患者における該酵素の発現増加、NOレベル増加、又はNOレベル減少の正常化が望まれる状態におけるそれらの使用、及び特に上記の疾患又は症候群の療法及び予防を含む治療におけるそれらの使用、並びにこれらの目的のための薬剤の調合又は製造のためのそれらの使用である。更に、本発明の主題は、少なくとも1つの式I又はIaの化合物及び／又はその生理的に許容される塩及び薬学的に許容される担体、即ち、1つ又はそれ以上の薬学的に許容される担体物質及び／又は添加剤を含む医薬組成物又は医薬製剤である。

【0126】

本発明の医薬は、例えば、丸剤、錠剤、ラッカー錠剤、糖衣錠、顆粒剤、硬カプセル剤及び軟カプセル剤、水性、アルコール性又は油性溶液、シロップ剤、乳剤又は懸濁剤の形態で経口的に、又は直腸的に、例えば、坐剤の形態で投与することができる。投与は、また、非経口的に、例えば、皮下、筋肉内又は静脈内に、例えば、注射液若しくは輸液の形態で実施することもできる。他の好適な投与形態は、例えば、軟膏剤、チンキ剤、スプレー剤又は経皮吸収治療システムの形態での経皮又は局所投与、又はスプレー式点鼻薬若しくはエアロゾル混合剤の形態での吸入投与、又は、例えば、マイクロカプセル、埋め込み剤又は棒状剤である。好ましい投与形態は、とりわけ、治療すべき疾患及びその重度に依存する。

【0127】

医薬組成物中に存在する式I又はIaの化合物及び／又はその生理的に許容される塩の量は、所望する目的に対して有効であるように選択され、そして1回分で、通常約0.2から約800mg、好ましくは約0.5から約500mg、特に約1から約200mgの範囲であるが、医薬組成物のタイプに依存してそれより高い可能性もある。医薬組成物は、通常、約0.5から約90質量%の式I又はIaの化合物及び／又はそれらの生理的に許容される塩を含む。医薬組成物の製造は、それ自体公知の方法で実施することができる。この目的を達成するために、1つ又はそれ以上の式I又はIaの化合物及び／又はそれらの生理的に許容される塩が、1つ又はそれ以上の固体又は液体の医薬担体物質(又は賦形剤)及び／又は添加剤(又は補助剤)と共に、そして合剤が所望される場合は、治療的又は予防的作用を有する他の薬理活性化合物が、好適な投与形態又は剤形に取り込まれ、それらは、ヒト又は動物薬の形態の医薬として使用することができる。

【0128】

丸剤、錠剤、糖衣錠及び硬カプセルの製造では、例えば、乳糖、澱粉、例えば、コーンスターチ、澱粉誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩などを使用することが可能である。軟ゼラチンカプセル及び坐剤は、例えば、脂肪、ろう、半固体及び液体のポリオール、天然油又は硬化油などを含むことができる。液剤、例えば、注射液、又は乳剤若しくはシロップ剤の製造に好適な担体物質は、例えば、水、生理食塩水、エタノール、グリセロール、ポリオールなどのアルコール類、蔗糖、転化糖、ブドウ糖、マンニトール、植物油などである。式I及びIaの化合物及びそれらの生理的に許容される塩を凍結乾燥し、そして得られた凍結乾燥物を、例えば、注射又は注入用の組成物を製造するために使用することも可能である。マイクロカプセル、埋め込み剤又は棒状剤に好適な担体物質は、例え

ば、グリコール酸と乳酸の共重合体である。本発明の化合物又は化合物類及び担体物質に加えて、医薬組成物も、例えば、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、湿潤剤、安定剤、乳化剤、分散剤、保存剤、甘味剤、着色剤、矯味剤、芳香剤、増粘剤、希釈剤、緩衝物質、溶媒、可溶化剤、デポ効果達成剤、浸透圧変動用塩、コーティング剤又は抗酸化剤などの添加剤を含むこともできる。

【0129】

投与すべき式 I 又は I a の化合物及び／又はそれらの生理的に許容される塩の用量は、個々の場合に依存し、そして通常は、最適効果を達成するように個々の状況に合わせる必要がある。従って、それは、治療すべき疾患の性質と重症度に、そしてまた、治療されるヒト又は動物の性別、年齢、体重及び個々の反応性に、使用する化合物の効果と作用時間に、その使用が急性若しくは慢性状態の治療のためか又は予防のためか、又は式 I 又は I a の化合物に加えて他の活性化合物が投与されるかどうかによって決まる。一般に、所望の結果を達成するためには、約 75 kg の体重の成人への投与では、約 0.01 mg/kg から約 100 mg/kg、好ましくは約 0.1 mg/kg から約 10 mg/kg、特に約 0.3 mg/kg から約 5 mg/kg（各ケースとも、体重 kg 当りの mg）の 1 日量が適切である。この 1 日量は、単回投与で投与することができ、又は、特に比較的大量投与の場合には、数回に、例えば、2、3 又は 4 回の個々の投与に分割することが可能である。ある場合には、個々の反応性に依存して、所定の 1 日量から上方又は下方にずらすことが必要になることもあり得る。

【0130】

式 I 及び I a の化合物は、また、上記に示されたのとは別の目的のために使用することもできる。非限定的な例としては、診断薬としての使用、例えば、生体試料における内皮の NO シンターゼ活性の測定法における使用、生化学的ツールとしての使用、及び更なる化合物、例えば、更なる薬理活性化合物の製造のための中間体としての使用が挙げられる。

【0131】

〔実施例〕

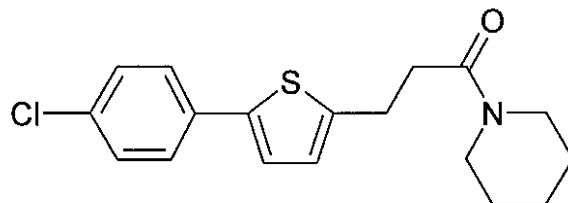
分取型高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、特に逆相（RP）物質上でのそれによって、トリフルオロ酢酸を含有する溶離液を使用して精製された塩基性基を含む化合物は、トリフルオロ酢酸（TFA）との酸付加塩の形態で得られたが、これは実施例中の式には表現されていない。これらの化合物は、分析用 HPLC 及び／又は質量分析（MS）及び／又は核磁気共鳴スペクトル（NMR）により特徴付けを行った。

【0132】

〔実施例 1〕

3-〔5-（4-クロロフェニル）-チオフエン-2-イル〕-1-（ピペリジン-1-イル）-プロパン-1-オン

【化 2 2】



（a）3-（5-ブロモチオフエン-2-イル）-アクリル酸

5-ブロモチオフエン-2-カルバルデヒド（3 g、15.7 ミリモル）をピリジン（30 ml）に溶解し、マロン酸（1.96 g、18.8 ミリモル）及びピペリジン（133 mg、1.6 ミリモル）を加えた。得られた溶液を還流下で 6 時間沸騰させた。この溶液を室温まで冷却し、その後、氷及び濃塩酸の混合物中に注いだ。沈殿した生成物を濾過により単離し、酢酸エチルに溶解し、0.1M の塩酸で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウ

ムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。収量：3.0 g。

MS : $m/e = 234$ (M+H)⁺

【0133】

(b) 3-[5-(4-クロロフェニル)-チオフェン-2-イル]-アクリル酸

3-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-アクリル酸(0.250 g、1.1ミリモル)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(61.9 mg、0.1ミリモル)を脱気したDME(5 ml)に溶解し、室温で10分間攪拌した。4-クロロフェニルボロン酸(0.251 g、1.6ミリモル)及び2 Mの炭酸ナトリウム水溶液(1 ml)を、追加の脱気したDME(5 ml)と共に加えた。得られた溶液を95℃で4時間加熱し、次いで室温で16時間攪拌した。固形物を濾過により除去し、得られた溶液を蒸発乾固した。残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で3回、飽和塩化ナトリウム溶液で1回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。収量：0.12 g。

MS : $m/e = 265$ (M+H)⁺

【0134】

(c) 3-[5-(4-クロロフェニル)-チオフェン-2-イル]-1-(ピペリジン-1-イル)-プロペノン

3-[5-(4-クロロフェニル)-チオフェン-2-イル]-アクリル酸(0.12 g、0.5ミリモル)、NEM(522 mg、4.5ミリモル)、及びTOTU(163 mg、0.5ミリモル)をDMF(3 ml)に溶解し、室温で15分間攪拌した。次いで、ピペリジン(42.5 mg、0.5ミリモル)を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、蒸発させ、そして生成物を、グラジエントの0~100%アセトアニトリル/水(+0.01% TFA)で溶離する分取型RPHPLCにより精製した。凍結乾燥後、生成物を白色の固体として得た。収量：72 mg。

MS : $m/e = 332$ (M+H)⁺

【0135】

(d) 3-[5-(4-クロロフェニル)-チオフェン-2-イル]-1-(ピペリジン-1-イル)-プロパン-1-オン

THF(5 ml)中3-[5-(4-クロロフェニル)-チオフェン-2-イル]-1-ピペリジン-1-イル-プロペノン(68 mg、0.2ミリモル)の溶液に、5%のパラジウム/炭素(10 mg)を加え、反応混合物を大気圧下及び室温で4時間、水素化した。反応混合物を濾過し、蒸発させ、この生成物を、グラジエントの0~100%アセトニトリル/水(+0.01% TFA)で溶離する分取型RPHPLCにより精製した。凍結乾燥後、この生成物を固体として得た。収量：70 mg。

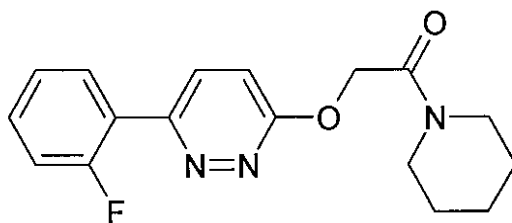
MS : $m/e = 334$ (M+H)⁺

【0136】

〔実施例2〕

2-[6-(2-フルオロフェニル)-ピリダジン-3-イルオキシ]-1-(ピペリジン-1-イル)-エタノン

【化23】



(a) 3-ブロモ-6-(2-フルオロフェニル)-ピリダジン

DME(15 ml)中の3,6-ジブロモピリダジン(300 mg、1.26ミリモル

)、2-フルオロフェニルボロン酸(176.5mg、1.26ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(34.7mg、0.038ミリモル)及び1Mの炭酸ナトリウム水溶液(1.26ml)を、還流下で3時間加熱した。冷却後、反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて乾燥し、蒸発させ、生成物をRP18クロマトグラフィーにより精製した。収量:62mg。

【0137】

(b) [6-(2-フルオロフェニル)-ピリダジン-3-イルオキシ]-酢酸tert-ブチルエステル

ヒドロキシ酢酸tert-ブチルエステル(37.6mg、0.285ミリモル)をDMF(10ml)に溶解し、水素化ナトリウム(鈹物油中55%)(12.4mg)を加え、混合物を室温で15分間攪拌した。その後、DMF(2ml)中の3-ブロモ-6-(2-フルオロフェニル)-ピリダジンを加え、反応混合物を60℃で5時間、そして120℃で5時間攪拌した。蒸発乾固した後、この粗製生成物を以後の工程に直接使用した。

【0138】

(c) [6-(2-フルオロフェニル)-ピリダジン-3-イルオキシ]-酢酸

工程(b)で得られた粗製の[6-(2-フルオロフェニル)-ピリダジン-3-イルオキシ]-酢酸tert-ブチルエステルに対して、90%のTFA水溶液(5ml)を加え、そして混合物を室温で一夜放置した。蒸発後、重炭酸ナトリウム溶液を加え、この溶液を酢酸エチルで抽出した。水相をpH=4に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を合わせて乾燥し、蒸発させた。収量:20mg。

【0139】

(d) 2-[6-(2-フルオロフェニル)-ピリダジン-3-イルオキシ]-1-(ピペリジン-1-イル)-エタノン

THF中の[6-(2-フルオロフェニル)-ピリダジン-3-イルオキシ]-酢酸(20mg、0.08ミリモル)、ピペリジン(10.3mg、0.12ミリモル)、NEM(27.8ミリモル、0.24ミリモル)、及びTOTU(29.1mg、0.089ミリモル)を室温で3時間攪拌した。濾過し、蒸発させた後、この生成物をRP18クロマトグラフィーにより精製した。収量:7mg。

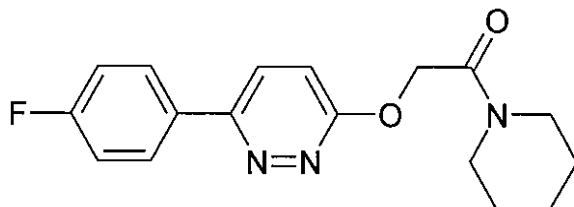
MS:m/e=316(M+H)⁺

【0140】

[実施例3]

2-[6-(4-フルオロフェニル)-ピリダジン-3-イルオキシ]-(1-ピペリジン-1-イル)-エタノン

【化24】



(a) (6-ブロモピリダジン-3-イルオキシ)-酢酸tert-ブチルエステル

DMF(15ml)中のヒドロキシ酢酸tert-ブチルエステル(277.8mg、2.1ミリモル)及び水素化ナトリウム(鈹物油中55%)(100.9mg)を、室温で30分間攪拌した。その後、3,6-ジブロモピリダジン(500mg、2.1ミリモル)を加え、反応混合物を60℃で2時間攪拌した。蒸発乾固した後、残留物を酢酸エチルと共に攪拌し、この溶液を濾過し、蒸発させた後、この粗製の生成物(450mg)を以後の工程で直接使用した。

【0141】

(b) (6-ブロモ-ピリダジン-3-イルオキシ)-酢酸

工程(a)で得られた粗製の(6-ブロモ-ピリダジン-3-イルオキシ)-酢酸tert-ブチルエステルに対して、90%のTFA水溶液(5ml)を加え、この混合物を室温で3時間放置した。蒸発させた後、重炭酸ナトリウム溶液を加え、この溶液を酢酸エチルで抽出した。水相をpH=4に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を合わせて乾燥し、蒸発させた。収量: 147mg。

【0142】

(c) 2-(6-ブロモ-ピリダジン-3-イルオキシ)-(1-ピペリジン-1-イル)-エタノン

THF(10ml)中の(6-ブロモ-ピリダジン-3-イルオキシ)-酢酸(146mg、0.626ミリモル)、NEM(216.5mg、1.88ミリモル)及びTOTU(226mg、0.689ミリモル)を室温で15分間攪拌し、ピペリジン(80mg、0.94ミリモル)を加え、この反応混合物を室温で3時間攪拌した。蒸発後、重炭酸ナトリウム溶液及び酢酸エチルを残留物に加え、有機相を分離し、洗浄し、乾燥し、蒸発させた。収量: 190mg。

【0143】

(d) 2-[6-(4-フルオロフェニル)-ピリダジン-3-イルオキシ]-(1-ピペリジン-1-イル)-エタノン

DEM(15ml)中の2-(6-ブロモ-ピリダジン-3-イルオキシ)-(1-ピペリジン-1-イル)-エタノン(95mg、0.326ミリモル)、4-フルオロフェニル硼酸(46.7mg、0.334ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(11mg、0.01ミリモル)、及び1Mの重炭酸ナトリウム水溶液を、還流下で3時間加熱した。冷却後、混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて乾燥し、蒸発させ、この生成物をRP18クロマトグラフィーにより精製した。収量: 73mg。

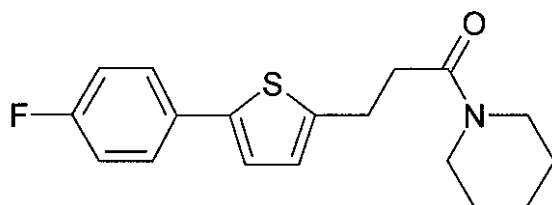
MS: m/e = 316 (M+H)⁺

【0144】

〔実施例4〕

3-[5-(4-フルオロフェニル)-チオフエン-2-イル]-(1-ピペリジン-1-イル)-プロパン-1-オン

【化25】



(a) 3-(5-ブロモ-チオフエン-2-イル)-(1-ピペリジン-1-イル)-プロペノン

3-(5-ブロモ-チオフエン-2-イル)-アクリル酸(0.50g、2.1ミリモル)、NEM(2.47g、21.5ミリモル)、及びTOTU(774mg、2.4ミリモル)をDMF(5ml)に溶解し、混合物を室温で15分間攪拌した。ピペリジン(201mg、0.5ミリモル)を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。減圧下で溶媒を蒸発させた後、この生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。収量: 458mg。

MS: m/e = 300 (M)⁺

【0145】

(b) 3-[5-(4-フルオロフェニル)-チオフエン-2-イル]-(1-ピペリジン-1-イル)-プロペノン

3- (5-ブロモチオフェン-2-イル) - (1-ピペリジン-1-イル) - プロペノン (0.250 g, 0.8ミリモル) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (48.1 mg, 0.08ミリモル) を、脱気したDME (5 ml) に溶解し、混合物を室温で10分間攪拌した。追加の脱気したDME (5 ml) と共に4-フルオロフェニル硼酸 (0.251 g, 1.6ミリモル) 及び2 Mの炭酸ナトリウム水溶液 (1 ml) を加えた。得られた混合物を95℃で4時間加熱し、その後室温で16時間攪拌した。固形物を濾別し、得られた溶液を蒸発乾固した。残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和重炭酸ナトリウムで3回、飽和塩化ナトリウム溶液で1回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。グラジエントの0~100% アセトニトリル/水 (+0.01% TFA) で溶離する、分取型RPHPLCにより生成物を精製した。凍結乾燥した後、生成物を白色の固体として得た。収量: 120 mg。

MS: $m/e = 316 (M)^+$

【0146】

(c) 3- [5- (4-フルオロフェニル) -チオフェン-2-イル] - 1- (ピペリジン-1-イル) - プロパン-1-オン

5%のパラジウム/炭素 (50 mg) を、テトラヒドロフラン (15 ml) 中3- [5- (4-フルオロフェニル) -チオフェン-2-イル] - 1- (ピペリジン-1-イル) - プロペノン (105 mg, 0.3ミリモル) の溶液に加え、反応混合物を大気圧下及び室温で12時間水素化した。反応混合物を濾過し、蒸発させ、そして生成物を、グラジエントの0~100% アセトアニトリル/水 (+0.01% TFA) で溶離する、分取型RPHPLCにより精製した。凍結乾燥した後、この生成物を固体として得た。収量: 90 mg。

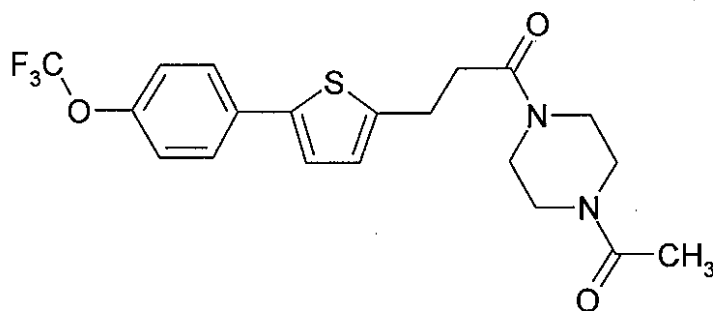
MS: $m/e = 318 (M+H)^+$

【0147】

〔実施例5〕

1- (4-アセチルピペラジン-1-イル) - 3- [5- (4-トリフルオロメトキシフェニル) -チオフェン-2-イル] - プロパン-1-オン

【化26】



(a) 3- [5- (4-トリフルオロメトキシフェニル) -チオフェン-2-イル] - アクリル酸

3- (5-ブロモチオフェン-2-イル) - アクリル酸 (0.72 g, 3.1ミリモル) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウムを、脱気したDME (50 ml) に溶解し、室温で10分間攪拌した。追加の脱気したDME (5 ml) と共に、4-トリフルオロメトキシフェニル硼酸 (0.954 g, 4.6ミリモル) 及び2 Mの炭酸ナトリウム溶液 (3 ml) を加えた。反応混合物を95℃で4時間加熱し、次いで室温で16時間攪拌した。固形物を濾過により除去し、濾液を蒸発乾固した。残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で3回、飽和塩化ナトリウム溶液で1回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で溶媒を除去した。収量: 426 mg。

MS: $m/e = 315 (M+H)^+$

【0148】

(b) 3-[5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-チオフェン-2-イル]-プロピオン酸

5%のパラジウム／炭素(40mg)を、THF中3-[5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-チオフェン-2-イル]-アクリル酸(416mg、1.3ミリモル)の溶液に加え、反応混合物を大気圧下及び室温で24時間水素化した。次いで、メタノール(10ml)及び5%のパラジウム／炭素(10ml)を加え、反応混合物を大気圧下及び室温で更に24時間、水素化した。その後、酢酸(10ml)を加え、反応混合物を大気圧下及び室温で更に24時間水素化した。混合物を濾過し、減圧下で蒸発させた。この生成物をグラジエントの0~100%アセトニトリル／水(+0.01% TFA)で溶

10

分離する、分取型RPHPLCにより精製した。凍結乾燥した後、この生成物を固体として得た。収量：400mg。

MS：m/e = 317 (M+H)⁺

【0149】

(c) 1-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-3-[5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-チオフェン-2-イル]-プロパン-1-オン

3-[5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-チオフェン-2-イル]-プロピオン酸(50mg、0.16ミリモル)、NEM(0.182g、1.58ミリモル)、TOTU(57mg、0.17ミリモル)をDMF(2ml)に溶解し、室温で15分間攪拌した。1-アセチル-ピペラジン(22mg、0.17ミリモル)を加え、そして反応混合物を室温で16時間攪拌した。蒸発させた後、この生成物を、グラジエントの0~100%アセトニトリル／水(+0.01% TFA)で溶離する分取型RPHPLCにより精製した。凍結乾燥した後、この生成物を固体として得た。収量：17mg。

20

MS：m/e = 427 (M+H)⁺

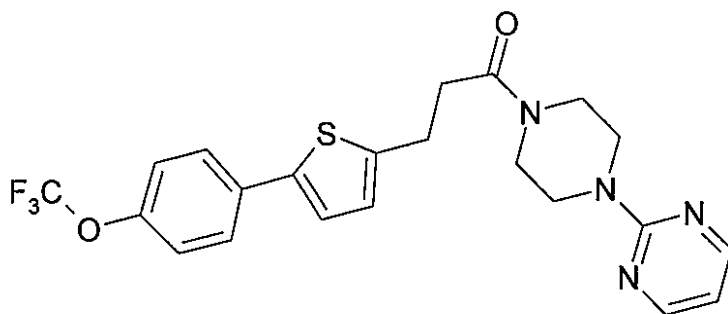
【0150】

〔実施例6〕

1-(4-ピリミジン-2-イル-ピペラジン-1-イル)-3-[5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-チオフェン-2-イル]-プロパン-1-オン

【化27】

30



実施例5(c)に記載したのと同様にして、標題の化合物を製造した。収量：26mg。

40

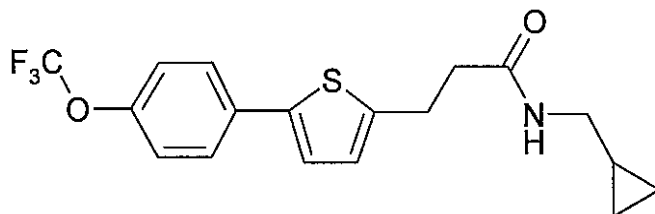
MS：m/e = 463 (M+H)⁺

【0151】

〔実施例7〕

N-シクロプロピルメチル-3-[5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-チオフェン-2-イル]-プロピオンアミド

【化 28】



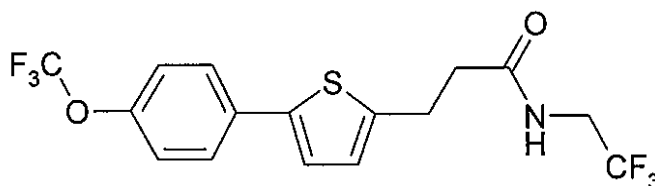
実施例 5 (c) に記載したのと同様にして、標題の化合物を製造した。収量：15 mg
 MS : $m/e = 370$ ($M+H$)⁺

【0152】

〔実施例 8〕

N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-[5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-チオフェン-2-イル]-プロピオンアミド

【化 29】



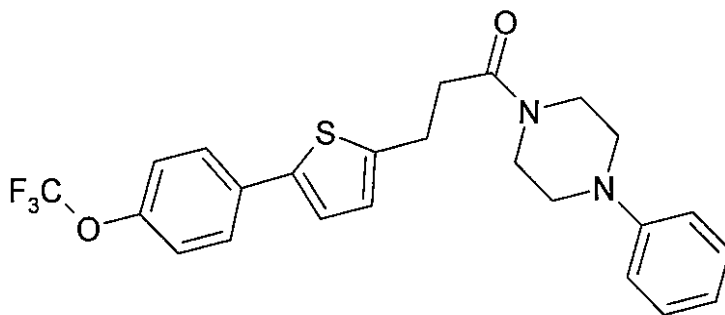
実施例 5 (c) に記載したのと同様にして、標題の化合物を製造した。収量：20 mg
 MS : $m/e = 398$ ($M+H$)⁺

【0153】

〔実施例 9〕

1-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-3-[5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-チオフェン-2-イル]-プロパン-1-オン

【化 30】



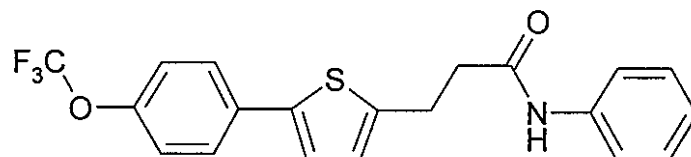
実施例 5 (c) に記載したのと同様にして、標題の化合物を製造した。収量：25 mg
 MS : $m/e = 461$ ($M+H$)⁺

【0154】

〔実施例 10〕

N-フェニル-3-[5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-チオフェン-2-イル]-プロピオンアミド

【化 3 1】



実施例 5 (c) に記載したのと同様にして、標題の化合物を製造した。収量：22 mg

。

MS : $m/e = 392$ ($M+H$)⁺

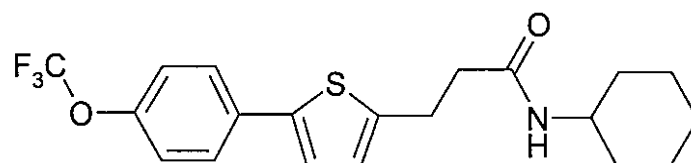
10

【0155】

〔実施例 11〕

N-シクロヘキシル-3-[5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-チオフェン-2-イル]-プロピオンアミド

【化 3 2】



20

実施例 5 (c) に記載したのと同様にして、標題の化合物を製造した。収量：22 mg

。

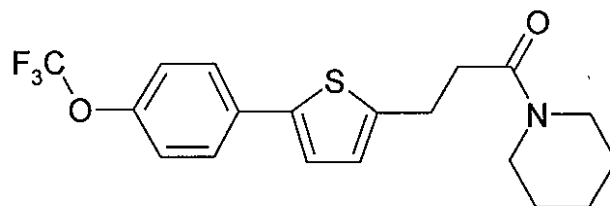
MS : $m/e = 398$ ($M+H$)⁺

【0156】

〔実施例 12〕

1-(ピペリジン-1-イル)-3-[5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-チオフェン-2-イル]-プロパン-1-オン

【化 3 3】



30

実施例 5 (c) に記載したのと同様にして、標題の化合物を製造した。収量：25 mg

。

MS : $m/e = 384$ ($M+H$)⁺

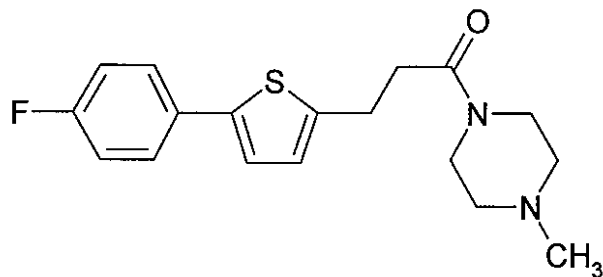
【0157】

40

〔実施例 13〕

3-[5-(4-フルオロフェニル)-チオフェン-2-イル]-(4-メチルピペラジン-1-イル)-プロパン-1-オン・トリフルオロ酢酸塩

【化 3 4】



10

(a) 3-[5-(4-フルオロフェニル)-チオフェン-2-イル]-アクリル酸

3-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-アクリル酸 (1 g、4.3ミリモル) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (247mg、0.2ミリモル) を脱気したDME (50ml) に溶解し、室温で10分間攪拌した。追加の脱気したDME (5ml) と共に、4-フルオロフェニルボロン酸 (0.900g、6.4ミリモル) 及び2Mの炭酸ナトリウム水溶液 (4ml) を加えた。反応混合物を95℃で4時間加熱し、その後、室温で16時間攪拌した。固形物を濾過して除去し、そしてこの溶液を蒸発乾固した。残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で3回、そして飽和塩化ナトリウム溶液で1回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、この溶媒を減圧下で除去した。収量：500mg。

20

MS: $m/e = 249$ (M+H)⁺

【0158】

(b) 3-[5-(4-フルオロフェニル)-チオフェン-2-イル]-プロピオン酸

5%のパラジウム/炭素 (40mg) をテトラヒドロフラン (20ml) 中3-[5-(4-フルオロフェニル)-チオフェン-2-イル]-アクリル酸 (500mg、2.0ミリモル) の溶液に加え、反応混合物を大気圧下及び室温で24時間水素化した。メタノール (10ml) 及び5%のパラジウム/炭素 (40mg) を加え、反応混合物を大気圧下及び室温で更に24時間水素化した。酢酸 (10ml) を加え、反応混合物を大気圧下及び室温で更に24時間水素化した。混合物を濾過し、蒸発させ、そして生成物をグラジエントの0~100%アセトアニトリル/水 (+0.01% TFA) で溶離する、分取型RPHPLCにより精製した。凍結乾燥した後、この生成物を固体として得た。収量：400mg。

30

MS: $m/e = 251$ (M+H)⁺

【0159】

(c) 3-[5-(4-フルオロフェニル)-チオフェン-2-イル]-プロパン-1-オン・トリフルオロ酢酸塩

3-[5-(4-フルオロフェニル)-チオフェン-2-イル]-プロピオン酸 (50mg、0.2ミリモル)、NEM (0.633mg、5.5ミリモル)、及びTOTU (180mg、0.55ミリモル) をDMF (2ml) に溶解し、室温で15分間攪拌した。1-メチルピペラジン (50mg、0.5ミリモル) を加え、そして反応混合物を室温で16時間攪拌した。蒸発させた後、生成物をグラジエントの0~100%アセトアニトリル/水 (+0.01% TFA) で溶離する、分取型RPHPLCにより精製した。凍結乾燥した後、この生成物を固体として得た。収量：45mg。

40

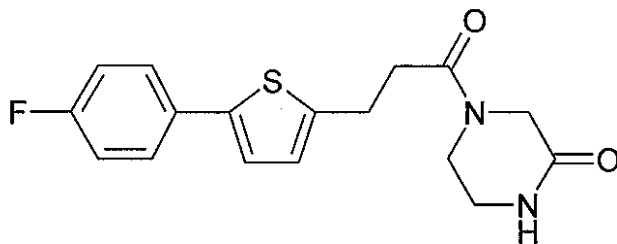
MS: $m/e = 333$ (M+H)⁺

【0160】

〔実施例14〕

4-{3-[5-(4-フルオロフェニル)-チオフェン-2-イル]-プロピオニル}-ピペラジン-2-オン

【化 3 5】



実施例 13 (c) に記載したのと同様にして、標題の化合物を製造した。収量：40 mg。 10

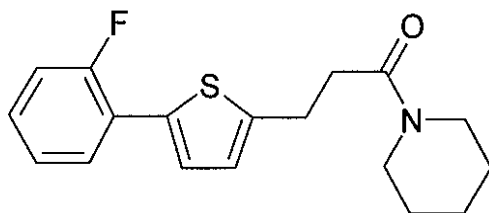
MS : $m/e = 333$ ($M+H$)⁺

【0161】

〔実施例 15〕

3-[5-(2-フルオロフェニル)-チオフェン-2-イル]-1-(ピペリジン-1-イル)-プロパン-1-オン

【化 3 6】



20

(a) 3-[5-(2-フルオロフェニル)-チオフェン-2-イル]-アクリル酸

3-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-アクリル酸 (9.38 g、40.2 ミリモル) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (6.97 mg、6 ミリモル) を脱気した DME (6 ml) に溶解し、室温で 10 分間攪拌した。追加の脱気した DME (5 ml) と共に、2-フルオロフェニルボロン酸 (8.44 g、60.4 ミリモル) 及び 2 M の炭酸ナトリウム水溶液 (50 ml) を加えた。反応混合物を 95℃ で 4 時間加熱し、その後、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物から一部沈殿した生成物を、濾過により採取した。この固形物を酢酸エチル中で 1 時間煮沸し、温かい間に濾過した。溶媒を減圧下で除去した。反応混合物の濾液を蒸発乾固した。この残留物を酢酸エチル/水に溶解し、濾過した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。生成物を合わせてシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。収量：7.5 g。 30

MS : $m/e = 249$ ($M+H$)⁺

【0162】

(b) 3-[5-(2-フルオロフェニル)-チオフェン-2-イル]-1-(ピペリジン-1-イル)-プロペノン 40

3-[5-(2-フルオロフェニル)-チオフェン-2-イル]-1 (0.21 g、0.8 ミリモル)、NEM (965 mg、8.4 ミリモル) 及び TOTU (302 mg、0.9 ミリモル) を DMF (3 ml) に溶解し、室温で 15 分間攪拌した。ピペリジン (78.5 mg、0.9 ミリモル) を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。蒸発させた後、生成物をグラジエントの 0~100% アセトアニトリル/水 (+0.01% TFA) で溶離する、分取型 RP HPLC により精製した。凍結乾燥した後、この生成物を白色の固体として得た。収量：65 mg。

MS : $m/e = 316$ ($M+H$)⁺

【0163】

(c) 3-[5-(2-フルオロフェニル)-チオフェン-2-イル]-1-(1-ピペリ 50

ジン-1-イル)-プロパン-1-オン

5%のパラジウム／炭素(5mg)を、THF(10ml)中3-[5-(2-フルオロフェニル)-チオフエン-2-イル]-1-ピペリジン-1-イル-プロペノン(49mg、0.2ミリモル)の溶液に加え、反応混合物を大気圧下及び室温で16時間、水素化した。反応混合物を濾過し、減圧下で蒸発させた。この生成物をグラジエントの0~100%アセトアニトリル／水(+0.01%TFA)で溶離する、分取型RPHPLCにより精製した。凍結乾燥した後、この生成物を固体として得た。収量：39mg。

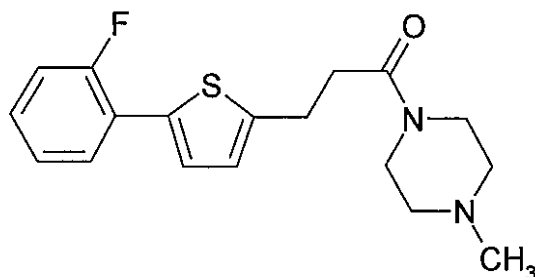
MS:m/e=318 (M+H)⁺

【0164】

〔実施例16〕

3-[5-(2-フルオロフェニル)-チオフエン-2-イル]-1-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロパン-1-オン・トリフルオロ酢酸塩

【化37】



10

20

工程(c)の3-[5-(2-フルオロフェニル)-チオフエン-2-イル]-1-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロペノンを使用し、実施例15に記載したのと同様にして、標題の化合物を製造した。収量：72mg。

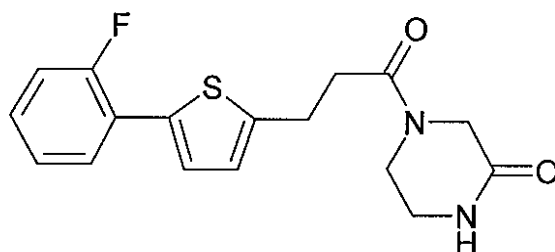
MS:m/e=333 (M+H)⁺

【0165】

〔実施例17〕

3-[5-(2-フルオロフェニル)-チオフエン-2-イル]-1-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロパン-1-オン

【化38】



30

工程(c)の4-{3-[5-(2-フルオロフェニル)-チオフエン-2-イル]-アクリロイル}-ピペラジン-2-オン(100mg)を使用し、実施例15に記載したのと同様にして、標題の化合物を製造した。収量：65mg。

MS:m/e=333 (M+H)⁺

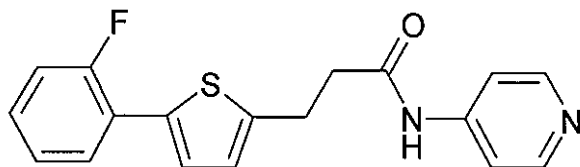
【0166】

〔実施例18〕

3-[5-(2-フルオロフェニル)-チオフエン-2-イル]-N-(ピリジン-4-イル)-プロピオンアミド・トリフルオロ酢酸塩

40

【化 3 9】



(c) 3-[5-(2-フルオロフェニル)-チオフェン-2-イル]-プロピオン酸メチルエステル

10

5%のパラジウム／炭素(100mg)をメタノール(200ml)中3-[5-(2-フルオロフェニル)-チオフェン-2-イル]-アクリル酸(5g、20.1ミリモル)の溶液に加え、反応混合物を大気圧下及び室温で7日間水素化した。混合物を濾過し、蒸発させた。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。収量：2.9g。

MS: m/e = 265 (M+H)⁺

【0167】

(b) 3-[5-(2-フルオロフェニル)-チオフェン-2-イル]-プロピオン酸
3-[5-(2-フルオロフェニル)-チオフェン-2-イル]-プロピオン酸メチルエステル(500mg、1.9ミリモル)をジオキサン(5ml)及び2Nの水酸化ナトリウム溶液(5ml)に溶解した。反応混合物を室温で16時間攪拌し、水で希釈し、濃硫酸を加えてpH=2の酸性とした。沈殿した生成物を濾過により単離した。収量：398mg。

20

MS: m/e = 251 (M+H)⁺

【0168】

(c) 3-[5-(2-フルオロフェニル)-チオフェン-2-イル]-N-プロピオンアミド・トリフルオロ酢酸塩

3-[5-(2-フルオロフェニル)-チオフェン-2-イル]-プロピオン酸(50mg)、NEM(230mg、2ミリモル)、及びTOTU(72mg、0.22ミリモル)をDMF(3ml)に溶解し、室温で15分間攪拌した。ピリジン-4-イルアミン(18.8mg、0.2ミリモル)を加え、そして反応混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濾過し、蒸発させ、そして生成物を、グラジエントの0~100%アセトアニトリル／水(+0.01%TFA)で溶離する、分取型RPHPLCにより精製した。凍結乾燥した後、この生成物を白色の固体として得た。収量：3.3mg。

30

MS: m/e = 327 (M+H)⁺

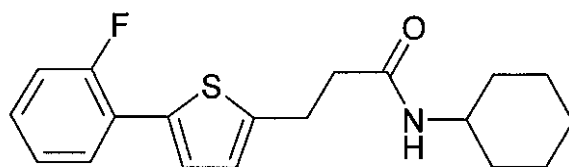
【0169】

〔実施例19〕

N-シクロヘキシル-3-[5-(2-フルオロフェニル)-チオフェン-2-イル]-プロピオンアミド

【化 4 0】

40



実施例18(b)に記載したのと同様にして、標題の化合物を製造した。収量：50mg。

MS: m/e = 332 (M+H)⁺

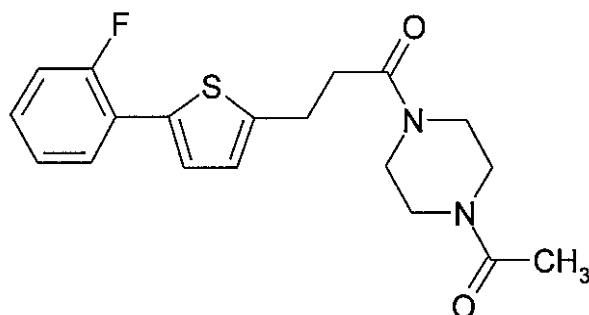
【0170】

50

〔実施例 20〕

1- (4-アセチル-ピペラジン-1-イル) -3- [5- (2-フルオロフェニル) -チオフェン-2-イル] -プロパン-1-オン

【化 4 1】



10

実施例 18 (b) に記載したのと同様にして、標題の化合物を製造した。収量：57 mg。

MS : $m/e = 361$ ($M+H$)⁺

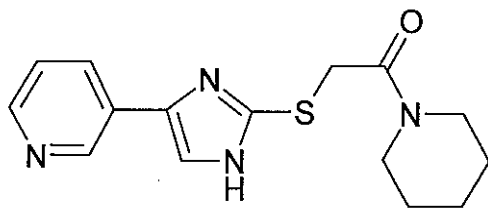
【0171】

〔実施例 21〕

1- (ピペリジン-1-イル) -2- (4- (ピリジン-3-イル) -1H-イミダゾール-2-イルスルファニル) -エタノン・トリフルオロ酢酸塩

20

【化 4 2】



(a) (4- (ピリジン-3-イル) -1H-イミダゾール-2-イルスルファニル) -酢酸 tert-ブチルエステル

30

アセトニトリル (5 ml) 中の 2-ブロモ-1- (ピリジン-3-イル) -エタノン・臭化水素酸塩 (150 mg、0.534 ミリモル)、カルバムイミドイルスルファニル-酢酸 tert-ブチルエステル・臭化水素酸塩 (144.8 mg、0.534 ミリモル)、及びジイソプロピルエチルアミン (207 mg、1.6 ミリモル) を室温で 3 時間攪拌した。蒸発させた後、水及びジクロロメタンを加え、有機相を分離し、水で洗浄し、乾燥し、蒸発させ、そして生成物を RP18 クロマトグラフィーにより精製した。収量：34 mg。

MS : $m/e = 292$ ($M+H$)⁺

【0172】

40

(b) (4- (ピリジン-3-イル) -1H-イミダゾール-2-イルスルファニル) -酢酸・トリフルオロ酢酸塩

4- (ピリジン-3-イル) -1H-イミダゾール-2-イルスルファニル) -酢酸 tert-ブチルエステル (30 mg、0.1 ミリモル) を、90% の TFA 水溶液 (1 ml) 中、室温で 1 時間放置した。混合物を蒸発させ、そしてこの生成物を更に精製することなく、以降の工程で使用した。収量：33 mg。

【0173】

(c) 1- (ピペリジン-1-イル) -2- (4- (ピリジン-3-イル) -1H-イミダゾール-2-イルスルファニル) -エタノン・トリフルオロ酢酸塩

DMF (4 ml) 中の、工程 (b) からの (4- (ピリジン-3-イル) -1H-イミ

50

ダゾール-2-イルスルファニル)-酢酸・トリフルオロ酢酸塩 (32 mg、0.069 ミリモル)、ピペリジン (8.8 mg、0.1 ミリモル)、TOTU (24.9、0.076 ミリモル)、及びNEM (15.9 mg、0.138 mg) を室温で4時間攪拌した。蒸発させた後、水及びジクロロメタンを加え、有機相を分離し、水で洗浄し、乾燥し、蒸発させ、生成物をRP18クロマトグラフィーにより精製した。収量：7 mg。

MS: $m/e = 303$ (M+H)⁺

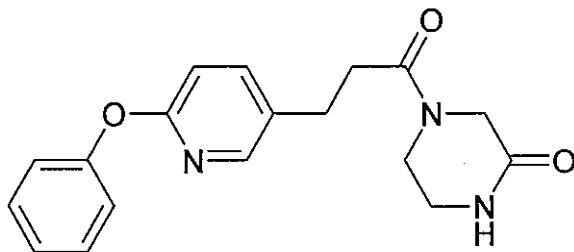
【0174】

〔実施例22〕

4-[3-(6-フェノキシ-ピリジン-3-イル)-プロピオンイル]-ピペラジン-2-オン

10

【化43】



(a) 3-(6-フェノキシ-ピリジン-3-イル)-アクリル酸

20

6-フェノキシ-ピリジン-3-カルボアルデヒド (5 g、25.1 ミリモル) をピリジン (50 ml) に溶解し、マロン酸 (3.134 g、30.1 ミリモル) 及びピペリジン (213 mg、2.5 ミリモル) を加えた。反応混合物を還流下で6時間煮沸した。室温まで冷却後、この反応混合物を氷と濃塩酸との混合物に注いだ。沈殿した生成物を濾過により単離した。収量：5.66 g。

MS: $m/e = 242$ (M+H)⁺

【0175】

(b) 4-[3-(6-フェノキシ-ピリジン-3-イル)-アクリロイル]-ピペラジン-2-オン

3-(6-フェノキシ-ピリジン-3-イル)-アクリル酸 (0.15 g、0.62 ミリモル)、NEM (1.72 g、15 ミリモル)、及びTOTU (546 mg、1.6 ミリモル) をDMF (5 ml) に溶解し、室温で15分間攪拌した。ピペラジン-2-オン (163 mg、1.626 ミリモル) を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。蒸発させた後、生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。収量：153 mg。

30

MS: $m/e = 324$ (M+H)⁺

【0176】

(c) 4-[3-(6-フェノキシ-ピリジン-3-イル)-プロピオニル]-ピペラジン-2-オン

5%のパラジウム/炭素 (10 mg) を、メタノール (15 ml) 中4-[3-(6-フェノキシ-ピリジン-3-イル)-アクリロイル]-ピペラジン-2-オン (142 mg、0.4 ミリモル) の溶液に加え、反応混合物を大気圧下及び室温で4時間、水素化した。混合物を濾過し、蒸発させた。この生成物をグラジエントの0~100%アセトニトリル/水 (+0.01% TFA) で溶離する、分取型RPHPLCにより精製した。凍結乾燥した後、この生成物を固体として得た。収量：87 mg。

40

MS: $m/e = 326$ (M+H)⁺

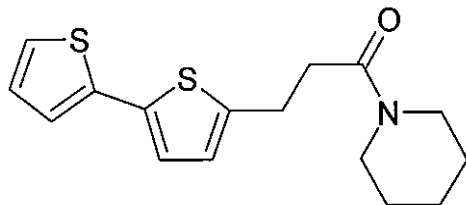
【0177】

〔実施例23〕

3-[2,2']-ビチオフェニル-5-イル-1-ピペリジン-1-イル-プロパン-1-オン

50

【化 4 4】



実施例 22 (b) 及び (c) に記載したのと同様にして、3-[[2,2']-bithiophen-5-yl]propan-1-one から 65 mg の収量で得られていた 3-[[2,2']-bithiophen-5-yl]propan-1-one (MS: $m/e = 304$ ($M+H$)⁺) の水素化により、標題の化合物を製造した。収量: 91 mg。

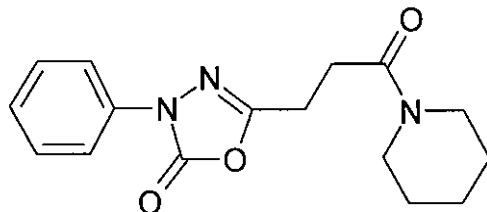
MS: $m/e = 306$ ($M+H$)⁺

【0178】

〔実施例 24〕

5-(3-oxo-3-(piperidin-1-yl)propyl)-3-phenyl-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-one

【化 4 5】



(a) 3-(N'-フェニルヒドラジノカルボニル)プロピオン酸

フェニルヒドラジン (2.5 g、23 ミリモル) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、無水コハク酸 (2.3 g、23 ミリモル) を小分けして加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。沈殿した生成物を濾過により単離し、ジクロロメタンで洗浄した。収量: 4.2 g。

MS: $m/e = 209$ ($M+H$)⁺

【0179】

(b) 3-(5-oxo-4-phenyl-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)propionic acid

3-(N'-フェニルヒドラジノカルボニル)プロピオン酸 (500 mg、2.4 ミリモル) を THF (10 ml) に溶解し、トリホスゲン (213 mg、0.7 ミリモル) を加えた。反応混合物を室温で一夜攪拌した。その後、飽和重炭酸ナトリウム溶液を加え、混合物を減圧下で蒸発乾固した。残留物をグラジエント 0~100% アセトアニトリル/水 (+0.01% TFA) で溶離する、分取型 RP HPLC により精製した。凍結乾燥した後、この生成物を固体として得た。収量: 315 mg。

MS: $m/e = 235$ ($M+H$)⁺

【0180】

(c) 5-(3-oxo-3-(piperidin-1-yl)propyl)-3-phenyl-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-one

3-(5-oxo-4-phenyl-4,5-dihydro-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)propionic acid (50 mg、0.21 ミリモル)、NEM (245 mg、2.13 ミリモル)、及び TOTU (77 mg、0.23 ミリモル) を DMF (2 ml) に溶解し、室温で 15 分間攪拌した。ピペリジン (20 mg、0.23 ミリモル) を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。蒸発させた後、生成物をシリカゲルクロマトグラ

10

20

30

40

50

フィーにより精製した。収量：45 mg。

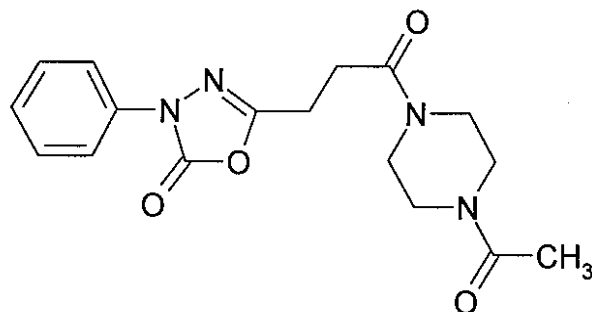
MS: $m/e = 302$ ($M+H$)⁺

【0181】

〔実施例25〕

5-[3-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-3-オキソ-プロピル]-3-フェニル-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン

【化46】



10

実施例24(c)に記載したのと同様にして、標題の化合物を製造した。収量：38 mg。

MS: $m/e = 345$ ($M+H$)⁺

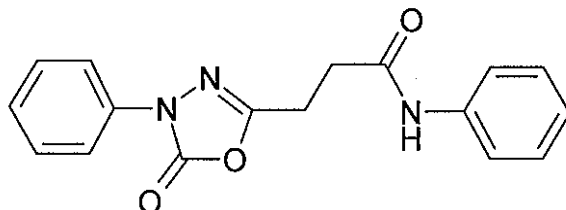
20

【0182】

〔実施例26〕

3-(5-オキソ-4-フェニル-4,5-ジヒドロ-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-N-フェニル-プロピオンアミド

【化47】



30

実施例24(c)に記載したのと同様にして、標題の化合物を製造した。収量：48 mg。

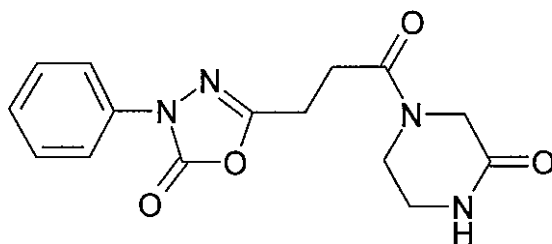
MS: $m/e = 310$ ($M+H$)⁺

【0183】

〔実施例27〕

4-[3-(5-オキソ-4-フェニル-4,5-ジヒドロ-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-プロピオンイル]-ピペラジン-2-オン

【化48】



50

実施例24(c)に記載したのと同様にして、標題の化合物を製造した。収量：41 mg

g。

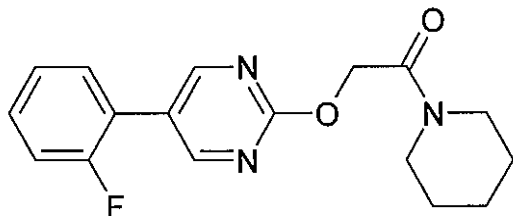
MS : $m/e = 317$ ($M+H$)⁺

【0184】

〔実施例28〕

2-〔5-(2-フルオロフェニル)-ピリミジン-2-イルオキシ〕-1-(ピペリジン-1-イル)-エタノン

【化49】



10

(a) (5-ブロモピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸tert-ブチルエステル
水素化ナトリウム(鉱油中55%) (137mg)をDMF(20ml)中の5-ブロモピリミジン-2-オール(500mg、2.86ミリモル)に加え、混合物を室温で15分間攪拌した。その後、ブromo酢酸tert-ブチルエステル(613mg、3.14ミリモル)を加え、反応混合物を1時間攪拌した。水を加えた後、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を合わせて乾燥し、蒸発させて粗製生成物を得た。収量：868mg。

20

【0185】

(b) 〔5-(2-フルオロフェニル)-ピリミジン-2-イルオキシ〕-酢酸tert-ブチルエステル

トルエン(40ml)中の、工程(a)からの(5-ブロモピリミジン-2-イルオキシ)-酢酸tert-ブチルエステル(500mg、1.73ミリモル)、2-フルオロフェニル硼酸(190.4mg、2.07ミリモル)、酢酸パラジウム(19.4mg、0.086ミリモル)、トリフェニルホスフィン(45.4mg、0.17ミリモル)及び1Mの炭酸ナトリウム水溶液(1.07ml)を還流下で8時間加熱した。冷却後、混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて乾燥し、蒸発させた。収量：335mg。

30

【0186】

(c) 〔5-(2-フルオロフェニル)-ピリミジン-2-イルオキシ〕-酢酸

90%TFA水溶液(10ml)中の〔5-(2-フルオロフェニル)-ピリミジン-2-イルオキシ〕-酢酸tert-ブチルエステル(335mg、1.1ミリモル)を、室温下で3時間放置した。蒸発させた後、重炭酸ナトリウム溶液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。水相をpH=4に酸性化し、酢酸エチルで抽出し、そして有機相を合わせて乾燥し、蒸発させた。収量：51mg。

【0187】

(d) 2-〔5-(2-フルオロフェニル)-ピリミジン-2-イルオキシ〕-1-(ピペリジン-1-イル)-エタノン

DMF(5ml)中の〔5-(2-フルオロフェニル)-ピリミジン-2-イルオキシ〕-酢酸(50mg、0.2ミリモル)、ピペリジン(34.3mg、0.4ミリモル)、HATU(84.3mg、0.22ミリモル)及びトリエチルアミン(0.6ミリモル)を室温で4時間攪拌した。蒸発させた後、酢酸エチル及び炭酸カリウム溶液を加え、有機相を分離し、水で洗浄し、乾燥し、蒸発させた。生成物をRP18クロマトグラフィーにより精製した。収量：7.5mg。

40

MS : $m/e = 316$ ($M+H$)⁺

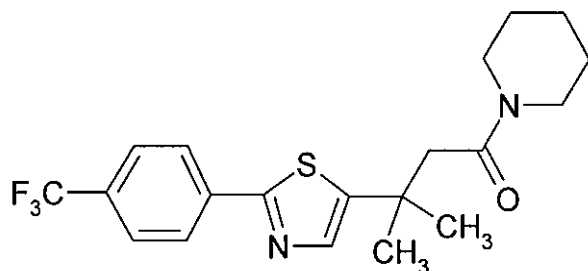
【0188】

50

〔実施例 29〕

3-メチル-1-(ピペリジン-1-イル)-3-[2-(4-トリフルオロフェニル)-チアゾール-4-イル]-ブタン-1-オン

【化 50】



10

(a) 3-メチル-3-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-4-イル]-酪酸エチルエステル

トルエン (10 ml) 中の 5-ブロモ-3,3-ジメチル-4-オキソペンタン酸エチルエステル (500 mg、1.99 mmol)、4-トリフルオロチオベンズアミド (408.6 mg、1.99 mmol) 及びトリエチルアミン (403 mg、3.98 mmol) を 80 °C で 2 時間攪拌した。蒸発させた後、水及びジクロロメタンを加え、有機相を分離し、水で洗浄し、乾燥し、蒸発させた。この生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル、n-ヘプタン/酢酸エチル=8:1) により精製した。収量: 498.5 mg。MS: m/e = 358 (M+H)⁺

20

【0189】

(b) 3-メチル-1-(ピペリジン-1-イル)-3-[2-(4-トリフルオロフェニル)-チアゾール-4-イル]-ブタン-1-オン

水素化ナトリウム (鉱油中 55%) (27.5 mg、0.63 mmol) を、DMF (2 ml) 中のピペリジン (53.6 mg、0.63 mmol) に加えた。室温で 30 分間攪拌した後、DMF (2 ml) 中の 3-メチル-3-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-4-イル]-酪酸エチルエステルを加え、そして反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。蒸発させた後、水及びジクロロメタンを加え、有機相を分離し、水で洗浄し、乾燥し、蒸発させた。この生成物を RP18 クロマトグラフィーにより精製した。収量: 6.3 mg。

30

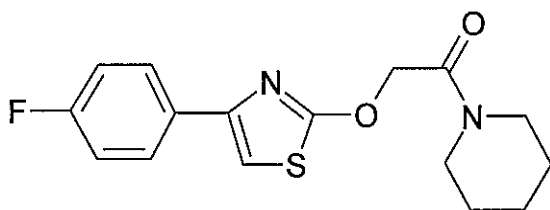
MS: m/e = 397 (M+H)⁺

【0190】

〔実施例 30〕

2-[4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-2-イルオキシ]-1-(ピペリジン-1-イル)エタノン

【化 51】



40

(a) 4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-2-オール

エタノール (40 ml) 中の 2-ブロモ-1-(4-フルオロフェニル)エタノン (1.085 g、5 mmol) 及びチオシアン酸ナトリウム (405 mg、5 mmol) を還流下で 30 分間加熱した。その後、エタノール (20 ml) を蒸去し、水を加え、沈

50

殿物を濾別し、酢酸（10 ml）、水（0.5 ml）及び濃硫酸（0.2 ml）を加え、混合物を100℃で1時間攪拌した。水で希釈後、沈殿した生成物を濾別し、水で洗浄し、乾燥した。収量：782 mg。

MS：m/e = 195 (M+H)⁺

【0191】

(b) [4-(4-フルオロフェニル)-2-イルオキシ]-酢酸tertブチルエステル

水素化ナトリウム（鉱油中55%）（123 mg、2.82ミリモル）を、DMF（15 ml）中の4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-2-オール（500 ml、2.56ミリモル）に加えた。室温で30分間攪拌した後、ブromo酢酸tertブチルエステル（594.6 mg、2.82ミリモル）を加え、反応混合物を2時間攪拌した。蒸発させた後、水を加え、次いで混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて乾燥し、蒸発させて、標題の化合物及びN-アルキル化生成物の混合物（762 mg）を得た。

【0192】

(c) [4-(4-フルオロフェニル)-チオゾール-2-イルオキシ]-酢酸・トリフルオロ酢酸塩

90% TFA（15 ml）水溶液中の、粗製[4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-2-イルオキシ]-酢酸tertブチルエステルを含有する工程(b)からの混合物を、室温で2時間放置した。蒸発させた後、粗製生成物（815 mg）を以降の工程に使用した。

【0193】

(d) 2-[4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-2-イルオキシ]-1-イル-エタノン

DMF（8 ml）中の、工程(c)からの[4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-2-イルオキシ]-酢酸・トリフルオロ酢酸塩（114.7 mg、0.31ミリモル）、ペリリジン（53.2 mg、0.62ミリモル）、HATU（118.8 mg、0.31ミリモル）及びトリエチルアミン（94.8 mg、0.94ミリモル）を、室温で2時間攪拌した。蒸発させた後、重炭酸ナトリウム溶液及び酢酸エチルを加え、有機相を分離し、水で洗浄し、乾燥し、蒸発させた。生成物をRP18クロマトグラフィーにより精製した。収量：45 mg。

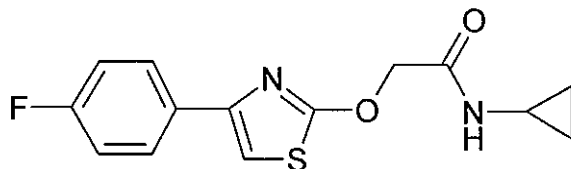
MS：m/e = 321 (M+H)⁺

【0194】

〔実施例31〕

N-シクロプロピル-2-[4-(4-フルオロフェニル)-チオゾール-2-イルオキシ]-アセトアミド

【化52】



[4-(4-フルオロフェニル)-チオゾール-2-イルオキシ]-酢酸・トリフルオロ酢酸塩（100 mg、0.27ミリモル）及びシクロプロピルアミン（31.1 mg、0.54ミリモル）から、実施例30(d)に記載したのと同様にして、標題の化合物を製造した。収量：21.5 mg。

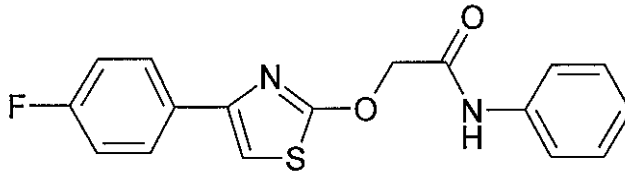
MS：m/e = 239 (M+H)⁺

【0195】

〔実施例 32〕

2-〔4-（4-フルオロフェニル）-チアゾール-2-イルオキシ〕-N-フェニル-アセトアミド

【化 5 3】



10

〔4-（4-フルオロフェニル）-チアゾール-2-イルオキシ〕-酢酸・トリフルオロ酢酸塩（100 mg、0.27ミリモル）及びアニリン（50.7 mg、0.54ミリモル）から、実施例 30（d）に記載したのと同様にして、標題の化合物を製造した。

収量：7.6 mg。

MS：m/e = 329 (M+H)⁺

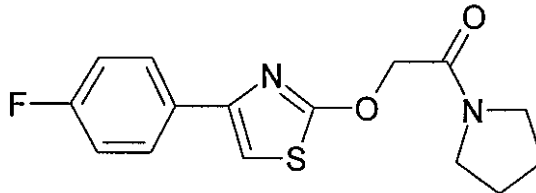
【0196】

〔実施例 33〕

2-〔4-（4-フルオロフェニル）-チアゾール-2-イルオキシ〕-1-（ピロリジン-1-イル）-エタノン

20

【化 5 4】



〔4-（4-フルオロフェニル）-チアゾール-2-イルオキシ〕-酢酸・トリフルオロ酢酸塩（100 mg、0.27ミリモル）及びピロリジン（38.7、0.54ミリモル）から、実施例 30（d）に記載したのと同様にして、標題の化合物を製造した。収量：6 mg。

30

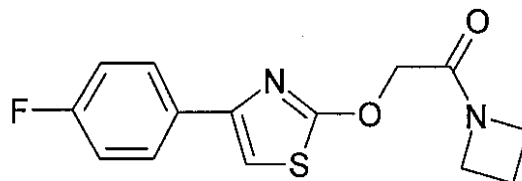
MS：m/e = 307 (M+H)⁺

【0197】

〔実施例 34〕

1-（アゼチジン-1-イル）-2-〔4-（4-フルオロフェニル）-チアゾール-2-イルオキシ〕-エタノン

【化 5 5】



40

〔4-（4-フルオロフェニル）-チアゾール-2-イルオキシ〕-酢酸・トリフルオロ酢酸塩（100 mg、0.27ミリモル）及びピロリジン（31.1 mg、0.54ミリモル）から、実施例 30（d）に記載したのと同様にして、標題の化合物を製造した。収量：5 mg。

MS：m/e = 293 (M+H)⁺

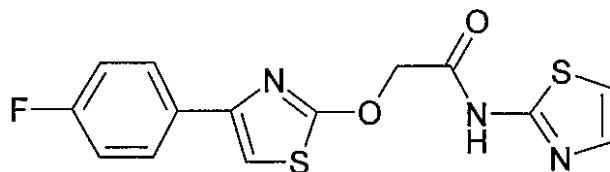
50

【0198】

〔実施例35〕

2-〔4-（4-フルオロフェニル）-チアゾール-2-イルオキシ-N-（チアゾール-2-イル）-アセトアミド

【化56】



10

〔4-（4-フルオロフェニル）-チアゾール-2-イルオキシ〕-酢酸・トリフルオロ酢酸塩（90mg、0.24ミリモル）及び2-アミノチアゾール（47mg、0.47ミリモル）から、実施例30（d）に記載したのと同様にして、標題の化合物を製造した。収量：5mg。

MS：m/e = 336（M+H）⁺

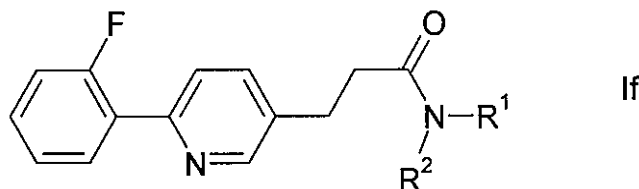
【0199】

〔実施例36〕

一般手順1： 式IfのN-置換3-〔6-（2-フルオロフェニル）-ピリジン-3-イル〕-プロピオンアミドの製造

20

【化57】



If

（a）5-ブロモ-2-（2-フルオロフェニル）-ピリジン

30

窒素雰囲気下で、2-フルオロフェニルボロン酸（39.2g、0.28モル）、2,5-ジブロモピリジン、及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（2.17g）をエタノール（420ml）及びトルエン（840ml）に溶解した。2Nの炭酸ナトリウム溶液（840ml）を加え、次いで混合物を80℃で1時間加熱した。その後、混合物を5～10℃に冷却し、酢酸エチル（800ml）を加え、そして沈殿した塩を濾過により分離した。母液の有機相を分離し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発乾固した。

残りの固形物をクロマトグラフィー（シリカゲル、n-ヘプタン／酢酸エチル＝5：1）により精製した。収量：42.1g。

MS：m/e = 253（M+H）⁺

40

【0200】

（b）3-〔6-（2-フルオロフェニル）-ピリジン-3-イル〕-アクリル酸エチルエステル

窒素雰囲気下で、酢酸パラジウム（0.755g、3.38ミリモル）、トリ（オルトトリル）ホスフィン（2.05g、6.75ミリモル）及びトリエルアミン（97.8ml、0.708ミリモル）を、アセトアニリル（2.21）中5-ブロモ-2-（2-フルオロフェニル）-ピリジン（34.0g、0.135ミリモル）の溶液に加えた。その後、アクリル酸エチルエステル（23.38ml、0.216モル）を加え、混合物をオートクレーブ中、125℃で20時間振盪した。冷却後、混合物を氷／水中に注ぎ、混合物を5～10℃で1時間攪拌し、そして沈殿した生成物を濾過により採取し、クロマ

50

トグラフィー（シリカゲル、*n*-ヘプタン／酢酸エチル＝3：1）により精製した。収量：24.3 mg。

融点：73℃～74℃。MS： $m/e = 272$ ($M+H$)⁺

【0201】

(c) 3-[6-(2-フルオロフェニル)-プロピオン酸エチルエステル

窒素雰囲気下で、3-[6-(2-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イル]-アクリル酸エチルエステルを95%エタノール(500 ml)に溶解し、5～10℃まで冷却した。三塩化ビスマス(9.42 g、0.03 mol)を加えた後、水素化ホウ素ナトリウム(9.12 g、0.24 mol)を45分間に亘り少量ずつ加えた。得られた混合物を15～20℃で1時間攪拌し、10℃まで冷却し、氷／水中に注いだ。2 Nの塩化水素を加えてpHを7に調節し、ジクロロメタンを加え、そして沈殿した塩を濾過により分離した。母液の有機相を分離し、水相をジクロロメタンで1回抽出した。有機相を合わせて飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。残りの固形物をクロマトグラフィー（シリカゲル、*n*-ヘプタン／酢酸エチル＝3：1）により精製した。収量：11.5 mg。

MS： $m/e = 274$ ($M+H$)⁺

【0202】

(d) 3-[6-(2-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イル]-プロピオン酸

3-[6-(2-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イル]-プロピオン酸エチルエステル(11.5 g、0.042 mol)をエタノール(230 ml)に溶解し、32%水酸化ナトリウム溶液(7.7 ml)を加え、混合物を45～50℃で1時間攪拌した。蒸発乾固した後、残留した固形物を水(100 ml)に溶解し、2 Nの塩酸でpHを2.5～3に調節し、沈殿した生成物を吸引により濾別した。固形物を水で洗浄し、乾燥した。収量10.0 g。

融点：83℃～84℃。MS： $m/e = 246$ ($M+H$)⁺

【0203】

(e) 3-[6-(2-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イル]-プロピオニルクロリド・塩酸塩

3-[6-(2-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イル]-プロピオン酸を塩化チオニル中で煮沸し、次いでトルエンで3回共沸により揮発性物質を除去して、標題の化合物を定量的な収率で製造した。

【0204】

(f) N-置換 3-[6-(2-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イル]-プロピオンアミドの製造

3-[6-(2-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イル]-プロピオニルクロリド塩酸塩をピリジンに溶解し、それぞれのアミンを1当量加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留ピリジンをトルエンで3回共沸することにより除去した。残留物をDMFに溶解し、生成物をグラジエントの0～100%アセトニトリル／水(+0.01% TFA)で溶離する、分取型RPHPLCにより精製した。凍結乾燥した後、生成物を固体として得た。

【0205】

一般手順1に従って、表1にリストアップした式Ifの実施例化合物を製造し、それらをトリフルオロ酢酸塩の形態で得た。個々の化合物の構造に応じて、N-置換 3-[6-(2-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イル]-プロピオンアミド・トリフルオロ酢酸塩として、例えば実施例65の場合には、3-[6-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]-プロピオンアミド・トリフルオロ酢酸塩として、又は1-置換 3-[6-(2-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イル]-プロパン-1-オン・トリフルオロ酢酸塩として、例えば実施例51の場合には、3-[6-(2-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イル]-プロパン-1-オン・トリフルオロ酢酸塩として、又は更に、例えば実施例55の場合には、1-{3-[6-(2-フルオロフェニル)-ピリ

10

20

30

40

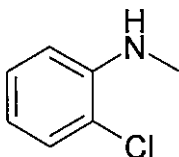
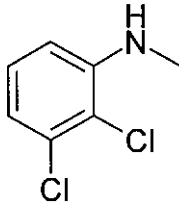
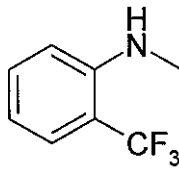
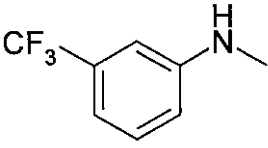
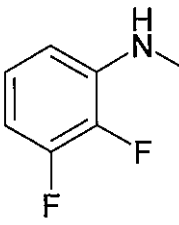
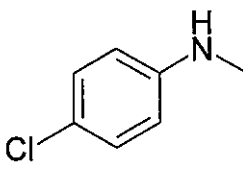
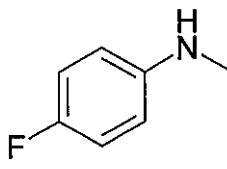
50

ジン-3-イル}-プロピオノイル}-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル・トリフルオロ酢酸塩として、化合物を命名することができる。

【0206】

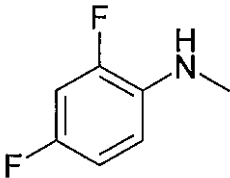
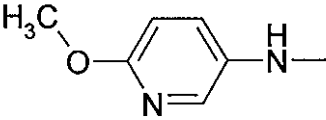
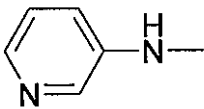
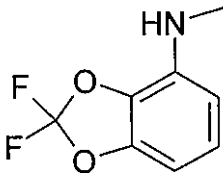
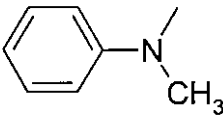
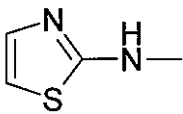
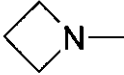
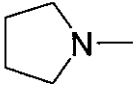
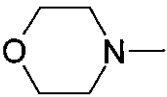
【表1】

表1. 式I fの実施例化合物

実施例番号	$\begin{array}{c} R^1 \\ \diagdown \\ N- \\ \diagup \\ R^2 \end{array}$	MS : m/e =	
37		355 (M+H) ⁺	10
38		389 (M+H) ⁺	20
39		389 (M+H) ⁺	
40		389 (M+H) ⁺	30
41		357 (M+H) ⁺	
42		355 (M+H) ⁺	40
43		339 (M+H) ⁺	

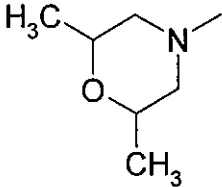
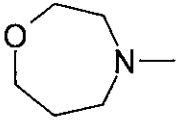
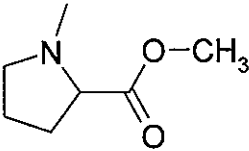
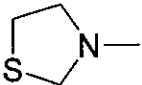
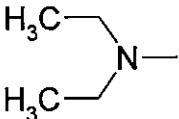
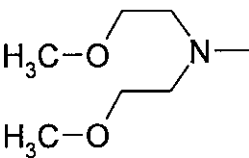
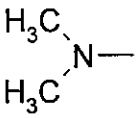
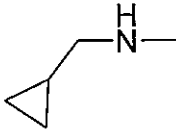
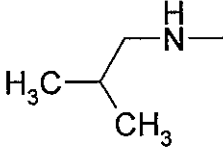
【0207】

【表 2】

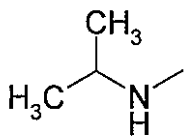
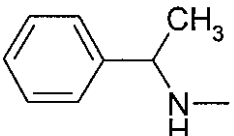
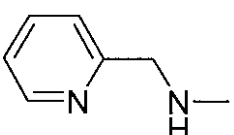
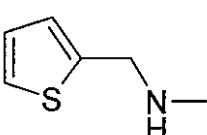
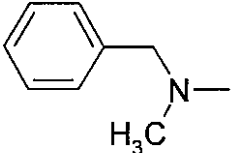
4 4		3 5 7 (M+H) ⁺	
4 5		3 5 2 (M+H) ⁺	10
4 6		3 2 2 (M+H) ⁺	
4 7		4 0 1 (M+H) ⁺	20
4 8		3 3 5 (M+H) ⁺	
4 9		3 2 8 (M+H) ⁺	30
5 0		2 8 5 (M+H) ⁺	
5 1		2 9 9 (M+H) ⁺	
5 2		3 1 5 (M+H) ⁺	40

【0 2 0 8】

【表 3】

5 3		3 4 3 (M+H) ⁺	
5 4		3 2 9 (M+H) ⁺	10
5 5		3 5 7 (M+H) ⁺	
5 6		3 1 7 (M+H) ⁺	20
5 7		3 0 1 (M+H) ⁺	
5 8		3 6 1 (M+H) ⁺	30
5 9		2 7 3 (M+H) ⁺	
6 0		2 9 9 (M+H) ⁺	40
6 1		3 0 1 (M+H) ⁺	

【表 4】

6 2		2 8 7 (M+H) ⁺
6 3		3 4 9 (M+H) ⁺
6 4		3 3 6 (M+H) ⁺
6 5		3 4 1 (M+H) ⁺
6 6		3 4 9 (M+H) ⁺

10

20

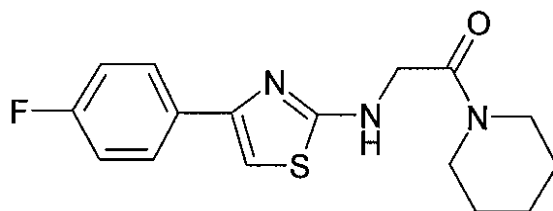
【0 2 1 0】

〔実施例 6 7〕

2-〔4-（4-フルオロフェニル）-チアゾール-2-イルアミノ〕-1-（ピペリジン-1-イル）-エタノン・トリフルオロ酢酸塩

【化 5 8】

30



（a）〔4-（4-フルオロフェニル）-チアゾール-2-イルアミノ〕-酢酸 t e r t -ブチルエステル

40

2-ブロモ-1-（4-フルオロフェニル）-エタノン（2 g、9.2 モル）及びエタノール（25 ml）中のチオシアン酸ナトリウム（801.7 mg、9.89 ミリモル）を50℃で4時間攪拌した。エタノール（2.5 ml）中の酢酸アミノ t e r t -ブチルエステル（1.2 g、9.2 ミリモル）を加え、反応混合物を室温で2.5時間攪拌し、一夜放置した。蒸発させた後、水及び酢酸エチルを加え、有機相を分離し、水で洗浄し、乾燥し、蒸発させた。収量：787 mg。

MS：m/e = 309 (M+H)⁺

【0 2 1 1】

（b）〔4-（4-フルオロフェニル）-チアゾール-2-イルアミノ〕-酢酸・トリフルオロ酢酸塩

50

90% TFA水溶液(10ml)中の[4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-2-イルアミノ]-酢酸tert-ブチルエステル(780mg、2.53ミリモル)を、室温で3時間放置した。混合物を濃縮し、凍結乾燥した。収量：859mg。

【0212】

(c) 2-[2-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-2-イルアミノ]-1-(ピペリジン-1-イル)-エタノン・トリフルオロ酢酸塩

[4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-2-イルアミノ]-酢酸・トリフルオロ酢酸塩(100mg、0.27ミリモル)及びピペリジン(46.5mg、0.54ミリモル)から、実施例30(d)に記載したのと同様にして、標題の化合物を合成した。収量：58mg。

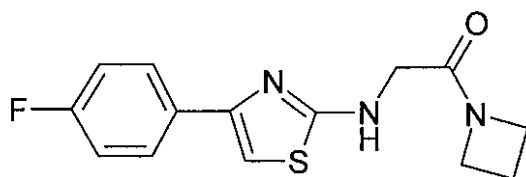
MS:m/e=320 (M+H)⁺

【0213】

〔実施例68〕

1-(アゼチジン-1-イル)-2-[4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-2-イルアミノ]-エタノン・トリフルオロ酢酸塩

【化59】



[4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-2-イルアミノ]-酢酸・トリフルオロ酢酸塩(100mg、0.27ミリモル)及びアゼチジン(31.2mg、0.54ミリモル)から、実施例30(d)に記載したのと同様にして、標題の化合物を合成した。収量：27mg。

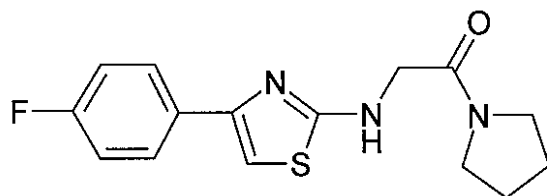
MS:m/e=292 (M+H)⁺

【0214】

〔実施例69〕

2-[4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-2-イルアミノ]-1-(ピペリジン-1-イル)-エタノン・トリフルオロ酢酸塩

【化60】



[4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-2-イルアミノ]-酢酸・トリフルオロ酢酸塩(100mg、0.27ミリモル)及びピロリジン(38.8mg、0.54ミリモル)から、実施例30(d)に記載したのと同様にして、標題の化合物を合成した。収量：17mg。

MS:m/e=306 (M+H)⁺

【0215】

〔実施例70〕

N-シクロプロピル-2-[4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-2-イルアミノ]-アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩

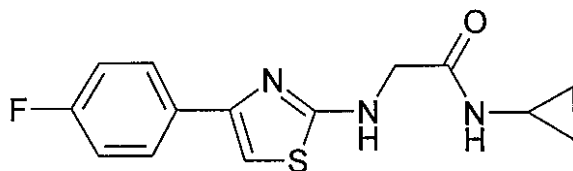
10

20

30

40

【化 6 1】



〔4-（4-フルオロフェニル）-チアゾール-2-イルアミノ〕-酢酸・トリフル
 オロ酢酸塩（100mg、0.27ミリモル）及びシクロプロピルアミン（31.2mg
 、0.54ミリモル）から、実施例30（d）に記載したのと同様にして、標題の化合物
 を合成した。収量：53mg。

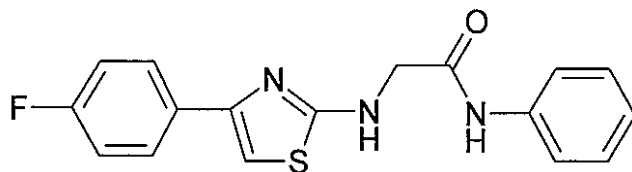
MS：m/e = 292（M+H）⁺

【0216】

〔実施例71〕

2-〔2-（4-フルオロフェニル）-チアゾール-2-イルアミノ〕-N-フェニル
 -アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩

【化 6 2】



〔4-（4-フルオロフェニル）-チアゾール-2-イルアミノ〕-酢酸・トリフル
 オロ酢酸塩（100mg、0.27ミリモル）及びアニリン（50.8mg、0.54ミ
 リモル）から、実施例30（d）に記載したのと同様にして、標題の化合物を合成した。
 収量：4.7mg。

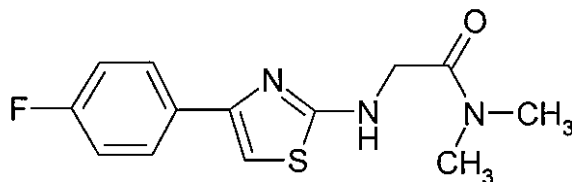
MS：m/e = 328（M+H）⁺

【0217】

〔実施例72〕

2-〔4-（4-フルオロフェニル）-チアゾール-2-イルアミノ〕-N,N-ジメ
 チル-アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩

【化 6 3】



〔4-（4-フルオロフェニル）-チアゾール-2-イルアミノ〕-酢酸・トリフル
 オロ酢酸塩（100mg、0.27ミリモル）、ジメチルアミン・塩酸塩（66.8mg
 、0.81ミリモル）及びトリエチルアミン（165.7mg、1.64ミリモル）から
 、実施例30（d）に記載したのと同様にして、標題の化合物を合成した。収量：52m
 g。

MS：m/e = 280（M+H）⁺

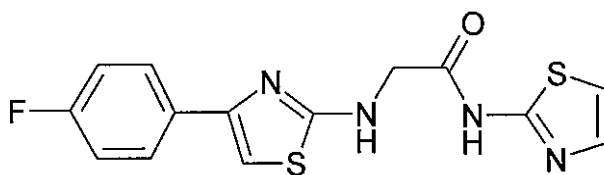
【0218】

〔実施例73〕

2-〔4-（4-フルオロフェニル）-チアゾール-2-イルアミノ〕-N-チアゾー

ル-2-イルアセトアミド・トリフルオロ酢酸塩

【化64】



〔4-（4-フルオロフェニル）-チアゾール-2-イルアミノ〕-酢酸・トリフル
オロ酢酸塩（200mg、0.55ミリモル）及び2-アミノチアゾール（109.4m
g、1.1ミリモル）から、実施例30（d）に記載したのと同様にして、標題の化合物
を合成した。収量：3.3mg。

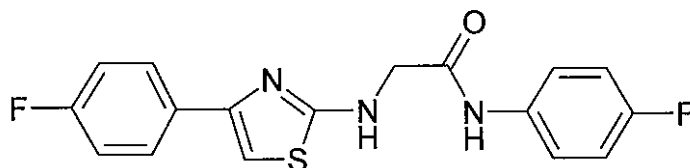
MS：m/e = 335 (M+H)⁺

【0219】

〔実施例74〕

N-（4-フルオロフェニル）-2-〔4-（4-フルオロフェニル）-チアゾール
-2-イルアミノ〕-アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩

【化65】



〔4-（4-フルオロフェニル）-チアゾール-2-イルアミノ〕-酢酸・トリフル
オロ酢酸塩（200mg、0.55ミリモル）及び4-フルオロアニリン（121.3m
g、1.1ミリモル）から、実施例30（d）に記載したのと同様にして、標題の化合物
を合成した。収量：13mg。

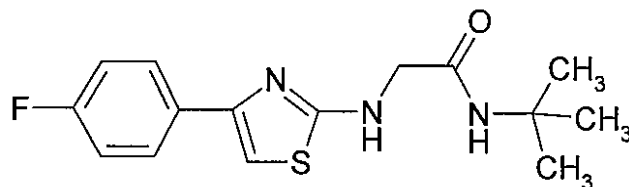
MS：m/e = 346 (M+H)⁺

【0220】

〔実施例75〕

N-tert-ブチル-2-〔4-（4-フルオロフェニル）-チアゾール-2-イル
アミノ〕-アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩

【化66】



〔4-（4-フルオロフェニル）-チアゾール-2-イルアミノ〕-酢酸・トリフル
オロ酢酸塩（100mg、0.27ミリモル）及びtert-ブチルアミン（39.3m
g、0.55ミリモル）から、実施例30（d）に記載したのと同様にして、標題の化合
物を合成した。収量：15mg。

MS：m/e = 308 (M+H)⁺

【0221】

〔実施例76〕

2-〔6-（2-フルオロフェニル）-ピリジン-3-イルオキシ〕-1-（ピペリジ
ン-1-イル）-エタノン・トリフルオロ酢酸塩

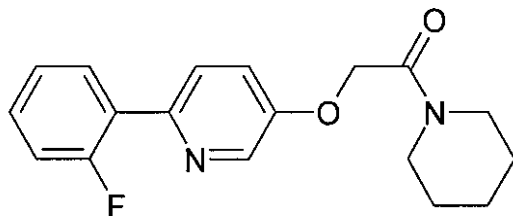
10

20

30

40

【化 6 7】



【0 2 2 2】

10

(a) 2-(2-フルオロフェニル)-5-ニトロピリジン

トルエン (150 ml) 及びエタノール (37 ml) 中の2-ブロモ-5-ニトロピリジン (5 g、24.6 mmol)、2-フルオロフェニルボロン酸 (3.79 g、27.1 mmol)、トリフェニルホスフィン (646 mg、2.46 mmol) 及び1Mの炭酸ナトリウム水溶液 (24.6 ml) を、還流下で5時間加熱した。冷却後、混合物を減圧下で半分の容積まで濃縮し、水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて乾燥し、蒸発させた。この生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル、n-ヘプタン/酢酸エチル=5:1) により精製した。収量: 4.2 g。

【0 2 2 3】

20

(b) 6-(2-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イルアミン

10%のパラジウム/炭素 (50 mg) を、エタノール (250 ml) 中2-(2-フルオロフェニル)-5-ニトロピリジン (3.2 g、14.66 mmol) の溶液に加え、反応混合物を大気圧下で3時間水素化した。濾過後、溶液を蒸発させた。収量: 2.5 g。

MS: m/e = 189 (M+H)⁺

【0 2 2 4】

(c) 6-(2-フルオロフェニル)-ピリジン-3-オール

三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (3.3 ml、26.6 mmol) を-15℃まで冷却した。その後、DME (5 ml) 中の6-(2-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イルアミン (2.5 g、13.3 mmol)、次いで亜硝酸tert-ブチルを滴下しながら加えた。その直後、濃密な沈殿物が形成された。混合物をDME (8 ml) 及びジクロロメタン (8 ml) で希釈し、氷浴中で2時間攪拌した。ペンタン (50 ml) を加え、沈殿物を濾別し、乾燥し、無水酢酸 (50 ml) 中100℃で1時間攪拌した。濃縮後、重炭酸ナトリウム溶液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて乾燥し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、n-ヘプタン/酢酸エチル=5:1) により精製した。得られた生成物を15%水酸化カリウム水溶液及び少量のメタノールと共に氷浴中で攪拌し、その後、室温で2時間攪拌した。2Nの塩酸で中和した後、混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出物を合わせて乾燥し、蒸発させた。収量: 871 mg。

MS: m/e = 190 (M+H)⁺

【0 2 2 5】

(d) アルゴン雰囲気下で、水素化ナトリウム (鉱油中55%) (63.4 mg、1.45 mmol) をDMF (10 ml) 中の6-(2-フルオロフェニル)-ピリジン-3-オール (250 mg、1.32 mmol) に加えた。混合物を室温で60分間攪拌した。その後、ブロモ酢酸tert-ブチルエステル (283.5 mg、1.45 mmol) を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。蒸発させた後、水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を合わせて乾燥し、濃縮した。収量: 311 mg。

MS: m/e = 311 (M+H)⁺

【0 2 2 6】

(e) [6-(2-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イルオキシ]-酢酸トリフル

50

オロ酢酸塩

90% TFA水溶液 (10 ml) 中の [6-(2-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イルオキシ]-酢酸 tert-ブチルエステル (300 mg、0.99ミリモル) を、室温で1.5時間放置した。混合物を濃縮し、凍結乾燥した。収量: 286 mg。

MS: m/e = 248 (M+H)⁺

【0227】

(f) 2-[6-(2-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イルオキシ]-1-(ピペリジン-1-イル)-エタノン・トリフルオロ酢酸塩

[6-(2-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イルオキシ]-酢酸・トリフルオロ酢酸塩 (100 mg、0.277ミリモル) 及びピペリジン (47.1 mg、0.554ミリモル) から、実施例30(d)に記載したのと同様にして、標題の化合物を製造した。収量: 72 mg。

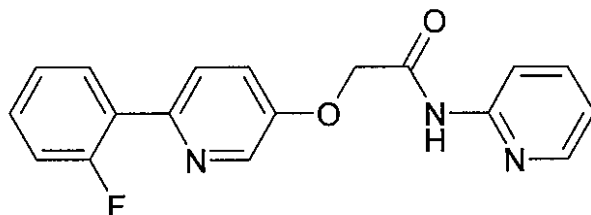
MS: m/e = 315 (M+H)⁺

【0228】

〔実施例77〕

2-[6-(2-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イルオキシ]-N-(ピリジン-2-イル)-アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩

【化68】



[6-(2-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イルオキシ]-酢酸・トリフルオロ酢酸塩 (90 mg、0.25ミリモル) 及び2-アミノピリジン (28.1 mg、0.3ミリモル) から、実施例30(d)に記載したのと同様にして、標題の化合物を製造した。収量: 28 mg。

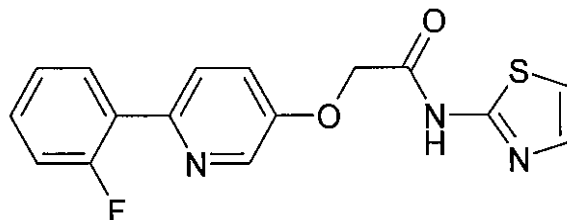
MS: m/e = 324 (M+H)⁺

【0229】

〔実施例78〕

2-[6-(2-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イルオキシ]-N-(チアゾール-2-イル)-アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩

【化69】



[6-(2-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イルオキシ]-酢酸・トリフルオロ酢酸塩 (90 mg、0.25ミリモル) 及び2-アミノチアゾール (29.9 mg、0.3ミリモル) から、実施例30(d)に記載したのと同様にして、標題の化合物を製造した。収量: 16 mg。

MS: m/e = 330 (M+H)⁺

【0230】

〔実施例79〕

10

20

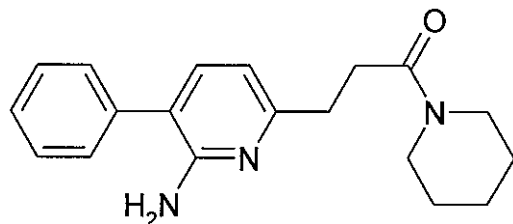
30

40

50

3-(6-アミノ-5-フェニル-ピリジン-2-イル)-1-(ピペリジン-1-イル)-プロパノン

【化70】



10

a) 3-(6-アミノ-5-フェニル-ピリジン-2-イル)-1-ピペリジン-1-イル-プロパノン

6-ブロモ-3-フェニル-2-ピリジルアミンをアセトニトリル(100mm l)に溶解し、酢酸パラジウム(0.22、1ミリモル)、トリ(オルト-トリル)ホスフィン(0.61mg)及び1-(ピペリジン-1-イル)-プロパノンを加え、そして混合物を密閉した管の中で20時間還流した。蒸発乾固した後、得られた生成物をクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン)で精製した。収量: 95mg。

【0231】

(b) 3-(6-アミノ-5-フェニル-ピリジン-2-イル)-プロパノン

20

3-(6-アミノ-5-フェニル-ピリジン-2-イル)-1-ピペリジン-1-イル-プロパノン(65mg、0.21ミリモル)をエタノールに溶解し、大気圧下及び室温で、10%のパラジウム/炭素で水素化した。蒸発乾固した後、得られた生成物をクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール=98:2)により精製した。収量: 22mg。

MS: m/e = 310 (M+H)⁺

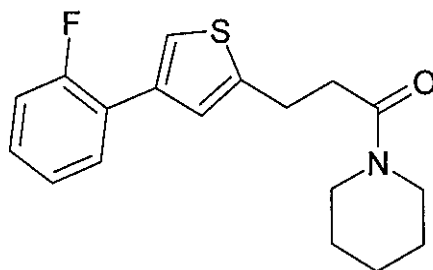
【0232】

〔実施例80〕

3-[4-(2-フルオロフェニル)-チオフェン-2-イル]-1-(ピペリジン-1-イル)-プロパン-1-オン

30

【化71】



40

(a) 3-(4-ブロモチオフェン-2-イル)-アクリル酸

4-ブロモチオフェン-2-カルバミン酸(25g、131ミリモル)をピリジン(180ml)に溶解し、マロン酸(16.34g、157ミリモル)及びピペリジン(1.11g、13.1ミリモル)を加えた。反応混合物を還流下で6時間煮沸した。室温まで冷却後、混合物を氷と濃硫酸との混合物中に注いだ。沈殿した生成物を濾過により単離した。収量: 21.15g。

MS: m/e = 234 (M+H)⁺

【0233】

(b) 3-[4-(2-フルオロフェニル)-チオフェン-2-イル]-1-(ピペリジン-1-イル)-プロパン-1-オン

50

実施例 158 (b) 及び (c) に記載したのと同様にして、3-〔4-ブromo-チオフェン-2-イル〕-アクリル酸から、標題の化合物を製造した。

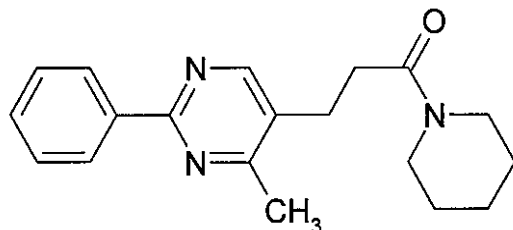
MS: $m/e = 318 (M+H)^+$

【0234】

〔実施例 81〕

3-(4-メチル-2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-1-(ピペリジン-1-イル)-プロパン-1-オン

【化 72】



10

(a) 3-(4-メチル-2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アクリル酸

実施例 78 (a) に記載したのと同様にして、4-メチル-2-フェニル-ピリミジン-5-カルボアルデヒドから、標題の化合物を製造した。

MS: $m/e = 241 (M+H)^+$

20

【0235】

(b) 3-(4-メチル-2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-1-(ピペリジン-1-イル)-プロパン-1-オン

実施例 15 (b) 及び (c) に記載したのと同様にして、3-(4-メチル-2-フェニル-ピリミジン-5-イル)-アクリル酸から、標題の化合物を製造した。

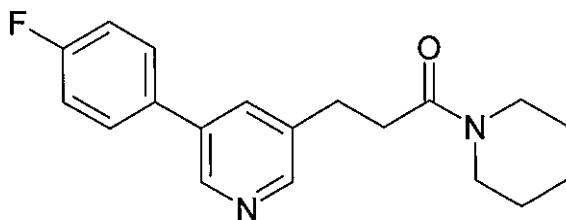
MS: $m/e = 310 (M+H)^+$

【0236】

〔実施例 82〕

3-[5-(4-フルオロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1-ピペリジン-1-イル-プロパン-1-オン・トリフルオロ酢酸塩

【化 73】



30

(a) 3-[5-(4-フルオロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-アクリル酸

40

実施例 78 (a) に記載したのと同様にして、5-(4-フルオロ-フェニル)-ピリジン-3-カルバアルデヒドから、標題の化合物を製造した。

MS: $m/e = 310 (M+H)^+$

【0237】

(b) 3-[5-(4-フルオロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1-ピペリジン-1-イル-プロパン-1-オン・トリフルオロ酢酸塩

実施例 15 (b) 及び (c) に記載したのと同様にして、3-[5-(4-フルオロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-アクリル酸から、標題の化合物を製造した。

MS: $m/e = 313 (M+H)^+$

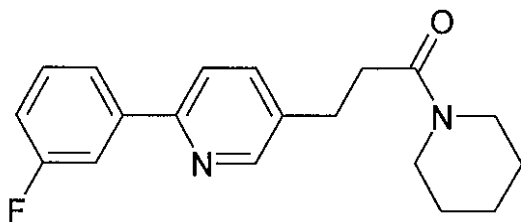
【0238】

50

〔実施例 83〕

3-〔6-(3-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イル]-1-(ピペリジン-1-イル)-プロパン-1-オン・トリフルオロ酢酸塩

【化 74】



10

(a) 3-(6-ブロモピペリジン-3-イル)-1-プロパン-1-オン

3-(6-ブロモピペリジン-3-イル)-プロピオン酸 (9 g、39ミリモル)、NEM (22.5 g、195ミリモル) 及び TOTU (12.83 g、39ミリモル) を DMF (30 ml) に溶解し、室温で15分間攪拌した。ピペリジン (3.33 g、39ミリモル) を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残留物を酢酸エチルに溶解し、この溶液を飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。収量：10.2 g。

20

MS: $m/e = 298$ ($M+H$)⁺

【0239】

(b) 3-〔6-(3-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イル]-1-(ピペリジン-1-イル)-プロパン-1-オン・トリフルオロ酢酸塩

3-(6-ブロモピペリジン-3-イル)-1-ピペリジン-1-イル-プロパン-1-オン (0.100 g、0.34ミリモル) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (57.7 mg、0.05ミリモル) を脱気した DME (3 ml) に溶解し、室温で10分間攪拌した。3-フルオロフェニルボロン酸 (70 mg、0.5ミリモル) 及び 2M の重炭酸ナトリウム水溶液 (1 ml) を加えた。反応混合物を 95℃ で4時間加熱し、その後、室温で16時間攪拌した。シリカゲルのパッドを通して濾過することにより、固形物を除去した。このパッドをジクロロメタンで洗浄し、得られた溶液を蒸発乾固した。生成物を、グラジエントの 0~100% アセトニトリル/水 (+0.01% TFA) で溶離する、分取型 RPHPLC によって精製した。凍結乾燥した後、生成物を白色の固体として得た。収量：28 mg。

30

MS: $m/e = 313$ ($M+H$)⁺

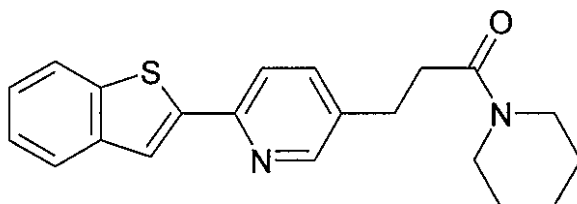
【0240】

〔実施例 84〕

3-(6-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-ピリジン-3-イル)-1-(ピペリジン-1-イル)-プロパン-1-オン・トリフルオロ酢酸塩

【化 75】

40



3-(6-ブロモピペリジン-3-イル)-1-(ピペリジン-1-イル)-プロパン-1-オン及びベンゾ [b] チオフェン-2-ブロン酸から、実施例 81 (b) に記載したのと同様にして、標題の化合物を製造した。

50

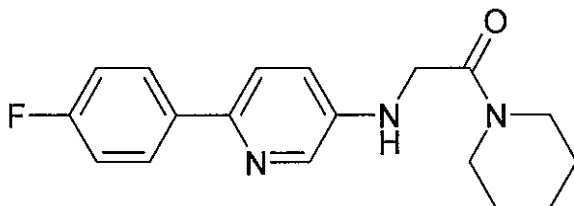
MS : $m/e = 351 (M+H)^+$

【0241】

〔実施例85〕

2-〔6-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イルアミノ〕-1-(ピペリジン-1-イル)-エタノン・トリフルオロ酢酸塩

【化76】



10

(a) 〔6-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イルアミノ〕-酢酸tert-ブチルエステル

アルゴン雰囲気下で、DMF中の6-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イルアミン(300mg、1.59ミリモル)(実施例76(a)及び(b)に記載したのと同様にして製造した)及び水素化ナトリウム(鉱油中55%)(104mg、2.39ミリモル)を、室温で30分間攪拌した。その後、プロモ酢酸tert-ブチルエステル(466.4mg、2.39ミリモル)を加え、反応混合物を室温で2時間及び100℃

20

で5時間攪拌した。蒸発させた後、水及び酢酸エチルを加えた。有機相を分離し、乾燥し、そして蒸発させた。収量：480mg。

【0242】

(b) 〔6-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イルアミノ〕-酢酸・トリフルオロ酢酸塩

90%TFA水溶液(5ml)中の〔6-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イルアミノ〕-酢酸tert-ブチルエステル(480mg、1.59ミリモル)を室温で一晩放置した。混合物を濃縮し、凍結乾燥した。収量：587mg。

MS : $m/e = 247 (M+H)^+$

【0243】

(c) 2-〔6-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イルアミノ〕-1-(ピペリジン-1-イル)-エタノン・トリフルオロ酢酸塩

〔6-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イルアミノ〕-酢酸・トリフルオロ酢酸塩(98mg、0.27ミリモル)及びピペリジン(46.3mg、0.54ミリモル)から、実施例30(d)に記載したのと同様にして、標題の化合物を製造した。収量：6mg。

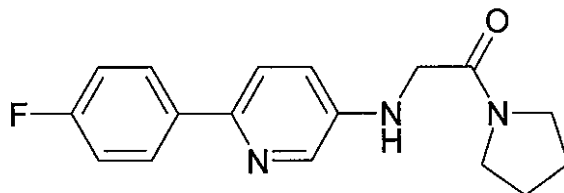
MS : $m/e = 314 (M+H)^+$

【0244】

〔実施例86〕

2-〔6-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イルアミノ〕-1-(ピロリジン-1-イル)-エタノン・トリフルオロ酢酸塩

【化77】



〔6-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イルアミノ〕-酢酸・トリフルオ

50

ロ酢酸塩（98 mg、0.27ミリモル）及びピロリジン（38.7 mg、0.54ミリモル）から、実施例30（d）に記載したのと同様にして、標題の化合物を製造した。収量：4 mg。

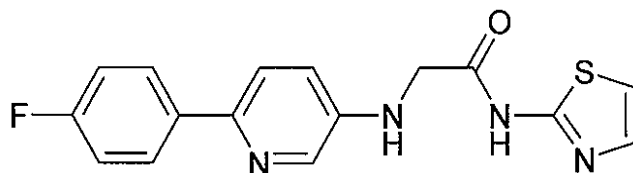
MS：m/e = 300 (M+H)⁺

【0245】

〔実施例87〕

2-〔6-（4-フルオロフェニル）-ピリジン-3-イルアミノ〕-N-（チアゾール-2-イル）-アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩

【化78】



10

6-（4-フルオロフェニル）-ピリジン-3-イルアミノ〕-酢酸・トリフルオロ酢酸塩（98 mg、0.27ミリモル）及び2-アミノチアゾール（54.5 mg、0.54ミリモル）から、実施例30（d）に記載したのと同様にして、標題の化合物を製造した。収量：2.3 mg。

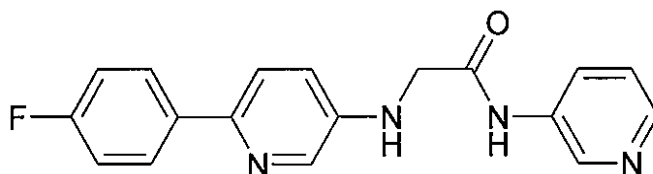
MS：m/e = 329 (M+H)⁺

【0246】

〔実施例88〕

2-〔6-（4-フルオロフェニル）-ピリジン-3-イルアミノ〕-N-（ピリジン-3-イル）-アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩

【化79】



30

〔6-（4-フルオロフェニル）-ピリジン-3-イルアミノ〕-酢酸・トリフルオロ酢酸塩（98 mg、0.27ミリモル）及び3-アミノピリジン（51.2 mg、0.54ミリモル）から、実施例30（d）に記載したのと同様にして、標題の化合物を製造した。収量：2.56 mg。

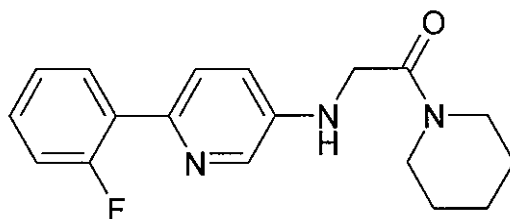
MS：m/e = 323 (M+H)⁺

【0247】

〔実施例89〕

2-〔6-（2-フルオロフェニル）-ピリジン-3-イルアミノ〕-1-（ピペリジン-1-イル）-エタノン・トリフルオロ酢酸塩

【化80】



〔6-（2-フルオロフェニル）-ピリジン-3-イルアミノ〕-酢酸・トリフルオロ酢酸塩（79 mg、0.21ミリモル）及びピペリジン（35.7 mg、0.42ミリ

50

モル) から、実施例 30 (d) に記載したのと同様にして、標題の化合物を製造した。収量：4.3 mg。

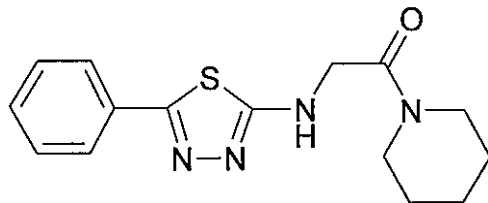
MS: $m/e = 314 (M+H)^+$

【0248】

〔実施例 90〕

2- (5-フェニル- [1, 3, 4] チアジアゾール-2-イルアミノ) -1- (ピペリジン-1-イル) -エタノン・トリフルオロ酢酸塩

【化 81】



10

(a) (5-フェニル- [1, 3, 4] チアジアゾール-2-イルアミノ) -酢酸 tert-ブチルエステル

5-フェニル- [1, 3, 4] チアジアゾール-2-イルアミン (1 g、5.6 ミリモル) を DMF (20 ml) に溶解し、炭酸カリウム (3.1 g、22.6 ミリモル) 及びブromo酢酸 tert-ブチル (1.1 g、5.6 ミリモル) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。減圧下で溶媒を蒸発させた後、酢酸エチルを残留物に加えた。この溶液を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。収量：300 mg。

MS: $m/e = 292 (M+H)^+$

【0249】

(b) (5-フェニル- [1, 3, 4] チアジアゾール-2-イルアミノ) -酢酸

TFA 水溶液 (5 ml) 及びジクロロメタン (5 ml) 中の (5-フェニル- [1, 3, 4] チアジアゾール-2-イルアミノ) -酢酸 tert-ブチルエステル (290 mg、0.99 ミリモル) を 16 時間室温で攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。

【0250】

(c) 2- (5-フェニル- [1, 3, 4] チアジアゾール-2-イルアミノ) -1- (ピペリジン-1-イル) -エタノン・トリフルオロ酢酸塩

実施例 24 (c) に記載したのと同様にして、(5-フェニル- [1, 3, 4] チアジアゾール-2-イルアミノ) -酢酸及びピペリジンから、標題の化合物を製造した。

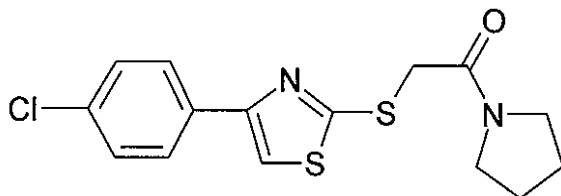
MS: $m/e = 303 (M+H)^+$

【0251】

〔実施例 91〕

2- [4- (4-クロロフェニル) -チアゾール-2-イルスルファニル] -1- (ピロリジン-1-イル) -エタノン

【化 82】



40

(a) [4- (4-クロロフェニル) -チアゾール-2-イルスルファニル] -酢酸 tert-ブチルエステル

DMF (15 ml) 中の 4- (4-クロロフェニル) -チアゾール-2-チオール溶

50

液（1000mg、4.39ミリモル）及びブロモ酢酸tert-ブチルエステル（856.5mg、4.39ミリモル）の溶液に、トリエチルアミン（888.7mg、8.78ミリモル）を注意深く滴下しながら加えた。反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。その後、水を加え、次いで混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせて乾燥し、蒸発させた。収量：1.44g。

MS：m/e = 341 (M+H)⁺

【0252】

(b) [4-(4-クロロフェニル)-チアゾール-2-イルスルファニル]-酢酸・トリフルオロ酢酸塩

90% TFA水溶液（5ml）中の[4-(4-クロロフェニル)-チアゾール-2-イルスルファニル]-酢酸tert-ブチルエステル（709mg、2.07ミリモル）を室温で5時間放置した。混合物を蒸発させた。収量：665mg。

MS：m/e = 286 (M+H)⁺

【0253】

(c) 2-[4-(4-クロロフェニル)-チアゾール-2-イルスルファニル]-1-(ピロリジン-1-イル)-エタノン

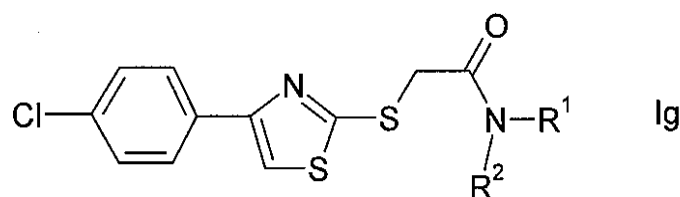
実施例30(d)に記載したのと同様にして、[4-(4-クロロフェニル)-チアゾール-2-イルスルファニル]-酢酸・トリフルオロ酢酸塩（100mg、0.25ミリモル）及びピロリジン（35.6mg、0.5ミリモル）から、標題の化合物を製造した。収量：51mg。

MS：m/e = 339 (M+H)⁺

【0254】

実施例91(d)に記載したのと同様にして、表2にリストアップした式I gの実施例化合物を、[4-(4-クロロフェニル)-チアゾール-2-イルスルファニル]-酢酸・トリフルオロ酢酸塩（100mg、0.25ミリモル）及び個々のアミン（0.5ミリモル）から製造した。化合物はN-置換2-[4-(4-クロロフェニル)-チアゾール-2-イルスルファニル]-アセトアミドとして、例えば、実施例92の場合は、2-[4-(4-クロロフェニル)-チアゾール-2-イルスルファニル]-N-(チアゾール-2-イル)-アセトアミドとして、命名することができる。

【化83】



【0255】

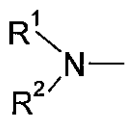
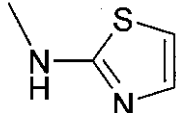
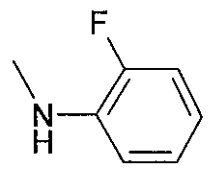
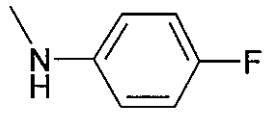
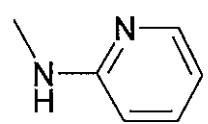
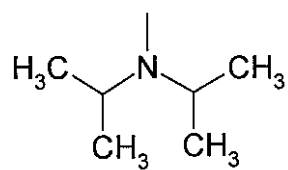
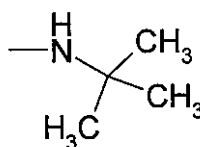
10

20

30

【表 5】

表 2. 式 I g の実施例化合物

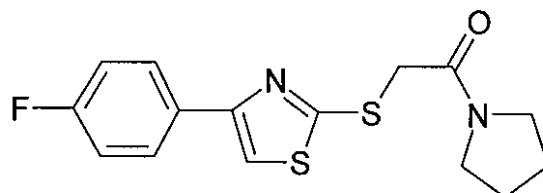
実施例番号		収量	MS : M/e =	
9 2		3 6 m g	3 6 8 (M+H) +	10
9 3		2 8 m g	3 7 9 (M+H) +	
9 4		5 0 m g	3 7 9 (M+H) +	20
9 5		1 3 m g	3 6 2 (M+H) +	
9 6		5 4 m g	3 6 9 (M+H) +	30
9 7		4 3 m g	3 4 1 (M+H) +	

【 0 2 5 6 】

〔実施例 9 8〕

2 - [4 - (4 - フルオロ - フェニル) - チアゾール - 2 - イルスルファニル] - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) - エタノン

【化 8 4】



40

実施例 30 (d) に記載したのと同様にして、[4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-2-イルスルファニル]-酢酸(100mg、0.37ミリモル)及びピロリジン(52.8mg、0.74ミリモル)から、標題の化合物を製造した。収量：17mg。

MS: $m/e = 323 (M+H)^+$

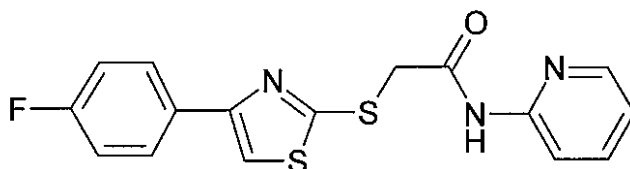
【0257】

〔実施例 99〕

2-[4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-2-イルスルファニル]-N-(ピリジン-2-イル)-アセトアミド

【化 85】

10



実施例 30 (d) に記載したのと同様にして、[4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-2-イルスルファニル]-酢酸(100mg、0.37ミリモル)及び2-アミノピリジン(69.9mg、0.74ミリモル)から、標題の化合物を製造した。収量：20mg。

MS: $m/e = 346 (M+H)^+$

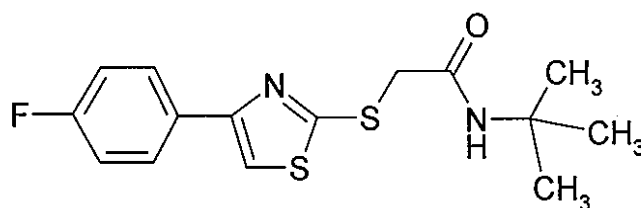
【0258】

〔実施例 100〕

N-tert-ブチル-2-[4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-2-イルスルファニル]-アセトアミド

【化 86】

20



実施例 30 (d) に記載したのと同様にして、[4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-2-イルスルファニル]-酢酸(100mg、0.37ミリモル)及びtert-ブチルアミン(54.3mg、0.74ミリモル)から、標題の化合物を製造した。収量：31mg。

MS: $m/e = 325 (M+H)^+$

【0259】

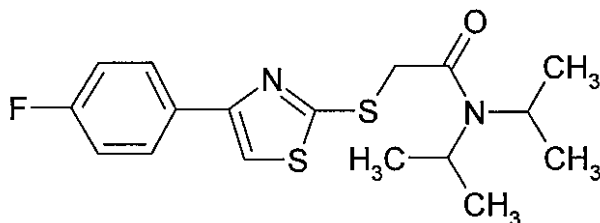
〔実施例 101〕

2-[4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-2-イルスルファニル]-N,N-ジイソプロピルアセトアミド

30

40

【化 8 7】



実施例 30 (d) に記載したのと同様にして、[4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-2-イルスルファニル]-酢酸 (100 mg、0.37 ミリモル) 及びジイソプロピルアミン (75.1 mg、0.74 ミリモル) から、標題の化合物を製造した。収量: 57 mg。

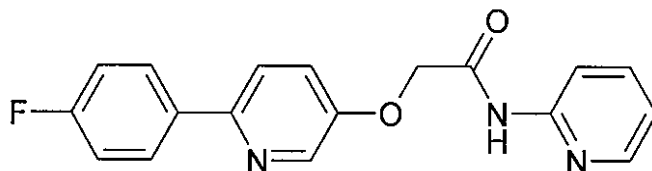
MS: $m/e = 353$ (M+H)⁺

【0260】

〔実施例 102〕

2-[6-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イルオキシ]-N-(ピリジン-2-イル)-アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩

【化 8 8】



(a) [6-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イルオキシ]-酢酸 tert-ブチルエステル

水素化ナトリウム (鉱油中 55%) (119 mg、2.72 ミリモル) を、DMF (10 ml) 中の 6-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-3-オール (実施例 76 (a) ~ (d) に記載されたのと同様にして製造した) (430 mg、2.27 ミリモル) を加え、混合物を室温で 60 分間攪拌した。その後、ブromo酢酸 tert-ブチルエステル (532 mg、2.72 ミリモル) を加え、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。蒸発させた後、水及び酢酸エチルを加えた。有機相を分離し、乾燥し、蒸発させた。収量: 433 mg。

MS: $m/e = 304$ (M+H)⁺

【0261】

(b) [6-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イルオキシ]-酢酸・トリフルオロ酢酸塩

90% TFA 水溶液 (10 ml) 中の [6-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イルオキシ]-酢酸 tert-ブチルエステル (433 mg、1.43 ミリモル) を、室温で 1 時間放置した。混合物を濃縮し、トルエンと共に共沸した。収量: 402 mg。

MS: $m/e = 248$ (M+H)⁺

【0262】

(c) 2-[6-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イルオキシ]-N-(ピリジン-2-イル)-アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩

実施例 30 (d) に記載したのと同じようにして、[6-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イルオキシ]-酢酸・トリフルオロ酢酸塩 (95 mg、0.26 ミリモル) 及び 2-アミノピリジン (39.5 mg、0.39 ミリモル) から、標題の化合物を製造した。収量: 9.3 mg。

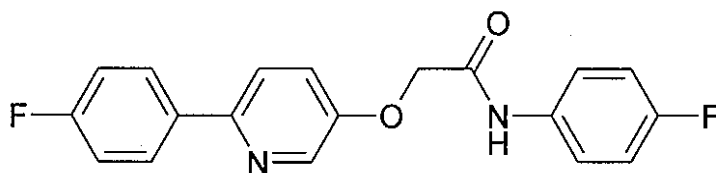
MS : $m/e = 324 (M+H)^+$

【0263】

〔実施例103〕

N-(4-フルオロフェニル)-2-[6-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イルオキシ]-アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩

【化89】



10

実施例30(d)に記載したのと同様にして、[6-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イルオキシ]-酢酸・トリフルオロ酢酸塩(95mg、0.26ミリモル)及び4-フルオロアニリン(43.8mg、0.39ミリモル)から、標題の化合物を製造した。収量：31mg。

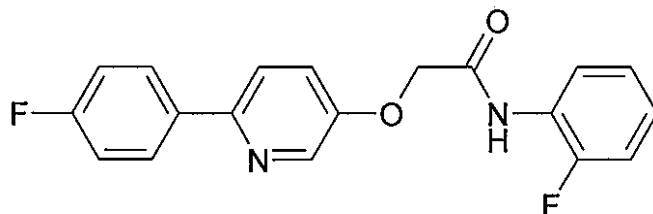
MS : $m/e = 341 (M+H)^+$

【0264】

〔実施例104〕

N-(2-フルオロフェニル)-2-[6-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イルオキシ]-アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩

【化90】



30

実施例30(d)に記載したのと同様にして、[6-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イルオキシ]-酢酸・トリフルオロ酢酸塩(95mg、0.26ミリモル)及び2-フルオロアニリン(43.8mg、0.39ミリモル)から、標題の化合物を製造した。収量：9mg。

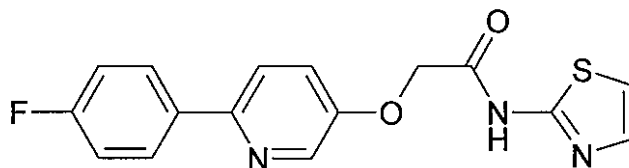
MS : $m/e = 341 (M+H)^+$

【0265】

〔実施例105〕

2-[6-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イルオキシ]-N-(チアゾール-2-イル)-アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩

【化91】



40

実施例30(d)に記載したのと同様にして、[6-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イルオキシ]-酢酸・トリフルオロ酢酸塩(95mg、0.26ミリモル)及び2-アミノチアゾール(39.5mg、0.39ミリモル)から、標題の化合物を製造した。収量：20mg。

50

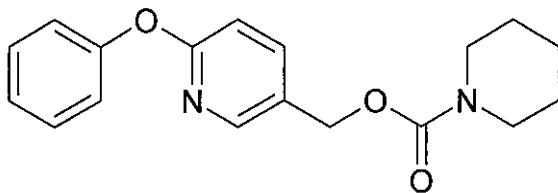
MS : $m/e = 330 (M+H)^+$

【0266】

〔実施例106〕

ピペリジン-1-カルボン酸 6-フェノキシ-ピリジン-3-イルメチルエステル・トリフルオロ酢酸塩

【化92】



10

(6-フェノオキシ-ピペリジン-3-イル)-メタノール(200mg、1ミリモル)をジクロロメタン(5ml)及びトリエチルアミン(1ml)に溶解した。ピペリジン-1-カルボニルクロリド(147mg、1ミリモル)を加え、反応混合物を200℃で2時間加熱し、溶媒を蒸発させた。生成物を、グラジエントの0~100%アセトアニトリル/水(+0.01%TFA)で溶離する、分取型RPHPLCにより精製した。凍結乾燥した後、この生成物を白色の固体として得た。収量：120mg。

MS : $m/e = 313 (M+H)^+$

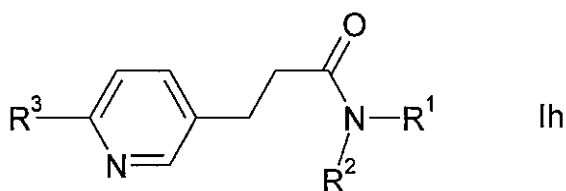
20

【0267】

表3及び表4にリストアップした以下の式Ih及びIkの実施例化合物を、上記の実施例と同様にして製造した。これらの化合物は、個々の化合物の構造に応じて、N-置換3-ヘテロアリル-プロピオンアミドとして、例えば実施例114場合には、3-[6-(2-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-プロピオンアミドとして、又は実施例136の場合には、N-シクロヘキシルキノリン-3-イル-プロピオンアミド若しくは1-置換3-ヘテロアリル-プロパン-1-オンとして、例えば実施例127の場合には、3-[6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-ピリジン-3-イル]-1-(ピペリジン-1-イル)-プロパン-1-オン・トリフルオロ酢酸塩、又は別の名称で命名することができる。

30

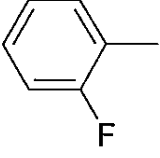
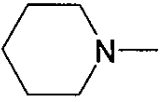
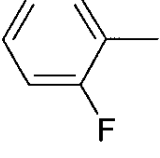
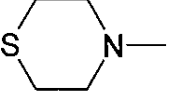
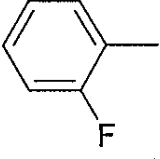
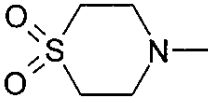
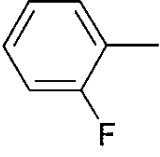
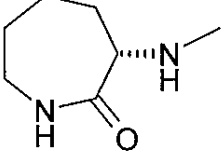
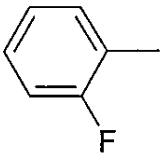
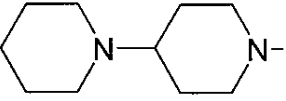
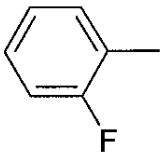
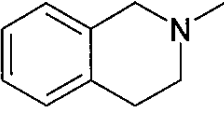
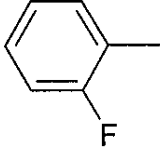
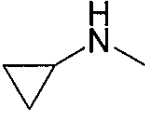
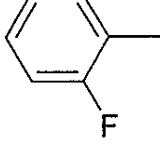
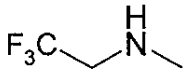
【化93】



【0268】

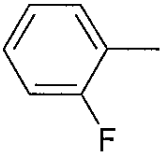
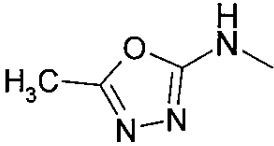
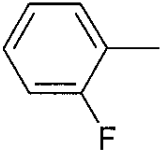
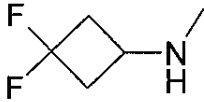
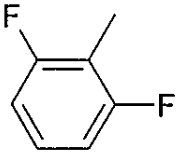
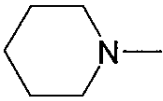
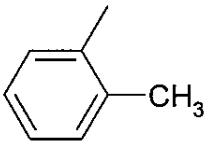
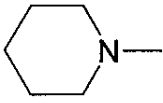
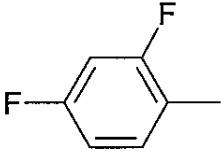
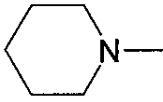
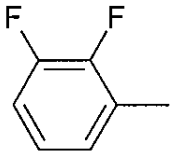
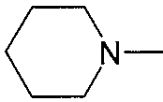
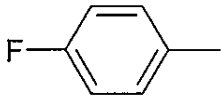
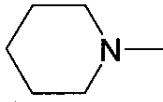
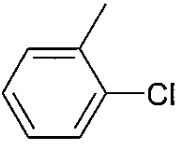
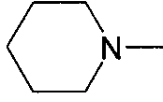
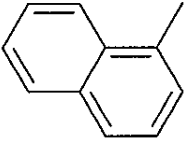
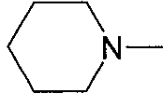
【表 6】

表 3. 式 I h の実施例化合物

実施例番号	R ³ —	$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \diagdown \\ \text{N}— \\ \diagup \\ \text{R}^2 \end{array}$	MS : m/e =	
107			313 (M+H) ⁺	10
108			331 (M+H) ⁺	
109			363 (M+H) ⁺	20
110			356 (M+H) ⁺	
111			396 (M+H) ⁺	30
112			361 (M+H) ⁺	
113			285 (M+H) ⁺	40
114			327 (M+H) ⁺	

【0269】

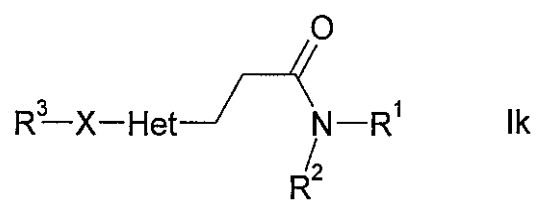
【表 7】

1 1 5			3 2 7 (M+H) +	
1 1 6 (a)			3 3 5 (M+H) +	10
1 1 7 (a)			3 3 1 (M+H) +	
1 1 8 (a)			3 0 9 (M+H) +	20
1 1 9 (a)			3 3 1 (M+H) +	
1 2 0 (a)			3 3 1 (M+H) +	30
1 2 1 (a)			3 1 3 (M+H) +	
1 2 2 (a)			3 2 9 (M+H) +	
1 2 3 (a)			3 4 5 (M+H) +	40

【0 2 7 0】

(a) トリフルオロ酢酸塩

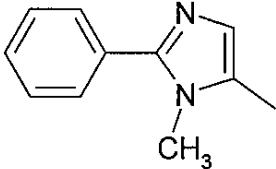
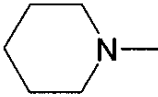
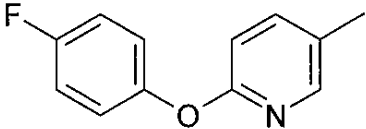
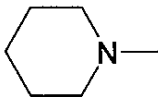
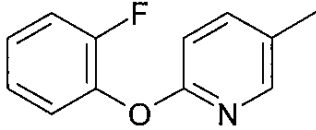
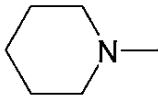
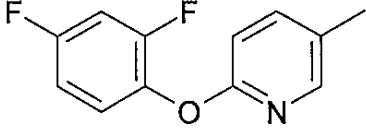
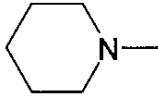
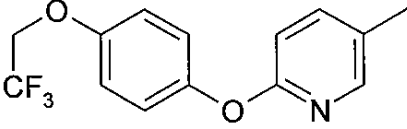
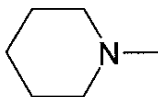
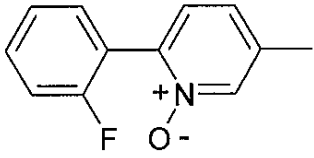
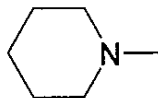
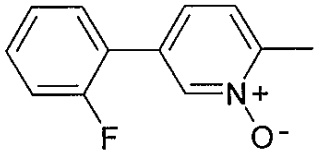
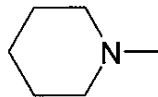
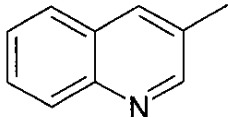
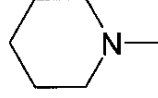
【化 9 4】



【 0 2 7 1】

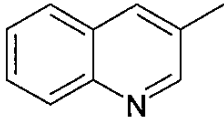
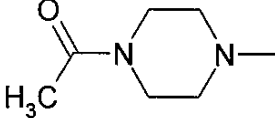
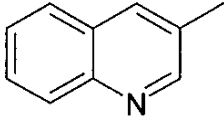
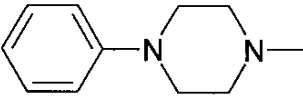
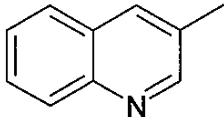
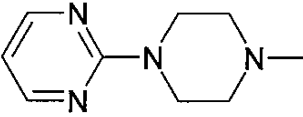
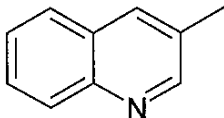
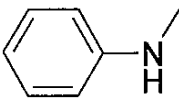
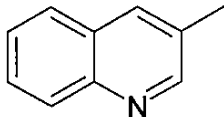
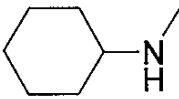
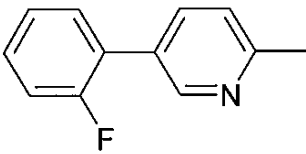
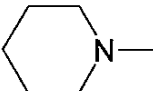
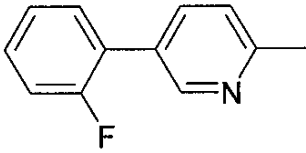
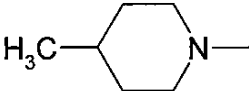
【表 8】

表 4. 式 I k の実施例化合物

実施例 番号	$R^3-X-Het-$	$\begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix} N-$	MS : m/e =	
1 2 4 (a)			2 9 6 (M+H) +	10
1 2 5 (b)			3 2 9 (M+H) +	
1 2 6 (b)			3 2 9 (M+H) +	20
1 2 7 (b)			3 4 7 (M+H) +	
1 2 8 (b)			4 0 9 (M+H) +	30
1 2 9			3 2 9 (M+H) +	
1 3 0			3 2 9 (M+H) +	40
1 3 1			2 6 9 (M+H) +	

【 0 2 7 2 】

【表 9】

132			312 (M+H) +	
133			346 (M+H) +	10
134			348 (M+H) +	
135			277 (M+H) +	20
136			283 (M+H) +	
137			313 (M+H) +	30
138			327 (M+H) +	

(a) 塩酸塩

(b) トリフルオロ酢酸塩

【0273】

生物学的活性の測定

A) eNOS転写の活性化

eNOS転写の活性化を、Li et al., Mol. Pharmacol. 53 (1998) 630の「Activation of protein kinase C alpha and/or epsilon enhances transcription of the human endothelial nitric oxide synthase gene」によって詳細に記載されているようにして測定した。

【0274】

簡潔に云えば、eNOS遺伝子の開始コドンの3.5kB長フラグメント5'をクローニングし、配列を決定し、そしてレポーター遺伝子活性によるeNOSプロモーターの活性化をモニタリングするために、ホタルルシフェラーゼ発現プラスミドにクローニングした。安定的に形質転換され、そしてこのプロモーターレポーター構築物を発現するヒト

40

50

内皮細胞系を、化合物の試験に使用した。細胞をこれらの化合物と18時間インキュベートした。

【0275】

全ての化合物を滅菌ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解した。完全培地中で0.5% DMSOの最終濃度にした。これらの細胞におけるレポーター遺伝子発現の誘導は、標準ルシフェラーゼ定量法 (Promega社、カタログ番号: E150) を用い、メーカーの取扱説明書に従って測定した。化合物とインキュベートした細胞へのルシフェラーゼ誘導を、溶媒単独でインキュベートしたものと比較した。両者の活性の比 (転写誘導比、TIR) を化合物濃度の関数としてプロットした。典型的には、TIR値は、低濃度においては比1で始まり、化合物効果を示さず、そしてeNOS転写の増加を示す最大TIR値のTIR (max) まで拡大した。化合物濃度の関数としての転写誘導比のEC₅₀値を、グラフで測定した。

10

【0276】

本発明の数多くの化合物を上記アッセイによって試験し、タンパク質転写を増加させることを見出した。概して、試験化合物は約50 μMより小さいEC₅₀値を示した。好ましい化合物は、実施例8、10、20、50、67、89、98、100、129の化合物を含み、例えば、約5 μMから約0.5 μMのEC₅₀値を示した。より好ましい化合物は、実施例7、69、77、78、79の化合物を含み、例えば、約0.5 μMより小さいEC₅₀値を示した。

【0277】

20

eNOS転写に対する化合物の効果は、eNOSタンパク質検出に基づく第二のアッセイで確認された。初代ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を分離し、標準の手順によって培養した。密集細胞を化合物と18時間インキュベートし、そしてeNOSタンパク質発現に対する効果を定量的ウェスタンブロット法により測定した。化合物をインキュベーションした後、HUVECを、10 mMのトリス-HCl、pH 8.0、1% SDS及びプロテアーゼ阻害剤を含有する氷冷リシス緩衝液中に溶解した。溶解物を標準変性ポリアクリルアミドゲル電気泳動にかけ、ニトロセルロース膜にブロットした。特異的一次モノクローナル抗体 (Transduction Laboratories社、UK) 及びアルカリ性ホスファターゼ標識二次抗体 (Jackson Labs社) を用いて、特異的eNOSタンパク質バンドを可視化し、化学蛍光検出法に基づいて定量化した。

30

【0278】

式I及びIaの化合物の効果は、また、以下の動物モデルでも検討することができる (動物実験は、ドイツの動物保護法、及び米国国立衛生研究所の実験動物の管理と使用に関する指針に示されるような、実験動物の使用に関するガイドラインに従って実施される)。

【0279】

動物と処置 (実験B~D)

アポE及びeNOS欠損マウス (C57BL/6Jバックグラウンド、Jackson Laboratory社、Bar Harbor、Me) を使用する。動物は全て10から12週齢で22から28 gの重量である。手術3日前のマウスを4群に分けて (アポE対照、n=10から12; 試験化合物とアポE、n=10から12; eNOS対照、n=10から12; 試験化合物とeNOS、n=10から12)、標準げっ歯類飼料 (4%の脂肪と0.001%のコレステロール含有; 以下プラセボ群と表わす) か又は標準げっ歯類飼料+試験化合物 (10又は30 mg/kg/日 p.o.) のいずれかを摂餌させる。

40

【0280】

B) アポEノックアウトマウスにおける抗高血圧効果

血圧は、電子化尾-カフシステム (Vistech Systems社、Apex、Nc) を用いて覚醒マウスで測定する。アポE欠損マウス及びeNOS欠損マウスを試験化合物で処置した後、血圧をプラセボ処置で得た結果と比較する。

【0281】

50

C) 内膜新生及びアテローム発生の阻害 (大腿動脈カフ)

各化合物 (10 mg/kg/日、飼料にプレスした) でアポE欠損マウスを処置した3日後、動物をペントバルビタール (60 mg/kg) の腹腔内注射及びそれに続くキシラジン (2 mg/kg) の筋肉注射で麻酔し、そしてMoroi et al. (J. Clin. Invest. 101 (1998) 1225) に記載のようにして、カフを大腿動脈周囲に取り付ける。簡潔に言えば、左大腿動脈を解剖する。PE50チュービングで作製した非閉塞2.0 mmポリエチレンカフ (内径0.56 mm、外径0.965 mm、Becton Dickinson社、Mountain View, Ca) を動脈周囲に取り付け、そして2つの7-0縫合糸でその場所に結びつける。右大腿動脈を周辺組織から分離するが、カフは取り付けない。各化合物による処置を手術後14日間継続する。次いで動物を屠殺する。定量的ウェスタンブロット法により血管内eNOS発現の測定のために、大動脈を採る。両大腿動脈を回収し、ホルマリン固定してパラフィン包埋する。20の断面 (10 µm) を左大腿動脈のカフ部位から、また右動脈の対応セグメントからカットする。切断面を標準ヘマトキシリン及びエオジン染色にかける。形態計測解析を画像解析コンピュータプログラム (LeicaQWin、Leica Imaging Systems社、Cambridge, GB) を用いて実施する。各断面に対して、管腔、新生内膜及び中膜の面積を測定する。この目的のために、新生内膜を管腔と内弾性板間の面積と定義し、また中膜を内及び外弾性板間の面積と定義する。新生内膜の面積と中膜の面積間の比を新生内膜/中膜比と表現する。化合物群で得られる結果をプラセボ群と比較する。

【0282】

D) 長期間処置におけるアテローム斑形成の防止

アポE欠損マウスを16週間飼料にプレスした各化合物で処置し、最後に屠殺する。大動脈を各マウスから摘除し、ホルマリン固定してパラフィン包埋する。プラーク形成を大動脈 (大動脈弓から横隔膜まで) の脂質病変形成を介して測定し、そしてオイルレッドO染色により解析する。血管内eNOS発現に対する各化合物の効果を定量化するために、大腿動脈がこの実験に使用される。化合物群で得られる結果を、プラセボ群で得られた結果と比較する。

【0283】

E) 罹患アポE欠損マウスにおける冠動脈機能の改善

老齢雄性野生型C57BL/6Jマウス (Charles River Wiga GmbH社、Sulzfeld)、及び6か月齢で28から36 g重量のアポE欠損マウス (C57BL/6Jバックグラウンド、Jackson Laboratory社、Bar Harbor, Me) を実験に使用する。マウスを3群 (C57BL/6J、n=8; アポE対照、n=8; 各試験化合物とアポE、n=8) に分けて、8週間標準げっ歯類飼料 (4%の脂肪と0.001%のコレステロール含有) か又は標準げっ歯類飼料+各化合物 (30 mg/kg/日 p.o.) を摂餌させる。マウスをペントバルビトンナトリウム (100 mg/kg、i.p.) で麻酔し、心臓を素早く摘出して氷冷灌流緩衝液に入れる。大動脈にカニユーレを挿入して、60 mmHgの一定灌流圧で直ちに開始する灌流装置 (Hugo Sachs Electronics社、Freiburg, Germany) に結合する。心臓を95% O₂と5% CO₂で平衡化した、改良Krebs重炭酸塩緩衝液により逆行方式で灌流し、そして37.5℃に保持する。傾斜細管 (PE50) を肺静脈を通して左室に貫通させ、心室壁を通して引っ張り、溝切り末端により先端に固定して、更にチップマイククロノメーターに結合する (Millar 1.4 French)。左心房に同じ肺静脈を通してカニユーレを挿入し、心臓を10 mmHgの一定前負荷圧及び60 mmHgの後負荷圧により作動モードに切り替える。大動脈流出及び心房流入は超音波流量プローブ (HSE/Transonic Systems Inc. 社) を用いて連続的に測定する。冠血流は心房血流と大動脈血流間の差として算出される。全ての血行動態データは、1000 Hzのサンプリング速度でデジタル化され、専用ソフトウェアを用いてPC (HEM、Notocord) で記録する。

【0284】

心臓は30分間安定化させる。全ての機能的血行動態データは、定常状態時、及び容積負荷及び圧負荷の間に測定する。左心室機能曲線を前負荷圧を変動させることにより構築する。前負荷曲線を取得するために、後負荷を60 mmHgにセットし、前負荷を5から

2 5 mmH g の範囲にわたって 5 mmH g 段階で調整する。心臓を圧負荷と容積負荷の間のベースライン条件で安定化させる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

C 0 7 D 277/34 (2006.01)
 C 0 7 D 417/12 (2006.01)
 C 0 7 D 401/06 (2006.01)
 C 0 7 D 277/42 (2006.01)
 C 0 7 D 213/65 (2006.01)
 C 0 7 D 213/73 (2006.01)
 C 0 7 D 213/74 (2006.01)
 C 0 7 D 409/04 (2006.01)
 C 0 7 D 405/12 (2006.01)
 C 0 7 D 277/36 (2006.01)
 C 0 7 D 413/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/381 (2006.01)
 A 6 1 K 31/426 (2006.01)
 A 6 1 K 31/427 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4418 (2006.01)
 A 6 1 K 31/443 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4436 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4427 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 A 6 1 K 31/454 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4545 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4725 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 A 6 1 K 31/541 (2006.01)
 A 6 1 K 31/55 (2006.01)
 A 6 1 K 31/553 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 9/04 (2006.01)
 A 6 1 P 7/02 (2006.01)
 A 6 1 P 9/08 (2006.01)
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 A 6 1 P 15/10 (2006.01)
 A 6 1 P 9/06 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 A 6 1 P 19/10 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)

F I

C 0 7 D 417/12
 C 0 7 D 401/06
 C 0 7 D 277/42
 C 0 7 D 213/65
 C 0 7 D 213/73
 C 0 7 D 213/74
 C 0 7 D 409/04
 C 0 7 D 405/12
 C 0 7 D 277/36
 C 0 7 D 413/12
 A 6 1 K 31/381
 A 6 1 K 31/426
 A 6 1 K 31/427
 A 6 1 K 31/4418
 A 6 1 K 31/443
 A 6 1 K 31/4436
 A 6 1 K 31/4427
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/454
 A 6 1 K 31/4545
 A 6 1 K 31/4725
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/541
 A 6 1 K 31/55
 A 6 1 K 31/553
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 9/10 1 0 3
 A 6 1 P 9/04
 A 6 1 P 7/02
 A 6 1 P 9/08
 A 6 1 P 9/10 1 0 1
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 15/10
 A 6 1 P 9/06
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 19/10
 A 6 1 P 25/28

(72)発明者 ハルトムート・シュトローベル

ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン. サノフィーアベンティス・ドイツ
ラント・ゲー・エム・ペー・ハー

(72)発明者 パウルス・ヴォールファルト

ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン. サノフィーアベンティス・ドイツ
ラント・ゲー・エム・ペー・ハー

(72)発明者 ハイנטツェルナー・クレマン

ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン. サノフィーアベンティス・ドイツ
ラント・ゲー・エム・ペー・ハー

(72)発明者 ゲーアハルト・ツォラー

ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン. サノフィーアベンティス・ドイツ
ラント・ゲー・エム・ペー・ハー

(72)発明者 デイヴィッド・ウィリアム・ウィル

ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン. サノフィーアベンティス・ドイツ
ラント・ゲー・エム・ペー・ハー

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 国際公開第 0 6 / 1 2 7 5 5 0 (WO, A 1)

国際公開第 0 5 / 0 8 6 8 9 5 (WO, A 1)

特表 2 0 0 2 - 5 3 3 4 3 6 (JP, A)

国際公開第 9 8 / 0 0 9 9 6 0 (WO, A 1)

特表 2 0 0 3 - 5 1 1 3 7 1 (JP, A)

国際公開第 0 6 / 0 6 0 4 2 4 (WO, A 1)

米国特許第 0 6 4 3 2 9 4 7 (US, B 1)

特表 2 0 0 2 - 5 1 5 0 5 8 (JP, A)

国際公開第 0 3 / 0 7 2 5 5 4 (WO, A 1)

特表 2 0 0 5 - 5 1 8 3 7 1 (JP, A)

西独国特許出願公開第 0 1 8 0 4 4 4 8 (DE, A)

特開 2 0 0 1 - 0 8 9 4 5 3 (JP, A)

特表 2 0 0 5 - 5 3 4 7 0 6 (JP, A)

特表 2 0 0 4 - 5 1 8 7 2 2 (JP, A)

特表 2 0 0 4 - 5 1 8 7 2 0 (JP, A)

Toxicology and Applied Pharmacology, 1 9 8 3 年, Vol.67, No.1, pp.15-25

Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry, 2 0 0 4 年, Vol.43B, No.2,
pp.439-441

Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, 1 9 9 1 年, Vol.55, No.1-4, p
p.175-183

Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, 1 9 8 9 年, Vol.45, No.1-2, p
p.81-93

Tetrahedron, 2 0 0 2 年, Vol.58, No.36, pp.7241-7250

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 1 3 / 0 0 - 2 1 3 / 9 0

C 0 7 D 2 7 5 / 0 0 - 2 7 7 / 8 4

C 0 7 D 3 2 7 / 0 0 - 3 4 7 / 0 0

C 0 7 D 4 0 1 / 0 0 - 4 2 1 / 1 4

A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (STN)