

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-512346

(P2007-512346A)

(43) 公表日 平成19年5月17日(2007.5.17)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 307/68 (2006.01)	C O 7 D 307/68 C S P	4 C O 3 7
A61K 31/341 (2006.01)	A 6 1 K 31/341 Z N A	4 C O 6 3
C07D 409/04 (2006.01)	C O 7 D 409/04	4 C O 8 4
A61K 31/381 (2006.01)	A 6 1 K 31/381	4 C O 8 6
C07D 409/10 (2006.01)	C O 7 D 409/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 82 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2006-541430 (P2006-541430)
 (86) (22) 出願日 平成16年11月18日 (2004.11.18)
 (85) 翻訳文提出日 平成18年6月13日 (2006.6.13)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/038920
 (87) 国際公開番号 W02005/051937
 (87) 国際公開日 平成17年6月9日 (2005.6.9)
 (31) 優先権主張番号 60/524,269
 (32) 優先日 平成15年11月21日 (2003.11.21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

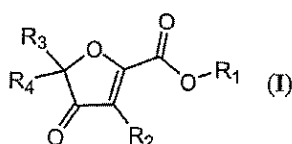
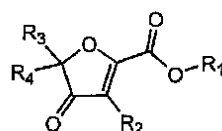
(71) 出願人 504381423
 アリーナ ファーマシューティカルズ,
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 921
 21, サン ディエゴ, ナンシー リ
 ッジ ドライブ 6166
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 4-オキソ-4,5-ジヒドロフラン-2-カルボン酸誘導体およびその代謝関連障害の処置方法

(57) 【要約】

本発明は、特定の4-オキソ-4,5-ジヒドロフラン-2-カルボン酸およびエステル誘導体、ならびにその薬学的に受容可能な塩に関する。これらは、例えば、RUP25レセプターのアゴニストとしての有用な薬理学的特性を示す。本発明によれば、本発明の化合物を含む薬学的組成物、ならびに、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈性心臓病、インスリン耐性、2型糖尿病、X症候群などを含む代謝関連障害の処置において本発明の化合物および組成物を使用する方法も提供される。

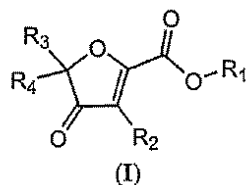


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物であって、
ここで：

R_1 は、Hまたは C_{1-6} アルキルであり；

R_2 は、H、ハロゲン、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} ハロアルキルであり；そして

A) R_3 は、アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、ヘテロアリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキルまたは C_{3-7} ヘテロシクロアルケニルであり、ここで、各々は、必要に応じて、1～5個の置換基で置換されており、該置換基は、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルウレイル、 C_{1-6} アルキルアミノ、アミノ、アリール、置換アリール、カルボ- C_{1-6} -アルコキシ、カルボキサミド、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} ジアルキルアミノ、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、 C_{2-6} ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-6} ハロアルキルチオ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヒドロキシル、ニトロおよびチオールからなる群より選択され；そして

20

R_4 は、H、エチル、 n -プロピル、 C_{4-6} アルキルおよび C_{1-6} ハロアルキルからなる群より選択され、ここで、各々は、必要に応じて、1～5個の置換基で置換され、該置換基は、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルウレイル、 C_{1-6} アルキルアミノ、アミノ、カルボ- C_{1-6} -アルコキシ、カルボキサミド、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} ジアルキルアミノ、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、 C_{2-6} ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-6} ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、ニトロおよびチオールからなる群より選択されるか；あるいは

30

R_4 は、必要に応じて1～5個の置換基で置換されている C_{3-6} -シクロアルキルであり、該置換基は、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルウレイル、 C_{1-6} アルキルアミノ、アミノ、カルボ- C_{1-6} -アルコキシ、カルボキサミド、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} ジアルキルアミノ、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、 C_{2-6} ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-6} ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、ニトロおよびチオールからなる群より選択されるか；あるいは

40

B) R_3 は、置換フェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、ナフチル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、ヘテロアリール、 C_{3-7} ヘテロ

50

シクロアルキルまたは C_{3-7} ヘテロシクロアルケニルであり、ここで、該 2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、ナフチル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、ヘテロアリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキルおよび C_{3-7} ヘテロシクロアルケニルは、必要に応じて、1 ~ 5 個の置換基で置換されており、該置換基は、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルウレイル、 C_{1-6} アルキルアミノ、アミノ、アリール、置換アリール、カルボ - C_{1-6} - アルコキシ、カルボキサミド、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} ジアルキルアミノ、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、 C_{2-6} ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-6} ハロアルキルチオ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヒドロキシル、ニトロおよびチオールからなる群より選択され；そして

R_4 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} - シクロアルキルおよび C_{1-6} ハロアルキルからなる群より選択され、ここで、各々は、必要に応じて、1 ~ 5 個の置換基で置換され、該置換基は、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルウレイル、 C_{1-6} アルキルアミノ、アミノ、カルボ - C_{1-6} - アルコキシ、カルボキサミド、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} ジアルキルアミノ、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、 C_{2-6} ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-6} ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、ニトロおよびチオールからなる群より選択される、化合物。

【請求項 2】

R_1 が、 C_{1-6} アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R_1 が、メチルまたはエチルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R_1 が H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R_2 が H である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

R_4 が C_{1-6} アルキルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

R_4 がメチルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

R_4 がエチルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

R_4 が C_{1-6} ハロアルキルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

R_4 が、トリフルオロメチルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

R_3 が、置換フェニル、3 - クロロフェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニルまたはヘテロアリールであり、ここで、該 3 - クロロフェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニルおよびヘテロアリールは、必要に応じて、1 ~ 5 個の置換基で置換されており、該置換基は、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、アリール、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキルおよびヘテロア

ルールからなる群より選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

R₃ が、必要に応じて C₁ - 6 アルキル、ハロゲンまたは C₁ - 6 ハロアルキルで置換されているチエニルである、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

R₃ が、必要に応じてメチル、エチル、F、Cl、Br、I またはトリフルオロメチルで置換されているチエニルである、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 14】

R₃ が、ピフェニル - 3 - イル、3 - チオフェン - 2 - イル - フェニル、3 - ブロモ - フェニル、3 - ヨード - フェニル、3 - クロロ - フェニル、3 - フルオロ - フェニル、3, 5 - ジフルオロ - フェニル、m - トリル、3 - エチル - フェニル、3 - トリフルオロメチル - フェニル、4 - フルオロ - フェニル、2 - フルオロ - フェニル、3, 4 - ジフルオロ - フェニル、2, 4 - ジフルオロ - フェニル、2, 6 - ジフルオロ - フェニル、2, 5 - ジクロロ - フェニル、3 - メトキシ - フェニル、3, 5 - ジクロロ - フェニル、3 - シアノ - フェニル、3 - プロペニル - フェニル、3 - ヘキシ - 1 - エニル - フェニルおよび 3 - ビニル - フェニルからなる群より選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 15】

R₃ が、チオフェン - 3 - イル、チオフェン - 2 - イル、4 - ブロモ - チオフェン - 2 - イル、5 - メチル - チオフェン - 2 - イル、5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル、5 - ブロモ - チオフェン - 3 - イル、5 - クロロ - チオフェン - 3 - イル、4 - ブロモ - 5 - メチル - チオフェン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、フラン - 2 - イル、4 - メチル - チオフェン - 2 - イルおよび 5 - メチル - チオフェン - 3 - イルからなる群より選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 16】

R₃ が、シクロヘキシ - 1 - エニル、シクロペント - 1 - エニルおよびシクロペンチルからなる群より選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 17】

請求項 1 に記載の化合物であって、ここで：

R₁ が H であり；

R₂ が H であり；

R₄ が、C₁ - 6 アルキルまたは C₁ - 6 ハロアルキルであり；そして

R₃ が、置換フェニル、3 - クロロフェニル、C₃ - 7 シクロアルキル、C₃ - 7 シクロアルケニルまたはヘテロアリールであり、ここで、該 3 - クロロフェニル、C₃ - 7 シクロアルキル、C₃ - 7 シクロアルケニルおよびヘテロアリールは、必要に応じて、1 ~ 5 個の置換基で置換されており、該置換基は、C₂ - 6 アルケニル、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 アルキル、アリール、シアノ、ハロゲン、C₁ - 6 ハロアルキルおよびヘテロアリールからなる群より選択される、化合物。

30

【請求項 18】

請求項 1 に記載の化合物であって、ここで：

R₁ は H であり；

R₂ は H であり；

R₄ は、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルであり；そして

R₃ は、ピフェニル - 3 - イル、3 - チオフェン - 2 - イル - フェニル、3 - ブロモ - フェニル、3 - ヨード - フェニル、3 - クロロ - フェニル、3 - フルオロ - フェニル、3, 5 - ジフルオロ - フェニル、m - トリル、3 - エチル - フェニル、3 - トリフルオロメチル - フェニル、3, 4 - ジフルオロ - フェニル、2, 4 - ジフルオロ - フェニル、2, 6 - ジフルオロ - フェニル、2, 5 - ジクロロ - フェニル、3 - メトキシ - フェニル、3, 5 - ジクロロ - フェニル、3 - シアノ - フェニル、3 - プロペニル - フェニル、3 - ヘキシ - 1 - エニル - フェニルおよび 3 - ビニル - フェニルからなる群より選択される、

40

50

化合物。

【請求項 19】

請求項 1 に記載の化合物であって、ここで：

R₁ が H であり；

R₂ が H であり；

R₄ が、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルであり；そして

R₃ が、必要に応じて C₁ - 6 アルキルまたはハロゲンで置換されているチエニルである、
化合物。

【請求項 20】

請求項 1 に記載の化合物であって、ここで：

R₁ が H であり；

R₂ が H であり；

R₄ が、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルであり；そして

R₃ が、チオフエン - 3 - イル、チオフエン - 2 - イル、4 - ブロモ - チオフエン - 2 - イル、5 - メチル - チオフエン - 2 - イル、5 - クロロ - チオフエン - 2 - イル、5 - ブロモ - チオフエン - 3 - イル、5 - クロロ - チオフエン - 3 - イル、4 - ブロモ - 5 - メチル - チオフエン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、フラン - 2 - イル、4 - メチル - チオフエン - 2 - イルおよび 5 - メチル - チオフエン - 3 - イルからなる群より選択される、
化合物。

【請求項 21】

以下：

5 - シクロヘキシ - 1 - エニル - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸；

5 - メチル - 4 - オキソ - 5 - チオフエン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル；

5 - メチル - 4 - オキソ - 5 - チオフエン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル；

5 - (4 - ブロモ - チオフエン - 2 - イル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル；

5 - (4 - ブロモ - チオフエン - 2 - イル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸；

5 - メチル - 5 - (5 - メチル - チオフエン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル；

5 - メチル - 5 - (5 - メチル - チオフエン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸；

5 - (5 - クロロ - チオフエン - 2 - イル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル；

5 - シクロペント - 1 - エニル - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸；

5 - ビフェニル - 3 - イル - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル；

5 - メチル - 4 - オキソ - 5 - (3 - チオフエン - 2 - イル - フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル；

5 - (3 - ブロモ - フェニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル；

5 - (3 - ブロモ - フェニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸；

5 - (3 - ヨード - フェニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン

- 2 - カルボン酸 ;
- 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン
- 2 - カルボン酸 ;
- 5 - (3 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラ
- ン - 2 - カルボン酸 ;
- 5 - (3 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ
- フラン - 2 - カルボン酸 ;
- 5 - メチル - 4 - オキソ - 5 - m - トリル - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン
- 酸 ;
- 5 - (3 - エチル - フェニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン 10
- 2 - カルボン酸 ;
- 5 - メチル - 4 - オキソ - 5 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 , 5 - ジヒ
- ドロ - フラン - 2 - カルボン酸 ;
- 5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒ
- ドロ - フラン - 2 - カルボン酸 ; および
- 5 - メチル - 4 - オキソ - 5 - チオフェン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2
- カルボン酸 ;
- からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩
- 、水和物もしくは溶媒和物。
- 【請求項 22】 20
- 以下 :
- 5 - (5 - ブロモ - チオフェン - 3 - イル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒ
- ドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
- 5 - (5 - ブロモ - チオフェン - 3 - イル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒ
- ドロ - フラン - 2 - カルボン酸 ;
- 5 - (5 - クロロ - チオフェン - 3 - イル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒ
- ドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
- 5 - (5 - クロロ - チオフェン - 3 - イル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒ
- ドロ - フラン - 2 - カルボン酸 ;
- 5 - (4 - ブロモ - 5 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 30
- 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 ;
- 5 - メチル - 4 - オキソ - 5 - チオフェン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2
- カルボン酸 ;
- 5 - (4 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラ
- ン - 2 - カルボン酸 ;
- 5 - メチル - 4 - オキソ - 5 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 -
- カルボン酸 ;
- 5 - エチル - 4 - オキソ - 5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸
- ;
- 5 - (2 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラ 40
- ン - 2 - カルボン酸 ;
- 2 - メチル - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - [2 , 2 '] ビフラニル - 5 - カルボン
- 酸 ;
- 5 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ
- フラン - 2 - カルボン酸 ;
- 5 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ
- フラン - 2 - カルボン酸 ;
- 5 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ
- フラン - 2 - カルボン酸 ;
- 5 - (2 , 5 - ジクロロ - フェニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 50

- フラン - 2 - カルボン酸 ;
 5 - (3 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 ;
 5 - メチル - 4 - オキソ - 5 - m - トリル - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
 5 - (3 - エチル - フェニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
 5 - シクロヘキシ - 1 - エニル - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル ; 10
 5 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 ;
 5 - (3 - ヨード - フェニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
 5 - シクロペンチル - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
 5 - シクロペンチル - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 ;
 5 - (3 - シアノ - フェニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル ; 20
 5 - (3 - シアノ - フェニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 ;
 5 - メチル - 4 - オキソ - 5 - [3 - プロベニル) - フェニル] - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 ;
 5 - (4 - ブロモ - 5 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
 5 - ビフェニル - 3 - イル - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 ;
 5 - [3 - ヘキシ - 1 - エニル) - フェニル] - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 ; 30
 5 - メチル - 5 - (4 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
 5 - メチル - 4 - オキソ - 5 - (3 - ビニル - フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 ;
 5 - メチル - 5 - (4 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 ;
 5 - メチル - 5 - (5 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 ; および
 4 - オキソ - 5 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 ; 40

からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 2 3】

前記化合物が、本質的に R エナンチオマーである、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 4】

前記化合物が、本質的に S エナンチオマーである、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 5】

薬学的に受容可能なキャリアと組み合わせて、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、薬学的組成物。

【請求項 2 6】

- グルコシダーゼインヒビター、アルドースレダクターゼインヒビター、ピグアナイド、HMG-CoAレダクターゼインヒビター、スクアレン合成インヒビター、フィブリン酸、LDL異化エンハンサー、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、インスリン分泌エンハンサーおよびチアゾリジンジオンからなる群より選択される薬剤をさらに含む、請求項 2 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 7】

代謝関連障害を処置する方法であって、そのような処置を必要としている個体に、治療有効量の請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 2 5 もしくは 2 6 に記載の薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法。 10

【請求項 2 8】

前記代謝関連障害が、異脂肪血症、アテローム硬化、冠状動脈性心臓病、インスリン耐性、肥満、グルコース寛容減損、アテローム性疾患、高血圧、脳卒中、X 症候群、心臓病および 2 型糖原病からなる群より選択される、請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記代謝関連障害が、異脂肪血症、アテローム硬化、冠状動脈性心臓病、インスリン耐性および 2 型糖原病からなる群より選択される、請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記代謝関連障害が、アテローム硬化である、請求項 2 7 に記載の方法。 20

【請求項 3 1】

RUP 2 5 レセプターを調節する方法であって、該レセプターと、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 2 5 もしくは 2 6 に記載の薬学的組成物とを接触させる工程を包含する、方法。

【請求項 3 2】

RUP 2 5 レセプターの調節を必要としている個体における代謝関連障害を処置するための、RUP 2 5 レセプターを調節する方法であって、該レセプターと、治療有効量の請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 2 5 もしくは 2 6 に記載の薬学的組成物とを接触させる工程を包含する、方法。 30

【請求項 3 3】

前記化合物がアゴニストである、請求項 3 1 または 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記アゴニストが部分アゴニストである、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

個体における HDL を上昇させる方法であって、該個体に、治療有効量の請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 2 5 もしくは 2 6 に記載の薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 3 6】

前記個体が、哺乳動物である、請求項 2 7 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の方法。 40

【請求項 3 7】

前記哺乳動物が、ヒトである、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 3 8】

治療により人体または動物体を処置する方法で使用するための、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 9】

治療により人体または動物体の代謝関連障害を処置する方法で使用するための、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4 0】

治療により人体または動物体の代謝関連障害を処置する方法で使用するための、請求項 1 50

～ 24 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、ここで、該代謝関連障害が、異脂肪血症、アテローム硬化、冠状動脈性心臓病、インスリン耐性、肥満、グルコース寛容減損、アテローム性疾患、高血圧、脳卒中、X 症候群、心臓病および 2 型糖原病からなる群より選択される、化合物。

【請求項 41】

治療により人体または動物体の代謝関連障害を処置する方法で使用するための、請求項 1 ～ 24 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、ここで、該代謝関連障害が、異脂肪血症、アテローム硬化、冠状動脈性心臓病、インスリン耐性および 2 型糖原病からなる群より選択される、化合物。

【請求項 42】

治療により人体または動物体のアテローム硬化を処置する方法で使用するための、請求項 1 ～ 24 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 43】

治療により人体または動物体の HDL を上昇させる方法で使用するための、請求項 1 ～ 24 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 44】

代謝関連障害の処置で使用する医薬を製造するための、請求項 1 ～ 24 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 45】

異脂肪血症、アテローム硬化、冠状動脈性心臓病、インスリン耐性、肥満、グルコース寛容減損、アテローム性疾患、高血圧、脳卒中、X 症候群、心臓病および 2 型糖原病からなる群より選択される代謝関連障害の処置で使用する医薬を製造するための、請求項 1 ～ 24 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 46】

アテローム硬化の処置で使用する医薬を製造するための、請求項 1 ～ 24 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 47】

個体における HDL を上昇させるのに使用する医薬を製造するための、請求項 1 ～ 24 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 48】

薬学的組成物を製造する方法であって、請求項 1 ～ 24 のいずれか 1 項に記載の化合物と薬学的に受容可能なキャリアを混合する工程を包含する、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、特定の 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸およびエステル誘導体、ならびにその薬学的に受容可能な塩に関する。これらは、例えば、RUP25 レセプターのアゴニストとしての有用な薬理学的特性を示す。本発明によれば、本発明の化合物を含む薬学的組成物、ならびに、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈性心臓病、インスリン耐性、2 型糖尿病、X 症候群などを含む代謝関連障害の処置において本発明の化合物および組成物を使用する方法も提供される。さらに、本発明によればはまた、 - グルコシダーゼインヒビター、アルドースレダクターゼインヒビター、ビッグアニド、HMG - CoA レダクターゼインヒビター、スクアレン合成インヒビター、フィブリン酸、LDL 異化代謝のエンハンサー、アンギオテンシン転換酵素 (ACE) 阻害薬、インスリン分泌エンハンサーなどのクラスに属する物質のような他の活性物質と組み合わせた、本発明の化合物の使用も提供される。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

10

20

30

40

50

(抗脂肪分解物質としての本発明の化合物)

アテローム性動脈硬化症および脳梗塞は、米国においては男性と女性の両方について死亡原因の第1位および第3位である。2型糖尿病は、一般的な健康問題であり、これは深刻な広がりを見せ、増加しつつある。低密度リポタンパク質(LDL)コレステロールの高いレベル、または高密度リポタンパク質(HDL)コレステロールの低いレベルは、別々に、アテローム性動脈硬化症および関連する循環器疾患についての危険因子である。さらに、高レベルの血漿遊離型脂肪酸は、インスリン耐性および2型糖尿病に関係している。LDLコレステロールを低下させるため、HDLコレステロールを増加させるため、および血漿遊離型脂肪酸を減少させるための1つの戦略は、脂肪組織における脂肪分解を阻害することである。このアプローチには、ホルモン感受性リパーゼの調節が含まれている。ホルモン感受性リパーゼは、脂肪分解における律速酵素である。脂肪分解物質は、cAMPの細胞レベルを増大させる。これにより、含脂肪細胞内でのホルモン感受性リパーゼの活性化が導かれる。これとは対照的に、細胞内cAMPレベルを低下させる物質は抗脂肪分解性である。

10

20

30

40

50

【0003】

ちなみに、cAMPの細胞レベルの増大が含脂肪細胞からのアディポネクチンの分泌をダウンレギュレートすることもまた、注目される(非特許文献1)。低いレベルの血漿アディポネクチンは、アテローム性動脈硬化症、冠動脈性心臓病、インスリン耐性、および2型糖尿病を含む代謝関連障害に関係している(非特許文献2およびその中に引用されているもの)。

【0004】

ニコチン酸(ナイアシン、ピリジン-3-カルボン酸)は、健康、増殖、および再生のために人体に必要とされる水溶性ビタミンであり、ビタミンB複合体の一部である。ニコチン酸はまた、異脂肪血症の処置のために最も古くから使用されている薬剤の1つでもある。これは、上記に列挙した脂質パラメーターの実質的に全てに好ましい影響を与えると、いう点で有用な薬剤である(非特許文献3)。アテローム性動脈硬化症の処置または予防におけるニコチン酸の利点は、6つの主要な臨床試験にまとめられている(非特許文献4)。ニコチン酸および関連誘導体、例えば、アシピモックスが、最近論じられている(非特許文献5)。ニコチン酸のさらなるアナログまたは誘導体の構造および合成は、非特許文献6を通じて議論されている。これは、引用によりその全体が本明細書中に組み入れら

【0005】

ニコチン酸は、脂肪組織からの遊離型脂肪酸の生産および放出を、おそらく、アデニルシクラーゼの阻害、細胞内cAMPレベルの低下、および同時に起こるホルモン感受性リパーゼ活性の低下を通じて阻害する。ホルモン感受性リパーゼ活性をダウンレギュレートして血漿遊離型脂肪酸レベルの低下を導くアゴニストは、おそらく、治療価値がある。血漿遊離型脂肪酸の減少の結果は2つの要素からなる。第1の要素は、最終的に、別々の危険因子であるLDLコレステロールレベルが低下し、HDLコレステロールレベルが上昇することであり、これによって、その後に紛瘤の形成が続く心臓血管障害が原因である死亡のリスクが低下する。第2の要素は、インスリン耐性または2型糖尿病を有している個体においてインスリン感受性の増大がもたらされることである。残念なことに、治療薬としてのニコチン酸の使用は、多数の付随する有害な副作用によって一部制限されている。これには、顔面紅潮、遊離型脂肪酸の再結合、および肝臓毒性が含まれる。

【0006】

副作用が少ない新規のニコチン酸レセプターアゴニストの合理的開発は価値があるが、今日までのところ、ニコチン酸レセプターを分子的に同定することができていないことが障害となっている。さらに、同じクラスの他のレセプターが含脂肪細胞の表面上に存在して、細胞内cAMPのレベルの低下を通じてホルモン感受性リパーゼ活性を同様に低下させるが、これには、顔面紅潮のような有害な作用の誘発は伴わず、それによって有望な新規の治療標的が示されている。最近の研究では、ニコチン酸がおそらく、特異的GPCR

を通じて作用することが示唆されている（非特許文献 5 およびその中に引用されているもの）。さらなる研究では、ニコチン酸のマクロファージ、脾臓、および場合によっては脂肪細胞に対する作用が、この特異的 GPCR によって媒介されていることが示唆されている（非特許文献 7 およびその中に引用されているもの）。

【非特許文献 1】Delporte, M. L., 「Biochem J」2002 年 7 月

【非特許文献 2】Matsuda, M., 「J. Biol. Chem.」2002 年 7 月

【非特許文献 3】Goodman および Gilman, Harmon J G および Limbird L E (編), 「Pharmacological Basis of Therapeutics」, 第 36 章, Mahley RW and Bersot TP, 2001 年, p. 971 - 1002 10

【非特許文献 4】Guyton J R, 「Am J Cardiol」, 1998 年, 第 82 号: 18U - 23U

【非特許文献 5】Lorenzen, A., 「Molecular Pharmacology」, 2001 年, 第 59 号, p. 349 - 357

【非特許文献 6】Merck Index, 「An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals」, 第 10 版, 1983 年

【非特許文献 7】Lorenzen A., 「Biochemical Pharmacology」, 2002 年, 第 64 号, p. 645 - 648 20

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

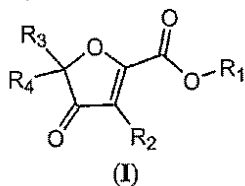
【0007】

（発明の要旨）

本発明の一局面は、4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸および式 (I) :

【0008】

【化 2】



30

で示されるようなエステル誘導体、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物を包含し、

ここで:

R₁ は、H または C₁ - 6 アルキルであり;

R₂ は、H、ハロゲン、C₁ - 4 アルキルまたは C₁ - 4 ハロアルキルであり;

R₃ は、アリール、C₃ - 7 シクロアルキル、C₃ - 7 シクロアルケニル、ヘテロアリール、C₃ - 7 ヘテロシクロアルキルまたは C₃ - 7 ヘテロシクロアルケニルであり、ここで、各々は、必要に応じて、1 ~ 5 個の置換基で置換されており、該置換基は、C₁ - 6 アシルオキシ、C₂ - 6 アルケニル、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキルカルボキサミド、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 アルキルスルホンアミド、C₁ - 6 アルキルスルフィニル、C₁ - 6 アルキルスルホニル、C₁ - 6 アルキルチオ、C₁ - 6 アルキルウレイル、C₁ - 6 アルキルアミノ、アミノ、アリール、置換アリール、カルボ - C₁ - 6 - アルコキシ、カルボキサミド、シアノ、C₃ - 7 シクロアルキル、C₂ - 6 ジアルキルアミノ、C₂ - 6 ジアルキルカルボキサミド、C₂ - 6 ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、C₁ - 6 ハロアルコキシ、C₁ - 6 ハロアルキル、C₁ - 6 ハロアルキルスルフィニル、C₁ - 6 ハロアルキルスルホニル、C₁ - 6 ハロアルキルチオ、 40 50

ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヒドロキシル、ニトロおよびチオールからなる群より選択され；そして

R₄ は、H、C₁ - 6 アルキルおよび C₁ - 6 ハロアルキルからなる群より選択され、ここで、各々は、必要に応じて、1 ~ 5 個の置換基で置換され、該置換基は、C₁ - 6 アシルオキシ、C₂ - 6 アルケニル、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 アルキルカルボキサミド、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 アルキルスルホンアミド、C₁ - 6 アルキルスルフィニル、C₁ - 6 アルキルスルホニル、C₁ - 6 アルキルチオ、C₁ - 6 アルキルウレイル、C₁ - 6 アルキルアミノ、アミノ、カルボ - C₁ - 6 - アルコキシ、カルボキサミド、シアノ、C₃ - 7 シクロアルキル、C₂ - 6 ジアルキルアミノ、C₂ - 6 ジアルキルカルボキサミド、C₂ - 6 ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、C₁ - 6 ハロアルコキシ、C₁ - 6 ハロアルキル、C₁ - 6 ハロアルキルスルフィニル、C₁ - 6 ハロアルキルスルホニル、C₁ - 6 ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、ニトロおよびチオールからなる群より選択される。

10

【0009】

いくつかの実施形態では、R₁ および R₂ が両方とも H であり、かつ R₄ がメチルである場合、R₃ はフェニルでも 4 - クロロフェニルでもない。

【0010】

いくつかの実施形態では、R₁ および R₂ が両方とも H であり、かつ R₄ がイソプロピルである場合、R₃ はフェニルではない。

20

【0011】

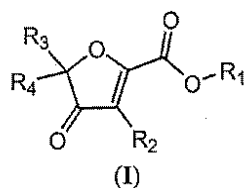
いくつかの実施形態では、R₁ および R₄ が両方ともメチルであり、かつ R₂ が H である場合、R₃ はフェニルではない。

【0012】

本発明の一面は、4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸および式 (I) :

【0013】

【化3】



30

で示されるエステル誘導体、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物を包含し、ここで：

R₁ は、H または C₁ - 6 アルキルであり；

R₂ は、H、ハロゲン、C₁ - 4 アルキルまたは C₁ - 4 ハロアルキルであり；そして

A) R₃ は、アリール、C₃ - 7 シクロアルキル、C₃ - 7 シクロアルケニル、ヘテロアリール、C₃ - 7 ヘテロシクロアルキルまたは C₃ - 7 ヘテロシクロアルケニルであり、ここで、各々は、必要に応じて、1 ~ 5 個の置換基で置換されており、該置換基は、C₁ - 6 アシルオキシ、C₂ - 6 アルケニル、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキルカルボキサミド、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 アルキルスルホンアミド、C₁ - 6 アルキルスルフィニル、C₁ - 6 アルキルスルホニル、C₁ - 6 アルキルチオ、C₁ - 6 アルキルウレイル、C₁ - 6 アルキルアミノ、アミノ、アリール、置換アリール、カルボ - C₁ - 6 - アルコキシ、カルボキサミド、シアノ、C₃ - 7 シクロアルキル、C₂ - 6 ジアルキルアミノ、C₂ - 6 ジアルキルカルボキサミド、C₂ - 6 ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、C₁ - 6 ハロアルコキシ、C₁ - 6 ハロアルキル、C₁ - 6 ハロアルキルスルフィニル、C₁ - 6 ハロアルキルスルホニル、C₁ - 6 ハロアルキルチオ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヒドロキシル、ニトロおよびチオールからなる群より選択され；そして

40

50

R₄ は、H、エチル、n - プロピル、C₄ - 6 アルキルおよび C₁ - 6 ハロアルキルからなる群より選択され、ここで、各々は、必要に応じて、1 ~ 5 個の置換基で置換され、該置換基は、C₁ - 6 アシルオキシ、C₂ - 6 アルケニル、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 アルキルカルボキサミド、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 アルキルスルホンアミド、C₁ - 6 アルキルスルフィニル、C₁ - 6 アルキルスルホニル、C₁ - 6 アルキルチオ、C₁ - 6 アルキルウレイル、C₁ - 6 アルキルアミノ、アミノ、カルボ - C₁ - 6 - アルコキシ、カルボキサミド、シアノ、C₃ - 7 シクロアルキル、C₂ - 6 ジアルキルアミノ、C₂ - 6 ジアルキルカルボキサミド、C₂ - 6 ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、C₁ - 6 ハロアルコキシ、C₁ - 6 ハロアルキル、C₁ - 6 ハロアルキルスルフィニル、C₁ - 6 ハロアルキルスルホニル、C₁ - 6 ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、ニトロおよびチオールからなる群より選択されるか；あるいは

B) R₃ は、置換フェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、ナフチル、C₃ - 7 シクロアルキル、C₃ - 7 シクロアルケニル、ヘテロアリール、C₃ - 7 ヘテロシクロアルキルまたは C₃ - 7 ヘテロシクロアルケニルであり、ここで、該 2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、ナフチル、C₃ - 7 シクロアルキル、C₃ - 7 シクロアルケニル、ヘテロアリール、C₃ - 7 ヘテロシクロアルキルおよび C₃ - 7 ヘテロシクロアルケニルは、必要に応じて、1 ~ 5 個の置換基で置換されており、該置換基は、C₁ - 6 アシルオキシ、C₂ - 6 アルケニル、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキルカルボキサミド、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 アルキルスルホンアミド、C₁ - 6 アルキルスルフィニル、C₁ - 6 アルキルスルホニル、C₁ - 6 アルキルチオ、C₁ - 6 アルキルウレイル、C₁ - 6 アルキルアミノ、アミノ、アリール、置換アリール、カルボ - C₁ - 6 - アルコキシ、カルボキサミド、シアノ、C₃ - 7 シクロアルキル、C₂ - 6 ジアルキルアミノ、C₂ - 6 ジアルキルカルボキサミド、C₂ - 6 ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、C₁ - 6 ハロアルコキシ、C₁ - 6 ハロアルキル、C₁ - 6 ハロアルキルスルフィニル、C₁ - 6 ハロアルキルスルホニル、C₁ - 6 ハロアルキルチオ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヒドロキシル、ニトロおよびチオールからなる群より選択され；そして

R₄ は、H、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 6 - シクロアルキルおよび C₁ - 6 ハロアルキルからなる群より選択され、ここで、各々は、必要に応じて、1 ~ 5 個の置換基で置換され、該置換基は、C₁ - 6 アシルオキシ、C₂ - 6 アルケニル、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキルカルボキサミド、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 アルキルスルホンアミド、C₁ - 6 アルキルスルフィニル、C₁ - 6 アルキルスルホニル、C₁ - 6 アルキルチオ、C₁ - 6 アルキルウレイル、C₁ - 6 アルキルアミノ、アミノ、カルボ - C₁ - 6 - アルコキシ、カルボキサミド、シアノ、C₃ - 7 シクロアルキル、C₂ - 6 ジアルキルアミノ、C₂ - 6 ジアルキルカルボキサミド、C₂ - 6 ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、C₁ - 6 ハロアルコキシ、C₁ - 6 ハロアルキル、C₁ - 6 ハロアルキルスルフィニル、C₁ - 6 ハロアルキルスルホニル、C₁ - 6 ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、ニトロおよびチオールからなる群より選択される。

【0014】

いくつかの実施形態では、R₄ は、H、エチル、n - プロピル、C₄ - 6 アルキルおよび C₁ - 6 ハロアルキルからなる群より選択され、ここで、各々は、必要に応じて、1 ~ 5 個の置換基で置換され、該置換基は、C₁ - 6 アシルオキシ、C₂ - 6 アルケニル、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 アルキルカルボキサミド、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 アルキルスルホンアミド、C₁ - 6 アルキルスルフィニル、C₁ - 6 アルキルスルホニル、C₁ - 6 アルキルチオ、C₁ - 6 アルキルウレイル、C₁ - 6 アルキルアミノ、アミノ、カルボ - C₁ - 6 - アルコキシ、カルボキサミド、シアノ、C₃ - 7 シクロアルキル、C₂ - 6 ジアルキルアミノ、C₂ - 6 ジアルキルカルボキサミド、C₂ - 6 ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、C₁ - 6 ハロアルコキシ、C₁ - 6 ハロアルキル、C₁ - 6 ハロアルキルスルフィニル、C₁ - 6 ハロアルキルスルホニル、C₁ - 6 ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、ニトロおよびチオールからなる群より選択される。

【 0 0 1 5 】

いくつかの実施形態では、 R_4 は、必要に応じて 1 ~ 5 個の置換基で置換されている C_{3-6} シクロアルキルであり、該置換基は、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルウレイル、 C_{1-6} アルキルアミノ、アミノ、カルボ - C_{1-6} - アルコキシ、カルボキサミド、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} ジアルキルアミノ、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、 C_{2-6} ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-6} ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、ニトロおよびチオールからなる群より選択される。

10

【 0 0 1 6 】

本発明の一局面は、薬学的に受容可能なキャリアと組み合わせて、本明細書中に記載されるような少なくとも 1 つの式 (I) の化合物を含む、薬学的組成物を包含する。

【 0 0 1 7 】

いくつかの実施形態では、上記薬学的組成物は、 α -グルコシダーゼインヒビター、アルドースレダクターゼインヒビター、ビッグアナイド、HMG-CoAレダクターゼインヒビター、スクアレン合成インヒビター、フィブリン酸、LDL異化エンハンサー、アングiotensin変換酵素阻害薬、インスリン分泌エンハンサーおよびチアゾリジンジオン類からなる群より選択される 1 つ以上の薬剤をさらに含む。

20

【 0 0 1 8 】

本発明の一局面は、代謝関連障害を処置する方法に関し、この方法は、そのような処置を必要としている個体に、治療有効量の本明細書中に記載されるような式 (I) の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【 0 0 1 9 】

本発明の一局面は、RUP25レセプターを調節する方法に関し、この方法は、本明細書中に記載されるような式 (I) の化合物またはその薬学的組成物とそのRUP25レセプターとを接触させる工程を包含する。

【 0 0 2 0 】

本発明の一局面は、RUP25レセプターの調節を必要としている個体における代謝関連障害を処置するための、RUP25レセプターを調節する方法に関し、この方法は、そのRUP25レセプターと、治療有効量の本明細書中に記載されるような式 (I) の化合物またはその薬学的組成物とを接触させる工程を包含する。

30

【 0 0 2 1 】

本発明の一局面は、個体におけるHDLを上昇させる方法に関し、この方法は、治療有効量の本明細書中に記載されるような式 (I) の化合物またはその薬学的組成物をその個体に投与する工程を包含する。

【 0 0 2 2 】

本発明の一局面は、治療により人体または動物体を処置する方法で使用するための、本明細書中に記載されるような式 (I) の化合物に関する。

40

【 0 0 2 3 】

本発明の一局面は、治療により人体または動物体の代謝関連障害を処置する方法で使用するための、本明細書中に記載されるような式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 2 4 】

本発明の一局面は、治療により人体または動物体のHDLを上昇させる方法での、本明細書中に記載されるような式 (I) の化合物の使用に関する。

【 0 0 2 5 】

本発明の一局面は、代謝関連障害の処置で使用する医薬を製造するための、本明細書中に記載されるような式 (I) の化合物の使用に関する。

50

【 0 0 2 6 】

本発明の一局面は、個体におけるHDLを上昇させるのに使用する医薬を製造するための、本明細書中に記載されるような式(I)の化合物の使用に関する。

【 0 0 2 7 】

本発明のいくつかの実施形態では、上記代謝関連障害は、異脂肪血症、アテローム硬化、冠状動脈性心臓病、インスリン耐性、肥満、グルコース寛容減損、アテローム性疾患、高血圧、脳卒中、X症候群、心臓病および2型糖尿病からなる。いくつかの実施形態では、上記代謝関連障害は、異脂肪血症、アテローム硬化、冠状動脈性心臓病、インスリン耐性および2型糖尿病である。いくつかの実施形態では、上記代謝関連障害は、異脂肪血症である。いくつかの実施形態では、上記代謝関連障害は、アテローム硬化である。いくつかの実施形態では、上記代謝関連障害は、冠状動脈性心臓病である。いくつかの実施形態では、上記代謝関連障害は、インスリン耐性である。いくつかの実施形態では、上記代謝関連障害は、2型糖尿病である。

10

【 0 0 2 8 】

本発明の一局面は、薬学的組成物を製造する方法を包含し、この方法は、本明細書中に記載されるような少なくとも1つの式(I)の化合物と薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤とを混合する工程を包含する。

【 0 0 2 9 】

本明細書中に開示される本発明のこれらの局面および他の局面は、特許の開示が進むにつれてより詳細に示される。

20

【 0 0 3 0 】

(発明の詳細な説明)

科学文献が、多数の用語について採用されるが、一貫性および明瞭化のために、以下の定義が本特許文献を通じて使用される。

【 0 0 3 1 】

本明細書中で使用される場合、用語「投与(投与する工程)」とは、本発明の化合物による、または詳細には開示され得ないが、個体への投与の後にインピボで本発明の特定の化合物に変換する化合物による、本明細書中に記載される種々の状態の予防、阻害または改善をさらに包含する。種々の経路が化合物の投与に使用され得、これらとしては、経口投与、非経口投与、経皮投与、注射、エアロゾルなどが挙げられるが、これらに限定されない；さらなる投与経路が本明細書中に記載される。

30

【 0 0 3 2 】

アゴニストは、レセプター(例えば、RUP25レセプター)と相互作用してこれを活性化させ、そのレセプターの生理学的または薬理的応答特性を開始させる部分を意味する。例えば、レセプターに結合すると、複数の部分が細胞内応答を活性化するか、または膜へのGTPの結合を増進する場合である。

【 0 0 3 3 】

本明細書中で使用されるアミノ酸の省略形が表1に示される。

【 0 0 3 4 】

【化 4】

表1		
アラニン	ALA	A
アルギニン	ARG	R
アスパラギン	ASN	N
アスパラギン酸	ASP	D
システイン	CYS	C
グルタミン酸	GLU	E
グルタミン	GLN	Q
グリシン	GLY	G
ヒスチジン	HIS	H
イソロイシン	ILE	I
ロイシン	LEU	L
リシン	LYS	K
メチオニン	MET	M

フェニルアラニン	PHE	F
プロリン	PRO	P
セリン	SER	S
スレオニン	THR	T
トリプトファン	TRP	W
チロシン	TYR	Y
バリン	VAL	V

10

20

用語アンタゴニストは、アゴニスト（例えば、内在性リガンド）と同じ部位でレセプターに競合的に結合するが、活性な形態のレセプターによって開始される細胞内応答を活性化させることはなく、それによってアゴニストまたは部分的なアゴニストによる細胞内応答を阻害することができる部分を意味するように意図される。アンタゴニストは、アゴニストまたは部分的なアゴニストが存在しない条件では、ベースラインの細胞内応答を減少させることはない。

30

【0035】

アテローム性動脈硬化症は、本明細書中では、平滑筋細胞と脂質の脈管内膜での累積的な蓄積を生じる、大きなおよび中程度の大きさの動脈の疾患を含むように意図される。

【0036】

化学基、部分、またはラジカル：

用語「 C_{1-6} アシル」は、カルボニルに結合した C_{1-4} アルキルラジカルをいい、ここでは、アルキルの定義は本明細書中に記載される定義と同じである。いくつかの例として、アセチル、プロピオニル、 n -ブタノイル、イソ-ブタノイル、 sec -ブタノイル、 t -ブタノイル（すなわち、ピパロイル）、ペンタノイルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0037】

用語「 C_{1-6} アシルオキシ」は、酸素原子に結合したアシルラジカルをいい、ここでは、アシルは本明細書中に記載される定義と同じ定義を有する。いくつかの例として、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブタノイルオキシ、イソ-ブタノイルオキシ、 sec -ブタノイルオキシ、 t -ブタノイルオキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0038】

50

用語「 C_{2-6} アルケニル」は、2個から6個の炭素を含むラジカルをいい、ここには、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合が存在する。いくつかの実施形態では2個から3個の炭素が含まれ、いくつかの実施形態では2個の炭素が含まれる。EイソマーおよびZイソマーの両方が、用語「アルケニル」に含まれる。さらに、用語「アルケニル」にはジ-エンが含まれる。したがって、1つ以上の二重結合が存在する場合は、これらの結合は全てがEである場合、また全てがZである場合もあり、あるいは、EとZが混合している場合もある。アルケニルの例としては、ビニル、プロペニル、アリル、イソプロペニル、2-メチル-プロペニル、1-メチル-プロペニル、ブト-1-エニル、ブト-2-エニル、ブト-3-エニル、ブタ-1,3-ジエニルなどが挙げられる。

【0039】

10

用語「 C_{1-6} アルコキシ」は、酸素原子に直接結合している、本明細書中で定義されるアルキルラジカルをいう。例として、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソ-プロポキシ、n-ブトキシ、t-ブトキシ、イソ-ブトキシ、sec-ブトキシなどが挙げられる。

【0040】

用語「 C_{1-6} アルキル」は、示される数の炭素を含む直鎖または分岐鎖の炭素ラジカルをいい、例えば、いくつかの実施形態においては、アルキルは、「 C_{1-4} アルキル」であり、この基には1個~4個の炭素が含まれる。さらなる他の実施形態では、アルキルは、「 C_{2-6} アルキル」であり、この基には2個~6個の炭素が含まれる。いくつかの実施形態においては、アルキルには、1個から3個の炭素が含まれ、いくつかの実施形態においては1個から2個の炭素が含まれ、いくつかの実施形態では1個の炭素が含まれる。アルキルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、t-ブチル、sec-ブチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0041】

用語「 C_{1-6} アルキルスルフィニル」は、式： $-S(O)-$ のスルホキシドラジカルに結合している C_{1-6} アルキルラジカルをいい、ここでは、アルキルラジカルは本明細書中に記載される定義と同じ定義を有する。例として、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、n-プロピルスルフィニル、イソ-プロピルスルフィニル、n-ブチルスルフィニル、sec-ブチルスルフィニル、イソ-ブチルスルフィニル、t-ブチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0042】

用語「 C_{1-6} アルキルスルホニル」は、式： $-S(O)_2-$ のスルホンラジカルに結合している C_{1-6} アルキルをいい、ここでは、アルキルラジカルは本明細書中に記載される定義と同じ定義を有する。例として、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、イソ-プロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、イソ-ブチルスルホニル、t-ブチルスルホニルなどが挙げられるがこれらに限定されない。

【0043】

用語「 C_{1-6} アルキルチオ」は、式： $-S-$ のスルフィド基に結合している C_{1-6} アルキルラジカルをいい、ここでは、アルキルラジカルは本明細書中に記載される定義と同じ定義を有する。例として、メチルスルファニル（すなわち、 CH_3S- ）、エチルスルファニル、n-プロピルスルファニル、イソ-プロピルスルファニル、n-ブチルスルファニル、sec-ブチルスルファニル、イソ-ブチルスルファニル、t-ブチルなどが挙げられるがこれらに限定されない。

40

【0044】

用語「 C_{2-6} アルキニル」は、2個から6個の炭素と、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含むラジカルをいい、いくつかの実施形態では2個から4個の炭素が含まれ、いくつかの実施形態では2個の炭素が含まれる。アルキニルの例としては、エチニル、プロブ-1-イニル、3-プロブ-2-イニル、ブト-1-イニル、1-メチル-プロブ-

50

2 - イニル、ブタ - 1 , 3 - ジイニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。用語「アルキニル」にはジ - インが含まれる。

【 0 0 4 5 】

用語「アミノ」は、基 - NH_2 をいう。

【 0 0 4 6 】

用語「 C_{1-6} アルキルアミノ」は、アミノラジカルに結合している 1 つのアルキルラジカルをいい、ここでは、アルキルラジカルは本明細書中に記載される意味と同じ意味を有する。いくつかの例として、メチルアミノ、エチルアミノ、 n - プロピルアミノ、イソ - プロピルアミノ、 n - ブチルアミノ、 sec - ブチルアミノ、イソ - ブチルアミノ、 t - ブチルアミノなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では「 C_{1-2} アルキルアミノ」である。

10

【 0 0 4 7 】

用語「アリール」は、6 個から 10 個の環炭素を含む芳香環ラジカルをいう。例として、フェニルおよびナフチルが挙げられる。

【 0 0 4 8 】

用語「カルボ - C_{1-6} - アルコキシ」は、カルボン酸の C_{1-6} アルキルエステルをいい、ここでは、アルキル基は本明細書中の定義と同様に定義される。例として、カルボメトキシ、カルボエトキシ、カルボプロポキシ、カルボイソプロポキシ、カルボブトキシ、カルボ - sec - ブトキシ、カルボ - イソ - ブトキシ、カルボ - t - ブトキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【 0 0 4 9 】

用語「カルボキサミド」は、基 - CONH_2 をいう。

【 0 0 5 0 】

用語「カルボキシ」または「カルボキシル」は、基 - CO_2H を示し、また、カルボン酸基ともいわれる。

【 0 0 5 1 】

用語「シアノ」は、基 - CN をいう。

【 0 0 5 2 】

用語「 C_{3-7} シクロアルキル」は、3 個から 7 個の炭素を含む飽和環ラジカルをいう。いくつかの実施形態では、3 個から 6 個の炭素が含まれ、いくつかの実施形態では、3 個から 5 個の炭素が含まれ、いくつかの実施形態では、3 個から 4 個の炭素が含まれる。例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられる。

30

【 0 0 5 3 】

用語「 C_{3-7} シクロアルケニル」は、少なくとも 1 つの環内に重結合が存在する、本明細書中に定義されるとおりの C_{3-7} シクロアルキルを表し、いくつかの実施形態では、3 個から 6 個の炭素を含み、いくつかの実施形態では、3 個から 5 個の炭素を含み、いくつかの実施形態では、3 個から 4 個の炭素を含む。例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられる。

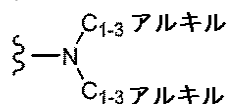
40

【 0 0 5 4 】

用語「 C_{2-6} ジアルキルアミノ」は、2 つの同じアルキルラジカルまたは異なるアルキルラジカルで置換されているアミノをいい、ここでは、アルキルラジカルは、本明細書中に記載される定義と同じ定義を有する。 C_{2-6} ジアルキルアミノは、以下の基：

【 0 0 5 5 】

【 化 5 】



によって示すことができる。 C_{2-6} ジアルキルアミノの例として、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルプロピルアミノ、メチルイソプロピルアミノ

50

などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0056】

用語「 C_{1-6} ハロアルコキシ」は、酸素原子に直接結合している、本明細書中で定義されるハロアルキルをいう。例として、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0057】

用語「 C_{1-6} ハロアルキル」は、アルキル基の1つから全てが置換されているまでの範囲で、ハロゲンで置換されているアルキル基をいい、ここでは、全てが置換されているハロアルキルは、式 $C_h L_{2h+1}$ によって示すことができ、式中、 L はハロゲンであり、 h は、炭素原子の数を示す；1つ以上のハロゲンが存在する場合は、ハロゲンは同じである場合も、異なる場合もあり、 F 、 Cl 、 Br 、および I からなる群より選択される；用語「アルキル」および「ハロゲン」が本明細書中に見られる定義と同じ定義を有することが理解される。いくつかの実施形態においては、ハロアルキルは、「 C_{1-4} ハロアルキル」であり、この基は1個～4個の炭素を含み、いくつかの実施形態においては、1個から3個の炭素が含まれ、いくつかの実施形態においては、1個から2個の炭素が含まれ、いくつかの実施形態においては1個の炭素が含まれる。ハロアルキルは、ハロゲン原子で全てが置換されており、この基は本明細書中ではペルハロアルキルと呼ばれる。一例は、フッ素原子で全てが置換されたアルキルであり、これは、本明細書中では「ペルフルオロアルキル」と呼ばれる。いくつかの実施形態においては、ハロアルキルの例として、ジフルオロメチル、フルオロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロ - エチル、2, 2 - ジフルオロ - エチル、2 - フルオロ - エチル、1, 2, 2 - トリフルオロ - エチル、1, 2 - ジフルオロ - エチル、1, 1 - ジフルオロ - エチル、1, 1, 2 - トリフルオロ - エチル、3, 3, 3 - トリフルオロ - プロピル、2, 2 - ジフルオロ - プロピル、3, 3 - ジフルオロ - プロピル、3 - フルオロ - プロピル、2, 3, 3 - トリフルオロ - プロピル、2, 3 - ジフルオロ - プロピル、2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロ - プロピル、2, 2, 3, 3 - テトラフルオロ - プロピル、2, 2, 3 - トリフルオロ - プロピル、1, 2, 3, 3 - テトラフルオロ - プロピル、1, 2, 3 - トリフルオロ - プロピル、3, 3 - ジフルオロ - プロピル、1, 2, 2, 3 - テトラフルオロ - プロピル、4, 4 - ジフルオロ - ブチル、3, 3 - ジフルオロ - ブチル、4, 4, 4 - トリフルオロ - ブチル、3, 3 - ジフルオロ - ブチルなどが挙げられるが、これらに限定されない、いくつかの実施形態においては、ペルフルオロアルキルの例として、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、1, 2, 2, 2 - テトラフルオロ - 1 - トリフルオロメチル - エチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0058】

用語「 C_{1-6} ハロアルキルスルフィニル」は、式： $-S(O)-$ のスルホキシドラジカルに結合しているハロアルキルラジカルをいい、ここでは、アルキルラジカルは本明細書中に記載される定義と同じ定義を有する。

【0059】

用語「 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル」は、式： $-S(O)_2-$ のスルホン基に結合しているハロアルキルラジカルをいい、ここでは、アルキルラジカルは本明細書中に記載される定義と同じ定義を有する。

【0060】

用語「 C_{1-6} ハロアルキルチオ」は、硫黄原子に直接結合しているハロアルキルラジカルをいい、ここでは、ハロアルキルは本明細書中に記載されている意味と同じ意味を有する。

【0061】

用語「ハロゲン」または「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨード基をいう。

【0062】

10

20

30

40

50

用語「 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル」とは、1個、2個または3個の環炭素がヘテロ原子（例えば、O、S、N）で置き換えられている、本明細書中に定義したようなシクロアルキルをいい、ここで、そのNは、H、 C_{1-4} アシルまたは C_{1-4} アルキルで置換されており、環炭素原子は、必要に応じて、オキソまたはチオオキソで置換されており、それによって、カルボニル基またはチオカルボニル基を形成する。複素環基は、3員環、4員環、5員環、6員環または7員環である。複素環基の例としては、アジリジン-1-イル、アジリジン-2-イル、アゼチジン-1-イル、アゼチジン-2-イル、アゼチジン-3-イル、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-4-イル、モルホリン-4-イル、ピペラジン（*piperazine*）-1-イル、ピペラジン（*piperazine*）-4-イル、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-3-イルなどが挙げられるが、これらに限定されない。 10

【0063】

用語「 C_{3-7} ヘテロシクロアルケニル」とは、1個、2個または3個の環炭素がヘテロ原子（例えば、O、S、N）で置き換えられている、本明細書中に定義したようなシクロアルケニルをいい、ここで、そのNは、H、 C_{1-4} アシルまたは C_{1-4} アルキルで置換されており、環炭素原子は、必要に応じて、オキソまたはチオオキソで置換されており、それによって、カルボニル基またはチオカルボニル基を形成する。複素環基は、3員環、4員環、5員環、6員環または7員環である。複素環基の例としては、アジリジン-1-イル、アジリジン-2-イル、アゼチジン-1-イル、アゼチジン-2-イル、アゼチジン-3-イル、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-4-イル、モルホリン-4-イル、ピペラジン（*piperazine*）-1-イル、ピペラジン（*piperazine*）-4-イル、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-3-イルなどが挙げられるが、これらに限定されない。 20

【0064】

用語「ヘテロアリール」とは、2～9個の炭素とO、SおよびNから選択される少なくとも1つの環ヘテロ原子とを含む1つの環または2環の縮合環であり得る芳香環系をいう。ヘテロアリール基の例としては、5員ヘテロアリール（イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリルなどを含む）；6員ヘテロアリール（ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニルなどを含む）；および2環の縮合環ヘテロアリール（ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズイミダゾリル、キナゾリニル、キノキサリニルなどを含む）が挙げられるが、これらに限定されない。 30

【0065】

用語「ヒドロキシル」は、基-OHをいう。

【0066】

用語「ニトロ」は、基-NO₂をいう。

【0067】

用語「チオール」は、基-SHをいう。 40

【0068】

用語「コドン」は、3個のヌクレオチド（またはヌクレオチドの等価物）のグループを意味する。ヌクレオチドには、通常、ヌクレオシド（アデノシン（A）、グアノシン（G）、シチジン（C）、ウリジン（U）と、チミジン（T））が含まれ、これらはリン酸基に結合しており、翻訳されるとアミノ酸をコードする。

【0069】

用語「組成物」は、少なくとも2つの化合物または2つの組成物を含む物質を意味する。例えば、薬学的組成物は、本発明の化合物と薬学的に受容可能なキャリアを含む組成物であるが、これに限定はされない。

【0070】

用語「化合物の効力」は、レセプター結合親和性とは対照的に、レセプター機能を阻害するかまたは刺激する化合物の能力の尺度を意味する。

【0071】

用語「構成的に活性化されるレセプター」は、構成的なレセプター活性化を受けるレセプターを意味する。

【0072】

用語「構成的レセプターの活性化」は、その内因性リガンドまたはその化学的等価物とのレセプターの結合以外の手段による、活性状態のレセプターの安定化を意味する。

【0073】

用語「接触」または「接触させる」は、インビトロシステム中であるか、またはインビボシステム中であるかにはかかわらず、示された部分が一緒に存在させられることを意味する。したがって、RUP25レセプターを本発明の化合物と「接触させる」ことには、RUP25レセプターを有している個体（例えば、ヒト）に対する本発明の化合物の投与、さらには、RUP25レセプターを含む細胞調製物またはさらに精製された調製物を含む試料への本発明の化合物の導入が含まれる。

10

【0074】

「冠状動脈性心臓病」は、本明細書中では、心臓に血液と酸素を供給する小さい血管の狭窄を含む疾患を含むように、意図される。冠状動脈性心臓病は、通常、脂肪質と血小板の増加によって生じる。冠状動脈が狭窄してしまうと、心臓への血流が遅くなるか、または停止してしまう。冠状動脈疾患は、胸痛（安定狭心症）、息切れ、心臓発作、または他の症状を引き起こすことがある。

20

【0075】

「減少」は、測定することができる数値の低下をいうように使用され、用語「低下する」、「小さくなる」、「低くなる」、または「少ない」と同義的に使用される。

【0076】

「糖尿病」は、本明細書中で使用される場合は、以下のリストを含むがこれらに限定されない、何らかの方法によってなされた糖尿病の通常の診断を含むように意図される：糖尿病の症状（例えば、多尿、多渴症、多食症）と、 200 mg/dl 以上の随時血漿グルコース値、ここでは、随時血漿グルコース値は、飲食後の時間にかかわらず1日のあらゆる時点でのものと定義される； 126 mg/dl 以下の8時間空腹時血漿グルコース値；および水に溶解させた 75 g の無水グルコースの経口投与後2時間での、 200 mg/dl 以上の血漿グルコース値。

30

【0077】

語句「脂質代謝関連障害」は、本明細書中では、異脂肪血症を含むように意図されるが、これに限定はされない。

【0078】

用語「異脂肪血症」は、本明細書中では、高いレベルの血漿遊離型脂肪酸、高いレベルの血漿コレステロール、高いレベルのLDLコレステロール、低いレベルのHDLコレステロール、および高いレベルの血漿トリグリセリドのいずれか1つを含む疾患を含むように意図される。

40

【0079】

語句「処置が必要である」は、本明細書中で使用される場合は、介護者（例えば、ヒトの場合には、医師、看護師、上級看護師など；ヒト以外の哺乳動物を含む動物の場合には、獣医師）によってなされた、個体または動物に処置が必要であるかまたは処置が有効であるとの判断をいう。この判断は、介護者の専門知識の領域にある種々の要因に基づいて行われる。これらの要因としては、個体が、本発明の化合物によって処置することができる疾患、症状または障害の結果としての疾病状態であるかまたは疾病状態になるかどうかの認識が含まれる。さらに、語句「処置が必要である」はまた、介護者によって、個体が疾病状態になるであろうとの判断がなされた個体の「予防」をもいう。この状況では、本発明の化合物は、保護的または予防的様式で使用される。したがって、「処置の必要があ

50

る」は、個体がすでに疾病状態にあるかまたは疾病状態になるであろうとの介護者の判断をいい、本発明の化合物は、疾患、症状、または障害を緩和、阻害、緩解、または予防するために使用され得る。

【0080】

用語「個体」は、本明細書中で使用される場合は、哺乳動物、例えば、マウス、ラット、他の齧歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または霊長類を含む任意の動物をいい、1つの実施形態においては、ヒトである。

【0081】

用語「阻害」または「阻害する」は、用語「応答」に関して、応答が、化合物が存在しない状況とは反対に、化合物の存在下で減少させられるかまたは妨げられることを意味する。

10

【0082】

インスリン耐性は、本明細書中で使用される場合は、以下を含むがこれらに限定されない、多数の方法のいずれかによって行われるインスリン耐性の通常の診断を含むように意図される：グルコース静注試験、または空腹時インスリン値の測定。空腹時インスリン値の高さとインスリン耐性の程度との間に優れた相関関係が存在することが周知である。したがって、当業者は、高い空腹時インスリンレベルを、どの正常耐糖能（NGT）個体がインスリン耐性を有しているかを同定する目的のためのインスリン耐性についての代用マーカーとして使用できる。インスリン耐性の診断はまた、euglycemicグルコースクランプ試験を使用しても行うことができる。

20

【0083】

用語「逆アゴニスト」は、内因性形態のレセプター、または構成的に活性化される形態のレセプターに結合する部分を意味し、これは、アゴニストまたは部分的なアゴニストが存在しない条件下で観察される活性の正常な基底レベルよりも低くなるように、活性な形態のレセプターによって開始されるベースラインの細胞内応答を阻害するか、または膜に対するGTPの結合を減少させる。いくつかの実施形態においては、ベースラインの細胞内応答は、逆アゴニストが存在しない条件下でのベースライン応答と比較して、逆アゴニストの存在下では少なくとも30%阻害され、他の実施形態においては、少なくとも50%阻害され、さらに他の実施形態においては、少なくとも75%阻害される。

【0084】

用語「リガンド」は、内因性の自然界に存在しているレセプターに特異的な、内因性の自然界に存在している分子を意味する。

30

【0085】

語句「代謝関連障害」は、本明細書中では、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈性心臓病、インスリン耐性、肥満、耐糖能異常、アテローム性疾患、高血圧、脳梗塞、X症候群、心疾患、および2型糖尿病を含むように意図されるが、これらに限定されない。

【0086】

本明細書中で使用される場合は、用語「調節」または「調節する」は、特定の活性、機能、または分子の量、質、応答、または作用を増大させるかまたは減少させることをいうように意味される。

40

【0087】

用語「薬学的組成物」は、少なくとも1つの活性のある化合物、例えば、薬学的に受容可能な塩、薬学的に許容される溶媒和物、および/またはその水和物と、少なくとも1つの薬学的に受容可能なキャリアを含む、疾患状態または疾患の症状を予防、処置、または制御するための組成物を意味する。

【0088】

用語「薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤」は、本発明の化合物用の希釈剤またはビヒクルとして使用される、任意の実質的に不活性な物質を意味する。

【0089】

50

語句「治療有効量」は、本明細書中で使用される場合は、研究者、獣医師、医師、または他の医療従事者によって想定される、組織、システム、動物、個体、または人体において生物学的または医学的応答を誘発する、活性のある化合物または薬学的物質の量をいう。これには、以下の1つ以上が含まれる：

(1) 疾患を予防する；例えば、疾患、症状、または障害になりやすいが、病状または疾患の兆候を経験していないかまたは呈していない個体において、疾患、症状、または障害を予防する、

(2) 疾患の進行を阻害する；例えば、疾患、症状、または障害の病状または兆候を経験しているかまたは呈している個体において、疾患、症状、または障害の進行を阻害する（すなわち、病状および/または兆候のさらなる発症を阻止する）、ならびに

(3) 疾患を緩和する；例えば、疾患、症状、または障害の病状または兆候を経験しているかまたは呈している個体において、疾患、症状、または障害を緩和する（すなわち、病状および/または兆候を回復させる）。

10

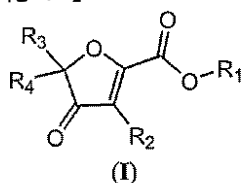
【0090】

(本発明の化合物)

本発明の一局面は、4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸および式 (I) :

【0091】

【化6】



20

に示されるようなエステル誘導体、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物を包含し、

ここで：

R_1 は、Hまたは C_{1-6} アルキルであり；

R_2 は、H、ハロゲン、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} ハロアルキルであり；

30

R_3 は、アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、ヘテロアリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキルまたは C_{3-7} ヘテロシクロアルケニルであり、ここで、各々は、必要に応じて、1～5個の置換基で置換されており、該置換基は、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルウレイル、 C_{1-6} アルキルアミノ、アミノ、アリール、置換アリール、カルボ - C_{1-6} - アルコキシ、カルボキサミド、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} ジアルキルアミノ、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、 C_{2-6} ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-6} ハロアルキルチオ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヒドロキシル、ニトロおよびチオールからなる群より選択され；そして

40

R_4 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} - シクロアルキルアルキルおよび C_{1-6} ハロアルキルからなる群より選択され、ここで、各々は、必要に応じて、1～5個の置換基で置換され、該置換基は、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルウレイル、 C_{1-6} アルキルアミノ、アミノ、カルボ - C_{1-6} - アルコキシ、カルボキサミド、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキ

50

ル、 C_{2-6} ジアルキルアミノ、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、 C_{2-6} ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-6} ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、ニトロおよびチオールからなる群より選択される。

【0092】

いくつかの実施形態では、 R_1 および R_2 が両方とも H であり、かつ R_4 がメチルである場合、 R_3 はフェニルでも 4 - クロロフェニルでもない。

【0093】

いくつかの実施形態では、 R_1 および R_2 が両方とも H であり、かつ R_4 がイソプロピルである場合、 R_3 はフェニルではない。

10

【0094】

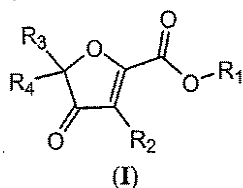
いくつかの実施形態では、 R_1 および R_4 が両方ともメチルであり、かつ R_2 が H である場合、 R_3 はフェニルではない。

【0095】

本発明の一面は、4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸および式 (I) :

【0096】

【化7】



20

で示されるエステル誘導体、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物を包含し、ここで：

R_1 は、H または C_{1-6} アルキルであり；

R_2 は、H、ハロゲン、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} ハロアルキルであり；そして

A) R_3 は、アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、ヘテロアリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキルまたは C_{3-7} ヘテロシクロアルケニルであり、ここで、各々は、必要に応じて、1 ~ 5 個の置換基で置換されており、該置換基は、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルウレイル、 C_{1-6} アルキルアミノ、アミノ、アリール、置換アリール、カルボ - C_{1-6} - アルコキシ、カルボキサミド、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} ジアルキルアミノ、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、 C_{2-6} ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-6} ハロアルキルチオ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヒドロキシル、ニトロおよびチオールからなる群より選択され；そして

30

40

R_4 は、H、エチル、 n - プロピル、 C_{4-6} アルキルおよび C_{1-6} ハロアルキルからなる群より選択され、ここで、各々は、必要に応じて、1 ~ 5 個の置換基で置換され、該置換基は、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルウレイル、 C_{1-6} アルキルアミノ、アミノ、カルボ - C_{1-6} - アルコキシ、カルボキサミド、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} ジアルキルアミノ、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、 C_{2-6} ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-6} ハロアルキルチオ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヒドロキシル、ニトロおよびチオールからなる群より選択され；そして

50

$C_1 - 6$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 - 6$ ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、ニトロおよびチオールからなる群より選択されるか；あるいは

B) R_3 は、置換フェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、ナフチル、 $C_3 - 7$ シクロアルキル、 $C_3 - 7$ シクロアルケニル、ヘテロアリール、 $C_3 - 7$ ヘテロシクロアルキルまたは $C_3 - 7$ ヘテロシクロアルケニルであり、ここで、該2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、ナフチル、 $C_3 - 7$ シクロアルキル、 $C_3 - 7$ シクロアルケニル、ヘテロアリール、 $C_3 - 7$ ヘテロシクロアルキルおよび $C_3 - 7$ ヘテロシクロアルケニルは、必要に応じて、1 ~ 5 個の置換基で置換されており、該置換基は、 $C_1 - 6$ アシルオキシ、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ アルキルカルボキサミド、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_1 - 6$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 - 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 - 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 - 6$ アルキルチオ、 $C_1 - 6$ アルキルウレイル、 $C_1 - 6$ アルキルアミノ、アミノ、アリール、置換アリール、カルボ - $C_1 - 6$ - アルコキシ、カルボキサミド、シアノ、 $C_3 - 7$ シクロアルキル、 $C_2 - 6$ ジアルキルアミノ、 $C_2 - 6$ ジアルキルカルボキサミド、 $C_2 - 6$ ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 $C_1 - 6$ ハロアルコキシ、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 - 6$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 - 6$ ハロアルキルチオ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヒドロキシル、ニトロおよびチオールからなる群より選択され；そして

R_4 は、H、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_3 - 6$ - シクロアルキルおよび $C_1 - 6$ ハロアルキルからなる群より選択され、ここで、各々は、必要に応じて、1 ~ 5 個の置換基で置換され、該置換基は、 $C_1 - 6$ アシルオキシ、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ アルキルカルボキサミド、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_1 - 6$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 - 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 - 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 - 6$ アルキルチオ、 $C_1 - 6$ アルキルウレイル、 $C_1 - 6$ アルキルアミノ、アミノ、カルボ - $C_1 - 6$ - アルコキシ、カルボキサミド、シアノ、 $C_3 - 7$ シクロアルキル、 $C_2 - 6$ ジアルキルアミノ、 $C_2 - 6$ ジアルキルカルボキサミド、 $C_2 - 6$ ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 $C_1 - 6$ ハロアルコキシ、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 - 6$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 - 6$ ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、ニトロおよびチオールからなる群より選択される。

【0097】

本発明はまた、本明細書中に開示される化合物について存在し得る互変異性体を全て包含する。例えば、限定されないが、 R_4 がHである場合、エノールおよびケト互変異性体が存在し得る。これらの互変異性体および他の互変異性体は、本発明の範囲内である。

【0098】

本発明はまた、ジアステレオマーおよび光学異性体（例えば、ラセミ混合物を含むエナンチオマーの混合物、ならびに個々のエナンチオマーおよびジアステレオマー）の包含し、これらは、本発明の特定の化合物で構造不斉性の結果として生じる。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、約1%以上のエナンチオマー過剰率（すなわち、% ee）を有する化合物と定義される、Rエナンチオマーに富んでいる。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、Rである。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、Sエナンチオマーに富んでいる。いくつかの実施形態では、本発明の化合物はSである。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、ラセミ混合物である。

【0099】

明確さのために別々の実施形態の文脈で記載される本発明の特定の特徵は、単一の実施形態の組み合わせで提供され得ることが理解される。逆に、簡潔さのために単一の実施形態の文脈で記載される本発明の種々の特徵は、別々に、または任意の適切な下位の組み合わせ（subcombination）で提供され得る。

【0100】

語句「薬学的に受容可能な」は、確かな医学的判断内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答または他の問題もしくは合併症なしに、ヒトおよび動物の組織と接触させて使用す

10

20

30

40

50

るのに適切であり、妥当な利点／リスク比に相応する、化合物、物質、組成物および／または投薬形態をいうために使用される。

【0101】

本発明はまた、本明細書中に記載される化合物の薬学的に受容可能な塩を包含する。本明細書中で使用される場合、「薬学的に受容可能な塩」とは、親化合物が既存の酸または塩基をその酸形態に変換することにより修飾される、開示された化合物の誘導体をいう。薬学的に受容可能な塩の例としては、塩基性残基（例えば、アミン）の鉱酸塩または有機酸塩；酸性残基（例えば、カルボン酸）のアルカリ塩または有機塩などが挙げられるが、これらに限定されない。本発明の薬学的に受容可能な塩は、例えば、非毒性の無機酸または有機酸から形成された、親化合物の従来の非毒性塩または四級アンモニウム塩を含む。本発明の薬学的に受容可能な塩は、塩基性部分または酸性部分を含む親化合物から、従来の化学的方法によって合成され得る。一般的に、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸形態または遊離塩基形態と化学量論的量の適切な塩基または酸とを、水中または有機溶媒中または水と有機溶媒との混合物中で反応させることにより調製され得る；一般的に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい。適切な塩の一覧は、Remington's Pharmaceutical Sciences、第17版、Mack Publishing Company、Easton、Pa.、1985、p. 1418およびその最新版；ならびにJournal of Pharmaceutical Science、66、2（1977）（これらの各々は、その全体が参考として援用される）に見出される。

10

20

【0102】

本明細書中で使用される場合、「置換（される）」とは、化学基の少なくとも1つの水素原子が、非水素置換基または非水素基で置き換わること示す。本明細書中の化学基が「置換」されている場合、その化学基は、その全原子価まで置換を有し得る；例えば、メチル基は、1個、2個または3個の置換基で置換され得、メチレン基は、1個または2個の置換基で置換され得、フェニル基は、1個、2個、3個、4個または5個の置換基で置換され得、ナフチル基は、1個、2個、3個、4個、5個、6個または7個の置換基で置換され得る、などである。

【0103】

いくつかの実施形態では、「置換アリール」は、1～5個の置換基で置換されているアリール基を示し、この置換基は、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルウレイル、 C_{1-6} アルキルアミノ、アミノ、カルボ- C_{1-6} -アルコキシ、カルボキサミド、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} ジアルキルアミノ、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、 C_{2-6} ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-6} ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、ニトロおよびチオールからなる群より選択される。

30

【0104】

いくつかの実施形態では、用語「置換フェニル」は、1～5個の置換基で置換されているフェニル基を示し、この置換基は、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルウレイル、 C_{1-6} アルキルアミノ、アミノ、アリール、置換アリール、カルボ- C_{1-6} -アルコキシ、カルボキサミド、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} ジアルキルアミノ、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、 C_{2-6} ジアルキルスルホンアミド、F、Br、I、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-6} ハロアルキルチオ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、

40

50

ヒドロキシル、ニトロおよびチオールからなる群より選択される。

【0105】

いくつかの実施形態では、用語「置換ヘテロアリール」は、1～4個の置換基で置換されているヘテロアリール基を示し、この置換基は、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルウレイル、 C_{1-6} アルキルアミノ、アミノ、カルボ- C_{1-6} -アルコキシ、カルボキサミド、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} ジアルキルアミノ、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、 C_{2-6} ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-6} ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、ニトロおよびチオールからなる群より選択される。

10

【0106】

いくつかの実施形態では、 R_1 は C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R_1 は、メチルまたはエチルである。いくつかの実施形態では、 R_1 はメチルである。いくつかの実施形態では、 R_1 はエチルである。

【0107】

いくつかの実施形態では、 R_1 は C_{2-6} アルキルである。

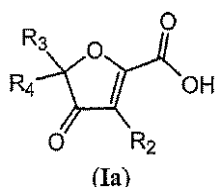
【0108】

いくつかの実施形態では、 R_1 は H であり、そして以下に示されるような式 (Ia) で表すことができる：

20

【0109】

【化8】



30

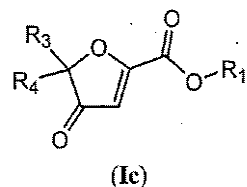
ここで、式 (Ia) の各可変物は、本明細書中に上記および下記される意味と同じ意味を有する。

【0110】

いくつかの実施形態では、 R_2 は H であり、そして以下に示されるような式 (Ic) で表すことができる：

【0111】

【化9】



40

ここで、式 (Ic) の各可変物は、本明細書中に上記および下記される意味と同じ意味を有する。いくつかの実施形態では、化合物は、 R_1 が H である式 (Ic) の化合物である。

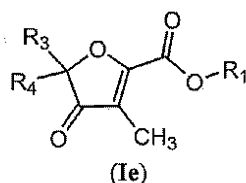
【0112】

いくつかの実施形態では、 R_2 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R_2 は F である。いくつかの実施形態では、 R_2 は Br である。

【0113】

50

【化 1 0】



10

【 0 1 1 5 】

【 0 1 1 6 】

20

【 0 1 1 7 】

30

40

【 0 1 1 8 】

【 0 1 1 9 】

50

オロエチル（すなわち、 $-CF_2CF_3$ ）、2, 2, 2-トリフルオロエチル（すなわち、 $-CH_2CF_3$ ）または1, 1-ジフルオロエチル（すなわち、 $-CF_2CH_3$ ）である。

【0120】

いくつかの実施形態では、 R_3 はアリール、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、ヘテロアリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキルまたは C_{3-7} ヘテロシクロアルケニルであり、ここで、各々は、必要に応じて、1～5個の置換基で置換されており、該置換基は、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルウレイル、 C_{1-6} アルキルアミノ、アミノ、アリール、置換アリール、カルボ- C_{1-6} -アルコキシ、カルボキサミド、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} ジアルキルアミノ、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、 C_{2-6} ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-6} ハロアルキルチオ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヒドロキシル、ニトロおよびチオールからなる群より選択される。

10

【0121】

いくつかの実施形態では、 R_3 は、置換フェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、ナフチル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、ヘテロアリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキルまたは C_{3-7} ヘテロシクロアルケニルであり、ここで、その2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、ナフチル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、ヘテロアリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキルおよび C_{3-7} ヘテロシクロアルケニルは、必要に応じて、1～5個の置換基で置換されており、該置換基は、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルウレイル、 C_{1-6} アルキルアミノ、アミノ、アリール、置換アリール、カルボ- C_{1-6} -アルコキシ、カルボキサミド、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} ジアルキルアミノ、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、 C_{2-6} ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-6} ハロアルキルチオ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヒドロキシル、ニトロおよびチオールからなる群より選択される。

20

30

【0122】

いくつかの実施形態では、 R_3 は、置換フェニル、3-クロロフェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニルまたはヘテロアリールであり、ここで、その3-クロロフェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニルおよびヘテロアリールは、必要に応じて、1～5個の置換基で置換されており、この置換基は、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、アリール、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキルおよびヘテロアリールからなる群より選択される。

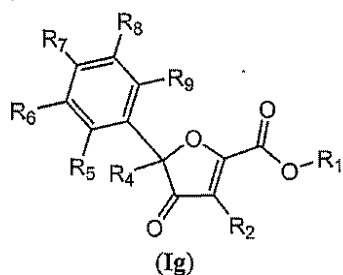
40

【0123】

いくつかの実施形態では、 R_3 は、1～5個の置換基で置換されているアリールである。いくつかの実施形態では、化合物は、以下に示されるような式（I g）で表すことができる：

【0124】

【化 1 1】



ここで、 R_1 、 R_2 および R_4 は、本明細書中の上記および下記で定義される通りであり、 $R_5 \sim R_9$ は、各々独立して、H、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルウレイル、 C_{1-6} アルキルアミノ、アミノ、アリール、置換アリール、カルボ- C_{1-6} -アルコキシ、カルボキサミド、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} ジアルキルアミノ、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、 C_{2-6} ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-6} ハロアルキルチオ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヒドロキシル、ニトロおよびチオールからなる群より選択される。

【0125】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式 (Ig) の化合物であり、ここで、 R_1 、 R_2 および R_4 は、本明細書中上記および下記で定義された通りであり、 R_5 、 R_6 、 R_8 および R_9 は、各々独立して、H、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルウレイル、 C_{1-6} アルキルアミノ、アミノ、アリール、置換アリール、カルボ- C_{1-6} -アルコキシ、カルボキサミド、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} ジアルキルアミノ、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、 C_{2-6} ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-6} ハロアルキルチオ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヒドロキシル、ニトロおよびチオールからなる群より選択され；そして R_7 は、H、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルウレイル、 C_{1-6} アルキルアミノ、アミノ、アリール、置換アリール、カルボ- C_{1-6} -アルコキシ、カルボキサミド、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} ジアルキルアミノ、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、 C_{2-6} ジアルキルスルホンアミド、F、Br、I、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-6} ハロアルキルチオ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヒドロキシル、ニトロおよびチオールからなる群より選択される。

【0126】

いくつかの実施形態では、 R_3 は、ビフェニル-3-イル、3-チオフェン-2-イル、フェニル、3-プロモ-フェニル、3-ヨード-フェニル、3-クロロ-フェニル、3-フルオロ-フェニル、3,5-ジフルオロ-フェニル、m-トリル、3-エチル-フェニル、3-トリフルオロメチル-フェニル、4-フルオロ-フェニル、2-フルオロ-フェニル、3,4-ジフルオロ-フェニル、2,4-ジフルオロ-フェニル、2,6-ジフルオロ-フェニル、2,5-ジクロロ-フェニル、3-メトキシ-フェニル、3,5-ジ

クロロ - フェニル、3 - シアノ - フェニル、3 - プロペニル - フェニル、3 - ヘキシ - 1 - エニル - フェニルおよび3 - ビニル - フェニルからなる群より選択される。

【0127】

いくつかの実施形態では、 R_5 、 R_6 、 R_8 および R_9 が全て H である場合、 R_7 は Cl でない。

【0128】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 および R_9 は、H 以外の基である。

【0129】

いくつかの実施形態では、 R_3 は、必要に応じて C_{1-6} アルキル、アリール、置換アリール、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールで置換されているフェニルである。

【0130】

いくつかの実施形態では、 R_3 は、必要に応じて C_{1-6} アルキル、アリール、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキルまたはヘテロアリールで置換されているフェニルである。いくつかの実施形態では、 R_3 は、必要に応じてメチル、エチル、フェニル、F、Cl、Br、I、トリフルオロメチルまたはチオフェンで置換されているフェニルである。

【0131】

いくつかの実施形態では、 R_3 は置換フェニルである。いくつかの実施形態では、 R_3 は、1 ~ 5 個の置換基で置換されているフェニルであり、この置換基は、 C_{1-6} アルキル、アリール、置換アリール、F、Br、I、 C_{1-6} ハロアルキル、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群より選択される。いくつかの実施形態では、上記フェニルは、メチル、エチル、フェニル、F、Br、I、トリフルオロメチルおよびチオフェンからなる群より選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されている。

【0132】

いくつかの実施形態では、 R_3 は、2 - クロロフェニルまたは3 - クロロフェニルであり、ここで、各々は、必要に応じて、1 ~ 4 個の置換基で置換されており、この置換基は、 C_{1-6} アルキル、アリール、置換アリール、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群より選択される。いくつかの実施形態では、 R_3 は、2 - クロロフェニルまたは3 - クロロフェニルであり、ここで、各々は、必要に応じて、1 ~ 5 個の置換基で置換されており、この置換基は、メチル、エチル、フェニル、F、Cl、Br、トリフルオロメチルおよびチオフェンからなる群より選択される。

【0133】

いくつかの実施形態では、 R_3 は、必要に応じて 1 ~ 5 個の置換基で置換されている C_{3-7} シクロアルケニルである。いくつかの実施形態では、 R_3 は、必要に応じて 1 ~ 5 個の置換基で置換されているシクロペンテニルである。いくつかの実施形態では、 R_3 は、必要に応じて 1 ~ 5 個の置換基で置換されているシクロヘキセニルである。

【0134】

いくつかの実施形態では、 R_3 は、必要に応じて 1 ~ 4 個の置換基で置換されているヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R_3 は、必要に応じて 1 ~ 4 個の置換基で置換されているヘテロアリールであり、この置換基は、各々独立して、 C_{1-6} アルキル、ハロゲンおよび C_{1-6} ハロアルキルからなる群より選択される。いくつかの実施形態では、 R_3 は、必要に応じて 1 ~ 4 個の置換基で置換されているヘテロアリールであり、この置換基は、各々独立して、メチル、エチル、F、Cl、Br、I およびトリフルオロメチルからなる群より選択される。

【0135】

いくつかの実施形態では、 R_3 は、必要に応じて 1 ~ 4 個の置換基で置換されている 5 員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R_3 は、チエニルであり、そして以下に示されるように式 (I i) で表すことができる：

10

20

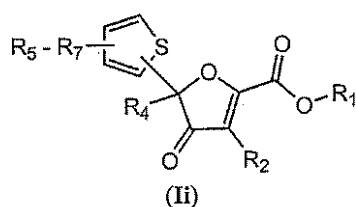
30

40

50

【 0 1 3 6 】

【 化 1 2 】



ここで、式 (I i) の R_1 、 R_2 および R_4 は、本明細書中上記および下記で定義される通りであり、 $R_5 \sim R_7$ は、各々独立して、H、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルウレイル、 C_{1-6} アルキルアミノ、アミノ、アリール、置換アリール、カルボ - C_{1-6} - アルコキシ、カルボキサミド、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} ジアルキルアミノ、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、 C_{2-6} ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-6} ハロアルキルチオ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヒドロキシル、ニトロおよびチオールからなる群より選択される。いくつかの実施形態では、 R_3 は、必要に応じて C_{1-6} アルキル、ハロゲンまたは C_{1-6} ハロアルキルで置換されているチエニルである。いくつかの実施形態では、 R_3 は、必要に応じてメチル、エチル、F、Cl、Br、I またはトリフルオロメチルで置換されているチエニルである。

【 0 1 3 7 】

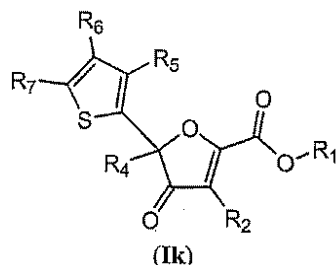
いくつかの実施形態では、 R_3 は、チオフエン - 3 - イル、チオフエン - 2 - イル、4 - ブロモ - チオフエン - 2 - イル、5 - メチル - チオフエン - 2 - イル、5 - クロロ - チオフエン - 2 - イル、5 - ブロモ - チオフエン - 3 - イル、5 - クロロ - チオフエン - 3 - イル、4 - ブロモ - 5 - メチル - チオフエン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、フラン - 2 - イル、4 - メチル - チオフエン - 2 - イルおよび 5 - メチル - チオフエン - 3 - イルからなる群より選択される。

【 0 1 3 8 】

いくつかの実施形態では、 R_3 は、必要に応じて 1 ~ 3 個の置換基で置換されているチエン - 2 - イルであり、以下に示されるような式 (I k) で表すことができる：

【 0 1 3 9 】

【 化 1 3 】



ここで、式 (I k) の R_1 、 R_2 および R_4 は、本明細書中上記および下記で定義される通りであり、 $R_5 \sim R_7$ は、各々独立して、H、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルウレイル、 C_{1-6} アルキルアミノ、アミノ、アリール、置換アリール、カルボ - C_{1-6} - アルコキシ、カルボキサミド、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-6} ジアルキルアミノ、 C_{2-6}

₆ ジアルキルカルボキサミド、 C_{2-6} ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-6} ハロアルキルチオ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヒドロキシル、ニトロおよびチオールからなる群より選択される。いくつかの実施形態では、 $R_5 \sim R_7$ は、各々独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハロゲンおよび C_{1-6} ハロアルキルからなる群より選択される。いくつかの実施形態では、 $R_5 \sim R_7$ は、各々独立して、H、メチル、エチル、F、Cl、Br、I またはトリフルオロメチルからなる群より選択される。

【0140】

いくつかの実施形態では、 R_3 は、シクロヘキシ - 1 - エニル、シクロペント - 1 - エニルおよびシクロペンチルからなる群より選択される。 10

【0141】

いくつかの実施形態では、

R_1 はHであり；

R_2 はHであり；

R_4 は、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} ハロアルキルであり；そして

R_3 は、置換フェニル、3 - クロロフェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニルまたはヘテロアリールであり、ここで、その3 - クロロフェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニルおよびヘテロアリールは、1 ~ 5 個の置換基で置換されており、この置換基は、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、アリール、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキルおよびヘテロアリールからなる群より選択される。 20

【0142】

いくつかの実施形態では、

R_1 はHであり；

R_2 はHであり；

R_4 は、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルであり；そして

R_3 は、ピフェニル - 3 - イル、3 - チオフエン - 2 - イル - フェニル、3 - ブロモフェニル、3 - ヨード - フェニル、3 - クロロ - フェニル、3 - フルオロ - フェニル、3 , 5 - ジフルオロ - フェニル、m - トリル、3 - エチル - フェニル、3 - トリフルオロメチル - フェニル、3 , 4 - ジフルオロ - フェニル、2 , 4 - ジフルオロ - フェニル、2 , 6 - ジフルオロ - フェニル、2 , 5 - ジクロロ - フェニル、3 - メトキシ - フェニル、3 , 5 - ジクロロ - フェニル、3 - シアノ - フェニル、3 - プロペニル - フェニル、3 - ヘキシ - 1 - エニル - フェニルおよび3 - ビニル - フェニルからなる群より選択される。 30

【0143】

いくつかの実施形態では、

R_1 はHであり；

R_2 はHであり；

R_4 は、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルであり；そして

R_3 は、必要に応じて C_{1-6} アルキルまたはハロゲンで置換されているチエニルである。 40

【0144】

いくつかの実施形態では、

R_1 はHであり；

R_2 はHであり；

R_4 は、メチル、エチルまたはトリフルオロメチルであり；そして

R_3 は、チオフエン - 3 - イル、チオフエン - 2 - イル、4 - ブロモ - チオフエン - 2 - イル、5 - メチル - チオフエン - 2 - イル、5 - クロロ - チオフエン - 2 - イル、5 - ブロモ - チオフエン - 3 - イル、5 - クロロ - チオフエン - 3 - イル、4 - ブロモ - 5 - メチル - チオフエン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、フラン - 2 - イル、4 - メチル - 50

チオフェン - 2 - イルおよび 5 - メチル - チオフェン - 3 - イルからなる群より選択される。

【 0 1 4 5 】

本発明の各実施形態のいくつかの局面では、化合物は、アシフラン (a c c i f r a n) について R U P 2 5 レセプターにおけるインビトロ EC_{50} 値の $1/2$ 、 $1/3$ 、 $1/4$ または $1/5$ 未満の、R U P 2 5 レセプターにおけるインビトロ EC_{50} 値を有する。

【 0 1 4 6 】

(本発明の化合物を作製する方法)

(式 (I) の化合物の合成)

本発明の化合物は、従来の有機合成を使用して、および / または以下の例示的な方法によって作製され得る。

【 0 1 4 7 】

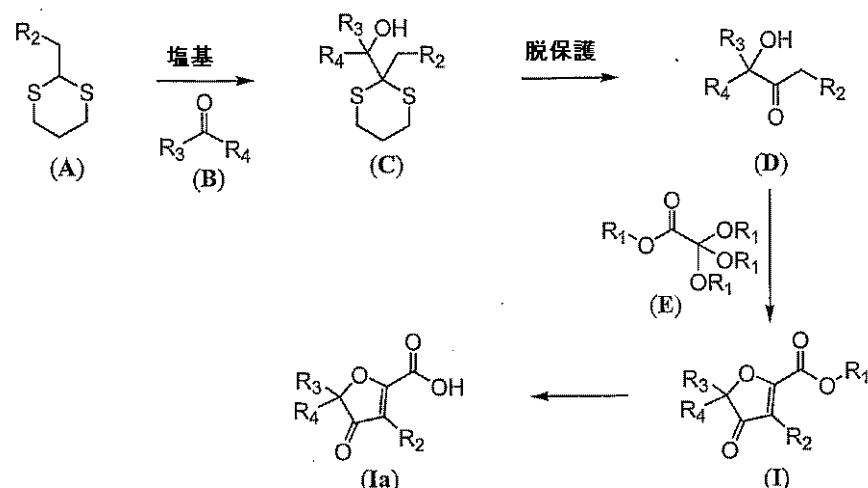
本発明の一実施形態は、式 (I) の化合物の調製のための新規合成プロセスである。本発明の化合物は、市販されているかまたは当業者に公知の合成レジメで容易に調製できるかのいずれかの種々の出発物質を使用して、この新規プロセスに従って調製され得る。以下に概説される例示的な合成は、標識した置換基は、式 (I) について上記し、かつ本開示全体にわたって記載される化合物の定義で示されたのと同じ識別表示を有する。

【 0 1 4 8 】

本発明の化合物 (ここで、 R_2 は、H、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} ハロアルキルである) を調製するために使用され得る方法の 1 つは、以下の反応スキーム (1) に例示されるような化合物 (B) から誘導された中間体を使用する。

【 0 1 4 9 】

【 化 1 4 】



反応スキーム (1)

本発明の化合物は、上記反応スキームに示されるように中間体を介して調製され得る。所望の化合物 (B) を選択することによって、種々の R_3 基および R_4 基は、本発明の化合物に導入され得る。化合物 (B) は、市販の原料から得られ得るか、または有機化学者に公知の方法により調製され得るかのいずれかである。化合物 (B) は、ジチアン (A) のアニオンと反応し得、ヒドロキシジチアン (C) を提供し得る。アニオンを形成するのに適切な強度の塩基は、当該分野で公知であり、例えば、「 C_{1-10} アルキルリチウム塩基」(例えば、メチルリチウム、エチルリチウム、プロピルリチウム、 n -ブチルリチウム、 sec -ブチルリチウム、 t -ブチルリチウムなど)；「 C_{1-10} アルキルアミド塩基」(例えば、リチウムジイソプロピルアミド(すなわち、LDA)など)；「金属 C_{1-10} アルキルジシラザン塩基」(例えば、リチウムヘキサメチルジシラザン、ヘキサメチルジシラザンナトリウム、ヘキサメチルジシラザンカリウムなど)の塩基であるが、これらに限定されない。ヒドロキシジチアン (C) は、脱保護されて、ヒドロキシケトン

(D)を提供する。適切な脱保護試薬としては、水銀(II)無機塩(例えば、 $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ 、 HgO 、 HgCl_2 など)が挙げられるが、これらに限定されない;脱保護試薬は、他の脱保護試薬と別々に、または他の脱保護試薬と組み合わせてのいずれかで使用され得る。ヒドロキシケトン(D)は、酸で直接処理され得る塩基の存在下でオルトエステル(E)で反応し、式(I)の化合物を提供する。適切な塩基としては、アルカリ金属アルコキシド、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシドなど;金属水素化物塩基、例えば、 NaH 、 KH 、 LiH など;ならびに上記の塩基が挙げられる。式(I)の化合物(ここで、 R_1 は C_{1-6} アルキルである)は、当該分野で公知の方法(例えば、加水分解)によって、塩基性条件(例えば、 KOH 、 NaOH 、 LiOH 、 K_2CO_3 など)下で、または酸性条件(例えば、 HCl 、 HBr 、 HI 、 H_2SO_4 、 H_3PO_4 など)下で、酸(Ia)に変換され得る。

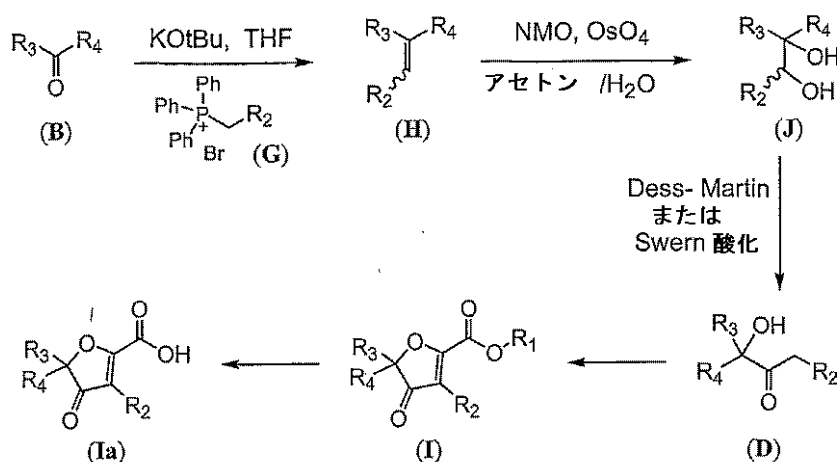
10

【0150】

あるいは、本発明の化合物は、以下に例示されるような反応スキーム(2)を使用して調製され得る:

【0151】

【化15】



20

反応スキーム (2)

30

本明細書中、上に記載した様式と類似の様式で、所望の化合物(B)を選択することによって、種々の R_3 基および R_4 基は、本発明の化合物に導入され得る。化合物(B)は、当該分野で公知のオレフィン化反応(例えば、反応スキーム(2)に示されるようなウィッティヒ反応、ピーターソンオレフィン化、改変Horner-Wadsworth-Emmons反応など)を介してオレフィン(H)に変換され得る。適切な塩基は、特定のオレフィン化反応について当該分野で公知のアニオンを形成するのに適切な強度の塩基を含み、これらとしては、例えば、「 C_{1-10} アルキルリチウム塩基」(例えば、メチルリチウム、エチルリチウム、プロピルリチウム、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、t-ブチルリチウムなど);「 C_{1-10} アルキルアミド塩基」(例えば、リチウムジイソプロピルアミド(すなわち、LDA)など);「金属 C_{1-10} アルキルジシラザン塩基」(例えば、リチウムヘキサメチルジシラザン、ヘキサメチルジシラザンナトリウム、ヘキサメチルジシラザンカリウム);金属 C_{1-10} アルコキシド(例えば、カリウムt-ブトキシド);などが挙げられるが、これらに限定されない。オレフィン(H)は、酸化されて、ジオール(J)を提供し得る。適切な酸化試薬としては、 OsO_4 などが挙げられるが、これらに限定されない。ジオール(J)は、続いて酸化され、ケトン(D)を与える。適切な酸化試薬/反応としては、Dess-Martin、Swern酸化、DMS/NCSを使用するCorey酸化、およびHudlicky, M., Oxidation in Organic Chemistry, ACS Monograph 186 (1990)(これは、本明細書中にその全体が参考として援用される)に

40

50

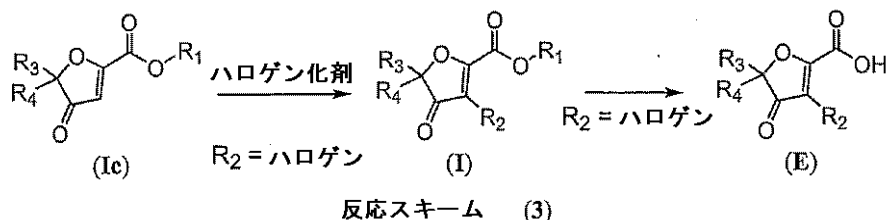
記載される適切な手順が挙げられる。ケトン (D) は、上記の反応スキーム (1) に記載される様式と類似の様式で本発明の化合物に変換される。

【0152】

本発明の化合物 (ここで、 R_2 はハロゲンである) を調製するために使用され得る方法の1つは、以下の反応スキーム (3) に例示されるように、式 (Ic) の化合物 (ここで、 R_1 は C_{1-6} アルキルである) を使用する：

【0153】

【化16】



10

化合物 (Ic) は、種々のハロゲン化試薬を使用してハロゲン化されて、式 (I) の化合物 (ここで、 R_2 はハロゲンである) を与える。適切なハロゲン化試薬としては、 F_2 、 Cl_2 、 Br_2 、 I_2 、種々の公知のフッ素化剤 (例えば、Selectfluor など)、 NCS 、 NBS 、 NIS 、 I_2 および Ag 塩 (例えば、AgF) などが挙げられるが、これらに限定されない。式 (I) の化合物 (ここで、 R_2 はハロゲンである) は、上記の様式と類似の様式で対応するカルボン酸 (すなわち、式 (Ia) の化合物 (ここで、 R_2 はハロゲンである)) に変換され得る。

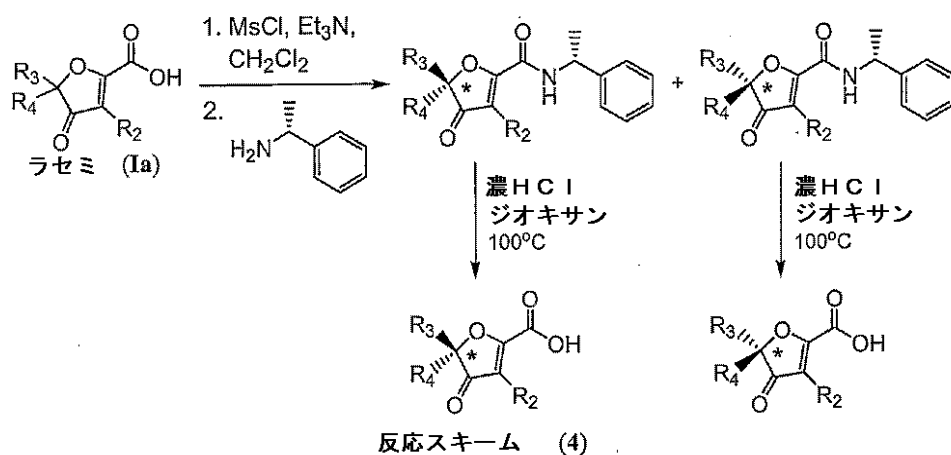
20

【0154】

本発明の化合物は、当該分野で公知の方法を使用して純粋なエナンチオマーまたは実質的に純粋なエナンチオマーに分割され得る。1つの特定の方法は、以下に示されるように反応スキーム (4) に例示される：

【0155】

【化17】



30

酸 (Ia) は、キラルアミンにカップリングされて、対応するジアステレオマーアミド混合物を形成し得る。この混合物は、当該分野で公知の方法 (例えば、クロマトグラフィー、再結晶化など) を使用して分離され得る。各ジアステレオマー酸は、独立して加水分解され、別々のエナンチオマーを形成する、1つの特に有用なキラルアミンは、下記の実施例 10 に示されるような (+) - 1-メチルベンジルアミンである。

【0156】

種々の有機基の変換および本明細書中で使用される保護基は、上記の手順以外の多くの手順によって実施され得る。本明細書中に開示される中間体または化合物の調製に使用され得るほかの合成手順についての参照は、例えば、Smith, M. B. ; および Mar

40

50

ch、J.、Advanced Organic Chemistry、第5版、Wiley-Interscience(2001); Larock、R.C.、Comprehensive Organic Transformations、A Guide to Functional Group Preparations、第2版、VCH Publishers、Inc. (1999)またはWuts、P.G.M.; Greene、T.W.; Protective Groups in Organic Synthesis、第3版、John Wiley and Sons、(1999)(これらの3つの引用は、本明細書中にその全体が参考として援用される)に見出され得る。

【0157】

本発明の化合物は、1つ以上のキラル中心を有し得、したがって、エナンチオマーまたはジアステレオマーとして存在し得る。本発明は、そのようなエナンチオマー、ジアステレオマーおよびそれらの混合物(ラセミ混合物を含む)の全てに及ぶことが理解される。式(I)および本明細書中に記載される式は、他で特に述べないか示さない限り、個々の異性体およびその混合物の全てを表すことが意図される。

10

【0158】

ラセミ混合物は、公知の方法によって、例えば、光学的に活性な酸でのそのジアステレオマーである塩の分離、および塩基での処理による光学的に活性なアミン化合物の遊離によって、光学的に純粋なエナンチオマーに分離することができる。光学的に純粋なエナンチオマーへとラセミ化合物を分離するための別の方法は、光学的に活性なマトリックスまたはキラル支持体上でのクロマトグラフィーに基づく。したがって、本発明の特定のラセミ化合物は、例えば、d-塩またはl-塩(酒石酸塩、マンデル酸塩、またはカンフルスルホン酸塩)の分別結晶によって、それらの光学対掌体へと分離することができる。本発明の化合物はまた、本発明の化合物の、光学的に活性であるカルボン酸(例えば、(+))または(-)フェニルアラニン、(+))または(-)フェニルグリシン、(+))または(-)カンフル酸から誘導されるカルボン酸)との反応によるジアステレオマーであるアミドまたはエステルの形成によって、あるいは、本発明の化合物の、光学的に活性であるクロロホルメートなどとの反応とその後の水和によるジアステレオマーであるカルバメートの形成によって、分離することもできる。

20

【0159】

当業者に公知である光学異性体の分離のための別の方法を使用することができ、これらは、当業者に明らかである。このような方法としては、J. Jacques, A. Collet, and S. Wilen, "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981)において議論されている方法が挙げられる。

30

【0160】

本明細書中に記載される化学反応が代表的なものであり、いかなる様式においても限定とは意図されないことが理解される。

【0161】

本発明の代表的な化合物は、以下の表Aに示される。

【0162】

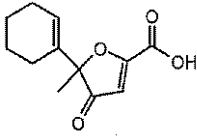
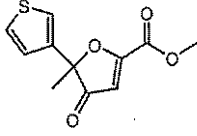
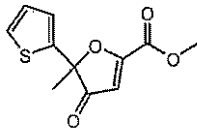
表A、表Bに開示される化合物および下記の実施例中の特定の間体は、AutoNom Version 2.2 (Chem Draw Ultra Version 7.0)またはAutoNom 2000 (Isis Draw)に従って命名される。

40

【0163】

【化 1 8】

表 A

化合物 番号	構造	化学名
1		5-シクロヘキシ-1-エニル-5- メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒド ロ-フラン-2-カルボン酸
2		5-メチル-4-オキソ-5-チオフ ェン-3-イル-4, 5-ジヒドロ フラン-2-カルボン酸メチルエ ステル
3		5-メチル-4-オキソ-5-チオフ ェン-2-イル-4, 5-ジヒドロ フラン-2-カルボン酸メチルエ ステル

10

【 0 1 6 4】

20

【化 19】

化合物 番号	構造	化学名
4		5-(4-ブロモ-チオフェン-2-イル)-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸メチルエステル
5		5-(4-ブロモ-チオフェン-2-イル)-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸
6		5-メチル-5-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸メチルエステル
7		5-メチル-5-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸メチルエステル
8		5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸メチルエステル
9		5-シクロペント-1-エニル-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸
10		5-ビフェニル-3-イル-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸メチルエステル
11		5-メチル-4-オキソ-5-(3-チオフェン-2-イル-フェニル)-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸メチルエステル

10

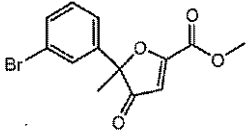
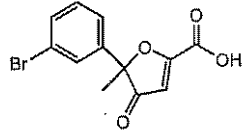
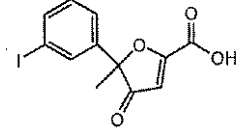
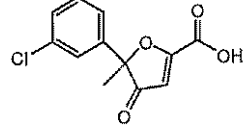
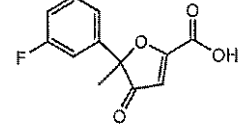
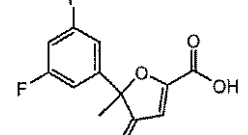
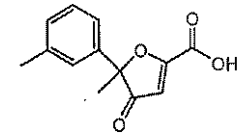
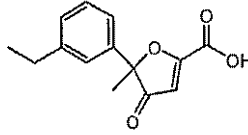
20

30

40

【0165】

【化 2 0】

化合物 番号	構造	化学名
12		5-(3-ブロモ-フェニル)-5-メ チル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ- フラン-2-カルボン酸メチルエ ステル
13		5-(3-ブロモ-フェニル)-5-メ チル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ- フラン-2-カルボン酸
14		5-(3-ヨード-フェニル)-5-メ チル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ -フラン-2-カルボン酸
15		5-(3-クロロ-フェニル)-5-メチ ル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-フ ラン-2-カルボン酸
16		5-(3-フルオロ-フェニル)-5-メ チル-4-オキソ-4, 5-ジヒド ロ-フラン-2-カルボン酸
17		5-(3, 5-ジフルオロ-フェニ ル)-5-メチル-4-オキソ-4, 5- ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸
18		5-メチル-4-オキソ-5-m-トリ ル-4, 5-ジヒドロ-フラン-2- カルボン酸
19		5-(3-エチル-フェニル)-5-メ チル-4-オキソ-4, 5-ジヒド ロ-フラン-2-カルボン酸

10

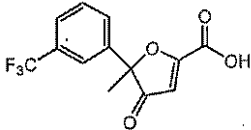
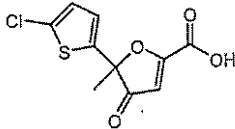
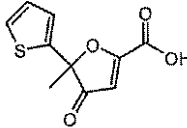
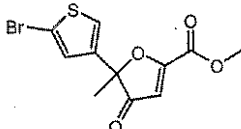
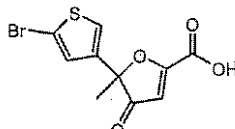
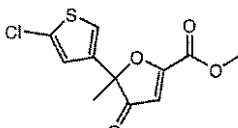
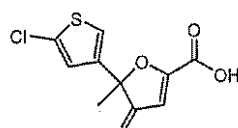
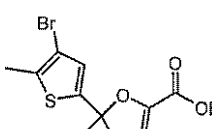
20

30

40

【 0 1 6 6】

【化 2 1】

化合物 番号	構造	化学名
20		5-メチル-4-オキソ-5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸
21		5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸
22		5-メチル-4-オキソ-5-チオフェン-2-イル-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸
23		5-(5-ブロモ-チオフェン-3-イル)-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸メチルエステル
24		5-(5-ブロモ-チオフェン-3-イル)-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸
25		5-(5-クロロ-チオフェン-3-イル)-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸メチルエステル
26		5-(5-クロロ-チオフェン-3-イル)-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸
27		5-(4-ブロモ-5-メチル-チオフェン-2-イル)-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸

10

20

30

40

【 0 1 6 7 】

【化 2 2】

化合物番号	構造	化学名
28		5-メチル-4-オキソ-5-チオフ エン-3-イル-4, 5-ジヒドロ- フラン-2-カルボン酸

本発明の代表的化合物は、以下の表 B に示される。

【 0 1 6 8 】

10

【化 2 3】

表 B

化合物番号	化学構造	化学名
29		5-(4-フルオロ-フェニル)-5- メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒド ロ-フラン-2-カルボン酸
30		5-メチル-4-オキソ-5-ピリジ ン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-フ ラン-2-カルボン酸
31		5-エチル-4-オキソ-5-フェニ ル-4, 5-ジヒドロ-フラン-2- カルボン酸
32		5-(2-フルオロ-フェニル)-5- メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒド ロ-フラン-2-カルボン酸
33		2-メチル-3-オキソ-2, 3-ジヒ ドロ-[2, 2']ビフラン-5- カルボン酸
34		5-(3, 4-ジフルオロ-フェニ ル)-5-メチル-4-オキソ-4, 5- ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸

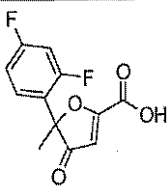
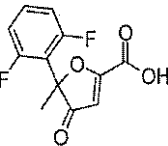
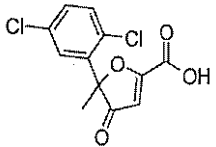
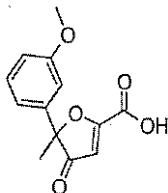
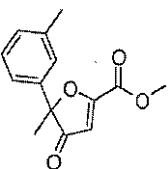
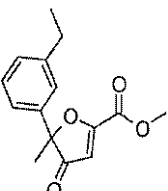
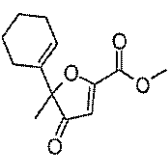
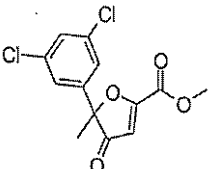
20

30

40

【 0 1 6 9 】

【化 2 4】

化合物番号	化学構造	化学名
35		5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸
36		5-(2, 6-ジフルオロ-フェニル)-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸
37		5-(2, 5-ジクロロ-フェニル)-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸
38		5-(3-メトキシ-フェニル)-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸
39		5-メチル-4-オキソ-5-m-トリル-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸メチルエステル
40		5-(3-エチル-フェニル)-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸メチルエステル
41		5-シクロヘキシ-1-エニル-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸メチルエステル
42		5-(3, 5-ジクロロ-フェニル)-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸メチルエステル

10

20

30

40

【化 2 5】

化合物番号	化学構造	化学名
43		5-(3, 5-ジクロロ-フェニル)-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロフラン-2-カルボン酸
44		5-(3-ヨード-フェニル)-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロフラン-2-カルボン酸メチルエステル
45		5-シクロペンチル-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロフラン-2-カルボン酸メチルエステル
46		5-シクロペンチル-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロフラン-2-カルボン酸
47		5-(3-シアノ-フェニル)-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロフラン-2-カルボン酸メチルエステル
48		5-(3-シアノ-フェニル)-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロフラン-2-カルボン酸
49		5-メチル-4-オキソ-5-[(E)-3-プロペニル]-フェニル-4, 5-ジヒドロフラン-2-カルボン酸

10

20

30

40

【 0 1 7 1 】

【化 2 6】

化合物番号	化学構造	化学名
50		5-(4-ブロモ-5-メチル-チオフ エン-2-イル)-5-メチル-4-オ キシ-4, 5-ジヒドロ-フラン- 2-カルボン酸メチルエステル
51		5-ビフェニル-3-イル-5-メチ ル-4-オキシ-4, 5-ジヒドロ- フラン-2-カルボン酸
52		5-[(E)-3-ヘキシ-1-エニル)- フェニル]-5-メチル-4-オキシ -4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カル ボン酸
53		5-メチル-5-(4-メチル-チオフ エン-2-イル)-4-オキシ-4, 5- ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸 メチルエステル
54		5-メチル-4-オキシ-5-(3-ビ ニル-フェニル)-4, 5-ジヒド ロ-フラン-2-カルボン酸
55		5-メチル-5-(4-メチル-チオフ エン-2-イル)-4-オキシ-4, 5- ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸
56		5-メチル-5-(5-メチル-チオフ エン-3-イル)-4-オキシ-4, 5- ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸

【 0 1 7 2 】

【化 2 7】

化合物番号	化学構造	化学名
57		4-オキシ-5-フェニル-5-トリ フルオロメチル-4, 5-ジ ヒドロ-フラン-2-カルボン 酸

本発明の化合物は、RUP25レセプターの活性を調節することができる。用語「調節する」は、レセプターの活性を増大させるまたは減少させる能力をいうように意味される。いくつかの実施形態においては、本発明の化合物は、レセプターを、本明細書中に記載される化合物のいずれか1つ以上と接触させることによって、RUP25レセプターを調節する方法において使用され得る。さらに他の実施形態においては、本発明の化合物は、レセプターを式(I)の化合物の治療有効量と接触させることを含む、そのような調節が必要である個体において代謝関連障害の処置のためにRUP25レセプターを調節する方法において使用され得る。いくつかの実施形態においては、本発明の化合物は、RUP25レセプターの活性を増大させる。さらなる実施形態においては、本発明の化合物は、RUP25レセプターのアゴニストである。用語「アゴニスト」は、本明細書中で使用される場合は、RUP25レセプターと同様に、レセプターの活性を刺激(すなわち、活性化)することができる物質をいう。いくつかの実施形態においては、本発明の化合物は、RUP25レセプターの部分的なアゴニストである。

10

【0173】

本発明の別の局面は、そのような処置が必要である個体に、治療有効量の式(I)の化合物を投与する工程を包含する、代謝関連障害の処置方法に関する。

【0174】

本発明の別の局面は、上記個体に治療有効量の式(I)の化合物を投与する工程を包含する、個体においてHDLを上昇させる方法に関する。

【0175】

20

本発明の別の局面は、人体および動物体の処置の方法における治療による使用のための、本明細書中に記載される式(I)の化合物に関する。

【0176】

本発明の別の局面は、人体または動物体の代謝関連障害の処置の方法における治療による使用のための、本明細書中に記載される式(I)の化合物に関する。

【0177】

本発明の別の局面は、人体または動物体の代謝関連障害の処置の方法における治療による使用のための、本明細書中に記載される式(I)の化合物に関する。ここでは、上記代謝関連障害は、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈性心臓病、インスリン耐性、肥満、耐糖能異常、アテローム性疾患、高血圧、脳梗塞、X症候群、心疾患、および2型糖尿病からなる群より選択される。

30

【0178】

本発明の別の局面は、人体または動物体の代謝関連障害の処置の方法における治療による使用のための、本明細書中に記載される式(I)の化合物に関する。ここでは、上記代謝関連障害は、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈性心臓病、インスリン耐性、および2型糖尿病からなる群より選択される。

【0179】

本発明の別の局面は、人体または動物体のアテローム性動脈硬化症の処置の方法における治療による使用のための、本明細書中に記載される式(I)の化合物に関する。

【0180】

40

本発明の別の局面は、人体または動物体のHDLを上昇させる方法における治療による使用のための、本明細書中に記載される式(I)の化合物に関する。

【0181】

本発明の別の局面は、代謝関連障害の処置において使用される医薬の製造のための、本明細書中に記載される式(I)の化合物の使用に関する。

【0182】

本発明の別の局面は、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈性心臓病、インスリン耐性、肥満、耐糖能異常、アテローム性疾患、高血圧、脳梗塞、X症候群、心疾患、および2型糖尿病からなる群より選択される代謝関連障害の処置において使用される医薬の製造のための、本明細書中に記載される式(I)の化合物の使用に関する。

50

【0183】

本発明の別の局面は、アテローム性動脈硬化症の処置において使用される医薬の製造のための、本明細書中に記載される式(I)の化合物の使用に関する。

【0184】

本発明の別の局面は、個体においてHDLを上昇させることにおいて使用される医薬の製造のための、本明細書中に記載される式(I)の化合物の使用に関する。

【0185】

本発明のいくつかの実施形態は、代謝関連障害の処置方法に関する。いくつかの実施形態においては、代謝関連障害は、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈性心臓病、インスリン耐性、および2型糖尿病からなる群の疾患である。いくつかの実施形態においては、代謝関連障害は、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈性心臓病、インスリン耐性、および2型糖尿病である。いくつかの実施形態においては、代謝関連障害は異脂肪血症である。いくつかの実施形態においては、代謝関連障害はアテローム性動脈硬化症である。いくつかの実施形態においては、代謝関連障害は冠状動脈性心臓病である。いくつかの実施形態においては、代謝関連障害はインスリン耐性である。いくつかの実施形態においては、代謝関連障害は2型糖尿病である。

10

【0186】

本発明の方法に関するいくつかの実施形態においては、個体は哺乳動物である。いくつかの実施形態においては、哺乳動物はヒトである。

【0187】

本発明の別の局面は、本明細書中に記載される式(I)の化合物と、薬学的に受容可能なキャリアを混合するかまたは組み合わせることを含む、薬学的組成物の生産方法に関する。

20

【0188】

(本発明の組成物)

本発明のいくつかの実施形態には、薬学的に受容可能なキャリアとの組み合わせで式(I)の化合物を含む薬学的組成物が含まれる。

【0189】

本発明のいくつかの実施形態には、本明細書中で開示される化合物の実施形態のいずれかに従う少なくとも1つの化合物と薬学的に受容可能なキャリアを混合する工程を包含する、薬学的組成物の生産方法が含まれる。

30

【0190】

処方物は、任意の適切な方法によって、通常は、活性のある化合物(単数または複数)を、液体または微粉化させられた固体のキャリア、あるいはそれらの両方と均質になるように必要とされる割合で混合し、その後、必要な場合には、得られた混合物を所望される形状に成型することによって、調製され得る。

【0191】

従来、賦形剤、例えば、結合剤、増量剤、許容される湿潤剤、錠剤潤滑剤、および崩壊剤が、経口投与用の錠剤およびカプセル剤において使用され得る。経口投与用の液体調製物は、溶液、乳濁液、水性懸濁液または油性懸濁液、およびシロップ剤の形態とすることができる。あるいは、経口調製物は、水または別の適切な液体ビヒクルを用いて使用前に再構成することができる、乾燥粉末の形態とすることもできる。懸濁剤または乳化剤、非水性ビヒクル(食用油を含む)、保存料、ならびに香味料および着色剤のようなさらなる添加物を、液体調製物に加えることができる。注射剤形は、本発明の化合物を適切な液体ビヒクルに溶解させ、濾過滅菌し、その後、適切なバイアルまたはアンプルに充填しシールすることによって、調製することができる。これらは投与量形態を調製するための当該分野で周知の多くの適切な方法のごくわずかな例にすぎない。

40

【0192】

本発明の化合物は、当業者に周知の技術を使用して薬学的組成物に処方することができる。本明細書中に記載されているもの以外の適切な薬学的に受容可能なキャリアが当該分

50

野で公知である。例えば、Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 第20版, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (編集者: Gennaro, A. R.ら)を参照のこと。

【0193】

本発明の処置において使用される化合物が、別の使用において、化合物がそのまま、または純粋な化合物として投与される可能性があるが、薬学的に受容可能なキャリアをさらに含む薬学的処方物または組成物として、化合物または「有効成分」が提示されることが好ましい。したがって、本発明の1つの局面には、少なくとも1つの式(I)の化合物と組み合わせて薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的組成物が含まれる。

10

【0194】

本発明により、本発明の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物を、それについての1つ以上の薬学的に受容可能なキャリアと共に含む、薬学的処方物が提供される。キャリア(単数または複数)は、処方物の他の成分と適合性であり、そのレシピエントに対して過度に有害ではないとの意味において「許容され」なければならない。

【0195】

薬学的処方物には、経口、直腸、鼻腔、局所(口腔および舌下を含む)、膣、または直腸(筋肉内、皮下、および静脈内)投与に適している処方物、あるいは、吸入、吹送による投与、もしくは経皮パッチによる投与に適切な形態の処方物が含まれる。経皮パッチにより、薬剤の分解を最小限にした効率的な様式で吸収される薬剤を提示することにより、制御された速度で薬剤が分配される。通常は、経皮パッチには、非透過性の裏層、1つの粘着剤、および取り外される裏地のついた取り外し可能な保護層が含まれる。当業者は、医師に要求に応じて所望される有効な経皮パッチを製造するために適切な技術を理解しており、認識している。

20

【0196】

したがって、本発明の化合物は、従来のアジュバント、キャリア、または希釈剤とともに、薬学的処方物の形態またはその単位投与量形態にすることができる。本発明の化合物は、そのような形態において、経口による使用のため、直腸投与のための坐剤の形態において、または全身投与(皮下を含む)での使用のための滅菌の注射可能な溶液の形態の全

30

【0197】

経口投与については、薬学的組成物は、例えば、錠剤、カプセル剤、坐剤、または液体の形態であり得る。薬学的組成物は、好ましくは、特定の量の有効成分を含む投与量単位の形態で作成される。このような投与量単位の例は、カプセル剤、錠剤、粉末剤、顆粒剤、または懸濁剤であり、従来の添加物、例えば、乳糖、マンニトール、トウモロコシデンプン、またはジャガイモデンプンが含まれ、結晶性セルロース、セルロース誘導体、アカシア、トウモロコシデンプン、またはゼラチンのような結合剤が含まれ、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、またはカルボキシメチルセルロースナトリウムのような崩壊剤が含まれ;そしてタルクまたはステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤が含まれる。有効成分は、また、組成物として注射によって投与することもでき、これには、例えば、生理食塩水、デキストロース、または水が、適切な薬学的に受容可能なキャリアとして使用され得る。

40

【0198】

本発明の化合物、またはその溶媒和物もしくは生理学的に機能性である誘導体は、薬学

50

的組成物中で有効成分として、具体的には、RUP25レセプターアゴニストとして使用され得る。用語「有効成分」は「薬学的組成物」の状況において定義され、薬学的利点は提供しないと一般的に認識される「有効ではない成分」とは対照的に、主要な薬学的作用を提供する薬学的組成物の成分が意味される。

【0199】

本発明の化合物が使用される際の用量は、広範囲で変化し得、慣例的であり医師が知っているように、個々の個体の症例において個々の症状に合わせられる。これは、例えば、処置される疾病の性質および重篤度、患者の症状、使用される化合物、急性または慢性のいずれの疾患状態の処置が行われるのか、あるいは、別の活性のある化合物が本発明の化合物に加えて投与されるかどうかに応じて変化する。本発明の代表的な用量としては、約 0.001 mg から約 5000 mg、約 0.001 mg から約 2500 mg、約 0.001 mg から約 1000 mg、約 0.001 mg から約 500 mg、約 0.001 mg から約 250 mg、約 0.001 mg から約 100 mg、約 0.001 mg から約 50 mg、約 0.001 mg から約 25 mg が挙げられるが、これらに限定されない。複数の用量を1日の間に投与することができ、特に、必要である場合には、比較的多量、例えば、2回、3回、または4回の用量が想定される。個体によって、そして患者の医師または介護者によって適切であると想定される場合には、本明細書中に記載される用量よりも上方へまたは下方へ導くことが必要とされる場合もある。

10

【0200】

処置での使用に必要とされる活性成分、またはその活性な塩または誘導体の量は、選択される特定の塩だけではなく、投与経路、処置される症状の性質、ならびに患者の年齢および症状によっても変化し、最終的には、かかりつけの医師または医療従事者の判断である。一般的には、当業者は、別のものに対してモデルシステム、例えば、ヒトに対して動物モデルで得られたインビボデータを当てはめる方法を理解している。一般的には、動物モデルとしては、下記の実施例1に記載されるような齧歯類糖尿病モデル、下記の実施例2に示されるようなマウスアテローム性動脈硬化症モデル、下記の実施例5に記載されるようなインビボ動物アテローム性動脈硬化症モデルが挙げられるが、これに限定はされない。いくつかの状況においては、これらの外挿は、ただ単に、別のもの、例えば、哺乳動物、好ましくは、ヒトと比較して、動物モデルの体重に基づく場合がある。しかし、さらに多くの場合には、これらの外挿は、単なる体重の差に基づくものではなく、むしろ種々の要因に基づくものである。代表的な要因としては、患者のタイプ、年齢、体重、性別、食事、および医学的症状、疾患の重篤度、投与経路、薬学的考慮、例えば、使用される特定の化合物の活性、効力、薬物動態学的プロファイルおよび毒性プロファイル、薬物送達システムが利用されるかどうか、急性または慢性のいずれの疾患状態の処置が行われるのか、あるいは、式(I)の化合物に加えて、薬剤の併用の一部として別の活性のある化合物が投与されるかどうかを挙げられる。本発明の化合物および/または組成物を用いて疾患の症状を処置するための投与量レジメは、例えば、上記に記載された種々の要因にしたがって選択される。したがって、使用される実際の投与レジメは幅広く変化し、したがって、好ましい投与レジメから誘導することができ、当業者は、これらの典型的な範囲以外の投与量および投与レジメを試験することができ、適切である場合には、本発明の方法において使用することができることを認識できるであろう。

20

30

40

【0201】

所望される用量は、通常は、単回投与で、または、例えば、1日に2回、3回、4回またはそれ以上の用量のような適切な間隔で投与される分割量で提示され得る。それぞれの用量自体を、例えば、多数回のおおまかに間隔を空けられた投与になるように、さらに分割することができる。一日量は、特に、比較的多い量を投与することが適切であると考えられ得る場合には、数回、例えば、2部、3部、または4部の投与に分けることができる。適切である場合には、個体の行動に応じて、示される一日量よりも上方または下方に導くことが必要な場合もある。

【0202】

50

本発明の化合物は、広範囲の経口投与量形態および全身投与量形態で投与することができる。以下の投与量形態には、有効成分として、本発明の化合物、または本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩のいずれかが含まれ得ることは、当業者には明らかである。

【0203】

本発明の化合物から薬学的組成物を調製するためには、薬学的に受容可能なキャリアは固体または液体のいずれかであり得る。固体の形態の調製物としては、粉末剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤、および分散させることができる顆粒剤が挙げられる。固体のキャリアは1つ以上の物質とすることができ、これは、希釈剤、香味剤、可溶化剤、潤滑剤、懸濁剤、結合剤、保存料、錠剤、崩壊剤、またはカプセル化物質としても作用し得る。

10

【0204】

粉末剤においては、キャリアは、微粉化された固体であり、これは、微粉化させられた活性成分と混合される。

【0205】

錠剤においては、有効成分は、適切な割合の必要な結合能力を有しているキャリアと混合され、所望される形状の大きさに成型される。

【0206】

粉末剤および錠剤には、種々の割合の活性のある化合物が含まれ得る。粉末剤または錠剤中での代表的な量は、0.5パーセントから90%の活性のある化合物であり得る。しかし、当業者は、この範囲に入らない量が必要である場合があることを認識している。粉末剤および錠剤についての適切なキャリアは、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、乳糖、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ワックス、ココアバターなどである。用語「調製」は、カプセルを提供するキャリアとしてのカプセル化物質を伴う活性のある化合物の処方物が含まれるように意図される。その中では、有効成分は、キャリアとともに、またはキャリアを伴わずに、キャリアによって周囲を囲まれ、したがってそれと組み合わせられている。同様に、カシェ剤およびトローチ剤が含まれる。錠剤、粉末剤、カプセル剤、丸剤、カシェ剤、およびトローチ剤は、経口投与に適切な固体形態として使用され得る。

20

【0207】

坐剤の調製のためには、低融点ワックス、例えば、脂肪酸グリセリドまたはココアバターとの混合物が、最初に融解させられ、有効成分がその中に均質になるように、攪拌によって分散させられる。融解させられた均質な混合物は、その後、便利な大きさの型に注がれ、冷却され、それによって固化させられる。

30

【0208】

腔投与に適している処方物は、ベッサリー、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、発泡剤またはスプレー剤として提示することができ、これには、適切であると当該分野で知られているキャリアが有効成分に加えて含まれる。

【0209】

液体形態の調製物として、溶液、懸濁液、および乳濁液、例えば、水または水-プロピレングリコール溶液が挙げられる。例えば、全身注射用液体調製物は、水性のポリエチレングリコール溶液中の溶液として処方され得る。注射することができる調製物、例えば、滅菌の注射可能な水溶液または油性懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤、および懸濁剤を使用して当該分野で公知の方法にしたがって処方され得る。滅菌の注射可能な調製物はまた、毒性のない全身用の許容される希釈剤または溶媒中の滅菌の注射可能な溶液または懸濁液、例えば、1,3-ブタノール中の溶液である場合もある。中でも、使用することができる許容されるビヒクルおよび溶媒は、水、リンガーの溶液、および等張性塩化ナトリウム溶液である。さらに、滅菌の不揮発油は、溶媒または懸濁媒体として、一般的に、使用される。この目的については、合成のモノグリセリドおよびジグリセリドを含む混合された任意の不揮発油を使用することができる。さらに、オレイン酸のような脂肪酸は、

40

50

注射することができる物質の調製における使用が見出されている。

【0210】

本発明の化合物は、したがって、全身投与用に処方（例えば、注射、例えば、ボーラス注射または静注によって）することができ、アンプル、予め充填した注射器、少量の注入の単位用量形態で、または保存料が添加された多用量容器の中に提示され得る。組成物は、坐剤、溶液、または油中水ビヒクル中の乳濁液のような形態とすることができ、懸濁剤、安定剤、および/または分散剤のような処方剤を含めることができる。あるいは、有効成分は、適切なビヒクル、例えば、滅菌の発熱物質を含まない水を用いて使用前に構成するための、滅菌固体の無菌単離物によって、あるいは、溶液からの凍結乾燥によって得られる粉末形態をとることもできる。

10

【0211】

経口での使用に適している水溶液は、有効成分を、水に溶解させ、所望される場合には、適切な着色料、香味剤、安定剤、および増粘剤を添加することによって調製することができる。

【0212】

経口での使用に適している水性の懸濁液は、微粉化された有効成分を、水中に、粘性物質、例えば、自然界に存在しているかもしくは合成の、ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、または他の周知の懸濁剤と共に分散させることによって作成することができる。

【0213】

使用の直前に経口投与用の液体形態の調製物に転換させられることが意図される固体形態の調製物もまた、含まれる。適切な液体形態としては、溶液、懸濁液、および乳濁液が挙げられる。これらの調製物には、有効成分に加えて、着色料、香味剤、安定剤、緩衝化剤、人工甘味料および自然界に存在している甘味料、分散剤、増粘剤、可溶化剤などが含まれる場合がある。

20

【0214】

表皮への局所投与のためには、本発明の化合物は、軟膏、クリーム剤、またはローション剤として、あるいは経皮パッチとして処方され得る。

【0215】

軟膏およびクリーム剤は、例えば、水性または油性の基剤を用いて、適切な増粘剤および/またはゲル化剤を添加して処方され得る。ローション剤は、水性または油性の基剤を用いて処方することができ、一般的には、1つ以上の乳化剤、安定剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、または着色剤も含まれる。

30

【0216】

口内での局所投与に適している処方物としては、香味基剤、通常は、スクロースおよびアカシアまたはトラガカントの中に有効成分が含まれているトローチ剤；ゼラチンおよびグリセリンまたはスクロースおよびアカシアのような不活性な基材の中に有効成分が含まれているトローチ剤；ならびに、適切な液体キャリアの中に有効成分が含まれている歯磨き剤が挙げられる。

【0217】

溶液または懸濁液は、従来手段、例えば、点滴器、ピペット、またはスプレーを用いて、鼻腔に直接適用される。処方物は、単回用量の形態、または多用量形態で提供され得る。点滴器またはピペットの後者の場合には、これは、患者に、適切な予め決定された容量の溶液または懸濁液を投与することによって行うことができる。スプレーの場合には、例えば、計器測定噴霧スプレーポンプによって行うことができる。

40

【0218】

呼吸器への投与はまた、有効成分が適切な高圧ガスとともに加圧パッケージの中に提供されている、エアゾール処方物によって行うこともできる。式(I)の化合物またはそれを含む薬学的組成物をエアゾールとして、例えば、鼻腔エアゾールとして、または吸入によって投与する場合は、これは例えば、スプレー、ネブライザー、ポンプネブライザー、

50

吸入装置、計器吸入器、またはドライパウダー吸入器を使用して、行うことができる。エアゾールとしての式(Ⅰ)の化合物の投与のための薬学的形態は、当業者に周知のプロセスによって調製することができる。それらの調製には、例えば、水、水/アルコール混合物、または適切な生理食塩溶液中の式(Ⅰ)の化合物の溶液または分散液が、従来の添加物、例えば、ベンジルアルコールまたは他の適切な保存剤、生体利用性を増大させるための吸収促進剤、可溶化剤、分散剤など、ならびに適切である場合には、従来の高压ガス(例えば、二酸化炭素、CFC、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、またはジクロロテトラフルオロメタンなど)を使用して、使用することができる。エアゾールには、通常、レシチンのような界面活性剤もまた含まれ得る。薬剤の用量は、計器で測定される値の提供によって制御することができる。

10

【0219】

鼻腔内処方物を含む呼吸器への投与が意図される処方物においては、化合物は、一般的には、小さい粒子サイズ、例えば、10ミクロン以下の程度を有する。このような粒子サイズは、当該分野で公知の手段、例えば、微粉化によって得ることができる。望ましい場合には、有効成分の徐放を生じるように合わせられた処方物を使用することもできる。

【0220】

あるいは、有効成分は、乾燥粉末、例えば、乳糖、デンプン、デンプン誘導体、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびポリビニルピロリドン(PVP)のような適切な粉末基剤中の化合物の粉末混合物で提供することができる。通常、粉末キャリアは、鼻腔内でゲルを形成する。粉末組成物は、例えば、カプセルまたはカートリッジ(例えば、ゼラチンまたはプリスターパック)(それから粉末が注入器によって投与される)中で単位用量形態で提示され得る。

20

【0221】

薬学的調製物は、好ましくは、単位投与量形態である。このような形態では、調製物は、適切な量の有効成分を含む単位用量になるように分割される。単位投与量形態は、パッケージされた調製物であり得、パッケージは、分離した量の調製物、例えば、パッケージされた錠剤、カプセル剤、および粉末剤を、バイアルまたはアンプル中に含む。また、単位投与量形態は、それ自体がカプセル剤、錠剤、カシェ剤、またはトローチ剤であることができ、またこれは、適切な数の任意のこれらのパッケージされた形態であることもできる。

30

【0222】

経口投与用の錠剤またはカプセル剤、および静脈内投与用の液体が、好ましい組成物である。

【0223】

本発明の化合物は、「プロドラッグ」に変換させることができる。用語「プロドラッグ」は、当該分野で公知の特異的な化学基で修飾されている化合物をいい、個体に投与されると、これらの基はもとの化合物を生じるようにインビボ変換される。プロドラッグは、したがって、化合物の特性を変化させるかまたは排除するための一時的な様式において使用される、1つ以上の特別な毒性のない保護基を含む本発明の化合物とみなすことができる。一般的には、「プロドラッグ」アプローチは、経口による吸収を促進するために利用される。全体的な議論は、T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drug as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, および、Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987に提供されている。これらの両方は、その全体が本明細書中に参考として援用される。

40

【0224】

(併用療法:)

本発明の化合物は、単独で有効な薬学的物質として投与(すなわち、単独療法)するこ

50

とができるが、これらはまた、例えば、本明細書中に記載される疾患 / 症状 / 障害の処置のための他の薬学的物質と組み合わせて使用（すなわち、併用療法）することもできる。したがって、本発明の別の局面には、本明細書中に記載される 1 つ以上のさらなる薬学的物質と組み合わせて治療有効量の本発明の化合物を、そのような処置が必要な個体に投与する工程を包含する、代謝関連障害の処置方法が含まれる。

【0225】

本発明の化合物と組み合わせて使用することができる適切な薬学的物質としては、抗肥満薬、例えば、アポリポタンパク質 - B 分泌 / ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質（アポ - B / M T P）インヒビター、M C R - 4 アゴニスト、コレスシストキニン - A（C C K - A）アゴニスト、セロトニン、およびノルエピネフィリン再取り込みインヒビター（例えば、シブトラミン）、交感神経様作用薬、₃ アドレナリン作動性レセプターアゴニスト、ドーパミンアゴニスト（例えば、プロモクリプチン）、メラニン細胞刺激ホルモンレセプターアナログ、カンナビノイド 1 レセプターアンタゴニスト（例えば、S R 1 4 1 7 1 6 : N -（ピペリジン - 1 - イル） - 5 -（4 - クロロフェニル） - 1 -（2, 4 - ジクロロフェニル） - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド）、メラニン凝集ホルモンアンタゴニスト、レプトン（O B タンパク質）、レプチンアナログ、レプチンレセプターアゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、リパーゼインヒビター（例えば、テトラヒドロシブスタチン、すなわち、アルリスタット（O r l i s t a t））、食欲抑制因子（例えば、ボンベシンアゴニスト）、神経ペプチド - Y アンタゴニスト、甲状腺ホルモン様因子、デヒドロエピアンドロステロンまたはそのアナログ、グルココルチコイドレセプターアゴニストまたはアンタゴニスト、オレキシンレセプターアンタゴニスト、ウロコルチン結合タンパク質アンタゴニスト、グルカゴン様ペプチド - 1 レセプターアゴニスト、毛様体神経栄養因子（例えば、R e g e n e r o n P h a r m a c e u t i c a l s , I n c . , T a r r y t o w n , N Y a n d P r o c t e r & G a m b l e C o m p a n y , C i n c i n n a t i , O H から入手できる A x o k i n e^{T M}）、ヒトアグーチ関連（a g o u t i - r e l a t e d）タンパク質（A G R P）、グレリンレセプターアンタゴニスト、ヒスタミン 3 レセプターアンタゴニストまたは逆アゴニスト、ニューロメジン（n e u r o m e d i n）U レセプターアゴニスト、ノルアドレナリン作動性食欲抑制因子（例えば、フェンテルミン、マジンドールなど）、および食欲抑制剤（例えば、プロピオン）が挙げられる。

【0226】

以下に示される薬剤を含む他の抗肥満薬は周知であり、当業者であれば、本開示を参照して容易に明らかであろう。

【0227】

いくつかの実施形態においては、抗肥満薬は、オルリスタット、シブトラミン、プロモクリプチン、エフェドリン、レプチン、およびシュードエフェドリンからなる群より選択される。さらなる実施形態においては、本発明の化合物と併用療法は、エクササイズおよび / または顕著な食事療法と組み合わせて投与される。

【0228】

本発明の化合物の、他の抗肥満薬、食欲抑制因子、食欲抑制剤、および関連する薬剤との併用療法の範囲が上記には限定されず、太り過ぎおよび肥満個体の処置に有用である任意の薬剤または薬学的組成物との任意の組み合わせが原則として含まれることが理解される。

【0229】

抗肥満薬に加えて、本発明の化合物と組み合わせて使用することができる他の適切な薬剤としては、随伴性疾患の処置に有用である薬剤が挙げられる。このような障害の処置には、以下に挙げられる薬剤のクラスに属する当該分野で公知の 1 つ以上の薬剤が含まれるが、これらに限定されない：スルホニル尿素、メグリチニド、ビッグアニド、₁ - グルコシダーゼインヒビター、ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプター - ₁（すなわち、P P A R - ₁）アゴニスト、インスリン、インスリンアナログ、H M G - C o A レダクターゼ

インヒビター、コレステロール降下剤（例えば、以下を含むフィブレート：フェノフィブレート、ベザフィブレート、ジェムフィブレート、クロフィブレートなど；以下を含む胆汁酸金属イオン封鎖剤：コレスチルアミン、コレスチポールなど；ならびにナイアシン）、抗血小板物質（例えば、アスピリン、および以下を含むアデノシン二リン酸レセプターアンタゴニスト：クロピドグレル、チクロピジンなど）、アンギオテンシン転換酵素インヒビター、アンギオテンシンⅠレセプターアンタゴニスト、およびアディポネクチン。本発明の１つの局面にしたがうと、本発明の化合物は、本明細書中に記載される薬剤の１つ以上のクラスに属する薬学的物質（単数または複数）と組み合わせて使用することができる。

【０２３０】

本発明の化合物の他の薬学的物質との併用療法の範囲は、上記または下記において本明細書中に記載される範囲には限定されず、代謝関連障害に関係している疾患、症状、または障害の処置に有用な任意の薬学的物質または薬学的組成物との任意の組み合わせが、原則として含まれることが理解される。

【０２３１】

本発明のいくつかの実施形態には、以下からなる群より選択される少なくとも１つの薬学的物質と組み合わせて、治療有効量または治療有効用量の本発明の化合物をそのような処置が必要な個体に投与する工程を包含する、本明細書中に記載されている疾患、障害、または症状の処置方法が含まれる：スルホニル尿素、メグリチニド、ビッグアニド、 α -グルコシダーゼインヒビター、ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプター γ （すなわち、PPAR γ ）アゴニスト、インスリン、インスリンアナログ、HMG-CoAレダクターゼインヒビター、コレステロール降下剤（例えば、以下を含むフィブレート：フェノフィブレート、ベザフィブレート、ジェムフィブレート、クロフィブレートなど；以下を含む胆汁酸金属イオン封鎖剤：コレスチルアミン、コレスチポールなど；ならびにナイアシン）、抗血小板物質（例えば、アスピリン、および以下を含むアデノシン二リン酸レセプターアンタゴニスト：クロピドグレル、チクロピジンなど）、アンギオテンシン転換酵素インヒビター、アンギオテンシンⅠレセプターアンタゴニスト、アディポネクチン。いくつかの実施形態においては、薬学的組成物にはさらに、 α -グルコシダーゼインヒビター、アルドースレダクターゼインヒビター、ビッグアニド、HMG-CoAレダクターゼインヒビター、スクアレン合成インヒビター、フィブレート、LDL異化代謝エンハンサー、アンギオテンシン転換酵素インヒビター、インスリン分泌エンハンサー、チアゾリジンジオンからなる群より選択される１つ以上の薬剤が含まれる。

【０２３２】

本発明の１つの局面には、本明細書中に記載される式（Ⅰ）の少なくとも１つの化合物を含む薬学的組成物が含まれる。いくつかの実施形態においては、薬学的組成物には、さらに、例えば、 α -グルコシダーゼインヒビター、アルドースレダクターゼインヒビター、ビッグアニド、HMG-CoAレダクターゼインヒビター、スクアレン合成インヒビター、フィブレート、LDL異化代謝エンハンサー、アンギオテンシン転換酵素インヒビター、インスリン分泌エンハンサー、チアゾリジンジオンからなる群より選択される１つ以上の薬剤が含まれる。

【０２３３】

本発明の化合物と組み合わせて使用することができる適切な薬学的物質としては、 α -グルコシダーゼインヒビターが挙げられる。 α -グルコシダーゼインヒビターは、膵臓および/または小腸の中で、 α -アミラーゼ、マルターゼ、 α -デキストリナーゼ、スクラーゼなどのような消化酵素を競合的に阻害する薬剤のクラスに属する。 α -グルコシダーゼインヒビターによる可逆的阻害により、デンプンと糖の消化が遅らされることによって、血糖値が低下、減少、または別な方法で下げられる。 α -グルコシダーゼインヒビターのいくつかの代表的な例としては、アカルボース、N-（１，３-ジヒドロキシ-２-プロピル）バリオールアミン（一般名：ボグリボース）、ミグリトール、および当該分野で公知である α -グルコシダーゼインヒビターが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0234】

本発明の化合物と組み合わせて使用することができる適切な薬学的物質としては、スルホニル尿素が挙げられる。スルホニル尿素（SU）は、細胞膜中のSUレセプターを介してインスリンの分泌のシグナルを伝達することによって、膵臓細胞からのインスリンの分泌を促進する薬剤である。スルホニル尿素の例として、グリブリド、グリピジド、グリメピリド、および当該分野で公知の他のスルホニル尿素が挙げられる。

【0235】

本発明の化合物と組み合わせて使用することができる適切な薬学的物質としては、メグリチニドが挙げられる。メグリチニドは、新しいクラスのインスリン分泌促進薬を示す安息香酸誘導体である。これらの薬剤は、食後高血糖を標的とし、HbA_{1c}を減少させることにおいてスルホニル尿素に匹敵する効力を示す。メグリチニドの例としては、レパグリニド、ナテグリニド、および当該分野で公知の他のメグリチニドが挙げられる。

10

【0236】

本発明の化合物と組み合わせて使用することができる適切な薬学的物質としては、ビグアニドが挙げられる。ビグアニドは、嫌気性解糖を刺激し、末梢組織におけるインスリンに対する感受性を増大させ、小腸からのグルコースの吸収を阻害し、肝臓での糖新生を抑制し、そして脂肪酸の酸化を阻害する薬物のクラスを提示する。ビグアニドの例としては、フェンホルミン、メトホルミン、ブフォルミン、および当該分野で公知のビグアニドが挙げられる。

【0237】

本発明の化合物と組み合わせて使用することができる適切な薬学的物質としては、
- グルコシダーゼインヒビターが挙げられる。
- グルコシダーゼインヒビターは、膵臓および小腸の中で、
- アミラーゼ、マルターゼ、
- デキストリナーゼ、スクラーゼなどのような消化酵素を競合的に阻害する。
- グルコシダーゼインヒビターによる可逆的阻害により、デンプンと糖の消化が遅らされることによって、血糖値が低下、減少、または別な方法で下げられる。
- グルコシダーゼインヒビターの例としては、アカルボース、N-（1,3-ジヒドロキシ-2-プロピル）バリオールアミン（一般名：ボグリボース）、ミグリトール、および当該分野で公知である
- グルコシダーゼインヒビターが挙げられる。

20

【0238】

本発明の化合物と組み合わせて使用することができる適切な薬学的物質としては、ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプター-（すなわち、PPAR-）アゴニストが挙げられる。ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプター-アゴニストは、核レセプターPPAR-を活性化し、したがって、グルコースの生産、輸送、および利用の制御に関係しているインスリン応答性遺伝子の転写を調節する化合物のクラスを提示する。このクラスの因子はまた、脂肪酸の代謝の調節を促進する。PPAR-アゴニストの例として、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、テサグリタザール、ネトグリタゾン、GW-409544、GW-501516、および当該分野で公知のPPAR-アゴニストが挙げられる。

30

【0239】

本発明の化合物と組み合わせて使用することができる適切な薬学的物質としては、HMG-CoAレダクターゼインヒビターが挙げられる。HMG-CoAレダクターゼインヒビターは、スタチン化合物とも呼ばれる因子であり、これは、ヒドロキシメチルグルタリルCoA（HMG-CoA）レダクターゼを阻害することによって血中コレステロール濃度を下げる薬剤のクラスに属する。HMG-CoAレダクターゼは、コレステロールの合成における律速酵素である。スタチンは、LDLレセプターの活性をアップレギュレーションすることによって血清LDL濃度を下げ、血液からのLDLの除去に関与している。スタチン化合物のいくつかの代表的な例としては、ルソバスタチン、パラバスタチンおよびそのナトリウム塩、シムバスタチン、ロバスタチン、アトロバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、ピタバスタチン、BMS、「スーパースタチン」、ならびに、当

40

50

該分野で公知の H M G - C o A レダクターゼインヒビターが挙げられる。

【 0 2 4 0 】

本発明の化合物と組み合わせて使用することができる適切な薬学的物質としては、アンギオテンシン転換酵素 (A C E) インヒビターが挙げられる。アンギオテンシン転換酵素インヒビターは、血糖値を部分的に下げ、アンギオテンシン転換酵素を阻害することにより血圧を下げる薬剤のクラスに属する。アンギオテンシン転換酵素インヒビターの例としては、カプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、デラプリル、ラミプリル、リシノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、セロナプリル、シラザプリル、エナラプリラート、フォシノプリル、モベルトプリル、ペリンドプリル、キナプリル、スピラプリル、テモカプリル、トランドラプリル、および当該分野で公知のアンギオテンシン転換酵素インヒビターが挙げられる。 10

【 0 2 4 1 】

本発明の化合物と組み合わせて使用することができる適切な薬学的物質としては、アンギオテンシン I I レセプターアンタゴニストが挙げられる。アンギオテンシン I I レセプターアンタゴニストは、アンギオテンシン I I レセプターサブタイプ I (すなわち、 A T 1) を標的とし、抗血圧に対して有用な作用を示す。アンギオテンシン I I レセプターアンタゴニストの例としては、ロサルタン (およびカリウム塩の形態) 、 および当該分野で公知のアンギオテンシン I I レセプターアンタゴニストが挙げられる。

【 0 2 4 2 】

本明細書中に記載される 1 つ以上の疾患についての他の処置として、以下に記載される薬剤のクラスに属する当該分野で公知の 1 つ以上の薬学的物質の使用が挙げられるが、これらに限定されない：アミリンアゴニスト (例えば、プラムリンチド (p r a m l i n t i d e) 、 インスリン分泌促進薬 (例えば、 G L P - 1 アゴニスト、エキセンディン - 4 ; インシュリノトロピン (N N 2 2 1 1) ; ジベプチルペプチダーゼインヒビター (例えば、 N V P - D P P - 7 2 8) 、 アシル C o A コレステロールアセチルトランスフェラーゼインヒビター (例えば、エゼチミブ、エフルシミブ、および同様の化合物) 、 コレステロール吸収インヒビター (例えば、エゼチミブ、パラクエシド、および同様の化合物) 、 コレステロールエステル輸送タンパク質インヒビター (例えば、 C P - 5 2 9 4 1 4 、 J T T - 7 0 5 、 C E T i - 1 、 トルセトラピブ、および同様の化合物) 、 ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質インヒビター (例えば、イムプリタピド、および同様の化合物) 、 コレステロール調節因子 (例えば、 N O - 1 8 8 6 、 および同様の化合物) 、 胆汁酸調節因子 (例えば、 G T 1 0 3 - 2 7 9 、 および同様の化合物) 、 ならびにスクワレン合成インヒビター。 20 30

【 0 2 4 3 】

スクワレン合成インヒビターは、スクワレンの合成を阻害することにより血中コレステロールレベルを下げる薬剤のクラスに属する。スクワレン合成インヒビターの例としては、 (S) - [ビス [2 , 2 - ジメチル - 1 - オキソプロポキシ] メトキシ] ホスフィニル] - 3 - フェノキシベンゼンブタンスルホン酸、一カリウム塩 (B M S - 1 8 8 4 9 4) 、 および当該分野で公知のスクワレン合成インヒビターが挙げられる。

【 0 2 4 4 】

本発明にしたがうと、併用は、本明細書中で上記に記載されたような薬学的に受容可能なキャリア、賦形剤、結合剤、希釈剤などをすべて一緒に、または別々にのいずれかで、それぞれの有効成分と混合すること、そして、薬学的組成物として経口または非経口のいずれかで混合物 (単数または複数) を投与することによって、使用され得る。式 (I) の化合物、または式 (I) の化合物の混合物が、別の活性のある化合物と一緒に併用療法として投与される場合は、治療薬は、同時または異なる時点で与えられる別の薬学的組成物として処方することができ、また、治療薬を単一の組成物として与えることもできる。 40

【 0 2 4 5 】

本発明にしたがうと、本発明の化合物と薬学的物質の併用は、本明細書中で記載されるような薬学的に受容可能なキャリア、賦形剤、結合剤、希釈剤などをすべて一緒に、また 50

は別々にのいずれかで、それぞれの有効成分と混合すること、そして、薬学的組成物として経口または非経口のいずれかで混合物（単数または複数）を投与することによって、調製され得る。式（I）の化合物、または式（I）の化合物の混合物が、別の活性のある化合物と一緒に併用療法として投与される場合は、治療薬は、同時または異なる時点で与えられる別の薬学的組成物として処方することができ、また、治療薬を単一の組成物として与えることもできる。

【0246】

（標識された化合物およびアッセイ方法）

本発明の別の目的は、放射線による画像化だけではなく、ヒトを含む組織試料中のRUP25の位置を突き止め、定量し、放射標識された化合物の結合の阻害によりRUP25リガンドを同定するための、インビトロおよびインビボの両方のアッセイにおいてもまた有用である、放射標識された式（I）の化合物に関する。本発明のさらなる目的は、そのような放射標識された化合物を含む新規のRUP25アッセイを含むことである。

10

【0247】

本発明には、同位体標識された式（I）の化合物および本明細書中の任意の亜族が含まれるが、式（Ia）から（Ik）に限定されない。「同位体標識された」または「放射標識された」化合物は、本明細書中で開示される化合物と同じ化合物であるが、1つ以上の原子が、自然界において通常見ることができる（すなわち、自然界に存在している）原子量または質量とは異なる原子量または質量を有している原子によって置き換えられているかまたは置換されている化合物である。本発明の化合物中に取り込むことができる適切な放射性核種としては、 ^2H （重水素についてはDとも記載される）、 ^3H （トリチウムについてはTとも記載される）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、および ^{131}I が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の放射標識化合物中に組み込まれる放射性核種は、放射標識化合物の特異的な用途に応じて変化する。例えば、インビトロでのRUP25の標識および競合アッセイについては、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S が組み込まれている化合物が、一般的には最も有用である。放射線による画像化の用途については、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、または ^{77}Br が一般的には最も有用である。

20

30

【0248】

「放射標識された」または「標識された化合物」は、少なくとも1つの放射性核種が取り込まれている式（I）の化合物であることが理解される。いくつかの実施形態においては、放射性核種は、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 、および ^{82}Br からなる群より選択される。

【0249】

本発明の特定の同位体標識された化合物は、化合物および/または物質の組織分布アッセイにおいて有用である。いくつかの実施形態においては、放射性核種 ^3H および/または ^{14}C 同位元素がこれらの研究においては有用である。さらに、重水素（すなわち、 ^2H ）のような重い同位元素での置換によっては、特定の治療上の利点がもたらされる場合がある。これは、代謝安定性が高いこと（例えば、インビボ半減期が長いこと、または必要な投与量が少ないこと）によって得られ、したがって、いくつかの状況において好ましい。同位体標識された本発明の化合物は、一般的には、前出のスキームおよび以下の実施例に開示される手順と同様の手順によって、同位体で標識されていない試薬を同位体で標識された試薬で置換することによって、調製することができる。有用である他の合成方法が以下で議論される。さらには、本発明の化合物中に存在する原子の全てが、そのような原子の最も一般的に存在している同位元素、またはより珍しい放射性同位元素または非放射性同位元素のいずれかであってもよいことが理解されるべきである。

40

【0250】

有機化合物の中に放射性同位元素を組み込むための合成方法は、本発明の化合物に適用

50

することができ、当該分野で周知である。これらの合成方法は、例えば、トリチウムの活性レベルを標的分子の中に組み込むことであり、以下の通りである。

【0251】

A．トリチウムガスを用いる触媒的還元 - この手順により通常は、特異的活性の高い生成物が得られる。これには、ハロゲン化前駆体または不飽和前駆体が必要である。

【0252】

B．トリチウムガス接触標識 - この手順には、適切な触媒の存在下で、トリチウムガスに対して、交換することができるプロトンを含む前駆体を接触させることが含まれる。

【0253】

C．ヨウ化メチルを使用するN-メチル化 [^3H] - この手順は、通常、適切な前駆体を特異的活性の高いヨウ化メチル (^3H) で処理することによって、O-メチルまたはN-メチル (^3H) 生成物を調製するために使用される。この方法によって、一般的には、より高い特異的活性、例えば、約70~90 Ci/mmolが可能である。

【0254】

^{125}I の活性レベルを標的分子中に組み込むための合成方法としては、以下が挙げられる：

A．サンドマイヤー反応および同様の反応 - この手順により、アリールまたはヘテロアリールアミンがジアゾニウム塩、例えば、テトラフルオロホウ酸塩に変換させられ、その後、 Na^{125}I を使用して ^{125}I で標識された化合物へと変換させられる。示した手順は、Zhu, D. - G. および共同研究者らによって、J. Org. Chem. 2002, 67, 943-948に報告されている。

【0255】

B．フェノールのオルト ^{125}I ヨウ化 - この手順によれば、Collier, T. L. および共同研究者らによって J. Labeled Compd Radiopharm. 1999, 42, S264-S266に報告されているように、フェノールのオルト位置に ^{125}I を組み込むことができる。

【0256】

C．アリールおよび臭化ヘテロアリールの ^{125}I との交換 - この方法は、一般的には2工程のプロセスである。最初の工程は、例えば、Pd触媒反応 [すなわち、Pd(Ph_3P)₄] を使用するか、またはアリールもしくはヘテロアリールリチウムを介する、トリアルキル錫ハライドまたはヘキサアルキルジ錫 [例えば、(CH_3)₃SnSn(CH_3)₃] の存在下での、アリールまたは臭化ヘテロアリールの、対応するトリアルキル錫中間体への変換である。示した手順は、Bas, M. - D. および共同研究者らによって、J. Labeled Compd Radiopharm. 2001, 44, S280-S282に報告されている。

【0257】

放射標識された式(I)のRUP25化合物は、化合物を同定/評価するためのスクリーニングアッセイにおいて使用することができる。一般的な用語においては、新しく合成されたかまたは同定された化合物(すなわち、試験化合物)は、「式(I)の放射標識化合物」のRUP25に対する結合を減少させるその能力について評価され得る。したがって、RUP25レセプターに対する結合について「式(I)の放射標識化合物」と競合する試験化合物の能力は、その結合親和性と直接相関関係にある。

【0258】

本発明の標識化合物は、RUP25レセプターに結合する。1つの実施形態においては、標識化合物は、約500 μM 未満の IC_{50} を有する。別の実施形態においては、標識化合物は、約100 μM 未満の IC_{50} を有する。さらに別の実施形態においては、標識化合物は、約10 μM 未満の IC_{50} を有する。さらに別の実施形態においては、標識化合物は、約1 μM 未満の IC_{50} を有する。なおさらに別の実施形態においては、標識されたインヒビターは、約0.1 μM 未満の IC_{50} を有する。

10

20

30

40

50

【0259】

開示されるレセプターおよび方法の他の使用は、とりわけ、本開示を参照して、当業者に明らかになるであろう。

【0260】

理解されるように、本発明の方法の工程が、いずれかの特別な回数、または何らかの特別な順序で行われる必要はない。本発明のさらなる目的、利点、および新しい特徴は、以下のその実施例の説明に基づいて当業者に明らかになるであろう。以下の実施例は、説明のために意図され、限定されるようには意図されない。

【実施例】

【0261】

以下の実施例は、説明の目的のために提供され、限定の意味としては提供されない。当業者は、同等のアッセイおよび方法を本明細書中の開示に基づいて設計することができる。それらの全てが、本発明の部分を構成する。

【0262】

(実施例1)

(齧歯類糖尿病モデル)

肥満およびインスリン耐性を伴う2型糖尿病についての齧歯類モデルが開発されている。マウスにおけるdb/dbおよびob/ob、ならびに、ズッカーラットにおけるfa/faのような遺伝的モデル(Diabetes(1982)31:1-6)が、疾患の病態生理学を理解するため、および候補の治療用化合物を試験するために、開発されている(Diabetes(1983)32:830-838; Annu Rep Sankyo Res Lab(1994)46:1-57)。Jackson Laboratoryによって開発されたホモ接合型動物、C57BL/KsJ-db/dbマウスは、肥満であり、高血糖であり、高インスリン血症であり、インスリン耐性である(J. Clin Invest(1990)85:962-967)が、ヘテロ接合型は、痩せており、正常血糖である。db/dbモデルにおいては、マウスは、糖値が十分に制御できなくなると、ヒト2型糖尿病の後期の段階において一般的に観察される特徴であるインスリン血症を年齢とともに徐々に発症する。このモデルはヒトの2型糖尿病と似ているので、本発明の化合物を、血漿グルコースおよびトリグリセリドの低下を含む(がこれらに限定されない)活性について試験した。Zucker(fa/fa)ラットは重篤な肥満であり、高インスリン血症であり、インスリン耐性である(Coleman, Diabetes(1982)31:1; E. Shafir in Diabetes Mellitus, H Rifkin and D Porte, Jr Eds(Elsevier Science Publishing Co, New York, ed. 4, (1990), pp. 299-340)。fa/fa変異は、マウスのdb変異のラット等価物であり得る(Friedmanら, Cell(1992)69:217-220; Truebら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (1991)88:7806)。Tubby(tub/tub)マウスは、肥満、中程度のインスリン耐性、および高インスリン血症であり、明確な高血糖は伴わないことを特徴とする(Colemanら, Heredity(1990)81:424)。

【0263】

本発明には、上記の齧歯類の糖尿病モデルのいずれかまたは全てにおいて、2型糖尿病または他の好ましい代謝関連障害もしくは上記の脂質代謝の障害、あるいは、他の哺乳動物に基づくモデルにおいて、上記のインスリン耐性と高血糖を軽減させるための本発明の化合物の使用が含まれる。血漿グルコースレベルおよびインスリンレベルが試験され、さらに、血漿遊離型脂肪酸およびトリグリセリドを含むがこれらに限定されない他の要因が試験される。

【0264】

(本発明の化合物の抗高血糖活性についてのインビボアッセイ)

遺伝的に異なる肥満の糖尿病マウス(db/db)(雄、7~9週齢)を、標準的な研

10

20

30

40

50

研究室条件下で、22、50%の相対湿度で飼育し(7~9匹のマウス/ケージ)、Purina 齧歯類用食餌と水に自由に接触できるように維持した。処置の前に、血液を、それぞれの動物の尾静脈から採血し、血糖濃度を、One Touch Basic Glucose Monitor System (Lifescan) を使用して決定した。250から500mg/dlの間の血漿グルコース値を有しているマウスを、使用した。平均の血糖値が研究の開始時点でそれぞれのグループにおいて等しくなるように分けた7匹のマウスによって、それぞれの処置グループを構成した。db/dbマウスには、イソフルラン麻酔を使用して挿入した微量浸透圧ポンプから、本発明の化合物、生理食塩水、または無関係な化合物を、皮下(s.c.)でマウスに提供するようにして投与した。血液を、その後一定の間隔で尾静脈からサンプリングし、血糖濃度を分析した。グループ間の有意な差(生理食塩水での処置に対して本発明の化合物を比較する)を、スチューデントt検定を使用して評価した。

10

【0265】

(実施例2)

(マウスアテローム性動脈硬化症モデル)

アディポネクチン遺伝子のノックアウトによって作成したアディポネクチン欠損マウスは、アテローム性動脈硬化症およびインスリン耐性になりやすいことが示されている。このマウスはまた、虚血性心疾患についての適切なモデルでもある(Matsuda, Mら, J. Biol. Chem. (2002) 7月、およびその中で引用されている参考文献。これらの開示は、それらの全体が引用によって本明細書中に組み入れられる)。

20

【0266】

アディポネクチンノックアウトマウスを、標準的な研究室条件下で、22、50%の相対湿度で飼育した(7~9匹のマウス/ケージ)。マウスには、イソフルラン麻酔を使用して挿入した微量浸透圧ポンプから、本発明の化合物、生理食塩水、または無関係な化合物を、皮下(s.c.)でマウスに提供するようにして投与した。新生内膜肥厚と虚血性心疾患を、種々の時間の間隔で塗擦したマウスの種々のグループについて決定した。グループ間での有意な差(生理食塩水での処置に対して本発明の化合物を比較する)を、スチューデントt検定を使用して評価した。

【0267】

(実施例3)

(インビトロでの生物学的活性)

改訂版のFlash PlateTM アデニリルシクラーゼキット(New England and Nuclear; カタログ番号SMP004A)を、以下のプロトコールにしたがってhRUP25に対するアゴニストとして候補の化合物を直接同定するために利用した。

30

【0268】

hRUP25をコードする発現ベクターで安定にトランスフェクトされ、コードされるhRUP25レセプターの細胞表面での発現を許容する条件下で培養されたCHO細胞を、非酵素的手段によってフラスコから回収した。細胞をPBS中で洗浄し、製造業者のアッセイ緩衝液中に再懸濁した。生存している細胞を、ヘマサイトメーターとトリパンプルー排除を使用して数え、細胞濃度を、 2×10^6 細胞/mlになるように調節した。cAMP標準物および検出緩衝液(2μCiのトレーサー [¹²⁵I]-cAMP (100μl) から11mlの検出緩衝液を含む)を調製し、製造業者の説明書に従って維持した。上記にしたがって同定した候補の化合物(凍結させている場合は、室温で融解させた)をそれらのそれぞれのウェル(好ましくは、96ウェルプレートのウェル)に漸増濃度(3μl/ウェル: 12μMの最終アッセイ濃度)で添加した。これらのウェルに、50μlのアッセイ緩衝液中の100,000個の細胞を添加し、その後、混合物を室温で30分間、穏やかに震盪させながらインキュベートした。インキュベーション後、100μlの検出緩衝液をそれぞれのウェルに添加し、その後2~24時間インキュベーションした。プレートを、Wallac MicroBetaTM プレートリーダーにおいて「Pro

40

50

t. # 3 1」(製造業者の説明書にしたがって)を使用して数えた。

【0269】

(実施例4 代表的な生物学的活性)

生物学的インビトロ活性を、cAMP Whole Cell方法を使用して決定した。本発明の特定の化合物は、約30 nM~約20 μMの範囲内のEC₅₀を有する。

【0270】

(実施例5)

(インビボ動物モデル)

本発明の化合物の、高い総コレステロール/HDLコレステロール比、およびそれに関係する症状の予防および処置における医薬としての1つの有用性は、インビボブタモデルにおいて、HDLコレステロールに対する総コレステロールの比を下げる、HDLコレステロールを上げる、またはアテローム性動脈硬化症から防御する化合物の活性によって明らかにされる。ブタは、それらがヒトの生理学、特に、脂質の代謝を、ほとんどの他の動物モデルよりもより近く反映するとの理由から、動物モデルとして使用されている。限定するようには意図されない例示的なインビボブタモデルが、本明細書中に示される。

10

【0271】

Yorkshire albinoブタ(体重25.5 ± 4 kg)に、2%のコレステロールと20%の牛脂を加えた標準的な餌により構成される飽和脂肪酸を多く含み、コレステロールを多く含む(SFA-CHO)餌を、50日の間与えた(ブタの体重35 kgあたり1 kgの餌)(Royo Tら, European Journal of Clinical Investigation(2000)30:843-52:その開示はそれらの全体が引用によって本明細書中に組み入れられる)。不飽和脂肪酸に対する飽和脂肪酸の比を、正常なブタの餌の中の0.6から、SFA-CHO食のブタでは1.12に変えた。動物を、2つのグループに分け、1つのグループ(n=8)にはSFA-CHO食を与え、プラセボで処置し、1つのグループ(n=8)にはSFA-CHO食を与え、化合物(3.0 mg/kg⁻¹)で処置した。対照動物には、標準の餌を50日間与えた。血液試料をベースライン(動物の収容後2日)で、および食事療法の開始後50日で採血した。血中の脂質を分析した。動物を屠殺し、検視した。

20

【0272】

あるいは、上記の分析には、種々の用量の化合物で処置した複数のグループを含めた。好ましい上記の用量は、以下からなる群より選択される: 0.1 mg/kg⁻¹、0.3 mg/kg⁻¹、1.0 mg/kg⁻¹、3.0 mg/kg⁻¹、10 mg/kg⁻¹、30 mg/kg⁻¹、および100 mg/kg⁻¹。あるいは、上記の分析を複数の時点で行った。好ましい上記の時点は、10週、20週、30週、40週、および50週からなる群より選択される。

30

【0273】

(HDL-コレステロール)

血液を、クエン酸三ナトリウム(3.8%、1:10)の中に回収した。遠心分離後(1200 g、15分)に血漿が得られ、直ちに処理した。総コレステロール、HDLコレステロール、およびLDLコレステロールを、Kodak Ektachem DT System(Estman Kodak Company, Rochester, NY, USA)を使用して測定した。上記範囲のパラメーター値を有している試料を、製造業者によって供給された溶液で希釈し、その後、再度分析した。総コレステロール/HDLコレステロール比を決定した。グループ間での、HDLコレステロールのレベルの比較を行った。グループ間の、総コレステロール/HDLコレステロール比について比較を行った。

40

【0274】

化合物を投与した際のHDLコレステロールの上昇、または総コレステロール/HDLコレステロール比の低下は、上記の有用性を有している化合物の指標とみなされる。

【0275】

50

(アテローム性動脈硬化症)

胸部大動脈および腹部大動脈を完全に除去し、腹側表面に沿って縦方向に切開し、そして組織学的試験、脂質組成、および合成の研究のために、胸部大動脈および腹部大動脈中の標準的な部位から試料を切除した後、中性緩衝ホルマリン中に固定した。固定後、大動脈全体を Sudan IV で染色し、ピンをはずして平坦にし、コンピューター画像分析システム (Image Pro Plus; Media Cybernetics, Silver Spring, MD) に繋いだ TV カメラを用いてデジタル画像を得、アテローム性動脈硬化症の病変に巻き込まれている大動脈の表面の割合を決定した (Gerrity RG Jr, Diabetes (2001) 50: 1654-65; Cornhill JF Jr, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology (1985) 5: 415-26; これらの開示はその全体が本明細書中に参考として援用される)。アテローム性動脈硬化症の病変に巻き込まれている大動脈表面の割合について、グループ間で比較を行った。

10

【0276】

化合物を投与した際のアテローム性動脈硬化症に巻き込まれている大動脈表面の割合の減少は、上記の有用性を有している化合物の指標とみなされる。

【0277】

(実施例6)

(レセプター結合アッセイ)

本明細書中に記載された方法に加えて、試験化合物を評価するための別の手段は、RUP25 レセプターに対する結合親和性を決定することによる。このタイプのアッセイには、通常、RUP25 レセプターに対する放射標識されたリガンドが必要である。機知の RUP25 レセプターについてのリガンド、およびその放射標識が使用できない場合は、式 (I) の化合物を放射性同位元素で標識し、RUP25 レセプターに対する試験化合物の親和性を評価するためのアッセイにおいて使用することができる。

20

【0278】

式 (I) の放射標識された RUP25 化合物をスクリーニングアッセイにおいて使用して、化合物を同定 / 評価することができる。一般的な用語においては、新しく合成されたかまたは新しく同定された化合物 (すなわち、試験化合物) は、RUP25 レセプターに対する「放射標識された式 (I) の化合物」の結合を減少させるその能力について評価することができる。したがって、RUP25 レセプターに対する結合について「放射標識された式 (I) の化合物」または放射標識された RUP25 リガンドと競合する能力は、RUP25 レセプターに対する試験化合物のその結合親和性と直接相関関係がある。

30

【0279】

(RUP25 に対するレセプターの結合を決定するためのアッセイプロトコール:)

(A. RUP25 レセプターの調製)

10 μ g のヒト RUP25 レセプターと 60 μ L のリポフェクタミン (15 cm の皿あたり) で一時的にトランスフェクトした 293 細胞 (ヒトの腎臓、ATCC) を、培地を交換しながら皿の中で 24 時間増殖させ (75% の細胞密集度)、10 mL / 皿の Hepes-EDTA 緩衝液 (20 mM の Hepes + 10 mM の EDTA、pH 7.4) で取り出した。細胞を、Beckman Coulter 遠心分離機において 20 分間、17,000 rpm (JA-25.50 ローター) 中で遠心分離した。その後、ペレットを 20 mM の Hepes + 1 mM の EDTA、pH 7.4 中に再懸濁させ、50 mL の Dounce ホモジナイザーでホモジナイズし、再び遠心分離した。上清を除去した後、ペレットを、結合アッセイにおいて使用するまで -80 で保存した。アッセイにおいて使用する際には、膜を氷上で 20 分間かけて融解させ、その後、10 mL のインキュベーション緩衝液 (20 mM の Hepes、1 mM の MgCl₂、100 mM の NaCl、pH 7.4) を添加した。膜をボルテックスして、粗膜ペレットを再度懸濁させ、Brinkmann PT-3100 Polyttron ホモジナイザーを用いて 6 の設定で 15 分間ホモジナイズした。膜タンパク質の濃度を、BRL Bradford タンパク質アッセイ

40

50

を使用して決定した。

【0280】

(B. 結合アッセイ)

結合全体については、50 μ lの適切に希釈した膜(50 mMのTris-HCl (pH 7.4)、10 mMのMgCl₂と、1 mMのEDTAを含むアッセイ緩衝液中に希釈した; 5 ~ 50 μ gのタンパク質)を、96ウェルポリプロピレンマイクロタイタープレートに添加し、その後、100 μ lのアッセイ緩衝液と、50 μ lの放射標識されたRUPリガンドを添加した。非特異的結合については、50 μ lのアッセイ緩衝液を100 μ lの代わりに添加し、さらに50 μ lの10 μ Mの冷RUP25を添加して、その後、50 μ lの放射標識されたRUP25リガンドを添加した。次いで、プレートを室温で60 ~ 120分間インキュベートした。結合反応を、Brandell 96ウェルプレートハーベスターを備えたMicroplate Device CF/C Unifilter濾過プレートによる濾過アッセイプレートによって終結させ、その後、0.9%のNaClを含む冷たい50 mMのTris-HCl (pH 7.4)で洗浄した。その後、濾過プレートの底をシールし、50 μ lのOpriphase Supermixをそれぞれのウェルに添加し、プレートの上部をシールし、プレートを、Trilux MicroBetaシンチレーションカウンターで数えた。化合物の競合研究のためには、100 μ lのアッセイ緩衝液を添加する代わりに、100 μ lの適切に希釈した試験化合物を適切なウェルに添加し、その後、50 μ lの放射標識したRUP25リガンドを添加した。

10

【0281】

20

(C. 計算)

試験化合物を、最初、1 μ Mおよび0.1 μ Mでアッセイし、その後、用量の中央値によって放射標識されたRUP25リガンドの結合の約50%の障害が生じるように選択された濃度(すなわち、IC₅₀)の範囲でアッセイした。試験化合物が存在しない条件下での特異的結合(B₀)は、結合全体(B_T)から非特異的結合(NSB)を引いた差であり、同様に、特異的結合(試験化合物の存在下)(B)は、置換結合(B_D)から非特異的結合(NSB)を引いた差である。IC₅₀を、障害応答曲線、試験化合物の濃度に対するB/B₀の%のlogit-logプロットから決定した。

【0282】

K_iを、Cheng and Prustoff変換によって計算した：

30

$$K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_D)$$

式中、[L]は、アッセイで使用した放射標識されたRUP25リガンドの濃度であり、K_Dは、同じ結合条件下で別々に決定した放射標識されたRUP25リガンドの解離定数である。

【0283】

(実施例7)

(レーザードップラーによるフラッシング)

手順 - 雄のC57B16マウス(約25 g)に、10 mg/ml/kgのネムブタールナトリウムを使用して麻酔した。アンタゴニストを投与する場合には、これを、ネムブタール麻酔と同時に注射した。10分後、動物をレーザー下に置き、耳を裏側をさらけ出すように折り畳んだ。レーザーを、耳の中心に配置し、8.4 ~ 9.0 Vの強度に焦点を合わせた(通常は、耳の約4.5 cm上)。データの獲得を、15画像フォーマット、自動インターバル、60画像、および20秒の遅延時間で、中程度の解像度で、15で開始した。試験化合物を、10枚目の撮影の後、注射によって腹腔腔に投与した。画像1 ~ 10を動物のベースラインとみなし、データをベースラインの平均強度の平均値に対して校正した。

40

材料および方法 - Laser Doppler Pirimed Pim11; ナイアシン(Sigma); ネムブタール(Abbott Labs)。

【0284】

(実施例8)

50

(カテーテルを挿入した雄の Sprague - D a l y ラットにおけるインビボでの遊離型脂肪酸の生産の阻害)

図 2 A は、種々の濃度における、食物を欠乏させた動物の血漿中遊離脂肪酸の濃度をニコチン酸が阻害することを示す。

【0285】

図 2 B は、化合物 1 が、ニコチン酸投与応答と比較して、類似の容量で、および同じ時間枠の中で、同程度まで遊離脂肪酸の産生を阻害し得ることを示す。

【0286】

エステル化されていない遊離型脂肪酸 (N E F A) アッセイを、生存している自由に行動できるラットに由来する血清について行った。頸静脈カテーテルを頸静脈に外科的に挿入し、動物を、術後少なくとも 48 時間回復させた。動物を、アッセイの前におよそ 16 時間の間、餌から離れた。約 200 μ l の血液の採血を、カテーテルから行い、ベースライン N E F A 血清試料とした。薬剤を、個々のラットに対して種々の濃度で腹腔内 (I P) 投与し、その後、約 200 μ l の採血を、さらなる N E F A 分析のために、示した時点でカテーテルから行った。N E F A アッセイを、製造業者の説明書 (W a k o C h e m i c a l s, U S A; N E F A C) にしたがって行い、遊離型脂肪酸の濃度を、既知の標準曲線 (既知の遊離型脂肪酸の範囲) の回帰分析によって決定した。データを、E x c e l と P r i s m G r a p h を使用して分析した。

10

【0287】

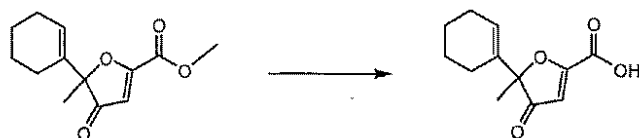
(実施例 9 : 本発明の化合物 - 合成)

20

(実施例 9 . 1 : 5 - シクロヘキシ - 1 - エニル - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 (化合物 1) - 一般的合成)

【0288】

【化 28】



5 - シクロヘキシ - 1 - エニル - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル (47 mg、0.2 mmol) の T H F / M e O H (1 / 1、2 mL) 溶液に、L i O H \cdot H₂ O (8.4 mg、0.2 mmol) を添加した。この反応混合物を室温で 5 時間撹拌した。濃縮後、その残渣を H₂ O (4 mL) に溶解し、エチルエーテル (2 \times 5 mL) で洗浄した。分離した水層を、p H 2 に酸性化した。この酸性化溶液を、エチルエーテル (3 \times 5 mL) で抽出した。この抽出物を乾燥させ (N a₂ S O₄)、濾過して濃縮した。その粗製生成物を E t O A c / A c O H (20 / 1) を使用してシリカゲルカラムで精製し、35 mg (79%) のラセミの 5 - シクロヘキシ - 1 - エニル - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸を得た : L C - M S m / z 221 (M - 1) ; ¹ H N M R (400 M H z , C D C l₃) 6.30 (s, 1 H) , 5.90 (m, 1 H) , 2.16 - 2.06 (m, 3 H) , 1.79 - 1.70 (m, 1 H) , 1.67 - 1.51 (m, 4 H) , 1.58 (s, 3 H) 。

30

40

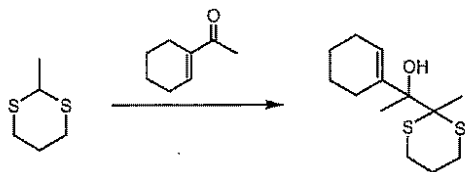
【0289】

中間体 5 - シクロヘキシ - 1 - エニル - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステルを、以下の様式で調製した :

A . 1 - シクロヘキシ - 1 - エニル - 1 - (2 - メチル - [1, 3] ジチアン - 2 - イル) - エタノール

【0290】

【化 2 9】



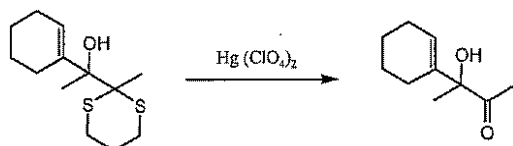
10 攪拌棒を備える、オープン乾燥した丸底フラスコに、2-メチル-[1,3]ジチアン
 (4.31 mL、36.0 mmol) および THF (150 mL) を添加した。そのフラ
 スコにアルゴンを流し、-78 に冷却し、そして n-ブチルリチウム (22.5 mL の
 1.6 M ヘキサン溶液、36.0 mmol) を10分かけて添加した。そのフラスコを -
 10 まで温め、2時間攪拌し、-78 に冷却し、そして1-シクロヘキシ-1-エニ
 ル-エタノン (3.73 g、30.0 mmol) を滴下した。一晩攪拌した後、その反応
 物を NH_4Cl (100 mL) でクエンチし、 EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した
 。合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過した濃縮した。その粗製生成物
 を、定組成 9 : 1 ヘキサン / EtOAc を使用する Biotage 60 + M シリカゲル
 カラムで精製し、5.17 g (67%) の 1-シクロヘキシ-1-エニル-1-(2-メ
 チル-[1,3]ジチアン-2-イル)-エタノールを得た： ^1H NMR (400 MHz,
 CDCl_3) (m, 1H), 2.97 - 2.80 (m, 4H), 2.70 (bs, 1OH), 2.32 - 2.18 (m, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 2H), 2.0
 20 6 - 1.95 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.62 - 1.51 (m, 4H), 1.56 (s, 3H)。

【0291】

(B. 3-シクロヘキシ-1-エニル-3-ヒドロキシ-ブタン-2-オン)

【0292】

【化 3 0】



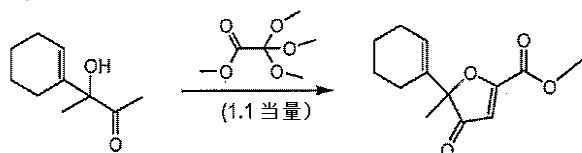
1-シクロヘキシ-1-エニル-1-(2-メチル-[1,3]ジチアン-2-イル)
 -エタノール (5.17 g、20.0 mmol) の MeOH 溶液 (100 mL) に、Hg
 (ClO_4)₂ (16.0 g、40.0 mmol) を添加した。その懸濁液を2時間室温
 で攪拌した。その懸濁液を Celite を通して濾過し、そのろ液を濃縮した。生じた残
 渣を H_2O (150 mL) に溶解し、 EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせ
 た有機抽出物を、 H_2O (70 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過して濃
 縮した。その組成生成物を、ヘキサン中 2% ~ 4% の勾配を使用する SiO_2 カラムで精
 製し、2.3 g (68%) の 3-シクロヘキシ-1-エニル-3-ヒドロキシ-ブタン-
 2-オンを得た： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (m, 1H), 4.07
 (s, 1OH), 2.14 (s, 3H), 2.14 - 2.09 (m, 2H), 1.68 -
 40 1.48 (m, 6H), 1.46 (s, 3H)。

【0293】

(C. 5-シクロヘキシ-1-エニル-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-
 フラン-2-カルボン酸メチルエステル)

【0294】

【化 3 1】



オープン乾燥した 10 mL の容器に、3 - シクロヘキシ - 1 - エニル - 3 - ヒドロキシ - ブタン - 2 - オン (0.80 g、4.80 mmol)、THF (4 mL) およびトリメトキシ - 酢酸メチルエステル (0.94 g、5.76 mmol) を添加した。その容器を隔膜でキャップし、Ar を流した。攪拌棒を備える乾燥した丸底フラスコに、水素化ナトリウム (鉱物油中 60% 分散、0.57 g、14.4 mmol) および THF (20 mL) を添加した。そのフラスコを隔膜でキャップし、Ar を流した。上記容器の内容物を、シリンジによって上記丸底フラスコに滴下した。その丸底フラスコは、コンデンサおよび隔膜を備えていた。その丸底フラスコを Ar 下で 12 時間、65 に加熱した。その反応物を飽和 NH₄Cl (20 mL) でクエンチし、層を分離させた。有機抽出物を濃縮し、1、4 - ジオキサン (4 mL) 中に溶解した。その溶液を濃 HCl (0.5 mL) と混合し、一晚室温で攪拌した。飽和 NaHCO₃ 溶液 (20 mL) を添加し、その反応物を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。その抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過して濃縮した。その粗製生成物を、ヘキサン中 0 ~ 10% EtOAc 勾配を使用する Bio 20
tag 25 + M シリカゲルカラムで精製し、0.37 g (32%) のラセミの 5 - シクロヘキシ - 1 - エニル - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステルを得た: LC - MS m/z 235 (M - 1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.20 (s, 1H), 5.90 - 5.88 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.14 - 2.04 (m, 3H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.63 - 1.52 (m, 4H), 1.54 (s, 3H)。

【0295】

(実施例 9.2: 5 - メチル - 4 - オキソ - 5 - チオフェン - 3 - イル - 4, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル (化合物 2))

5 - メチル - 4 - オキソ - 5 - チオフェン - 3 - イル - 4, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステルを、実施例 9.1 に記載した様式と類似の様式で調製した。30
LC - MS m/z 239 (M + 1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 7.64 - 7.61 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.76 (s, 3H)。

【0296】

(実施例 9.3: 5 - メチル - 4 - オキソ - 5 - チオフェン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル (化合物 3))

5 - メチル - 4 - オキソ - 5 - チオフェン - 2 - イル - 4, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステルを、実施例 9.1 に記載した様式と類似の様式で調製した。40
LC - MS m/z 239 (M + 1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.30 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (J = 13.6, 1.1 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 5.0, 3.6 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.86 (s, 3H)。

【0297】

(実施例 9.4: 5 - (4 - ブロモ - チオフェン - 2 - イル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル (化合物 4))

5 - (4 - ブロモ - チオフェン - 2 - イル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステルを、実施例 9.1 に記載した様式と類似の様式で調製した。LC - MS m/z 315 (M - 1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.20 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.82 (s, 3H)。

【0298】

(実施例 9.5: 5 - (4 - ブロモ - チオフェン - 2 - イル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 (化合物 5))

5 - (4 - ブロモ - チオフェン - 2 - イル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸を、実施例 9.1 に記載した様式と類似の様式で調製した。LC - MS m/z 301 (M - 1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.21 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 1.85 (s, 3H)。

【0299】

(実施例 9.6: 5 - メチル - 5 - (5 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル (化合物 6))

5 - メチル - 5 - (5 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステルを、実施例 9.1 に記載した様式と類似の様式で調製した。LC - MS m/z 251 (M - 1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 6.87 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.62 (dt, $J = 3.5$, 1.0 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.82 (s, 3H)。

【0300】

(実施例 9.7: 5 - メチル - 5 - (5 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 (化合物 7))

5 - メチル - 5 - (5 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸を、実施例 9.1 に記載した様式と類似の様式で調製した。LC - MS m/z 237 (M - 1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 6.82 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.58 (bs, 1H), 6.26 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.80 (s, 3H)。

【0301】

(実施例 9.8: 5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル (化合物 8))

5 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステルを、実施例 9.1 に記載した様式と類似の様式で調製した。LC - MS m/z 271 (M - 1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 6.88 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.81 (s, 3H)。

【0302】

(実施例 9.9: 5 - シクロペント - 1 - エニル - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 (化合物 9))

5 - シクロペント - 1 - エニル - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸を、実施例 9.1 に記載した様式と類似の様式で調製した。LC - MS m/z 207 (M - 1); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 6.19 (s, 1H), 5.79 (m, 1H), 2.35 - 2.26 (m, 3H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.49 (s, 3H)。

【0303】

(実施例 9.10: 5 - ビフェニル - 3 - イル - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル (化合物 10))

5 - ビフェニル - 3 - イル - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステルを、実施例 9.1 に記載した様式と類似の様式で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.71 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.59 - 7.34 (m, 8H), 6.26 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.86 (s, 3H)。

【0304】

10

20

30

40

50

(実施例 9.11: 5 - メチル - 4 - オキソ - 5 - (3 - チオフェン - 2 - イル - フェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル (化合物 11))

5 - メチル - 4 - オキソ - 5 - (3 - チオフェン - 2 - イル - フェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステルを、実施例 9.1 に記載した様式と類似の様式で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.74 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.84 (s, 3H)。

【0305】

10

(実施例 9.12: 5 - (3 - ブロモ - フェニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル (化合物 12))

5 - (3 - ブロモ - フェニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステルを、実施例 9.1 に記載した様式と類似の様式で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.65 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.78 (s, 3H)。

【0306】

20

(実施例 9.13: 5 - (3 - ブロモ - フェニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 (化合物 13))

5 - (3 - ブロモ - フェニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸を、実施例 9.1 に記載した様式と類似の様式で調製した。LC-MS m/z 295 (M - 1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.66 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 2H), 7.25 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 1.81 (s, 3H)。

【0307】

(実施例 9.14: 5 - (3 - ヨード - フェニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 (化合物 14))

5 - (3 - ヨード - フェニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸を、実施例 9.1 に記載した様式と類似の様式で調製した。LC-MS m/z 343 (M - 1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.84 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.68 (ddd, $J = 7.9, 1.6, 1.0$ Hz, 1H), 7.51 (ddd, $J = 7.9, 1.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 1.80 (s, 3H)。

30

【0308】

(実施例 9.15: 5 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 (化合物 15))

5 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸を、実施例 9.1 に記載した様式と類似の様式で調製した。LC-MS m/z 251 (M - 1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.42 (bs, 1H), 7.33 (bs, 1H), 7.25 (bs, 2H), 6.20 (s, 1H), 1.73 (s, 3H)。

40

【0309】

(実施例 9.16: 5 - (3 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 (化合物 16))

5 - (3 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸を、実施例 9.1 に記載した様式と類似の様式で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7.41 (td, $J = 8.0, 6.0$ Hz, 1H), 7.33 (ddd, $J = 7.9, 1.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.24 (ddd, J

50

= 10.3, 2.4, 1.8 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J = 8.5, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 1.77 (s, 3H)。

【0310】

(実施例 9.17: 5-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸(化合物 17))

5-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸を、実施例 9.1 に記載した様式と類似の様式で調製した。LC-MS m/z 253 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.27 (tt, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 7.16-7.09 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 1.72 (s, 3H)。

10

【0311】

(実施例 9.18: 5-メチル-4-オキソ-5-m-トリル-4,5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸(化合物 18))

5-メチル-4-オキソ-5-m-トリル-4,5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸を、実施例 9.1 に記載した様式と類似の様式で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.82 (s, 3H)。

【0312】

(実施例 9.19: 5-(3-エチル-フェニル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸(化合物 19))

5-(3-エチル-フェニル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸を、実施例 9.1 に記載した様式と類似の様式で調製した。LC-MS m/z 245 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.34-7.27 (m, 3H), 7.18 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 2.66 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.23 (t, J = 8.0 Hz, 3H)。

20

【0313】

(実施例 9.20: 5-メチル-4-オキソ-5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-4,5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸(化合物 20))

5-メチル-4-オキソ-5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-4,5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸を、実施例 9.1 に記載した様式と類似の様式で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.78 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 1.83 (s, 3H)。

30

【0314】

(実施例 9.21: 5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸(化合物 21))

5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸を、実施例 9.1 に記載した様式と類似の様式で調製した。LC-MS m/z 257 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.88 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 1.84 (s, 3H)。

40

【0315】

(実施例 9.22: 5-メチル-4-オキソ-5-チオフェン-2-イル-4,5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸(化合物 22))

5-メチル-4-オキソ-5-チオフェン-2-イル-4,5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸を、実施例 9.1 に記載した様式と類似の様式で調製した。LC-MS m/z 223 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.31 (dd, J = 5.1, 0.9 Hz, 1H), 7.11 (J = 13.6, 0.9 Hz, 1H), 7

50

. 00 (dd, $J = 5.0, 3.7$ Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 1.89 (s, 3H)。

【0316】

(実施例 9.23: 5-(5-ブromo-チオフェン-3-イル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸メチルエステル(化合物 23))

5-(5-ブromo-チオフェン-3-イル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸メチルエステルを、中間体 3-(5-ブromo-チオフェン-3-イル)-3-ヒドロキシ-ブタン-2-オンを以下の様式で調製した以外は、実施例 9.1 に記載した様式と類似の様式で調製した。化合物 23 を、NMR および MS で特徴付けした; LC-MS m/z 317 ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.25 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.75 (s, 3H)。

10

【0317】

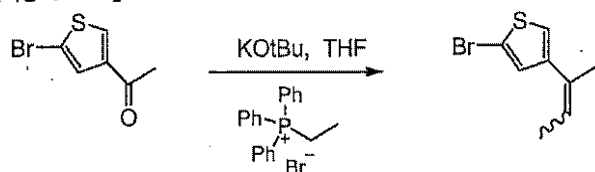
中間体 3-(5-ブromo-チオフェン-3-イル)-3-ヒドロキシ-ブタン-2-オンを、以下の手順を使用して調製した。

【0318】

A) 2-ブromo-4-(1-メチル-プロペニル)-チオフェン

【0319】

【化32】



20

エチル-トリフェニル-臭化ホスホニウム (27.0 mmol, 10.02 g) の無水 THF 溶液 (90 mL) に、0 で KO^tBu 溶液 (27.0 mmol, 27 mL, THF 中 1 M) を添加した。その溶液を 1 時間室温で攪拌し、-78 に冷却し、そしてその温度にて 1-(5-ブromo-チオフェン-3-イル)-エタノン (19.1 mmol, 3.92 g) の無水 THF 溶液 (30 mL) で処理した。その反応混合物を、一晩攪拌しながら室温までゆっくりと温めた。反応混合物を EtOAc (200 mL) で希釈した後、それを水 (70 mL \times 2) およびブライン (70 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、真空中で濃縮した。 SiO_2 でのクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc, 20/1) により、4.15 g (100%) の 2-ブromo-4-(1-メチル-プロペニル)-チオフェンを異性体混合物 (Z/E 異性体、9/1) の液体として得た。Z 異性体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.04 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.55 (m, 1H), 1.97 (5重線, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.72 (dq, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 3H)。E 異性体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.17 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.90 (m, 1H), 1.94 (5重線, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.77 (d, $J = 6.9, 1.0$ Hz, 3H)。

30

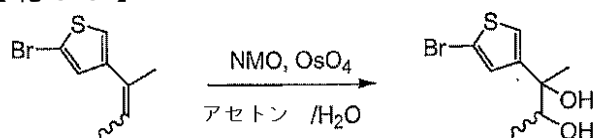
40

【0320】

B) 2-(5-ブromo-チオフェン-3-イル)-ブタン-2,3-ジオール

【0321】

【化33】



2-ブromo-4-(1-メチル-プロペニル)-チオフェン (19.1 mmol, 4.15 g) の、アセトンと水 (15 mL / 30 mL) との共溶媒の溶液に、室温にて N-メ

50

チルモルホリンオキシド (NMO) (21.0 mmol、4.92 g、H₂O 中 50%) および OsO₄ (0.2 mmol、1.27 g、H₂O 中 4%) を添加した。その反応混合物を 24 時間室温で撹拌した。アセトンを経過した後、それを、EtOAc (70 mL × 4) で抽出した。合わせた溶液をブライン (70 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、そして真空中で濃縮した。SiO₂ でのクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン、2 / 3) により、4.3 g (90%) の 2 - (5 - ブロモ - チオフェン - 3 - イル) - ブタン - 2、3 - ジオールを異性体混合物 (主要 / 少数、8 / 1) との油状物として得た。主要異性体; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.10 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 2.54 (s, 1OH), 1.99 (d, J = 5.7 Hz, 1OH), 1.53 (s, 3H), 1.04 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。少数異性体; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.14 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 2.58 (s, 1OH), 2.07 (d, J = 4.0 Hz, 1OH), 1.46 (s, 3H), 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

10

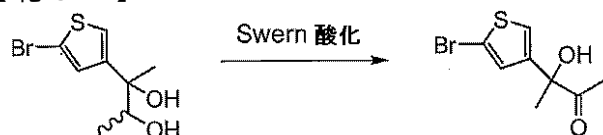
【0322】

C) 3 - (5 - ブロモ - チオフェン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシ - ブタン - 2 - オン

【0323】

【化34】

20



塩化オキサリル (19.12 mmol、2.43 g) の無水 CH₂Cl₂ (100 mL) 溶液を、-50 ~ -60 に冷却した。DMSO (39.83 mmol、2.83 mL) を、撹拌しながら高速で滴下した。5 分後、2 - (5 - ブロモ - チオフェン - 3 - イル) - ブタン - 2、3 - ジオール (15.93 mmol、4.0 g) の無水 CH₂Cl₂ (25 mL) の溶液を、温度を -50 ~ -60 に維持しながら 10 分間にわたって滴下した。15 分間撹拌した後、トリエチルアミン (80 mmol、11.15 mL) を、温度を -50 より下に維持しながら滴下した。ついで、撹拌を 5 分間続けた。その反応混合物を室温にまで温め、そして水 (100 mL) を添加した。分離した水層を CH₂Cl₂ (70 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空中で濃縮した。SiO₂ でのクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン、1 / 2) により、3.2 g (81%) の 3 - (5 - ブロモ - チオフェン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシ - ブタン - 2 - オンを油状物として得た; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.22 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.48 (s, 1OH), 2.16 (s, 3H), 1.72 (s, 3H)。

30

【0324】

40

(実施例 9.24: 5 - (5 - ブロモ - チオフェン - 3 - イル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 (化合物 24))

5 - (5 - ブロモ - チオフェン - 3 - イル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸を、実施例 9.1 に記載した様式と類似の様式で調製した。LC-MS m/z 301 (M - 1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 7.56 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 1.69 (s, 3H)。

【0325】

(実施例 9.25: 5 - (5 - クロロ - チオフェン - 3 - イル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル (化合物 25))

50

5 - (5 - クロロ - チオフェン - 3 - イル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステルを、実施例 9 . 1 に記載した様式と類似の様式で調製した。LC - MS m/z 273 ($M+1$) ; 1H NMR (400 MHz , DMSO - d_6) 7 . 47 (d , $J = 1 . 7$ Hz , 1 H) , 7 . 18 (d , $J = 1 . 7$ Hz , 1 H) , 6 . 42 (s , 1 H) , 3 . 89 (s , 3 H) , 1 . 70 (s , 3 H) 。

【 0 3 2 6 】

(実施例 9 . 26 : 5 - (5 - クロロ - チオフェン - 3 - イル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 (化合物 26))

5 - (5 - クロロ - チオフェン - 3 - イル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸を、実施例 9 . 1 に記載した様式と類似の様式で調製した。LC - MS m/z 259 ($M+1$) ; 1H NMR (400 MHz , DMSO - d_6) 7 . 45 (d , $J = 1 . 8$ Hz , 1 H) , 7 . 15 (d , $J = 1 . 8$ Hz , 1 H) , 6 . 30 (s , 1 H) , 1 . 68 (s , 3 H) 。

10

【 0 3 2 7 】

(実施例 9 . 27 : 5 - (4 - ブロモ - 5 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 (化合物 27))

5 - (4 - ブロモ - 5 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸を、実施例 9 . 1 に記載した様式と類似の様式で調製した。LC - MS m/z 315 ($M-1$) ; 1H NMR (400 MHz , CDCl₃) 6 . 92 (s , 1 H) , 6 . 38 (s , 1 H) , 2 . 36 (s , 3 H) , 1 . 82 (s , 3 H) 。

20

【 0 3 2 8 】

(実施例 9 . 28 : 5 - メチル - 4 - オキソ - 5 - チオフェン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 (化合物 28))

5 - メチル - 4 - オキソ - 5 - チオフェン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸を、実施例 9 . 1 に記載した様式と類似の様式で調製した。LC - MS m/z 223 ($M-1$) ; 1H NMR (400 MHz , CDCl₃) 7 . 37 (dd , $J = 2 . 9$, 1 . 3 Hz , 1 H) , 7 . 34 (dd , $J = 5 . 0$, 3 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 17 (dd , $J = 5 . 0$, 1 . 3 Hz , 1 H) , 6 . 39 (s , 1 H) , 1 . 82 (s , 3 H) 。

30

【 0 3 2 9 】

(実施例 9 . 29 : 本発明の化合物 (化合物 29 ~ 57) の調製)

本発明の化合物 29 ~ 57 を、本明細書中に記載した様式と類似の様式で調製した。これらの化合物各々についての MS データを、以下の表に示す：

【 0 3 3 0 】

【 化 3 5 】

化合物 番号	化学名	m/z
29	5-(4-フルオロ-フェニル)-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸	235.0 (M-1)

40

【 0 3 3 1 】

【化 3 6】

化合物 番号	化学名	m/z
30	5-メチル-4-オキソ-5-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ- フラン-2-カルボン酸	220.0 (M+1)
31	5-エチル-4-オキソ-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-フラン -2-カルボン酸	231.0 (M-1)
32	5-(2-フルオロ-フェニル)-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジ ヒドロ-フラン-2-カルボン酸	235.0 (M-1)
33	2-メチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-[2, 2']ビフラニル -5-カルボン酸	207.0 (M-1)
34	5-(3, 4-ジフルオロ-フェニル)-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸	253.2 (M-1)
35	5-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸	253.2 (M-1)
36	5-(2, 6-ジフルオロ-フェニル)-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸	253.2 (M-1)
37	5-(2, 5-ジクロロ-フェニル)-5-メチル-4-オキソ-4, 5- ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸	285.2 (M-1)
38	5-(3-メトキシ-フェニル)-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジ ヒドロ-フラン-2-カルボン酸	247.0 (M-1)
39	5-メチル-4-オキソ-5-m-トリル-4, 5-ジヒドロ-フラン- 2-カルボン酸メチルエステル	247.0 (M+1)
40	5-(3-エチル-フェニル)-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒ ドロ-フラン-2-カルボン酸メチルエステル	259.0 (M-1)
41	5-シクロヘキシ-1-エニル-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒ ドロ-フラン-2-カルボン酸メチルエステル	235.0 (M-1)
42	5-(3, 5-ジクロロ-フェニル)-5-メチル-4-オキソ-4, 5- ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸メチルエステル	301.0 (M+1)
43	5-(3, 5-ジクロロ-フェニル)-5-メチル-4-オキソ-4, 5- ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸	285.2 (M-1)
44	5-(3-ヨード-フェニル)-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジ ヒドロ-フラン-2-カルボン酸メチルエステル	359.0 (M+1)
45	5-シクロペンチル-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-フ ラン-2-カルボン酸メチルエステル	225.0 (M+1)

10

20

30

40

【 0 3 3 2 】

【化 3 7】

化合物 番号	化学名	m/z
46	5-シクロペンチル-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸	209.0 (M-1)
47	5-(3-シアノ-フェニル)-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸メチルエステル	258.2 (M+1)
48	5-(3-シアノ-フェニル)-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸	242.0 (M-1)
49	5-メチル-4-オキソ-5-[(E)-3-プロペニル]-フェニル-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸	257.4 (M-1)
50	5-(4-ブロモ-5-メチル-チオフェン-2-イル)-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸メチルエステル	331.0 (M+1)
51	5-ビフェニル-3-イル-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸	293.0 (M-1)
52	5-[(E)-3-ヘキシ-1-エニル]-フェニル-5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸	299.2 (M-1)
53	5-メチル-5-(4-メチル-チオフェン-2-イル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸メチルエステル	251.2 (M-1)
54	5-メチル-4-オキソ-5-(3-ビニル-フェニル)-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸	243.0 (M-1)
55	5-メチル-5-(4-メチル-チオフェン-2-イル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸	237.0 (M-1)
56	5-メチル-5-(5-メチル-チオフェン-3-イル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸	237.0 (M-1)
57	4-オキソ-5-フェニル-5-トリフルオロメチル-4, 5-ジヒドロ-フラン-2-カルボン酸	271.2 (M-1)

(実施例 10 : 本発明の化合物の分割)

(実施例 10 . 1 : 5 - (3 - ブロモ - フェニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 (化合物 13) の分割)

ラセミの 5 - (3 - ブロモ - フェニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 (4 . 12 g、13 . 87 mmol) の無水 CH_2Cl_2 (110 mL) 溶液に、トリエチルアミン (3 . 11 g、3051 mmol) を添加した。その溶液を 0 に冷却し、塩化メシル (1 . 75 g、15 . 26 mmol) をその温度で添加した。2 時間室温で撹拌した後、その反応混合物を再び 0 に冷却し、R (+) - メチルベンジル - アミン (1 . 68 g、13 . 87 mmol) を添加した。4 時間室温で撹拌した後、その反応混合物を水 (100 mL) およびブライン (70 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、そして真空中で濃縮した。SiO₂ でのクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc、3 / 1) により、1 . 64 g (30%) のジアステレオマーアミド 13A (¹H - NMR により > 98 de%) および 1 . 96 g (35%) のジアステレオマーアミド 13B (¹H - NMR により > 98 de%) を得た。

【 0 3 3 3 】

ジアステレオマーアミド 13A : R_f = 0 . 5 (ヘキサン / EtOAc、2 / 1) ; L

C - M S m / z 400 (M + 1) ; ^1H N M R (400 M H z , C D C l ₃) 7 . 53 (t , J = 1 . 8 H z , 1 H) , 7 . 46 (d d d , J = 8 . 0 , 1 . 8 , 1 . 0 H z , 1 H) , 7 . 42 - 7 . 38 (m , 4 H) , 7 . 36 - 7 . 31 (m , 2 H) , 7 . 23 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 6 . 93 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 6 . 29 (s , 1 H) , 5 . 29 (5 重線 , J = 7 . 1 H z , 1 H) , 1 . 80 (s , 3 H) , 1 . 66 (d , J = 6 . 8 H z , 3 H) 。

【 0 3 3 4 】

ジアステレオマーアミド 13 B : R_f = 0 . 6 (ヘキサン / E t O A c , 2 / 1) ; L C - M S m / z 400 (M + 1) ; ^1H N M R (400 M H z , C D C l ₃) 7 . 57 (t , J = 1 . 8 H z , 1 H) , 7 . 49 (d d d , J = 8 . 0 , 1 . 8 , 1 . 0 H z , 1 H) , 7 . 42 - 7 . 38 (m , 4 H) , 7 . 36 - 7 . 31 (m , 2 H) , 7 . 26 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 6 . 88 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 6 . 29 (s , 1 H) , 5 . 29 (5 重線 , J = 7 . 1 H z , 1 H) , 1 . 76 (s , 3 H) , 1 . 66 (d , J = 6 . 8 H z , 3 H) 。

10

【 0 3 3 5 】

((-) - 5 - (3 - ブロモ - フェニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸、[(-) - 化合物 13])

ジアステレオマーアミド 13 B (1 . 6 g 、 4 . 0 m m o l) のジオキサン (10 m L) 溶液を、濃 H C l (10 m L) を用いて、107 で 29 時間加熱した (または、140 で 20 分間マイクロ波照射した) 。その反応混合物を冷却した後、それをエーテル (50 m L) で抽出した。分離した有機層を N a H C O ₃ 溶液で処理し、その有機層中の酸生成物を消失させた。分離した有機層を p H 2 に酸性化し、そして E t O A c (50 m L × 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 m L × 5) およびブライン (50 m L) で洗浄し、乾燥させ (M g S O ₄) 、濃縮して、920 m g (77 %) の (-) - 化合物 13 を個体として得た :

20

[]_D - 102 . 6 ° (c 1 . 0 , M e O H) ; L C - M S m / z 297 (M + 1) ; ^1H N M R (400 M H z , C D C l ₃) 8 . 45 (b r s , 1 H , - O H) , 7 . 66 (t , J = 1 . 8 H z , 1 H) , 7 . 49 - 7 . 45 (m , 2 H) , 7 . 26 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 6 . 40 (s , 1 H) , 1 . 82 (s , 3 H) 。

【 0 3 3 6 】

30

((+) - 5 - (3 - ブロモ - フェニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸、[(+) - 化合物 13])

ジアステレオマーアミド 13 A を、上記の様式と類似の様式で加水分解し、(+) - 化合物 13 を得た :

[]_D + 141 . 0 ° (c 1 . 0 , M e O H) ; L C - M S m / z 297 (M + 1) ; ^1H N M R (400 M H z , C D C l ₃) 8 . 69 (b r s , 1 H , - O H) , 7 . 66 (t , J = 1 . 8 H z , 1 H) , 7 . 49 - 7 . 45 (m , 2 H) , 7 . 26 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 6 . 40 (s , 1 H) , 1 . 82 (s , 3 H) 。

【 0 3 3 7 】

(実施例 10 . 2 :)

40

化合物 24、26 および 56 を、実施例 10 . 1 に記載した方法と類似の方法を使用して、それぞれ (+) エナンチオマーおよび (-) エナンチオマーに分けた。

【 0 3 3 8 】

本出願全体にわたって、種々の刊行物、特許および公開された特許出願が引用されている。本出願に参照されるこれらの刊行物、特許および公開された特許出願の開示は、本開示にその全体が参考として援用される。当業者の範囲内である本願発明の改変および拡大は、上記開示内および添付の特許請求の範囲内に包含される。

【 0 3 3 9 】

種々の発現ベクターは当業者に利用可能であるが、内因性ヒト G P C R および非内因性ヒト G P C R の両方の利用の目的で、利用されるベクターは p C M V であることが最も好

50

ましい。このベクターは、Budapest Treaty for the International Recognition of the Deposit of Microorganisms for the Purpose of Patent Procedureの規定の下、1998年10月13日American Type Culture Collection (ATCC) (10801 University Blvd., Manassas, VA 20110-2209 USA)に登録された。そのDNAを、ATCCにより試験し、生存可能であると決定した。そのATCCは、pCMVに対する以下の登録番号で指定されている：ATCC # 203351。

【配列表】

2007512346000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2004/038920

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D307/68 C07D409/04 C07D409/10 A61K31/381 A61P3/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WISE, A. ET AL.: "MOLECULAR IDENTIFICATION OF HIGH AND LOW AFFINITY RECEPTORS FOR NICOTINIC ACID" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD, US, vol. 278, no. 11, 14 March 2003 (2003-03-14), pages 9869-9874, XP009011556 ISSN: 0021-9258 The whole document.	1-11,14, 17,18, 21-48
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 July 2005		Date of mailing of the international search report 08.08.2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Weisbrod, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Intern:
 Int'l Application No
 PCT/US2004/038920

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JIRKOVSKY, I.; CAYEN, M. N.: "Hypolipidemic 4,5-Dihydro-4-oxo-5,5-disubstituted-2-fura necarboxylic Acids" J. MED. CHEM., vol. 25, no. 10, 1982, pages 1154-1156, XP002325393 Abstract; compounds 5b to 5d and 7b.	1-11,14, 17,18, 21-48
Y	WO 80/00025 A (AMERICAN HOME PROD CORP) 10 January 1980 (1980-01-10) Abstract; claims 1-5, 7, 8, 11, 27, 28.	1-11,14, 17,18, 21-48
Y	US 4 244 958 A (JIRKOVSKY ET AL) 13 January 1981 (1981-01-13) Abstract; claims 1-5, 7, 8, 11, 23, 26.	1-11,14, 17,18, 21-48
Y	KALLAI-SANFACON, M. A.: "Effect of AY-25,712 and Other Lipid-Lowering Agents on Liver Catalase and Liver Carnitine Acetyltransferase in Rats" PROC. SOC. EXP. BIOL. MED., vol. 173, 1983, pages 367-371, XP009046683 Page 367, paragraph 1.	1-11,14, 17,18, 21-48
P,Y	US 2004/142377 A1 (UNETT DAVID J 'US! ET AL) 22 July 2004 (2004-07-22) Abstract; claims.	1-11,14, 17,18, 21-48
A	CAINE, D. S.; PAIGE, M. A.: "Reactions of a 3(2H)-Furanone Lithium Enolate with 4-Halocrotonates" SYNLETT, vol. 9, 1999, pages 1391-1394, XP001206137 Compounds 5a/5b.	1-48
A	MEISTER, H.; PEITSCHER, G.: "Reaktionsprodukte aus 3,5-Octadiin-2,7-diol" LIEBIGS ANN. CHEM., 1974, pages 1908-1914, XP009046694 Page 1909, compound 3.	1-48

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/038920

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 27-37 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.: —
because they relate to parts of the international Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.: —
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2004 /038920

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-11, 17, 21-48 (all part) and 14, 18 (all complete)

Compounds (I) wherein R3 is aryl, substituted phenyl, 2-chlorophenyl, 3-chlorophenyl or naphthyl; and subject matter referring to such compounds (I).

- 1.1. claims: 1-5 and 23-48 (all part)

Compounds (I) wherein R3 is unsubstituted aryl and R4 is H; as well as subject matter referring to such compounds (I);

- 1.2. claims: 1-5, 6-10, and 22-48 (all part)

Compounds (I) wherein R3 is unsubstituted aryl and R4 is ethyl, n-propyl, C4-6alkyl or C1-6haloalkyl; as well as subject matter referring to such compounds (I);

- 1.3. claims: 1-11, 17, 21-48 (all part) and 14, 18 (all complete)

Compounds (I) wherein R3 is substituted aryl, substituted phenyl, 2-chlorophenyl, 3-chlorophenyl or naphthyl; as well as subject matter referring to such compounds (I).

2. claims: 1-11, 17, 21-48 (all part) and 16 (complete)

Compounds (I) wherein R3 is C3-7cycloalkyl or C3-7cycloalkenyl; as well as subject matter referring to such compounds (I).

3. claims: 1-11, 17, 21-48 (all part) and 12-13, 15, 19, 20 (all complete)

Compounds (I) wherein R3 is heteroaryl, C3-7heterocycloalkyl or C3-7heterocycloalkenyl; as well as subject matter referring to such compounds (I).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2004/038920

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 8000025	A	10-01-1980	US 4169202 A	25-09-1979
			AT 1449 T	15-08-1982
			AU 537177 B2	14-06-1984
			AU 4689279 A	13-12-1979
			CA 1118777 A1	23-02-1982
			CY 1305 A	06-12-1985
			DE 2963526 D1	07-10-1982
			DK 37580 A ,B,	29-01-1980
			EP 0006305 A1	09-01-1980
			ES 8100283 A1	16-01-1981
			HK 76785 A	18-10-1985
			HU 180199 B	28-02-1983
			IE 48754 B1	15-05-1985
			IE 48755 B1	15-05-1985
			JP 1008629 B	14-02-1989
			JP 55500473 T	31-07-1980
			KE 3555 A	30-08-1985
			MY 27786 A	31-12-1986
			PH 15720 A	18-03-1983
			WO 8000025 A1	10-01-1980
			ZA 7902773 A	28-01-1981
US 4244958	A	13-01-1981	NONE	
US 2004142377	A1	22-07-2004	US 2005004178 A1	06-01-2005

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)		A 6 1 K 45/00		
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 2 1	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)		A 6 1 P 3/00		
A 6 1 P 3/06 (2006.01)		A 6 1 P 3/06		
A 6 1 P 9/10 (2006.01)		A 6 1 P 9/10	1 0 1	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)		A 6 1 P 9/10	1 0 3	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)		A 6 1 P 3/10		
A 6 1 P 9/12 (2006.01)		A 6 1 P 3/04		
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 9/12		
		A 6 1 P 9/10		
		A 6 1 P 25/00		
		A 6 1 P 43/00	1 1 1	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ジュン, ジェ - キュ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 7, サン ディエゴ, キャメラス ウォーク 1
6 4 7 8

(72) 発明者 センプル, グレーム
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 7, サン ディエゴ, カミーノ コドーニズ 1
5 9 2 0

(72) 発明者 ジョンソン, ベンジャミン アール.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 2, サン ディエゴ, ルボン ドライブ 3 4 1
5, ナンバー 4 2 5

F ターム(参考) 4C037 MA10

4C063 AA01 BB01 BB06 CC92 DD75 EE01

4C084 AA19 MA02 NA05 NA14 ZC022 ZC751 ZC752

4C086 AA01 AA02 AA03 BA03 BB02 GA02 GA03 MA01 MA04 NA14

ZA02 ZA36 ZA40 ZA42 ZA45 ZA70 ZC02 ZC21 ZC33 ZC35