

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4555683号  
(P4555683)

(45) 発行日 平成22年10月6日 (2010. 10. 6)

(24) 登録日 平成22年7月23日 (2010. 7. 23)

(51) Int. Cl.

F I

<b>C O 7 C 233/65</b>	<b>(2006. 01)</b>	C O 7 C 233/65	C S P
<b>A 6 1 K 31/166</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/166	
<b>A 6 1 K 31/18</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/18	
<b>A 6 1 K 31/381</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/381	
<b>A 6 1 K 31/40</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/40	

請求項の数 9 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-526766 (P2004-526766)
(86) (22) 出願日	平成15年7月24日 (2003. 7. 24)
(65) 公表番号	特表2005-534706 (P2005-534706A)
(43) 公表日	平成17年11月17日 (2005. 11. 17)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/008104
(87) 国際公開番号	W02004/014842
(87) 国際公開日	平成16年2月19日 (2004. 2. 19)
審査請求日	平成18年7月14日 (2006. 7. 14)
(31) 優先権主張番号	02017587.3
(32) 優先日	平成14年8月7日 (2002. 8. 7)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	397056695
	サノフィーアベンティス・ドイツュラント ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク テル・ハフツング
	ドイツ連邦共和国デー 6 5 9 2 9 フラン クフルト・アム・マイン、ブリュニングシ ユトラーセ 5 0
(74) 代理人	100091731
	弁理士 高木 千嘉
(74) 代理人	100127926
	弁理士 結田 純次
(74) 代理人	100105290
	弁理士 三輪 昭次

最終頁に続く

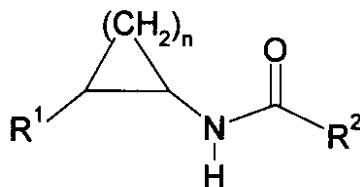
(54) 【発明の名称】 アシル化されたアリールシクロアルキルアミンおよび医薬としてのそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



I

〔式中：

R<sup>1</sup>は非置換フェニルであり；

R<sup>2</sup>はフェニル、オキサゾリル、ピラジニル、チアゾリル、ピリジニル、テトラヒドロキノリニル、ピロリル、ベンゾイミダゾリル、チオフェニル、ピラゾリルまたはインドリルであり、これらは非置換であるかまたは1つもしくはそれ以上の同一または異なる置換基を有し、該置換基は以下からなる群より選択され：

F；Cl；C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル；C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルコキシメチル；CF<sub>3</sub>；フェニル；ヘテロアリー  
ル-メチル；C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルコキシ；C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキルスルホニル；NH<sub>2</sub>；C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキ  
ルアミノ；ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)アミノ；(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル)-SO<sub>2</sub>NH-；ピロリジニル

；ピペリジニルおよびモルホリニル；

ヘテロアリールはチオフェニルまたはピリジニルであり；

n は 1 であり；

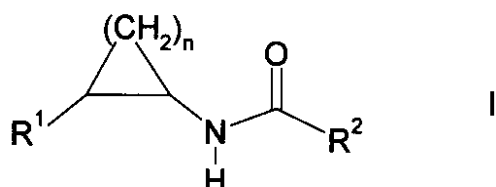
但し、 $R^2$  は非置換フェニル、3 - メトキシフェニル、非置換チエニル、非置換ピリジニル、2,6 - ジクロロピリジン - 4 - イルまたは 3,4,5 - トリメトキシフェニルであることはできない；

の化合物の立体異性体形のいずれかまたは任意の比におけるその混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

医薬としての使用のための、式 I

【化 2】



〔式中：

$R^1$  は非置換フェニルであり；

$R^2$  はフェニル、オキサゾリル、ピラジニル、チアゾリル、ピリジニル、テトラヒドロキノリニル、ピロリル、ベンゾイミダゾリル、チオフェニル、ピラゾリルまたはインドリルであり、これらは非置換であるかまたは 1 つもしくはそれ以上の同一または異なる置換基を有し、該置換基は以下からなる群より選択され：

$F$ ； $Cl$ ； $C_1 - C_3$  アルキル； $C_1 - C_3$  - アルコキシメチル； $CF_3$ ；フェニル；ヘテロアリール - メチル； $C_1 - C_3$  - アルコキシ； $C_1 - C_3$  - アルキルスルホニル； $NH_2$ ； $C_1 - C_4$  - アルキルアミノ；ジ( $C_1 - C_4$  - アルキル)アミノ；( $C_1 - C_3$  - アルキル) -  $SO_2$   $NH$  - ；ピロリジニル；ピペリジニルおよびモルホリニル；

ヘテロアリールはチオフェニルまたはピリジニルであり；

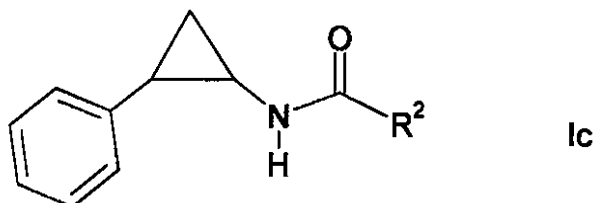
n は 1 である；

の化合物の立体異性体形のいずれかまたは任意の比におけるその混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

式 Ic

【化 3】



〔式中：

$R^2$  は以下からなる群より選択される：

- 4 - フルオロフェニル、
- 4 - クロロフェニル、
- 4 - ( $C_1 - C_3$  - アルコキシ) - フェニル、
- 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、
- 3,4 - ジメチルフェニル、
- 2,4 - ジメチルフェニル、

4 - クロロ - 2 - メチルフェニル、	
2 - メトキシ - 4 - メチルフェニル、	
3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル、	
1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル、	
1 - (4 - フルオロフェニル) - 3,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル、	
1H - インドール - 4 - イル、	
1H - インドール - 6 - イル、	
1 - イソプロピル - 2 - トリフルオロメチル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル、	
1 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル、	
2,4 - ジメチルオキサゾール - 5 - イル、	10
2,4 - ジメチルチアゾール - 5 - イル、	
2,5 - ジメチル - 1H - ピロール - 3 - イル、	
2,5 - ジメチル - 1 - フェニル - 1H - ピロール - 3 - イル、	
2,5 - ジメチル - 1 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 1H - ピロール - 3 - イル、	
2,5 - ジメチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル、	
2,6 - ジクロロピリジン - 3 - イル、	
2,6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル、	
2,6 - ジメチルピリジン - 3 - イル、	
2 - アミノ - 4,6 - ジメチルピリジン - 3 - イル、	
2 - アミノ - 6 - クロロピリジン - 3 - イル、	20
2 - アミノピリジン - 3 - イル、	
2 - クロロ - 6 - メチルピリジン - 3 - イル、	
2 - クロロピリジン - 4 - イル、	
2 - シクロプロピル - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル、	
2 - ジメチルアミノ - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル、	
2 - ジメチルアミノピリジン - 4 - イル、	
2 - エチル - 5 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル、	
2 - メチル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル、	
2 - メチル - 3H - ベンズイミダゾール - 5 - イル、	
2 - メチルピリジン - 3 - イル、	30
2 - メチル - 6 - トリフルオロメチルピリジン - 3 - イル、	
2 - メチルチアゾール - 5 - イル、	
2 - (モルホリン - 4 - イル) - ピリジン - 4 - イル、	
2 - (ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル、	
3,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル、	
3 - アミノ - 5,6 - ジメチルピラジン - 2 - イル、	
3 - アミノ - 5 - メチルピラジン - 2 - イル、	
3 - アミノピラジン - 2 - イル、	
3 - ジメチルアミノ - 4 - メチルフェニル、	
3 - ジメチルアミノフェニル、	40
3H - ベンズイミダゾール - 5 - イル、	
1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル、	
3 - メチルスルホニルアミノ - 2 - メチルフェニル、	
3 - メチルスルホニルアミノフェニル、	
3 - (モルホリン - 4 - イル) - フェニル、	
3 - (ピペリジン - 1 - イル) - フェニル、	
3 - (ピロリジン - 1 - イル) - フェニル、	
4,6 - ジメチルピリジン - 3 - イル、	
4 - クロロ - 3 - メチルスルホニルアミノフェニル、	
4 - メチル - 3 - メチルアミノフェニル、	50

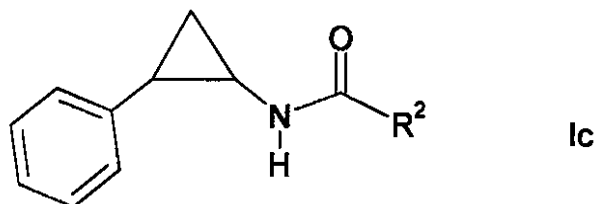
- 4 - メチルチアゾール - 5 - イル、  
 5,6,7,8 - テトラヒドロキノリン - 3 - イル、  
 5 - アミノ - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル、  
 5 - メチルスルホニル - 2 - メチルフェニル、  
 5 - メチル - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル、  
 5 - メチルピリジン - 3 - イル、  
 5 - メチルピラジン - 2 - イル、  
 6 - クロロピリジン - 3 - イル、  
 6 - ジメチルアミノピリジン - 3 - イル、  
 6 - メトキシメチルピリジン - 3 - イル、  
 6 - メトキシピリジン - 3 - イル、  
 6 - メチル - 2 - メチルアミノピリジン - 3 - イル、  
 6 - メチルアミノピラジン - 2 - イル、  
 6 - メチルピリジン - 3 - イル、  
 6 - (モルホリン - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル、  
 6 - (ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル、  
 6 - トリフルオロメチルピリジン - 3 - イル、  
 2,3 - ジクロロフェニル、  
 3 - クロロ - 4 - (イソプロピルスルホニル)チオフェン - 2 - イル、  
 4 - メトキシフェニル、  
 4 - エトキシフェニル、  
 3 - メトキシフェニル、  
 3 - エトキシフェニル、  
 2 - メチル - チオフェン - 3 - イル、  
 3 - クロロ - 4 - メチル - チオフェン - 2 - イル、  
 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル、  
 5 - メチル - チオフェン - 2 - イル、  
 4 - メチル - チオフェン - 2 - イル、  
 3 - メチル - チオフェン - 2 - イル、  
 4 - トリフルオロメチルフェニル、  
 4 - エチルアミノフェニル、  
 4 - メチルアミノフェニル、  
 2 - アミノフェニル、  
 2 - クロロフェニル、  
 3 - クロロ - 4 - メチルフェニル、  
 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル、  
 2 - クロロ - 3 - メチルフェニル、  
 2 - メチルフェニル、  
 3 - イソブチリルアミノフェニル、および  
 2 - フルオロフェニルおよび }

の化合物の立体異性体形のいずれかまたは任意の比におけるその混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

式 Ic

## 【化 4】



〔式中：〕

R<sup>2</sup>は以下からなる群より選択される：

10

- 4 - フルオロフェニル、
- 2,4 - ジメチルフェニル、
- 1H - インドール - 4 - イル、
- 1H - インドール - 6 - イル、
- 1 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル、
- 2,4 - ジメチルオキサゾール - 5 - イル、
- 2,4 - ジメチルチアゾール - 5 - イル、
- 2,5 - ジメチル - 1 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 1H - ピロール - 3 - イル、
- 2,6 - ジメチルピリジン - 3 - イル、
- 2 - アミノ - 4,6 - ジメチルピリジン - 3 - イル、
- 2 - アミノピリジン - 3 - イル、
- 2 - クロロ - 6 - メチルピリジン - 3 - イル、
- 2 - シクロプロピル - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル、
- 2 - メチル - 3H - ベンズイミダゾール - 5 - イル、
- 2 - メチルチアゾール - 5 - イル、
- 3 - アミノ - 5,6 - ジメチルピラジン - 2 - イル、
- 3 - アミノ - 5 - メチルピラジン - 2 - イル、
- 3 - アミノピラジン - 2 - イル、
- 3 - ジメチルアミノフェニル、
- 3 - メチルスルホニルアミノ - 4 - メチルフェニル、
- 3 - メチルスルホニルアミノフェニル、
- 3 - (モルホリン - 4 - イル) - フェニル、
- 3 - (ピペリジン - 1 - イル) - フェニル、
- 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - フェニル、
- 5,6,7,8 - テトラヒドロキノリン - 3 - イル、
- 5 - メチル - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル、
- 6 - メチルアミノピリジン - 2 - イル、
- 6 - メトキシメチルピリジン - 3 - イル、
- 6 - メトキシピリジン - 3 - イル、
- 6 - メチルピリジン - 3 - イル、
- 6 - (モルホリン - 4 - イル)ピリジン - 3 - イル
- 2,3 - ジクロロフェニル、
- 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル、
- 5 - メチル - チオフェン - 2 - イル、
- 2,5 - ジメチル - 1 - (チオフェン - 2 - イルメチル) - 1H - ピロール - 3 - イル、
- 3 - クロロ - 4 - イソプロピルスルホニルチオフェン - 2 - イル、
- 1H - インドール - 5 - イル、および
- 2,4 - ジフルオロフェニル〕

20

30

40

の化合物の立体異性体形のいずれかまたは任意の比におけるその混合物、またはその薬学的に許容される塩。

50

## 【請求項 5】

医薬としての使用のための、請求項 3 または 4 に記載の式 Ic の化合物の立体異性体形のいずれかまたは任意の比におけるその混合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 6】

請求項 2 または 5 に記載の有効用量の少なくとも 1 つの式 I または Ic の化合物の立体異性体形のいずれかもしくは任意の比におけるその混合物、および / またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体を含有する医薬製剤。

## 【請求項 7】

内皮 NO シンターゼの発現を刺激する薬の製造のための、請求項 2 に記載の式 I または請求項 5 に記載の式 Ic の化合物の立体異性体形のいずれかもしくは任意の比におけるその混合物、またはその薬学的に許容される塩の使用。

10

## 【請求項 8】

心血管疾患、安定または不安定狭心症、冠状動脈性心疾患、プリンスメタルアンギナ、急性冠状動脈疾患症候群、心不全、心筋梗塞、発作、血栓症、末梢動脈閉塞性疾患、内皮機能不全、アテローム性動脈硬化、再狭窄、PTCA 後の内皮損傷、高血圧、本態性高血圧、肺高血圧、続発性高血圧、腎血管性高血圧症、慢性的糸球体腎炎、勃起不全、心室性不整脈、糖尿病、糖尿病合併症、ネフロパシー、網膜症、脈管形成、気管支喘息、慢性腎不全、肝硬変、骨粗鬆症、制限された記憶能力もしくは制限された学習能力の治療のための医薬、または閉経後の女性もしくは避妊剤を使用している女性の心血管危険度を低下させるための医薬の製造のための、請求項 2 に記載の式 I または請求項 5 に記載の式 Ic の化合物の立体異性体形のいずれかもしくは任意の比におけるその混合物、またはその薬学的に許容される塩の使用。

20

## 【請求項 9】

心血管疾患、安定または不安定狭心症、冠状動脈性心疾患、プリンスメタルアンギナ、急性冠状動脈疾患症候群、心不全、心筋梗塞、発作、血栓症、末梢動脈閉塞性疾患、内皮機能不全、アテローム性動脈硬化、再狭窄、PTCA 後の内皮損傷、高血圧、本態性高血圧、肺高血圧、続発性高血圧、腎血管性高血圧症、慢性的糸球体腎炎、勃起不全、心室性不整脈、糖尿病、糖尿病合併症、ネフロパシー、網膜症、脈管形成、気管支喘息、慢性腎不全、肝硬変、骨粗鬆症、制限された記憶能力もしくは制限された学習能力の治療のため、または閉経後の女性もしくは避妊剤を使用している女性の心血管危険度を低下させるための、請求項 2 に記載の式 I または請求項 5 に記載の式 Ic の化合物の立体異性体形のいずれかもしくは任意の比におけるその混合物、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬。

30

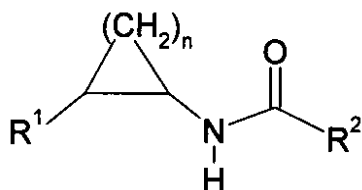
## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は式 I :

## 【化 1】



40

(式中、R¹、R²および n は以下で示される意味を有する)  
 のアシル化されたアリールシクロアルキルアミンに関する。式 I の化合物は、心血管疾患、例えばアテローム性動脈硬化、血栓症、冠状動脈疾患、高血圧および心不全を含む種々の疾患状態の治療において有用である、価値ある薬学的に活性な化合物である。それらは、酵素内皮一酸化窒素 (NO) シンターゼの発現をアップレギュレートし、そして上記酵素の発現増加または NO レベルの増加または減少した NO レベルの正常化が要求される身体状態において適用され得る。本発明はさらに、式 I の化合物の製造方法、特に医薬の活性成分

50

としての該化合物の使用、および該化合物を含有する医薬製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

内皮NOシンターゼ(eNOS、NOS-III)は、アルギニンの酸化反応によって一酸化窒素(NO)を産生する3つのアイソザイムの群に帰属する。内皮に放出されたNOは、多数の重要な心血管機構の中心的重要性を有する。それは血管拡張作用を有し、そして血小板の凝集、内皮への白血球の接着および内膜平滑筋細胞の増殖を阻害する。

【0003】

内皮NOシンターゼは、転写および転写後のレベルの両方で生理的および病態生理学的調節に従う。すでに内皮に存在する酵素は、特異的なアミノ酸のリン酸化によるだけでなく、特異的タンパク質との直接的相互作用によってもまた、カルシウムに依存およびカルシウムから独立した活性化を受け得る。この通常一時的なNO放出の刺激因子は、細胞外アルギニン、17-β-エストロゲン、および血流によって内皮の内腔面に及ぼされる機械的刺激(剪断応力)である。さらに、後者は転写レベルでeNOSの調節につながる。従って、例えばSessaら(Circ. Research 74 (1994) 349)は、運動トレーニングおよびそれに関連する剪断応力の増加によってeNOSの著しい増加を得ることが可能であった。

【0004】

転写後のレベルの調節が生体内で重要かどうかは明白に証明されなかった。従って、例えば、高いアルギニン用量の投与の後には、冠動脈性心臓病患者の内皮に依存した血管緊張低下の一時的な改善のみ生じる。

【0005】

他方、eNOSタンパクのアップレギュレーションの有意性は科学的に受け入れられる。従って、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤シンバスタチンの保護特性が、脂質低下効果以外によるものであり、ある程度インビボでのeNOS発現の増加によると考え得ることを示す所見がある(Endresら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA(1998)8880)。さらに、eNOS遺伝子(「eNOSプロモータ」)の5'-フランキング領域における単一の点突然変異、およびそれに関連したeNOS遺伝子転写速度の減少が、日本人集団において、冠動脈痙攣の危険度の増加と関係していることがさらに知られている(Nakayamaら, Circulation 99 (1999) 2864)。

【0006】

従って現在の推定は、eNOS調節の転写および転写後のメカニズムが、多数の障害、特に心血管障害においてひどく乱されるということである。多種多様な心血管障害の非常に初期の段階でさえ、血管を覆う内皮のこのタイプの機能不全が生体活性なNOの欠陥につながる可能性があり、それは測定できる病態生理学的および形態的变化の形で障害の進行につれて明らかにされる。このように、アテローム発生の初めの臨界段階、例えば低密度リポタンパクの酸化、血管内膜における単核細胞の補充および沈積ならびに内膜細胞の増殖は、内皮NO放出の減少によって速度を上げる。アテローム発生の帰結は血管の内側でのプラーク発生であり、これは次に、剪断応力の減退によって、内皮NO放出の更なる減少および病理における更なる低下につながる。内皮NOはまた血管拡張因子であるので、その減少はしばしば高血圧につながり、それは独立危険因子として更なる器官損傷を引き起こし得る。

【0007】

従って、これらの障害の治療に対する治療的アプローチの目標は、内皮NO発現を増加させることによって事象のこの連鎖を中断することではなければならない。以前損傷した血管においてNOシンターゼの過剰発現をインビトロでもたらし遺伝子導入実験は、実際、記載されるプロセスに対抗し得、従って、このアプローチの正しさの証拠である(Varenne他, Hum. Gene Ther. 11 (2000) 1329)。

【0008】

細胞培養において、eNOS転写および発現についての直接的効果をもたらす得るいくつかの低分子量化合物が、文献に開示されている。しかし、すでに述べられたスタチンは、これまでのところ副作用として生体内でeNOSの増加を示すことが可能な唯一の物質である。

10

20

30

40

50

しかし、この種類の物質の副作用の公知の範囲を考慮して、この効果が、どの程度、毒物的に問題のない用量で存在するかは不明である。

【 0 0 0 9 】

Liao他は、W099/47153およびW000/03746において、rhoGTPアーゼ阻害剤ならびに、内皮細胞においてeNOSを増やすためおよび例えば発作または肺高血圧のような種々の障害の治療のためにアクチン細胞骨格の構築に影響するが、しかしながらこれを達成する特別の方法を必要としない薬剤、の使用を特許請求する。

【 0 0 1 0 】

WO 02/064146、WO 02/064545、WO 02/064565およびWO 02/064546は、内皮細胞のeNOS発現をアップレギュレートし、そして種々の疾患の治療のための有用な薬学的に活性な成分であるアシル化された、ベンゾ縮合シクロアルケニルアミンを開示するが、有利な特性プロフィールを有する更なるeNOS発現エンハンサについてのたゆみない必要がある。本発明は、式 I の化合物およびそれらを使用する方法を提供することによってこの必要を満たす。

10

【 発明の開示 】

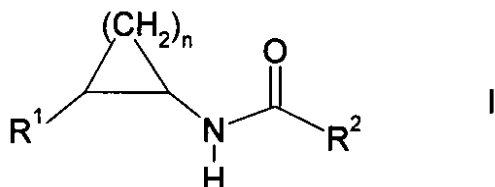
【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 1 】

本発明は、式 I

【 化 2 】

20



のアシル化されたアリールシクロアルキルアミンの立体異性体形のいずれかおよび任意の比におけるその混合物、ならびにその薬学的に許容される塩であり、ここで式 I において、

【 0 0 1 2 】

R¹はアリールまたはヘテロアリールであり、この両方とも非置換であるかまたは1つもしくはそれ以上の同一または異なる置換基で置換され、該置換基は以下からなる群より選択され：C₁ - C₆ - アルキル、ハロゲン、CF₃、C₁ - C₆ - アルコキシ、C₁ - C₆ - アルキルメルカプト、-CN、COOR¹⁰、CONR¹¹R¹²、NR¹³R¹⁴、S(O)ₘR¹⁵およびS(O)₂NR¹⁶R¹⁷；

30

R²はアリールまたはヘテロアリール基であり、この両方とも非置換であるかまたは1つもしくはそれ以上の同一または異なる置換基を有し、該置換基は以下からなる群より選択され：

ハロゲン； -CN；NH₂；非置換および少なくとも一置換C₁ - C₁₀ - アルキル、C₂ - C₁₀ - アルケニル、C₂ - C₁₀ - アルキニル、C₁ - C₁₀ - アルコキシ、C₁ - C₁₀ - アルキルアミノおよびジ(C₁ - C₁₀ - アルキル)アミノ（該置換基はF、OH、C₁ - C₈ - アルコキシ、アリールオキシ、C₁ - C₈ - アルキルメルカプト、NH₂、C₁ - C₈ - アルキルアミノおよびジ(C₁ - C₈ - アルキル)アミノからなる群より選択される）；C₃ - C₅ - アルカンジイル；フェニル；ヘテロアリール；アリール - 置換またはヘテロアリール - 置換C₁ - C₄ - アルキル；CF₃；NO₂；OH；フェノキシ；ベンジルオキシ；(C₁ - C₁₀ - アルキル) - COO - ；S(O)ₘR²⁰；SH；フェニルアミノ；ベンジルアミノ；(C₁ - C₁₀ - アルキル) - CONH - ；(C₁ - C₁₀ - アルキル) - CO - N(C₁ - C₄ - アルキル) - ；フェニル - CONH - ；フェニル - CO - N(C₁ - C₄ - アルキル) - ；ヘテロアリール - CONH - ；ヘテロアリール - CO - N(C₁ - C₄ - アルキル) - ；(C₁ - C₁₀ - アルキル) - CO - ；フェニル - CO - ；ヘテロアリール - CO - ；CF₃CO - ；-OCH₂O - ；-OCF₂O - ；OCH₂CH₂O - ；-CH₂CH₂O - ；COOR²¹；CONR²²R²³；C(NH) - NH₂；SO₂NR²⁴R²⁵；R²⁶SO₂NH - ；R²⁷SO₂N(C₁ - C₆ - アルキル) - ；ならびにN、OおよびSからなる群より選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む飽和または少なくとも一不飽和脂肪族単環式5員～

40

50



7 員の複素環残基（該複素環はハロゲン、 $C_1 - C_3$  - アルキル、 $C_1 - C_3$  - アルコキシ、OH、オキソおよび $CF_3$ からなる群より選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で置換され得、場合により該複素環は $R^2$ を表すアリール基又はヘテロアリール基に縮合され得る）；ここで全てのアリール、ヘテロアリール、フェニル、アリール - 含有、ヘテロアリール - 含有およびフェニル - 含有基（該基は場合により $R^2$ を表すアリール基またはヘテロアリール基の置換基中に存在する）は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 - C_3$  - アルキル、OH、 $C_1 - C_3$  - アルコキシおよび $CF_3$ からなる群より選択される 1 つまたはそれ以上の置換基により置換され得、

【0013】

$R^{10}$ はH； $C_1 - C_6$  - アルキルまたはベンジルであり、ここで該フェニル基は $-CN$ 、 $C_1 - C_3$  - アルキル、 $C_1 - C_3$  - アルコキシおよび $CF_3$ からなる群より選択される 1 つまたはそれ以上の同一または異なる置換基で置換され得；

10

$R^{11}$ は以下からなる群より選択され：

H； $C_1 - C_6$  - アルキル（該アルキル基はフェニル；インダニル；およびヘテロアリールにより置換され得る）；ここで芳香族基の各々は非置換でもよいしまたはハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 - C_3$  - アルキル、 $C_1 - C_3$  - アルコキシおよび $CF_3$ からなる群からの 1 つまたはそれ以上の同一または異なる置換基を有し；

$R^{12}$ はHまたは $C_1 - C_6$  - アルキルであり；

$R^{13}$ は以下からなる群より選択され：

H； $C_1 - C_6$  - アルキル；ならびに非置換および置換フェニル、ベンジル、ヘテロアリール、フェニル - CO - およびヘテロアリール - CO - （該置換基はハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 - C_3$  - アルキル、 $C_1 - C_3$  - アルコキシおよび $CF_3$ からなる群より選択され、ここで 1 つまたはそれ以上のこれらの置換基が存在し得る）；

20

【0014】

$R^{14}$ はHまたは $C_1 - C_6$  - アルキルであり；

$R^{15}$ は以下からなる群より選択され：

$C_1 - C_6$  - アルキル； $CF_3$ ；ならびに置換および非置換フェニルおよびヘテロアリール（該置換基はハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 - C_3$  - アルキル、 $C_1 - C_3$  - アルコキシおよび $CF_3$ からなる群より選択され、ここで 1 つまたはそれ以上のこれらの置換基が存在し得る）；

$R^{16}$ は $R^{11}$ とは独立に $R^{11}$ と同様に定義され；

$R^{17}$ は $R^{12}$ とは独立に $R^{12}$ と同様に定義され；

30

$R^{20}$ は以下からなる群より選択され：

$C_1 - C_{10}$  - アルキル（該アルキル基はF、OH、 $C_1 - C_8$  - アルコキシ、アリールオキシ、 $C_1 - C_8$  - アルキルメルカプト、 $C_1 - C_8$  - アルキルアミノおよびジ( $C_1 - C_8$  - アルキル)アミノからなる群より選択される 1 つまたはそれ以上の置換基により置換され得る）； $CF_3$ ；ならびに置換および非置換フェニルおよびヘテロアリール（該置換基はハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 - C_3$  - アルキル、 $C_1 - C_3$  - アルコキシおよび $CF_3$ からなる群より選択され、ここで 1 つまたはそれ以上のこれらの置換基が存在し得る）；

$R^{21}$ は以下からなる群より選択され：

H； $C_1 - C_{10}$  - アルキル（該アルキルはF、 $C_1 - C_8$  - アルコキシおよびジ( $C_1 - C_8$  - アルキル)アミノからなる群より選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で置換され得る）；アリール - ( $C_1 - C_4$  - アルキル) - およびヘテロアリール - ( $C_1 - C_4$  - アルキル) - （この両方ともハロゲン、 $C_1 - C_4$  - アルキル、 $C_1 - C_4$  - アルコキシおよびジ( $C_1 - C_6$  - アルキル)アミノからなる群より選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で置換され得る）；

40

【0015】

$R^{22}$ は以下からなる群より選択され：

H； $C_1 - C_{10}$  - アルキル（該アルキルはF、 $C_1 - C_8$  - アルコキシ、ジ( $C_1 - C_8$  - アルキル)アミノおよびフェニルからなる群より選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で置換され得る）；フェニル；インダニル；およびヘテロアリール；ここで芳香族基の各々は非置換であってもよいし、またはハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 - C_3$  - アルキル、 $C_1 - C_3$  - アルコキシおよび $CF_3$ からなる群より選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で置換され得；

50

$R^{23}$ はHまたは $C_1 - C_{10}$ -アルキルであり；  
 $R^{24}$ は $R^{22}$ とは独立に $R^{22}$ と同様に定義され；  
 $R^{25}$ は $R^{23}$ とは独立に $R^{23}$ と同様に定義され；  
 $R^{26}$ は $R^{20}$ とは独立に $R^{20}$ と同様に定義され；  
 $R^{27}$ は $R^{20}$ とは独立に $R^{20}$ と同様に定義され；

ヘテロアリールはN、OおよびSからなる群より選択される1つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む5員～10員の芳香族単環式または二環式複素環残基であり；

アリールはフェニル、ナфта - 1 - イルまたはナфта - 2 - イルであり；

mは0、1または2であり；

nは1、2、3または4であり；

但し、 $R^1$ が非置換フェニルである場合、 $R^2$ は非置換フェニル、4 - ブロモフェニル、3 - メトキシフェニル、クロロ置換4H - チエノ[3,2 - b]ピロール - 5 - イル、非置換チエニル、ナフチリジニル、非置換ピリジニル、3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル、2,6 - ジクロロピリジン - 4 - イルまたは3,4,5 - トリメトキシフェニルであることはできない。

#### 【0016】

例えばアリール、ヘテロアリール、アルキル等のような式Iの化合物における基または置換基がいくつか存在する場合、それらは全て互いに独立に示された意味を有し、従ってそれぞれ個々の場合において互いに同一でも異なっているもよい。例として、ジ( $C - C_{10}$  - アルキル)アミノ基が挙げられ、ここで該アルキル置換基は同一でも異なっているもよい。式Iの化合物における基が少なくとも一置換され得る場合、または該基が1つまたはそれ以上の置換基を有する場合、例えば1、2、3、4または5個の置換基で置換されてもよい。基が2つまたはそれ以上の置換基で置換される場合、該置換基は互いに同一でも異なっているもよい。

#### 【0017】

アルキル、アルケニルおよびアルキニル残基は直鎖または分枝鎖の非環式または環式であってよい。これはまた、それらが他の基、例えばアルコキシ基、アルコキシカルボニル基または置換されたアミノ基の一部である場合、またはそれらが置換されている場合に適用する。

#### 【0018】

アルキル基の例はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、これらの残基のn異性体、イソプロピル、イソブチル、イソペンチル、sec - ブチル、tert - ブチル、ネオペンチル、3,3 - ジメチルブチルである。本明細書中の用語アルキルはまた、明示的にシクロアルキル基およびシクロアルキル - アルキル - 基（すなわちシクロアルキルで置換されたアルキル）（該基は少なくとも3つの炭素原子を含む）を含む。このようなシクロアルキル残基の例はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルである。全てのシクロアルキル基は1つまたはそれ以上の同一または異なる $C_1 - C_4$  - アルキル残基、特にメチルで置換されてもよい。置換されたシクロアルキル残基の例は4 - メチルシクロヘキシル、4 - tert - ブチルシクロヘキシルまたは2,3 - ジメチルシクロペンチルである。さらに、特記しない限り、本明細書中の用語アルキルはまた、1つまたはそれ以上の、例えば1、2、3または4個の同一または異なる残基、例えばアリール基で置換されたアルキル残基だけでなく、非置換アルキル残基を含む。置換されたアルキル残基、例えばアリールアルキル - 、ヒドロキシアルキル - 、例えばヒドロキシ - ( $C_1 - C_3$ ) - アルキル - またはアルコキシアルキル - 、例えば $C_1 - C_4$  - アルキル - O - ( $C_1 - C_3$ ) - アルキル - において、置換基は任意の所望の位置に存在し得る。

#### 【0019】

アルケニルおよびアルキニル基の例はビニル、1 - プロペニル、2 - プロペニル（すなわちアリル）、2 - ブテニル、2 - メチル - 2 - プロペニル、3 - メチル - 2 - ブテニル、エチニル、2 - プロピニル（すなわちプロパギル）、2 - ブチニルまたは3 - ブチニルである。本明

10

20

30

40

50

細書中の用語アルケニルはまた、特にシクロアルケニル基およびシクロアルケニル - アルキル - 基（すなわちシクロアルケニルで置換されたアルキル）（該基は少なくとも3つの炭素原子を含む）を含む。シクロアルケニル残基の例はシクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルおよびシクロオクテニルである。全てのシクロアルケニル基は1つまたはそれ以上の同一または異なるC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル残基、特にメチルで置換されてもよい。さらに、特記しない限り、本明細書中の用語アルケニルおよびアルキニルはまた、1つまたはそれ以上の、例えば1、2、3または4個の同一または異なる残基、例えばアリール基で置換されたアルケニルおよびアルキニル残基だけでなく非置換アルケニルおよびアルキニル残基を含む。置換されたアルケニルおよびアルキニル残基、例えばアリールアルケニル - 、ヒドロキシアルケニル、例えばヒドロキシ - (C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub>) - アルケニル - またはアルコキシアルケニル - 、例えばC<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキル - O - (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> - アルケニル) - において、置換基は任意の所望の位置に存在し得る。

#### 【0020】

C<sub>3</sub> - C<sub>5</sub> - アルカンジルの例は - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 、 - CH<sub>2</sub> - CH(CH<sub>3</sub>) - 、 - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - および - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - 基である。

#### 【0021】

特記しない限り、上述のフェニル残基、ナフチルおよびインダニル残基ならびに複素環式残基（ヘテロアリール残基を含む）は、非置換でもよいし、または1つまたはそれ以上の、例えば1、2、3または4個の、上記定義で示される置換基（該置換基は任意の所望の位置に存在し得る）を有してもよい。式Iの化合物においてニトロ基が置換基として存在する場合、本発明の好ましい実施態様において、合計で2個までのニトロ基が分子に存在する。一置換フェニル残基において、置換基は第2位、第3位または第4位にあることができ、二置換フェニル残基において、置換基は第2,3位、第2,4位、第2,5位、第2,6位、第3,4位または第3,5位にあることができる。三置換フェニル残基において、置換基は第2,3,4位、第2,3,5位、第2,3,6位、第2,4,5位、第2,4,6位または第3,4,5位にあることができる。四置換フェニル残基において、置換基は第2,3,4,5位、第2,3,4,6位または第2,3,5,6位にあることができる。トリル（=メチルフェニル）は2 - トリル、3 - トリルまたは4 - トリルであり得る。ナフチルは1 - ナフチルまたは2 - ナフチルでありうる。一置換された1 - ナフチル残基において、置換基は第2位、第3位、第4位、第5位、第6位、第7位または第8位にあることができ、一置換された2 - ナフチル残基においては、第1位、第3位、第4位、第5位、第6位、第7位または第8位にあることができる。より多く置換されたナフチル残基、例えば1 - ナフチル残基または2 - ナフチル残基（該ナフチル残基は2または3つの置換基を有する）において、該置換基は任意の所望の位置に存在し得る。インダニル残基はインダン - 1 - イル残基およびインダン - 2 - イル残基（該インダニル残基は非置換であってもよいし、または1つまたはそれ以上の上記置換基を有してもよい）を含む。この場合、該インダニル残基は置換され、該置換基は任意の可能な位置で存在し得る。

#### 【0022】

特記しない限り、ヘテロアリール残基および複素環式残基は好ましくは同一でも異なってもよい1、2、3または4個のヘテロ原子を含む複素環に由来し；より好ましくは、それらは同一でも異なってもよい1、2または3個、特に1または2個のヘテロ原子を含む複素環に由来する。特記しない限り、該複素環は単環または多環、例えば単環、二環または三環式である。好ましくは、該複素環は単環または二環式である。環員の数は好ましくは、5、6、8、9または10である。個々の環は好ましくは、5 - 員環、6 - 員環または7 - 員環である。式Iの化合物に存在する残基が由来する単環式および二環式複素環系の例は、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、1,2,3 - トリアゾール、1,2,4 - トリアゾール、1,3 - ジオキソール、1,3 - オキサゾール (= オキサゾール)、1,2 - オキサゾール (= イソキサゾール)、1,3 - チアゾール (= チアゾール)、1,2 - チアゾール (= イソチアゾール)、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピラン、チオピラン、1,4 - ジオキシン、1,2 - オキサジン、1,3 - オキサジン、1

,4 - オキサジン、1,2 - チアジン、1,3 - チアジン、1,4 - チアジン、1,2,3 - トリアジン、1,2,4 - トリアジン、1,3,5 - トリアジン、1,2,4,5 - テトラジン、アゼピン、1,2 - ジアゼピン、1,3 - ジアゼピン、1,4 - ジアゼピン、1,3 - オキサゼピン、1,3 - チアゼピン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾチアゾール、ベンズオキサゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾジオキサゾール、キノリン、イソキノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、チエノチオフェン、1,8 - ナフチリジンおよび他のナフチリジン、プテリジン、またはフェノチアジンであり、それらの各々は、飽和形態（ペルヒドロ形態）、または部分不飽和形態（例えばジヒドロ形態またはテトラヒドロ形態）、または最大の不飽和形態もしくは芳香族形態であり、但しそれぞれの該形態は公知であり、かつ安定である。本願明細書において使用する用語「アリアル」および用語「ヘテロアリアル」は二環式残基を含み、ここで一方の環のみ芳香族である二環式残基に加え、両方の環が芳香族である二環式残基を含む。適当な複素環は、例えば飽和複素環ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンおよびチオモルホリンを含む。複素環式基の飽和度はそれらの個々の定義に示される。不飽和複素環は、環系内に例えば1、2または3個の二重結合を含み得る。5 - 員環および6 - 員環はまた、特に芳香族であり得る。

#### 【0023】

前述の複素環に由来する残基は、任意の適当な炭素原子を介して結合し得る。特にそれぞれの複素環残基が炭素原子に結合する場合、環窒素原子上に水素原子または置換基を有してもよい窒素複素環に由来する残基、例えばピロール、イミダゾール、ピロリジン、モルホリンまたはピペラジン残基はまた、環窒素原子を介して結合し得る。例えば、チエニル残基は2 - チエニル残基または3 - チエニル残基として存在することができ、フリル残基は2 - フリル残基または3 - フリル残基として存在することができ、ピリジニル残基は2 - ピリジニル残基、3 - ピリジニル残基または4 - ピリジニル残基として存在することができ、ピペリジニル残基は1 - ピペリジニル残基（＝ピペリジノ残基）、2 - ピペリジニル残基、3 - ピペリジニル残基または4 - ピペリジニル残基として存在することができ、(チオ)モルホリニル残基は2 - (チオ)モルホリニル残基、3 - (チオ)モルホリニル残基または4 - (チオ)モルホリニル残基（＝チオモルホリノ残基）として存在することができる。炭素原子を介して結合される1,3 - チアゾールまたはイミダゾールに由来する残基は、第2 - 位、第4 - 位または第5 - 位を介して結合し得る。

#### 【0024】

複素環式基が置換される場合、それは一つまたはそれ以上、例えば1、2、3または4個の、同一または異なる置換基を有し得る。複素環の置換基は任意の所望の位置に存在し得、例えば2 - チエニル残基または2 - フリル残基において第3位および/または第4位および/または第5位、3 - チエニル残基または3 - フリル残基において第2位および/または第4位および/または第5位、2 - ピリジニル残基において第3位および/または第4位および/または第5位および/または第6位、3 - ピリジニル残基において第2位および/または第4位および/または第5位および/または第6位、4 - ピリジニル残基において第2位および/または第3位および/または第5位および/または第6位に存在し得る。適当な窒素複素環はまた、N - 酸化物として、または薬学的に許容される酸に由来する対イオンを含む第四級（quarternary）塩として存在し得る。従って、ピリジン部分は例えば、ピリジン - N - 酸化物として存在することができる。

#### 【0025】

ハロゲンはフッ素、塩素、臭素または沃素、好ましくはフッ素または塩素である。

#### 【0026】

本発明は式Iの化合物の全ての立体異性形を含む。全て互いに独立して式Iの化合物に存在する不斉中心は、S配位またはR配位を有する。本発明は、全ての可能なエナンチオマーおよびジアステレオマーおよび2つまたはそれ以上の立体異性体の混合物、例えば全ての比率におけるエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーの混合物を含む。従って、エナンチオマーとして存在することができる本発明の化合物は、左旋性および右旋性鏡像異性体両方としての鏡像異性的に純粋な形態において、ラセミ体形態においておよび

全ての比率の2つのエナンチオマーの混合物形態において、存在し得る。例えば、残基 $R^1$ および $R^2$ -CO-NHの関連する位置についての式I中のシクロアルキル環上にも生じるシス/トランス異性に関して、本発明は全ての比率のこれらの形態の混合物に加え、シス形およびトランス形の両方を含む。全てのこれらの形態は本発明の主題である。必要に応じて、個々の立体異性体の製造は、慣例的な方法によるか、例えばクロマトグラフィーまたは結晶化によるか、合成のための立体化学的に同一の出発物質の使用によるか、または立体選択的合成による混合物の分離によって実施することができる。場合により、誘導体化は立体異性体の分離の前に実施され得る。立体異性体の混合物の分離は、式Iの化合物の段階でまたは合成の間の中間体の段階でまたは出発化合物の段階で実施され得る。本発明はまた、式Iの化合物の全ての互変異性型を含む。

10

#### 【0027】

式Iの化合物が1つまたはそれ以上の酸性または塩基性基を含む場合に、本発明はまた、それらの対応する薬学的または毒物学的に許容できる塩、特にそれらの薬学的に利用できる塩を含む。従って、酸性基を含む式Iの化合物はこれらの群において存在し得、そして本発明に従って、例えばアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩またはアンモニウム塩として用いられ得る。上記の塩の例は、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩またはアンモニアもしくは有機アミン、例えばエチルアミン、エタノールアミン、トリエタノールアミンまたはアミノ酸との塩を含む。1つまたはそれ以上の塩基性基、すなわち陽子を加えることができる基を含む式Iの化合物が存在し得、そして無機または有機酸との付加塩の形で本発明に従って使用され得る。適当な酸の例は、塩化水素酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、シュウ酸、酢酸、酒石酸、乳酸、サリチル酸、安息香酸、蟻酸、プロピオン酸、ピバル酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、スルファミン酸、フェニルプロピオン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、イソニコチン酸、クエン酸、アジピン酸および当業者に公知の他の酸を含む。式Iの化合物が同時に分子内に酸性および塩基性基を含む場合、本発明はまた上述の塩形態に加えて、分子内塩またはベタイン（両性イオン）を含む。式Iの化合物の塩は、当業者にとって公知の慣例的な方法によって、例えば、溶剤または希釈剤中で式Iの化合物を有機もしくは無機の酸または塩基と接触させることによって、または別の塩からの陰イオン交換または陽イオン交換によって、得ることができる。本発明はまた、低い生理学的適合性のために、医薬における使用には直接に適当でないが、例えば化学反応のためまたは薬学的に許容される塩の製造のための中間体として使用できる式Iの化合物の全ての塩を含む。

20

30

#### 【0028】

本発明はさらに、式Iの化合物の全ての溶媒和化合物、例えば水和物およびアルコール付加物、式Iの化合物の活性代謝産物、更には生理的に許容されうるかつ分解され得る基を含む式Iの化合物の誘導体およびプロドラッグ、例えばエステル、アミド、および式Iに示されるN-H基がN-アルキル基、例えばN-メチル、またはN-アシル基、例えばN-アセチルもしくはN-アルギニルで置換された化合物を含む（N-アシル基に存在する官能基に形成される薬学的に許容される塩を含む）。

#### 【0029】

本発明の好ましい実施態様において、式Iの化合物における1つまたはそれ以上の構造部分（数n、基 $R^1$ および $R^2$ ならびに式Iの化合物に存在する他の基を含む）は、互いに独立して、以下の好ましい意味、より好ましい意味、さらにより好ましい意味または最も好ましい意味を有する。

#### 【0030】

$R^1$ は、好ましくはフェニルまたは単環式5員もしくは6員のヘテロアリールであり、この両方とも非置換であるかまたは1つもしくはそれ以上の同一または異なる置換基で置換され、例えば置換基は $C_1$ - $C_4$ -アルキル、 $C_1$ - $C_4$ -アルコキシ、 $CF_3$ 、ハロゲンおよび $C_1$ - $C_4$ -アルキル-S(O)<sub>m</sub>-からなる群より選択される。より好ましくは $R^1$ はフェニル、チエニルまたはピリジニル、特にフェニルであり、この全てが非置換であるかまたは $C_1$ - $C_3$

50

- アルキル、 $\text{CF}_3$ およびハロゲンからなる群より選択される 1 つまたはそれ以上の同一または異なる置換基で置換される。

【 0 0 3 1 】

$\text{R}^2$ は、好ましくはアリールまたはヘテロアリールであり、この両方とも非置換であるかまたは 1 つもしくはそれ以上の同一または異なる置換基を有し、該置換基は以下からなる群より選択され：ハロゲン；-CN； $\text{NH}_2$ ；非置換および少なくとも一置換 $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_8$ -アルケニル、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_8$ -アルキニル、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ -アルコキシ、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ -アルキルアミノおよびジ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ アルキル)アミノ（該置換基はF、OH、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -アルコキシ、フェノキシ、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -アルキルメルカプト、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -アルキルアミノおよびジ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ アルキル)アミノからなる群より選択される）； $\text{C}_3$ - $\text{C}_5$ アルカンジイル；フェニル；ヘテロアリール；フェニル-置換またはヘテロアリール-置換された $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ アルキル； $\text{CF}_3$ ；OH；フェノキシ；ベンジルオキシ；( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ アルキル)- $\text{COO}$ ； $\text{S}(\text{O})_m$ -( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )-アルキル（該アルキル基はOHまたは $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -アルコキシによって場合により置換され得る）； $\text{S}(\text{O})_m$ -フェニル； $\text{S}(\text{O})_m$ -ヘテロアリール；SH；フェニルアミノ；ベンジリアミノ；( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ アルキル)-CONH-；( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ アルキル)-CON( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -アルキル)-；フェニル-CONH-；フェニル-CON( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -アルキル)-；ヘテロアリール-CONH-；ヘテロアリール-CON( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -アルキル)-；( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ アルキル)-CO-；フェニル-CO-；ヘテロアリール-CO-； $\text{CF}_3$ -CO-；- $\text{OCH}_2\text{O}$ -；- $\text{OCF}_2\text{O}$ -；- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -；- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -； $\text{COO}(\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -アルキル)；-CONH $_2$ ；-CONH( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -アルキル)；-CON(ジ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -アルキル))；C(NH)-NH $_2$ ；-SO $_2$ NH $_2$ ；-SO $_2$ NH( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -アルキル)；-SO $_2$ NH(フェニル)；-SO $_2$ N(ジ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -アルキル))；( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ アルキル)-SO $_2$ NH-；( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ アルキル)-SO $_2$ N( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -アルキル)-；フェニル-SO $_2$ NH-；フェニル-SO $_2$ N( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -アルキル)-；ヘテロアリール-SO $_2$ NH-；ヘテロアリール-SO $_2$ N( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -アルキル)-；ならびにN、OおよびSからなる群より選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含む、飽和または少なくとも一不飽和脂肪族単核の 5 員～7 員の複素環残基（該複素環はハロゲン、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -アルコキシ、OH、オキソおよび $\text{CF}_3$ からなる群より選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で置換され得、ここで場合により該複素環は $\text{R}^2$ を表すアリール基またはヘテロアリール基に縮合され得る）；ここで全てのヘテロアリール、フェニル、ヘテロアリール-含有およびフェニル-含有基（該基は場合により $\text{R}^2$ を表すアリール基またはヘテロアリール基の該置換基中にある）は、ハロゲン、-CN、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -アルキル、OH、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -アルコキシおよび $\text{CF}_3$ からなる群より選択される 1 つまたはそれ以上の置換基により置換され得；

【 0 0 3 2 】

$\text{R}^2$ はより好ましくはフェニルまたはヘテロアリール基であり、この両方とも非置換であるかまたは 1 つもしくはそれ以上の同一または異なる置換基を有し、該置換基は以下からなる群より選択され：ハロゲン；-CN； $\text{NH}_2$ ；非置換および少なくとも一置換された $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -アルケニル、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -アルキニル、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -アルコキシ、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -アルキルアミノおよびジ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ アルキル)アミノ（該置換基はF、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -アルコキシ、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ アルキルメルカプトおよび $\text{NH}_2$ からなる群より選択される）； $\text{C}_3$ - $\text{C}_5$ アルカンジイル；フェニル；ヘテロアリール；フェニル-置換またはヘテロアリール-置換された $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ アルキル； $\text{CF}_3$ ；OH；( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ アルキル)- $\text{COO}$ ； $\text{S}(\text{O})_m$ -( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )-アルキル；( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ アルキル)-CONH-；( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -アルキル)-CON( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -アルキル)-；( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ アルキル)-CO-；フェニル-CO-；ヘテロアリール-CO-； $\text{CF}_3$ -CO-；- $\text{OCH}_2\text{O}$ -；- $\text{OCF}_2\text{O}$ -；- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -；- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -； $\text{COO}(\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -アルキル)；-CONH $_2$ ；-CONH( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -アルキル)；-CON(ジ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -アルキル))；C(NH)-NH $_2$ ；-SO $_2$ NH $_2$ ；-SO $_2$ NH( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -アルキル)；-SO $_2$ NH(フェニル)；-SO $_2$ N(ジ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -アルキル))；( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ アルキル)-SO $_2$ NH-；( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ アルキル)-SO $_2$ N( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -アルキル)-；ならびにN、OおよびSからなる群より選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含む、飽和または少なくとも一不飽和脂肪族単核の 5 員～7 員の複素環残基（該複素環はハロゲン、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -アルコキシ、OH、オキソおよび $\text{CF}_3$ からなる群より選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で置換され得、ここで場合により該複素環は $\text{R}^2$ を表すフェニル基またはヘテロアリ

10

20

30

40

50

ール基に縮合され得る) ; ここで全てのヘテロアリール、フェニル、ヘテロアリール - 含有およびフェニル - 含有基 (該基は場合によりR<sup>2</sup>を表すフェニル基またはヘテロアリール基の置換基中に存在する) は、ハロゲン、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル、OH、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルコキシおよびCF<sub>3</sub>からなる群より選択される1つまたはそれ以上の置換基により置換され得る。

#### 【0033】

R<sup>2</sup>はさらにより好ましくはフェニルまたはヘテロアリール基であり、この両方とも非置換であるかまたは1つもしくはそれ以上の同一または異なる置換基を有し、該置換基は以下からなる群より選択され: F; Cl; Br; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルコキシメチル; 2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロピル; CF<sub>3</sub>; C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-アルカンジイル; フェニル; ヘテロアリール; ベンジル; ヘテロアリール-メチル; OH; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルコキシ; フェノキシ; トリフルオロメトキシ; 2,2,2-トリフルオロエトキシ; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)-COO; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキルメルカプト; フェニルメルカプト; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキルスルホニル; フェニルスルホニル; NH<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルアミノ; ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)アミノ; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル)-CONH-; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル)-SO<sub>2</sub>NH-; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル)-CO-; フェニル-CO-; -OCH<sub>2</sub>O-; -OCF<sub>2</sub>O-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-; COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル); -CONH<sub>2</sub>; CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル); -CON(ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)); -CN; -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル); SO<sub>2</sub>N(ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル)); ピロリジニル; ピペリジニル; モルホリニルおよびチオモルホリニル; ここで全てのヘテロアリール、フェニル、ヘテロアリール - 含有およびフェニル - 含有基 (該基は場合によりR<sup>2</sup>を表すフェニル基またはヘテロアリール基の置換基中に存在する) は、ハロゲン、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル、OH、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルコキシおよびCF<sub>3</sub>からなる群より選択される1つまたはそれ以上の置換基により置換され得る。

#### 【0034】

R<sup>2</sup>は最も好ましくは以下からなる群より選択される: 4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルコキシ)-フェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、2-ブロモ-4-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、3,4-ジメチルフェニル、2,4-ジメチルフェニル、4-クロロ-2-メチルフェニル、2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル、2-ヒドロキシ-4-エトキシフェニル、2-メトキシ-4-メチルフェニル、4-フェノキシフェニル、3-フルオロ-4-メチルフェニル、ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル、2,2-ジフルオロ-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル、1-(4-クロロフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イル、1-(4-フルオロフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル、1H-ベンゾトリアゾール-5-イル、1H-インドール-4-イル、1H-インドール-6-イル、1-イソプロピル-2-トリフルオロメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル、1-メチル-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノキサリン-6-イル、1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イル、2-(2-ヒドロキシピリジン-4-イル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル、2-(4-シアノフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル、2,4-ジメチルオキサゾール-5-イル、2,4-ジメチルピリミジン-5-イル、2,4-ジメチルチアゾール-5-イル、2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-イル、2,5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピロール-3-イル、2,5-ジメチル-1-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-イル、2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル、2,6-ジクロロピリジン-3-イル、2,6-ジメトキシピリジン-3-イル、2,6-ジメチルピリジン-3-イル、2-アミノ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル、2-アミノ-6-クロロピリジン-3-イル、2-アミノピリジン-3-イル、2-クロロ-6-メチルピリジン-3-イル、2-クロロピリジン-4-イル、2-シクロプロピル-4-メチルチアゾール-5-イル、2-ジメチルアミノ-4-メチルチアゾール-5-イル、2-ジメチルアミノピリジン-4-イル、2-エチル-5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル、2-ヒドロキシ-6-メチルピリジン-3-イル、2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル、2-メチル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル、2-メチルピリジン-3-イル、2-メ

10

20

30

40

50

チル - 6 - トリフルオロメチルピリジン - 3 - イル、2 - メチルチアゾール - 5 - イル、2 - (モルホリン - 4 - イル) - ピリジン - 4 - イル、2 - (モルホリン - 4 - イル) - ピリミジン - 5 - イル、2 - (ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル、3,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル、3 - アミノ - 5,6 - ジメチルピラジン - 2 - イル、3 - アミノ - 5 - メチルピラジン - 2 - イル、3 - アミノピラジン - 2 - イル、3 - ジメチルアミノ - 4 - メチルフェニル、3 - ジメチルアミノフェニル、3H - ベンズイミダゾール - 5 - イル、1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル、3 - メチルスルホニルアミノ - 2 - メチルフェニル、3 - メチルスルホニルアミノフェニル、3 - メチルイソキサゾール - 4 - イル、3 - (モルホリン - 4 - イル) - フェニル、3 - (ピペリジン - 1 - イル) - フェニル、3 - (ピロリジン - 1 - イル) - フェニル、4 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)フェニル、4,6 - ジメチルピリジン - 3 - イル、4 - アミノ - 2 - エチルスルファニルピリミジン - 5 - イル、4 - アミノ - 2 - メチルピリミジン - 5 - イル、4 - クロロ - 3 - メチルスルホニルアミノフェニル、4 - クロロ - 3 - スルファモイルフェニル、4 - メチル - 3 - メチルアミノフェニル、4 - メチルチアゾール - 5 - イル、ピリジン - 2 - イル、5,6,7,8 - テトラヒドロキノリン - 3 - イル、5 - アミノ - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル、5 - メチルスルホニル - 2 - メチルフェニル、5 - メチル - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル、5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル、5 - メチルピリジン - 3 - イル、5 - メチルピラジン - 2 - イル、6 - クロロピリジン - 3 - イル、6 - シアノピリジン - 3 - イル、6 - ジメチルアミノピリジン - 3 - イル、6 - エチニルピリジン - 3 - イル、6 - メトキシメチルピリジン - 3 - イル、6 - メトキシピリジン - 3 - イル、6 - メチル - 2 - メチルアミノピリジン - 3 - イル、6 - メチルアミノピラジン - 2 - イル、6 - メチルピリジン - 3 - イル、6 - (モルホリン - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル、6 - (ピロリジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン - 2 - イル、6 - トリフルオロメチルピリジン - 3 - イル、ピリミジン - 4 - イル、4 - メチルスルファニルフェニル、4 - エチルスルファニルフェニル、3 - メトキシカルボニルフェニル、4 - メトキシカルボニルフェニル、3 - エトキシカルボニルフェニル、4 - エトキシカルボニルフェニル、2 - ブロモ - 4 - クロロフェニル、2,3 - ジクロロフェニル、3 - クロロ - 4 - (イソプロピルスルホニル)チオフェン - 2 - イル、4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル、4 - メトキシフェニル、4 - エトキシフェニル、3 - メトキシフェニル、3 - エトキシフェニル、2 - メチル - チオフェン - 3 - イル、3 - クロロ - 4 - メチル - チオフェン - 2 - イル、5 - ブロモ - チオフェン - 2 - イル、5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル、5 - メチル - チオフェン - 2 - イル、4 - メチル - チオフェン - 2 - イル、3 - メチル - チオフェン - 2 - イル、5 - アセチル - チオフェン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル、4 - トリフルオロメチルフェニル、4 - エチルアミノフェニル、4 - メチルアミノフェニル、2 - アミノフェニル、4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロ - 4 - メチルフェニル、4 - クロロ - 3 - メチルフェニル、2 - クロロ - 3 - メチルフェニル、2 - メチルフェニル、2 - アセトキシ - 4 - メチルフェニル、2 - アセトキシ - 4 - エトキシフェニル、2 - アセトキシ - 4 - メトキシフェニル、4 - トリフルオロメチルスルファニルフェニル、ナフタレン - 2 - イル、1,1 - ジメチルインダン - 4 - イル、3 - イソブチリルアミノフェニル、3 - (2,2 - ジメチルプロピオニルアミノ)フェニル、2 - ブロモフェニル、2 - フルオロフェニル、3 - ブロモ - 5 - メチルチオフェン - 2 - イル、3 - クロロ - 6 - フルオロベンゾ[b]チオフェン - 2 - イルおよび3,4 - ジクロロベンゾ[b]チオフェン - 2 - イル。

# **【 0 0 3 5 】**

ヘテロアリールは好ましくは、N、OおよびSからなる群より選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む5員～10員の芳香族単環式または二環式複素環残基であり、より好ましくはN、OおよびSからなる群より選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む単環式5員または6員の複素環である。さらにより好ましいヘテロアリールは、フリル、ピロリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾジオキサリル、

10

20

30

40

50



ベンゾチオフェニルおよびインダゾリルからなる群より選択され、特にフリル、ピロリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピラジニル、ピリジニルおよびピリミジニルからなる群より選択される。

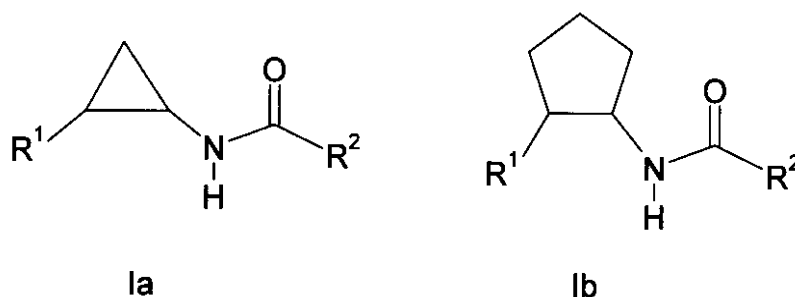
【0036】

アリールは好ましくはフェニルである。

mは好ましくは0または2である。

nは好ましくは1または3、より好ましくは1である。すなわち、本発明の好ましい実施態様において、式Iの化合物は式Iaのアシル化されたアリールシクロアルキルアミン、すなわちアシル化された2-アリールシクロプロピルアミン、または式Ibのアシル化されたアリールシクロアルキルアミン、すなわちアシル化された2-アリールシクロペンチルアミンである。式IaおよびIbの化合物において、残基 $R^1$ および $R^2$ は上記または下記で示される一般的または好ましいまたは具体的意味のいずれかを有し得る。式Iaの化合物において、基 $R^1$ および $R^2CONH$ は好ましくは互いに関してトランス位にある。

【化3】



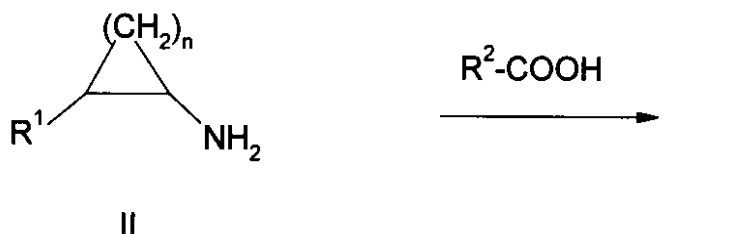
【0037】

式Iの好ましい化合物は、化合物中に含まれる1つまたはいくつまたは全ての構造部分および基が、上記で定義される、好ましい意味、より好ましい意味、さらにより好ましい意味または最も好ましい意味を有し、基のそのような好ましい意味等および/または具体的な意味の全ての組み合わせが本発明の主題である。全ての式Iの好ましい化合物に関して、本発明はまた、全ての立体異性体形および全ての比率におけるその混合物、ならびにその薬学的に許容される塩を含む。

【0038】

式Iの化合物またはその塩は、例えば、式IIのアリールシクロアルキルアミンの、式 $R^2$ -COOHのカルボン酸またはその誘導体を用いたアシル化を含む方法により製造され得、該方法もまた本発明の主題である。

【化4】



【0039】

式 $R^2$ -COOHのカルボン酸の適当な誘導体は、例えばカルボン酸塩化物、 $C_1$ - $C_4$ アルキルエステル、例えばメチルエステルもしくはエチルエステル、場合により置換されたアリールエステル、例えばフェニルエステルもしくはニトロフェニルエステルまたは活性化エステルを含むエステル、または無水物または混合無水物である。式IIの化合物および式 $R^2$ -COOHのカルボン酸およびそれらの誘導体において、基 $R^1$ および $R^2$ ならびに数nは式Iの化合物に関して上記で示される意味を有するか、そうでなければ官能基は保護された形態においてまたは前駆体の形態で存在し得る。例えば、カルボン酸基またはアミノ基を含む式

Iの化合物が製造される場合、アシル化反応においてこれらの基が、保護形態で、例えばエステル、例えば、遊離カルボン酸基の代わりにtert-ブチルエステルまたはベンジルエステルのようなエステルとして、または遊離アミノ基の代わりにtert-ブトキシカルボニルアミノ基またはベンジロキシカルボニルアミノ基のようなアシル化されたアミノ基として存在し、そしてアシル化の後にのみ所望の最終基が脱保護により遊離されることが適当である。式Iの化合物の合成において使用されてもよい適当な保護基戦略は、当業者にとって公知である。官能基の前駆基の例は、例えばアシル化反応の後の触媒水素化による還元によってアミノ基に変換されることができるとノトロキである。

#### 【0040】

アシル化反応は当業者にとって公知の標準条件下で実施されることができ、多くの場合、反応は、不活性溶剤または希釈剤、例えばトルエン、1,2-ジクロロエタンまたは塩化メチレン、エーテル、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサンまたは1,2-ジメトキシエタン、アルコール、例えばメタノール、エタノールまたはイソプロパノール、アミド、例えばN,N-ジメチルホルムアミドまたはN-メチルピロリドン、アセトニトリル、水、そうでなければ2またはそれ以上の溶媒または希釈剤の混合物中で実施される。個々のケースの如何によって、塩基、例えば無機塩基、例えば水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸水素ナトリウム、または有機塩基、例えばトリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、N-エチルモルホリンまたはピリジンの存在で、および/またはアシル化触媒、例えば4-ジメチルアミノピリジンの存在で反応を実施することが有利である。

#### 【0041】

式R<sup>2</sup>-COOHのカルボン酸が式IIの化合物のアシル化に使用される場合、酸またはその塩を、縮合剤またはカップリング剤、例えばアミド結合の形成のためのペプチド化学において共通に使用されるような試薬を用いて活性化することがしばしば有利である。適当なカップリング剤の例は、カルボジイミド、例えばジシクロヘキシルカルボジイミドまたはジイソプロピルカルボジイミド、TOTU、すなわちO-((シアノ(エトキシカルボニル)メチレン)アミノ)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート、HATU、すなわちO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、例えばエチルクロロホルメートまたはイソブチルクロロホルメートのようなクロロギ酸エステル、トシルクロリド、プロピルホスホン酸無水物またはカルボニルジイミダゾールである。個々のケースの如何によって、適当な反応温度が広範囲内あってよい。例えば、カップリング剤またはカルボン酸クロライドの存在下でカルボン酸をアシル化反応に使用する場合、反応はしばしば室温で実施され得る。

#### 【0042】

アシル化反応の後に、上述の保護基の脱保護または前駆基の所望の最終基への変換の他に、場合により、得られた化合物のさらなる官能化または修飾を行うことができ、そして適用な官能基が、例えばエステル化、アミド化、トランスエステル化、加水分解、アルキル化、スルホニル化、アシル化、還元、酸化、塩への変換または他の反応に供されてもよい。

#### 【0043】

式Iの化合物の製造のための出発化合物は市販されて入手可能であるか、または例えばAggarwal他, Organic Letters 3 (2001) 2785; Wiehl他, Chem. Ber. 119 (1986) 2668; Brown他, Tetrahedron 43 (1987) 4071; US 6008240; またはCoutts他, Cell. Mol. Neurobiol. 7 (1987) 271に記載される文献手順に従うかまたはそれと同様に製造され得る。

#### 【0044】

式Iの化合物の合成のための全ての反応は、それ自体当業者に周知であり、そして文献、例えばHouben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Thieme-Verlag, Stuttgart, or Organic Reactions, John Wiley & Sons, New Yorkに記載される手順に従うかまたは同様の標準条件下で実施され得る。前述したように、個々の場合の状況の如何により、式Iの化合物の合成の際の副反応を回避するために、任意の反応工程において、保護基を導入することにより一時的に官能基をブロックすること、

10

20

30

40

50

およびその合成の後の段階でそれらを脱保護するか、または後の反応工程において所望の官能基に変換される前駆基の形態に官能基を導入することが、必要であるかまたは有利であり得る。個々のケースにおいて適当であるそのような合成戦略および保護基および前駆基は、当業者に公知である。所望ならば、式 I の化合物は、慣例的な精製手順、例えば再結晶またはクロマトグラフィによって精製され得る。

#### 【 0 0 4 5 】

式 I の化合物は、内皮 NO シンターゼの発現をアップレギュレートし、そして種々の疾患の治療のための薬として使用され得る有用な薬学的に活性な化合物である。本発明において、治療は、疾患症状の緩和および治癒を含む治療、ならび喘息疾患症状の発症 (appearance) の予防または心筋梗塞もしくは関連患者の心筋の再梗塞の予防のような疾患症状の防止または予防、の両方を含むとして理解される。疾患または疾患症状は、急性または慢性であり得る。例えば、式 I の化合物によって治療することができる疾患は、例えば、安定および不安定狭心症のような心血管疾患、虚血性心疾患、プリンツメタルアンギナ (痙攣)、急性冠状動脈疾患症候群、心不全、心筋梗塞、発作、血栓症、末梢動脈閉塞性疾患 (PAOD)、内皮機能不全、アテローム性動脈硬化、再狭窄、PTCA 後の内皮損傷、本態性高血圧、肺高血圧および続発性高血圧 (腎血管高血圧、慢性的糸球体腎炎) を含む高血圧、勃起不全および心室性不整脈を含む。更に、式 I の化合物は、閉経後の女性の、および避妊剤を用いている女性の心血管危険度を低下させる。式 I の化合物はさらに治療、すなわち、糖尿病および糖尿病合併症 (ネフロパシー、網膜症)、脈管形成、気管支喘息、慢性腎不全、肝硬変、骨粗鬆症、制限された記憶能力または制限された学習能力の治療および予防において使用され得る。好適な効能・効果は、安定狭心症、冠状動脈性心疾患、高血圧、内皮機能不全、アテローム性動脈硬化および糖尿病合併症である。

#### 【 0 0 4 6 】

式 I の化合物は、他の薬学的に活性な化合物、好ましくは式 I の化合物の作用を増強することができる化合物と組み合わせて使用され得る。そのような他の化合物の例は以下を含む：スタチン；ACE 阻害剤；AT1 アンタゴニスト；アルギニナーゼ阻害剤；PDE V 阻害剤；カルシウムアンタゴニスト；遮断薬；遮断薬；チアマゾール (メチアマゾール) および類似化合物；アルギニン；テトラヒドロピオブテリン；ビタミン、特にビタミン C およびビタミン B6；ナイアシン。

#### 【 0 0 4 7 】

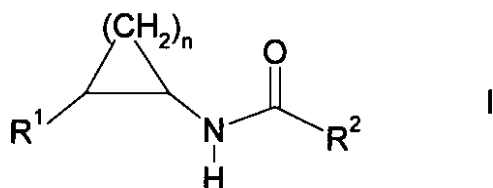
式 I の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩は、場合により他の薬学的に活性な化合物と組み合わせて、動物に、好ましくは哺乳動物に、そして特にヒトに、単独の医薬としてか、互いに混合するかまたは医薬製剤の形態で、投与され得る。従って、本発明の更なる主題はまた、医薬としての使用、例えば患者における内皮 NO シンターゼの発現増加または NO レベルの増加または減少した NO レベルの正常化が所望される状況における内皮 NO シンターゼの転写刺激剤またはアップレギュレート剤としての使用、および特に上述の症候群の治療、すなわち治療および予防における使用、ならびにこれらの目的の薬を製造するための使用のための、式 I の化合物およびその薬学的許容される塩である。さらに、本発明の主題は、有効量の少なくとも 1 つの式 I の化合物および / またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体、すなわち 1 つまたはそれ以上の薬学的に許容される担体物質またはビヒクルおよび / または添加剤または賦形剤を含有する医薬製剤 (または医薬組成物) である。

#### 【 0 0 4 8 】

本発明の主題はまた、内皮 NO シンターゼの転写刺激剤またはアップレギュレート剤としての使用のための、医薬としての使用のための、および上述の疾患の治療における使用のための、既にそれ自体公知であり、そして化合物自体として特許請求される上記で定義される式 I の化合物からディスクレーマーにより除外される式 I の化合物およびその薬学的に許容される塩、ならびに有効量の少なくとも一つの上記除外された化合物および / またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体を含有する医薬製剤である。例えば、医薬としての使用のための式 I の化合物に関連した上記および下記の全ての記

述はまた、これらの除外された化合物にも明らかに適用される。従って、例えば本発明の主題は、医薬としての使用のための、式 I

【化 5】



10

のアシル化されたアリールシクロアルキルアミンの立体異性体形のいずれかおよび任意の比におけるその混合物、ならびにその薬学的に許容される塩であり、ここで式 I において、

$R^1$  はアリールまたはヘテロアリールであり、この両方とも非置換であるかまたは 1 つもしくはそれ以上の同一または異なる置換基で置換され、該置換基は以下からなる群より選択され： $C_1 - C_6$  - アルキル、ハロゲン、 $CF_3$ 、 $C_1 - C_6$  - アルコキシ、 $C_1 - C_6$  - アルキルメルカプト、 $-CN$ 、 $COOR^{10}$ 、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 $S(O)_mR^{15}$  および  $S(O)_2NR^{16}R^{17}$ ；

【0049】

$R^2$  はアリールまたはヘテロアリール基であり、この両方とも非置換であるかまたは 1 つもしくはそれ以上の同一または異なる置換基を有し、該置換基は以下からなる群より選択され：

20

ハロゲン； $-CN$ ； $NH_2$ ；非置換および少なくとも一置換  $C_1 - C_{10}$  - アルキル、 $C_2 - C_{10}$  - アルケニル、 $C_2 - C_{10}$  - アルキニル、 $C_1 - C_{10}$  - アルコキシ、 $C_1 - C_{10}$  - アルキルアミノおよびジ( $C_1 - C_{10}$  - アルキル)アミノ（該置換基は F、OH、 $C_1 - C_8$  - アルコキシ、アリールオキシ、 $C_1 - C_8$  - アルキルメルカプト、 $NH_2$ 、 $C_1 - C_8$  - アルキルアミノおよびジ( $C_1 - C_8$  - アルキル)アミノからなる群より選択される）； $C_3 - C_5$  - アルカンジイル；フェニル；ヘテロアリール；アリール - 置換またはヘテロアリール - 置換  $C_1 - C_4$  - アルキル； $CF_3$ ； $NO_2$ ；OH；フェノキシ；ベンジルオキシ；( $C_1 - C_{10}$  - アルキル) -  $COO -$ ； $S(O)_mR^{20}$ ；SH；フェニルアミノ；ベンジルアミノ；( $C_1 - C_{10}$  - アルキル) -  $CONH -$ ；( $C_1 - C_{10}$  - アルキル) -  $CO - N(C_1 - C_4 - \text{アルキル}) -$ ；フェニル -  $CONH -$ ；フェニル -  $CO - N(C_1 - C_4 - \text{アルキル}) -$ ；ヘテロアリール -  $CONH -$ ；ヘテロアリール -  $CO - N(C_1 - C_4 - \text{アルキル}) -$ ；( $C_1 - C_{10}$  - アルキル) -  $CO -$ ；フェニル -  $CO -$ ；ヘテロアリール -  $CO -$ ； $CF_3CO -$ ； $-OCH_2O -$ ； $-OCF_2O -$ ； $OCH_2CH_2O -$ ； $-CH_2CH_2O -$ ； $COOR^{21}$ ； $CONR^{22}R^{23}$ ； $C(NH) - NH_2$ ； $SO_2NR^{24}R^{25}$ ； $R^{26}SO_2NH -$ ； $R^{27}SO_2N(C_1 - C_6 - \text{アルキル}) -$ ；ならびに N、O および S からなる群より選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含む飽和または少なくとも一不飽和脂肪族単環式 5 員～7 員の複素環残基（該複素環はハロゲン、 $C_1 - C_3$  - アルキル、 $C_1 - C_3$  - アルコキシ、OH、オキソおよび  $CF_3$  からなる群より選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で置換され得、場合により該複素環は  $R^2$  を表すアリール基又はヘテロアリール基に縮合され得る）；ここで全てのアリール、ヘテロアリール、フェニル、アリール - 含有、ヘテロアリール - 含有およびフェニル - 含有基（該基は場合により  $R^2$  を表すアリール基又はヘテロアリール基の置換基中にある）は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 - C_3$  - アルキル、OH、 $C_1 - C_3$  - アルコキシおよび  $CF_3$  からなる群より選択される 1 つまたはそれ以上の置換基により置換され得、

30

40

【0050】

$R^{10}$  は H、 $C_1 - C_6$  - アルキルまたはベンジルであり、ここで該フェニル基はハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 - C_3$  - アルキル、 $C_1 - C_3$  - アルコキシおよび  $CF_3$  からなる群より選択される 1 つまたはそれ以上の同一または異なる置換基で置換され得；

$R^{11}$  は以下からなる群より選択され：

H； $C_1 - C_6$  - アルキル（該アルキル基はフェニル；インダニル；およびヘテロアリールにより置換され得る）；ここで芳香族基の各々は非置換でもよいしまたはハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 - C_3$  - アルキル、 $C_1 - C_3$  - アルコキシおよび  $CF_3$  からなる群からの 1 つまたはそれ以

50

上の同一または異なる置換基を有し；

$R^{12}$ はHまたは $C_1 - C_6$ -アルキルであり；

$R^{13}$ は以下からなる群より選択され；

H； $C_1 - C_6$ -アルキル；ならびに非置換および置換フェニル、ベンジル、ヘテロアリール、フェニル-CO- およびヘテロアリール-CO-（該置換基はハロゲン、-CN、 $C_1 - C_3$ -アルキル、 $C_1 - C_3$ -アルコキシおよび $CF_3$ からなる群より選択され、ここで1つまたはそれ以上のこれらの置換基が存在し得る）；

$R^{14}$ はHまたは $C_1 - C_6$ -アルキルであり；

$R^{15}$ は以下からなる群より選択され；

$C_1 - C_6$ -アルキル； $CF_3$ ；ならびに置換および非置換フェニルおよびヘテロアリール（該置換基はハロゲン、-CN、 $C_1 - C_3$ -アルキル、 $C_1 - C_3$ -アルコキシおよび $CF_3$ からなる群より選択され、ここで1つまたはそれ以上のこれらの置換基が存在し得る）；

$R^{16}$ は $R^{11}$ とは独立に $R^{11}$ と同様に定義され；

$R^{17}$ は $R^{12}$ とは独立に $R^{12}$ と同様に定義され；

#### 【0051】

$R^{20}$ は以下からなる群より選択され；

$C_1 - C_{10}$ -アルキル（該アルキル基はF、OH、 $C_1 - C_8$ -アルコキシ、アリールオキシ、 $C_1 - C_8$ -アルキルメルカプト、 $C_1 - C_8$ -アルキルアミノおよびジ( $C_1 - C_8$ -アルキル)アミノからなる群より選択される1つまたはそれ以上の置換基により置換され得る）； $CF_3$ ；ならびに置換および非置換フェニルおよびヘテロアリール（該置換基はハロゲン、-CN、 $C_1 - C_3$ -アルキル、 $C_1 - C_3$ -アルコキシおよび $CF_3$ からなる群より選択され、ここで1つまたはそれ以上のこれらの置換基が存在し得る）；

$R^{21}$ は以下からなる群より選択され；

H； $C_1 - C_{10}$ -アルキル（該アルキルはF、 $C_1 - C_8$ -アルコキシおよびジ( $C_1 - C_8$ -アルキル)アミノからなる群より選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換され得る）；アリール- ( $C_1 - C_4$ -アルキル)- およびヘテロアリール- ( $C_1 - C_4$ -アルキル)-（これらはハロゲン、 $C_1 - C_4$ -アルコキシおよびジ( $C_1 - C_6$ -アルキル)アミノからなる群より選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換され得る）；

$R^{22}$ は以下からなる群より選択され；

H； $C_1 - C_{10}$ -アルキル（該アルキルはF、 $C_1 - C_8$ -アルコキシ、ジ( $C_1 - C_8$ -アルキル)アミノおよびフェニルからなる群より選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換され得る）；フェニル；インダニル；およびヘテロアリール；ここで芳香族基の各々は非置換であってもよいし、またはハロゲン、-CN、 $C_1 - C_3$ -アルキル、 $C_1 - C_3$ -アルコキシおよび $CF_3$ からなる群より選択される1つまたはそれ以上の置換基を有してもよく；

$R^{23}$ はHまたは $C_1 - C_{10}$ -アルキルであり；

$R^{24}$ は $R^{22}$ とは独立に $R^{22}$ と同様に定義され；

$R^{25}$ は $R^{23}$ とは独立に $R^{23}$ と同様に定義され；

$R^{26}$ は $R^{20}$ とは独立に $R^{20}$ と同様に定義され；

$R^{27}$ は $R^{20}$ とは独立に $R^{20}$ と同様に定義され；

ヘテロアリールはN、OおよびSからなる群より選択される1つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む5員～10員の芳香族単環式または二環式複素環残基であり；

アリールはフェニル、ナфта-1-イルまたはナфта-2-イルであり；

mは0、1または2であり；

nは1、2、3または4である。

#### 【0052】

医薬としての使用のための式Iの化合物に関して、式Iの化合物自体に関する上記で与えられる全ての説明が同様に適用される。従って、本発明のさらなる主題はまた、医薬としての使用のための式Iの化合物であり、ここで該化合物の定義における基および数の、全てを含む1つまたはそれ以上は、好ましい意味、より好ましい意味、さらにより好ましい意味または最も好ましい意味または具体的な意味を有する。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 5 3 】

本発明による医薬は、例えばピル、錠剤、ラッカー塗り錠剤、糖衣錠、顆粒、ハードおよびソフトゼラチンカプセル、水溶液、アルコール溶液または油性溶液、シロップ、乳剤もしくは懸濁液の形態で経口投与されるか、または例えば坐薬の形態で直腸投与され得る。投与はまた、非経口的に、例えば皮下に、筋内にまたは静脈内に、注射または輸液のための溶液の形態で実施され得る。他の適当な投与形態は、例えば軟膏、チンキ、スプレーもしくは、経皮治療システムの形で例えば経皮的もしくは局所投与であるか、または鼻スプレーもしくはエアロゾル混合物の形で吸入投与であるか、または例えばマイクロカプセル、インプラントもしくはロッドである。とりわけ好適な投与形態は、治療される疾患およびその重さに依存する。

10

## 【 0 0 5 4 】

医薬製剤中の式 I の化合物および / または薬学的に許容される塩の量は、一用量あたり通常、約 0.2 ~ 約 800mg、好ましくは約 0.5 ~ 約 500mg、特に約 1 ~ 約 200mg の範囲であるが、医薬製剤の型の如何によってそれはより高くてもよい。医薬製剤は、通常、式 I の化合物および / またはそれらの薬学的に許容される塩を約 0.5 ~ 約 90 質量 % 含有する。医薬製剤の製造は、それ自体公知の方法で実施され得る。このために、式 I の 1 つまたはそれ以上の化合物および / またはそれらの薬学的に許容される塩を、1 つまたはそれ以上の固体また液体医薬担体物質および / または添加剤（または助剤物質）共に、ならびに所望の場合、治療的または予防的作用を有する他の薬学的に活性な化合物と組み合わせて、ヒトまたは獣医学における医薬として使われ得る適当な投与形態または投薬形態にする。

20

## 【 0 0 5 5 】

ピル、錠剤、糖衣錠およびハードゼラチンカプセルの製造のために、例えば、ラクトース、デンプン、例えばトウモロコシデンプンまたはデンプン誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩等を使用することができる。ソフトゼラチンカプセルおよび坐薬は例えば脂肪、ワックス、半固体物質および液体ポリオール、天然もしくは硬化油等を含み得る。溶液、例えば注射溶液または乳剤またはシロップの製造に適当な担体物質は、例えば水、生理的塩化ナトリウム溶液、エタノールのようなアルコール、グリセリン、ポリオール、ショ糖、転化糖、グルコース、マンニトール、植物油等である。式 I の化合物およびその薬学的に許容される塩を凍結乾燥することおよび例えば、注射または注入液のための製剤を製造するためにその得られた凍結乾燥物を使用することもまた可能である。マイクロカプセル、インプラントまたはロッドのための適当な担体は、例えばグリコール酸および乳酸のコポリマーである。

30

## 【 0 0 5 6 】

本発明の化合物および担体物質の他に、医薬製剤はまた、添加物、例えば充填剤、崩壊剤、結合剤、潤滑剤、湿潤剤、安定剤、乳化剤、分散剤、防腐剤、甘味料、着色剤、香料、着香剤、増粘剤、希釈剤、緩衝物質、溶剤、可溶化剤、デボ効果を達成するための薬剤、浸透圧を変えるための塩、コーティング剤または抗酸化剤を含むことができる。

## 【 0 0 5 7 】

投与される式 I の化合物および / またはその薬学的に許容される塩の投薬量は、個々のケースの如何により、そして慣例的であるように、最適効果を達成するために個々の状況に適應させるべきである。従ってそれは、治療される障害の性質および重さ、ならびにまた治療されるヒトまたは動物の性別、年齢、体重および個々の反応性、使用される化合物の作用の効能および持続期間、その使用が急性もしくは慢性的疾患の治療もしくは予防のためかどうか、または他の活性な化合物が式 I の化合物に加えて投与されるかどうかの如何による。一般に、日用量、約 0.01 ~ 約 100mg / kg、好ましくは約 0.1 ~ 約 10mg / kg、特に約 0.3 ~ 約 5 mg / kg（いずれの場合においても体重 1 kg につき mg）が、約 75kg の成人に投与して所望の結果を得るために適当である。日用量は、一回量において投与されることができ、特に多量に投与される場合は数回、例えば 2、3 または 4 回の個々の用量に分けられ得る。場合によっては個体の応答に応じて、所定の日用量から上方または下方に偏らせる必要があり得る。

40

50

## 【 0 0 5 8 】

式 I の化合物はまた、上記に示す目的以外の目的に使われ得る。非制限的な実施例は、診断目的、例えば細胞または組織サンプルの検査における使用、生化学ツールとしての使用および更なる化合物、例えば薬学的に活性な化合物の製造のための中間体としての使用を含む。

## 【 0 0 5 9 】

## 〔実施例〕

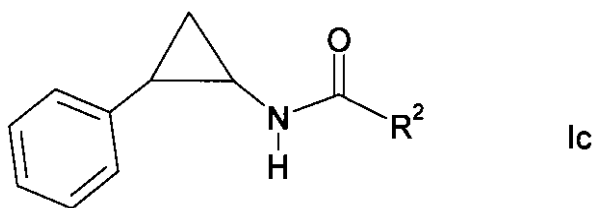
アリールシクロプロピルアミンのアシル化についての一般合成手順

TOTU 304 mg (0.928 mmol, 1.05当量)およびエチルジイソプロピルアミン323  $\mu$ l (1.857 mmol, 2.1当量)を、0 の無水ジメチルホルムアミド 2 ml中のそれぞれのカルボン酸0.973 mmol (1.0 当量)に添加し、そして混合物を 0 で20分間撹拌した。その後、無水ジメチルホルムアミド 2 ml中に溶解されたそれぞれのアリールシクロアルキルアミンヒドロクロリド0.884 mmol (1.0 当量)を添加し、そして混合物を 0 で30分間、そして室温で24時間撹拌した。反応混合物を濾過し、このフィルターケーキを酢酸エチル20 mlで洗浄し、そして得られた溶液を 5 %炭酸水素ナトリウム水溶液20 mlおよび 5 %塩化ナトリウム水溶液20 mlで洗浄した。有機相をChromabond XTR上で乾燥させ、そして蒸発させた。得られた粗生成物を分取HPLC (RP - 18, アセトニトリル / 水 + 0.1 % トリフルオロ酢酸)により精製した。

## 【 0 0 6 0 】

前述の手順に従って、ラセミトランス - 2 - フェニルシクロプロピルアミンおよび式R<sup>2</sup> - COOHのそれぞれのカルボン酸から出発し、表 1 に列挙される式Ic

## 【化 6】



のN - (トランス - 2 - フェニルシクロプロピル)カルボキサミドを製造した。表 1 において、残基R<sup>2</sup>の意味の他に、製造された化合物から得られた質量スペクトル(MS)における(M+H)<sup>+</sup>ピークの質量数およびHPLC保持時間RT (分)を示す。

## 【 0 0 6 1 】

## HPLC方法 A

カラム: YMC J'Sphere ODS H80, 33 × 2 mm, 4  $\mu$  ; 温度: 30 ; 流量: 1.000 ml / 分 ; 溶出剤 A: アセトニトリル + 0.05 % HCOOH ; 溶出剤 B: 水 + 0.05 % HCOOH ; 勾配: 時間0.00分: 10 % 溶出剤 A + 90 % 溶出剤 B, 時間2.50分: 95 % 溶出剤 A + 5 % 溶出剤 B, 時間3.30分: 95 % 溶出剤 A + 5 % 溶出剤 B, 時間3.35分: 10 % 溶出剤 A + 90 % 溶出剤 B。

## 【 0 0 6 2 】

## HPLC方法 B

カラム: Merck Purospher Star, 55 × 2 mm, 3  $\mu$  ; 温度: 室温 ; 流量: 0.45 ml / 分 ; 溶出剤 A: アセトニトリル + 0.1 % HCOOH ; 溶出剤 B: 水 + 0.1 % HCOOH ; 勾配: 時間0.00分: 5 % 溶出剤 A + 95 % 溶出剤 B, 時間5.00分: 95 % 溶出剤 A + 5 % 溶出剤 B, 時間7.00分: 95 % 溶出剤 A + 5 % 溶出剤 B, 時間8.00分: 5 % 溶出剤 A + 95 % 溶出剤 B。

## 【 0 0 6 3 】

## HPLC方法C

カラム: YMC J'Sphere ODS H80, 33 × 2 mm, 3  $\mu$  ; 室温 ; 流量: 1.000 ml / 分 ; 溶出剤 A: アセトニトリル ; 溶出剤 B: 水 + 0.05 % トリフルオロ酢酸 ; 勾配: 時間0.00

分：10 % 溶出剤 A + 90 % 溶出剤 B，時間2.50分：95 % 溶出剤 A + 5 % 溶出剤 B，時間3.30分：95 % 溶出剤 A + 5 % 溶出剤 B。

【0064】

【表1】

表1. 式I cの実施例化合物

実施例 番号	R <sup>2</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC RT (分)	HPLC 方法
1	2,4-ジメチルオキサゾール-5-イル	257	1.999	A
2	3-アミノ-5-メチルピラジン-2-イル (a)	267	4.55	B
3	2-シクロプロピル-4-メチルチアゾール-5-イル	299	4.51	B
4	2,6-ジメチルピリジン-3-イル	266	1.119	B
5	3-アミノ-5,6-ジメチルピラジン-2-イル (a)	283	4.73	B
6	6-メチルアミノピラジン-2-イル	269	2.057	A
7	3-メチルスルホニルアミノ-4-メチルフェニル	345	4.18	B
8	3-メチルスルホニルアミノフェニル	331	2.057	A
9	6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル	323	1.902	A
10	5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-イル (a)	293	3.30	B
11	6-メトキシピリジン-3-イル (a)	269	4.22	B
12	2-メチルチアゾール-5-イル	259	4.02	B
13	3-(ピロリジン-1-イル)フェニル (a)	307	5.04	B
14	3-(ピペリジン-1-イル)フェニル (a)	321	3.63	B
15	3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル	336	1.437	A
16	3-(モルホリン-4-イル)フェニル (a)	323	4.36	B
17	2,5-ジメチル-1-(チオフェン-2-イルメチル)-1H-ピロール-3-イル	351	5.04	B
18	2-メチル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル	292	1.300	A
19	3-クロロ-4-イソプロピルスルホニルチオフェン-2-イル	384	2.396	A
20	5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル	318	2.324	A
21	1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イル	372	2.508	A
22	2,5-ジメチル-1-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-イル	346	2.679	A
23	2,4-ジメチルチアゾール-5-イル	273	2.050	A
24	2-アミノピリジン-3-イル	254	1.137	A
25	6-メチルピリジン-3-イル	253	1.611	A
26	2-クロロ-6-メチルピリジン-3-イル	287	2.084	A
27	6-メトキシメチルピリジン-3-イル (a)	283	3.80	B
28	3-アミノピラジン-2-イル	255	2.168	A
29	1H-インドール-6-イル	277	4.44	B
30	1H-インドール-5-イル	277	4.35	B
31	1H-インドール-4-イル	277	4.35	B
32	3-ジメチルアミノフェニル	281	2.149	A
33	2-アミノ-4,6-ジメチルピリジン-3-イル (a)	282	2.84	B
34	2,3-ジクロロフェニル	306	4.88	B

【0065】



【表 2】

(表 1 続き)

実施例 番号	R <sup>2</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC RT (分)	HPLC 方法
35	2,4-ジメチルフェニル	266	4.84	B
36	2,4-ジフルオロフェニル	274	2.73	B
37	5-メチルチオフェン-2-イル	258	4.68	B
38	5-クロロチオフェン-2-イル	278	4.95	B
39	4-フルオロフェニル	256	2.32	C

(a) 化合物をトリフルオロ酢酸の塩として得た。

## 【0066】

## 実施例 40

4-フルオロ-N-(トランス-2-フェニルシクロプロピル)ベンズアミド (エナンチオマー-1)

ラセミ4-フルオロ-N-(トランス-2-フェニルシクロプロピル)ベンズアミド (実施例39の化合物)を、キラル相上の分取HPLC(Chiralpak AD; 溶出剤: アセトニトリル/イソプロパノール (120/5) + 0.1 % ジエチルアミン)によりエナンチオマーに分離した。MS: m/e = 256 (M+H)<sup>+</sup>。HPLC: RT = 4.07分(カラム: Daicel Chiralpak AD, 250 × 4.6 mm, 10 μ; 溶出剤: アセトニトリル/イソプロパノール (120/5) + 0.1 % ジエチルアミン; 流量: 1.000 ml/分)。

## 【0067】

## 実施例 41

4-フルオロ-N-(トランス-2-フェニルシクロプロピル)ベンズアミド (エナンチオマー-2)

表題化合物を、実施例40に記載されるように、ラセミ4-フルオロ-N-(トランス-2-フェニルシクロプロピル)ベンズアミドの分離により製造した。MS: m/e = 256 (M+H)<sup>+</sup>。HPLC: RT = 4.47分(カラム: Daicel Chiralpak AD, 250 × 4.6 mm, 10 μ; 溶出剤: アセトニトリル/イソプロパノール (120/5) + 0.1 % ジエチルアミン; 流量: 1.000 ml/分)。

## 【0068】

## eNOS転写の活性の測定

eNOS転写の活性化は、Li他、「プロテインキナーゼC および/または の活性化は、ヒト内皮一酸化窒素シンターゼ遺伝子の転写を高める」、Mol. Pharmacol. 53 (1998) 630に詳細に記載されるとおりに測定された。

## 【0069】

簡単には、eNOS遺伝子の出発コドン3.5kB長5'フラグメントがクローン化され、配列決定され、そしてホタルルシフェラーゼ発現プラスミド中にクローン化され、レポーター遺伝子活性によりeNOSプロモーターの活性化をモニターした。このプロモーター-レポーター構築物を安定にトランスフェクトされ、そしてこれを発現するヒト内皮細胞株を、化合物試験のために使用した。細胞を化合物と共に18時間インキュベートした。

## 【0070】

全ての化合物を滅菌ジメチルスルホキシド(DMSO)中に溶解した。完全培地中のDMSOの最終濃度を0.5%にした。これらの細胞におけるレポーター遺伝子発現の誘導を、製造業者の指示による標準的なルシフェラーゼアッセイ系(Promega, Cat. No E150)を使用して測定した。化合物とインキュベートした細胞におけるルシフェラーゼ誘導を、溶媒単独でインキュベートしたものと比較した。両方の活性の比(転写誘導比、TIR)を化合物濃度の関数としてプロットした。典型的には、TIR値は、化合物の影響を示さない、1の比の低濃度で始め、そしてeNOS転写の増加を示す最大TIR値、TIR(最大)まで広げた。化合物濃度の関数としての転写誘導比のEC<sub>50</sub>値を、図式的に決定した。

## 【 0 0 7 1 】

eNOS - 転写における化合物の影響を、eNOSタンパク検出に基づく二次アッセイにおいて確認した。第一ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)を標準的な手順に従って単離し、そして培養した。コンフルエント細胞を化合物と18時間インキュベートし、そしてeNOSタンパク質発現に対する影響を定量的なウェスタンブロッティング手順により測定した。化合物のインキュベーション後、HUVECを、10 mM トリス - HCl、pH 8.0、1 % SDSおよびプロテアーゼインヒビターを含む氷冷溶解バッファー中に溶解した。この溶解物を標準的な変性ポリアクリルアミドゲル電気泳動に付し、そしてニトロセルロース膜にプロットした。特異的一次モノクローナル抗体(Transduction Laboratories, UK)およびアルカリホスファターゼ標識された二次抗体(Jackson Labs)を使用して、特異的なeNOSタンパクのバンドを視覚化し、そして化学蛍光検出方法に基づいて定量した。

10

## 【 0 0 7 2 】

結果を表 2 に示す。

【表 3】

表 2. eNOS t 転写誘導比

化合物の 実施例番号	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
1	18
2	0.060
3	0.30
4	0.33
5	0.16
6	0.32
7	1.8
8	2.0
9	3.5
10	5.1
11	0.78
12	10
13	1.3
14	11
15	59
16	32
17	<0.01
18	0.33
19	0.45
20	0.11
21	0.24
22	24
23	0.60
24	0.95
25	1.1

【表 4】

(表 2 続き)

化合物の 実施例番号	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
26	0.29
27	4.3
28	0.43
29	0.10
30	0.10
31	0.47
32	1.8
33	12
34	1.2
35	0.062
36	0.31
37	0.26
38	0.23
39	0.19
40	1.5
41	0.18

## 【 0 0 7 4 】

本発明の化合物の影響はまた、以下の動物モデルで調べることができる。(動物実験はドイツ動物保護法、ならびに米国の国立衛生研究所の実験動物の管理および使用のためのガイドにより与えられる実験動物の使用のためのガイドラインに従って実施される)。

## 【 0 0 7 5 】

動物および処理(実験 A ~ C)

ApoEおよびeNOS欠損マウス (C57BL / 6J バックグラウンド, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me)を使用した。全ての動物が10~12週齢であり、そして体重が22~28 gであった。手術3日前にマウスを4群に分け (apoEコントロール, n = 10~12; 試験化合物を用いたapoE, n = 10~12; eNOSコントロール, n = 10~12; 試験化合物を用いたeNOS, n = 10~12)、そしてこれらに標準的なげっ歯類の食事(4 %脂肪および0.001 %コレステロールを含む; 以下でプラセボ群として示される)または標準的なげっ歯類の食事 + 試験化合物(10または30 mg / kg / d p.o.)のいずれかを摂らせた。

## 【 0 0 7 6 】

A. ApoEノックアウトマウスにおける抗高血圧効果

血圧を電子化されたテイル - カフ系(Visitech Systems, Apex, Nc)を使用して意識のあるマウスで測定した。試験化合物を用いたApoE欠損マウスおよびeNOS欠損マウスの処理の後、血圧をプラセボ処理により得られた結果と比較した。

## 【 0 0 7 7 】

## B. 新内膜 (neointima) 形成およびアテローム形成の阻害 (大腿動脈カフ)

ApoE欠損マウスのそれぞれの化合物(食事の中に詰められた10 mg / kg / d)を用いた治療の3日後、動物をペントバルビタール(60 mg / kg)の腹腔内注射に続き、キシラジン(2 mg / kg)の筋肉内注射により麻酔し、そしてカフをMoroi他(J. Clin. Invest. 101 (1998) 1225)に記載されるように大腿動脈のまわりに取り付けた。簡単には、左大腿動脈を切開した。PE - 50チュービング(内部直径0.56 mm、外部直径0.965 mm, Becton Dickinson, Mountain View, Ca)からなる非密封性2.0 mm ポリエチレンカフをその動脈のまわりに取り付け、そして2つの7 - 0縫合糸で所定の位置に結んだ。右大腿動脈を周囲の組織から単離するが、カフは取り付けなかった。それぞれの化合物を用いた処理を手術後14日間続けた。次いで、この動物を屠殺した。動脈を定量的ウェスタンブロッティングによる血管eNOS発現の測定のために採取した。大腿動脈の両方を採取し、ホルマリン中に固定し、そしてパラフィンに包埋した。20個の横断切片 (10  $\mu$ m)を左大腿動脈のカフ部分および右動脈の対応するセグメントから切り出した。切片を標準的なヘマトキシリンおよびエオシン染色に付した。形態計測分析を、画像分析コンピュータプログラム(LeicaQWin, Leica Imaging Systems, Cambridge, GB)を用いて実施した。各横断切片について、内腔、新内膜および中膜の面積を測定した。この目的で新内膜を内腔と内部弾性膜との間の面積として規定し、そして中膜を内部弾性膜と外部弾性膜との間の面積として規定した。新内膜の面積と中膜の面積との間の比は、新内膜 / 中膜の比として表された。この化合物群で得られた結果を、プラセボ群で得られたものと比較した。

【 0 0 7 8 】

## C. 長期処理におけるアテロームプラーク形成の予防

ApoE欠損マウスを食事中に詰められたそれぞれの化合物により16週間処理し、最終的に屠殺した。大動脈を各マウスから除去し、ホルマリン中に固定し、そしてパラフィンに包埋した。プラーク形成を大動脈中の脂質病変形成により測定し(大動脈弓 ~ 横隔膜)そしてオイルレッドO染色により分析した。血管eNOS発現に対するそれぞれの化合物の影響を定量するため、大腿動脈をこの実験に使用した。化合物群で得られた結果をプラセボ群で得られた結果と比較した。

【 0 0 7 9 】

## D. 病気のApoE欠損マウスにおける冠動脈機能の改善

年をとった雄の野生型C57BL / 6Jマウス(Charles River Wiga GmbH, Sulzfeld)、および6ヶ月齢で体重が28 ~ 36 gのapoE欠損マウス(C57BL / 6Jバックグラウンド, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me)を実験に用いた。マウスを3群に分け(C57BL / 6, n = 8 ; apoEコントロール, n = 8 ; それぞれの化合物を用いたapoE, n = 8)、そして標準的なげっ歯類の食事(4 % 脂肪および0.001 % コレステロールを含む)または標準的なげっ歯類の食事+ それぞれの化合物(30 mg / kg / d p.o.)のいずれかを8週間摂らせた。

【 0 0 8 0 】

マウスをナトリウムペントバルビトン(100 mg / kg i.p.)で麻酔し、そして心臓を急いで切開し、そして氷冷灌流バッファに置いた。大動脈にカニューレを挿入し、そして灌流装置につなぎ(Hugo Sachs Electronics, Freiburg, Germany)、この装置は60 mm Hgの一定の灌流圧で直ぐに起動させた。心臓を修飾されたクレブスピカルボネートバッファを用いて逆行様式で灌流し、95 % O<sub>2</sub>および5 % CO<sub>2</sub>で平衡化し、そして37.5 °Cに維持した。ベベル (beveled) 小チューブ (PE 50)を肺静脈に通して心室に通し、そして心室壁を通して引き、溝付きの末端により尖に固定し、そしてチップ - ミクロマノメーター (Millar 1.4 French)につないだ。左心房を同じ肺静脈に通し、そして心臓を一定のプレロード圧力10 mm Hgおよびアフターロード圧力60 mm Hgによる作業モードに切り換えた。大動脈の流出量および心房の流入量を超音波フロープローブ(HSE / Transonic Systems Inc.)を用いて継続的に測定した。冠動脈フローを心房フローと大動脈フローとの間の差として計算した。全ての血流力学データを1000 Hzのサンプリング速度でデジタル化し、そして専門ソフトウェア(HEM, Notocord)を使用してPCで記録した。

【 0 0 8 1 】

心臓を30分間安定化させた。全ての関数的血流力学的データを、安定状態の間ならびに容積 - および圧力負荷の間で測定した。左心室の関数曲線をプレロード圧力を変化させることにより構築した。プレロード曲線を得るため、アフターロードを60 mm Hgにセットし、そしてプレロードを5 ~ 25 mm Hgの範囲にわたり5 mm Hg段階で調整した。心臓を圧力 - および容積 - 負荷の間のベースライン状態で安定化させた。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/4025 (2006.01)	A 6 1 K 31/4025	
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/421 (2006.01)	A 6 1 K 31/421	
A 6 1 K 31/426 (2006.01)	A 6 1 K 31/426	
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/44	
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 K 31/4965 (2006.01)	A 6 1 K 31/4965	
A 6 1 K 31/5375 (2006.01)	A 6 1 K 31/5375	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	1 0 3
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 15/10 (2006.01)	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
C 0 7 C 237/38 (2006.01)	C 0 7 C 237/38	
C 0 7 C 311/08 (2006.01)	C 0 7 C 311/08	
C 0 7 D 211/14 (2006.01)	C 0 7 D 211/14	
C 0 7 D 213/82 (2006.01)	C 0 7 D 213/82	
C 0 7 D 215/54 (2006.01)	C 0 7 D 215/54	
C 0 7 D 231/14 (2006.01)	C 0 7 D 231/14	
C 0 7 D 235/08 (2006.01)	C 0 7 D 235/08	
C 0 7 D 241/26 (2006.01)	C 0 7 D 241/26	
C 0 7 D 263/34 (2006.01)	C 0 7 D 263/34	
C 0 7 D 277/20 (2006.01)	C 0 7 D 277/20	
C 0 7 D 277/56 (2006.01)	C 0 7 D 277/56	
C 0 7 D 295/14 (2006.01)	C 0 7 D 295/14	A
C 0 7 D 333/38 (2006.01)	C 0 7 D 333/38	Z
C 0 7 D 409/06 (2006.01)	C 0 7 D 409/06	

(72)発明者 ハルトムート・シュトローベル

ドイツ連邦共和国 6 5 8 3 5 リーダーバッハ・エアレンヴェーク 2 2

(72)発明者 パウルス・ヴォールファルト

ドイツ連邦共和国 6 4 6 2 5 ベンズハイム・ベルトルト - プレヒト - リング 1 6 c

(72)発明者 ペーター・ベロウ

ドイツ連邦共和国 6 0 5 2 9 フランクフルト・フェルクリンガーヴェーク 6 2

審査官 宮田 和彦

(56)参考文献 特表 2 0 0 4 - 5 3 3 4 6 4 ( J P , A )

特開 2 0 0 4 - 5 1 1 4 8 3 ( J P , A )  
特開 2 0 0 4 - 5 2 8 3 0 4 ( J P , A )  
特表 2 0 0 2 - 5 1 6 2 7 7 ( J P , A )  
国際公開第 0 0 / 0 2 6 1 9 1 ( W O , A 1 )  
特表 2 0 0 2 - 5 2 4 5 1 2 ( J P , A )  
特表 2 0 0 3 - 5 1 6 9 7 8 ( J P , A )  
特開 2 0 0 1 - 5 2 5 3 6 5 ( J P , A )  
特開昭 6 3 - 2 5 3 0 6 9 ( J P , A )  
特開平 0 9 - 1 6 5 3 7 4 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07C

C07D

A61K

A61P

CA/REGISTRY(STN)