

(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2004-509097

(P2004-509097A)

(43) 公表日 平成16年3月25日(2004.3.25)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C 07 C 257/14	C O 7 C 257/14	4 C O 5 6
A 6 1 K 31/198	A 6 1 K 31/198	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/4245	A 6 1 K 31/4245	4 C 2 O 6
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02	4 H O O 6
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00 1 O 1	
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 201 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2002-526760 (P2002-526760)	(71) 出願人	502427323 ファルマシア・コーポレーション アメリカ合衆国ミズーリ州63017-1 732, チェスターフィールド, チェス ターフィールド・パークウェイ・ウエスト 700
(86) (22) 出願日	平成13年9月15日 (2001.9.15)	(74) 代理人	100089705 弁理士 社本 一夫
(85) 翻訳文提出日	平成15年3月17日 (2003.3.17)	(74) 代理人	100076691 弁理士 増井 忠次
(86) 国際出願番号	PCT/US2001/028733	(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
(87) 国際公開番号	W02002/022559	(74) 代理人	100080137 弁理士 千葉 昭男
(87) 国際公開日	平成14年3月21日 (2002.3.21)		
(31) 優先権主張番号	60/232, 680		
(32) 優先日	平成12年9月15日 (2000.9.15)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 酸化窒素シンターゼ阻害剤として有用な 2-アミノ-2-アルキル-4-ヘキセン酸及びヘキシン酸誘導体

(57) 【要約】

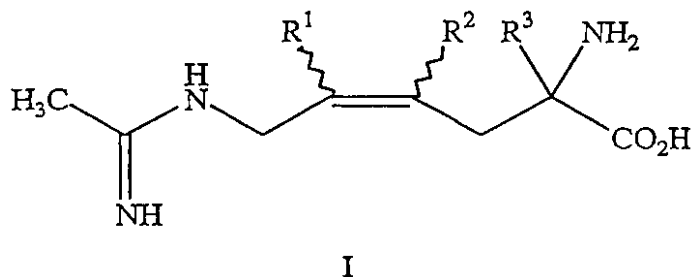
本発明は、2-アミノ-2-アルキル-4-ヘキセン酸及びヘキシン酸誘導体並びに治療におけるこれらの使用、特に酸化窒素シンターゼ阻害剤としてのこれらの使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

〔式中、 R^1 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換され、前記アルコキシは、場合により一つ以上のハロにより置換され；

R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換され、前記アルコキシは、場合により一つ以上のハロにより置換され；及び

R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換され、前記アルコキシは、場合により一つ以上のハロにより置換される〕の化合物またはその医薬的に許容可能な塩。

20

【請求項 2】

前記化合物が Z 異性体である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

式中、 R^1 は、水素、ハロ、及び $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換され、前記アルコキシは、場合により一つ以上のハロにより置換され；

R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換され、前記アルコキシは、場合により一つ以上のハロにより置換され；及び

30

R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

式中、 R^1 は、水素、ハロ、及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；

R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；及び

R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりフッ素またはアルコキシにより置換される、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

式中、 R^1 は、水素、ハロ、及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され、 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換され、前記アルコキシは、場合により一つ以上のハロにより置換され；

40

R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され；及び

R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換される、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 6】

式中、 R^1 は、水素、ハロ、及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；

R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；及び

R^3 は、場合によりフッ素により置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 7】

50

式中、 R^1 は、水素、ハロ、及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；
 R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；及び
 R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 8】

式中、 R^1 は、水素であり；
 R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；及び
 R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 9】

式中、 R^1 は、水素であり；
 R^2 は、水素及びハロからなる群から選択され；及び
 R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 8 に記載の化合物。

10

【請求項 10】

式中、 R^1 は、水素であり；
 R^2 は、水素及びフッ素からなる群から選択され；及び
 R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

式中、 R^1 は、水素であり；
 R^2 は、水素及びフッ素からなる群から選択され；及び
 R^3 は、メチルである、請求項 10 に記載の化合物。

20

【請求項 12】

式中、 R^1 は、水素であり；
 R^2 は、水素であり；及び
 R^3 は、メチルである、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

式中、 R^1 は、水素であり；
 R^2 は、フッ素であり；及び
 R^3 は、メチルである、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 14】

式中、 R^1 は、ハロであり；
 R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；及び
 R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 3 に記載の化合物。

30

【請求項 15】

式中、 R^1 は、ハロであり；
 R^2 は、ハロであり；及び
 R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

式中、 R^1 は、フッ素であり；
 R^2 は、フッ素であり；及び
 R^3 は、メチルである、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

式中、 R^1 は、フッ素であり；
 R^2 は、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；及び
 R^3 は、メチルである、請求項 14 に記載の化合物。

40

【請求項 18】

式中、 R^1 は、フッ素であり；
 R^2 は、水素であり；及び
 R^3 は、メチルである、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

式中、 R^1 は、メチルであり；
 R^2 は、水素であり；及び

50

R³ は、メチルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 20】

式中、R¹ は、水素であり；

R² は、メチルであり；及び

R³ は、メチルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 21】

式中、R¹ は、メチルであり；

R² は、メチルであり；及び

R³ は、メチルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 22】

式中、R¹ は、水素、ハロ、及び C₁ ～ C₅ アルキルからなる群から選択され、前記 C₁ ～ C₅ アルキルは、場合によりアルコキシまたは一つ以上のフッ素により置換され；

R² は、水素、ハロ及び C₁ ～ C₅ アルキルからなる群から選択され、前記 C₁ ～ C₅ アルキルは、場合によりアルコキシまたは一つ以上のフッ素により置換され；及び

R³ は、場合により一つ以上のアルコキシまたはハロにより置換されたメチルである、請求項 2 に記載の化合物。

10

【請求項 23】

式中、R¹ は、水素及びフッ素からなる群からなる群から選択され；

R² は、一つ以上のハロにより置換された C₁ ～ C₃ アルキルであり；及び

R³ は、メチルである、請求項 22 に記載の化合物。

20

【請求項 24】

式中、R¹ は、水素であり；

R² は、CH₂F であり；及び

R³ は、メチルである、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 25】

式中、R¹ は、CH₂F であり；

R² は、水素であり；及び

R³ は、メチルである、請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 26】

式中、R¹ は、水素であり；

R² は、水素であり；及び

R³ は、CH₂F である、請求項 22 に記載の化合物。

30

【請求項 27】

式中、R¹ は、水素であり；

R² は、メトキシメチルであり；及び

R³ は、メチルである、請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 28】

式中、R¹ は、メトキシメチルであり；

R² は、水素であり；及び

R³ は、メチルである、請求項 22 に記載の化合物。

40

【請求項 29】

式中、R¹ は、水素であり；

R² は、水素であり；及び

R³ は、メトキシメチルである、請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 30】

前記化合物が E 異性体である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 31】

式中、R¹ は、水素、ハロ、及び C₁ ～ C₅ アルキルからなる群から選択され、前記 C₁ ～ C₅ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換され、前記アルコキシは、場合により一つ以上のハロにより置換され；

50

R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換され、前記アルコキシは、場合により一つ以上のハロにより置換され；及び

R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合により一つ以上のハロまたはアルコキシにより置換される、請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 32】

式中、 R^1 は、水素、ハロ、及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換され、前記アルコキシは、場合により一つ以上のハロにより置換され；

R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され；及び

10

R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換される、請求項 31 に記載の化合物。

【請求項 33】

式中、 R^1 は、水素、ハロ、及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；

R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；及び

R^3 は、場合によりフッ素により置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 31 に記載の化合物。

【請求項 34】

式中、 R^1 は、水素、ハロ、及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；

R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；及び

20

R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりフッ素またはアルコキシにより置換される、請求項 31 に記載の化合物。

【請求項 35】

式中、 R^1 は、水素、ハロ、及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；

R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；及び

R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 31 に記載の化合物。

【請求項 36】

式中、 R^1 は、水素であり；

R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；及び

R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 31 に記載の化合物。

30

【請求項 37】

式中、 R^1 は、水素であり；

R^2 は、水素及びハロからなる群から選択され；及び

R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 36 に記載の化合物。

【請求項 38】

式中、 R^1 は、水素であり；

R^2 は、水素及びフッ素からなる群から選択され；及び

R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 37 に記載の化合物。

【請求項 39】

式中、 R^1 は、水素であり；

40

R^2 は、水素及びフッ素からなる群から選択され；及び

R^3 は、メチルである、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 40】

式中、 R^1 は、水素であり；

R^2 は、水素であり；及び

R^3 は、メチルである、請求項 39 に記載の化合物。

【請求項 41】

式中、 R^1 は、水素であり；

R^2 は、フッ素であり；及び

R^3 は、メチルである、請求項 39 に記載の化合物。

50

【請求項 4 2】

式中、 R^1 は、ハロであり；

R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；及び

R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 3 1 に記載の化合物。

【請求項 4 3】

式中、 R^1 は、ハロであり；

R^2 は、ハロであり；及び

R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 4 2 に記載の化合物。

【請求項 4 4】

式中、 R^1 は、フッ素であり；

R^2 は、フッ素であり；及び

R^3 は、メチルである、請求項 3 9 に記載の化合物。

10

【請求項 4 5】

式中、 R^1 は、フッ素であり；

R^2 は、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；及び

R^3 は、メチルである、請求項 4 2 に記載の化合物。

【請求項 4 6】

式中、 R^1 は、フッ素であり；

R^2 は、水素であり；及び

R^3 は、メチルである、請求項 4 5 に記載の化合物。

20

【請求項 4 7】

式中、 R^1 は、メチルであり；

R^2 は、水素であり；及び

R^3 は、メチルである、請求項 3 1 に記載の化合物。

【請求項 4 8】

式中、 R^1 は、水素であり；

R^2 は、メチルであり；及び

R^3 は、メチルである、請求項 3 1 に記載の化合物。

【請求項 4 9】

式中、 R^1 は、メチルであり；

R^2 は、メチルであり；及び

R^3 は、メチルである、請求項 3 1 に記載の化合物。

30

【請求項 5 0】

式中、 R^1 は、水素、ハロ、及び $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりアルコキシまたは一つ以上のフッ素により置換され；

R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりアルコキシまたは一つ以上のフッ素により置換され；及び

R^3 は、場合によりアルコキシまたは一つ以上のハロにより置換されたメチルである、請求項 3 0 に記載の化合物。

【請求項 5 1】

式中、 R^1 は、水素及びフッ素からなる群から選択され；

R^2 は、一つ以上のハロにより置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；及び

R^3 は、メチルである、請求項 5 0 に記載の化合物。

40

【請求項 5 2】

式中、 R^1 は、水素であり；

R^2 は、 CH_2F であり；及び

R^3 は、メチルである、請求項 5 1 に記載の化合物。

【請求項 5 3】

式中、 R^1 は、 CH_2F であり；

R^2 は、水素であり；及び

50

R^3 は、メチルである、請求項 50 に記載の化合物。

【請求項 54】

式中、 R^1 は、水素であり；

R^2 は、水素であり；及び

R^3 は、 CH_2F である、請求項 50 に記載の化合物。

【請求項 55】

式中、 R^1 は、水素であり；

R^2 は、メトキシメチルであり；及び

R^3 は、メチルである、請求項 50 に記載の化合物。

【請求項 56】

式中、 R^1 は、メトキシメチルであり；

R^2 は、水素であり；及び

R^3 は、メチルである、請求項 50 に記載の化合物。

【請求項 57】

式中、 R^1 は、水素であり；

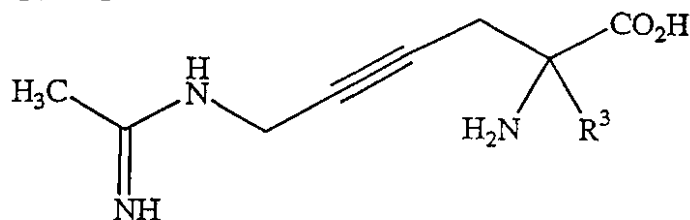
R^2 は、水素であり；及び

R^3 は、メトキシメチルである、請求項 50 に記載の化合物。

【請求項 58】

式 I I：

【化 2】



II

〔式中、 R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換され、前記アルコキシは、場合により一つ以上のハロにより置換される〕の化合物またはその医薬的に許容可能な塩。

【請求項 59】

式中、 R^3 は、一つ以上のハロにより置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルである、請求項 58 に記載の化合物。

【請求項 60】

式中、 R^3 は、一つ以上のフッ素により置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルである、請求項 59 に記載の化合物。

【請求項 61】

式中、 R^3 は、一つ以上のハロにより置換されたメチルである、請求項 59 に記載の化合物。

【請求項 62】

式中、 R^3 は、一つ以上のフッ素により置換されたメチルである、請求項 61 に記載の化合物。

【請求項 63】

式中、 R^3 は CH_2F である、請求項 61 に記載の化合物。

【請求項 64】

式中、 R^3 は、アルコキシにより置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルである、請求項 59 に記載の化合物。

【請求項 65】

10

20

30

40

50

式中、 R^3 はメトキシメチルである、請求項 64 に記載の化合物。

【請求項 66】

式中、 R^3 は $C_1 \sim C_5$ アルキルである、請求項 59 に記載の化合物。

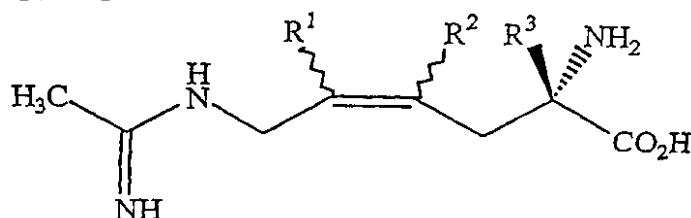
【請求項 67】

式中、 R^3 はメチルである、請求項 65 に記載の化合物。

【請求項 68】

式 III :

【化 3】



10

III

〔式中、 R^1 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換され、前記アルコキシは、場合により一つ以上のハロにより置換され；

20

R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換され、前記アルコキシは、場合により一つ以上のハロにより置換され；及び

R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換され、前記アルコキシは、場合により一つ以上のハロにより置換される〕の化合物またはその医薬的に許容可能な塩。

【請求項 69】

前記化合物が Z 異性体である、請求項 68 に記載の化合物。

【請求項 70】

式中、 R^1 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換され、前記アルコキシは、場合により一つ以上のハロにより置換され；

30

R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換され、前記アルコキシは、場合により一つ以上のハロにより置換され；及び

R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合により一つ以上のハロまたはアルコキシにより置換される、請求項 69 に記載の化合物。

【請求項 71】

式中、 R^1 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され、 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換され、前記アルコキシは、場合により一つ以上のハロにより置換され；

40

R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され；及び

R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換される、請求項 69 に記載の化合物。

【請求項 72】

式中、 R^1 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；

R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；及び

R^3 は、場合によりフッ素により置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 69 に記載の化合物。

【請求項 73】

50

式中、 R^1 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；
 R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；及び
 R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりフッ素またはアルコキシにより置換される、請求項 70 に記載の化合物。

【請求項 74】

式中、 R^1 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；
 R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；及び
 R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 70 に記載の化合物。

【請求項 75】

式中、 R^1 は、水素であり；
 R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；及び
 R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 70 に記載の化合物。

10

【請求項 76】

式中、 R^1 は、水素であり；
 R^2 は、水素及びハロからなる群から選択され；及び
 R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 75 に記載の化合物。

【請求項 77】

式中、 R^1 は、水素であり；
 R^2 は、水素及びフッ素からなる群から選択され；及び
 R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 76 に記載の化合物。

20

【請求項 78】

式中、 R^1 は、水素であり；
 R^2 は、水素及びフッ素からなる群から選択され；及び
 R^3 は、メチルである、請求項 77 に記載の化合物。

【請求項 79】

式中、 R^1 は、水素であり；
 R^2 は、水素であり；及び
 R^3 は、メチルである、請求項 78 に記載の化合物。

【請求項 80】

式中、 R^1 は、水素であり；
 R^2 は、フッ素であり；及び
 R^3 は、メチルである、請求項 78 に記載の化合物。

30

【請求項 81】

式中、 R^1 は、ハロであり；
 R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；及び
 R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 70 に記載の化合物。

【請求項 82】

式中、 R^1 は、ハロであり；
 R^2 は、ハロであり；及び
 R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 81 に記載の化合物。

40

【請求項 83】

式中、 R^1 は、フッ素であり；
 R^2 は、フッ素であり；及び
 R^3 は、メチルである、請求項 82 に記載の化合物。

【請求項 84】

式中、 R^1 は、フッ素であり；
 R^2 は、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；及び
 R^3 は、メチルである、請求項 81 に記載の化合物。

【請求項 85】

式中、 R^1 は、フッ素であり；

50

R² は、水素であり；及び

R³ は、メチルである、請求項 84 に記載の化合物。

【請求項 86】

式中、R¹ は、メチルであり；

R² は、水素であり；及び

R³ は、メチルである、請求項 70 に記載の化合物。

【請求項 87】

式中、R¹ は、水素であり；

R² は、メチルであり；及び

R³ は、メチルである、請求項 70 に記載の化合物。

10

【請求項 88】

式中、R¹ は、メチルであり；

R² は、メチルであり；及び

R³ は、メチルである、請求項 70 に記載の化合物。

【請求項 89】

式中、R¹ は、水素、ハロ及び C₁ ~ C₅ アルキルからなる群から選択され、前記 C₁ ~ C₅ アルキルは、場合によりアルコキシまたは一つ以上のフッ素により置換され；

R² は、水素、ハロ及び C₁ ~ C₅ アルキルからなる群から選択され、前記 C₁ ~ C₅ アルキルは、場合によりアルコキシまたは一つ以上のフッ素により置換され；及び

R³ は、場合により一つ以上のアルコキシまたはハロにより置換されたメチルである、請求項 69 に記載の化合物。

20

【請求項 90】

式中、R¹ は、水素及びフッ素からなる群から選択され；

R² は、一つ以上のハロにより置換された C₁ ~ C₃ アルキルであり；及び

R³ は、メチルである、請求項 89 に記載の化合物。

【請求項 91】

式中、R¹ は、水素であり；

R² は、CH₂F であり；及び

R³ は、メチルである、請求項 90 に記載の化合物。

【請求項 92】

式中、R¹ は、CH₂F であり；

R² は、水素であり；及び

R³ は、メチルである、請求項 89 に記載の化合物。

30

【請求項 93】

式中、R¹ は、水素であり；

R² は、水素であり；及び

R³ は、CH₂F である、請求項 89 に記載の化合物。

【請求項 94】

式中、R¹ は、水素であり；

R² は、メトキシメチルであり；及び

R³ は、メチルである、請求項 89 に記載の化合物。

40

【請求項 95】

式中、R¹ は、メトキシメチルであり；

R² は、水素であり；及び

R³ は、メチルである、請求項 89 に記載の化合物。

【請求項 96】

式中、R¹ は、水素であり；

R² は、水素であり；及び

R³ は、メトキシメチルである、請求項 89 に記載の化合物。

【請求項 97】

50

前記化合物が、E異性体である、請求項68に記載の化合物。

【請求項98】

式中、 R^1 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換され、前記アルコキシは、場合により一つ以上のハロにより置換され；

R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換され、前記アルコキシは、場合により一つ以上のハロにより置換され；及び

R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合により一つ以上のハロまたはアルコキシにより置換される、請求項97に記載の化合物。

10

【請求項99】

式中、 R^1 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換され、前記アルコキシは、場合により一つ以上のハロにより置換され；

R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され；及び

R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換される、請求項98に記載の化合物。

【請求項100】

式中、 R^1 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；

R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；及び

R^3 は、場合によりフッ素により置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項98に記載の化合物。

20

【請求項101】

式中、 R^1 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；

R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；及び

R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合により一つ以上のフッ素またはアルコキシにより置換される、請求項98に記載の化合物。

【請求項102】

式中、 R^1 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；

R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；及び

R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項98に記載の化合物。

30

【請求項103】

式中、 R^1 は、水素であり；

R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；及び

R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項98に記載の化合物。

【請求項104】

式中、 R^1 は、水素であり；

R^2 は、水素及びハロからなる群から選択され；及び

R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項103に記載の化合物。

【請求項105】

式中、 R^1 は、水素であり；

R^2 は、水素及びフッ素からなる群から選択され；及び

R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項104に記載の化合物。

40

【請求項106】

式中、 R^1 は、水素であり；

R^2 は、水素及びフッ素からなる群から選択され；及び

R^3 は、メチルである、請求項105に記載の化合物。

【請求項107】

式中、 R^1 は、水素であり；

R^2 は、水素であり；及び

50

R³ は、メチルである、請求項 106 に記載の化合物。

【請求項 108】

式中、R¹ は、水素であり；

R² は、フッ素であり；及び

R³ は、メチルである、請求項 106 に記載の化合物。

【請求項 109】

式中、R¹ は、ハロであり；

R² は、水素、ハロ及び C₁ ~ C₃ アルキルからなる群から選択され；及び

R³ は、C₁ ~ C₃ アルキルである、請求項 98 に記載の化合物。

【請求項 110】

式中、R¹ は、ハロであり；

R² は、ハロであり；及び

R³ は、C₁ ~ C₃ アルキルである、請求項 109 に記載の化合物。

【請求項 111】

式中、R¹ は、フッ素であり；

R² は、フッ素であり；及び

R³ は、メチルである、請求項 110 に記載の化合物。

【請求項 112】

式中、R¹ は、フッ素であり；

R² は、水素及び C₁ ~ C₃ アルキルからなる群から選択され；及び

R³ は、メチルである、請求項 109 に記載の化合物。

【請求項 113】

式中、R¹ は、フッ素であり；

R² は、水素であり；及び

R³ は、メチルである、請求項 112 に記載の化合物。

【請求項 114】

式中、R¹ は、メチルであり；

R² は、水素であり；及び

R³ は、メチルである、請求項 98 に記載の化合物。

【請求項 115】

式中、R¹ は、水素であり；

R² は、メチルであり；及び

R³ は、メチルである、請求項 98 に記載の化合物。

【請求項 116】

式中、R¹ は、メチルであり；

R² は、メチルであり；及び

R³ は、メチルである、請求項 98 に記載の化合物。

【請求項 117】

式中、R¹ は、水素、ハロ及び C₁ ~ C₅ アルキルからなる群から選択され、前記 C₁ ~ C₅ アルキルは、場合によりアルコキシまたは一つ以上のフッ素により置換され；

R² は、水素、ハロ及び C₁ ~ C₅ アルキルからなる群から選択され、前記 C₁ ~ C₅ アルキルは、場合によりアルコキシまたは一つ以上のフッ素により置換され；及び

R³ は、場合により一つ以上のアルコキシまたはハロにより置換されたメチルである、請求項 97 に記載の化合物。

【請求項 118】

式中、R¹ は、水素及びフッ素からなる群から選択され；

R² は、一つ以上のハロにより置換された C₁ ~ C₃ アルキルであり；及び

R³ は、メチルである、請求項 117 に記載の化合物。

【請求項 119】

式中、R¹ は、水素であり；

10

20

30

40

50

R^2 は、 CH_2F であり；及び

R^3 は、メチルである、請求項 118 に記載の化合物。

【請求項 120】

式中、 R^1 は、 CH_2F であり；

R^2 は、水素であり；及び

R^3 は、メチルである、請求項 117 に記載の化合物。

【請求項 121】

式中、 R^1 は、水素であり；

R^2 は、水素であり；及び

R^3 は、 CH_2F である、請求項 117 に記載の化合物。

10

【請求項 122】

式中、 R^1 は、水素であり；

R^2 は、メトキシメチルであり；及び

R^3 は、メチルである、請求項 117 に記載の化合物。

【請求項 123】

式中、 R^1 は、メトキシメチルであり；

R^2 は、水素であり；及び

R^3 は、メチルである、請求項 117 に記載の化合物。

【請求項 124】

式中、 R^1 は、水素であり；

20

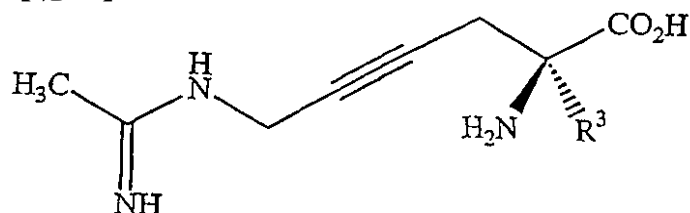
R^2 は、水素であり；及び

R^3 は、メトキシメチルである、請求項 117 に記載の化合物。

【請求項 125】

式 I V：

【化 4】



30

IV

〔式中、 R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換され、前記アルコキシは、場合により一つ以上のハロにより置換される〕の化合物またはその医薬的に許容可能な塩。

【請求項 126】

式中、 R^3 は、一つ以上のハロにより置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルである、請求項 125 に記載の化合物。

40

【請求項 127】

式中、 R^3 は、一つ以上のフッ素により置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルである、請求項 126 に記載の化合物。

【請求項 128】

式中、 R^3 は、一つ以上のハロにより置換されたメチルである、請求項 126 に記載の化合物。

【請求項 129】

式中、 R^3 は、一つ以上のフッ素により置換されたメチルである、請求項 128 に記載の化合物。

【請求項 130】

50

式中、 R^3 は、 CH_2F である、請求項 128 に記載の化合物。

【請求項 131】

式中、 R^3 は、アルコキシにより置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルである、請求項 126 に記載の化合物。

【請求項 132】

式中、 R^3 は、メトキシメチルである、請求項 131 に記載の化合物。

【請求項 133】

式中、 R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルである、請求項 126 に記載の化合物。

【請求項 134】

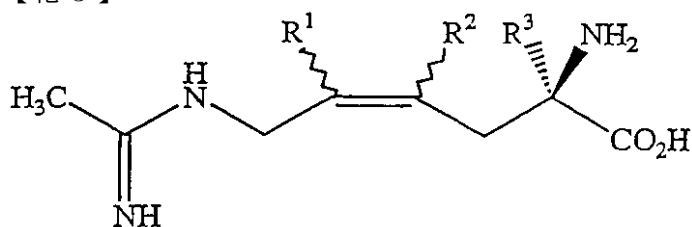
式中、 R^3 は、メチルである、請求項 132 に記載の化合物。

10

【請求項 135】

式 V :

【化 5】



20

V

〔式中、 R^1 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換され、前記アルコキシは、場合により一つ以上のハロにより置換され；

R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換され、前記アルコキシは、場合により一つ以上のハロにより置換され；及び

R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換され、前記アルコキシは、場合により一つ以上のハロにより置換される〕の化合物またはその医薬的に許容可能な塩。

30

【請求項 136】

前記化合物が、Z 異性体である、請求項 135 に記載の化合物。

【請求項 137】

式中、 R^1 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換され、前記アルコキシは、場合により一つ以上のハロにより置換され；

R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換され、前記アルコキシは、場合により一つ以上のハロにより置換され；及び

40

R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換される、請求項 136 に記載の化合物。

【請求項 138】

式中、 R^1 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換され、前記アルコキシは、場合により一つ以上のハロにより置換され；

R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され；及び

R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換される、請求項 137 に記載の化合物。

【請求項 139】

50

式中、 R^1 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；
 R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；及び
 R^3 は、場合によりフッ素により置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 1 3 7 に記載の化合物。

【請求項 1 4 0】

式中、 R^1 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；
 R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；及び
 R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりフッ素またはアルコキシにより置換される、請求項 1 3 6 に記載の化合物。

【請求項 1 4 1】

式中、 R^1 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；
 R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；及び
 R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 1 3 7 に記載の化合物。

【請求項 1 4 2】

式中、 R^1 は、水素であり；
 R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；及び
 R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 1 3 7 に記載の化合物。

【請求項 1 4 3】

式中、 R^1 は、水素であり；
 R^2 は、水素及びハロからなる群から選択され；及び
 R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 1 4 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4 4】

式中、 R^1 は、水素であり；
 R^2 は、水素及びフッ素からなる群から選択され；及び
 R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 1 4 3 に記載の化合物。

【請求項 1 4 5】

式中、 R^1 は、水素であり；
 R^2 は、水素及びフッ素からなる群から選択され；及び
 R^3 は、メチルである、請求項 1 4 4 に記載の化合物。

【請求項 1 4 6】

式中、 R^1 は、水素であり；
 R^2 は、水素であり；及び
 R^3 は、メチルである、請求項 1 4 5 に記載の化合物。

【請求項 1 4 7】

式中、 R^1 は、水素であり；
 R^2 は、フッ素であり；及び
 R^3 は、メチルである、請求項 1 4 5 に記載の化合物。

【請求項 1 4 8】

式中、 R^1 は、ハロであり；
 R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；及び
 R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 1 3 7 に記載の化合物。

【請求項 1 4 9】

式中、 R^1 は、ハロであり；
 R^2 は、ハロであり；及び
 R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 1 4 8 に記載の化合物。

【請求項 1 5 0】

式中、 R^1 は、フッ素であり；
 R^2 は、フッ素であり；及び
 R^3 は、メチルである、請求項 1 4 9 に記載の化合物。

【請求項 1 5 1】

10

20

30

40

50

式中、 R^1 は、フッ素であり；

R^2 は、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；及び

R^3 は、メチルである、請求項 1 4 8 に記載の化合物。

【請求項 1 5 2】

式中、 R^1 は、フッ素であり；

R^2 は、水素であり；及び

R^3 は、メチルである、請求項 1 5 1 に記載の化合物。

【請求項 1 5 3】

式中、 R^1 は、メチルであり；

R^2 は、水素であり；及び

R^3 は、メチルである、請求項 1 3 7 に記載の化合物。

10

【請求項 1 5 4】

式中、 R^1 は、水素であり；

R^2 は、メチルであり；及び

R^3 は、メチルである、請求項 1 3 7 に記載の化合物。

【請求項 1 5 5】

式中、 R^1 は、メチルであり；

R^2 は、メチルであり；及び

R^3 は、メチルである、請求項 1 3 7 に記載の化合物。

【請求項 1 5 6】

式中、 R^1 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりアルコキシまたは一つ以上のフッ素により置換され；

R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりアルコキシまたは一つ以上のフッ素により置換され；及び

R^3 は、場合によりアルコキシまたは一つ以上のハロにより置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルである、請求項 1 3 6 に記載の化合物。

20

【請求項 1 5 7】

式中、 R^1 は、水素及びフッ素からなる群から選択され；

R^2 は、一つ以上のハロにより置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；及び

R^3 は、メチルである、請求項 1 5 6 に記載の化合物。

30

【請求項 1 5 8】

式中、 R^1 は、水素であり；

R^2 は、 CH_2F であり；及び

R^3 は、メチルである、請求項 1 5 7 に記載の化合物。

【請求項 1 5 9】

式中、 R^1 は、 CH_2F であり；

R^2 は、水素であり；及び

R^3 は、メチルである、請求項 1 5 6 に記載の化合物。

【請求項 1 6 0】

式中、 R^1 は、水素であり；

R^2 は、水素であり；及び

R^3 は、 CH_2F である、請求項 1 5 9 に記載の化合物。

40

【請求項 1 6 1】

式中、 R^1 は、水素であり；

R^2 は、メトキシメチルであり；及び

R^3 は、メチルである、請求項 1 5 9 に記載の化合物。

【請求項 1 6 2】

式中、 R^1 は、メトキシメチルであり；

R^2 は、水素であり；及び

R^3 は、メチルである、請求項 1 5 6 に記載の化合物。

50

【請求項 1 6 3】

式中、 R^1 は、水素であり；

R^2 は、水素であり；及び

R^3 は、メトキシメチルである、請求項 1 5 6 に記載の化合物。

【請求項 1 6 4】

前記化合物が E 異性体である、請求項 1 3 5 に記載の化合物。

【請求項 1 6 5】

式中、 R^1 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換され、前記アルコキシは、場合により一つ以上のハロにより置換され；

10

R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換され、前記アルコキシは、場合により一つ以上のハロにより置換され；及び

R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合により一つ以上のハロまたはアルコキシにより置換される、請求項 1 6 4 に記載の化合物。

【請求項 1 6 6】

式中、 R^1 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換され、前記アルコキシは、場合により一つ以上のハロにより置換され；

R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され；及び

20

R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換される、請求項 1 6 5 に記載の化合物。

【請求項 1 6 7】

式中、 R^1 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；

R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；及び

R^3 は、場合によりフッ素により置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 1 6 5 に記載の化合物。

【請求項 1 6 8】

式中、 R^1 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；

R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；及び

30

R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは場合によりフッ素またはアルコキシにより置換される、請求項 1 6 5 に記載の化合物。

【請求項 1 6 9】

式中、 R^1 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；

R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；及び

R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 1 6 5 に記載の化合物。

【請求項 1 7 0】

式中、 R^1 は、水素であり；

R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；及び

R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 1 6 5 に記載の化合物。

40

【請求項 1 7 1】

式中、 R^1 は、水素であり；

R^2 は、水素及びハロからなる群から選択され；及び

R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 1 7 0 に記載の化合物。

【請求項 1 7 2】

式中、 R^1 は、水素であり；

R^2 は、水素及びフッ素からなる群から選択され；及び

R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 1 7 1 に記載の化合物。

【請求項 1 7 3】

式中、 R^1 は、水素であり；

50

R^2 は、水素及びフッ素からなる群から選択され；及び
 R^3 は、メチルである、請求項 172 に記載の化合物。

【請求項 174】

式中、 R^1 は、水素であり；

R^2 は、水素であり；及び

R^3 は、メチルである、請求項 172 に記載の化合物。

【請求項 175】

式中、 R^1 は、水素であり；

R^2 は、フッ素であり；及び

R^3 は、メチルである、請求項 173 に記載の化合物。

10

【請求項 176】

式中、 R^1 は、ハロであり；

R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；及び

R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 165 に記載の化合物。

【請求項 177】

式中、 R^1 は、ハロであり；

R^2 は、ハロであり；及び

R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 176 に記載の化合物。

【請求項 178】

式中、 R^1 は、フッ素であり；

R^2 は、フッ素であり；及び

R^3 は、メチルである、請求項 177 に記載の化合物。

20

【請求項 179】

式中、 R^1 は、フッ素であり；

R^2 は、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；及び

R^3 は、メチルである、請求項 176 に記載の化合物。

【請求項 180】

式中、 R^1 は、フッ素であり；

R^2 は、水素であり；及び

R^3 は、メチルである、請求項 179 に記載の化合物。

30

【請求項 181】

式中、 R^1 は、メチルであり；

R^2 は、水素であり；及び

R^3 は、メチルである、請求項 165 に記載の化合物。

【請求項 182】

式中、 R^1 は、水素であり；

R^2 は、メチルであり；及び

R^3 は、メチルである、請求項 165 に記載の化合物。

【請求項 183】

式中、 R^1 は、メチルであり；

R^2 は、メチルであり；及び

R^3 は、メチルである、請求項 165 に記載の化合物。

40

【請求項 184】

式中、 R^1 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりアルコキシまたは一つ以上のフッ素により置換され；

R^2 は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりアルコキシまたは一つ以上のフッ素により置換され；及び

R^3 は、場合により一つ以上のアルコキシまたはハロにより置換されたメチルである、請求項 164 に記載の化合物。

【請求項 185】

50

式中、 R^1 は、水素及びフッ素からなる群から選択され；
 R^2 は、一つ以上のハロにより置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；及び
 R^3 は、メチルである、請求項 184 に記載の化合物。

【請求項 186】

式中、 R^1 は、水素であり；
 R^2 は、 CH_2F であり；及び
 R^3 は、メチルである、請求項 185 に記載の化合物。

【請求項 187】

式中、 R^1 は、 CH_2F であり；
 R^2 は、水素であり；及び
 R^3 は、メチルである、請求項 185 に記載の化合物。

10

【請求項 188】

式中、 R^1 は、水素であり；
 R^2 は、水素であり；及び
 R^3 は、 CH_2F である、請求項 184 に記載の化合物。

【請求項 189】

式中、 R^1 は、水素であり；
 R^2 は、メトキシメチルであり；及び
 R^3 は、メチルである、請求項 184 に記載の化合物。

20

【請求項 190】

式中、 R^1 は、メトキシメチルであり；
 R^2 は、水素であり；及び
 R^3 は、メチルである、請求項 184 に記載の化合物。

【請求項 191】

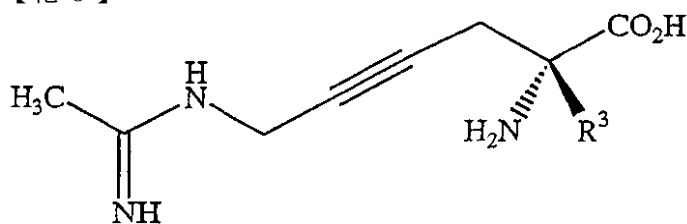
式中、 R^1 は、水素であり；
 R^2 は、水素であり；及び
 R^3 は、メトキシメチルである、請求項 184 に記載の化合物。

【請求項 192】

式 VI：

【化 6】

30



VI

〔式中、 R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換され、前記アルコキシは、場合により一つ以上のハロにより置換される〕の化合物またはその医薬的に許容可能な塩。

40

【請求項 193】

式中、 R^3 は、一つ以上のハロにより置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルである、請求項 192 に記載の化合物。

【請求項 194】

式中、 R^3 は、一つ以上のフッ素により置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルである、請求項 193 に記載の化合物。

【請求項 195】

式中、 R^3 は、一つ以上のハロにより置換されたメチルである、請求項 193 に記載の化

50

合物。

【請求項 196】

式中、 R^3 は、一つ以上のフッ素により置換されたメチルである、請求項 195 に記載の化合物。

【請求項 197】

式中、 R^3 は、 CH_2F である、請求項 195 に記載の化合物。

【請求項 198】

式中、 R^3 は、アルコキシにより置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルである、請求項 193 に記載の化合物。

【請求項 199】

式中、 R^3 は、メトキシメチルである、請求項 198 に記載の化合物。

【請求項 200】

式中、 R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルである、請求項 193 に記載の化合物。

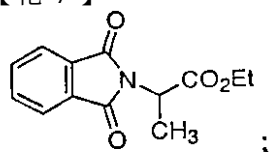
【請求項 201】

式中、 R^3 は、メチルである、請求項 199 に記載の化合物。

【請求項 202】

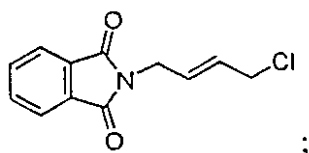
以下のもの：

【化 7】

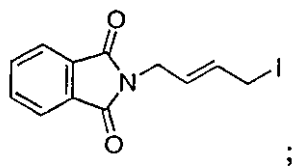


10

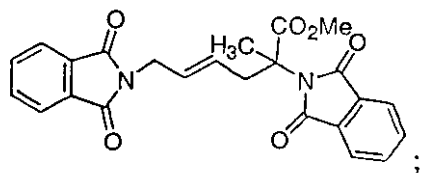
20



【化 8】

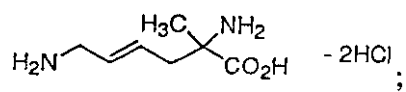


;



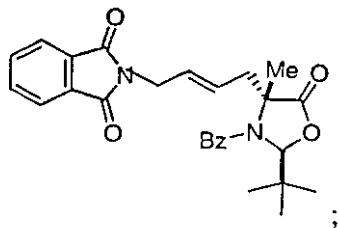
;

10



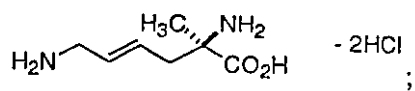
- 2HCl ;

20



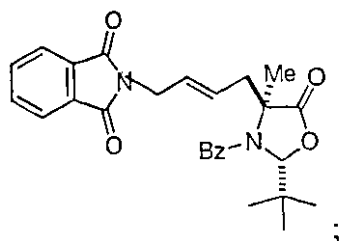
;

30

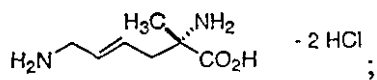


- 2HCl ;

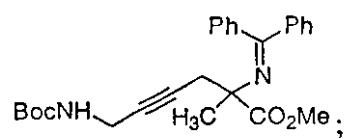
【化 9】



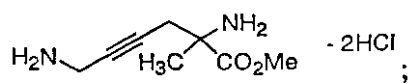
10



- 2 HCl ;

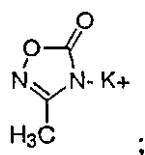


20



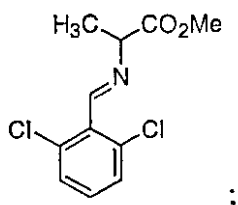
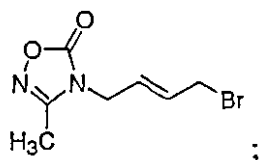
- 2HCl ;

30

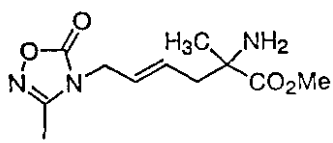


;

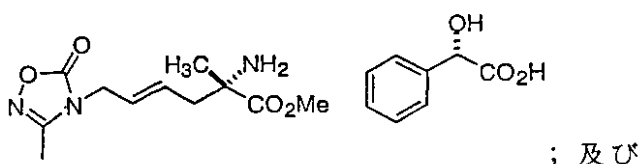
【化 10】



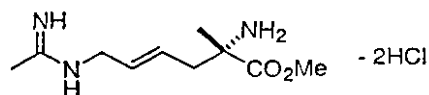
10



20



30



から選択される中間体として有用な化合物。

【請求項 203】

以下の：

2-[(2E)-4-クロロブト-2-エニル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン； 40

2-[(2E)-4-ヨードブト-2-エニル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン；

エチル(4E)-2,6-ビス(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-2-メチルヘキセ-4-エノエート；

(4E)-2,6-ジアミノ-2-メチルヘキセ-4-エン酸、二塩酸塩；

2-[(3E)-5-[(2S,4R)-3-ベンゾイル-2-tert-ブチル-4-メチル-5-オキソ-1,3-オキサゾリジン-4-イル]ペント-3-エニル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン；

(2R,4E)-2,7-ジアミノ-2-メチルヘプト-4-エン酸、二塩酸塩； 50

2-[(3E)-5-[(2R, 4S)-3-ベンゾイル-2-tert-ブチル-4-メチル-5-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-4-イル]ペント-3-エニル]-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン;

(2S, 4E)-2, 7-ジアミノ-2-メチルヘプト-4-エン酸、二塩酸塩;

(1-フェニルビニル)ベンゼンとのメチル2-アミノ-6-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-メチルヘキシ-4-ノエート化合物(1:1);

メチル2, 6-ジアミノ-2-メチルヘキシ-4-ノエート、二塩酸塩;

メチル2-アミノ-6-(エタンイミドイルアミノ)-2-メチルヘキシ-4-ノエート;

3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5(4H)-オンのカリウム塩;

4-[(2E)-4-プロモプト-2-エニル]-3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5(4H)-オン;

メチルN-(2, 6-ジクロロベンジリデン)アラニネート;

メチル(4E)-2-アミノ-2-メチル-6-(3-メチル-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-4(5H)-イル)ヘキセ-4-エノエート;

メチル(S, E)-2-アミノ-2-メチル-6-[(1-イミノエチル)アミノ]-4-ヘキセノエートの(2S)-ヒドロキシ(フェニル)エタン酸、蟻酸塩;

メチル(2S, 4E)-2-アミノ-2-メチル-6-(3-メチル-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-4(5H)-イル)ヘキセ-4-エノエートの(2S)-ヒドロキシ(フェニル)エタン酸塩; 及び

メチル(S, E)-2-アミノ-2-メチル-6-[(1-イミノエチル)アミノ]-4-ヘキセノエート、二塩酸塩

からなる群から選択される中間体として有用な化合物。

【請求項204】

(E)-2-アミノ-2-メチル-6-[(1-イミノエチル)アミノ]-4-ヘキセン酸;

(S, E)-2-アミノ-2-メチル-5-フルオロ-6-[(1-イミノエチル)アミノ]-4-ヘキセン酸;

(S, E)-2-アミノ-2-メチル-4-フルオロ-6-[(1-イミノエチル)アミノ]-4-ヘキセン酸;

(S, E)-2-アミノ-2-メチル-4, 5-ジフルオロ-6-[(1-イミノエチル)アミノ]-4-ヘキセン酸;

(R, E)-2-アミノ-2-メチル-6-[(1-イミノエチル)アミノ]-4-ヘキセン酸;

(S, E)-2-アミノ-2-メチル-6-[(1-イミノエチル)アミノ]-4-ヘキセン酸;

2-アミノ-2-メチル-6-[(1-イミノエチル)アミノ]-4-ヘキシン酸;

(Z)-2-アミノ-2-メチル-6-[(1-イミノエチル)アミノ]-4-ヘキセン酸;

(S, E)-2-アミノ-2-メチル-6-[(1-イミノエチル)アミノ]-4-ヘキセン酸;

(2S, 4E)-2-アミノ-2-メチル-6-(3-メチル-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-4(5H)-イル)ヘキセ-4-エン酸;

(2S, 4E)-2-アミノ-6-[[(1Z-N-ヒドロキシル)エタンイミドイル]アミノ]-2-メチルヘキセ-4-エン酸;

(E)-2-アミノ-2-メチル-6-[(1-イミノエチル)アミノ]-4-ヘキセン酸、二塩酸塩;

(S, E)-2-アミノ-2-メチル-5-フルオロ-6-[(1-イミノエチル)アミノ]-4-ヘキセン酸、二塩酸塩;

(S, E)-2-アミノ-2-メチル-4-フルオロ-6-[(1-イミノエチル)アミ

10

20

30

40

50

ノ] - 4 - ヘキセン酸、二塩酸塩；

(S, E) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 4, 5 - ジフルオロ - 6 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 4 - ヘキセン酸、二塩酸塩；

(R, E) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 6 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 4 - ヘキセン酸、二塩酸塩；

(S, E) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 6 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 4 - ヘキセン酸、二塩酸塩；

2 - アミノ - 2 - メチル - 6 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 4 - ヘキシシン酸、二塩酸塩；

(Z) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 6 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 4 - ヘキセン酸、二塩酸塩； 10

(S, E) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 6 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 4 - ヘキセン酸、二塩酸塩；及び

(2S, 4E) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 6 - (3 - メチル - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 4 (5H) - イル) ヘキセ - 4 - エン酸塩酸塩

からなる群から選択される化合物。

【請求項 205】

以下の：

(E) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 6 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 4 - ヘキセン酸； 20

(S, E) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 5 - フルオロ - 6 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 4 - ヘキセン酸；

(S, E) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 4 - フルオロ - 6 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 4 - ヘキセン酸；

(S, E) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 4, 5 - ジフルオロ - 6 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 4 - ヘキセン酸；

(R, E) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 6 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 4 - ヘキセン酸；

(S, E) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 6 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 4 - ヘキセン酸； 30

2 - アミノ - 2 - メチル - 6 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 4 - ヘキシシン酸；

(Z) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 6 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 4 - ヘキセン酸；

(S, E) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 6 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 4 - ヘキセン酸；

(2S, 4E) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 6 - (3 - メチル - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 4 (5H) - イル) ヘキセ - 4 - エン酸；

(2S, 5E) - 2 - アミノ - 6 - [[(1Z - N - ヒドロキシ) エタンイミドイル] アミノ] - 2 - メチルヘキセ - 4 - エン酸；

(E) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 6 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 4 - ヘキセン酸、二塩酸塩； 40

(S, E) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 5 - フルオロ - 6 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 4 - ヘキセン酸、二塩酸塩；

(S, E) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 4 - フルオロ - 6 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 4 - ヘキセン酸、二塩酸塩；

(S, E) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 4, 5 - ジフルオロ - 6 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 4 - ヘキセン酸、二塩酸塩；

(R, E) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 6 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 4 - ヘキセン酸、二塩酸塩；

(S, E) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 6 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 4 - ヘキ 50

セン酸、二塩酸塩；

2-アミノ-2-メチル-6-[(1-イミノエチル)アミノ]-4-ヘキシン酸、二塩酸塩； (Z)-2-アミノ-2-メチル-6-[(1-イミノエチル)アミノ]-4-ヘキセン酸、二塩酸塩；

(S, E)-2-アミノ-2-メチル-6-[(1-イミノエチル)アミノ]-4-ヘキセン酸、二塩酸塩；及び

(2S, 4E)-2-アミノ-2-メチル-6-(3-メチル-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-4(5H)-イル)ヘキセ-4-エン酸塩酸塩

からなる群から選択される少なくとも一種の化合物を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

10

【0001】

発明の分野

本発明は、2-アミノ-2-アルキル-4ヘキセン酸及びヘキシン酸(hexynoic acid)誘導体並びに、治療におけるそれらの使用、特に酸化窒素シンターゼ阻害剤としてのそれらの使用に関する。

【0002】

関連する技術

1980年代初頭より、アセチルコリンにより生じる血管の弛緩は、血管内皮に依存することが知られていた。現在では酸化窒素(nitric oxide: NO)であることが公知の内皮由来弛緩因子(endothelium-derived relaxing factor: EDRF)は、酸化窒素シンターゼ(NOS)によって血管内皮で産生される。血管拡張薬としてのNOの活性は、100年以上にわたって公知のことである。さらに、NOは、亜硝酸アミル、三硝酸グリセリル及び他のニトロ系血管拡張薬由来の活性種である。EDRFがNOであると同定されたのは、NOが酵素NOシンターゼによってアミノ酸L-アルギニンから合成される、生化学的経路の発見と同時のことであった。

20

【0003】

酸化窒素は、可溶性グアニル酸シクラーゼの内因性刺激物質である。内皮依存性由来弛緩の他に、NOは、中枢神経系における細胞から細胞への伝達及び食細胞の細胞毒性を含む多くの生物学的作用にかかわっている。

30

【0004】

以下の如き、少なくとも三つのタイプのNOシンターゼがある。

(i) レセプターまたは物理的な刺激に応答してNOを放出する、内皮にある構成性Ca⁺⁺/カルモジュリン依存性酵素。

(ii) レセプターまたは物理的な刺激に応答してNOを放出する、脳にある構成性Ca⁺⁺/カルモジュリン依存性酵素。

(iii) エンドトキシン及びサイトカイン類によって血管平滑筋、マクロファージ、内皮細胞及び他の種々の細胞が活性化した後に誘発される、Ca⁺⁺依存性酵素。一度発現すると、この誘導型酸化窒素シンターゼ(inducible nitric oxide synthase)(以後、[iNOS]という)は、長期にわたり継続的にNO

40

を産生する。

【0005】

この二種類の構成酵素のそれぞれによって放出されたNOは、幾つかの生理学的応答を引き起こすトランスダクション・メカニズムとして作用する。誘導型酵素によって産生したNOは、腫瘍細胞及び侵入してくる微生物に対する細胞毒性分子である。過剰にNOが産生した時の悪影響、特に病的な血管拡張及び組織損傷が、iNOSによって合成されたNOから生じていることが多々ある。

【0006】

NOが関節炎などの特定の症状の結果として起きる軟骨の劣化に関与しているらしいということについては非常に多くの根拠があり、リウマチ様関節炎及び変形性関節症ではNO

50

合成が増加していることも公知のことである。

【0007】

治療的用途の為に提案された上記NOシンターゼ阻害剤の幾つかは、非選択的であり、これらのNOシンターゼ阻害剤は、構成型及び誘発型NOシンターゼを両方とも阻害する。そのような非選択的NOシンターゼ阻害剤を使用すると、構成NOシンターゼの過剰阻害による重篤な予後を避けるためには手厚い看護が必要であり、そのような予後としては、高血圧症及び血栓症及び組織損傷が挙げられよう。特に、トキシックショックの処置のためにL-NMMA（非選択的NOシンターゼ阻害剤）を治療で使用する場合、患者は、治療の間じゅう、継続的に血圧モニタリングを受けなければならないことが勧告されている。従って、適当な予防策を取るならば、非選択的NOシンターゼ阻害剤は治療的有用性を持つものに対して、NOシンターゼの構成イソ型よりも著しく誘発型NOシンターゼを阻害するという意味において選択的であるNOシンターゼ阻害剤は、より治療的なメリットがあり且つ利用し易いであろう（S. Moncada及びE. Higgs、FASEB J.、9巻、1319～1330頁、1995年）。

10

【0008】

本明細書中で記載するようにその開示全体が参照として含まれる、PCT国際公開第WO93/13055号及び米国特許第5,132,453号は、酸化窒素シンターゼを阻害し、且つ酸化窒素シンターゼの誘発型イソ型を優先的に阻害する化合物を開示する。

【0009】

PCT国際公開第WO95/25717号は、誘発型酸化窒素シンターゼの阻害に有用なものとして特定のアミジノ誘導体を開示する。

20

この阻害剤の構造に一つ以上の剛直性要素を付加することによってNOS阻害剤の効能及び選択性を改善しようと、色々試みられてきた。Y. Leeら [Bioorg. Med. Chem.、7巻、1097頁（1999年）] 及びR. J. Youngら [Bioorg. Med. Chem. Lett.、10巻、597頁（2000年）] は、1つ以上の二重結合でコンフォメーション的な剛直性を無理に持たせるのは、NOS阻害剤に選択性を付加させるアプローチとしては好ましくないと教示している。

【0010】

発明の概要

ヒト軟骨体外移植組織アッセイ、変形性関節症のモデルで非常に有効であるという長所をもつ化合物が、今回、発見された。

30

【0011】

本発明は、剛直性要素として炭素-炭素二重結合を使用することができ、得られた化合物は誘発型NOSの阻害に関して予想外の効能及び選択性を持つことを明示するものである。

【0012】

本発明の開示は、炭素-炭素二重結合は、これによって得られた化合物が、構成イソ型よりも誘発型NOSの阻害に関して予想外の効能及び選択性を持つような具合に、誘発型NOSとの好ましい相互作用を付与することを明示する。

【0013】

さらに、本発明の化合物は、ヒト軟骨体外移植組織アッセイ、変形性関節症のモデルにおいてiNOS阻害剤として非常に有効であるという長所をもつ。同時に、特にPCT国際公開第WO93/13055号の化合物と比較して、本発明の化合物は、試験系における特定の非標的臓器に対して、意外にも浸透性が少ない。標的臓器（軟骨）と他の臓器とを意外にもうまく識別するということは、本発明の化合物の予想外に好都合な点である。

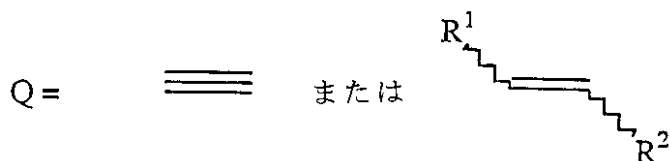
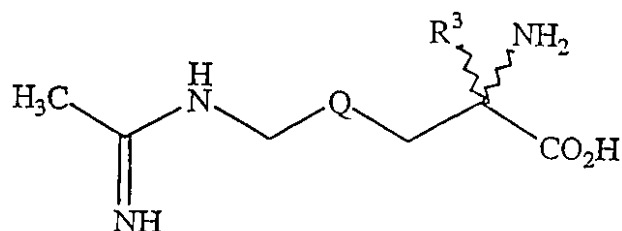
40

【0014】

広範な側面において、本発明の化合物は、式：

【0015】

【化11】



10

【0016】

{式中、R¹ は、水素、ハロ、C₁～C₅ アルキル及び、アルコキシまたは一つ以上のハロによって置換されたC₁～C₅ アルキルからなる群から選択され；

R² は、水素、ハロ、C₁～C₅ アルキル及び、アルコキシまたは一つ以上のハロにより置換されたC₁～C₅ アルキルからなる群から選択され；及び

R³ は、C₁～C₅ アルキルまたは、アルコキシ若しくは一つ以上のハロにより置換されたC₁～C₅ アルキルである} またはその医薬的に許容可能な塩によって表される。

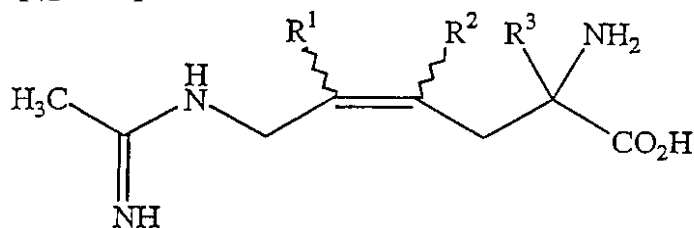
【0017】

20

式 I によって表される態様において、本発明は、式：

【0018】

【化12】



I

30

【0019】

[式中、R¹ は、水素、ハロ、C₁～C₅ アルキル及び、アルコキシまたは一つ以上のハロにより置換されたC₁～C₅ アルキルからなる群から選択され；

R² は、水素、ハロ、C₁～C₅ アルキル及び、アルコキシまたは一つ以上のハロにより置換されたC₁～C₅ アルキルからなる群から選択され；及び

R³ は、C₁～C₅ アルキルまたは、アルコキシ若しくは一つ以上のハロにより置換されたC₁～C₅ アルキルである] またはその医薬的に許容可能な塩に関する。

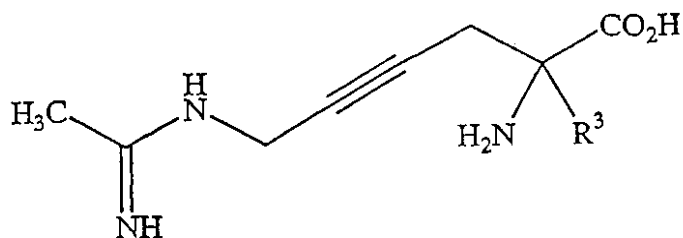
【0020】

式 I I により表される態様において、本発明は、式：

40

【0021】

【化13】



II

【0022】

10

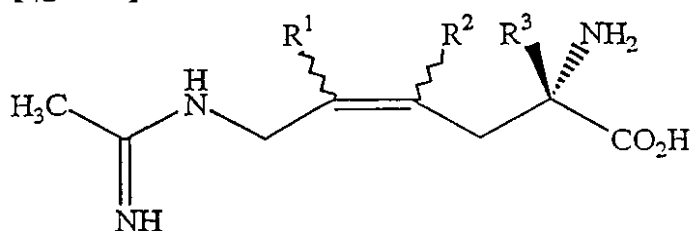
〔式中、 R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換され、前記アルコキシは、場合により一つ以上のハロにより置換される〕またはその医薬的に許容可能な塩に関する。

【0023】

式 I I I により表される態様において、本発明は、式：

【0024】

【化14】



20

III

【0025】

〔式中、 R^1 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル及び、アルコキシまたは一つ以上のハロにより置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され；

R^2 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル及び、アルコキシまたは一つ以上のハロにより置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され；及び

R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルまたは、アルコキシ若しくは一つ以上のハロにより置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルである〕またはその医薬的に許容可能な塩に関する。

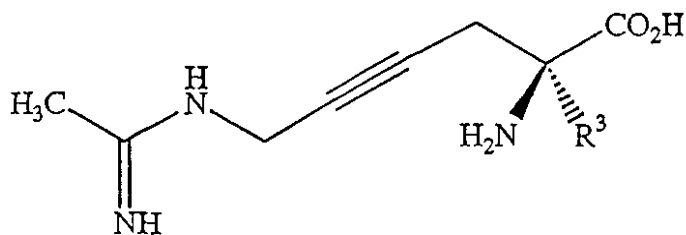
30

【0026】

式 I V により表される態様において、本発明は、式：

【0027】

【化15】



40

IV

【0028】

〔式中、 R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルまたは、アルコキシ若しくは一つ以上のハロにより置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルである〕またはその医薬的に許容可能な塩に関する。

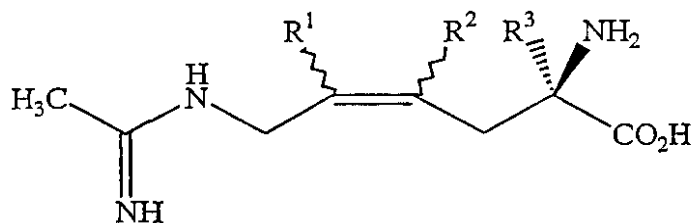
【0029】

50

式 V により表される態様において、本発明は、式：

【0030】

【化16】



V

10

【0031】

〔式中、 R^1 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル及び、アルコキシまたは一つ以上のハロにより置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され；

R^2 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル及び、アルコキシまたは一つ以上のハロにより置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され；及び

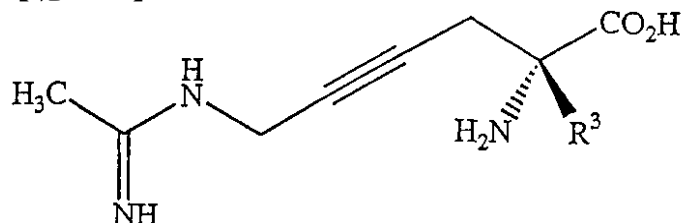
R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルまたは、アルコキシ若しくは一つ以上のハロにより置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルである〕またはその医薬的に許容可能な塩に関する。

【0032】

式 VI により表される態様において、本発明は、式：

【0033】

【化17】



VI

30

【0034】

〔式中、 R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルまたは、アルコキシ若しくは一つ以上のハロにより置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルである〕またはその医薬的に許容可能な塩に関する。

【0035】

広範な側面において、本発明は、酸化窒素シンターゼの構成性イソ型よりも酸化窒素シンターゼの誘発型イソ型を優先的に阻害または調節する化合物を投与することにより、酸化窒素シンターゼの阻害または調節の必要な被験者において酸化窒素シンターゼを阻害または調節するための新規化合物、医薬組成物、新規化合物の製造プロセス、医薬組成物の製造プロセス並びに、前記化合物及び組成物を使用する方法に関する。本発明のもう1つの目的は、酸化窒素レベルを低下させることが必要な被験者において、酸化窒素レベルを低下させることにも関する。本発明の化合物は、有用な酸化窒素シンターゼ阻害活性をもち、酸化窒素の合成または過剰合成が一因となる疾病または症状の処置または予防に有用であると予想される。

40

【0036】

本発明の化合物は、中でも、被験者の炎症の処置または、痛み及び頭痛の処置における鎮痛薬としてなど、他の酸化窒素シンターゼー媒介疾患の処置に有用であろう。本発明の化合物は、急性及び慢性のいずれもの体細胞原性の（侵害受容の若しくは神経障害的）ものを含む痛みの処置に有用であり、共通の NSAID、オピオイド鎮痛薬または特定の抗癌

50

薬物が従来投与されてきた神経障害的な痛みを含む状況で使用することができよう。

【0037】

本発明の範囲には、本発明の化合物を合成するのに有用な新規中間体も含まれる。本発明の化合物がL-アルギニン由来のNO産生を阻害するのに好都合である症状としては、関節炎が挙げられる。たとえば、本発明の化合物は、関節炎、リウマチ様関節炎、脊椎関節症、痛風性関節炎、変形性関節症、全身性エリテマトーデス、若年性関節炎、急性リウマチ様関節炎、腸性関節炎、神経障害性関節炎、乾癬性関節炎及び化膿性関節炎の処置に有用であるが、これらに限定されない。

【0038】

本発明の化合物は、さらに、喘息、気管支炎、月経痙攣（たとえば月経困難症）、早産、10
腱炎、滑液包炎、皮膚に関連する症状（たとえば乾癬、湿疹、火傷、日焼け、皮膚炎）、
脾炎、肝炎、及び手術後の炎症、たとえば眼外科手術（たとえば白内障手術及び屈折矯正
手術）由来の炎症の処置に有用であろう。本発明の化合物は、炎症性腸疾患、クローン病、
胃炎、過敏性腸症候群及び潰瘍性大腸炎などの胃腸の症状の処置にも有用であろう。

【0039】

本発明の化合物は、血管の疾患、片頭痛、結節性動脈周囲炎、甲状腺炎、再生不良性貧血、
ホジキン氏病、強皮症（scleroderma）、リウマチ熱、I型糖尿病、神経筋接
合部病、たとえば重症筋無力症、白質病、たとえば多発性硬化症、サルコイドーシス、ネ
フローゼ症候群、ベーチェット症候群、多発性筋炎、歯肉炎、腎炎、過敏症、手術後に起
きる膨張、心筋虚血症などの病気における炎症及び組織損傷の処置に有用であろう。本発
20
明の化合物は、眼の病気、たとえば緑内障、網膜炎、網膜症、ブドウ膜炎、まぶしがり症
並びに、眼組織の急性外傷に伴う炎症及び痛みの処置にも有用であろう。本発明の化合物
の用途の中でも、緑内障、特に緑内障の症状が、酸化窒素の産生により生じた場合、たと
えば、酸化窒素媒介の神経損傷が特に重要である。本発明の化合物は、肺の炎症、たと
えばウイルス感染及び嚢胞性線維症に伴う肺の炎症にも有用であろう。本発明の化合物は、
特定の中樞神経系の疾患、たとえば、皮質痙攣、たとえばアルツハイマー病及び、発作、
虚血及び外傷により生じた中樞神経系の損傷の処置にも有用であろう。これらの化合物は、
アレルギー性鼻炎、呼吸困難症候群、内毒素ショック症候群、及びアテローム性動脈硬
30
化症の処置にも有用であろう。本発明の化合物は、術後の痛み、歯痛、筋肉痛、側頭下顎
骨関節症候群、及び癌に由来する痛みなどの痛みの処置に有用であろうが、これらに限定
されない。本発明の化合物は、痙攣、たとえばアルツハイマー病の予防にも有用であろう
。

【0040】

ヒトの処置に有用であるのに加えて、これらの化合物は、コンパニオンアニマル、外来種
の動物、家畜、たとえば哺乳類及び他の脊椎動物の獣医的処置にも有用である。より好ま
しい動物としては、馬、犬及び猫が挙げられる。

【0041】

本発明の化合物は、部分的または完全に、他の慣用の抗炎症治療の代わりに、たとえばス
ステロイド剤、NSAID類、COX-2選択的阻害剤、マトリックスメタロプロテアーゼ
阻害剤、5-リポキシゲナーゼ阻害剤、LTB₄アンタゴニスト及びLTA₄加水分解酵
40
素阻害剤と一緒に、併用治療で使用することもできる。

【0042】

本発明の化合物がNO阻害を阻害するのに好都合である他の症状としては、心臓血管虚血、
糖尿病（I型またはII型）、鬱血性心不全、心筋炎、アテローム性動脈硬化症、片頭
痛、緑内障、大動脈瘤、逆流性食道炎、下痢、過敏性腸症候群、嚢胞性線維症、肺気腫、
喘息、気管支拡張症、痛覚過敏（異痛）、脳虚血（局所性虚血、血栓発作及び全脳虚血（
たとえば、心停止後の）、多発性硬化症、及びNOにより媒介される他の中樞神経系疾患、
たとえばパーキンソン病が挙げられる。NOを阻害することが有用なさらなる神経変性
性疾患としては、低酸素症、低血糖症、てんかんなどの疾患、中樞神経系（CNS）外傷
（たとえば脊髄及び頭部外傷）、高圧酸素痙攣及び毒性、痙攣、たとえば初老性痙攣、及
50

びA I D Sに関連する痴呆、悪液質、シドナム舞踏病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、コルサコフ病、大脳血管障害に関連する痴愚、睡眠障害、精神分裂病、抑鬱、月経前症候群（P M S）に伴う抑鬱または他の症状、不安並びに敗血症ショックの場合における神経変性または神経壊死が挙げられる。

【0043】

本発明の化合物によって好都合に処置できるさらに他の疾患または症状としては、遅延性アヘン鎮痛薬の必要な患者におけるアヘン剤許容度及び、ベンゾジアゼピン類を飲む患者におけるベンゾジアゼピン許容度並びに、他の中毒挙動、たとえばニコチン嗜癖、アルコール中毒症、及び摂食障害の予防の処置が挙げられる。本発明の化合物及び方法は、投薬停止症状の処置または予防、たとえばアヘン、アルコール、または煙草嗜癖の停止症状の処置または予防でも有用であろう。本発明の化合物は、抗菌剤及び抗ウイルス剤と治療的に組み合わせたときに、組織損傷を予防するのにも有用である。

10

【0044】

本発明の化合物は、広範な種類の薬剤によって誘発された敗血症ショック及び／または毒性出血性ショックを伴う全身性低血圧症を含むL-アルギニン由来のNO産生の阻害において；サイトカイン類、たとえばTNF、IL-1及びIL-2を使用する治療において；並びに移植治療における短期免疫抑制に対するアジュバントとしても有用であろう。

【0045】

本発明の化合物は、結腸直腸癌、並びに乳癌、肺癌、前立腺癌、膀胱癌、子宮頸癌、及び皮膚癌の予防または処置に有用である。本発明は、さらに、新形成の処置及び予防のための本発明の化合物の使用に関する。本発明の化合物及び方法によって治療可能または予防可能であろう新形成としては、脳腫瘍、骨肉腫、白血病、たとえば慢性リンパ性白血病、リンパ腫、上皮性細胞から誘発された新形成（上皮癌腫）たとえば、基底細胞癌、腺癌、胃腸の癌、たとえば口唇癌、口腔癌、食道癌（*esophageal cancer*）、小腸の癌及び胃癌、大腸癌、肝臓癌、膀胱癌、膵臓癌、尿路性器悪性腫瘍、たとえば卵巣癌、子宮頸癌、外陰癌並びに、肺癌、乳癌及び皮膚癌、たとえば扁平上皮細胞、黒色腫、及び基底細胞癌、前立腺癌、腎細胞癌腫並びに、体中の上皮細胞に影響する他の公知の癌が挙げられる。本発明の化合物は、間葉誘導型新形成（*mesenchymal derived neoplasias*）の処置にも同様に有効であろう。好ましくは、処置すべき新形成は、胃腸の癌、肝臓癌、膀胱癌、膵臓癌、卵巣癌、前立腺癌、頸癌、外陰癌、肺癌、乳癌及び皮膚癌、たとえば扁平上皮細胞及び基底細胞癌から選択される。本発明の化合物及び方法は、放射線療法で生じる線維症を処置するのにも使用することができる。本発明の化合物及び方法は、家族性腺腫性ポリポージス（FAP）に関連するものを含む、腺腫様ポリープをもつ被験者に使用することができる。さらに、本発明の化合物及び方法は、FAPの危険性のある患者でポリープが形成しないように使用することができる。

20

30

【0046】

本発明の化合物ともう一種の抗腫瘍薬との併用治療（*conjunctive treatment*）によって、治療的効能に必要な副作用を生じる薬剤の治療的用量を減らすことによって、または副作用を生じる薬剤によって起きた有害な副作用の症状を直接軽減させることによって、化学療法に伴う有害な副作用を軽減するか、または相乗効果をもたらすだろう。本発明の化合物は、副作用を軽減するか、または効能を高めるために放射線治療に対する補助療法として有用であろう。本発明において、本発明の化合物と治療的に組み合わせることができるもう一種の薬剤としては、酵素シクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）を阻害し得る全ての治療薬が挙げられる。好ましくは、そのようなCOX-2阻害薬は、酵素シクロオキシゲナーゼ-1（COX-1）と比べて選択的にCOX-2を阻害する。そのようなCOX-2阻害剤は、「COX-2選択的阻害剤」として公知である。より好ましくは、本発明の化合物は、COX-2選択的阻害剤が、*in-vitro*試験においてCOX-1の阻害と比べて少なくとも10：1、より好ましくは少なくとも30：1、さらにより好ましくは少なくとも50：1の割合でCOX-2を選択的に阻害する、COX-2阻害剤と治療的に組み合わせることができる。本発明の化合物と治療的に

40

50

組み合わせるのが有用なCOX-2選択的阻害剤としては、PCT国際特許出願公開第W000/24719号に記載のセレコキシブ(celecoxib)、バルデコキシブ(valdecoxib)、デラコキシブ(deracoxib)、エトリコキシブ(etoricoxib)、ロフェコキシブ(rofecoxib)、ABT-963[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブトキシ)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル-3(2H)-ピリダジノン]またはメロキシカム(meloxicam)が挙げられる。本発明の化合物は、COX-2選択的阻害剤のプロドラッグ、たとえばパレコキシブと治療的に組み合わせ好都合に使用することができる。

【0047】

本発明の化合物と組み合わせる有用なもう一種の化学療法薬は、たとえば、以下の非包括的且つ非限定的なリストから選択することができる：

α-ジフルオロメチルオルニチン(DFMO)、5-FU-フィブリノーゲン、アカンチフォリック酸(acanthiolic acid)、アミノチアジアゾール、ブレキナールナトリウム(brequinar sodium)、カルモフル、Ciba-Geigy CGP-30694、シクロペンチルシトシン、シタラビンホスフェートステアレート、シタラビン結合体、Lilly DATHF、Merrel Dow DDFC、デザグアニン(dezaguanine)、ジデオキシシチジン、ジデオキシグアノシン、ジドックス(didox)、吉富(Yoshitomi) DMDC、ドキシフルリジン、Wellcome EHNA、Merck & Co EX-015、ファザラビン(fazarabine)、フロキシウリジン(floxuridine)、フルダラビンホスフェート、5-フルオロウラシル、N-(2'-フラニジル)-5-フルオロウラシル、第一製薬(Daiichi Seiyaku) FO-152、イソプロピルピロリジン、Lilly LY-188011、Lilly LY-264618、メトベンザプリム(methobenzaprim)、メトトレキサート、Wellcome MZPES、ノルスベルミジン(norspermidine)、NCI NSC-127716、NCI NSC-264880、NCI NSC-39661、NCI NSC-612567、Warner-Lambert PALA、ペントスタチン、ピリトレキシム(piritrexim)、プリカマイシン(plicamycin)、旭化学(Asahi Chemical) PL-AC、武田(Takeda) TAC-788、チオグアニン、チアゾフリン(tiazofurin)、Erbamont TIF、トリメトレキサート(trimetrexate)、チロシンキナーゼ阻害剤、チロシンプロテインキナーゼ阻害剤、大鵬(Taiho) UFT、ウリシチン(uricytin)、シオノギ(Shionogi) 254-S、アルド-ホスファミド類似体、アルトレタミン(altretamine)、アナキシロン(anaxirone)、Boehringer Mannheim BBR-2207、ベストラブシル(bestrabucil)、ブドチタン(budotitane)、Wakunaga CA-102、カルボプラチン、カルムスチン(carmustine)、Chinoi-139、Chinoi-153、クロラムブシル(chlorambucil)、シスプラチン、シクロホスファミド、American Cyanamid CL-286558、Sanofi CY-233、シプラタート(cyplatate)、Degussa D-19-384、Sumimoto DACHP(Myri) 2、ジフェニルスピロムスチン(diphenylspiromustine)、ジプラチナ細胞成長抑止剤(diplatinum cytostatic)、Erba ジスタマイシン誘導体、中外(Chugai) DWA-2114R、ITI E09、エルムスチン(elmustine)、Erbamont FCE-24517、エストラムスチンホスフェートナトリウム(estramustine phosphate sodium)、フォテムスチン(fotemustine)、Unimed G-6-M、Chinoi GYKI-17230、ヘプスルーファミン(hepsulfam)、イフォスファミド(ifosfamide)、イプロプラチン(iproplatin)、ロムスチン、マフォスファミド(mafos

10

20

30

40

50

famide)、ミトラクトール (mitolactol)、日本化薬 (Nippon Kayaku) NK-121、NCI NSC-264395、NCI NSC-342215、オキサリプラチン、Upjohn PCNU、プレドニムスチン (prednimustine)、Proter PTT-119、ラニムスチン、セムスチン (semustine)、SmithKline SK&F101772、ヤクルト本社 (Yakult Honsha) SN-22、スピロムスチン (spiromustine)、田辺製薬 (Tanabe Seiyaku) TA-077、タウロムスチン (tauroumustine)、テモゾロミド (temozolomide)、テロキシロン (teroxirone)、テトラプラチン、トリメラモール (trimelamol)、大鵬 (Taiho) 4181-A、アクラルビシン、アクチノマイシンD、アクチノプラノン (actinoplanone)、Erbamont ADR-456、アエロプリシニン (aeroplysin) 誘導体、味の素 (Ajinomoto) AN-201-II、味の素 (Ajinomoto) AN-3、日本曹達 (Nippon Soda) アニソマイシン、アントラサイクリン、アジノマイシン-A、ビスカベリン (bisucaberin)、Bristol-Myers BL-6859、Bristol-Myers BMY-25067、Bristol-Myers BMY-25551、Bristol-Myers BMY-26605、Bristol Myers BMY-27557、Bristol-Myers BMY-28438、硫酸ブレオマイシン、ブリオスタチン-1、大鵬 (Taiho) C-1027、カリチェマイシン (calicheamicin)、クロモキシマイシン (chromoximycin)、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、協和発酵 (Kyowa Hakko) DC-102、協和発酵 (Kyowa Hakko) DC-79、協和発酵 (Kyowa Hakko) DC-88A、協和発酵 (Kyowa Hakko) DC89-A1、協和発酵 (Kyowa Hakko) DC92-B、ジトリサルビシンB (ditrisarubicin B)、シオノギ (Shionogi) DOB-41、ドキシルビシン、ドキシルビシン-フィブリノーゲン、エルサマイシン-A (elsamicin-A)、エピルビシン、エルブスタチン (erbstatin)、エソルビシン (esorubicin)、エスペラマイシン-A1 (esperamicin-A1)、エスペラマイシン-1Ab (esperamicin-A1b)、Erbamont FCE-21954、フジサワ (Fujisawa) FK-973、フォストリエシン (fostriecin)、フジサワ (Fujisawa) FR-900482、グリドバクチン (glidobactin)、グレガチン-A (gregatin-A)、グリーンカマイシン (grincamycin)、ハービマイシン (herbimycin)、イダルビシン、イルジン (illudins)、カズサマイシン (kazusamycin)、ケサリホジン (kesarirhodins)、協和発酵 (Kyowa Hakko) KM-5539、キリン (Kirin Brewery) KRN-8602、協和発酵 (Kyowa Hakko) KT-5432、協和発酵 (Kyowa Hakko) KT-5594、協和発酵 (Kyowa Hakko) KT-6149、American Cyanamid LL-D49194、明治製菓 (Meiji Seika) ME 2303、メノガリル (menogaril)、マイトマイシン、マイトキサントロン、SmithKline M-TAG、ネオネナクチン (neoenactin)、日本化薬 (Nippon Kayaku) NK-313、日本化薬 (Nippon Kayaku) NKT-01、SRI International NSC-357704、オキサリシン (oxalysine)、オキサウノマイシン (oxaunomycin)、ペプロマイシン (peplomycin)、ピラチン (pilatin)、ピラルビシン、ポロトラマイシン (porothramycin)、ピリンダマイシンA (pyrindamycin A)、Tobishi RA-I、ラパマイシン、リゾキシシン、ロドルビシン (rodorubicin)、シバノマイシン (sibanomicin)、シベンマイシン (siwenmycin)、住友 (Sumitomo) SM-5887、雪印 (Snow Brand) SN-706、雪印 (Snow Brand) SN-07、ソランジシン-A (sorangicin-A)、

スパルゾマイシン (s p a r s o m y c i n)、エスエス製薬 (S S P h a r m a c e u t i c a l) S S-21020、エスエス製薬 (S S P h a r m a c e u t i c a l) S S7313B、エスエス製薬 (S S P h a r m a c e u t i c a l) S S-9816B、ステフィマイシンB (s t e f f i m y c i n B)、大鵬 (T a i h o) 4181-2、タリソマイシン (t a l i s o m y c i n)、武田 (T a k e d a) T A N-868A、テルペンテシン (t e r p e n t e c i n)、トラジン (t h r a z i n e)、トリクロザリン (t r i c r o z a r i n) A、Upjohn U-73975、協和発酵 (K y o w a H a k k o) U C N-10028A、フジサワ (F u j i s a w a) W F-3405、吉富 (Y o s h i t o m i) Y-25024、ゾルビシン (z o r u b i c i n)、アルファーカロテン、アルファージフルオロメチルーアルギニン、アシトレチン、Biotec A D-5、杏林 (K y o r i n) A H C-52、アルストニン (a l s t o n i n e)、アモナフィド (a m o n a f i d e)、アンフェチニル (a m p h e t h i n i l e)、アムサクリン、アンギオスタット (A n g i o s t a t)、アンキノマイシン (a n k i n o m y c i n)、アンチネオプラストンA10、アンチネオプラストンA2、アンチネオプラストンA3、アンチネオプラストンA5、アンチネオプラストンA S2-1、Henkel A P D、アフィジコリングリシネート、アスパラギナーゼ、アバロール (A v a r o l)、バッカリン (b a c c h a r i n)、バトラシクリン (b a t r a c y l i n)、ベンフルロン (b e n f l u r o n)、ベンゾトリプト (b e n z o t r i p t)、Ipsen-Beaufour B I M-23015、ビスアントレン (b i s a n t r e n e)、Bristo-Myers B M Y-40481、Ves 20
 tar ボロン (b o r o n)-10、ブromoホスファミド、Wellcome B W-502、Wellcome B W-773、カラセミド (c a r a c e m i d e)、カルメチゾール塩酸塩 (c a r m e t h i z o l e h y d r o c h l o r i d e)、味の素 (A j i n o m o t o) C D A F、クロロスルファキノキサロン (c h l o r s u l f a q u i n o x a l o n e)、Chemex C H X-2053、Chemex C H X-100、Warner-Lambert C I-921、Warner-Lambert C I-937、Warner-Lambert C I-941、Warner-Lam 30
 bert C I-958、クランフェヌール (c l a n f e n u r)、クラビリデノン (c l a v i r i d e n o n e)、I C N化合物1259、I C N化合物4711、コントラカン (C o n t r a c a n)、ヤクルト本社 (Y a k u l t H o n s h a) C P T-11、クリスナトール (c r i s n a t o l)、キュラデルム (c u r a d e r m)、サイトカラシンB、サイトアラビン (c y t a r a b i n e)、サイトサイチン (c y t o c y t i n)、Merz D-609、D A B I Sマレエート、デカルバジン (d a c a r b a z i n e)、ダテリプチニウム (d a t e l l i p t i n i u m)、ジデムニン-B (d i d e m n i n - B)、ジヘマトポルフィリンエーテル (d i h a e m a t o p o r p h y r i n e t h e r)、ジヒドロレンペロン (d i h y d r o l e n p e r o n e)、ジナリン (d i n a l i n e)、ジスタマイシン (d i s t a m y c i n)、東洋製薬 (T o y o P h a r m a r) D M-341、東洋製薬 (T o y o P h a r m a r) D M-75、第一製薬 (D a i i c h i S e i y a k u) D N9693、エリプラビン (e l l i p r a b i n)、酢酸エリプチニウム (e l l i p t i n i u m a c e t 40
 a t e)、ツムラ (T s u m u r a) E P M T C、エルゴタミン、エトポシド、エトレチナート (e t r e t i n a t e)、フェンレチニド (f e n r e t i n i d e)、フジサワ (F u j i s a w a) F R-57704、硝酸ガリウム、ゲンカワダフィニン (g e n k w a d a p h n i n)、中外 (C h u g a i) G L A-43、Glaxo G R-63178、グリフォラン、N M F-5N、ヘキサデシルホスホコリン、ミドリ十字 (G r e e n C r o s s) H O-221、ホモハリングトニン (h o m o h a r r i n g t o n i n e)、ヒドロキシウレア、B T G I C R F-187、イルモフォシン (i l m o f o s i n e)、イソグルタミン、イソトレチノイン (i s o t r e t i n o i n)、大塚 (O t s u k a) J I-36、Ramot K-477、大塚 (O t s u k a) K-76 C O O N a、呉羽化学 (K u r e h a C h e m i c a l) K-AM、M E C T C o r 50

p KI-8110、American Cyanamid L-623、ロイコレグリン (leukoregulin)、ロニドアミン (lonidamine)、Lundbeck LU-23-112、Lilly LY-186641、NCI (US) MAP、マリシン (marycin)、Merrel Dow MDL-27048、Medco MEDR-340、メルバロン (merbarone)、メロシアニン誘導体、メチルアニリノアクリジン、Molecular Genetics MGI-136、ミナクチビン (minactivin)、ミトナフィド (mitonafide)、ミトキドン (mitoquidone)、モピダモール (mopidamol)、モトレチニド (motretinide)、全薬工業 (Zenyaku Kogyo) MST-16、N- (レチノイル) アミノ酸、日清製粉 (Nisshin Flour Milling) N-021、N-アシル化ヒドロアラニン類、ナファザトロン (nafazatrom)、大正 (Taisho) NCU-190、ノコダゾール (nocodazole) 誘導体、ノルムサング (Normosang)、NCI NSC-145813、NCI NSC-361456、NCI NSC-604782、NCI NSC95580、オクトレオチド (octreotide)、小野 (Ono) ONO-112、オキザノシン (oquizanocine)、Akzo Org-10172、パンクラチスタチン (pancratistatin)、パゼリプチン (pazelliptine)、Warner-Lambert PD-111707、Warner-Lambert PD-115934、Warner-Lambert PD-131141、Pierre Fabre PE-1001、ICRTペプチドD、ピロキサントロン (piroxantrom) 20、ポリヘマトポルフィリン (polyhaematoporphyrin)、ポリプレック酸 (polypreic acid)、Efamolポリフィリン、プロビマン (probi mane)、プロカルバジン (procarbazine)、プログルミド (proglumide)、Invitron プロテアーゼI、Tobishi RA-700、ラゾキサン (razoxane)、サッポロ (Sapporo Breweries) RBS、レストリクチン (restrictin) -P、レテリプチン (retelliptine)、レチノイン酸、Rhône-Poulenc RP-49532、Rhône-Poulenc RP-56976、SmithKline SK&F-104864、住友 (Sumitomo) SM-108、クラレ (Kuraray) S MANCS、SeaPharm SP-10094、スパツール (spatol)、スピロシクロプロパン誘導体、スプロゲルマニウム、Unimed、エスエス製薬 (SS Pharmaceutical) SS-554、ストリポルジノン (strypoldinone)、スチポルジオン (Stypoldione)、サントリー (Suntory) SUN 0237、サントリー (Suntory) SUN 2071、スーパーオキシドジスムターゼ、富山 (Toyama) T-506、富山 (Toyama) T-680、タキソール、帝人 (Teijin) TEI-0303、テニポシド (teniposide)、タリブラスチン (thaliblastine)、Eastman Kodak T JB-29、トコトリエノール、トポスチン (Topostin)、帝人 (Teijin) TT-82、協和発酵 (Kyowa Hakko) UCN-01、協和発酵 (Kyowa Hakko) UCN-1028、ウクライン (ukrain)、Eastman K 40 odak USB-006、硫酸ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビンエストラムイド (vinestramide)、ビノレルビン、ビントリプトール (vintriptol)、ビンゾリジン (vinzolidine)、ウィズアノリド (withanolides)、山之内 (Yamanouchi) YM-534、ウログアニリン、コンブレスタチン (combretastatin)、ドラスタチン (dolastatin)、イダルビシン (idarubicin)、エピルビシン、エストラムスチン、シクロホスファミド、9-アミノ-2- (S) カンプトテシン、トポテカン、イリノテカン (カンプトサー: Camptosar)、エキセメスタン、デカペプチル (トリプトレリン: tryptorelin)、またはオメガ-3 脂肪酸。

【0048】

本発明の化合物との併用療法で使用し得る放射線防護剤の例としては、AD-5、アドクノン (adchnon)、アミフォスチン類似体、デトックス、ジメスナ (dimesna)、1-102、MM-159、N-アシル化-デヒドロアラニン、TGF Gene tech、チプロチモド (tiprotimod)、アミフォスチン、WR-151327、FUT-187、ケトプロフェン経皮、ナブメトン (nabumetone)、スーパーオキシドジスムターゼ (Chiron) 及びスーパーオキシドジスムターゼ Enzon が挙げられる。

【0049】

本発明の化合物は、脈管形成に関連する疾患または症状、たとえば腫瘍成長、転移、黄斑変性及びアテローム性動脈硬化症の処置または予防にも有用である。

10

さらなる態様において、本発明は、緑内障などの眼の疾患または症状の処置または予防のための併用療法も提供する。たとえば、本発明の化合物は、緑内障に悩む患者の眼圧を下げる薬剤との併用療法で好都合に使用できるだろう。そのような眼圧低下薬としては、ラタノプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト (bimatoprost) またはウノプロストール (unoprostone) が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の化合物と眼圧低下薬との治療的な組合せは、これらのそれぞれが異なるメカニズムで作用することによって効果をもたらすと考えられているので、有用である。

【0050】

本発明のもう1つの組合せにおいて、本発明の化合物は、抗高脂血症薬またはコレステロール低下薬、たとえばベンゾチエピンまたはベンゾチアゼピン抗高脂血症薬との併用治療で使用することができる。本発明の併用療法で有用なベンゾチエピン抗高脂血症薬の例としては、本明細書中、参照として含まれる米国特許第5,994,391号に知見することができる。PCT国際公開第WO93/16055号には、数種のベンゾチアゼピン抗高脂血症薬が記載されている。あるいは、本発明の化合物と組み合わせて有用な抗高脂血症薬またはコレステロール低下薬は、HMG Co-Aレダクターゼ阻害剤であってもよい。本発明の併用治療で有用なHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤としては、それぞれ、ベンフルオレックス (benfluorex)、フルバスタチン (fluvastatin)、ロバスタチン (lovastatin)、プロバスタチン (pravastatin)、シンバスタチン (simvastatin)、アトルバスタチン (atorvastatin)、セリバスタチン (cerivastatin)、ベルバスタチン (bervastatin)、ZD-9720 (PCT国際特許出願国際公開第WO97/06802号に記載)、ZD-4522 (CAS No. 147098-20-2: カルシウム塩について; CAS No. 147098-18-8: ナトリウム塩について; 欧州特許第EP521471号に記載)、BMS 180431 (CAS No. 129829-03-4) またはNK-104 (CAS No. 141750-63-2) が挙げられる。本発明の化合物と抗高脂血症薬またはコレステロール低下薬との併用療法は、血管内でアテローム硬化性病変が形成する危険性を低下させるのに有用であろう。たとえば、アテローム硬化性病変は、血管内の炎症性部位を刺激することが多い。抗高脂血症薬またはコレステロール低下薬は、血中の脂質レベルを低下させることによってアテローム硬化性病変が形成する危険性を低下させることが確立されている。本発明を一つの作用メカニズムに限定するものではないが、本発明の化合物の組合せは、一つには、たとえば血中脂質レベルを低下させることと同時に、血管の炎症を軽減させることによって、アテローム硬化性病変をうまく制御するものと考えられる。

20

30

40

【0051】

本発明のもう1つの態様において、本発明の化合物は、片頭痛などの中枢神経系の症状または疾患の処置のために他の化合物または治療法を組み合わせで使用することができる。たとえば、本発明の化合物は、カフェイン、5-HT-1B/1Dアゴニスト [たとえばトリプタン、たとえばスマトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタン、リザトリプタン、アルモトリプタン (almotriptan) またはフロバトリプタン (frovatriptan)]、ドーパミンD4アンタゴニスト [たとえばソネピプラゾール (s

50

onепiprazole)」、アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ナプロキセンナトリウム、イソメテプテン (isometheptene)、ジクロロアルファナゾン、ブタルビタール、エルゴットアルカロイド (たとえばエルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、プロモクリプチン、エルゴノビンまたはメチルエルゴノビン)、三環式抗うつ薬 (たとえばアミトリプチリンまたはノルトリプチリン)、セロトニン作動性アンタゴニスト (たとえば、メチセルギドまたはシプロヘプタジン)、ベータアドレナリン作動性のアンタゴニスト (たとえばプロプラノロール、チモロール、アテノロール、ナドロールまたはメトプロロール)、またはモノアミンオキシダーゼ阻害剤 (たとえばフェネルジンまたはイソカルボキサジド) との併用療法で使用する事ができる。

10

【0052】

本発明のさらなる態様では、本発明の化合物とオピオイド化合物との治療的組合せを提供する。この組合せで有用なオピオイド化合物としては、これらに限定されないが、モルヒネ、メサドン、ヒドロモルホン、オキシモルホン、レボルファノール、レバロルファン、コデイン、ジヒドロコデイン、ジヒドロヒドロキシコデイノン (dihydrohydroxycodone)、ペンタゾシン、ヒドロコドン、オキシコドン、ナルメフェン (nalmeфene)、エトルフィン (etorphine)、レボルファノール (levorphanol)、フェンタニル、スフェンタニル (sufentanil)、DAMGO、ブトルファノール、ブプレノルフィン、ナロキソン、ナルトレキソン (naltrrexone)、CTOP、ジブレノルフィン、ベターフナルトレキサミン (funa 20 ltrexamine)、ナロキソナジン (naloxonazine)、ナロルフィン、ペンタゾシン、ナルブフィン、ナロキソンベンゾイルヒドラゾン、ブレマゾシン (bremazocine)、エチルケトシクラゾシン (ethylketocyclazocine)、U50, 488、U69, 593、スピラドリン (spiradoline)、ノルービナルトルフィミン (nor-binaltorphimine)、ナルトリンドール (naltrindole)、DPDPE、[D-1a², glu⁴] デルトルフィン、DSLET、メト-エンケファリン (met-enkephalin)、ロイエンカファリン (leuenkephalin)、ベターエンドルフィン、ダイノルフィンA、ダイノルフィンB及びアルファ-ネオエンドルフィンが挙げられる。本発明とオピオイド化合物との組合せの有利な点は、本発明の化合物がこのオピオイド化合物の用量 30 を減らして、オピオイド依存症などのオピオイドの副作用の危険性または重篤度を軽減させることである。

20

30

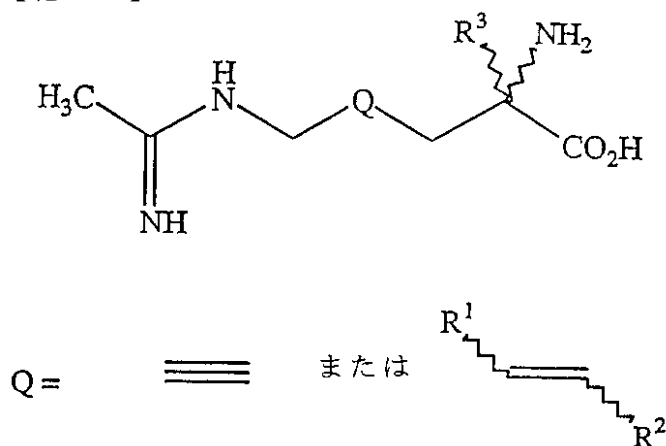
【0053】

発明の詳細な説明

広範な側面において、本発明の化合物は、式：

【0054】

【化18】



40

【0055】

50

〔式中、 R^1 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル及び、アルコキシまたは一つ以上のハロにより置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され；

R^2 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル及び、アルコキシまたは一つ以上のハロにより置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され；

R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルまたは、アルコキシ若しくは一つ以上のハロにより置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルである〕または、その医薬的に許容可能な塩によって表される。

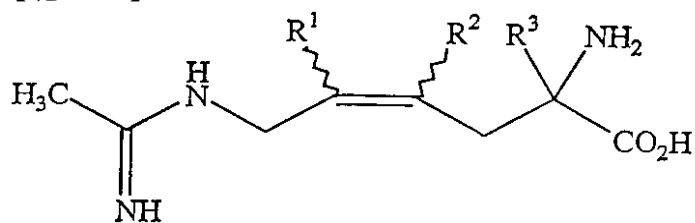
【0056】

式 I により表される態様において、本発明は、式：

【0057】

【化19】

10



I

【0058】

〔式中、 R^1 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル及び、アルコキシまたは一つ以上のハロにより置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され；

R^2 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル及び、アルコキシまたは一つ以上のハロにより置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され；

R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルまたは、アルコキシ若しくは一つ以上のハロにより置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルである〕またはその医薬的に許容可能な塩に関する。

【0059】

式 I により表される本発明の一態様において、前記化合物は Z 異性体である。

式 I により表される本発明のもう 1 つの態様において、前記化合物は E 異性体である。

【0060】

式 I により表される本発明のさらにもう 1 つの態様において、式中、 R^1 は、水素、ハロ、または $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換され、前記アルコキシは、場合により一つ以上のハロにより置換され； R^2 は、水素、ハロまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換され、前記アルコキシは、場合により一つ以上のハロにより置換され；及び R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換される。

【0061】

式 I により表される本発明のもう 1 つの態様において、式中、 R^1 は、水素、ハロ、または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり； R^2 は、水素、ハロ、または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；及び R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりフッ素またはアルコキシにより置換される。

【0062】

式 I により表される本発明のさらなる態様において、式中、 R^1 は、水素、ハロ、または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり； R^2 は、水素、ハロ、または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；及び R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

【0063】

式 I により表される本発明のもう 1 つの態様において、式中、 R^1 は、水素であり； R^2 は、水素、ハロ、または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；及び R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

【0064】

50

式 I により表される本発明のさらにもう 1 つの態様において、式中、 R^1 は、水素であり； R^2 は、水素またはハロであり；及び R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

式 I により表される本発明のもう 1 つの態様において、式中、 R^1 は、水素であり； R^2 は、水素またはフッ素であり；及び R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

【0065】

式 I により表される本発明のもう 1 つの態様において、式中、 R^1 は、水素であり； R^2 は、水素またはフッ素であり；及び R^3 は、メチルである。

式 I により表される本発明のもう 1 つの態様において、式中、 R^1 は、水素であり； R^2 は、水素であり；及び R^3 は、メチルである。

【0066】

式 I により表される本発明のさらなる態様において、式中、 R^1 は、水素であり； R^2 は、フッ素であり；及び R^3 は、メチルである。

式 I により表される本発明のもう 1 つの態様において、式中、 R^1 は、ハロであり； R^2 は、水素、ハロ、または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；及び R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

【0067】

式 I により表される本発明のさらなる態様において、式中、 R^1 は、ハロであり； R^2 は、ハロであり；及び R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

式 I により表される本発明のもう 1 つの態様において、式中、 R^1 は、フッ素であり； R^2 は、フッ素であり；及び R^3 は、メチルである。

【0068】

式 I により表される本発明のもう 1 つの態様において、式中、 R^1 は、フッ素であり； R^2 は、水素または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；及び R^3 は、メチルである。

式 I により表される本発明のさらなる態様において、式中、 R^1 は、フッ素であり； R^2 は、水素であり；及び R^3 は、メチルである。

【0069】

式 I により表される本発明のもう 1 つの態様において、式中、 R^1 は、メチルであり； R^2 は、水素であり；及び R^3 は、メチルである。

式 I により表される本発明のさらなる態様において、式中、 R^1 は、水素であり； R^2 は、メチルであり；及び R^3 は、メチルである。

【0070】

式 I により表される本発明のもう 1 つの態様において、式中、 R^1 は、メチルであり； R^2 は、メチルであり；及び R^3 は、メチルである。

式 I により表される本発明のもう 1 つの態様において、式中、 R^1 は、水素、ハロ、または $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりアルコキシまたは一つ以上のフッ素により置換され； R^2 は、水素、ハロまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりアルコキシまたは一つ以上のフッ素により置換され；及び R^3 は、場合により一つ以上のアルコキシまたはハロにより置換されたメチルである。

【0071】

式 I により表される本発明のさらなる態様において、式中、 R^1 は、水素またはフッ素であり； R^2 は、一つ以上のハロにより置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；及び R^3 は、メチルである。

【0072】

式 I により表される本発明のもう 1 つの態様において、式中、 R^1 は、水素であり； R^2 は、 CH_2F であり；及び R^3 は、メチルである。

式 I により表される本発明のさらにもう 1 つの態様において、式中、 R^1 は、 CH_2F であり； R^2 は、水素であり；及び R^3 は、メチルである。

【0073】

式 I により表される本発明のさらなる態様において、式中、 R^1 は、水素であり； R^2 は

10

20

30

40

50

、水素であり；及び R^3 は、 CH_2F である。

式 I により表される本発明のもう 1 つの態様において、式中、 R^1 は、水素であり； R^2 は、メトキシメチルであり；及び R^3 は、メチルである。

【0074】

式 I により表される本発明のさらなる態様において、式中、 R^1 は、メトキシメチルであり； R^2 は、水素であり；及び R^3 は、メチルである。

式 I により表される本発明のもう 1 つの態様において、式中、 R^1 は、水素であり； R^2 は、水素であり；及び R^3 は、メトキシメチルである。

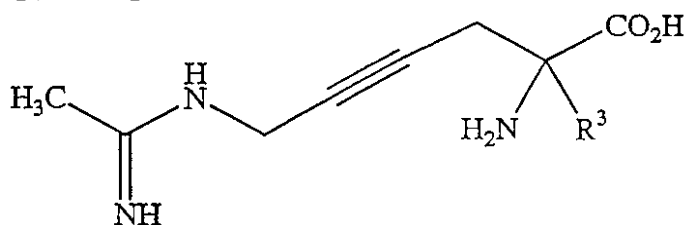
【0075】

式 I I により表される態様において、本発明は、式：

10

【0076】

【化20】



II

20

【0077】

〔式中、 R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換され、前記アルコキシは、場合により一つ以上のハロにより置換される〕またはその医薬的に許容可能な塩に関する。

【0078】

式 I I により表される本発明のもう 1 つの態様において、式中、 R^3 は、一つ以上のハロにより置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルである。

式 I I により表される本発明のさらなる態様において、式中、 R^3 は、一つ以上のフッ素により置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルである。

30

【0079】

式 I I により表される本発明のさらにもう 1 つの態様において、式中、 R^3 は、一つ以上のハロにより置換されたメチルである。

式 I I により表される本発明のさらにもう 1 つの態様において、式中、 R^3 は、一つ以上のフッ素により置換されたメチルである。式 I I により表される本発明のもう 1 つの態様において、式中、 R^3 は CH_2F である。

【0080】

式 I I により表される本発明のさらにもう 1 つの態様において、式中、 R^3 は、アルコキシにより置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルである。

式 I I により表される本発明のさらなる態様において、式中、 R^3 は、メトキシメチルである。

40

【0081】

式 I I により表される本発明のさらにもう 1 つの態様において、式中、 R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルである。

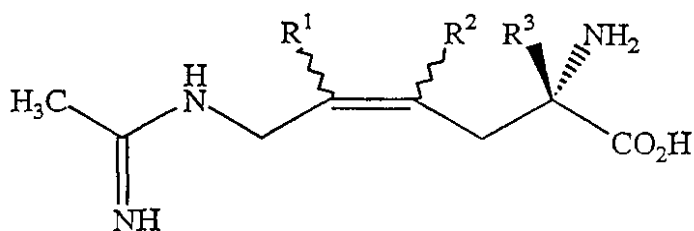
式 I I により表される本発明のもう 1 つの態様において、式中、 R^3 はメチルである。

【0082】

式 I I I により表される態様において、本発明は、式：

【0083】

【化21】



III

【0084】

10

〔式中、 R^1 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル及び、アルコキシまたは一つ以上のハロにより置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され；

R^2 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル及び、アルコキシまたは一つ以上のハロにより置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され；及び

R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルまたは、アルコキシ若しくは一つ以上のハロにより置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルである〕またはその医薬的に許容可能な塩に関する。

【0085】

式 I I I により表される本発明の一態様において、前記化合物は Z 異性体である。

式 I I I により表される本発明のもう 1 つの態様において、前記化合物は E 異性体である。

20

【0086】

式 I I I により表される本発明のさらにもう 1 つの態様において、式中、 R^1 は、水素、ハロ、または $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換され、前記アルコキシは、場合により一つ以上のハロにより置換され； R^2 は、水素、ハロまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換され、前記アルコキシは、場合により一つ以上のハロにより置換され；及び R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換される。

【0087】

式 I I I により表される本発明のもう 1 つの態様において、式中、 R^1 は、水素、ハロ、または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり； R^2 は、水素、ハロまたは $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；及び R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりフッ素またはアルコキシにより置換される。

30

【0088】

式 I I I により表される本発明のさらなる態様において、式中、 R^1 は、水素、ハロ、または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり； R^2 は、水素、ハロまたは $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；及び R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

【0089】

式 I I I により表される本発明のもう 1 つの態様において、式中、 R^1 は、水素であり； R^2 は、水素、ハロまたは $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；及び R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

40

【0090】

式 I I I により表される本発明のさらにもう 1 つの態様において、式中、 R^1 は、水素であり； R^2 は、水素またはハロであり；及び R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

式 I I I により表される本発明のもう 1 つの態様において、式中、 R^1 は、水素であり； R^2 は、水素またはフッ素であり；及び R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

【0091】

式 I I I により表される本発明のもう 1 つの態様において、式中、 R^1 は、水素であり； R^2 は、水素またはフッ素であり；及び R^3 は、メチルである。

式 I I I により表される本発明のもう 1 つの態様において、式中、 R^1 は、水素であり；

50

R^2 は、水素であり；及び R^3 は、メチルである。

【0092】

式 I I I により表される本発明のさらなる態様において、式中、 R^1 は、水素であり； R^2 は、フッ素であり；及び R^3 は、メチルである。

式 I I I により表される本発明のもう 1 つの態様において、式中、 R^1 は、ハロであり； R^2 は、水素、ハロまたは $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；及び R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

【0093】

式 I I I により表される本発明のさらなる態様において、式中、 R^1 は、ハロであり； R^2 は、ハロであり；及び R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

式 I I I により表される本発明のもう 1 つの態様において、式中、 R^1 は、フッ素であり； R^2 は、フッ素であり；及び R^3 は、メチルである。

【0094】

式 I I I により表される本発明のもう 1 つの態様において、式中、 R^1 は、フッ素であり； R^2 は、水素または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；及び R^3 は、メチルである。

式 I I I により表される本発明のさらなる態様において、式中、 R^1 は、フッ素であり； R^2 は、水素であり；及び R^3 は、メチルである。

【0095】

式 I I I により表される本発明のもう 1 つの態様において、式中、 R^1 は、メチルであり； R^2 は、水素であり；及び R^3 は、メチルである。

式 I I I により表される本発明のさらなる態様において、式中、 R^1 は、水素であり； R^2 は、メチルであり；及び R^3 は、メチルである。

【0096】

式 I I I により表される本発明のもう 1 つの態様において、式中、 R^1 は、メチルであり； R^2 は、メチルであり；及び R^3 は、メチルである。

式 I I I により表される本発明のさらにもう 1 つの態様において、式中、 R^1 は、水素、ハロまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりアルコキシまたは一つ以上のフッ素により置換され； R^2 は、水素、ハロまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりアルコキシまたは一つ以上のフッ素により置換され；及び R^3 は、場合により一つ以上のアルコキシまたはハロにより置換されたメチルである。

【0097】

式 I I I により表される本発明のさらなる態様において、式中、 R^1 は、水素またはフッ素であり； R^2 は、一つ以上のハロにより置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；及び R^3 は、メチルである。

【0098】

式 I I I により表される本発明のもう 1 つの態様において、式中、 R^1 は、水素であり； R^2 は、 CH_2F であり；及び R^3 は、メチルである。

式 I I I により表される本発明のさらにもう 1 つの態様において、式中、 R^1 は、 CH_2F であり； R^2 は、水素であり；及び R^3 は、メチルである。

【0099】

式 I I I により表される本発明のさらなる態様において、式中、 R^1 は、水素であり； R^2 は、水素であり；及び R^3 は、 CH_2F である。

式 I I I により表される本発明のもう 1 つの態様において、式中、 R^1 は、水素であり； R^2 は、メトキシメチルであり；及び R^3 は、メチルである。

【0100】

式 I I I により表される本発明のさらなる態様において、式中、 R^1 は、メトキシメチルであり； R^2 は、水素であり；及び R^3 は、メチルである。

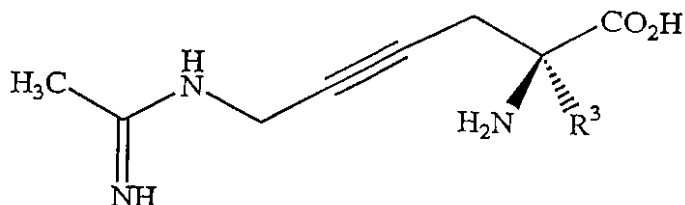
式 I I I により表される本発明のもう 1 つの態様において、式中、 R^1 は、水素であり； R^2 は、水素であり；及び R^3 は、メトキシメチルである。

【0101】

式IVにより表される態様において、本発明は、式：

【0102】

【化22】



10

IV

【0103】

[式中、 R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルまたは、アルコキシ若しくは一つ以上のハロにより置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルである] またはその医薬的に許容可能な塩に関する。

【0104】

式IIにより表される本発明のもう1つの態様において、式中、 R^3 は、一つ以上のハロにより置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルである。

式IIにより表される本発明のさらなる態様において、式中、 R^3 は、一つ以上のフッ素により置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルである。 20

【0105】

式IIにより表される本発明のさらにもう1つの態様において、式中、 R^3 は、一つ以上のハロにより置換されたメチルである。

式IIにより表される本発明のさらにもう1つの態様において、式中、 R^3 は、一つ以上のフッ素により置換されたメチルである。式IIにより表される本発明のもう1つの態様において、 R^3 は、 CH_2F である。

【0106】

式IIにより表される本発明のさらにもう1つの態様において、式中、 R^3 は、アルコキシにより置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルである。 30

式IIにより表される本発明のさらなる態様において、式中、 R^3 は、メトキシメチルである。

【0107】

式IIにより表される本発明のさらにもう1つの態様において、式中、 R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルである。

式IIにより表される本発明のもう1つの態様において、式中、 R^3 は、メチルである。

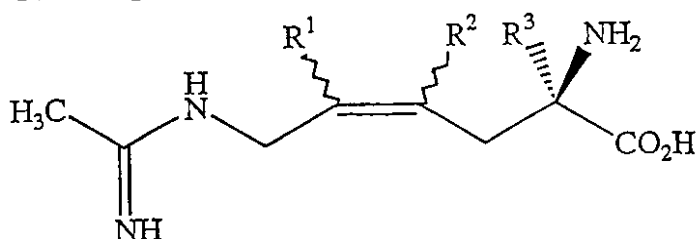
【0108】

式Vにより表される態様において、式：

【0109】

【化23】

40



V

50

【0110】

〔式中、 R^1 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル及び、アルコキシまたは一つ以上のハロにより置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され；

R^2 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル及び、アルコキシまたは一つ以上のハロにより置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され；及び

R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルまたは、アルコキシ若しくは一つ以上のハロにより置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルである〕またはその医薬的に許容可能な塩に関する。

【0111】

式Vにより表される本発明の一態様において、前記化合物はZ異性体である。

式Vにより表される本発明のもう1つの態様において、前記化合物はE異性体である。

10

【0112】

式Vにより表される本発明のさらにもう1つの態様において、式中、 R^1 は、水素、ハロ、または $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換され、前記アルコキシは、場合により一つ以上のハロにより置換され； R^2 は、水素、ハロまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換され、前記アルコキシは、場合により一つ以上のハロにより置換され；及び R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりハロまたはアルコキシにより置換される。

【0113】

式Vにより表される本発明のもう1つの態様において、式中、 R^1 は、水素、ハロ、または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり； R^2 は、水素、ハロまたは $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；及び R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりフッ素またはアルコキシにより置換される。

20

【0114】

式Vにより表される本発明のさらなる態様において、式中、 R^1 は、水素、ハロまたは $C_1 \sim C_3$ アルキルであり； R^2 は、水素、ハロまたは $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；及び R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

【0115】

式Vにより表される本発明のもう1つの態様において、式中、 R^1 は、水素であり； R^2 は、水素、ハロまたは $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；及び R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

30

【0116】

式Vにより表される本発明のさらなる態様において、式中、 R^1 は、水素であり； R^2 は、水素またはハロであり；及び R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

式Vにより表される本発明のもう1つの態様において、式中、 R^1 は、水素であり； R^2 は、水素またはフッ素であり；及び R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

【0117】

式Vにより表される本発明のもう1つの態様において、式中、 R^1 は、水素であり； R^2 は、水素またはフッ素であり；及び R^3 は、メチルである。

式Vにより表される本発明のもう1つの態様において、式中、 R^1 は、水素であり； R^2 は、水素であり；及び R^3 は、メチルである。

40

【0118】

式Vにより表される本発明のもう1つの態様において、式中、 R^1 は、水素であり； R^2 は、フッ素であり；及び R^3 は、メチルである。

式Vにより表される本発明のもう1つの態様において、式中、 R^1 は、ハロであり； R^2 は、水素、ハロまたは $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；及び R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

【0119】

式Vにより表される本発明のさらなる態様において、式中、 R^1 は、ハロであり； R^2 は、ハロであり；及び R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

50

式Vにより表される本発明のもう1つの態様において、式中、 R^1 は、フッ素であり； R^2 は、フッ素であり；及び R^3 は、メチルである。

【0120】

式Vにより表される本発明のもう1つの態様において、式中、 R^1 は、フッ素であり； R^2 は、水素または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；及び R^3 は、メチルである。

式Vにより表される本発明のさらなる態様において、式中、 R^1 は、フッ素であり； R^2 は、水素であり；及び R^3 は、メチルである。

【0121】

式Vにより表される本発明のもう1つの態様において、式中、 R^1 は、メチルであり； R^2 は、水素であり；及び R^3 は、メチルである。

10

式Vにより表される本発明のさらなる態様において、式中、 R^1 は、水素であり； R^2 は、メチルであり；及び R^3 は、メチルである。

【0122】

式Vにより表される本発明のもう1つの態様において、式中、 R^1 は、メチルであり； R^2 は、メチルであり；及び R^3 は、メチルである。

式Vにより表される本発明のさらにもう1つの態様において、式中、 R^1 は、水素、ハロまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりアルコキシまたは一つ以上のフッ素により置換され； R^2 は、水素、ハロまたは $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_5$ アルキルは、場合によりアルコキシまたは一つ以上のフッ素により置換され；及び R^3 は、場合によりアルコキシまたは一つ以上のハロにより置換されたメチルである。

20

【0123】

式Vにより表される本発明のさらなる態様において、式中、 R^1 は、水素またはフッ素であり； R^2 は、一つ以上のハロにより置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；及び R^3 は、メチルである。

【0124】

式Vにより表される本発明のもう1つの態様において、式中、 R^1 は、水素であり； R^2 は、 CH_2F であり；及び R^3 は、メチルである。

式Vにより表される本発明のさらにもう1つの態様において、式中、 R^1 は、 CH_2F であり； R^2 は、水素であり；及び R^3 は、メチルである。

30

【0125】

式Vにより表される本発明のさらなる態様において、式中、 R^1 は、水素であり； R^2 は、水素であり；及び R^3 は、 CH_2F である。

式Vにより表される本発明のもう1つの態様において、式中、 R^1 は、水素であり； R^2 は、メトキシメチルであり；及び R^3 は、メチルである。

【0126】

式Vにより表される本発明のさらなる態様において、式中、 R^1 は、メトキシメチルであり； R^2 は、水素であり；及び R^3 は、メチルである。

式Vにより表される本発明のもう1つの態様において、式中、 R^1 は、水素であり； R^2 は、水素であり；及び R^3 は、メトキシメチルである。

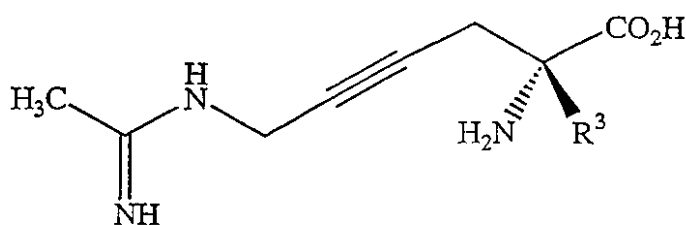
40

【0127】

式VIにより表される態様において、本発明は、式：

【0128】

【化24】



VI

【0129】

10

〔式中、 R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルまたは、アルコキシ若しくは一つ以上のハロにより置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルである〕またはその医薬的に許容可能な塩に関する。

【0130】

式VIにより表される本発明のもう1つの態様において、式中、 R^3 は、一つ以上のハロにより置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルである。

式VIにより表される本発明のさらなる態様において、式中、 R^3 は、一つ以上のフッ素により置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルである。

【0131】

式VIにより表される本発明のさらにもう1つの態様において、式中、 R^3 は、一つ以上のハロにより置換されたメチルである。

20

式VIにより表される本発明のさらにもう1つの態様において、式中、 R^3 は、一つ以上のフッ素により置換されたメチルである。式VIにより表される本発明のもう1つの態様において、式中、 R^3 は、 CH_2F である。

【0132】

式VIにより表される本発明のもう1つの態様において、式中、 R^3 は、アルコキシにより置換された $C_1 \sim C_5$ アルキルである。

式VIにより表される本発明のさらなる態様において、式中、 R^3 は、メトキシメチルである。

【0133】

式VIにより表される本発明のさらにもう1つの態様において、式中、 R^3 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキルである。

30

式VIにより表される本発明のもう1つの態様において、式中、 R^3 は、メチルである。

【0134】

本発明は、式I、II、III、IV、VまたはVIの化合物を含む医薬組成物も包含する。

【0135】

式I、II、III、IV、VまたはVIの化合物を使用する方法としては、本化合物の治療的有効量を投与することによって酸化窒素合成の阻害が必要な被験者において酸化窒素合成を阻害するための使用、式I、II、III、IV、VまたはVIの化合物の治療的有効量を投与することによって酸化窒素シンターゼの構成型により産生する酸化窒素よりも、誘導型酸化窒素シンターゼにより産生された酸化窒素を選択的に阻害することが必要な被験者において、酸化窒素シンターゼの構成型により産生する酸化窒素よりも、誘導型酸化窒素シンターゼにより産生された酸化窒素を選択的に阻害するための使用、式I、II、III、IV、VまたはVIの化合物の治療的有効量を投与することによって酸化窒素レベルを低下させることが必要な被験者において、酸化窒素レベルを低下させるための使用、式I、II、III、IV、VまたはVIの化合物を含む医薬組成物の治療的有効量を投与することによって酸化窒素レベルを低下させることが必要な被験者において、酸化窒素レベルを低下させるための使用を包含する。

40

【0136】

本発明の化合物は、第二の医薬的に活性な物質と組み合わせて、特に、シクロオキシゲナ

50

ーゼ（COX-2）の誘導型イソ型の選択的阻害剤と組み合わせて好都合に使用することができる。従って、本発明のさらなる側面において、炎症、炎症性疾患及び炎症に関連した疾患の処置をするために、COX-2阻害剤と組み合わせて、本発明の化合物またはその医薬的に許容可能な塩を使用することを提供する。また、炎症、炎症性疾患、及び炎症に関連した疾患に罹患しているか、またはその危険性のある人で、炎症、炎症性疾患、及び炎症に関連した疾患の処置、またはその危険性を軽減させる方法であって、COX-2阻害剤と組み合わせて本発明の化合物またはその医薬的に許容可能な塩の治療的有効量をその人に投与することを含む。COX-2阻害剤としては、セレコキシブ V i o x x が挙げられるが、これに限定されない。このNOS阻害剤及びCOX-2阻害剤は、一つの剤形で投与するために同一医薬組成物中に一緒に配合することができ、またそれぞれの成分は、別々の用量で同時に若しくは順次投与することができるように、個別に配合することができる。

10

【0137】

単独または組み合わせて使用する「アルキル」なる用語は、1～5個、または1～3個の炭素原子を含有する、線状または分岐の非環式アルキル基を意味する。前記アルキル基は、場合により一つ以上のハロにより置換されていてもよい。

【0138】

「アルコキシ」なる用語は、メトキシ基などの、1～5個の炭素原子のアルキル部分をそれぞれもつ、線状または分岐の酸素含有基を包含する。そのような基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ及びtert-ブトキシアルキルが挙げられる。

20

【0139】

「ハロ」なる用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子などのハロゲンを意味する。

【0140】

式I、II、III、IV、VまたはVIの化合物のファミリーには、その医薬的に許容可能な塩も含まれる。「医薬的に許容可能な塩」なる用語は、アルカリ金属塩を形成するために及び、遊離酸または遊離塩基の付加塩を形成するために一般に使用される塩を包含する。その塩が、医薬的に許容可能であれば、その塩の性質は重要ではない。式I、II、III、IV、VまたはVIの化合物の好適な医薬的に許容可能な酸付加塩は、無機酸から、または有機酸から製造することができる。そのような無機酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、カルボン酸、硫酸及びリン酸がある。適当な有機酸は、脂肪酸、脂環式酸、芳香族酸、芳香族脂肪酸、複素環式酸、カルボン酸及び有機酸のスルホン酸の種類であり、それらの例としては、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸（glucoronic）、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メタンスルホン酸（mesylic）、サリチル酸、p-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸（embonic acid）（パモ酸）、メタンスルホン酸、エチルスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、スルファニル酸、ステアリン酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、アルゲン酸（algenic acid）、ガラクトツロン酸が挙げられる。式I、II、III、IV、VまたはVIの化合物の好適な医薬的に許容可能な塩基付加塩としては、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛から製造した金属塩、または、N、N'-ジベンジルエチレンジアミン、コリン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）及びプロカインから製造した有機塩が挙げられる。これらの塩はすべて、式I、II、III、IV、VまたはVIの化合物と好適な酸または塩基とを反応させることによって慣用手段により製造することができる。

30

40

【0141】

窒素保護基は、tert-ブトキシカルボニル、則ちt-BOCなどが実例として示されるが、本発明の化合物の合成において、任意の好適な窒素保護基を代用できよう。本発明で有用

50

な非常に多くの保護化アミノ基が、Theodora W. Greene及びPeter G. M. Wuts (Protective Groups in Organic Synthesis、第3版、John Wiley & Sons、New York、1999年、494～653頁)に記載されている。たとえば、NZは、4-クロロベンジルイミノ基であってもよい。本発明の一態様において、この保護化アミノ基は、シフ塩基を形成させるために、対応するアミノ基とアルデヒドとの反応から得られた任意のそのような基である。広範な種類の脱保護基を本発明で好都合に使用でき、中間体を所望の化合物へと転化させることができる。そのような多くの脱保護試薬は、Greene及びWuts (上記)により記載されている。たとえば、そのような保護基が4-クロロベンジルイミノ基または α -ブトキシカルボニルアミノ基であるとき、脱保護試薬は酸であるのが好ましい。数種の有用な酸脱保護試薬としては、これらに限定されないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、リン酸、亜リン酸、及び酢酸が挙げられる。

10

【0142】

構造及び名前の両方によって化合物が記載されるとき、名前は表示の構造に対応させようとするものであり、同時に構造は表示の名前に対応させようとするものである。

【0143】

式I、II、III、IV、VまたはVIの化合物は原料化合物として投与することも可能であろうが、医薬組成物としてそれらの化合物を配合するのが好ましい。さらなる側面に従って、本発明は、式I、II、III、IV、V若しくはVIの化合物または、その医薬的に許容可能な塩若しくは溶媒和物と、一種以上のその医薬的に許容可能なキャリアと、場合により一種以上の他の治療成分とを含む医薬組成物を提供する。(単数または複数種類の)キャリアは、その配合物の他の成分と適合可能であり、且つそのレシピエントに対して有害ではないという点で許容可能でなければならない。

20

【0144】

製剤としては、経口、非経口(皮下、皮内、筋肉内、静脈内及び関節内を含む)、直腸、及び局所(皮膚、頬内、舌下及び眼内を含む)に好適なものが挙げられるが、最も好適な経路は、たとえばレシピエントの症状及び疾患などによって異なる。この製剤は、単位剤形に都合良く配合することができ、医薬業界で公知のいずれの方法によっても製造することができる。全ての方法には、式I、II、III、IV、V若しくはVIの化合物またはその医薬的に許容可能な塩若しくは溶媒和物と、一種以上の付属成分を構築するキャリアとを一体化する段階を含む。通常、この製剤は、活性成分と、液体キャリアまたは微粉末固体キャリア、またはその両方とを均一且つ本質的に一体化し、次いで必要により、生成物を所望の製剤に成形することにより製造する。

30

【0145】

経口投与用に好適な本発明の製剤は、活性成分の予定量をそれぞれ含有するカプセル、カシエ若しくは錠剤などの個々の単位として；粉末若しくは粒状物として；水性液体若しくは非水性液体中の溶液若しくは懸濁液として；または水中油型エマルジョン若しくは油中水型エマルジョンとして、配合物することができる。この活性成分は、ボーラス、なめ薬またはペーストとしても配合することができる。

【0146】

錠剤は、場合により一種以上の付属成分と一緒に、圧縮または成形することにより製造することができる。圧縮錠剤は、場合によりバインダー、潤滑剤、不活性希釈剤、潤滑剤、界面活性剤または分散剤と混合した、粉末または粒状物などの易流動形の活性成分を、好適な機械内で圧縮することにより製造することができる。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿潤化させた粉末化合物の混合物を、好適な機械内で成形することにより製造することができる。錠剤は場合によりコーティングしたり、または刻み目を付けることができ、その中に含まれる活性成分をゆっくりとまたは制御されたように放出することができるように配合することができる。

40

【0147】

非経口投与用の製剤としては、目的のレシピエントの血中で製剤を等張とさせる抗酸化剤

50

、緩衝剤、静菌薬及び溶質を含んでいてもよい水性及び非水性滅菌注射溶液；並びに懸濁化剤及び増粘剤を含んでいてもよい水性及び非水性滅菌懸濁液が挙げられる。この製剤は、一回分または多数回分の用量の容器、たとえば封止アンプル及びバイアルに配合することができ、使用直前に、塩水、注射溶液などの滅菌液体キャリアを加えるだけでよいフリーズドライ（凍結乾燥）状態で貯蔵することができる。即時調合注射溶液及び懸濁液は、既に記載の種類の滅菌粉末、粒状物及び錠剤から製造することができる。

【0148】

直腸投与用配合物は、ココアバターまたはポリエチレングリコールなどの通例のキャリアと共に坐薬として配合することができる。

たとえば頬内または舌下など、口内に局所投与するための製剤としては、蔗糖及びアカシアまたはトラガカントなどのフレーバーを付けた基剤中に活性成分を含むロゼンジ並びに、ゼラチン及びグリセリンまたは蔗糖及びアカシアなどの基剤中に活性成分を含む香錠が挙げられる。

10

【0149】

好ましい単位剤形の製剤は、本活性成分の、本明細書中、以下に列記したような効果的な用量または好適な画分を含有するものである。

特に上記した成分に加えて、本発明の製剤は、当該製剤のタイプに配慮した当業界で慣用の他の成分を含むことができることが理解されるべきで、たとえば経口投与用に好適なものとしては、フレーバー化剤が挙げられる。

【0150】

本発明の化合物は、 $0.001 \sim 2500 \text{ mg/kg}$ の用量で経口または注射によって投与することができる。ヒト成人の投与範囲は通常、 $0.005 \text{ mg/kg} \sim 10 \text{ g/kg}$ である。個々の単位に分けた配合物の錠剤または他の形態は、 $0.5 \text{ mg} \sim 200 \text{ mg}$ 、通常、約 $0.5 \text{ mg} \sim 100 \text{ mg}$ を含有する単位などの、そのような用量でまたはその複数回分の用量で効果的である、本発明の化合物の量を都合良く含むことができる。

20

【0151】

式I、II、III、IV、VまたはVIの化合物は、経口または注射（静脈内若しくは皮下）により投与するのが好ましい。患者に投与する化合物の正確な量は、主治医の責任であろう。しかしながら、使用する用量は、患者の年齢及び性別、処置すべきその疾患並びにその重篤度を含む多くの因子に依存する。また、投与形路も、症状及びその重篤度に依存して変動し得る。

30

【0152】

本発明の化合物は、互変異性形、幾何形、または立体異性体で存在することができる。本発明は、シスー及びトランスー幾何異性体並びにその混合物、Eー及びZー幾何異性体並びにその混合物、Rー及びSーエナンチオマー、ジアステレオマー、dー異性体、lー異性体、そのラセミ混合物並びにその他の混合物を含むそのような全ての化合物が、本発明の範囲内に入るものとする。そのような互変異性形、幾何形、または立体異性体形の医薬的に許容可能な塩も、本発明に含まれる。

【0153】

「シス」及び「トランス」なる用語は、二重結合によって接続された2個の炭素原子が、その二重結合の同じ側に（「シス」若しくは「Z」）または、その二重結合の向かい側に（「トランス」若しくは「E」）、2個の最も大きい順位の基をそれぞれ持つ幾何異性体の形を示す。記載された化合物の幾つかはアルケニル基を含み、シス及びトランス、または「E」及び「Z」幾何形のいずれをも含むものとする。本発明の他の化合物は、シス／Z及びトランス／E異性体のいずれもの混合物を包含する。

40

【0154】

記載の本化合物は、不斉中心を含み、R、S、及びRとS形との混合物を含むものとする。記載の化合物の幾つかは、幾何異性体を含み、存在するそれぞれの不斉中心に対してE、Z及び、EとZ形との混合物を含むものとする。

【0155】

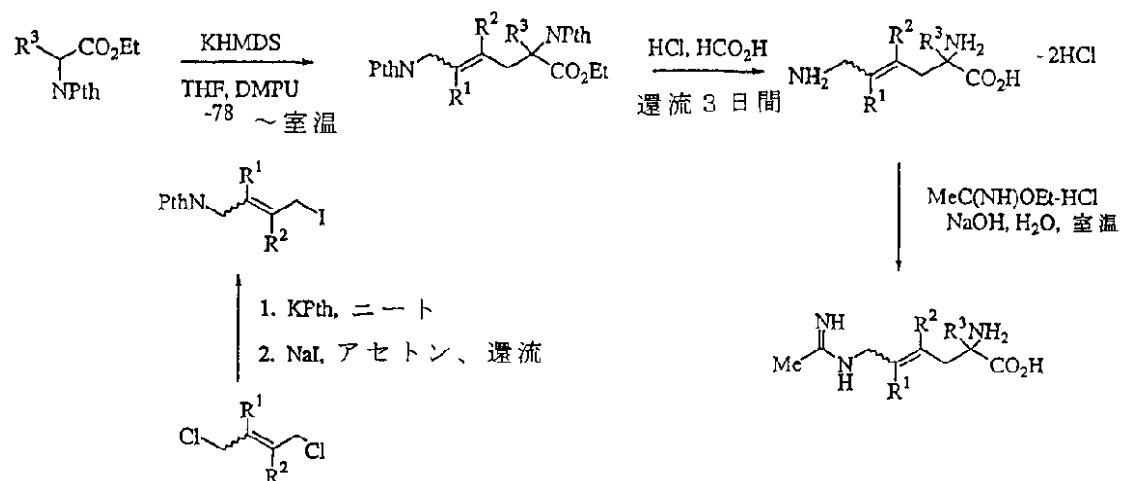
50

以下のスキームは、本発明を実施するのに有用である。異性体の特徴付けされていない場合には、適当なクロマトグラフィー方法を使用して単一異性体を提供する。

【0156】

【化25】

スキーム1



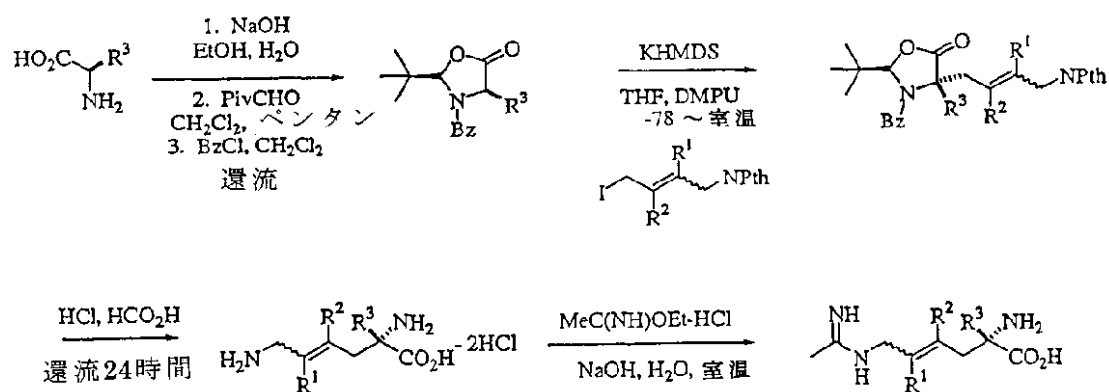
10

20

【0157】

【化26】

スキーム2



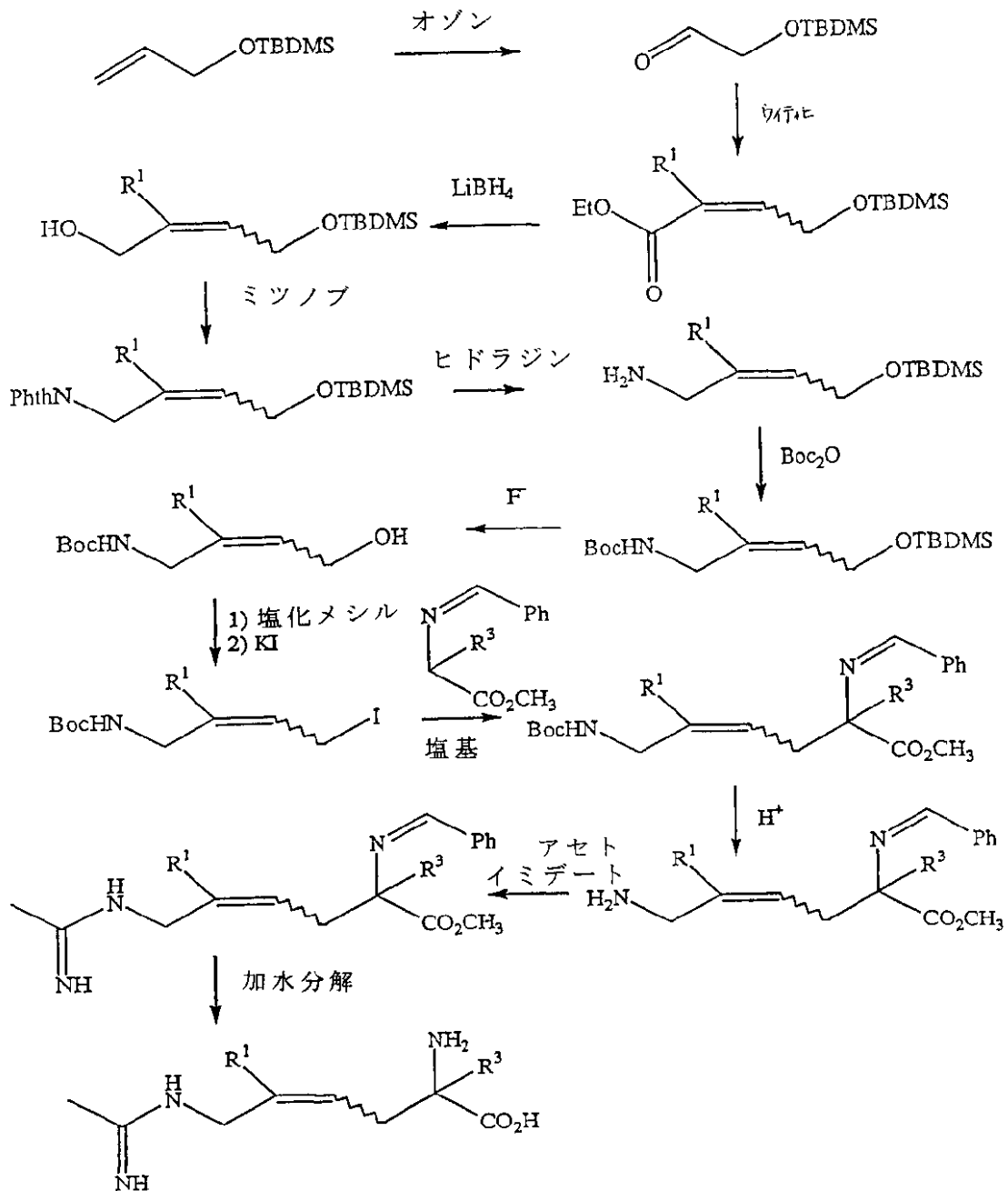
30

40

【0158】

【化27】

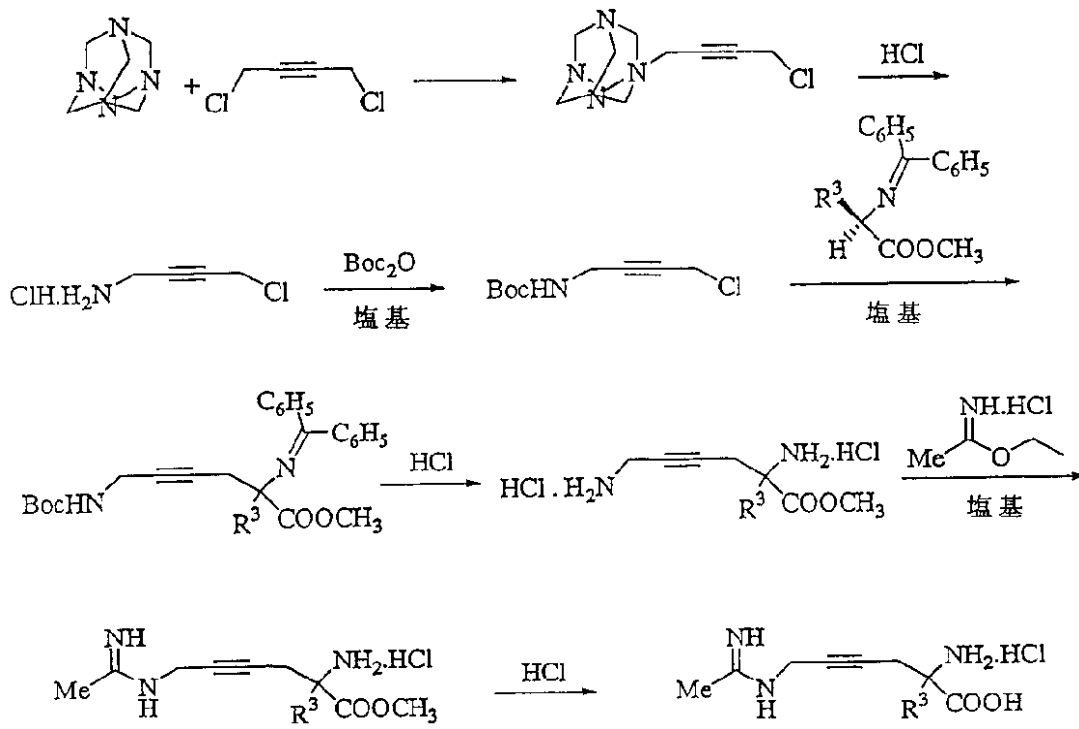
スキーム 3



【 0 1 5 9 】

【 化 2 8 】

スキーム 4



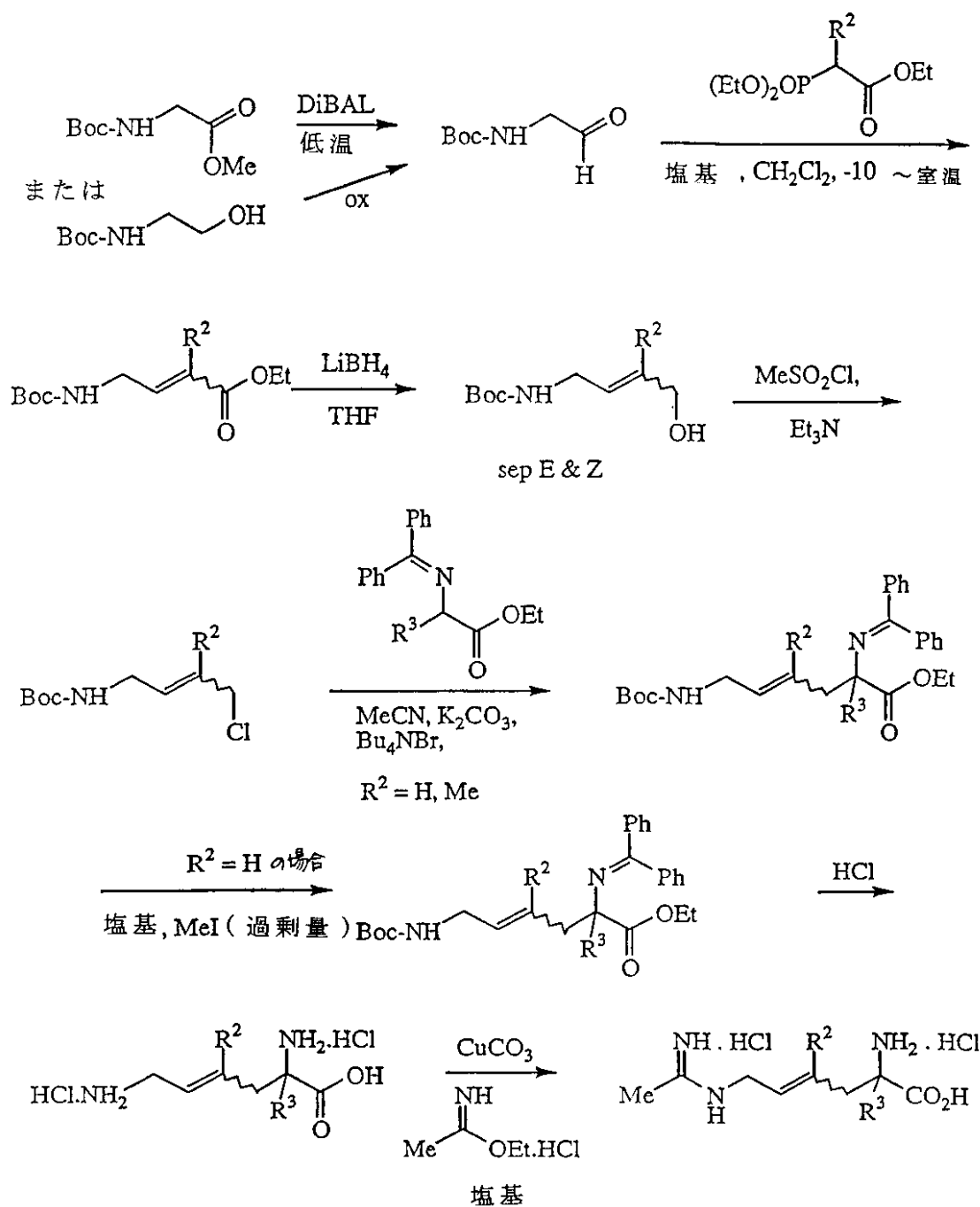
10

20

【 0 1 6 0 】

【 化 2 9 】

スキーム 5



10

20

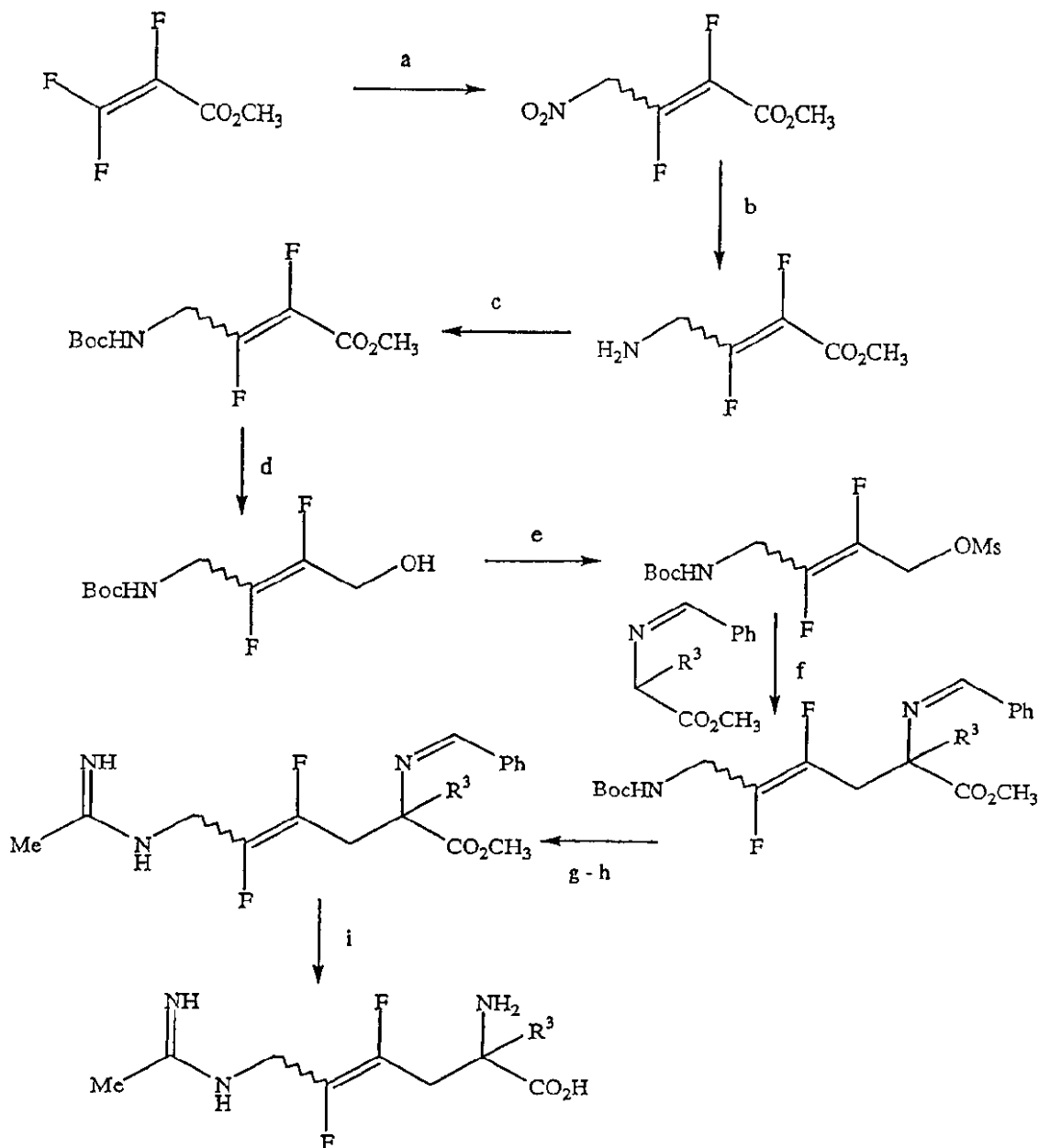
30

40

【 0 1 6 1 】

【 化 3 0 】

スキーム 6



10

20

30

40

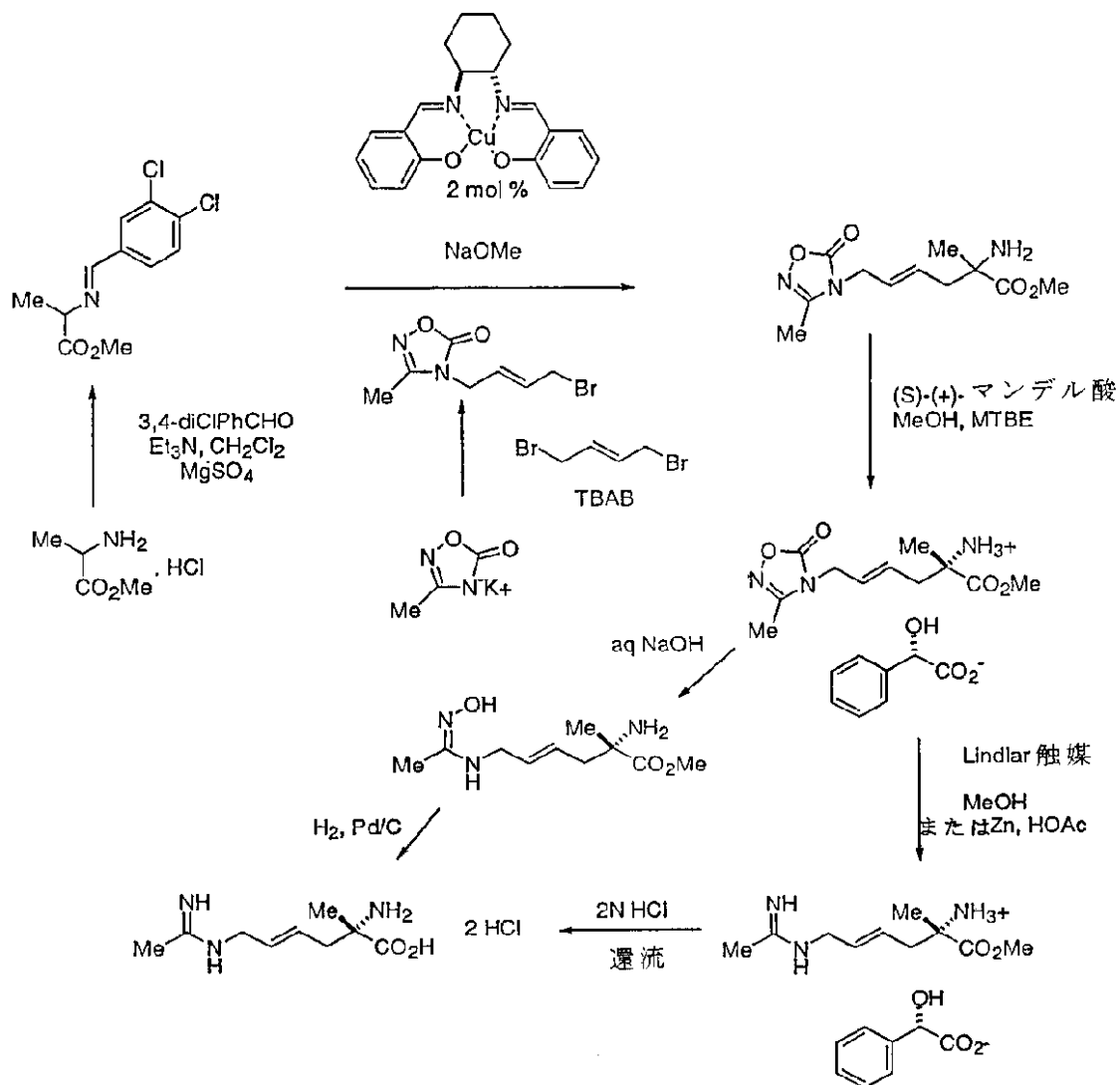
【0162】

a) ニトロメタン／塩基；b) Zn／酢酸；c) Boc₂O、塩基；d) DIBAL、低温；e) MsCl、塩基；f) 塩基；g) 酸；h) エチルアセトイミデート、塩基；i) 酸加水分解。

【0163】

【化31】

スキーム 7



10

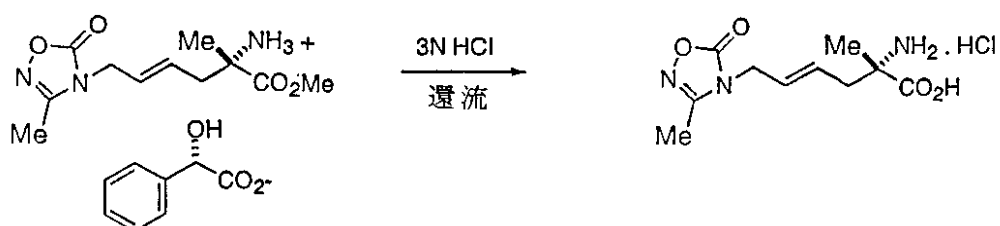
20

30

【0164】

【化32】

スキーム 8



40

【0165】

以下の実施例は本発明の例示であり、本発明の範囲を限定するものではない。

実施例 1

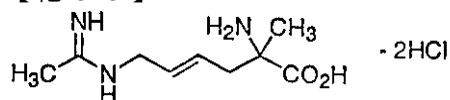
(E)-2-アミノ-2-メチル-6-[(1-イミノエチル)アミノ]-4-ヘキセン

50

酸、二塩酸塩

【0166】

【化33】

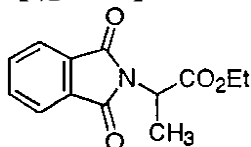


【0167】

実施例1a)

【0168】

【化34】



【0169】

D L -アラニンエチルエステル塩酸塩 (5 g, 32.5 mmol) を、トルエン (50 mL) 中に懸濁させた。トリエチルアミン (4.5 mL, 32.5 mmol)、続いてフタル酸無水物 (4.8 g, 32.5 mmol) を添加した。反応フラスコにディーンスタークトラップと還流コンデンサとを装着し、この混合物を一晩、還流下で加熱した。約10 mL のトルエン/水を集めた。反応混合物を室温に冷却し、NH₄Cl 水溶液と EtOAc とで希釈した。層を分離し、水性層を EtOAc (3×) で抽出した。酢酸エチル抽出物を塩水 (ブライン) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮すると、近定量的収率で白色結晶質固体の表記フタルルー保護化アミノエステルが得られた。

【0170】

【化35】

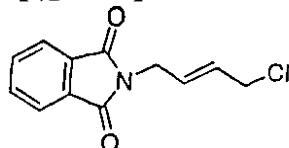
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.2 (t, 3H), 1.6 (d, 3H), 4.2 (m, 2H), 4.9 (q, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H)

【0171】

実施例1b)

【0172】

【化36】



【0173】

カリウムフタルイミド (18.5 g, 0.1 mol) を、1,4-ブテンジクロリド (25 g, 0.2 mol) を含む 250 mL 丸底フラスコに添加した。反応混合物を 150 °C に 1.5 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、塩水と Et₂O の間で分配した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を熱エタノールから再結晶すると、橙色結晶状の表記 1-クロロ-4-フタルイミドブテン (8.9 g, 39%) が得られた。

【0174】

【化37】

HRMS 計算値 C₁₂H₁₀ClNO₂: m/z = 236.0478 [M+H]. 実測値: 236.0449

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 4.1 (d, 2H), 4.3 (d, 2H), 5.9 (m, 2H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H)

【0175】

10

20

30

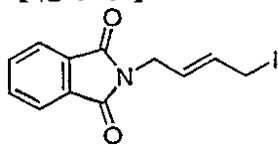
40

50

実施例 1 c)

【0176】

【化38】



【0177】

実施例 1 b の生成物サンプル (2.3 g, 9.8 mmol) をアセトン (50 mL) に溶解した。NaI (3.2 g, 21 mmol) を添加し、混合物を一晩還流した。室温に冷却した後、Et₂O を添加し、混合物をチオ硫酸ナトリウム、続いて塩水で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮すると、薄黄色固体状の表記ヨードイ
ド (2.8 g, 87.5%) が得られた。これをさらに精製することなく使用した。

【0178】

【化39】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.8 (d, 2H), 4.2 (d, 2H), 5.7 (m, 1H), 6.0 (m, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H)

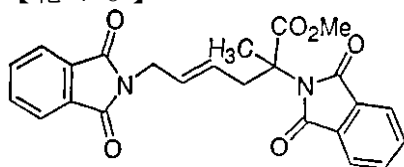
Mass (M+1)=328

【0179】

実施例 1 d)

【0180】

【化40】



【0181】

THF (50 mL) 中の KHMDS (2.6 g, 13.3 mmol) の溶液を -78 °C に冷却した。実施例 1 a の生成物 (2.2 g, 8.87 mmol) の THF (15 mL) 中の溶液を添加し、1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2 (1H)-ピリミジノン (DMPU, 1.0 mL, 8.87 mL) をその直後に添加した。溶液を -78 °C で 40 分間攪拌した後、実施例 1 c の生成物 (2.9 g, 8.87 mmol) の THF (15 mL) 中の溶液を添加した。フラスコを冷却浴から取り出し、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液と EtOAc との間で分配した。有機抽出物を塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮すると、黄色固体状の所望のビス-フタル保護化アミノエステルが得られた。この残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー (1:1 ヘキサン: EtOAc) にかけると、白色固体状の表記物質 1.4 g (35%) が得られた。

【0182】

【化41】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.2 (t, 3H), 1.6 (d, 3H), 2.8 (dd, 1H), 3.1 (dd, 1H), 4.2 (m, 4H), 5.6 (m, 1H), 5.8 (m, 1H), 7.6 (m, 4H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H)

Mass (M+H)=447

【0183】

実施例 1 e)

【0184】

10

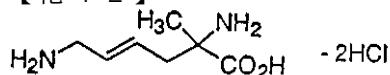
20

30

40

50

【化 4 2】



【0185】

実施例 1 d の生成物 (0.78 g, 1.76 mmol) を、蟻酸 (10 mL, 95%) と HCl (20 mL, 濃 HCl) との混合物に溶解し、3 日間還流した。この反応混合物を 0℃ に冷却し、濾過してフタル酸無水物を除去した。真空下で濃縮 (T < 40℃) した後、白色固体状の表記不飽和アルファメチルリシン (0.38 g, 95%) が得られた。これはさらに精製することなく使用した。

【0186】

【化 4 3】

¹H NMR (300 MHz, D₂O, δ ppm): 1.4 (s, 3H), 2.4 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 3.5 (d, 2H), 5.7 (m, 2H)

Mass(M+H)=317

【0187】

実施例 1)

実施例 1 e の生成物 (0.2 g, 0.86 mmol) を H₂O (8 mL) に溶解し、これを 2.5 N の NaOH で pH 9 にした。エチルアセトイミデート-HCl (0.42 g, 3.4 mmol) を 1 時間で 4 回で添加した。1 時間後、混合物を 10% HCl で pH 4 に酸性化し、真空下で濃縮した。次いで残渣を水洗した DOWEX 50WX4-200 カラム (H 型, 0.5 N の NH₄OH 溶離液) に通した。残渣を真空下で濃縮し、10% HCl で pH 4 に酸性化し、濃縮すると、油状の表記生成物 (17 mg, 6%) が得られた。

【0188】

【化 4 4】

HRMS 計算値 C₉H₁₇N₃O₂: m/z = 200.1399 [M+H]. 実測値: 200.1417

¹H NMR (400 MHz, D₂O, δ ppm): 1.4 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.5 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 3.8 (d, 2H), 5.6 (m, 2H)

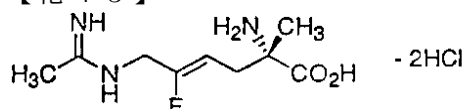
【0189】

実施例 2

(S, E)-2-アミノ-2-メチル-5-フルオロ-6-[(1-イミノエチル)アミノ]-4-ヘキセン酸、二塩酸塩

【0190】

【化 4 5】



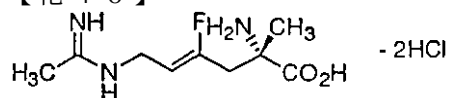
【0191】

実施例 3

(S, E)-2-アミノ-2-メチル-4-フルオロ-6-[(1-イミノエチル)アミノ]-4-ヘキセン酸、二塩酸塩

【0192】

【化 4 6】



10

20

30

40

50

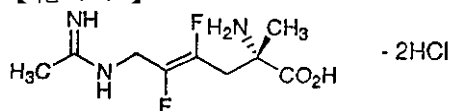
【0193】

実施例 4

(S, E) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 4, 5 - ジフルオロ - 6 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 4 - ヘキセン酸、二塩酸塩

【0194】

【化47】



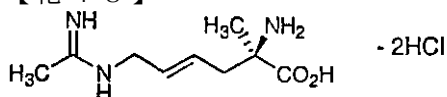
【0195】

実施例 5

(R, E) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 6 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 4 - ヘキセン酸、二塩酸塩

【0196】

【化48】

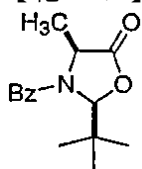


【0197】

実施例 5 a)

【0198】

【化49】



【0199】

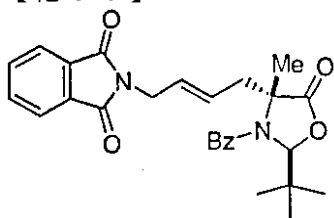
(2S, 4S) - 3 - ベンゾイル - 2 - (tert-ブチル) - 4 - メチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - オンは、Seebachの方法に従って製造した [Seebach, D.; Fadel, A. Helvetica Chimica Acta, 1985年、68巻、1243頁]。

【0200】

実施例 5 b)

【0201】

【化50】



【0202】

KHMDS (0.65 g, 3.24 mmol)、DMPU (0.33 mL, 2.7 mmol) 及び THF (40 mL) の溶液を -78 °C に冷却した。(2S, 4S) - 3 - ベンゾイル - 2 - (tert-ブチル) - 4 - メチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - オン 5a (0.70 g, 2.7 mmol) の THF (10 mL) 中の溶液を滴下添加した。45 分後、実施例 1 c の生成物 (0.88 g, 2.7 mmol) の THF (10 mL) 中の溶液を添加した。この反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で反応停止した。層を分離し、水性層を EtOAc で抽出した。有機層を混合し、塩水で洗浄し、M

10

20

30

40

50

g S O₄ で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。得られた黄色油状物をシリカゲルのクロマトグラフィー（9：1 次いで 4：1 ヘキサン／酢酸エチル）にかけると、無色油状の表記保護化不飽和アルファメチル D-リシン（0.26 g, 20%）が得られた。

【0203】

【化51】

HRMS 計算値 C₂₇H₂₈N₂O₅: $m/z = 461.2076$ [M+H]. 実測値: 461.2033

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 0.9 (s, 9H), 1.5 (s, 3H), 4.3 (m, 2H), 5.5 (m, 2H), 5.6 (m, 2H), 6.1 (m, 1H), 7.5 (m, 5H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H)

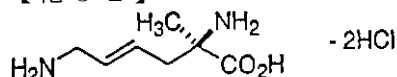
10

【0204】

実施例 5 c)

【0205】

【化52】



【0206】

実施例 5 b の生成物（0.255 mg, 0.55 mmol）を 6 N の HCl（6 mL）と蟻酸（6 mL）とに溶解し、24 時間還流加熱した。この反応混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。残渣を水に懸濁し、CH₂Cl₂ で洗浄した。水性層を濃縮し、水洗した DOWEX 50WX4-200 カラム（H 型, 0.5 N の NH₄OH 溶離液）に通した。残渣を真空下で濃縮し、10% HCl で pH 4 に酸性化し、濃縮すると、油状の表記不飽和 D-リシン（71 mg, 55%）が得られた。これをさらに精製することなく使用した。

20

【0207】

【化53】

¹H NMR (400 MHz, D₂O, δ ppm): 1.4 (s, 3H), 2.5 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 3.4 (d, 2H), 5.6 (m, 2H), 5.7 (m, 2H)

30

【0208】

実施例 5)

実施例 5 c の生成物（13 mg, 0.056 mmol）を H₂O（5 mL）に溶解し、これを 2.5 N の NaOH で pH 9 にした。エチルアセトイミデート-HCl（27 mg, 0.2 mmol）を 2 時間で 4 回で添加した。2 時間後、混合物を 10% HCl で pH 4 に酸性化し、真空下で濃縮した。次いで残渣を水洗した DOWEX 50WX4-200 カラム（H 型, 0.5 N の NH₄OH 溶離液）に通した。残渣を真空下で濃縮し、10% HCl で pH 4 に酸性化し、濃縮すると、油状の表記生成物（45 mg）が得られた。

【0209】

【化54】

HRMS 計算値 C₉H₁₇N₃O₂: $m/z = 200.1399$ [M+H]. 実測値: 200.1386

¹H NMR (400 MHz, D₂O, δ ppm): 1.4 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.5 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 3.8 (d, 2H), 5.6 (m, 2H)

40

【0210】

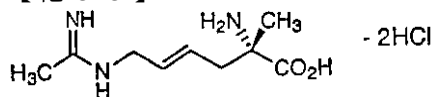
実施例 6

(S, E) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 6 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 4 - ヘキセン酸、二塩酸塩

【0211】

50

【化 5 5】

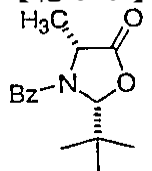


【0 2 1 2】

実施例 6 a)

【0 2 1 3】

【化 5 6】



10

【0 2 1 4】

(2R, 4R) - 3 - ベンゾイル - 2 - (tert - ブチル) - 4 - メチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - オンは、Seebach の方法に従って製造した [Seebach, D. ; Fadel, A. Helvetica Chimica Acta, 1985 年、68 巻、1243 頁]。

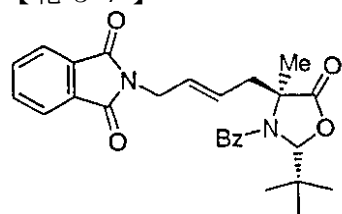
【0 2 1 5】

実施例 6 b)

20

【0 2 1 6】

【化 5 7】



【0 2 1 7】

実施例 6 a の (2R, 4R) - 3 - ベンゾイル - 2 - (tert - ブチル) - 4 - メチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - オン生成物 (2.0 g, 7.6 mmol) の THF (50 mL) 中の溶液を -78 °C に冷却した。KHMD S (0.65 g, 3.24 mmol) の THF (25 mL) 中の -78 °C の溶液を滴下添加した。30 分後、実施例 1 c の生成物 (2.8 g, 8.6 mmol) の THF (25 mL) 中の溶液を添加した。この反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で反応停止した。層を分離し、水性層を EtOAc で抽出した。有機層を混合し、塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。得られた橙色油状物をシリカゲルのクロマトグラフィー (9 : 1 次いで 4 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル) にかけて、白色固体状の表記保護化不飽和アルファメチル D - リシン (0.5 g, 15 %) が得られた。

30

【0 2 1 8】

40

【化 5 8】

HRMS 計算値 C₂₇H₂₈N₂O₅: m/z = 461.2076[M+H]. 実測値: 461.2043

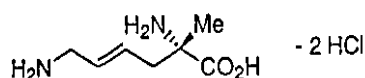
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 0.9 (s, 9H), 1.5 (s, 3H), 4.3 (m, 2H), 5.5 (m, 2H), 5.6 (m, 2H), 6.1 (m, 1H), 7.5 (m, 5H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H)

【0 2 1 9】

実施例 6 c)

【0 2 2 0】

【化 5 9】



【0221】

実施例6bの生成物(0.5g, 1mmol)を12NのHCl(10mL)と蟻酸(5mL)とに溶解し、この混合物を12時間還流加熱した。この反応混合物をフリーザー中で3時間冷却し、固体を濾別除去した。残渣をCH₂Cl₂次いでEtOAcで洗浄した。水性層を真空下で濃縮すると、油状の表記不飽和アルファメチルD-リシン(0.26g, 99%)が得られた。これをさらに精製することなく使用した。

【0222】

【化60】

¹H NMR (300 MHz, D₂O, δ ppm): 1.4 (s, 3H), 2.5 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 3.4 (d, 2H), 5.7 (m, 2H)

10

【0223】

実施例6)

実施例6cの生成物(0.13g, 0.56mmol)をH₂O(1mL)に溶解し、これを2.5NのNaOHでpH9にした。エチルアセトイミデート-HCl(0.28g, 2.2mmol)を1時間で4回で添加した。1時間後、この混合物を10%HClでpH4に酸性化し、真空下で濃縮した。次いで残渣を水洗したDOWEX 50WX4-200カラム(H型, 0.5NのNH₄OH溶離液)に通した。残渣を真空下で濃縮し、10%HClでpH4に酸性化し、濃縮すると、油状の表記生成物(40mg)が得られた。

20

【0224】

【化61】

HRMS 計算値 C₉H₁₇N₃O₂: m/z = 222.1218 [M+Na]. 実測値: 222.1213

¹H NMR (300 MHz, D₂O, δ ppm): 1.4 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.4 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 3.8 (d, 2H), 5.6 (m, 2H)

30

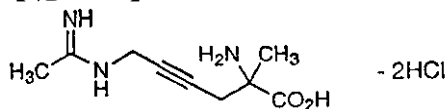
【0225】

実施例7

2-アミノ-2-メチル-6-[(1-イミノエチル)アミノ]-4-ヘキシン酸、二塩酸塩

【0226】

【化62】



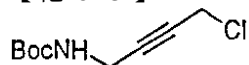
【0227】

実施例7a)

40

【0228】

【化63】



【0229】

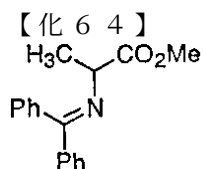
このN-boc-1-アミノ-4-クロロブト-2-インは、Tetrahedron Lett. 21巻、4263頁(1980年)に記載の方法に従って製造した。

【0230】

実施例7b)

【0231】

50



【0 2 3 2】

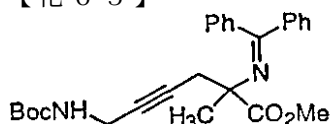
メチルN-(ジフェニルメチレン)-L-アラニネートは、J. Org. Chem., 47巻、2663頁(1982年)に記載の方法に従って製造した。

【0 2 3 3】

実施例7c)

【0 2 3 4】

【化 6 5】



【0 2 3 5】

乾燥THF(1000mL)を、アルゴンでパージしたフラスコに入れ、鉍油中に分散させた60%NaH(9.04g, 0.227mol)を添加した。この混合物に、実施例7bの生成物(30.7g, 0.114mol)を添加した。次いで反応混合物を10℃~15℃で30分間攪拌した。ヨウ化カリウム(4g)及びヨウ素(2g)を添加し、直後に実施例7aの生成物(23mg, THF200mL中の0.113mol)を30分で添加した。次いで反応混合物を、出発物質が消失するまで(~2時間)55℃で攪拌した。次いで反応混合物を室温に冷却し、溶媒を蒸発させた。酢酸エチル(500mL)を添加し、混合物を脱イオン水(2×200mL)で注意深く洗浄した。有機層を無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、蒸発させると、粗な生成物44gが得られた。ヘキサン中20%酢酸エチルを使用するクロマトグラフィーにより精製すると、表記保護化不飽和アルファ-メチルリシン(28g, 57%)が得られた。

【0 2 3 6】

【化 6 6】

計算値 C₂₆H₃₀N₂O₄及び0.5酢酸エチル: C,70.42; H, 7.14; N, 5.91. 実測値:

C, 70.95; H, 7.73; N, 6.09

IR(ニート λ_{max}, cm⁻¹): 2981, 1714, 1631

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.28 (s, 9H), 1.4 (s, 3H), 2.65-2.76(m, 2H), 3.15 (s, 3H),

3.7 (bs, 2H), 4.6 (bs, 1H), 6.95-7.4 (m, 10H)

¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 24.29, 28.33, 28.39, 33.24, 51.60, 53.55, 127.79,

127.97, 128.26, 128.36, 128.43, 128.54, 128.66, 130.05, 130.22, 132.39

Mass (M+1) = 435

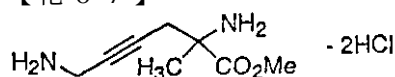
DSC 純度: 261.95 °C

【0 2 3 7】

実施例7d)

【0 2 3 8】

【化 6 7】



10

20

30

40

50

【0239】

実施例7cの生成物(16g, 0.0368mol)を1NのHCl(300mL)に溶解し、25℃で2時間攪拌した。反応混合物をエーテル(2×150mL)で洗浄し、水性層を分離し、活性炭で脱色した。濃縮により、白色泡状固体の脱保護化不飽和アルファ-メチルリシンエステル7dが~9g(100%収率)得られた。

【0240】

【化68】

計算値 $C_8H_{14}N_2O_2$,2.26HCl及び1.19H₂Oを含有 ∴ C,35.06; H, 6.86; N,

10.22; Cl, 29.24.実測値: C, 35.31; H, 7.38; N, 10.70; Cl, 29.77

¹H NMR (D₂O, δ ppm): 1.56 (s, 3H), 2.8-3.0 (2 dt, 2H), 3.75(s, 2H), 3.79 (s, 3H)

¹³C NMR (D₂O, δ ppm): 23.89, 29.81, 32.05, 57.08, 61.90, 79.57, 82.43, 173.92

Mass (M+1) = 171

10

DSC 純度: 114.22 °C

UV = 206 nm,abs 0.013

[α]₂₅ メタノール = 0, 365 nm

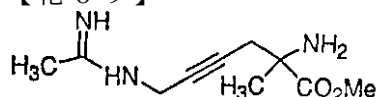
20

【0241】

実施例7e)

【0242】

【化69】



【0243】

実施例7dの生成物(2.43g, 0.01mol)を脱イオン水(25mL)に溶解した。脱イオン水(25mL)中のNaOH(400mg, 0.01mol)の溶液を25℃で添加して、pHを~7.95にして、さらに10分間攪拌し続けた。エチルアセトイミデート塩酸塩(988mg, 0.008mol)をこの反応混合物に添加し、同時に1NのNaOHを添加してpHを~8.5に調節した。アセトイミデートを添加後、反応混合物をpH8~8.5で3時間攪拌した。1NのHClを反応混合物に添加した(pH4.1)。溶媒を50℃で蒸発させると、黄色の粗な吸湿性残渣(4g, >100%収率)が得られた。0.1% AcOH/CH₃CN/H₂Oを使用するGilsonのクロマトグラフィーで精製した。

30

【0244】

【化70】

計算値 $C_{10}H_{17}N_3O_2$,2.25HCl及び1.7H₂Oを含有 C, 37.08; H, 7.05;

N, 12.97; Cl, 24.63.実測値: C, 37.01; H, 6.79; N, 12.76; Cl, 24.87

IR(ニートλ max, cm⁻¹): 2953, 2569, 1747, 1681, 1631

¹H NMR (D₂O, δ ppm): 1.52 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.74-2.96 (2 dt, 2H), 3.75 (s,

3H), 3.95 (t, 2H)

¹³C NMR (D₂O, δ ppm): 23.89, 29.81, 32.05, 57.08, 61.90, 79.57, 82.43, 173.92

Mass (M+1) = 212

40

【0245】

50

実施例 7)

実施例 7 e の生成物 (100 mg, 0.0005 mol) を 8 N の HCl (20 mL) に溶解し、還流下、10 時間攪拌した。この反応混合物を室温に冷却し、HCl 水溶液をロータリーエバポレーターで蒸発させた。残渣を脱イオン水 (10 mL) と水に溶解し、真空下で再濃縮すると、殆ど定量的収率で黄色の光沢のある固体状の表記生成物 (88 mg) が得られた。

【0246】

【化 7 1】

計算値 $C_9H_{15}N_3O_2 \cdot 2.4HCl$ 及び $1.8H_2O$ を含有 : C, 34.08; H, 6.67; N, 13.25; Cl, 26.83. 実測値: C, 34.32; H, 6.75; N, 13.63; Cl, 26.47

10

IR (キレート, λ_{max} , cm^{-1}): 1738, 1677, 1628, 1587

^1H NMR (D_2O , δ ppm): 1.6 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.8-3.0 (2 dt, 2H), 4.1 (s, 2H)

^{13}C NMR (D_2O , δ ppm): 21.22, 24.10, 29.88, 34.58, 80.04, 80.99, 128.39, 168.07,

176.13

Mass (M+1) = 198

【0247】

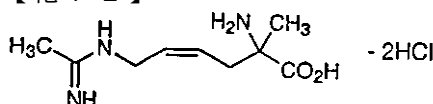
実施例 8

20

(Z) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 6 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 4 - ヘキセン酸、二塩酸塩

【0248】

【化 7 2】



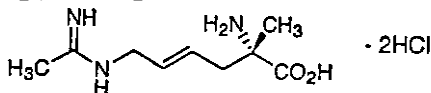
【0249】

実施例 9

(S, E) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 6 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 4 - ヘキセン酸、二塩酸塩 30

【0250】

【化 7 3】



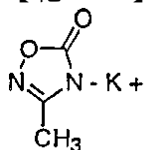
【0251】

実施例 9 a)

【0252】

【化 7 4】

40



【0253】

3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 (4 H) - オンのカリウム塩は、Moussebois, C., Eloy, F. Helv. Chim. Acta, 47 (3) 巻、838 - 48 頁 (1964 年) に既に記載の如く製造した。

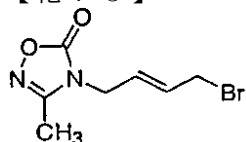
【0254】

実施例 9 b)

50

【0255】

【化75】



【0256】

1 L フラスコに、トランス-1, 4-ジブロモ-2-ブテン (50 g, 0.23 mol) とアセトン (500 mL) を充填した。実施例 9 a の複素環生成物 (16 g, 0.12 mol) を添加し、その後テトラ-n-ブチルアンモニウムブロミド (3.9 g, 0.012 mol, 0.1 当量) を添加した。この反応混合物を室温で 18 時間攪拌し、塩水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機抽出物を塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮すると、黄色の半固体状残渣が得られた。塩化メチレンを添加し、固体生成物を濾別除去した。濾液を濃縮し、残渣を熱ヘキサンで処理して、未反応ジブロモブテンを溶解させた。ヘキサン層をデカンテーションし、得られた油状物を 7:3 ヘキサン/EtOAc で溶出するシリカ上のクロマトグラフィーにかけた。表記生成物 (14.2 g, 50%) が黄色油状で単離された。

【0257】

【化76】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) 2.2 (s, 3H), 3.9 (d, 2H), 4.2 (d, 2H), 5.7 (dt,

20

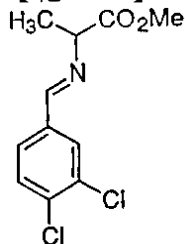
1H), 5.9 (dt, 1H)

【0258】

実施例 9 c)

【0259】

【化77】



30

【0260】

D, L-アラニンメチルエステル塩酸塩 (16.83 g, 12.05 mmol) の CH₂Cl₂ (400 mL) 中のスラリーに、トリエチルアミン (16.2 mL, 116.4 mmol)、続いて 3, 4-ジクロロベンズアルデヒド (19.07 g, 109 mmol) 及び MgSO₄ (20 g) を添加した。このスラリーを室温で 18 時間攪拌し、濾過した。濾液を水 (250 mL) 及び塩水 (250 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、蒸発させると、油状の所望のイミン 27.65 g (97%) が得られた。

40

【0261】

【化78】

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆, δ ppm): 1.40 (d, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.81 (q, 1H), 6.82 (d,

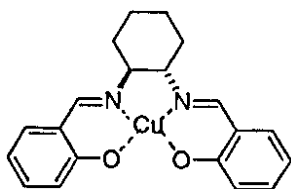
1H), 7.18 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.58 (s, 1H)

【0262】

実施例 9 d)

【0263】

【化79】



【0264】

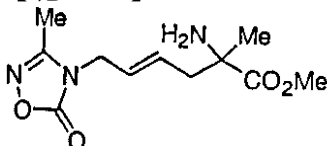
(1S, 2S) - (+) Cu (II) C₆Salenキラル相転移触媒は、Inorganic Chemistry、1996年、35巻、387頁に記載の方法に従って製造した。

【0265】

実施例9e)

【0266】

【化80】



【0267】

N₂フラッシュした、オープン乾燥したガラス容器中で、ナトリウムメトキシド (7.3 g, 134 mmol) を乾燥トルエン (300 mL) 中に懸濁させた。実施例9dのキラル相転移触媒生成物 (800 mg, 1.9 mmol, イミンベースとして5%) を添加し、続いて乾燥トルエン (50 mL) 中の実施例9cの生成物 (10 g, 38.5 mmol) の溶液を添加した。実施例9bの生成物 (10 g, 42.9 mmol) のトルエン50 mL中の溶液を添加し、反応物を室温で18時間攪拌した。次いで反応混合物をセライトパッドで濾過してNaBrと触媒を除去した。トルエン層を6NのHCl 200 mLで40分間処理した。層を分離し、トルエン層を6NのHCl 200 mLで洗浄し、混合した水性層を真空下で濃縮した。残渣を水100 mLで希釈し、飽和K₂CO₃水溶液でpH 7にした。固体をセライトで濾別し、濾液をpH 9にした。これをEtOAc (6×) で抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮すると、薄緑油状の表記遊離塩基 (5.77 g, 59%) が得られた。キラルカラム上のクロマトグラフィー (Chiral Pak AD, 70:30ヘキサン:iPrOH, 30分実施) により、47:1の (S:R) の割合の生成物が得られた。(S_tr = 12.2分, R_tr = 16.5分)。

【0268】

【化81】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.4 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 4.2 (d, 2H), 5.6 (m, 2H)

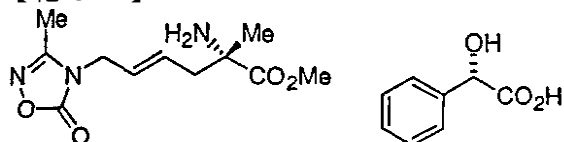
【0269】

実施例9f)

メチル (2S, 4E) - 2-アミノ-2-メチル-6-(3-メチル-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-4(5H)-イル)ヘキセ-4-エノエートの (2S) - ヒドロキシ (フェニル) エタン酸塩

【0270】

【化82】



【0271】

実施例9eの生成物 (2.51 g, 9.84 mmol) のMeOH (40 mL) 中の溶液

に、(S) - (+) - マンデル酸 (1.5 g, 9.84 mmol) を添加した。サンプルを真空下で濃縮し、MTBE-MeOH (4:1) で再結晶化すると、白色粉末状の表記生成物 (2.65 g, 66%) が得られた。キラルカラム上のクロマトグラフィー (Chiral Pak AD, 70:30 ヘキサン:iPrOH, 30分実施) により、99:1 の (S:R) の割合の表記生成物が得られた。(S_{t_r} = 12.2分, R_{t_r} = 16.5分)。

【0272】

【化83】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, δ ppm): 1.5 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.6 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.2 (d, 2H), 5.6 (m, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.6 (d, 2H)

10

HRMS 計算値 C₁₀H₁₉N₃O₂: m/z = 214.1550 [M+H]. 実測値: 214.1525

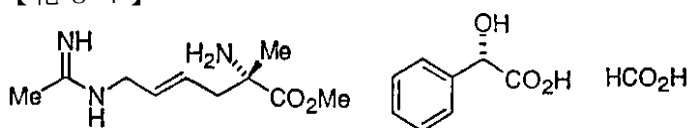
【0273】

実施例 9 g)

メチル (S, E) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 6 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 4 - ヘキセノエートの (2S) - ヒドロキシ (フェニル) エタン酸、蟻酸塩

【0274】

【化84】



20

【0275】

500 mL フラスコに、Lindlar 触媒 (217 mg, 5 重量%, CaCO₃ 上 5% Pd, Pb で汚染)、MeOH (80 mL)、及び蟻酸 (2 mL, 5 当量) を充填した。実施例 9 f の生成物 (4.34 g, 10.7 mmol) の MeOH (20 mL) 中のスラリーを添加し、反応混合物を 60 °C に加熱した。4 時間後、さらに Lindlar 触媒 30 mg と蟻酸 (200 μL) とを添加した。反応混合物をセライトでスラリー化し、濾過し、真空下で濃縮すると、黄色油状で存在する表記物質が得られた。これをさらに精製することなく使用した (97%)。

30

【0276】

【化85】

元素分析: 計算値 C₁₉H₂₉N₃O₇ と 1.3 H₂O: C, 52.48; H, 7.32; N,

9.66. 実測値: C, 52.71; H, 7.01; N, 9.29

¹H NMR (300 MHz, D₂O, δ ppm): 1.4 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.5 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.8 (d, 2H), 4.9 (s, 1H), 5.6 (m, 2H), 7.3 (m, 5H), 8.2 (s, 2H)

HRMS 計算値 C₁₀H₁₉N₃O₂: m/z = 214.1550 [M+H]. 実測値: 214.1544

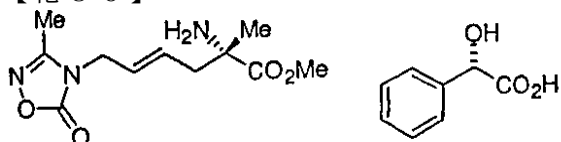
40

【0277】

実施例 9 h)

【0278】

【化86】



【0279】

50

乾燥した、N₂ -フラッシュしたフラスコに、NaOMe (71.7 g, mmol, 1.3 mol) と乾燥トルエン (2 L) を充填した。実施例 9 d の触媒生成物 (5.88 g, 15 mmol) を添加し、続いて実施例 9 c の生成物 (100 g, 0.38 mol) のトルエン 200 mL 中の溶液を添加した。実施例 9 b の臭化物の生成物 (100 g, 0.43 mol) のトルエン 200 mL 中の溶液を滴下添加した。温度を 25 °C に保持しながら、反応物をトルエンと氷 H₂OAc で希釈して反応停止した。室温で 15 分間攪拌した後、反応混合物を濾過し、ケーキをトルエンで洗浄した。濾液を H₂O で希釈し、1 時間攪拌した。層を分離し、トルエン層を H₂O で洗浄した。水性層を混合し、真空下で濃縮した。残渣を MeOH 120 mL に溶解し、(S) - (+) - マンデル酸を添加した。熱メチル tert - ブチルエーテル (450 mL) を添加した。溶液を室温に冷却し、フリーザー中で一晩貯蔵した。表記生成物の沈澱を集め、冷メチル tert - ブチルエーテルで洗浄した (43.94 g, 28%)。キラルカラム上のクロマトグラフィー (Chiral Pak AD, 70 : 30 ヘキサン : iPrOH, 30 分実施) により、99 : 1 の (S : R) の割合の生成物が得られた。(S_{t_r} = 12.2 分, R_{t_r} = 16.5 分)。

10

【0280】

【化87】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, δ ppm): 1.5 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.6 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.2 (d, 2H), 5.6 (m, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.6 (d, 2H)

HRMS 計算値 C₁₀H₁₉N₃O₂: m/z = 214.1550 [M+H]. 実測値 214.1525

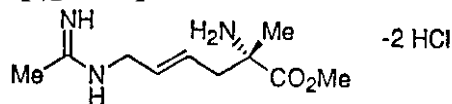
20

【0281】

実施例 9 i)

【0282】

【化88】



【0283】

実施例 9 h の生成物のサンプル (36.8 g, 90 mmol) を水 (370 mL) に溶解し、飽和 K₂CO₃ 水溶液で pH を 9 にし、CH₂Cl₂ で抽出した。有機抽出物を真空中で濃縮すると、遊離塩基が得られた。この残渣を 1 - ブタノール (184 mL)、氷酢酸 (148 mL) 及び水 (184 mL) の混合物に溶解した。この反応混合物を激しく攪拌しながら、亜鉛粉末 (37 g, 0.57 mol) を添加し、50 °C に一晩加熱した。この溶液をセライトで濾過し、フィルターケーキを MeOH で洗浄した。濾液を濃縮し、水 (250 mL) と MeOH (55 mL) に溶解し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で pH を 8 にした。溶液を濾過し、濾液を 6 N の HCl で pH 2 にしてから、真空下で濃縮すると、表記物質が得られた。

30

【0284】

【化89】

¹H NMR (300 MHz, D₂O, δ ppm): 1.4 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.5 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.8 (d, 2H), 4.9 (s, 1H), 5.6 (m, 2H), 7.3 (m, 5H), 8.2 (s, 2H)

HRMS 計算値 C₁₀H₁₉N₃O₂: m/z = 214.1550 [M+H]. 実測値: 214.1544

40

【0285】

実施例 9)

実施例 9 g からの生成物サンプル (8 g, 20.4 mmol) を 6 N の HCl (100 mL) に溶解し、3 時間還流した。この溶液を真空下で濃縮するとアミノ酸が得られ、これを Dowex 50WX4 - 200 H 型イオン交換樹脂上で精製した。樹脂 (120 g)

50

を 25% HCl、続いて H₂O で洗浄して pH 6 にした。化合物を水に入れた。樹脂を 0%、1.7%、3.3%、5%、6.6% 次いで 8.3% HCl で順に洗浄した。生成物は 5% HCl で溶離し始めた。画分をプールし、真空下で濃縮すると、2 HCl 塩として表記生成物 (4.3 g, 84%) が得られた。

【0286】

【化90】

元素分析 計算値 C₉H₁₇N₃O₂ と 2.1 HCl 及び 0.1 H₂O: C, 38.94; H,

7.01; N, 15.14, Cl, 26.82. 実測値: C, 38.68; H, 7.17; N, 14.74, Cl, 27.28

¹H NMR (300 MHz, D₂O, δ ppm): 1.5 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.5 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 5.6 (m, 2H)

10

HRMS 計算値 C₉H₁₇N₃O₂: m/z = 200.1394 [M+H]. 実測値: 200.1371

[α]_D²⁵ in H₂O: +17.3 at 365

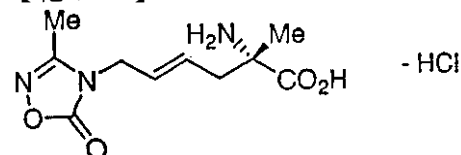
【0287】

実施例 10

(2S, 4E) - 2 - アミノ - 2 - メチル - 6 - (3 - メチル - 5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 4 (5H) - イル) ヘキセ - 4 - エン酸二塩酸塩

【0288】

【化91】



20

【0289】

実施例 9e からの生成物サンプル (0.5 g, 1.23 mmol) を 3 N の HCl (50 mL) に溶解し、4 時間還流した。この溶液を真空下で濃縮するとアミノ酸が得られ、これを Dowex 50WX4-200H 型イオン交換樹脂上で精製した。樹脂 (10 g) を 25% HCl 100 mL、続いて H₂O 300 mL で洗浄して pH 6 にした。化合物を水に入れ、水 50 mL を加えた。樹脂を 1.7%、3.3%、5%、6.6% 次いで 8.3% HCl で順に洗浄した。生成物は 5% HCl で溶離し始めた。画分をプールし、真空下で濃縮すると、2 HCl 塩として表記生成物 (264 mg, 88%) が得られた。

30

【0290】

【化92】

元素分析 計算値 C₁₀H₁₅N₃O₄ と 1.1 HCl 及び 0.5 H₂O: C, 41.37; H,

5.94; N, 14.47, Cl, 13.43. 実測値: C, 41.41; H, 6.14; N, 14.88, Cl, 13.14

¹H NMR (300 MHz, D₂O, δ ppm): 1.4 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.5 (ddd, 2H), 4.1 (d, 2H), 5.5-5.6 (m, 2H)

40

HRMS 計算値 C₁₀H₁₅N₃O₄: m/z = 214.1550 [M+H]. 実測値: 214.1544

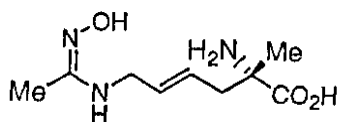
【0291】

実施例 11

(2S, 5E) - 2 - アミノ - 6 - [[(1Z - N - ヒドロキシ) エタンイミドイル] アミノ] - 2 - メチルヘキセ - 4 - エン酸

【0292】

【化93】



【0293】

実施例 9 e からの生成物サンプル (1.0 g, 2.46 mmol) を、Dowex 50 WX 4-200H 型に適用し、5% HCl で溶出することにより、遊離塩基に転化した。溶離液を真空下で濃縮すると、残渣が得られ、これを 2.5 N の NaOH (4 mL, 9.84 mmol, 4 当量) と H₂O 4 mL に溶解した。4 時間後、溶液を濃縮すると、表記生成物が冷 H₂O から沈澱した (0.215 g)。

10

【0294】

【化 9 4】

元素分析 計算値 C₉H₁₇N₃O₃ と 5 NaCl: C, 21.30; H, 3.38; N, 8.28,

Cl, 33.93 実測値: C, 20.30; H, 3.26; N, 7.70, Cl, 33.46

¹H NMR (400 MHz, D₂O, δ ppm): 1.3 (s, 3H), 1.8 (s, 3H), 2.4 (m, 2H), 3.7 (d, 2H),

5.4 (m, 1H), 5.6 (m, 1H)

HRMS 計算値 C₉H₁₇N₃O₃: m/z = 216.1343 [M+H]⁺. 実測値: 216.1354

20

【0295】

新規中間体

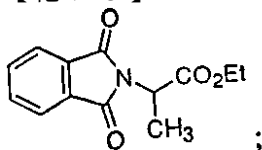
本発明の化合物を製造するのに有用な新規中間体としては、以下のものが挙げられる。

【0296】

メチル 2-[(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)プロパノエート];

【0297】

【化 9 5】



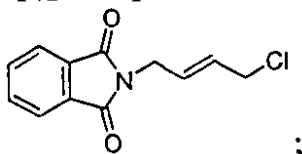
30

【0298】

2-[(2E)-4-クロロブト-2-エニル]-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン:

【0299】

【化 9 6】



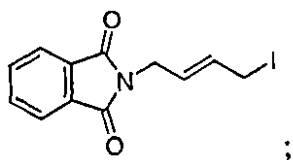
40

【0300】

2-[(2E)-4-ヨードブト-2-エニル]-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン:

【0301】

【化 9 7】



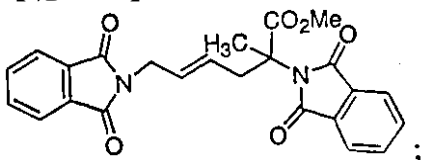
【0302】

エチル (4 E) - 2, 6 - ビス (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) - 2 - メチルヘキセ - 4 - エノエート :

【0303】

【化98】

10



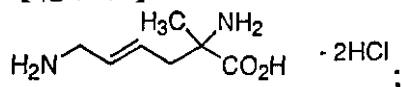
【0304】

(4 E) - 2, 6 - ジアミノ - 2 - メチルヘキセ - 4 - エン酸、二塩酸塩 :

【0305】

【化99】

20



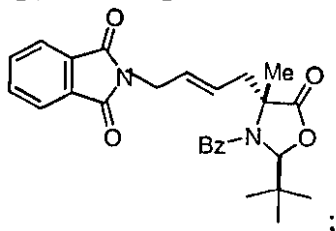
【0306】

2 - [(3 E) - 5 - [(2 S, 4 R) - 3 - ベンゾイル - 2 - tert - ブチル - 4 - メチル - 5 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 4 - イル] ペント - 3 - エニル] - 1 H - イソインドール - 1, 3 - (2 H) - ジオン :

【0307】

【化100】

30



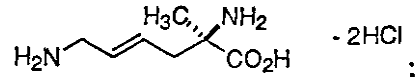
【0308】

(2 R, 4 E) - 2, 7 - ジアミノ - 2 - メチルヘプト - 4 - エン酸、二塩酸塩 :

【0309】

【化101】

40

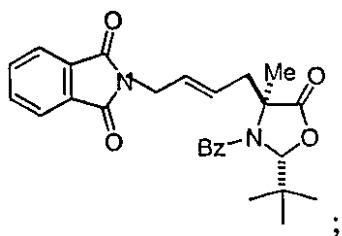


【0310】

2 - [(3 E) - 5 - [(2 R, 4 S) - 3 - ベンゾイル - 2 - tert - ブチル - 4 - メチル - 5 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 4 - イル] ペント - 3 - エニル] - 1 H - イソインドール - 1, 3 - (2 H) - ジオン :

【0311】

【化102】

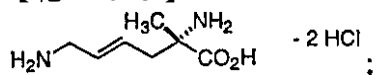


【0312】

(2S, 4E) - 2, 7-ジアミノ-2-メチルヘプト-4-エン酸、二塩酸塩：

【0313】

【化103】

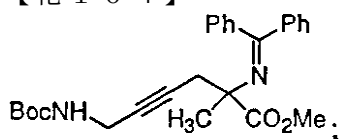


【0314】

(1-フェニルビニル)ベンゼンとのメチル2-アミノ-6-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-メチルヘキシ-4-ノエート化合物(1:1)：

【0315】

【化104】

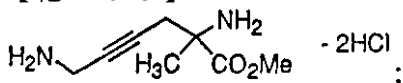


【0316】

メチル2, 6-ジアミノ-2-メチルヘキシ-4-ノエート、二塩酸塩：

【0317】

【化105】

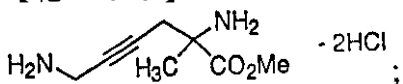


【0318】

メチル2-アミノ-6-(エタンイミドイルアミノ)-2-メチルヘキシ-4-ノエート：

【0319】

【化106】

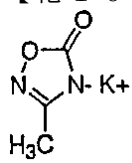


【0320】

3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5(4H)-オンのカリウム塩：

【0321】

【化107】



【0322】

4-[(2E)-4-ブロモブト-2-エニル]-3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5(4H)-オン：

【0323】

10

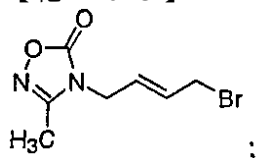
20

30

40

50

【化 1 0 8】

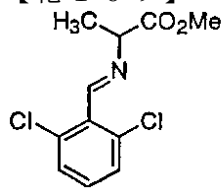


【0 3 2 4】

メチル N- (2, 6-ジクロロベンジリデン) アラニネート:

【0 3 2 5】

【化 1 0 9】



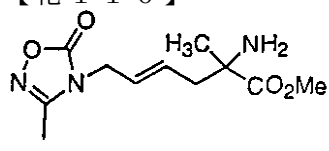
10

【0 3 2 6】

メチル (4 E) - 2-アミノ-2-メチル-6- (3-メチル-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-4 (5 H) -イル) ヘキセ-4-エノエート:

【0 3 2 7】

【化 1 1 0】



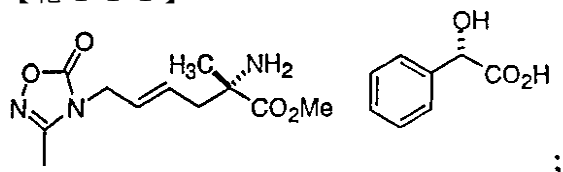
20

【0 3 2 8】

メチル (2 S, 4 E) - 2-アミノ-2-メチル-6- (3-メチル-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-4 (5 H) -イル) ヘキセ-4-エノエートの (2 S) -ヒドロキシ (フェニル) エタン酸塩:

【0 3 2 9】

【化 1 1 1】



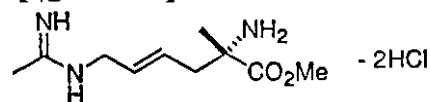
30

【0 3 3 0】

及び、メチル (S, E) - 2-アミノ-2-メチル-6- [(1-イミノエチル) アミノ] - 4-ヘキセノエート、二塩酸塩。

【0 3 3 1】

【化 1 1 2】



40

【0 3 3 2】

生物学的データ

以下のアッセイの幾つかまたはその全ては、本発明の化合物の酸化窒素シンターゼ阻害活性を示すため、並びにその有用な医薬理学的特性を示すために使用する。

【0 3 3 3】

酸化窒素シンターゼのシトルリンアッセイ酸化窒素シンターゼ (NOS) 活性は、L- [2, 3-³H] -アルギニンの L- [2, 50

3-³H]ーシトルリンへの転化をモニタリングすることによって、測定することができる (Bredt 及び Snyder, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 87 巻、682~685 頁、1990 年及び Moore ら、J. Med. Chem., 39 巻、669~672 頁、1996 年)。ヒト誘導型 NOS (hiNOS)、ヒト内皮構成型 NOS (heNOS) 及びヒト神経ニューロン構成型 NOS (hcnNOS) を、それぞれヒト組織より抽出した RNA からクローニングした。ヒト誘導型 NOS (hiNOS) 用の cDNA は、潰瘍性大腸炎の患者の結腸サンプルより抽出した RNA で製造した λ cDNA ライブラリーから単離した。ヒト内皮構成型 NOS (heNOS) 用の cDNA は、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUV EC) より抽出した RNA で製造した λ cDNA ライブラリーから単離し、ヒト神経ニューロン構成型 NOS (hcnNOS) 用の cDNA は、ヒト死体小脳より抽出した RNA で製造した λ cDNA ライブラリーから単離した。組換え酵素は、バキュロウイルスベクターを使用する Sf9 昆虫細胞で発現させた (Rodriguez ら、The Biology of Nitric Oxide, 第 4 部: Enzymology, Biochemistry and Immunology; Moncada, S., Feelish, M., Busse, R., Higgs, E., 編; Portland Press Ltd.: London, 1995 年; 447~450 頁)。酵素活性は可溶性細胞抽出物から単離し、DEAE-セファロースクロマトグラフィーにより部分的に精製した。NOS 活性を測定するために、試験化合物の存在下または非存在下で、酵素 10 μL を 50 mM Tris (pH 7.6) 40 μL に添加し、50 mM Tris (pH 7.6)、2.0 mg/mL ウシ血清アルブミン、2.0 mM DTT、4.0 mM CaCl₂、20 μM FAD、100 μM テトラヒドロbiopterin、0.4 mM NADPH 及び、0.9 μCi の L-[2, 3-³H]ーアルギニンを含む 60 μM L-アルギニンを含有する反応混合物 50 μL を添加することにより、反応を開始した。アッセイ中の L-アルギニンの終濃度は 30 μM であった。heNOS または hcnNOS に関しては、カルモジュリンは、終濃度 40~100 nM で添加した。37℃で15分間培養した後、10 mM EGTA、100 mM HEPES、pH 5.5 及び 1 mM L-シトルリンを含有するストップバッファ中の Dowex 50WX-8 カチオン交換樹脂 (ナトリウム形) の懸濁液 (1 部樹脂、3 部緩衝液) 400 μL を添加することにより、反応を停止した。混合した後、樹脂を放置して沈降させて、液体シンチレーションカウンターを使用して上清のアリコートのカウントすることにより、L-[2, 3-³H]ーシトルリン形成を測定した。数種の濃度でそれぞれの化合物を試験することによって、IC₅₀ 値を決定することができる。hiNOS、heNOS 及び hcnNOS に関する化合物の IC₅₀ 値として表 I に結果を報告した。

【0334】

【表 1】

表 I

実施例 番 号	IC ₅₀ [μ M]		
	hiNOS	heNOS	hcnNOS
実施例 1	2.9	29	9.9
実施例 6	1.4	18	5.8
実施例 5	10	74	31
実施例 7	16	86	45

【0335】

in-vivo アッセイ

1~12.5 mg/kg のエンドトキシン (LPS) をラットに腹膜内注射により処置し、誘導型酸化窒素シンターゼの全身性発現を誘発させると、非常に高い血漿亜硝酸塩/硝

酸塩レベルとすることができる。L P Sを投与する0.5～1時間前に、化合物を経口投与し、L P S投与5時間後に血漿亜硝酸塩／硝酸塩レベルを測定した。この結果を使用して、酸化窒素シンターゼ阻害剤の投与によって、血漿亜硝酸塩／硝酸塩レベル上昇が低下し、エンドトキシンにより誘発された酸化窒素産生の確実な指標であることを示すことができる。血漿亜硝酸塩／硝酸塩レベルのL P S－誘発的上昇を阻害するためのED₅₀値(mg/kg)は表I Iに示す。

【0336】

【表2】

表 II

エンドトキシン処理ラットにおいて測定した実施例の ED₅₀

他に記載しない限り、全ての化合物は経口投与した。

実施例番号	IC ₅₀ (mg/kg)
実施例 1	< 3
実施例 6	0.2

【0337】

RAW細胞亜硝酸塩アッセイ

RAW264.7細胞を、L P Sの存在下で一晩(17時間)成長させた96ウェル組織培地プレート上に飽和になるまでプレATINGして、N O Sを誘発させた。3～6ウェルの列を未処理のまま残して、非特異的バックグラウンドを除去するための対照として使用することができる。それぞれのウェルから培地を取り出し、細胞を、2mg/mlグルコースを含んだK r e b－R i n g e r s－H e p e s (25mM, PH7.4)で2回洗浄した。次いでこの細胞を氷上に設置し、L－アルギニン(30μM)＋／－阻害剤を含有する緩衝液50μLで1時間、培養した。このプレートを水浴中37℃に1時間加熱することによって、アッセイを開始することができる。細胞内i N O Sによる亜硝酸塩の産生は、経時で線形になるだろう。細胞アッセイを測定するために、細胞プレートを氷上に設置し、亜硝酸塩を含有する緩衝液を除去し、既に刊行された亜硝酸塩に関する蛍光測定法(T. P. M i s k oら、A n a l y t i c a l B i o c h e m i s t r y, 214巻, 11～16頁、1993年)を使用して、亜硝酸塩に関して分析することができる。

【0338】

ヒト軟骨体外移植組織アッセイ

骨片をダルベッコのリン酸塩緩衝塩水(G i b c o B R L)で2回、続いてダルベッコの変性イーグル培地(G i b c o B R L)で1回濯ぎ、フェノールレッドを含まない最少必須培地(M E M)(B i g c o B R L)でペトリ皿上に設置した。軟骨を約15～45mg重量の小さな体外移植組織に切り出し、ウェル当たり1個または2個の体外移植組織を、ウェル当たり培地200～500μLの96または48ウェル培地プレートに設置した。この培地は、L－アルギニン非含有、L－グルタミン非含有、及びフェノールレッド非含有で製造したアール塩を使用した最少必須培地(M E M)のカスタムメイドの変形品(G i b c o B R L)であるか、L－アルギニン非含有、インスリン非含有、アスコルビン酸非含有、L－グルタミン酸非含有、及びフェノールレッド非含有で製造した血漿を含まないN e u m a n及びT y t e l lのカスタムメイドの変形品(G i b c o B R L)であった。このいずれについても、使用前に、100μM L－アルギニン(S i g m a)、2mM L－グルタミン、1X H L－1サプリメント(B i o W h i t t a k e r)、50mg/mlアスコルビン酸(S i g m a)、及び150pg/ml組換えヒトI L－1β(R D S y s t e m s)を補って、酸化窒素シンターゼを誘発させた。次いで、10μLアリコートに化合物を添加し、体外移植組織を37℃、5%CO₂で18～24時

10

20

30

40

50

間、培養した。

【0339】

次いで一日たった上清を廃棄し、ヒトIL-1 β と化合物とを含有する新しい培地と交換して、さらに20～24時間培養した。この上清を、蛍光アッセイ(Miskoら、Anal. Biochem., 214巻、11～16頁、1993年)で亜硝酸塩に関して分析した。全てのサンプルについて、四重に実施した。刺激していない対照物を、組換えヒトIL-1 β の非存在下で、培地中で培養した。阻害剤の6種類の異なる濃度における亜硝酸塩産生の阻害率をプロットして、IC₅₀値(表III)を決定した。

【0340】

【表3】

表 III

実施例番号	IC ₅₀ [μ M]
実施例1	0.5
実施例6	0.5
実施例5	1.8

【0341】

時間依存性阻害のアッセイ

L-アルギニンを差し引いた、シトルリン酵素アッセイ成分の存在下、37℃で、0～60分を変動する時間、化合物を酵素で予備培養させることにより、ヒトNOSイソ形の時間依存性阻害に関して、化合物を評価した。アリコート(10 μ L)を0、10、21及び60分に取り出し、直ちに、100 μ Lの終容積に、30 μ Mの終L-アルギニン濃度と、L-[2, 3-³H]-アルギニンとを含有するシトルリンアッセイ酵素反応混合物に添加した。37℃で15分間放置して反応を進行させ、上記シトルリンNOSアッセイに関して記載の如きDowex 50WX-8カチオン交換樹脂の懸濁液を添加して停止させた。阻害剤によるNOS活性の%阻害を、阻害剤の非存在下で同時に予備培養した対照酵素と比較した活性の%阻害として採用した。時間依存性阻害は、予備培養時間が長くなるにつれて、阻害率が高くなるものとして示すことができる。

10

20

30

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
21 March 2002 (21.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/22559 A2

- (51) International Patent Classification: **C07C 251/00** 60076 (US). **MOORMAN, Alan, E.** [US/US]; 5578 Hensley Circle, Weldon Springs, MO 63304 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US01/28733
- (22) International Filing Date: 15 September 2001 (15.09.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/232,680 15 September 2000 (15.09.2000) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **PHARMACIA CORPORATION** [US/US]; Corporate Patent Department, 800 North Lindbergh Blvd., Mail Zone 04E, St. Louis, MO 63167 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **DURLEY, Richard, C.** [US/US]; 509 Princeton Gate Court, Chesterfield, MO 63017 (US). **SIKORSKI, James** [US/US]; 1400 West Adams Avenue, Kirkwood, MO 63122 (US). **HANSEN, Donald, Jr.** [US/US]; 5250 West Brown Street, Skokie, IL 60077 (US). **PROMO, Michelle, A.** [US/US]; 1366 Westmade Drive, Chesterfield, MO 63017 (US). **WEBBER, Ronald, Keith** [US/US]; 5379 Wolfram Way, St. Charles, MO 63304 (US). **PITZELE, Barnett, S.** [US/US]; 7924 North Tripp Avenue, Skokie, IL 60076 (US). **AWASTHI, Alok, K.** [US/US]; 9438 Keystone Avenue, Skokie, IL 60076 (US). **MOORMAN, Alan, E.** [US/US]; 5578 Hensley Circle, Weldon Springs, MO 63304 (US).
- (74) Agents: **POLSTER, Philip, B., II** et al.; Pharmacia Corporation, Corporate Patent Department, 800 North Lindbergh Blvd., Mail Zone 04E, St. Louis, MO 63167 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, 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, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published: — without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/22559 A2

(54) Title: 2-AMINO-2-ALKYL-4 HEXENOIC AND HEXYNOIC ACID DERIVATIVES USEFUL AS NITRIC OXIDE SYNTHASE INHIBITORS

(57) Abstract: The present invention relates to 2-amino-2-alkyl-4 hexenoic and hexynoic acid derivatives and their use in therapy, in particular their use as nitric oxide synthase inhibitors.

WO 02/22559

PCT/US01/28733

2-Amino-2-Alkyl-4 Hexenoic and Hexynoic Acid Derivatives
Useful as Nitric Oxide Synthase Inhibitors

Cross Reference to Related Applications

- 5 This application claims the benefit of U.S. Provisional Application Serial No. 60/232,680, filed September 15, 2000.

Field of the Invention

- 10 The present invention relates to 2-amino-2-alkyl-4 hexenoic and hexynoic acid derivatives and their use in therapy, in particular their use as nitric oxide synthase inhibitors.

Related Art

- It has been known since the early 1980's that the vascular relaxation caused by acetylcholine is dependent on the vascular endothelium. The endothelium-derived relaxing factor (EDRF), now known to be nitric oxide (NO) is generated in the vascular endothelium by nitric oxide synthase (NOS). The activity of NO as a vasodilator has been known for well over 100 years. In addition, NO is the active species deriving from amyl nitrite, glyceryl trinitrate and other nitrovasodilators. The identification of EDRF as NO has coincided with the discovery of a biochemical pathway by which NO is synthesized from the amino acid L-arginine by the enzyme NO synthase.
- 15
- 20

- Nitric oxide is an endogenous stimulator of the soluble guanylate cyclase. In addition to endothelium-dependent relaxation, NO is involved in a number of biological actions including cytotoxicity of phagocytic cells and cell-to-cell communication in the central nervous system.
- 25

 There are at least three types of NO synthase as follows:

- (i) a constitutive, Ca^{++} /calmodulin dependent enzyme, located in the endothelium, that releases NO in response to receptor or physical stimulation.
- (ii) a constitutive, Ca^{++} /calmodulin dependent enzyme, located in the brain, that releases NO in response to receptor or physical stimulation.
- 30
- (iii) a Ca^{++} independent enzyme which is induced after activation of vascular smooth muscle, macrophages, endothelial cells, and a number of other cells by endotoxin and cytokines. Once expressed, this inducible nitric oxide synthase (hereinafter "iNOS") generates NO continuously for long periods.

The NO released by each of the two constitutive enzymes acts as a transduction mechanism underlying several physiological responses. The NO produced by the inducible enzyme is a cytotoxic molecule for tumor cells and invading microorganisms. It also appears that adverse effects of excess NO production, in particular pathological vasodilation and tissue damage, may result largely from the NO synthesized by iNOS.

There is a growing body of evidence that NO may be involved in the degeneration of cartilage which takes place as a result of certain conditions such as arthritis and it is also known that NO synthesis is increased in rheumatoid arthritis and in osteoarthritis.

Some of the NO synthase inhibitors proposed for therapeutic use are non-selective; they inhibit both the constitutive and the inducible NO synthases. Use of such a non-selective NO synthase inhibitor requires that great care be taken in order to avoid the potentially serious consequences of over-inhibition of the constitutive NO-synthase, such consequences including hypertension and possible thrombosis and tissue damage. In particular, in the case of the therapeutic use of L-NMMA (a non-selective NO synthase inhibitor) for the treatment of toxic shock it has been recommended that the patient must be subject to continuous blood pressure monitoring throughout the treatment. Thus, while non-selective NO synthase inhibitors have therapeutic utility provided that appropriate precautions are taken, NO synthase inhibitors which are selective in the sense that they inhibit the inducible NO synthase to a considerably greater extent than the constitutive isoforms of NO synthase would be of even greater therapeutic benefit and easier to use (S. Moncada and E. Higgs, FASEB J., 9, 1319-1330, 1995).

PCT International Publication No. WO 93/13055 and U. S. Patent No. 5,132,453, the disclosure of which are hereby incorporated by reference in their entirety as if written herein, disclose compounds that inhibit nitric oxide synthesis and preferentially inhibit the inducible isoform of nitric oxide synthase.

PCT International Publication No. WO 95/25717 discloses certain amidino derivatives as being useful in inhibiting inducible nitric oxide synthase.

WO 02/22559

PCT/US01/28733

3

Various attempts have been made to improve the potency and selectivity of NOS inhibitors by adding one or more rigidifying elements to the inhibitor's structure. Publications by Y. Lee et al (*Bioorg. Med. Chem.* 7, 1097 (1999)) and R. J. Young et al (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 10, 597 (2000)) teach that imposing
5 conformational rigidity with one or more carbon-carbon double bonds is not a favorable approach to impart selectivity for NOS inhibitors.

Summary of the Invention

Compounds have now been found which have the advantage of being very efficacious in the human cartilage explant assay, a model for osteoarthritis.

10 The present invention demonstrates that a carbon-carbon double bond can be used as a rigidifying element, and the resulting compounds have unexpected potency and selectivity for inhibition of inducible NOS.

The present invention demonstrates that a carbon-carbon double bond imparts a favorable interaction with inducible NOS, such that the resulting
15 compounds have unexpected potency and selectivity for inhibition of inducible NOS over the constitutive isoforms.

Further, compounds of the present invention have the advantage of being very efficacious as iNOS inhibitors in the human cartilage explant assay, a model for osteoarthritis. At the same time the compounds of the present invention are
20 surprisingly less able to penetrate certain non-target organs in test systems, especially in comparison to the compounds of WO 93/13055. This surprising differentiation in expected access between the target organ (cartilage) and other organs is an unexpected advantage for the compounds of the present invention.

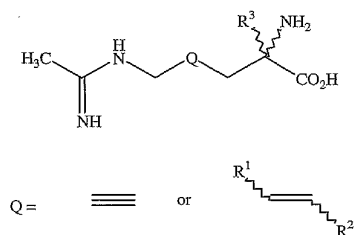
In a broad aspect, compounds of the present invention are represented by:

25

WO 02/22559

PCT/US01/28733

4

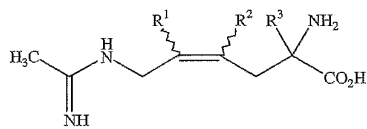


or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

- 5 R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, C₁-C₅ alkyl and C₁-C₅ alkyl substituted by alkoxy or one or more halo;
 R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo, C₁-C₅ alkyl and C₁-C₅ alkyl substituted by alkoxy or one or more halo;
 R³ is C₁-C₅ alkyl or C₁-C₅ alkyl be substituted by alkoxy or one or more halo.

10

In an embodiment represented by Formula I, the invention relates to:



15

I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

WO 02/22559

PCT/US01/28733

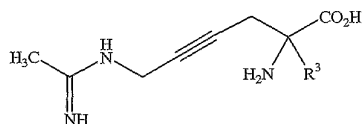
5

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, C_1 - C_5 alkyl and C_1 - C_5 alkyl substituted by alkoxy or one or more halo;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, C_1 - C_5 alkyl and C_1 - C_5 alkyl substituted by alkoxy or one or more halo;

5 R^3 is C_1 - C_5 alkyl or C_1 - C_5 alkyl be substituted by alkoxy or one or more halo.

In an embodiment represented by Formula II, the invention relates to:

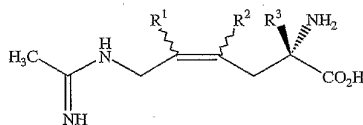


II

10 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^3 is C_1 - C_5 alkyl, said C_1 - C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

In an embodiment represented by Formula III, the invention relates to:



III

20 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, C_1 - C_5 alkyl and C_1 - C_5 alkyl substituted by alkoxy or one or more halo;

WO 02/22559

PCT/US01/28733

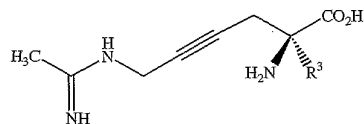
6

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, C_1 - C_5 alkyl and C_1 - C_5 alkyl substituted by alkoxy or one or more halo;

R^3 is C_1 - C_5 alkyl or C_1 - C_5 alkyl substituted by alkoxy or one or more halo.

In an embodiment represented by Formula IV, the invention relates to:

5

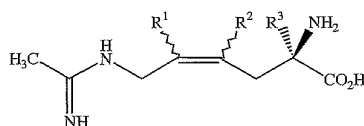


IV

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

10 R^3 is C_1 - C_5 alkyl or C_1 - C_5 alkyl substituted by alkoxy or one or more halo.

In an embodiment represented by Formula V, the invention relates to:



V

15

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, C_1 - C_5 alkyl and C_1 - C_5 alkyl substituted by alkoxy or one or more halo;

20 R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, C_1 - C_5 alkyl and C_1 - C_5 alkyl substituted by alkoxy or one or more halo;

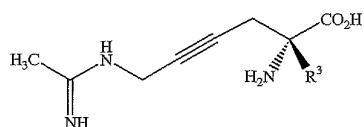
R^3 is C_1 - C_5 alkyl or C_1 - C_5 alkyl substituted by alkoxy or one or more halo.

In an embodiment represented by Formula VI, the invention relates to:

WO 02/22559

PCT/US01/28733

7



VI

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

5 R^3 is C_1 - C_3 alkyl or C_1 - C_3 alkyl substituted by alkoxy or one or more halo.

In a broad aspect, the present invention is directed to novel compounds,
 pharmaceutical compositions, process for preparing novel compounds, process for
 preparing pharmaceutical compositions, and methods of using said compounds and
 compositions for inhibiting or modulating nitric oxide synthesis in a subject in need
 10 of such inhibition or modulation by administering a compound which preferentially
 inhibits or modulates the inducible isoform of nitric oxide synthase over the
 constitutive isoforms of nitric oxide synthase. It is also another object of the
 present invention to lower nitric oxide levels in a subject in need of such lowering.
 The present compounds possess useful nitric oxide synthase inhibiting activity, and
 15 are expected to be useful in the treatment or prophylaxis of a disease or condition in
 which the synthesis or over-synthesis of nitric oxide forms a contributory part.

Compounds of the present invention will be useful for treating, among other
 things, inflammation in a subject, or for treating other nitric oxide synthase-
 mediated disorders, such as, as an analgesic in the treatment of pain and headaches.

20 The compounds of the present invention will be useful in the treatment of pain
 including somatogenic (either nociceptive or neuropathic), both acute and chronic,
 and could be used in a situation including neuropathic pain for which a common
 NSAID, opioid analgesic or certain anti-convulsants would traditionally be
 administered.

25 Included within the scope of the present invention are novel intermediates
 useful for synthesizing compounds of the present invention.

Conditions in which the compounds of the present invention will provide an advantage in inhibiting NO production from L-arginine include arthritic conditions. For example, compounds of the present invention will be useful to treat arthritis, including but not limited to rheumatoid arthritis, spondyloarthropathies, gouty
5 arthritis, osteoarthritis, systemic lupus erythematosus, juvenile arthritis, acute rheumatic arthritis, enteropathic arthritis, neuropathic arthritis, psoriatic arthritis, and pyogenic arthritis.

Compounds of the invention will be further useful in the treatment of asthma, bronchitis, menstrual cramps (e.g., dysmenorrhea), premature labor,
10 tendinitis, bursitis, skin-related conditions such as psoriasis, eczema, burns, sunburn, dermatitis, pancreatitis, hepatitis, and post-operative inflammation including inflammation from ophthalmic surgery such as cataract surgery and refractive surgery. Compounds of the invention also would be useful to treat gastrointestinal conditions such as inflammatory bowel disease, Crohn's
15 disease, gastritis, irritable bowel syndrome and ulcerative colitis.

Compounds of the invention would be useful in treating inflammation and tissue damage in such diseases as vascular diseases, migraine headaches, periarteritis nodosa, thyroiditis, aplastic anemia, Hodgkin's disease, scleroderma, rheumatic fever, type I diabetes, neuromuscular junction disease
20 including myasthenia gravis, white matter disease including multiple sclerosis, sarcoidosis, nephrotic syndrome, Behcet's syndrome, polymyositis, gingivitis, nephritis, hypersensitivity, swelling occurring after injury, myocardial ischemia, and the like. The compounds would also be useful in the treatment of ophthalmic diseases, such as glaucoma, retinitis, retinopathies, uveitis,
25 ocular photophobia, and of inflammation and pain associated with acute injury to the eye tissue. Of particular interest among the uses of the present inventive compounds is the treatment of glaucoma, especially where symptoms of glaucoma are caused by the production of nitric oxide, such as in nitric oxide-mediated nerve damage. The compounds would also be useful in
30 the treatment of pulmonary inflammation, such as that associated with viral

infections and cystic fibrosis. The compounds would also be useful for the treatment of certain central nervous system disorders, such as cortical dementias including Alzheimer's disease, and central nervous system damage resulting from stroke, ischemia and trauma. These compounds would also be
5 useful in the treatment of allergic rhinitis, respiratory distress syndrome, endotoxin shock syndrome, and atherosclerosis. The compounds would also be useful in the treatment of pain, including but not limited to postoperative pain, dental pain, muscular pain, pain caused by temporomandibular joint syndrome, and pain resulting from cancer. The compounds would be useful
10 for the prevention of dementias, such as Alzheimer's disease.

Besides being useful for human treatment, these compounds are also useful for veterinary treatment of companion animals, exotic animals and farm animals, including mammals and other vertebrates. More preferred animals include horses, dogs, and cats.

15 The present compounds may also be used in co-therapies, partially or completely, in place of other conventional antiinflammatory therapies, such as together with steroids, NSAIDs, COX-2 selective inhibitors, matrix metalloproteinase inhibitors, 5-lipoxygenase inhibitors, LTB₄ antagonists and LTA₄ hydrolase inhibitors.

20 Other conditions in which the compounds of the present invention will provide an advantage in inhibiting NO inhibition include cardiovascular ischemia, diabetes (type I or type II), congestive heart failure, myocarditis, atherosclerosis, migraine, glaucoma, aortic aneurysm, reflux esophagitis, diarrhea, irritable bowel syndrome, cystic fibrosis, emphysema, asthma, bronchiectasis, hyperalgesia
25 (allodynia), cerebral ischemia (both focal ischemia, thrombotic stroke and global ischemia (for example, secondary to cardiac arrest), multiple sclerosis and other central nervous system disorders mediated by NO, for example Parkinson's disease. Further neurodegenerative disorders in which NO inhibition may be useful include nerve degeneration or nerve necrosis in disorders such as hypoxia, hypoglycemia,
30 epilepsy, and in cases of central nervous system (CNS) trauma (such as spinal cord

WO 02/22559

PCT/US01/28733

10

and head injury), hyperbaric oxygen convulsions and toxicity, dementia, such as, for example pre-senile dementia, and AIDS-related dementia, cachexia, Sydenham's chorea, Huntington's disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis, Korsakoff's disease, imbecility relating to a cerebral vessel disorder, sleeping disorders, schizophrenia, 5 depression, depression or other symptoms associated with Premenstrual Syndrome (PMS), anxiety and septic shock.

Still other disorders or conditions which will be advantageously treated by the compounds of the present invention include treatment or prevention of opiate tolerance in patients needing protracted opiate analgesics, and benzodiazepine 10 tolerance in patients taking benzodiazepines, and other addictive behavior, for example, nicotine addiction, alcoholism, and eating disorders. The compounds and methods of the present invention will also be useful in the treatment or prevention of drug withdrawal symptoms, for example treatment or prevention of symptoms of withdrawal from opiate, alcohol, or tobacco addiction. The present inventive 15 compounds may also be useful to prevent tissue damage when therapeutically combined with antibacterial or antiviral agents.

The compounds of the present invention will also be useful in inhibiting NO production from L-arginine including systemic hypotension associated with septic and/or toxic hemorrhagic shock induced by a wide variety of agents; therapy with 20 cytokines such as TNF, IL-1 and IL-2; and as an adjuvant to short term immunosuppression in transplant therapy.

Compounds of the invention are useful for the prevention or treatment of cancer, such as colorectal cancer, and cancer of the breast, lung, prostate, bladder, cervix and skin. The present invention is further directed to the use of 25 the compounds of the present invention for the treatment and prevention of neoplasias. The neoplasias that will be treatable or preventable by the compounds and methods of the present invention include brain cancer, bone cancer, a leukemia, such as, for example chronic lymphocytic leukemia, a lymphoma, epithelial cell-derived neoplasia (epithelial carcinoma) such as 30 basal cell carcinoma, adenocarcinoma, gastrointestinal cancer such as lip

cancer, mouth cancer, esophageal cancer, small bowel cancer and stomach cancer, colon cancer, liver cancer, bladder cancer, pancreas cancer, urogenital cancers, such as ovary cancer, cervical cancer, vulvar cancer, and lung cancer, breast cancer and skin cancer, such as squamous cell, melanoma, and basal cell cancers, prostate cancer, renal cell carcinoma, and other known cancers that effect epithelial cells throughout the body. Compounds of the present invention will be effective as well for treatment of mesenchymal derived neoplasias. Preferably, the neoplasia to be treated is selected from gastrointestinal cancer, liver cancer, bladder cancer, pancreas cancer, ovary cancer, prostate cancer, cervical cancer, vulvar cancer, lung cancer, breast cancer and skin cancer, such as squamous cell and basal cell cancers. The present compounds and methods can also be used to treat the fibrosis which occurs with radiation therapy. The present compounds and methods can be used to treat subjects having adenomatous polyps, including those with familial adenomatous polyposis (FAP). Additionally, the present compounds and methods can be used to prevent polyps from forming in patients at risk of FAP.

Conjunctive treatment of a compound of the present invention with another antineoplastic agent will produce a synergistic effect or alternatively reduce the toxic side effects associated with chemotherapy by reducing the therapeutic dose of the side effect-causing agent needed for therapeutic efficacy or by directly reducing symptoms of toxic side effects caused by the side effect-causing agent. A compound of the present invention will further be useful as an adjunct to radiation therapy to reduce side effects or enhance efficacy. In the present invention, another agent which can be combined therapeutically with a compound of the present invention includes any therapeutic agent which is capable of inhibiting the enzyme cyclooxygenase-2 ("COX-2"). Preferably such COX-2 inhibiting agents inhibit COX-2 selectively relative to the enzyme cyclooxygenase-1 ("COX-1"). Such a COX-2 inhibitor is known as a "COX-2 selective inhibitor". More preferably, a compound of the present invention can be therapeutically combined with a COX-2

WO 02/22559

PCT/US01/28733

12

selective inhibitor wherein the COX-2 selective inhibitor selectively inhibits COX-2 at a ratio of at least 10:1 relative to inhibition of COX-1, more preferably at least 30:1, and still more preferably at least 50:1 in an *in vitro* test. COX-2 selective inhibitors useful in therapeutic combination with the compounds of the present invention include celecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, rofecoxib, ABT-963 (2-(3,4-difluorophenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3(2H)-pyridazinone; described in PCT Patent Application No. WO 00/24719), or meloxicam. A compound of the present invention can also be advantageously used in therapeutic combination with a prodrug of a COX-2 selective inhibitor, for example parecoxib.

Another chemotherapeutic agent which will be useful in combination with a compound of the present invention can be selected, for example, from the following non-comprehensive and non-limiting list:

Alpha-difluoromethylornithine (DFMO), 5-FU-fibrinogen, acanthifolic acid, aminothiadiazole, brequinar sodium, carmofur, Ciba-Geigy CGP-30694, cyclopentyl cytosine, cytarabine phosphate stearate, cytarabine conjugates, Lilly DATHF, Merrel Dow DDFC, dezaguanine, dideoxycytidine, dideoxyguanosine, didox, Yoshitomi DMDC, doxifluridine, Wellcome EHNA, Merck & Co. EX-015, fazarabine, floxuridine, fludarabine phosphate, 5-fluorouracil, N-(2'-furanidyl)-5-fluorouracil, Daiichi Seiyaku FO-152, isopropyl pyrrolizine, Lilly LY-188011, Lilly LY-264618, methobenzaprim, methotrexate, Wellcome MZPES, norspermidine, NCI NSC-127716, NCI NSC-264880, NCI NSC-39661, NCI NSC-612567, Warner-Lambert PALA, pentostatin, piritrexim, plicamycin, Asahi Chemical PL-AC, Takeda TAC-788, thioguanine, tiazaforin, Erbamont TIF, trimetrexate, tyrosine kinase inhibitors, tyrosine protein kinase inhibitors, Taiho UFT, uricetin, Shionogi 254-S, aldo-phosphamide analogues, altretamine, anaxirone, Boehringer Mannheim BBR-2207, bestrabucil, budotitane, Wakunaga CA-102, carboplatin, carmustine, Chinoin-139, Chinoin-153, chlorambucil, cisplatin, cyclophosphamide, American Cyanamid CL-286558, Sanofi CY-233, cyplatate, Degussa D-19-384, Sumimoto DACHP(Myrr)2, diphenylspiromustine, diplatinum cytostatic, Erba distamycin

derivatives, Chugai DWA-2114R, ITI E09, elmustine, Erbamont FCE-24517,
 estramustine phosphate sodium, fotemustine, Unimed G-6-M, Chinoïn GYKI-
 17230, hepsul-fam, ifosfamide, iproplatin, lomustine, mafosfamide, mitolactol,
 Nippon Kayaku NK-121, NCI NSC-264395, NCI NSC-342215, oxaliplatin, Upjohn
 5 PCNU, prednimustine, Proter PTT-119, ranimustine, semustine, SmithKline SK&F-
 101772, Yakult Honsha SN-22, spiromus-tine, Tanabe Seiyaku TA-077,
 tauromustine, temozolomide, teroxirone, tetraplatin, trimelamol, Taiho 4181-A,
 aclaurubicin, actinomycin D, actinoplanone, Erbamont ADR-456, aeroplysinin
 derivative, Ajinomoto AN-201-II, Ajinomoto AN-3, Nippon Soda anisomycins,
 10 anthracycline, azino-mycin-A, bisucaberin, Bristol-Myers BL-6859, Bristol-Myers
 BMJ-25067, Bristol-Myers BMJ-25551, Bristol-Myers BMJ-26605, Bristol-
 Myers BMJ-27557, Bristol-Myers BMJ-28438, bleomycin sulfate, bryostatin-1,
 Taiho C-1027, calicheomycin, chromoximycin, dactinomycin, daunorubicin, Kyowa
 Hakko DC-102, Kyowa Hakko DC-79, Kyowa Hakko DC-88A, Kyowa Hakko
 15 DC89-A1, Kyowa Hakko DC92-B, ditrisarubicin B, Shionogi DOB-41,
 doxorubicin, doxorubicin-fibrinogen, elsamicin-A, epirubicin, erbstatin, esorubicin,
 esperamicin-A1, esperamicin-Alb, Erbamont FCE-21954, Fujisawa FK-973,
 fostriecin, Fujisawa FR-900482, glidobactin, gregatin-A, grincamycin, herbimycin,
 idarubicin, illudins, kazusamycin, kesarirhodins, Kyowa Hakko KM-5539, Kirin
 20 Brewery KRN-8602, Kyowa Hakko KT-5432, Kyowa Hakko KT-5594, Kyowa
 Hakko KT-6149, American Cyanamid LL-D49194, Meiji Seika ME 2303,
 menogaril, mitomycin, mitoxantrone, SmithKline M-TAG, neoenactin, Nippon
 Kayaku NK-313, Nippon Kayaku NKT-01, SRI International NSC-357704,
 oxalysine, oxaunomycin, peplomycin, pilatin, pirarubicin, porothramycin,
 25 pyrimidamycin A, Tobishi RA-I, rapamycin, rhizoxin, rodorubicin, sibanomicin,
 siwenomycin, Sumitomo SM-5887, Snow Brand SN-706, Snow Brand SN-07,
 sorangicin-A, sparsomycin, SS Pharmaceutical SS-21020, SS Pharmaceutical SS-
 7313B, SS Pharmaceutical SS-9816B, steffimycin B, Taiho 4181-2, talisomycin,
 Takeda TAN-868A, terpenecin, thiazine, tricozarin A, Upjohn U-73975, Kyowa
 30 Hakko UCN-10028A, Fujisawa WF-3405, Yoshitomi Y-25024 zorubicin, alpha-

- carotene, alpha-difluoromethyl-arginine, acitretin, Biotec AD-5, Kyorin AHC-52, alstonine, amonafide, amphetamine, ampicillin, Angiostat, ankinomycin, anti-neoplaston A10, antineoplaston A2, antineoplaston A3, antineoplaston A5, antineoplaston AS2-1, Henkel APD, aphidicolin glycinate, asparaginase, Avarol,
- 5 baccharin, batracylin, benfluron, benzotript, Ipsen-Beaufour BIM-23015, bisantrene, Bristol-Myers BMY-40481, Vestar boron-10, bromofosfamide, Wellcome BW-502, Wellcome BW-773, caracemide, carmethizole hydrochloride, Ajinomoto CDAF, chlorsulfaquinoxalone, Chemex CHX-2053, Chemex CHX-100, Warner-Lambert CI-921, Warner-Lambert CI-937, Warner-Lambert CI-941,
- 10 Warner-Lambert CI-958, clafenur, claviridenone, ICN compound 1259, ICN compound 4711, Contracan, Yakult Honsha CPT-11, crisnatol, curaderm, cytochalasin B, cytarabine, cytosytin, Merz D-609, DABIS maleate, dacarbazine, datelliptinium, didemnin-B, dihaematoporphyrin ether, dihydrolenperone, dinaline, distamycin, Toyo Pharmar DM-341, Toyo Pharmar DM-75, Daiichi Seiyaku DN-
- 15 9693, elliprabrin, elliptinium acetate, Tsumura EPMTC, ergotamine, etoposide, etretinate, fenretinide, Fujisawa FR-57704, gallium nitrate, genkwadaphnin, Chugai GLA-43, Glaxo GR-63178, grifolan NMF-5N, hexadecylphosphocholine, Green Cross HO-221, homoharringtonine, hydroxyurea, BTG ICRF-187, ilmofofosine, isoglutamine, isotretinoin, Otsuka II-36, Ramot K-477, Otsuka K-76COONa,
- 20 Kureha Chemical K-AM, MECT Corp KI-8110, American Cyanamid L-623, leukoregulin, Ionidamine, Lundbeck LU-23-112, Lilly LY-186641, NCI (US) MAP, marycin, Merrel Dow MDL-27048, Medco MEDR-340, merbarone, merocyanine derivatives, methylanilinoacridine, Molecular Genetics MGI-136, minactivin, mitonafide, mitoquidone, mopidamol, motretinide, Zenyaku Kogyo
- 25 MST-16, N-(retinoyl)amino acids, Nisshin Flour Milling N-021, N-acylated-dehydroalanines, nafazatrom, Taisho NCU-190, nocodazole derivative, Normosang, NCI NSC-145813, NCI NSC-361456, NCI NSC-604782, NCI NSC-95580, octreotide, Ono ONO-112, oquizanocine, Akzo Org-10172, pancratistatin, pazelliptine, Warner-Lambert PD-111707, Warner-Lambert PD-115934, Warner-
- 30 Lambert PD-131141, Pierre Fabre PE-1001, ICRT peptide D, piroxantrone,

Examples of radioprotective agents which may be used in a combination therapy with the compounds of this invention include AD-5, adchnon, amifostine analogues, detox, dimesna, l-102, MM-159, N-acylated-dehydroalanines, TGF-Genentech, tiprotimed, amifostine, WR-151327, FUT-187, ketoprofen transdermal, nabumetone, superoxide dismutase (Chiron) and superoxide dismutase Enzon.

In a further embodiment, the present invention also provides therapeutic combinations for the treatment or prevention of ophthalmic disorders or conditions such as glaucoma. For example the present inventive compounds advantageously will be used in therapeutic combination with a drug which reduces the intraocular pressure of patients afflicted with glaucoma. Such intraocular pressure-reducing drugs include without limitation; latanoprost, travoprost, bimatoprost, or unoprostol. The therapeutic combination of a compound of the present invention

plus an intraocular pressure-reducing drug will be useful because each is believed to achieve its effects by affecting a different mechanism.

In another combination of the present invention, the present inventive compounds can be used in therapeutic combination with an antihyperlipidemic or cholesterol-lowering drug such as a benzothiepine or a benzothiazepine antihyperlipidemic drug. Examples of benzothiepine antihyperlipidemic drugs useful in the present inventive therapeutic combination can be found in U.S. Patent No. 5,994,391, herein incorporated by reference. Some benzothiazepine antihyperlipidemic drugs are described in WO 93/16055. Alternatively, the antihyperlipidemic or cholesterol-lowering drug useful in combination with a compound of the present invention can be an HMG Co-A reductase inhibitor. Examples of HMG Co-A reductase inhibitors useful in the present therapeutic combination include, individually, benfluorex, fluvastatin, lovastatin, provastatin, simvastatin, atorvastatin, cerivastatin, bervastatin, ZD-9720 (described in PCT Patent Application No. WO 97/06802), ZD-4522 (CAS No. 147098-20-2 for the calcium salt; CAS No. 147098-18-8 for the sodium salt; described in European Patent No. EP 521471), BMS 180431 (CAS No. 129829-03-4), or NK-104 (CAS No. 141750-63-2). The therapeutic combination of a compound of the present invention plus an antihyperlipidemic or cholesterol-lowering drug will be useful, for example, in reducing the risk of formation of atherosclerotic lesions in blood vessels. For example, atherosclerotic lesions often initiate at inflamed sites in blood vessels. It is established that antihyperlipidemic or cholesterol-lowering drug reduce risk of formation of atherosclerotic lesions by lowering lipid levels in blood. Without limiting the invention to a single mechanism of action, it is believed that one way the compounds of the present combination will work in concert to provide improved control of atherosclerotic lesions by, for example, reducing inflammation of the blood vessels in concert with lowering blood lipid levels.

In another embodiment of the invention, the present compounds can be used in combination with other compounds or therapies for the treatment of central nervous conditions or disorders such as migraine. For example, the present

compounds can be used in therapeutic combination with caffeine, a 5-HT-1B/1D agonist (for example, a triptan such as sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, rizatriptan, almotriptan, or frovatriptan), a dopamine D4 antagonist (e.g., sonepiprazole), aspirin, acetaminophen, ibuprofen, indomethacin, naproxen sodium, isometheptene, dichloralphenazone, butalbital, an ergot alkaloid (e.g., ergotamine, 5 dihydroergotamine, bromocriptine, ergonovine, or methyl ergonovine), a tricyclic antidepressant (e.g., amitriptyline or nortriptyline), a serotonergic antagonist (e.g., methysergide or cyproheptadine), a beta-adrenergic antagonist (e.g., propranolol, timolol, atenolol, nadolol, or metoprolol), or a monoamine oxidase inhibitor (e.g., 10 phenelzine or isocarboxazid).

A further embodiment provides a therapeutic combination of a compound of the present invention with an opioid compound. Opioid compounds useful in this combination include without limitation morphine, methadone, hydromorphone, oxymorphone, levorphanol, levallorphan, codeine, dihydrocodeine, 15 dihydrohydroxycodone, pentazocine, hydrocodone, oxycodone, nalbuphine, etorphine, levorphanol, fentanyl, sufentanil, DAMGO, butorphanol, buprenorphine, naloxone, naltrexone, CTOP, diprenorphine, beta-funaltrexamine, naloxonazine, nalorphine, pentazocine, nalbuphine, naloxone benzoylhydrazone, bremazocine, ethylketocyclazocine, U50,488, U69,593, spiradoline, nor-binaltorphimine, 20 naltrindole, DPDPE, [D-1a², glu⁴]deltorphin, DSLET, met-enkephalin, leu-enkephalin, beta-endorphin, dynorphin A, dynorphin B, and alpha-neoendorphin. An advantage to the combination of the present invention with an opioid compound is that the present inventive compounds will allow a reduction in the dose of the opioid compound, thereby reducing the risk or severity of opioid side effects, such 25 as opioid addiction.

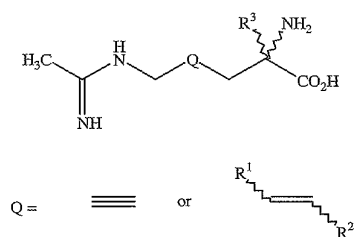
Detailed Description of the Invention

30 In a broad aspect, compounds of the present invention are represented by:

WO 02/22559

PCT/US01/28733

18



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

5

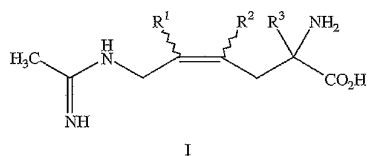
R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, C₁-C₅ alkyl and C₁-C₅ alkyl substituted by alkoxy or one or more halo;

R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo, C₁-C₅ alkyl and C₁-C₅ alkyl substituted by alkoxy or one or more halo;

10 R³ is C₁-C₅ alkyl or C₁-C₅ alkyl be substituted by alkoxy or one or more halo.

In an embodiment represented by Formula I, the invention relates to:

15



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

WO 02/22559

PCT/US01/28733

19

R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, C₁-C₅ alkyl and C₁-C₅ alkyl substituted by alkoxy or one or more halo;

R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo, C₁-C₅ alkyl and C₁-C₅ alkyl substituted by alkoxy or one or more halo;

5 R³ is C₁-C₅ alkyl or C₁-C₅ alkyl be substituted by alkoxy or one or more halo.

In one embodiment of the present invention represented by Formula I, the compound is the Z isomer.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, the compound is the E isomer.

10 In yet another embodiment of the present invention represented by Formula I, R¹ is hydrogen, halo, or C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; R² is hydrogen, halo or C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and R³ is C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, R¹ is hydrogen, halo, or C₁-C₃ alkyl; R² is hydrogen, halo or C₁-C₃ alkyl; and R³ is C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by fluorine or alkoxy.

20 In a further embodiment of the present invention represented by Formula I, R¹ is hydrogen, halo, or C₁-C₃ alkyl; R² is hydrogen, halo or C₁-C₃ alkyl; and R³ is C₁-C₃ alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, R¹ is hydrogen; R² is hydrogen, halo or C₁-C₃ alkyl; and R³ is C₁-C₃ alkyl.

25 In a still further embodiment of the present invention represented by Formula I, R¹ is hydrogen; R² is hydrogen or halo; and R³ is C₁-C₃ alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, R¹ is hydrogen; R² is hydrogen or fluorine; and R³ is C₁-C₃ alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, R¹ is hydrogen; R² is hydrogen or fluorine; and R³ is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, R¹ is hydrogen; R² is hydrogen; and R³ is methyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula I, R¹ is hydrogen; R² is fluorine; and R³ is methyl.

5 In another embodiment of the present invention represented by Formula I, R¹ is halo; R² is hydrogen, halo or C₁-C₃ alkyl; and R³ is C₁-C₃ alkyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula I, R¹ is halo; R² is halo; and R³ is C₁-C₃ alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, 10 R¹ is fluorine; R² is fluorine; and R³ is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, R¹ is fluorine; R² is hydrogen or C₁-C₃ alkyl; and R³ is methyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula I, R¹ is fluorine; R² is hydrogen; and R³ is methyl.

15 In another embodiment of the present invention represented by Formula I, R¹ is methyl; R² is hydrogen; and R³ is methyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula I, R¹ is hydrogen; R² is methyl; and R³ is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, 20 R¹ is methyl; R² is methyl; and R³ is methyl.

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula I, R¹ is hydrogen, halo or C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; R² is hydrogen, halo or C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; and R³ is methyl 25 optionally substituted by one or more alkoxy or halo.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula I, R¹ is hydrogen or fluorine; R² is C₁-C₃ alkyl substituted by one or more halo; and R³ is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, 30 R¹ is hydrogen; R² is CH₂F; and R³ is methyl.

WO 02/22559

PCT/US01/28733

21

In still another embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is CH_2F ; R^2 is hydrogen; and R^3 is methyl.

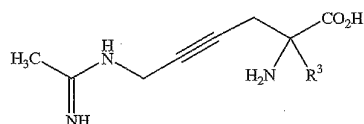
In a further embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is hydrogen; R^2 is hydrogen; and R^3 is CH_2F .

5 In another embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is hydrogen; R^2 is methoxymethyl; and R^3 is methyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is methoxymethyl; R^2 is hydrogen; and R^3 is methyl.

10 In another embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is hydrogen; R^2 is hydrogen; and R^3 is methoxymethyl.

In an embodiment represented by Formula II, the invention relates to:



15

II

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^3 is $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkyl, said $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

20 In another embodiment of the present invention represented by Formula II, R^3 is $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkyl substituted by one or more halo.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula II, R^3 is $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkyl substituted by one or more fluorine.

25 In still another embodiment of the present invention represented by Formula II, R^3 is methyl substituted by one or more halo.

WO 02/22559

PCT/US01/28733

22

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula II, R^3 is methyl substituted by one or more fluorine. In another embodiment of the present invention represented by Formula II, R^3 is CH_2F .

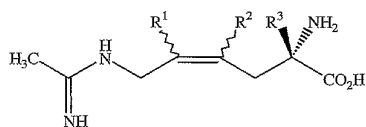
In still another embodiment of the present invention represented by Formula II, R^3 is $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkyl substituted by alkoxy.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula II, R^3 is methoxy methyl.

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula II, R^3 is $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula II, R^3 is methyl.

In an embodiment represented by Formula III, the invention relates to:



III

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkyl and $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkyl substituted by alkoxy or one or more halo;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkyl and $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkyl substituted by alkoxy or one or more halo;

R^3 is $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkyl or $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkyl substituted by alkoxy or one or more halo.

In one embodiment of the present invention represented by Formula III, the compound is the Z isomer.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, the compound is the E isomer.

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula III, R¹ is hydrogen, halo, or C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; R² is hydrogen, halo or C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and R³ is C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, R¹ is hydrogen, halo, or C₁-C₃ alkyl; R² is hydrogen, halo or C₁-C₃ alkyl; and R³ is C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by fluorine or alkoxy.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula III, R¹ is hydrogen, halo, or C₁-C₃ alkyl; R² is hydrogen, halo or C₁-C₃ alkyl; and R³ is C₁-C₃ alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, R¹ is hydrogen; R² is hydrogen, halo or C₁-C₃ alkyl; and R³ is C₁-C₃ alkyl.

In a still further embodiment of the present invention represented by Formula III, R¹ is hydrogen; R² is hydrogen or halo; and R³ is C₁-C₃ alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, R¹ is hydrogen; R² is hydrogen or fluorine; and R³ is C₁-C₃ alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, R¹ is hydrogen; R² is hydrogen or fluorine; and R³ is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, R¹ is hydrogen; R² is hydrogen; and R³ is methyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula III, R¹ is hydrogen; R² is fluorine; and R³ is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, R¹ is halo; R² is hydrogen, halo or C₁-C₃ alkyl; and R³ is C₁-C₃ alkyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula III, R¹ is halo; R² is halo; and R³ is C₁-C₃ alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, R¹ is fluorine; R² is fluorine; and R³ is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, R¹ is fluorine; R² is hydrogen or C₁-C₃ alkyl; and R³ is methyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula III, R¹ is fluorine; R² is hydrogen; and R³ is methyl.

5 In another embodiment of the present invention represented by Formula III, R¹ is methyl; R² is hydrogen; and R³ is methyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula III, R¹ is hydrogen; R² is methyl; and R³ is methyl.

10 In another embodiment of the present invention represented by Formula III, R¹ is methyl; R² is methyl; and R³ is methyl.

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula III, R¹ is hydrogen, halo or C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; R² is hydrogen, halo or C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; and R³ is methyl
15 optionally substituted by one or more alkoxy or halo.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula III, R¹ is hydrogen or fluorine; R² is C₁-C₃ alkyl substituted by one or more halo; and R³ is methyl.

20 In another embodiment of the present invention represented by Formula III, R¹ is hydrogen; R² is CH₂F; and R³ is methyl.

In still another embodiment of the present invention represented by Formula III, R¹ is CH₂F; R² is hydrogen; and R³ is methyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula III, R¹ is hydrogen; R² is hydrogen; and R³ is CH₂F.

25 In another embodiment of the present invention represented by Formula III, R¹ is hydrogen; R² is methoxymethyl; and R³ is methyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula III, R¹ is methoxymethyl; R² is hydrogen; and R³ is methyl.

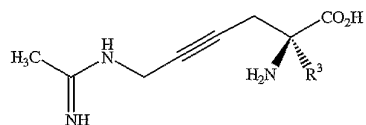
30 In another embodiment of the present invention represented by Formula III, R¹ is hydrogen; R² is hydrogen; and R³ is methoxymethyl.

WO 02/22559

PCT/US01/28733

25

In an embodiment represented by Formula IV, the invention relates to:



IV

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^3 is C_1 - C_5 alkyl or C_1 - C_5 alkyl substituted by alkoxy or one or more halo.

In another embodiment of the present invention represented by Formula II,

R^3 is C_1 - C_5 alkyl substituted by one or more halo.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula II,

R^3 is C_1 - C_5 alkyl substituted by one or more fluorine.

In still another embodiment of the present invention represented by Formula

II, R^3 is methyl substituted by one or more halo.

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula

II, R^3 is methyl substituted by one or more fluorine. In another embodiment of the present invention represented by Formula II, R^3 is CH_2F .

In still another embodiment of the present invention represented by Formula

II, R^3 is C_1 - C_5 alkyl substituted by alkoxy.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula II,

R^3 is methoxy methyl.

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula

II, R^3 is C_1 - C_5 alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula II,

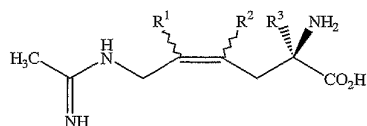
R^3 is methyl.

In an embodiment represented by Formula V, the invention relates to:

WO 02/22559

PCT/US01/28733

26



V

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

- 5 R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, C_1 - C_5 alkyl and C_1 - C_5 alkyl substituted by alkoxy or one or more halo;
 R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, C_1 - C_5 alkyl and C_1 - C_5 alkyl substituted by alkoxy or one or more halo;
 R^3 is C_1 - C_3 alkyl or C_1 - C_5 alkyl substituted by alkoxy or one or more halo.
- 10 In one embodiment of the present invention represented by Formula V, the compound is the Z isomer.
- In another embodiment of the present invention represented by Formula V, the compound is the E isomer.
- In yet another embodiment of the present invention represented by Formula
- 15 V, R^1 is hydrogen, halo, or C_1 - C_5 alkyl, said C_1 - C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; R^2 is hydrogen, halo or C_1 - C_5 alkyl, said C_1 - C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and R^3 is C_1 - C_5 alkyl, said C_1 - C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy.
- 20 In another embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is hydrogen, halo, or C_1 - C_3 alkyl; R^2 is hydrogen, halo or C_1 - C_3 alkyl; and R^3 is C_1 - C_5 alkyl, said C_1 - C_5 alkyl optionally substituted by fluorine or alkoxy.
- In a further embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is hydrogen, halo, or C_1 - C_3 alkyl; R^2 is hydrogen, halo or C_1 - C_3 alkyl; and R^3 is
- 25 C_1 - C_3 alkyl.
- In another embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is hydrogen; R^2 is hydrogen, halo or C_1 - C_3 alkyl; and R^3 is C_1 - C_3 alkyl.

In a still further embodiment of the present invention represented by Formula V, R¹ is hydrogen; R² is hydrogen or halo; and R³ is C₁-C₃ alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, R¹ is hydrogen; R² is hydrogen or fluorine; and R³ is C₁-C₃ alkyl.

5 In another embodiment of the present invention represented by Formula V, R¹ is hydrogen; R² is hydrogen or fluorine; and R³ is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, R¹ is hydrogen; R² is hydrogen; and R³ is methyl.

10 In a further embodiment of the present invention represented by Formula V, R¹ is hydrogen; R² is fluorine; and R³ is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, R¹ is halo; R² is hydrogen, halo or C₁-C₃ alkyl; and R³ is C₁-C₃ alkyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula V, R¹ is halo; R² is halo; and R³ is C₁-C₃ alkyl.

15 In another embodiment of the present invention represented by Formula V, R¹ is fluorine; R² is fluorine; and R³ is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, R¹ is fluorine; R² is hydrogen or C₁-C₃ alkyl; and R³ is methyl.

20 In a further embodiment of the present invention represented by Formula V, R¹ is fluorine; R² is hydrogen; and R³ is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, R¹ is methyl; R² is hydrogen; and R³ is methyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula V, R¹ is hydrogen; R² is methyl; and R³ is methyl.

25 In another embodiment of the present invention represented by Formula V, R¹ is methyl; R² is methyl; and R³ is methyl.

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula V, R¹ is hydrogen, halo or C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; R² is hydrogen, halo or C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅

WO 02/22559

PCT/US01/28733

28

alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; and R^3 is methyl optionally substituted by one or more alkoxy or halo.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is hydrogen or fluorine; R^2 is C_1 - C_3 alkyl substituted by one or more halo; and
5 R^3 is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is hydrogen; R^2 is CH_2F ; and R^3 is methyl.

In still another embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is CH_2F ; R^2 is hydrogen; and R^3 is methyl.

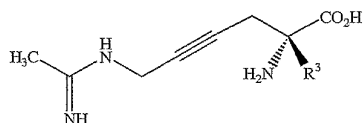
10 In a further embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is hydrogen; R^2 is hydrogen; and R^3 is CH_2F .

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is hydrogen; R^2 is methoxymethyl; and R^3 is methyl.

15 In a further embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is methoxymethyl; R^2 is hydrogen; and R^3 is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is hydrogen; R^2 is hydrogen; and R^3 is methoxymethyl.

In an embodiment represented by Formula VI, the invention relates to:



20

VI

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^3 is C_1 - C_5 alkyl or C_1 - C_5 alkyl substituted by alkoxy or one or more halo.

25 In another embodiment of the present invention represented by Formula VI, R^3 is C_1 - C_5 alkyl substituted by one or more halo.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula VI, R³ is C₁-C₅ alkyl substituted by one or more fluorine.

In still another embodiment of the present invention represented by Formula VI, R³ is methyl substituted by one or more halo.

5 In yet another embodiment of the present invention represented by Formula VI, R³ is methyl substituted by one or more fluorine. In another embodiment of the present invention represented by Formula VI, R³ is CH₂F.

In still another embodiment of the present invention represented by Formula VI, R³ is C₁-C₅ alkyl substituted by alkoxy.

10 In a further embodiment of the present invention represented by Formula VI, R³ is methoxy methyl.

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula VI, R³ is C₁-C₅ alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula VI, 15 R³ is methyl.

The present invention also includes pharmaceutical compositions that comprise a compound of Formula I, II, III, IV, V, or VI.

Methods of using the compounds of Formula I, II, III, IV, V, or VI include the use of inhibiting nitric oxide synthesis in a subject in need of such inhibition by 20 administering a therapeutically effective amount of the present compound, selectively inhibiting nitric oxide synthesis produced by inducible nitric oxide synthase over nitric oxide produced by the constitutive forms of nitric oxide synthase in a subject in need of such inhibition by administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, II, III, IV, V, or VI, lowering nitric 25 oxide levels in a subject in need of such by administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, II, III, IV, V, or VI, lowering nitric oxide levels in a subject in need of such by administering a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula I, II, III, IV, V, or VI.

The compounds of the present invention may also be used advantageously in combination with a second pharmaceutically active substance, particularly in combination with a selective inhibitor of the inducible isoform of cyclooxygenase (COX-2). Thus, in a further aspect of the invention there is provided the use of a
5 present compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with a COX-2 inhibitor for the treatment of inflammation, inflammatory disease and inflammatory related disorders. And there is also provided a method of treating, or reducing the risk of, inflammation, inflammatory disease and inflammatory related disorders in a person suffering from or at risk of, said disease or condition, wherein
10 the method comprises administering to the person a therapeutically effective amount of a present compound or a pharmaceutically acceptable salt, thereof in combination with a COX-2 inhibitor. COX-2 inhibitors are illustrated but not limited by Celecoxib Vioxx. The NOS inhibitor and the COX-2 inhibitor may either be formulated together within the same pharmaceutical composition for
15 administration in a single dosage unit, or each component may be individually formulated such that separate dosages may be administered either simultaneously or sequentially.

The term "alkyl", alone or in combination, means an acyclic alkyl radical,
20 linear or branched, containing from 1 to 5, or from 1 to 3 carbon atoms. Said alkyl radicals may be optionally substituted with one or more halo.

The terms "alkoxy" embraces linear or branched oxy-containing radicals each having alkyl portions of one to five carbon atoms, such as methoxy radical. Examples of such radicals include methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy and *tert*-
25 butoxy alkyls.

The term "halo" means halogens such as fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms.

Also included in the family of compounds of Formula I, II, III, IV, V, or VI are the pharmaceutically-acceptable salts thereof. The term "pharmaceutically-
30 acceptable salts" embraces salts commonly used to form alkali metal salts and to

form addition salts of free acids or free bases. The nature of the salt is not critical, provided that it is pharmaceutically acceptable. Suitable pharmaceutically-acceptable acid addition salts of compounds of Formula I, II, III, IV, V, or VI may be prepared from inorganic acid or from an organic acid. Examples of such

5 inorganic acids are hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, nitric, carbonic, sulfuric and phosphoric acid. Appropriate organic acids may be selected from aliphatic, cycloaliphatic, aromatic, araliphatic, heterocyclic, carboxylic and sulfonic classes of organic acids, examples of which are formic, acetic, propionic, succinic, glycolic, gluconic, lactic, malic, tartaric, citric, ascorbic, glucuronic, maleic, fumaric,

10 pyruvic, aspartic, glutamic, benzoic, anthranilic, mesylic, salicylic, p-hydroxybenzoic, phenylacetic, mandelic, embonic (pamoic), methanesulfonic, ethylsulfonic, benzenesulfonic, sulfanilic, stearic, cyclohexylaminosulfonic, algenic, galacturonic acid. Suitable pharmaceutically-acceptable base addition salts of compounds of Formula I, II, III, IV, V, or VI include metallic salts made from

15 aluminum, calcium, lithium, magnesium, potassium, sodium and zinc or organic salts made from N,N'-dibenzylethylenediamine, choline, chloroprocaine, diethanolamine, ethylenediamine, meglumine (N-methylglucamine) and procain. All of these salts may be prepared by conventional means from the corresponding compound of Formula I, II, III, IV, V, or VI by reacting, for example, the

20 appropriate acid or base with the compound of Formula I, II, III, IV, V, or VI.

Although nitrogen protecting groups are illustratively shown as, *t*-butoxycarbonyl, or *t*-BOC, any suitable nitrogen protecting group could be substituted in the synthesis of the compounds of the present invention. Numerous protected amino groups useful in the present invention for are described by

25 Theodora W. Greene and Peter G.M. Wuts (Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., John Wiley & Sons, New York, 1999, pp. 494-653). For example NZ can be a 4-chlorobenzylimino group. In one embodiment of the present invention, the protected amino group is any such group resulting from the reaction of an aldehyde with the corresponding amino group to form a Schiff base. A large variety of

30 deprotecting reagents can be advantageously used in the present invention to effect

the conversion of the intermediate to the desired compound. Many such deprotecting reagents are described by Greene and Wuts, *supra*. For example, when the protected amino group is a 4-chlorobenzylimino group or a t-butoxycarbonylamino group, preferably the deprotecting reagent is an acid. Some useful acid deprotecting agents include, without limitation, hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, trifluoroacetic acid, phosphoric acid, phosphorus acid, and acetic acid.

When a compound is described by both a structure and a name, the name is intended to correspond to the indicated structure, and similarly the structure is intended to correspond with the indicated name.

While it may be possible for the compounds of Formula I, II, III, IV, V, or VI to be administered as the raw chemical, it is preferable to present them as a pharmaceutical composition. According to a further aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula I, II, III, IV, V, or VI or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, together with one or more pharmaceutically acceptable carriers thereof and optionally one or more other therapeutic ingredients. The carrier(s) must be acceptable in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof.

The formulations include those suitable for oral, parenteral (including subcutaneous, intradermal, intramuscular, intravenous and intraarticular), rectal and topical (including dermal, buccal, sublingual and intraocular) administration although the most suitable route may depend upon for example the condition and disorder of the recipient. The formulations may conveniently be presented in unit dosage form and may be prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy. All methods include the step of bringing into association a compound of Formula I, II, III, IV, V, or VI or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof with the carrier, which constitutes one or more accessory ingredients. In general, the formulations are prepared by uniformly and intimately bringing into

association the active ingredient with liquid carriers or finely divided solid carriers or both and then, if necessary, shaping the product into the desired formulation.

Formulations of the present invention suitable for oral administration may be presented as discrete units such as capsules, cachets or tablets each containing a predetermined amount of the active ingredient; as a powder or granules; as a solution or a suspension in an aqueous liquid or a non-aqueous liquid; or as an oil-in-water liquid emulsion or a water-in-oil liquid emulsion. The active ingredient may also be presented as a bolus, electuary or paste.

A tablet may be made by compression or molding, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared by compressing in a suitable machine the active ingredient in a free-flowing form such as a powder or granules, optionally mixed with a binder, lubricant, inert diluent, lubricating, surface active or dispersing agent. Molded tablets may be made by molding in a suitable machine a mixture of the powdered compound moistened with an inert liquid diluent. The tablets may optionally be coated or scored and may be formulated so as to provide slow or controlled release of the active ingredient therein.

Formulations for parenteral administration include aqueous and non-aqueous sterile injection solutions which may contain anti-oxidants, buffers, bacteriostats and solutes which render the formulation isotonic with the blood of the intended recipient; and aqueous and non-aqueous sterile suspensions which may include suspending agents and thickening agents. The formulations may be presented in unit-dose or multi-dose containers, for example sealed ampoules and vials, and may be stored in a freeze-dried (lyophilized) condition requiring only the addition of the sterile liquid carrier, for example, saline, water-for-injection, immediately prior to use. Extemporaneous injection solutions and suspensions may be prepared from sterile powders, granules and tablets of the kind previously described.

Formulations for rectal administration may be presented as a suppository with the usual carriers such as cocoa butter or polyethylene glycol.

Formulations for topical administration in the mouth, for example buccally or sublingually, include lozenges comprising the active ingredient in a flavored basis such as sucrose and acacia or tragacanth, and pastilles comprising the active ingredient in a basis such as gelatin and glycerin or sucrose and acacia.

5 Preferred unit dosage formulations are those containing an effective dose, as herein below recited, or an appropriate fraction thereof, of the active ingredient.

It should be understood that in addition to the ingredients particularly mentioned above, the formulations of this invention may include other agents conventional in the art having regard to the type of formulation in question, for
10 example those suitable for oral administration may include flavoring agents.

The compounds of the invention may be administered orally or via injection at a dose of from 0.001 to 2500 mg/kg per day. The dose range for adult humans is generally from 0.005 mg to 10 g/day. Tablets or other forms of presentation provided in discrete units may conveniently contain an amount of compound of the
15 invention which is effective at such dosage or as a multiple of the same, for instance, units containing 0.5 mg to 200 mg, usually around 0.5 mg to 100 mg.

The compounds of Formula I, II, III, IV, V, or VI are preferably administered orally or by injection (intravenous or subcutaneous). The precise amount of compound administered to a patient will be the responsibility of the
20 attendant physician. However, the dose employed will depend on a number of factors, including the age and sex of the patient, the precise disorder being treated, and its severity. Also, the route of administration may vary depending on the condition and its severity.

Compounds of the present invention can exist in tautomeric, geometric or
25 stereoisomeric forms. The present invention contemplates all such compounds, including cis- and trans-geometric isomers and mixtures thereof, E- and Z-geometric isomers and mixtures thereof, R- and S-enantiomers, diastereomers, d-isomers, l-isomers, the racemic mixtures thereof and other mixtures thereof, as falling within the scope of the invention. Pharmaceutically acceptable salts of such

WO 02/22559

PCT/US01/28733

35

tautomeric, geometric or stereoisomeric forms are also included within the invention.

5 The terms "cis" and "trans" denote a form of geometric isomerism in which two carbon atoms connected by a double bond will each have two highest ranking groups on the same side of the double bond ("cis" or "Z") or on opposite sides of the double bond ("trans" or "E"). Some of the compounds described contain alkenyl groups, and are meant to include both cis and trans or "E" and "Z" geometric forms. Other compounds of the invention include mixtures of both the cis/Z and the trans/E isomers.

10 The compounds described contain a stereocenter and are meant to include R, S, and mixtures of R and S forms. Some of the compounds described contain geometric isomers and are meant to include E, Z and mixtures of E and Z forms for each stereocenter present.

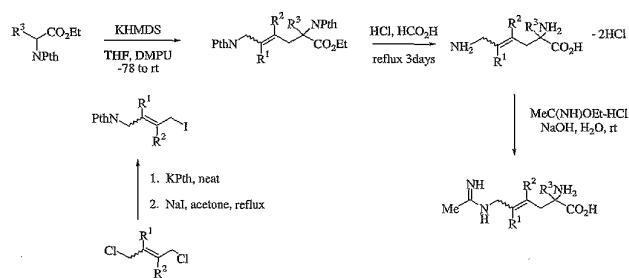
15 The following schemes are useful in making the present invention. Where isomers are not defined, utilization of appropriate chromatography methods will afford single isomers.

WO 02/22559

PCT/US01/28733

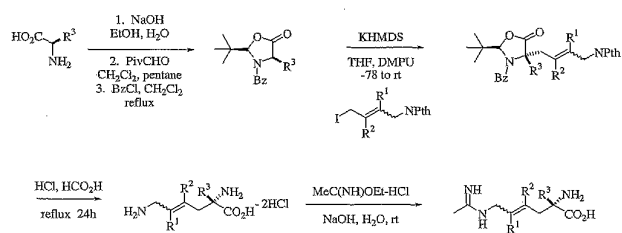
36

Scheme 1



5

Scheme 2



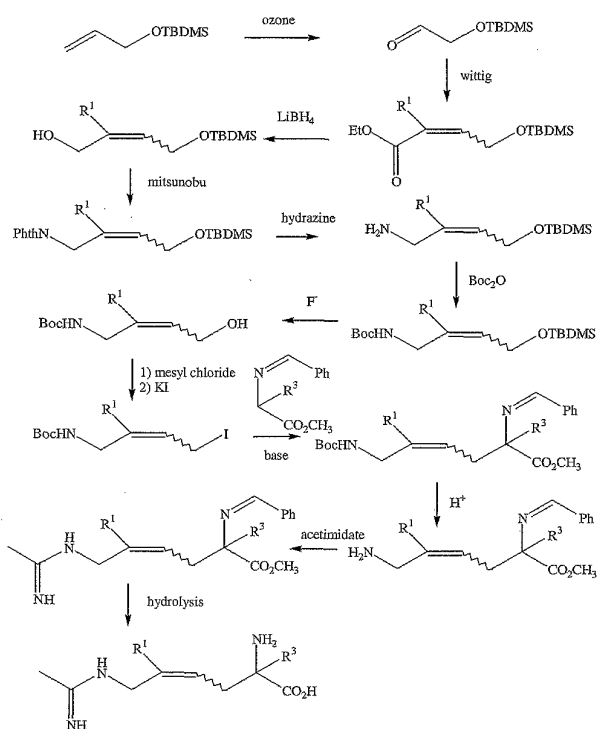
10

WO 02/22559

PCT/US01/28733

37

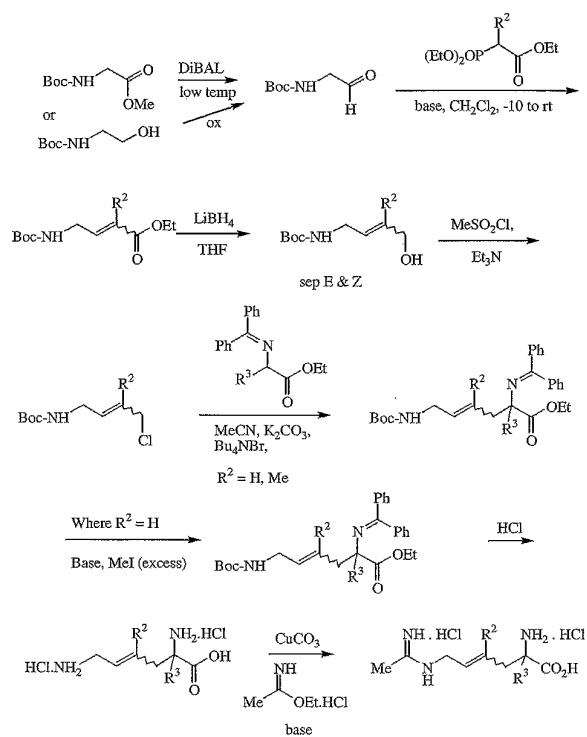
Scheme 3



Scheme 4



Scheme 5

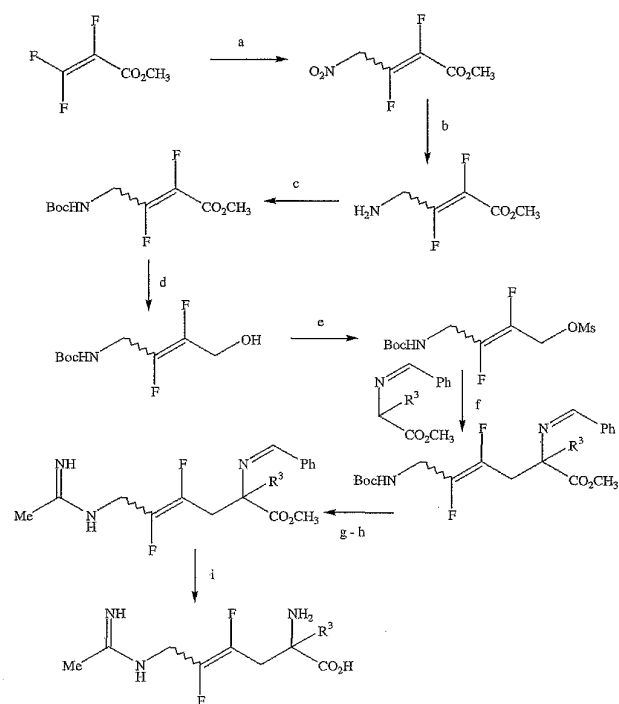


WO 02/22559

PCT/US01/28733

40

Scheme 6



5

WO 02/22559

PCT/US01/28733

41

a) nitromethane / base; b) Zn / acetic acid; c) Boc₂O, base; d) DIBAL, low temperature; e) MsCl, base; f) base; g) acid; h) ethyl acetimidate, base; i) acid hydrolysis.

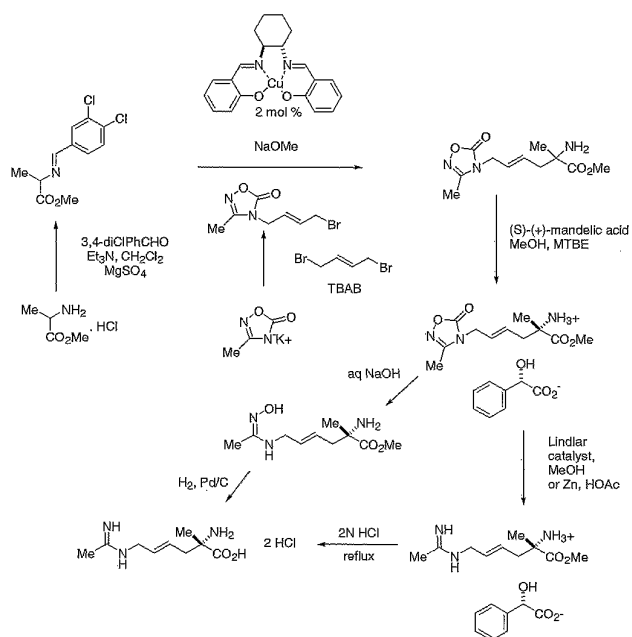
5

WO 02/22559

PCT/US01/28733

42

Scheme 7



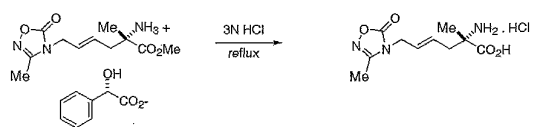
5

Scheme 8

WO 02/22559

PCT/US01/28733

43



WO 02/22559

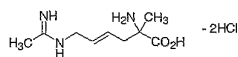
PCT/US01/28733

44

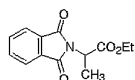
The following Examples are illustrative and not intended to limit the scope of the invention.

Example 1

- 5 **(*E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride**



- 10 **Example 1a)**



- DL-Alanine ethyl ester hydrochloride (5 g, 32.5 mmol) was suspended in toluene (50 mL). Triethyl amine (4.5 mL, 32.5 mmol) was added followed by phthalic anhydride (4.8 g, 32.5 mmol). The reaction flask was outfitted with a Dean-Stark trap and reflux condenser and the mixture was heated at reflux overnight. Approximately 10 mL of toluene / water was collected. The reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with aqueous NH_4Cl and EtOAc. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3X). The ethyl acetate extract was washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated in vacuo to give the title phthalyl-protected amino ester as a white crystalline solid in near quantitative yield.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.2 (t, 3H), 1.6 (d, 3H), 4.2 (m, 2H), 4.9 (q, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H)

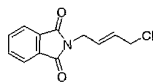
25

Example 1b)

WO 02/22559

PCT/US01/28733

45

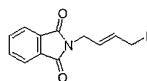


Potassium phthalimide (18.5g, 0.1 mol) was added to a 250 mL round bottomed flask containing 1,4-butene dichloride (25g, 0.2 mol). The reaction mixture was heated to 150 °C for 1.5 h. The mixture was cooled to room temperature and was
5 partitioned between brine and Et₂O. The organic layer was dried with MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The residue was recrystallized from hot ethanol to give the title 1-chloro-4-phthalimidobutene (8.9g, 39%) as orange crystals.

HRMS calcd. For C₁₂H₁₀ClNO₂: *m/z* = 236.0478 [M+H]. Found: 236.0449

10 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 4.1 (d, 2H), 4.3 (d, 2H), 5.9 (m, 2H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H)

Example 1c)



15 A sample of the product of **Example 1b** (2.3g, 9.8 mmol) was dissolved in acetone (50 mL). NaI (3.2g, 21 mmol) was added and the mixture was refluxed overnight. After cooling to room temperature, Et₂O was added and the mixture was washed sequentially with sodium thiosulfate and brine. The organic layer was dried with
20 MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo to give the title iodide (2.8g, 87.5%) as a light yellow solid that was used without further purification.

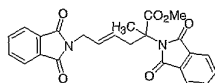
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.8 (d, 2H), 4.2 (d, 2H), 5.7 (m, 1H), 6.0 (m, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H)

25 Mass (M+1)=328

WO 02/22559

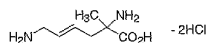
PCT/US01/28733

46

Example 1d)

A solution of KHMDS (2.6 g, 13.3 mmol) in THF (50 mL) was cooled to -78 °C. A solution of the product of **Example 1a** (2.2 g, 8.87 mmol) in THF (15 mL) was added and 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone (DMPU, 1.0 mL, 8.87 mL) was added immediately thereafter. After the solution was stirred at -78 °C for 40 minutes, a solution of the product of **Example 1c** (2.9 g, 8.87 mmol) in THF (15 mL) was added. The flask was removed from the cold bath and was stirred at room temperature for 3h. The reaction mixture was partitioned between saturated aqueous NaHCO₃ and EtOAc. The organic extract was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo to give the desired bis-phthalyl protected amino ester as a yellow solid. This residue was chromatographed on silica gel (1:1 hexanes: EtOAc) and gave 1.4 g (35 %) of the title material as a white solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.2 (t, 3H), 1.6 (d, 3H), 2.8 (dd, 1H), 3.1 (dd, 1H), 4.2 (m, 4H), 5.6 (m, 1H), 5.8 (m, 1H), 7.6 (m, 4H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H)
Mass (M+H)⁺=447

Example 1e)

The product of **Example 1d** (0.78 g, 1.76 mmol) was dissolved in a mixture of formic acid (10mL, 95%) and HCl (20 mL, concentrated HCl) and was refluxed for 3 days. The reaction mixture was cooled to 0 °C and filtered to remove phthalic anhydride. After concentrating in vacuo (T < 40 °C), the title unsaturated alpha

WO 02/22559

PCT/US01/28733

47

methyl lysine was obtained as a white solid (0.38g, 95 %), which was used without further purification.

¹H NMR (300 MHz, D₂O, δ ppm): 1.4 (s, 3H), 2.4 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 3.5 (d, 2H), 5.7 (m, 2H)
Mass(M+H)=317

Example 1)

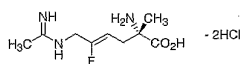
The product of **Example 1e** (0.2 g, 0.86 mmol) was dissolved in H₂O (8 mL) and was brought to pH 9 with 2.5 N NaOH. Ethyl acetimidate - HCl (0.42 g, 3.4 mmol) was added in four portions over 1 h. After 1h, the mixture was acidified to pH 4 with 10% HCl and was concentrated in vacuo. The residue was then passed through a water-washed DOWEX 50WX4-200 column (H form, 0.5 N NH₄OH eluent). The residue was concentrated in vacuo, acidified to pH 4 with 10 % HCl, and concentrated to give the title product (17 mg, 6 %) as an oil.

HRMS calcd. For C₉H₁₇N₃O₂: *m/z* = 200.1399 [M+H]. Found: 200.1417

¹H NMR (400 MHz, D₂O, δ ppm): 1.4 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.5 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 3.8 (d, 2H), 5.6 (m, 2H)

Example 2

(*S, E*)-2-amino-2-methyl-5-fluoro-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride

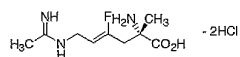
**Example 3**

(*S, E*)-2-amino-2-methyl-4-fluoro-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride

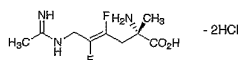
WO 02/22559

PCT/US01/28733

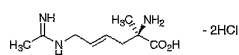
48

**Example 4**

- 5 **(*S, E*)-2-amino-2-methyl-4,5-difluoro-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride**

10 **Example 5**

- (*R, E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride**



15

Example 5a)

(2*S*, 4*S*)- 3-Benzoyl-2-(tert-butyl)-4-methyl-1,3-oxazolidin-5-one was prepared according to Seebach's procedure. Seebach, D.; Fadel, A. Helvetica Chimica Acta

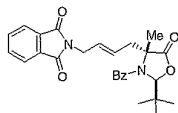
20 1985, 68, 1243.

Example 5b)

WO 02/22559

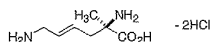
PCT/US01/28733

49



A solution of KHMDs (0.65g, 3.24 mmol), DMPU (0.33 mL, 2.7 mmol) and THF (40 mL) was cooled to -78 °C. A solution of (2*S*, 4*S*)-3-benzoyl-2-(tert-butyl)-4-methyl-1,3-oxazolidin-5-one **5a** (0.70g, 2.7 mmol) in THF (10 mL) was added dropwise. After 45 min, a solution of the product of **Example 1c** (0.88g, 2.7 mmol) in THF (10 mL) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and quenched with saturated aqueous NaHCO₃. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The organic layers were combined and washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The resulting yellow oil was chromatographed on silica gel (9:1 then 4:1 hexanes / ethyl acetate) to give the title protected unsaturated alpha methyl D-lysine (0.26g, 20 %) as a colorless oil.

HRMS calcd. For C₂₇H₂₈N₂O₅: *m/z* = 461.2076[M+H]. Found: 461.2033
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 0.9 (s, 9H), 1.5 (s, 3H), 4.3 (m, 2H), 5.5 (m, 2H), 5.6 (m, 2H), 6.1 (m, 1H), 7.5 (m, 5H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H)

Example 5c)

20

The product of **Example 5b** (0.255 mg, 0.55 mmol) was dissolved in 6N HCl (6 mL) and formic acid (6 mL) and was heated to reflux for 24 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated in vacuo. The residue was suspended in water and washed with CH₂Cl₂. The aqueous layer was concentrated and passed through a water-washed DOWEX 50WX4-200 column (H form, 0.5 N NH₄OH eluent). The residue was concentrated in vacuo, acidified to

25

WO 02/22559

PCT/US01/28733

50

pH 4 with 10 % HCl, and concentrated to give the title unsaturated D-lysine (71 mg, 55 %) as an oil which was used without further purification.

¹H NMR (400 MHz, D₂O, δ ppm): 1.4 (s, 3H), 2.5 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 3.4 (d, 2H), 5.6 (m, 2H), 5.7 (m, 2H)

Example 5)

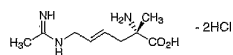
The product of **Example 5c** (13 mg, 0.056 mmol) was dissolved in H₂O (5 mL) and was brought to pH 9 with 2.5 N NaOH. Ethyl acetimidate - HCl (27 mg, 0.2 mmol) was added in four portions over 2 h. After 2h, the mixture was acidified to pH 4 with 10% HCl and was concentrated in vacuo. The residue was passed through a water-washed DOWEX 50WX4-200 column (H form, 0.5 N NH₄OH eluent). The residue was concentrated in vacuo, acidified to pH 4 with 10 % HCl, and concentrated to give the title product (45 mg) as an oil.

HRMS calcd. For C₉H₁₇N₃O₂: *m/z* = 200.1399 [M+H]. Found: 200.1386

¹H NMR (400 MHz, D₂O, δ ppm): 1.4 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.5 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 3.8 (d, 2H), 5.6 (m, 2H)

Example 6

(*S, E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride

**Example 6a)**

WO 02/22559

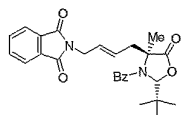
PCT/US01/28733

51



(2*R*, 4*R*)-3-benzoyl-2-(tert-butyl)-4-methyl-1,3-oxazolidin-5-one was prepared according to Seebach's procedure. Seebach, D.; Fadel, A. *Helvetica Chimica Acta* 1985, 68, 1243.

5

Example 6b)

A solution of the (2*R*, 4*R*)-3-benzoyl-2-(tert-butyl)-4-methyl-1,3-oxazolidin-5-one product of **Example 6a** (2.0g, 7.6 mmol) in THF (50 mL) was cooled to -78 °C. A
 10 -78 °C solution of KHMDS (0.65g, 3.24 mmol) in THF (25 mL) was added dropwise. After 30 min, a solution of the product of **Example 1c** (2.8 g, 8.6 mmol) in THF (25 mL) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h and quenched with saturated aqueous NaHCO₃. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The organic layers were
 15 combined and washed with brine, dried with MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The resulting orange oil was chromatographed on silica gel (9:1 then 4:1 hexanes / ethyl acetate) to give the protected title unsaturated alpha methyl L-lysine (0.5g, 15 %) as a white solid.

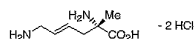
20 HRMS calcd. For C₂₇H₂₈N₂O₅: *m/z* = 461.2076[M+H]. Found: 461.2043
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 0.9 (s, 9H), 1.5 (s, 3H), 4.3 (m, 2H), 5.5 (m, 2H), 5.6 (m, 2H), 6.1 (m, 1H), 7.5 (m, 5H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H)

Example 6c)

WO 02/22559

PCT/US01/28733

52



The product of **Example 6b** (0.5 g, 1 mmol) was dissolved in 12N HCl (10 mL) and formic acid (5 mL) and this mixture was heated to reflux for 12 h. The reaction mixture was cooled in the freezer for 3h and the solids were removed by filtration. The residue was washed with CH₂Cl₂ and EtOAc. The aqueous layer was concentrated in vacuo and gave the title unsaturated alpha methyl L-lysine (0.26 g, 99 %) as an oil which was used without further purification.

¹H NMR (300 MHz, D₂O, δ ppm): 1.4 (s, 3H), 2.5 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 3.4 (d, 2H), 5.7 (m, 2H)

Example 6)

The product of **Example 6c** (0.13 g, 0.56 mmol) was dissolved in H₂O (1 mL) and was brought to pH 9 with 2.5 N NaOH. Ethyl acetimidate - HCl (0.28 g, 2.2 mmol) was added in four portions over 1 h. After 1h, the mixture was acidified to pH 4 with 10% HCl and was concentrated in vacuo. The residue was and passed through a water-washed DOWEX 50WX4-200 column (0.5 N NH₄OH eluent). The residue was concentrated in vacuo, acidified to pH 4 with 10 % HCl, and concentrated to give the title product as an oil (40 mg).

HRMS calcd. For C₉H₁₇N₃O₂: m/z = 222.1218 [M+Na]. Found: 222.1213

¹H NMR (300 MHz, D₂O, δ ppm): 1.4 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.4 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 3.8 (d, 2H), 5.6 (m, 2H)

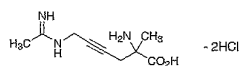
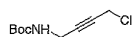
Example 7

2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexynoic acid, dihydrochloride

WO 02/22559

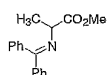
PCT/US01/28733

53

**Example 7a)**

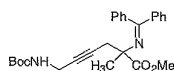
5

The N-boc-1-amino-4-chlorobut-2-yne was prepared following the procedure described in *Tetrahedron Lett.* 21, 4263 (1980).

Example 7b)

10

Methyl N-(diphenylmethylene)-L-alaninate was prepared by following the procedure described in *J. Org. Chem.*, 47, 2663 (1982).

Example 7c)

Dry THF (1000mL) was placed in a flask purged with argon and 60% NaH dispersed in mineral oil (9.04 g, 0.227 mol) was added. To this mixture was added the product of **Example 7b** (30.7 g, 0.114 mol). The reaction mixture was then stirred at 10 °C - 15°C for 30 min. Potassium iodide (4 g) and iodine (2 g) were added and immediately followed by the addition of the product of **Example 7a** (23 g, 0.113 mol in 200 mL THF) in 30 min. The reaction mixture was then stirred at 55 °C until the starting material disappeared (~ 2 h). The reaction mixture was then cooled to room temperature and the solvent was evaporated. Ethyl acetate (500 mL)

WO 02/22559

PCT/US01/28733

54

was added and the mixture was carefully washed with 2 X 200 mL deionized water. The organic layer was dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and evaporated to give 44 g of crude product. Purification by chromatography using 20% ethyl acetate in hexane afforded the title protected unsaturated alpha-methyl lysine (28 g, 57%).

5

Anal.Caled for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ and 0.5 ethylacetate: C,70.42; H, 7.14; N, 5.91. Found: C, 70.95; H, 7.73; N, 6.09

IR (Neat, λ max, cm^{-1}): 2981, 1714, 1631

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.28 (s, 9H), 1.4 (s, 3H), 2.65-2.76(m, 2H), 3.15 (s, 3H),

10 3.7 (bs, 2H), 4.6 (bs, 1H), 6.95-7.4 (m, 10H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , δ ppm): 24.29, 28.33, 28.39, 33.24, 51.60, 53.55, 127.79,

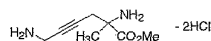
127.97, 128.26, 128.36, 128.43, 128.54, 128.66, 130.05, 130.22, 132.39

Mass ($M+1$) = 435

DSC purity: 261.95 °C

15

Example 7d)



The product of **Example 7c** (16 g, 0.0368 mol) was dissolved in 1N HCl (300 mL)

20 and stirred at 25 °C for 2 h. The reaction mixture was washed with ether (2 x

150mL) and the aqueous layer separated and decolorized with charcoal.

Concentration afforded ~9 g (100% yield) of the deprotected unsaturated alpha-methyl lysine ester **7d** as white foamy solid.

25 Anal.Caled for $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ containing 2.26 HCl and 1.19 H_2O : C,35.06; H, 6.86; N,

10.22; Cl, 29.24. Found: C, 35.31; H, 7.38; N, 10.70; Cl, 29.77

^1H NMR (D_2O , δ ppm): 1.56 (s, 3H), 2.8-3.0 (2 dt, 2H), 3.75(s, 2H), 3.79 (s, 3H)

^{13}C NMR (D_2O , δ ppm): 23.89, 29.81, 32.05, 57.08, 61.90, 79.57, 82.43, 173.92

Mass ($M+1$) = 171

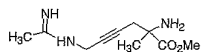
WO 02/22559

PCT/US01/28733

55

DSC purity: 114.22 °C

UV = 206 nm, abs 0.013

[α]₂₅ in methanol = 0 at 365 nm5 **Example 7e)**

The product of **Example 7d** (2.43 g, 0.01 mol) was dissolved in deionized water (25 mL). A solution of NaOH (400 mg, 0.01 mol) in deionized water (25 mL) was added at 25°C to bring the pH to ~7.95 and stirring was continued another 10 min. Ethylacetimidate hydrochloride (988 mg, 0.008 mol) was added to the reaction mixture with simultaneous adjustment of the pH to ~8.5 by adding 1N NaOH. The reaction mixture was stirred at pH 8 to 8.5 for 3 h following acetimidate addition. 1N HCl was added to the reaction mixture (4.1 pH). The solvent was evaporated at 50 °C to afford a yellow crude hygroscopic residue (4 g, >100% yield). Purification was carried out on the Gilson chromatography system using 0.1% AcOH/CH₃CN/H₂O.

Anal. Calcd for C₁₀H₁₇N₃O₂ containing 2.25 HCl and 1.7 H₂O: C, 37.08; H, 7.05; N, 12.97; Cl, 24.63. Found: C, 37.01; H, 6.79; N, 12.76; Cl, 24.87
 IR (Neat, λ max, cm⁻¹): 2953, 2569, 1747, 1681, 1631
¹H NMR (D₂O, δ ppm): 1.52 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.74-2.96 (2 dt, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.95 (t, 2H)
¹³C NMR (D₂O, δ ppm): 23.89, 29.81, 32.05, 57.08, 61.90, 79.57, 82.43, 173.92
 Mass (M+1) = 212

Example 7)

The product of **Example 7e** (100 mg, 0.0005 mol) was dissolved in 8N HCl (20 mL) and stirred for 10 h at reflux. The reaction mixture was cooled to room

WO 02/22559

PCT/US01/28733

56

temperature and the aq. HCl was evaporated on rotavap. The residue was dissolved in deionized water (10mL) and water and reconcentrated under vacuum to afford the title product as a yellow glassy solid in almost quantitative yield (88 mg).

- 5 Anal.Caled for $C_9H_{15}N_3O_2$ containing 2.4 HCl and 1.8 H_2O : C, 34.08; H, 6.67; N, 13.25; Cl, 26.83. Found: C, 34.32; H, 6.75; N, 13.63; Cl, 26.47

IR (Neat, λ max, cm^{-1}): 1738, 1677, 1628, 1587

^1H NMR (D_2O , δ ppm): 1.6 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.8-3.0 (2 dt, 2H), 4.1 (s, 2H)

^{13}C NMR (D_2O , δ ppm): 21.22, 24.10, 29.88, 34.58, 80.04, 80.99, 128.39, 168.07,

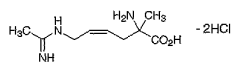
10 176.13

Mass (M+1) = 198

Example 8

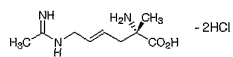
(Z)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid,

15 dihydrochloride



Example 9

20 (S, E)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid,
dihydrochloride



25 Example 9a)

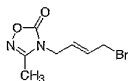
WO 02/22559

PCT/US01/28733

57



The potassium salt of 3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-one was prepared as previously described by Moussebois, C., Eloy, F. *Helv. Chim. Acta*, 47(3), 838-48, (1964).

Example 9b)

A 1L flask was charged with trans-1,4-dibromo-2-butene (50 g, 0.23 mol) and acetone (500 mL). The heterocycle product of **Example 9a** (16 g, 0.12 mol) was added, followed by tetra-n-butyl ammonium bromide (3.9 g, 0.012 mol, 0.1 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 18 h, diluted with brine and extracted with EtOAc. The organic extract was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo to give a yellow semi-solid residue. Methylene chloride was added and solid product was removed by filtration. The filtrate was concentrated and the residue was treated with hot hexanes to dissolve the unreacted dibromobutene. The hexanes layer was decanted and the resulting oil was chromatographed on silica, eluting with 7:3 hexanes/EtOAc. The title product (14.2 g, 50 %) was isolated in the form of a yellow oil.

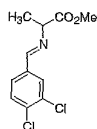
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) 2.2 (s, 3H), 3.9 (d, 2H), 4.2 (d, 2H), 5.7 (dt, 1H), 5.9 (dt, 1H)

Example 9c)

WO 02/22559

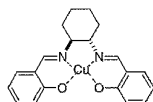
PCT/US01/28733

58

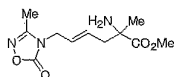


To a slurry of D,L-alanine methyl ester hydrochloride (16.83 g, 120.5 mmol) in CH_2Cl_2 (400 mL) was added triethylamine (16.2 mL, 116.4 mmol) followed by 3,4-dichlorobenzaldehyde (19.07 g, 109 mmol) and MgSO_4 (20 g). The slurry was stirred at room temperature for 18 hours and filtered. The filtrate was washed with water (250 mL) and brine (250 mL), dried (MgSO_4) and evaporated to give 27.65 g (97 %) of the desired imine as an oil.

^1H NMR (300 MHz, C_6D_6 , δ ppm): 1.40 (d, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.81 (q, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.58 (s, 1H)

Example 9d)

The (1S, 2S)-(+)-Cu(II) C_6Salen chiral phase transfer catalyst was prepared following the procedure described in Inorganic Chemistry 1996, 35, 387.

Example 9e)

WO 02/22559

PCT/US01/28733

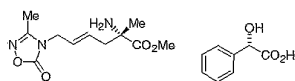
59

solution of the product of **Example 9b** (10g, 42.9 mmol) in 50 mL of toluene was added and the reaction was stirred at room temperature for 18 h. The reaction mixture was then filtered through a pad of Celite to remove NaBr and the catalyst. The toluene layer was treated with 200 mL of 6N HCl for 40 minutes. The layers were separated, the toluene layer was washed with 200 mL of 6N HCl and the combined aqueous layers were concentrated in vacuo. The residue was diluted with 100 mL of water and brought to pH 7 with saturated aqueous K_2CO_3 . The solids were filtered off over a pad of Celite and the filtrate was brought to pH 9. This was extracted with EtOAc (6X), dried with Na_2SO_4 , filtered and concentrated in vacuo to give the title free base as a light green oil (5.77 g, 59%). Chromatography on a chiral column (ChiralPak AD, 70:30 hexanes : iPrOH, 30 min run) gave a product having a ratio of 47:1 (S:R). (S t_r = 12.2 min, R t_r =16.5 min).

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 1.4 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 4.2 (d, 2H), 5.6 (m, 2H)

Example 9f)

(2S)-hydroxy(phenyl)ethanoic acid salt of Methyl (2S,4E)-2-amino-2-methyl-6-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-yl) hex-4-enoate



To a solution of the product of **Example 9e** (2.51g, 9.84 mmol) in MeOH (40 mL) was added (S)-(+)-mandelic acid (1.5g, 9.84 mmol). The sample was concentrated in vacuo and was then recrystallized from MTBE-MeOH (4:1) to give the title product as a white powder (2.65g, 66%). Chromatography on a chiral column (ChiralPak AD, 70:30 hexanes: iPrOH, 30 min run) showed a ratio in the title product of 99:1 (S:R). (S t_r = 12.2 min, R t_r =16.5 min).

WO 02/22559

PCT/US01/28733

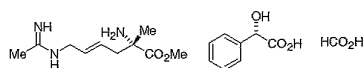
60

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, δ ppm): 1.5 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.6 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.2 (d, 2H), 5.6 (m, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.6 (d, 2H)

HRMS calcd. For C₁₀H₁₉N₃O₂: m/z = 214.1550 [M+H]. Found: 214.1525

5 Example 9g)

(2S)-hydroxy(phenyl)ethanoic acid, formic acid salt of Methyl (S, E)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoate



- 10 A 500 mL flask was charged with Lindlar catalyst (217 mg, 5 weight %, 5% Pd on CaCO₃, poisoned with Pb), MeOH (80 mL), and formic acid (2 mL, 5 equiv.). A slurry of the product of **Example 9f** (4.34g, 10.7 mmol) in MeOH (20 mL) was added and the reaction mixture was heated at 60 °C. After 4h, an additional 30 mg of Lindlar catalyst and formic acid (200 μL) were added. The reaction mixture was
- 15 slurried with Celite, filtered and concentrated in vacuo to give the title material existing as a yellow oil which was used without further purification (97%).

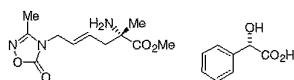
Elemental analyses Calcd for C₁₉H₂₉N₃O₇ with 1.3 H₂O: C, 52.48; H, 7.32; N, 9.66. Found: C, 52.71; H, 7.01; N, 9.29

- 20 ¹H NMR (300 MHz, D₂O, δ ppm): 1.4 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.5 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.8 (d, 2H), 4.9 (s, 1H), 5.6 (m, 2H), 7.3 (m, 5H), 8.2 (s, 2H)

HRMS calcd. For C₁₀H₁₉N₃O₂: m/z = 214.1550 [M+H]. Found: 214.1544

Example 9h)

25



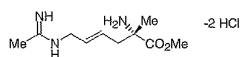
WO 02/22559

PCT/US01/28733

61

A dry, N₂-flushed flask was charged with NaOMe (71.7g, mmol, 1.3 mol) and dry toluene (2L). Catalyst product of **Example 9d** (5.88g, 15 mmol) was added, followed by a solution of product of **Example 9c** (100g, 0.38 mol) in 200 mL of toluene. A solution of the bromide product of **Example 9b** (100g, 0.43 mol) in 200 mL of toluene was added dropwise. The reaction was quenched by diluting it with toluene and glacial HOAc while the temperature was maintained at 25 °C. After stirring for 15 min at room temperature, the reaction mixture was filtered and the cake was washed with toluene. The filtrate was diluted with H₂O and was stirred for 1 h. The layers were separated and the toluene layer was washed with H₂O. The aqueous layers were combined and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in 120 mL of MeOH and (S)-(+)-mandelic acid was added. Hot methyl tert-butyl ether (450 mL) was added, the solution was cooled to room temperature and stored in the freezer overnight. The title product precipitate was collected and washed with cold methyl tert-butyl ether (43.94g, 28%). Chromatography on a chiral column (ChiralPak AD, 70:30 hexanes: iPrOH, 30 min run) showed the title product to exist in a ratio of 99:1 (S:R). (S) t_r= 12.2 min, R t=16.5 min).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, δ ppm): 1.5 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.6 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.2 (d, 2H), 5.6 (m, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.6 (d, 2H)
 HRMS calcd. For C₁₀H₁₉N₃O₂: m/z = 214.1550 [M+H]. Found: 214.1525

Example 9i)

25

A sample of the product of **Example 9h** (36.8 g, 90 mmol) was dissolved in water (370 mL), brought to pH 9 with saturated aqueous K₂CO₃ and extracted with CH₂Cl₂. The organic extract was concentrated in vacuo to give the free base. This residue was dissolved in a mixture of 1-butanol (184 mL), glacial acetic acid (148

mL) and water (184 mL). Zinc dust (37g, 0.57 mol) was added as the reaction mixture was stirred vigorously and heated to 50 °C overnight. The solution was filtered through Celite and the filter cake was washed with MeOH. The filtrate was concentrated, dissolved in water (250 mL) and MeOH (55 mL), and the pH brought to 8 with saturated aqueous NaHCO₃. The solution was filtered and the filtrate brought to pH 2 with 6N HCl before it was concentrated *in vacuo* to give the title material.

¹H NMR (300 MHz, D₂O, δ ppm): 1.4 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.5 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.8 (d, 2H), 4.9 (s, 1H), 5.6 (m, 2H), 7.3 (m, 5H), 8.2 (s, 2H)
HRMS calcd. For C₁₀H₁₉N₃O₂: m/z = 214.1550 [M+H]. Found: 214.1544

Example 9)

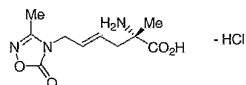
A sample of the product from **Example 9g** (8g, 20.4 mmol) was dissolved in 6N HCl (100 mL) and was refluxed for 3h. The solution was concentrated *in vacuo* to give the amino acid, which was purified on a Dowex 50WX4-200 H form ion exchange resin. The resin (120g) was washed with 25% HCl followed by H₂O to bring to pH 6. The compound was applied in water. The resin was washed successively with 0, 1.7, 3.3, 5, 6.6 and 8.3% HCl. The product started to elute at 5% HCl. The fractions were pooled, and concentrated *in vacuo* to give the title product as the di-HCl salt (4.3 g, 84%).

Elemental analyses Calcd for C₉H₁₇N₃O₂ with 2.1 HCl and 0.1 H₂O: C, 38.94; H, 7.01; N, 15.14, Cl, 26.82. Found: C, 38.68; H, 7.17; N, 14.74, Cl, 27.28
¹H NMR (300 MHz, D₂O, δ ppm): 1.5 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.5 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 5.6 (m, 2H)
HRMS calcd. For C₉H₁₇N₃O₂: m/z = 200.1394 [M+H]. Found: 200.1371
[α]_{D25} in H₂O: +17.3 at 365

WO 02/22559

PCT/US01/28733

63

Example 10**(2S,4E)-2-amino-2-methyl-6-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-yl) hex-4-enoic acid hydrochloride**

5

A sample of the product from **Example 9e** (0.5g, 1.23 mmol) was dissolved in 3N HCl (50 mL) and was refluxed for 4h. The solution was concentrated *in vacuo* to give the amino acid, which was purified on a Dowex 50WX4-200 H form ion exchange resin. The resin (10g) was washed with 100 mL of 25% HCl followed by 300 mL of H₂O to bring to pH 6. The compound was applied in water, followed by 50 mL of water. The resin was washed successively with 1.7, 3.3, 5, 6.6 and 8.3% HCl. The product started to elute at 5% HCl. The fractions were pooled, and concentrated *in vacuo* to give the title product as the di-HCl salt (264 mg, 88%).

15

Elemental analyses Calcd for C₁₀H₁₅N₃O₄ with 1.1 HCl and 0.5 H₂O: C, 41.37; H, 5.94; N, 14.47, Cl, 13.43. Found: C, 41.41; H, 6.14; N, 14.88, Cl, 13.14

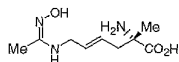
¹H NMR (300 MHz, D₂O, δ ppm): 1.4 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.5 (ddd, 2H), 4.1 (d, 2H), 5.5-5.6 (m, 2H)

20

HRMS calcd. For C₁₀H₁₉N₃O₂: m/z = 214.1550 [M+H]. Found: 214.1544

Example 11**(2S, 5E)-2-amnio-6{[(1Z-N-hydroxy)ethanimidoyl]amino}-2-methyl hex-4-enoic acid**

25



WO 02/22559

PCT/US01/28733

64

A sample of the product from **Example 9e** (1.0g, 2.46 mmol) was converted to the free-base by applying it to a Dowex 50WX4-200 H form and eluting with 5% HCl. The eluent was concentrated in vacuo to give a residue that was dissolved in 2.5 N NaOH (4 mL, 9.84 mmol, 4 equiv) and 4 mL of H₂O. After 4h, the solution was concentrated and the title product precipitated from cold H₂O (0.215g).

Elemental analyses Calcd for C₉H₁₇N₃O₃ with 5 NaCl: C, 21.30; H, 3.38; N, 8.28, Cl, 33.93 Found: C, 20.30; H, 3.26; N, 7.70, Cl, 33.46

¹H NMR (400 MHz, D₂O, δ ppm): 1.3 (s, 3H), 1.8 (s, 3H), 2.4 (m, 2H), 3.7 (d, 2H),

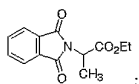
5.4 (m, 1H), 5.6 (m, 1H)

HRMS calcd. For C₉H₁₇N₃O₃: m/z = 216.1343 [M+H]. Found: 216.1354

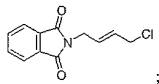
Novel Intermediates

Novel intermediates useful in making compounds of the present invention include:

methyl 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)propanoate



2-[(2E)-4-chlorobut-2-enyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione

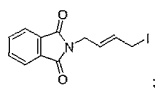


2-[(2E)-4-iodobut-2-enyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione

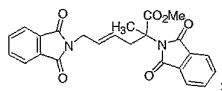
WO 02/22559

PCT/US01/28733

65

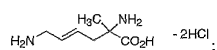


5 ethyl (4*E*)-2,6-bis(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)-2-methylhex-4-enoate



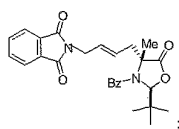
10

(4*E*)-2,6-diamino-2-methylhex-4-enoic acid, dihydrochloride



15

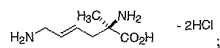
2-[(3*E*)-5-[(2*S*,4*R*)-3-benzoyl-2-tert-butyl-4-methyl-5-oxo-1,3-oxazolidin-4-yl]pent-3-enyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione



20

(2*R*,4*E*)-2,7-diamino-2-methylhept-4-enoic acid, dihydrochloride

25



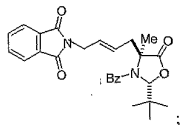
WO 02/22559

PCT/US01/28733

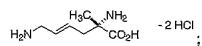
66

2-[(3*E*)-5-[(2*R*, 4*S*)-3-benzoyl-2-tert-butyl-4-methyl-5-oxo-1,3-oxazolidin-4-yl]pent-3-enyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione

5



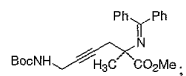
10 (2*S*, 4*E*)-2,7-diamino-2-methylhept-4-enoic acid, dihydrochloride



15

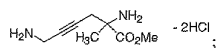
methyl 2-amino-6-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-methylhex-4-ynoate compound
with (1-phenylvinyl)benzene (1:1)

20



25 methyl 2,6-diamino-2-methylhex-4-ynoate, dihydrochloride

25



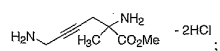
30

methyl 2-amino-6-(ethanimidoylamino)-2-methylhex-4-ynoate

WO 02/22559

PCT/US01/28733

67



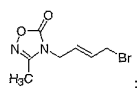
Potassium salt of 3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-one

5



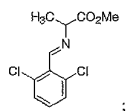
10

4-[(2E)-4-bromobut-2-enyl]-3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-one



15

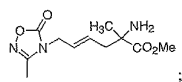
methyl N-(2,6-dichlorobenzylidene)alaninate



20

methyl (4E)-2-amino-2-methyl-6-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-yl)hex-4-enoate

25

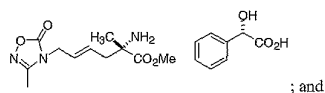


WO 02/22559

PCT/US01/28733

68

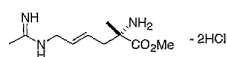
- 5 (2*S*)-hydroxy(phenyl)ethanoic acid salt of methyl (2*S*,4*E*)-2-amino-2-methyl-6-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5*H*)-yl)hex-4-enoate



10

methyl (4*S*, *E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoate, dihydrochloride

15



Biological Data

Some or all of the following assays are used to demonstrate the nitric oxide
20 synthase inhibitory activity of the invention's compounds as well as demonstrate the useful pharmacological properties.

Citrulline Assay for Nitric Oxide Synthase

Nitric oxide synthase (NOS) activity can be measured by monitoring the
25 conversion of L-[2,3-³H]-arginine to L-[2,3-³H]-citrulline (Bredt and Snyder, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., **87**, 682-685, 1990 and Moore et al, J. Med. Chem., **39**, 669-672, 1996). Human inducible NOS (hiNOS), human endothelial constitutive

NOS (hecNOS) and human neuronal constitutive NOS (hncNOS) are each cloned from RNA extracted from human tissue. The cDNA for human inducible NOS (hiNOS) is isolated from a λ cDNA library made from RNA extracted from a colon sample from a patient with ulcerative colitis. The cDNA for human endothelial constitutive NOS (hecNOS) is isolated from a λ cDNA library made from RNA extracted from human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) and the cDNA for human neuronal constitutive NOS (hncNOS) is isolated from a λ cDNA library made from RNA extracted from human cerebellum obtained from a cadaver. The recombinant enzymes are expressed in Sf9 insect cells using a baculovirus vector (Rodi et al, in The Biology of Nitric Oxide. Pt. 4: Enzymology, Biochemistry and Immunology; Moncada, S., Feelisch, M., Busse, R., Higgs, E., Eds.; Portland Press Ltd.: London, 1995; pp 447-450). Enzyme activity is isolated from soluble cell extracts and partially purified by DEAE-Sepharose chromatography. To measure NOS activity, 10 μ L of enzyme is added to 40 μ L of 50 mM Tris (pH 7.6) in the presence or absence of test compounds and the reaction initiated by the addition of 50 μ L of a reaction mixture containing 50mM Tris (pH 7.6), 2.0 mg/mL bovine serum albumin, 2.0 mM DTT, 4.0 mM CaCl_2 , 20 μ M FAD, 100 μ M tetrahydrobiopterin, 0.4 mM NADPH and 60 μ M L-arginine containing 0.9 μ Ci of L-[2,3- ^3H]-arginine. The final concentration of L-arginine in the assay is 30 μ M. For hecNOS or hncNOS, calmodulin is included at a final concentration of 40-100 nM. Following incubation at 37°C for 15 minutes, the reaction is terminated by addition of 400 μ L of a suspension (1 part resin, 3 parts buffer) of Dowex 50W X-8 cation exchange resin (sodium form) in a stop buffer containing 10 mM EGTA, 100 mM HEPES, pH 5.5 and 1 mM L-citrulline. After mixing the resin is allowed to settle and L-[2,3- ^3H]-Citrulline formation is determined by counting aliquots of the supernatant with a liquid scintillation counter. IC_{50} values can be determined by testing each compound at several concentrations. Results are reported in Table I as the IC_{50} values of compounds for hiNOS, hecNOS and hncNOS.

TABLE I

WO 02/22559

PCT/US01/28733

70

Example Number	IC ₅₀ [μ M]		
	hiNOS	hecNOS	hncNOS
Example 1	2.9	29	9.9
Example 6	1.4	18	5.8
Example 5	10	74	31
Example 7	16	86	45

In Vivo Assay

Rats can be treated with an intraperitoneal injection of 1-12.5 mg/kg of endotoxin (LPS) to induce systemic expression of inducible nitric oxide synthase, resulting in markedly elevated plasma nitrite/nitrate levels. Compounds are administered orally 0.5-1 hours prior to LPS administration and plasma nitrite/nitrate levels are determined 5 hours following LPS administration. The results can be used to show that the administration of the nitric oxide synthase inhibitors decreases the rise in plasma nitrite/nitrate levels, a reliable indicator of the production of nitric oxide induced by endotoxin. ED₅₀ values (mg/kg) for inhibition of the LPS-induced increase in plasma nitrite/nitrate levels are shown in Table II.

TABLE IIED₅₀'s for Examples determined in endotoxin-treated rats

All compounds administered orally unless otherwise noted.

Example No.	ED ₅₀ (mg/kg)
Example 1	<3
Example 6	0.2

20 Raw Cell Nitrite Assay

RAW 264.7 cells can be plated to confluency on a 96-well tissue culture plate grown overnight (17h) in the presence of LPS to induce NOS. A row of 3-6 wells can be left untreated and serve as controls for subtraction of nonspecific background. The media can be removed from each well and the cells washed twice with Krebs-Ringers-Hepes (25 mM, pH 7.4) with 2 mg/ml glucose. The cells are then placed on ice and incubated with 50 μ L of buffer containing L-arginine (30 μ M) +/- inhibitors for 1h. The assay can be initiated by warming the plate to 37° C in a water bath for 1h. Production of nitrite by intracellular iNOS will be linear with time. To terminate the cellular assay, the plate of cells can be placed on ice and the nitrite-containing buffer removed and analyzed for nitrite using a previously published fluorescent determination for nitrite (T. P. Misko et al, Analytical Biochemistry, 214, 11-16, 1993).

Human cartilage explant assay

Bone pieces are rinsed twice with Dulbecco's Phosphate Buffered Saline (GibcoBRL) and once with Dulbecco's Modified Eagles Medium (GibcoBRL) and placed into a petri dish with phenol red free Minimum Essential Medium (MEM) (GibcoBRL). Cartilage was cut into small explants of approximately 15-45 mg in weight and one or two explants per well are placed into either 96 or 48 well culture plates with 200-500 μ L of culture media per well. The culture media was either a custom modification of Minimum Essential Medium(Eagle) with Earle's salts (GibcoBRL) prepared without L-Arginine, without L-Glutamine and without phenol red or a custom modification of serumless Neuman and Tytell (GibcoBRL) medium prepared without L-arginine, without insulin, without ascorbic acid, without L-glutamine and without phenol red. Both are supplemented before use with 100 μ M L-Arginine (Sigma), 2 mM L-glutamine, 1X HL-1 supplement (BioWhittaker), 50 mg/ml ascorbic acid (Sigma) and 150 pg/ml recombinant human IL-1 β (RD Systems) to induce nitric oxide synthase. Compounds are then added in 10 μ L aliquots and the explants incubated at 37° C with 5% CO₂ for 18-24 hours.

The day old supernatant is then discarded and replaced with fresh culture media containing recombinant human IL-1 β and compound and incubated for another 20-24 hours. This supernatant is analyzed for nitrite with a fluorometric assay (Misko et al, Anal. Biochem., 214, 11-16, 1993). All samples are done in quadruplicate.

- 5 Unstimulated controls are cultured in media in the absence of recombinant human IL-1 β . IC₅₀ values (Table III) are determined from plotting the percent inhibition of nitrite production at six different concentrations of inhibitor.

TABLE III

Example No.	IC₅₀ [μM]
Example 1	0.5
Example 6	0.5
Example 5	1.8

10

Assay for Time Dependent Inhibition

Compounds are evaluated for time dependent inhibition of human NOS isoforms by preincubation of the compound with the enzyme at 37° C in the presence of the citrulline enzyme assay components, minus L-arginine, for times ranging from 0-60 minutes. Aliquots (10 μ L) are removed at 0, 10, 21 and 60 minutes and immediately added to a citrulline assay enzyme reaction mixture containing L-[2,3-³H]-arginine and a final L-arginine concentration of 30 μ M in a final volume of 100 μ L. The reaction is allowed to proceed for 15 minutes at 37° C and terminated by addition of a suspension of Dowex 50W X-8 cation exchange resin as described above for the citrulline NOS assay. The % inhibition of NOS activity by an inhibitor is taken as the per cent inhibition in activity compared to control enzyme preincubated for the same time in the absence of inhibitor. Time-dependent inhibition can be demonstrated as an increase in inhibition with increasing preincubation time.

25

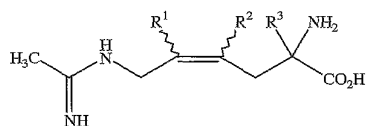
WO 02/22559

73

PCT/US01/28733

What is Claimed:

- 5 1. A compound of Formula I:



I

- 10 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

- 15 R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and

R³ is C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

20

2. The compound of claim 1 wherein the compound is the Z isomer.

3. The compound of claim 2 wherein:

R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

25

R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and
R³ is C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy.

5

4. The compound of claim 3 wherein:

R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C₁-C₃ alkyl;
R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₃ alkyl;
and

10 R³ is C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by fluorine or alkoxy.

5. The compound of claim 3 wherein:

R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C₁-C₃ alkyl;
15 C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₅ alkyl;
and

R³ is C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy.

20

6. The compound of claim 3 wherein:

R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C₁-C₃ alkyl;
R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₃ alkyl;
and

25 R³ is C₁-C₃ alkyl optionally substituted by fluorine.

7. The compound of claim 3 wherein:

R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C₁-C₃ alkyl;
R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₃ alkyl;
and

30

WO 02/22559

75

PCT/US01/28733

R³ is C₁-C₃ alkyl.

8. The compound of claim 3 wherein:

R¹ is hydrogen;

5 R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₃ alkyl;

and

R³ is C₁-C₃ alkyl.

9. The compound of claim 8 wherein:

10 R¹ is hydrogen;

R² is selected from the group consisting of hydrogen and halo; and

R³ is C₁-C₃ alkyl.

10. The compound of claim 9 wherein:

15 R¹ is hydrogen;

R² is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and

R³ is C₁-C₃ alkyl.

11. The compound of claim 10 wherein:

20 R¹ is hydrogen;

R² is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and

R³ is methyl.

12. The compound of claim 11 wherein:

25 R¹ is hydrogen;

R² is hydrogen; and

R³ is methyl.

13. The compound of claim 11 wherein:

30 R¹ is hydrogen;

R^2 is fluorine; and

R^3 is methyl.

14. The compound of claim 3 wherein:

5 R^1 is halo;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1 - C_3 alkyl;

and

R^3 is C_1 - C_3 alkyl.

10 15. The compound of claim 14 wherein:

R^1 is halo;

R^2 is halo; and

R^3 is C_1 - C_3 alkyl.

15 16. The compound of claim 15 wherein:

R^1 is fluorine;

R^2 is fluorine; and

R^3 is methyl.

20 17. The compound of claim 14 wherein:

R^1 is fluorine;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and C_1 - C_3 alkyl; and

R^3 is methyl.

25 18. The compound of claim 17 wherein:

R^1 is fluorine;

R^2 is hydrogen; and

R^3 is methyl.

30 19. The compound of claim 3 wherein:

R¹ is methyl;
R² is hydrogen; and
R³ is methyl.

5 20. The compound of claim 3 wherein:
 R¹ is hydrogen;
 R² is methyl; and
 R³ is methyl.

10 21. The compound of claim 3 wherein:
 R¹ is methyl;
 R² is methyl; and
 R³ is methyl.

15 22. The compound of claim 2 wherein:
 R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₅ alkyl,
 said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine;
 R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₅ alkyl,
 said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine;
20 and
 R³ is methyl optionally substituted by one or more alkoxy or halo.

 23. The compound of claim 22 wherein:
 R¹ is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine;
25 R² is C₁-C₃ alkyl substituted by one or more halo; and
 R³ is methyl.

 24. The compound of claim 23 wherein:
 R¹ is hydrogen;
30 R² is CH₂F; and

R³ is methyl.

25. The compound of claim 22 wherein:

R¹ is CH₂F;

5 R² is hydrogen; and

R³ is methyl.

26. The compound of claim 22 wherein:

R¹ is hydrogen;

10 R² is hydrogen; and

R³ is CH₂F.

27. The compound of claim 22 wherein:

R¹ is hydrogen;

15 R² is methoxymethyl; and

R³ is methyl.

28. The compound of claim 22 wherein:

R¹ is methoxymethyl;

20 R² is hydrogen; and

R³ is methyl.

29. The compound of claim 22 wherein:

R¹ is hydrogen;

25 R² is hydrogen; and

R³ is methoxymethyl.

30. The compound of claim 1 wherein the compound is the E isomer.

30 31. The compound of claim 30 wherein:

R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C₁-C₃ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

5 R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₃ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and

R³ is C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by one or more halo or alkoxy.

10 32. The compound of claim 31 wherein:

R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C₁-C₃ alkyl; C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₃ alkyl;

15 and

R³ is C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy.

33. The compound of claim 31 wherein:

R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C₁-C₃ alkyl;

20 R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₃ alkyl;

and

R³ is C₁-C₃ alkyl optionally substituted by fluorine.

34. The compound of claim 31 wherein:

25 R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C₁-C₃ alkyl;

R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₃ alkyl;

and

R³ is C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by fluorine or

alkoxy.

30

35. The compound of claim 31 wherein:

R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C₁-C₃ alkyl;
R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₃ alkyl;
and
R³ is C₁-C₃ alkyl.

5

36. The compound of claim 31 wherein:

R¹ is hydrogen;

R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₃ alkyl;

and

10

R³ is C₁-C₃ alkyl.

37. The compound of claim 36 wherein:

R¹ is hydrogen;

R² is selected from the group consisting of hydrogen and halo; and

15

R³ is C₁-C₃ alkyl.

38. The compound of claim 37 wherein:

R¹ is hydrogen;

R² is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and

20

R³ is C₁-C₃ alkyl.

39. The compound of claim 38 wherein:

R¹ is hydrogen;

R² is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and

25

R³ is methyl.

40. The compound of claim 39 wherein:

R¹ is hydrogen;

R² is hydrogen; and

30

R³ is methyl.

41. The compound of claim 39 wherein:
R¹ is hydrogen;
R² is fluorine; and
5 R³ is methyl.
42. The compound of claim 31 wherein:
R¹ is halo;
R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₃ alkyl;
10 and
R³ is C₁-C₃ alkyl.
43. The compound of claim 42 wherein:
R¹ is halo;
15 R² is halo; and
R³ is C₁-C₃ alkyl.
44. The compound of claim 39 wherein:
R¹ is fluorine;
20 R² is fluorine; and
R³ is methyl.
45. The compound of claim 42 wherein:
R¹ is fluorine;
25 R² is selected from the group consisting of hydrogen and C₁-C₃ alkyl; and
R³ is methyl.
46. The compound of claim 45 wherein:
R¹ is fluorine;
30 R² is hydrogen; and

R³ is methyl.

47. The compound of claim 31 wherein:

R¹ is methyl;

5 R² is hydrogen; and

R³ is methyl.

48. The compound of claim 31 wherein:

R¹ is hydrogen;

10 R² is methyl; and

R³ is methyl.

49. The compound of claim 31 wherein:

R¹ is methyl;

15 R² is methyl; and

R³ is methyl.

50. The compound of claim 30 wherein:

R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₅ alkyl,

20 said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine;

R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₅ alkyl,

said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine;

and

R³ is methyl optionally substituted by alkoxy or one or more halo.

25

51. The compound of claim 50 wherein:

R¹ is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine;

R² is C₁-C₃ alkyl substituted by one or more halo; and

R³ is methyl.

30

WO 02/22559

83

PCT/US01/28733

52. The compound of claim 51 wherein:
R¹ is hydrogen;
R² is CH₂F; and
R³ is methyl.

5

53. The compound of claim 50 wherein:
R¹ is CH₂F;
R² is hydrogen; and
R³ is methyl.

10

54. The compound of claim 50 wherein:
R¹ is hydrogen;
R² is hydrogen; and
R³ is CH₂F.

15

55. The compound of claim 50 wherein:
R¹ is hydrogen;
R² is methoxymethyl; and
R³ is methyl.

20

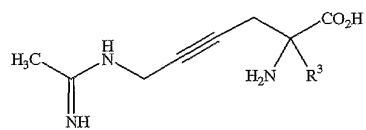
56. The compound of claim 50 wherein:
R¹ is methoxymethyl;
R² is hydrogen; and
R³ is methyl.

25

57. The compound of claim 50 wherein:
R¹ is hydrogen;
R² is hydrogen; and
R³ is methoxymethyl.

30

58. A compound of Formula II



5

II

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R³ is C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy,
said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

10

59. The compound of claim 58 wherein:

R³ is C₁-C₅ alkyl substituted by one or more halo.

60. The compound of claim 59 wherein:

R³ is C₁-C₅ alkyl substituted by one or more fluorine.

15

61. The compound of claim 59 wherein:

R³ is methyl substituted by one or more halo.

62. The compound of claim 61 wherein:

20

R³ is methyl substituted by one or more fluorine.

63. The compound of claim 61 wherein:

R³ is CH₂F.

25

64. The compound recited in claim 59 wherein:

R³ is C₁-C₅ alkyl substituted by alkoxy.

WO 02/22559

85

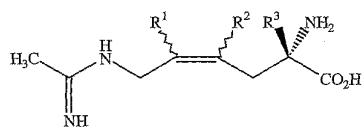
PCT/US01/28733

65. The compound of claim 64 wherein:
 R^3 is methoxy methyl.

5 66. The compound of claim 59 wherein:
 R^3 is C_1 - C_3 alkyl.

67. The compound of claim 65 wherein:
 R^3 is methyl.

10 68. A compound of Formula III



15

III

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1 - C_3 alkyl,
 said C_1 - C_3 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy
 optionally substituted by one or more halo;

20 R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1 - C_3 alkyl,
 said C_1 - C_3 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy
 optionally substituted by one or more halo; and

R^3 is C_1 - C_3 alkyl, said C_1 - C_3 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy,
 said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

25

69. The compound of claim 68 wherein the compound is the Z isomer.

70. The compound of claim 69 wherein:

R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

5 R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and

R³ is C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by one or more halo or alkoxy.

10

71. The compound of claim 69 wherein:

R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C₁-C₃ alkyl; C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

15 R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₅ alkyl; and

R³ is C₁-C₃ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy

72. The compound of claim 69 wherein:

20 R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C₁-C₃ alkyl;

R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₃ alkyl; and

R³ is C₁-C₃ alkyl optionally substituted by fluorine.

25

73. The compound of claim 70 wherein:

R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C₁-C₃ alkyl;

R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₃ alkyl; and

30 R³ is C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by fluorine or alkoxy.

74. The compound of claim 70 wherein:
R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C₁-C₃ alkyl;
R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₃ alkyl;
5 and
R³ is C₁-C₃ alkyl.

75. The compound of claim 70 wherein:
R¹ is hydrogen;
10 R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₃ alkyl;
and
R³ is C₁-C₃ alkyl.

76. The compound of claim 75 wherein:
15 R¹ is hydrogen;
R² is selected from the group consisting of hydrogen and halo; and
R³ is C₁-C₃ alkyl.

77. The compound of claim 76 wherein:
20 R¹ is hydrogen;
R² is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and
R³ is C₁-C₃ alkyl.

78. The compound of claim 77 wherein:
25 R¹ is hydrogen;
R² is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and
R³ is methyl.

79. The compound of claim 78 wherein:
30 R¹ is hydrogen;

R² is hydrogen; and
R³ is methyl.

5 80. The compound of claim 78 wherein:

R¹ is hydrogen;
R² is fluorine; and
R³ is methyl.

10 81. The compound of claim 70 wherein:

R¹ is halo;
R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₃ alkyl;

and

R³ is C₁-C₃ alkyl.

15 82. The compound of claim 81 wherein:

R¹ is halo;
R² is halo; and
R³ is C₁-C₃ alkyl.

20 83. The compound of claim 82 wherein:

R¹ is fluorine;
R² is fluorine; and
R³ is methyl.

25 84. The compound of claim 81 wherein:

R¹ is fluorine;
R² is selected from the group consisting of hydrogen and C₁-C₃ alkyl; and
R³ is methyl.

30 85. The compound of claim 84 wherein:

R¹ is fluorine;
R² is hydrogen; and
R³ is methyl.

5 86. The compound of claim 70 wherein:

R¹ is methyl;
R² is hydrogen; and
R³ is methyl.

10 87. The compound of claim 70 wherein:

R¹ is hydrogen;
R² is methyl; and
R³ is methyl.

15 88. The compound of claim 70 wherein:

R¹ is methyl;
R² is methyl; and
R³ is methyl.

20 89. The compound of claim 69 wherein:

R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₅ alkyl,
said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine;
R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₅ alkyl,
said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine;

25 and

R³ is methyl optionally substituted by one or more alkoxy or halo.

90. The compound of claim 89 wherein:

R¹ is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine;
30 R² is C₁-C₃ alkyl substituted by one or more halo; and

WO 02/22559

90

PCT/US01/28733

R³ is methyl.

91. The compound of claim 90 wherein:

R¹ is hydrogen;

5 R² is CH₂F; and

R³ is methyl.

92. The compound of claim 89 wherein:

R¹ is CH₂F;

10 R² is hydrogen; and

R³ is methyl.

93. The compound of claim 89 wherein:

R¹ is hydrogen;

15 R² is hydrogen; and

R³ is CH₂F.

94. The compound of claim 89 wherein:

R¹ is hydrogen;

20 R² is methoxymethyl; and

R³ is methyl.

95. The compound of claim 89 wherein:

R¹ is methoxymethyl;

25 R² is hydrogen; and

R³ is methyl.

96. The compound of claim 89 wherein:

R¹ is hydrogen;

30 R² is hydrogen; and

R³ is methoxymethyl.

97. The compound of claim 68 wherein the compound is the E isomer.

5 98. The compound of claim 97 wherein:

R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C₁-C₅ alkyl,
said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy
optionally substituted by one or more halo;

10 R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₅ alkyl,
said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy
optionally substituted by one or more halo; and

R³ is C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by one or more
halo or alkoxy.

15 99. The compound of claim 98 wherein:

R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C₁-C₃ alkyl;
C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally
substituted by one or more halo;

20 R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₅ alkyl;
and

R³ is C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy

100. The compound of claim 98 wherein:

R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C₁-C₃ alkyl;

25 R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₅ alkyl;
and

R³ is C₁-C₃ alkyl optionally substituted by fluorine.

101. The compound of claim 98 wherein:

30 R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C₁-C₃ alkyl;

R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₃ alkyl;
and
R³ is C₁-C₃ alkyl, said C₁-C₃ alkyl optionally substituted by one or more
fluorine or alkoxy.

5

102. The compound of claim 98 wherein:

R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C₁-C₃ alkyl;
R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₃ alkyl;
and

10

R³ is C₁-C₃ alkyl.

103. The compound of claim 98 wherein:

R¹ is hydrogen;

R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₃ alkyl;

15 and

R³ is C₁-C₃ alkyl.

104. The compound of claim 103 wherein:

R¹ is hydrogen;

20

R² is selected from the group consisting of hydrogen and halo; and
R³ is C₁-C₃ alkyl.

105. The compound of claim 104 wherein:

R¹ is hydrogen;

25

R² is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and
R³ is C₁-C₃ alkyl.

106. The compound of claim 105 wherein:

R¹ is hydrogen;

30

R² is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and

R³ is methyl.

107. The compound of claim 106 wherein:

R¹ is hydrogen;

5 R² is hydrogen; and

R³ is methyl.

108. The compound of claim 106 wherein:

R¹ is hydrogen;

10 R² is fluorine; and

R³ is methyl.

109. The compound of claim 98 wherein:

R¹ is halo;

15 R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₃ alkyl;

and

R³ is C₁-C₃ alkyl.

110. The compound of claim 109 wherein:

20 R¹ is halo;

R² is halo; and

R³ is C₁-C₃ alkyl.

111. The compound of claim 110 wherein:

25 R¹ is fluorine;

R² is fluorine; and

R³ is methyl.

112. The compound of claim 109 wherein:

30 R¹ is fluorine;

R² is selected from the group consisting of hydrogen and C₁-C₃ alkyl; and
R³ is methyl.

113. The compound of claim 112 wherein:
5 R¹ is fluorine;
R² is hydrogen; and
R³ is methyl.

114. The compound of claim 98 wherein:
10 R¹ is methyl;
R² is hydrogen; and
R³ is methyl.

115. The compound of claim 98 wherein:
15 R¹ is hydrogen;
R² is methyl; and
R³ is methyl.

116. The compound of claim 98 wherein:
20 R¹ is methyl;
R² is methyl; and
R³ is methyl.

117. The compound of claim 97 wherein:
25 R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₅ alkyl,
said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine;
R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₅ alkyl,
said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine;
and
30 R³ is methyl optionally substituted by one or more alkoxy or halo.

118. The compound of claim 117 wherein:
R¹ is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine;
R² is C₁-C₃ alkyl substituted by one or more halo; and
5 R³ is methyl.

119. The compound of claim 118 wherein:
R¹ is hydrogen;
R² is CH₂F; and
10 R³ is methyl.

120. The compound of claim 117 wherein:
R¹ is CH₂F;
R² is hydrogen; and
15 R³ is methyl.

121. The compound of claim 117 wherein:
R¹ is hydrogen;
R² is hydrogen; and
20 R³ is CH₂F.

122. The compound of claim 117 wherein:
R¹ is hydrogen;
R² is methoxymethyl; and
25 R³ is methyl.

123. The compound of claim 117 wherein:
R¹ is methoxymethyl;
R² is hydrogen; and
30 R³ is methyl.

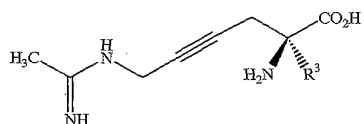
124. The compound of claim 117 wherein:

R¹ is hydrogen;

R² is hydrogen; and

5 R³ is methoxymethyl.

125. A compound of Formula IV



10

IV

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R³ is C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy,
said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

15

126. The compound of claim 125 wherein:

R³ is C₁-C₅ alkyl substituted by one or more halo.

127. The compound of claim 126 wherein:

20 R³ is C₁-C₅ alkyl substituted by one or more fluorine.

128. The compound of claim 126 wherein:

R³ is methyl substituted by one or more halo.

25

129. The compound of claim 128 wherein:

R³ is methyl substituted by one or more fluorine.

WO 02/22559

97

PCT/US01/28733

130. The compound of claim 128 wherein:
 R^3 is CH_2F .

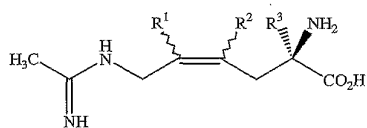
131. The compound recited in claim 126 wherein:
 R^3 is $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkyl substituted by alkoxy.

132. The compound of claim 131 wherein:
 R^3 is methoxy methyl.

133. The compound of claim 126 wherein:
 R^3 is $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkyl.

134. The compound of claim 132 wherein:
 R^3 is methyl.

135. A compound of Formula V



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkyl, said $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkyl, said $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and

R³ is C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

136. The compound of claim 135 wherein the compound is the Z isomer.

5

137. The compound of claim 136 wherein:

R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

10 R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and

R³ is C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy.

15

138. The compound of claim 137 wherein:

R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C₁-C₃ alkyl; C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₅ alkyl; and

20

R³ is C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy

139. The compound of claim 137 wherein:

R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C₁-C₃ alkyl;

25

R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₃ alkyl; and

R³ is C₁-C₃ alkyl optionally substituted by fluorine.

140. The compound of claim 136 wherein:

30

R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C₁-C₃ alkyl;

R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₃ alkyl;
and

R³ is C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by fluorine or
alkoxy.

5

141. The compound of claim 137 wherein:

R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C₁-C₃ alkyl;

R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₃ alkyl;

and

10

R³ is C₁-C₃ alkyl.

142. The compound of claim 137 wherein:

R¹ is hydrogen;

R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₃ alkyl;

15 and

R³ is C₁-C₃ alkyl.

143. The compound of claim 142 wherein:

R¹ is hydrogen;

20

R² is selected from the group consisting of hydrogen and halo; and

R³ is C₁-C₃ alkyl.

144. The compound of claim 143 wherein:

R¹ is hydrogen;

25

R² is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and

R³ is C₁-C₃ alkyl.

145. The compound of claim 144 wherein:

R¹ is hydrogen;

30

R² is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and

R³ is methyl.

146. The compound of claim 145 wherein:

R¹ is hydrogen;

5 R² is hydrogen; and

R³ is methyl.

147. The compound of claim 145 wherein:

R¹ is hydrogen;

10 R² is fluorine; and

R³ is methyl.

148. The compound of claim 137 wherein:

R¹ is halo;

15 R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₃ alkyl;

and

R³ is C₁-C₃ alkyl.

149. The compound of claim 148 wherein:

20 R¹ is halo;

R² is halo; and

R³ is C₁-C₃ alkyl.

150. The compound of claim 149 wherein:

25 R¹ is fluorine;

R² is fluorine; and

R³ is methyl.

151. The compound of claim 148 wherein:

30 R¹ is fluorine;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and C_1 - C_3 alkyl; and
 R^3 is methyl.

152. The compound of claim 151 wherein:

5 R^1 is fluorine;
 R^2 is hydrogen; and
 R^3 is methyl.

153. The compound of claim 137 wherein:

10 R^1 is methyl;
 R^2 is hydrogen; and
 R^3 is methyl.

154. The compound of claim 137 wherein:

15 R^1 is hydrogen;
 R^2 is methyl; and
 R^3 is methyl.

155. The compound of claim 137 wherein:

20 R^1 is methyl;
 R^2 is methyl; and
 R^3 is methyl.

156. The compound of claim 136 wherein:

25 R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1 - C_5 alkyl,
said C_1 - C_5 alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine;
 R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1 - C_5 alkyl,
said C_1 - C_5 alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine;
and
30 R^3 is C_1 - C_5 alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more halo.

157. The compound of claim 156 wherein:
R¹ is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine;
R² is C₁-C₃ alkyl substituted by one or more halo; and
5 R³ is methyl.

158. The compound of claim 157 wherein:
R¹ is hydrogen;
R² is CH₂F; and
10 R³ is methyl.

159. The compound of claim 156 wherein:
R¹ is CH₂F;
R² is hydrogen; and
15 R³ is methyl.

160. The compound of claim 159 wherein:
R¹ is hydrogen;
R² is hydrogen; and
20 R³ is CH₂F.

161. The compound of claim 159 wherein:
R¹ is hydrogen;
R² is methoxymethyl; and
25 R³ is methyl.

162. The compound of claim 156 wherein:
R¹ is methoxymethyl;
R² is hydrogen; and
30 R³ is methyl.

163. The compound of claim 156 wherein:

R¹ is hydrogen;

R² is hydrogen; and

5 R³ is methoxymethyl.

164. The compound of claim 135 wherein the compound is the E isomer.

165. The compound of claim 164 wherein:

10 R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and

15 R³ is C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by one or more halo or alkoxy.

166. The compound of claim 165 wherein:

20 R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C₁-C₃ alkyl; C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₅ alkyl; and

25 R³ is C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy

167. The compound of claim 165 wherein:

R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C₁-C₃ alkyl;

R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₃ alkyl;

30 and

R³ is C₁-C₃ alkyl optionally substituted by fluorine.

168. The compound of claim 165 wherein:

R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C₁-C₃ alkyl;

5 R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₃ alkyl;
and

R³ is C₁-C₃ alkyl, said C₁-C₃ alkyl optionally substituted by fluorine or
alkoxy.

10 169. The compound of claim 165 wherein:

R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C₁-C₃ alkyl;

R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₃ alkyl;

and

R³ is C₁-C₃ alkyl.

15

170. The compound of claim 165 wherein:

R¹ is hydrogen;

R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₃ alkyl;

and

20 R³ is C₁-C₃ alkyl.

171. The compound of claim 170 wherein:

R¹ is hydrogen;

R² is selected from the group consisting of hydrogen and halo; and

25 R³ is C₁-C₃ alkyl.

172. The compound of claim 171 wherein:

R¹ is hydrogen;

R² is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and

30 R³ is C₁-C₃ alkyl.

173. The compound of claim 172 wherein:
R¹ is hydrogen;
R² is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and
5 R³ is methyl.
174. The compound of claim 172 wherein:
R¹ is hydrogen;
R² is hydrogen; and
10 R³ is methyl.
175. The compound of claim 173 wherein:
R¹ is hydrogen;
R² is fluorine; and
15 R³ is methyl.
176. The compound of claim 165 wherein:
R¹ is halo;
R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₃ alkyl;
20 and
R³ is C₁-C₃ alkyl.
177. The compound of claim 176 wherein:
R¹ is halo;
25 R² is halo; and
R³ is C₁-C₃ alkyl.
178. The compound of claim 177 wherein:
R¹ is fluorine;
30 R² is fluorine; and

R³ is methyl.

179. The compound of claim 176 wherein:

R¹ is fluorine;

5 R² is selected from the group consisting of hydrogen and C₁-C₃ alkyl; and

R³ is methyl.

180. The compound of claim 179 wherein:

R¹ is fluorine;

10 R² is hydrogen; and

R³ is methyl.

181. The compound of claim 165 wherein:

R¹ is methyl;

15 R² is hydrogen; and

R³ is methyl.

182. The compound of claim 165 wherein:

R¹ is hydrogen;

20 R² is methyl; and

R³ is methyl.

183. The compound of claim 165 wherein:

R¹ is methyl;

25 R² is methyl; and

R³ is methyl.

184. The compound of claim 164 wherein:

30 R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₅ alkyl,
said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine;

R² is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine;

and

R³ is methyl optionally substituted by one or more alkoxy or halo.

5

185. The compound of claim 184 wherein:

R¹ is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine;

R² is C₁-C₃ alkyl substituted by one or more halo; and

R³ is methyl.

10

186. The compound of claim 185 wherein:

R¹ is hydrogen;

R² is CH₂F; and

R³ is methyl.

15

187. The compound of claim 185 wherein:

R¹ is CH₂F;

R² is hydrogen; and

R³ is methyl.

20

188. The compound of claim 184 wherein:

R¹ is hydrogen;

R² is hydrogen; and

R³ is CH₂F.

25

189. The compound of claim 184 wherein:

R¹ is hydrogen;

R² is methoxymethyl; and

R³ is methyl.

30

190. The compound of claim 184 wherein:

R¹ is methoxymethyl;

R² is hydrogen; and

R³ is methyl.

5

191. The compound of claim 184 wherein:

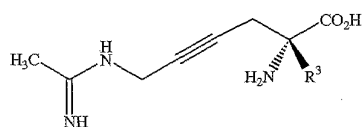
R¹ is hydrogen;

R² is hydrogen; and

R³ is methoxymethyl.

10

192. A compound of Formula VI



15

VI

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R³ is C₁-C₅ alkyl, said C₁-C₅ alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

20

193. The compound of claim 192 wherein:

R³ is C₁-C₅ alkyl substituted by one or more halo.

194. The compound of claim 193 wherein:

R³ is C₁-C₅ alkyl substituted by one or more fluorine.

25

195. The compound of claim 193 wherein:

R³ is methyl substituted by one or more halo.

196. The compound of claim 195 wherein:
R³ is methyl substituted by one or more fluorine.

5 197. The compound of claim 195 wherein:
R³ is CH₂F.

198. The compound recited in claim 193 wherein:
R³ is C₁-C₅ alkyl substituted by alkoxy.

10

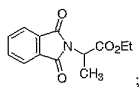
199. The compound of claim 198 wherein:
R³ is methoxy methyl.

200. The compound of claim 193 wherein:
R³ is C₁-C₅ alkyl.

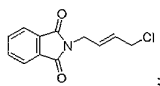
15

201. The compound of claim 199 wherein:
R³ is methyl.

20 202. A compound useful as an intermediate selected from the group
consisting of:



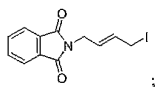
25



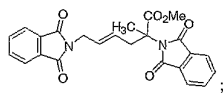
WO 02/22559

110

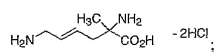
PCT/US01/28733



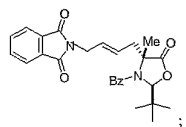
5



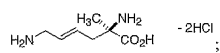
10



15



20

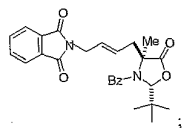


25

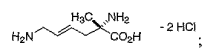
WO 02/22559

111

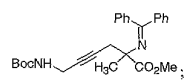
PCT/US01/28733



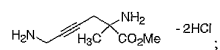
5



10



15



20

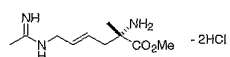
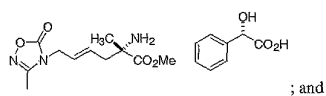
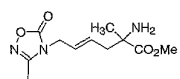
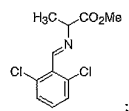
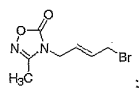
25



WO 02/22559

112

PCT/US01/28733



203. A compound useful as an intermediate selected from the group consisting of:

2-[(2E)-4-chlorobut-2-enyl]-1H-isoxazole-1,3(2H)-dione;

- 2-[(2*E*)-4-iodobut-2-enyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione;
ethyl (4*E*)-2,6-bis(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)-2-methylhex-4-enoate;
5 (4*E*)-2,6-diamino-2-methylhex-4-enoic acid, dihydrochloride;
2-[(3*E*)-5-[(2*S*,4*R*)-3-benzoyl-2-*tert*-butyl-4-methyl-5-oxo-1,3-oxazolidin-4-yl]pent-3-enyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione;
10 (2*R*,4*E*)-2,7-diamino-2-methylhept-4-enoic acid, dihydrochloride;
2-[(3*E*)-5-[(2*R*,4*S*)-3-benzoyl-2-*tert*-butyl-4-methyl-5-oxo-1,3-oxazolidin-4-yl]pent-3-enyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione;
15 (2*S*,4*E*)-2,7-diamino-2-methylhept-4-enoic acid, dihydrochloride;
methyl 2-amino-6-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-methylhex-4-ynoate compound with (1-phenylvinyl)benzene (1:1);
20 methyl 2,6-diamino-2-methylhex-4-ynoate, dihydrochloride;
methyl 2-amino-6-(ethanimidoethylamino)-2-methylhex-4-ynoate;
25 potassium salt of 3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-one;
4-[(2*E*)-4-bromobut-2-enyl]-3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-one;
methyl *N*-(2,6-dichlorobenzylidene)alaninate;
30 methyl (4*E*)-2-amino-2-methyl-6-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5*H*)-yl)hex-4-enoate;
(2*S*)-hydroxy(phenyl)ethanoic acid, formic acid salt of Methyl (*S*, *E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoate;
35 (2*S*)-hydroxy(phenyl)ethanoic acid salt of Methyl (2*S*,4*E*)-2-amino-2-methyl-6-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5*H*)-yl) hex-4-enoate; and
40 Methyl (*S*, *E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoate, dihydrochloride.
204. A compound selected from the group consisting of:
45 (*E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid;

- (*S, E*)-2-amino-2-methyl-5-fluoro-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid;
- 5 (*S, E*)-2-amino-2-methyl-4-fluoro-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid;
- (*S, E*)-2-amino-2-methyl-4,5-difluoro-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid;
- 10 (*R, E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid;
- (*S, E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid;
- 15 2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid;
- (*Z*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid;
- (*S, E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid;
- 20 (2*S,4E*)-2-amino-2-methyl-6-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-yl)hex-4-enoic acid;
- (2*S, 4E*)-2-amino-6-[[[(1*Z*-N-hydroxy)ethanimidoyl]amino]-2-methyl hex-4-enoic acid;
- 25 (*E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride;
- 30 (*S, E*)-2-amino-2-methyl-5-fluoro-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride;
- (*S, E*)-2-amino-2-methyl-4-fluoro-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride;
- 35 (*S, E*)-2-amino-2-methyl-4,5-difluoro-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride;
- 40 (*R, E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride;
- (*S, E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride;

- 2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexynoic acid,
dihydrochloride;
- 5 (Z)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid,
dihydrochloride;
- (S, E)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid,
dihydrochloride; and
- 10 (2S,4E)-2-amino-2-methyl-6-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-yl)
hex-4-enoic acid hydrochloride.
- 15 205. A pharmaceutical composition comprising at least one compound
selected from the group consisting of:
- (E)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid;
- 20 (S, E)-2-amino-2-methyl-5-fluoro-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic
acid;
- (S, E)-2-amino-2-methyl-4-fluoro-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic
acid;
- 25 (S, E)-2-amino-2-methyl-4,5-difluoro-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic
acid;
- (R, E)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid;
- 30 (S, E)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid;
- 2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexynoic acid;
- 35 (Z)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid;
- (S, E)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid;
- 40 (2S,4E)-2-amino-2-methyl-6-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-yl)
hex-4-enoic acid;

- (2*S*, 5*E*)-2-amino-6-([(1*Z*-*N*-hydroxy)ethanimidoyl]amino)-2-methyl hex-4-enoic acid;
- 5 (E)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride;
- (*S*, *E*)-2-amino-2-methyl-5-fluoro-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride;
- 10 (*S*, *E*)-2-amino-2-methyl-4-fluoro-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride;
- (*S*, *E*)-2-amino-2-methyl-4,5-difluoro-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride;
- 15 (*R*, *E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride;
- (*S*, *E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride;
- 20 2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexynoic acid, dihydrochloride;
- (*Z*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride;
- 25 (*S*, *E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride; and
- 30 (2*S*,4*E*)-2-amino-2-methyl-6-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5*H*)-yl) hex-4-enoic acid hydrochloride.

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
21 March 2002 (21.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/022559 A3(51) International Patent Classification: C07C 251/08,
229/30, 271/22, 255/30, A61K 31/201, A61P 19/02, C07D
209/4860076 (US). MOORMAN, Alan, E. [US/US]; 5578
Hennsley Circle, Weldon Springs, MO 63304 (US).

(21) International Application Number: PCT/US01/28733

(74) Agents: POLSTER, Philip, B., II et al.; Pharmacia Cor-
poration, Corporate Patent Department, 800 North Lind-
bergh Blvd., Mail Zone 04E, St. Louis, MO 63167 (US).(22) International Filing Date:
15 September 2001 (15.09.2001)(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EG, ES, FI, GB, GD, GI, GR,
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, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/232,680 15 September 2000 (15.09.2000) US(71) Applicant (for all designated States except US): PHAR-
MACIA CORPORATION [US/US]; Corporate Patent
Department, 800 North Lindbergh Blvd., Mail Zone 04E,
St. Louis, MO 63167 (US).(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TT, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DURLEY, Richard,
C. [US/US]; 509 Princeton Gate Court, Chesterfield, MO
63017 (US). SIKORSKI, James [US/US]; 1400 West
Adams Avenue, Kirkwood, MO 63122 (US). HANSEN,
Donald, Jr. [US/US]; 5250 West Brown Street, Skokie, IL
60077 (US). PROMO, Michelle, A. [US/US]; 1366 West-
made Drive, Chesterfield, MO 63017 (US). WEBBER,
Ronald, Keith [US/US]; 5379 Wolfram Way, St. Charles,
MO 63304 (US). PITZELLE, Barnett, S. [US/US]; 7924
North Tripp Avenue, Skokie, IL 60076 (US). AWASTHI,
Alok, K. [US/US]; 9438 Keystone Avenue, Skokie, IL

Published:

— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
23 January 2003For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/022559 A3

(54) Title: 2-AMINO-2-ALKYL-4 HEXENOIC AND HEXENOIC ACID DERIVATIVES USEFUL AS NITRIC OXIDE SYN-
THASE INHIBITORS(57) Abstract: The present invention relates to 2-amino-2-alkyl-4 hexenoic and hexenoic acid derivatives and their use in therapy,
in particular their use as nitric oxide synthase inhibitors.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 01/28733
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07C251/03 C07C229/30 C07C271/22 C07C255/30 A61K31/201 A61P19/02 C07D209/48		
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 C07C A61K A61P C07D		
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	WO 99 46240 A (BERGMANIS ARIJA A ; SEARLE & CO (US); TOTI MIHALY V (US); AWASTHI A) 16 September 1999 (1999-09-16) page 4, line 16 - page 7, line 17 examples 7,8	1-201, 204,205
Y	WO 95 25717 A (SEARLE & CO ; CURRIE MARK G (US); WEBBER KEITH (US); TJOENG FOE S () 28 September 1995 (1995-09-28) cited in the application page 1, line 9 - line 12 page 12, line 27 - page 13, line 10 examples claim 1	1-201, 204,205
	--- -/-	
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: ** 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 relating 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 **I* 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 *C* 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 **C* 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. *S* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 April 2002		Date of mailing of the international search report 15/05/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3018		Authorized officer O'Sullivan, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 01/28733

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	YOUNG R J R J ET AL: "Inhibition of inducible nitric oxide synthase by acetamidine derivatives of hetero-substituted lysine and homolysine" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 10, no. 6, March 2000 (2000-03), pages 597-600, XP004190946 ISSN: 0960-894X cited in the application table 1 page 600, line 5 - line 7	1-205
A	LEE, Y ET AL : "Conformationally-restricted arginine analogues as alternative substrates and inhibitors of nitric oxide synthases" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 7, 1999, pages 1097-1104, XP002197284 ELSEVIER SCIENCE LTD., GB ISSN: 0968-0896 cited in the application page 1098, paragraph 2 page 1099, line 8 - line 12 page 1101, "conclusion"	1-205
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 88063 XP002197442 abstract & OTERA, J ET AL: TETRAHEDRON, vol. 53, no. 40, 1997, pages 13633-13640, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL ISSN: 0040-4020	202
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 1532257 XP002197443 abstract & WRIGHT, W B ET AL : JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 29, no. 4, 1986, pages 523-530, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., US ISSN: 0022-2623	202
	----- -/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 01/28733

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 1072342 XP002197444 abstract & MINDL, J ET AL: TETRAHEDRON LETTERS., vol. 36, no. 25, 1995, pages 4471-4474, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM., NL ISSN: 0040-4039	202

Form: PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Patent Application No

PCT/US 01/28733

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 9946240	A	16-09-1999	AU	2778699	A	27-09-1999
			BG	104766	A	30-03-2001
			BR	9908702	A	21-11-2000
			CA	2322873	A1	16-09-1999
			CN	1292779	T	25-04-2001
			EE	200000519	A	15-02-2002
			EP	1062201	A2	27-12-2000
			HR	20000595	A1	30-04-2001
			HU	0101467	A2	28-08-2001
			JP	2002506056	T	26-02-2002
			NO	20004531	A	30-10-2000
			PL	343380	A1	13-08-2001
			SK	13012000	A3	11-06-2001
			TR	200002605	T2	21-12-2000
			WO	9946240	A2	16-09-1999
			US	6344483	B1	05-02-2002
			ZA	9901894	A	27-09-1999
WO 9525717	A	28-09-1995	AT	188467	T	15-01-2000
			AU	2190895	A	09-10-1995
			CA	2186224	A1	28-09-1995
			DE	69514341	D1	10-02-2000
			DE	69514341	T2	18-05-2000
			DK	751930	T3	17-04-2000
			EP	0751930	A1	08-01-1997
			ES	2141347	T3	16-03-2000
			GR	3032365	T3	27-04-2000
			PT	751930	T	28-04-2000
			WO	9525717	A1	28-09-1995

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C O 7 C 229/30	C O 7 C 229/30	
C O 7 C 251/24	C O 7 C 251/24	
C O 7 C 259/14	C O 7 C 259/14	
C O 7 D 271/06	C O 7 D 271/06	
// C O 7 M 7:00	C O 7 M 7:00	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,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,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,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,NO,NZ,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(74)代理人 100096013
弁理士 富田 博行

(74)代理人 100091638
弁理士 江尻 ひろ子

(72)発明者 ダーリー, リチャード・シー
アメリカ合衆国ミズーリ州63017, チェスターフィールド, プリンストン・ゲート・コート
509

(72)発明者 シコースキ, ジェームズ
アメリカ合衆国ミズーリ州63122, カークウッド, ウェスト・アダムス・アベニュー 140
0

(72)発明者 ハンセン, ドナルド, ジュニア
アメリカ合衆国イリノイ州60077, スコキー, ウェスト・ブラウン・ストリート 5250

(72)発明者 プロモ, ミッチェル・エイ
アメリカ合衆国ミズーリ州63017, チェスターフィールド, ウェストメイド・ドライブ 13
66

(72)発明者 ウェバー, ロナルド・キース
アメリカ合衆国ミズーリ州63304, セント・チャールズ, ウルフラム・ウェイ 5379

(72)発明者 ピッツェル, バーネット・エス
アメリカ合衆国イリノイ州60076, スコキー, ノース・トリップ・アベニュー 7924

(72)発明者 アワスシ, アロク・ケイ
アメリカ合衆国イリノイ州60076, スコキー, キーストーン・アベニュー 9438

(72)発明者 ムーアマン, アラン・イー
アメリカ合衆国ミズーリ州63304, ウェルドン・スプリングス, ヘンスリー・サークル 55
78

Fターム(参考) 4C056 AA01 AB02 AC05 AD01 AE03 AF05
4C086 AA01 AA02 AA03 BC71 MA01 NA14 ZA96 ZB15
4C206 AA01 AA02 AA03 FA03 HA10 MA01 NA14 ZA96 ZB15
4H006 AA01 AB20