

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2010-65054  
(P2010-65054A)

(43) 公開日 平成22年3月25日(2010.3.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/426 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/426	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 P 3/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/00	
<b>A 6 1 P 9/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/00	
<b>A 6 1 P 9/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10	

審査請求 有 請求項の数 8 O L (全 87 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-261692 (P2009-261692)	(71) 出願人	000003311 中外製薬株式会社
(22) 出願日	平成21年11月17日 (2009.11.17)		東京都北区浮間5丁目5番1号
(62) 分割の表示	特願2002-559032 (P2002-559032) の分割	(74) 代理人	100102978 弁理士 清水 初志
原出願日	平成14年1月22日 (2002.1.22)	(74) 代理人	100119507 弁理士 刑部 俊
(31) 優先権主張番号	60/264, 552	(74) 代理人	100128048 弁理士 新見 浩一
(32) 優先日	平成13年1月26日 (2001.1.26)	(74) 代理人	100129506 弁理士 小林 智彦
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100130845 弁理士 渡邊 伸一
		(74) 代理人	100142929 弁理士 井上 隆一

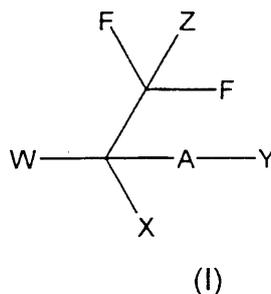
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 代謝調節剤として有用なマロニル-CoA脱炭酸酵素阻害剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 特定の代謝疾患および酵素マロニル-CoA脱炭酸酵素 (マロニル-CoA脱炭酸酵素、MCD) の阻害によって調節される疾患を治療する際に有用な、新規化合物、それらのプロドラッグ、および薬学的に許容される塩、ならびにそのような化合物を含む薬学的組成物を提供する。

【解決手段】 下記一般式(1)



で表される化合物、それらのプロドラッグ。特に、マロニル-CoA脱炭酸酵素の阻害を通じて、心血管疾患、糖尿病、アシドーシス、癌、および肥満を予防、管理および治療するための化合物および組成物および方法。

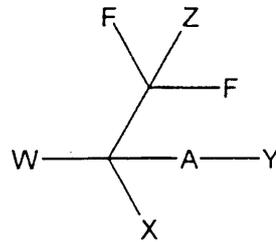
【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

マロニル-CoA脱炭酸酵素を阻害するのに有用な薬学的組成物であって、薬学的に許容される担体中に、下記の式(1)の化合物、対応する鏡像異性体、ジアステレオ異性体もしくは互変異性体、またはその薬学的に許容される塩、もしくはプロドラッグからなる群より選択されるメンバーを含む、薬学的組成物

## 【化 1】

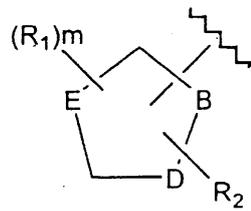


(I)

10

[式中、Wは  
下記の式(1a)および(1b)

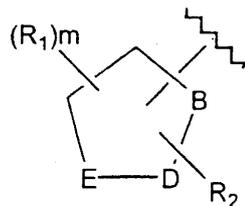
## 【化 2】



1a

20

## 【化 3】



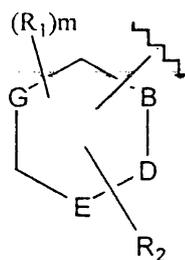
1b

30

(式中、B、DおよびEはC、N、OまたはSから選択される原子である)を有する、一つの二重結合を含む5員置換非芳香族複素環、

下記の式(1c)および(1d)

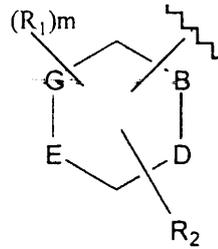
## 【化 4】



1c

40

【化5】

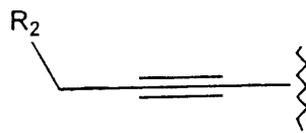


I d

10

(式中、B、D、EおよびGはC、N、OまたはSから選択される原子である)を有する、0から2つの二重結合を含む6員置換非芳香族複素環、下記の式 (I e)

【化6】

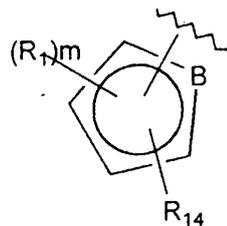


I e

20

を有するアルキニル基、下記の式 (II a) および (II b)

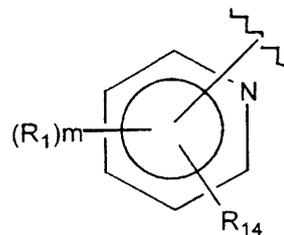
【化7】



II a

30

【化8】

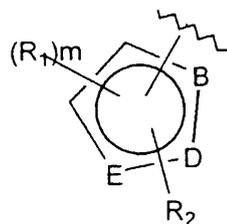


II b

40

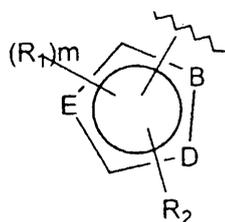
のうち1個のヘテロ原子を有する5または6員置換芳香族複素環、下記の式 (II c) および (II d) はピラゾール環を含まないという条件下で、式 (II c)、(II d)、(II e) および (II f)

## 【化 9】



II c

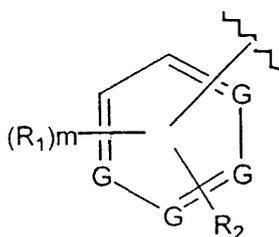
## 【化 10】



II d

10

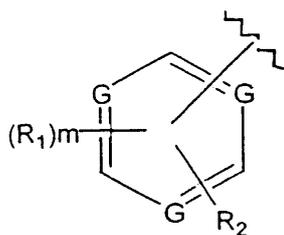
## 【化 11】



II e

20

## 【化 12】



II f

30

(式中、D、EおよびBはC、N、OまたはSから選択される原子であり、GはCまたはNから選択される原子である)のうち少なくとも2個のヘテロ原子を有する5または6員置換芳香族複素環

から独立に選択され;

40

$R_1$ はハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、チオール、置換チオール、スルホニル、スルフィニル、ニトロ、シアノ、アミノ、置換アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_1 \sim C_6$ アルコキシから独立に選択され、 $R_1$ がヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、チオール、置換チオール、アミノ、置換アミノ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである場合、そのような基は、 $R_1$ が $R_2$ または $R_{14}$ の隣に位置する場合には $R_2$ または $R_{14}$ と共に5~7員環を形成してもよく;

$R_2$ は $-N(R_3)C(O)R_4$ 、 $-C(O)NR_4R_5$ 、 $-N(R_3)C(O)NR_4R_5$ 、 $N(R_3)SO_2R_7$ 、 $-N(R_3)SO_2NR_4R_3$ 、 $-N(R_3)C(O)OR_4$ 、 $-C(O)OR_4$ 、 $-C(S)OR_4$ 、 $-SR_3$ 、フェニル、 $-N(R_3)C(S)NR_4R_5$ 、 $-NR_3R_4$ 、 $-N(R_3)C(=NR_3)NR_4R_5$ 、 $-N(R_3)C(=NCN)NR_4R_5$ 、 $-N(R_3)C(=CHNO_2)NR_4R_5$ 、 $-NR_3P(O)R_4R_5$ 、 $-NR_3P(O)(OR_4)(OR_5)$ 、 $-NR_3P(O)(OR_4)(NR_5)$ 、 $-N(R_3)P(O)(NR_4)(NR_5)$ 、 $-N(R_3)C(=NR_3)R_6$ 、 $-COR_6$ 、 $-C(R_6)(OH)R_7$ 、 $-C(R_8)=NOR_4$ 、 $-C(R_8)=NR_3$ 、 $-C(R_8)=NNR_4R_5$ 、 $-SOR_7$ 、 $-SO_2R_7$ 、 $-P(O)(OR_4)(OR_5)$ 、-

50

$P(O)(R_4)(R_5)$ 、 $-P(O)(OR_4)(OR_5)$ 、 $-P(O)(NR_3)(OR_4)$ 、 $-P(O)(NR_4)(NR_5)$ 、O、N、またはSから選択される0個から3個のヘテロ原子を含む3~7員環から選択され、これらは $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ もしくは $R_{13}$ で置換されていてもよく、または $R_1$ が $R_2$ の隣に位置する場合には $R_1$ と共に5~7員環を形成してもよく；

$R_3$ は水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アシルであるか、または $R_4$ もしくは $R_5$ と共に5~7員環を形成してもよく；

$R_4$ は水素、アルキル、アリール、ヘテロシクリル、アシルであるか、または $R_5$ もしくは $R_3$ と共に5~7員環を形成してもよく；

$R_5$ は水素、アルキル、アリール、もしくはヘテロシクリル、アシルであるか、または $R_3$ もしくは $R_4$ と共に5~7員環を形成してもよく；

$R_6$ および $R_7$ は同じでも異なってもよく、水素、アルキル、アリール、またはヘテロシクリルから選択され；

$R_8$ は水素、アルキル、アリール、ヘテロシクリル、アミノまたは置換アミノであり；

$R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ および $R_{12}$ は同じでも異なってもよく、水素、アルキル、アリール、ヘテロシクリル、ニトロ、シアノ、カルボン酸、エステル、アミド、ハロ、ヒドロキシル、アミノ、置換アミノ、アルコキシ、アシル、ウレイド、スルホンアミド、スルファミド、スルホニル、スルフィニル、またはグアナジニルから選択され；

$R_{13}$ は水素、アルキル、アリール、エステル、ヘテロシクリル、アシル、スルホニル、ウレイド、またはグアナジニルであり；

$R_{14}$ は $-NR_3C(S)NR_4R_5$ 、 $-NR_3C(=NR_3)NR_4R_5$ 、 $-NR_3C(=NCN)NR_4R_5$ 、 $-NR_3C(=CHNO_2)NR_4R_5$ 、 $-NR_3P(O)R_4R_5$ 、 $-NR_3P(O)(OR_4)(OR_5)$ 、 $-NR_3P(O)(OR_4)(NR_5)$ 、 $-NR_3P(O)(NR_4)(NR_5)$ 、 $-NR_3C(=NR_3)R_6$ 、 $-COR_6$ 、 $-C(R_6)(OH)R_7$ 、 $-C(R_8)=NOR_4$ 、 $-C(R_8)=NR_3$ 、 $-C(R_8)=NNR_4R_5$ 、 $-SOR_7$ 、 $-SO_2R_7$ 、 $-P(O)(OR_4)(OR_5)$ 、 $-P(O)(R_4)(R_5)$ 、 $-P(O)(OR_4)(OR_5)$ 、 $-P(O)(NR_3)(OR_4)$ 、 $-P(O)(NR_4)(NR_5)$ 、O、N、またはSから選択される0個から3個のヘテロ原子を含む3~7員環から選択され、これらは $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ もしくは $R_{13}$ で置換されていてもよく、または、 $R_1$ が $R_{14}$ の隣に位置する場合には $R_1$ と共に5~7員環を形成してもよく；

AはO、S、または $NR_3$ であり；

mは0から3であり；

XはH、 $CF_2Z$ 、もしくは $CF_3$ であるか、または、AがOである場合にはYと共に二重結合を形成し；

Yは水素であるか、または、AがOである場合にはXと共に二重結合を形成し；

ZはF、Br、Cl、Iまたは $CF_3$ である ]。

【請求項2】

Xが $CF_3$ であり、Yが水素であり、ZがFである、請求項1記載の化合物。

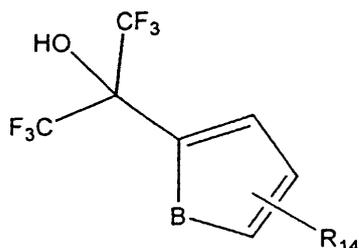
【請求項3】

$R_1$ が水素である、請求項2記載の化合物。

【請求項4】

Wが、1個のヘテロ原子を含みかつ下記の式

【化13】



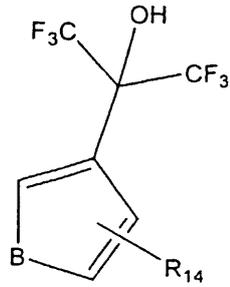
10

20

30

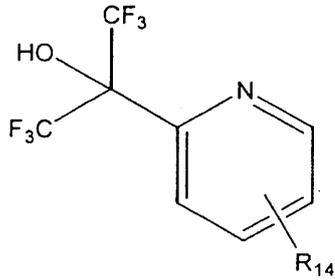
40

【化 1 4】



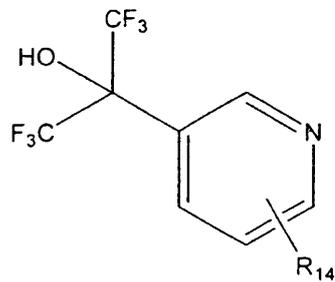
【化 1 5】

10



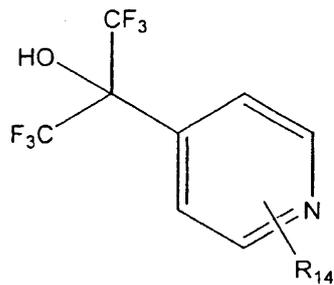
【化 1 6】

20



【化 1 7】

30



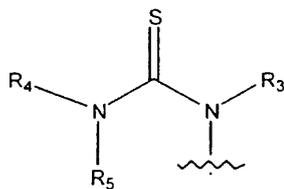
(式中、BはN、OまたはSから選択され、 $R_{14}$ は前述の定義の通りである)を有する、5または6員置換芳香族複素環である、請求項3記載の化合物。

【請求項 5】

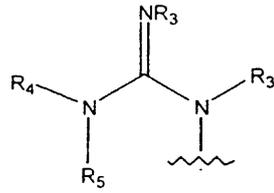
40

$R_{14}$ が下記の基

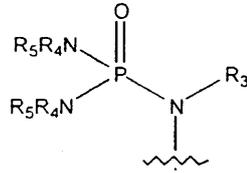
【化 1 8】



【化 1 9】

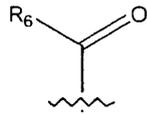


【化 2 0】

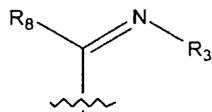


10

【化 2 1】

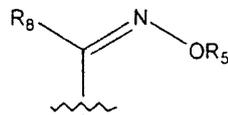


【化 2 2】

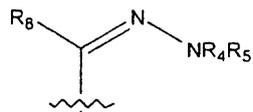


20

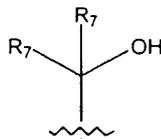
【化 2 3】



【化 2 4】

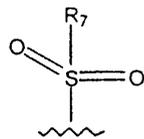


【化 2 5】

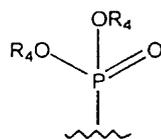


30

【化 2 6】

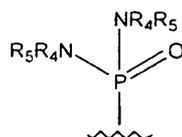


【化 2 7】



40

【化 2 8】



(式中、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、および $R_8$ は上記で定義されている)から選択される、請求

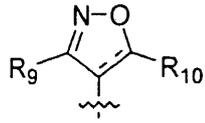
50

項4記載の化合物。

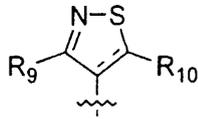
【請求項6】

$R_{14}$ が

【化29】

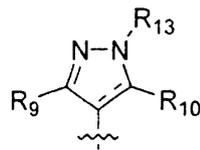


【化30】

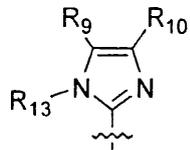


10

【化31】

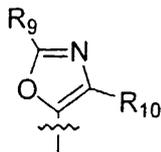


【化32】

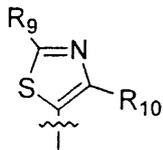


20

【化33】

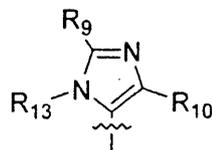


【化34】

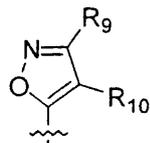


30

【化35】

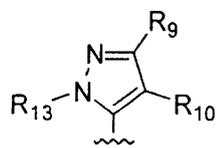


【化36】

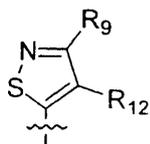


40

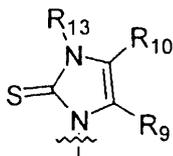
【化37】



【化 3 8】

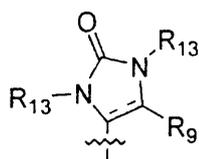


【化 3 9】

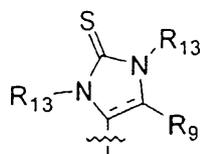


10

【化 4 0】

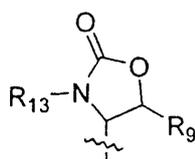


【化 4 1】

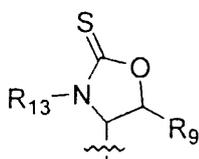


20

【化 4 2】



【化 4 3】



30

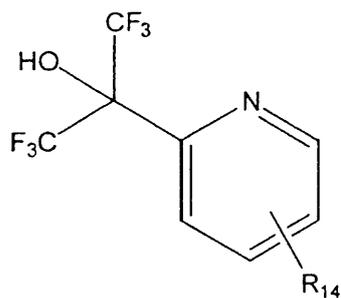
(式中、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ および $R_{13}$ は上記で定義されている)から選択される、2個から3個のヘテロ原子を含む5員複素環から選択される、請求項4記載の化合物。

【請求項 7】

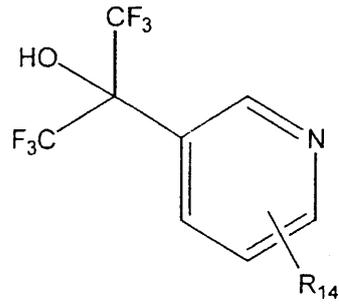
Wがピリジル

【化 4 4】

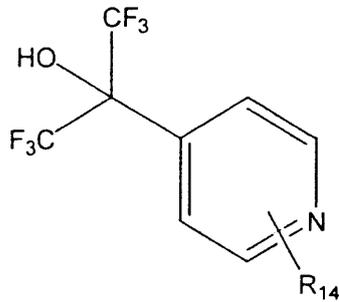
40



【化 4 5】



【化 4 6】



10

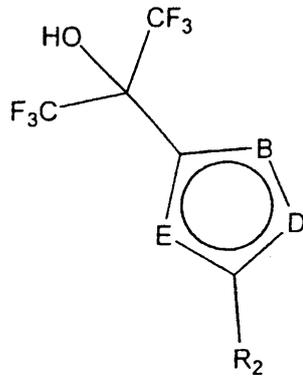
から選択される、請求項5または6記載の化合物。

【請求項 8】

20

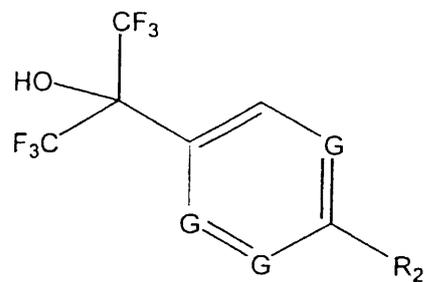
Wが、ピラゾール環は含まれないという条件下で、少なくとも2個のヘテロ原子を含み、かつ下記の式

【化 4 7】



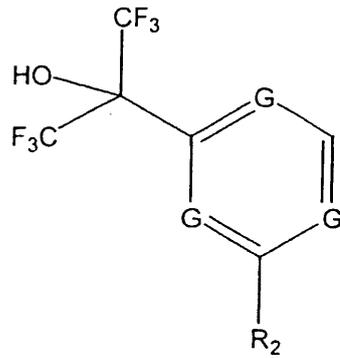
30

【化 4 8】



40

【化 4 9】



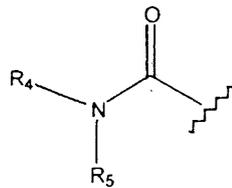
10

(式中、 $R_2$ は前述の定義の通りであり、D、EおよびBはC、N、OまたはSから選択される原子であり、GはCまたはNから選択される原子である)を有する、5または6員置換芳香族複素環である、請求項3記載の化合物。

【請求項 9】

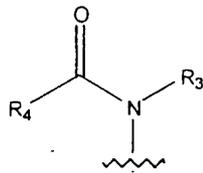
 $R_2$ が下記の基

【化 5 0】

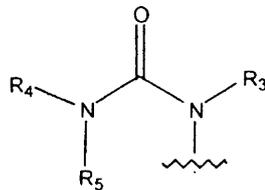


20

【化 5 1】

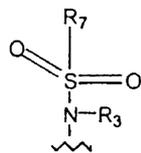


【化 5 2】

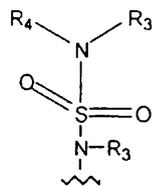


30

【化 5 3】

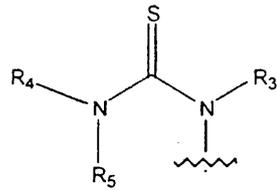


【化 5 4】

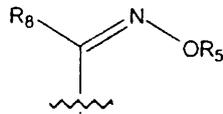


40

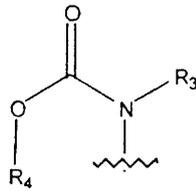
【化 5 5】



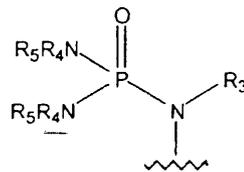
【化 5 6】



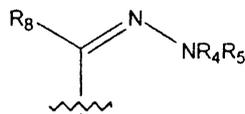
【化 5 7】



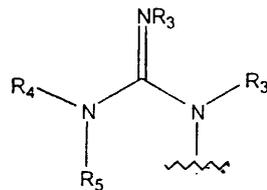
【化 5 8】



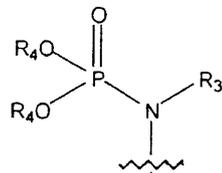
【化 5 9】



【化 6 0】



【化 6 1】

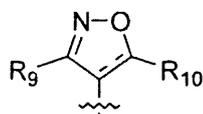


(式中、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、および $R_8$ は上記で定義されている)から選択される、請求項8記載の化合物。

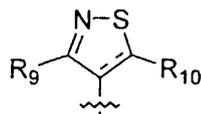
【請求項 10】

 $R_2$ が下記の基

【化 6 2】



【化 6 3】



10

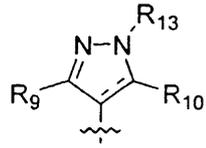
20

30

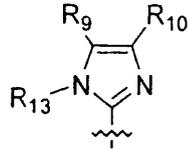
40

50

【化 6 4】

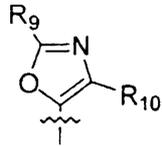


【化 6 5】

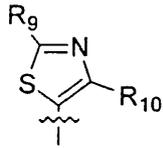


10

【化 6 6】

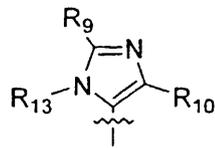


【化 6 7】

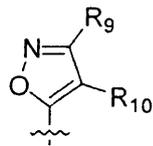


20

【化 6 8】

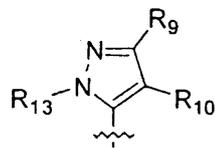


【化 6 9】

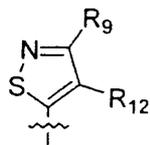


30

【化 7 0】

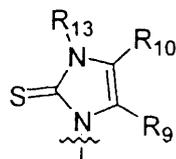


【化 7 1】

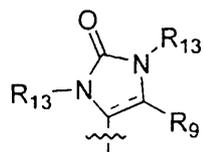


40

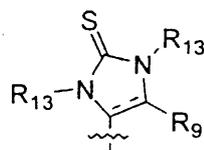
【化 7 2】



【化 7 3】

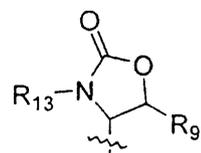


【化 7 4】

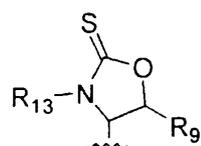


10

【化 7 5】



【化 7 6】



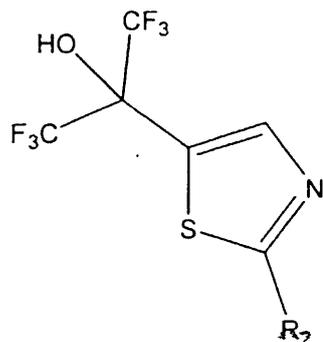
20

(式中、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ および $R_{13}$ は上記で定義されている)から選択される、請求項8記載の化合物。

【請求項 1 1】

5員芳香族複素環が下記の式

【化 7 7】



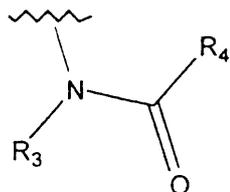
30

である、請求項8記載の化合物。

【請求項 1 2】

$R_2$ が下記の式

【化 7 8】



40

を有する、請求項11記載の化合物。

【請求項 1 3】

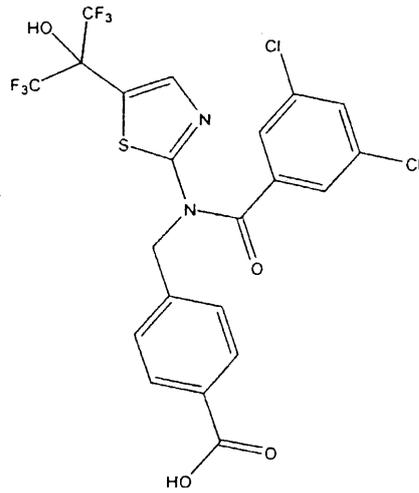
$R_4$ が置換アリールでありかつ $R_3$ が置換アリールアルキルである、請求項12記載の化合物

。

【請求項 1 4】

下記の式

## 【化79】



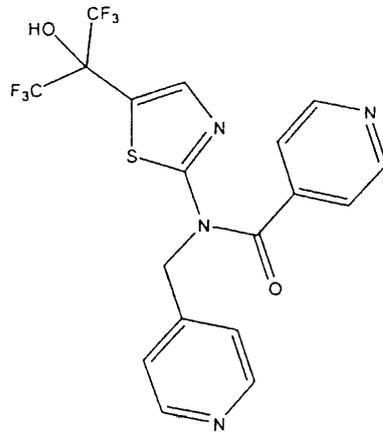
10

を有する、請求項13記載の化合物。

## 【請求項15】

下記の式

## 【化80】



20

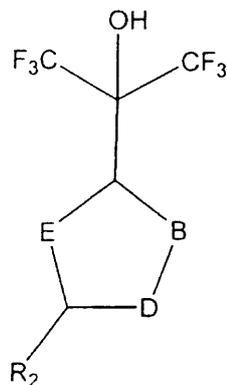
30

を有する、請求項13記載の化合物。

## 【請求項16】

Wが、一つの二重結合を含みかつ下記の式

## 【化81】



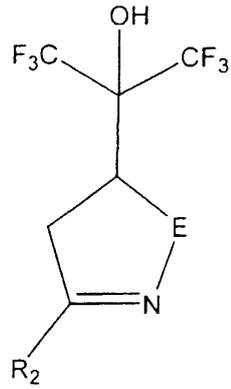
40

(式中、B、DおよびEのうち少なくとも一つはO、SまたはNから選択されるヘテロ原子である)を有する、5員置換非芳香族複素環から選択される、請求項3記載の化合物。

## 【請求項17】

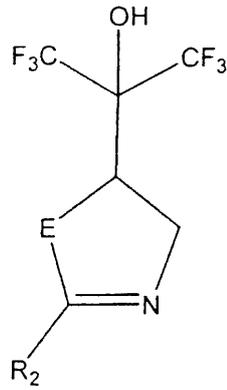
5員置換非芳香族複素環が下記の式

【化 8 2】



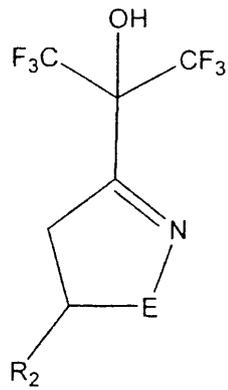
10

【化 8 3】



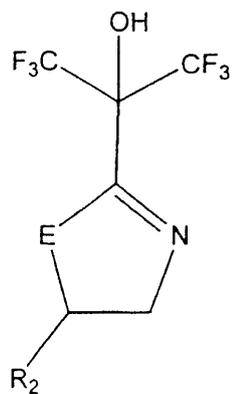
20

【化 8 4】



30

【化 8 5】



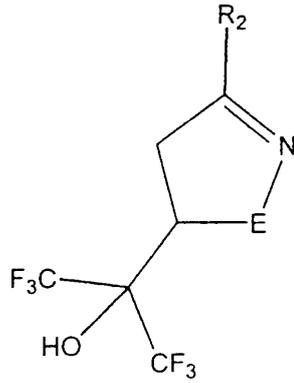
40

(式中、EはO、SおよびNから選択されるヘテロ原子であり、R<sub>2</sub>は定義のとおりである)である、請求項16記載の化合物。

【請求項 1 8】

下記の式

## 【化 8 6】



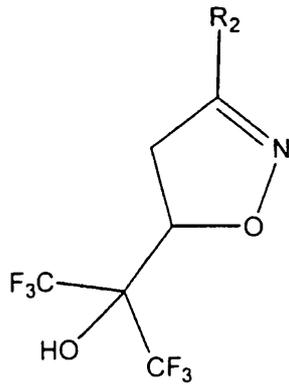
10

(式中、EはN、OまたはSから選択され、 $R_2$ は定義のとおりである)を有する、請求項17記載の化合物。

## 【請求項 1 9】

Eが酸素である、請求項18記載の化合物。

## 【化 8 7】



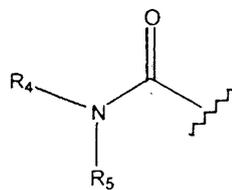
20

## 【請求項 2 0】

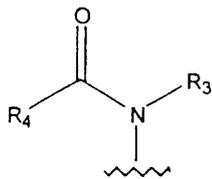
$R_2$ が下記の基

30

## 【化 8 8】

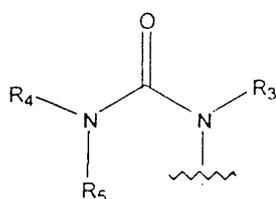


## 【化 8 9】

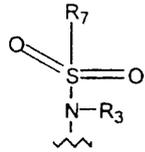


40

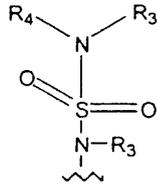
## 【化 9 0】



【化 9 1】

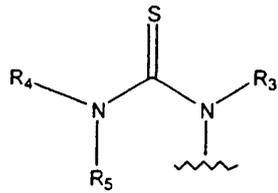


【化 9 2】

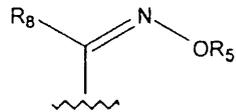


10

【化 9 3】

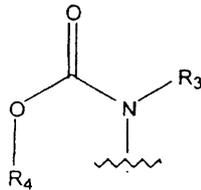


【化 9 4】

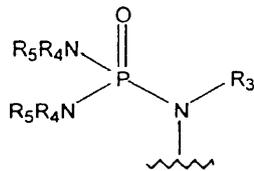


20

【化 9 5】

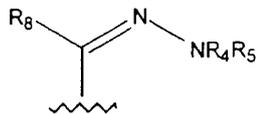


【化 9 6】

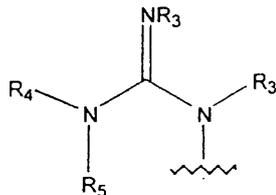


30

【化 9 7】

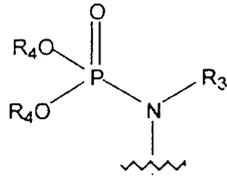


【化 9 8】



40

【化 9 9】



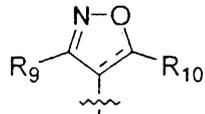
(式中、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ および $R_8$ は上記で定義されている)から選択される、請求項19記載の化合物。

【請求項 2 1】

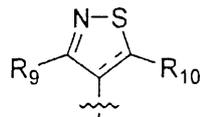
 $R_2$ が

10

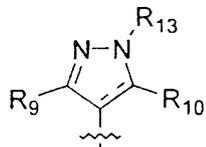
【化 1 0 0】



【化 1 0 1】

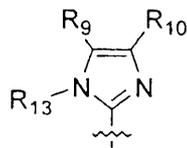


【化 1 0 2】

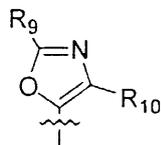


20

【化 1 0 3】

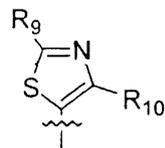


【化 1 0 4】

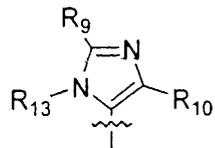


30

【化 1 0 5】

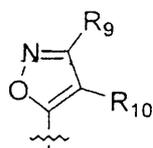


【化 1 0 6】

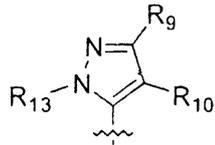


40

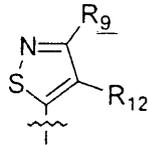
【化 1 0 7】



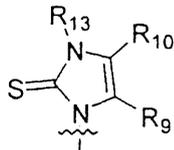
【化 1 0 8】



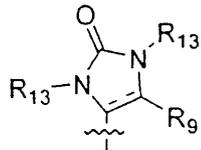
【化 1 0 9】



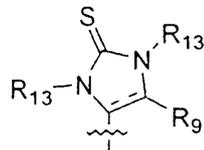
【化 1 1 0】



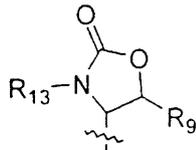
【化 1 1 1】



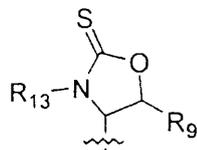
【化 1 1 2】



【化 1 1 3】



【化 1 1 4】

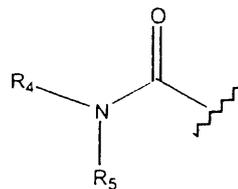


(式中、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>およびR<sub>13</sub>は上記で定義されている)から選択される、2個または3個のヘテロ原子を含む5員複素環から選択される、請求項19記載の化合物。

【請求項 2 2】

R<sub>2</sub>が下記の基

【化 1 1 5】



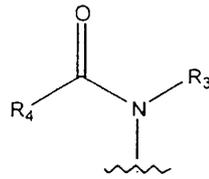
10

20

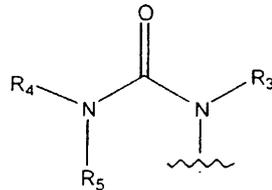
30

40

## 【化 1 1 6】

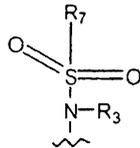


## 【化 1 1 7】



10

## 【化 1 1 8】



(式中、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ および $R_7$ は上記で定義されている)から選択される、請求項20記載の化合物。

## 【請求項 23】

20

以下からなる群より選択される、請求項1記載の化合物：

1,1,1-トリフルオロ-5-[メチル(フェニルメチル)アミノ]-2-(トリフルオロメチル)ペン  
ト-3-イン-2-オール；

N-エチル-N-{5-{2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル}-1,3  
,4-チアゾール-2-イル}ベンズアミド；

N-メチル-3-フェニル-N-[5,5,5-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ペ  
ント-2-イニル]プロパンアミド；

2-メチル-N-(ピリジン-3-イルメチル)-N-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリ  
フルオロメチル)エチル]-1,3-チアゾール-2-イル}プロパンアミド；

2-メチル-N-(ピリジン-4-イルメチル)-N-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリ  
フルオロメチル)エチル]-1,3-チアゾール-2-イル}プロパンアミド；

30

N-[(4-シアノフェニル)メチル]-N-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオ  
ロメチル)エチル]-1,3-チアゾール-2-イル}アセトアミド；

N-(ピリジン-4-イルメチル)-N-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロ  
メチル)エチル]-1,3-チアゾール-2-イル}ピリジン-4-カルボキサミド；

N-[(4-シアノフェニル)メチル]-2-メチル-N-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(  
トリフルオロメチル)エチル]-1,3-チアゾール-2-イル}プロパンアミド；

2-メチル-N-(1,3-チアゾール-2-イルメチル)-N-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(  
トリフルオロメチル)エチル]-1,3-チアゾール-2-イル}プロパンアミド；

4-(((2-メチルプロパノイル){5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメ  
チル)エチル]-1,3-チアゾール-2-イル}アミノ)メチル)安息香酸メチル；

40

N-[(4-シアノフェニル)メチル]-N'-(1-メチルエチル)-N-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒド  
ロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-1,3-チアゾール-2-イル}尿素；

4-(((2-メチルプロパノイル){5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメ  
チル)エチル]-1,3-チアゾール-2-イル}アミノ)メチル)安息香酸；

2-メチル-N-{[4-(メチルスルホニル)フェニル]メチル}-N-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒ  
ドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-1,3-チアゾール-2-イル}プロパンアミド；

N-[(4-シアノフェニル)メチル]-N-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオ  
ロメチル)エチル]-1,3-チアゾール-2-イル}ピリジン-4-カルボキサミド；

5-([(4-シアノフェニル)メチル]{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロ

50

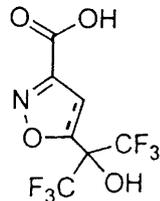
- メチル)エチル]-1,3-チアゾル-2-イル}アミノ)-2,2-ジメチル-5-オキソペンタン酸 ;
- 4-([(4-シアノフェニル)メチル]{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-1,3-チアゾル-2-イル}アミノ)-4-オキソブタン酸 ;
- 4-([(ピリジン-4-イルカルボニル){5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-1,3-チアゾル-2-イル}アミノ)メチル]安息香酸メチル ;
- 4-([(3,5-ジクロロベンゾイル){5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-1,3-チアゾル-2-イル}アミノ)メチル]安息香酸 ;
- 4-([(4-プロモベンゾイル){5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-1,3-チアゾル-2-イル}アミノ)メチル]安息香酸 ;
- 5-((4-シアノベンジル){5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-1,3-チアゾル-2-イル}アミノ)-5-オキソ-2-フェニルペンタン酸 ; 10
- N'-エチル-N-(ピリジン-4-イルメチル)-N-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-1,3-チアゾル-2-イル}尿素 ;
- N-[(4-シアノフェニル)メチル]-N'-シクロヘキシル-N-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-1,3-チアゾル-2-イル}尿素 ;
- N-[(4-シアノフェニル)メチル]-N'-プロピル-N-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル)エチル]-1,3-チアゾル-2-イル}尿素 ;
- N-([(4-シアノフェニル)メチル]{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-1,3-チアゾル-2-イル}アミノ)カルボニル]グリシン酸エチル ;
- N-ブチル-N'-エチル-N-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-1,3-チアゾル-2-イル}尿素 ; 20
- 4-クロロ-N-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-1,3-チアゾル-2-イル}ベンゼンスルホンアミド ;
- 4-フルオロ-N-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-1,3-チアゾル-2-イル}ベンゼンスルホンアミド ;
- ピリジン-4-イルメチル{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-1,3-チアゾル-2-イル}ホルムアミド ;
- N,N-ビス(2-メチルプロピル)-5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-カルボキサミド ;
- 3-[(5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)カルボニル]アミノ]プロパン酸1,1-ジメチルエチル ; 30
- 3-メチル-2-[(5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)カルボニル]アミノ]ブタン酸1,1-ジメチルエチル ;
- N-(2-エチルヘキシル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)-5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-カルボキサミド ;
- N-(1-メチルヘキシル)-5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-カルボキサミド ;
- N-(ピリジン-3-イルメチル)-5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-カルボキサミド ;
- N-[(6,6-ジメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル)メチル]-5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-カルボキサミド ; 40
- 3-メチル)-2-[(5-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ペンタン酸tert-ブチルエステル ;
- 4-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル}ベンゾニトリル ;
- 4-クロロフェニル)-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-イソキサゾール-3-イル]メタノン ; および
- 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(3-ピロリジン-1-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル)プロパン-2-オール,3-イソプロピル-1-ペンチル)-1-[5(2,2,2-トリフルオロ-1ヒドロキシ-1 50

-トリフルオロメチル-エチル)-4,5-ジヒドロイソキサゾル-3-イル]-尿素。

【請求項 2 4】

式 (I) または (II) の化合物をクロロオキシイミド酢酸エチルおよび塩基で処理した後に加水分解を行って式 (XXX) の化合物を得る段階、ならびに、溶媒中の(ベンゾトリアゾル-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム存在下、該化合物 (XXX) をアミンで処理する段階を含む、式 (XXXI) の化合物の調製法。

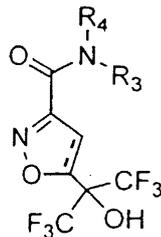
【化 1 1 9】



XXX

10

【化 1 2 0】



XXXI

20

【請求項 2 5】

患者においてマロニル-CoA脱炭酸酵素を阻害する方法であって、治療上有効な量の請求項1記載の組成物の投与を含む方法。

【請求項 2 6】

マロニル-CoA濃度を高めることにより患者における脂肪酸代謝を炭水化物代謝にシフトさせる方法であって、治療上有効な量の請求項1記載の組成物の投与を含む方法。

30

【請求項 2 7】

患者においてマロニル-CoA脱炭酸酵素により仲介される脂肪酸およびグルコースの代謝に関連する疾患の治療法であって、治療上有効な量の請求項1記載の組成物の投与を含む方法。

【請求項 2 8】

疾患が心血管疾患である、請求項27記載の方法。

【請求項 2 9】

心血管疾患がうっ血性心不全である、請求項28記載の方法。

【請求項 3 0】

心血管疾患が虚血性心血管疾患である、請求項28記載の方法。

40

【請求項 3 1】

虚血性心血管疾患が狭心症である、請求項30記載の方法。

【請求項 3 2】

疾患が糖尿病である、請求項27記載の方法。

【請求項 3 3】

疾患が肥満である、請求項27記載の方法。

【請求項 3 4】

疾患がアシドーシスである、請求項27記載の方法。

【請求項 3 5】

疾患が癌である、請求項27記載の方法。

50

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本出願は2000年1月26日出願の仮出願第60/264552号の恩典を主張する。その全開示は参照として本明細書に組み入れられる。

## 【0002】

## 発明の分野

本発明は、特定の代謝疾患および酵素マロニル-CoA脱炭酸酵素（マロニル-CoA脱炭酸酵素、MCD）の阻害によって調節される疾患を治療する際に有用な、新規化合物、それらのプロドラッグ、および薬学的に許容される塩、ならびにそのような化合物を含む薬学的組成物に関する。特に、本発明は、マロニル-CoA脱炭酸酵素の阻害を通じて、心血管疾患、糖尿病、アシドーシス、癌、および肥満を予防、管理および治療するための化合物および組成物ならびに方法に関する。

10

## 【背景技術】

## 【0003】

## 背景

マロニル-CoAは、体内で酵素アセチルCoAカルボキシラーゼ（ACC）によって産生される重要な代謝中間体である。肝、脂肪細胞、および他の組織において、マロニル-CoAは脂肪酸合成酵素（FAS）の基質である。ACCおよびマロニル-CoAは、脂肪酸合成酵素レベルが低い骨格筋および心筋組織で見いだされる。マロニル-CoA脱炭酸酵素（MCD、EC4.1.1.9）は、マロニル-CoAのアセチル-CoAへの変換を触媒し、それによりマロニル-CoAレベルを調節する。MCD活性は、原核生物、鳥類、および哺乳類を含む広範な生物において記載されている。この酵素は細菌リゾビウム・トリフォリ（*Rhizobium trifolii*）（Anら、*J. Biochem. Mol. Biol.* 32: 414-418 (1999)）、水鳥の尾腺（Bucknerら、*Arch. Biochem. Biophys.* 177: 539 (1976)；KimおよびKolattukudy、*Arch. Biochem. Biophys.* 190: 585 (1978)）、ラット肝ミトコンドリア（KimおよびKolattukudy、*Arch. Biochem. Biophys.* 190: 234 (1978)）、ラット乳腺（KimおよびKolattukudy、*Biochim. Biophys. Acta* 531: 187 (1978)）、ラット膵細胞（Voilleyら、*Biochem. J.* 340: 213 (1999)）およびガチョウ（ハイイロガン）（Jangら、*J. Biol. Chem.* 264: 3500 (1989)）から精製されている。MCD欠損症患者の同定は、ガチョウおよびラットMCD遺伝子に相同のヒト遺伝子のクローニングにつながる（Gaoら、*J. Lipid. Res.* 40: 178 (1999)；Sackstederら、*J. Biol. Chem.* 274: 24461 (1999)；FitzPatrickら、*Am. J. Hum. Genet.* 65: 318 (1999)）。ノーザンブロット分析で単一のヒトMCD mRNAが観察される。筋および心臓組織で最も高いmRNA発現レベルが観察され、肝、腎および膵ではその次に高く、検査したその他の組織すべてにおいて検出可能な量が認められる。

20

30

## 【0004】

マロニル-CoAは、長鎖脂肪酸の代謝に必要な不可欠な酵素であるカルニチンパルミトイル転移酵素-I（CPT-I）の強力な内因性阻害剤である。CPT-Iは脂肪酸酸化の律速酵素で、アシルカルニチンの生成を触媒し、アシルカルニチンはアシルカルニチントランスポーターにより細胞質ゾルからミトコンドリア膜を通過して輸送される。ミトコンドリア内部で、長鎖脂肪酸は補足酵素CPT-IIによってCoA型に変換され、ミトコンドリア内でアシル-CoAはβ-酸化経路に入ってアセチル-CoAを生成する。肝においては、例えば食後に高レベルのアセチル-CoAが生成し、CPT-Iを阻害するマロニル-CoAレベルの上昇を引き起こし、それによって脂肪代謝を妨害し、かつ脂肪合成に有利にはたらく。反対に、マロニル-CoAレベルが低い場合、長鎖脂肪酸をミトコンドリア内へ輸送させることにより、脂肪酸代謝に好都合となる。したがって、マロニル-CoAは、脂肪酸合成と脂肪酸酸化とのバランスを保つ上で重要な役割を果たす中心的代謝物である（Zammit、*Biochem. J.* 343: 5050-515 (1999)）。最近の研究により、MCDは細胞質ならびにミトコンドリアのマロニル-CoAレベルを調節しうることを示されている [AlamおよびSaggerson、*Biochem J.* 334: 233-241 (1998)；Dyckら、*Am J Physiology* 275: H2122-2129 (1998)]。

40

50

## 【 0 0 0 5 】

マロニル-CoAは筋および心臓組織に存在するが、これらの組織ではFASは低レベルでしか検出されていない。これらの組織におけるマロニル-CoAおよびMCDの役割は、脂肪酸代謝を調節することであると考えられる。これは、別個の遺伝子によってコードされるCPT-Iの筋(M)および肝(L)アイソフォームのマロニル-CoA阻害によって達成される(McGarryおよびBrown, Eur. J. Biochem. 244: 1-14 (1997))。マロニル-CoA阻害に対して、筋アイソフォーム( $IC_{50} = 0.03 \mu M$ )は肝アイソフォーム( $IC_{50} = 2.5 \mu M$ )よりも感受性が高い。CPT-Iのマロニル-CoA調節が肝、心臓、骨格筋および膵細胞で記載されている。加えて、おそらくアシル基を小胞体に送達する系の一部である、ミクロソームにおけるマロニル-CoA感受性アシル-CoA転位酵素活性も記載されている(Fraserら、FEBS Lett. 446: 69-74 (1999))。

10

## 【 0 0 0 6 】

心血管疾患：

健康なヒトの心臓は利用可能な代謝基質を利用している。血糖値が高い場合、グルコースの取り込みおよび代謝によって心臓の主な燃料源が得られる。絶食状態では、脂肪組織によって脂質が提供され、心臓での脂肪酸取り込みおよび代謝によってグルコース代謝が下方制御される。脂肪酸およびグルコースの血清レベルによる中間代謝の調節は、グルコース-脂肪酸回路を含む(Randleら、Lancet, 1: 785-789 (1963))。虚血状態では、酸素供給が限られるため、脂肪酸およびグルコース両方の酸化が低下し、心臓組織における酸化的リン酸化によって産生されるATPの量が減少する。十分な酸素がない状態では、ATPレベルを維持しようとして解糖が増大し、その結果、乳酸の増加および細胞内pHの低下が起こる。エネルギーを費やしてイオンの恒常性を維持し、異常に低いATPレベルおよび細胞の浸透性崩壊の結果、筋細胞死が起こる。加えて、AMPKが虚血中に活性化されてリン酸化し、したがってACCを不活化する。全体の心臓マロニル-CoAレベルが低下し、したがってCPT-I活性が上昇し、脂肪酸の酸化がグルコースの酸化よりも有利となる。心臓組織における代謝調節剤の有益な効果は、酸素1モルあたりのATPの有効性が脂肪酸に比べてグルコースで高まることで、より重要なことには、解糖とグルコース酸化の結合が増大することにより、虚血組織におけるプロトン負荷の正味の低下が起こる。

20

## 【 0 0 0 7 】

いくつかの臨床および実験的研究から、心臓におけるエネルギー代謝のグルコース酸化へのシフトは、これに限定されるわけではないが心筋虚血などの心血管疾患に伴う症状を軽減するための有効なアプローチであることが示されている(Hearse、「虚血性心疾患とその管理への代謝的アプローチ(Metabolic approaches to ischemic heart disease and its management)」、Science Press)。いくつかの臨床的に証明された、ペルヘキシリンおよびアミオダロンを含む抗狭心症薬は、CPT-Iの阻害を介して脂肪酸の酸化を阻害する(Kennedyら、Biochem. Pharmacology, 52: 273 (1996))。抗狭心症薬のラノラジン(現在第III相試験中)およびトリメタジジンは、脂肪酸の酸化を阻害することが判明している(McCormackら、Genet. Pharmac. 30: 639 (1998)、Pepineら、Am. J. Cardiology 84: 46 (1999))。トリメタジジンは、脂肪酸酸化の基本的段階である長鎖3-ケトアシルCoAチオラーゼを特異的に阻害することが明らかにされている(Kantorら、Circ. Res. 86: 580-588 (2000))。ジクロロ酢酸塩はピルビン酸脱水素酵素複合体を刺激することによりグルコース酸化を増大させ、冠動脈疾患の患者で心臓機能を改善する(Wargovichら、Am. J. Cardiol. 61: 65-70 (1996))。MCD阻害剤でマロニル-CoAレベルを高めることによってCPT-I活性を阻害すると、心血管疾患の予防および治療にとって、新規であるだけでなく、他の公知の小分子CPT-I阻害剤に比べてはるかに安全な方法が得られると考えられる。

30

40

## 【 0 0 0 8 】

グリセロール-脂質合成に關与する段階のほとんどは、肝小胞体(ER)膜の細胞質ゾル側で起こる。ER内での分泌を標的とする、ジアシルグリセロール(DAG)およびアシルCoAからのトリアシルグリセロール(TAG)の合成は、ER膜を通過するアシルCoA輸送に依存し

50

ている。この輸送は、マロニル-CoA感受性アシル-CoA転移酵素活性に依存している (Zammit、Biochem. J. 343: 505 (1999) ; Abo-Hashema、Biochem. 38: 15840 (1999)およびAbo-Hashema、J. Biol. Chem. 274: 35577 (1999) )。MCD阻害剤によるTAG合成の阻害は、血中脂質プロファイルを改善し、したがって患者の冠動脈疾患のリスクを低減する可能性がある。

#### 【0009】

糖尿病：

糖尿病に最もよく付随する二つの代謝性合併症は、肝のケトン体過剰産生 (NIDDMにおいて) および持続性のグルコースレベル上昇に伴う臓器毒性である。脂肪酸酸化の阻害は、血糖値を調節し、II型糖尿病のいくつかの症状を寛解することができる。CPT-1のマロニル-CoA阻害は、低インスリン-高グルカゴン血症状態発症中の脂肪酸酸化速度を制御する最も重要な調節機構である。いくつかの不可逆的および可逆的CPT-1阻害剤が、その血糖値を制御する能力について評価されており、これらはすべて決まって血糖降下性である (Anderson、Current Pharmaceutical Design 4: 1 (1998) )。肝特異的かつ可逆的なCPT阻害剤であるSDZ-CPI-975は、18時間絶食させた健常な非ヒト霊長類およびラットで、心肥大を引き起こすことなくグルコースレベルを著しく低下させる (Deemsら、Am. J. Physiology 274: R524 (1998) )。マロニル-CoAは膵β細胞におけるグルコースおよび脂肪酸の相対的利用可能性のセンサーとしての重大な役割を果たしており、したがってグルコース代謝を細胞のエネルギー状態およびインスリン分泌に連結している。インスリン分泌促進物質がβ細胞におけるマロニル-CoA濃度を高めることが明らかにされている (Prentkiら、Diabetes 45: 273 (1996) )。しかし、糖尿病をCPT-1阻害剤で直接治療することは、機構に基づく肝および心筋毒性の原因となっている。したがって、CPT-1をその内因性阻害物質、マロニル-CoAの増加を通じて阻害するMCD阻害剤は、糖尿病性疾患の治療のために、CPT-1阻害剤と比べて安全かつ優れている。

#### 【0010】

癌：

マロニル-CoAは、ヒト乳癌細胞および異種移植片において脂肪酸合成酵素阻害により誘導される細胞毒性の媒介物質である可能性が示唆されている (Pizerら、Cancer Res. 60: 213 (2000) )。抗腫瘍抗生物質セルレニンまたは合成類縁体C75を用いての脂肪酸合成酵素の阻害は、乳癌細胞のマロニル-CoAレベルを著しく上昇させることが判明している。一方、アセチル-CoAカルボキシラーゼ (ACC) のレベルでのみ阻害する、脂肪酸合成阻害剤TOFA (5-(テトラデシロキシ)-2-フロン酸) は、抗腫瘍活性は全く示さないが、同時にマロニル-CoAレベルは対照の60%に低下する。マロニル-CoAレベルの上昇はこれらの脂肪酸合成酵素阻害剤の抗腫瘍活性を担っていると考えられる。MCD阻害剤を用いてマロニル-CoAレベルを調節することは、したがって、癌性疾患治療のための価値ある治療戦略となる。

#### 【0011】

肥満：

マロニル-CoAはニューロペプチドY経路の阻害により、脳の食欲シグナリングにおいて主要な役割を果たすことが示唆されている (Loftusら、Science 288: 2379 (2000) )。脂肪酸合成酵素 (FAS) 阻害剤セルレニンまたはC75によるマウスの全身または脳室内治療は、摂食阻害および劇的な体重減少を引き起こした。C75は海馬において摂食亢進性 (prophagic) シグナルニューロペプチドYの発現を阻害し、マロニル-CoAによって仲介されると考えられるレプチン非依存性の様式で作用することが判明した。したがって、MCDの阻害を通じてのマロニル-CoAレベルの制御は、肥満の予防および治療への新規アプローチを提供する。

#### 【0012】

心血管疾患、糖尿病、癌または肥満の治療のためのMCD阻害剤の設計は、文献で報告されていない。本発明者らにより、ヘキサフルオロイソプロパノールもしくはトリフルオロメチルケトンまたは類似の部分を含む新規な一連の化合物が見いだされ、そのメンバーは強力なMCD阻害剤である。インビトロおよびインビボの両方で試験した化合物は、マロニ

10

20

30

40

50

ル-CoA脱炭酸酵素活性を阻害し、体内のマロニル-CoA濃度を上昇させる。加えて、例として、単離灌流ラット心臓アッセイにおいて、選択された化合物は対照と比べてグルコース酸化の有意な増大を引き起こす (McNeill, 「心血管機能の測定 (Measurement of Cardiovascular Function)」, CRC Press, 1997)。有利なことに、本発明の化合物1aなどの好ましい化合物は、代謝シフトにおいてラノラジンまたはトリメタジジンなどの公知の代謝調節剤よりも顕著な作用を有する。本発明の化合物およびこれらの化合物を含む薬学的組成物は、したがって、医学、特に様々な心血管疾患、糖尿病、アシドーシス、癌および肥満の予防、管理および治療において有用である。

【0013】

加えて、これらの化合物は、MCD欠損または機能不全に関連する疾患の診断ツールとしても有用である。

10

【発明の概要】

【0014】

本発明は、式(1)に示す新規化合物、これらの化合物を含む新規薬学的組成物ならびに代謝性疾患およびMCD阻害によって調節される疾患の予防、管理および治療のための方法を提供する。本発明の化合物は、マロニル-CoA調節グルコース/脂肪酸代謝経路に關与する疾患の予防、管理および治療のために有用である。特に、これらの化合物およびこれらの化合物を含む薬学的組成物は、心血管疾患、糖尿病、アシドーシス、癌および肥満の予防、管理および治療において必要とされる。本発明の新規化合物および組成物に加えて、本発明の化合物調製のために有用な中間体および方法も、本発明の範囲内に含まれる。

20

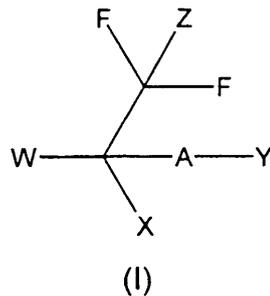
【0015】

本発明の範囲内には、MCD欠損または機能不全に関連する疾患を検出するための診断法も含まれる。

【0016】

本発明の化合物は下記の一般構造(1)

【化121】



30

(式中、A、W、X、Y、およびZは下記に定義されるとおりである)

ならびにそのプロドラッグ、および薬学的に許容される塩である。本発明の他の局面は本発明の説明を続けるうちに明らかになると思われる。したがって、前記は単に本発明の特定の局面の概要を示しているにすぎず、いかなる様式でも本発明を限定することを意図するものではなく、本発明を限定すると解釈されるべきでもない。

【0017】

40

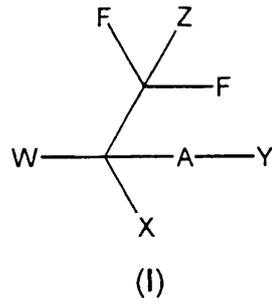
発明の詳細な説明

下記の本発明の詳細な説明は、網羅的であること、または開示する正確な詳細に本発明を限定することを意図してはいない。これは、他の当業者に本発明の詳細を十分に説明するために選択され、記載されたものである。

【0018】

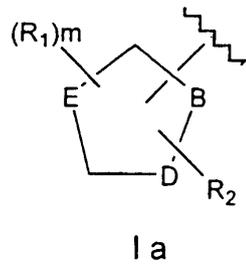
本発明の新規化合物とは、薬学的に許容される担体中の、下記の一般構造(1)、対応する鏡像異性体、ジアステレオ異性体もしくは互変異性体、またはその薬学的に許容される塩、もしくはプロドラッグである：

【化 1 2 2】



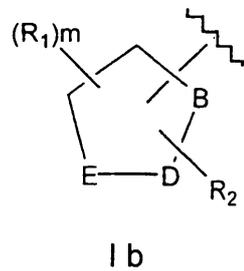
[ 式中、Wは  
下記の式 (Ia) および (Ib)  
【化 1 2 3】

10



【化 1 2 4】

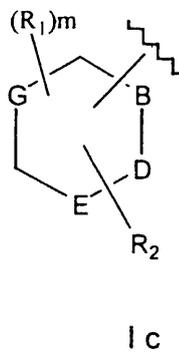
20



( 式中、B、DおよびEはC、N、OまたはSから選択される原子である ) を有する、一つの二重結合を含む5員置換非芳香族複素環、  
下記の式 (Ic) および (Id)

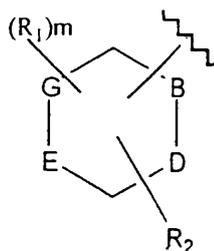
30

【化 1 2 5】



40

【化 1 2 6】

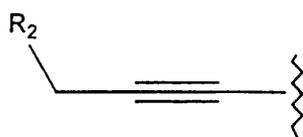


Id

10

(式中、B、D、EおよびGはC、N、OまたはSから選択される原子である)を有する、0から2つの二重結合を含む6員置換非芳香族複素環、下記の式(1e)

【化 1 2 7】

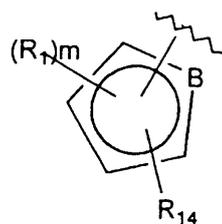


1e

20

を有するアルキニル基、下記の式(IIa)および(IIb)

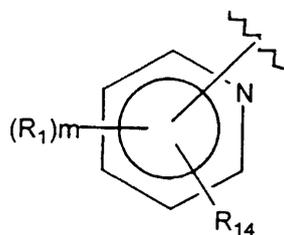
【化 1 2 8】



II a

30

【化 1 2 9】

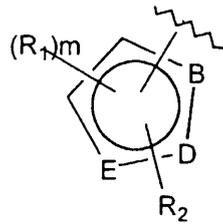


II b

40

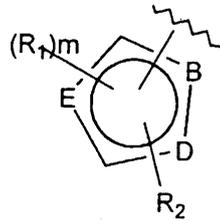
のうち1個のヘテロ原子を有する5または6員置換芳香族複素環、下記の式(IIc)および(IId)はピラゾール環を含まないという条件下で、式(IIc)、(IId)、(IIe)および(IIf)

【化 1 3 0】



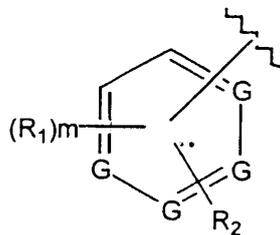
II c

【化 1 3 1】



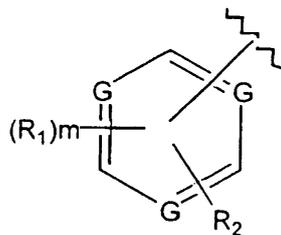
II d

【化 1 3 2】



II e

【化 1 3 3】



II f

(式中、D、EおよびBはC、N、OまたはSから選択される原子であり、GはCまたはNから選択される原子である)のうち少なくとも2個のヘテロ原子を有する5または6員置換芳香族複素環

から独立に選択され;

$R_1$ はハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、チオール、置換チオール、スルホニル、スルフィニル、ニトロ、シアノ、アミノ、置換アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_1 \sim C_6$ アルコキシから独立に選択され、 $R_1$ がヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、チオール、置換チオール、アミノ、置換アミノ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである場合、そのような基は、 $R_1$ が $R_2$ または $R_{14}$ の隣に位置する場合には $R_2$ または $R_{14}$ と共に5~7員環を形成してもよく;

$R_2$ は $-N(R_3)C(O)R_4$ 、 $-C(O)NR_4R_5$ 、 $-N(R_3)C(O)NR_4R_5$ 、 $N(R_3)SO_2R_7$ 、 $-N(R_3)SO_2NR_4R_3$ 、 $-N(R_3)C(O)OR_4$ 、 $-C(O)OR_4$ 、 $-C(S)OR_4$ 、 $-SR_3$ 、フェニル、 $-N(R_3)C(S)NR_4R_5$ 、 $-NR_3R_4$ 、 $-N(R_3)C(=NR_3)NR_4R_5$ 、 $-N(R_3)C(=NCN)NR_4R_5$ 、 $-N(R_3)C(=CHNO_2)NR_4R_5$ 、 $-NR_3P(O)R_4R_5$ 、 $-NR_3P(O)(OR_4)(OR_5)$ 、 $-NR_3P(O)(OR_4)(NR_5)$ 、 $-N(R_3)P(O)(NR_4)(NR_5)$ 、 $-N(R_3)C(=NR_3)R_6$ 、 $-COR_6$ 、 $-C(R_6)(OH)R_7$ 、 $-C(R_8)=NOR_4$ 、 $-C(R_8)=NR_3$ 、 $-C(R_8)=NNR_4R_5$ 、 $-SOR_7$ 、 $-SO_2R_7$ 、 $-P(O)(OR_4)(OR_5)$ 、-

10

20

30

40

50

$P(O)(R_4)(R_5)$ 、 $-P(O)(OR_4)(OR_5)$ 、 $-P(O)(NR_3)(OR_4)$ 、 $-P(O)(NR_4)(NR_5)$ 、O、N、またはSから選択される0個から3個のヘテロ原子を含む3~7員環から選択され、これらは $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ もしくは $R_{13}$ で置換されていてもよく、または $R_1$ が $R_2$ の隣に位置する場合には $R_1$ と共に5~7員環を形成してもよく；

$R_3$ は水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アシルであるか、または $R_4$ もしくは $R_5$ と共に5~7員環を形成してもよく；

$R_4$ は水素、アルキル、アリール、ヘテロシクリル、アシルであるか、または $R_5$ もしくは $R_3$ と共に5~7員環を形成してもよく；

$R_5$ は水素、アルキル、アリール、またはヘテロシクリル、アシルであるか、または $R_3$ もしくは $R_4$ と共に5~7員環を形成してもよく；

$R_6$ および $R_7$ は同じでも異なってもよく、水素、アルキル、アリール、またはヘテロシクリルから選択され；

$R_8$ は水素、アルキル、アリール、ヘテロシクリル、アミノまたは置換アミノであり；

$R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ および $R_{12}$ は同じでも異なってもよく、水素、アルキル、アリール、ヘテロシクリル、ニトロ、シアノ、カルボン酸、エステル、アミド、ハロ、ヒドロキシル、アミノ、置換アミノ、アルコキシ、アシル、ウレイド、スルホンアミド、スルファミド、スルホニル、スルフィニル、またはグアナジニルから選択され；

$R_{13}$ は水素、アルキル、アリール、エステル、ヘテロシクリル、アシル、スルホニル、ウレイド、またはグアナジニルであり；

$R_{14}$ は $-NR_3C(S)NR_4R_5$ 、 $-NR_3C(=NR_3)NR_4R_5$ 、 $-NR_3C(=NCN)NR_4R_5$ 、 $-NR_3C(=CHNO_2)NR_4R_5$ 、 $-NR_3P(O)R_4R_5$ 、 $-NR_3P(O)(OR_4)(OR_5)$ 、 $-NR_3P(O)(OR_4)(NR_5)$ 、 $-NR_3P(O)(NR_4)(NR_5)$ 、 $-NR_3C(=NR_3)R_6$ 、 $-COR_6$ 、 $-C(R_6)(OH)R_7$ 、 $-C(R_8)=NOR_4$ 、 $-C(R_8)=NR_3$ 、 $-C(R_8)=NNR_4R_5$ 、 $-SOR_7$ 、 $-SO_2R_7$ 、 $-P(O)(OR_4)(OR_5)$ 、 $-P(O)(R_4)(R_5)$ 、 $-P(O)(OR_4)(OR_5)$ 、 $-P(O)(NR_3)(OR_4)$ 、 $-P(O)(NR_4)(NR_5)$ 、O、N、またはSから選択される0個から3個のヘテロ原子を含む3~7員環から選択され、これらは $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ もしくは $R_{13}$ で置換されていてもよく、または $R_1$ が $R_{14}$ の隣に位置する場合には $R_1$ と共に5~7員環を形成してもよく；

AはO、S、または $NR_3$ であり；

mは0から3であり；

XはH、 $CF_2Z$ 、もしくは $CF_3$ であるか、またはAがOである場合にはYと共に二重結合を形成し；

Yは水素であるか、またはAがOである場合にはXと共に二重結合を形成し；

ZはF、Br、Cl、Iまたは $CF_3$ である ]。

【 0 0 1 9 】

本発明によると、以下により完全に記載されるいくつかの好ましい態様がある。

【 0 0 2 0 】

本発明の好ましい態様は、Xが $CF_3$ であり、Yが水素であり、かつZがFである、化合物(1)に関する。

【 0 0 2 1 】

本発明のもう一つの好ましい態様は、 $R_1$ が水素である化合物(1)に関する。

【 0 0 2 2 】

本発明のさらにもう一つの好ましい態様は、Wが、1個のヘテロ原子を含みかつ下記の式

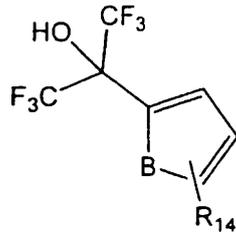
10

20

30

40

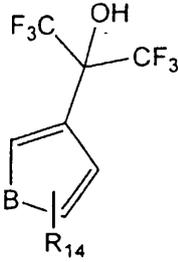
【化 1 3 4】



II g

10

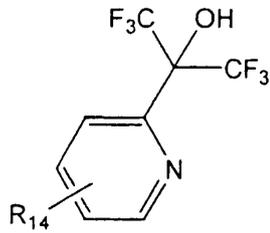
【化 1 3 5】



II h

20

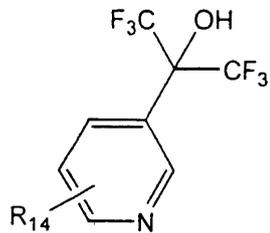
【化 1 3 6】



II i

30

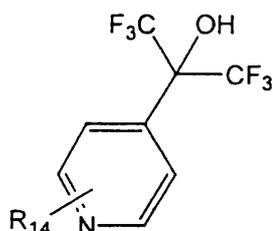
【化 1 3 7】



II j

40

【化138】



II k

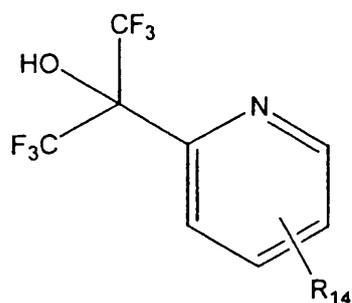
10

(式中、BはN、OまたはSから選択され、 $R_{14}$ は前述の定義の通りである)を有する、5または6員置換芳香族複素環から選択される、化合物(I)に関する。

【0023】

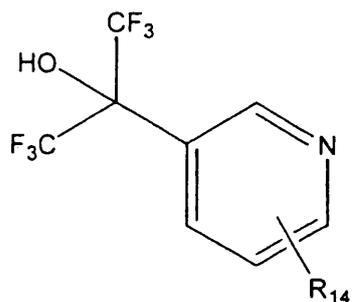
化合物(IIg)、(IIh)、(IIi)、(IIj)および(IIk)のうち、最も好ましいのは、下記の式

【化139】



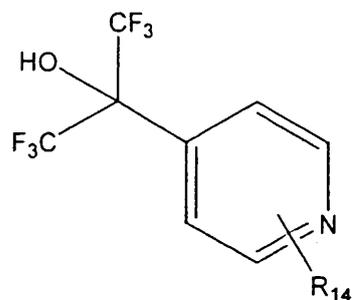
20

【化140】



30

【化141】



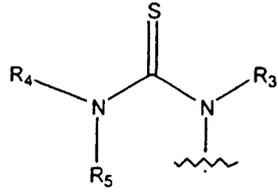
40

のピリジルである。

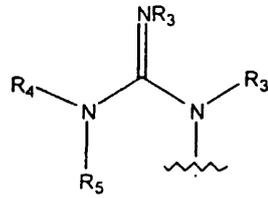
【0024】

本発明のさらにもう一つの好ましい態様は、 $R_{14}$ が下記の基から選択される、化合物(Ilg)、(IIh)、(IIi)、(IIj)および(IIk)に関する：

【化 1 4 2】

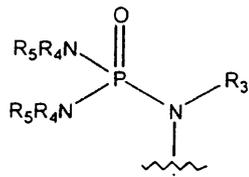


【化 1 4 3】



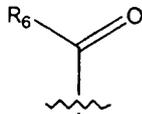
10

【化 1 4 4】

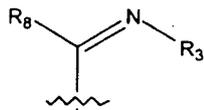


20

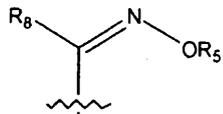
【化 1 4 5】



【化 1 4 6】

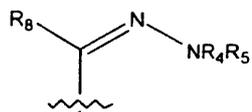


【化 1 4 7】

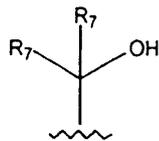


30

【化 1 4 8】

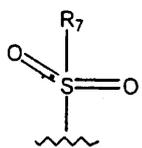


【化 1 4 9】

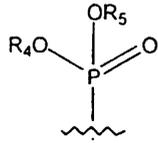


40

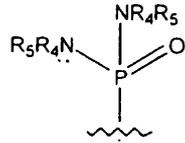
【化 1 5 0】



【化 1 5 1】



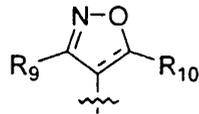
【化 1 5 2】



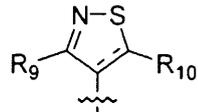
10

または

【化 1 5 3】

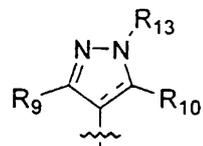


【化 1 5 4】

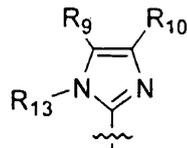


【化 1 5 5】

20

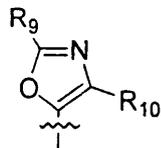


【化 1 5 6】

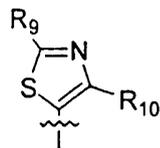


【化 1 5 7】

30

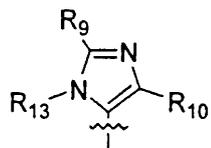


【化 1 5 8】

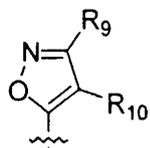


【化 1 5 9】

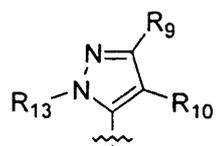
40



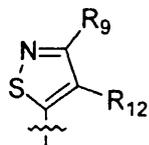
【化 1 6 0】



【化 1 6 1】

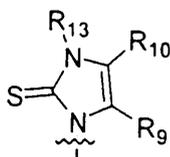


【化 1 6 2】

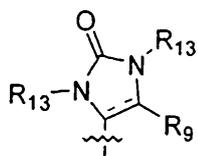


10

【化 1 6 3】

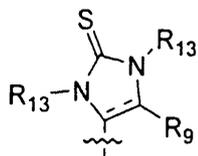


【化 1 6 4】

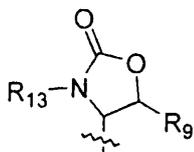


20

【化 1 6 5】

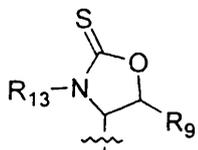


【化 1 6 6】



30

【化 1 6 7】



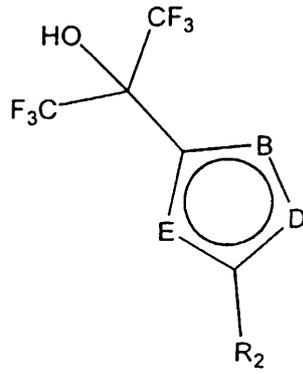
(式中、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ および $R_{13}$ は上記で定義されている)。

40

【0025】

本発明のさらにもう一つの好ましい態様は、 $W$ が、ピラゾール環は含まれないという条件下で少なくとも2個のヘテロ原子を含みかつ下記の式(II $m$ )、(II $n$ )および(II $o$ )

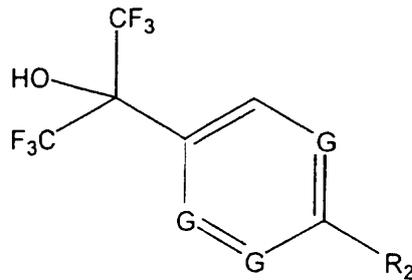
【化168】



II m

10

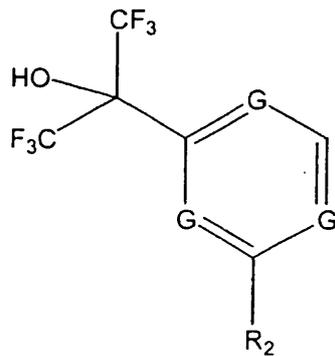
【化169】



II n

20

【化170】



II o

30

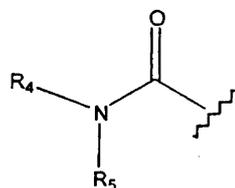
(式中、 $R_2$ は前述の定義の通りであり、D、EおよびBはC、N、OまたはSから選択される原子であり、GはCまたはNから選択される原子である)を有する、5または6員置換芳香族複素環であるような、化合物(1)に関する。

40

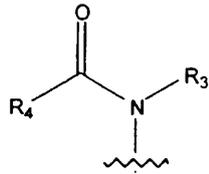
【0026】

本発明のさらにもう一つの好ましい態様は、 $R_2$ が下記の基

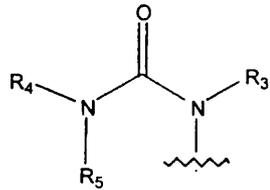
【化171】



【化 1 7 2】

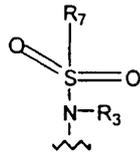


【化 1 7 3】

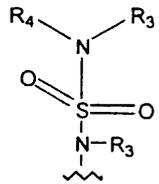


10

【化 1 7 4】

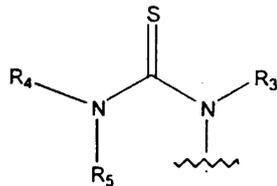


【化 1 7 5】

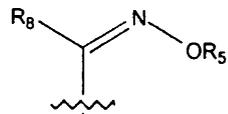


20

【化 1 7 6】

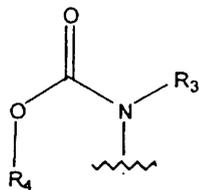


【化 1 7 7】

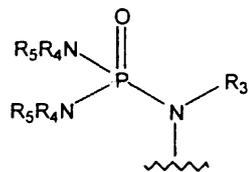


30

【化 1 7 8】

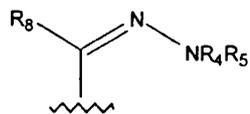


【化 1 7 9】

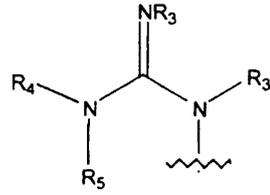


40

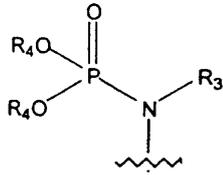
【化 1 8 0】



【化 1 8 1】



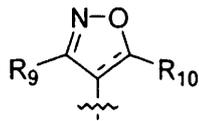
【化 1 8 2】



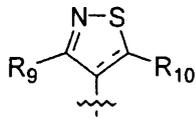
10

または

【化 1 8 3】

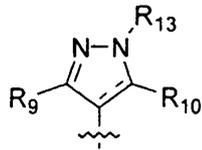


【化 1 8 4】

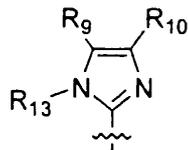


20

【化 1 8 5】

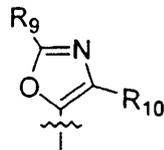


【化 1 8 6】

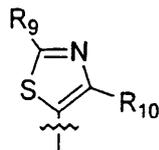


30

【化 1 8 7】

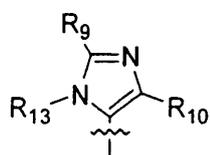


【化 1 8 8】

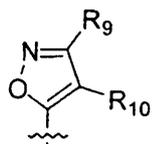


40

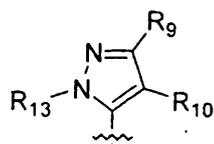
【化 1 8 9】



【化190】

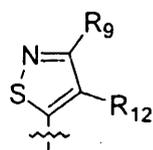


【化191】

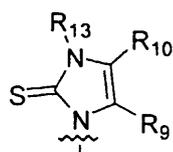


10

【化192】

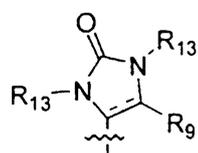


【化193】

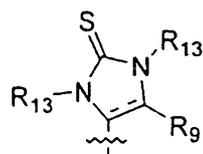


20

【化194】

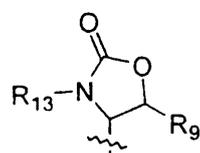


【化195】

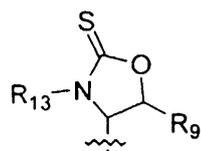


30

【化196】



【化197】



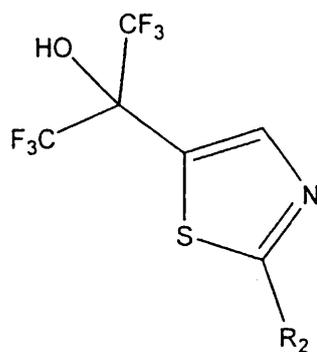
40

(式中、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ および $R_{13}$ は上記で定義されている)から選択されるような、化合物(II m)、(II n)および(II o)に関する。

【0027】

少なくとも2個のヘテロ原子を含む5または6員置換芳香族複素環の化合物(II m)、(II n)および(II o)のうち、Wにとって最も好ましいものは下記の式(II p)

【化198】



(II p)

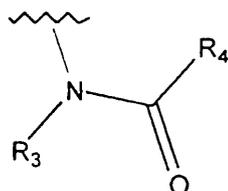
10

の置換チアゾールである。

【0028】

上式で、 $R_2$ はより好ましくは下記の基

【化199】



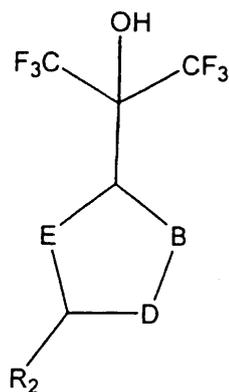
20

(式中、最も好ましくは $R_4$ は置換アリールから選択され、 $R_3$ は置換アリールアルキルから選択される)から選択される。

【0029】

本発明のさらにもう一つの好ましい態様は、 $W$ が、一つの二重結合を含みかつ下記の式

【化200】



If

30

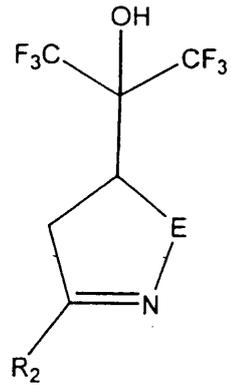
(式中、 $B$ 、 $D$ および $E$ の少なくとも一つは $O$ 、 $S$ および $N$ から選択されるヘテロ原子である)を有する、5員置換非芳香族複素環から選択される、化合物(1)に関する。

40

【0030】

化合物(If)のうち、好ましい5員置換非芳香族複素環は下記の式

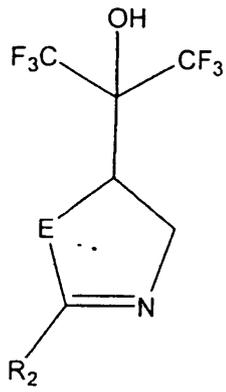
【化 2 0 1】



10

I g

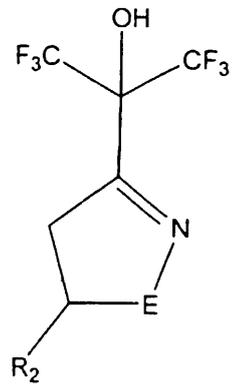
【化 2 0 2】



20

I h

【化 2 0 3】

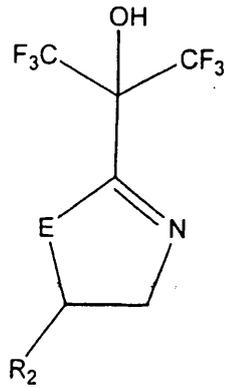


30

40

I i

【化204】



10

Ij

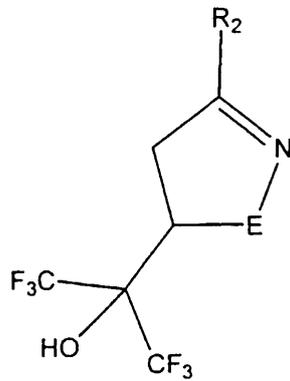
を有する。

【0031】

前記化合物 (Ig)、(Ih)、(Ii) および (Ij) のうち、より好ましい非芳香族複素環は下記の式

【化205】

20



30

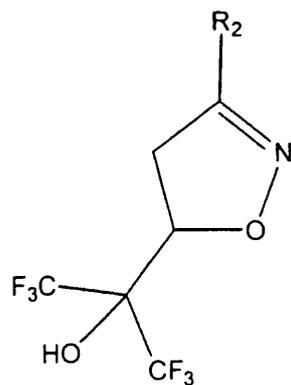
Ik

(式中、EはO、SまたはNから選択されるヘテロ原子である)を有する。

【0032】

最も好ましい非芳香族複素環は下記の式を有する：

【化206】

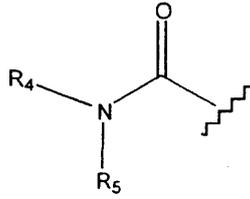


40

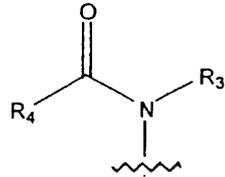
Im

(式中、R<sub>2</sub>は好ましくは下記の基

【化 2 0 7】

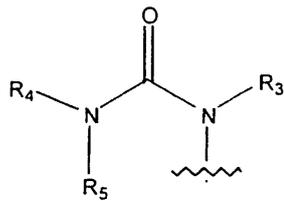


【化 2 0 8】



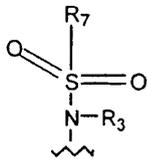
10

【化 2 0 9】

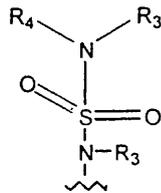


20

【化 2 1 0】

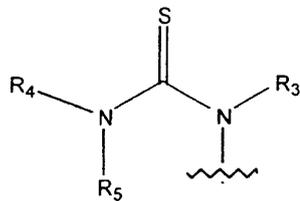


【化 2 1 1】

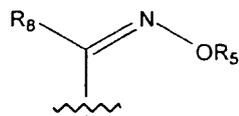


30

【化 2 1 2】

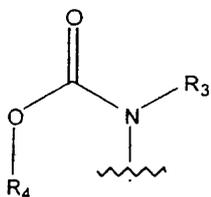


【化 2 1 3】



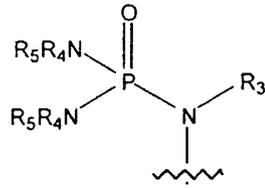
40

【化 2 1 4】

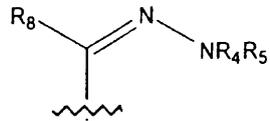


50

【化 2 1 5】

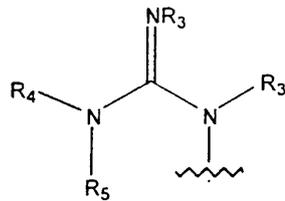


【化 2 1 6】

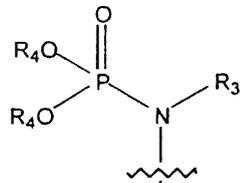


10

【化 2 1 7】



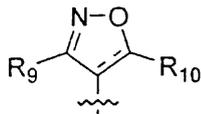
【化 2 1 8】



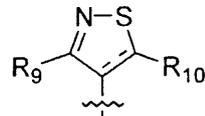
20

または

【化 2 1 9】

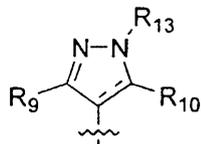


【化 2 2 0】

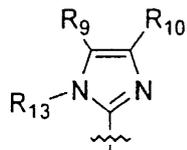


30

【化 2 2 1】

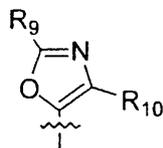


【化 2 2 2】

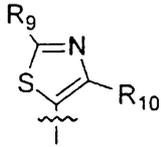


40

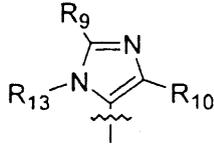
【化 2 2 3】



【化 2 2 4】

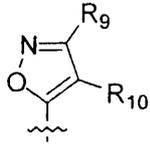


【化 2 2 5】

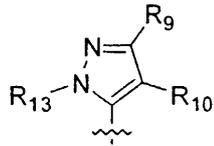


10

【化 2 2 6】

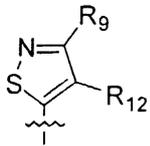


【化 2 2 7】

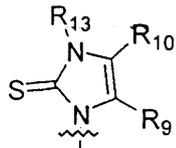


20

【化 2 2 8】

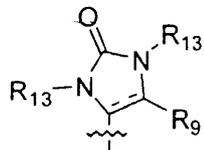


【化 2 2 9】

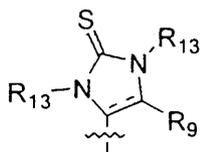


30

【化 2 3 0】

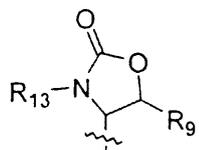


【化 2 3 1】

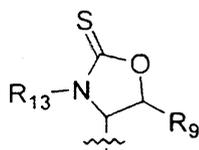


40

【化 2 3 2】



【化 2 3 3】



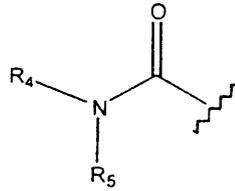
50

(式中、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ および $R_{13}$ は上記で定義されている)から選択される)。

【0033】

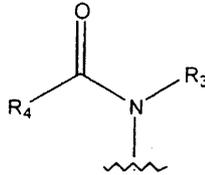
前記化合物(1m)の $R_2$ 基の中で、

【化234】

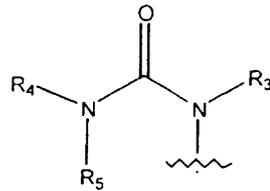


10

【化235】

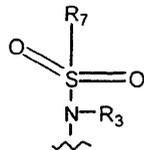


【化236】



20

【化237】



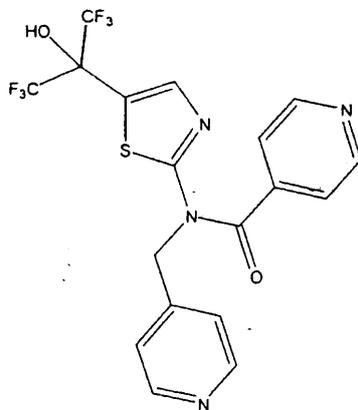
(式中、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ および $R_7$ は前述のとおりである)が最も好ましい。

【0034】

本発明の化合物(1)の典型例は

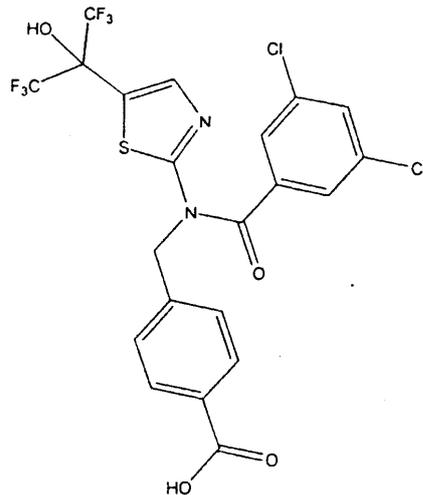
30

【化238】



40

## 【化 2 3 9】



10

である。

## 【 0 0 3 5】

## 定義

本明細書において用いられる「アルキル」とは、メチル、ペンチル、およびアダマンチルなどの、炭素および水素のみを含む環状、分枝状、または直鎖化学基を意味する。アルキル基は無置換でもよく、または、本発明の目的のために必要であれば、保護基で適当にブロックされていてもよい、一つもしくは複数の置換基、例えばハロゲン、アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、アミド、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、カルボキシ、カルボニル、ベンジルオキシ、アリール、ヘテロアリール、もしくは他の官能基で置換されていてもよい。アルキル基は飽和でもよく、または一つまたは複数の位置で不飽和（例えば、 $-C=C-$ または $-C=C-$ サブユニットを含んでいる）でもよい。典型的には、アルキル基は1個から12個の炭素原子、好ましくは1個から10個、より好ましくは1個から8個の炭素原子または3個から8個の炭素を含む環状基を含むことになる。

20

## 【 0 0 3 6】

本明細書において用いられる「低級アルキル」とは、アルキルのサブセットを意味し、したがって直鎖状、環状または分枝状である炭化水素置換基である。好ましい低級アルキルは、炭素1個から約6個のものであり、分枝状でも直鎖状でもよく、その構造の一部または全体として環状置換基を含んでいてもよい。低級アルキルの例には、ブチル、プロピル、イソプロピル、エチル、およびメチルが含まれる。同様に、「低級」という用語を用いる遊離基は、遊離基のアルキル部分に好ましくは1個から約6個の炭素を有する遊離基を意味する。

30

## 【 0 0 3 7】

本明細書において用いられる「アミド (amido)」とは、 $H-CON-$ またはアルキル- $CON-$ 、アリール- $CON-$ もしくはヘテロシクリル- $CON$ 基を意味し、ただしアルキル、アリールまたはヘテロシクリル基は本明細書に記載されている。

## 【 0 0 3 8】

本明細書において用いられる「アリール」とは、選択的に無置換でもよく、またはアミノ、シアノ、ヒドロキシル、低級アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ニトロ、ハロ、メルカプト、および他の置換基で置換されていてもよく、かつ一つまたは複数のヘテロ原子を含んでいても含んでいなくてもよい、単環（例えばフェニル）または複数の縮合環（例えばナフチルまたはアントリル）を有する置換または無置換芳香族遊離基を意味する。好ましい炭素環アリールはフェニルである。「ヘテロアリール」という用語は明らかに「アリール」に含まれることが意図される。好ましくはアリールという用語が複素環を表す場合、これを「ヘテロアリール」と呼び、一つまたは複数のヘテロ原子を有する。好ましいのは5または6員の単環式複素環である。したがって、好ましいヘテロアリールは、単一の環を有し、かつ環内にN、O、またはSなどの少なくとも1個のヘテロ原子を有する一価の

40

50

不飽和芳香族基であって、選択的に無置換でもよく、またはアミノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、ハロ、メルカプト、オキソ(したがってカルボニルを形成している)、および他の置換基で置換されていてもよい。ヘテロアリールの例には、チエニル、ピリジル、フリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チオジアゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、チアゾリルなどが含まれる。

**【0039】**

本定義において、アリール環上の置換は本発明の範囲内であることが明らかに意図される。置換が起こったら、遊離基は置換アリールと呼ばれる。アリール環上では、好ましくは一つから三つ、より好ましくは一つまたは二つ、最も好ましくは一つの置換が起こる。5員環における好ましい置換パターンは、特許請求されている分子への結合に対して2位に置換される。多くの置換基が有用であると考えられるが、好ましい置換基にはアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、ニトロ、ハロ、ハロアルキル、メルカプトなどの、アリール化合物で一般的に見られるものが含まれる。

10

**【0040】**

本明細書において用いられる「アミド (amide)」とは、RNR'CO- (R = アルキルの場合、アルカミノカルボニル-) およびRCONR' - (R = アルキルの場合、アルキルカルボニルアミノ-) の両方を含む。

20

**【0041】**

本明細書において用いられる「エステル」という用語は、ROCO- (R = アルキルの場合、アルコキシカルボニル-) およびRCOO- (R = アルキルの場合、アルキルカルボニルオキシ-) の両方を含む。

**【0042】**

本明細書において用いられる「アシル」とは、H-CO-またはアルキル-CO-、アリール-CO-もしくはヘテロシクリル-CO基を意味し、ただしアルキル、アリールまたはヘテロシクリル基は本明細書に記載されている。好ましいアシルは低級アルキルを含む。例示的アルキルアシル基には、ホルミル、アセチル、プロパノイル、2-メチルプロパノイル、1-ブチルアセチル、ブタノイルおよびパルミトイルが含まれる。

30

**【0043】**

本明細書において用いられる「ハロ」とは、クロロ、プロモ、フルオロまたはヨード原子の遊離基である。クロロ、プロモおよびフルオロが好ましいハロゲン化物である。「ハロ」という用語は、時に「ハロゲン」または「ハロゲン化物」と呼ばれる用語も意図する。

**【0044】**

本明細書において用いられる「ハロアルキル」とは、一つまたは複数のクロロ、プロモ、フルオロまたはヨード原子で置換された直鎖状もしくは分枝状または環状アルキル、アルケニルまたはアルキニルである炭化水素置換基を意味する。これらの中で最も好ましいものは、一つまたは複数の水素原子がフルオロで置換されているフルオロアルキルである。好ましいハロアルキルは、長さが炭素1個から約5個のものである。より好ましいハロアルキルは炭素1個から約4個、最も好ましいものは炭素1個から3個の長さである。当業者であれば、本明細書において用いられる「ハロアルキレン」とはハロアルキルのジラジカル変種を意味し、そのようなジラジカルはラジカル間、他の原子間、または親となる環と他の官能基との間のスペーサーとしてはたらきうることを理解すると思われる。例えば、リンカー-CHF-CHFはハロアルキレンジラジカルである。

40

**【0045】**

本明細書において用いられる「ヘテロシクリル」とは、飽和または不飽和の複素環遊離基を意味する。これらは置換されていても、無置換でもよく、任意の可能な原子価、好ましくは任意の可能な炭素または窒素を介して他と結合される。より好ましい複素環は5または6員環のものである。6員非芳香族単環式複素環において、一つまたは複数のヘテロ原

50

子が1個から3個までのO、NまたはSから選択され、複素環が5員非芳香族である場合、この環は好ましくはO、N、またはSから選択される1個または2個のヘテロ原子を有する。

【0046】

本明細書において用いられる「置換アミノ」とは、一つまたは二つのアルキル、アリール、またはヘテロシクリル基で置換されたアミノ遊離基を意味し、ただしアルキル、アリールまたはヘテロシクリル基は上記で定義されている。

【0047】

本明細書において用いられる「置換チオール」とは、Rがアルキル、アリール、またはヘテロシクリル基であるRS基を意味し、ただしアルキル、アリールまたはヘテロシクリル基は上記で定義されている。

10

【0048】

本明細書において用いられる「スルホニル」とは、アルキルSO<sub>2</sub>、アリールSO<sub>2</sub>、またはヘテロシクリル-SO<sub>2</sub>基を意味し、ただしアルキル、アリールまたはヘテロシクリル基は上記で定義されている。

【0049】

本明細書において用いられる「スルファミド」とは、アルキル-N-S(O)<sub>2</sub>N-、アリール-N-S(O)<sub>2</sub>N-またはヘテロシクリル-NS(O)<sub>2</sub>N基を意味し、ただしアルキル、アリールまたはヘテロシクリル基は本明細書に記載されている。

【0050】

本明細書において用いられる「スルホンアミド」とは、アルキル-S(O)<sub>2</sub>N-、アリール-S(O)<sub>2</sub>N-またはヘテロシクリル-S(O)<sub>2</sub>N基を意味し、ただしアルキル、アリールまたはヘテロシクリル基は本明細書に記載されている。

20

【0051】

本明細書において用いられる「ウレイド」とは、アルキル-NCON-、アリール-NCON-またはヘテロシクリル-NCON基を意味し、ただしアルキル、アリールまたはヘテロシクリル基は本明細書に記載されている。

【0052】

本明細書において用いられる「遊離基」とは本明細書に記載のもう一つの遊離基と環を形成することができる。そのような遊離基が結合する場合、当業者であれば、そのような場合に条件を満たさない原子価はないが、特定の置換、例えば水素への結合が形成されることを理解すると思われる。したがって、特定の遊離基が共に環を形成すると記載することができる。当業者であれば、そのような環は通常の化学反応によって形成することができ、また容易に生成することを理解すると思われる、そのような環およびそれらの形成法を構想することはいずれも、当業者の認識範囲内である。好ましいものは、3~7員、より好ましくは5または6員の環である。本明細書において用いられる「環」または「(複数の)環」という用語は、二つの遊離基の組み合わせによって形成される場合、複素環または炭素環遊離基と呼ばれ、そのような遊離基は飽和、不飽和、または芳香族でありうる。例えば、好ましい複素環系には、モルホリニル、ピペリジニル、イミダゾリル、ピロリジニル、およびピリジリルなどの複素環が含まれる。

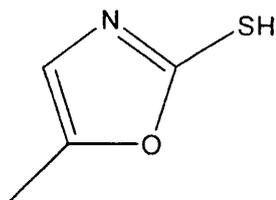
30

【0053】

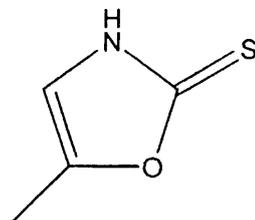
当業者であれば、本明細書に記載のいくつかの構造は、動力学的にそのような構造は一つまたは複数のそのような化合物の試料のほんのわずかな部分にすぎないことが理解される場合でも、他の化学構造で適切に表すことができる化合物の共鳴型または互変異性体でありうることを理解すると思われる。そのような共鳴型または互変異性体は本明細書に示されていないが、そのような化合物は本発明の範囲内であることが明らかに意図される。例えば、下位構造

40

## 【化 2 4 0】



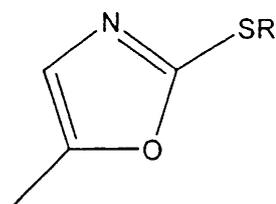
## 【化 2 4 1】



10

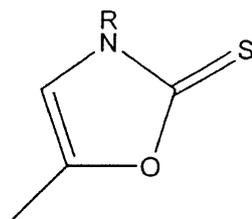
は明らかに同じ遊離基を表しており、いずれかへの言及は明らかに他方を意図している。加えて、下記の化合物は、Rが生物学的プロセスによってインサイチューで除去可能である場合には、プロドラッグを表しうる。

## 【化 2 4 2】



20

## 【化 2 4 3】



30

## 【0 0 5 4】

本明細書の化合物および組成物は、薬学的に許容されるカチオンまたはアニオンいずれの塩も特に意図する。「薬学的に許容される塩」とは、任意の酸性（例えばカルボキシル）基で形成されるアニオン塩、または任意の塩基性（例えばアミノ）基で形成されるカチオン塩である。1987年9月11日公開のJohnstonらの国際特許公開第87/05297号（参照として本明細書に組み入れられる）に記載されたとおり、多くのそのような塩が当技術分野において公知である。酸性基で形成可能な塩の好ましい対イオンには、アルカリ金属塩（ナトリウムおよびカリウムなど）およびアルカリ土類金属塩（マグネシウムおよびカルシウムなど）ならびに有機塩などの塩のカチオンが含まれうる。塩基性部位で形成可能な好ましい塩には、ハロゲン化物（塩化物塩など）などのアニオンが含まれる。当然のことながら、当業者であれば、多数の様々な塩を用いることができ、この様式において有用な有機または無機塩いずれの例も文献中に報告されていることを承知していると思われる。

40

## 【0 0 5 5】

本発明の化合物は、当技術分野において理解されているとおり、生体加水分解可能なプロドラッグとして提供しうることも明らかに意図される。本明細書において用いられる「プロドラッグ」とは、生物において生物学的プロセスに曝露されると、加水分解、代謝、誘導体化などを受けて所望の活性を有する活性物質を生じる任意の化合物である。当業者であれば、プロドラッグはプロドラッグとしていかなる活性を有していても有していなくてもよいことを理解すると思われる。本明細書に記載のプロドラッグは、安全かつ有効な

50

量で投与した場合に、治療する被検者に対して有害な作用は持たないことが意図される。これらには、例えば、生体加水分解可能なアミドおよびエステルが含まれる。「生体加水分解可能なアミド」とは、化合物の活性を基本的に妨害しないか、あるいは細胞、組織、またはヒト、哺乳動物、もしくは動物被検者によってインビボで容易に変換されて本発明の活性化化合物を生じるアミド化合物である。「生体加水分解可能なエステル」とは、これらの化合物の活性を妨害しないか、または動物によって容易に変換されて活性化式(1)の化合物を生じる、本発明のエステル化合物を意味する。そのような生体加水分解可能なプロドラッグは、当業者には理解され、規制ガイドラインに組み込まれている。

【0056】

本発明の化合物は光学中心を含みうるため、本明細書において言及される「光学異性体」、「立体異性体」、「鏡像異性体」、「ジアステレオマー」とは当技術分野において認められている標準的な意味を有し(「ハウリーの縮合化学辞典(Hawleys Condensed Chemical Dictionary)」第11版参照)、ラセミ体、またはそれらの光学異性体、立体異性体、鏡像異性体、ジアステレオマーのいずれとしてでも、特許請求されている化合物に含まれる。

10

【0057】

本明細書において用いられる「心血管疾患」には、不整脈、心房細動、うっ血性心不全、冠動脈疾患、高血圧、心筋梗塞、卒中、心室細動、その他の中でも特に狭心症などの心血管虚血および心血管系内の代謝シフトによって治療可能な状態が含まれる。

【0058】

本明細書において用いられる「代謝性疾患」という用語は、代謝の誤り、代謝における不均衡、または最適以下の代謝が起こる哺乳動物の障害を意味する。本明細書において用いられる代謝性疾患は、疾患自体は特定の代謝阻害が原因であっても、原因でなくてもよいが、代謝の調節を通じて治療することができる疾患も意図する。特に、そのような代謝性疾患は、グルコースおよび脂肪酸酸化経路に関連している。さらに詳細には、そのような代謝性疾患はMCDに関連するか、またはマロニルCoAのレベルによって調節される。これらの状態は全て、本明細書において「MCDまたはMCA関連障害」と総称する。

20

【0059】

組成物

本発明の組成物は下記を含む：

30

(a) MCD阻害化合物(1)、そのプロドラッグまたは薬学的塩の安全かつ有効な量；および

(b) 薬学的に許容される担体。

【0060】

前述のとおり、多くの疾患がMCD関連療法によって仲介されうる。したがって、本発明の化合物はこのMCD活性に関連する状態に関する治療法において有用である。

【0061】

したがって、本発明の化合物はこれらの状態の予防、管理および治療において用いるための薬学的組成物に製剤することができる。「レミントンの薬学(Remington's Pharmaceutical Sciences)」、Mack Publishing Company、ペンシルバニア州イーストンに開示されているものなどの、標準的な薬学的製剤法を用いる。

40

【0062】

本発明の化合物の「安全かつ有効な量」とは、本発明の様式で用いた場合に、被検者、組織、または細胞、好ましくは動物、より好ましくは哺乳動物において、過度の有害副作用(毒性、刺激、またはアレルギー反応など)なく、妥当な利益/危険比に見合った、一つまたは複数の活性部位でMCDを阻害するのに有効な量である。具体的な「安全かつ有効な量」とは、治療中の特定の状態、患者の身体状態、治療期間、併用療法があればその性質、用いる具体的剤形、用いる担体、その中での化合物の溶解性、および組成物にとって望ましい投与法などの因子に応じて変動することが明らかである。

【0063】

50

本発明の化合物に加えて、本発明の組成物は薬学的に許容される担体を含む。本明細書において用いられる「薬学的に許容される担体」という用語は、哺乳動物への投与に適した、一つまたは複数の適合性の固体または液体充填希釈剤またはカプセル化物質を意味する。本明細書において用いられる「適合性」という用語は、組成物の複数の成分が本発明の化合物と、および互いに、通常の使用状態で組成物の薬学的有効性を実質的に低下させる相互作用がないような様式で、混合可能であることを意味する。薬学的に許容される担体は、当然のことながら、それらが治療中の好ましくは動物、好ましくは哺乳動物への投与に適するように、十分に高純度で、十分に低毒性でなければならない。

【0064】

薬学的に許容される担体またはその成分として役立つ物質のいくつかの例は、乳糖、グルコース、およびショ糖などの糖類；トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプンなどのデンプン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、およびメチルセルロースなどのセルロースおよびその誘導体；トラガカント末；麦芽；ゼラチン；タルク；ステアリン酸およびステアリン酸マグネシウムなどの固体滑沢剤；硫酸カルシウム；落花生油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびカカオ脂などの植物油；プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびポリエチレングリコールなどのポリオール；アルギン酸；トウインなどの乳化剤；ラウリル硫酸ナトリウムなどの湿潤剤；着色剤；着香剤；錠剤化剤、安定化剤；抗酸化剤；保存剤；発熱性物質を含まない水；等張食塩水；ならびにリン酸緩衝溶液である。

10

【0065】

本発明の化合物と共に用いるための薬学的に許容される担体の選択は、基本的に化合物を投与する方法によって決定される。

20

【0066】

本発明の化合物を注射する場合、好ましい薬学的に許容される担体は、pHを約7.4に調節した、血液適合性懸濁化剤を含む滅菌生理食塩水である。特に、全身投与のための薬学的に許容される担体には、糖類、デンプン、セルロースおよびその誘導体、麦芽、ゼラチン、タルク、硫酸カルシウム、植物油、合成油、ポリオール、アルギン酸、リン酸緩衝溶液、乳化剤、等張食塩水、および発熱性物質を含まない水が含まれる。非経口投与のために好ましい担体には、プロピレングリコール、オレイン酸エチル、ピロリドン、エタノール、およびゴマ油が含まれる。好ましくは、非経口投与のための組成物中の薬学的に許容される担体は、全組成物の少なくとも約90重量%を構成する。

30

【0067】

本発明の組成物は、好ましくは、単位投与剤形で提供される。本明細書において用いられる「単位投与剤形」とは、適正な医学的基準に従い、動物、好ましくは哺乳動物被検者に、一回で投与するのに適した化合物の量を含む、本発明の組成物である。（しかし、一回または単位投与剤形の調製は、その剤形が一日一回または一治療クールにつき一回投与されることを意味するものではない。単回投与が特に除外されることはないが、そのような剤形は一日あたり一回、二回、三回またはそれ以上投与されることが意図され、一治療クール中に複数回投与されることが予想される。当業者であれば、製剤は全治療クールを特に意図するものではなく、そのような決定は製剤よりも治療分野の技術者にまかされることを理解すると思われる。）これらの組成物は好ましくは約5mg（ミリグラム）から、より好ましくは約10mgから約1000mgまで、より好ましくは約500mgまで、最も好ましくは約300mgまでの選択された化合物を含む。

40

【0068】

本発明の組成物は、（例えば）経口、鼻内、直腸内、局所（経皮を含む）、眼内、脳内、静脈内、筋肉内、または非経口投与に適した様々な剤形のいずれであってもよい。（当業者であれば、経口および鼻内組成物は吸入によって投与され、利用可能な方法を用いて調製される組成物を含むことを理解すると思われる。）望ましい特定の投与経路に応じて、当技術分野において公知の様々な薬学的に許容される担体を用いることができる。これらには固体または液体の充填剤、希釈剤、水溶性増大物質（hydrotropies）、界面活性剤

50

、およびカプセル化物質が含まれる。化合物の阻害活性を実質的に妨害しない、自由選択の薬学的活性物質が含まれていてもよい。化合物と共に用いる担体の量は、化合物の単位用量あたりの投与のための物質の実用量を提供するのに十分な量である。本発明の方法において有用な剤形を調製するための技法および組成物は下記の引用文献に記載されており、これらはすべて参照として本明細書に組み入れられる：「現代の薬剤学 (Modern Pharmaceutics)」、第9章および第10章 (BankerおよびRhodes編、1979)；Liebermanら、「医薬品の剤形：錠剤 (Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets)」(1981)；およびAnsel、「医薬品剤形概論 (Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms)」第2版 (1976)。

#### 【0069】

錠剤、カプセル剤、粒剤および原薬粉末などの固体剤形を含む、様々な経口剤形を用いることができる。これらの経口剤形は安全かつ有効な量、通常は少なくとも約5%、好ましくは約25%から約50%の化合物を含む。錠剤は、適当な結合剤、滑沢剤、希釈剤、崩壊剤、着色剤、着香剤、流動性誘導剤 (flow-inducing agents)、および融解剤を含む、圧縮錠剤、湿製錠剤、腸溶錠、糖衣錠、フィルムコーティング錠、または多重圧縮錠剤であってもよい。液体経口剤形には、適当な溶媒、保存剤、乳化剤、懸濁化剤、希釈剤、甘味料、融解剤、着色剤および着香剤を含む、水溶液、乳剤、懸濁剤、非発泡性粒剤から再構成された溶液および/または懸濁剤、ならびに発泡性粒剤から再構成された発泡性製剤が含まれる。

#### 【0070】

経口投与用の単位投与剤形の調製に適した薬学的に許容される担体は、当技術分野において公知である。錠剤は典型的には、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、マンニトール、乳糖およびセルロースなどの不活性希釈剤；デンプン、ゼラチンおよびショ糖などの結合剤；デンプン、アルギン酸およびクロスカルメロースなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸およびタルクなどの滑沢剤としての通常の薬学的適合性補助剤を含む。混合粉末の流動特性を改善するために、二酸化ケイ素などの流動促進剤を用いることもできる。外観のために、FD&C色素などの着色剤を加えることもできる。アスパルテーム、サッカリン、メントール、ペパーミント、およびフルーツ風味などの甘味料および着香剤は、咀嚼錠のための有用な補助剤である。カプセルは典型的には、一つまたは複数の前述の固体希釈剤を含む。担体成分の選択は、味、費用、および貯蔵中の安定性などの二次的考察に依存するが、これらは本発明の目的のためには重大ではなく、当業者であれば容易に行うことができる。

#### 【0071】

経口組成物には液剤、乳剤、懸濁剤なども含まれる。そのような組成物の調製に適した薬学的に許容される担体は、当技術分野において公知である。シロップ剤、エリキシル剤、乳剤および懸濁剤用の担体の典型的成分には、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、液状ショ糖、ソルビトールおよび水が含まれる。懸濁剤のために、典型的懸濁化剤には、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、AVICEL RC-591、トラガカントおよびアルギン酸ナトリウムが含まれ；典型的湿潤剤には、レシチンおよびポリソルベート80が含まれ；典型的保存剤には、メチルパラベンおよび安息香酸ナトリウムが含まれる。経口液体組成物は、前述の甘味料、着香剤および着色剤などの一つまたは複数の成分も含むことができる。

#### 【0072】

そのような組成物は、本発明の化合物が所望の局所適用の近くで、または所望の作用を延長するため様々な時間に、消化管内に放出されるように、通常の方法、典型的にはpHまたは時間依存的コーティングによりコーティングされていてもよい。そのような剤形には典型的には、一つまたは複数の酢酸フタル酸セルロース、酢酸フタル酸ポリビニル、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、オイドラギットコーティング、ワックスおよびセラックが含まれるが、これらに限定されることはない。

#### 【0073】

本発明の組成物は選択的に他の活性薬物を含んでいてもよい。

【0074】

本発明の化合物の全身送達を行うために有用な他の組成物には、舌下、口腔内および鼻内剤形が含まれる。そのような組成物は典型的には、ショ糖、ソルビトールおよびマンニトールなどの可溶性充填物質；ならびにアラビアゴム、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの結合剤を含む。前述の流動促進剤、滑沢剤、甘味料、着色料、抗酸化剤および着香剤も含むことができる。

【0075】

本発明の組成物は、被検者に局所投与、例えば、被検者の表皮もしくは上皮組織上への組成物の直接適用もしくは散布により、または「パッチ」を介して経皮的に投与することもできる。そのような組成物には、例えばローション、クリーム、液剤、ゲルおよび固形剤が含まれる。これらの局所組成物は、好ましくは安全かつ有効な量、通常は少なくとも約0.1%、好ましくは約1%から約5%の化合物を含む。局所投与に適した担体は、好ましくは持続性フィルムとして皮膚上の適所に残り、発汗または水中への浸漬による除去に抵抗する。一般に、担体は性質上有機物であり、化合物をその中に分散または溶解させることができる。担体は薬学的に許容される軟化剤、乳化剤、増粘剤、溶媒などを含んでいてもよい。

10

【0076】

投与方法

本発明の化合物および組成物は、局所または全身投与することができる。全身適用には、化合物を体の組織内に導入する任意の方法、例えば関節内、くも膜下腔内、硬膜外、筋肉内、経皮、静脈内、腹腔内、皮下、舌下投与、吸入、直腸内、または経口投与が含まれる。本発明の化合物は、経口投与することが好ましい。

20

【0077】

投与する化合物の具体的な用量、ならびに治療期間は、治療担当医師によって個別に配慮されるべきである。典型的には、ヒト成人（体重約70kg）に対しては、一日あたり約5mgから、好ましくは約10mgから約3000mgまで、より好ましくは約1000mgまで、より好ましくは約300mgまでの選択した化合物を投与する。これらの用量範囲は例示のためにすぎず、毎日の投与は前述の因子に応じて調節しうることが理解される。

【0078】

前述のすべてにおいて、当然のことながら、本発明の化合物は単独または混合物として投与ことができ、組成物は適応症のために適当な追加の薬物または賦形剤をさらに含むこともできる。例えば、心血管疾患の治療において、本発明は遮断薬、カルシウム拮抗薬、ACE阻害剤、利尿薬、アンギオテンシン受容体阻害剤、または既知の心血管治療薬もしくは治療法と共に用いることが明らかに意図される。したがって、この例では、本発明の新規化合物または組成物は、別の活性物質と共に投与する際に有用であり、単回投与剤形または組成物に組み合わせることができる。

30

【0079】

組成物は、小さいユニラメラ小胞、大きいユニラメラ小胞、およびマルチラメラ小胞などのリポソーム送達システムの形で投与することもできる。リポソームは、コレステロール、ステアシルアミン、またはホスファチジルコリンなどの様々なリン脂質から形成することができる。

40

【0080】

本発明の化合物の調製

本発明の化合物を調製する際に用いる出発原料は公知であるか、公知の方法によって調製するか、または市販されている。当業者には、本明細書において特許請求されている化合物に関連する前駆体および官能基を調製する方法は、文献中に一般に記載されていることが明らかであると思われる。当業者は、文献および本開示を読めば、特許請求されているいかなる化合物も調製する能力が十分にあると考えられる。

【0081】

50

有機化学分野の技術者であれば、これ以上の指示なしに操作を容易に行うことができる、すなわち、これらの操作を行うことは、当業者の領域および技量で十分可能であることが認められる。これらには、カルボニル化合物の対応するアルコールへの還元、酸化、アシル化、求電子および求核両方の芳香族置換、エーテル化、エステル化およびけん化などが含まれる。これらの操作は、March、「上級有機化学 (Advanced Organic Chemistry)」(Wiley)、CareyおよびSundberg、「上級有機化学 (Advanced Organic Chemistry)」などの標準の教科書に記載されている。

【0082】

当業者であれば、特定の反応は、分子内の他の官能基がマスクまたは保護されている場合に最も良好に進行し、したがっていかなる望ましくない副反応も回避され、かつ/または反応収率が高まることを容易に理解すると思われる。当業者は、そのような収率上昇を達成するため、または望ましくない反応を避けるために、保護基を用いることが多い。これらの反応は文献中に見いだされ、当業者の領域で十分に実施可能でもある。これらの操作の多くの例は、例えば、T. GreeneおよびP. Wuts、「有機合成における保護基 (Protecting Groups in Organic Synthesis)」第2版、John Wiley & Sons (1991)に見いだすことができる。

10

【0083】

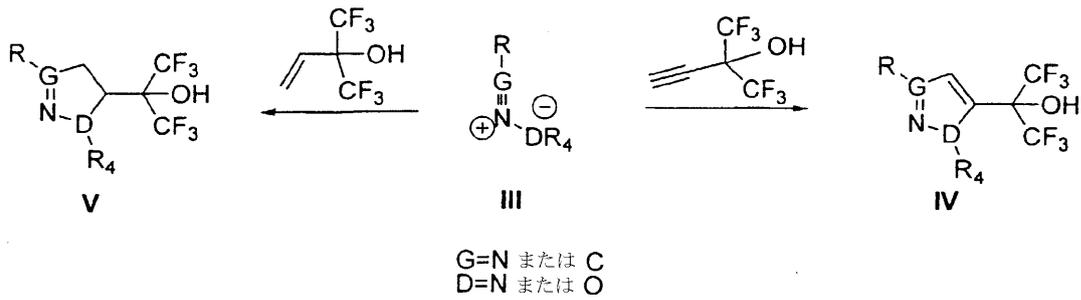
下記の例示的スキームは、読者の手引きのために提供され、本明細書において例示される化合物を調製するための好ましい方法を示している。これらの方法は限定的なものではなく、これらの化合物を調製するために他の経路も用いることが明らかであると思われる。そのような方法には、コンビナトリアルケミストリーを含む固相化学が特に含まれる。当業者は、文献および本開示記載のこれらの方法によりこれらの患者を調製する能力が十分にあると考えられる。

20

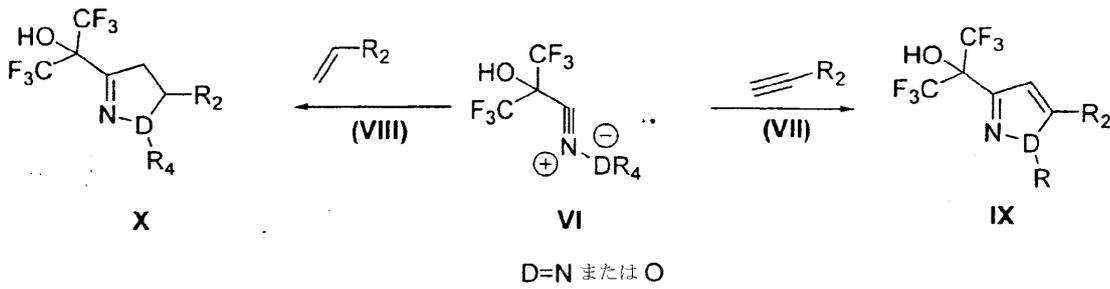
【0084】

【化 2 4 4】

## スキーム 1a

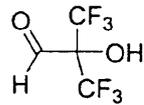


10



20

1.  $NH_2DR_4$
2. NBS または NCS
3. 塩基



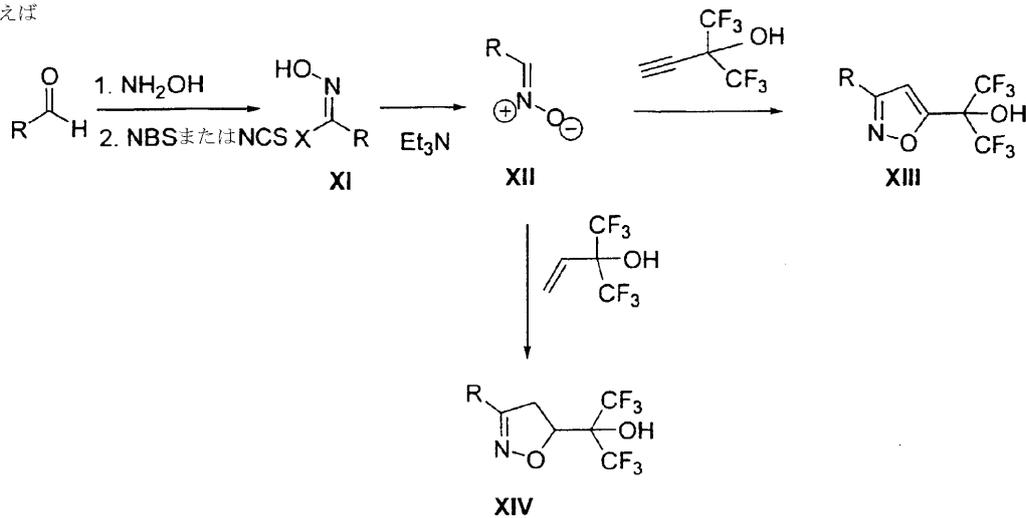
30

【 0 0 8 5】

## 【化 2 4 5】

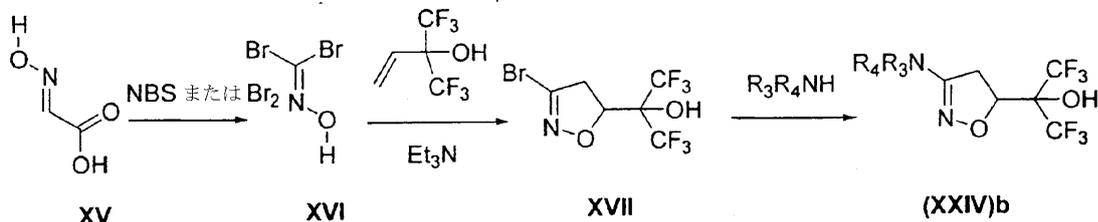
## スキーム 1b

例えば



10

R=-COOH の場合



20

## 【 0 0 8 6】

スキーム1aに示すとおり、双極子 (III) の1,1,1-トリフルオロ-2-トリフルオロメチル-ブタ-3-イン-2-オールまたは1,1,1-トリフルオロ-2-トリフルオロメチル-ブタ-2-エン-2-オールとの1,3-双極性付加環化により、関連する5員複素環のヘキサフルオロイソプロパノール誘導体 (IV) または (V) を得ることができる。

30

## 【 0 0 8 7】

または、5員複素環のヘキサフルオロイソプロパノール誘導体 (IX) または (X) は、ヘキサフルオロイソプロパノールを含む双極子 (VI) のアルキン (VII) またはアルケン (VIII) との付加環化から合成することができる。

## 【 0 0 8 8】

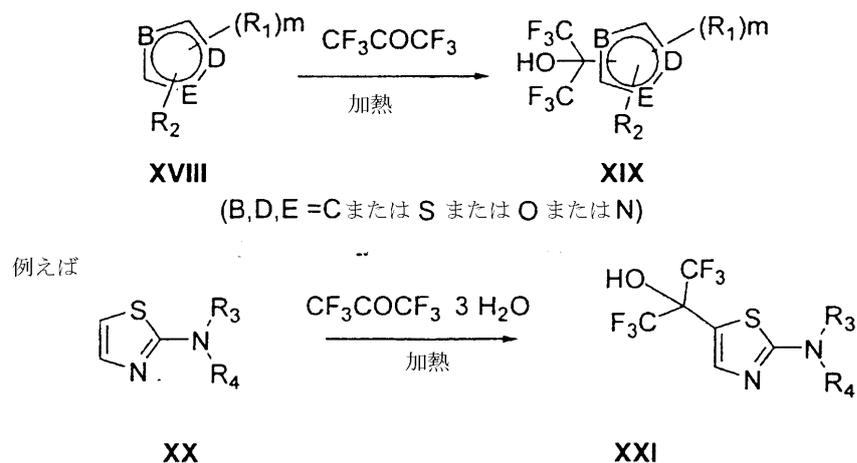
例えば (スキーム1b)、ニトリルオキシド (XII) の1,1,1-トリフルオロ-2-トリフルオロメチル-ブタ-3-イン-2-オールまたは1,1,1-トリフルオロ-2-トリフルオロメチル-ブタ-2-エン-2-オールとの付加環化により、それぞれイソキサゾールまたはイソキサゾリンのヘキサフルオロイソプロパノール誘導体 (XIII) または (XIV) が得られる。ニトリルオキシド (XII) は、アルデヒドとヒドロキシアミンとの縮合から調製されるアルドキシム (XI) から、塩素化または臭素化剤および弱塩基との処理によりインサイチューで生成することができる。しかし、ヒドロキシイミノ酢酸 (XV) の臭素化により二臭化ヒドロキシ-カルボンイミド酸 (XVI) を得、これは (II) と反応して2-(3-プロモ-4,5-ジヒドロ-イソキサゾル-5イル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール (XVII) を生成する。(XVII) のアルキルアミンとの反応により、対応するアルキルアミノ誘導体 (XXIV) b が得られる。

40

## 【 0 0 8 9】

【化 2 4 6】

スキーム 2



【 0 0 9 0】

スキーム2は、芳香族複素環 (XVIII) をヘキサフルオロアセトンと反応させることによるヘキサフルオロイソプロパノール誘導体 (XIX) の調製法を示している。例えば、2-アルキルアミノ-1,3-チアゾールまたはアミノ-1,3-チアゾール (XX) のヘキサフルオロアセトン水和物との加熱条件下での反応により、1,3-チアゾールのヘキサフルオロイソプロパノール誘導体 (XXI) を生じる。

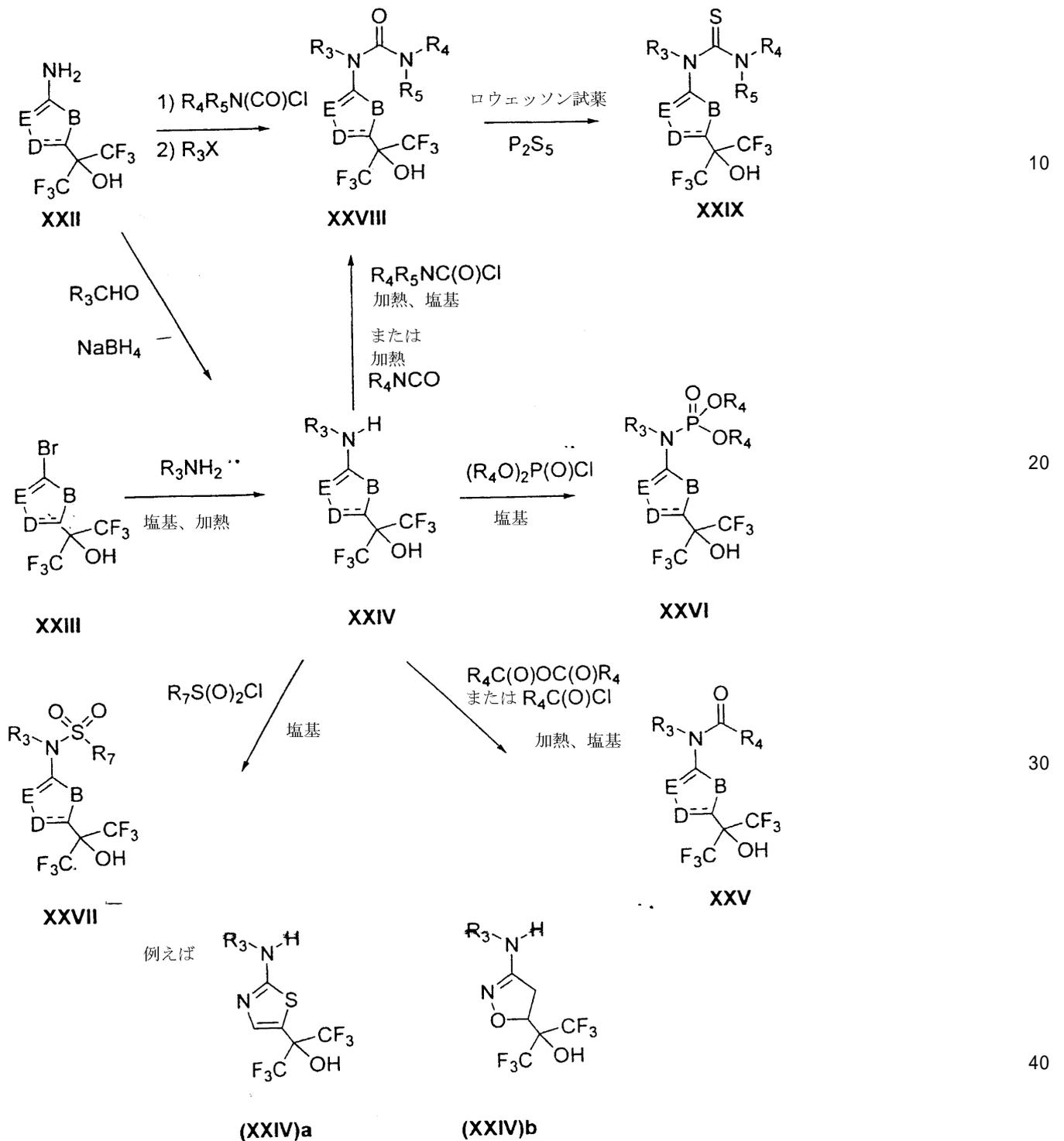
【 0 0 9 1】

10

20

## 【化 2 4 7】

## スキーム 3



10

20

30

40

## 【0092】

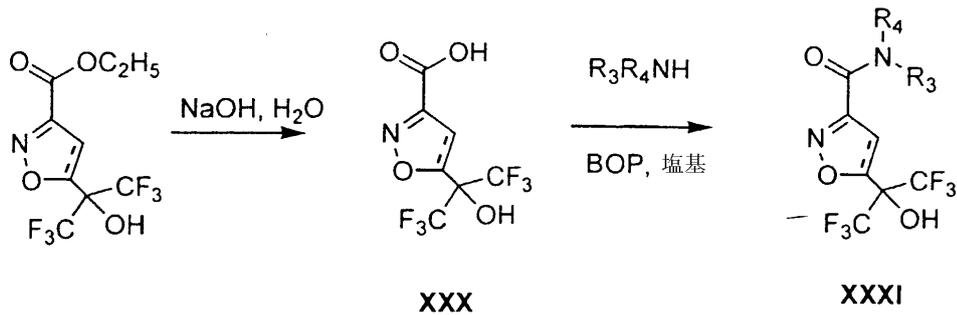
5員芳香族または非芳香族複素環のヘキサフルオロイソプロパノール誘導体 (XXIV)、例えば2-N-アルキルチアゾリル-ヘキサフルオロイソプロパノール (XXIV) a、または1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(3-アルキルアミノ-4,5-ジヒドロ-イソキサゾル-5-イル)-プロパン-2-オール (XXIV) bを、スキーム3に示す反応条件下で対応するアミド (XXV)、リン酸アミド (XXVI)、スルホンアミド (XXVII)、尿素 (XXVIII)、カルバメート (XXV、 $R_4 = OR_3$ ) およびチオ尿素 (XXIX) に変換する。

50

【 0 0 9 3 】

【 化 2 4 8 】

スキーム 4



10

【 0 0 9 4 】

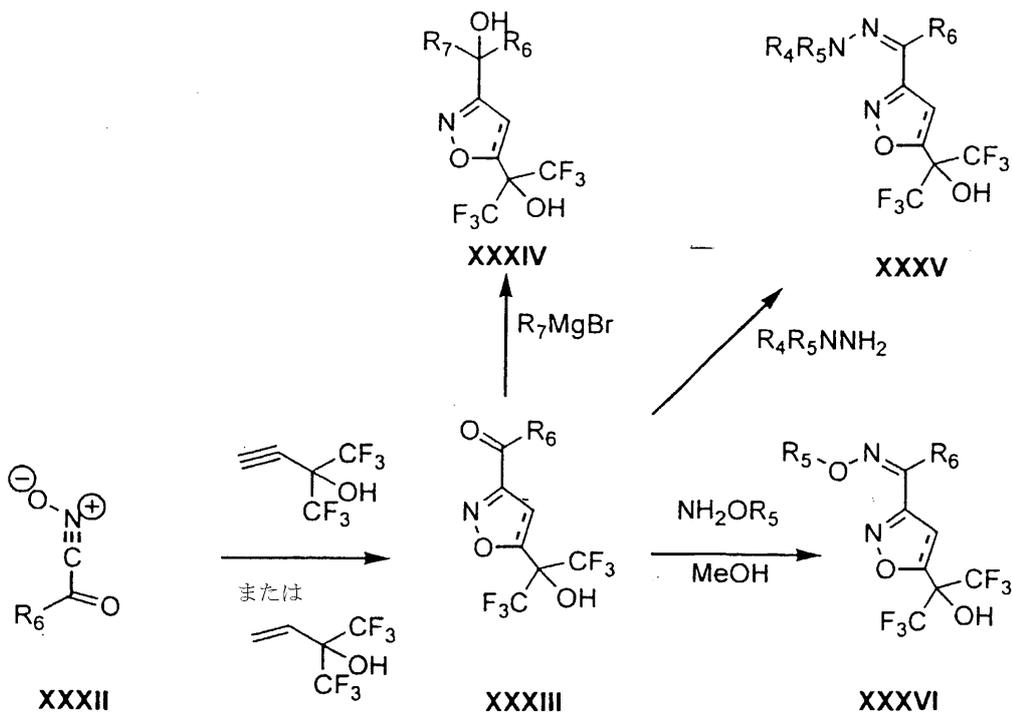
スキーム4に示すとおり、イソキサゾリンまたはイソキサゾールのアミド誘導体 (XXXI) は、(ベンゾトリアゾル-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (Bop) などのカップリング試薬および塩基存在下、酸誘導体 (XXX) のアミンとのカップリングから調製する。

【 0 0 9 5 】

【 化 2 4 9 】

20

スキーム 5



30

40

【 0 0 9 6 】

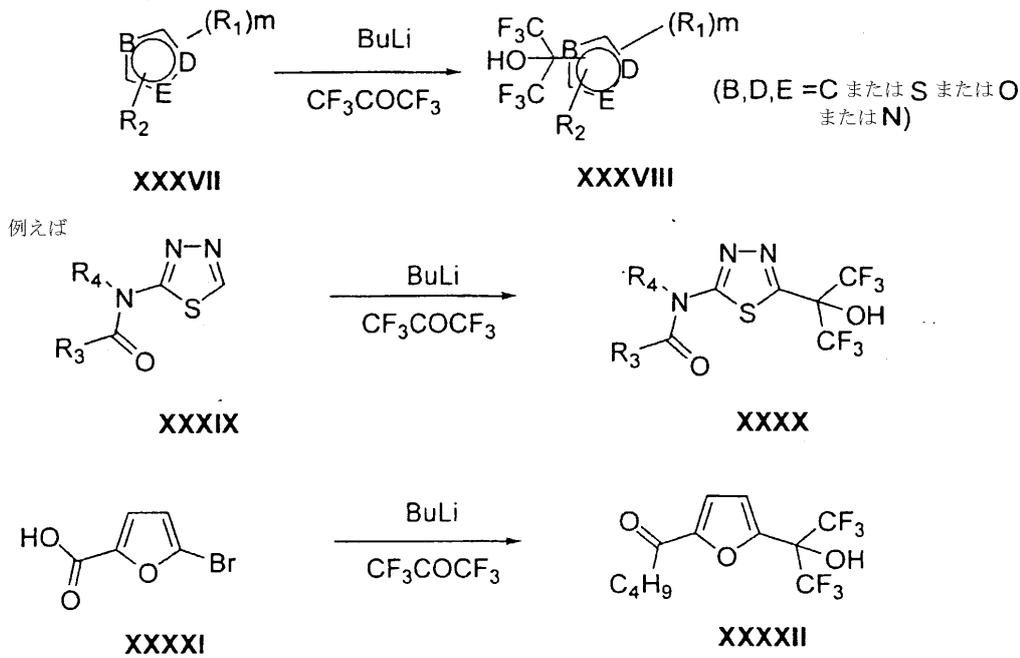
スキーム5に示すとおり、示した反応条件下で、イソキサゾリンまたはイソキサゾールのアルコール (XXXIV)、ヒドラゾン (XXXV)、およびオキシム (XXXVI) 誘導体は、関連するニトリルオキシド (XXXII) の1,1,1-トリフルオロ-2-トリフルオロメチル-ブタ-3-イン-2-オールまたは1,1,1-トリフルオロ-2-トリフルオロメチル-ブタ-2-エン-2-オールとの1,3-双極性反応から調製される一般的なケトン/アルデヒド中間体 (XXXIII) を介して調製することができる。

【 0 0 9 7 】

50

【化250】

## スキーム 6



10

20

30

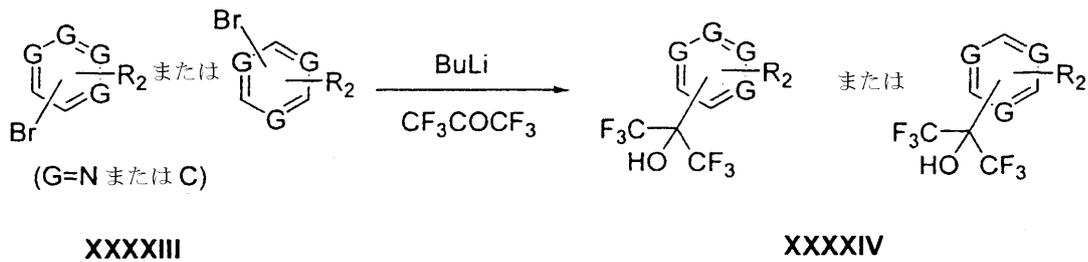
【0098】

スキーム6において、5員芳香族複素環のヘキサフルオロイソプロパノール誘導体 (XXXVIII) への代替アプローチは、ヘキサフルオロアセトンと、(XXXVII) から生成することができる有機金属化合物との反応を含む。したがって、市販の2-アルキルアミノ-チアジアゾールと酸塩化物との反応によって調製される中間体 (XXXIX) のリチオ化後、ヘキサフルオロアセトンの添加により、所望のヘキサフルオロイソプロパノール誘導体 (XXXX) が得られる。一方、5-プロモ-2-フロン酸 (XXXXI) と過剰量のn-ブチルリチウムとの反応後、ヘキサフルオロアセトンで処理することにより、1-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フラン-2-イル}ペンタン-1-オン (XXXXII) が得られる。

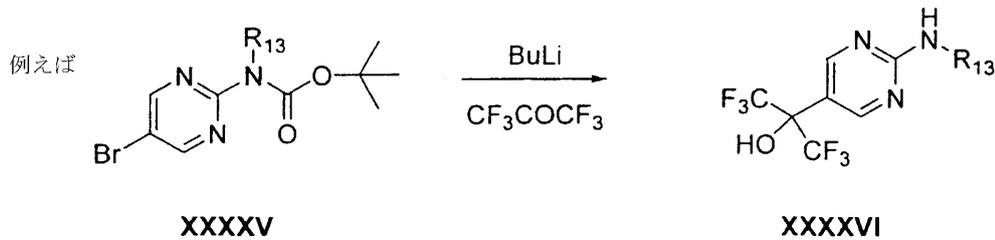
【0099】

## 【化251】

## スキーム 7



10



20

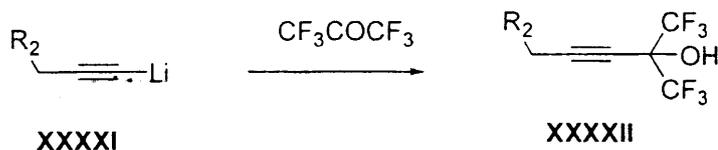
## 【0100】

1個から4個の窒素原子を含む6員複素環のヘキサフルオロイソプロパノール誘導体 (XXXXIV) は、スキーム7に示す方法によって調製することができる。したがって、5-プロモ-2-アミノピリミジン誘導体 (XXXXV) のn-ブチルリチウム処理によってハロゲン-リチウム交換が起こり、その後の対応するリチウム中間体とヘキサフルオロアセトンとの反応により、ヘキサフルオロイソプロパノールピリミジン誘導体 (XXXXVI) が生成する。

## 【0101】

## 【化252】

## スキーム 8



30

## 【0102】

スキーム8は、アルキニルヘキサフルオロイソプロパノール誘導体の合成法を示している。例えば、ヘキサフルオロアセトンと、アルキンのn-ブチルリチウム処理によって調製されるアルキニルリチウム (XXXXVII) との反応により、アルキニルヘキサフルオロイソプロパノール誘導体 (XXXXVIII) が得られる。

## 【0103】

40

## 生物活性

## インビトロMCD阻害アッセイ：

文献に記載されているマロニル-CoA脱炭酸酵素活性アッセイのための分光光度的方法を、高処理量様式でMCD阻害活性アッセイに合わせて改変する (Kolattukudyら、Methods in Enzymology 71: 150 (1981))。下記の試薬を96穴滴定プレートに加える：トリス-HCl緩衝液、20  $\mu\text{L}$ ；DTE、10  $\mu\text{L}$ ；l-リンゴ酸塩、20  $\mu\text{L}$ ；NAD、10  $\mu\text{L}$ ；NADH、25  $\mu\text{L}$ ；水、80  $\mu\text{L}$ ；リンゴ酸脱水素酵素、5  $\mu\text{L}$ 。これらの内容物を混合し、2分間インキュベートした後、クエン酸シンターゼ5  $\mu\text{L}$ を加える。化合物と、続いてラット心臓から調節したマロニル-CoA脱炭酸酵素5  $\mu\text{L}$ およびマロニル-CoA 20  $\mu\text{L}$ を加える。内容物をインキュベートし、460nmでの吸光度を測定する。

50

## 【 0 1 0 4 】

活性化化合物を、MCD活性の50%阻害を引き起こす化合物濃度（ $IC_{50}$ ）で特徴付ける。好ましい化合物は $10\mu\text{M}$ 未満の $IC_{50}$ 値を有する。最も好ましい化合物は $100\text{nM}$ 未満の $IC_{50}$ 値を有する。

## 【 0 1 0 5 】

（表 1）MCD阻害剤の $IC_{50}$

化合物	$IC_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )
実施例 1-2-1	0.024
実施例 1-2-2	0.177
実施例 1-3-1	0.213
実施例 1-4	0.463
実施例 3	0.124
実施例 4	2.748
実施例 7-1	0.739
実施例 8-3-1	0.060
実施例 8-3-3	0.127
実施例 9-2	3.71
実施例 11-1	0.388

10

20

## 【 0 1 0 6 】

灌流ラット心臓におけるグルコース酸化および脂肪酸酸化測定

雄Sprague-Dawleyラット由来の動いている摘出心臓を、 $5\text{mmol/L}$ のグルコース； $100\mu\text{U/mL}$ のインスリン； $3\%$ BAS；および $1.2\text{mmol/L}$ のパルミチン酸塩を含む、改変クレブス-ヘンゼライト液と共に60分間の有酸素灌流期間に供する。これらの試験では、インビボで認められる心臓の代謝的需要を概算するために、動いている心臓を用いる（Kantorら、Circulation Research 86: 580-588 (2000)）。被験化合物を灌流期間開始の5分後に加える。

30

## 【 0 1 0 7 】

グルコース酸化速度を、 $[U^{14}]$ -グルコースを含む緩衝液で灌流した心臓により生成される $^{14}\text{CO}_2$ の定量的回収によって求める。脂肪酸酸化速度は、 $[^{14}\text{C}]$ パルミチン酸塩を含む緩衝液で灌流した心臓により生成される $^{14}\text{CO}_2$ の定量的回収によって求める（McNeill, J. H., 「心血管機能の測定 (Measurement of cardiovascular function)」、第2章、CRC Press、ニューヨーク (1997)）。

## 【 0 1 0 8 】

活性化化合物を対照実験（DMSO）に比べてのグルコース酸化の増大によって特徴付ける。グルコース酸化の統計的に有意な増大を引き起こす化合物を活性であると考え。好ましい化合物は、 $20\mu\text{M}$ でグルコース酸化の統計的に有意な増大を引き起こす。統計的有意性は適宜対応のある、または対応のない試料に対するスチューデントt検定を用いて計算した。 $P < 0.05$ の結果を統計的に有意と考える。

40

## 【 0 1 0 9 】

実施例

本発明をさらに詳しく例示するために、下記の実施例が含まれる。実施例は、当然のことながら、本発明を特に制限すると解釈されるべきではない。特許請求の範囲内でのこれらの実施例の変更は、当業者の範囲内であり、本明細書において記載され、主張されている本発明の範囲内に入ると考えられる。読者は、本開示を読み、当技術分野の技能を備えた当業者であれば、網羅的な実施例なしで、本発明を調製し、用いることができることを理解すると思われる。

50

## 【 0 1 1 0 】

本明細書において用いる商標は単なる例であり、本発明の時点で用いられる例示的材料を反映している。当業者であれば、ロット、製造工程などにおける変動が予想されることを理解すると思われる。したがって、実施例およびその中で用いる商標は非限定的なもので、限定されることを意図しておらず、当業者が本発明の一つまたは複数の態様を実施するために、いかにして選択しうるかを例示しているにすぎない。

## 【 0 1 1 1 】

$^1\text{H}$ 核磁気共鳴スペクトル (NMR) は、特に記載がない限り、 $\text{CDCl}_3$  または他の示された溶媒中、Varian NMR分光計 (Unity Plus 400、 $^1\text{H}$ 用の400 MHz) で測定し、ピークの位置はテトラメチルシランから低磁場への100万分率 (ppm) で表す。ピークの多重度は次のとおりを示す：s = 一重線、d = 二重線、t = 三重線、m = 多重線。

10

## 【 0 1 1 2 】

下記の略語は指定の意味を有する：

Bn = ベンジル

DMAP = 4-(ジメチルアミノ)-ピリジン

DMF = N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO = ジメチルスルホキシド

ESIMS = 電子スプレー質量分析

$\text{Et}_3\text{N}$  = トリエチルアミン

EtOAc = 酢酸エチル

20

ロウエッソン試薬 = 2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3,2,4-ジチアジホスフェタン-2,4-ジスルフィド

$\text{MgSO}_4$  = 硫酸マグネシウム

$\text{NaHCO}_3$  = 炭酸水素ナトリウム

NBS = N-ブロモスクシンイミド

NCS = N-クロロスクシンイミド

$\text{NH}_4\text{Cl}$  = 塩化アンモニウム

Ph = フェニル

Py = ピリジン

r. t. = 室温

30

THF = テトラヒドロフラン

TLC = 薄層クロマトグラフィ

アルキル基の略語

Me = メチル

Et = エチル

n-Pr = ノルマルプロピル

i-Pr = イソプロピル

c-Pr = シクロプロピル

n-Bu = ノルマルブチル

i-Bu = イソブチル

40

t-Bu = 三級ブチル

s-Bu = 二級ブチル

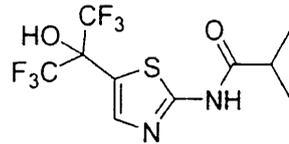
c-Hex = シクロヘキシル

## 【 0 1 1 3 】

実施例1-1-1

2-メチル-N-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオメチル)エチル]-1,3-チアゾル-2-イル}プロパンアミドの調製

## 【化 2 5 3】



## 段階1

2-(2-アミノ-1,3-チアゾル-5-イル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オールの調製

2-アミノチアゾール200mg (2mmol) およびヘキサフルオロアセトン三水和物 (880mg、4 mmol) の混合物に触媒量のモレキュラーシーブス粉末 (4A) を加えた。混合物を100 で8 10 時間加熱した。酢酸エチルを加え、混合物をろ過した。有機溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をTHFおよびヘキサン中で再結晶して、表題生成物 (389mg) を白色固体で得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 7.12 (s, 1H), 7.45 (brs,

2H), 8.85(s, 1H); ESIMS:  $m/z$  267 (M+H)

## 【 0 1 1 4 】

## 段階2

上で得た2-(2-アミノ-1,3-チアゾル-5-イル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2- 20 オール (267mg、1mmol) のトリエチルアミン (150mg、1.49mmol) およびTHF (10ml) の溶液に、塩化イソブチリル (110mg、1.03mmol) を室温に加えた。反応混合物を30分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をEtOAcに溶解した。有機層を水および食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、濃縮した。残渣をTHFおよびヘキサン中で再結晶して、表題化合物 (282mg) を白色固体で得た。

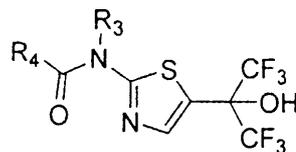
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 1.08 (d, 6H), 2.72 (m, 1H), 7.60

(s, 1H), 9.10 (brs, 1H), 12.3 (brs, 1H); ESIMS: 319 (M-OH)

## 【 0 1 1 5 】

(表 2) 下記の化合物を実施例1-1-1に記載の方法に従って調製する。

## 【化 2 5 4】



30

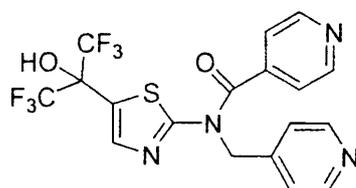
実施例	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
実施例 1-1-1	H	i-Pr-
実施例 1-1-2	H	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
実施例 1-1-3	H	..Ph-

## 【 0 1 1 6 】

## 実施例1-2-1

N-(ピリジン-4-イルメチル)-N-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロ 40 メチル)エチル]-1,3-チアゾル-2-イル}ピリジン-4-カルボキサミドの調製

## 【化 2 5 5】



## 段階1

1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-{2-[(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]-1,3-チアゾル-5- 50

## イル}-プロパン-2-オールの調製

トルエン (50ml) 中、2-アミノチアゾール (3g、30mmol) および4-ピリジンカルボキシルアルデヒド (3.21g、30mmol) の混合物を、ディーン-スターク水分離器を用いて3時間還流した。溶媒を減圧下で除去し、得られた黄色固体をCH<sub>3</sub>OH (80ml) に溶解した。溶液を水素化ホウ素ナトリウム (1.8g) で注意深く処理し、20分間撹拌した。反応混合物を1N NaOHで反応停止し、蒸発乾固させた。残渣をEtOAcに溶解し、食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) した。溶媒を蒸発させて、粗中間体N-(ピリジン-4イルメチル)-1,3-チアゾール-2-アミンを褐色固体で得た (4.2g)。

【 0 1 1 7 】

ベンゼン (3ml) 中、上で調製した粗中間体N-(ピリジン-4イルメチル)-1,3-チアゾール-2-アミン (2.5g、13mmol) およびヘキサフルオロアセトン三水和物 (4g、18.1mmol) の混合物に、モレキュラーシーブス粉末 (4A) (1g) を加えた。混合物を80 °Cで24時間加熱した。アセトニトリルを加え、混合物をろ過した。溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲル上でクロマトグラフィにかけ、CHCl<sub>3</sub>およびCH<sub>3</sub>OHの95 : 5の混合物で溶出して、表題化合物を橙色固体で得た (1.1g)。

10

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.3 (d,

2H), 7.10 (s, 1H), 7.42 (d, 2H); 7.78 (d, 2H), 8.45 (brs, 1H), 8.82 (brs, 1H); ESIMS:

*m/z* 356 (M-H)

20

【 0 1 1 8 】

## 段階2

段階1から得た1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-{2-[(ピリジン-4-1イルメチル)アミノ]-1,3-チアゾール-5-イル}プロパン-2-オール (714.5mg、2mmol) のジオキサン (8ml) 溶液に、イソニコチン酸無水物 (912mg、4mmol) を加えた。反応混合物を100 °Cで2時間還流し、次いで減圧下で濃縮した。残渣をEtOAc (3 × 100ml) で抽出した。有機層をH<sub>2</sub>O (3 × 40ml) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒を蒸発させて残渣を得、これを酢酸エチルおよびヘキサンからの再結晶により精製して、表題化合物を淡黄色固体で得た (528mg)。

(DMSO-d<sub>6</sub>) δ5.28(s, 2H), 7.12 (d,2H), 7.49 (d, 2H), 7.72 (s, 1H), 8.42 (d, 2H) 8.65 (d, 2H); 9.3 (brs, 1H); ESIMS: *m/z*

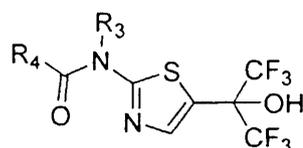
30

461 (M-H)

【 0 1 1 9 】

(表3) 下記の化合物を前述の実施例1-2-1に記載の方法に従って調製する。

【化256】



実施例	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
実施例 -1-2-1	4-Py-CH <sub>2</sub> -	Py-
実施例 -1-2-2	n-Bu-	CH <sub>3</sub> -
実施例 -1-2-3	n-Bu-	iPr-
実施例 -1-2-4	2-フラニル-CH <sub>2</sub> -	i-Pr-
実施例 -1-2-5	3-Py-CH <sub>2</sub> -	iPr-
実施例 -1-2-6	n-Bu-	4-Py-
実施例 -1-2-7	4-Py-CH <sub>2</sub> -	i-Pr-
実施例 -1-2-8	2-Py-CH <sub>2</sub> -	i-Pr-
実施例 -1-2-9	n-Bu-	n-Pr-
実施例 -1-2-10	Bn-	i-Pr-
実施例 -1-2-11	n-Bu-	Ph-
実施例 -1-2-12	4-Py-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -
実施例 -1-2-13	Et-	i-Pr-
実施例 -1-2-14	Et-	CH <sub>3</sub> -
実施例 -1-2-15	4-シアノ-Bn-	CH <sub>3</sub> -
実施例 -1-2-16	4-シアノ-Bn-	-CH(Ph)CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
実施例 -1-2-17	4-シアノ-Bn-	i-Pr-
実施例 -1-2-18	2-(1-メチル-1H-イミダゾリル)-CH <sub>2</sub> -	i-Pr-
実施例 -1-2-19	2-チアゾリル-CH <sub>2</sub> -	i-Pr-
実施例 -1-2-20	4-MeO(O)C-Bn-	i-Pr-
実施例 -1-2-21	4-クロロ-Bn-	i-Pr-
実施例 -1-2-22	4-HO(O)C-Bn-	i-Pr-
実施例 -1-2-23	3,4-ジクロロ-Bn-	i-Pr-
実施例 -1-2-24	4-(5H-テトラゾル-5-イル)-Bn-	i-Pr-
実施例 -1-2-25	4-メタンスルホニル-Bn-	i-Pr-
実施例 -1-2-26	4-(2-カルボキシ-ビニル)-Bn-	i-Pr-
実施例 -1-2-27	4-メトキシ-Bn-	i-Pr-
実施例 -1-2-28	4-シアノ-Bn-	4-Py-
実施例 -1-2-29	4-シアノ-Bn-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
実施例 -1-2-30	4-MeBn-	i-Pr-
実施例 -1-2-31	4-シアノ-Bn-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
実施例 -1-2-32	4-シアノ-Bn-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H
実施例 -1-2-33	4-MeO <sub>2</sub> C-Bn-	4-Py-
実施例 -1-2-34	Ph-	i-Pr-
実施例 -1-2-35	Ph-	4-Py-
実施例 -1-2-36	MeOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	i-Pr-
実施例 -1-2-37	4-HO(O)C-Bn-	3,5-ジクロロ-Ph-
実施例 -1-2-38	4-HO(O)C-Bn-	4-ブロモ-Ph-
実施例 -1-2-39	2-Py-CH <sub>2</sub> -	3,5-ジクロロ-Ph-
実施例 -1-2-40	2-Py-CH <sub>2</sub> -	4-ブロモ-Ph-
実施例 -1-2-41	4-シアノ-Bn-	-CH(Ph)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH
実施例 -1-2-42	4-シアノ-Bn-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(Ph)COOH
実施例 -1-2-43	4-シアノ-Bn-	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
実施例 -1-2-44	4-シアノ-Bn-	-CH <sub>2</sub> CH(Ph)CO <sub>2</sub> H

10

20

30

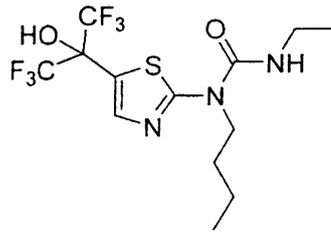
40

## 【 0 1 2 0 】

## 実施例 1-3-1

N-ブチル-N'-エチル-N-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-1,3-チアゾル-2-イル}尿素の調製

## 【化 2 5 7】



## 段階1

2-[2-(ブチルアミノ)-1,3-チアゾール-5-イル]-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール  
の調製 10

2-アミノチアゾール (1g、10mmol) およびブチルアルデヒド (1.44g、20mmol) をジクロロエタン (45ml) 中で混合し、次いでトリアセトキシボロ水素化ナトリウム (6g、28mmol) および酢酸 (3.6g、60mmol) で処理した。反応混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。次いで、反応混合物を1N NaOHで反応停止し、EtOAcで抽出した。有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>、食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒を蒸発させて、2-ブチルアミノチアゾールを褐色残渣で得た (1.02g)。

## 【 0 1 2 1】

上で調製した2-ブチルアミノチアゾール (1g、6.41mmol) およびヘキサフルオロアセトン三水和物 (2.86g、13mmol) の混合物に触媒量のモレキュラーシーブス粉末 (4A) を加えた。混合物を100 で終夜加熱し、緩やかに還流した。EtOAcを加え、混合物をろ過した。溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をTHFおよびヘキサン中で再結晶して、表題化合物を白色固体で得た (1.68g)。

<sup>1</sup>H NMR δ0.95

(t, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 3.20 (t, 2H), 7.3 (s, 1H); ESIMS: *m/z* 323 (M+H)

## 【 0 1 2 2】

## 段階2

ベンゼン (2ml) 中、段階1から得た2-[2-(ブチルアミノ)-1,3-チアゾール-5-イル]-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール (65mg、0.202mmol) の混合物に、窒素雰囲気下、イソシアン酸エチル (24 μL、0.3mmol) を加えた。反応混合物を4時間還流した。溶媒を減圧下で除去して油状物を得、これをEtOAcに溶解した。得られた溶液をH<sub>2</sub>O、飽和NaHCO<sub>3</sub>および食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒を蒸発させて粗生成物を得、これを調製用TLC (EtOAc : ヘキサン = 1 : 3) で精製して、対応する生成物を白色固体で得た (31 mg)。

<sup>1</sup>H NMR δ0.92 (t, 3H), 1.20 (t, 3H), 1.37(m, 2H) 1.67 (m, 2H), 3.37 (q,

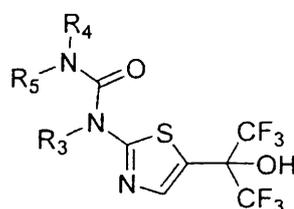
2H), 3.83 (t, 2H), 4.24 (brs, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.60 (brs, 1H); ESIMS: *m/z* 392 (M-

H)

## 【 0 1 2 3】

(表 4) 下記の化合物を前述の実施例1-3-1に記載の方法に従って調製する。

## 【化 2 5 8】



実施例	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
実施例 1-3-1	n-Bu-	Et-	H
実施例 1-3-2	Et-	c-ヘキシル-	H
実施例 1-3-3	4-シアノ-Bn-	c-ヘキシル-	H
実施例 1-3-4	4-シアノ-Bn-	n-Pr-	H
実施例 1-3-5	4-シアノ-Bn-	i-Pr-	H
実施例 1-3-6	4-シアノ-Bn-	EtOC(O)CH <sub>2</sub> -	H
実施例 1-3-7	n-Bu-	c-ヘキシル-	H
実施例 1-3-8	Et-	Et-	H
実施例 1-3-9	4-Py-CH <sub>2</sub> -	Et-	H

10

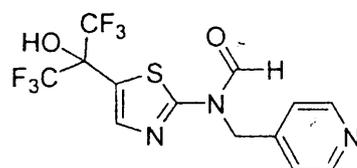
## 【 0 1 2 4 】

## 実施例1-4

ピリジン-4-イルメチル{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-1,3-チアゾル-2-イル}ホルムアミドの調製

## 【化259】

20



実施例1-2-1の段階1から得た1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-{2-[(ピリジン-4-1イルメチル)アミノ]-1,3-チアゾル-5-イル}プロパン-2-オール(72mg、0.201mmol)を無水酢酸ギ酸(1.5ml)に加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣をEtOAcに溶解し、H<sub>2</sub>O、飽和NaHCO<sub>3</sub>および食塩水で洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒を蒸発させて残渣を得、これを調製用TLC(CHCl<sub>3</sub>:CH<sub>3</sub>OH=95:5)により精製して、表

30

題化合物を白色固体で得た(38mg)。  
(DMSO-d<sub>6</sub>) δ5.28(s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.65 (s, 1H); 8.48 (d, 2H) 8.98 (s, 1H); 9.31 (brs, 1H); ESIMS: *m/z* 384 (M-H)

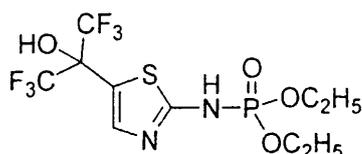
## 【 0 1 2 5 】

## 実施例2

5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-1,3-チアゾル-2-イル-アミドリン酸ジエチルの調製

## 【化260】

40



実施例1-1-1の段階1からの(2-アミノ-1,3-チアゾル-5-イル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(133mg、0.5mmol)、DMAP(61mg、0.5mmol)、Et<sub>3</sub>N(100μL、0.72mmol)およびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5ml)の溶液に、クロロリン酸ジエチル(87μL、0.6mmol)を加えた。反応混合物を室温で96時間攪拌した。溶媒を除去し、EtOAcを加えた。溶液を水で洗浄した。溶媒除去後、残渣をイオン交換樹脂のショートカラム(Dowex-50W、エタノール)により精製して、表題化合物を白色固体で得た(43mg)。

50

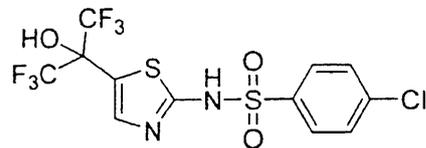
<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.20 (t, 6H), 3.89 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 9.18 (s, 1 H); ESIMS:*m/z* 401 (M-H)

【 0 1 2 6 】

実施例3

4-クロロ-N-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-1,3-チアゾル-2-イル}ベンゼンスルホンアミドの調製

【化261】



実施例1-1-1の段階1からの(2-アミノ-1,3-チアゾル-5-イル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール (79.8mg、0.3mmol) のピリジン (1ml) 溶液に、塩化4-クロロベンゼンスルホニル (63.3mg、0.3mmol) を加えた。反応混合物を室温で24時間攪拌した。ピリジンを減圧下で除去して残渣を得、これを1N HClで洗浄して淡褐色固体を得た。固体を水、飽和NaHCO<sub>3</sub>、食塩水で洗浄し、減圧乾燥した。さらに調製用TLC (CHCl<sub>3</sub> : CH<sub>3</sub>OH = 90 : 10) により精製して、表題化合物を白色固体で得た (38.2mg)。

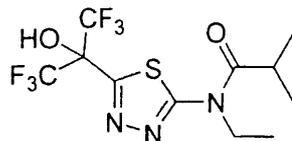
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.55 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.78(d, 2H), 9.50 (s, 1H), 13.2 (brs, 1H); ESIMS: *m/z* 439 (M-H)

【 0 1 2 7 】

実施例4

N-エチル-2-メチル-N-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-1,2,4-チアジアゾル-3-イル}プロパンアミドの調製

【化262】



段階1

2-(エチルアミノ)-1,3,4-チオアジアゾール (1.29g、10mmol) のピリジン (5ml) 溶液に、塩化イソブチリル (1.06g、10mmol) を0 で加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、酢酸エチルを加えた。有機層をH<sub>2</sub>Oおよび食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒を蒸発させ、残渣をCHCl<sub>3</sub>およびヘキサン中で再結晶して、中間体を橙色固体で得た (1.05g)。

【 0 1 2 8 】

段階2

上で調製した中間体 (400mg、2.0mmol) のTHF (12ml) 溶液に、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (2.5M、1.2ml、3.0mmol) を窒素雰囲気下、-78 で加え、得られた溶液を-78 で30分間攪拌した。ヘキサフルオロアセトン (890mg、5.36mmol) をこの溶液にバブリングさせ、得られた混合物を-78 でさらに30分間攪拌した。反応混合物をH<sub>2</sub>Oで反応停止し、温度を戻した。溶媒を除去し、酢酸エチルを加えた。有機層をNH<sub>4</sub>Cl水溶液、H<sub>2</sub>Oおよび食塩水で洗浄し、次いで乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、蒸発させた。調製用TLC (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 50) により精製して、表題化合物を白色固体で得た (186mg)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO<sub>4</sub>-d<sub>6</sub>) δ 1.10(d, 6H), 1.28 (t,3H), 3.1 (m, 1H), 4.25 (q, 2H), 9.90 (brs, 1H); ESIMS: *m/z* 364 (M-H)

10

20

30

40

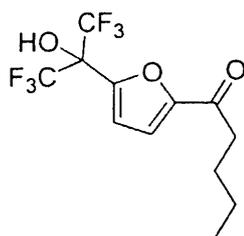
50

【 0 1 2 9 】

## 実施例5

1-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フラン-2-イル}ペンタン-1-オンの調製

【化263】



10

5-ブロモ-2-フロン酸 (191mg、1mmol) のTHF (8ml) 溶液に、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (2.5M、1.2ml、3mmol) を窒素雰囲気下、-78 で加えた。得られた混合物を-78 で30分間攪拌した。ヘキサフルオロアセトン (1.2g、7.3mmol) を反応混合物にバブリングさせ、得られた溶液を-78 でさらに30分間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、H<sub>2</sub>Oで反応停止した。溶媒を蒸発させ、残渣をEtOAcに溶解した。有機層をH<sub>2</sub>Oおよび食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、蒸発させた。残渣を調製用TLC (ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) により精製して、表題化合物 (109mg) を黄色油状物で得た。

20

<sup>1</sup>H NMR δ0.93 (t, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.68 (m,

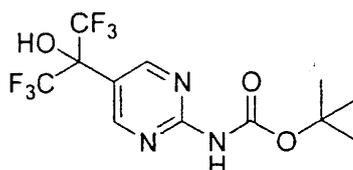
2H), 2.80 (t, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.80 (d, 1H); ESIMS: m/z 319 (M+H)

【 0 1 3 0 】

## 実施例6

5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]ピリミジン-2-イル-カルバミン酸1,1-ジメチルエチルの調製

【化264】



30

## 段階1

THF (60ml) 中、2-アミノ-5-ブロモピリジン (3.48g、20mmol)、トリエチルアミン (6.1ml、43.7mmol)、および4-(ジメチルアミノ)-ピリジン (244mg、2mmol) の混合物に、ジ-t-ブチルジカーボネート (9.82g、45mmol) を加えた。反応混合物を室温で3日間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をTHFおよびヘキサン中で再結晶した。フラッシュクロマトグラフィ (シリカゲル、酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 4) でさらに精製して、ジ(t-ブチル)5-ブロモピリミドジカーボネート (6.1g) を白色固体で得た。

40

【 0 1 3 1 】

## 段階2

前述の中間体 (190mg、0.51mmol) のTHF (8ml) 溶液に、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (2.5M、0.8ml、2mmol) を窒素雰囲気下、-100 で加え、得られた反応混合物を-100 で30分間攪拌した。ヘキサフルオロアセトン (540mg、3.35mmol) をこの混合物にバブリングさせ、得られた溶液を-100 でさらに30分間攪拌した。反応混合物をH<sub>2</sub>Oで反応停止し、室温まで戻した。溶媒を除去し、酢酸エチルを加えた。有機層をH<sub>2</sub>Oおよび食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、蒸発させた。調製用TLC (ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1) により精製して、対応する化合物を白色固体で得た (18.6mg)。

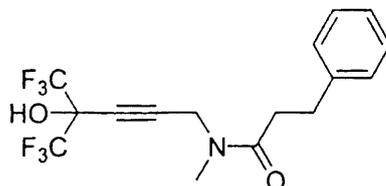
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}_4\text{-d}_6$ )  $\delta$ 1.40 (s, 9H), 8.86 (s, 2H), 9.2 (brs, 1H), 10.40 (brs, 1H); ESIMS:  $m/z$  360 (M-H)

【 0 1 3 2 】

実施例7-1

N-メチル-3-フェニル-N-[5,5,5-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ペンチン-2-イル]プロパンアミドの調製

【 化 2 6 5 】



10

段階1

N-メチルプロパルグリアミン (691mg、10mmol) およびトリエチルアミン (1.21g、12mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40ml) 溶液に、塩化ヒドロシナモイル (1.68g、10mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10ml) 溶液を室温で滴加した。反応混合物を室温で2時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を  $\text{EtOAc}$  に溶解した。有機層を水、食塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥した。濃縮により中間体 (1.72g) を褐色油状物で得、これを数日間さらに減圧乾燥した。

20

【 0 1 3 3 】

段階2

上で調製した中間体 (402mg、2mmol) のエーテル (8ml) 溶液に、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (2.5M、1.2ml、3mmol) を窒素雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$  で加えた。得られた混合物を  $-78^\circ\text{C}$  で90分間撹拌した。ヘキサフルオロアセトン (780mg、4.7mmol) を反応混合物にバブリングさせ、得られた溶液を  $-78^\circ\text{C}$  でさらに30分間撹拌した。反応混合物を室温まで戻し、 $\text{H}_2\text{O}$  で反応停止した。混合物をエーテルと水との間で分配した。有機層を  $\text{H}_2\text{O}$  および食塩水で洗浄し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、蒸発させた。残渣をエーテルおよびヘキサンから再結晶して、表題化合物 (123mg) を白色固体で得た。

30

$^1\text{H NMR}$   $\delta$ 2.62

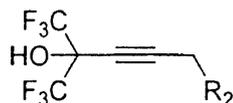
(t, 2H), 2.92 (t, 2H), 2.95 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 7.02-7.30 (m, 5H) ESIMS:  $m/z$  366

(M-H)

【 0 1 3 4 】

(表5) 下記の化合物を実施例7-1に記載の方法に従って調製する。

【 化 2 6 6 】



40

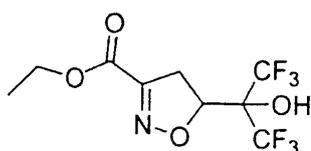
実施例 7	R <sub>2</sub>
実施例 7-1	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(O)N(CH <sub>2</sub> )-
実施例 7-2	PhCH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> )-
実施例 7-3	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(O)NH-
実施例 7-4	Ph-
実施例 7-5	PhS-
実施例 7-6	(n-Bu) <sub>2</sub> N-

10

## 【 0 1 3 5 】

実施例8-1 5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-カルボン酸エチルの調製

## 【 化 2 6 7 】



## 段階1

1,1,1-トリフルオロ-2-トリフルオロメチル-ブタ-3-エン-2-オールの調製

THF中1.6Mの塩化ビニルマグネシウム (200mL、0.32mol) を-78 で攪拌しながら、これにヘキサフルオロアセトン (50g、0.31mol) をカニューレで3時間かけて加えた。反応混合物を室温まで戻し、さらに2時間攪拌し、次いで40 でさらに1時間加熱した。反応混合物をNH<sub>4</sub>Cl水溶液で反応停止した。混合物をペンタンで希釈し、ろ過し、有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥した。100 ~103 での分別蒸留 (12インチヴィグロウカラム) により、生成物1,1,1-トリフルオロ-2-トリフルオロメチル-ブタ-3-エン-2-オール (約66mol%のTHFを含む混合物) を澄明な液体で得た (50g)。

<sup>1</sup>H NMR δ 5.20 (br, 1H), 5.70 (d, 1H), 5.92 (m, 2H)

20

30

## 【 0 1 3 6 】

## 段階2

5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-カルボン酸エチルの調製

段階1からの1,1,1-トリフルオロ-2-トリフルオロメチル-ブタ-3-エン-2-オール (約90mmol) 中、市販のクロロオキシイミド酢酸エチル (3.03g、20mmol) の溶液を室温で攪拌しながら、これにトリエチルアミン (2.23g、22mmol) のTHF (10mL) 溶液をシリンジポンプで68時間かけて加えた。反応混合物をろ過し、ろ過ケーキをエーテルおよびペンタンで洗浄した。ろ液を希酸および水で洗浄した。溶媒を大気圧で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィ (EtOAc : ヘキサン = 2 : 1) で精製して、エチルエステル (3.06g、50%) を白色固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR δ 1.38 (t, 3H), 3.40 (dd,

1H), 3.60 (dd, 1H), 4.34 (q, 2H), 5.16 (t, 1H)

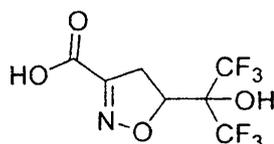
40

## 【 0 1 3 7 】

## 実施例8-2

5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-カルボン酸の調製

【化 2 6 8】



実施例8-1からの5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-カルボン酸エチル (2.58g、8.34mmol) のエタノール (5ml) 溶液に、1N NaOH (16.7mL) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。エタノールを減圧下で除去し、この水溶液に濃HCl (1.5mL) を加えた。生成物をEtOAcで3回、イソプロピルエーテルで2回抽出し、合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、カルボン酸中間体を灰白色固体で得た (2.30g、98%)。

10

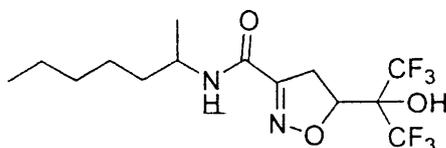
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.2-3.4 (m, 2H), 5.12 (t, 3H), 8.6 (br, 1H); ESIMS: *m/z* 280 (M-H)

【 0 1 3 8】

実施例8-3-1

N-(1-メチルヘキシル)-5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-カルボキサミドの調製

【化 2 6 9】



20

実施例8-2からの5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-カルボン酸 (84mg、0.3mmol)、2-アミノヘプタン (69mg、0.6mmol)、4-メチルモルホリン (121mg、1.2mmol)、および(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (BOP) (265mg、0.6mmol) のDMF (0.5ml) 溶液を、室温で17時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水、1Mクエン酸および食塩水で洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を調製用TLC (EtOAc : ヘキサン = 2 : 1) で精製して、表題化合物を澄明油状物で得た (74mg、65%)。

30

<sup>1</sup>H NMR δ 0.86 (t, 3H), 1.16 (d,

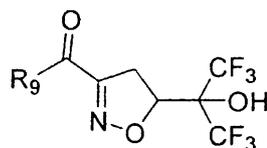
3H), 1.27-1.45 (m, 8 H), 3.39 (dd, 1H), 3.65 (dd, 1H), 3.99 (m, 1H), 5.11 (t, 1H),

6.36 (d, 1H). ESIMS: *m/z* 377 (M-H)

【 0 1 3 9】

(表 6) 下記の化合物を実施例8-3に記載の方法に従って調製する。

【化 2 7 0】



40

実施例	R <sub>9</sub>
実施例 8-3-1	1-メチル-ヘキシル-NH-
実施例 8-3-2	ピリンド-4イル-メチル-N(Et)-
実施例 8-3-3	(i-Pr) <sub>2</sub> N-
実施例 8-3-4	(i-Bu) <sub>2</sub> N-
実施例 8-3-5	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(Me)-
実施例 8-3-6	t-BuOC(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH-
実施例 8-3-7	BnNH-
実施例 8-3-8	(2-ピリジン-2-イル-エチル)-N(Me)-
実施例 8-3-9	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(Et)-
実施例 8-3-10	Et(Ph)N(Me)-
実施例 8-3-11	EtOC(O)CH <sub>2</sub> N(Bn)-
実施例 8-3-12	HO(O)CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH-
実施例 8-3-13	EtOC(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH-
実施例 8-3-14	1-(2-Et-ピペリジニル)-
実施例 8-3-15	1-(2-Me-ピロリジニル)-
実施例 8-3-16	ビス-(2-エチル-ヘキシル)N-
実施例 8-3-17	t-BuOC(O)CH(i-Pr)NH-
実施例 8-3-18	MeOC(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COCH <sub>2</sub> NH-
実施例 8-3-19	t-BuOCOCH(Bn)NH-
実施例 8-3-20	1-アゼパニル-
実施例 8-3-21	1-ピペリジニル-
実施例 8-3-22	1-(2-メチル-アジリジニル)-

10

20

30

実施例 8-3-23	(5-t-ブトキシカルボニル-2,5-ジアザ- ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)-
実施例 8-3-24	(イソアミル) <sub>2</sub> N-
実施例 8-3-25	t-BuOC(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(i-Bu)-
実施例 8-3-26	EtOC(O)CH <sub>2</sub> NH-
実施例 8-3-27	EtOC(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH-
実施例 8-3-28	1-アゼチジニル-
実施例 8-3-29	1-ピロリジニル-
実施例 8-3-30	1-(2,5-ジメチル-ピロリジニル)-
実施例 8-3-3	(2-オキサ-5-アザ-ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-イル)-
実施例 8-3-32	i-BuNH-
実施例 8-3-33	c-PrCH <sub>2</sub> N(n-Pr)-
実施例 8-3-34	2-エチル-ヘキシル-N(ピリジン-2-イルメチル)N-
実施例 8-3-35	t-BuCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH-
実施例 8-3-36	EtOC(O)CH <sub>2</sub> CH(CO <sub>2</sub> Et)NH-
実施例 8-3-37	EtOC(O)CH(i-Bu)NH-
実施例 8-3-38	t-BuOCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CO <sub>2</sub> Me)NH-
実施例 8-3-39	1-(2-CO <sub>2</sub> Me)-ピペリジニル-
実施例 8-3-40	ピリジン-2-イルメチル-NH-
実施例 8-3-41	ピリジン-3-イルメチル-NH-
実施例 8-3-42	ピリジン-4-イルメチル-NH-
実施例 8-3-43	ピリジン-2-イル-NH-
実施例 8-3-44	ピリジン-3-イル-メチル-N(Me)-
実施例 8-3-45	(EtO) <sub>2</sub> C(O)CH(Me)NH-
実施例 8-3-46	i-BuN(Me)-
実施例 8-3-47	t-BuOC(O)CH(s-Bu)NH-

10

20

30

40

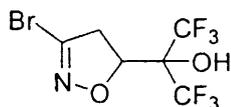
50

## 【0140】

## 実施例9-1

2-(3-ブromo-4,5-ジヒドロイソキサゾル-5イル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール

## 【化271】



H<sub>2</sub>O (1.2ml) 中のグリオキシル酸 (1.11g、15mmol) 溶液に、水1ml中のヒドロキシルアミン (0.5g、15mmol) 溶液を加えた。溶液を室温で18時間攪拌し、次いでエチレンジメチルエーテル10mlと混合した。攪拌中の溶液に、NBS (5.16g、29mmol) を0.5時間かけて加えた。反応混合物を室温に戻し、さらに0.5時間攪拌した。有機層を分離し、水層をエーテルで抽出した。有機層を合わせて濃縮 (約10ml) し、これを1,1,1-トリフルオロ-2-トリフルオロメチル-ブタ-3-エン-2-オール (30mmol、実施例8-1、段階1から

)、炭酸水素カリウム (6g、60mmol) および水1mlからなる攪拌中の混合物に室温で4日間かけてシリンジポンプにより滴加した。反応混合物を5N HClで中和し、エーテルと水との間で分配した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、蒸発乾固した。クーゲルロール蒸留 (オープン温度80 ~ 100 /15m ~ 30m) により白色固体を13%の収率で得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ3.40 (dd, 1H), 3.50 (dd, 1H), 5.20 (t, 1H), 8.70

(s, 1H) ESIMS: *m/z* 315 (M-H)

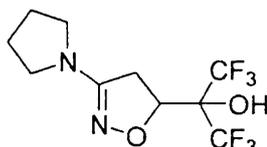
【 0 1 4 1 】

実施例9-2

1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(3-ピロリジン-1-4,5-ジヒドロイソキサゾル-5-イル)プロパン-2-オール

の調製

【 化 2 7 2 】



ジオキサン (0.5ml) 中、実施例9-1からの2-(3-プロモ-4,5-ジヒドロイソキサゾル-5イル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール (31.6mg、0.1mmol) およびピロリジン (28.2mg、0.4mmol) の混合物を85 で48時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、EtO Acで希釈した。有機層を食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をCHCl<sub>3</sub>およびヘキサンから再結晶して、表題化合物を淡褐色固体で得た (17.8mg)

<sup>1</sup>H NMR δ 1.94 (m, 4H),

3.10 (dd, 1H), 3.28 (m, 4H), 3.90 (dd, 1H), 4.0 (br, 1H), 4.86 (t, 3H); ESIMS: *m/z*

337 (M+H)

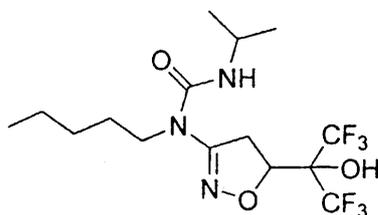
【 0 1 4 2 】

実施例10

3-イソプロピル-1-ペンチル)-1-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-4,5-ジヒドロイソキサゾル-3-イル]-尿素

の調製

【 化 2 7 3 】



段階1

トリエチルアミン0.5ml中、実施例9-1からの2-(3-プロモ-4,5-ジヒドロイソキサゾル-5イル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール (31.6mg、0.1mmol) およびアミルアミン (26.1mg、0.3mmol) の混合物を圧力管内、110 で終夜加熱した。反応混合物を減圧下で5時間濃縮し、乾固した。残渣を次の段階の出発原料として直接用いた。

【 0 1 4 3 】

段階2

トルエン0.5ml中、段階1からの残渣の混合物に、イソシアン酸イソプロピル (30 μL、0.3mmol) を加えた。反応混合物を圧力管内、110 で終夜加熱した。有機溶媒を減圧下で除去し、残渣をEtOAcと水との間で分配した。有機層を水および食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、濃縮乾固した。粗生成物を調製用TLC (シリカゲル、CHCl<sub>3</sub> : CH<sub>3</sub>OH = 10 : 1) で

10

20

30

40

50

精製して、表題化合物 (22.2mg) を油状物で得た。

$^1\text{H NMR } \delta$

0.83 (t, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.17(d, 3H), 1.30 (m, 4H), 1.57 (m, 2H), 3.25 (d, d, 1H),  
3.57 ( m, 2H), 3.64 (d, d, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.36 ( br, 1H), 4.96 ( t,1H),7.65 (d,  
1H); ESIMS:  $m/z$  408 (M+H)

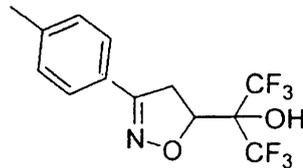
【 0 1 4 4 】

実施例11-1

1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-[3-(4-メチルフェニル)-4,5-ジヒドロイソキサゾル-5-イル]プロパン-2-オール

10

【化274】



段階1

エタノール30ml中、p-トルアルデヒド (1.2g、10mmol) および塩酸ヒドロキシルアミン (700mg、10mmol) の混合物に、ナトリウムメトキシド (540mg、10mmol) を加えた。反応混合物を室温で8時間攪拌した。混合物をろ過し、蒸発乾固した。得られた白色固体を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30ml) で希釈し、これにNCS (1.33g、10mmol) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。混合物をろ過した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製して、固体を44%の収率で得た。

20

【 0 1 4 5 】

段階2

1,1,1-トリフルオロ-2-トリフルオロメチル-ブタ-3-エン-2-オール (2mmol) 中の前記化合物 (170mg、1mmol) の溶液を攪拌しながら、これにトリエチルアミン (121mg、1.2mmol) のTHF (10ml) 溶液を室温で30時間かけてシリンジポンプにより滴加した。混合物を減圧下で濃縮し、EtOAcで希釈した。有機層を1N HCl、 $\text{H}_2\text{O}$ で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を調製用TLC (ヘキサン : EtOAc = 5 : 1) で精製して、表題化合物を白色固体で得た (89.2mg)。

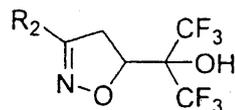
30

$^1\text{H NMR } \delta$  2.38 (s, 3H), 3.50 (d,d, 2H), 3.64 (br, 1H), 3.69 (dd, 2H), 5.08 (t, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.60 (d, 2 H); ESIMS:  $m/z$  342 (M-H)

【 0 1 4 6 】

(表7) 下記の化合物を実施例11-1に記載の方法に従って調製する。

【化275】



40

実施例	R <sub>2</sub>
実施例 11-1	p-トリル-
実施例 11-2	p-CN-Ph-
実施例 11-3	5-メチルフリル-
実施例 11-4	p- ブロモ -Ph-
実施例 11-5	5-(1-Me-2-Cl-ピロリル)-

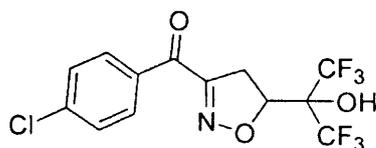
50

【 0 1 4 7 】

## 実施例12

(4-クロロ-フェニル)-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-4,5-ジヒドロイソキサゾル-3-イル]メタノンの調製

【化 2 7 6】



1,1,1-トリフルオロ-2-トリフルオロメチル-ブタ-3-エン-2-オール (2mmol) 中、市販の塩化4-クロロフェニルグリオキシロヒドロキサミル (218mg、1mmol) の溶液に、トリエチルアミン (111mg、1.1mmol) のTHF (10ml) 溶液を室温で30時間かけてシリンジポンプにより滴加した。混合物を減圧下で濃縮し、EtOAcで希釈した。有機層を1N HCl、H<sub>2</sub>Oで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を調製用TLC (ヘキサン : EtOAc = 4 : 1) で精製して、表題化合物を白色固体で得た (107.3mg)。

10

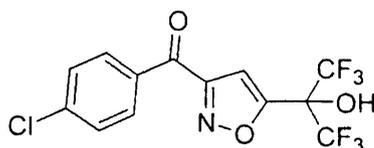
<sup>1</sup>H NMR δ 3.54 (s, 1H), 3.60 (dd,1H), 3.76 (dd, 1H), 5.12 (t, 1H), 7.45 (d, 2H), 8.14 (d, 2 H); ESIMS: *m/z* 374 (M-H)

【 0 1 4 8 】

## 実施例13

(4-クロロ-フェニル)-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-イソキサゾル-3-イル]メタノンの調製

【化 2 7 7】



## 段階1

1,1,1-トリフルオロ-2-トリフルオロメチル-ブタ-3-イン-2-オールの調製

アセトン-エタノールドライアイス浴中、臭化エチニルマグネシウムの溶液 (THF中0.5M) 100mlに、ヘキサフルオロアセトンガス (6.1g、36.7mmol) を2時間かけてバブリングした。反応混合物を室温に戻し、次いで0.5時間還流した。反応混合物をNH<sub>4</sub>Cl水溶液で反応停止し、エーテルで抽出した。合わせた有機相を食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。蒸留 (12インチヴィグロウカラム) により沸点100 ~ 103 で1,1,1-トリフルオロ-2-トリフルオロメチル-ブタ-3-イン-2-オールとTHFとの液体混合物を得た (4.7g、約68mol%のTHFを含む)。

30

【 0 1 4 9 】

## 段階2

段階1からの1,1,1-トリフルオロ-2-トリフルオロメチル-ブタ-3-イン-2-オール (約1mmol) 中、市販の塩化4-クロロフェニルグリオキシロヒドロキサミル (109mg、0.5mmol) の溶液に、トリエチルアミン (60mg、0.6mmol) のTHF (10ml) 溶液を室温で30時間かけてシリンジポンプにより滴加した。混合物を減圧下で濃縮し、EtOAcで希釈した。有機層を1N HCl、H<sub>2</sub>Oで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を調製用TLC (ヘキサン : EtOAc = 5 : 1) で精製して、表題化合物を白色固体で得た (87.2mg)。

40

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.37 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 8.14 (d, 2 H), 9.92 (s, 1H); ESIMS:*m/z* 372 (M-H)

【 手 続 補 正 書 】

【提出日】平成21年12月16日(2009.12.16)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

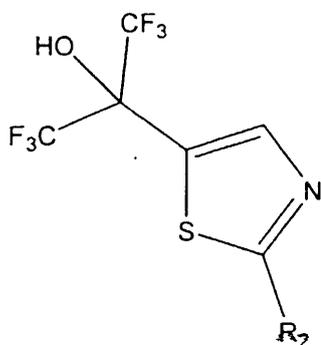
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

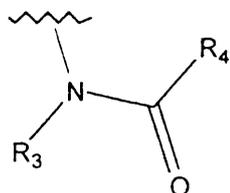
下記の式の化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化77】

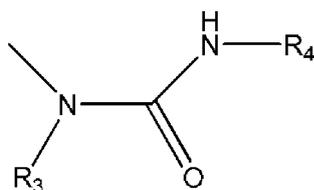


式中、R<sub>2</sub>は

【化78】



または



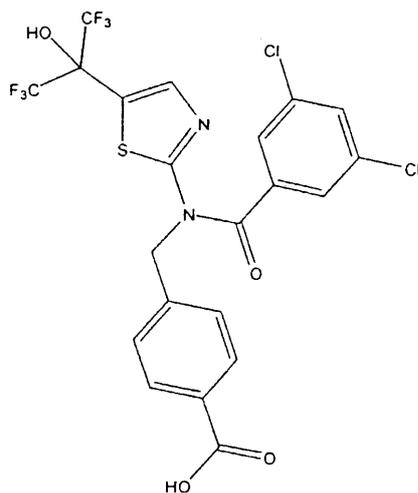
(式中、R<sub>3</sub>は、水素、エチル、n-ブチル、MeOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、フェニル、ベンジル、4-シアノベンジル、4-MeOCO-ベンジル、4-HOCO-ベンジル、4-クロロ-ベンジル、3-4,ジクロロ-ベンジル、4-メタンスルホニル-ベンジル、4-(2-カルボキシ-ビニル)-ベンジル、4-メトキシ-ベンジル、4-メチル-ベンジル、4-(5H-テトラゾール-5-イル)-ベンジル、4-ピリジルメチレン、3-ピリジルメチレン、2-ピリジルメチレン、2-フラニルメチレン、2-(1-メチル-1H-イミダゾリル)-CH<sub>2</sub>、および2-チアゾリル-CH<sub>2</sub>から選択され；かつ

R<sub>4</sub>は、水素、メチル、n-プロピル、イソ-プロピル、フェニル、フェニルエチル、3,5-ジクロロ-フェニル、4-プロモ-フェニル、ピリジル、4-ピリジル、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>COOH、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-CH(Ph)CH<sub>2</sub>COOH、-CH(Ph)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(Ph)COOH、および-CH<sub>2</sub>CH(Ph)COOHから選択される)である。

【請求項2】

下記の式

## 【化79】

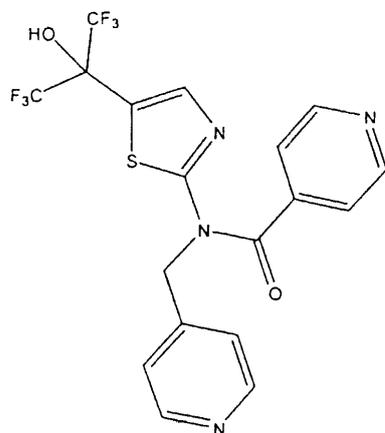


を有する、請求項1記載の化合物。

## 【請求項3】

下記の式

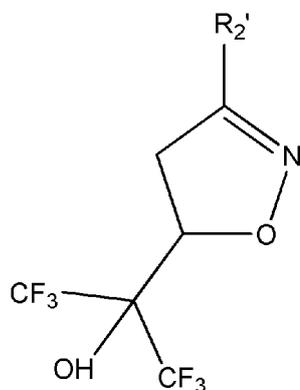
## 【化80】



を有する、請求項1記載の化合物。

## 【請求項4】

下記の式の化合物またはその薬学的に許容される塩：



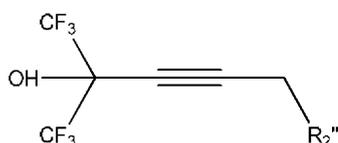
(式中、 $R_2'$  は、 $R_9C(=O)-$ 、プロモ、 $N$ -ピロリジニル、3-イソプロピル-2-ペンチル-3-ウレア、 $p$ -トリル、 $p$ - $CN$ -Ph、5-メチルフリル、 $p$ -プロモ-Ph、および5-(1-Me-2-Cl-ピロリル)から選択され、

ここで、 $R_9$  は、1-メチル-ヘキシル-NH-、ピリンド-4イル-メチル-N(Et)-、(i-Pr)<sub>2</sub>N-、(i-Bu)<sub>2</sub>N-、PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(Me)-、t

- BuOC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-, BnNH-, (2-ピリジン-2-イル-エチル)  
 -N(Me)-, HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(Et), Et(Ph)N(Me), EtOC(O)  
 )CH<sub>2</sub>N(Bn), HO(O)CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH, EtOC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH  
 、1-(2-Et-ピペリジニル)、1-(2-Me-ピロリジニル)、ビス-(2-エ  
 チル-ヘキシル)N、t-BuOC(O)CH(i-Pr)NH、MeOC(O)CH<sub>2</sub>  
 CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>NH、t-BuOCOCH(Bn)NH、1-アゼパニル、1-ピペリ  
 ジニル、1-(2-メチル-アジリジニル)、(5-t-ブトキシカルボニル-2,5-  
 ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)、(イソアミル)<sub>2</sub>N、t-BuOC  
 (O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(i-Bu)、EtOC(O)CH<sub>2</sub>NH、EtOC(O)(CH  
 )<sub>3</sub>NH、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、1-(2,5-ジメチル-ピロリジ  
 ニル)、(2-オキサ-5-アザ-ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-イル)、i-B  
 uNH、c-PrCH<sub>2</sub>N(n-Pr)、2-エチル-ヘキシル-N(ピリジン-2-イル  
 メチル)N、t-BuCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH、EtOC(O)CH<sub>2</sub>CH(CO<sub>2</sub>Et)N  
 H、EtOC(O)CH(i-Bu)NH、t-BuOCO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CO<sub>2</sub>M  
 e)NH、1-(2-CO<sub>2</sub>Me)-ピペリジニル、ピリジン-2-イルメチル-NH、  
 ピリジン-3-イルメチル-NH、ピリジン-4-イルメチル-NH、ピリジン-2-イル  
 -NH、ピリジン-3-イル-メチル-N(Me)、(EtO)<sub>2</sub>C(O)CH(Me  
 )NH、i-BuN(Me)、t-BuOC(O)CH(s-Bu)NH-、エトキシ、  
 ヒドロキシル、および4-クロロ-フェニル-から選択される)。

【請求項5】

下記の式の化合物またはその薬学的に許容される塩：



(式中、R<sub>2</sub>''は、PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>2</sub>)-、PhCH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)  
 -、PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH-、Ph-、PhS-、および(n-Bu)<sub>2</sub>N-か  
 ら選択される)。

【請求項6】

以下から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩：

N-エチル-2-メチル-N-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1  
 -(トリフルオロメチル)エチル]-1,2,4-チアジアゾル-3-イル}プロパンア  
 ミド；

1-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)  
 エチル]フラン-2-イル}ペンタン-1-オン；

5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル  
 ]ピリミジン-2-イル-カルバミン酸1,1-ジメチルエチル；

(4-クロロ-フェニル)-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-  
 トリフルオロメチル-エチル)-イソキサゾル-3-イル]メタノン；

5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフルオロメチル)エチル  
 ]-1,3-チアゾル-2-イル-アミドリン酸ジエチル；および

4-クロロ-N-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフル  
 オロメチル)エチル]-1,3-チアゾル-2-イル}ベンゼンスルホンアミド。

【請求項7】

以下からなる群より選択される、請求項1、4、5および6のいずれか一項に記載の化  
 合物：

1,1,1-トリフルオロ-5-[メチル(フェニルメチル)アミノ]-2-(トリフル  
 オロメチル)ペント-3-イン-2-オール；

N-エチル-N-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(トリフル

オロメチル)エチル] - 1, 3, 4 - チアゾール - 2 - イル}ベンズアミド;  
 N - メチル - 3 - フェニル - N - [ 5, 5, 5 - トリフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル)ペンタ - 2 - イニル]プロパンアミド;  
 2 - メチル - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - N - { 5 - [ 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - (トリフルオロメチル)エチル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル}プロパンアミド;  
 2 - メチル - N - (ピリジン - 4 - イルメチル) - N - { 5 - [ 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - (トリフルオロメチル)エチル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル}プロパンアミド;  
 N - [( 4 - シアノフェニル)メチル] - N - { 5 - [ 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - (トリフルオロメチル)エチル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル}アセトアミド;  
 N - (ピリジン - 4 - イルメチル) - N - { 5 - [ 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - (トリフルオロメチル)エチル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル}ピリジン - 4 - カルボキサミド;  
 N - [( 4 - シアノフェニル)メチル] - 2 - メチル - N - { 5 - [ 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - (トリフルオロメチル)エチル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル}プロパンアミド;  
 2 - メチル - N - ( 1, 3 - チアゾール - 2 - イルメチル) - N - { 5 - [ 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - (トリフルオロメチル)エチル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル}プロパンアミド;  
 4 - [( ( 2 - メチルプロパノイル) { 5 - [ 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - (トリフルオロメチル)エチル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル}アミノ)メチル]安息香酸メチル;  
 N - [( 4 - シアノフェニル)メチル] - N' - ( 1 - メチルエチル) - N - { 5 - [ 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - (トリフルオロメチル)エチル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル}尿素;  
 4 - [( ( 2 - メチルプロパノイル) { 5 - [ 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - (トリフルオロメチル)エチル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル}アミノ)メチル]安息香酸;  
 2 - メチル - N - { [ 4 - (メチルスルホニル)フェニル]メチル} - N - { 5 - [ 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - (トリフルオロメチル)エチル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル}プロパンアミド;  
 N - [( 4 - シアノフェニル)メチル] - N - { 5 - [ 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - (トリフルオロメチル)エチル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル}ピリジン - 4 - カルボキサミド;  
 5 - ([ ( 4 - シアノフェニル)メチル] { 5 - [ 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - (トリフルオロメチル)エチル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル}アミノ) - 2, 2 - ジメチル - 5 - オキソペンタン酸;  
 4 - ([ ( 4 - シアノフェニル)メチル] { 5 - [ 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - (トリフルオロメチル)エチル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル}アミノ) - 4 - オキソブタン酸;  
 4 - [( (ピリジン - 4 - イルカルボニル) { 5 - [ 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - (トリフルオロメチル)エチル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル}アミノ)メチル]安息香酸メチル;  
 4 - [( ( 3, 5 - ジクロロベンゾイル) { 5 - [ 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - (トリフルオロメチル)エチル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル}アミノ)メチル]安息香酸;  
 4 - [( ( 4 - プロモベンゾイル) { 5 - [ 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - (トリフルオロメチル)エチル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル}アミノ)メチル

] 安息香酸；

5 - ( ( 4 - シアノベンジル ) { 5 - [ 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - ( トリフルオロメチル ) エチル ] - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル } アミノ ) - 5 - オキソ - 2 - フェニルペンタン酸；

N' - エチル - N - ( ピリジン - 4 - イルメチル ) - N - { 5 - [ 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - ( トリフルオロメチル ) エチル ] - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル } 尿素；

N - [ ( 4 - シアノフェニル ) メチル ] - N' - シクロヘキシル - N - { 5 - [ 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - ( トリフルオロメチル ) エチル ] - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル } 尿素；

N - [ ( 4 - シアノフェニル ) メチル ] - N' - プロピル - N - { 5 - [ 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - ( トリフルオロメチル ) エチル ] - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル } 尿素；

N - [ ( [ ( 4 - シアノフェニル ) メチル ] { 5 - [ 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - ( トリフルオロメチル ) エチル ] - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル } アミノ ) カルボニル ] グリシン酸エチル；

N - ブチル - N' - エチル - N - { 5 - [ 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - ( トリフルオロメチル ) エチル ] - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル } 尿素；

4 - クロロ - N - { 5 - [ 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - ( トリフルオロメチル ) エチル ] - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル } ベンゼンスルホンアミド；

4 - フルオロ - N - { 5 - [ 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - ( トリフルオロメチル ) エチル ] - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル } ベンゼンスルホンアミド；

ピリジン - 4 - イルメチル { 5 - [ 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - ( トリフルオロメチル ) エチル ] - 1 , 3 - チアゾル - 2 - イル } ホルムアミド；

N , N - ビス ( 2 - メチルプロピル ) - 5 - [ 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - ( トリフルオロメチル ) エチル ] - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - カルボキサミド；

3 - [ ( { 5 - [ 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - ( トリフルオロメチル ) エチル ] - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] プロパン酸 1 , 1 - ジメチルエチル；

3 - メチル - 2 - [ ( { 5 - [ 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - ( トリフルオロメチル ) エチル ] - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] ブタン酸 1 , 1 - ジメチルエチル；

N - ( 2 - エチルヘキシル ) - N - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) - 5 - [ 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - ( トリフルオロメチル ) エチル ] - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - カルボキサミド；

N - ( 1 - メチルヘキシル ) - 5 - [ 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - ( トリフルオロメチル ) エチル ] - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - カルボキサミド；

N - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 5 - [ 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - ( トリフルオロメチル ) エチル ] - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - カルボキサミド；

N - [ ( 6 , 6 - ジメチルピシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプタ - 2 - イル ) メチル ] - 5 - [ 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - ( トリフルオロメチル ) エチル ] - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - カルボキサミド；

3 - メチル ) - 2 - { [ 5 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - ( トリフルオロメチル ) エチル ) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - ペンタン酸 tert - ブチルエステル；

4 - { 5 - [ 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - ( トリフルオロメチル ) エチル ] - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル } ベンゾニトリル；

4 - クロロフェニル) - [ 5 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリ  
フルオロメチル - エチル) - イソキサゾル - 3 - イル ] メタノン ;  
1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ( 3 - ピロリジン - 1 - 4 , 5 - ジヒド  
ロイソキサゾル - 5 - イル ) プロパン - 2 - オール ; および  
3 - イソプロピル - 1 - ペンチル) - 1 - [ 5 ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 ヒドロキ  
シ - 1 - トリフルオロメチル - エチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾル - 3 - イル ] -  
尿素。

【請求項 8】

請求項 1、4、5 および 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容され  
る塩を薬学的に許容される担体と共に含む、マロニル - C o A 脱炭酸酵素の阻害用薬学的  
組成物。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/12 (2006.01)	A 6 1 P 3/12	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/433 (2006.01)	A 6 1 K 31/433	
A 6 1 K 31/341 (2006.01)	A 6 1 K 31/341	
A 6 1 K 31/505 (2006.01)	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 31/165 (2006.01)	A 6 1 K 31/165	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/42 (2006.01)	A 6 1 K 31/42	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	

- (72)発明者 アルヘニウス トーマス  
アメリカ合衆国 9 2 0 1 4 カリフォルニア州 デル マール ビア エスペリア 1 2 7 4 4
- (72)発明者 チェン ミー  
アメリカ合衆国 9 2 1 2 9 カリフォルニア州 サン ディエゴ ローン ロード 7 7 4 6
- (72)発明者 チェン チェ フェイ  
アメリカ合衆国 9 2 0 0 9 カリフォルニア州 カールスバッド パセオ ラ ホヤ 7 7 8 1
- (72)発明者 ファン ユーチン  
アメリカ合衆国 9 2 1 3 1 カリフォルニア州 サン ディエゴ ミロ サークル 1 1 4 1 0
- (72)発明者 ナッザン アレックス  
アメリカ合衆国 9 2 0 2 4 カリフォルニア州 エンシニータス ウェストビュー ドライブ  
1 8 2 0
- (72)発明者 ペニューリアー リチャード  
アメリカ合衆国 9 2 1 2 0 カリフォルニア州 サン ディエゴ マージェラム アベニュー  
7 7 4 0 # 1 0 1
- (72)発明者 ワラス デイビッド  
アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サン ディエゴ ペイナード ウェイ 6 4 4  
8
- (72)発明者 ツァン リン  
アメリカ合衆国 9 2 1 2 9 カリフォルニア州 サン ディエゴ ブリッケリア ストリート  
1 2 4 5 5
- (72)発明者 ロパスチャク ゲイリー ディー .  
カナダ ティー6アール 1エイチ4 アルバータ州 エドモントン プロモントリー ポイント  
9
- (72)発明者 ディック ジェイソン アール .  
カナダ ティー8ビー 1エー4 アルバータ州 シャーウッド パーク レンジ ロード 2 3  
1 3 7 - 5 2 1 4 7

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BA03 BC42 BC67 BC82 BC85 CB03 CB22 GA07  
GA08 GA09 GA10 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA70 ZB26 ZC20  
ZC21 ZC35  
4C206 AA01 AA02 GA09 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA70 ZB26 ZC20  
ZC21 ZC35