

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-526792

(P2009-526792A)

(43) 公表日 平成21年7月23日 (2009.7.23)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 239/91 (2006.01)	C O 7 D 239/91 C S P	4 C O 5 O
C O 7 D 403/10 (2006.01)	C O 7 D 403/10	4 C O 6 3
C O 7 D 495/04 (2006.01)	C O 7 D 495/04 1 O 5 Z	4 C O 7 1
C O 7 D 491/048 (2006.01)	C O 7 D 491/048	4 C O 7 2
C O 7 D 519/00 (2006.01)	C O 7 D 519/00 3 O 1	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 117 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2008-554652 (P2008-554652)
 (86) (22) 出願日 平成19年2月13日 (2007.2.13)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年10月10日 (2008.10.10)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2007/001211
 (87) 国際公開番号 W02007/093363
 (87) 国際公開日 平成19年8月23日 (2007.8.23)
 (31) 優先権主張番号 102006007046.1
 (32) 優先日 平成18年2月15日 (2006.2.15)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(71) 出願人 399050909
 サノフィーアベンティス
 フランス75013パリ、アヴニュ・ドゥ
 ・フランス 174番
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100105290
 弁理士 三輪 昭次
 (74) 代理人 100140132
 弁理士 竹林 則幸
 (74) 代理人 100091731
 弁理士 高木 千嘉

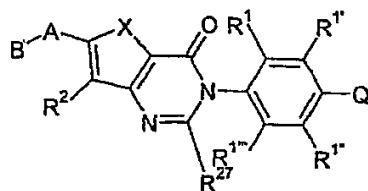
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規なアザシクリル置換アリアルチエノピリミジノン、それらの製造方法及び薬剤としてのそれらの使用

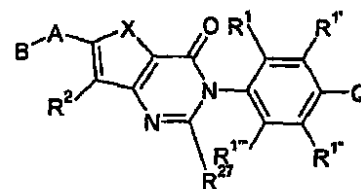
(57) 【要約】

本発明は、式 (I)

【化1】



(II)



(I)

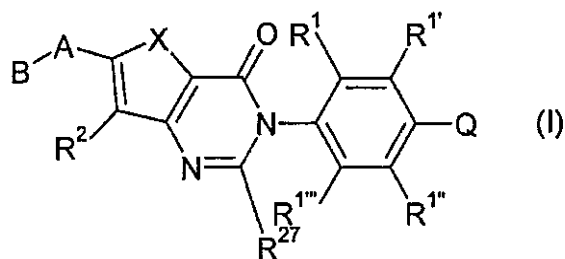
のアザシクリル置換アリアルチエノピリミジノン及びそれらの誘導体、及びそれらの生理学上許容しうる塩及び生理学的機能性誘導体、それらの製造、少なくとも1つの本発明のアザシクリル置換アリアルチエノピリミジノン又はそれらの誘導体を含む薬剤、並びにMCH拮抗剤としての本発明のアザシクリル置換アリアルチエノピリミジノン及びそれらの誘導体の使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



10

の化合物及びその医薬上許容しうる塩。

式中、

R1、R1'、R1''、R1'''は、

相互に独立してH、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、S-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₃-C₈)-シクロアルキル、O-(C₃-C₈)-シクロアルキル、(C₃-C₈)-シクロアルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、(C₀-C₈)-アルキレン-アリール、O-(C₀-C₈)-アルキレン-アリール、S-アリール、N(R3)(R4)、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-アルキル、CON(R5)(R6)、N(R7)CO(R8)、N(R9)SO₂(R10)、CO(R11)、(C(R12)(R13))_x-O(R14)；

20

R3、R4、R5、R6、R7、R9は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル；

又は

R3及びR4、R5及びR6は、

相互に独立して、それらが結合している窒素原子と場合により一緒になって、窒素原子とは別に、NH、N-(C₁-C₆)-アルキル、酸素及び硫黄の群から0~1個のさらなるヘテロ原子もまた含む5~6員環を形成し；

R8、R10、R11は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル；

30

R12、R13は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル；

R14は、H、(C₁-C₆)-アルキル、アリール；

xは、0、1、2、3、4、5、6；

R2は、H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、S-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₃-C₈)-シクロアルキル、O-(C₃-C₈)-シクロアルキル、(C₃-C₈)-シクロアルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、(C₀-C₈)-アルキレン-アリール、O-(C₀-C₈)-アルキレン-アリール、S-アリール、N(R15)(R16)、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-アルキル、CON(R17)(R18)、N(R19)CO(R20)、N(R21)SO₂(R22)、CO(R23)、(C(R24)(R25))_x-O(R26)；

40

R15、R16、R17、R18、R19、R21は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル；

又は

R15及びR16、R17及びR18は、

相互に独立して、それらが結合している窒素原子と場合により一緒になって、窒素原子とは別に、NH、N-(C₁-C₆)-アルキル、酸素及び硫黄の群から0~1個のさらなるヘテロ原子もまた含む5~6員環を形成し；

R20、R22、R23は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル；

R24、R25は、

50

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル；

R26は、H、(C₁-C₆)-アルキル、アリール；

x'は、0、1、2、3、4、5、6；

R27は、H、(C₁-C₆)-アルキル；

Xは、S、O、C(R30)=C(R30')；

R30、R30'は、

相互に独立してH、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、S-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₃-C₈)-シクロアルキル、O-(C₃-C₈)-シクロアルキル、(C₃-C₈)-シクロアルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、場合によりF、Cl、Br、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキルで置換されたアリール；

10

Aは、1～8員を有する結合又はリンカー、ここでこれらの員は化学的に妥当な基となっているO、S、SO₂、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C(R34)=C(R34')、シクロプロピレン、Cからなる群より選ばれ；

R31、R34、R34'は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル；

R32、R33は、

相互に独立してH、(C₁-C₆)-アルキル、OH、O-(C₁-C₆)-アルキル；

Bは、H、N(R35)(R36)、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₂-C₈)-アルケニル、(C₂-C₈)-アルキニル、3～10員の単、二、三又はスピロ環式環、これは酸素、窒素及び硫黄の群から選ばれる0～4個のヘテロ原子を含んでいてもよく、ここで環系は1つ又はそれ以上の以下の置換基：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、オキソ、CO(R37)、CON(R38)(R39)、ヒドロキシ、OO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-アルキル、N(R42)(R43)、SO₂CH₃、SCF₃又はS-(C₁-C₆)-アルキルによってさらに置換されていてもよく；又はここで環系は=C(R43')によってAに結合していてもよく；

20

R35、R36、R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43、R43'は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル；

又は

R38及びR39、R42及びR43は、

30

相互に独立して、それらが結合している窒素原子と場合により一緒になって、窒素原子とは別に、NH、N-(C₁-C₆)-アルキル、酸素及び硫黄の群から0～1個のさらなるヘテロ原子もまた含む5～6員環を形成し；

Qは、1個の窒素原子及びN、O及びSの群から選ばれる0～3個のさらなるヘテロ原子を有する単、二、三又はスピロ環式飽和又は部分不飽和環構造、ここでその構造の環はスピロ結合、縮合又は架橋されていてもよく、そしてここで環系は1つ又はそれ以上の以下の置換基：F、OH、CF₃、CN、OCF₃、オキソ、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、CO(R44)、(C(R45)(R46))_o-R47、CO(C(R45)(R46))_p-R48によって置換されていてもよく、ここでQは、全部で少なくとも2個のN原子を含み；

40

R44は、H、(C₁-C₈)-アルキル；

R45、R46は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル、OH、(C₃-C₈)-シクロアルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル；

o、pは、相互に独立して0、1、2、3、4、5、6；

R47、R48は、

相互に独立してOH、F、O-(C₁-C₈)-アルキル、CON(R49)(R50)、N(R51)CO(R52)、N(R53)(R54)、CO₂(R55)、SO₂Me、CN、またN、O及びSの群から選ばれる0～3個のヘテロ原子を有する3～10員環系、これは1つ又はそれ以上の以下の置換基：F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₈)-アル

50

キル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、CO(R56)、オキソ、OHによって置換されていてもよく；

R49、R50、R51、R52、R55、R56は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル；

又は

R49及びR50は、

それらが結合している窒素原子と場合により一緒になって、窒素原子とは別に、NH、N-(C₁-C₆)-アルキル、酸素及び硫黄の群から0～1個のさらなるヘテロ原子もまた含みうる5～6員環を形成し；

R53、R54は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₃-C₈)-アルケニル、(C₃-C₈)-アルキニル、CO(R57)、(C(R58)(R59))_q-R60、CO(C(R61)(R62))_r-R63、CO-O(C₁-C₈)-アルキル；又はR53及びR54は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって4～10員の単、二又はスピロ環式環を形成し、これは、窒素原子とは別に、N、O及びSの群から選ばれる0～3個のさらなるヘテロ原子を含み、そして1つ又はそれ以上の以下の置換基：F、Cl、Br、CF₃、CN、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、CO(R64)、オキソ、OH、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、CON(R65)(R66)、N(R67)CO(R68)、N(R69)(R70)、CO₂(R71)、SO₂(C₁-C₆)-アルキルによってさらに置換されていてもよく；

R58、R59は、

相互に独立してH、(C₁-C₆)-アルキル、OH；

R57、R61、R62、R64、R65、R66、R67、R68、R69、R70、R71は、

相互に独立してH、(C₁-C₆)-アルキル；

又は

R69及びR70は、

それらが結合している窒素原子と場合により一緒になって、窒素原子とは別に、NH、N-(C₁-C₆)-アルキル、酸素及び硫黄の群から0～1個のさらなるヘテロ原子もまた含みうる5～6員環を形成し；

q、rは、相互に独立して0、1、2、3、4、5、6；

R60、R63は、

相互に独立してOH、F、O-(C₁-C₆)-アルキル、CN、COO(R78)、N(R74)CO(C₁-C₆)-アルキル、N(R76)(R77)、CON(R72)(R73)、SO₂(C₁-C₆)-アルキル、3～12員の単、二又はスピロ環式環、これはN、O及びSの群からの1つ又はそれ以上のヘテロ原子を含んでいてもよく、そして3～12員環は、さらなる置換基、例えばF、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、オキソ、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、S-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₃-C₈)-シクロアルキル、O-(C₃-C₈)-シクロアルキル、(C₃-C₈)-シクロアルケニル、O-(C₃-C₈)-シクロアルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、N(R76)(R77)、COO(R78)、SO₂(C₁-C₆)-アルキル及びCOOHを含んでいてもよく；

R72、R73、R74、R76、R77、R78は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル；

又は

R72及びR73、R76及びR77は、

相互に独立して、それらが結合している窒素原子と場合により一緒になって、窒素原子とは別に、NH、N-(C₁-C₆)-アルキル、酸素及び硫黄の群から0～1個のさらなるヘテロ原子もまた含みうる5～6員環を形成し、

Qが1個の窒素原子及びさらなる窒素原子を有する単環式飽和6～7員環構造であり、ここで基Qは、基Qの環窒素原子を介して基

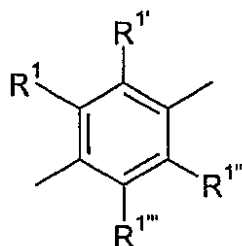
10

20

30

40

【化 2】



に結合している場合、

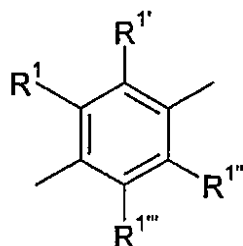
Bは非芳香族環であり、ここでBについてのさらなる意味はBについて上記された意味を有し；

そして

Qが1個の窒素原子を有し、そしてさらなるヘテロ原子を有しない単環式飽和5～7員環構造であり、ここで環構造が置換基(C(R45)(R46))₀-R47によって置換されており、ここでR47は、N(R53)(R54)であり、そして

基Qは、基Qの環窒素原子を介して基

【化 3】



に結合している場合、

Bは、非置換フェニル環ではない。

【請求項 2】

Bが以下の意味：

BはH、N(R35)(R36)、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₂-C₈)-アルケニル、(C₂-C₈)-アルキニル、3～10員の単、二、三又はスピロ環式非芳香族環、これは酸素、窒素及び硫黄の群から選ばれる0～4個のヘテロ原子を含んでいてもよく、ここで環系は1つ又はそれ以上の以下の置換基：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、オキソ、CO(R37)、CON(R38)(R39)、ヒドロキシ、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-アルキル、N(R42)(R43)、SO₂CH₃、SCF₃ 又はS-(C₁-C₆)-アルキルによってさらに置換されていてもよく；又はここで環系は=C(R43')によってAに結合していてもよい；

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

Bが以下の意味：

Bは、H、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₂-C₈)-アルケニル、(C₂-C₈)-アルキニル、3～10員の単、二又はスピロ環式非芳香族環、これは酸素、窒素及び硫黄の群から選ばれる0～4個のヘテロ原子を含んでいてもよく、ここで環系はF、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、オキソ、CO(R37)、CON(R38)(R39)、ヒドロキシ、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-アルキル、N(R42)(R43) 又はSO₂CH₃によってさらに置換されていてもよく；又はここで環系は=C(R43')によってAに結合していてもよい；

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

Bが以下の意味：

Bは、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、3～10員の単、二又はスピロ環式非芳香族環、これは酸素、窒素及び硫黄の群から選ばれる0～3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、ここで環系はF、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-アルキル、O(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、オキソ、CO(R37)、CON(R38)(R39)、ヒドロキシ、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-アルキル、N(R42)(R43) 又はSO₂CH₃によってさらに置換されていてもよい；

10

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

Bが以下の意味：

Bは、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、3～10員の単、二又はスピロ環式非芳香族環、これは酸素、窒素及び硫黄の群から選ばれる0～3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、ここで環系はF、Cl、CF₃、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、オキソ、CO(R37)、ヒドロキシ、N(R41)CO(C₁-C₆)-アルキル、又はSO₂CH₃によってさらに置換されていてもよい；

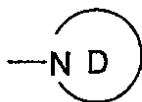
20

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

Qは、一般式

【化 4】



[ここにおいて環Dは、以下の意味：

要素N(R53) 又はC(R45)((CH₂)_o-N(R53)(R54))を含む飽和単環式5～7員アザ環；要素N(R53) 又はC(R45)((CH₂)_o-N(R53)(R54))を含む飽和6～11員アザ二環又はスピロ環；

30

R45は、H、(C₁-C₆)-アルキル；好ましくはH；

oは、0、1、2、3、4、5、6；

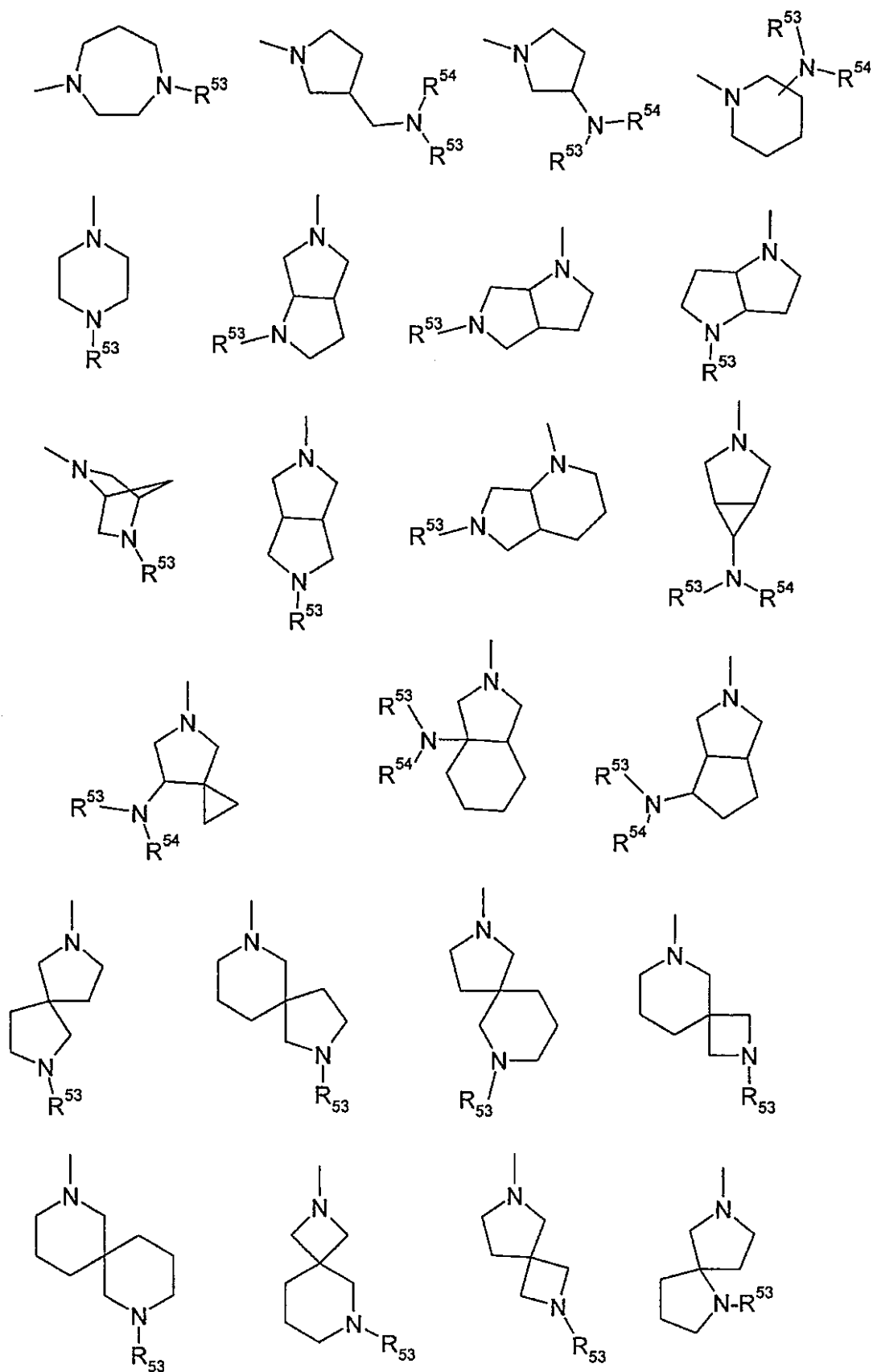
を有する]

で表わされる基である、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

Qは、

【化 5】



10

20

30

40

[ここでこれらの基は、R⁵³及びR⁵⁴とは別に、F、OH、オキソ、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキルから選ばれる1つ又はそれ以上の置換基によって場合により置換されている]

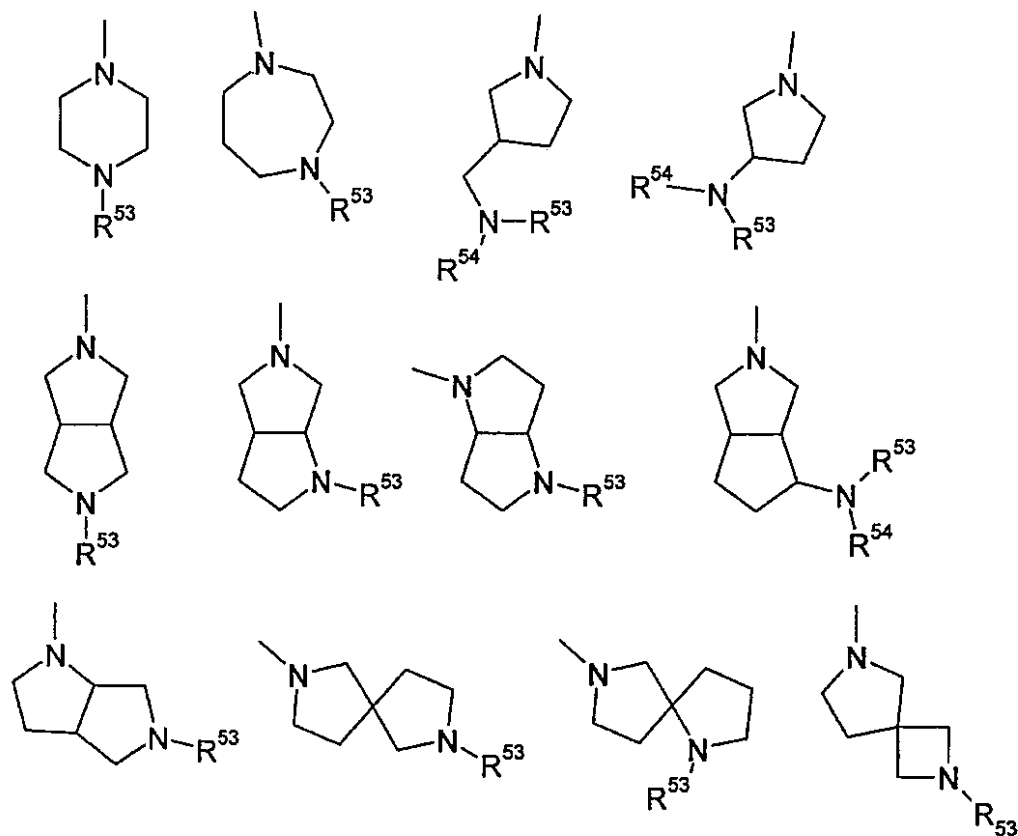
で表わされる、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

【請求項 8】

Qは、

【化 6】



10

20

[ここでこれらの基は、R⁵³及びR⁵⁴とは別に、F、OH、オキソ、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキルから選ばれる1つ又はそれ以上の置換基によって場合により置換されていてもよい]

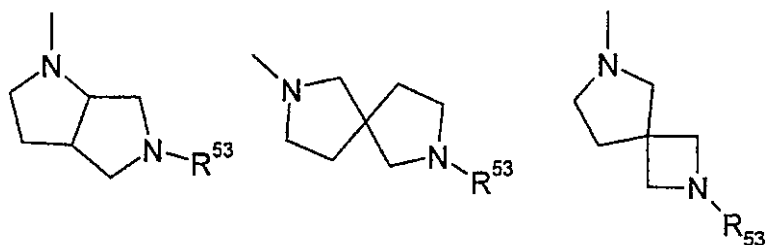
で表わされる、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 9】

Qが、

【化 7】



40

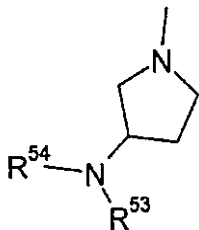
[ここでこれらの基は、R⁵³とは別に、F、OH、オキソ、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキルから選ばれる1つ又はそれ以上の置換基によって場合により置換されていてもよい]

で表わされる、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

Qが、

【化 8】



[ここで基は、R53及びR54とは別に、F、OH、オキソ、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキルから選ばれる1つ又はそれ以上の置換基によって場合により置換されていてもよい]

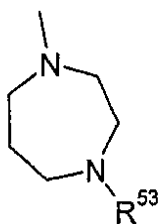
10

で表わされる、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 1】

Qが、

【化 9】



20

[ここで基は、R53及びR54とは別に、F、OH、オキソ、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキルから選ばれる1つ又はそれ以上の置換基によって場合により置換されていてもよい]

で表わされる、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

R53は、H、(C₁-C₈)-アルキル、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₃-C₈)-アルケニル、(C₃-C₈)-アルキニル、CO-(C₁-C₈)-アルキル、CO-O(C₁-C₈)-アルキル、CO(C(R61)(R62))_rN(R76)(R77)；

30

R54は、(C₁-C₈)-アルキル、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₃-C₈)-アルケニル、(C₃-C₈)-アルキニル；

又は

R53及びR54は、それらが結合している窒素原子と一緒に、窒素原子とは別に、酸素、窒素及び硫黄の群から選ばれる0~3個のさらなるヘテロ原子を含みうる4~10員の単、二又はスピロ環式環を形成し、ここで複素環式環系はF、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、オキソ、CO(R64)、CON(R65)(R66)、ヒドロキシ、COO(R71)、N(R67)CO(C₁-C₆)-アルキル、N(R69)(R70) 又はSO₂(C₁-C₆)-アルキルによってさらに置換されていてもよい

40

【請求項 1 3】

R53、R54は、相互に独立して(C₁-C₈)-アルキル、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル；又はR53及びR54は、それらが結合している窒素原子と一緒に、窒素原子とは別に、酸素、窒素及び硫黄の群から選ばれる0~2個のさらなるヘテロ原子を含みうる4~10員の単、二又はスピロ環式環を形成し、ここで複素環式環系はF、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、オキソ、CO(R64)、ヒドロキシ、N(R67)CO(C₁-C₆)-アルキル、又はSO₂(C₁-C₆)-アルキルによってさらに置換されていてもよい

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 4】

50

R60、R63は、

相互に独立してOH、F、O-(C₁-C₆)-アルキル、N(R74)CO(C₁-C₆)-アルキル、SO₂(C₁-C₆)-アルキル、3～12員の単、二又はスピロ環式環、これはN、O及びSの群からの1つ又はそれ以上のヘテロ原子を含んでいてもよく、そして3～12員環は、さらなる置換基、例えばF、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、オキソ、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、N(R76)(R77) 及び SO₂(C₁-C₆)-アルキルを含んでいてもよい

請求項 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 5】

Aは、1～6員を有する結合又はリンカー、ここでこれらの員は化学的に妥当な基となっているO、SO₂、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C(R34)=C(R34')、C Cからなる群より選ばれ、

10

R31、R34、R34'は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル；

R32、R33は、

相互に独立してH、(C₁-C₆)-アルキル、OH、O-(C₁-C₆)-アルキルである請求項 1 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 6】

R2はH、F、Cl、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキルである請求項 1 ～ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 1 7】

XはS 又はOである請求項 1 ～ 1 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 8】

XがSである請求項 1 ～ 1 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 9】

R1、R1'、R1''、R1'''は、

相互に独立してH、F、Cl、OH、CN、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル；

R2は、H；

R27は、H、(C₁-C₆)-アルキル；

Xは、S、O、C(R30)=C(R30')；

30

R30、R30'は、

相互に独立してH、F、Cl、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル；

Aは、1～5員を有する結合又はリンカー、ここでこれらの員は化学的に妥当な基となっているO、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C(R34)=C(R34')、C Cからなる群より選ばれ；ここでリンカーはO-CO 又はCO-O基を含まず；

R31、R34、R34'は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル；

R32、R33は、

相互に独立してH、(C₁-C₆)-アルキル、OH、O-(C₁-C₆)-アルキル；

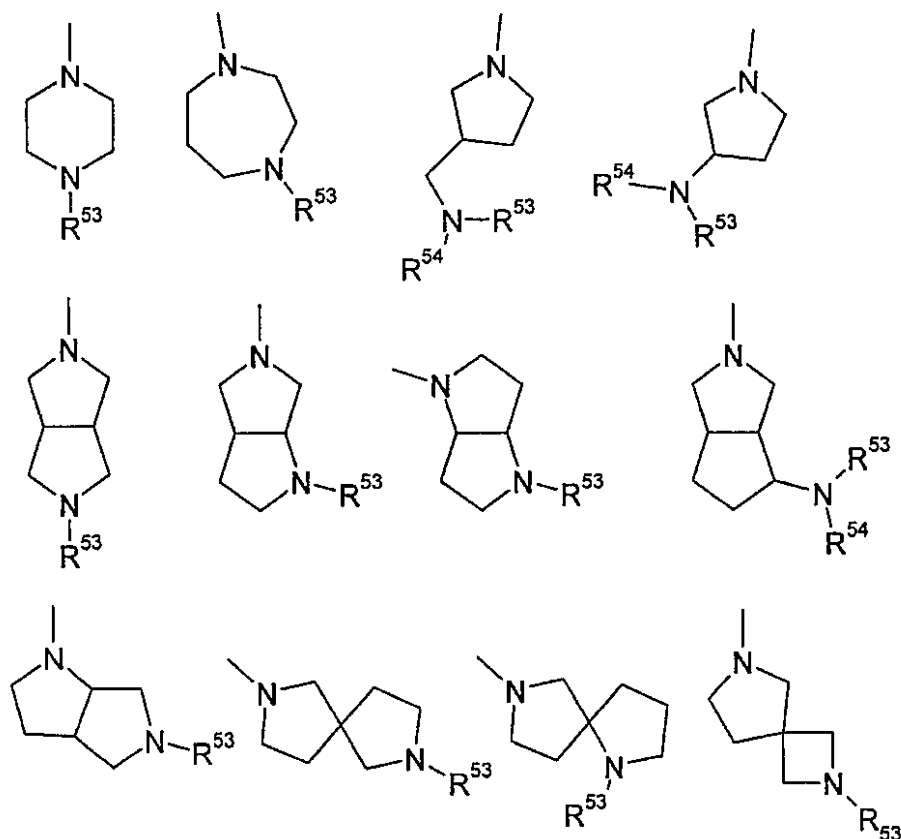
40

Bは、H、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₂-C₈)-アルケニル、(C₂-C₈)-アルキニル、3～7員単環式非芳香族環、これは酸素及び窒素の群から選ばれる0～2個のヘテロ原子を含んでいてもよく、ここで環系はF、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、オキソ、CO(R37)、ヒドロキシによってさらに置換されていてもよく；

R37は、H、(C₁-C₈)-アルキル；

Qは、

【化 10】



10

20

から選ばれる基；

R⁵³、R⁵⁴は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₃-C₈)-アルケニル、(C₃-C₈)-アルキニル、CO(R⁵⁷)、(C(R⁵⁸)(R⁵⁹))_q-R⁶⁰、CO(C(R⁶¹)(R⁶²))_r-R⁶³、CO-O(C₁-C₈)-アルキル；又は R⁵³及びR⁵⁴は、それらが結合している窒素原子と一緒に
30 になって4～10員の単、二又はスピロ環式環を形成し、これは、窒素原子とは別に、N、O
及びSの群から選ばれる0～2個のさらなるヘテロ原子を含み、そして1つ又はそれ以上の
以下の置換基：F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₈)-アルキル、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₄)-アル
コキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、オキソ、CO(R⁶⁴)、ヒドロキ
シ、N(R⁶⁷)CO(C₁-C₆)-アルキル又は SO₂(C₁-C₆)-アルキルによってさらに置換されてい
てもよく；

R⁵⁸、R⁵⁹は、

相互に独立してH、(C₁-C₆)-アルキル、OH；

R⁵⁷、R⁶¹、R⁶²、R⁶⁴、R⁶⁷は、

相互に独立してH、(C₁-C₆)-アルキル；

q、rは、相互に独立して0、1、2；

R⁶⁰、R⁶³は、

相互に独立してOH、F、O-(C₁-C₆)-アルキル、N(R⁷⁴)CO(C₁-C₆)-アルキル、N(R⁷⁶)(R⁷⁷)
、CON(R⁷²)(R⁷³)、SO₂(C₁-C₆)-アルキル、3～12員の単、二又はスピロ環式環、これはN、
O及びSの群から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、そして3～12員環は、
さらなる置換基、例えばF、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、オキソ、O-(C₁-C₆)-アル
キル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル
、(C₂-C₆)-アルキニル、N(R⁷⁶)(R⁷⁷) 及びSO₂(C₁-C₆)-アルキルを含んでいてもよく；

R⁷²、R⁷³、R⁷⁴、R⁷⁶、R⁷⁷は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキルである、

請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物。

30

40

50

【請求項 20】

R1、R1'、R1''、R1'''は、

相互に独立してH、F、Cl、O-メチル、メチル；

R2は、H；

R27は、H；

Xは、S、O、C(R30)=C(R30')；

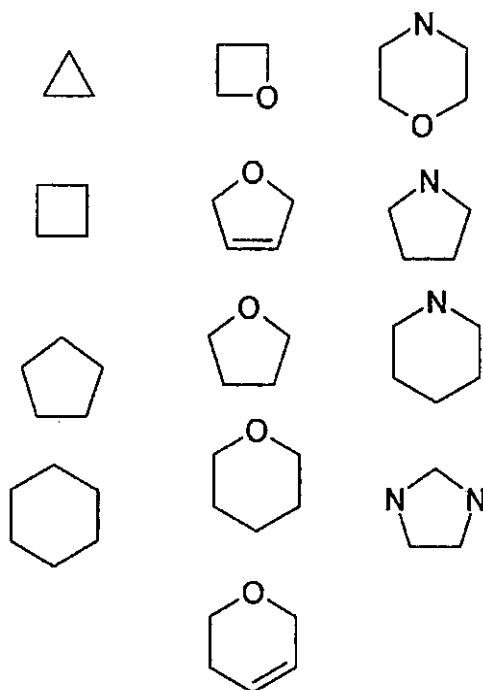
R30、R30'は、H；

Aは、O、CH₂、CO、O-CH₂、CHOH、CH₂-CH₂、CH=CH、C(CH₃)=CH、C C、CH₂-O、N(CH₃)CO、NH-CO、CH₂-O-CH₂、O-CH=CH、C(OH)(CH₃)-CH₂-CH₂、C(OH)(CH₃)-C Cからなる群より選ばれる結合又は要素；

10

Bは、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₂-C₈)-アルケニル、(C₂-C₈)-アルキニル、群；

【化 11】



20

30

から選ばれる3～6員非芳香族単環式環（ここで環系はメチル、エチル、OH、オキソによってさらに置換されていてもよい）

である、請求項1～19のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 21】

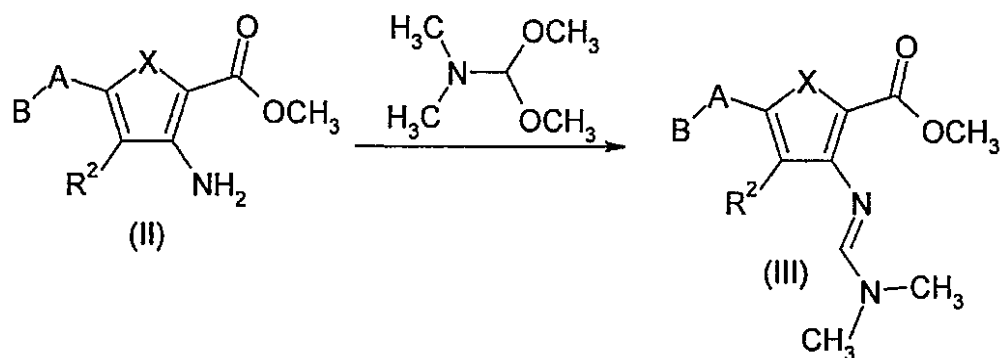
XがSである、請求項19又は20に記載の化合物。

【請求項 22】

i) 一般式(II)の芳香族オルト-アミノカルボン酸エステルをジメチルホルムアミドジメチルアセタールと反応させて一般式(III)の対応するアミナールを得

40

【化 1 2】

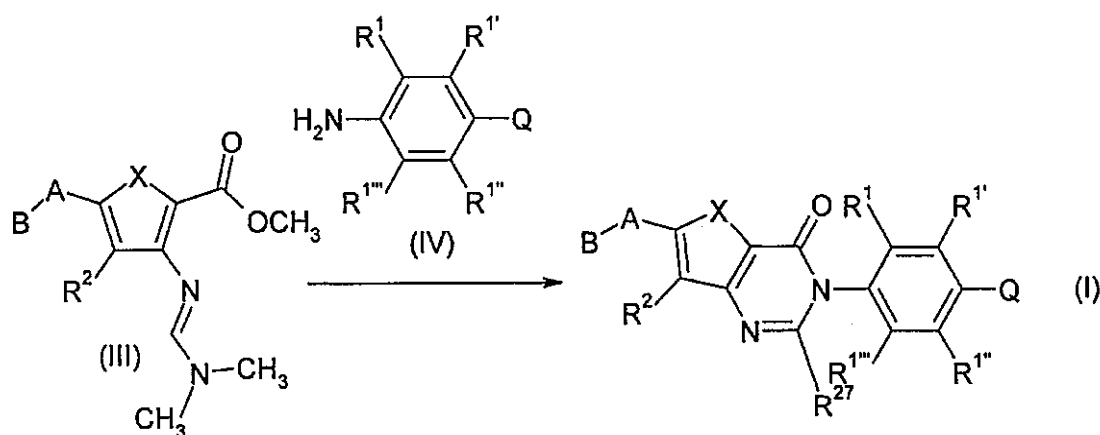


10

ii) 生成したアミナル(III)を置換された第一芳香族アミンと反応させて縮合ピリミジノンを得、そして

iii) 必要に応じてさらなる反応により式 I の化合物を生成させる

【化 1 3】



20

工程を含む、R²⁷がHである、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の製造方法。

30

【請求項 2 3】

請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の、又は請求項 2 2 に記載された通り製造される、1 つ又はそれ以上の式 I の化合物を含む薬剤。

【請求項 2 4】

代謝障害又はそれに関連する障害に有益効果を有する、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の、又は請求項 2 2 に記載された通り製造される、1 つ又はそれ以上の式 I の化合物、及び 1 つ又はそれ以上の活性成分を含む薬剤。

【請求項 2 5】

請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の、又は請求項 2 2 に記載された通り製造される、1 つ又はそれ以上の式 I の化合物、及び 1 つ又はそれ以上の抗糖尿病薬を含む薬剤。

40

【請求項 2 6】

請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の、又は請求項 2 2 に記載された通り製造される、1 つ又はそれ以上の式 I の化合物、及び 1 つ又はそれ以上の脂質モジュレーターを含む薬剤。

【請求項 2 7】

請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の、又は請求項 2 2 に記載された通り製造される、1 つ又はそれ以上の式 I の化合物、及び 1 つ又はそれ以上の抗肥満剤を含む薬剤。

【請求項 2 8】

脂肪酸代謝の障害及びグルコース利用障害を治療及び / 又は予防するための、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の、又は請求項 2 2 に記載された通り製造される、式 I の化

50

合物の使用。

【請求項 29】

インスリン抵抗性が関与する障害を治療及び／又は予防するための、請求項 1～21 のいずれか 1 項に記載の、又は請求項 22 に記載された通り製造される、式 I の化合物の使用。

【請求項 30】

真性糖尿病及びそれに関連する続発症を治療及び／又は予防するための、請求項 1～21 のいずれか 1 項に記載の、又は請求項 22 に記載された通り製造される、式 I の化合物の使用。

【請求項 31】

脂質異常症及びその続発症を治療及び／又は予防するための、請求項 1～21 のいずれか 1 項に記載の、又は請求項 22 に記載された通り製造される、式 I の化合物の使用。

【請求項 32】

代謝症候群と関連する状態を治療及び／又は予防するための、請求項 1～21 のいずれか 1 項に記載の、又は請求項 22 に記載された通り製造される、式 I の化合物の使用。

【請求項 33】

肥満及びそれに関連する続発症を治療及び／又は予防するための、請求項 1～21 のいずれか 1 項に記載の、又は請求項 22 に記載された通り製造される、式 I の化合物の使用。

【請求項 34】

脂肪酸代謝の障害及びグルコース利用障害を治療及び／又は予防するため、少なくとも 1 つのさらなる活性成分と組み合わせた、請求項 1～21 のいずれか 1 項に記載の、又は請求項 22 に記載した通り製造される、化合物の使用。

【請求項 35】

インスリン抵抗性が関与する障害を治療及び／又は予防するための、少なくとも 1 つのさらなる活性成分と組み合わせた、請求項 1～21 のいずれか 1 項に記載の、又は請求項 22 に記載した通り製造される、化合物の使用。

【請求項 36】

肥満を治療及び／又は予防するための、少なくとも 1 つのさらなる活性成分と組み合わせた、請求項 1～21 のいずれか 1 項に記載の、又は請求項 22 に記載した通り製造される、化合物の使用。

【請求項 37】

活性成分を医薬上適切な担体と混合すること、及びこの混合物を投与に適した形態に変換することを含む、請求項 1～21 のいずれか 1 項に記載の、又は請求項 22 に記載された通り製造される、1 つ又はそれ以上の化合物を含む薬剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アザシクリル置換アリールチエノピリミジノン及びそれらの誘導体、及びそれらの生理学上許容しうる塩及び生理学的機能性誘導体、それらの製造、本発明の少なくとも 1 つのアザシクリル置換アリールチエノピリミジノン又はそれらの誘導体を含む薬剤、並びに本発明のアザシクリル置換アリールチエノピリミジノン及びそれらの誘導体の薬剤としての使用に関する。

【背景技術】

【0002】

本明細書に記載されたアザシクリル置換アリールチエノピリミジノン及びそれらの誘導体にその全体的な構造が類似しており、薬理効果を有する化合物は、先行技術に記載されている。従って、例えば、WO2005/042541 は、肥満、糖尿病、うつ病及び不安状態を治療するための MCH R1 拮抗剤として 3-(4-アミノフェニル)チエノピリミド-4-オン誘導体を記載している。WO 03/033476 は、肥満治療のための MCH R1-拮抗効果を有する二環式ピリミ

10

20

30

40

50

ドン誘導体を記載しており、そしてWO 03/033480は、MCH R1拮抗剤として適するラクタム誘導体を開示している。

【 0 0 0 3 】

肥満治療のためのMCH-拮抗効果を有するさらなる化合物は、先行技術に記載されている(例：WO2005047293、WO2004092181、WO2005103039、WO2004024702、WO2001021577、WO2003035624、WO2002089729、WO2002006245、WO2002002744、WO2002057233、WO2003045313、WO2003097047、WO2002010146、WO 2003087044)。

【 発 明 の 開 示 】

【 発 明 が 解 決 し よ う と す る 課 題 】

【 0 0 0 4 】

本発明は、哺乳動物において体重減少をもたらす、肥満及び糖尿病並びにそれらの多様な続発症の予防及び治療に適した化合物を提供することを目的とする。

【 課 題 を 解 決 す る た め の 手 段 】

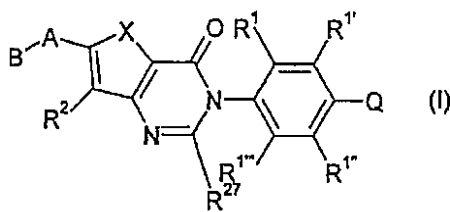
【 0 0 0 5 】

驚くべきことに、MCH受容体の活性を調節する一連の化合物を発見した。特に、本化合物はMCH1Rの拮抗作用が最も注目になる。

【 0 0 0 6 】

従って、本発明は、式 I

【 化 1 】



の化合物に関する。

[式 中 、 意 味 は 、

R1、R1'、R1''、R1'''は、

相互に独立してH、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、S-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₃-C₈)-シクロアルキル、O-(C₃-C₈)-シクロアルキル、(C₃-C₈)-シクロアルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、(C₀-C₈)-アルキレン-アリール、O-(C₀-C₈)-アルキレン-アリール、S-アリール、N(R3)(R4)、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-アルキル、CON(R5)(R6)、N(R7)CO(R8)、N(R9)SO₂(R10)、CO(R11)、(C(R12)(R13))_x-O(R14)；

好ましくはH、F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、S-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₃-C₈)-シクロアルキル、O-(C₃-C₈)-シクロアルキル、(C₂-C₆)-アルキニル、O-(C₀-C₈)-アルキレン-アリール、CO(C₁-C₆)-アルキル；

特に好ましくはH、F、Cl、Br、CF₃、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル；

きわめて好ましくはH、F、Cl、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル；

ここで、好ましくは少なくとも2個、特に好ましくは少なくとも3個又はすべての基R1、R1'、R1''及びR1'''はHであり；

R3、R4、R5、R6、R7、R9は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル；

又は

R3及びR4、R5及びR6は、

相互に独立して、それらが結合している窒素原子と場合により一緒になって、窒素原子とは別に、NH、N-(C₁-C₆)-アルキル、酸素及び硫黄の群から0～1個のさらなるヘテロ原子

10

20

30

40

50

を含みうる5～6員環を形成し；

R8、R10、R11は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル、アリール；好ましくは相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル；

R12、R13は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル、好ましくは相互に独立してH；

R14は、H、(C₁-C₆)-アルキル、アリール；好ましくは相互に独立してH、(C₁-C₆)-アルキル；

xは、0、1、2、3、4、5、6；

R2は、H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、S-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₃-C₈)-シクロアルキル、O-(C₃-C₈)-シクロアルキル、(C₃-C₈)-シクロアルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、(C₀-C₈)-アルキレン-アリール、O-(C₀-C₈)-アルキレン-アリール、S-アリール、N(R15)(R16)、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-アルキル、CON(R17)(R18)、N(R19)CO(R20)、N(R21)SO₂(R22)、CO(R23)、(C(R24)(R25))_x・O(R26)；

好ましくはH、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル；

特に好ましくはH、F、Cl、Br、CF₃、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル；

きわめて好ましくはH、F、Cl、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル；

特にきわめて好ましくはH；

R15、R16、R17、R18、R19、R21は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル；

又は

R15及びR16、R17及びR18は、

相互に独立して、そしてそれらが結合している窒素原子と場合により一緒になって、窒素原子とは別に、NH、N-(C₁-C₆)-アルキル、酸素及び硫黄の群から0～1個のさらなるヘテロ原子を含みうる5～6員環を形成し；

R20、R22、R23は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル、アリール；好ましくは相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル；

R24、R25は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル；

R26は、H、(C₁-C₆)-アルキル、アリール；好ましくはH、(C₁-C₆)-アルキル；

x'は、0、1、2、3、4、5、6；

R27は、H、(C₁-C₆)-アルキル、好ましくはH；

Xは、S、O、C(R30)=C(R30')；好ましくはS、O；特に好ましくはS；

R30、R30'は、

相互に独立してH、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、S-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₃-C₈)-シクロアルキル、O-(C₃-C₈)-シクロアルキル、(C₃-C₈)-シクロアルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、場合によりF、Cl、Br、O(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキルで置換されたアリール；

好ましくはH、F、Cl、Br、CF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル；

特に好ましくはH、F、Cl、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル；

きわめて好ましくはH；

Aは、1～8員を有する結合又はリンカー、ここで員は化学的に妥当な基となっているO、S、SO₂、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C(R34)=C(R34')、シクロアルキレン（好ましくはシ

10

20

30

40

50

クロプロピレン)、C-Cからなる群より選ばれ;

好ましくは1~6員を有する結合又はリンカー、ここで員は化学的に妥当な基となっているO、SO₂、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C(R34)=C(R34')、C-Cからなる群より選ばれ;

特に好ましくは1~5員を有する結合又はリンカー、ここで員は化学的に妥当な基となっているO、SO₂、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C-Cからなる群より選ばれ;

きわめて好ましくは1~5員を有する結合又はリンカー、ここで員は化学的に妥当な基となっているO、SO₂、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C-Cからなる群より選ばれ、ここでリンカーはO-CO又はCO-O基を含まず;

R31、R34、R34'は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル;

R32、R33は、

相互に独立してH、(C₁-C₆)-アルキル、OH、O-(C₁-C₆)-アルキル;

Bは、H、N(R35)(R36)、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₂-C₈)-アルケニル、(C₂-C₈)-アルキニル、3~10員の単、二、三又はスピロ環式環、これは酸素、窒素及び硫黄の群から選ばれる0~4個のヘテロ原子を含んでいてもよく、ここで環系は1つ又はそれ以上の以下の置換基:F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、オキソ、CO(R37)、CON(R38)(R39)、ヒドロキシ、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-アルキル、N(R42)(R43)、SO₂CH₃、SCF₃又はS-(C₁-C₆)-アルキルによってさらに置換されていてもよく;

好ましくはH、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₂-C₈)-アルケニル、(C₂-C₈)-アルキニル、3~10員の単、二又はスピロ環式環、これは酸素、窒素及び硫黄の群から選ばれる0~4個のヘテロ原子を含んでいてもよく、ここで環系はF、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、オキソ、CO(R37)、CON(R38)(R39)、ヒドロキシ、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-アルキル、N(R42)(R43)又はSO₂CH₃によってさらに置換されていてもよく;

特に好ましくはH、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、3~10員の単、二又はスピロ環式環、これは酸素、窒素及び硫黄の群から選ばれる0~3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、ここで環系はF、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、オキソ、CO(R37)、CON(R38)(R39)、ヒドロキシ、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-アルキル、N(R42)(R43)又はSO₂CH₃によってさらに置換されていてもよく;

きわめて好ましくはH、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、3~10員の単、二又はスピロ環式環、これは酸素、窒素及び硫黄の群から選ばれる0~3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、ここで環系はF、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、オキソ、CO(R37)、ヒドロキシ、N(R41)CO(C₁-C₆)-アルキル、N(R42)(R43)又はSO₂CH₃によってさらに置換されていてもよく;

R35、R36、R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル;

又は

R38及びR39、R42及びR43は、

相互に独立して、それらが結合している窒素原子と場合により一緒になって、窒素原子とは別に、NH、N-(C₁-C₆)-アルキル、酸素及び硫黄の群から0~1個のさらなるヘテロ原子を含みうる5~6員環を形成し;ここで

R35、R36、R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43は、

好ましくは相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル;

Qは、1個の窒素原子並びにN、O及びSの群から選ばれる0~3個のさらなるヘテロ原子を有する単、二、三又はスピロ環式飽和又は部分不飽和環構造、ここで構造の環はスピロ結

10

20

30

40

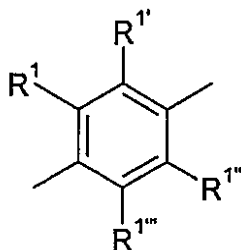
50

合、縮合又は架橋されていてもよく、そしてここで環系は1つ又はそれ以上の以下の置換基：F、OH、CF₃、CN、OCF₃、オキソ、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、CO(R44)、(C(R45)(R46))_o-R47、CO(C(R45)(R46))_p-R48によって置換されていてもよく、ここでQは全部で少なくとも2個のN原子を含み；

【0007】

Qは、好ましくは基Qの窒素原子を介して基

【化2】



10

に結合しており；

R44は、H、(C₁-C₈)-アルキル；

R45、R46は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル、OH、(C₃-C₈)-シクロアルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル；好ましくはH、(C₁-C₆)-アルキル；特に好ましくはH；

20

o、pは、相互に独立して0、1、2、3、4、5、6；好ましくは0、1、2、3、4；

R47、R48は、

相互に独立してOH、F、O-(C₁-C₈)-アルキル、CON(R49)(R50)、N(R51)CO(R52)、N(R53)(R54)、CO₂(R55)、SO₂Me、CN、群N、O及びSから選ばれる0～3個のヘテロ原子を有する3～10員環系、これは1つ又はそれ以上の以下の置換基：F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₈)-アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、CO(R56)、オキソ、OHによって置換されていてもよく；

R49、R50、R51、R52、R55、R56は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル；

30

又は

R49及びR50は、

それらが結合している窒素原子と場合により一緒になって、窒素原子とは別に、NH、N-(C₁-C₆)-アルキル、酸素及び硫黄の群から0～1個のさらなるヘテロ原子を含みうる5～6員環を形成し；

R53、R54は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₃-C₈)-アルケニル、(C₃-C₈)-アルキニル、CO(R57)、(C(R58)(R59))_q-R60、CO(C(R61)(R62))_r-R63、CO-O(C₁-C₈)-アルキル；又はR53及びR54は、それらが結合している窒素原子と一緒に、窒素原子とは別に、N、O及びSの群から選ばれる0～3個のさらなるヘテロ原子を含む4～10員の単、二又はスピロ環式環を形成し、そして1つ又はそれ以上の以下の置換基：F、Cl、Br、CF₃、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、CO(R64)、オキソ、OH、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、CON(R65)(R66)、N(R67)CO(R68)、N(R69)(R70)、CO₂(R71)、SO₂(C₁-C₆)-アルキルによってさらに置換されていてもよく；

40

R53は、好ましくは：

H、(C₁-C₈)-アルキル、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₃-C₈)-アルケニル、(C₃-C₈)-アルキニル、CO-(C₁-C₈)-アルキル、CO-O(C₁-C₈)-アルキル、CO(C(R61)(R62))_rN(R76)(R77)；

R54は、好ましくは：

50

(C₁-C₈)-アルキル、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₃-C₈)-アルケニル、(C₃-C₈)-アルキニル；

又は

R53及びR54は、好ましくはそれらが結合している窒素原子と一緒に、窒素原子とは別に、酸素、窒素及び硫黄の群から選ばれる0～3個のさらなるヘテロ原子を含みうる4～10員の単、二又はスピロ環式環を形成し、ここで複素環式環系はF、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、オキソ、CO(R64)、CON(R65)(R66)、ヒドロキシ、COO(R71)、N(R67)CO(C₁-C₆)-アルキル、N(R69)(R70)又はSO₂(C₁-C₆)-アルキルによってさらに置換されていてもよく；

10

R53、R54は、きわめて好ましくは：

(C₁-C₈)-アルキル、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル；又はR53及びR54は、それらが結合している窒素原子と一緒に、窒素原子とは別に、酸素、窒素及び硫黄の群から選ばれる0～2個のさらなるヘテロ原子を含みうる4～10員の単、二又はスピロ環式環を形成し、ここで複素環式環系はF、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、オキソ、CO(R64)、ヒドロキシ、N(R67)CO(C₁-C₆)-アルキル、又はSO₂(C₁-C₆)-アルキルによってさらに置換されていてもよく；

R58、R59は、

相互に独立してH、(C₁-C₆)-アルキル、OH；

20

R57、R61、R62、R64、R65、R66、R67、R68、R69、R70、R71は、

相互に独立してH、(C₁-C₆)-アルキル；

又は

R69及びR70は、

それらが結合している窒素原子と場合により一緒に、窒素原子とは別に、NH、N-(C₁-C₆)-アルキル、酸素及び硫黄の群から0～1個のさらなるヘテロ原子を含みうる5～6員環を形成し；

q、rは、相互に独立して0、1、2、3、4、5、6；

R60、R63は、

相互に独立してOH、F、O-(C₁-C₆)-アルキル、CN、COO(R78)、N(R74)CO(C₁-C₆)-アルキル、N(R76)(R77)、CON(R72)(R73)、SO₂(C₁-C₆)-アルキル、3～12員の単、二又はスピロ環式環、これはN、O及びSの群からの1つ又はそれ以上のヘテロ原子を含んでいてもよく、そして3～12員環はさらなる置換基、例えばF、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、オキソ、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、S-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₃-C₈)-シクロアルキル、O-(C₃-C₈)-シクロアルキル、(C₃-C₈)-シクロアルケニル、O-(C₃-C₈)-シクロアルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、N(R76)(R77)、COO(R78)、SO₂(C₁-C₆)-アルキル及びCOOHを含んでいてもよく；

30

好ましくはOH、F、O-(C₁-C₆)-アルキル、N(R74)CO(C₁-C₆)-アルキル、SO₂(C₁-C₆)-アルキル、3～12員の単、二又はスピロ環式環、これはN、O及びSの群からの1つ又はそれ以上のヘテロ原子を含んでいてもよく、そして3～12員環は、さらなる置換基、例えばF、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、オキソ、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、N(R76)(R77)及びSO₂(C₁-C₆)-アルキルを含んでいてもよく；

40

R72、R73、R74、R76、R77、R78は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル；

又は

R72及びR73、R76及びR77は、

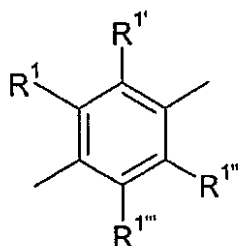
相互に独立して、それらが結合している窒素原子と場合により一緒に、窒素原子とは別に、NH、N-(C₁-C₆)-アルキル、酸素及び硫黄の群から0～1個のさらなるヘテロ原子を含みうる5～6員環を形成する]、

50

【 0 0 0 8 】

Qが1個の窒素原子及びさらなる窒素原子を有する単環式飽和6～7員環構造、ここで基Qは、基Qの環窒素原子を介して基

【 化 3 】



10

に結合している場合；

Bは非芳香族環であり、ここでBについてのさらなる意味はBについて上記された意味を有し；

そして

Qが1個の窒素原子を有し、そしてさらなるヘテロ原子を有しない単環式飽和5～7員環構造、ここで環構造は置換基(C(R45)(R46))。-R47によって置換されており、

ここで

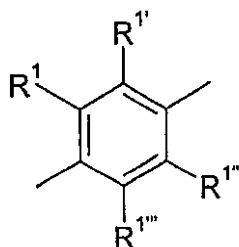
R47はN(R53)(R54)であり、そして

20

【 0 0 0 9 】

基Qは、基Qの環窒素原子を介して基

【 化 4 】



30

に結合している場合；

Bは非置換フェニル環ではない。

【 0 0 1 0 】

式 I の化合物は、水性媒体中で類似構造の化合物と比較して改善された溶解度を示すと同時に高い活性を有することが最も注目に値する。本発明の好ましい化合物は、hERGチャネルをあまり遮断しないことが特に注目すべき点である。本発明の好ましい化合物は、先行技術の化合物と比較してさらに改善された代謝安定性を示す。

【 0 0 1 1 】

置換基R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、R8、R9、R10、R11、R12、R13、R14、R15、R16、R17、R18、R19、R20、R21、R22、R23、R24、R25、R26、R27、R27'、R28、R28'、R29、R29'、R30、R30'、R31、R32、R33、R34、R34'、R35、R36、R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43、R43'、R44、R45、R46、R47、R51、R52、R53、R54、R55、R56、R57、R58、R59、R60、R61、R62、R63、R64、R65、R66、R67、R68、R69、R70、R71、R72、R73、R74、R76、R77及びR78中のアルキル、アルケニル及びアルキニル基は、直鎖、分枝鎖及び/又は場合により(C₁-C₄)-アルコキシ若しくはハロゲンのような置換基によって置換されているもののいずれかであってよい。また、これはアルキル、アルケニル及びアルキニル基が別の基の一部、例えばアルコキシ基(例えば(C₁-C₄)-アルコキシ(C₁-C₄)-アルキル)の一部であるときにもあてはまる。適切なハロゲンは、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素、好ましくはフッ素、塩素及び臭素、特に好ましくはフッ素である。

40

50

【0012】

アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル及びオクチルである。その中には、これらの基のn-異性体及び分枝鎖異性体の両方、例えば、イソプロピル、イソブチル、イソペンチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ネオペンチル、3,3-ジメチルブチル、などが含まれる。特に明記しない限り、また、用語アルキルには、さらに非置換又は場合により1個若しくはそれ以上のさらなる基によって、例えば1、2、3若しくは4個の同一若しくは異なる基、例えば(C₁-C₄)-アルコキシ若しくはハロゲンによって置換されたアルキル基が含まれる。ハロゲンによって置換されたアルキル基の例は、フッ化アルキル基、例えばCF₃、CHF₂、CH₂F、3-フルオロプロパ-1-イル、2,2,1,1-テトラフルオロエチルである。さらに、さらなる置換基が、アルキル基のいずれか所望の位置に存在することも可能である。特に明記しない限り、アルキル基は、好ましくは非置換である。

10

【0013】

本願の内容において、シクロアルキルは、シクロアルキル及びシクロアルキルアルキル(さらにシクロアルキルによって置換されたアルキル)を意味し、ここでシクロアルキルは少なくとも3個の炭素原子を有する。シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル及びシクロデシルである。また、多環式環系、例えばデカリニル、ノルボルナニル、ボルナニル又はアダマンタニルも、適切な場合には可能である。シクロアルキル基は、非置換であっても、又はアルキル基について例として上に挙げられた1つ若しくはそれ以上のさらなる基によって場合により置換されていてもよい。特に明記しない限り、シクロアルキル基は、好ましくは非置換である。

20

【0014】

アルケニル及びアルキニル基の例は、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル(アリル)、2-ブテニル、2-メチル-2-プロペニル、3-メチル-2-ブテニル、エチニル、2-プロピニル(プロパルギル)、2-ブチニル又は3-ブチニルである。

【0015】

シクロアルケニルは、本願の内容においてシクロアルケニル基及びシクロアルケニルアルキル基(シクロアルケニルによって置換されたアルキル)を意味し、これらは少なくとも3個の炭素原子を含む。シクロアルケニルの例は、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル及びシクロオクテニルである。

30

【0016】

アルケニル基及びシクロアルケニル基は、直鎖又は分枝鎖中に1~3個の共役又は非共役二重結合(換言すれば、またアルカ-ジエニル及びアルカ-トリエニル基)、好ましくは1個の二重結合を有することができる。同じことが、アルキニル基の三重結合にあてはまる。アルケニル及びアルキニル基は、非置換であっても、又はアルキル基について例として上に挙げられた1つ若しくはそれ以上のさらなる基によって場合により置換されていてもよい。特に明記しない限り、アルケニル及びアルキニル基は、好ましくは非置換である。

【0017】

アリールは、本発明において環ヘテロ原子を含まない単環式又は二環式芳香族化合物から誘導される基のことである。また、アリールが単環式ではない系である場合、第二の環については、個々の形態が知られおり、安定である場合に、飽和形態(ペルヒドロ形態)又は部分不飽和形態(例えばジヒドロ形態又はテトラヒドロ形態)が可能である。また、用語アリールは、本発明において、例えば両方の環が芳香族である二環式基及び一方の環のみ芳香族である二環式基を含む。アリールの例は、フェニル、ナフチル、インダニル、1,2-ジヒドロナフテニル、1,4-ジヒドロナフテニル、インデニル又は1,2,3,4-テトラヒドロナフチルである。特に明記しない限り、アリール基は非置換であることが好ましい。アリールは、特に好ましくはフェニル又はナフチルである。

40

【0018】

ヘテロアリール基は、環ヘテロ原子、好ましくはN、O又はSを含む単環式又は二環式芳

50

香族化合物から誘導される基を意味する。その他の点で、アリール基についての記載は、ヘテロアリール基にあてはまる。

【0019】

「三環」は、2以上の結合によって一緒に連結される3つの環を有する構造を意味する。このような系の例は、3つの環を有する縮合系、及び縮合した環系を有するスピロ環である。

【0020】

多環式基(二、三又はスピロ環式環構造)は、本願の内容において、スピラン、縮合環系又は架橋された環系から誘導される基を意味する。スピランは、2つの環が共通して1つの炭素原子のみを有し、2つの環の環平面が互いに垂直であることが注目すべき点である。縮合環系では、2つの環は、それらが共通して2つの原子を有するように一緒に連結される。このタイプの結合には「オルト縮合」が含まれる。架橋された環系は、環の2つの非隣接原子間で炭素原子及び/又はヘテロ原子の架橋を有する環系である。

10

【0021】

「化学的に妥当な基」は、本発明の内容では室温及び大気圧で安定な基を意味する。本発明の内容において、式Iの化合物中の基Aの定義における「化学的に妥当な基」は、好ましくはそれらの基の個々の員間でヘテロ原子-ヘテロ原子結合を有しない基を意味する。

【0022】

「非芳香族」環は、本願の内容において好ましくは飽和又は部分不飽和環を意味する。これに関して、本願の部分不飽和環は、1つ又は、適切な場合には、複数の二重結合を有するが、部分不飽和環は芳香族でない。また、用語「非芳香族」は、本願の内容において「非複素芳香族」環を含む。

20

【0023】

式Iの化合物は、1つ又はそれ以上の不斉中心を有する場合がある。従って、式Iの化合物は、それらのラセミ体、鏡像異性体に富んだ混合物、純粋な鏡像異性体、ジアステレオマー及びジアステレオマーの混合物の形態で存在する可能性がある。本発明は、式Iの化合物の全てのこれらの異性体形態を包含する。これらの異性体の形態は、いくつかの場合、はっきりと記載されてなくても、知られている方法によって入手することができる。

【0024】

医薬上許容しうる塩は、その水への溶解度が最初の又は基礎となる化合物のそれより大きい場合、特に医療用途に適している。これらの塩は、医薬上許容しうるアニオン又はカチオンを有しなければならない。本発明の化合物の適切な医薬上許容しうる酸付加塩は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸及び硫酸、並びに有機酸、例えば酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グリコール酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、コハク酸、p-トルエンスルホン酸及び酒石酸の塩である。適切な医薬上許容しうる塩基塩は、アンモニウム塩、アルカリ金属塩(例えばナトリウム及びカリウム塩)、アルカリ土類金属塩(例えばマグネシウム及びカルシウム塩)及びトロメタモール(2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール)、ジエタノールアミン、リシン又はエチレンジアミンの塩である。

30

40

【0025】

同様に、例えばトリフルオロ酢酸塩のような医薬上許容しえないアニオンとの塩は、医薬上許容しうる塩を製造するための有用な中間体として又は精製するため及び/又は非治療の、例えばインビトロ用途に使用するため、本発明の構成に属する。

【0026】

本明細書に使用される用語「生理学的機能性誘導体」は、本発明の式Iの化合物のすべての生理学上許容しうる誘導体、例えばエステルのことであり、これは、例えばヒトのような哺乳動物に投与すると式Iの化合物又はその活性代謝物を(直接又は間接的に)形成することができる。

50

【 0 0 2 7 】

また、生理学的機能性誘導体には、例えばH. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61に記載されたような、本発明の化合物のプロドラッグが含まれる。このようなプロドラッグは、生体内で代謝されて本発明の化合物を生成することができる。これらのプロドラッグは、それ自体活性であっても、またはそうでなくてもよい。

【 0 0 2 8 】

また、本発明の化合物は、種々の多形形態で、例えば非晶質及び結晶性多形形態として存在する場合がある。本発明の化合物の全ての多形形態は、本発明の構成に属し、そして本発明のさらなる態様である。

【 0 0 2 9 】

以下、「式 I の化合物」に対する全ての言及は、前記の式 I の化合物、並びに本明細書に記載されたその塩、溶媒和物及び生理学的機能性誘導体を指す。

【 0 0 3 0 】

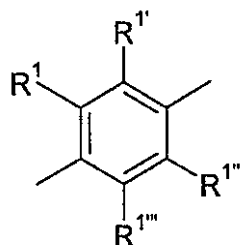
基又は置換基が式 I の化合物中に 1 回より多く現れる場合、それらの全ては、相互に独立して記載された意味を有することができ、そして同一でも又は異なってもよい。

【 0 0 3 1 】

化合物 I 中の記号は、好ましくは相互に独立して以下の意味を有し；

Q は、1 個の窒素原子及びさらなる窒素原子を有する単環式飽和 6～7 員環構造であり、ここで基 Q は、基 Q の環窒素原子を介して基

【 化 5 】



に結合している場合；

B は、非芳香族環であり、ここで B についてのさらなる意味は B について上記された意味を有し；

そして

Q は、1 個の窒素原子を有し、そしてさらなるヘテロ原子を有しない単環式飽和 5～7 員環構造であり、ここで環構造は置換基 (C(R45)(R46))。-R47 によって置換されており、

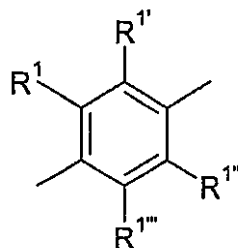
ここで

R47 は N(R53)(R54) であり、そして

【 0 0 3 2 】

基 Q は、基 Q の環窒素原子を介して基

【 化 6 】



に結合している場合；

B は、非置換フェニル環ではない。

R1、R1'、R1''、R1''' は、

相互に独立してH、F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、S-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₃-C₈)-シクロアルキル、O-(C₃-C₈)-シクロアルキル、(C₂-C₆)-アルキニル、O-(C₀-C₈)-アルキレン-アリアル、CO(C₁-C₆)-アルキル；

特に好ましくはH、F、Cl、Br、CF₃、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル；

きわめて好ましくはH、F、Cl、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル；

ここで好ましくは少なくとも2個、特に好ましくは少なくとも3個又はすべての基R₁、R₁'、R₁''及びR₁'''はHである。

【0033】

10

R₂は、H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル；

特に好ましくはH、F、Cl、Br、CF₃、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル；

きわめて好ましくはH、F、Cl、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル；

特にきわめて好ましくはH。

R₂₇はHである。

Xは、S、O；特に好ましくはS；

Aは、1～6員を有する結合又はリンカー、ここで員は化学的に妥当な基となっているO、SO₂、N(R₃₁)、CO、C(R₃₂)(R₃₃)、C(R₃₄)=C(R₃₄'), C-Cからなる群より選ばれ；

20

特に好ましくは1～5員を有する結合又はリンカー、ここで員は化学的に妥当な基となっているO、SO₂、N(R₃₁)、CO、C(R₃₂)(R₃₃)、C-Cからなる群より選ばれ；

きわめて好ましくは1～5員を有する結合又はリンカー、ここで員は化学的に妥当な基となっているO、SO₂、N(R₃₁)、CO、C(R₃₂)(R₃₃)、C-Cからなる群より選ばれ、ここでリンカーはO-CO基を含まず；

特に好ましくは1～5員を有する結合又はリンカー、ここで員は化学的に妥当な基となっているO、N(R₃₁)、CO、C(R₃₂)(R₃₃)、C(R₃₄)=C(R₃₄'), C-Cからなる群より選ばれ；ここでリンカーはO-CO又はCO-O基を含まず；

特に格別好ましくはO、CH₂、CO、O-CH₂、CHOH、CH₂-CH₂、CH=CH、C(CH₃)=CH、C-C、CH₂-O、N(CH₃)CO、NH-CO、CH₂-O-CH₂、O-CH=CH、C(OH)(CH₃)-CH₂-CH₂、C(OH)(CH₃)-C-Cからなる群より選ばれる結合又は要素；

30

特にきわめて好ましくはO、CH₂、CO、O-CH₂、CHOH、CH₂-CH₂、CH=CH、C(CH₃)=CH、C-C、CH₂-O、N(CH₃)CO、NH-CO、CH₂-O-CH₂、O-CH=CH、C(OH)(CH₃)-CH₂-CH₂、C(OH)(CH₃)-C-Cからなる群より選ばれる要素；ここで

R₃₁、R₃₄、R₃₄'は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキルであり；

R₃₂、R₃₃は、

相互に独立してH、(C₁-C₆)-アルキル、OH、O-(C₁-C₆)-アルキルである。

【0034】

40

本発明の一実施態様において、Aは：

Aは、1～8員を有するリンカー、ここで員は化学的に妥当な基となっているO、S、SO₂、N(R₃₁)、CO、C(R₃₂)(R₃₃)、C(R₃₄)=C(R₃₄'), シクロアルキレン（好ましくはシクロプロピレン）、C-Cからなる群より選ばれ；

好ましくは1～6員を有するリンカー、ここで員は化学的に妥当な基となっているO、SO₂、N(R₃₁)、CO、C(R₃₂)(R₃₃)、C(R₃₄)=C(R₃₄'), C-Cからなる群より選ばれ；

特に好ましくは1～5員を有するリンカー、ここで員は化学的に妥当な基となっているO、SO₂、N(R₃₁)、CO、C(R₃₂)(R₃₃)、C-Cからなる群より選ばれ；

きわめて好ましくは1～5員を有するリンカー、ここで員は化学的に妥当な基となっているO、N(R₃₁)、CO、C(R₃₂)(R₃₃)、C-Cからなる群より選ばれ、ここでリンカーはO-CO基を

50

含まず；

特に好ましくはO、CH₂、CO、O-CH₂、CHOH、CH₂-CH₂、CH=CH、C(CH₃)=CH、C C、CH₂-O、N(CH₃)CO、NH-CO、CH₂-O-CH₂、O-CH=CH、C(OH)(CH₃)-CH₂-CH₂、C(OH)(CH₃)-C Cからなる群より選ばれる結合又は要素；

ここにおいて基R31、R32、R33、R34及びR34'は上述の意味を有する。

【0035】

Bは、H、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₂-C₈)-アルケニル、(C₂-C₈)-アルキニル、3～10員の単、二又はスピロ環式環、これは酸素、窒素及び硫黄の群から選ばれる0～4個のヘテロ原子を含んでいてもよく、ここで環系はF、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、オキソ、CO(R37)、CON(R38)(R39)、ヒドロキシ、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-アルキル、N(R42)(R43)又はSO₂CH₃によってさらに置換されていてもよく；又はここで環系は=C(R43')によってAに結合していてもよく；

10

特に好ましくはH、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、3～10員の単、二又はスピロ環式環、これは酸素、窒素及び硫黄の群から選ばれる0～3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、ここで環系はF、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、オキソ、CO(R37)、CON(R38)(R39)、ヒドロキシ、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-アルキル、N(R42)(R43)又はSO₂CH₃によってさらに置換されていてもよく；又はここで環系は=C(R43')によってAに結合していてもよく；

20

きわめて好ましくはH、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、3～10員の単、二又はスピロ環式環、これは酸素、窒素及び硫黄の群から選ばれる0～3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、ここで環系はF、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、オキソ、CO(R37)、CON(R38)(R39)、ヒドロキシ、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-アルキル、N(R42)(R43)又はSO₂CH₃によってさらに置換されていてもよく；ここで

30

R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43 は

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキルであり；

又は

R38及びR39、R42及びR43は、

相互に独立して、それらが結合している窒素原子と場合により一緒になって、窒素原子とは別に、NH、N-(C₁-C₆)-アルキル、酸素及び硫黄の群から0～1個のさらなるヘテロ原子を含みうる5～6員環を形成する。

【0036】

好ましい実施態様において、Bは：

Bは、H、N(R35)(R36)、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₂-C₈)-アルケニル、(C₂-C₈)-アルキニル、3～10員の単、二、三又はスピロ環式非芳香族環、これは酸素、窒素及び硫黄の群から選ばれる0～4個のヘテロ原子を含んでいてもよく、ここで環系は1つ又はそれ以上の以下の置換基：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、オキソ、CO(R37)、CON(R38)(R39)、ヒドロキシ、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-アルキル、N(R42)(R43)、SO₂CH₃、SCF₃又はS-(C₁-C₆)-アルキルによってさらに置換されていてもよく；又はここで環系は=C(R43')によってAに結合していてもよく；

40

好ましくはH、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₂-C₈)-アルケニル、(C₂-C₈)-アルキニル、3～10員の単、二又はスピロ環式非芳香族環、これは酸素、窒素及び硫黄の群から選ばれる0～4個のヘテロ原子を含んでいてもよく、ここで環系はF、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、

50

オキソ、CO(R37)、CON(R38)(R39)、ヒドロキシ、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-アルキル、N(R42)(R43)又はSO₂CH₃によってさらに置換されていてもよく；又はここで環系は=C(R43')によってAに結合していてもよく；

特に好ましくはヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、3～10員の単、二又はスピロ環式非芳香族環、これは酸素、窒素及び硫黄の群から選ばれる0～3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、ここで環系はF、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、オキソ、CO(R37)、CON(R38)(R39)、ヒドロキシ、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-アルキル、N(R42)(R43)又はSO₂CH₃によってさらに置換されていてもよく；

10

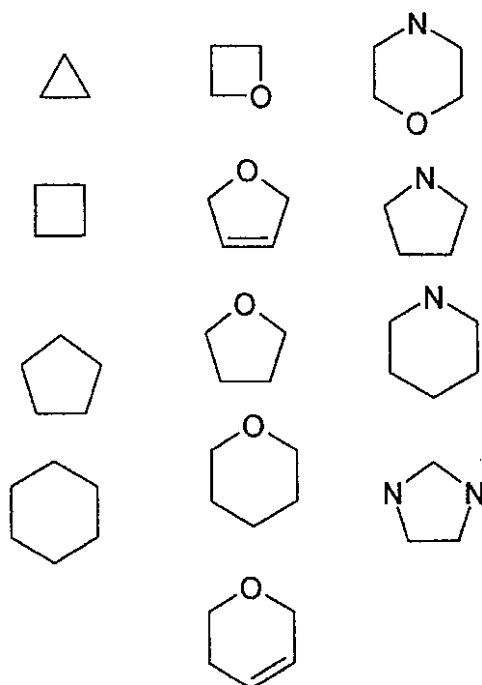
きわめて好ましくは(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、3～10員の単、二又はスピロ環式非芳香族環、これは酸素、窒素及び硫黄の群から選ばれる0～3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、ここで環系はF、Cl、CF₃、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、オキソ、CO(R37)、ヒドロキシ、N(R41)CO(C₁-C₆)-アルキル、又はSO₂CH₃によってさらに置換されていてもよく；

【 0 0 3 7 】

特に好ましくはヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₂-C₈)-アルケニル、(C₂-C₈)-アルキニル、群：

20

【 化 7 】



30

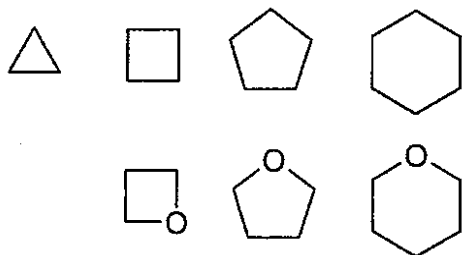
から選ばれる3～6員非芳香族単環式環、ここで環系はメチル、エチル、OH、オキソによってさらに置換されていてもよく；

40

【 0 0 3 8 】

特に特に好ましくはヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₂-C₈)-アルケニル、(C₂-C₈)-アルキニル、群：

【化 8】



から選ばれる3～6員非芳香族単環式環、ここで環系はメチル、エチル、OH、オキソによってさらに置換されていてもよく；

10

ここで

R35、R36、R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル；

又は

R38 及びR39、R42及びR43は、

相互に独立して、それらが結合している窒素原子と場合により一緒になって、窒素原子とは別に、NH、N-(C₁-C₆)-アルキル、酸素及び硫黄の群から0～1個のさらなるヘテロ原子を含んでいてもよい5～6員環を形成し；ここで

R35、R36、R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43 は、

20

好ましくは相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキルであり；

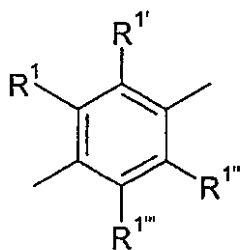
Qは、1個の窒素原子及びN、O及びSの群から選ばれる0～3個のさらなるヘテロ原子を有する単、二、三又はスピロ環式飽和又は部分不飽和環構造、ここで構造の環はスピロ結合、縮合又は架橋されていてもよく、そしてここで環系は1つ又はそれ以上の以下の置換基：F、OH、CF₃、CN、OCF₃、オキソ、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、CO(R44)、(C(R45)(R46))_o-R47、CO(C(R45)(R46))_p-R48によって置換されていてもよく、ここでQは全部で少なくとも2個のN原子を含み；

【 0 0 3 9】

Qは、好ましくは基Qの環窒素原子を介して基

30

【化 9】



に結合しており；

40

R44は、H、(C₁-C₈)-アルキルであり；

R45、R46は、

相互に独立してH、(C₁-C₆)-アルキル；特に好ましくはHであり；

o、pは、相互に独立して0、1、2、3、4であり；

R47、R48は、

相互に独立してOH、F、O-(C₁-C₈)-アルキル、CON(R49)(R50)、N(R51)CO(R52)、N(R53)(R54)、CO₂(R55)、SO₂Me、CN、群N、O及びSから選ばれる0～3個のヘテロ原子を有する3～10員環系であり、これは1つ又はそれ以上の以下の置換基：F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₈)-アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、CO(R56)、オキソ、OHによって置換されていてもよく；

50

R49、R50、R51、R52、R55、R56は、
相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキルであり；
又は

R49及びR50は、

それらが結合している窒素原子と場合により一緒になって、窒素原子とは別に、NH、N-(C₁-C₆)-アルキル、酸素及び硫黄の群から0~1個のさらなるヘテロ原子を含みうる5~6員環を形成し；

R53は、H、(C₁-C₈)-アルキル、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₃-C₈)-アルケニル、(C₃-C₈)-アルキニル、CO-(C₁-C₈)-アルキル、CO-O(C₁-C₈)-アルキル、CO(C(R61)(R62))_rN(R76)(R77)であり；

R54は、(C₁-C₈)-アルキル、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₃-C₈)-アルケニル、(C₃-C₈)-アルキニルであり；

又は

R53及びR54は、好ましくはそれらが結合している窒素原子と一緒に、窒素原子とは別に、酸素、窒素及び硫黄の群から選ばれる0~3個のさらなるヘテロ原子を含んでいてもよい4~10員の単、二又はスピロ環式環を形成し、ここで複素環式環系はF、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、オキソ、CO(R64)、CON(R65)(R66)、ヒドロキシ、COO(R71)、N(R67)CO(C₁-C₆)-アルキル、N(R69)(R70)又はSO₂(C₁-C₆)-アルキルによってさらに置換されていてもよく；

R53、R54は、きわめて好ましくは：

(C₁-C₈)-アルキル、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキルであり；又はR53及びR54は、それらが結合している窒素原子と一緒に、窒素原子とは別に、酸素、窒素及び硫黄の群から選ばれる0~2個のさらなるヘテロ原子を含みうる4~10員の単、二又はスピロ環式環を形成し、ここで複素環式環系はF、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、オキソ、CO(R64)、ヒドロキシ、N(R67)CO(C₁-C₆)-アルキル、又はSO₂(C₁-C₆)-アルキルによってさらに置換されていてもよく；

R58、R59は、

相互に独立してH、(C₁-C₆)-アルキル、OHであり；

R57、R61、R62、R64、R65、R66、R67、R69、R70、R71は、

相互に独立してH、(C₁-C₆)-アルキルであり；

又は

R69及びR70は、

それらが結合している窒素原子と場合により一緒になって、窒素原子とは別に、NH、N-(C₁-C₆)-アルキル、酸素及び硫黄の群から0~1個のさらなるヘテロ原子を含みうる5~6員環を形成し；

q、rは、相互に独立して0、1、2、3、4、5、6であり；

R60は、OH、F、O-(C₁-C₆)-アルキル、CN、COO(R78)、N(R74)CO(C₁-C₆)-アルキル、N(R76)(R77)、CON(R72)(R73)、SO₂(C₁-C₆)-アルキル、3~12員の単、二又はスピロ環式環、これはN、O及びSの群からの1つ又はそれ以上のヘテロ原子を含んでいてもよく、そして3~12員環はさらなる置換基、例えばF、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、オキソ、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、S-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₃-C₈)-シクロアルキル、O-(C₃-C₈)-シクロアルキル、(C₃-C₈)-シクロアルケニル、O-(C₃-C₈)-シクロアルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、N(R76)(R77)、COO(R78)、SO₂(C₁-C₆)-アルキル及びCOOH；

好ましくはOH、F、O-(C₁-C₆)-アルキル、N(R74)CO(C₁-C₆)-アルキル、SO₂(C₁-C₆)-アルキル、3~12員の単、二又はスピロ環式環、これはN、O及びSの群からの1つ又はそれ以上のヘテロ原子を含んでいてもよく、そして3~12員環は、さらなる置換基、例えばF、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、オキソ、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C

10

20

30

40

50

₄)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、N(R76)(R77) 及びSO₂(C₁-C₆)-アルキルを含んでいてもよく；

R72、R73、R74、R76、R77、R78は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキルであり；

又は

R72 及びR73、R76及びR77は、

相互に独立して、それらが結合している窒素原子と場合により一緒になって、窒素原子とは別に、NH、N-(C₁-C₆)-アルキル、酸素及び硫黄の群から0～1個のさらなるヘテロ原子を含みうる5～6員環を形成する。

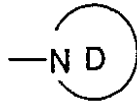
【0040】

10

好ましい実施態様において、Qは：

Qは、一般式：

【化10】



の基、ここにおいて環Dは以下の意味を有し：

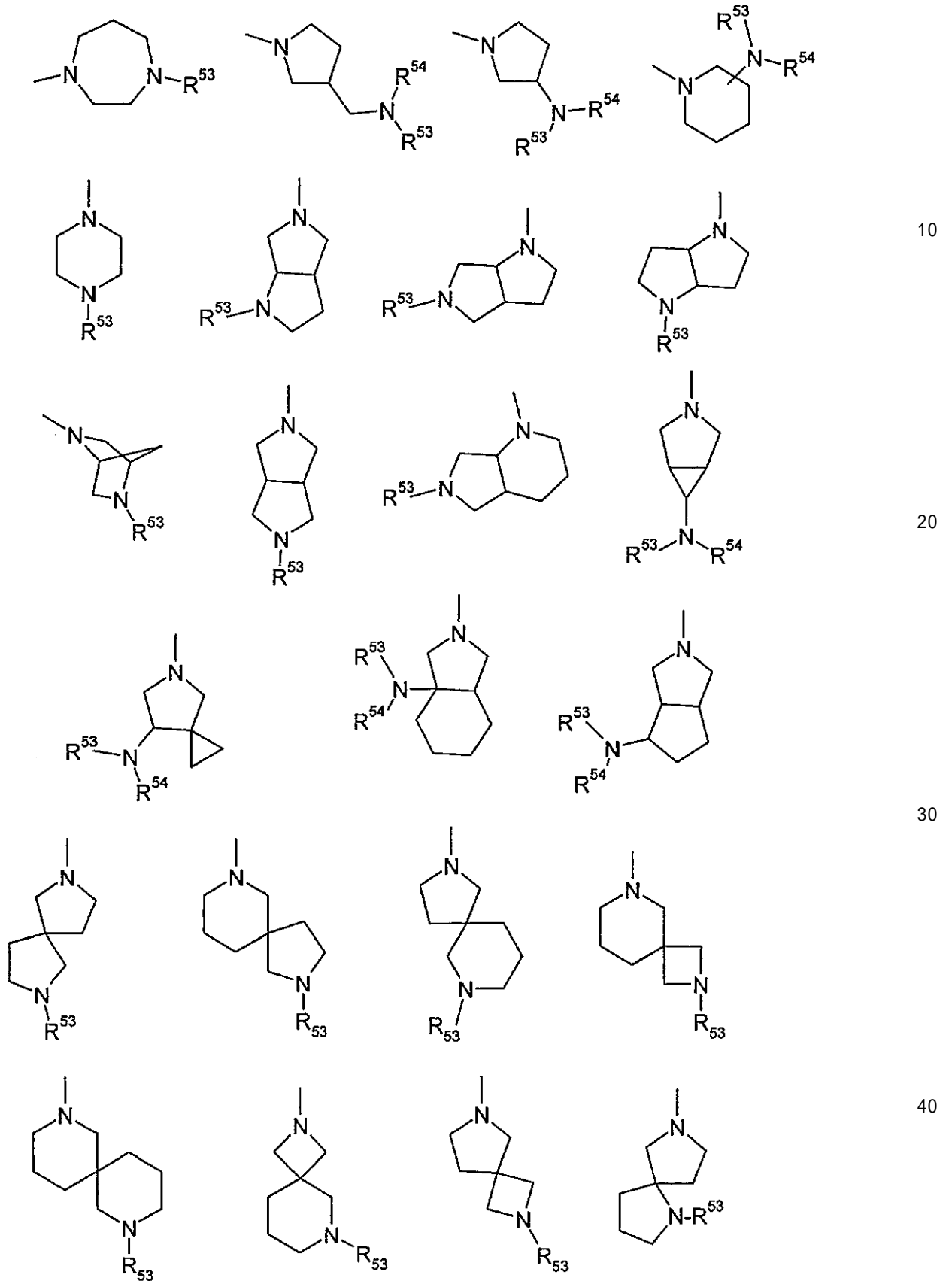
要素N(R53)又はC(R45)((CH₂)₀-N(R53)(R54))を含む飽和単環式5～7員アザ環；要素N(R53)又はC(R45)((CH₂)₀-N(R53)(R54))を含む飽和6～11員アザ二環又はスピロ環；

20

【0041】

Qは、好ましくは；

【化 1 1】

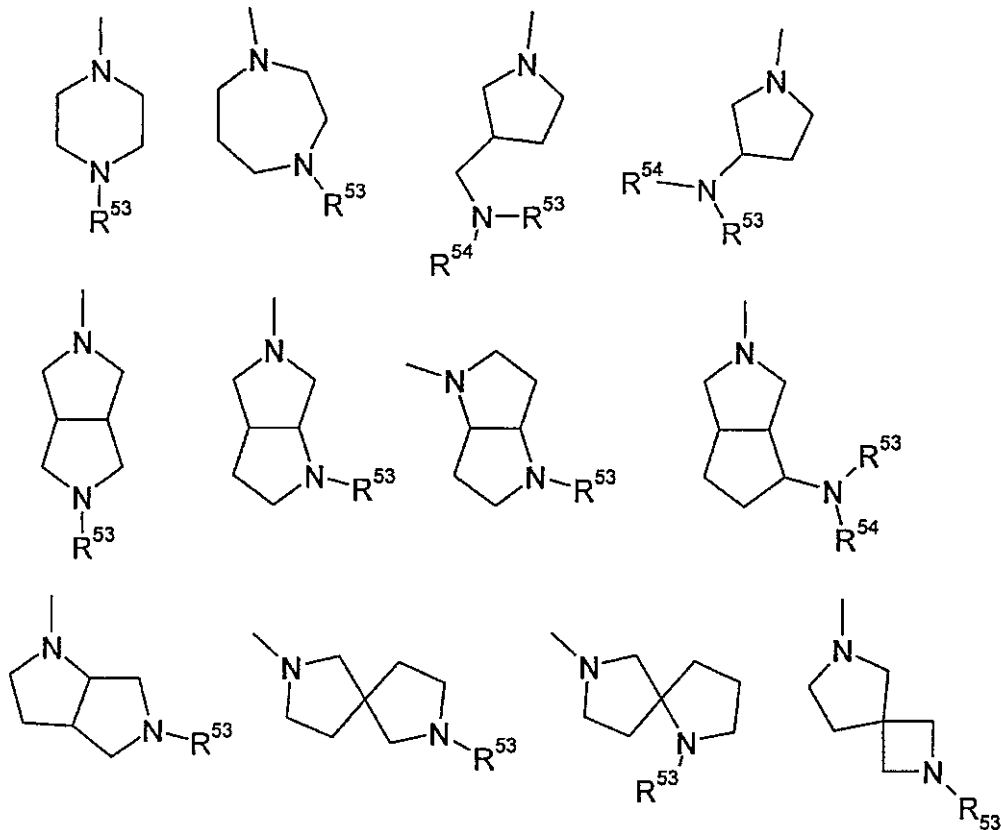


であり、ここで基は、 R^{53} 及び R^{54} とは別に、F、OH、オキソ、 (C_1-C_6) -アルキル、O- (C_1-C_6) -アルキル、 (C_1-C_4) -アルコキシ- (C_1-C_4) -アルキルから選ばれる1つ又はそれ以上の置換基で場合により置換されていてもよく；上述の基Qは、好ましくはさらなる置換基を有することはなく；

【 0 0 4 2 】

Qは、特に好ましくは：

【 化 1 2 】



10

20

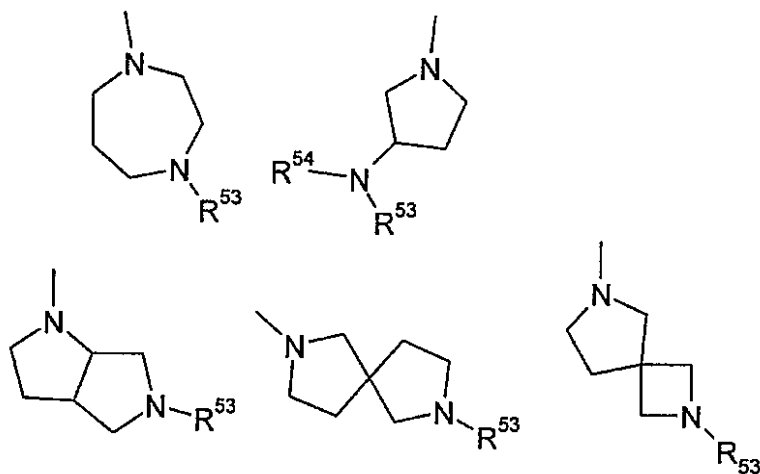
であり、ここで基は、R⁵³及びR⁵⁴とは別に、F、OH、オキソ、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキルから選ばれる1つ又はそれ以上の置換基で場合により置換されていてもよく；上述の基Qは、好ましくはさらなる置換基を有することはなく；

30

【 0 0 4 3 】

Qは、特に好ましくは：

【 化 1 3 】



40

であり、ここで基は、R⁵³及びR⁵⁴とは別に、F、OH、オキソ、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキルから選ばれる1つ又はそれ以上の置換基によって置換されていてもよく；上述の基Qは、好ましくはさらなる置換基を有する

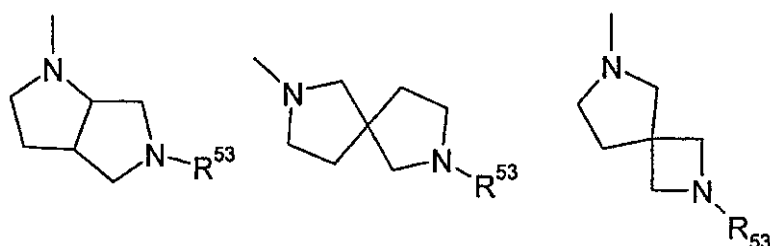
50

ことはなく；

【0044】

Qは、きわめて好ましくは：

【化14】



10

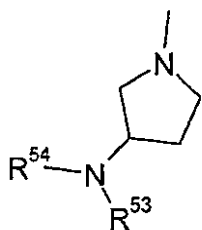
であり、ここで基は、R53とは別に、F、OH、オキソ、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキルから選ばれる1つ又はそれ以上の置換基で場合により置換されていてもよく；上述の基Qは、好ましくはさらなる置換基を有すること

はなく；

【0045】

さらにきわめて好ましい実施態様において、Qは、意味：

【化15】



20

を有し、ここで基は、R53及びR54とは別に、F、OH、オキソ、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキルから選ばれる1つ又はそれ以上の置換基によって場合により置換されており；上述の基Qは、好ましくはさらなる置換基を有

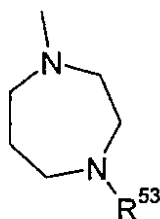
することはなく；

30

【0046】

さらにきわめて好ましい実施態様において、Qは、意味：

【化16】



40

を有し、ここで基は、R53とは別に、F、OH、オキソ、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキルから選ばれる1つ又はそれ以上の置換基で場合により置換されていてもよく；上述の基Qは、好ましくはさらなる置換基を有すること

はなく；

ここで基R45、R53、R54及びoは、上述の意味を有する。

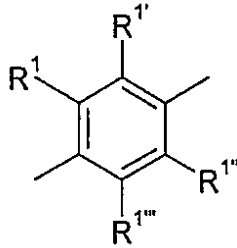
【0047】

条件があてはまるのは、

Qが1個の窒素原子及びさらなる窒素原子を有する単環式飽和6~7員環構造であり、ここで基Qは、基Qの環窒素原子を介して基

50

【化 1 7】



に結合している場合；

10

Bは、Bについて上記された意味を有する非芳香族環であり；

そして

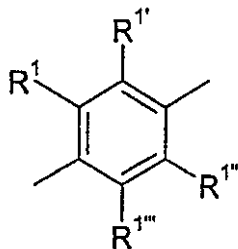
Qが1個の窒素原子を有し、そしてさらなるヘテロ原子を有しない単環式飽和5～7員環構造であり、ここで環構造は置換基(C(R45)(R46))。-R47によって置換されており、

ここで

R47はN(R53)(R54)であり、そして

基Qは、基Qの環窒素原子を介して基

【化 1 8】



20

に結合している場合、

Bは、非置換フェニル環ではない。

【0048】

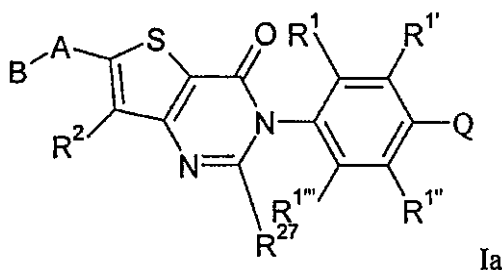
好ましい実施態様において、本発明は、Xが意味X又はOを有する、一般式Iの化合物に関する。

30

【0049】

さらなる好ましい実施態様において、本発明は、一般式Ia

【化 1 9】



Ia

40

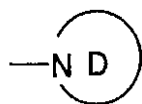
の化合物に関する。

【0050】

式中、

Qは一般式：

【化 2 0】



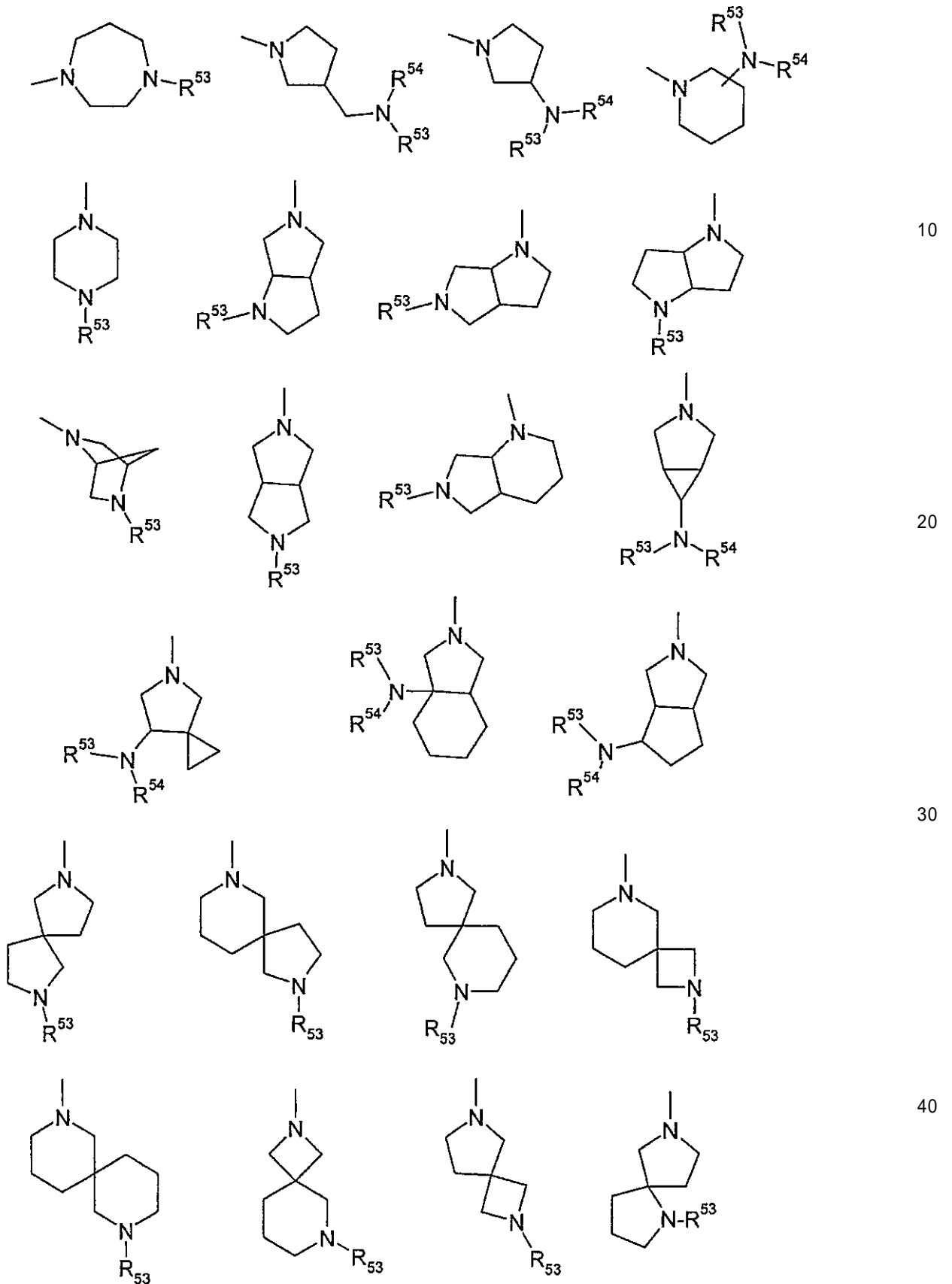
の基、ここにおいて環Dは、以下の意味を有し：

要素N(R53)又はC(R45)((CH₂)_o-N(R53)(R54))を含む飽和単環式5～7員アザ環；要素N(R53)又はC(R45)((CH₂)_o-N(R53)(R54))を含む飽和6～11員アザ二環又はスピロ環；

【 0 0 5 1】

Qは、好ましくは：

【化 2 1】



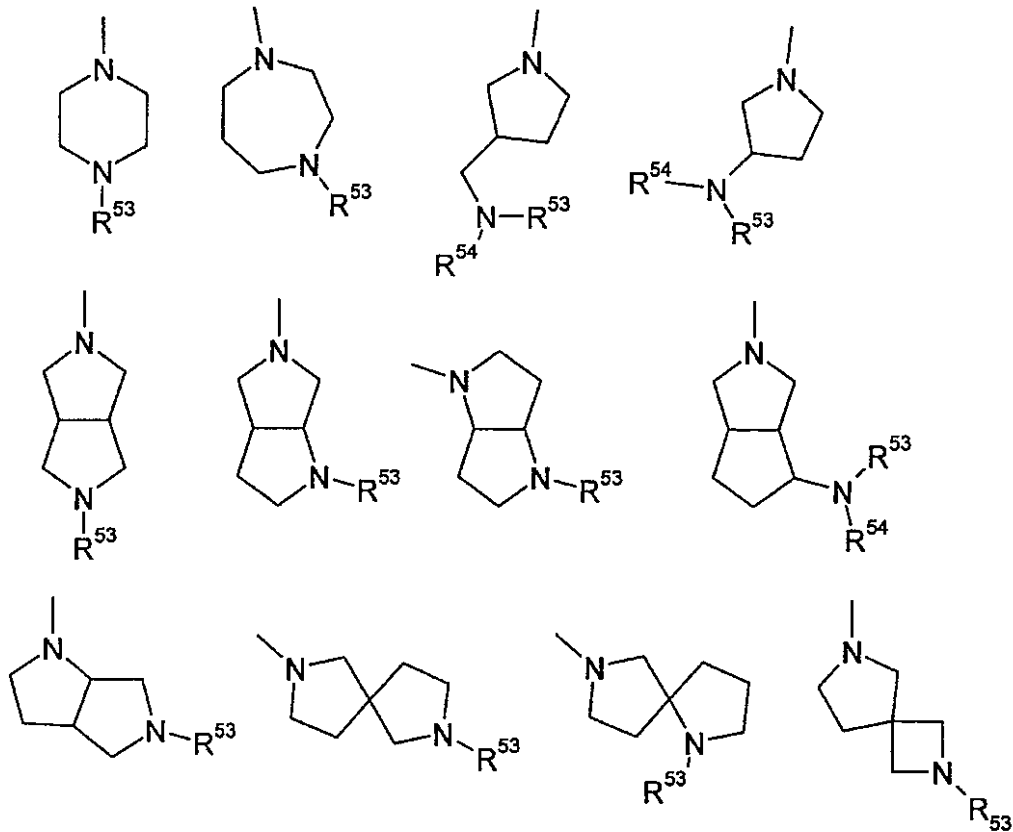
であり、ここで基は、 R^{53} 及び R^{54} とは別に、F、OH、オキソ、 (C_1-C_6) -アルキル、O- (C_1-C_6) -アルキル、 (C_1-C_4) -アルコキシ- (C_1-C_4) -アルキルから選ばれる1つ又はそれ以上の置換基によって場合により置換されていてもよく；上述の基Qは、好ましくはさらなる置換

基を有することはなく；

【0052】

Qは、特に好ましくは：

【化22】



10

20

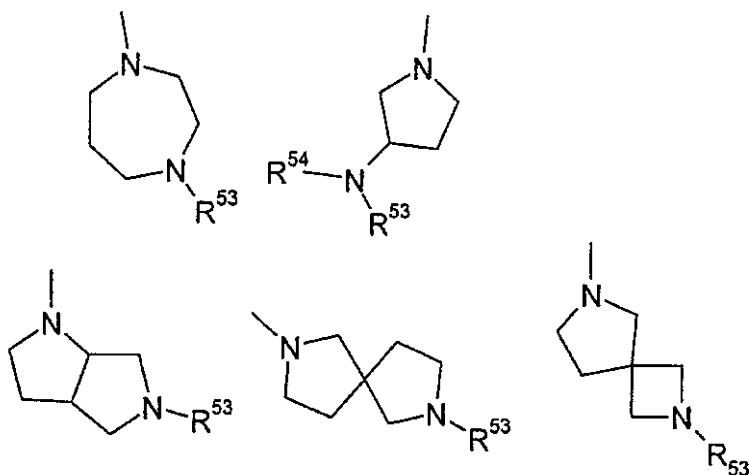
であり、ここで基は、R⁵³及びR⁵⁴とは別に、F、OH、オキソ、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキルから選ばれる1つ又はそれ以上の置換基によって場合により置換されていてもよく；上述の基Qは、好ましくはさらなる置換基を有することはなく；

30

【0053】

Qは、特に好ましくは：

【化23】



40

であり、ここで基は、R⁵³及びR⁵⁴とは別に、F、OH、オキソ、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキルから選ばれる1つ又はそれ以上の置

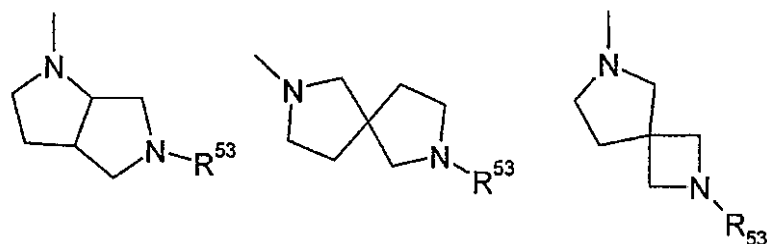
50

換基で場合により置換されていてもよく；上述の基Qは、好ましくはさらなる置換基を有することはなく；

【0054】

Qは、きわめて好ましくは：

【化24】



10

であり、ここで基は、R53とは別に、F、OH、オキソ、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキルから選ばれる1つ又はそれ以上の置換基によって場合により置換されていてもよく；上述の基Qは、好ましくはさらなる置換基を有することはなく；

R45は、H、(C₁-C₆)-アルキル；好ましくはH；

oは、0、1、2、3、4、5、6；好ましくは0、1、2；特に好ましくは0、1；きわめて好ましくは0；

20

R53、R54は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₃-C₈)-アルケニル、(C₃-C₈)-アルキニル、CO(R57)、(C(R58)(R59))_q-R60、CO(C(R61)(R62))_r-R63、CO-O(C₁-C₈)-アルキル；又はR53及びR54は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素原子とは別に、N、O及びSの群から選ばれる0~3個のさらなるヘテロ原子を含む4~10員の単、二又はスピロ環式環を形成し、そして1つ又はそれ以上の以下の置換基：F、Cl、Br、CF₃、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、CO(R64)、オキソ、OH、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、CON(R65)(R66)、N(R67)CO(R68)、N(R69)(R70)、CO₂(R71)、SO₂(C₁-C₆)-アルキルによってさらに置換されていてもよく；

30

R53は、好ましくは：

H、(C₁-C₈)-アルキル、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₃-C₈)-アルケニル、(C₃-C₈)-アルキニル、CO-(C₁-C₈)-アルキル、CO-O(C₁-C₈)-アルキル、CO(C(R61)(R62))_rN(R76)(R77)であり；

R54は、好ましくは：

(C₁-C₈)-アルキル、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₃-C₈)-アルケニル、(C₃-C₈)-アルキニルであり；

又は

R53及びR54は、好ましくはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素原子とは別に、酸素、窒素及び硫黄の群から選ばれる0~3個のさらなるヘテロ原子を含みうる4~10員の単、二又はスピロ環式環を形成し、ここで複素環式環系はF、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、オキソ、CO(R64)、CON(R65)(R66)、ヒドロキシ、COO(R71)、N(R67)CO(C₁-C₆)-アルキル、N(R69)(R70)又はSO₂(C₁-C₆)-アルキルによってさらに置換されていてもよく；

40

R53、R54は、きわめて好ましくは：

(C₁-C₈)-アルキル、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキルであり；又はR53及びR54は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、窒素原子とは別に、酸素、窒素及び硫黄の群から選ばれる0~2個のさらなるヘテロ原子を含みうる4~10員の単、二又はスピロ環式環を形成し、ここで複素環式環系はF、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-

50

アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、オキソ、CO(R64)、ヒドロキシ、N(R67)CO(C₁-C₆)-アルキル、又はSO₂(C₁-C₆)-アルキルによってさらに置換されていてもよく；

R58、R59は、

相互に独立してH、(C₁-C₆)-アルキル、OH；

R57、R61、R62、R64、R65、R66、R67、R68、R69、R70、R71は、

相互に独立してH、(C₁-C₆)-アルキル；

又は

R69 及びR70は、

それらが結合している窒素原子と場合により一緒になって、窒素原子とは別に、NH、N-(C₁-C₆)-アルキル、酸素及び硫黄の群から0~1個のさらなるヘテロ原子を含みうる5~6員環を形成し；

q、rは、相互に独立して0、1、2、3、4、5、6；

R60、R63は、

相互に独立してOH、F、O-(C₁-C₆)-アルキル、CN、COO(R78)、N(R74)CO(C₁-C₆)-アルキル、N(R76)(R77)、CON(R72)(R73)、SO₂(C₁-C₆)-アルキル、3~12員の単、二又はスピロ環式環、これはN、O及びSの群からの1つ又はそれ以上のヘテロ原子を含んでいてもよく、そして3~12員環は、さらなる置換基、例えばF、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、オキソ、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、S-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₃-C₈)-シクロアルキル、O-(C₃-C₈)-シクロアルキル、(C₃-C₈)-シクロアルケニル、O-(C₃-C₈)-シクロアルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、N(R76)(R77)、COO(R78)、SO₂(C₁-C₆)-アルキル及びCOOHを含んでいてもよく；

好ましくはOH、F、O-(C₁-C₆)-アルキル、N(R74)CO(C₁-C₆)-アルキル、SO₂(C₁-C₆)-アルキル、3~12員の単、二又はスピロ環式環、これはN、O及びSの群からの1~3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、そして3~12員環は、さらなる置換基、例えばF、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、オキソ、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、N(R76)(R77)及びSO₂(C₁-C₆)-アルキルを含んでいてもよく；

R72、R73、R74、R76、R77、R78は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル；

又は

R72及びR73、R76及びR77は、

相互に独立して、それらが結合している窒素原子と場合により一緒になって、窒素原子とは別に、NH、N-(C₁-C₆)-アルキル、酸素及び硫黄の群から0~1個のさらなるヘテロ原子を含みうる5~6員環を形成する。

【0055】

一般式Iaの化合物中の基R2及びBは、特に好ましくは以下の意味を有し；

R2は、H、F、Cl、Br、O-(C₁-C₆)-アルキル、好ましくはH、F、Cl、(C₁-C₆)-アルキル；特に好ましくはHであり；そして

Bは、H、N(R35)(R36)、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₂-C₈)-アルケニル、(C₂-C₈)-アルキニル、3~10員の単、二、三又はスピロ環式非芳香族環、これは酸素、窒素及び硫黄の群から選ばれる0~4個のヘテロ原子を含んでいてもよく、ここで環系は1つ又はそれ以上の以下の置換基：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、オキソ、CO(R37)、CON(R38)(R39)、ヒドロキシ、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-アルキル、N(R42)(R43)、SO₂CH₃、SCF₃ 又はS-(C₁-C₆)-アルキルによってさらに置換されていてもよく；又はここで環系は=C(R43')によってAに結合していてもよく；

好ましくはH、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₂-C₈)-アルケニル、(C₂-C₈)-アルキニル、3~10員の単、二又はス

10

20

30

40

50

ピロ環式非芳香族環、これは酸素、窒素及び硫黄の群から選ばれる0~4個のヘテロ原子を含んでいてもよく、ここで環系はF、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、オキソ、CO(R37)、CON(R38)(R39)、ヒドロキシ、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-アルキル、N(R42)(R43)又はSO₂CH₃によってさらに置換されていてもよく；又はここで環系は=C(R43')によってAに結合していてもよく；

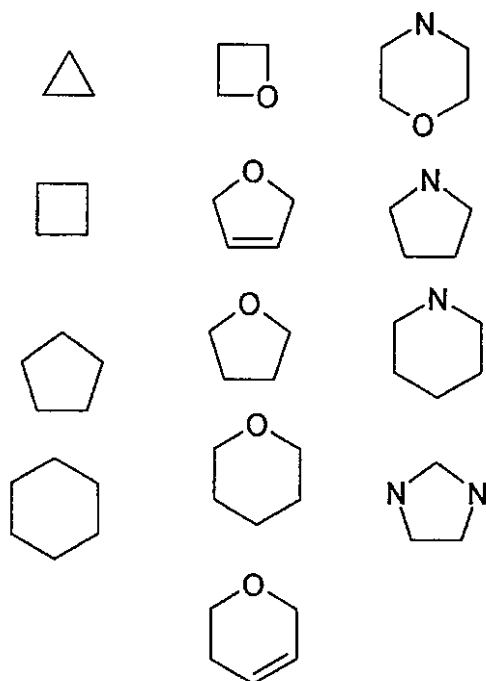
特に好ましくはヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、3~10員の単、二又はスピロ環式非芳香族環、これは酸素、窒素及び硫黄の群から選ばれる0~3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、ここで環系はF、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、オキソ、オキソ、CO(R37)、ヒドロキシ、N(R41)CO(C₁-C₆)-アルキル又はSO₂CH₃によってさらに置換されていてもよく；

きわめて好ましくはH、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、3~10員の単、二又はスピロ環式環、これは酸素、窒素及び硫黄の群から選ばれる0~3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、ここで環系はF、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、オキソ、CO(R37)、ヒドロキシ、N(R41)CO(C₁-C₆)-アルキル、N(R42)(R43)又はSO₂CH₃によってさらに置換されていてもよく；

【0056】

特に好ましくはヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₂-C₈)-アルケニル、(C₂-C₈)-アルキニル、群：

【化25】



から選ばれる3~6員非芳香族単環式環、ここで環系はメチル、エチル、OH、オキソによってさらに置換されていてもよく；

R35、R36、R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43、R43'は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル；

又は

R38及びR39、R42及びR43は、

相互に独立して、それらが結合している窒素原子と場合により一緒になって、窒素原子とは別に、NH、N-(C₁-C₆)-アルキル、酸素及び硫黄の群から0~1個のさらなるヘテロ原子を含んでいてもよい5~6員環を形成し；ここで

R35、R36、R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43、R43' は、
好ましくは相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキルであり；
ここで式Iaの化合物中のさらなる基は、上述の意味を有する。

【0057】

一般式Iの本発明の化合物は、当業者に知られている方法と同様に製造することができる。一般式Iの本発明の化合物の適切な製造方法を、例として下に記載する(特に方法A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、O、P、Q、R、S、T、U、V、W、X、Y、Z、AA、B A及びスキーム1~10参照)。

【0058】

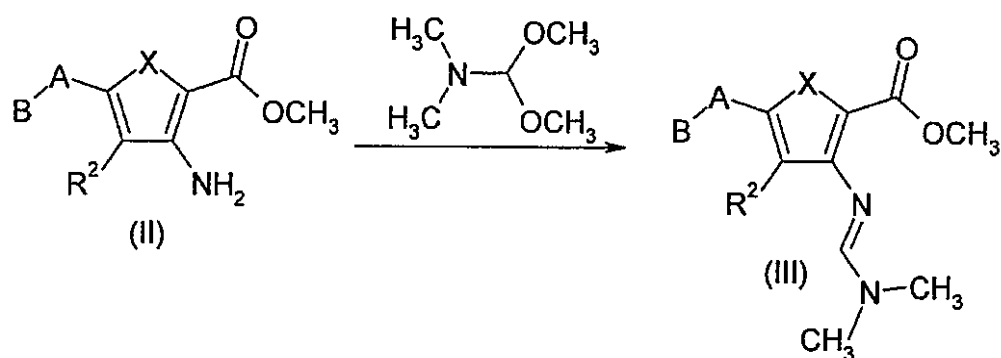
R27がHである、一般式Iの本発明の化合物を製造するための反応順序は、以下の工程を含む：

10

式Iの化合物を生成させるに際し：

i) 一般式(II)の芳香族オルト-アミノカルボン酸エステルとジメチルホルムアミドジメチルアセタールとの反応により対応する一般式(III)のアミナルを得：

【化26】



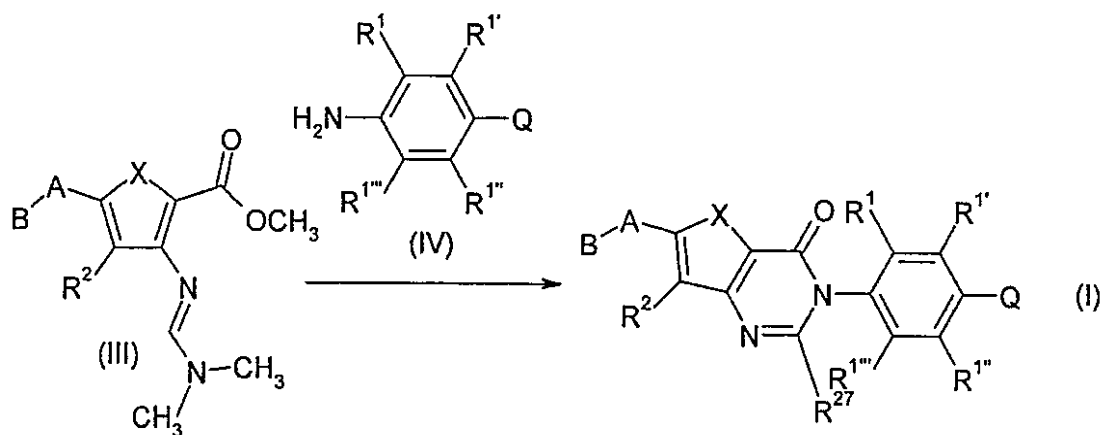
20

ii) 生成したアミナル(III)と置換された第一級芳香族アミンとの反応により縮合ピリミジノンを得、そして

iii) 適切な場合、さらに反応させて、式Iの化合物を生成させる：

【化27】

30



40

式II、III及びIVの化合物中に使用される記号は、一般式Iに関して上に記載された意味を有する。

【0059】

一般式Iの化合物の置換パターンに応じて、所望の化合物は、工程ii)の反応後に直接得られるか、又は適切な場合、一般式Iの所望の化合物を得るためにさらなる反応(工程iii)が必要である。上記方法の個々の工程を実施する適切な反応条件は、当業者に知られている。

50

【 0 0 6 0 】

前記工程の好ましい実施態様、及びその工程に使用する出発物質の製造は、以下、当業者に知られており、そして前記スキーム及び方法の一例として、並びに実施例として記載されている。

【 0 0 6 1 】

さらに、本発明は、MCH受容体リガンドとしての式 I の化合物及びその医薬組成物の使用に関する。本発明のMCH受容体リガンドは、特にMCH1R活性のモジュレーターとして適している。

【 0 0 6 2 】

エネルギー収支の調節におけるMCHの役割は、現在、十分に実証されている (Qu, D. et al. Nature 1996, 380, 243-7; Shimada, M. et al. Nature 1998, 396, 670 4; Chen, Y et al. Endocrinology 2002, 143, 2469-77; Endocrinology 2003, 144, 4831-40; 総説 : G. Hervieu, Expert Opin. Ther. Targets 2003, 7, 495-511; Shi, Y., Peptides 2004, 25, 1605 11)。

【 0 0 6 3 】

また、MCH拮抗剤が、例えば不安状態、うつ病のような中枢関連の障害において有益な影響を有し得るという証拠が存在する (Borowsky, B. et al. Nature Medicine 2002, 8, 825-30; 総説 : G. Hervieu, Expert Opin. Ther. Targets 2003, 7, 495-511; Chaki, S. et al., Drug Dev. Res. 2005, 65, 278-290; Dyck, B., Drug Dev. Res. 2005, 65, 291-300)。

【 0 0 6 4 】

このタイプの化合物は、以下の治療及び / 又は予防に特に適している。

1. 肥満
2. 真性糖尿病、特に 2 型糖尿病、それに関連する続発症の予防を含む。
これに関する特定の側面は、
 - ・ 高血糖、
 - ・ インスリン抵抗性における改善、
 - ・ 耐糖能における改善、
 - ・ 膵臓 細胞の保護
 - ・ 大血管及び微小血管の障害の予防
3. 脂質異常症及びその続発症、例えばアテローム性動脈硬化症、冠状動脈性心疾患、脳血管障害など、特に、以下の要因の1つ又はそれ以上を特徴とするもの(それらに制限されない) :
 - ・ 高い血漿トリグリセリド濃度、食後の高い血漿トリグリセリド濃度
 - ・ 低いHDLコレステロール濃度
4. 代謝症候群と関連しうる種々の他の状態、例えば :
 - ・ 血栓症、凝固能亢進及び血栓形成前の段階(動脈及び静脈)
 - ・ 高血圧
 - ・ 例えば心筋梗塞、高血圧性心疾患又は心筋症(それらに制限されない)の後に起こるような心不全
5. 精神医学的な適応症、例えば
 - ・ うつ病
 - ・ 不安状態
 - ・ 概日リズムの障害
 - ・ 感情障害(affective disorders)
 - ・ 統合失調症
 - ・ 嗜癖障害(addictive disorders)

【 0 0 6 5 】

製剤

10

20

30

40

50

所望の生物学的効果を達成するのに必要な式 I の化合物の量は、多くの要因、例えば選択される特定の化合物、使用目的、投与様式及び患者の臨床状態に左右される。日用量は、一般に 1 日当たり及び体重のキログラム当たり 0.001mg ~ 100mg の範囲 (典型的に 0.01mg ~ 50mg)、例えば 0.1 ~ 10mg/kg/日である。静脈内用量は、例えば 0.001mg ~ 1.0mg/kg の範囲であることができ、これはキログラム当たり及び分当たり 10ng ~ 100ng の注入液として適切に投与することができる。この目的に適した注入液は、例えばミリリットル当たり 0.1ng ~ 10mg、典型的に 1ng ~ 10mg を含むことができる。単回投与剤は、例えば活性成分 1mg ~ 10g を含むことができる。従って、注射用アンプルは、例えば 1mg ~ 100mg を含むことができ、そして例えば錠剤又はカプセル剤のような経口投与することができる単回投与剤は、例えば 0.05 ~ 1000mg、典型的に 0.5 ~ 600mg を含むことができる。前記状態を治療するには、式 I の化合物は、化合物それ自体として使用することができるが、しかし、それは許容しうる担体との医薬組成物の形態であることが好ましい。当然のことながら、担体は、組成物の他の成分と適合し、患者の健康に有害でないという観点から許容しうるものでなければならない。担体は、固体又は液体又は両方であってもよく、そして単回投与剤として、例えば錠剤として化合物とともに製剤化するのが好ましく、それは活性成分 0.05 質量 % ~ 95 質量 % を含むことができる。式 I の他の化合物を含む他の医薬活性物質は、同様に存在することができる。本発明の医薬組成物は、知られている製薬学的方法の 1 つによって製造することができ、それは本質的に、成分を薬理学上許容しうる担体及び / 又は添加剤と混合することからなる。

10

【0066】

20

本発明の医薬組成物は、経口、直腸、局所、口腔(peroral)(例えば舌下)及び非経口(例えば皮下、筋肉内、皮内又は静脈内)投与に適したものであるが、最も適切な投与様式は、各個体の症例において治療しようとする状態の性質及び重症度並びに各症例に使用される式 I の化合物の性質に左右される。また、コーティング製剤及びコーティング遅延放出製剤は、本発明の構成に属する。耐酸性及び耐胃液性の製剤が好ましい。耐胃液性のある適切なコーティング剤としては、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート及びメタクリル酸とメタクリル酸メチルのアニオン性ポリマーが含まれる。

【0067】

経口投与に適した医薬製剤は、それぞれ、規定量の少なくとも 1 つの式 I の化合物を含む有する個別単位の形態、例えばカプセル剤、カシェ剤、サッカブル錠(suckable tablets)又は錠剤；散剤又は顆粒剤；水性若しくは非水性液体中の液剤又は懸濁剤；又は水中油若しくは油中水型乳剤であり得る。これらの組成物は、すでに記載したように、活性成分及び担体(これは 1 つ又はそれ以上のさらなる成分からなることができる)を接触させる工程を含むいずれかの適切な製薬学的方法によって製造される。組成物は、一般に活性成分を液体及び / 又は微粉碎された固体担体と共に一様及び均一に混合し、その後、必要に応じて生成物を成型することによって製造される。従って、例えば、錠剤は、化合物の粉末又は顆粒を、必要に応じて 1 つ又はそれ以上のさらなる成分と共に圧縮又は成型することによって製造することができる。圧縮錠剤は、例えば粉末又は顆粒といったような自由に流動する形態(free-flowing form)の化合物を、必要に応じて、適切な装置中で結合剤、流動促進剤、不活性希釈剤及び / 又は 1 つの(又はそれ以上の)表面活性 / 分散剤と混合して錠剤化することによって製造することができる。湿製錠剤は、粉末形態にあり、不活性液体希釈剤で湿らせた化合物を適切な装置中で成型することによって製造することができる。

30

40

【0068】

口腔(舌下)投与に適した医薬組成物としては、少なくとも 1 つの式 I の化合物を矯味矯臭剤、通常スクロース及びアラビアゴム又はトラガカントと共に含んでなるサッカブル錠、並びに例えばゼラチン及びグリセリン又はスクロース及びアラビアゴムのような不活性基剤中に化合物を含んでなるパステル剤(pastilles)が含まれる。

【0069】

50

非経口投与に適した医薬組成物は、対象となるレシピエントの血液と好ましくは等張性である、少なくとも1つの式Ⅰの化合物の滅菌水性製剤を含むことが好ましい。これらの製剤は、静脈内に投与するのが好ましいが、皮下、筋肉内又は皮内注射によって投与することもできる。これらの製剤は、好ましくは化合物を水と混合し、そして生成した溶液を滅菌し、血液と等張性にすることによって製造することができる。本発明の注射可能な組成物は、一般に活性化合物0.1～5質量%を含む。

【0070】

直腸投与に適した医薬組成物は、好ましくは単回投与の坐剤形態である。これは、少なくとも1つの式Ⅰの化合物を1つ又はそれ以上の従来の固体担体、例えばカカオ脂と混合し、そして生成した混合物を成形することによって製造することができる。

10

【0071】

皮膚上への局所使用に適した医薬組成物は、好ましくは軟膏、クリーム、ローション、パスタ、スプレー、エアゾール又はオイルの形態にある。使用することができる担体は、ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール類、アルコール類及びこれらの物質の2つ又はそれ以上の組み合わせである。活性成分は、一般に、組成物の0.1～15質量%、例えば0.5～2質量%の濃度で存在する。

【0072】

また、経皮投与も可能である。経皮用途に適した医薬組成物は、患者の表皮と長期的に緊密に接触するのに適した単一貼付剤の形態であることができる。このような貼付剤は、必要に応じて緩衝化された水溶液中に活性成分を適切に含み、接着剤中に溶解及び/又は分散されているか又はポリマー中に分散されている。適切な活性成分濃度は、約1%～35%、好ましくは約3%～15%である。活性成分の放出する特定の可能性として、例えばPharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986)に記載されたようなエレクトロトランスポート又はイオントフォレーゼによるものがある。

20

【0073】

式Ⅰの化合物は、脂質代謝における有益効果の特徴としており、そして哺乳動物における体重減少のため及び体重減少を行った後の減少した体重の維持のため、並びに食欲抑制剤として特に適している。化合物は、それらの低い毒性、代謝酵素に対する影響が小さいこと及び少ない副作用のため選択的MCH1R拮抗剤として優れている。特に、本発明の好ましい化合物は、hERGチャネルをあまり遮断しないことが最も注目すべき点である。さらに、式Ⅰの好ましい化合物は、水性系中で顕著に可溶性であることが注目すべき点であり、そのため、特に医薬開発に適している。さらに、十分に許容されるビヒクルから経口投与した後のin vivo試験モデルで、薬理効果が得られている。

30

【0074】

化合物は、単独で又は他の体重減少若しくは食欲抑制活性成分と組み合わせて使用することができる。このタイプのさらなる食欲抑制活性成分は、例えば体重減量剤/食欲抑制剤の下でRote Liste, chapter 01に記載されており、そしてまた、生体のエネルギー代謝回転を高めて体重減少に導く活性成分、又は他に、カロリー摂取の増加により脂肪沈着を増大させることなく、標準のカロリー摂取で生体の脂肪沈着を減少に導くようなやり方で生体の一般的な代謝に影響を与えるものを含むこともできる。化合物は、過体重又は肥満の予防、そして特に治療に適している。さらに、化合物は、II型糖尿病、動脈硬化症の予防、そして特に治療、そして脂質代謝の正常化、そして高血圧の治療に適している。

40

【0075】

他の薬剤との組み合わせ

本発明の化合物は、単独で又は例えば代謝障害若しくはしばしばそれに付随する障害において有益効果を有する1つ若しくはそれ以上のさらなる薬理活性物質と組み合わせて投与することができる。このような薬剤の例は、以下の通りである。

1. 血糖を低下させる薬剤、抗糖尿病薬、
2. 脂質異常症を治療する活性成分、
3. 抗アテローム硬化性の薬剤、

50

4. 抗肥満剤、
5. 抗炎症活性成分
6. 悪性腫瘍を治療するための活性成分
7. 抗血栓活性成分
8. 高血圧を治療するための活性成分
9. 心不全を治療するための活性成分及び
10. 糖尿病によって惹き起こされる又は糖尿病に関連する合併症を治療及び / 又は予防するための活性成分
11. 神経変性状態を治療するための活性成分
12. 中枢神経系の疾患を治療するための活性成分
13. 薬剤、ニコチン又はアルコール嗜癖を治療するための活性成分
14. 鎮痛剤

10

【 0 0 7 6 】

それらは、特に効果の相乗的改善のため式 I の本発明の化合物と組み合わせることができる。活性成分の組み合わせの投与は、活性成分を別々に患者に投与することによって又は複数の活性成分が 1 つの医薬製剤中に存在する組み合わせ製品の形態で行うことができる。

【 0 0 7 7 】

組み合わせ製品に適した活性成分の例は、下記の通りである：

Rote Liste 2006, chapter 12に記載された全ての抗糖尿病薬；Rote Liste 2006, chapter 1に記載された全ての体重減量剤 / 食欲抑制剤；Rote Liste 2006, chapter 58に記載された全ての脂質低下剤。以下に記載された活性成分のほとんどは、USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001に記載されている。抗糖尿病薬としては、インスリン及びインスリン誘導体、例えばLantus^(R) (www.lantus.com参照)若しくはApidra^(R) (HMR 1964)又はWO2005005477 (Novo Nordisk)に記載されたもの、速効性インスリン (US 6,221,633参照)、吸入可能なインスリン、例えば(例えばExubera^(R))又は経口インスリン、例えばIN-105(Nobex)若しくはOral-lynTM (Generex Biotechnology)、GLP-1-誘導体、例えばエクセナチド、リラグルチド又はNovo Nordisk A/SのWO 098/08871若しくはWO2005027978、ZealandのWO01/04156、Beaufour-IpsenのWO00/34331に記載されたもの、プラムリンチドアセテート (Symlin; Amylin Pharmaceuticals)、及び経口的に有効な血糖低下活性成分が含まれる。

20

30

【 0 0 7 8 】

活性成分としては、好ましくはスルホニル尿素、 ビグアニジン、 メグリチニド、 オキサジアゾリジンジオン、チアゾリジンジオン、 グルコシダーゼ阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼの阻害剤、グルカゴン拮抗剤、グルコキナーゼ活性化剤、フルクトース-1,6-ビスホスファターゼの阻害剤、グルコース輸送体4(GLUT4)のモジュレーター、グルタミン-フルクトース-6-リン酸アミドトランスフェラーゼ (GFAT) の阻害剤、GLP-1作動剤、カリウムチャンネル開口剤、例えばNovo Nordisk A/SのWO 97/26265及びWO 99/03861に開示されたもの、ジペプチジルペプチダーゼIV (DPP-IV) の阻害剤、インスリン感受性増強剤、糖新生及び / 又はグリコーゲン分解の刺激に関与する肝酵素の阻害剤、グルコース取り込み、グルコース輸送及びグルコース再吸収のモジュレーター、11s-HSD1の阻害剤、プロテインチロシンホスファターゼ1B (PTP1B) の阻害剤、ナトリウム依存性グルコース輸送体1又は2 (SGLT1, SGLT2) のモジュレーター、脂質代謝を変える化合物、例えば抗高脂血症活性成分及び抗脂血症活性成分、食物摂取を減らす化合物、熱産生を高める化合物、PPAR及びRXRモジュレーター並びにベータ細胞のATP感受性カリウムチャンネルに作用する活性成分が含まれる。

40

【 0 0 7 9 】

本発明の一実施態様において、少なくとも1つの式 I の化合物は、HMGCoA還元酵素阻害剤、例えばシンバスタチン、フルバスタチン、プラバスタチン、ロバスタチン、アトロバスタチン、セリバスタチン、ロスバスタチン又はL-659699と組み合わせ投与される。

50

【 0 0 8 0 】

本発明の一実施態様において、少なくとも1つの式 I の化合物は、コレステロール吸収阻害剤、例えばエゼチミブ、チクエシド(tiqueside)、パマクエシド、FM-VP4(シトスタノール/カンペステロールアスコルビルホスフェート; Forbes Medi-Tech, WO2005042692)、MD-0727(Microbia Inc., WO2005021497)又はWO2002066464(Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.)、WO2005062824 (Merck & Co.)若しくはWO2005061451及びWO2005061452 (AstraZeneca AB)に記載された化合物と組み合わせて投与される。

【 0 0 8 1 】

本発明の一実施態様において、少なくとも1つの式 I の化合物は、PPARガンマ作動剤、例えばロシグリタゾン、ピオグリタゾン、JTT-501、GI 262570、R-483又はCS-011(リボグリタゾン)と組み合わせて投与される。

10

【 0 0 8 2 】

本発明の一実施態様において、少なくとも1つの式 I の化合物は、PPARアルファ作動剤、例えばGW9578、GW 590735、K-111、LY-674、KRP-101又はDRF-10945と組み合わせて投与される。

【 0 0 8 3 】

本発明の一実施態様において、少なくとも1つの式 I の化合物は、例えばムラグリタザール、テサグリタザル、ナベグリタザル、LY-510929、ONO-5129、E-3030のような又は、WO00/64888、WO00/64876、WO03/020269、WO2004075891、WO2004076402、WO2004075815、WO2004076447、WO2004076428、WO2004076401、WO2004076426、WO2004076427、WO2006018118、WO2006018115、及びWO2006018116若しくはJ.P. Berger et al., TRENDS in Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005に記載されたような混合型PPARアルファ/ガンマ作動剤と組み合わせて投与される。

20

【 0 0 8 4 】

本発明の一実施態様において、少なくとも1つの式 I の化合物は、例えばGW 501516のような又はWO2005097762、WO2005097786、WO2005097763、及びWO2006029699に記載されたようなPPARデルタ作動剤と組み合わせて投与される。

【 0 0 8 5 】

一実施態様において、少なくとも1つの式 I の化合物は、メタグリダセン又はMBX-2044若しくは他のPPARガンマ部分作動剤/拮抗剤と組み合わせて投与される。

30

【 0 0 8 6 】

本発明の一実施態様において、少なくとも1つの式 I の化合物は、フィブラート、例えばフェノフィブラート、クロフィブラート又はベザフィブラートと組み合わせて投与される。

【 0 0 8 7 】

本発明の一実施態様において、少なくとも1つの式 I の化合物は、MTP阻害剤、例えばインプリタピド、BMS-201038、R-103757又はWO2005085226に記載されたものと組み合わせて投与される。

【 0 0 8 8 】

本発明の一実施態様において、少なくとも1つの式 I の化合物は、CETP阻害剤、例えばトルセトラピブ又はJTT-705と組み合わせて投与される。

40

【 0 0 8 9 】

本発明の一実施態様において、少なくとも1つの式 I の化合物は、胆汁酸吸収阻害剤(US 6,245,744、US 6,221,897又はWO00/61568参照)、例えばHMR 1741又はDE 10 2005 033099.1及びDE 10 2005 033100.9に記載されたものと組み合わせて投与される。

【 0 0 9 0 】

本発明の一実施態様において、少なくとも1つの式 I の化合物は、高分子胆汁酸吸着剤、例えばコレスチラミン又はコレセベラムと組み合わせて投与される。

【 0 0 9 1 】

本発明の一実施態様において、少なくとも1つの式 I の化合物は、

50

LDL受容体インデューサー(US 6,342,512参照)、例えば、HMR1171、HMR1586又はWO2005097738に記載されたものと組み合わせて投与される。

【0092】

一実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、Omacor^(R)(オメガ-3-脂肪酸；高濃度エイコサペンタエン酸及びドコサヘキサエン酸のエチルエステル)と組み合わせて投与される。

【0093】

本発明の一実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、ACAT阻害剤、例えばアパシミブと組み合わせて投与される。

【0094】

本発明の一実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、抗酸化剤、例えばOPC-14117、プロブコール、トコフェロール、アスコルビン酸、 β -カロチン又はセレンと組み合わせて投与される。

【0095】

本発明の一実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、ビタミン、例えばビタミンB6又はビタミンB12と組み合わせて投与される。

【0096】

本発明の一実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、リポタンパク質リパーゼモジュレーター、例えばイプロリピム(NO-1886)と組み合わせて投与される。

【0097】

本発明の一実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、ATPクエン酸リアーゼ阻害剤、例えばSB 204990と組み合わせて投与される。

【0098】

本発明の一実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、例えばBMS-188494のような又はWO2005077907に記載されたようなスクアレニンシンターゼ阻害剤と組み合わせて投与される。

【0099】

本発明の一実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、リポタンパク質(a)拮抗剤、例えばゲムカベン(CI-1027)と組み合わせて投与される。

【0100】

本発明の一実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、HM74A受容体作動剤、例えばニコチン酸と組み合わせて投与される。

【0101】

本発明の一実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、リパーゼ阻害剤、例えばオルリスタット又はセチリスタット(ATL-962)と組み合わせて投与される。

【0102】

一実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、インスリンと組み合わせて投与される。

【0103】

一実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、スルホニル尿素、例えばトルブタミド、グリベンクラミド、グリピジド又はグリメピリドと組み合わせて投与される。

【0104】

一実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、ピグアニド、例えばメトホルミンと組み合わせて投与される。

【0105】

別の実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、メグリチニド、例えばレパグリニド又はナテグリニドと組み合わせて投与される。

【0106】

一実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、チアゾリジンジオン、例えばトログリタゾン、シグリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン

10

20

30

40

50

又はDr. Reddy's Research FoundationのWO 97/41097に開示された化合物、特に5-[[4-[(3,4-ジヒドロ-3-メチル-4-オキソ-2-キナゾリニルメトキシ]フェニル]メチル]-2,4-チアゾリジンジオンと組み合わせて投与される。

【0107】

一実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、 α -グルコシダーゼ阻害剤、例えばミグリトール又はアカルボースと組み合わせて投与される。

【0108】

一実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、ベータ細胞のATP感受性カリウムチャネルに作用する活性成分、例えばトルブタミド、グリベンクラミド、グリピジド、グリメピリド又はレパグリニドと組み合わせて投与される。

10

【0109】

一実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、2以上の上記の化合物と組み合わせて、例えばスルホニル尿素及びメトホルミン、スルホニル尿素及びアカルボース、レパグリニド及びメトホルミン、インスリン及びスルホニル尿素、インスリン及びメトホルミン、インスリン及びトログリタゾン、インスリン及びロバスタチン、などと組み合わせて投与される。

【0110】

一実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、肝臓グルコース産生に影響を与える物質、例えばグリコーゲンホスホリラーゼの阻害剤、例えばPSN-357若しくはFR-258900又はWO2003084922、WO2004007455、WO2005073229-31若しくはWO2005067932に記載されたものと組み合わせて投与される。

20

【0111】

一実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、例えばA 770077、NNC-25-2504のような又はWO2004100875若しくはWO2005065680に記載されたようなグルカゴン受容体拮抗剤と組み合わせて投与される。

【0112】

一実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、例えばRO-4389620、LY-2121260(WO2004063179)、PSN-105、PSN-110、GKA-50のような又は例えばWO2004072031、WO2004072066、WO 05103021、WO 06016178、WO 00058293、WO 00183465、WO 00183478、WO 00185706、WO 00185707、WO 01044216、GB 02385328、WO 02008209、WO 02014312、WO 0246173、WO 0248106、DE 10259786、WO 03095438、US 04067939、WO 04052869、EP 1532980、WO 03055482、WO 04002481、WO 05049019、WO 05066145、WO 05123132、WO 03080585、WO03097824、WO 04081001、WO 05063738、WO 05090332、WO 04063194、WO 01020327、WO 03000262、WO 03000267、WO 03015774、WO 04045614、WO 04046139、WO 05044801、WO 05054200、WO 05054233、WO 05056530、WO 05080359、WO 05080360 若しくは WO 05121110に記載されたようなグルコキナーゼの活性化剤と組み合わせて投与される。

30

【0113】

一実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、糖新生の阻害剤、例えばFR-225654と組み合わせて投与される。

40

【0114】

一実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ(FBPase)の阻害剤、例えばCS-917と組み合わせて投与される。

【0115】

一実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、グルコース輸送体4(GLUT4)のモジュレーター、例えばKST-48 (D.-O. Lee et al.: Arzneim.-Forsch. Drug Res. 54 (12), 835 (2004))と組み合わせて投与される。

【0116】

一実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、例えばWO2004101528に記載されたようなグルタミン-フルクトース-6-リン酸アミドトランスフェラーゼ(GFAT)の阻害剤

50

と組み合わせて投与される。

【 0 1 1 7 】

一実施態様において、少なくとも1つの式 I の化合物は、例えばビルダグリブチン (LAF-237)、シタグリブチン (MK-0431)、サキサグリブチン (BMS-477118)、GSK-823093、PSN-930 1、SYR-322、SYR-619、TA-6666、TS-021、GRC-8200、GW 825964X又はWO2003074500、WO2003106456、WO200450658、WO2005058901、WO2005012312、WO2005012308、PCT/EP2005/007821、PCT/EP2005/008005、PCT/EP2005/008002、PCT/EP2005/008004、PCT/EP2005/008283、DE 10 2005 012874.2若しくはDE 10 2005 012873.4に記載されたようなジペプチジルペプチダーゼ IV (DPP-IV) の阻害剤と組み合わせて投与される。

【 0 1 1 8 】

一実施態様において、少なくとも1つの式 I の化合物は、11-ペータ-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1 (11s-HSD1) の阻害剤、例えばBVT-2733又は例えばWO200190090-94、WO200343999、WO2004112782、WO200344000、WO200344009、WO2004112779、WO2004113310、WO2004103980、WO2004112784、WO 2003065983、WO2003104207、WO2003104208、WO2004106294、WO2004011410、WO2004033427、WO2004041264、WO2004037251、WO2004056744、WO2004065351、WO2004089367、WO2004089380、WO2004089470-71、WO2004089896、WO2005016877又はWO2005097759に記載されたものと組み合わせて投与される。

【 0 1 1 9 】

一実施態様において、少なくとも1つの式 I の化合物は、例えばWO200119830-31、WO200117516、WO2004506446、WO2005012295、PCT/EP2005/005311、PCT/EP2005/005321、PCT/EP2005/007151、PCT/EP2005/又はDE 10 2004 060542.4に記載されるたようなプロテインチロシンホスファターゼ1B (PTP1B) の阻害剤と組み合わせて投与される。

【 0 1 2 0 】

一実施態様において、少なくとも1つの式 I の化合物は、例えばKGA-2727、T-1095、SGL-0010、AVE 2268及びSAR 7226のような又は例えばWO2004007517、WO200452903、WO200452902、WO2005121161、PCT/EP2005/005959、WO2005085237、JP2004359630若しくはA. L. HandlonによってExpert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11), 1531-1540中に記載されたようなナトリウム依存性グルコース輸送体1若しくは2 (SGLT1、SGLT2) のモジュレーターと組み合わせて投与される。

【 0 1 2 1 】

一実施態様において、少なくとも1つの式 I の化合物は、GPR40のモジュレーターと組み合わせて投与される。

【 0 1 2 2 】

一実施態様において、少なくとも1つの式 I の化合物は、例えばWO01/17981、WO01/66531、WO2004035550、WO2005073199又はWO03/051842に記載されたようなホルモン感受性リパーゼ (HSL) の阻害剤と組み合わせて投与される。

【 0 1 2 3 】

一実施態様において、少なくとも1つの式 I の化合物は、アセチル-CoAカルボキシラーゼ (ACC) の阻害剤、例えばWO199946262、WO200372197、WO2003072197又はWO2005044814に記載されたものと組み合わせて投与される。

【 0 1 2 4 】

一実施態様において、少なくとも1つの式 I の化合物は、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) の阻害剤、例えばWO2004074288に記載されたようなものと組み合わせて投与される。

【 0 1 2 5 】

一実施態様において、少なくとも1つの式 I の化合物は、例えばUS2005222220、WO2005085230、WO2005111018、PCT/EP2005/005346、WO2003078403、WO2004022544、WO2003106410、WO2005058908、US2005038023、WO2005009997、US2005026984、WO2005000836、WO2004106343、EP1460075、WO2004014910、WO2003076442、WO2005087727又はWO2004046117に記載されたようなグリコーゲンシンターゼキナーゼ3ベータ (GSK-3ベータ) の阻害剤と組み合わ

10

20

30

40

50

せて投与される。

【0126】

一実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、プロテインキナーゼCベータ(PKCベータ)の阻害剤、例えばルボキシスタウリンと組み合わせて投与される。

【0127】

一実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、エンドセリンA受容体拮抗剤、例えばアボセンタン(SPP-301)と組み合わせて投与される。

【0128】

一実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、例えばWO2001000610、WO2001030774、WO2004022553又はWO2005097129に記載されたような「I-カップバキナーゼ」の阻害剤(1KK阻害剤)と組み合わせて投与される。

【0129】

一実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、グルココルチコイド受容体のモジュレーター、例えばWO2005090336に記載されたものと組み合わせて投与される。

【0130】

さらなる実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、CARTモジュレーター(“Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice” Asakawa, A. et al.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558参照) ;

NPY拮抗剤、例えばナフタレン-1-スルホン酸{4-[(4アミノキナゾリン-2-イルアミノ)メチル]シクロヘキシルメチル}アミド塩酸塩(CGP 71683A) ;

ペプチドYY 3-36(PYY3-36)又は類似化合物、例えばCJC-1682(Cys34を介してヒト血清アルブミンと結合するPYY3-36)、CJC-1643(インビボで血清アルブミンに接合するPYY3-36の誘導体)又はWO2005080424に記載されたもの ;

カンナビノイド受容体1拮抗剤(例えばリモナバント、SR147778)又は例えばEP 0656354、WO 00/15609、WO02/076949、WO2005080345、WO2005080328、WO2005080343、WO2005075450、WO2005080357、WO200170700、WO2003026647-48、WO200302776、WO2003040107、WO200307887、WO2003027069、US6,509,367、WO200132663、WO2003086288、WO2003087037、WO2004048317、WO2004058145、WO2003084930、WO2003084943、WO2004058744、WO2004013120、WO2004029204、WO2004035566、WO2004058249、WO2004058255、WO2004058727、WO2004069838、US20040214837、US20040214855、US20040214856、WO2004096209、WO2004096763、WO2004096794、WO2005000809、WO2004099157、US20040266845、WO2004110453、WO2004108728、WO2004000817、WO2005000820、US20050009870、WO200500974、WO2004111033-34、WO200411038-39、WO2005016286、WO2005007111、WO2005007628、US20050054679、WO2005027837、WO2005028456、WO2005063761-62、WO2005061509若しくはWO2005077897に記載されたもの) ;

MC4作動剤(例えば1-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸[2-(3a-ベンジル-2-メチル-3-オキソ-2,3,3a,4,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)-1-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル]アミド ; (WO 01/91752))若しくはLB53280、LB53279、LB53278若しくはTHIQ、MB243、RY764、CHIR-785、Pt-141又はWO2005060985、WO2005009950、WO2004087159、WO2004078717、WO2004078716、WO2004024720、US20050124652、WO2005051391、WO2004112793、WOUS20050222014、US20050176728、US20050164914、US20050124636、US20050130988、US20040167201、WO2004005324、WO2004037797、WO2005042516、WO2005040109、WO2005030797、US20040224901、WO200501921、WO200509184、WO2005000339、EP1460069、WO2005047253、WO2005047251、EP1538159、WO2004072076若しくはWO2004072077に記載されたもの ;

オレキシン受容体拮抗剤(例えば1-(2-メチルベンゾオキサゾール-6-イル)-3-[1,5]ナフチリジン-4-イル尿素塩酸塩(SB-334867-A)又は例えばWO200196302、WO200185693、WO2004085403若しくはWO2005075458に記載されたもの) ;

ヒスタミンH3受容体作動剤(例えばABT-834、ABT-239、3-シクロヘキシル-1-(4,4-ジメチ

10

20

30

40

50

ル-1,4,6,7-テトラヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-5-イル)プロパン-1-オンシュウ酸塩(WO 00/63208)又はWO200064884、WO2005082893、FR2870846 WO2005037810、Celanire, S., et al. Drug Discovery Today 2005, 10, 1613-1627に記載されたもの) ;

CRF拮抗剤(例えば[2-メチル-9-(2,4,6-トリメチルフェニル)-9H-1,3,9-トリアザフルオレン-4-イル]ジプロピルアミン(WO 00/66585)) ;

CRF BP拮抗剤(例えばウロコルチン) ;

ウロコルチン作動剤 ;

3作動剤(例えば1-(4-クロロ-3-メタンスルホニルメチルフェニル)-2-[2-(2,3-ジメチル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミノ]エタノール塩酸塩(WO 01/83451)) ;

MSH(メラニン細胞刺激ホルモン)作動剤 ;

MCH(メラニン凝集ホルモン)受容体拮抗剤(例えば、NGD-4715、AMG-076、NBI845、A-761、A-665798、A-798、ATC-0175、T-226296、T-71、GW-803430又はWO2003/15769、WO2005085200、WO2005019240、WO2004011438、WO2004012648、WO2003015769、WO2004072025、WO2005070898、WO2005070925、WO2004039780、WO2003033476、WO2002006245、WO2002002744、WO2003004027若しくはFR2868780に記載されたような化合物) ;

CCK-A作動剤(例えば{2-[4-(4-クロロ-2,5-ジメトキシフェニル)-5(2-シクロヘキシルエチル)チアゾール2-イルカルバモイル]-5,7-ジメチルインドール-1-イル}酢酸トリフルオロ酢酸塩(WO 99/15525)、SR-146131(WO 0244150)又はSSR-125180) ;

セロトニン再取込阻害剤(例えばデクスフェンフルアミン) ;

混合型セロトニン作動性及びノルアドレナリン作動性化合物(例えばWO 00/71549) ;

セロトニン受容体作動剤、例えば1-(3-エチルベンゾフラン-7-イル)ピペラジンシュウ酸塩(WO 01/09111) ;

5-HT_{2C}受容体作動剤(例えばAPD-356、BVT-933又はWO200077010、WO20077001-02、WO2005019180、WO2003064423、WO200242304若しくはWO2005082859に記載されたもの) ;

例えばWO2005058858に記載されたような5-HT₆受容体拮抗剤 ;

ボンベシン受容体作動剤(BRS-3作動剤) ;

ガラニン受容体拮抗剤 ;

成長ホルモン(例えばヒト成長ホルモン又はAOD-9604) ;

成長ホルモン放出化合物(tert-ブチル6-ベンジルオキシ-1-(2-ジイソプロピル-アミノエチルカルバモイル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシレート(WO 01/85695)) ;

成長ホルモン分泌促進物質受容体拮抗剤(グレリン拮抗剤)、例えばA-778193又はWO2005030734に記載されたもの ;

TRH作動剤(例えば、EP 0 462 884参照) ;

脱共役タンパク質2又は3モジュレーター ;

レプチン作動剤(例えばLee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881参照) ;

DA作動剤(プロモクリプチン又はドブレキシン) ;

リパーゼ/アミラーゼ阻害剤(例えばWO 00/40569に記載されたもののような) ;

例えばUS2004/0224997、WO2004094618、WO200058491、WO2005044250、WO2005072740、JP2005206492又はWO2005013907に記載されたジアシルグリセロール0-アシルトランスフェラーゼ(DGAT)の阻害剤 ;

脂肪酸シンターゼ(FAS)の阻害剤、例えばC75、又はWO2004005277に記載されたもの ;

オキシントモジュリン ;

オレオイル-エストロン ;

又は甲状腺ホルモン受容体作動剤、例えば：KB-2115又はWO20058279、WO200172692、WO200194293、WO2003084915、WO2004018421若しくはWO2005092316に記載されたもの

と組み合わせて投与される。

【 0 1 3 1 】

10

20

30

40

50

一実施態様において、さらなる活性成分は、レプチンである；“Perspectives in the therapeutic use of leptin”，Salvador, Javier；Gomez-Ambrosi, Javier；Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622参照。

【0132】

一実施態様において、さらなる活性成分は、デキサンフェタミン又はアンフェタミンである。

【0133】

一実施態様において、さらなる活性成分は、フェンフルラミン又はデクスフェンフルラミンである。

【0134】

別の実施態様において、さらなる活性成分は、シブトラミンである。

【0135】

一実施態様において、さらなる活性成分は、マジンドール又はフェンテルミンである。

【0136】

一実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、膨張性薬剤、好ましくは不溶性膨脹性薬剤(例えば、カロブ/Caromax^(R)) (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6参照)と組み合わせて投与される。Caromaxは、Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Hoechst, 65926 Frankfurt/Mainからのカロブ含有製品である。Caromax^(R)との組み合わせは、1つの製剤中で、又は式Iの化合物及びCaromax^(R)を別々に投与することによって可能である。また、これに関してCaromax^(R)は、例えばベーカリー製品又はムースリバーのような食品形態で投与される。

【0137】

一実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、例えばWO2003/077949又はWO2005012485に記載されたようなPDE(ホスホジエステラーゼ)阻害剤と組み合わせて投与される。

【0138】

一実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、例えばWO2004094429に記載されたようなNAR-1(ニコチン酸受容体)作動剤と組み合わせて投与される。

【0139】

一実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、例えばUS2005/143448に記載されたようなCB2(カンナビノイド受容体2)作動剤と組み合わせて投与される。

【0140】

一実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、例えばWO2005101979に記載されたようなH1(ヒスタミン受容体1)作動剤と組み合わせて投与される。

【0141】

一実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、例えばWO2006017504に記載されたようなブプロピオン(Bupropion)と組み合わせて投与される。

【0142】

一実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、例えばWO2005107806又はWO2004094429に記載されたようなオピエート受容体拮抗剤と組み合わせて投与される。

【0143】

一実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、例えばWO200202513、WO2002/06492、WO 2002040008、WO2002040022又はWO2002047670に記載されたような中性エンドペプチダーゼの阻害剤と組み合わせて投与される。

【0144】

一実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、例えばWO2002047670に記載されたようなNPY(ニューロペプチドY)モジュレーターと組み合わせて投与される。

【0145】

一実施態様において、少なくとも1つの式Iの化合物は、例えばWO2003092694に記載さ

10

20

30

40

50

れたようなナトリウム / 水素置換タンパク質(sodium/hydrogen replacement protein)の阻害剤と組み合わせて投与される。

【 0 1 4 6 】

一実施態様において、少なくとも1つの式 I の化合物は、例えばW02005090336に記載されたようなグルココルチコイド受容体のモジュレーターと組み合わせて投与される。

【 0 1 4 7 】

一実施態様において、少なくとも1つの式 I の化合物は、例えばW02004094429に記載されたようなニコチン受容体作動剤と組み合わせて投与される。

【 0 1 4 8 】

一実施態様において、少なくとも1つの式 I の化合物は、例えばW02002053140に記載されたようなNRI(ノルエピネフリン再取込阻害剤)と組み合わせて投与される。

10

【 0 1 4 9 】

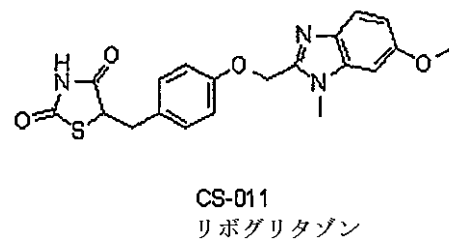
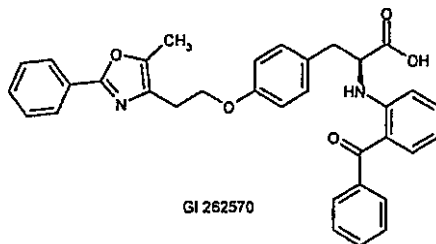
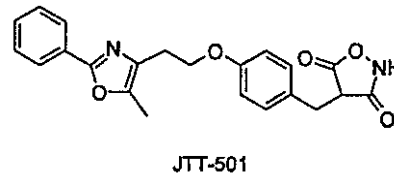
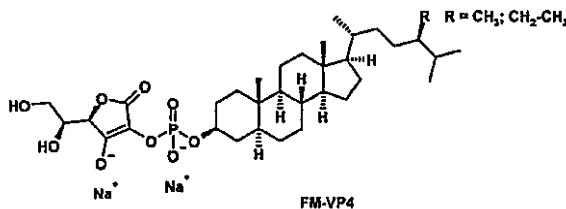
一実施態様において、少なくとも1つの式 I の化合物は、例えばセゲリン(segeline)のような又は例えばW02002053140に記載されたようなMOA(E-ベータ-メトキシアクリレート)と組み合わせて投与される。

【 0 1 5 0 】

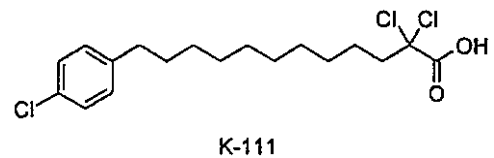
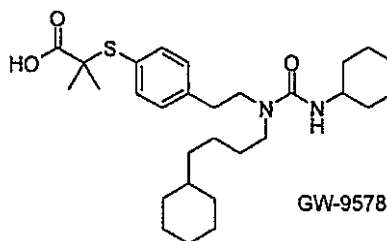
一実施態様において、少なくとも1つの式 I の化合物は、例えばクロピドロゲル(clopidrogel)のような抗血栓活性成分と組み合わせて投与される。

【 化 2 8 】

20



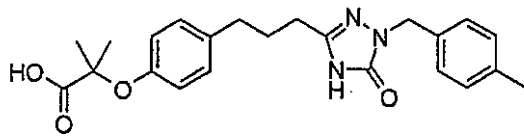
30



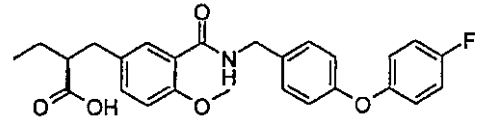
40

【 0 1 5 1 】

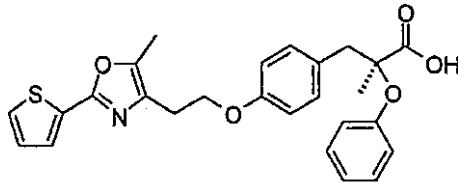
【化 2 9】



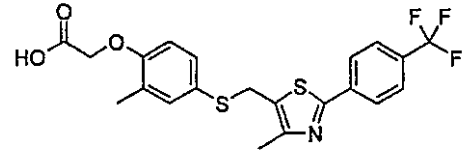
LY-674



KRP-101

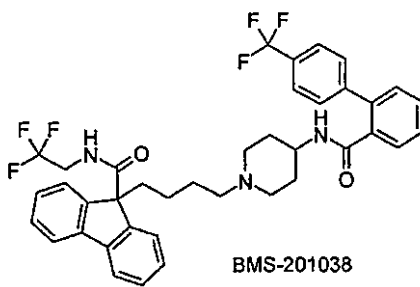


LY-510929

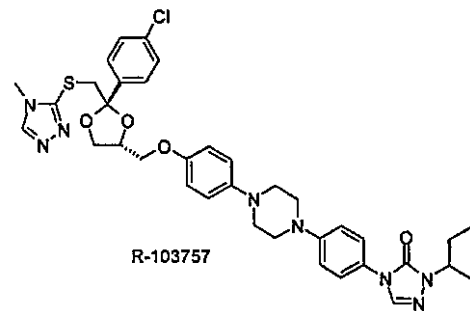


GW-501516

10

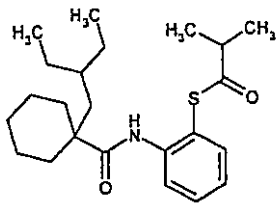


BMS-201038

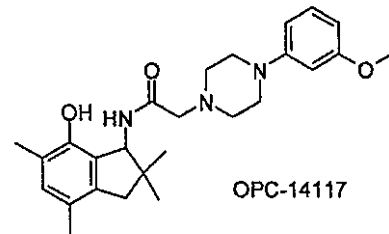


R-103757

20

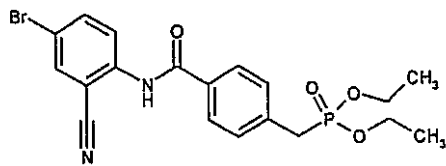


JTT-705

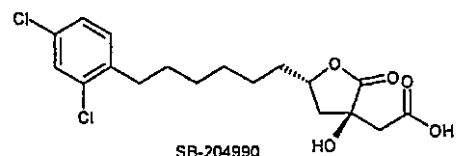


OPC-14117

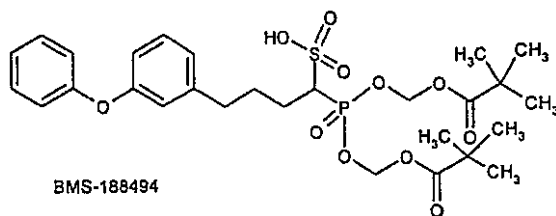
30



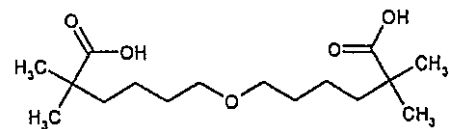
NO-1886



SB-204990



BMS-188494

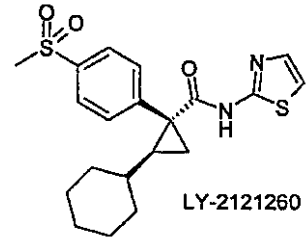
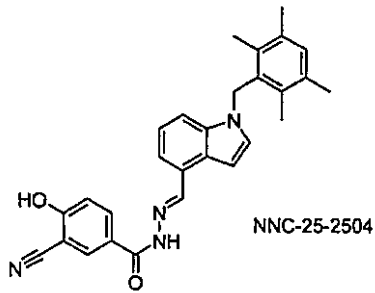
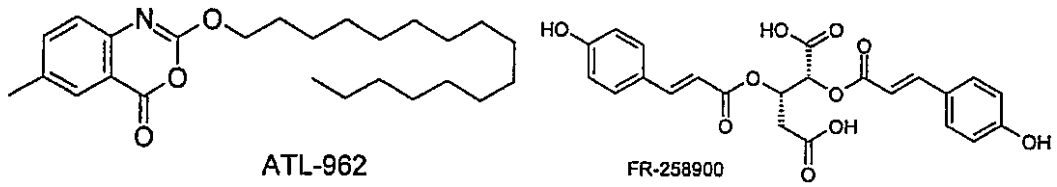


CI-1027

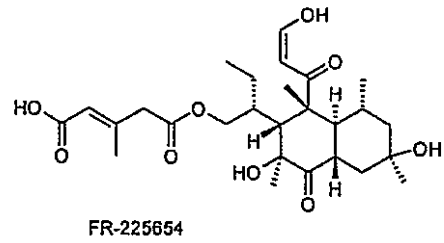
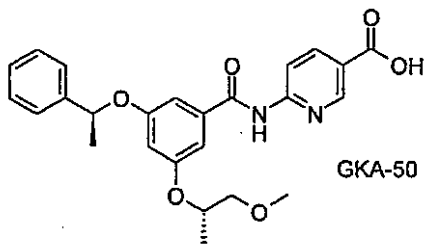
40

【 0 1 5 2 】

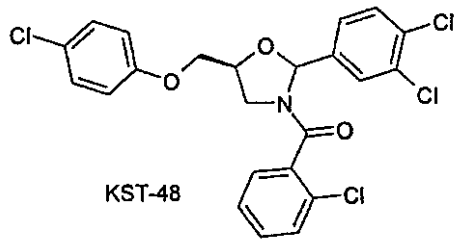
【化 3 0】



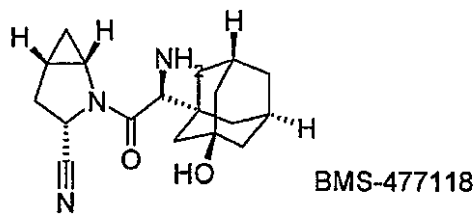
10



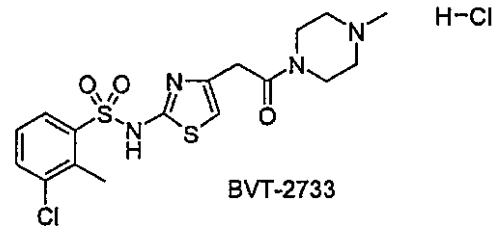
20



KST-48



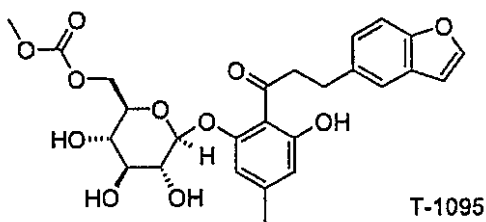
BMS-477118



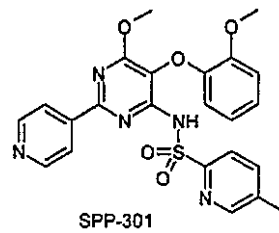
BVT-2733

H-Cl

30



T-1095

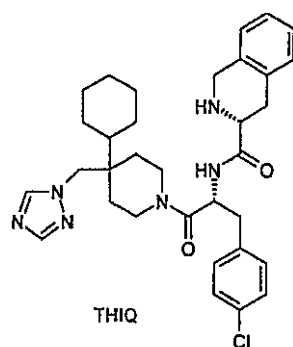


SPP-301

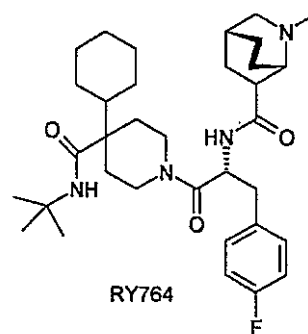
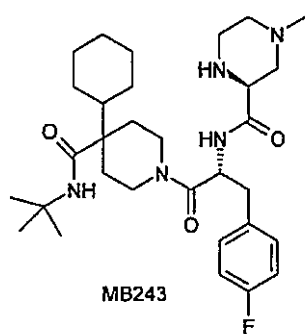
40

【 0 1 5 3】

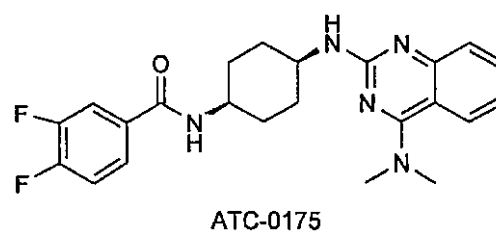
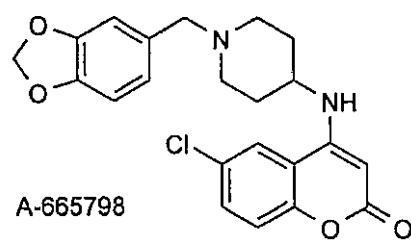
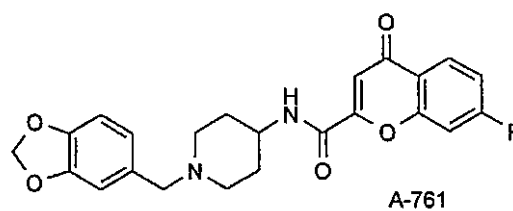
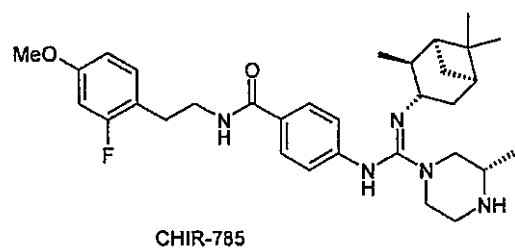
【化 3 1】



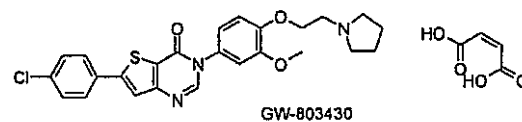
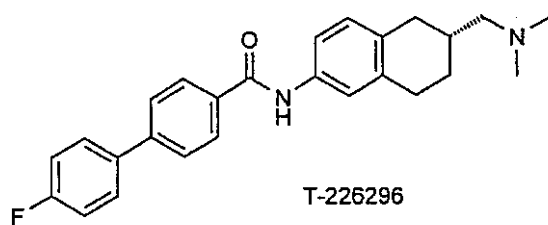
10



20



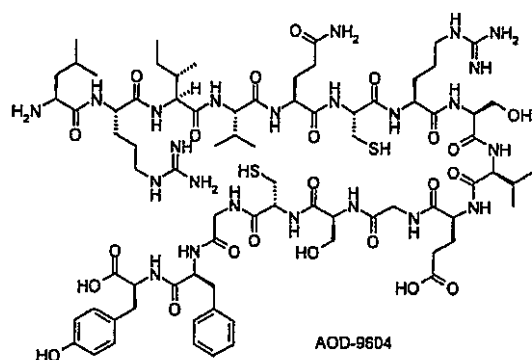
30



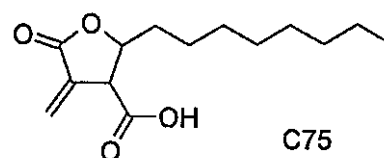
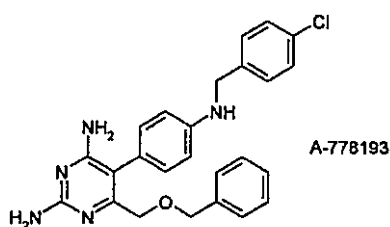
40

【 0 1 5 4 】

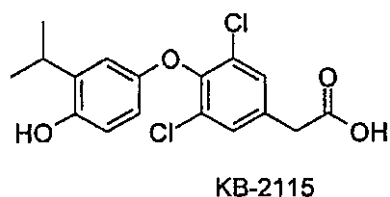
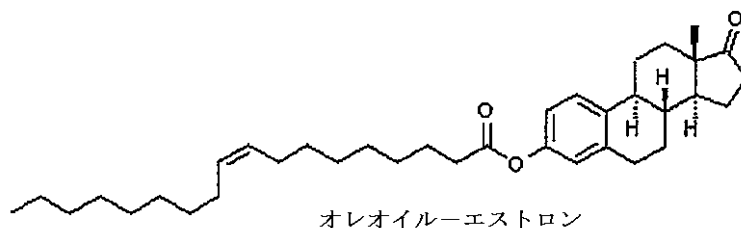
【化 3 2】



10



20



30

【0155】

一実施態様において、式 I の化合物は、冠循環及び脈管系において効果を有する薬剤、例えば、ACE阻害剤(例えばラミプリル)、アンギオテンシン-レニン系において作用する薬剤、カルシウム拮抗薬、ベータ遮断薬などと組み合わせて投与される。

【0156】

一実施態様において、式 I の化合物は、抗炎症効果を有する薬剤と組み合わせて投与される。

40

【0157】

一実施態様において、式 I の化合物は、がん治療及びがん予防に使用される薬剤と組み合わせて投与される。

【0158】

当然のことながら、本発明の化合物と1つ又はそれ以上の上記化合物及び場合により1つ又はそれ以上の他の薬理活性物質とのすべての適切な組み合わせは、本発明によって与えられた保護の範囲内に属するものとされる。

【0159】

試験モデル

活性医薬成分としての本発明の化合物の適性は、種々の試験モデルによって試験するこ

50

とができる。以下の例によりこのような試験モデルを説明する。

【0160】

インビトロでのMCH受容体に対する影響；MCH1R拮抗剤の機能的IC₅₀値の測定

ヒトMCH受容体のcDNAクローニング、ヒトMCH受容体を発現する組換えHEK293細胞系の調製、及び組換え細胞系を用いた機能測定をAudinot等(J. Biol. Chem. 276, 13554-13562, 2001)による記載と同様に行った。しかしながら、文献との違いは、発現ベクターを構築するためのEDGE Biosystems (USA)からのプラスミドpEAK8の使用であった。トランスフェクションに使用する宿主は、「PEAK安定細胞(PEAK Stable Cells)」と称する形質転換されたHEK細胞系(同様にEDGE Biosystemsから)であった。Molecular Devices (USA)からのFLIPR装置を用いて装置製造者のプロトコールを使用して、本発明のリガンドの存在下で作動剤(MCH)を添加した後の細胞カルシウム流量の機能測定を行った。本発明の化合物は、100 μM、好ましくは10 μM、特に好ましくは1 μM、きわめて特に好ましくは100nM、そしてさらにきわめて特に好ましくは10nMの濃度で作動剤によって誘発されるシグナルの有意な阻害(>30%)を示す。

10

【0161】

機能活性の他に、Audinot等(Br. J. Pharmacol. 2001, 133, 371-378)に従ってMCH1Rについて親和性を測定することも可能である。本発明の好ましい化合物は、1 μM未満、特に好ましくは100nM未満、きわめて特に好ましくは10nM未満、そしてさらにきわめて特に好ましくは1nM未満のIC₅₀を示す。

20

【0162】

雌NMRIマウスによるミルク摂取量

雌NMRIマウスにおいて食欲抑制作用を試験した。飼料を24時間撤収した後、試験物質を腹腔内に又は好ましくは強制飼養によって経口的に投与した。飲用水を自由に摂取できるようにして動物を単独で収容し、そして生成物を投与して30分後、コンデンスミルクを与えた。コンデンスミルク消費量を半時間毎に7時間測定し、そして動物の全身状態を観察した。測定されたミルク消費量を、ビヒクルで処置した対照動物と比較した。

ビヒクルそれ自体は、飼料摂取に対する影響を持たない。投与に好ましい許容しうるビヒクルは、例えばヒドロキシエチルセルロース(水中0.5%)又はSolutol HS15(水中0.5%のヒドロキシエチルセルロース中5%)である。

30

【0163】

雌ウィスターラットの飼料及び水摂取量

また、NMRIマウスに対する食欲抑制作用の試験の代わりとして、体重約220~250gの雌ウィスターラットを同様に使用することができる。研究の開始前に動物を実験環境に慣らした。一実施態様において、実験開始まで動物を飼料及び水を自由に摂取させた。別の実施態様において、投与前24時間は、動物の飼料摂取を止めさせた。試験物質の研究のため、動物を単独で収容して飼料及び水を自由に摂取させた。コンピュータを利用したシステム(TSE Drinking & Feeding Monitor)を使用して、飼料摂取量及び水摂取量を22時間の期間にわたって30分毎に連続的に測定した。測定された飼料及び水消費量を、ビヒクルで処置した対照動物と比較した。

40

【0164】

食餌誘発性肥満の及び標準食のマウスの体重増加

これらの研究のため、5週齢(離乳時期)の雄C57BL6Jマウスを標準維持食又は高脂肪、すなわち高エネルギー食のいずれかに慣らした。12週後、通常食のスリムなマウスは、典型的に体重約25gに達し、そして脂肪食のマウスは、約35gに達した。動物を単独で収容し、そして飼料摂取量及び水摂取量をそれぞれ測定した。実験中は飼料及び水を自由に摂取させた。

【0165】

試験物質をビヒクル中経口投与し、そして常にビヒクル対照との比較を平行して行って試験した。ビヒクルそれ自体が飼料摂取に対して影響することはなく、そして通常、ヒドロキシエチルセルロース(水中0.5%)又はSolutol HS15(ヒドロキシエチルセルロース(水

50

中0.5%)中5%)であった。スリムなマウスに対応する群を、食餌誘発性肥満マウスの各群について保持した。

与えた飼料及び水をそれぞれ再秤量することによって最初の週は毎日、次いで週に1回、飼料消費量及び水消費量を測定した。体重は毎日測定した。

中間代謝における変化についての情報を示す血清パラメーターを測定するために処置前及び終了時に血液試料を採取した。さらにインピーダンス測定(TOBE法)により、生きている動物における体脂肪含量を測定することができる。

【0166】

小核試験(インビトロ)

小核試験(インビトロ)の目的は、試験化合物が種々の細胞系又は一次培養中で、S9肝臓ホモジネートによる代謝活性化により又はなしで小核(小膜結合型DNAフラグメント(small membrane-bound DNA fragments))の形成を誘発する能力を有するかどうかを試験することである。試験系は、動原体の免疫化学的標識化によって又はFISH(蛍光in situハイブリダイゼーション)方法によるDNAフラグメントの染色によって試験化合物の染色体構造異常誘発能(clastogenic potential)と異数性誘発能(aneugenic potential)との間の判別を可能にする。

簡単な説明：試験化合物を用いて96穴マイクロタイタープレート中で細胞を処理した。処理時間は、典型的に代謝活性化では3時間又は代謝活性化なしで24時間であった。処理終了後24時間で、細胞を単離し、固定し、そして染色した。試験化合物の細胞毒性を、パーセンテージ増殖として示される相対的な細胞増殖に従って又は陰性対照と比較した集団倍化(population doubling)として倍化時間(doubling time)を考慮して評価した。最も高い試験濃度で、少なくとも30%の生存細胞を示さなければならず、又は試験化合物の沈殿が観察される濃度でなければならない。各試験濃度で二重測定を実施しなければならない。実験の正確で詳細な説明は、Kirsch-Volders等(Mutation Res. 2003, 540, 153-163)に見出される。

評価：3種の分析可能な試験濃度で1000細胞の集合における小核を有する細胞数の増加として構造的又は数値的な染色体損傷を報告した。試験では、以下の場合に陽性とした：

a) 小核を有する細胞数における増加が陰性対照(溶媒又は非処理)との比較により有意である、又は

b) 小核の数が、陰性対照との比較により生物学上妥当な程度まで濃度依存的に増加した。

陽性対照は、陰性対照との比較により明確な統計学的に有意な効果を示さなければならない。本発明の好ましい化合物は、小核試験では陰性である。

【0167】

AMES II試験

AMES II試験の目的は、試験化合物が突然変異誘発能を有するかどうかを試験することである。

簡単な説明：フレームシフト変異を検出するための混合菌株(混合株、各場合にヒスチジンオペロン中のミスセンス点変異を有する6種の異なるネズミチフス菌(*Salmonella typhimurium*)株)及びネズミチフス菌株TA98を、種々の濃度の試験物質の入った384-穴マイクロタイタープレート中で、S9肝臓ホモジネート(実験の正確な説明は、文献：P. Gee, D.M. Maron, B.N. Ames; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994, 91, 11606 and Fluckiger-Isler et al.; Mutation Res. 2004, 558, 181 及び引用文献に見出される)の添加により代謝活性化して又はなしで処理した。

突然変異誘発性の試験化合物は、復帰突然変異を生じ、これにより内因性ヒスチジン合成の機能を回復させる。従って、突然変異した細菌は、分裂して細菌コロニーに拡大することができる。

評価：細菌の突然変異のより細菌増殖が高められた場合、酵素は増殖培地中で消化される。その結果、培地のpHは下がり、加えた指示薬の色(プロモクレゾールパープル)は、淡紫色から黄色へ変化する。濃度ごとに色の変化が観察される穴の数が対照との比較により

有意に増加する場合、試験は陽性とした。

【0168】

本発明の好ましい化合物は、AMES II試験で陰性である。

細胞毒性試験

a) LDH放出

LDH(乳酸デヒドロゲナーゼ)放出を試験する目的は、化合物が細胞壁の完全性に損傷を与えて細胞死をもたらしかどうかを試験することである。

簡単な説明：細胞損傷のためサイトゾルから細胞上清に入るLDH活性を比色法により測定した。細胞を試験化合物で処理した。製造者の情報に従って、培養上清50マイクロリットルを取出し、反応溶液(LDHキット, Roche, Mannheim)と混合した。LDHは、乳酸からピルビン酸への変換を触媒する。この間に、NAD⁺が、NADH/H⁺に還元される。後者は、さらにジアホラーゼの影響下で還元され、同様に加えた黄色のテトラゾリウム塩は、赤色のホルマザンになる。

評価：492nmでの吸収を測定することによってホルマザンを定量した(例えばTECAN SPECTRAFLUOR Plusを用いて)。

本発明の好ましい化合物は、10 μMより下の濃度でLDH活性における有意な増加を示さない。特に好ましい化合物は、50 μMの濃度より下で増加を示さない。なおさらなる好ましい化合物は、250 μMの濃度より下で増加を示さない。

b) 細胞内ATP含量

試験の目的は、エネルギーレベル、そしてさらに細胞の生命力の尺度である総細胞内ATP含量を測定することである。

簡単な説明：細胞培養培地100 μLをマイクロタイタープレートのウェル中でCellTiter-Glo試薬100 μLと混合した(製造者の使用説明書：Promega Technical Bulletin No. 228, CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assayに従って)。培養物を室温で2分間振盪し、次いで発光シグナルが安定するまで10分間インキュベートした。

評価：発光を記録し、1秒にわたって積分された(例えばTECAN SPECTRAFLUOR Plusを用いて)。

本発明の好ましい化合物は、10 μMより下の濃度でATPレベルにおける有意な減少を示さない。特に好ましい化合物は、50 μMの濃度より下で減少を示さない。なおさらなる好ましい化合物は、250 μMの濃度より下で減少を示さない。

c) ニュートラルレッド取り込み

試験の目的は、生細胞のリソソーム/エンドソーム及び小胞中へのニュートラルレッド(NR)の取り込みを測定することであり、それは細胞の数及び生命力の定量的尺度である。

簡単な説明：細胞を予熱したリン酸緩衝液(PBS)150 μLで洗浄し、そしてNR培地100 μLを用いて7.5%二酸化炭素の加湿雰囲気中、37 °Cで3時間インキュベートした。インキュベーション後、NR培地を取り出し、そして細胞をPBS 150 μLで洗浄した。PBSを除去した後、エタノール/氷酢酸溶液150 μLを正確に添加した。10分間振盪した後、色素を細胞から抽出して均一な色素溶液を得た。試験の正確な説明は、文献(E. Borenfreund, J.A. Puerne r, Toxicol. Lett. 1985, 24(2-3), 119-124)に見出される。

評価：色素溶液の吸収は、マイクロタイタープレート読取装置を使用してエタノール/氷酢酸溶液の吸収からの差分として540nmで測定した。

【0169】

HERGチャネル遮断

試験の目的は、試験化合物が心臓のhERGチャネルを遮断する濃度範囲を測定することである。ヒト心臓におけるI_{Kr}電流の原因となるhERGチャネルの遮断は、潜在的に致死的な不整脈と関係がある。

hERGチャネルをコードするcDNAを発現させるため、それをpCDNA3ベクター(Invitrogen)にクローニングした。リポフェクタミン(GIBCO/BRL, Grand Island, NY)をhERG cDNAと共に使用してチャイニーズハムスター卵母細胞(CHO, American Type Culture Collection, Rockville, MD)をトランスフェクションし、そしてG418 (GIBCO/BRL, Grand Island, NY;

10

20

30

40

50

500 $\mu\text{g/mL}$)の使用を選択した。95%空気/5%二酸化炭素の雰囲気中、10%天然ウシ血清、1Xペニシリン/ストレプトマイシン及び500 $\mu\text{g/mL}$ G418で補充されたHAM F-12の培地でhERGチャネルを安定に発現するCHO細胞を培養した。

【0170】

パッチクランプ実験について選択された細胞を実験前18~24時間にプラスチック支持体上にシードした。Axopatch 200B増幅器(Axon Instruments, Foster City, CA)を使用してパッチクランプ技術の全細胞法によって室温でHERGチャネル電流を記録した。電極(抵抗3~6メガオーム)をTW150Fガラス毛管(World Precision Instruments, Sarasota, FL)から調製し、そしてピペット溶液(120mMアスパラギン酸カリウム, 20mM KCl, 4mM Na₂ATP, 5mM HEPPES, 1mM MgCl₂; KOHでpH 7.2に調整した)を充填した。正の電圧パルス(20mV)に続いて負のパルス(-40mV)によってhERGチャネル電流を誘発し、そして後の分析のため記録した。対照溶液(130mM NaCl, 5mM KCl, 2.8mM NaOAc, 1mM MgCl₂, 10mM HEPPES; 10mMグルコース, 1mM CaCl₂; NaOHでpH 7.4に調整した)でフラッシュしたすぐの細胞のhERGチャネル電流は、安定であり、上の対照溶液に溶解した試験化合物を細胞に灌流させた(DMSO含量が0.1%を超えないように試験化合物の10又は100mM DMSO溶液を希釈して)。さらなる変化が生じなくなるまで、電流を連続的に追跡した。試験化合物の濃度を高めて同じ手法を繰り返した。各濃度及び各細胞についてhERG電流の最大振幅をピコアンペア(pA)で測定した。試験化合物の各濃度についての最大振幅をpAで同じ細胞中の純粋な対照溶液のそれと比較し、そして対照値の%として算出した。

10

20

評価: hERGチャネルを発現する3~5CHO細胞中、種々の濃度で試験化合物を試験した。非線形最小2乗回帰(GraphPAD Software, San Diego, CA)の使用によりIC₅₀を得た。

【0171】

一般的な選択性

望ましくない副作用の危険性を最小限にするため、活性医薬成分による生物学上重要な機能性ユニット(例えば受容体、イオンチャネル及び酵素; リストについては、例えばWhitebread, S. et al.; Drug Discovery Today 2005, 10, 1421-33及びRolland, C. et al.; J. Med. Chem. 2005, 48, 6563-6574参照)における非選択的作用をできるだけ小さく保つことが望ましい。多数のインビトロ試験系の中の一般的な選択性試験は、種々の専門的なサービス(例えばCerep, Panlabs)によって実施することができる。

30

本発明の式Iの化合物は、選択的MCH1R拮抗剤として、他のタンパク質への親和性と比べて少なくとも30、好ましくは100、より好ましくは300、そしてさらに好ましくは1000の選択性係数(selectivity factors)を示す。このようなタンパク質の例は、セロトニン受容体サブタイプ(例えば5-HT_{2a}受容体)、ムスカリン受容体サブタイプ(例えばM₁受容体)、アドレナリン受容体サブタイプ(例えばArアルファ1a)、ナトリウム及びカルシウムチャネル(例えばL型カルシウムチャネル)である。

【0172】

水性系中の溶解度

水性溶媒系中の物質の十分な溶解度は、(再現可能な)薬理効果にとって重要な必要条件である。水性系中の溶解度は、種々の方法で測定することができる。適切な例は、溶液沈殿法(「動力学的溶解度(kinetic solubility)」)及び平衡になるまで固体試料の溶解を研究する方法(「熱力学的溶解度」)である。

40

【0173】

a) 動力学的溶解度

試験化合物のDMSO溶液(2.5mM; 0.5 μL)を96穴マイクロタイタープレート中の水性試験溶液(例えばリン酸塩緩衝食塩水, 10x, 1M, Sigma, 10mM(pH 7.4)に調整した)200 μL にピペットで移し、そして比濁計(例えばNephelostar Galaxy, BMG Labtech)を使用して6.25 μM の試験化合物について得られた理論濃度で濁度を測定した。次いで、さらなるDMSO溶液(2.5mM; 0.5 μL)を加えることによって水性試験溶液中の試験化合物の濃度を理論上12.5 μM に高め、そして濁度測定を繰り返した。DMSO溶液(1 μL , 2.5mM; 0.5 μL , 10mM; 次いで9x 1 μL , 10mMから25 μM 、50 μM 、100 μM 、150 μM 、200 μM 、250 μM 、300 μM 、350 μM

50

M、400 μ M、450 μ M及び500 μ Mの理論濃度を得た)をさらに添加して、その間に濁度測定をして測定過程を完了した。

評価：比濁計からの濁度値を、水性試験溶液中の試験化合物の理論濃度に対してプロットした。理論濃度で、有意な濁度が検出されると(例えば、水性試験溶液の対照値より5倍以上)、これより下の濃度レベルを、試験溶液中の試験化合物の溶解限度であるという。従って、可能な最大測定範囲は、 $< 6.25 \mu\text{M}$ 、 $6.25 \sim 500 \mu\text{M}$ 及び $> 500 \mu\text{M}$ の値となる。

本発明の好ましい化合物は、少なくとも12.5 μ M; より好ましくは少なくとも50 μ M、そしてさらにより好ましくは少なくとも250 μ Mのリン酸緩衝液(pH 7.4)中の動力的溶解度を示す。

【0174】

10

b) 熱力学的溶解度

DMSO中の試験化合物の段階希釈(500 μ M, 100 μ M, 50 μ M, 10 μ M及び1 μ M)によるHPLC UV測定からの積分UV吸収は、検量線において濃度と直線相関を示す。試験化合物(500 μ g)を、密閉容器(容量: 1.5mL)中で水性試験溶液(250 μ L)と共に16時間振盪した(Eppendorf thermoshaker, 1400 rpm, 25℃, 光から保護するため覆った)。次いで、試料を最大回転速度で遠心分離し、そして上清を最終的に濾過した。濾過した上清の試料をHPLC UV測定によって直接分析した(上記参照)。希釈(上清1容量部、試験溶液39容量部)後、さらなる試料を分析した。

評価：作成された検量線に基づいて得られた上清試料の積分UV吸収から希釈していない上清中の試験化合物の濃度を算出し、そしてそれぞれの水性試験溶液中の試験化合物の溶解度として記載した。

20

水性試験溶液の例は、種々のpH値(例えばpH 1.2; pH 4.0; pH 6.8; pH 7.4; pH 9.0)を有する脱イオン水又は水性リン酸緩衝液であり、これは、市販溶液(リン酸緩衝生理食塩水, 10x, Sigma)から標準的な方法によってリン酸又は水酸化ナトリウム溶液で希釈及び調整することによって調製することができる。

本発明の好ましい化合物は、少なくとも12.5 μ M; より好ましくは少なくとも50 μ M、そしてさらにより好ましくは少なくとも250 μ Mのリン酸緩衝液(pH 7.4)中の溶解度を示す。

【0175】

浸透性

Becton Dickinsonフィルタ(24穴, 未コーティング)上で21日間培養していた(高グルコース含量のDMEM/Glutamax 1/Gibco, 25mM HEPES, 1% NEAA, 10% FBS, 40 μ g/mL ゲンタマイシン; 周囲温度37℃; 湿度95%及びCO₂含量10%)CACO-2/TC7細胞において浸透性試験を実施した。試験化合物(HBSS中1% DMSO)について20 μ Mの濃度でpH勾配(先端: pH 6.5及び0.5% BSA; 基底: pH 7.4及び5% BSA)をかけて浸透性を試験した。LCMS/MSによって分析を行った。試験システムのさらなる説明及び実験手法についての参照は、Balimane, P.V.; Drug Discovery Today 2005, 10(5), 335-343に見出される。

30

【0176】

CYP酵素の阻害

製造者(Website <http://www.bdbiosciences.com>参照)によって推奨されるようにして、組換え型酵素(Becton Dickinsonから入手)及び蛍光基質(BD/Gentest)でCYP酵素の阻害を測定した。試験システムのさらなる説明及び実験的手法の参照は、Zlokarnik, G.; Drug Discovery Today 2005, 10(21), 1443-1450に見出される。

40

【0177】

代謝安定性

試験化合物(5 μ M)をミクロソームの肝臓画分(0.1% w/v BSA入りの1mg/mlタンパク質; 1 mM NADPH, 0.5% DMSO)と共に37℃でインキュベートすることによって代謝安定性を測定した。LCMS/MSによって0及び20分のインキュベーション時間で分析を行った。試験システムのさらなる説明及び実験手法についての参照は、Plant, N.; Drug Discovery Today 2004, 9(7), 328-336及びLau, Y.Y. et al.; Pharmaceutical Res. 2002, 19(11), 1606-1610に見出される。

50

【0178】

実施例

以下に詳述した実施例及び製造方法は、本発明を説明するのに資するものであるが、本発明を限定するものではない。

【0179】

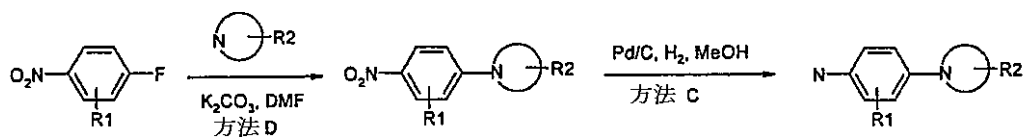
式 I の本発明の化合物は、原則として知られている反応によって製造することができる。例えば、以下の一般的な反応スキームに従って化合物を得た。

【0180】

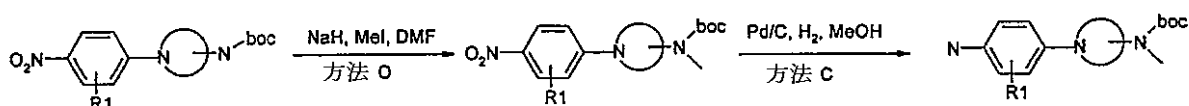
スキーム 1

【化 3 3】

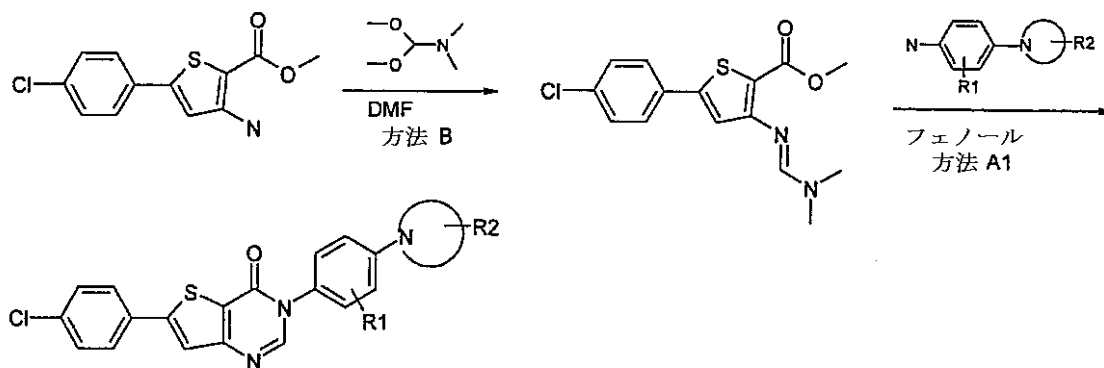
10



R2 = NBoc として



20



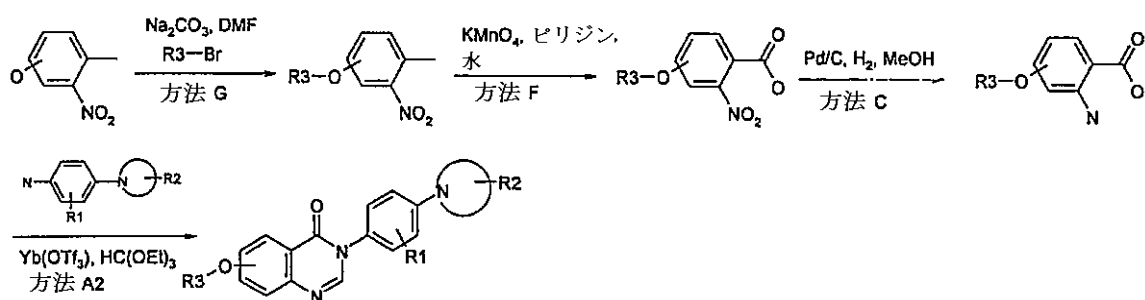
30

【0181】

本発明の他の化合物は、以下のスキームで一例として概説されたさらなる経路によって得ることができる。

スキーム 2

【化 3 4】



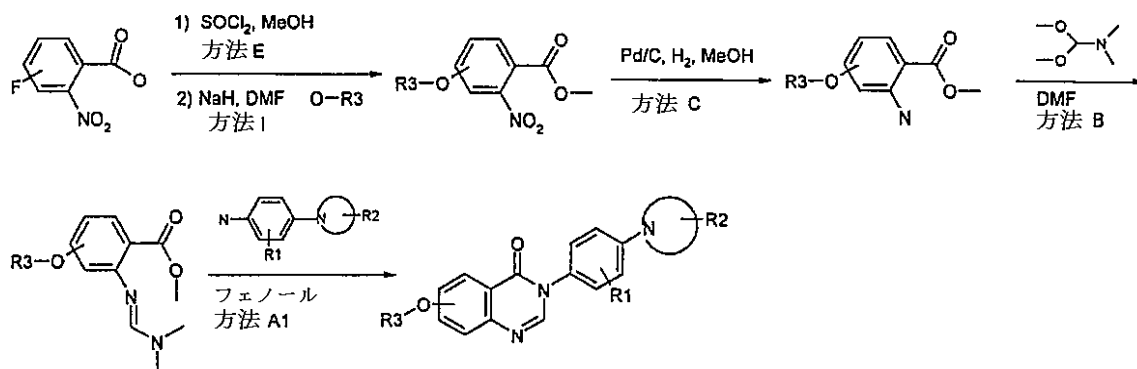
40

【0182】

また、他の実施例は、以下のスキームに示したように得た。

スキーム 3

【化 3 5】

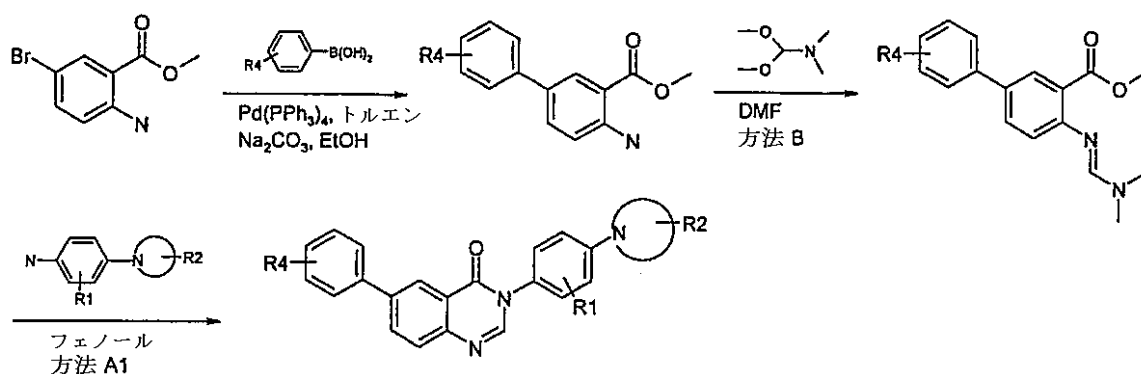


10

【 0 1 8 3】

また、他の実施例は、以下のスキームに示したように得た。
スキーム 4

【化 3 6】

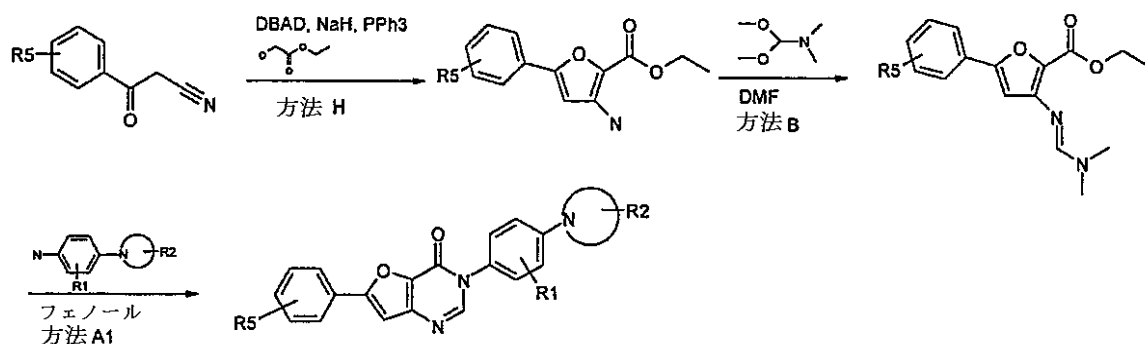


20

【 0 1 8 4】

また、他の実施例は、以下のスキームに示したように得た。
スキーム 5

【化 3 7】

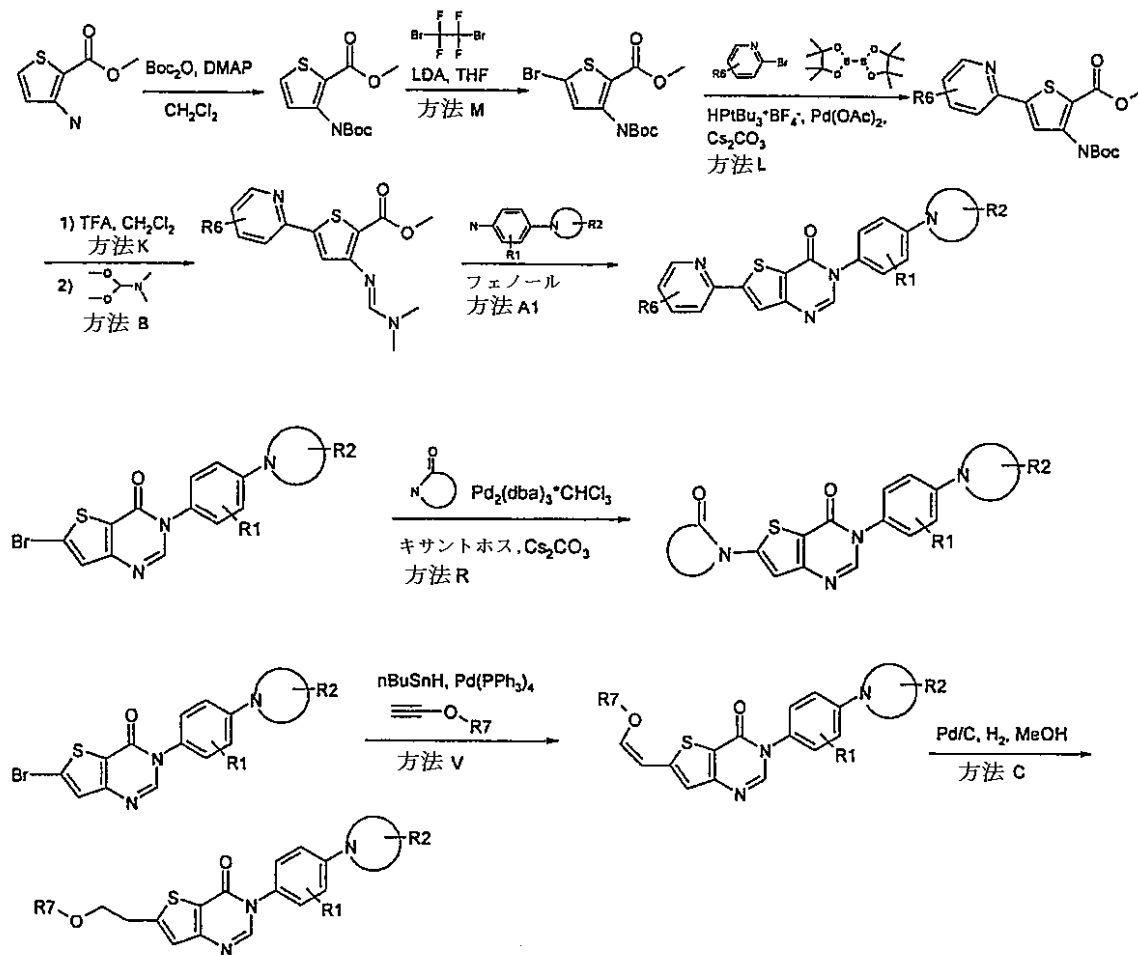


40

【 0 1 8 5】

また、他の実施例は、以下のスキームに示したように得た。
スキーム 6

【化 3 8】



10

20

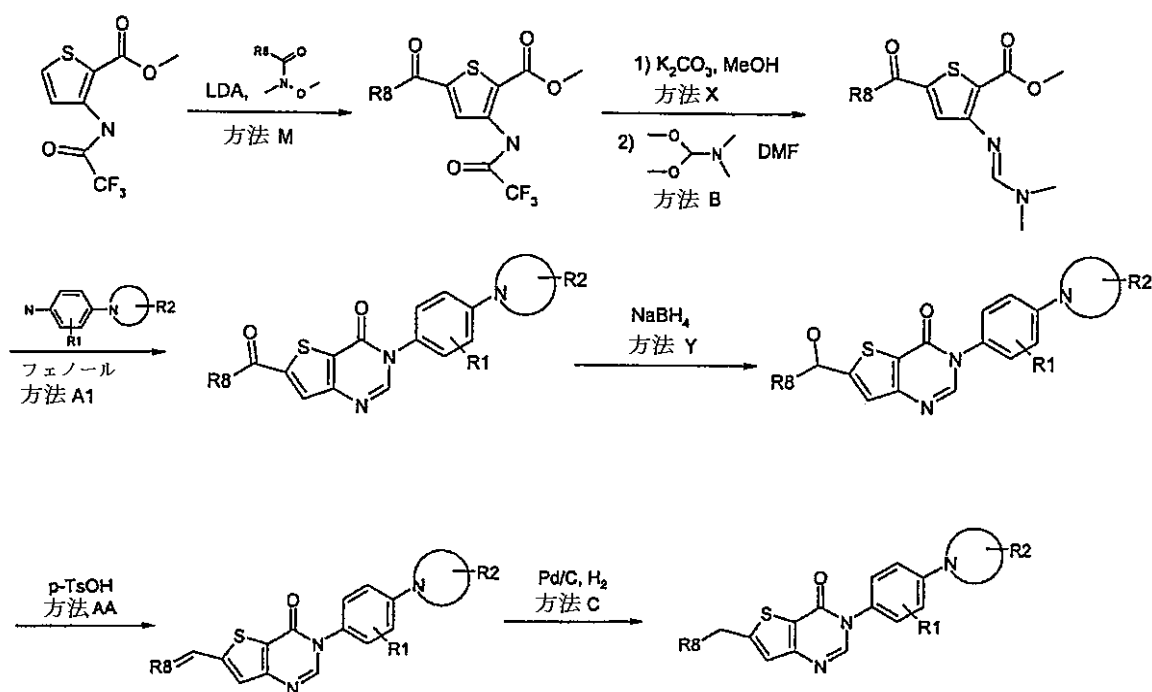
【 0 1 8 6】

また、他の実施例は、以下のスキームに示したようにして得た。

スキーム 7

30

【化 3 9】



40

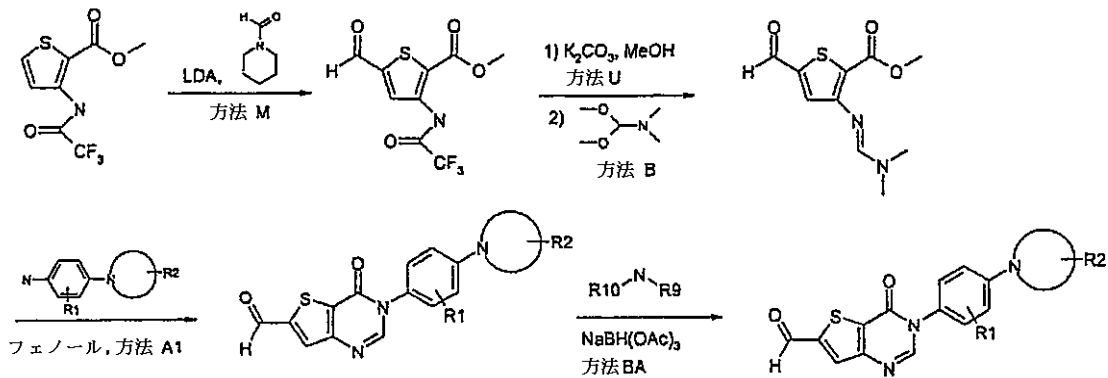
50

【 0 1 8 7 】

また、他の実施例は、以下のスキームに示したようにして得た。

スキーム 8

【 化 4 0 】



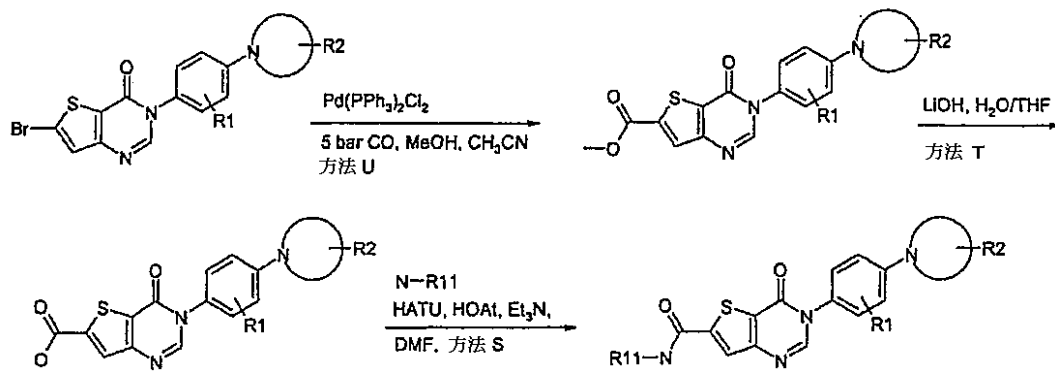
10

【 0 1 8 8 】

また、他の実施例は、以下のスキームに示したようにして得た。

スキーム 9

【 化 4 1 】



20

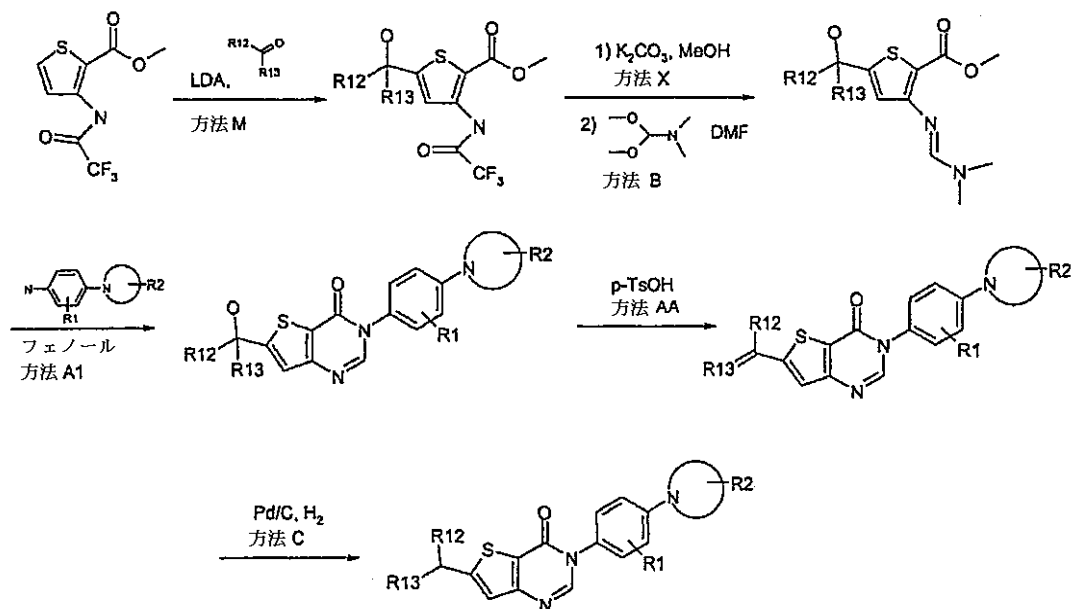
30

【 0 1 8 9 】

また、他の実施例は、以下のスキームに示したようにして得た。

スキーム 10

【化 4 2】



10

【 0 1 9 0 】

使用した一般法の説明は、以下の箇所における実施例として記載した：

20

- 実施例1中の方法A1、B、C及びD；
- 実施例2中の方法A2、E、F及びG；
- 表1の方法H、I、J、K、L、M、N；
- 実施例19中の方法O；
- 実施例21中の方法P；
- 実施例24中の方法Q；
- 実施例66中の方法R；
- 実施例69中の方法S、T及びU
- 実施例74中の方法V及びW；
- 実施例75中の方法X；
- 実施例76中の方法Y；
- 実施例79中の方法Z；
- 実施例85中の方法AA；
- 実施例93中の方法BA。

30

【 0 1 9 1 】

一般的な説明

a) 構造式を記述する様式

明確にするため所定の実施例の構造式で非水素原子のみを示した。

b) 塩形態

本発明の化合物の多くは、塩基であり、適切な強酸と塩を形成することができる。化合物は、特に、トリフルオロ酢酸を含む移動相を用いたHPLCクロマトグラフィによる精製後、ヒドロトリフルオロ酢酸塩の形態であることができる。これらは、例えば炭酸ナトリウム溶液を用いる塩の溶液の単純な処理によって、示される遊離塩基に変換することができる。

40

c) 特性データの単位

示した分子量の単位は、「g/mol」である。質量スペクトルで観察したピークは、モル分子イオン質量及び分子イオン電荷の整商(m/z)として記載した。

【 0 1 9 2 】

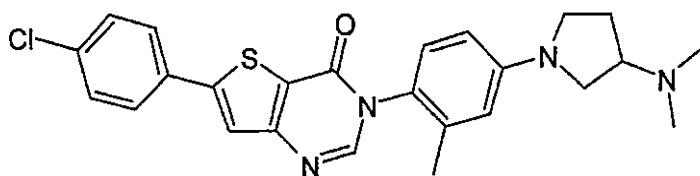
実施例1

6-(4-クロロフェニル)-3-[4-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)-2-メチルフェニル]-

50

3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

【化 4 3】



方法A1

5-(4-クロロフェニル)-3-(ジメチルアミノメチレンアミノ)チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(100mg)、[1-(4-アミノ-3-メチルフェニル)ピロリジン-3-イル]-ジメチルアミン(68mg)及びフェノール(29mg)の混合物を80℃で2時間加熱した。粗生成物を分取HPLCで精製した。

(また、代りの可能性としては、反応混合物を少量の酢酸エチルで希釈して濾過により結晶性生成物を単離することである)。このようにして分子量465.02(C₂₅H₂₅ClN₄O₂S)の生成物を得た；MS(ESI)：465(M+H⁺)

方法B

5-(4-クロロフェニル)-3-(ジメチルアミノメチレンアミノ)チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル

DMF(30mL)中の3-アミノ-5-(4-クロロフェニル)チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(5.0g)の溶液をジメトキシメチルジメチルアミン(5mL)と混合して36時間撹拌した。反応溶液を水と酢酸エチルとの間で分配した。

有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濃縮した。このようにして分子量322.82(C₁₅H₁₅ClN₂O₂S)の生成物を得た；MS(ESI)：323(M+H⁺)。

方法C

[1-(4-アミノ-3-メチルフェニル)ピロリジン-3-イル]ジメチルアミン

メタノール(10mL)中のジメチル-[1-(3-メチル-4-ニトロフェニル)ピロリジン-3-イル]アミン(200mg)及びパラジウム(炭素上10%，10mg)の懸濁液を水素雰囲気下、大気圧で5時間激しく撹拌した。次いで、触媒を吸引濾去し、そして濾液を濃縮した。このようにして分子量219.33(C₁₃H₂₁N₃)の生成物を得た；MS(ESI)：220(M+H⁺)。

方法D

ジメチル-[1-(3-メチル-4-ニトロフェニル)ピロリジン-3-イル]アミン

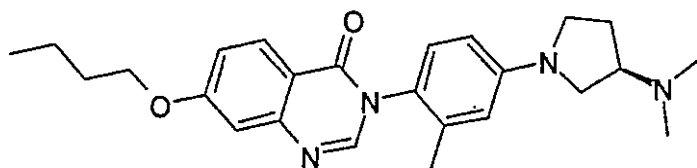
4-フルオロ-2-メチル-1-ニトロベンゼン(13.6g)、ジメチルピロリジン-3-イルアミン(10.0g)、炭酸カリウム(12g)及びDMF(100mL)の混合物を室温で4時間撹拌した。反応混合物を水と酢酸エチルとの間で分配し、有機相を乾燥し、そして濃縮した。このようにして分子量249.32(C₁₃H₁₉N₃O₂)の生成物を得た；MS(ESI)：250(M+H⁺)。

【0193】

実施例2

7-ブトキシ-3-[4-((R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)-2-メチルフェニル]-3H-キナゾリン-4-オン

【化 4 4】



方法A2

2-アミノ-4-ブトキシ安息香酸(70mg)、[(R)-1-(4-アミノ-3-メチルフェニル)-ピロリジン-3-イル]ジメチルアミン(73.4mg)、イッテルビウム(III)トリフレート(2.1mg)及びオル

トギ酸エチル(49.6mg)の混合物を100 で7時間加熱した。粗生成物を分取HPLCによって直接精製した。このようにして分子量420.56(C₂₅H₃₂N₄O₂)の生成物を得た；MS(ESI)：421(M+H+)。

4-ブトキシ-2-(ジメチルアミノメチレンアミノ)安息香酸メチルエステル

2-アミノ-4-ブトキシ安息香酸メチルエステルを方法Bによってジメトキシメチルジメチル-アミンと反応させた。このようにして分子量278.35(C₁₅H₂₂N₂O₃)の生成物を得た；MS(ESI)：279(M+H+)。

方法E

2-アミノ-4-ブトキシ安息香酸メチルエステル

2-アミノ-4-ブトキシ安息香酸(2.0g)、塩化チオニル(1.2g)及びメタノール(33mL)の混合物を還流下で24時間沸騰させた。反応溶液をMTBEで希釈し、そして水酸化ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を乾燥し、そして濃縮した。このようにして分子量223.27(C₁₂H₁₇N₃O₃)の生成物を得た；MS(ESI)：224(M+H+)。

2-アミノ-4-ブトキシ安息香酸

4-ブトキシ-2-ニトロ安息香酸を方法C1によって水素化した。このようにして分子量209.25(C₁₁H₁₅N₃O₃)の生成物を得た；MS(ESI)：210(M+H+)。

方法F

4-ブトキシ-2-ニトロ安息香酸

過マンガン酸カリウム(9.8g)を100 で4-ブトキシ-1-メチル-2-ニトロベンゼン(13.0g)、ピリジン(100mL)及び水(100mL)の混合物に少しずつ加えた。同量の過マンガン酸カリウムをさらに4回、各場合1.5時間後に加えた。冷却した反応混合物を吸引濾過して固形物を除去し、そして濾液を水とMTBEとの間で分配した。水相を酸性化し、そして酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥し、そして濃縮した。このようにして分子量239.23(C₁₁H₁₃N₃O₅)の生成物を得た；MS(ESI)：240(M+H+)。

方法G

4-ブトキシ-1-メチル-2-ニトロベンゼン

4-メチル-3-ニトロフェノール(10.0g)、ブチルブロミド(9.4g)、炭酸ナトリウム(6.9g)及びDMF(50mL)の混合物を80 で7時間加熱した。冷却した反応溶液をMTBEで希釈し、そして水及び水酸化ナトリウム溶液でそれぞれ2回洗浄した。有機相を乾燥し、そして濃縮した。このようにして分子量209.25(C₁₁H₁₅N₃O₃)の生成物を得た；MS(ESI)：210(M+H+)。

【 0 1 9 4 】

表1中の典型的な化合物は、適切なエステル及び適切なアニリンから方法A1又はA2によって得た。

10

20

30

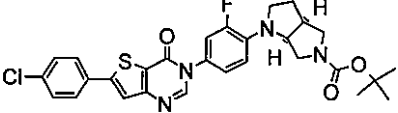
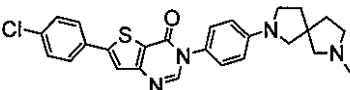
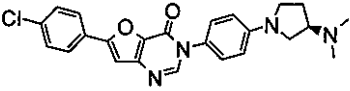
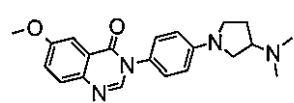
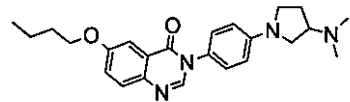
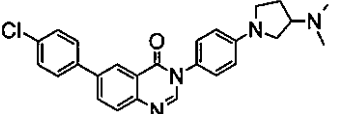
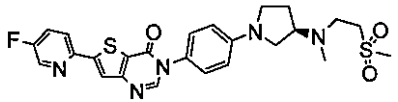
【表 1】

表 1

実施例 番号	構造	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
3		C ₂₄ H ₂₉ FN ₄ O ₂	424.52	425
4		C ₂₄ H ₂₉ FN ₄ O ₂	424.52	425
5		C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O ₂	406.53	407
6		C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₂	392.51	393
7		C ₂₄ H ₂₃ ClN ₄ OS	450.99	451
8		C ₂₄ H ₂₂ ClFN ₄ OS	468.98	469
9		C ₂₅ H ₂₃ ClN ₄ OS	463.01	463
10		C ₂₄ H ₂₂ ClFN ₄ OS	468.98	469
11		C ₂₆ H ₂₇ ClN ₄ OS	479.05	479

【表 2】

表1 (続き)

12		C ₂₉ H ₂₈ ClFN ₄ O ₃ S	567.09	567
13		C ₂₆ H ₂₅ ClN ₄ O ₃ S	477.03	477
14		C ₂₄ H ₂₃ ClN ₄ O ₂	434.93	435
15		C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₂	364.45	365
16		C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O ₂	406.53	407
17		C ₂₆ H ₂₅ ClN ₄ O	444.97	445
18		C ₂₅ H ₂₆ FN ₅ O ₃ S ₂	527.64	528

【0196】

適切なアミノカルボン酸とジメトキシメチルジメチルアミンとの反応により以下の化合物を得た：

5-(4-クロロフェニル)-3-(ジメチルアミノメチレンアミノ)-フラン-2-カルボン酸メチルエステル；

2-(ジメチルアミノメチレンアミノ)-5-メトキシ安息香酸メチルエステル；

5-ブトキシ-2-(ジメチルアミノメチレンアミノ)-安息香酸メチルエステル；

4'-クロロ-4-(ジメチルアミノメチレンアミノ)-ビフェニル-3-カルボン酸メチルエステル；

3-(ジメチルアミノメチレンアミノ)-5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル。

【0197】

方法H

3-アミノ-5-(4-クロロフェニル)-フラン-2-カルボン酸メチルエステル

ジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート(8.98g)、3-(4-クロロフェニル)-3-オキソプロピオニトリル(5.0g)、グリコール酸エチルエステル(4.06g)、トリフェニルホスフィン(10

10

20

30

40

50

.2g) 及び THF (100mL) の混合物に加えた。15 時間後、水素化ナトリウム (油中 55 % ; 3.4g) を加えた。5 時間後、水を用いて反応混合物を注意深く加水分解し、そして酢酸エチルで抽出した。有機相を塩酸で洗浄し、乾燥し、そして濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製した。メタノール中のナトリウムメタノレートで処理することによってメチルエステルを製造した。251.67 (C₁₂H₁₀CINO₃) の分子量で生成物は、このように得た ; MS (ESI) : 252 (M+H⁺)。

2-アミノ-5-ブトキシ安息香酸メチルエステル

5-ブトキシ-2-ニトロ安息香酸メチルエステルを方法 C によって還元した。このようにして分子量 223.27 (C₁₂H₁₇NO₃) の生成物を得た ; MS (ESI) : 224 (M+H⁺)。

【 0 1 9 8 】

10

方法 I

5-ブトキシ-2-ニトロ安息香酸メチルエステル

水素化ナトリウム (302.4mg) を DMF (15mL) 中の 1-ブタノール (0.634mL) の溶液に加えた。さらに CO₂ が発生しなくなるまで反応混合物を撹拌し、次いで 5-フルオロ-2-ニトロ安息香酸メチルエステル (1.15g) を加え、そして混合物を室温で一夜撹拌した。次いで、反応液を酢酸エチルと混合し、10 % 炭酸水素ナトリウム及び 10 % クエン酸溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。粗生成物を分取 HPLC により精製した。このようにして分子量 253.26 (C₁₂H₁₅NO₅) の生成物を得た ; MS (ESI) : 254 (M+H⁺)。

5-フルオロ-2-ニトロ安息香酸メチルエステル

5-フルオロ-2-ニトロ安息香酸を方法 E によってエステル化した。このようにして分子量 199.14 (C₈H₆FN₂O₄) の生成物を得た ; MS (ESI) : 200 (M+H⁺)。

20

3-[4-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)フェニル]-6-メトキシ-3H-キナゾリン-4-オン

[1-(4-アミノフェニル)ピロリジン-3-イル]ジメチルアミンを、予めメタノールですすいだ 5-ブトキシ-2-[2-メチルプロパ(Z)-イリデンアミノ]安息香酸メチルエステルと方法 A 1 によって反応させた。メタノール残留物をトランスエーテル化して生成物を得た。

【 0 1 9 9 】

方法 J

4-アミノ-4'-クロロビフェニル-3-カルボン酸メチルエステル

脱気トルエン中の 2-アミノ-5-ブromo安息香酸メチルエステル (460.1mg) の溶液をテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (62.4mg) と混合し、そして室温で 10 分間撹拌した。次いで、エタノール (0.76mL) 中の 4-クロロフェニルボロン酸 (344mg) 及び 2M 炭酸ナトリウム溶液 (1.34mL) を加え、そして反応混合物を 100 ° で一夜加熱した。次いで、反応を酢酸エチル及び水と混合した。水相を酢酸エチルで数回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。粗生成物を分取 HPLC により精製した。このようにして分子量 261.71 (C₁₄H₁₂CINO₂) の生成物を得た ; MS (ESI) : 262 (M+H⁺)。

30

【 0 2 0 0 】

方法 K

3-アミノ-5-(5-フルオロピリジン-2-イル)チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル

ジクロロメタン (1.35mL) 中の 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル (80mg) の溶液をトリフルオロ酢酸 (0.15mL) と混合し、そして室温で一夜撹拌した。次いで、溶媒を真空で除去し、そして再び残留物をジクロロメタン中に溶解し、そして飽和 NaHCO₃ 溶液で 2 回、そして水で 1 回洗浄した。ジクロロメタン相を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。このようにして分子量 252.27 (C₁₁H₉FN₂O₂S) の生成物を得た ; MS (ESI) : 253 (M+H⁺)。

40

【 0 2 0 1 】

方法 L

3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(5-フルオロピリジン-2-イル)チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル

酢酸パラジウム (II) (20mg) をジオキサン/水 (6mL/1.5mL) 中の 5-ブromo-3-tert-ブトキシ

50

カルボニルアミノチオフエン-2-カルボン酸メチルエステル(300mg)、2-ブロモ-5-フルオロピリジン(235.5mg)、ビス(ピナコラト)ジボロン(462.2mg)、トリ-*t*-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート(77.64mg)及び炭酸セシウム(871.9mg)の溶液に加えた。溶液を90℃で3時間加熱した。次いで、反応溶液を酢酸エチル及び水と混合した。水相を酢酸エチルで数回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。粗生成物を分取HPLCにより精製した。このようにして分子量352.39(C₁₆H₁₇FN₂O₄S)の生成物を得た；MS(ESI)：353(M+H⁺)。

【0202】

方法M

5-ブロモ-3-*tert*-ブトキシカルボニルアミノチオフエン-2-カルボン酸メチルエステル
ヘキサン(7.4mL)中*n*-ブチルリチウムの1.6M溶液を、加熱乾燥してアルゴンでフラッシュしたフラスコ中-78℃でTHF(18mL)中ジイソプロピルアミン(1.27g)の溶液に加えた。溶液を0℃に加熱し、この温度で10分間撹拌した。次いで、反応溶液を再び-78℃に冷却し、そしてTHF(10mL)中の3-*tert*-ブトキシカルボニルアミノチオフエン-2-カルボン酸メチルエステル(0.93g)の溶液を加えた。混合物を-78℃で30分間撹拌した。次いで、反応溶液に1,2-ジブromotetraフルオロエタン(5.61g)を加え、それを-78℃でさらに1時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を添加した後、溶液を室温に温まるにまかせた。反応溶液を酢酸エチルで2回抽出し、次いで合わせた有機相は、水及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。残留物をシリカゲル上でクロマトグラフィにより精製した。このようにして分子量336.21(C₁₁H₁₄BrN₂O₄S)の生成物を得た；MS(ESI)：335, 337(M+H⁺)。

10

20

【0203】

方法N

3-*tert*-ブトキシカルボニルアミノチオフエン-2-カルボン酸メチルエステル
ジ-*tert*-ブチルジカーボネート(41.6g)及び4-ジメチルアミノピリジン(0.77g)をジクロロメタン(350mL)中のメチル3-アミノチオフエン-2-カルボキシレート(20g)の混合物に加えた。反応液を室温で1時間撹拌し、次いで溶媒を真空で除去した。残留物を酢酸エチル中に溶解し、そして飽和炭酸水素ナトリウム溶液、10%濃度のクエン酸溶液及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。次いで、酢酸エチル相を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。残留物をシリカゲル上でクロマトグラフィにより精製した。このようにして分子量257.31(C₁₁H₁₅N₂O₄S)の生成物を得た；MS(ESI)：158(M-Boc+H⁺)。

30

【0204】

以下のアニリンは、適切な4-フルオロニトロベンゼン及び適切なアミンから方法D及びC1によって製造した：

- [(R)-1-(4-アミノ-3-メチルフェニル)ピロリジン-3-イル]ジメチルアミン；
- [(R)-1-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イル]ジメチルアミン；
- [(R)-1-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イル]ジメチルアミン(2-クロロ-1,3-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン及びジメチル-(R)-ピロリジン-3-イルアミンから)；
- [(R)-1-(4-アミノフェニル)ピロリジン-3-イル]ジメチルアミン；
- 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニルアミン；
- 4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニルアミン；
- [1-(4-アミノフェニル)ピロリジン-3-イル]ジメチルアミン；
- [1-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イル]ジメチルアミン
- (2-クロロ-1,3-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン及びジメチルピロリジン-3-イルアミンから)；
- 4-((3a*S*,6a*S*)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-*b*]ピロール1-イル)フェニルアミン；
- [1-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イル]ジメチルアミン；
- 4-(3-ジメチルアミノメチルピロリジン-1-イル)-2-メチルフェニルアミン；
- (3a*S*,6a*S*)-1-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-*b*]ピロール-5-カルボン酸*tert*-ブチルエステル；

40

50

4-(7-メチル-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナ-2-イル)フェニルアミン
(3R)-4-[1,3']ピピロリジニル-1'-イル-3-メチルフェニルアミン。

【0205】

[(R)-1-(4-アミノフェニル)ピロリジン-3-イル]-(2-メタンスルホニルエチル)メチルアミン

[(R)-1-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)ピロリジン-3-イル]-(2-メタンスルホニルエチル)メチルアミンを脱塩素化し、そしてニトロ基を方法C1の条件下で、アミンに還元した。粗生成物を分取HPLCにより精製した。このようにして分子量297.42(C₁₄H₂₃N₃O₂S)の生成物を得た；MS(ESI)：298(M+H⁺)。

[(R)-1-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)ピロリジン-3-イル]-(2-メタンスルホニルエチル)メチルアミン

[(R)-1-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)ピロリジン-3-イル]メチルアミン(384mg)、メタンスルホニルエタン(318mg)及びメタノール(5mL)の混合物を室温で12時間撹拌した。揮発性物質を蒸発除去し、そして残留物を分取HPLCによって精製した。このようにして分子量361.85(C₁₄H₂₀CIN₃O₄S)の生成物を得た；MS(ESI)：362(M+H⁺)。

[(R)-1-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)ピロリジン-3-イル]メチルアミン

[(R)-1-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)ピロリジン-3-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチルエステルを方法Kによって脱保護した。

このようにして分子量255.71(C₁₁H₁₄CIN₃O₂)の生成物を得た；MS(ESI)：256(M+H⁺)。

[(R)-1-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)ピロリジン-3-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチルエステルは、方法Dによって2-クロロ-1-フルオロ-4-ニトロベンゼン及びメチル-(R)-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸tert-ブチルエステルから得た。

(R)-[1,3']ピピロリジニル

メタンスルホニルクロリドを0 でジクロロメタン(400mL)中の(S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(40g)及びピリジン(17.4g)の混合物に加えた。反応混合物をこの温度で15分間撹拌し、次いで50 で8時間加熱した。続いて、反応混合物を酢酸エチル及び水と混合し、そして酢酸エチル相を希HCl溶液で洗浄した。酢酸エチル相を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして溶媒を真空中で除去した。このようにして得た(R)-3-メタンスルホニルオキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルをピロリジン(18.2mL)に溶解し、そして反応混合物を100 に加熱した。次いで、反応混合物を酢酸エチル及び水と混合した。酢酸エチル相を水で数回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして溶媒を真空中で除去した。

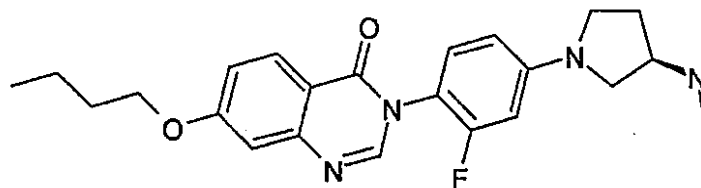
(R)-[1,3']ピピロリジニル-1'-カルボン酸tert-ブチルエステルを方法Kによって脱保護した。このようにして分子量140.13(C₈H₁₆N₂)の生成物を得た；MS(ESI)：141(M+H⁺)。

【0206】

実施例19

7-ブトキシ-3-[2-フルオロ-4-((R)-3-メチルアミノピロリジン-1-イル)フェニル]-3H-キナゾリン-4-オン

【化45】



{(R)-1-[4-(7-ブトキシ-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-3-フルオロフェニル]ピロリジン-3-イル}メチルカルバミン酸tert-ブチルエステルを方法Kによって処理した。このようにして分子量410.50(C₂₃H₂₇FN₄O₂)の生成物を得た；MS(ESI)：411(M+H⁺)。

{(R)-1-[4-(7-ブトキシ-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-3-フルオロフェニル]ピロリジン-3-イル}メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル

2-アミノ-4-ブトキシ安息香酸を方法A2によって[(R)-1-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-ピロリジン-3-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチルエステルと反応させた。このようにして分子量510.61(C₂₈H₃₅FN₄O₄)の生成物を得た；MS(ESI)：511(M+H⁺)。

[(R)-1-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル

[(R)-1-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)ピロリジン-3-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル

方法C1の条件下で水素化した。このようにして分子量309.39(C₁₆H₂₄FN₃O₂)の生成物を得た；MS(ESI)：310(M+H⁺)。

方法O

[(R)-1-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)ピロリジン-3-イル]メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル

水素化ナトリウム(0.6g)をDMF(10mL)中の[(R)-1-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)ピロリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチルエステル(4.09g)の溶液に少しずつ加えた。気体発生が終わった後、ヨードメタン(2.37mL)を滴加した。12時間後、混合物を、水と酢酸エチル/ヘキサン(1:1)との間で分配し、有機相を乾燥し、そして濃縮した。このようにして分子量339.37(C₁₆H₂₂FN₃O₄)の生成物を得た；MS(ESI)：340(M+H⁺)。

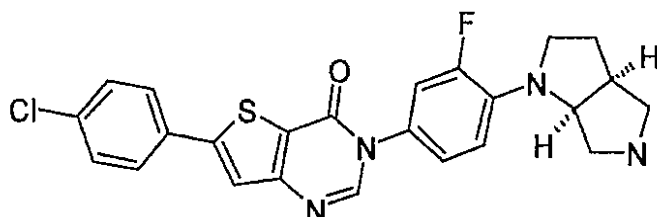
[(R)-1-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)ピロリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチルエステルは、1,3-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン及び(R)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルエステルから方法Dによって得た。

【0207】

実施例20

6-(4-クロロフェニル)-3-((3aS,6aS)-3-フルオロ-4-ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1-イルフェニル)-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

【化46】



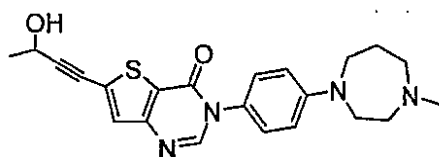
(3aS,6aS)-1-{4-[6-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-4H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-3-イル]-2-フルオロフェニル}ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-5-カルボン酸tert-ブチルエステルを方法Kによって処理した。このようにして分子量466.97(C₂₄H₂₀ClFN₄O₅)の生成物を得た；MS(ESI)：467(M+H⁺)。

【0208】

実施例21

6-(3-ヒドロキシブタ-1-イニル)-3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-3H-チエノ[3,2-d]-ピリミジン-4-オン

【化47】



方法P

加熱乾燥してアルゴンを通気したフラスコに6-プロモ-3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン(33.6mg)、パラジウムビス(トリ

10

20

30

40

50

-tert-ブチルホスフィン)(4.1mg)、ヨウ化銅(1.5mg)を入れ、そしてジオキサン/水(0.47mL/0.011mL)中の3-メチル-1-ブチン(28.0mg)、モルホリン(0.469mL)の溶液を加えた。反応混合物を室温で一夜撹拌した。次いで、溶媒を真空で除去し、そして残留物を再び酢酸エチル及び水中に溶解した。水相を酢酸エチルで数回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。粗生成物を分取HPLCにより精製した。このようにして分子量408.52(C₂₂H₂₄N₄O₂S)の生成物を得た；MS(ESI)：409(M+H⁺)。

表2の化合物は、同様に合成した。

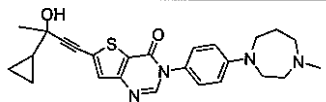
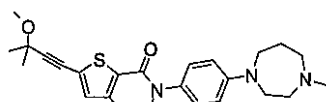
6-プロモ-3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

方法A1によってさらにイソプロパノールを添加して5-プロモ-3-(ジメチルアミノメチレンアミノ)チオフェン-2-カルボン酸メチルエステルを4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニルアミンと反応させた。このようにして分子量419.34(C₁₈H₁₉BrN₄O₂S)の生成物を得た；MS(ESI)：419,421(M+H⁺)。

【0209】

【表3】

表2

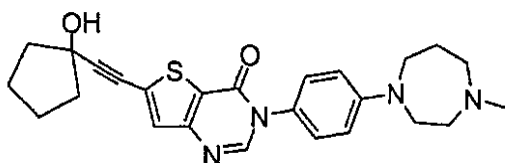
実施例 番号	構造	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
22		C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	448.58	449
23		C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	436.57	437

【0210】

実施例24

6-(1-ヒドロキシシクロペンチルエチニル)-3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

【化48】



方法Q

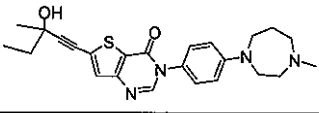
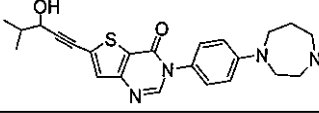
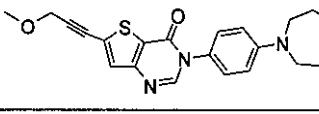
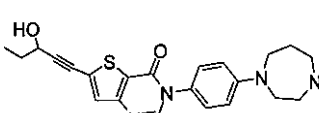
加熱乾燥してアルゴンを通気したフラスコ中のNMP(1.5mL)に6-プロモ-3-[3-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン(50.3mg)、トリフェニルホスフィン(6.3mg)、1-エチニルシクロペンタノール(66.1mg)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(4.2mg)を入れ、そしてヨウ化銅(4.6mg)を加えた。反応混合物を85℃で4時間撹拌した。次いで、溶媒を真空で除去し、そして残留物を再び酢酸エチルと水中に溶解した。水相を凍結乾燥した。粗生成物を分取HPLCにより精製した。このようにして分子量448.59(C₂₅H₂₈N₄O₂S)の生成物を得た；MS(ESI)：449(M+H⁺)。

【0211】

表3の化合物は、同様に合成した。

【表 4】

表 3

実施例 番号	構造	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
25		C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	436.57	437
26		C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	436.57	437
27		C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂ S	408.52	409
28		C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₂ S	422.55	423

10

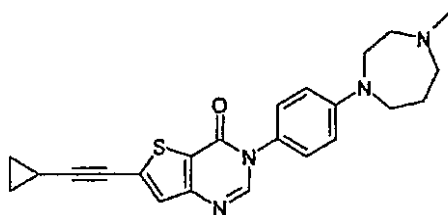
20

【 0 2 1 2 】

実施例 29

6-シクロプロピルエチニル-3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-3H-チエ
ノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

【化 4 9】



30

5-シクロプロピルエチニル-3-(ジメチルアミノメチレンアミノ)チオフエン-2-カルボン
酸メチルエステルを方法A1によって4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニルアミン
と反応させた。このようにして分子量404.53(C₂₃H₂₄N₄O₂S)の生成物を得た；MS(ESI)：405
(M+H⁺)。

5-シクロプロピルエチニル-3-(ジメチルアミノメチレンアミノ)チオフエン-2-カルボン酸
メチルエステル

3-アミノ-5-シクロプロピルエチニルチオフエン-2-カルボン酸メチルエステルを方法B
によって反応させた。このようにして分子量276.35(C₁₄H₁₆N₂O₂S)の生成物を得た；MS(ES
I)：277(M+H⁺)。

40

3-アミノ-5-シクロプロピルエチニルチオフエン-2-カルボン酸メチルエステル

塩化スズ(11.8g)をエタノール(250ml)中の5-シクロプロピルエチニル-3-ニトロチオフ
エン-2-カルボン酸メチルエステル(6.26g)の溶液に加え、そして反応混合物を還流下4時
間加熱した。次いで、溶媒を真空で除去し、そして残留物を再び酢酸エチル中に溶解し、
そして飽和ロッシェル塩溶液で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして溶媒
を真空で除去した。このようにして分子量221.27(C₁₁H₁₁N₂O₂S)の生成物を得た；MS(ESI)
：222(M+H⁺)。

5-シクロプロピルエチニル-3-ニトロチオフエン-2-カルボン酸メチルエステル

50

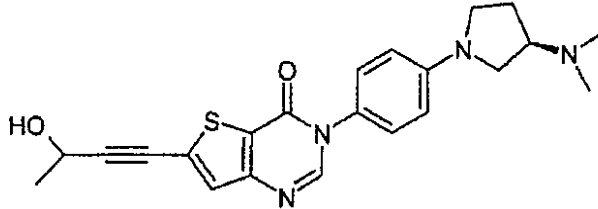
5-ブロモ-3-ニトロチオフェン-2-カルボン酸メチルエステルを方法Qによってエチニル-シクロプロパンと反応させた。このようにして分子量251.26(C₁₁H₉N₀O₄S)の生成物を得た；MS(ESI)：252(M+H⁺)。

【 0 2 1 3 】

実施例30

3-[4-((R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)フェニル]-6-(3-ヒドロキシブタ-1-イニル)-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

【 化 5 0 】



10

6-ブロモ-3-[4-((R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)フェニル]-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オンを方法Pによってブタ-3-イン-2-オールと反応させた。このようにして分子量408.52(C₂₂H₂₄N₄O₂S)の生成物を得た；MS(ESI)：409(M+H⁺)。表4の化合物は、同様に製造した。

6-ブロモ-3-[4-((R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)フェニル]-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

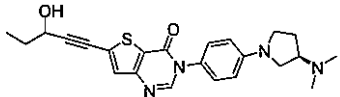
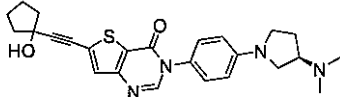
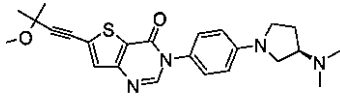
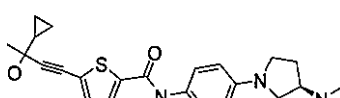
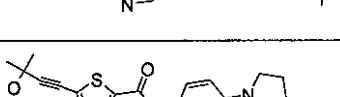
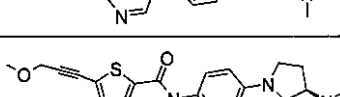
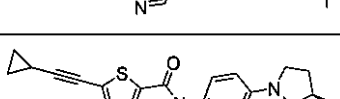
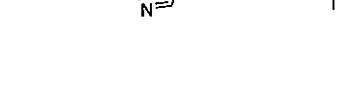
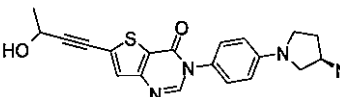
20

5-ブロモ-3-(ジメチルアミノメチレンアミノ)チオフェン-2-カルボン酸メチルエステルを方法A1によって[(R)-1-(4-アミノフェニル)ピロリジン-3-イル]ジメチルアミンと反応させた。このようにして分子量418.05(C₁₈H₁₉BrN₄O₂S)の生成物を得た；MS(ESI)：419(M+H⁺)。

【 0 2 1 4 】

【表 5】

表 4

実施例 番号	構造	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
31		C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₂ S	422.55	423
32		C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	448.58	449
33		C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	436.57	437
34		C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	448.58	449
35		C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₂ S	422.55	423
36		C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂ S	408.52	409
37		C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₃ S ₂	496.64	497
38		C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₄ S ₂	500.63	501
39		C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₄ S ₂	500.63	501

10

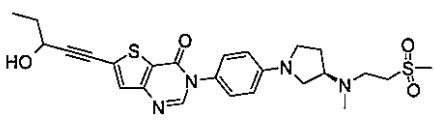
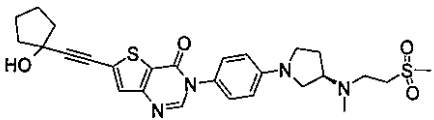
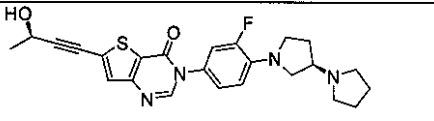
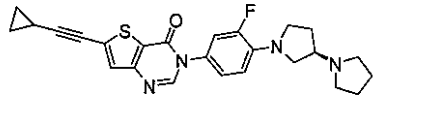
20

30

40

【表 6】

表4 (続き)

40		C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₄ S ₂	514.66	515
41		C ₂₇ H ₃₂ N ₄ O ₄ S ₂	540.70	541
42		C ₂₄ H ₂₅ FN ₄ O ₂ S	452.55	453
43		C ₂₅ H ₂₅ FN ₄ O ₂ S	448.56	449

10

20

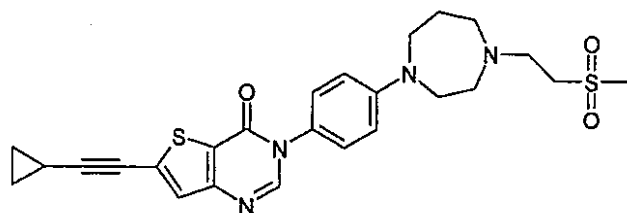
【 0 2 1 6 】

実施例44

6-シクロプロピルエチニル-3-{4-[4-(2-メタンスルホニルエチル)-[1,4]ジアゼパン-1-イル]-フェニル}-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

【化 5 1】

30



5-シクロプロピルエチニル-3-(ジメチルアミノ-メチレンアミノ)-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステルを方法A1によって4-[4-(2-メタンスルホニルエチル)-[1,4]ジアゼパン-1-イル]-フェニルアミンと反応させた。このようにして分子量496.64(C₂₅H₂₈N₄O₃S₂)の生成物を得た；MS(ESI)：497(M+H+)。

40

4-[4-(2-メタンスルホニルエチル)-[1,4]ジアゼパン-1-イル]-フェニルアミン

1-(2-メタンスルホニルエチル)-4-(4-ニトロフェニル)-[1,4]ジアゼパンを方法C1によって還元した。このようにして分子量297.42(C₁₄H₂₃N₃O₂S)の生成物を得た；MS(ESI)：298(M+H+)。

1-(2-メタンスルホニルエチル)-4-(4-ニトロフェニル)-[1,4]ジアゼパン

1-(4-ニトロフェニル)-[1,4]ジアゼパン(4.90 g)、メタンスルホニル-エテン(2.35 g)及びメタノール(50mL)の混合物を室温で2時間攪拌した。揮発性物質を真空で除去した。このようにして分子量327.40(C₁₄H₂₁N₃O₄S)の生成物を得た；MS(ESI)：328(M+H+)。

1-(4-ニトロフェニル)-[1,4]ジアゼパン

50

4-(4-ニトロフェニル)-[1,4]ジアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを方法Kによって反応させた。このようにして分子量221.26(C₁₁H₁₅N₃O₂)の生成物を得た；MS(ESI)：222(M+H+)。

4-(4-ニトロ-フェニル)-[1,4]ジアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

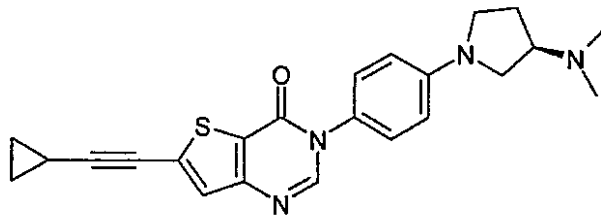
[1,4]ジアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを方法Dによって60 で1-フルオロ-4-ニトロベンゼンと反応させた。このようにして分子量321.38(C₁₆H₂₃N₃O₄)の生成物を得た；MS(ESI)：322(M+H+)。

【0217】

実施例45

6-シクロプロピルエチニル-3-[4-((R)-3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-フェニル]-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

【化52】



5-シクロプロピルエチニル-3-(ジメチルアミノ-メチレンアミノ)-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステルを方法A1によって[(R)-1-(4-アミノフェニル)-ピロリジン-3-イル]-ジメチル-アミンと反応させた。このようにして分子量404.53(C₂₃H₂₄N₄O₂S)の生成物を得た；MS(ESI)：405(M+H+)。

【0218】

表5の化合物は、同様に合成した。

【表7】

表5

実施例 番号	構造	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
46		C ₂₃ H ₂₅ FN ₄ O ₂ S	440.54	441
47		C ₂₂ H ₂₃ FN ₄ O ₂ S	426.51	427
48		C ₂₄ H ₂₇ FN ₄ O ₂ S	454.56	455
49		C ₂₂ H ₂₃ FN ₄ O ₂ S	426.51	427

【0219】

前駆体は、対応するアルキンから、方法Qによる5-ブromo-3-ニトロチオフェン-2-カルボン酸メチルエステルとの反応、そしてその後の方法C2によるニトロ基の還元、そして方

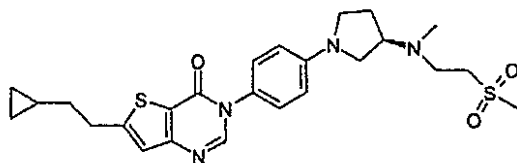
法B(実施例29と類似)によるさらなる反応によって得た。

【0220】

実施例50

6-(2-シクロプロピルエチル)-3-(4-{(R)-3-[(2-メタンスルホニルエチル)メチルアミノ]ピロリジン-1-イル}フェニル)-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

【化53】



10

5-(2-シクロプロピルエチル)-3-(ジメチルアミノメチレンアミノ)チオフェン-2-カルボン酸メチルエステルを、方法A1によって[(R)-1-(4-アミノフェニル)ピロリジン-3-イル]-(2-メタンスルホニルエチル)メチルアミンを反応させた。このようにして分子量500.57(C₂₅H₃₂N₄O₃S₂)の生成物を得た；MS(ESI)：501(M+H⁺)。

5-(2-シクロプロピルエチル)-3-ジメチルアミノメチレンアミノ)チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル

3-アミノ-5-(2-シクロプロピルエチル)チオフェン-2-カルボン酸メチルエステルを方法Bによって反応させた。このようにして分子量280.39(C₁₄H₂₀N₂O₂S)の生成物を得た；MS(ESI)：281(M+H⁺)。

20

3-アミノ-5-(2-シクロプロピルエチル)チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル
方法C3

メタノール(50mL)中の5-シクロプロピルエチニル-3-ニトロチオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(1.0g)及びパラジウム(炭素上5%)(170mg)の懸濁液を水素雰囲気下、大気圧で5時間激しく攪拌した。次いで、珪藻土を通して触媒を濾過し、そして溶媒を真空で除去した。このようにして分子量225.31(C₁₁H₁₅N₂O₂S)の生成物を得た；MS(ESI)：226(M+H⁺)。

【0221】

表6の化合物は、同様に製造した。

30

【表 8】

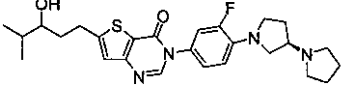
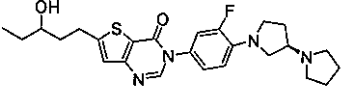
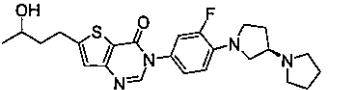
表 6

実施例 番号	構造	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
51		C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₂ S	452.61	453
52		C ₂₂ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	412.55	413
53		C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₂ S	440.60	441
54		C ₂₃ H ₃₀ N ₄ O ₂ S	426.58	427
55		C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₂ S	440.60	441
56		C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₂ S	440.60	441
57		C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₂ S	440.60	441
58		C ₂₃ H ₂₉ FN ₄ O ₂ S	444.57	445
59		C ₂₄ H ₃₁ FN ₄ O ₂ S	458.59	459
60		C ₂₂ H ₂₇ FN ₄ O ₂ S	430.54	431
61		C ₂₄ H ₂₉ FN ₄ O ₂ S	456.58	457

【 0 2 2 2 】

【表 9】

表 6 (続き)

62		C ₂₆ H ₃₃ FN ₄ O ₂ S	484.63	485
63		C ₂₅ H ₃₁ FN ₄ O ₂ S	470.61	471
64		C ₂₄ H ₂₉ FN ₄ O ₂ S	456.58	457

10

【 0 2 2 3 】

前駆体は、対応するアルキンから、方法Qによる5-ブromo-3-ニトロチオフエン-2-カルボン酸メチルエステルとの反応、そしてその後の方法C3によるニトロ基の還元、そして方法Bによるさらなる反応(実施例50と類似)によって得た。

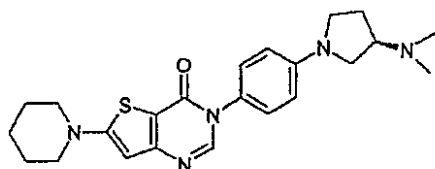
【 0 2 2 4 】

実施例65

3-[4-((R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)フェニル]-6-ピペリジン-1-イル-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

20

【化 5 4】



6-ブromo-3-[4-((R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)フェニル]-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン(40mg)及びピペリジン(492mg)の混合物を100 で2日間加熱した。次いで、水及び酢酸エチルを加え、そして有機相を水で2回洗浄した。酢酸エチル相を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして溶媒を真空で除去した。残留物を分取HPLCにより精製した。このようにして分子量423.58(C₂₃H₂₉N₅O₂S)の生成物を得た；MS(ESI)：424(M+H⁺)。

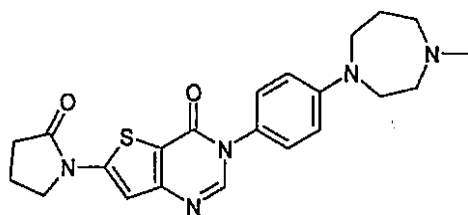
30

【 0 2 2 5 】

実施例66

3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-6-(2-オキソピロリジン-1-イル)-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

【化 5 5】



40

方法R

6-ブromo-3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン(100mg)、炭酸セシウム(116.6mg)及びトリ(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)-クロロホルム付加物(0.25mg)の混合物をグローブボックス中の加熱乾燥容器に入れた。ジオキサン(2.5mL)中の2-ピロリドン(24.4mg)、9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフ

50

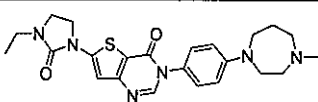
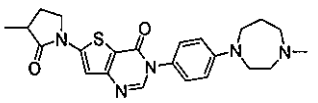
エニルホスフィノ)キサンテン(0.27mg)をそれに加えた。反応液を100 で22時間撹拌した。次いで、生成した沈殿を濾過した。このようにして分子量423.53(C₂₂H₂₅N₅O₂S)の生成物を得た；MS(ESI)：424(M+H+)。

【0226】

表7の化合物は、同様に合成した。

【表10】

表7

実施例 番号	構造	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
67		C ₂₃ H ₂₈ N ₆ O ₂ S	452.57	453
68		C ₂₃ H ₂₇ N ₅ O ₂ S	437.56	438

10

【0227】

1-エチル-イミダゾリジン-2-オン

20

1-エチル-1,3-ジヒドロイミダゾール-2-オンを方法C1によって水素化した。このようにして分子量114.15(C₅H₁₀N₂O)の生成物を得た；MS(ESI)：115(M+H+)。

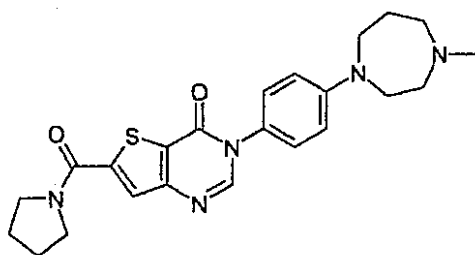
1-エチル-1,3-ジヒドロイミダゾール-2-オンは、文献：O. Wong et al., Heterocycles 1987, 26(12), 3153-8に従って得た。

【0228】

実施例69

3-[4-(4-メチルペルヒドロ-1,4-ジアゼピン-1-イル)フェニル]-6-(ピロリジン-1-カルボニル)-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

【化56】



30

方法S

HATU(39.9mg)、HOAt(13.6mg)及びトリエチルアミン(0.028mL)をNMP(1mL)中の3-[4-(4-メチルペルヒドロ-1,4-ジアゼピン-1-イル)フェニル]-4オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[3,2-d]-ピリミジン-6-カルボン酸(38.5mg)及びピロリジン(7.2mg)の混合物に加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、混合物を酢酸エチル及び水と混合した。水相を酢酸エチルで数回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして溶媒を真空で除去した。粗生成物を分取HPLCにより精製した。このようにして分子量437.56(C₂₃H₂₇N₅O₂S)の生成物を得た；MS(ESI)：438(M+H+)。

40

3-[4-(4-メチルペルヒドロ-1,4-ジアゼピン-1-イル)フェニル]-4オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[3,2-d]-ピリミジン-6-カルボン酸

方法T

2M LiOH溶液(1.2mL)をTHF(5mL)及び水(5mL)中の3-[4-(4-メチルペルヒドロ-1,4-ジアゼピン-1-イル)フェニル]-4オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-6-カルボン酸メ

50

チルエステル(477.8mg)の溶液に加え、そして混合物を室温で5時間撹拌した。次いで、溶媒を真空で除去し、そして粗生成物を分取HPLCにより精製した。このようにして分子量384.45(C₁₉H₂₀N₄O₃S)の生成物を得た；MS(ESI)：385(M+H+)。

3-[4-(4-メチルペルヒドロ-1,4-ジアゼピン-1-イル)フェニル]-4オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[3,2-d]-ピリミジン-6-カルボン酸メチルエステル

方法U

ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(84.2mg)及びトリエチルアミン(0.25mL)をメタノール(15mL)及びアセトニトリル(15mL)中の6-ブロモ-3-[4-(4-メチルペルヒドロ-1,4-ジアゼピン-1-イル)フェニル]-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン(503.2mg)の混合物に加えた。反応混合物を圧力5バールのCO₂下、60℃で24時間撹拌した。次いでセライト(celite)を通して反応混合物を濾過し、そして溶媒は真空で除去した。粗生成物を分取HPLCにより精製した。このようにして分子量398.48(C₂₀H₂₂N₄O₃S)の生成物を得た；MS(ESI)：399(M+H+)。

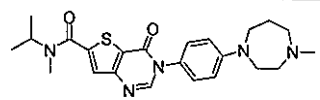
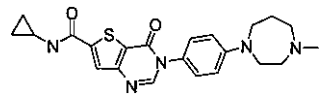
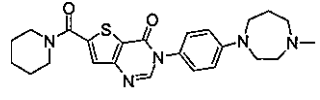
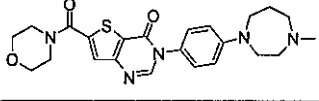
10

【0229】

表8の実施例は、同様に製造した。

【表11】

表8

実施例 番号	構造	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
70		C ₂₃ H ₂₉ N ₅ O ₂ S	439.58	440
71		C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₂ S	423.53	424
72		C ₂₄ H ₂₉ N ₅ O ₂ S	451.59	452
73		C ₂₃ H ₂₇ N ₅ O ₃ S	453.56	454

20

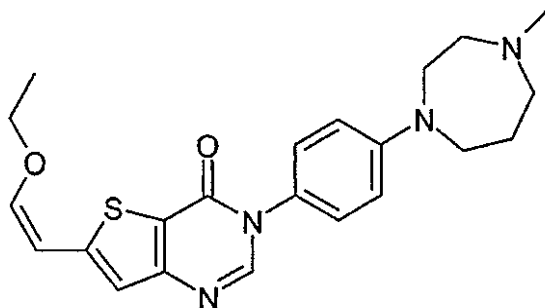
30

【0230】

実施例74

6-((Z)-2-エトキシビニル)-3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-3H-チエノ[3,2-d]-ピリミジン-4-オン

【化57】



40

方法V

n-ヘプタン(2mL)中のエトキシエチン(85mg)及びトリブチルスズヒドリド(236mg)の溶液

50

を80℃で5時間撹拌した。溶液を濃縮した。6-ブロモ-3-[4-(4-メチル[1,4]-ジアゼパン-1-イル)フェニル]-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン(85mg)、テトラキス(トリフェニル-ホスホン)パラジウム(0)(12mg)及びDMF(1mL)を加え、そして混合物を80℃で2時間撹拌した。溶媒を除去した。粗生成物を分取HPLCにより精製した。このようにして分子量410.54(C₂₂H₂₆N₄O₂S.C₂H₅F₃O₂)の生成物を得た；MS(ESI)：411(M+H+)。

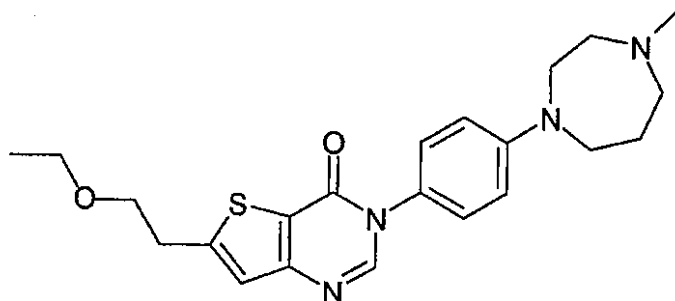
【0231】

実施例75

6-(2-エトキシエチル)-3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

【化58】

10



6-((Z)-2-エトキシビニル)-3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-3H-チエノ[3,2-d]-ピリミジン-4-オンを方法C1によって還元した。このようにして分子量412.56(C₂₂H₂₈N₄O₂S)の生成物を得た；MS(ESI)：413(M+H+)。

20

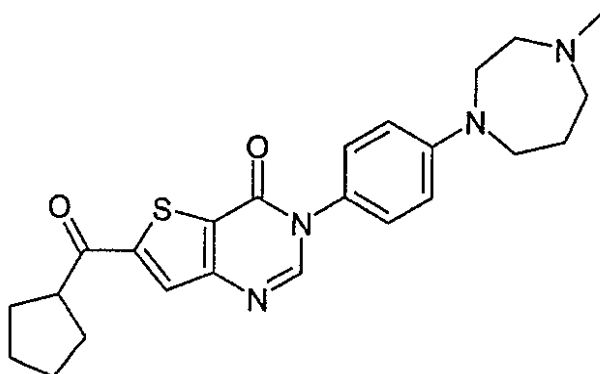
【0232】

実施例76

6-シクロペンタンカルボニル-3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-3H-チエノ[3,2-d]-ピリミジン-4-オン

【化59】

30



5-シクロペンタンカルボニル-3-(ジメチルアミノメチレンアミノ)チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル及び4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニルアミンを方法A1によって反応させた。このようにして分子量436.58(C₂₄H₂₈N₄O₂S)の生成物を得た；MS(ESI)：437(M+H+)。

40

5-シクロペンタンカルボニル-3-(ジメチルアミノメチレンアミノ)チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル

3-アミノ-5-シクロペンタンカルボニルチオフェン-2-カルボン酸メチルエステル及びジメトキシメチルジメチルアミンを方法Bによって反応させた。このようにして分子量308.40(C₁₅H₂₀N₂O₃S)の生成物を得た；MS(ESI)：309(M+H+)。

3-アミノ-5-シクロペンタンカルボニルチオフェン-2-カルボン酸メチルエステル

方法X

炭酸カリウム(2.275g)をメタノール(17mL)中の5-シクロペンタンカルボニル-3-(2,2,2-

50

トリフルオロアセチルアミノ)チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル(1.150g)の溶液に加え、そして混合物を室温で2時間撹拌した。水及び酢酸エチルを加えた。有機相を分離し、そして水相を酢酸エチルで2回再抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濃縮した。このようにして分子量253.32(C₁₂H₁₅N₃O₃S)の生成物を得た；MS(ESI)：254(M+H⁺)。

5-シクロペンタンカルボニル-3-(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル

3-(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル及びシクロペンタンカルボン酸メトキシメチルアミドを方法Mによって反応させた。このようにして分子量349.33(C₁₄H₁₄F₃N₃O₄S)の生成物を得た；MS(ESI)：350(M+H⁺)。

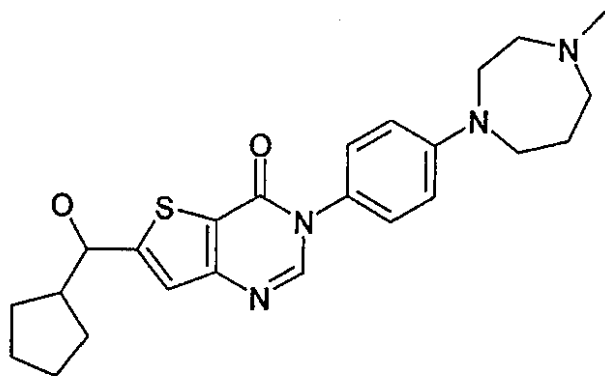
10

【0233】

実施例77

6-(シクロペンチルヒドロキシメチル)-3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-3H-チエノ[3,2-d]-ピリミジン-4-オン

【化60】



20

方法Y

水素化ホウ素ナトリウム(100mg)をメタノール(30mL)中の6-シクロペンタンカルボニル-3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-3H-チエノ[3,2-d]-ピリミジン-4-オン(180mg)の溶液に少しずつ加えた。1時間後、メタノール(150mL)を加え、そして溶媒を真空で除去した。炭酸水素ナトリウム溶液及びジクロロメタンを加えた。有機相を分離し、そして水相をジクロロメタンで2回再抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濃縮した。粗生成物を分取HPLCにより精製した。このようにして分子量438.60(C₂₄H₃₀N₄O₂S)の生成物を得た；MS(ESI)：439(M+H⁺)。

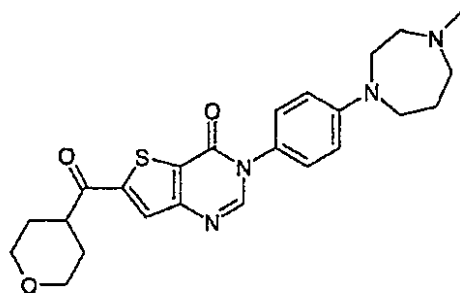
30

【0234】

実施例78

3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-6-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

【化61】



40

3-(ジメチルアミノメチレンアミノ)-5-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル及び4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニルアミン

50

を方法A1によって反応させた。このようにして分子量452.58(C₂₄H₂₈N₄O₃S)の生成物を得た；MS(ESI)：453(M+H⁺)。

3-(ジメチルアミノメチレンアミノ)-5-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル

3-アミノ-5-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル及びジメトキシメチルジメチルアミンを方法Bによって反応させた。このようにして分子量324.40(C₁₅H₂₀N₂O₄S)の生成物を得た；MS(ESI)：325(M+H⁺)。

3-アミノ-5-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル

5-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)-3-(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル及び炭酸カリウムを方法Xによって反応させた。このようにして分子量269.32(C₁₂H₁₅N₂O₄S)の生成物を得た；MS(ESI)：270(M+H⁺)。

5-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)-3-(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル

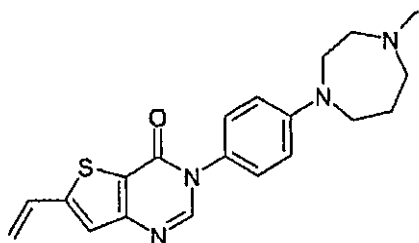
3-(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル及びテトラヒドロピラン-4-カルボン酸メトキシメチルアミドを方法Mによって反応させた。このようにして分子量365.33(C₁₄H₁₄F₃N₂O₅S)の生成物を得た；MS(ESI)：366(M+H⁺)。

【0235】

実施例79

3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-6-ビニル-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

【化62】



30

方法Z

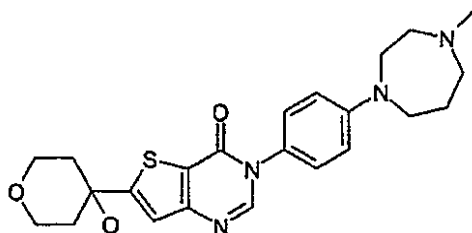
DMF(2mL)中の6-ブロモ-3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-3H-チエノ[3,2-d]-ピリミジン-4-オン(300mg)、ビニルトリブチルスズ(339mg)及びテトラキス(トリフェニルホスホン)パラジウム(0)(41mg)の溶液を80℃で30分間撹拌した。次いで、反応溶液を酢酸エチル及び水と混合した。水相を酢酸エチルで数回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濃縮した。粗生成物を分取HPLCにより精製した。このようにして分子量366.49(C₂₀H₂₂N₄O₃S)の生成物を得た；MS(ESI)：367(M+H⁺)。

【0236】

実施例80

6-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)-3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

【化63】



3-(ジメチルアミノメチレンアミノ)-5-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)チオ

50

フェン-2-カルボン酸メチルエステル及び4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニルアミンを方法A1によって反応させた。このようにして分子量440.57(C₂₃H₂₈N₄O₃S)の生成物を得た；MS(ESI)：441(M+H⁺)。

3-(ジメチルアミノメチレンアミノ)-5-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル

3-アミノ-5-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル及びジメトキシメチルジメチルアミンを方法Bによって反応させた。このようにして分子量312.39(C₁₄H₂₀N₂O₄S)の生成物を得た；MS(ESI)：313(M+H⁺)。

3-アミノ-5-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル

5-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)-3-(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル及び炭酸カリウムを方法Xによって反応させた。このようにして分子量257.31(C₁₁H₁₅N₂O₄S)の生成物を得た；MS(ESI)：258(M+H⁺)。

5-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)-3-(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル

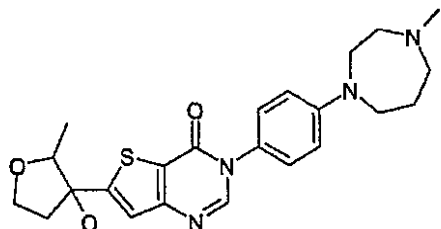
3-(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル及びテトラヒドロピラノンを方法Mによって反応させた。このようにして分子量353.32(C₁₃H₁₄F₃N₂O₅S)の生成物を得た；MS(ESI)：354(M+H⁺)。

【 0 2 3 7 】

実施例81

6-(3-ヒドロキシ-2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

【化 6 4】



3-(ジメチルアミノメチレンアミノ)-5-(3-ヒドロキシ-2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル及び4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニルアミンを方法A1によって反応させた。このようにして分子量440.57(C₂₃H₂₈N₄O₃S)の生成物を得た；MS(ESI)：441(M+H⁺)。

3-(ジメチルアミノメチレンアミノ)-5-(3-ヒドロキシ-2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル

3-アミノ-5-(3-ヒドロキシ-2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル及びジメトキシメチルジメチルアミンを方法Bによって反応させた。このようにして分子量312.39(C₁₄H₂₀N₂O₄S)の生成物を得た；MS(ESI)：313(M+H⁺)。

3-アミノ-5-(3-ヒドロキシ-2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル

5-(3-ヒドロキシ-2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル及び炭酸カリウムを方法Xによって反応させた。このようにして分子量257.31(C₁₁H₁₅N₂O₄S)の生成物を得た；MS(ESI)：258(M+H⁺)。

5-(3-ヒドロキシ-2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル

3-(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル及び2-メチルジヒドロフラン-3-オンを方法Mによって反応させた。このようにして分子量353.3

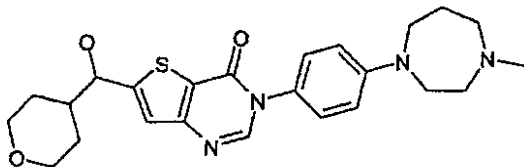
2(C₁₃H₁₄F₃N₅O₅S)の生成物を得た；MS(ESI)：354(M+H⁺)。

【0238】

実施例82

6-[ヒドロキシ(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル]-3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

【化65】



10

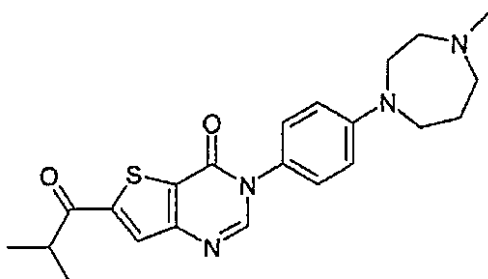
3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-6-(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン及び水素化ホウ素ナトリウムを方法Yによって反応させた。このようにして分子量454.60(C₂₄H₃₀N₄O₃S)の生成物を得た；MS(ESI)：455(M+H⁺)。

【0239】

実施例83

6-イソブチリル-3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

【化66】



20

30

3-(ジメチルアミノメチレンアミノ)-5-イソブチリルチオフエン-2-カルボン酸メチルエステル及び4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニルアミンを方法A1によって反応させた。このようにして分子量410.54(C₂₂H₂₆N₄O₂S)の生成物を得た；MS(ESI)：411(M+H⁺)。

3-(ジメチルアミノメチレンアミノ)-5-イソブチリルチオフエン-2-カルボン酸メチルエステル

3-アミノ-5-イソブチリルチオフエン-2-カルボン酸メチルエステル及びジメトキシメチルジメチルアミンを方法Bによって反応させた。このようにして分子量382.36(C₁₃H₁₈N₂O₃S)の生成物を得た；MS(ESI)：383(M+H⁺)。

3-アミノ-5-イソブチリルチオフエン-2-カルボン酸メチルエステル

40

5-イソブチリル-3-(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル及び炭酸カリウムを方法Xによって反応させた。このようにして分子量227.28(C₁₀H₁₃N₃O₃S)の生成物を得た；MS(ESI)：228(M+H⁺)。

5-イソブチリル-3-(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル

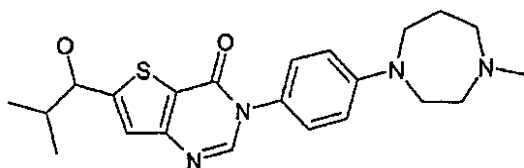
3-(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル及びN-メトキシ-N-メチルイソブチルアミドを方法Mによって反応させた。このようにして分子量323.29(C₁₂H₁₂F₃N₄O₄S)の生成物を得た；MS(ESI)：324(M+H⁺)。

【0240】

実施例84

50

6-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン
【化 6 7】



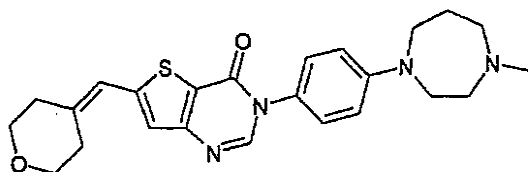
6-イソブチリル-3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン及び水素化ホウ素ナトリウムを方法Yによって反応させた。このようにして分子量412.56(C₂₂H₂₈N₄O₂S)の生成物を得た；MS(ESI)：411(M+H+)。

【0 2 4 1】

実施例85

3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-6-(テトラヒドロ-ピラン-4-イリデンメチル)-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

【化 6 8】



方法AA

p-トルエンスルホン酸(200mg)をトルエン(5mL)中の6-[ヒドロキシ(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル]-3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン(114mg)の懸濁液に加え、そして混合物を還流下30時間加熱した。冷却した後、1N NaOH(50mL)を加え、混合物をジクロロメタンで抽出し、そして硫酸マグネシウムで乾燥した。

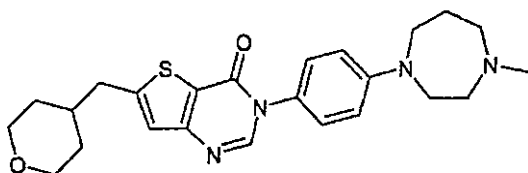
粗生成物を分取HPLCにより精製した。このようにして分子量436.58(C₂₄H₂₈N₄O₂S)の生成物を得た；MS(ESI)：437(M+H+)。

【0 2 4 2】

実施例86

3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

【化 6 9】



3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-6-(テトラヒドロピラン-4-イリデンメチル)-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オンを方法C1によって還元した。このようにして分子量438.60(C₂₄H₃₀N₄O₂S)の生成物を得た；MS(ESI)：439(M+H+)。

【0 2 4 3】

実施例87

3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-6-(2-メチル-2,5-ジヒドロフラン-3-イル)-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

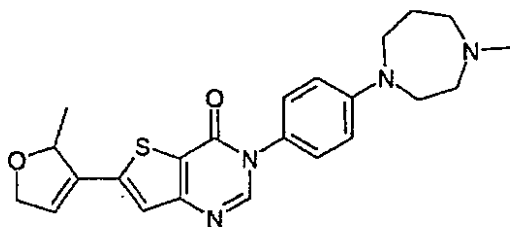
10

20

30

40

【化 7 0】



6-(3-ヒドロキシ-2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン及びp-トルエンスルホン酸を方法AAによって反応させた。このようにして分子量422.55(C₂₃H₂₆N₄O₂S)の生成物を得た；MS(ESI)：423(M+H+)。

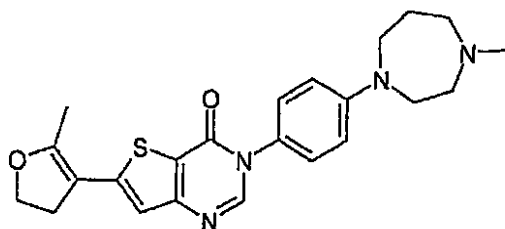
10

【 0 2 4 4 】

実施例88

3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-6-(2-メチル-4,5-ジヒドロフラン-3-イル)-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

【化 7 1】



20

6-(3-ヒドロキシ-2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン及びp-トルエンスルホン酸を方法AAによって反応させた。このようにして分子量422.55(C₂₃H₂₆N₄O₂S)の生成物を得た；MS(ESI)：423(M+H+)。

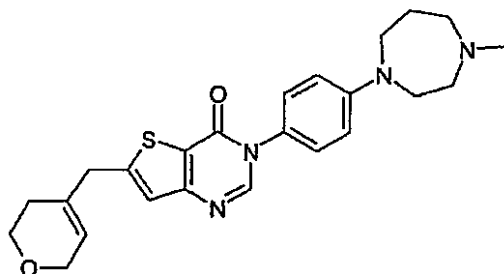
30

【 0 2 4 5 】

実施例89

6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

【化 7 2】



40

6-[ヒドロキシ(テトラヒドロピラン-4-イル)メチル]-3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン及びp-トルエンスルホン酸を方法AAによって反応させた。このようにして分子量436.58(C₂₄H₂₈N₄O₂S)の生成物を得た；MS(ESI)：437(M+H+)。

【 0 2 4 6 】

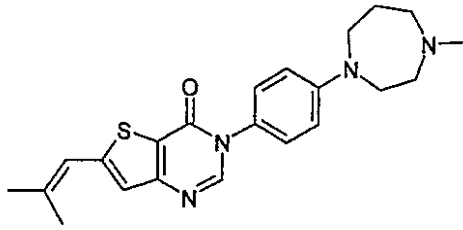
実施例90

3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-6-(2-メチルプロペニル)-3H-チエノ[

50

3,2-d]-ピリミジン-4-オン

【化 7 3】



10

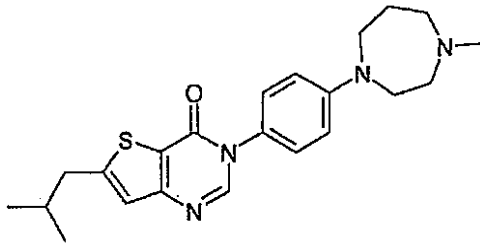
6-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン及びp-トルエンスルホン酸を方法AAによって反応させた。粗生成物を分取HPLCにより精製した。このようにして分子量394.54(C₂₂H₂₆N₄O₂S)の生成物を得た；MS(ESI)：395(M+H⁺)。

【 0 2 4 7 】

実施例91

6-イソブチル-3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

【化 7 4】



20

3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-6-(2-メチルプロペニル)-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オンを方法C1によって還元した。このようにして分子量396.56(C₂₂H₂₈N₄O₂S)の生成物を得た；MS(ESI)：397(M+H⁺)。

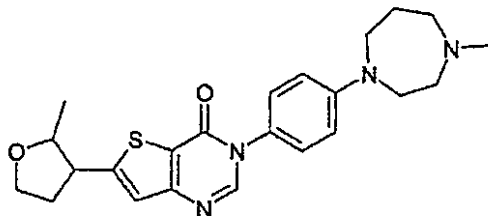
30

【 0 2 4 8 】

実施例92

3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-6-(2-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

【化 7 5】



40

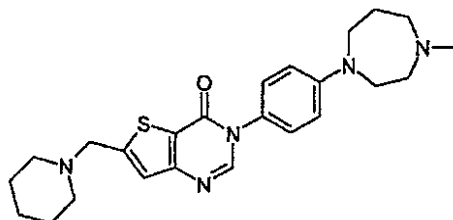
3-[4-(4-メチル[1,4]ジアゼパン-1-イル)フェニル]-6-(2-メチル-4,5-ジヒドロフラン-3-イル)-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オンを方法C1によって還元した。このようにして分子量424.57(C₂₃H₂₈N₄O₂S)の生成物を得た；MS(ESI)：425(M+H⁺)。

【 0 2 4 9 】

実施例93

3-[4-(4-メチルペルヒドロ-1,4-ジアゼピン-1-イル)フェニル]-6-ピペリジン-1-イルメチル-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

【化 7 6】



方法BA

ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(143.8mg)を塩化メチレン(5mL)中の3-[4-(4-メチルペルヒドロ-1,4-ジアゼピン-1-イル)フェニル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-6-カルバルデヒド(50mg)及びピペリジン(11.6mg)混合物に加えた。反応混合物を2時間室温で撹拌した。次いで、水を加えた。水相を塩化メチレンで数回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして溶媒を真空中で除去した。粗生成物を分取HPLCにより精製した。このようにして分子量437.22(C₂₄H₃₁N₅O₂S)の生成物を得た；MS(ESI)：438(M+H⁺)。

10

3-[4-(4-メチルペルヒドロ-1,4-ジアゼピン-1-イル)フェニル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[3,2-d]-ピリミジン-6-カルバルデヒド

3-(ジメチルアミノメチレンアミノ)-5-ホルミルチオフェン-2-カルボン酸メチルエステルを方法A1によって4-(4-メチルペルヒドロ-1,4-ジアゼピン-1-イル)フェニルアミンと反応させた。このようにして分子量368.46(C₁₉H₂₀N₄O₂S)の生成物を得た；MS(ESI)：369(M+H⁺)。

20

3-(ジメチルアミノメチレンアミノ)-5-ホルミルチオフェン-2-カルボン酸メチルエステル 3-アミノ-5-ホルミルチオフェン-2-カルボン酸メチルエステル及びジメトキシメチルジメチルアミンを方法Bによって反応させた。このようにして分子量308.40(C₁₅H₂₀N₂O₃S)の生成物を得た；MS(ESI)：309(M+H⁺)。

3-アミノ-5-ホルミルチオフェン-2-カルボン酸メチルエステル

5-ホルミル-3-(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)チオフェン-2-カルボン酸メチルエステルを方法Xによって脱保護した。このようにして分子量185.01(C₇H₇N₃O₃S)の生成物を得た；MS(ESI)：186(M+H⁺)。

30

5-ホルミル-3-(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル

ヘキサン(12mL)中の1.6M n-BuLi溶液を-78℃でTHF(30mL)中のジイソプロピルアミン(2.9mL)の溶液に滴加した。反応混合物を0℃で10分間撹拌し、次いで-78℃に冷却し、そしてTHF(15mL)中の3-(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(1.5g)の溶液を加えた。反応混合物を-78℃で30分間撹拌し、次いで1-ホルミルピペリジン(4g)を加え、そして混合物をこの温度で1.5時間再び撹拌した。続いて、飽和塩化アンモニウム溶液を加え、そして反応混合物を室温に到達させた。水相を酢酸エチルで数回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして溶媒を真空中で除去した。このようにして分子量281.0(C₉H₆F₃N₄O₄S)の生成物を得た；MS(ESI)：282(M+H⁺)。

40

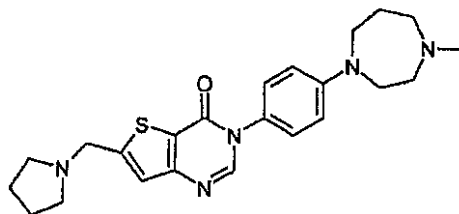
また、反応は、boc保護された化合物を使用することができる。

【0 2 5 0】

実施例94

3-[4-(4-メチルペルヒドロ-1,4-ジアゼピン-1-イル)フェニル]-6-ピロリジン-1-イルメチル-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

【化 7 7】



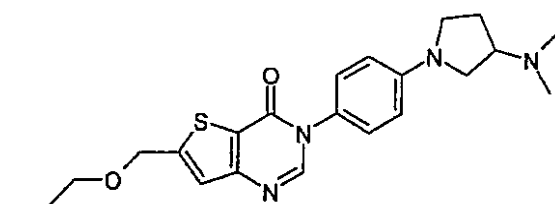
3-[4-(4-メチルペルヒドロ-1,4-ジアゼピン-1-イル)フェニル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[3,2-d]-ピリミジン-6-カルバルデヒドを方法BAによってピロリジンと反応させた。このようにして分子量423.58(C₂₃H₂₉N₅O₂S)の生成物を得た；MS(ESI)：424(M+H+)。

【 0 2 5 1】

実施例95

3-[4-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-フェニル]-6-プロポキシメチル-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

【化 7 8】



3-[4-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-フェニル]-6-ヒドロキシメチル-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン(50.0 mg)、水素化ナトリウム(5.24 mg)及びDMF(1mL)の混合物を0 で15分間撹拌した。次いで、1-ブロモプロパン(22.0 mg)を加え、溶液を室温に加温させ、そして2時間撹拌した。水及び酢酸エチルを加え、そして水相を酢酸エチルで数回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして溶媒を真空で除去した。粗生成物を分取HPLCにより精製した。このようにして分子量412.55(C₂₂H₂₈N₄O₂S)の生成物を得た；MS(ESI)：413(M+H+)。

3-[4-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-フェニル]-6-ヒドロキシメチル-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

THF(20.0mL)中の6-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシメチル)-3-[4-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-フェニル]-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン(1.4 g)及びTHF(2.7mL)中のテトラ-N-ブチルアンモニウムフルオリドの1M溶液の混合物を室温で3時間撹拌した。溶媒を真空で除去し、そして粗生成物を分取HPLCにより精製した。このようにして分子量370.47(C₁₉H₂₂N₄O₂S)の生成物を得た；MS(ESI)：371(M+H+)。

6-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシメチル)-3-[4-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-フェニル]-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

5-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシメチル)-3-(ジメチルアミノ-メチレンアミノ)-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステルを方法A1によって[1-(4-アミノフェニル)-ピロリジン-3-イル]-ジメチルアミンと反応させた。このようにして分子量608.87(C₃₅H₄₀N₄O₂SSi)の生成物を得た；MS(ESI)：609(M+H+)。

5-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシメチル)-3-(ジメチルアミノ-メチレンアミノ)-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル

3-アミノ-5-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシメチル)-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステルを方法Bによって反応させた。このようにして分子量480.70(C₂₆H₃₂N₂O₃SSi)の生成物を得た；MS(ESI)：481(M+H+)。

3-アミノ-5-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシメチル)-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル

3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシメチル)-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステルを方法Kによって脱保護した。このようにして分子量425.62(C₂₃H₂₇N₃O₃SSi)の生成物を得た；MS(ESI)：426(M+H+)。

3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシメチル)-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル

塩化メチレン(5mL)中tert-ブチルジフェニルクロロシラン(1.66 g)の溶液を3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ヒドロキシメチル-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(1.42 g)、DIPEA(1.26mL)、DMAP(30.21 mg)及び塩化メチレン(25mL)の混合物に10分の過程間に加えた。混合物を室温で6時間撹拌した。塩化メチレンを加え、そして飽和塩化アンモニウム溶液及び水で洗浄した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして溶媒を真空で除去した。このようにして分子量525.74(C₂₈H₃₅N₃O₅SSi)の生成物を得た；MS(ESI)：426(M-BOC+H+)。

3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ヒドロキシメチル-チオフェン-2カルボン酸メチルエステル

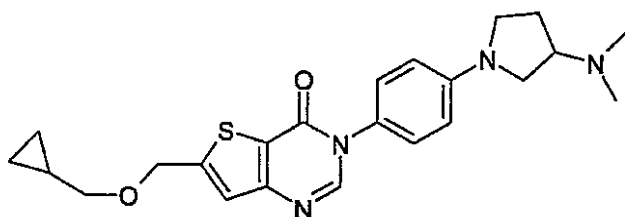
エタノール/水(95mL/95mL)中の3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ホルミル-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(1.49 g)の懸濁液にナトリウムボロヒドリド(105.8 mg)を0 で加えた。混合物をこの温度で1時間撹拌した。次いで、酢酸エチル及び水を加えた。水相を酢酸エチルで数回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして溶媒を真空で除去した。このようにして分子量287.33(C₁₂H₁₇N₃O₅S)の生成物を得た；MS(ESI)：288(M+H+)。

【 0 2 5 2 】

実施例96

6-シクロプロピルメトキシメチル-3-[4-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-フェニル]-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

【 化 7 9 】



DMF(0.3mL)中の3-[4-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-フェニル]-6-ヒドロキシメチル-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン(20.0 mg)及びカリウムtert-ブチラート(7.65 mg)の混合物を0 で5分間撹拌した。次いで、シクロプロピルメチルブロミド(11.28 mg)を加えた。溶液を室温に加温し、そして2時間撹拌した。次いで、酢酸エチル及び水を加えた。水相を酢酸エチルで数回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして溶媒を真空で除去した。粗生成物を分取HPLCにより精製した。このようにして分子量424.56(C₂₃H₂₈N₄O₂S)の生成物を得た；MS(ESI)：425(M+H+)。

【 0 2 5 3 】

実施例97

6-シクロブチルメトキシメチル-3-[4-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-フェニル]-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

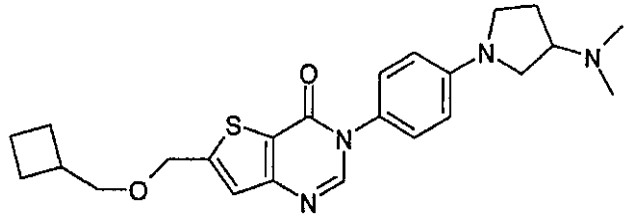
10

20

30

40

【化 8 0】



実施例97は、(ブロモメチル)シクロブタンを使用して実施例96と同様に製造した。このようにして分子量438.59(C₂₄H₃₀N₄O₂S)の生成物を得た；MS(ESI)：439(M+H+)。

【 0 2 5 4】

表9に上記のカルシウム固定化アッセイによって得られた結果をまとめた。

【表 1 2】

表 9

実施例番号	IC ₅₀ / μ M	実施例番号	IC ₅₀ / μ M	実施例番号	IC ₅₀ / μ M
26	1.10	44	0.74	63	0.24
30	0.38	45	0.11	65	1.33
32	1.35	47	0.23	74	2.95
38	0.44	49	0.18	76	8.74
39	0.92	50	0.32	77	9.03
40	0.66	57	2.09	95	0.34
42	0.18	61	0.56	96	0.60

【手続補正書】

【提出日】平成19年12月17日(2007.12.17)

【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

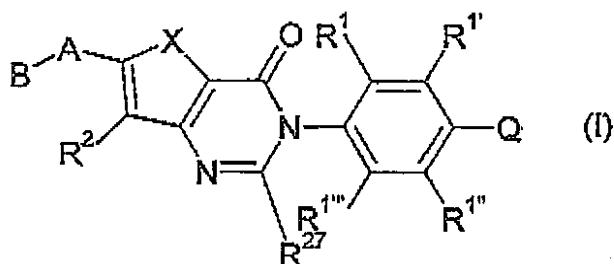
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



の化合物及びその医薬上許容しうる塩。

式中、

R1、R1'、R1''、R1'''は、

相互に独立して、H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、S-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₃-C₈)-シクロアルキル、O-(C₃-C₈)-シクロアルキル、(C₃-C₈)-シクロアルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、(C₀-C₈)-アルキレン-アリール、O-(C₀-C₈)-アルキレン-アリール、S-アリール、N(R3)(R4)、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-アルキル、CON(R5)(R6)、N(R7)CO(R8)、N(R9)SO₂(R10)、CO(R11)、(C(R12)(R13))_x-O(R14)；

R3、R4、R5、R6、R7、R9は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル；

又は

R3及びR4、R5及びR6は、

相互に独立して、それらが結合している窒素原子と場合により一緒になって、窒素原子とは別に、NH、N-(C₁-C₆)-アルキル、酸素及び硫黄の群から0~1個のさらなるヘテロ原子もまた含む5~6員環を形成し；

R8、R10、R11は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル；

R12、R13は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル；

R14は、H、(C₁-C₆)-アルキル、アリール；

xは、0、1、2、3、4、5、6；

R2は、H、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、S-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₃-C₈)-シクロアルキル、O-(C₃-C₈)-シクロアルキル、(C₃-C₈)-シクロアルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、(C₀-C₈)-アルキレン-アリール、O-(C₀-C₈)-アルキレン-アリール、S-アリール、N(R15)(R16)、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-アルキル、CON(R17)(R18)、N(R19)CO(R20)、N(R21)SO₂(R22)、CO(R23)、(C(R24)(R25))_x-O(R26)；

R15、R16、R17、R18、R19、R21は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル；

又は

R15及びR16、R17及びR18は、

相互に独立して、それらが結合している窒素原子と場合により一緒になって、窒素原子とは別に、NH、N-(C₁-C₆)-アルキル、酸素及び硫黄の群から0~1個のさらなるヘテロ原子もまた含む5~6員環を形成し；

R20、R22、R23は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル；

R24、R25は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル；

R26は、H、(C₁-C₆)-アルキル、アリール；

x'は、0、1、2、3、4、5、6；

R27は、H、(C₁-C₆)-アルキル；

Xは、S、O、C(R30)=C(R30')；

R30、R30'は、

相互に独立してH、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、S-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₃-C₈)-シクロアルキル、O-(C₃-C₈)-シクロアルキル、(C₃-C₈)-シクロアルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、場合によりF、Cl、Br、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキルで置換されたアリール；

Aは、1～8員を有する結合又はリンカー、ここでこれらの員は化学的に妥当な基となっているO、S、SO₂、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C(R34)=C(R34')、シクロプロピレン、C-Cからなる群より選ばれ；

R31、R34、R34'は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル；

R32、R33は、

相互に独立してH、(C₁-C₆)-アルキル、OH、O-(C₁-C₆)-アルキル；

Bは、N(R35)(R36)、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₂-C₈)-アルケニル、(C₂-C₈)-アルキニル、3～10員の単、二、三又はスピロ環式非芳香族環、これは酸素、窒素及び硫黄の群から選ばれる0～4個のヘテロ原子もまた含んでいてもよく、ここで環系は1つ又はそれ以上の以下の置換基：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、オキソ、CO(R37)、CON(R38)(R39)、ヒドロキシ、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-アルキル、N(R42)(R43)、SO₂CH₃、SCF₃又はS-(C₁-C₆)-アルキルによってさらに置換されていてもよく；又はここで環系は=C(R43')によってAに結合していてもよく；

R35、R36、R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43、R43'は、

相互に独立して、H、(C₁-C₈)-アルキル；

又は

R38及びR39、R42及びR43は、

相互に独立して、それらが結合している窒素原子と場合により一緒になって、窒素原子とは別に、NH、N-(C₁-C₆)-アルキル、酸素及び硫黄の群から0～1個のさらなるヘテロ原子を含みうる5～6員環を形成し；

Qは、1個の窒素原子及びN、O及びSの群から選ばれる0～3個のさらなるヘテロ原子を有する単、二、三又はスピロ環式飽和又は部分不飽和環構造、ここでその構造の環はスピロ結合、縮合又は架橋されていてもよく、そしてここで環系は1つ又はそれ以上の以下の置換基：F、OH、CF₃、CN、OCF₃、オキソ、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、CO(R44)、(C(R45)(R46))_o-R47、CO(C(R45)(R46))_p-R48によって置換されていてもよく、ここでQは、全部で少なくとも2個のN原子を含み；

R44は、H、(C₁-C₈)-アルキル；

R45、R46は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル、OH、(C₃-C₈)-シクロアルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル；

o、pは、相互に独立して0、1、2、3、4、5、6；

R47、R48は、

相互に独立してOH、F、O-(C₁-C₈)-アルキル、CON(R49)(R50)、N(R51)CO(R52)、N(R53)(R54)、CO₂(R55)、SO₂Me、CN、またN、O及びSの群から選ばれる0～3個のヘテロ原子を有する3～10員環系、これは1つ又はそれ以上の以下の置換基：F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₈)-アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、CO(R56)、オキソ、OHによって置換されていてもよく；

R49、R50、R51、R52、R55、R56は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル；

又は

R49及びR50は、

それらが結合している窒素原子と場合により一緒になって、窒素原子とは別に、NH、N-(C₁-C₆)-アルキル、酸素及び硫黄の群から0～1個のさらなるヘテロ原子もまた含みうる5～6員環を形成し；

R53、R54は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₃-C₈)-アルケニル、(C₃-C₈)-アルキニル、CO(R57)、(C(R58)(R59))_q-R60、CO(C(R61)(R62))_r-R63、CO-O(C₁-C₈)-アルキル；又はR53及びR54は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって4～10員の単、二又はスピロ環式環を形成し、これは、窒素原子とは別に、N、O及びSの群から選ばれる0～3個のさらなるヘテロ原子を含み、そして1つ又はそれ以上の以下の置換基：F、Cl、Br、CF₃、CN、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、CO(R64)、オキソ、OH、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、CON(R65)(R66)、N(R67)CO(R68)、N(R69)(R70)、CO₂(R71)、SO₂(C₁-C₆)-アルキルによってさらに置換されていてもよく；

R58、R59は、

相互に独立してH、(C₁-C₆)-アルキル、OH；

R57、R61、R62、R64、R65、R66、R67、R68、R69、R70、R71は、

相互に独立してH、(C₁-C₆)-アルキル；

又は

R69及びR70は、

それらが結合している窒素原子と場合により一緒になって、窒素原子とは別に、NH、N-(C₁-C₆)-アルキル、酸素及び硫黄の群から0～1個のさらなるヘテロ原子もまた含みうる5～6員環を形成し；

q、rは、相互に独立して0、1、2、3、4、5、6；

R60、R63は、

相互に独立してOH、F、O-(C₁-C₆)-アルキル、CN、COO(R78)、N(R74)CO(C₁-C₆)-アルキル、N(R76)(R77)、CON(R72)(R73)、SO₂(C₁-C₆)-アルキル、3～12員の単、二又はスピロ環式環、これはN、O及びSの群からの1つ又はそれ以上のヘテロ原子を含んでいてもよく、そして3～12員環は、さらなる置換基、例えばF、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、オキソ、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、S-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₃-C₈)-シクロアルキル、O-(C₃-C₈)-シクロアルキル、(C₃-C₈)-シクロアルケニル、O-(C₃-C₈)-シクロアルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、N(R76)(R77)、COO(R78)、SO₂(C₁-C₆)-アルキル及びCOOHを含んでいてもよく；

R72、R73、R74、R76、R77、R78は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル；

又は

R72及びR73、R76及びR77は、

相互に独立して、それらが結合している窒素原子と場合により一緒になって、窒素原子とは別に、NH、N-(C₁-C₆)-アルキル、酸素及び硫黄の群から0～1個のさらなるヘテロ原子もまた含みうる5～6員環を形成する。

【請求項2】

Bが以下の意味：

Bは、N(R35)(R36)、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₂-C₈)-アルケニル、(C₂-C₈)-アルキニル、3～10員の単、二、三又はスピロ環式非芳香族環、これは酸素、窒素及び硫黄の群から選ばれる0～4個のヘテロ原子を含んでいてもよく、ここで環系は1つ又はそれ以上の以下の置換基：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、オキソ、CO(R37)、CON(R38)(R39)、ヒドロ

キシ、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-アルキル、N(R42)(R43)、SO₂CH₃、SCF₃ 又はS-(C₁-C₆)-アルキルによってさらに置換されていてもよく；又はここで環系は=C(R43')によってAに結合していてもよい；

を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Bが以下の意味：

Bは、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₂-C₈)-アルケニル、(C₂-C₈)-アルキニル、3～10員の単、二又はスピロ環式非芳香族環、これは酸素、窒素及び硫黄の群から選ばれる0～4個のヘテロ原子を含んでいてもよく、ここで環系はF、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、オキソ、CO(R37)、CON(R38)(R39)、ヒドロキシ、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-アルキル、N(R42)(R43) 又はSO₂CH₃によってさらに置換されていてもよく；又はここで環系は=C(R43')によってAに結合していてもよい；

を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

Bが以下の意味：

Bは、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、3～10員の単、二又はスピロ環式非芳香族環、これは酸素、窒素及び硫黄の群から選ばれる0～3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、ここで環系はF、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、オキソ、CO(R37)、CON(R38)(R39)、ヒドロキシ、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-アルキル、N(R42)(R43) 又はSO₂CH₃によってさらに置換されていてもよい；

を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

Bが以下の意味：

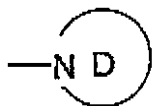
Bは、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、3～10員の単、二又はスピロ環式非芳香族環、これは酸素、窒素及び硫黄の群から選ばれる0～3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、ここで環系はF、Cl、CF₃、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、オキソ、CO(R37)、ヒドロキシ、N(R41)CO(C₁-C₆)-アルキル、又はSO₂CH₃によってさらに置換されていてもよい；

を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

Qは、一般式

【化2】



[ここにおいて環Dは、以下の意味：

要素N(R53) 又はC(R45)((CH₂)_o-N(R53)(R54))を含む飽和単環式5～7員アザ環；要素N(R53) 又はC(R45)((CH₂)_o-N(R53)(R54))を含む飽和6～11員アザ二環又はスピロ環；

R45は、H、(C₁-C₆)-アルキル；好ましくはH；

oは、0、1、2、3、4、5、6；

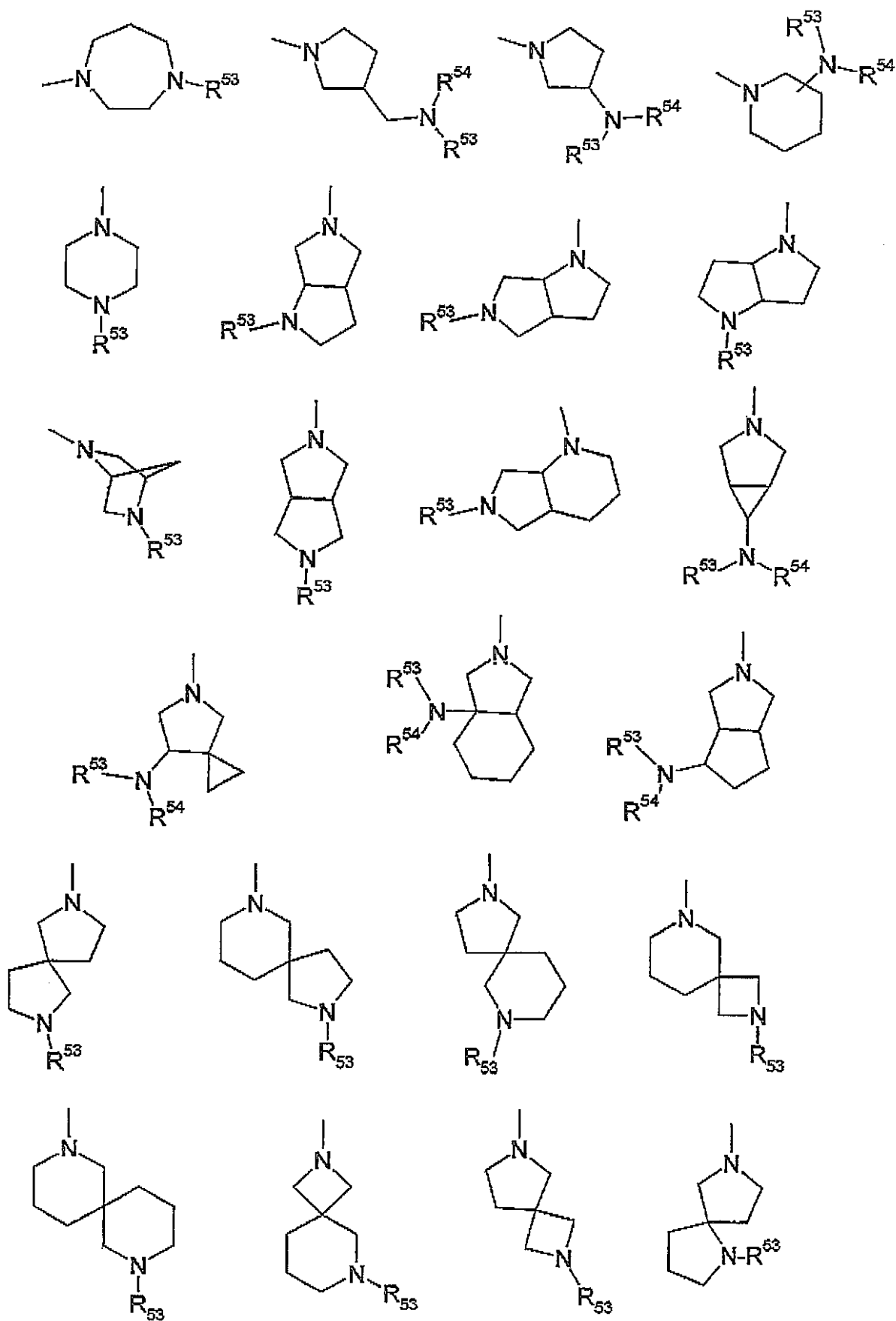
を有する]

で表わされる基である、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

Qが、

【化 3】



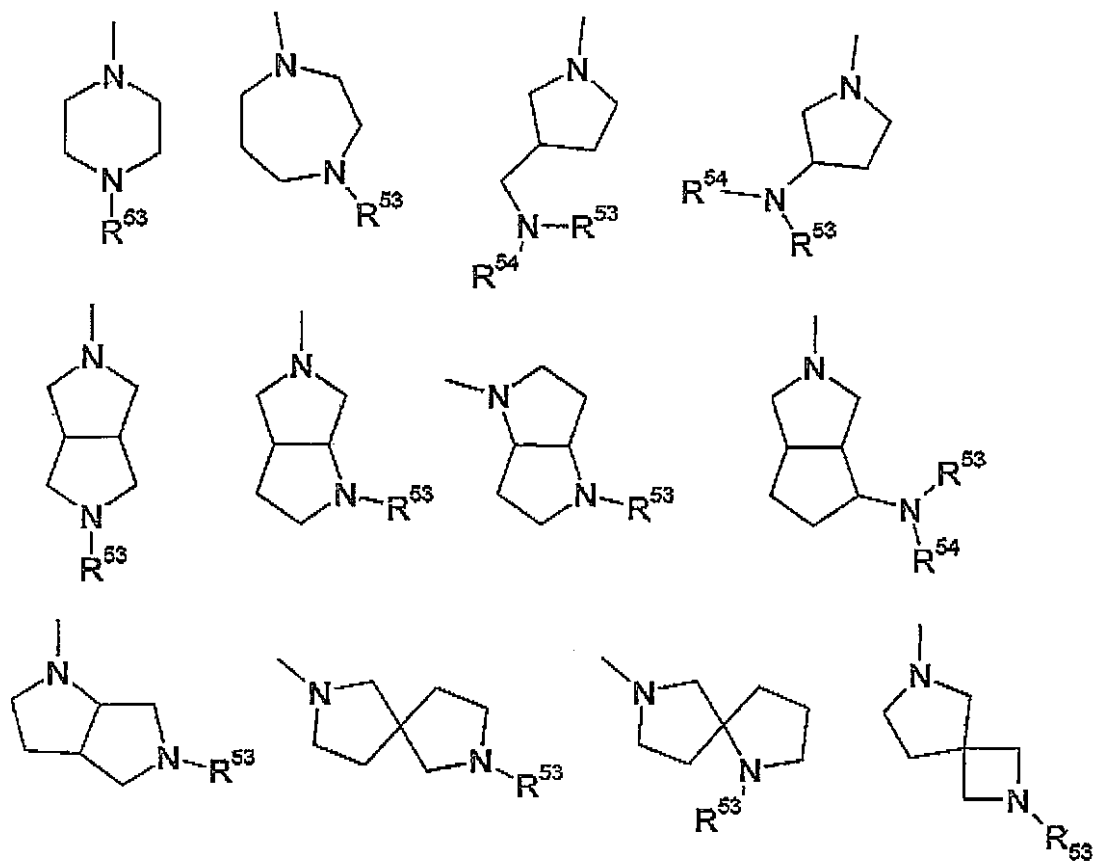
[ここでこれらの基は、 R^{53} 及び R^{54} とは別に、F、OH、オキソ、 (C_1-C_6) -アルキル、O- (C_1-C_6) -アルキル、 (C_1-C_4) -アルコキシ- (C_1-C_4) -アルキルから選ばれる1つ又はそれ以上の

置換基によって場合により置換されていてもよい]
で表わされる、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

Qが、

【化 4】

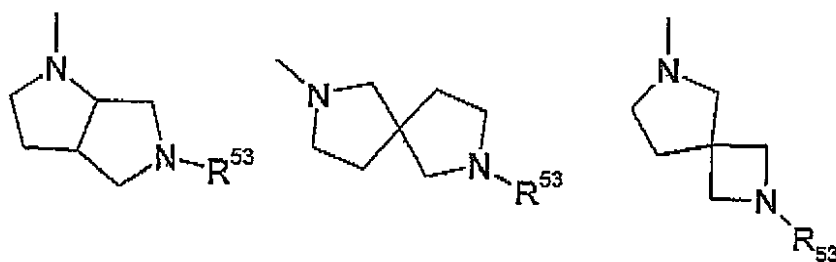


[ここでこれらの基は、R⁵³及びR⁵⁴とは別に、F、OH、オキソ、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキルから選ばれる 1 つ又はそれ以上の置換基によって場合により置換されていてもよい]
で表わされる、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

Qが、

【化 5】

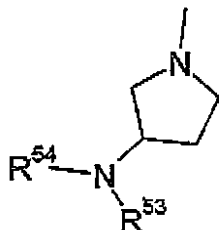


[ここでこれらの基は、R⁵³とは別に、F、OH、オキソ、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキルから選ばれる 1 つ又はそれ以上の置換基によって場合により置換されていてもよい]
で表わされる、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

Qが、

【化 6】



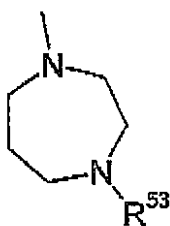
〔ここで基は、R53及びR54とは別に、F、OH、オキソ、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキルから選ばれる1つ又はそれ以上の置換基によって場合により置換されていてもよい〕

で表わされる、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項11】

Qが、

【化 7】



〔ここで基は、R53及びR54とは別に、F、OH、オキソ、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキルから選ばれる1つ又はそれ以上の置換基によって場合により置換されていてもよい〕

で表わされる、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項12】

R53は、H、(C₁-C₈)-アルキル、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₃-C₈)-アルケニル、(C₃-C₈)-アルキニル、CO-(C₁-C₈)-アルキル、CO-O(C₁-C₈)-アルキル、CO(C(R61)(R62))_rN(R76)(R77)；

R54は、(C₁-C₈)-アルキル、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₃-C₈)-アルケニル、(C₃-C₈)-アルキニル；

又は

R53及びR54は、それらが結合している窒素原子と一緒に、窒素原子とは別に、酸素、窒素及び硫黄の群から選ばれる0～3個のさらなるヘテロ原子を含みうる4～10員の単、二又はスピロ環式環を形成し、ここで複素環式環系はF、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、オキソ、CO(R64)、CON(R65)(R66)、ヒドロキシ、COO(R71)、N(R67)CO(C₁-C₆)-アルキル、N(R69)(R70)又はSO₂(C₁-C₆)-アルキルによってさらに置換されていてもよい
請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項13】

R53、R54は、相互に独立して(C₁-C₈)-アルキル、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル；又はR53及びR54は、それらが結合している窒素原子と一緒に、窒素原子とは別に、酸素、窒素及び硫黄の群から選ばれる0～2個のさらなるヘテロ原子を含みうる4～10員の単、二又はスピロ環式環を形成し、ここで複素環式環系はF、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、オキソ、CO(R64)、ヒドロキシ、N(R67)CO(C₁-C₆)-アルキル、又はSO₂(C₁-C₆)-アルキルによってさらに置換されていてもよい

請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項14】

R60、R63は、

相互に独立してOH、F、O-(C₁-C₆)-アルキル、N(R74)CO(C₁-C₆)-アルキル、SO₂(C₁-C₆)-アルキル、3～12員の単、二又はスピロ環式環、これはN、O及びSの群からの1つ又はそれ以上のヘテロ原子を含んでいてもよく、そして3～12員環は、さらなる置換基、例えばF、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、オキソ、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、N(R76)(R77)及びSO₂(C₁-C₆)-アルキルを含んでいてもよい

請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項15】

Aは、1～6員を有する結合又はリンカー、ここでこれらの員は化学的に妥当な基となっているO、SO₂、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C(R34)=C(R34')、C Cからなる群より選ばれ、

R31、R34、R34'は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル；

R32、R33は、

相互に独立してH、(C₁-C₆)-アルキル、OH、O-(C₁-C₆)-アルキルである、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項16】

R2はH、F、Cl、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキルである請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項17】

XはS又はOである請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項18】

XがSである請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項19】

R1、R1'、R1''、R1'''は、

相互に独立してH、F、Cl、OH、CN、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル；

R2は、H；

R27は、H、(C₁-C₆)-アルキル；

Xは、S、O、C(R30)=C(R30')；

R30、R30'は、

相互に独立してH、F、Cl、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル；

Aは、1～5員を有する結合又はリンカー、ここで員は化学的に妥当な基となっているO、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C(R34)=C(R34')、C Cからなる群より選ばれ；ここでリンカーはO-CO又はCO-O基を含まず；

R31、R34、R34'は、

相互に独立してH、(C₁-C₈)-アルキル；

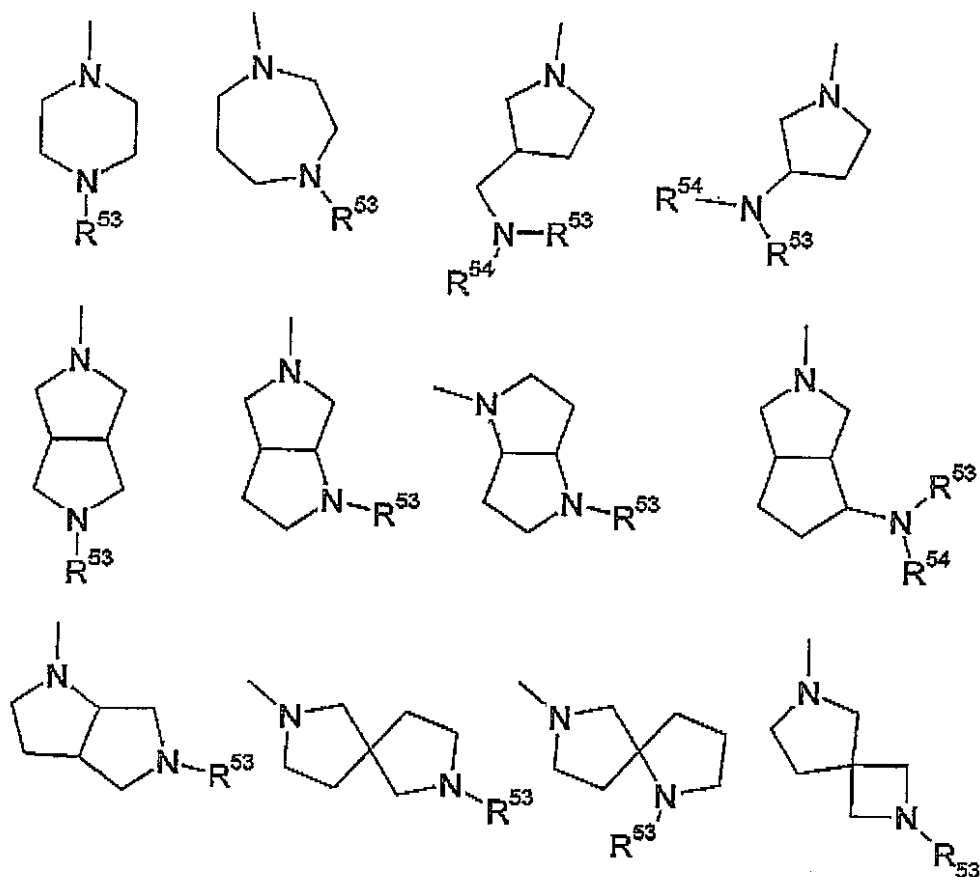
R32、R33は、相互に独立してH、(C₁-C₆)-アルキル、OH、O-(C₁-C₆)-アルキル；

Bは、H、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、(C₂-C₈)-アルケニル、(C₂-C₈)-アルキニル、3～7員単環式非芳香族環、これは酸素及び窒素の群から選ばれる0～2個のヘテロ原子を含み、ここで環系はF、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ-(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、オキソ、CO(R37)、ヒドロキシによってさらに置換されていてもよく；

R37は、H、(C₁-C₈)-アルキル；

Qは、

【化 8】



から選ばれる基；

R^{53} 、 R^{54} は、

相互に独立してH、 (C_1-C_8) -アルキル、 (C_1-C_4) -アルコキシ- (C_1-C_4) -アルキル、 (C_3-C_8) -アルケニル、 (C_3-C_8) -アルキニル、 $CO(R^{57})$ 、 $(C(R^{58})(R^{59}))_q-R^{60}$ 、 $CO(C(R^{61})(R^{62}))_r-R^{63}$ 、 $CO-O(C_1-C_8)$ -アルキル；又は R^{53} 及び R^{54} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、なって4～10員の単、二又はスピロ環式環を形成し、これは、窒素原子とは別に、N、O及びSの群から選ばれる0～2個のさらなるヘテロ原子を含み、そして1つ又はそれ以上の以下の置換基：F、Cl、Br、 CF_3 、 (C_1-C_8) -アルキル、O- (C_1-C_6) -アルキル、 (C_1-C_4) -アルコキシ- (C_1-C_4) -アルキル、ヒドロキシ- (C_1-C_4) -アルキル、オキソ、 $CO(R^{64})$ 、ヒドロキシ、 $N(R^{67})CO(C_1-C_6)$ -アルキル又は $SO_2(C_1-C_6)$ -アルキルによってさらに置換されていてもよく；

R^{58} 、 R^{59} は、

相互に独立してH、 (C_1-C_6) -アルキル、OH；

R^{57} 、 R^{61} 、 R^{62} 、 R^{64} 、 R^{67} は、

相互に独立してH、 (C_1-C_6) -アルキル；

q、rは、相互に独立して0、1、2；

R^{60} 、 R^{63} は、

相互に独立してOH、F、O- (C_1-C_6) -アルキル、 $N(R^{74})CO(C_1-C_6)$ -アルキル、 $N(R^{76})(R^{77})$ 、 $CON(R^{72})(R^{73})$ 、 $SO_2(C_1-C_6)$ -アルキル、3～12員の単、二又はスピロ環式環、これはN、O及びSの群から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、そして3～12員環は、さらなる置換基、例えばF、Cl、Br、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、 OCF_3 、オキソ、O- (C_1-C_6) -アルキル、 (C_1-C_4) -アルコキシ- (C_1-C_4) -アルキル、 (C_1-C_6) -アルキル、 (C_2-C_6) -アルケニル、 (C_2-C_6) -アルキニル、 $N(R^{76})(R^{77})$ 及び $SO_2(C_1-C_6)$ -アルキルを含んでいてもよく；

R^{72} 、 R^{73} 、 R^{74} 、 R^{76} 、 R^{77} は、

相互に独立してH、 (C_1-C_8) -アルキルである
請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 20】

R_1 、 R_1' 、 R_1'' 、 R_1''' は、

相互に独立してH、F、Cl、O-メチル、メチル；

R_2 は、H；

R_{27} は、H；

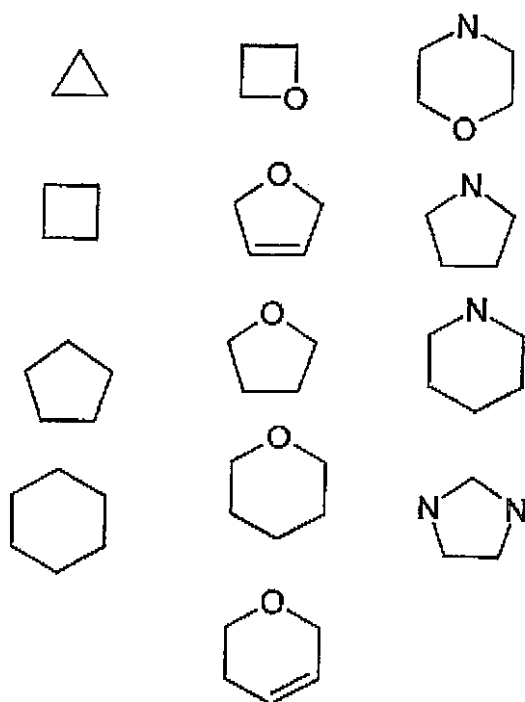
Xは、S、O、 $C(R_{30})=C(R_{30}')$ ；

R_{30} 、 R_{30}' は、H；

Aは、O、 CH_2 、CO、O- CH_2 、CHOH、 CH_2-CH_2 、 $CH=CH$ 、 $C(CH_3)=CH$ 、C-C、 CH_2-O 、 $N(CH_3)CO$ 、NH-CO、 CH_2-O-CH_2 、O- $CH=CH$ 、 $C(OH)(CH_3)-CH_2-CH_2$ 、 $C(OH)(CH_3)-C-C$ からなる群より選ばれる結合又は要素；

Bは、ヒドロキシ- (C_1-C_4) -アルキル、 (C_1-C_8) -アルキル、 (C_1-C_4) -アルコキシ- (C_1-C_4) -アルキル、 (C_2-C_8) -アルケニル、 (C_2-C_8) -アルキニル、群；

【化 9】



から選ばれる3~6員非芳香族単環式環（ここで環系はメチル、エチル、OH、オキソによってさらに置換されていてもよい）

である、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物。

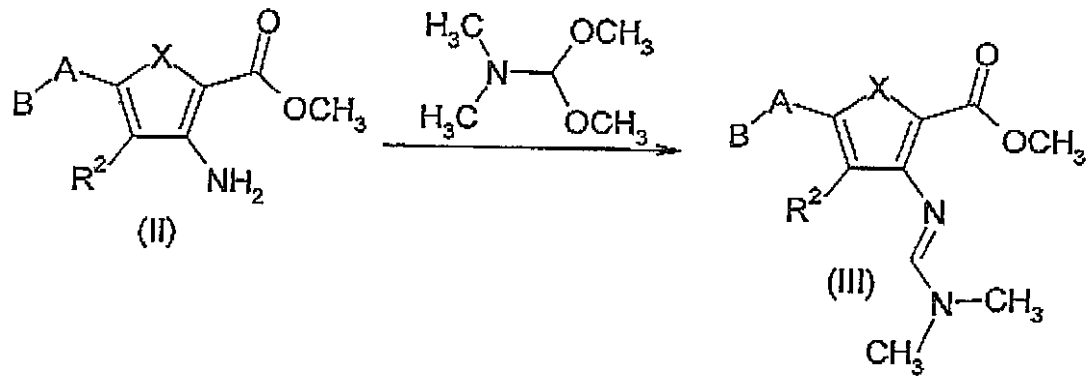
【請求項 21】

XがSである、請求項 19 又は 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

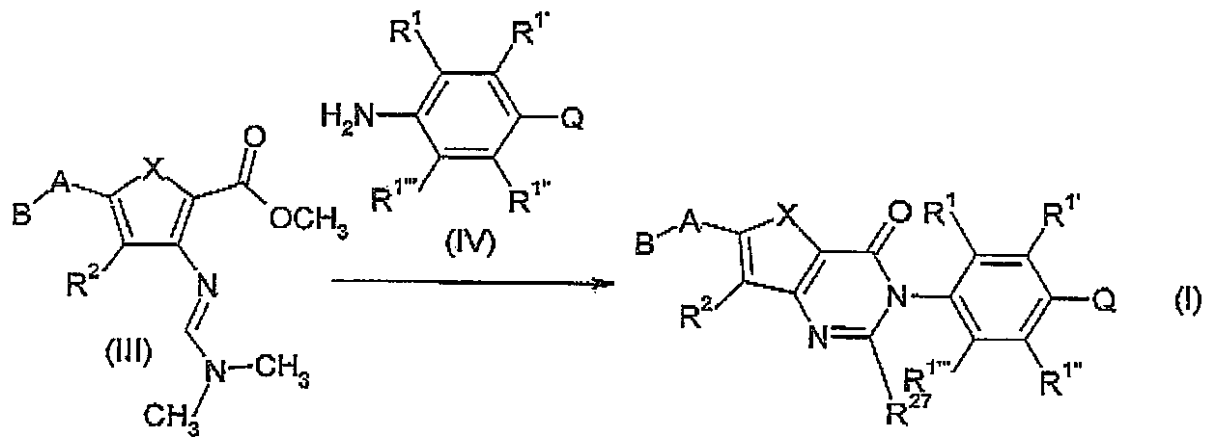
i) 一般式(II)の芳香族オルト-アミノカルボン酸エステルをジメチルホルムアミドジメチルアセタールと反応させて一般式(III)の対応するアミナールを得：

【化 10】



- ii) 生成したアミナル(III)を置換された第一芳香族アミンと反応させて縮合ピリミジノンを得、そして
 iii) 必要に応じてさらなる反応により式 I の化合物を生成させる

【化 11】



工程を含む、R27がHである、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の製造方法。

【請求項 23】

請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の、又は請求項 22 に記載された通り製造される、1 つ又はそれ以上の式 I の化合物を含む薬剤。

【請求項 24】

代謝障害又はそれに関連する障害に有益効果を有する、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の、又は請求項 22 に記載された通り製造される、1 つ又はそれ以上の式 I の化合物、及び 1 つ又はそれ以上の活性成分を含む薬剤。

【請求項 25】

請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の、又は請求項 22 に記載された通り製造される、1 つ又はそれ以上の式 I の化合物、及び 1 つ又はそれ以上の抗糖尿病薬を含む薬剤。

【請求項 26】

請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の、又は請求項 22 に記載された通り製造される、1 つ又はそれ以上の式 I の化合物、及び 1 つ又はそれ以上の脂質モジュレーターを含む薬剤。

【請求項 27】

請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の、又は請求項 22 に記載された通り製造される、1 つ又はそれ以上の式 I の化合物、及び 1 つ又はそれ以上の抗肥満剤を含む薬剤。

【請求項 28】

脂肪酸代謝の障害及びグルコース利用障害を治療及び / 又は予防するための、請求項 1

～ 2 1 のいずれか 1 項に記載の、又は請求項 2 2 に記載された通り製造される、式 I の化合物の使用。

【請求項 2 9】

インスリン抵抗性が関与する障害を治療及び／又は予防するための、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか 1 項に記載の、又は請求項 2 2 に記載された通り製造される、式 I の化合物の使用。

【請求項 3 0】

真性糖尿病及びそれに関連する続発症を治療及び／又は予防するための、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか 1 項に記載の、又は請求項 2 2 に記載された通り製造される、式 I の化合物の使用。

【請求項 3 1】

脂質異常症及びその続発症を治療及び／又は予防するための、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか 1 項に記載の、又は請求項 2 2 に記載された通り製造される、式 I の化合物の使用。

【請求項 3 2】

代謝症候群と関連する状態を治療及び／又は予防するための、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか 1 項に記載の、又は請求項 2 2 に記載された通り製造される、式 I の化合物の使用。

【請求項 3 3】

肥満及びそれに関連する続発症を治療及び／又は予防するための、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか 1 項に記載の、又は請求項 2 2 に記載された通り製造される、式 I の化合物の使用。

【請求項 3 4】

脂肪酸代謝の障害及びグルコース利用障害を治療及び／又は予防するため、少なくとも 1 つのさらなる活性成分と組み合わせた、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか 1 項に記載の、又は請求項 2 2 に記載した通り製造される、化合物の使用。

【請求項 3 5】

インスリン抵抗性が関与する障害を治療及び／又は予防するための、少なくとも 1 つのさらなる活性成分と組み合わせた、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか 1 項に記載の、又は請求項 2 2 に記載した通り製造される、化合物の使用。

【請求項 3 6】

肥満を治療及び／又は予防するための、少なくとも 1 つのさらなる活性成分と組み合わせた、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか 1 項に記載の、又は請求項 2 2 に記載した通り製造される、化合物の使用。

【請求項 3 7】

活性成分を医薬上適切な担体と混合すること、及びこの混合物を投与に適した形態に変換することを含む、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか 1 項に記載の、又は請求項 2 2 に記載された通り製造される、1 つ又はそれ以上の化合物を含む薬剤の製造方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/001211

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K31/4355	A61K31/4365	A61K31/517
A61P3/06	A61P3/10	C07D239/91
C07D495/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61P A61K C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/033476 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB]; CARPENTER ANDREW J [US]; C OPER JOEL P [U] 24 April 2003 (2003-04-24) cited in the application	1,6-8, 15-18, 22-37
Y	pages 24,26; examples K31,L5	2-5, 9-14, 19-21
	claim 31	
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; OZA, HARESH B. ET AL: "Synthesis of some novel pyrazolines as biologically potent agents" XP002434830 retrieved from STN Database accession no. 1997:452130 abstract	1-3,15, 16,23
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the International filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "C" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "G" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the International search		Date of mailing of the International search report
24 May 2007		12/06/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Duval, Eric

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/001211

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>& HETEROCYCLIC COMMUNICATIONS , 3(3), 239-244 CODEN: HCOMEX; ISSN: 0793-0283, 1997,</p> <p>-----</p> <p>DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ABOU-ZEID, K.A.M. ET AL: "Synthesis and phosphodiesterase inhibiting activity of some 6-substituted 4,5-dihydropyridazin-3(2H)-ones" XP002434831 retrieved from STN Database accession no. 1996:267761 abstract</p> <p>& BULLETIN OF THE FACULTY OF PHARMACY (CAIRO UNIVERSITY) , 33(SPEC. ISSUE), 25-8 CODEN: BFPHA8; ISSN: 1110-0931, 1995,</p> <p>-----</p>	1-3,15, 16,23
X	<p>DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; PANDEY, V.K. ET AL: "Synthesis and antiviral activity of 2-aryl-5-[3'-(2'-methyl-6:8 substituted-quinazoly1)-phenyl]-pyrazoles" XP002434832 retrieved from STN Database accession no. 1995:309968 abstract</p> <p>& INDIAN DRUGS , 31(11), 532-6 CODEN: INDRBA; ISSN: 0019-462X, 1994,</p> <p>-----</p>	1-3,15, 16,23
X	<p>DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; EL-WASSIMY, M. T. M. ET AL: "Synthesis of some novel quinazolin-4-one derivatives of possible antimicrobial activity" XP002434833 retrieved from STN Database accession no. 1993:213014 abstract</p> <p>& SOHAG PURE & APPLIED SCIENCE BULLETIN , 7, 41-9 CODEN: SPABE6, 1991,</p> <p>-----</p>	1-3,15, 16,23
	----- -/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/001211

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SRIVASTAVA, BEENA ET AL: "Synthesis and QSAR of 2,3,6,8-substituted 1,3-quinazolin-4(4H)-ones as potential anthelmintics" XP002434834 retrieved from STN Database accession no. 1991:247204 abstract & INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, SECTION B: ORGANIC CHEMISTRY INCLUDING MEDICINAL CHEMISTRY, 30B(3), 332-9 CODEN: IJSBDB; ISSN: 0376-4699, 1991,</p>	1-3, 15, 16, 23
Y	<p>WO 03/033480 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB]; SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; ARMSTRONG S) 24 April 2003 (2003-04-24) page 65; example C9 claim 1</p>	2-5, 9-14, 19-21
Y	<p>WO 2005/103039 A1 (NEUROCRINE BIOSCIENCES INC [US]; GOODFELLOW VAL [US]; DYCK BRIAN P [US] 3 November 2005 (2005-11-03) cited in the application page 53; examples 15-1, 15-2. claim 15</p>	1-37
Y	<p>WO 2005/042541 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; BARVIAN KEVIN K [US]; HANDLON ANTHONY L [US]; HE) 12 May 2005 (2005-05-12) cited in the application claim 1</p>	1-37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/001211

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 28-36 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/001211

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03033476	A	24-04-2003	AT 356119 T 15-03-2007
			AT 349434 T 15-01-2007
			BR 0213040 A 05-10-2004
			BR 0213242 A 28-09-2004
			CA 2463508 A1 24-04-2003
			CA 2463509 A1 24-04-2003
			CN 1571774 A 26-01-2005
			CN 1596247 A 16-03-2005
			CZ 20040498 A3 14-07-2004
			CZ 20040499 A3 18-08-2004
			EP 1442025 A1 04-08-2004
			EP 1436267 A1 14-07-2004
			HU 0402335 A2 28-02-2005
			HU 0402346 A2 28-02-2005
			JP 2005510487 T 21-04-2005
			JP 2005508966 T 07-04-2005
			KR 20050043724 A 11-05-2005
			MX PA04003532 A 22-07-2004
			MX PA04003534 A 22-07-2004
			NO 20041503 A 13-05-2004
			NO 20041504 A 13-05-2004
			NZ 531911 A 26-11-2004
			WO 03033480 A1 24-04-2003
			ZA 200402672 A 05-04-2005
			ZA 200402814 A 13-04-2005
WO 03033480	A	24-04-2003	AT 356119 T 15-03-2007
			AT 349434 T 15-01-2007
			BR 0213040 A 05-10-2004
			BR 0213242 A 28-09-2004
			CA 2463508 A1 24-04-2003
			CA 2463509 A1 24-04-2003
			CN 1571774 A 26-01-2005
			CN 1596247 A 16-03-2005
			CZ 20040498 A3 14-07-2004
			CZ 20040499 A3 18-08-2004
			EP 1442025 A1 04-08-2004
			EP 1436267 A1 14-07-2004
			HU 0402335 A2 28-02-2005
			HU 0402346 A2 28-02-2005
			JP 2005510487 T 21-04-2005
			JP 2005508966 T 07-04-2005
			KR 20050043724 A 11-05-2005
			MX PA04003532 A 22-07-2004
			MX PA04003534 A 22-07-2004
			NO 20041503 A 13-05-2004
			NO 20041504 A 13-05-2004
			NZ 531911 A 26-11-2004
			WO 03033476 A1 24-04-2003
			ZA 200402672 A 05-04-2005
			ZA 200402814 A 13-04-2005
WO 2005103039	A1	03-11-2005	NONE
WO 2005042541	A	12-05-2005	AU 2004285913 A1 12-05-2005
			BR PI0415667 A 19-12-2006
			CA 2543122 A1 12-05-2005
			CN 1871242 A 29-11-2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/001211

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005042541	A	EP 1678184 A1	12-07-2006
		JP 2007509158 T	12-04-2007
		KR 20060100412 A	20-09-2006
		MX PA06003997 A	05-07-2006

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 5/50 (2006.01)	A 6 1 P 5/50	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 1/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
	A 6 1 P 1/08	

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

- (72)発明者 ロータール・シュヴィンク
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイチュ
ラント・ゲー・エム・ペー・ハー
- (72)発明者 ジークフリート・シュテングリン
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイチュ
ラント・ゲー・エム・ペー・ハー
- (72)発明者 マティーアス・ゴセル
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイチュ
ラント・ゲー・エム・ペー・ハー
- (72)発明者 ゲーアハルト・ヘスラー
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイチュ
ラント・ゲー・エム・ペー・ハー
- (72)発明者 トルシュテン・ハーク
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイチュ
ラント・ゲー・エム・ペー・ハー
- (72)発明者 ベートラ・レニヒ
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイチュ
ラント・ゲー・エム・ペー・ハー

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB08 CC16 EE02 FF05 GG03 HH04
4C063 AA01 BB06 CC31 DD03 EE01
4C071 AA01 BB01 CC02 CC21 EE13 FF05 GG02 GG05 HH08 JJ01

JJ05 LL01
4C072 MM01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC46 CB22 CB29 GA07 GA12 MA01
MA04 NA14 ZA05 ZA12 ZA15 ZA16 ZA36 ZA37 ZA40 ZA42
ZA45 ZA54 ZA70 ZA71 ZC06 ZC33 ZC35 ZC41