(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2004-509095
(P2004-509095A)
(43)公表日　平成16年3月25日(2004.3.25)

(51)Int.Cl.[7]	F I		テーマコード（参考）
C07C 257/14	C07C 257/14		4C056
A61K 31/20	A61K 31/20		4C206
A61K 31/201	A61K 31/201		4H006
A61P 43/00	A61P 43/00	111	4H049
C07C 229/30	C07C 229/30		

審査請求 未請求　予備審査請求 有　（全 183 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2002-526758(P2002-526758)
(86)(22)出願日　平成13年9月15日(2001.9.15)
(85)翻訳文提出日　平成15年3月17日(2003.3.17)
(86)国際出願番号　PCT/US2001/028685
(87)国際公開番号　WO2002/022557
(87)国際公開日　平成14年3月21日(2002.3.21)
(31)優先権主張番号　60/232,674
(32)優先日　平成12年9月15日(2000.9.15)
(33)優先権主張国　米国(US)

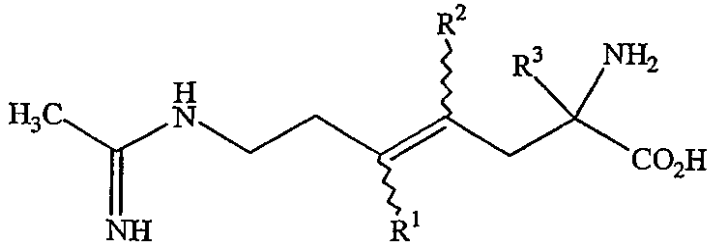
(71)出願人　502427323
ファルマシア・コーポレーション
アメリカ合衆国ミズーリ州６３０１７－１７３２，チェスターフィールド，チェスターフィールド・パークウェイ・ウエスト７００
(74)代理人　100089705
弁理士　社本　一夫
(74)代理人　100076691
弁理士　増井　忠弐
(74)代理人　100075270
弁理士　小林　泰
(74)代理人　100080137
弁理士　千葉　昭男

最終頁に続く

(54)【発明の名称】酸化窒素シンターゼ阻害剤として有用な２－アミノ－２－アルキル－４ヘプテン酸およびヘプチン酸誘導体

(57)【要約】
本発明は、２－アミノ－２－アルキル－４－ヘプテン酸およびヘプチン酸誘導体；および、それらの治療における使用、特に、酸化窒素シンターゼ阻害剤としてのそれらの使用に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ：
【化１】



Ｉ

〔式中、Ｒ^{1}は、水素、ハロおよびＣ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキルからなる群より選択され、前記Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキルはハロまたはアルコキシにより置換されていてもよく、前記アルコキシは１つ以上のハロによって置換されていてもよく；
Ｒ^{2}は、水素、ハロおよびＣ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキルからなる群より選択され、前記Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキルは、ハロまたはアルコキシにより置換されていてもよく、前記アルコキシは、１つ以上のハロによって置換されていてもよく；
Ｒ^{3}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキルであり、前記Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキルは、ハロまたはアルコキシにより置換されていてもよく、前記アルコキシは、１つ以上のハロにより置換されていてもよい。〕
で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩。
【請求項２】
化合物がＺ異性体である、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
Ｒ^{1}が、水素、ハロおよびＣ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキルからなる群より選択され、前記Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキルがハロまたはアルコキシによって置換されていてもよく、前記アルコキシが１つ以上のハロによって置換されていてもよく；
Ｒ^{2}が、水素、ハロおよびＣ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキルからなる群より選択され、前記Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキルがハロまたはアルコキシにより置換されていてもよく、前記アルコキシが１つ以上のハロによって置換されていてもよく；
Ｒ^{3}が、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキルであり、前記Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキルがハロまたはアルコキシによって置換されていてもよい、請求項２に記載の化合物。
【請求項４】
Ｒ^{1}が、水素、ハロおよびＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルからなる群より選択され；
Ｒ^{2}が、水素、ハロおよびＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルからなる群より選択され；
Ｒ^{3}が、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキルであり、前記Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキルがフッ素またはアルコキシにより置換されていてもよい、請求項３に記載の化合物。
【請求項５】
Ｒ^{1}が、水素、ハロおよびＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルからなる群より選択され、前記Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキルがハロまたはアルコキシにより置換されていてもよく、前記アルコキシが１つ以上のハロによって置換されていてもよく；
Ｒ^{2}が、水素、ハロおよびＣ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキルからなる群より選択され；
Ｒ^{3}が、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキルであり、前記Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキルがハロまたはアルコキシにより置換されていてもよい、請求項３に記載の化合物。
【請求項６】
Ｒ^{1}が、水素、ハロおよびＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルからなる群より選択され；
Ｒ^{2}が、水素、ハロおよびＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルからなる群より選択され；
Ｒ^{3}が、フッ素によって置換されていてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルである、請求項３に記載の化合物。

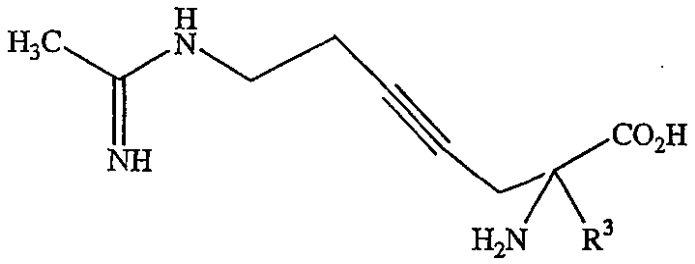
【請求項７】
R^1が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^3が、C_1－C_3アルキルである、請求項３に記載の化合物。
【請求項８】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^3が、C_1－C_3アルキルである、請求項３に記載の化合物。
【請求項９】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素およびハロからなる群より選択され；
R^3が、C_1－C_3アルキルである、請求項８に記載の化合物。
【請求項１０】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素およびフッ素からなる群より選択され；
R^3が、C_1－C_3アルキルである、請求項９に記載の化合物。
【請求項１１】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素およびフッ素からなる群より選択され；
R^3が、メチルである、請求項１０に記載の化合物。
【請求項１２】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素であり；
R^3が、メチルである、請求項１１に記載の化合物。
【請求項１３】
R^1が、水素であり；
R^2が、フッ素であり；
R^3が、メチルである、請求項１１に記載の化合物。
【請求項１４】
R^1が、ハロであり；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^3が、C_1－C_3アルキルである、請求項３に記載の化合物。
【請求項１５】
R^1が、ハロであり；
R^2が、ハロであり；
R^3が、C_1－C_3アルキルである、請求項１４に記載の化合物。
【請求項１６】
R^1が、フッ素であり；
R^2が、フッ素であり；
R^3が、メチルである、請求項１５に記載の化合物。
【請求項１７】
R^1が、フッ素であり；
R^2が、水素およびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^3が、メチルである、請求項１４に記載の化合物。
【請求項１８】
R^1が、フッ素であり；
R^2が、水素であり；
R^3が、メチルである、請求項１７に記載の化合物。
【請求項１９】
R^1が、メチルであり；

R^2が、水素であり；
R^3が、メチルである、請求項３に記載の化合物。
【請求項２０】
R^1が、水素であり；
R^2が、メチルであり；
R^3が、メチルである、請求項３に記載の化合物。
【請求項２１】
R^1が、メチルであり；
R^2が、メチルであり；
R^3が、メチルである、請求項３に記載の化合物。
【請求項２２】
R^1が、水素、ハロおよびC_1-C_5アルキルからなる群より選択され、前記C_1-C_5アルキルがアルコキシまたは１つ以上のフッ素により置換されていてもよく；
R^2が、水素、ハロおよびC_1-C_5アルキルからなる群より選択され、前記C_1-C_5アルキルがアルコキシまたは１つ以上のフッ素により置換されていてもよく；
R^3が、１つ以上のアルコキシまたはハロにより置換されていてもよいメチルである、請求項２に記載の化合物。
【請求項２３】
R^1が、水素およびフッ素からなる群より選択され；
R^2が、１つ以上のハロにより置換されたC_1-C_3アルキルであり；
R^3が、メチルである、請求項２２に記載の化合物。
【請求項２４】
R^1が、水素であり；
R^2が、CH_2Fであり；
R^3が、メチルである、請求項２３に記載の化合物。
【請求項２５】
R^1が、CH_2Fであり；
R^2が、水素であり；
R^3が、メチルである、請求項２２に記載の化合物。
【請求項２６】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素であり；
R^3が、CH_2Fである、請求項２２に記載の化合物。
【請求項２７】
R^1が、水素であり；
R^2が、メトキシメチルであり；
R^3が、メチルである、請求項２２に記載の化合物。
【請求項２８】
R^1が、メトキシメチルであり；
R^2が、水素であり；
R^3が、メチルである、請求項２２に記載の化合物。
【請求項２９】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素であり；
R^3が、メトキシメチルである、請求項２２に記載の化合物。
【請求項３０】
化合物がＥ異性体である、請求項１に記載の化合物。
【請求項３１】
R^1が、水素、ハロおよびC_1-C_5アルキルからなる群より選択され、前記C_1-C_5アルキルがハロまたはアルコキシによって置換されていてもよく、前記アルコキシが１つ

以上のハロによって置換されていてもよく；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_5アルキルからなる群より選択され、前記C_1－C_5アルキルがハロまたはアルコキシにより置換されていてもよく、前記アルコキシが１つ以上のハロによって置換されていてもよく；
R^3が、C_1－C_5アルキルであり、前記C_1－C_5アルキルが１つ以上のハロまたはアルコキシによって置換されていてもよい、請求項３０に記載の化合物。
【請求項３２】
R^1が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され、前記C_1－C_5アルキルがハロまたはアルコキシにより置換されていてもよく、前記アルコキシが１つ以上のハロによって置換されていてもよく；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_5アルキルからなる群より選択され；
R^3が、C_1－C_5アルキルであり、前記C_1－C_5アルキルがハロまたはアルコキシによって置換されていてもよい、請求項３１に記載の化合物。
【請求項３３】
R^1が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^3が、フッ素によって置換されていてもよいC_1－C_3アルキルである、請求項３１に記載の化合物。
【請求項３４】
R^1が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^3が、C_1－C_5アルキルであり、前記C_1－C_5アルキルがフッ素またはアルコキシによって置換されていてもよい、請求項３１に記載の化合物。
【請求項３５】
R^1が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^3が、C_1－C_3アルキルである、請求項３１に記載の化合物。
【請求項３６】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^3が、C_1－C_3アルキルである、請求項３１に記載の化合物。
【請求項３７】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素およびハロからなる群より選択され；
R^3が、C_1－C_3アルキルである、請求項３６に記載の化合物。
【請求項３８】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素およびフッ素からなる群より選択され；
R^3が、C_1－C_3アルキルである、請求項３７に記載の化合物。
【請求項３９】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素およびフッ素からなる群より選択され；
R^3が、メチルである、請求項３８に記載の化合物。
【請求項４０】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素であり；
R^3が、メチルである、請求項３９に記載の化合物。
【請求項４１】
R^1が、水素であり；
R^2が、フッ素であり；

R^3が、メチルである、請求項３９に記載の化合物。
【請求項４２】
R^1が、ハロであり；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^3が、C_1－C_3アルキルである、請求項３１に記載の化合物。
【請求項４３】
R^1が、ハロであり；
R^2が、ハロであり；
R^3が、C_1－C_3アルキルである、請求項４２に記載の化合物。
【請求項４４】
R^1が、フッ素であり；
R^2が、フッ素であり；
R^3が、メチルである、請求項３９に記載の化合物。
【請求項４５】
R^1が、フッ素であり；
R^2が、水素およびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^3が、メチルである、請求項４２に記載の化合物。
【請求項４６】
R^1が、フッ素であり；
R^2が、水素であり；
R^3が、メチルである、請求項４５に記載の化合物。
【請求項４７】
R^1が、メチルであり；
R^2が、水素であり；
R^3が、メチルである、請求項３１に記載の化合物。
【請求項４８】
R^1が、水素であり；
R^2が、メチルであり；
R^3が、メチルである、請求項３１に記載の化合物。
【請求項４９】
R^1が、メチルであり；
R^2が、メチルであり；
R^3が、メチルである、請求項３１に記載の化合物。
【請求項５０】
R^1が、水素、ハロおよびC_1－C_5アルキルからなる群より選択され、前記C_1－C_5アルキルがアルコキシまたは１つ以上のフッ素によって置換されていてもよく；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_5アルキルからなる群より選択され、前記C_1－C_5アルキルがアルコキシまたは１つ以上のフッ素によって置換されていてもよく；
R^3が、アルコキシまたは１つ以上のハロによって置換されていてもよいメチルである、請求項３０に記載の化合物。
【請求項５１】
R^1が、水素およびフッ素からなる群より選択され；
R^2が、１つ以上のハロによって置換されたC_1－C_3アルキルであり；
R^3が、メチルである、請求項５０に記載の化合物。
【請求項５２】
R^1が、水素であり；
R^2が、CH_2Fであり；
R^3が、メチルである、請求項５１に記載の化合物。
【請求項５３】
R^1が、CH_2Fであり；

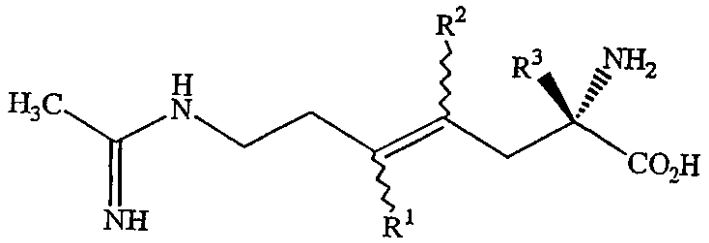
R^2が、水素であり；
R^3が、メチルである、請求項５０に記載の化合物。
【請求項５４】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素であり；
R^3が、CH_2Fである、請求項５０に記載の化合物。
【請求項５５】
R^1が、水素であり；
R^2が、メトキシメチルであり；
R^3が、メチルである、請求項５０に記載の化合物。
【請求項５６】
R^1が、メトキシメチルであり；
R^2が、水素であり；
R^3が、メチルである、請求項５０に記載の化合物。
【請求項５７】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素であり；
R^3が、メトキシメチルである、請求項５０に記載の化合物。
【請求項５８】
式ＩＩ：
【化２】



Ⅱ

〔式中、R^3は、C_1-C_5アルキルであり、前記C_1-C_5アルキルはハロまたはアルコキシにより置換されていてもよく、前記アルコキシは、１つ以上のハロにより置換されていてもよい。〕
で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩。
【請求項５９】
R^3が、１つ以上のハロにより置換されたC_1-C_5アルキルである、請求項５８に記載の化合物。
【請求項６０】
R^3が、１つ以上のフッ素により置換されたC_1-C_5アルキルである、請求項５９に記載の化合物。
【請求項６１】
R^3が、１つ以上のハロにより置換されたメチルである、請求項５９に記載の化合物。
【請求項６２】
R^3が、１つ以上のフッ素により置換されたメチルである、請求項６１に記載の化合物。
【請求項６３】
R^3が、CH_2Fである、請求項６１に記載の化合物。
【請求項６４】
R^3が、アルコキシにより置換されたC_1-C_5アルキルである、請求項５９に記載の化合物。
【請求項６５】
R^3が、メトキシメチルである、請求項６４に記載の化合物。

【請求項６６】
R^3が、C_1－C_5アルキルである、請求項５９に記載の化合物。
【請求項６７】
R^3が、メチルである、請求項６５に記載の化合物。
【請求項６８】
式ＩＩＩ：
【化３】



III

〔式中、R^1は、水素、ハロおよびC_1－C_5アルキルからなる群より選択され、前記C_1－C_5アルキルは、ハロまたはアルコキシによって置換されていてもよく、前記アルコキシは、１つ以上のハロにより置換されていてもよく；
R^2は、水素、ハロおよびC_1－C_5アルキルからなる群より選択され、前記C_1－C_5アルキルは、ハロまたはアルコキシにより置換されていてもよく、前記アルコキシは、１つ以上のハロによって置換されていてもよく；
R^3は、C_1－C_5アルキルであり、前記C_1－C_5アルキルは、ハロまたはアルコキシにより置換されていてもよく、前記アルコキシは、１つ以上のハロによって置換されていてもよい。〕
で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩。
【請求項６９】
化合物がＺ異性体である、請求項６８に記載の化合物。
【請求項７０】
R^1が、水素、ハロおよびC_1－C_5アルキルからなる群より選択され、前記C_1－C_5アルキルがハロまたはアルコキシにより置換されていてもよく、前記アルコキシが１つ以上のハロによって置換されていてもよく；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_5アルキルからなる群より選択され、前記C_1－C_5アルキルがハロまたはアルコキシにより置換されていてもよく、前記アルコキシが、１つ以上のハロによって置換されていてもよく；
R^3が、C_1－C_5アルキルであり、前記C_1－C_5アルキルが１つ以上のハロまたはアルコキシによって置換されていてもよい、請求項６９に記載の化合物。
【請求項７１】
R^1が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され、前記C_1－C_5アルキルがハロまたはアルコキシにより置換されていてもよく、前記アルコキシが１つ以上のハロによって置換されていてもよく；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_5アルキルからなる群より選択され；
R^3が、C_1－C_5アルキルであり、前記C_1－C_5アルキルがハロまたはアルコキシによって置換されていてもよい、請求項６９に記載の化合物。
【請求項７２】
R^1が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^3が、フッ素によって置換されていてもよいC_1－C_3アルキルである、請求項６９に記載の化合物。
【請求項７３】

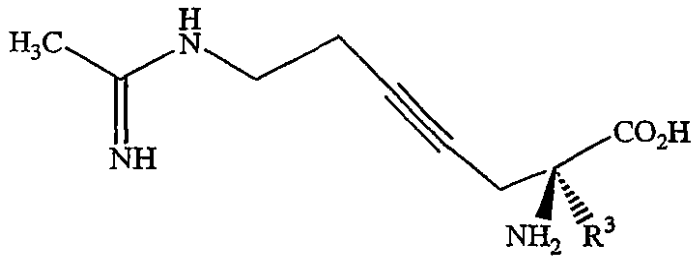
R^1が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^3が、C_1－C_5アルキルであり、前記C_1－C_5アルキルがフッ素またはアルコキシによって置換されていてもよい、請求項７０に記載の化合物。
【請求項７４】
R^1が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^3が、C_1－C_3アルキルである、請求項７０に記載の化合物。
【請求項７５】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^3が、C_1－C_3アルキルである、請求項７０に記載の化合物。
【請求項７６】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素およびハロからなる群より選択され；
R^3が、C_1－C_3アルキルである、請求項７５に記載の化合物。
【請求項７７】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素およびフッ素からなる群より選択され；
R^3が、C_1－C_3アルキルである、請求項７６に記載の化合物。
【請求項７８】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素およびフッ素からなる群より選択され；
R^3が、メチルである、請求項７７に記載の化合物。
【請求項７９】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素であり；
R^3が、メチルである、請求項７８に記載の化合物。
【請求項８０】
R^1が、水素であり；
R^2が、フッ素であり；
R^3が、メチルである、請求項７８に記載の化合物。
【請求項８１】
R^1が、ハロであり；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^3が、C_1－C_3アルキルである、請求項７０に記載の化合物。
【請求項８２】
R^1が、ハロであり；
R^2が、ハロであり；
R^3が、C_1－C_3アルキルである、請求項８１に記載の化合物。
【請求項８３】
R^1が、フッ素であり；
R^2が、フッ素であり；
R^3が、メチルである、請求項８２に記載の化合物。
【請求項８４】
R^1が、フッ素であり；
R^2が、水素およびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^3が、メチルである、請求項８１に記載の化合物。
【請求項８５】
R^1が、フッ素であり；

R^2が、水素であり；
R^3が、メチルである、請求項８４に記載の化合物。
【請求項８６】
R^1が、メチルであり；
R^2が、水素であり；
R^3が、メチルである、請求項７０に記載の化合物。
【請求項８７】
R^1が、水素であり；
R^2が、メチルであり；
R^3が、メチルである、請求項７０に記載の化合物。
【請求項８８】
R^1が、メチルであり；
R^2が、メチルであり；
R^3が、メチルである、請求項７０に記載の化合物。
【請求項８９】
R^1が、水素、ハロおよびC_1－C_5アルキルからなる群より選択され、前記C_1－C_5アルキルがアルコキシまたは１つ以上のフッ素によって置換されていてもよく；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_5アルキルからなる群より選択され、前記C_1－C_5アルキルがアルコキシまたは１つ以上のフッ素によって置換されていてもよく；
R^3が、１つ以上のアルコキシまたはハロによって置換されていてもよいメチルである、請求項６９に記載の化合物。
【請求項９０】
R^1が、水素およびフッ素からなる群より選択され；
R^2が、１つ以上のハロによって置換されたC_1－C_3アルキルであり；
R^3が、メチルである、請求項８９に記載の化合物。
【請求項９１】
R^1が、水素であり；
R^2が、CH_2Fであり；
R^3が、メチルである、請求項９０に記載の化合物。
【請求項９２】
R^1が、CH_2Fであり；
R^2が、水素であり；
R^3が、メチルである、請求項８９に記載の化合物。
【請求項９３】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素であり；
R^3が、CH_2Fである、請求項８９に記載の化合物。
【請求項９４】
R^1が、水素であり；
R^2が、メトキシメチルであり；
R^3が、メチルである、請求項８９に記載の化合物。
【請求項９５】
R^1が、メトキシメチルであり；
R^2が、水素であり；
R^3が、メチルである、請求項８９に記載の化合物。
【請求項９６】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素であり；
R^3が、メトキシメチルである、請求項８９に記載の化合物。
【請求項９７】

化合物がＥ異性体である、請求項６８に記載の化合物。
【請求項９８】
R^1が、水素、ハロおよびC_1－C_5アルキルからなる群より選択され、前記C_1－C_5アルキルがハロまたはアルコキシにより置換されていてもよく、前記アルコキシが１つ以上のハロによって置換されていてもよく；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_5アルキルからなる群より選択され、前記C_1－C_5アルキルがハロまたはアルコキシにより置換されていてもよく、前記アルコキシが１つ以上のハロによって置換されていてもよく；
R^3が、C_1－C_5アルキルであり、前記C_1－C_5アルキルが１つ以上のハロまたはアルコキシによって置換されていてもよい、請求項９７に記載の化合物。
【請求項９９】
R^1が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され、前記C_1－C_5アルキルがハロまたはアルコキシにより置換されていてもよく、前記アルコキシが１つ以上のハロによって置換されていてもよく；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_5アルキルからなる群より選択され；
R^3が、C_1－C_5アルキルであり、前記C_1－C_5アルキルがハロまたはアルコキシによって置換されていてもよい、請求項９８に記載の化合物。
【請求項１００】
R^1が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^3が、フッ素によって置換されていてもよいC_1－C_3アルキルである、請求項９８に記載の化合物。
【請求項１０１】
R^1が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^3が、C_1－C_5アルキルであり、前記C_1－C_5アルキルが１つ以上のフッ素またはアルコキシによって置換されていてもよい、請求項９８に記載の化合物。
【請求項１０２】
R^1が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^3が、C_1－C_3アルキルである、請求項９８に記載の化合物。
【請求項１０３】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^3が、C_1－C_3アルキルである、請求項９８に記載の化合物。
【請求項１０４】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素およびハロからなる群より選択され；
R^3が、C_1－C_3アルキルである、請求項１０３に記載の化合物。
【請求項１０５】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素およびフッ素からなる群より選択され；
R^3が、C_1－C_3アルキルである、請求項１０４に記載の化合物。
【請求項１０６】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素およびフッ素からなる群より選択され；
R^3が、メチルである、請求項１０５に記載の化合物。
【請求項１０７】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素であり；

R^3が、メチルである、請求項１０６に記載の化合物。
【請求項１０８】
R^1が、水素であり；
R^2が、フッ素であり；
R^3が、メチルである、請求項１０６に記載の化合物。
【請求項１０９】
R^1が、ハロであり；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^3が、C_1－C_3アルキルである、請求項９８に記載の化合物。
【請求項１１０】
R^1が、ハロであり；
R^2が、ハロであり；
R^3が、C_1－C_3アルキルである、請求項１０９に記載の化合物。
【請求項１１１】
R^1が、フッ素であり；
R^2が、フッ素であり；
R^3が、メチルである、請求項１１０に記載の化合物。
【請求項１１２】
R^1が、フッ素であり；
R^2が、水素およびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^3が、メチルである、請求項１０９に記載の化合物。
【請求項１１３】
R^1が、フッ素であり；
R^2が、水素であり；
R^3が、メチルである、請求項１１２に記載の化合物。
【請求項１１４】
R^1が、メチルであり；
R^2が、水素であり；
R^3が、メチルである、請求項９８に記載の化合物。
【請求項１１５】
R^1が、水素であり；
R^2が、メチルであり；
R^3が、メチルである、請求項９８に記載の化合物。
【請求項１１６】
R^1が、メチルであり；
R^2が、メチルであり；
R^3が、メチルである、請求項９８に記載の化合物。
【請求項１１７】
R^1が、水素、ハロおよびC_1－C_5アルキルからなる群より選択され、前記C_1－C_5アルキルがアルコキシまたは１つ以上のフッ素によって置換されていてもよく；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_5アルキルからなる群より選択され、前記C_1－C_5アルキルがアルコキシまたは１つ以上のフッ素によって置換されていてもよく；
R^3が、１つ以上のアルコキシまたはハロによって置換されていてもよいメチルである、請求項９７に記載の化合物。
【請求項１１８】
R^1が、水素およびフッ素からなる群より選択され；
R^2が、１つ以上のハロにより置換されたC_1－C_3アルキルであり；
R^3が、メチルである、請求項１１７に記載の化合物。
【請求項１１９】
R^1が、水素であり；

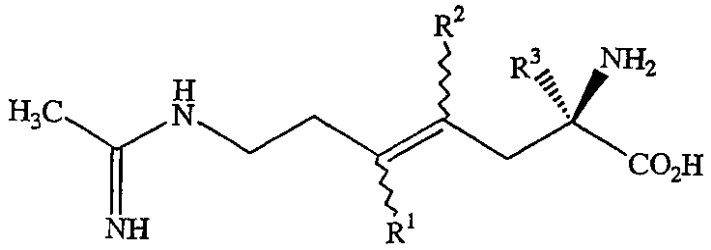
R^2が、CH_2Fであり；
R^3が、メチルである、請求項１１８に記載の化合物。
【請求項１２０】
R^1が、CH_2Fであり；
R^2が、水素であり；
R^3が、メチルである、請求項１１７に記載の化合物。
【請求項１２１】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素であり；
R^3が、CH_2Fである、請求項１１７に記載の化合物。
【請求項１２２】
R^1が、水素であり；
R^2が、メトキシメチルであり；
R^3が、メチルである、請求項１１７に記載の化合物。
【請求項１２３】
R^1が、メトキシメチルであり；
R^2が、水素であり；
R^3が、メチルである、請求項１１７に記載の化合物。
【請求項１２４】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素であり；
R^3が、メトキシメチルである、請求項１１７に記載の化合物。
【請求項１２５】
式ＩＶ：
【化４】



IV

〔式中、R^3は、C_1－C_5アルキルであり、前記C_1－C_5アルキルは、ハロまたはアルコキシにより置換されていてもよく、前記アルコキシは、１つ以上のハロによって置換されていてもよい。〕
で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩。
【請求項１２６】
R^3が、１つ以上のハロにより置換されたC_1－C_5アルキルである、請求項１２５に記載の化合物。
【請求項１２７】
R^3が、１つ以上のフッ素により置換されたC_1－C_5アルキルである、請求項１２６に記載の化合物。
【請求項１２８】
R^3が、１つ以上のハロにより置換されたメチルである、請求項１２６に記載の化合物。
【請求項１２９】
R^3が、１つ以上のフッ素により置換されたメチルである、請求項１２８に記載の化合物。

【請求項１３０】
R^3が、CH_2Fである、請求項１２８に記載の化合物。
【請求項１３１】
R^3が、アルコキシにより置換されたC_1－C_5アルキルである、請求項５９に記載の化合物。
【請求項１３２】
R^3が、メトキシメチルである、請求項１３１に記載の化合物。
【請求項１３３】
R^3が、C_1－C_5アルキルである、請求項１２６に記載の化合物。
【請求項１３４】
R^3が、メチルである、請求項１３２に記載の化合物。
【請求項１３５】
式Ｖ：
【化５】



Ｖ

〔式中、R^1は、水素、ハロおよびC_1－C_5アルキルからなる群より選択され、前記C_1－C_5アルキルは、ハロまたはアルコキシによって置換されていてもよく、前記アルコキシは、１つ以上のハロにより置換されていてもよく；
R^2は、水素、ハロおよびC_1－C_5アルキルからなる群より選択され、前記C_1－C_5アルキルは、ハロまたはアルコキシにより置換されていてもよく、前記アルコキシは、１つ以上のハロによって置換されていてもよく；
R^3は、C_1－C_5アルキルであり、前記C_1－C_5アルキルは、ハロまたはアルコキシにより置換されていてもよく、前記アルコキシは、１つ以上のハロによって置換されていてもよい。〕
で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩。
【請求項１３６】
化合物がＺ異性体である、請求項１３５に記載の化合物。
【請求項１３７】
R^1が、水素、ハロおよびC_1－C_5アルキルからなる群より選択され、前記C_1－C_5アルキルがハロまたはアルコキシにより置換されていてもよく、前記アルコキシが１つ以上のハロによって置換されていてもよく；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_5アルキルからなる群より選択され、前記C_1－C_5アルキルがハロまたはアルコキシにより置換されていてもよく、前記アルコキシが１つ以上のハロによって置換されていてもよく；
R^3が、C_1－C_5アルキルであり、前記C_1－C_5アルキルがハロまたはアルコキシによって置換されていてもよい、請求項１３６に記載の化合物。
【請求項１３８】
R^1が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され、前記C_1－C_5アルキルがハロまたはアルコキシにより置換されていてもよく、前記アルコキシが１つ以上のハロによって置換されていてもよく；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_5アルキルからなる群より選択され；

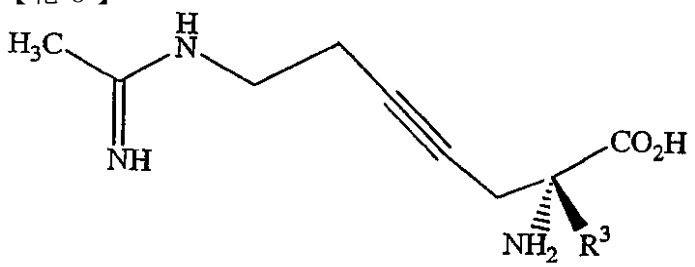
R^3が、C_1－C_5アルキルであり、前記C_1－C_5アルキルがハロまたはアルコキシによって置換されていてもよい、請求項１３７に記載の化合物。
【請求項１３９】
R^1が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^3が、フッ素により置換されていてもよいC_1－C_3アルキルである、請求項１３７に記載の化合物。
【請求項１４０】
R^1が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^3が、C_1－C_5アルキルであり、前記C_1－C_5アルキルがフッ素またはアルコキシによって置換されていてもよい、請求項１３６に記載の化合物。
【請求項１４１】
R^1が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^3が、C_1－C_3アルキルである、請求項１３７に記載の化合物。
【請求項１４２】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^3が、C_1－C_3アルキルである、請求項１３７に記載の化合物。
【請求項１４３】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素およびハロからなる群より選択され；
R^3が、C_1－C_3アルキルである、請求項１４２に記載の化合物。
【請求項１４４】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素およびフッ素からなる群より選択され；
R^3が、C_1－C_3アルキルである、請求項１４３に記載の化合物。
【請求項１４５】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素およびフッ素からなる群より選択され；
R^3が、メチルである、請求項１４４に記載の化合物。
【請求項１４６】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素であり；
R^3が、メチルである、請求項１４５に記載の化合物。
【請求項１４７】
R^1が、水素であり；
R^2が、フッ素であり；
R^3が、メチルである、請求項１４５に記載の化合物。
【請求項１４８】
R^1が、ハロであり；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^3が、C_1－C_3アルキルである、請求項１３７に記載の化合物。
【請求項１４９】
R^1が、ハロであり；
R^2が、ハロであり；
R^3が、C_1－C_3アルキルである、請求項１４８に記載の化合物。
【請求項１５０】
R^1が、フッ素であり；

R^2が、フッ素であり；
R^3が、メチルである、請求項１４９に記載の化合物。
【請求項１５１】
R^1が、フッ素であり；
R^2が、水素およびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^3が、メチルである、請求項１４８に記載の化合物。
【請求項１５２】
R^1が、フッ素であり；
R^2が、水素であり；
R^3が、メチルである、請求項１５１に記載の化合物。
【請求項１５３】
R^1が、メチルであり；
R^2が、水素であり；
R^3が、メチルである、請求項１３７に記載の化合物。
【請求項１５４】
R^1が、水素であり；
R^2が、メチルであり；
R^3が、メチルである、請求項１３７に記載の化合物。
【請求項１５５】
R^1が、メチルであり；
R^2が、メチルであり；
R^3が、メチルである、請求項１３７に記載の化合物。
【請求項１５６】
R^1が、水素、ハロおよびC_1－C_5アルキルからなる群より選択され、前記C_1－C_5アルキルがアルコキシまたは１つ以上のフッ素により置換されていてもよく；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_5アルキルからなる群より選択され、前記C_1－C_5アルキルがアルコキシまたは１つ以上のフッ素により置換されていてもよく；
R^3が、アルコキシまたは１つ以上のハロにより置換されていてもよいC_1－C_5アルキルである、請求項１３６に記載の化合物。
【請求項１５７】
R^1が、水素およびフッ素からなる群より選択され；
R^2が、１つ以上のハロにより置換されたC_1－C_3アルキルであり；
R^3が、メチルである、請求項１５６に記載の化合物。
【請求項１５８】
R^1が、水素であり；
R^2が、CH_2Fであり；
R^3が、メチルである、請求項１５７に記載の化合物。
【請求項１５９】
R^1が、CH_2Fであり；
R^2が、水素であり；
R^3が、メチルである、請求項１５６に記載の化合物。
【請求項１６０】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素であり；
R^3が、CH_2Fである、請求項１５９に記載の化合物。
【請求項１６１】
R^1が、水素であり；
R^2が、メトキシメチルであり；
R^3が、メチルである、請求項１５９に記載の化合物。
【請求項１６２】

R^1が、メトキシメチルであり；
R^2が、水素であり；
R^3が、メチルである、請求項１５６に記載の化合物。
【請求項１６３】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素であり；
R^3が、メトキシメチルである、請求項１５６に記載の化合物。
【請求項１６４】
化合物がＥ異性体である、請求項１３５に記載の化合物。
【請求項１６５】
R^1が、水素、ハロおよびC_1－C_5アルキルからなる群より選択され、前記C_1－C_5アルキルがハロまたはアルコキシにより置換されていてもよく、前記アルコキシが１つ以上のハロによって置換されていてもよく；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_5アルキルからなる群より選択され、前記C_1－C_5アルキルがハロまたはアルコキシにより置換されていてもよく、前記アルコキシが１つ以上のハロによって置換されていてもよく；
R^3が、C_1－C_5アルキルであり、前記C_1－C_5アルキルが１つ以上のハロまたはアルコキシによって置換されていてもよい、請求項１６４に記載の化合物。
【請求項１６６】
R^1が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され、前記C_1－C_5アルキルがハロまたはアルコキシにより置換されていてもよく、前記アルコキシが１つ以上のハロによって置換されていてもよく；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_5アルキルからなる群より選択され；
R^3が、C_1－C_5アルキルであり、前記C_1－C_5アルキルがハロまたはアルコキシによって置換されていてもよい、請求項１６５に記載の化合物。
【請求項１６７】
R^1が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^3が、フッ素によって置換されていてもよいC_1－C_3アルキルである、請求項１６５に記載の化合物。
【請求項１６８】
R^1が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^3が、C_1－C_5アルキルであり、前記C_1－C_5アルキルがフッ素またはアルコキシによって置換されていてもよい、請求項１６５に記載の化合物。
【請求項１６９】
R^1が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^3が、C_1－C_3アルキルである、請求項１６５に記載の化合物。
【請求項１７０】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^3が、C_1－C_3アルキルである、請求項１６５に記載の化合物。
【請求項１７１】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素およびハロからなる群より選択され；
R^3が、C_1－C_3アルキルである、請求項１７０に記載の化合物。
【請求項１７２】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素およびフッ素からなる群より選択され；

R^3が、C_1－C_3アルキルである、請求項１７１に記載の化合物。
【請求項１７３】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素およびフッ素からなる群より選択され；
R^3が、メチルである、請求項１７２に記載の化合物。
【請求項１７４】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素であり；
R^3が、メチルである、請求項１７２に記載の化合物。
【請求項１７５】
R^1が、水素であり；
R^2が、フッ素であり；
R^3が、メチルである、請求項１７３に記載の化合物。
【請求項１７６】
R^1が、ハロであり；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^3が、C_1－C_3アルキルである、請求項１６５に記載の化合物。
【請求項１７７】
R^1が、ハロであり；
R^2が、ハロであり；
R^3が、C_1－C_3アルキルである、請求項１７６に記載の化合物。
【請求項１７８】
R^1が、フッ素であり；
R^2が、フッ素であり；
R^3が、メチルである、請求項１７７に記載の化合物。
【請求項１７９】
R^1が、フッ素であり；
R^2が、水素およびC_1－C_3アルキルからなる群より選択され；
R^3が、メチルである、請求項１７６に記載の化合物。
【請求項１８０】
R^1が、フッ素であり；
R^2が、水素であり；
R^3が、メチルである、請求項１７９に記載の化合物。
【請求項１８１】
R^1が、メチルであり；
R^2が、水素であり；
R^3が、メチルである、請求項１６５に記載の化合物。
【請求項１８２】
R^1が、水素であり；
R^2が、メチルであり；
R^3が、メチルである、請求項１６５に記載の化合物。
【請求項１８３】
R^1が、メチルであり；
R^2が、メチルであり；
R^3が、メチルである、請求項１６５に記載の化合物。
【請求項１８４】
R^1が、水素、ハロおよびC_1－C_5アルキルからなる群より選択され、前記C_1－C_5アルキルがアルコキシまたは１つ以上のフッ素によって置換されていてもよく；
R^2が、水素、ハロおよびC_1－C_5アルキルからなる群より選択され、前記C_1－C_5アルキルがアルコキシまたは１つ以上のフッ素によって置換されていてもよく；

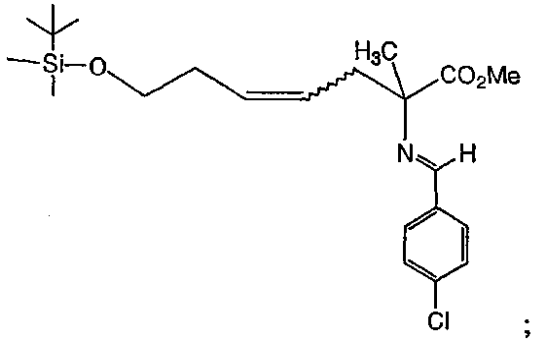
R^3が、１つ以上のアルコキシまたはハロによって置換されていてもよいメチルである、請求項１６４に記載の化合物。
【請求項１８５】
R^1が、水素およびフッ素からなる群より選択され；
R^2が、１つ以上のハロにより置換されたC_1－C_3アルキルであり；
R^3が、メチルである、請求項１８４に記載の化合物。
【請求項１８６】
R^1が、水素であり；
R^2が、CH_2Fであり；
R^3が、メチルである、請求項１８５に記載の化合物。
【請求項１８７】
R^1が、CH_2Fであり；
R^2が、水素であり；
R^3が、メチルである、請求項１８５に記載の化合物。
【請求項１８８】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素であり；
R^3が、CH_2Fである、請求項１８４に記載の化合物。
【請求項１８９】
R^1が、水素であり；
R^2が、メトキシメチルであり；
R^3が、メチルである、請求項１８４に記載の化合物。
【請求項１９０】
R^1が、メトキシメチルであり；
R^2が、水素であり；
R^3が、メチルである、請求項１８４に記載の化合物。
【請求項１９１】
R^1が、水素であり；
R^2が、水素であり；
R^3が、メトキシメチルである、請求項１８４に記載の化合物。
【請求項１９２】
式ＶＩ：
【化６】



VI

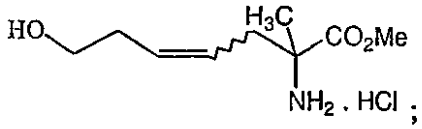
〔式中、R^3は、C_1－C_5アルキルであり、前記C_1－C_5アルキルは、ハロまたはアルコキシにより置換されていてもよく、前記アルコキシは、１つ以上のハロにより置換されていてもよい。〕
で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩。
【請求項１９３】
R^3が、１つ以上のハロにより置換されたC_1－C_5アルキルである、請求項１９２に記載の化合物。

【請求項１９４】
R^3が、１つ以上のフッ素により置換されたC_1－C_5アルキルである、請求項１９３に記載の化合物。
【請求項１９５】
R^3が、１つ以上のハロにより置換されたメチルである、請求項１９３に記載の化合物。
【請求項１９６】
R^3が、１つ以上のフッ素により置換されたメチルである、請求項１９５に記載の化合物。
【請求項１９７】
R^3が、CH_2Fである、請求項１９５に記載の化合物。
【請求項１９８】
R^3が、アルコキシにより置換されたC_1－C_5アルキルである、請求項１９３に記載の化合物。
【請求項１９９】
R^3が、メトキシメチルである、請求項１９８に記載の化合物。
【請求項２００】
R^3が、C_1－C_5アルキルである、請求項１９３に記載の化合物。
【請求項２０１】
R^3が、メチルである、請求項１９９に記載の化合物。
【請求項２０２】
式：
【化７】

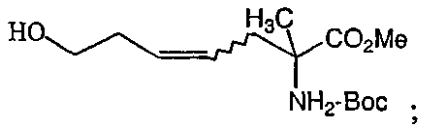


;

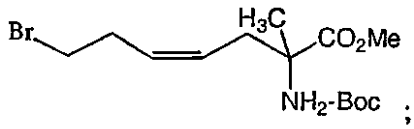
【化８】



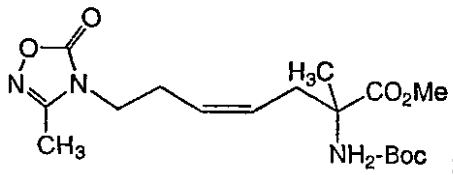
;



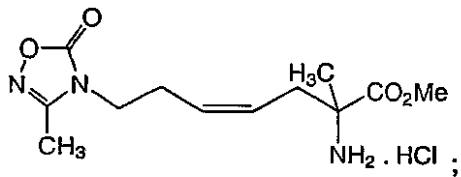
;



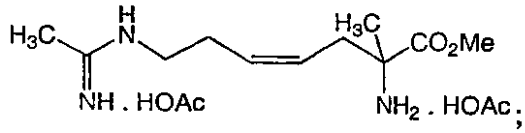
;



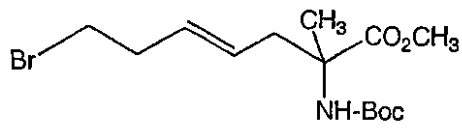
;



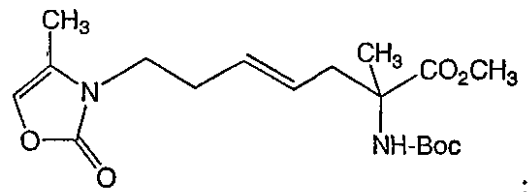
;



;

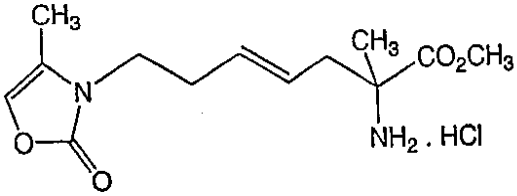


;



；および

【化９】



から選択される新規中間体化合物。

【請求項２０３】

（２Ｒ／Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；

（２Ｒ／Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－

４－ヘプテン酸；
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｒ，４Ｚ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｒ，４Ｅ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－２－エチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－２－フルオロメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－２－メトキシメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｓ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプチン酸；
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－５－フルオロ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－５－フルオロ－２－エチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－５－フルオロ－２－フルオロメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－５－フルオロ－２－メトキシメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－４－フルオロ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｒ／Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－４－フルオロ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｒ／Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－５－フルオロ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｒ／Ｓ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプチン酸；
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－２，５－ジメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－２，４－ジメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－４－フルオロ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－５－フルオロ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－２－メチル－５－フルオロメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－２－メチル－４－フルオロメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｒ／Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｒ／Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－

ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｒ，４Ｚ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｒ，４Ｅ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－２－エチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－２－フルオロメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－２－メトキシメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｓ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプチン酸・二塩酸塩；
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－５－フルオロ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－５－フルオロ－２－エチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－５－フルオロ－２－フロロメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－５－フルオロ－２－メトキシメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－４－フルオロ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｒ／Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－４－フルオロ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｒ／Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－５－フルオロ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｒ／Ｓ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプチン酸・二塩酸塩；
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－２，５－ジメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－２，４－ジメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－４－フルオロ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－５－フルオロ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－２－メチル－５－フルオロメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；および、
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－２－メチル－４－フルオロメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
からなる群より選択される化合物。
【請求項２０４】
メチル－７－［〔ｔ－ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ］－２－［〔（１Ｅ）－（４－クロロフェニル）メチリデン〕アミノ］－２－メチルヘプト－４－エノエート；
メチル（２Ｒ／Ｓ）－２－アミノ－７－ヒドロキシ－２－メチルヘプト－４－エノエート；
メチル（２Ｒ／Ｓ）－２－〔（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ〕－７－ヒドロキシ－２

－メチルヘプト－４－エノエート；
メチル（２Ｒ／Ｓ，４Ｚ）－２－〔（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ〕－７－ブロモ－２－メチルヘプト－４－エノエート；
メチル（２Ｒ／Ｓ，４Ｚ）－２－〔（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ〕－２－メチル－７－（３－メチル－５－オキソ－１，２，４－オキサジアゾール－４（５Ｈ）－イル）ヘプト－４－エノエート；
メチル（２Ｒ／Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－２－メチル－７－（３－メチル－５－オキソ－１，２，４－オキサジアゾール－４（５Ｈ）－イル）ヘプト－４－エノエート・塩酸塩；
メチル（２Ｒ／Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテノエート酸・二酢酸塩；
メチル（２Ｒ／Ｓ，４Ｅ）－２－〔（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ〕－７－ブロモ－２－メチルヘプト－４－エノエート；
メチル（２Ｒ／Ｓ，４Ｅ）－２－〔（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ〕－２－メチル－７－（３－メチル－５－オキソ－１，２，４－オキサジアゾール－４（５Ｈ）－イル）ヘプト－４－エノエート；
メチル（２Ｒ／Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－２－メチル－７－（３－メチル－５－オキソ－１，２，４－オキサジアゾール－４（５Ｈ）－イル）ヘプト－４－エノエート・塩酸塩；
および、
メチル（２Ｒ／Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテノエート・二塩酸塩；
からなる群より選択される新規中間体化合物。
【請求項２０５】
（２Ｒ／Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｒ／Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｒ，４Ｚ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｒ，４Ｅ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－２－エチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－２－フルオロメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－２－メトキシメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｓ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプチン酸；
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－５－フルオロ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－５－フルオロ－２－エチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－５－フルオロ－２－フルオロメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－５－フルオロ－２－メトキシメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；

（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－４－フルオロ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｒ／Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－４－フルオロ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｒ／Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－５－フルオロ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｒ／Ｓ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプチン酸；
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－２，５－ジメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－２，４－ジメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－４－フルオロ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－５－フルオロ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－２－メチル－５－フルオロメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸；
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－２－メチル－４－フルオロメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｒ／Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｒ／Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｒ，４Ｚ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｒ，４Ｅ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－２－エチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－２－フルオロメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－２－メトキシメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｓ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプチン酸・二塩酸塩；
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－５－フルオロ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－５－フルオロ－２－エチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－５－フルオロ－２－フロロメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－５－フルオロ－２－メトキシメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－４－フルオロ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；

（２Ｒ／Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－４－フルオロ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｒ／Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－５－フルオロ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｒ／Ｓ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプチン酸・二塩酸塩；
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－２，５－ジメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－２，４－ジメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－４－フルオロ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－５－フルオロ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－２－メチル－５－フルオロメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；および、
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－２－メチル－４－フルオロメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・二塩酸塩；
からなる群より選択される少なくとも１つの化合物を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

関連出願に対するクロスリファレンス

本出願は、２０００年９月１５日に出願した米国予備出願シリアルＮｏ．６０／２３２，６７４の利益を主張する。

【０００２】

発明の分野

本発明は、２－アミノ－２－アルキル－４－ヘプテン酸およびヘプチン酸誘導体；および、それらの治療における使用；特に、酸化窒素シンターゼ阻害剤としてのそれらの使用に関する。

【０００３】

関連技術

アセチルコリンによって生ずる血管の弛緩が血管内皮に依存することは１９８０年代早期から公知である。内皮誘導弛緩因子（ＥＤＲＦ）は、現在、酸化窒素（ＮＯ）であることが公知であり、酸化窒素シンターゼ（ＮＯＳ）により血管内皮において発生する。血管拡張剤としてのＮＯの活性は、１００年以上にわたって公知である。また、ＮＯは、アミルニトリル、ニトログリセリンおよびその他のニトロ血管拡張剤から誘導される活性種である。ＥＤＲＦがＮＯであることの同定は、ＮＯが酵素ＮＯシンターゼによりアミノ酸Ｌ－アルギニンから合成される生物化学的な経路の発見と符合している。

【０００４】

酸化窒素は、溶解性のグアニレートサイクラーゼの内因性刺激剤である。内皮依存性の弛緩以外に、ＮＯは、食細胞の細胞障害作用および中枢神経系における細胞間連絡を含め、多数の生物学的作用に関与する。

【０００５】

以下のように、少なくとも３つのタイプのＮＯが存在する：
（ｉ）　内皮に局在し、レセプターまたは物理的刺激に応答してＮＯを放出する構成Ca^{++}／カルモジュリン依存性酵素。

【０００６】

（ｉｉ）　脳に局在し、レセプターまたは物理的刺激に応答してＮＯを放出する構成Ca^{++}／カルモジュリン依存性酵素。

【０００７】

（ｉｉｉ）　血管平滑筋、マクロファージ、内皮細胞およびその他多数の細胞のエンドトキシンおよびサイトカインによる活性化後に誘発されるＣａ$^{++}$独立性酵素。一度、発現されると、この誘発性の酸化窒素シンターゼ（以降、“ｉＮＯＳ”と称す）は、長期間継続してＮＯを発生する。

【０００８】

２つの構成酵素の各々によって放出されるＮＯは、数種の生理学的応答に基くエネルギー変換機構として作用する。誘発性の酵素により生産されるＮＯは、腫瘍細胞および侵入微生物に対する細胞毒性分子である。過剰のＮＯ生産の副作用、特に、異常な血管拡張および組織損傷も、また、大部分、ｉＮＯＳにより合成されるＮＯから生ずるようである。

【０００９】

ＮＯがある種の状態、例えば、関節炎の結果として生ずる軟骨の退化に関与するかもしれないという証拠が多数存在し、ＮＯ合成が慢性関節リウマチおよび骨粗しょう症において増大することもまた公知である。

【００１０】

治療用途に提案されているＮＯシンターゼ阻害剤の幾つかは、非選択的であり；それらは、構成および誘発性ＮＯシンターゼの両方を阻害する。このような非選択的なＮＯシンターゼ阻害剤の使用は、構成ＮＯシンターゼの過剰阻害の潜在的に重要な結果、例えば、高血圧および血栓崩壊の恐れならびに組織損傷を含む結果を回避するために多大な注意を払う必要がある。特に、トキシックショック（ｔｏｘｉｃ　ｓｈｏｃｋ）の治療のためのＬ－ＮＭＭＡ（非選択的ＮＯシンターゼ阻害剤）の治療用途の場合、患者は、治療の期間中連続した血圧モニターリングに賦す必要があることが推奨されている。かくして、非選択的ＮＯシンターゼ阻害剤は、適当な予防措置を払う限り、治療用途を有し、ＮＯシンターゼの構成イソフォーム（ｉｓｏｆｏｒｍ）よりもかなり大きい程度、それらが誘発性のＮＯシンターゼを阻害する意味において選択的であるＮＯシンターゼ阻害剤がなお大きい治療有益性を有し、使用しやすいであろう（Ｓ．Ｍｏｎｃａｄａ　ａｎｄ　Ｅ．Ｈｉｇｇｓ，ＦＡＳＥＢ　Ｊ．，９，１３１９－１３３０，１９９５）。

【００１１】

ＰＣＴ国際公開パンフレットＮｏ．ＷＯ９３／１３０５５およびＵ．Ｓ．特許Ｎｏ．５，１３２，４５３は、そこに記載されている場合に、その開示をここでそれらの全体を参考とすることによって本明細書に組込むが、酸化窒素合成を阻害し、酸化窒素シンターゼの誘発性イソフォームを優先的に阻害する化合物を開示している。

【００１２】

ＰＣＴ国際公開パンフレットＮｏ．ＷＯ９５／２５７１７は、誘発性の酸化窒素シンターゼを阻害するのに有用であるある種のアミジノ誘導体を開示している。阻害剤の構造に１つ以上の剛性化要素（ｒｉｇｉｄｉｆｙｉｎｇ　ｅｌｅｍｅｎｔｓ）を加えることによってＮＯＳ阻害剤の効力および選択性を改善する試みが多数なされている。Ｙ．Ｌｅｅ　ｅｔ　ａｌ．，（Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．７，１０９７（１９９９））およびＲ．Ｊ．Ｙｏｕｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，（Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．１０，５９７（２０００））による刊行物は、１つ以上の炭素－炭素二重結合によりコンホメーションに剛性を課すことは、ＮＯＳ阻害剤に選択性を付与するための好ましいアプローチではないことを教示している。

【００１３】

発明の概要

さて、骨粗しょう症のモデルであるヒト軟骨体外移植組織検定に非常に有効な利点を有する化合物が見出された。

【００１４】

本発明は、炭素－炭素二重結合が剛性化要素として使用することができ、生ずる化合物が誘発性のＮＯＳの阻害に対して予想だにしえなかった潜在能および選択性を有することを立証する。

【００１５】

さらに、Ｙ．Ｌｅｅ　ｅｔ　ａｌ（Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．７，１０９７（１９９９））は、炭素－炭素二重結合がアルギニン骨格を拘束するために使用される時、炭素骨組みをｃｉｓまたはＺ配向に位置させる幾何異性体がＮＯＳとあまり好ましい相互作用を生じないことを教示している。対照的に、ｔｒａｎｓまたはＥコンフィギュレーションに炭素骨組みを位置させるアルギニンのオレフィン誘導体は、良好な基質である。本発明は、炭素－炭素二重結合が誘発性のＮＯＳに好ましい相互作用を付与し、生ずる化合物が構成イソフォームに優り誘発性のＮＯＳの阻害に対して予想だにしえなかった潜在能および選択性を有することを立証する。

【００１６】

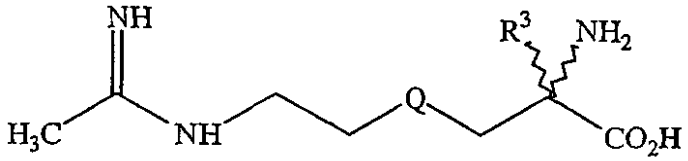
さらに、本発明の化合物は、骨粗しょう症のモデルであるヒト軟骨体外移植組織検定においてｉＮＯＳ阻害剤として非常に有効な利点を有する。それと同時に、本発明の化合物は、特に、ＷＯ９３／１３０５５の化合物との比較において、驚くべきことに、試験システムのある種の非標的器官に侵入しにくい。標的器官（軟骨）とその他の器官との間で予想されるアクセスにおけるこの驚くべ差異は、本発明の化合物の予想だにしえなかった利点である。

【００１７】

広い態様において、本発明の化合物は、式：

【００１８】

【化１０】





【００１９】

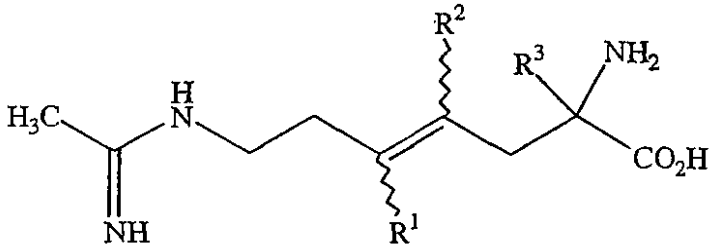
〔式中、Ｒ^{1}は、水素；ハロ；Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキル；および、アルコキシまたは１つ以上のハロによって置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキルからなる群より選択され；
Ｒ^{2}は、水素；ハロ；Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキル；および、アルコキシまたは１つ以上のハロによって置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキルからなる群より選択され；
Ｒ^{3}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキル；または、アルコキシまたは１つ以上のハロによって置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキルである。〕
によって表される。

【００２０】

式Ｉによって表される実施態様において、本発明は、式：

【００２１】

【化１１】



Ｉ

【００２２】

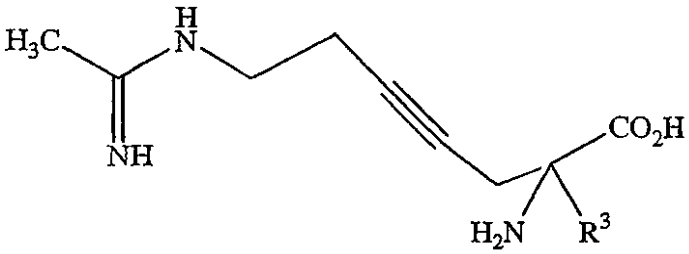
〔式中、Ｒ[1]は、水素；ハロ；Ｃ[1]－Ｃ[5]アルキル；および、アルコキシまたは１つ以上のハロによって置換されたＣ[1]－Ｃ[5]アルキルからなる群より選択され；　Ｒ[2]は、水素；ハロ；Ｃ[1]－Ｃ[5]アルキル；および、アルコキシまたは１つ以上のハロによって置換されたＣ[1]－Ｃ[5]アルキルからなる群より選択され；
Ｒ[3]は、Ｃ[1]－Ｃ[5]アルキル；または、アルコキシまたは１つ以上のハロによって置換されたＣ[1]－Ｃ[5]アルキルである。〕
で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩に係る。

【００２３】

式ＩＩによって表される実施態様において、本発明は、式：

【００２４】

【化１２】



Ⅱ

【００２５】

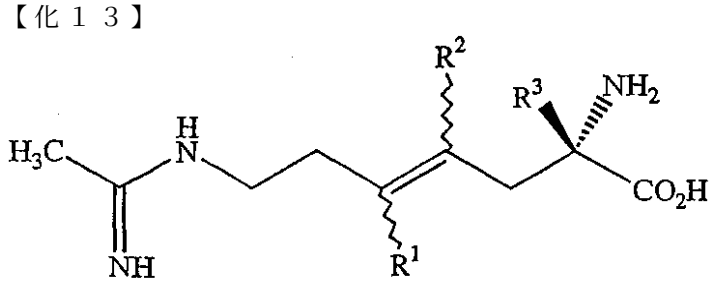
〔式中、Ｒ[3]は、Ｃ[1]－Ｃ[5]アルキルであり、前記Ｃ[1]－Ｃ[5]アルキルはハロまたはアルコキシにより置換されていてもよく、前記アルコキシは、１つ以上のハロにより置換されていてもよい。〕
で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩に係る。

【００２６】

式ＩＩＩによって表される実施態様において、本発明は、式：

【００２７】

【化１３】



Ⅲ

【００２８】

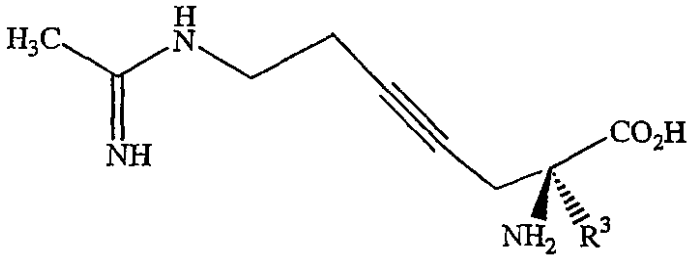
〔式中、R^1は、水素；ハロ；C_1－C_5アルキル；および、アルコキシまたは１つ以上のハロによって置換されたC_1－C_5アルキルからなる群より選択され；
R^2は、水素；ハロ；C_1－C_5アルキル；および、アルコキシまたは１つ以上のハロによって置換されたC_1－C_5アルキルからなる群より選択され；
R^3は、C_1－C_5アルキル；または、アルコキシまたは１つ以上のハロによって置換されたC_1－C_5アルキルである。〕
で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩に係る。

【００２９】

式ＩＶによって表される実施態様において、本発明は、式：

【００３０】

【化１４】



IV

【００３１】

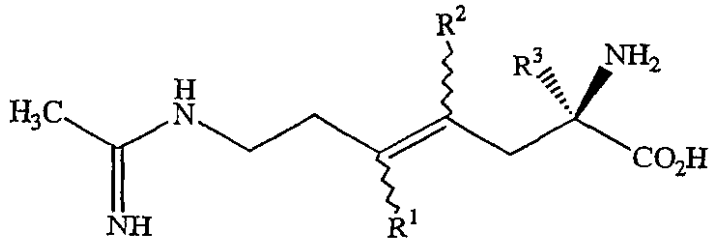
〔式中、R^3は、C_1－C_5アルキルであり、前記C_1－C_5アルキルはハロまたはアルコキシにより置換されていてもよく、前記アルコキシは、１つ以上のハロにより置換されていてもよい。〕
で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩に係る。

【００３２】

式Ｖによって表される実施態様において、本発明は、式：

【００３３】

【化１５】



V

【００３４】

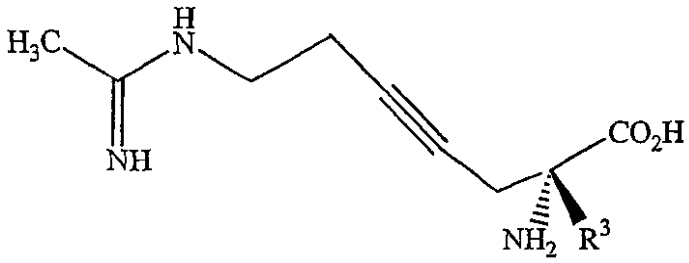
〔式中、R^1は、水素；ハロ；C_1－C_5アルキル；および、アルコキシまたは１つ以上のハロによって置換されたC_1－C_5アルキルからなる群より選択され；
R^2は、水素；ハロ；C_1－C_5アルキル；および、アルコキシまたは１つ以上のハロによって置換されたC_1－C_5アルキルからなる群より選択され；
R^3は、C_1－C_5アルキル；または、アルコキシまたは１つ以上のハロによって置換されたC_1－C_5アルキルである。〕
で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩に係る。

【００３５】

式ＶＩによって表される実施態様において、本発明は、式：

【００３６】

【化１６】



VI

【００３７】
〔式中、R^3は、C_1－C_5アルキルであり、前記C_1－C_5アルキルはハロまたはアルコキシにより置換されていてもよく、前記アルコキシは、１つ以上のハロにより置換されていてもよい。〕
で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩に係る。
【００３８】
広い態様において、本発明は、新規化合物；医薬組成物；新規化合物を製造するための方法；医薬組成物を製造するための方法；および、酸化窒素シンターゼの構成イソフォームに優り酸化窒素シンターゼの誘発性イソフォームを優先的に阻害または調節する化合物を投与することによりこのような阻害または調節を必要とする患者において酸化窒素合成を阻害または調節するために前記化合物および組成物を使用する方法に係る。本発明のもう１つの目的は、そのような低下させる必要のある患者において酸化窒素レベルを低下させることである。本化合物は、活性を阻害する有用な酸化窒素シンターゼを有し、酸化窒素の合成または過剰合成が寄与する部分を形成する病気または状態の治療または予防において有用であることが期待される。
【００３９】
本発明の化合物は、とりわけ、患者の炎症を治療するため、または、その他の酸化窒素シンターゼ媒介疾患、例えば、痛みおよび頭痛の治療における鎮痛剤として有用であろう。本発明の化合物は、急性および慢性の両方の細胞起源（侵害受容または神経疾患のいずれか）を含め痛みを治療するのに有用であり、そのために、一般的なＮＳＡＩＤ、オピオイド鎮痛剤またはある種の抗痙攣剤が従来投与されている神経障害性痛みを含む状況において使用することができる。
【００４０】
本発明の化合物を合成するために有用な新規中間体も本発明の範囲内に含まれる。
【００４１】
本発明の化合物がＬ－アルギニンからのＮＯ生産を阻害するのに利点を提供するであろう状態としては、関節炎状態が挙げられる。例えば、本発明の化合物は、関節炎、例えば、慢性関節リウマチ、脊椎炎、痛風関節炎、骨関節炎、全身性エリテマトーデス、若年性関節炎、急性関節リウマチ、腸疾患性関節炎（ｅｎｔｅｒｏｐａｔｈｉｃ ａｒｔｈｒｉｔｉｓ）、神経性関節炎、乾癬性関節炎および化膿性関節炎を治療するのに有用であろうが、これらに限定されるものではない。
【００４２】
本発明の化合物は、さらに、ぜん息；気管支炎；月経性痙攣（例えば、月経困難）；早期分娩；腱炎；滑液嚢炎；皮膚関連状態、例えば、乾癬、湿疹、火傷、日焼け、皮膚炎；膵炎；肝炎；および、手術後の炎症、例えば、白内障手術および屈折性手術のような眼の手術による炎症等の治療において有用である。本発明の化合物は、また、胃腸管状態、例えば、炎症性腸疾患、クローン病、胃炎、刺激性腸炎症候群および潰瘍性結腸炎を治療するために有用であろう。
【００４３】

本発明の化合物は、血管疾患；片頭痛；動脈周囲炎；甲状腺炎；再生不良性貧血；ホジキン病；硬皮症；リウマチ熱；タイプＩ糖尿病；神経筋接合部疾患、例えば、重症筋無力症；白質疾患、例えば、多発硬化症；サルコイドーシス；ネフローゼ症候群；ベーチェット症候群；多発筋炎；歯ぎん炎；腎炎；過敏症；手術後に生ずる腫脹；心筋虚血等の炎症および組織損傷を治療するのに有用であろう。

【００４４】

本化合物は、また、眼の病気、例えば、緑内障、網膜炎、網膜症、ブドウ膜炎、眼の光恐怖症；および、眼組織の急性損傷に伴う炎症および痛みの治療においても有用であろう。本発明の化合物の使用のうち、緑内障、特に、緑内障が酸化窒素の生産によって生ずる、例えば、酸化窒素媒介神経損傷の治療が特に重要である。本化合物は、また、肺の炎症、例えば、ウイルス感染および膵嚢胞性繊維炎に伴う肺炎症の治療において有用であろう。本化合物は、また、ある種の神経系疾患、例えば、アルツハイマー病を含め皮質性痴呆；および、発作、虚血および外傷により生ずる中枢神経系損傷の治療のために有用であろう。これら化合物は、また、アレルギー性鼻炎、呼吸窮迫症候群、内毒素ショック症候群およびアテローム性動脈硬化症の治療において有用であろう。本化合物は、また、痛み、術後の痛み、歯痛、筋肉痛、側頭下顎関節疼痛機能不全症候群によって生ずる痛み、癌によって生ずる痛み等の治療においても有用であろう。本化合物は、痴呆、例えば、アルツハイマー病の予防に対して有用であろう。

【００４５】

ヒト治療に対して有用である以外に、これら化合物は、また、哺乳動物およびその他の脊椎動物を含め、ペット動物、外来動物および家畜動物の獣医学的治療のために有用である。さらに好ましい動物としては、馬、犬および猫が挙げられる。

【００４６】

本化合物は、また、一部または完全に、その他の慣用的な抗炎症療法の代わりに、例えば、ステロイド、ＮＳＡＩＤｓ、ＣＯＸ－２選択性阻害剤、マトリックスメタロプロテナーゼ阻害剤、５－リポキシゲナーゼ阻害剤、LTB_4アンタゴニストおよびLTA_4加水分解酵素阻害剤とともに、同時療法において使用することができる。

【００４７】

本発明の化合物がＮＯ阻害を阻害するのに利点を提供するであろうその他の状態としては、心臓血管虚血；糖尿病（タイプＩまたはタイプＩＩ）；うっ血性心不全；心筋炎；アテローム性動脈硬化症；片頭痛；緑内障；大動脈動脈瘤；逆流食道炎；下痢；刺激性腸炎症候群；嚢胞性繊維症；気腫；ぜん息；気管支炎；痛覚過敏（異痛）；大脳虚血（巣状虚血、血栓性発作）；およびグローバルな虚血（例えば、心動停止に対して２次）；多発硬化症；および、ＮＯにより媒介されるその他の中枢神経系疾患、例えば、パーキンソン病が挙げられる。ＮＯ阻害が有用でありうるさらなる神経退化疾患としては、例えば、低酸素症、低血糖症、てんかんのような疾患における神経退化または神経壊死が挙げられ、中枢神経系（ＣＮＳ）の場合においては、外傷（例えば、脊髄および頭部損傷）；高圧酸素痙攣および毒性；痴呆、例えば、初老期痴呆およびＡＩＤＳ－関連痴呆；悪液質；シドナム舞踏病；ハンチントン病；筋萎縮性側索硬化；コルサコフ病；脳血管障害に関連する精神薄弱；不眠症；精神分裂症；うつ病；月経前症候群（ＰＭＳ）に付随するうつ病またはその他の症状が挙げられる。

【００４８】

本発明の化合物により有益に治療されるであろうなおその他の疾患または状態としては、遅延アヘン誘導体鎮痛剤を必要とする患者におけるアヘン誘導寛容；および、ベンゾジアゼピンを服用している患者におけるベンゾジアゼピン寛容；その他の中毒性の挙動、例えば、ニコチン中毒、アルコール中毒および摂食障害の予防治療が挙げられる。本発明の化合物および方法は、また、薬剤禁断症状の治療または予防において、例えば、アヘン、アルコールまたは煙草中毒の禁断症状の治療または予防において有用である。本化合物は、また、抗菌剤または抗ウイルス剤と治療上組合せる時、組織損傷を予防するのに有用となりうる。

【００４９】
本発明の化合物は、また、多種多様な薬剤によって誘発される敗血症性および／または毒性出血促進性のショック；サイトカイン、例えば、ＴＮＦ、ＩＬ－１およびＩＬ－２による治療に付随する全身性低血圧症を含め、Ｌ－アルギニンからのＮＯ生産の阻害において；および、移植治療における短期間の免疫抑制に対するアジュバントとして有用であろう。

【００５０】
本発明の化合物は、癌、例えば、結腸直腸癌；および、胸部、肺、前立腺、嚢、頚および皮膚癌の予防または治療のために有用である。本発明は、さらに、新生物形成治療および予防のための本発明の化合物の使用に係る。本発明の化合物および方法によって治療可能かまたは予防可能であろう新生物形成としては、脳癌；骨癌；白血病、例えば、慢性リンパ球白血病；リンパ腫；上皮細胞誘導新生物（上皮カルチノーマ）、例えば、基底細胞カルチノーマ、アデノカルチノーマ；胃腸管癌、例えば、口唇癌、口内癌；食道癌、小腸癌および胃癌、大腸癌；肝臓癌；膀胱癌；膵臓癌；尿生殖器癌、例えば、卵巣癌、子宮癌、陰門癌；および、肺癌、胸部癌および皮膚癌、例えば、扁平上皮細胞癌、黒色腫および基底細胞癌；前立腺癌；腎臓細胞カルチノーマ；および、身体全体の上皮細胞に影響を及ぼすその他公知の癌が挙げられる。本発明の化合物は、間葉誘導新生物の治療に対して同様に有効であろう。好ましくは、治療される新生物は、胃腸管癌；肝臓癌；膀胱癌；膵臓癌；卵巣癌；前立腺癌；子宮癌；陰門癌；肺癌；胸部癌および皮膚癌；例えば、扁平上皮細胞癌および基底細胞癌から選択される。本化合物および方法は、また、放射線療法で生ずる繊維症を治療するために使用することもできる。本化合物および方法は、家族性腺腫ポリープ症（ＦＡＰ）にかかった患者を含め、腺腫ポリープを有する患者を治療するために使用することができる。また、本化合物および方法は、ＦＡＰの危険性のある患者にポリープが形成されるのを予防するために使用することができる。

【００５１】
本発明化合物のもう１つの抗新生物形成剤との共同治療は、治療効能に必要とされる副作用を生ずる薬剤の治療用量を低下させることによるかまたは副作用を生ずる薬剤によって生ずる毒性副作用の症状を直接低下させることにより、相乗効果を生ずるか、あるいは、化学療法に伴う毒性副作用を低下させるであろう。本発明の化合物は、さらに、副作用を低下させるかまたは効能を高めるために放射線療法に対しての補助として有用であろう。本発明において、本発明の化合物と治療上組合せることのできるもう１つの薬剤としては、酵素シクロオキシゲナーゼ－２（“ＣＯＸ－２”）を阻害することのできるいずれの治療剤をも挙げられる。好ましくは、このようなＣＯＸ－２阻害剤は、酵素シクロオキシゲナーゼ－１（“ＣＯＸ－１”）に関して選択的にＣＯＸ－２を阻害する。このようなＣＯＸ－２阻害剤は、“ＣＯＸ－２選択的阻害剤”として公知である。さらに好ましくは、本発明の化合物は、ＣＯＸ－２選択的阻害剤と治療上組合せることができ、ＣＯＸ－２選択的阻害剤は、インビトロ試験において、ＣＯＸ－１の阻害に関して少なくとも１０：１の比でＣＯＸ－２を阻害し、さらに好ましくは、少なくとも３０：１、なおさらに好ましくは、少なくとも５０：１で阻害する。本発明の化合物と治療上組合せて有用なＣＯＸ－２選択的阻害剤としては、セレコキシブ、バルデコキシブ、デラコキシブ、エトリコキシブ、ロフェコキシブ、ＰＣＴ特許出願Ｎｏ．ＷＯ００／２４７１９に記載されているＡＢＴ－９６３（２－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－（３－ヒドロキシ－３－メチル－１－ブトキシ）－５－〔４－（メチルスルホニル）フェニル－３（２Ｈ）－ピリダジノン；または、メロキシカムが挙げられる。本発明の化合物は、また、ＣＯＸ－２選択的阻害剤のプロドラッグ、例えば、パレコキシブとの治療上の組合せにおいて使用して有益である。

【００５２】
本発明の化合物との組合せにおいて有用であろうもう１つの化学療法剤は、例えば、以下の非包括的および非限定的リストから選択することができる。
アルファー－ジフルオロメチルオルニチン（ＤＦＭＯ）、５－ＦＵ－フィブリノーゲン、

アカンチホル酸（ａｃａｎｔｈｉｆｏｌｉｃ ａｃｉｄ）、アミノチアジアゾール、ブレキナーナトリウム、カルモフール、Ｃｉｂａ－Ｇｅｉｇｙ ＣＧＰ－３０６９４、シクロペンチルシトシン、シタラビンホスフェートステアレート、シタラビン共役体、Ｌｉｌｌｙ ＤＡＴＨＦ、Ｍｅｒｒｅｌ Ｄｏｗ ＤＤＦＣ、デザグアニン、ジデオキシシチジン、ジデオキシグアノシン、ジドックス、Ｙｏｓｈｉｔｏｍｉ ＤＭＤＣ、ドキシフルリジン、Ｗｅｌｌｃｏｍｅ ＥＨＮＡ，Ｍｅｒｃｋ ＆ Ｃｏ．ＥＸ－０１５、ファザラビン、フロキスウリジン、フルダラビンホスフェート、５－フルオロウラシル、Ｎ－（２’－フラニジル）－５－フルオロウラシル、Ｄａｉｉｃｈｉ Ｓｅｉｙａｋｕ ＦＯ－１５２、イソプロピルピロリジン、Ｌｉｌｌｙ ＬＹ－１８８０１１、Ｌｉｌｌｙ ＬＹ－２６４６１８、メトベンザプリム、メトトレキセート、Ｗｅｌｌｃｏｍｅ ＭＺＰＥＳ、ノルスペルミジン、ＮＣＩ ＮＳＣ－１２７７１６、ＮＣＩ ＮＳＣ－２６４８８０、ＮＣＩ ＮＳＣ－３９６６１、ＮＣＩ ＮＳＣ－６１２５６７、Ｗａｒｎｅｒ－Ｌａｍｂｅｒｔ ＰＡＬＡ、ペントスタチン、ピルトレキシム、プリカマイシン、Ａｓａｈｉ Ｃｈｅｍｉｃａｌ ＰＬ－ＡＣ，Ｔａｋｅｄａ ＴＡＣ－７８８、チオグアニン、チアゾフリン、エルバモント ＴＩＦ、トリメトレキセート、チロシンキナーゼ阻害剤、チロシン蛋白質キナーゼ阻害剤、Ｔａｉｈｏ ＵＦＴ、ウリシチン、Ｓｈｉｏｎｏｇｉ ２５４－Ｓ、アルドーホスファミド類縁体、アルトレタミン、アナキシロン、Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ Ｍａｎｈｅｉｍ ＢＢＲ－２２０７、ベスタブシル、ブドチタン、Ｗａｋｕｎａｇａ ＣＡ－１０２、カルボプラチン、カルムスチン、Ｃｈｉｎｏｉｎ－１３９、Ｃｈｉｎｏｉｎ－１５３、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｙａｎａｍｉｄ ＣＬ－２８６５５８、Ｓａｎｏｆｉ ＣＹ－２３３、シプラテート、Ｄｅｇｕｓｓａ Ｄ－１９－３８４、Ｓｕｍｉｔｏｍｏ ＤＡＣＨＰ（Ｍｙｒ）$_2$、ジフェニルスピロムスチン、二白金シトスタチック、Ｅｒｂａ ジスタマイシン誘導体、Ｃｈｕｇａｉ ＤＷＡ－２１１４Ｒ、ＩＴＩＥ０９、エルムスチン、Ｅｒｂａｍｏｎｔ ＦＣＥ－２４５１７、エストラムスチンホスフェートナトリウム、フォテムスチン、Ｕｎｉｍｅｄ Ｇ－６－Ｍ、Ｃｈｉｎｏｉｎ ＧＹＫＩ－１７２３０、ヘプサル－ファム、イフォスファミド、イプロプラチン、ロムスチン、マフォファミド、ミトラクトール、Ｎｉｐｐｏｎ Ｋａｙａｋｕ ＮＫ－１２１、ＮＣＩ ＮＳＣ－２６４３９５、ＮＣＩ ＮＳＣ－３４２２１５、オキサリプラチン、Ｕｐｊｏｈｎ ＰＣＮＵ，プレドニムスチン、Ｐｒｏｔｅｒ ＰＴＴ－１１９、ラニムスチン、セムスチン、ＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ ＳＫ＆Ｆ－１０１７７２、Ｙａｋｕｌｔ Ｈｏｎｓｈａ ＳＮ－２２、スピロムスーチン、Ｔａｎａｂｅ－Ｓｅｉｙａｋｕ ＴＡ－０７７、タウロムスチン、テモゾロマイド、テロキシロン、テトラプラチン、トリメラモール、Ｔａｉｈｏ ４１８１－Ａ、アクラルビシン、アクチノマイシン Ｄ、アクチノプラノン、Ｅｒｂａｍｏｎｔ ＡＤＲ－４５６、エアロプリシニン誘導体、Ａｊｉｎｏｍｏｔｏ ＡＮ－２０１－ＩＩ、Ａｊｉｎｏｍｏｔｏ ＡＮ－３、Ｎｉｐｐｏｎ Ｓｏｄａ アニソマイシン、アントラサイクリン、アジノーマイシン－Ａ、ビスカベリン、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｅｙｅｒｓ ＢＬ－６８５９、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ ＢＭＹ－２５０６７、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｅｙｅｒｓ ＢＭＹ－２５５５１、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｅｙｅｒｓ ＢＭＹ－２６６０５、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｅｙｅｒｓ ＢＭＹ－２７５５７、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｅｙｅｒｓ ＢＭＹ－２８４３８、ブレオマイシンサルフェート、ブリョスタチン－１、Ｔａｉｈｏ Ｃ－１０２７、カリケマイシン、クロモキシマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、Ｋｙｏｗａ Ｈａｋｋｏ ＤＣ－１０２、Ｋｙｏｗａ Ｈａｋｋｏ ＤＣ－７９、Ｋｙｏｗａ Ｈａｋｋｏ ＤＣ－８８Ａ、Ｋｙｏｗａ Ｈａｋｋｏ ＤＣ８９－Ａ１、Ｋｙｏｗａ Ｈａｋｋｏ ＤＣ９２－Ｂ、ジトリサルバイシン Ｂ、Ｓｈｉｏｎｏｇｉ ＤＯＢ－４１、ドキソルビシン、ドキソルビシン－フィブリノーゲン、エルサマイシン－Ａ、エピルビシン、エルブスタチン、エソルビシン、エスペラマイシン－Ａ１、エスペラマイシン－Ａ１ｂ、Ｅｒｂａｍｏｎｔ ＦＣＥ－２１９５４、Ｆｕｊｉｉｓａｗａ ＦＫ－９７３、フォストリエシン、Ｆｕｊｉｓａｗａ ＦＲ－９００４８２、グリドバクチン、グレガチン－Ａ、グリンカマイシン、ヘルビマイシン、イダルビシン、イルジンス、カズサマイシン、ケサリロジン、Ｋｙ

owa Hakko KM－５５３９、Kirin Brewery KRN－８６０２、Kyowa Hakko KT－５４３２、Kyowa Hakko KT－５５９４、Kyowa Hakko KT－６１４９、American Cyanamid LL－D４９１９４、Meiji Seika ME ２３０３、メノガリル、マイトマイシン、ミトキサントロン、SmithKline M－TAG、ネオエナクチン、Nippon Kayaku NK－３１３、Nippon Kayaku NKT－０１、ＳＲＩインターナショナル ＮＳＣ－３５７７０４、オキサリシン、オキサウノマイシン、ペプロマイシン、ピラチン、ピラルビシン、ポロトラマイシン、ピリンダマイシン Ａ、Tobishi RA－I、ラパマイシン、リゾキシン、ロドルビシン、シバノマイシン、シウエンマイシン、Sumitomo SM－５８８７、Snow Brand SN－７０６、Snow Brand SN－０７、ソランギシン－Ａ、スパルソマイシン、SS Pharmaceutical SS－２１０２０、SS Pharmaceutical SS－７３１３B、SS Pharmaceutical SS－９８１６B、ステフィマイシン B、Taiho ４１８１－２、タリソマイシン、Takeda TAN－８６８Ａ、テルペンテシン、トラジン、トリクロザリン Ａ、Upjohn U－７３９７５、Kyowa Hakko UCN－１００２８Ａ、Fujisawa WF－３４０５、Yoshitomi Y－２５０２４ゾルビシン、アルファー－カロテン、アルファー－ジフルオロメチル－アルギニン、アシトレチン、バイオテック ＡＤ－５、Kyorin AHC－５２、アルストニン、アモナフィド、アンフェチニル、アムサクライン、アンギオスタット、アンキノマイシン、アンチ－ネオプラストン Ａ１０、アンチネオプラストン Ａ２、アンチネオプラストン Ａ３、アンチネオプラストン Ａ５、アンチネオプラストン ＡＳ２－１、Henkel APD、アフィジコリングリシネート、アスパラギナーゼ、アバロール、バッカリン、バトラシリン、ベンフルロン、ベンゾトリプト、Ipsen－Beaufour BIM－２３０１５、ビサントレン、Bristo－Meyers BMY－４０４８１、ベスターボロン－１０、ブロモフォスファミド、Wellcome BW－５０２、Wellcome BW－７７３、カラセミド、カルメチゾール塩酸塩、Ajinomoto CDAF、クロロスルファキノキサロン、Chemex CHX－２０５３、Chemex CHR－１００、Warner－Lambert CI－９２１、Warner－Lambert CI－９３７、Warner－Lambert CI－９４１、Warner－Lambert CI－９５８、クランフェヌル、クラビリデノン、ＩＣＮ化合物１２５９、ＩＣＮ化合物４７１１、コントラカン、Yakult Honsha CPT－１１、クリスナトール、クラダーム、シトカラシン B、シタラビン、シトシチン、Merz D－６０９、DABIS マレエート、ダカルバジン、ダテリプチニウム、ディデムニン－B、ジハエマトポルフィリンエーテル、ジヒドロレンペロン、ジナリン、ジスタマイシン、Toyo Pharmar DM－３４１、Toyo Pharmar DM－７５、Daiichi Seiyaku DN－９６９３、エリプラビン、エリプチニウムアセテート、Tsumura EPMTC、エルゴタミン、エトポサイド、エトレチネート、フェンレチニド、Fujisawa FR－５７７０４、硝酸ガリウム、ゲンクワダフィニン、Chugai GLA－４３、Glaxo GR－６３１７８、グリフフォラン ＮＭＦ－５Ｎ、ヘキサデシルホスホコリン、Green Cross HO－２２１、ホモハリントニン、ヒドロキシ尿素、BTG ICRF－１８７、イルモフォシン、イソグルタミン、イソトレチノイン、Otsuka JI－３６、Ramot K－４７７、Otsuka K－７６COONa、Kureha Chemical K－AM、MECT Corp KI－８１１０、American Cyanamid L－６２３、ロイコレグニン、ロニダミン、Lundbeck KU－２３－１１２、Lilly LY－１８６６４１、NCI（US） MAP、マリシン、Merrel Dow MDL－２７０４８、Medco REDR－３４０、メルバロン、メロシアニン誘導体、メチルアニリノアクリジン、Moluecular Genetics MGI－１３６、ミナクチビン、ミトナフィド、ミトキドン、モピダモール、モトレチニド、Zenyaku Kogyo MST－１

６、Ｎ－（レチノイル）アミノ酸、Ｎｉｓｓｈｉｎ Ｆｌｏｕｒ Ｍｉｌｌｉｎｇ Ｎ－０２１、Ｎ－アシル化されたデヒドロアラニン、ナファザトロム、Ｔａｉｓｈｏ ＮＣＵ－１９０、ノコダゾール誘導体、ノルモサング、ＮＣＩ ＮＣＳ－１４５８１３、ＮＣＩ ＮＳＣ－３６１４５６、ＮＣＩ ＮＳＣ－６０４７８２、ＮＣＩ ＮＳＣ９５５８０、オクトレオチド、Ｏｎｏ ＯＮＯ－１１２、オキザノシン、Ａｋｚｏ Ｏｒｇ－１０１７２、パンクラチスタチン、パゼリプチン、Ｗａｒｎｅｒ－Ｌａｍｂｅｒｔ ＰＤ－１１１７０７、Ｗａｒｎｅｒ－Ｌａｍｂｅｒｔ ＰＤ－１１５９３４、Ｗａｒｎｅｒ－ｌａｍｂｅｒｔ ＰＤ－１３１１４１、Ｐｉｅｒｒｅ ｆａｂｒｅ ＰＥ－１００１、ＩＣＲＴペプチド Ｄ、ピロキサントロン、ポリヘマトポルフィリン、ポリプレン酸（ｐｏｌｙｐｒｅｉｃ ａｃｉｄ）、Ｅｆａｍｏｌポルフィリン、プロビマン、プロカルバジン、プログルミド、インビトロンプロテアーゼネキシンＩ、Ｔｏｂｉｓｈｉ ＲＡ－７００、ラゾキサン、Ｓａｐｐｏｒｏ Ｂｒｅｗｅｒｙ ＲＢＳ、レストリクチン－Ｐ、レテリプチン、レチノン酸（ｒｅｔｉｎｏｉｃ ａｃｉｄ）、Ｒｈｏｎｅ－Ｐｏｕｌｅｎｅ ＲＰ－４９５３２、Ｒｈｏｎｅ－Ｐｏｕｌｅｎｅ ５６９７６、ＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ ＳＫ＆Ｆ－１０４８６４、Ｓｕｍｉｔｏｍｏ ＳＭ－１０８、Ｋｕｒａｒａｙ ＳＭＡＮＣＳ、ＳｅａＰｈａｒｍ ＳＰ－１００９４、スパトール、スピロシクロプロパン誘導体、スピロゲルマニウム、Ｕｎｉｍｅｄ、ＳＳ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ ＳＳ－５５４、ストリポルジノン、スチポルジノン、Ｓｕｎｔｏｒｙ ＳＵＮ ０２３７、Ｓｕｎｔｏｒｙ ＳＵＮ ２０７１、スーパーオキシドディスミューゼ、Ｔｏｙａｍａ Ｔ－５０６、Ｔｏｙａｍａ Ｔ－６８０、タキソール、Ｔｅｉｊｉｎ ＴＥＩ－０３０３、テニポサイド、タリブラスチン、Ｅａｓｔｍａｎ Ｋｏｄａｋ ＴＪＢ－２９、トコトリエノール、トポスチン、Ｔｅｉｊｉｎ ＴＴ－８２、Ｋｙｏｗａ Ｈａｋｋｏ ＵＣＮ－０１、Ｋｙｏｗａ Ｈａｋｋｏ ＵＣＮ－１０２８、ウクレイン、Ｅａｓｔｍａｎ Ｋｏｄａｋ ＵＳＢ－００６、ビンブラスチンサルフェート、ビンクリスチン、ビンデシン、ビネストラアミド、ビノレルビン、ビントリプトール、ビンゾリジン、ウイタノリド、Ｙａｍａｎｏｕｃｈｉ ＹＭ－５３４、ウログアニリン、コンブレラスタチン、ドラスタチン、イダルビシン、エピルビシン、エストラムスチン、シクロホスファアミド、９－アミノ－２－（Ｓ）－カンプトテシン、トポテカン、イリノテカン（Ｃａｍｐｔｏｓａｒ）、エグゼメスタン、デカペプチル（トリプトレリン）またはオメガ－３－脂肪酸。

【００５３】

本発明の化合物との組合せ療法で使用することのできる放射線保護剤の例としては、ＡＤ－５、アドクノン、アミホスチン類縁体、デトックス、ジメスナ、Ｉ－１０２、ＭＭ－１５９、Ｎ－アシル化された－デヒドロアラニン、ＴＧＦ－ジェネンテック、チプロチモド、アミホスチン、ＷＲ－１５１３２７、ＦＵＴ－１８７、ケトプロフェントランスダーマール、ナブメトン、スーパーオキシドジスミューゼ（Ｃｈｉｒｏｎ）およびスーパーオキシドジスミューゼエンゾンが挙げられる。

【００５４】

本発明の化合物は、また、血管形成関連疾患または状態、例えば、腫瘍成育、転移、黄斑退化およびアテローム性動脈硬化症の治療または予防において有用であろう。

【００５５】

さらなる実施態様において、本発明は、また、眼の病気または状態、例えば、緑内障の治療または予防のための治療組合せを提供する。例えば、本化合物は、緑内障にかかった患者の眼圧を低下させる薬剤と治療上の組合せにおいて使用するのが有益であろう。このような眼圧を低下させる薬剤としては、ラタノプロスト、トラボプラスト、ビマトプロストまたはウノプロストールが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。本発明の化合物プラス眼圧を低下させる薬剤との治療上の組合せは、各々、種々の機構に影響を及ぼすことによってその効果を達成すると考えられるので有用であろう。

【００５６】

本発明のもう１つの組合せにおいて、本化合物は、抗高脂血症剤またはコレステロール低下剤、例えば、ベンゾチエピンまたはベンゾチアゼピン抗高脂血症剤との治療組合せに使

用することができる。本治療組合せにおいて有用なベンゾチエピン抗高脂血症剤の例は、Ｕ．Ｓ．特許Ｎｏ．５，９９４，３９１に見ることができ、この特許は、参考とすることによって本明細書に組込む。幾つかのベンゾチアゼピン抗高脂血症剤は、ＷＯ９３／１６０５５に記載されている。あるいは、本発明の化合物との組合せに有用な抗高脂血症剤またはコレステロール低下剤は、ＨＭＧ　Ｃｏ－Ａ還元酵素阻害剤であってもよい。本治療組合せに有用なＨＭＧ　Ｃｏ－Ａ還元酵素阻害剤の例としては、個々に、ベンフルオレックス、フルバスタチン、ロバスタチン、プロバスタチン、シンバスタチン、アトバスタチン、セリバスタチン、ベルバスタチン、ＺＤ－９７２０（ＰＣＴ特許出願Ｎｏ．ＷＯ９７／０６８０２に記載されている）、ＺＤ－４５２２（カルシウム塩についてＣＡＳＮｏ．１４７０９８－２０－２で；ナトリウム塩についてＣＡＳＮｏ．１４７０９８－１８－８で；ヨーロッパ特許Ｎｏ．ＥＰ５２１４７１に記載されている。）；ＢＭＳ　１８０４３１（ＣＡＳ　Ｎｏ．１２９８２９－０３－４）；または、ＮＫ－１０４（ＣＡＳＮｏ．１４１７５０－６３－２）が挙げられる。本発明の化合物プラス抗高脂血症剤またはコレステロール低下剤の治療組合せは、例えば、血管のアテローム性動脈硬化性損傷形成の危険性を低下させるのに有用であろう。例えば、アテローム性動脈硬化症の損傷は、血管の炎症部位で開始されることが多い。抗高脂血症剤またはコレステロール低下剤が血液中の脂質レベルを低下させることによりアテローム性動脈硬化性損傷形成の危険性を低下するということが立証されている。本発明を１つの作用機構に限定する積もりはないが、その１つとして、本組合せの化合物は、例えば、血液脂質レベルを低下させるのと協働して血管の炎症を軽減することによりアテローム性動脈硬化性損傷のコントロールを改善するために協働して作用するであろう。

【００５７】

本発明のもう１つの実施態様において、本化合物は、中枢神経の状態または疾患、例えば、片頭痛の治療のためのその他化合物または治療法との組合せで使用することができる。例えば、本化合物は、カフェイン、５－ＨＴ－１Ｂ／１Ｄアゴニスト（例えば、スマトリプタン、ナラトリプタン、ゾルマイトリプタン、リザトリプタン、アルモトリプタンまたはフロバトリプタンのようなトリプタン）、ドーパミンＤ４アンタゴニスト（例えば、ソネピプラゾール）、アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ナプロキセンナトリウム、イソメテプテン、ジクロラールフェナゾン、ブタルビタール、エルゴットアルカロイド（例えば、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、ブロモクリプチン、エルゴノビンまたはメチルエルゴノビン）、三環式抗うつ剤（例えば、アミトリプチリンまたはノルトリプチリン）、セロトニン作動アンタゴニスト（例えば、メチセルギドまたはシプロヘプタジン）、ベーターアンドレン作動アンタゴニスト（ｂｅｔａ－ａｎｄｒｅｎｅｒｇｉｃ　ａｎｔａｇｏｎｉｓｔ）（例えば、プロプラノロール、チモロール、アテノロール、ナドロールまたはメトプロロール）またはモノアミン酸化酵素阻害剤（例えば、フェネルジンまたはイソカルボキサジド）との治療組合せにおいて使用することができる。

【００５８】

さらなる実施態様は、本発明の化合物のオピオイド化合物との治療組合せを提供する。この組合せに有用なオピオイド化合物としては、モルフィネ、メタドン、ヒドロモルホン、オキシモルホン、レボファノール、レバロルファン、コデイン、ジヒドロコデイン、ジヒドロヒドロキシコデイノン、ペンタゾシン、ヒドロコドン、オキシコドン、ナルメフェン、エトルフィン、レボルファノール、フェンタニール、スフェンタニール、ＤＡＭＧＯ、ブトルファノール、ブプレノフィン、ナロキソン、ナルトレキソン、ＣＴＯＰ、ジプレノルフィン、ベーターフナルトレキサミン、ナロキソナジン、ナロルフィン、ペンタゾシン、ナルブフィン、ナロキソンベンゾイルヒドラゾン、ブレマゾシン、エチルケトシクラゾシン、Ｕ５０，４８８、Ｕ６９，５９３、スピラドリン、ノルービナルトルフィミン、ナルトリンドール、ＤＰＤＰＥ、〔Ｄ－ｌａ^{2}，ｇｌｕ^{4}〕デルトフィン、ＤＳＬＥＴ、メトーエンケファリン、ロイーエンケファリン、ベーターエンドルフィン、ジノルフィンＡ、ジノルフィン　Ｂおよびアルファーネオエンドロフィンが挙げられるが、これらに限

定されるものではない。本発明のオピオイド化合物との組合せの利点は、本化合物がオピオイド化合物の投薬量を低下させ、それによって、オピオイド副作用、例えば、オピオイド嗜癖の危険性または重度を低下させることである。

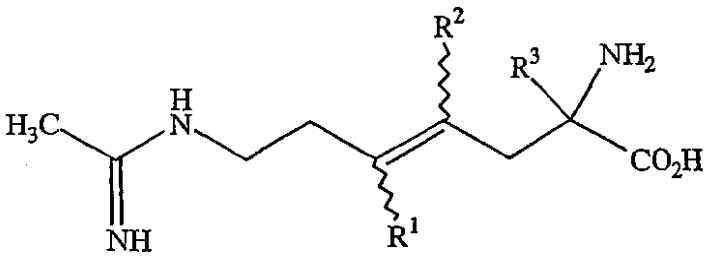
【００５９】

発明の詳細な説明

式Ｉにより表される実施態様において、本発明は、

【００６０】

【化１７】



Ｉ

【００６１】

〔式中、R^1は、水素；ハロ；C_1－C_5アルキル；および、アルコキシまたは１つ以上のハロによって置換されたC_1－C_5アルキルからなる群より選択され；

R^2は、水素；ハロ；C_1－C_5アルキル；および、アルコキシまたは１つ以上のハロによって置換されたC_1－C_5アルキルからなる群より選択され；

R^3は、C_1－C_5アルキル；または、アルコキシまたは１つ以上のハロによって置換されたC_1－C_5アルキルである。〕

で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩に係る。

【００６２】

式Ｉにより表される本発明の１つの実施態様において、化合物は、Ｚ異性体である。

式Ｉにより表されるもう１つの実施態様において、化合物は、Ｅ異性体である。

【００６３】

式Ｉにより表される本発明のなおもう１つの実施態様において、R^1は、水素、ハロまたはC_1－C_5アルキルであり、前記C_1－C_5アルキルがハロまたはアルコキシによって置換されていてもよく、前記アルコキシが１つ以上のハロによって置換されていてもよく；R^2は、水素、ハロまたはC_1－C_5アルキルであり、前記C_1－C_5アルキルがハロまたはアルコキシにより置換されていてもよく、前記アルコキシが１つ以上のハロによって置換されていてもよく；R^3は、C_1－C_5アルキルであり、前記C_1－C_5アルキルがハロまたはアルコキシによって置換されていてもよい。

【００６４】

式Ｉにより表される本発明のもう１つの実施態様において、R^1は、水素、ハロおよびC_1－C_3アルキルであり；R^2は、水素、ハロまたはC_1－C_3アルキルであり；R^3は、C_1－C_5アルキルであり、前記C_1－C_5アルキルがフッ素またはアルコキシにより置換されていてもよい。

【００６５】

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

【００６６】

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

【００６７】

式Ｉにより表される本発明のなおさらなる実施態様において、R^1は、水素であり；R^2は、水素またはハロであり；R^3は、C_1－C_3アルキルである。

式Ｉにより表される本発明のもう１つの実施態様において、Ｒ^{1}は、水素であり；Ｒ^{2}は、水素またはフッ素であり；Ｒ^{3}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルである。

【００６８】

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

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

【００６９】

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

式Ｉにより表される本発明のもう１つの実施態様において、Ｒ^{1}は、ハロであり；Ｒ^{2}は、水素、ハロまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルであり；Ｒ^{3}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルである。

【００７０】

式Ｉにより表される本発明のさらなる実施態様において、Ｒ^{1}は、ハロであり；Ｒ^{2}は、ハロであり；Ｒ^{3}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルである。

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

【００７１】

式Ｉにより表される本発明のもう１つの実施態様において、Ｒ^{1}は、フッ素であり；Ｒ^{2}は、水素またはハロであり；Ｒ^{3}は、メチルである。

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

【００７２】

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

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

【００７３】

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

式Ｉにより表される本発明のなおもう１つの実施態様において、Ｒ^{1}は、水素、ハロまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキルであり、前記Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキルがアルコキシまたは１つ以上のフッ素により置換されていてもよく；Ｒ^{2}は、水素、ハロまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキルであり、前記Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキルがアルコキシまたは１つ以上のフッ素により置換されていてもよく；Ｒ^{3}は、１つ以上のアルコキシまたはハロにより置換されていてもよいメチルである。

【００７４】

式Ｉにより表される本発明のさらなる実施態様において、Ｒ^{1}は、水素またはフッ素であり；Ｒ^{2}は、１つ以上のハロにより置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルであり；Ｒ^{3}は、メチルである。

【００７５】

式Ｉにより表される本発明のもう１つの実施態様において、Ｒ^{1}は、水素であり；Ｒ^{2}は、ＣＨ$_{2}$Ｆであり；Ｒ^{3}は、メチルである。

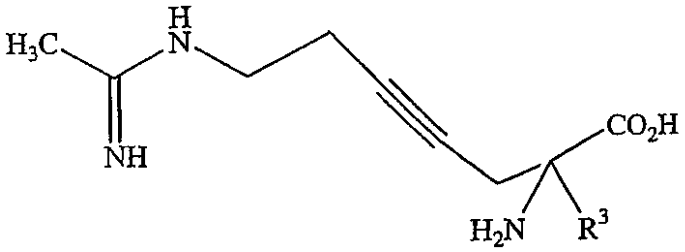
式Ｉにより表される本発明のなおもう１つの実施態様において、Ｒ^{1}は、ＣＨ$_{2}$Ｆであり；Ｒ^{2}は、水素であり；Ｒ^{3}は、メチルである。

【００７６】

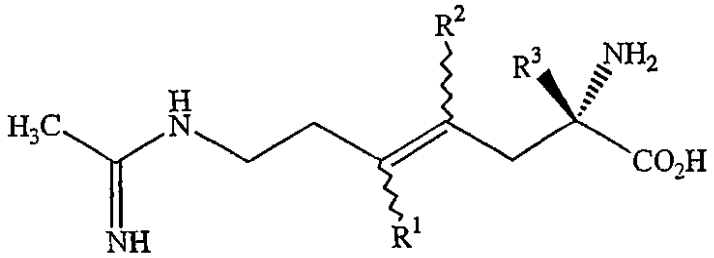
式Ｉにより表される本発明のさらなる実施態様において、Ｒ^{1}は、水素であり；Ｒ^{2}は、水素であり；Ｒ^{3}は、ＣＨ$_{2}$Ｆである。

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

【００７７】
式Ｉにより表される本発明のさらなる実施態様において、Ｒ[1]は、メトキシメチルであり；Ｒ[2]は、水素であり；Ｒ[3]は、メチルである。
式Ｉにより表される本発明のもう１つの実施態様において、Ｒ[1]は、水素であり；Ｒ[2]は、水素であり；Ｒ[3]は、メトキシメチルである。
【００７８】
式ＩＩにより表される実施態様において、本発明は、
【００７９】
【化１８】



【００８０】
〔式中、Ｒ[3]は、Ｃ[1]－Ｃ[5]アルキルであり、前記Ｃ[1]－Ｃ[5]アルキルはハロまたはアルコキシにより置換されていてもよく、前記アルコキシは、１つ以上のハロにより置換されていてもよい。〕
で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩に係る。
【００８１】
式ＩＩにより表される本発明のもう１つの実施態様において、Ｒ[3]は、１つ以上のハロにより置換されたＣ[1]－Ｃ[5]アルキルである。
式ＩＩにより表される本発明のさらなる実施態様において、Ｒ[3]は、１つ以上のフッ素により置換されたＣ[1]－Ｃ[5]アルキルである。
【００８２】
式ＩＩにより表される本発明のなおもう１つの実施態様において、Ｒ[3]は、１つ以上のハロにより置換されたメチルである。
式ＩＩにより表される本発明のなおもう１つの実施態様において、Ｒ[3]は、１つ以上のフッ素により置換されたメチルである。式ＩＩにより表される本発明のもう１つの実施態様において、Ｒ[3]は、ＣＨ[2]Ｆである。
【００８３】
式ＩＩにより表される本発明のなおもう１つの実施態様において、Ｒ[3]は、アルコキシにより置換されたＣ[1]－Ｃ[5]アルキルである。
式ＩＩにより表される本発明のさらなる実施態様において、Ｒ[3]は、メトキシメチルである。
【００８４】
式ＩＩにより表される本発明のなおもう１つの実施態様において、Ｒ[3]は、Ｃ[1]－Ｃ[5]アルキルである。
式ＩＩにより表される本発明のもう１つの実施態様において、Ｒ[3]は、メチルである。
【００８５】
式ＩＩＩにより表される実施態様において、本発明は、
【００８６】
【化１９】



III

【００８７】
〔式中、R^1は、水素；ハロ；C_1－C_5アルキル；および、アルコキシまたは１つ以上のハロによって置換されたC_1－C_5アルキルからなる群より選択され；　R^2は、水素；ハロ；C_1－C_5アルキル；および、アルコキシまたは１つ以上のハロによって置換されたC_1－C_5アルキルからなる群より選択され；
R^3は、C_1－C_5アルキル；または、アルコキシまたは１つ以上のハロによって置換されたC_1－C_5アルキルである。〕
で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩に係る。
【００８８】
式ＩＩＩにより表される本発明の１つの実施態様において、化合物は、Ｚ異性体である。
式ＩＩＩにより表される本発明のもう１つの実施態様において、化合物は、Ｅ異性体である。
【００８９】
式ＩＩＩにより表されるなおもう１つの実施態様において、R^1は、水素、ハロまたはC_1－C_5アルキルであり、前記C_1－C_5アルキルがハロまたはアルコキシによって置換されていてもよく、前記アルコキシが１つ以上のハロによって置換されていてもよく；R^2は、水素、ハロまたはC_1－C_5アルキルであり、前記C_1－C_5アルキルがハロまたはアルコキシにより置換されていてもよく、前記アルコキシが１つ以上のハロによって置換されていてもよく；R^3は、C_1－C_5アルキルであり、前記C_1－C_5アルキルがハロまたはアルコキシによって置換されていてもよい。
【００９０】
式ＩＩＩにより表される本発明のもう１つの実施態様において、R^1は、水素、ハロまたはC_1－C_3アルキルであり；R^2は、水素、ハロまたはC_1－C_3アルキルであり；R^3は、C_1－C_5アルキルであり、前記C_1－C_5アルキルがフッ素またはアルコキシにより置換されていてもよい。
【００９１】
式ＩＩＩにより表される本発明のさらなる実施態様において、R^1は、水素、ハロまたはC_1－C_3アルキルであり；R^2は、水素、ハロまたはC_1－C_3アルキルであり；R^3は、C_1－C_3アルキルである。
【００９２】
式ＩＩＩにより表される本発明のもう１つの実施態様において、R^1は、水素であり；R^2は、水素、ハロまたはC_1－C_3アルキルであり；R^3は、C_1－C_3アルキルである。
【００９３】
式ＩＩＩにより表される本発明のなおさらなる実施態様において、R^1は、水素であり；R^2は、水素またはハロであり；R^3は、C_1－C_3アルキルである。
式ＩＩＩにより表される本発明のもう１つの実施態様において、R^1は、水素であり；R^2は、水素またはフッ素であり；R^3は、C_1－C_3アルキルである。
【００９４】
式ＩＩＩにより表される本発明のもう１つの実施態様において、R^1は、水素であり；R

^{2}は、水素またはフッ素であり；R^{3}は、メチルである。
式ＩＩＩにより表される本発明のもう１つの実施態様において、R^{1}は、水素であり；R^{2}は、水素であり；R^{3}は、メチルである。
【００９５】
式ＩＩＩにより表される本発明のさらなる実施態様において、R^{1}は、水素であり；R^{2}は、フッ素であり；R^{3}は、メチルである。
式ＩＩＩにより表される本発明のもう１つの実施態様において、R^{1}は、ハロであり；R^{2}は、水素、ハロまたはC$_{1}$－C$_{3}$アルキルであり；R^{3}は、C$_{1}$－C$_{3}$アルキルである。
【００９６】
式ＩＩＩにより表される本発明のさらなる実施態様において、R^{1}は、ハロであり；R^{2}は、ハロであり；R^{3}は、C$_{1}$－C$_{3}$アルキルである。
式ＩＩＩにより表される本発明のもう１つの実施態様において、R^{1}は、フッ素であり；R^{2}は、フッ素であり；R^{3}は、メチルである。
【００９７】
式ＩＩＩにより表される本発明のもう１つの実施態様において、R^{1}は、フッ素であり；R^{2}は、水素またはC$_{1}$－C$_{3}$アルキルであり；R^{3}は、メチルである。
式ＩＩＩにより表される本発明のさらなる実施態様において、R^{1}は、フッ素であり；R^{2}は、水素であり；R^{3}は、メチルである。
【００９８】
式ＩＩＩにより表される本発明のもう１つの実施態様において、R^{1}は、メチルであり；R^{2}は、水素であり；R^{3}は、メチルである。
式ＩＩＩにより表される本発明のさらなる実施態様において、R^{1}は、水素であり；R^{2}は、メチルであり；R^{3}は、メチルである。
【００９９】
式ＩＩＩにより表される本発明のもう１つの実施態様において、R^{1}は、メチルであり；R^{2}は、メチルであり；R^{3}は、メチルである。
式ＩＩＩにより表される本発明のなおもう１つの実施態様において、R^{1}は、水素、ハロまたはC$_{1}$－C$_{5}$アルキルであり、前記C$_{1}$－C$_{5}$アルキルがアルコキシまたは１つ以上のフッ素により置換されていてもよく；R^{2}は、水素、ハロまたはC$_{1}$－C$_{5}$アルキルであり、前記C$_{1}$－C$_{5}$アルキルがアルコキシまたは１つ以上のフッ素により置換されていてもよく；R^{3}は、１つ以上のアルコキシまたはハロにより置換されていてもよいメチルである。
【０１００】
式ＩＩＩにより表される本発明のさらなる実施態様において、R^{1}は、水素またはフッ素であり；R^{2}は、１つ以上のハロにより置換されたC$_{1}$－C$_{3}$アルキルであり；R^{3}は、メチルである。
【０１０１】
式ＩＩＩにより表される本発明のもう１つの実施態様において、R^{1}は、水素であり；R^{2}は、CH$_{2}$Fであり；R^{3}は、メチルである。
式ＩＩＩにより表される本発明のなおもう１つの実施態様において、R^{1}は、CH$_{2}$Fであり；R^{2}は、水素であり；R^{3}は、メチルである。
【０１０２】
式ＩＩＩにより表される本発明のさらなる実施態様において、R^{1}は、水素であり；R^{2}は、水素であり；R^{3}は、CH$_{2}$Fである。
式ＩＩＩにより表される本発明のもう１つの実施態様において、R^{1}は、水素であり；R^{2}は、メトキシメチルであり；R^{3}は、メチルである。
【０１０３】
式ＩＩＩにより表される本発明のさらなる実施態様において、R^{1}は、メトキシメチルであり；R^{2}は、水素であり；R^{3}は、メチルである。

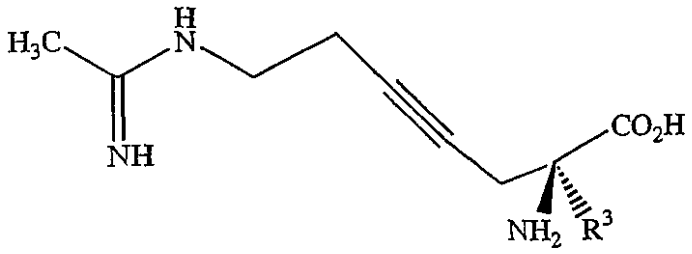
式ＩＩＩにより表される本発明のもう１つの実施態様において、R^1は、水素であり；R^2は、水素であり；R^3は、メトキシメチルである。

【０１０４】

式ＩＶによって表される実施態様において、本発明は、

【０１０５】

【化２０】



ＩＶ

【０１０６】

〔式中、R^3は、C_1－C_5アルキルであり、前記C_1－C_5アルキルはハロまたはアルコキシにより置換されていてもよく、前記アルコキシは、１つ以上のハロにより置換されていてもよい。〕

で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩に係る。

【０１０７】

式ＩＶにより表される本発明のもう１つの実施態様において、R^3は、１つ以上のハロにより置換されたC_1－C_5アルキルである。

式ＩＶにより表される本発明のさらなる実施態様において、R^3は、１つ以上のフッ素により置換されたC_1－C_5アルキルである。

【０１０８】

式ＩＶにより表される本発明のなおもう１つの実施態様において、R^3は、１つ以上のハロにより置換されたメチルである。

式ＩＶにより表される本発明のなおもう１つの実施態様において、R^3は、１つ以上のフッ素により置換されたメチルである。式ＩＶにより表される本発明のもう１つの実施態様において、R^3は、CH_2Fである。

【０１０９】

式ＩＶにより表される本発明のなおもう１つの実施態様において、R^3は、アルコキシにより置換されたC_1－C_5アルキルである。

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

【０１１０】

式ＩＶにより表される本発明のなおもう１つの実施態様において、R^3は、C_1－C_5アルキルである。

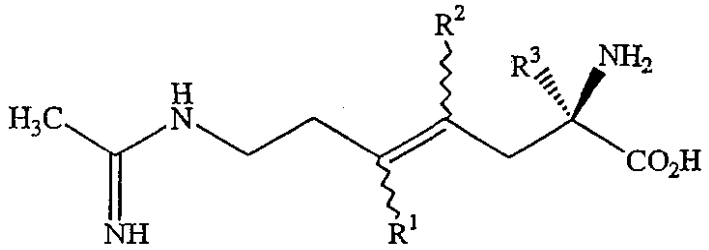
式ＩＶにより表される本発明のもう１つの実施態様において、R^3は、メチルである。

【０１１１】

式Ｖによって表される実施態様において、本発明は、

【０１１２】

【化２１】

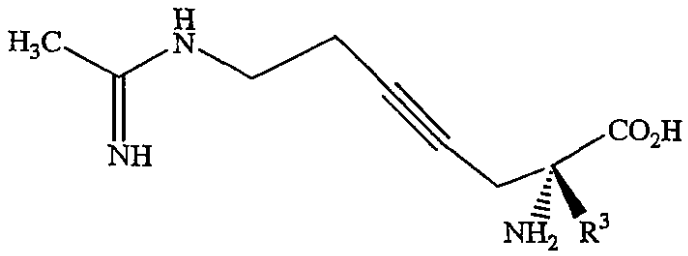


V

【０１１３】
〔式中、R^1は、水素；ハロ；C_1－C_5アルキル；および、アルコキシまたは１つ以上のハロによって置換されたC_1－C_5アルキルからなる群より選択され；
R^2は、水素；ハロ；C_1－C_5アルキル；および、アルコキシまたは１つ以上のハロによって置換されたC_1－C_5アルキルからなる群より選択され；
R^3は、C_1－C_5アルキル；または、アルコキシまたは１つ以上のハロによって置換されたC_1－C_5アルキルである。〕
で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩に係る。
【０１１４】
式Ｖにより表される本発明の１つの実施態様において、化合物は、Ｚ異性体である。
式Ｖにより表されるもう１つの実施態様において、化合物は、Ｅ異性体である。
【０１１５】
式Ｖにより表されるなおもう１つの実施態様において、R^1は、水素、ハロまたはC_1－C_5アルキルであり、前記C_1－C_5アルキルがハロまたはアルコキシによって置換されていてもよく、前記アルコキシが１つ以上のハロによって置換されていてもよく；R^2は、水素、ハロまたはC_1－C_5アルキルであり、前記C_1－C_5アルキルがハロまたはアルコキシにより置換されていてもよく、前記アルコキシが１つ以上のハロによって置換されていてもよく；R^3は、C_1－C_5アルキルであり、前記C_1－C_5アルキルがハロまたはアルコキシによって置換されていてもよい。
【０１１６】
式Ｖにより表される本発明のもう１つの実施態様において、R^1は、水素、ハロまたはC_1－C_3アルキルであり；R^2は、水素、ハロまたはC_1－C_3アルキルであり；R^3は、C_1－C_5アルキルであり、前記C_1－C_5アルキルがフッ素またはアルコキシにより置換されていてもよい。
【０１１７】
式Ｖにより表される本発明のさらなる実施態様において、R^1は、水素、ハロまたはC_1－C_3アルキルであり；R^2は、水素、ハロまたはC_1－C_3アルキルであり；R^3は、C_1－C_3アルキルである。
【０１１８】
式Ｖにより表される本発明のもう１つの実施態様において、R^1は、水素であり；R^2は、水素、ハロまたはC_1－C_3アルキルであり；R^3は、C_1－C_3アルキルである。
【０１１９】
式Ｖにより表される本発明のなおさらなる実施態様において、R^1は、水素であり；R^2は、水素またはハロであり；R^3は、C_1－C_3アルキルである。
式Ｖにより表される本発明のもう１つの実施態様において、R^1は、水素であり；R^2は、水素またはフッ素であり；R^3は、C_1－C_3アルキルである。
【０１２０】
式Ｖにより表される本発明のもう１つの実施態様において、R^1は、水素であり；R^2は、水素またはフッ素であり；R^3は、メチルである。
式Ｖにより表される本発明のもう１つの実施態様において、R^1は、水素であり；R^2は

、水素であり；R^3は、メチルである。
【０１２１】
式Ｖにより表される本発明のさらなる実施態様において、R^1は、水素であり；R^2は、フッ素であり；R^3は、メチルである。
式Ｖにより表される本発明のもう１つの実施態様において、R^1は、ハロであり；R^2は、水素、ハロまたはC_1－C_3アルキルであり；R^3は、C_1－C_5アルキルである。
【０１２２】
式Ｖにより表される本発明のさらなる実施態様において、R^1は、ハロであり；R^2は、ハロであり；R^3は、C_1－C_3アルキルである。
式Ｖにより表される本発明のもう１つの実施態様において、R^1は、フッ素であり；R^2は、フッ素であり；R^3は、メチルである。
【０１２３】
式Ｖにより表される本発明のもう１つの実施態様において、R^1は、フッ素であり；R^2は、水素またはC_1－C_3アルキルであり；R^3は、メチルである。
式Ｖにより表される本発明のさらなる実施態様において、R^1は、フッ素であり；R^2は、水素であり；R^3は、メチルである。
【０１２４】
式Ｖにより表される本発明のもう１つの実施態様において、R^1は、メチルであり；R^2は、水素であり；R^3は、メチルである。
式Ｖにより表される本発明のさらなる実施態様において、R^1は、水素であり；R^2は、メチルであり；R^3は、メチルである。
【０１２５】
式Ｖにより表される本発明のなおもう１つの実施態様において、R^1は、メチルであり；R^2は、メチルであり；R^3は、メチルである。
式Ｖにより表される本発明のもう１つの実施態様において、R^1は、水素、ハロまたはC_1－C_5アルキルであり、前記C_1－C_5アルキルがアルコキシまたは１つ以上のフッ素により置換されていてもよく；R^2は、水素、ハロまたはC_1－C_5アルキルであり、前記C_1－C_5アルキルがアルコキシまたは１つ以上のフッ素により置換されていてもよく；R^3は、１つ以上のアルコキシまたはハロにより置換されていてもよいメチルである。
【０１２６】
式Ｖにより表される本発明のさらなる実施態様において、R^1は、水素またはフッ素であり；R^2は、１つ以上のハロにより置換されたC_1－C_3アルキルであり；R^3は、メチルである。
【０１２７】
式Ｖにより表される本発明のもう１つの実施態様において、R^1は、水素であり；R^2は、CH_2Fであり；R^3は、メチルである。
式Ｖにより表される本発明のなおもう１つの実施態様において、R^1は、CH_2Fであり；R^2は、水素であり；R^3は、メチルである。
【０１２８】
式Ｖにより表される本発明のさらなる実施態様において、R^1は、水素であり；R^2は、水素であり；R^3は、CH_2Fである。
式Ｖにより表される本発明のもう１つの実施態様において、R^1は、水素であり；R^2は、メトキシメチルであり；R^3は、メチルである。
【０１２９】
式Ｖにより表される本発明のさらなる実施態様において、R^1は、メトキシメチルであり；R^2は、水素であり；R^3は、メチルである。
式Ｖにより表される本発明のもう１つの実施態様において、R^1は、水素であり；R^2は、水素であり；R^3は、メトキシメチルである。
【０１３０】
式ＶＩによって表される実施態様において、本発明は、

【０１３１】
【化２２】



VI

【０１３２】
〔式中、R^3は、C_1－C_5アルキルであり、前記C_1－C_5アルキルはハロまたはアルコキシにより置換されていてもよく、前記アルコキシは、１つ以上のハロにより置換されていてもよい。〕
で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩に係る。
【０１３３】
式ＶＩにより表される本発明のもう１つの実施態様において、R^3は、１つ以上のハロにより置換されたC_1－C_5アルキルである。
式ＶＩにより表される本発明のさらなる実施態様において、R^3は、１つ以上のフッ素により置換されたC_1－C_5アルキルである。
【０１３４】
式ＶＩにより表される本発明のなおもう１つの実施態様において、R^3は、１つ以上のハロにより置換されたメチルである。
式ＶＩにより表される本発明のなおもう１つの実施態様において、R^3は、１つ以上のフッ素により置換されたメチルである。式ＶＩにより表される本発明のもう１つの実施態様において、R^3は、CH_2Fである。
【０１３５】
式ＶＩにより表される本発明のなおもう１つの実施態様において、R^3は、アルコキシにより置換されたC_1－C_5アルキルである。
式ＶＩにより表される本発明のさらなる実施態様において、R^3は、メトキシメチルである。
【０１３６】
式ＶＩにより表される本発明のなおもう１つの実施態様において、R^3は、C_1－C_5アルキルである。
式ＶＩにより表される本発明のもう１つの実施態様において、R^3は、メチルである。
【０１３７】
本発明は、また、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、ＶまたはＶＩで表される化合物を含む医薬組成物を包含する。
式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、ＶまたはＶＩで表される化合物を使用する方法としては、そのような阻害を必要とする患者に本化合物の治療学的に有効な量を投与することによる酸化窒素合成を阻害する使用、そのような阻害を必要とする患者に式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、ＶまたはＶＩで表される化合物の治療学的に有効な量を投与することによる酸化窒素シンターゼの構成形によって生ずる酸化窒素に優る誘発性酸化窒素シンターゼによって生ずる酸化窒素合成を選択的に阻害する使用、そのような阻害を必要とする患者に式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、ＶまたはＶＩで表される化合物の治療学的に有効な量を投与することによる酸化窒素レベルを低下させる使用、そのような阻害を必要とする患者に式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、ＶまたはＶＩで表される化合物を含む医薬組成物の治療学的に有効な量を投与することにより酸化窒素レベルを低下させる使用が挙げられる。

【０１３８】
本発明の化合物は、また、第２の薬学的に活性な物質との組合せにおいて、特に、シクロオキシゲナーゼ（ＣＯＸ－２）の誘発性イソフォームの選択的な阻害剤との組合せにおいて、使用して有益である。かくして、本発明のさらなる態様において、本化合物またはその薬学的に許容可能な塩の炎症、炎症性疾患および炎症関連疾患を治療するためのＣＯＸ－２阻害剤との組合せにおける使用が提供される。また、炎症、炎症性疾患および炎症関連疾患に苦しむヒトにおける炎症、炎症性疾患および炎症関連疾患の危険性を治療または軽減する方法であり、その方法が、本化合物またはその薬学的に許容可能な塩の治療学的に有効な量をＣＯＸ－２阻害剤との組合せでヒトに投与することを含む方法も提供する。ＣＯＸ－２阻害剤は、例として、セレコキシブビオックスを挙げることができるが、これに限定されるものではない。ＮＯＳ阻害剤およびＣＯＸ－２阻害剤は、単一投与単位で投与するための同医薬組成物と合せて配合することもでき、または、各成分を個々に配合させて、個々の投薬量を同時または逐次投与することもできる。
【０１３９】
“アルキル”という用語は、単独または組合せにおいて、１～５個、または１～３個の炭素原子を含有する直鎖または分岐した非環式アルキル基を意味する。前記アルキル基は、１つ以上のハロにより置換されていてもよい。
【０１４０】
“アルコキシ”という用語は、各々、１～５個の炭素原子を有するアルキル部分を有する直鎖または分岐オキシ含有基を包含し、例えば、メトキシ基である。このような基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシおよびｔ－ブトキシアルキルが挙げられる。
【０１４１】
“ハロ”という用語は、ハロゲン、例えば、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子を意味する。
また、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、ＶまたはＶＩで表される化合物の族には、その薬学的に許容可能な塩も含まれる。“薬学的に許容可能な塩”という用語は、アルカリ金属塩を形成させるためおよび遊離酸または遊離塩基の付加塩を形成するために一般に使用される塩類を包含する。塩の性質は、それが薬学的に許容可能である限り、重要ではない。式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、ＶまたはＶＩで表される化合物の適した薬学的に許容可能な酸付加塩は、無機酸から、または、有機酸から製造することができる。このような無機酸の例は、塩化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸およびリン酸である。適した有機酸は、脂肪族、脂環式、芳香族、アラルキル、ヘテロ環式、カルボン酸；および、有機酸のスルホン酸類から選択することができ、その例は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルコロン酸、マレイン酸、フマール酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル酸（ｍｅｓｙｌｉｃ）、サリチル酸、ｐ－ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エムボン酸（パーモエ酸）、メタンスルホン酸、エチルスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、スルファニル酸、ステアリン酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、アルギン酸、ガラクツロン酸である。式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、ＶまたはＶＩで表される化合物の適した薬学的に許容可能な塩基塩類としては、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛からなる金属性塩；または、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、コリン、クロロプロケイン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（Ｎ－メチルグルカミン）およびプロケインからなる有機塩が挙げられる。これら塩は、全て、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、ＶまたはＶＩで表される対応する化合物から、例えば、適当な酸または塩基を式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、ＶまたはＶＩで表される化合物と反応させることにより慣用的な手段で製造することができる。
【０１４２】
窒素保護基は、例として、ｔ－ブトキシカルボニルまたはｔ－ＢＯＣを示すが、いずれの

適当な窒素保護基も本発明の化合物の合成において代替することができる。本発明で有用な多数の保護されたアミノ基は、Ｔｈｅｏｄｏｒａ Ｗ．Ｇｒｅｅｎ ａｎｄ Ｐｅｔｅｒ Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ（Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，３ｒｄ ｅｄ．Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９９，ｐｐ．４９４－６５３）に記載されている。例えば、ＮＺは、４－クロロベンジルイミノ基であってもよい。本発明の１つの実施態様において、保護されたアミノ基は、アルデヒドの対応するアミノ基との反応でシッフ塩基を形成することによって生ずるいずれかのこのような基である。大多数の脱保護試薬が、中間体の所望される化合物への転化を行うために本発明において使用して有益である。多くのこのような脱保護試薬は、Ｇｒｅｅｎ ａｎｄ Ｗｕｔｓ，ｓｕｐｒａにより記載されている。例えば、保護されたアミノ基が４－クロロベンジルイミノ基またはｔ－ブトキシカルボニルアミノ基である時、好ましくは、脱保護試薬は、酸である。幾つかの有用な酸保護剤としては、塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、ホスフィン酸、リン酸および酢酸が挙げられるが、これらに限定されるわけではない。

【０１４３】

化合物を構造と名称との両方で記載する時、名称は、示した構造に対応することを意図し、同様に、構造は、示した名称に対応することを意図する。

式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、ＶまたはＶＩで表される化合物を原薬品として投与することも可能であるものの、それらを医薬組成物として与えることが好ましい。さらなる態様に従えば、本発明は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、ＶまたはＶＩで表される化合物；または、その薬学的に許容可能な塩または溶媒和物をその１つ以上の薬学的に許容可能な担体；および、場合によっては、１つ以上のその他の治療成分とともに含む医薬組成物を提供する。担体は、調剤のその他の成分と相溶性であり、その受容体に有害でないという意味において許容可能である必要がある。

【０１４４】

調剤としては、経口投与、非経口投与（皮下、内皮、筋肉内、静脈内および耳介内を含む）、大腸内投与および局所投与（皮膚、頬、舌下および眼内を含む）に適したものが挙げられるが、最も適したルートは、例えば、受容体の状態および疾患によるのがよい。調剤は、便宜上、単位投薬形態で与えるのがよく、当業者に周知の方法のいずれかによって製造するのがよい。方法は、全て、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、ＶまたはＶＩで表される化合物；または、その薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を担体と結合させる工程を含み、担体は、１つ以上の副成分を構成する。概して、調剤は、活性成分を液体の担体または微細に分散された固体担体またはその両方と均一かつ緊密に結合させることによって製造され、ついで、必要とあらば、製品を所望される調剤に造形する。

【０１４５】

経口投与に適した本発明の調剤は、各々、活性成分の予め決められた量を含有する別個の単位、例えば、カプセル、カシェ剤または錠剤として；粉末または顆粒として；水性液体または非水性液体の溶液または懸濁液として；または、水中油液体乳濁液または油中水乳濁液として与えるのがよい。活性成分は、また、巨丸、舐剤またはペーストとして与えるのがよい。

【０１４６】

錠剤は、場合によっては、１つ以上の副成分と圧縮または成形することによって製造するのがよい。圧縮された錠剤は、適当な機械中で、サラサラした形の活性成分、例えば、粉末または顆粒を、場合によっては、結合剤、滑剤、不活性希釈剤、潤滑剤、界面活性剤または分散剤と混合して圧縮することにより製造するのがよい。成形錠剤は、適当な機械中で、不活性液体希釈剤で湿潤させた粉末化した化合物の混合物を成形することによって製造するのがよい。錠剤は、場合によっては、被覆または刻み目を入れるのがよく、その中の活性成分を遅延または調節しつつ放出するように配合するのがよい。

【０１４７】

非経口投与のための調剤としては、抗酸化剤；緩衝液；静菌薬；および、意図する受容体

の血液と調剤とを等張にする溶質；ならびに、懸濁剤と増粘剤とを含んでもよい水性および非水性滅菌懸濁液を含有してもよい水性および非水性滅菌注射液が挙げられる。調剤は、使用直前に、単位用量または多用量容器、例えば、シールしたアンプルおよびバイアルで与えられ、滅菌液体担体、例えば、生理食塩水、注射用の水の添加のみを必要とする凍結乾燥（凍結乾燥した）状態で貯蔵するのがよい。即時調合注射溶液または懸濁液は、前述記載した種類の滅菌粉末、顆粒および錠剤から製造することができる。

【０１４８】

大腸投与用の調剤は、通常の担体、例えば、ココアバターまたはポリエチレングリコールとともに坐剤として提供することができる。

口、例えば、頬または舌下局所投与するための調剤としては、香味基材、例えば、スクロースおよびアカシアまたはトラガカント中に活性成分を含むロゼンジ；および、基材、例えば、ゼラチンおよびグリセリンまたはスクロースおよびアカシア中に活性成分を含む香錠が挙げられる。

【０１４９】

好ましい単位投薬調剤は、本明細書の以下に記載するように、活性成分の有効な用量またはその適当な画分を含有する調剤である。

特に上記した成分以外に、本発明の調剤は、当該調剤のタイプに関係する当分野で慣用的なその他の薬剤を含むことに注意する必要があり、例えば、経口投与に適した成分としては、香味剤が挙げられる。

【０１５０】

本発明の化合物は、０．００１～２５００ｍｇ／ｋｇ／日の用量で経口または注射により投与することができる。ヒト成人の用量範囲は、概して、０．００５ｍｇ～１０ｇ／日である。別個の単位で提供される錠剤または提供のその他の形は、便宜上、このような投薬または多数回投薬にて有効な本発明の化合物の量、例えば、０．５ｍｇ～２００ｍｇ、通常、約０．５ｍｇ～１００ｍｇを含有する単位を含有するのがよい。

【０１５１】

式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、ＶまたはＶＩで表される化合物は、好ましくは、経口または注射（静脈内または皮下）により投与される。患者に投与される化合物の正確な量は、主治医の裁量であろう。しかし、使用される用量は、多数の因子、例えば、患者の年齢および性別、治療される確かな疾患およびその重度に依存するであろう。また、投与ルートは、状態およびその重度に応じて変えるのがよい。

【０１５２】

本発明の化合物は、互変異性体、幾何異性体または立体異性体形で存在することができる。本発明は、このような化合物全部、例えば、ｃｉｓ－およびｔｒａｎｓ－幾何異性体およびそれらの混合物；Ｅ－およびＺ－幾何異性体およびそれらの混合物；Ｒ－およびＳ－エナンチマー；ジアステレオマー；ｄ－異性体；ｌ－異性体；それらのラセミ混合物；および、それらのその他の混合物が本発明の範囲内に入ると考える。このような互変異性体、幾何および立体異性体形の薬学的に許容可能な塩もまた本発明に入る。

【０１５３】

“ｃｉｓ”および“ｔｒａｎｓ”という用語は、各々、二重結合により結合された２つの炭素原子が二重結合の同一側に（“ｃｉｓ”または“Ｚ”）または二重結合の反対側に（“ｔｒａｎｓ”または“Ｅ”）２つの最も等級の高い基を有するであろう幾何異性体形を表す。記載する化合物の幾つかは、アルケニル基を含有し、ｃｉｓおよびｔｒａｎｓの両方または“Ｅ”および“Ｚ”幾何異性体形を包含することを意味する。本発明のその他の化合物としては、ｃｉｓ／Ｚおよびｔｒａｎｓ／Ｅ異性体の両方の混合物が挙げられる。

【０１５４】

記載する化合物は、立体中心を含有し、Ｒ；Ｓ；および、ＲおよびＳ形の混合物を含むことを意味する。記載する化合物の幾つかは、幾何異性体を含有し、存在する各立体中心に対してＥ；Ｚ；および、ＥおよびＺの混合物を含むことを意味する。

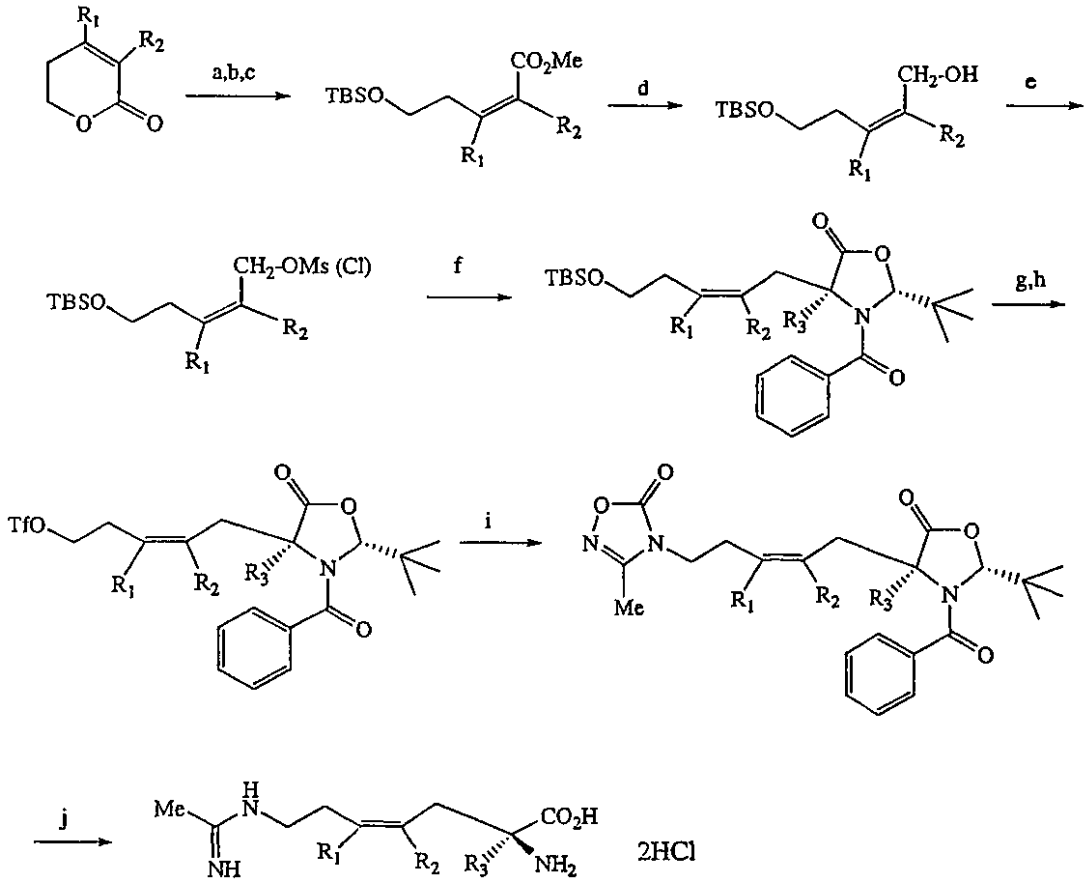
【０１５５】

以下の概略的な合成順序は、本発明をなすのに有用である。

【０１５６】

【化２３】

概略スキーム１



【０１５７】

（ａ）ＫＯＨ

（ｂ）ＭｅＩ

（ｃ）ＴＢＳＣｌ

（ｄ）ＤＩＢＡＬ

（ｅ）ＭｓＣｌ／ピリジンまたはイミダゾール

（ｆ）（２Ｓ，４Ｓ）－３－ベンゾイル－２－ｔ－ブチル－４－メチル－１，３－オキサゾリン－５－オン、ＫＨＭＤＳ

（ｇ）ＡｃＯＨ

（ｈ）Tf_2O

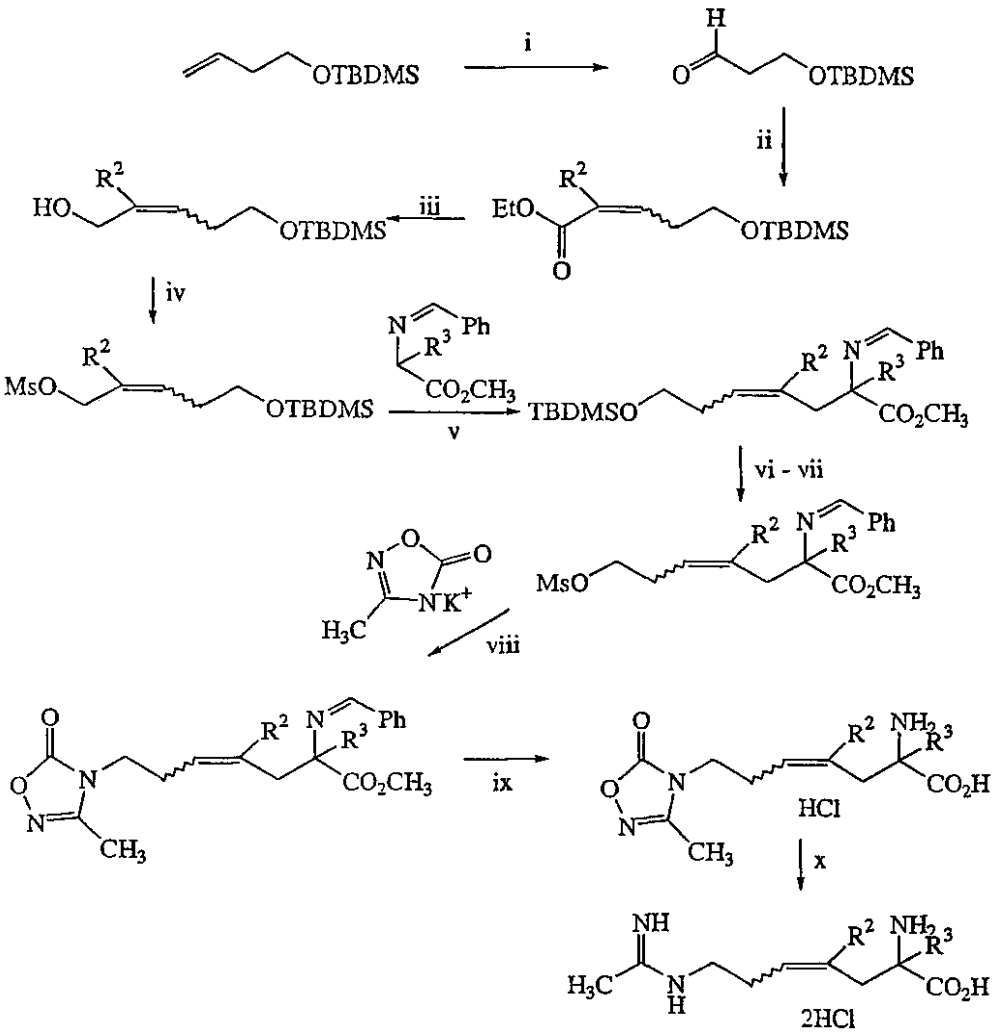
（ｉ）３－メチル－１，２，４－オキサジアゾリン－５－オンカリウム塩

（ｊ）ＨＣｌ

【０１５８】

【化２４】

概略スキーム２



【０１５９】

ｉ）オゾン

ｉｉ）ウイティヒ反応

ｉｉｉ）$LiBH_4$

ｉｖ）塩化メシル

ｖ）塩基

ｖｉ）フルオライド

ｖｉｉ）塩化メシル

ｖｉｉｉ）ＤＭＦ

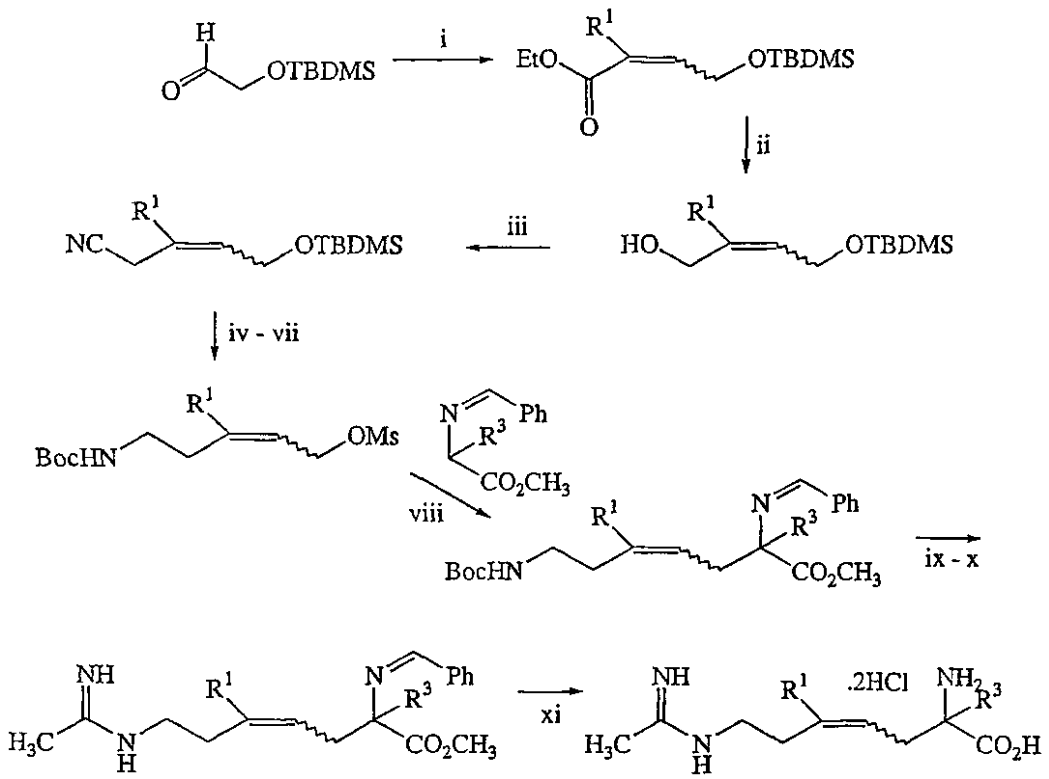
ｉｘ）加水分解

ｘ）Ｚｎ／ＨＯＡｃ／ＭｅＯＨ

【０１６０】

【化２５】

概略スキーム３



【０１６１】

ｉ）ウイティヒ

ｉｉ）$LiBH_4$

ｉｉｉ）Ｍｉｔｓｕｎｏｂｕ

ｉｖ）ＬＡＨ

ｖ）Boc_2O

ｖｉ）フルオライド

ｖｉｉ）塩化メシル

ｖｉｉｉ）塩基

ｉｘ）H^+

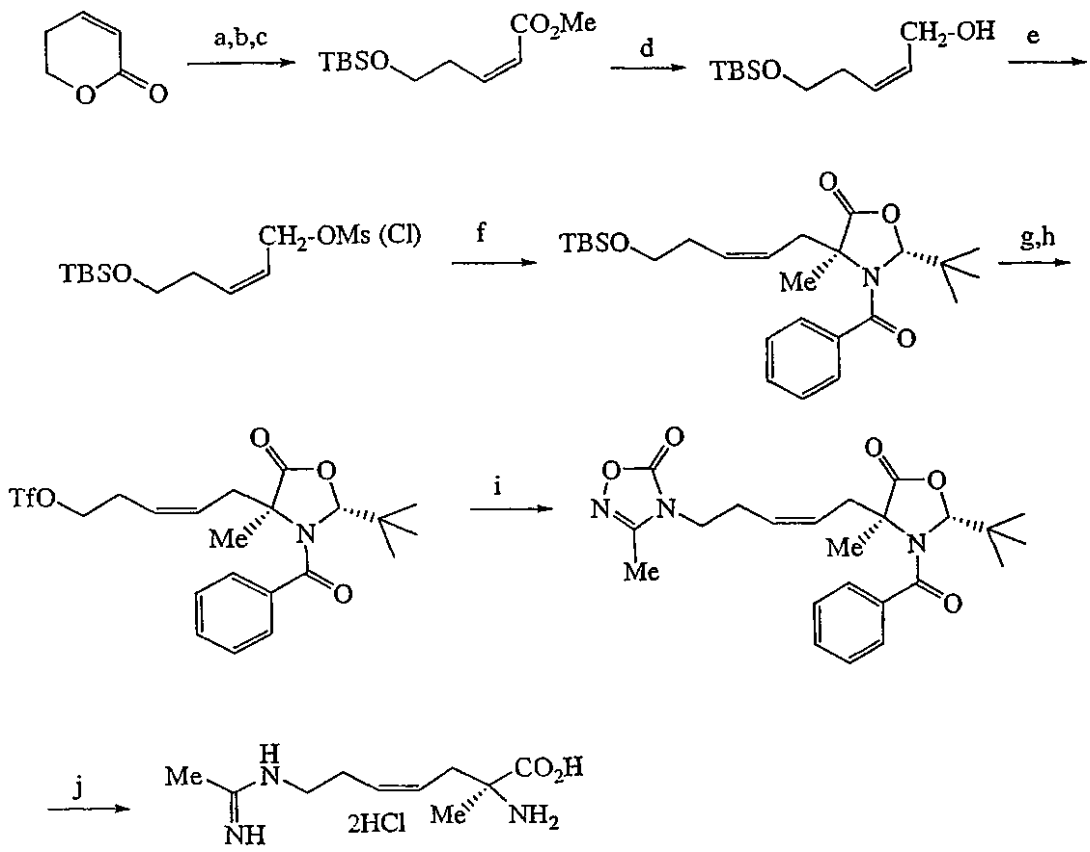
ｘ）エチルアセトアミド

ｘｉ）酸加水分解

【０１６２】

【化２６】

スキーム４



【０１６３】

（ａ）ＫＯＨ

（ｂ）ＭｅＩ

（ｃ）ＴＢＳＣｌ

（ｄ）ＤＩＢＡＬ

（ｅ）ＭｓＣｌ／ピリジンまたはイミダゾール

（ｆ）（２Ｓ，４Ｓ）－３－ベンゾイル－２－ｔ－ブチル－４－メチル－１，３－オキサゾリジン－５－オン，ＫＨＭＤＳ

（ｇ）ＡｃＯＨ

（ｈ）Tf_2O

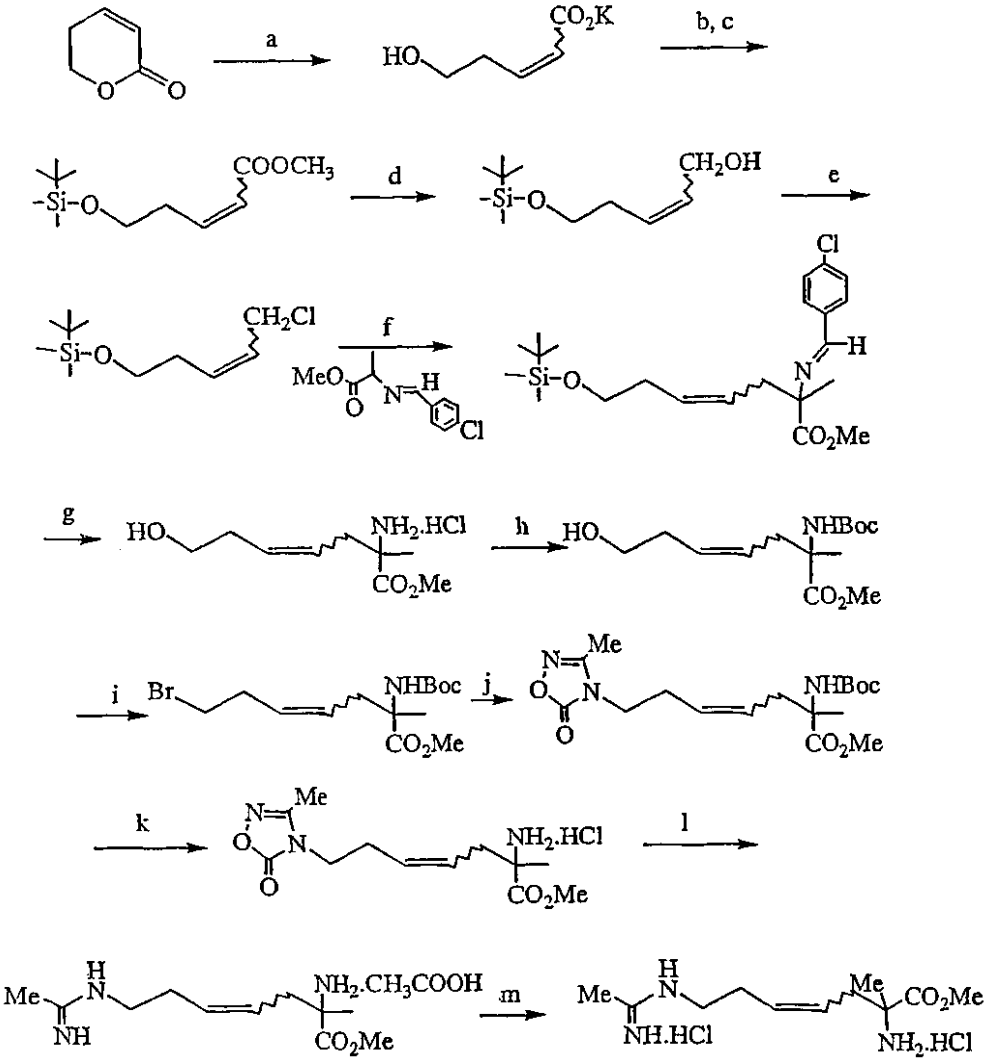
（ｉ）３－メチル－１，２，４－オキサジアゾリン－５－オンカリウム塩

（ｊ）ＨＣｌ

【０１６４】

【化２７】

スキーム５



【０１６５】

（ａ）ＫＯＨ
（ｂ）ＭｅＩ
（ｃ）ＴＢＳＣｌ
（ｄ）ＤＩＢＡＬ
（ｅ）ＭｓＣｌ，Et_3N：
（ｆ）ＮａＨ
（ｇ）１Ｎ　ＨＣｌ
（ｈ）Boc_2O，$KHCO_3$
（ｉ）PPh_3Br_2，ピリジン
（ｊ）３－メチル－１，２，４－オキサゾリジン－５－オンカリウム塩
（ｋ）１Ｎ　ＨＣｌ
（ｌ）Ｐｄ／$CaCO_3$，ＨＣＯＯＨ
（ｍ）１Ｎ　ＨＣｌ，還流

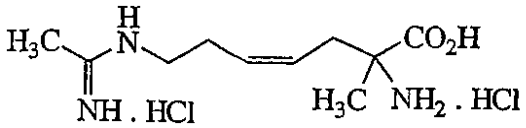
以下の実施例は、例を示すものであり、本発明の範囲を何ら限定する意図はない。

【０１６６】

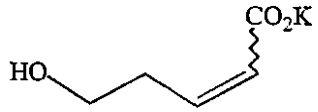
実施例　１

【０１６７】

【化２８】

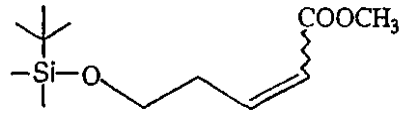


【０１６８】
（２Ｒ／Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・２塩酸塩
【０１６９】
【化２９】



【０１７０】
実施例　１ａ）　５，６ジヒドロピラン－２－オン（４９．０５ｇ，０．５ｍｏｌ）を水２００ｍＬに溶解させた。水酸化カリウム（３５ｇ，０．６２５ｍｏｌ）を加え、反応混合物を周囲温度で５時間攪拌した。溶剤を減圧で除去すると、無色のガラス状固体（６５ｇ，８４％）を与え、これをＮＭＲにより特性決定すると、標題化合物のｃｉｓ異性体が主であった。
【０１７１】
【化３０】
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2.7 (m, 2H), 3.6 (t, 2H), 5.8-5.85(m, 1H), 5.9-5.97 (m, 1H).

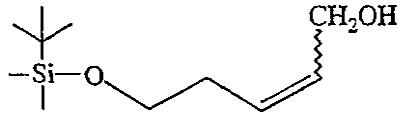
【０１７２】
【化３１】



【０１７３】
実施例　１ｂ）　実施例１ａの生成物をジメチルホルムアミド１００ｍＬに溶解させた。ヨウ化メチル（５２ｍＬ，０．８４ｍｏｌ）をついで加えると、４０℃まで発熱した。反応混合物を室温で１０時間攪拌し、酢酸エチル／ジエチルエーテル２０／８０比１５０ｍＬと氷水との間で分配した。水層を分離し、ジエチルエーテル１００ｍＬで再抽出した。有機層を合せ、（Na_2SO_4で）乾燥し、濾過し、溶剤を全部ストリッピングすると、所望されるメチルエステル生成物（４０ｇ，７１％）を生成した。この物質を塩化メチレン２００ｍＬに溶解させ、その溶液を０℃まで冷却した。ｔ－ブチルジメチルシリルクロライド、トリエチルアミンおよびジメチルアミノピリジンを加えた。反応混合物を室温まで緩やかに暖め、窒素下で１０時間攪拌した。反応物を１Ｎの硫酸水素カリウム水溶液で抽出した。有機層を２×１００ｍＬのブラインで洗浄し、ついで、３×１５０ｍＬの水で洗浄した。有機層を（Na_2SO_4で）乾燥し、濾過し、ストリッピングすると、標題物質４２ｇ（５６％）を生成した。
【０１７４】
【化３２】
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 0.02 (s, 6H), 0.085 (s, 9H), 2.8-2.85 (m, 2H), 3.65 (s, 3H),

3.66-3.7 (m 2H), 5.8 (m, 1H), 6.3 (m, 1H)

【０１７５】
【化３３】



【０１７６】

実施例　１ｃ）　実施例１ｂからの物質をトルエン２５ｍＬに溶解させ、０℃まで冷却した。温度５～－１０℃に維持しつつ、ジイソブチルアルミニウムヒドリド（トルエン中１．０Ｍ，３２ｍＬ，４８ｍｍｏｌ）を滴下した。反応混合物を６～－８℃の間で１．５時間攪拌し、それから、それを－２５℃まで冷却した。この混合物に、０．５Ｎの酒石酸ナトリウムカリウム１００ｍＬを加えた。反応混合物を室温まで暖め、１時間攪拌した。ゼラチン状の沈殿物が形成され、これを濾過した。水層を２×１００ｍＬのＥｔＯＡｃで抽出した。合せた有機層を（硫酸ナトリウムで）乾燥し、濾過し、減圧で濃縮すると、標題生成物（３．４５ｇ，６６％）を無色のオイルとして生成した。

【０１７７】

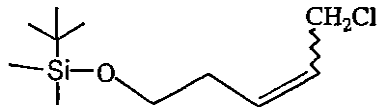
【化３４】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 0.02 (s, 6H), 0.085 (s, 9H), 2.25-2.32 (m, 2H), 2.6 (bs, 1H),

3.6 (t, 2H), 4.08 (d, 2H), 5.45-5.55 (m, 1H), 5.7-5.75 (m, 1H)

【０１７８】

【化３５】



【０１７９】

実施例　１ｄ）　実施例１ｃからの生成物（８ｇ，３７ｍｍｏｌ）を塩化メチレン１００ｍＬに溶解させ、この溶液を０℃まで冷却した。ついで、メタンスルホニルクロライドを加え、この混合物を５分間攪拌した。トリエチルアミンをついで加えた。前述の試薬を加える間、温度を０～－１０℃に維持した。続いて、反応混合物を室温まで暖め、２４時間攪拌した。ついで、それを炭酸水素ナトリウム５０％水溶液１００ｍＬで抽出した。有機層をブライン飽和水溶液１００ｍＬで洗浄し、（硫酸ナトリウムで）乾燥し、濾過し、減圧でストリッピングすると、標題物質（８．２ｇ，９４％）を生成した。

【０１８０】

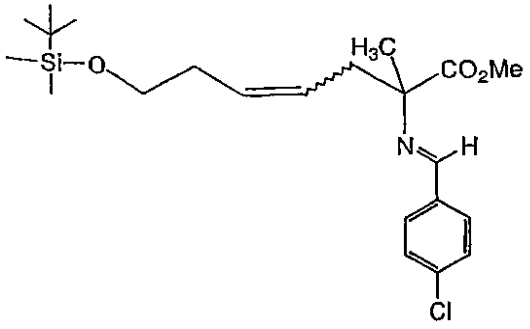
【化３６】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 0.02 (s, 6H), 0.085 (s, 9H), 2.25-2.32 (m, 2H), 3.6 (t, 2H), 4.08

(d, 2H), 5.6-5.7 (m, 2H)

【０１８１】

【化３７】



【０１８２】

実施例　１ｅ）　テトラヒドロフラン５９ｍＬに溶解させたＮ－ｐ－クロロフェニルイミンアラニンメチルエステル（８．８５ｇ，３４ｍｍｏｌ）溶液をアルゴンでパージした。

ＮａＨ（１．６４ｇ，４１ｍｍｏｌ）を加えると、溶液がオレンジ色に変わり、続いて、深赤色に変わった。実施例１ｄからの標題物質（８ｇ，３４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン４０ｍＬ溶液を上記アニオン性溶液に加えた。発熱が観測され、温度がほぼ４０℃まで上昇した。反応混合物を４８から－５２℃の間に２時間維持した。ついで、それを室温まで冷却し、濾過した。濾液を減圧でストリッピングすると、標題物質（８．４ｇ，５０％粗製収率）を黄色のオイルとして生成した。

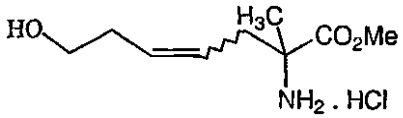
【０１８３】

【化３８】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 0.02 (s, 6H), 0.085 (s, 9H), 1.45 (s, 3H), 1.6 (s, 1H), 2.2-2.25(m, 2H), 2.65 (d, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 5.45-5.55 (m, 2H), 7.35-7.7 (m, 4H)

【０１８４】

【化３９】



【０１８５】

実施例　１ｆ）　実施例１ｅからの標題物質（８．４ｇ，１８．２ｍｍｏｌ）を１Ｎ塩酸１２５ｍＬで処理し、反応物を室温で１時間攪拌した。反応混合物を２×７５ｍＬの酢酸エチルで抽出した後、水層を減圧５６℃でストリッピングすると、標題物質（１００％粗製収率）４ｇを生成した。

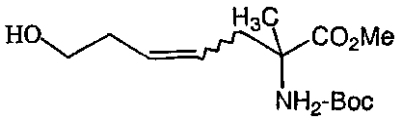
【０１８６】

【化４０】

^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 1.6 (s, 3H), 2.3-2.4 (m, 2H), 2.65-2.8 (m, 2H), 3.6-3.65 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 5.4-5.5 (m, 1H), 5.75-5.85 (m, 1H)

【０１８７】

【化４１】



【０１８８】

実施例　１ｇ）　実施例１ｆの標題生成物（１．９ｇ，８．５ｍｍｏｌ）を１５ｍＬのジオキサンと８ｍＬの水との混合物に溶解させた。ついで、固体の炭酸水素カリウムを発泡させないように注意しながら加えた。反応混合物を１０分間攪拌してから、無水ｔ－ブチルオキシカルボニルを小分けしつつ加え、反応混合物を周囲温度で２４時間攪拌した。反応混合物を１００ｍＬの酢酸エチルと５０ｍＬの水とで希釈してから、それを分液ロートに注いだ。有機層を分離し、（Na_2SO_4で）乾燥し、濾過し、ストリッピングすると、標題物質を無色のオイル（１．９ｇ，７８％粗製収率）として生成した。

【０１８９】

【化４２】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.42 (s, 9H), 1.55 (s, 3H), 2.3-2.36 (m, 2H), 2.58-2.65 (m, 2H), 3.65-3.7 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 5.42-5.5 (m, 1H), 5.55-5.62 (m, 1H)

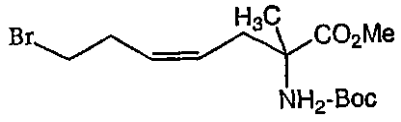
【０１９０】

実施例　１ｈ）　実施例１ｆからの標題物質のもう１．９ｇ試料を実施例１ｇの方法によ

って実施例１ｇの標題生成物の粗製Ｚ／Ｅ混合物に転化させた。この物質をさらに、シリカゲル上で酢酸エチル／ヘキサンの８０／２０比の溶剤系で精製して、小量のＥ－異性体および大量のＺ－異性体を得た。

【０１９１】

【化４３】



【０１９２】

実施例　１ｉ）　実施例１ｈからの標題Ｚ－異性体（１．８ｇ，６．２５ｍｍｏｌ）をアセトニトリル２０ｍＬに溶解させ、この溶液を０℃まで冷却した。ついで、ピリジン（０．７６ｇ，９．４ｍｍｏｌ）を加え、続いて、固体のジブロモトリフェニルホスホラン（３．４６ｇ，８．２ｍｍｏｌ）を小分けしつつ１０分かけて加えた。反応混合物をアルゴン下室温で２４時間攪拌した。形成される沈殿を濾去した。濾液を減圧で濃縮すると、２．８ｇのオイルを与え、これをシリカゲル上で酢酸エチル／ヘキサンの溶剤系６０／４０比を使用して精製した。１．１ｇの標題物質（５０％）をＮＭＲにより特性決定した。

【０１９３】

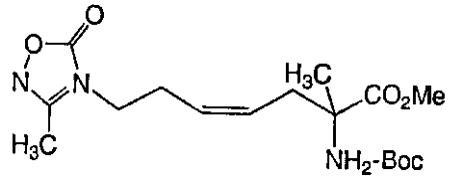
【化４４】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.44 (s, 9H), 1.55 (s, 3H), 2.6-2.65 (m, 4H), 3.35-3.4 (m, 2H),

3.75 (s, 3H), 5.4-5.45 (m, 1H), 5.55-5.6 (m, 1H)

【０１９４】

【化４５】



【０１９５】

実施例　１ｊ）　実施例ｈからの標題物質（３００ｍｇ，０．８６ｍｍｏｌ）をジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）２５ｍＬに溶解させた。３－メチル－１，２，４－オキサジアゾリン－５－オンのカリウム塩（１３０ｍｇ，０．９４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を５２℃まで加熱し、攪拌しつつその温度に１８時間維持した。ついで、それを室温まで冷却してから、ＤＭＦを減圧６０℃でストリッピングした。残渣をシリカゲル上で６０／４０～９０／１０酢酸エチル／ヘキサンの勾配で精製すると、標題物質３００ｍｇ（９５％）を生成した。

【０１９６】

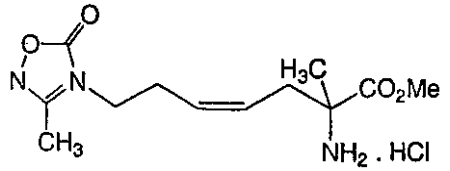
【化４６】

^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 1.35 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 2.45-2.55 (m, 4H),

3.65-3.7 (m, 2H), 3.72 (t, 3H), 5.5-5.6 (m, 2H)

【０１９７】

【化４７】



【０１９８】

実施例　１ｋ）　実施例１ｊの生成物（３００ｍｇ）を０．０５ＮのＨＣｌ水溶液で処理し、この溶液を３０分間攪拌した。溶剤を減圧で除くと、所望される物質をほぼ定量的な収率で与えた。

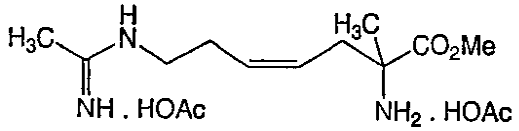
【０１９９】

【化４８】

^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 1.6 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.45-2.55 (m, 2H), 2.7-2.8 (m, 2H), 3.3-3.4(m, 5H), 5.5-5.6 (m, 1H), 5.7-5.8 (m, 1H)

【０２００】

【化４９】



【０２０１】

実施例　１ｌ）　実施例１ｋからの標題物質（１９８ｍｇ，０．５４ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ５０ｍＬに溶解させた。ついで、ギ酸（４０ｍｇ）を加え、続いて、パラジウム担持炭酸カルシウム（４００ｍｇ）を加えた。反応混合物をシールしたチューブ内で攪拌しつつ６５℃まで加熱した。ついで、それを室温まで冷却し、濾過した。濾液を減圧で濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣにより精製すると、標題物質１１５ｍｇ（７５％）を生成した。

【０２０２】

【化５０】

^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 1.4 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.4-2.52 (m, 4H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.75 (t, 3H), 5.54-5.62 (m, 2H)

【０２０３】

実施例　１）　実施例１ｌからの標題物質（７５ｍｇ）を２Ｎ塩酸１５ｍＬに溶解させた。反応混合物を加熱還流し、６時間攪拌してから、それを室温まで冷却した。溶剤を減圧で除いた。残渣を水２５ｍＬに溶解させ、ロータリーエバポレータでストリッピングして、過剰の塩酸を除いた。残渣を水に溶解させ、凍結乾燥すると、標題物質７６ｍｇ（～１００％）を与えた。

【０２０４】

【化５１】

元素分析 $C_{10}H_{19}N_3O_2$+2.2HCl+2.2H_2O 計算値 : C, 36.06; H, 7.75; N, 12.61. $C_{10}H_{19}N_3O_2$+2.2HCl+2.2H_2O 測定値 : C, 35.91; H, 7.61; N, 12.31

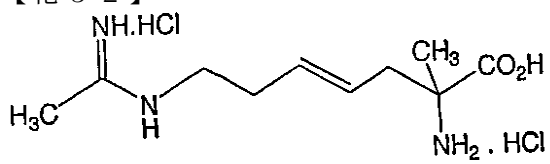
^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 1.47 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.45-2.64 (m, 4H), 2.58-2.65 (m, 2H), 3.65-3.7 (t, 2H), 5.55-5.65 (m, 2H)

【０２０５】

実施例　２

【０２０６】

【化５２】



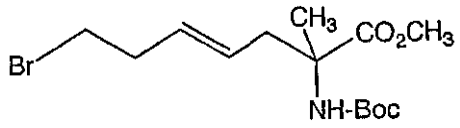
【０２０７】

（２Ｒ／Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－

４－ヘプテン酸・２塩酸塩

【０２０８】

【化５３】

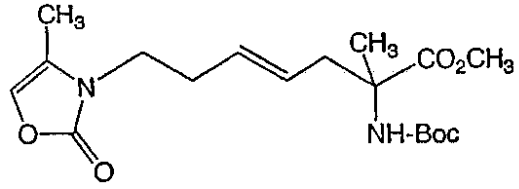


【０２０９】

実施例　２ａ）　アセトニトリルに溶解させた実施例１ｈの標題ｔｒａｎｓ－異性体を０℃まで冷却した。ついで、ピリジンを加え、続いて、固体のジブロモトリフェニルホスホランを小分けしつつ１０分間かけて加えた。反応混合物をアルゴン下室温で２４時間攪拌した。形成される沈殿を濾去した。濾液を減圧で濃縮すると、オイルを与え、これをシリカゲル上酢酸エチル／ヘキサン６０／４０比の溶剤溶離系を使用して精製した。標題生成物をＮＭＲにより特性決定した。

【０２１０】

【化５４】

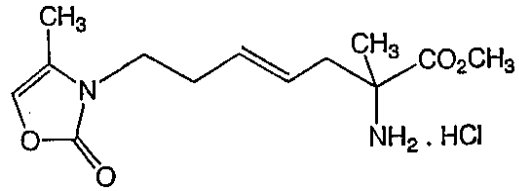


【０２１１】

実施例　２ｂ）　実施例１ｊの方法により、実施例２ａからの標題物質を本標題物質に転化する。

【０２１２】

【化５５】

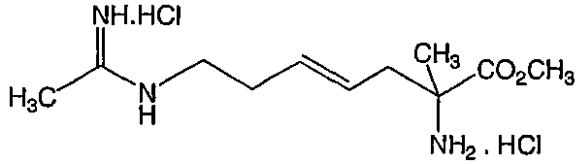


【０２１３】

実施例　２ｃ）　実施例１ｋの方法により、実施例２ｂからの標題物質を本標題物質に転化する。

【０２１４】

【化５６】



【０２１５】

実施例　２ｄ）　実施例１１の方法により、実施例２ｃからの標題物質を本標題物質に転化する。

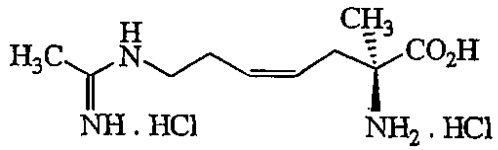
【０２１６】

実施例　２）　実施例１の方法により、実施例２ｄからの標題物質を本標題物質に転化する。

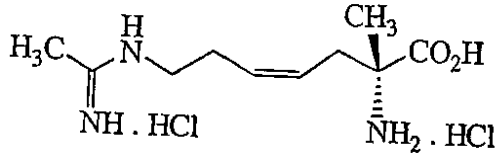
【０２１７】

実施例　３

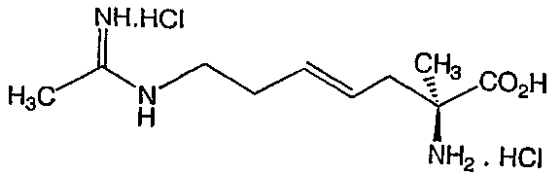
【０２１８】
【化５７】



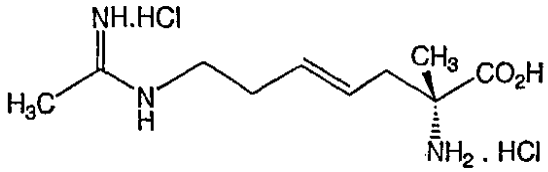
【０２１９】
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・２塩酸塩
キラルクロマトグラフィーにより、実施例１ｊからのラセミ標題物質をそのＳおよびＲ異性体に分離する。実施例１ｊ、１ｋおよび１ｌの方法により、実施例１ｊのＳ異性体を本標題物質に転化する。
【０２２０】
実施例　４
【０２２１】
【化５８】



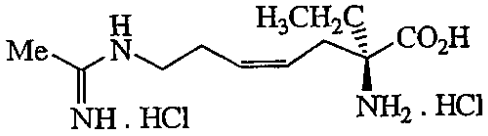
【０２２２】
（２Ｒ，４Ｚ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・２塩酸塩
キラルクロマトグラフィーにより、実施例１ｊからのラセミの標題物質をそのＳおよびＲ異性体に分離する。実施例１ｊ、１ｋおよび１ｌの方法により、実施例１ｊのＲ異性体を本標題物質に転化する。
【０２２３】
実施例　５
【０２２４】
【化５９】



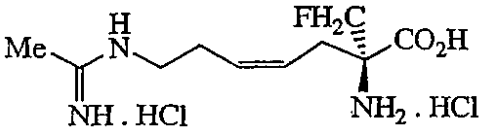
【０２２５】
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・２塩酸塩
キラルクロマトグラフィーにより、実施例２ｂからのラセミの標題物質をそのＳおよびＲ異性体に分離する。実施例１ｊ、１ｋおよび１ｌの方法により、実施例２ｂのＲ異性体を本標題物質に転化する。
【０２２６】
実施例　６
【０２２７】
【化６０】



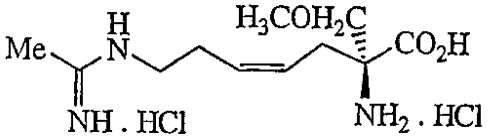
【０２２８】
（２Ｒ，４Ｅ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・２塩酸塩
キラルクロマトグラフィーにより、実施例２ｂからのラセミの標題物質をそのＳおよびＲ異性体に分離する。実施例１ｊ、１ｋおよび１ｌの方法により、実施例２ｂのＳ異性体を本標題物質に転化する。
【０２２９】
実施例　７
【０２３０】
【化６１】



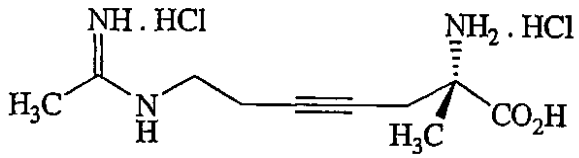
【０２３１】
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－２－エチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・２塩酸塩
【０２３２】
実施例　８
【０２３３】
【化６２】



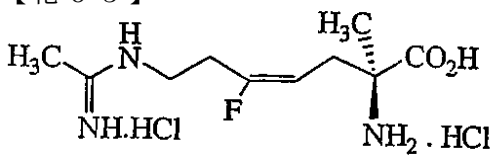
【０２３４】
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－２－フルオロメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・２塩酸塩
【０２３５】
実施例　９
【０２３６】
【化６３】



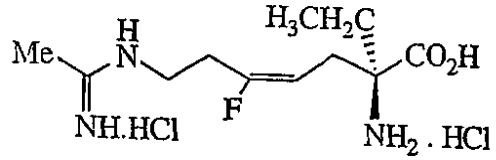
【０２３７】
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－２－メトキシメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・２塩酸塩
【０２３８】
実施例　１０
【０２３９】
【化６４】



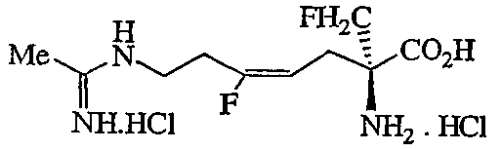
【０２４０】
（２Ｓ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプチン酸・２塩酸塩
【０２４１】
実施例　１１
【０２４２】
【化６５】



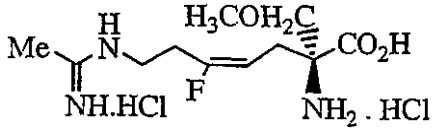
【０２４３】
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－５－フルオロ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・２塩酸塩
【０２４４】
実施例　１２
【０２４５】
【化６６】



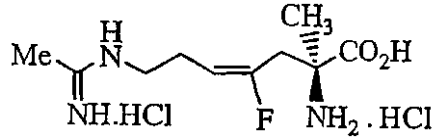
【０２４６】
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－５－フルオロ－２－エチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・２塩酸塩
【０２４７】
実施例　１３
【０２４８】
【化６７】



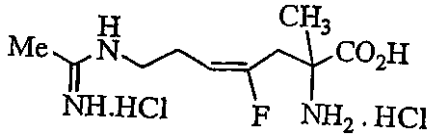
【０２４９】
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－５－フルオロ－２－フルオロメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・２塩酸塩
【０２５０】
実施例　１４
【０２５１】
【化６８】



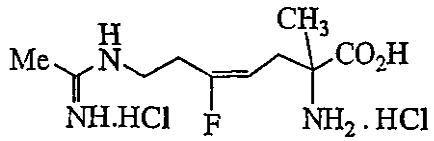
【０２５２】
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－５－フルオロ－２－メトキシメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・２塩酸塩
【０２５３】
実施例　１５
【０２５４】
【化６９】



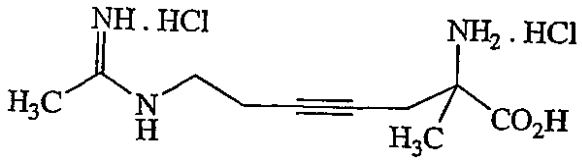
【０２５５】
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－４－フルオロ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・２塩酸塩
【０２５６】
実施例　１６
【０２５７】
【化７０】



【０２５８】
（２Ｒ／Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－４－フルオロ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・２塩酸塩
【０２５９】
実施例　１７
【０２６０】
【化７１】

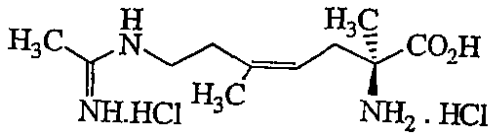


【０２６１】
（２Ｒ／Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－５－フルオロ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・２塩酸塩
【０２６２】
実施例　１８
【０２６３】
【化７２】

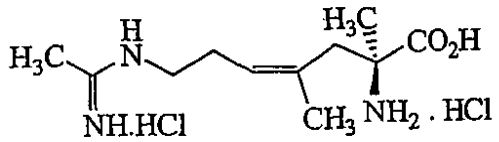


【０２６４】
（２Ｒ／Ｓ）－２－アミノ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプチン酸・２塩酸塩
【０２６５】
実施例　１９

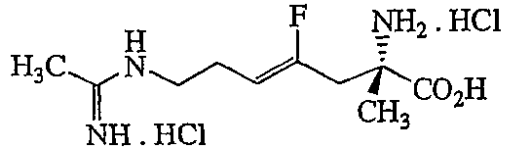
【０２６６】
【化７３】



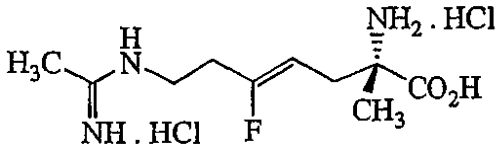
【０２６７】
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－２，５－ジメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・２塩酸塩
【０２６８】
実施例　２０
【０２６９】
【化７４】



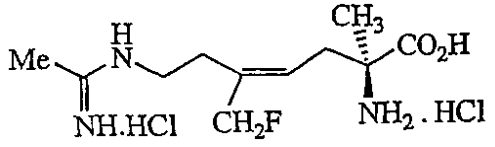
【０２７０】
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－２，４－ジメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・２塩酸塩
【０２７１】
実施例　２１
【０２７２】
【化７５】



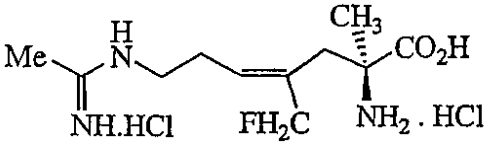
【０２７３】
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－４－フルオロ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・２塩酸塩
【０２７４】
実施例　２２
【０２７５】
【化７６】



【０２７６】
（２Ｓ，４Ｚ）－２－アミノ－５－フルオロ－２－メチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・２塩酸塩
【０２７７】
実施例　２３
【０２７８】
【化７７】



【０２７９】
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－２－メチル－５－フルオロメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・２塩酸塩
【０２８０】
実施例　２４
【０２８１】
【化７８】



【０２８２】
（２Ｓ，４Ｅ）－２－アミノ－２－メチル－４－フルオロメチル－７－〔（１－イミノエチル）アミノ〕－４－ヘプテン酸・２塩酸塩
（ｉ）　生物学的データ
以下の検定の幾つかまたは全ては、本発明の化合物の酸化窒素シンターゼ阻害活性を立証し、有用な薬理学的特性を立証するために使用する。
【０２８３】
酸化窒素シンターゼについてのシトルリン検定
Ｌ－〔２，３－^{3}Ｈ〕アルギニンのＬ－〔２，３－^{3}Ｈ〕シトルリンへの転化をモニターすることによって、酸化窒素シンターゼ（ＮＯＳ）活性を測定することができる（Ｂｒｅｄｔ　ａｎｄ　Ｓｎｙｄｅｒ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．，８７，６８２－６８５，１９９０およびＭｏｏｒｅ　ｅｔ　ａｌ，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，３９，６６９－６７２，１９９６）。ヒト誘発性ＮＯＳ（ｈｉＮＯＳ）、ヒト内皮構成ＮＯＳ（ｈｅｃＮＯＳ）およびヒト神経構成ＮＯＳ（ｈｎｃＮＯＳ）をヒト組織から抽出したＲＮＡから各々クローンする。ヒト誘発性ＮＯＳ（ｈｉＮＯＳ）についてのｃＤＮＡは、潰瘍性大腸炎の患者からの結腸試料から抽出されるＲＮＡからなるλｃＤＮＡライブラリーから単離される。ヒト内皮構成ＮＯＳ（ｈｅｃＮＯＳ）についてのｃＤＮＡは、ヒト臍静脈内皮細胞（ＨＵＶＥＣ）から抽出されるＲＮＡからなるλｃＤＮＡライブラリーから単離され、ヒト神経構成ＮＯＳ（ｈｎｃＮＯＳ）についてのｃＤＮＡは、死骸から得られるヒト小脳から抽出されるＲＮＡからなるλｃＤＮＡから単離される。組換え酵素は、バキュロウイルスベクターを使用し、Ｓｆ９昆虫細胞において発現される（Ｒｏｄｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｔｈｅ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　ｏｆ　Ｎｉｔｒｉｃ　Ｏｘｉｄｅ，Ｐｔ．４：Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　ａｎｄ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ；Ｍｏｎｃａｄａ，Ｓ．，Ｆｅｅｌｉｓｃｈ，Ｍ．，Ｂｕｓｓｅ，Ｒ．，Ｈｉｇｇｓ，Ｅ．Ｅｄｓ．；Ｐｏｒｔｌａｎｄ　Ｐｒｅｓｓ　Ｌｔｄ．：Ｌｏｎｄｏｎ，１９９５；ｐｐ４４７－４５０にて）。溶解性の細胞抽出物から単離し、ＤＥＡＥセファロースクロマトグラフィーにより部分的に精製することによって、酵素活性を得る。ＮＯＳ活性を測定するためには、１０μＬの酵素を試験化合物の存在または不在において、５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ（ｐＨ７．６）の４０μＬに加え、５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ（ｐＨ７．６）；２．０ｍｇ／ｍＬウシ血清アルブミン；２．０ｍＭ　ＤＴＴ；４．０ｍＭ　$CaCl_2$；２０μＭ　ＦＡＤ；１００μＭ　テトラヒドロバイオプテリン；０．４ｍＭ　ＮＡＤＰＨ；および、Ｌ－〔２，３－３Ｈ〕アルギニンの０．９μＣｉを含有する６０μＣｉを含有する反応混合物５０μＬの添加によって、反応が開始される。検定におけるＬ－アルギニンの最終濃度は３０μＭである。ｈｅｃＮＯＳまたはｈｎｃＮＯＳについては、カルモジュリンが、最終濃度４０～１００ｎＭで含まれる。３７℃、１５分間のインキュベーションに続き、１０ｍＭ　ＥＧＴＡ、１００ｍＭ　ＨＥＰＥＳ，ｐＨ５．５および１ｍＭ　Ｌ－シトルリンを含有する停止緩衝液中Ｄｏｗｅｘ，５０Ｗ　Ｘ－８カチオン交換樹脂（ナトリウム型）の懸濁液４００μＬを添加することによって反応を終了させる。混合後、樹脂を沈降させ、液体シンチレーションカウンターにより上澄み液のアリコートをカウントすることによっ

て、Ｌ－〔２，３－^{3}Ｈ〕シトルリン形成を測定する。幾つかの濃度で各化合物を試験することによって、ＩＣ$_{50}$値を決定することができる。ｈｉＮＯＳ、ｈｅｃＮＯＳおよびｈｎｃＮＯＳについての化合物のＩＣ$_{50}$値として、結果を表Ｉに報告する。

【０２８４】

【表１】

表Ｉ

実施例番号	ＩＣ$_{50}$〔μＭ〕		
	ｈｉＮＯＳ	ｈｅｃＮＯＳ	ｈｎｃＮＯＳ
実施例１	34	386	122

【０２８５】

インビボ検定

誘発性酸化窒素シンターゼの全身発現を誘発するために、エンドトキシン（ＬＰＳ）１～１２．５ｍｇ／ｋｇを腹腔内静注することによって、ラットを処置し、極めて高い血漿亜硝酸塩／硝酸塩レベルを生ずることができる。ＬＰＳ投与前０．５～１時間に、化合物を経口投与し、血漿亜硝酸塩／硝酸塩レベルを、ＬＰＳ投与に続き、５時間測定する。その結果は、酸化窒素シンターゼ阻害剤の投与が血漿亜硝酸塩／硝酸塩レベルの上昇を低下させ、エンドトキシンによって誘発される酸化窒素生産の信頼あるインジケータであることを示すために使用することができる。血漿亜硝酸塩／硝酸塩レベルにおけるＬＰＳ－誘発増加の阻害についてのＥＤ$_{50}$値（ｍｇ／ｋｇ）を決定することができる。

【０２８６】

原細胞亜硝酸塩検定

ＮＯＳを誘発するために、ＬＰＳの存在で一晩（１７時間）成育させた９６穴組織培養板上で、原２６４．７細胞（ＲＡＷ２６４．７　Ｃｅｌｌ）を入れて合流させることができる。３～６穴の列を未処置のまま残し、非特異的なバックグランドを差引くための対照として使用する。各穴から培地を取出すことができ、２ｍｇ／ｍｌのグルコースを含むクレーブス－リンゲル－ヘペス液（２５ｍＭ，ｐＨ７．４）で２回細胞を洗浄する。ついで、細胞を氷上に置き、Ｌ－アルギニン（３０μＭ）＋／－阻害剤を含有する５０μＬの緩衝液で１時間インキュベートする。プレートを水浴で３７℃まで１時間暖めることによって、検定を開始することができる。細胞内ｉＮＯＳによる亜硝酸塩の生産は、時間に対して直線的となるであろう。細胞検定を終了するために、細胞プレートを氷上に置き、亜硝酸塩含有緩衝液を取出し、先に公開されている亜硝酸塩についての蛍光測定を使用し、亜硝酸塩について分析することができる（Ｔ．Ｐ．Ｍｉｓｋｏ　ｅｔ　ａｌ，Ａｎａｌｙｔｉｃａｌ　Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２１４，１１－１６，１９９３）。

【０２８７】

ヒト軟骨外植検定

骨片をダルベコのリン酸塩緩衝サリン（ＧｉｂｃｏＢＲＬ）で２回、ダルベコ改良イーグル培地（ＧｉｂｃｏＢＲＬ）で１回濯ぎ、フェノールレッドを含まない最小必須培地（ＭＥＭ）（ＧｉｂｃｏＢＲＬ）を入れたペトリ皿に入れる。軟骨をほぼ１５－４５ｍｇ重量の小さな外植片に切断し、１穴当たり２００～５００μＬの培養液を入れた９８または４８穴板に、１穴当たり１または２個の外植片を入れる。培地は、Ｌ－アルギニンなし、Ｌ－グルタミンなし、フェノールレッドなしで調製したアール塩を含む最小必須培地（イーグル）の慣用的な改良型であるか、または、Ｌ－アルギニンなし、インシュリンなし、アスコルビン酸なし、Ｌ－グルタミンなし、フェノールレッドなしで調製した血清なしのニューマンおよびチテル（ＧｉｂｃｏＢＲＬ）培地の慣用的な改良型である。両者とも、使用前に、酸化窒素シンターゼを誘発するために、１００μＭ　Ｌ－アルギニン（Ｓｉｇｍａ）、２ｍＭ　Ｌ－グルタミン、１Ｘ　ＨＬ－１追加（Ｂｉｏ　Ｗｈｉｔｔａｋｅｒ）、５０ｍｇ／ｍｌアスコルビン酸（Ｓｉｇｍａ）および１５０ｐｇ／ｍｌ組換えヒトＩＬ－１β（ＲＤ　Ｓｙｓｔｅｍ）を補給する。ついで、化合物を１０μＬのアリコートに加え、外植片を５％ＣＯ$_{2}$とともに３７℃で１８～２４時間インキュベートする。

【０２８８】
ついで、１日経った上澄み液を廃棄し、組換えヒトＩＬ－１βと化合物とを含有する新しい培地と置換し、もう２０～２４時間インキュベートする。蛍光検定で、亜硝酸塩についてこの上澄み液を分析する（Ｍｉｓｋｏ　ｅｔ　ａｌ．Ａｎａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．，２１４，１１－１６，１９９３）。全ての試料について４回行う。組換えヒトＩＬ－１βの不在で、刺激していない対照を培地中で培養する。阻害剤の６つの異なる濃度で亜硝酸塩生産のパーセント阻害をプロットすることによりＩＣ$_{50}$値を決定する。

【０２８９】
時間依存阻害についての検定

シトルリン酵素検定成分、（－）Ｌ－アルギニンの存在中０～６０分の範囲で、３７℃で酵素とともに化合物をプレインキュベートすることによって、ヒトＮＯＳイソフォームの時間依存阻害について化合物を評価する。０分、１０分、２１分および６０分にアリコート（１０μＬ）を取出し、Ｌ－〔２，３－^{3}Ｈ〕－アルギニンを含有するシトルリン検定酵素反応混合物に直ちに加え、１００μＬの最終体積中最終Ｌ－アルギニン濃度３０μＭとする。反応を３７℃で１５分間進行させ、シトルリンＮＯＳ検定について上記したように、Ｄｏｗｅｘ　５０ＷＸ－８カチオン交換イオン樹脂の懸濁液を添加することによって停止する。阻害剤によるＮＯＳ活性の％阻害を阻害剤の存在なしで同時間プレインキュベートした対照酵素と比較して活性のパーセント阻害とする。プレインキュベーション時間が長くなるにつれ阻害が増加することにより、時間依存阻害を立証することができる。

【国際公開パンフレット】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
21 March 2002 (21.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/22557 A2

(51) International Patent Classification⁷: C07C 249/00

(21) International Application Number: PCT/US01/28685

(22) International Filing Date:
15 September 2001 (15.09.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/232,674 15 September 2000 (15.09.2000) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **PHARMACIA CORPORATION** [US/US]; Corporate Patent Department, 800 N. Lindergh Blvd., Mail Zone O4E, St. Louis, MO 63167 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **HANSEN, Donald, Jr.** [US/US]; 5250 West Brown Street, Skokie, IL 60077 (US). **TRIVEDI, Jay, S.** [US/US]; 7817 Babbe Avenue, Skokie, IL 60077 (US). **TOTH, Mihaly, V.** [US/US]; 1031 Claridge Place, St. Louis, MO 63122 (US). **WEBBER, Ronald, Keith** [US/US]; 5379 Wolfrum Way, St. Charles, MO 63304 (US). **PITZELE, Barnett, S.** [US/US]; 7924 North Tripp Avenue, Skokie, IL 60076 (US). **AWASTHI, Alok, K.** [US/US]; 9438 Keystone Avenue, Skokie, IL 60076 (US). **SIKORSKI, James** [US/US]; 1400 West Adams Avenue, Kirkwood, MO 63122 (US). **MOORMAN, Alan, E.** [US/US]; 5578 Hennsley Circle, Weldon Springs, MO 63304 (US).

(74) Agents: **POLSTER, Philip, B., II** et al.; Pharmacia Corporation, Corporate Patent Department, 800 North Lindbergh Blvd., Mail Zone O4E, St. Louis, MO 63167 (US).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/22557 A2

(54) **Title:** 2-AMINO-2-ALKYL-4 HEPTENOIC AND HEPTYNOIC ACID DERIVAITVES USEFUL AS NITRIC OXIDE SYNTHASE INHIBITORS

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

2-Amino-2-Alkyl-4 Heptenoic and Heptynoic Acid Derivatives Useful as Nitric Oxide Synthase Inhibitors

Cross Reference to Related Applications

This application claims the benefit of U.S. Provisional Application Serial No. 60/232,674, filed September 15, 2000.

Field of the Invention

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

Related Art

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

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

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

(i) a constitutive, Ca^{++}/calmodulin dependent enzyme, located in the endothelium, that releases NO in response to receptor or physical stimulation.

(ii) a constitutive, Ca^{++}/calmodulin dependent enzyme, located in the brain, that releases NO in response to receptor or physical stimulation.

(iii) a Ca^{++} independent enzyme which is induced after activation of vascular smooth muscle, macrophages, endothelial cells, and a number of other cells by

endotoxin and cytokines. Once expressed, this inducible nitric oxide synthase (hereinafter "iNOS") generates NO continuously for long periods.

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

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

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

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

PCT International Publication No. WO 95/25717 discloses certain amidino derivatives as being useful in inhibiting inducible nitric oxide synthase. Various attempts have been made to improve the potency and selectivity of NOS inhibitors by adding one or more rigidifying elements to the inhibitor's structure. Publications by Y. Lee et al (Bioorg. Med. Chem. 7, 1097 (1999)) and R. J. Young et al (Bioorg. Med. Chem. Lett. 10, 597 (2000)) teach that imposing conformational rigidity with one or more carbon-carbon double bonds is not a favorable approach to impart selectivity for NOS inhibitors.

Summary of the Invention

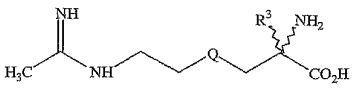
Compounds have now been found which have the advantage of being very efficacious in the human cartilage explant assay, a model for osteoarthritis.

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

Moreover, the publication by Y. Lee et al (Bioorg. Med. Chem. 7, 1097 (1999)) teaches that when a carbon-carbon double bond is used to constrain the arginine backbone, the geometric isomer placing the carbon framework in a cis or Z orientation produces a less favorable interaction with NOS. In contrast, olefinic derivatives of arginine placing the carbon framework in the trans or E configuration are better substrates. The present invention demonstrates that a carbon-carbon double bond imparts a favorable interaction with inducible NOS, such that the resulting compounds have unexpected potency and selectivity for inhibition of inducible NOS over the constitutive isoforms.

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

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



Q = or 

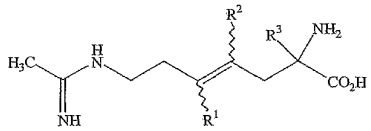
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

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

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

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

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



I

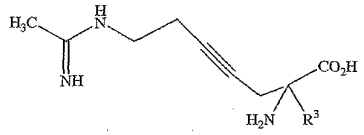
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

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

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

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

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

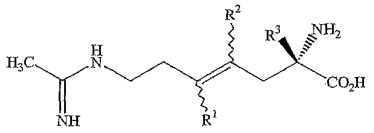


II

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

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

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



III

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

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

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

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

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

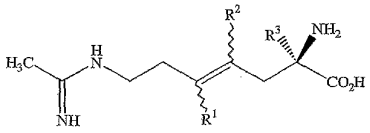


IV

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

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

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



V

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

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

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

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

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



VI

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

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

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

Compounds of the present invention will be useful for treating, among other things, inflammation in a subject, or for treating other nitric oxide synthase-mediated disorders, such as, as an analgesic in the treatment of pain and headaches. The compounds of the present invention will be useful in the treatment of pain including somatogenic (either nociceptive or neuropathic), both acute and chronic, and could be used in a situation including neuropathic pain for which a common NSAID , opioid analgesic or certain anti-convulsants would traditionally be administered.

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

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

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

Compounds of the invention would be useful in treating inflammation and tissue damage in such diseases as vascular diseases, migraine headaches, periarteritis nodosa, thyroiditis, aplastic anemia, Hodgkin's disease, sclerodoma, rheumatic fever, type I diabetes, neuromuscular junction disease including myasthenia gravis, white matter disease including multiple sclerosis, sarcoidosis, nephrotic syndrome, Behcet's syndrome, polymyositis, gingivitis, nephritis, hypersensitivity, swelling occurring after injury, myocardial ischemia, and the like.

The compounds would also be useful in the treatment of ophthalmic diseases, such as glaucoma, retinitis, retinopathies, uveitis, ocular photophobia, and of inflammation and pain associated with acute injury to the eye tissue. Of particular interest among the uses of the present inventive compounds is the treatment of glaucoma, especially where symptoms of

glaucoma are caused by the production of nitric oxide, such as in nitric oxide-mediated nerve damage. The compounds would also be useful in the treatment of pulmonary inflammation, such as that associated with viral infections and cystic fibrosis. The compounds would also be useful for the treatment of certain central nervous system disorders, such as cortical dementias including Alzheimer's disease, and central nervous system damage resulting from stroke, ischemia and trauma. These compounds would also be useful in the treatment of allergic rhinitis, respiratory distress syndrome, endotoxin shock syndrome, and atherosclerosis. The compounds would also be useful in the treatment of pain, including but not limited to postoperative pain, dental pain, muscular pain, pain caused by temperoramandibular joint syndrome, and pain resulting from cancer. The compounds would be useful for the prevention of dementias, such as Alzheimer's disease.

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

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

Other conditions in which the compounds of the present invention will provide an advantage in inhibiting NO inhibition include cardiovascular ischemia, diabetes (type I or type II), congestive heart failure, myocarditis, atherosclerosis, migraine, glaucoma, aortic aneurysm, reflux esophagitis, diarrhea, irritable bowel syndrome, cystic fibrosis, emphysema, asthma, bronchiectasis, hyperalgesia (allodynia), cerebral ischemia (both focal ischemia, thrombotic stroke and global ischemia (for example, secondary to cardiac arrest), multiple sclerosis and other central nervous system disorders mediated by NO, for example Parkinson's disease.

Further neurodegenerative disorders in which NO inhibition may be useful include nerve degeneration or nerve necrosis in disorders such as hypoxia, hypoglycemia, epilepsy, and in cases of central nervous system (CNS) trauma (such as spinal cord and head injury), hyperbaric oxygen convulsions and toxicity, dementia, such as, for example pre-senile dementia, and AIDS-related dementia, cachexia, Sydenham's chorea, Huntington's disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis, Korsakoff's disease, imbecility relating to a cerebral vessel disorder, sleeping disorders, schizophrenia, depression, depression or other symptoms associated with Premenstrual Syndrome (PMS), anxiety and septic shock.

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

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

Compounds of the invention are useful for the prevention or treatment of cancer, such as colorectal cancer, and cancer of the breast, lung, prostate, bladder, cervix and skin. The present invention is further directed to the use of the compounds of the present invention for the treatment and prevention of neoplasias. The neoplasias that will be treatable or preventable by the compounds and methods of the present invention include brain cancer, bone

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

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

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

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

Alpha-difluoromethylornithine (DFMO), 5-FU-fibrinogen, acanthifolic acid, aminothiadiazole, brequinar sodium, carmofur, Ciba-Geigy CGP-30694, cyclopentyl cytosine, cytarabine phosphate stearate, cytarabine conjugates, Lilly DATHF, Merrel Dow DDFC, dezaguanine, dideoxycytidine, dideoxyguanosine, didox, Yoshitomi DMDC, doxifluridine, Wellcome EHNA, Merck & Co. EX-015, fazarabine, floxuridine, fludarabine phosphate, 5-fluorouracil, N-(2'-furanidyl)-5-fluorouracil, Daiichi Seiyaku FO-152, isopropyl pyrrolizine, Lilly LY-188011, Lilly LY-264618, methobenzaprim, methotrexate, Wellcome MZPES, norspermidine, NCI NSC-127716, NCI NSC-264880, NCI NSC-39661, NCI NSC-612567, Warner-Lambert PALA, pentostatin, piritrexim, plicamycin, Asahi Chemical PL-AC, Takeda TAC-788, thioguanine, tiazofurin, Erbamont TIF, trimetrexate, tyrosine kinase inhibitors, tyrosine protein kinase inhibitors, Taiho UFT, uricytin, Shionogi 254-S, aldo-phosphamide analogues, altretamine, anaxirone, Boehringer Mannheim BBR-2207, bestrabucil, budotitane, Wakunaga CA-102, carboplatin, carmustine,

Chinoin-139, Chinoin-153, chlorambucil, cisplatin, cyclophosphamide, American Cyanamid CL-286558, Sanofi CY-233, cyplatate, Degussa D-19-384, Sumimoto DACHP(Myr)2, diphenylspiromustine, diplatinum cytostatic, Erba distamycin derivatives, Chugai DWA-2114R, ITI E09, elmustine, Erbamont FCE-24517, estramustine phosphate sodium, fotemustine, Unimed G-6-M, Chinoin GYKI-17230, hepsul-fam, ifosfamide, iproplatin, lomustine, mafosfamide, mitolactol, Nippon Kayaku NK-121, NCI NSC-264395, NCI NSC-342215, oxaliplatin, Upjohn PCNU, prednimustine, Proter PTT-119, ranimustine, semustine, SmithKline SK&F-101772, Yakult Honsha SN-22, spiromus-tine, Tanabe Seiyaku TA-077, tauromustine, temozolomide, teroxirone, tetraplatin, trimelamol, Taiho 4181-A, aclarubicin, actinomycin D, actinoplanone, Erbamont ADR-456, aeroplysinin derivative, Ajinomoto AN-201-II, Ajinomoto AN-3, Nippon Soda anisomycins, anthracycline, azino-mycin-A, bisucaberin, Bristol-Myers BL-6859, Bristol-Myers BMY-25067, Bristol-Myers BMY-25551, Bristol-Myers BMY-26605, Bristol-Myers BMY-27557, Bristol-Myers BMY-28438, bleomycin sulfate, bryostatin-1, Taiho C-1027, calichemycin, chromoximycin, dactinomycin, daunorubicin, Kyowa Hakko DC-102, Kyowa Hakko DC-79, Kyowa Hakko DC-88A, Kyowa Hakko DC89-A1, Kyowa Hakko DC92-B, ditrisarubicin B, Shionogi DOB-41, doxorubicin, doxorubicin-fibrinogen, elsamicin-A, epirubicin, erbstatin, esorubicin, esperamicin-A1, esperamicin-Alb, Erbamont FCE-21954, Fujisawa FK-973, fostriecin, Fujisawa FR-900482, glidobactin, gregatin-A, grincamycin, herbimycin, idarubicin, illudins, kazusamycin, kesarirhodins, Kyowa Hakko KM-5539, Kirin Brewery KRN-8602, Kyowa Hakko KT-5432, Kyowa Hakko KT-5594, Kyowa Hakko KT-6149, American Cyanamid LL-D49194, Meiji Seika ME 2303, menogaril, mitomycin, mitoxantrone, SmithKline M-TAG, neoenactin, Nippon Kayaku NK-313, Nippon Kayaku NKT-01, SRI International NSC-357704, oxalysine, oxaunomycin, peplomycin, pilatin, pirarubicin, porothramycin, pyrindamycin A, Tobishi RA-I, rapamycin, rhizoxin, rodorubicin, sibanomicin, siwenmycin, Sumitomo SM-5887, Snow Brand SN-706, Snow Brand SN-07, sorangicin-A, sparsomycin, SS Pharmaceutical SS-21020, SS Pharmaceutical SS-

7313B, SS Pharmaceutical SS-9816B, steffimycin B, Taiho 4181-2, talisomycin, Takeda TAN-868A, terpentecin, thrazine, tricrozarin A, Upjohn U-73975, Kyowa Hakko UCN-10028A, Fujisawa WF-3405, Yoshitomi Y-25024 zorubicin, alpha-carotene, alpha-difluoromethyl-arginine, acitretin, Biotec AD-5, Kyorin AHC-52, alstonine, amonafide, amphethinile, amsacrine, Angiostat, ankinomycin, anti-neoplaston A10, antineoplaston A2, antineoplaston A3, antineoplaston A5, antineoplaston AS2-1, Henkel APD, aphidicolin glycinate, asparaginase, Avarol, baccharin, batracylin, benfluron, benzotript, Ipsen-Beaufour BIM-23015, bisantrene, Bristo-Myers BMY-40481, Vestar boron-10, bromofosfamide, Wellcome BW-502, Wellcome BW-773, caracemide, carmethizole hydrochloride, Ajinomoto CDAF, chlorsulfaquinoxalone, Chemex CHX-2053, Chemex CHX-100, Warner-Lambert CI-921, Warner-Lambert CI-937, Warner-Lambert CI-941, Warner-Lambert CI-958, clanfenur, claviridenone, ICN compound 1259, ICN compound 4711, Contracan, Yakult Honsha CPT-11, crisnatol, curaderm, cytochalasin B, cytarabine, cytocytin, Merz D-609, DABIS maleate, dacarbazine, datelliptinium, didemnin-B, dihaematoporphyrin ether, dihydrolenperone, dinaline, distamycin, Toyo Pharmar DM-341, Toyo Pharmar DM-75, Daiichi Seiyaku DN-9693, elliprabin, elliptinium acetate, Tsumura EPMTC, ergotamine, etoposide, etretinate, fenretinide, Fujisawa FR-57704, gallium nitrate, genkwadaphnin, Chugai GLA-43, Glaxo GR-63178, grifolan NMF-5N, hexadecylphosphocholine, Green Cross HO-221, homoharringtonine, hydroxyurea, BTG ICRF-187, ilmofosine, isoglutamine, isotretinoin, Otsuka JI-36, Ramot K-477, Otsuak K-76COONa, Kureha Chemical K-AM, MECT Corp KI-8110, American Cyanamid L-623, leukoregulin, lonidamine, Lundbeck LU-23-112, Lilly LY-186641, NCI (US) MAP, marycin, Merrel Dow MDL-27048, Medco MEDR-340, merbarone, merocyanine derivatives, methylanilinoacridine, Molecular Genetics MGI-136, minactivin, mitonafide, mitoquidone, mopidamol, motretinide, Zenyaku Kogyo MST-16, N-(retinoyl)amino acids, Nisshin Flour Milling N-021, N-acylated-dehydroalanines, nafazatrom, Taisho NCU-190, nocodazole derivative, Normosang, NCI NSC-145813, NCI NSC-361456, NCI NSC-604782, NCI NSC-

95580, octreotide, Ono ONO-112, oquizanocine, Akzo Org-10172, pancratistatin, pazelliptine, Warner-Lambert PD-111707, Warner-Lambert PD-115934, Warner-Lambert PD-131141, Pierre Fabre PE-1001, ICRT peptide D, piroxantrone, polyhaematoporphyrin, polypreic acid, Efamol porphyrin, probimane, procarbazine, proglumide, Invitron protease nexin I, Tobishi RA-700, razoxane, Sapporo Breweries RBS, restrictin-P, retelliptine, retinoic acid, Rhone-Poulenc RP-49532, Rhone-Poulenc RP-56976, SmithKline SK&F-104864, Sumitomo SM-108, Kuraray SMANCS, SeaPharm SP-10094, spatol, spirocyclopropane derivatives, spirogermanium, Unimed, SS Pharmaceutical SS-554, strypoldinone, Stypoldione, Suntory SUN 0237, Suntory SUN 2071, superoxide dismutase, Toyama T-506, Toyama T-680, taxol, Teijin TEI-0303, teniposide, thaliblastine, Eastman Kodak TJB-29, tocotrienol, Topostin, Teijin TT-82, Kyowa Hakko UCN-01, Kyowa Hakko UCN-1028, ukrain, Eastman Kodak USB-006, vinblastine sulfate, vincristine, vindesine, vinestramide, vinorelbine, vintriptol, vinzolidine, withanolides, Yamanouchi YM-534, uroguanylin, combretastatin, dolastatin, idarubicin, epirubicin, estramustine, cyclophosphamide, 9-amino-2-(S)-camptothecin, topotecan, irinotecan (Camptosar), exemestane, decapeptyl (tryptorelin), or an omega-3 fatty acid.

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

The compounds of the present invention will also be useful in treatment or prevention of angiogenesis-related disorders or conditions, for example, tumor growth, metastasis, macular degeneration, and atherosclerosis.

In a further embodiment, the present invention also provides therapeutic combinations for the treatment or prevention of ophthalmic disorders or conditions such as glaucoma. For example the present inventive compounds advantageously will be used in therapeutic combination with a drug which reduces the intraocular

pressure of patients afflicted with glaucoma. Such intraocular pressure-reducing drugs include without limitation; latanoprost, travoprost, bimatoprost, or unoprostol. The therapeutic combination of a compound of the present invention plus an intraocular pressure-reducing drug will be useful because each is believed to achieve its effects by affecting a different mechanism.

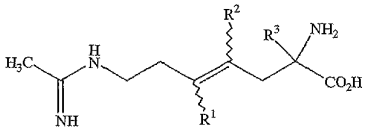
In another combination of the present invention, the present inventive compounds can be used in therapeutic combination with an antihyperlipidemic or cholesterol-lowering drug such as a benzothiepine or a benzothiazepine antihyperlipidemic drug. Examples of benzothiepine antihyperlipidemic drugs useful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

In another embodiment of the invention, the present compounds can be used in combination with other compounds or therapies for the treatment of central nervous conditions or disorders such as migraine. For example, the present compounds can be used in therapeutic combination with caffeine, a 5-HT-1B/1D agonist (for example, a triptan such as sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, rizatriptan, almotriptan, or frovatriptan), a dopamine D4 antagonist (e.g., sonepiprazole), aspirin, acetaminophen, ibuprofen, indomethacin, naproxen sodium, isometheptene, dichloralphenazone, butalbital, an ergot alkaloid (e.g., ergotamine, dihydroergotamine, bromocriptine, ergonovine, or methyl ergonovine), a tricyclic antidepressant (e.g., amitriptyline or nortriptyline), a serotonergic antagonist (e.g., methysergide or cyproheptadine), a beta-andrenergic antagonist (e.g., propranolol, timolol, atenolol, nadolol, or metprolol), or a monoamine oxidase inhbitor (e.g., phenelzine or isocarboxazid).

A further embodiment provides a therapeutic combination of a compound of the present invention with an opioid compound. Opioid compounds useful in this combination include without limitation morphine, methadone, hydromorphone, oxymorphone, levorphanol, levallorphan, codeine,dihydrocodeine, dihydrohydroxycodeinone, pentazocine, hydrocodone, oxycodone, nalmefene, etorphine, levorphanol, fentanyl, sufentanil, DAMGO, butorphanol, buprenorphine, naloxone, naltrexone, CTOP, diprenorphine, beta-funaltrexamine, naloxonazine, nalorphine, pentazocine, nalbuphine, naloxone benzoylhydrazone, bremazocine, ethylketocyclazocine, U50,488, U69,593, spiradoline, nor-binaltorphimine, naltrindole, DPDPE, [D-la^2, glu^4]deltorphin, DSLET, met-enkephalin, leu-enkaphalin, beta-endorphin, dynorphin A, dynorphin B, and alpha-neoendorphin. An advantage to the combination of the present invention with an opioid compound is that the present inventive compounds will allow a reduction in the dose of the opioid compound, thereby reducing the risk or severity of opioid side effects, such as opioid addiction.

Detailed Description of the Invention

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



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

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

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

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

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

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

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is hydrogen, halo, or C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; R^2 is hydrogen, halo or C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is hydrogen, halo, or C_1-C_3 alkyl; R^2 is hydrogen, halo or C_1-C_3 alkyl; and R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by fluorine or alkoxy.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is hydrogen, halo, or C_1-C_3 alkyl; R^2 is hydrogen, halo or C_1-C_3 alkyl; and R^3 is C_1-C_3 alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is hydrogen; R^2 is hydrogen, halo or C_1-C_3 alkyl; and R^3 is C_1-C_3 alkyl.

In a still further embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is hydrogen; R^2 is hydrogen or halo; and R^3 is C_1-C_3 alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is hydrogen; R^2 is hydrogen or fluorine; and R^3 is C_1-C_3 alkyl.

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

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

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

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is halo; R^2 is hydrogen, halo or C_1-C_3 alkyl; and R^3 is C_1-C_3 alkyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is halo; R^2 is halo; and R^3 is C_1-C_3 alkyl.

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

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is fluorine; R^2 is hydrogen or C_1-C_3 alkyl; and R^3 is methyl.

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

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

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

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

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula I,: R^1 is hydrogen, halo or C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; R^2 is hydrogen, halo or C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; and R^3 is methyl optionally substituted by one or more alkoxy or halo.

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

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

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

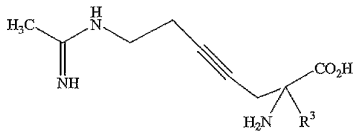
In a further embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is hydrogen; R^2 is hydrogen; and R^3 is CH_2F.

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

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

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

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



II

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

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

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

In a further embodiment of the present invention represented by Formula II, R^3 is C_1-C_5 alkyl substituted by one or more fluorine.

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

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

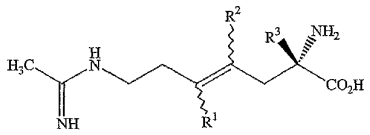
In still another embodiment of the present invention represented by Formula II, R^3 is C_1-C_5 alkyl substituted by alkoxy.

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

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula II, R^3 is C_1-C_5 alkyl.

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

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



III

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

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

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

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

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

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

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula III, R^1 is hydrogen, halo, or C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; R^2 is hydrogen, halo or C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, R^1 is hydrogen, halo, or C_1-C_3 alkyl; R^2 is hydrogen, halo or C_1-C_3 alkyl; and R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by fluorine or alkoxy.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula III, R^1 is hydrogen, halo, or C_1-C_3 alkyl; R^2 is hydrogen, halo or C_1-C_3 alkyl; and R^3 is C_1-C_3 alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, R^1 is hydrogen; R^2 is hydrogen, halo or C_1-C_3 alkyl; and R^3 is C_1-C_3 alkyl.

In a still further embodiment of the present invention represented by Formula III, R^1 is hydrogen; R^2 is hydrogen or halo; and R^3 is C_1-C_3 alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, R^1 is hydrogen; R^2 is hydrogen or fluorine; and R^3 is C_1-C_3 alkyl.

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

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

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

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, R^1 is halo; R^2 is hydrogen, halo or C_1-C_3 alkyl; and R^3 is C_1-C_3 alkyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula III, R^1 is halo; R^2 is halo; and R^3 is C_1-C_3 alkyl.

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

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, R^1 is fluorine; R^2 is hydrogen or C_1-C_3 alkyl; and R^3 is methyl.

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

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

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

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

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula III,: R^1 is hydrogen, halo or C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by

alkoxy or one or more fluorine; R^2 is hydrogen, halo or C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; and R^3 is methyl optionally substituted by one or more alkoxy or halo.

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

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

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

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

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

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

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

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



IV

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

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

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

In a further embodiment of the present invention represented by Formula IV, R^3 is C_1-C_5 alkyl substituted by one or more fluorine.

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

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

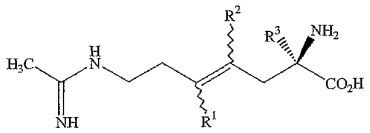
In still another embodiment of the present invention represented by Formula IV, R^3 is C_1-C_5 alkyl substituted by alkoxy.

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

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula IV, R^3 is C_1-C_5 alkyl.

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

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



V

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

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

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

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

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

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

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is hydrogen, halo, or C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; R^2 is hydrogen, halo or C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy.

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is hydrogen, halo, or C_1-C_3 alkyl; R^2 is hydrogen, halo or C_1-C_3 alkyl; and R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by fluorine or alkoxy.

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

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is hydrogen; R^2 is hydrogen, halo or C_1-C_3 alkyl; and R^3 is C_1-C_3 alkyl.

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

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is hydrogen; R^2 is hydrogen or fluorine; and R^3 is C_1-C_3 alkyl.

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

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

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

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is halo; R^2 is hydrogen, halo or C_1-C_3 alkyl; and R^3 is C_1-C_3 alkyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is halo; R^2 is halo; and R^3 is C_1-C_3 alkyl.

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

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is fluorine; R^2 is hydrogen or C_1-C_3 alkyl; and R^3 is methyl.

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

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

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

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

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula V,: R^1 is hydrogen, halo or C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; R^2 is hydrogen, halo or C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; and R^3 is methyl optionally substituted by one or more alkoxy or halo.

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

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

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

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

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

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

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

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



VI

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

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

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

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

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

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

In still another embodiment of the present invention represented by Formula VI, R^3 is C_1-C_5 alkyl substituted by alkoxy.

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

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula VI, R^3 is C_1-C_5 alkyl.

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

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

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

The compounds of the present invention may also be used advantageously in combination with a second pharmaceutically active substance, particularly in combination with a selective inhibitor of the inducible isoform of cyclooxygenase (COX-2). Thus, in a further aspect of the invention there is provided the use of a present compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination

with a COX-2 inhibitor for the treatment of inflammation, inflammatory disease and inflammatory related disorders. And there is also provided a method of treating, or reducing the risk of, inflammation, inflammatory disease and inflammatory related disorders in a person suffering from or at risk of, said disease or condition, wherein the method comprises administering to the person a therapeutically effective amount of a present compound or a pharmaceutically acceptable salt, thereof in combination with a COX-2 inhibitor. COX-2 inhibitors are illustrated but not limited by Celecoxib Vioxx. The NOS inhibitor and the COX-2 inhibitor may either be formulated together within the same pharmaceutical composition for administration in a single dosage unit, or each component may be individually formulated such that separate dosages may be administered either simultaneously or sequentially.

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

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

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

Also included in the family of compounds of Formula I, II, III, IV, V, or VI are the pharmaceutically-acceptable salts thereof. The term "pharmaceutically-acceptable salts" embraces salts commonly used to form alkali metal salts and to form addition salts of free acids or free bases. The nature of the salt is not critical, provided that it is pharmaceutically acceptable. Suitable pharmaceutically-acceptable acid addition salts of compounds of Formula I, II, III, IV, V, or VI may be prepared from inorganic acid or from an organic acid. Examples of such inorganic acids are hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, nitric, carbonic, sulfuric

and phosphoric acid. Appropriate organic acids may be selected from aliphatic, cycloaliphatic, aromatic, araliphatic, heterocyclic, carboxylic and sulfonic classes of organic acids, examples of which are formic, acetic, propionic, succinic, glycolic, gluconic, lactic, malic, tartaric, citric, ascorbic, glucoronic, maleic, fumaric, pyruvic, aspartic, glutamic, benzoic, anthranilic, mesylic, salicylic, p-hydroxybenzoic, phenylacetic, mandelic, embonic (pamoic), methanesulfonic, ethylsulfonic, benzenesulfonic, sulfanilic, stearic, cyclohexylaminosulfonic, algenic, galacturonic acid. Suitable pharmaceutically-acceptable base addition salts of compounds of Formula I, II, III, IV, V, or VI include metallic salts made from aluminum, calcium, lithium, magnesium, potassium, sodium and zinc or organic salts made from N,N'-dibenzylethylenediamine, choline, chloroprocaine, diethanolamine, ethylenediamine, meglumine (N-methylglucamine) and procain. All of these salts may be prepared by conventional means from the corresponding compound of Formula I, II, III, IV, V, or VI by reacting, for example, the appropriate acid or base with the compound of Formula I, II, III, IV, V, or VI.

Although nitrogen protecting groups are illustratively shown as , *t*-butoxycarbonyl, or *t*-BOC, any suitable nitrogen protecting group could be substituted in the synthesis of the compounds of the present invention. Numerous protected amino groups useful in the present invention for are described by Theodora W. Greene and Peter G.M. Wuts (Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., John Wiley & Sons, New York, 1999, pp. 494-653). For example NZ can be a 4-chlorobenzylimino group. In one embodiment of the present invention, the protected amino group is any such group resulting from the reaction of an aldehyde with the corresponding amino group to form a Schiff base. A large variety of deprotecting reagents can be advantageously used in the present invention to effect the conversion of the intermediate to the desired compound. Many such deprotecting reagents are described by Greene and Wuts, *supra*. For example, when the protected amino group is a 4-chlorobenzylimino group or a t-butoxycarbonylamino group, preferably the deprotecting reagent is an acid. Some useful acid deprotecting agents include, without limitation, hydrochloric acid,

hydrobromic acid, sulfuric acid, trifluoroacetic acid, phosphoric acid, phosphorus acid, and acetic acid.

When a compound is described by both a structure and a name, the name is intended to correspond to the indicated structure, and similarly the structure is intended to correspond with the indicated name.

While it may be possible for the compounds of Formula I, II, III, IV, V, or VI to be administered as the raw chemical, it is preferable to present them as a pharmaceutical composition. According to a further aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula I, II, III, IV, V, or VI or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, together with one or more pharmaceutically acceptable carriers thereof and optionally one or more other therapeutic ingredients. The carrier(s) must be acceptable in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof.

The formulations include those suitable for oral, parenteral (including subcutaneous, intradermal, intramuscular, intravenous and intraarticular), rectal and topical (including dermal, buccal, sublingual and intraocular) administration although the most suitable route may depend upon for example the condition and disorder of the recipient. The formulations may conveniently be presented in unit dosage form and may be prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy. All methods include the step of bringing into association a compound of Formula I, II, III, IV, V, or VI or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof with the carrier, which constitutes one or more accessory ingredients. In general, the formulations are prepared by uniformly and intimately bringing into association the active ingredient with liquid carriers or finely divided solid carriers or both and then, if necessary, shaping the product into the desired formulation.

Formulations of the present invention suitable for oral administration may be presented as discrete units such as capsules, cachets or tablets each containing a predetermined amount of the active ingredient; as a powder or granules; as a solution or a suspension in an aqueous liquid or a non-aqueous liquid; or as an oil-

in-water liquid emulsion or a water-in-oil liquid emulsion. The active ingredient may also be presented as a bolus, electuary or paste.

A tablet may be made by compression or molding, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared by compressing in a suitable machine the active ingredient in a free-flowing form such as a powder or granules, optionally mixed with a binder, lubricant, inert diluent, lubricating, surface active or dispersing agent. Molded tablets may be made by molding in a suitable machine a mixture of the powdered compound moistened with an inert liquid diluent. The tablets may optionally be coated or scored and may be formulated so as to provide slow or controlled release of the active ingredient therein.

Formulations for parenteral administration include aqueous and non-aqueous sterile injection solutions which may contain anti-oxidants, buffers, bacteriostats and solutes which render the formulation isotonic with the blood of the intended recipient; and aqueous and non-aqueous sterile suspensions which may include suspending agents and thickening agents. The formulations may be presented in unit-dose or multi-dose containers, for example sealed ampoules and vials, and may be stored in a freeze-dried (lyophilized) condition requiring only the addition of the sterile liquid carrier, for example, saline, water-for-injection, immediately prior to use. Extemporaneous injection solutions and suspensions may be prepared from sterile powders, granules and tablets of the kind previously described.

Formulations for rectal administration may be presented as a suppository with the usual carriers such as cocoa butter or polyethylene glycol.

Formulations for topical administration in the mouth, for example buccally or sublingually, include lozenges comprising the active ingredient in a flavored basis such as sucrose and acacia or tragacanth, and pastilles comprising the active ingredient in a basis such as gelatin and glycerin or sucrose and acacia.

Preferred unit dosage formulations are those containing an effective dose, as herein below recited, or an appropriate fraction thereof, of the active ingredient.

It should be understood that in addition to the ingredients particularly mentioned above, the formulations of this invention may include other agents conventional in the art having regard to the type of formulation in question, for example those suitable for oral administration may include flavoring agents.

The compounds of the invention may be administered orally or via injection at a dose of from 0.001 to 2500 mg/kg per day. The dose range for adult humans is generally from 0.005 mg to 10 g/day. Tablets or other forms of presentation provided in discrete units may conveniently contain an amount of compound of the invention which is effective at such dosage or as a multiple of the same, for instance, units containing 0.5 mg to 200 mg, usually around 0.5 mg to 100 mg.

The compounds of Formula I, II, III, IV, V, or VI are preferably administered orally or by injection (intravenous or subcutaneous). The precise amount of compound administered to a patient will be the responsibility of the attendant physician. However, the dose employed will depend on a number of factors, including the age and sex of the patient, the precise disorder being treated, and its severity. Also, the route of administration may vary depending on the condition and its severity.

Compounds of the present invention can exist in tautomeric, geometric or stereoisomeric forms. The present invention contemplates all such compounds, including cis- and trans-geometric isomers and mixtures thereof, E- and Z-geometric isomers and mixtures thereof, R- and S-enantiomers, diastereomers, d-isomers, l-isomers, the racemic mixtures thereof and other mixtures thereof, as falling within the scope of the invention. Pharmaceutically acceptable salts of such tautomeric, geometric or stereoisomeric forms are also included within the invention.

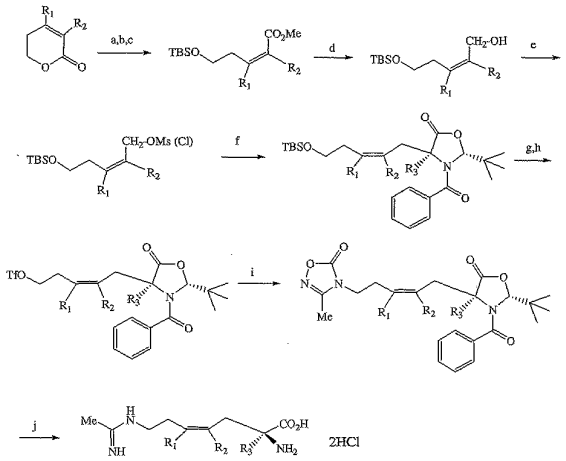
The terms "cis" and "trans" denote a form of geometric isomerism in which two carbon atoms connected by a double bond will each have two highest ranking groups on the same side of the double bond ("cis" or "Z") or on opposite sides of the double bond ("trans" or "E"). Some of the compounds described contain alkenyl groups, and are meant to include both cis and trans or "E" and "Z"

geometric forms. Other compounds of the invention include mixtures of both the cis/Z and the trans/E isomers.

The compounds described contain a stereocenter and are meant to include R, S, and mixtures of R and S forms. Some of the compounds described contain geometric isomers and are meant to include E, Z and mixtures of E and Z forms for each stereocenter present.

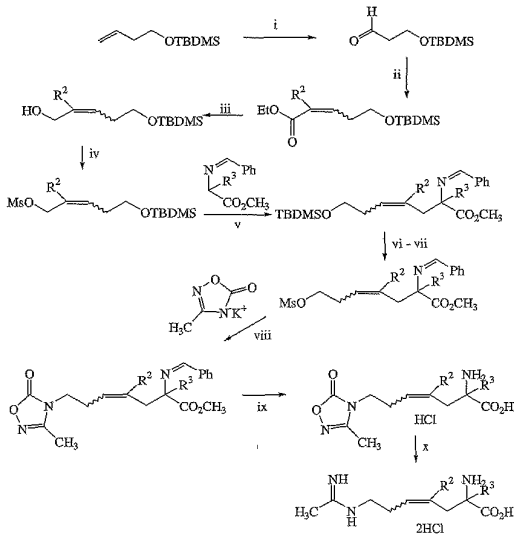
The following general synthetic sequences are useful in making the present invention.

Generic Scheme 1



(a) KOH
(b) MeI
(c) TBSCl
(d) DIBAL
(e) MsCl / pyridine or imidazole
(f) (2S,4S)-3-benzoyl-2-t-butyl-4-methyl-1,3-oxazolidin-5-one, KHMDS
(g) AcOH
(h) Tf_2O
(i) 3-methyl-1,2,4-oxadiazolin-5-one potassium salt
(j) HCl

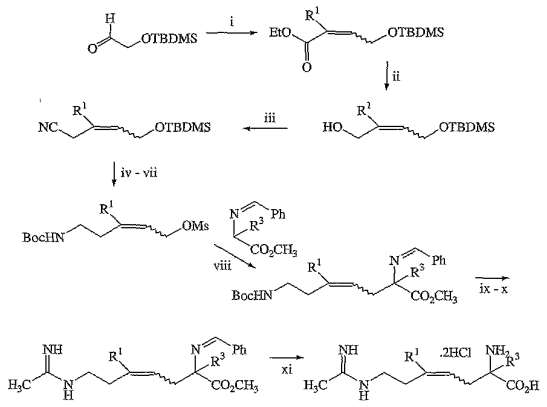
Generic Scheme 2



i) ozone
ii) Wittig reaction
iii) $LiBH_4$
iv) mesyl chloride
v) base
vi) fluoride
vii) mesyl chloride
viii) DMF

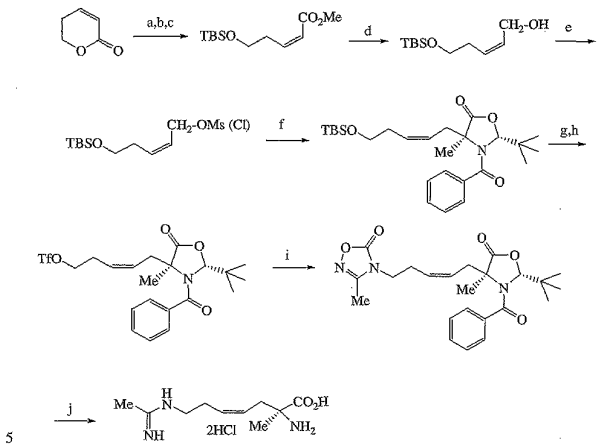
ix) hydrolysis
x) Zn / HOAc / MeOH

Generic Scheme 3



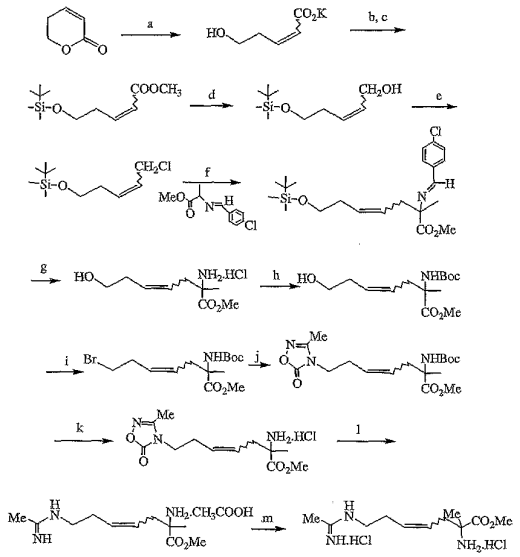
i) Wittig
ii) LiBH4
iii) Mitsunobu
iv) LAH
v) Boc2O
vi) fluoride
vii) mesyl chloride
viii) base
ix) H+
x) ethyl acetimidate
xi) Acid hydrolysis

Scheme 4



(a) KOH
(b) MeI
(c) TBSCl
(d) DIBAL
(e) MsCl / pyridine or imidazole
(f) (2S,4S)-3-benzoyl-2-t-butyl-4-methyl-1,3-oxazolidin-5-one, KHMDS
(g) AcOH
(h) Tf_2O
(i) 3-methyl-1,2,4-oxadiazolin-5-one potassium salt
(j) HCl

Scheme 5

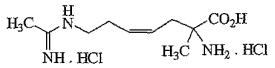


(a) KOH
(b) MeI
(c) TBSCl
(d) DIBAL
(e) MsCl , Et_3N:
(f) NaH
(g) 1N HCl
(h) Boc_2O, $KHCO_3$
(i) PPh_3Br_2, pyridine
(j) 3-methyl-1,2,4-oxadiazolin-5-one potassium salt
(k) 1N HCl
(l) Pd/ $CaCO_3$, HCOOH

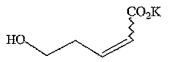
(m) 1N HCl, reflux

The following Examples are illustrative and not intended to limit the scope of the invention

Example 1

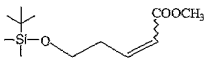


(2*R/S*,4*Z*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride



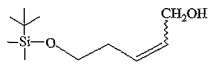
Example 1a) 5,6 dihydropyran-2-one (49.05g, 0.5mol) was dissolved in 200 mL of water. Potassium hydroxide (35g, 0.625 mol) was added and the reaction mixture stirred at ambient temperature for 5 hours. The solvent was removed in vacuo to yield a colorless glassy solid (65g, 84%) that was characterized by NMR to be predominantly the cis isomer of the title compound.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2.7 (m, 2H), 3.6 (t, 2H), 5.8-5.85(m, 1H), 5.9-5.97 (m, 1H).



Example 1b) The product of **Example 1a** was dissolved in 100 mL of dimethyl formamide. Methyl Iodide (52mL, 0.84 mol) was then added resulting in an exotherm to 40 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 10 hours and partitioned between 150 mL of ethylacetate / diethylether in a 20/ 80 ratio and ice water. The aqueous layer was separated and re-extracted with 100 mL of diethyl ether. The organic layers were combined , dried (Na_2SO_4), filtered and stripped of all solvent to yield the desired methyl ester product (40g, 71%). This material was dissolved in 200 mL of methylene chloride and the solution cooled to 0°C. Tertiarybutyl dimethylsilylchloride, triethylamine and dimethylaminopyridine were added. The reaction mixture was slowly warmed to room temperature and stirred for 10 hours under nitrogen. The reaction was extracted with 100 mL of 1N aqueous potassium bisulfate solution. The organic layer was washed with 2X 100 mL of brine and then with 3 X 150 mL of water. The organic layer was dried (Na_2SO_4), filtered and stripped to yield 42g (56%) of the title material.

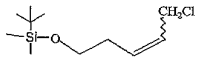
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 0.02 (s, 6H), 0.085 (s, 9H), 2.8-2.85 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.66-3.7 (m 2H), 5.8 (m, 1H), 6.3 (m, 1H)



Example 1c) The material from **Example 1b** was dissolved in 25 mL of toluene and cooled to 0°C. Diisobutylaluminum hydride (1.0 M in toluene, 32 mL, 48 mmol) was added dropwise maintaining the temperature between 5 and -10 °C. The reaction mixture was stirred for 1.5 hours between 6 and -8 °C before it was cooled to -25 °C. To this mixture was added 100 mL of 0.5N sodium potassium tartarate. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirr for an hour. A gelatinous precipitate was formed which was filtered. The aqueous was extracted with 2 X 100 mL EtOAc. The combined organic layers were dried

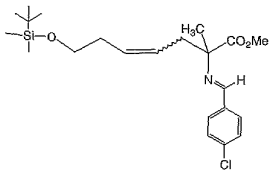
(sodium sulfate), filtered and concentrated in vacuo to yield title product (3.45g, 66%) as a colorless oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 0.02 (s, 6H), 0.085 (s, 9H), 2.25-2.32 (m, 2H), 2.6 (bs, 1H), 3.6 (t, 2H), 4.08 (d, 2H), 5.45-5.55 (m, 1H), 5.7-5.75 (m, 1H)



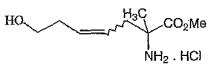
Example 1d) The product (8g, 37 mmol) from **Example 1c** was dissolved in 100 mL methylene chloride and this solution was cooled to 0 °C. Methanesulfonyl chloride was then added and this mixture was stirred for 5 min. Triethylamine was then added. The temperature maintained between 0 and -10 °C during the addition of the aforementioned reagents. The reaction mixture was subsequently warmed up to room temperature and stirred for 24 hours. It was then extracted with 100 mL of 50% aqueous sodium bicarbonate solution. The organic layer was washed with 100 mL of saturated aqueous brine solution, dried (sodium sulfate), filtered and stripped in vacuo to yield the title material (8.2g, 94%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 0.02 (s, 6H), 0.085 (s, 9H), 2.25-2.32 (m, 2H), 3.6 (t, 2H), 4.08 (d, 2H), 5.6-5.7 (m, 2H)



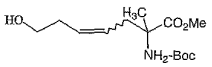
Example 1e) A solution of N-p-chloro phenylimine alanine methyl ester (8.85g, 34 mmol) dissolved in 59 mL of tetrahydrofuran was purged with Argon. NaH (1.64g, 41mmol) was added whereupon the solution turned bright orange and subsequently a deep red. A solution of the title material from **Example 1d** (8g, 34 mmol) in 40 mL of tetrahydrofuran was added to the above anionic solution. An exotherm was observed raising the temperature to almost 40°C. The reaction mixture was maintained between 48 and -52 °C for 2 hours. It was then cooled to room temperature and filtered. Filtrate was stripped in vacuo to yield the title material (8.4g, 50% crude yield) as a yellow oil.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 0.02 (s, 6H), 0.085 (s, 9H), 1.45 (s, 3H), 1.6 (s, 1H), 2.2-2.25(m, 2H), 2.65 (d, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 5.45-5.55 (m, 2H), 7.35-7.7 (m, 4H)



Example 1f) The title material from **Example 1e** (8.4g, 18.2mmol) was treated with 125 mL 1N hydrochloric acid and the reaction was stirred for an hour at room temperature. After the reaction mixture had been extracted 2 X 75 mL of ethylacetate the aqueous layer was stripped in vacuo at 56°C to yield 4g of the title material (100% crude yield).

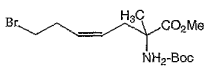
^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 1.6 (s, 3H), 2.3-2.4 (m, 2H), 2.65-2.8 (m, 2H), 3.6-3.65 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 5.4-5.5 (m, 1H), 5.75-5.85 (m, 1H)



Example 1g) The title product of **Example 1f** (1.9g, 8.5 mmol) was dissolved in a mixture of 15mL dioxane and 8mL of water. Solid potassium bicarbonate was then carefully added to avoid foaming. The reaction mixture was stirred for 10 min before tertiarybutyloxycarbonyl anhydride was added portion-wise and reaction mixture was stirred at ambient temperature for 24 hours. The reaction mixture was diluted with 100 mL of ethylacetate and 50 mL of water before it was poured into a separatory funnel. The organic layer was separated, dried (Na_2SO_4), filtered and stripped to yield the title material as a colorless oil (1.9g, 78% crude yield).

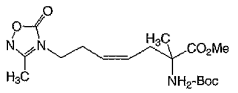
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.42 (s, 9H), 1.55 (s, 3H), 2.3-2.36 (m, 2H), 2.58-2.65 (m, 2H), 3.65-3.7 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 5.42-5.5 (m, 1H), 5.55-5.62 (m, 1H)

Example 1h) Another 1.9 g sample of the title material from **Example 1f** was converted by the methods of **Example 1g** to the crude Z / E mixture of the title product of **Example 1g**. This material further purified on silica with a solvent system of ethylacetate / hexane in a 20/80 ratio to obtain the minor E-isomer as well as the major Z-isomer.



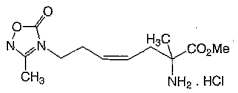
Example 1i) The title Z-isomer from **Example 1h** (1.8 g, 6.25 mmol) was dissolved in 20mL of acetonitrile and this solution was cooled to 0 °C. Pyridine (0.76g, 9.4mmol) was then added followed by the portion-wise addition of solid dibromotriphenylphosphorane (3.46g, 8.2mmol) over 10 min. The reaction mixture was stirred under Argon for 24 hours at room temperature. The precipitate that formed was filtered off. The filtrate was concentrated in vacuo to give 2.8 g of an oil that was purified on silica gel using a solvent system of ethylacetate / hexane in a 60/ 40 ratio. The 1.1g of title material (50 %) was characterized by NMR.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.44 (s, 9H), 1.55 (s, 3H), 2.6-2.65 (m, 4H), 3.35-3.4 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 5.4-5.45 (m, 1H), 5.55-5.6 (m, 1H)



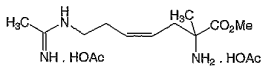
Example 1j) The title material from Example h (300mg, 0.86mmol) was dissolved in 25 mL of dimethylformamide (DMF). The potassium salt of 3-methyl-1,2,4-oxadiazolin-5-one (130mg, 0.94mmol) was added and the reaction mixture was heated to 52°C and maintained there for 18 hours with stirring. It was then cooled to room temperature before the DMF was stripped in vacuo at 60°C. The residue was purified on silica gel with a gradient of 60/40 to 90/10 ethyl acetate/ hexane to yield 300 mg (95 %) of the title material.

^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 1.35 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 2.45-2.55 (m, 4H), 3.65-3.7 (m, 2H), 3.72 (t, 3H), 5.5-5.6 (m, 2H)



Example 1k) The product of **Example 1j** (300mg) was treated with 0.05 N of aqueous HCl and this solution was stirred for 30 min. The solvent was removed in vacuo to afford the desired material in nearly quantitative yield.

^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 1.6 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.45-2.55 (m, 2H), 2.7-2.8 (m, 2H), 3.3-3.4(m, 5H), 5.5-5.6 (m, 1H), 5.7-5.8 (m, 1H)



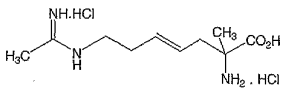
Example 1l) The title material from **Example 1k** (198 mg, 0.54 mmol) was dissolved in 50 mL of MeOH. Formic acid (40mg) was then added followed by Palladium on Calcium carbonate (400 mg). The reaction mixture was heated to 65 °C with stirring in a sealed tube for 24 hours. It was then cooled to room temperature and filtered. The filtrate was concentrated in vacuo and the residue purified by reverse phase HPLC to yield 115 mg (75%) of the title material.

^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 1.4 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.4-2.52 (m, 4H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.75 (t, 3H), 5.54-5.62 (m, 2H)

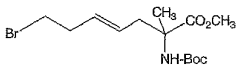
Example 1) The title material (75 mg) from **Example 1l** was dissolved in 15 mL of 2N hydrochloric acid. The reaction mixture was heated to a reflux and stirred for 6 hours before ot was cooled to room temperature. The solvent was removed in vacuo. The residue was dissolved in 25 mL of water and stripped on the rotary evaporator to remove excess hydrochloric acid. The residue was dissolved in water and lyophilized to give 76 mg (~100 %) of the title material.

Elemental analyses Calcd for $C_{10}H_{19}N_3O_2 + 2.2HCl + 2.2\ H_2O$: C, 36.06; H, 7.75; N, 12.61. Found for $C_{10}H_{19}N_3O_2 + 2.2HCl + 2.2\ H_2O$: C, 35.91; H, 7.61; N, 12.31
^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 1.47 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.45-2.64 (m, 4H), 2.58-2.65 (m, 2H), 3.65-3.7 (t, 2H), 5.55-5.65 (m, 2H)

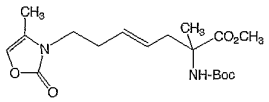
Example 2



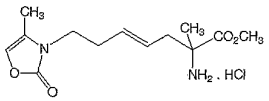
(2*R/S*,4*E*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride



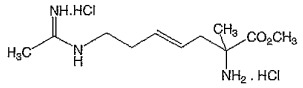
Example 2a) The title trans-isomer of **Example 1h** dissolved in acetonitrile was cooled to 0°C. Pyridine was then added followed by the portion-wise addition of solid dibromotriphenylphosphorane over 10 min. The reaction mixture was stirred under Argon for 24 hours at room temperature. A precipitate that formed was filtered off. The filtrate was concentrated in vacuo to give an oil that was purified on silica gel using a solvent elution system of ethylacetate / hexane in a 60/ 40 ratio. The title product was characterized by NMR.



Example 2b) The title material from **Example 2a** is converted to the title material by the method of **Example 1j**.



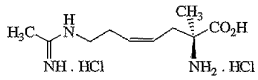
Example 2c) The title material from **Example 2b** is converted to the title material by the method of **Example 1k**.



Example 2d) The title material from **Example 2c** is converted to the title material by the method of **Example 1l**.

Example 2) The title material from **Example 2d** is converted to the title material by the method of **Example 1**.

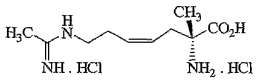
Example 3



(2*S*,4*Z*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride

The racemic title material from **Example 1j** is separated into its S and R isomers by chiral chromatography. The S isomer of **Example 1j** is converted to the title material by the methods of **Examples 1j**, **1k**, and **1l**.

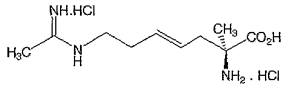
Example 4



(2*R*,4*Z*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride

The racemic title material from **Example 1j** is separated into its S and R isomers by chiral chromatography. The R isomer of **Example 1j** is converted to the title material by the methods of **Examples 1j**, **1k**, and **1l**.

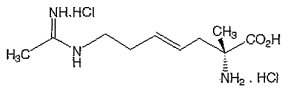
Example 5



(2*S*,4*E*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride

The racemic title material from **Example 2b** is separated into its S and R isomers by chiral chromatography. The R isomer of **Example 2b** is converted to the title material by the methods of **Examples 1j**, **1k**, and **1l**.

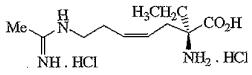
Example 6



(2*R*,4*E*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride

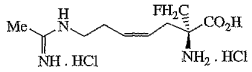
The racemic title material from **Example 2b** is separated into its S and R isomers by chiral chromatography. The S isomer of **Example 2b** is converted to the title material by the methods of **Examples 1j**, **1k**, and **1l**.

Example 7



(2*S*,4*Z*)-2-amino-2-ethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride

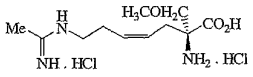
Example 8



(2*S*,4*Z*)-2-amino-2-fluoromethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride

Example 9

55



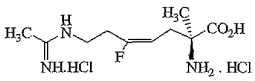
(2*S*,4*Z*)-2-amino-2-methoxymethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride

Example 10



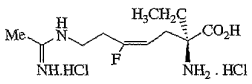
(2*S*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptynoic acid, dihydrochloride

Example 11



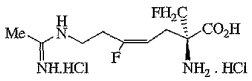
(2*S*,4*E*)-2-amino-5-fluoro-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride

Example 12



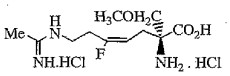
(2*S*,4*E*)-2-amino-5-fluoro-2-ethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride

Example 13



(2*S*,4*E*)-2-amino-5-fluoro-2-fluoromethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride

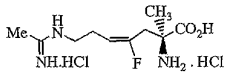
Example 14



(2*S*,4*E*)-2-amino-5-fluoro-2-methoxymethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride

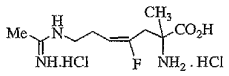
Example 15

57



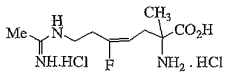
(2*S*,4*E*)-2-amino-4-fluoro-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride

Example 16



(2*R*/*S*,4*E*)-2-amino-4-fluoro-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride

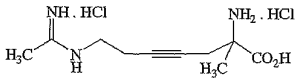
Example 17



(2*R*/*S*,4*E*)-2-amino-5-fluoro-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride

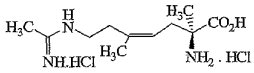
Example 18

58



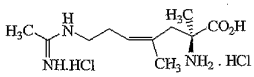
(2*R*/*S*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptynoic acid, dihydrochloride

Example 19



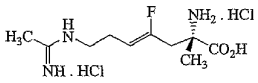
(2*S*,4*Z*)-2-amino-2,5-dimethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride

Example 20



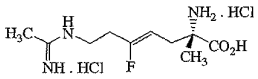
(2*S*,4*Z*)-2-amino-2,4-dimethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride

Example 21



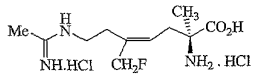
(2*S*,4*Z*)-2-amino-4-fluoro-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride

Example 22



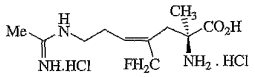
(2*S*,4*Z*)-2-amino-5-fluoro-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride

Example 23



(2*S*,4*E*)-2-amino-2-methyl-5-fluoromethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride

Example 24



(2*S*,4*E*)-2-amino-2-methyl-4-fluoromethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride

(i) Biological Data

Some or all of the following assays are used to demonstrate the nitric oxide synthase inhibitory activity of the invention's compounds as well as demonstrate the useful pharmacological properties.

Citrulline Assay for Nitric Oxide Synthase

Nitric oxide synthase (NOS) activity can be measured by monitoring the conversion of L-[2,3-^{3}H]-arginine to L-[2,3-^{3}H]-citrulline (Bredt and Snyder, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 87, 682-685, 1990 and Moore et al, J. Med. Chem., 39, 669-672, 1996). Human inducible NOS (hiNOS), human endothelial constitutive NOS (hecNOS) and human neuronal constitutive NOS (hncNOS) are each cloned from RNA extracted from human tissue. The cDNA for human inducible NOS (hiNOS) is isolated from a λcDNA library made from RNA extracted from a colon sample from a patient with ulcerative colitis. The cDNA for human endothelial constitutive NOS (hecNOS) is isolated from a λcDNA library made from RNA extracted from human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) and the cDNA for human neuronal constitutive NOS (hncNOS) is isolated from a λcDNA library made from RNA extracted from human cerebellum obtained from a cadaver. The recombinant enzymes are expressed in Sf9 insect cells using a baculovirus vector (Rodi et al, in The Biology of Nitric Oxide, Pt. 4: Enzymology, Biochemistry and

Immunology; Moncada, S., Feelisch, M., Busse, R., Higgs, E., Eds.; Portland Press Ltd.: London, 1995; pp 447-450). Enzyme activity is isolated from soluble cell extracts and partially purified by DEAE-Sepharose chromatography. To measure NOS activity, 10 μL of enzyme is added to 40 μL of 50 mM Tris (pH 7.6) in the presence or absence of test compounds and the reaction initiated by the addition of 50 μL of a reaction mixture containing 50mM Tris (pH 7.6), 2.0 mg/mL bovine serum albumin, 2.0 mM DTT, 4.0 mM $CaCl_2$, 20 μM FAD, 100 μM tetrahydrobiopterin, 0.4 mM NADPH and 60 μM L-arginine containing 0.9 μCi of L-[2,3-^{3}H]-arginine. The final concentration of L-arginine in the assay is 30 μM. For hecNOS or hncNOS, calmodulin is included at a final concentration of 40-100 nM. Following incubation at 37°C for 15 minutes, the reaction is terminated by addition of 400 μL of a suspension (1 part resin, 3 parts buffer) of Dowex 50W X-8 cation exchange resin (sodium form) in a stop buffer containing 10 mM EGTA, 100 mM HEPES, pH 5.5 and 1 mM L-citrulline. After mixing the resin is allowed to settle and L-[2,3-^{3}H]-Citrulline formation is determined by counting aliquots of the supernatant with a liquid scintillation counter. IC_{50} values can be determined by testing each compound at several concentrations. Results are reported in Table I as the IC_{50} values of compounds for hiNOS, hecNOS and hncNOS.

TABLE I

Example	IC_{50} [μM]		
Number	hiNOS	hecNOS	hncNOS
Example 1	34	386	122

In Vivo Assay

Rats can be treated with an intraperitoneal injection of 1-12.5 mg/kg of endotoxin (LPS) to induce systemic expression of inducible nitric oxide synthase, resulting in markedly elevated plasma nitrite/nitrate levels. Compounds are

administered orally 0.5-1 hours prior to LPS administration and plasma nitrite/nitrate levels are determined 5 hours following LPS administration. The results can be used to show that the administration of the nitric oxide synthase inhibitors decreases the rise in plasma nitrite/nitrate levels, a reliable indicator of the production of nitric oxide induced by endotoxin. ED_{50} values (mg/kg) for inhibition of the LPS-induced increase in plasma nitrite/nitrate levels can be determined.

Raw Cell Nitrite Assay

RAW 264.7 cells can be plated to confluency on a 96-well tissue culture plate grown overnight (17h) in the presence of LPS to induce NOS. A row of 3-6 wells can be left untreated and serve as controls for subtraction of nonspecific background. The media can be removed from each well and the cells washed twice with Kreb-Ringers-Hepes (25 mM, pH 7.4) with 2 mg/ml glucose. The cells are then placed on ice and incubated with 50 μL of buffer containing L-arginine (30 μM) +/- inhibitors for 1h. The assay can be initiated by warming the plate to 37° C in a water bath for 1h. Production of nitrite by intracellular iNOS will be linear with time. To terminate the cellular assay, the plate of cells can be placed on ice and the nitrite-containing buffer removed and analyzed for nitrite using a previously published fluorescent determination for nitrite (T. P. Misko et al, Analytical Biochemistry, 214, 11-16, 1993).

Human cartilage explant assay

Bone pieces are rinsed twice with Dulbecco's Phosphate Buffered Saline (GibcoBRL) and once with Dulbecco's Modified Eagles Medium (GibcoBRL) and placed into a petri dish with phenol red free Minimum Essential Medium (MEM) (GibcoBRL). Cartilage is cut into small explants of approximately 15-45 mg in weight and one or two explants per well are placed into either 96 or 48 well culture plates with 200-500 μL of culture media per well. The culture media is either a

custom modification of Minimum Essential Medium(Eagle) with Earle's salts (GibcoBRL) prepared without L-Arginine, without L-Glutamine and without phenol red or a custom modification of serumless Neuman and Tytell (GibcoBRL) medium prepared without L-arginine, without insulin, without ascorbic acid, without L-glutamine and without phenol red. Both are supplemented before use with 100 μM L-Arginine (Sigma), 2 mM L-glutamine, 1X HL-1 supplement (BioWhittaker), 50 mg/ml ascorbic acid (Sigma) and 150 pg/ml recombinant human IL-1β (RD Systems) to induce nitric oxide synthase. Compounds are then added in 10 μL aliquots and the explants incubated at 37° C with 5% CO_2 for 18-24 hours.

The day old supernatant is then discarded and replaced with fresh culture media containing recombinant human IL-1β and compound and incubated for another 20-24 hours. This supernatant is analyzed for nitrite with a fluorometric assay (Misko et al, Anal. Biochem., 214, 11-16, 1993). All samples are done in quadruplicate. Unstimulated controls are cultured in media in the absence of recombinant human IL-1β. IC_{50} values are determined from plotting the percent inhibition of nitrite production at six different concentrations of inhibitor.

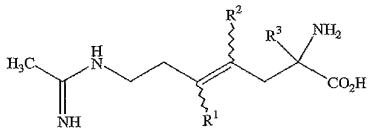
Assay for Time Dependent Inhibition

Compounds are evaluated for time dependent inhibition of human NOS isoforms by preincubation of the compound with the enzyme at 37° C in the presence of the citrulline enzyme assay components, minus L-arginine, for times ranging from 0-60 minutes. Aliquots (10 μL) are removed at 0, 10 ,21 and 60 minutes and immediately added to a citrulline assay enzyme reaction mixture containing L-[2,3-^{3}H]-arginine and a final L-arginine concentration of 30 μM in a final volume of 100 μL. The reaction is allowed to proceed for 15 minutes at 37° C and terminated by addition of a suspension of Dowex 50W X-8 cation exchange ion resin as described above for the citrulline NOS assay. The % inhibition of NOS activity by an inhibitor is taken as the per cent inhibition in activity compared to control enzyme preincubated for the same time in the absence of inhibitor. Time-

dependent inhibition can be demonstrated as an increase in inhibition with increasing preincubation time.

What is Claimed:

1. A compound of Formula I:



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

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

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

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

2. The compound of claim 1 wherein the compound is the Z isomer.

3. The compound of claim 2 wherein:

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

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

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

4. The compound of claim 3 wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and

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

5. The compound of claim 3 wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl; said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl; and

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

6. The compound of claim 3 wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl optionally substituted by fluorine.

7. The compound of claim 3 wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl.

8. The compound of claim 3 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl.

9. The compound of claim 8 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and halo; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl.

10. The compound of claim 9 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl.

11. The compound of claim 10 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and
R^3 is methyl.

12. The compound of claim 11 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

13. The compound of claim 11 wherein:
R^1 is hydrogen;

R^2 is fluorine; and
R^3 is methyl.

14. The compound of claim 3 wherein:
R^1 is halo;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl.

15. The compound of claim 14 wherein:
R^1 is halo;
R^2 is halo; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl.

16. The compound of claim 15 wherein:
R^1 is fluorine;
R^2 is fluorine; and
R^3 is methyl.

17. The compound of claim 14 wherein:
R^1 is fluorine;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and C_1-C_3 alkyl; and
R^3 is methyl.

18. The compound of claim 17 wherein:
R^1 is fluorine;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

19. The compound of claim 3 wherein:

R^1 is methyl;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

20. The compound of claim 3 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is methyl; and
R^3 is methyl.

21. The compound of claim 3 wherein:
R^1 is methyl;
R^2 is methyl; and
R^3 is methyl.

22. The compound of claim 2 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; and
R^3 is methyl optionally substituted by one or more alkoxy or halo.

23. The compound of claim 22 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine;
R^2 is C_1-C_3 alkyl substituted by one or more halo; and
R^3 is methyl.

24. The compound of claim 23 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is CH_2F; and
R^3 is methyl.

25. The compound of claim 22 wherein:
R^1 is CH_2F;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

26. The compound of claim 22 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is CH_2F.

27. The compound of claim 22 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is methoxymethyl; and
R^3 is methyl.

28. The compound of claim 22 wherein:
R^1 is methoxymethyl;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

29. The compound of claim 22 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methoxymethyl.

30. The compound of claim 1 wherein the compound is the E isomer.

31. The compound of claim 30 wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and
R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by one or more halo or alkoxy.

32. The compound of claim 31 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl; said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl; and
R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy.

33. The compound of claim 31 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl optionally substituted by fluorine.

34. The compound of claim 31 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and
R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by fluorine or alkoxy.

35. The compound of claim 31 wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl;
and
R^3 is C_1-C_3 alkyl.

36. The compound of claim 31 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl;
and
R^3 is C_1-C_3 alkyl.

37. The compound of claim 36 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and halo; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl.

38. The compound of claim 37 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl.

39. The compound of claim 38 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and
R^3 is methyl.

40. The compound of claim 39 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

41. The compound of claim 39 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is fluorine; and
R^3 is methyl.

42. The compound of claim 31 wherein:
R^1 is halo;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl.

43. The compound of claim 42 wherein:
R^1 is halo;
R^2 is halo; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl.

44. The compound of claim 39 wherein:
R^1 is fluorine;
R^2 is fluorine; and
R^3 is methyl.

45. The compound of claim 42 wherein:
R^1 is fluorine;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and C_1-C_3 alkyl; and
R^3 is methyl.

46. The compound of claim 45 wherein:
R^1 is fluorine;
R^2 is hydrogen; and

R^3 is methyl.

47. The compound of claim 31 wherein:
R^1 is methyl;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

48. The compound of claim 31 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is methyl; and
R^3 is methyl.

49. The compound of claim 31 wherein:
R^1 is methyl;
R^2 is methyl; and
R^3 is methyl.

50. The compound of claim 30 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; and
R^3 is methyl optionally substituted by alkoxy or one or more halo.

51. The compound of claim 50 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine;
R^2 is C_1-C_3 alkyl substituted by one or more halo; and
R^3 is methyl.

52. The compound of claim 51 wherein:

R^1 is hydrogen;
R^2 is CH_2F; and
R^3 is methyl.

53. The compound of claim 50 wherein:
R^1 is CH_2F;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

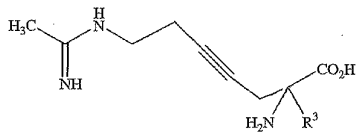
54. The compound of claim 50 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is CH_2F.

55. The compound of claim 50 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is methoxymethyl; and
R^3 is methyl.

56. The compound of claim 50 wherein:
R^1 is methoxymethyl;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

57. The compound of claim 50 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methoxymethyl.

58. A compound of Formula II



II

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

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

59. The compound of claim 58 wherein:

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

60. The compound of claim 59 wherein:

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

61. The compound of claim 59 wherein:

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

62. The compound of claim 61 wherein:

R^3 is methyl substituted by one or more fluorine.

63. The compound of claim 61 wherein:

R^3 is CH_2F.

64. The compound recited in claim 59 wherein:

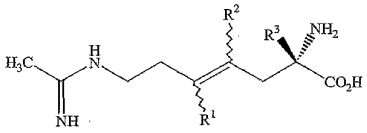
R^3 is C_1-C_5 alkyl substituted by alkoxy.

65. The compound of claim 64 wherein:
R^3 is methoxy methyl.

66. The compound of claim 59 wherein:
R^3 is C_1-C_5 alkyl.

67. The compound of claim 65 wherein:
R^3 is methyl.

68. A compound of Formula III



III

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and
R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

69. The compound of claim 68 wherein the compound is the Z isomer.

70. The compound of claim 69 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and
R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by one or more halo or alkoxy.

71. The compound of claim 69 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl; said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl; and
R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy

72. The compound of claim 69 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl optionally substituted by fluorine.

73. The compound of claim 70 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and

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

74. The compound of claim 70 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl.

75. The compound of claim 70 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl.

76. The compound of claim 75 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and halo; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl.

77. The compound of claim 76 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl.

78. The compound of claim 77 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and
R^3 is methyl.

79. The compound of claim 78 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

80. The compound of claim 78 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is fluorine; and
R^3 is methyl.

81. The compound of claim 70 wherein:
R^1 is halo;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl.

82. The compound of claim 81 wherein:
R^1 is halo;
R^2 is halo; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl.

83. The compound of claim 82 wherein:
R^1 is fluorine;
R^2 is fluorine; and
R^3 is methyl.

84. The compound of claim 81 wherein:
R^1 is fluorine;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and C_1-C_3 alkyl; and
R^3 is methyl.

85. The compound of claim 84 wherein:
R^1 is fluorine;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

86. The compound of claim 70 wherein:
R^1 is methyl;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

87. The compound of claim 70 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is methyl; and
R^3 is methyl.

88. The compound of claim 70 wherein:
R^1 is methyl;
R^2 is methyl; and
R^3 is methyl.

89. The compound of claim 69 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; and
R^3 is methyl optionally substituted by one or more alkoxy or halo.

90. The compound of claim 89 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine;

R^2 is C_1-C_3 alkyl substituted by one or more halo; and
R^3 is methyl.

91. The compound of claim 90 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is CH_2F; and
R^3 is methyl.

92. The compound of claim 89 wherein:
R^1 is CH_2F;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

93. The compound of claim 89 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is CH_2F.

94. The compound of claim 89 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is methoxymethyl; and
R^3 is methyl.

95. The compound of claim 89 wherein:
R^1 is methoxymethyl;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

96. The compound of claim 89 wherein:
R^1 is hydrogen;

R^2 is hydrogen; and
R^3 is methoxymethyl.

97. The compound of claim 68 wherein the compound is the E isomer.

98. The compound of claim 97 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and
R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by one or more halo or alkoxy.

99. The compound of claim 98 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl; said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl; and
R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy

100. The compound of claim 98 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl optionally substituted by fluorine.

101. The compound of claim 98 wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and
R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by one or more fluorine or alkoxy.

102. The compound of claim 98 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl.

103. The compound of claim 98 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl.

104. The compound of claim 103 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and halo; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl.

105. The compound of claim 104 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl.

106. The compound of claim 105 wherein:
R^1 is hydrogen;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and
R^3 is methyl.

107. The compound of claim 106 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

108. The compound of claim 106 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is fluorine; and
R^3 is methyl.

109. The compound of claim 98 wherein:
R^1 is halo;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl.

110. The compound of claim 109 wherein:
R^1 is halo;
R^2 is halo; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl.

111. The compound of claim 110 wherein:
R^1 is fluorine;
R^2 is fluorine; and
R^3 is methyl.

112. The compound of claim 109 wherein:

R^1 is fluorine;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and C_1-C_3 alkyl; and
R^3 is methyl.

113. The compound of claim 112 wherein:
R^1 is fluorine;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

114. The compound of claim 98 wherein:
R^1 is methyl;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

115. The compound of claim 98 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is methyl; and
R^3 is methyl.

116. The compound of claim 98 wherein:
R^1 is methyl;
R^2 is methyl; and
R^3 is methyl.

117. The compound of claim 97 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; and
R^3 is methyl optionally substituted by one or more alkoxy or halo.

118. The compound of claim 117 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine;
R^2 is C_1-C_3 alkyl substituted by one or more halo; and
R^3 is methyl.

119. The compound of claim 118 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is CH_2F; and
R^3 is methyl.

120. The compound of claim 117 wherein:
R^1 is CH_2F;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

121. The compound of claim 117 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is CH_2F.

122. The compound of claim 117 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is methoxymethyl; and
R^3 is methyl.

123. The compound of claim 117 wherein:
R^1 is methoxymethyl;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

124. The compound of claim 117 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is hydrogen; and

R^3 is methoxymethyl.

125. A compound of Formula IV



IV

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

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

126. The compound of claim 125 wherein:

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

127. The compound of claim 126 wherein:

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

128. The compound of claim 126 wherein:

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

129. The compound of claim 128 wherein:

R^3 is methyl substituted by one or more fluorine.

130. The compound of claim 128 wherein:
R^3 is CH_2F.

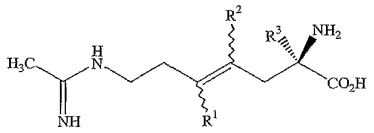
131. The compound recited in claim 126 wherein:
R^3 is C_1-C_5 alkyl substituted by alkoxy.

132. The compound of claim 131 wherein:
R^3 is methoxy methyl.

133. The compound of claim 126 wherein:
R^3 is C_1-C_5 alkyl.

134. The compound of claim 132 wherein:
R^3 is methyl.

135. A compound of Formula V



V

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and
R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

136. The compound of claim 135 wherein the compound is the Z isomer.

137. The compound of claim 136 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and
R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy.

138. The compound of claim 137 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl; said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl; and
R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy

139. The compound of claim 137 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl optionally substituted by fluorine.

140. The compound of claim 136 wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and

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

141. The compound of claim 137 wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl.

142. The compound of claim 137 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl.

143. The compound of claim 142 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and halo; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl.

144. The compound of claim 143 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl.

145. The compound of claim 144 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and
R^3 is methyl.

146. The compound of claim 145 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

147. The compound of claim 145 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is fluorine; and
R^3 is methyl.

148. The compound of claim 137 wherein:
R^1 is halo;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl.

149. The compound of claim 148 wherein:
R^1 is halo;
R^2 is halo; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl.

150. The compound of claim 149 wherein:
R^1 is fluorine;
R^2 is fluorine; and
R^3 is methyl.

151. The compound of claim 148 wherein:
R^1 is fluorine;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and C_1-C_3 alkyl; and
R^3 is methyl.

152. The compound of claim 151 wherein:
R^1 is fluorine;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

153. The compound of claim 137 wherein:
R^1 is methyl;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

154. The compound of claim 137 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is methyl; and
R^3 is methyl.

155. The compound of claim 137 wherein:
R^1 is methyl;
R^2 is methyl; and
R^3 is methyl.

156. The compound of claim 136 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine;

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

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

157. The compound of claim 156 wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine;

R^2 is C_1-C_3 alkyl substituted by one or more halo; and

R^3 is methyl.

158. The compound of claim 157 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is CH_2F; and

R^3 is methyl.

159. The compound of claim 156 wherein:

R^1 is CH_2F;

R^2 is hydrogen; and

R^3 is methyl.

160. The compound of claim 159 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is hydrogen; and

R^3 is CH_2F.

161. The compound of claim 159 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is methoxymethyl; and

R^3 is methyl.

162. The compound of claim 156 wherein:
R^1 is methoxymethyl;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

163. The compound of claim 156 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methoxymethyl.

164. The compound of claim 135 wherein the compound is the E isomer.

165. The compound of claim 164 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and
R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by one or more halo or alkoxy.

166. The compound of claim 165 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl; said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl; and
R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy

167. The compound of claim 165 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl optionally substituted by fluorine.

168. The compound of claim 165 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and
R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by fluorine or alkoxy.

169. The compound of claim 165 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl.

170. The compound of claim 165 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl.

171. The compound of claim 170 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and halo; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl.

172. The compound of claim 171 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl.

173. The compound of claim 172 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and
R^3 is methyl.

174. The compound of claim 172 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

175. The compound of claim 173 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is fluorine; and
R^3 is methyl.

176. The compound of claim 165 wherein:
R^1 is halo;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl.

177. The compound of claim 176 wherein:
R^1 is halo;
R^2 is halo; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl.

178. The compound of claim 177 wherein:
R^1 is fluorine;
R^2 is fluorine; and
R^3 is methyl.

179. The compound of claim 176 wherein:
R^1 is fluorine;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and C_1-C_3 alkyl; and
R^3 is methyl.

180. The compound of claim 179 wherein:
R^1 is fluorine;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

181. The compound of claim 165 wherein:
R^1 is methyl;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

182. The compound of claim 165 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is methyl; and
R^3 is methyl.

183. The compound of claim 165 wherein:
R^1 is methyl;
R^2 is methyl; and
R^3 is methyl.

184. The compound of claim 164 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; and
R^3 is methyl optionally substituted by one or more alkoxy or halo.

185. The compound of claim 184 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine;
R^2 is C_1-C_3 alkyl substituted by one or more halo; and
R^3 is methyl.

186. The compound of claim 185 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is CH_2F; and
R^3 is methyl.

187. The compound of claim 185 wherein:
R^1 is CH_2F;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

188. The compound of claim 184 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is CH_2F.

189. The compound of claim 184 wherein:
R^1 is hydrogen;

R^2 is methoxymethyl; and
R^3 is methyl.

190. The compound of claim 184 wherein:
R^1 is methoxymethyl;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

191. The compound of claim 184 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methoxymethyl.

192. A compound of Formula VI



VI

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:
R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

193. The compound of claim 192 wherein:
R^3 is C_1-C_5 alkyl substituted by one or more halo.

194. The compound of claim 193 wherein:

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

195. The compound of claim 193 wherein:
R^3 is methyl substituted by one or more halo.

196. The compound of claim 195 wherein:
R^3 is methyl substituted by one or more fluorine.

197. The compound of claim 195 wherein:
R^3 is CH_2F.

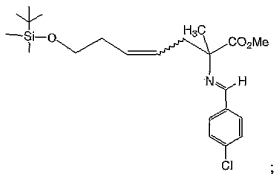
198. The compound recited in claim 193 wherein:
R^3 is C_1-C_5 alkyl substituted by alkoxy.

199. The compound of claim 198 wherein:
R^3 is methoxy methyl.

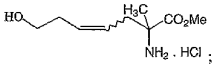
200. The compound of claim 193 wherein:
R^3 is C_1-C_5 alkyl.

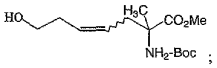
201. The compound of claim 199 wherein:
R^3 is methyl.

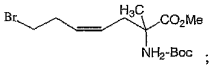
202. A novel intermediate compound selected from:

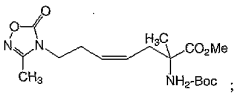


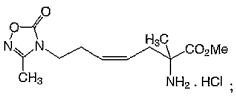
;

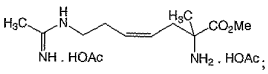

HO
H3C
CO2Me
NH2 . HCl
;

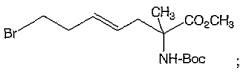

HO
H3C
CO2Me
NH2-Boc
;

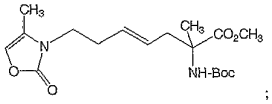

Br
H3C
CO2Me
NH2-Boc
;

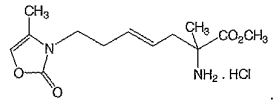

O
O
N
N
CH3
H3C
CO2Me
NH2-Boc
;


O
O
N
N
CH3
H3C
CO2Me
NH2 . HCl
;


H3C
H
N
NH . HOAc
H3C
CO2Me
NH2 . HOAc
;


Br
CH3
CO2CH3
NH-Boc
;


CH3
N
O
O
CH3
CO2CH3
NH-Boc
; and



203. A compound selected from the group consisting of:

(2*R/S*,4*Z*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*R/S*,4*E*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*S*,4*Z*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*R*,4*Z*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*S*,4*E*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*R*,4*E*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*S*,4*Z*)-2-amino-2-ethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*S*,4*Z*)-2-amino-2-fluoromethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*S*,4*Z*)-2-amino-2-methoxymethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*S*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptynoic acid;

(2*S*,4*E*)-2-amino-5-fluoro-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*S*,4*E*)-2-amino-5-fluoro-2-ethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*S*,4*E*)-2-amino-5-fluoro-2-fluoromethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*S*,4*E*)-2-amino-5-fluoro-2-methoxymethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*S*,4*E*)-2-amino-4-fluoro-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*R/S*,4*E*)-2-amino-4-fluoro-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*R/S*,4*E*)-2-amino-5-fluoro-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*R/S*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptynoic acid;

(2*S*,4*Z*)-2-amino-2,5-dimethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*S*,4*Z*)-2-amino-2,4-dimethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*S*,4*Z*)-2-amino-4-fluoro-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*S*,4*Z*)-2-amino-5-fluoro-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*S*,4*E*)-2-amino-2-methyl-5-fluoromethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*S*,4*E*)-2-amino-2-methyl-4-fluoromethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride

(2*R/S*,4*Z*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*R/S*,4*E*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,4*Z*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*R*,4*Z*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,4*E*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*R*,4*E*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,4*Z*)-2-amino-2-ethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,4*Z*)-2-amino-2-fluoromethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,4*Z*)-2-amino-2-methoxymethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptynoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,4*E*)-2-amino-5-fluoro-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,4*E*)-2-amino-5-fluoro-2-ethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,4*E*)-2-amino-5-fluoro-2-fluoromethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,4*E*)-2-amino-5-fluoro-2-methoxymethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,4*E*)-2-amino-4-fluoro-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*R*/*S*,4*E*)-2-amino-4-fluoro-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*R*/*S*,4*E*)-2-amino-5-fluoro-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*R*/*S*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptynoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,4*Z*)-2-amino-2,5-dimethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,4*Z*)-2-amino-2,4-dimethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,4*Z*)-2-amino-4-fluoro-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,4*Z*)-2-amino-5-fluoro-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,4*E*)-2-amino-2-methyl-5-fluoromethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride; and

(2*S*,4*E*)-2-amino-2-methyl-4-fluoromethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride.

204. A novel intermediate compound selected from the group consisting of:

methyl-7-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-{[(1*E*)-(4-chlorophenyl)methylidene]amino}-2-methylhept-4-enoate;

methyl (2*R*/*S*)-2-amino-7-hydroxy-2-methylhept-4-enoate;

methyl (2*R*/*S*)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-7-hydroxy-2-methylhept-4-enoate;

methyl (2*R*/*S*, 4*Z*)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-7-bromo-2-methylhept-4-enoate;

methyl (2*R*/*S*, 4*Z*)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-methyl-7-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-yl)hept-4-enoate;

methyl (2*R*/*S*, 4*Z*)-2amino-2-methyl-7-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-yl)hept-4-enoate hydrochloride;

methyl (2*R*/*S*,4*Z*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoate acid, diacetate;

methyl (2*R*/*S*, 4*E*)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-7-bromo-2-methylhept-4-enoate;

methyl (2*R*/*S*, 4*E*)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-methyl-7-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-yl)hept-4-enoate;

methyl (2*R*/*S*, 4*E*)-2amino-2-methyl-7-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-yl)hept-4-enoate hydrochloride; and

methyl(2*R*/*S*,4*E*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoate, dihydrochloride.

205. A pharmaceutical composition comprising at least one compound selected from the group consisting of:

(2*R*/*S*,4*Z*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*R*/*S*,4*E*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*S*,4*Z*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*R*,4*Z*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*S*,4*E*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*R*,4*E*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*S*,4*Z*)-2-amino-2-ethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*S*,4*Z*)-2-amino-2-fluoromethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*S*,4*Z*)-2-amino-2-methoxymethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*S*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptynoic acid;

(2*S*,4*E*)-2-amino-5-fluoro-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*S*,4*E*)-2-amino-5-fluoro-2-ethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*S*,4*E*)-2-amino-5-fluoro-2-fluoromethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*S*,4*E*)-2-amino-5-fluoro-2-methoxymethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*S*,4*E*)-2-amino-4-fluoro-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*R*/*S*,4*E*)-2-amino-4-fluoro-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*R*/*S*,4*E*)-2-amino-5-fluoro-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*R*/*S*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptynoic acid;

(2*S*,4*Z*)-2-amino-2,5-dimethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*S*,4*Z*)-2-amino-2,4-dimethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*S*,4*Z*)-2-amino-4-fluoro-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*S*,4*Z*)-2-amino-5-fluoro-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*S*,4*E*)-2-amino-2-methyl-5-fluoromethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid;

(2*S*,4*E*)-2-amino-2-methyl-4-fluoromethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride

(2*R*/*S*,4*Z*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*R*/*S*,4*E*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,4*Z*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*R*,4*Z*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,4*E*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*R*,4*E*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,4*Z*)-2-amino-2-ethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,4*Z*)-2-amino-2-fluoromethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,4*Z*)-2-amino-2-methoxymethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptynoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,4*E*)-2-amino-5-fluoro-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,4*E*)-2-amino-5-fluoro-2-ethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,4*E*)-2-amino-5-fluoro-2-fluoromethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,4*E*)-2-amino-5-fluoro-2-methoxymethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,4*E*)-2-amino-4-fluoro-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*R*/*S*,4*E*)-2-amino-4-fluoro-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*R*/*S*,4*E*)-2-amino-5-fluoro-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*R*/*S*)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptynoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,4*Z*)-2-amino-2,5-dimethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,4*Z*)-2-amino-2,4-dimethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,4*Z*)-2-amino-4-fluoro-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,4*Z*)-2-amino-5-fluoro-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride;

(2*S*,4*E*)-2-amino-2-methyl-5-fluoromethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride; and

(2*S*,4*E*)-2-amino-2-methyl-4-fluoromethyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-4-heptenoic acid, dihydrochloride.

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
21 March 2002 (21.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/022557 A3

(51) International Patent Classification⁷: C07C 251/24, 229/30, 271/22, C07D 271/07, 263/38, C07C 251/08, A61K 31/201, A61P 19/02

(21) International Application Number: PCT/US01/28685

(22) International Filing Date:
15 September 2001 (15.09.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/232,674 15 September 2000 (15.09.2000) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **PHARMACIA CORPORATION** [US/US]; Corporate Patent Department, 800 N. Lindergh Blvd., Mail Zone O4E, St. Louis, MO 63167 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **HANSEN, Donald, Jr.** [US/US]; 5250 West Brown Street, Skokie, IL 60077 (US). **TRIVEDI, Jay, S.** [US/US]; 7817 Babbe Avenue, Skokie, IL 60077 (US). **TOTH, Mihaly, V.** [US/US]; 1031 Claridge Place, St. Louis, MO 63122 (US). **WEBBER, Ronald, Keith** [US/US]; 5379 Wolfrum Way, St. Charles, MO 63304 (US). **PITZELE, Barnett, S.** [US/US]; 7924 North Tripp Avenue, Skokie, IL 60076 (US). **AWASTHI, Alok, K.** [US/US]; 9438 Keystone Avenue, Skokie, IL 60076 (US). **SIKORSKI, James** [US/US]; 1400 West Adams Avenue, Kirkwood, MO 63122 (US). **MOORMAN, Alan, E.** [US/US]; 5578 Hennsley Circle, Weldon Springs, MO 63304 (US).

(74) Agents: **POLSTER, Philip, B., II** et al.; Pharmacia Corporation, Corporate Patent Department, 800 North Lindbergh Blvd., Mail Zone O4E, St. Louis, MO 63167 (US).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

(88) Date of publication of the international search report:
18 July 2002

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/022557 A3

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

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

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int* tional Application No
PCT/US 01/28685

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C251/24 C07C229/30 C07C271/22 C07D271/07 C07D263/38
C07C251/08 A61K31/201 A61P19/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99 46240 A (BERGMANIS ARIJA A ;SEARLE & CO (US); TOTH MIHALY V (US); AWASTHI A) 16 September 1999 (1999-09-16) page 4, line 16 -page 7, line 17 examples 7,8 ---	1-203, 205
Y	WO 95 25717 A (SEARLE & CO ;CURRIE MARK G (US); WEBBER KEITH (US); TJOENG FOE S ()) 28 September 1995 (1995-09-28) cited in the application page 1, line 9 - line 12 page 12, line 27 -page 13, line 10 examples claim 1 --- -/--	1-203, 205

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" 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 April 2002	15/05/2002

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	O'Sullivan, P

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 01/28685

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	YOUNG R J R J ET AL: "Inhibition of inducible nitric oxide synthase by acetamidine derivatives of hetero-substituted lysine and homolysine" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 10, no. 6, March 2000 (2000-03), pages 597-600, XP004190946 ISSN: 0960-894X cited in the application table 1 page 600, line 5 - line 7 ---	1-205
A	LEE, Y ET AL: "Conformationally-restricted arginine analogues as alternative substrates and inhibitors of nitric oxide synthases" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 7, 1999, pages 1097-1104, XP002197243 ELSEVIER SCIENCE LTD., GB ISSN: 0968-0896 cited in the application page 1098, paragraph 2 page 1099, line 8 - line 12 page 1101, "conclusion" -----	1-205

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 01/28685

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9946240 A	16-09-1999	AU	2778699 A	27-09-1999
		BG	104766 A	30-03-2001
		BR	9908702 A	21-11-2000
		CA	2322873 A1	16-09-1999
		CN	1292779 T	25-04-2001
		EE	200000519 A	15-02-2002
		EP	1062201 A2	27-12-2000
		HR	20000595 A1	30-04-2001
		HU	0101467 A2	28-08-2001
		JP	2002506056 T	26-02-2002
		NO	20004531 A	30-10-2000
		PL	343380 A1	13-08-2001
		SK	13012000 A3	11-06-2001
		TR	200002605 T2	21-12-2000
		WO	9946240 A2	16-09-1999
		US	6344483 B1	05-02-2002
		ZA	9901894 A	27-09-1999
WO 9525717 A	28-09-1995	AT	188467 T	15-01-2000
		AU	2190895 A	09-10-1995
		CA	2186224 A1	28-09-1995
		DE	69514341 D1	10-02-2000
		DE	69514341 T2	18-05-2000
		DK	751930 T3	17-04-2000
		EP	0751930 A1	08-01-1997
		ES	2141347 T3	16-03-2000
		GR	3032365 T3	27-04-2000
		PT	751930 T	28-04-2000
		WO	9525717 A1	28-09-1995

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]	FI		テーマコード（参考）
Ｃ０７Ｃ 271/22	Ｃ０７Ｃ 271/22		
Ｃ０７Ｄ 263/38	Ｃ０７Ｄ 263/38		
Ｃ０７Ｄ 271/06	Ｃ０７Ｄ 271/06		
Ｃ０７Ｆ 7/18	Ｃ０７Ｆ 7/18	Ｐ	

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

(74)代理人 100096013
弁理士 富田 博行
(74)代理人 100114904
弁理士 小磯 貴子
(72)発明者 ハンセン，ドナルド，ジュニアー
アメリカ合衆国イリノイ州６００７７，スコキー，ウエスト・ブラウン・ストリート ５２５０
(72)発明者 トリヴェディ，マヒマ
アメリカ合衆国イリノイ州６００７７，スコキー，フォレスト・アベニュー ４９４０，ナンバー ２０５
(72)発明者 トス，ミハリー・ヴイ
アメリカ合衆国ミズーリ州６３１２２，セント・ルイス，クラリッジ・プレイス １０３１
(72)発明者 ウェバー，ロナルド・キース
アメリカ合衆国ミズーリ州６３３０４，セント・チャールズ，ウルフラム・ウェイ ５３７９
(72)発明者 ピッツェル，バーネット・エス
アメリカ合衆国イリノイ州６００７６，スコキー，ノース・トリップ・アベニュー ７９２４
(72)発明者 アワスシ，アロク・ケイ
アメリカ合衆国イリノイ州６００７６，スコキー，キーストーン・アベニュー ９４３８
(72)発明者 シコースキ，ジェームズ
アメリカ合衆国ミズーリ州６３１２２，カークウッド，ウエスト・アダムス・アベニュー １４００
(72)発明者 ムーアマン，アラン・イー
アメリカ合衆国ミズーリ州６３３０４，ウェルドン・スプリングス，ヘンスリー・サークル ５５７８

Ｆターム(参考) 4C056 AA01 AB01 AB02 AC02 AC05 AD01 AE03 BB04 FB05
4C206 AA01 AA02 AA03 HA10 MA01 MA04 NA14 ZC20
4H006 AA01 AB23 AB84 BN10 BT12 BU32 RA06
4H049 VN01 VP01 VQ02 VQ21 VQ28 VQ40 VR23 VR41 VU06 VU36