

(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2008-516978**(P2008-516978A)**(43) 公表日 **平成20年5月22日 (2008.5.22)**

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 235/30 (2006.01)	C O 7 D 235/30 A	4 C O 3 3
C O 7 D 277/82 (2006.01)	C O 7 D 277/82 C S P	4 C O 5 6
C O 7 D 417/12 (2006.01)	C O 7 D 417/12	4 C O 6 3
C O 7 D 263/58 (2006.01)	C O 7 D 263/58	4 C O 7 2
C O 7 D 513/04 (2006.01)	C O 7 D 513/04 3 4 3	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 124 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-536988 (P2007-536988)	(71) 出願人	503211596
(86) (22) 出願日	平成17年10月14日 (2005.10.14)		バイエル・フアーマシユーチカルズ・コー ポレーション
(85) 翻訳文提出日	平成19年6月12日 (2007.6.12)		アメリカ合衆国コネチカット州06516 ウエストヘブン・モーガンレーン400
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/037215		
(87) 国際公開番号	W02006/044775	(74) 代理人	100060782
(87) 国際公開日	平成18年4月27日 (2006.4.27)		弁理士 小田島 平吉
(31) 優先権主張番号	60/618, 975	(72) 発明者	スミス, ロジャー
(32) 優先日	平成16年10月15日 (2004.10.15)		アメリカ合衆国コネチカット州06443 マデイソン・ウインターヒルロード65
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	オコーナー, ステファン・ジェイ
			アメリカ合衆国コネチカット州06437 ギルフオード・リトルメドウロード977
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 肥満症の処置のためのビフェニル-4-イルカルボニルアミノ酸誘導体の製造および使用

(57) 【要約】

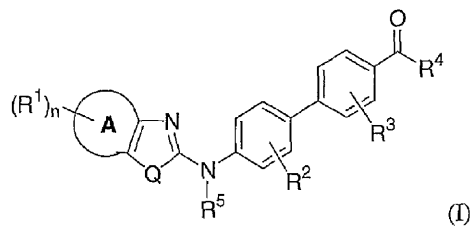
本発明は、ある種のビフェニル-4-イルカルボニルアミノ酸化合物、組成物、並びに肥満症および関連疾病を処置または予防する方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



10

〔式中、

QはO、NR¹¹、またはSであり、

【化 2】



は0または1個のN原子を含有する芳香族6員環から選択される縮合環であり、

R¹はハロ、(C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)アルコキシ、ニトロ、シアノ、(C₁ - C₆)ハロアルキル、(C₁ - C₆)ハロアルコキシ、アミノカルボニル、(C₁ - C₆)アルキルアミノカルボニル、ビス[(C₁ - C₆)アルキル]アミノカルボニル、アミノスルホニル、(C₁ - C₆)アルキルアミノスルホニル、ビス[(C₁ - C₆)アルキル]アミノスルホニル、(C₁ - C₆)アルキルカルボニルアミノ、(C₁ - C₆)アルキルスルホニル、(C₁ - C₆)アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ-(C₂ - C₆)アルキルアミノカルボニル、1-モルホリニルカルボニル、および1-ピペリジニルカルボニルから独立して選択され、

20

そして

該R¹置換基の2個が(C₁ - C₆)アルキルでありそして環Aの隣接炭素原子に結合される時には、それらは一緒になって5-7員の炭素環式環を形成することができ、

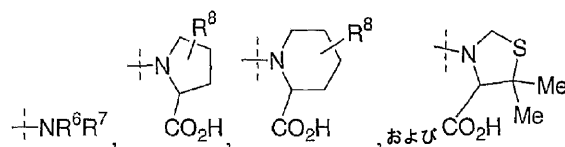
nは0、1、または2であり、

30

R²およびR³は水素、ハロ、ヒドロキシ、(C₁ - C₆)アルキル、トリフルオロメチル、(C₁ - C₆)アルコキシ、およびトリフルオロメトキシから独立して選択され、

R⁴は

【化 3】



から選択され、

40

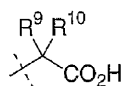
ここで

R⁶はHまたはCH₃であり、

そして

R⁷は

【化 4】



であり、

50

ここで

R^9 は

場合によりビニル、 CF_3 、 OH 、メトキシ、 SCH_3 、 NH_2 、 $-CO_2H$ 、および
 $CONH_2$ から選択される 1 もしくは 2 個の基で置換されていてもよい (C_1-C_6) ア
 ルキル、

(CH_2)_m フェニル (ここで m は 0 ~ 3 であり、そしてここでフェニル環は場合により
 ハロ、(C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルコキシ、 OH 、ニトロ、およびシア
 ノから選択される 1 もしくは 2 個の基で置換されていてもよい)、

場合により C 上でハロで置換されていてもよくそして場合により C または N 上で (C_1-C_6)
 アルキル、(C_1-C_6) アルコキシ、ニトロ、またはシアノで置換されていても
 よいピペリジニル、

テトラヒドロピラン-4-イル

から選択され、

R^{10} は H またはメチルであり、

或いは

R^9 および R^{10} は、それらが結合される炭素と一緒に、3 ~ 6 員の炭素環式環を形
 成することができ、

R^8 は水素、(C_1-C_4) アルキル、ヒドロキシ、またはメトキシであり、

R^5 は H、(C_1-C_6) アルキル、およびヒドロキシ- (C_2-C_6) アルキルから選
 択され、

R^{11} は H、(C_1-C_6) アルキル、およびヒドロキシ- (C_2-C_6) アルキルから
 選択される]

の化合物並びにその製薬学的に許容可能な塩およびエステル。

【請求項 2】

Q が O、 NR^{11} 、または S であり、

【化 5】



が 0 または 1 個の N 原子を含有する芳香族 6 員環から選択される縮合環であり、

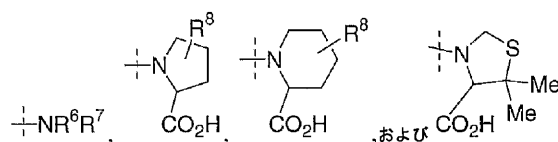
R^1 がハロ、(C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルコキシ、ニトロ、シアノ、(
 C_1-C_6) ハロアルキル、(C_1-C_6) ハロアルコキシ、アミノカルボニル、(C_1
 $-C_6$) アルキルアミノカルボニル、ビス [(C_1-C_6) アルキル] アミノカルボニル
 、アミノスルホニル、(C_1-C_6) アルキルアミノスルホニル、ビス [(C_1-C_6)
 アルキル] アミノスルホニル、(C_1-C_6) アルキルカルボニルアミノ、(C_1-C_6)
 アルキルスルホニル、(C_1-C_6) アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ- (C_2
 $-C_6$) アルキルアミノカルボニル、1-モルホリニルカルボニル、および 1-ピペリジ
 ニルカルボニルから独立して選択され、

n が 0、1、または 2 であり、

R^2 および R^3 が水素、ハロ、ヒドロキシ、(C_1-C_6) アルキル、トリフルオロメチ
 ル、(C_1-C_6) アルコキシ、およびトリフルオロメトキシから独立して選択され、

R^4 が

【化 6】

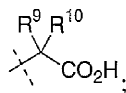


から選択され、

ここで

R^6 が H または CH_3 であり、

そして
R⁷が
【化7】



であり、
ここで
R⁹が

場合によりビニル、CF₃、OH、メトキシ、SCH₃、NH₂、-CO₂H、および
CONH₂から選択される1もしくは2個の基で置換されていてもよい(C₁-C₆)ア
ルキル、

(CH₂)_mフェニル(ここでmは0~3であり、そしてここでフェニル環は場合により
ハロ、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、OH、ニトロ、およびシア
ノから選択される1もしくは2個の基で置換されていてもよい)、

場合によりC上でハロで置換されていてもよくそして場合によりCまたはN上で(C₁-
C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ニトロ、またはシアノで置換されていても
よいピペリジニル、

テトラヒドロピラン-4-イル

から選択され、

R¹⁰がHまたはメチルであり、

或いは

R⁹およびR¹⁰が、それらが結合される炭素と一緒に、3~6員の炭素環式環を形
成することができ、

R⁸が水素、(C₁-C₄)アルキル、ヒドロキシ、またはメトキシであり、

R⁵がH、(C₁-C₆)アルキル、およびヒドロキシ-(C₂-C₆)アルキルから選
択され、そして

R¹¹がH、(C₁-C₆)アルキル、およびヒドロキシ-(C₂-C₆)アルキルから
選択される、

請求項1の化合物。

【請求項3】

QがO、NR¹¹、またはSであり、

【化8】



が0または1個のN原子を含有する芳香族6員環から選択される縮合環であり、

R¹がハロ、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ニトロ、シアノ、(
C₁-C₆)ハロアルキル、(C₁-C₆)ハロアルコキシ、アミノカルボニル、(C₁-
C₆)アルキルアミノカルボニル、ビス[(C₁-C₆)アルキル]アミノカルボニル
、アミノスルホニル、(C₁-C₆)アルキルアミノスルホニル、ビス[(C₁-C₆)
アルキル]アミノスルホニル、(C₁-C₆)アルキルカルボニルアミノ、(C₁-C₆
)アルキルスルホニル、(C₁-C₆)アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ-(C₂-
C₆)アルキルアミノカルボニル、1-モルホリニルカルボニル、および1-ピペリジ
ニルカルボニルから独立して選択され、

nが0、1、または2であり、

R²およびR³が水素、ハロ、ヒドロキシ、(C₁-C₆)アルキル、トリフルオロメチ
ル、(C₁-C₆)アルコキシ、およびトリフルオロメトキシから独立して選択され、

R⁴が

10

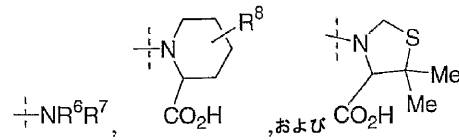
20

30

40

50

【化 9】



から選択され、

ここで

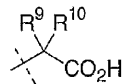
R^6 が H または CH_3 であり、

そして

R^7 が

10

【化 10】



であり、

ここで

R^9 が

場合によりビニル、 CF_3 、OH、メトキシ、 SCH_3 、 NH_2 、 $-CO_2H$ 、および $CONH_2$ から選択される 1 もしくは 2 個の基で置換されていてもよい ($C_1 - C_6$) アルキル、

20

(CH_2)_m フェニル (ここで m は 0 ~ 3 であり、そしてここでフェニル環は場合によりハロ、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルコキシ、OH、ニトロ、およびシアノから選択される 1 もしくは 2 個の基で置換されていてもよい)、

場合により C 上でハロで置換されていてもよくそして場合により C または N 上で ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルコキシ、ニトロ、またはシアノで置換されていてもよいピペリジニル、

テトラヒドロピラン-4-イル

から選択され、

R^{10} が H またはメチルであり、

30

或いは

R^9 および R^{10} が、それらが結合される炭素と一緒に、3 ~ 6 員の炭素環式環を形成することができ、

R^8 が水素、($C_1 - C_4$) アルキル、ヒドロキシ、またはメトキシであり、

R^5 が H、($C_1 - C_6$) アルキル、およびヒドロキシ- ($C_2 - C_6$) アルキルから選択され、そして

R^{11} が H、($C_1 - C_6$) アルキル、およびヒドロキシ- ($C_2 - C_6$) アルキルから選択される、

請求項 1 の化合物。

【請求項 4】

40

Q が S であり、

【化 11】



が 0 または 1 個の N 原子を含有する芳香族 6 員環から選択される縮合環であり、

R^1 がハロ、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルコキシ、ニトロ、シアノ、($C_1 - C_6$) ハロアルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルコキシ、アミノカルボニル、($C_1 - C_6$) アルキルアミノカルボニル、ビス [($C_1 - C_6$) アルキル] アミノカルボニル、アミノスルホニル、($C_1 - C_6$) アルキルアミノスルホニル、ビス [($C_1 - C_6$)

50

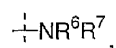
アルキル] アミノスルホニル、(C₁ - C₆) アルキルカルボニルアミノ、(C₁ - C₆) アルキルスルホニル、(C₁ - C₆) アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ-(C₂ - C₆) アルキルアミノカルボニル、1-モルホリニルカルボニル、および1-ピペリジニルカルボニルから独立して選択され、

nが0、1、または2であり、

R² および R³ が水素、ハロ、ヒドロキシ、(C₁ - C₆) アルキル、トリフルオロメチル、(C₁ - C₆) アルコキシ、およびトリフルオロメトキシから独立して選択され、

R⁴ が

【化12】



10

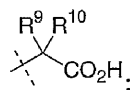
であり、ここで

R⁶ がHまたはCH₃であり、

そして

R⁷ が

【化13】



であり、

ここで

R⁹ が

場合によりビニル、CF₃、OH、メトキシ、SCH₃、NH₂、-CO₂H、およびCONH₂から選択される1もしくは2個の基で置換されていてもよい(C₁ - C₆) アルキル、

(CH₂)_m フェニル(ここでmは0~3であり、そしてここでフェニル環は場合によりハロ、(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ、OH、ニトロ、およびシアノから選択される1もしくは2個の基で置換されていてもよい)、

場合によりC上でハロで置換されていてもよくそして場合によりCまたはN上で(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ、ニトロ、またはシアノで置換されていてもよいピペリジニル、

テトラヒドロピラン-4-イル

から選択され、

R¹⁰ がHまたはメチルであり、

或いは

R⁹ および R¹⁰ が、それらが結合される炭素と一緒に、3~6員の炭素環式環を形成することができ、

R⁸ が水素、(C₁ - C₄) アルキル、ヒドロキシ、またはメトキシであり、

R⁵ がH、(C₁ - C₆) アルキル、およびヒドロキシ-(C₂ - C₆) アルキルから選択され、そして

R¹¹ がH、(C₁ - C₆) アルキル、およびヒドロキシ-(C₂ - C₆) アルキルから選択される、

請求項1の化合物。

【請求項5】

N-({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル} カルボニル) -L-バリン、

N-({4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル} カルボニル) -L-アラニン、

N-({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル} カルボニル) -L-アラニン、

50

50

- メトキシビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-プロリン、
 1-({3-クロロ-4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-プロリン、
 1-({4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] -3-メチルビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-プロリン、
 1-({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] -3-メチルビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-プロリン、
 N-({4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル}カルボニル)-2-メチルアラニン、
 N-({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル}カルボニル)-2-メチルアラニン、
 N-({4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] -3-メトキシビフェニル-4-イル}カルボニル)-2-メチルアラニン、
 N-({3-クロロ-4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル}カルボニル)-2-メチルアラニン、
 N-({4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] -3-メチルビフェニル-4-イル}カルボニル)-2-メチルアラニン、
 N-({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] -3-メチルビフェニル-4-イル}カルボニル)-2-メチルアラニン、
 1-[({4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル}カルボニル) アミノ] シクロプロパンカルボン酸、
 1-[({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル}カルボニル) アミノ] シクロプロパンカルボン酸、
 1-[({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] -3-メトキシビフェニル-4-イル}カルボニル) アミノ] シクロプロパンカルボン酸、
 1-[({4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル}カルボニル) アミノ] シクロペンタンカルボン酸、
 1-[({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル}カルボニル) アミノ] シクロペンタンカルボン酸、
 1-[({4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル}カルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸、
 (2S)-2-[({4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル}カルボニル) アミノ] ブタン酸、
 (2S)-2-[({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル}カルボニル) アミノ] ブタン酸、
 (2S)-2-[({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] -3-メトキシビフェニル-4-イル}カルボニル) アミノ] ブタン酸、
 N-({4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-ノルバリン、
 N-({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-ノルバリン、
 N-({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] -3-メトキシビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-ノルバリン、
 N-({4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル}カルボニル)-3-メチル-L-バリン、
 N-({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)

ル) アミノ] ビフェニル-4-イル} カルボニル) -3-メチル-L-バリン、
 N-({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] -3-メトキシビフェニル-4-イル} カルボニル) -3-メチル-L-バリン、

4-クロロ-N-({4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル} カルボニル) フェニルアラニン、

(2S)-シクロヘキシル[({4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル} カルボニル) アミノ] 酢酸、

[({4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル} カルボニル) アミノ] (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) 酢酸、

[1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル] [({4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル} カルボニル) アミノ] 酢酸、

[1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-3-イル] [({4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル} カルボニル) アミノ] 酢酸、

[({4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル} カルボニル) アミノ] (ピペリジン-3-イル) 酢酸、

1-({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル} カルボニル) ピペリジン-2-カルボン酸、

N-({4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] -3-メトキシビフェニル-4-イル} カルボニル) -L-バリン、

N-({4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] -3-メチルビフェニル-4-イル} カルボニル) -L-バリン、

N-({4'-[(6-メトキシ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] -3-メチルビフェニル-4-イル} カルボニル) -L-バリン、

N-{ [4'- (1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] -3-メチルビフェニル-4-イル} カルボニル} -L-バリン、

N-({4'-[(6-イソプロピル-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] -3-メチルビフェニル-4-イル} カルボニル) -L-バリン、

N-({4'-[(6-クロロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] -3-メチルビフェニル-4-イル} カルボニル) -L-バリン、

N-({4'-[(7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] -3-メチルビフェニル-4-イル} カルボニル) -L-バリン、

N-({4'-[(7-クロロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] -3-メチルビフェニル-4-イル} カルボニル) -L-バリン、

N-{ [4'- (1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] -3-メトキシビフェニル-4-イル} カルボニル} -L-バリン、

N-{ [4'- (1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル} カルボニル} -L-バリン、

N-{ [4'- (1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル} カルボニル} -D-バリン、

N-({4'-[(6-クロロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] -3-メトキシビフェニル-4-イル} カルボニル) -L-バリン、

N-({4'-[(7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] -3-メトキシビフェニル-4-イル} カルボニル) -L-バリン、

N-({4'-[(7-クロロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] -3-メトキシビフェニル-4-イル} カルボニル) -L-バリン、

N-({4'-[(6-イソプロピル-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ]

10

20

30

40

50

- 3-メトキシビフェニル-4-イル} カルボニル) - L-バリン、
 N- { [4' - (1, 3-ベンゾチアゾール-2-イルアミノ) - 3-クロロビフェニル-4-イル] カルボニル} - L-バリン、
 N- ({ 3-クロロ-4' - [(6-イソプロピル-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル} カルボニル) - L-バリン、
 N- ({ 3-クロロ-4' - [(6-クロロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル} カルボニル) - L-バリン、
 N- ({ 3-クロロ-4' - [(7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル} カルボニル) - L-バリン、
 N- ({ 3-クロロ-4' - [(7-クロロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル} カルボニル) - L-バリン、
 N- { [4' - (1, 3-ベンゾチアゾール-2-イルアミノ) - 3-メトキシビフェニル-4-イル] カルボニル} - L-ロイシン、
 N- ({ 3-メトキシ-4' - [(6-メトキシ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル} カルボニル) - L-ロイシン、
 N- ({ 4' - [(6-クロロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] - 3-メトキシビフェニル-4-イル} カルボニル) - L-ロイシン、
 N- ({ 4' - [(4-クロロ-6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] - 3-メトキシビフェニル-4-イル} カルボニル) - L-ロイシン、
 N- ({ 3-メトキシ-4' - [(6-ニトロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル} カルボニル) - L-ロイシン、
 N- [(3-メトキシ-4' - { [6- (メチルスルホニル) - 1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル] アミノ} ビフェニル-4-イル) カルボニル] - L-ロイシン、
 N- ({ 4' - [(6-イソプロピル-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] - 3-メトキシビフェニル-4-イル} カルボニル) - L-ロイシン、
 N- ({ 4' - [(6-メトキシ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル} カルボニル) - 2-メチルアラニン、
 N- { [4' - (1, 3-ベンゾチアゾール-2-イルアミノ) ビフェニル-4-イル] カルボニル} - 2-メチルアラニン、
 N- ({ 4' - [(6-クロロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル} カルボニル) - 2-メチルアラニン、
 N- { [4' - (1, 3-ベンゾチアゾール-2-イルアミノ) ビフェニル-4-イル] カルボニル} - N-メチル-L-アラニン、
 N- { [4' - (1, 3-ベンゾチアゾール-2-イルアミノ) ビフェニル-4-イル] カルボニル} - N-メチル-L-バリン、
 N- ({ 4' - [(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル} カルボニル) - L-アロスレオニン、
 N- ({ 3'-フルオロ-4' - [(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル} カルボニル) - L-アロスレオニン、
 N- ({ 3'-フルオロ-4' - [(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル} カルボニル) - L-スレオニン、
 N- ({ 4' - [(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル} カルボニル) - L-スレオニン、
 N- ({ 4' - [(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル} カルボニル) - L-セリン、
 N- ({ 3'-フルオロ-4' - [(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル} カルボニル) - O-メチル-L-セリン、
 3-シクロプロピル-N- ({ 3'-フルオロ-4' - [(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル} カルボニル) - L-アラニン、

- N- ({ 4' - [(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル } カルボニル) -O-メチル-L-セリン、
 3-シクロプロピル-N- ({ 4' - [(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル } カルボニル) -L-アラニン、
 N- ({ 3' -フルオロ-4' - [(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル } カルボニル) -N-メチル-L-バリン、
 N- ({ 4' - [(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル } カルボニル) -N-メチル-L-バリン、
 N- ({ 3-フルオロ-4' - [(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル } カルボニル) -L-バリン、
 N- ({ 3-フルオロ-4' - [(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル } カルボニル) -L-ロイシン、
 N- ({ 3-フルオロ-4' - [(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル } カルボニル) -3-メチル-L-バリン、
 N- ({ 3-フルオロ-4' - [(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル } カルボニル) -L-イソロイシン、
 N- ({ 3-フルオロ-4' - [(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル } カルボニル) -L-ノルバリン、
 (2S) -2- [({ 3-フルオロ-4' - [(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル } カルボニル) アミノ] ブタン酸、
 3-シクロプロピル-N- ({ 3-フルオロ-4' - [(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル } カルボニル) -L-アラニン、
 N- ({ 3, 3' -ジフルオロ-4' - [(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル } カルボニル) -L-バリン、
 N- ({ 3, 3' -ジフルオロ-4' - [(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル } カルボニル) -L-ロイシン、
 N- ({ 3, 3' -ジフルオロ-4' - [(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル } カルボニル) -3-メチル-L-バリン、
 N- ({ 3, 3' -ジフルオロ-4' - [(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル } カルボニル) -L-ノルバリン、
 (2S) -2- [({ 3, 3' -ジフルオロ-4' - [(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル } カルボニル) アミノ] ブタン酸、
 3-シクロプロピル-N- ({ 3, 3' -ジフルオロ-4' - [(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル } カルボニル) -L-アラニン、
 N- [(3' -フルオロ-4' - { [6- (トリフルオロメトキシ) -1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル] アミノ } ビフェニル-4-イル) カルボニル] -L-バリン、
 N- [(3' -フルオロ-4' - { [6- (トリフルオロメトキシ) -1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル] アミノ } ビフェニル-4-イル) カルボニル] -L-ロイシン、
 N- [(3' -フルオロ-4' - { [6- (トリフルオロメトキシ) -1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル] アミノ } ビフェニル-4-イル) カルボニル] -L-ノルバリン、
 N- [(3' -フルオロ-4' - { [6- (トリフルオロメトキシ) -1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル] アミノ } ビフェニル-4-イル) カルボニル] -L-イソロイシン、
 N- [(3' -フルオロ-4' - { [6- (トリフルオロメトキシ) -1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル] アミノ } ビフェニル-4-イル) カルボニル] -3-メチル-L-バリン、
 3-シクロプロピル-N- [(3' -フルオロ-4' - { [6- (トリフルオロメトキシ) -1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル] アミノ } ビフェニル-4-イル) カルボニル]

-] - L - アラニン、
 (2S) - 2 - { [(3' - フルオロ - 4' - { [6 - (トリフルオロメトキシ) - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル] アミノ } ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] アミノ } ブタン酸、
 N - ({4' - [(6 - クロロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3' - フルオロビフェニル - 4 - イル } カルボニル) - L - ロイシン、
 N - ({4' - [(6 - クロロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) アミノ] ビフェニル - 4 - イル } カルボニル) - L - バリン、
 N - ({4' - [(6 - クロロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) アミノ] ビフェニル - 4 - イル } カルボニル) - L - ロイシン、
 N - ({4' - [(6 - クロロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) アミノ] ビフェニル - 4 - イル } カルボニル) - L - ノルバリン、
 N - ({4' - [(6 - クロロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) アミノ] ビフェニル - 4 - イル } カルボニル) - L - イソロイシン、
 N - ({4' - [(6 - クロロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) アミノ] ビフェニル - 4 - イル } カルボニル) - 3 - メチル - L - バリン、
 N - ({4' - [(6 - クロロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3' - フルオロビフェニル - 4 - イル } カルボニル) - L - バリン、
 N - ({4' - [(6 - クロロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3' - フルオロビフェニル - 4 - イル } カルボニル) - L - ノルバリン、
 (2S) - 2 - [({4' - [(6 - クロロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3' - フルオロビフェニル - 4 - イル } カルボニル) アミノ] ブタン酸、
 N - ({4' - [(6 - クロロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) アミノ] ビフェニル - 4 - イル } カルボニル) - 3 - シクロプロピル - L - アラニン、
 N - ({4' - [(6 - クロロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3' - フルオロビフェニル - 4 - イル } カルボニル) - 3 - メチル - L - バリン、
 (2S) - 2 - [({4' - [(6 - クロロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) アミノ] ビフェニル - 4 - イル } カルボニル) アミノ] ブタン酸、
 N - { [4' - ([1, 3] チアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イルアミノ) ビフェニル - 4 - イル] カルボニル } - L - バリン、
 N - { [4' - ([1, 3] チアゾロ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - イルアミノ) ビフェニル - 4 - イル] カルボニル } - L - バリン、
 N - { [4' - ([1, 3] チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イルアミノ) ビフェニル - 4 - イル] カルボニル } - L - バリン、
 N - [(3' - フルオロ - 4' - { [6 - (トリフルオロメチル) [1, 3] チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル] アミノ } ビフェニル - 4 - イル) カルボニル] - L - バリン、
 N - { [3' - フルオロ - 4' - ([1, 3] チアゾロ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - イルアミノ) ビフェニル - 4 - イル] カルボニル } - L - バリン、
 N - { [3' - フルオロ - 4' - ([1, 3] チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イルアミノ) ビフェニル - 4 - イル] カルボニル } - L - バリン、
 N - ({3' - フルオロ - 4' - [(6 - フルオロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) アミノ] ビフェニル - 4 - イル } カルボニル) - O - メチル - L - アロスレオニン、
 N - ({3' - フルオロ - 4' - [(6 - フルオロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) アミノ] ビフェニル - 4 - イル } カルボニル) - N - メチル - L - ノルバリン、
 4, 4, 4 - トリフルオロ - 2 - [({3' - フルオロ - 4' - [(6 - フルオロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) アミノ] ビフェニル - 4 - イル } カルボニル) アミノ] ブタン酸、
 N - ({3' - フルオロ - 4' - [(6 - フルオロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) アミノ] ビフェニル - 4 - イル } カルボニル) - 4 - メチレン - L - ノルバリン、

- 3-シクロブチル-N-({ 3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル } カルボニル) -L-アラニン、
 (2S)-[({ 3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル } カルボニル) アミノ] (フェニル) 酢酸、
 N-({ 4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル } カルボニル) -O-メチル-L-アロスレオニン、
 N-({ 4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル } カルボニル) -N-メチル-L-ノルバリン、
 1-[({ 4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル } カルボニル) (メチル) アミノ] シクロプロパンカルボン酸、
 (4R)-3-({ 4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル } カルボニル) -5, 5-ジメチル-1, 3-チアゾリジン-4-カルボン酸、
 4, 4, 4-トリフルオロ-2-[({ 4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル } カルボニル) アミノ] ブタン酸、
 N-({ 4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル } カルボニル) -4-メチレン-L-ノルバリン、
 3-シクロブチル-N-({ 4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル } カルボニル) -L-アラニン、
 (2S)-[({ 4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル } カルボニル) アミノ] (フェニル) 酢酸、
 N-[(3'-フルオロ-4'-{ [6-(トリフルオロメチル)-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル] アミノ } ビフェニル-4-イル) カルボニル] -L-バリン、
 N-[(3'-フルオロ-4'-{ [6-(トリフルオロメチル)-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル] アミノ } ビフェニル-4-イル) カルボニル] -L-ロイシン、
 N-[(3'-フルオロ-4'-{ [6-(トリフルオロメチル)-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル] アミノ } ビフェニル-4-イル) カルボニル] -L-ノルバリン、
 N-[(3'-フルオロ-4'-{ [6-(トリフルオロメチル)-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル] アミノ } ビフェニル-4-イル) カルボニル] -3-メチル-L-バリン、
 (2S)-2-{ [(3'-フルオロ-4'-{ [6-(トリフルオロメチル)-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル] アミノ } ビフェニル-4-イル) カルボニル] アミノ } ブタン酸、
 N-[(3'-フルオロ-4'-{ [6-(トリフルオロメチル)-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル] アミノ } ビフェニル-4-イル) カルボニル] -L-イソロイシン、
 3-シクロプロピル-N-[(3'-フルオロ-4'-{ [6-(トリフルオロメチル)-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル] アミノ } ビフェニル-4-イル) カルボニル] -L-アラニン、
 N-[(4'-{ [6-(トリフルオロメチル)-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル] アミノ } ビフェニル-4-イル) カルボニル] -L-バリン、
 N-[(4'-{ [6-(トリフルオロメチル)-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル] アミノ } ビフェニル-4-イル) カルボニル] -L-ロイシン、
 N-[(4'-{ [6-(トリフルオロメチル)-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル] アミノ } ビフェニル-4-イル) カルボニル] -L-ノルバリン、
 3-メチル-N-[(4'-{ [6-(トリフルオロメチル)-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル] アミノ } ビフェニル-4-イル) カルボニル] -L-バリン、
 (2S)-2-{ [(4'-{ [6-(トリフルオロメチル)-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル] アミノ } ビフェニル-4-イル) カルボニル] アミノ } ブタン酸、
 N-[(4'-{ [6-(トリフルオロメチル)-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル] アミノ } ビフェニル-4-イル) カルボニル] -L-バリン、

-] アミノ} ビフェニル-4-イル) カルボニル] -L-イソロイシン、
 3-シクロプロピル-N-[(4'-{[6-(トリフルオロメチル)-1, 3-ベンゾ
 チアゾール-2-イル] アミノ} ビフェニル-4-イル) カルボニル] -L-アラニン、
 N-({3'-フルオロ-4'-[(6-イソプロピル-1, 3-ベンゾチアゾール-2
 -イル) アミノ] ビフェニル-4-イル} カルボニル) -L-バリン、
 N-({3'-フルオロ-4'-[(6-イソプロピル-1, 3-ベンゾチアゾール-2
 -イル) アミノ] ビフェニル-4-イル} カルボニル) -L-ロイシン、
 N-({3'-フルオロ-4'-[(6-イソプロピル-1, 3-ベンゾチアゾール-2
 -イル) アミノ] ビフェニル-4-イル} カルボニル) -L-ノルバリン、
 (2S)-2-[({3'-フルオロ-4'-[(6-イソプロピル-1, 3-ベンゾチ
 アゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル} カルボニル) アミノ] ブタン酸
 、
 N-({3'-フルオロ-4'-[(6-イソプロピル-1, 3-ベンゾチアゾール-2
 -イル) アミノ] ビフェニル-4-イル} カルボニル) -3-メチル-L-バリン、
 N-({3'-フルオロ-4'-[(6-イソプロピル-1, 3-ベンゾチアゾール-2
 -イル) アミノ] ビフェニル-4-イル} カルボニル) -L-イソロイシン、
 3-シクロプロピル-N-({3'-フルオロ-4'-[(6-イソプロピル-1, 3-
 ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-イル} カルボニル) -L-アラ
 ニン、
 N-[(4'-{[6-(トリフルオロメチル) [1, 3] チアゾロ [4, 5-b] ピリ
 ジン-2-イル] アミノ} ビフェニル-4-イル) カルボニル] -L-ロイシン、
 N-[(4'-{[6-(トリフルオロメチル) [1, 3] チアゾロ [4, 5-b] ピリ
 ジン-2-イル] アミノ} ビフェニル-4-イル) カルボニル] -L-ノルバリン、
 3-メチル-N-[(4'-{[6-(トリフルオロメチル) [1, 3] チアゾロ [4,
 5-b] ピリジン-2-イル] アミノ} ビフェニル-4-イル) カルボニル] -L-バリン
 、
 (2S)-2-{ [(4'-{[6-(トリフルオロメチル) [1, 3] チアゾロ [4,
 5-b] ピリジン-2-イル] アミノ} ビフェニル-4-イル) カルボニル] アミノ} ブ
 タン酸、
 N-[(4'-{[6-(トリフルオロメチル) [1, 3] チアゾロ [4, 5-b] ピリ
 ジン-2-イル] アミノ} ビフェニル-4-イル) カルボニル] -L-イソロイシン、
 3-シクロプロピル-N-[(4'-{[6-(トリフルオロメチル) [1, 3] チアゾ
 ロ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] アミノ} ビフェニル-4-イル) カルボニル] -
 L-アラニン、
 N-[(3'-フルオロ-4'-{[6-(トリフルオロメチル) [1, 3] チアゾロ [4
 , 5-b] ピリジン-2-イル] アミノ} ビフェニル-4-イル) カルボニル] -L-
 ロイシン、
 N-[(3'-フルオロ-4'-{[6-(トリフルオロメチル) [1, 3] チアゾロ [4
 , 5-b] ピリジン-2-イル] アミノ} ビフェニル-4-イル) カルボニル] -L-
 ノルバリン、
 N-[(3'-フルオロ-4'-{[6-(トリフルオロメチル) [1, 3] チアゾロ [4
 , 5-b] ピリジン-2-イル] アミノ} ビフェニル-4-イル) カルボニル] -3-
 メチル-L-バリン、
 (2S)-2-{ [(3'-フルオロ-4'-{[6-(トリフルオロメチル) [1, 3
] チアゾロ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] アミノ} ビフェニル-4-イル) カルボ
 ニル] アミノ} ブタン酸、
 N-[(3'-フルオロ-4'-{[6-(トリフルオロメチル) [1, 3] チアゾロ [4
 , 5-b] ピリジン-2-イル] アミノ} ビフェニル-4-イル) カルボニル] -L-
 イソロイシン、および
 N-({4'-[(7-クロロ [1, 3] チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)

アミノ〕－3′－フルオロビフェニル－4－イル}カルボニル)－L－バリン
から選択される請求項1の化合物。

【請求項5】

有効量の請求項1に記載の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩を、製薬学的に許容可能な担体と組み合わせて含んでなる製薬学的組成物。

【請求項6】

有効量の請求項1に記載の化合物、またはその製薬学的に許容可能な塩を、製薬学的に許容可能な担体および1種もしくはそれ以上の薬剤と組み合わせて含んでなる製薬学的組成物。

【請求項7】

該薬剤がPPAR配位子、インスリン分泌促進薬、スルホニルウレア薬品、 α -グルコシダーゼ阻害剤、インスリン感作剤、肝臓グルコース生産低下化合物、インスリンおよびインスリン誘導体、ビグアニド類、蛋白質チロシンホスファターゼ1B、ジペプチジルペプチダーゼIV、11ベーターHSD阻害剤、抗-糖尿病薬、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、ニコチン酸、脂質低下薬品、ACAT阻害剤、胆汁酸金属イオン封鎖剤、胆汁酸再吸収阻害剤、ミクロソームトリグリセリド移送阻害剤、フィブリック・アシド(fibric acid)誘導体、 β -遮断剤、ACE阻害剤、カルシウムチャンネル遮断剤、利尿剤、レニン阻害剤、AT-1受容体拮抗物質、ET受容体拮抗物質、中性エンドペプチダーゼ阻害剤、バソペプチダーゼ阻害剤、およびナイトレート類よりなる群から選択される請求項6の製薬学的組成物。

【請求項8】

該薬剤が β -3アドレナリン作用性受容体作用物質、カンナビノイド拮抗物質、ニューロペプチド-Y受容体拮抗物質、ニューロペプチドY5阻害剤、アポ-B/MTP阻害剤、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1阻害剤、ペプチドYY₃₋₃₆またはその同族体、MCR4作用物質、CCR-A作用物質、モノアミン再吸収阻害剤、交感神経作用剤、ドーパミン作用物質、メラニン細胞-刺激性ホルモン受容体同族体、メラニン濃縮性ホルモン拮抗物質、レプチン、レプチン同族体、レプチン受容体作用物質、ガラニン拮抗物質、リパーゼ阻害剤、ボンベシン作用物質、甲状腺作用剤、デヒドロエピアンドロステロンまたはその同族体、グルココルチコイド受容体拮抗物質、オレキシン受容体拮抗物質、線毛神経栄養因子、グレリン受容体拮抗物質、ヒスタミン-3受容体拮抗物質、ニューロメジンU受容体作用物質、食欲抑制剤、並びに消化および/または代謝を調節する化合物から選択される請求項6の製薬学的組成物。

【請求項9】

必要とする患者に治療的に有効な量の請求項1の化合物または請求項5の組成物を投与することを含んでなる食品摂取の調節方法。

【請求項10】

必要とする患者に治療的に有効な量の請求項1の化合物または請求項5の組成物を投与することを含んでなる肥満症または肥満症-関連疾患の処置方法。

【請求項11】

必要とする患者に治療的に有効な量の請求項1の化合物または請求項5の組成物を投与することを含んでなる糖尿病または糖尿病-関連疾患の処置方法。

【請求項12】

該糖尿病が1型糖尿病、2型糖尿病、青年期の成人型糖尿病、成人の潜在性自己免疫糖尿病、および妊娠性糖尿病よりなる群から選択される請求項11の方法。

【請求項13】

該糖尿病-関連疾患が高血糖症、高インスリン症、耐糖能障害、絶食グルコース障害、脂質不足症、高トリグリセリド血症、およびインスリン抵抗性よりなる群から選択される請求項11の方法。

【請求項14】

必要とする患者に治療的に有効な量の請求項1の化合物を1種もしくはそれ以上の薬剤

10

20

30

40

50

と組み合わせて投与することを含んでなる食品摂取の調節方法。

【請求項 15】

必要とする患者に治療的に有効な量の請求項 1 の化合物を 1 種もしくはそれ以上の薬剤と組み合わせて投与することを含んでなる肥満症または肥満症－関連疾患の処置方法。

【請求項 16】

該薬剤が β －3 アドレナリン作用性受容体作用物質、カンナビノイド拮抗物質、ニューロペプチド－Y 受容体拮抗物質、ニューロペプチド Y 5 阻害剤、アポー B / M T P 阻害剤、11 β －ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ－1 阻害剤、ペプチド Y Y₃₋₃₆ またはその同族体、M C R 4 作用物質、C C K－A 作用物質、モノアミン再吸収阻害剤、交感神経作用剤、ドーパミン作用物質、メラニン細胞－刺激性ホルモン受容体同族体、メラニン濃縮性ホルモン拮抗物質、レプチン、レプチン同族体、レプチン受容体作用物質、ガラニン拮抗物質、リパーゼ阻害剤、ボンベシン作用物質、甲状腺作用剤、デヒドロエピアンドロステロンまたはその同族体、グルココルチコイド受容体拮抗物質、オレキシン受容体拮抗物質、線毛神経栄養因子、グレリン受容体拮抗物質、ヒスタミン－3 受容体拮抗物質、ニューロメジン U 受容体作用物質、食欲抑制剤、並びに消化および／または代謝を調節する化合物から選択される請求項 14 または 15 の方法。

【請求項 17】

必要とする患者に治療的に有効な量の請求項 1 の化合物を 1 種もしくはそれ以上の薬剤と組み合わせて投与することを含んでなる糖尿病または糖尿病－関連疾患の処置方法。

【請求項 18】

該薬剤が P P A R 配位子、スルホニルウレア薬品、非－スルホニルウレア分泌促進剤、 α －グルコシダーゼ阻害剤、インスリン感作剤、インスリン分泌促進剤、肝臓グルコース生産低下化合物、インスリン、および抗－肥満剤よりなる群から選択される請求項 17 の方法。

【請求項 19】

該糖尿病が 1 型糖尿病、2 型糖尿病、青年期の成人型糖尿病、成人の潜在性自己免疫糖尿病、および妊娠性糖尿病よりなる群から選択される請求項 17 の方法。

【請求項 20】

該糖尿病－関連疾患が高血糖症、高インスリン症、耐糖能障害、絶食グルコース障害、脂質不足症、高トリグリセリド血症、およびインスリン抵抗性よりなる群から選択される請求項 17 の方法。

【請求項 21】

必要とする患者に治療的に有効な量の請求項 1 の化合物を、H M G－C o A レダクターゼ阻害剤、ニコチン酸、脂質低下薬品、A C A T 阻害剤、胆汁酸金属イオン封鎖剤、胆汁酸再吸収阻害剤、ミクロソームトリグリセリド移送阻害剤、フィブリック・アシド誘導体、 β －遮断剤、A C E 阻害剤、カルシウムチャンネル遮断剤、利尿剤、レニン阻害剤、A T－1 受容体拮抗物質、E T 受容体拮抗物質、中性エンドペプチダーゼ阻害剤、バソペプチダーゼ阻害剤、およびナイトレート類よりなる群から選択される 1 種もしくはそれ以上の薬剤と組み合わせて投与することを含んでなる肥満症または肥満症－関連疾患の処置方法。

【請求項 22】

該糖尿病－関連疾患が高血糖症、高インスリン症、耐糖能障害、絶食グルコース障害、脂質不足症、高トリグリセリド血症、およびインスリン抵抗性よりなる群から選択される請求項 21 の方法。

【請求項 23】

請求項 1 の化合物および 1 種もしくはそれ以上の薬剤を単一の製薬学的薬用量調剤として投与する請求項 14～22 のいずれか 1 項の方法。

【請求項 24】

必要とする患者に治療的に有効な量の請求項 1 の化合物または請求項 5 の組成物を投与することを含んでなる心臓血管疾病の処置方法。

10

20

30

40

50

【請求項 25】

該心臓血管疾病がアテローム硬化症、冠状心臓疾病、冠状動脈疾病、および高血圧症から選択される請求項 24 の方法。

【請求項 26】

肥満症、肥満症－関連疾患、糖尿病、もしくは糖尿病－関連疾患、または心臓血管疾病の処置および／または予防のための請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 27】

少なくとも 1 種の請求項 1 に記載の化合物を少なくとも 1 種の製薬学的に許容可能な製薬学的に安全な担体または賦形剤と組み合わせて含有する薬品。

【請求項 28】

糖尿病、糖尿病－関連疾患、肥満症、肥満症－関連疾患、または心臓血管疾病の処置および／または予防用薬品を製造するための請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 29】

肥満症、肥満症－関連疾患、糖尿病、糖尿病－関連疾患、または心臓血管疾病の処置および／または予防のための請求項 27 に記載の薬品。

【請求項 30】

必要とする患者に治療的に有効な量の請求項 1 の化合物または請求項 5 の組成物を投与することを含んでなる D G A T－1 に関係する疾病または疾患の処置方法。

【請求項 31】

必要とする患者に治療的に有効な量の請求項 1 の化合物を 1 種もしくはそれ以上の薬剤と組み合わせて投与することを含んでなる D G A T－1 に関係する疾病または疾患の処置方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は 2004 年 10 月 15 日に出願された米国暫定出願番号第 60／618,975 号の権利を主張し、それは引用することにより本発明の内容となる。

【0002】

発明の分野

本発明は、ある種のビフェニル－4－イル－カルボニルアミノ酸化合物、組成物並びに肥満症および関連疾病を処置または予防するための方法に関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

少ない身体質量に比べて過剰な身体脂肪である肥満症は、現代社会に広く蔓延する慢性疾病である。それは、社会的欠点に関係するだけでなく寿命短縮並びに悪性の精神学的現象、慢性動脈疾病、高血圧症、発作、糖尿病、高血糖症、およびある種の癌を包含する多くの医学的問題にも関係する（例えば、非特許文献 1、非特許文献 2、非特許文献 3 参照）。

【0004】

肥満症は依然として問題のままであり、そして処置は限定されていた。従って、肥満症の緩和において有効な薬剤および処置処方を開発するための要望がある。

【0005】

肥満症の特徴的な特性は、大部分がトリアシルグリセロールの蓄積による白色脂肪組織（WAT）物質における増加である。WAT 物質におけるこの増加が肥満症－関係合併症の重要な起因である。ジアシルグリセロール O－アシルトランスフェラーゼ類（DGAT 類、EC 2.3.1.2）は、トリアシルグリセロール合成の最終段階に触媒作用を与える膜－結合された酵素である。DGAT 活性を示す 2 種の酵素である DGAT－1（ジアシルグリセロール O－アシルトランスフェラーゼ 1 型）（例えば、特許文献 1、非特許文献 4 参照）および DGAT－2（ジアシルグリセロール O－アシルトランスフェラーゼ

10

20

30

40

50

2 型) (非特許文献 5 参照) が同定されていた。D G A T-1 および D G A T-2 は有意な蛋白質配列同一性を示さない。重要なことに、D G A T-1 のないマウスは野生型同腹子と比べて高脂肪食を受けた時に肥満にならない (非特許文献 6)。D G A T-1 のないマウスは減少した食後血漿グルコース水準を示しそして増加したエネルギー消費を示すが、多分保存された D G A T-2 活性のために正常水準の血清トリグリセリド類を有する (非特許文献 6)。D G A T-1 は腸および脂肪組織内で発現するため (非特許文献 4)、食事-誘発性肥満症に対する D G A T-1 のないマウスの耐性を説明するための少なくとも 2 つの可能な機構がある。第一に、腸内の壊滅している D G A T-1 活性は腸細胞から循環器への乳び細胞粒子を介するトリアシルグリセロールの再生および搬出を妨害しうる。第二に、脂肪細胞内の突出する D G A T-1 活性は W A T 内のトリアシルグリセロールの沈着を減じうる。D G A T-1 のないマウスの表現型は、食事-誘発性肥満 (D I O) マウスにおける D G A T-1 阻害剤を用いる我々の研究と共に、D G A T-1 阻害剤が肥満症および肥満症-関係合併症の処置に関する用途を有することを示している。

10

【特許文献 1】米国特許第 6, 100, 077 号明細書

【非特許文献 1】Nishina, et al., Metab. 43:554-558, 1994

【非特許文献 2】Grundy and Barnett, Dis. Mon. 36:641-731, 1990

【非特許文献 3】Rissanen, et al., British Medical Journal, 301:835-837, 1990

20

【非特許文献 4】Cases, et al., Proc. Nat. Acad. Sci. 95:13018-13023, 1998

【非特許文献 5】Cases, et al., J. Biol. Chem. 276:38870-38876, 2001

【非特許文献 6】Smith, et al., Nature Genetics 25:87-90, 2000

【発明の開示】

【0006】

発明の要旨

本発明は、ビフェニル-4-イルカルボニルアミノ酸化合物、組成物、並びに肥満症および関連疾病の処置および予防方法に関する。

30

【0007】

従って、本発明の 1 つの態様は表および実施例に記載するような化合物を提供することである。

【0008】

本発明の別の態様は、必要とする患者に有効量の少なくとも 1 種の本発明の化合物を投与することを含んでなる患者において肥満症および関連疾病を処置または予防する方法を提供することである。

【0009】

本発明の他の態様は、有効量の少なくとも 1 種の本発明の化合物を含んでなる患者における肥満症および関連疾病を処置または予防するための組成物を提供することである。

40

【0010】

本発明のこれらのおよび他の目的は以下の詳細な記述に照らして明らかになるであろう。

【0011】

発明の詳細な記述

本発明は、D G A T-1 (ジアシルグリセロール O-アシルトランスフェラーゼ 1 型) の阻害における並びに肥満症および関連疾病の処置における用途を有するビフェニル-4-イルカルボニルアミノ酸誘導体並びにそれらの製薬学的塩およびエステルに関する。

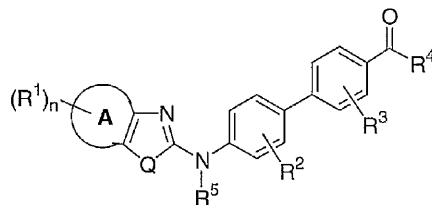
【0012】

50

本発明の1つの態様は、式(I)

【0013】

【化1】



(I)

10

【0014】

[式中、

QはO、NR¹¹、またはSであり、

【0015】

【化2】



20

【0016】

は0または1個のN原子を含有する芳香族6員環から選択される縮合環であり、

R¹はハロ、(C₁–C₆)アルキル、(C₁–C₆)アルコキシ、ニトロ、シアノ、(C₁–C₆)ハロアルキル、(C₁–C₆)ハロアルコキシ、アミノカルボニル、(C₁–C₆)アルキルアミノカルボニル、ビス[(C₁–C₆)アルキル]アミノカルボニル、アミノスルホニル、(C₁–C₆)アルキルアミノスルホニル、ビス[(C₁–C₆)アルキル]アミノスルホニル、(C₁–C₆)アルキルカルボニルアミノ、(C₁–C₆)アルキルスルホニル、(C₁–C₆)アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシ(C₂–C₆)アルキルアミノカルボニル、1-モルホリニルカルボニル、および1-ピペリジニルカルボニルから独立して選択され、

30

そして

該R¹置換基の2個が(C₁–C₆)アルキルでありそして環Aの隣接炭素原子に結合される時には、それらは一緒になって5–7員の炭素環式環を形成することができ、

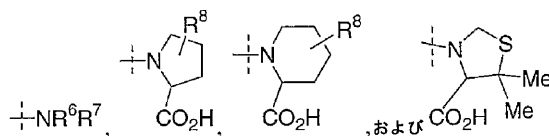
nは0、1、または2であり、

R²およびR³は水素、ハロ、ヒドロキシ、(C₁–C₆)アルキル、トリフルオロメチル、(C₁–C₆)アルコキシ、およびトリフルオロメトキシから独立して選択され、

R⁴は

【0017】

【化3】



40

【0018】

から選択され、

ここで

R⁶はHまたはCH₃であり、

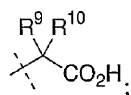
そして

R⁷は

【0019】

50

【化 4】



【0020】

であり、

ここで

R^9 は

場合によりビニル、 CF_3 、OH、メトキシ、 SCH_3 、 NH_2 、 $-CO_2H$ 、および $-CONH_2$ から選択される 1 もしくは 2 個の基で置換されていてもよい (C_1-C_6) アルキル、

(CH_2)_m フェニル (ここで m は 0~3 であり、そしてここでフェニル環は場合によりハロ、(C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルコキシ、OH、ニトロ、およびシアノから選択される 1 もしくは 2 個の基で置換されていてもよい)、

場合により C 上でハロで置換されていてもよくそして場合により C または N 上で (C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルコキシ、ニトロ、またはシアノで置換されていてもよいピペリジニル、

テトラヒドロピラン-4-イル

から選択され、

R^{10} は H またはメチルであり、

或いは

R^9 および R^{10} は、それらが結合される炭素と一緒に、3~6 員の炭素環式環を形成することができ、

R^8 は水素、(C_1-C_4) アルキル、ヒドロキシ、またはメトキシであり、

R^5 は H、(C_1-C_6) アルキル、およびヒドロキシ- (C_2-C_6) アルキルから選択され、

R^{11} は H、(C_1-C_6) アルキル、およびヒドロキシ- (C_2-C_6) アルキルから選択される]

の化合物並びにその製薬学的に許容可能な塩およびエステルである。

【0021】

以上を示した用語は全体を通して以下の意味を有する。

【0022】

用語「ハロ」は、F、Br、Cl、および I を意味する。

【0023】

用語「(C_1-C_4) アルキル」、「(C_1-C_6) アルキル」および「(C_2-C_6) アルキル」は、それぞれ、炭素数が 1~約 4、1~約 6、または 2~約 6 の線状もしくは分枝鎖状の飽和炭化水素基を意味する。炭化水素基はアルキル基の一部として環式アルキル断片も包含しうる。そのような基はメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピル、シクロヘキシル、シクロプロピル-メチル、およびシクロペンチル-メチル基を包含するが、それらに限定されない。

【0024】

用語「(C_1-C_6) アルコキシ」は、酸素原子に結合されている炭素数 1~約 6 の線状もしくは分枝鎖状の飽和炭化水素基を意味する。酸素原子は、それを通してアルコキシ置換基が分子の残部に結合される原子である。炭化水素基はアルキル基の一部として環式アルキル断片も包含しうる。そのような基はメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、n-ヘキシルオキシ、3, 3-ジメチルプロポキシ、シクロプロポキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロペンチルオキシなどを包含するが、それらに限定されない。

【0025】

10

20

30

40

50

用語「 $(C_1 - C_6)$ ハロアルコキシ」は、炭素上でハロゲン原子で置換された $(C_1 - C_6)$ アルコキシ基を意味する。そのような基は、例えば、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、3-フルオロプロポキシ、2-クロロエトキシ、3-クロロプロポキシ、1-フルオロ-2, 2, -ジクロロエトキシなどを包含する。

【0026】

用語「 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル」は、炭素上でハロゲン原子で置換された $(C_1 - C_6)$ アルキル基である。そのような基は、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、3-フルオロプロピル、ジフルオロエチル、1-フルオロ-2, 2-ジクロロエチル、3-クロロプロピル、4-ブロモヘキシルなどを包含する。

10

【0027】

用語「アミノカルボニル」、「 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノカルボニル」、および「ビス [$(C_1 - C_6)$ アルキル] アミノカルボニル」は、それぞれ、窒素原子が未置換であるか、1個の $(C_1 - C_6)$ アルキル基によりもしくは2個の $(C_1 - C_6)$ アルキル基により置換されている窒素原子により置換されたカルボニル $[C(=O)]$ 基を意味する。カルボニル基は分子の残部との置換基の結合点である。そのような基は、例えば、カルボキサミド $[NH_2C(=O)-]$ 、N-メチルカルボキサミド $[CH_3NHC(=O)]$ 、N-メチル-N-プロピルカルボキサミド $[CH_3CH_2CH_2N(CH_3)C(=O)-]$ 、N, N-ジエチルカルボキサミド $[(CH_3CH_2)_2NC(=O)-]$ などを包含する。

20

【0028】

用語「3-~6-員の炭素環式環」および「5-~7-員の炭素環式環」は、それぞれ、約3~約6個および約5~約7個の炭素原子を含有する飽和または部分的不飽和環を意味する。そのような基はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、などを包含するが、それらに限定されない。

【0029】

用語「ヒドロキシー $(C_2 - C_6)$ アルキル」は、アルキルがいずれかの利用可能な炭素原子のところでヒドロキシによりさらに置換されている $(C_2 - C_6)$ アルキル基を意味する。そのような基はヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、2-ヒドロキシー-1-メチルエチル、5-ヒドロキシペンチル、3-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシー-2-エチルプロピル、6-ヒドロキシヘキシルなどを包含するが、それらに限定されない。

30

【0030】

用語「ヒドロキシー $(C_2 - C_6)$ アルキルアミノカルボニル」は、窒素原子が1個の $(C_2 - C_6)$ アルキルにより置換されておりそして該アルキルがヒドロキシによりさらに置換されている $[C(=O)]$ 基を意味する。そのような基は、例えば、2-ヒドロキシエチルアミド、3-ヒドロキシプロピルアミド、4-ヒドロキシヘキシルアミドなどを包含する。

40

【0031】

用語「アミノスルホニル」、「 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノスルホニル」、および「ビス [$(C_1 - C_6)$ アルキル] アミノスルホニル」は、それぞれ、窒素原子が未置換であるか、1個の $(C_1 - C_6)$ アルキル基によりもしくは2個の $(C_1 - C_6)$ アルキル基により置換されている窒素原子により置換された $S(=O)_2$ 基を意味する。 $S(=O)_2$ は分子の残部との置換基の結合点である。そのような基は、例えば、アミノスルホニル $[NH_2S(=O)_2-]$ 、N-メチルアミノスルホニル $[CH_3NHS(=O)_2]$ 、N-メチル-N-プロピルアミノスルホニル $[CH_3CH_2CH_2N(CH_3)S(=O)_2-]$ 、N, N-ジエチルアミノスルホニル $[(CH_3CH_2)_2NS(=O)_2-]$ などを包含する。

50

【0032】

用語「(C₁ - C₆) アルキルカルボニルアミノ」は、窒素原子がカルボニル基により置換されておりそして該カルボニル基が (C₁ - C₆) アルキルによりさらに置換されているアミノ基を意味する。窒素原子は分子の残部との置換基の結合点である。そのような基は、例えば、アセチルアミノ [CH₃ C(=O) NH-]、プロパノイルアミノ [CH₃ CH₂ C(=O) NH-]、i-ブタノイルアミノ [(CH₃)₂ CH C(=O) NH-] 基などを包含する。

【0033】

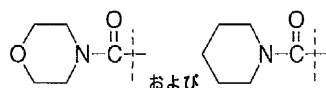
用語「(C₁ - C₆) アルキルスルホニルアミノ」は、窒素原子がスルホニル [S(=O)₂] 基により置換されておりそして該スルホニル基が (C₁ - C₆) アルキルによりさらに置換されているアミノ基を意味する。窒素原子は分子の残部との置換基の結合点である。そのような基は、例えば、メチルスルホニルアミノ [CH₃ S(=O)₂ NH-]、プロピルスルホニルアミノ [CH₃ CH₂ CH₂ S(=O)₂ NH-]、i-プロピルスルホニルアミノ [(CH₃)₂ CH S(=O)₂ NH-] 基などを包含する。

【0034】

用語「1-モルホリニルカルボニル」および「1-ピペリジニルカルボニル」は、それぞれ、

【0035】

【化5】



【0036】

を意味する。

【0037】

用語「ピペリジニル」は

【0038】

【化6】



【0039】

を意味する。この置換基の結合点は環内の N またはいずれかの C 原子のいずれかでありうる。

【0040】

用語「場合により置換されていてもよい」は、そのような修飾された部分が 0 ～ 少なくとも最高数までの指示された置換基を有しうることを意味する。各々の置換基は、置換が化学的に可能であり且つ化学的に安定である限り、そのような修飾された部分上のいずれかの水素原子を置換することができる。いずれかの部分に 2 個もしくはそれ以上の置換基がある場合には、各々の置換基はいずれかの他の置換基と独立して選択されそしてその結果として同一もしくは相異なりうる。

【0041】

標準的なアミノ酸断片略語 (例えば、Val、Leu、Ile、Pro など) は、以下の表において、2 価のアミノ酸断片を記述するために使用される。2 価の断片の結合点は断片の窒素原子およびカルボニル基の炭素原子によることを理解すべきである。例えば、表 1 a では、断片は分子に窒素原子を介して結合されそして C(=O) 上で OH 基で置換されている。表に示される際には、分子の残部への結合点は左側にあり、そして OH 基は右側にある。断片が「L」と指定する時にはその絶対的な立体配置が天然産出アミノ酸類のものであるが指定「D」は反対の立体配置であることも理解すべきである。

【0042】

10

20

30

40

50

実施例に記載される化合物は本発明の代表的なものであることが意図され、そして発明の範囲は実施例の範囲により限定されないことは理解されよう。当業者は、本発明を開示された構造、物質、組成物および方法に関して変更して実施できることを理解するであろうし、そしてそのような変更は本発明の範囲内にあるとみなされる。

【0043】

式（I）の化合物の代表的な塩は、例えば、無機もしくは有機酸または塩基から当該技術で既知の手段により生成される普遍的な無毒の塩および第四級アンモニウム塩である。例えば、そのような酸付加塩は酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、桂皮酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、半硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、イタコン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、琥珀酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、およびウンデカン酸塩を包含する。

10

【0044】

塩基塩は、アルカリ金属塩、例えばカリウムおよびナトリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウムおよびマグネシウム塩、並びに有機塩基とのアンモニウム塩、例えばジシクロヘキシルアミン塩およびN-メチル-D-グルカミンを包含する。さらに塩基性窒素含有基を例えば低級アルキルハライド、例えばメチル、エチル、プロピル、およびブチルクロリド、プロミドおよびヨウダイド；ジメチル、ジエチル、およびジブチルサルフェートおよびジアミルサルフェートのようなジアルキルサルフェート；長鎖ハライド、例えばデシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルクロリド、プロミドおよびヨウダイド；フェネチルプロミドのようなアラルキルハライドの如き剤を用いて第四級化することもできる。

20

【0045】

本発明におけるエステルは、式（I）の化合物の無毒の製薬学的に許容可能なエステル誘導体である。これは、例えば、酢酸、安息香酸、マンデル酸、ステアリン酸、乳酸、サリチル酸、ヒドロキシナフトエ酸、グルコヘプトン酸、およびグルコン酸から製造されるエステル誘導体を包含する。式（I）の化合物は当業者に既知の種々の普遍的な工程によりエステル化することができる。例えば、無水トリフルオロ酢酸および場合によりピリジンの存在下においてまたはN，N-カルボニルジイミダゾールとピリジンの存在下において適当なカルボン酸を用いて、エステル化を行うことができる。当業者はどのようにしてこれらのおよび他のエステル化方法を成功裡に行うかを容易に認識するであろう。式（I）の化合物上の敏感性または反応性基をエステルを生成するための上記方法のいずれかの間に保護する必要があるかもしれない、そして保護基は当業者に既知の種々の普遍的な方法により加えそして除去することができる。

30

【0046】

例示構造のジアステレオマーおよびエナンチオマーがしばしば可能であること並びに純粋な異性体は本発明の1つの態様であることは認識されるであろう。純粋な立体異性体、およびそれらの混合物は本発明の範囲内であることが意図される。

40

【0047】

本発明の化合物は、非対称性中心の性質によりまたは制限される回転性により、異性体の形態で存在しうる。異性体は（R）-、（S）-、または（R，S）立体配置で、好ましくは（R）-または（S）-立体配置で存在することができ、どちらにせよ最も活性である。

【0048】

本発明の化合物の全ての異性体は、分離された、純粋な、部分的に純粋な、またはラセ

50

ミ混合物のいずれでも、本発明の範囲内である。該異性体の精製および該異性体混合物の分離は当該技術で既知の標準的技術により行うことができる。

【0049】

二重結合の周辺または環の置換基の性質による幾何学的異性体はシス（＝ Z－）またはトランス（＝ E－）形態で存在することができ、そして両方の異性体形態は本発明の範囲内に包括される。

【0050】

本発明の化合物の製造において利用される特定の方法是所望する具体的な化合物に依存する。具体的な部分の選択および種々の部分上の具体的な置換基のような因子は全て本発明の具体的な化合物の製造において行われる経路において役割を演ずる。これらの因子は当業者により容易に認識される。

10

【0051】

特定の化合物の合成に関しては、当業者はある種の置換基を含有する化合物の合成用に保護基の使用が必要でありうることを認識するであろう。適当な保護基並びにそのような基の適当な付加および除去方法は当該技術で見出されるであろう（例えば、T. W.

Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis; Wiley: New York, (1999) 参照）。

【0052】

以下の反応スキームにおいて、当業者は実際に使用される試薬および溶媒を当該技術で既知である数種の試薬および溶媒から同等に有効に選択できることを認識するであろう。具体的な試薬または溶媒が反応スキームに示されている時には、従って、それらが特定の反応スキームの実行に望ましい条件の説明例であることを意味する。添付されている明細書で同定されていない略語はこの開示において以下で「略語および頭文字語」のところに挙げられる。

20

【0053】

本発明の別の目的は本発明の化合物の製造方法を提供することである。化合物は容易に入手可能な物質から以下の反応スキームおよび実施例に概略記述される方法によりそしてその明らかな変法により製造することができる。

【0054】

30

発明の化合物の一般的製造

式（I）を有する本発明のビフェニル－4－イル－カルボニルアミノ酸誘導体の製造は以下の製造および反応スキームにより行うことができる。式（II）、（III）、（IV）、（V）、（XI）、（XII）、および（XIII）を有する具体的な化合物の製造方法も以下の実験工程に開示されている。

【0055】

「A」がベンゾ部分である式（V）の化合物はPCT/US04/14036に記載された方法によりそして例えば下記のような当該技術で既知の他の方法により製造することができる：（a）2－クロロ－5－シアノベンゾチアゾールおよび2－クロロ－6－シアノベンゾチアゾール（国際公開第2002/000633号パンフレット）；（b）5－アセトアミド－2－クロロ－ベンゾチアゾール（Sharpe, et al., J. Med. Chem. 15:523-529, 1972）；（c）6－アセトアミド－2－クロロ－ベンゾチアゾール（Katz, J. Am. Chem. Soc. 73:4007-4010, 1951）；（d）2－クロロ－5－ベンゾチアゾール-カルボキサミド、2－クロロ－N－メチル－6－ベンゾチアゾール-カルボキサミド、2－クロロ－N－エチル－5－ベンゾチアゾール-カルボキサミド、2－クロロ－N，N－ジメチル－5－ベンゾチアゾール-カルボキサミド、2－クロロ－N，N－ジメチル－6－ベンゾチアゾール-カルボキサミド、2－クロロ－N－（2－ヒドロキシ-エチル）－5－ベンゾチアゾール-カルボキサミド、2－クロロ－N－（2－ヒドロキシエチル）－6－ベンゾチアゾール-カルボキサミド、および2－クロロ－7－モルホ

40

50

リノカルボニル-ベンゾチアゾール（米国特許第 3, 654, 296 号明細書）；（e）6-ブトキシ-2-クロロ-ベンゾチアゾール（Bordì, et al., Farmaco 49:153-166, 1994）；（f）2-クロロ-6-イソプロポキシ-ベンゾチアゾール、2-クロロ-5-シアノ-ベンゾキサゾール、および 5-シアノ-2-メチルチオベンゾチアゾール（欧州特許出願第 EP 1 308 439 A1 号明細書）；（g）2-クロロ-5-メチルスルホニル-ベンゾキサゾール（Lok, et al., J. Org. Chem. 61:3289-3297, 1996）；（h）2-クロロ-5-シアノベンゾキサゾール（欧州特許出願第 EP 1 308 439 A1 号明細書）。「A」がヘテロアリール部分、例えばピリドまたはピリミド部分、である式（V）の化合物は例えば下記のような当該技術で既知の他の方法により製造することができる：（a）2-クロロ-[1, 3]チアゾロ-[4, 5-b]ピリジン（Viviani, et al., Bull. Soc. Chim. Fr. 130:395-404, 1993）；（b）2-クロロ-5-メチル[1, 3]チアゾロ[4, 5-b]ピリジン（米国特許第 5, 496, 816 号明細書）；（c）[1, 3]チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-チオール（米国特許第 5, 077, 287 号明細書）；（d）[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-チオールおよび[1, 3]チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-2-チオール（国際公開第 2003/039258 号パンフレット）；並びに（e）6-クロロ[1, 3]チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-2-チオール（国際公開第 2003/006470 号パンフレット）。

10

20

【0056】

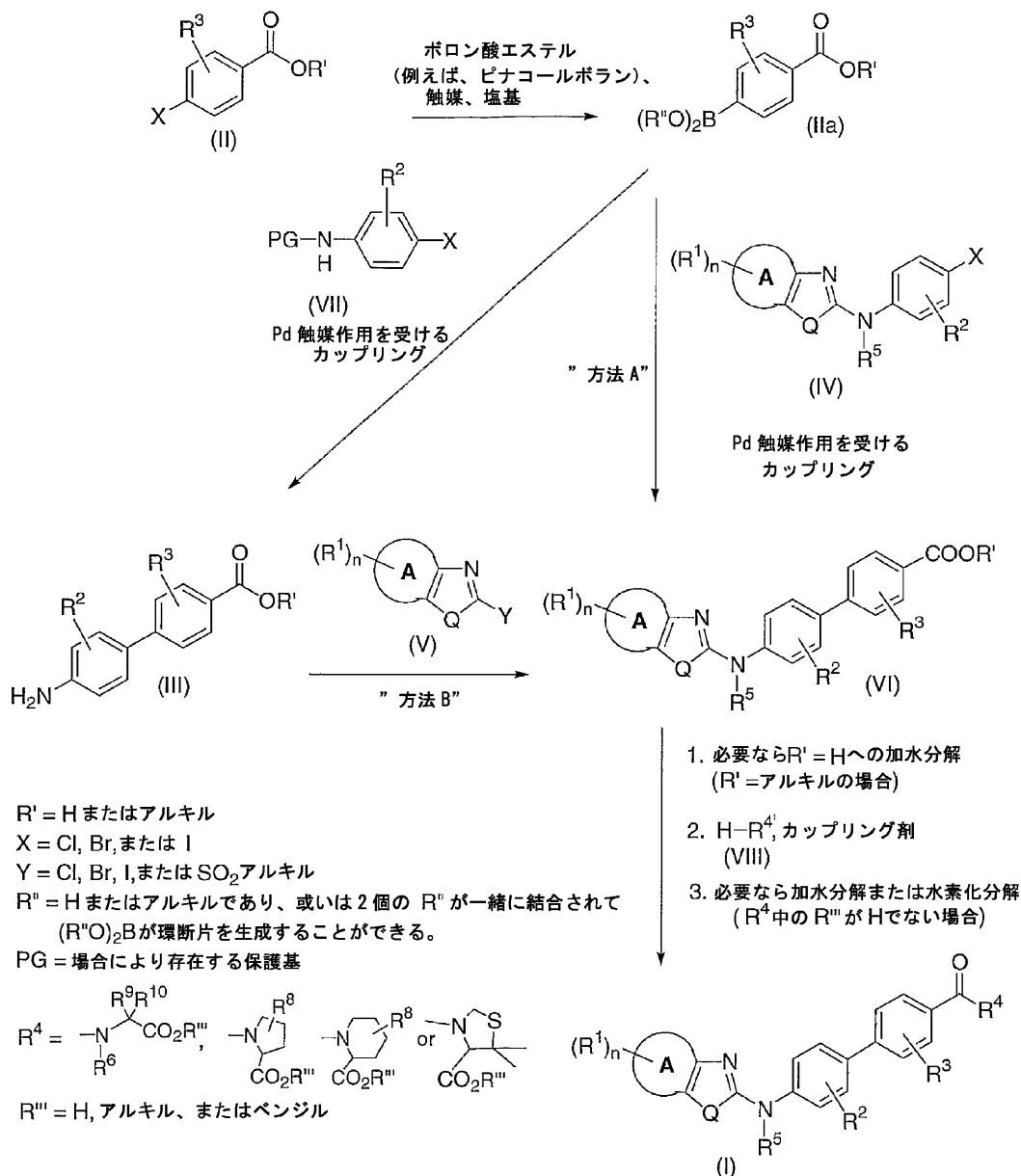
断らない限り、Q、A、および $R^1 - R^{11}$ は上記と同じ意味を有する。

【0057】

【化 7】

反応スキーム 1

方法 A および B



【0058】

反応スキーム 1 において、式 (IIa) のボロン酸エステルが誘導体式 (II) [式中、 $\text{X} = \text{ハロ}$ である]、 Pd 触媒、およびボロン酸エステル (例えば、ピナコールボラン) の反応により製造される。式 (VI) の化合物を次に「方法 A」により式 (IIa) の化合物をパラジウム触媒および例えば炭酸カリウムの如き塩基の存在下で式 (V) の化合物とカップリングさせることにより製造することができる (スズキ条件)。

【0059】

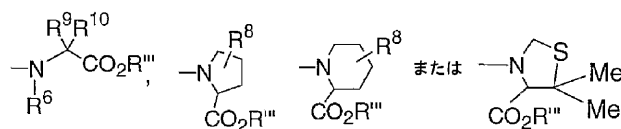
或いは、式 (IIa) の化合物を、これもスズキ条件下で、式 (VII) の化合物とカップリングさせて、式 (III) のビフェニル化合物を与えることもできる。式 (VI) の化合物を次に方法 B により、場合により酸触媒 (例えば、 HCl) の存在下における式 (III) の化合物と式 (V) の化合物との反応により、製造することができる。

【0060】

場合により N , N' - ジイソプロピルカルボジイミドの如きカップリング剤の存在下における式 (VI) [式中、 R' は H である] の化合物と式 (VII) [式中、 $\text{R}^{4'}$ は

【0061】

【化8】



【0062】

である]のアミノ酸誘導体とのさらなる反応が中間体を与え、それを塩基性条件、例えば LiOH 、 THF 、および水、下で加水分解するか（ここで R''' はアルキルである）、または H_2 および適当な触媒を用いて水素化して（ここで R''' はベンジルである）、式（I）の本発明の化合物を与える。

10

【0063】

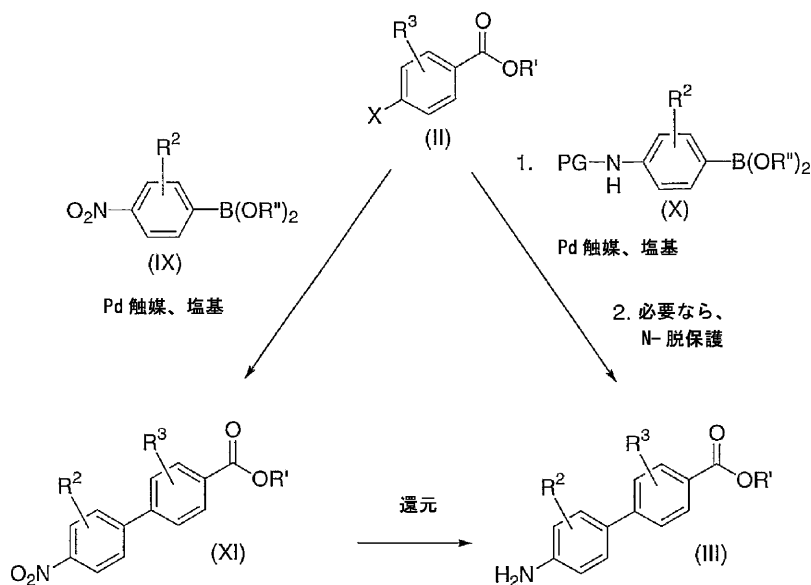
方法Bで使用される式（III）の中間体も反応スキーム2に概略記述される変法により製造することができる。

【0064】

【化9】

反応スキーム2

（III）の別の製造方法



20

30

$\text{R}' = \text{H}$ またはアルキル

$\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$, または I

$\text{R}'' = \text{H}$ またはアルキルであり、或いは2個の R'' が一緒に結合されて $(\text{R}''\text{O})_2\text{B}$ が環断片を生成することができる

PG = 場合により存在する保護基

40

【0065】

例えば、式（II）の化合物をスズキ条件下（Pd触媒および塩基）で式（IX）のニトロフェニルボロン酸誘導体とカップリングさせて式（XI）の化合物を与えることができる。式（XI）の中間体の還元（例えば、 H_2 Pd/Cまたは Fe/HCl ）が式（III）のアミノビフェニル化合物を与えることができる。或いは、式（II）の化合物を式（X）の保護されたアミノボロン酸誘導体とカップリングさせて、保護基の除去後に、式（III）の中間体を与えることができる。

【0066】

式（I）の化合物の製造は反応スキーム3に示されているように方法Cにより行うこともできる。

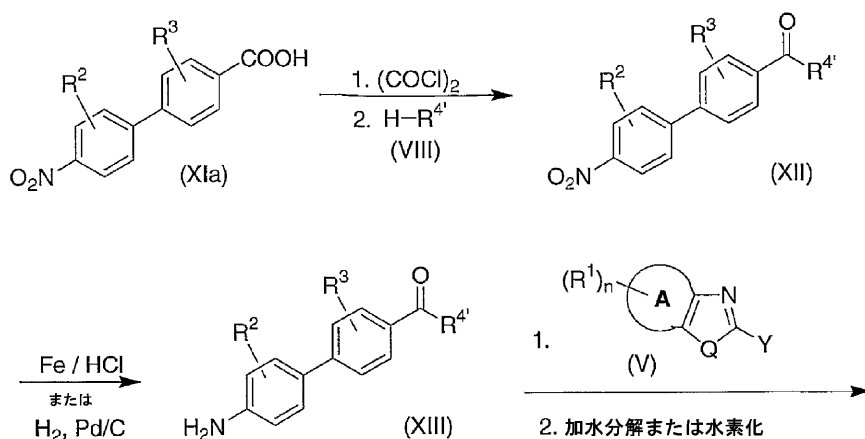
50

【0067】

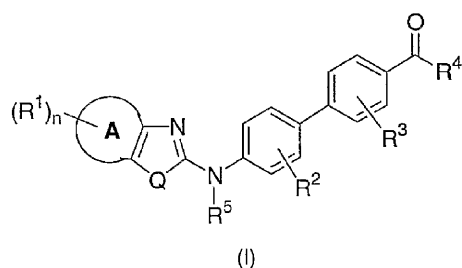
【化10】

反応スキーム3

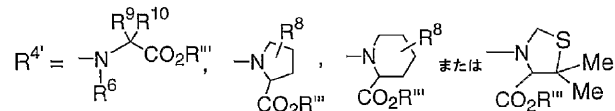
方法C



10

Y = Cl, Br, I, SO₂アルキル

Q = O, S

R^{'''} = H, アルキル、またはベンジル

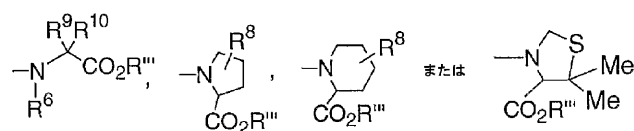
20

【0068】

この経路では、式 (X I a) のニトロビフェニル化合物を、(X I a) から対応する酸クロリドへの転化 (例えば、(C O C l) ₂ を用いる) およびその後の場合により塩基の存在下における式 (V I I I) [式中、R ⁴ は

【0069】

【化11】



30

【0070】

である] のアミノ酸誘導体とのカップリングにより、式 (X I I) 化合物に転化する。或いは、カップリング剤、例えばジシクロヘキシルジカルボジイミドまたは他の標準的カップリング剤、の存在下において (X I a) および (V I I I) を反応させることにより、式 (X I I) の化合物を製造することもできる。式 (X I I) の化合物中のニトロ基を次に、例えば、H ₂ および P d / C または F e / H C l を用いて還元して、中間体である式 (X I I I) の化合物を製造する。酸触媒 (例えば、H C l) の存在下における (X I I I) と式 (V) の化合物との反応、およびその後の反応スキーム 1 の通りの加水分解または水素化が式 (I) の本発明の化合物を与える。

40

【0071】

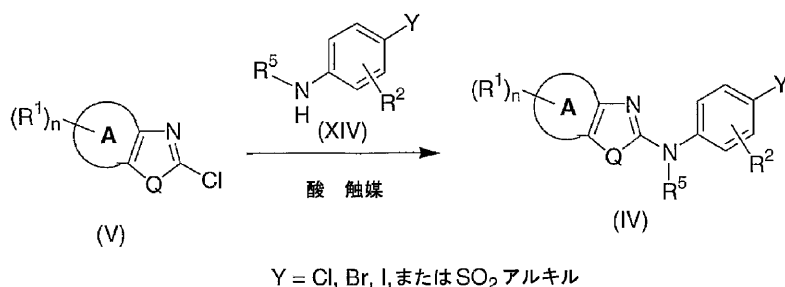
式 (I V) の化合物は反応スキーム 4 に説明されている通りにして、例えば酸条件 (例えば、n-ブタノール中 H C l) 下での 90 ° C における式 (X I V) のアニリンと式 (V) の中間体との反応により、製造される。

反応スキーム4

【0072】

50

【化 1 2】

反応スキーム 4

10

【0073】

本発明の具体的な態様は下記の実施例および表 1-7 に見られる。これらの実施例および表に記載された化合物は本発明を代表することが意図され、そして発明の範囲は実施例の範囲により限定されないことは理解されよう。当業者は、本発明を開示された構造、物質、組成物および方法に関して変更して実施できることを理解するであろうし、そしてそのような変更は本発明の範囲内にあるとみなされる。

【0074】

本発明の化合物の製造

【0075】

20

質量スペクトル

化学的イオン化質量スペクトル (CI-MS) は、J アンド W (J & W) DB-5 カラム (0.25 μ m コーティング; 30 m x 0.25 mm) を有するヒューレット・パッカード (Hewlett Packard) 5890 ガスクロマトグラフを装備したヒューレット・パッカード 5989A 質量分光計を用いて、得られた。イオン源は 250 °C に保たれそしてスペクトルは 50 から 800 amu に 1 回の走査当たり 2 秒間で走査された。

【0076】

液体クロマトグラフィー-電子噴霧質量スペクトル (LC-MS) データは、四要素ポンプ、254 nm に設定された可変波長検知器、YMC プロ (pro) C-18 カラム (2 x 23 mm, 120 Å)、および電子噴霧イオン化のあるフィニガン (Finnigan) LCQ イオンデータトラップを装備したヒューレット・パッカード 1100 HPLC を用いることにより、得られた。スペクトルは 120 から 1200 amu に源内のイオン数に応じた可変イオン時間を用いて走査させた。溶離剤は A: 0.02 % TFA を有する水中の 2 % アセトニトリル、および B: 0.018 % TFA を有する水中の 2 % アセトニトリル。3.5 分間にわたる 1.0 mL/分の流速における 10 % B から 95 % B への勾配溶離を、95 % B における 0.5 分間の初期保持および 0.5 分間の最終保持と共に使用した。合計実施時間は 6.5 分間であった。以下に提示される実施例および表には、LC-MS データが HPLC 保持時間 (ret. time) と共に示されている。

30

40

【0077】

NMR スペクトル

普遍的な一次元 NMR 分光法を 300 MHz または 400 MHz バリアン・マーキュリー プラス (Varian Mercury-plus) 分光計上で行った。試料をケンブリッジ・アイソトープ・ラブズ (Cambridge Isotope Labs) から得られた重水素を含む溶媒の中に溶解させ、そして 5 mm ID ウィルマド (Wilmaad) NMR 管に移した。スペクトルは 293 °K において得られた。化学シフトは ppm 目盛りで記録されそして適当な溶媒信号、¹H スペクトルに関しては例えば DMSO-d₆ に関する 2.49 ppm、CD₃CN に関する 1.93 ppm、CD₃OD に関する 3.30 ppm、CD₂Cl₂ に関する 5.32 ppm および CDCl₃

50

$^3_3$ に関する7.26 ppm;並びに $^{13}_1$ Cスペクトルに関してはに関する39.5 ppm、 CD_3CN に関する1.3 ppm、 CD_3OD に関する49.0 ppm、 CD_2Cl_2 に関する53.8 ppmおよび $CDCl_3$ に関する77.0 ppm、と照合された。

【0078】

略語および頭文字語

下記の略語がこの開示全体にわたり使用される時には、それらは下記の意味を有する：

Ala	アラニン	
Biotage ^(R)	バイオテージ・インコーポレーテッド／ダイアックス・コーポレーション (Biotage Inc. / Dyax Corp.) からの装置を用いる中圧シリカゲルクロマトグラフィー	10
$CDCl_3$	重水素を含むクロロホルム	
Celite ^(R)	セライト・コーポレーション (Celite Corp.) から得られた珪藻土濾過剤	
DCE	ジクロロエタン	
DCM	ジクロロメタン	
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド	20
DMSO	ジメチルスルホキシド	
ee	エナンチオマー過剰率	
EI-MS	電子衝撃-質量分光法	
h	時間	
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー	
Ile	イソロイシン	
LC-MS	液体クロマトグラフィー-質量分光法	
Leu	ロイシン	
min	分間	
MS	質量分光法	30
NMR	核磁気共鳴	
Phe	フェニルアラニン	
p.o.	経口的に	
Pro	プロリン	
rt	室温	
THF	テトラヒドロフラン	
TLC	薄層クロマトグラフィー	
TFA	トリフルオロ酢酸	
Val	バリン	

ここに記載された方法を用いることにより、本発明の化合物を製造することができる。

40

【実施例】

【0079】

以下の実施例はここに記載された方法をさらに説明するために示すが、本発明の範囲を如何なる方法でも限定するものとみなすべきでない。

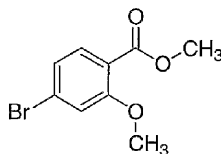
【0080】

中間体の製造式 (I I) の化合物

中間体 I I-1 : 4-ブロモ-2-メトキシ安息香酸メチル

【0081】

【化 1 3】



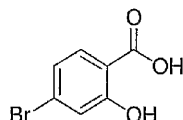
【0082】

段階 1. 4-ブロモ-2-ヒドロキシ安息香酸の製造

【0083】

10

【化 1 4】



【0084】

亜硝酸 t-ブチル (5.10 g, 49.5 ミリモル) を臭化銅 (II) (8.80 g, 39.4 ミリモル) の CH_3CN (50 mL) 中懸濁液に加え、そして反応混合物を氷浴中で 0°C に冷却した。4-アミノサリチル酸 (5.00 g, 32.7 ミリモル) を 30 分間にわたり小部分ずつ加えた。追加の CH_3CN (20 mL) を加え、そして反応混合物を 0°C において 2 時間にわたりそのまま攪拌した。反応混合物を 20% HCl (200 mL) 中に注ぎそして Et_2O (2 x 200 mL) で抽出した。一緒にした有機相を 20% HCl (2 x 100 mL) で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。残渣を Et_2O (300 mL) の中に溶解させそして 15% NaOH (2 x 150 mL) で抽出した。一緒にした水層を Et_2O (100 mL) で洗浄し、20% HCl で pH ~ 1 にし、そして Et_2O (3 x 200 mL) で抽出した。一緒にした有機相を MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。生じた固体を CHCl_3 と共に粉碎しそして濾過により集め、2.5 g (35%) の標記化合物を結晶性固体として生成した。その物質をさらなる同定または精製なしに使用した。

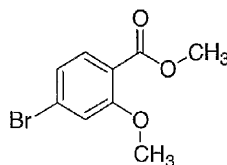
20

30

段階 2. 4-ブロモ-2-メトキシ安息香酸メチルの製造

【0085】

【化 1 5】



【0086】

4-ブロモ-2-ヒドロキシ安息香酸 (1.00 g, 4.61 ミリモル) をアセトン (25 mL) の中に溶解させ、そしてヨードメタン (1.15 mL, 18.4 ミリモル) および K_2CO_3 (2.55 g, 18.4 ミリモル) を加えた。反応物を一晩にわたり加熱還流した。室温に冷却したら、反応混合物を濾過し、そして濾液を真空中で濃縮した。粗製物質フラッシュクロマトグラフィー (Biotage (R) カラム; 10% EtOAc / ヘキサン類) により精製して、0.955 g (85%) の所望する生成物を黄色油として生成した。LC/MS m/z 245.0 (MH^+) ; 保持時間 3.13 分間。 ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 3.84 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.62 (d, 1H).

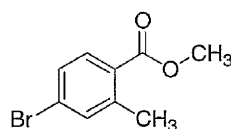
40

中間体 I I - 2: 4-ブロモ-2-メチル安息香酸メチル

50

【0087】

【化16】



【0088】

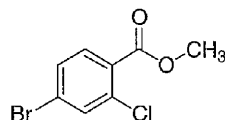
4-ブロモ-2-メチル安息香酸 (2.00 g, 9.30 ミリモル) を塩化アセチル (1.70 mL, 23.9 ミリモル) のメタノール (30 mL) 中溶液に加えた。混合物を室温において3日間にわたりそのまま攪拌し、そして次に真空中で濃縮した。これが1.96 g (92%) の標記化合物を淡褐色油として与えた。¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 2.61 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.38–7.42 (m, 2H), 7.78 (d, 1H).

10

中間体 I I - 3 : 4-ブロモ-2-クロロ安息香酸メチル

【0089】

【化17】



20

【0090】

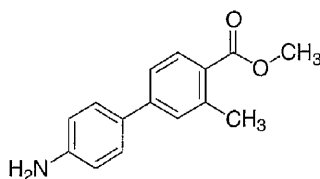
4-ブロモ-2-クロロ安息香酸 (1.00 g, 4.25 ミリモル) を塩化アセチル (1.70 mL, 23.9 ミリモル) のメタノール (30 mL) 中溶液に加えた。混合物を室温において3日間にわたりそのまま攪拌し、そして次に真空中で濃縮した。これが0.84 g (80%) の標記化合物を与えた。¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 3.85 (s, 3H), 7.51 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.78 (d, 1H).

式 (I I I) の中間体化合物の製造

中間体 I I I - 1 : 4'-アミノ-3-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル

【化18】

30

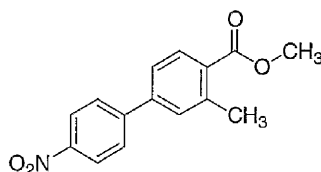


【0091】

段階 1. 3-メチル-4'-ニトロビフェニル-4-カルボン酸メチルの製造

【0092】

【化19】



40

【0093】

4-ブロモ-2-メチル安息香酸メチル (1.00 g, 4.37 ミリモル) および4-ニトロフェニル硼酸 (2.91 g, 17.5 ミリモル) のトルエン (12 mL) 中溶液に Na₂CO₃ (3.70 g, 34.9 ミリモル)、ジクロロメタンとの塩化1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (I I) 錯体 (0.71 g, 0.87 ミリモル)、1, 4-ジオキサン (6 mL)、および

50

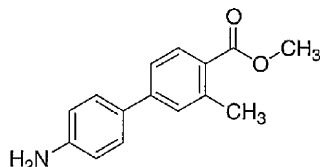
水 (6 mL) を加えた。混合物を 3 時間にわたり加熱還流しそして次に室温に放冷した。混合物を EtOAc および水で希釈し、そして有機層を単離し、MgSO₄ 上で乾燥し、そして真空中で濃縮した。物質をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 25% EtOAc) により精製して、1.32 g (89%) の標記化合物を生成した。GC/MS m/z 271 (M⁺) ; 保持時間 13.00 分間。¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 2.65 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.52 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 8.11 (d, 1H), 8.30–8.39 (m, 2H).

段階 2. 4'-アミノ-3-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチルの製造

【0094】

【化20】

10



【0095】

鉄粉 (1.04 g, 18.6 ミリモル) を 3-メチル-4'-ニトロビフェニル-4-カルボン酸メチル (0.63 g, 1.9 ミリモル) のエタノール (20 mL) 中溶液に加えた。濃 HCl (0.93 mL, 1.9 ミリモル) を加え、そして混合物を 3 時間にわたり加熱還流した。室温に冷却したら、混合物を Celite^(R) のパッドを通して濾過し、そして濾液を真空中で濃縮した。物質をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 33% EtOAc) により精製して、0.338 g (75%) の標記化合物を生成した。LC/MS m/z 242.3 (MH⁺) ; 保持時間 2.27 分間。¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 2.81 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.83 (d, 2H), 7.41–7.51 (m, 4H), 7.85 (d, 1H).

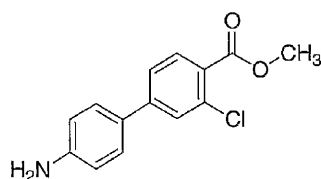
20

中間体 III-2 : 4'-アミノ-3-クロロビフェニル-4-カルボン酸メチル

【0096】

【化21】

30



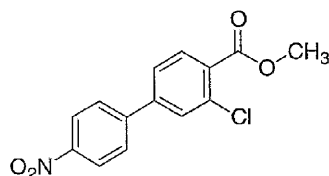
【0097】

段階 1. 3-クロロ-4'-ニトロビフェニル-4-カルボン酸メチルの製造

【0098】

【化22】

40



【0099】

4-ブロモ-2-クロロ安息香酸メチル (0.40 g, 1.6 ミリモル) および 4-ニトロフェニル硼酸 (0.67 g, 4.0 ミリモル) のトルエン (8 mL) 中溶液に Na₂CO₃ (1.02 g, 9.62 ミリモル)、ジクロロメタンとの塩化 1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) 錯体 (0.03 g, 0.03 ミリモル)、1,4-ジオキサン (4 mL)、および水

50

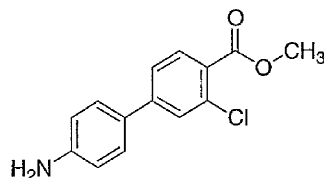
(4 mL)を加えた。混合物を3時間にわたり加熱還流しそして次に室温に放冷した。混合物をEtOAcおよび水で希釈し、そして有機層を単離し、MgSO₄上で乾燥し、そして真空中で濃縮した。物質をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中25% EtOAc）により精製して、0.275 g (59%)の標記化合物を生成した。¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 3.98 (s, 3H), 7.58 (d, 2H), 7.68–7.82 (m, 3H), 7.97 (d, 1H), 8.33 (d, 1H).

段階2. 4'-アミノ-3-クロロビフェニル-4-カルボン酸メチルの製造

【0100】

【化23】

10



【0101】

鉄粉(0.99 g, 17.7 ミリモル)を3-クロロ-4'-ニトロビフェニル-4-カルボン酸メチル(0.64 g, 1.8 ミリモル)のエタノール(15 mL)中溶液に加えた。濃HCl(0.88 mL, 1.8 ミリモル)を加え、そして混合物を3時間にわたり加熱還流した。室温に冷却したら、混合物をCelite^(R)のパッドを通して濾過し、そして濾液を真空中で濃縮した。物質をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中33% EtOAc）により精製して、0.453 g (98%)の標記化合物を生成した。LC/MS m/z 262.4 (MH⁺); 保持時間2.39 分間。¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 3.99 (s, 3H), 6.78 (d, 2H), 7.41–7.46 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.88 (d, 1H).

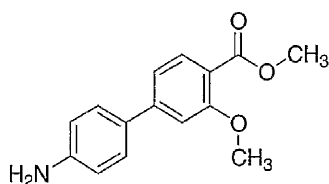
20

中間体III-3: 4'-アミノ-3-メトキシビフェニル-4-カルボン酸メチル

【0102】

【化24】

30



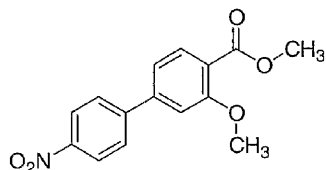
【0103】

段階1. 3-メトキシ-4'-ニトロビフェニル-4-カルボン酸メチルの製造

【0104】

【化25】

40



【0105】

4-プロモ-2-メトキシ安息香酸メチル(0.95 g, 3.9 ミリモル)および4-ニトロフェニル硼酸(1.29 g, 7.75 ミリモル)のトルエン(10 mL)中溶液にNa₂CO₃(1.85 g, 17.4 ミリモル)、ジクロロメタンとの塩化1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)

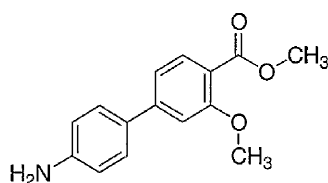
50

錯体 (0.06 g, 0.08 ミリモル)、1, 4-ジオキサン (5 mL)、および水 (5 mL) を加えた。混合物を3時間にわたり加熱還流しそして次に室温に放冷した。混合物を EtOAc および水で希釈し、そして有機層を単離し、MgSO₄ 上で乾燥し、そして真空中で濃縮した。物質をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 25% EtOAc) により精製して、0.675 g (61%) の標記化合物を生成した。LC/MS m/z 287.9 (MH⁺) ; 保持時間 3.14 分間。

段階 2. 4'-アミノ-3-メトキシビフェニル-4-カルボン酸メチルの製造

【0106】

【化26】



10

【0107】

鉄粉 (0.58 g, 10 ミリモル) を 3-メトキシ-4'-ニトロビフェニル-4-カルボン酸メチル (0.38 g, 1.0 ミリモル) のエタノール (10 mL) 中溶液に加えた。濃 HCl (0.52 mL, 1.0 ミリモル) を加え、そして混合物を3時間にわたり加熱還流した。室温に冷却したら、混合物を Celite^(R) のパッドを通して濾過し、そして濾液を真空中で濃縮した。物質をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 33% EtOAc) により精製して、0.279 g (定量的収率) の標記化合物を生成した。LC/MS m/z 258.3 (MH⁺) ; 保持時間 1.65 分間。¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 3.81 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.78 (d, 2H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.80 (d, 1H) .

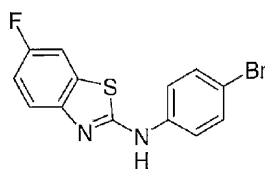
20

式 (IV) の中間体化合物の製造

中間体 IV-1 : N-(4-ブロモフェニル)-6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-アミン

【0108】

【化27】



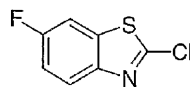
30

【0109】

段階 1. 2-クロロ-6-フルオロ-ベンゾチアゾールの製造

【0110】

【化28】



40

【0111】

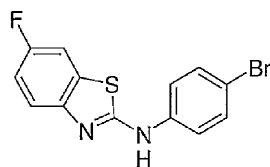
6-フルオロ-ベンゾチアゾール-2-チオールを塩化スルフリルで PCT/US 04/14036 に記載された工程により処理して所望する生成物を与え、それをさらなる精製なしに次の段階で使用した。EI-MS m/z 187 (M⁺) ; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.00 (m, 2H), 7.40 (m, 1H) .

段階 2. N-(4-ブロモフェニル)-6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-アミンの製造

50

【0112】

【化29】



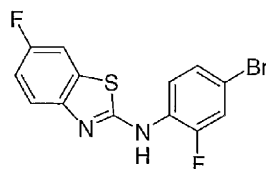
【0113】

2-クロロ-6-フルオロ-ベンゾチアゾール (0.65 g, 3.5 ミリモル) および 4-ブロモアニリン (0.61 g, 3.5 ミリモル) の n-ブタノール (6 mL) 中混合物を 60-70°C に窒素下で加熱して溶液を得、これにジオキサン中 4 M HCl (0.43 mL, 1.73 ミリモル) をゆっくり滴下した。反応混合物を次に 90°C に 18 時間にわたり加熱した。室温に冷却したら、反応混合物を減圧下で濃縮した。生じた固体をエタノールと共に粉碎しそして濾過により集めた。これが 0.98 g (88%) の標記化合物を与えた。LC/MS m/z 323.0 (MH⁺) ; 保持時間 3.74 分間。¹H NMR (CD₃OD) δ 7.10-7.30 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.58-7.61 (m, 3H).

中間体 IV-2 : N-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミン

【0114】

【化30】



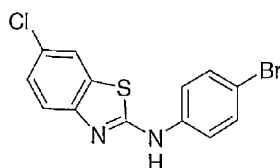
【0115】

以上で N-(4-ブロモフェニル)-6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミンの製造に関して記載された工程と同様な方法で、2-クロロ-6-フルオロ-ベンゾチアゾールおよび 2-フルオロ-4-ブロモアニリンと一緒に反応させて N-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミンを固体としてを与えた。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.50 (s, 1H), 8.60 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.20 (m, 1H).

中間体 IV-3 : N-(4-ブロモフェニル)-6-クロロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミン

【0116】

【化31】



【0117】

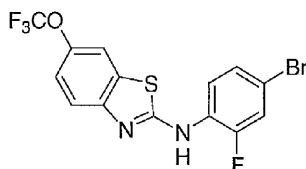
2,6-ジクロロベンゾチアゾール (0.71 g, 3.5 ミリモル) および 4-ブロモアニリン (0.61 g, 3.5 ミリモル) の n-ブタノール (6 mL) 中混合物を 60-70°C に窒素下で加熱して溶液を得、これに 4 M HCl のジオキサン (0.43 mL, 1.73 ミリモル) を次にゆっくり滴下した。反応混合物を次に 90°C に 18 時間にわたり加熱した。室温に冷却したら、反応混合物を減圧下で濃縮し

た。生じた固体をエタノールと共に粉碎しそして濾過により集めた。これが 1.09 g (93%) の標記化合物を与えた。 LC/MS m/z 339 (MH⁺) ; 保持時間 3.98 分間。 ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.31 (d, 1H), 7.42-7.58 (m, 5H), 7.61 (d, 1H) .

中間体 I V-4 : N-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミン

【0118】

【化32】



10

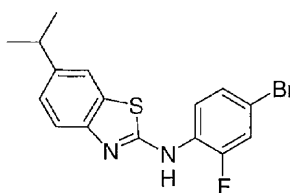
【0119】

この中間体の製造は米国特許第 2004/0224997 号明細書に記載されている。

中間体 I V-5 : N-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミン

【0120】

【化33】



20

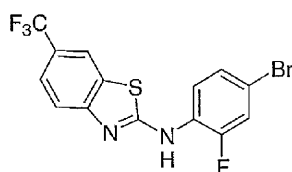
【0121】

この中間体の製造は米国特許第 2004/0224997 号明細書に記載されている。

中間体 I V-6 : N-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミン

【0122】

【化34】



30

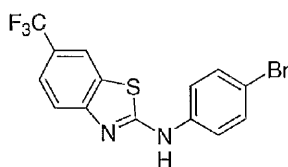
【0123】

この中間体の製造は米国特許第 2004/0224997 号明細書に記載されている。

中間体 I V-7 : N-(4-ブロモフェニル)-6-(トリフルオロメチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミン

【0124】

【化35】



40

【0125】

この中間体は米国特許第 2004/0224997 号明細書に記載された方法により製造

50

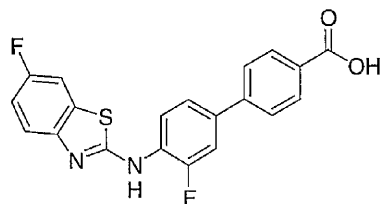
された。

方法 A による式 (V I) の中間体化合物の製造

中間体 V I - 1 : 3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-カルボン酸

【0126】

【化36】



10

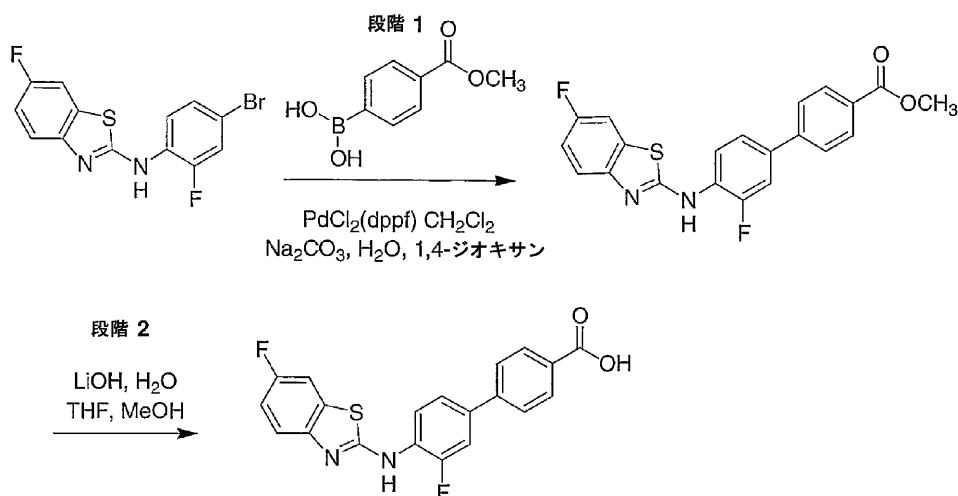
【0127】

3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-カルボン酸の製造は以下の反応スキーム5に記載されている。

【0128】

【化37】

反応スキーム5



20

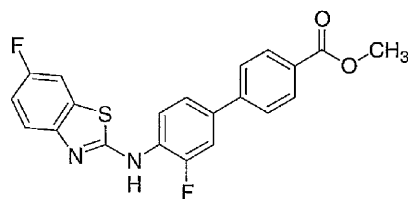
30

【0129】

段階1. 3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-カルボン酸メチルの製造

【0130】

【化38】



40

【0131】

反応スキーム5に示されているように、N-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミン(1.00 g, 2.93 ミリモル)および4-(メトキシカルボニルフェニル)ボロン酸(0.79 g, 4.40 ミリモル)のトルエン(10 mL)中混合物にNa₂CO₃(1.40 g, 13.2 ミリモル)、ジクロロメタンとの塩化1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)錯体(0.05 g, 0.06 ミリモル)、1,4

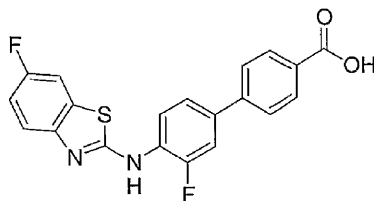
50

ージオキサン（5 mL）、および水（5 mL）を加えた。この混合物を一晩にわたり加熱還流した。室温に冷却したら、反応混合物を濾過し、そして固体を水（2 x 30 mL）およびメタノール（2 x 30 mL）で洗浄した。固体をアセトン／MeOH（2：1）から再結晶化させた。これが0.641 g（55％）の所望する生成物を灰白色固体として与えた。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 3.82（s, 3H）, 7.20（t, 1H）, 7.59–8.02（m, 8H）, 8.70（t, 1H）, 10.50（bs, 1H）.

段階2. 3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-カルボン酸の製造

【0132】

【化39】



【0133】

反応スキーム5に示されているように、3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-カルボン酸メチル（0.64 g, 1.6 ミリモル）をTHF（10 mL）、MeOH（10 mL）および水（5 mL）の中に懸濁させ、そしてLiOH（0.39 g, 16.2 ミリモル）を加えた。反応混合物を50°Cに溶解が達成されるまで加熱し、そして次に混合物を3日間わたり室温において攪拌した。反応混合物を1N HClでpH 4としそしてEtOAc（3 x 25 mL）で抽出した。一緒にした有機相を水（2 x 50 mL）および食塩水（50 mL）で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。これが0.518 g（84％）の所望する生成物灰を白色固体として与えた。LC/MS m/z 383.3（MH⁺）, 保持時間3.83 分間。

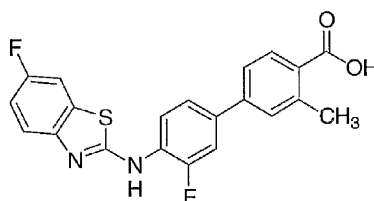
【0134】

¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 7.18（t, 1H）, 7.59–8.00（m, 8H）, 8.70（t, 1H）, 10.50（bs, 1H）, 12.95（bs, 1H）.

中間体VI-2: 3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メチルビフェニル-4-カルボン酸

【0135】

【化40】



【0136】

3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メチルビフェニル-4-カルボン酸の製造は以下の反応スキーム6に記載されている。

【0137】

10

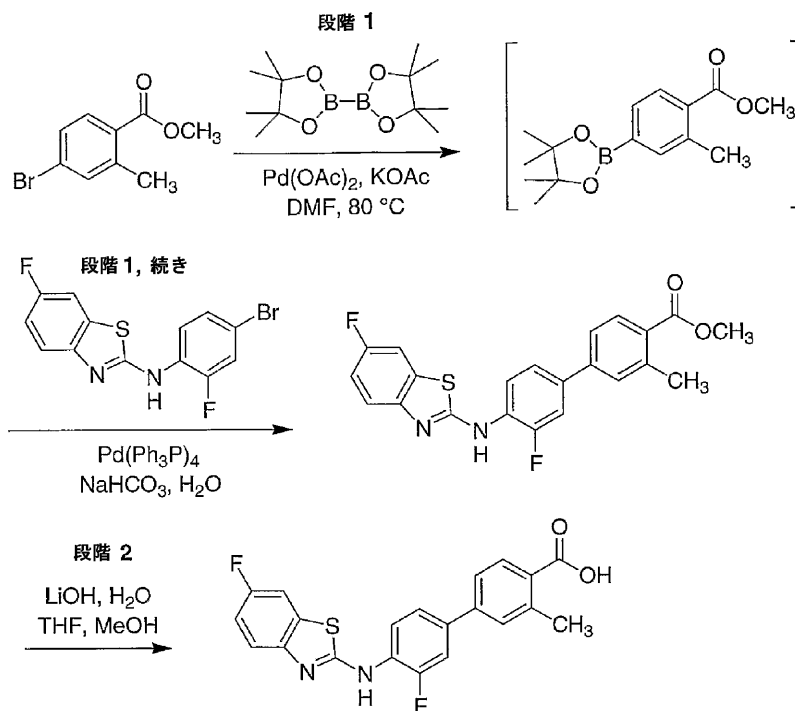
20

30

40

【化 4 1】

反応スキーム 6



10

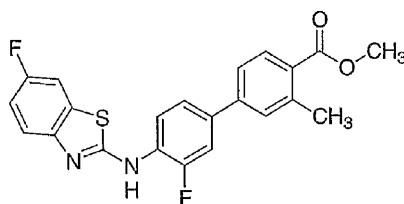
20

【0138】

段階 1. 3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチルの製造

【0139】

【化 4 2】



30

【0140】

反応スキーム 6 に示されているように、ビス(ピナコラト)ジボロン(0.55 g, 2.2 ミリモル)、4-ブロモ-2-メチル安息香酸メチル(0.50 g, 2.2 ミリモル)、酢酸パラジウム(II)(0.01 g, 0.07 ミリモル)、および KOAc(0.64 g, 6.6 ミリモル)の DMF(7.5 mL)中混合物をアルゴンを用いて 30 分間にわたり室温において脱気した。混合物を次に 80 °C に 4 時間にわたり加熱した。混合物を室温に冷却した後に、N-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミン(0.74 g, 2.2 ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.08 g, 0.07 ミリモル)、および飽和水性 NaHCO₃(5 mL)を加えた。混合物を 85 °C に一晩にわたり加熱した。混合物を氷水中に注ぎそして EtOAc で抽出した。一緒にした有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空中で濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中 20% EtOAc)により精製した。これが 0.345 g(39%)の標記化合物を与えた。LC/MS m/z 411.3 (MH⁺) ; 保持時間 4.15 分間。¹H NMR(400 MHz, CD₂Cl₂) δ 2.62(s, 3H), 3.90(s, 3H), 7.10(t, 1H), 7.39-7.53(m, 5H), 7.62-7.70(m, 1H), 7.99(

40

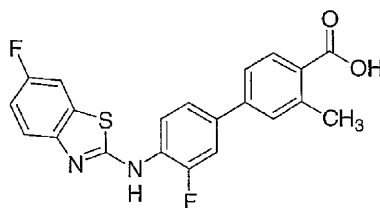
50

d, 1H), 8.58 (t, 1H).

段階2. 3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メチルビフェニル-4-カルボン酸の製造

【0141】

【化43】



10

【0142】

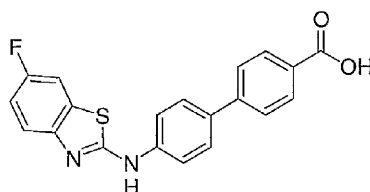
反応スキーム6に示されているように、3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル(0.38 g, 0.67 ミリモル)をTHF(5 mL)、MeOH(5 mL)、および水(2.5 mL)の中に懸濁させ、そしてNaOH(0.27 g, 6.7 ミリモル)を加えた。反応混合物を50°Cに3時間にわたり加熱した。室温に冷却したら、反応混合物を真空中で濃縮し、2N HClで酸性化し、そして生じた固体を濾過により集めた。これが0.33 g(定量的)の標記化合物を与えた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.62(s, 3H), 7.10(t, 1H), 7.49-7.58(m, 5H), 7.65-7.75(m, 1H), 8.10(d, 1H), 8.58(t, 1H), 10.85(br, 1H).

20

中間体VI-3: 4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-カルボン酸

【0143】

【化44】



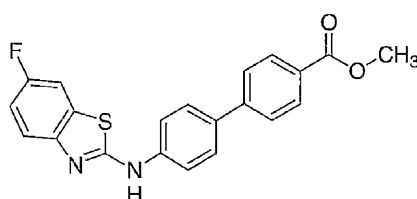
30

【0144】

段階1. 4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-カルボン酸メチルの製造

【0145】

【化45】



40

【0146】

ビス(ピナコラト)ジボロン(0.35 g, 1.4 ミリモル)、4-ブロモ安息香酸メチル(0.30 g, 1.4 ミリモル)、酢酸パラジウム(II)(0.01 g, 0.04 ミリモル)、およびKOAc(0.41 g, 4.2 ミリモル)のDMF(7.5 mL)中混合物をアルゴンを用いて30分間にわたり室温において脱気した。混合物を次に80°Cに4時間にわたり加熱した。混合物を室温に冷却した後に

50

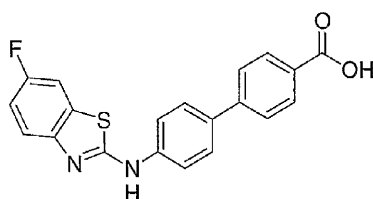
、N-（4-ブロモフェニル）-6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-アミン（0.45 g, 1.4 ミリモル）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.05 g, 0.04 ミリモル）、および飽和水性NaHCO₃（5 mL）を加えた。混合物を85°Cに一晩にわたり加熱した。室温に冷却したら、混合物をEtOAcで希釈した。一緒にした有機相を分離し、Na₂SO₄上で乾燥し、そして真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ヘキサン中25% EtOAc）による精製が0.094 g（18%）の標記化合物を生成した。LC/MS m/z 379.3（MH⁺）；保持時間3.87 分間。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）δ 3.93（s, 3H）, 7.05（t, 1H）, 7.39-7.81（m, 8H）, 8.03（d, 2H）.

10

段階2. 4'-[（6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル）アミノ]ビフェニル-4-カルボン酸の製造

【0147】

【化46】



20

【0148】

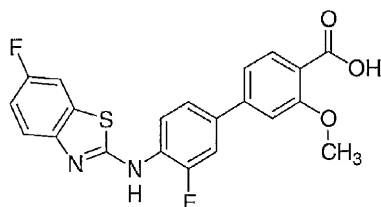
4'-[（6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル）アミノ]ビフェニル-4-カルボン酸メチル（94 mg, 0.25 ミリモル）をTHF（3 mL）, MeOH（3 mL）、および水（1.5 mL）の中に懸濁させ、そしてNaOH（0.10 g, 2.5 ミリモル）を加えた。反応混合物を50°Cに3時間にわたり加熱した。室温に冷却したら、反応混合物を真空中で濃縮し、2N HClで酸性化し、そして生じた固体を濾過により集めた。これが90 mg（99%）の標記化合物を与えた。LC/MS m/z 365.2（MH⁺）, 保持時間3.46 分間。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.08（t, 1H）, 7.49-7.80（m, 6H）, 7.82-8.01（m, 4H）, 10.75（br, 1H）.

30

中間体VI-4: 3'-フルオロ-4'-[（6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル）アミノ]-3-メトキシビフェニル-4-カルボン酸

【0149】

【化47】



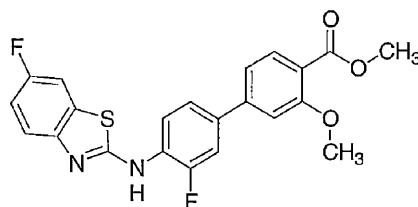
40

【0150】

段階1. 3'-フルオロ-4'-[（6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル）アミノ]-3-メトキシビフェニル-4-カルボン酸メチルの製造

【0151】

【化 4 8】



【0152】

10

ビス（ピナコラト）ジボロン（1.40 g, 5.51 ミリモル）、4-ブロモ-2-メトキシ安息香酸メチル（1.35 g, 5.51 ミリモル）、酢酸パラジウム（II）（0.04 g, 0.17 ミリモル）、および KOAc（1.62 g, 16.5 ミリモル）の DMF（10 mL）中混合物を 30 分間にわたり室温においてアルゴンを用いて脱気した。混合物を次に 80 °C に 4 時間にわたり加熱した。混合物を室温に冷却した後に、N-（4-ブロモ-2-フルオロフェニル）-6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミン（1.88 g, 5.51 ミリモル）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.19 g, 0.17 ミリモル）、および飽和水性 NaHCO₃（5 mL）を加えた。混合物 85 °C に一晩にわたり加熱した。混合物を氷水中に注ぎそして EtOAc で抽出した。一緒にした有機相を MgSO₄ 上で乾燥し、真空中で濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中 25 % EtOAc）により精製した。これが 0.431 g（18 %）の標記化合物を与えた。LC/MS m/z 427.3（MH⁺）、保持時間 3.82 分間。¹H

20

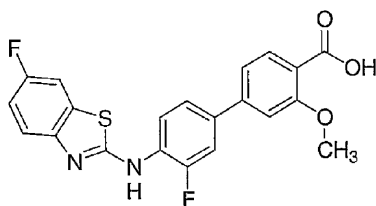
NMR（400 MHz, CD₂Cl₂）δ 3.81（s, 3H）、4.03（s, 3H）、7.19–7.23（m, 3H）、7.41–7.64（m, 4H）、7.82（d, 1H）、8.31（t, 1H）.

段階 2. 3'-フルオロ-4'-[（6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル）アミノ]-3-メトキシビフェニル-4-カルボン酸の製造

【0153】

【化 4 9】

30



【0154】

40

3'-フルオロ-4'-[（6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル）アミノ]-3-メトキシビフェニル-4-カルボン酸メチル（0.43 g, 1.01 ミリモル）を THF（10 mL）、MeOH（5 mL）および水（5 mL）の中に懸濁させ、そして NaOH（0.40 g, 10 ミリモル）を加えた。反応混合物を室温において 18 時間にわたり攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、2N HCl で酸性化し、そして生じた固体を濾過により集めた。これが 0.41 g（99 %）の標記化合物を淡褐色固体として与えた。LC/MS m/z 413.3（MH⁺）、保持時間 3.44 分間。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 3.91（s, 3H）、7.17（t, 1H）、7.24–7.29（m, 2H）、7.58–7.78（m, 5H）、8.63（t, 1H）、10.45（br, 1H）.

方法 B による式（VI）の中間体化合物の製造

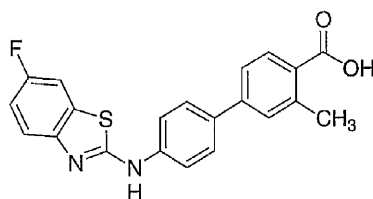
中間体 VI-5: 4'-[（6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル）ア

50

ミノ] - 3 - メチルビフェニル - 4 - カルボン酸

【 0 1 5 5 】

【 化 5 0 】



【 0 1 5 6 】

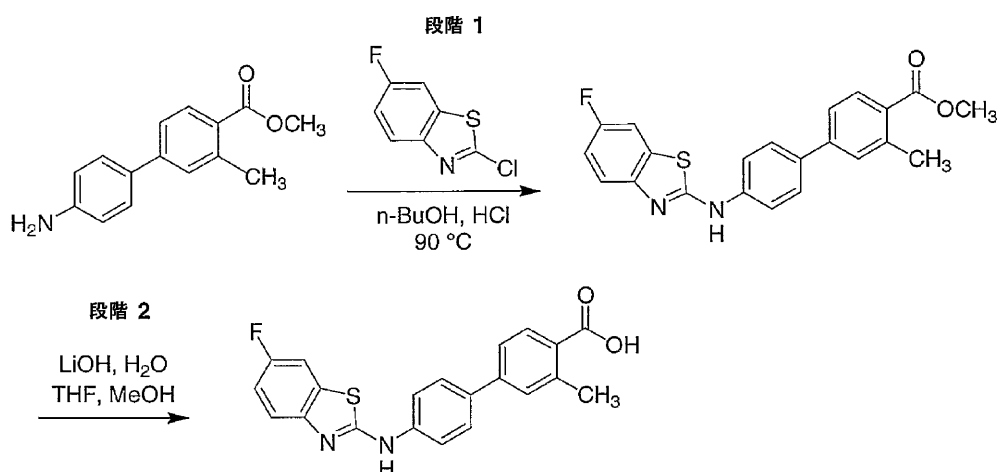
10

4' - [(6 - フルオロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3 - メチルビフェニル - 4 - カルボン酸の製造は以下の反応スキーム 7 に記載されている。

【 0 1 5 7 】

【 化 5 1 】

反応スキーム 7



20

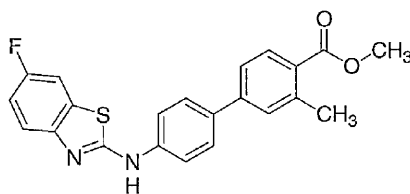
【 0 1 5 8 】

30

段階 1 . 4' - [(6 - フルオロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) アミノ] - 3 - メチルビフェニル - 4 - カルボン酸メチルの製造

【 0 1 5 9 】

【 化 5 2 】



【 0 1 6 0 】

40

反応スキーム 7 に示されているように、4' - アミノ - 3 - メチルビフェニル - 4 - カルボン酸メチル (0 . 3 4 g , 1 . 4 0 ミリモル) および 2 - クロロ - 6 - フルオロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール (0 . 2 6 g , 1 . 4 0 ミリモル) の n - ブタノール (4 mL) 中混合物を 6 0 - 7 0 ° C に加熱し、そして次に 1 , 4 - ジオキサン中 4 N H C l (0 . 1 6 mL , 0 . 6 3 ミリモル) を攪拌しながら滴下した。反応混合物を 9 0 ° C に 1 8 時間にわたり加熱した。室温に冷却したら、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をエタノールと共に粉碎しそして濾過により集めて、0 . 3 2 g (5 8 %) の標記化合物を薄黄色固体として生成した。LC / MS m / z 3 9 3 . 3 (M H ⁺) , 保持時間 4 . 0 2 分間。 ¹ H NMR (4 0 0 M H z , C D ₂ C l ₂)

δ 2 . 6 2 (s , 3 H) , 3 . 9 5 (s , 3 H) , 7 . 0 5 (t , 1 H)

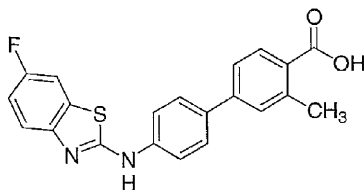
50

, 7.39-7.60 (m, 4H), 7.65 (s, 4H), 7.96 (d, 1H).

段階2. 4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メチルビフェニル-4-カルボン酸の製造

【0161】

【化53】



10

【0162】

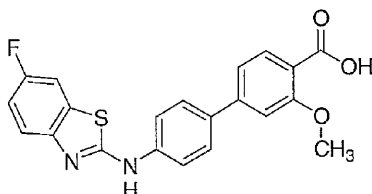
反応スキーム7に示されているように、4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル(0.25 g, 0.65 ミリモル)をTHF(5 mL)、MeOH(5 mL)および水(2.5 mL)の中に懸濁させ、そしてNaOH(0.26 g, 6.5 ミリモル)を加えた。反応混合物を50°Cに3時間にわたり加熱した。室温に冷却したら、反応混合物を真空中で濃縮し、2N HClで酸性化し、そして生じた固体を濾過により集めた。これが0.25 g(定量的)の標記化合物を与えた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.62 (s, 3H), 7.05 (t, 1H), 7.57-7.90 (m, 9H), 10.62 (br, 1H)

20

中間体VI-6: 4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メトキシビフェニル-4-カルボン酸

【0163】

【化54】



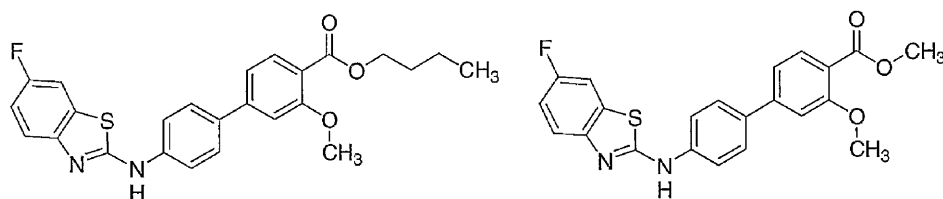
30

【0164】

段階1. 4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メトキシビフェニル-4-カルボン酸ブチルおよび4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メトキシビフェニル-4-カルボン酸メチルの製造

【0165】

【化55】



40

【0166】

4'-アミノ-3-メトキシビフェニル-4-カルボン酸メチル(0.27 g, 1.06 ミリモル)および2-クロロ-6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール(0.20 g, 1.06 ミリモル)のn-ブタノール(8 mL)中混合物を60-70°Cに加熱し、そして次に1,4-ジオキサン中4N HCl(0.12 mL, 0

50

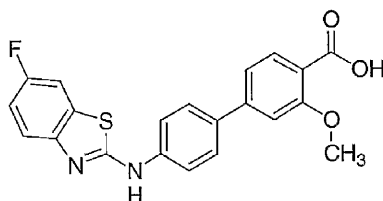
． 48 ミリモル) を攪拌しながら滴下した。反応混合物を 90 °C に 18 時間にわたり加熱した。室温に冷却したら、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 25% EtOAc) により精製して、0.209 g (44%) の 4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メトキシビフェニル-4-カルボン酸ブチル、および 0.132 g (30%) の 4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メトキシビフェニル-4-カルボン酸メチルを生成した。[LC/MS m/z 409.3 (MH⁺), 保持時間 = 3.67 min, m/z 451.3 (MH⁺), 保持時間 = 4.25 分間。¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 3.85 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.05-7.26 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.61-7.64 (m, 1H), 7.76 (s, 4H), 7.90 (d, 1H)] .

10

段階 2. 4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メトキシビフェニル-4-カルボン酸の製造

【0167】

【化56】



20

【0168】

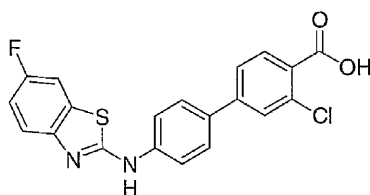
4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メトキシビフェニル-4-カルボン酸ブチル (0.30 g, 0.43 ミリモル) および 4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メトキシビフェニル-4-カルボン酸メチル (0.13 g, 0.25 ミリモル) を THF (6 mL)、MeOH (6 mL) および水 (3 mL) の中で一緒にし、そして次に NaOH (0.09 g, 2.1 ミリモル) を加えた。反応混合物を 50 °C に 3 時間にわたり加熱した。室温に冷却したら、反応混合物減圧下で濃縮し、酸性化し、そして生じた固体を濾過により集めた。これが 0.286 g (87%) の標記化合物を与えた。LC/MS m/z 395.2 (MH⁺), 保持時間 3.30 分間。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.90 (s, 3H), 7.12-7.33 (m, 3H), 7.61-7.90 (m, 7H), 10.62 (br, 1H) .

30

中間体 VI-7: 4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-クロロビフェニル-4-カルボン酸

【0169】

【化57】



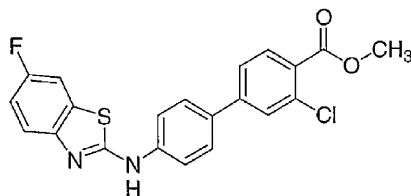
40

【0170】

段階 1. 4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-クロロビフェニル-4-カルボン酸メチルの製造

【0171】

【化 5 8】



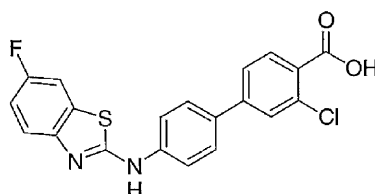
【0172】

4'-アミノ-3-クロロビフェニル-4-カルボン酸メチル (0.45 g, 1.7 ミリモル) および 2-クロロ-6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール (0.32 g, 1.7 ミリモル) の n-ブタノール (8 mL) 中混合物を 60-70 °C に加熱し、そして次に 1, 4-ジオキサン中 4N HCl (0.19 mL, 0.77 ミリモル) を攪拌しながら滴下した。反応混合物を 90 °C に 18 時間にわたり加熱した。室温に冷却したら、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をエタノールと共に粉碎し、そして固体を濾過により集めた。これが 0.399 g (56%) の標記化合物をベージュ色固体として与えた。LC/MS m/z 411 (MH⁺), 保持時間 4.03 分間。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.85 (s, 3H), 7.12 (t, 1H), 7.67-7.87 (m, 9H), 10.62 (br, 1H).

段階 2. 4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] - 3-クロロビフェニル-4-カルボン酸の製造

【0173】

【化 5 9】



【0174】

4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] - 3-クロロビフェニル-4-カルボン酸メチル (0.30 g, 0.71 ミリモル) を THF (5 mL)、MeOH (5 mL) および水 (2.5 mL) の中に懸濁させ、そして次に NaOH (0.28 g, 7.1 ミリモル) を加えた。反応混合物を 50 °C に 3 時間にわたり加熱した。室温に冷却したら、反応混合物を減圧下で濃縮し、酸性化し、そして生じた固体を濾過により集めた。これが 0.34 g (定量的) の標記化合物を与えた。LC/MS m/z 399.2 (MH⁺), 保持時間 3.53 分間。

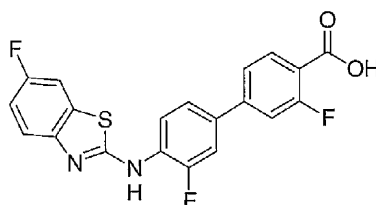
【0175】

方法 A による式 (VI) の中間体化合物の製造

中間体 VI-8: 3, 3'-ジフルオロ-4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] ビフェニル-4-カルボン酸

【0176】

【化 6 0】

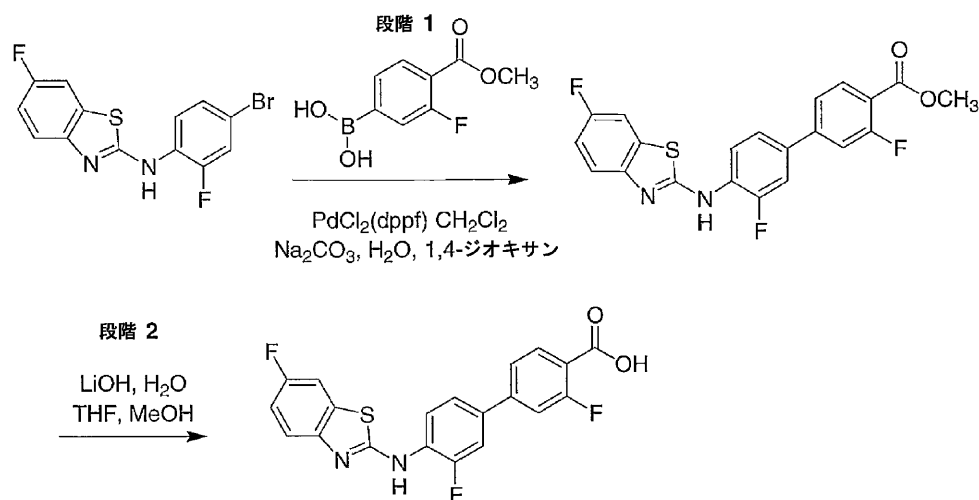


【0177】

3, 3'-ジフルオロ-4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-カルボン酸の製造は以下の反応スキーム8に記載されている。

【0178】

【化61】

反応スキーム8

10

20

【0179】

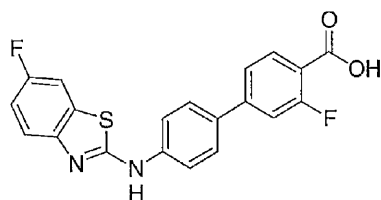
反応スキーム8に示されているように、中間体VI-1の製造で使用されたものと同様な方法を用いて、N-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-アミノおよび市販の[3-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]ボロン酸を出発物質として用いて中間体VI-8(3, 3'-ジフルオロ-4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-カルボン酸)を製造した。

中間体VI-9: 3-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-カルボン酸

30

【0180】

【化62】



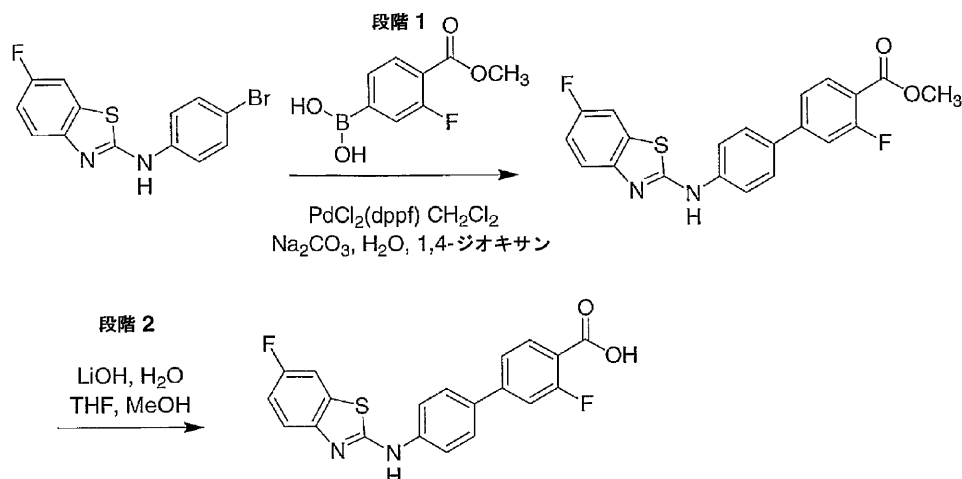
【0181】

3-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-カルボン酸の製造は以下の反応スキーム9に記載されている。

40

【0182】

【化 6 3】

反応スキーム 9

10

【0183】

反応スキーム 9 に示されているように、中間体 V I - 1 の製造で使用されたものと同様な方法を用いて、N - (4 - ブロモフェニル) - 6 - フルオロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - アミンおよび市販の [3 - フルオロ - 4 - (メトキシカルボニル) フェニル] ボロン酸を出発物質として用いて中間体 V I - 9 (3 - フルオロ - 4' - [(6 - フルオロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) アミノ] ビフェニル - 4 - カルボン酸) を製造した。

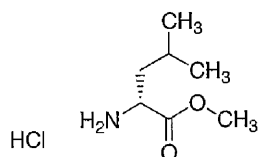
20

【0184】

式 (V I I) の化合物の製造中間体 V I I I - 1 : D - ロイシン酸メチル塩酸塩

【0185】

【化 6 4】



30

【0186】

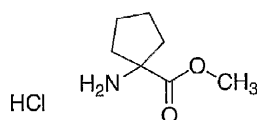
D - ロイシン (3.00 g, 22.9 ミリモル) を塩化アセチル (1.70 mL, 23.9 ミリモル) のメタノール (30 mL) 中溶液に加えた。反応混合物を 18 時間にわたりそのまま撹拌しそして次に減圧下で濃縮した。これが 3.8 g (91%) の標記化合物を与えた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0.99 (dd, 6H), 1.63 - 1.87 (m, 3H), 4.10 (dd, 1H), 3.81 (s, 3H)。

40

中間体 V I I I - 2 : 1 - アミノシクロペンタンカルボン酸メチル塩酸塩

【0187】

【化 6 5】



【0188】

1 - アミノシクロペンタンカルボン酸 (1.00 g, 7.74 ミリモル) を塩化アセチル (0.60 mL, 8.44 ミリモル) のメタノール (10 mL) 中溶液

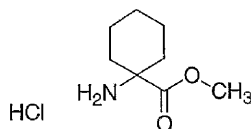
50

に加えた。反応混合物を18時間にわたりそのまま攪拌しそして次に減圧下で濃縮した。これが1.35 g (97%)の標記化合物を与えた。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.80–2.00 (m, 6H), 2.34–2.39 (m, 2H), 3.82 (s, 3H)。

中間体 V I I I – 3 : 1-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル塩酸塩

【0189】

【化66】



10

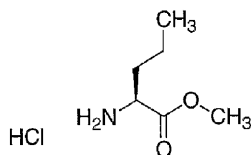
【0190】

1-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (1.00 g, 6.98 ミリモル) を塩化アセチル (0.60 mL, 8.44 ミリモル) のメタノール (10 mL) 中溶液に加えた。反応混合物を18時間にわたりそのまま攪拌しそして次に減圧下で濃縮した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.42–1.82 (m, 8H), 2.08–2.20 (m, 2H), 3.82 (s, 3H)。

中間体 V I I I – 4 : L-ノルバリン酸メチル塩酸塩

【0191】

【化67】



20

【0192】

L-ノルバリン (0.82 g, 6.98 ミリモル) を塩化アセチル (0.60 mL, 8.44 ミリモル) のメタノール (10 mL) 中溶液に加えた。反応混合物を18時間にわたりそのまま攪拌しそして次に減圧下で濃縮した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.0 (t, 3H), 1.35–1.50 (m, 2H), 1.80–2.00 (m, 2H), 3.82 (s, 3H)。

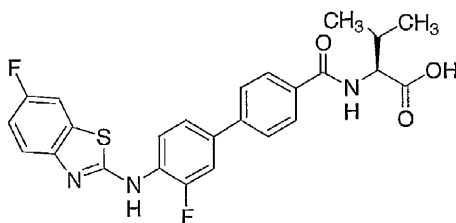
30

式 (I) の化合物の製造 1

実施例 1 : N-({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-バリン

【0193】

【化68】



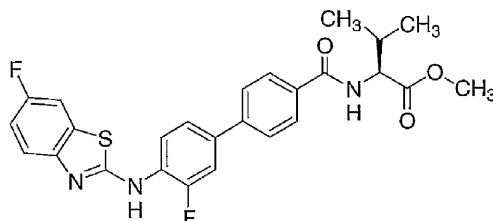
40

【0194】

段階 1. N-({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-バリン酸メチルの製造

【0195】

【化 6 9】



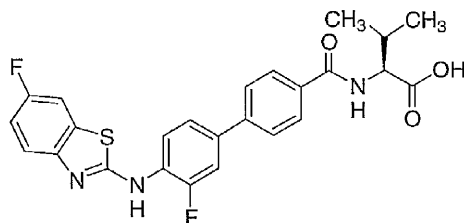
【0196】

3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-カルボン酸(0.084 g, 0.22 ミリモル)およびL-バリンメチルエステル塩酸塩(0.044 g, 0.26 ミリモル)をCH₂Cl₂(5 mL)の中に懸濁させ、そしてトリエチルアミン(0.04 mL, 0.26 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.0296 g, 0.22 ミリモル)、およびN,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.030 mL, 0.22 ミリモル)を加えた。DMF(2.0 mL)を加えて溶解を達成し、そして反応混合物を室温において一晩にわたり攪拌した。反応混合物をEtOAc(50 mL)で希釈しそして水(2 x 50 mL)および食塩水(50 mL)で洗浄した。一緒にした有機相をMgSO₄上で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー(Biotage^(R) システム; 30-40% EtOAc/ヘキサン類 勾配)により精製した。これが90.4 mg(83%)の所望する生成物を白色固体として与えた。

段階2. N-({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-バリンの製造

【0197】

【化 7 0】



【0198】

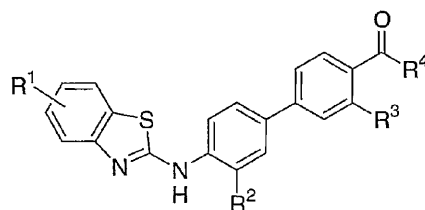
N-({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-バリン酸メチル(84.2 mg, 0.17 ミリモル)をTHF(2.5 mL)、MeOH(2.5 mL)および水(1 mL)の中に懸濁させ、そしてLiOH(40.7 mg, 1.70 ミリモル)を加えた。反応混合物を50°Cに2時間にわたり加熱した。室温に冷却したら、反応混合物を1N HClでpH 3にしそしてEtOAc(3 x 25 mL)で抽出した。一緒にした有機相を水(2 x 50 mL)および食塩水(50 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。これが72.3 mg(88%)の標記化合物を白色固体として与えた。LC/MS m/z 482.3 (MH⁺), 保持時間3.46 分間。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.99(dd, 6H), 2.19-2.24(m, 1H), 4.30(dd, 1H), 7.18(t, 1H), 7.60-7.84(m, 6H), 7.88(d, 2H), 8.42(d, 1H), 8.66(t, 1H), 10.42(s, 1H)。

上記の方法を用いることによりそして適切な出発物質で置換することにより、以下の表1aに挙げられた式(I)の化合物が同様に製造された。

【 0 1 9 9 】

【 表 1 】

表 1a. 式 (I) の化合物の製造実施例



実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	LC-MS 保持時間 (分)	LC-MS [M+H] ⁺	方法
1	6-F	F	H	L-Val-OH	3.46	482.3	A
2	6-F	H	H	L-Ala-OH	3.50	436.3	A
3	6-F	F	H	L-Ala-OH	3.55	454.3	A
4	6-F	H	H	L-Val-OH	3.72	464.3	A
5	6-F	H	Cl	L-Val-OH	3.46	498.2	B
6	6-F	F	CH ₃	L-Val-OH	3.47	496.2	A
7	6-F	F	OMe	L-Val-OH	3.60	512.4	A
8	6-F	H	H	L-Leu-OH	3.86	478.3	A
9	6-F	F	H	L-Leu-OH	3.93	496.3	A
10	6-F	H	OMe	L-Leu-OH	3.64	508.2	B
11	6-F	F	OMe	L-Leu-OH	3.75	526.4	A
12	6-F	H	Cl	L-Leu-OH	3.62	512.2	B

【 0 2 0 0 】

【表 2】

実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	LC-MS 保持時間 (分)	LC-MS [M+H] ⁺	方法
13	6-F	H	CH ₃	L-Leu-OH	3.55	492.2	B
14	6-F	F	CH ₃	L-Leu-OH	3.60	510.4	A
15	6-F	H	H	D-Leu-OH	3.48	478.2	A
16	6-F	F	H	D-Leu-OH	3.58	496.2	A
17	6-F	H	H	L-Ile-OH	3.52	478.2	A
18	6-F	F	H	L-Ile-OH	3.64	496.4	A
19	6-F	F	OMe	L-Ile-OH	3.75	526.4	A
20	6-F	H	H	L-Phe-OH	3.85	512.3	A
21	6-F	F	H	L-Phe-OH	3.93	530.2	A
22	6-F	H	OMe	L-Phe-OH	3.63	508.2	B
23	6-F	H	CH ₃	L-Phe-OH	3.51	526.2	A
24	6-F	F	CH ₃	L-Phe-OH	3.61	544.3	A
25	6-F	H	Cl	L-Phe-OH	3.60	546.1	B
26	6-F	H	H	L-Pro-OH	3.52	462.2	A
27	6-F	F	H	L-Pro-OH	3.58	480.2	A
28	6-F	H	OMe	L-Pro-OH	3.20	492.1	B
29	6-F	H	Cl	L-Pro-OH	3.32	496.1	B
30	6-F	H	CH ₃	L-Pro-OH	3.52	476.1	B
31	6-F	F	CH ₃	L-Pro-OH	3.31	494.3	A

10

20

30

【 0 2 0 1 】

【表 3】

表 1b. 表 1a 中の化合物に関する IUPAC 名称

実施例 番号	IUPAC 名称
1	<i>N</i> -({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-バリン
2	<i>N</i> -({4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-アラニン
3	<i>N</i> -({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-アラニン
4	<i>N</i> -({4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-バリン
5	<i>N</i> -({3-クロロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-バリン
6	<i>N</i> -({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メチルビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-バリン
7	<i>N</i> -({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メトキシビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-バリン
8	<i>N</i> -({4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-ロイシン
9	<i>N</i> -({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-ロイシン
10	<i>N</i> -({4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メトキシビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-ロイシン
11	<i>N</i> -({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メトキシビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-ロイシン
12	<i>N</i> -({3-クロロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-ロイシン
13	<i>N</i> -({4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メチルビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-ロイシン
14	<i>N</i> -({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メチルビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-ロイシン
15	<i>N</i> -({4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-D-ロイシン
16	<i>N</i> -({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-D-ロイシン

10

20

30

40

【表 4】

実施例 番号	IUPAC 名称
17	<i>N</i> -([4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル]カルボニル)-L-イソロイシン
18	<i>N</i> -([3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル]カルボニル)-L-イソロイシン
19	<i>N</i> -([3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メトキシビフェニル-4-イル]カルボニル)-L-イソロイシン
20	<i>N</i> -([4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル]カルボニル)-L-フェニルアラニン
21	<i>N</i> -([3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル]カルボニル)-L-フェニルアラニン
22	<i>N</i> -([4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メトキシビフェニル-4-イル]カルボニル)-L-フェニルアラニン
23	<i>N</i> -([4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メチルビフェニル-4-イル]カルボニル)-L-フェニルアラニン
24	<i>N</i> -([3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メチルビフェニル-4-イル]カルボニル)-L-フェニルアラニン
25	<i>N</i> -([3-クロロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル]カルボニル)-L-フェニルアラニン
26	1-([4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル]カルボニル)-L-プロリン
27	1-([3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル]カルボニル)-L-プロリン
28	1-([4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メトキシビフェニル-4-イル]カルボニル)-L-プロリン
29	1-([3-クロロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル]カルボニル)-L-プロリン
30	1-([4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メチルビフェニル-4-イル]カルボニル)-L-プロリン
31	1-([3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メチルビフェニル-4-イル]カルボニル)-L-プロリン

10

20

30

40

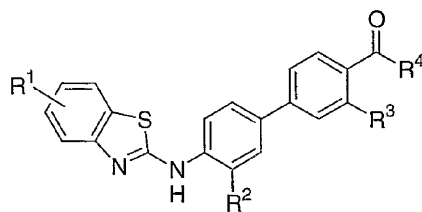
【0203】

上記の方法を用いることによりそして適切な出発物質で置換することにより、以下の表 2 a に挙げられた式 (I) の化合物が同様にして製造された。

【0204】

【表 5】

表 2a. 式 (I) の化合物の製造実施例



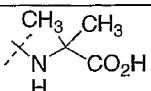
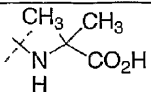
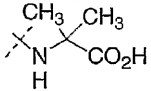
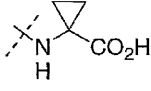
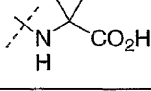
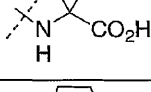
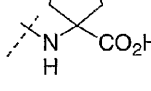
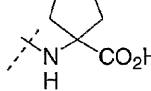
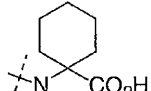
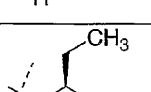
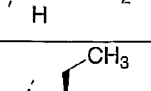
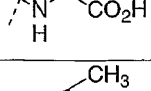
実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	LC-MS 保持時間 (分)	LC-MS [M+H] ⁺	方法
32	6-F	H	H		3.57	450.2	A
33	6-F	F	H		3.64	468.2	A
34	6-F	H	OCH ₃		3.35	480.1	B

10

20

【 0 2 0 5 】

【表 6】

実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	LC-MS 保持時間 (分)	LC-MS [M+H] ⁺	方法
35	6-F	H	Cl		3.30	484.1	B
36	6-F	H	CH ₃		3.24	464.2	B
37	6-F	F	CH ₃		3.28	482.3	A
38	6-F	H	H		3.48	448.2	A
39	6-F	F	H		3.23	466.3	A
40	6-F	F	OCH ₃		3.34	496.3	A
41	6-F	H	H		3.74	476.3	A
42	6-F	F	H		3.49	494.3	A
43	6-F	H	H		3.87	490.3	A
44	6-F	H	H		3.25	450.1	A
45	6-F	F	H		3.37	468.3	A
46	6-F	F	OCH ₃		3.50	498.4	A

10

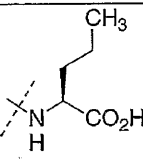
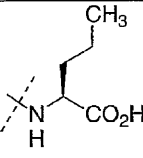
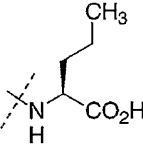
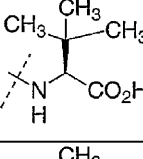
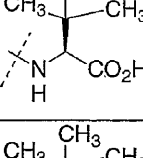
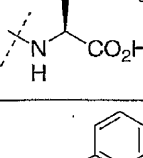
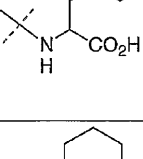
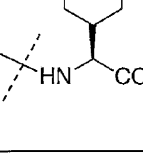
20

30

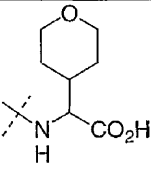
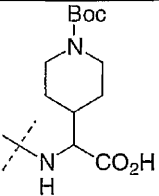
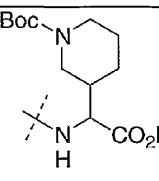
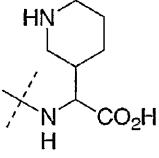
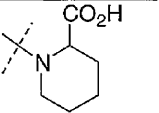
40

【 0 2 0 6 】

【表 7】

実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	LC-MS 保持時間 (分)	LC-MS [M+H] ⁺	方法
47	6-F	H	H		3.76	464.3	A
48	6-F	F	H		3.55	482.4	A
49	6-F	F	OCH ₃		3.63	512.3	A
50	6-F	H	H		3.52	478.2	A
51	6-F	F	H		3.63	496.3	A
52	6-F	F	OCH ₃		3.73	526.4	A
53	6-F	H	H		3.68	546.1	A
54	6-F	H	H		3.68	504.2	A

【表 8】

実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	LC-MS 保持時間 (分)	LC-MS [M+H] ⁺	方法
55	6-F	H	H		3.15	506.2	A
56	6-F	H	H		3.60	605.0	A
57	6-F	H	H		3.65	605.1	A
58	6-F	H	H		2.98	505.2	A
59	6-F	F	H		3.80	494.2	A

【 0 2 0 8 】

10

20

30

【表 9】

表 2b. 表 2a 中の化合物に関する IUPAC 名称

実施例 番号	IUPAC 名称
32	<i>N</i> -([4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル]カルボニル)-2-メチルアラニン
33	<i>N</i> -([3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル]カルボニル)-2-メチルアラニン
34	<i>N</i> -([4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メトキシビフェニル-4-イル]カルボニル)-2-メチルアラニン
35	<i>N</i> -([3-クロロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル]カルボニル)-2-メチルアラニン
36	<i>N</i> -([4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メチルビフェニル-4-イル]カルボニル)-2-メチルアラニン
37	<i>N</i> -([3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メチルビフェニル-4-イル]カルボニル)-2-メチルアラニン
38	1-([(4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル]カルボニル)アミノ]シクロプロパンカルボン酸
39	1-([(3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル]カルボニル)アミノ]シクロプロパンカルボン酸
40	1-([(3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メトキシビフェニル-4-イル]カルボニル)アミノ]シクロプロパンカルボン酸
41	1-([(4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル]カルボニル)アミノ]シクロペンタンカルボン酸
42	1-([(3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル]カルボニル)アミノ]シクロペンタンカルボン酸
43	1-([(4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル]カルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸
44	(2 <i>S</i>)-2-([(4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル]カルボニル)アミノ]ブタン酸
45	(2 <i>S</i>)-2-([(3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル]カルボニル)アミノ]ブタン酸
46	(2 <i>S</i>)-2-([(3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メトキシビフェニル-4-イル]カルボニル)アミノ]ブタン酸

10

20

30

40

【表 10】

実施例 番号	IUPAC 名称
47	<i>N</i> -(4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル)-L-ノルバリン
48	<i>N</i> -(3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル)-L-ノルバリン
49	<i>N</i> -(3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メトキシビフェニル-4-イル)カルボニル)-L-ノルバリン
50	<i>N</i> -(4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル)-3-メチル-L-バリン
51	<i>N</i> -(3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル)-3-メチル-L-バリン
52	<i>N</i> -(3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メトキシビフェニル-4-イル)カルボニル)-3-メチル-L-バリン
53	4-クロロ- <i>N</i> -(4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル)フェニルアラニン
54	(2 <i>S</i>)-シクロヘキシル[(4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル)アミノ]酢酸
55	[(4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル)アミノ](テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)酢酸
56	[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル][(4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル)アミノ]酢酸
57	[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル][(4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル)アミノ]酢酸
58	[(4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル)アミノ](ピペリジン-3-イル)酢酸
59	1-(3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル)ピペリジン-2-カルボン酸

10

20

30

【0210】

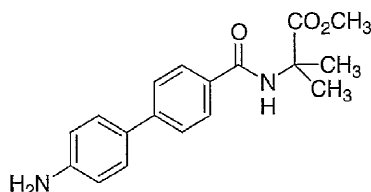
方法 C による式 (X I I I) の中間体化合物の製造

中間体 X I I I - 1 : $N - [(4' - \text{アミノビフェニル} - 4 - \text{イル}) \text{カルボニル}] - 2$
 - メチルアラニン酸メチル

40

【0211】

【化 71】



【0212】

$N - [(4' - \text{アミノビフェニル} - 4 - \text{イル}) \text{カルボニル}] - 2 - \text{メチルアラニン酸メ}$

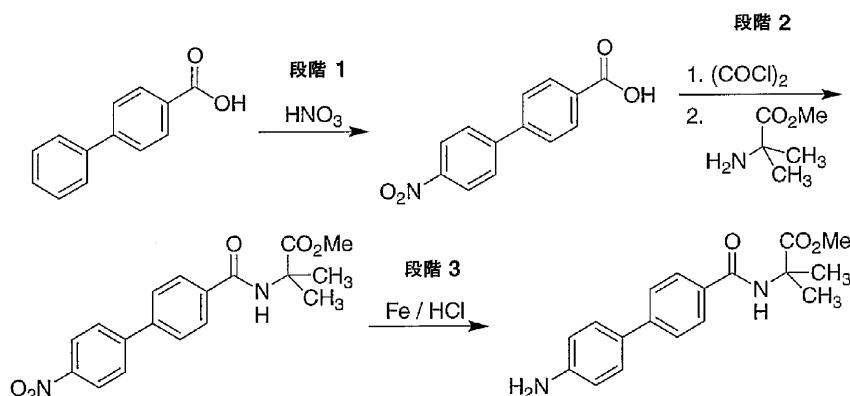
50

チルの製造は以下の反応スキーム 10 に記載されている。

【0213】

【化72】

反応スキーム 10



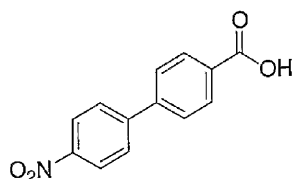
10

【0214】

段階 1. 4'-ニトロ-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸の製造

【0215】

【化73】



20

【0216】

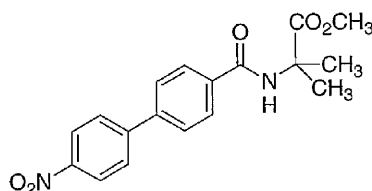
反応スキーム 10 に示されているように、氷冷硝酸に 4-ビフェニルカルボン酸 (9.4 g, 20.0 ミリモル) を加え、そして生じた混合物を氷-水浴中で 1 時間にわたり冷却しながら攪拌した。混合物を氷-水中に注ぎそして濾過した。集められた固体をエタノールの中に懸濁させそして 2 時間にわたり加熱還流した。混合物を熱時に濾過し、エタノールで洗浄しそして高真空下で乾燥して 4'-ニトロ-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸 (2.3 g, 47%) を与えた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.89 (d, 2 H), 8.01 (d, 2 H), 8.05 (d, 2 H), 8.31 (d, 2 H), 13.12 (d, 2 H)。

30

段階 2. 2-メチル-N-[(4'-ニトロビフェニル-4-イル)カルボニル]アミン酸メチルの製造

【0217】

【化74】



40

【0218】

反応スキーム 10 に示されているように、4'-ニトロ-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸 (4.66 g, 19.2 ミリモル) を塩化メチレン (110 mL) の中に溶解させ、そして次に塩化オキサリル (2.51 mL, 28.7 ミリモル) を、引き続き 3 滴の N,N-ジメチルホルムアミドを加えた。生じた混合物を室温において 45 分間にわたり攪拌し、減圧下で濃縮し、そしてさらに真空下で 30 分間にわたり乾

50

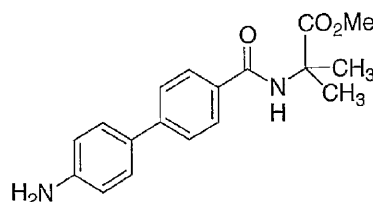
燥した。残渣を塩化メチレン（75 mL）の中に溶解させそして2-メチルアラニン酸メチル塩酸塩（3.83 g, 24.9 ミリモル）、塩化メチレン（75 mL）、およびトリエチルアミン（6.68 mL, 47.9 ミリモル）の氷冷混合物に滴下した。生じた溶液を室温において1時間にわたりそして次に55°Cにおいて2時間にわたり攪拌した。混合物を室温に放冷しそして次に1N 水性HCl溶液（5 mL）および水（2 x 20 mL）で洗浄した。有機層を分離し、乾燥し（MgSO₄）、そして減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（Biotage^(R)システム, 4:1 ヘキサン類/EtOAc）により精製して2-メチル-N-[(4'-ニトロビフェニル-4-イル)カルボニル]アラニン酸メチル（6.21 g, 95%）を与えた。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 1.73（s, 6 H）, 3.82（s, 3 H）, 6.89（broad s, 1 H）, 7.69（d, 2 H）, 7.77（d, 2 H）, 7.92（d, 2 H）, 8.31（d, 2 H）; LC-MS m/z 342.9（MH⁺）, 保持時間2.98分間。

10

段階3. N-[(4'-アミノビフェニル-4-イル)カルボニル]-2-メチルアラニン酸メチルの製造

【0219】

【化75】



20

【0220】

反応スキーム10に示されているように、2-メチル-N-[(4'-ニトロビフェニル-4-イル)カルボニル]アラニン酸メチル（1.59 g, 4.6 ミリモル）の85%エタノール（50 mL）中溶液に鉄粉（2.59 g, 46.4 ミリモル）および2 M 水性HCl溶液（2.32 mL, 4.6 ミリモル）を加えた。生じた混合物を2時間にわたり加熱還流した。混合物を次にCelite^(R)のパッドを通して濾過しそして減圧下で濃縮してN-[(4'-アミノビフェニル-4-イル)カルボニル]-2-メチルアラニン酸を黄色固体（2.48 g, 99%）として与えた。

30

【0221】

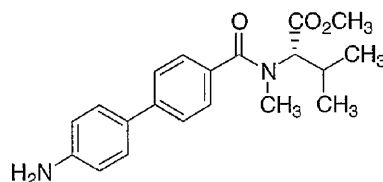
¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 1.44（s, 6 H）, 3.57（s, 3 H）, 5.33（broad s, 2 H）, 6.61（d, 2 H）, 7.41（d, 2 H）, 7.58（d, 2 H）, 7.83（d, 2 H）, 8.54（broad s, 1 H）; LC-MS m/z 313.2（MH⁺）, 保持時間1.54分間。

中間体XIII-2: N-[(4'-アミノビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-2-メチル-L-バリン酸メチル

40

【0222】

【化76】



【0223】

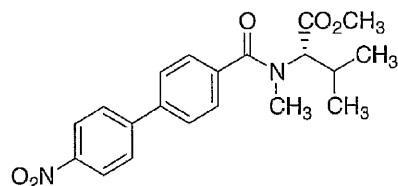
段階1. N-メチル-N-[(4'-ニトロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)カル

50

ボニル] - L - バリン酸メチルの製造

【0224】

【化77】



【0225】

10

4'-ニトロ-1, 1'-ビフェニル-4-カルボン酸 (0.50 g, 2.0 ミリモル) を塩化メチレン (25 mL) の中に溶解させ、そして次に塩化オキサリル (0.27 mL, 3.1 ミリモル) を、引き続き1滴のN, N-ジメチルホルムアミドを加えた。生じた混合物を50°Cに1時間にわたり加熱し、減圧下で濃縮し、そしてさらに真空下で30分間にわたり乾燥した。残渣を塩化メチレン (20 mL) の中に溶解させそしてN-メチル-L-バリン酸メチル塩酸塩 (0.48 g, 2.6 ミリモル)、塩化メチレン (50 mL)、およびトリエチルアミン (1.44 mL, 10.2 ミリモル) の氷冷混合物に滴下した。生じた溶液を氷上で1時間にわたりそして次に室温において一晚にわたり攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈しそして1 N 水性HCl溶液および食塩水で洗浄した。有機層を分離しそして減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage^(R) システム, 3:1 ヘキサン類/EtOAc) により精製してN-メチル-N-[(4'-ニトロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-バリン酸メチル (0.70 g, 92%) を与えた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.85 (dd, 3 H), 1.06 (dd, 3 H), 2.31 (m, 1 H), 3.02 (d, 3 H), 3.77 (d, 3 H), 3.94 (d, 0.5 H), 4.98 (d, 0.5 H), 7.52 (m, 2 H), 7.64 (m, 2 H), 7.72 (t, 2 H), 8.27 (d, 2 H); LC-MS m/z 371.2 (MH⁺), 保持時間3.27分間。

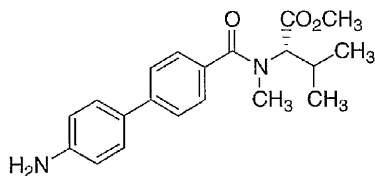
20

段階2. N-[(4'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-N-メチル-L-バリン酸メチルの製造

30

【0226】

【化78】



【0227】

40

N-メチル-N-[(4'-ニトロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-バリン酸メチル (0.70 g, 1.9 ミリモル) の85%エタノール (20 mL) 中溶液に鉄粉 (1.05 g, 18.9 ミリモル) および2 N 水性HCl溶液 (0.41 mL) を加えた。生じた混合物を2時間にわたり加熱還流した。混合物を次にCelite^(R) のパッドを通して濾過しそして減圧下で濃縮した。残渣を塩化メチレンの中に溶解させ、水および食塩水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄) そして減圧下で濃縮してN-[(4'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)-カルボニル]-N-メチル-L-バリン酸メチル (0.49 g, 76%) を与えた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0.85 (dd, 3 H), 1.06 (dd, 3 H), 2.35 (m, 1 H), 3.02 (d, 3 H), 3

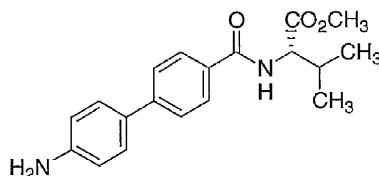
50

. 75 (d, 3 H), 4.05 (d, 0.5 H), 4.78 (d, 0.5 H), 6.78 (d, 2 H), 7.42 (m, 4 H), 7.63 (d, 2 H); LC-MS m/z 341.2 (MH^+), 保持時間 2.37 分間.

中間体 X I I I - 3: N-[(4'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-バリン酸メチル

【0228】

【化79】



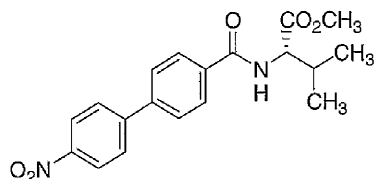
10

【0229】

段階 1. N-[(4'-ニトロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-バリン酸メチルの製造

【0230】

【化80】



20

【0231】

4'-ニトロ-1, 1'-ビフェニル-4-カルボン酸 (0.60 g, 2.4 ミリモル) を塩化メチレン (25 mL) の中に溶解させ、そして次に塩化オキサリル (0.32 mL, 3.7 ミリモル) を、引き続き 1 滴の N, N-ジメチルホルムアミドを加えた。生じた混合物を 50 °C に 1 時間にわたり加熱し、減圧下で濃縮し、そしてさらに真空下で 30 分間にわたり乾燥した。残渣を塩化メチレン (20 mL) の中に溶解させそして L-バリン酸メチル塩酸塩 (0.54 mg, 3.2 ミリモル)、塩化メチレン (25 mL)、およびトリエチルアミン (1.74 mL, 12.3 ミリモル) の氷冷混合物に滴下した。生じた溶液を氷上で 1 時間にわたりそして次に室温において一晩にわたり攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈しそして 1 N 水性 HCl 溶液および食塩水で洗浄した。有機層を分離しそして減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage^(R) システム, 2:1 ヘキサン類/EtOAc) により精製して N-[(4'-ニトロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-バリン酸メチル (0.70 g, 80%) を与えた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.06 (dd, 6 H), 2.38 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 4.52 (d, 1 H), 7.82 (d, 2 H), 7.91 (d, 2 H), 7.97 (d, 2 H), 8.33 (d, 2 H); LC-MS m/z 357.1 (MH^+), 保持時間 3.07 分間.

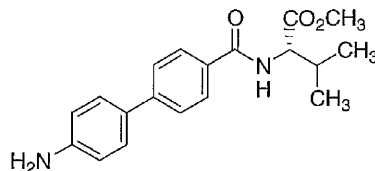
30

40

段階 2. N-[(4'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-バリン酸メチルの製造

【0232】

【化 8 1】



【0233】

N-[(4'-nitro-1,1'-biphenyl-4-yl)carbonyl]-L-valine methyl ester (0.70 g, 1.9 mmol) of 85% ethanol (20 mL) solution to iron powder (1.09 g, 19.6 mmol) and 2N aqueous HCl solution (1.0 mL) was added. The mixture was heated to reflux for 2 hours. The mixture was then passed through a Celite^(R) pad and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in dichloromethane, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄), and concentrated under reduced pressure to give N-[(4'-amino-1,1'-biphenyl-4-yl)carbonyl]-L-valine methyl ester (0.58 g, 90%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.03 (dd, 6 H), 2.26 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 4.48 (d, 1 H), 6.77 (d, 2 H), 7.43 (d, 2 H), 7.62 (d, 2 H), 7.83 (d, 2 H); LC-MS m/z 327.1 (MH⁺), retention time 2.27 min.

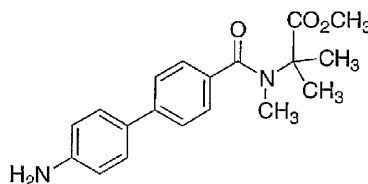
10

20

Intermediate X I I I - 4: N-[(4'-amino-1,1'-biphenyl-4-yl)carbonyl]-N, 2-dimethylalanine methyl ester

【0234】

【化 8 2】



30

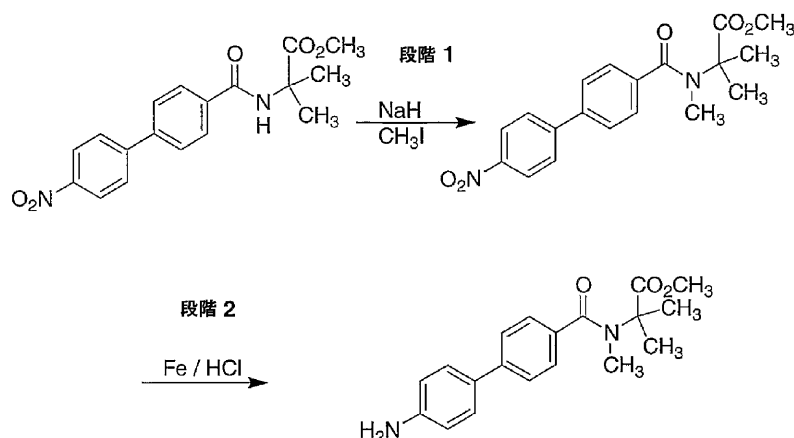
【0235】

N-[(4'-amino-1,1'-biphenyl-4-yl)carbonyl]-N, 2-dimethylalanine methyl ester is manufactured by the reaction scheme 11 described below.

【0236】

【化 8 3】

反応スキーム 11



40

【0237】

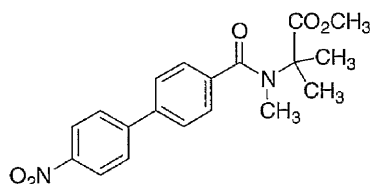
Stage 1. N, 2-dimethyl-N-[(4'-nitro-1,1'-biphenyl-4-yl)carbonyl]-N, 2-dimethylalanine methyl ester

50

] アラニン酸メチルの製造

【0238】

【化84】



10

【0239】

反応スキーム11に示されているように、2-メチル-N-[(4'-ニトロビフェニル-4-イル)カルボニル]アラニン酸メチル(1.32 g, 3.9 ミリモル)、水素化ナトリウム(117 mg, 4.6 ミリモル)、およびN,N-ジメチルホルムアミド(15 mL)の混合物を2時間にわたり室温において攪拌した。ヨードメタン(0.48 mL, 7.7 ミリモル)を加え、そして反応混合物を一晩にわたり室温において攪拌した。水(30 mL)を加え、そして混合物を酢酸エチル(2 x 10 mL)で抽出した。一緒にした抽出物を蒸発乾固し、そして粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー(Biotage^(R), 4:1 ヘキサン類/EtOAc)により

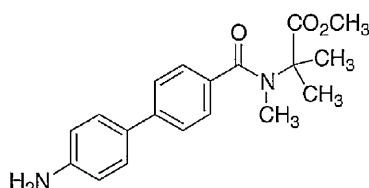
20

精製してN,2-ジメチル-N-[(4'-ニトロビフェニル-4-イル)カルボニル]-アラニン酸メチルを灰白色固体(1.29 g, 94%)として生成した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.47(s, 6 H), 2.93(s, 3 H), 3.58(s, 3 H), 7.52(d, 2 H), 7.84(d, 2 H), 7.98(d, 2 H), 8.30(d, 2 H); LC-MS m/z 356.9(MH⁺), 保持時間2.98分間。

段階2. N-[(4'-アミノビフェニル-4-イル)カルボニル]-N,2-ジメチルアラニン酸メチルの製造

【0240】

【化85】



30

【0241】

反応スキーム11に示されているように、N,2-ジメチル-N-[(4'-ニトロビフェニル-4-イル)カルボニル]アラニン酸メチル(1.92 g, 5.4 ミリモル)の85%エタノール(50 mL)中溶液に鉄粉(3.01 g, 53.88 ミリモル)および2 M 水性HCl溶液(2.69 mL, 5.4 ミリモル)を加えた。生じた混合物を2.5時間にわたり加熱還流した。混合物をCelite^(R)のパッドを通して濾過しそして減圧下で濃縮してN-[(4'-アミノビフェニル-4-イル)カルボニル]-N,2-ジメチルアラニン酸メチルを黄色固体(1.44 g, 82%)として与えた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.42(s, 6 H), 2.94(s, 3 H), 3.57(s, 3 H), 5.30(broad s, 2 H), 6.61(d, 2 H), 7.31-7.40(m, 4 H), 7.58(d, 2 H); LC-MS m/z 327.2(MH⁺), 保持時間1.84分間。

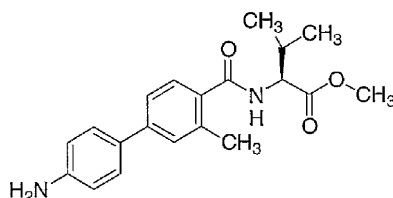
40

中間体XIII-5: N-[(4'-アミノ-3-メチルビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-バリン酸メチル

50

【0242】

【化86】



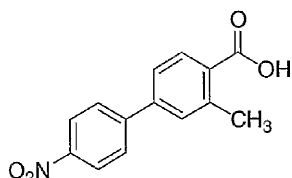
【0243】

段階1. 3-メチル-4'-ニトロビフェニル-4-カルボン酸の製造

10

【0244】

【化87】



【0245】

3-メチル-4'-ニトロビフェニル-4-カルボン酸メチル (0.70 g, 2.1 ミリモル) を THF (5 mL)、MeOH (5 mL) および水 (2.5 mL) の中に懸濁させ、そして NaOH (0.41 g, 10.3 ミリモル) を加えた。反応混合物を 50 °C に 3 時間にわたり加熱した。室温に冷却したら、反応混合物を真空中で濃縮しそして逆相 HPLC により精製して 0.498 g (94%) の標記化合物を与えた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.62 (s, 3 H), 7.62–7.68 (m, 2 H), 7.91–8.05 (m, 3 H), 7.18 (t, 1 H), 8.31 (d, 1 H).

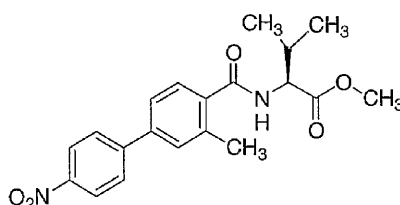
20

段階2. N-[(3-メチル-4'-ニトロビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-バリン酸メチルの製造

【0246】

30

【化88】



【0247】

3-メチル-4'-ニトロビフェニル-4-カルボン酸 (0.50 g, 1.0 ミリモル) を塩化メチレン (10 mL) の中に溶解させ、そして次に塩化オキサリル (0.25 mL, 0.29 ミリモル) を、引き続き 1 滴の DMF を加えた。生じた混合物を 50 °C において 45 分間にわたり攪拌しそして次に減圧下で濃縮した。残渣を塩化メチレン (5 mL) の中に溶解させそして L-バリンメチルエステル塩酸塩 (0.39 g, 2.3 ミリモル)、塩化メチレン (10 mL)、およびトリエチルアミン (1.08 mL, 7.75 ミリモル) の氷冷混合物に滴下した。生じた溶液を室温において 18 時間にわたり攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、そして残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 50% EtOAc) により精製した。これが 0.653 g (91%) の標記化合物を与えた。LC/MS m/z 370.9 (MH⁺), 保持時間 3.29 分間。¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 1.06 (dd, 6 H), 2.32–2.39 (m, 1 H), 2.55 (s, 3 H)

40

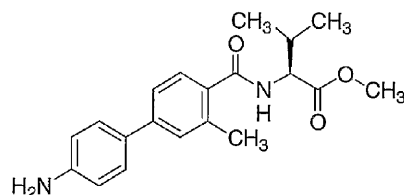
50

), 3.78 (s, 3H), 4.71–4.78 (m, 1H), 6.33 (d, 1H), 7.42–7.52 (m, 3H), 7.82 (d, 2H), 8.26 (d, 2H).

段階3. N-[(4'-アミノ-3-メチルビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-バリン酸メチルの製造

【0248】

【化89】



10

【0249】

鉄粉 (0.79 g, 14 ミリモル) を N-[(3-メチル-4'-ニトロビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-バリン酸メチル (0.65 g, 1.4 ミリモル) のエタノール (20 mL) 中溶液に加えた。濃 HCl (0.71 mL, 1.4

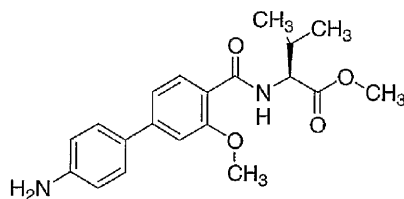
ミリモル) を加え、そして混合物を1時間にわたり加熱還流した。室温に冷却したら、混合物を Celite^(R) のパッドを通して濾過し、そして濾液を真空中で濃縮した。物質をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 33% EtOAc) により精製して、0.50 g (定量的) の標記化合物を生成した。LC/MS m/z 341.1 (MH⁺), 保持時間 2.19 分間。¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 1.06 (dd, 6H), 2.32–2.39 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.71–4.78 (m, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.78 (d, 2H), 7.38–7.44 (m, 5H).

20

中間体 X I I I-6: N-[(4'-アミノ-3-メトキシビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-バリン酸メチル

【0250】

【化90】



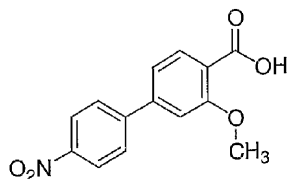
30

【0251】

段階1. 3-メトキシ-4'-ニトロビフェニル-4-カルボン酸の製造

【0252】

【化91】



40

【0253】

3-メトキシ-4'-ニトロビフェニル-4-カルボン酸メチル (0.35 g, 0.97 ミリモル) を THF (6 mL)、MeOH (6 mL) および水 (3 mL) の中に懸濁させ、そして NaOH (0.19 g, 4.9 ミリモル) を加えた。反応

50

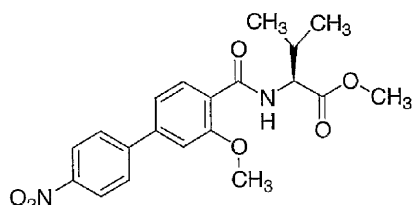
混合物を50℃に3時間にわたり加熱した。室温に冷却したら、反応混合物を減圧下で濃縮しそして2N HClで酸性化した。生じた固体を濾過により集めそして40℃真空オーブンの中で乾燥して、0.28 g (定量的)の標記化合物を生成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.90 (s, 3H), 7.35–7.41 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.36 (d, 2H).

段階2. N-[(3-メトキシ-4'-ニトロビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-バリン酸メチルの製造

【0254】

【化92】

10



【0255】

3-メトキシ-4'-ニトロビフェニル-4-カルボン酸 (0.28 g, 1.0 ミリモル)を塩化メチレン (10 mL)の中に溶解させ、そして次に塩化オキサリル (0.13 mL, 1.51 ミリモル)を、引き続き1滴のDMFを加えた。生じた混合物を50℃において45分間にわたり攪拌しそして次に減圧下で濃縮した。残渣を塩化メチレン (5 mL)の中に溶解させそしてL-バリンメチルエステル塩酸塩 (0.21 g, 1.2 ミリモル)、塩化メチレン (10 mL)、およびトリエチルアミン (0.57 mL, 4.1 ミリモル)の氷冷混合物に滴下した。生じた溶液を室温において18時間にわたり攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、そして残渣をカラムクロマトグラフィー (33% EtOAcヘキサン中)により精製した。LC/MS m/z 387.0 (MH⁺), 保持時間3.40 分間。¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 1.05 (t, 6H), 2.32–2.39 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.71–4.78 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 8.22–8.37 (m, 4H).

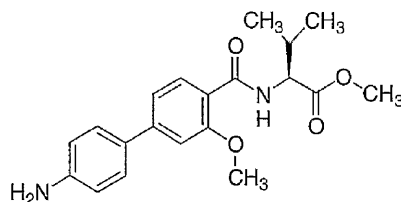
20

30

段階3. N-[(4'-アミノ-3-メトキシビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-バリン酸メチルの製造

【0256】

【化93】



40

【0257】

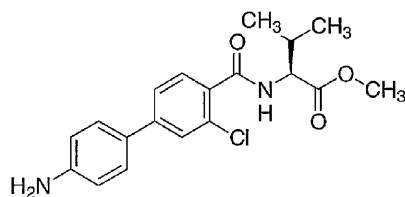
鉄粉 (0.35 g, 6.2 ミリモル)をN-[(3-メトキシ-4'-ニトロビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-バリン酸メチル (0.30 g, 0.62 ミリモル)のエタノール (10 mL)中溶液に加えた。濃HCl (0.31 mL, 0.62 ミリモル)を加え、そして混合物を1時間にわたり加熱還流した。室温に冷却したら、混合物をCelite (R)のパッドを通して濾過し、そして濾液を真空中で濃縮した。物質をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中33% EtOAc)により精製して、0.296 g (定量的)の標記化合物を生成した。LC/MS m/z 357.2 (MH⁺), 保持時間2.34 分間。

50

中間体 X I I I - 7 : N - [(4 ' - アミノ - 3 - クロロビフェニル - 4 - イル) カルボニル] - L - バリン酸メチル

【 0 2 5 8 】

【 化 9 4 】



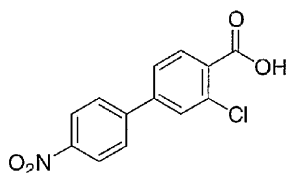
10

【 0 2 5 9 】

段階 1 . 3 - クロロ - 4 ' - ニトロビフェニル - 4 - カルボン酸の製造

【 0 2 6 0 】

【 化 9 5 】



20

【 0 2 6 1 】

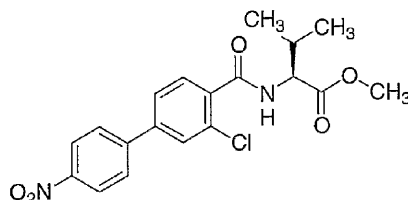
3 - クロロ - 4 ' - ニトロビフェニル - 4 - カルボン酸メチル (0 . 5 0 g , 1 . 4 ミリモル) を THF (6 mL) 、 MeOH (6 mL) および水 (3 mL) の中に懸濁させ、そして NaOH (0 . 2 7 g , 6 . 9 ミリモル) を加えた。反応混合物を 5 0 ° C に 3 時間 に わり 加熱した。室温に冷却したら、反応混合物を減圧下で濃縮しそして 2 N HCl で酸性化した。生じた固体を濾過により集めそして 4 0 ° C の真空オーブンの中で乾燥して、0 . 3 1 5 g (8 3 %) の標記化合物を生成した。 ¹ H NMR (4 0 0 MHz , DMSO - d₆) δ 7 . 8 1 - 8 . 1 0 (m , 5 H) , 8 . 2 1 - 8 . 3 8 (m , 2 H) .

段階 2 . N - [(3 - クロロ - 4 ' - ニトロビフェニル - 4 - イル) カルボニル] - L - バリン酸メチルの製造

30

【 0 2 6 2 】

【 化 9 6 】



40

【 0 2 6 3 】

3 - クロロ - 4 ' - ニトロビフェニル - 4 - カルボン酸 (0 . 3 1 g , 1 . 1 2 ミリモル) を塩化メチレン (1 0 mL) の中に溶解させ、そして次に塩化オキサリル (0 . 1 5 mL , 1 . 7 ミリモル) を、引き続き 1 滴の DMF を加えた。生じた混合物を 5 0 ° C において 4 5 分間にわたり攪拌しそして次に減圧下で濃縮した。残渣を塩化メチレン (5 mL) の中に溶解させそして L - バリンメチルエステル塩酸塩 (0 . 2 2 g , 1 . 3 ミリモル) 、塩化メチレン (1 0 mL) 、およびトリエチルアミン (0 . 6 2 mL , 4 . 5 ミリモル) の氷冷混合物に滴下した。生じた溶液を室温において 1 8 時間 に わり 攪拌しそして次に減圧下で濃縮した。残渣を EtOAc の中に入れ、シリカゲルの栓を通し、そして減圧下で濃縮した。これが 0 . 3 0 5 g (7 0 %) の標記化合物を与えた。 LC / MS m / z 3 9 0 . 9 (MH⁺) , 保持時間 3 . 3 0

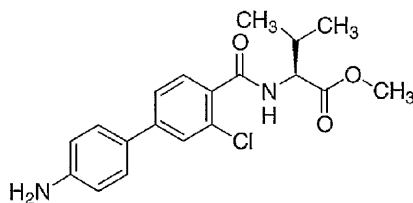
50

分間。 ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 1.06 (dd, 6H), 2.32–2.39 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.71–4.78 (m, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.76 (d, 2H), 7.58–7.80 (m, 5H), 8.35 (d, 2H).

段階3. N-[(4'-アミノ-3-クロロビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-バリン酸メチルの製造

【0264】

【化97】



10

【0265】

鉄粉 (0.44 g, 7.8 ミリモル) を N-[(3-クロロ-4'-ニトロビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-バリン酸 (メチル 0.30 g, 0.78 ミリモル) のエタノール (10 mL) 中溶液に加えた。濃 HCl (0.39 mL, 0.78 ミリモル) を加え、そして混合物を 3 時間にわたり加熱還流した。室温に冷却したら、混合物を Celite^(R) のパッドを通して濾過し、そして濾液を真空中で濃縮した。物質をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 33% EtOAc) により精製して、0.25 g (89%) の標記化合物を生成した。LC/MS m/z 361.2 (MH⁺), 保持時間 2.36 分間。 ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 1.06 (dd, 6H), 2.32–2.39 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.71–4.78 (m, 1H), 6.82 (d, 3H), 7.40–7.74 (m, 5H).

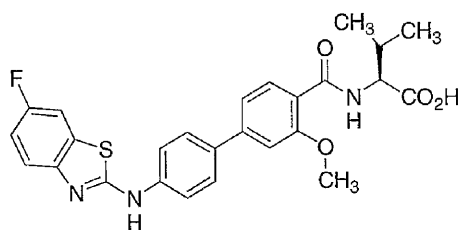
20

方法Cによる式(I)の化合物の製造

実施例60: N-({4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メトキシビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-バリン

【0266】

【化98】



30

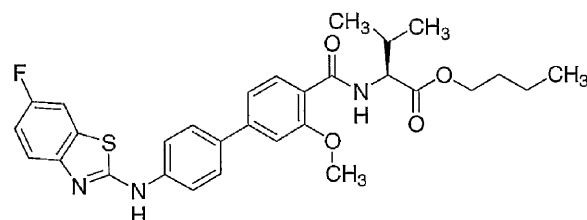
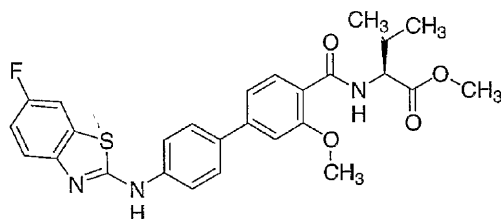
【0267】

段階1. N-({4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メトキシビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-バリン酸メチルおよび N-({4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メトキシビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-バリン酸ブチルの製造

40

【0268】

【化 9 9】



10

【0269】

N-〔(4'-アミノ-3-メトキシビフェニル-4-イル)カルボニル〕-L-バリン酸メチル(0.05 g, 0.14 ミリモル)、2-クロロ-6-フルオロベンゾチアゾール(0.03 g, 0.14 ミリモル)、および1-ブタノール(1.5 mL)の混合物を60-70°Cに加熱し、そして次に1, 4-ジオキサン中4N HCl(0.02 mL, 0.07 ミリモル)を攪拌しながら加えた。反応混合物を90°Cに18時間にわたり加熱した。室温に冷却したら、反応混合物を減圧下で濃縮しそしてHPLC(H₂O/0.1% TFA 中40-90% CH₃CNの勾配)により精製した。これが7 mg(10%)のN-〔(4'-〔(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ〕-3-メトキシビフェニル-4-イル)カルボニル〕-L-バリン酸メチルおよび39 mg(51%)のN-〔(4'-〔(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ〕-3-メトキシビフェニル-4-イル)カルボニル〕-L-バリン酸ブチルを与えた。

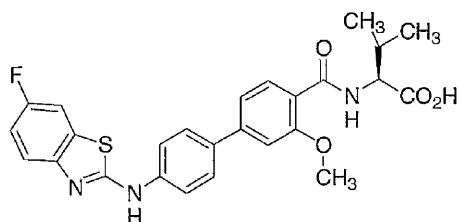
20

段階2. N-〔(4'-〔(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ〕-3-メトキシビフェニル-4-イル)カルボニル〕-L-バリンの製造

【0270】

【化100】

30



【0271】

N-〔(4'-〔(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ〕-3-メトキシビフェニル-4-イル)カルボニル〕-L-バリン酸ブチル(0.02 g, 0.03 ミリモル)をTHF(1 mL)、MeOH(1 mL)および水(0.5 mL)の中に懸濁させ、そして次にLiOH(0.01 g, 0.35 ミリモル)を加えた。反応混合物を50°Cに3時間にわたり加熱した。室温に冷却したら、反応混合物を減圧下で濃縮しそして2N HClで酸性化した。生じた固体を濾過により集めそしてHPLC(15-80% CH₃CNのH₂O/0.1% TFA 勾配)により精製して、19 mg(91%)の標記化合物を生成した。LC/MS m/z 494.1(MH⁺), 保持時間3.47 分間。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 1.06(d, 6H), 2.32-2.39(m, 1H), 4.10(s, 3H), 4.60(d, 1H), 7.05(t, 1H), 7.35-7.58(m, 4H), 7.60(d, 2H), 7.80(d, 2H)

40

50

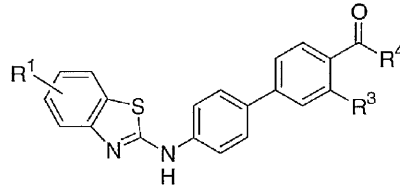
), 8.05 (d, 1H).

上記の方法を用いることによりそして適切な出発物質で置換することにより、以下の表3aに挙げられた式(I)の化合物が同様にして製造された。

【0272】

【表11】

表3a. 方法Cによる式(I)の化合物の製造実施例



10

実施例 番号	R ¹	R ³	R ⁴	LC-MS 保持時間 (分)	LC-MS [M+H] ⁺
60	6-F	OCH ₃	L-Val-OH	3.50	494.1
61	6-F	CH ₃	L-Val-OH	3.39	478.2
62	6-OCH ₃	CH ₃	L-Val-OH	3.21	490.2
63	H	CH ₃	L-Val-OH	3.24	460.2
64	6-i-Pr	CH ₃	L-Val-OH	3.65	502.2
65	6-Cl	CH ₃	L-Val-OH	3.59	494.2

20

【0273】

【表 1 2】

実施例 番号	R ¹	R ³	R ⁴	LC-MS 保持時間 (分)	LC-MS [M+H] ⁺
66	7-F	CH ₃	L-Val-OH	3.47	478.2
67	7-Cl	CH ₃	L-Val-OH	3.62	494.2
68	H	OCH ₃	L-Val-OH	3.37	476.1
69	H	H	L-Val-OH	3.39	446.2
70	H	H	D-Val-OH	3.21	446.2
71	6-Cl	OCH ₃	L-Val-OH	3.71	510.2
72	7-F	OCH ₃	L-Val-OH	3.56	494.2
73	7-Cl	OCH ₃	L-Val-OH	3.71	510.1
74	6-i-Pr	OCH ₃	L-Val-OH	3.77	518.2
75	H	Cl	L-Val-OH	3.36	480.2
76	6-i-Pr	Cl	L-Val-OH	3.73	522.2
77	6-Cl	Cl	L-Val-OH	3.67	550.9
78	7-F	Cl	L-Val-OH	3.53	498.1
79	7-Cl	Cl	L-Val-OH	3.68	514.1
80	H	OCH ₃	L-Leu-OH	3.87	490.3
81	6-OCH ₃	OCH ₃	L-Leu-OH	3.85	520.3
82	6-Cl	OCH ₃	L-Leu-OH	4.19	524.3
83	4-Cl, 6-F	OCH ₃	L-Leu-OH	4.21	542.1
84	6-NO ₂	OCH ₃	L-Leu-OH	3.98	535.0
85	6-(CH ₃)SO ₂	OCH ₃	L-Leu-OH	3.54	568.2
86	6-i-Pr	OCH ₃	L-Leu-OH	4.24	532.3

10

20

30

【 0 2 7 4 】

【表 1 3】

表 3b. 表 3a 中の 化合物の IUPAC 名称

実施例 番号	IUPAC 名称
60	<i>N</i> -([4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メトキシ ビフェニル-4-イル]カルボニル)-L-バリン
61	<i>N</i> -([4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メチルビ フェニル-4-イル]カルボニル)-L-バリン
62	<i>N</i> -([4'-[(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メチルビ フェニル-4-イル]カルボニル)-L-バリン
63	<i>N</i> -([4'-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルアミノ)-3-メチルビフェニル-4- イル]カルボニル)-L-バリン
64	<i>N</i> -([4'-[(6-イソプロピル-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3- メチルビフェニル-4-イル]カルボニル)-L-バリン
65	<i>N</i> -([4'-[(6-クロロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3- メチルビフェニル-4-イル]カルボニル)-L-バリン
66	<i>N</i> -([4'-[(7-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メチルビ フェニル-4-イル]カルボニル)-L-バリン
67	<i>N</i> -([4'-[(7-クロロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3- メチルビフェニル-4-イル]カルボニル)-L-バリン
68	<i>N</i> -([4'-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルアミノ)-3-メトキシビフェニル-4- イル]カルボニル)-L-バリン
69	<i>N</i> -([4'-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルアミノ)ビフェニル-4-イル]カルボ ニル)-L-バリン
70	<i>N</i> -([4'-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルアミノ)ビフェニル-4-イル]カル ボニル)-D-バリン
71	<i>N</i> -([4'-[(6-クロロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3- メトキシビフェニル-4-イル]カルボニル)-L-バリン
72	<i>N</i> -([4'-[(7-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メトキシ ビフェニル-4-イル]カルボニル)-L-バリン
73	<i>N</i> -([4'-[(7-クロロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3- メトキシビフェニル-4-イル]カルボニル)-L-バリン
74	<i>N</i> -([4'-[(6-イソプロピル-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メト キシビフェニル-4-イル]カルボニル)-L-バリン
75	<i>N</i> -([4'-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルアミノ)-3-クロロビフェニル-4- イル]カルボニル)-L-バリン

10

20

30

40

【表 1 4】

実施例 番号	IUPAC 名称
76	<i>N</i> -(3-クロロ-4'-[(6-イソプロピル-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル)-L-バリン
77	<i>N</i> -(3-クロロ-4'-[(6-クロロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル)-L-バリン
78	<i>N</i> -(3-クロロ-4'-[(7-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル)-L-バリン
79	<i>N</i> -(3-クロロ-4'-[(7-クロロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル)-L-バリン
80	<i>N</i> -(4'-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ)-3-メトキシビフェニル-4-イル)カルボニル)-L-ロイシン
81	<i>N</i> -(3-メトキシ-4'-[(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル)-L-ロイシン
82	<i>N</i> -(4'-[(6-クロロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メトキシビフェニル-4-イル)カルボニル)-L-ロイシン
83	<i>N</i> -(4'-[(4-クロロ-6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メトキシビフェニル-4-イル)カルボニル)-L-ロイシン
84	<i>N</i> -(3-メトキシ-4'-[(6-ニトロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル)-L-ロイシン
85	<i>N</i> -(3-メトキシ-4'-[(6-(メチルスルホニル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル)-L-ロイシン
86	<i>N</i> -(4'-[(6-イソプロピル-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3-メトキシビフェニル-4-イル)カルボニル)-L-ロイシン

10

20

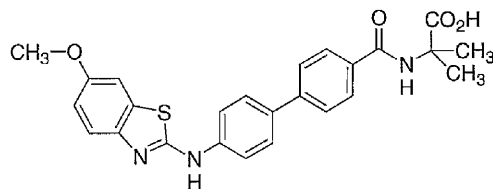
30

【0 2 7 6】

実施例 8 7 : $N - (\{ 4' - [(6 - \text{メトキシ} - 1 , 3 - \text{ベンゾチアゾール} - 2 - \text{イル}) \text{アミノ}] \text{ビフェニル} - 4 - \text{イル} \} \text{カルボニル}) - 2 - \text{メチルアラニン}$

【0 2 7 7】

【化 1 0 1】



40

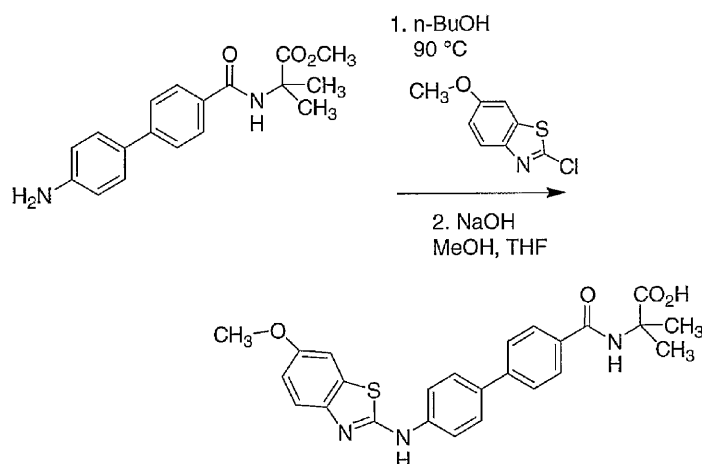
【0 2 7 8】

$N - (\{ 4' - [(6 - \text{メトキシ} - 1 , 3 - \text{ベンゾチアゾール} - 2 - \text{イル}) \text{アミノ}] \text{ビフェニル} - 4 - \text{イル} \} \text{カルボニル}) - 2 - \text{メチルアラニン}$ の製造は以下の反応スキーム 1 2 に記載されている。

【0 2 7 9】

【化 1 0 2】

反応スキーム 12



10

【0 2 8 0】

反応スキーム 12 に示されているように、N-[(4'-アミノビフェニル-4-イル)カルボニル]-2-メチルアラニン酸メチル (100 mg, 0.32 ミリモル)、2-クロロ-6-メトキシベンゾチアゾール (83 mg, 0.42 ミリモル、市販)、および 1-ブタノール (4.0 mL) の混合物を 90 °C に一晚にわたり加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させて粗製 N-({4'-[(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-2-メチルアラニン酸メチルを与えた; LC-MS m/z 476.2 (MH⁺), 保持時間 3.25 分間。

20

中間体であるアミノベンゾチアゾールをメタノール (0.4 mL) およびテトラヒドロフラン (0.4 mL) の中に溶解させた。水性 NaOH 溶液 (2 N, 0.64 mL, 1.28 ミリモル) を加え、そして混合物を室温において一晚にわたり攪拌した。混合物を濾過しそして濾液を分取逆相 HPLC (水/アセトニトリル 勾配, 0.1% TFA を含有) により精製して N-({4'-[(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-2-メチルアラニン (58 mg, 39%) を与えた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.47 (s, 6 H), 3.78 (s, 3 H), 6.95 (d, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.72-7.78 (m, 4 H), 7.88 (d, 2 H), 7.92 (d, 2 H), 8.47 (s, 1 H), 10.27 (s, 1 H); LC-MS m/z 462.5 (MH⁺), 保持時間 2.94 分間。

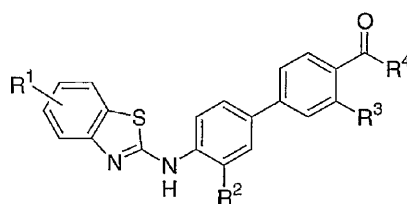
30

上記の方法を用いることによりそして適切な出発物質で置換することにより、以下の表 4a に挙げられた式 (I) 化合物が同様に製造された。

【0 2 8 1】

【表 1 5】

表 4a. 方法 C による式 (I) の化合物の製造実施例



実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	LC-MS 保持時間 (分)	LC-MS [M+H] ⁺
87	6-OMe	H	H		2.94	462.4
88	H	H	H		2.98	432.2
89	6-Cl	H	H		3.31	466.5
90	H	H	H		3.09	432.2
91	H	H	H		3.33	460.2

【0282】

【表 1 6】

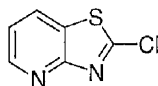
表 4b. 表 4a 中の化合物の IUPAC 名称

実施例 番号	IUPAC 名称
87	<i>N</i> -([4'-[(6-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル]カルボニル)-2-メチルアラニン
88	<i>N</i> -[4'-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルアミノ)ビフェニル-4-イル]カルボニル)-2-メチルアラニン
89	<i>N</i> -([4'-[(6-クロロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル]カルボニル)-2-メチルアラニン
90	<i>N</i> -[4'-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルアミノ)ビフェニル-4-イル]カルボニル)- <i>N</i> -メチル-L-アラニン
91	<i>N</i> -[4'-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルアミノ)ビフェニル-4-イル]カルボニル)- <i>N</i> -メチル-L-バリン

中間体 V-1 : 2-クロロ [1, 3] チアゾロ [4, 5-b] ピリジンの製造

【0283】

【化 1 0 3】

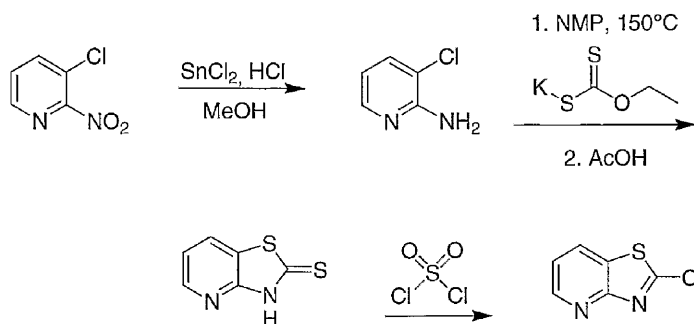


【0 2 8 4】

2-クロロ [1, 3] チアゾロ [4, 5-b] ピリジンの製造は以下の反応スキーム 13 に記載されている。

【0 2 8 5】

【化 1 0 4】

反応スキーム 13

10

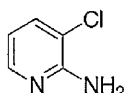
20

【0 2 8 6】

段階 1： 2-アミノ-3-クロロピリジンの製造

【0 2 8 7】

【化 1 0 5】



【0 2 8 8】

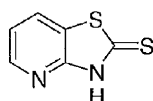
3-クロロ-2-ニトロピリジンの試料 (1.00 g, 6.31 ミリモル) をメタノール (10 mL) の中に溶解させ、塩化錫 (II) (5.98 g, 31.54 ミリモル) で、引き続き濃 HCl (2.63 mL, 31.54 ミリモル) で処理した。反応混合物を一晩にわたり室温においてそのまま撹拌した。溶液を次に酢酸エチルで希釈しそして 1N NaOH 溶液で洗浄した。有機相を次に濃 NaHCO₃ 溶液で洗浄しそして Na₂SO₄ 上で乾燥した。真空中での濃縮が標記化合物 (510.0 mg, 63%) を与えた。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 6.80 (m, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 8.12 (d, 1 H).

30

段階 2： [1, 3] チアゾロ [4, 5-b] ピリジン-2 (3H)-チオンの製造

【0 2 8 9】

【化 1 0 6】



40

【0 2 9 0】

中間体である 2-アミノ-3-クロロピリジン (510 mg, 3.97 ミリモル) を 1-メチル-2-ピロリジノン (7 mL) の中に溶解させそしてカリウムエチルキサントゲン酸 (953.9 mg, 5.95 ミリモル) で処理した。溶液を 150 °C に一晩にわたり加熱した。溶液を次に室温に冷却しそして氷酢酸 (1 mL) で処理しそして水 (150 mL) で希釈した。生じた沈澱を濾別しそして 1:1 水/エタノール溶液と共に粉碎した。フィルターケーキを次に EtOAc の中に懸濁させた。真空中で

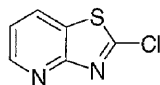
50

の濃縮が標記化合物（650.0 mg, 97%）を与えた。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 7.25（m, 1 H）, 8.11（d, 1 H）, 8.35（d, 1 H）.

段階3： 2-クロロ[1, 3]チアゾロ[4, 5-b]ピリジンの製造

【0291】

【化107】



【0292】

中間体である[1, 3]チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-2（3H）-チオン（644.0 mg, 3.83 ミリモル, 乾燥粉末）を未希釈の塩化スルフリル（3.08 ml, 38.28 ミリモル）で処理しそして室温において一晚にわたりそのまま撹拌した。反応混合物を水でクエンチしそして酢酸エチルで抽出した。有機層を1N NaOHで、引き続き食塩水で洗浄し、そして Na_2SO_4 上で乾燥した。真空中での濃縮が標記化合物（260.0 mg, 40%）を与えた。LC/MS m/z 171.2（ MH^+ ）；保持時間1.55分間。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 7.58（m, 1 H）, 8.62（d, 1 H）, 8.78（d, 1 H）.

上記の方法および適切な市販のクロロニトロピリジンを出発物質として用いて、下記の式（V）の中間体を製造した。

【0293】

【表17】

表5. 式（V）の化合物の実施例

実施例	構造	LC/MS m/z (MH^+)	保持時間（分）
中間体 V-2		205.2	2.24
中間体 V-3		239.4	2.64
中間体 V-4		171.2	1.15
中間体 V-5		171.2	2.13

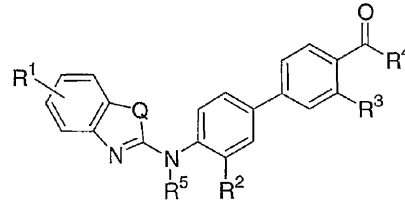
【0294】

ここに提示された工程に記載されている方法を用いることによりそして適切な出発物質で置換することにより、表6に挙げられた式（I）の化合物を同様に製造することができる。

【0295】

【表 18】

表 6. 式 (I) の化合物の実施例



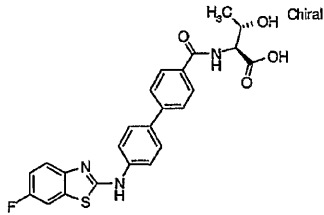
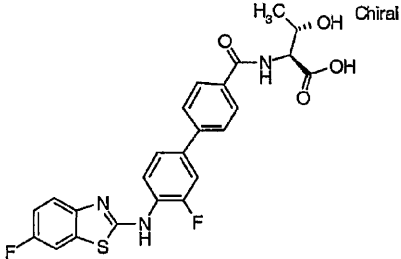
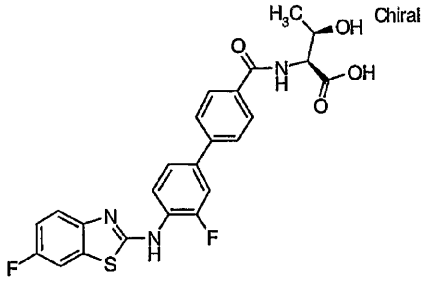
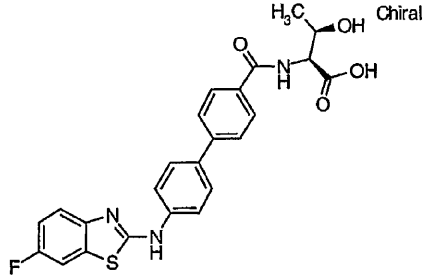
実施例 番号	Q	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
92	NH	H	H	H		H
93	NH	6-F	F	H		H
94	O	6-F	F	H		H
95	S	6-OMe	H	CH ₃		CH ₃
96	O	6-CF ₃	F	H	L-Leu-OH	CH ₃
97	O	5-CH ₃	F	H	L-Val-OH	CH ₃
98	O	5-Cl	H	Cl		CH ₃
99	S	6-F	F	H		CH ₂ CH ₂ OH

ここに提示された工程に記載されている方法を用いることによりそして適切な出発物質で置換することにより、表 7 に挙げられた式 (I) の化合物を同様に製造することができる。(chiral = キラル)

【0296】

【表 19】

表 7a. 化合物の実施例

実施例 番号	構造	LC-MS 保持時間 (分)	LC-MS [M+H] ⁺	方法
100		2.97	466.1	A
101		3.04	484.1	A
102		3.03	484.1	A
103		2.97	466.1	A

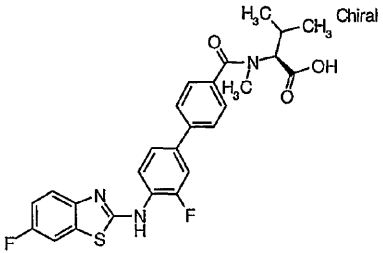
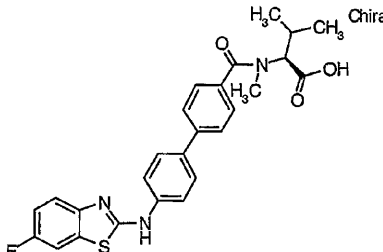
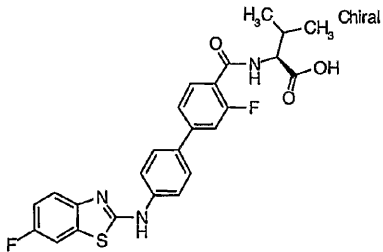
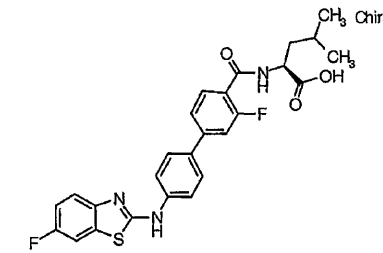
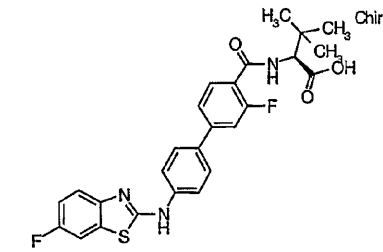
【0297】

【表 20】

実施例 番号	構造	LC-MS 保持時間 (分)	LC-MS [M+H] ⁺	方法
104		2.88	452.1	A
105		3.19	484.1	A
106		3.48	494.1	A
107		3.14	466.1	A
108		3.41	476.2	A

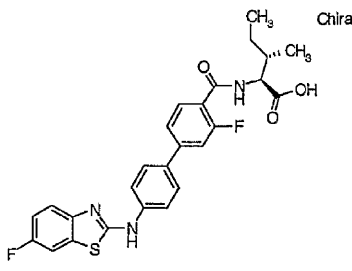
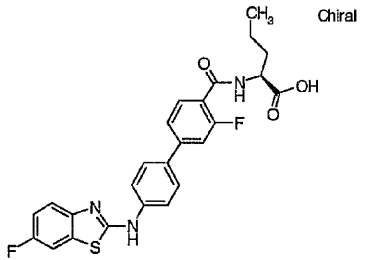
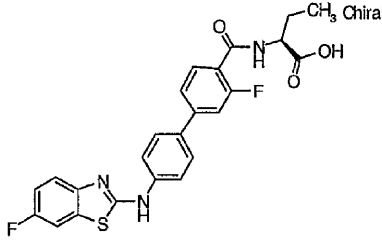
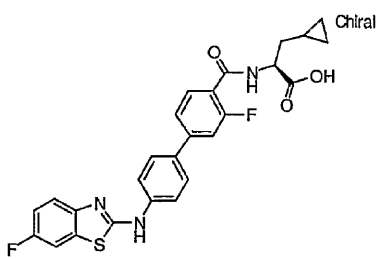
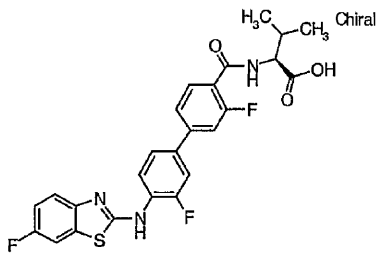
【0298】

【表 2 1】

実施例 番号	構造	LC-MS 保持時間 (分)	LC-MS [M+H] ⁺	方法
109		3.53	496.1	A
110		3.43	478.2	A
111		3.52	482.2	A
112		3.66	496.2	A
113		3.66	496.2	A

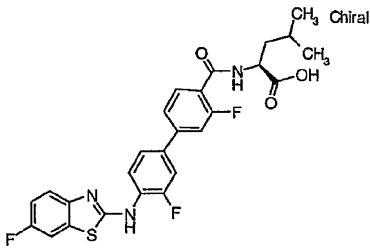
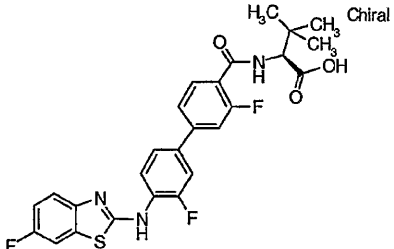
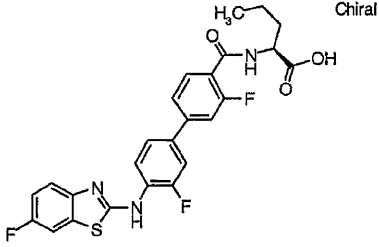
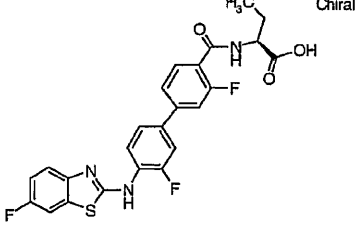
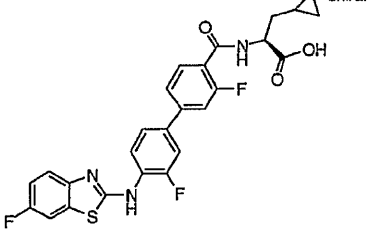
【0299】

【表 2 2】

実施例 番号	構造	LC-MS 保持時間 (分)	LC-MS [M+H] ⁺	方法
114		3.67	496.2	A
115		3.53	482.2	A
116		3.39	468.2	A
117		3.56	494.2	A
118		3.6	500.2	A

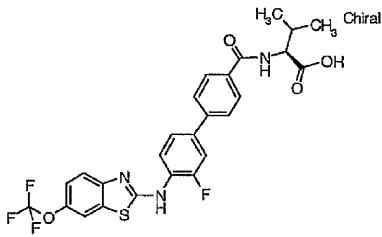
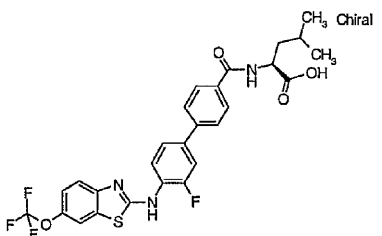
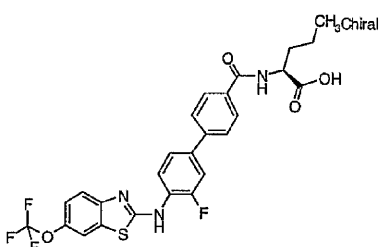
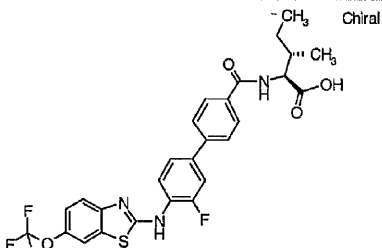
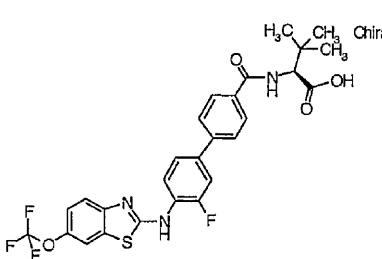
【0300】

【表 2 3】

実施例 番号	構造	LC-MS 保持時間 (分)	LC-MS [M+H] ⁺	方法
119		3.72	514.2	A
120		3.74	514.2	A
121		3.61	500.1	A
122		3.47	485.1	A
123		3.64	512.1	A

【0301】

【表 2 4】

実施例 番号	構造	LC-MS 保持時間 (分)	LC-MS [M+H] ⁺	方法
124		4.27	548.2	A
125		4.56	562.2	A
126		4.23	562.1	A
127		4.56	562.1	A
128		4.45	562.2	A

10

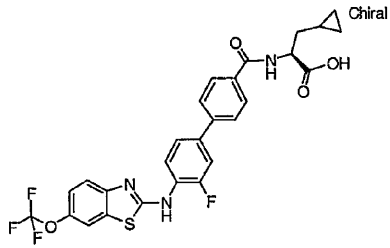
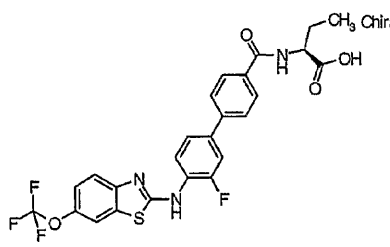
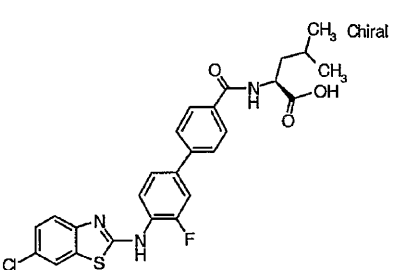
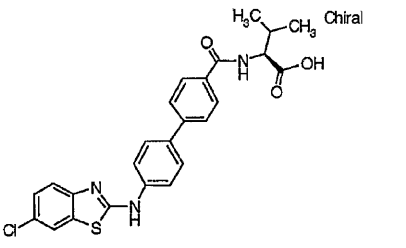
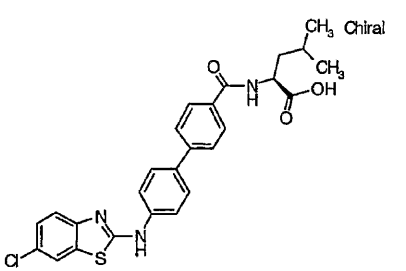
20

30

40

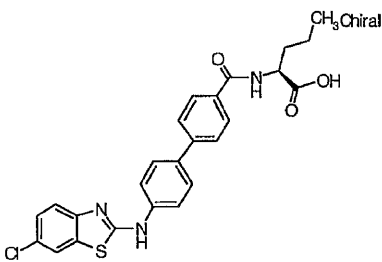
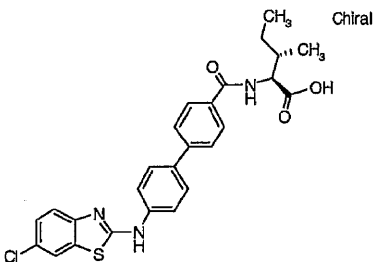
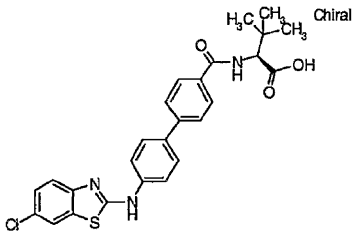
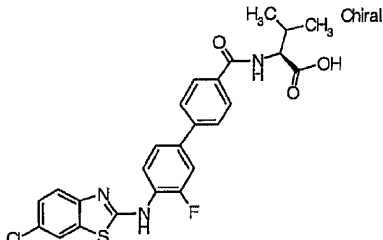
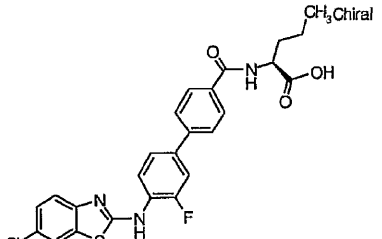
【0302】

【表 2 5】

実施例 番号	構造	LC-MS 保持時間 (分)	LC-MS [M+H] ⁺	方法
129		4.47	560.2	A
130		4.28	534.1	A
131		3.79	512.1	A
132		3.57	480.1	A
133		3.71	494.1	A

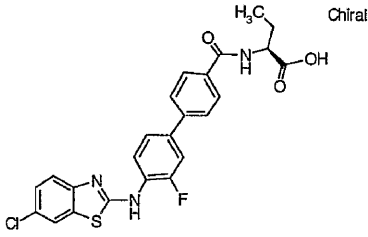
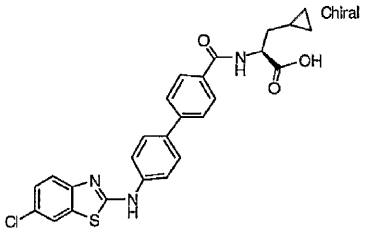
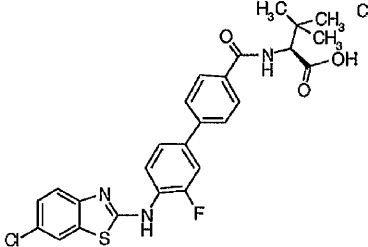
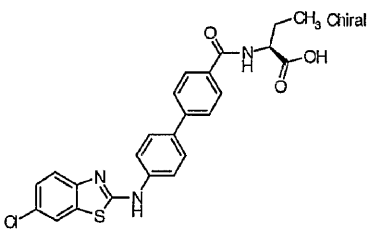
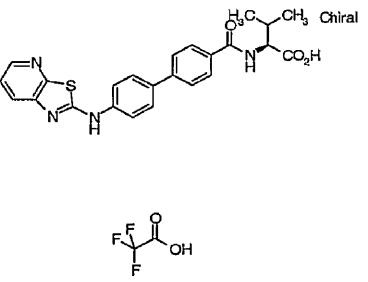
【0303】

【表 2 6】

実施例 番号	構造	LC-MS 保持時間 (分)	LC-MS [M+H] ⁺	方法
134		3.59	480.1	A
135		3.71	494.1	A
136		3.7	494.1	A
137		3.63	498.1	A
138		3.65	498.1	A

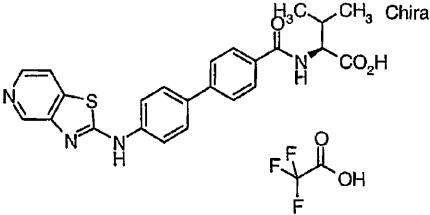
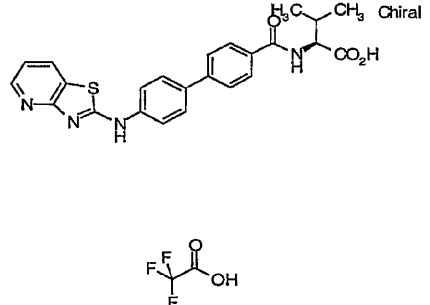
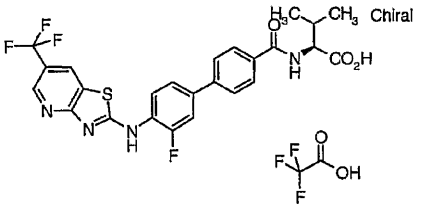
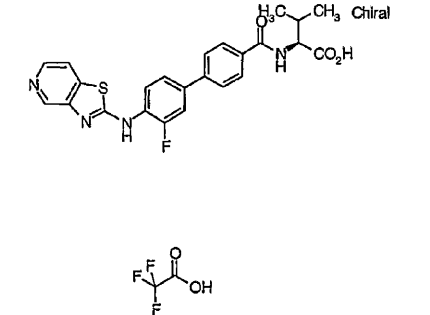
【 0 3 0 4 】

【表 2 7】

実施例 番号	構造	LC-MS 保持時間 (分)	LC-MS [M+H] ⁺	方法
139		3.51	484.1	A
140		3.61	492.1	A
141		3.78	512.1	A
142		3.44	466.1	A
143		2.95	447.2	C

【0305】

【表 2 8】

実施例 番号	構造	LC-MS 保持時間 (分)	LC-MS [M+H] ⁺	方法
144		2.23	447.2	C
145		2.35	447.2	C
146		3.32	533.2	C
147		2.25	465.2	C

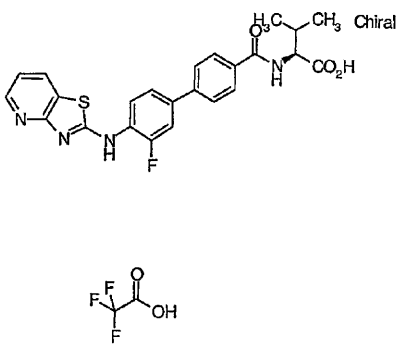
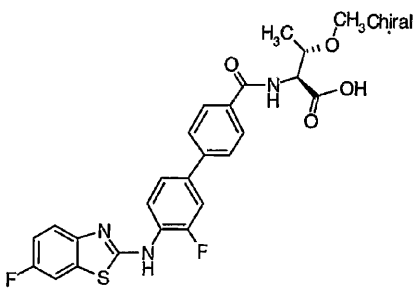
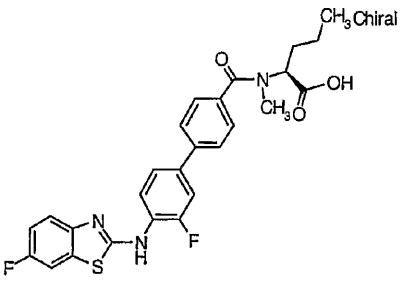
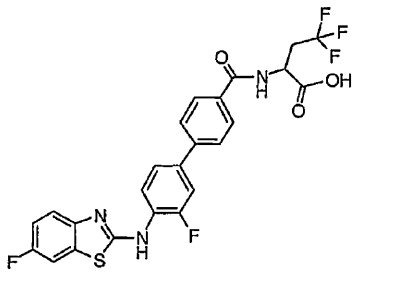
10

20

30

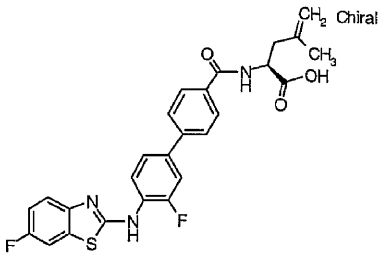
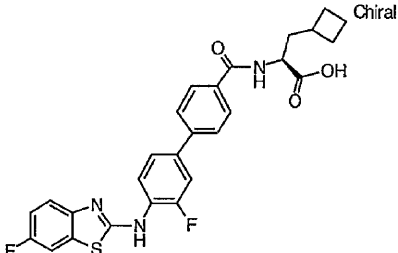
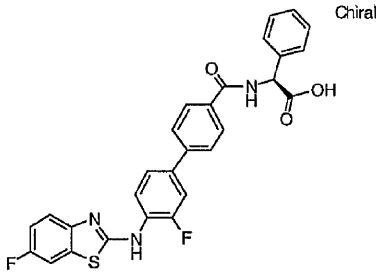
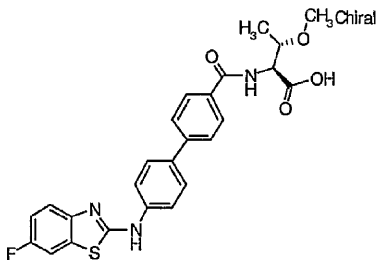
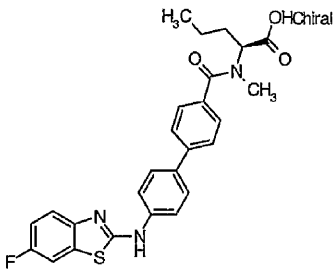
40

【表 2 9】

実施例 番号	構造	LC-MS 保持時間 (分)	LC-MS [M+H] ⁺	方法
148		2.42	465.2	C
149		3.27	498.1	A
150		3.53	496.1	A
151		3.49	522.2	A

【0307】

【表 3 0】

実施例 番号	構造	LC-MS 保持時間 (分)	LC-MS [M+H] ⁺	方法
152		3.51	494.1	A
153		3.67	508.2	A
154		3.54	516.1	A
155		3.24	480.2	A
156		3.46	478.2	A

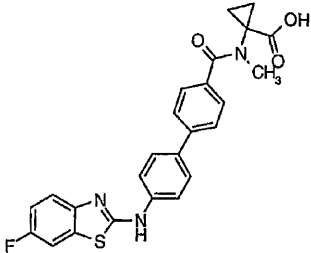
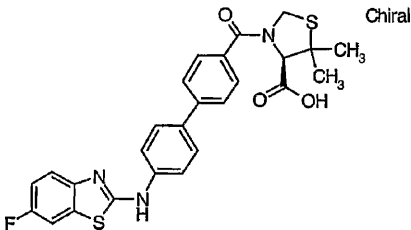
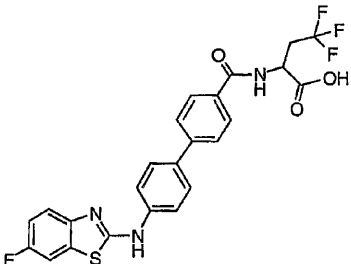
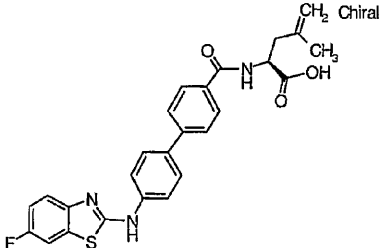
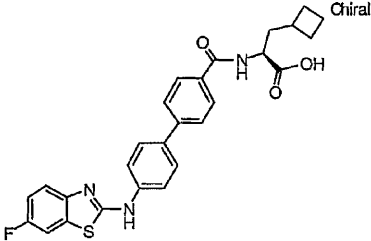
10

20

30

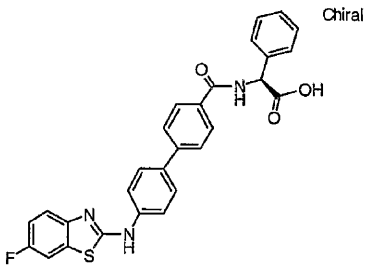
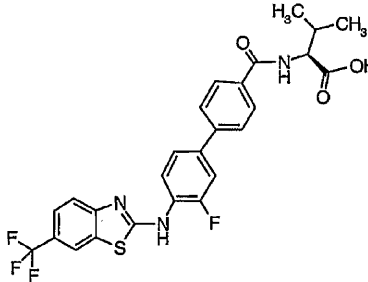
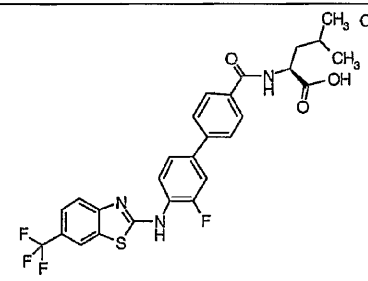
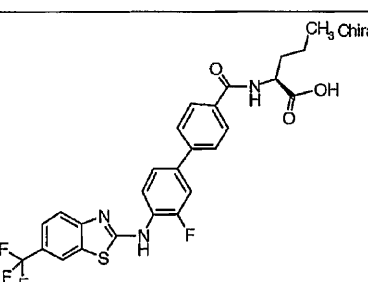
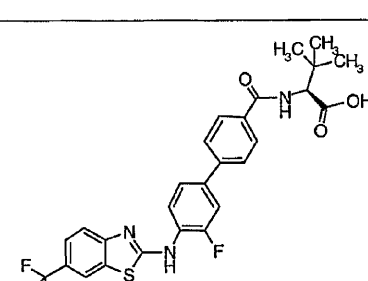
40

【表 3 1】

実施例 番号	構造	LC-MS 保持時間 (分)	LC-MS [M+H] ⁺	方法
157		3.16	462.1	A
158		3.55	508.1	A
159		3.41	504.1	A
160		3.42	476.2	A
161		3.59	490.2	A

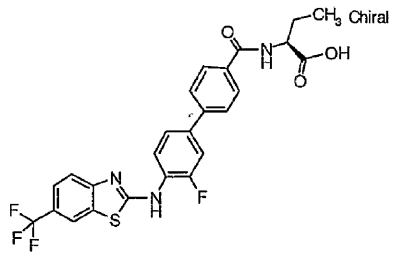
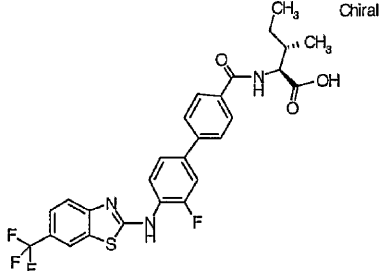
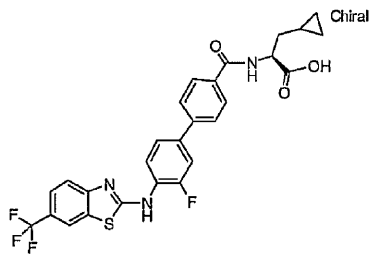
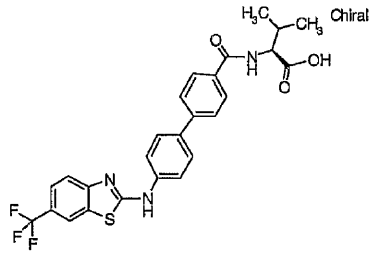
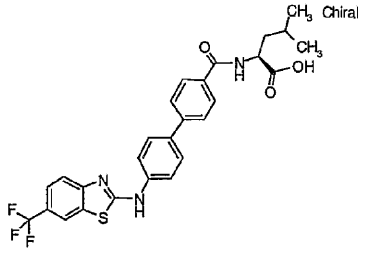
【0309】

【表 3 2】

実施例 番号	構造	LC-MS 保持時間 (分)	LC-MS [M+H] ⁺	方法
162		3.47	498.2	A
163		3.72	532.2	A
164		3.87	546.2	A
165		3.74	532.2	A
166		3.84	546.2	A

【0310】

【表 3 3】

実施例 番号	構成	LC-MS 保持時間 (分)	LC-MS [M+H] ⁺	方法
167		3.6	518.2	A
168		3.86	546.2	A
169		3.74	544.2	A
170		3.66	514.2	A
171		3.79	528.2	A

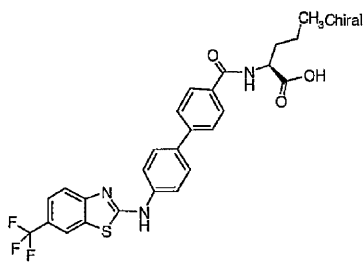
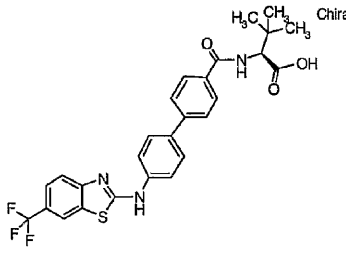
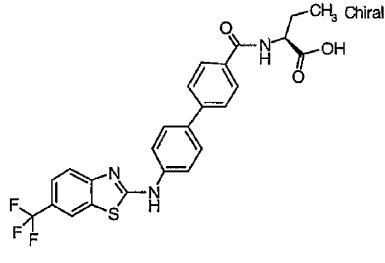
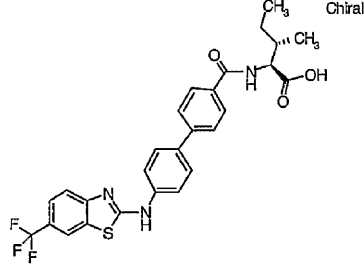
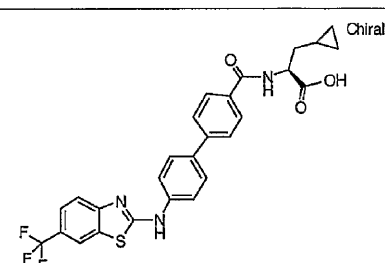
10

20

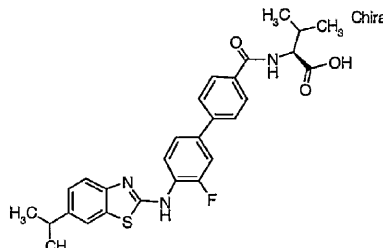
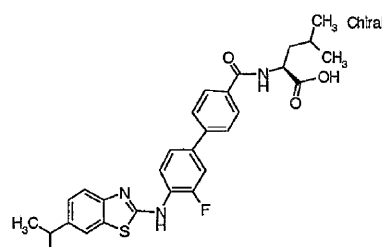
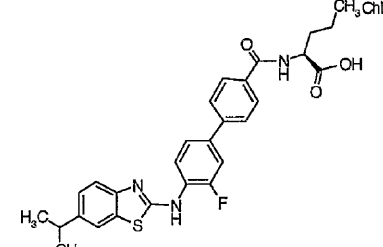
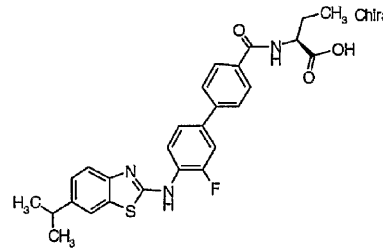
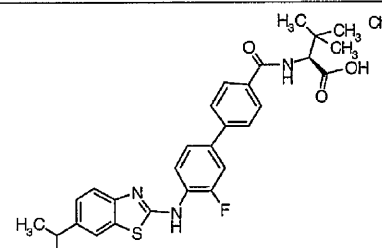
30

40

【表 3 4】

実施例 番号	構造	LC-MS 保持時間 (分)	LC-MS [M+H] ⁺	方法
172		3.68	514.2	A
173		3.77	528.2	A
174		3.54	500.2	A
175		3.78	528.2	A
176		3.68	526.2	A

【表 3 5】

実施例 番号	構造	LC-MS 保持時間 (分)	LC-MS [M+H] ⁺	方法
177		3.74	506.2	A
178		3.88	520.2	A
179		3.75	506.2	A
180		3.62	492.2	A
181		3.87	520.2	A

【0 3 1 3】

10

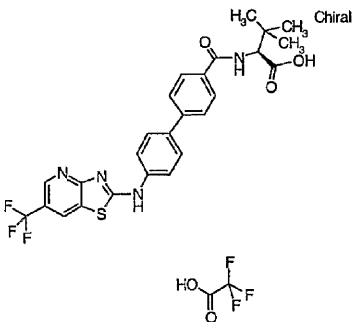
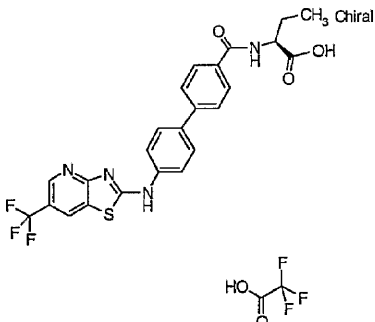
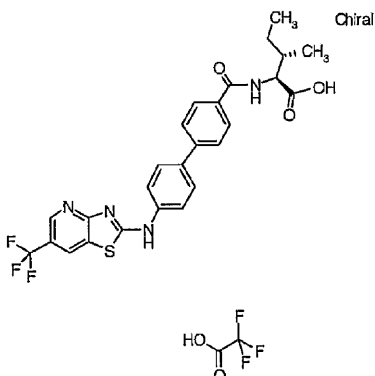
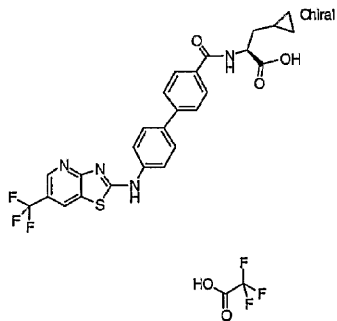
20

30

40

【 0 3 1 4 】

【表 3 7】

実施例 番号	構造	LC-MS 保持時間 (分)	LC-MS [M+H] ⁺	方法
186		3.35	529.2	A
187		3.11	501.2	A
188		3.35	529.2	A
189		3.25	527.2	A

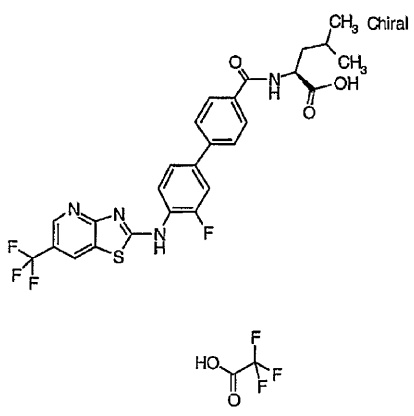
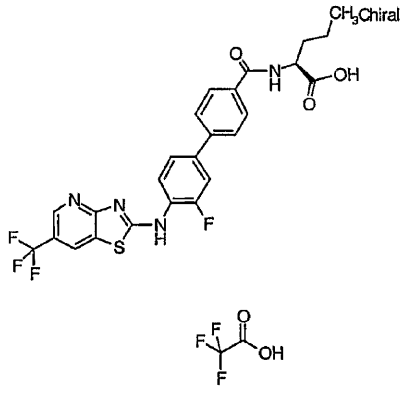
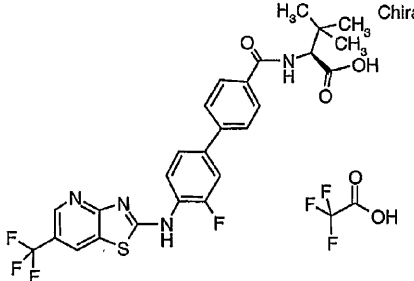
10

20

30

40

【表 3 8】

実施例 番号	構造	LC-MS 保持時間 (分)	LC-MS [M+H] ⁺	方法
190		3.43	547.2	A
191		3.3	533.2	A
192		3.4	547.2	A

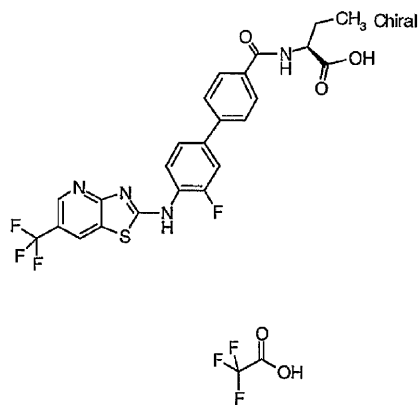
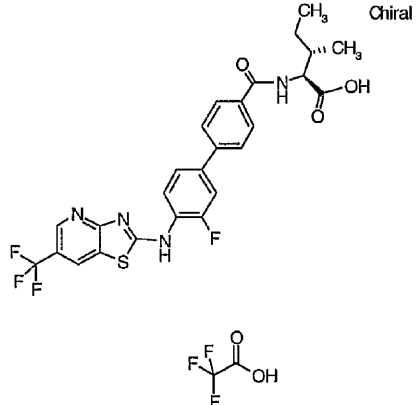
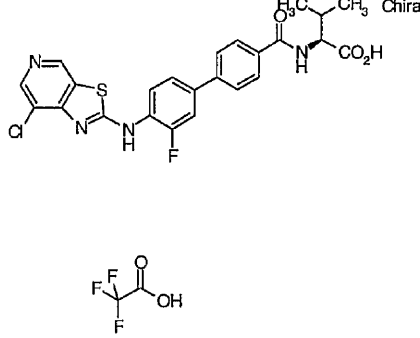
10

20

30

40

【表 3 9】

実施例 番号	構造	LC-MS 保持時間 (分)	LC-MS [M+H] ⁺	方法
193		3.17	519.2	A
194		3.42	547.2	A
195		2.7	499.1	C

【 0 3 1 7 】

【表 4 0】

表 7b. 表 7a 中の化合物の IUPAC 名称

実施例 番号	IUPAC 名称
100	N-({4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-アロスレオニン
101	N-({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-アロスレオニン
102	N-({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-スレオニン
103	N-({4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-スレオニン
104	N-({4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-セリン
105	N-({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-O-メチル-L-セリン
106	3-シクロプロピル-N-({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-アラニン
107	N-({4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-O-メチル-L-セリン
108	3-シクロプロピル-N-({4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-アラニン
109	N-({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-N-メチル-L-バリン
110	N-({4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-N-メチル-L-バリン
111	N-({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-バリン
112	N-({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-ロイシン
113	N-({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-3-メチル-L-バリン
114	N-({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-イソロイシン

10

20

30

40

【 0 3 1 8 】

【表 4 1】

実施例 番号	IUPAC 名称
115	N-({3-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-ノルバリン
116	(2S)-2-[(3-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)アミノ]ブタン酸
117	3-シクロプロピル-N-({3-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-アラニン
118	N-({3,3'-ジフルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-バリン
119	N-({3,3'-ジフルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-ロイシン
120	N-({3,3'-ジフルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-3-メチル-L-バリン
121	N-({3,3'-ジフルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-ノルバリン
122	(2S)-2-[(3,3'-ジフルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)アミノ]ブタン酸
123	3-シクロプロピル-N-({3,3'-ジフルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-アラニン
124	N-[(3'-フルオロ-4'-[6-(トリフルオロメトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-バリン
125	N-[(3'-フルオロ-4'-[6-(トリフルオロメトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-ロイシン
126	N-[(3'-フルオロ-4'-[6-(トリフルオロメトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-L-ノルバリン

10

20

30

【表 4 2】

実施例 番号	IUPAC 名称
127	N-[(3'-フルオロ-4'-[[6-(トリフルオロメトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-イソロイシン
128	N-[(3'-フルオロ-4'-[[6-(トリフルオロメトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル]-3-メチル-L-バリン
129	3-シクロプロピル-N-[(3'-フルオロ-4'-[[6-(トリフルオロメトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-アラニン
130	(2S)-2-[(3'-フルオロ-4'-[[6-(トリフルオロメトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル]アミノ]ブタン酸
131	N-([4'-[(6-クロロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3'-フルオロ]ビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-ロイシン
132	N-([4'-[(6-クロロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル)-L-バリン
133	N-([4'-[(6-クロロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル)-L-ロイシン
134	N-([4'-[(6-クロロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル)-L-ノルバリン
135	N-([4'-[(6-クロロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル)-L-イソロイシン
136	N-([4'-[(6-クロロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル)-3-メチル-L-バリン
137	N-([4'-[(6-クロロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3'-フルオロ]ビフェニル-4-イル)カルボニル)-L-バリン
138	N-([4'-[(6-クロロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3'-フルオロ]ビフェニル-4-イル)カルボニル)-L-ノルバリン
139	(2S)-2-[(4'-[(6-クロロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3'-フルオロ]ビフェニル-4-イル)カルボニル]アミノ]ブタン酸

【表 4 3】

実施例 番号	IUPAC 名称
140	N-({4'-[(6-クロロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-3-シクロプロピル-L-アラニン
141	N-({4'-[(6-クロロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]-3'-フルオロビフェニル-4-イル}カルボニル)-3-メチル-L-バリン
142	(2S)-2-[(4'-[(6-クロロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル)アミノ]ブタン酸
143	N-([4'-([1,3]チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルアミノ)ビフェニル-4-イル]カルボニル)-L-バリン トリフルオロ酢酸
144	N-([4'-([1,3]チアゾロ[4,5-c]ピリジン-2-イルアミノ)ビフェニル-4-イル]カルボニル)-L-バリン トリフルオロ酢酸
145	N-([4'-([1,3]チアゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イルアミノ)ビフェニル-4-イル]カルボニル)-L-バリン トリフルオロ酢酸
146	N-([3'-フルオロ-4'-[(6-(トリフルオロメチル)[1,3]チアゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル]カルボニル)-L-バリン トリフルオロ酢酸
147	N-([3'-フルオロ-4'-([1,3]チアゾロ[4,5-c]ピリジン-2-イルアミノ)ビフェニル-4-イル]カルボニル)-L-バリン トリフルオロ酢酸
148	N-([3'-フルオロ-4'-([1,3]チアゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イルアミノ)ビフェニル-4-イル]カルボニル)-L-バリン トリフルオロ酢酸
149	N-({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-O-メチル-L-アロスレオニン
150	N-({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-N-メチル-L-ノルバリン
151	4,4,4-トリフルオロ-2-[(3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル)アミノ]ブタン酸
152	N-({3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル}カルボニル)-4-メチレン-L-ノルバリン

10

20

30

【表 4 4】

実施例 番号	IUPAC 名称
153	3-シクロブチル-N-([3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル]カルボニル)-L-アラニン
154	(2S)-([3'-フルオロ-4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル]カルボニル)アミノ(フェニル)酢酸
155	N-([4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル]カルボニル)-O-メチル-L-アロスレオニン
156	N-([4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル]カルボニル)-N-メチル-L-ノルバリン
157	1-([4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル]カルボニル)(メチル)アミノシクロプロパンカルボン酸
158	(4R)-3-([4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル]カルボニル)-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボン酸
159	4,4,4-トリフルオロ-2-([4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル]カルボニル)アミノ]ブタン酸
160	N-([4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル]カルボニル)-4-メチレン-L-ノルバリン
161	3-シクロブチル-N-([4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル]カルボニル)-L-アラニン
162	(2S)-([4'-[(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル]カルボニル)アミノ(フェニル)酢酸
163	N-([3'-フルオロ-4'-[(6-(トリフルオロメチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル]カルボニル)-L-バリン
164	N-([3'-フルオロ-4'-[(6-(トリフルオロメチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル]カルボニル)-L-ロイシン
165	N-([3'-フルオロ-4'-[(6-(トリフルオロメチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル]カルボニル)-L-ノルバリン
166	N-([3'-フルオロ-4'-[(6-(トリフルオロメチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル]カルボニル)-3-メチル-L-バリン

【表 4 5】

実施例 番号	IUPAC 名称
167	(2S)-2-[(3'-フルオロ-4'-[[6-(トリフルオロメチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル]アミノ]ブタン酸
168	N-[(3'-フルオロ-4'-[[6-(トリフルオロメチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-イソロイシン
169	3-シクロプロピル-N-[(3'-フルオロ-4'-[[6-(トリフルオロメチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-アラニン
170	N-[(4'-[[6-(トリフルオロメチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-バリン
171	N-[(4'-[[6-(トリフルオロメチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-ロイシン
172	N-[(4'-[[6-(トリフルオロメチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-ノルバリン
173	3-メチル-N-[(4'-[[6-(トリフルオロメチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-バリン
174	(2S)-2-[(4'-[[6-(トリフルオロメチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル]アミノ]ブタン酸
175	N-[(4'-[[6-(トリフルオロメチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-イソロイシン
176	3-シクロプロピル-N-[(4'-[[6-(トリフルオロメチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-アラニン
177	N-[(3'-フルオロ-4'-[[6-イソプロピル-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-バリン
178	N-[(3'-フルオロ-4'-[[6-イソプロピル-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-ロイシン
179	N-[(3'-フルオロ-4'-[[6-イソプロピル-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-ノルバリン

10

20

30

40

【表 4 6】

実施例 番号	IUPAC 名称
180	(2S)-2-[(3'-フルオロ-4'-[(6-イソプロピル-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル)アミノ]ブタン酸
181	N-[(3'-フルオロ-4'-[(6-イソプロピル-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル]-3-メチル-L-バリン
182	N-[(3'-フルオロ-4'-[(6-イソプロピル-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-イソロイシン
183	3-シクロプロピル-N-[(3'-フルオロ-4'-[(6-イソプロピル-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-アラニン
184	N-[(4'-[[6-(トリフルオロメチル)[1,3]チアゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル]アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-ロイシントリフルオロ酢酸
185	N-[(4'-[[6-(トリフルオロメチル)[1,3]チアゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル]アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-ノルバリントリフルオロ酢酸
186	3-メチル-N-[(4'-[[6-(トリフルオロメチル)[1,3]チアゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル]アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-バリントリフルオロ酢酸
187	(2S)-2-[(4'-[[6-(トリフルオロメチル)[1,3]チアゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル]アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル]アミノ]ブタン酸トリフルオロ酢酸
188	N-[(4'-[[6-(トリフルオロメチル)[1,3]チアゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル]アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-イソロイシントリフルオロ酢酸
189	3-シクロプロピル-N-[(4'-[[6-(トリフルオロメチル)[1,3]チアゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル]アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-アラニントリフルオロ酢酸
190	N-[(3'-フルオロ-4'-[[6-(トリフルオロメチル)[1,3]チアゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル]アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-ロイシントリフルオロ酢酸

10

20

30

40

【表 4 7】

実施例 番号	IUPAC 名称
191	N-[(3'-フルオロ-4'-[[6-(トリフルオロメチル)[1,3]チアゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル]アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-ノルバリントリフルオロ酢酸
192	N-[(3'-フルオロ-4'-[[6-(トリフルオロメチル)[1,3]チアゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル]アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル]-3-メチル-L-バリントリフルオロ酢酸
193	(2S)-2-[[[3'-フルオロ-4'-[[6-(トリフルオロメチル)[1,3]チアゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル]アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル]アミノ]ブタン酸トリフルオロ酢酸
194	N-[(3'-フルオロ-4'-[[6-(トリフルオロメチル)[1,3]チアゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル]アミノ]ビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-イソロイシントリフルオロ酢酸
195	N-[(4'-[[7-クロロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]アミノ]-3'-フルオロビフェニル-4-イル)カルボニル]-L-バリントリフルオロ酢酸

10

20

【0325】

使用方法

ここで使用される種々の用語は以下で定義される。

【0326】

本発明またはその好ましい1種もしくは複数の態様の要素を紹介する時には、冠詞「a」、「an」、「the」、および「said」は1つもしくはそれ以上の要素があることを意味する。用語「含んでなる」、「包含する」、および「有する」は総括的であることが意図して挙げられた要素以外の追加要素がありうることを意味する。

30

【0327】

ここで使用される用語「患者」は、哺乳動物（例えば、人間および動物）を包含する。

【0328】

用語「処置」は、人間を包含する患者に患者の症状を直接的もしくは間接的に改良する目的で医学的手段が与えられるかまたは患者における症状もしくは疾患の進行を遅延させるいずれかの工程、作用、適用、治療などを包含する。

【0329】

用語「組み合わせ療法」または「同時療法」は、疾病、症状、および／または疾患を処置するための2種もしくはそれ以上の治療剤の投与を意味する。そのような投与は2種もしくはそれ以上の治療剤の実質的に同時方式での、例えば一定比の活性成分を有する単一カプセル剤でのまたは各阻害剤に関する複数の別個のカプセル剤での、同時投与を包括する。さらに、そのような投与は順次方式での各タイプの治療剤の使用も包括する。

40

【0330】

句「治療的に有効な」は、特定の治療処置に伴われる悪い副作用を回避または最少にしながら疾病、症状、および／または疾患の重篤度における改良目標を達成するであろう各剤の投与量を意味する。

【0331】

用語「製薬学的に許容可能な」は、当該項目が製薬学的製品中での使用に適することを

50

意味する。

【0332】

本発明の式（I）の化合物は治療剤として価値があると予期される。従って、本発明の態様は患者に標的症状の処置において有効な量の式（I）の化合物を含有する組成物を投与することを含んでなる患者（哺乳動物を包含する）における種々の症状を処置する方法を包含する。

【0333】

本発明は、食品摂取の調節（例えば、刺激および抑制）に有用でありうる化合物に関する。例えば、本発明の目的は本発明の化合物の投与により個体において肥満症を処置しそして体重減少を誘発する方法を提供することである。本発明の方法は、個体に治療的に有効な量の少なくとも1種の本発明の化合物またはそのプロドラッグを体重減少を誘発するのに十分な量で投与することを含んでなる。本発明はさらに、個体に治療的に有効な量の少なくとも1種の本発明の化合物またはそのプロドラッグを体重増加を防止するのに十分な量で投与することによる個体において体重増加を防止する方法も含んでなる。

【0334】

本発明はまた、関連する異常脂肪症並びに肥満症 - および過剰体重 - 関連合併症、例えば、コレステロール胆石、胆嚢疾病、痛風、癌（例えば、結腸、直腸、前立腺、乳房、卵巣、子宮内膜、頸部、胆嚢、および胆汁管）、月経異常、不妊、多嚢胞卵巣、変形性関節症、および睡眠時無呼吸症を包含する肥満症 - 関連疾病の処置のため、並びにそれらに關係する多くの他の製薬学的用途、例えば食欲および食品摂取の調節、異常脂肪症、高トリセリド血症、X症候群、2型糖尿病（非-インスリン-依存性糖尿病）、アテローム硬化疾病、例えば心不全、高脂血症、高コレステロール血症、低HDL水準、高血圧症、心臓血管疾病（アテローム硬化症、冠状心臓疾病、冠状動脈疾病、および高血圧症を包含する）、脳血管疾病、例えば発作、および末梢血管疾病のための本発明の化合物の使用にも関する。本発明の化合物は、例えば、インスリン感度の調節、炎症応答、血漿トリグリセリド類、HDL、LDLおよびコレステロール水準などに関連する生理学的疾患を処置するためにも有用でありうる。

【0335】

式（I）の化合物は単独でまたは1種もしくはそれ以上の別の治療剤と組み合わせて投与することができる。組み合わせ療法は、式（I）の化合物および1種もしくはそれ以上の別の治療剤を含有する単一の製薬学的薬用量調剤の投与、並びにそれ自体別個の製薬学的薬用量調剤中の式（I）の化合物および各々の追加の治療剤の投与を包含する。例えば、式（I）および治療剤を患者に単一の経口薬用量組成物、例えば錠剤もしくはカプセル剤、の中で一緒に投与することができ、または各剤を別個の経口薬用量調剤の中で投与することができる。

【0336】

別個の薬用量調剤が使用される場合には、式（I）の化合物および1種もしくはそれ以上の追加の治療剤を本質的に同時に（例えば、同時に）またはずらした時間で（例えば、順次に）投与することができる。

【0337】

例えば、式（I）の化合物を肥満症の処置に有用な他の治療薬と組み合わせて使用することができる。例えば、抗-肥満症薬は β -3アドレナリン性受容体拮抗物質、例えばCL 316, 243；カナビノイド（例えば、CB-1）拮抗物質、例えばリモナバント（Rimonabant）；ニューロペプチド-Y受容体拮抗物質；ニューロペプチドY5阻害剤；アポーB/MTP阻害剤；11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ-1阻害剤；ペプチドYY₃₋₃₆またはその同族体；MCR4作用物質；CCR4作用物質；モノアミン再吸収阻害剤；交換神経作用剤；ドーパミン作用物質；メラニン細胞-刺激ホルモン受容体同族体；メラニン濃縮ホルモン拮抗物質；レプチン；レプチン同族体；レプチン受容体作用物質；ガラニン拮抗物質；リパーゼ阻害剤；ボンベシン作用物質；甲状腺作用剤；デヒドロエピアンドロステロンまたはその同族体；グルココルチコイド

受容体拮抗物質；オレキシン受容体拮抗物質；線毛神経栄養因子；グレリン受容体拮抗物質；ヒスタミン-3受容体拮抗物質；ニューロメジンU受容体作用物質；食欲抑制剤、例えば、シブトラミン（sibutramine）（メリジア（Meridia））；およびリパーゼ阻害剤、例えば、オルリスタト（orlistat）（クセニカル（Xenical））を包含する。本発明の化合物は消化および／または代謝を調節する薬品化合物、例えば発熱、脂肪分解、腸運動、脂肪吸収、および飽満を調節する薬品と組み合わせて投与することもできる。

【0338】

さらに、式（I）の化合物をPPAR配位子（作用物質、拮抗物質）、インスリン分泌促進薬、例えばスルホニルウレア薬品および非スルホニルウレア分泌促進薬、 α -グルコシダーゼ阻害剤、インスリン感作剤、肝臓グルコース生産低下化合物、並びにインスリンおよびインスリン誘導体を包含する糖尿病または糖尿病関連疾患の処置のための1種もしくはそれ以上の下記の剤と組み合わせて投与することができる。そのような治療薬は本発明の化合物の投与の前に、同時に、または後に投与することができる。インスリンおよびインスリン誘導体はインスリンの長期および短期の両方の作用形態並びに調剤を包含する。PPAR配位子はPPAR受容体のいずれかの作用物質および／もしくは拮抗物質またはそれらの組み合わせを包含する。例えば、PPAR配位子はPPAR- α 、PPAR- γ 、PPAR- δ の配位子またはPPARの2種もしくは3種のいずれかの組み合わせを包含する。PPAR配位子は、例えば、ロシグリタゾン（rosiglitazone）、トログリタゾン（troglitazone）、およびピオグリタゾン（pioglitazone）を包含する。スルホニルウレア薬品は、例えば、グリブリデ（glyburide）、グリメピリデ（glimepiride）、クロルプロパミド（chlorpropamide）、トルブタミド（tolbutamide）、およびグリピジド（glipizide）を包含する。本発明の化合物と共に投与される時に糖尿病を処置する際に有用でありうる α -グルコシダーゼ阻害剤はアカルボーズ（acarbose）、ミグリトール（miglitol）、およびボグリボーズ（voglibose）を包含する。糖尿病を処置する際に有用でありうるインスリン感作剤はPPAR- γ 作用物質、例えばグリタゾン類（glitazones）（例えば、トログリタゾン（troglitazone）、ピオグリタゾン（pioglitazone）、エングリタゾン（englitazone）、MCC-555、ロシグリタゾン（rosiglitazone）など、並びに他のチアゾリジンジオンおよび非チアゾリジンジオン化合物；ビグアニド類、例えばメトホルミン（metformin）およびフェンホルミン（phenformin）；蛋白質チロシンホスファターゼ-1B（PTP-1B）阻害剤；ジペプチジルペプチダーゼIV（DPP-IV）阻害剤、および11ペクターHSD阻害剤を包含する。本発明の化合物と共に投与された時に糖尿病の処置において有用でありうる肝臓グルコース生産低下化合物はグルカゴン拮抗物質およびメトホルミン、例えばグルコファージ（Glucophage）およびグルコファージXRを包含する。本発明の化合物と共に投与された時に糖尿病の処置において有用でありうるインスリン分泌促進薬はスルホニルウレアおよび非スルホニルウレア薬品であるGLP-1、GIP、PACAP、セクレチン（secretin）、およびそれらの誘導体であるナテグリニド（nateglinide）、メグリチニド（meglitinide）、レパグリニド（repaglinide）、グリベンクラミド（glibenclamide）、グリメピリド（glimepiride）、クロルプロパミド（chlorpropamide）、グリピジド（glipizide）を包含する。GLP-1は天然GLP-1より長い半減期を有するGLP-1の誘導体、例えば、脂肪酸誘導化されたGLP-1およびエキセンジン（exendin）を包含する。

【0339】

本発明の化合物は、患者において脂質疾患を処置するために一般的に使用される薬品と組み合わせて本発明の方法で使用することもできる。そのような薬品はHMG-CoAレダクターゼ阻害剤、ニコチン酸、脂質低下薬品（例えば、アシピモックス（acipim

ox) ;

脂質低下薬品（例えば、スタノールエステル類、ステロールグリコシド類、例えばチクエシド（tiq ueside）、およびアゼチジノン類（azetidinones）、例えばエゼチマイブ（ezetimibe）、ACAT阻害剤（例えばアバシマイブ（avasimibe）、胆汁酸金属イオン封鎖剤、胆汁酸再吸収阻害剤、ミクロソームトリグリセリド移送阻害剤およびフィブリック・アシド（fibric acid）誘導体を包含するが、それらに限定されない。HMG-CoAレダクターゼ阻害剤は、例えば、ロバスタチン（lovastatin）、シンバスタチン（simvastatin）、プラバスタチン（pravastatin）、フルバスタチン（fluvastatin）、アトルバスタチン（atorvastatin）、リバスタチン（rivastatin）、イタバスタチン（itavastatin）、セリバスタチン（cerivastatin）、およびZD-4522を包含する。フィブリック・アシド誘導体は、例えば、クロフィブレート（clofibrate）、フェノフィブレート（fenofibrate）、ベザフィブレート（bezafibrate）、シプロフィブレート（ciprofibrate）、ベクロフィブレート（beclofibrate）、エトフィブレート（etofibrate）、およびゲンフィブロジル（gemfibrozil）を包含する。金属イオン封鎖剤は、例えば、コレスチラミン（cholestyramine）、コレスチポール（colestipol）、および架橋結合されたデキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体を包含する。

【0340】

本発明の化合物は抗一高血圧症薬、例えば、 β -遮断剤およびACE阻害剤と組み合わせて使用することもできる。本発明の化合物との組み合わせ使用のための追加の抗一高血圧症剤は、カルシウムチャンネル遮断剤（L-型およびT-型；例えば、ジルチアゼミ（diltiazem）、ベラパミル（verapamil）、ニフェジピン（nifedipine）、アンロジピン（amlodipine）およびミベフラジル（mybefradil）、利尿剤（例えば、クロロチアジド（chlorothiazide）、ヒドロクロロチアジド（hydrochlorothiazide）、フルメチアジド（flumethiazide）、ヒドロフルメチアジド（hydroflumethiazide）、ベンドロフルメチアジド（bendroflumethiazide）、メチルクロロチアジド（methylchlorothiazide）、トリクロロメチアジド（trichloromethiazide）、ポリチアジド（polythiazide）、ベンズチアジド（benzthiazide）、エタクリン酸トリクリナフェン（ethacrynic acid tricrynafen）、クロルタリドン（chlorthalidone）、フロセミド（furosemide）、ムソリミン（usolimine）、ブメタニド（bumetanide）、トリアムトレネン（triamtrenene）、アミロリド（amiloride）、スピロノラクトン（spironolactone）、レニン阻害剤、ACE阻害剤（例えば、カプトプリル（captopril）、ゾフェノプリル（zofenopril）、フォシノプリル（fosinopril）、エナラプリル（enalapril）、セラノプリル（ceranopril）、シラゾプリル（cilazapril）、デラプリル（delapril）、ペントプリル（pentopril）、キナプリル（quinapril）、ラミプリル（ramipril）、リシノプリル（lisinopril）、AT-1受容体拮抗物質（例えば、ロサルタン（losartan）、イルベサルタン（irbesartan）、バルサルタン（valsartan）、ET受容体拮抗物質（例えば、シタクセンタン（sitaxsentan）、アトルセンタン（atrsentan）、中性エンドペプチダーゼ（NEP）阻害剤、バソペプチダーゼ阻害剤（二重NEP-ACE阻害剤）（例えば、オマパトリラト（omapatrilat）およびゲモパトリラト（gemopatrilat）、並びにナイトレート類を包含する。

【0341】

式（I）の化合物は塩基形態でまたは組成物で、並びに研究および診断剤中で、または

分析対比標準などとして利用することもでき、それらは当該技術で既知である。従って、本発明は不活性担体および有効量の式（I）の化合物またはその塩もしくはエステルより構成される組成物を包含する。不活性担体は、担持される化合物と相互作用せず且つそれが担持される化合物に対して移送手段、かさ、追跡可能な物質などを提供するいずれかの物質である。化合物の有効量は行われる特定の工程に対して結果を生ずるかまたは影響を与える量である。

【0342】

本発明の化合物のプロドラッグ形態がある種の環境において有用であることは認識されるであろうしそしてそのような化合物も本発明の範囲内に入ることも意図される。プロドラッグ形態はここに例示される親化合物より、それらがより良好に吸収され、より良好に分布され、中枢神経系に対してより容易に浸透し、よりゆっくり代謝または除かれるなどの点で利点を有しうる。プロドラッグ形態は結晶性または水溶性に関しても調合上の利点を有しうる。例えば、1種もしくはそれ以上の本発明の化合物は1個もしくはそれ以上のカルボキシル、ヒドロキシルまたはアミノ基を有するエステル類または炭酸塩類に転化させることができ、それらは生理pH値において加水分解されるかまたは内因性エステラーゼ類もしくはリパーゼ類によりインビボで分解される（例えば、全てが引用することにより本発明の内容となる米国特許第4,942,184号明細書；第4,960,790号明細書；第5,817,840号明細書；および第5,824,701号明細書、並びにその中の参考文献を参照のこと）。

【0343】

製薬学的組成物

上記の試験、または以上で定義された症状の処置のための効果を哺乳動物において測定するために使用される他の既知の検定に基づき、そしてこれらの結果とこれらの症状を処置するために使用される既知の薬品の結果との比較により、各々の望まれる適応症の処置に関する本発明の化合物の有効薬用量は容易に決められうる。これらの症状の1つの処置において投与される活性成分の量は使用される特定化合物および薬用量単位、投与方式、処置期間、処置する患者の年齢および性別、並びに処置する症状の性質および程度のような考察点に応じて広く変動しうる。

【0344】

投与される活性成分の合計量は一般的に、例えば、約0.001 mg/kg～約200 mg/kgの範囲でありうる。単位薬用量は、例えば、約0.05 mg～約1500 mgの活性成分を含有でき、そして1日1回もしくはそれ以上の回数で投与することができる。静脈内、筋肉内、皮下、および非経口注射による並びに注入技術の使用による投与のための1日薬用量は、例えば、約0.01～約200 mg/kgでありうる。1日の直腸薬用量処方は、例えば、0.01～200 mg/kgの合計体重でありうる。経皮濃度は、例えば、0.01～200 mg/kgの1日服用量を維持するのに必要なものでありうる。

【0345】

もちろん、各患者に関する具体的な初期および持続薬用量処方は、世話をする診断士により決められるような症状の性質および重篤度、使用される具体的な化合物の活性、患者の年齢、患者の食事、投与時間、投与経路、薬品の排泄速度、薬品組み合わせなどに応じて変動するであろう。所望する処置方式および本発明の化合物またはその製薬学的に許容可能な塩の服用回数は普遍的な処置試験を用いて当業者により確認できる。

【0346】

本発明の化合物を用いて、必要とする患者への適当に調合された製薬学的組成物中での投与により、所望する薬理学的効果を得ることができる。患者は、例えば、特定の症状または疾病に関する処置を必要とする人間を包含する哺乳動物でありうる。従って、本発明は製薬学的に許容可能な担体および製薬学的に有効な量のここに記載された方法により同定された化合物またはその製薬学的に許容可能な塩もしくはエステルより構成される製薬学的組成物を包含する。製薬学的に許容可能な担体は、活性成分の有効な活性と矛盾しな

い濃度において患者に対して比較的無毒であり且つ無害であるため担体に起因するいずれかの副作用が活性成分の有利な効果を損なわないような担体である。化合物の製薬学的に有効な量は処置する特定症状に対して結果を生ずるかまたは影響を与える量である。ここに記載された方法により同定される化合物を製薬学的に許容可能な担体と共に、例えば、即時および遅延放出調剤を包含するいずれかの有効な普遍的な薬用量単位形態で、経口的、非経口的、局部的などで投与することができる。

【0347】

経口投与のためには、化合物を固体または液体調剤、例えば、カプセル剤、丸剤、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、融剤、散剤、液剤、懸濁剤、または乳剤、に調合することができ、そして製薬学的組成物の製造業界で既知の方法に従い製造することができる。固体の単位薬用量形態は、例えば、界面活性剤、潤滑剤、並びに不活性充填剤、例えばラクトース、スクロース、燐酸カルシウム、およびコーンスターチ、を含有する通常の硬質または軟質外皮ゼラチンタイプでありうるカプセル剤でありうる。

【0348】

別の態様では、本発明の化合物は普遍的な錠剤ベース、例えばラクトース、スクロース、およびコーンスターチを、結合剤、例えばアラビアゴム、コーンスターチ、またはゼラチン；投与後の錠剤の破壊および溶解を助けることを意図する崩壊剤、例えばポテトスターチ、アルギン酸、コーンスターチ、およびグアーゴム；錠剤顆粒の流動性を改良しそして錠剤ダイおよびパンチの表面への錠剤物質の付着を防止するための潤滑剤、例えば、タルク、ステアリン酸、またはステアリン酸マグネシウム、カルシウムもしくは亜鉛；染料；着色剤；並びに錠剤の美的性質を高めそして患者にとってより許容可能にすることを意図する香味剤と組み合わせ、錠剤にすることができる。経口液体薬用量形態中での使用に適する賦形剤は、希釈剤、例えば水およびアルコール類、例えば、エタノール、ベンジルアルコール、およびポリエチレンアルコール類であり、製薬学的に許容可能な界面活性剤、懸濁化剤、または乳化剤を添加してもまたは添加しなくてもよい。種々の他の物質がコーティングとしてまたは薬用量単位の物理的形態を別の方法で変更するために存在する。例えば、錠剤、丸剤またはカプセル剤はシェラック、糖または両者でコーティングされうる。

【0349】

分散可能な散剤および粒剤が水性懸濁剤の製造に適する。それらは分散化または湿潤剤、懸濁化剤、および1種もしくはそれ以上の防腐剤と混合している活性成分を与える。適する分散化または湿潤剤および懸濁化剤は上記のものにより例示される。別の賦形剤、例えば、上記の甘味料、香味剤および着色剤も存在しうる。

【0350】

本発明の製薬学的組成物は水中油型乳剤の形態でもありうる。油相は植物油、例えば液体パラフィン、または植物油の混合物でありうる。適する乳化剤は（1）天然産出ゴム類、例えばアラビアゴムおよびトランガカントゴム、（2）天然産出ホスファチド類、例えば大豆およびレシチン、（3）脂肪酸類および無水ヘキシトールから誘導されるエステル類または部分エステル類、例えば、モノオレイン酸ソルビタン、並びに（4）該部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンでありうる。乳剤は甘味剤および香味剤も含有できる。

【0351】

シロップ剤およびエリキシル剤は甘味剤、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、またはスクロースと共に調合することができる。そのような調剤は粘滑薬、並びに防腐剤、香味剤および着色剤も含有しうる。

【0352】

本発明の化合物は非経口的に、すなわち、皮下に、静脈内に、筋肉内に、または腹腔内に、殺菌性の液体または液体の混合物、例えば、水、食塩水、水性デキストロースおよび関連する糖溶液；アルコール；グリセロール類；グリセロールケタール類；エーテル類；油；脂肪酸；脂肪酸エステルもしくはグリセリド；または製薬学的に許容可能な界面活性

10

20

30

40

50

剤を用いてもしくは用いないアセチル化された脂肪酸グリセリド；懸濁化剤；または乳化剤および他の製薬学的助剤でありうる製薬学的担体を有する生理学的に許容可能な希釈剤中の化合物の注射可能な薬用量として投与することもできる。

【0353】

本発明の非経口組成物は典型的には溶液中に約0.5重量%～約25重量%の活性成分を含有する。防腐剤および緩衝剤も有利に使用することができる。注射部位における刺激を最少にするかまたは除くために、そのような組成物は約12～約17の親水性－親油性均衡（HLB）を含有しうる。そのような調剤中の界面活性剤の量は約5重量%～約15重量%の範囲である。界面活性剤は上記のHLBを有する単一成分であることができ、または所望するHLBを有する2種もしくはそれ以上の成分の混合物でありうる。

10

【0354】

製薬学的組成物は殺菌性の注射可能な水性懸濁剤の形態でありうる。そのような懸濁剤は既知の方法に従い適当な分散化または湿潤剤および懸濁化剤、天然産出ホスファチド、アルキレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、エチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトールから誘導された部分エステルとの縮合生成物、またはエチレンオキシドと脂肪酸および無水ヘキシトールから誘導された部分エステルとの縮合生成物でありうる分散化または湿潤剤を用いて調合することができる。

【0355】

殺菌性の注射可能な調剤は無毒な非経口的に許容可能な希釈剤または溶媒中の殺菌性の注射可能な液剤または懸濁剤でもありうる。使用できる希釈剤および溶媒は、例えば、水、リンゲル溶液、および等張性塩化ナトリウム溶液である。さらに、殺菌性の不揮発性油が溶媒または懸濁媒体として一般的に使用される。この目的のためには、合成モノもしくはジグリセリド類を包含するいずれかの不快でない不揮発性油を使用することができる。さらに、例えばオレイン酸の如き脂肪酸類を注射剤の製造において使用することもできる。

20

【0356】

本発明の組成物は薬品の直腸投与用の坐剤の形態で投与することもできる。これらの組成物は、薬品を通常温度において液体であるが直腸温度では液体であるため直腸内で溶融して薬品を放出するであろう適当な非刺激性賦形剤と混合することにより、製造することができる。そのような物質は、例えば、ココアバターおよびポリエチレングリコールである。

30

【0357】

本発明の方法で使用される別の調剤は経皮装置（パッチ剤）を使用する。そのような経皮パッチ剤を使用して調節された量での本発明の化合物の連続的または不連続的注入を与えることができる。製剤の分配用の経皮パッチ剤の構造および使用は当該技術で既知である（例えば、引用することにより本発明の内容となる米国特許第5,023,252号明細書を参照のこと）。そのようなパッチ剤は製剤の連続的、拍動性、またはオンデマンド分配用に構成されうる。

【0358】

製薬学的組成物を患者に対して機械的分配装置を通して導入することが望ましいかまたは必要でありうる。製剤の分配用の機械的分配装置の構造および使用は当該技術で既知である。例えば、薬品を脳に直接投与するための直接的技術は一般的に血液－脳障壁を迂回するために患者の脳室系統への薬品分配カテーテルの交換を含む。身体の具体的な解剖領域への剤の移送のために使用される1つのそのような移植可能な分配システムは引用することにより本発明の内容となる米国特許第5,011,472号明細書に記載されている。

40

【0359】

別の調剤は、調節持続放出を可能にする生分解性微球の使用を用いる。そのような調剤は合成重合体または共重合体から構成されうる。そのような調剤は注射、吸入、鼻または経口投与を可能にする。製剤分配用の生分解性微球の構造および使用は当該技術で既知で

50

ある（例えば、引用することにより本発明の内容となる米国特許第 6, 706, 289 号明細書）。

【0360】

本発明の組成物は、必要に応じてまたは所望するなら、一般的に担体または希釈剤と称する他の普遍的な製薬学的に許容可能な混和成分も含有しうる。本発明の組成物のいずれも、例えばアルコールビン酸の如き酸化防止剤の添加によりまたは他の適当な防腐剤により、防腐することができる。適当な薬用量形態でのそのような組成物の製造のための一般的な工程を利用することができる。

【0361】

ここに記載された方法により同定される化合物は単一の製剤としてまたは 1 種もしくはそれ以上の他の製剤と組み合わせて投与することができ、ここで組み合わせは許容できない副作用を引き起こさない。例えば、本発明の化合物を既知の抗肥満症剤と、または既知の抗糖尿病剤もしくは他の適応症剤などと、並びにそれらの混合物および組み合わせと組み合わせることができる。

【0362】

ここに記載された方法により同定される化合物は塩基形態でまたは組成物で、並びに研究および診断剤中で、または分析対比標準などとして利用することもでき、それらは当該技術で既知である。従って、本発明は不活性担体および有効量のここに記載された方法により同定される化合物またはその塩もしくはエステルより構成される組成物を包含する。不活性担体は、担持される化合物と相互作用せず且つそれが担持される化合物に対して移送手段、かさ、追跡可能な物質などを提供するいずれかの物質である。化合物の有効量は行われる特定の工程に対して結果を生ずるかまたは影響を与える量である。

【0363】

皮下、静脈内、筋肉内などに適する調剤、適当な製薬学的担体、並びに調合および投与技術は当該技術で既知であるいずれかの方法により準備することができる（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 20th edition, 2000 を参照のこと）。

【0364】

ここに記載された構造、物質、組成物、および方法は本発明の代表例であることが意図され、そして本発明の範囲は実施例の範囲により限定されないことは理解されるであろう。当業者は、本発明を開示された構造、物質、組成物および方法に対して変更して実施できることを認識するであろうし、そしてそのような変更は本発明の範囲内であるとみなされる。

【0365】

化合物の生物学的活性

本発明をより良く理解しうるために、以下の実施例を示す。これらの実施例は説明目的だけのためであり、そして本発明を何らかの方法で限定しようとするものではない。ここに挙げられた全ての文献は引用することにより本発明の内容となる。

【0366】

本発明の化合物の活性の証明は当該技術で既知であるインビトロ、エクスピボ、およびインピボ検定により行うことができる。例えば、肥満症および関連疾患の処置に関する製剤の効果を示すために、以下の検定を使用することができる。

【0367】

DGAT-1 酵素活性の抑制に対する化合物の効果の評価

ヒト DGAT-1 遺伝子（例えば、米国特許第 6, 100, 077 号明細書参照）をヒト cDNA ライブラリーから PCR により単離した。蛋白質ポリヒドリンを生成する吸蔵体が DGAT-1 遺伝子で置換されている組み換え AcNPV バキュロウイルスを構成した。DGAT-1 遺伝子配列を AcNPV ゲノム 3' に挿入してポリヒドリンプロモーターの転写調節下で DGAT-1 を配置するポリヒドリンプロモーター配列とした。スポド

プテラ・フルギペルダ (*Spodoptera frugiperda*) ー由来 Sf9 昆虫細胞に DGAT-1 ー含有組み換えバキュロウイルスを 5 の感染多重度で感染させそして感染後 48 時間に回収した。DGAT-1 ー発現昆虫細胞を 10 mM トリス、250 mM スクロース、pH 7.5 の中で 1 mL 当たり 100 mg の湿潤細胞バイオマスの濃度でホモジェナイズした。ホモジェネートを 25,000 g において 30 分間にわたり遠心した。25,000 g のペレットを廃棄しそして上澄み液を 100,000 g において 1 時間にわたり遠心した。100,000 g の上澄み液を廃棄しそして 100,000 g の DGAT-1 ー含有膜ペレットを 10 mM トリス、50% (v/v) グリセロール、pH 7.5 の中に再懸濁させた。

【0368】

DGAT-1 酵素活性を相分配プロトコールにより測定した。具体的には、DGAT-1 含有膜を 20 mM ジデカノイルグリセロール、5 mM ^{14}C -デカノイル-CoA、2 mM MgCl_2 、0.01% BSA、50 mM HEPES、pH 7.5 の緩衝液の中で種々の濃度の阻害剤の存在下でインキュベートした。検定は、100 μL 容量で 96-ウェルマイクロタイタープレート中で 1 個のウェル当たり 0.5 μg の合計膜を用いて行われた。検定は基質により開始されそして 1 時間にわたり周囲温度において静かに混合された。25 μL の 0.1% 燐酸溶液の添加により活性をクエンチした。150 μL の相分配シンチレーション流体である Microscint (R) (パッカード・インコーポレーテッド (Packard, Inc.)) の添加および 30 分間にわたる激しい攪拌により疎水性トリデカノイルグリセロール生成物の選択的抽出を行った。生成物の定量化は、約 16 時間にわたる周囲温度における放置後に、MicroBeta (R) シンチレーションカウンター (ワラック・インコーポレーション (Wallac, Inc.)) により行われた。

【0369】

細胞トリグリセリド沈着の阻害に対する化合物効果の評価

DGAT-1 に関する細胞ー基準検定をヒト結直腸腺癌細胞 HT-29 (HTB-38, ATCC) を用いて行った。HT-29 細胞を 75 cm^2 プレート中で ~90% 融合まで 10% FBS、PSF、グルタミン、および 10 mM アセテートを含む DMEM 培地の中で成長させた。細胞を次に 24-ウェルプレートの中で再びプレート培養して 1:1.2 希釈物を与えそして約 16 時間にわたり成長させた。種々の濃度の阻害剤の存在下における 0.01% の最終濃度までのラウリン酸の添加により、トリアシルグリセリド生成が刺激された。6 時間後に、細胞をプレートからトリプシンにより放出させ、遠心により集め、水中に再懸濁させ、ガラス HPLC に移し、-70°C において凍結させ、そして凍結乾燥した。凍結乾燥した細胞ペレットを 150 μL HPLC 等級テトラヒドロフランの中に再懸濁させそして瓶内に密封した。瓶を超音波水浴 (フィッシャー・インコーポレーテッド (Fisher, Inc.)) の中で加熱しながら 30 分間にわたり超音波処理した。細胞トリアシルグリセリド類を HPLC (HP1100, アギラント・インコーポレーテッド (Agilent, Inc.)) により蒸発光拡散検知器 (PL-ELS 1000, ポリマー・ラブズ・インコーポレーテッド (Polymer Labs, Inc.)) を使用して定量化した。PLRP-S 100 カラム (5 ミクロン, 150 x 4.6 mm, ポリマー・ラブズ・インコーポレーテッド) を用いる 50°C における 4 分間にわたる 30~100% B 緩衝液、その後の 3 分間にわたる 100% B 緩衝液によりクロマトグラフィー分離を行った (A: 50% アセトニトリル, 2.5% メタノール, B: 100% テトラヒドロフラン)。試料注入は 20 μL でありそして検知器は 0.4 SLM, 40°C ネブライザー、および 80°C 蒸発器に設定された。無極性脂肪酸類およびグリセロール脂質類が商業的に利用可能な標準法により同定されそして定量化された。

【0370】

食事ー誘発性肥満マウスにおける体重減少に対する化合物効果の評価

このプロトコールの目的は、10 週間以上にわたる 45% kcal/g の高脂肪食の

10

20

30

40

50

摂取により肥満になったマウスの体重に対する化合物の慢性投与の効果を測定することである。これらの試験用に選択されたマウスの体重は標準的な低脂肪（5－6％脂肪）マウス食で飼育されたマウスの対比群の体重からの3種の標準偏差より高かった。食事－誘発性肥満（DIO）動物はしばしば体重減少における化合物効果の測定において使用されてきた（例えば、Brown, et al., Brit. J. Pharmacol. 132:1898－1904, 2001; Guerre-Millo, et al., J. Biol. Chem. 275(22):16638－42, 2000; Han, et al., Intl. J. Obesity and Related Metabolic Disorders 23(2):174－79, 1999; Surwit, et al., Endocrinol. 141(10):3630－37, 2000を参照のこと）。

10

【0371】

この動物モデルは肥満人間における体重管理において使用されるかまたは使用されてきた効果特徴の同定および特徴付けで成功裡に使用されてきた（例えば、Brown, et al., 2001; Guerre-Millo, et al., 2000; Han, et al., 1999を参照のこと）。

【0372】

典型的な試験は、約45 gの平均体重を有する60－80匹の雄のC57bl/J6マウス（n = 10／処置群）を包含した。マウスは標準的動物室内で調節された温度および湿度においてそして12時間／12時間の光／暗サイクル下に保たれた。水および食料は連続的に入手可能である。マウスを個別に飼育した。動物に試験賦形剤を体重の基準線測定並びに24時間の食料および水の消費量の記録前に少なくとも4日間にわたり模擬投与した。マウスを基準線でのそれらの体重に基づき6－8処置群に指定した。体重の平均および平均の標準誤差が同様になるように群を設定した。

20

【0373】

光／暗サイクルの暗段階の前に予め決められた日数（典型的には8－14日間）にわたり動物にそれらの指定された服用量／化合物を用いて毎日胃管栄養を与えた（5 mL/kg）。体重、並びに食料および水消費量を測定した。データを研究設定に従う適切な統計法を用いて分析する。最終日に、CO₂吸入を用いて動物を安楽死させる。

【0374】

化合物は典型的には1～30 mg/kg p.o. q.d.で投与され、そして賦形剤で処置した対照群と比べて体重における統計学的に有意な減少が処置された動物に関して観察された場合には化合物は活性であるとみなされる。

30

【0375】

ここに記載された構造、物質、組成物、および方法は本発明の代表例であることが意図され、そして本発明の範囲は実施例の範囲により限定されないことは理解されるであろう。当業者は、本発明を開示された構造、物質、組成物および方法に対して変更して実施できることを認識するであろうし、そしてそのような変更は本発明の範囲内であるとみなされる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US05/37215						
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: C07D 277/82(2006.01) USPC: 548/161 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) U.S. : 548/161 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 practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet								
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A, P</td> <td>Database CAS ONLINE on STN, Chem. Abstr., Accession No.2004:964835, US2004224997, Preparation of benzazolyaminobiphenyloxoalkanoates; SMITH et al..11 November 2004 (11.11.2004), abstract.</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A, P	Database CAS ONLINE on STN, Chem. Abstr., Accession No.2004:964835, US2004224997, Preparation of benzazolyaminobiphenyloxoalkanoates; SMITH et al..11 November 2004 (11.11.2004), abstract.	5
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.						
A, P	Database CAS ONLINE on STN, Chem. Abstr., Accession No.2004:964835, US2004224997, Preparation of benzazolyaminobiphenyloxoalkanoates; SMITH et al..11 November 2004 (11.11.2004), abstract.	5						
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.								
<table border="0"> <tr> <td colspan="2"> * 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 application or patent 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 </td> <td> "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 </td> </tr> </table>			* 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 application or patent 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			
* 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 application or patent 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 22 March 2006 (22.03.2006)		Date of mailing of the international search report 25 APR 2006						
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer Rebecca L. Anderson <i>Janice Ford</i> Telephone No. (703) 308-1235 <i>for</i>						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/37215

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-4 and 6-31
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Please See Continuation Sheet
3. ☒ Claims Nos.: 23
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

- Remark on Protest**
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US05/37215

Continuation of Box II Reason 2:

The numerous variables, e.g. (A, R1, n, Q, R5, R2, R3, R4, R11, R6, R7, R8, R9, R10, etc.) and their voluminous, complex meanings and their virtual incomprehensible permutations and combinations make it impossible to determine the full scope and complete meaning of the claimed subject matter. As presented the claimed subject matter cannot be regarded as being a clear and concise description for which protection is sought and as such the listed claims do not comply with the requirements of PCT Article 6. Thus it is impossible to carry out a meaningful search on same. A search will be carried out on the first discernable invention of claim 5 which is N(((3'-fluoro-4'-((6-fluoro-1,3-benzothiazol-2-yl)amino)biphenyl-4-yl)carbonyl)-L-valine.

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:

CAS ONLINE
STN structure search

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/428 (2006.01)	A 6 1 K 31/428	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/423 (2006.01)	A 6 1 K 31/423	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 5/50 (2006.01)	A 6 1 P 5/50	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
	A 6 1 P 9/10 1 0 3	
	A 6 1 P 43/00 1 1 1	

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

- (72)発明者 コイシユ, フィリツプ
アメリカ合衆国コネチカット州0 6 4 7 3 ノースヘブン・リツジロード1 3 6 5
- (72)発明者 ルー, デレク
アメリカ合衆国コネチカット州0 6 5 1 8 ハムデン・ビタースウイトレーン3 1
- (72)発明者 クラーク, ロジヤー・ビー
アメリカ合衆国マサチューセッツ州0 2 4 2 1 レキシントン・リチャードロード2 0
- (72)発明者 ステビンズ, ジエフレイ
アメリカ合衆国カリフォルニア州9 2 1 0 4 サンディエゴ・ユニットナンバー4・ハミルトンストリート3 9 2 2
- (72)発明者 キャンプベル, アンーマリイ
アメリカ合衆国コネチカット州0 6 4 6 8 モンロー・ウェブサークル2 4 8
- (72)発明者 アクチエ, クリステイアナ
アメリカ合衆国コネチカット州0 6 5 1 4 ハムデン・ミックスアベニュー7 9 1 シー
- (72)発明者 シエレキン, タテイアナ
アメリカ合衆国コネチカット州0 6 8 7 7 リツジフィールド・ハイバレイロード4

F ターム (参考) 4C033 AE04 AE13 AE17 AE20
4C056 AA01 AB01 AC02 AD03 AE03 CA25 CC01 CD03 CD05
4C063 AA01 BB09 CC62 CC78 DD10 DD62 EE01
4C072 AA01 BB02 CC02 CC16 EE13 FF07 GG01 GG08 HH02
4C086 AA01 AA02 AA03 BC84 CB27 GA02 GA10 GA12 MA01 MA04
NA14 ZA36 ZA40 ZA42 ZA45 ZA70 ZC20 ZC33 ZC35