

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5989112号  
(P5989112)

(45) 発行日 平成28年9月7日 (2016.9.7)

(24) 登録日 平成28年8月19日 (2016.8.19)

(51) Int. Cl.

F I

<b>C O 7 D 277/56</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 277/56	C S P
<b>C O 7 D 417/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 417/04	
<b>A 6 1 K 31/426</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/426	
<b>A 6 1 K 31/4439</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4439	
<b>A 6 1 K 31/497</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/497	

請求項の数 11 (全 61 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-522087 (P2014-522087)  
 (86) (22) 出願日 平成24年7月25日 (2012.7.25)  
 (65) 公表番号 特表2014-521626 (P2014-521626A)  
 (43) 公表日 平成26年8月28日 (2014.8.28)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2012/064629  
 (87) 国際公開番号 W02013/014205  
 (87) 国際公開日 平成25年1月31日 (2013.1.31)  
 審査請求日 平成27年7月14日 (2015.7.14)  
 (31) 優先権主張番号 11305972.9  
 (32) 優先日 平成23年7月26日 (2011.7.26)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 504456798  
 サノファイ  
 フランス国、エフ-75008・パリ、リ  
 ユ・ラ・ボエテイ・54  
 (74) 代理人 100127926  
 弁理士 結田 純次  
 (74) 代理人 100140132  
 弁理士 竹林 則幸  
 (72) 発明者 スヴェン・ルフ  
 ドイツ連邦共和国65926フランクフル  
 ト・アム・マイン. サノフィー・アベンティ  
 ス・ドイチュラント・ゲー・エム・ペー・  
 ハー

最終頁に続く

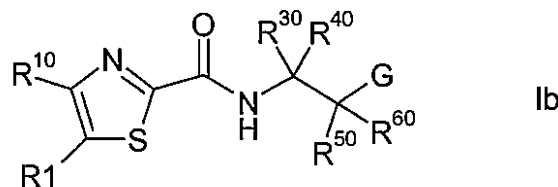
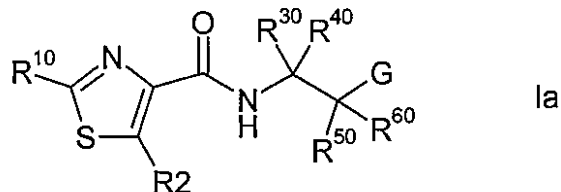
(54) 【発明の名称】 置換3-(チアゾール-4-カルボニル)-又は3-(チアゾール-2-カルボニル)-アミノ  
 プロピオン酸誘導体及び医薬としてのそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

任意の立体異性体形態の若しくは任意の比での立体異性体形態の混合物である式 I a 又  
 は I b

【化1】



[ G は、R<sup>71</sup> - O - C ( O ) - 、 R<sup>72</sup> - N ( R<sup>73</sup> ) - C ( O ) - 、 N C - 及びテトラゾー 20

ル - 5 - イルからなる群より選択され；

$R^1$ は、水素、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$  - アルキル、 $CF_3$ 、 $(C_3 - C_7)$  - シクロアルキル -  $C_sH_{2s}$  -、 $Ar - C_sH_{2s}$  -、 $Ar - O$ 、 $(C_1 - C_6)$  - アルキル -  $O$  -、 $(C_1 - C_6)$  - アルキル -  $S(O)_m$  - 及び  $NC$  - からなる群より選択され；ここで  $s$  は 0、1、2 及び 3 からなる群より選択される整数であり；

$R^2$ は、水素、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$  - アルキル、 $CF_3$ 、 $HO$  -、 $(C_1 - C_6)$  - アルキル -  $O$  -、及び  $NC$  - からなる群より選択され；

$R^{10}$ は、 $R^{11}$ 、 $Het^2 - C(O)$  -、 $R^{14} - C(O)$  - 及び  $(C_1 - C_4)$  - アルキル -  $S(O)_m$  - からなる群より選択され；

$R^{11}$ は、水素、 $R^{14}$ 、 $(C_3 - C_7)$  - シクロアルキル、 $Ar$  及び  $Het^3$  からなる群より選択され；

$R^{14}$ は、ハロゲン、 $HO$  -、 $R^{16} - O$  -、オキソ、 $(C_3 - C_7)$  - シクロアルキル、 $Ar$ 、 $Het^1$ 、 $Het^3$ 、 $NC$  -、 $H_2N - C(O)$  -、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル -  $NH - C(O)$  -、ジ $((C_1 - C_4)$  - アルキル) $N - C(O)$  -、 $Het^1 - C(O)$  -、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル -  $C(O) - NH$  - 及び  $(C_1 - C_4)$  - アルキル -  $S(O)_m$  - からなる群より選択される 1 つ又はそれ以上の同じか又は異なる置換基で場合により置換される  $(C_1 - C_{10})$  - アルキルであり；

$R^{16}$ は、 $HO$  -、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル -  $O$  - 及び  $NC$  - からなる群より選択される 1 つ又はそれ以上の同じか又は異なる置換基で場合により置換される  $(C_1 - C_6)$  - アルキルであり；

$R^{30}$ は、 $R^{31}$ 、 $(C_3 - C_7)$  - シクロアルキル、 $R^{32} - C_uH_{2u}$  - 及び  $Het^3 - C_uH_{2u}$  - からなる群より選択され、ここで  $u$  は 整数 0 であり；

$R^{31}$ は、ハロゲン、 $(C_3 - C_7)$  - シクロアルキル、 $HO$  -、 $(C_1 - C_6)$  - アルキル -  $O$  -、 $(C_1 - C_6)$  - アルキル -  $S(O)_m$  - 及び  $NC$  - からなる群より選択される 1 つ又はそれ以上の同じか又は異なる置換基で場合により置換される  $(C_1 - C_{10})$  - アルキルであり；

$R^{32}$ は、フェニル、並びに窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される 1、2、又は 3 個の同じか又は異なる環ヘテロ原子を含み、かつ環炭素原子を介して結合する、5 員又は 6 員の芳香族単環式複素環からなる群より選択され、ここでフェニル及び複素環は全て、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$  - アルキル、 $(C_3 - C_7)$  - シクロアルキル、 $HO$  -、 $(C_1 - C_6)$  - アルキル -  $O$  -、 $-O - CH_2 - O$  -、 $-O - CF_2 - O$  -、 $(C_1 - C_6)$  - アルキル -  $S(O)_m$  -、 $H_2N - S(O)_2$  -、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル -  $NH - S(O)_2$  -、ジ $((C_1 - C_4)$  - アルキル) $N - S(O)_2$  -、 $H_2N$  -、 $(C_1 - C_6)$  - アルキル -  $NH$  -、ジ $((C_1 - C_6)$  - アルキル) $N$  -、 $Het^1$ 、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル -  $C(O) - NH$  -、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル -  $S(O)_2 - NH$  - 及び  $NC$  - からなる群より選択される 1 つ又はそれ以上の同じか又は異なる置換基で場合により置換され；

$R^{40}$ は、水素及び  $(C_1 - C_4)$  - アルキルからなる群より選択され；

又は  $R^{30}$  及び  $R^{40}$  は一緒に、1 つ若しくはそれ以上の同じか若しくは異なる  $(C_1 - C_4)$  - アルキル置換基で場合により置換される  $(CH_2)_x$  であり、ここで  $x$  は 2、3、4 及び 5 からなる群より選択される整数であり；

$R^{50}$ は、水素、 $(C_1 - C_6)$  - アルキル、 $HO$  - 及び  $(C_1 - C_6)$  - アルキル -  $O$  - からなる群より選択され；

$R^{60}$ は、水素及び  $(C_1 - C_6)$  - アルキルからなる群より選択され；

又は  $R^{50}$  及び  $R^{60}$  は一緒に、1 つ若しくはそれ以上の同じか若しくは異なる  $(C_1 - C_4)$  - アルキル置換基で場合により置換される  $(CH_2)_y$  であり、ここで  $y$  は 2、3、4 及び 5 からなる群より選択される整数であり；

$R^{71}$ は、水素、並びに  $(C_1 - C_6)$  - アルキル -  $O$  - 及び  $(C_1 - C_6)$  - アルキル -  $C(O) - O$  - からなる群より選択される 1 つ又はそれ以上の同じか又は異なる置換基で場合により置換された  $(C_1 - C_8)$  - アルキルからなる群より選択され；

$R^{72}$ は、水素、 $(C_1 - C_6)$  - アルキル、 $(C_3 - C_6)$  - シクロアルキル、 $-CH_2 -$

10

20

30

40

50

( $\text{CH}_2$ )<sub>b</sub> - ( $\text{C}_3$  -  $\text{C}_6$ ) - シクロアルキル、 $\text{Het}^4$ 及び - ( $\text{CH}_2$ )<sub>b</sub> -  $\text{Het}^4$ からなる群より選択され、ここでアルキル又はシクロアルキルは、ハロゲン、 $\text{HO}$  -、 $\text{HOOC}$  -、( $\text{C}_1$  -  $\text{C}_6$ ) - アルキル -  $\text{O}$  - 及び ( $\text{C}_1$  -  $\text{C}_6$ ) - アルキル -  $\text{C}(\text{O})$  -  $\text{O}$  -、 $\text{NC}$  -、 $\text{N}((\text{C}_1 - \text{C}_4) - \text{アルキル})_2$ からなる群より選択される1つ又はそれ以上の同じか又は異なる置換基で場合により置換され、かつbは0、1又は2であり；

$\text{R}^{73}$ は、水素、( $\text{C}_1$  -  $\text{C}_6$ ) - アルキルからなる群より選択され；

又は

$\text{R}^{72}$ 及び $\text{R}^{73}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4員～7員の飽和単環式複素環を形成し、該複素環は、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される1個のさらなる環ヘテロ原子を場合により含有し、ハロゲン、( $\text{C}_1$  -  $\text{C}_4$ ) - アルキル、 $\text{HO}$  - 及び ( $\text{C}_1$  -  $\text{C}_4$ ) - アルキル -  $\text{O}$  - からなる群より選択される1つ又はそれ以上の同じか又は異なる置換基で場合により置換され；

$\text{Ar}$ は、基 $\text{Ar}$ とは互いに独立して、フェニル、並びに窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される1、2又は3個の同じか又は異なる環ヘテロ原子を含み、かつ環炭素原子を介して結合する、5員又は6員の芳香族単環式複素環からなる群より選択され、ここでフェニル及び複素環は全て、ハロゲン、( $\text{C}_1$  -  $\text{C}_6$ ) - アルキル、( $\text{C}_1$  -  $\text{C}_6$ ) - アルキル -  $\text{O}$  -、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_2-\text{O}-$ 、 $\text{CF}_3$ 、( $\text{C}_1$  -  $\text{C}_6$ ) - アルキル -  $\text{S}(\text{O})_m-$ 、 $\text{H}_2\text{N}-\text{S}(\text{O})_2-$  及び  $\text{NC}$  - からなる群より選択される1つ又はそれ以上の同じか又は異なる置換基で場合により置換され；

そしてここでフェニルは  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_2-\text{O}-$  又は  $-\text{N}((\text{C}_1 - \text{C}_3) - \text{アルキル}) - \text{CH}=\text{CH}-$  で置換されていてもよく；

$\text{Het}^1$ は、基 $\text{Het}^1$ とは互いに独立して、 $\text{Het}^1$ が介して結合する環窒素原子、並びに場合により、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される1又は2個の同じか又は異なるさらなる環ヘテロ原子を含み、ハロゲン、( $\text{C}_1$  -  $\text{C}_4$ ) - アルキル、 $\text{HO}$  -、( $\text{C}_1$  -  $\text{C}_4$ ) - アルキル -  $\text{O}$  -、オキソ及び $\text{NC}$  - からなる群より選択される1つ又はそれ以上の同じか又は異なる置換基で場合により置換される、飽和又は不飽和の4員～8員の単環式複素環であり；

$\text{Het}^2$ は、 $\text{Het}^2$ が介して結合する環窒素原子、並びに場合により、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される1個のさらなる環ヘテロ原子を含み、ハロゲン、( $\text{C}_1$  -  $\text{C}_4$ ) - アルキル、 $\text{HO}$  - 及び ( $\text{C}_1$  -  $\text{C}_4$ ) - アルキル -  $\text{O}$  - からなる群より選択される1つ又はそれ以上の同じか又は異なる置換基で場合により置換される、4員～7員の飽和単環式複素環であり；

$\text{Het}^3$ は、基 $\text{Het}^3$ とは互いに独立して、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される1又は2個の同じか又は異なる環ヘテロ原子を含み、かつ環炭素原子を介して結合し、フッ素、( $\text{C}_1$  -  $\text{C}_4$ ) - アルキル及びオキソからなる群より選択される1つ又はそれ以上の同じか又は異なる置換基で場合により置換される、4員～7員の飽和単環式複素環であり；

$\text{Het}^4$ は、基 $\text{Het}^4$ とは互いに独立して、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される1～4個の環ヘテロ原子を含み、ハロゲン、( $\text{C}_1$  -  $\text{C}_4$ ) - アルキル、 $\text{HO}$  -、( $\text{C}_1$  -  $\text{C}_4$ ) - アルキル -  $\text{O}$  -、オキソ及び $\text{NC}$  - からなる群より選択される1つ又はそれ以上の同じか又は異なる置換基で場合により置換される、飽和又は不飽和の、4員～8員の単環式複素環であり；

mは、数mとは互いに独立して、0、1及び2からなる群より選択される整数であり；

ここで全てのシクロアルキル基は、互いに独立して、フッ素及び( $\text{C}_1$  -  $\text{C}_4$ ) - アルキルからなる群より選択される1つ又はそれ以上の同じか又は異なる置換基で場合により置換され；

ここで全てのアルキル、 $\text{C}_s\text{H}_{2s}$ 、 $\text{C}_u\text{H}_{2u}$ 、( $\text{CH}_2$ )<sub>x</sub>及び( $\text{CH}_2$ )<sub>y</sub>基は、互いに独立して、かつ任意の他の置換基とは独立して、1個又はそれ以上のフッ素置換基で場合により置換される]

10

20

30

40

50

の化合物、又はその生理学的に許容しうる塩、又はそれらのいずれかの生理学的に許容しうる溶媒和物。

【請求項 2】

式中、

$R^1$  は、水素、ハロゲン、 $CF_3$  及び  $(C_1 - C_4)$  - アルキルからなる群より選択され；

$R^2$  は、水素、ハロゲン、 $CF_3$  及び  $(C_1 - C_4)$  - アルキルからなる群より選択される、

請求項 1 に記載される、任意の立体異性体形態の若しくは任意の比での立体異性体形態の混合物である式 I a 又は I b の化合物、又はその生理学的に許容しうる塩、又はそれらのいずれかの生理学的に許容しうる溶媒和物。

10

【請求項 3】

式中、

$R^{30}$  は  $R^{32} - C_uH_{2u}$  - であり、ここで  $u$  は整数 0 であり；

$R^{32}$  は、フェニル、並びに窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される 1、2 又は 3 個の同じか又は異なる環ヘテロ原子を含み、かつ環炭素原子を介して結合する、5 員又は 6 員の芳香族単環式複素環からなる群より選択され、ここでフェニル及び複素環は全て、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$  - アルキル、 $(C_3 - C_7)$  - シクロアルキル、 $HO-$ 、 $(C_1 - C_6)$  - アルキル -  $O-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CF_2-O-$ 、 $(C_1 - C_6)$  - アルキル -  $S(O)_m-$ 、 $H_2N-S(O)_2-$ 、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル -  $NH-S(O)_2-$ 、ジ $((C_1 - C_4)$  - アルキル) $N-S(O)_2-$ 、 $H_2N-$ 、 $(C_1 - C_6)$  - アルキル -  $NH-$ 、ジ $((C_1 - C_6)$  - アルキル) $N-$ 、 $Het^1$ 、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル -  $C(O)-NH-$ 、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル -  $S(O)_2-NH-$  及び  $NC-$  からなる群より選択される 1 つ又はそれ以上の同じか又は異なる置換基で場合により置換され；

20

$R^{40}$  は水素である、

請求項 1 又は 2 に記載される、任意の立体異性体形態の若しくは任意の比での立体異性体形態の混合物である式 I a 又は I b の化合物、又はその生理学的に許容しうる塩、又はそれらのいずれかの生理学的に許容しうる溶媒和物。

【請求項 4】

式中、

$G$  は、 $R^{71} - O - C(O) -$  及び  $R^{72} - N(R^{73}) - C(O) -$  であり；

$R^{71}$  は、水素及び  $(C_1 - C_8)$  - アルキルからなる群より選択され；

$R^{72}$  は、水素、 $(C_1 - C_6)$  - アルキルからなる群より選択され；

$R^{73}$  は、水素、 $(C_1 - C_6)$  - アルキルからなる群より選択される、

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載される、任意の立体異性体形態の若しくは任意の比での立体異性体形態の混合物である式 I a 又は I b の化合物、又はその生理学的に許容しうる塩、又はそれらのいずれかの生理学的に許容しうる溶媒和物。

30

【請求項 5】

式中、

$R^{50}$  は水素であり；

$R^{60}$  は水素である、

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載される、任意の立体異性体形態の若しくは任意の比での立体異性体形態の混合物である式 I a 又は I b の化合物、又はその生理学的に許容しうる塩、又はそれらのいずれかの生理学的に許容しうる溶媒和物。

40

【請求項 6】

式中、

$R^{30}$  は  $R^{32} - C_uH_{2u}$  - であり、ここで  $u$  は整数 0 であり；

$R^{40}$  は水素である、

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載される、任意の立体異性体形態の若しくは任意の比での立体異性体形態の混合物である式 I a 又は I b の化合物、又はその生理学的に許容しうる塩、又はそれらのいずれかの生理学的に許容しうる溶媒和物。

50

## 【請求項7】

- (R) - 4 - フェニル - 3 - [ ( 4 - フェニル - チアゾール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - 酪酸、
- (S) - 3 - [ ( 4 - フェニル - チアゾール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - 3 - m - トリル - プロピオン酸、
- (S) - 3 - フェニル - 3 - [ ( 4 - フェニル - チアゾール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - 酪酸、
- (S) - 3 - { [ 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - o - トリル - プロピオン酸、
- (S) - 3 - { [ 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - o - トリル - プロピオン酸、 10
- (S) - 3 - [ ( 2 - ピリジン - 4 - イル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - 3 - o - トリル - プロピオン酸、
- (S) - 3 - [ ( 2 - ピラジン - 2 - イル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - 3 - o - トリル - プロピオン酸、
- (S) - 3 - { [ 2 - ( 3 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - o - トリル - プロピオン酸、
- (S) - 3 - o - トリル - 3 - [ ( 2 - p - トリル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - プロピオン酸、
- (S) - 3 - [ ( 4 - フェニル - チアゾール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - 3 - p - トリル - プロピオン酸、 20
- (S) - 3 - ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニル ) - 3 - [ ( 2 - o - トリル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - プロピオン酸、
- (S) - 3 - ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニル ) - 3 - [ ( 2 - フェニル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - プロピオン酸、
- (S) - 3 - ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニル ) - 3 - { [ 2 - ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - プロピオン酸、
- (S) - 3 - ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニル ) - 3 - { [ 2 - ( 2 - フルオロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - プロピオン酸、
- (S) - 3 - ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニル ) - 3 - { [ 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - プロピオン酸、 30
- (S) - 3 - ( 2 , 3 - ジメトキシ - フェニル ) - 3 - [ ( 2 - o - トリル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - プロピオン酸、
- (S) - 3 - ( 2 , 3 - ジメトキシ - フェニル ) - 3 - [ ( 2 - フェニル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - プロピオン酸、
- (S) - 3 - ( 2 , 3 - ジメトキシ - フェニル ) - 3 - { [ 2 - ( 2 - フルオロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - プロピオン酸、
- (S) - 3 - ( 2 , 3 - ジメトキシ - フェニル ) - 3 - { [ 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - プロピオン酸、
- (S) - 3 - ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - 3 - [ ( 2 - o - トリル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - プロピオン酸、 40
- (S) - 3 - ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - 3 - [ ( 2 - フェニル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - プロピオン酸、
- (S) - 3 - ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - 3 - { [ 2 - ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - プロピオン酸、
- (S) - 3 - ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - 3 - { [ 2 - ( 2 - フルオロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - プロピオン酸、
- (S) - 3 - ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - 3 - { [ 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - プロピオン酸、
- (S) - 3 - ( 2 - クロロ - フェニル ) - 3 - [ ( 2 - o - トリル - チアゾール - 4 - 50



- カルボニル) - アミノ] - プロピオン酸、  
 (S) - 3 - (3 - メトキシ - フェニル) - 3 - [(2 - フェニル - チアゾール - 4 -  
 カルボニル) - アミノ] - プロピオン酸、  
 (S) - 3 - (2 - フルオロ - フェニル) - 3 - [(4 - フェニル - チアゾール - 2 -  
 カルボニル) - アミノ] - プロピオン酸、  
 (S) - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 - [(2 - o - トリル - チアゾール - 4 -  
 カルボニル) - アミノ] - プロピオン酸、  
 (S) - 3 - (3 - フルオロ - フェニル) - 3 - [(4 - フェニル - チアゾール - 2 -  
 カルボニル) - アミノ] - プロピオン酸、  
 (S) - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 - {[2 - (2 - フルオロ - フェニル)  
 - チアゾール - 4 - カルボニル] - アミノ} - プロピオン酸、 10  
 (S) - {[2 - (3 - クロロ - フェニル) - チアゾール - 4 - カルボニル] - アミノ  
 } - シクロヘキシル - 酢酸、  
 (S) - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [(2 - フェニル - チアゾール - 4 - カ  
 ルボニル) - アミノ] - プロピオン酸、  
 (S) - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 - [(2 - フェニル - チアゾール - 4 -  
 カルボニル) - アミノ] - プロピオン酸、  
 (S) - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 - {[2 - (4 - トリフルオロメチル -  
 フェニル) - チアゾール - 4 - カルボニル] - アミノ} - プロピオン酸、  
 (S) - 3 - [(2 - o - トリル - チアゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] - 3 - ( 20  
 2 - トリフルオロメチル - フェニル) - プロピオン酸、  
 (S) - 3 - [(2 - フェニル - チアゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] - 3 - (2  
 - トリフルオロメチル - フェニル) - プロピオン酸、  
 (S) - 3 - [(2 - フェニル - チアゾール - 4 - カルボニル) - アミノ] - 3 - o -  
 トリル - プロピオン酸、  
 (S) - 3 - {[2 - (2, 3 - ジクロロ - フェニル) - チアゾール - 4 - カルボニル  
 ] - アミノ} - 3 - (2, 3 - ジメトキシ - フェニル) - プロピオン酸、  
 (S) - 3 - (3 - クロロ - フェニル) - 3 - [(4 - フェニル - チアゾール - 2 - カ  
 ルボニル) - アミノ] - プロピオン酸、  
 (S) - 3 - {[2 - (2, 3 - ジクロロ - フェニル) - チアゾール - 4 - カルボニル 30  
 ] - アミノ} - 3 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - プロピオン酸、  
 (S) - 3 - {[2 - (2, 3 - ジクロロ - フェニル) - チアゾール - 4 - カルボニル  
 ] - アミノ} - 3 - (3 - フルオロ - フェニル) - プロピオン酸、  
 3 - (2 - クロロ - フェニル) - 3 - [(4 - フェニル - チアゾール - 2 - カルボニル  
 ) - アミノ] - プロピオン酸、  
 (S) - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - [(4 - フェニル - チアゾール - 2 - カ  
 ルボニル) - アミノ] - プロピオン酸、  
 (S) - 3 - [(4 - メチル - 2 - p - トリル - チアゾール - 5 - カルボニル) - アミ  
 ノ] - 3 - o - トリル - プロピオン酸、  
 (S) - 3 - {[2 - (2, 3 - ジクロロ - フェニル) - チアゾール - 4 - カルボニル 40  
 ] - アミノ} - 3 - o - トリル - プロピオン酸、  
 (S) - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - [(2 - o - トリル - チアゾール - 4 -  
 カルボニル) - アミノ] - プロピオン酸、  
 (S) - 3 - {[2 - (2 - クロロ - フェニル) - チアゾール - 4 - カルボニル] - ア  
 ミノ} - 3 - (2, 3 - ジクロロ - フェニル) - プロピオン酸、  
 (S) - 3 - {[2 - (2 - クロロ - フェニル) - チアゾール - 4 - カルボニル] - ア  
 ミノ} - 3 - (2, 3 - ジメトキシ - フェニル) - プロピオン酸、  
 (S) - 3 - {[2 - (2 - クロロ - フェニル) - チアゾール - 4 - カルボニル] - ア  
 ミノ} - 3 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - プロピオン酸、  
 (S) - 3 - {[2 - (2 - クロロ - フェニル) - チアゾール - 4 - カルボニル] - ア 50



- ミノ} - 3 - ( 2 , 3 - ジメトキシ - フェニル ) - プロピオン酸、  
 ( S ) - 3 - { [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - ア  
 ミノ} - 3 - ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - プロピオン酸、  
 ( 3 S , 4 R ) - 4 - フェニル - 1 - [ 4 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) -  
 チアゾール - 2 - カルボニル ] - ピロリジン - 3 - カルボン酸、  
 ( S ) - 3 - { [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - ア  
 ミノ} - 3 - ( 2 - トリフルオロメチル - フェニル ) - プロピオン酸、  
 ( S ) - 3 - { [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - ア  
 ミノ} - 3 - ( 3 - フルオロ - フェニル ) - プロピオン酸、  
 ( S ) - 3 - { [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - ア 10  
 ミノ} - 3 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - プロピオン酸、  
 ( S ) - 3 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 2 - { [ 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェ  
 ニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ} - プロピオン酸、  
 ( S ) - 3 - { [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - ア  
 ミノ} - 3 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - プロピオン酸、  
 ( S ) - 3 - { [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - ア  
 ミノ} - 3 - o - トリル - プロピオン酸、  
 ( S ) - 3 - { [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - ア  
 ミノ} - 3 - フェニル - プロピオン酸、  
 ( S ) - 3 - o - トリル - 3 - [ ( 2 - o - トリル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - 20  
 アミノ ] - プロピオン酸、  
 ( S ) - 3 - o - トリル - 3 - { [ 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - チア  
 ザール - 4 - カルボニル ] - アミノ} - プロピオン酸、  
 ( S ) - 3 - フェニル - 3 - [ ( 2 - o - トリル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - ア  
 ミノ ] - プロピオン酸、  
 2 - フェニル - 3 - [ ( 2 - o - トリル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] -  
 プロピオン酸、  
 2 - フェニル - 3 - [ ( 2 - フェニル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - プ  
 ロピオン酸、  
 3 - { [ 2 - ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミ 30  
 ノ} - 2 - フェニル - プロピオン酸、  
 3 - { [ 2 - ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミ  
 ノ} - 4 - フェニル - 酪酸、  
 3 - { [ 2 - ( 2 - クロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } -  
 2 - フェニル - プロピオン酸、  
 3 - { [ 2 - ( 2 - クロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } -  
 3 - シクロヘキシル - プロピオン酸、  
 3 - { [ 2 - ( 2 - クロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } -  
 4 - フェニル - 酪酸、  
 3 - { [ 2 - ( 2 - フルオロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } 40  
 - 2 - フェニル - プロピオン酸、  
 3 - { [ 2 - ( 2 - フルオロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ }  
 - 4 - フェニル - 酪酸、  
 3 - { [ 2 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } -  
 2 - フェニル - プロピオン酸、  
 3 - { [ 2 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } -  
 3 - シクロヘキシル - プロピオン酸、  
 3 - { [ 2 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } -  
 4 - フェニル - 酪酸、  
 3 - { [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 50

3 - シクロヘキシル - プロピオン酸、

3 - { [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } -  
4 - フェニル - 酪酸、

3 - シクロヘキシル - 3 - [ ( 2 - o - トリル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミ  
ノ ] - プロピオン酸、

3 - シクロヘキシル - 3 - [ ( 2 - フェニル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ  
] - プロピオン酸、

3 - シクロヘキシル - 3 - { [ 2 - ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 -  
カルボニル ] - アミノ } - プロピオン酸、

3 - シクロヘキシル - 3 - { [ 2 - ( 2 - フルオロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カ  
ルボニル ] - アミノ } - プロピオン酸、

3 - シクロヘキシル - 3 - { [ 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - チアゾ  
ール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - プロピオン酸、

4 - フェニル - 3 - [ ( 2 - o - トリル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] -  
酪酸、

4 - フェニル - 3 - [ ( 2 - フェニル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - 酪  
酸、

4 - フェニル - 3 - { [ 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - チアゾール - 4 -  
カルボニル ] - アミノ } - 酪酸、

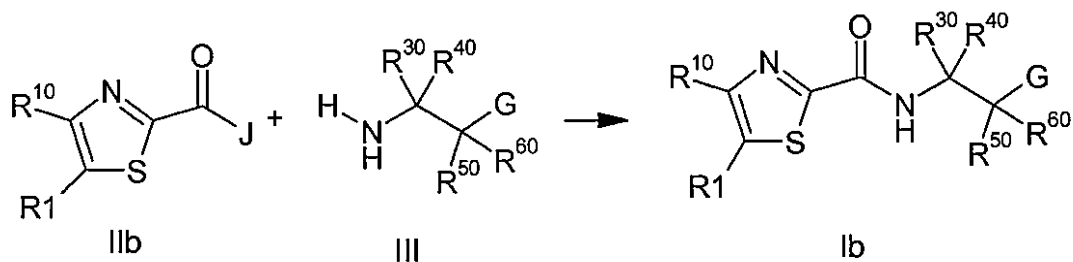
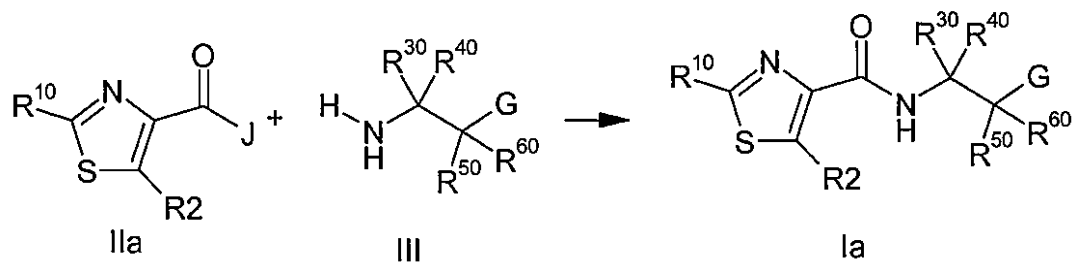
( S ) - 3 - [ ( 4 - フェニル - チアゾール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - 3 - o -  
トリル - プロピオン酸

から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載される式 I a 又は I b の化合物、又  
はその生理学的に許容しうる塩、又はそれらのいずれかの生理学的に許容しうる溶媒和物  
。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載される、式 I a 又は I b の化合物又はその生理学的  
に許容しうる塩又はそれらのいずれかの生理学的に許容しうる溶媒和物の製造方法であっ  
て、該方法は、式 I I a 又は I I b の化合物を、式 I I I の化合物と反応させることを含  
み、

【化 2】



ここで、式 I I a 及び I I b 及び I I I の化合物における基 G、R<sup>10</sup>、R<sup>30</sup>、R<sup>40</sup>、R<sup>50</sup>及び R<sup>60</sup>は、式 I a 又は I b の化合物において定義されるように定義され、そしてさら  
に官能基は、保護された形態又は前駆体基の形態で存在していてもよく、かつ式 I I の化  
合物における基 J は、H O -、( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキル - O - 又はハロゲンである、上記

10

20

30

40

50

方法。

【請求項 9】

医薬としての使用のための、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載される、式 I a 又は I b の化合物又はその生理学的に許容しうる塩又はそれらのいずれかの生理学的に許容しうる溶媒和物。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載される式 I a 又は I b の化合物、又はその生理学的に許容しうる塩又はそれらのいずれかの生理学的に許容しうる溶媒和物、及び薬学的に許容しうる担体を含む、医薬組成物。

【請求項 11】

心不全、うっ血性心不全、心筋症、心筋梗塞、左心室機能不全、心肥大、心臓弁膜症、高血圧、アテローム性動脈硬化症、末梢動脈閉塞性疾患、再狭窄、血管 (vascular) 透過性障害の処置のため、浮腫、血栓症、関節リウマチ、変形性関節症、腎不全、嚢胞性線維症、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、喘息、免疫疾患、糖尿病合併症、線維性疾患、疼痛、虚血若しくは再灌流障害又は神経変性疾患の処置のため、又は心臓保護若しくは腎臓保護のため又は利尿薬として (スタンドアロン処置又は確立された利尿薬と組み合わせる) の、医薬の製造のための、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の式 I a 又は I b の化合物又はその生理学的に許容しうる塩又はそれらのいずれかの生理学的に許容しうる溶媒和物の使用。

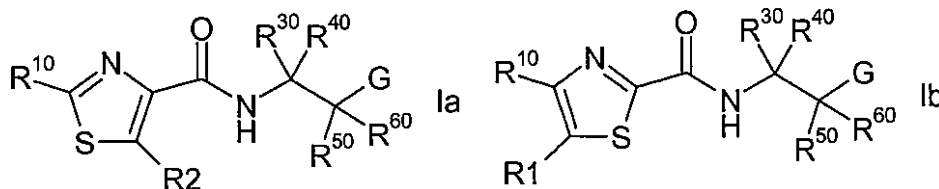
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式 I a 及び I b

【化 1】



[式中、R1、R2、G、R<sup>10</sup>、R<sup>30</sup>、R<sup>40</sup>、R<sup>50</sup>及びR<sup>60</sup>は、以下に示される意味を有する]の化合物に関し、これらの化合物は有益な薬学的に活性な化合物である。これらはプロテアーゼカテプシン A の阻害剤であり、そして例えばアテローム性動脈硬化症、心不全、腎疾患、肝疾患又は炎症性疾患のような疾患の処置に有用である。本発明はさらに、式 I a 及び I b の化合物の製造方法、それらの使用、及びそれらを含む医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

カテプシン A (EC = 3.4.16.5; 遺伝子記号 CTS A) は、リソソームカルボキシペプチダーゼ A 又は防御タンパク質としても知られるプロテアーゼである。これは 2 つの他の哺乳類に代表的な、レチノイド誘導性セリンカルボキシペプチダーゼ及び卵黄形成カルボキシペプチダーゼ様タンパク質しか含まないセリンカルボキシペプチダーゼのファミリーに属する。細胞内で、カテプシン A はリソソーム中にあり、ここでベータ - ガラクトシダーゼ及びノイラミニダーゼと共に高分子量複合体を形成する。カテプシン A のこれらのグリコシダーゼとの相互作用は、それらのリソソームへの正確な経路のために必須であり、かつそれらをリソソーム内タンパク質分解から保護する。c t s a 遺伝子における様々な変異から生じるカテプシン A の欠乏は、常染色体劣性リソソーム蓄積症のガラクトシアリドーシスとして現れる、ベータ - ガラクトシダーゼ及びノイラミニダーゼの二次的欠損をもたらす (非特許文献 1 を参照のこと)。c t s a において同定された変異の大

10

20

30

40

50

部分は、タンパク質の折り畳み又は安定性に影響を及ぼすミスセンス変異である。それらはどれも、酵素の活性部位において生じることは示されていない（非特許文献2）。従って、リソソーム蓄積症は、触媒的に不活性なカテプシンA変異体を用いて矯正され得る（非特許文献3）。従って、カテプシンAの構造的機能は、その触媒活性と分離可能である。このことは、マウスのc t s a遺伝子における欠損と対照的に、c t s a遺伝子における触媒的不活性化変異を有するマウスはヒト疾患のガラクトシアリドーシスの徴候を発生しないという観察によっても強調される（非特許文献4、非特許文献5）。

#### 【0003】

カテプシンAは、天然に存在する様々な生理活性ペプチドに対して、酸性pHでカルボキシペプチダーゼ活性を示し、そして中性pHでデアミダーゼ活性及びエステラーゼ活性を示す。インビトロ研究は、カテプシンAがアンジオテンシンIをアンジオテンシン1-9に変換し、そしてブラジキニンを、ブラジキニンB1受容体のリガンドであるブラジキニン1-8に変換するというを示した。これはエンドセリン-1、ニューロキニン及びオキシトシンを加水分解し、そしてサブスタンスPを脱アミドする（非特許文献6を参照のこと）。高いカテプシンA活性が尿中で検出されており、尿細管ブラジキニン分解の原因であるということを示唆した（非特許文献7）。しかし、この酵素はまた、血小板及びリンパ球からも放出され得、そして抗原プロセッシングに関与するかもしれない抗原提示細胞において発現される（非特許文献8；非特許文献9；非特許文献10）。ヒト器官の免疫組織化学は、腎尿細管細胞、気管支上皮細胞、精巣のライディッヒ細胞及び脳の大きいニューロンにおける顕著な発現を明らかにした（非特許文献11）。これは、単球のマクロファージへの分化の間に上方調節される（非特許文献12）。構造的及び酵素的機能とは別に、カテプシンAは、ノイラミニダーゼ及び選択的にスプライシングされたベータ-ガラクトシダーゼと結合して、線維芽細胞、平滑筋細胞、軟骨芽細胞、白血球及び特定の癌細胞型で発現される細胞表面ラミニン及びエラスチン受容体複合体を形成することが示されている（非特許文献13）。

#### 【0004】

局所的ブラジキニンレベルの調節に関するカテプシンAの重要性は、高血圧の動物モデルにおいて実証されている。カテプシンA活性の薬理的阻害は、腎臓ブラジキニンレベルを増加させ、そして塩誘導高血圧の発生を防止した（非特許文献14）。これはまた、カテプシンAの発現を抑制するアンチセンスオリゴヌクレオチドにより達成され得た（非特許文献15）。高血圧に加えて、ブラジキニンの有益な効果は様々なさらなる心血管疾患及び他の疾患において実証されてきた（非特許文献16；非特許文献17を参照のこと）。従って、カテプシンA阻害剤の主要な適応症としては、アテローム性動脈硬化症、心不全、心筋梗塞、心肥大、血管肥大、左心室機能不全、特に心筋梗塞後左心室機能不全、腎疾患、例えば腎線維症、腎不全及び腎機能不全；肝疾患、例えば肝線維症及び肝硬変、糖尿病合併症、例えば腎症、さらには心臓及び腎臓のような器官の器官保護が挙げられる。

#### 【0005】

上で示したように、カテプシンA阻害剤は、ブラジキニンB1受容体リガンドブラジキニン1-8の生成を防止し得る（非特許文献7）。ブラジキニンB1受容体アンタゴニストについて示されてきたように、このことは、疼痛、特に神経障害性疼痛、及び炎症の処置のためにカテプシンA阻害剤を使用する機会を提供する（非特許文献18を参照のこと）。カテプシンA阻害剤はさらに、高血圧動物において血小板凝集を抑制するカテプシンA阻害剤エベラクトン（e b e l a c t o n e）B（プロピオラクトン誘導体）について実証されてきたように、抗血小板剤として使用され得る（非特許文献19）。

#### 【0006】

さらに、プロスタシン、エラスターゼ又はマトリプターゼのような他のセリンプロテアーゼのように、カテプシンAは、アミロライド感受性上皮性ナトリウムチャンネル（ENaC）を刺激し得、そしてそれにより、上皮膜を横切る流体体積の調節に関与する（非特許文献20を参照のこと）。従って、嚢胞性線維症、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、喘息、気道感染症及び肺癌のような呼吸器疾患は、カテプシンA阻害剤の使用により寛解さ

10

20

30

40

50

れ得る。腎臓におけるカテプシンA調節は、利尿を促進し、そしてそれにより降圧効果を誘導するために使用され得る。

【0007】

上述の化合物エベラクトンBに加えて、カテプシンAに対する阻害効果は、特許文献1に記載される特定のジペプチドフェニルアラニン誘導体について見出されている。カテプシンAを阻害し、かつ上述の疾患及びカテプシンAが役割を果たすさらなる疾患の処置のための機会を提供するさらなる化合物の必要性がある。本発明は、以下で定義される式Ia及びIbの酸素置換3-ヘテロアロイルアミノ-プロピオン酸誘導体を提供することによりこの必要性を満たす。

【0008】

3-ヘテロアロイルアミノ-プロピオン酸部分が存在し得る特定の化合物は、既に記載されている。例えば、特許文献2において、アミン官能基の窒素原子、ヘテロアロイル基及び非常に広く定義されるさらなる基を有する、ステロイド核受容体の活性を調節するアミン誘導体が記載される。特許文献3において、ベータ-アミノ基上にアシル基を有し、かつマトリックメタロプロテアーゼ及び/又は腫瘍壊死因子の阻害剤である、広く定義されたベータ-アミノ酸誘導体が記載される。特許文献4及び特許文献5において、血小板ADP受容体P2Y12のアンタゴニストに関連し、かつ血小板凝集を阻害し、しかしさらに、ピラゾロイルアミノ基を有する炭素原子上のカルボン酸誘導体基を有する、ピラゾロイルアミノ置換カルボン酸誘導体が記載される。アミノ基の窒素原子が環系に接続されており、かつ血液凝固酵素第Xa因子及び/又は第VIIa因子の阻害剤である、他のピラゾロイルアミノ置換化合物が特許文献6において記載される。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】JP 2005/145839

【特許文献2】WO 2006/076202

【特許文献3】US 2004/0072802

【特許文献4】WO 2009/080226

【特許文献5】WO 2009/080227

【特許文献6】WO 2004/056815

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】A. d'Azso et al., 「The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease」、vol. 2 (1995)、2835-2837

【非特許文献2】G. Rudenko et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998)、621-625

【非特許文献3】N. J. Galjart et al., J. Biol. Chem. 266 (1991)、14754-14762

【非特許文献4】R. J. Rottier et al., Hum. Mol. Genet. 7 (1998) 1787-1794

【非特許文献5】V. Seyrantepe et al., Circulation 117 (2008)、1973-1981

【非特許文献6】M. Hiraiwa, Cell. Mol. Life Sci. 56 (1999)、894-907

【非特許文献7】M. Saito et al., Int. J. Tiss. React. 17 (1995)、181-190

【非特許文献8】W. L. Hanna et al., J. Immunol. 153 (1994)、4663-4672

【非特許文献9】H. Ostrowska, Thromb. Res. 86 (1997)、

10

20

30

40

50

393 - 404

【非特許文献10】M. Reich et al., Immunol. Lett. (2009年11月30日オンライン)

【非特許文献11】O. Sohma et al., Pediatr. Neurol. 20(1999)、210 - 214

【非特許文献12】N. M. Stamatou et al., FEBS J. 272(2005)、2545 - 2556

【非特許文献13】A. Hinek, Biol. Chem. 377(1996)、471 - 480

【非特許文献14】H. Ito et al., Br. J. Pharmacol. 126(1999)、613 - 620 10

【非特許文献15】I. Hajashi et al., Br. J. Pharmacol. 131(2000)、820 - 826

【非特許文献16】J. Chao et al., Biol. Chem. 387(2006)、665 - 75

【非特許文献17】P. Madeddu et al., Nat. Clin. Pract. Nephrol. 3(2007)、208 - 221

【非特許文献18】F. Marceau et al., Nat. Rev. Drug Discov. 3(2004)、845 - 852

【非特許文献19】H. Ostrowska et al., J. Cardiovasc. Pharmacol. 45(2005)、348 - 353 20

【非特許文献20】C. Planes et al., Curr. Top. Dev. Biol. 78(2007)、23 - 46

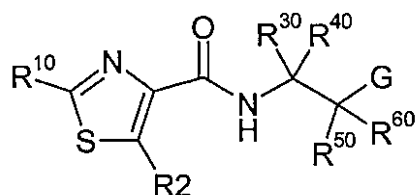
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0011】

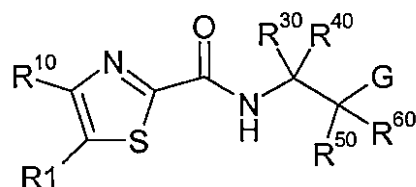
本発明の主題は、任意の立体異性体形態の若しくは任意の比での立体異性体形態の混合物である式I a及びI b

【化2】



Ia

30



Ib

40

[Gは、R<sup>71</sup> - O - C(O) -、R<sup>72</sup> - N(R<sup>73</sup>) - C(O) -、NC - 及びテトラゾール - 5 - イルからなる群より選択され；

R<sup>1</sup>は、水素、ハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、CF<sub>3</sub>、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル - C<sub>s</sub>H<sub>2s</sub> -、Ar - C<sub>s</sub>H<sub>2s</sub> -、Ar - O、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - O -、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - S(O)<sub>m</sub> - 及びNC - からなる群より選択され；

ここでsは、0、1、2及び3からなる群より選択される整数であり；

R<sup>2</sup>は、水素、ハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、CF<sub>3</sub>、HO -、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - ア 50

ルキル - O - 、及びNC - からなる群より選択され；

【0012】

R<sup>10</sup>は、R<sup>11</sup>、Het<sup>2</sup> - C(O) - 、R<sup>14</sup> - C(O) - 及び(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル - S(O)<sub>m</sub> - からなる群より選択され；

R<sup>11</sup>は、水素、R<sup>14</sup>、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル、Ar及びHet<sup>3</sup>からなる群より選択され；

R<sup>14</sup>は、ハロゲン、HO - 、R<sup>16</sup> - O - 、オキソ、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル、Ar、Het<sup>1</sup>、Het<sup>3</sup>、NC - 、H<sub>2</sub>N - C(O) - 、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル - NH - C(O) - 、ジ((C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル)N - C(O) - 、Het<sup>1</sup> - C(O) - 、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル - C(O) - NH - 及び(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル - S(O)<sub>m</sub> - からなる群より選択される1つ又はそれ以上の同じか又は異なる置換基で場合により置換された(C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>) - アルキルであり；

R<sup>16</sup>は、HO - 、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル - O - 及びNC - からなる群より選択される1つ又はそれ以上の同じか又は異なる置換基で場合により置換された(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキルであり；

R<sup>30</sup>は、R<sup>31</sup>、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル、R<sup>32</sup> - C<sub>u</sub>H<sub>2u</sub> - 及びHet<sup>3</sup> - C<sub>u</sub>H<sub>2u</sub> - からなる群より選択され、ここでuは0、1、2及び3からなる群より選択される整数であり；

R<sup>31</sup>は、ハロゲン、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル、HO - 、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - O - 、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - S(O)<sub>m</sub> - 及びNC - からなる群より選択される1つ又はそれ以上の同じか又は異なる置換基で場合により置換された(C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>) - アルキルであり；

【0013】

R<sup>32</sup>は、フェニル、並びに窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される1、2又は3個の同じか又は異なる環ヘテロ原子を含み、かつ環炭素原子を介して結合される、5員又は6員の芳香族単環式複素環からなる群より選択され、ここでフェニル及び複素環は全て、ハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル、R<sup>33</sup>、HO - 、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - O - 、R<sup>33</sup> - O - 、R<sup>33</sup> - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル - O - 、 - O - CH<sub>2</sub> - O - 、 - O - CF<sub>2</sub> - O - 、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - S(O)<sub>m</sub> - 、H<sub>2</sub>N - S(O)<sub>2</sub> - 、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル - NH - S(O)<sub>2</sub> - 、ジ((C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル)N - S(O)<sub>2</sub> - 、H<sub>2</sub>N - 、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - NH - 、ジ((C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル)N - 、Het<sup>1</sup>、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル - C(O) - NH - 、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル - S(O)<sub>2</sub> - NH - 及びNC - からなる群より選択される1つ又はそれ以上の同じか又は異なる置換基で場合により置換され；

R<sup>33</sup>は、フェニル、並びに窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される1、2又は3個の同じか又は異なる環ヘテロ原子を含み、かつ環炭素原子を介して結合される、5員又は6員の芳香族単環式複素環からなる群より選択され、ここでフェニル及び複素環は全て、ハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル、HO - 、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - O - 、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - S(O)<sub>m</sub> - 、H<sub>2</sub>N - S(O)<sub>2</sub> - 、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル - NH - S(O)<sub>2</sub> - 、ジ((C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル)N - S(O)<sub>2</sub> - 及びNC - からなる群より選択される1つ又はそれ以上の同じか又は異なる置換基で場合により置換され；

R<sup>40</sup>は、水素及び(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルからなる群より選択され；

又はR<sup>30</sup>及びR<sup>40</sup>は一緒に、1つ若しくはそれ以上の同じか若しくは異なる(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル置換基で場合により置換された(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>であり、ここでxは2、3、4及び5からなる群より選択される整数であり；

【0014】

R<sup>50</sup>は、水素、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、HO - 及び(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル - O - からなる群より選択され；

R<sup>60</sup>は、水素及び(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキルからなる群より選択され；

10

20

30

40

50

又は  $R^{50}$  及び  $R^{60}$  は一緒に、1つ若しくはそれ以上の同じか若しくは異なる ( $C_1 - C_4$ ) - アルキル置換基で場合により置換された ( $CH_2$ )<sub>y</sub> であり、ここで y は 2、3、4 及び 5 からなる群より選択される整数であり；

$R^{71}$  は、水素、並びに ( $C_1 - C_6$ ) - アルキル - O - 及び ( $C_1 - C_6$ ) - アルキル - C(O) - O - からなる群より選択される1つ又はそれ以上の同じか又は異なる置換基で場合により置換された ( $C_1 - C_8$ ) - アルキルからなる群より選択され；

$R^{72}$  は、水素、( $C_1 - C_6$ ) - アルキル、( $C_3 - C_6$ ) - シクロアルキル、-  $CH_2$  - ( $CH_2$ )<sub>b</sub> - ( $C_3 - C_6$ ) - シクロアルキル、Het<sup>4</sup> 及び - ( $CH_2$ )<sub>b</sub> - Het<sup>4</sup> からなる群より選択され、ここでアルキル又はシクロアルキルは、ハロゲン、HO -、HOOC -、( $C_1 - C_6$ ) - アルキル - O - 及び ( $C_1 - C_6$ ) - アルキル - C(O) - O -、NC -、N(( $C_1 - C_4$ ) - アルキル)<sub>2</sub> からなる群より選択される1つ又はそれ以上の同じか又は異なる置換基で場合により置換され、かつ b は 0、1 又は 2 であり；

$R^{73}$  は水素、( $C_1 - C_6$ ) - アルキルからなる群より選択され；  
又は

$R^{72}$  及び  $R^{73}$  は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4員～7員の飽和単環式複素環を形成し、該複素環は、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される1個のさらなる環ヘテロ原子を場合により含有し、ハロゲン、( $C_1 - C_4$ ) - アルキル、HO - 及び ( $C_1 - C_4$ ) - アルキル - O - からなる群より選択される1つ又はそれ以上の同じか又は異なる置換基で場合により置換され；

#### 【0015】

Ar は、基 Ar とは互いに独立して、フェニル、並びに窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される1、2又は3個の同じか又は異なる環ヘテロ原子を含み、かつ環炭素原子を介して結合される、5員又は6員の芳香族単環式複素環からなる群より選択され、ここでフェニル及び複素環は全て、ハロゲン、( $C_1 - C_6$ ) - アルキル、( $C_1 - C_6$ ) - アルキル - O -、- O -  $CH_2$  - O -、- O -  $CF_2$  - O -、( $C_1 - C_6$ ) - アルキル - S(O)<sub>m</sub> -、 $H_2N - S(O)_2$  - 及び NC - からなる群より選択される1つ又はそれ以上の同じか又は異なる置換基で場合により置換され；

そしてここでフェニルは -  $CH = CH - CH = CH -$ 、- O -  $CH_2$  - O -、- O -  $CH_2 - CH_2 - O -$ 、- O -  $CF_2 - O -$  又は - N(( $C_1 - C_3$ ) - アルキル) -  $CH = CH -$  で置換されていてもよく；

Het<sup>1</sup> は、基 Het<sup>1</sup> とは互いに独立して、Het<sup>1</sup> が介して結合する環窒素原子、及び場合により、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される1又は2個の同じか又は異なるさらなる環ヘテロ原子を含み、ハロゲン、( $C_1 - C_4$ ) - アルキル、HO -、( $C_1 - C_4$ ) - アルキル - O -、オキソ及び NC - からなる群より選択される1つ又はそれ以上の同じか又は異なる置換基で場合により置換された、飽和又は不飽和の4員～8員の単環式複素環であり；

Het<sup>2</sup> は、Het<sup>2</sup> が介して結合する環窒素原子、及び場合により、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される1個のさらなる環ヘテロ原子を含み、ハロゲン、( $C_1 - C_4$ ) - アルキル、HO - 及び ( $C_1 - C_4$ ) - アルキル - O - からなる群より選択される1つ又はそれ以上の同じか又は異なる置換基で場合により置換された、4員～7員の飽和単環式複素環であり；

#### 【0016】

Het<sup>3</sup> は、基 Het<sup>3</sup> とは互いに独立して、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される1又は2個の同じか又は異なる環ヘテロ原子を含み、かつ環炭素原子を介して結合される、4員～7員の飽和単環式複素環であり、該複素環は、フッ素、( $C_1 - C_4$ ) - アルキル及びオキソからなる群より選択される1つ又はそれ以上の同じか又は異なる置換基で場合により置換され；

Het<sup>4</sup> は、基 Het<sup>4</sup> とは互いに独立して、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される1～4個の環ヘテロ原子を含み、ハロゲン、( $C_1 - C_4$ ) - アルキル、HO -、( $C_1 - C_4$ ) - アルキル - O -、オキソ及び NC - からなる群より選択される1つ又はそれ以

10

20

30

40

50

上の同じか又は異なる置換基で場合により置換された、飽和又は不飽和の4員～8員の単環式複素環であり；

mは、数mとは互いに独立して、0、1及び2からなる群より選択される整数であり；

ここで全てのシクロアルキル基は、互いに独立して、フッ素及び(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルからなる群より選択される1つ又はそれ以上の同じか又は異なる置換基で場合により置換され；

ここで全てのアルキル、C<sub>s</sub>H<sub>2s</sub>、C<sub>u</sub>H<sub>2u</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>及び(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>基は、互いに独立して、かついずれの他の置換基とも独立して、1つ又はそれ以上のフッ素置換基で場合により置換される]

の化合物又はその生理学的に許容しうる塩、又はそれらのいずれかの生理学的に許容しうる溶媒和物である。

10

【0017】

例えば基、置換基又は数のような構造要素が式I a及びI bの化合物中で数回現れ得る場合、それらは全て互いに独立しており、かつ各場合において示された意味のいずれかを有し得、かつ各場合においていずれかの他のこのような要素と同じであっても異なっていないてもよい。例えばジアルキルアミノ基において、アルキル基は同じであっても異なっていないてもよい。

【0018】

アルキル基、すなわち飽和炭化水素残基は、線状(直鎖)であっても分枝でもよい。このことは、これらの基が置換されているか又は別の基の一部である場合、例えばアルキル-O-基(アルキルオキシ基、アルコキシ基)又はHO置換アルキル基(ヒドロキシアルキル基)にも当てはまる。それぞれの定義に依存して、アルキル基中の炭素原子の数は、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9若しくは10、又は1、2、3、4、5、6、7若しくは8、又は1、2、3、4、5若しくは6、又は1、2、3若しくは4、又は1、2若しくは3、又は1若しくは2、又は1であり得る。本発明の一実施態様において、式I a及びI bの化合物中に存在する(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-アルキル基は(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル基であり、別の実施態様では(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル基であり、別の実施態様では(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル基であり、別の実施態様では(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-アルキル基であり、別の実施態様では(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-アルキル基であり、別の実施態様では(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-アルキル基であり、別の実施態様ではメチル基である。本発明の一実施態様において、式I a及びI bの化合物のいずれかの位置に存在する(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル基は、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル基であり、別の実施態様では(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル基であり、別の実施態様では(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-アルキル基であり、別の実施態様では(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-アルキル基であり、別の実施態様では(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-アルキル基であり、別の実施態様ではメチル基であり、ここで式I a及びI bの化合物中に存在するいずれかの(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル基は、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル基とは互いに独立して、これらの実施態様のいずれかの基であり得る。本発明の一実施態様において、式I a及びI bの化合物のいずれかの位置に存在する(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル基は、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル基であり、別の実施態様では(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-アルキル基であり、別の実施態様では(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-アルキル基であり、別の実施態様では(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-アルキル基であり、別の実施態様ではメチル基であり、ここで式I a及びI bの化合物中に存在するいずれかの(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル基は、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル基とは互いに独立して、これらの実施態様のいずれかの基であり得る。本発明の一実施態様において、式I a及びI bの化合物のいずれかの位置に存在する(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル基は、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-アルキル基であり、別の実施態様では(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-アルキル基であり、別の実施態様では(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-アルキル基であり、別の実施態様ではメチル基であり、ここで式I a及びI bの化合物中に存在するいずれかの(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル基は、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル基とは互いに独立して、これらの実施態様のいずれかの基であり得る。アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル基(プロピル(すなわちn-プロピル)及びイソプロピルも含む)、ブチル基(ブチル(すなわちn-ブチル)、sec-ブチル、イソブチル及びtert-ブチルを含む)、ペ

20

30

40

50

ンチル基（ペンチル（すなわち  $n$  - ペンチル）、1 - メチルブチル、イソペンチル、ネオペンチル及び *tert* - ペンチルを含む）、ヘキシル基（ヘキシル（すなわち  $n$  - ヘキシル）、3, 3 - ジメチルブチル及びイソヘキシルを含む）、ヘプチル基（ヘプチル（すなわち  $n$  - ヘプチル）を含む）、オクチル基（オクチル（すなわち  $n$  - オクチルを含む）、ノニル基（ノニル（すなわち  $n$  - ノニル）を含む）、及びデシル基（デシル（すなわち  $n$  - デシル）を含む）である。アルキル - O - 基の例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（すなわち  $n$  - プロポキシ）、イソプロポキシ、ブトキシ（すなわち  $n$  - ブトキシ）、イソブトキシ、*tert* - ブトキシ、ペントキシ（すなわち  $n$  - ペントキシ）である。アルキル - S (O)<sub>m</sub> - の例は、メチルスルファニル - (C H<sub>3</sub> - S -)、メタンスルフィニル - (C H<sub>3</sub> - S (O) -)、メタンスルホニル (C H<sub>3</sub> - S (O)<sub>2</sub> -)、エチルスルファニル - (C H<sub>3</sub> - C H<sub>2</sub> - S -)、エタンスルフィニル - (C H<sub>3</sub> - C H<sub>2</sub> - S (O) -)、エタンスルホニル (C H<sub>3</sub> - C H<sub>2</sub> - S (O)<sub>2</sub> -)、1 - メチルエチルスルファニル - ((C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub> C H - S -)、1 - メチルエタンスルフィニル - ((C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub> C H - S (O) -)、1 - メチルエタンスルホニル ((C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub> C H - S (O)<sub>2</sub> -) である。本発明の一実施態様において、数  $m$  は 0 及び 2 から選択され、ここで全ての数  $m$  は互いに独立しており、かつ同じであっても異なってもよい。別の実施態様において、その存在のいずれかにおける数  $m$  は、他の存在におけるその意味とは独立して 0 である。別の実施態様において、その存在のいずれかにおける数  $m$  は、他の存在におけるその意味とは独立して 2 である。

#### 【 0 0 1 9 】

置換アルキル基はいずれの位置でも置換され得るが、ただし、それぞれの化合物は十分に安定であり、かつ薬学的に活性な化合物として適切である。特定の基並びに式 I a 及び I b の化合物が十分に安定であり、かつ薬学的に活性な化合物として適切であるという要件は、一般的に、式 I a 及び I b の化合物における全ての基の定義に関して当てはまる。本発明の一実施態様において、式 I a 及び I b の化合物中のいずれかのアルキル基、さらには例えばシクロアルキル基及び複素環式基のような他の基中の個々の炭素原子は、いずれかの他の炭素原子とは独立して、酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を介して結合される置換基、例えば H O -、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル - O - 又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル - S (O)<sub>m</sub> - 置換基を 1 つより多く有することはない。1 つ又はそれ以上のフッ素置換基で場合により置換されたアルキル基は非置換であってもよく、すなわちフッ素置換基を有していなくてもよく、又は例えば 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 若しくは 11 個のフッ素置換基で置換されていても、1、2、3、4、5、6、若しくは 7 個のフッ素置換基で置換されていても、1、2、3、4、若しくは 5 個のフッ素置換基で置換されていても、1、2 若しくは 3 個のフッ素置換基で置換されていてもよく、これらはいずれかの位置に位置し得る。例えば、フルオロ置換アルキル基において、1 つ若しくはそれ以上のメチル基がそれぞれ 3 個のフッ素置換基を有し得、そしてトリフルオロメチル基として存在し得、かつ / 又は 1 つ若しくはそれ以上のメチレン基 (C H<sub>2</sub>) はそれぞれ 2 個のフッ素置換基を有し得、そしてジフルオロメチレン基として存在し得る。フッ素による基の置換に関する説明は、基がさらに他の置換基を有し、かつ / 又は別の基、例えばアルキル - O - 基の一部である場合にも当てはまる。フルオロ置換アルキル基の例は、トリフルオロメチル、2 - フルオロエチル、1 - フルオロエチル、1, 1 - ジフルオロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3, 3, 3 - トリフルオロプロピル、2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロピル、4, 4, 4 - トリフルオロブチル及びヘプタフルオロイソプロピルである。フルオロ置換アルキル - O - 基の例は、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ及び 3, 3, 3 - トリフルオロプロポキシである。フルオロ置換アルキル - S (O)<sub>m</sub> - 基の例は、トリフルオロメチルスルファニル - (C F<sub>3</sub> - S -)、トリフルオロメタンスルフィニル - (C F<sub>3</sub> - S (O) -) 及びトリフルオロメタンスルホニル (C F<sub>3</sub> - S (O)<sub>2</sub> -) である。

#### 【 0 0 2 0 】

アルキル基に関する上記の説明は、それに応じて、二価基  $C_s H_{2s}$ 、 $C_u H_{2u}$ 、 $(CH_2)_x$  及び  $(CH_2)_y$  を含むアルカンジイル基（二価アルキル基）に当てはまる。また、置換アルキル基のアルキル部分は、アルカンジイル基とみなされ得る。従って、アルカンジイル基もまた、線状でも分枝でもよく、隣接する基への結合はいずれの位置に位置していてもよく、かつ同じ炭素原子から又は異なる炭素原子から始まっていてもよく、かつそれらはフッ素置換基で置換され得る。それらがポリメチレン鎖、基  $(CH_2)_x$  を構成する限り、基  $C_s H_{2s}$  及び  $C_u H_{2u}$  を含めてアルカンジイル基の例は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CF_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CF_2-$ 、 $-CF_2-CF_2-$ 、 $-CF(CH_3)-$ 、 $-C(CF_3)_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CF_2-$ 、 $-CF_2-C(CH_3)_2-$  である。

【0021】

$(C_3 - C_7)$  - シクロアルキル基中の環炭素原子の数は、3、4、5、6又は7であり得る。シクロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルである。1つ又はそれ以上の  $(C_1 - C_4)$  - アルキル置換基でのシクロアルキル基の任意の置換に関して、それらは非置換であるか、すなわちアルキル置換基を有していないか、又は例えば1、2、3若しくは4、若しくは1若しくは2個の、同じか若しくは異なる  $(C_1 - C_4)$  - アルキル置換基、例えばメチル基で置換され、これらの置換基はいずれの位置にも位置し得る。このようなアルキル置換シクロアルキル基の例は、1 - メチルシクロプロピル、2, 2 - ジメチルシクロプロピル、1 - メチルシクロペンチル、2, 3 - ジメチルシクロペンチル、1 - メチルシクロヘキシル、4 - メチルシクロヘキシル、4 - イソプロピルシクロヘキシル、4 - tert - ブチルシクロヘキシル及び3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシルである。1つ又はそれ以上のフッ素置換基でのシクロアルキル基の任意の置換に関して、これらは非置換であってもよく、すなわちフッ素置換基を有していないか、又は例えば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10若しくは11個のフッ素置換基で置換されていても、1、2、3、4、5、若しくは6個のフッ素置換基で置換されていても、1、2、3、若しくは4個のフッ素置換基で置換されていても、1若しくは2個のフッ素置換基で置換されていてもよい。フッ素置換基はシクロアルキル基のいずれの位置にも位置し得、かつシクロアルキル基上のアルキル置換基にも位置し得る。フルオロ置換シクロアルキル基の例は1 - フルオロシクロプロピル、2, 2 - ジフルオロシクロプロピル、3, 3 - ジフルオロシクロブチル、1 - フルオロシクロヘキシル、4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル及び3, 3, 4, 4, 5, 5 - ヘキサフルオロシクロヘキシルである。シクロアルキル基はまた、フッ素及びアルキルで同時に置換され得る。例えば  $R^{11}$  又は  $R^{30}$  を表し得る  $(C_3 - C_7)$  - シクロアルキル置換アルキル基の例は、シクロプロピルメチル -、シクロブチルメチル -、シクロペンチルメチル -、シクロヘキシルメチル -、シクロヘプチルメチル -、1 - シクロプロピルエチル -、2 - シクロプロピルエチル -、1 - シクロブチルエチル -、2 - シクロブチルエチル -、1 - シクロペンチルエチル -、2 - シクロペンチルエチル -、1 - シクロヘキシルエチル -、2 - シクロヘキシルエチル -、1 - シクロヘプチルエチル -、2 - シクロヘプチルエチル - である。シクロアルキル基に関する説明は、それに応じて、二価シクロアルキル基（シクロアルカンジイル基）にも当てはまり、これは2つの基  $R^{30}$  及び  $R^{40}$  が一緒に  $(CH_2)_x$  であるか又は2つの基  $R^{50}$  及び  $R^{60}$  が一緒に  $(CH_2)_y$  である場合に存在し得る。また、置換シクロアルキル基のシクロアルキル部分は、シクロアルカンジイル基とみなされ得る。従って、例えば、それを通してシクロアルカンジイル基が隣接する基に接続される結合は、いずれの位置にも位置し得、かつ  $R^{30}$  及び  $R^{40}$  が一緒に  $(CH_2)_x$  であるか若しくは2つの基  $R^{50}$  及び  $R^{60}$  が一緒に  $(CH_2)_y$  である場合に存在するシクロアルカ

10

20

30

40

50

ンジイル基の場合と同じ環炭素原子から、又は異なる環炭素原子から始まり得る。

【 0 0 2 2 】

置換フェニル基において、置換基はいずれの位置にも位置し得る。フェニル基及び芳香族複素環上に存在し得る二価置換基 - O - C H<sub>2</sub> - O - (メチレンジオキシ)、及び - O - C F<sub>2</sub> - O - (ジフルオロメチレンジオキシ)の場合、2個の酸素原子は、フェニル基又は芳香族複素環の隣接する環炭素原子に結合し、かつ親系の2個の水素原子と置き換わる。一置換フェニル基において、置換基は2位、3位又は4位に位置し得る。二置換フェニル基において、置換基は2, 3位、2, 4位、2, 5位、2, 6位、3, 4位又は3, 5位に位置し得る。三置換フェニル基において、置換基は2, 3, 4位、2, 3, 5位、2, 3, 6位、2, 4, 5位、2, 4, 6位又は3, 4, 5位に位置し得る。フェニル基が4つの置換基を有する場合、それらのうちのいくつかは例えばフッ素原子であり得、置換基は2, 3, 4, 5位、2, 3, 4, 6位又は2, 3, 5, 6位に位置し得る。多置換フェニル基が異なる置換基を有する場合、各置換基はいずれかの適切な位置に位置し得、そして本発明は全ての位置異性体を含む。場合により置換されたフェニル基における置換基の数は、1、2、3、4又は5であり得る。本発明の一実施態様において、場合により置換されたフェニル基は、式 I a 及び I b の化合物におけるいずれかの他の場合により置換されたフェニル基とは独立して、1、2、3又は4、別の実施態様では1、2又は3、別の実施態様では1又は2、別の実施態様では1つの、同じか又は異なる置換基を有し、そして別の実施態様ではこれは非置換である。

【 0 0 2 3 】

同様に、R<sup>32</sup>、R<sup>33</sup>及びA r を表し得る5員及び6員の芳香族単環式複素環、H e t<sup>1</sup>を表し得る4員～8員の飽和及び不飽和の単環式複素環、並びにH e t<sup>2</sup>及びH e t<sup>3</sup>を表し得る4員～7員の飽和単環式複素環を含む置換複素環式基において、置換基はいずれの位置にも位置し得、かつ環炭素原子上かつ/又は適切な環窒素原子上に存在し得る。本発明は全ての位置異性体を含む。式 I a 及び I b の化合物における置換複素環上に存在し得る置換基の数は、環のサイズ、環ヘテロ原子の数及び種類、並びに不飽和度に依存する。本発明の一実施態様において、式 I a 及び I b の化合物における複素環式基のいずれかにおける同じか又は異なる置換基の数は、この基のいずれかの他の存在における置換基の数並びに式 I a 及び I b の化合物中のいずれかの他の複素環式基における置換基の数とは独立して、1、2、3、4又は5であり、別の実施態様では、1、2、3又は4であり、別の実施態様では1、2又は3であり、別の実施態様では1又は2であり、別の実施態様では1である。場合により置換基を有する環窒素原子は、それを介してこのような環が結合される環窒素原子以外の飽和複素環式環中の環窒素原子、及び親複素環では水素原子を有している、ピロール、イミダゾール又はトリアゾールのような5員芳香族複素環における環窒素原子を含む。本発明の一実施態様において、複素環式基中のいずれかのこのような環窒素原子上の置換基は、炭素原子を介して結合されるそれぞれの基の定義において特定される置換基から、例えば(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル及びR<sup>33</sup>からなる群から、別の実施態様では、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル及び(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキルからなる群から、R<sup>32</sup>を表し得る芳香族複素環の場合には、R<sup>33</sup>を表し得る芳香族複素環の場合には(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル及び(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキルからなる群から選択され、そしてA r を表し得る芳香族複素環の場合には(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキルであり、そしてH e t<sup>1</sup>、H e t<sup>2</sup>及びH e t<sup>3</sup>の場合には(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルである。一般的に、それぞれの基の定義において示される置換基を場合により有することに加えて、式 I a 及び I b の化合物における複素環式基、特にR<sup>32</sup>、R<sup>33</sup>及びA r を表し得る複素環式基のような芳香族複素環式基中の適切な環窒素原子、例えばピリジニル基中の環窒素原子はまた、オキシド置換基 - O<sup>-</sup> を有し得、かつN - オキシドとして存在し得る。

【 0 0 2 4 】

R<sup>32</sup>、R<sup>33</sup>及びA r を表し得る5員及び6員の芳香族単環式複素環並びにH e t<sup>1</sup>、H e t<sup>2</sup>、H e t<sup>3</sup>及びH e t<sup>4</sup>を表す複素環を含む、式 I a 及び I b の化合物における複素

環式基の定義において特定された環ヘテロ原子は、上述のように、生じた基並びに式 I a 及び I b の化合物が十分に安定でありかつ薬学的に活性化化合物として適切であることを条件として、一般的にはいずれの組み合わせでも存在し得、かついずれの適切な環位置にも位置し得る。本発明の一実施態様において、式 I a 及び I b の化合物におけるいずれかの複素環式環中の 2 個の酸素原子は、隣接する環位置に存在することができない。別の実施態様において、式 I a 及び I b の化合物におけるいずれかの非芳香族複素環式環中の 2 個の環ヘテロ原子は、隣接する環位置に存在することができない。別の実施態様において、非芳香族複素環中の、水素原子又は置換基を有し、かつ単結合で隣接する環原子に結合している N 原子、O 原子並びに S 原子からなる群より選択される 2 個の環ヘテロ原子は、隣接する環位置に存在することができない。芳香族複素環において、環ヘテロ原子及びそれらの位置の選択は、その環が芳香族であるという必要条件により制限され、すなわち、それは 6 つの非局在化したパイ電子の環系を含む。従って、例えば、芳香族単環式 6 員複素環では、窒素原子だけが環ヘテロ原子として存在し得、そして芳香族単環式 5 員複素環では、O 原子、S 原子、及び水素原子又は置換基を有する N 原子からなる群より選択される 1 つの環ヘテロ原子だけが存在し得る。H e t<sup>1</sup>を表し得る不飽和複素環は、例えば環窒素原子を介して結合されるピロリル、イミダゾリル又はトリアゾリル基の場合に芳香族であり得、かつ H e t<sup>1</sup>を表し得、又は非芳香族であり得、かついずれの位置にも存在し得る環内の 1 つ若しくは 2 つの二重結合を含み得る。一実施態様において、H e t<sup>1</sup>を表す 4 員複素環は不飽和であり得ない。複素環式基は、それぞれの基の定義において示されるように、それぞれいずれかの環炭素原子を介して、又はいずれかの適切な環窒素原子を介して結合され得る。基 H e t<sup>1</sup>は 4 員、5 員、6 員又は 7 員又は 8 員であり得る。基 H e t<sup>2</sup>及び H e t<sup>3</sup>は 4 員、5 員、6 員又は 7 員であり得る。

#### 【 0 0 2 5 】

それらのいずれかの 1 つ又はそれ以上から、R<sup>32</sup>、R<sup>33</sup>及び A r を表し得、そして適用可能である限り、基 H e t<sup>1</sup>を表し得る 5 員及び 6 員の芳香族単環式複素環が選択され得る芳香族複素環の例は、本発明の一実施態様において、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール ([ 1 , 3 ] オキサゾール)、イソオキサゾール ([ 1 , 2 ] オキサゾール)、チアゾール ([ 1 , 3 ] チアゾール)、イソチアゾール ([ 1 , 2 ] チアゾール)、[ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール、[ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール、[ 1 , 3 , 4 ] オキサジアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン及びピラジンであり、これらは全て、いずれかの環炭素原子を介して又はいずれかの適切な環窒素原子を介して結合され得、かつこれらは全て、一般的に、又は上記若しくは下記の特定されたいずれかの実施態様において、式 I a 及び I b の化合物に関して示されるように場合により置換される。それらのいずれかが 1 つ又はそれ以上から、R<sup>32</sup>、R<sup>33</sup>又は A r を表し得、そして適用可能である限りは基 H e t<sup>1</sup>を表し得る、5 員又は 6 員の芳香族単環式複素環式残基が選択される、芳香族複素環の具体的な残基の例は、本発明の一実施態様において、ピロール - 1 - イル、ピロール - 2 - イル、ピロール - 3 - イル、フラン - 2 - イル、フラン - 3 - イル、チオフェン - 2 - イル ( 2 - チエニル)、チオフェン - 3 - イル ( 3 - チエニル)、イミダゾール - 1 - イル、イミダゾール - 2 - イル、イミダゾール - 4 - イル、イミダゾール - 5 - イル、ピラゾール - 1 - イル、ピラゾール - 3 - イル、ピラゾール - 4 - イル、ピラゾール - 5 - イル、オキサゾール - 2 - イル、オキサゾール - 4 - イル、オキサゾール - 5 - イル、イソオキサゾール - 3 - イル、イソオキサゾール - 4 - イル、イソオキサゾール - 5 - イル、チアゾール - 2 - イル、チアゾール - 4 - イル、チアゾール - 5 - イル、イソチアゾール - 3 - イル、イソチアゾール - 4 - イル、イソチアゾール - 5 - イル、[ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル、[ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 4 - イル、[ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 5 - イル、[ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル、[ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イル、[ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 4 - イル、[ 1 , 3 , 4 ] オキサジアゾール - 2 - イル、ピリジン - 2 - イル ( 2 - ピリジル)、ピリジン - 3 - イル ( 3 - ピリジル)、ピリジン - 4 - イル ( 4 - ピリジル)、ピリダジン - 3 - イル、ピリダジン - 4 - イル、ピリミジン - 2 - イル、ピリミジン - 4 - イル

、及びピラジン - 2 - イルであり、これらは全て、一般的に又は上記若しくは下記の特  
 定されたいずれかの実施態様において式 I a 及び I b の化合物に関して示されたように場合  
 により置換される。

【 0 0 2 6 】

それらのいずれかの 1 つ又はそれ以上から、環のサイズ及び飽和度に関して適用可能で  
 ある限りは、基  $H e t^1$ 、 $H e t^2$ 、 $H e t^3$  及び  $H e t^4$  が互いに独立して選択される、飽  
 和複素環及び非芳香族不飽和複素環の例は、本発明の一実施態様において、アゼチジン、  
 オキセタン、チエタン、ピロリジン、2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール、テトラヒドロ  
 フラン、テトラヒドロチオフェン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、4, 5 - ジヒドロ -  
 1 H - イミダゾール、[ 1, 3 ] ジオキソラン、オキサゾリジン、チアゾリジン、ピペリ  
 ジン、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオ  
 ピラン、ピペラジン、[ 1, 3 ] ジオキサン、[ 1, 4 ] ジオキサン、モルホリン、チオ  
 モルホリン、アゼパン、オキセパン、チエパン、[ 1, 3 ] ジアゼパン、[ 1, 4 ] ジア  
 ゼパン、[ 1, 4 ] オキサゼパン、[ 1, 4 ] チアゼパン及びアゾカンであり、これらは  
 全て、一般的に又は上記若しくは下記の特  
 定されたいずれかの実施態様において式 I a 及  
 び I b の化合物に関して示されたように場合により置換される。それらのいずれか 1 つ又  
 はそれ以上から、本発明の一実施態様において、環のサイズ、飽和度及びそれを介して残  
 基が結合される原子の種類に関して適用可能である限り、基  $H e t^1$ 、 $H e t^2$ 、 $H e t^3$   
 及び  $H e t^4$  が互いに独立して選択される、飽和及び非芳香族不飽和複素環の特定の残基  
 の例は、アゼチジン - 1 - イル、オキセタン - 3 - イル、チエタン - 3 - イル、ピロリジ  
 ン - 1 - イル、ピロリジン - 2 - イル、ピロリジン - 3 - イル、2, 5 - ジヒドロ - 1 H  
 - ピロール - 1 - イル、テトラヒドロフラン - 2 - イル、テトラヒドロフラン - 3 - イル  
 、テトラヒドロチオフェン - 2 - イル、テトラヒドロチオフェン - 3 - イル、ピラゾリジ  
 ン - 1 - イル、ピラゾリジン - 4 - イル、イミダゾリジン - 1 - イル、イミダゾリジン -  
 2 - イル、イミダゾリジン - 4 - イル、4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イ  
 ル、1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル、1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル、オキサゾリジ  
 ン - 2 - イル、オキサゾリジン - 3 - イル、オキサゾリジン - 4 - イル、オキサゾリジ  
 ン - 5 - イル、チアゾリジン - 2 - イル、チアゾリジン - 3 - イル、チアゾリジン - 4 - イ  
 ル、チアゾリジン - 5 - イル、ピペリジン - 1 - イル、ピペリジン - 2 - イル、ピペリジ  
 ン - 3 - イル、ピペリジン - 4 - イル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - イ  
 ル、テトラヒドロピラン - 2 - イル、テトラヒドロピラン - 3 - イル、テトラヒドロピラ  
 ン - 4 - イル、テトラヒドロチオピラン - 2 - イル、テトラヒドロチオピラン - 3 - イ  
 ル、テトラヒドロチオピラン - 4 - イル、ピペラジン - 1 - イル、ピペラジン - 2 - イル、  
 [ 1, 3 ] ジオキサン - 2 - イル、[ 1, 3 ] ジオキサン - 4 - イル、[ 1, 3 ] ジオキ  
 サン - 5 - イル、[ 1, 4 ] ジオキサン - 2 - イル、モルホリン - 2 - イル、モルホリン  
 - 3 - イル、モルホリン - 4 - イル、チオモルホリン - 2 - イル、チオモルホリン - 3 -  
 イル、チオモルホリン - 4 - イル、アゼパン - 1 - イル、アゼパン - 2 - イル、アゼパン  
 - 3 - イル、アゼパン - 4 - イル、オキセパン - 2 - イル、オキセパン - 3 - イル、オキ  
 セパン - 4 - イル、[ 1, 3 ] ジアゼパン - 1 - イル、[ 1, 4 ] ジアゼパン - 1 - イル  
 、[ 1, 4 ] オキサゼパン - 1 - イル及び [ 1, 4 ] チアゼパン - 1 - イルであり、これ  
 らは全て、一般的に又は上記若しくは下記の特  
 定されたいずれかの実施態様において式 I  
 a 及び I b の化合物に関して示されたように場合により置換される。

【 0 0 2 7 】

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素である。本発明の一実施態様において、式  
 I a 及び I b の化合物中のいずれかの存在のハロゲンは、全ての他の存在とは独立して、  
 フッ素、塩素又は臭素であり、別の実施態様では、フッ素又は塩素であり、別の実施態様  
 ではフッ素である。

【 0 0 2 8 】

オキソ置換基、すなわち、炭素原子に結合される場合に二重結合を介して結合される酸  
 素原子は、それが結合している親系の炭素原子上の 2 つの水素原子と置き換わる。従って

10

20

30

40

50

、 $\text{CH}_2$ 基がオキソで置換される場合、それはカルボニル基( $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}=\text{O}$ )になる。オキソ置換基は、芳香族環中の炭素原子上に存在することはできない。炭素原子上のほかには、オキソ置換基は、特に基 $\text{Het}^1$ が飽和の場合に、 $\text{Het}^1$ 中の環硫黄原子上に、及び基 $\text{Het}^3$ 中の環硫黄原子上にも存在し得、1つのオキソ置換基がその硫黄原子上に存在する場合には環員 $\text{S}(\text{O})$ ( $\text{S}=\text{O}$ 、すなわちスルホキシド基)を生じ、又は2つのオキソ置換基が硫黄原子上に存在する場合には環員 $\text{S}(\text{O})_2$ ( $\text{S}(\text{O})_2$ 、すなわちスルホン基)を生じる。 $\text{Het}^1$ 及び $\text{Het}^3$ を表し得、かつオキソ置換基環硫黄原子を有する複素環の例として、1,1-ジオキソ-テトラヒドロチオフェン、1-オキソ-チオモルホリン及び1,1-ジオキソ-チオモルホリンが挙げられ得、これらは全て、一般的に又は上記若しくは下記の特定されたいずれかの実施態様において式I a及びI bの化合物

10

【0029】

本発明は、式I a及びI bの化合物の全ての立体異性体形態、例えば、*cis/trans*異性体を含めて、全ての鏡像異性体及びジアステレオマーを含む。本発明は同様に、2つ又はそれ以上の立体異性体形態の混合物、例えば*cis/trans*異性体を含めて、鏡像異性体及び/又はジアステレオマーの全ての比の混合物を含む。例えば非置換又は置換アルキル基中の、式I a及びI bの化合物に含まれる不斉中心は全て、互いに独立して、S配置又はR配置を有し得る。本発明は、鏡像異性的に純粋な形態及び例えば99:1又はそれ以上の2つの鏡像異性体のモル比を有する、本質的に鏡像異性的に純粋な形態、並びにラセミ化合物の形態、並びに全ての比の2つの鏡像異性体の混合物の形態の、左旋性及び右旋性の対掌体の両方の鏡像異性体に関する。本発明は、同様に、純粋なジアステレオマー形態及び本質的に純粋なジアステレオマー形態、並びに全ての比の2つ又はそれ以上のジアステレオマーの混合物の形態のジアステレオマーに関する。本発明はまた、純粋な形態及び例えば99:1又はそれ以上の*cis/trans*異性体のモル比を有する本質的に純粋な形態、並びに全ての比の*cis*異性体及び*trans*異性体の混合物の形態の、式I a及びI bの化合物の全ての*cis/trans*異性体を含む。*Cis/trans*異性は置換された環において発生し得る。所望される場合、個々の立体異性体の製造は、慣例の方法に従う混合物の分割により、例えば、クロマトグラフィー若しくは結晶化により、又は合成における立体化学的に均一な出発化合物の使用により、若しくは立

20

30

【0030】

式I a及びI bの化合物の、薬学的に利用可能な塩を含む生理学的に許容しうる塩は、一般的に非毒性塩成分を含む。それらは無機又は有機塩成分を含有し得る。このような塩は、例えば、酸性基、例えばカルボン酸基(ヒドロキシカルボニル基、 $\text{HO}-\text{C}(\text{O})-$ )を含有する式I a及びI bの化合物、及び非毒性無機又は有機塩基から形成され得る。適切な塩基は、例えばアルカリ金属化合物又はアルカリ土類金属化合物、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム若しくは炭酸水素ナトリウム、又はアンモニア、有機アミノ化合物、及び第四級アンモニウム水酸化物である。塩の製造のための式I a及びI bの化合物の塩基との反応は、一般的に、慣例の手順に従って溶媒又は希釈剤中で行われる。従って酸性基の塩の例は、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩若しくはカルシウム塩、又は窒素原子上に1つ若しくはそれ以上の有機基を有し得るアンモニウム塩である。塩基性、すなわちプロトン化可能な基、例えばアミノ基又は塩基性複素環を含有する式I a及びI bの化合物は、生理学的に許容しうる酸とのそれらの酸付加塩の形態で、例えば塩化水素、臭化水素、リン酸、硫酸、酢酸、安息香酸、メタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸との塩として存在し得、これらは一般に、慣例の手順に従って溶媒又は希釈剤中で酸との反応により式I a及びI bの化合物から製造され得る。式I

40

50

a及びI bの化合物が酸性基及び塩基性基を分子中に同時に含有する場合、本発明は、上述の塩形態に加えて内部塩（ベタイン、双性イオン）も含む。本発明はまた、低い生理学的許容性のために、直接的には薬剤としての使用に適していないが、化学反応のための中間体として、又は例えばアニオン交換若しくはカチオン交換を用いる生理学的に許容しうる塩の製造のために適している、式I a及びI bの化合物の全ての塩を含む。本発明はまた、水和物、すなわち水との付加物、及び(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルカノールのようなアルコールとの付加物のような生理学的に許容しうる溶媒和物を含む、式I a及びI bの化合物の全ての溶媒和物及びそれらの塩、さらには式I a及びI bの化合物の活性代謝物、並びに式I a及びI bの化合物のプロドラッグ、すなわち、インピトロでは必ずしも薬理活性を示さないかもしれないが、インピボでは式I a及びI bの薬理活性化合物に変換される化合物、例えば代謝性加水分解により式I a及びI bの化合物へと変換される化合物、例えばカルボン酸基がエステル化形態又はアミドの形態で存在する化合物を含む。

10

## 【0031】

本発明の一実施態様において、基Gは、R<sup>71</sup>-O-C(O)-、R<sup>72</sup>-N(R<sup>73</sup>)-C(O)-及びテトラゾール-5-イルからなる群より選択され、別の実施態様では、R<sup>71</sup>-O-C(O)-及びR<sup>72</sup>-N(R<sup>73</sup>)-C(O)-からなる群より選択され、別の実施態様では、GはR<sup>71</sup>-O-C(O)-であり、そして別の実施態様では、GはR<sup>72</sup>-N(R<sup>73</sup>)-C(O)-である。

## 【0032】

別の実施態様では、基Het<sup>4</sup>は、基Het<sup>4</sup>とは互いに独立して、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される1~4個の環ヘテロ原子を含み、ハロゲン、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、HO-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル-O-、オキソ及びNC-からなる群より選択される1つ又はそれ以上の同じか又は異なる置換基で場合により置換される、飽和又は不飽和の5員~6員の単環式複素環であり；

20

別の実施態様では、基Het<sup>4</sup>は、基Het<sup>4</sup>とは互いに独立して、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される1~4個の環ヘテロ原子を含み、ハロゲン、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、HO-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル-O-及びNC-からなる群より選択される1つ又はそれ以上の同じか又は異なる置換基で場合により置換される、5員~6員の不飽和単環式複素環であり；

別の実施態様では、基Het<sup>4</sup>は、基Het<sup>4</sup>とは互いに独立して、1,2-オキサジアゾイル、テトラズロリル(tetrazolyl)、ピラゾリル、フラニル、ピリジニル、ピリミニル(pyriminyl)から選択され、場合によりメチルで置換される。

30

## 【0033】

本発明の一実施態様において、式I a及びI bの化合物におけるいずれかの存在の基Arは、基Arとは互いに独立して、フェニル、並びに、1又は2個の同じか又は異なる環ヘテロ原子、別の実施態様では、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される1個の環ヘテロ原子を含み、かつ環炭素原子を介して結合される、5員又は6員の芳香族単環式複素環からなる群より選択され、別の実施態様では、Arは、フェニル、及び環ヘテロ原子として1又は2個の窒素原子を含む芳香族6員複素環からなる群より選択され、別の実施態様では、Arは、フェニル、チオフェニル及びピリジニルからなる群より選択され、別の実施態様では、フェニル及びチオフェニルからなる群より選択され、別の実施態様では、フェニル及びピリジニルからなる群より選択され、別の実施態様では、基Arはフェニルであり、そして別の実施態様では、基Arはピリジニルであり、ここでフェニル及び全ての複素環は、一般的に、又は上記若しくは下記の特定されたいずれかの実施態様において、式I a及びI bの化合物に関して示されるように場合により置換される。一実施態様において、基Ar上に場合により存在する置換基の数は、基Arとは互いに独立して、1、2、3又は4であり、別の実施態様では、1、2又は3であり、別の実施態様では、1又は2であり、別の実施態様では1であり、そして別の実施態様では、基Arは非置換である。一実施態様において、-O-CH<sub>2</sub>-O-及び-O-CF<sub>2</sub>-O-からなる群より選択される置換基が基Ar上に存在する場合、2つより多くない、別の実施態様では、1つ

40

50

より多くないこのような置換基が、いずれの他の置換基も伴わずに、又はいずれかの他の置換基と共に、いずれかで存在する。一実施態様において、基  $A_r$  上の場合により存在する置換基は、基  $A_r$  とは互いに独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル-O-、-O- $CH_2$ -O-、-O- $CF_2$ -O-、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル-S(O)<sub>m</sub>-及びNC-からなる群より選択され、別の実施態様では、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル-O-、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル-S(O)<sub>m</sub>-及びNC-からなる群より選択され、別の実施態様では、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル-O-及びNC-からなる群より選択され、別の実施態様では、ハロゲン、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル及び $(C_1 - C_4)$ -アルキル-O-からなる群より選択され、別の実施態様では、ハロゲン及び $(C_1 - C_4)$ -アルキルからなる群より選択される。

10

## 【0034】

本発明の主題は、基、置換基及び数のような1つ若しくはそれ以上のいずれかの構造要素が、特定の実施態様若しくは要素の定義のいずれかにおいて定義されているか、又は要素の例として本明細書で述べられる特定の意味の1つ若しくはそれ以上を有する式 I a 及び I b の全ての化合物であり、ここで要素の1つ又はそれ以上の特定の実施態様及び/又は定義及び/又は特定の意味の全ての組み合わせが、本発明の主題である。また、式 I a 及び I b の全てのこのような化合物に関して、全ての任意の立体異性体形態の及び任意の比での立体異性体形態の混合物、並びにそれらの生理学的に許容しうる塩、並びにそれらのいずれかの生理学的に許容しうる溶媒和物は、本発明の主題である。

20

## 【0035】

いずれかの構造要素に関して本発明の特定の実施態様又はこのような要素の定義において定義されるように定義される本発明の化合物の例として、任意の立体異性体形態の若しくは任意の比での立体異性体形態の混合物であり、式中、

$R^1$  は、水素、ハロゲン、 $CF_3$  及び  $(C_1 - C_4)$ -アルキルからなる群より選択され；

かつ全ての他の基及び数が、式 I a 及び I b の化合物の一般的な定義において、又は本発明のいずれかの特定の実施態様若しくは構造要素の定義において定義されるように定義される、式 I a 及び I b の化合物、及びその生理学的に許容しうる塩、及びそれらのいずれかの生理学的に許容しうる溶媒和物が挙げられ得る。

30

## 【0036】

いずれかの構造要素に関して本発明の特定の実施態様又はこのような要素の定義において定義されるように定義される本発明の化合物の別のこのような例として、式中、

$R^{50}$  は水素であり；

$R^{60}$  は水素である、

式 I a 及び I b の化合物が挙げられ得る。

## 【0037】

いずれかの構造要素に関して本発明の特定の実施態様又はこのような要素の定義において定義されるように定義される本発明の化合物の別のこのような例として、式中、

$R^1$  は、水素、ハロゲン、 $CF_3$  及び  $(C_1 - C_4)$ -アルキルからなる群より選択され；

$R^2$  は、水素、ハロゲン、 $CF_3$  及び  $(C_1 - C_4)$ -アルキルからなる群より選択される、

式 I a 及び I b の化合物が挙げられ得る。

40

## 【0038】

いずれかの構造要素に関して本発明の特定の実施態様又はこのような要素の定義において定義されるように定義される本発明の化合物の別のこのような例として、式中、

$R^{30}$  は  $R^{32} - C_uH_{2u}$  - であり、ここで u は 0 及び 1 からなる群より選択される整数であり；

$R^{32}$  は、フェニル、並びに窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される 1、2 又は 3 個の同じか又は異なる環ヘテロ原子を含み、かつ環炭素原子を介して結合される、5 員又

50

は6員の芳香族単環式複素環からなる群より選択され、ここでフェニル及び複素環は全て、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル、 $(C_3 - C_7)$ -シクロアルキル、 $R^{33}$ 、 $HO-$ 、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル- $O-$ 、 $R^{33}-O-$ 、 $R^{33}-(C_1 - C_4)$ -アルキル- $O-$ 、 $O-CH_2-O-$ 、 $-O-CF_2-O-$ 、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル- $S(O)_m-$ 、 $H_2N-S(O)_2-$ 、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル- $NH-S(O)_2-$ 、ジ $((C_1 - C_4)$ -アルキル) $N-S(O)_2-$ 、 $H_2N-$ 、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル- $NH-$ 、ジ $((C_1 - C_6)$ -アルキル) $N-$ 、 $Het^1$ 、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル- $C(O)-NH-$ 、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル- $S(O)_2-NH-$ 及び $NC-$ からなる群より選択される1つ又はそれ以上の同じか又は異なる置換基で場合により置換され；

$R^{33}$ は、フェニル、並びに窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される1、2又は3個の同じか又は異なる環ヘテロ原子を含み、かつ環炭素原子を介して結合される、5員又は6員の芳香族単環式複素環からなる群より選択され、ここでフェニル及び複素環は全て、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル、 $(C_3 - C_7)$ -シクロアルキル、 $HO-$ 、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル- $O-$ 、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル- $S(O)_m-$ 、 $H_2N-S(O)_2-$ 、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル- $NH-S(O)_2-$ 、ジ $((C_1 - C_4)$ -アルキル) $N-S(O)_2-$ 及び $NC-$ からなる群より選択される1つ又はそれ以上の同じか又は異なる置換基で場合により置換され；

$R^{40}$ は水素である、  
式I a及びI bの化合物が挙げられ得る。

【0039】

いずれかの構造要素に関して本発明の特定の実施態様又はこのような要素の定義において定義されるように定義される本発明の化合物の別のこのような例として、式中、

$G$ は $R^{71}-O-C(O)-$ 及び $R^{72}-N(R^{73})-C(O)-$ であり；

$R^{71}$ は水素及び $(C_1 - C_8)$ -アルキルからなる群より選択され；

$R^{72}$ は水素、 $(C_1 - C_6)$ -アルキルからなる群より選択され；

$R^{73}$ は水素、 $(C_1 - C_6)$ -アルキルからなる群より選択される、

式I a及びI bの化合物が挙げられ得る。

【0040】

いずれかの構造要素に関して本発明の特定の実施態様又はこのような要素の定義において定義されるように定義される本発明の化合物の別のこのような例として、式中、

$R^{30}$ は $R^{32}-C_uH_{2u}-$ であり、ここで $u$ は整数0であり；

$R^{40}$ は水素である、

式I a及びI bの化合物が挙げられ得る。

【0041】

本発明の主題はまた、それらが遊離化合物としてかつ/又は特定の塩として開示されているかに関わらず、本明細書において開示される式I a及びI bの特定の化合物のいずれかから選択されるか、又は本明細書において開示される式I a及びI bの特定の化合物のうちいずれか1つである、式I a及びI bの化合物、又はその生理学的に許容しうる塩、又はそれらのいずれかの生理学的に許容しうる溶媒和物であり、ここで式I a及びI bの化合物は、任意の立体異性体形態の又は任意の比での立体異性体形態の混合物でも、本発明の主題である。

【0042】

例えば、本発明の主題は、

$(R)-4$ -フェニル- $3$ -[ $(4$ -フェニル-チアゾール- $2$ -カルボニル)-アミノ]-酪酸、

$3$ - $(4'$ -フルオロ-ピフェニル- $4$ -イル)- $3$ -[ $(2$ -フェニル-チアゾール- $4$ -カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸、

$(S)-3$ -[ $(4$ -フェニル-チアゾール- $2$ -カルボニル)-アミノ]- $3$ - $m$ -トリル-プロピオン酸、

$(S)-3$ -フェニル- $3$ -[ $(4$ -フェニル-チアゾール- $2$ -カルボニル)-アミ

10

20

30

40

50

ノ] - 酪酸、

(S) - 3 - { [ 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - o - トリル - プロピオン酸、

(S) - 3 - { [ 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - o - トリル - プロピオン酸、

(S) - 3 - [ ( 2 - ピリジン - 4 - イル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - 3 - o - トリル - プロピオン酸、

(S) - 3 - [ ( 2 - ピラジン - 2 - イル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - 3 - o - トリル - プロピオン酸、

(S) - 3 - { [ 2 - ( 3 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - o - トリル - プロピオン酸、

(S) - 3 - o - トリル - 3 - [ ( 2 - p - トリル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - プロピオン酸、

(S) - 3 - [ ( 4 - フェニル - チアゾール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - 3 - p - トリル - プロピオン酸、

(S) - 3 - ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニル ) - 3 - [ ( 2 - o - トリル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - プロピオン酸、

(S) - 3 - ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニル ) - 3 - [ ( 2 - フェニル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - プロピオン酸、

【 0 0 4 3 】

(S) - 3 - ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニル ) - 3 - { [ 2 - ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - プロピオン酸、

(S) - 3 - ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニル ) - 3 - { [ 2 - ( 2 - フルオロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - プロピオン酸、

(S) - 3 - ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニル ) - 3 - { [ 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - プロピオン酸、

(S) - 3 - ( 2 , 3 - ジメトキシ - フェニル ) - 3 - [ ( 2 - o - トリル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - プロピオン酸、

(S) - 3 - ( 2 , 3 - ジメトキシ - フェニル ) - 3 - [ ( 2 - フェニル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - プロピオン酸、

(S) - 3 - ( 2 , 3 - ジメトキシ - フェニル ) - 3 - { [ 2 - ( 2 - フルオロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - プロピオン酸、

(S) - 3 - ( 2 , 3 - ジメトキシ - フェニル ) - 3 - { [ 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - プロピオン酸、

(S) - 3 - ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - 3 - [ ( 2 - o - トリル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - プロピオン酸、

(S) - 3 - ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - 3 - [ ( 2 - フェニル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - プロピオン酸、

(S) - 3 - ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - 3 - { [ 2 - ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - プロピオン酸、

(S) - 3 - ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - 3 - { [ 2 - ( 2 - フルオロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - プロピオン酸、

(S) - 3 - ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - 3 - { [ 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - プロピオン酸、

(S) - 3 - ( 2 - クロロ - フェニル ) - 3 - [ ( 2 - o - トリル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - プロピオン酸、

(S) - 3 - ( 2 - クロロ - フェニル ) - 3 - [ ( 2 - フェニル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - プロピオン酸、

【 0 0 4 4 】

(S) - 3 - ( 2 - クロロ - フェニル ) - 3 - { [ 2 - ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニル

10

20

30

40

50



( S ) - 3 - ( 2 - フルオロ - フェニル ) - 3 - [ ( 4 - フェニル - チアゾール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - プロピオン酸、

( S ) - 3 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 3 - [ ( 2 - o - トリル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - プロピオン酸、

【 0 0 4 6 】

( S ) - 3 - ( 3 - フルオロ - フェニル ) - 3 - [ ( 4 - フェニル - チアゾール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - プロピオン酸、

( S ) - 3 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 3 - { [ 2 - ( 2 - フルオロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - プロピオン酸、

( S ) - { [ 2 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - シクロヘキシル - 酢酸、

( S ) - 3 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 2 - [ ( 2 - フェニル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - プロピオン酸、

( S ) - 3 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 3 - [ ( 2 - フェニル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - プロピオン酸、

( S ) - 3 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 3 - { [ 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - プロピオン酸、

( S ) - 3 - [ ( 2 - o - トリル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - 3 - ( 2 - トリフルオロメチル - フェニル ) - プロピオン酸、

( S ) - 3 - [ ( 2 - フェニル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - 3 - ( 2 - トリフルオロメチル - フェニル ) - プロピオン酸、

( S ) - 3 - [ ( 2 - フェニル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - 3 - o - トリル - プロピオン酸、

( S ) - 3 - { [ 2 - ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - ( 2 , 3 - ジメトキシ - フェニル ) - プロピオン酸、

( S ) - 3 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - 3 - [ ( 4 - フェニル - チアゾール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - プロピオン酸、

( S ) - 3 - { [ 2 - ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - ( 2 - トリフルオロメチル - フェニル ) - プロピオン酸、

( S ) - 3 - { [ 2 - ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - ( 3 - フルオロ - フェニル ) - プロピオン酸、

【 0 0 4 7 】

3 - ( 2 - クロロ - フェニル ) - 3 - [ ( 4 - フェニル - チアゾール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - プロピオン酸、

( S ) - 3 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 3 - [ ( 4 - フェニル - チアゾール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - プロピオン酸、

( S ) - 3 - [ ( 4 - メチル - 2 - p - トリル - チアゾール - 5 - カルボニル ) - アミノ ] - 3 - o - トリル - プロピオン酸、

( S ) - 3 - { [ 2 - ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - o - トリル - プロピオン酸、

( S ) - 3 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 2 - [ ( 2 - o - トリル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - プロピオン酸、

( S ) - 3 - { [ 2 - ( 2 - クロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニル ) - プロピオン酸、

( S ) - 3 - { [ 2 - ( 2 - クロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - ( 2 , 3 - ジメトキシ - フェニル ) - プロピオン酸、

( S ) - 3 - { [ 2 - ( 2 - クロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - プロピオン酸、

( S ) - 3 - { [ 2 - ( 2 - クロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - ( 2 - フルオロ - フェニル ) - プロピオン酸、

10

20

30

40

50



- (S) - 3 - { [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - ( 2 , 3 - ジメトキシ - フェニル ) - プロピオン酸、
- (S) - 3 - { [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - プロピオン酸、
- ( 3 S , 4 R ) - 4 - フェニル - 1 - [ 4 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - チアゾール - 2 - カルボニル ] - ピロリジン - 3 - カルボン酸、
- (S) - 3 - { [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - ( 2 - トリフルオロメチル - フェニル ) - プロピオン酸、
- (S) - 3 - { [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - ( 3 - フルオロ - フェニル ) - プロピオン酸、 10
- (S) - 3 - { [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - プロピオン酸、
- (S) - 3 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 2 - { [ 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - プロピオン酸、
- 【 0 0 5 0 】
- (S) - 3 - { [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - プロピオン酸、
- (S) - 3 - { [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - o - トリル - プロピオン酸、
- (S) - 3 - { [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - フェニル - プロピオン酸、 20
- (S) - 3 - o - トリル - 3 - [ ( 2 - o - トリル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - プロピオン酸、
- (S) - 3 - o - トリル - 3 - { [ 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - プロピオン酸、
- (S) - 3 - フェニル - 3 - [ ( 2 - o - トリル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - プロピオン酸、
- 2 - フェニル - 3 - [ ( 2 - o - トリル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - プロピオン酸、
- 2 - フェニル - 3 - [ ( 2 - フェニル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - プロピオン酸、 30
- 3 - { [ 2 - ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 2 - フェニル - プロピオン酸、
- 3 - { [ 2 - ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 4 - フェニル - 酪酸、
- 3 - { [ 2 - ( 2 - クロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 2 - フェニル - プロピオン酸、
- 3 - { [ 2 - ( 2 - クロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - シクロヘキシル - プロピオン酸、
- 3 - { [ 2 - ( 2 - クロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 4 - フェニル - 酪酸、 40
- 【 0 0 5 1 】
- 3 - { [ 2 - ( 2 - フルオロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 2 - フェニル - プロピオン酸、
- 3 - { [ 2 - ( 2 - フルオロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 4 - フェニル - 酪酸、
- 3 - { [ 2 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 2 - フェニル - プロピオン酸、
- 3 - { [ 2 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - シクロヘキシル - プロピオン酸、 50

3 - { [ 2 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } -  
 4 - フェニル - 酪酸、  
 3 - { [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } -  
 3 - シクロヘキシル - プロピオン酸、  
 3 - { [ 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } -  
 4 - フェニル - 酪酸、  
 3 - シクロヘキシル - 3 - [ ( 2 - o - トリル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミ  
 ノ ] - プロピオン酸、  
 3 - シクロヘキシル - 3 - [ ( 2 - フェニル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ  
 ] - プロピオン酸、  
 3 - シクロヘキシル - 3 - { [ 2 - ( 2 , 3 - ジクロロ - フェニル ) - チアゾール - 4  
 - カルボニル ] - アミノ } - プロピオン酸、  
 3 - シクロヘキシル - 3 - { [ 2 - ( 2 - フルオロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カ  
 ルボニル ] - アミノ } - プロピオン酸、  
 3 - シクロヘキシル - 3 - { [ 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - チアゾ  
 ール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - プロピオン酸、

## 【 0 0 5 2 】

4 - フェニル - 3 - [ ( 2 - o - トリル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] -  
 酪酸、  
 4 - フェニル - 3 - [ ( 2 - フェニル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - 酪  
 酸、  
 4 - フェニル - 3 - { [ 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - チアゾール - 4  
 - カルボニル ] - アミノ } - 酪酸、  
 ( S ) - 3 - [ ( 4 - フェニル - チアゾール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - 3 - o -  
 トリル - プロピオン酸

から選択される式 I a 及び I b の化合物、若しくはこれらの化合物のいずれか 1 つ、又は  
 その生理学的に許容しうる塩、又はそれらのいずれかの生理学的に許容しうる溶媒和物で  
 あり、ここで式 I a 及び I b の化合物は、特定の立体異性体形態がそれぞれの化合物にお  
 けるいずれかの炭素原子に関して特定されていなければ、任意の立体異性体形態のいずれ  
 か又は任意の比での立体異性体形態の混合物で本発明の主題である。

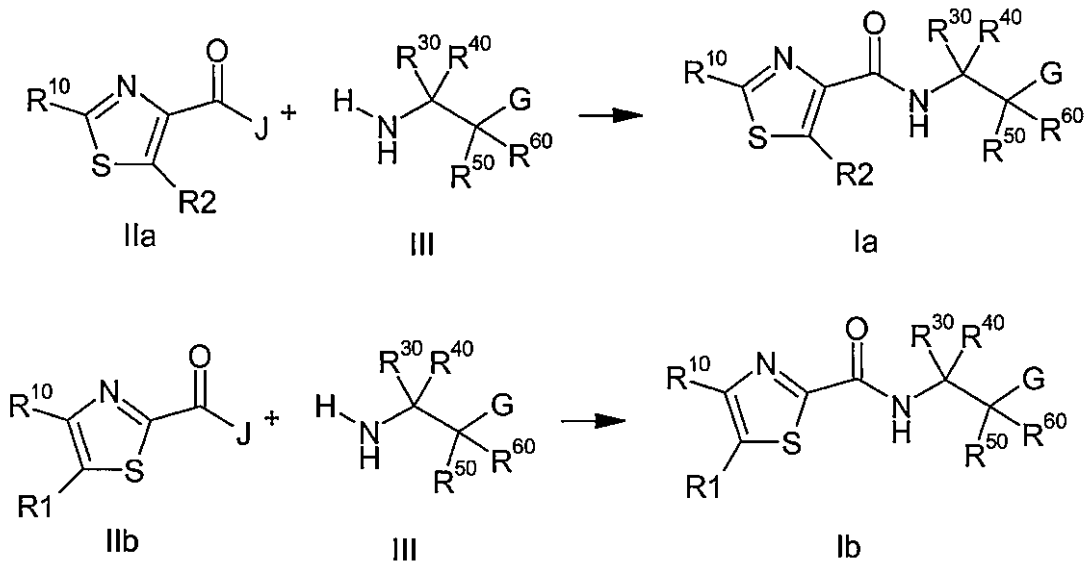
## 【 0 0 5 3 】

## 製造

本発明の別の主題は、以下のように概説され、かつそれにより式 I a 及び I b の化合物  
 を得ることができる式 I a 及び I b の化合物の製造方法である。例えば、式 I a 及び I b  
 の化合物の製造は、I の化合物を式 I I の化合物と、アミド結合の形成とともに反応させ  
 ることにより行われ得る。アミド結合の形成のための様々な合成方法は、例えば C . A .  
 G . N . M o n t a l b e t t i e t a l . , T e t r a h e d r o n 6 1 ( 2 0  
 0 5 ) 、 1 0 8 2 7 - 1 0 8 5 2 に記載される。

## 【 0 0 5 4 】

## 【化3】



10

## 【0055】

式 I I 及び I I I の化合物中の基  $R^{10}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{40}$ 、 $R^{50}$  及び  $R^{60}$  は、式 I a 及び I b の化合物において定義されるように定義され、そしてさらに、官能基は、後に最終的な基に変換される保護された形態又は前駆体基の形態で存在し得る。式 I a 及び I b I の化合物中の基 J は  $\text{HO} -$  (ヒドロキシ) であり得、すなわち、従って式 I a 及び I b I の化合物はカルボン酸、又は置換反応において式 I a 及び I b I の化合物中の基 NH により置き換えられ得る別の基、例えば場合により置換されたフェノキシのようなアリールオキシ基、若しくは  $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$  - アルキル -  $\text{O} -$  基のようなアルキルオキシ基、例えばメトキシ若しくはエトキシのような  $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$  - アルキル -  $\text{O} -$  基、若しくはハロゲン、例えば塩素若しくは臭素であり得、従って式 I I の化合物は、それぞれのカルボン酸の、アリールエステル若しくはアルキルエステルのような反応性エステル、例えばメチルエステル若しくはエチルエステル、又は酸ハロゲン化物、例えば酸塩化物もしくは酸臭化物であり得る。式 I I I の化合物の塩、例えば、ハロゲン化水素塩、例えば塩酸塩のような酸付加塩、及び / 又は J が  $\text{OH} -$  である式 I I の化合物のアルカリ金属塩、例えばナトリウム塩の形態の式 I I 及び I I I の化合物もまた使用され得、そして式 I a 及び I b の化合物を得ることができる。同様に、出発化合物の製造を含めて、式 I a 及び I b の化合物の製造における全ての他の反応において、化合物は塩形態でも使用され得、かつ / 又は生成物は塩形態で得られ得る。

20

30

## 【0056】

J が  $\text{HO} -$  である式 I I の化合物が使用される場合、カルボン酸基  $\text{HO} - \text{C}(\text{O}) -$  は一般的に、慣例のアミドカップリング試薬を用いてインサイチュで活性化されるか、又はインサイチュで製造され得るか若しくは単離され得る反応性カルボン酸誘導体へと変換される。例えば、J が  $\text{HO} -$  である式 I I の化合物は、塩化チオニル、五塩化リン、三臭化リン若しくは塩化オキサリルを用いた処理により、又はクロロギ酸エチル若しくはクロロギ酸イソブチルのようなクロロギ酸アルキルで処理して混成無水物を生じることにより、J が塩素又は臭素である式 I I の化合物のような酸ハロゲン化物へと変換され得る。酸塩化物への変換のための好ましい方法において、触媒量の、N, N - ジメチルホルムアミドのようなアミドの存在下で、炭化水素若しくは塩素化炭化水素又はエーテルのような不活性溶媒中で、約 0 ~ 約 60 の温度、例えば室温で、酸を塩化オキサリルで処理する。使用され得る慣例のアミドカップリング試薬は、ホスホン酸無水プロパン、N, N' - カルボニルジイミダゾール (CDI) のような N, N' - カルボニルジアゾール類、1, 3 - ジイソプロピルカルボジイミド (DIC)、1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド

40

50

(DCC)又は1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)のようなカルボジイミド類、1-ヒドロキシ-ベンゾトリアゾール(HOBT)又は1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAT)のような添加剤と一緒に用いるカルボジイミド類、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)又はO-(シアノ(エトキシカルボニル)メチレンアミノ)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラートボレート(TOTU)のようなウロニウムベースのカップリング試薬、及び(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)又はブロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBrop)のようなホスホニウムベースのカップリング試薬である。

#### 【0057】

式II及びIIIの化合物からの式Ia及びIbの化合物の製造の反応条件は、特定の場合の詳細、例えば、基Jの意味又は使用されるカップリング試薬に依存し、そしてこれらは当該分野の一般的な知識を考慮して、当業者によく知られている。例えば、Jがメトキシ又はエトキシのようなアルキル-O-である式IIの化合物を式IIIの化合物と反応させる場合、一般的には、反応を不活性溶媒、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム若しくはジクロロエタンのような炭化水素若しくは塩素化炭化水素、テトラヒドロフラン(THF)、2-メチルテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジブチルエーテル、ジイソプロピルエーテル若しくはジメトキシエタン(DME)のようなエーテル、又は溶媒の混合物中で、高温、例えば約40～約140の温度、特に約50～約120の温度で、例えば溶媒のおよそ沸点温度で行われる。Jが塩素又は臭素のようなハロゲンである式IIの化合物を式IIIの化合物と反応させる場合、一般的に、反応は同様に不活性溶媒、例えば炭化水素若しくは塩素化炭化水素又は上述のようなエーテル、酢酸エチル若しくは酢酸ブチルのようなエステル、アセトニトリルのようなニトリル、若しくは水、又は水及び水と混和性若しくは非混和性の有機溶媒との混合物を含む溶媒の混合物中で、約-10～約100の温度、特に約0～約80の温度、例えばおよそ室温で行われる。好ましくは、Jがハロゲンである式IIの化合物と式IIIの化合物との反応は、トリエチルアミン、N-エチル-ジイソプロピルアミン(EDIA)、N-メチルモルホリン、N-エチルモルホリン若しくはピリジンのような第三級アミン、又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム若しくは炭酸水素ナトリウムのようなアルカリ金属の水酸化物、炭酸塩若しくは炭酸水素塩のような無機塩基のような塩基の存在下で行われる。

#### 【0058】

JがHO-である式IIの化合物を式IIIの化合物と反応させ、かつカルボン酸基が、アミドカップリング試薬、例えばカルボジイミド又はTOTUで活性化される場合、反応は、一般的には無水条件下で、不活性非プロトン性溶媒、例えばTHF、ジオキサン又はDMEのようなエーテル、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)又はN-メチルピロリドン(NMP)のようなアミド中で、約-10～約40の温度で、特に約0～約30の温度で、例えば室温で、トリエチルアミン、EDIA、N-メチルモルホリン又はN-エチルモルホリンのような第三級アミンのような塩基の存在下で行われる。式IIIの化合物が式IIの化合物との反応において酸付加塩の形態で使用される場合、通常は、式IIIの遊離化合物を遊離させるために十分な量の塩基を加える。

#### 【0059】

上で示したように、式II及びIIIの化合物の間のアミド結合の形成の間、式II及びIIIの化合物中の官能基は、保護された形態又は前駆体基の形態で存在し得る。特定の場合の詳細に依存して、反応の望ましくない経過又は副反応を避けるために、保護基に

10

20

30

40

50

よりいずれかの官能基を一時的にブロックし、そしてそれらを後に除去するか、又は官能基を前駆体基の形態で存在させておき、これを後に所望の最終的な基に変換することが必要であるか又は望ましいかもしれない。このことは、中間体、出発化合物及びビルディングブロックの合成を含む式 I a 及び I b の化合物の合成の過程の全ての反応にそれに応じて当てはまる。それぞれの合成戦略は当該分野において一般的に使用される。保護基並びにそれらの導入及び除去についての詳細は、例えば P. G. M. Wuts and T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4. ed. (2007), John Wiley & Sons に記載される。挙げられ得る保護基の例は、ヒドロキシ基のベンジルエーテル及びカルボン酸基のベンジルエステルの形態で存在し得るベンジル保護基 [パラジウム触媒の存在下での接触水素化によりこれらからベンジル基が除去され得る]、カルボン酸基の tert - ブチルエステルの形態で存在し得る tert - ブチル保護基 [トリフルオロ酢酸での処理によりこれらから tert - ブチル基が除去され得る]、エステル及びアミドの形態でヒドロキシ基及びアミノ基を保護するために使用され得るアシル保護基 [これらは酸性又は塩基性加水分解により切断され得る]、並びにアミノ基の tert - ブトキシカルボニル誘導体の形態で存在し得るアルキルオキシカルボニル保護基 [これらはトリフルオロ酢酸での処理により切断され得る] である。カルボン酸基、例えば G が式 I a 及び I b の望ましい化合物中のカルボン酸基である場合の式 I I I の化合物中に存在するカルボン酸基の望ましくない反応もまた、加水分解により、例えば水酸化ナトリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物を用いて切断され得る他のエステルの形態、例えばメチル又はエチルエステルのようなアルキルエステルの形態の式 I I の化合物との反応においてこれらを使用することにより避けられ得る。前駆体基の例として、加水分解条件下でカルボン酸基、カルボン酸エステル基、及びカルボキサミド基に、又は還元によりアミノメチル基に変換され得るシアノ基 (NC -、N C -)、並びに還元、例えば接触水素化又は亜ジチオン酸ナトリウムを用いる還元によりアミノ基に変換され得るニトロ基が挙げられ得る。前駆体基のさらなる例はオキソ基であり、これはヒドロキシ基を含有する式 I a 及び I b の化合物の合成の過程で初期に存在し得、そしてこれは、例えば水素化ホウ素ナトリウムのようなヒドリド錯体を用いて還元され得るか、又は有機金属化合物、例えば Grignard 化合物と反応し得る。いずれかの保護基又は前駆体基が式 I I 及び I I I の化合物中に存在し、かつ反応の直接生成物が、まだ所望される最終化合物ではない場合、保護基の除去又は所望の化合物への変換は、一般的にはインサイチュでも行われ得る。

#### 【 0 0 6 0 】

式 I a 及び I b の化合物の合成のための出発化合物は、一般的には文献に記載される手順に従って、若しくはそのような手順と類似して製造され得るか、又は市販されている。

#### 【 0 0 6 1 】

2 - プロモ - チアゾール - 3 - カルボン酸エチル (T. R. Kelly et al., *J. Org. Chem.* 61 (1996), 4623 - 4633) にも記載されるように、ハロ - ピルベートからチオ尿素との縮合、そして得られた 2 - アミノ - チアゾール誘導体のジアゾ化及び臭化銅での処理から得ることができる) 中の臭素原子の酸素置換基との交換を含む、2 - 酸素 - 置換 [1, 3] チアゾール - 4 - カルボン酸誘導体の化合物の合成のための手順は、WO 94 / 27983; WO 02 / 14311 及び WO 2009 / 104155 に記載される。同様に、式 I I のさらなる化合物を製造することができる。

#### 【 0 0 6 2 】

- アミノ酸及び式 I I I の誘導体は、市販されているか、又は周知の標準的な方法、若しくはそのような方法と類似して、容易に入手可能な出発化合物から合成され得る。例えば、R<sup>50</sup> 及び R<sup>60</sup> が水素である式 I I I の - アミノ酸及びそれらのアルキルエステルの製造のために、式 R<sup>30</sup> - C(O) - R<sup>40</sup> のカルボニル化合物、特に式 R<sup>32</sup> - C(O) - H のアルデヒドを、V. M. Rodionov et al., *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* (1952), 696 - 702 (Chem. Abs

10

20

30

40

50

tr. 47 (1953)、abstr. no. 61888)に記載されるように、マロン酸モノ-エチルエステル及びアンモニアと、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物のような塩基の存在下で、エタノールのようなアルコールのような溶媒中で反応させることができ、又はV. Scudi、J. Am. Chem. Soc. 57 (1935)、1279;若しくはM. K. Tse et al.、Chem. Eur. J. 12 (2006)、1855-1874に記載されるように、マロン酸若しくはマロン酸ジエチルとのカルボニル化合物の縮合生成物における二重結合にアンモニアを付加させてもよく、そしてマロン酸ジエチルとの縮合生成物の場合には、反応生成物を塩酸のような酸で処理してもよく、そして所望のように、かつ上で概略を示したように、それぞれ得られた生成物においてエステル基をカルボン酸へと加水分解するか、又はカルボン酸基をエステル化し得る。例えば、鏡像異性的に純粋なこのような式IIIの化合物は、ラセミ化合物から、酒石酸のような光学活性な酸との塩の結晶化により、例えばM. K. Tseらにより記述される記事、又はJ. Mano et al.、Bioscience, Biotechnology and Biochemistry 70 (2006)、1941-1946において記載されるように、立体選択的な酵素又は微生物による分解により得られる。このような化合物、特にR<sup>40</sup>、R<sup>50</sup>及びR<sup>60</sup>が水素であり、かつR<sup>30</sup>がR<sup>32</sup>である化合物の合成のための別の戦略において、対応するアルデヒドから得ることができるそれぞれの3-置換アクリル酸を、例えば塩化オキサリルを用いて酸塩化物に変換し、そしてその酸塩化物をアルコールを用いてエステルに、例えばtert-ブタノールを使用してtert-ブチルエステルに変換し、次いでアミノ基を、光学活性アミンのリチウム塩、例えば(R)-(+)-N-ベンジル-N-(1-フェニルエチル)アミンのリチウム塩との反応により導入し、そして得られた3-置換3-(N-ベンジル-N-(1-フェニルエチル)アミノ)プロピオン酸tert-ブチルにおいて、ベンジル基及びフェニルエチル基を接触水素化を用いて切断し除去する(S. G. Davies et al.、Tetrahedron: Asymmetry 2 (1991)、183-186); S. G. Davies et al.、J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1994)、1129-1139を参照のこと)。

#### 【0063】

本発明の主題は、特に、本明細書に記載される新規な特定の出発化合物及び中間体である。それらが遊離化合物として記載されるか、かつ/又は特定の塩として記載されるかに関わらず、これらは遊離化合物の形態及びそれらの塩の形態の両方で本発明の主題であり、そして特定の塩が記載されている場合は、さらにこの特定の塩の形態で本発明の主題である。

#### 【0064】

式Ia及びIbの化合物は、以下に記載される薬理試験、及び当業者に公知の他の試験において実証され得るように、プロテアーゼカテプシンAを阻害する。従って、式Ia及びIbの化合物並びにそれらの生理学的に許容しうる塩及び溶媒和物は、価値ある薬学的に活性な化合物である。式Ia及びIbの化合物並びにそれらの生理学的に許容しうる塩及び溶媒和物は、例えば、心血管疾患、例えば、収縮期心不全、拡張期心不全、糖尿病性心不全及び収縮機能保持心不全(heart failure with preserved ejection fraction)を含む心不全、心筋症、心筋梗塞、心筋梗塞後の左心室機能不全を含む左心室機能不全、心肥大、梗塞後若しくは心臓手術後の心筋リモデリングを含む心筋リモデリング、心臓弁膜症、血管肥大、血管硬化度(vascular stiffness)を含む血管リモデリング、肺高血圧、門脈圧亢進及び収縮期高血圧を含む高血圧、アテローム性動脈硬化症、末梢動脈閉塞性疾患(PAOD)、再狭窄、血栓症及び血管透過性障害、心臓の虚血及び/若しくは再灌流傷害並びに網膜の虚血及び/若しくは再灌流傷害を含む虚血及び/若しくは再灌流傷害、炎症及び炎症性疾患、例えば関節リウマチ及び変形性関節症、腎疾患、例えば腎乳頭壊死及び虚血/再灌流後の腎不全を含む腎不全、肺疾患、例えば嚢胞性線維症、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、喘息、急性呼吸促迫症候群(acute respiratory d

ystress syndrome) (ARDS)、気道感染症及び肺癌、免疫疾患、糖尿病性腎症及び糖尿病性心筋症を含む糖尿病合併症、線維性疾患、例えば特発性肺線維症を含む肺線維症、心線維症、血管線維症、血管周囲線維症、腎尿細管間質性線維症 (renal tubulointerstitial fibrosis) を含む腎線維症、ケロイド形成、膠原病及び強皮症を含む線維化皮膚状態、並びに肝線維症、肝臓疾患、例えば肝硬変、疼痛、例えば神経障害性疼痛、糖尿病性疼痛 (diabetic pain) 及び炎症性疼痛、黄斑変性症、神経変性疾患若しくは神経障害の処置のために使用され得、又は心筋梗塞後及び心臓手術後の心臓保護を含む心臓保護のため、又は腎臓保護 (renoprotection) のために使用され得る。式 I a 及び I b の化合物並びにそれらの生理学的に許容しうる塩及び溶媒和物は、利尿剤として (スタンドアロン処置又は確立された利尿剤と組み合わせて) 使用され得る。疾患の処置は、生物の既存の病理的变化若しくは機能不全、又は既存の症状の軽減 (relief)、軽減 (alleviation) 若しくは治癒を目的とした治療、並びにそれらに影響を受けやすいヒト又は動物及びそのような予防 (prophylaxis) 又は防止 (prevention) を必要とするヒト又は動物における、生物の病理学的変化若しくは機能不全又は症状の、それらの発生の防止若しくは抑制、又はそれらが発生した場合には軽減を目的とした予防又は防止の両方を意味すると理解されるべきである。例えば、彼らの病歴を理由として心筋梗塞にかかりやすい患者において、予防的若しくは防止的な医薬処置を用いて、心筋梗塞の発生若しくは再発生を防止することができるか、その程度及び続発症を低減することができるか、又は喘息の発作を起こしやすい患者において、予防的若しくは防止的な医薬処置を用いて、このような発作を防止することができるか、又はそれらの重症度を低減することができる。疾患の処置は、急性の症例及び慢性の症例の両方で起こり得る。式 I a 及び I b の化合物の有効性は、以下に記載される薬理試験及び当業者に公知の他の試験において実証することができる。R<sup>72</sup> - N (R<sup>73</sup>) - C(O) - から選択される G を有する式 I a 及び I b の化合物並びにそれらの生理学的に許容しうる塩及び溶媒和物は、プロドラッグとしても使用され得る。

#### 【0065】

従って、式 I a 及び I b の化合物並びにそれらの生理学的に許容しうる塩及び溶媒和物は動物において、特に哺乳動物において、そして具体的にはヒトにおいて、それら自体で、互いの混合物で、又は医薬組成物の形態で薬剤又は医薬として使用され得る。本発明の主題はまた、医薬として、さらには、活性成分として、有効量の、少なくとも1つの式 I a 及び I b の化合物及び / 又はその生理学的に許容しうる塩及び / 又はその溶媒和物、並びに薬学的に許容しうる担体、すなわち1つ又はそれ以上の薬学的に非侵害性又は無害の、ビヒクル及び / 又は添加剤、並びに場合により1つ又はそれ以上の他の薬学的に活性な化合物を含む、医薬組成物及び薬剤としての使用のための、式 I a 及び I b の化合物並びにそれらの生理学的に許容しうる塩及び溶媒和物である。本発明の主題はさらに、記述された疾患のいずれか1つの処置、例えば心不全、心筋梗塞、心肥大、糖尿病性腎症、糖尿病性心筋症、心線維症、又は虚血及び / 若しくは再灌流傷害の処置を含む、上述の、又は以下で述べられる疾患の処置における使用のため、又は心臓保護のための、式 I a 及び I b の化合物並びにそれらの生理学的に許容しうる塩及び溶媒和物、記述された疾患のいずれか1つの処置、例えば心不全、心筋梗塞、心肥大、糖尿病性腎症、糖尿病性心筋症、心線維症、又は虚血及び / 若しくは再灌流傷害の処置を含む、上述の、又は以下で述べられる疾患の処置のため、又は心臓保護のための薬剤の製造のための、式 I a 及び I b の化合物並びにそれらの生理学的に許容しうる塩及び溶媒和物の使用であり、ここで疾患の処置は、上述のようなそれらの治療及び予防、さらにはカテプシン A の阻害のための薬剤の製造のためのそれらの使用を含む。本発明の主題はまた、記述された疾患のいずれか1つの処置、例えば心不全、心筋梗塞、心肥大、糖尿病性腎症、糖尿病性心筋症、心線維症、又は虚血及び / 若しくは再灌流傷害の処置を含む、上述の、又は以下で述べられる疾患の処置のため、又は心臓保護のための方法であり、該方法は、有効量の、少なくとも1つの式 I a 及び I b の化合物及び / 又はその生理学的に許容しうる塩及び / 又は溶媒和物を、

10

20

30

40

50

それを必要とするヒト又は動物に投与することを含む。式 I a 及び I b の化合物、並びにそれらを含む医薬組成物及び薬剤は、経腸的に、例えば経口、舌下若しくは直腸投与により、非経口的に、例えば静脈内、筋内、皮下若しくは腹腔内の注射若しくは注入により、又は別の種類の投与、例えば局所、経皮 ( p e r c u t a n e o u s )、経皮 ( t r a n s d e r m a l )、関節内若しくは眼内投与により投与され得る。

【 0 0 6 6 】

式 I a 及び I b の化合物並びにそれらの生理学的に許容しうる塩及び溶媒和物はまた、他の薬学的に活性な化合物と組み合わせて使用され得、ここで、このような組み合わせ使用において、式 I a 及び I b の化合物及び / 又はそれらの生理学的に許容しうる塩及び / 又は溶媒和物並びに 1 つ又はそれ以上の他の薬学的に活性な化合物は、1 つの同じ医薬組成物中に存在していても、分離、同時若しくは逐次的な投与のために 2 つ又はそれ以上の医薬組成物中に存在していてもよい。このような他の薬学的に活性な化合物の例は、利尿剤、水利尿薬 ( a q u a r e t i c s )、アンジオテンシン変換酵素 ( A C E ) 阻害剤、アンジオテンシン受容体遮断薬、レニン阻害剤、ベータ遮断薬、ジゴキシン、アルドステロンアンタゴニスト、NOドナー、ナイトレート、ヒドララジン、変力物質 ( i o n o t r o p e s )、バソプレシン受容体アンタゴニスト、可溶性グアニル酸シクラーゼ活性化因子、スタチン、ペルオキシソーム増殖因子 - 活性化受容体 - アルファ ( P P A R - ) 活性化因子、ペルオキシソーム増殖因子 - 活性化受容体 - ガンマ ( P P A R - ) 活性化因子、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、メトホルミン、スルホニル尿素、グルカゴン様ペプチド 1 ( G L P - 1 ) アゴニスト、ジペプチジルペプチダーゼ I V ( D P P I V ) 阻害剤、インスリン、抗不整脈薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、カルシウム拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害剤、ホスホジエステラーゼ 5 型 ( P D E 5 ) 阻害剤、第 I I 因子 / 第 I I a 因子阻害剤、第 I X 因子 / 第 I X a 因子阻害剤、第 X 因子 / 第 X a 因子阻害剤、第 X I I I 因子 / 第 X I I I a 因子阻害剤、ヘパリン、糖タンパク質 I I b / I I I a アンタゴニスト、P 2 Y 1 2 受容体アンタゴニスト、クロピドグレル、クマリン、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、アセチルサリチル酸、R A F キナーゼ阻害剤及び p 3 8 マイトジェン活性化プロテインキナーゼ阻害剤である。本発明の主題はまた、本明細書において開示される式 I a 及び I b の化合物並びにそれらの生理学的に許容しうる塩及び溶媒和物のいずれか 1 つ又はそれ以上と、上述の他の薬学的に活性な化合物のいずれか 1 つ又はそれ以上、例えば 1 つ又は 2 つとの上記の組み合わせ使用である。

【 0 0 6 7 】

本発明に従う医薬組成物及び薬剤は通常、式 I a 及び I b の化合物及び / 又はその生理学的に許容しうる塩及び / 又は溶媒和物を、約 0 . 5 ~ 約 9 0 質量パーセント含有し、そして式 I a 及び I b の活性成分及び / 又はその生理学的に許容しうる塩及び / 又は溶媒和物の量は、一般的に、単位用量あたり、約 0 . 2 m g ~ 約 1 . 5 g、特に約 0 . 2 m g ~ 約 1 g、より特に約 0 . 5 m g ~ 約 0 . 5 g、例えば約 1 m g ~ 約 0 . 3 g である。医薬組成物の種類及び他の特定の場合作りの詳細に依存して、この量は示された量から外れ得る。医薬組成物及び薬剤の製造は、それ自体公知の方法で行われ得る。このために、式 I a 及び I b の化合物及び / 又はそれらの生理学的に許容しうる塩及び / 又は溶媒和物を、1 つ又はそれ以上の固形又は液状のビヒクル及び / 又は添加剤と一緒に、所望される場合はまた、上述のような 1 つ又はそれ以上の他の薬学的に活性な化合物と組み合わせて混合し、そして投薬及び投与に適した形態にし、次いでこれらをヒト用医薬又は獣医学用薬で使用し得る。

【 0 0 6 8 】

希釈剤又は増量剤としてもみなされ得るビヒクル、及び添加剤として、望ましくない方法で式 I a 及び I b の化合物と反応しない適切な有機物質及び無機物質が使用され得る。医薬組成物及び薬剤中に含有され得る添加剤 ( e x c i p i e n t s )、又は添加物 ( a d d i t i v e s ) の種類の例として、滑沢剤、保存料、増粘剤、安定剤、崩壊剤、湿潤剤、デポー効果を達成するための薬剤、乳化剤、例えば浸透圧に影響を及ぼすための塩、緩衝物質、着色剤、矯味矯臭剤及び芳香物質が挙げられ得る。ビヒクル及び添加剤の例は

、水、植物油、ワックス、アルコール、例えばエタノール、イソプロパノール、1,2-プロパンジオール、ベンジルアルコール、グリセロール、ポリオール、ポリエチレングリコール又はポリプロピレングリコール、三酢酸グリセロール、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、セルロース、炭水化物、例えばラクトース若しくはコーンスターチのようなデンプン、塩化ナトリウム、ステアリン酸及びその塩、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ラノリン、ワセリン、又はそれらの混合物、例えば食塩水若しくは水と1つ若しくはそれ以上の有機溶媒との混合物、例えば水とアルコールとの混合物である。経口及び直腸用途には、例えば、錠剤、フィルムコート錠、糖衣錠、顆粒剤、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、坐剤、油性、アルコール性又は水性液剤を含む液剤、シロップ剤、ジュース又はドロップ、さらに懸濁剤又は乳剤のような医薬形態が使用され得る。例えば注射又は注入による非経口用途のために、液剤、例えば水性液剤のような医薬形態が使用され得る。局所用途のためには、軟膏、クリーム剤、ペースト剤、ローション剤、ゲル、スプレー剤、フォーム (foams)、エアロゾル、液剤又は散剤のような医薬形態が使用され得る。さらなる適切な医薬形態は、例えば、インプラント及びパッチ、並びに吸入に適合される形態である。式 I a 及び I b の化合物及びそれらの生理学的に許容しうる塩はまた凍結乾燥され得、そして得られた凍結乾燥物は、例えば注射可能組成物の製造のために使用され得る。特に局所適用のために、リポソーム組成物も適している。医薬組成物及び薬剤はまた、1つ若しくはそれ以上の他の活性成分、及び/又は例えば1つ若しくはそれ以上のビタミン類を含有し得る。

10

## 【0069】

20

従来通り、式 I a 及び I b の化合物の投薬量は、特定の症例の状況に依存し、そして慣例の規則及び手順に従って医師により調整される。これは、例えば投与される式 I a 及び I b の化合物並びにその作用の効力及び持続期間、個々の症状の性質及び重症度、処置しようとするヒト又は動物の性別、年齢、体重及び個々の応答性、処置が急性若しくは慢性若しくは予防的であるか否か、又はさらなる薬学的に活性な化合物が式 I a 及び I b の化合物に加えて投与されるか否かに依存する。通常は、体重約 75 kg の成人への投与の場合、1日あたり 1 kg あたり約 0.1 mg ~ 約 100 mg、特に1日あたり 1 kg あたり約 1 mg ~ 約 20 mg、例えば1日あたり 1 kg あたり約 1 mg ~ 約 10 mg (各場合において体重 1 kg あたりの mg) が投与される。日用量は、単回用量又は多数の個々の用量、例えば2、3又は4つの個々の用量に分けられた形態で投与され得る。投与はまた、連続して、例えば持続的注射又は注入により行われ得る。特定の場合における個々の挙動に依存して、示された投与量から上方又は下方にずらすことが必要かもしれない。

30

## 【0070】

ヒト医薬及び獣医学用薬における薬学的に活性な化合物としての使用に加えて、式 I a 及び I b の化合物はまた、カテプシン A の阻害が意図される場合に、生化学研究における補助として、又は科学的ツールとして、又は診断目的のために、例えば生物学的サンプルのインビトロ診断において使用され得る。式 I a 及び I b の化合物及びそれらの塩はまた、例えばさらなる薬学的に活性な物質の製造のために、中間体として使用され得る。

## 【0071】

以下の実施例は本発明を説明する。

40

## 【0072】

略号

ACN	アセトニトリル
DCM	ジクロロメタン
DMF	N, N - ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EA	酢酸エチル
EDIA	N - エチル - ジイソプロピルアミン
FA	ギ酸
MOH	メタノール

50

N E M        N - エチル - モルホリン  
 T F A        トリフルオロ酢酸  
 T H F        テトラヒドロフラン  
 T O T U      O - ( シアノ ( エトキシカルボニル ) メチレンアミノ ) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム    テトラフルオロボレート

## 【 0 0 7 3 】

塩基性基を含有する実施例の化合物が逆相 ( R P ) カラム材料上での分取高速液体クロマトグラフィー ( H P L C ) により精製され、かつ慣例により、溶離液がトリフルオロ酢酸を含有する水とアセトニトリルとのグラジエント混合物であった場合、それらは、エバポレーション又は凍結乾燥の条件のような後処理の詳細に依存して、部分的に、トリフルオロ酢酸とのそれらの酸付加塩の形態で得られた。実施例の化合物の名称及び構造式において、このような含有されるトリフルオロ酢酸は明記されていない。同様に、酸付加塩の形態で得られた実施例化合物の他の酸成分は一般に、名称及び式中に明記されていない。

10

## 【 0 0 7 4 】

製造された化合物は、一般には、分光学的データ及びクロマトグラフィーデータ、特に複合分析 H P L C / M S キャラクターゼーション ( L C / M S ) により得られた質量スペクトル ( M S ) 及び H P L C 保持時間 ( R t ; 分 )、並びに / 又は核磁気共鳴 ( N M R ) スペクトルにより特徴づけされた。そうではないと明記されていなければ、<sup>1</sup>H - N M R スペクトルは、溶媒としての D<sub>6</sub> - D M S O 中で 2 9 8 K にて 5 0 0 M H z で記録された。N M R キャラクターゼーションにおいて、化学シフト ( p p m )、水素原子 ( H ) の数、及び図示されたスペクトルから決定されたピークの多重度 ( s : 一重線、d : 二重線、d d : 二重二重線、t : 三重線、q : 四重線、m : 多重線 ) を示す。M S キャラクターゼーションにおいて、一般に、使用されるイオン化法に依存して形成された、分子イオン [ M ]、例えば [ M<sup>+</sup> ]、又は関連するイオン、例えばイオン [ M + 1 ]、例えば [ ( M + 1 )<sup>+</sup> ]、すなわちプロトン化した分子イオン [ ( M + H )<sup>+</sup> ]、又は [ M - 1 ]、例えば [ ( M - 1 )<sup>-</sup> ]、すなわち脱プロトンされた分子イオン [ ( M - H )<sup>-</sup> ] のピークの質量数 ( m / z ) が示される。一般に、イオン化法はエレクトロスプレーイオン化 ( E S ) であった。使用した L C / M S 方法の詳細は以下のとおりである。

20

## 【 0 0 7 5 】

## 方法 L C 1

カラム : Y M C - P a c k    J s p h e r e    H 8 0、3 3 x 2 . 1 m m、4 μ m ; 流量 : 1 . 0 m l / 分 ; 室温 ; 溶離液 A : 水 + 0 . 0 5 % T F A ; 溶離液 B : A C N + 0 . 0 5 % T F A ; グラジエント : 9 8 % A + 2 % B を 1 分間、次いで 4 . 0 分以内に 5 % A + 9 5 % B にし、次いで 5 % A + 9 5 % B を 1 . 2 5 分間 ; M S イオン化法 : E S<sup>+</sup>

30

## 【 0 0 7 6 】

## 方法 L C 2

カラム : W a t e r s    X B r i d g e    C 1 8、5 0 x 4 . 6 m m、2 . 5 μ m ; 流量 : 1 . 7 m l / 分 ; 4 0 ; 溶離液 A : 水 + 0 . 0 5 % T F A ; 溶離液 B : A C N + 0 . 0 5 % T F A ; グラジエント : 9 5 % A + 5 % B を 0 . 2 分間、次いで 2 . 2 分以内に 5 % A + 9 5 % B にし、次いで 5 % A + 9 5 % B を 1 . 1 分間、次いで 0 . 1 分以内に 9 5 % A + 5 % B にし、次いで 9 5 % A + 5 % B を 0 . 9 分間 ; M S イオン化法 : E S<sup>+</sup>

40

## 【 0 0 7 7 】

## 方法 L C 3

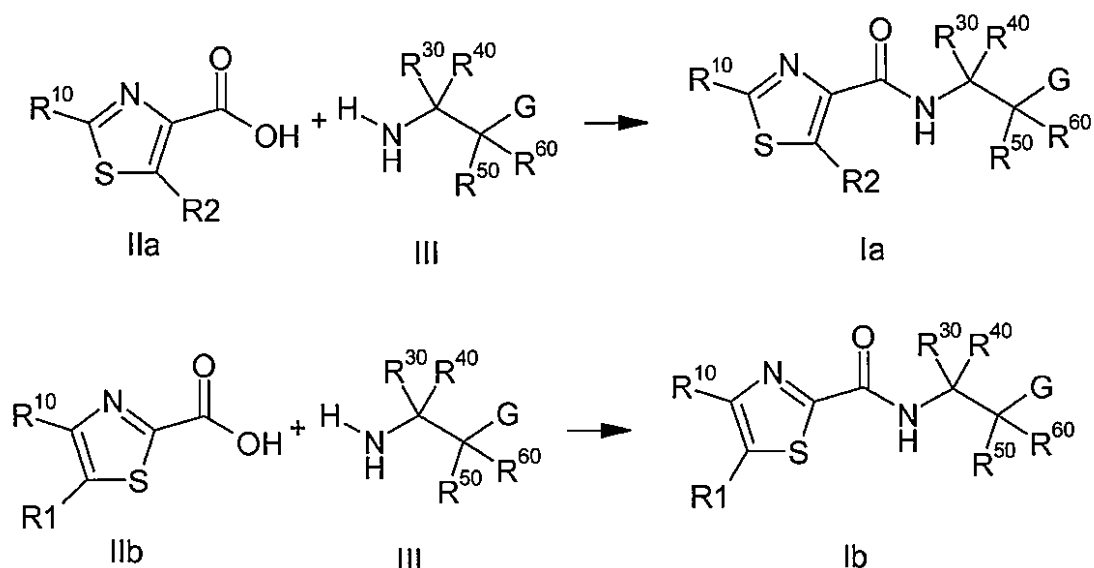
カラム : W a t e r s    U P L C    B E H    C 1 8、5 0 x 2 . 1 m m、1 . 7 μ m ; 流量 : 0 . 9 m l / 分 ; 5 5 ; 溶離液 A : 水 + 0 . 0 5 % F A ; 溶離液 B : A C N + 0 . 0 3 5 % F A ; グラジエント : 2 . 0 分以内に 9 8 % A + 2 % B から 5 % A + 9 5 % B へ、次いで 5 % A + 9 5 % B を 0 . 6 分間、次いで 0 . 1 分以内に 9 5 % A + 5 % B にし、次いで 9 5 % A + 5 % B を 0 . 3 分間 ; M S イオン化法 : E S<sup>+</sup>

## 【 0 0 7 8 】

## 実験的

50

一般に、式 I a 及び I b の化合物を、一般スキーム：  
【化 4】



10

に従って合成する。

【0079】

カルボン酸は芳香族カルボン酸でもヘテロ芳香族カルボン酸でもよく、これは市販されているか、又は例えば Houben - Weyl 「Methods of Organic Chemistry」に記載される手順に従って合成される。

【0080】

2 - アリール - チアゾール - 4 - カルボン酸類の合成のための典型的な手順は、例えば Helvetica Chimica Acta 1944、1432 - 1433 に記載される。

【0081】

そして 2 - アリールアミノ - チアゾール - 4 - カルボン酸類の合成のための典型的な手順は Chemical & Pharmaceutical Bulletin 2005、437 において見られ得る。

【0082】

カルボン酸と - アミノ - 酸との間のアミド結合の形成は、当業者に周知であり、かつ例えば Tetrahedron (2005)、61(46)、10827 - 10852 に記載されるカップリング剤を使用することにより行われ得る。カルボン酸の代わりに代替として、カルボン酸塩化物、及び遊離 - アミノ酸の代わりに - アミノ酸エステル、特にメチル - 又はエチルエステルが使用され得る。

【0083】

この作業内で使用される - アミノ酸は、市販されているか、又は例えば JACS 1935、1279 若しくは Rhodionow による Chem. Abstr. 1953、1051 に記載される方法により製造される。Rhodionow のスキームを以下に示す：

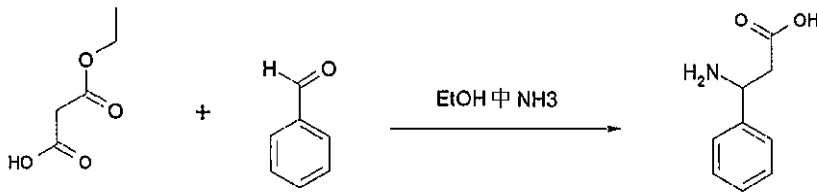
【0084】

20

30

40

## 【化5】



## 【0085】

エナンチオピュアな (Enantiopure) - アミノ酸は、市販されているか、  
又は Bioscience, Biotechnology and Biochemistry、2006、1941 に記載される手順によりラセミ物質から製造され得る。

10

## 【0086】

市販の複素環及び - アミノ酸を使用するカップリング方法の一般的な手順を以下に示す：

## 【0087】

## 一般手順 A

カルボン酸 0.25 mmol を反応バイアル中に量り取り、1 ml DMF 中の 1.25 mmol N-エチルモルホリンを加え、続いて 0.5 ml DMF 中の 0.245 mmol TOTU を加えた。この混合物を 30 分間室温で反応させた。0.5 ml DMF 中に懸濁させたアミノ酸 0.275 mmol を加え、バイアルをネジ蓋で閉じて終夜室温にて振盪させた。0.2 ml TFA を加え、この溶液をシリンジフィルターを通して濾過し、そしてそのまま分取 HPLC にかけた。

20

生成物の収率：5%と80%との間

## 【0088】

一般手順 A は、以下の化合物の合成に有効である：

(S)-3-[ (2-フェニル-チアゾール-4-カルボニル) - アミノ ] - 3-オトリル-プロピオン酸、

3-(4'-フルオロ-ピフェニル-4-イル) - 3-[ (2-フェニル-チアゾール-4-カルボニル) - アミノ ] - プロピオン酸、

30

(S)-3-[ (2-アミノ-チアゾール-4-カルボニル) - アミノ ] - 3-オトリル-プロピオン酸；トリフルオロ-酢酸を伴う化合物

(S)-3-{ [ 2-(4-メトキシ-フェニルアミノ) - チアゾール-4-カルボニル ] - アミノ } - 3-オトリル-プロピオン酸、

(S)-3-{ [ 2-(4-クロロ-フェニルアミノ) - チアゾール-4-カルボニル ] - アミノ } - 3-オトリル-プロピオン酸、

(S)-3-{ [ 2-(2-メトキシ-フェニルアミノ) - チアゾール-4-カルボニル ] - アミノ } - 3-オトリル-プロピオン酸、

(S)-3-{ [ 2-(3-メトキシ-フェニルアミノ) - チアゾール-4-カルボニル ] - アミノ } - 3-オトリル-プロピオン酸、

40

(S)-3-オトリル-3-[ (2-オトリルアミノ-チアゾール-4-カルボニル) - アミノ ] - プロピオン酸、

(S)-3-オトリル-3-{ [ 2-(4-トリフルオロメチル-フェニル) - チアゾール-4-カルボニル ] - アミノ } - プロピオン酸、

(S)-3-{ [ 2-(4-クロロ-フェニル) - チアゾール-4-カルボニル ] - アミノ } - 3-オトリル-プロピオン酸、

(S)-3-{ [ 2-(4-メトキシ-フェニル) - チアゾール-4-カルボニル ] - アミノ } - 3-オトリル-プロピオン酸、

(S)-3-{ [ 2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル) - チアゾール-4-カルボニル ] - アミノ } - 3-オトリル-プロピオン酸、

50

(S) - 3 - [ ( 2 - ピリジン - 4 - イル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ]  
- 3 - o - トリル - プロピオン酸、

(S) - 3 - [ ( 2 - ピラジン - 2 - イル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ]  
- 3 - o - トリル - プロピオン酸、

(S) - 3 - o - トリル - 3 - [ ( 2 - p - トリル - チアゾール - 4 - カルボニル ) -  
アミノ ] - プロピオン酸、

(S) - 3 - o - トリル - 3 - { [ 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ )  
- チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - プロピオン酸、

(S) - 3 - { [ 2 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - ア  
ミノ } - 3 - o - トリル - プロピオン酸、

(S) - 3 - [ ( 2 - フェニルアミノ - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - 3  
- o - トリル - プロピオン酸、

(S) - 3 - { [ 2 - ( 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - チアゾール - 4 - カルボニル  
] - アミノ } - 3 - o - トリル - プロピオン酸、

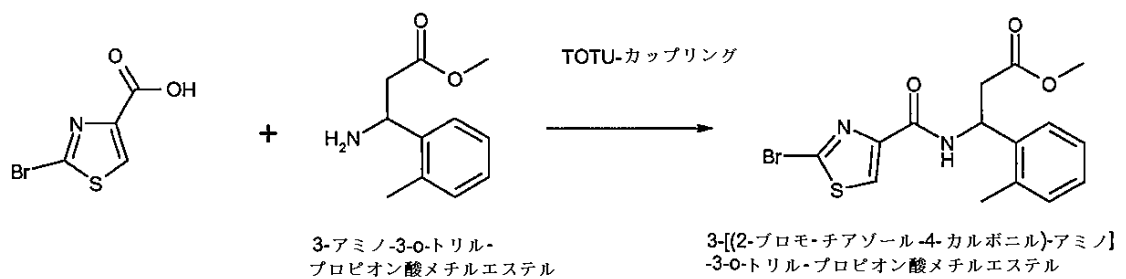
(S) - 3 - { [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニルアミノ ) - チアゾール - 4 - カル  
ボニル ] - アミノ } - 3 - o - トリル - プロピオン酸。

【 0 0 8 9 】

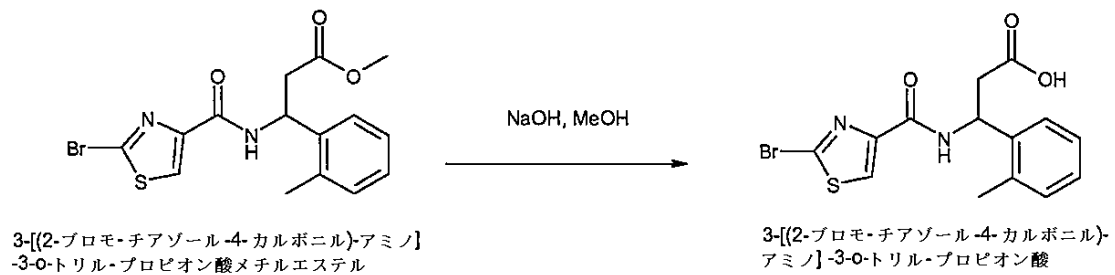
一般手順 B

【 化 6 】

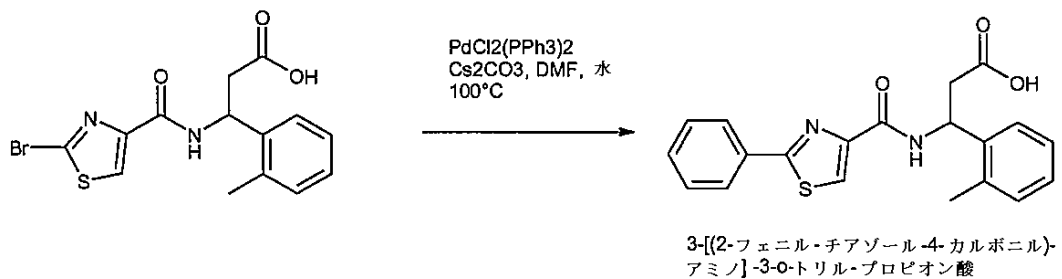
工程 1



工程 2



工程 3



【 0 0 9 0 】

工程 1 :

10

20

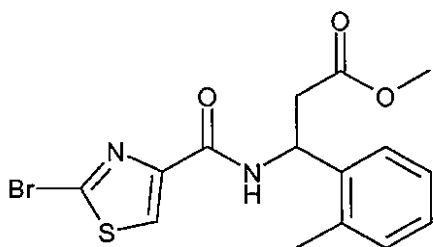
30

40

50

3 - [ ( 2 - ブロモ - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - 3 - o - トリル - プロピオン酸メチルエステル

【化7】



10

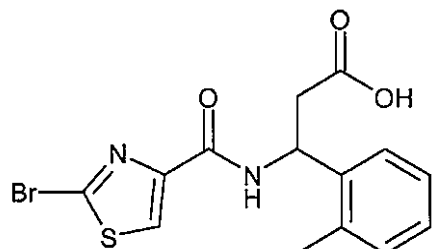
2 - ブロモ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸 1 0 0 m g ( 0 , 4 8 m m o l ) を DMF 1 0 m l に溶解し、N - エチルモルホリン ( 1 2 2 m g 、 2 , 2 当量 ) 及び T O T U ( 1 7 4 m g 、 1 . 1 当量 ) を加え、そしてこの混合物を室温で5分間攪拌した。次いで3 - アミノ - 3 - ( 2 - メチルフェニル ) プロパン酸メチル 9 3 m g ( 1 当量 ) を加え、そしてこの混合物を終夜攪拌した。溶媒を真空で除去し、そして残留物を分取 H P L C にかけて3 - [ ( 2 - ブロモ - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - 3 - o - トリル - プロピオン酸メチルエステルを 8 0 % 未満の収率で得た。

【0091】

工程 2 :

3 - [ ( 2 - ブロモ - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - 3 - o - トリル - プロピオン酸、

【化8】



30

1 0 0 m g ( 0 , 2 6 m m o l ) 3 - [ ( 2 - ブロモ - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - 3 - o - トリル - プロピオン酸メチルエステルを 1 0 m l MeOH に溶解し、1 N NaOH 溶液 0 , 5 5 m l ( 2 , 1 当量 NaOH ) を加え、そして生じた混合物を 1 時間攪拌した。水 1 0 m l を加え、そして生じた混合物の pH を、1 0 % HCl を加えることにより 5 , 5 に調整し、真空で MeOH を除去した。残った水相を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1 0 m l で 3 回抽出し、有機層を集めて Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、そして溶媒を真空で除去して 3 - [ ( 2 - ブロモ - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - 3 - o - トリル - プロピオン酸を 9 0 % 未満の収率で得た。

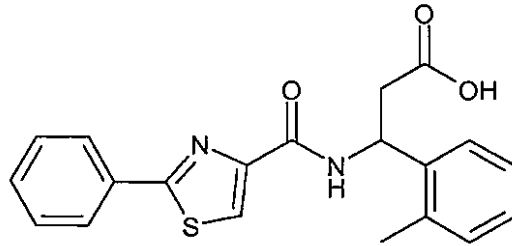
【0092】

工程 3 :

3 - [ ( 2 - フェニル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - 3 - o - トリル - プロピオン酸、

40

## 【化9】

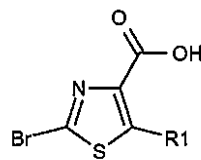


3 - [ ( 2 - ブロモ - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - 3 - o - トリル - プロピオン酸 100 mg ( 0 , 27 mmol ) を DMF 5 ml に溶解し、フェニルボロン酸 49.6 mg ( 1.5 当量 )、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 350 mg ( 1,08 mmol、4 当量 ) 及び触媒としての塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) 27 mg ( 0,1 当量 ) を加えた。水 2 ml を加えた後、残った混合物を 100 に終夜加熱し、溶媒を真空で除去し、そして残留物を HPLC システムで分取クロマトグラフィーにかけて、生成物 3 - [ ( 2 - フェニル - チアゾール - 4 - カルボニル ) - アミノ ] - 3 - o - トリル - プロピオン酸 80% より低い収率で得た。

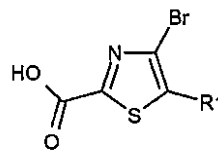
## 【0093】

2 - ブロモ - チアゾール - 4 - カルボン酸について上で記載される反応順序はまた、4 - ブロモ - チアゾール - 2 - カルボン酸から出発することにより行うこともできる。

## 【化10】



2-ブロモチアゾール-4-カルボン酸



4-ブロモチアゾール-2-カルボン酸

R1 = H, 低級アルキル

## 【0094】

以下の化合物は、一般手順 B に従って合成され得る：

## 【0095】

これらの化合物は、鏡像異性体の混合物でも、ラセミ化合物でも、純粋な立体異性体形態であってもよい

(S) - 3 - { [ 2 - ( 2 - フルオロ - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - o - トリル - プロピオン酸、

(S) - 3 - { [ 2 - ( 3 - フルオロ - ピリジン - 4 - イル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - o - トリル - プロピオン酸、

(S) - 3 - { [ 2 - ( 2 - フルオロ - 3 - メチル - フェニル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - o - トリル - プロピオン酸、

(S) - 3 - { [ 2 - ( 2 - メチル - フラン - 3 - イル ) - チアゾール - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - o - トリル - プロピオン酸、

(S) - 3 - { [ 4 - ( 2 - フルオロ - フェニル ) - チアゾール - 2 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - o - トリル - プロピオン酸、

3 - { [ 4 - ( 3 - フルオロ - ピリジン - 4 - イル ) - チアゾール - 2 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - o - トリル - プロピオン酸、

(S) - 3 - { [ 4 - ( 2 - フルオロ - 3 - メチル - フェニル ) - チアゾール - 2 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - o - トリル - プロピオン酸、

(S) - 3 - { [ 4 - ( 2 - メチル - フラン - 3 - イル ) - チアゾール - 2 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - o - トリル - プロピオン酸、

ル] - アミノ } - 3 - o - トリル - プロピオン酸、

(S) - 3 - [ ( 4 - フェニル - チアゾール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - 3 - o -  
トリル - プロピオン酸、

【 0 0 9 6 】

合成実施例において記載されるものと同様にして、表 1 に列挙される式 I a 及び I b の  
実施例化合物を製造した。

【 0 0 9 7 】

【表 1】

表 1. 式 I a 及び I b の実施例化合物

実施例	化合物名	m/z (1)	Rt (分)	LC/MS 方法	活性 (2)
1	(R)-4-フェニル-3-[(4-フェニル-チアゾール-2-カルボニル)-アミノ]-酪酸	367.27	1.77	LC3	1,71
2	3-(4'-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-3-[(2-フェニル-チアゾール-4-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸	447,13	3.75	LC1	>10
3	(S)-3-[(4-フェニル-チアゾール-2-カルボニル)-アミノ]-3-m-トリル-プロピオン酸	367.28	1.79	LC3	0,315
4	(S)-3-フェニル-3-[(4-フェニル-チアゾール-2-カルボニル)-アミノ]-酪酸	367.28	1.78	LC3	>10
5	(S)-3-[[2-(4-メトキシ-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-3-o-トリル-プロピオン酸	397,1	2.3	LC2	0.368
6	(S)-3-[[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-3-o-トリル-プロピオン酸	385,11	2.24	LC2	>10
7	(S)-3-[(2-ピリジン-4-イル-チアゾール-4-カルボニル)-アミノ]-3-o-トリル-プロピオン酸	368,06	1.70	LC2	0.805
8	(S)-3-[(2-ピラジン-2-イル-チアゾール-4-カルボニル)-アミノ]-3-o-トリル-プロピオン酸	369,11	1.98	LC2	2.63
9	(S)-3-[[2-(3-メチル-5-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-3-o-トリル-プロピオン酸	439,1	2.37	LC2	3.59
10	(S)-3-o-トリル-3-[(2-p-トリル-チアゾール-4-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸	381,12	2.41	LC2	0.187
11	(S)-3-[(4-フェニル-チアゾール-2-カルボニル)-アミノ]-3-p-トリル-プロピオン酸	367.29	1.8	LC3	0,404
12	(S)-3-(2,3-ジクロロ-フェニル)-3-[(2-o-トリル-チアゾール-4-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸	435.12	2.02	LC3	0.085
13	(S)-3-(2,3-ジクロロ-フェニル)-3-[(2-フェニル-チアゾール-4-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸	421.11	1.83	LC3	0.176

【表 2】

実施例	化合物名	m/z (1)	Rt (分)	LC/MS 方法	活性 (2)
14	(S)-3-(2,3-ジクロロフェニル)-3-[[2-(2,3-ジクロロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-プロピオン酸	489.05	2.09	LC3	0.159
15	(S)-3-(2,3-ジクロロフェニル)-3-[[2-(2-フルオロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-プロピオン酸	437.24	1.98	LC3	0.209
16	(S)-3-(2,3-ジクロロフェニル)-3-[[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-プロピオン酸	489.08	1.94	LC3	3.02
17	(S)-3-(2,3-ジメトキシフェニル)-3-[[2-ortho-トリルチアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-プロピオン酸	427.21	1.8	LC3	0.242
18	(S)-3-(2,3-ジメトキシフェニル)-3-[[2-フェニルチアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-プロピオン酸	413.2	1.74	LC3	0.498
19	(S)-3-(2,3-ジメトキシフェニル)-3-[[2-(2-フルオロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-プロピオン酸	431.2	1.9	LC3	0.875
20	(S)-3-(2,3-ジメトキシフェニル)-3-[[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-プロピオン酸	481.18	1.86	LC3	6.34
21	(S)-3-(2,4-ジクロロフェニル)-3-[[2-ortho-トリルチアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-プロピオン酸	435.11	1.92	LC3	0.886
22	(S)-3-(2,4-ジクロロフェニル)-3-[[2-フェニルチアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-プロピオン酸	421.08	1.86	LC3	0.544
23	(S)-3-(2,4-ジクロロフェニル)-3-[[2-(2,3-ジクロロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-プロピオン酸	489.06	2.12	LC3	0.555
24	(S)-3-(2,4-ジクロロフェニル)-3-[[2-(2-フルオロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-プロピオン酸	439.1	2.01	LC3	1.07

【 0 0 9 9 】

【表 3】

実施例	化合物名	m/z (1)	Rt (分)	LC/MS 方法	活性 (2)
25	(S)-3-(2,4-ジクロロ-フェニル)-3-[[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-プロピオン酸	489.11	1.96	LC3	6.37
26	(S)-3-(2-クロロ-フェニル)-3-[(2-o-トリル-チアゾール-4-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸	401.12	1.82	LC3	0.149
27	(S)-3-(2-クロロ-フェニル)-3-[(2-フェニル-チアゾール-4-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸	387.1	1.76	LC3	0.217
28	(S)-3-(2-クロロ-フェニル)-3-[[2-(2,3-ジクロロ-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-プロピオン酸	455.07	2.04	LC3	0.282
29	(S)-3-(2-クロロ-フェニル)-3-[[2-(2-クロロ-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-プロピオン酸	419.16	1.96	LC3	0.1
30	(S)-3-(2-クロロ-フェニル)-3-[[2-(2-フルオロ-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-プロピオン酸	405.13	1.92	LC3	0.377
31	(S)-3-(2-クロロ-フェニル)-3-[[2-(3-クロロ-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-プロピオン酸	421.1	1.98	LC3	0.703
32	(S)-3-(2-クロロ-フェニル)-3-[[2-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-プロピオン酸	421.08	1.86	LC3	1.4
33	(S)-3-(2-クロロ-フェニル)-3-[[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-プロピオン酸	455.12	1.88	LC3	3.11
34	(S)-3-(2-フルオロ-フェニル)-3-[(2-o-トリル-チアゾール-4-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸	383.14	1.79	LC3	0.313
35	(S)-3-(2-フルオロ-フェニル)-3-[(2-フェニル-チアゾール-4-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸	371.12	1.73	LC3	1.48

【 0 1 0 0 】

【表4】

実施例	化合物名	m/z (1)	Rt (分)	LC/MS 方法	活性 (2)
36	(S)-3-(2-フルオロ-フェニル)-3-[[2-(2-フルオロ-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-プロピオン酸	389.16	1.88	LC3	0.659
37	(S)-3-(2-フルオロ-フェニル)-3-[[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-プロピオン酸	439.15	1.85	LC3	14.7
38	(S)-3-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-3-[[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-プロピオン酸	489.15	1.9	LC3	23.3
39	(S)-3-(3-クロロ-フェニル)-3-[[2-(2-トリル-チアゾール-4-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸	401.13	1.85	LC3	0.807
40	(S)-3-(3-クロロ-フェニル)-3-[[2-(2-フェニル-チアゾール-4-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸	387.09	1.79	LC3	0.821
41	(S)-3-(3-クロロ-フェニル)-3-[[2-(2,3-ジクロロ-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-プロピオン酸	455.06	2.06	LC3	0.583
42	(S)-3-(3-クロロ-フェニル)-3-[[2-(2-クロロ-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-プロピオン酸	421.1	1.98	LC3	0.238
43	(S)-3-(3-クロロ-フェニル)-3-[[2-(2-フルオロ-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-プロピオン酸	403.26	1.94	LC3	0.694
44	(S)-3-(3-クロロ-フェニル)-3-[[2-(3-クロロ-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-プロピオン酸	421.1	2.01	LC3	2.98
45	(S)-3-(3-クロロ-フェニル)-3-[[2-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-プロピオン酸	421.09	1.88	LC3	3.54
46	(S)-3-(3-クロロ-フェニル)-3-[[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-プロピオン酸	455.12	1.9	LC3	10.5

10

20

30

40

【0101】

【表5】

実施例	化合物名	m/z (1)	Rt (分)	LC/MS 方法	活性 (2)
47	(S)-3-(3-フルオロ-フェニル)-3-[(2- <i>o</i> -トリル-チアゾール-4-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸	385.15	1.79	LC3	0.28
48	(S)-3-(3-フルオロ-フェニル)-3-[(2-フェニル-チアゾール-4-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸	371.12	1.73	LC3	0.955
49	(S)-3-(3-フルオロ-フェニル)-3-[[2-(2-フルオロ-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-プロピオン酸	389.17	1.89	LC3	0.724
50	(S)-3-(3-フルオロ-フェニル)-3-[[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-プロピオン酸	437.1	1.85	LC3	>10
51	(S)-3-(4-フルオロ-フェニル)-3-[(4-フェニル-チアゾール-2-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸	371.21	1.75	LC3	0,457
52	(S)-3-(3-メトキシ-フェニル)-3-[(2-フェニル-チアゾール-4-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸	381.07	1.71	LC3	2.86
53	(S)-3-(2-フルオロ-フェニル)-3-[(4-フェニル-チアゾール-2-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸	371.25	1.75	LC3	1,75
54	(S)-3-(4-フルオロ-フェニル)-3-[(2- <i>o</i> -トリル-チアゾール-4-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸	385.18	1.92	LC3	0.303
55	(S)-3-(3-フルオロ-フェニル)-3-[(4-フェニル-チアゾール-2-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸	371.27	1.76	LC3	0,542
56	(S)-3-(4-フルオロ-フェニル)-3-[[2-(2-フルオロ-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-プロピオン酸	389.17	1.89	LC3	1.05
57	(S)-[[2-(3-クロロ-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-シクロヘキシル-酢酸	377.26	2.06	LC3	>10
58	(S)-3-(4-クロロ-フェニル)-2-[(2-フェニル-チアゾール-4-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸	387.1	1.84	LC3	22

10

20

30

40

【表 6】

実施例	化合物名	m/z (1)	Rt (分)	LC/MS 方法	活性 (2)
59	(S)-3-(4-メトキシフェニル)-3-[(2-フェニルチアゾール-4-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸	383.13	1.7	LC3	0.976
60	(S)-3-(4-メトキシフェニル)-3-[[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-プロピオン酸	451.14	1.83	LC3	14.8
61	(S)-3-[(2- <i>o</i> -トリルチアゾール-4-カルボニル)-アミノ]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-プロピオン酸	435.19	1.85	LC3	0.67
62	(S)-3-[(2-フェニルチアゾール-4-カルボニル)-アミノ]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-プロピオン酸	421.16	1.79	LC3	2.63
63	(S)-3-[(2-フェニルチアゾール-4-カルボニル)-アミノ]-3- <i>o</i> -トリルプロピオン酸	367.15	1.76	LC3	0.061
64	(S)-3-[[2-(2,3-ジクロロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-3-(2,3-ジメトキシフェニル)-プロピオン酸	479.21	2.02	LC3	0.154
65	(S)-3-(3-クロロフェニル)-3-[(4-フェニルチアゾール-2-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸	387.22	1.81	LC3	0.917
66	(S)-3-[[2-(2,3-ジクロロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-プロピオン酸	489.13	2.06	LC3	0.619
67	(S)-3-[[2-(2,3-ジクロロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-3-(3-フルオロフェニル)-プロピオン酸	439.1	2.01	LC3	0.254
68	3-(2-クロロフェニル)-3-[(4-フェニルチアゾール-2-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸	387.22	1.79	LC3	0.455
69	(S)-3-(4-クロロフェニル)-3-[(4-フェニルチアゾール-2-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸	387.24	1.82	LC3	0.627
70	(S)-3-[(4-メチル-2- <i>p</i> -トリルチアゾール-5-カルボニル)-アミノ]-3- <i>o</i> -トリルプロピオン酸	395.17	3.45	LC3	>10

10

20

30

40

【 0 1 0 3 】

【表7】

実施例	化合物名	m/z (1)	Rt (分)	LC/MS 方法	活性 (2)
71	(S)-3-[[2-(2,3-ジクロロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-3-o-トリル-プロピオン酸	435.14	2.04	LC3	0.126
72	(S)-3-(4-クロロフェニル)-2-[(2-o-トリル-チアゾール-4-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸	401.15	2.02	LC3	16,6
73	(S)-3-[[2-(2-クロロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-プロピオン酸	455.06	2.02	LC3	0.070
74	(S)-3-[[2-(2-クロロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-3-(2,3-ジメトキシフェニル)-プロピオン酸	447.17	1.94	LC3	0.111
75	(S)-3-[[2-(2-クロロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-3-(2,4-ジクロロフェニル)-プロピオン酸	455.04	2.05	LC3	0.288
76	(S)-3-[[2-(2-クロロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-3-(2-フルオロフェニル)-プロピオン酸	405.13	1.93	LC3	0.658
77	(S)-3-[[2-(2-クロロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-プロピオン酸	455.14	1.99	LC3	0.712
78	(S)-3-[[2-(2-クロロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-3-(3-フルオロフェニル)-プロピオン酸	403.23	1.93	LC3	0.257
79	(S)-3-[[2-(2-クロロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-3-(3-メトキシフェニル)-プロピオン酸	417.14	1.92	LC3	0.705
80	(S)-3-[[2-(2-クロロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオン酸	403.2	1.93	LC3	0.148
81	(S)-3-(4-クロロフェニル)-2-[[2-(2-クロロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-プロピオン酸	419.14	2.03	LC3	>10

10

20

30

40

【0104】

【表 8】

実施例	化合物名	m/z (1)	Rt (分)	LC/MS 方法	活性 (2)
82	(S)-3-[[2-(2-クロロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-3- <i>o</i> -トリルプロピオン酸	399.18	1.96	LC3	0.03
83	(S)-3-[[2-(2-クロロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-3-フェニルプロピオン酸	385.21	1.91	LC3	0.186
84	(S)-3-[[2-(2-フルオロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-プロピオン酸	439.16	1.95	LC3	1.35
85	(S)-3-[[2-(2-フルオロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-3-(3-メトキシフェニル)-プロピオン酸	401.19	1.87	LC3	0.878
86	(S)-3-[[2-(2-フルオロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-3-(4-メトキシフェニル)-プロピオン酸	401.19	1.86	LC3	0.975
87	(S)-3-[[2-(2-フルオロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-3- <i>o</i> -トリルプロピオン酸	385.18	1.92	LC3	0.117
88	(S)-3-[[2-(2-フルオロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-3-フェニルプロピオン酸	371.18	1.87	LC3	0.923
89	(S)-3-[[2-(3-クロロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-プロピオン酸	455.09	2.04	LC3	1.02
90	(S)-3-[[2-(3-クロロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-3-(2,3-ジメトキシフェニル)-プロピオン酸	445.24	1.96	LC3	1.37
91	(S)-3-[[2-(3-クロロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-3-(2,4-ジクロロフェニル)-プロピオン酸	453.19	2.07	LC3	1.91
92	(S)-3-[[2-(3-クロロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-3-(2-フルオロフェニル)-プロピオン酸	405.14	1.95	LC3	1.31

10

20

30

40

【 0 1 0 5 】

【表9】

実施例	化合物名	m/z (1)	Rt (分)	LC/MS 方法	活性 (2)
93	(S)-3-([2-(3-クロロ-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ)-3-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-プロピオン酸	455.14	2.01	LC3	10.4
94	(S)-3-([2-(3-クロロ-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ)-3-(3-フルオロ-フェニル)-プロピオン酸	405.14	1.95	LC3	3.73
95	(S)-3-(2,3-ジクロロ-フェニル)-3-[(4-フェニル-チアゾール-2-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸	421.2	1.86	LC3	0,038
96	(S)-3-(2,4-ジクロロ-フェニル)-3-[(4-フェニル-チアゾール-2-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸	421.2	1.89	LC3	0,254
97	(S)-3-[(4-フェニル-チアゾール-2-カルボニル)-アミノ]-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-プロピオン酸	421.25	1.85	LC3	0,406
98	(S)-3-([2-(3-クロロ-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ)-3-o-トリル-プロピオン酸	401.17	1.98	LC3	0.660
99	(S)-3-[(4-フェニル-チアゾール-2-カルボニル)-アミノ]-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-プロピオン酸	421.27	1.84	LC3	3,31
100	(S)-3-([2-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ)-3-(2,3-ジクロロ-フェニル)-プロピオン酸	455.07	1.92	LC3	0.686
101	(S)-3-([2-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ)-3-(2,3-ジメトキシ-フェニル)-プロピオン酸	447.16	1.84	LC3	1.12
102	(S)-3-([2-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ)-3-(2,4-ジクロロ-フェニル)-プロピオン酸	455.05	1.95	LC3	2.68
103	(3S,4R)-4-フェニル-1-[4-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-2-カルボニル]-ピロリジン-3-カルボン酸	447.18	1.9	LC3	>10

10

20

30

40

【0106】

【表 10】

実施例	化合物名	m/z (1)	Rt (分)	LC/MS 方法	活性 (2)
104	(S)-3-{{2-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル}-アミノ}-3-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-プロピオン酸	455.12	1.88	LC3	5.39
105	(S)-3-{{2-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル}-アミノ}-3-(3-フルオロ-フェニル)-プロピオン酸	403.08	1.83	LC3	2.96
106	(S)-3-{{2-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル}-アミノ}-3-(3-メトキシ-フェニル)-プロピオン酸	417.14	1.81	LC3	17.3
107	(S)-3-(4-クロロ-フェニル)-2-{{2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル}-アミノ}-プロピオン酸	455.14	1.94	LC3	3.7
108	(S)-3-{{2-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル}-アミノ}-3-(4-メトキシ-フェニル)-プロピオン酸	417.15	1.8	LC3	3.4
109	(S)-3-{{2-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル}-アミノ}-3-o-トリル-プロピオン酸	401.09	1.86	LC3	0.121
110	(S)-3-{{2-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル}-アミノ}-3-フェニル-プロピオン酸	387.09	1.81	LC3	3.88
111	(S)-3-o-トリル-3-{{2-o-トリル-チアゾール-4-カルボニル}-アミノ}-プロピオン酸	379.28	1.96	LC3	0.106
112	(S)-3-o-トリル-3-{{2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル}-アミノ}-プロピオン酸	435.2	1.88	LC3	1.308
113	(S)-3-フェニル-3-{{2-o-トリル-チアゾール-4-カルボニル}-アミノ}-プロピオン酸	367.16	1.77	LC3	0.322
114	2-フェニル-3-{{2-o-トリル-チアゾール-4-カルボニル}-アミノ}-プロピオン酸	367.2	1.9	LC3	7.04
115	2-フェニル-3-{{2-フェニル-チアゾール-4-カルボニル}-アミノ}-プロピオン酸	353.14	1.7	LC3	4.88

10

20

30

40

【0107】

【表 1 1】

実施例	化合物名	m/z (1)	Rt (分)	LC/MS 方法	活性 (2)
116	3-[[2-(2,3-ジクロロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-2-フェニルプロピオン酸	421.1	1.98	LC3	7.71
117	3-[[2-(2,3-ジクロロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-4-フェニル酪酸	435.12	2.02	LC3	2.75
118	3-[[2-(2-クロロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-2-フェニルプロピオン酸	387.13	1.91	LC3	6.04
119	3-[[2-(2-クロロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-3-シクロヘキシルプロピオン酸	391.22	2.03	LC3	0.68
120	3-[[2-(2-クロロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-4-フェニル酪酸	399.25	1.95	LC3	1.45
121	3-[[2-(2-フルオロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-2-フェニルプロピオン酸	371.17	1.86	LC3	12.6
122	3-[[2-(2-フルオロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-4-フェニル酪酸	385.18	1.9	LC3	4.42
123	3-[[2-(3-クロロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-2-フェニルプロピオン酸	387.14	1.93	LC3	>10
124	3-[[2-(3-クロロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-3-シクロヘキシルプロピオン酸	391.24	2.06	LC3	3.42
125	3-[[2-(3-クロロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-4-フェニル酪酸	399.29	1.97	LC3	9.06
126	3-[[2-(4-クロロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-3-シクロヘキシルプロピオン酸	393.15	1.93	LC3	3.94
127	3-[[2-(4-クロロフェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-4-フェニル酪酸	401.12	1.85	LC3	12.6
128	3-シクロヘキシル-3-[(2-オトリルチアゾール-4-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸	373.23	2.03	LC3	0.81
129	3-シクロヘキシル-3-[(2-フェニルチアゾール-4-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸	359.19	1.84	LC3	1.119

【 0 1 0 8 】

【表 1 2】

実施例	化合物名	m/z (1)	Rt (分)	LC/MS 方法	活性 (2)
130	3-シクロヘキシル-3-[[2-(2,3-ジクロロ-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-プロピオン酸	427.15	2.1	LC3	1.1
131	3-シクロヘキシル-3-[[2-(2-フルオロ-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-プロピオン酸	377.2	1.98	LC3	1.43
132	3-シクロヘキシル-3-[[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-プロピオン酸	427.22	1.95	LC3	11.2
133	4-フェニル-3-[(2- <i>o</i> -トリル-チアゾール-4-カルボニル)-アミノ]-酪酸	381.22	1.94	LC3	3.37
134	4-フェニル-3-[(2-フェニル-チアゾール-4-カルボニル)-アミノ]-酪酸	367.15	1.75	LC3	3.42
135	4-フェニル-3-[[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-4-カルボニル]-アミノ]-酪酸	435.17	1.87	LC3	22.2
136	(S)-3-[(4-フェニル-チアゾール-2-カルボニル)-アミノ]-3- <i>o</i> -トリル-プロピオン酸	367.27	1.79	LC3	0.0889

(1) 質量分光キャラクタリゼーション; そうではないと明記されていなければ、イオン  $[M+H]^+$  の観測された質量数

(2) 以下に記載される薬理試験「カテプシンA阻害活性」において決定されたカテプシンA阻害活性

## 【0109】

## 薬理試験

## a) カテプシンA阻害活性

組み換えヒトカテプシンA (C末端10-Hisタグを有する残基29-480; R & D Systems、#1049-SE)を組み換えヒトカテプシンL (R & D Systems、#952-CY)と共にタンパク質分解的に活性化した。手短には、カテプシンAを10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ で1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ のカテプシンLと共に活性化緩衝液(5 mMジチオトレイトール(DTT)を含有する25 mM 2-(モルホリン-4-イル)-エタンスルホン酸(MES)、pH 6.0)中で15分間37  $^{\circ}\text{C}$ にてインキュベートした。次いで、システインプロテアーゼ阻害剤E-64 (N-(trans-エポキシスクシニル)-L-ロイシン-4-グアニジノブチルアミド; Sigma-Aldrich、#E3132; 活性化緩衝液/DMSO中に溶解)を加えて最終濃度10  $\mu\text{M}$ とすることによりカテプシンL活性を止めた。

## 【0110】

活性化されたカテプシンAをアッセイ緩衝液(25 mM MES、pH 5.5、5 mM DTTを含有)中で希釈し、そして試験化合物(v/v)3% DMSOを含有するアッセイ緩衝液中に溶解した)又は、コントロール実験ではピヒクルと、多重アッセイプレ

ートにおいて混合した。室温で15分間インキュベートした後、次いで基質としてN末端<sup>(R)</sup>BodipyFL(4,4-ジフルオロ-5,7-ジメチル-4-ボラ-3a,4a-ジアザ-s-インダセン-3-プロピオニル)標識を有するブラジキニン(JPT Peptide Technologies GmbH;アッセイ緩衝液に溶解)をこの混合物に加えた。カテプシンAの最終濃度は833ng/mlであり、そして標識ブラジキニンの最終濃度は2μMであった。15分間室温でのインキュベーションの後、停止緩衝液(130mM 2-(4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル)-エタンスルホン酸、pH7.4、(v/v)0.013%<sup>(R)</sup>Triton X-100、0.13%コーティング試薬3(Caliper Life Sciences)、6.5%DMSO及び20μMEベラクトンB(Sigma、#E0886)を含有)を加えることにより反応を停止させた。

10

## 【0111】

次いで未切断基質及び生成物を、LabChip<sup>(R)</sup>3000 Drug Discovery System(12-Sipper-Chip;Caliper Life Sciences)での微小流体キャピラリー電気泳動により分離し、そしてそれぞれのピーク面積の決定により定量した。基質ターンオーバーを、生成物ピーク面積を基質及び生成物のピーク面積の合計で割ることにより算出し、そして酵素活性及び試験化合物の阻害効果をこのようにして定量した。数種の濃度での試験化合物を用いて観察されたカテプシンA活性の阻害パーセンテージから、阻害濃度IC<sub>50</sub>、すなわち、酵素活性の50%阻害を達成する濃度を算出した。様々な実施例化合物のIC<sub>50</sub>値を表1に示す。

20

## 【0112】

B) インビボでの抗肥大(antihypertrophic)及び腎臓保護活性

本発明の化合物のインビボ薬理活性を、例えば、片側腎摘出を受けたDOCA-塩感受性ラットのモデルにおいて調べることができる。手短には、このモデルにおいて、左腎臓の片側腎摘出(UNX)を体重150g~200gのスプラーグドローラットで行った。術後、さらにはその後の各週の始めに、30mg/体重kgのDOCA(酢酸デスオキシコルチコステロン)を皮下注射によりラットに投与した。DOCAで処置された腎摘出ラットに塩化ナトリウム1%を含有する飲料水を与えた(UNX/DOCAラット)。UNX/DOCAラットは高血圧、内皮機能不全、心筋肥大及び線維症、さらには腎機能不全を発症した。無作為化UNX/DOCAラットからなる、試験群(UNX/DOCA試験)及びプラセボ群(UNX/DOCAプラセボ)において、午前6時及び午後6時の2回の部分投与で、試験化合物の日用量(例えばビヒクルに溶解された10mg/体重kg)又はビヒクルのみでそれぞれ経口的に経管栄養により処置した。UNX及びDOCA投与を受けていない動物からなるコントロール群(コントロール)において、動物は通常の飲料水を与えられ、そしてビヒクルのみで処置された。5週の処置後に、収縮期血圧(SBP)及び心拍数(HR)を非侵襲的にテールカフ法により測定した。蛋白尿及びクレアチニンの決定のために、24時間尿を代謝ゲージで集めた。内皮機能を、以前に記載されたように(W.Linz et al., JRAAS(Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system) 7(2006)、155-161)、胸部大動脈の切除した弁輪において評価した。心筋肥大及び線維症の尺度として、心臓重量、左心室重量、並びにヒドロキシプロリン及びプロリンの関係を切除した心臓において決定した。

30

40

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/427 (2006.01)	A 6 1 K	31/427
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/04
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	9/12
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	37/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/00
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/08
A 6 1 P	7/10 (2006.01)	A 6 1 P	7/10

- (72)発明者 ヨーゼフ・ベルナーシュトルファー  
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ - アベンティス・ドイツ  
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
- (72)発明者 トールステン・ザドウスキー  
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ - アベンティス・ドイツ  
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
- (72)発明者 ゲオルク・ホルスティック  
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ - アベンティス・ドイツ  
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
- (72)発明者 ヘルマン・シュローダー  
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ - アベンティス・ドイツ  
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
- (72)発明者 クリティアン・ブニング  
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ - アベンティス・ドイツ  
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
- (72)発明者 クラウス・ヴィルト  
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ - アベンティス・ドイツ  
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 1 0 / 1 3 6 4 9 3 (WO, A 1)  
国際公開第 0 0 / 0 3 2 5 7 5 (WO, A 1)  
国際公開第 2 0 0 8 / 0 9 7 6 7 6 (WO, A 1)  
国際公開第 2 0 0 7 / 1 4 0 1 1 7 (WO, A 1)  
国際公開第 2 0 1 2 / 1 0 1 1 9 9 (WO, A 1)  
国際公開第 2 0 1 1 / 0 9 2 1 8 7 (WO, A 1)  
国際公開第 2 0 0 5 / 0 0 0 7 9 3 (WO, A 1)  
国際公開第 2 0 1 3 / 0 1 4 2 0 4 (WO, A 1)  
国際公開第 2 0 1 2 / 1 6 6 3 9 0 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 7 7 / 5 6

C 0 7 D 4 1 7 / 0 4

A 6 1 K 3 1 / 4 2 6 ~ 4 9 7

A 6 1 P 7 / 1 0

A 6 1 P 9 / 0 4 ~ 1 2

A 6 1 P 1 1 / 0 0 ~ 0 6

A 6 1 P 1 3 / 1 2

A 6 1 P 1 9 / 0 2

A 6 1 P 2 9 / 0 0

A 6 1 P 3 7 / 0 0

A 6 1 P 3 7 / 0 8

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )