

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-523905

(P2007-523905A)

(43) 公表日 平成19年8月23日(2007.8.23)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 213/75 (2006.01)	C O 7 D 213/75	4 C O 3 3
C O 7 D 277/20 (2006.01)	C O 7 D 277/46 C S P	4 C O 3 6
C O 7 D 277/46 (2006.01)	C O 7 D 417/12	4 C O 5 5
C O 7 D 417/12 (2006.01)	C O 7 D 231/38 Z	4 C O 5 6
C O 7 D 231/38 (2006.01)	C O 7 D 285/12 E	4 C O 6 3
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 96 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2006-553657 (P2006-553657)
 (86) (22) 出願日 平成17年2月15日 (2005.2.15)
 (85) 翻訳文提出日 平成18年9月27日 (2006.9.27)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2005/000562
 (87) 国際公開番号 W02005/080360
 (87) 国際公開日 平成17年9月1日 (2005.9.1)
 (31) 優先権主張番号 0403595.2
 (32) 優先日 平成16年2月18日 (2004.2.18)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)
 (31) 優先権主張番号 0413388.0
 (32) 優先日 平成16年6月16日 (2004.6.16)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

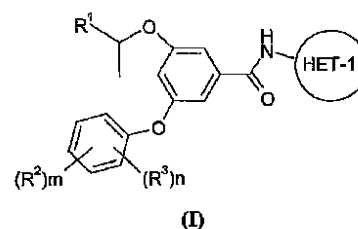
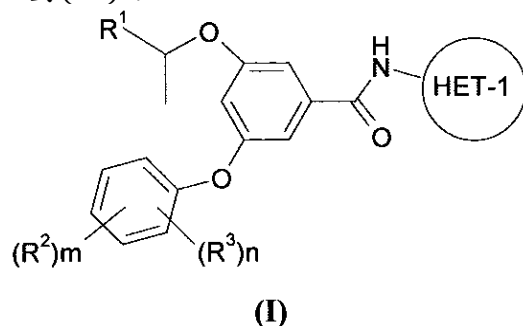
(71) 出願人 300022641
 アストラゼネカ アクチボラダ
 スウェーデン国 1 5 1 8 5 セーデル
 テルイエ (無番地)
 (74) 代理人 100089705
 弁理士 社本 一夫
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰
 (74) 代理人 100080137
 弁理士 千葉 昭男
 (74) 代理人 100096013
 弁理士 富田 博行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 化合物

(57) 【要約】

式 (I) :



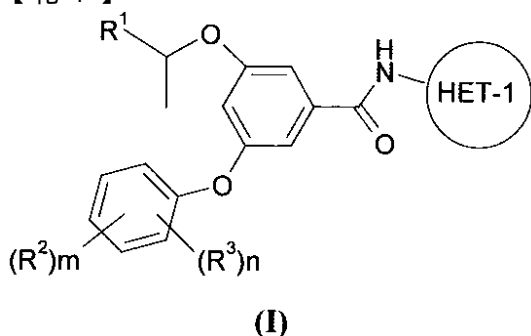
[式中: R^1 は、メチルであり; R^2 は、 $-C(O)N R^4 R^5$ 、 $-SO_2 N R^4 R^5$ 、 $-S(O)_p R^4$ 、及び HET-2 より選択され; HET-1 は、5 若しくは 6 員の置換されていてもよい C 連結ヘテロアリール環であり; HET-2 は、4、5 又は 6 員の C 又は N 連結した置換されていてもよいヘテロシクリル環であり; R^3 は、ハロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メチル、メトキシ、及びシアノより選択

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

[式中 :

 R^1 は、メチルであり ; R^2 は、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-S(O)_pR^4$ 、及び HET - 2 より選択され ;

HET - 1 は、窒素原子を 2 位に含み、そして O、N、及び S より独立して選択される 1 又は 2 のさらなる環ヘテロ原子を含有してもよい、5 若しくは 6 員の C 連結ヘテロアリール環であり ; 該環は、利用可能な炭素原子上で、又はそれによりそれが四級化しなければ環窒素原子上で、 R^6 より独立して選択される 1 又は 2 の置換基で置換されていてもよく ;

20

HET - 2 は、O、N、及び S より独立して選択される 1、2、3 又は 4 のヘテロ原子を含有する、4、5 又は 6 員の C 又は N 連結ヘテロシクリル環であり、ここで $-CH_2-$ 基は、 $-C(O)-$ により置換されていてもよく、そしてここで複素環式環中のイオウ原子は、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ 基へ酸化されていてもよく、該環は、利用可能な炭素又は窒素原子上で、 R^7 より独立して選択される 1 又は 2 の置換基により置換されていてもよく ;

R^3 は、ハロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メチル、メトキシ、及びシアノより選択され ;

30

R^4 は、水素、(1 - 4 C) アルキル [HET - 2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3 - 6 C) シクロアルキル (R^7 より選択される 1 の基で置換されていてもよい)、及び $-C(O)NR^5R^5$ より独立して選択される 1 又は 2 の置換基により置換されていてもよい]、(3 - 6 C) シクロアルキル (R^7 より選択される 1 の基で置換されていてもよい)、及び HET - 2 より選択され ;

 R^5 は、水素又は (1 - 4 C) アルキルであり ;

又は、 R^4 と R^5 は、それらが付く窒素原子と一緒に、HET - 3 により定義されるヘテロシクリル環系を形成してもよく ;

R^6 は、(1 - 4 C) アルキル、ハロ、ヒドロキシ (1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルコキシ (1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルキル $S(O)_p$ (1 - 4 C) アルキル、アミノ (1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルキルアミノ (1 - 4 C) アルキル、ジ (1 - 4 C) アルキルアミノ (1 - 4 C) アルキル、及び HET - 4 より独立して選択され ;

40

R^7 は、 $-OR^5$ 、(1 - 4 C) アルキル、 $-C(O)$ (1 - 4 C) アルキル、 $-C(O)NR^4R^5$ 、(1 - 4 C) アルコキシ (1 - 4 C) アルキル、ヒドロキシ (1 - 4 C) アルキル、及び $-S(O)_pR^5$ より選択され ;

HET - 3 は、O、N 及び S より独立して選択される 1 又は 2 のさらなるヘテロ原子を (連結 N 原子に加えて) 含有してもよい、N 連結、4、5 又は 6 員の飽和又は一部不飽和のヘテロシクリル環であり、ここで $-CH_2-$ 基は、 $-C(O)-$ により置換されてもよく、そしてここで該環中のイオウ原子は、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ 基へ酸化されていても

50

よく、該環は、利用可能な炭素又は窒素原子上で、 R^8 より独立して選択される 1 又は 2 の置換基により置換されていてもよく；又は

HET-3 は、O、S 及び N より独立して選択される 1 のさらなるヘテロ原子を（連結 N 原子に加えて）含有していてもよい、N 連結、7 員の飽和又は一部不飽和のヘテロシクリル環であり、ここで $-CH_2-$ 基は、 $-C(O)-$ 基により置換されていてもよく、そしてここで該環中のイオウ原子は、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ 基へ酸化されていてもよく、該環は、利用可能な炭素又は窒素原子上で、 R^8 より独立して選択される 1 又は 2 の置換基により置換されていてもよく；又は

HET-3 は、1 のさらなる窒素原子を（連結 N 原子に加えて）含有していてもよい、6 ~ 10 員、二環式の飽和又は一部不飽和のヘテロシクリル環であり、ここで $-CH_2-$ 基は、 $-C(O)-$ により置換されていてもよく；該環は、利用可能な炭素又は窒素原子上で、ヒドロキシ及び R^3 より選択される 1 の置換基により置換されていてもよく；

R^8 は、 $-OR^5$ 、(1-4C)アルキル、 $-C(O)(1-4C)$ アルキル、 $-C(O)NR^4R^5$ 、(1-4C)アルキルアミノ、ジ(1-4C)アルキルアミノ、HET-3（ここで、前記環は、無置換である）、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、ヒドロキシ(1-4C)アルキル、及び $-S(O)_pR^5$ より選択され；

HET-4 は、O、N 及び S より独立して選択される 1、2 又は 3 の環ヘテロ原子を含有する、5 若しくは 6 員の C 又は N 連結の無置換ヘテロアリール環であり；

p は、（それぞれの出現で独立して）0、1 又は 2 であり；

m は、0 又は 1 であり；

n は、0、1 又は 2 であり；

但し、m が 0 である場合、n は、1 又は 2 である]

の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

【請求項 2】

WO 2004 / 076420 に例示される化合物が本発明の範囲内に含まれるならば除外される、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、又はその塩、プロドラッグ又は溶媒和物。

【請求項 3】

R^1 が (S) 配置を有する、請求項 1 又は請求項 2 に記載の式 (I) の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

【請求項 4】

HET-1 が 5 員環である、請求項 1、請求項 2、又は請求項 3 に記載の式 (I) の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

【請求項 5】

R^2 が $-C(O)NR^4R^5$ 及び $-SO_2NR^4R^5$ より選択され、 R^4 と R^5 は、それらが付く窒素原子と一緒に、HET-3 により定義されるヘテロシクリル環系を形成してよい、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

【請求項 6】

HET-3 が 4 ~ 6 員環である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

【請求項 7】

R^2 が $-C(O)NR^4R^5$ 及び $-SO_2NR^4R^5$ より選択され、 R^4 は、(1-4C)アルキル [HET-2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3-6C)シクロアルキル (R^7 より選択される 1 の基で置換されていてもよい)、及び $-C(O)NR^5R^5$ より独立して選択される 1 又は 2 の置換基により置換される]、(3-6C)シクロアルキル (R^7 より選択される 1 の基で置換されていてもよい)、及び HET-2 より選択される、請求項 1、請求項 2、又は請求項 3 に記載の式 (I) の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

【請求項 8】

10

20

30

40

50

R^2 が $-SO_2NR^4$ であり、 R^4 は、(1 - 4 C) アルキル [HET - 2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3 - 6 C) シクロアルキル (R^7 より選択される 1 の基で置換されていてもよい)、及び $-C(O)NR^5$ R^5 より独立して選択される 1 又は 2 の置換基により置換される]、(3 - 6 C) シクロアルキル (R^7 より選択される 1 の基で置換されていてもよい)、及び HET - 2 より選択される、請求項 1、請求項 2、又は請求項 3 に記載の式 (I) の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

【請求項 9】

R^2 が HET - 2 である、請求項 1、請求項 2、又は請求項 3 に記載の式 (I) の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物を医薬的に許容される希釈剤又は担体と一緒に含んでなる医薬組成物。

10

【請求項 11】

医薬品として使用の、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、又はプロドラッグ。

【請求項 12】

GLK により仲介される疾患の治療用医薬品の製造に使用の、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

2 型糖尿病の治療用医薬品の製造に使用の、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 14】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、又はその塩、溶媒和物、又はプロドラッグの有効量をそのような治療に必要な哺乳動物へ投与することによって GLK 仲介性疾患を治療する方法。

【請求項 15】

GLK 仲介性疾患が 2 型糖尿病である、請求項 14 の方法。

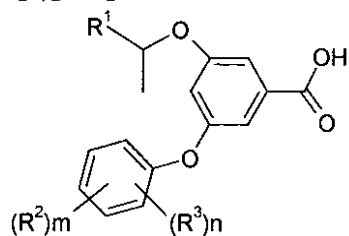
【請求項 16】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物の製造の方法であって (ここで、可変基は、他に述べなければ、請求項 1 に定義される通りである) :

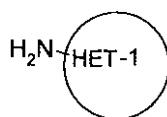
30

(a) 式 (III) の酸又はその活性化誘導体の式 (IV) の化合物との反応、

【化 2】



(III)



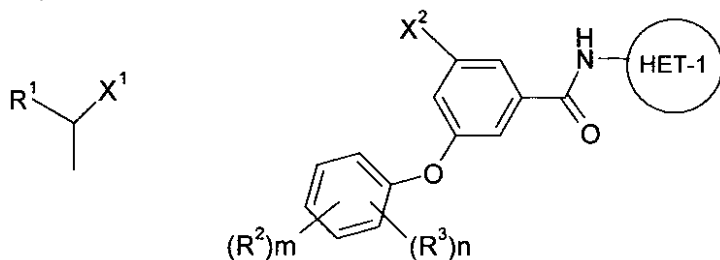
(IV);

40

又は、

(b) 式 (V) の化合物の式 (VI) の化合物との反応、

【化 3】



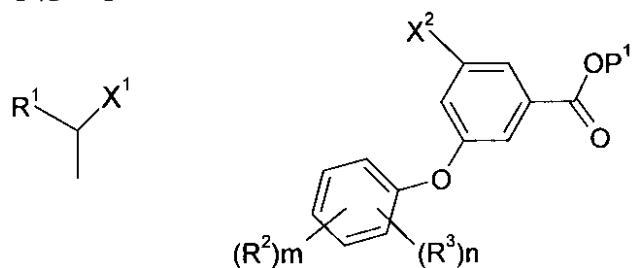
(V)

(VI)

10

[式中、 X^1 は脱離基であり、 X^2 はヒドロキシル基である、又は、 X^1 はヒドロキシル基であり、 X^2 は脱離基である] ; [又は、中間体エステル、式 (VII) { 式中、 P^1 は保護基である } との反応に続く、エステル加水分解とアミド形成による] ;

【化 4】



(V)

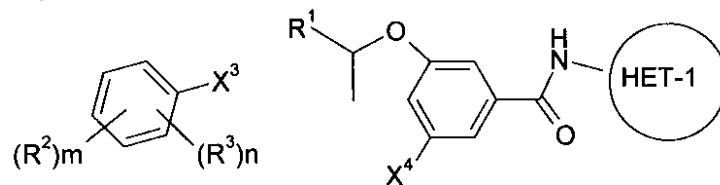
(VII)

20

又は、

(c) 式 (VIII) の化合物の式 (IX) の化合物との反応

【化 5】



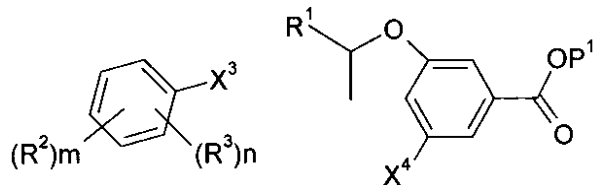
(VIII)

(IX)

30

[式中、 X^3 は脱離基又は有機金属試薬であり、 X^4 はヒドロキシル基である、又は X^3 はヒドロキシル基であり、 X^4 は脱離基又は有機金属試薬である] ; [又は、式 (X) の中間体エステル、式 (X) との反応に続く、エステル加水分解とアミド形成による] ;

【化 6】



(VIII)

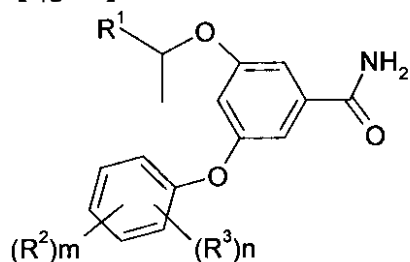
(X)

40

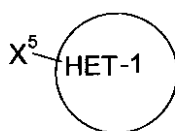
又は、

(d) 式 (X) の化合物の式 (XI) の化合物との反応

【化 7】



(XI)



(XII);

10

[式中、 X^5 は、脱離基である] ; そしてその後、必要ならば :

i) 式 (I) の化合物を式 (I) の別の化合物へ変換すること ;

i i) あらゆる保護基を外すこと ; 及び / 又は

i i i) 塩、プロドラッグ、又は溶媒和物を生成することを含む、前記方法。

【請求項 17】

本明細書に例示される化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、グルコキナーゼ (G L K 又は G K) により仲介される疾患又は医学的状態の
治療又は予防に有用であり、インスリン分泌のグルコース閾値の減少をもたらす、一群の
ベンゾイルアミノヘテロシクリル化合物に関する。さらに、本化合物は、肝臓のグルコー
ス取込みを高めることによって血糖を低下させると予測されている。そのような化合物は
、2 型糖尿病及び肥満の治療に有用性を有しうる。本発明はまた、前記化合物を含んでな
る医薬組成物と、前記化合物を使用する、G L K により仲介される疾患の治療の方法に関
する。

20

【0002】

膵臓 細胞と肝臓実質細胞において、主たる形質膜グルコース輸送体は、G L U T 2 で
ある。生理学的なグルコース濃度では、G L U T 2 がこの膜を通してグルコースを輸送す
る速度は、これらの細胞におけるグルコース取込みの全体速度に対して律速ではない。グ
ルコース取込みの速度は、グルコキナーゼ (G L K) により触媒される、グルコースのグ
ルコース - 6 - リン酸 (G - 6 - P) へのリン酸化の速度により制限される [1]。G L
K は、グルコースについて高い (6 ~ 1 0 m M) K m を有し、G - 6 - P の生理学的な濃
度では阻害されない [1]。G L K 発現は、数少ない組織及び細胞種に限られていて、最
も注目すべきは、膵臓 細胞と肝臓細胞 (肝細胞) である [1]。これらの細胞では、G
L K 活性がグルコース利用の律速となり、それ故に、グルコースにより誘導されるイン
スリン分泌と肝グリコゲン合成の程度を調節する。これらのプロセスは、全身のグルコース
ホメオスタシスの維持においてきわめて重要であり、いずれも糖尿病では機能不全になっ
ている [2]。

30

【0003】

糖尿病の 1 つのサブタイプ、若年発症成人型 2 型糖尿病 (M O D Y - 2) では、機能突
然変異の G L K 損失により糖尿病が引き起こされる [3 , 4]。M O D Y - 2 患者の高血
糖症は、膵臓と肝臓の両方での不完全なグルコース利用に由来する [5]。M O D Y - 2
患者の膵臓における不完全なグルコース利用は、グルコース刺激性的インスリン分泌への
上昇閾値をもたらす。逆に、G L K の稀な活性化突然変異は、この閾値を低下させて、家
族性インスリン過剰症をもたらす [6 , 6 a , 7]。M O D Y - 2 糖尿病患者において観
察される低下した G L K 活性に加えて、2 型糖尿病患者では、肝臓のグルコキナーゼ活性
も減少している [8]。重要にも、G L K の全身又は肝臓選択的な過剰発現は、この疾患
の食餌性モデルと遺伝モデルの両方で糖尿病の表現型の発症を予防又は逆転させる [9 ~
1 2]。さらに、2 型糖尿病のフルクトースでの急性治療は、肝グルコース利用の刺激に

40

50

より糖耐性を改善させる [1 3]。この効果は、以下に記載する機序によって、肝細胞中の細胞質 G L K 活性のフルクトース誘導性の増加により仲介されると考えられている [1 3]。

【 0 0 0 4 】

肝 G L K 活性は、G L K 調節タンパク質 (G L K R P) との会合により阻害される。この G L K / G L K R P 複合体は、G L K R P へのフルクトース - 6 - リン酸 (F 6 P) 結合により安定化されて、この糖リン酸のフルクトース - 1 - リン酸 (F 1 P) による置き換えにより脱安定化される。F 1 P は、食餌性フルクトースのフルクトキナーゼ仲介性リン酸化によって産生される。必然的に、G L K / G L K R P 複合体の完全性と肝 G L K 活性は、吸収後状態では F 6 P が優勢になるのに対して、食事後状態では F 1 P が優勢になるので、栄養に依存したやり方で調節される。肝細胞とは対照的に、膵臓細胞は、G L K R P の非存在下で G L K を発現する。故に、細胞 G L K 活性は、その基質、グルコースの利用可能度により主に調節される。低分子は、直接的に、又は G L K / G L K R P 複合体を脱安定化させることにより、G L K を活性化する場合がある。前者のクラスの化合物は、グルコース利用を肝臓と膵臓の両方で刺激すると予測されるが、後者は、専ら肝臓において作用すると予測される。しかしながら、いずれのプロフィールの化合物も、この疾患が両方の組織における不完全なグルコース利用を特徴とするので、2 型糖尿病を治療するのに療法的に有益であると予測されている。

10

【 0 0 0 5 】

G L K、G L K R P、及び K_{A T P} チャネルは、視床下部 (エネルギーバランスの調節と食物摂取の制御に重要である脳の領域) のニューロンにおいて発現される [1 4 ~ 1 8]。これらのニューロンは、食欲亢進及び食欲抑制の神経ペプチドを発現することが示されて [1 5 , 1 9 , 2 0]、視床下部内のグルコース感受性ニューロンであり、周囲のグルコース濃度の変化によって阻害されるか又は興奮されると仮定されている [1 7 , 1 9 , 2 1 , 2 2]。グルコースレベルの変化を感じ取るこれらのニューロンの能力は、多様な肥満の遺伝及び実験誘導モデルにおいて不完全である [2 3 ~ 2 8]。グルコキナーゼの競合阻害剤であるグルコース類似体の脳室内 (i c v) 注入は、痩身ラットにおいて食餌摂取を刺激する [2 9 , 3 0]。対照的に、グルコースの i c v 注入は、摂食を抑制する [3 1]。このように、G L K の低分子アクチベータは、G L K に対する中枢効果により食餌摂取と体重増加を減少させる可能性がある。故に、G L K アクチベータは、糖尿病に加えて、肥満が含まれる摂食障害を治療するのに、療法上有用であるかもしれない。この視床下部効果は、2 型糖尿病の治療のためにグルコースホメオスタシスを正常化する場合に肝臓及び / 又は膵臓において作用する同じ化合物の効果に対して相加的又は相乗的であろう。従って、G L K / G L K R P 系は、(糖尿病と肥満の両方に有益である) 潜在的な「糖尿病肥満 (Diabetesity) 」標的として記載することができる。

20

30

【 0 0 0 6 】

G L K は、腸の K 細胞と L 細胞にそれぞれ由来する、インクレチンペプチド、G I P (グルコース依存型インスリン放出ポリペプチド) 及び G L P - 1 (グルカゴン様ペプチド - 1) のグルコース感受性の分泌を制御すると考えられている、特定の腸 - 内分泌細胞においても発現されている (3 2 , 3 3 , 3 4)。故に、G L K の低分子アクチベータは、これらの腸 - 内分泌細胞からの G I P 及び G L P - 1 分泌を刺激することの結果として、インスリン分泌、細胞の機能及び生存、並びに体重に対して追加の有益な効果を及ぼす可能性がある。

40

【 0 0 0 7 】

W O 0 0 / 5 8 2 9 3 及び W O 0 1 / 4 4 2 1 6 (ロッシュ) には、一連のベンジルカルバモイル化合物がグルコキナーゼアクチベータとして記載されている。このような化合物が G L K を活性化する機序は、G L K 活性を N A D H 産生と連結させる (次いで、これを光学的に測定する - この i n v i t r o アッセイの詳細については下記の記載を参照のこと) アッセイにおいて、そのような化合物の直接効果を測定することによって評価される。本発明の化合物は、G L K を直接活性化しても、G L K R P の G L K との相互作用を阻害

50

することによって G L K を活性化してもよい。

【 0 0 0 8 】

さらなる G L K アクチベータが、W O 0 3 / 0 9 5 4 3 8 (置換フェニルアセトアミド、ロッシュ)、W O 0 3 / 0 5 5 4 8 2 (カルボキサミド及びスルホンアミド誘導体、ノボ・ノルディスク)、W O 2 0 0 4 / 0 0 2 4 8 1 (アリールカルボニル誘導体、ノボ・ノルディスク)、及び W O 0 3 / 0 8 0 5 8 5 (アミノ置換ベンゾイルアミノ複素環、萬有製薬) に記載されている。

【 0 0 0 9 】

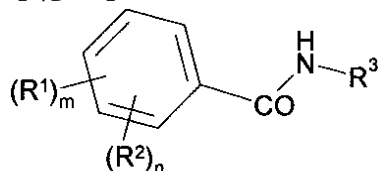
我々の国際特許出願番号：W O 0 3 / 0 0 0 2 6 7 は、酵素グルコキナーゼ (G L K) のアクチベータである、一群のベンゾイルアミノピリジルカルボン酸を記載する。

10

我々の国際特許出願番号：W O 0 3 / 0 1 5 7 7 4 は、式 (A)：

【 0 0 1 0 】

【 化 1 】



(A)

20

【 0 0 1 1 】

[式中、 R^3 は、カルボン酸置換ピリジル以外の置換複素環である] の化合物を記載する。

国際特許出願：W O 2 0 0 4 / 0 7 6 4 2 0 (萬有製薬) は、概して W O 0 3 / 0 1 5 7 7 4 に記載されるものの亜集合である化合物を記載し、ここでは、例えば、 R^1 が (置換) アルキルエーテルであり、 R^2 が (置換) フェノキシである。

【 0 0 1 2 】

我々は、驚くべきことに、G L K 酵素への優れた効力と、より有利な物理特性 (例えば、より高い水溶性、より高い透過性、及び / 又はより低い血漿タンパク質結合性の 1 以上が含まれる) を概して有する、ある小さな群の化合物、概して W O 0 3 / 0 1 5 7 7 4 に記載されるものの選択された亜集合を見出した。必然的に、上記の特性のバランスを有するそのような化合物は、より高い血漿フリー薬物レベルと、例えば、経口糖耐性試験 (O G T T) における活性により定量されるような、経口投薬後の優れた *in vivo* 効力を表示すると期待されよう。故に、この群の化合物は、優れた経口曝露をより低い用量で提供し、それにより、G L K により仲介される疾患又は医学的状態の治療又は予防における使用に特に適していることが期待されよう。

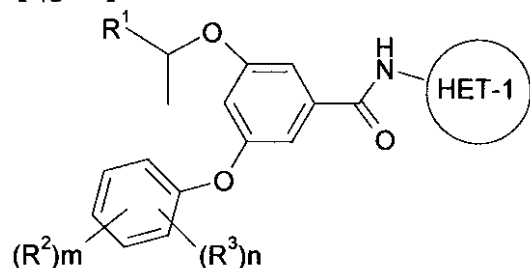
30

【 0 0 1 3 】

従って、本発明の第一の側面によれば、式 (I)：

【 0 0 1 4 】

【 化 2 】



(I)

40

【 0 0 1 5 】

50

[式中 :

R^1 は、メチルであり ;

R^2 は、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-S(O)_pR^4$ 、及び HET - 2 より選択され ;

HET - 1 は、窒素原子を 2 位に含み、そして O、N、及び S より独立して選択される 1 又は 2 のさらなる環ヘテロ原子を含有してもよい、5 若しくは 6 員の C 連結ヘテロアリール環であり ; 該環は、利用可能な炭素原子上で、又は環窒素原子上で、それによりそれが四級化しなければ、 R^6 より独立して選択される 1 又は 2 の置換基で置換されていてもよく ;

HET - 2 は、O、N、及び S より独立して選択される 1、2、3 又は 4 のヘテロ原子を含有する、4、5 又は 6 員の C 又は N 連結ヘテロシクリル環であり、ここで $-CH_2-$ 基は、 $-C(O)-$ により置換されていてもよく、そしてここで複素環式環中のイオウ原子は、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ 基へ酸化されていてもよく、該環は、利用可能な炭素又は窒素原子上で、 R^7 より独立して選択される 1 又は 2 の置換基により置換されていてもよく ;

R^3 は、ハロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メチル、メトキシ、及びシアノより選択され ;

R^4 は、水素、(1 - 4 C) アルキル [HET - 2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3 - 6 C) シクロアルキル (R^7 より選択される 1 の基で置換されていてもよい)、及び $-C(O)NR^5R^5$ より独立して選択される 1 又は 2 の置換基により置換されていてもよい]、(3 - 6 C) シクロアルキル (R^7 より選択される 1 の基で置換されていてもよい)、及び HET - 2 より選択され ;

R^5 は、水素又は (1 - 4 C) アルキルであり ;

又は、 R^4 と R^5 は、それらが付く窒素原子と一緒に、HET - 3 により定義されるヘテロシクリル環系を形成してよく ;

R^6 は、(1 - 4 C) アルキル、ハロ、ヒドロキシ (1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルコキシ (1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルキル $S(O)_p$ (1 - 4 C) アルキル、アミノ (1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルキルアミノ (1 - 4 C) アルキル、ジ (1 - 4 C) アルキルアミノ (1 - 4 C) アルキル、及び HET - 4 より独立して選択され ;

R^7 は、 $-OR^5$ 、(1 - 4 C) アルキル、 $-C(O)(1-4C)$ アルキル、 $-C(O)NR^4R^5$ 、(1 - 4 C) アルコキシ (1 - 4 C) アルキル、ヒドロキシ (1 - 4 C) アルキル、及び $-S(O)_pR^5$ より選択され ;

HET - 3 は、O、N 及び S より独立して選択される 1 又は 2 のさらなるヘテロ原子を (連結 N 原子に加えて) 含有していてもよい、N 連結、4、5 又は 6 員の飽和又は一部不飽和のヘテロシクリル環であり、ここで $-CH_2-$ 基は、 $-C(O)-$ により置換されていてもよく、そしてここで該環中のイオウ原子は、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ 基へ酸化されていてもよく、該環は、利用可能な炭素又は窒素原子上で、 R^8 より独立して選択される 1 又は 2 の置換基により置換されていてもよい ; 又は

HET - 3 は、O、S 及び N より独立して選択される 1 のさらなるヘテロ原子を (連結 N 原子に加えて) 含有してもよい、N 連結、7 員の飽和又は一部不飽和のヘテロシクリル環であり、ここで $-CH_2-$ 基は、 $-C(O)-$ 基により置換されていてもよく、そしてここで該環中のイオウ原子は、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ 基へ酸化されていてもよく、該環は、利用可能な炭素又は窒素原子上で、 R^8 より独立して選択される 1 又は 2 の置換基により置換されていてもよい ; 又は

HET - 3 は、1 のさらなる窒素原子を (連結 N 原子に加えて) 含有していてもよい、6 ~ 10 員、二環式の飽和又は一部不飽和のヘテロシクリル環であり、ここで $-CH_2-$ 基は、 $-C(O)-$ により置換されていてもよく ; 該環は、利用可能な炭素又は窒素原子上で、ヒドロキシ及び R^3 より選択される 1 の置換基により置換されていてもよい ;

R^8 は、 $-OR^5$ 、(1 - 4 C) アルキル、 $-C(O)(1-4C)$ アルキル、 $-C(O)$

O) NR^4R^5 、(1-4C)アルキルアミノ、ジ(1-4C)アルキルアミノ、HET-3 (ここで、前記環は、無置換である)、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、ヒドロキシ(1-4C)アルキル、及び-S(O)_pR⁵より選択され；

HET-4は、O、N及びSより独立して選択される1、2又は3の環ヘテロ原子を含有する、5若しくは6員のC又はN連結の無置換ヘテロアリール環であり；

pは、(それぞれの出現で独立して)0、1又は2であり；

mは、0又は1であり；

nは、0、1又は2であり；

但し、mが0である場合、nは、1又は2である]の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

10

【0016】

本発明のさらなる側面において、WO2004/076420に例示される化合物が本発明の範囲内に含まれることがあれば除外される、上記に定義される式(I)の化合物、又はその塩、プロドラッグ又は溶媒和物が提供される。

【0017】

本発明の別の側面において、上記に定義される式(I) [式中：

R¹は、メチルであり；

R²は、-C(O)-HET-3及び-SO₂-HET-3より選択され；

HET-1は、窒素原子を2位に含み、そしてO、N、及びSより独立して選択される1又は2のさらなる環ヘテロ原子を含有していてもよい、5若しくは6員のC連結ヘテロアリール環であり；該環は、利用可能な炭素原子上で、又は環窒素原子上で、それによりそれが四級化しなければ、R⁶より独立して選択される1又は2の置換基で置換されていてもよく；

20

HET-2は、O、N、及びSより独立して選択される1、2、3又は4のヘテロ原子を含有する、4、5又は6員のC又はN連結ヘテロシクリル環であり、ここで-CH₂-基は、-C(O)-により置換されていてもよく、そしてここで複素環式環中のイオウ原子は、S(O)又はS(O)₂基へ酸化されていてもよく、該環は、利用可能な炭素又は窒素原子上で、R⁷より独立して選択される1又は2の置換基により置換されていてもよく；

R³は、ハロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メチル、メトキシ、及びシアノより選択され；

30

R⁴は、水素、(1-4C)アルキル[HET-2、-OR⁵、-SO₂R⁵、(3-6C)シクロアルキル(R⁷より選択される1の基で置換されていてもよい)、及び-C(O)NR⁵R⁵より独立して選択される1又は2の置換基により置換されていてもよい]、(3-6C)シクロアルキル(R⁷より選択される1の基で置換されていてもよい)、及びHET-2より選択され；

R⁵は、水素又は(1-4C)アルキルであり；又は

R⁴とR⁵は、それらが付く窒素原子と一緒に、HET-3により定義されるヘテロシクリル環系を形成してよく；

R⁶は、(1-4C)アルキル、ハロ、ヒドロキシ(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、(1-4C)アルキルS(O)_p(1-4C)アルキル、アミノ(1-4C)アルキル、(1-4C)アルキルアミノ(1-4C)アルキル、ジ(1-4C)アルキルアミノ(1-4C)アルキル、及びHET-4より独立して選択され；

40

R⁷は、-OR⁵、(1-4C)アルキル、-C(O)(1-4C)アルキル、-C(O)NR⁴R⁵、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、ヒドロキシ(1-4C)アルキル、及び-S(O)_pR⁵より選択され；

HET-3は、O、N及びSより独立して選択される1又は2のさらなるヘテロ原子を(連結N原子に加えて)含有していてもよい、N連結、4、5又は6員の飽和又は一部不飽和のヘテロシクリル環であり、ここで-CH₂-基は、-C(O)-により置換されて

50

いてもよく、そしてここで該環中のイオウ原子は、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ 基へ酸化されていてもよく、該環は、利用可能な炭素又は窒素原子上で、 R^8 より独立して選択される1又は2の置換基により置換されていてもよい；又は

HET-3は、O、S及びNより独立して選択される1のさらなるヘテロ原子を（連結N原子に加えて）含有していてもよい、N連結、7員の飽和又は一部不飽和のヘテロシクリル環であり、ここで $-CH_2-$ 基は、 $-C(O)-$ 基により置換されていてもよく、そしてここで該環中のイオウ原子は、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ 基へ酸化されていてもよく、該環は、利用可能な炭素又は窒素原子上で、 R^8 より独立して選択される1又は2の置換基により置換されていてもよい；又は

HET-3は、1のさらなる窒素原子を（連結N原子に加えて）含有していてもよい、6～10員、二環式の飽和又は一部不飽和のヘテロシクリル環であり、ここで $-CH_2-$ 基は、 $-C(O)-$ により置換されていてもよく；該環は、利用可能な炭素又は窒素原子上で、ヒドロキシ及び R^3 より選択される1の置換基により置換されていてもよい；

R^8 は、 $-OR^5$ 、 $(1-4C)$ アルキル、 $-C(O)(1-4C)$ アルキル、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $(1-4C)$ アルキルアミノ、ジ $(1-4C)$ アルキルアミノ、HET-3（ここで、前記環は、無置換である）、 $(1-4C)$ アルコキシ $(1-4C)$ アルキル、ヒドロキシ $(1-4C)$ アルキル、及び $-S(O)_pR^5$ より選択され；

HET-4は、O、N及びSより独立して選択される1、2又は3の環ヘテロ原子を含有する、5若しくは6員のC又はN連結の無置換ヘテロアリール環であり；

pは、（それぞれの出現で独立して）0、1又は2であり；

mは、0又は1であり；

nは、0、1又は2であり；

但し、mが0である場合、nは、1又は2である]の化合物が提供される。

【0018】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式(I) [式中：

HET-3は、O、N及びSより独立して選択される1又は2のさらなるヘテロ原子を（連結N原子に加えて）含有していてもよい、N連結、4～6員の飽和又は一部不飽和のヘテロシクリル環であり、ここで $-CH_2-$ 基は、 $-C(O)-$ により置換されていてもよく、そしてここで該環中のイオウ原子は、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ 基へ酸化されていてもよく；該環は、利用可能な炭素又は窒素原子上で、 R^8 より独立して選択される1又は2の置換基により置換されていてもよい]の化合物、又はその塩、プロドラッグ又は溶媒和物が提供される。

【0019】

本発明の別の側面において、上記に定義される式(I) [式中：

R^1 は、メチルであり；

R^2 は、 $-C(O)NR^{4,1}R^{5,1}$ 、 $-SO_2NR^{4,1}R^{5,1}$ 、及び $-S(O)_pR^{4,1}$ より選択され；

HET-1は、窒素原子を2位に含み、そしてO、N、及びSより独立して選択される1又は2のさらなる環ヘテロ原子を含有していてもよい、5若しくは6員のC連結ヘテロアリール環であり；該環は、利用可能な炭素原子上で、又は環窒素原子上で、それによりそれが四級化しなければ、 R^6 より独立して選択される1又は2の置換基で置換されていてもよく；

HET-2は、O、N、及びSより独立して選択される1、2、3又は4のヘテロ原子を含有する、4、5又は6員のC又はN連結ヘテロシクリル環であり、ここで $-CH_2-$ 基は、 $-C(O)-$ により置換されていてもよく、そしてここで複素環式環中のイオウ原子は、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ 基へ酸化されていてもよく、該環は、利用可能な炭素又は窒素原子上で、 R^7 より独立して選択される1又は2の置換基により置換されていてもよく；

R^3 は、ハロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メチル、メトキシ、及びシアノより選択され；

10

20

30

40

50

$R^{4\ 1}$ は、(1 - 4 C) アルキル [H E T - 2、- O R⁵、- S O₂ R⁵、(3 - 6 C) シクロアルキル (R^7 より選択される 1 の基で置換されていてもよい)、及び - C (O) N R⁵ R⁵ より独立して選択される 1 又は 2 の置換基により置換されていてもよい]、(3 - 6 C) シクロアルキル (R^7 より選択される 1 の基で置換されていてもよい)、及び H E T - 2 より選択され；

$R^{5\ 1}$ は、水素又は (1 - 4 C) アルキルであり；

R^4 は、(1 - 4 C) アルキル [H E T - 2、- O R⁵、- S O₂ R⁵、(3 - 6 C) シクロアルキル (R^7 より選択される 1 の基で置換されていてもよい)、及び - C (O) N R⁵ R⁵ より独立して選択される 1 又は 2 の置換基により置換されていてもよい]、(3 - 6 C) シクロアルキル (R^7 より選択される 1 の基で置換されていてもよい)、及び H E T - 2 より選択され；

10

R^5 は、水素又は (1 - 4 C) アルキルであり；

又は、 R^4 と R^5 は、それらが付く窒素原子と一緒に、H E T - 3 により定義されるヘテロシクリル環系を形成してよく；

R^6 は、(1 - 4 C) アルキル、ハロ、ヒドロキシ (1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルコキシ (1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルキル S (O)_p (1 - 4 C) アルキル、アミノ (1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルキルアミノ (1 - 4 C) アルキル、ジ (1 - 4 C) アルキルアミノ (1 - 4 C) アルキル、及び H E T - 4 より独立して選択され；

R^7 は、- O R⁵、(1 - 4 C) アルキル、- C (O) (1 - 4 C) アルキル、- C (O) N R⁴ R⁵、(1 - 4 C) アルコキシ (1 - 4 C) アルキル、ヒドロキシ (1 - 4 C) アルキル、及び - S (O)_p R⁵ より選択され；

20

H E T - 3 は、O、N 及び S より独立して選択される 1 又は 2 のさらなるヘテロ原子を (連結 N 原子に加えて) 含有していてもよい、N 連結、4、5 又は 6 員の飽和又は一部不飽和のヘテロシクリル環であり、ここで - C H₂ - 基は、- C (O) - により置換されていてもよく、そしてここで該環中のイオウ原子は、S (O) 又は S (O)₂ 基へ酸化されていてもよく、該環は、利用可能な炭素又は窒素原子上で、 R^8 より独立して選択される 1 又は 2 の置換基により置換されていてもよい；又は

H E T - 3 は、O、S 及び N より独立して選択される 1 のさらなるヘテロ原子を (連結 N 原子に加えて) 含有していてもよい、N 連結、7 員の飽和又は一部不飽和のヘテロシクリル環であり、ここで - C H₂ - 基は、- C (O) - 基により置換されていてもよく、そしてここで該環中のイオウ原子は、S (O) 又は S (O)₂ 基へ酸化されていてもよく、該環は、利用可能な炭素又は窒素原子上で、 R^8 より独立して選択される 1 又は 2 の置換基により置換されていてもよい；又は

30

H E T - 3 は、1 のさらなる窒素原子を (連結 N 原子に加えて) 含有していてもよい、6 ~ 10 員、二環式の飽和又は一部不飽和のヘテロシクリル環であり、ここで - C H₂ - 基は、- C (O) - により置換されていてもよく；該環は、利用可能な炭素又は窒素原子上で、ヒドロキシ及び R^3 より選択される 1 の置換基により置換されていてもよい；

R^8 は、- O R⁵、(1 - 4 C) アルキル、- C (O) (1 - 4 C) アルキル、- C (O) N R⁴ R⁵、(1 - 4 C) アルキルアミノ、ジ (1 - 4 C) アルキルアミノ、H E T - 3 (ここで、前記環は、無置換である)、(1 - 4 C) アルコキシ (1 - 4 C) アルキル、ヒドロキシ (1 - 4 C) アルキル、及び - S (O)_p R⁵ より選択され；

40

H E T - 4 は、O、N 及び S より独立して選択される 1、2 又は 3 の環ヘテロ原子を含有する、5 若しくは 6 員の C 又は N 連結の無置換ヘテロアリール環であり；

p は、(それぞれの出現で独立して) 0、1 又は 2 であり；

m は、0 又は 1 であり；

n は、0、1 又は 2 であり；

但し、m が 0 である場合、n は、1 又は 2 である] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【 0 0 2 0 】

50

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中 :

R^4 は、水素、(1 - 4 C) アルキル [H E T - 2、- O R⁵、- S O₂ R⁵、(3 - 6 C) シクロアルキル (R^7 より選択される 1 の基で置換されている)、及び - C (O) N R⁵ R⁵ より独立して選択される 1 又は 2 の置換基により置換されている)、及び H E T - 2 より選択され ;

H E T - 3 は、1 のさらなる窒素原子を (連結 N 原子に加えて) 含有している、6 ~ 10 員、二環式の飽和又は一部不飽和のヘテロシクリル環として (ここで - C H₂ - 基は、- C (O) - により置換されている)、利用可能な炭素又は窒素原子上で、 R^3 より選択される 1 の置換基により置換されている) の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

10

【 0 0 2 1 】

本発明の別の側面において、上記に定義される式 (I) [式中 :

R^1 は、メチルであり ;

R^2 は、H E T - 2 であり ;

H E T - 1 は、窒素原子を 2 位に含み、そして O、N、及び S より独立して選択される 1 又は 2 のさらなる環ヘテロ原子を含有している、5 若しくは 6 員の C 連結ヘテロアリアル環であり ; 該環は、利用可能な炭素原子上で、又はそれによりそれが四級化しなければ環窒素原子上で、 R^6 より独立して選択される 1 又は 2 の置換基で置換されている ;

H E T - 2 は、O、N、及び S より独立して選択される 1、2、3 又は 4 のヘテロ原子を含有する、4、5 又は 6 員の C 又は N 連結ヘテロシクリル環であり、ここで - C H₂ - 基は、- C (O) - により置換されている ; そしてここで複素環式環中のイオウ原子は、S (O) 又は S (O)₂ 基へ酸化されている ; 該環は、利用可能な炭素又は窒素原子上で、 R^7 より独立して選択される 1 又は 2 の置換基により置換されている ;

20

R^3 は、ハロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メチル、メトキシ、及びシアノより選択され ;

R^4 は、水素、(1 - 4 C) アルキル [H E T - 2、- O R⁵、- S O₂ R⁵、(3 - 6 C) シクロアルキル (R^7 より選択される 1 の基で置換されている)、及び - C (O) N R⁵ R⁵ より独立して選択される 1 又は 2 の置換基により置換されている)、及び H E T - 2 より選択され ;

30

R^5 は、水素又は (1 - 4 C) アルキルであり ;

又は、 R^4 と R^5 は、それらが付く窒素原子と一緒に、H E T - 3 により定義されるヘテロシクリル環系を形成してよく ;

R^6 は、(1 - 4 C) アルキル、ハロ、ヒドロキシ (1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルコキシ (1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルキル S (O)_p (1 - 4 C) アルキル、アミノ (1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルキルアミノ (1 - 4 C) アルキル、ジ (1 - 4 C) アルキルアミノ (1 - 4 C) アルキル、及び H E T - 4 より独立して選択され ;

40

R^7 は、- O R⁵、(1 - 4 C) アルキル、- C (O) (1 - 4 C) アルキル、- C (O) N R⁴ R⁵、(1 - 4 C) アルコキシ (1 - 4 C) アルキル、ヒドロキシ (1 - 4 C) アルキル、及び - S (O)_p R⁵ より選択され ;

H E T - 3 は、O、N 及び S より独立して選択される 1 又は 2 のさらなるヘテロ原子を (連結 N 原子に加えて) 含有している、N 連結、4、5 又は 6 員の飽和又は一部不飽和のヘテロシクリル環であり、ここで - C H₂ - 基は、- C (O) - により置換されている ; そしてここで該環中のイオウ原子は、S (O) 又は S (O)₂ 基へ酸化されている ; 該環は、利用可能な炭素又は窒素原子上で、 R^8 より独立して選択される 1 又は 2 の置換基により置換されている ; 又は

H E T - 3 は、O、S 及び N より独立して選択される 1 のさらなるヘテロ原子を (連結

50

N原子に加えて)含有していてもよい、N連結、7員の飽和又は一部不飽和のヘテロシクリル環であり、ここで $-CH_2-$ 基は、 $-C(O)-$ 基により置換されていてもよく、そしてここで該環中のイオウ原子は、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ 基へ酸化されていてもよく、該環は、利用可能な炭素又は窒素原子上で、 R^8 より独立して選択される1又は2の置換基により置換されていてもよい；又は

HET-3は、1のさらなる窒素原子を(連結N原子に加えて)含有していてもよい、6~10員、二環式の飽和又は一部不飽和のヘテロシクリル環であり、ここで $-CH_2-$ 基は、 $-C(O)-$ により置換されていてもよく；該環は、利用可能な炭素又は窒素原子上で、ヒドロキシ及び R^3 より選択される1の置換基により置換されていてもよい；

R^8 は、 $-OR^5$ 、(1-4C)アルキル、 $-C(O)(1-4C)$ アルキル、 $-C(O)NR^4R^5$ 、(1-4C)アルキルアミノ、ジ(1-4C)アルキルアミノ、HET-3(ここで、前記環は、無置換である)、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、ヒドロキシ(1-4C)アルキル、及び $-S(O)_pR^5$ より選択され； 10

HET-4は、O、N及びSより独立して選択される1、2又は3の環ヘテロ原子を含有する、5若しくは6員のC又はN連結の無置換ヘテロアリール環であり；

pは、(それぞれの出現で独立して)0、1又は2であり；

mは、0又は1であり；

nは、0、1又は2であり；

但し、mが0である場合、nは、1又は2である]の化合物、又はその塩、プロドラッグ又は溶媒和物が提供される。 20

【0022】

R^4 が $-C(O)NR^5R^5$ である場合、それぞれの R^5 は、水素及び(1-4C)アルキルより独立して選択されるので、 R^4 のこの定義には、(限定されないが) $-CONH_2$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONMe_2$ 、及び $-CONMeEt$ が含まれると理解されよう。式(I)の化合物が1より多いHET-2環を含有する場合、それらは、同じでも異なってもよいと理解されよう。

【0023】

式(I)の化合物が1より多い基： R^4 を含有する場合、それらは、同じでも異なってもよいと理解されよう。

式(I)の化合物が1より多い基： R^5 を含有する場合、それらは、同じでも異なってもよいと理解されよう。 30

【0024】

式(I)の化合物が1より多い基： R^8 を含有する場合、それらは、同じでも異なってもよいと理解されよう。

上記に定義される式(I)の化合物上のすべての他の基及び置換基について、同様の慣例が適用される。

【0025】

式(I)の化合物は、本発明の範囲内にある塩を生成する場合がある。医薬的に許容される塩が好ましいが、他の塩も、例えば、化合物を単離又は精製するのに有用であり得る。 40

【0026】

別の側面において、本発明は、上記に定義される式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩に関する。

別の側面において、本発明は、上記に定義される式(I)の化合物、又はそのプロドラッグに関する。式(I)の化合物のプロドラッグの好適な例は、式(I)の化合物のin vivo加水分解可能エステルである。故に、別の側面において、本発明は、上記に定義される式(I)の化合物、又はそのin vivo加水分解可能エステルに関する。

【0027】

本明細書において、一般用語「アルキル」には、直鎖と分岐鎖の両方のアルキル基が含まれる。しかしながら、「プロピル」のような個別のアルキル基への言及は、直鎖バージ 50

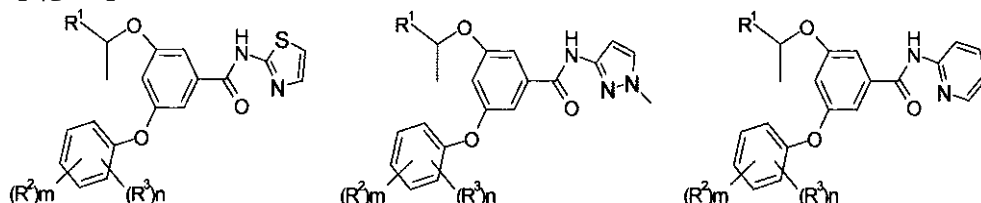
ョンにのみ特定され、*t*-ブチルのような個別の分岐鎖アルキル基への言及は、分岐鎖バージョンにのみ特定される。例えば、「(1-4C)アルキル」には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、及び*t*-ブチルが含まれる。類似した慣例が他の一般用語へ適用される。

【0028】

疑念の回避のために言えば、窒素を2位に含有する基：HET-1への言及は、その基が付くアミド窒素原子に対して2位であることを意味するものである。例えば、以下の構造が(限定されないが)含まれる：

【0029】

【化3】



10

【0030】

上記に定義される5若しくは6員のC連結ヘテロアリール環としてのHET-1の好適な例には、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、及びトリアゾリルが含まれる。

20

【0031】

HET-2は、飽和、又は一部若しくは全部不飽和の環であり得ると理解されよう。

HET-2の好適な例には、アゼチジニル、フリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、モルホリノ、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリル、ピロリジニル、ピロリドニル、2,5-ジオキソピロリジニル、1,1-ジオキソテトラヒドロチエニル、2-オキソイミダゾリジニル、2,4-ジオキソイミダゾリジニル、2-オキソ-1,3,4-(4-トリアゾリニル)、2-オキサゾリジノニル、2-オキソテトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、1,1-ジオキソチオモルホリノ、1,3-ジオキソラニル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、ピラニル、及び4-ピリドニルが含まれる。

30

【0032】

HET-2は、どの適切で利用可能なC又はN原子により連結してよく、故に、例えば、「イミダゾリル」としてのHET-2には、1,2,4及び5-イミダゾリルが含まれると理解されよう。

【0033】

4~6員の飽和又は一部不飽和の複素環式環としてのHET-3の好適な例は、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、及びアゼチジニルである。

40

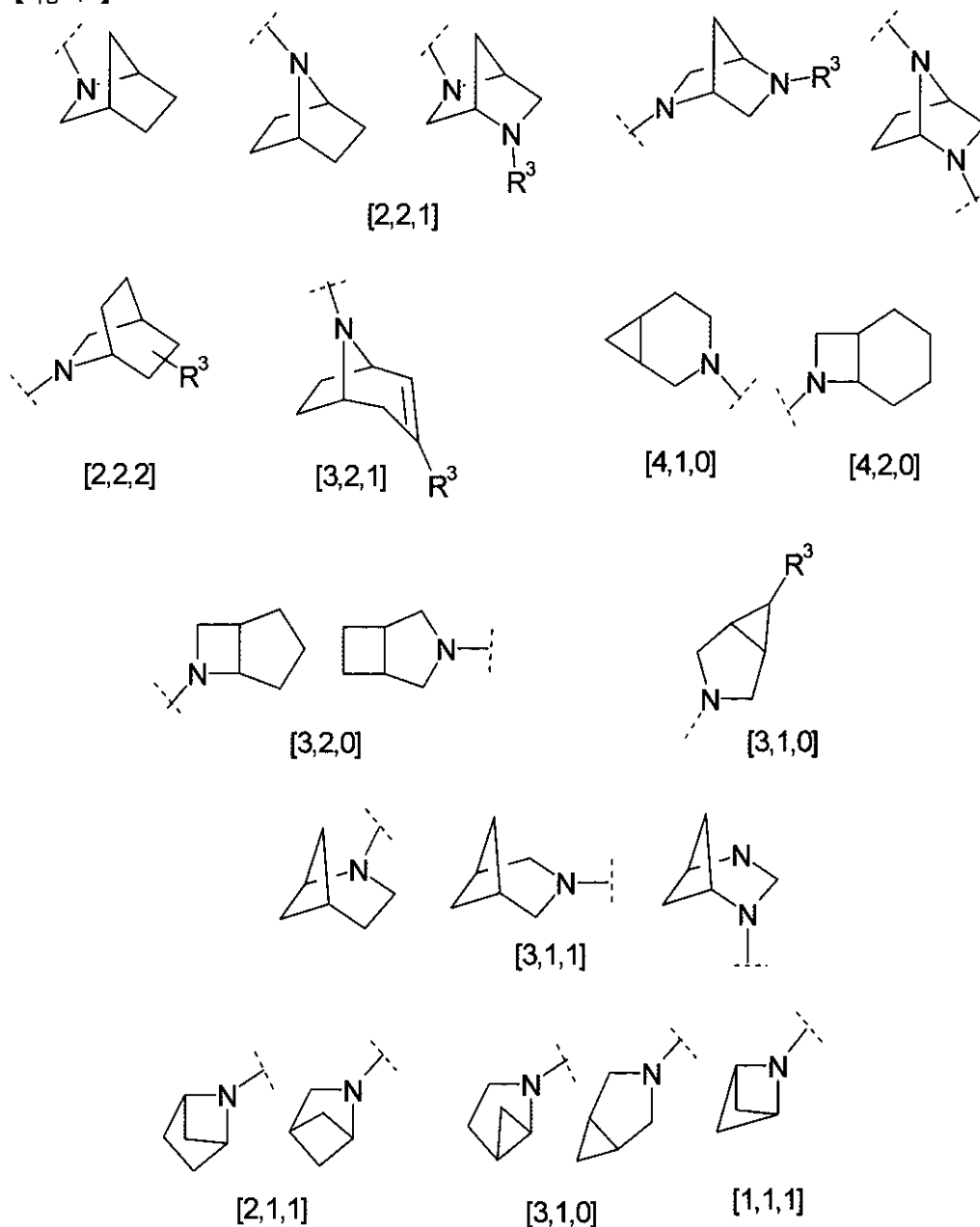
7員の飽和又は一部不飽和の複素環式環としてのHET-3の好適な例は、ホモピペラジニル、ホモ-モルホリノ、ホモ-チオモルホリノ(並びに、イオウがSO又はS(O)₂基へ酸化されている、そのバージョン)、及びホモ-ピペリジニルである。

【0034】

6~10員の二環式複素環式環としてのHET-3の好適な例は、以下に示す構造により例示されるような、二環式の飽和又は一部不飽和ヘテロシクリル環である(ここで、点線は、分子の残りへの付加点を示す)：

【0035】

【化 4】



10

20

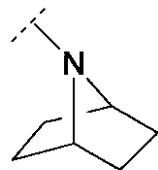
30

【 0 0 3 6 】

特に、H E T - 3 は、

【 0 0 3 7 】

【化 5】



(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-7-イル).

40

【 0 0 3 8 】

のような、[2 . 2 . 1] 系である。

H E T - 3 の好適な例は、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、及びアゼチジニルである。

【 0 0 3 9 】

H E T - 4 の好適な例は、フリル、ピロリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル

50

、チアジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、及びトリアゾリルである。

【0040】

ヘテロシクリル基：HET-1～HET-4の定義に、窒素で置換され得るヘテロアリール環が含まれる場合、そのような置換は、荷電した四級窒素原子をもたらしてはならないと理解されたい。HET-1～HET-4の定義には、O-O、O-S又はS-S結合が含まれることを企図しないと理解されたい。HET-1～HET-4の定義には、不安定化構造が含まれることを企図しないと理解されたい。

【0041】

(1-4C)アルキルの例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、及びtert-ブチルが含まれ；(3-6C)シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルが含まれ；ハロの例には、フルオロ、クロロ、プロモ、及びヨードが含まれ；ヒドロキシ(1-4C)アルキルの例には、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシイソプロピル、及び4-ヒドロキシブチルが含まれ；(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキルの例には、メトキシメチル、エトキシメチル、tert-ブトキシメチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、メトキシプロピル、2-メトキシプロピル、及びメトキシブチルが含まれ；(1-4C)アルキルS(O)_p (1-4C)アルキルの例には、メチルスルフィニルメチル、エチルスルフィニルメチル、エチルスルフィニルエチル、メチルスルフィニルプロピル、メチルスルフィニルブチル、メチルスルホニルメチル、エチルスルホニルメチル、エチルスルホニルエチル、メチルスルホニルプロピル、メチルスルホニルブチル、メチルチオメチル、エチルチオメチル、エチルチオエチル、メチルチオプロピル、及びメチルチオブチルが含まれ；アミノ(1-4C)アルキルの例には、アミノメチル、アミノエチル、2-アミノプロピル、3-アミノプロピル、1-アミノイソプロピル、及び4-アミノブチルが含まれ；(1-4C)アルキルアミノ(1-4C)アルキルの例には、(N-メチル)アミノメチル、(N-エチル)アミノメチル、1-((N-メチル)アミノ)エチル、2-((N-メチル)アミノ)エチル、(N-エチル)アミノエチル、(N-メチル)アミノプロピル、及び4-((N-メチル)アミノ)ブチルが含まれ；ジ(1-4C)アルキルアミノ(1-4C)アルキルの例には、ジメチルアミノメチル、メチル(エチル)アミノメチル、メチル(エチル)アミノエチル、(N,N-ジエチル)アミノエチル、(N,N-ジメチル)アミノプロピル、及び(N,N-ジメチル)アミノブチルが含まれ；(1-4C)アルキルアミノの例には、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、及びtert-ブチルアミノが含まれ；ジ(1-4C)アルキルアミノの例には、ジメチルアミノ、メチル(エチル)アミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、及びジブチルアミノが含まれ；-C(O)(1-4C)アルキルの例には、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、及びtert-ブチルカルボニルが含まれる。

【0042】

上記に定義される式(I)の化合物のあるものは、1以上の不斉炭素原子により光学活性型又はラセミ型で存在する場合がある限りにおいて、本発明には、その定義において、GLKを直接刺激するか又はGLK/GLKRP相互作用を阻害するという特性を保有する、あらゆるそのような光学活性型又はラセミ型が含まれると理解されたい。光学活性型の合成は、当該技術分野でよく知られた有機化学の標準技術により、例えば、光学的に活性な出発材料からの合成によるか又はラセミ型の分割により行うことができる。また、ある化合物が互変異性型で存在する場合があること、そして本発明は、GLKを活性化する本発明の化合物のいくつか及びすべての互変異性型にも関すると理解されたい。

【0043】

本発明の1つの態様において式(I)の化合物が提供され、別の態様において式(I)の化合物の医薬的に許容される塩が提供され、さらに別の態様において式(I)の化合物

の *in vivo* 加水分解可能エステルが提供され、そしてさらに別の態様において式 (I) の化合物の *in vivo* 加水分解可能エステルの医薬的に許容される塩が提供される。

【0044】

可変基の特別な意義は、以下の通りである。そのような意義は、上記又は下記に明確化される意義、定義、特許請求項、側面、又は態様のいずれでも適宜使用してよい。特に、式 (I) の最も広い定義に対する個別の限定としてそれぞれを使用してよい。さらに、以下の意義のそれぞれを他の以下の意義の1以上と組み合わせて使用して、式 (I) の最も広い定義を限定してよい。

【0045】

(1) R^2 は、 $C(O)NR^4R^5$ である。

10

(2) R^2 は、 $-SO_2NR^4R^5$ である。

(3) R^2 は、 $-S(O)_pR^4$ である。

【0046】

(4) R^2 は、HET-2 である。

(5) m は、1 であり、 R^2 は、エーテル連結に対してパラ位にある。

(6) m は、1 であり、 n は、0 又は 1 である。

【0047】

(7) m は、1 であり、 n は、0 である。

(8) m は、1 であり、 n は、1 である。

(9) m は、1 であり、 n は、0 であり、 R^2 は、エーテル連結に対してパラ位にある

20

。

【0048】

(10) m は、1 であり、 n は、1 であり、 R^2 は、エーテル連結に対してパラ位にあり、 R^3 は、エーテル連結に対してオルト位にある。

(11) m は、1 であり、 n は、1 であり、 R^2 は、エーテル連結に対してパラ位にあり、 R^3 は、エーテル連結に対してメタ位にある。

【0049】

(12) n は、0 である。

(13) n は、1 である。

(14) n は、2 である。

30

【0050】

(15) n は、2 であり、両方の R^3 は、ハロである。

(16) n は、2 であり、それぞれの R^3 は、独立して、ハロ又はメトキシである。

(17) m は、1 であり、 n は、2 であり、 R^2 は、エーテル連結に対してパラ位にある。

【0051】

(18) m は、1 であり、 n は、2 であり、 R^2 は、エーテル連結に対してパラ位にあり、それぞれの R^3 は、エーテル連結に対してオルト位にある。

(19) m は、1 であり、 n は、2 であり、両方の R^3 は、ハロであり、 R^2 は、エーテル連結に対してパラ位にあり、それぞれの R^3 は、エーテル連結に対してオルト位にある。

40

【0052】

(20) R^3 は、フルオロメチル又はジフルオロメチルである。

(21) R^3 は、ハロ又はトリフルオロメチルである。

(22) R^3 は、ハロである。

【0053】

(23) R^3 は、クロロ又はフルオロである。

(24) R^3 は、フルオロである。

(25) R^3 は、メトキシである。

【0054】

50

(2 6) n は、 2 であり、両方の R^3 は、フルオロである。

(2 7) n は、 2 であり、両方の R^3 は、フルオロであり、エーテル連結に対して 3 及び 5 位 (メタ位) にある。

【 0 0 5 5 】

(2 8) m は、 1 であり、 n は、 2 であり、 R^2 は、エーテル連結に対してパラ位にあり、両方の R^3 は、フルオロであり、エーテル連結に対して 3 及び 5 位にある。

(2 9) p は、 0 である。

【 0 0 5 6 】

(3 0) p は、 1 である。

(3 1) p は、 2 である。

(3 2) H E T - 1 は、 5 員ヘテロアリール環である。

10

【 0 0 5 7 】

(3 3) H E T - 1 は、 6 員ヘテロアリール環である。

(3 4) H E T - 1 は、 R^6 より独立して選択される 1 又は 2 の置換基で置換される。

(3 5) H E T - 1 は、 R^6 より選択される 1 の置換基で置換される。

【 0 0 5 8 】

(3 6) H E T - 1 は、無置換である。

(3 7) H E T - 1 は、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、及びトリアゾリルより選択される。

20

【 0 0 5 9 】

(3 8) H E T - 1 は、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、及びオキサジアゾリルより選択される。

【 0 0 6 0 】

(3 9) H E T - 1 は、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、及びピリミジニルより選択される。

(4 0) H E T - 1 は、チアゾリル、ピラゾリル、及びオキサゾリルより選択される。

【 0 0 6 1 】

(4 1) H E T - 1 は、チアジアゾリル及びオキサジアゾリルより選択される。

30

(4 2) H E T - 1 は、 1 , 3 , 4 - チアジアゾリル及び 1 , 3 , 4 - オキサジアゾリルより選択される。

【 0 0 6 2 】

(4 3) H E T - 1 は、 1 , 2 , 4 - オキサジアゾリル及び 1 , 2 , 4 - オキサジアゾリルより選択される。

(4 4) H E T - 1 は、ピラゾリルである。

【 0 0 6 3 】

(4 5) H E T - 1 は、ピリジル又はピラジニルである。

(4 6) H E T - 1 は、チアゾリル、ピラゾリル、チアジアゾリル、及びピリジルより選択される。

40

【 0 0 6 4 】

(4 7) R^6 は、 (1 - 4 C) アルキル、ハロ、ヒドロキシ (1 - 4 C) アルキル、ジ (1 - 4 C) アルキルアミノ (1 - 4 C) アルキル、及び H E T - 4 より選択される。

(4 8) R^6 は、メチル、エチル、プロモ、クロロ、フルオロ、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、アミノメチル、N - メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチルより選択される。

【 0 0 6 5 】

(4 9) R^6 は、 (1 - 4 C) アルキル、ハロ、ヒドロキシ (1 - 4 C) アルキル、 (1 - 4 C) アルコキシ (1 - 4 C) アルキル、 (1 - 4 C) アルキル S (O) _p (1 - 4 C) アルキル、アミノ (1 - 4 C) アルキル、 (1 - 4 C) アルキルアミノ (1 - 4 C)

50

アルキル、及びジ(1-4C)アルキルアミノ(1-4C)アルキルより選択される。

【0066】

(50) R^6 は、メチル、エチル、ブromo、クロロ、フルオロ、アミノメチル、N-メチルアミノメチル、及びジメチルアミノメチルより選択される。

(51) R^6 は、メチル、エチル、ブromo、クロロ、フルオロ、ヒドロキシメチル、及びメトキシメチルより選択される。

【0067】

(52) R^6 は、メチル、エチル、ブromo、クロロ、及びフルオロより選択される。

(53) R^6 は、メチルである。

(54) R^6 は、メチル、エチル、ブromo、クロロ、フルオロ、アミノメチル、N-メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、ヒドロキシメチル、及びメトキシメチルより選択される。 10

【0068】

(55) R^6 は、メチル、エチル、アミノメチル、N-メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、ヒドロキシメチル、及びメトキシメチルより選択される。

(56) R^6 は、メチル、エチル、イソプロピル、及びメトキシメチルより選択される。

【0069】

(57) 2の置換基： R^6 が存在する場合、両方とも、メチル、エチル、ブromo、クロロ、及びフルオロより選択され；好ましくは、両方ともメチルである。 20

(58) R^6 は、(1-4C)アルキルS(O)_p(1-4C)アルキル、(1-4C)アルキルアミノ(1-4C)アルキル、ジ(1-4C)アルキルアミノ(1-4C)アルキル、及びHET-4より選択される。

【0070】

(59) R^6 は、HET-4である。

(60) HET-4は、フリル、ピロリル、及びチエニルより選択される。

(61) HET-4は、フリルである。

【0071】

(62) R^4 は、水素である。

(63) R^4 は、(1-4C)アルキル[HET-2、-OR⁵、-SO₂R⁵、(3-6C)シクロアルキル(R^7 より選択される1の基で置換されていてもよい)、及び-C(O)NR⁵R⁵より独立して選択される1又は2の置換基により置換される]である。 30

【0072】

(64) R^4 は、(1-4C)アルキル[HET-2、-OR⁵、-SO₂R⁵、(3-6C)シクロアルキル、及び-C(O)NR⁵R⁵より選択される1の置換基により置換される]である。

【0073】

(65) R^4 は、(1-4C)アルキルである。

(66) R^4 は、-OR⁵により置換される(1-4C)アルキルである。 40

(67) R^4 は、HET-2により置換される(1-4C)アルキルである。

【0074】

(68) R^4 は、(3-6C)シクロアルキル、特にシクロプロピルである。

(69) R^4 は、 R^7 より選択される基により置換される(3-6C)シクロアルキルである。

【0075】

(70) R^4 は、-OR⁵及び(1-4C)アルキルより選択される基により置換される(3-6C)シクロアルキルである。

(71) R^4 は、HET-2である。

【0076】

(7 2) R^4 は、水素、(1 - 4 C) アルキル、及び - O R^5 で置換される (1 - 4 C) アルキルより選択される。

(7 3) H E T - 2 は、無置換である。

【 0 0 7 7 】

(7 4) H E T - 2 は、(1 - 4 C) アルキル、ヒドロキシ、及び (1 - 4 C) アルコキシより独立して選択される 1 又は 2 の置換基で置換される。

(7 5) H E T - 2 は、全部飽和の環系である。

【 0 0 7 8 】

(7 6) H E T - 2 は、全部不飽和の環系である。

(7 7) H E T - 2 は、アゼチジニル、モルホリノ、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、3 - オキソピペラジニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリドニル、2 , 5 - ジオキソピロリジニル、1 , 1 - ジオキソテトラヒドロチエニル、2 - オキサゾリジノニル、2 - オキソテトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、1 , 1 - ジオキソチオモルホリノ、1 , 3 - ジオキソラニル、2 - オキソイミダゾリジニル、2 , 4 - ジオキソイミダゾリジニル、ピラニル、及び 4 - ピリドニルより選択される。

10

【 0 0 7 9 】

(7 8) H E T - 2 は、アゼチジニル、モルホリノ、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、チオモルホリニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルより選択される。

20

【 0 0 8 0 】

(7 9) H E T - 2 は、フリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、1 , 2 , 4 - トリアゾリル、及び 1 , 2 , 3 - トリアゾリルより選択される。

【 0 0 8 1 】

(8 0) H E T - 2 は、フリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、イミダゾリル、ピリミジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、3 - オキソピペラジニル、ピロリジニル、ピロリドニル、2 - オキサゾリジノニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、1 , 1 - ジオキソテトラヒドロチエニル、及び 2 - オキソイミダゾリジニルより選択される。

30

【 0 0 8 2 】

(8 1) H E T - 2 は、モルホリノ、フリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、3 - オキソピペラジニル、ピロリジニル、2 - ピロリドニル、2 - オキサゾリジノニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、1 , 1 - ジオキソテトラヒドロチエニル、及び 2 - オキソイミダゾリジニルより選択される。

【 0 0 8 3 】

(8 2) H E T - 2 は、モルホリノ、フリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、3 - オキソピペラジニル、ピロリジニル、2 - ピロリドニル、テトラヒドロピラニル、1 , 1 - ジオキソテトラヒドロチエニル、及び 2 - オキソイミダゾリジニルより選択される。

40

【 0 0 8 4 】

(8 3) R^5 は、水素である。

(8 4) R^5 は、(1 - 4) アルキル、好ましくはメチルである。

(8 5) R^5 は、水素又はメチルである。

【 0 0 8 5 】

(8 6) R^7 は、- O R^5 、(1 - 4 C) アルキル、- C (O) (1 - 4 C) アルキル、- C (O) N R^4 R^5 、(1 - 4 C) アルコキシ (1 - 4 C) アルキル、及びヒドロキ

50

シ (1 - 4 C) アルキルより選択される。

【 0 0 8 6 】

(8 7) R^7 は、 $-OR^5$ 、(1 - 4 C) アルキル、 $-C(O)(1-4C)$ アルキル、 $-C(O)NR^4R^5$ 、及びヒドロキシ (1 - 4 C) アルキルより選択される。

(8 8) R^7 は、ヒドロキシ、メトキシ、 $-COMe$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONMe_2$ 、及びヒドロキシメチルより選択される。

【 0 0 8 7 】

(8 9) R^7 は、(1 - 4 C) アルキル、ヒドロキシ、及び (1 - 4 C) アルコキシより選択される。

(9 0) R^7 は、メチル、エチル、メトキシ、及びヒドロキシより選択される。

10

【 0 0 8 8 】

(9 1) R^7 は、メチルである。

(9 2) R^8 は、メチル、ヒドロキシ、メトキシ、 $-COMe$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONMe_2$ 、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、 $-NHMe$ 、及び $-NMe_2$ より選択される。

【 0 0 8 9 】

(9 3) R^8 は、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、及びアゼチジニルより選択される。

(9 4) R^8 は、メチル、 $-COMe$ 、 $-CONH_2$ 、ヒドロキシエチル、及びヒドロキシより選択される。

20

【 0 0 9 0 】

(9 5) R^8 は、メチルである。

(9 6) HET - 3 は、全部飽和の環である。

(9 7) HET - 3 は、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、及びアゼチジニルより選択される。

【 0 0 9 1 】

(9 8) R^4 と R^5 は、それらが付く窒素と一緒に、HET - 3 により定義される環を形成する。

(9 9) HET - 3 は、ピロリジニル及びアゼチジニルより選択される。

【 0 0 9 2 】

30

(1 0 0) HET - 3 は、アゼチジニルである。

(1 0 1) HET - 3 は、上記に定義される、4、5又は6員の飽和又は一部不飽和の複素環式環である。

【 0 0 9 3 】

(1 0 2) HET - 3 は、上記に定義される、7員の飽和又は一部不飽和の複素環式環である。

(1 0 3) HET - 3 は、上記に定義される、6 ~ 10 員の二環式飽和又は一部不飽和の複素環式環である。

【 0 0 9 4 】

(1 0 4) HET - 3 は、7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 7 - イルである。

40

(1 0 5) HET - 3 は、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、及び7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 7 - イルより選択される。

【 0 0 9 5 】

(1 0 6) HET - 3 は、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、及び7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 7 - イルより選択される。

本発明のさらなる特徴によれば、本発明の化合物の以下の好ましい群が提供される。

【 0 0 9 6 】

本発明のさらなる側面において、式 (I) [式中 :

R^1 は、メチルであり ;

50

R^2 は、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-S(O)_pR^4$ 、及び HET - 2 より選択され；

HET - 1 は、窒素原子を 2 位に含み、そして O、N、及び S より独立して選択される 1、2 又は 3 のさらなる環ヘテロ原子を含有していてもよい、5 若しくは 6 員の C 連結ヘテロアリール環であり；該環は、利用可能な炭素原子上で、又は環窒素原子上で、それによりそれが四級化しなければ、 R^6 より独立して選択される 1 又は 2 の置換基で置換されていてもよく；

HET - 2 は、O、N、及び S より独立して選択される 1、2、3 又は 4 のヘテロ原子を含有する、5 若しくは 6 員の C 又は N 連結ヘテロシクリル環であり、ここで $-CH_2-$ 基は、 $-C(O)-$ により置換されていてもよく、そしてここで複素環式環中のイオウ原子は、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ 基へ酸化されていてもよく、該環は、利用可能な炭素又は窒素原子上で、 R^7 より独立して選択される 1 又は 2 の置換基により置換されていてもよく；

10

R^3 は、ハロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メチル、メトキシ、及びシアノより選択され；

R^4 は、水素、(1 - 4 C) アルキル [$-OR^5$ により置換されていてもよい]、及び HET - 2 より選択され；

R^5 は、水素又は (1 - 4 C) アルキルであり；

又は、 R^4 と R^5 は、それらが付く窒素原子と一緒に、HET - 3 により定義される 4 ~ 6 員ヘテロシクリル環系を形成してよく；

20

R^6 は、(1 - 4 C) アルキル、ハロ、ヒドロキシ (1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルコキシ (1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルキル $S(O)_p$ (1 - 4 C) アルキル、アミノ (1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルキルアミノ (1 - 4 C) アルキル、ジ (1 - 4 C) アルキルアミノ (1 - 4 C) アルキル、及び HET - 4 より独立して選択され；

R^7 は、 $-OR^5$ 及び (1 - 4 C) アルキルより選択され；

HET - 3 は、O、N 及び S より独立して選択される 1 又は 2 のさらなるヘテロ原子を (連結 N 原子に加えて) 含有していてもよい、N 連結、4 ~ 6 員の飽和又は一部不飽和のヘテロシクリル環であり、ここで $-CH_2-$ 基は、 $-C(O)-$ により置換されていてもよく、そしてここで該環中のイオウ原子は、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ 基へ酸化されていてもよく、該環は、利用可能な炭素又は窒素原子上で、 R^8 より独立して選択される 1 又は 2 の置換基により置換されていてもよく；

30

R^8 は、 $-OR^5$ 及び (1 - 4 C) アルキルより選択され；

HET - 4 は、O、N 及び S より独立して選択される 1、2 又は 3 の環ヘテロ原子を含有する、5 若しくは 6 員の C 又は N 連結の無置換ヘテロアリール環であり；

p は、(それぞれの出現で独立して) 0、1 又は 2 であり；

m は、0 又は 1 であり；

n は、0、1 又は 2 であり；

但し、m が 0 である場合、n は、1 又は 2 である] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

40

【0097】

本発明のさらなる側面において、式 (I) [式中：

R^1 は、メチルであり；

R^2 は、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-S(O)_pR^4$ 、及び HET - 2 より選択され；

HET - 1 は、窒素原子を 2 位に含み、そして O、N、及び S より独立して選択される 1、2 又は 3 のさらなる環ヘテロ原子を含有していてもよい、5 若しくは 6 員の C 連結ヘテロアリール環であり；該環は、利用可能な炭素原子上で、又は環窒素原子上で、それによりそれが四級化しなければ、 R^6 より独立して選択される 1 又は 2 の置換基で置換されていてもよく；

50

H E T - 2 は、O、N、及びSより独立して選択される1、2、3又は4のヘテロ原子を含有する、5若しくは6員のC又はN連結ヘテロシクリル環であり、ここで - C H₂ - 基は、- C (O) - により置換されていてもよく、そしてここで複素環式環中のイオウ原子は、S (O) 又は S (O)₂ 基へ酸化されていてもよく、該環は、利用可能な炭素又は窒素原子上で、R⁷ より独立して選択される1又は2の置換基により置換されていてもよく；

R³ は、ハロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メチル、メトキシ、及びシアノより選択され；

R⁴ は、水素、(1 - 4 C) アルキル [- O R⁵ により置換されていてもよい]、及び H E T - 2 より選択され；

R⁵ は、水素又は(1 - 4 C) アルキルであり；

又は、R⁴ と R⁵ は、それらが付く窒素原子と一緒に、H E T - 3 により定義される4 ~ 6員ヘテロシクリル環系を形成してよく；

R⁶ は、(1 - 4 C) アルキル、ハロ、ヒドロキシ(1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルコキシ(1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルキル S (O)_p (1 - 4 C) アルキル、アミノ(1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルキルアミノ(1 - 4 C) アルキル、ジ(1 - 4 C) アルキルアミノ(1 - 4 C) アルキル、及び H E T - 4 より独立して選択され；

R⁷ は、- O R⁵ 及び(1 - 4 C) アルキルより選択され；

H E T - 3 は、O、N及びSより独立して選択される1又は2のさらなるヘテロ原子を(連結N原子に加えて)含有していてもよい、N連結、4 ~ 6員の飽和又は一部不飽和のヘテロシクリル環であり、ここで - C H₂ - 基は、- C (O) - により置換されていてもよく、そしてここで該環中のイオウ原子は、S (O) 又は S (O)₂ 基へ酸化されていてもよく、該環は、利用可能な炭素又は窒素原子上で、R⁸ より独立して選択される1又は2の置換基により置換されていてもよい；又は

H E T - 3 は、O、S及びNより独立して選択される1のさらなるヘテロ原子を(連結N原子に加えて)含有していてもよい、N連結、7員の飽和又は一部不飽和のヘテロシクリル環であり、ここで - C H₂ - 基は、- C (O) - 基により置換されていてもよく、そしてここで該環中のイオウ原子は、S (O) 又は S (O)₂ 基へ酸化されていてもよく、該環は、利用可能な炭素又は窒素原子上で、R⁸ より独立して選択される1又は2の置換基により置換されていてもよい；又は

H E T - 3 は、1のさらなる窒素原子を(連結N原子に加えて)含有していてもよい、6 ~ 10員、二環式の飽和又は一部不飽和のヘテロシクリル環であり、ここで - C H₂ - 基は、- C (O) - により置換されていてもよく；該環は、利用可能な炭素又は窒素原子上で、R³ より選択される1の置換基により置換されていてもよい；

R⁸ は、- O R⁵ 及び(1 - 4 C) アルキルより選択され；

R⁸ は、- O R⁵ 及び(1 - 4 C) アルキルより選択され；

H E T - 4 は、O、N及びSより独立して選択される1、2又は3の環ヘテロ原子を含有する、5若しくは6員のC又はN連結の無置換ヘテロアリール環であり；

p は、(それぞれの出現で独立して) 0、1又は2であり；

m は、0又は1であり；

n は、0、1又は2であり；

但し、mが0である場合、nは、1又は2である]の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0098】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式(I) [式中：

R¹ は、メチルであり；

R² は、- C (O) N R⁴ R⁵、- S O₂ N R⁴ R⁵、- S (O)_p R⁴、及び H E T - 2 より選択され；

H E T - 1 は、窒素原子を2位に含み、そしてO、N、及びSより独立して選択される

10

20

30

40

50

1又は2のさらなる環ヘテロ原子を含有していてもよい、5若しくは6員のC連結ヘテロアリール環であり；該環は、利用可能な炭素原子上で、又は環窒素原子上で、それによりそれが四級化しなければ、 R^6 より独立して選択される1又は2の置換基で置換されていてもよく；

HET-2は、O、N、及びSより独立して選択される1、2、3又は4のヘテロ原子を含有する、4、5又は6員のC又はN連結ヘテロシクリル環であり、ここで $-CH_2-$ 基は、 $-C(O)-$ により置換されていてもよく、そしてここで複素環式環中のイオウ原子は、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ 基へ酸化されていてもよく、該環は、利用可能な炭素又は窒素原子上で、 R^7 より独立して選択される1又は2の置換基により置換されていてもよく；

10

R^3 は、ハロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メチル、メトキシ、及びシアノより選択され；

R^4 は、(1-4C)アルキル[HET-2、 $-SO_2R^5$ 、(3-6C)シクロアルキル(R^7 より選択される1の基で置換されていてもよい)、及び $-C(O)NR^5R^5$ より独立して選択される1又は2の置換基により置換されていてもよい]より選択され；

R^5 は、水素又は(1-4C)アルキルであり；

又は、 R^4 と R^5 は、それらが付く窒素原子と一緒に、HET-3により定義される4~6員ヘテロシクリル環系を形成してよく；

R^6 は、(1-4C)アルキル、ハロ、ヒドロキシ(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、(1-4C)アルキル $S(O)_p$ (1-4C)アルキル、アミノ(1-4C)アルキル、(1-4C)アルキルアミノ(1-4C)アルキル、ジ(1-4C)アルキルアミノ(1-4C)アルキル、及びHET-4より独立して選択され；

20

R^7 は、 $-C(O)(1-4C)$ アルキル、 $-C(O)NR^4R^5$ 、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、ヒドロキシ(1-4C)アルキル、及び $-S(O)_pR^5$ より選択され；

HET-3は、O、N及びSより独立して選択される1又は2のさらなるヘテロ原子を(連結N原子に加えて)含有していてもよい、N連結、4~6員の飽和又は一部不飽和のヘテロシクリル環であり、ここで $-CH_2-$ 基は、 $-C(O)-$ により置換されていてもよく、そしてここで該環中のイオウ原子は、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ 基へ酸化されていてもよく、該環は、利用可能な炭素又は窒素原子上で、 R^8 より独立して選択される1又は2の置換基により置換されていてもよく；

30

R^8 は、 $-C(O)(1-4C)$ アルキル、 $-C(O)NR^4R^5$ 、(1-4C)アルキルアミノ、ジ(1-4C)アルキルアミノ、HET-3(ここで、前記環は、無置換である)、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、ヒドロキシ(1-4C)アルキル、及び $-S(O)_pR^5$ より選択され；

HET-4は、O、N及びSより独立して選択される1、2又は3の環ヘテロ原子を含有する、5若しくは6員のC又はN連結の無置換ヘテロアリール環であり；

pは、(それぞれの出現で独立して)0、1又は2であり；

mは、0又は1であり；

40

nは、0、1又は2であり；

但し、mが0である場合、nは、1又は2である]の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0099】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式(I)[式中：

R^1 は、メチルであり；

R^2 は、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-S(O)_pR^4$ 、及びHET-2より選択され；

HET-1は、窒素原子を2位に含み、そしてO、N、及びSより独立して選択される1又は2のさらなる環ヘテロ原子を含有していてもよい、5若しくは6員のC連結ヘテロ

50

アリール環であり；該環は、利用可能な炭素原子上で、又はそれによりそれが四級化しなければ環窒素原子上で、 R^6 より独立して選択される 1 又は 2 の置換基で置換されていてもよく；

HET-2 は、O、N、及び S より独立して選択される 1、2、3 又は 4 のヘテロ原子を含有する、4、5 又は 6 員の C 又は N 連結ヘテロシクリル環であり、ここで $-CH_2-$ 基は、 $-C(O)-$ により置換されていてもよく、そしてここで複素環式環中のイオウ原子は、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ 基へ酸化されていてもよく、該環は、利用可能な炭素又は窒素原子上で、 R^7 より独立して選択される 1 又は 2 の置換基により置換されていてもよく；

R^3 は、ハロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メチル、メトキシ、及びシアノより選択され； 10

R^4 は、(1-4C) アルキル [HET-2、 $-SO_2R^5$ 、(3-6C) シクロアルキル (R^7 より選択される 1 の基で置換されていてもよい)、及び $-C(O)NR^5R^5$ より独立して選択される 1 又は 2 の置換基により置換されていてもよい] より選択され；

R^5 は、水素又は (1-4C) アルキルであり；

又は、 R^4 と R^5 は、それらが付く窒素原子と一緒に、HET-3 により定義される 4 ~ 6 員ヘテロシクリル環系を形成してよく；

R^6 は、(1-4C) アルキル、ハロ、ヒドロキシ (1-4C) アルキル、(1-4C) アルコキシ (1-4C) アルキル、(1-4C) アルキル $S(O)_p$ (1-4C) アルキル、アミノ (1-4C) アルキル、(1-4C) アルキルアミノ (1-4C) アルキル、ジ (1-4C) アルキルアミノ (1-4C) アルキル、及び HET-4 より独立して選択され； 20

R^7 は、 $-C(O)(1-4C)$ アルキル、 $-C(O)NR^4R^5$ 、(1-4C) アルコキシ (1-4C) アルキル、ヒドロキシ (1-4C) アルキル、及び $-S(O)_pR^5$ より選択され；

HET-3 は、O、N 及び S より独立して選択される 1 又は 2 のさらなるヘテロ原子を (連結 N 原子に加えて) 含有していてもよい、N 連結、4 ~ 6 員の飽和又は一部不飽和のヘテロシクリル環であり、ここで $-CH_2-$ 基は、 $-C(O)-$ により置換されていてもよく、そしてここで該環中のイオウ原子は、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ 基へ酸化されていてもよく、該環は、利用可能な炭素又は窒素原子上で、 R^8 より独立して選択される 1 又は 2 の置換基により置換されていてもよい；又は 30

HET-3 は、O、S 及び N より独立して選択される 1 のさらなるヘテロ原子を (連結 N 原子に加えて) 含有していてもよい、N 連結、7 員の飽和又は一部不飽和のヘテロシクリル環であり、ここで $-CH_2-$ 基は、 $-C(O)-$ 基により置換されていてもよく、そしてここで該環中のイオウ原子は、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ 基へ酸化されていてもよく、該環は、利用可能な炭素又は窒素原子上で、 R^8 より独立して選択される 1 又は 2 の置換基により置換されていてもよい；又は

HET-3 は、1 のさらなる窒素原子を (連結 N 原子に加えて) 含有していてもよい、6 ~ 10 員、二環式の飽和又は一部不飽和のヘテロシクリル環であり、ここで $-CH_2-$ 基は、 $-C(O)-$ により置換されていてもよく；該環は、利用可能な炭素又は窒素原子上で、 R^3 より選択される 1 の置換基により置換されていてもよい； 40

R^8 は、 $-OR^5$ 及び (1-4C) アルキルより選択され；

R^8 は、 $-C(O)(1-4C)$ アルキル、 $-C(O)NR^4R^5$ 、(1-4C) アルキルアミノ、ジ (1-4C) アルキルアミノ、HET-3 (ここで、前記環は、無置換である)、(1-4C) アルコキシ (1-4C) アルキル、ヒドロキシ (1-4C) アルキル、及び $-S(O)_pR^5$ より選択され；

HET-4 は、O、N 及び S より独立して選択される 1、2 又は 3 の環ヘテロ原子を含有する、5 若しくは 6 員の C 又は N 連結の無置換ヘテロアリール環であり；

p は、(それぞれの出現で独立して) 0、1 又は 2 であり；

m は、0 又は 1 であり；

n は、0、1 又は 2 であり；

但し、m が 0 である場合、n は、1 又は 2 である] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0100】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中：

R¹ は、メチルであり；

m は、1 であり、n は、0 又は 1 であり；

HET-1 は、5 若しくは 6 員ヘテロアリール環であり；

R² は、-CONR⁴R⁵ 又は -SO₂NR⁴R⁵ であり；

R³ は、ハロ又はトリフルオロメチルであり；R⁴ は、(1-4C) アルキル [HET-2、-OR⁵、-SO₂R⁵、(3-6C) シクロアルキル (R⁷ より選択される 1 の基で置換されていてもよい)、及び -C(O)NR⁵R⁵ より独立して選択される 1 又は 2 の置換基により置換されていてもよい] であり；

R⁵ は、水素又はメチルであり；

HET-2 は、O、N 及び S より独立して選択される 1 又は 2 のヘテロ原子を含有する、上記に定義される 5 若しくは 6 員ヘテロシクリル環であり；そして

R⁷ は、-OR⁵ 及び (1-4C) アルキルより選択される] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0101】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中：

R¹ は、メチルであり；

m は、1 であり、n は、0 又は 1 であり；

HET-1 は、5 若しくは 6 員ヘテロアリール環であり；

R² は、-CONR⁴R⁵ 又は -SO₂NR⁴R⁵ であり；

R³ は、ハロ又はトリフルオロメチルであり；

R⁴ は、(1-4C) アルキル [HET-2、-OR⁵、-SO₂R⁵、(3-6C) シクロアルキル (R⁷ より選択される 1 の基で置換されていてもよい)、及び -C(O)NR⁵R⁵ より独立して選択される 1 又は 2 の置換基により置換されていてもよい] であり；

R⁵ は、水素又はメチルであり；

R⁶ は、メチル、エチル、プロモ、クロロ、フルオロ、アミノメチル、N-メチルアミノメチル、及びジメチルアミノメチルより選択され；

HET-2 は、O、N 及び S より独立して選択される 1 又は 2 のヘテロ原子を含有する、上記に定義される 5 若しくは 6 員ヘテロシクリル環であり；そして

R⁷ は、-OR⁵ 及び (1-4C) アルキルより選択される] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0102】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中：

R¹ は、メチルであり；

m は、1 であり、n は、0 又は 1 であり；

HET-1 は、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、及びオキサジアゾリルより選択され；

R² は、-CONR⁴R⁵ 又は -SO₂NR⁴R⁵ であり；

R³ は、ハロ又はトリフルオロメチルであり；

R⁴ は、(1-4C) アルキル [HET-2、-OR⁵、-SO₂R⁵、(3-6C) シクロアルキル、及び -C(O)NR⁵R⁵ より独立して選択される 1 又は 2 の置換基により置換されていてもよい] であり；

R⁵ は、水素又はメチルであり；

R⁶ は、メチル、エチル、プロモ、クロロ、フルオロ、アミノメチル、N-メチルアミノメチル、及びジメチルアミノメチルより選択され；

H E T - 2 は、アゼチジニル、モルホリノ、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、3 - オキシピペラジニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリドニル、2, 5 - ジオキシピロリジニル、1, 1 - ジオキソテトラヒドロチエニル、2 - オキサゾリジニル、2 - オキソテトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、1, 1 - ジオキソチオモルホリノ、1, 3 - ジオキソラニル、2 - オキソイミダゾリジニル、2, 4 - ジオキソイミダゾリジニル、ピラニル、及び 4 - ピリドニルより選択され；そして

R^7 は、 $-OR^5$ 及び (1 - 4 C) アルキルより選択される] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0103】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中：

R^1 は、メチルであり；

m は、1 であり、n は、0 又は 1 であり；

H E T - 1 は、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、及びピリミジニルより選択され；

R^2 は、 $-CONR^4R^5$ 又は $-SO_2NR^4R^5$ であり；

R^3 は、ハロ又はトリフルオロメチルであり；

R^4 は、(1 - 4 C) アルキル [H E T - 2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3 - 6 C) シクロアルキル、及び $-C(O)NR^5R^5$ より独立して選択される 1 又は 2 の置換基により置換されていてもよい] であり；

R^5 は、水素又はメチルであり；

R^6 は、メチル、エチル、プロモ、クロロ、フルオロ、アミノメチル、N - メチルアミノメチル、及びジメチルアミノメチルより選択され；

H E T - 2 は、アゼチジニル、モルホリノ、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、3 - オキシピペラジニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリドニル、2, 5 - ジオキシピロリジニル、1, 1 - ジオキソテトラヒドロチエニル、2 - オキサゾリジニル、2 - オキソテトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、1, 1 - ジオキソチオモルホリノ、1, 3 - ジオキソラニル、2 - オキソイミダゾリジニル、2, 4 - ジオキソイミダゾリジニル、ピラニル、及び 4 - ピリドニルより選択され；そして

R^7 は、 $-OR^5$ 及び (1 - 4 C) アルキルより選択される] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0104】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中：

R^1 は、メチルであり；

m は、1 であり、n は、0 又は 1 であり；

H E T - 1 は、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、及びオキサジアゾリルより選択され；

R^2 は、 $-CONR^4R^5$ 又は $-SO_2NR^4R^5$ であり；

R^3 は、ハロ又はトリフルオロメチルであり；

R^4 は、(1 - 4 C) アルキル [H E T - 2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3 - 6 C) シクロアルキル、及び $-C(O)NR^5R^5$ より独立して選択される 1 又は 2 の置換基により置換されていてもよい] であり；

R^5 は、水素又はメチルであり；

R^6 は、メチル、エチル、プロモ、クロロ、フルオロ、アミノメチル、N - メチルアミノメチル、及びジメチルアミノメチルより選択され；

H E T - 2 は、フリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、及び 1, 2, 3 - トリアゾリルより選択され；そして

10

20

30

40

50

R^7 は、 $-OR^5$ 及び (1 - 4 C) アルキルより選択される] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0105】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中 :

R^1 は、メチルであり ;

m は、1 であり、n は、0 又は 1 であり ;

HET - 1 は、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、及びピリミジニルより選択され ;

R^2 は、 $-CONR^4R^5$ 又は $-SO_2NR^4R^5$ であり ;

R^3 は、ハロ又はトリフルオロメチルであり ;

10

R^4 は、(1 - 4 C) アルキル [HET - 2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、(3 - 6 C) シクロアルキル、及び $-C(O)NR^5R^5$ より独立して選択される 1 又は 2 の置換基により置換されていてもよい] であり ;

R^5 は、水素又はメチルであり ;

R^6 は、メチル、エチル、プロモ、クロロ、フルオロ、アミノメチル、N - メチルアミノメチル、及びジメチルアミノメチルより選択され ;

HET - 2 は、フリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、及び 1, 2, 3 - トリアゾリルより選択され ; そして

20

R^7 は、 $-OR^5$ 及び (1 - 4 C) アルキルより選択される] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0106】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中 :

R^1 は、メチルであり ;

m は、1 であり、n は、0 又は 1 であり ;

HET - 1 は、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、及びオキサジアゾリルより選択され ;

R^2 は、 $-CONR^4R^5$ 又は $-SO_2NR^4R^5$ であり ;

R^3 は、ハロ又はトリフルオロメチルであり ;

30

R^4 は、水素、(1 - 4 C) アルキル [$-OR^5$ により置換されていてもよい]、及び HET - 2 より選択され ;

R^5 は、水素又はメチルであり ;

R^6 は、メチル、エチル、プロモ、クロロ、フルオロ、アミノメチル、N - メチルアミノメチル、及びジメチルアミノメチルより選択され ;

HET - 2 は、モルホリノ、フリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、3 - オキソピペラジニル、ピロリジニル、2 - ピロリドニル、テトラヒドロピラニル、1, 1 - ジオキソテトラヒドロチエニル、及び 2 - オキソイミダゾリジニルより選択され ; そして

R^7 は、 $-OR^5$ 及び (1 - 4 C) アルキルより選択される] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

40

【0107】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中 :

R^1 は、メチルであり ;

m は、1 であり、n は、0 又は 1 であり ;

HET - 1 は、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、及びオキサジアゾリルより選択され ;

R^2 は、 $-CONR^4R^5$ 又は $-SO_2NR^4R^5$ であり ;

R^3 は、ハロ又はトリフルオロメチルであり ;

R^4 は、水素、(1 - 4 C) アルキル [$-OR^5$ により置換されていてもよい]、(3

50

- 6 C) シクロアルキル (R^7 より選択される 1 の基で置換されていてもよい)、及び HET - 2 より選択され;

R^5 は、水素又はメチルであり;

R^6 は、メチル、エチル、プロモ、クロロ、フルオロ、アミノメチル、N - メチルアミノメチル、及びジメチルアミノメチルより選択され;

HET - 2 は、モルホリノ、フリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、3 - オキソピペラジニル、ピロリジニル、2 - ピロリドニル、テトラヒドロピラニル、1, 1 - ジオキソテトラヒドロチエニル、及び 2 - オキソイミダゾリジニルより選択され; そして

R^7 は、 $-OR^5$ 及び (1 - 4 C) アルキルより選択される] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

10

【0108】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中:

R^1 は、メチルであり;

m は、1 であり、n は、0 又は 1 であり;

HET - 1 は、ピリジル及びピリダジニルより選択され;

R^2 は、 $-CONR^4R^5$ 又は $-SO_2NR^4R^5$ であり;

R^3 は、ハロ又はトリフルオロメチルであり;

R^4 は、水素、(1 - 4 C) アルキル [$-OR^5$ により置換されていてもよい]、及び HET - 2 より選択され;

20

R^5 は、水素又はメチルであり;

R^6 は、メチル、エチル、プロモ、クロロ、フルオロ、アミノメチル、N - メチルアミノメチル、及びジメチルアミノメチルより選択され;

HET - 2 は、モルホリノ、フリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、3 - オキソピペラジニル、ピロリジニル、2 - ピロリドニル、テトラヒドロピラニル、1, 1 - ジオキソテトラヒドロチエニル、及び 2 - オキソイミダゾリジニルより選択され; そして

R^7 は、 $-OR^5$ 及び (1 - 4 C) アルキルより選択される] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

30

【0109】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中:

R^1 は、メチルであり;

m は、1 であり、n は、0 又は 1 であり;

HET - 1 は、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、及びオキサジアゾリルより選択され;

R^2 は、 $-CONR^4R^5$ 又は $-SO_2NR^4R^5$ であり;

R^3 は、ハロ又はトリフルオロメチルであり;

R^4 は、(1 - 4 C) アルキル [$-OR^5$ により置換されていてもよい] 及び HET - 2 より選択され;

R^5 は、水素又はメチルであり;

40

R^6 は、メチル、エチル、プロモ、クロロ、フルオロ、アミノメチル、N - メチルアミノメチル、及びジメチルアミノメチルより選択され;

HET - 2 は、ピペリジニル、ピペラジニル、3 - オキソピペラジニル、2 - ピロリドニル、2, 5 - ジオキソピロリジニル、2 - オキソテトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、2 - オキソイミダゾリジニル、及び 2, 4 - ジオキソイミダゾリジニルより選択され; そして

R^7 は、(1 - 4 C) アルキルである] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0110】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中:

50

R^1 は、メチルであり；

m は、1 であり、 n は、0 又は 1 であり；

HET-1 は、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、及びオキサジアゾリルより選択され；

R^2 は、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 又は $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ であり；

R^3 は、ハロ又はトリフルオロメチルであり；

R^4 は、(1-4C) アルキル [$-\text{OR}^5$ により置換されていてもよい]、(3-6C) シクロアルキル (R^7 より選択される 1 の基で置換されていてもよい)、及び HET-2 より選択され；

R^5 は、水素又はメチルであり；

10

R^6 は、メチル、エチル、プロモ、クロロ、フルオロ、アミノメチル、N-メチルアミノメチル、及びジメチルアミノメチルより選択され；

HET-2 は、ペリジニル、ペラジニル、3-オキソペラジニル、2-ピロリドニル、2,5-ジオキソピロリジニル、2-オキソテトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、2-オキソイミダゾリジニル、及び 2,4-ジオキソイミダゾリジニルより選択され；そして

R^7 は、(1-4C) アルキルである] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0111】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中：

20

R^1 は、メチルであり；

m は、1 であり、 n は、0 又は 1 であり；

HET-1 は、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、及びオキサジアゾリルより選択され；

R^2 は、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 又は $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ であり；

R^3 は、ハロ又はトリフルオロメチルであり；

R^4 は、(1-4C) アルキル [$-\text{OR}^5$ により置換されていてもよい]、(3-6C) シクロアルキル (R^7 より選択される 1 の基で置換されていてもよい)、及び HET-2 より選択され；

R^5 は、水素又はメチルであり；

30

R^6 は、メチル、エチル、プロモ、クロロ、フルオロ、アミノメチル、N-メチルアミノメチル、及びジメチルアミノメチルより選択され；

HET-2 は、ペリジニル又はペラジニルであり；そして

R^7 は、(1-4C) アルキルである] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0112】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中：

R^1 は、メチルであり；

m は、1 であり、 n は、0 であり；

HET-1 は、チアゾリル、チアジアゾリル、及びピラゾリルより選択され；

40

R^2 は、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ であり；

R^4 は、メチルで置換されていてもよいペリジニルであり；

R^5 は、水素又はメチルであり；

R^6 は、メチルである] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0113】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中：

R^1 は、メチルであり；

m は、1 であり、 n は、0 又は 1 であり；

HET-1 は、ピリジル及びピリダジニルより選択され；

50

R^2 は、 $-CONR^4R^5$ 又は $-SO_2NR^4R^5$ であり；

R^3 は、ハロ又はトリフルオロメチルであり；

R^4 は、(1 - 4C) アルキル [$-OR^5$ により置換されていてもよい]、(3 - 6C) シクロアルキル (R^7 より選択される 1 の基で置換されていてもよい)、及び HET - 2 より選択され；

R^5 は、水素又はメチルであり；

R^6 は、メチル、エチル、プロモ、クロロ、フルオロ、アミノメチル、N - メチルアミノメチル、及びジメチルアミノメチルより選択され；

HET - 2 は、ピペリジニル、ピペラジニル、3 - オキソピペラジニル、2 - ピロリドニル、2, 5 - ジオキソピロリジニル、2 - オキサゾリジノニル、2 - オキソテトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、2 - オキソイミダゾリジニル、及び 2, 4 - ジオキソイミダゾリジニルより選択され；そして

R^7 は、(1 - 4C) アルキルである] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0114】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中：

R^1 は、メチルであり；

m は、1 であり、n は、0 又は 1 であり；

HET - 1 は、ピリジル及びピリダジニルより選択され；

R^2 は、 $-CONR^4R^5$ 又は $-SO_2NR^4R^5$ であり；

R^3 は、ハロ又はトリフルオロメチルであり；

R^4 は、(1 - 4C) アルキル [$-OR^5$ により置換されていてもよい] 及び HET - 2 より選択され；

R^5 は、水素又はメチルであり；

R^6 は、メチル、エチル、プロモ、クロロ、フルオロ、アミノメチル、N - メチルアミノメチル、及びジメチルアミノメチルより選択され；

HET - 2 は、ピペリジニル又はピペラジニルであり；そして

R^7 は、(1 - 4C) アルキルである] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0115】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中：

R^1 は、メチルであり；

m は、1 であり、n は、0 又は 1 であり；

HET - 1 は、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、及びオキサジアゾリルより選択され；

R^2 は、 $-CONR^4R^5$ 又は $-SO_2NR^4R^5$ であり；

R^3 は、ハロ又はトリフルオロメチルであり；

R^4 と R^5 は、それらが付く窒素原子と一緒に、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル又はアゼチジニル環を形成し、該環は、炭素又は窒素原子上で、(1 - 4C) アルキルにより置換されていてもよく；

R^6 は、メチル、エチル、プロモ、クロロ、フルオロ、アミノメチル、N - メチルアミノメチル、及びジメチルアミノメチルより選択される] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0116】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中：

R^1 は、メチルであり；

m は、1 であり、n は、0 又は 1 であり；

HET - 1 は、ピリジル及びピリダジニルより選択され；

R^2 は、 $-CONR^4R^5$ 又は $-SO_2NR^4R^5$ であり；

R^3 は、ハロ又はトリフルオロメチルであり；

R^4 と R^5 は、それらが付く窒素原子と一緒に、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル又はアゼチジニル環を形成し、該環は、炭素又は窒素原子上で、(1 - 4 C) アルキルにより置換されていてもよく；

R^6 は、メチル、エチル、プロモ、クロロ、フルオロ、アミノメチル、N - メチルアミノメチル、及びジメチルアミノメチルより選択される] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0117】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中：

R^1 は、メチルであり；

m は、1 であり、n は、0 又は 1 であり；

10

HET - 1 は、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、及びオキサジアゾリルより選択され；

R^2 は、-CONR⁴R⁵ 又は -SO₂NR⁴R⁵ であり；

R^3 は、ハロ又はトリフルオロメチルであり；

R^4 と R^5 は、それらが付く窒素原子と一緒に、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル又はアゼチジニル環を形成し、該環は、炭素又は窒素原子上で、 R^8 により置換されていてもよく；

R^6 は、メチル、エチル、プロモ、クロロ、フルオロ、アミノメチル、N - メチルアミノメチル、及びジメチルアミノメチルより選択され；そして

R^8 は、ヒドロキシ、(1 - 4 C) アルコキシ、及び (1 - 4 C) アルキルより選択される] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

20

【0118】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中：

R^1 は、メチルであり；

m は、1 であり、n は、0 又は 1 であり；

HET - 1 は、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、及びオキサジアゾリルより選択され；

R^2 は、-CONR⁴R⁵ 又は -SO₂NR⁴R⁵ であり；

R^3 は、ハロ又はトリフルオロメチルであり；

R^4 と R^5 は、それらが付く窒素原子と一緒に、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル又はアゼチジニル環を形成し、該環は、炭素又は窒素原子上で、 R^8 により置換されていてもよく；

30

R^6 は、メチル、エチル、プロモ、クロロ、フルオロ、アミノメチル、N - メチルアミノメチル、及びジメチルアミノメチルより選択され；そして

R^8 は、ピロリジン又はピペリジンである] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0119】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中：

R^1 は、メチルであり；

m は、1 であり、n は、0 であり；

40

HET - 1 は、チアゾリル、チアジアゾリル、及びピラゾリルより選択され；

R^2 は、-CONR⁴R⁵ であり；

R^4 と R^5 は、それらが付く窒素と一緒に、ピペリジニル、又はピペラジニル環を形成し、該環は、炭素又は窒素原子上で、(1 - 4 C) アルキルによるか又はピロリジニル環により置換されていてもよく；

R^6 は、メチル、エチル、プロモ、クロロ、フルオロ、アミノメチル、N - メチルアミノメチル、及びジメチルアミノメチルより選択される] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0120】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中：

50

R^1 は、メチルであり；

m は、1 であり、 n は、0 であり；

HET-1 は、チアゾリル、チアジアゾリル、及びピラゾリルより選択され；

R^2 は、 $-\text{CONR}^4 R^5$ であり；

R^4 と R^5 は、それらが付く窒素と一緒に、アゼチジニル環を形成し、該環は、炭素原子上でヒドロキシにより置換されていてもよく；

R^6 は、メチル、エチル、プロモ、クロロ、フルオロ、ヒドロキシメチル、アミノメチル、N-メチルアミノメチル、及びジメチルアミノメチルより選択される]の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0121】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式(I) [式中：

R^1 は、メチルであり；

m は、1 であり、 n は、0 であり；

HET-1 は、チアゾリル、チアジアゾリル、及びピラゾリルより選択され；

R^2 は、 $-\text{CONR}^4 R^5$ であり；

R^4 と R^5 は、それらが付く窒素と一緒に、7員環：HET-3を形成し、該環は、炭素又は窒素原子上でメチルにより置換されていてもよく；

R^6 は、メチル、エチル、プロモ、クロロ、フルオロ、ヒドロキシメチル、アミノメチル、N-メチルアミノメチル、及びジメチルアミノメチルより選択される]の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0122】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式(I) [式中：

R^1 は、メチルであり；

m は、1 であり、 n は、0 であり；

HET-1 は、チアゾリル、チアジアゾリル、及びピラゾリルより選択され；

R^2 は、 $-\text{CONR}^4 R^5$ であり；

R^4 と R^5 は、それらが付く窒素と一緒に、6～10員の二環式複素環式環：HET-3を形成し；

R^6 は、メチル、エチル、プロモ、クロロ、フルオロ、ヒドロキシメチル、アミノメチル、N-メチルアミノメチル、及びジメチルアミノメチルより選択される]の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0123】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式(I) [式中：

R^1 は、メチルであり；

m は、1 であり、 n は、0 又は1 であり；

HET-1 は、5 若しくは6員ヘテロアリアル環であり；

R^2 は、 $-\text{S}(\text{O})_p R^4$ であり；

p は、1 又は2 であり；

R^3 は、ハロ又はトリフルオロメチルであり；

R^4 は、(1-4C)アルキル[HET-2、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SO}_2 R^5$ 、(3-6C)シクロアルキル(R^7 より選択される1の基で置換されていてもよい)、及び $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5 R^5$ より独立して選択される1又は2の置換基により置換される]であり；

R^5 は、水素又はメチルであり；

HET-2 は、O、N及びSより独立して選択される1又は2のヘテロ原子を含有する、上記に定義される5 若しくは6員ヘテロシクリル環であり；そして

R^7 は、 $-\text{OR}^5$ 及び(1-4C)アルキルより選択される]の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0124】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式(I) [式中：

R^1 は、メチルであり；

10

20

30

40

50

m は、1 であり、n は、0 又は 1 であり；

H E T - 1 は、5 若しくは 6 員ヘテロアリール環であり；

R^2 は、 $-S(O)_p R^4$ であり；

p は、1 又は 2 であり；

R^3 は、ハロ又はトリフルオロメチルであり；

R^4 は、(1 - 4 C) アルキル [H E T - 2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2 R^5$ 、(3 - 6 C)

シクロアルキル (R^7 より選択される 1 の基で置換されていてもよい)、及び $-C(O)NR^5 R^5$ より独立して選択される 1 又は 2 の置換基により置換される] であり；

R^5 は、水素又はメチルであり；

R^6 は、メチル、エチル、ブromo、クロロ、フルオロ、アミノメチル、N - メチルアミノメチル、及びジメチルアミノメチルより選択され； 10

H E T - 2 は、O、N 及び S より独立して選択される 1 又は 2 のヘテロ原子を含有する、上記に定義される 5 若しくは 6 員ヘテロシクリル環であり；そして

R^7 は、 $-OR^5$ 及び (1 - 4 C) アルキルより選択される] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0125】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中：

R^1 は、メチルであり；

m は、1 であり、n は、0 又は 1 であり；

H E T - 1 は、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、及びオキサジアゾリルより選択され； 20

R^2 は、 $-S(O)_p R^4$ であり；

p は、1 又は 2 であり；

R^3 は、ハロ又はトリフルオロメチルであり；

R^4 は、(1 - 4 C) アルキル [H E T - 2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2 R^5$ 、(3 - 6 C)

シクロアルキル、及び $-C(O)NR^5 R^5$ より独立して選択される 1 又は 2 の置換基により置換される] であり；

R^5 は、水素又はメチルであり；

R^6 は、メチル、エチル、ブromo、クロロ、フルオロ、アミノメチル、N - メチルアミノメチル、及びジメチルアミノメチルより選択され； 30

H E T - 2 は、アゼチジニル、モルホリノ、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、3 - オキソピペラジニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリドニル、2, 5 - ジオキソピロリジニル、1, 1 - ジオキソテトラヒドロチエニル、2 - オキサゾリジニル、2 - オキソテトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、1, 1 - ジオキソチオモルホリノ、1, 3 - ジオキソラニル、2 - オキソイミダゾリジニル、2, 4 - ジオキソイミダゾリジニル、ピラニル、及び 4 - ピリドニルより選択され；そして

R^7 は、 $-OR^5$ 及び (1 - 4 C) アルキルより選択される] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0126】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中：

R^1 は、メチルであり；

m は、1 であり、n は、0 又は 1 であり；

H E T - 1 は、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、及びオキサジアゾリルより選択され；

R^2 は、 $-S(O)_p R^4$ であり；

p は、1 又は 2 であり；

R^3 は、ハロ又はトリフルオロメチルであり；

R^4 は、水素、(1 - 4 C) アルキル [$-OR^5$ により置換されていてもよい]、及び H E T - 2 より選択され； 40

R^5 は、水素又はメチルであり；

R^6 は、メチル、エチル、ブロモ、クロロ、フルオロ、アミノメチル、N - メチルアミノメチル、及びジメチルアミノメチルより選択され；

HET - 2 は、フリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、及び1, 2, 3 - トリアゾリルより選択され；そして

R^7 は、 $-OR^5$ 及び(1 - 4C)アルキルより選択される]の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0127】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式(I) [式中：

R^1 は、メチルであり；

mは、1であり、nは、0又は1であり；

HET - 1 は、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、及びオキサジアゾリルより選択され；

R^2 は、 $-S(O)_p R^4$ であり；

pは、1又は2であり；

R^3 は、ハロ又はトリフルオロメチルであり；

R^4 は、水素、(1 - 4C)アルキル [$-OR^5$ により置換されていてもよい]、(3 - 6C)シクロアルキル (R^7 より選択される1の基で置換されていてもよい)、及びHET - 2より選択され；

R^5 は、水素又はメチルであり；

R^6 は、メチル、エチル、ブロモ、クロロ、フルオロ、アミノメチル、N - メチルアミノメチル、及びジメチルアミノメチルより選択され；

HET - 2 は、フリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、及び1, 2, 3 - トリアゾリルより選択され；そして

R^7 は、 $-OR^5$ 及び(1 - 4C)アルキルより選択される]の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0128】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式(I) [式中：

R^1 は、メチルであり；

mは、1であり、nは、0又は1であり；

HET - 1 は、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、及びピリミジニルより選択され；

R^2 は、 $-S(O)_p R^4$ であり；

pは、1又は2であり；

R^3 は、ハロ又はトリフルオロメチルであり；

R^4 は、(1 - 4C)アルキル [HET - 2、 $-OR^5$ 、 $-SO_2 R^5$ 、(3 - 6C)シクロアルキル、及び $-C(O)NR^5 R^5$ より独立して選択される1又は2の置換基により置換される]であり；

R^5 は、水素又はメチルであり；

R^6 は、メチル、エチル、ブロモ、クロロ、フルオロ、アミノメチル、N - メチルアミノメチル、及びジメチルアミノメチルより選択され；

HET - 2 は、アゼチジニル、モルホリノ、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、3 - オキソピペラジニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリドニル、2, 5 - ジオキソピロリジニル、1, 1 - ジオキソテトラヒドロチエニル、2 - オキサゾリジニル、2 - オキソテトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、1, 1 - ジオキソチオモルホリノ、1, 3 - ジオキソラニル、2 - オキソイミダゾリジ

10

20

30

40

50

ニル、2, 4 - ジオキソイミダゾリジニル、ピラニル、及び 4 - ピリドニルより選択され；そして

R^7 は、 $-OR^5$ 及び (1 - 4 C) アルキルより選択される] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0129】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中：

R^1 は、メチルであり；

m は、1 であり、n は、0 又は 1 であり；

HET - 1 は、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、及びピリミジニルより選択され；

R^2 は、 $-S(O)_p R^4$ であり；

p は、1 又は 2 であり；

R^3 は、ハロ又はトリフルオロメチルであり；

R^4 は、水素、(1 - 4 C) アルキル [$-OR^5$ により置換されていてもよい]、及び HET - 2 より選択され；

R^5 は、水素又はメチルであり；

R^6 は、メチル、エチル、ブromo、クロロ、フルオロ、アミノメチル、N - メチルアミノメチル、及びジメチルアミノメチルより選択され；

HET - 2 は、フリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、及び 1, 2, 3 - トリアゾリルより選択され；そして

R^7 は、 $-OR^5$ 及び (1 - 4 C) アルキルより選択される] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0130】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中：

R^1 は、メチルであり；

m は、1 であり、n は、0 又は 1 であり；

HET - 1 は、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、及びピリミジニルより選択され；

R^2 は、 $-S(O)_p R^4$ であり；

p は、1 又は 2 であり；

R^3 は、ハロ又はトリフルオロメチルであり；

R^4 は、水素、(1 - 4 C) アルキル [$-OR^5$ により置換されていてもよい]、(3 - 6 C) シクロアルキル (R^7 より選択される 1 の基で置換されていてもよい)、及び HET - 2 より選択され；

R^5 は、水素又はメチルであり；

R^6 は、メチル、エチル、ブromo、クロロ、フルオロ、アミノメチル、N - メチルアミノメチル、及びジメチルアミノメチルより選択され；

HET - 2 は、フリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、及び 1, 2, 3 - トリアゾリルより選択され；そして

R^7 は、 $-OR^5$ 及び (1 - 4 C) アルキルより選択される] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0131】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中：

R^1 は、メチルであり；

m は、1 であり、n は、0 又は 1 であり；

HET - 1 は、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾ

10

20

30

40

50

リル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、及びオキサジアゾリルより選択され；

R^2 は、 $-S(O)_p R^4$ であり；

p は、1 又は 2 であり；

R^3 は、ハロ又はトリフルオロメチルであり；

R^4 は、 $(1 - 4 C)$ アルキルであり；

R^6 は、メチル、エチル、プロモ、クロロ、フルオロ、アミノメチル、N - メチルアミノメチル、及びジメチルアミノメチルより選択される] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0132】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中：

10

R^1 は、メチルであり；

m は、1 であり、 n は、0 であり；

HET - 1 は、チアゾリル、チアジアゾリル、及びピラゾリルより選択され；

R^2 は、 $-S(O)_p R^4$ であり；

p は、1 又は 2 であり；

R^4 は、 $(1 - 4 C)$ アルキルであり；

R^6 は、メチルである] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0133】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中：

20

m は、1 であり、 n は、0 であり；

HET - 1 は、チアゾリル、チアジアゾリル、及びピラゾリルより選択され；

R^2 は、 $-S(O)_p R^4$ であり；

p は、1 又は 2 であり；

R^4 は、 $(3 - 6 C)$ シクロアルキルであり；

R^6 は、メチルである] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0134】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中：

30

R^1 は、メチルであり；

m は、1 であり、 n は、0 又は 1 であり；

HET - 1 は、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、及びピリミジニルより選択され；

R^2 は、 $-S(O)_p R^4$ であり；

p は、1 又は 2 であり；

R^3 は、ハロ又はトリフルオロメチルであり；

R^4 は、 $(1 - 4 C)$ アルキルであり；

R^6 は、メチル、エチル、プロモ、クロロ、フルオロ、アミノメチル、N - メチルアミノメチル、及びジメチルアミノメチルより選択される] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

40

【0135】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中：

R^1 は、メチルであり；

m は、1 であり、 n は、0 又は 1 であり；

HET - 1 は、5 若しくは 6 員ヘテロアリール環であり；

R^2 は、HET - 2 であり；

R^3 は、ハロ又はトリフルオロメチルであり；

R^5 は、水素又は $(1 - 4 C)$ アルキルであり；

HET - 2 は、O、N 及び S より独立して選択される 1 又は 2 のヘテロ原子を含有する、上記に定義される 5 若しくは 6 員ヘテロシクリル環であり；そして

50

R^7 は、 $-OR^5$ 及び (1 - 4 C) アルキルより選択される] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0136】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中 :

R^1 は、メチルであり ;

m は、1 であり、n は、0 又は 1 であり ;

HET - 1 は、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、及びオキサジアゾリルより選択され ;

R^2 は、HET - 2 であり ;

R^3 は、ハロ又はトリフルオロメチルであり ;

R^5 は、水素又はメチルであり ;

HET - 2 は、アゼチジニル、モルホリノ、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、3 - オキソピペラジニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリドニル、2 , 5 - ジオキソピロリジニル、1 , 1 - ジオキソテトラヒドロチエニル、2 - オキサゾリジニル、2 - オキソテトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、1 , 1 - ジオキソチオモルホリノ、1 , 3 - ジオキソラニル、2 - オキソイミダゾリジニル、2 , 4 - ジオキソイミダゾリジニル、ピラニル、及び 4 - ピリドニルより選択され ; そして

R^7 は、 $-OR^5$ 及び (1 - 4 C) アルキルより選択される] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0137】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中 :

R^1 は、メチルであり ;

m は、1 であり、n は、0 又は 1 であり ;

HET - 1 は、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、及びオキサジアゾリルより選択され ;

R^2 は、HET - 2 であり ;

R^3 は、ハロ又はトリフルオロメチルであり ;

R^5 は、水素又はメチルであり ;

HET - 2 は、フリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、1 , 2 , 4 - トリアゾリル、及び 1 , 2 , 3 - トリアゾリルより選択され ; そして

R^7 は、 $-OR^5$ 及び (1 - 4 C) アルキルより選択される] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0138】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中 :

R^1 は、メチルであり ;

m は、1 であり、n は、0 又は 1 であり ;

HET - 1 は、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、及びピリミジニルより選択され ;

R^2 は、HET - 2 であり ;

R^3 は、ハロ又はトリフルオロメチルであり ;

R^5 は、水素又はメチルであり ;

HET - 2 は、アゼチジニル、モルホリノ、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、3 - オキソピペラジニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリドニル、2 , 5 - ジオキソピロリジニル、1 , 1 - ジオキソテトラヒドロチエニル、2 - オキサゾリジニル、2 - オキソテトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、1 , 1 - ジオキソチオモルホリノ、1 , 3 - ジオキソラニル、2 - オキソイミダゾリジニル、2 , 4 - ジオキソイミダゾリジニル、ピラニル、及び 4 - ピリドニルより選択され ; そして

10

20

30

40

50

R^7 は、 $-OR^5$ 及び (1 - 4 C) アルキルより選択される] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0139】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中 :

R^1 は、メチルであり ;

m は、1 であり、n は、0 又は 1 であり ;

HET - 1 は、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、及びピリミジニルより選択され ;

R^2 は、HET - 2 であり ;

R^3 は、ハロ又はトリフルオロメチルであり ;

R^5 は、水素又はメチルであり ;

HET - 2 は、フリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、及び 1, 2, 3 - トリアゾリルより選択され ; そして

R^7 は、 $-OR^5$ 及び (1 - 4 C) アルキルより選択される] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0140】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中 :

R^1 は、メチルであり ;

m は、1 であり、n は、0 又は 1 であり ;

HET - 1 は、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、及びオキサジアゾリルより選択され ;

R^2 は、HET - 2 であり ;

R^3 は、ハロ又はトリフルオロメチルであり ;

R^6 は、メチル、エチル、ブromo、クロロ、フルオロ、アミノメチル、N - メチルアミノメチル、及びジメチルアミノメチルより選択され ;

HET - 2 は、アゼチジニル、モルホリノ、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、3 - オキソピペラジニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリドニル、2, 5 - ジオキソピロリジニル、1, 1 - ジオキソテトラヒドロチエニル、2 - オキサゾリジニル、2 - オキソテトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、1, 1 - ジオキソチオモルホリノ、1, 3 - ジオキソラニル、2 - オキソイミダゾリジニル、2, 4 - ジオキソイミダゾリジニル、ピラニル、及び 4 - ピリドニルより選択され ; そして

R^7 は、(1 - 4 C) アルキルである] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0141】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中 :

R^1 は、メチルであり ;

m は、1 であり、n は、0 又は 1 であり ;

HET - 1 は、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、及びオキサジアゾリルより選択され ;

R^2 は、HET - 2 であり ;

R^3 は、ハロ又はトリフルオロメチルであり ;

R^6 は、メチル、エチル、ブromo、クロロ、フルオロ、アミノメチル、N - メチルアミノメチル、及びジメチルアミノメチルより選択され ;

HET - 2 は、フリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、及び 1, 2, 3 - トリアゾリルより選択され ; そして

R^7 は、(1 - 4 C) アルキルである] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【 0 1 4 2 】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中 :

R^1 は、メチルであり ;

m は、1 であり、n は、0 又は 1 であり ;

H E T - 1 は、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、及びピリミジニルより選択され ;

R^2 は、H E T - 2 であり ;

R^3 は、ハロ又はトリフルオロメチルであり ;

10

R^6 は、メチル、エチル、プロモ、クロロ、フルオロ、アミノメチル、N - メチルアミノメチル、及びジメチルアミノメチルより選択され ;

H E T - 2 は、アゼチジニル、モルホリノ、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、3 - オキソピペラジニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリドニル、2 , 5 - ジオキソピロリジニル、1 , 1 - ジオキソテトラヒドロチエニル、2 - オキサゾリジニル、2 - オキソテトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、1 , 1 - ジオキソチオモルホリノ、1 , 3 - ジオキソラニル、2 - オキソイミダゾリジニル、2 , 4 - ジオキソイミダゾリジニル、ピラニル、及び 4 - ピリドニルより選択され ; そして

R^7 は、(1 - 4 C) アルキルである] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

20

【 0 1 4 3 】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中 :

R^1 は、メチルであり ;

m は、1 であり、n は、0 又は 1 であり ;

H E T - 1 は、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、及びピリミジニルより選択され ;

R^2 は、H E T - 2 であり ;

R^3 は、ハロ又はトリフルオロメチルであり ;

R^6 は、メチル、エチル、プロモ、クロロ、フルオロ、アミノメチル、N - メチルアミノメチル、及びジメチルアミノメチルより選択され ;

30

H E T - 2 は、フリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、1 , 2 , 4 - トリアゾリル、及び 1 , 2 , 3 - トリアゾリルより選択され ; そして

R^7 は、(1 - 4 C) アルキルである] の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【 0 1 4 4 】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 (I) [式中 :

R^1 は、メチルであり ;

40

m は、1 であり、n は、0 又は 1 であり ;

H E T - 1 は、チアゾリル、ピラゾリル、N - メチルピラゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、イソオキサゾリル ; 5 - メチルイソオキサゾリル、フリル、ジメチルアミノメチルチアゾリル、及びメチルチアジアゾリルより選択され ;

R^2 は、N - メチルピペラジン - 4 - イルカルボニル、2 - (アミノカルボニル) - ピロリジン - 1 - イルカルボニル、N - (メチル) - N - (ジメチルアミノカルボニルメチル) - アミノカルボニル、(3 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル) カルボニル、N - (メチル) - N - (ヒドロキシエチル) - アミノカルボニル、2 - (2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - エチルアミノカルボニル、メチルアミノカルボニルメチルアミノカルボニル、テトラヒドロピラン - 4 - イルメチルアミノカルボニル、(4 - ヒドロキシピペ

50

リジン - 1 - イル)カルボニル、(4 - ヒドロキシエチル - ピペラジン - 1 - イル)カルボニル、N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - N - (メチル) - アミノカルボニル、イミダゾール - 1 - イルプロピルアミノカルボニル、4 - (ピロリジン - 1 - イル)ピペリジン - 1 - イルカルボニル、メトキシエチルアミノカルボニル、シクロプロピルメチルアミノカルボニル、メチルスルホニルエチルアミノカルボニル、2 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - エチルアミノカルボニル、3 - ヒドロキシルアゼチジン - 1 - イルカルボニル、モルホリノカルボニル、N - アシルピペラジン - 1 - イルカルボニル、(N - メチルピペリジン - 4 - イル)アミノカルボニル、イミダゾール - 2 - イルメチルアミノカルボニル、アゼチジン - 1 - イルカルボニル、N - メチルホモピペラジン - 1 - イルカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、アミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、N - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル、メチルスルフィニル、メチルチオ、1, 3, 4 - オキサジアゾリル - 2 - イル、2, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル、3 - フリル、及びメチルスルホニルより選択され；

R³ は、クロロ又はフルオロである]の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物が提供される。

【0145】

本発明のさらに好ましい化合物は、実施例のそれぞれであり、そのそれぞれは、本発明のさらに独立した側面を提供する。さらなる側面において、本発明は、実施例のどの2以上の化合物も含む。

【0146】

1つの側面において、本発明の特別な化合物は：

3 - (1 - メチルエチル)オキシ - 5 - {4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)カルボニル]フェノキシ} - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド；

1 - (4 - {3 - (1 - メチルエチル)オキシ - 5 - [(1, 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ)カルボニル]フェノキシベンゾイル)プロリンアミド；

3 - (4 - {[2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル](メチル)アミノ]カルボニル}フェノキシ) - 5 - (1 - メチルエチル)オキシ - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド；

3 - (1 - メチルエチル)オキシ - 5 - {4 - [(3 - オキソピペラジン - 1 - イル)カルボニル]フェノキシ} - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド；

3 - (4 - {[2 - (ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]カルボニル}フェノキシ) - 5 - (1 - メチルエチル)オキシ - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド；

3 - (4 - {[2 - (ヒドロキシエチル)アミノ]カルボニル}フェノキシ) - 5 - (1 - メチルエチル)オキシ - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド；

3 - (1 - メチルエチル)オキシ - 5 - [4 - ({[2 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル)エチル]アミノ}カルボニル)フェノキシ] - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド；

3 - (1 - メチルエチル)オキシ - 5 - [4 - ({[2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル]アミノ}カルボニル)フェノキシ] - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド；

3 - (1 - メチルエチル)オキシ - 5 - (4 - {[2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)アミノ]カルボニル}フェノキシ) - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド；

3 - {4 - [(4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)カルボニル]フェノキシ} - 5 - (1 - メチルエチル)オキシ - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド；

3 - (4 - {[4 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル]カルボニル}フェノキシ) - 5 - (1 - メチルエチル)オキシ - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド；

3 - (1 - メチルエチル)オキシ - 5 - (4 - {[メチル(1 - メチルピペリジン - 4

10

20

30

40

50

- イル) アミノ] カルボニル} フェノキシ) - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド;

3 - [4 - ({ [3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロピル] アミノ} カルボニル) フェノキシ] - 5 - (1 - メチルエチル) オキシ - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド;

3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - { 4 - [(4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル) カルボニル] フェノキシ} - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド;

3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - (4 - { [(2 - メトキシエチル) アミノ] カルボニル} フェノキシ) - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド;

10

3 - (4 - { [(シクロプロピルメチル) アミノ] カルボニル} フェノキシ) - 5 - (1 - メチルエチル) オキシ - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド;

3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - [4 - ({ [2 - (メチルスルホニル) エチル] アミノ} カルボニル) フェノキシ] - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド;
3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - [4 - ({ [2 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチル] アミノ} カルボニル) フェノキシ] - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド;

3 - { 4 - [(3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) カルボニル] フェノキシ} - 5 - (1 - メチルエチル) オキシ - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド;

3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - [4 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) フェノキシ] - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド;

20

3 - { 4 - [(4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェノキシ} - 5 - (1 - メチルエチル) オキシ - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド;

3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - (4 - { [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ] カルボニル} フェノキシ) - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド;
3 - (4 - { [(1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] カルボニル} フェノキシ) - 5 - (1 - メチルエチル) オキシ - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド;

3 - { [4 - (アゼチジン - 1 - イルカルボニル) フェニル] オキシ} - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド;

30

3 - クロロ - 4 - { 3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - [(1, 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) カルボニル] フェノキシ} - N - (2 - メトキシエチル) ベンズアミド;

3 - クロロ - 4 - { 3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - [(1, 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) カルボニル] フェノキシ} - N, N - ジメチルベンズアミド;

3 - [4 - (アミノスルホニル) - 2 - フルオロフェノキシ] - 5 - (1 - メチルエチル) オキシ - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド;

3 - { 2 - クロロ - 4 - [(ジメチルアミノ) スルホニル] フェノキシ} - 5 - (1 - メチルエチル) オキシ - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド;

3 - { 2 - クロロ - 4 - [((1 - メチルエチル) アミノ) スルホニル] フェノキシ} - 5 - (1 - メチルエチル) オキシ - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド;

40

3 - { 2 - クロロ - 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] フェノキシ} - 5 - (1 - メチルエチル) オキシ - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド;

3 - [4 - (アミノスルホニル) - 5 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ] - 5 - (1 - メチルエチル) オキシ - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド;

3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - [4 - (メチルスルフィニル) フェノキシ] - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド;

3 - [4 - (エチルチオ) フェノキシ] - 5 - (1 - メチルエチル) オキシ - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド;

50

- 3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - [4 - (1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) フェノキシ] - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド ;
- 3 - [4 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) フェノキシ] - 5 - (1 - メチルエチル) オキシ - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド ;
- 3 - [(4 - フラン - 3 - イルフェニル) オキシ] - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド ;
- 3 - (1 - メチルエチル) オキシ - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェノキシ] ベンズアミド ;
- 3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェノキシ] - N - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イルベンズアミド ; 10
- 3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェノキシ] - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド ;
- 3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェノキシ] - N - ピリジン - 2 - イルベンズアミド ;
- 3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェノキシ] - N - ピラジン - 2 - イルベンズアミド ;
- 3 - (1 - メチルエチル) オキシ - N - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェノキシ] ベンズアミド ;
- 3 - (1 - メチルエチル) オキシ - N - イソオキサゾール - 3 - イル - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェノキシ] ベンズアミド ; 20
- N - [5 - (2 - フリル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] - 3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェノキシ] ベンズアミド ; 及び
- N - { 4 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } - 3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェノキシ] ベンズアミド ;
- 3 - { [4 - (アゼチジン - 1 - イルカルボニル) - 2 - クロロフェニル] オキシ } - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド ;
- 3 - { [4 - (アゼチジン - 1 - イルカルボニル) - 2 - フルオロフェニル] オキシ } - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド ; 30
- 3 - { [4 - (アゼチジン - 1 - イルカルボニル) フェニル] オキシ } - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド ;
- 3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 5 - [(4 - { [メチル (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ] カルボニル } フェニル) オキシ] - N - (3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンズアミド ;
- 3 - ({ 4 - [(4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } オキシ) - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル 40
- ベンズアミドのあらゆる 1 以上、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物を含む。
- 【 0 1 4 7 】
- 別の側面において、本発明の特別な化合物は :
- 3 - (4 - { [[2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル] (メチル) アミノ] カルボニル } フェノキシ) - 5 - (1 - メチルエチル) オキシ - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド ;
- 3 - (4 - { [(2 - ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ] カルボニル } フェノキシ) - 5 - (1 - メチルエチル) オキシ - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド ;
- 3 - (4 - { [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル } フェノキシ) - 5 - (50

1 - メチルエチル) オキシ - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド ;

3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - [4 - ({ [2 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) エチル] アミノ } カルボニル) フェノキシ] - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド ;

3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - [4 - ({ [2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル] アミノ } カルボニル) フェノキシ] - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド ;

3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - (4 - { [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) アミノ] カルボニル } フェノキシ) - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド ;

3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - (4 - { [メチル (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ] カルボニル } フェノキシ) - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド ;

3 - [4 - ({ [3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロピル] アミノ } カルボニル) フェノキシ] - 5 - (1 - メチルエチル) オキシ - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド ;

3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - (4 - { [(2 - メトキシエチル) アミノ] カルボニル } フェノキシ) - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド ;

3 - (4 - { [(シクロプロピルメチル) アミノ] カルボニル } フェノキシ) - 5 - (1 - メチルエチル) オキシ - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド ;

3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - [4 - ({ [2 - (メチルスルホニル) エチル] アミノ } カルボニル) フェノキシ] - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド ;

3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - [4 - ({ [2 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチル] アミノ } カルボニル) フェノキシ] - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド ;

3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - (4 - { [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ] カルボニル } フェノキシ) - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド ;

3 - (4 - { [(1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) アミノ] カルボニル } フェノキシ) - 5 - (1 - メチルエチル) オキシ - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド ;

3 - クロロ - 4 - { 3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - [(1 , 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) カルボニル] フェノキシ } - N - (2 - メトキシエチル) ベンズアミド ;

3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 5 - [(4 - { [メチル (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ] カルボニル } フェニル) オキシ] - N - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンズアミドのあらゆる 1 以上、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物を含む。

【 0 1 4 8 】

別の側面において、本発明の特別な化合物は :

3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - { 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェノキシ } - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド ;

1 - (4 - { 3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - [(1 , 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) カルボニル] フェノキシ } ベンゾイル) プロリンアミド ;

3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - { 4 - [(3 - オキソピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェノキシ } - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド ;

3 - { 4 - [(4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) カルボニル] フェノキシ } - 5 - (1 - メチルエチル) オキシ - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド ;

3 - (4 - { [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } フ

10

20

30

40

50

エノキシ) - 5 - (1 - メチルエチル) オキシ - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド ;

3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - { 4 - [(4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル) カルボニル] フェノキシ } - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド ;

3 - { 4 - [(3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) カルボニル] フェノキシ } - 5 - (1 - メチルエチル) オキシ - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド ;

3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - [4 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) フェノキシ] - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド ;

3 - { 4 - [(4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェノキシ } - 5 - (1 - メチルエチル) オキシ - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド ; 10

3 - { [4 - (アゼチジン - 1 - イルカルボニル) フェニル] オキシ } - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド ;

3 - ({ 4 - [(4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } オキシ) - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド ;

3 - { 2 - クロロ - 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] フェノキシ } - 5 - (1 - メチルエチル) オキシ - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド ;

3 - { [4 - (アゼチジン - 1 - イルカルボニル) - 2 - クロロフェニル] オキシ } - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド ; 20

3 - { [4 - (アゼチジン - 1 - イルカルボニル) - 2 - フルオロフェニル] オキシ } - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド ;

3 - { [4 - (アゼチジン - 1 - イルカルボニル) フェニル] オキシ } - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミドのあらゆる 1 以上、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物を含む。

【 0 1 4 9 】

別の側面において、本発明の特別な化合物は :

3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - { 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェノキシ } - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド ; 30

3 - { 4 - [(4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) カルボニル] フェノキシ } - 5 - (1 - メチルエチル) オキシ - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド ;

3 - (4 - { [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } フェノキシ) - 5 - (1 - メチルエチル) オキシ - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド ;

3 - ({ 4 - [(4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } オキシ) - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド ; 40

3 - { [4 - (アゼチジン - 1 - イルカルボニル) - 2 - クロロフェニル] オキシ } - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド ;

3 - { [4 - (アゼチジン - 1 - イルカルボニル) - 2 - フルオロフェニル] オキシ } - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド ;

3 - { [4 - (アゼチジン - 1 - イルカルボニル) フェニル] オキシ } - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミドのあらゆる 1 以上、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物を含む。

【 0 1 5 0 】

別の側面において、本発明の特別な化合物は：

3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - [4 - (1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) フェノキシ] - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド；

3 - [4 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) フェノキシ] - 5 - (1 - メチルエチル) オキシ - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド；

3 - [(4 - フラン - 3 - イルフェニル) オキシ] - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミドのあらゆる 1 以上、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物を含む。

【 0 1 5 1 】

10

別の側面において、本発明の特別な化合物は：

N - [5 - (2 - フリル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル] - 3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェノキシ] ベンズアミド、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物を含む。

【 0 1 5 2 】

別の側面において、本発明の特別な化合物は：

3 - { 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] フェノキシ } - 5 - (1 - メチルエチル) オキシ - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド；

3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - { 4 - [(メチルアミノ) カルボニル] フェノキシ } - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミドのあらゆる 1 以上、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物を含む。

20

【 0 1 5 3 】

別の側面において、本発明の特別な化合物は：

3 - クロロ - 4 - { 3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - [(1 , 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) カルボニル] フェノキシ } - N , N - ジメチルベンズアミド；

3 - [4 - (アミノスルホニル) - 2 - フルオロフェノキシ] - 5 - (1 - メチルエチル) オキシ - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド；

3 - { 2 - クロロ - 4 - [(ジメチルアミノ) スルホニル] フェノキシ } - 5 - (1 - メチルエチル) オキシ - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド；

3 - { 2 - クロロ - 4 - [((1 - メチルエチル) アミノ) スルホニル] フェノキシ } - 5 - (1 - メチルエチル) オキシ - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド；

30

3 - [4 - (アミノスルホニル) - 5 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ] - 5 - (1 - メチルエチル) オキシ - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド；

3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - [4 - (メチルスルフィニル) フェノキシ] - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド；

3 - [4 - (エチルチオ) フェノキシ] - 5 - (1 - メチルエチル) オキシ - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド；

3 - (1 - メチルエチル) オキシ - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェノキシ] ベンズアミド；

3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェノキシ] - N - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イルベンズアミド；

40

3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェノキシ] - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド；

3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェノキシ] - N - ピリジン - 2 - イルベンズアミド；

3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェノキシ] - N - ピラジン - 2 - イルベンズアミド；

3 - (1 - メチルエチル) オキシ - N - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェノキシ] ベンズアミド；

3 - (1 - メチルエチル) オキシ - N - イソオキサゾール - 3 - イル - 5 - [4 - (メ

50

チルスルホニル)フェノキシ]ベンズアミド;

N - { 4 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } - 3 - (1 - メチルエチル)オキシ - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェノキシ]ベンズアミドのあらゆる1以上、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物を含む。

【0154】

本発明の化合物は、プロドラッグの形態で投与してよい。プロドラッグとは、体内で分解可能であり、本発明の化合物をもたらす生物前駆体又は医薬的に許容される化合物(本発明の化合物のエステル又はアミド、特に *in vivo* 加水分解可能エステルのような)である。様々な形態のプロドラッグが当該技術分野で知られている。そのようなプロドラッグ誘導体の例については:

a) 「プロドラッグの設計 (Design of Prodrugs)」H. Bundgaard 監修 (エルセヴィエ、1985)、及び「酵素学の方法 (Methods in Enzymology)」42巻、309-396頁、K. Widder, et al. 監修 (アカデミック・プレス、1985);

b) 「医薬品設計及び開発教程 (A Textbook of Drug Design and Development)」Krosgaard-Larsen 監修;

c) H. Bundgaard 第5章「プロドラッグの設計及び応用 (Design and Application of Prodrugs)」H. Bundgaard 著、113-191頁 (1991);

d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

e) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);

及び

f) N. Kakeya, et al., Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984) を参照のこと。

【0155】

上記に引用する文献の内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

プロドラッグの例は、以下の通りである。カルボキシ又はヒドロキシ基を含有する本発明の化合物の *in vivo* 加水分解可能エステルは、例えば、ヒト又は動物の体内で加水分解されて元の酸又はアルコールを産生する医薬的に許容されるエステルである。カルボキシに適した医薬的に許容されるエステルには、C₁ ~ C₆ アルコキシメチルエステル、例えばメトキシメチル、C₁ ~ C₆ アルカノイルオキシメチルエステル、例えばピバロイルオキシメチル、フタリジルエステル、C₃ ~ C₈ シクロアルコキシカルボニルオキシC₁ ~ C₆ アルキルエステル、例えば1 - シクロヘキシルカルボニルオキシエチル; 1, 3 - ジオキソレン - 2 - オニルメチルエステル、例えば5 - メチル - 1, 3 - ジオキソレン - 2 - オニルメチル; 及びC₁ ~ C₆ アルコキシカルボニルオキシエチルエステルが含まれる。

【0156】

ヒドロキシ基を含有する本発明の化合物の *in vivo* 加水分解可能エステルには、リン酸エステル(ホスホロアミド環式エステルが含まれる)のような無機エステルと - アシルオキシアルキルエーテル、並びにエステル分解の *in vivo* 加水分解の結果として元のヒドロキシ基をもたらす関連化合物が含まれる。 - アシルオキシアルキルエーテルの例には、アセトキシメトキシと2, 2 - ジメチルプロピオニルオキシ - メトキシが含まれる。ヒドロキシについての *in vivo* 加水分解可能エステル形成基の選択物には、アルカノイル、ベンゾイル、フェニルアセチル、及び置換ベンゾイル及びフェニルアセチル、アルコキシカルボニル(炭酸アルキルエステルをもたらす)、ジアルキルカルバモイル及びN - (ジアルキルアミノエチル) - N - アルキルカルバモイル(カルバメートをもたらす)、ジアルキルアミノアセチル、及びカルボキシアセチルが含まれる。

【0157】

本発明の化合物の好適な医薬的に許容される塩は、例えば、十分に塩基性である本発明の化合物の酸付加塩、例えば、無機酸又は有機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、又はマレイン酸との酸付加塩である。さらに、十分に酸性である本発明の化合物のベンゾキサジノン誘導体の好適な医薬的に許容される塩は、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム又はカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウ

10

20

30

40

50

ム又はマグネシウム塩、アンモニウム塩、又は生理学的に許容されるカチオンをもたらす有機塩基との塩、例えば、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ピペリジン、モルホリン、又は *tris* - (2 - ヒドロキシエチル) アミンとの塩である。

【0158】

本発明のさらなる特徴は、上記に定義される式 (I) の化合物、又はその塩、溶媒和物、又はプロドラッグを医薬的に許容される希釈剤又は担体と一緒に含んでなる医薬組成物である。

【0159】

本発明の別の側面によれば、上記に定義される式 (I) の化合物が医薬品としての使用に提供される。

さらに本発明によれば、式 (I) の化合物が GLK により仲介される疾患、特に 2 型糖尿病の治療用医薬品の製造における使用に提供される。

【0160】

本化合物は、好適には、このやり方での使用のための医薬組成物として製剤化される。

本発明の別の側面によれば、式 (I) の化合物又はその塩、溶媒和物、又はプロドラッグの有効量をそのような治療に必要な哺乳動物へ投与することによって、GLK 仲介性疾患、具体的には糖尿病を治療する方法が提供される。

【0161】

本発明の化合物又は組成物によって治療することができる具体的な疾患には：低血糖症の重篤なリスクを伴わない 2 型糖尿病における血糖低下（及び、1 型を治療するポテンシャル）、脂質異常症、肥満、インスリン耐性、代謝症候群 X、糖耐性不全が含まれる。

【0162】

上記に考察したように、GLK / GLKRP 系は、潜在的な「糖尿病肥満」標的（糖尿病と肥満の両方に有益な）として記載される場合がある。従って、本発明の別の側面によれば、式 (I) の化合物、又はその塩、溶媒和物、又はプロドラッグの、糖尿病及び肥満の複合治療又は予防に使用の医薬品の製造における使用が提供される。

【0163】

本発明の別の側面によれば、式 (I) の化合物、又はその塩、溶媒和物、又はプロドラッグの、肥満の治療又は予防に使用の医薬品の製造における使用が提供される。

本発明のさらなる側面によれば、式 (I) の化合物又はその塩、溶媒和物、又はプロドラッグの有効量をそのような治療に必要な哺乳動物へ投与することによる、肥満及び糖尿病の複合治療の方法が提供される。

【0164】

本発明のさらなる側面によれば、式 (I) の化合物又はその塩、溶媒和物、又はプロドラッグの有効量をそのような治療に必要な哺乳動物へ投与することによる肥満の治療の方法が提供される。

【0165】

本発明の組成物は、経口使用に（例えば、錠剤、トローチ剤、硬又は軟カプセル剤、水性又は油性の懸濁液剤、乳剤、分散性の散剤又は顆粒剤、シロップ剤又はエリキシル剤として）、局所使用に（例えば、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、又は水性又は油性の溶液剤又は懸濁液剤として）、吸入による投与に（例えば、微細化散剤又は液体エアゾール剤として）、通気による投与に（例えば、微細化散剤として）、又は非経口投与に（例えば、静脈内、皮下、筋肉内へ投薬する無菌の水性又は油性の溶液剤として、又は直腸投薬用の坐剤として）適した形態であってよい。経口使用に適した剤形が好ましい。

【0166】

本発明の組成物は、当該技術分野でよく知られている慣用の医薬賦形剤を使用する慣用の手順により入手することができる。従って、経口使用に企図される組成物は、例えば、1 以上の着色剤、甘味剤、芳香剤及び / 又は保存剤を含有してよい。

【0167】

錠剤製剤に適した医薬的に許容される賦形剤には、例えば、乳糖、炭酸ナトリウム、リ

10

20

30

40

50

ン酸カルシウム又は炭酸カルシウムのような不活性希釈剤；コーンスターチ又はアルギン酸のような造粒剤及び崩壊剤；デンプンのような結合剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクのような滑沢剤；p - ヒドロキシ安息香酸エチル又はプロピルのような保存剤、及び、アスコルビン酸のような抗酸化剤が含まれる。錠剤製剤は、被覆しなくても、又は、その崩壊と後続の胃腸管内での有効成分の吸収を変化させること、又はその安定性及び／又は外観を改善することのために被覆してもよく、いずれの場合でも当該技術分野でよく知られている慣用のコーティング剤及び手順を使用する。

【0168】

経口使用の組成物は、不活性の固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリンと有効成分を混合する硬ゼラチンカプセル剤の形態であっても、水又は落花生油、流動パラフィン、又はオリーブ油のようなオイルと有効成分を混合する軟ゼラチンカプセル剤の形態であってもよい。

10

【0169】

一般に、水性懸濁液剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアカシアゴムのような1以上の懸濁剤；レシチン、又は脂肪酸と酸化アルキレンの濃縮生成物（例えば、ポリオキシエチレンステアレート）、又は長鎖脂肪族アルコールと酸化エチレンの濃縮生成物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、又はポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートのような、脂肪酸及びヘキシトールより誘導される部分エステルと酸化エチレンの濃縮生成物、又は、長鎖脂肪族アルコールと酸化エチレンの濃縮生成物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、又はポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートのような、脂肪酸及びヘキシトールより誘導される部分エステルと酸化エチレンの濃縮生成物、又は脂肪酸及びヘキシトール無水物より誘導される部分エステルと酸化エチレンの濃縮生成物（例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレエート）のような分散剤又は湿潤剤と一緒に、微細粉末の形態で有効成分を含有する。水性懸濁液剤はまた、1以上の保存剤（p - ヒドロキシ安息香酸エチル又はプロピルのような）、抗酸化剤（アスコルビン酸のような）、着色剤、芳香剤、及び／又は甘味剤（ショ糖、サッカリン又はアスパルテムのような）を含有してよい。

20

【0170】

油性懸濁液剤は、植物油（落花生油、オリーブ油、ゴマ油又はヤシ油のような）又は鉱油（流動パラフィンのような）に有効成分を懸濁することによって製剤化することができる。油性懸濁液剤はまた、ミツロウ、固形パラフィン又はセチルアルコールのような濃化剤も含有してよい。口当たりのよい経口調製物を提供するために、上記に示したような甘味剤と芳香剤を加えてよい。上記組成物は、アスコルビン酸のような抗酸化剤の添加により保存してよい。

30

【0171】

水の添加による水性懸濁液剤の調製に適した分散性の散剤及び顆粒剤は、一般に、分散又は湿潤剤、懸濁剤及び1以上の保存剤と一緒に有効成分を含有する。好適な分散剤又は湿潤剤と懸濁剤は、すでに上記のものにより例示されている。甘味剤、芳香剤、及び着色剤のような追加の賦形剤も存在してよい。

40

【0172】

本発明の医薬組成物は、水中油型乳剤の形態であってもよい。油相は、オリーブ油又は落花生油のような植物油、又は例えば流動パラフィンのような鉱油、又はこれらのいずれかの混合物であってもよい。好適な乳化剤は、例えば、アカシアゴムやトラガカントゴムのような天然に存在するゴム、大豆、レシチンのような天然に存在するホスファチド、脂肪酸及び無水ヘキシトールより誘導されるエステル又は部分エステル（例えば、ソルビタンモノオレエート）、及びポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートのような、酸化エチレンと前記部分エステルの濃縮生成物であってもよい。乳剤はまた、甘味剤、芳香剤及び保存剤を含有してよい。

【0173】

50

シロップ剤とエリキシル剤は、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、アスパルテーム又はショ糖のような甘味剤とともに製剤化してよく、粘滑剤、保存剤、芳香剤及び／又は着色剤も含有してよい。

【0174】

本医薬組成物は、無菌の注射可能な水性又は油性懸濁液剤の形態であってもよく、これは、上記に示した、1以上の適切な分散剤又は湿潤剤と懸濁剤を使用する既知の手順に従って製剤化することができる。無菌の注射可能な調製物はまた、非経口的に許容される無毒の希釈剤又は溶媒中の無菌の注射可能な溶液剤又は懸濁液剤、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液剤であってもよい。

【0175】

吸入投与用の組成物は、微細固形物を含有するエアゾール剤か又は液体の小滴として有効成分を調合するように配置された慣用の加圧エアゾール剤の形態であってもよい。揮発性フッ化炭化水素又は炭化水素のような慣用のエアゾール噴霧剤を使用してよく、エアゾールデバイスは、簡便には、目盛り量の有効成分を調合するように配置される。

【0176】

製剤に関するさらなる情報については、「医化学総覧 (Comprehensive Medicinal Chemistry)」(Corwin Hansch; 編集委員長) ベルガモン・プレス (1990) の第5巻、25.2章が読者の参考になる。

【0177】

1以上の賦形剤と組み合わせて、単一の剤形を産生する有効成分の量は、必然的に、治療する宿主と特別な投与経路に依存して変動するものである。例えば、ヒトへの経口投与に企図される製剤は、例えば、0.5mg~2gの有効成分を概して含有して、全組成物の約5~約98重量パーセントまで変動し得る、適正で簡便な量の賦形剤と複合される。単位剤形は、一般に、約1mg~約500mgの有効成分を含有する。投与経路と投与方式に関するさらなる情報については、「医化学総覧 (Comprehensive Medicinal Chemistry)」(Corwin Hansch; 編集委員長) ベルガモン・プレス (1990) の第5巻、25.3章が読者の参考になる。

【0178】

式(I)の化合物の治療又は予防の目的のための用量のサイズは、当然ながら、よく知られた医学の諸原理により、状態の本質及び重篤性、動物又は患者の年齢及び性別、及び投与経路に従って変動するものである。

【0179】

式(I)の化合物を治療又は予防の目的に使用する場合、一般に、分割用量で求められるならば、例えば、0.5mg/kg~75mg/kg体重の範囲で1日用量が服用されるようにそれを投与する。一般に、非経口投与を利用するときは、より低い用量を投与する。従って、例えば、静脈内投与では、例えば0.5mg~30mg/kg体重の範囲の用量を概して使用する。同様に、吸入による投与では、例えば、0.5mg~25mg/kg体重の範囲の用量を使用する。しかしながら、経口投与が好ましい。

【0180】

本明細書に記載するGLK活性の上昇は、単独療法として適用しても、治療される適應症のための1以上の他の物質及び／又は治療薬と組み合わせて適用してもよい。そのような併用治療は、治療の個別成分の同時、連続、又は分離投与により達成することができる。同時治療は、単一の錠剤でも、別々の錠剤でもよい。例えば、糖尿病の治療において、化学療法には、以下の主要な治療薬のカテゴリーが含まれる場合がある：

- 1) インスリン及びインスリン類似体；
- 2) スルホニル尿素 (例えば、グリベンクラミド、グリピジド)、食後グルコース調節剤 (例えば、レバグリニド、ナテグリニド) が含まれる、インスリン分泌促進剤；
- 3) インクレチン作用を改善させる薬剤 (例えば、ジペプチジルペプチダーゼI V阻害剤、及びGLP-1アゴニスト)；
- 4) PPAR アゴニスト (例えば、ピオグリタゾン及びロシグリタゾン)、及びPP

10

20

30

40

50

A R 及び 活性を組み合わせた薬剤が含まれる、インスリン増感剤；

5) 肝臓グルコースバランスを変調させる薬剤（例えば、メトホルミン、フルクトース 1, 6 - ビスホスファターゼ阻害剤、グリコゲンホスホリラーゼ阻害剤、グリコゲンシンターゼキナーゼ阻害剤）；

6) グルコースの腸からの吸収を抑制するように設計された薬剤（例えば、アカルボース）；

7) グルコースの腎臓による再吸収を妨げる薬剤（SGLT阻害剤）；

8) 長期化した高血糖症の合併症を治療するように設計された薬剤（例えば、アルドースレダクターゼ阻害剤）；

9) 抗肥満剤（例えば、シブトラミン及びオルリスタット）；

10) HMG - CoAレダクターゼ阻害剤（例、スタチン）；PPAR アゴニスト（フィブラート、例えば、ジェムフィプロジル）；胆汁酸封鎖剤（コレスチラミン）；コレステロール吸収阻害剤（植物スタノール、合成阻害剤）；胆汁酸吸収阻害剤（IBATI）；並びに、ニコチン酸及び類似体（ニアシンと徐放性製剤）のような、抗脂質異常症薬剤；

11) ブロッカー（例、アテノロール、インデラル）；ACE阻害剤（例、リシノプリル）；カルシウムアンタゴニスト（例、ニフェジピン）；アンジオテンシン受容体アンタゴニスト（例、カンデサルタン）、アンタゴニスト、及び利尿剤（例、フロセミド、ベンズチアジド）のような抗高血圧剤；

12) 抗血栓症、フィブリン溶解のアクチベータ、及び抗血小板剤；トロンビンアンタゴニスト；Xa因子阻害剤；VIIa因子阻害剤；抗血小板剤（例、アスピリン、クロピドグレル）；抗凝固薬（ヘパリンと低分子量類似体、ヒルジン）、及びワルファリンのような、止血変調剤；

13) グルカゴンの作用に拮抗する薬剤；並びに

14) 非ステロイド性抗炎症薬（例、アスピリン）及びステロイド性抗炎症剤（例、コーチゾン）のような、抗炎症剤。

【0181】

本発明の別の側面によれば、以下に示す実施例において最終生成物として生成される個別の化合物とその塩、溶媒和物、及びプロドラッグが提供される。

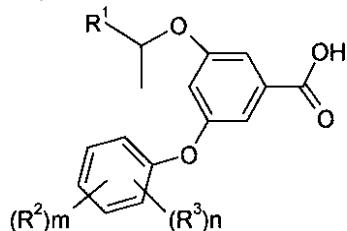
本発明の化合物、又はその塩は、そのような化合物や構造的に関連した化合物の製造に適用可能であることが知られているどの方法によって製造してもよい。官能基は、慣用法を使用して、保護して脱保護することができる。アミノ及びカルボン酸保護基のような保護基の例（並びに、生成と最終的な脱保護の手段）については、T. W. Green and P. G. M. Wuts, 「有機合成の保護基（Protective groups in Organic Synthesis）」第2版、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ、ニューヨーク（1991）を参照のこと

式（I）の化合物の合成の方法は、本発明のさらなる特徴として提供される。従って、本発明のさらなる側面によれば、方法a）～d）を含む、式（I）の化合物の製造の方法が提供される（ここで、可変基は、他に定義しなければ、式（I）の化合物について上記に定義される通りである）：

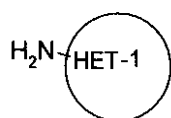
（a）式（III）の酸又はその活性化誘導体の式（IV）の化合物との反応、

【0182】

【化6】



(III)



(IV);

10

20

30

40

50

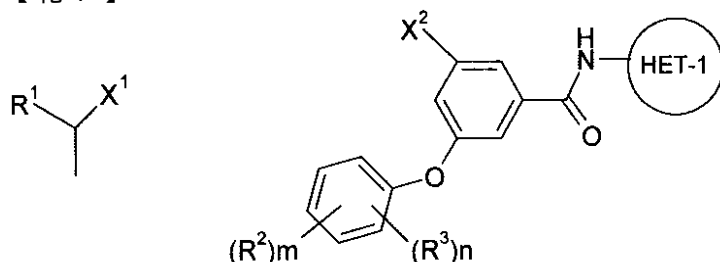
【 0 1 8 3 】

又は、

(b) 式 (V) の化合物の式 (V I) の化合物との反応、

【 0 1 8 4 】

【 化 7 】



(V)

(VI)

10

【 0 1 8 5 】

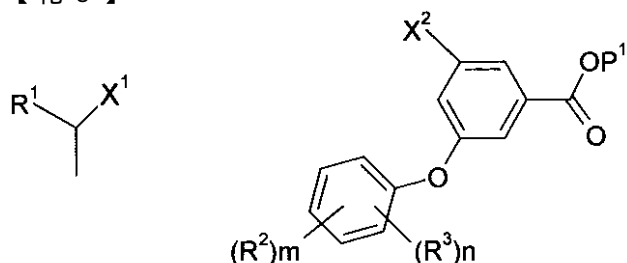
[式中、 X^1 は脱離基であり、 X^2 はヒドロキシル基である、又は、 X^1 はヒドロキシル基であり、 X^2 は脱離基である] ;

方法 (b) は、中間体エステル、式 (V I I) { 式中、 P^1 は、上記に定義されるような保護基である } を使用して達成してもよく、他所で記載されて、当業者によく知られた手順によって、エステル加水分解とアミド形成を続ける ;

20

【 0 1 8 6 】

【 化 8 】



(VII)

30

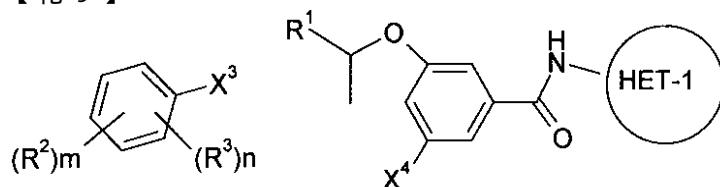
【 0 1 8 7 】

又は、

(c) 式 (V I I I) の化合物の式 (I X) の化合物との反応

【 0 1 8 8 】

【 化 9 】



(VIII)

(IX)

40

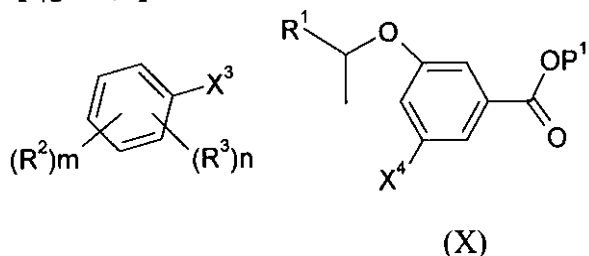
【 0 1 8 9 】

[式中、 X^3 は脱離基又は有機金属試薬であり、 X^4 はヒドロキシル基である、又は X^3 はヒドロキシル基であり、 X^4 は脱離基又は有機金属試薬である] ;

方法 (c) は、中間体エステル、式 (X) を使用して達成してもよく、他所で記載されて、当業者によく知られた手順によって、エステル加水分解とアミド形成を続ける ;

【 0 1 9 0 】

【化 1 0】



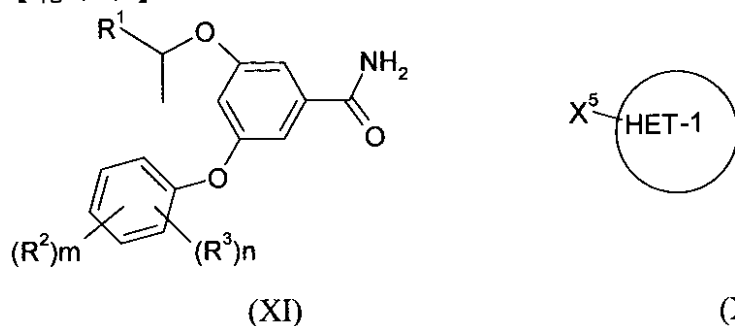
【 0 1 9 1】

又は、

(d) 式 (X I) の化合物の式 (X I I) の化合物との反応

【 0 1 9 2】

【化 1 1】



【 0 1 9 3】

[式中、X⁵ は、脱離基である] ; そしてその後、必要ならば :

i) 式 (I) の化合物を式 (I) の別の化合物へ変換すること ;

i i) あらゆる保護基を外すこと ; 及び / 又は

i i i) 塩、プロドラッグ、又は溶媒和物を生成すること。

【 0 1 9 4】

方法 b) ~ d) に適した脱離基 : X¹ ~ X⁵ は、この種の反応について当該技術分野で知られている脱離基であり、例えば、ハロ、アルコキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシ、又は p - トルエンスルホニルオキシ、又は、脱離基 (オキシトリフェニルホスホニウム基のような) へ *in situ* で変換され得る基 (ヒドロキシ基のような) である。

【 0 1 9 5】

式 (I I I) ~ (X I I) の化合物は、市販品を利用可能であるか、又は当該技術分野で知られているか、又は、例えば、付帯の実施例に示されるような当該技術分野で知られた方法によって作製することができる。そのような化合物を作製するための方法に関するさらなる情報については、我々の P C T 公開広報、W O 0 3 / 0 0 0 2 6 7、W O 0 3 / 0 1 5 7 7 4、及び W O 0 3 / 0 0 0 2 6 2 とその参考文献が参考になる。一般に、どのアリール - O 又はアルキル - O 結合も、随意に好適な塩基の存在下に、求核置換又は金属触媒の方法によって生成できると理解されよう。

【 0 1 9 6】

当業者によく知られた、式 (I) の化合物の式 (I) の別の化合物への変換の例には、加水分解、水素化、水素添加分解、酸化又は還元のような官能基の相互変換、及び / 又はアミド又は金属触媒カップリング、又は求核置換反応のような標準反応によるさらなる官能化が含まれる。

【 0 1 9 7】

上記の反応の具体的な反応条件は以下のとおりであり、ここで P¹ が保護基である場合、P¹ は、好ましくは C₁ - ₄ アルキル、例えば、メチル又はエチルである :

方法 a) - アミドを生成する、アミノ基のカルボン酸とのカップリング反応は、当該技

10

20

30

40

50

術分野でよく知られている。例えば、

(i) D C M、クロロホルム、又は D M F のような好適な溶媒において D M A P の存在下に E D A C とともに室温で実施するカルボジイミドカップリング反応のような、適切なカップリング反応を使用すること；又は

(i i) 塩化メチレンのような好適な溶媒の存在下の塩化オキサリルとの反応によって、カルボキシル基を酸クロリドへ活性化する反応。次いで、この酸クロリドを、トリエチルアミン又はピリジンのような塩基の存在下、クロロホルム又は D C M のような好適な溶媒において、0 と 80 の間の温度で、式 (I V) の化合物と反応させてよい。

【 0 1 9 8 】

方法 b) - 式 (V) 及び (V I) の化合物を、D M F 又は T H F のような好適な溶媒において一緒に、水素化ナトリウム又はカリウム t e r t - ブトキシドのような塩基と 0 ~ 1 0 0 の範囲の温度で、マイクロ波加熱や酢酸パラジウム (I I)、パラジウム担持カーボン、酢酸銅 (I I)、又はヨウ化銅 (I) のような金属触媒作用を随意に使用して、反応させてよい。あるいは、式 (V) 及び (V I) の化合物を、T H F 又は D C M のような好適な溶媒において一緒に、トリフェニルホスフィンのような好適なホスフィンと、アゾジカルボン酸ジエチルのようなアゾジカルボン酸エステルと反応させてよい；方法 b) は、アリール - ニトリル又はトリフルオロメチル誘導体のような、式 (V I I) のエステルへの前駆体を使用して行ってもよく、すでに記載のように、カルボン酸への変換とアミド形成を続ける；

方法 c) - 式 (V I I I) 及び (I X) の化合物を、D M F 又は T H F のような好適な溶媒において一緒に、水素化ナトリウム又はカリウム t e r t - ブトキシドのような塩基と 0 ~ 2 0 0 の範囲の温度で、マイクロ波加熱や酢酸パラジウム (I I)、パラジウム担持カーボン、酢酸銅 (I I)、又はヨウ化銅 (I) のような金属触媒作用を随意に使用して、反応させてよい；方法 c) は、アリール - ニトリル又はトリフルオロメチル誘導体のような、式 (X) のエステルへの前駆体を使用して行ってもよく、すでに記載のように、カルボン酸への変換とアミド形成を続ける；

方法 d) - 式 (X I) の化合物の式 (X I I) の化合物との反応は、D M F のような極性溶媒、又は T H F のような非極性溶媒において、水素化ナトリウム又はカリウム t e r t - ブトキシドのような強塩基とともに、0 と 2 0 0 の間の温度で、マイクロ波加熱や酢酸パラジウム (I I)、パラジウム担持カーボン、酢酸銅 (I I)、又はヨウ化銅 (I) のような金属触媒作用を随意に使用して実施してよい。

【 0 1 9 9 】

式 (I I I)、(V I)、(V I I)、(I X) 及び / 又は (X I) のある種の間体は、新規であると考えられ、本発明の独立した側面を含む。

本製造法の間、分子内の官能基のために保護基を使用することが有利である場合がある。保護基は、文献に記載されているか、問題の保護基の除去に適切なものとして熟練化学者に知られているどの簡便法によって外してもよく、そのような方法は、分子の他所にある基をほとんど妨害せずに保護基を外すことをもたらすように選択される。

【 0 2 0 0 】

保護基の具体例を以下に便宜上示すが、ここで、例えば、「低級」は、それが適用される基が、好ましくは 1 ~ 4 の炭素原子を有することを意味する。これらの例は、網羅的ではないと理解されよう。保護基の除去についての方法の具体例を以下に示す場合、これらも同様に網羅的でない。具体的には言及しない保護基の使用と脱保護の方法も、当然ながら、本発明の範囲内にある。

【 0 2 0 1 】

カルボキシ保護基は、エステル形成脂肪族又はアリール脂肪族アルコール又はエステル形成シアノールの残基であり得る (前記アルコール又はシアノールは、好ましくは、1 ~ 2 0 の炭素原子を含有する)。カルボキシ保護基の例には、直鎖又は分岐鎖 (1 - 1 2 C) アルキル基 (例えば、イソプロピル、及び t - ブチル)；低級アルコキシ - 低級アルキル基 (例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、及びイソブトキシメチル)；低級脂肪

10

20

30

40

50

族アシルオキシ - 低級アルキル基（例えば、アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル）；低級アルコキシカルボニルオキシ - 低級アルキル基（例えば、1 - メトキシカルボニルオキシエチル、1 - エトキシカルボニルオキシエチル）；アリール - 低級アルキル基（例えば、p - メトキシベンジル、o - ニトロベンジル、p - ニトロベンジル、ベンズヒドリル、及びフタリジル）；トリ（低級アルキル）シリル基（例えば、トリメチルシリル及びt - ブチルジメチルシリル）；トリ（低級アルキル）シリル - 低級アルキル基（例えば、トリメチルシリルエチル）；及び（2 - 6 C）アルケニル基（例えば、アリル及びビニル）が含まれる。

【0202】

カルボキシ保護基の除去に特に適した方法には、例えば、酸、塩基、金属、又は酵素的に触媒される切断が含まれる。

10

ヒドロキシ保護基の例には、低級アルケニル基（例えば、アリル）；低級アルカノイル基（例えば、アセチル）；低級アルコキシカルボニル基（例えば、t - ブトキシカルボニル）；低級アルケニルオキシカルボニル基（例えば、アリルオキシカルボニル）；アリール - 低級アルコキシカルボニル基（例えば、ベンジルオキシカルボニル、p - メトキシベンジルオキシカルボニル、o - ニトロベンジルオキシカルボニル、p - ニトロベンジルオキシカルボニル）；トリ低級アルキル / アリールシリル基（例えば、トリメチルシリル、t - ブチルジメチルシリル、t - ブチルジフェニルシリル）；アリール - 低級アルキル基（例えば、ベンジル）；及び、トリアリール - 低級アルキル基（例えば、トリフェニルメチル）が含まれる。

20

【0203】

アミノ保護基の例には、ホルミル、アラルキル基（例えば、ベンジル及び置換ベンジル、例えば、p - メトキシベンジル、ニトロベンジル、及び2, 4 - ジメトキシベンジル、及びトリフェニルメチル）；ジ p - アニシルメチル及びフリルメチル基；低級アルコキシカルボニル（例えば、t - ブトキシカルボニル）；低級アルケニルオキシカルボニル（例えば、アリルオキシカルボニル）；アリール - 低級アルコキシカルボニル基（例えば、ベンジルオキシカルボニル、p - メトキシベンジルオキシカルボニル、o - ニトロベンジルオキシカルボニル、p - ニトロベンジルオキシカルボニル）；トリアルキルシリル（例えば、トリメチルシリル及びt - ブチルジメチルシリル）；アルキリデン（例えば、メチリデン）；ベンジリデン及び置換ベンジリデン基が含まれる。

30

【0204】

ヒドロキシ及びアミノ保護基の除去に適した方法には、例えば、酸、塩基、金属、又は酵素的に触媒される加水分解、又はo - ニトロベンジルオキシカルボニルのような基についての光分解、又はシリル基についてのフッ素イオンでの除去が含まれる。

【0205】

アミド基の保護基の例には、アラルコキシメチル（例えば、ベンジルオキシメチル及び置換ベンジルオキシメチル）；アルコキシメチル（例えば、メトキシメチル及びトリメチルシリルエトキシメチル）；トリアルキル / アリールシリル（例えば、トリメチルシリル、t - ブチルジメチルシリル、t - ブチルジフェニルシリル）；トリアルキル / アリールシリルオキシメチル（例えば、t - ブチルジメチルシリルオキシメチル、t - ブチルジフェニルシリルオキシメチル）；4 - アルコキシフェニル（例えば、4 - メトキシフェニル）；2, 4 - ジ（アルコキシ）フェニル（例えば、2, 4 - ジメトキシフェニル）；4 - アルコキシベンジル（例えば、4 - メトキシベンジル）；2, 4 - ジ（アルコキシ）ベンジル（例えば、2, 4 - ジ（メトキシ）ベンジル）；及び、アルク - 1 - エニル（例えば、アリル、ブト - 1 - エニル、及び置換ビニル、例えば、2 - フェニルビニル）が含まれる。

40

【0206】

アラルコキシメチル基は、後者の基を適切な塩化アラルコキシメチルと反応させることによってアミド基上へ導入して、接触水素化によって外すことができる。アルコキシメチル、トリアルキル / アリールシリル、及びトリアルキル / シリルオキシメチル基は、アミ

50

ドを適切な塩化物と反応させて、酸で；又はシリル含有基の場合は、フッ素イオンで外すことができる。アルコキシフェニル及びアルコキシベンジル基は、簡便には、適切なハロゲン化物でのアリール化又はアルキル化によって導入して、硝酸アンモニウムセリウムでの酸化によって外すことができる。最後に、アルク - 1 - エニル基は、アミドを適切なアルデヒドと反応させることによって導入して、酸で外すことができる。

【0207】

以下の実施例は、例示の目的のためのものであり、本出願の範囲を限定するものではない。それぞれの例示化合物は、本発明の特別で独立した側面を表す。以下の非限定的な実施例において、他に述べなければ：

(i) 蒸発操作は、真空のロータリーエバポレーションによって行って、後処理手順は、乾燥剤のような残留固形物の濾過による除去の後で行った；

(ii) 各種操作は、室温で、即ち 18 ~ 25 の範囲で、アルゴン又は窒素のような不活性気体の雰囲気で行った；

(iii) 収率は例示の目的のためにのみ示し、必ずしも達成可能な最大値ではない。

【0208】

(iv) 式(I)の最終生成物の構造は、300又は400MHzの(プロトンの)磁場強度での核(一般的には、プロトン)磁気共鳴(NMR)と質量スペクトル技術によって確定した；プロトン磁気共鳴の化学シフト値は、スケールで測定して、ピーク多重度を以下のように示す：s、一重項；d、二重項；t、三重項；m、多重項；br、ブロード；q、四重項；quin、五重項；

(v) 中間体は、概して完全には特性決定せず、薄層クロマトグラフィー(TLC)、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、赤外線(IR)、又はNMR分析によって純度を評価した；並びに

(vi) Biota g e カートリッジは、biota g e ポンプとフラクションコレクターシステム(Biota g e (UK)社、Hertford, Herts, イギリス)を使用して溶出させる、充填済みのシリカカートリッジ(40g ~ 400gまで)を意味する。

【0209】

略語

DCM	ジクロロメタン；	30
DEAD	アゾジカルボン酸ジエチル；	
DIAD	アゾジカルボン酸ジイソプロピル；	
DMSO	ジメチルスルホキシド；	
DMF	ジメチルホルムアミド；	
EDAC	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；	
HATU	O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロリン酸塩；	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー；	
HPMC	ヒドロキシプロピルメチルセルロース；	
LCMS	液体クロマトグラフィー / 質量分析法；	40
NMR	核磁気共鳴分光法；	
RT	室温；	
THF	テトラヒドロフラン；	
TFA	トリフルオロ酢酸；	
CDCl ₃	重水素クロロホルム。	

【0210】

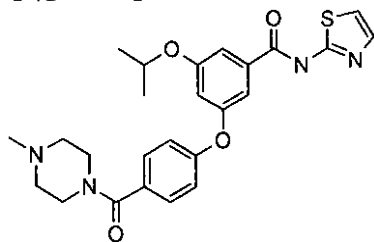
すべての化合物名は、ACD NAME コンピュータ・パッケージを使用して導いた。

【0211】

実施例 1 : 3 - (1 - メチルエチル)オキシ - 5 - {4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)カルボニル]フェノキシ} - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド

【 0 2 1 2 】

【 化 1 2 】



【 0 2 1 3 】

10

4 - ({ 3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 5 - [(1 , 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) カルボニル] フェニル } オキシ) 安息香酸 (1 0 0 m g)、H A T U (1 2 2 m g)、及び 1 - メチルピペラジン (3 2 m g) の D M F (2 m L) 懸濁液へジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 1 m L) を加えて、この混合物を周囲温度で 1 時間撹拌した。水 (3 0 m L) を加えて、この混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥 (M g S O ₄) させ、残渣まで蒸発させて、酢酸エチル中 0 ~ 1 0 % メタノールを溶出液とするシリカでこれをクロマトグラフ処理して、所望される化合物 (1 0 3 m g) を得た。

【 0 2 1 4 】

¹H NMR (d₆-DMSO): 1.3 (d, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.3 (s, 4H), 3.4-3.5 (br, 4H), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.55 (d, 1H); m/z 481 (M+H)⁺. 20

【 0 2 1 5 】

同様のやり方で、実施例 1 a ~ 1 z も製造した：

【 0 2 1 6 】

【表 1】

実施例	構造	m/z	NMR
1a	 <chem>Cc1cc(OC)c(cc1C(=O)Nc2ccsc2)Oc3ccc(cc3)C(=O)N[C@@H]4CCCN4</chem>	495 (M+H) ⁺	¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 1.35 (d, 6H), 1.8–1.95 (br, 3H), 2.2–2.25 (br, 1H), 3.5–3.7 (br, 2H), 4.4 (br, 1H), 4.8 (m, 1H), 6.9 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.1–7.2 (d, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 12.63 (s, 1H)
1b	 <chem>Cc1cc(OC)c(cc1C(=O)Nc2ccsc2)Oc3ccc(cc3)C(=O)CN(C)C</chem>	497 (M+H) ⁺	¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 1.3 (d, 6H), 2.65–3.0 (m, 9H), 4.1–4.3 (br, 2H), 4.7–4.8 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.1–7.2 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.4–7.55 (m, 2H), 7.7 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 12.6 (s, 1H)
1c	 <chem>Cc1cc(OC)c(cc1C(=O)Nc2ccsc2)Oc3ccc(cc3)C(=O)N4CCCCNC4=O</chem>	481 (M+H) ⁺	¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 1.3 (d, 6H), 3.25 (m, 2H), 3.6–3.7 (br, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.7–4.8 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.45–7.55 (m, 4H), 8.05 (s, 1H), 12.6 (s, 1H)
1d	 <chem>Cc1cc(OC)c(cc1C(=O)Nc2ccsc2)Oc3ccc(cc3)C(=O)NCCO</chem>	456 (M+H) ⁺	¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 1.3 (d, 6H), 2.95 (s, 3H), 3.4–3.6 (br, 4H), 4.7 (t, 1H), 4.7–4.8 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.4–7.5 (m, 3H), 7.55 (d, 1H), 12.6 (s, 1H)
1e	 <chem>Cc1cc(OC)c(cc1C(=O)Nc2ccsc2)Oc3ccc(cc3)C(=O)NCCO</chem>	442 (M+H) ⁺	¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 1.3 (d, 6H), 3.35 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 4.7 (t, 1H), 4.7–4.8 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.9 (d, 2H), 8.4 (t, 1H), 12.6 (s, 1H)
1f	 <chem>Cc1cc(OC)c(cc1C(=O)Nc2ccsc2)Oc3ccc(cc3)C(=O)N4CCNCC4=O</chem>	510 (M+H) ⁺	¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 1.3 (d, 6H), 3.2 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 4.75 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.45 (t, 1H), 12.6 (s, 1H)

10

20

30

40

【表 2】

1g		469 (M+H) ⁺	¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 1.3 (d, 6H), 2.6 (d, 3H), 3.85 (d, 2H), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.7-7.8 (br, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.65 (t, 1H), 12.7 (s, 1H)
1h		496 (M+H) ⁺	¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 1.15-1.2 (m, 2H), 1.3 (d, 6H), 1.55-1.6 (d, 2H), 1.5-1.6 (m, 1H), 3.15 (t, 2H), 3.35 (t, 2H), 3.8 (d, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.9 (d, 2H), 8.45 (t, 1H), 12.6 (s, 1H)
1i		482 (M+H) ⁺	¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 1.3 (d, 6H), 1.35 (br, 2H), 1.7-1.8 (br, 2H), 2.65 (s, 6H), 3.15 (t, 2H), 3.7 (m, 2H), 4.7 (t, 1H), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 12.6 (s, 1H)
1j		511 (M+H) ⁺	¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 1.3 (d, 6H), 2.4 (m, 6H), 3.5 (m, 6H), 4.4 (t, 1H), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 12.6 (s, 1H)
1k		509 (M+H) ⁺	¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 1.3 (d, 6H), 1.5-1.6 (br, 2H), 1.65-1.8 (br, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.75 (br, 1H), 2.8 (s, 3H), 3.3 (br, 4H), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.7 (s, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.5 (s, 1H), 12.6 (s, 1H)
1l		506 (M+H) ⁺	¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 1.3 (d, 6H), 2.0 (dt, 2H), 3.3 (t, 2H), 4.1 (t, 2H), 4.8 (m, 1H), 6.9 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.55 (t, 1H), 12.6 (s, 1H)
1m		535 (M+H) ⁺	¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 1.3 (d, 6H), 1.65 (s, 4H), 1.8 (br, 2H), 2.2 (br, 1H), 3.0 (br, 1H), 3.3 (s, 9H), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.5 (s, 1H), 12.6 (s, 1H)

10

20

30

40

10

20

30

40

【表 4】

1u [‡]		466 (M+H) ⁺	¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 1.3 (d, 6H), 3.5 (br, 4H), 3.6 (br, 4H), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.4-7.55 (m, 4H), 12.6 (s, 1H)
1v [‡]		509 (M+H) ⁺	¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 1.3 (d, 6H), 2.0 (s, 3H), 3.4-3.6 (br, 8H), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.4-7.55 (m, 4H), 12.7 (s, 1H)
1w [‡]		495 (M+H) ⁺	¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 1.3 (d, 6H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.7-1.8 (m, 2H), 1.9-2.0 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 2.7-2.8 (d, 2H), 3.6-3.75 (br, 1H), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.7 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 8.2 (d, 1H), 12.7 (s, 1H)
1x [‡]		478 (M+H) ⁺	
1y*		438 (M+H) ⁺	¹ H NMR δ (CDCl ₃): 1.35 (d, 6H), 2.36 (m, 2H), 4.20-4.38 (m, 4H), 4.58 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 7.00 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.63 (d, 2H)
1z		495 (M+H) ⁺	¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 1.3 (d, 6H), 1.8 (d, 2H), 2.15 (d, 3H), 2.5 (d, 2H), 3.2-3.6 (m, 6H), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.55 (d, 1H)

10

20

30

*カップリング試薬として HATU の代わりに EDAC を使用した。 *溶出液として酢酸エチル を使用した。

40

= 参照実施例

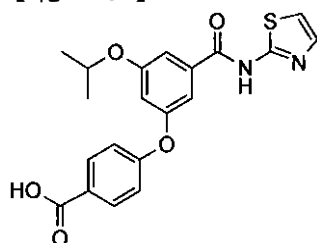
【0220】

実施例 1 に必要とされる酸は、以下に記載のように製造した：

4 - ({ 3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 5 - [(1 , 3 - チアゾール - 2 - イ
ルアミノ) カルボニル] フェニル } オキシ) 安息香酸

【0221】

【化 1 3】



【0 2 2 2】

4 - ({ 3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 5 - [(1 , 3 - チアゾール - 2 - イ
ルアミノ) カルボニル] フェニル } オキシ) 安息香酸エチル (2 . 5 g) の T H F (1 0
0 m L) 溶液を水酸化リチウム一水和物 (1 . 3 g) の水 (5 0 m L) 溶液へ加えた。こ
の混合物を周囲温度で 1 6 時間攪拌して、T H F を真空で除去した。水層を 1 M 塩酸 (3
0 m L) で酸性化し、固体の沈殿を濾過して取り、水で洗浄し、真空で乾燥させて、所望
される化合物 (2 . 2 2 g) を得た。

【0 2 2 3】

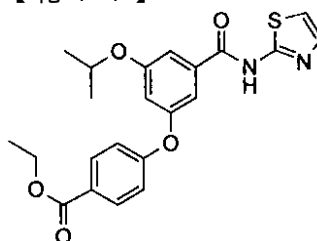
$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): 1.3 (d, 6H), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.9 (t, 1H), 7.1 (d, 2H), 7
.25 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 12.75 (s, 1H
); m/z 399 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0 2 2 4】

4 - ({ 3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 5 - [(1 , 3 - チアゾール - 2 - イ
ルアミノ) カルボニル] フェニル } オキシ) 安息香酸エチル

【0 2 2 5】

【化 1 4】



【0 2 2 6】

3 - ヒドロキシ - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - 1 , 3 - チアゾール - 2
- イルベンズアミド (3 . 0 6 g)、4 - エトキシカルボニルフェニル硼酸 (3 . 0
g)、酢酸銅 (I I) (3 . 0 g)、トリエチルアミン (7 . 6 m L)、及び用時活性化
4 A (オングストローム) 分子篩 (1 2 g) の D C M (1 7 0 m L) 溶液を周囲温度で
周囲気圧下に 2 日間攪拌した。この反応混合物を珪藻土に通して濾過し、D C M (2 x 5
0 m L) で洗浄し、この D C M を真空で除去し、残留オイルを酢酸エチル (1 5 0 m L)
と 1 M 塩酸 (1 0 0 m L) の間に分画した。酢酸エチル層を分離し、炭酸水素ナトリウム
水溶液と塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) させ、蒸発させて残渣とし、イソヘキサン中
2 0 % 酢酸エチルを溶出液とするシリカでこれをクロマトグラフ処理して、所望される化
合物 (2 . 6 4 g) を得た。

【0 2 2 7】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.3 (d, 6H), 1.35 (t, 3H), 4.35 (q, 2H), 4.5-4.6 (m, 1H), 6
.8 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.3 (d, 1H), 8
.05 (d, 2H); m/z 427 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0 2 2 8】

3 - ヒドロキシ - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - 1 , 3 - チアゾール - 2
- イルベンズアミド

【0 2 2 9】

10

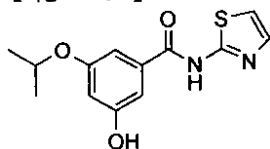
20

30

40

50

【化 15】



【0230】

3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 5 - [(フェニルメチル) オキシ] - N - 1 ,
3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド (11 . 2 g) をトリフルオロ酢酸 (60 mL)
に溶かし、チオアニソール (17 . 8 mL) で処理した。この混合物を周囲温度で 18 時
間撹拌し続けた後で、トリフルオロ酢酸を真空で除去した。残渣をイソヘキサン (100
mL) で処理し、固形物を濾過して取った後で、さらなるイソヘキサン (2 x 20 mL)
で洗浄した。この固形物を酢酸エチル (200 mL) に溶かし、飽和炭酸水素ナトリウム
水溶液 (100 mL) で洗浄した。この有機物を水 (100 mL) と塩水 (100 mL)
で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) させた後で、真空での蒸発により固形物を得て、これをイ
ソヘキサン (200 mL) で洗浄し、真空で乾燥させて、所望される化合物 (7 . 18 g)
を得た。

10

【0231】

^1H NMR (d_6 -DMSO): 1.27 (d, 6H), 4.55 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7
.14 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 9.73 (s, 1H), 12.44 (s, 1H); m/z 279 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, 277 ($\text{M} - \text{H}$)⁻。

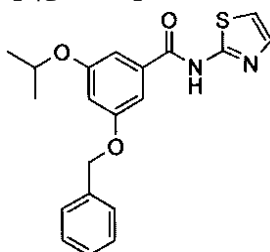
20

【0232】

3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 5 - [(フェニルメチル) オキシ] - N - 1 ,
3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド

【0233】

【化 16】



30

【0234】

0 ℃ へ冷やした 3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 5 - [(フェニルメチル) オキシ] 安息香酸 (20 g) の DCM (400 mL) 溶液へ塩化オキサリル (12 . 2 mL)
と DMF (0 . 4 mL) を撹拌しながらゆっくり加えた。この混合物をそのまま周囲温度
へ温め、さらに 16 時間撹拌し、続いて有機物を真空で除去し、残渣をトルエン (100
mL) と共沸させた。この粗製材料を DCM (200 mL) に溶かして、2 - アミノチア
ゾール (10 . 5 g) 及びジイソプロピルエチルアミン (24 . 3 mL) の撹拌 DCM (200 mL) 懸濁液へゆっくり加えた。この混合物を周囲温度で 70 時間撹拌した後で、
有機物を真空で除去した。残渣を酢酸エチル (300 mL) に溶かして、1 M 塩酸水溶液
(300 mL) で洗浄した。水層をさらなる酢酸エチル (300 mL) で抽出し、合わせ
た有機物を塩水 (75 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) させた後で、真空での蒸発に
より所望される化合物 (28 g) を得て、これをさらに精製せずに使用した。

40

【0235】

^1H NMR (d_6 -DMSO): 1.27 (d, 6H), 4.70 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.77 (m, 1H), 7
.27 (m, 2H), 7.33-7.47 (brm, 6H), 7.55 (d, 1H); m/z 369 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, 367 ($\text{M} - \text{H}$)⁻ ;

この ^1H NMR スペクトルには、少量の酢酸エチルと一致するシグナルも含まれた。

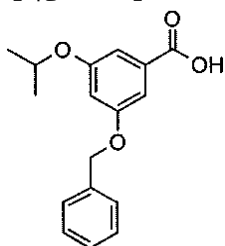
【0236】

3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 5 - [(フェニルメチル) オキシ] 安息香酸

50

【 0 2 3 7 】

【 化 1 7 】



【 0 2 3 8 】

10

T H F : メタノールの 1 : 1 混合物 (3 0 0 m L) 中の 3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 5 - [(フェニルメチル) オキシ] 安息香酸メチル (3 7 g) の溶液へ 4 M 水酸化ナトリウム溶液 (1 5 0 m L) を加えた。この混合物を 4 5 分間還流して、それに続いて有機物を真空で除去した。水性部分を塩酸 (2 M) で p H 4 へ酸性化して、酢酸エチルで抽出した。この有機物を合わせ、水と塩水で洗浄し、乾燥 (M g S O ₄) させ、真空で濃縮して、所望される化合物 (3 3 . 5 g) を得て、これをさらに精製せずに使用した。

【 0 2 3 9 】

¹H NMR (d₆-DMSO): 1.26 (d, 6H), 4.59-4.69 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.80 (app t, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.33 (app t, 1H), 7.40 (t, 2H), 7.46 (d, 2H), 12.95 (s, 1H)。

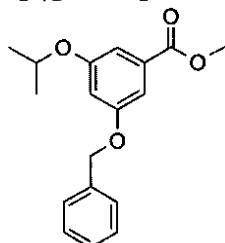
20

【 0 2 4 0 】

3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 5 - [(フェニルメチル) オキシ] 安息香酸メチル

【 0 2 4 1 】

【 化 1 8 】



30

【 0 2 4 2 】

3 - ヒドロキシ - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] 安息香酸メチル (2 5 g) の D M F (2 5 0 m L) 溶液へ無水炭酸カリウム (2 9 7 ミリモル) と臭化ベンジル (1 4 3 ミリモル) を加えた。この混合物を 6 0 ° で 5 時間攪拌してから、室温へ冷やした。溶媒を真空で除去して、残渣を酢酸エチルと水の間に分画した。この有機物を合わせ、さらなる水、塩水で洗浄し、乾燥 (M g S O ₄) させ、真空で濃縮して、所望される化合物 (3 7 g) を得て、これをさらに精製せずに使用した。

¹H NMR (d₆-DMSO): 1.26 (d, 6H), 3.84 (s, 3H), 4.61-4.70 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 6.84 (t, 1H), 7.05 (app t, 1H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.40 (t, 2H), 7.46 (d, 2H)。

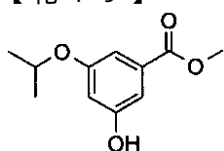
40

【 0 2 4 3 】

3 - ヒドロキシ - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] 安息香酸メチル

【 0 2 4 4 】

【 化 1 9 】



50

【 0 2 4 5 】

3, 5 - ジヒドロキシ安息香酸メチル (0 . 1 モル) の D M F (1 8 0 m L) 攪拌溶液へ粉末炭酸カリウム (0 . 2 モル) と 2 - ヨードプロパン (0 . 1 モル) を加えて、生じる混合物を周囲温度で 1 6 時間攪拌した。この反応混合物を水 (1 0 0 0 m L) へ注いで、この混合物をエーテルで抽出した。この抽出物を合わせて、水 (2 回) と塩水で連続的に洗浄し；この溶液を乾燥 (M g S O ₄) させ、濾過し、真空で蒸発させて、粗生成物 (1 2 . 6 g) を薄黄色いオイルとして得た。これをトルエン (4 0 m L) で処理し、一晚静置させた。不溶性の材料 (出発のフェノール) を濾過により除去して、濾液を真空で蒸発させた。生じるオイルをクロマトグラフ (2 x 9 0 g B i o t a g e シリカカートリッジ) 処理し、酢酸エチル (1 0 % ~ 1 5 % v / v へ増加する) を含有するヘキサンで溶出させた。表題化合物 (収率 2 5 %) をオイルとして得たが、これは、同様の手順によって製造される試料と t l c によれば一致していた。

10

【 0 2 4 6 】

¹H NMR (d₆-DMSO): 1.2 (d, 6H), 3.8 (s, 3H), 4.5-4.6 (hept, 1H), 6.55 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 9.8 (s, 1H)。

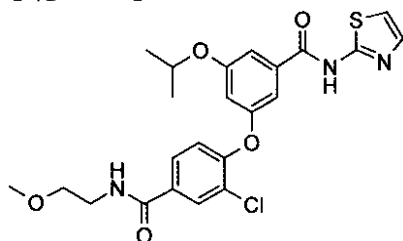
【 0 2 4 7 】

実施例 2 : 3 - クロロ - 4 - { 3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - [(1 , 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) カルボニル] フェノキシ } - N - (2 - メトキシエチル) ベンズアミド

【 0 2 4 8 】

20

【 化 2 0 】



【 0 2 4 9 】

3 - クロロ - 4 - ({ 3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 5 - [(1 , 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) カルボニル] フェニル } オキシ) 安息香酸 (1 0 7 m g)、H A T U (1 2 2 m g)、及び 2 - メトキシエチルアミン (3 8 m g) の D M F (2 m L) 懸濁液へジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 1 m L) を加えて、この混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。水 (3 0 m L) を加えて、この混合物を酢酸エチル (3 x 1 5 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥 (M g S O ₄) させ、蒸発させて残渣とし、酢酸エチルを溶出液とするシリカでこれをクロマトグラフ処理して、所望される化合物 (8 5 m g) を得た。

30

【 0 2 5 0 】

¹H NMR (d₆-DMSO): 1.3 (d, 6H), 3.25 (s, 3H), 3.4 (m, 4H), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.8 (m, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.6 (t, 1H); m/z 486 (M+H)⁺。

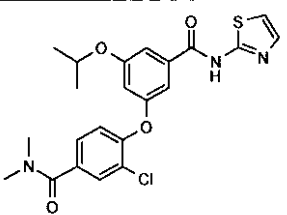
40

【 0 2 5 1 】

同様のやり方で、実施例 2 a も製造した：

【 0 2 5 2 】

【表 5】

実施例	構造	m/z	NMR
2a		460 (M+H) ⁺	¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 1.3 (d, 6H), 2.95 (s, 6H), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.4 (dd, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 12.6 (s, 1H)

【0253】

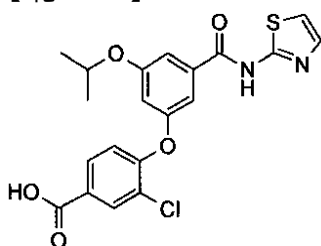
10

実施例 2 に必要とされる酸は、以下に記載のように製造した：

3 - クロロ - 4 - ({ 3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 5 - [(1 , 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) カルボニル] フェニル } オキシ) 安息香酸

【0254】

【化 2 1】



20

【0255】

3 - クロロ - 4 - ({ 3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 5 - [(1 , 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) カルボニル] フェニル } オキシ) 安息香酸メチル (9 5 0 m g) の T H F (3 0 m L) 溶液を水酸化リチウム一水和物 (2 3 7 m g) の水 (1 5 m L) 溶液へ加えた。この混合物を周囲温度で 1 6 時間攪拌して、T H F を真空で除去した。水層を 1 M 塩酸 (5 . 3 m L) で酸性化し、固体の沈殿を濾過して取り、水で洗浄し、真空で乾燥させて、所望される酸 (8 8 0 m g) を得た。

【0256】

30

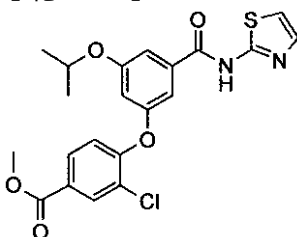
¹H NMR (d₆-DMSO): 1.3 (d, 6H), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.9 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 12.75 (s, 1H)。

【0257】

3 - クロロ - 4 - ({ 3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 5 - [(1 , 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) カルボニル] フェニル } オキシ) 安息香酸メチル

【0258】

【化 2 2】



40

【0259】

3 - ヒドロキシ - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド (2 0 8 m g) 及び 3 - クロロ - 4 - フルオロ安息香酸メチル (1 4 1 m g) のアセトニトリル (5 m L) 溶液へ炭酸カリウム (1 0 4 m g) を加えて、この攪拌混合物を「Smith Creator Microwave」において 1 6 0 で

50

30 分間加熱した。この混合物をそのまま周囲の温度及び圧力へ戻して、アセトニトリルを蒸発させ、残渣を酢酸エチル (50 mL) と水 (20 mL) の間に分画した。有機層を分離し、塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) させ、蒸発させて残渣とし、イソヘキサン中 30 % 酢酸エチルで溶出させるシリカでこれをクロマトグラフ処理して、所望されるエステル (178 mg) を得た。

【0260】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.3 (d, 6H), 3.9 (s, 3H), 4.5-4.6 (m, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.9 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H); m/z 447 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0261】

10

3 - ヒドロキシ - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミドの合成は、実施例 1 において上記に記載されている。

【0262】

実施例 3 : ハロゲン化スルホンアミドの製造の一般手順

適切なアミン (1.8 ミリモル) の DCM (2 mL) 溶液へ DCM (2 mL) 中の塩化スルホニル (0.72 ミリモル) を加えて、生じる混合物を 18 時間攪拌した。この混合物を 1 M 塩酸水溶液 (4 mL) で処理して、有機物を分離した。真空での蒸発によって粗製のフルオロスルホンアミドを得て、これをさらに精製せずに使用した。

【0263】

粗製フルオロスルホンアミド (7.2 ミリモル) のアセトニトリル (3 mL) 溶液へ 3 - ヒドロキシ - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド (0.36 ミリモル) と炭酸カリウム (1.8 ミリモル) を加えた。この混合物を「Smith Creator Microwave」において 170 で 100 分間加熱した後で、濾過し、生じる有機物を真空で蒸発させた。次いで、Isco Optix クロマトグラフィーシステムを使用する Redisepp (12 g, SiO_2) カートリッジで残渣をクロマトグラフ処理し、イソヘキサン中 30 ~ 100 % 酢酸エチルで溶出させ、真空で蒸発させて、所望される化合物を得た。

20

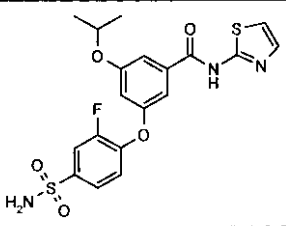
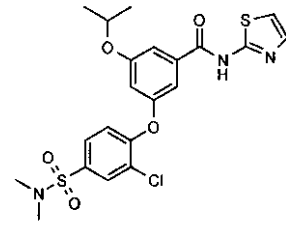
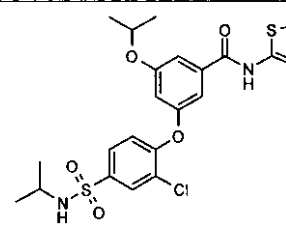
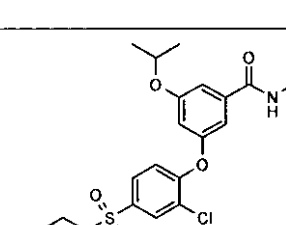
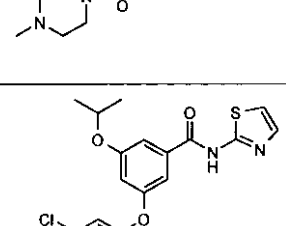
【0264】

上記に類似した手順を使用して、3 - ヒドロキシ - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミドより実施例 3 a ~ 3 e を製造した：

30

【0265】

【表 6】

実施例	構造	m/z	NMR
3a		452 (M+H) ⁺ 450 (M-H) ⁻	¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 1.28 (d, 6H), 4.70-4.80 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 12.64 (s, 1H)
3b		496, 498 (M+H) ⁺ 494, 496 (M-H) ⁻	¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 1.30 (d, 6H), 2.64 (s, 6H), 4.72-4.82 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.70 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 12.64 (s, 1H)
3c		510, 512 (M+H) ⁺ 508, 510 (M-H) ⁻	¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 0.98 (d, 6H), 1.30 (d, 6H), 4.68-4.79 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.21-7.31 (m, 3H), 7.53 (m, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.76 (dd, 1H), 7.97 (m, 1H), アミド NH を認めない。
3d [§]		551, 553 (M+H) ⁺ 549, 551 (M-H) ⁻	¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 1.30 (d, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.34 (s, 4H), 2.93 (s, 4H), 4.72-4.81 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.65-7.78 (m, 2H), 7.90 (m, 1H), アミド NH を認めない。
3e		486, 488 (M+H) ⁺ 484, 486 (M-H) ⁻	¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 1.29 (d, 6H), 4.70-4.82 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), アミド NH を認めない。

10

20

30

40

【0266】

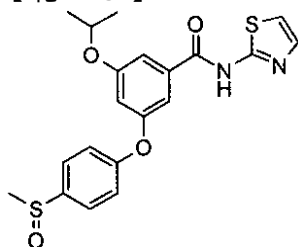
[§] この実施例に必要なスルホンアミドは、1 : 1 比のアミン : 塩化スルホニルを使用して製造し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液での処理により単離した。3 - ヒドロキシ - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミドの合成は、上記の実施例 1 に記載されている。

【0267】

実施例 4 : 3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - [4 - (1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) フェノキシ] - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド

【0268】

【化 2 3】



【0 2 6 9】

3 - ヒドロキシ - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド (2 8 0 m g)、4 - (メタンスルフィニル) ベンゼンボロン酸 (3 6 8 m g)、酢酸銅 (I I) (3 6 3 m g)、トリエチルアミン (0 . 7 m L)、及び用時活性化 4 A 分子篩 (1 . 4 g) の D C M (1 0 m L) 溶液を周囲温度で周囲気圧下に 3 日間撹拌した。この反応混合物を珪藻土に通して濾過し、D C M (2 × 1 0 m L) で洗浄し、この D C M を真空で除去して、残留オイルを酢酸エチル (5 0 m L) と 1 M 塩酸 (3 5 m L) の間に分画した。酢酸エチル層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と塩水で連続的に洗浄し、乾燥 (M g S O ₄) させ、蒸発させて残渣とし、イソヘキサン中 0 ~ 1 0 0 % 酢酸エチルを溶出液とするシリカでこれをクロマトグラフ処理して、所望される化合物 (1 8 0 m g) を得た。

【0 2 7 0】

¹H NMR (d₆-DMSO): 1.28 (d, 6H), 2.74 (s, 3H), 4.74 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 7.20-7.33 (m, 4H), 7.50 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 12.62 (bs, 1H); m/z 417 (M+H)⁺。

【0 2 7 1】

以下の実施例は、類似したやり方で合成した：

【0 2 7 2】

【表 7】

実施例	構造	m/z	NMR
4a		415 (M+H) ⁺ 413 (M-H) ⁻	¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 1.20 (t, 3H), 1.29 (d, 6H), 2.94 (m, 2H), 4.73 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), アミド NH を認めない
4b [§]		423 (M+H) ⁺ , 421 (M-H) ⁻	¹ H NMR δ (CDCl ₃): 1.35 (d, 6H), 4.55 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 8.08 (d, 2H), 8.45 (s, 1H)

【0 2 7 3】

[§] D C M 中 0 ~ 2 % メタノールで溶出させるさらなるクロマトグラフィーを必要とした。

3 - ヒドロキシ - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミドの合成は、上記の実施例 1 に記載されている。

【0 2 7 4】

実施例 5 : 3 - [4 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) フェノキシ] - 5 - (1 - メチルエチル) オキシ - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド

【0 2 7 5】

10

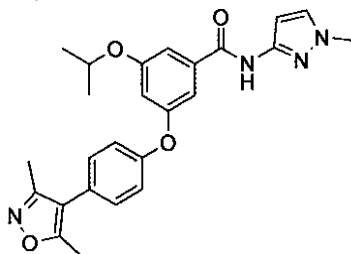
20

30

40

50

【化 2 4】



【0 2 7 6】

3 - { [4 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) フェニル] オキシ } - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] 安息香酸 (0 . 3 ミリモル) の D C M (2 m L) 攪拌溶液へ塩化オキサリル (5 0 μ l) と 1 滴の D M F を加えた。この反応物を室温で一晩攪拌してから、真空で蒸発させた。生じる酸クロリドを D C M (1 m L) に溶かして、1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン (0 . 3 8 ミリモル) 及びジイソプロピルエチルアミン (0 . 9 ミリモル) の D C M (2 m L) 溶液へ加えた。この反応物を室温で 4 8 時間攪拌した。この反応混合物を D C M で希釈し、2 M 塩酸で 2 回、次いで、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と塩水で洗浄した。この溶液を乾燥 (M g S O ₄) させ、濾過し、蒸発させて、生成物 (収率 8 4 %) を得た。

10

【0 2 7 7】

¹H NMR (CDCl₃): 1.35 (d, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.60 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 7.10 (m, 3H), 7.25 (br m, 4H), 8.70 (br s, 1H); m/z 447 (M+H)⁺。

20

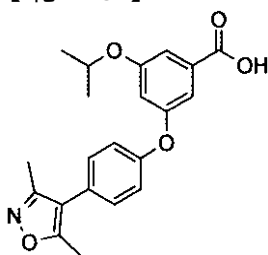
【0 2 7 8】

3 - { [4 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) フェニル] オキシ } - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] 安息香酸の製法は、以下に記載する：

3 - { [4 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) フェニル] オキシ } - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] 安息香酸

【0 2 7 9】

【化 2 5】



30

【0 2 8 0】

3 - { [4 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) フェニル] オキシ } - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] 安息香酸メチル (0 . 3 1 ミリモル) の T H F (2 m L) 攪拌溶液へ水酸化リチウム (0 . 6 2 ミリモル) と水 (0 . 3 5 m L) を加えた。この反応物を室温で一晩攪拌した後で、さらに水酸化リチウム (0 . 3 1 ミリモル) と水 (0 . 2 m L) を加えた。この反応物を室温でさらに 3 時間攪拌し、2 M 塩酸で酸性化して、水と酢酸エチルの間に分画した。層を分離させて、水層を酢酸エチルで再抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥 (M g S O ₄) させ、濾過し、蒸発させて、生成物 (収率：約 1 0 0 %) を得た。

40

【0 2 8 1】

¹H NMR (CDCl₃): 1.35 (d, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.60 (s, 1H), 6.85 (m, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.40 (m, 1H); m/z 368 (M+H)⁺, 366 (M-H)⁻。

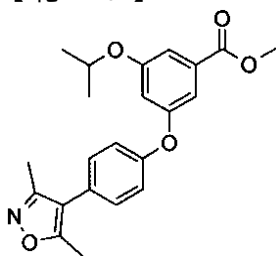
【0 2 8 2】

50

3 - { [4 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) フェニル] オキシ } - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] 安息香酸メチル

【 0 2 8 3 】

【 化 2 6 】



10

【 0 2 8 4 】

3 - [(4 - ブロモフェニル) オキシ] - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] 安息香酸メチル (0 . 7 4 ミリモル) と 3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - ボロン酸 (0 . 8 1 ミリモル) をジメトキシエタンと 2 M 炭酸ナトリウムの 1 : 1 混合物 (6 m L) に懸濁させた。この混合物を脱気した後で、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0 . 0 1 5 ミリモル) を加えた。この混合物を再び脱気して、80 で、次いで室温で一晩撹拌した。この反応物を珪藻土に通して濾過してから、真空で蒸発させた。残留オイルを酢酸エチルと 2 M 水酸化ナトリウムの間に分画した。酢酸エチル層を分離し、塩水で洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) させ、蒸発させて残渣とし、イソヘキサン中 10 % 酢酸エチルを溶出液とするシリカでこれをクロマトグラフ処理して、所望されるエステル (収率 43 %) を得た。

20

【 0 2 8 5 】

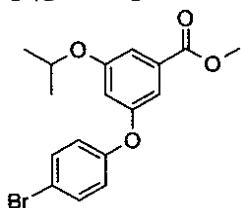
1H NMR ($CDCl_3$): 1.35 (d, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.60 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.25 (br m, 3H), 7.35 (br s, 1H); m/z 382 ($M+H$)⁺.

【 0 2 8 6 】

3 - [(4 - ブロモフェニル) オキシ] - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] 安息香酸メチル

【 0 2 8 7 】

【 化 2 7 】



30

【 0 2 8 8 】

3 - ヒドロキシ - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] 安息香酸メチル (0 . 0 2 4 モル) 、 4 - ブロモフェニルボロン酸 (0 . 0 4 8 モル) 、 酢酸銅 (II) (0 . 0 4 8 モル) 、 トリエチルアミン (0 . 1 2 モル) 、 及び用時活性化 4 A 分子篩 (25 g) の DCM (500 mL) 溶液を周囲温度で周囲気圧下に 7 日間撹拌した。この反応混合物を濾過し、DCM を真空で除去して、残留オイルを酢酸エチルと 2 M 塩酸の間に分画した。酢酸エチル層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩水で連続的に洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) させ、蒸発させて残渣とし、これをシリカでクロマトグラフ処理し、イソヘキサン中 10 ~ 40 % 酢酸エチルで溶出させて、所望されるエステル (収率 56 %) を得た。

40

【 0 2 8 9 】

1H NMR (d_6 -DMSO): 1.25 (d, 6H), 3.80 (s, 3H), 4.65 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.55 (d, 2H); m/z 367 ($M+H$)⁺.

50

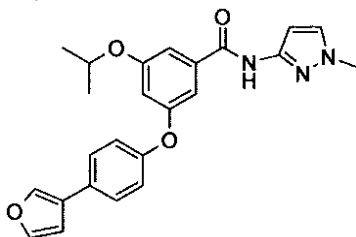
3 - ヒドロキシ - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] 安息香酸メチルの合成は、実施例 1 において上記に記載されている。

【 0 2 9 0 】

実施例 6 : 3 - [(4 - フラン - 3 - イルフェニル) オキシ] - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド

【 0 2 9 1 】

【 化 2 8 】



10

【 0 2 9 2 】

実施例 5 について上記に記載したのと同様のやり方で、3 - [(4 - フラン - 3 - イルフェニル) オキシ] - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] 安息香酸より 3 - [(4 - フラン - 3 - イルフェニル) オキシ] - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミドを製造した。

【 0 2 9 3 】

^1H NMR (CDCl_3): 1.35 (d, 6H), 3.75 (s, 3H), 4.55 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 8.60 (br s, 1H); m/z 418 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 2 9 4 】

3 - [(4 - フラン - 3 - イルフェニル) オキシ] - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] 安息香酸は、実施例 5 に記載した 3 - { [4 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) フェニル] オキシ } - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] 安息香酸に類似したやり方で、3 - [(4 - プロモフェニル) オキシ] - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] 安息香酸メチルより製造した。

【 0 2 9 5 】

3 - [(4 - フラン - 3 - イルフェニル) オキシ] - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] 安息香酸

【 0 2 9 6 】

【 表 8 】

構造	NMR	m/z
	^1H NMR δ (CDCl_3): 1.35 (d, 6H), 4.60 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.70 (s, 1H)	337 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$

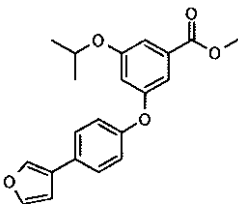
40

【 0 2 9 7 】

3 - [(4 - フラン - 3 - イルフェニル) オキシ] - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] 安息香酸メチル

【 0 2 9 8 】

【表 9】

構造	NMR	m/z
	$^1\text{H NMR } \delta \text{ (CDCl}_3\text{): 1.35 (d, 6H), 3.90 (s, 3H), 4.55 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.72 (m, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.70 (s, 1H)}$	353 (M+H) ⁺

【0299】

10

実施例 7：アミド合成の一般手順 - H A T U カップリング

3 - { (1 - メチルエチル) オキシ } - 5 - { [4 - (メチルスルホニル) フェニル] オキシ } 安息香酸 (1 当量)、H A T U (1 . 2 5 当量)、及びアミン (1 . 2 5 当量) の D M F (2 0 m L) 懸濁液ヘジイソプロピルエチルアミン (2 . 5 当量) を加えた。最初の懸濁液が溶けて、濃橙色の溶液になった。生じる混合物を周囲温度で 2 時間撹拌した。D M F を真空で除去して、残渣をトルエンと共沸させた。水を加えて、この混合物を酢酸エチルで抽出した。この抽出物を合わせて、1 M 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、及び塩水で連続的に洗浄した。この溶液を乾燥 (M g S O ₄) させ、濾過し、真空で蒸発させて、粗生成物を得て、これをクロマトグラフ処理し、イソヘキサン中 5 0 % 酢酸エチルで溶出させて、所望される化合物 (収率 4 0 ~ 7 0 %) を得た。

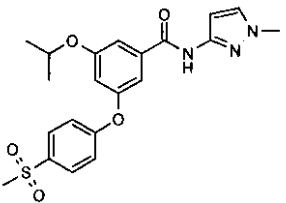
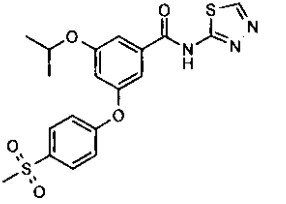
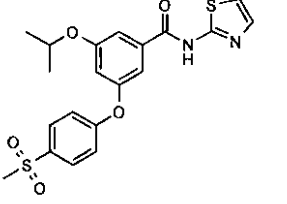
20

【0300】

上記の方法を使用して、実施例 7 a ~ 7 c を製造した：

【0301】

【表 10】

実施例	構造	m/z	NMR
7a		430 (M+H) ⁺	$^1\text{H NMR } \delta \text{ (d}_6\text{-DMSO): 1.25 (d, 6H), 3.2 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.9 (d, 2H), 10.85 (br s, 1H)}$
7b		434 (M+H) ⁺ 432 (M-H) ⁻	$^1\text{H NMR } \delta \text{ (d}_6\text{-DMSO): 1.25 (d, 6H), 3.2 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 9.2 (s, 1H), 13.10 (br s, 1H)}$
7c [#]		433 (M+H) ⁺ , 431 (M-H) ⁻	$^1\text{H NMR } \delta \text{ (d}_6\text{-DMSO): 1.3 (d, 6H), 3.2 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.95 (d, 1H)}$

30

40

【0302】

[#] 実施例 7 c は、閉鎖系においてその化合物の酢酸エチル溶液ヘイソヘキサンを蒸発拡散させて、引き続き、この混合物を室温で 4 日にわたりゆっくり蒸発させることによって結晶させることができる。融点：145 ~ 147 。

【0303】

実施例 7 a ~ 7 c の合成に必要なとされる酸は、以下に記載のように製造した：

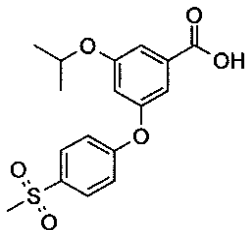
3 - { (1 - メチルエチル) オキシ } - 5 - { [4 - (メチルスルホニル) フェニル]

50

オキシ } 安息香酸

【 0 3 0 4 】

【 化 2 9 】



10

【 0 3 0 5 】

3 - { (1 - メチルエチル) オキシ } - 5 - { [4 - (メチルスルホニル) フェニル] オキシ } 安息香酸メチル (1 5 . 1 ミリモル) の T H F (9 0 m L) 溶液を 1 M 水酸化ナトリウムの溶液 (3 7 ミリモル) で処理し、この反応混合物を周囲温度で 1 3 時間撹拌した。ほとんどの有機溶媒を真空で除去して、残る溶液を水 (5 0 m L) で希釈した。生じる水溶液を 1 M クエン酸溶液で p H 4 へ酸性化して、酢酸エチル (2 x 4 0 m L) で抽出した。この抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥 (M g S O ₄) させ、蒸発させて、所望される化合物 (収率 8 2 %) を得た。

【 0 3 0 6 】

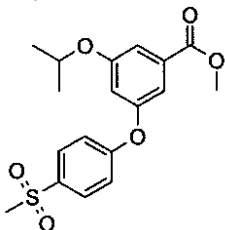
¹H NMR (d₆-DMSO): 1.25 (d, 3H), 3.2 (s, 3H), 4.64 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.2(d, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.95 (d, 2H); m/z 349 (M-H)⁻。 20

【 0 3 0 7 】

3 - { (1 - メチルエチル) オキシ } - 5 - { [4 - (メチルスルホニル) フェニル] オキシ } 安息香酸メチル

【 0 3 0 8 】

【 化 3 0 】



30

【 0 3 0 9 】

3 - ヒドロキシ - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] 安息香酸メチル (2 4 ミリモル)、ボロン酸 (1 . 1 当量)、酢酸銅 (I I) (1 . 1 当量)、トリエチルアミン (5 当量) 及び用時活性化 4 A 分子篩 (3 1 g) の D C M (2 5 0 m L) 懸濁液を周囲温度で周囲気圧下に 2 日間撹拌した。この反応混合物を濾過し、D C M を真空で除去して、残留オイルを酢酸エチルと 1 ~ 2 M 塩酸の間に分画した。酢酸エチル層を分離し、炭酸水素ナトリウム水溶液と塩水で洗浄し、乾燥 (M g S O ₄) させ、蒸発させて残渣とし、これをシリカでクロマトグラフ処理 (イソヘキサン中 1 0 ~ 4 0 % 酢酸エチルを溶出液とする) して、所望されるエステル (収率 6 4 %) を得た。 40

【 0 3 1 0 】

¹H NMR (d₆-DMSO): 1.25 (d, 3H), 3.2 (s, 3H), 4.64 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.2(d, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.95 (d, 2H); m/z 365 (M+H)⁺。

3 - ヒドロキシ - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] 安息香酸メチルの合成は、実施例 1 において上記に記載されている。

【 0 3 1 1 】

実施例 8 : アミド合成の一般手順 - オキシ塩化リンカップリング

3 - { (1 - メチルエチル) オキシ } - 5 - { [4 - (メチルスルホニル) フェニル] 50

オキシ}安息香酸(0.5ミリモル)と適切なアミン(1.25当量)のピリジン(5 mL) 攪拌溶液へオキシ塩化リン(0.75ミリモル; 1.5当量)を滴下した。生じる混合物を周囲温度で4時間攪拌した。ピリジンを真空で除去して、残渣を酢酸エチルに取った。この混合物を水、1 Mクエン酸、及び塩水で連続的に洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、真空で蒸発させて、粗生成物を得て、これをクロマトグラフ処理し、イソヘキサン中30~90%酢酸エチルで溶出させて、所望される生成物(収率: 約20%)を得た。

【0312】

上記の方法を使用して、実施例8a及び8bを製造した:

【0313】

10

【表11】

実施例	構造	m/z	NMR
8a		427 (M+H) ⁺ 425 (M-H) ⁻	¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 1.25 (d, 6H), 3.2 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.8 (app t, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.15 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 10.8 (br s, 1H)
8b		428 (M+H) ⁺ 426 (M-H) ⁻	¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 1.25 (d, 6H), 3.2 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.4 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.4 (d, 1H), 11.15 (br s, 1H)

20

【0314】

3-{(1-メチルエチル)オキシ}-5-{[4-(メチルスルホニル)フェニル]オキシ}安息香酸の合成は、上記の実施例7に記載されている。

【0315】

実施例9: アミド合成の一般手順 - 塩化オキサリルカップリング

30

3-{(1-メチルエチル)オキシ}-5-{[4-(メチルスルホニル)フェニル]オキシ}安息香酸(0.285ミリモル)の乾燥DCM(2 mL) 攪拌溶液へアルゴン下に塩化オキサリル(2当量)とDMF(1滴)を滴下した。生じる溶液を周囲温度で1~2時間攪拌した。溶媒を真空で除去して、粗製混合物をピリジン(2 mL)に取り、適切なアミン(2.2当量)へ加えた。この反応混合物を室温で攪拌するか、又は必要ならば加熱して、TLC及び/又はLCMSによってモニタリングした。ピリジンを真空で除去して、水と酢酸エチルを加えた。有機層を1 Mクエン酸と塩水溶液で連続的に洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、真空で濃縮し、残渣をシリカ(イソヘキサン中30~90%酢酸エチルで溶出させる)でクロマトグラフ処理して、所望される生成物(典型的には、収率: 35~40%)を得た。

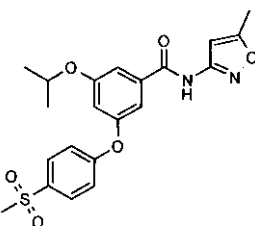
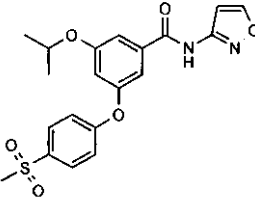
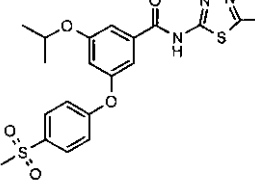
40

【0316】

同様のやり方で、実施例9a~9cを製造した:

【0317】

【表 1 2】

実施例	構造	m/z	NMR
9a		431 (M+H) ⁺ 429 (M-H) ⁻	¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 1.25 (d, 6H), 2.4 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.9 (d, 2H), 11.3 (br s, 1H)
9b		417 (M+H) ⁺	¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 1.30 (dd, 6H), 3.23 (s, 3H), 4.78 (sept, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.96 (d, 2H), 8.87 (s, 1H), 11.46 (s, 1H)
9c		500 (M+H) ⁺	¹ H NMR δ (d ₆ -DMSO): 1.33 (d, 6H), 3.23 (s, 3H), 4.78 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.01 (t, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.98 (m, 3H), 13.22 (s, 1H)

10

20

【0318】

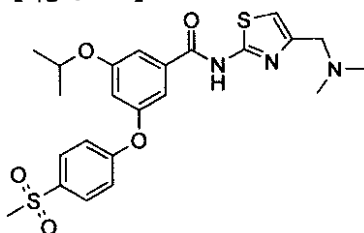
3 - { (1 - メチルエチル) オキシ } - 5 - { [4 - (メチルスルホニル) フェニル] オキシ } 安息香酸の合成は、上記の実施例 7 に記載されている。

【0319】

実施例 10 : N - { 4 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } - 3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェノキシ] ベンズアミド

【0320】

【化 3 1】



30

【0321】

N - { 4 - クロロメチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } - 3 - (1 - メチルエチル) オキシ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェノキシ] ベンズアミド (1 . 0 ミリモル) の THF (4 mL) 溶液へ THF 中のジメチルアミン (2 M 溶液の 10 mL) を加えて、周囲温度で 13 時間撹拌した。この反応混合物を真空中で濃縮して、残渣を酢酸エチルに取った。この混合物を 1 M 水酸化ナトリウムと塩水で連続的に洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させて、真空中で濃縮した。残渣をクロマトグラフ処理し、イソヘキサン中 20 ~ 80 % 酢酸エチルで溶出させて、所望される化合物 (収率 15 %) を得た。

40

【0322】

¹H NMR (d₆-DMSO): 1.3 (d, 6H), 2.2 (s, 6H), 3.2 (s, 3H), 3.4 (s, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.95 (d, 1H); m/z 490 (M+H)⁺, 488 (M-H)⁻。

【0323】

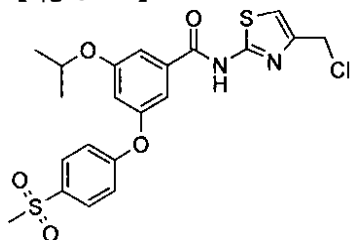
実施例 10 に必要とされるクロロメチルチアゾールは、以下に記載のように製造した：

50

N - { 4 - クロロメチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } - 3 - (1 - メチルエチル)
オキシ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェノキシ] ベンズアミド

【 0 3 2 4 】

【 化 3 2 】



10

【 0 3 2 5 】

3 - { (1 - メチルエチル) オキシ } - 5 - { [4 - (メチルスルホニル) フェニル] オキシ } 安息香酸 (1 . 0 ミリモル) の D C M (1 0 m L) 攪拌溶液へ 1 滴の D M F と塩化オキサリル (2 . 0 ミリモル ; 2 . 0 当量) を滴下して、生じる混合物をアルゴン下に周囲温度で 2 時間攪拌した。この反応混合物を真空で濃縮して、D C M と共沸させた。残渣を D C M に溶かして、D C M 中の 4 - クロロメチルチアゾール - 2 - イルアミン (1 . 0 ミリモル) 、ジイソプロピルエチルアミン (2 . 5 ミリモル) 、及びジメチルアミノピリジン (0 . 1 ミリモル) を加えた。生じる混合物をアルゴン下に周囲温度で 1 3 時間攪拌した。この反応物を真空で濃縮し、クロマトグラフ処理し、イソヘキサン中 5 0 ~ 6 0 % 酢酸エチルで溶出させて、所望される化合物 (収率 5 3 %) を得た。

20

【 0 3 2 6 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.3 (d, 6H), 2.2 (s, 6H), 3.2 (s, 3H), 3.4 (s, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.95 (d, 1H)。

【 0 3 2 7 】

3 - { (1 - メチルエチル) オキシ } - 5 - { [4 - (メチルスルホニル) フェニル] オキシ } 安息香酸の合成は、実施例 7 において上記に記載されている。

4 - クロロメチルチアゾール - 2 - イルアミンの製法は、文献 (J . Indian Chem. Soc . , 1960 , 37 , 241) に記載されている。

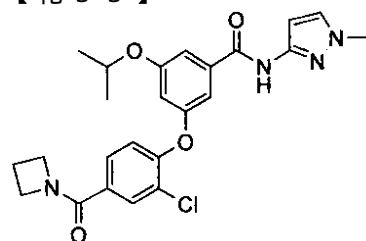
30

【 0 3 2 8 】

実施例 1 1 : 3 - { [4 - (アゼチジン - 1 - イルカルボニル) - 2 - クロロフェニル]
オキシ } - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)
ベンズアミド

【 0 3 2 9 】

【 化 3 3 】



40

【 0 3 3 0 】

D M F (5 . 0 m L) 中の 3 - ヒドロキシ - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド (3 0 0 m g , 0 . 8 1 ミリモル) 及び 1 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルボニル] アゼチジン (2 6 9 m g , 1 . 3 1 ミリモル) の混合物へ炭酸カリウム (3 0 0 m g , 2 . 1 8 ミリモル) を加えて、この攪拌混合物を「Smith Creator Microwave」において 1 6 0 で 2 時間加熱した。この混合物を周囲の温度及び圧力へ達せしめて、真空

50

で減少させた。残留オイルを酢酸エチル (50 mL) と水 (50 mL) の間に分画した。酢酸エチル層を分離し、塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、蒸発させて残渣とし、これをシリカでクロマトグラフ処理し、酢酸エチルで溶出させて、所望される化合物 (394 mg) を得た。

【0331】

¹H NMR (CDCl₃): 1.35 (d, 6H), 2.37 (quin, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.20-4.20 (brm, 4H), 4.59 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.43 (brs, 1H); m/z 469, 471 (M+H)⁺。

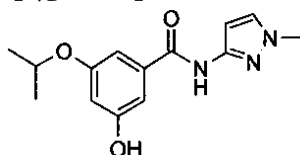
【0332】

実施例 11 に必要とされるフェノールは、以下に記載のように製造した：

3 - ヒドロキシ - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド

【0333】

【化34】



【0334】

3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - [(フェニルメチル) オキシ] ベンズアミド (51 g ; 0.14 モル) をメタノール (500 mL) 及び THF (500 mL) に溶かし、このフラスコを真空にして、アルゴンで (3 回) パージした。10%パラジウム担持カーボン (5.1 g) を加えて、フラスコをさらに真空にして、最後に水素ガスでパージした。この反応混合物を周囲温度で 20 時間攪拌した。この反応混合物を真空にして、窒素で (3 回) パージした。触媒をセライトに通して濾過して、濾液を真空で濃縮した。酢酸エチルを加え、濾過して、所望される化合物 (30.5 g) を得た。同じやり方で、材料の第二の収穫物 (4.0 g) を入手した。

【0335】

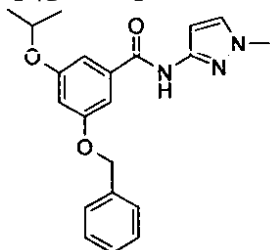
¹H NMR (d₆-DMSO): 1.30 (d, 6H), 3.78 (s, 3H), 4.68 (sept, 1H), 6.47 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 10.63 (s, 1H); m/z 276 (M+H)⁺。

【0336】

3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - [(フェニルメチル) オキシ] ベンズアミド

【0337】

【化35】



【0338】

3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 5 - [(フェニルメチル) オキシ] 安息香酸 (40.0 g , 0.14 モル) 及び塩化オキサリル (14.6 mL , 0.17 モル) の DCM (700 mL) 溶液へ DMF (2 滴) を加えた。この混合物を周囲温度で 4 時間攪拌して、DCM と過剰の塩化オキサリルを真空で蒸発させた。残渣の酸クロリドを DCM (3

10

20

30

40

50

0.0 mL) に溶かして、DCM (300 mL) 中の 1-メチル-3-アミノピラゾール (14.25 g, 0.147 mol) 及びトリエチルアミン (41 mL, 0.29 mol) へ 0 で滴下した。周囲温度で 24 時間撹拌した。DCM を真空で蒸発させて、残渣を酢酸エチル (400 mL) と 1N 塩酸 (200 mL) の間に分画した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 mL) と塩水 (100 mL) で連続的に洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させて、真空で蒸発させた。残渣をシリカでクロマトグラフ処理し、イソヘキサン中 50% 酢酸エチルの勾配で溶出させて、所望される化合物 (51 g) を得た。

【0339】

¹H NMR (CDCl₃): 1.30 (d, 6H), 3.61 (s, 3H), 4.50 (sept, 1H), 5.01 (s, 2H), 6.66 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.39 (m, 5 H), 9.50 (s, 1H); m/z 366 (M+H)⁺.

【0340】

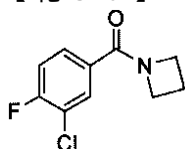
3-[(1-メチルエチル)オキシ]-5-[(フェニルメチル)オキシ]安息香酸の製法は、実施例 1 に記載した。

1-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)カルボニル]アゼチジンの製法は、以下に記載する：

1-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)カルボニル]アゼチジン

【0341】

【化36】



【0342】

3-クロロ-4-フルオロ安息香酸 (1.74 g, 10.0 mmol) の DCM (50 mL) 溶液へ塩化オキサリル (1.05 mL, 12.0 mmol) と DMF (1 滴) を加えた。この混合物を周囲温度で 16 時間撹拌して、DCM と過剰の塩化オキサリルを真空で蒸発させた。残渣の酸クロリドと塩酸アゼチジン (1.12 g, 12 mmol) を DCM (25 mL) に取り、この混合物へトリエチルアミン (4.18 mL, 30 mmol) を加えて、これを周囲温度で 2 時間撹拌した。DCM を真空で蒸発させて、残渣を酢酸エチル (100 mL) と 1N 塩酸 (50 mL) の間に分画した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と塩水で連続的に洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させて、蒸発させた。残渣を酢酸エチル/イソヘキサンより結晶させて、表題化合物 (1.64 g) を得た。

【0343】

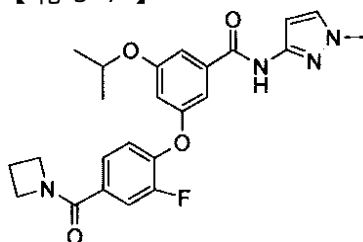
¹H NMR (CDCl₃): 2.4 (m, 2H), 4.2-4.4 (m, 4H), 7.2 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.7 (m, 1H).

【0344】

実施例 12: 3-{[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-フルオロフェニル]オキシ}-5-[(1-メチルエチル)オキシ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド

【0345】

【化37】



【0346】

20

30

40

50

3 - フルオロ - 4 - [(3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 5 - { [(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] カルボニル } フェニル) オキシ] 安息香酸 (3 0 0 m g , 0 . 7 3 ミリモル)、H A T U (5 9 0 m g , 1 . 5 2 ミリモル)、及び塩酸アゼチジン (1 3 8 m g , 1 . 4 5 ミリモル) の D M F (5 m L) 懸濁液へジイソプロピルエチルアミン (0 . 5 2 m L , 2 . 9 ミリモル) を加えて、この混合物を周囲温度で 2 4 時間撹拌した。水 (3 0 m L) を加えて、この混合物を酢酸エチル (3 × 1 5 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥 (M g S O ₄) させ、蒸発させて残渣とし、これをシリカでクロマトグラフ処理し、酢酸エチルで溶出させて、所望される化合物 (1 9 0 m g) を得た。

【 0 3 4 7 】

10

¹H NMR (CDCl₃): 1.38 (d, 6H), 2.39 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.20-4.42 (m, 4H), 4.58 (sept, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 8.44 (brs, 1H); m/z 453 (M+H)⁺。

【 0 3 4 8 】

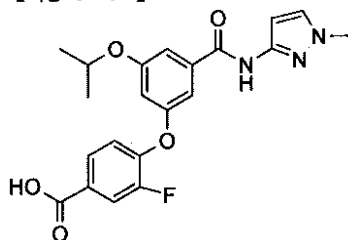
実施例 1 2 に必要とされる酸は、以下に記載のように製造した：

3 - フルオロ - 4 - [(3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 5 - { [(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] カルボニル } フェニル) オキシ] 安息香酸

【 0 3 4 9 】

【 化 3 8 】

20



【 0 3 5 0 】

先の反応より単離した 3 - フルオロ - 4 - [(3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 5 - { [(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] カルボニル } フェニル) オキシ] 安息香酸メチル及び 3 - フルオロ - 4 - [(3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 5 - { [(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] カルボニル } フェニル) オキシ] 安息香酸の混合物 (0 . 7 5 g , 1 . 7 6 ミリモル) を T H F (3 0 m L) に溶かして、水酸化リチウム水和物 (0 . 3 7 g , 8 . 8 ミリモル) の水 (1 5 m L) 溶液へ加えた。この混合物を周囲温度で 2 0 時間撹拌して、T H F を真空で除去した。水層を 1 M 塩酸 (1 0 m L) で酸性化し、固体の沈殿を濾過して取り、水で洗浄し、真空で乾燥させて、所望される化合物 (0 . 5 7 g) を得た。

【 0 3 5 1 】

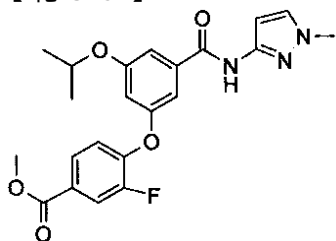
¹H NMR (d₆-DMSO): 1.29 (d, 6H), 3.78 (s, 3H), 4.71 (sept, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.81 (m, 2H), 10.83 (brs, 1H); m/z 414 (M+H)⁺。

【 0 3 5 2 】

3 - フルオロ - 4 - [(3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 5 - { [(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] カルボニル } フェニル) オキシ] 安息香酸メチル

【 0 3 5 3 】

【化 3 9】



【0354】

DMF (5.0 mL) 中の 3 - ヒドロキシ - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド (500 mg , 1.82 ミリモル) 及び 3 , 4 - ジフルオロ安息香酸メチル (370 mg , 2.18 ミリモル) の混合物へ炭酸カリウム (500 mg , 3.64 ミリモル) を加えて、この攪拌混合物を「Smith Creator Microwave」において 160 で 2 時間加熱した。この混合物を周囲の温度及び圧力へ達せしめて、真空で減少させた。水 (10 mL) を加え、pH 4 とし、酢酸エチル (2 x 15 mL) へ抽出し、塩水 (10 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させて、所望される化合物と 3 - フルオロ - 4 - [(3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 5 - { [(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] カルボニル } フェニル) オキシ] 安息香酸の混合物 (0.75 g) を得た。この混合物をさらに精製せずに使用した。

10

20

【0355】

m/z 428 及び 414 (M+H)⁺。

3 - ヒドロキシ - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミドの製法は、実施例 11 に記載されている。

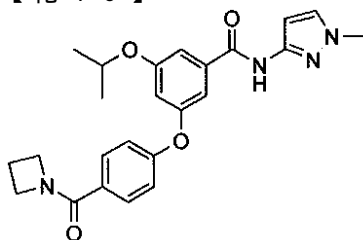
【0356】

実施例 13 : 3 - { [4 - (アゼチジン - 1 - イルカルボニル) フェニル] オキシ } - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド

【0357】

【化 4 0】

30



【0358】

4 - [(3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 5 - { [(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] カルボニル } フェニル) オキシ] 安息香酸 (300 mg , 0.63 ミリモル)、HATU (600 mg , 1.60 ミリモル)、及び塩酸アゼチジン (150 mg , 1.52 ミリモル) の DMF (5 mL) 懸濁液へジイソプロピルエチルアミン (0.56 mL , 3.04 ミリモル) を加えて、この混合物を周囲温度で 24 時間攪拌した。水 (30 mL) を加えて、この混合物を酢酸エチル (3 x 15 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、蒸発させて残渣とし、これをシリカでクロマトグラフ処理し、酢酸エチルで溶出させて、所望される化合物 (120 mg) を得た。

40

【0359】

¹H NMR (d₆-DMSO): 1.30 (d, 6H), 2.25 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.05 (m, 2H), 4.43 (m, 2H), 4.75 (sept, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.23 (s,

50

1H), 7.44 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 10.80 (brs, 1H); m/z 435 (M+H)⁺。

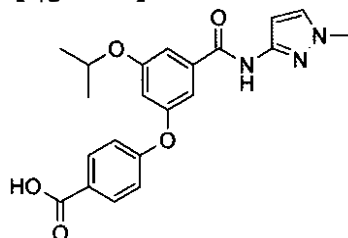
【0360】

実施例13に必要とされる酸は、以下に記載のように製造した：

4 - [(3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 5 - { [(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] カルボニル } フェニル) オキシ] 安息香酸

【0361】

【化41】



10

【0362】

4 - [(3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 5 - { [(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] カルボニル } フェニル) オキシ] 安息香酸エチル (14.74 g, 0.035 mol) の THF (580 mL) 溶液を水酸化リチウム水和物 (7.31 g, 0.175 mol) の水 (290 mL) 溶液へ加えた。この混合物を周囲温度で 48 時間攪拌して、THF を真空で除去した。水層を 1 M 塩酸 (10 mL) で酸性化し、固体の沈殿を濾過して取り、水で洗浄し、真空で乾燥させて、所望される化合物 (12.6 g) を得た。

20

【0363】

¹H NMR (d₆-DMSO): 1.28 (d, 6H), 3.78 (s, 3H), 4.71 (sept, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.98 (d, 2H), 10.85 (brs, 1H), 12.80 (brs, 1H); m/z 396 (M+H)⁺。

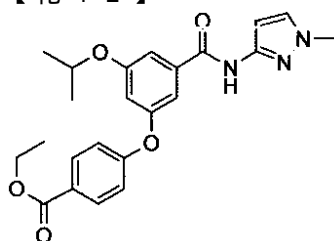
【0364】

4 - [(3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 5 - { [(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] カルボニル } フェニル) オキシ] 安息香酸エチル

30

【0365】

【化42】



40

【0366】

DMF (18 mL) 中の 3 - ヒドロキシ - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド (1 g, 3.63 mmol) 及び 4 - フルオロ安息香酸エチル (672 mg, 3.99 mmol) の混合物へ炭酸カリウム (1 g, 7.26 mmol) を加えて、この攪拌混合物を 115 ° で 24 時間加熱した。エーテル (100 mL) を加えて、水 (3 x 50 mL)、塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させて、真空で蒸発させた。残渣をシリカでクロマトグラフ処理し、イソヘキサン中 50 % 酢酸エチルの勾配で溶出させて、所望される化合物 (0.6 g) を得た。

【0367】

¹H NMR (CDCl₃): 1.35 (m, 9H), 3.78 (s, 3H), 4.36 (q, 2H), 4.58 (sept, 1H),

50

6.71 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 7.05 (m, 3H), 7.21 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.51 (s, 1H); m/z 424 (M+H)⁺。

【0368】

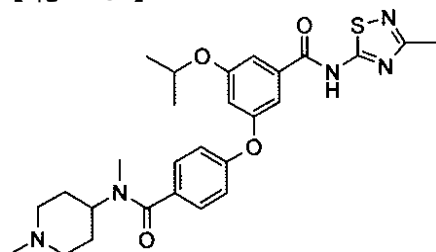
3 - ヒドロキシ - 5 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミドの製法は、実施例 11 に記載されている。

【0369】

実施例 14 : 3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 5 - [(4 - { [メチル (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ] カルボニル } フェニル) オキシ] - N - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンズアミド

【0370】

【化 43】



【0371】

4 - [(3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 5 - { [(3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) アミノ] カルボニル } フェニル) オキシ] 安息香酸 (250 mg , 0.61ミリモル)、HATU (480 mg , 1.27ミリモル)、及び 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) ピペリジン (170 mg , 1.21ミリモル) の DMF (4 mL) 懸濁液ヘジイソプロピルエチルアミン (0.44 mL , 2.24ミリモル) を加えて、この混合物を周囲温度で 24 時間攪拌した。水 (30 mL) を加えて、この混合物を酢酸エチル (3 x 15 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、蒸発させて残渣とし、これをシリカでクロマトグラフ処理し、酢酸エチル中 10 % メタノールで溶出して、所望される化合物 (52 mg) を得た。

【0372】

¹H NMR (CDCl₃): 1.29 (d, 6H), 1.59 (m, 2H), 1.80 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.80 (m, 6H), 4.70 (sept, 1H), 6.72 (m, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.50 (s, 1H); m/z 524 (M+H)⁺。

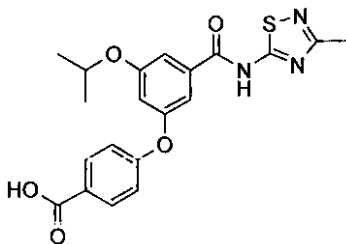
【0373】

実施例 14 に必要とされる酸は、以下に記載のように製造した：

4 - [(3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 5 - { [(3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) アミノ] カルボニル } フェニル) オキシ] 安息香酸

【0374】

【化 44】



【0375】

4 - [(3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 5 - { [(3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) アミノ] カルボニル } フェニル) オキシ] 安息香酸エチル (2.8 g , 6.35ミリモル) の THF (105 mL) 溶液を水酸化リチウム一水和物 (1.33 g , 31.75ミリモル) の水 (53 mL) 溶液へ加えた。この混合物を周囲温

10

20

30

40

50

度で48時間撹拌して、THFを真空で除去した。水層を1M塩酸(30mL)で酸性化し、固体の沈殿を濾過して取り、水で洗浄し、真空で乾燥させて、所望される化合物(2.6g)を得た。

【0376】

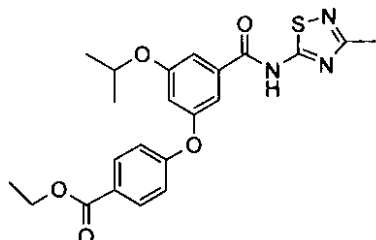
$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): 1.31 (d, 6H), 2.45 (s, 3H), 4.72 (sept, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.97 (d, 2H); m/z 414 ($M+H$) $^+$ 。

【0377】

4 - [(3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 5 - { [(3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) アミノ] カルボニル } フェニル) オキシ] 安息香酸エチル

【0378】

【化45】



【0379】

DMF (160mL) 中の3-ヒドロキシ-5-[(1-メチルエチル)オキシ]-N-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンズアミド(10g, 34ミリモル)及び4-フルオロ安息香酸エチル(6.71g, 41ミリモル)の混合物へ炭酸カリウム(9.38g, 68ミリモル)を加えて、この撹拌混合物を115で72時間加熱した。エーテル(300mL)を加え、水(3×100mL)、塩水(50mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させて、真空で蒸発させた。残渣をシリカでクロマトグラフ処理し、イソヘキサン中5~50%酢酸エチルの勾配で溶出させて、所望される化合物(2.8g)を得た。

【0380】

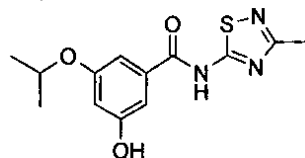
$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): 1.30 (m, 9H), 2.45 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 4.77 (sept, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.99 (d, 2H), 13.38 (brs, 1H); m/z 442 ($M+H$) $^+$ 。

【0381】

3-ヒドロキシ-5-[(1-メチルエチル)オキシ]-N-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンズアミド

【0382】

【化46】



【0383】

3-[(1-メチルエチル)オキシ]-N-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-5-[(フェニルメチル)オキシ]ベンズアミド(33g, 86ミリモル)、トリフルオロ酢酸(160mL)、及びチオアニソール(50.5mL)の溶液を周囲温度で48時間撹拌した。TFAを真空で除去し、残渣を飽和重炭酸ナトリウム溶液(300mL)へ注いで、酢酸エチルへ(2回)抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過して、溶媒を真空で除去した。残渣をDCMで摩砕し、イソヘキサン中5%酢酸エチルで洗浄して、所望される化合物(12.8g)を得た。

10

20

30

40

50

【 0 3 8 4 】

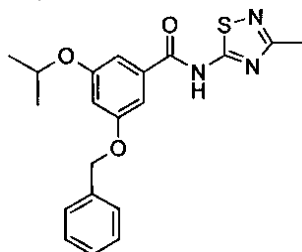
^1H NMR (d_6 -DMSO): 1.31 (d, 6H), 2.51 (s, 3H), 4.67 (sept, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 13.25 (brs, 1H); m/z 294 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 3 8 5 】

3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - N - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 5 - [(フェニルメチル) オキシ] ベンズアミド

【 0 3 8 6 】

【 化 4 7 】



10

【 0 3 8 7 】

3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 5 - [(フェニルメチル) オキシ] 安息香酸 (29.6 g, 0.103 mol) 及び塩化オキサリル (10.78 mL, 0.12 mol) の DCM (500 mL) 溶液へ DMF (2 滴) を加えた。この混合物を周囲温度で 4 時間攪拌し、DCM と過剰の塩化オキサリルを真空で除去した。残渣の酸クロリドを DCM (220 mL) に溶かし、DCM (220 mL) 中の 5 - アミノ - 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール (12.43 g, 0.108 mol) 及びトリエチルアミン (30.34 mL, 0.216 mol) へ 0 で滴下した。この反応物を温めて、周囲温度で 72 時間攪拌した。DCM を真空で除去して、残渣を酢酸エチル (400 mL) と 1 N 塩酸 (200 mL) の間に分画した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 mL) と塩水 (100 mL) で連続的に洗浄し、乾燥 (MgSO_4) させて、真空で濃縮した。残渣をシリカでクロマトグラフ処理し、イソヘキサン中 20 % 酢酸エチルの勾配で溶出させて、所望される化合物 (33 g) を得た。

20

【 0 3 8 8 】

^1H NMR (CDCl_3): 1.32 (d, 6H), 2.31 (s, 3H), 4.51 (sept, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.74 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.38 (m, 5H), 11.48 (brs, 1H). m/z 384 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

【 0 3 8 9 】

3 - [(1 - メチルエチル) オキシ] - 5 - [(フェニルメチル) オキシ] 安息香酸の製法は、実施例 1 に記載されている。

【 0 3 9 0 】

生物学の実施例試験：

式 (I) の化合物の生物学的效果は、以下のやり方で試験することができる：

(1) 酵素活性

組換えヒト腓膵臓 G L K の酵素活性は、G L K、A T P、及びグルコースをインキュベートすることによって測定することができる。産物 (即ち、G - 6 - P) 生成の速度は、このアッセイを G - 6 - P デヒドロゲナーゼ、N A D P / N A D P H 系へ共役させて、340 nm での光学密度の経時的な線形増加を測定することによって決定することができる (Matschinsky et al 1993)。化合物による G L K の活性化は、Brocklehurst et al (Diabetes 2004, 53, 535-541) に記載のように、G L K R P の存在又は非存在下にこのアッセイを使用して、評価することができる。

40

【 0 3 9 1 】

組換え G L K 及び G L K R P の産生

Sambrook J, Fritsch EF and Maniatis T, 1989 に記載の確立された技術を使用して、

50

ヒト G L K 及び G L K R P c D N A をそれぞれヒト膵臓及び肝臓の m R N A より P C R によって入手した。P C R プライマーは、Tanizawa et al 1991 及び Bonthron, D. T. et al 1994 (後に、Warner, J. P. 1995 において訂正された) に示される G L K 及び G L K R P c D N A 配列に従って設計した。

【0392】

Bluescript II ベクターでのクローニング

pBluescript II (Short et al 1998)、Yanisch-Perron C et al (1985) により利用されたものに似た組換えクローニングベクター系 (バクテリオファージ T3 及び T7 プロモーター配列が両側にある、多数のユニーク制限部位を含有するポリリンカー DNA 断片を担う c o l E I ベースのレプリコン; 繊維状ファージ複製起点、及びアンピシリン薬剤耐性マーカー遺伝子を含んでなる) を使用して、G L K 及び G L K R P c D N A を大腸菌においてクローニングした。

【0393】

形質転換

大腸菌形質転換は、概ねエレクトロポレーションにより行った。D H 5 a 又は B L 2 1 (D E 3) 株の 400 mL 培養物を L - ブロスにおいて 0.5 の O D 600 まで増殖させ、2,000 g での遠心分離により採取した。この細胞を氷冷脱イオン水で 2 回洗浄し、1 mL 10% グリセロールに再懸濁させて、-70 でアリコートにおいて保存した。Millipore V seriesTM 膜 (孔径: 0.0025 mm) を使用して、ライゲーションミックスを脱塩した。40 mL の細胞を 1 mL のライゲーションミックス又はプラスミド DNA とともに 0.2 cm エレクトロポレーションキュベットにおいて氷上で 10 分間インキュベートしてから、Gene PulserTM 装置 (BioRad) を 0.5 kV cm⁻¹, 250 mF で使用してパルスした。テトラサイクリン (10 mg / mL) 又はアンピシリン (100 mg / mL) を補充した L - 寒天で形質転換体を選択した。

【0394】

発現

大腸菌 B L 2 1 細胞中のベクター: p T B 3 7 5 N B S E より G L K を発現させて、N 末端メチオニンのすぐ隣に 6 - H i s タグを含有する組換えタンパク質を産生した。あるいは、別の好適なベクターは、p E T 2 1 (+) DNA (Novagen, カタログ番号: 697703) である。6 - H i s タグを使用して、Qiagen より購入した (カタログ番号: 30250) ニッケル - ニトリロトリ酢酸アガロース充填カラムでの組換えタンパク質の精製を可能にした。

【0395】

大腸菌 B L 2 1 細胞中のベクター: p F L A G C T C (I B I コダック) より G L K R P を発現させて、C 末端 F L A G タグを含有する組換えタンパク質を産生した。このタンパク質を、はじめは D E A E S e p h a r o s e イオン交換により精製して、続いてシグマ - アルドリッチより購入した M 2 抗 F L A G イムノアフィニティーカラム (カタログ番号: A 1 2 0 5) での最終精製に F L A G タグを利用した。

【0396】

(2) 経口糖耐性試験 (O G T T)

実験に先立って、意識のある Z u c k e r 肥満 f a / f a ラット (12 ~ 13 週齢以上) に高脂肪食 (45% k c a l の脂肪) を少なくとも 2 週間給餌して、経口糖耐性試験を行った。実験に使用前の 2 時間は、動物を絶食させた。試験化合物又は担体を経口投与して 120 分後に、グルコース溶液を 2 g / k g 体重の用量で経口投与した。A c c u c h e c k グルコメーター (glucometer) を使用して、グルコースの投与の前及び後の様々な時点で採取した尾出血試料より血糖レベルを測定した (60 分の時間経過)。血糖レベルの時間曲線を作成して、120 分間の曲線下面積 (A U C) を計算した (グルコース投与の時間を 0 時間とする)。担体対照群の A U C を 0 パーセントの阻害として使用して、阻害百分率を決定する。

10

20

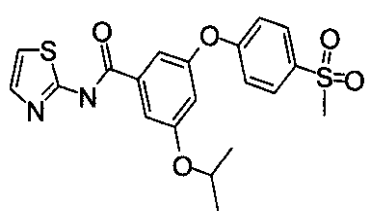
30

40

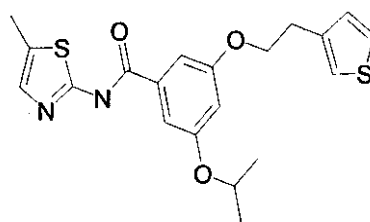
50

【 0 3 9 7 】

【 化 4 8 】



実施例 7c



実施例 III107

10

【 0 3 9 8 】

本発明の化合物は、全般に、約 500 nM 未満の EC_{50} のグルコキナーゼ活性化活性を有する。例えば、実施例 7c は、50 nM の EC_{50} を有する。

実施例 7c と WO 03 / 015774 の実施例 II 107 は、ほぼ同様の EC_{50} 値を有する。しかしながら、実施例 7c は、優れた経口曝露を有し、10 mg / kg で 18 % の OGT T 活性を明示するが、WO 03 / 015774 の実施例 II 107 は、10 mg / kg で活性がない。

【 0 3 9 9 】

参考文献

【 0 4 0 0 】

20

【 化 4 9 】

- 1 Printz, R. L., Magnuson, M. A. and Granner, D. K. (1993) Annual Review of Nutrition **13**, 463-96
- 2 DeFronzo, R. A. (1988) Diabetes **37**, 667-87
- 3 Froguel, P., Zouali, H., Vionnet, N., Velho, G., Vaxillaire, M., Sun, F., Lesage, S., Stoffel, M., Takeda, J. and Passa, P. (1993) New England Journal of Medicine **328**, 697-702
- 4 Bell, G. I., Pilkis, S. J., Weber, I. T. and Polonsky, K. S. (1996) Annual Review of Physiology **58**, 171-86
- 5 Velho, G., Petersen, K. F., Perseghin, G., Hwang, J. H., Rothman, D. L., Pueyo, M. E., Cline, G. W., Froguel, P. and Shulman, G. I. (1996) Journal of Clinical Investigation **98**, 1755-61
- 6 Christesen, H. B., Jacobsen, B. B., Odili, S., Buettger, C., Cuesta-Munoz, A., Hansen, T., Brusgaard, K., Massa, O., Magnuson, M. A., Shiota, C., Matschinsky, F. M. and Barbetti, F. (2002) Diabetes **51**, 1240-6
- 6a Gloyn, A.L., Noordam, K., Willemsen, M.A.A.P., Ellard, S., Lam, W.W.K., Campbell, I. W., Midgley, P., Shiota, C., Buettger, C., Magnuson, M.A., Matschinsky, F.M., and Hattersley, A.T.; Diabetes **52**: 2433-2440
- 7 Glaser, B., Kesavan, P., Heyman, M., Davis, E., Cuesta, A., Buchs, A., Stanley, C. A., Thornton, P. S., Permutt, M. A., Matschinsky, F. M. and Herold, K. C. (1998) New England Journal of Medicine **338**, 226-30
- 8 Caro, J. F., Triester, S., Patel, V. K., Tapscott, E. B., Frazier, N. L. and Dohm, G. L. (1995) Hormone & Metabolic Research **27**, 19-22
- 9 Desai, U. J., Slosberg, E. D., Boettcher, B. R., Caplan, S. L., Fanelli, B., Stephan, Z., Gunther, V. J., Kaleko, M. and Connelly, S. (2001) Diabetes **50**, 2287-95

10

20

30

40

【 0 4 0 1 】

【化 5 0】

- 10 Shiota, M., Postic, C., Fujimoto, Y., Jetton, T. L., Dixon, K., Pan, D., Grimsby, J., Grippo, J. F., Magnuson, M. A. and Cherrington, A. D. (2001) *Diabetes* **50**, 622-9
- 11 Ferre, T., Pujol, A., Riu, E., Bosch, F. and Valera, A. (1996) *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **93**, 7225-30
- 12 Seoane, J., Barbera, A., Telemaque-Potts, S., Newgard, C. B. and Guinovart, J. J. (1999) *Journal of Biological Chemistry* **274**, 31833-8
- 13 Moore, M. C., Davis, S. N., Mann, S. L. and Cherrington, A. D. (2001) *Diabetes Care* **24**, 1882-7
- 14 Alvarez, E., Roncero, I., Chowen, J. A., Vazquez, P. and Blazquez, E. (2002) *Journal of Neurochemistry* **80**, 45-53
- 15 Lynch, R. M., Tompkins, L. S., Brooks, H. L., Dunn-Meynell, A. A. and Levin, B. E. (2000) *Diabetes* **49**, 693-700
- 16 Roncero, I., Alvarez, E., Vazquez, P. and Blazquez, E. (2000) *Journal of Neurochemistry* **74**, 1848-57
- 17 Yang, X. J., Kow, L. M., Funabashi, T. and Mobbs, C. V. (1999) *Diabetes* **48**, 1763-1772
- 18 Schuit, F. C., Huypens, P., Heimberg, H. and Pipeleers, D. G. (2001) *Diabetes* **50**, 1-11
- 19 Levin, B. E. (2001) *International Journal of Obesity* **25**, Supp5, S68-S72
- 20 Alvarez, E., Roncero, I., Chowen, J. A., Thorens, B. and Blazquez, E. (1996) *Journal of Neurochemistry* **66**, 920-7
- 21 Mobbs, C. V., Kow, L. M. and Yang, X. J. (2001) *American Journal of Physiology - Endocrinology & Metabolism* **281**, E649-54
- 22 Levin, B. E., Dunn-Meynell, A. A. and Routh, V. H. (1999) *American Journal of Physiology* **276**, R1223-31
- 23 Spanswick, D., Smith, M. A., Groppi, V. E., Logan, S. D. and Ashford, M. L. (1997) *Nature* **390**, 521-5

10

20

30

40

【 0 4 0 2】

【化 5 1】

- 24 Spanswick, D., Smith, M. A., Mirshamsi, S., Routh, V. H. and Ashford, M. L. (2000) *Nature Neuroscience* **3**, 757-8
- 25 Levin, B. E. and Dunn-Meynell, A. A. (1997) *Brain Research* **776**, 146-53
- 26 Levin, B. E., Govek, E. K. and Dunn-Meynell, A. A. (1998) *Brain Research* **808**, 317-9
- 27 Levin, B. E., Brown, K. L. and Dunn-Meynell, A. A. (1996) *Brain Research* **739**, 293-300
- 28 Rowe, I. C., Boden, P. R. and Ashford, M. L. (1996) *Journal of Physiology* **497**, 365-77
- 29 Fujimoto, K., Sakata, T., Arase, K., Kurata, K., Okabe, Y. and Shiraishi, T. (1985) *Life Sciences* **37**, 2475-82
- 30 Kurata, K., Fujimoto, K. and Sakata, T. (1989) *Metabolism: Clinical & Experimental* **38**, 46-51
- 31 Kurata, K., Fujimoto, K., Sakata, T., Etou, H. and Fukagawa, K. (1986) *Physiology & Behavior* **37**, 615-20
- 32 Jetton T.L., Liang Y., Pettepher C.C., Zimmerman E.C., Cox F.G., Horvath K., Matschinsky F.M., and Magnuson M.A., *J. Biol. Chem.*, Feb **1994**; **269**: 3641 - 3654 .
- 33 Reimann F. and Gribble F. M., *Diabetes* **2002** 51: 2757-2763
- 34 Cheung A. T., Dayanandan B., Lewis J. T., Korbitt G. S., Rajotte R. V., Bryer-Ash M., Boylan M. O., Wolfe M. M., Kieffer T. J., *Science*, Vol 290, Issue 5498, 1959-1962 , 8 December 2000

10

20

30

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/GB2005/000562

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
IPC 7	C07D277/46	C07D417/12	C07D413/12	C07D405/12	C07D231/40
	C07D285/12	C07D213/75	C07D241/20	C07D263/48	C07D417/04
	C07D403/12	A61K31/426	A61P3/04	A61P3/06	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED					
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)					
IPC 7 C07D A61K A61P					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)					
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
X	WO 03/015774 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; BOYD, SCOTT; CAULKETT, PETER,) 27 February 2003 (2003-02-27) cited in the application Formulae (I), (Iib)claims 1-16				1-17
P, X	WO 2004/076420 A (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD; IINO, TOMOHARU; HASHIMOTO, NORIAKI; NAK) 10 September 2004 (2004-09-10) cited in the application abstract; examples on pp. 111, 119, 120, 121, 123-125, 140, 153, 163, 164;				1-17
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.					
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family					
Date of the actual completion of the international search			Date of mailing of the international search report		
23 May 2005			31/05/2005		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016			Authorized officer Johnson, C		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/GB2005/000562

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 14,15 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/GB2005/000562

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03015774 A	27-02-2003	BR 0212008 A	28-09-2004
		CA 2457410 A1	27-02-2003
		CN 1568185 A	19-01-2005
		EP 1420784 A1	26-05-2004
		EP 1529530 A1	11-05-2005
		WO 03015774 A1	27-02-2003
		HU 0401213 A2	28-12-2004
		MX PA04001500 A	14-05-2004
		US 2005080106 A1	14-04-2005
WO 2004076420 A	10-09-2004	WO 2004076420 A1	10-09-2004

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 285/12 (2006.01)	C 0 7 D 261/14	4 C 0 8 6
C 0 7 D 285/135 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 261/14 (2006.01)	C 0 7 D 285/08	
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	
C 0 7 D 285/08 (2006.01)	A 6 1 K 31/426	
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/426 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/415	
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/42	
A 6 1 K 31/415 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/42 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	C 0 7 D 241/28	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/4965	
C 0 7 D 241/28 (2006.01)	A 6 1 K 31/4402	
A 6 1 K 31/4965 (2006.01)		
A 6 1 K 31/4402 (2006.01)		

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

(74)代理人 100122644

弁理士 寺地 拓己

(72)発明者 ジョンストーン, クレイグ

イギリス国チェシャー エスケイ 1 0 ・ 4 ティージー, マックルズフィールド, オルダリー・パーク, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・オルダリー

(72)発明者 マッケレッチャー, ダーレン

イギリス国チェシャー エスケイ 1 0 ・ 4 ティージー, マックルズフィールド, オルダリー・パーク, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・オルダリー

(72)発明者 バイク, カート・ゴードン

イギリス国チェシャー エスケイ 1 0 ・ 4 ティージー, マックルズフィールド, オルダリー・パーク, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・オルダリー

F ターム(参考) 4C033 AD13 AD17 AD20

4C036 AD05 AD08 AD21 AD27 AD30

4C055 AA01 BA02 BA53 BB19 CA01 DA01

4C056 AA01 AB01 AC01 AD01 AE03 BB11 BC01

4C063 AA01 BB07 CC22 CC62 CC67 CC75 DD02 DD03 DD10 DD23

DD25 DD36 DD58 DD67 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 BC67 BC73 BC82 BC85 BC86 GA02

GA06 GA07 GA09 GA10 GA12 MA01 MA03 MA04 MA05 NA14

ZC19 ZC35

【要約の続き】

され； R^4 は、例えば、水素、置換されていてもよい（1 - 4 C）アルキル、及び HET - 2 より選択され； R^5 は、水素又は（1 - 4 C）アルキルであり；又は、 R^4 と R^5 は、それらが付く窒素原子と一緒に、HET - 3 により定義されるヘテロシクリル環系を形成してよく；HET - 3 は、例えば、置換されていてもよい N 連結した 4、5 又は 6 員の飽和又は一部不飽和のヘテロシクリル環であり；p は、（それぞれの出現で独立して）0、1 又は 2 であり；m は、0 又は 1 であり；n は、0、1 又は 2 であり；但し、m が 0 である場合、n は、1 又は 2 である」の化合物、又はその塩、プロドラッグ、又は溶媒和物について記載する。GLK アクチベータとしてのそれらの使用、それらを含む医薬組成物、それらの製造の方法も記載する。