

(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2010-508359

(P2010-508359A)

(43) 公表日 平成22年3月18日 (2010.3.18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 417/12 (2006.01)	C O 7 D 417/12 C S P	4 C O 6 3
A61K 31/433 (2006.01)	A 6 1 K 31/433	4 C O 8 4
A61K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	4 C O 8 6
C07D 417/14 (2006.01)	C O 7 D 417/14	
A61K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 118 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2009-535433 (P2009-535433)
 (86) (22) 出願日 平成19年10月31日 (2007.10.31)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年6月17日 (2009.6.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/083090
 (87) 国際公開番号 W02008/057859
 (87) 国際公開日 平成20年5月15日 (2008.5.15)
 (31) 優先権主張番号 60/855,952
 (32) 優先日 平成18年11月1日 (2006.11.1)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

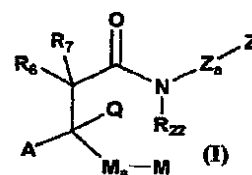
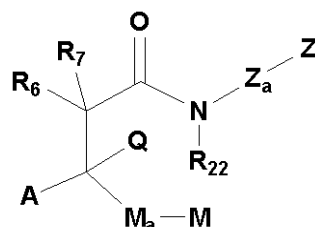
(71) 出願人 391015708
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
 パニー
 BRISTOL-MYERS SQUIB
 B COMPANY
 アメリカ合衆国ニューヨーク州 1015
 4 ニューヨーク パーク アベニュー
 345
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鯨島 睦
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 グルココルチコイド受容体、AP-1、および/またはNF-κB活性の調節剤、並びにその使用

(57) 【要約】

グルココルチコイド受容体，AP-1，および/またはNF-κB活性の調節に関連する疾患、例えば代謝および炎症性もしくは免疫関連疾患もしくは障害の治療に有用であり、式I：



(I)

[式中、

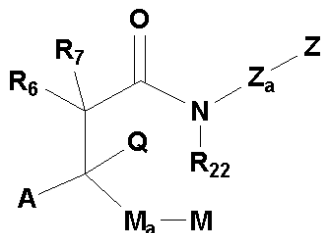
Aは、5、6、もしくは7員ヘテロシクロまたはヘテロアリアルであり、各々、N、O、およびSから選択される1、2、もしくは3個のヘテロ原子を含み、1～4個のR₁、R₂、R₃、および/またはR₄基で置換されており；

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

[式中、

A は、5、6、もしくは7員ヘテロシクロまたはヘテロアリールであり、各々、N、O、およびSから選択される1、2、もしくは3個のヘテロ原子を含み、1～4個のR₁、R₂、R₃、および/またはR₄基で置換されているが、但し、

(i) A は、テトラゾールではなく、または

(ii) A が、チエニルまたはフラニルである場合、Z は、スクシンイミドおよびタルイミド以外の化学基から選択され；

M は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロ、およびヘテロアリールから選択され；

Ma は、C と M の間のリンカーであり、結合およびC₁ - C₃アルキレンから選択され；

(i) Q は、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、C₁₋₄アルキル、および置換C₁₋₄アルキルから選択され；または

(ii) Q は、R₆と結合し、それらに結合する炭素原子と共に、3～6員シクロアルキルを形成し；または

(iii) Q および M は、それらに結合する炭素原子と共に一緒になって、O、S、SO₂、およびNからなる群から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を含む3～7員環を形成し、その環は、0～2個のR₅基またはカルボニルで適宜置換されていてもよく；

Z は、アルキル、CF₃、OH、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、-C(=O)NR₈R₉、-C(=O)R₈、-C(NCN)NR₈R₉、-C(=O)OR₈、-SO₂R₈、および-SO₂NR₈R₉から選択され；

Za は、N と Z の間のリンカーであり、結合およびC₁ - C₆アルキレンから選択され；

R₁、R₂、R₃、およびR₄は各々独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ニトロ、シアノ、-OR₁₀、-SR₁₀、-NR₁₀R₁₁、-C(=O)R₁₀、-CO₂R₁₀、-C(=O)NR₁₀R₁₁、-O-C(=O)R₁₀、-NR₁₀C(=O)R₁₁、-NR₁₀C(=O)OR₁₁、-NR₁₀C(S)OR₁₁、-S(=O)_pR₁₂、-NR₁₀SO₂R₁₂、-SO_pNR₁₀R₁₁、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、およびヘテロアリールから選択され；

R₅は各々独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ニトロ、シアノ、-OR₁₃、-NR₁₃R₁₄、-C(=O)R₁₃、-CO₂R₁₃、-C(=O)NR₁₃R₁₄、-O-C(=O)R₁₃、-NR₁₃C(=O)R₁₄、-NR₁₃C(=O)OR₁₄、-NR₁₃C(S)OR₁₄、-S(=O)_pR₁₅、-NR₁₃SO₂R₁₅、-SO₂NR₁₃R₁₄、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、またはヘテロアリールから選択され；

R₆は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シアノ、-C(=O)R₁₇、-CO₂R₁₇、-C(=O)NR₁₆R₁₇、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、およびヘテロアリールから選択されるが、但し、ヘテロシクロまたはヘテロアリールは、炭素原子を通して結合し；

10

20

30

40

50

R_7 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ニトロ、シアノ、 $-OR_{19}$ 、 $-NR_{19}R_{20}$ 、 $-C(=O)R_{19}$ 、 $-CO_2R_{19}$ 、 $-C(=O)NR_{19}R_{20}$ 、 $-O-C(=O)R_{19}$ 、 $-NR_{19}C(=O)R_{20}$ 、 $-NR_{19}C(=O)OR_{20}$ 、 $-NR_{19}C(=S)OR_{20}$ 、 $-S(=O)_pR_{21}$ 、 $-NR_{19}SO_2R_{21}$ 、 $-SO_2NR_{19}R_{20}$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、およびヘテロアリールから選択され；または

R_6 および R_7 は、それらに結合する炭素と共に一緒になって、シクロアルキルまたはヘテロシクロ基を形成し；

(i) R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{19} および R_{20} は各々独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、 $-SO_p$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクロから選択され；または

(ii) R_8 は、 R_9 と共に一緒になって；および/または R_{10} は、 R_{11} と共に一緒になって；および/または R_{16} は、 R_{17} と共に一緒になって；および/または R_{19} は、 R_{20} と共に一緒になって、4～7員ヘテロアリールまたはヘテロシクロ環を形成し；

R_{12} 、 R_{15} 、 R_{18} 、および R_{21} は独立して、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロから選択され；

R_{22} は、水素、アルキル、置換アルキル、 $C(=O)$ アルキル、 CO_2 (アルキル)、 SO_2 アルキル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、およびシクロアルキルから選択され；並びに

p は、1または2である]

の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、もしくは医薬的に許容される塩。

【請求項2】

Aが、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、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、トリアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、チエニル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、およびトリアゾリルから選択され、その各々は、1～4個の R_1 、 R_2 、 R_3 、および/または R_4 基で適宜置換されている、請求項1の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは医薬的に許容される塩。

【請求項3】

Qが、水素またはアルキルであり；

Mが、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロシクロ、アルキルアリールアルキル、アルキルアリール、またはハロアリールであり；

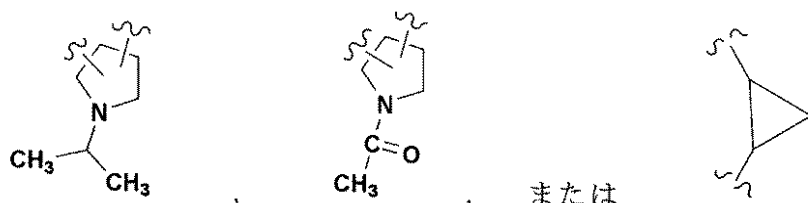
R_6 が、 C_{1-4} アルキル、置換 C_{1-4} アルキル、シアノ、および C_{3-7} シクロアルキルから選択され；並びに

R_7 が、水素、 C_{1-4} アルキル、置換 C_{1-4} アルキル、ニトロ、 $-NR_{19}R_{20}$ 、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、および C_{3-7} シクロアルキルから選択され；または

R_6 および R_7 が、それらに結合する炭素と共に一緒になって、 C_{3-7} シクロアルキル基を形成し；または

Qおよび R_6 が、それらに結合する炭素と共に一緒になって、

【化2】



10

20

30

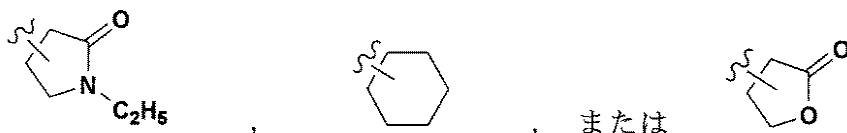
40

50

を形成し；または

Qおよび M_a - Mが、それらに結合する原子と共に一緒になって、

【化3】



を形成する、請求項1の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは医薬的に許容される塩。

【請求項4】

M_a が、結合であり；

Mが、 C_{1-6} アルキルおよびアリールから選択され；並びに

Qが、水素または C_{1-6} アルキルである、請求項3の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは医薬的に許容される塩。

【請求項5】

Z_a が、結合であり；

Zが、N、SおよびOから選択される1、2、もしくは3個のヘテロ原子を有するヘテロアリールであり、1、2もしくは3個の R^m 、 R^n 、および/または R^o 基で置換されており；

(i) R^m 、 R^n 、および/または R^o が独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ニトロ、シアノ、 OR_{23} 、 $NR_{23}R_{24}$ 、 $C(=O)R_{23}$ 、 CO_2R_{23} 、 $C(=O)NR_{23}R_{24}$ 、 $-O-C(=O)R_{23}$ 、 $NR_{23}C(=O)R_{24}$ 、 $NR_{23}C(=O)OR_{24}$ 、 $NR_{23}C(=S)OR_{24}$ 、 $S(=O)_pR_{25}$ 、 $NR_{23}SO_2R_{25}$ 、 $SO_2NR_{23}R_{24}$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、およびヘテロアリールから選択され；または

(ii) 隣接原子に位置する R^m 、 R^n 、および/または R^o のうち2つが、それらに結合する原子と共に一緒になって、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロ環を形成してもよく；

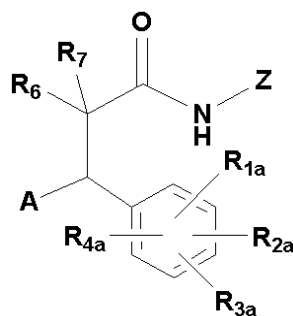
R_{23} および R_{24} が各々独立して、水素、アルキル、置換アルキル、 $C(=O)$ アルキル、 CO_2 (アルキル)、 SO_2 アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、およびシクロアルキルから選択され；並びに

R_{25} が、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アミノ、置換アミノ、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびアリールから選択される、請求項1の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは医薬的に許容される塩。

【請求項6】

式(Ia)：

【化4】



(Ia)

[式中、

10

20

30

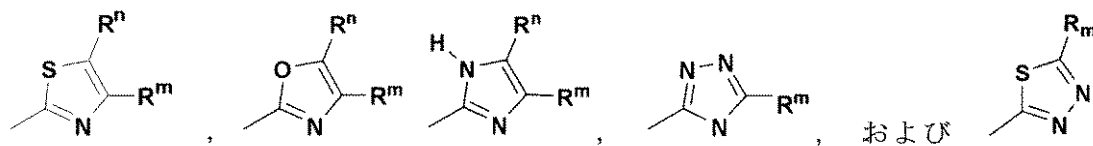
40

50

A は、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジル、またはピリミジニルであり、各々の化学基は、1 ~ 4 個の R_1 、 R_2 、 R_3 、および / または R_4 基で適宜置換されており；

Z は、

【化 5】



10

から選択され；

(i) R^m および R^n は各々独立して、水素、ハロゲン、シクロアルキル、シアノ、ハロアルキル、チオアルキル、 $-CO_2R_{23}$ 、 $-NR_{23}R_{24}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-C(O)N(R_{23})(R_{24})$ 、 OR_{23} 、 C_{1-4} アルキル、置換 C_{1-4} アルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロから選択され；または

(ii) R^m および R^n は、それらに結合する原子と共に一緒になって、縮合 5 ~ 7 員シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロ環を形成し；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{1a} 、 R_{2a} 、 R_{3a} 、および R_{4a} は独立して、

(i) 水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 CN 、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 SR_{10} 、 SO_2R_{12} 、 OR_{10} 、 $SO_pNR_{10}R_{11}$ 、および $NR_{10}R_{11}$ ；および / または

20

(ii) フェニルおよび 5 ~ 7 員ヘテロシクロもしくはヘテロアリールから選択される適宜置換された化学基で置換された C_{0-3} アルキレン

から選択され；

R_6 は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} 置換アルキル、シアノ、および C_{3-7} シクロアルキルから選択され；

R_7 は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} 置換アルキル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、および C_{3-7} シクロアルキルから選択され；または

R_6 および R_7 は、それらに結合する炭素と共に一緒になって、 C_{3-7} シクロアルキル基を形成し；

R_{10} および R_{11} は各々独立して、

30

(i) 水素、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、および $-SO_2(C_{1-4}$ アルキル)；および / または

(ii) C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、およびヘテロアリールから選択され、各々は適宜置換された化学基であり；および / または

(iii) R_{10} は、 R_{11} およびそれらに結合する窒素原子と共に一緒になって、4 ~ 6 員ヘテロアリールもしくはヘテロシクロを形成し、各々の化学基は適宜置換されており；

R_{12} は各々独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、およびヘテロアリールから選択される適宜置換された化学基から選択され；並びに

R_{23} および R_{24} は各々独立して、水素、アルキル、置換アルキル、 $C(=O)$ アルキル、 CO_2 (アルキル)、 SO_2 アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、およびシクロアルキルから選択される]

40

を有する請求項 1 の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは医薬的に許容される塩。

【請求項 7】

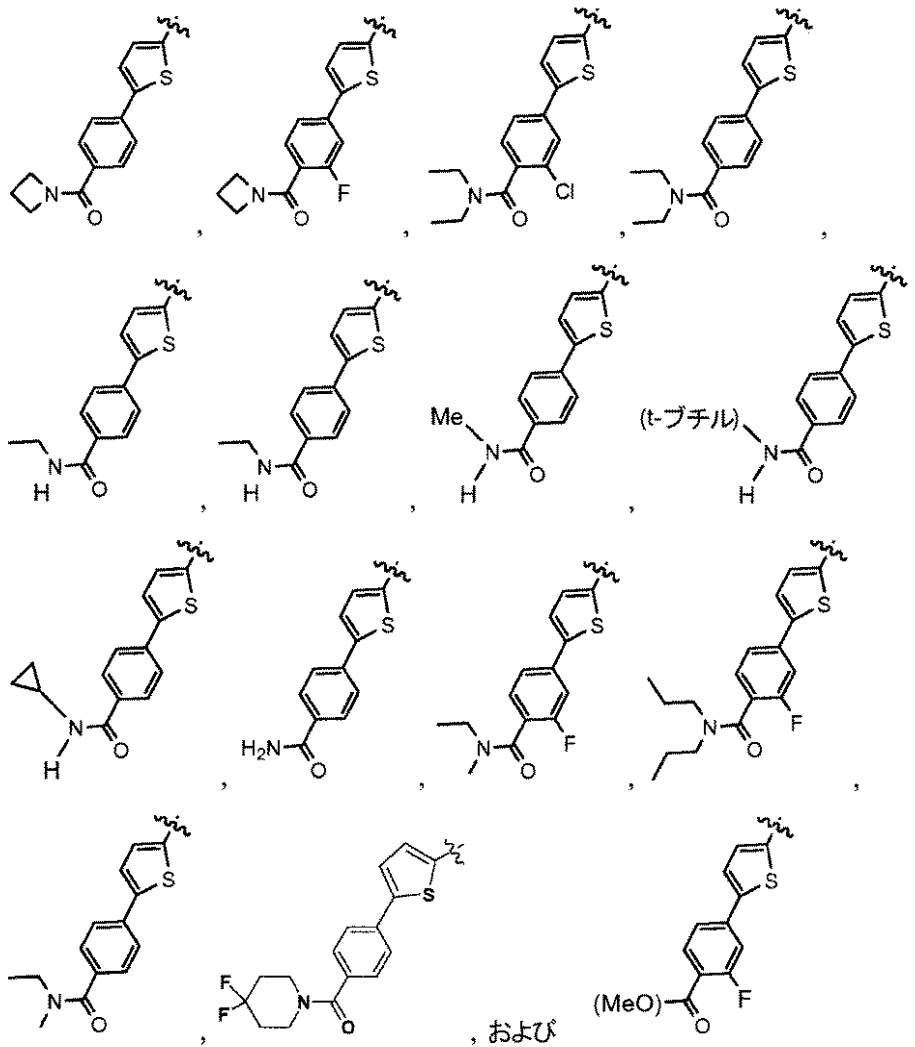
A が、ハロゲン、アルコキシ、モルホリニル、OH で適宜置換されたピペリジニル、 $-NH(CH_2)_n(C_{1-4}$ アルキルで適宜置換されたフェニル)、ピロリジニル、フリル、およびフェニルから選択される 1 ~ 2 個の化学基で適宜置換されたチエニルまたはピリジルであり、その中で、該フェニルは、ハロゲン、アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 CO_2R_{10} または $C(O)NR_{10}R_{11}$ から選択される 1 ~ 2 個の化学基で適宜置換されており；並び

50

【化 6 - 1】



【化 6 - 2】



10

20

30

から選択される、請求項 6 の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは医薬的に許容される塩。

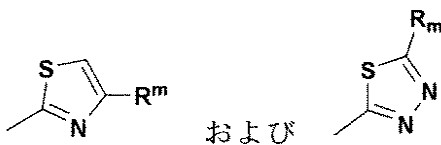
【請求項 9】

R_{1a} 、 R_{2a} 、 R_{3a} 、および R_{4a} が、水素、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、およびピロリジニルから選択される、請求項 6 の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは医薬的に許容される塩。

【請求項 10】

Z が、

【化 7】

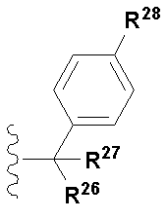


40

から選択され；

R^m が、水素、 $-CO_2R_{23}$ 、 $-C(O)N(R_{23})(R_{24})$ 、または

【化 8】



であり；

R_{23} および R_{24} が各々独立して、水素および C_{1-4} アルキルから選択され；または
 R_{23} および R_{24} が、それらに結合する窒素原子と共に一緒になって、5～7員ヘテロシ
 クロを形成し；

10

R_{26} および R_{27} が独立して、水素、ハロゲン、またはヒドロキシであり；または
 R_{26} および R_{27} が一緒になって、 $=O$ を形成し；並びに

R_{28} が、 C_{1-4} アルコキシ；ハロゲン、ピリミジニル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、
 またはピリジニルであり、各々の化学基は、水素、モルホリニル、 C_{1-4} アルコキシ、
 または C_{1-4} アルキルで適宜置換されている、請求項 6 の化合物、またはそのエナンチオ
 マー、ジアステレオマー、もしくは医薬的に許容される塩。

【請求項 1 1】

R_6 が、 C_{1-4} アルキルから選択され；並びに

R_7 が、水素および C_{1-4} アルキルから選択される、請求項 1 の化合物、またはそのエナ
 ンチオマー、ジアステレオマー、もしくは医薬的に許容される塩。

20

【請求項 1 2】

請求項 1 の化合物の治療上の有効量を治療が必要な患者に投与することと特徴とする、
 代謝疾患および炎症性もしくは免疫疾患から選択される疾患または障害の治療方法。

【請求項 1 3】

請求項 1 の化合物およびそのための医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 1 4】

請求項 1 の化合物、並びに免疫抑制剤、抗癌剤、抗ウイルス剤、抗炎症剤、抗真菌剤、
 抗生物質、抗血管過剰増殖剤、抗うつ剤、高脂血症治療薬、脂質調節剤、抗糖尿病薬、抗
 肥満薬、降圧薬、血小板凝集阻害剤、および / または抗骨粗鬆症薬を含む組合せ医薬であ
 って、その中で、

30

該抗糖尿病薬は、ビッグアニド、スルホニル尿素、グルコシダーゼ阻害剤、PPAR
 アゴニスト、PPAR / デュアルアゴニスト、SGLT2 阻害剤、DP4 阻害剤、a
 P2 阻害剤、インスリン増感剤、グルカゴン様ペプチド - 1 (GLP - 1)、インスリン
 および / またはメグリチナイドの 1 つ、2 つ、3 つもしくはそれ以上であり、

該抗肥満薬は、 β 3 アドレナリン作動薬、リパーゼ阻害剤、セロトニン (およびドパミ
 ン) 再摂取阻害剤、甲状腺受容体アゴニスト、a P2 阻害剤および / または摂食障害剤で
 あり、

該高脂血症治療薬は、MTP 阻害剤、HMG CoA 還元酵素阻害剤、スクアレン合成
 酵素阻害剤、フィブリン酸誘導体、LDL 受容体活性の上方調節剤、リボキシゲナーゼ阻
 害剤、または ACAT 阻害剤であり、

40

該降圧薬は、ACE 阻害剤、アンジオテンシン II 受容体アンタゴニスト、NEP / A
 CE 阻害剤、カルシウムチャネル遮断薬および / または α - アドレナリン遮断薬
 である組合せ医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、2006 年 11 月 1 日に出願された米国仮特許出願第 60 / 855,952 号
 (本明細書に引用されている)からの優先権の利益を主張する。

【0002】

50

本発明は、グルココルチコイド受容体、AP-1、および/またはNF- κ B活性の有効な調節剤であり、したがって疾患または障害、例えば代謝および炎症性もしくは免疫関連疾患もしくは障害の治療に有用な新しい非ステロイド化合物に関する。本発明はまた、組成物およびその組合せ、並びにこれらのおよび関連する疾患もしくは障害を治療するためのこのような化合物および組成物の使用方法も提供する。

【背景技術】

【0003】

転写因子NF- κ BおよびAP-1は、炎症応答および免疫応答の媒介に関与するいくつかの遺伝子の発現調節に関与する。NF- κ Bは、TNF- α 、IL-1、IL-2、IL-6、接着分子（例えばE-セレクトリン）およびケモカイン（例えばランテス）を含む遺伝子の転写を調節する。AP-1は、サイトカインTNF- α 、IL-1、IL-2、ならびにマトリックスメタロプロテアーゼの産生を調節する。TNF- α （その発現がNF- κ BとAP-1の両方によって調節される遺伝子）を標的とする薬物療法は、慢性関節リウマチおよびクローン病を含むいくつかの炎症性ヒト疾患に、著しく有効であることが示されている。したがってNF- κ BおよびAP-1は、炎症性障害および免疫障害の開始および永続化に重要な役割を果たしている。Baldwin, A.S., *Journal of Clin. Investigation*, 107,3 (2001); Firestein, G.S.およびManning, A.M., *Arthritis and Rheumatism*, 42,609 (1999); およびPeltz, G., *Curr. Opin. in Biotech.* 8,467 (1997)を参照されたい。

10

【0004】

AP-1およびNF- κ Bの上流には多くのシグナリング分子（キナーゼおよびホスファターゼ）が存在し、それらは潜在的な治療薬標的である。キナーゼJNKは、AP-1複合体（fos/c-jun）を構成するサブユニットの一つであるc-junのリン酸化とそれに続く活性化の調節に、欠かすことのできない役割を果たす。JNKを阻害する化合物は、炎症性疾患の動物モデルで有効であることが示されている。Manning, A.M.およびDavis, R.J., *Nature Rev. Drug Discov.*, V. 2,554 (2003)を参照されたい。NF- κ Bの活性化に極めて重要なキナーゼは、I κ Bキナーゼ（IKK）である。このキナーゼは、I κ Bのリン酸化に重要な役割を果たす。I κ Bはひとたびリン酸化されると分解を起こし、それが、核内に移行して上述した遺伝子の転写を活性化することのできるNF- κ Bの放出につながる。IKKの阻害剤BMS-345541は、炎症性疾患の動物モデルで有効であることが示されている。Burke, J.R., *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, Sep;6(5),720-8, (2003)を参照されたい。

20

30

【0005】

グルココルチコイド受容体は、NF- κ BおよびAP-1の活性化に関与するシグナリングカスケードを阻害することの他に、直接の物理的相互作用によってNF- κ BおよびAP-1の活性を阻害することも示されている。グルココルチコイド受容体（GR）は、転写因子の核内ホルモン受容体ファミリーのメンバーであり、転写因子のステロイドホルモンファミリーのメンバーである。グルココルチコイド受容体タンパク質のアフィニティラベリングによって、受容体に対する抗体の産生が可能になり、それにより、グルココルチコイド受容体のクローニングが容易になった。ヒトでの結果については、Weinbergerら, *Science*, 228,740-742 (1985); Weinbergerら, *Nature*, 318,670-672 (1986)を、またラットでの結果については、Miesfeld, R., *Nature*, 312,779-781 (1985)を参照されたい。

40

【0006】

GRと相互作用するグルココルチコイドは、50年以上にわたって炎症性疾患の治療に使用されてきた。グルココルチコイドは、GRによる転写因子NF- κ BおよびAP-1の阻害を介して、その抗炎症活性を発揮することが、明確に示されている。この阻害は転写抑制（transrepression）と呼ばれる。GRによるこれらの転写因子の阻害に関する主要な機序は、直接の物理的相互作用によるものであることが示されている。この相互作用は転写因子複合体を変化させて、NF- κ BおよびAP-1の転写刺激能力を阻害する。Jonat, C.ら, *Cell*, 62,1189 (1990); Yang-Yen, H.F.ら, *Cell*, 62,1205 (1990); Diamond, M.I.ら, *Science* 249:1266 (1990); およびCaldenhoven, E.ら, *Mol. Endocrinol.*, 9,401 (1995)を参照されたい。GRによる共役活性化因子の隔離などといった他の機序も提案されている。Kamei, Y.

50

ら, Cell, 85,403 (1996); およびChakravarti, D.ら, Nature, 383,99 (1996)を参照されたい。

【 0 0 0 7 】

グルココルチコイドとGRとの相互作用は、転写抑制を引き起こすことの他に、GRによる、ある種の遺伝子の転写の誘導を引き起こす場合もある。この転写の誘導は転写活性化 (transactivation) と呼ばれる。転写活性化にはGRの二量体化およびグルココルチコイド応答配列 (GRE) への結合が必要である。

【 0 0 0 8 】

DNAを結合することができないトランスジェニックGR二量体化欠損マウスを使った最近の研究により、GRの転写活性化 (DNA結合) 活性はGRの転写抑制 (非DNA結合) 作用から分離できることが示されている。これらの研究は、DNA結合を必要としない転写抑制が炎症の抑制につながるのに対して、グルココルチコイド療法の副作用の多くは、代謝に与するさまざまな遺伝子の転写を誘導するというGRの能力によるものであることも示している。Reichardt, H.M.ら, Cell, 93,531 (1998)およびReichardt, H.M., EMBO J., 20,7168 (2001)を参照されたい。

10

【 0 0 0 9 】

AP-1およびNF- κ B活性を調節する化合物は、炎症性および免疫疾患および障害、例えば、変形性関節症、関節リウマチ、多発性硬化症、喘息、炎症性腸疾患、移植拒絶および移植片対宿主病の治療にあるだろう。

【 0 0 1 0 】

また、グルココルチコイド受容体経路に関して、グルココルチコイドが強力な抗炎症剤であることも知られているが、それらの全身使用は副作用によって制限される。糖尿病、骨粗鬆症および緑内障などの副作用を最小限に抑えつつもグルココルチコイドの抗炎症効力を保っている化合物は、炎症性疾患を持つ極めて多数の患者にとって、著しく有益であるだろう。

20

【 0 0 1 1 】

さらに、GRに関して、当技術分野では、転写活性化を拮抗する化合物も必要とされている。そのような化合物は、グルココルチコイドレベルの増加に関連する代謝性疾患、例えば糖尿病、骨粗鬆症および緑内障などの治療に役立つ。

【 0 0 1 2 】

さらに、GRに関して、当技術分野では、転写活性化を引き起こす化合物も必要とされている。そのような化合物は、グルココルチコイドの不足に関連する代謝性疾患の治療に役立つ。そのような疾患には例えばアジソン病がある。

30

【 0 0 1 3 】

(発明の説明)

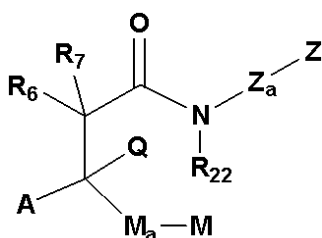
本発明は、グルココルチコイド受容体、AP-1、および/またはNF- κ B活性の有効な調節剤であり、したがって疾患または障害、例えば代謝および炎症性もしくは免疫関連疾患もしくは障害の治療に有用な新しい非ステロイド化合物に関する。本発明はまた、その組成物、並びにこれらのおよび関連する疾患もしくは障害を治療するためのこのような化合物および組成物の使用方法も提供する。

40

【 0 0 1 4 】

本発明の一つの態様に従って、式 (I) :

【化 1】



50

(I)

[式中、

A は、5、6、もしくは7員ヘテロシクロまたはヘテロアリールであり、各々、N、O、およびSから選択される1、2、もしくは3個のヘテロ原子を含み、1~4個の R_1 、 R_2 、 R_3 、および/または R_4 基で置換されているが、但し、

(i) A は、テトラゾールではなく、または

(i i) A が、チエニルまたはフラニルである場合、Z は、スクシンイミドおよびタルイミド(thalimido)以外の化学基から選択され；

M は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロ、およびヘテロアリールから選択され；

M_a は、C と M の間のリンカーであり、結合および $C_1 - C_3$ アルキレンから選択され；

(i) Q は、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、および置換 C_{1-4} アルキルから選択され；または

(i i) Q は、 R_6 と結合し、それらに結合する炭素原子と共に、3~6員シクロアルキルを形成し；または

(i i i) Q および M は、それらに結合する炭素原子と一緒に一緒になって、O、S、 SO_2 、およびNからなる群から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を含む3~7員環を形成し、その環は、0~2個の R_5 基またはカルボニルで適宜置換されていてもよく；

Z は、アルキル、 CF_3 、OH、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(NCN)NR_8R_9$ 、 $-C(=O)OR_8$ 、 $-SO_2R_8$ 、および $-SO_2NR_8R_9$ から選択され；

Z_a は、N と Z の間のリンカーであり、結合および $C_1 - C_6$ アルキレンから選択され；

R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は各々独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ニトロ、シアノ、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(=O)R_{10}$ 、 $-CO_2R_{10}$ 、 $-C(=O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-O-C(=O)R_{10}$ 、 $-NR_{10}C(=O)R_{11}$ 、 $-NR_{10}C(=O)OR_{11}$ 、 $-NR_{10}C(S)OR_{11}$ 、 $-S(=O)_pR_{12}$ 、 $-NR_{10}SO_2R_{12}$ 、 $-SO_pNR_{10}R_{11}$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、およびヘテロアリールから選択され；

R_5 は各々独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ニトロ、シアノ、 $-OR_{13}$ 、 $-NR_{13}R_{14}$ 、 $-C(=O)R_{13}$ 、 $-CO_2R_{13}$ 、 $-C(=O)NR_{13}R_{14}$ 、 $-O-C(=O)R_{13}$ 、 $-NR_{13}C(=O)R_{14}$ 、 $-NR_{13}C(=O)OR_{14}$ 、 $-NR_{13}C(S)OR_{14}$ 、 $-S(=O)_pR_{15}$ 、 $-NR_{13}SO_2R_{15}$ 、 $-SO_2NR_{13}R_{14}$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、またはヘテロアリールから選択され；

R_6 は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シアノ、 $-C(=O)R_{17}$ 、 $-CO_2R_{17}$ 、 $-C(=O)NR_{16}R_{17}$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、およびヘテロアリールから選択されるが、但し、ヘテロシクロまたはヘテロアリールは、炭素原子を通して結合し；

R_7 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ニトロ、シアノ、 $-OR_{19}$ 、 $-NR_{19}R_{20}$ 、 $-C(=O)R_{19}$ 、 $-CO_2R_{19}$ 、 $-C(=O)NR_{19}R_{20}$ 、 $-O-C(=O)R_{19}$ 、 $-NR_{19}C(=O)R_{20}$ 、 $-NR_{19}C(=O)OR_{20}$ 、 $-NR_{19}C(=S)OR_{20}$ 、 $-S(=O)_pR_{21}$ 、 $-NR_{19}SO_2R_{21}$ 、 $-SO_2NR_{19}R_{20}$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、およびヘテロアリールから選択され；または

R_6 および R_7 は、それらに結合する炭素と一緒に一緒になって、シクロアルキルまたはヘテロシクロ基を形成し；

(i) R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{19} および R_{20} は各々独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、 $-SO_p$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテ

10

20

30

40

50

ロシクロから選択され；または

(i i) R_8 は、 R_9 と共に一緒になって；および/または R_{10} は、 R_{11} と共に一緒になって；および/または R_{16} は、 R_{17} と共に一緒になって；および/または R_{19} は、 R_{20} と共に一緒になって、4～7員ヘテロアリールまたはヘテロシクロ環を形成し；

R_{12} 、 R_{15} 、 R_{18} 、および R_{21} は独立して、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロから選択され；

R_{22} は、水素、アルキル、置換アルキル、 $C(=O)$ アルキル、 CO_2 (アルキル)、 SO_2 アルキル、アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、およびシクロアルキルから選択され；並びに

pは、1または2である]

の構造を有する化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、もしくは医薬的に許容される塩が提供される。

【0015】

Aが、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、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、トリアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、チエニル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、およびトリアゾリルから選択され、その各々は、1～4個の R_1 、 R_2 、 R_3 、および/または R_4 基で適宜置換されている式(I)の化合物が好ましい。さらにより好ましくは、Aは、チエニル、チアゾリル、チアジアゾリル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジルまたはピリミジニルであり、各々の化学基は、1～4個の R_1 、 R_2 、 R_3 、および/または R_4 基で適宜置換されている。

【0016】

式(I)の化合物において、

Qが、水素またはアルキルであり；

Mが、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロシクロ、アルキルアリールアルキル、アルキルアリール、またはハロアリールであり；

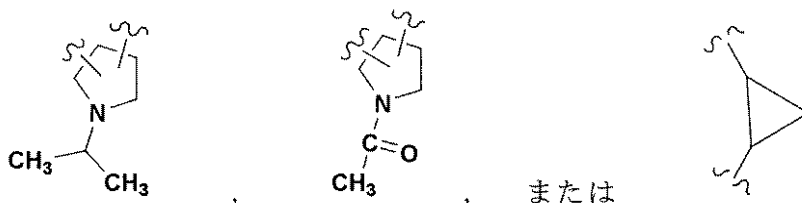
R_6 が、 C_{1-4} アルキル、置換 C_{1-4} アルキル、シアノ、および C_{3-7} シクロアルキルから選択され；並びに

R_7 が、水素、 C_{1-4} アルキル、置換 C_{1-4} アルキル、ニトロ、 $-NR_{19}R_{20}$ 、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、および C_{3-7} シクロアルキルから選択され；または

R_6 および R_7 が、それらに結合する炭素と共に一緒になって、 C_{3-7} シクロアルキル基を形成し；または

Qおよび R_6 が、それらに結合する炭素と共に一緒になって、

【化2】



を形成し；または

Qおよび $M_a - M$ が、それらに結合する原子と共に一緒になって、

10

20

30

40

【化 3】



を形成することもまた好ましい。

【0017】

式 (I) の化合物において、

M_a が、結合であり；

10

M が、 C_{1-6} アルキルおよびアリールから選択され（より好ましくは、M は、無置換フェニルであるか、またはハロゲンおよび / または 6 員ヘテロシクロ (N、S、および O から選択される少なくとも一つのヘテロ原子を有する) から選択される 1 ~ 3 個の化学基で置換されたフェニルである)；並びに

Q が、水素または C_{1-6} アルキルである（より好ましくは、Q は水素である）ことがより好ましい。

【0018】

式 (I) の化合物において、

Z_a が、結合であり；

20

Z が、N、S および O から選択される 1、2、もしくは 3 個のヘテロ原子を有するヘテロアリールであり、1、2 もしくは 3 個の R^m 、 R^n 、および / または R^o 基で置換されており；

(i) R^m 、 R^n 、および / または R^o が独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ニトロ、シアノ、 OR_{23} 、 $NR_{23}R_{24}$ 、 $C(=O)R_{23}$ 、 CO_2R_{23} 、 $C(=O)NR_{23}R_{24}$ 、 $-O-C(=O)R_{23}$ 、 $NR_{23}C(=O)R_{24}$ 、 $NR_{23}C(=O)OR_{24}$ 、 $NR_{23}C(=S)OR_{24}$ 、 $S(=O)_pR_{25}$ 、 $NR_{23}SO_2R_{25}$ 、 $SO_2NR_{23}R_{24}$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアリール、およびヘテロアリールから選択され；または

(ii) 隣接原子に位置する R^m 、 R^n 、および / または R^o のうち 2 つが、それらに結合する原子と共に一緒になって、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロ環を形成してもよく；

30

R_{23} および R_{24} が各々独立して、水素、アルキル、置換アルキル、 $C(=O)$ アルキル、 CO_2 (アルキル)、 SO_2 アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、およびシクロアルキルから選択され；

R_{25} が、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アミノ、置換アミノ、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、シクロアルキル、およびアリールから選択されることもまた好ましい。

【0019】

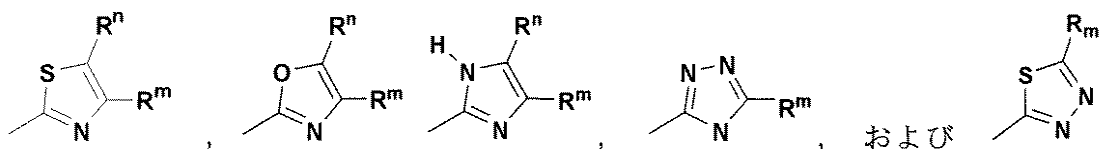
式 (I) の化合物のより好ましい態様において、

40

Z_a は、結合であり；

Z は、

【化 4】



から選択され；および

R^m および R^n は各々独立して、水素、ハロゲン、シクロアルキル、シアノ、ハロアルキ

50

ル、チオアルキル、 $-CO_2R_{23}$ 、 $-NR_{23}R_{24}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-C(O)N(R_2)_3(R_{24})$ 、 OR_{23} 、 C_{1-4} アルキル、置換 C_{1-4} アルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロから選択され；または

R^m および R^n は、それらに結合する原子と共に一緒になって、適宜置換された縮合5～7員シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロ環を形成し；並びに

R_{23} および R_{24} は各々独立して、水素、アルキル、置換アルキル、 $C(=O)$ アルキル、 CO_2 (アルキル)、 SO_2 アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、およびシクロアルキルから選択される。

10

【0020】

式(I)の化合物のさらにより好ましい態様において、

Aは、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジル、またはピリミジニルであり、各々の化学基は、1～4個の R_1 、 R_2 、 R_3 、および/または R_4 基で適宜置換されており；

R_1 、 R_2 、 R_3 、および/または R_4 は独立して、

(i) 水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 CN 、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 CO_2R_{10} 、 SR_{10} 、 SO_2R_{12} 、 OR_{10} 、 $SO_pNR_{10}R_{11}$ 、および $NR_{10}R_{11}$ ；および/または

(ii) フェニルおよび5～7員ヘテロアリールから選択される適宜置換された化学基で置換された C_{0-3} アルキレンから選択され；

20

R_{10} および R_{11} は各々独立して、

(i) 水素、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、および $SO_2(C_{1-4}$ アルキル)；および/または

(ii) C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、およびヘテロアリールから選択され、各々は適宜置換された化学基であり；および/または

(iii) R_{10} は、 R_{11} およびそれらに結合する窒素原子と共に一緒になって、4～6員ヘテロアリールもしくはヘテロシクロを形成し、各々の化学基は適宜置換されており；並びに

30

R_{12} は各々、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、およびヘテロアリールから選択される適宜置換された化学基から選択される。

【0021】

より好ましくは、 R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は独立して、水素、ハロゲン、アルコキシ、 OH で適宜置換されたモルホリニル、ピペリジニル、 $-NH(CH_2)_n(C_{1-4}$ アルキルで適宜置換されたフェニル)、ピロリジニル、フリル、またはフェニルから選択され、該フェニルは、ハロゲン、アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 CO_2R_{10} 、(例えば $COOH$ 、 $C(O)OC_{1-4}$ アルキル)、および $C(O)NR_{10}R_{11}$ (例えば $C(O)N(C_{1-4}$ アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキル) $_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキル)、または $C(O)(N-モルホリニル、N-ピペリジニル、N-ピロリジニル、またはN-アジリジニル、それぞれの化学基はハロゲンで適宜置換されている))$ から選択される1～2個の化学基で適宜置換されており；並びに n は、0、1または2である。

40

【0022】

式(I)の化合物の他の好ましい態様において、

Aは、

The image displays two rows of chemical structures, likely representing various pyridine derivatives used in the study. The structures are as follows:

- Row 1 (from left to right):
 - 2-bromo-5-(wavy line)thiophene
 - 4-(wavy line)pyridine
 - 2-(wavy line)thiophene-5-(morpholine)
 - 2-(wavy line)thiophene
 - 2-(wavy line)pyridine-5-(morpholine)
 - 2-(wavy line)pyridine-5-(piperidine)
- Row 2 (from left to right):
 - 2-(wavy line)pyridine-5-(pyrrolidine)
 - 2-(wavy line)pyridine-5-(4-hydroxypiperidine)
 - 2-(wavy line)pyridine-5-(4-methylbenzylamine)
 - 2-(wavy line)pyridine-5-(furan-2-yl)
 - 2-(wavy line)pyridine-5-(4-methoxyphenyl)

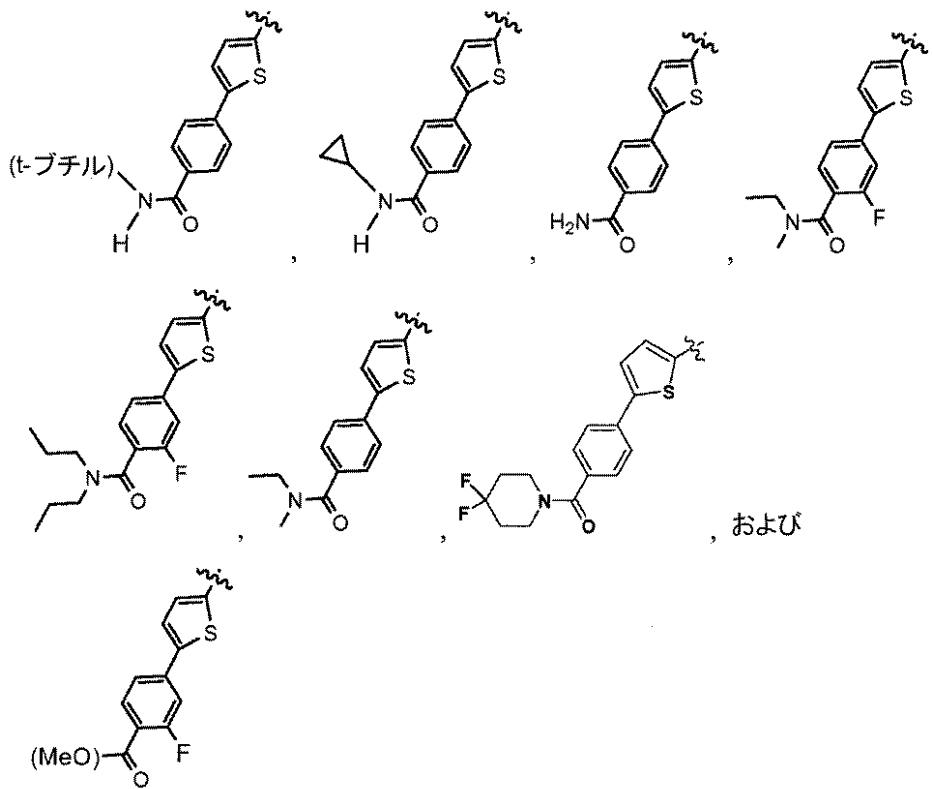
10



30

40

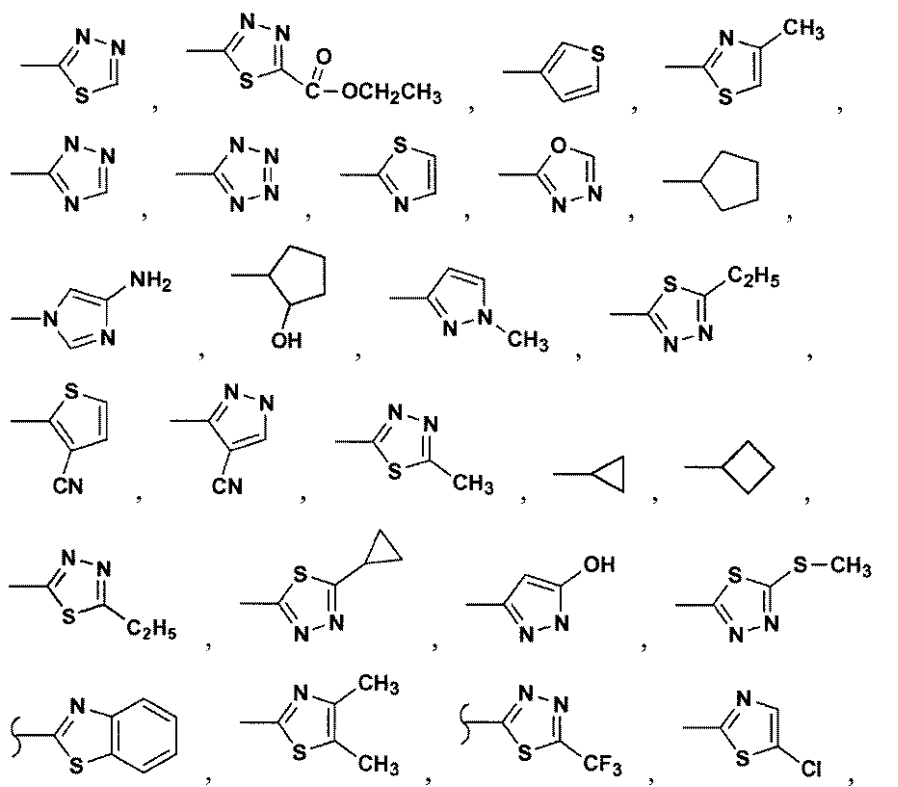
【化 5 - 3】



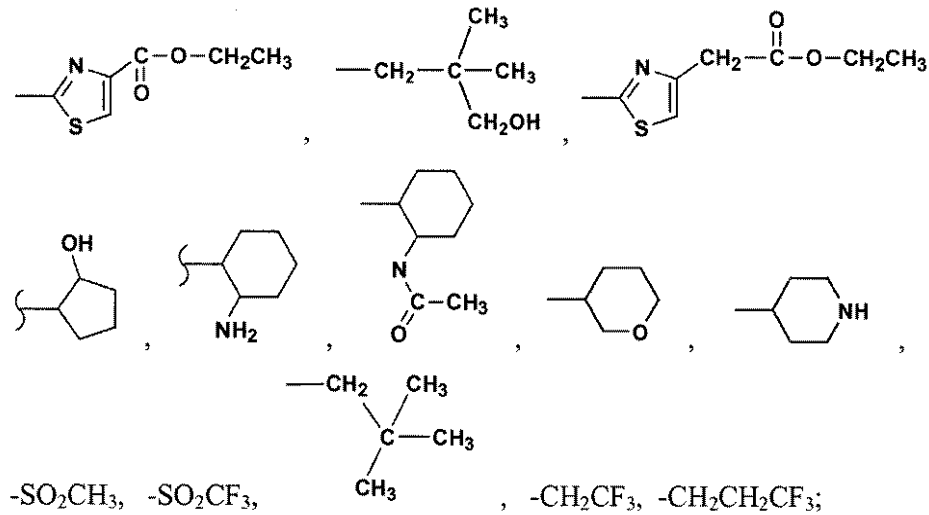
から選択され；

- Z_a - Z は、

【化 6 - 1】



【化 6 - 2】

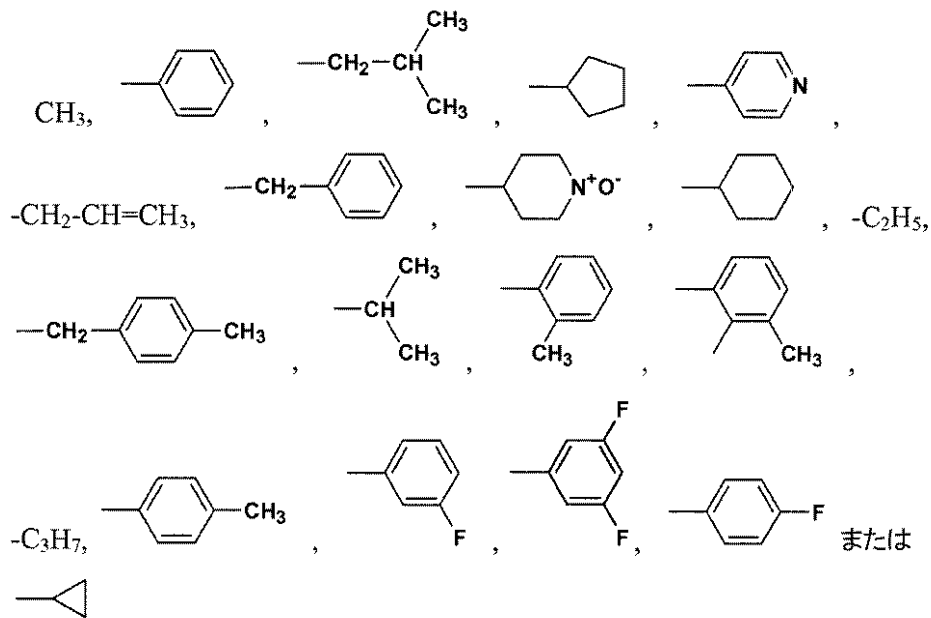


10

であり；

- M_a M は、

【化 7】



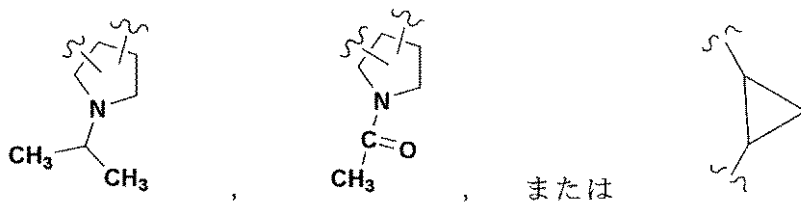
20

30

であり；並びに

Q は、H または C H₃ であり；またはQ および R₆ は、それらに結合する炭素原子と共に一緒になって、

【化 8】

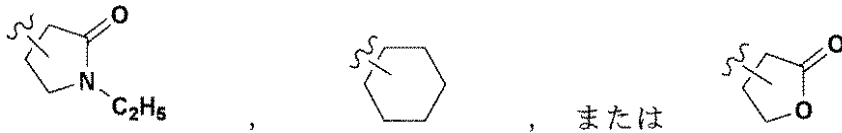


40

を形成し；または

Q および M_a - M は、それらに結合する原子と共に一緒になって、

【化 9】

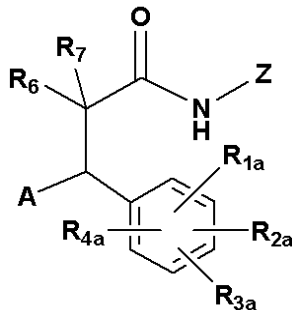


を形成する。

【 0 0 2 3 】

本発明の式 (I) の化合物のより好ましい態様は、式 (I a) :

【化 1 0】



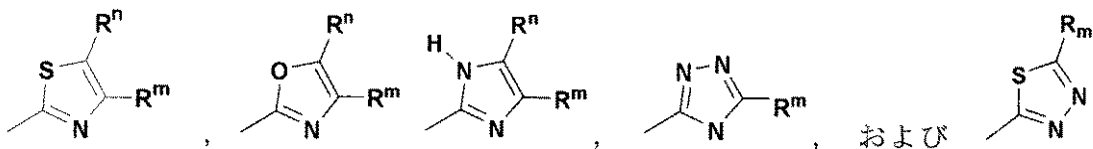
(I a)

[式 中、

A は、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジル、またはピリミジニルであり、各々の化学基は、1 ~ 4 個の R_1 、 R_2 、 R_3 、および / または R_4 基で適宜置換されており；

Z は、

【化 1 1】



から選択され；

(i) R^m および R^n は各々独立して、水素、ハロゲン、シクロアルキル、シアノ、ハロアルキル、チオアルキル、 $-CO_2R_{23}$ 、 $-NR_{23}R_{24}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-C(O)N(R_{23})(R_{24})$ 、 OR_{23} 、 C_{1-4} アルキル、置換 C_{1-4} アルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロから選択され；または

(i i) R^m および R^n は、それらに結合する原子と共に一緒になって、縮合 5 ~ 7 員シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロ環を形成し；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{1a} 、 R_{2a} 、 R_{3a} 、および R_{4a} は独立して、

(i) 水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、CN、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 SR_{10} 、 SO_2R_{12} 、 OR_{10} 、 $SO_pNR_{10}R_{11}$ 、および $NR_{10}R_{11}$ ；および / または

(i i) フェニルおよび 5 ~ 7 員ヘテロシクロもしくはヘテロアリールから選択される適宜置換された化学基で置換された C_{0-3} アルキレン

から選択され；

R_6 は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} 置換アルキル、シアノ、および C_{3-7} シクロアルキルから選択され；

R_7 は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} 置換アルキル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、および C_{3-7} シクロアルキルから選択され；または

R_6 および R_7 は、それらに結合する炭素と共に一緒になって、 C_{3-7} シクロアルキル基を形成し；

R_{10} および R_{11} は各々独立して、

10

20

30

40

50

(i) 水素、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、および $-SO_2(C_{1-4}$ アルキル) ;
および / または

(i i) C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、およびヘテロアリール
から選択され、各々は適宜置換された化学基であり ; および / または

(i i i) R_{10} は、 R_{11} およびそれらに結合する窒素原子と共に一緒になって、4 ~ 6
員ヘテロアリールもしくはヘテロシクロを形成し、各々の化学基は適宜置換されており ;

R_{12} は各々独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール
、およびヘテロアリールから選択される適宜置換された化学基から選択され ; 並びに

R_{23} および R_{24} は各々独立して、水素、アルキル、置換アルキル、 $C(=O)$ アルキル
、 CO_2 (アルキル)、 SO_2 アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換
アルキニル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、およびシクロアルキル
から選択される]

、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは医薬的に許容される塩を有す
る。

【 0 0 2 4 】

式 (I a) の範囲内にある好ましい化合物は、

A が、ハロゲン、アルコキシ、モルホリニル、ピペリジニル、 $-NH(CH_2)_n(C_{1-4}$
アルキルで適宜置換されたフェニル)、ピロリジニル、フリル、およびフェニルから選
択される 1 ~ 2 個の化学基で適宜置換されたチエニルまたはピリジルであり、該フェニル
は、ハロゲン、アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 CO_2R_{10} または $C(O)NR_{10}R_{11}$ から選
択される 1 ~ 2 個の化学基で適宜置換されており、並びに

n は、0、1 または 2 である化合物である。

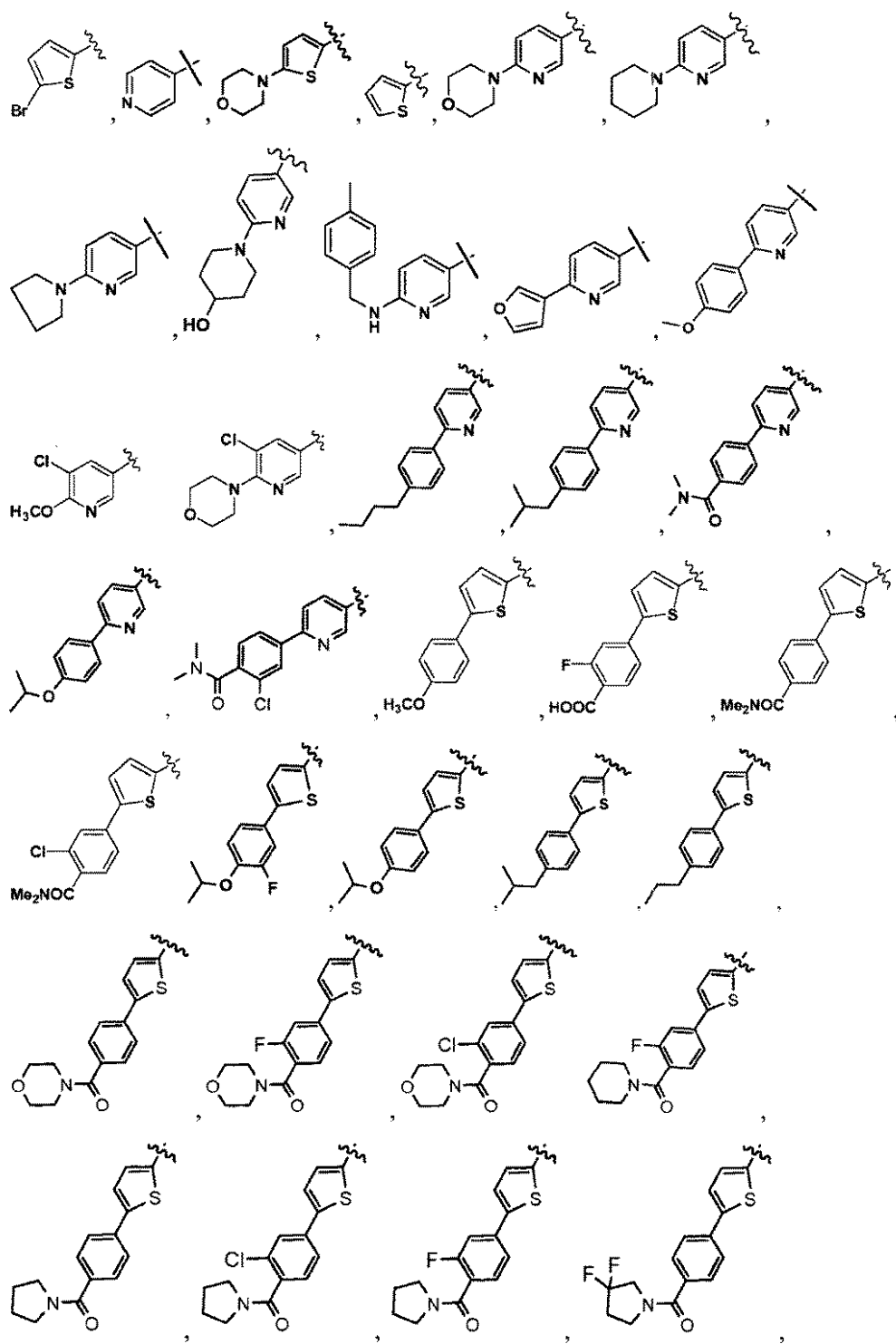
【 0 0 2 5 】

式 (I a) の範囲内にある他の好ましい化合物は、A が、

10

20

【化 1 2 - 1】



10



30

【化 1 3】



R_{23} および R_{24} が、それらに結合する窒素原子と共に一緒になって、適宜置換された（好ましい置換基はハロゲンである）4～7員ヘテロシクロ（より好ましくは、モルホリニル）を形成する化合物である。

50

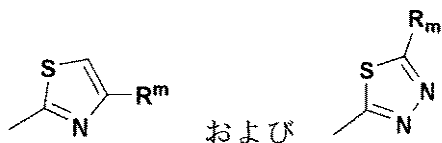
、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、およびピロリジニルから選択される（より好ましくは、 R_{3a} および R_{4a} は、両方とも水素であり；並びに R_{1a} および R_{2a} は独立して、水素、メチル、フルオロ、またはモルホリニルである）化合物である。

【0028】

式（I a）の範囲内にある他の好ましい化合物は、

Zが、

【化14】

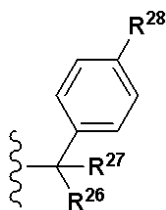


10

から選択され；

R^m が、水素、 $-\text{CO}_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{23})(\text{R}_{24})$ 、または

【化15】



20

であり；

R_{23} および R_{24} が各々独立して、水素および C_{1-4} アルキルから選択され；または

R_{23} および R_{24} が、それらに結合する窒素原子と共に一緒になって、5～7員ヘテロシクロを形成し；

R_{26} および R_{27} が独立して、水素、ハロゲン、またはヒドロキシであり；または

R_{26} および R_{27} が一緒になって、 $=\text{O}$ を形成し；並びに

R_{28} が、 C_{1-4} アルコキシ；ハロゲン、ピリミジニル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、またはピリジニルであり、各々の化学基は、水素、モルホリニル、 C_{1-4} アルコキシ、または C_{1-4} アルキルで適宜置換されている化合物である。

30

【0029】

式（I）および（I a）の範囲内にある他の好ましい化合物は、

R_6 が、 C_{1-4} アルキルから選択され；並びに

R_7 が、水素および C_{1-4} アルキル（特にメチル）から選択される化合物である。

【0030】

本発明は、その精神または本質的な特性からはずれることなく、他の特定の形態で具体化されうる。本発明はまた、本明細書で述べた本発明の別の態様のすべての組合せも含む。本発明のいずれのおよびすべての態様を、いずれの他の態様と併用して、本発明の別の態様を記載してもよいことが理解される。さらに、態様のいずれの要素（個々の可変的な定義を含む）を、いずれの態様からのいずれのおよびすべての他の要素と組み合わせて、別の態様を記載することが意図される。本発明はまた、式（I）の化合物、またはエナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは医薬的に許容される塩、並びにそのための医薬的に許容される担体を含む医薬組成物も提供する。

40

【0031】

本発明の他の態様は、式（I）の化合物の治療上の有効量を治療が必要な患者に投与することを特徴とする、疾患または障害の治療方法、疾患または障害の治療に使用するための式（I）の化合物、並びに疾患または障害の治療剤の製造における式（I）の化合物の使用であり、その中で、該疾患または障害は、内分泌障害、リウマチ障害、膠原病、皮膚病、アレルギー疾患、眼疾患、呼吸器疾患、血液疾患、胃腸疾患、炎症性疾患、免疫疾患、腫瘍性疾患、および代謝疾患から選択される。

50

【 0 0 3 2 】

さらにもう一つの態様として、本発明は、内分泌障害、リウマチ障害、膠原病、皮膚病、アレルギー疾患、眼疾患、呼吸器疾患、血液疾患、胃腸疾患、炎症性疾患、免疫疾患、腫瘍性疾患、および代謝疾患、グルココルチコイド受容体によってその転写が刺激または抑制される遺伝子の発現産物に関連する疾患、またはAP-1および/またはNF- κ B誘導性転写に関連する疾患、またはAP-1および/またはNF- κ B依存性遺伝子発現に関連する疾患の治療方法を提供し、該疾患は、AP-1および/またはNF- κ B（特にAP-1）の調節制御を受ける遺伝子の発現に関連し（炎症性疾患および免疫疾患ならびに後述する障害を含む）、それは治療上の有効量の本発明の式（I）の化合物を、患者に投与する段階を含むことを特徴とする。

10

【 0 0 3 3 】

本発明の他の態様は、式（I）の化合物の治療上の有効量を治療が必要な患者に投与することを特徴とする、疾患または障害の治療方法、疾患または障害の治療に使用するための式（I）の化合物、並びに疾患または障害の治療剤の製造における式（I）の化合物の使用を提供し、その中で、該疾患または障害は、式（I）の化合物の治療上の有効量を治療が必要な患者に投与することを特徴とする代謝疾患または炎症性もしくは免疫疾患から選択される。

【 0 0 3 4 】

本発明のより好ましい態様は、式（I）の化合物の治療上の有効量を治療が必要な患者に投与することを特徴とする、疾患または障害の治療方法、疾患または障害の治療に使用するための式（I）の化合物、並びに疾患または障害の治療剤の製造における式（I）の化合物の使用を提供し、その中で、該疾患または障害は、I型糖尿病、II型糖尿病、若年性糖尿病、および肥満症から選択される代謝疾患から選択される。

20

【 0 0 3 5 】

本発明の他の好ましい態様は、式（I）の化合物の治療上の有効量を治療が必要な患者に投与することを特徴とする、疾患または障害の治療方法、疾患または障害の治療に使用するための式（I）の化合物、並びに疾患または障害の治療剤の製造における式（I）の化合物の使用を提供し、その中で、該疾患または障害は、

30

腎臓、肝臓、心臓、肺、脾臓、骨髄、角膜、小腸閉塞、皮膚同種移植、皮膚同種移植片、心臓弁異種移植の移植片拒絶、血清病、および移植片対宿主疾患、リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、多発性硬化症、喘息、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、壊疽性膿皮症、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、乾癬、皮膚炎、皮膚筋炎から選択される炎症性もしくは免疫疾患、湿疹、脂漏症、肺炎症、眼ぶどう膜炎、肝炎、グレーブス病、橋本甲状腺炎、自己免疫性甲状腺炎、ベーチェット症候群またはシェーグレン症候群、悪性または免疫溶血性貧血、アテローム性動脈硬化症、アジソン病、特発性副腎不全、自己免疫性多腺性疾患、糸球体腎炎、強皮症、モルフェア、扁平苔癬、白斑、円形脱毛症、自己免疫性脱毛症、自己免疫性下垂体機能低下症、ギラン・バレー症候群、胞隔炎、接触過敏症、遅延型過敏症、接触性皮膚炎、蕁麻疹、皮膚アレルギー、呼吸アレルギー、枯草熱、グルテン過敏性腸症、変形性関節症、急性脾炎、慢性脾炎、急性呼吸促迫症候群、セザリー症候群、再狭窄、狭窄、先天性副腎過形成症、非化膿性甲状腺炎、癌関連高カルシウム血症、若年性リウマチ性関節炎、強直性脊椎炎、急性および亜急性滑液包炎、急性非特異性腱鞘炎、急性痛風関節炎、外傷後変形性関節症、変形性関節症の滑膜炎、上顎炎、急性リウマチ性心炎、天疱瘡、水疱性ヘルペス状皮膚炎、重症多形性紅斑、剥離性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、季節性または通年性アレルギー性鼻炎、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、薬物過敏症反応、アレルギー性結膜炎、角膜炎、眼帯状疱疹、虹彩炎および虹彩毛様体炎、脈絡網膜炎、視神経炎、症候性サルコイドーシス、激症または播種性肺結核化学療法、成人特発性血小板減少性紫斑病、成人続発性血小板減少症、後天性（自己免疫性）溶血性貧血、成人の白血病およびリンパ腫、小児急性白血病、限局性腸炎、自己免疫性血管炎、敗血症、および慢性閉塞性肺疾患である。

40

【 0 0 3 6 】

50

特に好ましい態様は、式(Ⅰ)の化合物の治療上の有効量を治療が必要な患者に投与することを特徴とする、疾患または障害の治療方法、疾患または障害の治療に使用するための式(Ⅰ)の化合物、並びに疾患または障害の治療剤の製造における式(Ⅰ)の化合物の使用であり、ここで、疾患または障害は、移植片拒絶反応、リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、多発性硬化症、喘息、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、および乾癬から選択される。

【0037】

本発明のもう一つの態様は、グルココルチコイド受容体によってその転写が刺激または抑制される遺伝子の発現産物に関連する疾患もしくは障害を治療する方法、またはAP-1および/もしくはNF- κ B(特にAP-1)誘導性転写に関連する疾患もしくは障害を治療する方法、またはAP-1および/もしくはNF- κ B(特にAP-1)依存性遺伝子発現に関連する疾患または障害を治療する方法であって、疾患が、AP-1および/またはNF- κ B(特にAP-1)の調節制御を受ける遺伝子の発現に関連する(例えば炎症性障害および免疫障害、癌および腫瘍障害、例えば固形腫瘍、リンパ腫および白血病、ならびに真菌感染症、例えば菌状息肉腫である)方法に関わる。

10

【0038】

さらに別の態様において、本発明は、式(Ⅰ)の化合物、並びに、免疫抑制剤、抗癌剤、抗ウイルス剤、抗炎症剤、抗真菌剤、抗生物質、抗血管過剰増殖剤(anti-vascular hyperproliferation agent)、抗うつ薬、高脂血症治療薬、脂質調節剤(lipid modulating agent)、抗糖尿病薬、抗肥満薬、降圧薬、血小板凝集阻害剤、および/または抗骨粗鬆症薬の一つ以上を含む組合せ医薬を提供し、その中で

20

抗糖尿病薬は、1、2、3またはそれ以上のビグアナイド、スルホニル尿素、グルコシダーゼ阻害剤、PPAR α アゴニスト、PPAR γ /デュアルアゴニスト、SGLT2阻害剤、DPP4阻害剤、 α P2阻害剤、インスリン抵抗性改善剤、グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)、インスリンおよび/またはメグリチニドであり、

抗肥満薬は、ベータ3アドレナリン作動薬、リパーゼ阻害剤、セロトニン(およびドーパミン)再摂取阻害剤、甲状腺受容体アゴニスト、 α P2阻害剤および/または食欲低下剤であり、

高脂血症治療薬は、MTP阻害剤、HMG CoAリダクターゼ阻害剤、スクアレン合成酵素阻害剤、フィブリン酸誘導体、LDL受容体活性の上方調節剤(upregulator)、リポキシゲナーゼ阻害剤、またはACAT阻害剤であり、

30

降圧薬は、ACE阻害剤、アンジオテンシンII受容体アンタゴニスト、NEP/ACE阻害剤、カルシウムチャネル遮断薬および/または α -アドレナリン遮断薬である。

【0039】

さらにより好ましい組合せは、抗糖尿病薬が、1、2、3またはそれ以上のメトホルミン、グリブリド、グリメピリド、グリピリド、グリビジド、クロルプロバミド、グリクラジド、アカルボース、ミグリトール、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾン、インスリン、G1-262570、イサグリタゾン、JTT-501、NN-2344、L895645、YM-440、R-119702、AJ9677、レバグリニド、ナテグリニド、KAD1129、AR-HO39242、GW-409544、KRP297、AC2993、LY315902、P32/98および/またはNVP-DPP-728Aであり、

40

抗肥満薬が、オーリストット、ATL-962、AJ9677、L750355、CP331648、シブトラミン、トピラメート、アキソカイン、デキサンフェタミン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミン、および/またはマジンドールであり、

高脂血症治療薬が、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチン、ピサスタチン、フェノフィブラート、ゲムフィブジル、クロフィブラート、アバシミベ、TS-962、MD-700、コレスタゲル、ナイアシンおよび/またはLY295427であり、

降圧薬が、カプトプリル、ホシノプリル、エナラプリル、リシノプリル、キナプリル、

50

ベナゼプリル、フェンチアプリル、ラミプリルまたはモエキシプリルであるACE阻害剤；オマパトリラト、 $[S[(R^*, R^*)]]$ -ヘキサヒドロ-6-[(2-メルカプト-1-オキソ-3-フェニルプロピル)アミノ]-2,2-ジメチル-7-オキソ-1H-アゼピン-1-酢酸(ゲモパトリラート)またはCGS30440であるNEP/ACE阻害剤であり；

イルベサルタン、ロサルタンまたはバルサルタンであるアンジオテンシンII受容体アンタゴニスト；

ベシル酸アムロジピン、ブラゾシン HCl、ベラパミル、ニフェジピン、ナドロール、プロプラノロール、カルベジロール、またはクロニジン HCl(その中で、血小板凝集阻害剤は、アスピリン、クロピドグレル、チクロピジン、ジピリダモールまたはイフェトロバンである)；

免疫抑制剤が、シクロスポリン、ミコフェノール酸、インターフェロン-ベータ、デオキシスベルゴリン、FK-506またはAnt.-IL-2であり；

抗癌剤が、アザチプリン、5-フルオロウラシル、シクロホスファミド、シスプラチン、メトトレキサート、チオテパ、またはカルボプラチンであり；

抗ウイルス剤が、アパカビル、アシクロビル、ガンシクロビル、ジダノシン、またはビダラビンであり；並びに

抗炎症剤が、イブプロフェン、セレコキシブ、ロフェコキシブ、アスピリン、ナプロキセン、ケトプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、インドメタシン、ピロキシカム、プレドニゾン、デキサメサゾン、ヒドロコルチゾン、または二酢酸トリウムシノロンである場合である。

【0040】

本明細書で使用する「GR転写活性化に関連する疾患」という用語は、その転写がGRによる転写活性化を受ける遺伝子の転写産物に関連する疾患を指す。そのような疾患には、例えば骨粗鬆症、糖尿病、緑内障、筋減少、顔面腫脹、人格変化、高血圧、肥満、うつ病、およびAIDS、創傷治癒の状態、一次性または二次性副腎皮質不全、およびアジソン病などがあるが、これらに限定されるわけではない。

【0041】

本明細書で使用する用語「治療(処置)」(treat、treating、treatment)は、どの文法的形式でも、ある疾患、障害、または状態の予防、低減、または改善、部分的なもしくは完全な軽減、または治癒を指し、この場合、予防とは、そのような疾患、障害または状態を発達させる危険がある人の治療を示す。

【0042】

本明細書で使用する「グルココルチコイド受容体」および「GR」という用語は、グルココルチコイドを結合して転写を刺激または抑制する転写因子の核内ホルモン受容体(「NHR」)ファミリーのメンバーを指すか、またはGR- を指す。

【0043】

本明細書で使用するこれらの用語は、任意の供給源に由来するグルココルチコイド受容体を指し、限定するわけではないが、以下に挙げるものを包含する：ヒトグルココルチコイド受容体(Weinbergerら, Science, 228:740-742 (1985)およびWeinbergerら, Nature, 318:670-672 (1986)に開示されているもの)；ラットグルココルチコイド受容体(Miesfeld, R., Nature, 312:779-781 (1985)に開示されているもの)；マウスグルココルチコイド受容体(Danielson, M.ら, EMBO J., 5:2513に開示されているもの)；ヒツジグルココルチコイド受容体(Yang, K.ら, J. Mol. Endocrinol., 8:173-180 (1992)に開示されているもの)；マーモセットグルココルチコイド受容体(Brandon, D.D.ら, J. Mol. Endocrinol. 7:89-96 (1991)に開示されているもの)；およびヒトGR- (Hollenberg, S.M.ら, Nature, 318:635 (1985)；Bamberger, C.M.ら, J. Clin Invest., 95:2435 (1995)に開示されているもの)。

【0044】

本明細書で使用する「AP-1および/またはNF- Bに関連する疾患または障害」という用

10

20

30

40

50

語は、AP-1および/またはNF- κ Bの調節制御を受ける遺伝子の発現産物に関連する疾患を指す。そのような疾患には、例えば炎症性および免疫性の疾患および障害；癌および腫瘍障害、例えば固形腫瘍、リンパ腫および白血病；ならびに真菌感染症、例えば菌状肉腫などがあるが、これらに限定されるわけではない。

【0045】

「炎症性または免疫関連性の疾患または障害」という用語は、本明細書においては、炎症成分または免疫成分を持つ任意の状態、疾患、または障害を包含するために用いられ、以下に挙げる状態のそれぞれを包含するが、これらに限定されるわけではない：移植片拒絶（例えば、腎臓、肝臓、心臓、肺、脾臓（例えば、島細胞）、骨髓、角膜、小腸閉塞、皮膚同種移植、皮膚同種移植片（例えば熱傷の治療に用いられる）、心臓弁異種移植）、血清病、および移植片対宿主疾患、自己免疫疾患、例えばリウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、多発性硬化症、I型およびII型糖尿病、若年性糖尿病、肥満症、喘息、炎症性腸疾患（例えばクローン病および潰瘍性大腸炎）、壊疽性膿皮症(pyoderma gangrenum)、ループス（全身性エリテマトーデス）、重症筋無力症、乾癬、皮膚炎、皮膚筋炎；

湿疹、脂漏症、肺炎症、眼ぶどう膜炎(eye uveitis)、肝炎、グレーブス病、橋本甲状腺炎、自己免疫性甲状腺炎、ベーチェット症候群またはシェーグレン症候群（眼乾燥/口渇）、悪性または免疫溶血性貧血、アテローム性動脈硬化症、アジソン病（副腎の自己免疫疾患）、特発性副腎不全、自己免疫性多腺性疾患（自己免疫性多腺性症候群としても知られている）、糸球体腎炎、強皮症、モルフェア、扁平苔癬、白斑(viteligo)（皮膚の色素脱失）、円形脱毛症、自己免疫性脱毛症、自己免疫性下垂体機能低下症(autoimmune hypopituitarism)、ギラン・バレー症候群、および胞隔炎；

T細胞媒介過敏症疾患(T-cell mediated hypersensitivity disease)、例えば接触過敏症、遅延型過敏症、接触性皮膚炎（例えばツタウルシによるもの）、蕁麻疹(urticaria)、皮膚アレルギー、呼吸アレルギー（枯草熱、アレルギー性鼻炎）、およびグルテン過敏性腸症（セリアック病）；

炎症性疾患、例えば変形性関節症、急性膵炎(acute pancreatitis)、慢性膵炎、急性呼吸促進症候群、セザリ症候群、並びに炎症性および/または増殖性成分(proliferative component)を有する血管病、例えば再狭窄、狭窄およびアテローム性動脈硬化(atherosclerosis)。炎症性または免疫関連性の疾患または障害には、以下に挙げるものも含まれるが、これらに限定されるわけではない：内分泌障害、リウマチ障害、膠原病、皮膚病、アレルギー疾患、眼疾患、呼吸器疾患、血液疾患、胃腸疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、先天性副腎過形成症、非化膿性甲状腺炎、癌関連高カルシウム血症、若年性リウマチ性関節炎、強直性脊椎炎、急性および亜急性滑液包炎、急性非特異性腱鞘炎、急性痛風関節炎、外傷後変形性関節症(post-traumatic osteoarthritis)、変形性関節症の滑膜炎、上顎炎、急性リウマチ性心炎、天疱瘡、水疱性ヘルペス状皮膚炎、重症多形性紅斑、剥離性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、季節性または通年性アレルギー性鼻炎、気管支喘息、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、薬物過敏症反応、アレルギー性結膜炎(allergic conjunctivitis)、角膜炎、眼帯状疱疹、虹彩炎および虹彩毛様体炎、脈絡網膜炎、視神経炎、症候性サルコイドーシス(symptomatic sarcoidosis)、激症または播種性肺結核化学療法。

【0046】

合成

本発明の化合物は、有機合成の当業者に周知の方法に従って製造されうる。本発明の化合物は、有機化学の技術分野で公知の合成方法、または当業者に認識されているその変形と共に、下記の方法を用いて合成されうる。

【0047】

以下の反応式において与えられる反応は、使用する試薬や材料に適した溶媒中で行い、変換を行うのに適する。また、下記の合成法の説明で、提案した反応条件の全て、例えば溶媒の選択、反応雰囲気、反応温度、実験の持続時間およびワークアップ手順が、当業者に容易に認識される標準的な反応条件下で行われることを理解すべきである。当業者はまた、選択した試薬および反応が、分子の種々の部分に存在する官能基に適合しなければな

らないことも理解している。

【 0 0 4 8 】

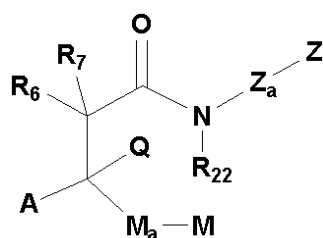
状況によって、合成時のさまざまな段階は、所望の化合物または化合物群を得るための別の順序で行ってもよい。一般スキームで説明する方法によって製造される本発明の化合物の例を、後述の製造例および実施例に記載する。実施例の化合物は、典型的にはラセミ混合物として製造される。ホモキラルの実施例の製造は、当業者に知られている技術によって実行されうる。例えば、ホモキラル化合物は、キラル相分取 H P L C によるラセミ生成物の分離によって製造されうる。あるいは、実施例の化合物を公知の方法によって製造して、鏡像異性体を濃縮した生成物(enantiomerically enriched product)を得てもよい。これらの技術には、これらに限らないが、キラル補助官能基をラセミ中間体に組み入れることが含まれ、それは変換のジアステレオ選択性を制御するのに役立ち、キラル補助基を開裂させると、エナンチオ濃縮した生成物が得られる。

10

【 0 0 4 9 】

以下の反応式において、様々な化学基 A、M、M_a、Z、Z_aおよび R₂₂は、式 (I) :

【化 1 6】



20

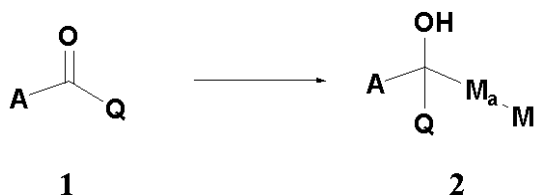
(I)

についての上記の化学基に対応する。

【 0 0 5 0 】

反応式 A

【化 1 7】



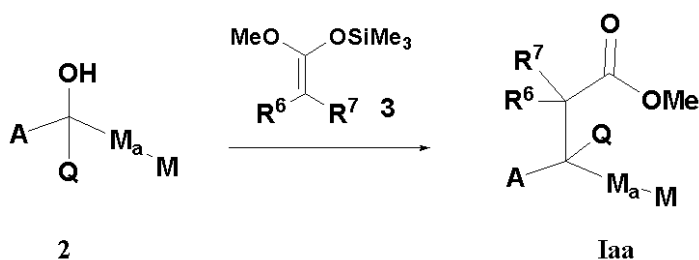
30

当業者に周知の方法の一つで、有機金属化合物 M - M_a - 「金属」を式 1 の化合物に加えることによって、式 2 の化合物を形成する。用語「金属」は、MgBr、MgCl または Li であり、その中で、各金属は対応の臭化物または塩化物から製造される。あるいは、上記の方法に類似する方法で、有機金属化合物 A - 「金属」を化合物 M M a C O Q に加えることによって、式 2 の化合物を形成してもよい。

【 0 0 5 1 】

反応式 B

【化 1 8】



40

TiCl₄ または SnCl₄ のようなルイス酸の存在下、ジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタンまたは THF のような適当な溶媒中、- 78 から室温の範囲の温度で、式 2

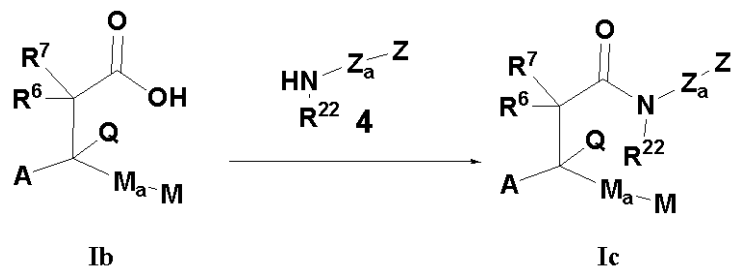
50

の化合物を式 3 の化合物と反応させて、式 (I a a) の化合物を形成してもよい。化合物 (I a) における A 基はまた、当業者に周知の方法によってさらに合成されてもよい。

【 0 0 5 2 】

反応式 C

【 化 1 9 】



10

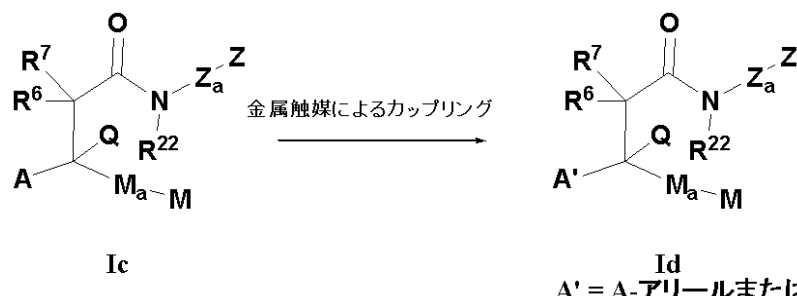
式 (I b) の化合物 (塩基性加水分解によって式 (I a a) の化合物から製造した) を、当業者に周知の多くのアミド化法の一つによって式 4 のアミンと反応させて、本発明の式 (I c) の化合物を得てもよい。例えば、アセトニトリルのような適当な溶媒中、式 (I b) の化合物を、1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (E D C)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール、トリエチルアミンおよびアミン 4 で処理して、式 (I c) の化合物を形成してもよい。式 (I c) における A 基はまた、当業者に周知の方法によってさらに合成されてもよい。

20

【 0 0 5 3 】

反応式 D

【 化 2 0 】



A' = A-アリールまたはA-アルキル

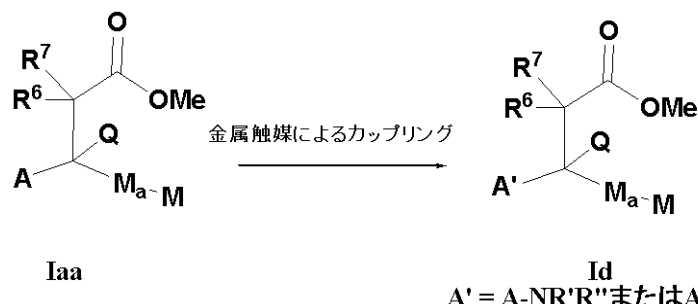
30

A 基に位置する少なくとも一つのハロゲン原子 (I、B r および / または C l) または O T f (トリフレート) 基を含む式 (I c) の化合物を、当業者に周知の方法の一つを用いて、有機金属化合物 (例えば有機ホウ素または有機スズ化合物) を用いた金属 (例えばパラジウム) 触媒によってカップリング反応させて、式 (I d) の化合物 (A 基は、アリールまたはアルキル基で置換されている) を得る。

【 0 0 5 4 】

反応式 E

【 化 2 1 】



A' = A-NR'R''またはA-O-アリール

40

A 基に位置する少なくとも一つのハロゲン原子 (I、B r および C l) または O T f (トリフレート) 基を含む式 (I a a) の化合物を、アミン (N H R ' R '') またはアリール - O H を用いた金属 (例えばパラジウム) 触媒によってカップリング反応させて、式 (

50

I d) の化合物 (A 基は、 $\text{NR}'\text{R}''$ または O -アリールと結合している) を得てもよい。例えば、S. Buchwald, et al., Acc. Chem. Res. 31, pp. 805 (1998) および J. Org. Chem. 65, pp. 1158 (2000) を参照。

【0055】

上記の合成反応式を通して、必要に応じて保護基を利用してもよいことは理解されるべきである。アミン含有ヘテロ環についての一般の保護基は、尿素、スルホンアミド、カルバメート、およびアルキル基 (例えばベンジル) である。保護基の賢明な使用は当業者に知られており、Greene および Wuts 「Protecting Groups in Organic Synthesis」 3rd Ed. 1999 に記載されている。

【0056】

10

定義

以下は、本明細書および添付の特許請求の範囲における用語の定義である。本明細書中で化学基または用語に与えられる最初の定義は、特に断りがなければ、個別にまたは他の化学基の一部として、本明細書および特許請求の範囲を通して化学基または用語に適用する。

【0057】

用語「アルキル」とは、1 から 12 個の炭素原子、好ましくは 1 から 6 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基をいう。低級アルキル基、すなわち 1 から 4 個の炭素原子のアルキル基が最も好ましい。記号「C」の後の下付き文字に数字が現れた場合は、その下付き文字は、特定の化学基が含む炭素原子の数をより特異的に定義する。例えば、「 C_{1-6} アルキル」は、1 から 6 個の炭素原子をもつ直鎖および分枝鎖のアルキル基を示し、それは例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチルなどである。下付き文字「0」とは結合をいう。したがって、用語ヒドロキシ (C_{0-2}) アルキルまたは (C_{0-2}) ヒドロキシアルキルには、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、およびヒドロキシエチルが含まれる。

20

【0058】

用語「置換アルキル」とは、ハロ (例えば、トリフルオロメチル)、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、ニトロ、シアノ、オキソ ($=\text{O}$)、 OR_a 、 SR_a 、($=\text{S}$)、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{N}$ (アルキル) $_3^+$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_c$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_c$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 SO_3H 、 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{アルキレン})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a(\text{SO}_2)\text{R}_b$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{アルキレン})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{CO}_2\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a(\text{C}_{1-4}\text{アルキレン})\text{CO}_2\text{R}_b$ 、 $=\text{N}-\text{OH}$ 、 $=\text{N}-\text{O}$ -アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロ、および/またはヘテロアリールからなる群から選択される 1 つ、2 つ、または 3 つの置換基を有する上記で定義されたアルキル基をいい、その中で、 R_a および R_b は、水素、アルキル、アルケニル、 CO_2H 、 CO_2 (アルキル)、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、ナフチル、4 ~ 7 員環ヘテロシクロ、または 5 ~ 6 員環ヘテロアリールから選択され、あるいは同一の窒素原子に結合する場合は一緒になって、ヘテロシクロまたはヘテロアリールを形成してもよく、並びに R_c は、 R_a および R_b と同じ化学基から選択されるが、水素ではない。水素以外である各 R_a および R_b 基、並びに各 R_c 基は、 R_a 、 R_b 、および/または R_c のいずれの利用しうる炭素もしくは窒素原子に結合する最大 3 つまでの置換基をさらに適宜有しており、前記置換基は、(C_{1-6}) アルキル、(C_{2-6}) アルケニル、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $=\text{O}$ (原子価が許容されるなら)、 CF_3 、 $\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 OCF_3 、 $\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$ 、 $\text{SO}_2(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{アルキレン})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{アルキレン})\text{NH}(\text{アルキル})$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{アルキレン})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、フェニルオキシ、ベンジルオキシ、ナ

30

40

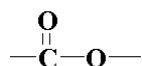
50

フチル、4～7員環ヘテロシクロもしくはシクロアルキル、または5～6員環ヘテロアリアルからなる群から選択される。置換アルキルが、アリアル（例えばフェニルおよびナフチルを含む）、ヘテロシクロ、シクロアルキル、またはヘテロアリアル基で置換される場合は、前記環構造は以下に定義され、したがって置換基を持たないか、1つ、2つ、または3つの置換基（これもまた以下に定義される）を有していてもよい。

【0059】

記号「C O₂」が本明細書中で用いられる場合は、これは

【化22】



10

基をいうことを意味すると当業者に理解されている。

【0060】

例えば「アリアルアルキル」のように、「アルキル」という用語が別の基と一緒に使用される場合、この連係は、置換アルキルが含有するであろう置換基の少なくとも一つを、より具体的に定義している。例えば「アリアルアルキル」は、置換基の少なくとも一つがアリアル（例えばベンジル）であるような上に定義した置換アルキル基を指す。したがって、「アリアル（C₀₋₄）アルキル」という用語は、少なくとも一つのアリアル置換基を持つ置換低級アルキルを包含すると共に、別の基に直接結合したアリアル（すなわちアリアル（C₀）アルキル）も包含する。

【0061】

20

用語「アルケニル」とは、2から12個の炭素原子および少なくとも一つの二重結合を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基をいう。2から6個の炭素原子のアルケニル基で一つの二重結合を有するものが最も好まれる。

【0062】

用語「アルキニル」とは、2から12個の炭素原子および少なくとも一つの三重結合を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基をいう。2から6個の炭素原子のアルキニル基で一つの三重結合を有するものが最も好まれる。

【0063】

用語「アルキレン」とは、1から12個の炭素原子、好ましくは1から8個の炭素原子を有する二価の直鎖または分枝鎖の炭化水素基をいい、例えば、{ -CH₂- }_nであり、その中で、nは1から12であり、好ましくは1～8である。低級アルキレン基、すなわち1から4個の炭素原子のアルキレン基が最も好まれる。用語「アルケニレン」および「アルキニレン」とは、それぞれ上記で定義されるアルケニル基およびアルキニル基の二価の基をいう。

30

【0064】

置換アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレン基が引用される場合は、これらの化学基は置換アルキル基において上記で定義される1から3個の置換基で置換される。

【0065】

用語「ヘテロアルキレン」は、2から12個の炭素原子、好ましくは2から8個の炭素原子を有する飽和および不飽和の二価の直鎖または分枝鎖の炭化水素基を示すように本明細書中で用いられ、その中で、直鎖の1または2個の炭素原子は、-O-、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-NH-、および-NHSO₂-から選択されるヘテロ原子で置換される。したがって、用語「ヘテロアルキレン」には、以下に定義される二価のアルコキシ、チオアルキル、およびアミノアルキル基、並びにアルキル鎖においてヘテロ原子の組み合わせを有するアルキレン基およびアルケニレン基が含まれる。例として、本明細書中で「ヘテロアルキレン」は、-S-(CH₂)₁₋₅NH-CH₂-、-O-(CH₂)₁₋₅S(=O)-CH₂-、-NHSO₂-CH₂-、-CH₂-NH-などの化学基を含みうる。好ましくは、ヘテロアルキレンは-O-および-S-から同時に選択される二つの隣接原子を有さない。下付き文字が用語ヘテロアルキレンとともに用いられる場合は、例えば

40

50

、 C_{2-3} ヘテロアルキレンのように、下付き文字はヘテロ原子に加えて化学基における炭素原子の数を示す。したがって、例えば、 C_{1-2} ヘテロアルキレンには、 $-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-NH-CH_2-$ 、 CH_2-O-CH_2 などの化学基が含まれうる。

【0066】

用語「置換ヘテロアルキレン」は、上記で定義されるヘテロアルキレン基を示し、その中でヘテロアルキレン鎖において少なくとも一つの窒素または炭素原子は水素以外の化学基に結合する（または置換される）。ヘテロアルキレン鎖における炭素原子は、置換アルキル基において上記で列挙されたものから選択される化学基で置換され、またはアルキルもしくは置換アルキル基でさらに置換されうる。ヘテロアルキレン鎖の窒素原子は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、または $A_1-Q-A_2-R_h$ から選択される化学基で置換され、その中で A_1 は結合、 C_{1-2} アルキレン、または C_{2-3} アルケニレンであり； Q は結合、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR_d-$ 、 $-C(=S)NR_d-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR_d-$ 、 $-CO_2-$ 、または $-NR_dCO_2-$ であり； A_2 は結合、 C_{1-3} アルキレン、 C_{2-3} アルケニレン、 $-C_{1-4}$ アルキレン- NR_d- 、 $-C_{1-4}$ アルキレン- $NR_dC(=O)-$ 、 $-C_{1-4}$ アルキレン- $S-$ 、 $-C_{1-4}$ アルキレン- SO_2- 、または $-C_{1-4}$ アルキレン- $O-$ であり、その中で前記 A_2 アルキレン基は、分枝鎖または直鎖であり、置換アルキレンにおいて本明細書中で定義されるように適宜置換され； R_h は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、またはシクロアルキルであり；並びに R_d は、本明細書中で定義されるように、水素、アルキル、および置換アルキルから選択されるが、但し、 A_1 、 Q 、および A_2 がそれぞれ結合である場合は、置換ヘテロアルキレンについて R_h は水素ではない。 R_{16} がアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロの場合は、これらの環も同様に、これらの用語の定義において以下で定義されるような、化学基の1から3個で適宜置換される。

【0067】

用語「アルコキシ」とは、本明細書で定義したアルキルまたは置換アルキルで置換された酸素原子をいう。例えば、用語「アルコキシ」には、 $-O-C_{1-6}$ アルキル基が含まれる。

【0068】

用語「アルキルチオ」とは、本明細書で定義したアルキルまたは置換アルキル基で置換された硫黄原子をいう。例えば、用語「チオアルキル」には、 $-S-C_{1-6}$ アルキル基などが含まれる。

【0069】

用語「アルキルアミノ」とは、上記で定義したアルキル基または置換アルキル基で置換されたアミノ基をいう。例えば、用語「アルキルアミノ」には、 $-NR-C_{1-12}$ アルキル基が含まれる。（ここで、 R は、好ましくは水素であるが、上記で定義したアルキルまたは置換アルキルを含んでいてもよい。）

【0070】

下付き文字がアルコキシ、チオアルキルまたはアミノアルキルに関して用いられる場合は、その下付き文字は、ヘテロ原子に加えてその化学基が含む炭素原子の数を示す。したがって、例えば、一価の C_{1-2} アミノアルキルには、 $-CH_2-N(CH_3)_2$ および $-(CH_2)_2-NH_2$ 基が含まれる。低級アミノアルキルには、1から4個の炭素原子を有するアミノアルキルが含まれる。用語 $(C_{1-4}$ アルキル) $_{0-2}$ アミノには、 NH_2 、 $-NH(C_{1-4}$ アルキル)、および $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 基が含まれる。「アミノ」とは、 NH_2 基をいう。「置換アミノ」とは、ヘテロアルキレン鎖の窒素原子について上記のように置換されたアミノ基をいい、例えば、アルキルアミノおよびアシルアミノ $(-NR_dC(=O)R_e)$ の用語が含まれる。

【0071】

アルコキシ、チオアルキル、またはアミノアルキル基は一価または二価でありうる。「

一価」によって、その化学基が一つの原子価（すなわち、他の化学基と結合することができる能力）を有することが意味され、「二価」によって、その化学基が二つの原子価を有することが意味される。したがって、例えば、一価のアルコキシには、 $-O-C_{1-12}$ アルキルのような化学基が含まれるのに対し、二価のアルコキシには、 $-O-C_{1-12}$ アルキレン-などのような化学基が含まれる。

【0072】

例えばアルコキシ、チオアルキル、およびアミノアルキルを含むすべての化学基の選択が当業者によってなされて、安定な化合物が提供されることは理解されるべきである。したがって、例えば、式(I)の化合物において、Gが環Aの窒素原子(N^*)に結合し、アルコキシ基またはアルキルチオ基から選択される場合、該アルコキシ基およびアルキルチオ基は、(N^* で)環Aに直接結合した少なくとも一つの炭素原子を有しており、該酸素もしくは硫黄原子は、前記窒素原子から少なくとも1原子離れている。

10

【0073】

用語「カルボニル」とは、二価のカルボニル基 $-C(=O)-$ をいう。用語「カルボニル」が、例えば「ヘテロシクロカルボニル」のように、別の化学基と共に用いられる場合、この結合によって、置換カルボニルが含む少なくとも一つの置換基がより明確に定義される。例えば、「ヘテロシクロカルボニル」とは、少なくとも一つの置換基がヘテロシクロである上記で定義されるカルボニル基、例えばモルホリニルをいう。

【0074】

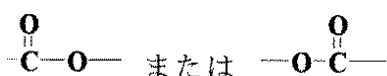
用語「アシル」とは、有機基に結合したカルボニル基、特に $C(=O)R_e$ 基をいう。 R_e 基は、本明細書で定義したアルキル、アルケニル、アルキニル、アミノアルキル、置換アルキル（すなわち置換アルキレン）、置換アルケニル、置換アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、またはヘテロアリールから選択されうる。 R_e が、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロである場合、これらの環は、同様に、これらの用語についての定義において下記で定義される1～3個の化学基で適宜置換される。

20

【0075】

用語「アルコキシカルボニル」とは、カルボキシ基（

【化23】



30

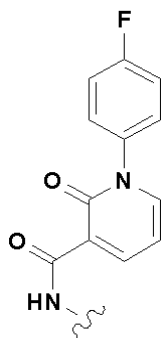
）が有機基に結合したもの(CO_2R_e)、並びに式(I)の化合物において有機基と結合する二価の化学基 $-CO_2-$ 、 $-CO_2R_e-$ をいい、その中で、 R_e はアシルとして上記で定義される。カルボキシ基が結合する有機基は、一価（例えば、 $-CO_2-$ アルキルまたは $-OC(=O)$ アルキル）、あるいは二価（例えば、 $-CO_2-$ アルキレン、 $-OC(=O)$ アルキレンなど）でありうる。したがって、式(I)の化合物において、Gが「アルコキシカルボニル」であってもよいことが記載される場合、Gとして $-CO_2-$ を選択することが含まれ、 $-CO_2R_e-$ もしくは $-R_eCO_2-$ 基を選択することもまた含まれると意図され、その中で、この例において、 R_e 基は二価の化学基、例えば、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、二価のアミノアルキル、置換アルキレン、置換アルケニレン、または置換アルキニレンから選択される。

40

【0076】

用語「カルボキシアミド」、「カルボキシアミジル」、または「カルボキシアミド」とは、 $-NR_dC(=O)R_e$ 基をいい、その中で、 R_d および R_e 基は、ヘテロアルキル、アルコキシカルボニルおよびアシルについての定義において上記のように定義される。例えば、

【化 2 4】



10

基はカルボキシアミド基であり、ここで、 R_e は本明細書の定義に従った置換ヘテロシクロである。

【0077】

用語「アミド」、「アミジル」または「アミド」とは、 $-C(=O)NR_aR_b$ 基をいい、その中で、 R_a および R_b 基は、置換アルキル基の定義において上記のように定義される。

【0078】

用語「尿素」とは、 $-NR_dC(=O)NR_aR_b$ 基をいい、その中で、 R_a 、 R_b および R_d 基は、置換アルキル基の定義において上記のように定義される。また、尿素基は二価であってもよく、その場合、 R_a および R_b 基の一方は結合である。したがって、式(Ⅰ)の化合物において、 G が尿素であってもよいことが記載される場合、それは、必要に応じて、 G が $-NR_d(C(=O)NR_a-$ 基であることを意味しうる。

20

【0079】

用語「スルホニル」とは、式(Ⅰ)の化合物において有機基に結合したスルホキシド基、特に、一価の $-S(O)_2-R_e$ 基をいう。また、スルホニル基は二価であってもよく、その場合、 R_e は結合である。したがって、式(Ⅰ)の化合物において、 G が「スルホニル」であってもよいことが記載される場合、それは、必要に応じて、 G が $-S(O)$ 基であることを意味しうる。 R_e が水素でないことを除いては、 R_e 基は、アシルおよびアルコキシカルボニル基について上記で列挙したものから選択される。

【0080】

用語「スルホンアミド」、「スルホンアミジル」または「スルホンアミド」とは、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 基をいい、その中で、 R_a および R_b は、置換アルキル基についての上記と同義である。

30

【0081】

用語「シクロアルキル」とは、3～9個、好ましくは3～7個の炭素原子の完全に飽和および一部不飽和の炭化水素環をいう(そのため、「シクロアルケニル環」としても知られる炭化水素環が含まれる)。用語「シクロアルキル」には、置換基を有さないか、またはハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、ニトロ、シアノ、オキソ($=O$)、 OR_a 、 SR_a 、($=S$)、 $-NR_aR_b$ 、 $-N(アルキル)_3^+$ 、 $-NR_aSO_2$ 、 $-NR_aSO_2R_c$ 、 $-SO_2R_c$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-SO_2NR_aC(=O)R_b$ 、 SO_3H 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-CO_2R_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)(C_{1-4}アルキレン)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$ 、 $-CO_2(C_{1-4}アルキレン)NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aCO_2R_b$ 、 $-NR_a(C_{1-4}アルキレン)CO_2R_b$ 、 $=N-OH$ 、 $=N-O-アルキル$ 、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロ、および/またはヘテロアリールからなる群より選択される1つ、2つ、または3つの置換基を有するような環が含まれ、その中で、 R_a 、 R_b および R_c は置換アルキル基として上記で定義されるものであり、これらはまた同様に置換アルキル基の定義において上記のように適宜置換される。また用語「シクロアルキル」には、それに縮合した第二の環(例えば、ベンゾ、ヘテロシクロ、またはヘテロアリール環を含む)を有し、あるいは3から4個の炭素原子

40

50

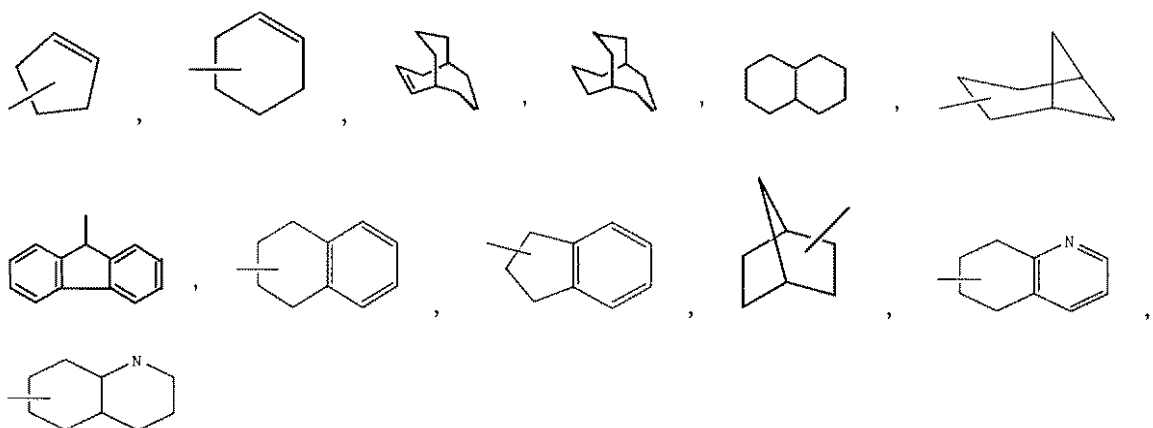
の炭素 - 炭素架橋を有するような環も含まれる。シクロアルキルがさらなる環で置換される場合（またはそれに縮合する第二の環を有する場合）、前記環は同様に、(C₁₋₄)アルキル、(C₂₋₄)アルケニル、(C₂₋₄)アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、CF₃、O(C₁₋₄アルキル)、OCF₃、C(=O)H、C(=O)(C₁₋₄アルキル)、CO₂H、CO₂(C₁₋₄アルキル)、NHCO₂(C₁₋₄アルキル)、-S(C₁₋₄アルキル)、-NH₂、NH(C₁₋₄アルキル)、N(C₁₋₄アルキル)₂、N(C₁₋₄アルキル)₃⁺、SO₂(C₁₋₄アルキル)、C(=O)(C₁₋₄アルキレン)NH₂、C(=O)(C₁₋₄アルキレン)NH(アルキル)、C(=O)(C₁₋₄アルキレン)N(C₁₋₄アルキル)₂および/または先の化学基のいずれかで適宜置換されたフェニルの1つから2つで適宜置換される。原子価が許容されるなら、前記のさらなる環がシクロアルキルまたはヘテロシクロであれば、それは=O(オキソ)でさらに適宜置換される。

10

【0082】

したがって、式(I)の化合物において、用語「シクロアルキル」には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビスシクロオクチルなど、並びに以下の環構造：

【化25】



20

などが含まれ、これらは環のいずれの可能な原子で適宜置換されてもよい。好ましいシクロアルキル基には、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、および

30

【化26】



が含まれる。

【0083】

用語「ハロ」または「ハロゲン」とは、クロロ、ブロモ、フルオロ、およびヨードをいう。

【0084】

用語「ハロアルキル」は、一つ以上のハロ置換基を有する置換アルキルを意味する。例えば、「ハロアルキル」には、モノ、ビ、およびトリフルオロメチルが含まれる。

40

【0085】

用語「ハロアルコキシ」は、一つ以上のハロ置換基を有するアルコキシ基を意味する。例えば、「ハロアルコキシ」には、OCF₃が含まれる。

【0086】

用語「アリール」とは、フェニル、ビフェニル、フルオレニル、1-ナフチル、および2-ナフチルをいう。用語「アリール」には、置換基を有さない環、またはハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、ニトロ、シアノ、OR_a、SR_a、(=S)、SO₃H、-NR_aR_b、-N(アルキル)₃⁺、-NR_aSO₂、-NR_aSO₂R_c、-SO₂R_c、-SO₂NR_a

50

R_b 、 $-SO_2NR_aC(=O)R_b$ 、 SO_3H 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-CO_2R_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)(C_{1-4}\text{アルキレン})NR_aR_b$ 、 $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$ 、 $-CO_2(C_{1-4}\text{アルキレン})NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aCO_2R_b$ 、 $-NR_a(C_{1-4}\text{アルキレン})CO_2R_b$ 、アリーール、シクロアルキル、ヘテロシクロ、および/またはヘテロアリーールからなる群より選択される1つ、2つ、または3つの置換基を有する環が含まれ、その中で、 R_a 、 R_b 、および R_c は、置換アルキル基についての上記と同義であり、これらもまた同様に、上記のように適宜置換される。また、アリーール、特にフェニル基に結合した二つの置換基は、結合して、縮合またはスピロ環、例えばシクロペンチルまたはシクロヘキシル、あるいは縮合ヘテロシクロまたはヘテロアリーールのようなさらなる環を形成しうる。アリーールがさらなる環で置換される場合（またはそれに縮合した第二の環を有する場合）、前記環は同様に、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{2-4}) アルケニル、 (C_{2-4}) アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 CF_3 、 $O(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 OCF_3 、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $NHCO_2(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-S(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $N(C_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、 $N(C_{1-4}\text{アルキル})_3^+$ 、 $SO_2(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $C(=O)(C_{1-4}\text{アルキレン})NH_2$ 、 $C(=O)(C_{1-4}\text{アルキレン})NH(\text{アルキル})$ 、 $C(=O)(C_{1-4}\text{アルキレン})N(C_{1-4}\text{アルキル})_2$ および/または先の化学基のいずれかで適宜置換されたフェニルの1つから2つで適宜置換される。原子価が許容されるなら、前記のさらなる環がシクロアルキルまたはヘテロシクロであれば、それは $=O$ （オキソ）でさらに適宜置換される。

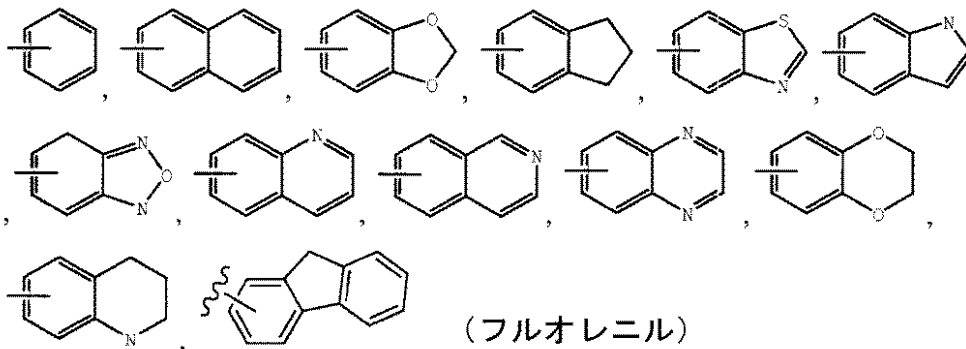
10

20

【0087】

したがって、アリーール基の例には：

【化27】



30

などが含まれ、それは適宜、いずれの可能な炭素原子または窒素原子で置換されうる。好ましいアリーール基は適宜置換されたフェニルである。

【0088】

用語「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロシクロ」または「ヘテロ環状」は、互換的に用いられてもよく、置換および無置換の、非芳香族性の3～7員単環式基、7～11員二環式基、並びに10～15員三環式基を示し、その中で、少なくとも一つの環は、少なくとも一つのヘテロ原子（O、SまたはN）を有しており、前記ヘテロ原子含有環は、好ましくは、O、SおよびNから選択される1つ、2つまたは3つのヘテロ原子を有している。ヘテロ原子を含むこのような化学基の各環には、一つまたは二つの酸素原子または硫黄原子、および/または、1から4個の窒素原子が含まれうるが、但し、各環におけるヘテロ原子の総数は4つ以下であり、さらに該環は少なくとも一つの炭素原子を含む。窒素原子および硫黄原子は適宜酸化され、窒素原子は適宜四級化されうる。該二環式基および三環式基を完成させる縮合環は、炭素原子のみを含みうるが、飽和、一部飽和、または不飽和であってもよい。ヘテロシクロ基は、いずれの可能な窒素原子または炭素原子に結合していてもよい。ヘテロシクロ環には、置換基が含まれないか、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、ニトロ、シアノ、オキソ（ $=O$ ）、 OR_a 、 SR_a 、 $(=S)$ 、 $-NR_aR_b$ 、

40

50

- N (アルキル)₃⁺、- NR_aSO₂、- NR_aSO₂R_c、- SO₂R_c、- SO₂NR_aR_b、
 - SO₂NR_aC(=O)R_b、SO₃H、- PO(OH)₂、- C(=O)R_a、- CO₂R_a、
 - C(=O)NR_aR_b、- C(=O)(C₁₋₄アルキレン)NR_aR_b、- C(=O)NR_a(SO₂)R_b、
 - CO₂(C₁₋₄アルキレン)NR_aR_b、- NR_aC(=O)R_b、- NR_aCO₂R_b、
 - NR_a(C₁₋₄アルキレン)CO₂R_b、= N-OH、= N-O-アルキル、
 アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロ、および/またはヘテロアリールからなる群
 より選択される一つ、二つまたは三つの置換基が含まれるが、その中でR_a、R_bおよび
 R_cは、置換アルキル基について上記で定義されるものであり、これらはまた同様に、上
 記のように適宜置換される。ヘテロシクロがさらなる環で置換される場合、前記環は同様
 に、(C₁₋₄)アルキル、(C₂₋₄)アルケニル、(C₂₋₄)アルキニル、ハロゲン、ヒド
 ロキシ、シアノ、ニトロ、CF₃、O(C₁₋₄アルキル)、OCF₃、C(=O)H、C(=O)
 (C₁₋₄アルキル)、CO₂H、CO₂(C₁₋₄アルキル)、- NHCO₂(C₁₋₄アル
 キル)、- S(C₁₋₄アルキル)、- NH₂、NH(C₁₋₄アルキル)、N(C₁₋₄アルキル)
)₂、N(C₁₋₄アルキル)₃⁺、SO₂(C₁₋₄アルキル)、C(=O)(C₁₋₄アルキレン)
)NH₂、C(=O)(C₁₋₄アルキレン)NH(アルキル)、C(=O)(C₁₋₄アルキ
 レン)N(C₁₋₄アルキル)₂および/または先の化学基のいずれかで適宜置換されたフェ
 ニルの1つから2つで適宜置換される。原子価が許容されるなら、前記のさらなる環がシ
 クロアルキルまたはヘテロシクロであれば、それは=O(オキシ)でさらに適宜置換され
 る。

10

【0089】

20

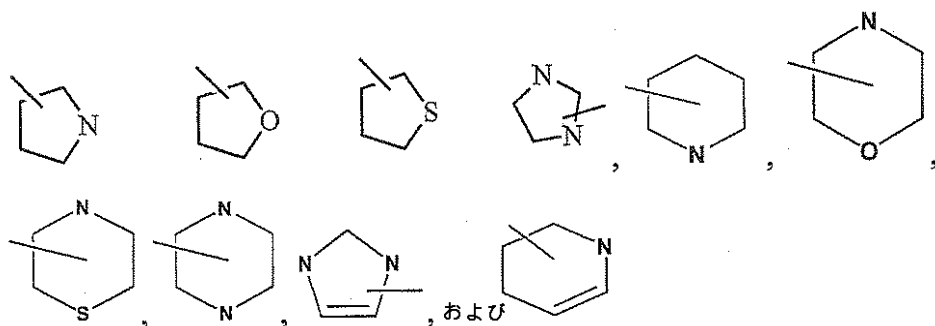
単環式基には、アゼチジニル、ピロリジニル、オキセタニル、イミダゾリニル、オキサ
 ゴリジニル、イソキサゾリニル(isoxazolinyll)、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、
 テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキ
 ソピペリジニル、2-オキソピロリジニル(2-oxopyrrolodinyll)、2-オキソアゼピニル(2-
 oxoazepinyll)、アゼピニル(azepinyll)、4-ピペリドニル(4-piperidonyll)、テトラヒド
 ロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモ
 ルホリニルスルホン、1,3-ジオキソラン、およびテトラヒドロ-1,1-ジオキソチ
 エニルなどが含まれる。二環式ヘテロシクロ基の例には、キヌクリジニルが含まれる。

【0090】

30

式(I)の化合物におけるヘテロシクロ基には、

【化28】



40

が含まれ、それは適宜置換されうる。

【0091】

用語「ヘテロアリール」とは、置換および無置換芳香族5または6員単環式基、9また
 は10員二環式基、並びに11~14員三環式基をいい、それは少なくとも一つの環にお
 いて少なくとも一つのヘテロ原子(O、S、またはN)を有しており、前記ヘテロ原子含
 有環は、好ましくは、O、SおよびNから選択される1つ、2つまたは3つのヘテロ原子
 を有している。ヘテロ原子を含むヘテロアリール基の各環には、一つまたは二つの酸素原
 子または硫黄原子および/または1から4個の窒素原子が含まれるが、但し各環におけ
 るヘテロ原子の総数は4つまたはそれ以下であり、各環は少なくとも一つの炭素原子を有
 する。二環式基および三環式基を完成させる縮合環は、炭素原子のみを含みうるが、飽和

50

、一部飽和、または不飽和であってもよい。窒素原子および硫黄原子は適宜酸化され、窒素原子は適宜四級化されうる。二環式または三環式ヘテロアリール基には、少なくとも一つの完全な芳香環が含まれていなければならないが、他の縮合環は芳香族または非芳香族でありうる。ヘテロアリール基は、いずれの環のいずれの可能な窒素原子または炭素原子に結合しうる。ヘテロアリール環系には、置換基が含まれないか、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、ニトロ、シアノ、 OR_a 、 SR_a 、 $(=S)$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-N$ (アルキル) $_3^+$ 、 $-NR_aSO_2$ 、 $-NR_aSO_2R_c$ 、 $-SO_2R_c$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-SO_2NR_aC(=O)R_b$ 、 SO_3H 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-CO_2R_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)(C_{1-4}\text{アルキレン})NR_aR_b$ 、 $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$ 、 $-CO_2(C_{1-4}\text{アルキレン})NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aCO_2R_b$ 、 $-NR_a(C_{1-4}\text{アルキレン})CO_2R_b$ 、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロ、および/またはヘテロアリールからなる群より選択される一つ、二つまたは三つの置換基が含まれうるが、その中で R_a 、 R_b および R_c は、置換アルキル基について上記で定義されるものであり、これらはまた同様に、上記のように適宜置換される。ヘテロアリールがさらなる環で置換される場合、前記環は同様に、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{2-4}) アルケニル、 (C_{2-4}) アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 CF_3 、 $O(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 OCF_3 、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $NHCO_2(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-S(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $N(C_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、 $N(C_{1-4}\text{アルキル})_3^+$ 、 $SO_2(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $C(=O)(C_{1-4}\text{アルキレン})NH_2$ 、 $C(=O)(C_{1-4}\text{アルキレン})NH$ (アルキル)、 $C(=O)(C_{1-4}\text{アルキレン})N(C_{1-4}\text{アルキル})_2$ および/または先の化学基のいずれかで適宜置換されたフェニルの1つから2つで適宜置換される。原子価が許容されるなら、前記のさらなる環がシクロアルキルまたはヘテロシクロであれば、それは $=O$ (オキソ)でさらに適宜置換される。

10

20

【0092】

単環式ヘテロアリール基には、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾリニル(pyrazolinyl)、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、チエニル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニルなどが含まれる。

30

【0093】

二環式ヘテロアリール基には、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキソリル(benzodioxolyl)、ベンゾキサゾリル(benzoxazolyl)、ベンゾチエニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル(benzimidazolyl)、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフラニル、クロモニル(chromonyl)、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロピリジル、フロピリジル、ジヒドロイソインドリル、テトラヒドロキノリニルなどが含まれる。

【0094】

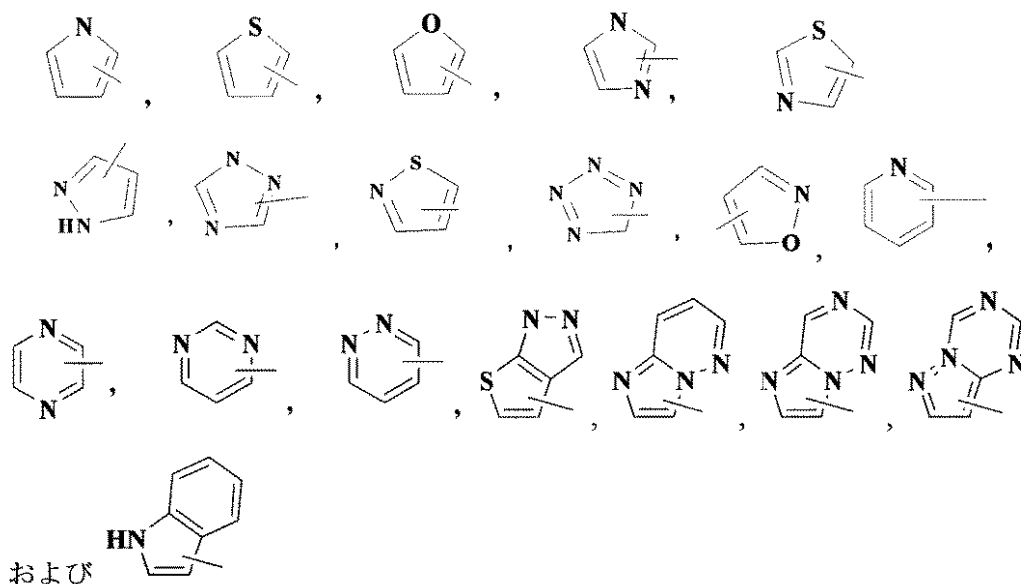
三環式ヘテロアリール基の例には、カルバゾリル、ベンゾイドリル(benzidolyl)、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニルなどが含まれる。

40

【0095】

式(I)の化合物において、好ましいヘテロシクロ基には、

【化 2 9】



10

などが含まれ、それはいずれの可能な炭素原子または窒素原子で適宜置換されうる。芳香環はまた、環内の切れ目のない円で示されてもよい。

20

【0096】

断りがなければ、特定の名前が付けられたアリール（例えば、フェニル）、シクロアルキル（例えば、シクロヘキシル）、ヘテロシクロ（例えば、ピロリジニル、ピペリジニルおよびモルホリニル）またはヘテロアリール（例えば、テトラゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアゾリルおよびフリル）について引用される場合、特に断りがなければ、必要に応じて、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロ、および/またはヘテロアリール基について上記で列挙されたものから選択される0～3個、好ましくは0～2個の置換基を有する環がその引用に含まれることを意図している。

【0097】

用語「ヘテロ原子」には、酸素、硫黄、および窒素が含まれる。

【0098】

用語「炭素環」は、全環の全原子が炭素である飽和または不飽和単環または二環を意味する。したがって、その用語には、シクロアルキルおよびアリール環が含まれる。炭素環は置換されうるが、その場合、その置換基はシクロアルキル基およびアリール基について上記で列挙したものから選択される。

30

【0099】

用語「不飽和」が本明細書中で環または化学基を示すのに用いられる場合、その環または化学基は完全に不飽和または一部不飽和でありうる。

【0100】

環または化学基をいうために用語「適宜置換された」が本明細書で用いられる場合、該環または化学基は、置換または無置換でありうる。

40

【0101】

本明細書を通して、その化学基および置換基は、当業者によって選択され、医薬的に許容される化合物として有益な化合物並びにその安定な部分および化合物を提供し、および/または医薬的に許容される化合物の製造に有益な中間体化合物を提供しうる。

【0102】

式(I)の化合物は、これもまた本発明の範囲内である塩を形成しうる。特に断りがなければ、本化合物の引用には、その塩の引用が含まれるものと理解される。用語「塩」とは、無機および/または有機酸および塩基で形成される酸性塩および/または塩基性塩をいう。また、用語「塩」には双性イオン分子（内塩）が含まれうるが、それは例えば、式(I)の化合物がアミンまたはピリジンまたはイミダゾール環のような塩基性部分と、カ

50

ルボン酸のような酸性部分の両方を含む場合である。医薬的に許容される（すなわち、無毒性、生理的に許容される）塩が好まれ、それは例えば、そのカチオンが塩の毒性または生物活性に対して有意に寄与しないような、許容される金属およびアミン塩である。しかしながら、他の塩も、例えば単離段階または精製段階において有用でありうるし、製造の間用いられてもよく、したがって本発明の範囲内であると意図される。式（Ⅰ）の化合物の塩は、例えば、塩が沈殿するような溶媒中、または後に凍結乾燥する水性溶媒中で、式（Ⅰ）の化合物にある量の酸または塩基、例えば当量を反応させることによって形成される。

【 0 1 0 3 】

酸付加塩の例には、酢酸塩（酢酸またはトリハロ酢酸、例えばトリフルオロ酢酸で形成されるもの）、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩(camphorsulfonates)、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩(glucoheptanoates)、グリセロリン酸塩、ヘミスルファート(hemisulfates)、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩（塩酸で形成）、臭化水素酸塩（臭化水素で形成）、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩（マレイン酸で形成）、メタンスルホン酸塩（メタンスルホン酸で形成）、2 - ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ペクチン酸塩(pectinates)、過硫酸塩、3 - フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩（例えば硫酸で形成されるもの）、スルホン酸塩（例えば本明細書中で言及されるもの）、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩のようなトルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩などが含まれる。

【 0 1 0 4 】

塩基性塩の例には、アンモニウム塩；ナトリウム、リチウム、およびカリウム塩のようなアルカリ金属塩；カルシウムおよびマグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩；バリウム、亜鉛、およびアルミニウム塩；トリアルキルアミン、例えばトリエチルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N - ベンジル - - フェネチルアミン、1 - エフェンアミン(1-ephénamine)、N , N ' - ジベンジルエチレンジアミン、デヒドロアビエチルアミン(dehydroabietylamine)、N - エチルピペリジン、ベンジルアミン、ジシクロヘキシルアミン、または類似する医薬的に許容されるアミンのような有機塩基（例えば、有機アミン）との塩；並びにアルギニン、リシンのようなアミノ酸の塩などが含まれる。塩基性窒素含有基は、低級アルキルハライド（例えば、塩化、臭化、およびヨウ化物のメチル、エチル、プロピル、およびブチル）、硫酸ジアルキル（例えば、硫酸化物のジメチル、ジエチル、ジブチル、およびアミル）、長鎖ハライド（例えば、塩化、臭化、およびヨウ化物のデシル、ラウリル、ミリスチル、およびステアリル）、アラルキルハライド（例えば、臭化物のベンジルおよびフェネチル）などのような試薬で四級化されうる。好ましい塩には、一塩酸、硫酸水素、メタンスルホン酸、リン酸、または硝酸の塩が含まれる。

【 0 1 0 5 】

本化合物のプロドラッグおよび溶媒和物（例えば水和物）もまた意図される。用語「プロドラッグ」とは、患者への投与において、代謝過程または化学過程によって化学的変換を受けて式（Ⅰ）の化合物、および/またはその塩および/または溶媒和物を生ずる化合物をいう。インビボで変換されて生物活性剤（すなわち、式Ⅰの化合物）を与えるいずれの化合物も、本発明の範囲および精神の中にあるプロドラッグである。例えば、カルボキシ基を含む化合物は、プロドラッグとして役立つ生理的に加水分解可能なエステルを形成し、体内で加水分解されることによって、自ら式（Ⅰ）の化合物を生じうる。このようなプロドラッグは、好ましくは経口的に投与されるが、それは多くの場合、加水分解は消化酵素の影響の下で主に起こるからである。非経口投与は、エステル自身が活性である場合、または血液中で加水分解が起こるような場合に用いられうる。式（Ⅰ）の化合物の、生理的に加水分解可能なエステルの例には、C₁₋₆アルキルベンジル、4 - メトキシベンジ

10

20

30

40

50

ル、インダニル、フタリル、メトキシメチル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ- C_{1-6} アルキル（例えばアセトキシメチル、ピバロイルオキシメチル、またはプロピオニルオキシメチル）、 C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ- C_{1-6} アルキル（例えばメトキシカルボニル-オキシメチルまたはエトキシカルボニルオキシメチル）、グルシルオキシメチル、フェニルグルシルオキシメチル、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）-メチル、並びに、例えばペニシリンおよびセファロスピリンの技術分野において用いられる他の周知な生理的に加水分解可能なエステルが含まれる。このようなエステルは、当該技術分野で公知の通常の技術によって製造されうる。

【0106】

プロドラッグの様々な形態は、当該技術分野でよく知られている。このようなプロドラッグ誘導体の例については、

10

a) 「Design of Prodrugs」H. Bundgaard編 (Elsevier, 1985) および Methods in Enzymology, Vol. 112, pp. 309-396, K. Widderら編 (Academic Press, 1985) ;

b) 「A Textbook of Drug Design and Development」Krosgaard-LarsenおよびH. Bundgaard編, 第5章「Design and Application of Prodrugs」H. Bundgaard著, pp.113-191 (1991) ; ならびに

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, Vol. 8, pp. 1-38 (1992)

を参照されたい (その各々は、本明細書に引用される)。

【0107】

式(1)の化合物およびその塩は、その互変異性型で存在してもよく、互変異性型では、水素原子はその分子の他の部分に転位し、その結果、その分子の原子間の化学結合が再編成される。全ての互変異性型は、それらが存在しうる限り、本発明に包含されると理解すべきである。また、本発明の化合物は、トランスおよびシス異性体を有していてもよく、一つ以上のキラル中心を含んでいてもよく、それゆえ、エナンチオマーおよびジアステレオマーの形態で存在する。本発明には、すべてのこのような異性体、並びにシスおよびトランス異性体の混合物、ジアステレオマーの混合物、およびエナンチオマーのラセミ混合物 (光学異性体) が含まれる。化合物の (または不斉炭素の) 立体配置 (シス、トランスまたはRもしくはS) が特に言及されない場合、異性体のいずれか1つ、または2つ以上の異性体の混合物が意図される。製造工程に、出発物質としてラセミ体、エナンチオマーまたはジアステレオマーが使用されてもよい。エナンチオマーまたはジアステレオマー生成物が製造される場合、これらは通常の方法、例えば、クロマトグラフィまたは分別結晶によって分離されうる。

20

30

【0108】

組合せ

所望であれば、構造Iの化合物を、1以上の他のタイプの治療剤、例えば免疫抑制薬、抗癌剤、抗ウイルス剤、抗炎症剤、抗真菌剤、抗生物質、抗血管過剰増殖剤 (anti-vascular hyperproliferation agent)、抗うつ剤、血中脂質降下剤または脂質低下剤または脂質調節剤 (lipid modulating agent)、抗糖尿病剤、抗肥満剤、抗高血圧剤、血小板凝集阻害剤、および/または抗骨粗鬆症剤などと、組み合わせて使用することができ、それら他のタイプの治療剤は、同じ製剤で経口投与するか、別個の経口製剤で投与するか、または注射によって投与することができる。

40

【0109】

適宜、本発明の式Iの化合物と組み合わせて使用することができる免疫抑制薬には、シクロスポリン類、例えばシクロスポリンA、ミコフェノレート、インターフェロン- γ 、デオキシスベルゴリン (deoxyspergolin)、FK-506または抗IL-2などがある。

【0110】

適宜、本発明の式Iの化合物と組み合わせて使用することができる抗癌剤には、アザチプリン (azathioprine)、5-フルオロウラシル (5-fluorouracil)、シクロホスファミド、シスプラチン、メトトレキサート、チオテパ、カルボプラチンなどがある。

【0111】

50

適宜、本発明の式Iの化合物と組み合わせて使用することができる抗ウイルス剤には、アバカビル、アシクロビル、ガンシクロビル、ジダノシン (zidanocin)、ビダラビンなどがある。

【0112】

適宜、本発明の式Iの化合物と組み合わせて使用することができる抗炎症剤には、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) 類、例えばイブプロフェン、cox-2阻害剤、例えばセレコキシブ、ロフェコキシブ、アスピリン、ナプロキセン、ケトプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、インドメタシン、ピロキシカム、ステロイド類、例えばプレドニゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、二酢酸トリアムシノロン、金化合物、例えば金チオリンゴ酸ナトリウム、TNF- 阻害剤、例えばテニダップ、抗TNF抗体または可溶性TNF受容体、およびラパマイシン (シロリムスまたはラパミュン (Rapamune)) またはその誘導体、インフリキシマブ (レミケード (Remicade (登録商標))、セントコア社 (Centocor, Inc.))、CTLA-4Ig、LEA29Y、抗体、例えば抗ICAM-3、抗IL-2受容体 (抗Tac)、抗CD45RB、抗CD2、抗CD3 (OKT-3)、抗CD4、抗CD80、抗CD86、モノクローナル抗体OKT3、CD40とCD154 (別名「gp39」) の間の相互作用を遮断する薬剤、例えばCD40および/またはCD154に特異的な抗体、融合タンパク質、例えばエタネルセプト、CD40および/またはCD154gp39から構築される融合タンパク質 (例: CD40IgおよびCD8gp39)、NF- B機能の阻害剤、例えば核内移行阻害剤、例えばデオキシスペルグアリン (DSG) などがある。

【0113】

適宜、本発明の式Iの化合物と組み合わせて使用することができる抗真菌剤には、フルコナゾール、ミコナゾール、アンホテリシンBなどがある。

【0114】

適宜、本発明の式Iの化合物と組み合わせて使用することができる抗生物質には、ペニシリン、テトラサイクリン、アモキシシリン、アンピシリン、エリスロマイシン、ドキシサイクリン、バンコマイシン、ミノサイクリン、クリンダマイシンまたはセファレキシンなどがある。

【0115】

適宜、本発明の式Iの化合物と共に使用することができる抗血管過剰増殖剤には、メトトレキサート、レフルノミド、FK506 (タクロリムス、プログラフ (Prograf)) などがある。

【0116】

適宜、本発明の式Iの化合物と組み合わせて使用することができる血中脂質降下剤または脂質低下剤または脂質調節剤としては、1、2、3またはそれ以上のMTP阻害剤、HMG CoA レダクターゼ阻害剤、スクアレンシンターゼ阻害剤、フィブリン酸誘導体、ACAT阻害剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、回腸Na⁺/胆汁酸共輸送体阻害剤、LDL受容体活性の上方調節剤、胆汁酸吸着剤、ならびに/またはニコチン酸およびその誘導体を挙げることができる。

【0117】

ここで使用されるMTP阻害剤として、米国特許第5,595,872号、米国特許第5,739,135号、米国特許第5,712,279号、米国特許第5,760,246号、米国特許第5,827,875号、米国特許第5,885,983号および米国特許出願第09/175,180号 (1998年10月20日出願; 現在は米国特許第5,962,440号) に開示されているMTP阻害剤が挙げられる。上記の特許および特許出願のそれぞれに開示されている好ましいMTP阻害剤はそれぞれ好ましい。

【0118】

上記の特許および特許出願は全て参照により本明細書に組み入れられる。

【0119】

本発明に従って使用される最も好ましいMTP阻害剤として、米国特許第5,739,135号および同第5,712,279号、ならびに米国特許第5,760,246号に記載されている好ましいMTP阻害剤が挙げられる。

【0120】

10

20

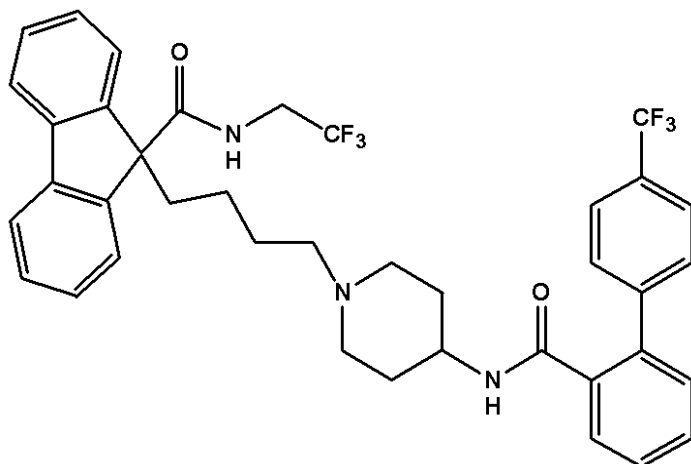
30

40

50

最も好ましいMTP阻害剤は、9-[4-[4-[[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゾイル]アミノ]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-9H-フルオレン-9-カルボキサミド

【化 3 0】



10

である。

【 0 1 2 1】

血中脂質降下剤はHMG CoAレダクターゼ阻害剤であることができ、これには、米国特許第3,983,140号に開示されているメバスタチンおよび関連化合物、米国特許第4,231,938号に開示されているロバスタチン（メビノリン）および関連化合物、プラバスタチンおよび関連化合物、例えば米国特許第4,346,227号に開示されているもの、米国特許第4,448,784号および同第4,450,171号に開示されているシンバスタチンおよび関連化合物などがあるが、これらに限定されるわけではない。ここで使用することができる他のHMG CoAレダクターゼ阻害剤には、米国特許第5,354,772号に開示されているフルバスタチン、米国特許第5,006,530号および同第5,177,080号に開示されているセリバスタチン、米国特許第4,681,893号、同第5,273,995号、同第5,385,929号および同第5,686,104号に開示されているアトルバスタチン、米国特許第5,011,930号に開示されているイタバスタチン（itavastatin）（日産/三共のニスバスタチン（NK-104））、米国特許第5,260,440号に開示されている塩野義-Astra/Zenecaのビスバスタチン（visastatin）（ZD-4522）、および米国特許第5,753,675号に開示されている関連スタチン化合物、米国特許第4,613,610号に開示されているメバロノラクトン誘導体のピラゾール類似体、PCT出願WO 86/03488に開示されているメバロノラクトン誘導体のインデン類似体、米国特許第4,647,576号に開示されている6-[2-(置換-ピロール-1-イル)-アルキル]ピラン-2-オン類およびその誘導体、SearleのSC-45355（3-置換ペンタン二酸誘導体）ジクロロ酢酸塩、PCT出願WO 86/07054に開示されているメバロノラクトンのイミダゾール類似体、フランス特許第2,596,393号に開示されている3-カルボキシ-2-ヒドロキシ-プロパン-ホスホン酸誘導体、欧州特許出願第0221025号に開示されている2,3-二置換ピロール、フランおよびチオフェン誘導体、米国特許第4,686,237号に開示されているメバロノラクトンのナフチル類似体、オクタヒドロナフタレン類、例えば米国特許第4,499,289号に開示されているもの、欧州特許出願第0142146号A2に開示されているメビノリン（ロバスタチン）のケト類似体、ならびに米国特許第5,506,219号および同第5,691,322号に開示されているキノリンおよびピリジン誘導体などがあるが、これらに限定されるわけではない。

30

40

【 0 1 2 2】

さらにまた、ここでの使用に適した、HMG CoAレダクターゼの阻害に役立つホスフィン酸化合物が、GB 2205837に開示されている。

【 0 1 2 3】

ここでの使用に適したスクアレンシンターゼ阻害剤には、米国特許第5,712,396号に開示されている -ホスホノ-スルホン酸類、Billerら, J. Med. Chem., Vol. 31, No. 10

50

, pp. 1869-1871 (1988)に開示されているもの、例えばイソプレノイド(ホスフィニル-メチル)ホスホン酸類、ならびに例えば米国特許第4,871,721号および同第4,924,024号ならびにBiller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M.およびPoulter, C.D., Current Pharmaceutical Design, Vol. 2, pp. 1-40 (1996)などに開示されている他の既知のスクアレニンシンテターゼ阻害剤があるが、これらに限定されるわけではない。

【0124】

さらにまた、ここでの使用に適した他のスクアレニンシンテターゼ阻害剤として、P. Ortiz de Montellanoら, J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249に開示されているテルペノイドピロリン酸類、CoreyおよびVolante, J. Am. Chem. Soc., 98, 1291-1293 (1976)に開示されているファルネシルニリン酸類似体Aおよびプレスクアレニンピロリン酸(PSQ-PP)類似体、McClard, R.W.ら, J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 5544 (1987)に報告されているホスフィニルホスホン酸類、ならびにCapson, T.L., 博士論文(ユタ大学医化学部)のabstract、目次、16頁、17頁、40~43頁、48~51頁、要約(1987年6月)に報告されているシクロプロパン類も挙げられる。

【0125】

ここでの使用に適した他の血中脂質降下剤には、フィブリン酸誘導体、例えばフェノフィブラート、ゲムフィブロジル、クロフィブラート、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラートなど、プロブコール、および米国特許第3,674,836号に開示されている関連化合物(プロブコールおよびゲムフィブロジルは好ましい)、胆汁酸吸着剤、例えばコレスチラミン、コレスチポールおよびDEAE-セファデックス(セコレックス(S echolex(登録商標))、ポリセキシド(Policexide(登録商標))およびコレスタゲル(cholestagel)(三共/Geltex)、ならびにリボスタビル(Rhone-Poulenc)、エーザイE-5050(N-置換エタノールアミン誘導体)、イマニキシル(HOE-402)、テトラヒドロリブスタチン(THL)、イスチグマスタニルホスホリルコリン(istigmastanylphosphorylcholine)(SPC, Roche)、アミノシクロデキストリン(田辺製薬)、味の素AJ-814(アズレン誘導体)、メリナミド(住友)、Sandoz 58-035、American Cyanamid CL-277,082およびCL-283,546(二置換尿素誘導体)、ニコチン酸(ナイアシン)、アシピモックス、アシフラン、ネオマイシン、p-アミノサリチル酸、アスピリン、ポリ(ジアリルメチルアミン)誘導体、例えば米国特許第4,759,923号に開示されているもの、4級アミンポリ(ジアリルジメチルアンモニウムクロリド)、およびイオネン類、例えば米国特許第4,027,009号に開示されているもの、ならびに他の公知の血清コレステロール降下剤などがあるが、これらに限定されるわけではない。

【0126】

血中脂質降下剤は、ACAT阻害剤、例えばDrugs of the Future, 24, 9-15 (1999)(アバシミベ(Avasimibe)) ; 「The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters (ACAT阻害剤CI-1011はハムスターにおける大動脈線状脂肪沈着領域の予防および退縮に有効である)」, Nicolosiら, Atherosclerosis (Shannon, Ireland). 137(1), 77-85 (1998), 「The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein (FCE27677の薬理的プロファイル: ApoB100含有リポタンパク質の肝分泌の選択的抑制によって媒介される強力な血中脂質降下活性を持つ新規ACAT阻害剤)」, Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16-30 ; 「RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor (RP73163: バイオアベイラブルなアルキルスルフィニル-ジフェニルイミダゾールACAT阻害剤)」, Smith, C., ら, Bioorg. Med. Chem. Lett. 6(1), 47-50 (1996) ; 「ACAT inhibitor: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals (ACAT阻害剤: 実験動物における血中脂質降下活性および抗アテローム性動脈硬化活性の生理学的機序)」, Krauseら, 編集者: Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., Inflammation: Mediators Pathways 173-98 (1995), 発行社: CRC, フロリ

ダ州ボカラトン;「ACAT inhibitor: potential anti-atherosclerotic agents (ACAT阻害剤: 抗アテローム性動脈硬化剤候補)」, Sliskovicら, Curr. Med. Chem. 1(3), 204-25 (1994);「Inhibitor of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)-methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity (血中コレステロール降下剤としてのアシル-CoA:コレステロールO-アシルトランスフェラーゼ (ACAT) の阻害剤. 6. 脂質調節活性を持つ初の水溶性ACAT阻害剤. アシル-CoA:コレステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT) の阻害剤. 7. 強化された血中コレステロール降下活性を持つ一連の置換N-フェニル-N'-[(1-フェニルシクロペンチル)-メチル]尿素類の開発)」, Stoutら, Chemtracts: Org. Chem. 8(6), 359-62 (1995)に開示されているもの、またはTS-962 (アセトアミド, N-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-2-(テトラデシルチオ)-) (大正製薬)であってもよい。

10

【0127】

血中脂質降下剤は、LD2受容体活性の上方調節剤、例えばMD-700 (1-(3H)-イソベンゾフラノン, 3-(13-ヒドロキシ-10-オキソテトラデシル)-5,7-ジメトキシ) (大正製薬) およびLY295427 (コレスタン-3-オール, 4-(2-プロペニル)-, (3a, 4a, 5a)-) (Eli Lilly)であってもよい。

20

【0128】

血中脂質降下剤はコレステロール吸収阻害剤、好ましくはSchering-Ploughのエゼチミベ (SCH58235) およびSCH48461、ならびにAtherosclerosis 115, 45-63 (1995) およびJ. Med. Chem. 41, 973 (1998)に開示されているものであってもよい。

【0129】

血中脂質降下剤は、回腸Na⁺/胆汁酸共輸送体阻害剤、例えばDrugs of the Future, 24, 425-430 (1999)に開示されているものであってもよい。

【0130】

脂質調節剤として、コレステリルエステル転送タンパク質 (CETP) 阻害剤、例えばPfizerのCP529,414 (トルセトラピブ) (WO/0038722およびEP818448) ならびにPharmaciaのSC-744およびSC-795を挙げることができる。

30

【0131】

本発明の組合せに使用することができるATPクエン酸リアーゼ阻害剤としては、例えば米国特許第5,447,954号に開示されているものを挙げることができる。

【0132】

好ましい血中脂質降下剤は、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、イタバスタチンおよびビスアスタチン (visastatin) ならびにZD-4522である。

【0133】

上述の米国特許は参照により本明細書に組み入れられる。使用する量および投薬量は「Physicians' Desk Reference」および/または上述の特許に示されているとおりになるだろう。

40

【0134】

本発明の式Iの化合物は、血中脂質降下剤 (存在する場合) に対して、約500:1~約1:500、好ましくは約100:1~約1:100の範囲の重量比で使用されるだろう。

【0135】

投与量は、患者の年齢、体重および状態、ならびに投与経路、製剤、投薬レジメンおよび所望する結果に応じて、注意深く調節しなければならない。

【0136】

血中脂質降下剤の投薬量および製剤は、上述したさまざまな特許および特許出願に開示されているとおりになるだろう。

50

【0137】

使用される他の血中脂質降下剤の投薬量および製剤は、該当するものがあれば、「Physicians' Desk Reference」の最新版に記載されているとおりになるだろう。

【0138】

経口投与の場合は、MTP阻害剤を、約0.01mg～約500mg（好ましくは約0.1mg～約100mg）の範囲の量で、毎日1～4回使用することにより、満足できる結果が得られるだろう。

【0139】

錠剤またはカプセル剤などの好ましい経口製剤は、毎日1～4回、約1～約500mg、好ましくは約2～約400mg、より好ましくは約5～約250mgの量のMTP阻害剤を含有するだろう。

【0140】

経口投与の場合、HMG CoAレダクターゼ阻害剤（例えばプラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチンまたはセリバスタチンなど）を、「Physician's Desk Reference」に表示されている使用量（例えば約1～2000mg、好ましくは約4～約200mgの範囲の量）で使用することにより、満足できる結果が得られるだろう。

10

【0141】

スクアレンシンターゼ阻害剤は約10mg～約2000mg（好ましくは約25mg～約200mg）の範囲の量の投薬量で使用することができる。

【0142】

錠剤またはカプセル剤などの好ましい経口製剤は、HMG CoAレダクターゼ阻害剤を約0.1～約100mg、好ましくは約0.5～約80mg、より好ましくは約1～約40mgの量で含有するだろう。

20

【0143】

錠剤またはカプセル剤などの好ましい経口製剤は、スクアレンシンターゼ阻害剤を約10～約500mg、好ましくは約25～約200mgの量で含有するだろう。

【0144】

血中脂質降下剤は、15-リポキシゲナーゼ（15-LO）阻害剤、例えばWO 97/12615に開示されているベンズイミダゾール誘導体、WO 97/12613に開示されている15-LO阻害剤、WO 96/38144に開示されているイソチアゾロン類、ならびにSendobryら、「Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties（有意な抗酸化剤性を持たない高度に選択的な15-リポキシゲナーゼ阻害剤によるウサギにおける食餌誘発性アテローム動脈硬化の減少）」Brit. J. Pharmacology 120, 1199-1206 (1997)およびCornicelliら「15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease（15-リポキシゲナーゼおよびその阻害：血管病の新しい治療標的）」Current Pharmaceutical Design, 5, 11-20 (1999)に開示されている15-LO阻害剤を含むリポキシゲナーゼ阻害剤であってもよい。

30

【0145】

式Iの化合物と血中脂質降下剤は、同じ経口製剤で、または同時に服用される個別の経口製剤で、一緒に使用することができる。

40

【0146】

上述の組成物は、上述の製剤で、1回量として、または毎日1～4回の分割量として、投与することができる。低用量の組み合わせで患者に開始して、徐々に高用量の組み合わせに上げていくことが望ましいだろう。

【0147】

好ましい血中脂質降下剤はプラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチンまたはセリバスタチン、ならびにナイアシンおよび/またはコレスタゲルである。

【0148】

適宜、式Iの化合物と組み合わせで使用することができる他の抗糖尿病剤として、1、2

50

、3またはそれ以上の抗糖尿病剤もしくは抗高血糖剤（インスリン分泌促進剤またはインスリン抵抗性改善剤を含む）、または他の抗糖尿病剤（好ましくは本発明の式Iの化合物とは異なる作用機序を持つもの）を挙げることができ、これには例えば、ビグアニド類、スルホニル尿素類、グルコシダーゼ阻害剤、PPAR アゴニスト、例えばチアゾリジンジオン類、α2阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼIV（DP4）阻害剤、SGLT2阻害剤、および/またはメグリチニド(meglitinide)類、ならびにインスリン、および/またはグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）を含めることができる。

【0149】

他の抗糖尿病剤は、経口抗高血糖剤、好ましくはメトホルミンもしくはフェンホルミンまたはその塩（好ましくはメトホルミンHCl）などのビグアニドであることができる。

10

【0150】

抗糖尿病剤がビグアニドである場合、構造Iの化合物は、ビグアニドに対して約0.001：1～約10：1、好ましくは約0.01：1～約5：1の範囲の重量比で使用されるだろう。

【0151】

また、他の抗糖尿病剤は、スルホニル尿素、例えばグリブライド（グリベンクラミドとも呼ばれる）、グリメピリド（米国特許第4,379,785号に開示されている）、グリピジド、グリクラジドまたはクロロプロパミド、他の既知のスルホニル尿素、または細胞のATP依存性チャンネルに作用する他の抗高血糖剤であることも好ましく（グリブライドおよびグリピジドは好ましい）、これらは同じ経口製剤または別個の経口製剤に入れて投与することができる。

20

【0152】

構造Iの化合物は、スルホニル尿素に対して、約0.01：1～約100：1、好ましくは約0.02：1～約5：1の範囲の重量比で使用されるだろう。

【0153】

経口抗糖尿病剤は、例えばアカルボース（米国特許第4,904,769号に開示されている）またはミグリトール（米国特許第4,639,436号に開示されている）などのグルコシダーゼ阻害剤であってもよく、これらは同じまたは別個の経口製剤に入れて投与することができる。

【0154】

構造Iの化合物は、グルコシダーゼ阻害剤に対して、約0.01：1～約100：1、好ましくは約0.05：1～約10：1の範囲の重量比で使用されるだろう。

30

【0155】

構造Iの化合物は、PPAR アゴニスト、例えばチアゾリジンジオン経口抗糖尿病剤、または他のインスリン抵抗性改善剤（NIDDM患者においてインスリン抵抗性改善効果を有するもの）、例えばトログリタゾン（米国特許第4,572,912号に開示されているWarner-Lambertのレズリン（Rezulin（登録商標）））、ロジグリタゾン（SKB）、ピオグリタゾン（武田）、三菱のMCC-555（米国特許第5,594,016号に開示されている）、Glaxo-WellcomeのGL-262570（ファルグリタザル(farglitazar)）、エングリタゾン（CP-68722, Pfizer）またはダルグリタゾン（CP-86325, Pfizer）、イサグリタゾン（isaglitazone）（MIT/J&J）、JTT-501（レグリタザル(reglitazar)）（JPNT/P&U）、L-895645（Merck）、R-119702（リボグリタゾン）（三共/WL）、NN-2344（パラグリタゾン(balaglitazone)）（Dr. Reddy/NN）もしくはYM-440（（Z）-1,4-ビス-4-[(3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル-メチル)]-フェノキシブタ-2-エン）（山之内）など（好ましくはロジグリタゾンおよびピオグリタゾン）と併用することができる。

40

【0156】

構造Iの化合物は、チアゾリジンジオンに対して、約0.01：1～約100：1、好ましくは約0.05～約10：1の範囲の重量比で使用されるだろう。

【0157】

約150mg未満の量のスルホニル尿素およびチアゾリジンジオンは、構造Iの化合物と共に単一の錠剤に組み入れることができる。

50

【 0 1 5 8 】

構造 I の化合物は、抗高血糖剤（例えばインスリン）、またはグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）、例えばGLP-1(1-36)アミド、GLP-1(7-36)アミド、GLP-1(7-37)（Habenerの米国特許第5,614,492号に開示されているもの、この特許の開示は参照により本明細書に組み入れられる）、ならびにAC2993（エクセナチド）（Amylin）およびLY-315902（8 - 37 - グルカゴン様ペプチド I（ヒト）、N - [3 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 1 - オキソプロピル] - 2 6 - L - アルギニン - 3 4 - [N 6 - (1 - オキソオクチル) - L - リシン] -)（Lilly）などと併用することもでき、それらは注射によって、鼻腔内に、吸入によって、または経皮もしくはパッカル装置によって、投与することができる。

10

【 0 1 5 9 】

メトホルミン、スルホニル尿素（例えばグリブリド、グリメピリド、グリピリド（glipiride）、グリピジド、クロロプロパミドおよびグリクラジドなど）、およびグルコシダーゼ阻害剤アカルボースもしくはミグリトール、またはインスリン（注射、肺、パッカルまたは経口用）が存在する場合、それらは、「Physicians' Desk Reference」（PDR）に表示されている量および投与法で、上述のような製剤として使用することができる。

【 0 1 6 0 】

メトホルミンまたはその塩が存在する場合、それらは約500～約2000mg/日の範囲の量で、使用することができ、その量を1回量として、または毎日1～4回の分割量で投与することができる。

20

【 0 1 6 1 】

チアゾリジンジオン抗糖尿病剤が存在する場合、それは約0.01～約2000mg/日の範囲の量で使用することができ、その量を1回量として、または1日あたり1～4回の分割量で投与することができる。

【 0 1 6 2 】

インスリンが存在する場合、それは「Physicians' Desk Reference」に示されている製剤、量および用法で使用することができる。

【 0 1 6 3 】

GLP-1ペプチドが存在する場合、それは、米国特許第5,346,701号（TheraTech）、同第5,614,492号および同第5,631,224号（これらは参照により本明細書に組み入れられる）に記載されているように、経口パッカル製剤として、または鼻腔投与によって、または非経口的に投与することができる。

30

【 0 1 6 4 】

また、他の抗糖尿病剤は、PPAR / デュアルアゴニスト（PPAR / dual agonist）、例えばAR-H039242（テサグリタザル）（Astra/Zeneca）、GW-409544（Glaxo-Wellcome）、KRP297（ベンズアミド、5 - [(2 , 4 - ジオキソ - 5 - チアゾリジニル) メチル] - 2 - メトキシ - N - [[4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] - (杏林 Merck)、ならびにMurakamiら「A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation-Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats（ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体（PPAR）およびPPARのコレリガンドとして作用する新規インスリン抵抗性改善剤・ズッカー肥満ラットの肝臓における脂質代謝異常に対するPPAR活性化の影響）」Diabetes, 47, 1841-1847（1998）に開示されているものであることもできる。

40

【 0 1 6 5 】

抗糖尿病剤は、2000年10月4日出願の米国特許出願第09/679,027号に開示されているようなSGLT2阻害剤を、そこに記載されている投薬量で使用するものであってもよい。上記の出願において好ましいとされている化合物は好ましい。

【 0 1 6 6 】

抗糖尿病剤は、1999年9月7日出願の米国特許出願第09/391,053号および2000年3月6日出

50

願の米国特許出願第09/519,079号に開示されているようなaP2阻害剤を、そこに記載されている投薬量で使用するものであってもよい。上記の出願において好ましいとされている化合物は好ましい。

【0167】

抗糖尿病剤は、DP4阻害剤、例えば2001年2月16日出願の米国特許出願第09/788,173号、WO99/38501、WO99/46272、WO99/67279 (PROBIODRUG)、WO99/67278 (PROBIODRUG)、WO99/61431 (PROBIODRUG)、サクサグリブチン(saxagliptin) (好ましい) に開示されているもの、Hughesら, Biochemistry, 38(36), 11597-11603, (1999)に開示されているNVP-DPP 728A (1-[[[2-[(5-シアノピリジン-2-イル)アミノ]エチル]アミノ]アセチル]-2-シアノ-(S)-ピロリジン) (Novartis) (好ましい)、TSL-225 (トリプトフィル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 (Yamadaら, Bioorg. & Med. Chem. Lett., 8:1537-1540 (1998)に開示されている))、Ashworthら, Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol. 6, No. 22, pp 1163-1166および2745-2748 (1996)に開示されている2-シアノピロリジド類および4-シアノピロリジド類を、上記の文献に記載されている投薬量で使用するものであってもよい。

10

【0168】

適宜、本発明の式Iの化合物と組み合わせて使用することができるメグリチニドとして、レパグリニド、ナテグリニド (Novartis) またはKAD1229 (ミチグリニド) (PF/キッセイ) を挙げることができ、レパグリニドは好ましい。

20

【0169】

式Iの化合物は、メグリチニド、PPAR アゴニスト、PPAR / デュアルアゴニスト、aP2阻害剤、DP4阻害剤またはSGLT2阻害剤に対して、約0.01:1~約100:1、好ましくは約0.05:1~約10:1の範囲の重量比で使用されるだろう。

【0170】

適宜、式Iの化合物と共に使用することができる他のタイプの治療剤は、 β 3アドレナリンアゴニスト、リパーゼ阻害剤、セロトニン (およびドーパミン) 再取り込み阻害剤、aP2阻害剤、甲状腺受容体アゴニストおよび/または食欲抑制剤を含む、1、2、3またはそれ以上の抗肥満剤であってもよい。

【0171】

適宜、式Iの化合物と組み合わせて使用することができる β 3アドレナリンアゴニストとして、AJ9677 (ラファベグロン(rafabegron)) (武田/大日本)、L750355 (ベンゼンスルホンアミド, N - [4 - [2 - [[(2 S) - 3 - [(6 - アミノ - 3 - ピリジニル) オキシ] - 2 - ヒドロキシプロピル] アミノ] エチル] フェニル] - 4 - (1 - メチルエチル) -) (Merck)、もしくはCP331684 (4 - [2 - [[2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 (R) - ヒドロキシエチル] - アミノ] エトキシ] フェニル] 酢酸) (Pfizer)、または米国特許第5,541,204号、同第5,770,615号、同第5,491,134号、同第5,776,983号および同第5,488,064号に開示されている他の既知の β 3アゴニストを挙げることができ、AJ9677、L750,355 (ベンゼンスルホンアミド, N - [4 - [2 - [[(2 S) - 3 - [(6 - アミノ - 3 - ピリジニル) オキシ] - 2 - ヒドロキシプロピル] アミノ] エチル] フェニル] - 4 - (1 - メチルエチル) -) およびCP331648は好ましい。

30

40

【0172】

適宜、式Iの化合物と組み合わせて使用することができるリパーゼ阻害剤として、オルリスタットまたはATL-962 (Alizyme) を挙げることができ、オルリスタットは好ましい。

【0173】

適宜、式Iの化合物と組み合わせて使用することができるセロトニン (およびドーパミン) 再取り込み阻害剤として、シブトラミン、トピラメート (Johnson & Johnson) またはアキソカイン (axokine) (Regeneron) を挙げることができ、シブトラミンおよびトピラメートは好ましい。

【0174】

適宜、式Iの化合物と組み合わせて使用することができる甲状腺受容体アゴニストとし

50

て、WO97/21993 (カリフォルニア大学サンフランシスコ校)、WO99/00353 (KaroBio)、W000/039077 (KaroBio)、および米国仮特許出願第60/183,223号 (2000年2月17日出願) に開示されている甲状腺受容体リガンドを挙げることができ、KaroBio出願の化合物および上記米国仮特許出願の化合物は好ましい。

【0175】

適宜、式Iの化合物と組み合わせて使用することができる食欲抑制剤として、デキサンフェタミン(dexamphetamine)、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミンまたはマチンドールをあげることができ、デキサンフェタミンは好ましい。

【0176】

上述したさまざまな抗肥満剤は、式Iの化合物と同じ製剤で、または異なる製剤で、当技術分野またはPDRで広く知られている投薬量およびレジメンで使用することができる。

【0177】

本発明の式Iの化合物と組み合わせて使用することができる抗高血圧剤には、例えばACE阻害剤、アンギオテンシンII受容体アンタゴニスト、NEP/ACE阻害剤、ならびにカルシウムチャンネル遮断剤、アドレナリン遮断剤および他のタイプの抗高血圧剤 (利尿剤を含む) がある。

【0178】

ここで使用することができるアンギオテンシン変換酵素阻害剤には、メルカプト (-S-) 部分を含有するもの、例えば置換プロリン誘導体、例えば上記Ondettiらの米国特許第4,046,889号に開示されているもの (カプトプリル、すなわち1-[(2S)-3-メルカプト-2-メチルプロピオニル]-L-プロリンは好ましい)、および置換プロリンのメルカプトアシル誘導体、例えば米国特許第4,316,906号に開示されているもの (ゾフェノプリルは好ましい) などがある。

【0179】

ここで使用することができるメルカプト含有ACE阻害剤の他の例には、Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 10:131 (1983) に開示されているレンチアプリル (フェンチアプリル (fentiapril)、参天) ならびにピボプリルおよびYS980がある。

【0180】

ここで使用することができるアンギオテンシン変換酵素阻害剤の他の例には、上記米国特許第4,374,829号に開示されているもの (N-(1-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-L-アラニル-L-プロリン、すなわちエナラプリルは好ましい)、米国特許第4,452,790号に開示されているホスホン酸置換アミノ酸もしくはイミノ酸または塩 ((S)-1-[6-アミノ-2-[[ヒドロキシ-(4-フェニルブチル)ホスフィニル]オキシ]-1-オキソヘキシル]-L-プロリンまたは(セロナプリル)は好ましい)、上記米国特許第4,168,267号に開示されているホスフィニルアルカノイルプロリン (フォシノプリルは好ましい)、米国特許第4,337,201号に開示されているホスフィニルアルカノイル置換プロリン、および上述の米国特許第4,432,971号に開示されているホスホンアミデートがある。

【0181】

ここで使用することができるACE阻害剤の他の例には、欧州特許出願第80822号および同第60668号に開示されているBeechamのBRL36,378; C.A. 102:72588vおよびJap. J. Pharmacol. 40:373 (1986) に開示されている中外のMC-838; 英国特許第2103614号に開示されているCiba-GeigyのCGS14824 (3-([1-エトキシカルボニル-3-フェニル-(1S)-プロピル]アミノ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-1-(3S)-ベンゾアゼピン-1酢酸HCl) および米国特許第4,473,575号に開示されているCGS16,617 (3(S)-[[[(1S)-5-アミノ-1-カルボキシペンチル]アミノ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1-ベンゾアゼピン-1-エタン酸); Eur. Therap. Res., 39:671 (1986); 40:543 (1986) に開示されているセタプリル (アラセプリル、大日本); 欧州特許第79-022号およびCurr. Ther. Res. 40:74 (1986) に開示されているラミプリル (Hoechst); Arzneimittelforschung 34:1254 (1985) に開示されているRu44570 (Hoechst); J. Cardiovasc. Pharmacol. 9:39 (1987) に開示されているシラザプリル (Hoffman-LaRoche); FEBS Lett. 165:201 (1984) に開示されているR31-2201 (Ho

10

20

30

40

50

ffman-LaRoche) ; リシノプリル (Merck) 、米国特許第4,385,051号に開示されているインドラプリル (indalaprili) (デラプリル) ; J. Cardiovasc. Pharmacol. 5:643, 655 (1983)に開示されているインドラプリル (Schering) 、Acta. Pharmacol. Toxicol. 59 (Suppl. 5):173 (1986)に開示されているスピラプリル (Schering) ; Eur. J. Clin. Pharmacol. 31:519 (1987)に開示されているペリンドプリル (Servier) ; 米国特許第4,344,949号に開示されているキナプリル (Warner-Lambert) およびPharmacologist 26:243, 266 (1984)に開示されているCI925 (Warner-Lambert) ($[3S-[2[R(^*)R(^*)]]3R(^*)]-2-[2-[1-(エトキシ-カルボニル)-3-フェニルプロピル]アミノ]-1-オキソプロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6,7-ジメトキシ-3-イソキノリンカルボン酸HCl]$) 、J. Med. Chem. 26:394 (1983)に開示されているWY-44221 (Wyeth) がある。

10

【0182】

好ましいACE阻害剤は、カプトプリル、フォシノプリル、エナラプリル、リシノプリル、キナプリル、ベナゼプリル、フェンチアプリル、ラミプリルおよびモエキシプリルである。

【0183】

NEP/ACE阻害剤は中性エンドペプチダーゼ (NEP) 阻害剤活性およびアンギオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤活性を持つので、ここではこれらも使用することができる。ここでの使用に適したNEP/ACE阻害剤の例には、米国特許第5,362,727号、同第5,366,973号、同第5,225,401号、同第4,722,810号、同第5,223,516号、同第4,749,688号、米国特許第5,552,397号、米国特許第5,504,080号、米国特許第5,612,359号、米国特許第5,525,723号、欧州特許出願第0599444号、同第0481522号、同第0599444号、同第0595610号、欧州特許出願第0534363号A2、同第534396号および同第534492号、ならびに欧州特許出願第0629627号A2に開示されているものがある。

20

【0184】

上記の特許/特許出願において好ましいとされているNEP/ACE阻害剤およびその投薬量は好ましく、それらの米国特許は参照により本明細書に組み入れられる。オマパトリラート ($[S-(R^*,R^*)]-ヘキサヒドロ-6-[(2-メルカプト-1-オキソ-3-フェニルプロピル)アミノ]-2,2-ジメチル-7-オキソ-1H-アゼピン-1-酢酸$ (ゲモパトリラート (gemopatrilat))) およびCGS30440は、最も好ましい。

【0185】

ここでの使用に適したアンギオテンシンII受容体アンタゴニスト (本明細書ではアンギオテンシンIIアンタゴニストまたはAIIアンタゴニストともいう) には、イルベサルタン、ロサルタン、バルサルタン、カンデサルタン、テルミサルタン、タソサルタンまたはエプロサルタンなどがあり、イルベサルタン、ロサルタンまたはバルサルタンは好ましいが、これらに限定されるわけではない。

30

【0186】

錠剤またはカプセル剤などの好ましい経口製剤は、ACE阻害剤またはAIIアンタゴニストを、約0.1ないし約500mg、好ましくは約5~約200mg、より好ましくは約10~約150mgの範囲の量で含有するだろう。

【0187】

非経口投与の場合、ACE阻害剤、アンギオテンシンIIアンタゴニストまたはNEP/ACE阻害剤は、約0.005mg/kg~約10mg/kg、好ましくは約0.01mg/kg~約1mg/kgの範囲の量で使用されるだろう。

40

【0188】

薬物を静脈内投与する場合は、その薬物が、通常のベヒクル、例えば蒸留水、食塩水、リンゲル液または他の通常の担体などに製剤化されるだろう。

【0189】

本明細書に開示するACE阻害剤およびAIIアンタゴニストならびに他の抗高血圧剤の好ましい投薬量が「Physicians' Desk Reference」(PDR)の最新版に記載されているとおりになることは、理解されるだろう。

50

【0190】

ここでの使用に適した好ましい抗高血圧剤の他の例には、オマパトリラート（バンレブ（Vanlev（登録商標））、ベシル酸アムロジピン（ノルバスク（Norvasc（登録商標））、プラゾシンHCl（ミニプレス（Minipress（登録商標））、ベラパミル、ニフェジピン、ナドロール、ジルチアゼム、フェロジピン、ニソルジピン、イスラジピン、ニカルジピン、アテノロール、カルベジロール、ソタロール、テラゾシン、ドキサゾシン、プロプラノロール、およびクロニジンHCl（カタプレス（Catapres（登録商標）））がある。

【0191】

式Iの化合物と組み合わせて使用することができる利尿剤には、例えばヒドロクロロチアジド、トラセミド、フロセミド、スピロノラクトン、およびインダパミドがある。

10

【0192】

本発明の式Iの化合物と組み合わせて使用することができる抗血小板剤には、例えばアスピリン、クロピドグレル、チクロピジン、ジピリダモール、アブシキシマブ、チロフィバン、エプチフィバチド、アナグレリド、およびイフェトロバンがあり、クロピドグレルおよびアスピリンは好ましい。

【0193】

抗血小板薬はPDRに示されている量で使用することができる。イフェトロバンは米国特許第5,100,889号に記載の量で使用することができる。

【0194】

本発明の式Iの化合物と組み合わせて使用するのに適した抗骨粗鬆症剤には、副甲状腺ホルモンまたはビスホスホネート類、例えば MK-217（アレンドロネート）（フォサマックス（Fosamax（登録商標）））などがある。

20

【0195】

上記の薬物については「Physicians' Desk Reference」に記載されているとおりの投薬量が使用されるだろう。

【0196】

医薬製剤

本発明の医薬組成物は、本発明の化合物と一緒に対象に投与することができ、その薬理活性を破壊しない、医薬的に許容される担体、添加剤またはベヒクルを含む。本発明の医薬組成物に使用することができる医薬的に許容される担体、添加剤およびベヒクルには、例えば以下に挙げるものがある（ただしこれらに限定されるわけではない）：イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、自己乳化型薬物送達システム（「SEDDS」）、例えばd(-トコフェロールポリエチレングリコール1000スクシネート)、医薬製剤に使用される界面活性剤、例えばツイーン（Tween）または他の類似するポリマー型送達マトリックス、血清タンパク質、例えばヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えばリン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩類または電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースに基づく物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ロウ類、ポリエチレン-ポリオキシプロピレンブロックポリマー、ポリエチレングリコール、および羊毛脂。シクロデキストリン類、例えば -、 -および -シクロデキストリン、または化学修飾誘導体、例えばヒドロキシアシルシクロデキストリン（2-および3-ヒドロキシプロピル- -シクロデキストリンを含む）、または他の可溶化誘導体も、本発明の調節剤の送達を増進するために使用することができる。

30

40

【0197】

本発明の組成物は、後述するように、他の治療剤を含有してもよく、また例えば通常の固形または液状のベヒクルまたは希釈剤、ならびに所望する投与様式に適したタイプの医薬添加剤（例えば賦形剤、結合剤、保存剤、安定剤、香料など）を使用することなどにより、医薬製剤分野において周知である技法をはじめとする技法に従って製剤化することが

50

できる。

【0198】

本発明の化合物は任意の適当な手段によって、経口的に、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、または散剤などの形態で；舌下に；口腔内に；非経口的に、例えば皮下、静脈内、筋肉内、または胸骨内注射または注入技法などによって（例えば滅菌された注射可能な水性または非水性の溶液または懸濁液として）；鼻に、例えば吸入スプレーなどによって；局所外用により、例えばクリーム剤または軟膏などの形態で；または直腸に、例えば坐剤などの形態で；無毒性の医薬的に許容されるベヒクルまたは希釈剤を含有する投薬単位製剤として投与することができる。本発明の化合物は、例えば、即時放出または持続放出に適した形態で投与することができる。即時放出または持続放出は、本発明の化合物を含む適当な医薬組成物を使用するか、または、特に持続放出の場合には、皮下インプラントもしくは浸透圧ポンプなどの装置の使用によって達成することができる。本発明の化合物は、リポソームを使って投与することもできる。

10

【0199】

代表的な経口投与用組成物として、例えば増量用の微結晶セルロース、懸濁化剤としてのアルギン酸またはアルギン酸ナトリウム、増粘剤としてのメチルセルロース、および当技術分野で知られているような甘味剤または着香剤などを含有してもよい懸濁液；ならびに例えば微結晶セルロース、リン酸ニカルシウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウムおよび/またはラクトースおよび/または当技術分野で知られているような他の賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、希釈剤および潤滑剤などを含有しうる即時放出錠剤が挙げられる。本発明の化合物は、舌下投与および/または口腔内投与により、口腔を通して送達することもできる。成形錠剤、圧縮錠剤または凍結乾燥錠剤は、使用することのできる代表的な剤形である。代表的な組成物として、速溶性希釈剤（例えばマンニトール、ラクトース、ショ糖および/またはシクロデキストリン類）を使って本発明の化合物を製剤化したものが挙げられる。また、これらの製剤には、セルロース（Avicel（アビセル））またはポリエチレングリコール（PEG）などの高分子量賦形剤を含めることもできる。また、これらの製剤は、粘膜付着を助けるための賦形剤、例えばヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、カルボキシメチルセルロースナトリウム（SCMC）、無水マレイン酸コポリマー（例えばガントレズ（Gantrez））、および放出を制御するための薬剤、例えばポリアクリル系コポリマー（例えばカーボポール（Carbopol）934）も含みうる。また、製造および使用が容易になるように、潤滑剤、流動促進剤、香料、着香剤および安定剤を加えてもよい。

20

30

【0200】

代表的な鼻エアロゾル投与用または吸入投与用の組成物としては、例えばベンジルアルコール、または他の適当な保存剤、生物学的利用能を向上させるための吸収促進剤、および/または他の可溶化もしくは分散剤、例えば当業者に知られているものなどを含有してもよい食塩水中の溶液が挙げられる。

【0201】

代表的な非経口投与用組成物としては、例えば適当な無毒性かつ非経口的に許容できる希釈剤もしくは溶剤（例えばマンニトール、1,3-ブタンジオール、水、リンゲル液、等張食塩溶液）、または他の適当な分散もしくは湿潤および懸濁化剤（例えば合成モノグリセリドまたはジグリセリド）、および脂肪酸（例えばオレイン酸）などを含有しうる注射可能な溶液または懸濁液が挙げられる。本明細書で使用する「非経口」という用語は、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑液包内、胸骨内、髄腔内、病巣内および頭蓋内注射または注入技法を包含する。

40

【0202】

代表的な直腸投与用組成物としては、例えば、常温では固体であるが直腸腔内では液化および/または溶解して薬物を放出する適当な非刺激性賦形剤（例えばカカオ脂、合成グリセリドエステルまたはポリエチレングリコール）などを含有しうる坐剤が挙げられる。

【0203】

50

局所外用のための代表的な組成物は、プラスチックベース (Plastibase) (ポリエチレンでゲル化した鉱油) などの局所外用担体を含む。

【0204】

本発明の化合物の有効量は、当業者が決定することができ、成人の場合、代表的な投薬量は、1日あたり体重1kgあたり約0.1~500mgの活性化合物を含むか、または1日あたり0.5~2000mgの活性化合物を含み、この量を単回投与によって投与するか、または例えば1日に1~5回の分割投与の形で投与することができる。個別の対象に対する具体的な用量レベルおよび投薬頻度はさまざまであり、使用する具体的化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用の長さ、対象の種、年齢、体重、全体的健康、性別および食餌、投与様式および投与時間、排出速度、併用薬、およびその状態の重症度を含むさまざまな因子に依存するであろうことは理解されるだろう。好ましい治療対象としては、動物、最も好ましくは哺乳動物種、例えばヒトおよび家畜、例えばイヌ、ネコなどが挙げられる。

10

【0205】

典型的な経口投与用カプセル剤は、構造Iの化合物 (250mg)、ラクトース (75mg) およびステアリン酸マグネシウム (15mg) を含有する。この混合物を60メッシュの篩に通し、No.1のゼラチンカプセルに充填する。

【0206】

典型的な注射用調製物は、構造Iの化合物250mgをバイアルに無菌的に入れ、凍結乾燥し、密封することによって製造される。使用するには、そのバイアルの内容物を2mLの生理食塩水と混合して、注射用調製物を作る。

20

【0207】

本発明の式Iの化合物は、GR結合アッセイにおいてグルココルチコイド受容体の結合能によって示され、または細胞転写抑制アッセイで表されるAP-1活性の阻害能によって示されるグルココルチコイド受容体の修飾因子であり、細胞転写アッセイで示される最小転写活性化を引き起こさない。

【0208】

本発明の化合物 (本明細書の実施例に記載された化合物を含む) は、下記のアッセイの少なくとも一つにおいて試験されており、グルココルチコイド受容体 (GR) / デキサメタゾン (Dex) 阻害活性 ($10 \mu\text{M}$ で $> 25\%$) および / または AP-1 阻害活性 ($15 \mu\text{M}$ 未満の EC_{50}) を有する。

30

【0209】

同一および / または類似のアッセイは、その全体が本明細書に引用される2003年7月17日に出願された米国特許出願番号10/621,807に記載されている。

【0210】

GR結合アッセイ

グルココルチコイド受容体結合アッセイ (I) ^a

ヒトグルココルチコイド受容体についての試験化合物の親和性を評価するために、市販品として入手可能なキットを使用した (グルココルチコイド受容体競合アッセイキット、インビトロジェン パート # 2893)。簡単に述べると、精製したヒト組換え完全長グルココルチコイド受容体 (2 nM) を、試験化合物の存在または不存在下で、蛍光標識グルココルチコイド (1 nM Fluormone (Fluormone) GS Red) と混合した。暗闇の中、室温で2時間インキュベートした後に、試料の蛍光偏光 (FP) を測定した。受容体、蛍光プローブ (すなわち Fluormone GS Red) および $5 \mu\text{M}$ デキサメタゾンの混合物の FP はバックグラウンド蛍光または 100% 阻害を表し、一方、デキサメタゾンを含まない (ガベヒクルの存在下で) 混合物の FP は 100% 結合と解釈した。次いで、試験化合物の阻害百分率を、 $5 \mu\text{M}$ デキサメタゾンを含む試料と比較し、デキサメタゾンを 100% 、阻害なしを 0% とする % 相対結合活性として表した。試験化合物は $8.5 \times 10^{-5} \mu\text{M}$ ~ $5 \mu\text{M}$ の濃度範囲で分析した。

40

【0211】

グルココルチコイド受容体結合アッセイ (II) ^b

50

グルココルチコイド受容体上の化合物の結合を測定するために、市販のキットを使用した（グルココルチコイド受容体競合アッセイキット、パンベラ社(Panvera Co.)、ウィスコンシン州マディソン、P 2 8 1 6）。簡単に述べると、組換え発現させたヒト完全長グルココルチコイド受容体を含む細胞溶解液を、試験化合物の存在または不存在下で、蛍光標識グルココルチコイド（1 nM Fluormone GS Red）と混合した。室温で1時間後に、試料の蛍光偏光（FP）を測定した。受容体、蛍光プローブ（すなわち Fluormone GS 1）および1 mM デキサメタゾンの混合物のFPはバックグラウンド蛍光または100%阻害を表し、一方、デキサメタゾンを含まない混合物のFPは100%結合と解釈した。次に、試験分子の阻害百分率を、1 mM デキサメタゾンを含む試料と比較し、デキサメタゾンを100%、阻害なしを0%とする%相対結合活性として表した。試験分子は2.4 nM ~ 40 μMの濃度範囲で分析した。

10

【0212】

いずれのNHR（核内ホルモン受容体）についての部位I結合アッセイ(Site I binding assay)も、上記と同様に行う。適当な細胞溶解物または精製したNHRを、NHR源として用いる。蛍光プローブおよび非標識の競合相手(unlabeled competitor)は特定のNHRに適しており、すなわち、特定のNHRのためのリガンドである。

【0213】

細胞転写抑制アッセイ

AP-1誘導性転写活性を阻害する試験分子の能力を測定するために、ルシフェラーゼ遺伝子が後続している7×AP-1 DNA結合部位を含むプラスミド（pAP-1-Lucプラスミド、ストラタジーン社、カリフォルニア州ラホーヤ）で安定にトランスフェクトされたA549細胞を使用した。10ng/mlのミリスチン酸ホルボール（PMA）±試験分子で細胞を7時間活性化した。7時間後に、ルシフェラーゼ試薬を加えて、細胞内のルシフェラーゼ酵素活性を測定した。ルシフェラーゼ試薬を細胞と共に10分間インキュベートした後、TopCount発光カウンタで発光を測定した。AP-1活性の抑制を、PMAのみによって誘導されるシグナルの減少百分率として計算した。試験分子は0.1nM ~ 40 μMの濃度範囲で分析した。エクセルフィット（Excel fit）（マイクロソフト社）などの標準的なカーブフィッティング方法を使って、EC₅₀を決定した。EC₅₀は、転写の最大阻害の50%抑制、すなわちAP-1活性の50%低下が起こるような、試験分子濃度である。

20

【0214】

細胞転写抑制アッセイには、他のレポーターおよび細胞株も使用することができる。NF-κB活性が測定される同様のアッセイが行われる。NF-κB DNA結合部位を含むプラスミドを用い、例えばpNF-κB-Luc（Stratagene, カリフォルニア州ラホーヤ）、PMAまたは他の刺激、例えばTNF-αまたはリポ多糖を使って、NF-κB経路を活性化する。Yamamoto K.ら, J. Biol. Chem., Dec 29;270(52):31315-20 (1995)に記載されているものと同様のNF-κBアッセイを使用してもよい。

30

【0215】

上述の細胞転写抑制アッセイは、任意のNHRによる転写抑制を測定するために使用することができる。アッセイが、AP-1またはNF-κBによって媒介される転写を誘導するであろう刺激（例えばPMA、リポ多糖、TNF-α など）などの成分の添加を必要としうることは、当業者には理解されるだろう。

40

【0216】

さらにまた、ARが媒介する転写抑制は、Palvimo JJら J. Biol. Chem., Sep 27;271(39):24151-6 (1996)に記載のアッセイによって測定することができ、PRが媒介する転写抑制は、Kalkhoven E.ら J. Biol. Chem., Mar 15;271(11):6217-24 (1996)に記載のアッセイによって測定することができる。

【0217】

一般的な反応式において記載した方法によって製造される本発明の化合物の実施例は、下記で説明する製造および実施例の節において与えられる。実施例の化合物は、典型的には、ラセミ混合物として製造される。ホモキラルの実施例の製造は、当業者に知られてい

50

る技術によって実行されうる。例えば、ホモキラル化合物は、キラル相分取 H P L C でラセミ生成物を分離することによって製造されうる。あるいは、実施例の化合物を公知の方法で製造して、鏡像異性体を濃縮した生成物(enantiomerically enriched product)を得てもよい。これらの技術には、これらに限らないが、キラル補助官能基をラセミ中間体に組み入れることが含まれ、それは変換のジアステレオ選択性を制御するのに役立ち、キラル補助基を開裂させると、エナンチオ濃縮した生成物が得られる。

【 0 2 1 8 】

略号

以下の製造と実施例において、以下の略号を使用する。

Ph = フェニル

10

Bn = ベンジル

t-Bu = 3級ブチル

Me = メチル

Et = エチル

ACN = アセトニトリル

TMS = トリメチルシリル

TMSN₃ = トリメチルシリルアジド

TBS = tert-ブチルジメチルシリル

Fmoc = フルオレニルメトキシカルボニル

Boc = tert-ブトキシカルボニル

20

Cbz = カルボベンジルオキシまたはカルボベンゾキシまたはベンジルオキシカルボニル

THF = テトラヒドロフラン

Et₂O = ジエチルエーテル

hex = ヘキサン類

EtOAc = 酢酸エチル

DMF = ジメチルホルムアミド

MeOH = メタノール

EtOH = エタノール

i-PrOH = イソプロパノール

DMSO = ジメチルスルホキシド

30

DME = 1,2-ジメトキシエタン

DCE = 1,2-ジクロロエタン

HMPA = ヘキサメチルリン酸トリアミド

HOAc または AcOH = 酢酸

TFA = トリフルオロ酢酸

TFAA = 無水トリフルオロ酢酸

i-Pr₂NEt = ジイソプロピルエチルアミン

Et₃N = トリエチルアミン

NMM = N-メチルモルホリン

DMAP = 4-ジメチルアミノピリジン

40

NaBH₄ = 水素化ホウ素ナトリウム

NaBH(OAc)₃ = トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム

DIBALH = 水素化アルミニウムジイソブチル

LAH または LiAlH₄ = 水素化アルミニウムリチウム

n-BuLi = n-ブチルリチウム

LDA = リチウムジイソプロピルアミド

Pd/C = パラジウム炭素

PtO₂ = 酸化白金

KOH = 水酸化カリウム

NaOH = 水酸化ナトリウム

50

LiOH = 水酸化リチウム	
K ₂ CO ₃ = 炭酸カリウム	
NaHCO ₃ = 重炭酸ナトリウム	
DBU = 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン	
EDC (もしくはEDC.HCl) またはEDCI (もしくはEDCI.HCl) またはEDAC = 3-エチル-3'-(ジメチルアミノ)プロピル-カルボジイミド塩酸塩 (または1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩)	
HOBTまたはHOBT.H ₂ O = 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物	
HOAT = 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール	
BOP試薬 = ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート	10
NaN(TMS) ₂ = ナトリウムヘキサメチルジシラジドまたはナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド	
Ph ₃ P = トリフェニルホスフィン	
Pd(OAc) ₂ = 酢酸パラジウム	
(Ph ₃ P) ₄ Pd ⁰ = テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム	
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	
Cbz-Cl = クロロギ酸ベンジル	
CAN = 硝酸セリウムアンモニウム	20
SAX = 強陰イオン交換体	
SCX = 強陽イオン交換体	
Ar = アルゴン	
N ₂ = 窒素	
min = 分	
hまたはhr = 時間	
L = リットル	
mL = ミリリットル	
μL = マイクロリットル	
g = グラム	30
mg = ミリグラム	
mol = モル	
mmol = ミリモル	
meq = ミリ当量	
rtまたはRT = 室温	
satまたはsat'd = 飽和	
aq. = 水性	
TLC = 薄層クロマトグラフィー	
HPLC = 高速液体クロマトグラフィー	
逆相HPLC = YMC ODS S5 カラムおよび2成分 溶媒A/溶媒B 溶離液を用いた逆相高速液体クロマトグラフィー	40
溶媒A = 10% MeOH - 90% H ₂ O - 0.1% TFA	
溶媒B = 90% MeOH - 10% H ₂ O - 0.1% TFA ; または	
溶媒A = 0.1% TFAを含むH ₂ O	
溶媒B = 0.1% TFAを含むACN	
LC/MS = 高速液体クロマトグラフィー/質量分析	
MSまたはMass Spec = 質量分析	
NMR = 核磁気共鳴	
NMRスペクトルデータ : s = 一重線 ; d = 二重線 ; m = 多重線 ; br = 幅広 ; t = 三重線	
mp = 融点	50

【 0 2 1 9 】

(実施例)

以下の実施例によって、本発明の化合物および出発物質の態様が図示され、本特許請求の範囲に限ることは意図されない。

【 0 2 2 0 】

製造

以下で述べる製造は、市販品の供給源から得られない試薬を合成するためのものであり、本発明の式 I の化合物の製造のために用いられた。特に断りがなければ、表および反応式中のすべてのキラル化合物はラセミ体である。

【 0 2 2 1 】

逆相分取高速液体クロマトグラフィ (「HPLC」) を、YMC S5 ODS カラム (20 × 100、20 × 250、または 30 × 250 ミリメートル (「mm」)) を用いた島津 8A 液体クロマトグラフを用いて行った。グラジエント溶離を、0.1% トリフルオロ酢酸 (「TFA」) の存在下でメタノール (「MeOH」) / 水の混合物を用いて行った。

【 0 2 2 2 】

分析用 HPLC 法

分析用 HPLC を、以下の方法を用いた島津 SCL10A 液体クロマトグラフにおいて行った：特に断りがなければ、方法 D の条件を用いて、製造および実施例に出てくる化合物についてのデータを生成した。

方法 A：カラム：YMC コンビスクリーン (Combiscreen) ODS - A、4.6 × 50 mm、移動相：10 ~ 90% CH₃OH 水 / 0.2% H₃PO₄、4.0 分グラジエントを行い、1.0 分保持、流速：4 mL / 分、検出波長 220 nm。

方法 B：カラム：XETRA C - 18 4.6 × 50 mm、移動相：10 ~ 90% CH₃OH 水 / 0.2% H₃PO₄、4.0 分グラジエントを行い、1 分保持、流速：4.0 mL / 分。検出波長 220 nm。

方法 C：カラム：フェノメネクス シナジー (Synergi) C - 18 4.6 × 50 mm、移動相：10 ~ 90% CH₃OH 水 / 0.2% H₃PO₄、4.0 分グラジエントを行い、1 分保持、流速：4.0 mL / 分、検出波長 220 nm。

方法 D：カラム：島津 VP - ODS ; C - 18 パリスティック (Ballistic) 4.6 × 50 mm、移動相：10 ~ 90% CH₃OH 水 / 0.2% H₃PO₄、4.0 分グラジエントを行い、1 分保持、流速：4.0 mL / 分、検出波長 220 nm。

【 0 2 2 3 】

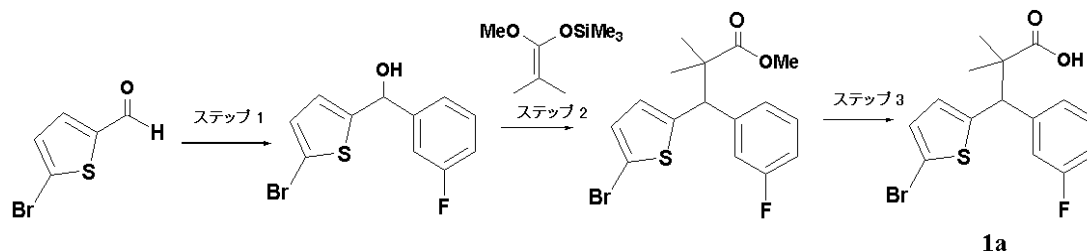
製造

以下に示される製造は、商業的供給源から入手しなかった試薬の合成のためのものであり、本発明の式 I の化合物の製造に用いた。表中のすべての化学構造および反応式は、特に断りがなければラセミ体である。

【 0 2 2 4 】

製造 1

【 化 3 1 】



ステップ 1

3 - フルオロフェニルマグネシウムブロミドの溶液 (1 M THF 溶液、6.8 mL、6.8 mmol) に、0 で、5 - ブロモ - チオフェン - 2 - カルバルデヒド (650 mg

10

20

30

40

50

g、3.4 mmol) の THF 溶液 (10 mL) を滴下して加えた。0 で 10 分間および室温で 3 時間攪拌した後、反応混合物を氷冷した NH_4Cl 水に注いだ。溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濃縮して、粘性の液体として、(5-プロモ-チオフェン-2-イル)-(3-フルオロ-フェニル)-メタノール (1.19 g、定量的収率) を得た。

LC/MS (m/z) 271, 273 [(M-OH)⁺]; HPLC (カラム: 方法 D - - 特に断りがなければ、方法 D の HPLC 条件を、例示した化合物の分析に用いた) Rt: 3.176 分。

【0225】

ステップ 2

(5-プロモ-チオフェン-2-イル)-(3-フルオロ-フェニル)-メタノール (3.40 mmol) および (1-メトキシ-2-メチル-プロピニルオキシ)-トリメチル-シラン (3.45 mL、17 mmol) のジクロロメタン溶液 (10 mL) に、0 で、四塩化チタンのジクロロメタン溶液 (1 M 溶液、7.4 mL、7.4 mmol) をゆっくりと加えた。0 で 10 分間および室温で 3 時間攪拌した後、反応混合物を氷冷した K_2CO_3 水に注いだ。溶液をジクロロメタンで抽出した。有機層を洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濃縮して、粘性の黄色油として、3-(5-プロモ-チオフェン-2-イル)-3-(3-フルオロ-フェニル)-2,2-ジメチル-プロピオン酸メチルエステル (1.104 g、収率 87.5%) を得た。

LC/MS (m/z) 393.13 [(M+23)⁺]; HPLC Rt: 3.883 分。

【0226】

ステップ 3

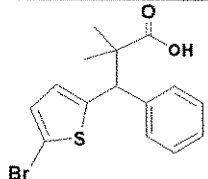
3-(5-プロモ-チオフェン-2-イル)-3-(3-フルオロ-フェニル)-2,2-ジメチル-プロピオン酸メチルエステル (419 mg、1.128 mmol) の MeOH (4 mL) および DMSO (2 mL) 溶液に、水酸化カリウム水溶液 (40%、4 mL) を加えた。反応混合物を 6 時間 75 で加熱した。メタノールを除去した後、溶液を pH 2 に調整し、それをエチルエーテルで抽出した。エーテル層を洗浄し、乾燥し、蒸発させて、白色ガラスとして、3-(5-プロモ-チオフェン-2-イル)-3-(3-フルオロ-フェニル)-2,2-ジメチル-プロピオン酸 (1a) (346.2 mg、収率 86%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1.06 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 3.21 (s, 1H), 6.75 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 6.82 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 6.87 (td, 1H, J = 8.1, 2.6 Hz), 7.02 (m, 1H), 7.10 (br d, J = 8.1 Hz), 7.20 (m, 1H). HPLC Rt: 3.695 分。

【0227】

上記の方法に従って、式 (1b) の酸を、5-プロモ-チオフェン-2-カルバルデヒドおよび臭化フェニルマグネシウムから製造した。

【表 1】

製造	構造
1b	

【0228】

製造 2

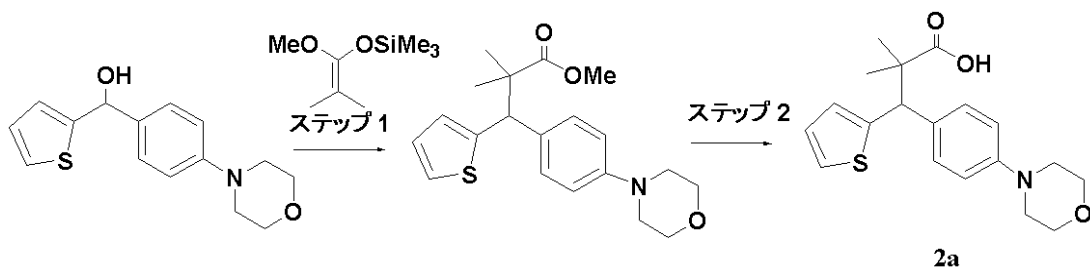
10

20

30

40

【化 3 2】



ステップ 1

10

製造 1、ステップ 2 に類似する方法で、四塩化チタン（1 M DCM 溶液、5.40 mL、5.40 mmol）の存在下、（4-モルホリノフェニル）-（チオフェン-2-イル）メタノール（675 mg、2.45 mmol）（4-モルホリノベンズアルデヒドおよびチオフェン-2-イルマグネシウムブロミドから製造した）および（1-メトキシ-2-メチルプロパ-1-エニルオキシ）トリメチルシラン（2.48 mL、12.3 mmol）の反応によって、2,2-ジメチル-3-（4-モルホリノフェニル）-3-（チオフェン-2-イル）プロピオン酸メチル（725 mg、収率 82.5%）を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1.15 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 3.06 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.78 (m, 4H), 4.59 (s, 1H), 6.76 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 6.83 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.20 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz). HPLC Rt: 3.181 分.

20

【0 2 2 9】

ステップ 2

製造 1、ステップ 3 に類似する方法で、2,2-ジメチル-3-（4-モルホリノフェニル）-3-（チオフェン-2-イル）プロピオン酸メチル（530 mg、1.47 mmol）の塩基性加水分解によって、2,2-ジメチル-3-（4-モルホリノフェニル）-3-（チオフェン-2-イル）プロパン酸（2a）（469 mg、収率 92.5%）を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1.17 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 3.06 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 4.62 (s, 1H), 6.77 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 6.91 (m, 1H), 6.87 (d, 1H, $J = 3.16$ Hz), 7.07 (m, 1H), 7.22 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz). /MS (m/z) 346.35 [$(M+H)^+$]; HPLC Rt: 2.863 分.

30

【0 2 3 0】

上記の方法に従って、式（2b）の酸をフェニル-ピリジン-4-イル-メタノンから製造した。

【表 2】

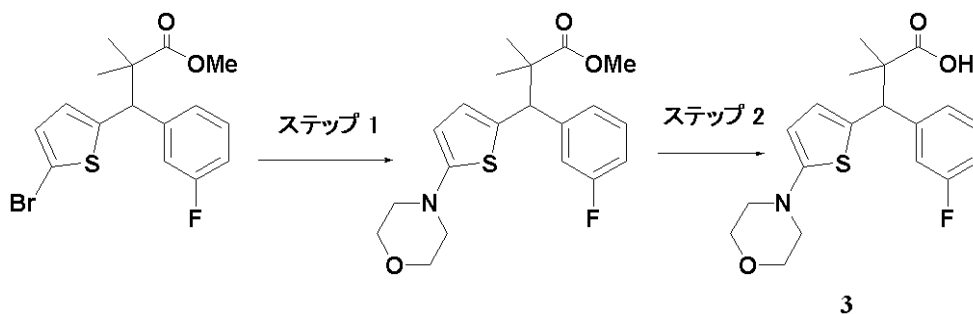
製造	構造
2b	

40

【0 2 3 1】

製造 3

【化 3 3】



10

ステップ 1

製造 1, ステップ 2 の生成物である 3 - (5 - プロモチオフェン - 2 - イル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - プロピオン酸メチル (3 6 7 m g 、 0 . 9 8 8 m m o l) 、 モルホリン (0 . 5 7 2 m L) 、 酢酸パラジウム (4 4 m g 、 0 . 2 0 m m o l) 、 2 - (ジ - t e r t - ブチルホスフィノ) - ビフェニル (1 1 8 m g 、 0 . 4 0 m m o l) 、 およびナトリウム t e r t - ブトキシド (2 2 8 m g 、 2 . 3 7 m m o l) のトルエン混合溶液 (5 m L) を、 2 時間 8 0 ° で加熱した。反応混合物を室温に冷却し、固形物を濾過で除去し、濾液を減圧濃縮した。粗生成物を、 2 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィによって精製して、油として、 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 3 - (5 - モルホリノチオフェン - 2 - イル) プロピオン酸メチル (1 2 0 m g 、 3 2 . 2 %) を得た。

20

LC/MS (m/z) 378.33 [(M+ H)⁺]; HPLC Rt: 3.548分。

【 0 2 3 2 】

ステップ 2

製造 1、ステップ 3 に類似する方法で、 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 3 - (5 - モルホリノチオフェン - 2 - イル) プロピオン酸メチル (1 2 0 m g 、 0 . 3 1 8 m m o l) の塩基性加水分解によって、 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 3 - (5 - モルホリノチオフェン - 2 - イル) プロパン酸 (4) (1 1 0 m g 、 収率 9 5 . 3 %) を得た。

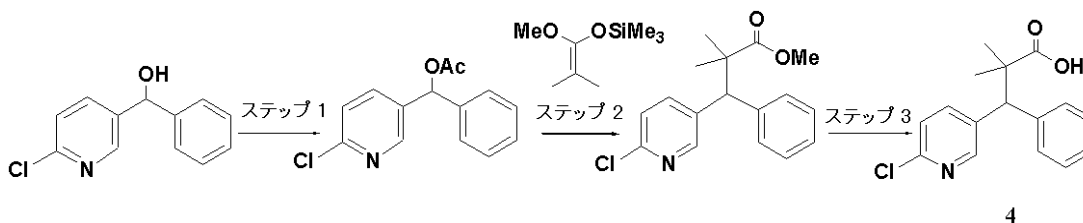
LC/MS (m/z) 364.31 [(M+ H)⁺]; HPLC Rt: 3.323分。

30

【 0 2 3 3 】

製造 4

【化 3 4】



40

ステップ 1

(6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル - メタノール (2 g 、 9 . 1 0 m m o l) のジクロロメタン溶液 (2 5 m L) に、無水酢酸 (3 . 5 m L 、 3 6 . 4 m m o l) および D M A P (1 . 1 0 g 、 9 . 1 0 m m o l) を加えた。反応混合物を 1 6 時間攪拌し、次いで水で洗浄し、乾燥し、濃縮して、粘性の液体として、酢酸 (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル - メチルエステルを得た。

LC/MS (m/z) 262.12 [(M+ H)⁺]; HPLC Rt: 3.011分。

【 0 2 3 4 】

ステップ 2

製造 1、ステップ 2 に類似する方法で、四塩化チタン (1 M D C M 溶液、 8 . 4 0 m L 、 8 . 4 0 m m o l) の存在下、ステップ 1 の生成物 (1 g 、 3 . 8 2 m m o l) およ

50

び (1 - メトキシ - 2 - メチルプロパ - 1 - エニルオキシ) トリメチルシラン (5 . 5 m L、26 . 7 m m o l) の反応によって、明黄色油として、3 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニル - プロピオン酸メチルエステル (1 . 1 g、収率 8 1 %) を得た。

LC/MS (m/z) 304.16 [(M+ H)⁺]; HPLC Rt: 3.401分

【 0 2 3 5 】

ステップ 3

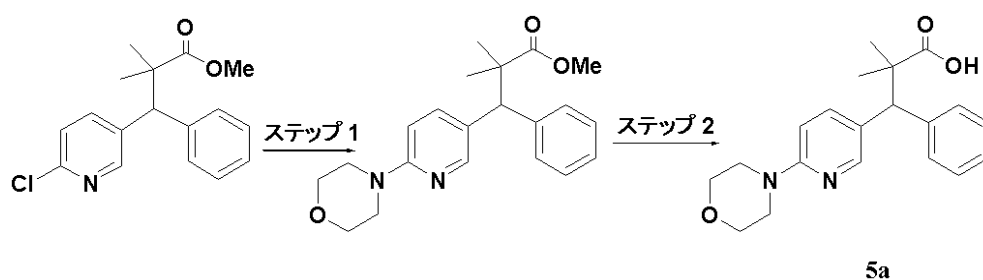
製造 1、ステップ 3 に類似する方法で、ステップ 2 の生成物 (1 g、3 . 2 9 m m o l) の塩基性加水分解によって、3 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニル - プロピオン酸 (4) (9 4 7 m g、収率 9 9 %) を得た。

LC/MS (m/z) 290.16 [(M+ H)⁺]; HPLC Rt: 3.018分 .

【 0 2 3 6 】

製造 5

【 化 3 5 】



ステップ 1

製造 3、ステップ 1 に類似する方法で、3 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニル - プロピオン酸メチルエステル (製造 4 の生成物、ステップ 2、255 m g、0 . 8 5 m m o l) を、モルホリン (3 m L) とバックウォルドカップリング反応させることによって、オフホワイトの無定形固形物として、2 , 2 - ジメチル - 3 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル) - 3 - フェニル - プロピオン酸メチルエステル (208 m g、収率 6 9 %) を得た。

LC/MS (m/z) 355.17 [(M+ H)⁺]; HPLC Rt: 2.13分 .

【 0 2 3 7 】

ステップ 2

製造 1、ステップ 3 に類似する方法で、ステップ 1 の生成物 (80 m g、0 . 2 2 6 m m o l) の塩基性加水分解によって、2 , 2 - ジメチル - 3 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル) - 3 - フェニル - プロピオン酸 (5 a) (7 6 m g、収率 9 9 %) を得た。

LC/MS (m/z) 341.17 [(M+ H)⁺]; HPLC Rt: 1.898分 .

【 0 2 3 8 】

あるいは、3 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニル - プロピオン酸 (製造 4 a の酸、110 m g) のモルホリン溶液 (1 m L) を、3 時間 200 で加熱することによって、酸 (5 a) を製造してもよい (収率 7 1 %) 。

【 0 2 3 9 】

ステップ 1 および 2 に記載した方法に従って、式 (5 b) ~ (5 e) の酸を、3 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニル - プロピオン酸メチルエステルおよび対応の二級アミンの反応から製造し、続いて塩基性加水分解した。

【表 3】

製造	構造
5b	
5c	
5d	
5e	

10

20

【0240】

製造 6

以下の条件でキラル超臨界流体クロマトグラフィ（SFC）を用いて、製造（1b）の酸を、その対応のエナンチオマーである式（6a）および（6b）の酸に分割した。

【0241】

キラル - SFS 分取条件：キラルパックAD（0.46 × 25 cm、10 μm）；BPR 圧力 100 バール；温度：35 ；移動相：CO₂ / MeOH（73 / 27）；流速：70 mL / 分；UV 検出：220 nm。

【0242】

分析用 HPLC（カラム：キラルパック（登録商標） - AD、4.6 × 250 mm 10 μm、移動相：CO₂ / MeOH（85 / 85）、流速：2 mL / 分、検出 UV 220 nm） 保持時間：エナンチオマー A（6a）：6.66 分（ee > 99.9%）；エナンチオマー B（6b）：12.13 分（ee > 99.9%）

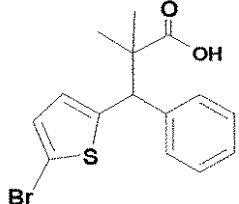
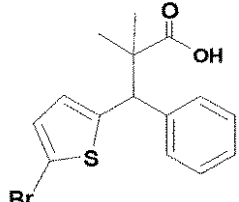
【0243】

一般に、2つのエナンチオマーの絶対立体化学が、まだ明らかとなっていないなら、異性体 A は第 1 溶離エナンチオマーを示し、異性体 B は第 2 溶離エナンチオマーを示す。

30

40

【表 4】

製造	構造	HPLC Rt: 分	MS [m/z (M+H)]
6a	 エナンチオマーA	3.895	337,339
6b	 エナンチオマーB	3.898	337,339

10

【 0 2 4 4 】

製造 7

製造 6 に類似する方法で、キラル超臨界流体クロマトグラフィ (SFC) を用いて、製造 (1a) の酸を、そのエナンチオマーである式 (7a) および (7b) の酸に分割した。

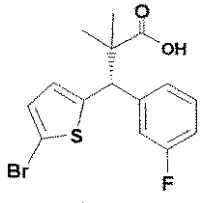
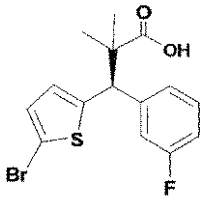
20

【 0 2 4 5 】

分析用 HPLC (カラム: キラルパック (登録商標) - AD、4.6 × 250 mm 10 μm、移動相: CO₂ / MeOH (80 / 20)、BPR 圧力 100 バール、流速: 2.4 mL / 分、検出: 220 nm) 保持時間: (S) - エナンチオマー (7a): 2.59 分 (ee > 99.9%) ; (R) - エナンチオマー (7b): 4.58 分 (ee > 99.5%) 。

30

【表 5】

製造	構造	HPLC Rt: 分	MS m/z [M-1]
7a	 S-エナンチオマー	3.900	355,357
7b	 R-エナンチオマー	3.896	355,357

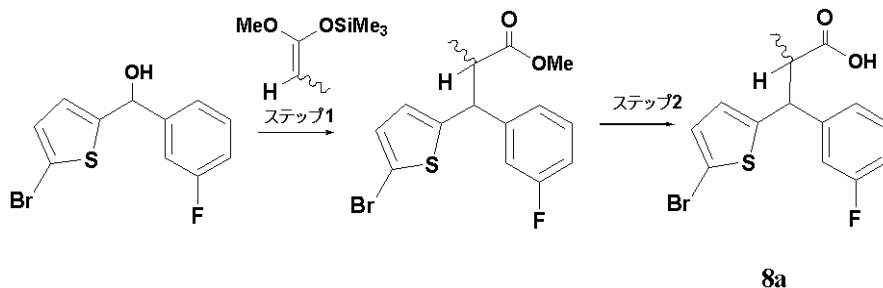
40

【 0 2 4 6 】

製造 8

50

【化 3 6】



ステップ 1

(5 - ブロモ - チオフェン - 2 - イル) - (3 - フルオロ - フェニル) - メタノール (2 g、6.96 mmol) および (1 - メトキシ - 2 - メチル - プロペニルオキシ) - トリメチル - シラン (2.23 g、13.92 mmol) のジクロロメタン溶液 (20 mL) に、0 で、四塩化チタンのジクロロメタン溶液 (1 M 溶液、7.7 mL、7.66 mmol) をゆっくりと加えた。0 で 10 分間および室温で終夜攪拌した後、反応混合物を K_2CO_3 の氷冷した水溶液に注いだ。溶液をジクロロメタンで抽出した。有機層を洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$)、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、10% 酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィによって精製して、粘性の黄色油として、3 - (5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - プロピオン酸メチル (1.74 g、収率 70%) を得た。

10

20

HPLC Rt: 3.97分.

【0247】

ステップ 2

ステップ 1 からの生成物の溶液である 3 - (5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - プロピオン酸 (600 mg、1.68 mmol) の MeOH 溶液 (10 mL) および DMSO (4 mL) に、40% 水酸化カリウム水溶液 (10 mL) を加えた。反応混合物を 1.5 時間 75 で加熱した。メタノールを除去した後、溶液を pH 2 に調整し、それをエチルエーテルで抽出した。エーテル層を洗浄し、乾燥し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、20~30% 酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィによって精製して、1:1 ジアステレオマー混合物の淡黄色固形物として、3 - (5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン酸 (8a) (570 mg、収率 99%) を得た。

30

1H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 7.24 - 7.39 (1 H, m) 7.10 - 7.19 (1 H, m) 7.03 - 7.10 (1 H, m) 6.86 - 7.01 (2 H, m) 6.79 - 6.85 (1 H, m) 4.29 (0.5 H, d, $J=2.77$ Hz), 4.29 (0.5 H, d, $J=2.77$ Hz), 4.31 (0.5 H, d, $J=2.77$ Hz), 3.12 - 3.24 (1 H, m) 1.20-1.22 (3 H, 2 一重線), 1.03-1.05 (3 H, 2 一重線). MS ESI (m/z) 341, 343 [M-1]; HPLC Rt: 3.765分.

【0248】

上記の方法に従って、式 (8b) の酸を、(5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) (フェニル) メタノールから製造した。

40

【表 6】

製造	構造
8b	

【0249】

50

製造 9

以下の条件でキラル超臨界流体クロマトグラフィ (SFC) を用いて、製造 (8a) の酸を、その対応の4つの立体異性体である式 (9a)、(9b)、(9c)、および (9d) に分割した。分離を2段階で行った。

【0250】

ステップ1：第3溶離異性体および第4溶離異性体の単離

キラル-SFS 分取条件：カラム：キラルパックAD-H (0.46 × 25 cm、5 μm)；BPR 圧力 100 バール；温度：35；移動相：CO₂ / (IPA / MeOH = 50 / 50) = 90 / 10；流速：120 mL / 分；UV 検出：252 nm。これらの条件下では、第1溶離異性体および第2溶離異性体は分離できず、それは第2のSFC

10

【0251】

分析用HPLC条件：カラム：キラルパックAD-H (0.46 × 25 cm、5 μm)、移動相：CO₂ / (IPA / MeOH = 50 / 50) = 90 / 10、温度：35、流速：3 mL / 分、検出：UV (252 nm)。保持時間：第3溶離異性体 (9c)、7.41 (ee > 99.9%) 分；第4溶離異性体 (9d)、7.50 分 (ee > 99.5%)。

【0252】

上記の分取 (SFC) 条件下で溶離する第1ピークはまた、上記の分析用キラルLC条件下でも最初に溶離した。対応の第2、第3および第4ピークも同様である。

20

【0253】

ステップ2：第1溶離異性体および第2溶離異性体の単離

キラル-SFS 分取条件：カラム：キラルセル OJ-H (0.46 × 25 cm、5 μm)、移動相：CO₂ / MeOH = 88 : 12、BPR 圧力：100 バール；温度：35；流速：70 mL / 分、検出：UV (252 nm)。

【0254】

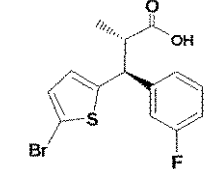
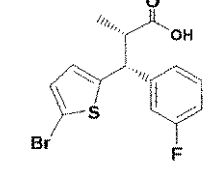
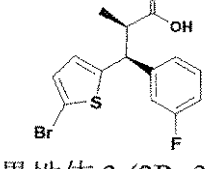
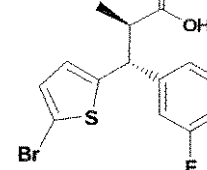
分析用HPLC条件、カラム：キラルセル OJ-H (0.46 × 25 cm、5 μm)、移動相：CO₂ / MeOH = 95 : 5、温度：35、流速：3 mL / 分、検出：UV (252 nm)。保持時間 (分)：第1溶離異性体 (9a)、6.79 (> 99% ee)；第2溶離異性体 (9b)、8.21 (> 99% ee)。

30

【0255】

第3溶離異性体 (9c) の試料を、(+)-メチルフェネチルアミンのアセトニトリル溶液で共結晶化した。このようにして得た結晶性物質のX線結晶構造決定によって、(9c) が (2R, 3S) 立体配置であることが分かった。第4溶離異性体 (9d) の試料を、(+)-メチルフェネチルアミンのアセトニトリル溶液で共結晶化した。このようにして得た結晶性物質のX線結晶構造決定によって、(9d) が (2R, 3R) 立体配置であることが分かった。(9a) の立体配置、(9d) の鏡像体を、このように (2S, 3S) と帰属し、(9b) の立体配置、(9c) の鏡像体を (2R, 3S) と帰属した。

【表 7】

製造	構造	HPLC Rt: 分	MS m/z [M-1]
9a	 異性体 1 (2S,3S)	3.731	341
9b	 異性体 2 (2S,3R)	3.681	341
9c	 異性体 3 (2R,3S)	3.691	341
9d	 異性体 4 (2R,3R)	3.736	341

10

20

【0256】

製造 10

製造 9 に類似する方法で、2 段階でキラル超臨界流体クロマトグラフィ (SFC) を用いて、製造 (8b) の酸を、その対応の 4 つの立体異性体である式 (10a、10b、10c) および (10d) の酸に分割した。

30

【0257】

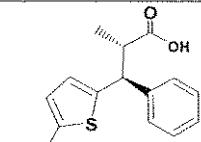
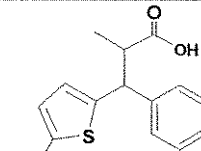
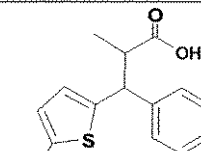
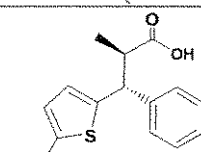
分析用 HPLC (キラルセル OJ - H (0.46 × 25 cm、5 μm)、移動相: CO₂ / (IPA: MeOH / 1:1) = 85:15、流速: 2 mL / 分、検出: UV 252 nm) 保持時間: 第 3 溶離異性体 (10c) 6.60 分 (ee > 99.9%); 第 4 溶離異性体 (10d): 8.62 分 (ee > 99.9%)。

【0258】

分析用 HPLC (カラム: キラルパック (登録商標) - AD、移動相: CO₂ / (IPA: CH₃CN / 1:1) = 88:12、流速: 3 mL / 分、検出: UV 249 nm) 保持時間: 第 1 溶離異性体 (10a) 5.79 分 (ee > 99.9%); 第 2 溶離異性体 (10b): 8.29 分 (ee > 99.9%)。第 1 および第 4 溶離異性体の絶対立体化学を、それぞれ (2S, 3S) および (2R, 3R) と決定した。第 2 および第 3 溶離異性体の絶対立体化学は、まだ決定されていない。

40

【表 8】

製造	構造	HPLC Rt: 分	MS m/z [M-1]
10a	 異性体 1(2S,3S)	3.698	323,325
10b	 異性体 2 (キラル)	3.651	323,325
10c	 異性体 3 (キラル)	3.658	323,325
10d	 異性体 4 (2R, 3R)	3.696	323,325

10

20

【 0 2 5 9 】

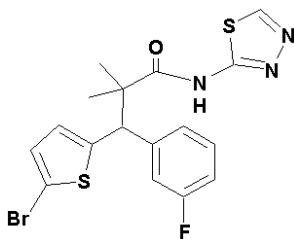
(実施例)

実施例 1

3 - (5 - ブロモ - 2 - チエニル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル
- N - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イルプロパンアミド

30

【化 3 7】



40

製造 1 a の酸 (1 5 0 m g 、 0 . 4 2 m m o l) の CH_3CN 溶液 (5 m L) に、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 (E D C) (1 2
0 m g 、 0 . 6 3 m m o l) および 1 - ヒドロキシ - 7 - ベンゾトリアゾール (H O B t)
(8 4 m g 、 0 . 6 3 m m o l) を加えた。5 分間攪拌した後、溶液に、4 - (4 - メ
チル - ナフタレン - 1 - イル) - チアゾール - 2 - イルアミン (1 2 6 m g 、 1 . 2 6 m
m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (0 . 2 2 m L 、 1 . 2 6 m m o l) を加え
た。反応液を 1 2 時間 7 5 で加熱した。反応混合物を濾過し、濃縮し、2 5 % 酢酸エ
チルのヘキサン溶液を用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィによって精製して、
白色固形物として、実施例 1 の標題の化合物 (1 2 9 m g 、 収率 6 9 . 6 %) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 1.24 (s , 3 H) , 1.31 (s , 3 H) , 4.79 (s , 1 H) , 6.75 (d , 1

50

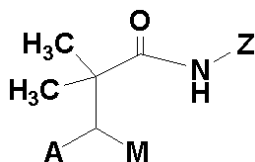
H, $J = 4.1$ Hz), 6.81 (d, 1H, $J = 4.1$ Hz), 6.89 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 8.91 (s, 1H). LC/MS (m/z) 440.16, 442.16 [$(M+H)^+$]; HPLC R_t : 3.58分.

【 0 2 6 0 】

実施例 2 ~ 1 9

実施例 1 に類似する方法で、適当なアミンを用いた製造 (1) ~ (3) および (5) の酸のアミド化反応によって、実施例 2 ~ 1 9 を製造した。(特に断りがなければ、化合物はラセミ体である)

【 化 3 8 】



【表 9 - 1】

実施例 番号	化合物名	構造	HPLC Rt: 分	MS [m/z (M+H)]
2	3-(5-プロモ-2-チエニル)-3-(3-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル-N-1,3-チアゾール-2-イルプロパンアミド		4.400	441.1, 439.1
3	3-(5-プロモ-2-チエニル)-2,2-ジメチル-3-フェニル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド		3.768	423.1 424.1
4	3-(5-プロモ-2-チエニル)-2,2-ジメチル-3-フェニル-N-1,3-チアゾール-2-イルプロパンアミド		3.901	423.1 421.1
5	2,2-ジメチル-3-フェニル-3-(4-ピリジニル)-N-(4-(4-(4-ピリジニル)ベンジル)-1,3-チアゾール-2-イル)プロパンアミド		2.075	505.3
6	2,2-ジメチル-3-フェニル-3-(4-ピリジニル)-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド		1.560	339.2
7	2,2-ジメチル-3-フェニル-3-(4-ピリジニル)-N-1,3-チアゾール-2-イルプロパンアミド		1.810	338.3
8	2-((2,2-ジメチル-3-フェニル-3-(4-ピリジニル)プロパノイル)アミノ)-N,N-ジメチル-1,3-チアゾール-4-カルボキシアミド		2.015	409.3
9	3-(3-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル-3-(5-(4-モルホリニル)-2-チエニル)-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド		3.236	447.3

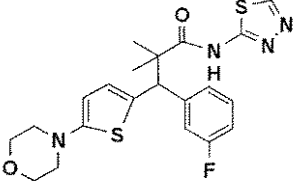
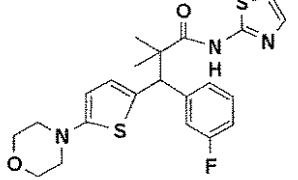
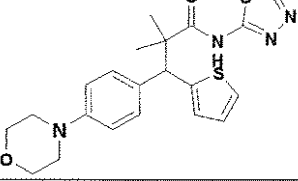
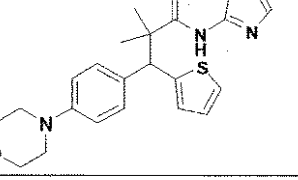
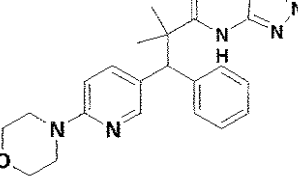
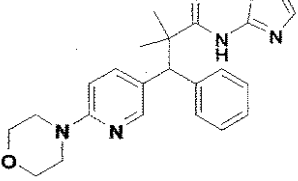
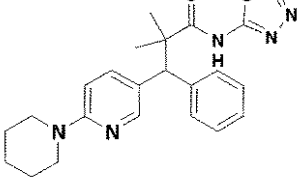
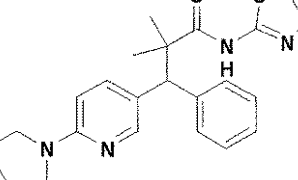
10

20

30

40

【表 9 - 2】

実施例 番号	化合物名	構造	HPLC Rt: 分	MS [m/z (M+H)]
10	3-(3-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル-3-(5-(4-モルホリニル)-2-チエニル)-N-1,3-チアゾール-2-イルプロパンアミド		3.375	446.3
11	2,2-ジメチル-3-(4-(4-モルホリニル)フェニル)-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イル-3-(2-チエニル)プロパンアミド		2.828	429.4
12	2,2-ジメチル-3-(4-(4-モルホリニル)フェニル)-N-1,3-チアゾール-2-イル-3-(2-チエニル)プロパンアミド		3.001	428.4
13	2,2-ジメチル-3-(6-(4-モルホリニル)-3-ピリジニル)-3-フェニル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド		1.972	424.2
14	2,2-ジメチル-3-(6-(4-モルホリニル)-3-ピリジニル)-3-フェニル-N-1,3-チアゾール-2-イルプロパンアミド		2.215	423.3
15	2,2-ジメチル-3-フェニル-3-(6-(1-ピペリジニル)-3-ピリジニル)-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド		2.200	422.2
16	2,2-ジメチル-3-フェニル-3-(6-(1-ピロリジニル)-3-ピリジニル)-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド		2.085	408.2
17	3-(6-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)-3-ピリジニル)-2,2-ジメチル-3-フェニル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド		1.950	438.3

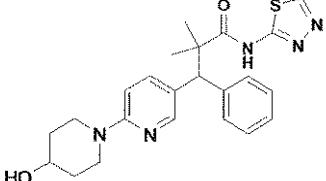
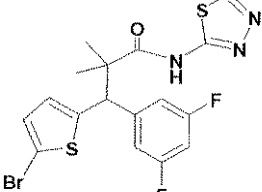
10

20

30

40

【表 9 - 3】

実施例 番号	化合物名	構造	HPLC Rt: 分	MS [m/z (M+H)]
18	2,2-ジメチル-3-(6-((4-メチルベンジル)アミノ)-3-ピリジニル)-3-フェニル-N-1,3-チアゾール-2-イルプロパンアミド		2.766	457.3
19	3-(5-ブromo-2-チエニル)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,2-ジメチル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド		3.930	458.93

10

【0261】

実施例 20 ~ 21

2,2-ジメチル-3-(6-(4-モルホリニル)-3-ピリジニル)-3-フェニル-N-1,3-チアゾール-2-イルプロパンアミド

20

以下の条件を用いたキラル分取HPLCによって、実施例13の標題の化合物(42mg)を、その対応のエナンチオマーに分割した。カラム:キラルパック(登録商標)-AD、30×250mm、移動相:60%(1:1 MeOH/EtOH)/40%ヘキサン、温度:外界、流速:20mL/分、検出:UV(254nm)。速く溶離するエナンチオマー 実施例19(17mg)についての保持時間は22分であり、遅く溶離するエナンチオマー 実施例20(15mg)は30分である。分析用HPLC条件、カラム:キラルパック(登録商標)-AD、4.6×250mm、移動相:60%(1:1 MeOH/EtOH)/40%ヘキサン、温度:周囲、流速:1mL/分、検出:UV(250および220nm)。保持時間:エナンチオマーA、9.14(ee>99.9%)分;エナンチオマーB、12.48分(ee>99.9%)。

30

【表 10】

実施例番号	構造	MS [m/z (M+H)]	HPLC Rt: 分
20	エナンチオマーA	2.210	423.3
21	エナンチオマーB	2.222	423.3

【0262】

40

実施例 22 ~ 23

2,2-ジメチル-3-(6-(4-モルホリニル)-3-ピリジニル)-3-フェニル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド

実施例13に類似する方法で、キラル分取HPLCによって、実施例14の標題の化合物(53mg)を、その対応のエナンチオマーであるエナンチオマーA(18mg)およびエナンチオマーB(14mg)に分割した。分析用HPLC(カラム:キラルパック(登録商標)-AD、4.6×250mm、移動相:60%(1:1 MeOH/EtOH)/40%ヘキサン、流速:1mL/分) 保持時間:エナンチオマーA:5.64分(ee>99.9%);エナンチオマーB:7.71分(ee>99.9%)

【表 1 1】

実施例番号	構造	MS [m/z (M+H)]	HPLC Rt: 分
22	エナンチオマ ーA	1.972	424.16
23	エナンチオマ ーB	1.970	424.16

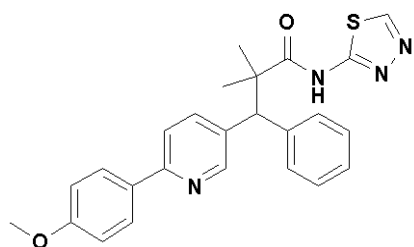
【 0 2 6 3 】

10

実施例 2 4

3 - (6 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - ピリジニル) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニル - N - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イルプロパンアミド

【化 3 9】



20

ステップ 1

3 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニル - プロピオン酸 (製造 4 、 1 0 0 m g 、 0 . 3 4 5 m m o l) 、 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 (E D C) (1 3 2 m g 、 0 . 6 9 m m o l) および 1 - ヒドロキシ - 7 - ベンゾトリアゾール (H O B t) (9 3 m g 、 0 . 6 9 m m o l) 、 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン (1 0 3 m g 、 1 . 0 4 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (0 . 2 1 m L 、 1 . 2 1 m m o l) の CH_3CN 溶液 (1 m L) を、 1 2 時間 7 5 で加熱した。反応混合物を濾過し、濃縮し、 5 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィによって精製して、白色固形物として、 3 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニル - N - [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イル - プロピオンアミド (1 0 2 m g 、 収率 7 9 . 3 %) を得た。

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 1.31 (s , 3 H) , 1.32 (s , 3 H) , 4.57 (s , 1 H) , 7.15 (m , 1 H) , 7.20 (m , 2 H) , 7.28 (m , 3 H) , 7.85 (m , 1 H) , 8.26 (br s , 1 H) , 8.90 (s , 1 H) . LC/MS (m / z) 373.19 [(M + H) $^+$] ; HPLC Rt : 2.913 分 .

【 0 2 6 4 】

ステップ 2

E m r y (登録商標) プロセスバイアル (process vial) に、 3 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニル - N - [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イル - プロピオンアミド (3 0 m g 、 0 . 0 8 0 m m o l) および 4 - メトキシ - フェニルボロン酸 (3 7 m g 、 0 . 2 4 1 m m o l) 、 テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (1 0 m g 、 0 . 0 0 8 m m o l) 、 2 M K_2CO_3 (0 . 0 8 0 m L) 、 および D M F (1 m L) を入れた。 1 5 分間窒素をバブリングすることで反応混合物を脱気し、次いで密封し、 3 0 分間 1 5 0 でマイクロ波照射に曝した。反応混合物を冷却し、濾過し、酢酸エチルで希釈した。有機溶液を洗浄し、乾燥し、濃縮した。粗生成物を、 5 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィによって精製して、白色固形物として、実施例 2 4 の標題の化合物 (1 8 m g 、 5 1 %) を得た。

40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 1.46 (s , 3 H) , 1.47 (s , 3 H) , 3.85 (s , 3 H) , 4.72 (s , 1

50

H), 7.02 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.25 (m, 1H), 7.32 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 7.45 (d, 2H, J = 7.2), 7.73 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.86 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.97(m, 1H), 8.56(m, 1H), 9.00(s, 1H). LC/MS (m/z) 445.24 [(M+ H)⁺]; HPLC Rt: 2.700分.

【0265】

実施例 25 ~ 26

実施例 24 に類似する方法で、対応のアリールボロン酸と、3-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-2,2-ジメチル-3-フェニル-N-チアゾール-2-イル-プロピオンアミド(実施例 24 - ステップ 1 に類似する方法で、製造(4)の酸およびチアゾール-2-イルアミンから製造した)との鈴木カップリング反応によって、実施例 25 ~ 26 を製造した。(特に断りがなければ、化合物はラセミ体である)

10

【表 12】

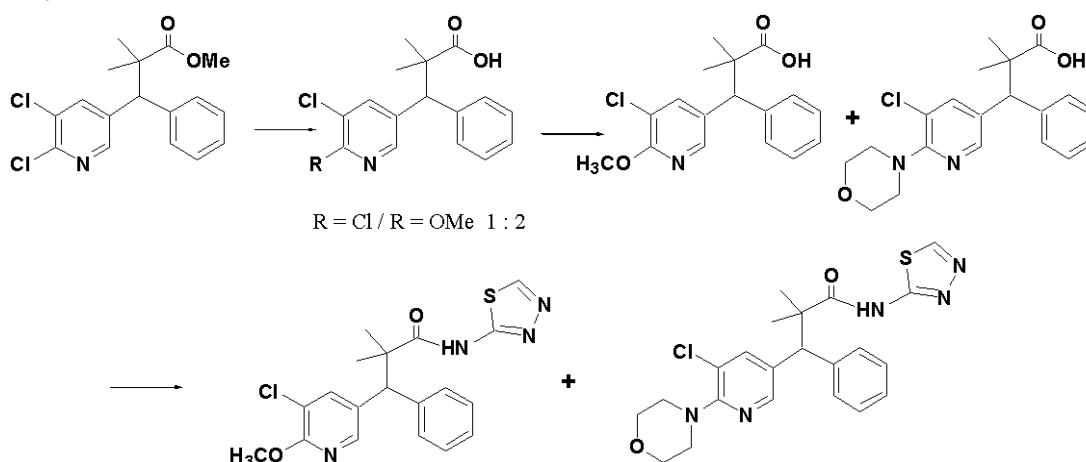
実施例 番号	化合物名	構造	MS [m/z (M+H)]	HPLC Rt: 分
25	3-(6-(3-フリル)-3-ピリジニル)-2,2-ジメチル-3-フェニル-N-1,3-チアゾール-2-イルプロパンアミド		2.700	404.3
26	3-(6-(4-メトキシフェニル)-3-ピリジニル)-2,2-ジメチル-3-フェニル-N-1,3-チアゾール-2-イルプロパンアミド		2.836	444.2

20

【0266】

実施例 27 ~ 28

【化 40】



30

40

実施例 27

3-(5-クロロ-6-メトキシ-3-ピリジニル)-2,2-ジメチル-3-フェニル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド

実施例 28

3-(5-クロロ-6-(4-モルホリニル)-3-ピリジニル)-2,2-ジメチル-3-フェニル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド

製造 1, ステップ 3 に類似する方法で、3-(5,6-ジクロロ-ピリジン-3-イル)-2,2-ジメチル-3-フェニル-プロピオン酸メチルエステル(1.07 g、3.17 mmol)(製造 4, ステップ 2 に記載した方法に従って、酢酸(5,6-ジクロロ

50

- ピリジン - 3 - イル) - フェニル - メチルエステルから製造した) を加水分解して、1 : 2 の比で、2 つの酸 (978 mg) である 3 - (5 , 6 - ジクロロ - ピリジン - 3 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニル - プロピオン酸および 3 - (5 - クロロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニル - プロピオン酸の混合物を製造した。

【 0 2 6 7 】

混合した酸の一部 (200 mg) をモルホリン (1 mL) に溶解し、4 時間 140 ° で加熱した。冷却した後、反応混合物をエチルエーテルおよび水に溶解した。溶液を、HCl (1 N) で pH 2 に調整した。有機層を洗浄し、乾燥し、濃縮して、3 - (5 - クロロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニル - プロピオン酸および 3 - (5 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニル - プロピオン酸の混合物として、白色無定形固形物 (196 mg) を得た。

LC/MS (m/z) 320 [(M+ H)⁺] および 375 [(M+ H)⁺]; HPLC Rt: 3.701分.

【 0 2 6 8 】

実施例 1 について記載した方法に従って、上記の 2 つの酸の混合物を、[1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イルアミンと反応させた。粗生成物の混合物を分取 HPLC で精製して、実施例 27 および 28 の標題の化合物を得た。

【 0 2 6 9 】

実施例 27 (19 . 4 mg)、LC/MS (m/z) 403.07 [(M+ H)⁺]; HPLC Rt: 3.610分.

【 0 2 7 0 】

実施例 28 (20 . 4 mg)、LC/MS (m/z) 458.12 [(M + H)⁺]; HPLC Rt: 3.54分.

【 0 2 7 1 】

実施例 29 ~ 33

実施例 24 - ステップ 2 に類似する方法で、対応のアリールボロン酸と、実施例 24 - ステップ 1 の標題の化合物である 3 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニル - N - [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イル - プロピオンアミドとの鈴木カップリング反応で、実施例 29 ~ 33 を製造した。(特に断りがなければ、化合物はラセミ体である)

10

20

【表 13】

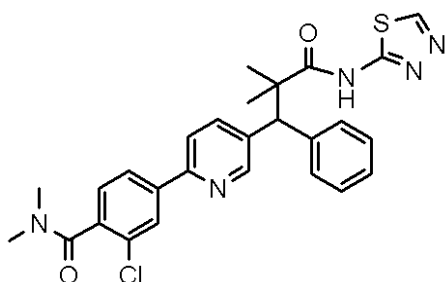
実施例番号	化合物名	構造	MS [m/z (M+H)]	HPLC Rt: 分
29	3-(6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-3-ピリジニル)-2,2-ジメチル-3-フェニル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド		3.393	491.4
30	2,2-ジメチル-3-フェニル-3-(6-(4-プロピルフェニル)-3-ピリジニル)-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド		3.745	457.4
31	3-(6-(4-イソブチルフェニル)-3-ピリジニル)-2,2-ジメチル-3-フェニル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド		3.898	471.4
32	4-(5-(2,2-ジメチル-3-オキシ-1-フェニル-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-ピリジニル)-N,N-ジメチルベンズアミド		2.946	486.2
33	3-(6-(4-イソプロポキシフェニル)-3-ピリジニル)-2,2-ジメチル-3-フェニル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド		3.308	473.4

【0272】

実施例 34

(1S, 2S, 5R) - 2 - アミノ - 5 - ((7 - アニリノ [1 , 3] チアゾール [5 , 4 - b] ピリジン - 5 - イル) アミノ) シクロヘキサノール

【化 41】



シンチレーションバイアルに、3-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-2,2-ジメチル-3-フェニル-N-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル-プロピオンアミド(30mg、0.068mmol)、3-クロロ-4-(ジメチルカルバモイル)フェニル硼酸(31mg、0.136mmol)、2M K₂CO₃(0.136mL、0.272mmol)、およびDMF(1mL)を入れた。溶液を窒素で15分間脱気した

。この溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(10 mg、0.008 mmol)を加えた。反応混合物をさらに5分間脱気し、次いで密封し、加熱ブロック(heating block)(オプティケム(OptiChem) デジタルホットプレートスターラー)中、70分間100℃で加熱した。反応混合物を冷却し、濾過し、酢酸エチルで希釈した。有機溶液を洗浄し、乾燥し、濃縮した。粗生成物を分取HPLCによって精製して、白色固形物として、実施例34の標題の化合物(17 mg、収率48%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, MeOD): 8.97 (1 H, s), 8.64 (1 H, d, $J=2.03$ Hz), 8.09 (1 H, s), 8.02 (1 H, dd, $J=8.39, 2.29$ Hz), 7.96 (1 H, br d, $J=8.14$ Hz), 7.85 (1 H, br d, $J=8.14$ Hz), 7.37 - 7.50 (3 H, m), 7.30 (2 H, t, $J=7.63$ Hz), 7.22 (1 H, m), 4.73 (1 H, s), 3.12 (3 H, s), 2.90 (3 H, s), 1.46 (3 H, s), 1.43 (3 H, s). LC/MS (m/z) 520.6, 522.6 [$(M+H)^+$]; HPLC Rt: 3.365分.

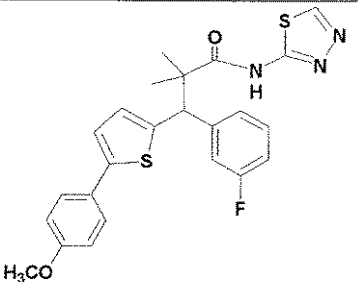
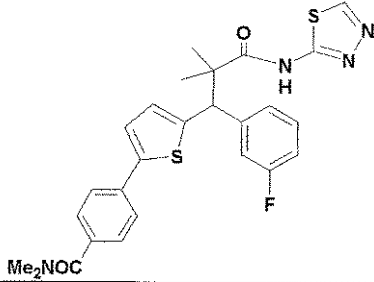
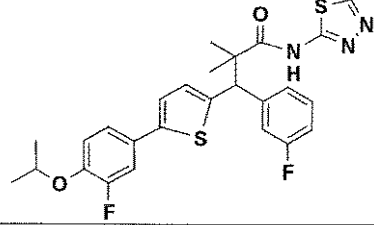
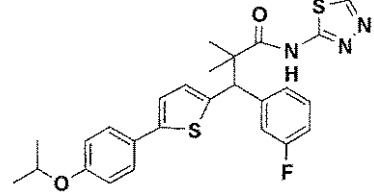
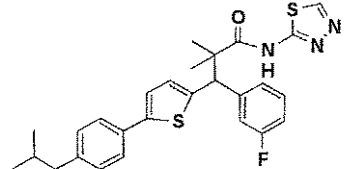
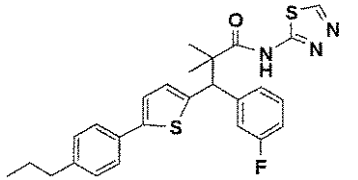
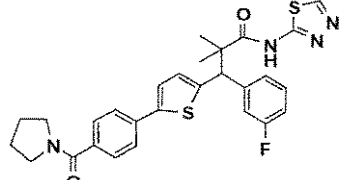
10

【0273】

実施例35～41

実施例24 - ステップ2に類似する方法で、実施例1の標題の化合物および対応のアリールボロン酸の鈴木カップリング反応によって、実施例35～41を製造した。(特に断りがなければ、化合物はラセミ体である)

【表 1 4】

実施例 番号	化合物名	構造	MS [m/z (M+H)]	HPLC Rt: 分
35	3-(3-フルオロフェニル)-3-(5-(4- メトキシフェニル)-2-チエニ ル)-2,2-ジメチル-N-1,3,4-チアジ アゾール-2-イルプロパンアミ ド		468.15	4.006
36	4-(5-(1-(3-フルオロフェニル)- 2,2-ジメチル-3-オキソ-3-(1,3,4- チアジアゾール-2-イルアミノ) プロピル)-2-チエニル)-N,N-ジ メチルベンズアミド		509.24	3.533
37	3-(5-(3-フルオロ-4-イソプロポ キシフェニル)-2-チエニル)-3- (3-フルオロフェニル)-2,2-ジメ チル-N-1,3,4-チアジアゾール-2- イルプロパンアミド		514.4	4.16
38	3-(3-フルオロフェニル)-3-(5-(4- イソプロポキシフェニル)-2-チエ ニル)-2,2-ジメチル-N-1,3,4-チ アジアゾール-2-イルプロパン アミド		496.4	4.168
39	3-(3-フルオロフェニル)-3-(5-(4- イソブチルフェニル)-2-チエニ ル)-2,2-ジメチル-N-1,3,4-チアジ アゾール-2-イルプロパンアミ ド		494.4	4.465
40	-(3-フルオロフェニル)-2,2-ジメ チル-3-(5-(4-プロピルフェニ ル)-2-チエニル)-N-1,3,4-チアジ アゾール-2-イルプロパンアミ ド		480.4	4.375
41	3-(3-フルオロフェニル)-2,2-ジ メチル-3-(5-(4-(1-ピロリジニル カルボニル)フェニル)-2-チエニ ル)-N-1,3,4-チアジアゾール-2- イルプロパンアミド		535.2	3.741

10

20

30

40

【0274】

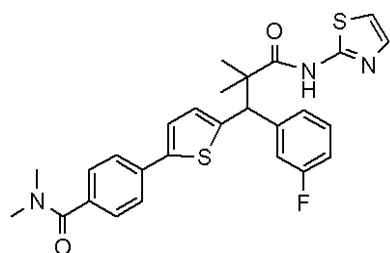
実施例 4 2

4 - (5 - (1 - (3 - フルオロフェニル) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 3 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) プロピル) - 2 - チエニル) - N , N - ジメチルベ

50

ンズアミド

【化 4 2】



実施例 2 4 - ステップ 2 に類似する方法で、実施例 2 の標題の化合物および 4 - (ジメチルカルバモイル)フェニルボロン酸の鈴木カップリング反応によって、実施例 4 2 の標題の化合物を得た。

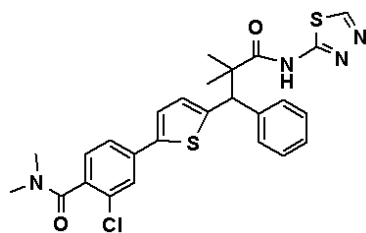
LC/MS (m/z) 508.4 [(M+ H)⁺]; HPLC Rt: 3.633分.

【0 2 7 5】

実施例 4 3

2 - クロロ - 4 - (5 - (2 , 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 1 - フェニル - 3 - (1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イルアミノ) プロピル) - 2 - チエニル) - N , N - ジメチルベンズアミド

【化 4 3】



シンチレーションバイアルに、実施例 3 の標題の化合物 (3 0 m g 、 0 . 0 7 1 m m o l) 、 3 - クロロ - 4 - (ジメチルカルバモイル) フェニルボロン酸 (3 3 m g 、 0 . 1 4 3 m m o l) 、 2 M K₂CO₃ (0 . 1 4 0 m L 、 0 . 8 5 m m o l) 、 および DMF (1 m L) を入れた。溶液を窒素で 1 5 分間脱気した。この溶液に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (8 . 1 m g 、 0 . 0 0 7 m m o l) を加えた。反応混合物をさらに 5 分間脱気し、次いで密封し、加熱ブロック (オプティケム デジタルホットプレートスターラー) 中、3 0 分間 1 0 0 ° で加熱した。反応混合物を冷却し、濾過し、酢酸エチルで希釈した。有機溶液を洗浄し、乾燥し、濃縮した。粗生成物を分取 HPLC によって精製して、白色固形物として、実施例 4 3 の標題の化合物 (2 0 . 2 m g 、 収率 5 4 %) を得た。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) 9.00 (1 H, s), 7.65 (1 H, d, J=2.03 Hz), 7.56 (1 H, d, J=9.66 Hz), 7.46 (2 H, d, J=7.12 Hz), 7.22 - 7.35 (5 H, m), 7.06 (1 H, d, J=4.07 Hz), 4.95 (1 H, s), 3.10 (3 H, s), 2.89 (3 H, s), 1.46 (3 H, s), 1.37 (3 H, s). LC/MS (m/z) 525.11 [(M+ H)⁺]; HPLC Rt: 3.73分.

【0 2 7 6】

実施例 4 4 ~ 5 3

実施例 4 1 に類似する方法で、実施例 3 の標題の化合物および対応のアリールボロン酸の鈴木カップリング反応によって、実施例 4 4 ~ 5 3 を製造した。(特に断りがなければ、化合物はラセミ体である)

【表 15 - 1】

実施例番号	化合物名	構造	MS [m/z (M+H)]	HPLC Rt: 分
44	4-(5-(2,2-ジメチル-3-オキソ-1-フェニル-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)- <i>N,N</i> -ジメチルベンズアミド		491.2	3.503
45	2,2-ジメチル-3-(5-(4-(4-モルホリニルカルボニル)フェニル)-2-チエニル)-3-フェニル- <i>N</i> -1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド		533.12	3.560
46	2,2-ジメチル-3-フェニル-3-(5-(4-(1-ピペリジニルカルボニル)フェニル)-2-チエニル)- <i>N</i> -1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド		531.13	3.90
47	2,2-ジメチル-3-フェニル-3-(5-(4-(1-ピロリジニルカルボニル)フェニル)-2-チエニル)- <i>N</i> -1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド		517.10	3.755
48	2-クロロ-4-(5-(2,2-ジメチル-3-オキソ-1-フェニル-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)- <i>N,N</i> -ジエチルベンズアミド		553.15	3.960
49	4-(5-(2,2-ジメチル-3-オキソ-1-フェニル-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)- <i>N,N</i> -ジエチルベンズアミド		519.21	3.851
50	4-(5-(2,2-ジメチル-3-オキソ-1-フェニル-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -メチルベンズアミド		505.3	3.705

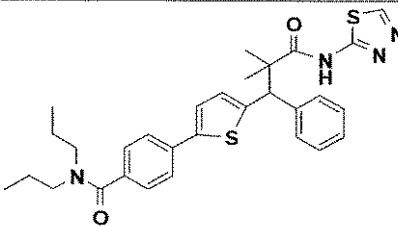
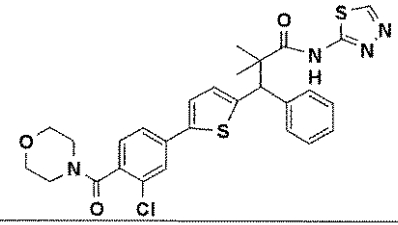
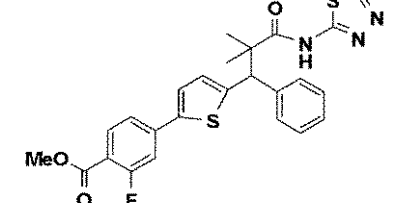
10

20

30

40

【表 15 - 2】

実施例番号	化合物名	構造	MS [m/z (M+H)]	HPLC Rt: 分
51	4-(5-(2,2-ジメチル-3-オキソ-1-フェニル-3-(1,3,4-チアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)-N,N-ジプロピルベンズアミド		547.20	4.083
52	3-(5-(3-クロロ-4-(4-ホルホルニルカルボニル)フェニル)-2-チエニル)-2,2-ジメチル-3-フェニル-N-1,3,4-チアゾール-2-イルプロパンアミド		567.10	3.718
53	4-(5-(2,2-ジメチル-3-オキソ-1-フェニル-3-(1,3,4-チアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)-2-フルオロ安息香酸メチル		496.1	4.010

10

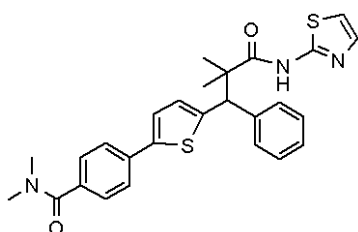
20

【0277】

実施例 5 4

4 - (5 - (2 , 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 1 - フェニル - 3 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) プロピル) - 2 - チエニル) - N , N - ジメチルベンズアミド

【化 4 4】



30

実施例 2 4 - ステップ 2 に類似する方法で、実施例 4 の標題の化合物および 4 - (ジメチルカルバモイル)フェニルボロン酸の鈴木カップリング反応によって、実施例 5 4 の標題の化合物を得た。

LC/MS (m/z) 490.4 [(M+ H)⁺]; HPLC Rt: 3.605分.

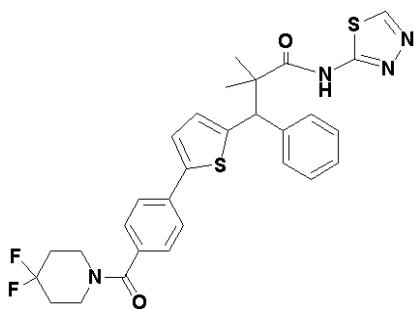
【0278】

実施例 5 5

3 - (5 - (4 - ((4 , 4 - ジフルオロ - 1 - ピペリジニル) カルボニル) フェニル) - 2 - チエニル) - 2 , 2 - ジメチル - 3 - フェニル - N - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イルプロパンアミド

40

【化 4 5】



ステップ 1

シンチレーションバイアルに、実施例 3 の標題の化合物 (30 mg、0.071 mmol)、4-(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸 (38 mg、0.215 mmol)、2 M K_2CO_3 (0.140 mL、0.85 mmol)、および DMF (1.4 mL) を入れた。溶液を窒素で 15 分間脱気した。この溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (8.1 mg、0.007 mmol) を加えた。反応混合物をさらに 5 分間脱気し、次いで密封し、加熱ブロック(オブティケム デジタルホットプレートスターラー)中、60 分間 100 ° で加熱した。反応混合物を冷却し、濾過し、酢酸エチルで希釈した。有機溶液を洗浄し、乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラム(0~35% EtOAc のヘキサン溶液)で精製することによって、白色固形物として、4-(5-(3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)-2,2-ジメチル-3-オキソ-1-フェニルプロピル)チオフェン-2-イル)安息香酸メチル(18 mg、収率 53%)を得た。

LC/MS (m/z) 478.29 [(M+H)⁺]; HPLC Rt: 3.96分

【0279】

ステップ 2

製造 1, ステップ 3 に類似する方法で、ステップ 1 の生成物の塩基性加水分解によって、クルードの酸を得た。

LC/MS (m/z) 462 [(M+H)⁺]; HPLC Rt: 3.641分.

【0280】

ステップ 3

実施例 1 に類似する方法で、ステップ 2 からの酸を、3,3-ジフルオロピロリジンとアミド化反応させることによって、実施例 55 の標題の化合物(2 段階で 4 mg、収率 19%)を得た。

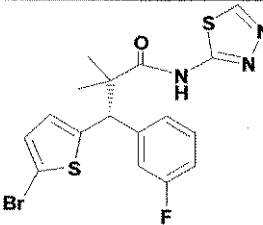
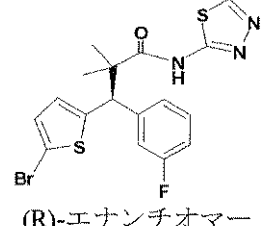
LC/MS (m/z) 567.28 [(M+H)⁺]; HPLC Rt: 3.716分.

【0281】

実施例 56 および 57

実施例 20 および 21 を与える実施例 13 のキラル分離に類似する方法で、キラル超臨界流体クロマトグラフィ(キラルパック(登録商標)-OJ、 CO_2 /IPA: 80%/20%、100 パール)を用いて、実施例 1 の標題の化合物をその対応のエナンチオマーに分割した。分析用 HPLC (カラム: キラルパック(登録商標)-OJ、 CO_2 /IPA: 80%/20%) 保持時間: (S)-エナンチオマー(実施例 56)、8.92 分 (ee > 99.9%); (R)-エナンチオマー(実施例 57)、10.44 分 (ee > 99.9%)。実施例 57 の試料を、無溶媒および溶媒和型で結晶化した。異常散乱計測(anomalous scattering measurement)による単結晶分析によって、実施例 57 の絶対立体化学(R)が明らかとなった。

【表 16】

実施例番号	化合物名	構造	MS [m/z (M+H)]	HPLC Rt: 分
56	(3 <i>S</i>)-3-(5-ブロモ-2-チエニル)-3-(3-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル- <i>N</i> -1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド	 (<i>S</i>)-エナンチオマー	440, 442	3.548
57	(3 <i>R</i>)-3-(5-ブロモ-2-チエニル)-3-(3-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル- <i>N</i> -1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド	 (<i>R</i>)-エナンチオマー	440, 442	3.548

10

【0282】

あるいは、実施例 1 に類似する方法で、それぞれ製造 (7a) および (7b) の酸を、
1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - アミンとアミド化反応させることによって、実施例 5
6 および 57 の標題の化合物を製造してもよい。

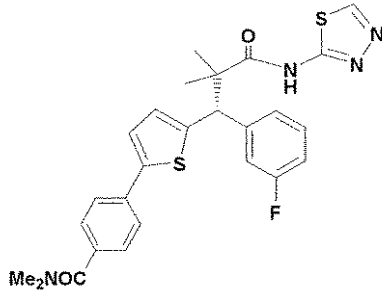
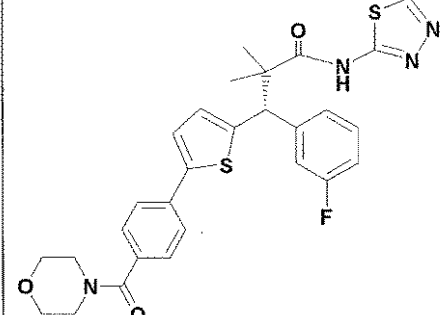
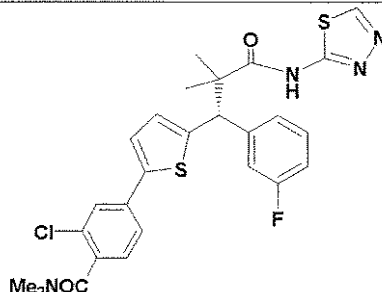
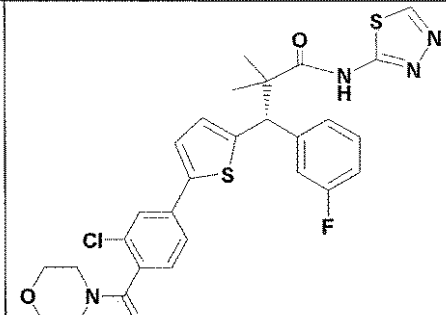
20

【0283】

実施例 58 ~ 63

実施例 43 に類似する方法で、実施例 56 の標題の化合物および対応のアリールボロン酸の鈴木カップリング反応によって、実施例 58 ~ 63 を製造した。(すべての化合物は *S* 立体配置を有する)

【表 17 - 1】

実施例番号	化合物名	構造	MS [m/z (M+H)]	HPLC Rt: 分
58	4-(5-((1S)-1-(3-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)-N,N-ジメチルベンズアミド	 <p>(S)-エナンチオマー</p>	509.4	3.518
59	(3S)-3-(3-(3-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル-3-(5-(4-(4-ホルホルニルカルボニル)フェニル)-2-チエニル)-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド	 <p>(S)-エナンチオマー</p>	551.5	3.578
60	2-クロロ-4-(5-((1S)-1-(3-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)-N,N-ジメチルベンズアミド	 <p>(S)-エナンチオマー</p>	543.5	3.73
61	(3S)-3-(5-(3-クロロ-4-(4-ホルホルニルカルボニル)フェニル)-2-チエニル)-3-(3-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド	 <p>(S)-エナンチオマー</p>	585.2	3.720

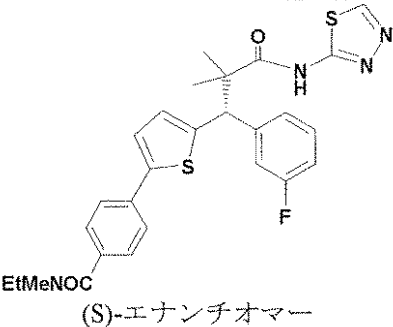
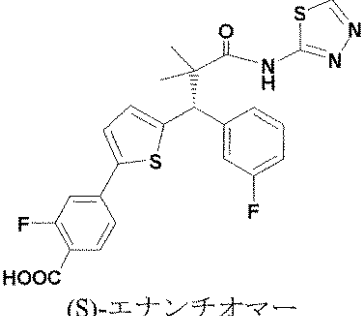
10

20

30

40

【表 17 - 2】

実施例番号	化合物名	構造	MS [m/z (M+H)]	HPLC Rt: 分
62	N-エチル-4-(5-((1S)-1-(3-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)-N-メチルベンズアミド	 (S)-エナンチオマー	523.5	3.696
63	2-フルオロ-4-(5-((1S)-1-(3-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)安息香酸	 (S)-エナンチオマー	500.1	3.733

10

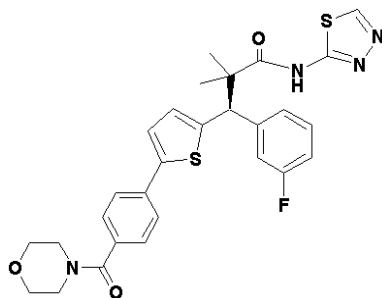
20

【0284】

実施例 64

(3R)-3-(3-(3-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル-3-(5-(4-(4-ホルホルニルカルボニル)フェニル)-2-チエニル)-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド

【化46】



30

実施例 43 に類似する方法で、鈴木カップリング反応によって実施例 64 を製造した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (52 mg、0.045 mmol) の存在下、実施例 57 の標題の化合物 (200 mg、0.454 mmol)、および 4-(ジメチルカルバモイル)フェニルボロン酸 (213 mg、0.908 mmol) の 2 M K_2CO_3 (0.91 mL) および DMF (6 mL) 溶液を分取 HPLC で精製した後、白色固形物として、実施例 64 の標題の化合物 (124 mg、収率 50%) を得た。 1H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.99 (1 H, s) 7.64 (2 H, d, $J=8.14$ Hz) 7.41 (2 H, d, $J=8.14$ Hz) 7.23 - 7.36 (3 H, m) 7.17 - 7.22 (1 H, m) 7.06 (1 H, d, $J=4.07$ Hz) 6.96 - 7.03 (1 H, m) 4.97 (1 H, s) 3.40 - 3.82 (8 H, m) 1.46 (3 H, s) 1.39 (3 H, s). MS ESI (m/z) 551.3 [(M+H) $^+$]; HPLC Rt: 3.571 分.

40

【0285】

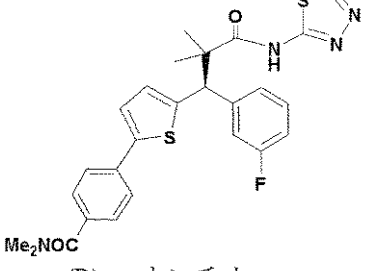
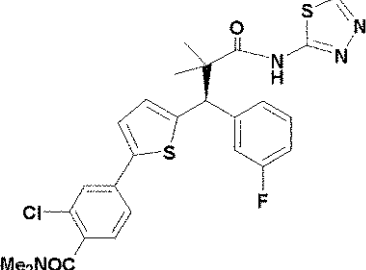
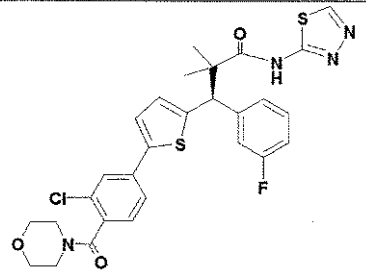
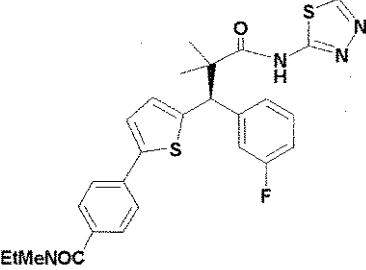
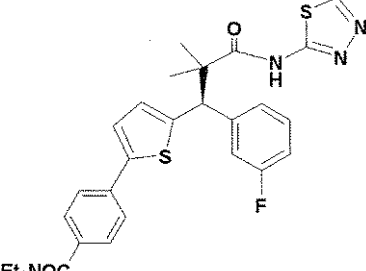
実施例 65 ~ 82

実施例 43 に類似する方法で、実施例 57 標題の化合物および対応のアリールボロン酸の鈴木カップリング反応によって、実施例 65 ~ 82 を製造した。(すべての化合物は、

50

R 立体配置を有する)

【表 18 - 1】

実施例番号	化合物名	構造	MS [m/z (M+H) ⁺]	HPLC Rt: 分
65	4-(5-((1 <i>R</i>)-1-(3-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)- <i>N,N</i> -ジメチルベンズアミド	 (<i>R</i>)-エナンチオマー	509.4	3.525
66	2-クロロ-4-(5-((1 <i>R</i>)-1-(3-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)- <i>N,N</i> -ジメチルベンズアミド	 (<i>R</i>)-エナンチオマー	543.5	3.725
67	(3 <i>R</i>)-3-(5-(3-クロロ-4-(4-モルホリニルカルボニル)フェニル)-2-チエニル)-3-(3-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル- <i>N</i> -1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド	 (<i>R</i>)-エナンチオマー	585.5	3.703
68	<i>N</i> -エチル-4-(5-((1 <i>R</i>)-1-(3-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)- <i>N</i> -メチルベンズアミド	 (<i>R</i>)-エナンチオマー	523.6	3.691
69	<i>N,N</i> -ジエチル-4-(5-((1 <i>R</i>)-1-(3-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)-ベンズアミド	 (<i>R</i>)-エナンチオマー	537.3	3.821

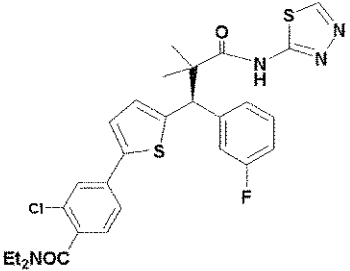
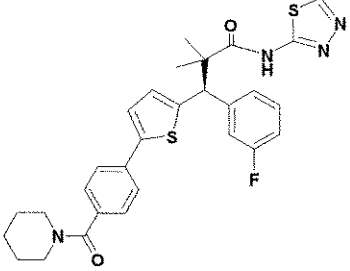
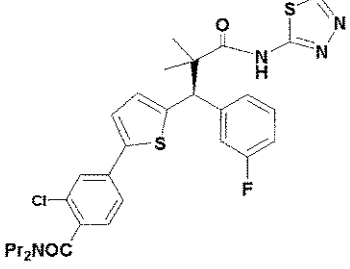
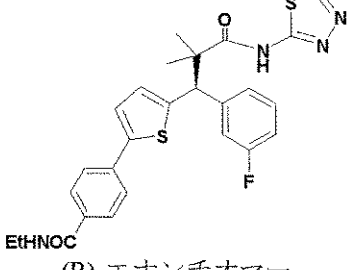
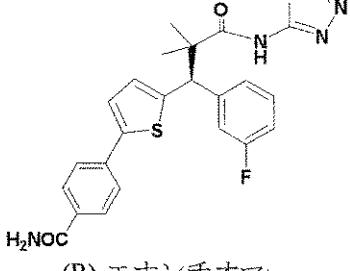
10

20

30

40

【表 18 - 2】

実施例番号	化合物名	構造	MS [m/z (M+H)]	HPLC Rt: 分
70	2-クロロ-N,N-ジエチル-4-(5-((1 <i>R</i>)-1-(3-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)ベンズアミド	 (<i>R</i>)-エナンチオマー	571.2	3.936
71	(3 <i>R</i>)-3-(3-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル-3-(5-(4-(1-ピペリジニルカルボニル)フェニル)-2-チエニル)- <i>N</i> -1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド	 (<i>R</i>)-エナンチオマー	549.3	3.906
72	4-(5-((1 <i>R</i>)-1-(3-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)- <i>N,N</i> -ジプロピルベンズアミド	 (<i>R</i>)-エナンチオマー	565.2	4.070
73	<i>N</i> -エチル-4-(5-((1 <i>R</i>)-1-(3-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)ベンズアミド	 (<i>R</i>)-エナンチオマー	509.2	3.621
74	4-(5-((1 <i>R</i>)-1-(3-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)ベンズアミド	 (<i>R</i>)-エナンチオマー	481.1	3.441

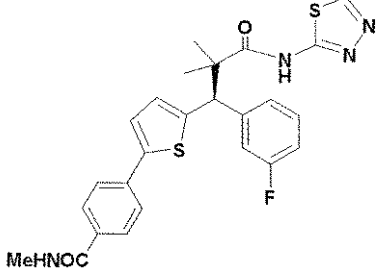
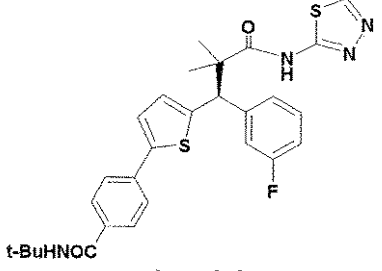
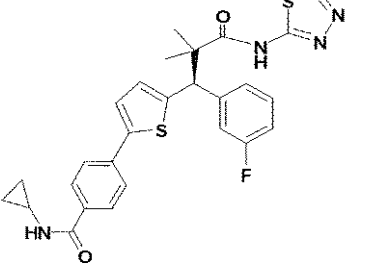
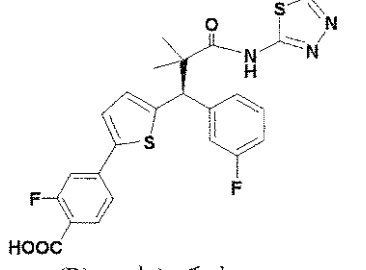
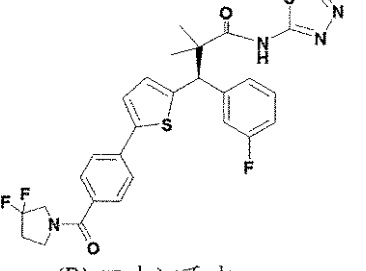
10

20

30

40

【表 18 - 3】

実施例番号	化合物名	構造	MS [m/z (M+H)]	HPLC Rt: 分
75	4-(5-((1 <i>R</i>)-1-(3-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)- <i>N</i> -メチルベンズアミド	 (<i>R</i>)-エナンチオマー	495.2	3.541
76	<i>N</i> -tert-ブチル-4-(5-((1 <i>R</i>)-1-(3-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)ベンズアミド	 (<i>R</i>)-エナンチオマー	537.2	3.883
77	<i>N</i> -シクロプロピル-4-(5-((1 <i>R</i>)-1-(3-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)ベンズアミド	 (<i>R</i>)-エナンチオマー	521.2	3.666
78	2-フルオロ-4-(5-((1 <i>R</i>)-1-(3-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)安息香酸	 (<i>R</i>)-エナンチオマー	500.1	3.728
79	(3 <i>R</i>)-3-(5-(4-((3,3-ジフルオロ-1-ピロリジニル)カルボニル)フェニル)-2-チエニル)-3-(3-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル- <i>N</i> -1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド	 (<i>R</i>)-エナンチオマー	571	3.703

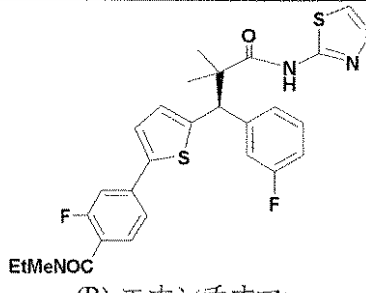
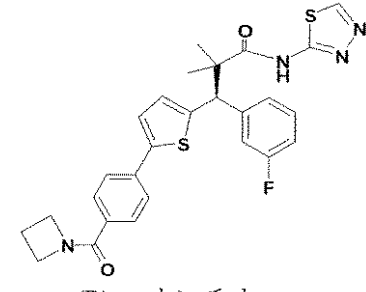
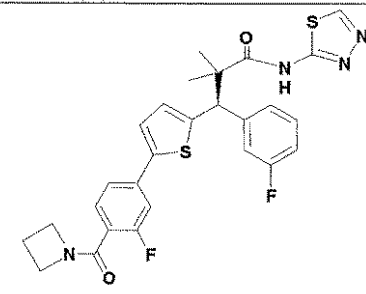
10

20

30

40

【表 18 - 4】

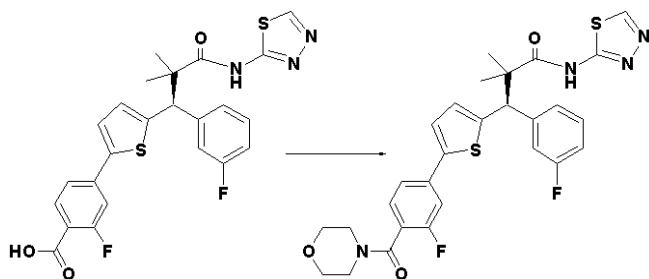
実施例番号	化合物名	構造	MS [m/z (M+H)]	HPLC Rt: 分
80	N-エチル-2-フルオロ-4-(5-((1R)-1-(3-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)-N-メチルベンズアミド	 (R)-エナンチオマー	541.13	3.708
81	(3R)-3-(5-(4-(1-アゼチジニルカルボニル)フェニル)-2-チエニル)-3-(3-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド	 (R)-エナンチオマー	521.16	3.635
82	(3R)-3-(5-(4-(1-アゼチジニルカルボニル)-3-フルオロフェニル)-2-チエニル)-3-(3-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド	 (R)-エナンチオマー	539.1	3.660

【0286】

実施例 83

(3R)-3-(5-(3-フルオロ-4-(4-ホルホルニルカルボニル)フェニル)-2-チエニル)-3-(3-フルオロフェニル)-2,2-ジメチル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド

【化 47】



実施例 78 の標題の化合物 (25 mg、0.05 mmol) の CH₃CN 溶液 (1 mL) に、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 (EDC) (19 mg、0.10 mmol) および 1-ヒドロキシ-7-ベンゾトリアゾール (HOBt) (14 mg、0.10 mmol) を加えた。5 分間攪拌した後、溶液に、ホルホルリン (0.013 mL、0.15 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.031 mL、0.18 mmol) を加えた。反応液を 18 時間 60 で加熱した。反応混合物を濾過し、濃縮し、分取 HPLC によって精製して、白色固形物として、実施例 83

の標題の化合物 (1 4 m g 、 収率 4 9 %) を得た。

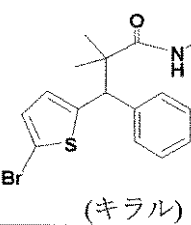
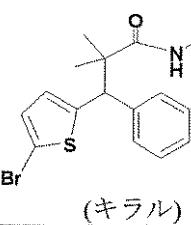
^1H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 9.00 (1 H, s) 7.47 (1 H, dd, $J=8.06$, 1.76 Hz) 7.39 - 7.44 (1 H, m) 7.36 (1 H, d, $J=8.06$ Hz) 7.29 - 7.34 (2 H, m) 7.25 - 7.29 (1 H, m) 7.20 (1 H, dd, $J=12.34$, 2.01 Hz) 7.08 (1 H, d, $J=3.78$ Hz) 7.00 (1 H, t, $J=7.81$ Hz) 4.98 (1 H, s) 3.75 (4 H, d, $J=4.03$ Hz) 3.59 - 3.65 (2 H, m) 3.34 - 3.40 (2 H, m) 1.46 (3 H, s) 1.39 (3 H, s). MS ESI (m/z) 569.3 $[(M+H)^+]$; HPLC Rt: 3.606分.

【 0 2 8 7 】

実施例 8 4 および 8 5

実施例 1 に類似する方法で、それぞれ製造 (6 a) および (6 b) の酸を、1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - アミンとアミド化反応させることによって、実施例 8 4 および 8 5 を製造した。(すべての化合物は、鏡像異性的に純粋である。絶対立体化学は決定していない。)

【表 1 9】

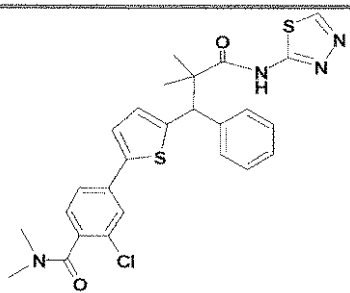
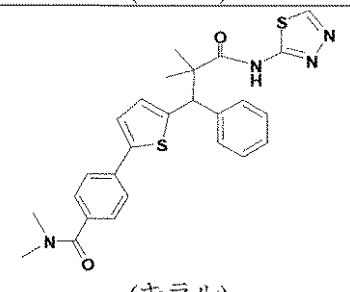
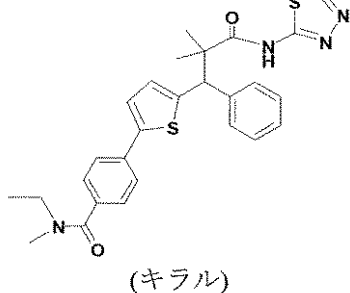
実施例番号	化合物名	構造	HPLC Rt: 分	MS [m/z (M+H)]
84	3-(5-ブロモ-2-チエニル)-2,2-ジメチル-3-フェニル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド	 (キラル)	422, 424	3.80
85	3-(5-ブロモ-2-チエニル)-2,2-ジメチル-3-フェニル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド	 (キラル)	422, 424	3.798

【 0 2 8 8 】

実施例 8 6 ~ 8 8

実施例 4 3 に類似する方法で、実施例 8 4 の標題の化合物および対応のアリールボロン酸の鈴木カップリング反応によって、実施例 8 6 ~ 8 8 を製造した。(すべての化合物は、鏡像異性的に純粋である。)

【表 20】

実施例番号	化合物名	構造	MS [m/z (M+H)]	HPLC Rt: 分
86	2-クロロ-4-(5-(2,2-ジメチル-3-オキソ-1-フェニル-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)-N,N-ジメチルベンズアミド	 (キラル)	525.2	3.675
87	4-(5-(2,2-ジメチル-3-オキソ-1-フェニル-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)-N,N-ジメチルベンズアミド	 (キラル)	491.2	3.54
88	4-(5-(2,2-ジメチル-3-オキソ-1-フェニル-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)-N-エチル-N-メチルベンズアミド	 (キラル)	505.2	3.663

10

20

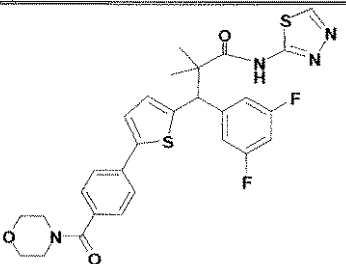
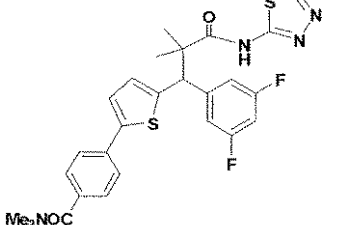
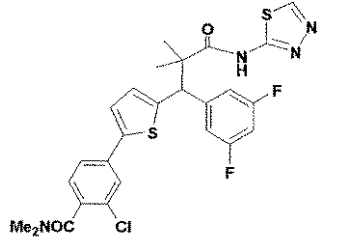
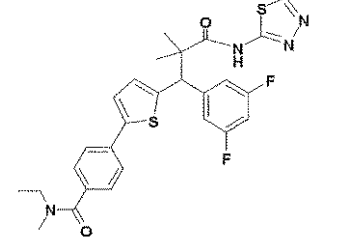
【0289】

30

実施例 89 ~ 92

実施例 43 に類似する方法で、実施例 19 の標題の化合物および対応のアリールボロン酸の鈴木カップリング反応によって、実施例 89 ~ 92 を製造した。(すべての化合物はラセミ体である。)

【表 2 1】

実施例番号	化合物名	構造	MS [m/z (M+H)]	HPLC Rt: 分
89	3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,2-ジメチル-3-(5-(4-(4-モルホリニルカルボニル)フェニル)-2-チエニル)-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド		569.1	3.651
90	4-(5-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)-N,N-ジメチルベンズアミド		527.1	3.683
91	2-クロロ-4-(5-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)-N,N-ジメチルベンズアミド		561.1	3.806
92	4-(5-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)-N-エチル-N-メチルベンズアミド		541.1	3.793

10

20

30

【0290】

実施例 93 ~ 97

実施例 1 に類似する方法で、製造 (8a)、(9a)、(9b)、(9c) および (9d) の酸である 3-(5-プロモチオフエン-2-イル)-3-(3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸を、それぞれ 1, 3, 4-チアジアゾール-2-アミンとアミド化反応させることによって、実施例 93 ~ 97 を製造した。実施例 94 ~ 97 は光学的に純粋であり、その絶対立体化学を決定し、下表に示す。実施例 93 は、1:1 ジアステレオマー混合物である。

【表 2 2】

実施例番号	化合物名	構造	MS [m/z (M+H)]	HPLC Rt: 分
93	3-(5-ブromo-2-チエニル)-3-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド		426, 428	3.650
94	(2S,3S)-3-(5-ブromo-2-チエニル)-3-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド		425.9, 427.9	3.631
95	(2S,3R)-3-(5-ブromo-2-チエニル)-3-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド		425.9, 427.9	3.595
96	(2R,3S)-3-(5-ブromo-2-チエニル)-3-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド		425.9, 427.9	3.603
97	(2R,3R)-3-(5-ブromo-2-チエニル)-3-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド		426, 427.9	3.631

10

20

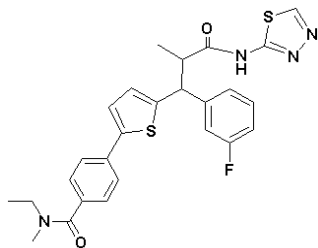
30

【0291】

実施例 98 および 99

N - エチル - 4 - (5 - (1 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 3 - オキソ - 3 - (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イルアミノ) プロピル) - 2 - チエニル) - N - メチルベンズアミド (ジアステレオマー A および B)

【化 48】



40

実施例 43 に類似する方法で、鈴木カップリング反応によって、実施例 98 および 99 を製造した。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (14 mg、0.012 mmol) の存在下、実施例 93 の標題の化合物である 3 - (5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - N - (1, 3, 4 - チア

50

ジアゾール - 2 - イル) プロパンアミド (5 0 m g、0 . 1 1 7 m m o l)、および 4 - (ジメチルカルバモイル) フェニルボロン酸 (4 9 m g、0 . 2 3 4 m m o l) の 2 M K_2CO_3 水溶液 (1 m L) および DMF (1 m L) から、1 : 1 ジアステレオマー混合物として粗生成物を得た。ジアステレオマー対を分取 H P L C によって分離して、実施例 9 8 の標題の化合物として速く溶離する異性体 A、および実施例 9 9 の標題の化合物として遅く溶離する異性体 B を得た。

実施例 9 8 (白色固形物、1 8 m g) : 1H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.96 (1 H, s) 7.67 (2 H, d, $J=8.31$ Hz) 7.40 (2 H, t, $J=7.30$ Hz) 7.34 (1 H, d, $J=3.78$ Hz) 7.19 - 7.28 (2 H, m) 7.15 (1 H, d, $J=10.07$ Hz) 7.10 (1 H, d, $J=3.78$ Hz) 6.82 - 6.90 (1 H, m) 4.49 (1 H, d, $J=11.33$ Hz) 3.48 - 3.61 (2 H, m) 3.32 - 3.38 (1 H, m) 3.03 (3 H, d, $J=25.68$ Hz) 1.32 (3 H, d, $J=6.80$ Hz) 1.12 - 1.27 (3 H, m). MS ESI (m/z) 509.3 [$(M+H)^+$]; HPLC Rt: 3.521分.

10

実施例 9 9 (白色固形物、1 6 m g) : 1H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.99 (1 H, s) 7.56 (2 H, d, $J=8.31$ Hz) 7.29 - 7.45 (3 H, m) 7.26 (1 H, d, $J=7.55$ Hz) 7.15 - 7.22 (2 H, m) 6.98 - 7.07 (1 H, m) 6.96 (1 H, d, $J=3.53$ Hz) 4.53 (1 H, d, $J=11.58$ Hz) 3.45 - 3.61 (2 H, m) 3.30 (m, 1H) 2.99 (3 H, d, $J=30.97$ Hz) 1.06 - 1.25 (6 H, m). MS ESI (m/z) 509.3 [$(M+H)^+$]; HPLC Rt: 3.566分.

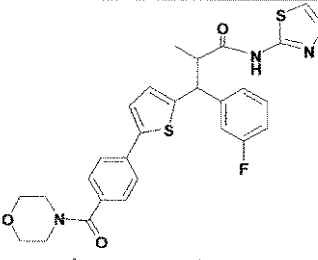
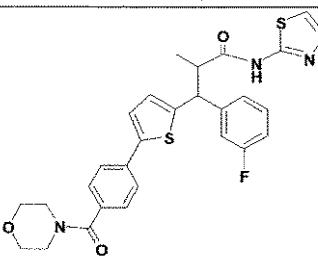
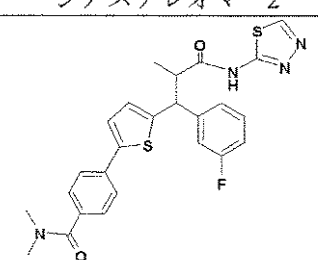
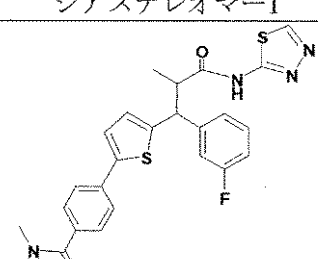
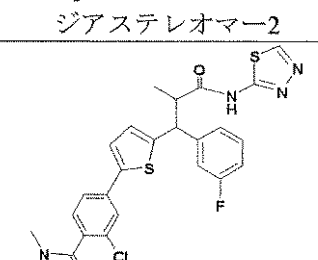
【 0 2 9 2 】

実施例 1 0 0 ~ 1 0 5

実施例 4 3 に類似する方法で、実施例 9 3 の化合物および対応のアリールボロン酸の鈴木カップリング反応によって、ジアステレオマー対として、カップリング生成物を得た。各ジアステレオマー対を分取 H P L C によって分離して、実施例 1 0 0 ~ 1 0 5 の標題の化合物を得た。(すべての化合物はラセミ体である)

20

【表 2 3 - 1】

実施例 番号	化合物名	構造	HPLC Rt: 分	MS [m/z (M+H)]
100	3-(3-フルオロフェニル)-2-メチル- 3-(5-(4-(4-モルホリニルカルボニ ル)フェニル)-2-チエニル)-N-1,3,4- チアジアゾール-2-イルプロパンア ミド	 ジアステレオマー1	537.2	3.353
101	3-(3-フルオロフェニル)-2-メチル- 3-(5-(4-(4-モルホリニルカルボニ ル)フェニル)-2-チエニル)-N-1,3,4- チアジアゾール-2-イルプロパンア ミド	 ジアステレオマー2	537.2	3.426
102	4-(5-(1-(3-フルオロフェニル)-2-メ チル-3-オキソ-3-(1,3,4-チアジアゾ ール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チ エニル)-N,N-ジメチルベンズアミ ド	 ジアステレオマー1	495.2	3.386
103	4-(5-(1-(3-フルオロフェニル)-2-メ チル-3-オキソ-3-(1,3,4-チアジアゾ ール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チ エニル)-N,N-ジメチルベンズアミ ド	 ジアステレオマー2	495.2	3.446
104	2-クロロ-4-(5-(1-(3-フルオロフェ ニル)-2-メチル-3-オキソ-3-(1,3,4- チアジアゾール-2-イルアミノ)プロ ピル)-2-チエニル)-N,N-ジメチル ベンズアミド	 ジアステレオマー1	529.2	3.523

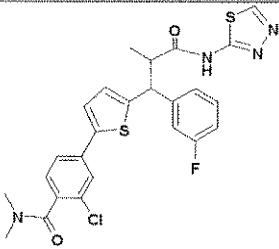
10

20

30

40

【表 2 3 - 2】

実施例 番号	化合物名	構造	HPLC Rt: 分	MS [m/z (M+H)]
105	2-クロロ-4-(5-(1-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)- <i>N,N</i> -ジメチルベンズアミド	 ジアステレオマー2	529.2	3.581

10

【0293】

実施例 106 および 107

以下の条件でキラル超臨界流体クロマトグラフィ (SFC) を用いて、実施例 98 の標題の化合物を、その対応のエナンチオマーに分割した。

【0294】

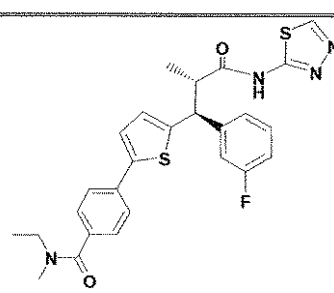
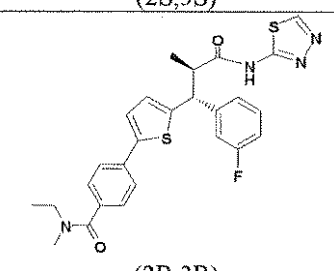
キラル - SFS 分取条件：カラム：キラルパック AS - H (3 × 25 cm、5 μm) ; BPR 圧力 100 パール；温度：35 ；移動相：CO₂ / MeOH (70 / 30) ；流速：70 mL / 分；UV 検出：308 nm。

20

【0295】

分析用 HPLC 条件：カラム：キラルパック AS (0.46 × 25 cm、10 μm) 移動相：CO₂ / MeOH (70 / 30)、温度：35、流速：2 mL / 分、検出：308 nm)。保持時間：(2S, 3S) - 異性体 (実施例 106)、13.55 分 (ee > 99.9%) ; (2R, 3R) - 異性体 (実施例 107)、16.65 分 (ee > 99.9%)。

【表 2 4】

実施例 番号	化合物名	構造	MS [m/z (M+H)]	HPLC Rt: 分
106	<i>N</i> -エチル-4-(5-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-1-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)- <i>N</i> -メチルベンズアミド	 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)	509.1	3.485
107	<i>N</i> -エチル-4-(5-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)- <i>N</i> -メチルベンズアミド	 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)	509	3.488

30

40

【0296】

あるいは、実施例 43 に類似する方法で、実施例 97 および 4 - (エチル (メチル) カルバモイル) フェニルボロン酸の鈴木カップリング反応によって、実施例 107 の標題の化合物を製造してもよい。

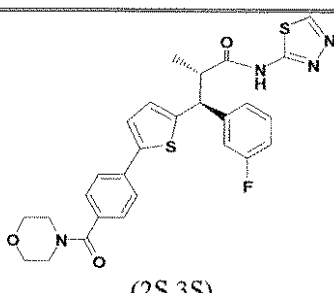
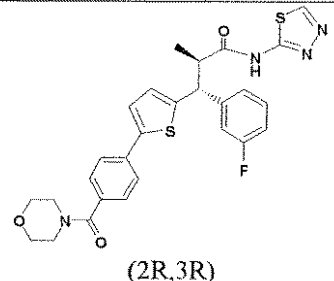
50

【 0 2 9 7 】

実施例 1 0 8 ~ 1 0 9

実施例 9 8 をキラル分離して実施例 1 0 6 および 1 0 7 を得る方法に類似する方法で、キラル超臨界流体クロマトグラフィ (S F C) を用いて、実施例 1 0 0 の標題の化合物を、対応のエナンチオマーに分割した。分析用 H P L C (カラム : キラルバック A S 、 C O ₂ / M e O H 7 0 : 3 0 、流速 : 2 m L / 分、検出 : 2 2 0 および 2 5 4 n M) 保持時間 : (2 S , 3 S) - エナンチオマー (実施例 1 0 8) 、 2 3 . 8 7 分 (e e > 9 9 . 9 %) ; (2 R , 3 R) - エナンチオマー (実施例 1 0 9) 、 2 9 . 3 1 分 (e e > 9 9 . 9 %) 。

【 表 2 5 】

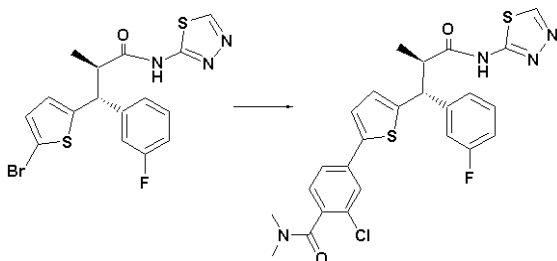
実施例 番号	化合物名	構造	MS [m/z (M+H)]	HPLC Rt: 分
108	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-3-(5-(4-(4-モルホリニルカルボニル)フェニル)-2-チエニル)- <i>N</i> -1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド		537	3.318
109	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-3-(5-(4-(4-モルホリニルカルボニル)フェニル)-2-チエニル)- <i>N</i> -1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド		537.1	3.308

【 0 2 9 8 】

実施例 1 1 0

2 - クロロ - 4 - (5 - ((1 R , 2 R) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 3 - オキソ - 3 - (1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イルアミノ) プロピル) - 2 - チエニル) - *N* , *N* - ジメチルベンズアミド

【 化 4 9 】



実施例 4 3 に類似する方法で、実施例 9 7 の標題の化合物である (2 R , 3 R) - 3 - (5 - プロモチオフェン - 2 - イル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - *N* - (1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) プロパンアミド (2 4 0 m g 、 0 . 5 6 3 m m o l) 、 および 3 - クロロ - 4 - (ジメチル - カルバモイル) フェニルボロン酸 (2 5 6 m g 、 1 . 1 2 6 m m o l) の鈴木カップリング反応によって、実施例 1 1 0 の標題の化合物 (1 4 7 m g 、 0 . 2 7 8 m m o l 、 収率 4 9 . 4 %) を得た。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.96 (1 H, s) 7.71 (1 H, d, J=1.51 Hz) 7.61 (1 H, dd, J=7.93, 1.64 Hz) 7.39 (1 H, d, J=3.78 Hz) 7.33 (1 H, d, J=8.06 Hz) 7.19 - 7.

28 (2 H, m) 7.15 (1 H, dd, J=10.07, 2.01 Hz) 7.11 (1 H, d, J=3.78 Hz) 6.83 - 6.89 (1 H, m) 4.51 (1 H, d, J=11.33 Hz) 3.48 - 3.57 (1 H, m) 3.11 (3 H, s) 2.91 (3 H, s) 1.32 (3 H, d, J=6.55 Hz). LC/MS (m/z) 529.11 (M+H)⁺; HPLC Rt: 3.448分.

【0299】

実施例 111 ~ 122

実施例 43 に類似する方法で、実施例 97 の標題の化合物、および対応のアリールボロン酸の鈴木カップリング反応によって、実施例 111 ~ 122 を製造した。(すべての化合物は、(2R, 3R) 立体配置を有する)

【表 26 - 1】

実施例 番号	化合物名	構造	MS [m/z (M+H)]	HPLC Rt: 分
111	(2R,3R)-3-(5-(3-クロロ-4-(4-ホルホルニルカルボニル)フェニル)-2-チエニル)-3-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド		571	3.448
112	2-フルオロ-4-(5-((1R,2R)-1-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)-N,N-ジメチルベンズアミド		513.1	3.400
113	(2R,3R)-3-(3-フルオロフェニル)-3-(5-(4-イソプロポキシフェニル)-2-チエニル)-2-メチル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド		482.1	4.065
114	(2R,3R)-3-(3-フルオロフェニル)-3-(5-(4-イソブチルフェニル)-2-チエニル)-2-メチル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド		480.1	4.370
115	(2R,3R)-3-(5-(3-クロロ-4-(1-ピロリジニルカルボニル)フェニル)-2-チエニル)-3-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド		555	3.646

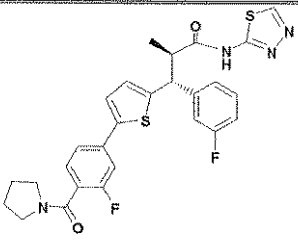
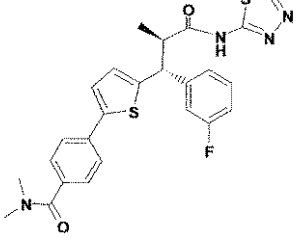
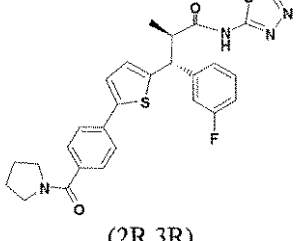
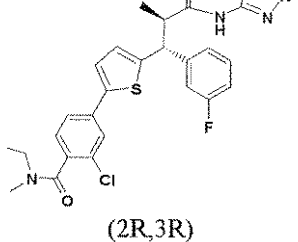
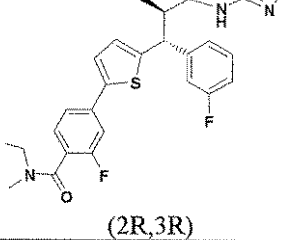
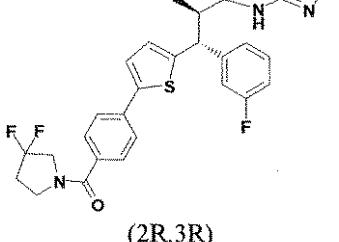
10

20

30

40

【表 26 - 2】

実施例 番号	化合物名	構造	MS [m/z (M+H)]	HPLC Rt: 分
116	(2R,3R)-3-(3-フルオロフェニル)-3-(5-(3-フルオロ-4-(1-ピロリジニルカルボニル)フェニル)-2-チエニル)-2-メチル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド	 (2R,3R)	539.1	3.570
117	4-(5-((1R,2R)-1-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)-N,N-ジメチルベンズアミド	 (2R,3R)	495	3.350
118	(2R,3R)-3-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-3-(5-(4-(1-ピロリジニルカルボニル)フェニル)-2-チエニル)-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド	 (2R,3R)	521.1	3.540
119	2-クロロ-N-エチル-4-(5-((1R,2R)-1-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)-N-メチルベンズアミド	 (2R,3R)	543.1	3.635
120	N-エチル-2-フルオロ-4-(5-((1R,2R)-1-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)-N-メチルベンズアミド	 (2R,3R)	527.1	3.535
121	(2R,3R)-3-(5-(4-((3,3-ジフルオロ-1-ピロリジニル)カルボニル)フェニル)-2-チエニル)-3-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド	 (2R,3R)	557.1	3.556

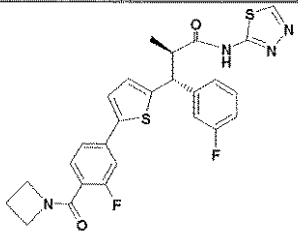
10

20

30

40

【表 2 6 - 3】

実施例 番号	化合物名	構造	MS [m/z (M+H)]	HPLC Rt: 分
122	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(5-(4-(1-アゼチジニルカルボニル)-3-フルオロフェニル)-2-チエニル)-3-(3-フルオロフェニル)-2-メチル- <i>N</i> -1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド	 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)	525.1	3.473

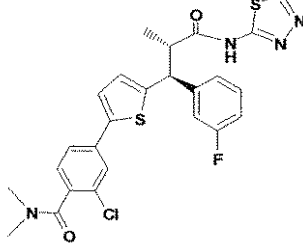
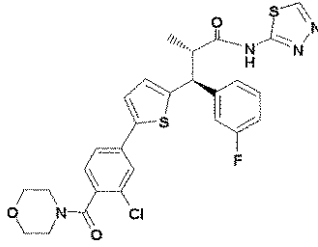
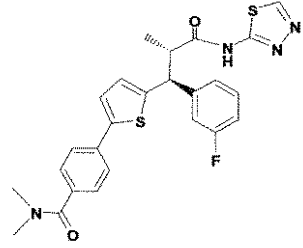
10

【 0 3 0 0】

実施例 1 2 3 ~ 1 2 5

実施例 4 3 に類似する方法で、実施例 9 4 の標題の化合物である (2*S*, 3*S*) - 3 - (5 - プロモチオフェン - 2 - イル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - *N* - (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) プロパンアミド、および対応のアリールボロン酸の鈴木カップリング反応によって、実施例 1 2 3 ~ 1 2 5 を製造した。(すべての化合物は、(2*S*, 3*S*) 立体配置を有する。)

【表 2 7】

実施例 番号	化合物名	構造	MS [m/z (M+H)]	HPLC Rt: 分
123	2-クロロ-4-(5-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-1-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)- <i>N,N</i> -ジメチルベンズアミド	 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)	529.1	3.488
124	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(5-(3-クロロ-4-(4-モルホリニルカルボニル)フェニル)-2-チエニル)-3-(3-フルオロフェニル)-2-メチル- <i>N</i> -1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド	 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)	571.1	3.473
125	4-(5-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-1-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)- <i>N,N</i> -ジメチルベンズアミド	 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)	495	3.360

20

30

40

【 0 3 0 1】

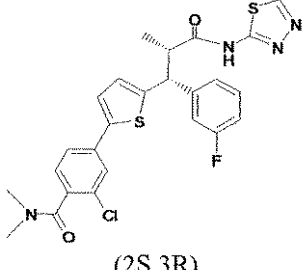
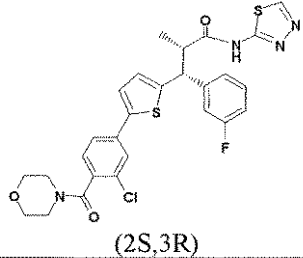
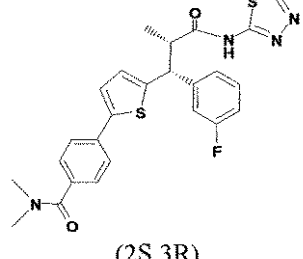
実施例 1 2 6 ~ 1 2 8

実施例 4 3 に類似する方法で、実施例 9 5 の標題の化合物である (2*S*, 3*R*) - 3 - (5 - プロモチオフェン - 2 - イル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - *N* - (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) プロパンアミド、および対応のアリールボ

50

ロン酸の鈴木カップリング反応によって、実施例 126 ~ 128 を製造した。(すべての化合物は、(2S, 3R) 立体配置を有する。)

【表 28】

実施例 番号	化合物名	構造	MS [m/z (M+H)]	HPLC Rt: 分
126	2-クロロ-4-(5-((1R,2S)-1-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)-N,N-ジメチルベンズアミド	 (2S,3R)	529	3.555
127	(2S,3R)-3-(5-(3-クロロ-4-(4-モルホリニルカルボニル)フェニル)-2-チエニル)-3-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド	 (2S,3R)	571	3.538
128	4-(5-((1R,2S)-1-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)-N,N-ジメチルベンズアミド	 (2S,3R)	495	3.411

10

20

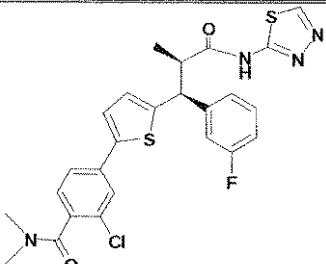
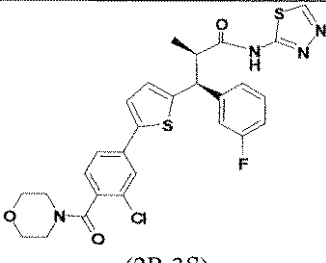
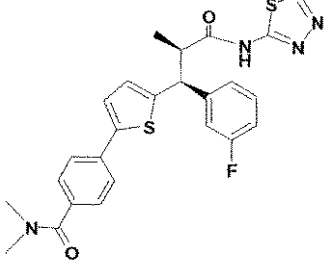
【0302】

実施例 129 ~ 131

実施例 43 に類似する方法で、実施例 96 の標題の化合物である (2R, 3S) - 3 - (5 - プロモチオフェン - 2 - イル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - N - (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) プロパンアミド、および対応のアリールボロン酸の鈴木カップリング反応によって、実施例 129 ~ 131 を製造した。(すべての化合物は、(2R, 3S) 立体配置を有する。)

30

【表 29】

実施例 番号	化合物名	構造	MS [m/z (M+H)]	HPLC Rt: 分
129	2-クロロ-4-(5-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)- <i>N,N</i> -ジメチルベンズアミド	 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)	529	3.548
130	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(5-(3-クロロ-4-(4-モルホリニルカルボニル)フェニル)-2-チエニル)-3-(3-フルオロフェニル)-2-メチル- <i>N</i> -1,3,4-チアジアゾール-2-イルプロパンアミド	 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)	571	3.543
131	4-(5-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)- <i>N,N</i> -ジメチルベンズアミド	 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)	495	3.421

10

20

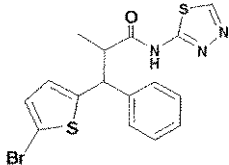
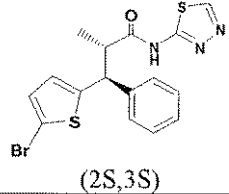
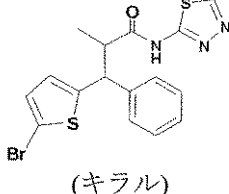
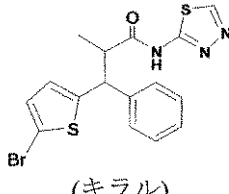
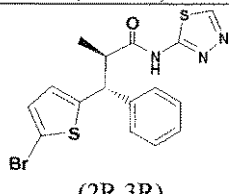
【0303】

実施例 132 ~ 136

実施例 1 に類似する方法で、製造 (8b)、(10a)、(10b)、(10c) および (10d) の酸を、それぞれ 1, 3, 4-チアジアゾール-2-アミンとアミド化反応させることによって、実施例 132 ~ 136 を製造した。実施例 133 ~ 136 は、光学的に純粋である。実施例 133 および 138 の絶対立体化学を決定し、表中に示す。実施例 132 は、1 : 1 ジアステレオマー混合物である。

30

【表 3 0】

実施例 番号	化合物名	構造	MS [m/z (M+H)]	HPLC Rt: 分
132	3-(5-ブロモ-2-チエニル)-2-メチル-3-フェニル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イル プロパンアミド		408, 410	3.596
133	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(5-ブロモ-2-チエニル)-2-メチル-3-フェニル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イル プロパンアミド		407.9, 409.9	3.570
134	3-(5-ブロモ-2-チエニル)-2-メチル-3-フェニル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イル プロパンアミド		407.9, 409.9	3.545
135	3-(5-ブロモ-2-チエニル)-2-メチル-3-フェニル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イル プロパンアミド		407.9, 409.9	3.548
136	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(5-ブロモ-2-チエニル)-2-メチル-3-フェニル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イル プロパンアミド		408, 409.9	3.565

10

20

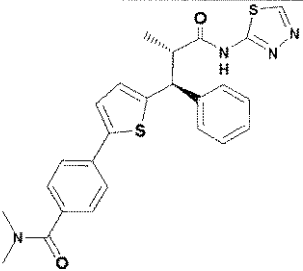
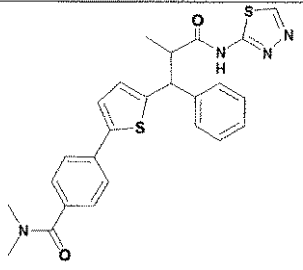
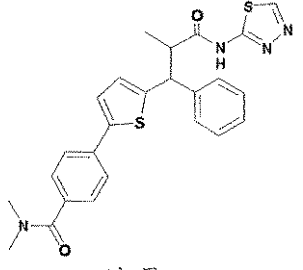
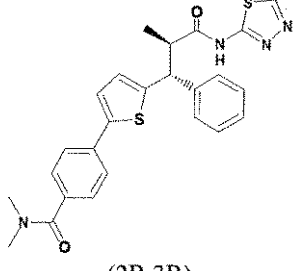
30

【 0 3 0 4 】

実施例 1 3 7 ~ 1 4 0

実施例 4 3 に類似する方法で、実施例 1 3 3、1 3 4、1 3 5 および 1 3 6 を、4 - (ジメチルカルバモイル) フェニルボロン酸と鈴木カップリング反応させることによって、実施例 1 3 7 ~ 1 4 0 を製造した。すべての化合物は、光学的に純粋である。実施例 1 3 7 および 1 4 0 の絶対立体化学を決定し、表中に示す。

【表 3 1】

実施例 番号	化合物名	構造	MS [m/z (M+H)]	HPLC Rt: 分
137	<i>N,N</i> -ジメチル-4-(5-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-メチル-3-オキソ-1-フェニル-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)ベンズアミド	 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)	477.2	3.311
138	<i>N,N</i> -ジメチル-4-(5-(2-メチル-3-オキソ-1-フェニル-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)ベンズアミド	 (キラル)	477.1	3.366
139	<i>N,N</i> -ジメチル-4-(5-(2-メチル-3-オキソ-1-フェニル-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)ベンズアミド	 (キラル)	477.1	3.371
140	<i>N,N</i> -ジメチル-4-(5-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-メチル-3-オキソ-1-フェニル-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)ベンズアミド	 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)	477.1	3.296

10

20

30

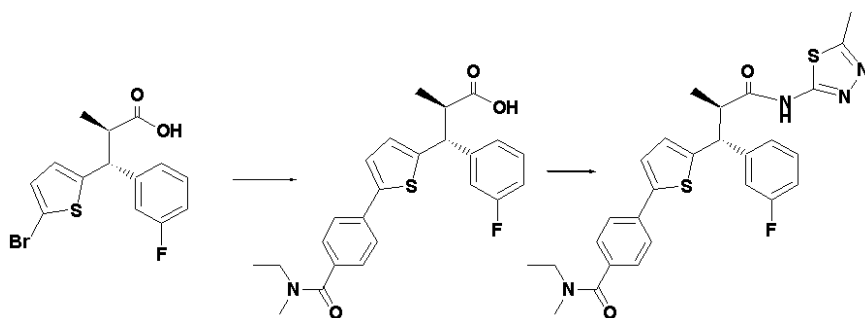
【0305】

実施例 141

N - エチル - 4 - (5 - ((1 R , 2 R) - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - メチル
 - 3 - ((5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソ
 プロピル) - 2 - チエニル) - N - メチルベンズアミド

40

【化 5 0】



10

ステップ 1

シンチレーションバイアルに、実施例 97 の標題の化合物である (2R, 3R) - 3 - (5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン酸 (200 mg、0.583 mmol)、4 - (エチル(メチル)カルバモイル)フェニルボロン酸 (241 mg、1.165 mmol) および 2 M K_2CO_3 (1.165 mL、2.331 mmol) の DMF 水溶液 (4 mL) を入れた。溶液を窒素で 15 分間脱気した。この溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (67.3 mg、0.058 mmol) を加えた。反応混合物をさらに 5 分間脱気し、次いで密封し、加熱ブロック(オプティケム デジタルホットプレートスターラー)中、20 分間 100 ° で加熱した。反応混合物を NaOH 溶液 (1 N) および DCM に溶解した。水層を、濃 HCl を用いて pH 3 ~ 4 に調整した。該酸性水溶液を、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機相を合わせて、洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、濃縮して、ゴム質として、(2R, 3R) - 3 - (5 - (4 - (エチル(メチル)カルバモイル)フェニル)チオフェン - 2 - イル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン酸 (120 mg) を得た。

20

LC/MS (m/z) 426.16 [(M+H)⁺]; HPLC Rt: 3.475 分。

【0306】

ステップ 2

ステップ 1 からの化合物である (2R, 3R) - 3 - (5 - (4 - (エチル(メチル)カルバモイル)フェニル)チオフェン - 2 - イル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン酸 (30 mg、0.071 mmol) のアセトニトリル溶液 (1 mL) に、HOBt (21.59 mg、0.141 mmol) および EDC (27.0 mg、0.141 mmol) を加えた。反応液を室温で 5 分間攪拌した。この溶液に、5 - メチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - アミン (24.36 mg、0.212 mmol) を加え、続いてヒューニツヒ塩基 (0.043 mL、0.247 mmol) を加えた。反応液を 75 ° で 18 時間攪拌した。反応液を濾過し、減圧濃縮した。粗生成物を、分取 HPLC [C18; Luna 5 ミクロン; 21 x 100 mm; 20 mL / 分; 波長 220; 60 ~ 100 % 溶媒 B (水 / MeOH / TFA 10 : 90 : 0.1) のグラジエントを 12 分行き、3 分保持。生成物は、保持時間 = 10.379 分で溶離した] を用いて精製して、白色固形物として、実施例 141 の標題の化合物 (14 mg、収率 37.6 %) を得た。

30

40

¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 7.67 (2 H, d, J=8.56 Hz) 7.41 (2 H, t, J=8.06 Hz) 7.34 (1 H, d, J=3.53 Hz) 7.17 - 7.29 (2 H, m) 7.11 - 7.17 (1 H, m) 7.09 (1 H, d, J=3.78 Hz) 6.82 - 6.92 (1 H, m) 4.47 (1 H, d, J=11.33 Hz) 3.52 - 3.63 (1 H, m) 3.44 - 3.52 (1 H, m) 3.34 (1 H, d, J=9.06 Hz) 3.03 (3 H, d, J=24.93 Hz) 2.60 (3 H, s) 1.30 (3 H, d, J=6.80 Hz) 1.11 - 1.26 (3 H, m). MS ESI (m/z) 523.2 [(M+H)⁺]; HPLC Rt: 3.625 分。

【0307】

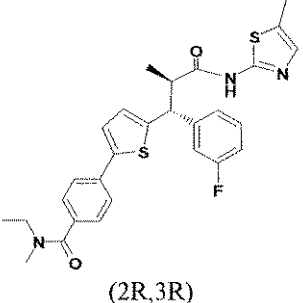
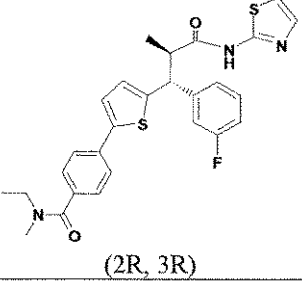
実施例 142 および 143

実施例 1 に類似する方法で、実施例 141 - ステップ 1 からの酸を、それぞれ 5 - メチ

50

ルチアゾール - 2 - アミンおよびチアゾール - 2 - アミンとアミド化反応させることによって、実施例 142 ~ 143 を製造した。

【表 3 2】

実施例 番号	化合物名	構造	MS [m/z (M+H)]	HPLC Rt: 分
142	N-エチル-4-(5-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-3-((5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-2-チエニル)-N-メチルベンズアミド	 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)	522.2	3.760
143	N-エチル-4-(5-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソ-3-(1,3-チアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)-N-メチルベンズアミド	 (2 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)	508.2	3.610

10

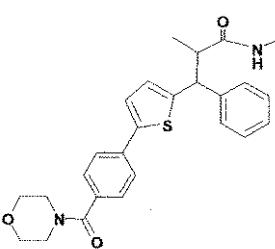
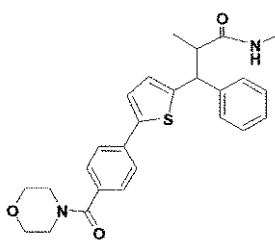
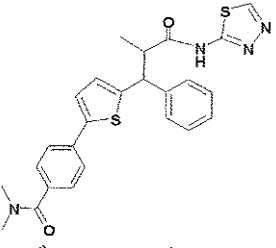
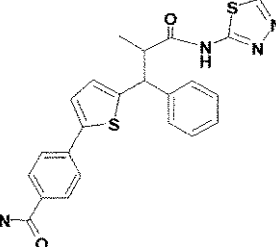
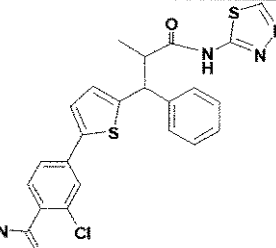
20

【 0 3 0 8 】

実施例 144 ~ 151

実施例 43 に類似する方法で、実施例 132 の標題の化合物および対応のアリールボロン酸の鈴木カップリング反応によって、ジアステレオマー対として、カップリング生成物を得た。各ジアステレオマー対を分取 HPLC によって分離して、実施例 144 ~ 151 の標題の化合物を得た。(すべての化合物はラセミ体である。)

【表 3 3 - 1】

実施例 番号	化合物名	構造	MS [m/z (M+H)]	HPLC Rt: 分
144	2-メチル-3-(5-(4-(4-モルホリニル カルボニル)フェニル)-2-チエニ ル)-3-フェニル-N-1,3,4-チアジア ゾール-2-イルプロパンアミド		519.2	3.663
145	2-メチル-3-(5-(4-(4-モルホリニル カルボニル)フェニル)-2-チエニ ル)-3-フェニル-N-1,3,4-チアジア ゾール-2-イルプロパンアミド		519.2	3.381
146	N,N-ジメチル-4-(5-(2-メチル-3-オ キシ-1-フェニル-3-(1,3,4-チアジ アゾール-2-イルアミノ)プロピ ル)-2-チエニル)ベンズアミド		477.1	3.326
147	N,N-ジメチル-4-(5-(2-メチル-3-オ キシ-1-フェニル-3-(1,3,4-チアジ アゾール-2-イルアミノ)プロピ ル)-2-チエニル)ベンズアミド		477.1	3.413
148	2-クロロ-N,N-ジメチル-4-(5-(2-メ チル-3-オキシ-1-フェニル-3- (1,3,4-チアジアゾール-2-イルア ミノ)プロピル)-2-チエニル)ベン ズアミド		511	3.478

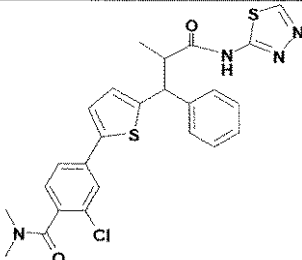
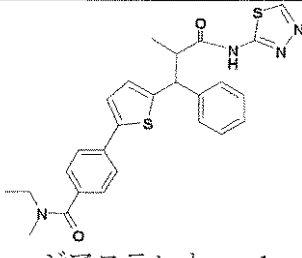
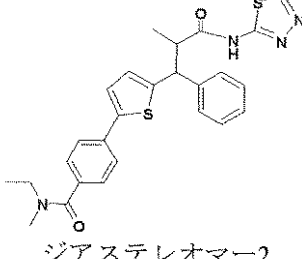
10

20

30

40

【表 3 3 - 2】

実施例 番号	化合物名	構造	MS [m/z (M+H)]	HPLC Rt: 分
149	2-クロロ-N,N-ジメチル-4-(5-(2-メチル-3-オキソ-1-フェニル-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)ベンズアミド		511	3.556
150	N-エチル-N-メチル-4-(5-(2-メチル-3-オキソ-1-フェニル-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)ベンズアミド		491.1	3.456
151	N-エチル-N-メチル-4-(5-(2-メチル-3-オキソ-1-フェニル-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)プロピル)-2-チエニル)ベンズアミド		491.1	3.528

10

20

【0309】

実施例 152 ~ 155

実施例 98 をキラル分離して実施例 106 および 107 を得る方法に類似する方法で、キラル超臨界流体クロマトグラフィ (SFC) を用いて、以下の実施例の標題の化合物を、対応のエナンチオマーに分割した。

30

【0310】

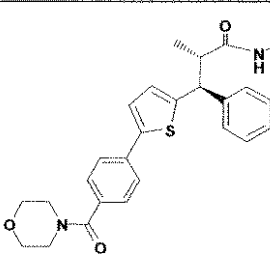
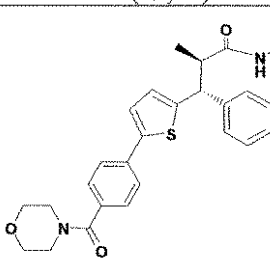
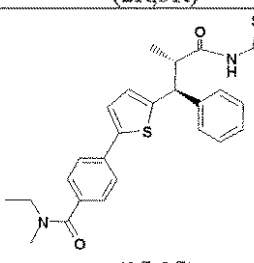
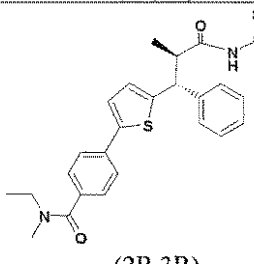
実施例 144 を、実施例 152 および 153 に分割した。分析用 HPLC (カラム: キラルパック AD、CO₂/EtOH 65:35、流速: 2 mL/分、検出: 305 nM) 保持時間: (2S, 3S) - エナンチオマー (実施例 152)、14.19 分 (ee > 99.9%); (2R, 3R) - エナンチオマー (実施例 153)、16.17 分 (ee > 98%)。

【0311】

実施例 150 を、実施例 154 および 155 に分割した。分析用 HPLC (カラム: キラルパック AS、CO₂/MeOH 70:30、流速: 2 mL/分、検出: 300 nM) 保持時間: (2S, 3S) - エナンチオマー (実施例 154)、14.32 分 (ee > 99.9%); (2R, 3R) - エナンチオマー (実施例 155)、22.07 分 (ee > 99.9%)。

40

【表 3 4】

実施例 番号	化合物名	構造	MS [m/z (M+H)]	HPLC Rt: 分
152	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-メチル-3-(5-(4-(4-モル ホリニルカルボニル)フェニル)- 2-チエニル)-3-フェニル- <i>N</i> -1,3,4- チアジアゾール-2-イルプロパン アミド	 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)	519	3.245
153	<i>N</i> -エチル- <i>N</i> -メチル-4-(5- ((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-メチル-3-オキソ-1-フ エニル-3-(1,3,4-チアジアゾール- 2-イルアミノ)プロピル)-2-チエ ニル)ベンズアミド	 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)	519.1	3.250
154	<i>N</i> -エチル- <i>N</i> -メチル-4-(5- ((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-メチル-3-オキソ-1-フ エニル-3-(1,3,4-チアジアゾール- 2-イルアミノ)プロピル)-2-チエ ニル)ベンズアミド	 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)	491.1	3.445
155	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-メチル-3-(5-(4-(4-モル ホリニルカルボニル)フェニル)- 2-チエニル)-3-フェニル- <i>N</i> -1,3,4- チアジアゾール-2-イルプロパン アミド	 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)	491.1	3.443

10

20

30

【0312】

生物活性データ

AP-1 EC₅₀が1 μM未満である実施例1～155のAP-1活性が与えられる。それに伴い、AP-1最大阻害値もまた与えられる。AP-1 EC₅₀が1 μMを超え、および/または最大阻害が20%未満である場合、グルココルチコイド受容体(GR)の結合親和性(K_i)が与えられる。

40

【0313】

以下に与えられるデータは、下表に記載し、上記のアッセイの節で本明細書に記載したアッセイを用いて得た。

【表 3 5 - 1】

実施例 番号	GR (Ki, nM) (GR 結合ア ッセイ(I) ^a)	GR (%RBA* @ 10 μ M) (GR 結合アッセイ(II) ^b)	AP-1 EC ₅₀ , nM (細胞転写抑制ア ッセイ)	AP-1 最大%阻害 (細胞転写抑制ア ッセイ)
1		6.40		
2		10.10		
3	3.66			
4	6.97			
5			18.70	89.86
6		501.50		
7		160.70		
8				
9	24.55	49.70		
10			699.60	39.98
11		7.40		
12		6.10		
13			245.20	42.20
14			62.91	46.02
15		14.70		
16		90.40		
17		112.20		
18		37.20		
19	2.93			
20		152.00		
21			40.45	23.95
22		477.30		
23			142.20	29.42
24		16.30		
25		73.40		
26			316.10	41.43
27		52.80		
28		186.70		
29	7.69			
30			48.99	39.36
31			21.53	46.75
32			73.92	43.12
33			24.02	37.67
34				
35	5.75			
36	1.46			
37	53.49			
38			8.43	23.10
39			18.81	44.23
40			5.36	37.26
41			6.50	65.52
42			11.63	42.89
43			10.69	38.40
44	0.89			
45			5.88	51.02
46	11.71			
47			3.71	39.94
48	17.35			

10

20

30

40

【表 3 5 - 2】

実施例 番号	GR (Ki, nM) (GR 結合ア ッセイ(I) ^a)	GR (%RBA* @ 10 μ M) (GR 結合アッセイ(II) ^b)	AP-1 EC ₅₀ , nM (細胞転写抑制ア ッセイ)	AP-1 最大%阻害 (細胞転写抑制アッ セイ)
49	3.58			
50			13.20	39.62
51	79.65			
52			12.07	38.47
53	151.80			
54			9.45	62.42
55	36.76			
56	1.21			
57	2.39			
58	29.24			
59	66.95			
60	160.50			
61	100.60			
62	87.59			
63	565.20			
64			3.04	53.84
65			7.00	49.65
66			5.16	50.37
67			12.84	51.23
68			7.31	49.38
69	1.03			
70			833.30	22.97
71	1.51			
72	29.84			
73	6.13			
74	2.24			
75	1.52			
76	27.03			
77	4.19			
78	24.47			
79			30.34	42.56
80			34.73	33.59
81	4.32			
82	2.66			
83			16.65	32.70
84	5.06			
85	2.74			
86			53.94	36.20
87			8.49	41.07
88			15.70	43.56
89			2.41	36.74
90			20.57	32.70
91	4.59			
92	1.14			
93	2.79			
94	4.11			
95	0.76			
96			71.09	27.36
97	1.96			
98			15.76	55.31

10

20

30

40

【表 3 5 - 3】

実施例 番号	GR (Ki, nM) (GR 結合ア ッセイ(I) ^a)	GR (%RBA* @ 10 μ M) (GR 結合アッセイ(II) ^b)	AP-1 EC ₅₀ , nM (細胞転写抑制ア ッセイ)	AP-1 最大%阻害 (細胞転写抑制アッ セイ)
99			279.00	49.36
100			8.80	50.60
101			575.90	51.00
102			10.64	52.60
103			879.30	49.86
104			38.68	49.53
105			446.40	48.50
106	2.44			
107			15.88	52.51
108	5.39			
109			8.39	57.47
110			24.61	47.00
111			21.21	53.26
112			18.46	53.98
113			17.88	37.84
114			45.45	36.56
115			31.00	39.12
116			67.66	40.77
117			14.37	56.55
118			61.60	55.28
119			22.71	47.56
120			22.92	42.90
121			66.84	28.67
122	1.91			
123	7.16			
124	7.27			
125	5.71			
126	220.00			
127	148.30			
128	277.30			
129	157.70			
130	160.30			
131	235.80			
132	3.20			
133	4.85			
134	1.06			
135	1.25			
136	1.98			
137	4.73			
138	360.40			
139	258.60			
140			15.19	54.06
141			62.20	45.96
142	3.20			
143			16.86	63.62
144			5.98	49.49
145			64.61	25.24
146			14.58	59.12
147			167.70	48.44
148			24.62	51.50

10

20

30

40

【表 3 5 - 4】

実施例 番号	GR (Ki, nM) (GR 結合ア ッセイ (I) ^a)	GR (%RBA* @ 10 μ M) (GR 結合アッセイ (II) ^b)	AP-1 EC ₅₀ , nM (細胞転写抑制ア ッセイ)	AP-1 最大%阻害 (細胞転写抑制アッ セイ)
149			216.50	54.20
150			17.51	57.18
151			203.30	48.08
152	4.85			
153			11.96	63.60
154	2.15			
155			8.27	61.47

10

* % R B A = % デキサメタゾンへの相対的結合親和性

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/083090

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D417/12 C07D417/14 A61K31/433 A61P29/00		
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) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/072732 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; DUAN JINGWU [US]; SHEPPECK JAMES [US]; J) 11 August 2005 (2005-08-11) the whole document	1-14
E	WO 2008/057862 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; YANG BINGWEI VERA [US]; DOWEYKO LIDIA M) 15 May 2008 (2008-05-15) the whole document	1-14
X	SANDRA E. CHILLOUS ET AL: "A nonresolutive approach to the preparation of configurationally pure difunctional molecules" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 47, no. 27, 1982, pages 5418-5420, XP002500769 compounds 17,18	1
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "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
22 October 2008		11/11/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Ladenburger, Claude

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/083090

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/103957 A (BIOCON LTD [IN]; MATHEW JOY [IN]; PUTHIAPARAMPIL TOM THOMAS [IN]; SRID) 2 December 2004 (2004-12-02) claim 1; examples 5,6	1
X	PAUL PASTOUR: "Influence des bases secondaires sur les condensations des aldéhydes avec les produits à méthylène actif: cas particulier de l'acétylacétanilide" BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ CHIMIQUE DE FRANCE, 1955, pages 297-298, XP009107596 compound III	1
X	WO 2005/037196 A (CYTOVIA INC [US]; CAI SUI XIONG [US]; PERVIN AZRA [US]; KASIBHATLA SHA) 28 April 2005 (2005-04-28) examples 19,72,86	1
P,X	WO 2007/073503 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; DUAN JINGWU [US]; JIANG BIN [US]) 28 June 2007 (2007-06-28) page 3, paragraph 13; claims; examples . 227,231-237	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/083090

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005072732 A	11-08-2005	EP 1708701 A1 US 2005182082 A1	11-10-2006 18-08-2005
WO 2008057862 A	15-05-2008	NONE	
WO 2004103957 A	02-12-2004	AU 2003238680 A1	13-12-2004
WO 2005037196 A	28-04-2005	NONE	
WO 2007073503 A	28-06-2007	EP 1973890 A2 US 2007185056 A1	01-10-2008 09-08-2007

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 5/44 (2006.01)	A 6 1 P 5/44	
A 6 1 P 5/46 (2006.01)	A 6 1 P 5/46	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 5/00 (2006.01)	A 6 1 P 5/00	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 5/14 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 5/14	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 17/14 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 3/14 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 7/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 7/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/14	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 7/04	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 11/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
	A 6 1 P 35/02	
	A 6 1 P 11/08	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, 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, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100150500

弁理士 森本 靖

(74)代理人 100156111

弁理士 山中 伸一郎

(72)発明者 ビンウェイ・ペラ・ヤン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 リディア・エム・ドウェイコ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB06 BB09 CC62 CC67 CC75 CC92 DD02
DD11 DD62 DD67 EE01
4C084 AA19 MA02 NA14 ZA15 ZA33 ZA34 ZA36 ZA45 ZA51 ZA53
ZA55 ZA59 ZA61 ZA66 ZA75 ZA81 ZA89 ZA92 ZA94 ZA96
ZB07 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZB27 ZC06 ZC08 ZC21
ZC41 ZC42
4C086 AA01 AA02 AA03 BC82 BC85 GA02 GA04 GA07 GA08 GA10
GA12 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA15 ZA33 ZA34 ZA36 ZA45
ZA51 ZA53 ZA55 ZA59 ZA61 ZA66 ZA75 ZA81 ZA89 ZA92
ZA94 ZA96 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZB27 ZC06
ZC08 ZC21 ZC41 ZC42

【要約の続き】

Mは、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロ、およびヘテロアリールから選択され；

Zは、アルキル、 CF_3 、OH、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8$
 R_9 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{C}(\text{NCN})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_8$ 、および $-\text{SO}_2\text{NR}_8\text{R}_9$ から選
択される]

の構造を有する新規非ステロイド化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、もしくは医
薬的に許容される塩が提供される。前記の化合物を用いた医薬組成物、組合せ医薬、並びに代謝および炎症性もしく
は免疫関連疾患もしくは障害の治療方法もまた提供される。