

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-503421

(P2007-503421A)

(43) 公表日 平成19年2月22日(2007.2.22)

| | | |
|-------------------------------------|----------------------|-------------|
| (51) Int. Cl. | F I | テーマコード (参考) |
| C O 7 D 209/42 (2006.01) | C O 7 D 209/42 C S P | 4 C O 8 6 |
| A 6 1 K 31/404 (2006.01) | A 6 1 K 31/404 | 4 C 2 O 4 |
| A 6 1 P 3/04 (2006.01) | A 6 1 P 3/04 | |
| A 6 1 P 3/08 (2006.01) | A 6 1 P 3/08 | |
| A 6 1 P 3/10 (2006.01) | A 6 1 P 3/10 | |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 63 頁) 最終頁に続く | | |

(21) 出願番号 特願2006-524409 (P2006-524409)
 (86) (22) 出願日 平成16年8月18日 (2004.8.18)
 (85) 翻訳文提出日 平成18年4月17日 (2006.4.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2004/003552
 (87) 国際公開番号 W02005/019172
 (87) 国際公開日 平成17年3月3日 (2005.3.3)
 (31) 優先権主張番号 0319690.4
 (32) 優先日 平成15年8月22日 (2003.8.22)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

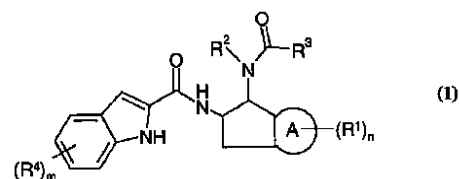
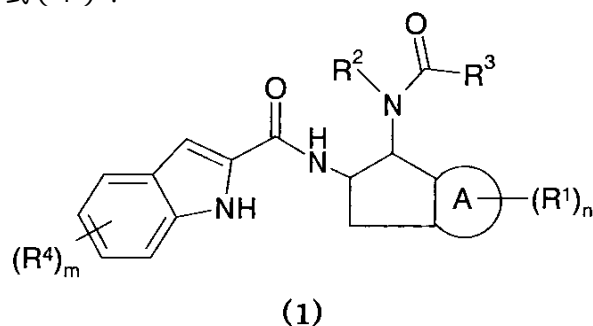
(71) 出願人 300022641
 アストラゼネカ アクチボラグ
 スウェーデン国 1 5 1 8 5 セーデル
 テルイエ (無番地)
 (74) 代理人 100089705
 弁理士 社本 一夫
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰
 (74) 代理人 100080137
 弁理士 千葉 昭男
 (74) 代理人 100096013
 弁理士 富田 博行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 化学化合物

(57) 【要約】

式 (1) :



{ 式中、たとえば、 R^4 はハロまたは(1-4C)アルキルであり ;

A はフェニレンまたはヘテロアリーレンであり ;

n は 0、1 または 2 であり ;

m は 0、1 または 2 であり ;

R^1 はハロ、シアノまたはカルボキシであり ;

R^2 はたとえばメチルであり ;

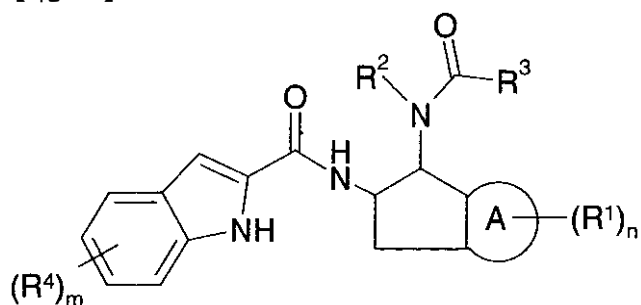
R^3 はたとえば、ハロ(1-4C)アルキル、ジハロ(1-4C)ア

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (1) :

【化 1】



(1)

10

{ 式中、Aはフェニレンまたはヘテロアリーレンであり；

nは0、1または2であり；

mは0、1または2であり；

R¹は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、N-(1-4C)アルキルカルバモイル、N,N-((1-4C)アルキル)₂カルバモイル、スルファモイル、N-(1-4C)アルキルスルファモイル、N,N-((1-4C)アルキル)₂スルファモイル、-S(O)_b(1-4C)アルキル (ここでbは0、1または2である)、-OS(O)₂(1-4C)アルキル、(1-4C)アルキル、(2-4C)アルケニル、(2-4C)アルキニル、(1-4C)アルコキシ、(1-4C)アルカノイル、(1-4C)アルカノイルオキシ、ヒドロキシ(1-4C)アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ及び-NHSO₂(1-4C)アルキルから独立して選択されるか；または

20

nが2であるとき、この二つのR¹基は、これらが結合しているAの炭素原子と一緒にあって、0、S及びNから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を場合により含む、1または2個のメチル基によって場合により置換されている、4～7員の飽和環を形成することができる；

R²とR³の一方は、R_{Na}から選択され、他方はR_{Nb}から選択され；

30

R_{Na}: (1-3C)アルキル、ハロ(1-3C)アルキル、ジハロ(1-3)アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ(1-3C)アルキル、ジヒドロキシ(2-3C)アルキル、シアノ(1-3C)アルキル(場合によりアルキル上でヒドロキシにより置換される)、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、メトキシメトキシメチル、ジメトキシエチル、(ヒドロキシ)(メトキシ)エチル、5-及び6-員のアセタール並びにそのモノ-及びジメチル誘導体、(アミノ)(ヒドロキシ)(2-3C)アルキル、(アミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-3C)アルキル、(メチルアミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-3C)アルキル、(ジメチルアミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-3C)アルキル、(メチルカルボニルアミノ)(ヒドロキシ)(2-3C)アルキル、(メチルS(0)_p-)(ヒドロキシ)(2-3C)アルキル(ここでpは0、1または2である)；

R_{Nb}: (1-4C)アルキル、ハロ(1-4C)アルキル、ジハロ(1-4C)アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ(1-4C)アルキル、ジヒドロキシ(2-4C)アルキル、トリヒドロキシ(3-4C)アルキル、シアノ(1-4C)アルキル(場合によりアルキル上でヒドロキシにより置換される)、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、ジ[(1-4C)アルコキシ](2-4C)アルキル、(ヒドロキシ)[(1-4C)アルコキシ](2-4C)アルキル、5-及び6-員のアセタール並びにそのモノ-及びジメチル誘導体、(アミノ)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、(アミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、((1-4C)アルキルアミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、(ジ(1-4C)アルキルアミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、((1-4C)アルキルカルボニルアミノ)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、((1-4C)アルキルS(0)_p-)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル(ここでpは0、1または2である)；

50

ここで $R_N A$ 及び $R_N B$ 中の基の中のアルキルまたはアルコキシ基は、場合により、利用可能な炭素上でヒドロキシ基により置換されていてもよく(但し、前記炭素原子はヘテロ原子によって結合された基によって既に置換されていない)；

但し、 R^2 が(1-3C)アルキルまたは(1-4C)アルキルであるとき、 R^3 は(1-4C)アルキルでも(1-3C)アルキルでもなく；

R^4 は独立して、ハロ、ニトロ、ヒドロキシ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、カルボキシ、カルバモイル、(1-4C)アルキル、(2-4C)アルケニル、(2-4C)アルキニル、(1-4C)アルコキシ及び(1-4C)アルカノイルから選択される}の化合物またはその薬学的に許容可能な塩若しくはプロドラッグ。

【請求項2】

10

R^2 が $R_N a$ から選択され、 R^3 が $R_N b$ から選択され、ここで $R_N a$ 及び $R_N b$ は請求項1に定義の通りである、請求項1に記載の式(1)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩若しくはプロドラッグ。

【請求項3】

Aがフェニレンである、請求項1または2に記載の式(1)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩若しくはプロドラッグ。

【請求項4】

nは0である、請求項1、2または3に記載の式(1)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩若しくはプロドラッグ。

【請求項5】

20

mは0または1である、請求項1～4のいずれか1項に記載の式(1)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩若しくはプロドラッグ。

【請求項6】

R^4 はメチル、クロロまたはフルオロである、請求項1～5のいずれか1項に記載の式(1)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩若しくはプロドラッグ。

【請求項7】

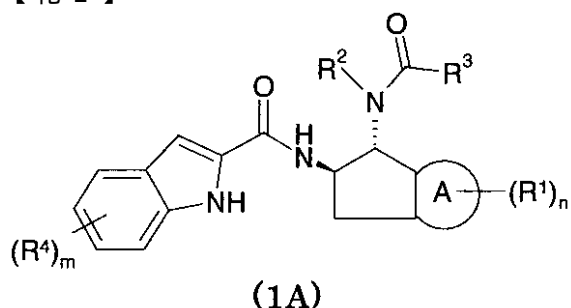
$R_N a$ は、(1-4C)アルキル、ヒドロキシ(1-4C)アルキル、及び(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキルから選択される、請求項1～6のいずれか1項に記載の式(1)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩若しくはプロドラッグ。

【請求項8】

30

式(1A)：

【化2】



40

{ 式中、 $R^1 \sim R^4$ 、m及びnは請求項1～7のいずれか1項に定義の通りである } の化合物である、請求項1～7のいずれか1項に定義の式(1)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩若しくはプロドラッグ。

【請求項9】

プロドラッグがin-vivo加水分解可能なエステルである、請求項1～8のいずれか1項に定義の式(1)の化合物のプロドラッグ。

【請求項10】

請求項1に定義の式(1)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩若しくはin-vivo加水分解可能なエステルと薬学的に許容可能な希釈剤若しくはキャリアとを組み合わせる、医薬組成物。

50

【請求項 1 1】

ヒトなどの温血動物の治療による処置方法で使用するための、請求項 1 に定義の式 (1) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩若しくはin-vivo加水分解可能なエステル。

【請求項 1 2】

薬剤として使用するための、請求項 1 に記載の式 (1) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩若しくはin-vivo加水分解可能なエステル。

【請求項 1 3】

ヒトなどの温血動物における 2 型糖尿病、インスリン抵抗性、シンドローム X、高インスリン血症、高グルカゴン血症(hyperglucagonaemia)、心虚血または肥満の処置で薬剤として使用するための、請求項 1 に定義の式 (1) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩若しくはin-vivo加水分解可能なエステル。

10

【請求項 1 4】

ヒトなどの温血動物における 2 型糖尿病、インスリン抵抗性、シンドローム X、高インスリン血症、高グルカゴン血症、心虚血または肥満の処置で使用するための薬剤の製造における、請求項 1 に定義の式 (1) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩若しくはin-vivo加水分解可能なエステルの使用。

【請求項 1 5】

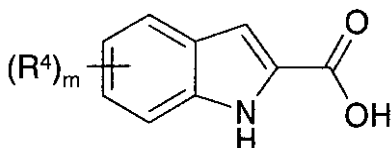
ヒトなどの温血動物における 2 型糖尿病の処置で使用するための薬剤の製造における、請求項 1 に定義の式 (1) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩若しくはin-vivo加水分解可能なエステルの使用。

20

【請求項 1 6】

請求項 1 に定義の式 (1) の化合物の製造方法であって、式 (2) :

【化 3】

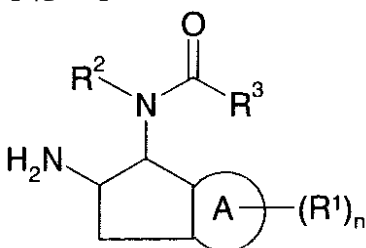


(2)

の酸またはその活性化誘導体と、式 (3) :

30

【化 4】



(3)

のアミンとを反応させ、その後必要により :

40

i) 式 (1) の化合物を式 (1) の別の化合物に転換し ;

ii) 保護基を除去し ;

iii) 薬学的に許容可能な塩またはin-vivo加水分解可能なエステルを形成する、各段階を含む前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、複素環アミド誘導体、その薬学的に許容可能な塩及びin-vivo加水分解可能なエステルに関する。これらの複素環アミドは、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害活性を有するので、高いグリコーゲンホスホリラーゼ活性を伴う疾患の処置に有用であり、ヒト

50

などの温血動物の処置に潜在的に有用である。本発明は、前記複素環アミド誘導体の製造方法、これらを含む医薬組成物及び、ヒトなどの温血動物においてグリコーゲンホスホリラーゼ活性を阻害するための薬剤の製造におけるこれらの使用にも関する。

【0002】

肝臓は、吸収した後の状態で血糖を調節する重要な臓器である。さらに食後の血中グルコースレベルにはあまり寄与しないが、血漿グルコースの外因性供給源に対する肝臓の応答は真正血糖症(euglycaemia)を持続する能力へのカギである。高い肝臓グルコース生産高(increased hepatic glucose output: HGO)は、2型糖尿病で見られる高い、空腹血漿グルコース(FPG)レベル、特にFPG > 140mg/dl (7.8mM)のものを維持するのに重要な役割を果たすと考えられる(Weyerら(1999)、J.Clin.Invest 104巻: 787~794頁; Clore&Blackgard(1994)、Diabetes 43巻: 256~262頁; De Fronzo, R.A.ら、(1992) Diabetes Care 15巻: 318~355頁; Reaven, G.M.(1995) Diabetologia 38巻: 3~13頁)。

【0003】

現行の経口の、抗糖尿病治療は正常の、非糖尿病範囲内にFPGレベルを至らせることができず、高いFPG(及びglycHbA1c)レベルは、マクロの血管障害(Charles, M.A.ら(1996) Lancet 348巻、1657~1658頁; Coutinho, M.ら(1999) Diabetes Care 22巻: 233~240頁; Shaw, J.E.ら(2000) Diabetes Care 23巻、34~39頁)及びミクロの血管障害(DCCT Research Group(1993) New Eng. J. Med. 329巻: 977~986頁)の両方に関する危険因子であるので、高いFPGレベルを下げることに及び正常させることは依然として2型DMの処置の目標である。

【0004】

一晩絶食した後では、HGOの74%がグリコーゲン分解から誘導され、残余は糖新生経路前駆体から誘導されると予測された(Hellersteinら(1997) Am. J. Physiol., 272巻: E163頁)。グリコーゲンホスホリラーゼはグルコース-1-ホスフェート、肝臓並びに筋肉及び神経組織などの他の組織のグルコースのグリコーゲン分解による生成(generation)における重要な酵素である。

【0005】

肝臓グリコーゲンホスホリラーゼ活性は、db/dbマウス及びfa/faラットを含む糖尿病の動物モデルで高い(Aiston Sら(2000) Diabetologia 43巻, 589~597頁)。

クロロインドール阻害剤(CP91149及びCP320626)による肝臓グリコーゲンホスホリラーゼの阻害は、グルカゴン刺激グリコーゲン分解及び肝細胞におけるグルコース生産高の両方を低下させることが判明した(Hooverら(1998) J. Med. Chem. 41巻、2934~8頁; Martinら(1998) PNAS 95巻、1776~81頁)。さらに血漿グルコース濃度は用量に関連して、これらの化合物で処置した後、db/dbマウス及びob/obマウスで減少する。

【0006】

もう一種のグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、Bay K3401の存在下または非存在下においてグルカゴン誘発(glucagon challenge)させた意識のあるイヌでの研究からも、1型及び2型糖尿病の両方におけるように、グルカゴンの循環レベルが高い場合にそのような薬剤の潜在的な有用性が判明している。Bay R3401の存在下では、グルカゴン誘発後の肝臓グルコース生産高及び動脈血漿グルコースは大きく減少した(Shiotaら、(1997)、Am. J. Physiol、273巻: E868頁)。

【0007】

本発明の複素環アミドは、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害活性を有するので、2型糖尿病、インスリン抵抗性、シンドロームX、高インスリン血症、高グルカゴン血症、心虚血または肥満、特に2型糖尿病の処置で有用であると予測される。

【0008】

本出願人のPCT特許出願公開W002/20530号は、非常に少数のアミノ-インダンを含む化合物の中でも、一連の活性グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤を開示する。

本出願人の同時係属出願PCT/GB03/00883号及びPCT/GB03/00875号は、アミノ-インダン部分の窒素上にたった一つの置換基だけを通常含有する、種々の置換アミノ-インダン・

10

20

30

40

50

グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤を開示するが、多くが二置換であり、一つの置換基としてN-アセチル基を含んでいる。

【0009】

意外にも、本出願人はN-置換アミノ-インダンの群が、医薬品として特に有用であると既に開示の化合物と比較して、優れた物理的特性(たとえば、溶解性、血漿-蛋白質結合)を有することを知見した。

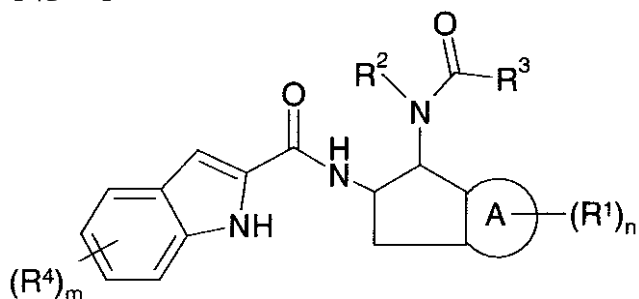
【0010】

本発明の一つの側面では、式(1)：

【0011】

【化1】

10



(1)

20

【0012】

{ 式中、Aはフェニレンまたはヘテロアリーレンであり；

nは0、1または2であり；

mは0、1または2であり；

R¹は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、N-(1-4C)アルキルカルバモイル、N,N-((1-4C)アルキル)₂カルバモイル、スルファモイル、N-(1-4C)アルキルスルファモイル、N,N-((1-4C)アルキル)₂スルファモイル、-S(O)_b(1-4C)アルキル(ここでbは0、1または2である)、-OS(O)₂(1-4C)アルキル、(1-4C)アルキル、(2-4C)アルケニル、(2-4C)アルキニル、(1-4C)アルコキシ、(1-4C)アルカノイル、(1-4C)アルカノイルオキシ、ヒドロキシ(1-4C)アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ及び-NHSO₂(1-4C)アルキルから独立して選択されるか；または

30

nが2であるとき、この二つのR¹基は、これらが結合しているAの炭素原子と一緒にあって、O、S及びNから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を場合により含む、1または2個のメチル基によって場合により置換されている、4～7員の飽和環を形成することができる；

R²とR³の一方は、R_{Na}から選択され、他方はR_{Nb}から選択され；

R_{Na}：(1-3C)アルキル、ハロ(1-3C)アルキル、ジハロ(1-3)アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ(1-3C)アルキル、ジヒドロキシ(2-3C)アルキル、シアノ(1-3C)アルキル(場合によりアルキル上でヒドロキシにより置換される)、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、メトキシメトキシメチル、ジメトキシエチル、(ヒドロキシ)(メトキシ)エチル、5-及び6-員のアセタール並びにそのモノ-及びジメチル誘導体、(アミノ)(ヒドロキシ)(2-3C)アルキル、(アミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-3C)アルキル、(メチルアミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-3C)アルキル、(ジメチルアミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-3C)アルキル、(メチルカルボニルアミノ)(ヒドロキシ)(2-3C)アルキル、(メチルS(O)_p-)(ヒドロキシ)(2-3C)アルキル(ここでpは0、1または2である)；

40

R_{Nb}：(1-4C)アルキル、ハロ(1-4C)アルキル、ジハロ(1-4C)アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ(1-4C)アルキル、ジヒドロキシ(2-4C)アルキル、トリヒドロキシ(3-4C)アルキル、シアノ(1-4C)アルキル(場合によりアルキル上でヒドロキシにより置換される)、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル

50

、ジ[(1-4C)アルコキシ](2-4C)アルキル、(ヒドロキシ)[(1-4C)アルコキシ](2-4C)アルキル、5-及び6-員のアセタール並びにそのモノ-及びジメチル誘導体、(アミノ)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、(アミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、((1-4C)アルキルアミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、(ジ(1-4C)アルキルアミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、((1-4C)アルキルカルボニルアミノ)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、((1-4C)アルキルS(O)_p-)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル(ここでpは0、1または2である)；

ここでR_NA及びR_NB中の基の中のアルキルまたはアルコキシ基は、場合により、利用可能な炭素上でヒドロキシ基により置換されていてもよく(但し、前記炭素原子はヘテロ原子によって結合された基によって既に置換されていない)；

但し、R²が(1-3C)アルキルまたは(1-4C)アルキルであるとき、R³は(1-4C)アルキルでも(1-3C)アルキルでもなく；

R⁴は独立して、ハロ、ニトロ、ヒドロキシ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、カルボキシ、カルバモイル、(1-4C)アルキル、(2-4C)アルケニル、(2-4C)アルキニル、(1-4C)アルコキシ及び(1-4C)アルカノイルから選択される}の化合物またはその薬学的に許容可能な塩若しくはプロドラッグを提供する。

【0013】

本発明のもう一つの側面では、式(1)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩若しくはプロドラッグを提供し、前記式中、R²とR³の一方は、R_Naから選択され；及び他方はR_Nbから選択され；R_Na及びR_Nbは、以下のものから選択される；

R_Na：(1-3C)アルキル、ジハロ(1-3)アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ(1-3C)アルキル、ジヒドロキシ(2-3C)アルキル、シアノ(1-3C)アルキル、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、メトキシメトキシメチル、ジメトキシエチル、(ヒドロキシ)(メトキシ)エチル、5-及び6-員のアセタール並びに、そのモノ-及びジメチル誘導体；

R_Nb：(1-4C)アルキル、ハロ(1-4C)アルキル、ジハロ(1-4C)アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ(1-4C)アルキル、ジヒドロキシ(2-4C)アルキル、トリヒドロキシ(3-4C)アルキル、シアノ(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、ジ[(1-4C)アルコキシ](2-4C)アルキル、(ヒドロキシ)[(1-4C)アルコキシ](2-4C)アルキル、5-及び6-員のアセタール、並びにそのモノ-及びジメチル誘導体；

及び、R¹、R⁴～R⁷、A、m及びnは、上記定義の通りである。

【0014】

本発明のもう一つの側面では、式(1)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩若しくはプロドラッグを提供し、式中、R⁴は、独立してハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、カルボキシ、カルバモイル、(1-4C)アルキル、(2-4C)アルケニル、(2-4C)アルキニル、(1-4C)アルコキシ及び(1-4C)アルカノイルから選択され；

R¹～R³、及びR⁵～R⁷、A、m及びnは、上記本発明のどちらかの側面に定義の通りである。

【0015】

Aがヘテロアリーレンであるとき、前記環にAを結合させている橋架原子はヘテロ原子であってもよい。従って、たとえば、以下の式：

【0016】

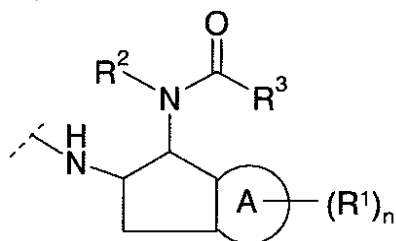
10

20

30

40

【化 2】

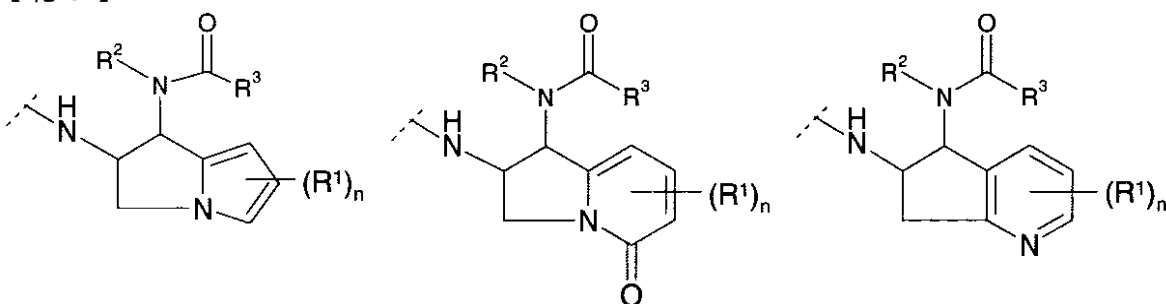


【0017】

{ 式中、Aへテロアリーレンである } の定義には、以下の構造：

【0018】

【化 3】



【0019】

が含まれる。

置換基がアルキル鎖の上に2個の置換基を含み、その両方がヘテロ原子によって結合される(たとえば、2個のアルコキシ置換基、またはアミノとヒドロキシ置換基)場合、これらの2個の置換基はアルキル鎖の同一炭素原子上の置換基ではないと理解すべきである。

【0020】

もう一つの側面において、本発明は、上記定義の式(1)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩に関する。

もう一つの側面において、本発明は、上記定義の式(1)の化合物またはそのプロドラッグに関する。式(1)の化合物のプロドラッグの好適な例は、式(1)の化合物のin-vivo加水分解可能なエステルである。従って、もう一つの側面において、本発明は、上記定義の式(1)の化合物またはそのin-vivo加水分解可能なエステルに関する。

【0021】

上記定義の式(1)の化合物の特定のものは、一つ以上の非対称炭素原子によって光学的に活性形またはラセミ形で存在し得る範囲で、本発明は、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害活性をもつそのような任意の光学的に活性形またはラセミ形をその定義に含むものと理解すべきである。光学活性形の合成は、当業界で公知の有機化学の標準的な方法によって、たとえば光学的に活性な出発物質からの合成により、またはラセミ形の分割によって実施することができる。同様に、上記活性は、以下に参照する標準的な研究室の手法を使用して評価することができる。

【0022】

本発明において、式(1)の化合物またはその塩は互変異性の現象を示し、本明細書中の式は可能な互変形の一つのみを表すことができることを理解すべきである。本発明は、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害活性を有する任意の互変形を包含し、式で用いられる任意の一つの互変形に単に限定されるべきではないことを理解すべきである。本明細書内の式は、可能な互変形の一つのみを示すことができ、本明細書は、本明細書中、図式的に示すことが可能であったこれらの形には書かれていない本化合物の全ての可能な互変形を包含するものと理解すべきである。

【0023】

式(1)の特定の化合物及びその塩は、溶媒和形並びに非溶媒和形(unsolvated form)

10

20

30

40

50

、たとえば水和形で存在できると理解すべきである。本発明は、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害活性をもつ全てのそのような溶媒和形を含むものと理解すべきである。

【0024】

式(1)の特定の化合物は、多形を示すことができ、本発明はグリコーゲンホスホリラーゼ阻害活性をもつ全てのそのような形を含むものと理解すべきである。

本発明は、上記定義の式(1)の化合物並びにその塩に関する。医薬組成物で使用するための塩は、薬学的に許容可能な塩であるが、他の塩も式(1)の化合物及びその薬学的に許容可能な塩の製造で有用である。本発明の薬学的に許容可能な塩は、たとえば、そのような塩を形成するのに十分に塩基性である、上記定義の式(1)の化合物の酸付加塩を含むことができる。そのような酸付加塩としては、たとえば、薬学的に許容可能なアニオンを提供する無機若しくは有機酸、たとえばハロゲン化水素(特に塩酸または臭化水素酸、中でも塩酸が特に好ましい)、または硫酸若しくはリン酸、またはトリフルオロ酢酸、クエン酸若しくはマレイン酸との塩が挙げられる。好適な塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸酸、硫酸水素塩(hydrogen sulphate)、アルキルスルホン酸塩、アリールスルホン酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、乳酸塩及び酒石酸塩が挙げられる。式(1)の化合物が十分に酸性である場合に加えて、薬学的に許容可能な塩は、薬学的に許容可能なカチオンを提供する無機または有機塩基で形成することができる。無機または有機塩基とのそのような塩としては、たとえばアルカリ金属塩、たとえばナトリウムまたはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、たとえばカルシウムまたはマグネシウム塩、あるいはメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ピペリジン、モルホリンまたはトリス-(2-ヒドロキシエチル)アミンとの塩が挙げられる。

10

20

【0025】

本発明の化合物は、ヒトまたは動物の体内で崩壊して本発明の化合物を与えるプロドラッグの形態で投与することができる。親化合物が、プロドラッグを形成するのに誘導体形成し得る好適な基または置換基を含むとき、プロドラッグは、親化合物の物理的及び/または薬物動力学的プロフィールを変えたり、改善したりするために使用することができる。プロドラッグの例としては、本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩のin-vivo加水分解可能なエステルが挙げられる。

【0026】

30

種々の形のプロドラッグが当業界で公知である。たとえば以下のものがある：

a) Design of Prodrugs、H.Bundgaard編、(Elsevier、1985)及びMethods in Enzymology、第42巻、309～396頁、K.Widderら編(Academic Press、1985)；

b) A Textbook of Drug Design and Development、Krogsgaard-Larsen及びH.Bundgaard編、第5章、“Design and Application of Prodrugs”、H.Bundgaard、113～191頁(1991)；

c) H.Bundgaard、Advanced Drug Delivery Reviews、8巻、1～38頁(1992)；

d) H. Bundgaardら、Journal of Pharmaceutical Sciences、77巻、285頁(1988)；及び

e) N. Kakeyaら、Chem Pharm Bull、32巻、692頁(1984)。

40

【0027】

カルボキシまたはヒドロキシ基を含む式(1)の化合物のin-vivo加水分解可能なエステルとしては、たとえばヒトまたは動物の体内で開裂して親酸またはアルコールを製造する薬学的に許容可能なエステルがある。

【0028】

カルボキシの好適な薬学的に許容可能なエステルとしては、(1-6C)アルコキシメチル、たとえばメトキシメチル、(1-6C)アルカノイルオキシメチルエステル、たとえばピバロイルオキシメチル、フタリジルエステル、(3-8C)シクロアルコキシカルボニルオキシ(1-6C)アルキルエステル、たとえば1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチル；1,3-ジオキソレン-2-オニルメチルエステル、たとえば5-メチル-1,3-ジオキソレン-2-オニルメチル；及

50

び(1-6C)アルコキシカルボニルオキシエチルエステル、たとえば1-メトキシカルボニルオキシエチルが挙げられ、本発明の化合物の任意のカルボキシ基で形成することができる。

【0029】

ヒドロキシの好適な薬学的に許容可能なエステルとしては、無機エステル、たとえばホスフェートエステル(ホスホルアミド環式エステルを含む)及び - アシルオキシアルキルエーテル及び、エステルのin-vivo加水分解の結果、(単数または複数の)親ヒドロキシ基を与える関連する化合物が挙げられる。 - アシルオキシエーテルの例としては、アセトオキシメトキシ及び2,2-ジメチルプロピオニルオキシメトキシが挙げられる。ヒドロキシのin-vivo加水分解可能なエステルの選択としては、(1-10C)アルカノイル、たとえばアセチル；ベンゾイル；フェニルアセチル；置換ベンゾイル及びフェニルアセチル、(1-10C)アルコキシカルボニル(アルキルカーボネートエステルを与える)、たとえばエトキシカルボニル；ジ-((1-4C))アルキルカルバモイル及びN-(ジ-((1-4C))アルキルアミノエチル)-N-((1-4C))アルキルカルバモイル(カルバメートを与える)；ジ-((1-4C))アルキルアミノアセチル及びカルボキシアセチルが挙げられる。フェニルアセチル及びベンゾイル上の環置換基の例としては、アミノメチル、((1-4C))アルキルアミノメチル及びジ-((1-4C))アルキル)アミノメチル、及びメチレン連結基を介して環窒素原子からベンゾイル環の3-または4-位置へ結合したモルホリノまたはピペラジノが挙げられる。他の興味深いin-vivo加水分解可能なエステルとしては、たとえば $R^A C(=O)O((1-6C))$ アルキル-CO-が挙げられ、式中、 R^A はたとえばベンジルオキシ-((1-4C))アルキル、またはフェニルである。そのようなエステルのフェニル基上の好適な置換基としては、たとえば4-((1-4C))ピペラジノ-((1-4C))アルキル、ピペラジノ-((1-4C))アルキル及びモルホリノ(1-4C)アルキルが挙げられる。

10

20

【0030】

本明細書において、「アルキル」なる総称としては、直鎖及び分岐鎖の両方のアルキル基を含む。しかしながら、「プロピル」などの個々のアルキル基を参照する場合には、直鎖型だけに特定され、「t-ブチル」などの個々の分岐鎖アルキル基を参照する場合には、分岐鎖型だけに特定される。たとえば、「(1-3C)アルキル」としては、メチル、エチル、プロピル及びイソプロピル、「(1-4C)アルキル」としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル及びt-ブチル、「(1-6C)アルキル」の例としては、「(1-4C)アルキル」の例及びさらにペンチル、2,3-ジメチルプロピル、3-メチルブチル及びヘキシルが挙げられる。類似の慣習が他の総称用語にも適用され、たとえば「(2-4C)アルケニル」としてはビニル、アリル及び1-プロペニルが挙げられ、「(2-6C)アルケニル」の例としては、「(2-4C)アルケニル」の例、さらに1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチルブト-2-エニル、3-メチルブト-1-エニル、1-ペンテニル、3-ペンテニル及び4-ヘキセニルが挙げられる。「(2-4C)アルキニル」の例としては、エチニル、1-プロピニル及び2-プロピニル、並びに「 C_{2-6} アルキニル」の例としては、「(2-4C)アルキニル」の例及び、さらに3-ブチニル、2-ペンチニル及び1-メチルペント-2-イニルが挙げられる。

30

【0031】

「ヒドロキシ(1-3C)アルキル」なる用語としては、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル及びヒドロキシイソプロピルが挙げられる。「ヒドロキシ(2-3C)アルキル」なる用語としては、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル及びヒドロキシイソプロピルが含まれる。「ヒドロキシ(1-4C)アルキル」なる用語としては、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシイソプロピル及びヒドロキシブチルが挙げられる。「ヒドロキシ(1-4C)アルキル」なる用語には、ヒドロキシシクロプロピル及びヒドロキシシクロブチルも含まれる。「ヒドロキシエチル」なる用語には、1-ヒドロキシエチル及び2-ヒドロキシエチルが含まれる。「ヒドロキシプロピル」なる用語には、1-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル及び3-ヒドロキシプロピルが含まれ、同様の慣習が「ヒドロキシブチル」などの用語に適用される。「ジヒドロキシ(2-3C)アルキル」なる用語には、ジヒドロキシエチル、ジヒドロキシプロピル及びジヒドロキシイソプロピルが含まれる。「ジヒドロキシ(2-4C)アルキル」なる用語としては、ジヒドロキ

40

50

シエチル、ジヒドロキシプロピル、ジヒドロキシイソプロピル及びジヒドロキシブチルが挙げられる。「ジヒドロキシプロピル」なる用語には、1,2-ジヒドロキシプロピル、2,3-ジヒドロキシプロピル及び1,3-ジヒドロキシプロピルが挙げられる。同様の慣習が、ジヒドロキシイソプロピル及びジヒドロキシブチルなる用語に適用される。「ジヒドロキシ(2-4C)アルキル」なる用語は、ジェミナル二置換で不安定な構造は含まないものとする。

【0032】

「トリヒドロキシ(3-4C)アルキル」なる用語は、1,2,3-トリヒドロキシプロピル及び1,2,3-トリヒドロキシブチルを含む。「トリヒドロキシ(3-4C)アルキル」なる用語は、ジェミナル二置換または三置換で不安定な構造は含まないものとする。

【0033】

「ハロ」なる用語は、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードを含む。「ハロ(1-3C)アルキル」なる用語としては、フルオロメチル、クロロメチル、フルオロエチル、フルオロプロピル及びクロロプロピルが挙げられる。「ハロ(1-4C)アルキル」なる用語としては、「ハロ(1-3C)アルキル」とさらに、フルオロブチルが挙げられる。「ジハロ(1-4C)アルキル」なる用語は、ジフルオロメチル及びジクロロメチルを含む。「ジハロ(1-3C)アルキル」なる用語は、ジフルオロメチル及びジクロロメチルを含む。「トリハロ(1-4C)アルキル」なる用語は、トリフルオロメチルを含む。

【0034】

5-及び6-員の環式アセタール並びに、そのモノ-及びジメチル誘導体の例としては、1,3-ジオキサラン-4-イル、2-メチル1,3-ジオキサラン-4-イル、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル；2,2-ジメチル-1,3-ジオキササン-4-イル；2,2-ジメチル-1,3-ジオキササン-5-イル；1,3-ジオキササン-2-イルがある。

【0035】

「(1-4C)アルコキシ」の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ及びイソプロポキシが挙げられる。「(1-6C)アルコキシ」の例としては、「(1-4C)アルコキシ」の例、さらにブチルオキシ、t-ブチルオキシ、ペントキシ及び1,2-(メチル)₂プロポキシが挙げられる。「(1-4C)アルカノイル」の例としては、ホルミル、アセチル及びプロピオニルが挙げられる。「(1-6C)アルカノイル」の例としては、「(1-4C)アルカノイル」の例、さらにブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル及び1,2-(メチル)₂プロピオイルが挙げられる。「(1-4C)アルカノイルオキシ」の例としては、ホルミルオキシ、アセトキシ及びプロピオンオキシが挙げられる。「(1-6C)アルカノイルオキシ」の例としては、「(1-4C)アルカノイルオキシ」の例、さらにブタノイルオキシ、ペンタノイルオキシ、ヘキサノイルオキシ及び1,2-(メチル)₂プロピオニルオキシが挙げられる。「N-((1-4C)アルキル)アミノ」の例としては、メチルアミノ及びエチルアミノが挙げられる。「N-((1-6C)アルキル)アミノ」の例としては、「N-((1-4C)アルキル)アミノ」の例、さらにペンチルアミノ、ヘキシルアミノ及び3-メチルブチルアミノが挙げられる。「N,N-((1-4C)アルキル)₂アミノ」の例としては、N,N-(メチル)₂アミノ、N,N-(エチル)₂アミノ及びN-エチル-N-メチルアミノが挙げられる。「N,N-((1-6C)アルキル)₂アミノ」の例としては、「N,N-((1-4C)アルキル)₂アミノ」の例、さらにN-メチルN-ペンチルアミノ及びN,N-(ペンチル)₂アミノが挙げられる。「N-((1-4C)アルキル)カルバモイル」の例としては、メチルカルバモイル及びエチルカルバモイルが挙げられる。「N-((1-6C)アルキル)カルバモイル」の例としては、「N-((1-4C)アルキル)カルバモイル」の例、さらにペンチルカルバモイル、ヘキシルカルバモイル及び1,2-(メチル)₂プロピルカルバモイルが挙げられる。「N,N-((1-4C)アルキル)₂カルバモイル」の例としては、N,N-(メチル)₂カルバモイル、N,N-(エチル)₂カルバモイル及びN-メチルN-エチルカルバモイルが挙げられる。「N,N-((1-6C)アルキル)₂カルバモイル」の例としては、「N,N-((1-4C)アルキル)₂カルバモイル」の例、さらにN,N-(ペンチル)₂カルバモイル、N-メチルN-ペンチルカルバモイル及びN-エチル-N-ヘキシルカルバモイルが挙げられる。「N-((1-4C)アルキル)スルファモイル」の例としては、N-(メチル)スルファモイル及びN-(エチル)スルファモイルが挙げられる。「N-((1-6C)アルキル)スルファモイル」の例としては、「N-((1-4C)アルキル)スルファモイル」の例、さらにN-ペンチルス

10

20

30

40

50

ルファモイル、N-ヘキシルスルファモイル及び1,2-(メチル)₂プロピルスルファモイルが挙げられる。「N,N-((1-4C)アルキル)₂スルファモイル」の例としては、N,N-(メチル)₂スルファモイル、N,N-(エチル)₂スルファモイル及びN-(メチル)-N-(エチル)スルファモイルが挙げられる。「N,N-((1-6C)アルキル)₂スルファモイル」の例としては、「N,N-((1-4C)アルキル)₂スルファモイル」の例、さらにN,N-(ペンチル)₂スルファモイル、N-メチルN-ペンチルスルファモイル及びN-エチル-N-ヘキシルスルファモイルが挙げられる。「シアノ(1-3C)アルキル」及び「シアノ(1-4C)アルキル」の例としては、シアノメチル、シアノエチル及びシアノプロピルが挙げられる。「(3-6C)シクロアルキル」の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルが挙げられる。「(3-6C)シクロアルキル(1-4C)アルキル」の例としては、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル及びシクロヘキシルメチルが挙げられる。ヒドロキシで置換した「シアノ(1-3C)アルキル」及び「シアノ(1-4C)アルキル」の例としては、1-(ヒドロキシ)-2-(シアノ)エチルが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0036】

「アミノ(1-4C)アルキル」なる用語としては、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノイソプロピル及びアミノブチルが挙げられる。「アミノエチル」なる用語としては、1-アミノエチル及び2-アミノエチルが挙げられる。「アミノプロピル」なる用語としては、1-アミノプロピル、2-アミノプロピル及び3-アミノプロピルが挙げられ、類

【0037】

「(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルコキシ」の例としては、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、エトキシエトキシ及びメトキシエトキシがある。「ヒドロキシ(1-4C)アルコキシ」の例としては、ヒドロキシエトキシ及びヒドロキシプロポキシがある。「ヒドロキシプロポキシ」の例としては、2-ヒドロキシプロポキシ及び3-ヒドロキシプロポキシが挙げられる。「(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル」の例としては、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、エトキシプロピル及びプロポキシメチルが挙げられる。「(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル」の例としては、メトキシメトキシメチル、エトキシエトキシエチル、エトキシメトキシメチル、メトキシエトキシメチル、メトキシメトキシエチル、メトキシエトキシエチル及びエトキシメトキシメチルが挙げられる。「ジ[(1-4C)アルコキシ](2-4C)アルキル」の例としては、1,2-ジメトキシエチル、2,3-ジメトキシプロピル及び1-メトキシ-2-エトキシ-エチルが挙げられる。「(ヒドロキシ)[(1-4C)アルコキシ](2-4C)アルキル」の例としては、1-ヒドロキシ-2-メトキシエチル及び1-ヒドロキシ-3-メトキシプロピルが挙げられる。

【0038】

「-S(0)_b(1-4C)アルキル(ここでbは0、1または2である)」の例としては、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロパンスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル及びイソプロピルスルホニルが挙げられる。

【0039】

「(1-6C)アルコキシカルボニル」の例としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-及びt-ブトキシカルボニルが挙げられる。

「(アミノ)(ヒドロキシ)(2-3C)アルキル」及び「(アミノ)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル」の例としては、1-アミノ-2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシ-2-アミノエチル、1-ヒドロキシ-2-アミノプロピル及び1-アミノ-2-ヒドロキシプロピルが挙げられる。「(アミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-3C)アルキル」及び「(アミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル」の例としては、1-(ヒドロキシ)-2-(アミノカルボニル)エチル及び1-(ヒドロキシ)-3-(アミノカルボニル)プロピルが挙げられる。「((1-4C)アルキルアミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル」及び「(メチルアミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-3C)アルキル」の例としては、1-(ヒドロキシ)-2-(N-メチルアミノカルボニル)エチルが挙げ

られる。「(ジ(1-4C)アルキルアミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル」及び「(ジメチルアミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-3C)アルキル」の例としては、1-(ヒドロキシ)-2-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)エチルが挙げられる。「(1-4C)アルキルカルボニルアミノ)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル」及び「メチルカルボニルアミノ)(ヒドロキシ)(2-3C)アルキル」の例としては、1-ヒドロキシ-2-(メチルカルボニルアミノ)エチル及び1-(メチルカルボニルアミノ)-2-(ヒドロキシ)エチルが挙げられる。

【0040】

「((1-4C)アルキルS(0)p-)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル」及び「(メチルS(0)p-)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル」(式中、pは0、1または2である)の例としては、1-(ヒドロキシ)-2-(メチルチオ)エチル、1-(ヒドロキシ)-2-(メチルスルフィニル)エチル及び1-(ヒドロキシ)-2-(メチルスルホニル)エチルが挙げられる。

10

【0041】

R_NA 及び R_NB の定義におけるアルキルまたはアルコキシ基上のヒドロキシによる追加の置換の例としては、たとえば、ジ(ハロ)(1-4C)アルキルのヒドロキシの置換は、1-ヒドロキシ-2,2-ジフルオロメチルなどの基を与えるか；または、たとえば、(アミノ)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル基へのヒドロキシの置換は、1,2-ジヒドロキシ-3-アミノプロピルなどの基を与えるか；またはたとえば、「((1-4C)アルキルS(0)p-)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル」へのヒドロキシの置換は、たとえば $HOCH_2CH_2S(0)_2CH_2CH(OH)-$ 、若しくは $C_2H_5S(0)_2CH_2CH(OH)CH(OH)-$ を与えるものと理解すべきである。

【0042】

20

本明細書中で、複合語を使用して、-(1-4C)アルキル SO_2 (1-4C)アルキルなどの二つ以上の官能基を含む基を記載することができる。そのような用語は、それぞれの成分に関して、当業者により理解される意味に従って解釈されるべきである。たとえば、-(1-4C)アルキル SO_2 (1-4C)アルキルとしては、-メチルスルホニルメチル、-メチルスルホニルエチル、-エチルスルホニルメチル、及び-プロピルスルホニルブチルが挙げられる。

【0043】

任意選択の置換基が、「0、1、2または3個の」基から選択される場合、この定義は、全ての置換基が特定の基の一つから選択されるか、置換基は特定の基の二つ以上から選択されることを理解すべきである。類似の慣習を置換基に適用して、「0、1または2」個の基及び「1または2」個の基から選択する。

30

【0044】

「ヘテロアリーレン」は、ヘテロアリール基のジラジカル(diradical)である。ヘテロアリール基は、1、2、3または4個の環原子が窒素、硫黄または酸素から選択される、5～7個の原子を含むアリールの、単環式環である。ヘテロアリーレンの例としては、オキサゾリレン、オキサジアゾリレン、ピリジレン、ピリミジニレン、イミダゾリレン、トリアゾリレン、テトラゾリレン、ピラジニレン、ピリダジニレン、ピロリレン、チエニレン及びフリレンがある。

【0045】

ヘテロアリール基の好適な任意選択の置換基としては、他に定義しない限り、ハロ、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ、(1-4C)アルキルS(0)_b(式中、bは0、1または2である)、N-((1-4C)アルキル)アミノ及びN,N-((1-4C)アルキル)₂アミノから独立して選択される1、2または3個の置換基がある。「ヘテロアリール」基のさらに好適な任意選択の置換基としては、フルオロ、クロロ、シアノ、ニトロ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシ、メチルチオ、メチルスルフィニル及びメチルスルホニルから独立して選択される1、2または3個の置換基がある。

40

【0046】

A、 $R^1 \sim R^4$ 、m及びnの好適な値は、以下の通りである。そのような値は、上記または以下に定義の定義、請求の範囲、側面または態様のいずれかに適当な場合に使用することができる。

50

【 0 0 4 7 】

本発明の一つの態様において、式(1)の化合物を提供し、もう一つの態様では、式(1)の化合物の薬学的に許容可能な塩を提供し、さらに別の態様では、式(1)の化合物のin-vivo加水分解可能なエステルを提供し、さらに別の態様では、式(1)の化合物のin-vivo加水分解可能なエステルの薬学的に許容可能な塩を提供する。

【 0 0 4 8 】

本発明の一側面では、Aはフェニレンである。

本発明のもう一つの側面では、Aはヘテロアリーレンである。

好ましくは、Aは、フェニレン、ピリジレン、ピリミジニレン、ピロリレン、イミダゾリレン、トリアゾリレン、テトラゾリレン、オキサゾリレン、オキサジアゾリレン、チエニレン及びフリレンから選択される。

【 0 0 4 9 】

Aのさらに好適な値は、フェニレン、ピリジレン、ピリミジニレン、ピロリレン及びイミダゾリレンである。

Aのさらに好適な値は、フェニレン、ピリジレン及びピリミジニレンである。

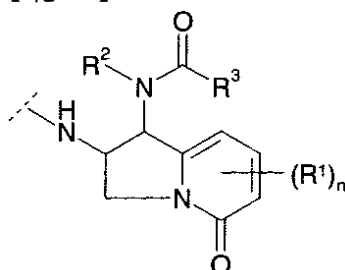
【 0 0 5 0 】

Aのさらに好適な値は、フェニレン及びピリジレンである。

一つの態様において、Aがヘテロアリーレンであるとき、橋頭位置には窒素がある。もう一つの態様において、Aがヘテロアリーレンであるとき、ヘテロ原子は橋頭位置にはない。好ましい(より安定な)橋架位置は、以下に示す通りである：

【 0 0 5 1 】

【 化 4 】



30

【 0 0 5 2 】

本発明の一つの側面では、mは、1または2である。

本発明のもう一つの側面では、mは1である。

もう一つの側面では、mは0である。

【 0 0 5 3 】

本発明の一つの側面では、R⁴は、ハロ、ヒドロキシ、フルオロメチル、ジフルオロメチル及びトリフルオロメチルから選択される。

本発明のもう一つの側面では、R⁴はハロである。

【 0 0 5 4 】

本発明の一つの側面では、R⁴は、ハロ、ヒドロキシ、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル及びトリフルオロメチルから選択される。

本発明のさらなる側面では、R⁴はメチル、クロロまたはフルオロである。

【 0 0 5 5 】

本発明のさらなる側面では、R⁴はクロロまたはフルオロである。

より好ましくは、R⁴はクロロである。

本発明の一つの側面では、nは0または1である。

【 0 0 5 6 】

一つの側面では、nは好ましくは1である。

もう一つの側面では、nは好ましくは0である。

nが2であり、且つ前記2個のR¹基は、これらが結合しているAの炭素原子と一緒になっ

50

て、O、S及びNから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を場合により含有する、4～7員の飽和環を形成し、好都合にはそのような環は5または6員環である。一つの態様において、そのような5または6員環は、2個のO原子を含む(即ち、環式アセタール)。前記2個の R^1 基が一緒になってそのような環式アセタールを形成するとき、置換されていないのが好ましい。前記2個の R^1 基は一緒に基： $-O-CH_2-O-$ であるのが最も好ましい。

【0057】

本発明のもう一つの側面において、 R^1 は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル及び(1-4C)アルコキシから選択される。

10

【0058】

さらなる側面において、 R^1 は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 $-S(O)_b(1-4C)$ アルキル(式中、 b は0、1または2である)、 $-OS(O)_2(1-4C)$ アルキル、(1-4C)アルキル及び(1-4C)アルコキシから選択される。

【0059】

さらなる側面においては、 R^1 は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 $-S(O)_bMe$ (式中、 b は0、1または2である)、 $-OS(O)_2Me$ 、メチル及びメトキシから選択される。

【0060】

さらなる側面において、 R^1 は(1-4C)アルキルである。

好ましくは、 R^1 は、ハロ及び(1-4C)アルコキシから選択される。

もう一つの態様において、 R^1 は、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、メトキシ及び $-O-CH_2-O-$ から選択されるのが好ましい。

20

【0061】

一つの側面において、 R^2 は R_Na から選択され、ここで R_Na は、以下のものから選択される：

R_Na ：(1-3C)アルキル、ハロ(1-3C)アルキル、ジハロ(1-3)アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ(1-3C)アルキル、ジヒドロキシ(2-3C)アルキル、シアノ(1-3C)アルキル(場合により、アルキル上でヒドロキシにより置換される)、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、メトキシメトキシメチル、ジメトキシエチル、(ヒドロキシ)(メトキシ)エチル、5-及び6-員のアセタール並びにそのモノ-及びジメチル誘導体、(アミノ)(ヒドロキシ)(2-3C)アルキル、(アミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-3C)アルキル、(メチルアミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-3C)アルキル、(ジメチルアミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-3C)アルキル、(メチルカルボニルアミノ)(ヒドロキシ)(2-3C)アルキル、(メチル $S(O)_p-$)(ヒドロキシ)(2-3C)アルキル(式中、 p は0、1または2である)；

30

及び R^3 は、 R_Nb から選択され、ここで R_Nb は、以下のものから選択される：

R_Nb ：(1-4C)アルキル、ハロ(1-4C)アルキル、ジハロ(1-4C)アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ(1-4C)アルキル、ジヒドロキシ(2-4C)アルキル、トリヒドロキシ(3-4C)アルキル、シアノ(1-4C)アルキル(アルキル上で場合によりヒドロキシにより置換される)、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、ジ[(1-4C)アルコキシ](2-4C)アルキル、(ヒドロキシ)[(1-4C)アルコキシ](2-4C)アルキル、5-及び6-員のアセタール並びにそのモノ-及びジメチル誘導体、(アミノ)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、(アミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、((1-4C)アルキルアミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、(ジ(1-4C)アルキルアミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、((1-4C)アルキルカルボニルアミノ)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、((1-4C)アルキル $S(O)_p-$)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル(式中、 p は0、1または2である)；

40

但し、 R_Na が(1-3C)アルキルであるとき、 R_Nb は(1-4C)アルキルではない。

【0062】

50

もう一つの側面では、 R^2 は R_Na から選択され、ここで R_Na は以下のものから選択される：

R_Na ：(1-3C)アルキル、ハロ(1-3C)アルキル、ジハロ(1-3)アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ(2-3C)アルキル、ジヒドロキシ(2-3C)アルキル、シアノ(1-3C)アルキル、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、メトキシメトキシメチル、ジメトキシエチル、(ヒドロキシ)(メトキシ)エチル、5-及び6-員のアセタール、並びにそのモノ-及びジメチル誘導体；

及び R^3 は R_Nb から選択され、ここで R_Nb は、以下のものから選択される：

R_Nb ：(1-4C)アルキル、ハロ(1-4C)アルキル、ジハロ(1-4C)アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ(1-4C)アルキル、ジヒドロキシ(2-4C)アルキル、トリヒドロキシ(3-4C)アルキル、シアノ(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、ジ[(1-4C)アルコキシ](2-4C)アルキル、(ヒドロキシ)[(1-4C)アルコキシ](1-4C)アルキル、5-及び6-員のアセタール並びに、そのモノ-及びジメチル誘導体；

但し、 R_Na が(1-3C)アルキルであるとき、 R_Nb は(1-4C)アルキルではない。

【0063】

もう一つの側面では、 R^3 は R_Na から選択され、ここで R_Na は以下のものから選択される：

R_Na ：(1-3C)アルキル、ハロ(1-3C)アルキル、ジハロ(1-3)アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ(1-3C)アルキル、ジヒドロキシ(2-3C)アルキル、シアノ(1-3C)アルキル、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、メトキシメトキシメチル、ジメトキシエチル、(ヒドロキシ)(メトキシ)エチル、5-及び6-員のアセタール、並びにそのモノ-及びジメチル誘導体；

及び R^2 は R_Nb から選択され、ここで R_Nb は以下のものから選択される：

R_Nb ：(1-4C)アルキル、ハロ(1-4C)アルキル、ジハロ(1-4C)アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ(2-4C)アルキル、ジヒドロキシ(2-4C)アルキル、トリヒドロキシ(3-4C)アルキル、シアノ(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、ジ[(1-4C)アルコキシ](2-4C)アルキル、(ヒドロキシ)[(1-4C)アルコキシ](2-4C)アルキル、5-及び6-員のアセタール、並びにそのモノ-及びジメチル誘導体；

但し、 R_Na が(1-3C)アルキルであるとき、 R_Nb は(1-4C)アルキルではない。

【0064】

もう一つの側面において、 R^2 は R_Na から選択され、 R^3 は R_Nb から選択され、ここで R_Na 及び R_Nb は、上記または下記に定義のこれらの基の値のいずれかから選択される。

一つの態様において、 R_NA 及び R_NB の任意の基の中の任意のアルキルまたはアルコキシ基は、さらに利用可能な炭素原子上で、ヒドロキシ基により置換される(但し、前記炭素原子は、ヘテロ原子によって結合した基によって既に置換されていない)。

【0065】

もう一つの態様において、 R_NA 及び R_NB 中の任意の基の中の任意のアルキルまたはアルコキシ基は、さらに利用可能な炭素上でヒドロキシ基により置換されていない。

一つの側面において、 R_Na は(1-3C)アルキル、ハロ(1-3C)アルキル、ジハロ(1-3C)アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ(1-3C)アルキル、ジヒドロキシ(2-3C)アルキル及びシアノ(1-3C)アルキルから選択される。

【0066】

一つの態様において、 R_Na は、メチル、エチル、フルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ジヒドロキシエチル、ジヒドロキシプロピル及びシアノメチルから選択される。

【0067】

別の側面では、 R_Na は、(1-4C)アルキル、ヒドロキシ(1-4C)アルキル、及び(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキルから選択される。

別の態様では、 R_Na は、(1-3C)アルキル、ハロ(1-3C)アルキル、ジハロ(1-3C)アルキル

10

20

30

40

50

、トリフルオロメチル、ヒドロキシ(1-3C)アルキル、ジヒドロキシ(2-3C)アルキル、シアノ(1-3C)アルキル、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、メトキシメトキシメチル、ジメトキシエチル及び(ヒドロキシ)(メトキシ)エチルから選択される。

【0068】

もう一つの態様では、 R_Na は、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ジヒドロキシエチル、ジヒドロキシプロピル、メトキシメチル、メトキシエチル及びジメトキシエチルから選択される。

【0069】

もう一つの態様では、 R_Na は、メチル、エチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ジヒドロキシエチル、及びジヒドロキシプロピルから選択される。

10

もう一つの態様では、 R_Na は、メチル、エチル、ヒドロキシメチル及びヒドロキシエチルから選択される。

【0070】

もう一つの態様では、 R_Na は、メチル及びヒドロキシエチルから選択される。

もう一つの態様では、 R_Na は、メチル及びエチルから選択される。

もう一つの態様では、 R_Na はメチルである。

【0071】

一つの態様では、 R_Nb は、ヒドロキシ(1-4C)アルキル、ジヒドロキシ(2-4C)アルキル、トリヒドロキシ(3-4C)アルキル、シアノ(1-4C)アルキル(アルキル上でヒドロキシにより置換される)、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、ジ[(1-4C)アルコキシ](2-4C)アルキル、(ヒドロキシ)[(1-4C)アルコキシ](2-4C)アルキル、5-及び6-員のアセタール、並びにそのモノ-及びジメチル誘導体、(アミノ)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、(アミノカルボニル)(ヒドロキシ)(1-4C)アルキル、((1-4C)アルキルアミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、(ジ(1-4C)アルキルアミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、((1-4C)アルキルカルボニルアミノ)(ヒドロキシ)(1-4C)アルキル、及び((1-4C)アルキル $S(0)_p$)(ヒドロキシ)(1-4C)アルキル(ここで p は0、1または2である)から選択される。

20

【0072】

もう一つの態様において、 R_Nb は、ヒドロキシ(1-4C)アルキル、ジヒドロキシ(2-4C)アルキル、トリヒドロキシ(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、ジ[(1-4C)アルコキシ](1-4C)アルキル、(ヒドロキシ)[(1-4C)アルコキシ](1-4C)アルキル、5-及び6-員のアセタール、並びにそのモノ-及びジメチル誘導体から選択される。

30

【0073】

もう一つの態様において、 R_Nb は、ヒドロキシ(1-4C)アルキル、ジヒドロキシ(2-4C)アルキル、シアノ(1-4C)アルキル(アルキル上でヒドロキシにより置換される)、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、(ヒドロキシ)[(1-4C)アルコキシ](1-4C)アルキル、(アミノ)(ヒドロキシ)(1-4C)アルキル、(アミノカルボニル)(ヒドロキシ)(1-4C)アルキル、((1-4C)アルキルアミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、(ジ(1-4C)アルキルアミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、((1-4C)アルキルカルボニルアミノ)(ヒドロキシ)(1-4C)アルキル、及び((1-4C)アルキル $S(0)_p$)(ヒドロキシ)(1-4C)アルキル(ここで p は0、1または2である)から選択される。

40

【0074】

もう一つの態様において、 R_Nb は、ヒドロキシ(1-4C)アルキル、ジヒドロキシ(2-4C)アルキル、トリヒドロキシ(3-4C)アルキル、5-及び6-員のアセタール、並びにそのモノ-及びジメチル誘導体から選択される。

【0075】

もう一つの態様において、 R_Nb はヒドロキシ(1-4C)アルキル及びジヒドロキシ(2-4C)アルキルから選択される。

50

もう一つの態様において、 R_Nb はジヒドロキシ(2-4C)アルキル及び(ヒドロキシ)[(1-4C)アルコキシ](1-4C)アルキルから選択される。

【0076】

一つの側面において、 R_Nb は、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ジヒドロキシエチル、1,2-ジヒドロキシプロピル、2,3-ジヒドロキシプロピル、1,3-ジヒドロキシプロピル、1,2,3-トリヒドロキシプロピル、メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシメトキシメチル、ジメトキシエチル、ヒドロキシエトキシエチル、3-ジオキソラン-4-イル、2-メチル1,3-ジオキソラン-4-イル、2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル；2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4-イル；2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-イル；1,3-ジオキサン-2-イルから選択される。

10

【0077】

もう一つの側面において、 R_Nb は、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ジヒドロキシエチル、1,2-ジヒドロキシプロピル、2,3-ジヒドロキシプロピル、1,3-ジヒドロキシプロピル、3-ジオキソラン-4-イル、2-メチル1,3-ジオキソラン-4-イル、2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4-イル、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-イル及び1,3-ジオキサン-2-イルから選択される。

【0078】

もう一つの側面において、 R_Nb は、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ジヒドロキシエチル、1,2-ジヒドロキシプロピル、2,3-ジヒドロキシプロピル及び1,3-ジヒドロキシプロピルから選択される。

20

【0079】

さらなる側面において、 R_Nb は、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシイソブチル、ジヒドロキシエチル、1,2-ジヒドロキシプロピル、2,3-ジヒドロキシプロピル、1,3-ジヒドロキシプロピル、1-(ヒドロキシ)-2-(メトキシ)エチル、1-(ヒドロキシ)-2-(メチルチオ)エチル、1-(ヒドロキシ)-2-(メチルスルホニル)エチル、1-(ヒドロキシ)-2-(シアノ)エチル、1-(ヒドロキシ)-2-(アミノ)エチル、1-(アミノ)-2-(ヒドロキシ)エチル、1-(ヒドロキシ)-2-(アミノカルボニル)エチル、1-(ヒドロキシ)-3-(アミノカルボニル)プロピル、1-(ヒドロキシ)-2-(N-メチルアミノカルボニル)エチル、1-(ヒドロキシ)-2-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)エチル及び1-(メチルカルボニルアミノ)-2-(ヒドロキシ)エチルから選択される。

30

【0080】

さらなる側面において、 R_Nb は、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシイソブチル、ジヒドロキシエチル、1,2-ジヒドロキシプロピル、2,3-ジヒドロキシプロピル、1,3-ジヒドロキシプロピル、1-(ヒドロキシ)-2-(メトキシ)エチル、1-(ヒドロキシ)-2-(メチルチオ)エチル、1-(ヒドロキシ)-2-(メチルスルホニル)エチル、1-(ヒドロキシ)-2-(シアノ)エチル、1-(ヒドロキシ)-2-(アミノ)エチル及び1-(アミノ)-2-(ヒドロキシ)エチルから選択される。

【0081】

さらなる側面において、 R_Nb は、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシイソブチル、ジヒドロキシエチル、1,2-ジヒドロキシプロピル、2,3-ジヒドロキシプロピル、1,3-ジヒドロキシプロピル、1-(ヒドロキシ)-2-(メトキシ)エチル、1-(ヒドロキシ)-2-(メチルチオ)エチル及び1-(ヒドロキシ)-2-(メチルスルホニル)エチルから選択される。

40

【0082】

さらなる側面において、 R_Nb は、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシイソブチル、ジヒドロキシエチル、1,2-ジヒドロキシプロピル、2,3-ジヒドロキシプロピル、1,3-ジヒドロキシプロピル及び1-(ヒドロキシ)-2-(メトキシ)エチルから選択される。

【0083】

さらなる側面において、 R_Nb は、1,2-ジヒドロキシプロピル、2,3-ジヒドロキシプロピ

50

ル、1,3-ジヒドロキシプロピル及び1-(ヒドロキシ)-2-(メトキシ)エチルから選択される。

【0084】

本発明の一側面において、式(1)の化合物並びにその薬学的に許容可能な塩及びin-vivo加水分解可能なエステルを提供し、ここでAはフェニレンであり；

nは0、1または2であり；

mは0、1または2であり；

R⁴はハロであり；

R¹は、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、メトキシ及び-O-CH₂-O-から選択され；

R²はR_Naから選択され、ここでR_Naは、以下のものから選択され；

R_Na：(1-3C)アルキル、ハロ(1-3C)アルキル、ジハロ(1-3)アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ(2-3C)アルキル、ジヒドロキシ(2-3C)アルキル、シアノ(1-3C)アルキル、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、メトキシメトキシメチル、ジメトキシエチル、(ヒドロキシ)(メトキシ)エチル、5-及び6-員のアセタール、並びにそのモノ-及びジメチル誘導体；

及びR³はR_Nbから選択され、ここでR_Nbは以下のものから選択され；

R_Nb：(1-4C)アルキル、ハロ(1-4C)アルキル、ジハロ(1-4C)アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ(1-4C)アルキル、ジヒドロキシ(2-4C)アルキル、トリヒドロキシ(3-4C)アルキル、シアノ(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、ジ[(1-4C)アルコキシ](2-4C)アルキル、(ヒドロキシ)[(1-4C)アルコキシ](2-4C)アルキル、5-及び6-員のアセタール、並びにそのモノ-及びジメチル誘導体；

但し、R_Naが(1-3C)アルキルであるとき、R_Nbは(1-4C)アルキルではない。

【0085】

本発明のもう一つの側面において、式(1)の化合物並びにその薬学的に許容可能な塩及びin-vivo加水分解可能なエステルを提供し、ここでAはヘテロアリーレンであり；

nは0、1または2であり；

mは0、1または2であり；

R⁴はハロであり；

R¹は、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、メトキシ及び-O-CH₂-O-から選択され；

R²はR_Naから選択され、ここでR_Naは以下のものから選択され；

R_Na：(1-3C)アルキル、ハロ(1-3C)アルキル、ジハロ(1-3)アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ(2-3C)アルキル、ジヒドロキシ(2-3C)アルキル、シアノ(1-3C)アルキル、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、メトキシメトキシメチル、ジメトキシエチル、(ヒドロキシ)(メトキシ)エチル、5-及び6-員のアセタール、並びにそのモノ-及びジメチル誘導体；

及びR³はR_Nbから選択され、ここでR_Nbは以下のものから選択され；

R_Nb：(1-4C)アルキル、ハロ(1-4C)アルキル、ジハロ(1-4C)アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ(1-4C)アルキル、ジヒドロキシ(2-4C)アルキル、トリヒドロキシ(3-4C)アルキル、シアノ(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、ジ[(1-4C)アルコキシ](2-4C)アルキル、(ヒドロキシ)[(1-4C)アルコキシ](2-4C)アルキル、5-及び6-員のアセタール、並びにそのモノ-及びジメチル誘導体；

但し、R_Naが(1-3C)アルキルであるとき、R_Nbは(1-4C)アルキルではない。

【0086】

本発明のもう一つの側面において、式(1)の化合物並びにその薬学的に許容可能な塩及びin-vivo加水分解可能なエステルを提供し、ここでAはフェニレンであり；

nは0、1または2であり；

mは0、1または2であり；

R⁴はクロロであり；

10

20

30

40

50

R^1 は、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、メトキシ及び -O-CH₂-O- から選択され；

R^3 は R_Na から選択され、ここで R_Na は以下のものから選択され：

R_Na ：(1-3C)アルキル、ハロ(1-3C)アルキル、ジハロ(1-3)アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ(1-3C)アルキル、ジヒドロキシ(2-3C)アルキル、シアノ(1-3C)アルキル、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、メトキシメトキシメチル、ジメトキシエチル、(ヒドロキシ)(メトキシ)エチル、5-及び6-員のアセタール、並びにそのモノ-及びジメチル誘導体；

及び R^2 は R_Nb から選択され、ここで R_Nb は以下のものから選択され：

R_Nb ：(1-4C)アルキル、ハロ(1-4C)アルキル、ジハロ(1-4C)アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ(2-4C)アルキル、ジヒドロキシ(2-4C)アルキル、トリヒドロキシ(3-4C)アルキル、シアノ(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、ジ[(1-4C)アルコキシ](2-4C)アルキル、(ヒドロキシ)[(1-4C)アルコキシ](2-4C)アルキル、5-及び6-員のアセタール、並びにそのモノ-及びジメチル誘導体；

但し、 R_Na が(1-3C)アルキルであるとき、 R_Nb は(1-4C)アルキルではない。

【0087】

本発明のもう一つの側面において、式(1)の化合物並びにその薬学的に許容可能な塩及びin-vivo加水分解可能なエステルを提供し、ここでAはヘテロアリーレンであり；

nは0、1または2であり；

mは0、1または2であり；

R^4 はクロロであり；

R^1 は、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、メトキシ及び -O-CH₂-O- から選択され；

R^3 は R_Na から選択され、ここで R_Na は以下のものから選択され：

R_Na ：(1-3C)アルキル、ハロ(1-3C)アルキル、ジハロ(1-3)アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ(1-3C)アルキル、ジヒドロキシ(2-3C)アルキル、シアノ(1-3C)アルキル、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、メトキシメトキシメチル、ジメトキシエチル、(ヒドロキシ)(メトキシ)エチル、5-及び6-員のアセタール、並びにそのモノ-及びジメチル誘導体；

及び R^2 は R_Nb から選択され、ここで R_Nb は以下のものから選択される：

R_Nb ：(1-4C)アルキル、ハロ(1-4C)アルキル、ジハロ(1-4C)アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ(2-4C)アルキル、ジヒドロキシ(2-4C)アルキル、トリヒドロキシ(3-4C)アルキル、シアノ(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、ジ[(1-4C)アルコキシ](2-4C)アルキル、(ヒドロキシ)[(1-4C)アルコキシ](2-4C)アルキル、5-及び6-員のアセタール、並びにそのモノ-及びジメチル誘導体；

但し、 R_Na が(1-3C)アルキルであるとき、 R_Nb は(1-4C)アルキルではない。

【0088】

本発明のもう一つの側面において、式(1)の化合物並びにその薬学的に許容可能な塩及びin-vivo加水分解可能なエステルを提供し、ここでAはフェニレンであり；

nは0、1または2であり；

mは、0、1または2であり；

R^4 はクロロであり；

R^1 は、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、メトキシ及び -O-CH₂-O- から選択され；

R^2 及び R^3 の一方は R_Na から選択され、及び他方は R_Nb から選択され；

R_Na は、(1-3C)アルキル、ハロ(1-3C)アルキル、ジハロ(1-3C)アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ(1-3C)アルキル、ジヒドロキシ(2-3C)アルキル、シアノ(1-3C)アルキル、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、メトキシメトキシメチル、ジメトキシエチル及び(ヒドロキシ)(メトキシ)エチルから選択され；

R_Nb は、ヒドロキシ(1-4C)アルキル、ジヒドロキシ(2-4C)アルキル、トリヒドロキシ(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルコキシ(1-

4C)アルキル、ジ[(1-4C)アルコキシ](2-4C)アルキル、(ヒドロキシ)[(1-4C)アルコキシ](2-4C)アルキル、5-及び6-員のアセタール、並びにそのモノ-及びジメチル誘導体から選択される。

【0089】

本発明のもう一つの側面において、式(1)の化合物並びにその薬学的に許容可能な塩及びin-vivo加水分解可能なエステルを提供し、ここでAはフェニレンであり；

nは0、1または2であり；

mは0、1または2であり；

R⁴はクロロであり；

R¹は、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、メトキシ及び-O-CH₂-O-から選択され；

R²及びR³の一方はR_Naから選択され、及び他方はR_Nbから選択され；

10

R_Naは、メチル、エチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ジヒドロキシエチル、ジヒドロキシプロピル、メトキシメチル、メトキシエチル及びジメトキシエチルから選択され；

R_Nbは、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ジヒドロキシエチル、1,2-ジヒドロキシプロピル、2,3-ジヒドロキシプロピル、1,3-ジヒドロキシプロピル、1,2,3-トリヒドロキシプロピル、メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシメトキシメチル、ジメトキシエチル、ヒドロキシエトキシエチル、3-ジオキサラン-4-イル、2-メチル1,3-ジオキサラン-4-イル、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル；2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル；2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-5-イル；1,3-ジオキサラン-2-イルから選択される。

20

【0090】

本発明のもう一つの側面において、式(1)の化合物並びにその薬学的に許容可能な塩及びin-vivo加水分解可能なエステルを提供し、ここでAはフェニレンであり；

nは0、1または2であり；

mは0、1または2であり；

R⁴はクロロであり；

R¹は、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、メトキシ及び-O-CH₂-O-から選択され；

R²及びR³の一方はR_Naから選択され、及び他方はR_Nbから選択され；

R_Naは、メチル、エチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ジヒドロキシエチル、及びジヒドロキシプロピルから選択され；

30

R_Nbは、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ジヒドロキシエチル、1,2-ジヒドロキシプロピル、2,3-ジヒドロキシプロピル、1,3-ジヒドロキシプロピル、3-ジオキサラン-4-イル、2-メチル1,3-ジオキサラン-4-イル、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル；2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル；2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-5-イル及び1,3-ジオキサラン-2-イルから選択される。

【0091】

本発明のもう一つの側面において、式(1)の化合物並びにその薬学的に許容可能な塩及びin-vivo加水分解可能なエステルを提供し、ここでAはフェニレンであり；

nは、0、1または2であり；

mは、0、1または2であり；

R⁴はクロロであり；

R¹は、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、メトキシ及び-O-CH₂-O-から選択され；

R²及びR³の一方はR_Naから選択され、及び他方はR_Nbから選択され；

R_Naはメチル及びエチルから選択され；

R_Nbは、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ジヒドロキシエチル、1,2-ジヒドロキシプロピル、2,3-ジヒドロキシプロピル及び1,3-ジヒドロキシプロピルから選択される。

40

【0092】

本発明のもう一つの側面において、式(1)の化合物並びにその薬学的に許容可能な塩及

50

び in-vivo 加水分解可能なエステルを提供し、ここで A はフェニレンであり；

n は、0、1 または 2 であり；

m は、0、1 または 2 であり；

R⁴ はメチル、クロロ及びフルオロから選択され；

R¹ は、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、メトキシ及び -O-CH₂-O- から選択され；

R² は R_Na から選択され、ここで R_Na は、メチル、エチル、ヒドロキシメチル及びヒドロキシエチルから選択され；

R³ は R_Nb から選択され、ここで R_Nb は、ハロ(1-4C)アルキル、ジハロ(1-4C)アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ(1-4C)アルキル、ジヒドロキシ(2-4C)アルキル、トリヒドロキシ(3-4C)アルキル、シアノ(1-4C)アルキル(アルキル上で場合によりヒドロキシにより選択される)、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、ジ[(1-4C)アルコキシ](2-4C)アルキル、(ヒドロキシ)[(1-4C)アルコキシ](2-4C)アルキル、5-及び6-員のアセタール、並びにそのモノ-及びジメチル誘導体、(アミノ)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、(アミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、((1-4C)アルキルカルボニルアミノ)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、((1-4C)アルキルアミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、(ジ(1-4C)アルキルアミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、((1-4C)アルキルS(O)_p-)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル(ここで p は 0、1 または 2 である)から選択される。

【0093】

本発明のもう一つの側面において、式(1)の化合物並びにその薬学的に許容可能な塩及び in-vivo 加水分解可能なエステルを提供し、ここで A はフェニレンであり；

n は、0、1 または 2 であり；

m は、0、1 または 2 であり；

R⁴ は、メチル、クロロ及びフルオロから選択され；

R¹ は、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、メトキシ及び -O-CH₂-O- から選択され；

R² は R_Na から選択され、ここで R_Na は、メチル、エチル、ヒドロキシメチル及びヒドロキシエチルから選択され；

R³ は R_Nb から選択され、ここで R_Nb は、ヒドロキシ(1-4C)アルキル、ジヒドロキシ(2-4C)アルキル、トリヒドロキシ(3-4C)アルキル、シアノ(1-4C)アルキル(アルキル上でヒドロキシにより置換される)、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、ジ[(1-4C)アルコキシ](2-4C)アルキル、(ヒドロキシ)[(1-4C)アルコキシ](2-4C)アルキル、5-及び6-員のアセタール、並びにそのモノ-及びジメチル誘導体、(アミノ)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、(アミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、((1-4C)アルキルアミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、(ジ(1-4C)アルキルアミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、((1-4C)アルキルカルボニルアミノ)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、及び((1-4C)アルキルS(O)_p-)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル(ここで p は 0、1 または 2 である)から選択される。

【0094】

本発明のもう一つの側面において、式(1)の化合物並びにその薬学的に許容可能な塩及び in-vivo 加水分解可能なエステルを提供し、ここで A はフェニレンであり；

n は 0、1 または 2 であり；

m は 0、1 または 2 であり；

R⁴ はメチル、クロロ及びフルオロから選択され；

R¹ は、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、メトキシ及び -O-CH₂-O- から選択され；

R² は R_Na から選択され、ここで R_Na は、メチル、エチル、ヒドロキシメチル及びヒドロキシエチルから選択され；

R³ は R_Nb から選択され、ここで R_Nb は、ヒドロキシ(1-4C)アルキル、ジヒドロキシ(2-4C)アルキル、シアノ(1-4C)アルキル(アルキル上で場合によりヒドロキシにより置換される)、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、(ヒドロキシ)[(1-4C)アルコキシ](2-4C)アルキル、(アミノ)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、(アミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル

、((1-4C)アルキルアミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、(ジ(1-4C)アルキルアミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、((1-4C)アルキルカルボニルアミノ)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、及び((1-4C)アルキルS(0)_p-)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル(ここでpは0、1または2である)から選択される。

【0095】

本発明のもう一つの側面において、式(1)の化合物並びにその薬学的に許容可能な塩及びin-vivo加水分解可能なエステルを提供し、ここでAはフェニレンであり；

nは0であり；

mは0、1または2であり；

R⁴はメチル、クロロ及びフルオロから選択され；

R²はR_Naから選択され、ここでR_Naはメチル、エチル、ヒドロキシメチル及びヒドロキシエチルから選択され；

R³はR_Nbから選択され、ここでR_Nbは、ヒドロキシ(1-4C)アルキル、ジヒドロキシ(2-4C)アルキル、シアノ(1-4C)アルキル(アルキル上でヒドロキシにより置換される)、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、(ヒドロキシ)[(1-4C)アルコキシ](2-4C)アルキル、(アミノ)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、(アミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、((1-4C)アルキルアミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、(ジ(1-4C)アルキルアミノカルボニル)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、((1-4C)アルキルカルボニルアミノ)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル、及び((1-4C)アルキルS(0)_p-)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル(ここでpは0、1または2である)から選択される。

10

20

【0096】

本発明のもう一つの側面において、式(1)の化合物並びにその薬学的に許容可能な塩及びin-vivo加水分解可能なエステルを提供し、ここでAはフェニレンであり；

nは0であり；

mは0、1または2であり；

R⁴はメチル、クロロ及びフルオロから選択され；

R²はR_Naから選択され、ここでR_Naはメチル、エチル、ヒドロキシメチル及びヒドロキシエチルから選択され；

R³はR_Nbから選択され、ここでR_Nbは、ヒドロキシ(1-4C)アルキル、ジヒドロキシ(2-4C)アルキル、シアノ(1-4C)アルキル(アルキル上でヒドロキシにより置換される)、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、(ヒドロキシ)[(1-4C)アルコキシ](2-4C)アルキル、(アミノ)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル及び((1-4C)アルキルS(0)_p-)(ヒドロキシ)(2-4C)アルキル(ここでpは0、1または2である)から選択される。

30

【0097】

本発明のもう一つの側面において、式(1)の化合物並びにその薬学的に許容可能な塩及びin-vivo加水分解可能なエステルを提供し、ここでAはフェニレンであり；

nは0であり；

mは0、1または2であり；

R⁴はメチル、クロロ及びフルオロから選択され；

R²はR_Naから選択され、ここでR_Naは、メチル、エチル、ヒドロキシメチル及びヒドロキシエチルから選択され；

40

R³はR_Nbから選択され、ここでR_Nbは、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシイソブチル、ジヒドロキシエチル、1,2-ジヒドロキシプロピル、2,3-ジヒドロキシプロピル、1,3-ジヒドロキシプロピル、1-(ヒドロキシ)-2-(メトキシ)エチル、1-(ヒドロキシ)-2-(メチルチオ)エチル、1-(ヒドロキシ)-2-(メチルスルホニル)エチル、1-(ヒドロキシ)-2-(シアノ)エチル、1-(ヒドロキシ)-2-(アミノ)エチル、1-(アミノ)-2-(ヒドロキシ)エチル、1-(ヒドロキシ)-2-(アミノカルボニル)エチル、1-(ヒドロキシ)-3-(アミノカルボニル)プロピル、1-(ヒドロキシ)-2-(N-メチルアミノカルボニル)エチル、1-(ヒドロキシ)-2-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)エチル、1-(メチルカルボニルアミノ)-2-(ヒドロキシ)エチルから選択される。

50

【0098】

本発明のもう一つの側面において、式(1)の化合物並びにその薬学的に許容可能な塩及びin-vivo加水分解可能なエステルを提供し、ここでAはフェニレンであり；

nは0であり；

mは0、1または2であり；

R⁴はメチル、クロロ及びフルオロから選択され；

R²はR_Naから選択され、ここでR_Naは、メチル、エチル、ヒドロキシメチル及びヒドロキシエチルから選択され；

R³はR_Nbから選択され、ここでR_Nbは、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシイソブチル、ジヒドロキシエチル、1,2-ジヒドロキシプロピル、2,3-ジヒドロキシプロピル、1,3-ジヒドロキシプロピル、1-(ヒドロキシ)-2-(メトキシ)エチル、1-(ヒドロキシ)-2-(メチルチオ)エチル、1-(ヒドロキシ)-2-(メチルスルホニル)エチル、1-(ヒドロキシ)-2-(シアノ)エチル、1-(ヒドロキシ)-2-(アミノ)エチル及び1-(アミノ)-2-(ヒドロキシ)エチルから選択される。

10

【0099】

本発明のもう一つの側面において、式(1)の化合物並びにその薬学的に許容可能な塩及びin-vivo加水分解可能なエステルを提供し、ここでAはフェニレンであり；

nは0であり；

mは0、1または2であり；

R⁴は、メチル、クロロ及びフルオロから選択され；

20

R²はR_Naから選択され、ここでR_Naはメチル、エチル、ヒドロキシメチル及びヒドロキシエチルから選択され；

R³はR_Nbから選択され、ここでR_Nbは、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシイソブチル、ジヒドロキシエチル、1,2-ジヒドロキシプロピル、2,3-ジヒドロキシプロピル、1,3-ジヒドロキシプロピル、1-(ヒドロキシ)-2-(メトキシ)エチル、1-(ヒドロキシ)-2-(メチルチオ)エチル及び1-(ヒドロキシ)-2-(メチルスルホニル)エチルから選択される。

【0100】

本発明のもう一つの側面において、式(1)の化合物並びにその薬学的に許容可能な塩及びin-vivo加水分解可能なエステルを提供し、ここでAはフェニレンであり；

30

nは0であり；

mは0、1または2であり；

R⁴はメチル、クロロ及びフルオロから選択され；

R²はR_Naから選択され、ここでR_Naはメチル、エチル、ヒドロキシメチル及びヒドロキシエチルから選択され；

R³はR_Nbから選択され、ここでR_Nbは、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシイソブチル、ジヒドロキシエチル、1,2-ジヒドロキシプロピル、2,3-ジヒドロキシプロピル、1,3-ジヒドロキシプロピル及び1-(ヒドロキシ)-2-(メトキシ)エチルから選択される。

【0101】

40

本発明のもう一つの側面において、式(1)の化合物並びにその薬学的に許容可能な塩及びin-vivo加水分解可能なエステルを提供し、ここでAはフェニレンであり；

nは0であり；

mは0、1または2であり；

R⁴はメチル、クロロ及びフルオロから選択され；

R²はR_Naから選択され、ここでR_Naはメチル、エチル、ヒドロキシメチル及びヒドロキシエチルから選択され；

R³はR_Nbから選択され、ここでR_Nbは1,2-ジヒドロキシプロピル、2,3-ジヒドロキシプロピル、1,3-ジヒドロキシプロピル及び1-(ヒドロキシ)-2-(メトキシ)エチルから選択される。

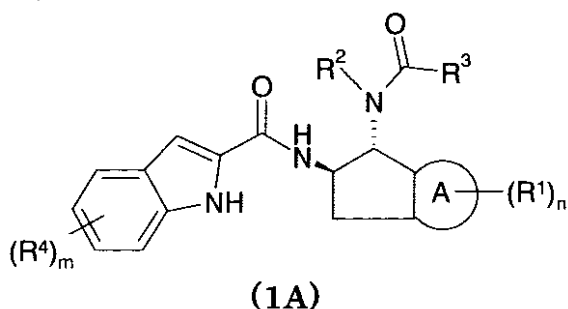
50

【 0 1 0 2 】

本発明の好ましい化合物は、式(1A)のものであり、ここで $R^1 \sim R^4$ 、 m 及び n は上記または下記に記載の任意の側面または態様に定義の通りである。

【 0 1 0 3 】

【 化 5 】



10

【 0 1 0 4 】

一つの側面において、本発明の好ましい化合物は、上記または下記に定義の式(1)または(1A)の化合物であり、ここで R^3 はカルボニル基に隣接する炭素上にヒドロキシ基を含む。本発明のさらに好ましい化合物は、上記または下記に定義の式(1)または(1A)の化合物であり、ここで R^3 はカルボニル基に隣接する炭素上にアミノ基を含む。

【 0 1 0 5 】

本発明の特定の化合物は、実施例のそれぞれに記載のもの、またはその薬学的に許容可能な塩若しくはプロドラッグであり、そのそれぞれは本発明のさらなる従属する側面を提供する。本発明のさらなる側面では、任意の二つ以上の実施例またはその薬学的に許容可能な塩若しくはプロドラッグを提供する。

20

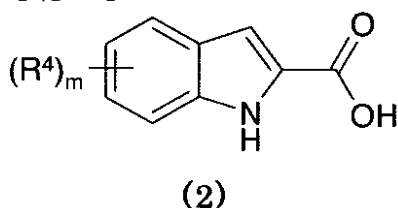
【 0 1 0 6 】

本発明のもう一つの側面は、式(1)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩若しくはin-vivo加水分解可能なエステル製造方法を提供し、前記方法(ここでA、 $R^1 \sim R^4$ 、 m 及び n は、他に記載しない限り、式(1)の定義の通りである)は、以下の段階：

a) 式(2)：

【 0 1 0 7 】

【 化 6 】



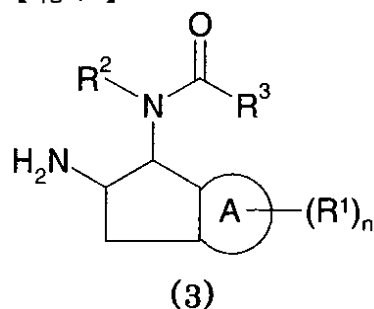
30

【 0 1 0 8 】

の酸またはその活性化誘導体と、式(3)：

【 0 1 0 9 】

【 化 7 】



40

【 0 1 1 0 】

50

のアミンとを反応させ、その後必要により：

i) 式(1)の化合物を式(1)の別の化合物に転換し；

ii) 保護基を除去し；

iii) 薬学的に許容可能な塩またはin-vivo加水分解可能なエステルを形成する、各段階を含む前記方法を含む。

【0111】

上記反応の具体的な反応条件は、以下の通りである。

方法 a)

式(2)の酸と式(3)のアミンは、好適なカップリング試薬の存在下で一緒に結合させることができる。当業界で公知の標準的なペプチドカップリング試薬として、あるいはたとえばカルボニルジイミダゾール、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDCI)及びジシクロヘキシル-カルボジイミド(DCCl)、場合により1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ジメチルアミノピリジンまたは4-ピロリジノピリジン等の触媒の存在下、場合によりトリエチルアミン、ジ-イソプロピルエチルアミン、ピリジン、または、2,6-ルチジン若しくは2,6-ジ-t-ブチルピリジンなどの2,6-ジ-アルキル-ピリジンの存在下で 사용할 ことができる。好適な溶媒としては、ジメチルアセトアミド、ジクロロメタン、ベンゼン、テトラヒドロフラン及びジメチルホルムアミドが挙げられる。このカップリング反応は、好都合には - 40 ~ 40 の範囲の温度で実施することができる。

【0112】

好適な活性化酸誘導体としては、たとえば酸クロリド及び活性エステル類、たとえばペンタフルオロフェニルエステルが挙げられる。これらのタイプの化合物とアミンとの反応は当業界で公知であり、たとえばこれらは、上記のような塩基の存在下、及び上記のような好適な溶媒中で反応させることができる。この反応は、- 40 ~ 40 の範囲の温度で好都合に実施することができる。

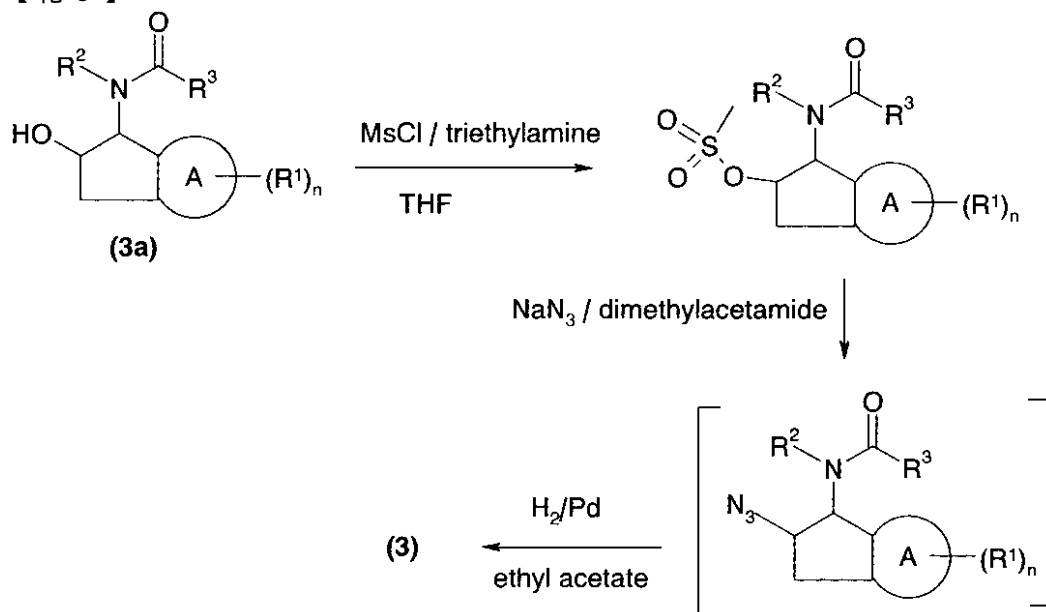
【0113】

式(2)の酸は市販されているか、公知化合物であるか、または当業界で公知の方法により製造される。

式(3)の化合物は、スキーム3に従って製造することができる：

【0114】

【化8】



スキーム 3

【0115】

10

20

30

40

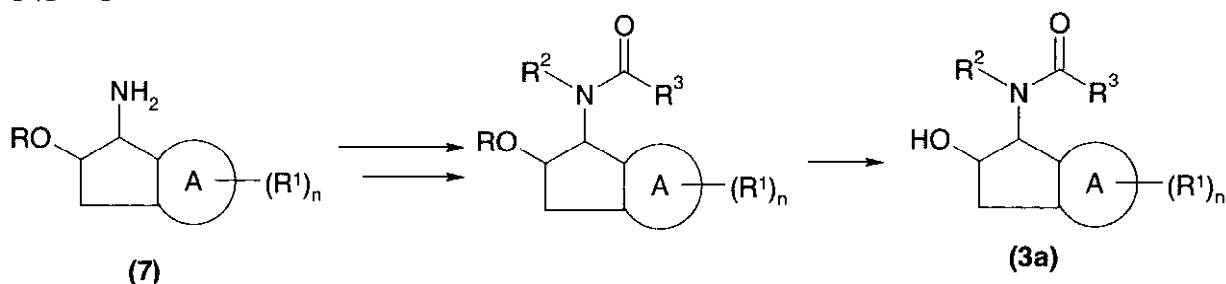
50

式(3a)の化合物は市販されているか、公知化合物であるか、または当業界で公知の方法により製造される。たとえば、式(7)の一級アミン(式中、RはHまたは好適な保護基である)から出発して、 R^2 及び/または R^3 の一方または両方をアシル化(たとえば、アセトキシ酢酸と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(EDAC)と反応させる)、アルキル化、還元性アルキル化、スルホン化または関連する方法、続いて好適な場合にはO-脱保護によって導入することができる。あるいは R^2 及び/または R^3 の一方または両方は、予め導入した基の官能基を変形することにより、還元、酸化、加水分解(たとえばアセトキシ基のヒドロキシル基への転換)、求核性置換、アミド化若しくは関連する方法、またはこれらの方法の組み合わせ、続いて好適にはO-脱保護によって得ることができる。そのような変形は、式(1)の一つの化合物を式(1)の別の化合物に転換する変形を含むものと理解されよう。

10

【0116】

【化9】



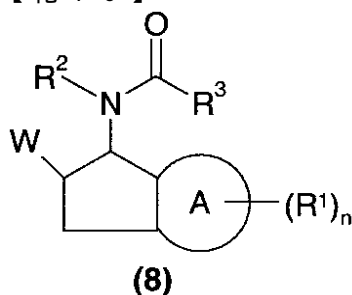
20

【0117】

あるいは、式(3)のアミンは、式(3a)の化合物の製造に関して記載の上記方法を式(8)(式中、Wは NH_2 または、1若しくは2個の好適な保護基をもつ窒素原子である)の化合物に適用することによって得ることができる。

【0118】

【化10】



30

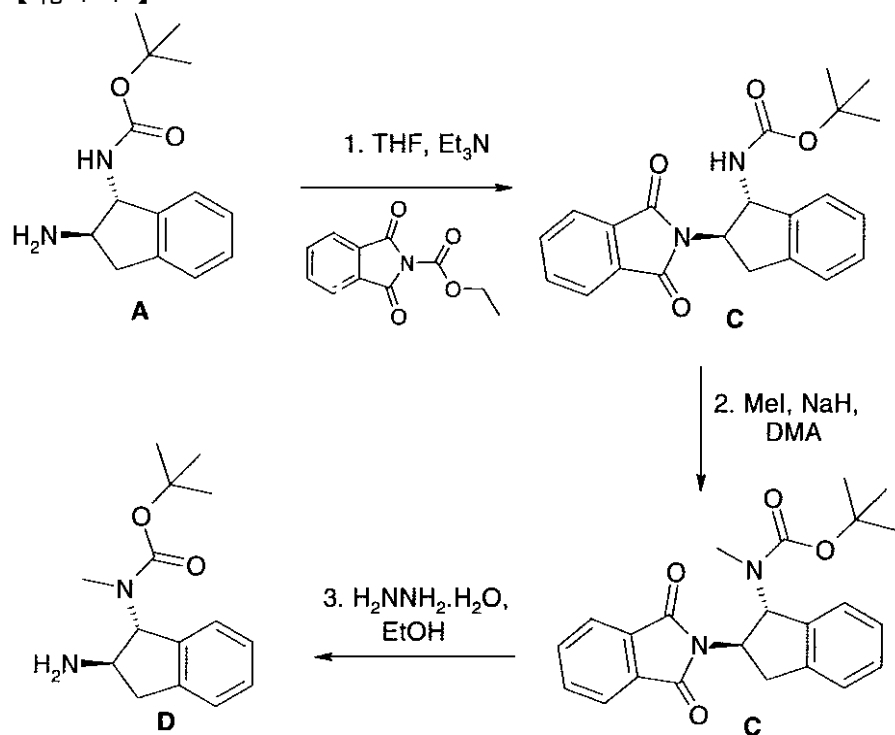
【0119】

あるいは、式(3)のアミンは、スキーム3Aの方法によっても製造することができる。式Aの化合物は、市販されているか、公知化合物であるか、または当業界で公知の方法により製造される。たとえば化合物Aは、標準条件下においてフタルアミド-保護化中間体Cに転換することができる(段階1)。次いで標準条件下でアルキル化を実施することができる(段階2: NaH, MeI, DMA)。次いでフタルアミドの除去によりアミンDが得られる(段階3; ヒドラジン水和物、EtOH)。

40

【0120】

【化 1 1】



10

20

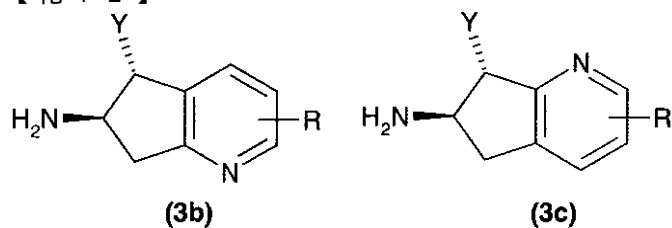
スキーム 3A

【 0 1 2 1】

式(3)の化合物(式中、 $r=1$ であり、Aはヘテロアリーレンである)は、好適に官能基化したシクロアルキル融合複素環から製造することができる。たとえば、Aがピリジンであるとき、

【 0 1 2 2】

【化 1 2】



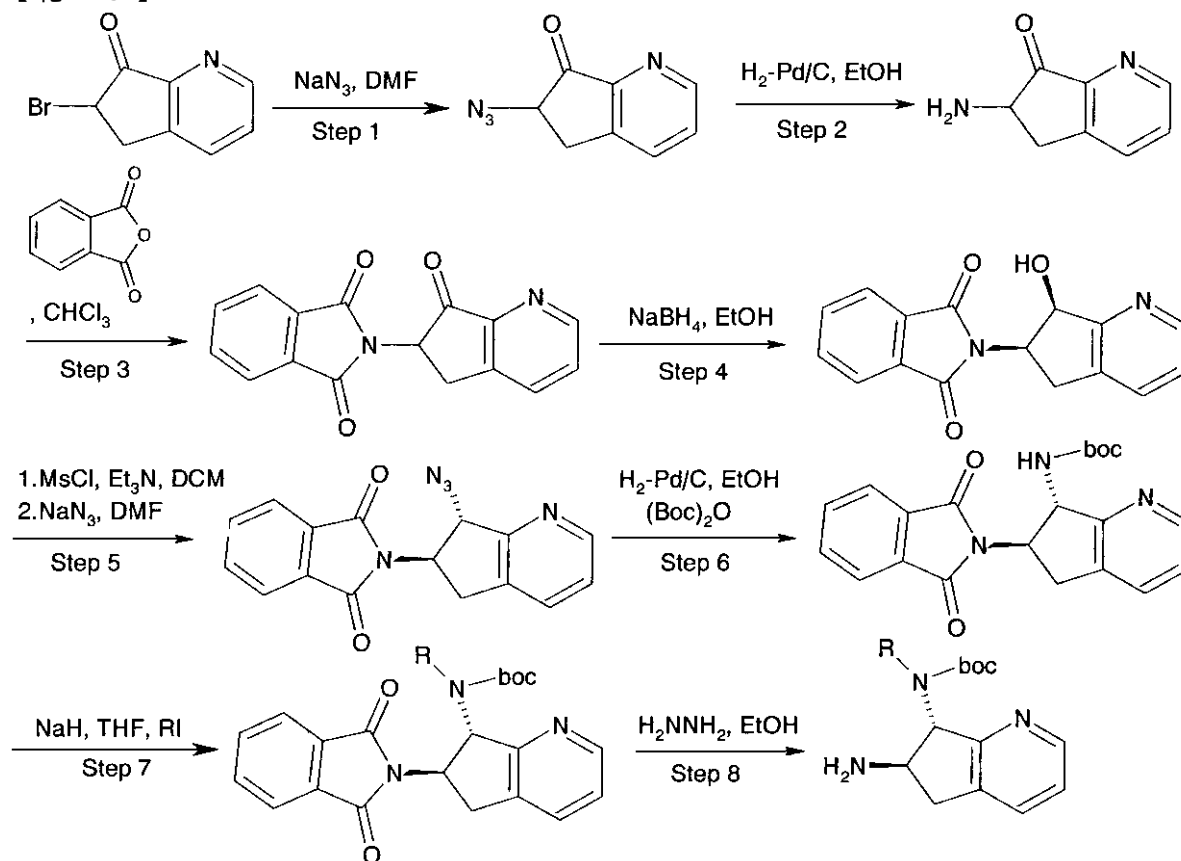
30

【 0 1 2 3】

式(3b)及び(3c)の化合物は、スキーム4に従って、対応するアザインダノン位置異性体から製造することができる。

【 0 1 2 4】

【化 1 3】



10

20

スキーム 4

【 0 1 2 5 】

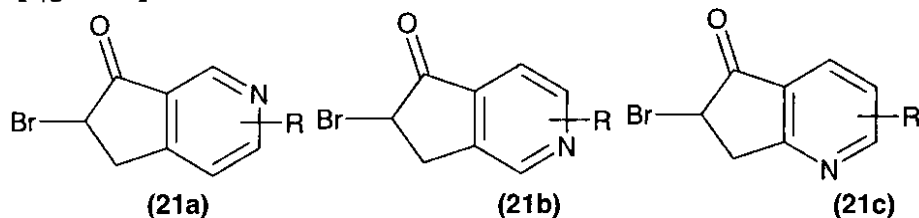
段階 1 は、文献公知の化合物で実施する (日本公開特許公報、1995年14.JP07070136号)。
段階 2、3、4、5、6、7 及び 8 は、当業界で公知の標準方法を使用して実施する。

プロモアザインダノン異性体 (21a、21b 及び 21c) は、スキーム 4 に記載の手段によって、
(3) の対応する複素環式バージョンに転換することができると理解されよう。

30

【 0 1 2 6 】

【化 1 4】



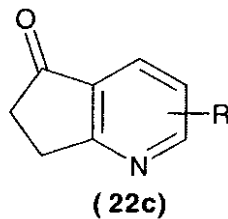
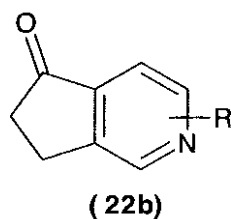
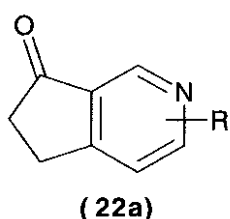
【 0 1 2 7 】

このプロモアザインダノンは、当業界で公知の標準的な方法によって対応するアザインダノンから製造することができる。アザインダノン (22a、22b、22c) は文献公知であるか、または当業界で公知の方法によって製造される。

40

【 0 1 2 8 】

【化 15】



【0129】

上記及びスキーム 4 に示される方法は、二つ以上の窒素を含む他の 6 員の複素環にも適用することができる。

10

同様にして、式 (3) の化合物 (式中、A は、橋頭窒素を含むヘテロアリーレンである) は、好適に官能基化されたシクロアルキル融合複素環から製造することができる。

【0130】

$-NR^2C(O)R^3$ の形成及び変形に関する上記方法は、式 (3) の化合物を形成してから式 (2) の酸にカップリングするか、またはそのようなカップリングの生成物にも同様に適用することができる。と理解される。

【0131】

本発明の化合物の種々の環置換基の特定のもの、たとえば R^1 は、標準的な芳香族置換反応によって導入することができるか、または上記方法の前若しくは直後に慣用の官能基変形によって生成することができ、それ自体本発明の方法側面に含まれる。そのような反応は、式 (1) の一つの化合物を式 (1) の別の化合物に転換することができる。そのような反応及び変形としては、たとえば芳香族置換反応による置換基の導入、置換基の還元、置換基のアルキル化及び置換基の酸化が挙げられる。そのような手順のための試薬及び反応条件は、化学業界で公知である。芳香族置換反応の特別な例としては、濃硝酸を使用するニトロ基の導入、たとえばフリーデル-クラフツ条件下でのハロゲン化アシル及びルイス酸 (たとえば三塩化アルミニウム) を使用するアシル基の導入; フリーデル-クラフツ条件下でのハロゲン化アルキル及びルイス酸 (たとえば三塩化アルミニウム) を使用するアルキル基の導入; 及びハロゲン基の導入が挙げられる。変形の特定例としては、たとえばニッケル触媒を使用する接触水素化、または加熱しながら、塩酸の存在下における鉄との処理: アルキルチオのアルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルへの酸化による、ニトロ基のアミノ基への還元が挙げられる。

20

30

【0132】

本明細書中に記載の反応の幾つかにおいて、化合物中の全ての感受性の基を保護することが必要/望ましいことは理解すべきである。保護が必要または望ましい場合及び好適な保護方法は、当業者には公知である。標準的技法に従って、慣用の保護基を使用することができる (たとえば、T.W.Green、Protective Groups in Organic Synthesis、John Wiley and Sons、1991年を参照されたい)。かくして、反応体がアミノ、カルボキシまたはヒドロキシなどの基を含む場合、本明細書中に記載の反応体の幾つかではこの基を保護するのが望ましい。

【0133】

アミノまたはアルキルアミノ基の好適な保護基は、たとえばアシル基、たとえばアセチルなどのアルカノイル、アルコキシカルボニル基、たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニルまたは *t*-ブトキシカルボニル基、アリールメトキシカルボニル基、たとえばベンジルオキシカルボニル、またはアロイル基、たとえばベンゾイルである。上記保護基の脱保護条件は、保護基の選択に必然的に依存して変動する。かくして、たとえばアルカノイルなどのアシル基、またはアルコキシカルボニル基またはアロイル基は、たとえば、水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウムなどのアルカリ金属の水酸化物などの好適な塩基による加水分解によって除去することができる。あるいは *t*-ブトキシカルボニル基などのアシル基は、たとえば塩酸、硫酸若しくはリン酸またはトリフルオロ酢酸などの好適な酸との処理によって除去することができ、ベンジルオキシカルボニル基などのアリールメト

40

50

キシカルボニル基は、たとえばホウ素トリス(トリフルオロアセテート)などのルイス酸との処理、または炭素上に担持させたパラジウムなどの触媒上での水素化によって除去することができる。一級アミノ基の好適な保護基は、たとえばフタロイル基があり、これは、ジメチルアミノプロピルアミンなどのアルキルアミン、またはヒドラジンによる処理で除去することができる。

【0134】

ヒドロキシ基の好適な保護基は、たとえばアシル基、アセチルなどのアルカノイル基、ベンゾイルなどのアロイル基、またはベンジルなどのアリールメチル基である。。上記保護基の脱保護条件は、保護基の選択に必然的に依存して変動する。かくしてアルカノイルなどのアシル基、またはアロイル基は、アルカリ金属の水酸化物、たとえば水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウムなどの好適な塩基との加水分解により除去することができる。あるいはベンジル基などのアリールメチル基は、炭素に担持させたパラジウムなどの触媒上での水素化により除去することができる。

10

【0135】

カルボキシ基の好適な保護基としては、たとえばエステル形成基、たとえば水酸化ナトリウムなどの塩基との加水分解によって除去し得るメチル若しくはエチル基、トリフルオロ酢酸などの有機酸などの酸による処理によって除去し得るt-ブチル基、または炭素上に担持させたパラジウムなどの触媒上での水素化により除去することができるベンジル基がある。

【0136】

20

この保護基は、当業界公知の慣用法を使用して合成の任意の好都合な段階で除去することができる。

式(1)の化合物の製造における特定の間体は新規であり、本発明のもう一つの側面を形成する。

【0137】

本発明の化合物は、通常、既に開示の化合物の特性と比較して、優れた物理的特性(たとえば、溶解性及び/または血漿-蛋白質結合)を有する。グリコーゲンホスホリラーゼ阻害活性と組み合わせて、そのような物理的特性によって、本発明の化合物は医薬品として特に有用になる。

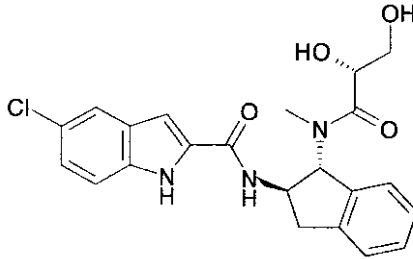
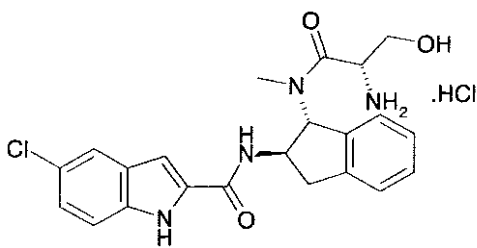
【0138】

30

実施例2及び19の熱力学的溶解性(thermodynamic solubility)を以下の表に示す。

【0139】

【化 1 6】

| 実施例 番号 | 構 造 | 溶解性 (μ M) | 活性 (μ M) |
|-----------|---|-------------------|------------------|
| 19 |  | 119 | 0.11 |
| 2 |  | 173 | 0.5 |

【 0 1 4 0 】

上記の本発明の化合物の熱力学的溶解性データは、0.1Mリン酸塩中、pH7.4で24時間、この化合物を撹拌し、次いで、キャリブラント(calibrant)として濃度が分かっている溶液(たとえばDMSO中)を使用する上清の分析(たとえばLCUV/MS)をすることにより測定することができる。

【 0 1 4 1 】

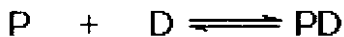
血漿蛋白質結合は、平衡透析法を使用して測定することができ、これによって化合物を10%血漿に添加すると、20 μ Mの濃度が得られ、等張緩衝液で37℃で18時間透析した。血漿と緩衝溶液をLCUVMSを使用して分析し、化合物の最初の見かけの結合定数を導いた。次いで結合定数を使用して、100%血漿中の%遊離型を決定する。

【 0 1 4 2 】

透析実験から誘導した結合定数は、化合物とアルブミンとの間の1 : 1結合のモデルに基づいている。

【 0 1 4 3 】

【化 1 7】



$$K1 = \frac{[PD]}{[P] \times [D]}$$

【 0 1 4 4 】

{ 式中、P = 遊離蛋白質、D = 遊離薬物、PD = 薬物蛋白質複合体、K1 = 最初の見かけの結合定数である }

上記の如く、本発明で定義した化合物は、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害活性をもつ。この特性は、たとえば以下に記載の手段を使用して評価することができる。

【 0 1 4 5 】

アッセイ

本化合物の活性は、グリコーゲン分解(degradation)における化合物の阻害作用を測定することによっても決定し、グリコーゲンからグルコース-1-ホスフェートの産生は、欧

10

20

30

40

50

州特許第0 846 464A2号に記載のPesceらの一般的な方法に如く多酵素結合アッセイ (multienzyme coupled assay) によってモニターする (Pesce, M.A, Bodourian, S.H, Harris, R.C及びNicholson, J.F. (1977) Clinical Chemistry 23巻、1171~1717頁)。この反応は、50 μ l の容積で384ウェル・マイクロプレート・フォーマット中で実施した。補因子NADからNADHへの転換による蛍光の変化は、Tecan Ultra Multifunctional Microplate Reader中、340nm励起、465nm放出で測定する。この反応は、0.5mMジチオスレイトール、アッセイ緩衝溶液を含む50mM HEPEs、3.5mM KH_2PO_4 、2.5mM MgCl_2 、2.5mMメチレングリコール-ビス(b-アミノエチルエーテル)N,N,N',N'-四酢酸、100mM KCl、8mM D-(+)-グルコース、pH7.2中で実施する。ヒト組換え肝臓グリコーゲンホスホリラーゼa (hrI GPa) 20nMを1.25mgml⁻¹試薬緩衝液で、30分間、6.25mM NAD、1.25mgタイプIIIグリコーゲンと共にアッセイ緩衝溶液中で、予備インキュベートする。結合酵素、ホスホグリコムターゼとグルコース-6-ホスフェートデヒドロゲナーゼ(Sigma)を、試薬緩衝液中、終濃度0.25単位/ウェルで調製する。hrI GPa溶液20 μ lを10 μ l化合物溶液に添加し、20 μ l結合酵素溶液を添加して反応を開始した。試験すべき化合物は、アッセイ中の終濃度1%DMSOで、アッセイ緩衝溶液中10 μ l 5%DMSO中で調製する。GPaの非阻害活性(non-inhibited activity)は、アッセイ緩衝溶液中、10 μ l 5%DMSOの存在下で測定し、最大阻害は、5 mgml⁻¹N-エチルマレイミド存在下で測定した。30 で6時間後、相対蛍光単位(Relative Fluorescence Units: RFU)を340nm励起、465nm放出で測定する。

10

【0146】

このアッセイは、阻害剤の試験濃度10 μ Mまたは100 μ Mで実施する。これらの濃度の一方または両方で顕著な阻害を示す化合物は、IC₅₀、酵素反応を50%阻害すると予測される濃度を検出するために阻害剤の試験濃度範囲を使用してさらに評価することができる。

20

【0147】

活性は、以下のようにして計算する： $\% \text{阻害} = (1 - (\text{化合物RFU} - \text{完全阻害RFU}) / (\text{非阻害率RFU} - \text{完全阻害RFU})) * 100$ 。

上記アッセイで試験した時の本発明の化合物の典型的なIC₅₀値は、100 μ M ~ 1 nMである。実施例19の活性は0.11 μ Mであった。

【0148】

化合物の阻害活性は、さらにラットの原発性肝細胞(primary hepatocyte)でさらに試験した。ラット肝細胞は、コラゲナーゼ灌流法、Seglenの一般的な方法により単離した(P.O.Seglen, Methods Cell Biology(1976)、13巻、29~83頁)。細胞を、10%ウシ胎児血清、NEAA(非必須アミノ酸)、グルタミン、ペニシリン/ストレプトマイシン((100単位/100ug)を含む高レベルのグルコースと共にDMEM(ダルベッコの修正イーグル培地)中でNunc 10シックスウェル培養プレート中で4~6時間培養した。次いで肝細胞を、ウシ胎児血清なしで、10nMインスリンと10nMデキサメタゾンと一緒にDMEM溶液中で培養した。実験は、18~20時間後、細胞を洗浄し、2.5mM CaCl_2 及び1%ゼラチンを含むKrebs-Henseleit重炭酸塩緩衝液を添加することにより開始した。試験化合物を添加し、5分後、細胞を25nMグルカゴンで誘発させた。このKrebs-Henseleit溶液を37、95%O₂/5%CO₂で60分の培養後に取り出し、Krebs-Henseleit溶液のグルコース濃度を測定した。

30

【0149】

本発明のさらなる側面に従って、薬学的に許容可能な希釈剤またはキャリアと組み合わせた、上記定義のごとき式(1)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩若しくはin-vivo加水分解可能なエステルを含む医薬組成物を提供する。

40

【0150】

本発明の組成物は、経口用途(たとえば錠剤、ロゼンジ、ハードまたはソフトカプセル、水性または油性懸濁液、エマルジョン、分散可能な粉末または顆粒、シロップまたはエリキシル)、局所用途(たとえばクリーム、軟膏、ゲル、または水性若しくは油性の溶液若しくは懸濁液)、吸入用途(たとえば微粉末または液体エロゾル)、たとえば吸入投与(たとえば微粉末として)または非経口投与(たとえば、点滴用、皮下、筋肉内または筋肉内用途用の滅菌の水性または油性溶液として、あるいは直腸投薬用の座薬として)好適な形状

50

にすることができる。

【0151】

本発明の組成物は、当業界で公知の慣用の医薬賦形剤を使用して慣用手順にて得ることができる。かくして、経口用途用の組成物は、たとえば一種以上の着色剤、甘味料、フレーバー化剤及び／または防腐剤を含むことができる。一つの側面において、本発明の組成物は、経口投与に適した形態である。

【0152】

錠剤製剤に関して好適な薬学的に許容可能な賦形剤としては、たとえば不活性希釈剤、たとえばラクトース、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウムまたは炭酸カルシウム、造粒剤及び崩壊剤、たとえばコーンスターチまたはアルギン酸(algenic acid)；結合剤、たとえばスターチ；潤滑剤、たとえばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルク；防腐剤、たとえばエチルまたはプロピルp-ヒドロキシベンゾエート、及び抗酸化剤、たとえばアスコルビン酸が挙げられる。錠剤製剤は、いずれの場合でも、当業界で公知の慣用のコーティング剤及び手順を使用して、胃腸管内での崩壊、続く活性成分の吸収を加減するために、またはその安定性及び／または外観を改善するためにコーティングしてもよいしコーティングしなくてもよい。

10

【0153】

経口用途用の組成物は、活性成分を不活性固体希釈剤、たとえば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム若しくはカオリンと混合したハードゼラチンカプセル、または活性成分を水若しくはピーナッツ油、液体パラフィン、若しくはオリーブ油などの油と混合するソフトゼラチンカプセルの形状にすることができる。

20

【0154】

通常、水性懸濁液は、一種以上の懸濁剤、たとえばナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアカシアゴム；分散剤または湿潤剤、たとえばレシチン若しくはアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物(たとえばポリオキシエチレンステアレート)、またはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、たとえばヘプタデカエチレンオキシセタノール、またはエチレンオキシドと、脂肪酸とヘキシトールから誘導した部分エステルとの縮合生成物、たとえばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート、またはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、たとえばヘプタデカエチレンオキシセタノール、またはエチレンオキシドと、脂肪酸とヘキシトールから誘導した部分エステルとの縮合生成物、たとえばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート、またはエチレンオキシドと、脂肪酸とヘキシトール無水物から誘導した部分エステルとの縮合生成物、たとえばポリエチレンソルビタンモノオレエートを含む。水性懸濁液は、一種以上の防腐剤(たとえばエチルまたはプロピルp-ヒドロキシベンゾエート)、酸化防止剤(たとえばアスコルビン酸)、着色剤、フレーバー化剤及び／または甘味料(たとえば蔗糖、サッカリンまたはアスパルテーム)を含むことができる。

30

【0155】

油性懸濁液は、植物油(たとえば落花生油、オリーブ油、ごま油またはココナツ油)または鉱油(たとえば液体パラフィン)中に活性成分を懸濁させることによって製造することができる。油性懸濁液は、蜜蝋、硬質パラフィンまたはセチルアルコールなどの増粘剤も含むことができる。上記のような甘味料及びフレーバー剤を添加して、口当たりのよい経口製剤を提供することができる。これらの組成物は、アスコルビン酸などの酸化防止剤を添加することによって貯蔵することができる。

40

【0156】

水を添加することによって水性懸濁液を製造するのに適した分散可能な粉末及び顆粒は、通常、分散剤若しくは湿潤剤、懸濁剤及び一種以上の防腐剤とともに活性成分を含む。好適な分散剤または湿潤剤及び懸濁剤は、既に列記してある。追加の賦形剤、たとえば甘味料、フレーバー化剤及び着色剤も配合することができる。

50

【0157】

本発明の医薬組成物は、水中油型エマルションの形態であってもよい。この油相は植物油、たとえばオリーブ油若しくはラッカセイ油、または鉱油、たとえば液体パラフィン若しくはこれらの任意のものの混合物であってもよい。好適な乳化剤としては、たとえば、天然ゴム、たとえばアカシアゴム若しくはトラガカントゴム、天然リン脂質、たとえば大豆、レシチン、脂肪酸とヘキシトール無水物とから誘導したエステル若しくは部分エステル(たとえばソルビタンモノオレエート)及び、前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、たとえばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであってもよい。このエマルションは、甘味料、フレーバー剤及び防腐剤を含んでもよい。

【0158】

10

シロップ及びエリキシルは、甘味料、たとえばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、アスパルテームまたは蔗糖と共に配合することができ、緩和薬、防腐剤、フレーバー剤及び/または着色剤も含んでもよい。

【0159】

医薬組成物は、滅菌の注射可能な水性または油性懸濁液の形態であってもよく、これは上記の好適な分散剤または湿潤剤及び懸濁剤の一つ以上を使用して公知方法に従って配合することができる。滅菌の注射可能な製剤は、1,3-ブタンジオール中の溶液などの非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤または溶媒中の滅菌の注射可能な溶液または懸濁液であってもよい。

【0160】

20

吸入により投与するための化合物は、微粉碎固体を含むエアロゾルまたは液滴として活性成分を配分するために配置された慣用の加圧エアロゾルの形態であってもよい。慣用のエアロゾル噴射剤、たとえば揮発性フッ化炭化水素または炭化水素を使用することができ、エアロゾルデバイスは、活性成分の計量分を配分できるように都合良く配置する。

【0161】

配合物に関する詳細な情報に関しては、Comprehensive Medicinal Chemistry(Corwin Hansch; 編集局長)、Pergamon Press 1990年の第5巻、25.5章を参照されたい。

一回分の剤形を製造するのに一種以上の賦形剤と混合する活性成分の量は、処置する宿主及び特定の投与経路に依存して必然的に変動する。たとえば、ヒトに経口投与するための製剤は、通常、たとえば全組成物の重量の約5～約98重量パーセントを変動し得る好適且つ慣用の賦形剤の量と共に調合した活性成分0.5mg～2gを含む。単位剤形は、通常、活性成分約1mg～約500mgを含む。投与経路及び投薬レジメの詳細な情報に関しては、Comprehensive Medicinal Chemistry(Corwin Hansch; 編集局長)、Pergamon Press 1990年の第5巻、25.3章を参照されたい。

30

【0162】

式(1)の化合物は、通常、動物の体表面積1平方メートル当たり5～5000mgの範囲内で、即ち約0.1～100mg/kgの単位投薬量で温血動物に投与する、すなわちこれは治療的有効量を提供する。錠剤またはカプセルなどの単位剤形は、通常、活性成分1～250mgを含む。好ましくは、1～50mg/kgの範囲の一日当たりの用量を使用する。しかしながら、処置する宿主、特定の投与経路及び処置する疾病の重篤度に依存して必然的に変動する。従って、最適用量は処置する開業医によって決定することができる。

40

【0163】

本明細書中に記載のグリコーゲンホスホリラーゼ阻害活性は、単独の治療として適用することができ、また本発明の主題に加えて、一種以上の他の物質及び/または処置を含むことができる。そのような共同処置は、処置の個々の成分と同時、逐次または別個の適用によって達成することができる。同時処置は、一つの錠剤または別個の錠剤とすることができる。たとえば、2型糖尿病を予防する、進行を妨げるまたは処置するために、本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、以下の(単数または複数の)薬剤の一種以上と組み合わせて投与することができる：

1) インスリン及びインスリン類似体；

50

2) スルホニル尿素(たとえば、グリベンクラミド(glibenclamide)、グリピジド(glipizide))、食事グルコース調節剤(prandial glucose regulators)(たとえばレパグリニド(repaglinide)、ナテグリニド(nateglinide))及びグルコキナーゼ活性剤などのインスリン分泌促進薬;

3) インクレチン作用を改善する薬剤(たとえばジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤、GLP-1アゴニスト);

4) PPARガンマアゴニストを含むインスリン感受性増強薬(たとえばピオグリタゾン及びロシグリタゾン); 並びにPPARアルファ及びガンマ活性と組み合わせた薬剤;

5) 肝臓グルコースバランスを調節する薬剤(たとえばメトホルミン、フルクトース1,6ビスホスファターゼ阻害剤、グリコーゲンシンターゼキナーゼ阻害剤、グルコキナーゼ活性剤);

6) 腸からのグルコース吸収を減少させるように設計された薬剤(たとえばアカボース(acarbose));

7) 腎臓によるグルコース再吸収を阻害する薬剤(SGLT阻害剤);

8) 長期高血糖症の合併症を処置するように設計された薬剤(たとえばアルドース・レダクターゼ阻害剤);

9) 抗肥満薬(たとえばシブトラミン(sibutramine)及びオルリスタット(orlistat));

10) HMG-CoAレダクターゼ阻害剤(スタチン類、たとえばプラバスタチン); PPARアゴニスト(フィブラート(fibrate)、たとえばゲムフィブロジル(gemfibrozil)); 胆汁酸金属イオン封鎖剤(コレスチラミン(cholestyramine)); コレステロール吸収阻害剤(植物スタノール(plant stanol)、合成阻害剤); 胆汁酸吸収阻害剤(IBATi)並びにニコチン酸及び類似体(ナイアシン及び徐放性製剤)などの抗脂質異常症(Anti-dyslipidemia)薬;

11) 高血圧剤、たとえば遮断薬(たとえばアテノロール、インデラル); ACE阻害剤(たとえばリシノプリル); カルシウムアンタゴニスト(たとえばニフェジピン); アンギオテンシン受容体アンタゴニスト(たとえばカンデサルタン)、アンタゴニスト及び利尿薬(たとえばフロセミド、ベンズチアジド);

12) 血流遮断調節薬(haemostasis modulator)たとえば抗血栓剤、線維素溶解の活性剤及び抗血小板薬; トロンピンアンタゴニスト; 因子Xa阻害剤; 因子VIIa阻害剤; 抗血小板薬(たとえばアスピリン、クロピドグレル(clopidogrel)); 抗凝血剤(ヘパリン及び低分子量類似体、ヒルジン(hirudin))及びワルファリン;

13) グルカゴンの作用に拮抗する薬剤; 及び

14) 抗炎症薬、たとえば非ステロイド型抗炎症薬(たとえばアスピリン)及びステロイド型抗炎症薬(たとえばコルチゾン)。

【0164】

本発明のさらなる側面に従って、治療によりヒトなどの温血動物の処置法で使用するための、上記定義のごとき式(1)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩若しくはin-vivo加水分解可能なエステルを提供する。

【0165】

本発明のさらなる側面に従って、薬剤として使用するための上記定義のごとき式(1)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩若しくはin-vivo加水分解可能なエステルを提供する。

【0166】

本発明のさらなる側面に従って、ヒトなどの温血動物において、2型糖尿病、インスリン抵抗性、シンドロームX、高インスリン血症、高グルカゴン血症、心虚血または肥満を処置する際の薬剤として使用するための、上記定義のごとき式(1)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩若しくはin-vivo加水分解可能なエステルを提供する。

【0167】

本発明のもう一つの側面に従って、ヒトなどの温血動物において、2型糖尿病、インスリン抵抗性、シンドロームX、高インスリン血症、高グルカゴン血症、心虚血または肥満の処置で使用する薬剤の製造における、上記定義のごとき式(1)の化合物またはその薬

10

20

30

40

50

学的に許容可能な塩若しくはin-vivo加水分解可能なエステルを提供する。

【0168】

本発明のこのもう一つの側面に従って、ヒトなどの温血動物における2型糖尿病の処置で使用する薬剤の製造における、上記定義のごとき式(1)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩若しくはin-vivo加水分解可能なエステルを提供する。

【0169】

本発明のこの側面のさらなる特徴に従って、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害活性の処置に必要なヒトなどの温血動物においてグリコーゲンホスホリラーゼ阻害活性作用を産生させる方法であって、式(1)の化合物の有効量を前記動物に投与することを含む、前記方法を提供する。

10

【0170】

本発明のこの側面のさらなる特徴に従って、2型糖尿病、インスリン抵抗性、シンドロームX、高インスリン血症、高グルカゴン血症、心虚血または肥満の処置に必要なヒトなどの温血動物におけるかかる処置法であって、式(1)の化合物の有効量を前記動物に投与することを含む、前記方法を提供する。

【0171】

本発明のこの側面のさらなる特徴に従って、2型糖尿病の処置に必要なヒトなどの温血動物における2型糖尿病の処置法であって、式(1)の化合物の有効量を前記動物に投与することを含む、前記方法を提供する。

【0172】

上記の如く、特定の細胞増殖疾患の治療的または予防的処置に必要な用量サイズは、処置する宿主、投与経路及び処置する疾病の重篤度に依存して必然的に変動する。たとえば1~100mg/kg、好ましくは1~50mg/kgの範囲の単位用量が考えられる。

20

【0173】

治療的薬剤で使用するに加えて、式(1)の化合物及びその薬学的に許容可能な塩は、新規治療薬の研究の一部として、ネコ、イヌ、ウサギ、サル、ラット及びマウスなどの研究室用動物で細胞サイクル活動の阻害剤の作用を評価するためのin-vitro及びin-vivo試験系の標準化及び開発における薬理学的ツールとしても有用である。

【0174】

上記の他の医薬組成物、方法、使用及び薬剤製造特徴では、本明細書に記載の本発明の化合物の別の及び好ましい態様も適用する。

30

【0175】

実施例

本発明を以下の実施例によって詳細に説明する。他に記載しない限り、以下の通りである。

(i) 温度は摂氏()で表す。操作は室温または周囲温度、すなわち、アルゴンなどの不活性ガスの雰囲気下、18~25 の範囲で実施した。

(ii) 有機溶液は、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒の蒸発は、減圧(600~4000パスカル; 4.5~30mmHg)下、60 以下の浴温でロータリーエバポレーターを使用して実施した。

40

(iii) クロマトグラフィーとは、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーを意味する。薄層クロマトグラフィー(TLC)はシリカゲルプレートで実施した。

(iv) 通常、反応の進行は、TLCで追跡し、反応時間は説明のためだけに提供する。

(v) 収率は説明のためだけに提供したものであり、必ずしも精密な方法開発によって得ることができるものではない。沢山の材料が必要な場合には、調製を繰り返した。

(vi) NMRデータがあるとき、NMRデータは、他に記載しない限り、溶媒として過重水素化(perdeuterio)ジメチルスルホキシド(DMSO-d₆)を使用する300MHzで測定した、内部標準としてテトラメチルシラン(TMS)に対する100万分の1部(ppm)で与えられた。(テキスト中に示した場合には)他の溶媒としては、重クロロホルムCDCl₃を含んでいた。

(vii) 元素記号はその通常の意味をもつ。SI単位系及び記号を使用する。

50

(viii) 減圧は、パスカル(Pa)で表す絶対圧力として表す。高圧はバールで表すゲージ圧として表す。

(ix) 溶媒比は容積比：容積(v/v)で表す。

(x) マススペクトルデータは、直接暴露プローブを使用して化学イオン化(CI)モードで70エレクトロンボルトの電子エネルギーで実施した。表示する場合には、イオン化は電子衝撃(EI)、高速原子衝撃(FAB)またはエレクトロスプレー(ESP)により実施した。m/zの値で表す。通常、親質量を示すイオンのみを報告する。他に記載しない限り、引用した質量イオンは(M - H⁺)である。

(xi) 以下の略号を使用することができる：

SM：出発物質；

EtOAc：酢酸エチル；

MeOH：メタノール；

EtOH：エタノール；

DCM：ジクロロメタン；

HOBt：1-ヒドロキシベンゾトリアゾール；

DIPEA：ジイソプロピルエチルアミン；

EDCI：1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩；

EDAC：1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩；

Et₂O/エーテル：ジエチルエーテル；

THF：テトラヒドロフラン；

DMF：N,N-ジメチルホルムアミド；

HATU：O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート；

EDAC：1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチル-カルボジイミド塩酸塩；

TFA：トリフルオロ酢酸；

DMTMM：4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド；

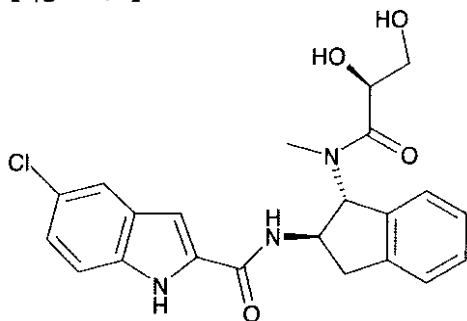
DMA：N,N-ジメチルアセトアミド。

【0176】

実施例1：5-クロロ-N-{(1R,2R)-1-[[[(2S)-2,3-ジヒドロキシプロパノイル](メチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]-1H-インドール-2-カルボキサミド

【0177】

【化18】



【0178】

5-クロロ-N-{(1R,2R)-1-[[[(4S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル]カルボニル](メチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]-1H-インドール-2-カルボキサミド(中間体1；370mg、0.792mmol)を酢酸(5ml)と水(1ml)に溶解し、70℃に2時間加熱した。水(30ml)を添加し、得られた上清を濾過し、水洗(2×3ml)し、真空下で乾燥すると、表記化合物が粉末状で得られた(300mg、88%)。

【0179】

¹H-NMR：2.63(s, 1.5H), 2.87(s, 1.5H), 3.04(m, 1H), 3.25(m, 1H), 3.54(m, 3H)

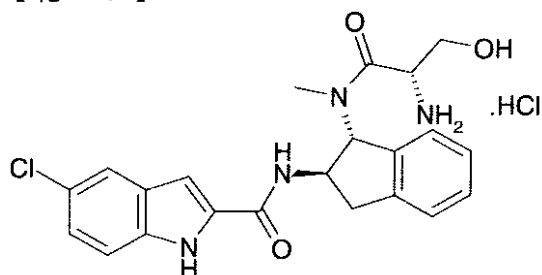
, 4.43(m, 1H), 4.87(m, 2H), 5.8(d, 0.5H), 6.2(0.5H), 7.15(m, 6H), 7.42(d, 1H), 7.7(d, 1H), 8.9(d, 1H), 11.76(s, 0.5H), 11.79(s, 0.5H); MS m/z 426, 428(M-H)。

【0180】

実施例2：5-クロロ-N-{(1R,2R)-1-[メチル(セリル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル}-1H-インドール-2-カルボキサミド塩酸塩

【0181】

【化19】



10

【0182】

DIPEA(266 μ L, 1.53mmol)、HOBT(101mg, 0.75mmol)、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-セリン(103mg, 0.5mmol)及びEDAC(119mg, 0.62mmol)を無水DMF(2 mL)中の5-クロロ-N-[(1R,2R)-1-(メチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]-1H-インドール-2-カルボキサミド塩酸塩(中間体2; 188mg, 0.5mmol)の懸濁液に添加した。反応物を周囲温度で約16時間攪拌し、水(20mL)で希釈し、沈殿した固体を濾過により回収し、真空下で乾燥した。粗な物質をシリカゲル上のクロマトグラフィー(勾配溶離液：ヘキサン中、0-80%EtOAc)で精製し、次いで4M HCl/ジオキサンに溶解した。周囲温度で1時間攪拌した後、揮発性物質を減圧下で蒸発させることによって除去し、得られたガム状物質をエーテルですりつぶすと、白色固体の表記化合物が得られた(120mg, 56%)。

20

【0183】

$^1\text{H NMR}$: 2.7(s, 1.5H), 2.9(s, 1.5H), 3.1(m, 1H), 3.3(m, 1H), 3.8(m, 2H), 4.4(m, 1H), 5.0(m, 1H), 5.6(m, 1H), 5.8(d, 0.5H), 6.2(d, 0.5H), 7.2(m, 6H), 7.45(d, 1H), 7.7(d, 1H), 8.2(m, 2H), 9.0(d, 0.5H), 9.4(d, 0.5H), 11.85(d, 1H); MS m/z 427。

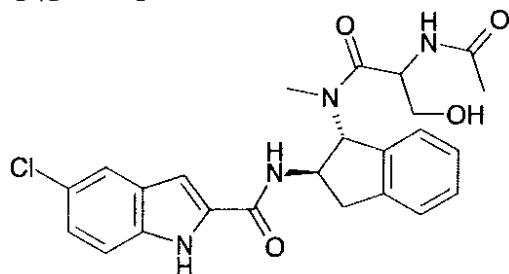
30

【0184】

実施例3：N-{(1R,2R)-1-[(N-アセチルセリル)(メチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル}-5-クロロ-1H-インドール-2-カルボキサミド

【0185】

【化20】



40

【0186】

DIPEA(307 μ L, 1.8mmol)、HOBT(74mg, 0.55mmol)、N-アセチルセリン(74mg, 0.5mmol)及びEDAC(115mg, 0.6mmol)を、無水DMF(2 mL)中の5-クロロ-N-[(1R,2R)-1-(メチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]-1H-インドール-2-カルボキサミド塩酸塩(中間体2, 191mg, 0.5mmol)の懸濁液に添加した。この反応体を室温で約16時間攪拌し、濾過し、生成物を逆相分取HPLC(C18ODSカラム、0.2%TFA溶離液を含むアセトニトリル/水勾配液5~95%)で単離すると、表記化合物が得られた(29mg, 11%)。

50

【 0 1 8 7 】

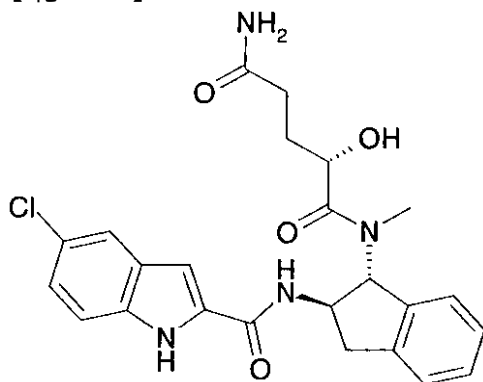
$^1\text{H-NMR}$: 1.8(m, 3H), 2.65(m, 1.5H), 2.9(m, 1.5H), 3.3(m, 4H), 4.9(m, 2H), 5.95(m, 1H), 7.4(m, 8H), 8.1(m, 1H), 8.9(m, 1H), 11.75(m, 1H); MS m/z 467(M-H) $^-$.

【 0 1 8 8 】

実施例 4 : (2S)-N¹-((1R,2R)-2-[[(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)カルボニル]アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-ヒドロキシ-N¹-メチルペンタジアミド

【 0 1 8 9 】

【 化 2 1 】



10

【 0 1 9 0 】

5-クロロ-N-[(1R, 2R)-1-(メチル{[(2S)-5-オキソテトラヒドロフラン-2-イル]カルボニル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]-1H-インドール-2-カルボキサミド(中間体16; 100mg, 0.22mmol)をアンモニア(5mL, イソプロパノール中2M, 2.5mmol)に懸濁し、この混合物を150℃で30分、マイクロ波照射によって加熱した。反応混合物を蒸発させた後、粗な生成物を逆相分取HPLC(C18 ODSカラム、0.2%TFA溶離液を含むアセトニトリル/水勾配液5-95%)で精製すると、表記化合物が得られた(42mg, 41%)。

20

【 0 1 9 1 】

$^1\text{H-NMR}$: 1.65(m, 1H), 2.0(m, 1H), 2.2(m, 2H), 2.65(s, 1.5H), 2.9(s, 1.5H), 3.0(m, 1H), 3.25(m, 1H), 4.35(m, 1H), 4.65(d, 0.5H), 4.9(m, 1H), 5.25(d, 0.5H), 5.7(d, 0.5H), 6.2(d, 0.5H), 6.75(d, 1H), 6.9(m, 0.5H), 7.2(m, 6.5H), 7.4(d, 1H), 7.7(s, 1H), 8.95(t, 1H), 11.78(s, 1H); MS m/z 469.

30

【 0 1 9 2 】

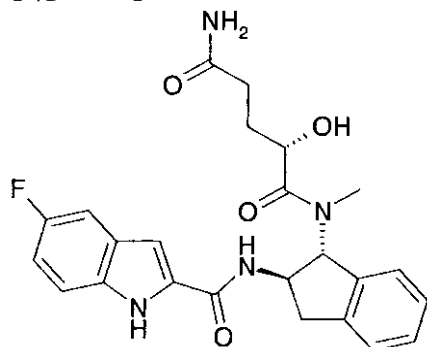
以下の実施例は、エステルとして5-フルオロ-N-[(1R,2R)-1-(メチル{[(2S)-5-オキソテトラヒドロフラン-2-イル]カルボニル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]-1H-インドール-2-カルボキサミド(中間体17)を使用して、実施例4の方法により調製した。

【 0 1 9 3 】

実施例 5 : (2S)-N¹-((1R,2R)-2-[[(5-フルオロ-1H-インドール-2-イル)カルボニル]アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-ヒドロキシ-N¹-メチルペンタジアミド

【 0 1 9 4 】

【 化 2 2 】



40

【 0 1 9 5 】

50

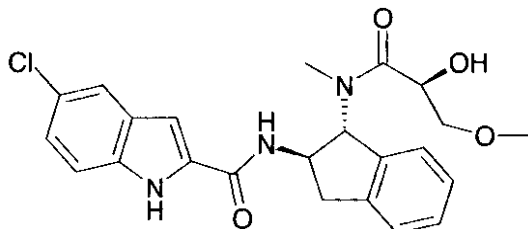
$^1\text{H-NMR}$: 1.6(m, 1H), 1.9(m, 1H), 2.2(m, 2H), 2.65(s, 1.5H), 2.85(s, 1.5H), 3.0(m, 1H), 3.25(m, 1H), 4.3(m, 1H), 4.6(d, 0.5H), 4.9(m, 1H), 5.25(d, 0.5H), 5.75(d, 0.5H), 6.2(d, 0.5H), 6.8(d, 1H), 7.05(m, 3H), 7.25(m, 4H), 7.4(m, 2H), 8.9(m, 1H), 11.66(s, 1H); MS m/z 453。

【0196】

実施例6：5-クロロ-N-((1R,2R)-1-[[(2S)-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロパノイル](メチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-インドール-2-カルボキサミド

【0197】

【化23】



10

【0198】

5-クロロ-N-((1R,2R)-1-{メチル[(2S)-オキシラン-2-イルカルボニル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-インドール-2-カルボキサミド(中間体18; 100mg, 0.24mmol)をナトリウムメトキシドの溶液(3mL, MeOH中0.5M, 6mmol)に懸濁し、マイクロ波照射下、100℃で5分間加熱した。次いで酢酸(0.5mL)を添加し、反応混合物を蒸発させた。次いで残渣を逆相分取HPLC(C18 ODSカラム、0.2%TFA溶離液を含むアセトニトリル/水勾配液5-95%)で精製すると、表記化合物が得られた(37mg, 35%)。

20

【0199】

$^1\text{H-NMR}$: 2.6(s, 1.5H), 2.85(s, 1.5H), 3.0(m, 2.5H), 3.4(m, 4.5H), 4.6(m, 1H), 4.9(m, 1H), 5.75(d, 0.5H), 6.2(d, 0.5H), 6.95(m, 0.5H), 7.2(m, 5.5H), 7.4(d, 1H), 7.7(s, 1H), 8.9(m, 1H), 11.8(d, 1H); MS m/z 442。

【0200】

以下の実施例は、エポキシドとして5-フルオロ-N-((1R,2R)-1-{メチル[(2S)-オキシラン-2-イルカルボニル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-インドール-2-カルボキサミド(中間体19)を使用して、実施例6の方法により調製した。

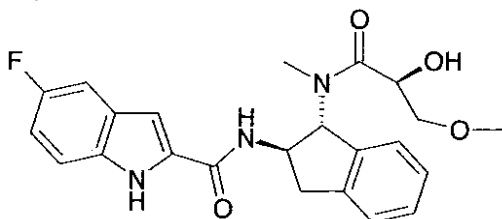
30

【0201】

実施例7：5-フルオロ-N-((1R,2R)-1-[[(2S)-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロパノイル](メチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-インドール-2-カルボキサミド

【0202】

【化24】



40

【0203】

$^1\text{H-NMR}$: 2.6(s, 1.5H), 2.85(s, 1.5H), 3.0(m, 2.5H), 3.4(m, 4.5H), 4.6(m, 1H), 4.9(m, 1H), 5.75(d, 0.5H), 6.2(d, 0.5H), 7.05(m, 3H), 7.3(m, 3H), 7.4(m, 2H), 8.9(t, 1H), 11.7(d, 1H); MS m/z 426。

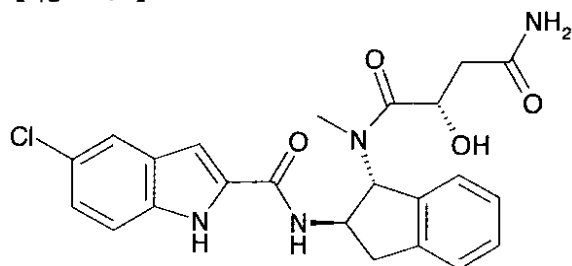
【0204】

実施例8：(2S)-N¹-((1R,2R)-2-[[(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)カルボニル]アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-ヒドロキシ-N¹-メチルスクシンイミド

【0205】

50

【化 2 5】



【 0 2 0 6】

10

(2S)-4-アミノ-2-ヒドロキシ-4-オキソブタノン酸 (CAS登録番号 [57229-74-0], 109mg, 0.82mmol)、5-クロロ-N-[(1R,2R)-1-(メチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]-1H-インドール-2-カルボキサミド塩酸塩 (中間体 2 ; 280mg, 0.74mmol)、HOBt (111mg, 0.82mmol)、トリエチルアミン (0.46mL, 3.3mmol) を DMF (5 mL) に懸濁し、室温で撹拌した。EDCI (157mg, 0.82mmol) を添加し、さらに 18 時間、撹拌を継続した。反応混合物を逆相 HPLC (0.2% TFA を含む 5-95% アセトニトリル/水勾配液) で精製すると、白色固体の表記化合物が得られた (36mg, 11%)。

【 0 2 0 7】

$^1\text{H-NMR}$: 2.36 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.75 (d, 3H), 3.00 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 4.81 (m, 2H), 5.94 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.21 (m, 7H), 7.41 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.92 (dd, 1H), 11.77 (d, 1H); MS m/z 455.2。 20

【 0 2 0 8】

以下の実施例は、好適なアミン塩酸塩 (中間体 10、11 または 12) 及び (2S)-4-アミノ-2-ヒドロキシ-4-オキソブタノン酸を使用して、実施例 8 の方法により実施した。

【 0 2 0 9】

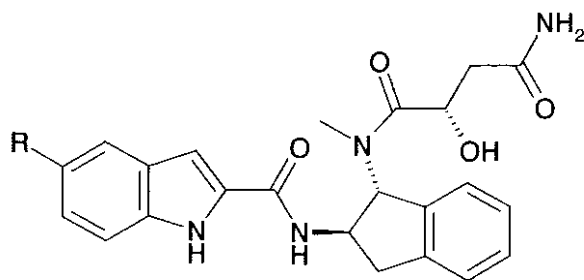
実施例 9 : (2S)- N^1 -((1R,2R)-2-{[(5-フルオロ-1H-インドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-ヒドロキシ- N^1 -メチルスクシニアミド

実施例 10 : (2S)-2-ヒドロキシ- N^1 -{(1R,2R)-2-[(1H-インドール-2-イルカルボニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}- N^1 -メチルスクシニアミド

実施例 11 : (2S)-2-ヒドロキシ- N^1 -メチル N^1 -((1R,2R)-2-{[(5-メチル1H-インドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)スクシニアミド 30

【 0 2 1 0】

【化 2 6】



| 実施例 | R | ¹ H NMR δ | M/z |
|-----|----|---|-------|
| 9 | F | 2.40 (m, 2H), 2.75 (d, 3H), 3.02 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 4.80 (m, 2H), 5.27 (dd, 1H), 5.96 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.21 (m, 9H), 8.88 (dd, 1H), 11.72 (d, 1H) | 439.2 |
| 10 | H | 2.41 (m, 2H), 2.75 (d, 3H), 3.02 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 4.80 (m, 2H), 5.96 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.21 (m, 7H), 7.41 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.82 (dd, 1H), 11.54 (d, 1H) | 421.2 |
| 11 | Me | 2.43 (m, 5H), 2.75 (d, 3H), 3.00 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 4.80 (m, 2H), 5.96 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.15 (m, 9H), 8.78 (dd, 1H), 11.40 (d, 1H) | 435.3 |

10

20

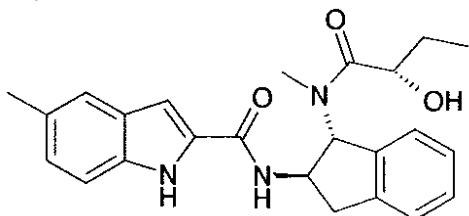
【 0 2 1 1】

実施例 12 : N-{(1R,2R)-1-[[(2S)-2-ヒドロキシブタノイル](メチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル}-5-メチル1H-インドール-2-カルボキサミド

30

【 0 2 1 2】

【化 2 7】



【 0 2 1 3】

40

5-メチルN-[(1R,2R)-1-(メチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]-1H-インドール-2-カルボキサミド塩酸塩(中間体12; 356mg, 1.0mmol)及び(S)-2-ヒドロキシ酪酸(104mg, 1.0mmol)をDMA(10mL)に溶解した。DIPEA(342μL, 2.0mmol)、HOBT(135mg, 1.0mmol)及びEDCI(240mg, 1.25mmol)を添加した。この反応物を室温で18時間攪拌した。さらに(S)-2-ヒドロキシ酪酸(52mg, 0.5mmol)を添加し、反応物を室温で4時間攪拌した。EDCI(240mg, 1.25mmol)を添加し、反応物をさらに2時間攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、EtOAc(15mL)を添加し、有機層を水(3×15mL)と塩水(1×15mL)で洗浄し、揮発性物質を真空下で除去すると茶色固体が得られた。シリカゲルのクロマトグラフィー(CombiFlash Optix、40gカラム、勾配溶離液; 1:1、EtOAc:イソヘキサン~4:1、EtOAc:イソヘキサン)で精製すると、白色固体の表記化合物が得られた(40mg, 10%)。

50

【 0 2 1 4 】

¹H-NMR : 0.6(t, 1.5H), 0.9(t, 1.5H), 1.5(m, 2H), 2.4(s, 3H), 2.6(s, 1.5H), 2.8(s, 1.5H), 3.0(dd, 1H), 3.2(dd, 1H), 4.3(m, 1H), 4.8(d, 0.5H), 4.9(m, 1H), 5.0(d, 0.5H), 5.7(d, 0.5H), 6.2(d, 0.5H), 7.0(m, 3H), 7.3(m, 4H), 7.4(s, 1H), 8.8(t, 1H), 11.4(d, 1H); MS m/z 406(M+H), 428(M+Na), 404(M-H)。

【 0 2 1 5 】

以下の実施例は、好適なアミン塩酸塩中間体(中間体10、11または12)及びカルボン酸として(S)-2-ヒドロキシ酪酸を使用して実施例12の方法により実施した。

【 0 2 1 6 】

実施例13 : 5-フルオロ-N-{(1R,2R)-1-[[(2S)-2-ヒドロキシブタノイル](メチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル}-1H-インドール-2-カルボキサミド

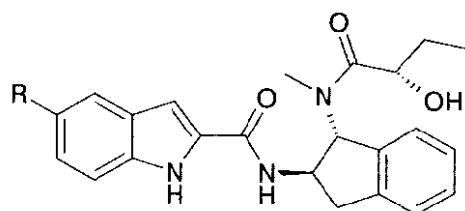
10

実施例14 : N-{(1R,2R)-1-[[(2S)-2-ヒドロキシブタノイル](メチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル}-1H-インドール-2-カルボキサミド

実施例15 : 5-クロロ-N-{(1R,2R)-1-[[(2S)-2-ヒドロキシブタノイル](メチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル}-1H-インドール-2-カルボキサミド

【 0 2 1 7 】

【化 2 8】



| 実施例 | | $^1\text{H NMR } \delta$ | MS m/z |
|-----|----|--|---------|
| 13 | F | 0.6 (t, 1.5H), 0.9 (t, 1.5H), 1.5 (m, 2H), 2.6 (s, 1.5H), 2.8 (s, 1.5H), 3.0 (dd, 1H), 3.2 (dd, 1H), 4.3 (m, 1H), 4.6 (d, 0.5H), 4.9 (m, 1H), 5.1 (d, 0.5H), 5.7 (d, 0.5H), 6.2 (d, 0.5H), 6.9 (d, 0.5H), 7.0 (m, 2.5H), 7.3 (m, 3H), 7.4 (m, 2H), 8.8 (t, 1H), 11.7 (d, 1H) | 410 |
| 14 | H | 0.6 (t, 1.5H), 0.9 (t, 1.5H), 1.5 (m, 2H), 2.6 (s, 1.5H), 2.9 (s, 1.5H), 3.0 (dd, 1H), 3.2 (dd, 1H), 4.3 (m, 1H), 4.6 (d, 0.5H), 4.9 (m, 1H), 5.1 (d, 0.5H), 5.7 (d, 0.5H), 6.2 (d, 0.5H), 6.9 (d, 0.5H), 7.1 (m, 4.5H), 7.3 (m, 2H), 7.4 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 8.8 (t, 1H), 11.6 (d, 1H) | 392 |
| 15 | Cl | 0.6 (t, 1.5H), 0.9 (t, 1.5H), 1.5 (m, 2H), 2.6 (s, 1.5H), 2.8 (s, 1.5H), 3.0 (dd, 1H), 3.2 (dd, 1H), 4.3 (m, 1H), 4.6 (d, 0.5H), 4.9 (m, 1H), 5.1 (d, 0.5H), 5.7 (d, 0.5H), 6.2 (d, 0.5H), 6.9 (d, 0.5H), 7.1 (m, 1.5H), 7.2 (d, 1H), 7.3 (m, 3H), 7.4 (d, 1H), 7.7 (s, 1H), 8.9 (t, 1H), 11.8 (d, 1H) | 426/428 |

10

20

30

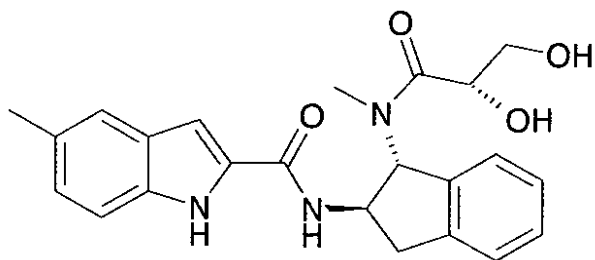
【 0 2 1 8 】

実施例 16 : N-{(1R,2R)-1-[[[(2S)-2,3-ジヒドロキシプロパノイル](メチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル}-5-メチル1H-インドール-2-カルボキサミド

40

【 0 2 1 9 】

【化 2 9】



【 0 2 2 0】

10

5-メチル-N-[(1R,2R)-1-(メチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]-1H-インドール-2-カルボキサミド塩酸塩(中間体12; 350mg)及び(4S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-カルボン酸カリウム塩(184mg、1.0mmol)をDMA(10mL)に溶解した。DIPEA(342 μ L、2.0mmol)、HOBt(135mg、1.0mmol)及びEDCI(240mg、1.25mmol)を添加した。反応物を室温で21時間撹拌した。水(40mL)を添加し、反応混合物を濾過し、残渣をEtOAc(20mL)に溶解した。これを水(2 \times 20mL)と塩水(1 \times 20mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、蒸発させると黄色固体が得られた(390mg)。この固体を酢酸(氷酢酸、10mL)と水(1mL)とに溶解した。反応物を60 $^{\circ}$ Cで1.75時間撹拌した。水(50mL)を添加した。水酸化ナトリウム(2M溶液)を、pHが約7になるまで添加した。EtOAc(50mL)を添加し、有機層を分離し、重炭酸ナトリウム(2 \times 50mL)、水(1 \times 50mL)と塩水(1 \times 50mL)で洗浄した。この溶液を乾燥(MgSO₄)し、蒸発させると、黄色固体の表記化合物が得られた(270mg、69%)。

20

【 0 2 2 1】

¹H-NMR : 2.3(s, 3H), 2.6(s, 1.5H), 2.8(s, 1.5H), 3.0(m, 1H), 3.2(m, 1H), 3.5(m, 2H), 4.4(m, 1.5H), 4.7(d, 0.5H), 4.9(d, 1.5H), 5.3(d, 0.5H), 5.8(d, 0.5H), 6.2(d, 0.5H), 7.0(m, 2.5H), 7.1(m, 0.5H), 7.2(m, 4H), 7.4(s, 1H), 8.8(d, 1H), 11.4(d, 1H); MS m/z 406(M+H), 428(M+Na), 404(M-H)。

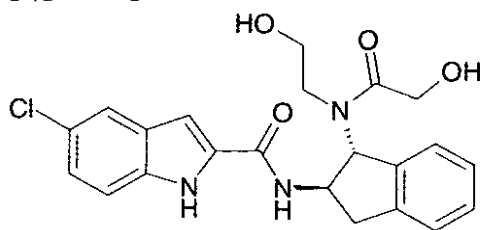
【 0 2 2 2】

実施例17: 5-クロロ-N-((1R,2R)-1-[グリコロイル(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-インドール-2-カルボキサミド

【 0 2 2 3】

30

【化 3 0】



【 0 2 2 4】

5-クロロ-N-((1R,2R)-1-([2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル]アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-インドール-2-カルボキサミド(中間体21; 454mg、1.0mmol)をDCM(15mL)に溶解した。N-エチルジイソプロピルアミン(172 μ L、1.0mmol)を添加した。この溶液を氷浴中で冷却し、塩化アセトキシアセチル(107 μ L、1.0mmol)を2分間で滴下添加した。反応物を周囲温度で1時間撹拌した。次いで反応混合物を蒸発させ、EtOAc(50mL)を添加した。この有機層を重炭酸ナトリウム(1 \times 50mL)、水(2 \times 50mL)、及び塩水(1 \times 50mL)で洗浄した。この溶液を乾燥(MgSO₄)し、蒸発させると茶色固体が得られた。この中間体を酢酸(10mL)と水(1mL)に溶解し、反応物を周囲温度で4.5時間撹拌した。反応混合物を蒸発させ、MeOH(20mL)に再び溶解させた。炭酸カリウム(1g)を添加し、反応物を周囲温度で1時間撹拌した。さらに炭酸カリウム(1g)を添加し、反応物を一晩撹拌した。この反応混合物を蒸発させ、EtOAc(50mL)を添加した。この有機層を水(2 \times 50mL)と塩

50

水(1×50mL)で洗浄した。この溶液を乾燥(MgSO₄)し、蒸発させると茶色固体が得られた(420mg)。この粗な物質をシリカゲルのクロマトグラフィー(CombiFlash Companion, 40gカラム, 勾配溶離液: 1:1, EtOAc: イソヘキサン ~ EtOAc)で精製すると、黄色固体の表記化合物が得られた(100mg, 23%)。

【0225】

¹H-NMR(D₂O/DMSO) : 3.0(dd, 1H), 3.1(s, 1H), 3.5(m, 2H), 4.2(s, 2H), 4.9(s, 1H), 5.5(s, 1H), 7.1(m, 1H), 7.2(m, 4H), 7.5(d, 1H), 7.6(s, 1H); MS m/z 450/452(M+Na)及び426/428(M-H)。

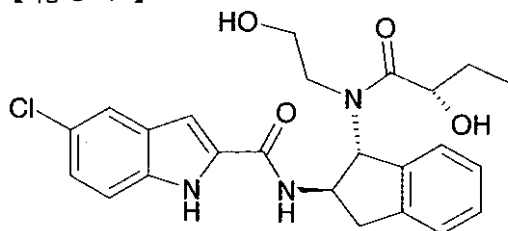
【0226】

実施例18: 5-クロロ-N-((1R,2R)-1-[[[(2S)-2-ヒドロキシブタノイル](2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]-1H-インドール-2-カルボキサミド

10

【0227】

【化31】



20

【0228】

5-クロロ-N-((1R,2R)-1-[[[(2S)-2-ヒドロキシブタノイル][2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル]アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-インドール-2-カルボキサミド(中間体20, 130mg, 0.24mmol)を酢酸(氷酢酸, 10mL)と水(1mL)に溶解した。この反応物を60℃で7時間撹拌した。反応混合物を蒸発させるとオフホワイトの固体が得られた。この粗な物質をシリカゲルのクロマトグラフィー(CombiFlash Companion, 40gカラム, 勾配溶離液: 1:0、イソヘキサン: EtOAc ~ 純粋なEtOAc)で精製すると、白色固体の表記化合物が得られた(40mg, 37%)。

【0229】

¹H-NMR : 0.8(s, 3H), 1.3(s, 1H), 1.5(m, 1H), 1.7(m, 1H), 3.0(dd, 1H), 3.4(dd, 1H), 3.57(m, 3H), 4.4(m, 2H), 5.0(s, 1H), 5.7(s, 1H), 7.1(s, 2H), 7.2(d, 1H), 7.3(m, 3H), 7.5(d, 1H), 7.7(s, 1H), 8.6(d, 1H), 11.5(s, 1H); MS m/z 478/480(M+Na)及び454/456(M-H)。

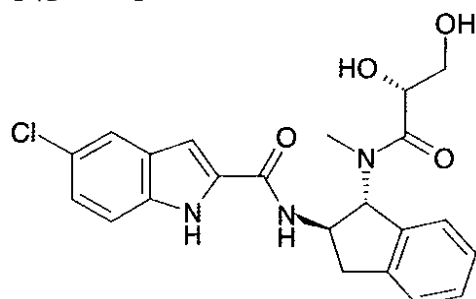
30

【0230】

実施例19: 5-クロロ-N-((1R,2R)-1-[[[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロパノイル](メチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]-1H-インドール-2-カルボキサミド

【0231】

【化32】



40

【0232】

5-クロロ-N-((1R,2R)-1-[[[(4R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル]カルボニル](メチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-インドール-2-カルボキサミド(中間体25; 380mg, 814mmol)を20%酢酸水溶液(6mL)に溶解し、70℃に3時間温めた。この

50

反応物を冷却し、水(50mL)を添加し、混合物を濾過し、固体を水洗し、真空下で乾燥すると、粉末状の表記化合物が得られた(160mg, 46%)。

【0233】

¹H-NMR(回転異性体の混合物): 2.75(s, 1.5H), 2.95(s, 1.5H), 3.1(m, 1H), 3.3(m, 1H), 3.6(m, 2H), 4.7(m, 4H), 5.75(d, 0.5H), 6.2(d, 0.5H), 7.25(m, 6H), 7.5(d, 1H), 7.8(s, 1H), 8.95(d, 1H), 11.82(m, 1H); MS m/z 426, 428(M-H)。

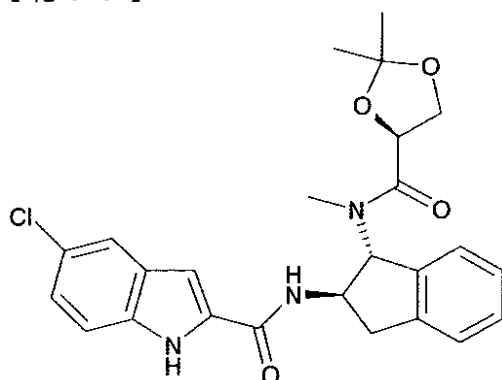
【0234】

中間体1: 5-クロロ-N-{(1R,2R)-1-[[[(4S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル]カルボニル](メチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル}-1H-インドール-2-カルボキサミド

10

【0235】

【化33】



20

【0236】

カリウム2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-カルボキシレート(170mg, 0.921mmol)、5-クロロ-N-[(1R,2R)-1-(メチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]-1H-インドール-2-カルボキサミド塩酸塩(中間体2; 315mg, 0.837mmol)、DIPEA(143μl, 0.837mmol)及びHOBt(113mg, 0.837mmol)をDMA(5ml)に溶解し、5分間攪拌し、EDCI(201mg, 1.05mmol)を添加し、混合物を周囲温度で2時間攪拌した。水(25ml)を添加し、得られた沈殿を濾過し、EtOAc(25mL)に溶解し、水(25mL)、塩水(10mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、溶媒を減圧下で除去すると、泡状の表記化合物が得られた(380mg, 97%)。

30

【0237】

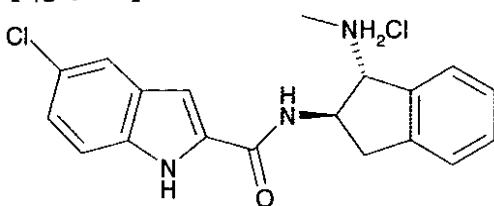
¹H-NMR: 1.25(m, 6H), 2.65(s, 1.8H), 2.87(s, 1.2H), 3.03(m, 1H), 3.25(m, 1H), 4.03(m, 1H), 4.24(m, 1H), 4.9(m, 2H), 4.75(d, 0.6H), 6.13(d, 0.4H), 7.2(m, 6H), 7.42(d, 1H), 7.72(d, 1H), 8.85(d, 0.4H), 8.95(d, 0.6H), 11.74(s, 0.4H), 11.81(s, 0.6H); MS m/z 466, 468(M-H)。

【0238】

中間体2: 5-クロロ-N-[(1R,2R)-1-(メチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]-1H-インドール-2-カルボキサミド塩酸塩

【0239】

【化34】



40

【0240】

tert-ブチル((1R,2R)-2-[[[(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)カルボニル]アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチルカルバメート(中間体3; 780mg, 1.77mmol)をHCl溶液(ジオキサン中4N, 15ml)に溶解し、周囲温度で24時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で

50

蒸発させて除去し、残渣を真空下で乾燥すると、粉末状の表記化合物が得られた(632mg, 95%)。

【0241】

$^1\text{H-NMR}$: 2.7(s, 3H), 3.07(dd, 1H), 3.54(dd, 1H), 4.88(m, 2H), 7.18(m, 2H), 7.38(m, 4H), 7.69(d, 1H), 7.8(d, 1H), 9.24(d, 1H), 9.62(ブロードd, 2H), 11.9(s, 1H); MS m/z 338, 340(M-H)。

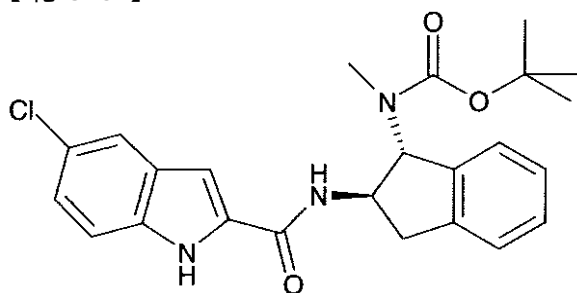
【0242】

中間体3 : tert-ブチル((1R,2R)-2-[(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)カルボニル]アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)メチルカルバメート

【0243】

【化35】

10



【0244】

5-クロロインドール-2-カルボン酸(CAS登録番号: 10517-21-2; 560mg, 2.86mmol)、tert-ブチル[(1R,2R)-2-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチルカルバメート(中間体4; 750mg, 2.86mmol)、DIPEA(490 μl , 2.86mmol)及びHOBt(386mg, 2.86mmol)をDCM(20ml)に溶解し、5分間攪拌し、EDCI(685mg, 3.58mmol)を添加し、混合物を周囲温度で24時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で蒸発させて除去し、EtOAc(50mL)を添加した。有機相を水(25mL)、塩水(25mL)で洗浄し、乾燥(MgSO_4)し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 , EtOAc:ヘキサン)により精製すると、粉末状の表記化合物が得られた(800mg, 62%)。

【0245】

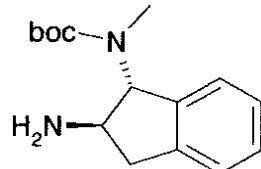
$^1\text{H-NMR}$: 1.2(s, 4.5H), 1.35(s, 4.5H), 2.65(s, 3H), 3.13(m, 2H), 4.8(m, 1H), 5.65(m, 1H), 7.2(m, 6H), 7.42(d, 1H), 7.71(d, 1H), 8.83(m, 1H), 11.79(s, 1H); MS m/z 438, 440(M-H)。

【0246】

中間体4 : tert-ブチル[(1R,2R)-2-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチルカルバメート

【0247】

【化36】



【0248】

乾燥DMA(30mL)中の(1R,2S)-1-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメタンスルホネート(中間体5; 3.0g, 8.8mmol)及びアジ化ナトリウム(2.3g, 35.2mmol)を90℃に7時間加熱した。反応物を冷却し、酢酸エチル(100mL)を添加した。混合物を水(6×25mL)、塩水(50mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO_4)。炭素上10%パラジウム(400mg)を有機溶液に添加し、これを水素雰囲気下で4時間攪拌し、セライトで濾過し、蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー(EtOAc、次いでDCM:MeOH9:1)で精製すると、薄茶色油状の表記化合物が得られた(1.2g, 55%)。

40

50

【 0 2 4 9 】

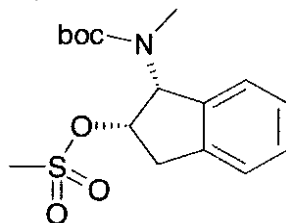
$^1\text{H-NMR}$: 1.45(m, 9H), 2.6(s, 3H), 2.8(m, 1H), 3.3(m, 1H), 4.45(m, 1H), 5.55(d, 1H), 7.26(m, 4H); MS m/z 264.

【 0 2 5 0 】

中間体 5 : (1R,2S)-1-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメタンスルホネート

【 0 2 5 1 】

【 化 3 7 】



10

【 0 2 5 2 】

tert-ブチル[(1R,2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチルカルバメート(中間体6; 3.0g, 11.4mmol)を乾燥THF(40mL)に10 で溶解した。乾燥THF(10mL)中のメタンスルホニルクロリド(1.44g, 12.55mmol)の溶液を添加し、反応物を周囲温度に放置し、30分間撹拌した。揮発性物質を減圧下で蒸発させて除去し、酢酸エチル(100mL)を添加した。この混合物を水(2×50mL)、塩水(50mL)で洗浄し、有機相を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、蒸発させた。この残渣をカラムクロマトグラフィー(EtOAc:ヘキサン)により精製すると、無色シロップ状の表記化合物が得られた(3.1g, 80%)。

20

【 0 2 5 3 】

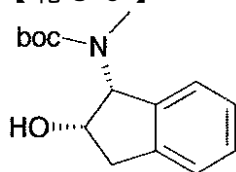
$^1\text{H-NMR}$: 1.46(s, 9H), 2.61(s, 3H), 3.12(m, 1H), 3.18(s, 3H), 3.32(m, 1H), 5.45(m, 1H), 5.68(m, 1H), 7.28(m, 4H); MS m/z 342.

【 0 2 5 4 】

中間体 6 : tert-ブチル[(1R,2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチルカルバメート

【 0 2 5 5 】

【 化 3 8 】



30

【 0 2 5 6 】

tert-ブチルメチル[(1R,2S)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメート(中間体7; 4.0g, 11.5mmol)をメタノール(50mL)に溶解し、4-トルエンスルホン酸を添加し、反応物を周囲温度で2時間撹拌した。飽和重炭酸ナトリウム(50mL)、水(100mL)を添加し、酢酸エチル(100mL)を添加して、混合物を30分間撹拌した。有機相を分離し、水(50mL)、塩水(50mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。揮発性物質を減圧下で蒸発させて除去すると、油状の表記化合物が得られた(3.0g, 99%)。

40

【 0 2 5 7 】

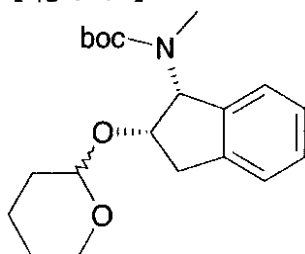
$^1\text{H-NMR}$: 1.45(s, 9H), 2.6(s, 3H), 2.75(m, 1H), 3.05(m, 1H), 4.5(m, 1H), 5.05(m, 1H), 5.34(m, 1H), 7.03-7.3(m, 4H)。

【 0 2 5 8 】

中間体 7 : tert-ブチルメチル[(1R,2S)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメート

【 0 2 5 9 】

【化 3 9】



【0 2 6 0】

tert-ブチル[(1R,2S)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメート(中間体8; 4.0g, 12.0mmol)を5 で乾燥DMA(25mL)に溶解した。60%水素化ナトリウム(575mg, 14.4mmol)を添加し、反応物を5 で30分間攪拌し、放置して室温に温め、さらに30分間攪拌した。ヨウ化メチル(896μL, 14.4mmol)を添加し、反応物を室温で3時間攪拌した。反応物を水(100mL)に注ぎ、酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。有機抽出物を水(6×25mL)、塩水(50mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。揮発性物質を減圧下で蒸発により除去すると、油状の表記化合物が得られた(4.1g, 97%)。

10

【0 2 6 1】

¹H-NMR : 1.4-1.9(m, 6H), 1.5(s, 9H), 2.7(dd, 3H), 2.85-3.3(m, 2H), 3.5(m, 1H), 3.7-4.0(m, 1H), 4.6-4.9(m, 2H), 5.5-5.85(m, 1H), 7.2(s, 4H)。

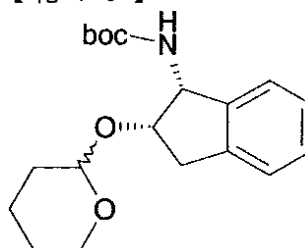
【0 2 6 2】

20

中間体8 : tert-ブチル[(1R,2S)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメート

【0 2 6 3】

【化 4 0】



30

【0 2 6 4】

tert-ブチル[(1R,2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメート(中間体9, 7.0g, 28.1mmol)及び3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(4.7g, 56.2mmol)をDCM(50mL)に溶解した。4-トルエンスルホン酸ピリジニウム塩(100mg)を添加し、反応物を室温で4時間攪拌した。反応物を酢酸エチル(100mL)で希釈し、水(2×50mL)、塩水(50mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。揮発性物質を減圧下で蒸発させて除去すると、油状の表記化合物が得られた(8.9g, 95%)。

【0 2 6 5】

¹H-NMR : 1.25-1.85(m, 6H), 1.45(s, 9H), 2.85-3.1(m, 2H), 3.4(m, 1H), 3.8(m, 1H), 4.35-5.1(m, 3H), 6.8(dd, 1H), 7.2(s, 1H)。

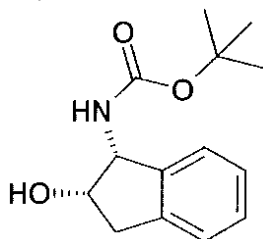
40

【0 2 6 6】

中間体9 : tert-ブチル[(1R,2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメート

【0 2 6 7】

【化 4 1】



【 0 2 6 8 】

(1R,2S)-1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-オール(CAS登録番号136030-00-7; 10g, 67.1mmol)をDCM(550mL)とトリエチルアミン(18.7mL, 134.2mmol)に溶解した。DCM(50mL)中のジ-tert-ブチルジカルボネート(18.3g, 83.9mmol)を添加し、混合物を周囲温度で20時間攪拌し、ついで蒸発させた。EtOAc(200mL)を添加し、溶液を水(200mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、揮発性物質を減圧下で除去した。粗な生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂, 4:1, イソ-ヘキサン:EtOAc溶離液)で精製すると、白色固体の表記化合物が得られた(16.1g, 96%)。 10

【 0 2 6 9 】

¹H-NMR : 1.42(m, 9H), 2.78(dd, 1H), 3.00(dd, 1H), 4.36(m, 1H), 4.84(m, 1H), 4.95(m, 1H), 6.3(d, 1H), 7.13(m, 4H)。

【 0 2 7 0 】

以下の中間体は、好適な中間体(中間体13、14または15)を使用して、中間体2の方法により製造した。 20

【 0 2 7 1 】

中間体 1 0 : 5-フルオロ-N-[(1R,2R)-1-(メチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]-1H-インドール-2-カルボキサミド塩酸塩

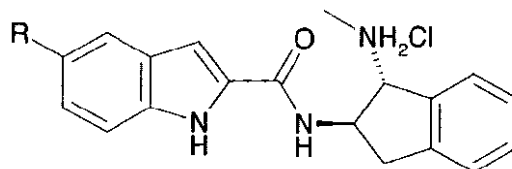
中間体 1 1 : N-[(1R,2R)-1-(メチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]-1H-インドール-2-カルボキサミド塩酸塩

中間体 1 2 : 5-メチルN-[(1R,2R)-1-(メチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]-1H-インドール-2-カルボキサミド塩酸塩

【 0 2 7 2 】

30

【化 4 2】



| 中間体 | R | ¹ H NMR δ | M/z |
|-----|----|--|-------|
| 10 | F | 2.70 (s, 3H), 3.07 (dd, 1H), 3.53 (m, 1H), 4.88 (m, 2H), 7.04 (dt, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 9.19 (d, 1H), 9.57 (d, 2H), 11.80 (s, 1H) | 324.3 |
| 11 | H | 2.71 (s, 3H), 3.07 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 4.89 (m, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.38 (m, 4H), 7.60 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 9.15 (d, 1H), 9.59 (d, 2H), 11.69 (s, 1H) | 306.3 |
| 12 | Me | 2.35 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.06 (dd, 1H), 3.52 (m, 1H), 4.87 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.34 (m, 5H), 7.78 (d, 1H), 9.09 (d, 1H), 9.59 (d, 2H), 11.55 (s, 1H) | 320.3 |

10

20

【0 2 7 3】

以下の中間体は、カルバメートとしてtert-ブチル[(1R,2R)-2-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチルカルバメート(中間体4)と好適な市販のインドール-2-カルボン酸を使用して、中間体3の方法により製造した。

【0 2 7 4】

中間体13: tert-ブチル((1R,2R)-2-[(5-フルオロ-1H-インドール-2-イル)カルボニル]アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)メチルカルバメート

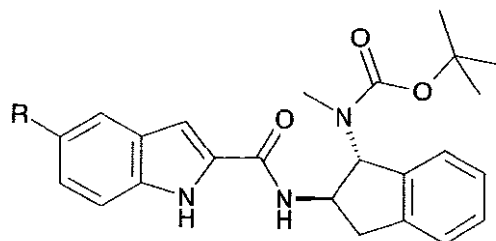
30

中間体14: tert-ブチル{(1R,2R)-2-[(1H-インドール-2-イルカルボニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}メチルカルバメート

中間体15: tert-ブチルメチル((1R,2R)-2-[(5-メチル1H-インドール-2-イル)カルボニル]アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバメート

【0 2 7 5】

【化 4 3】



| 中間体 | R | $^1\text{H NMR } \delta$ | M/z |
|-----|----|--|-------|
| 13 | F | 1.27 (d, 9H), 2.66 (s, 3H), 3.09 (m, 2H), 4.81 (m, 1H), 5.67 (dd, 1H), 7.01 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.40 (dd, 2H), 8.80 (m, 1H), 11.69 (s, 1H) | 424.3 |
| 14 | H | 1.27 (d, 9H), 2.66 (s, 3H), 3.09 (m, 2H), 4.81 (m, 1H), 5.67 (dd, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.26 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 8.75 (m, 1H), 11.57 (s, 1H) | 406.3 |
| 15 | Me | 1.27 (d, 9H), 2.35 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.09 (m, 2H), 4.81 (m, 1H), 5.67 (dd, 1H), 7.01 (m, 3H), 7.27 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 8.69 (m, 1H), 11.43 (s, 1H) | 420.3 |

10

20

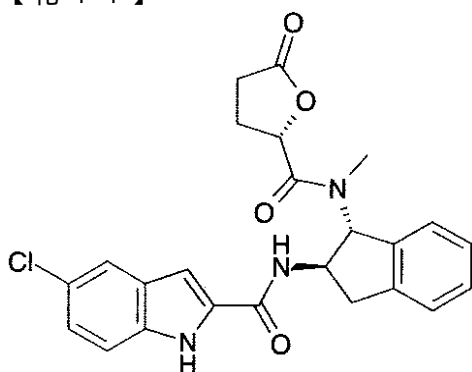
【0 2 7 6】

中間体 16 : 5-クロロ-N-[(1R,2R)-1-(メチル{[(2S)-5-オキソテトラヒドロフラン-2-イル]カルボニル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]-1H-インドール-2-カルボキサミド

【0 2 7 7】

【化 4 4】

30



40

【0 2 7 8】

DIPEA(173 μL , 1.0mmol)、(2S)-5-オキソテトラヒドロフラン-2-カルボン酸(260mg, 2mmol)及びEDAC(328mg, 2.0mmol)を、無水DMF(5mL)中の5-クロロ-N-[(1R,2R)-1-(メチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]-1H-インドール-2-カルボキサミド塩酸塩(中間体2, 375.5mg, 1.0mmol)の懸濁液に添加した。反応物を周囲温度で3時間攪拌し、次いでEtOAc(50mL)で希釈した。この溶液を水(4 \times 20mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させるとガムが得られ、これをエーテルですりつぶすと、白色固体状の表記化合物が得られた(340mg, 75%)。

【0 2 7 9】

$^1\text{H-NMR}$: 2.3(m, 4H), 2.7(s, 1.5H), 2.9(s, 1.5H), 3.05(m, 1H), 3.25(m, 1H), 4.

50

9(m, 1H), 5.5(m, 1.5H), 6.1(d, 0.5H), 7.2(m, 6H), 7.45(d, 1.0H), 7.7(d, 1H), 8.9(d, 1.0H), 11.9(d, 1H); MS m/z452。

【0280】

以下の中間体は、アミンとして5-フルオロ-N-[(1R,2R)-1-(メチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]-1H-インドール-2-カルボキサミド塩酸塩(中間体10)を使用し、中間体16の方法により製造した。

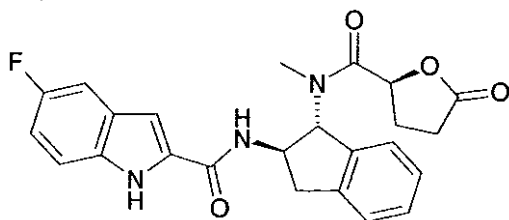
【0281】

中間体17: 5-フルオロ-N-[(1R,2R)-1-(メチル{(2S)-5-オキソテトラヒドロフラン-2-イル}カルボニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]-1H-インドール-2-カルボキサミド

10

【0282】

【化45】



【0283】

¹H-NMR : 2.3(m, 4H), 2.75(s, 1.5H), 2.9(s, 1.5H), 3.05(m, 1H), 3.25(m, 1H), 4.9(m, 1H), 5.55(m, 1.5H), 6.1(d, 0.5H), 7.1(m, 3H), 7.3(m, 3H), 7.4(m, 2H), 8.9(d, 1H), 11.7(d, 1H); MS m/z436。

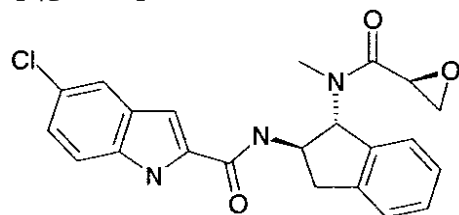
20

【0284】

中間体18: 5-クロロ-N-((1R,2R)-1-{メチル[(2S)-オキシラン-2-イルカルボニル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-インドール-2-カルボキサミド

【0285】

【化46】



30

【0286】

EDAC(573mg, 3mmol)を、DMF(5mL)中の5-クロロ-N-[(1R,2R)-1-(メチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]-1H-インドール-2-カルボキサミド塩酸塩(中間体2; 375.5mg、1.0mmol)とカリウム(2S)-オキシラン-2-カルボキシレート(378mg, 3mmol)の攪拌懸濁液に添加した。周囲温度で2時間攪拌した後、水(20mL)を添加し、得られた固体沈殿物を濾過により集め、水洗し、真空下で乾燥した。MS m/z 410。

【0287】

以下の中間体は、カルボキシレート供給源として5-フルオロ-N-[(1R,2R)-1-(メチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]-1H-インドール-2-カルボキサミド塩酸塩(中間体10)アミン塩酸塩及び(2S)-オキシラン-2-カルボキシレートを使用して、中間体18の方法により製造した。

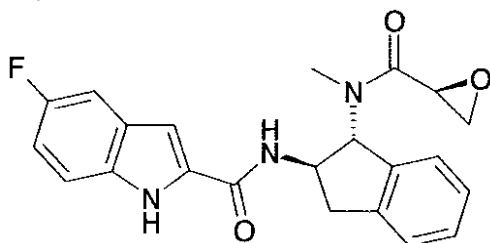
40

【0288】

中間体19: 5-フルオロ-N-((1R,2R)-1-{メチル[(2S)-オキシラン-2-イルカルボニル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-インドール-2-カルボキサミド

【0289】

【化 4 7】



【 0 2 9 0 】

MS m/z 394。

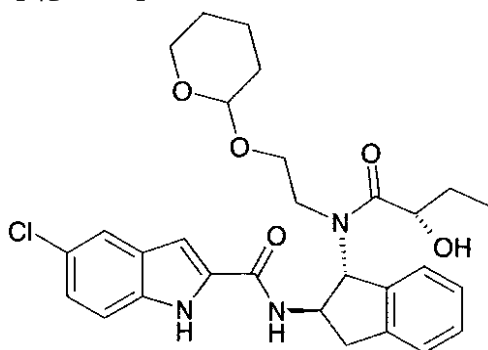
10

【 0 2 9 1 】

中間体 2 0 : 5-クロロ-N-((1R,2R)-1-{[(2S)-2-ヒドロキシブタノイル][2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-インドール-2-カルボキサミド

【 0 2 9 2 】

【化 4 8】



20

【 0 2 9 3 】

5-クロロ-N-((1R,2R)-1-{[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-インドール-2-カルボキサミド(中間体 21; 227mg, 0.5mmol)及び(S)-2-ヒドロキシ酪酸(52mg, 0.5mmol)を、DMA(10mL)に溶解した。N-エチルジイソプロピルアミン(172μL, 1.0mmol)及びO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロ-ホスフェート(190mg, 0.5mmol)を添加した。反応物を周囲温度で4時間撹拌した。水(30mL)を添加し、混合物を濾過し、残渣をEtOAc(50mL)に溶解した。この有機層を水(2×50mL)と塩水(1×50mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させると茶色固体になった。粗な物質をシリカゲルのクロマトグラフィー(CombiFlash Companion、12gカラム、勾配溶離液: EtOAc~2:1, EtOAc: MeOH)で精製すると、橙色固体の表記化合物が得られた(175mg, 65%)。

30

【 0 2 9 4 】

¹H-NMR : 0.8(s, 3H), 1.3-1.7(m, 8H), 3.0(m, 2H), 3.3-3.8(m, 6H), 4.3-4.7(m, 3H), 5.0(s, 1H), 5.7(s, 1H), 7.0-7.3(m, 6H), 7.4(d, 1H), 7.6(s, 1H), 8.5(d, 1H), 11.4(s, 1H); MS m/z 562/564(M+Na)及び538/540(M-H)。

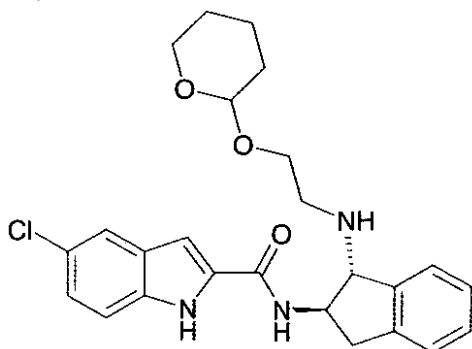
40

【 0 2 9 5 】

中間体 2 1 : 5-クロロ-N-((1R,2R)-1-{[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1H-インドール-2-カルボキサミド

【 0 2 9 6 】

【化 4 9】



10

【 0 2 9 7】

N-[(1R,2R)-1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]-5-クロロ-1H-インドール-2-カルボキサミドトリフルオロアセテート(中間体22; 2.7g, 7.45mmol)をDMA(20mL)に溶解した。2-(2-ヨードエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(1.9g, 7.45mmol)及びN-エチルジイソプロピルアミン(2.55mL, 14.9mmol)を添加した。反応物を60℃で一晩撹拌した。さらに2-(2-ヨードエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(1.9g, 7.45mmol)及びN-エチルジイソプロピルアミン(2.55mL, 14.9mmol)を添加し、反応物を60℃でさらに24時間撹拌した。反応物を放冷して、EtOAc(75mL)に注いだ。この溶液を水(6×75mL)及び塩水(1×75mL)で洗浄した。溶液を乾燥し(MgSO₄)、蒸発させると茶色油状物になった(4.4g)。粗な物質をシリカゲルのクロマトグラフィー(CombiFlash Companion、120gカラム、溶離液：純粋EtOAc)で精製すると、茶色油状の表記化合物が得られた(1.23g)。

20

【 0 2 9 8】

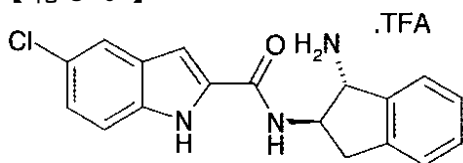
¹H-NMR(CDCl₃) : 1.5(m, 4H), 2.8(dt, 1H), 3.1(m, 2H), 3.6(m, 3H), 3.9(m, 2H), 4.3(d, 1H), 4.6(d, 1H), 4.7(m, 1H), 6.6(q, 1H), 6.8(d, 1H), 7.2-7.4(m, 7H), 7.6(s, 1H), 9.7(s, 1H); MS m/z 454/456(M+H), 476/478(M+Na)及び452/454(M-H)。

【 0 2 9 9】

中間体22 : N-[(1R,2R)-1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]-5-クロロ-1H-インドール-2-カルボキサミドトリフルオロアセテート

【 0 3 0 0】

【化 5 0】



30

【 0 3 0 1】

tert-ブチル((1R,2R)-2-{[(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバメート(中間体23; 1.0g, 2.35mmol)をDCM(10mL)に溶解し、TFA(2mL)を添加し、混合物を約70時間撹拌した。減圧下で蒸発させ、続いてクロロホルム(2×10mL)で共沸させ、乾燥すると、薄茶色のアモルファス粉末状のトリフルオロ酢酸塩として表記化合物が得られた(1.0g, 100%)。

40

【 0 3 0 2】

¹H-NMR 3.03(dd, 1H), 3.4(dd, 1H), 4.75(m, 2H), 7.17(d, 1H), 7.2(d, 1H), 7.36(m, 3H), 7.46(d, 1H), 7.55(m, 1H), 7.72(d, 1H), 8.57(s, 3H), 8.99(d, 1H); MS m/z 326, 328。

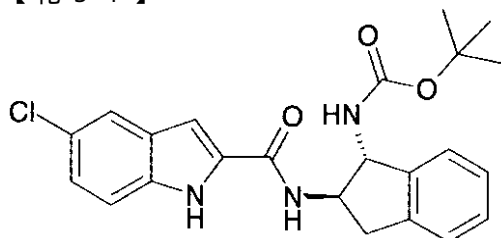
【 0 3 0 3】

中間体23 : tert-ブチル((1R,2R)-2-{[(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバメート

【 0 3 0 4】

50

【化 5 1】



【 0 3 0 5】

5-クロロインドール-2-カルボン酸 (391mg, 2mmol)、tert-ブチル[(1R,2R)-2-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメート (中間体 24; 497mg, 2mmol)、DIPEA (350 μ L, 2mmol) 及び HOBt (270mg, 2mmol) を DCM (10mL) に溶解し、5 分間攪拌し、EDCI (479mg, 2.5 mmol)、反応物を 3 時間攪拌し、揮発性物質を減圧下蒸発によって除去した。EtOAc (25mL) を添加し、水性溶液を水 (2 \times 10mL)、塩水 (10mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、揮発性物質を減圧下で蒸発により除去すると、薄茶色泡状物質の表記化合物が得られた (800mg, 94%)。 10

【 0 3 0 6】

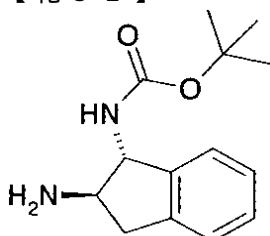
¹H-NMR : 1.47(s, 9H), 2.9(dd, 1H), 3.27(dd, 1H), 4.7(m, 1H), 5.25(m, 1H), 7.24(m, 6H), 7.5(m, 2H), 7.79(s, 1H), 8.91(d, 1H), 11.85(s, 1H), MSm/z 426, 428。

【 0 3 0 7】

中間体 24 : (1R,2R)-2-アミノ-1-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニルアミノ]インデン 20

【 0 3 0 8】

【化 5 2】



【 0 3 0 9】

tert-ブチル[(1R,2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメート (中間体 9; 14.0g, 56.2mmol) を DCM (200mL) と トリエチルアミン (11.8mL, 84.3mmol) に溶解した。DCM (20mL) に溶解したメタンスルホニルクロリド (7.1g, 61.9mmol) を添加し、混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を蒸発させ、EtOAc (250mL) を添加した。水洗、硫酸マグネシウム上で乾燥させた後、有機溶液を蒸発させると、白色固体状の cis-1-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニルアミノ]-2-メタンスルホニルオキシインダン (9.7g, 98%) が得られた。

【 0 3 1 0】

¹H-NMR 1.45(s, 9H), 3.15(m, 2H), 3.18(s, 3H), 5.20(m, 1H), 5.35(m, 1H), 7.15(m, 4H), 7.45(d, 1H)。 40

【 0 3 1 1】

Cis-1-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニルアミノ]-2-メタンスルホニルオキシインダン (18.1g, 55.3mmol) を乾燥ジメチルアセトアミド (100mL) に溶解した。アジ化ナトリウム (5.4g, 83.0mmol) を添加し、混合物を 90 に 6 時間加熱した。反応物を冷却し、酢酸エチル (150mL) で希釈し、水 (6 \times 200mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した。活性炭上 10%パラジウムを添加し、混合物を水素雰囲気下で 24 時間攪拌した。セライトで濾過し、続いて蒸発させると白色固体状の表記化合物が得られた (2.6g, 98%)。

【 0 3 1 2】

¹H-NMR : 1.45(s, 9H), 2.50(dd, 1H), 3.05(dd, 1H), 3.30(m, 3H), 4.55(m, 1H), 7.1 50

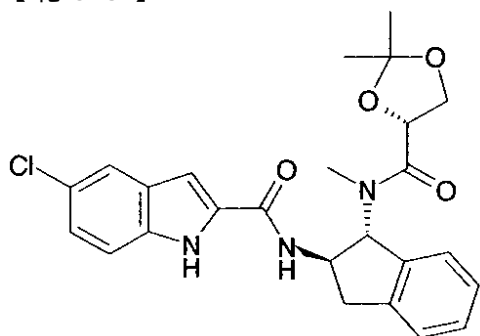
(m, 5H)。

【 0 3 1 3 】

中間体 2 5 : 5-クロロ-N-[(1R,2R)-1-[[[(4R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル]カルボニル](メチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]-1H-インドール-2-カルボキサミド

【 0 3 1 4 】

【 化 5 3 】



10

【 0 3 1 5 】

無水DMA(5 mL)中の5-クロロ-N-[(1R,2R)-1-(メチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]-1H-インドール-2-カルボキサミド塩酸塩(中間体2; 315mg, 0.837mmol), (4R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-カルボン酸カリウム塩(170mg, 0.921mmol)及びDIPEA(143 μL, 0.837mmol)の溶液に、HOBT(113mg, 0.837mmol)とEDCI(201mg, 1.05mmol)を添加した。反応物を室温で約24時間攪拌し、水(30mL)を添加し、混合物を濾過した。この固体をEtOAc(50mL)に溶解し、水(20mL)、塩水(20mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。揮発性物質を減圧下で除去すると、薄黄色泡状物質の表記化合物が得られた(380mg, 97%)。

20

【 0 3 1 6 】

¹H-NMR(回転異性体の混合物) : 1.2(m, 6H), 2.65(s, 1.5H), 2.85(s, 1.5H), 3.2(m, 2H), 4.05(m, 2H), 4.9(m, 2H), 5.6(d, 0.5H), 6.15(d, 0.5H), 7.2(m, 6H), 7.42(d, 1H), 7.7(s, 1H), 8.82(m, 1H), 11.78(m, 1H); MS m/z 466、468(M-H)。

【 国際調査報告 】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | PCT/GB2004/003552 | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|------------|--|-----------------------|------|--|------|---|---|------|-----|--|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D209/42 C07D405/12 A61K31/404 A61P3/10 | | | | | | | | | | | | | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | | | | | | | | | | | | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P | | | | | | | | | | | | | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | | | | | | | | | | | | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data | | | | | | | | | | | | | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>P, X</td> <td>WO 03/074484 A (WHITAMORE PAUL ROBERT OWEN ; SIMPSON IAIN (GB); ASTRAZENCA UK LTD (G) 12 September 2003 (2003-09-12) cited in the application abstract page 67; example 34 Method 9,11 pages 76,78 claims</td> <td>1-16</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 02/20530 A (FREEMAN SUE ; KENNY PETER (GB); MORLEY ANDREW (GB); WHITAMORE PAUL (G) 14 March 2002 (2002-03-14) cited in the application abstract page 88; example 151 page 90; example 154 claims</td> <td>1-16</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">-/-</td> </tr> </tbody> </table> | | | Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | P, X | WO 03/074484 A (WHITAMORE PAUL ROBERT OWEN ; SIMPSON IAIN (GB); ASTRAZENCA UK LTD (G) 12 September 2003 (2003-09-12) cited in the application abstract page 67; example 34 Method 9,11 pages 76,78 claims | 1-16 | A | WO 02/20530 A (FREEMAN SUE ; KENNY PETER (GB); MORLEY ANDREW (GB); WHITAMORE PAUL (G) 14 March 2002 (2002-03-14) cited in the application abstract page 88; example 151 page 90; example 154 claims | 1-16 | -/- | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | | | | | | | | | | | | |
| P, X | WO 03/074484 A (WHITAMORE PAUL ROBERT OWEN ; SIMPSON IAIN (GB); ASTRAZENCA UK LTD (G) 12 September 2003 (2003-09-12) cited in the application abstract page 67; example 34 Method 9,11 pages 76,78 claims | 1-16 | | | | | | | | | | | | |
| A | WO 02/20530 A (FREEMAN SUE ; KENNY PETER (GB); MORLEY ANDREW (GB); WHITAMORE PAUL (G) 14 March 2002 (2002-03-14) cited in the application abstract page 88; example 151 page 90; example 154 claims | 1-16 | | | | | | | | | | | | |
| -/- | | | | | | | | | | | | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. | | | | | | | | | | | | | | |
| * Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *& document member of the same patent family | | | | | | | | | | | | | | |
| Date of the actual completion of the international search 17 December 2004 | | Date of mailing of the international search report 27/12/2004 | | | | | | | | | | | | |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Stix-Malaun, E | | | | | | | | | | | | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/GB2004/003552

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | EP 1 149 580 A (PFIZER PROD INC) 31 October 2001 (2001-10-31) abstract examples claims ----- | 1-16 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/GB2004/003552

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|---|--|
| WO 03074484 | A | 12-09-2003 | BR 0308144 A CA 2477717 A1 EP 1483240 A1 WO 03074484 A1 | 07-12-2004 12-09-2003 08-12-2004 12-09-2003 |
| WO 0220530 | A | 14-03-2002 | AT 263772 T AU 8283301 A BG 107624 A BR 0113606 A CA 2417594 A1 CN 1473163 T CZ 20030616 A3 DE 60102710 D1 DK 1317459 T3 EP 1317459 A1 ES 2217183 T3 HU 0400784 A2 JP 2004508376 T MX PA03001512 A NO 20031024 A NZ 524011 A PL 361024 A1 PT 1317459 T WO 0220530 A1 SI 1317459 T1 SK 2592003 A3 TR 200401659 T4 US 2003232875 A1 ZA 200301013 A | 15-04-2004 22-03-2002 30-01-2004 24-06-2003 14-03-2002 04-02-2004 14-05-2003 13-05-2004 12-07-2004 11-06-2003 01-11-2004 28-07-2004 18-03-2004 09-06-2003 05-03-2003 27-08-2004 20-09-2004 31-08-2004 14-03-2002 31-08-2004 05-08-2003 21-09-2004 18-12-2003 05-05-2004 |
| EP 1149580 | A | 31-10-2001 | AU 2487101 A CA 2339676 A1 EP 1149580 A1 HU 0100973 A2 JP 2001247565 A NZ 510369 A US 2001046985 A1 ZA 200101821 A | 13-09-2001 07-09-2001 31-10-2001 28-02-2002 11-09-2001 31-01-2003 29-11-2001 05-09-2002 |

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 P 9/10 (2006.01) | A 6 1 P 9/10 | |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 | 1 1 1 |
| | A 6 1 P 43/00 | 1 2 3 |

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

(74) 代理人 100108899

弁理士 松本 謙

(72) 発明者 ベネット, スチュアート・ノーマン・ライル

イギリス国チェシャー エスケイ 10・4 ティージー, マックルズフィールド, オルダリー・パーク, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・オルダリー

(72) 発明者 シンプソン, イアイン

イギリス国チェシャー エスケイ 10・4 ティージー, マックルズフィールド, オルダリー・パーク, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・オルダリー

(72) 発明者 ホウィッタモア, ポール・ロバート・オーウェン

イギリス国チェシャー エスケイ 10・4 ティージー, マックルズフィールド, オルダリー・パーク, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・オルダリー

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC13 GA16 MA01 MA04 NA14 NA15

ZA36 ZA70 ZC20 ZC35 ZC41

4C204 BB01 BB09 CB03 DB26 EB02 FB01 GB24

【要約の続き】

ルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ(1-4C)アルキル、ジヒドロキシ(2-4C)アルキル、トリヒドロキシ(3-4C)アルキル、シアノ(1-4C)アルキル(場合によりアルキル上でヒドロキシにより置換される)、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルコキシ(1-4C)アルキル、ジ[(1-4C)アルコキシ](1-4C)アルキル、(ヒドロキシ)[(1-4C)アルコキシ](1-4C)アルキルから選択される}の化合物またはその薬学的に許容可能な塩若しくはプロドラッグは、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害活性をもつので、高いグリコーゲンホスホリラーゼ活性を伴う疾患状態の処置に有用である。化合物の製造方法及びこれらを含む医薬組成物について記載する。