

(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2005-507932

(P2005-507932A)

(43) 公表日 平成17年3月24日(2005.3.24)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

F I

テーマコード (参考)

C O 7 D 231/14

C O 7 D 231/14

4 C O 3 3

A 6 1 K 31/415

A 6 1 K 31/415

4 C O 5 6

A 6 1 K 31/4164

A 6 1 K 31/4164

4 C O 6 3

A 6 1 K 31/4178

A 6 1 K 31/4178

4 C O 6 5

A 6 1 K 31/4184

A 6 1 K 31/4184

4 C O 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 479 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-539676 (P2003-539676)

(86) (22) 出願日 平成14年10月15日 (2002.10.15)

(85) 翻訳文提出日 平成16年4月9日 (2004.4.9)

(86) 国際出願番号 PCT/US2002/032895

(87) 国際公開番号 W02003/037332

(87) 国際公開日 平成15年5月8日 (2003.5.8)

(31) 優先権主張番号 60/329, 236

(32) 優先日 平成13年10月12日 (2001.10.12)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 503211596

バイエル・ファーマシユーチカルズ・コー  
ポレーションアメリカ合衆国コネチカット州06516  
ウエストヘブン・モーガンレーン400

(74) 代理人 100060782

弁理士 小田島 平吉

(72) 発明者 コイシユ, フイリツプ・デイ・ジー

アメリカ合衆国コネチカット州06511  
ニューヘブン・スイート401・オレンジ  
ストリート548

(72) 発明者 オコナー, ステイブン・ジェイ

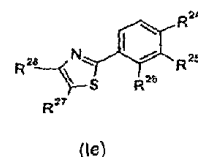
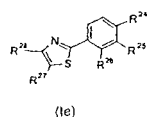
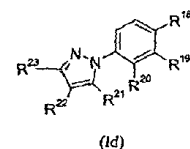
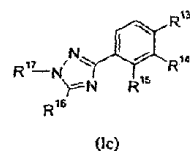
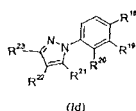
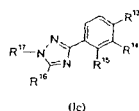
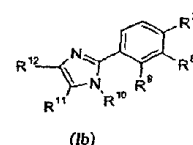
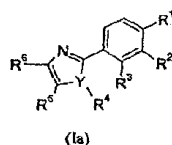
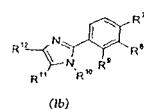
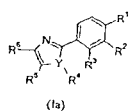
アメリカ合衆国コネチカット州06437  
ギルフード・リトルメドウロード977

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 肥満の処置のためのフェニル置換5-員窒素含有複素環

(57) 【要約】

【化1】



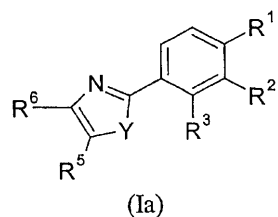
本発明は、肥満及び肥満 - 関連疾患の処置もしくは予防のための新規な複素環式化合物、組成物及び方法に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I a)

## 【化 1】

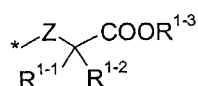


10

[ 式中、

R<sup>1</sup> は式

## 【化 2】



の基を示し、

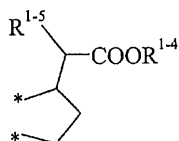
ここで

20

Z は O 又は S を示し、

R<sup>1-1</sup> は水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し、R<sup>1-2</sup> は水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し、R<sup>1-3</sup> は水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し；R<sup>2</sup> は水素又はメチルを示すか；あるいはR<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は一緒になって式

## 【化 3】



30

の基を示すことができ、

それは該基が結合している炭素と一緒にあって炭素環式環を形成し、

ここで

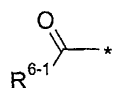
R<sup>1-4</sup> は水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し、R<sup>1-5</sup> は水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し；R<sup>3</sup> は水素又はメチルを示し；Y は N R<sup>4</sup>、O 又は S を示し；

R<sup>4</sup> は水素又は場合により (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ及び (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリールオキシより成る群から独立して選ばれる 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていることができる (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し；

R<sup>5</sup> は水素、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルあるいは場合によりハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシで置換されていることができるフェニルを示し；

R<sup>6</sup> はベンジルオキシカルボニルアミノ又は式

## 【化 4】



50

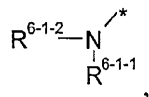
の基を示し、

ここで

$R^{6-1}$  は

- ・ヒドロキシ、
- ・(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、
- ・ベンジルオキシ、
- ・式

【化 5】



10

の基、

(ここで

$R^{6-1-1}$  は

水素、

場合により(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリール及び(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシより成る群から独立して選ばれる 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていることができる(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、

場合により(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルで置換されていることができる(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、 20

場合によりハロゲン、ニトロ、シアノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルカルボニル、ヒドロキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ヘテロシクリル、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリール、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリールオキシ及びベンジルより成る群から独立して選ばれる 1、2 又は 3 個の置換基で置換されていることができる(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリール又は場合によりフェニル、ベンジル又はハロゲンで置換されていることができる 3 ~ 9 個の炭素原子及び O、N 又は S から選ばれる 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含んでなる 5 - ~ 10 - 員複素環式基

を示し、

30

$R^{6-1-2}$  は水素、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル又は(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキルを示す)

・式 - NH - NH -  $R^{6-2}$  の基(ここで  $R^{6-2}$  は(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリールを示す)

あるいは

・3 ~ 9 個の炭素原子及び O、N 又は S から選ばれる 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含んでなり且つ場合により(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ベンジル又は場合により(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルで置換されていることができるフェニルより成る群から独立して選ばれる 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていることができる 5 - ~ 10 - 員複素環式基

を示す]

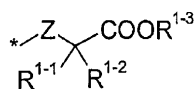
40

の化合物及びその製薬学的塩又はエステル。

【請求項 2】

$R^1$  が式

【化 6】



の基を示し、

ここで

50

Z は S を示し、

$R^{1-1}$  は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し、

$R^{1-2}$  は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し、

$R^{1-3}$  は水素を示し、

$R^2$  が水素を示し、

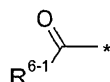
Y が NR<sup>4</sup> を示し、

$R^4$  は場合により (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ及び (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリールオキシより成る群から独立して選ばれる 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていることができる (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し、

$R^5$  が水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し、

$R^6$  が式

【化 7】



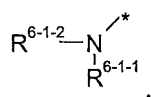
の基を示し、

ここで

$R^{6-1}$  は

・式

【化 8】



の基を示し、

ここで

$R^{6-1-1}$  は

場合により (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリール及び (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシより成る群から独立して選ばれる 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていることができる (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、

場合により (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルで置換されていることができる (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、

場合によりハロゲン、ニトロ、シアノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルカルボニル、ヒドロキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ヘテロシクリル、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリール、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリールオキシ及びベンジルより成る群から独立して選ばれる 1、2 又は 3 個の置換基で置換されていることができる (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリール又は

場合によりフェニル、ベンジル又はハロゲンで置換されていることができる 3 ~ 9 個の炭素原子及び O、N 又は S から選ばれる 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含んでなる 5 - 員複素環式基

を示し、

$R^{6-1-2}$  は水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示す

請求項 1 の化合物及びその製薬学的塩又はエステル。

【請求項 3】

$R^{6-1-1}$  が

場合によりハロゲン、ニトロ、シアノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルカルボニル、ヒドロキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ヘテロシクリル、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリール、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリールオキシ及びベンジルより成る群から独立して選ばれる 1

10

20

30

40

50

、2又は3個の置換基で置換されていることができる(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>)アリールを示す

請求項2の化合物及びその製薬学的塩又はエステル。

【請求項4】

R<sup>6-1-1</sup>が

場合によりフェニル、ベンジル又はハロゲンで置換されていることができる3～9個の炭素原子及びO、N又はSから選ばれる1～3個のヘテロ原子を含んでなる5員複素環式基

を示す

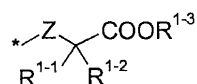
請求項2の化合物及びその製薬学的塩又はエステル。

10

【請求項5】

R<sup>1</sup>が式

【化9】



の基を示し、

ここで

ZはSを示し、

20

R<sup>1-1</sup>は(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルを示し、

R<sup>1-2</sup>は(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルを示し、

R<sup>1-3</sup>は水素を示し；

R<sup>2</sup>が水素を示し；

YがNR<sup>4</sup>を示し；

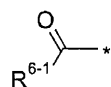
R<sup>4</sup>は場合により(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ及び(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>)アリールオキシより成る群から独立して選ばれる1もしくは2個の置換基で置換されていることができる(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルを示し；

R<sup>5</sup>が水素又は(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルを示し；

R<sup>6</sup>が式

30

【化10】



の基を示し、

ここで

R<sup>6-1</sup>は

3～9個の炭素原子及びO、N又はSから選ばれる1～3個のヘテロ原子を含んでなり且つ場合により(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ベンジル又は場合により(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルで置換されていることができるフェニルより成る群から独立して選ばれる1もしくは2個の置換基で置換されていることができる5員複素環式基

40

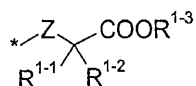
を示す

請求項1の化合物及びその製薬学的塩又はエステル。

【請求項6】

R<sup>1</sup>が式

## 【化 1 1】



の基を示し、

ここで

Z は S を示し、

R<sup>1-1</sup> は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し、

R<sup>1-2</sup> は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し、

R<sup>1-3</sup> は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し；

R<sup>2</sup> が水素を示し；

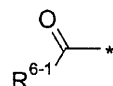
Y が NR<sup>4</sup> を示し；

R<sup>4</sup> は場合により (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ及び (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリールオキシより成る群から独立して選ばれる 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていることができる (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し；

R<sup>5</sup> が水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し；

R<sup>6</sup> が式

## 【化 1 2】



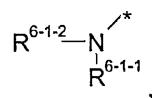
の基を示し、

ここで

R<sup>6-1</sup> は

・式

## 【化 1 3】



の基を示し、

ここで

R<sup>6-1-1</sup> は

ヒドロキシ、

(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ

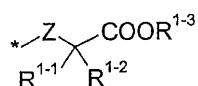
を示す

請求項 1 の化合物及びその製薬学的塩又はエステル。

## 【請求項 7】

R<sup>1</sup> が式

## 【化 1 4】



の基を示し、

ここで

Z は O を示し、

R<sup>1-1</sup> は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し、

$R^{1-2}$  は ( $C_1 - C_6$ ) アルキルを示し、

$R^{1-3}$  は水素を示し；

$R^2$  が水素を示し；

Y が  $NR^4$  を示し；

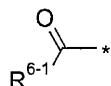
$R^4$  は場合により ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ及び ( $C_6 - C_{10}$ ) アリールオキシより成る群から独立して選ばれる 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていることができる ( $C_1 - C_6$ ) アルキルを示し；

$R^5$  が水素を示し；

$R^6$  が式

【化 15】

10



の基を示し、

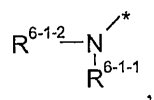
ここで

$R^{6-1}$  は

・式

【化 16】

20



の基を示し、

ここで

$R^{6-1-1}$  は

場合によりハロゲン、ニトロ、シアノ、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_3 - C_8$ ) シクロアルキル、( $C_1 - C_6$ ) アルキルカルボニル、ヒドロキシ、( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ヘテロシクリル、( $C_6 - C_{10}$ ) アリール、( $C_6 - C_{10}$ ) アリールオキシ及びベンジルより成る群から独立して選ばれる 1、2 又は 3 個の置換基で置換されていることができる ( $C_6 - C_{10}$ ) アリール

30

を示すか、あるいは

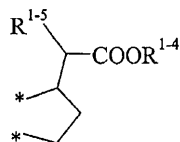
$R^{6-1-2}$  は水素を示す

請求項 1 の化合物及びその製薬学的塩又はエステル。

【請求項 8】

$R^1$  及び  $R^2$  が一緒になって式

【化 17】



40

の基を示すことができ、

それは該基が結合している炭素と一緒に炭素環式環を形成し、

ここで

$R^{1-4}$  は水素又は ( $C_1 - C_6$ ) アルキルを示し、

$R^{1-5}$  は水素又は ( $C_1 - C_6$ ) アルキルを示し；

Y が  $NR^4$  を示し；

$R^4$  は場合により ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ及び ( $C_6 - C_{10}$ ) アリールオキシより成る群から独立して選ばれる 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていることができる ( $C_1$

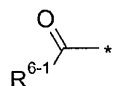
50

- C<sub>6</sub>) アルキルを示し；

R<sup>5</sup> が水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し；

R<sup>6</sup> が式

【化 18】



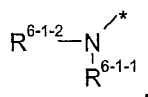
の基を示し、

ここで

R<sup>6-1</sup> は

式

【化 19】



の基を示し、

ここで

R<sup>6-1-1</sup> は

場合によりハロゲン、ニトロ、シアノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルカルボニル、ヒドロキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ヘテロシクリル、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリール、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリールオキシ及びベンジルより成る群から独立して選ばれる 1、2 又は 3 個の置換基で置換されていることができる (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリール

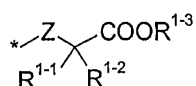
を示し、

R<sup>6-1-2</sup> は水素、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル又は (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキルを示す請求項 1 の化合物及びその製薬学的塩又はエステル。

【請求項 9】

R<sup>1</sup> が式

【化 20】



の基を示し、

ここで

Z は O 又は S を示し、

R<sup>1-1</sup> は水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し、

R<sup>1-2</sup> は水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し、

R<sup>1-3</sup> は水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し；

R<sup>2</sup> が水素を示し；

R<sup>3</sup> が水素を示し；

Y が S を示し；

R<sup>5</sup> が場合によりハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシで置換されていることができるフェニルを示し；

R<sup>6</sup> が式

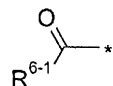
10

20

30

40

## 【化 2 1】



の基を示し、

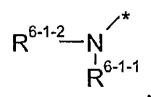
ここで

$\text{R}^{6-1}$  は

- ・ヒドロキシ、
- ・(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、
- ・式

10

## 【化 2 2】



の基、

(ここで

$\text{R}^{6-1-1}$  は

場合によりハロゲン、ニトロ、シアノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロ  
アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルカルボニル、ヒドロキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ  
、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ヘテロシクリル、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリ  
ール、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリールオキシ及びベンジルより成る群から独立して選ばれる 1  
、2 又は 3 個の置換基で置換されていることができる (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリール

20

を示し、

$\text{R}^{6-1-2}$  は水素を示す) ;

・3 ~ 9 個の炭素原子及び O、N 又は S から選ばれる 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含んでなり  
且つ場合により (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ベンジル又は場合により (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキ  
ルで置換されていることができるフェニルより成る群から独立して選ばれる 1 もしくは 2  
個の置換基で置換されていることができる 5 - ~ 10 - 員複素環式基

30

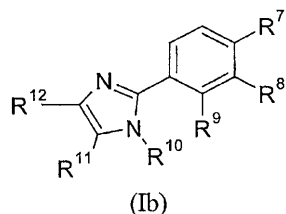
を示す

請求項 1 の化合物及びその製薬学的塩又はエステル。

## 【請求項 10】

式 (I b)

## 【化 2 3】

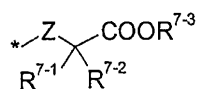


40

[ 式中、

$\text{R}^7$  は式

## 【化 2 4】



の基を示し、

50

ここで

Z は S を示し、

$R^{7-1}$  は水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し、

$R^{7-2}$  は水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し、

$R^{7-3}$  は水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し；

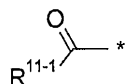
$R^8$  は水素又はメチルを示し；

$R^9$  は水素又はメチルを示し；

$R^{10}$  は場合により (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ及び (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリールオキシより成る群から独立して選ばれる 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていることができる (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し；

$R^{11}$  は式

【化 2 5】



の基を示し、

ここで

$R^{11-1}$  は

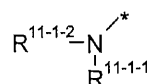
・ヒドロキシ、

・ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、

・ 場合により 1 もしくは 2 個の (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル又は場合によりハロゲンで置換されていることができるフェニルで置換されていることができる 3 ~ 9 個の炭素原子及び O、N 又は S から選ばれる 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含んでなる 5 - ~ 10 - 員複素環式基

・ 式

【化 2 6】



の基

を示し、

ここで

$R^{11-1-1}$  は

場合によりハロゲン、ニトロ、シアノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、トリフルオロメチル、フェニルから独立して選ばれる最高で 3 個の置換基で置換されていることができる (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリール又は

3 ~ 9 個の炭素原子及び O、N 又は S から選ばれる 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含んでなる 5 - ~ 10 - 員複素環式基

を示し、

$R^{11-1-2}$  は水素を示し；

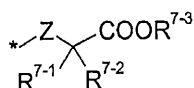
$R^{11-1-1}$  は水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示す]

の化合物及びその製薬学的塩又はエステル。

【請求項 11】

$R^7$  が式

【化 2 7】



10

20

30

40

50

の基を示し、

ここで

ZはSを示し、

$R^{7-1}$ は(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルを示し、

$R^{7-2}$ は(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルを示し、

$R^{7-3}$ は水素を示し；

$R^8$ が水素を示し；

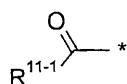
$R^9$ が水素を示し；

$R^{10}$ が場合により1もしくは2個の(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシで置換されていることができる(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルを示し；

10

$R^{11}$ が式

【化28】



の基を示し、

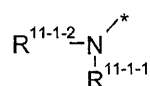
ここで

$R^{11-1}$ は

式

20

【化29】



の基

を示し、

ここで

$R^{11-1-1-1}$ は

場合によりハロゲン、ニトロ、シアノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、トリフルオロメチル、フェニルから独立して選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができる(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>)アリール

30

を示し、

$R^{11-1-1-2}$ は水素を示し；

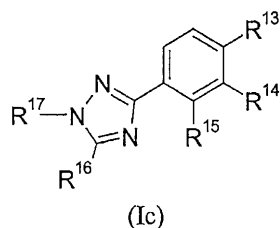
$R^{12}$ が水素又は(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルを示す

請求項10の化合物及びその製薬学的塩又はエステル。

【請求項12】

式(Ic)

【化30】

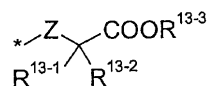


40

[式中、

$R^{13}$ は式

## 【化 3 1】



の基を示し、

ここで

Z は S を示し、

R<sup>13-1</sup> は水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し、

R<sup>13-2</sup> は水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し、

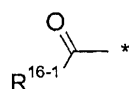
R<sup>13-3</sup> は水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し；

R<sup>14</sup> は水素又はメチルを示し；

R<sup>15</sup> は水素又はメチルを示し；

R<sup>16</sup> は式

## 【化 3 2】

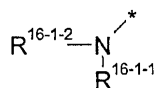


の基を示し、

ここで

R<sup>16-1</sup> は式

## 【化 3 3】



の基を示し、

ここで

R<sup>16-1-1</sup> は場合によりハロゲン、ニトロ、シアノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ及びトリフルオロメチルから独立して選ばれる 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されていることができる (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリールを示し、

R<sup>16-1-2</sup> は水素を示し；

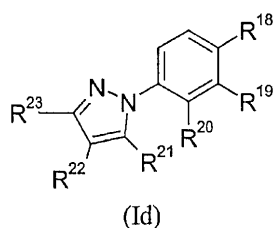
R<sup>17</sup> は場合により 1 もしくは 2 個の (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシで置換されていることができるアルキル (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示す]

の化合物及びその製薬学的塩又はエステル。

## 【請求項 13】

式 (Id)

## 【化 3 4】



[ 式中、

R<sup>18</sup> は式

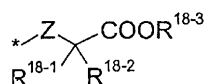
10

20

30

40

## 【化 3 5】



の基を示し、

ここで

Z は S を示し、

$R^{18-1}$  は水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し、

$R^{18-2}$  は水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し、

$R^{18-3}$  は水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し；

$R^{19}$  は水素又はメチルを示し；

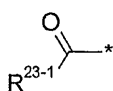
$R^{20}$  は水素又はメチルを示し；

$R^{21}$  は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシを示し；

$R^{22}$  は水素、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル又はフェニルを示し；

$R^{23}$  は式

## 【化 3 6】

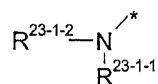


の基を示し、

ここで

$R^{23-1}$  はヒドロキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ又はベンジルオキシあるいは式

## 【化 3 7】



の基を示し、

ここで

$R^{23-1-1}$  は場合によりハロゲン、ニトロ、シアノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ及びトリフルオロメチルから独立して選ばれる最高で 3 個の置換基で置換されていることができる (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリールを示し、

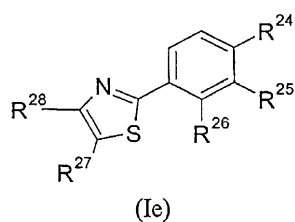
$R^{23-1-2}$  は水素を示す]

の化合物及びその製薬学的塩又はエステル。

## 【請求項 14】

式 (Ie)

## 【化 3 8】



[ 式中、

$R^{24}$  は式

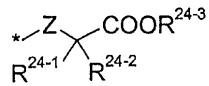
10

20

30

40

## 【化 3 9】



の基を示し、

ここで

Z は S を示し、

$\text{R}^{24-1}$  は水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し、

$\text{R}^{24-2}$  は水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し、

$\text{R}^{24-3}$  はナトリウム、水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し；

$\text{R}^{25}$  は水素又はメチルを示し；

$\text{R}^{26}$  は水素又はメチルを示し；

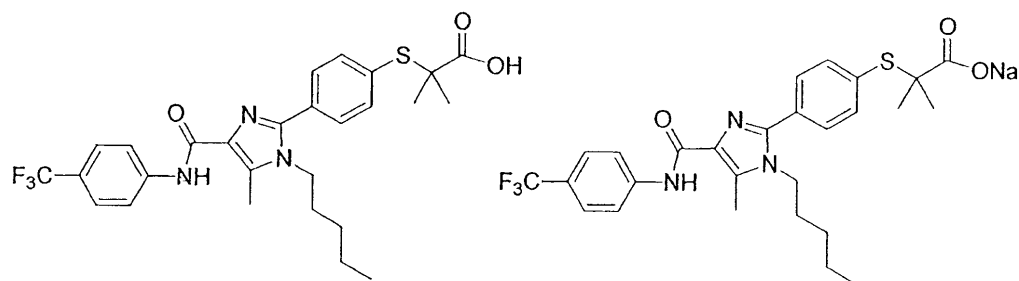
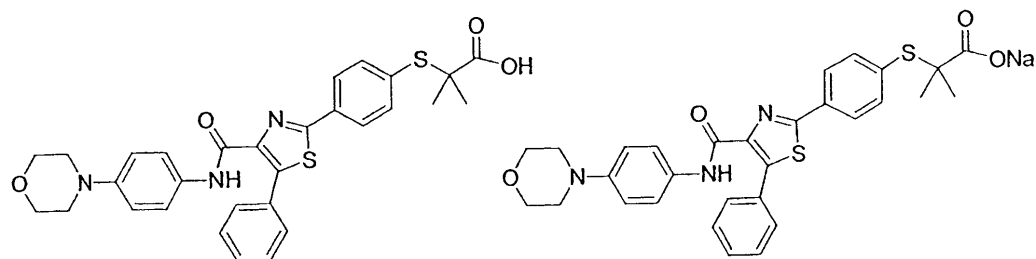
$\text{R}^{27}$  はフェニルを示し；

$\text{R}^{28}$  は水素を示す]

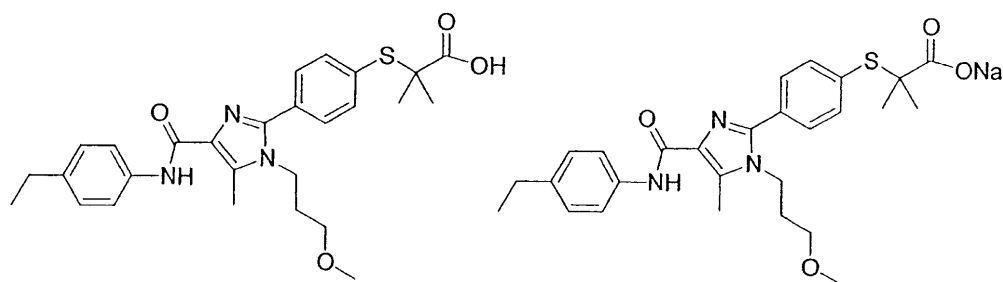
の化合物及びその製薬学的塩又はエステル。

## 【請求項 15】

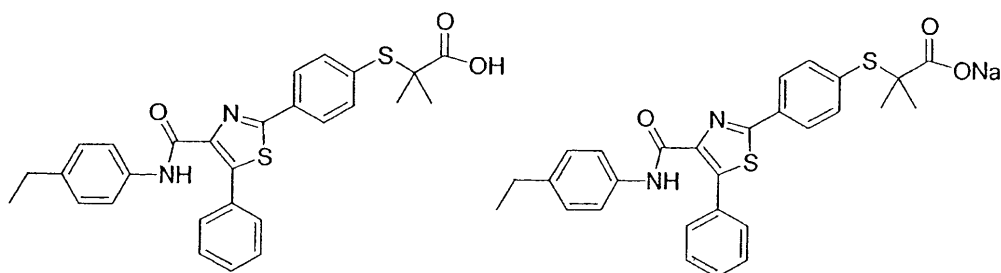
## 【化 40】



10



20



30

より成る群から選ばれる化合物。

## 【請求項 16】

有効量の請求項 1 の化合物あるいはその製薬学的に許容され得る塩又はエステルを、製薬学的に許容され得る担体と組み合わせて含んでなる製薬学的組成物。

## 【請求項 17】

有効量の請求項 10 の化合物あるいはその製薬学的に許容され得る塩又はエステルを、製薬学的に許容され得る担体と組み合わせて含んでなる製薬学的組成物。

40

## 【請求項 18】

有効量の請求項 12 の化合物あるいはその製薬学的に許容され得る塩又はエステルを、製薬学的に許容され得る担体と組み合わせて含んでなる製薬学的組成物。

## 【請求項 19】

有効量の請求項 13 の化合物あるいはその製薬学的に許容され得る塩又はエステルを、製薬学的に許容され得る担体と組み合わせて含んでなる製薬学的組成物。

## 【請求項 20】

有効量の請求項 14 の化合物あるいはその製薬学的に許容され得る塩又はエステルを、製

50

薬学的に許容され得る担体と組み合わせて含んでなる製薬学的組成物。

【請求項 2 1】

有効量の請求項 1 の化合物あるいはその製薬学的に許容され得る塩又はエステルを、製薬学的に許容され得る担体及び 1 種もしくはそれより多い血糖降下薬と組み合わせて含んでなる製薬学的組成物。

【請求項 2 2】

該血糖降下薬がインスリン、ビッグアニジン、スルホニルウレア、インスリン分泌促進薬、  
- グリコシダーゼ阻害剤及び  $\beta_3$  - アドレナリン受容体アゴニストより成る群から選ばれる請求項 2 1 の製薬学的組成物。

【請求項 2 3】

有効量の請求項 1 0 の化合物あるいはその製薬学的に許容され得る塩又はエステルを、製薬学的に許容され得る担体及び 1 種もしくはそれより多い血糖降下薬と組み合わせて含んでなる製薬学的組成物。

【請求項 2 4】

該血糖降下薬がインスリン、ビッグアニジン、スルホニルウレア、インスリン分泌促進薬、  
- グリコシダーゼ阻害剤及び  $\beta_3$  - アドレナリン受容体アゴニストより成る群から選ばれる請求項 2 3 の製薬学的組成物。

【請求項 2 5】

有効量の請求項 1 2 の化合物あるいはその製薬学的に許容され得る塩又はエステルを、製薬学的に許容され得る担体及び 1 種もしくはそれより多い血糖降下薬と組み合わせて含んでなる製薬学的組成物。

【請求項 2 6】

該血糖降下薬がインスリン、ビッグアニジン、スルホニルウレア、インスリン分泌促進薬、  
- グリコシダーゼ阻害剤及び  $\beta_3$  - アドレナリン受容体アゴニストより成る群から選ばれる請求項 2 5 の製薬学的組成物。

【請求項 2 7】

有効量の請求項 1 3 の化合物あるいはその製薬学的に許容され得る塩又はエステルを、製薬学的に許容され得る担体及び 1 種もしくはそれより多い血糖降下薬と組み合わせて含んでなる製薬学的組成物。

【請求項 2 8】

該血糖降下薬がインスリン、ビッグアニジン、スルホニルウレア、インスリン分泌促進薬、  
- グリコシダーゼ阻害剤及び  $\beta_3$  - アドレナリン受容体アゴニストより成る群から選ばれる請求項 2 7 の製薬学的組成物。

【請求項 2 9】

有効量の請求項 1 4 の化合物あるいはその製薬学的に許容され得る塩又はエステルを、製薬学的に許容され得る担体及び 1 種もしくはそれより多い血糖降下薬と組み合わせて含んでなる製薬学的組成物。

【請求項 3 0】

該血糖降下薬がインスリン、ビッグアニジン、スルホニルウレア、インスリン分泌促進薬、  
- グリコシダーゼ阻害剤及び  $\beta_3$  - アドレナリン受容体アゴニストより成る群から選ばれる請求項 2 9 の製薬学的組成物。

【請求項 3 1】

有効量の請求項 1 の化合物あるいはその製薬学的に許容され得る塩又はエステルを、製薬学的に許容され得る担体ならびに H M G C o A レダクターゼ阻害剤、胆汁酸結合剤、フィブリン酸 ( f i b r i n a c i d ) 誘導体及び高血圧を調節する薬剤より成る群から選ばれる 1 種もしくはそれより多い薬剤と組み合わせて含んでなる製薬学的組成物。

【請求項 3 2】

有効量の請求項 1 0 の化合物あるいはその製薬学的に許容され得る塩又はエステルを、製薬学的に許容され得る担体ならびに H M G C o A レダクターゼ阻害剤、胆汁酸結合剤、フィブリン酸誘導体及び高血圧を調節する薬剤より成る群から選ばれる 1 種もしくはそれ

10

20

30

40

50

より多い薬剤と組み合わせて含んでなる製薬学的組成物。

【請求項 3 3】

有効量の請求項 1 2 の化合物あるいはその製薬学的に許容され得る塩又はエステルを、製薬学的に許容され得る担体ならびに H M G C o A レダクターゼ阻害剤、胆汁酸結合剤、フィブリン酸誘導体及び高血圧を調節する薬剤より成る群から選ばれる 1 種もしくはそれより多い薬剤と組み合わせて含んでなる製薬学的組成物。

【請求項 3 4】

有効量の請求項 1 3 の化合物あるいはその製薬学的に許容され得る塩又はエステルを、製薬学的に許容され得る担体ならびに H M G C o A レダクターゼ阻害剤、胆汁酸結合剤、フィブリン酸誘導体及び高血圧を調節する薬剤より成る群から選ばれる 1 種もしくはそれより多い薬剤と組み合わせて含んでなる製薬学的組成物。 10

【請求項 3 5】

有効量の請求項 1 4 の化合物あるいはその製薬学的に許容され得る塩又はエステルを、製薬学的に許容され得る担体ならびに H M G C o A レダクターゼ阻害剤、胆汁酸結合剤、フィブリン酸誘導体及び高血圧を調節する薬剤より成る群から選ばれる 1 種もしくはそれより多い薬剤と組み合わせて含んでなる製薬学的組成物。

【請求項 3 6】

有効量の請求項 1 の化合物あるいはその製薬学的に許容され得る塩又はエステルを、製薬学的に許容され得る担体ならびに熱発生、脂肪分解、腸運動性、脂肪吸収及び満腹を調節する薬剤より成る群から選ばれる 1 種もしくはそれより多い薬剤と組み合わせて含んでなる製薬学的組成物。 20

【請求項 3 7】

有効量の請求項 1 0 の化合物あるいはその製薬学的に許容され得る塩又はエステルを、製薬学的に許容され得る担体ならびに熱発生、脂肪分解、腸運動性、脂肪吸収及び満腹を調節する薬剤より成る群から選ばれる 1 種もしくはそれより多い薬剤と組み合わせて含んでなる製薬学的組成物。

【請求項 3 8】

有効量の請求項 1 2 の化合物あるいはその製薬学的に許容され得る塩又はエステルを、製薬学的に許容され得る担体ならびに熱発生、脂肪分解、腸運動性、脂肪吸収及び満腹を調節する薬剤より成る群から選ばれる 1 種もしくはそれより多い薬剤と組み合わせて含んでなる製薬学的組成物。 30

【請求項 3 9】

有効量の請求項 1 3 の化合物あるいはその製薬学的に許容され得る塩又はエステルを、製薬学的に許容され得る担体ならびに熱発生、脂肪分解、腸運動性、脂肪吸収及び満腹を調節する薬剤より成る群から選ばれる 1 種もしくはそれより多い薬剤と組み合わせて含んでなる製薬学的組成物。

【請求項 4 0】

有効量の請求項 1 4 の化合物あるいはその製薬学的に許容され得る塩又はエステルを、製薬学的に許容され得る担体ならびに熱発生、脂肪分解、腸運動性、脂肪吸収及び満腹を調節する薬剤より成る群から選ばれる 1 種もしくはそれより多い薬剤と組み合わせて含んでなる製薬学的組成物。 40

【請求項 4 1】

有効量の請求項 1 の化合物あるいはその塩又はエステルを不活性担体と組み合わせて含んでなる組成物。

【請求項 4 2】

有効量の請求項 1 0 の化合物あるいはその塩又はエステルを不活性担体と組み合わせて含んでなる組成物。

【請求項 4 3】

有効量の請求項 1 2 の化合物あるいはその塩又はエステルを不活性担体と組み合わせて含んでなる組成物。

## 【請求項 4 4】

有効量の請求項 1 3 の化合物あるいはその塩又はエステルを不活性担体と組み合わせて含んでなる組成物。

## 【請求項 4 5】

有効量の請求項 1 4 の化合物あるいはその塩又はエステルを不活性担体と組み合わせて含んでなる組成物。

## 【請求項 4 6】

必要のある患者に製薬学的に有効な量の請求項 1 の化合物を投与する段階を含んでなる、肥満及び肥満 - 関連障害の処置の方法。

## 【請求項 4 7】

該肥満 - 関連障害が異常脂肪血症、高トリグリセリド血症、高血圧、糖尿病、シンドローム X、アテローム硬化疾患、心臓血管疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、コレステロール胆石、ガン、月経異常、不妊症、多嚢胞性卵巣、変形性関節症及び睡眠無呼吸を含んでなる請求項 4 6 の方法。

10

## 【請求項 4 8】

必要のある患者に製薬学的に有効な量の請求項 1 0 の化合物を投与する段階を含んでなる、肥満及び肥満 - 関連障害の処置方法。

## 【請求項 4 9】

該肥満 - 関連障害が異常脂肪血症、高トリグリセリド血症、高血圧、糖尿病、シンドローム X、アテローム硬化疾患、心臓血管疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、コレステロール胆石、ガン、月経異常、不妊症、多嚢胞性卵巣、変形性関節症及び睡眠無呼吸を含んでなる請求項 4 8 の方法。

20

## 【請求項 5 0】

必要のある患者に製薬学的に有効な量の請求項 1 2 の化合物を投与する段階を含んでなる、肥満及び肥満 - 関連障害の処置方法。

## 【請求項 5 1】

該肥満 - 関連障害が異常脂肪血症、高トリグリセリド血症、高血圧、糖尿病、シンドローム X、アテローム硬化疾患、心臓血管疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、コレステロール胆石、ガン、月経異常、不妊症、多嚢胞性卵巣、変形性関節症及び睡眠無呼吸を含む請求項 5 0 の方法。

30

## 【請求項 5 2】

必要のある患者に製薬学的に有効な量の請求項 1 3 の化合物を投与する段階を含んでなる、肥満及び肥満 - 関連障害の処置方法。

## 【請求項 5 3】

該肥満 - 関連障害が異常脂肪血症、高トリグリセリド血症、高血圧、糖尿病、シンドローム X、アテローム硬化疾患、心臓血管疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、コレステロール胆石、ガン、月経異常、不妊症、多嚢胞性卵巣、変形性関節症及び睡眠無呼吸を含む請求項 5 2 の方法。

## 【請求項 5 4】

必要のある患者に製薬学的に有効な量の請求項 1 4 の化合物を投与する段階を含んでなる、肥満及び肥満 - 関連障害の処置方法。

40

## 【請求項 5 5】

該肥満 - 関連障害が異常脂肪血症、高トリグリセリド血症、高血圧、糖尿病、シンドローム X、アテローム硬化疾患、心臓血管疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、コレステロール胆石、ガン、月経異常、不妊症、多嚢胞性卵巣、変形性関節症及び睡眠無呼吸を含んでなる請求項 5 4 の方法。

## 【請求項 5 6】

必要のある患者に製薬学的に有効な量の請求項 1 の化合物を 1 種もしくはそれより多い血糖降下薬と組み合わせて投与する段階を含んでなる、肥満及び肥満 - 関連障害の処置方法。

50

## 【請求項 57】

必要のある患者に製薬学的に有効な量の請求項 10 の化合物を 1 種もしくはそれより多い血糖降下薬と組み合わせて投与する段階を含んでなる、肥満及び肥満 - 関連障害の処置方法。

## 【請求項 58】

必要のある患者に製薬学的に有効な量の請求項 12 の化合物を 1 種もしくはそれより多い血糖降下薬と組み合わせて投与する段階を含んでなる、肥満及び肥満 - 関連障害の処置方法。

## 【請求項 59】

必要のある患者に製薬学的に有効な量の請求項 13 の化合物を 1 種もしくはそれより多い血糖降下薬と組み合わせて投与する段階を含んでなる、肥満及び肥満 - 関連障害の処置方法。 10

## 【請求項 60】

必要のある患者に製薬学的に有効な量の請求項 14 の化合物を 1 種もしくはそれより多い血糖降下薬と組み合わせて投与する段階を含んでなる、肥満及び肥満 - 関連障害の処置方法。

## 【請求項 61】

必要のある患者に製薬学的に有効な量の請求項 1 の化合物を、消化及び / 又は代謝を調節する 1 種もしくはそれより多い薬剤と組み合わせて投与する段階を含んでなる、肥満及び肥満 - 関連障害の処置方法。 20

## 【請求項 62】

該消化及び / 又は代謝を調節する薬剤が熱発生、脂肪分解、腸運動性、脂肪吸収及び満腹を調節する薬剤を含んでなる請求項 61 の方法。

## 【請求項 63】

該消化及び / 又は代謝を調節する薬剤が  $\beta_3$  - アドレナリン受容体作用薬を含んでなる請求項 62 の方法。

## 【請求項 64】

必要のある患者に製薬学的に有効な量の請求項 10 の化合物を、消化及び / 又は代謝を調節する 1 種もしくはそれより多い薬剤と組み合わせて投与する段階を含んでなる、肥満及び肥満 - 関連障害の処置方法。 30

## 【請求項 65】

該消化及び / 又は代謝を調節する薬剤が熱発生、脂肪分解、腸運動性、脂肪吸収及び満腹を調節する薬剤を含んでなる請求項 64 の方法。

## 【請求項 66】

該消化及び / 又は代謝を調節する薬剤が  $\beta_3$  - アドレナリン受容体作用薬を含んでなる請求項 65 の方法。

## 【請求項 67】

必要のある患者に製薬学的に有効な量の請求項 12 の化合物を、消化及び / 又は代謝を調節する 1 種もしくはそれより多い薬剤と組み合わせて投与する段階を含んでなる、肥満及び肥満 - 関連障害の処置方法。 40

## 【請求項 68】

該消化及び / 又は代謝を調節する薬剤が熱発生、脂肪分解、腸運動性、脂肪吸収及び満腹を調節する薬剤を含んでなる請求項 67 の方法。

## 【請求項 69】

該消化及び / 又は代謝を調節する薬剤が  $\beta_3$  - アドレナリン受容体作用薬を含んでなる請求項 68 の方法。

## 【請求項 70】

必要のある患者に製薬学的に有効な量の請求項 13 の化合物を、消化及び / 又は代謝を調節する 1 種もしくはそれより多い薬剤と組み合わせて投与する段階を含んでなる、肥満及び肥満 - 関連障害の処置方法。 50

## 【請求項 7 1】

該消化及び / 又は代謝を調節する薬剤が熱発生、脂肪分解、腸運動性、脂肪吸収及び満腹を調節する薬剤を含んでなる請求項 7 0 の方法。

## 【請求項 7 2】

該消化及び / 又は代謝を調節する薬剤が  $\beta_3$  - アドレナリン受容体作用薬を含んでなる請求項 7 1 の方法。

## 【請求項 7 3】

必要のある患者に製薬学的に有効な量の請求項 1 4 の化合物を、消化及び / 又は代謝を調節する 1 種もしくはそれより多い薬剤と組み合わせて投与する段階を含んでなる、肥満及び肥満 - 関連障害の処置方法。

10

## 【請求項 7 4】

該消化及び / 又は代謝を調節する薬剤が熱発生、脂肪分解、腸運動性、脂肪吸収及び満腹を調節する薬剤を含んでなる請求項 7 3 の方法。

## 【請求項 7 5】

該消化及び / 又は代謝を調節する薬剤が  $\beta_3$  - アドレナリン受容体作用薬を含んでなる請求項 7 4 の方法。

## 【請求項 7 6】

必要のある患者に製薬学的に有効な量の請求項 1 の化合物を、HMG CoA レダクターゼ阻害剤、胆汁酸結合剤、フィブリン酸誘導体及び高血圧を調節する薬剤より成る群から選ばれる 1 種もしくはそれより多い薬剤と組み合わせて投与する段階を含んでなる、肥満及び肥満 - 関連障害の処置方法。

20

## 【請求項 7 7】

必要のある患者に製薬学的に有効な量の請求項 1 0 の化合物を、HMG CoA レダクターゼ阻害剤、胆汁酸結合剤、フィブリン酸誘導体及び高血圧を調節する薬剤より成る群から選ばれる 1 種もしくはそれより多い薬剤と組み合わせて投与する段階を含んでなる、肥満及び肥満 - 関連障害の処置方法。

## 【請求項 7 8】

必要のある患者に製薬学的に有効な量の請求項 1 2 の化合物を、HMG CoA レダクターゼ阻害剤、胆汁酸結合剤、フィブリン酸誘導体及び高血圧を調節する薬剤より成る群から選ばれる 1 種もしくはそれより多い薬剤と組み合わせて投与する段階を含んでなる、肥満及び肥満 - 関連障害の処置方法。

30

## 【請求項 7 9】

必要のある患者に製薬学的に有効な量の請求項 1 3 の化合物を、HMG CoA レダクターゼ阻害剤、胆汁酸結合剤、フィブリン酸誘導体及び高血圧を調節する薬剤より成る群から選ばれる 1 種もしくはそれより多い薬剤と組み合わせて投与する段階を含んでなる、肥満及び肥満 - 関連障害の処置方法。

## 【請求項 8 0】

必要のある患者に製薬学的に有効な量の請求項 1 4 の化合物を、HMG CoA レダクターゼ阻害剤、胆汁酸結合剤、フィブリン酸誘導体及び高血圧を調節する薬剤より成る群から選ばれる 1 種もしくはそれより多い薬剤と組み合わせて投与する段階を含んでなる、肥満及び肥満 - 関連障害の処置方法。

40

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本出願は 2001 年 10 月 12 日に申請された米国仮出願番号第 60 / 329, 236 号の利益を請求し、その記載事項は引用することによりそのすべてが本明細書の内容となる。

## 【0002】

発明の分野

本発明は、肥満及び肥満 - 関連疾患の処置もしくは予防のための新規な複素環式化合物、

50

組成物ならびに方法に関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

除脂肪体重に対する体脂肪の過剰として定義される肥満は、アテローム硬化症、高血圧、糖尿病、発作、肺塞栓症、睡眠無呼吸及びガンのような複数の生命を脅かす可能性のある疾患に関する十分に確立された危険因子である。さらにそれは、呼吸器疾患、変形性関節症、骨そしょう症、胆嚢疾患及び異常脂肪血症のような多数の慢性状態を複雑にする。この問題の極悪さは、死亡率が体重の増加と共に増加することに最も良く反映される。3千5百万人のアメリカ人に見られるように、肥満度指数(BMI)が $30\text{ kg/m}^2$ を超えると、すべての原因の死亡率の50%より多くが肥満-関連状態に帰せられる(非特許文献1)。年当たり300,000を超える死亡に寄与することにより、肥満はおそらく予防可能な死亡の最も普通の原因として、喫煙のみに次いで2番目を占める(非特許文献2)。この問題の破壊的な医学的結果に伴って、合衆国における健康管理システムに置かれる過酷な財政的重荷がある。中年人口の30~50%が肥満であると考えられる得ると見積もられている(非特許文献3)。肥満及びそれに関連する病気の医学的支出及び収入の損失からの経済的衝撃は、1年当たり6百80億ドルより多いと報告されている(非特許文献4)。この数字は体重減量食品、製品及びプログラムに費やされる年当たり3百億ドルより多くを含んでいない(非特許文献5)。

10

【0004】

体脂肪の蓄積又は保持はカロリー摂取への直接の関連を有する。従って包括的処置プログラムは、カロリー摂取を低下させるための行動の修正及び無数のシステムを用いる身体的活動の増加に集中した。これらの方法は限られた有効性を有し且つ95%を超える常習率を伴う(非特許文献6)。

20

【0005】

肥満は特別な薬剤、例えば食欲抑制薬を肥満の患者に投与することによっても処置されてきた。しかしながら、デキストロアンフェタミン(dextroamphetamine)、非-アンフェタミン薬フェンテルミン(phentermine)及びフェンフルラミン(fenfluramine)の組み合わせ(Phen-Fen)ならびにデクスフェンフルラミン(dexfenfluramine)(Redux)のみのような食欲抑制薬は重大な副作用を伴う。オレストラ(olestra)(OLEAN<sup>R</sup>、鉱油又はネオペンチルエステル(特許文献1を参照されたい))のような不消化材料は食物脂肪のための代替物として提案された。ガルシニア酸(garcinia acid)及びその誘導体は、脂肪酸合成を妨げることにより肥満を処置するとして記載されている。膨潤可能な架橋ビニルピリジン樹脂は、非-栄養的なかさを与える機構を介した食欲抑制物質として記載されている(例えば特許文献2を参照されたい)。

30

【0006】

胃区画法(gastric partitioning procedures)、空回腸バイパス及び走神経切断のような外科手術的介入も重症の肥満の処置のために開発された(非特許文献7)。これらの外科手術的方法是長期においていくらかより有効であるが、急性危険性-受益性比率は、肥満外科手術についてのNational Health Institutes(NIH)コンセンサス会議に基づく病的に肥満の患者( $\text{BMI} > 40\text{ kg/m}^2$ )のためのこれらの侵襲的方法を留保した(非特許文献8)。従ってこの方法は、体重過剰の患者が顕著に肥満し、伴う合併症に苦しむようにならなければ、そしてそうなるまで、大部分の体重過剰の患者のための代替法ではない。

40

【0007】

かくして体重減量を助長する新規な方法及び組成物が緊急に必要である。

【非特許文献1】

Lee 著, JAMA, 1992年, 268:2045-2049

【非特許文献2】

50

McGinnis 著, JAMA, 1993年, 270: 2207 - 2212

【非特許文献3】

Kuczmarski et al. 著, JAMA, 1994年, 272: 205 - 211

【非特許文献4】

Colditz 著, Am. J. Clin. Nutr., 1992年, 55: 503S - 507S

【非特許文献5】

Wolf 著, Pharmacoeconomics., 1994年, 5: 34 - 37

【非特許文献6】

NIH Technology Assessment Conference Panel, Ann. Intern. Med., 1993年, 119: 764 - 770

【特許文献1】

米国特許第2,962,419号明細書

【特許文献2】

米国特許第2,923,662号明細書

【非特許文献7】

Greenway 著, Endo. Metab. Clin. N. Amer., 1996年, 25: 1005 - 1027

【非特許文献8】

NIH Conference, Ann. Intern. Med., 1991年, 115: 956 - 961

【発明の開示】

【0008】

発明の概略

本発明は、肥満及び関連疾患の処置及び予防のための化合物、組成物ならびに方法に関する。

【0009】

従って本発明の1つの目的は、式(Ia)~(Ie):

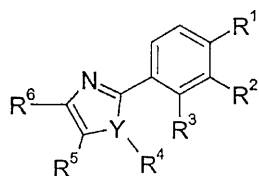
【0010】

【化1】

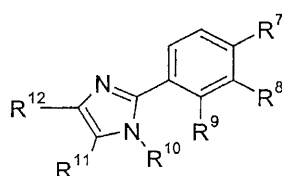
10

20

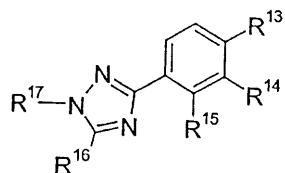
30



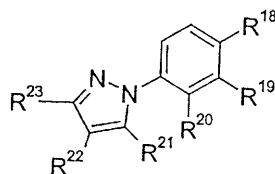
(Ia)



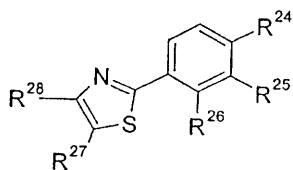
(Ib)



(Ic)



(Id)



(Ie)

10

20

【 0 0 1 1 】

の化合物を提供することである。

【 0 0 1 2 】

本発明の他の目的は、必要のある哺乳類に少なくとも1種の式 ( I a ) ~ ( I e ) の化合物の有効量を投与することを含んでなる、肥満の処置又は予防のための方法を提供することである。

30

【 0 0 1 3 】

本発明のさらに別の目的は、少なくとも1種の式 ( I a ) ~ ( I e ) の化合物の有効量を含んでなる、哺乳類における肥満の処置又は予防のための組成物を提供することである。

【 0 0 1 4 】

本発明のこれらの及び他の目的は、下記の詳細な記述を見て明らかになるであろう。

【 0 0 1 5 】

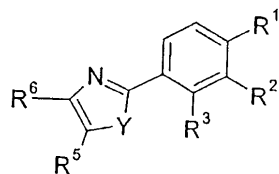
本発明の詳細な記述

本発明は、式 ( I a )

【 0 0 1 6 】

【 化 2 】

40



(Ia)

【 0 0 1 7 】

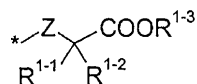
[ 式 中、

50

R<sup>1</sup> は式

【 0 0 1 8 】

【 化 3 】



【 0 0 1 9 】

の基を示し、

ここで

10

Z は O 又は S を示し、

R<sup>1-1</sup> は水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し、

R<sup>1-2</sup> は水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し、

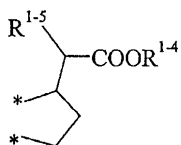
R<sup>1-3</sup> は水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し；

R<sup>2</sup> は水素又はメチルを示すか；あるいは

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は一緒になって式

【 0 0 2 0 】

【 化 4 】



20

【 0 0 2 1 】

の基を示すことができ、

それは該基が結合している炭素と一緒に炭素環式環を形成し、

ここで

R<sup>1-4</sup> は水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し、

R<sup>1-5</sup> は水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し；

R<sup>3</sup> は水素又はメチルを示し；

30

Y は N R<sup>4</sup>、O 又は S を示し；

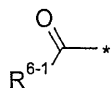
R<sup>4</sup> は水素又は場合により (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ及び (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリールオキシより成る群から独立して選ばれる 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていることができる (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し；

R<sup>5</sup> は水素、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルあるいは場合によりハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシで置換されていることができるフェニルを示し；

R<sup>6</sup> はベンジルオキシカルボニルアミノ又は式

【 0 0 2 2 】

【 化 5 】



40

【 0 0 2 3 】

の基を示し、

ここで

R<sup>6-1</sup> は

・ ヒドロキシ、

・ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、

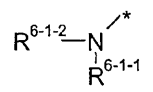
・ ベンジルオキシ、

50

・式

【 0 0 2 4 】

【 化 6 】



【 0 0 2 5 】

の基、

(ここで

$\text{R}^{6-1-1}$  は

10

水素、

場合により (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリール及び (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシより成る群から独立して選ばれる 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていることができる (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、

場合により (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルで置換されていることができる (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、

場合によりハロゲン、ニトロ、シアノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルカルボニル、ヒドロキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ヘテロシクリル、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリール、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリールオキシ及びベンジルより成る群から独立して選ばれる 1、2 又は 3 個の置換基で置換されていることができる (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリール又は場合によりフェニル、ベンジル又はハロゲンで置換されていることができる 3 ~ 9 個の炭素原子及び O、N 又は S から選ばれる 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含んでなる 5 - ~ 10 - 員複素環式基

20

を示し、

$\text{R}^{6-1-2}$  は水素、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル又は (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキルを示す)

・式 - NH - NH - R<sup>6-2</sup> の基 (ここで R<sup>6-2</sup> は (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリールを示す)

あるいは

30

・ 3 ~ 9 個の炭素原子及び O、N 又は S から選ばれる 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含んでなり且つ場合により (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ベンジル又は場合により (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルで置換されていることができるフェニルより成る群から独立して選ばれる 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていることができる 5 - ~ 10 - 員複素環式基

を示す]

の化合物及びその製薬学的塩又はエステルに関する。

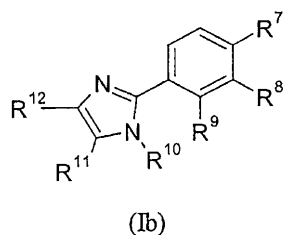
【 0 0 2 6 】

本発明は、式 (I b)

【 0 0 2 7 】

【 化 7 】

40



【 0 0 2 8 】

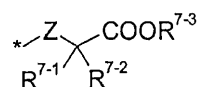
[ 式中、

50

$R^7$  は式

【 0 0 2 9 】

【 化 8 】



【 0 0 3 0 】

の基を示し、

ここで

10

Z は S を示し、

$R^{7-1}$  は水素又は (  $C_1 - C_6$  ) アルキルを示し、

$R^{7-2}$  は水素又は (  $C_1 - C_6$  ) アルキルを示し、

$R^{7-3}$  は水素又は (  $C_1 - C_6$  ) アルキルを示し；

$R^8$  は水素又はメチルを示し；

$R^9$  は水素又はメチルを示し；

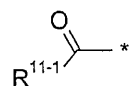
$R^{10}$  は場合により (  $C_1 - C_6$  ) アルコキシ及び (  $C_6 - C_{10}$  ) アリールオキシより成る群から独立して選ばれる 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていることができる (  $C_1 - C_6$  ) アルキルを示し；

$R^{11}$  は式

20

【 0 0 3 1 】

【 化 9 】



【 0 0 3 2 】

の基を示し、

ここで

30

$R^{11-1}$  は

・ ヒドロキシ、

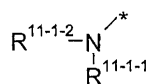
・ (  $C_1 - C_6$  ) アルコキシ、

・ 場合により 1 もしくは 2 個の (  $C_1 - C_6$  ) アルキル又は場合によりハロゲンで置換されていることができるフェニルで置換されていることができる 3 ~ 9 個の炭素原子及び O、N 又は S から選ばれる 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含んでなる 5 - ~ 10 - 員複素環式基

・ 式

【 0 0 3 3 】

【 化 10 】



40

【 0 0 3 4 】

の基

を示し、

ここで

$R^{11-1-1}$  は

場合によりハロゲン、ニトロ、シアノ、(  $C_1 - C_6$  ) アルキル、(  $C_1 - C_6$  ) アルコキシ、トリフルオロメチル及びフェニルから独立して選ばれる最高で 3 個の置換基で置換されていることができる (  $C_6 - C_{10}$  ) アリール又は

50

3 ~ 9 個の炭素原子及び O、N 又は S から選ばれる 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含んでなる  
 $R^{1-1-1-2}$  は水素を示し；

$R^{1-2}$  は水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示す]

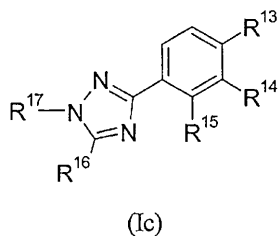
の化合物及びその製薬学的塩又はエステルにも関する。

【0035】

本発明は、式 (Ic)

【0036】

【化11】



10

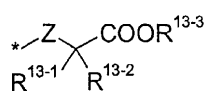
【0037】

[式中、

$R^{1-3}$  は式

【0038】

【化12】



20

【0039】

の基を示し、

ここで

Z は S を示し、

$R^{1-3-1}$  は水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し、

$R^{1-3-2}$  は水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し、

$R^{1-3-3}$  は水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを示し；

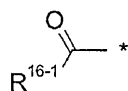
$R^{1-4}$  は水素又はメチルを示し；

$R^{1-5}$  は水素又はメチルを示し；

$R^{1-6}$  は式

【0040】

【化13】



30

【0041】

の基を示し、

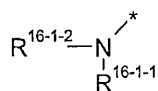
ここで

$R^{1-6-1}$  は式

【0042】

【化14】

40



【 0 0 4 3 】

の基を示し、

ここで

$\text{R}^{16-1-1}$  は場合によりハロゲン、ニトロ、シアノ、(  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  ) アルキル、(  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  ) アルコキシ及びトリフルオロメチルから独立して選ばれる 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換されていることができる (  $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$  ) アリールを示し、

10

$\text{R}^{16-1-2}$  は水素を示し；

$\text{R}^{17}$  は場合により 1 もしくは 2 個の (  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  ) アルコキシで置換されていることができるアルキル (  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  ) アルキルを示す]

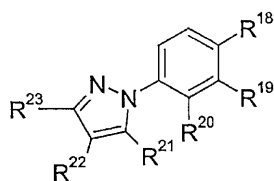
の化合物及びその製薬学的塩又はエステルにも関する。

【 0 0 4 4 】

本発明は、式 ( I d )

【 0 0 4 5 】

【 化 1 5 】



(Id)

20

【 0 0 4 6 】

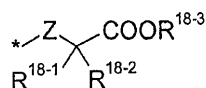
[ 式中、

 $\text{R}^{18}$  は式

【 0 0 4 7 】

30

【 化 1 6 】



【 0 0 4 8 】

の基を示し、

ここで

Z は S を示し、

$\text{R}^{18-1}$  は水素又は (  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  ) アルキルを示し、

40

$\text{R}^{18-2}$  は水素又は (  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  ) アルキルを示し、

$\text{R}^{18-3}$  は水素又は (  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  ) アルキルを示し；

$\text{R}^{19}$  は水素又はメチルを示し；

$\text{R}^{20}$  は水素又はメチルを示し；

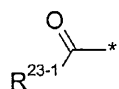
$\text{R}^{21}$  は (  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  ) アルコキシを示し；

$\text{R}^{22}$  は水素、(  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  ) アルキル又はフェニルを示し；

$\text{R}^{23}$  は式

【 0 0 4 9 】

【 化 1 7 】



【 0 0 5 0 】

の基を示し、

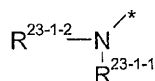
ここで

 $R^{23-1}$  はヒドロキシ、(  $C_1 - C_6$  ) アルコキシ又はベンジルオキシあるいは式

【 0 0 5 1 】

【 化 1 8 】

10



【 0 0 5 2 】

の基を示し、

ここで

 $R^{23-1-1}$  は場合によりハロゲン、ニトロ、シアノ、(  $C_1 - C_6$  ) アルキル、(  $C_1 - C_6$  ) アルコキシ及びトリフルオロメチルから独立して選ばれる最高で3個の置換基で置換されていることができる(  $C_6 - C_{10}$  ) アリールを示し、  
 $R^{23-1-2}$  は水素を示す

20

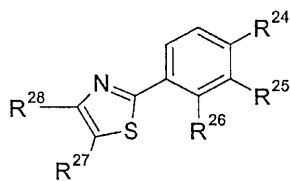
の化合物及びその製薬学的塩又はエステルにも関する。

【 0 0 5 3 】

本発明は、式 ( I e )

【 0 0 5 4 】

【 化 1 9 】



(Ie)

30

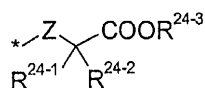
【 0 0 5 5 】

[ 式中、

 $R^{24}$  は式

【 0 0 5 6 】

【 化 2 0 】



40

【 0 0 5 7 】

の基を示し、

ここで

Z は S を示し、

 $R^{24-1}$  は水素又は(  $C_1 - C_6$  ) アルキルを示し、 $R^{24-2}$  は水素又は(  $C_1 - C_6$  ) アルキルを示し、 $R^{24-3}$  はナトリウム、水素又は(  $C_1 - C_6$  ) アルキルを示し； $R^{25}$  は水素又はメチルを示し；

50

$R^{26}$  は水素又はメチルを示し；

$R^{27}$  はフェニルを示し；

$R^{28}$  は水素を示す]

の化合物及びその製薬学的塩又はエステルにも関する。

【0058】

上記で同定した用語は、全体に及んで以下の意味を有する：

「\*」は結合の点を指す。

【0059】

「ハロゲン」はフッ素、塩素、臭素又はヨウ素を意味する。

【0060】

「( $C_1 - C_6$ ) アルキル」という用語は、それぞれ  $C_1 - C_6$  直鎖状もしくは分枝鎖状アルキル基を意味する。例えばこれにはメチル、エチル、プロピル又はイソプロピル基のような基が含まれる。

【0061】

「( $C_3 - C_8$ ) シクロアルキル」という用語は、3 ~ 8 個の炭素原子を有する飽和炭素環式環基、例えば、例えばシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロオクチル基を意味する。

【0062】

「( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ」という用語は( $C_1 - C_6$ ) アルキル - オキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ又は  $n$  - ヘキシルオキシ基を意味する。

【0063】

「( $C_1 - C_6$ ) アルキルカルボニル」という用語は、( $C_1 - C_6$ ) アルキル -  $C(=O)$  - 基、例えばアセチル、プロパノイル、ペンタノイル又はイソブチリルを意味する。

【0064】

「( $C_6 - C_{10}$ ) アリール」という用語は、6 ~ 10 個の炭素原子を有する単環式もしくは縮合二環式芳香環基、例えばフェニル又はナフチルを意味する。

「( $C_6 - C_{10}$ ) アリールオキシ」という用語は、( $C_6 - C_{10}$ ) アリール - オキシ基、例えばフェノキシ又はナフチルオキシを意味する。

【0065】

「5 - ~ 10 - 員複素環式基」という用語は、合計で 5 ~ 10 個の原子を含有し、その中の 1 ~ 3 個が窒素、酸素及び硫黄の群から選ばれるヘテロ原子であり、残りが炭素である単環式もしくは縮合二環式芳香族系を意味する。

【0066】

いずれかの部分が置換されていると記載される場合、それは示されている置換基の 1 個もしくはそれより多くを有することができ、それはその部分の上の利用できるいずれの位置にあることもできる。いずれかの部分の上に 2 個もしくはそれより多くの置換基がある場合、それぞれの用語はそれぞれの場合に (in each occurrence) 互いに独立して定義される。

【0067】

式 (Ia) ~ (Ie) の化合物の代表的な塩には、例えば無機もしくは有機酸もしくは塩基から当該技術分野において周知の手段により生成する通常は無毒性塩及び第 4 級アンモニウム塩が含まれる。例えばそのような酸付加塩には酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、ケイ皮酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩、イタコン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、2 - ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3 - フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハ

10

20

30

40

50

ク酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシレート及びウンデカン酸塩が含まれる。

【0068】

塩基塩にはアルカリ金属塩、例えばカリウム及びナトリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム及びマグネシウム塩ならびに有機塩基とのアンモニウム塩、例えばジシクロヘキシルアミン塩及びN-メチル-D-グルカミンが含まれる。さらに低級アルキルハライド、例えばメチル、エチル、プロピル及びブチルクロリド、ブロミド及びヨードライド；硫酸ジメチル、ジエチル及びジブチル；ならびに硫酸ジアミルのような硫酸ジアルキル、長鎖ハライド、例えばデシル、ラウリル、ミリスチル及びステアシルクロリド、ブロミド及びヨードライド、ベンジル及びフェネチルブロミドのようなアラルキルハライド及び他のような薬剤を用いて塩基性窒素含有基を第4級化することができる。

10

【0069】

本発明におけるエステルは、式(Ia)~(Ie)のアルコールの無毒性の製薬学的に許容され得るエステル誘導体である。これには酢酸、安息香酸、マンデル酸、ステアリン酸、乳酸、サリチル酸、ヒドロキシナフトエ酸、グルコヘプトン酸(glucoheptonic acid)及びグルコン酸から製造されるエステル誘導体が含まれる。適した無水物、カルボン酸又は酸クロリドと式(Ia)~(Ie)の化合物のアルコール基を反応させる方法を含む多様な通常の方法により、式(Ia)~(Ie)のアルコール化合物をエステル化することができる。適した無水物をアシル化触媒、例えば1,8-ビス[ジメチルアミノ]ナフタレン又はDMA P(N,N-ジメチルアミノピリジン)の存在下でアルコールと反応させる。ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-ジメチルアミノプロピル]-3-エチルカルボジイミド又は水の除去により反応を駆動するために用いられる他の水溶性脱水剤のような脱水剤及び場合によりアシル化触媒の存在下で、適したカルボン酸をアルコールと反応させることができる。トリフルオロ酢酸無水物及び場合によりピリジンの存在下で、あるいはピリジンと共にN,N-カルボニルジイミダゾールの存在下で、適したカルボン酸を用いてエステル化を達成することもできる。アルコールとの酸クロリドの反応は、DMA P又はピリジンのようなアシル化触媒を用いて行なわれ得る。当該技術分野における熟練者は、アルコールのエステル化のこれらの方法ならびに他の方法をいかにして成功裏に行なうかを容易に知るであろう。式(Ia)~(Ie)の化合物上の敏感なもしくは反応性の基は、エステルの生成のための上記の方法の間、保護される必要があり得、当該技術分野において周知の通常の方法により保護基を付加し且つ除去することができる。

20

30

【0070】

例示されている構造のジアステレオマー及びエナンチオマーが多くの場合に可能であり、純粋な異性体が好ましい態様に相当することは認識されるであろう。純粋な立体異性体及びそれらの混合物が本発明の範囲内であることが意図されている。

【0071】

本発明の化合物は、不整中心の性質により、又は制限された回転により、異性体の形態で存在し得る。いずれの異性体も(R)-、(S)-又は(R,S)立体配置で、好ましくはどちらが最も活性でも(R)-又は(S)-立体配置で存在し得る。

40

【0072】

分離されていても、純粋であっても、部分的に純粋であっても又はラセミ混合物にあっても、本発明の化合物のすべての異性体 that 本発明の範囲内に包含される。該異性体の精製及び該異性体混合物の分離は、当該技術分野で既知の標準的方法により行なわれ得る。

【0073】

幾何異性体は、二重結合又は環の回りの置換基の性質によりシス(=Z-)又はトランス(=E-)形態で存在し得、両方の異性体 that 本発明の範囲内に包含される。

【0074】

本発明の化合物の製造において用いられるべき特定の方法は、所望の特定の化合物に依る。特定の部分及び種々の部分の上の特定の置換基の選択のような因子はすべて、本発明の

50

特定の化合物の製造で従うべき経路において役割を果たす。これらの因子は当該技術分野における通常の熟練者により容易に認識される。

【0075】

当該技術分野における熟練者は、いずれの特定の化合物の合成のためにも、ある種の置換基を含有する化合物の合成に保護基の使用が必要であり得ることを認識するであろう。適した保護基ならびにそのような基の付加及び除去の適した方法の記載は：Protective Groups in Organic Synthesis, Second Edition, T. W. Greene, John Wiley and Sons, New York, 1991において見出され得る。

【0076】

下記の反応スキームにおいて、当該技術分野における熟練者は、実際に用いられる試薬及び溶媒が、有効な同等物であると当該技術分野で周知のいくつかの試薬及び溶媒から選ばれ得ることを認識するであろう。従って、反応スキームにおいて特定の試薬又は溶媒が示されている場合、それらはその特定の反応スキームの実施に望ましい条件の代表的例のつもりである。付随する本文中で同定されない略語を、本開示中で後に「略語及び頭字語」の下に挙げる。

【0077】

本発明の他の目的は、本発明の化合物の製造法を提供することである。容易に入手可能な材料から、下記の反応スキームA～Hに概述されている方法ならびにそれらの明らかな修正法により該化合物を製造することができる。

【0078】

当該技術分野における熟練者に既知の直接的な有機合成手段により、本発明の式(Ia)～(Ie)の化合物を製造することができる。これらの方法の例を下記に示す反応スキームにおいて示し、ここでZ及びR<sup>1</sup>～R<sup>28</sup>は本明細書上記で定義された通りである。さらに、これらのスキーム中で用いられる場合、Xはハロゲン又は離脱基、例えばメシレートもしくはトシレートであり、R''は低級アルキルである。

【0079】

これらのスキームに概述される方法を用い、式(Ia)～(Ie)の化合物をさらに実験的实施例及び表1～11に例示する。製造されるべき化合物の実際の構造は、用いられるべきスキームならびに出発材料を決定するであろう。

【0080】

例えば式(Ia)の化合物は反応スキームA～Cに示されている方法により製造することができる。これらのスキームは置換フェノール又はチオフェノールのアルキル化及び続く化合物(III)のボロン酸エステル(例えば化合物IV)ならびに場合によりN-アルキル化されていることができる2-プロモ複素環(例えば化合物VIIa)への転換を必要とする。Suzuki条件下におけるプロモ複素環のボロン酸エステルとのカップリングは中間体(VII)を与え、それをその対応する酸クロリド(IX)に、及び次いで反応スキームに示される多様なエステル、アミド又はカルバメートに転換することができる。

【0081】

【化21】

10

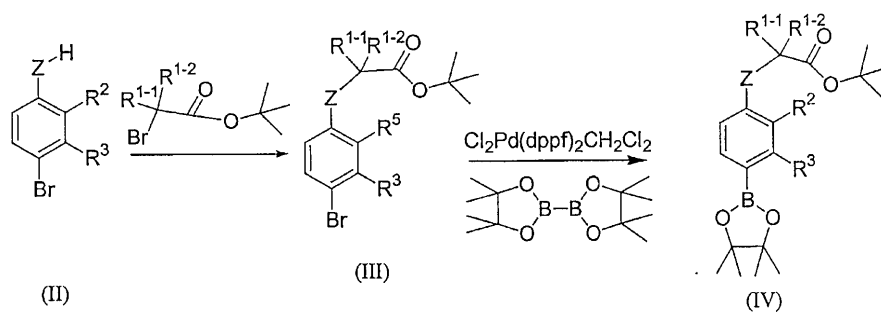
20

30

40

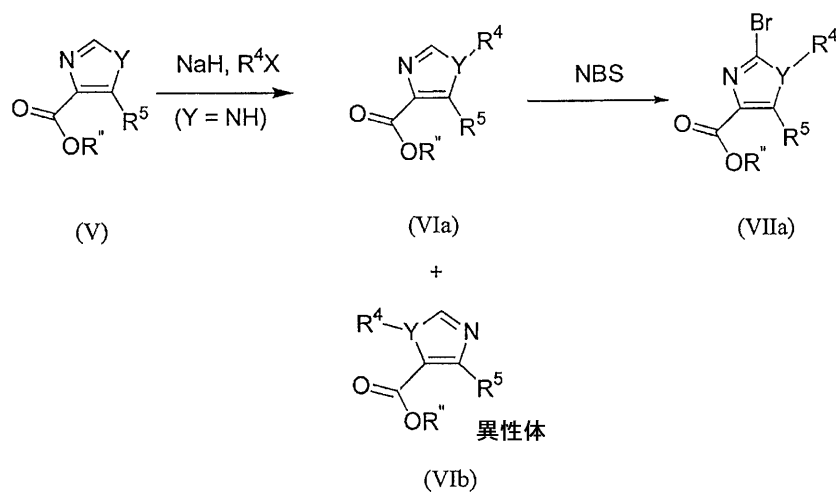
## 反応スキーム A

## パート1. 化合物 (IV) の合成



10

## パート2. 化合物 (VIIa) の合成



20

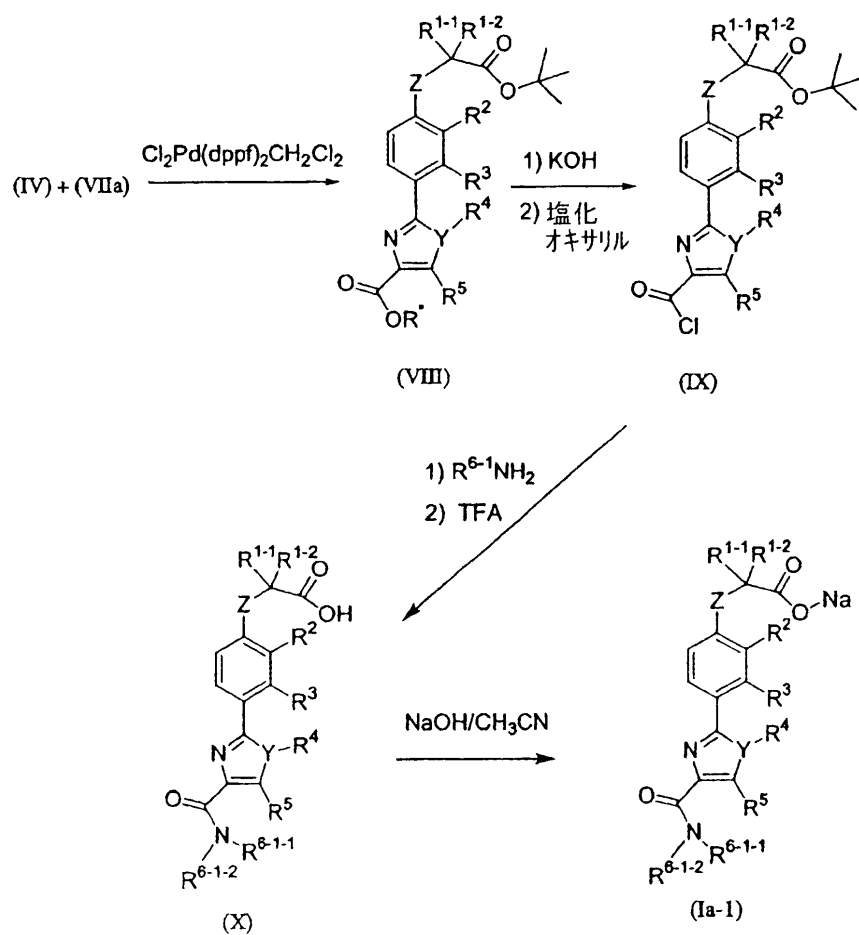
30

【 0 0 8 2 】

【 化 2 2 】

## 反応スキームA. 続き

## パート3. 化合物(I a-1)の合成



10

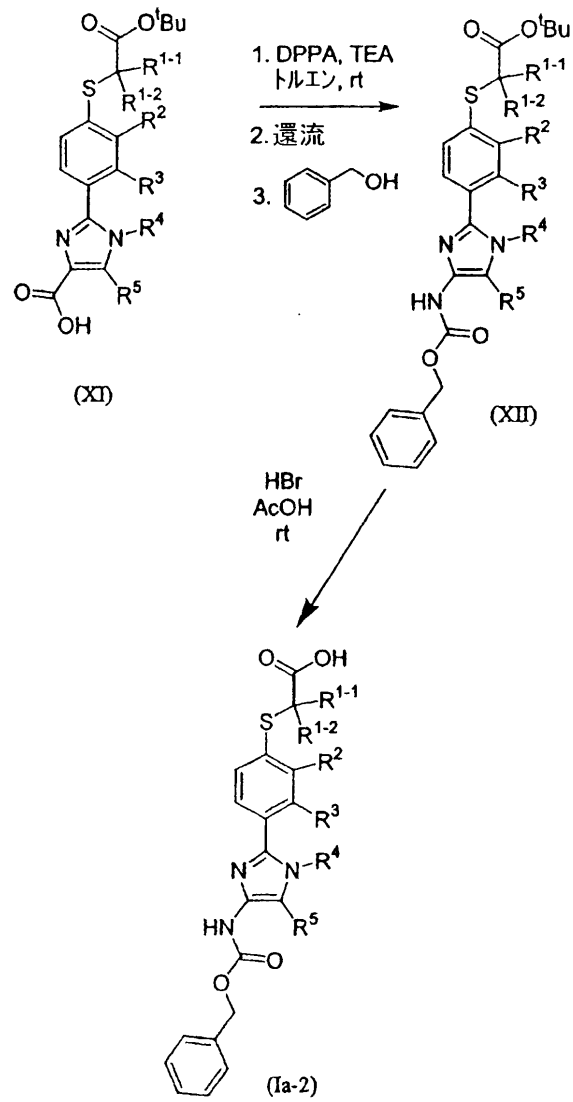
20

30

【 0 0 8 3 】

【 化 2 3 】

## 反応スキームB



10

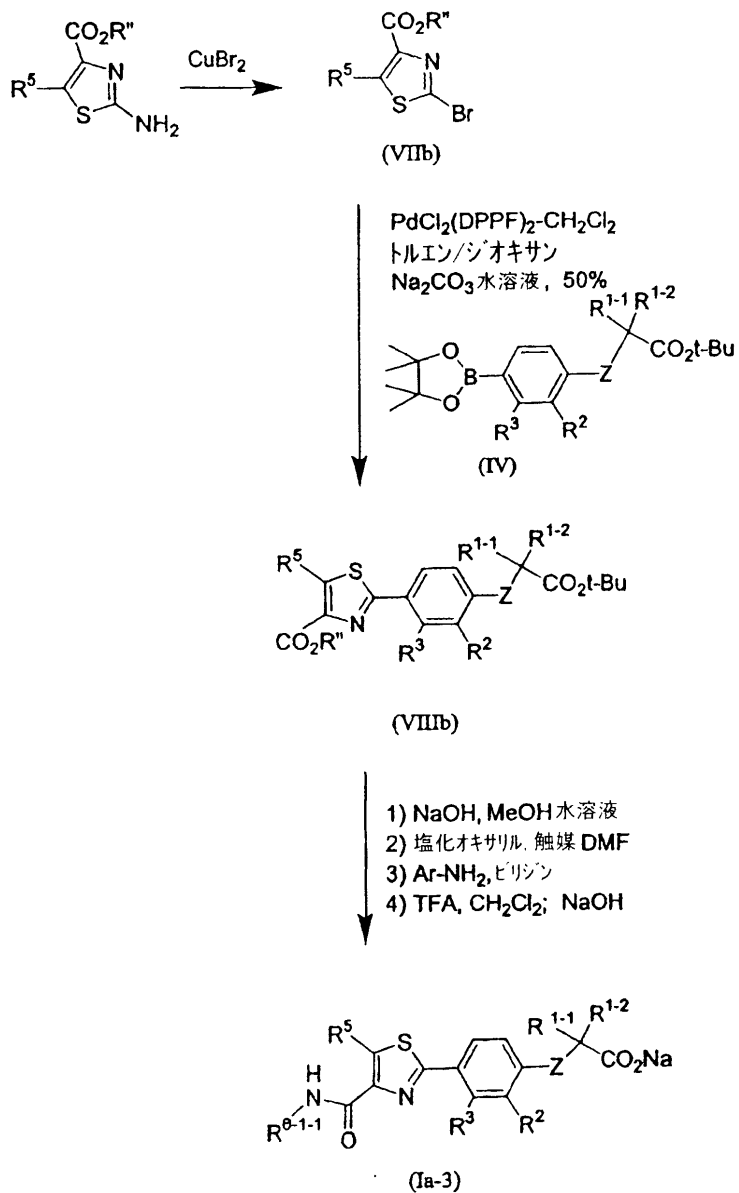
20

30

【 0 0 8 4 】

【 化 2 4 】

## 反応スキームC



10

20

30

40

【 0 0 8 5 】

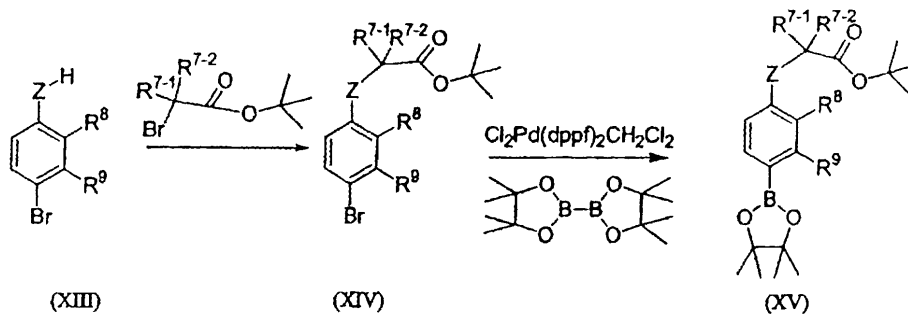
類似して式 ( I b ) の構造は、対応する N - アルキル化イミダゾールを出発材料として用い、反応スキーム A、B 及び C に示されている方法に類似の方法を用いることにより製造することができる。

【 0 0 8 6 】

【 化 2 5 】

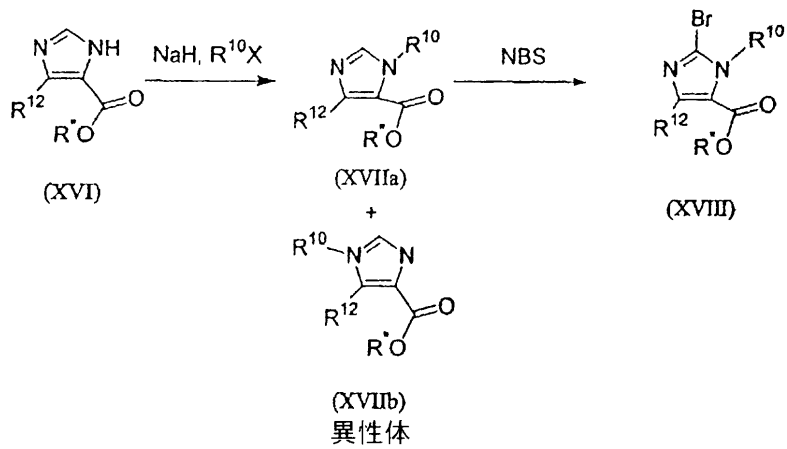
反応スキームD

## パート1. 化合物(XV)の合成



10

## パート2. 化合物(XVⅢ)の合成



20

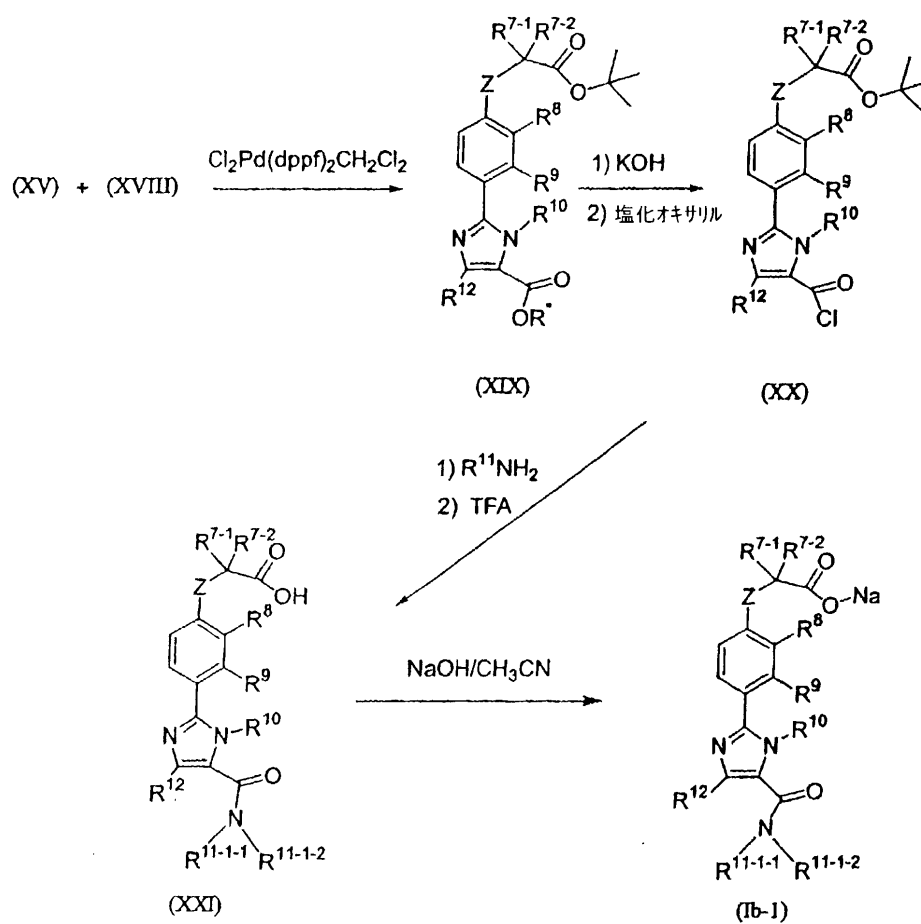
30

【 0 0 8 7 】

【 化 2 6 】

## 反応スキームD. 続き

## パート3. (I b-1)の合成



10

20

30

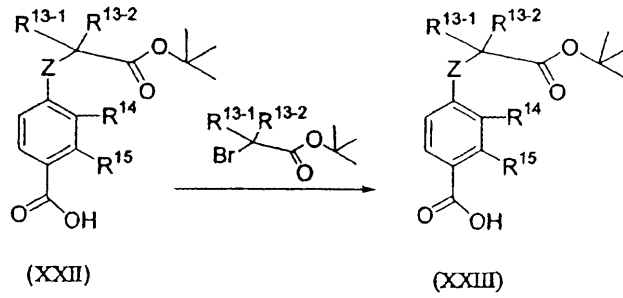
【 0 0 8 8 】

式 ( I c ) のトリアゾール化合物の合成は、反応スキーム E 及び F に示される方法により例示される。

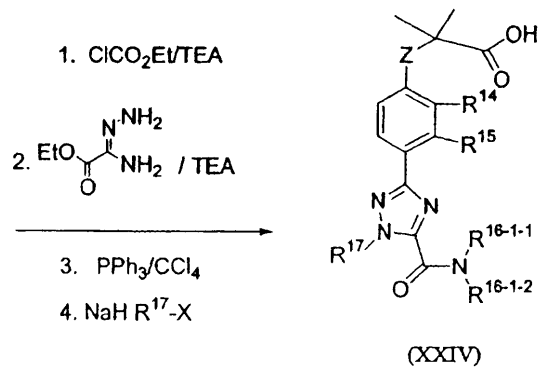
【 0 0 8 9 】

【 化 2 7 】

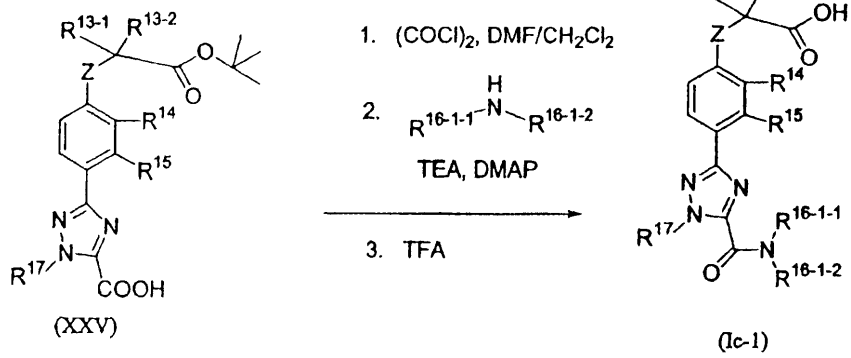
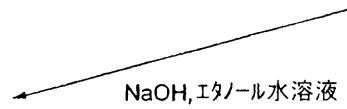
## 反応スキームE



10



20



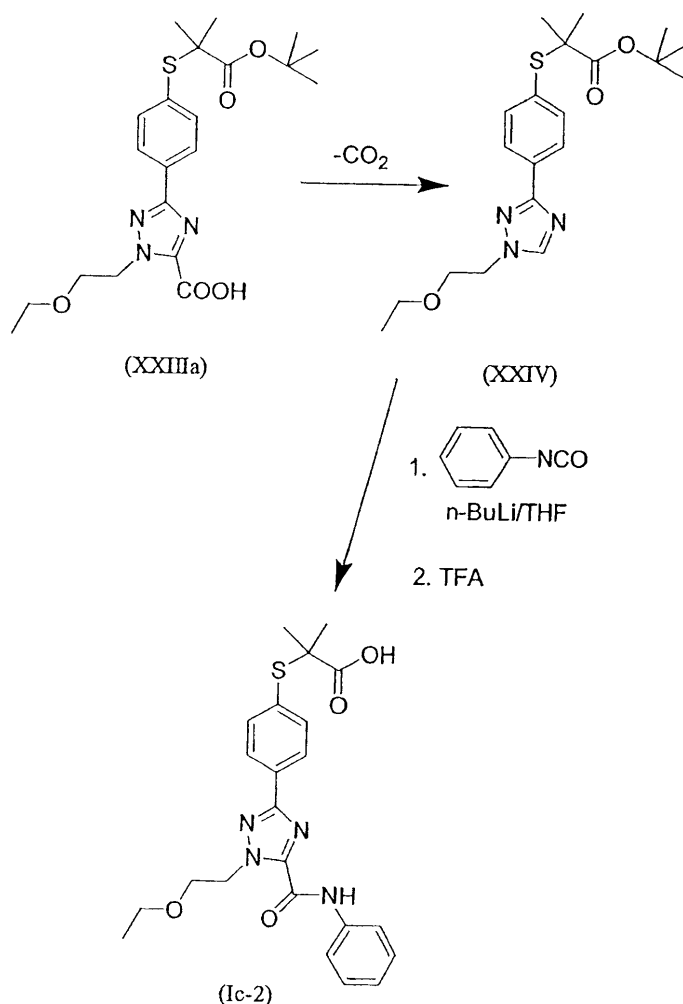
30

【 0 0 9 0 】

【 化 2 8 】

40

## 反応スキーム F



10

20

30

40

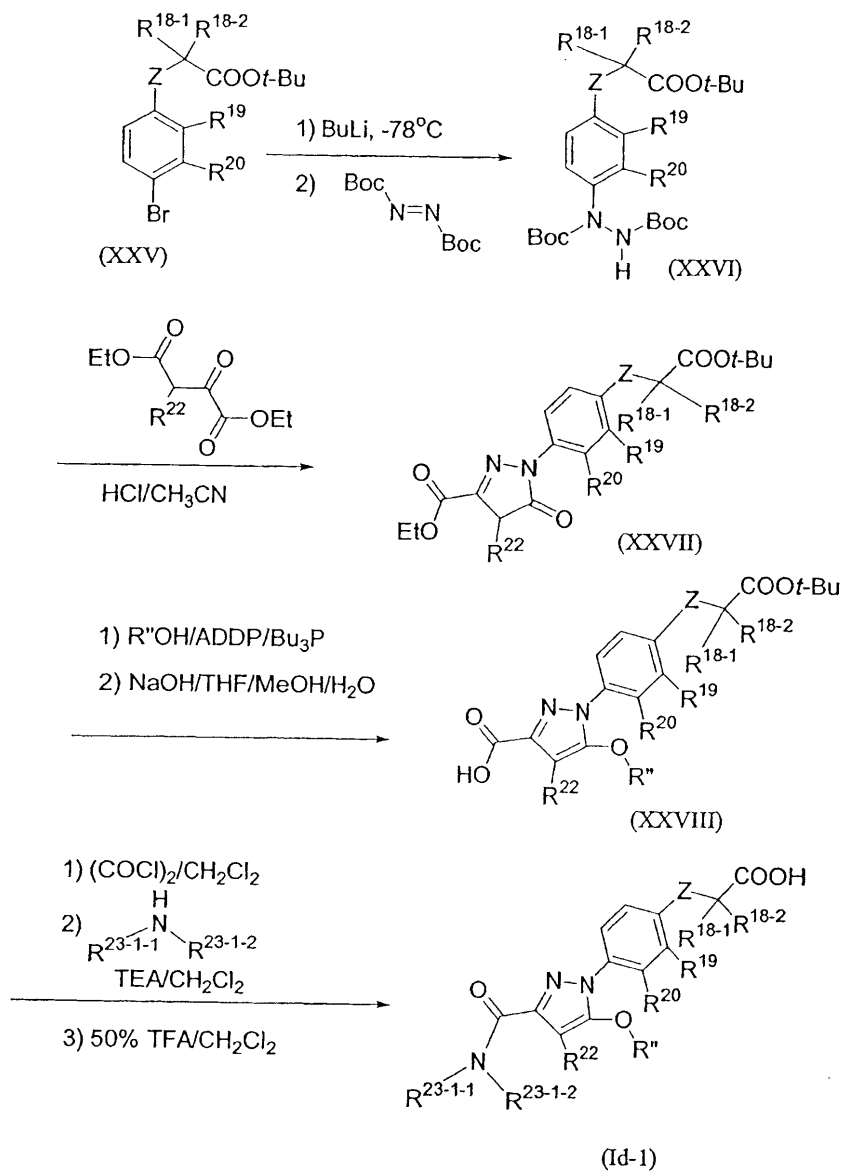
## 【0091】

式 (I d) の化合物は反応スキーム G に示される通りに製造される。式 (XXV) のカルボキシレートのヒドラジン誘導体との反応は式 (XXVI) のヒドラジンを与える；後者のその場脱保護及びケトエステルとの縮合は式 (XXVII) のピラゾロン化合物を与える。O - アルキル化及び加水分解はピラゾールカルボン酸を与え、それを (I a)、(I b) 及び (I c) に関して記載した方法と類似の方法により多様な最終的生成物 (I d) に転換する。さらに特定の例において、(XXVII) の酸クロリドへの転換及び続くアミン及び塩基との反応を必要とする 2 段階法を介する式 (I d - 1) のアミドの製造を下記に示す。t - ブチルエステルの加水分解は TFA を用いて行なわれる。

## 【0092】

## 【化 29】

## 反応スキーム G



10

20

30

40

## 【 0 0 9 3 】

式 ( I a ) の化合物の製造に有用な Y が  $\text{NR}^4$  である式 ( V I I ) のイミダゾール化合物を、反応スキーム H に示される方法によって簡単に製造することもできる。このスキームでは、商業的に入手可能なイミダゾールの臭素化により容易に得られ得るプロモイミダゾール ( V I I b ) を示されている通りに N - アルキル化する。この方法により例えば ( V I I b ) 及びプロモエタノールから化合物 ( V I I d ) を製造することができる；アルキル化による ( V I I b ) のさらなる仕上げは式 ( V I I e ) の N - メトキシエチル誘導体を与える。

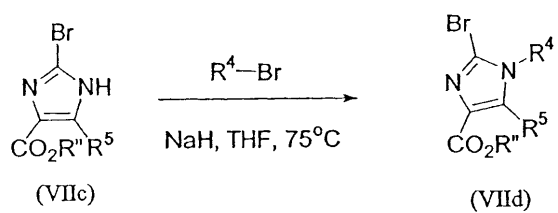
## 【 0 0 9 4 】

## 【 化 3 0 】

# 反応スキームH

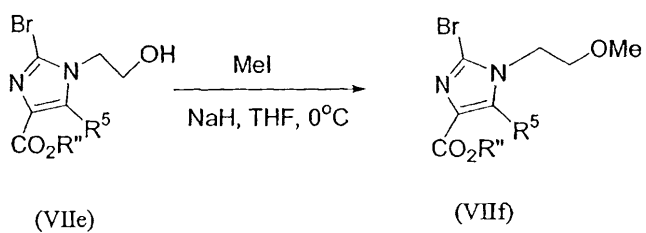
## ブロモイミダゾール出発材料の製造

### 1. N-アルキル化を介して



10

### 2. O-アルキル化を介して



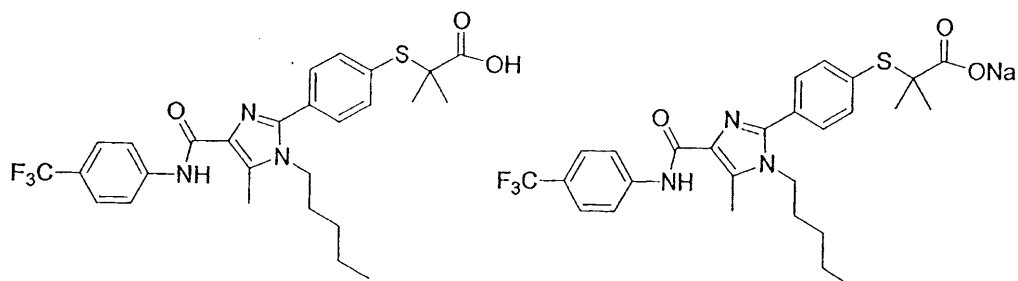
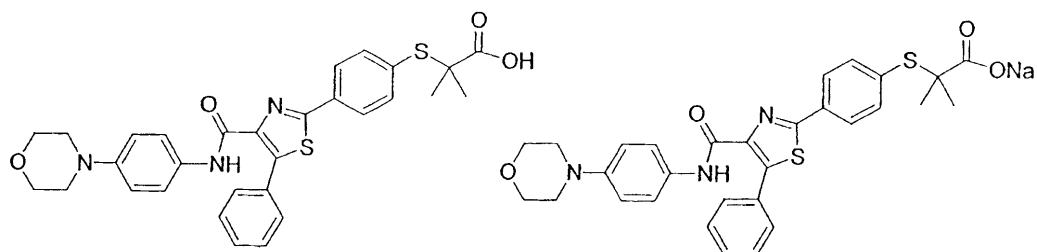
20

【 0 0 9 5 】

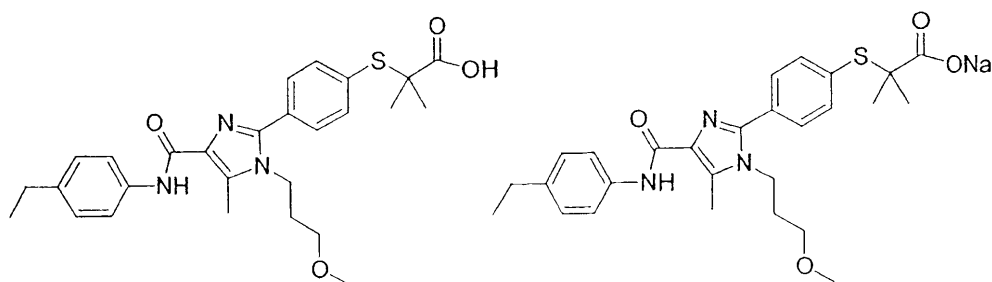
本発明に含まれる特定の化合物は以下である。

【 0 0 9 6 】

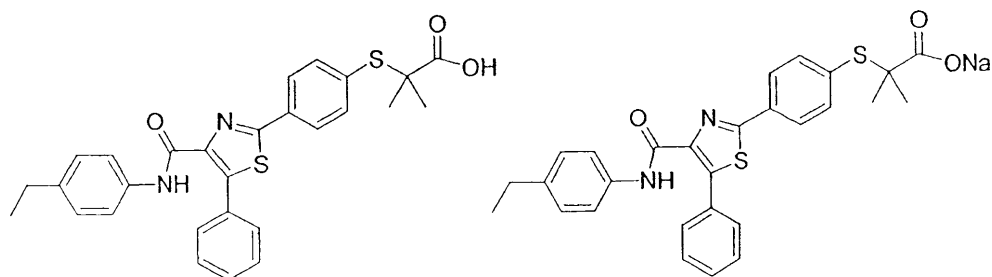
【 化 3 1 】



10



20



30

## 実験部分

## 【0097】

電子衝撃質量スペクトル (EI-MS) は、J & W DB-5 カラム (0.25 μm コーティング; 30m x 0.25mm) を有する Hewlett Packard 5890 ガスクロマトグラフが備えられた Hewlett Packard 5989A 質量分析器を用いて得た。イオン源は 250 に保持され、スペクトルは走査当たり 2 秒において 50 から 800 amu まで走査された。

40

## 【0098】

高圧液体クロマトグラフィー - エレクトロスプレー質量スペクトル (LC-MS) は以下のいずれかを用いて得た：

(A) クォーターナリーポンプ (quaternary pump)、254nm に設定された可変波長検出器、YMC Pro C-18 カラム (2 x 23mm, 120 Å) 及びエレクトロスプレーイオン化を用いる Finnigan LCQ イオントラップ質量分析器が備えられた Hewlett-Packard 1100 HPLC。スペクトルは、源中のイオンの数に従う可変イオンタイムを用い、120 から 1200 amu まで走

50

査された。溶離剤はA：0.02% TFAを含む水中の2%アセトニトリル及びB：0.018% TFAを含むアセトニトリル中の2%水であった。0.5分間の初期保持及び0.5分間の95% Bにおける最終的保持と共に、1.0 mL / 分の流量における3.5分間に及び10% Bから95%への勾配溶離を用いた。合計実施時間は6.5分であった。(B) 2個のGilson 306ポンプ、Gilson 215オートサンプラー、Gilsonダイオードアレ検出器、YMC Pro C-18カラム(2x23mm, 120Å)及びz-スプレーエレクトロスプレーイオン化を用いるMicromass LCZ単四極質量分析器(single quadrupole mass spectrometer)が備えられたGilson HPLCシステム。スペクトルは120から800 amuまで1.5秒間に及んで走査された。ELSD(Evaporative Light Scattering Detector)データもアナログチャンネルとして取得された。溶離剤はA：0.02% TFAを含む水中の2%アセトニトリル及びB：0.018% TFAを含むアセトニトリル中の2%水であった。0.5分間の初期保持及び0.5分間の90% Bにおける最終的保持と共に、1.5 mL / 分の流量における3.5分間に及び10% Bから90%への勾配溶離を用いた。合計実施時間は4.8分であった。カラムの切り替え及び再生に余分の切り替えバルブを用いた。

#### 【0099】

慣例的の一次元NMRスペクトル分析は300 MHz Varian Mercury-plus分光計で行なわれた。Cambridge Isotope Labsから得られるジューテリウム化溶媒中に試料を溶解し、5 mmの内径のWilma NMR管に移した。スペクトルは293 Kにおいて取得された。化学シフトをppmスケールで記録し、適した溶媒シグナル、例えば<sup>1</sup>H スペクトルに関してDMSO-d<sub>6</sub>の場合の2.49 ppm、CD<sub>3</sub>CNの場合の1.93 ppm、CD<sub>3</sub>ODの場合の3.30 ppm、CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の場合の5.32 ppm及びCDCl<sub>3</sub>の場合の7.26 ppm; ならびに<sup>13</sup>C スペクトルに関してDMSO-d<sub>6</sub>の場合の39.5 ppm、CD<sub>3</sub>CNの場合の1.3 ppm、CD<sub>3</sub>ODの場合の49.0 ppm、CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の場合の53.8 ppm及びCDCl<sub>3</sub>の場合の77.0 ppmに関連付けた。

#### 【0100】

二次元NMRスペクトル分析は、三軸勾配(triple axis gradient)を有する逆三重共鳴プローブ(inverse triple resonance probes)が備えられたBruker DMX-600又はBruker DMX-500又はBruker DRX-500装置で行なわれた。5 mmの内径のWilma管中で300 Kにおいて測定を行った。勾配強化パルス配列(gradient enhanced pulse sequence)を用いてCOSY<sup>1</sup>実験を得た(Hurd, R. E. J. Magn. Reson. 87: 422, 1990)。2 k x 256個のデータ点を集め、絶対値モードで処理し、ゼロがt1次元を占める512 x 512マトリックスとした。NOEデータを得るために、Hwang and Shaka(J. Am. Chem. Soc. 114: 3157, 1992)の横ROESY配列又は一定勾配強化核オーバーハウザー効果スペクトル分析(NOE SY)(Jenner, et al., J. Chem. Phys. 71: 4546, 1979)を、300ミリ秒又は500ミリ秒の混合時間を有する時間比例位相増加(time proportional phase incrementation)(TPPI)(Marion, et al., J. Magn. Res. 85: 393, 1989)を用い、位相感受性モードにおいて適用した。両次元におけるサインベルアポダイゼーション(sine bell apodization)の後に512 x 512個の点の最終的データセットを得た。クロス-ピーク(cross-peak)を定性的に分析し、小、中又は大の組にグループ分けした。<sup>1,2</sup> C炭素にカップリングしたプロトンを抑制するための二線状回転デカップリング(bilinear rotation decoupling)(BIRD)(Garbow, et al., Chem. Phys. Lett. 93: 540, 1982)を含むパルス配列を有するStates-TPPI(Marion, et al., 1989

モードで位相感受性HMQCデータを集めた。全体的に(globally)最適化された交互-位相角形パルス(alternating-phase rectangular pulses)(GARPP)(Shaka, et al., J. Magn. Res. 64:547, 1985)を用いて炭素デカップリングを行なった。フーリエ変換の前に、両次元において直角化(squared)サインベルアポダイゼーションを用いた。勾配強化パルス配列(Wilker, et al., Magn. Reson. Chem. 31:287, 1993)を用いてHMBC<sup>3</sup>スペクトルを取得し、1k x 1kのデータマトリックスに関して両次元における直角化サインベルアポダイゼーションを用いて絶対値モードで処理した。広範囲カップリング展開遅延(long-range coupling evolution delay)は80ミリ秒に設定された。

10

#### 略語

ADDP = 1, 1' - (アゾジカルボニル)ジピペリジン

CDCl<sub>3</sub> = ジューテリウム化クロロホルム

DMAP = 4 - (N, N - ジメチルアミノ)ピリジン

DMF = N, Nジメチルホルムアミド

DMSO = ジメチルスルホキシド

DPPA = N, N' - ジフェニルホスホリルアジド

EI - MS = 電子衝撃 - 質量分析

h = 時間

HPLC = 高圧液体クロマトグラフィー

20

LC - MS = 液体クロマトグラフィー - 質量分析

min. = 分

Ms = 質量分析

NBS = N - ブロモスクシンイミド

NMR = 核磁気共鳴

Psi = 平方インチ当たりのポンド

rt = 室温

RT = 保持時間

TEA = トリエチルアミン

TFA = トリフルオロ酢酸

30

THF = テトラヒドロフラン

TLC = 薄層クロマトグラフィー

【実施例】

【0101】

化学

A節 - イミダゾール

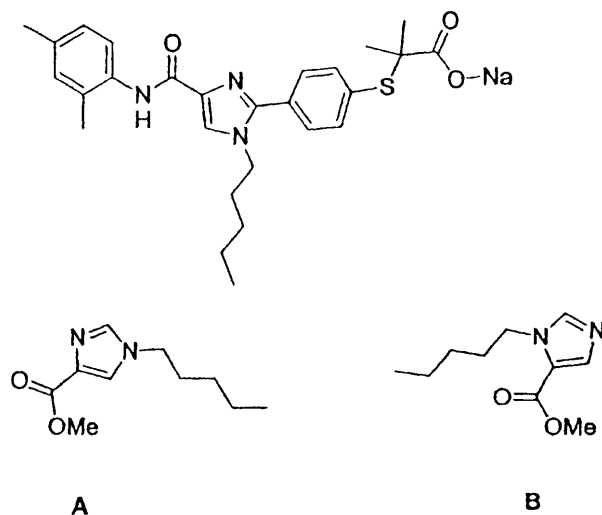
実施例 1

2 - { [ 4 - ( 4 - { [ ( 2 , 4 - ジメチルフェニル ) アミノ ] カルボニル } - 1 - ペンチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル ) フェニル ] スルファニル } - 2 - メチルプロパン酸ナトリウムの製造

40

【0102】

【化32】



1-ペンチル-1H-イミダゾール 4-カルボン酸メチル    1-ペンチル-1H-イミダゾール 5-カルボン酸メチル

10

### 【0103】

段階1. テトラヒドロフラン (25 mL) 及び N, Nジメチルホルムアミド (30 mL) 中の 1H-イミダゾール 5-カルボン酸メチル (10 g, 40ミリモル) の溶液を、テトラヒドロフラン (30 mL) 中の水素化ナトリウム (2.2 g, 44ミリモル) の混合物に滴下した。混合物を室温に温め、1時間攪拌した。次いでテトラヒドロフラン (5 mL) 中に 1-ヨードペンタン (11.5 mL, 44ミリモル) を含有する溶液を加え、反応混合物を室温で12時間攪拌した。酢酸エチル (150 mL x 3) を加え、有機層を水 (150 mL, 3 x) 及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, ヘキサン中の 10 - 50 % 酢酸エチル) により精製し、1-ペンチル-1H-イミダゾール 4-カルボン酸メチル (A) (9.8 g, 63%) 及び 1-ペンチル-1H-イミダゾール 5-カルボン酸メチル (B) (2 g, 13%) を得た。

30

### 【0104】

1-ペンチル-1H-イミダゾール 4-カルボン酸メチル (A) Ms 197.1 (M+H)<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.89 (t, 3H), 1.31 (m, 4H), 1.81 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.96 (t, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.71 (s, 1H); TLC R<sub>f</sub> = 0.3 (100% 酢酸エチル); LC-MS RT = 1.34 分。

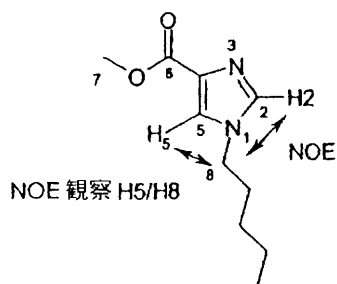
### 【0105】

1-ペンチル-1H-イミダゾール 5-カルボン酸メチル (B) Ms 197.2 (M+H)<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.88 (t, 3H), 1.30 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.30 (t, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.78 (s, 1H).

### 【0106】

### 【表1】

40



10

原子	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$
	$\delta$ (500 MHz)	$\delta$ (250 MHz)
4	23	132.4
2	7.56	138.2, $J_{\text{CH}} = 213$
5	7.69	125.3, $J_{\text{CH}} = 194$
6		162.8
7	3.78	50.3
8	3.98	46.7

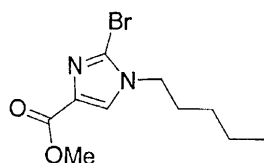
20

【 0 1 0 7 】

中間体 A - 1

【 0 1 0 8 】

【 化 3 3 】



30

【 0 1 0 9 】

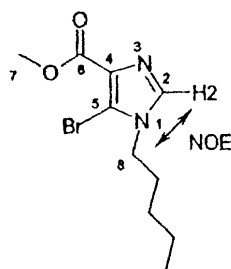
2 - ブロモ - 1 - ペンチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチル

段階 2 . 四塩化炭素 ( 7 0 0 m L ) 中の 1 - ペンチル - 1 H - イミダゾール 4 - カルボン酸メチル ( 7 . 2 4 g , 3 7 ミリモル ) の溶液に N - ブロモスクシンアミド ( 1 3 . 1 4 g , 7 4 ミリモル ) 及び 2 , 2 ' - アゾビスイソブチロニトリル ( 0 . 3 0 g , 1 . 8 ミリモル ) を加えた。混合物を攪拌しながら 6 0 に 1 6 時間加熱した。反応が完了した後、混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル , 2 0 - 7 0 % 酢酸エチル / ヘキサン ) により精製し、2 - ブロモ - 1 - ペンチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチル ( 中間体 A - 1 ) ( 5 . 1 g , 5 0 % ) を得た。Ms 275.1 (M+H)<sup>+</sup>,  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.90 (t, 3H), 1.32 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.94 (t, 2H), 7.64 (s, 1H).

40

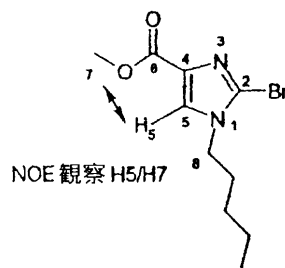
【 0 1 1 0 】

【 表 2 】



TLC Rf = 0.45 (100% 酢酸エチル)

LC-MS RT = 2.42分



TLC Rf = 0.85 (100% 酢酸エチル)

LC-MS RT = 2.48分

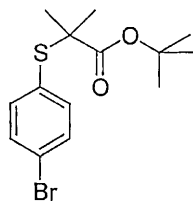
10

原子	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$	原子	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$
	$\delta$ (500 MHz)	$\delta$ (250 MHz)		$\delta$ (500 MHz)	$\delta$ (250 MHz)
4		130.3	4		134
3			3		
2	7.67	137.5, $J_{CH} = 213$	2		121.4
5		110.1	5	7.62	127.7, $J_{CH} = 194$
6		161.7	6		162.7
7	3.89	51.5	7	3.85	52.3
8	3.98	46.5	8	3.92	48.9

20

【 0 1 1 1 】

【 化 3 4 】



30

【 0 1 1 2 】

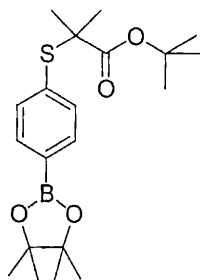
2 - [ ( 4 - ブロモフェニル ) スルファニル ] - 2 - メチルプロパン酸 *tert* - ブチル  
 段階 3 . エタノール中の 4 - ブロモベンゼンチオール ( 92 g , 0 . 50 モル ) の溶液  
 に水酸化カリウム ( 27 . 3 g , 0 . 49 モル ) をゆっくり加えた。4 - ブロモベンゼン  
 チオールが完全に溶解した後に混合物を 0 に冷却した。2 - ブロモ - 2 - メチルプロパ  
 ン酸 *tert* - ブチル ( 91 mL , 0 . 49 モル ) を溶液に滴下した。混合物を 1 時間還  
 流させ、室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して固体を得た。個体をジクロロ  
 メタン ( 800 mL ) 中に溶解し、溶液を水で洗浄した。層を分離し、有機層を乾燥し (   
 硫酸ナトリウム ) 、濃縮して固体を得た。再結晶 ( 無水ヘキサン ) は 2 - [ ( 4 - ブロモ  
 フェニル ) スルファニル ] - 2 - メチルプロパン酸 *tert* - ブチルを無色の固体として  
 与えた ( 115 g , 71 . 4 % ) 。  $^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) 1.41 ( s , 15 H ) , 7.35 ( d , 2 H ) ,  
 7.44 ( d , 2 H ) .

40

中間体 A - 2

【 0 1 1 3 】

【 化 3 5 】



## 【 0 1 1 4 】

10

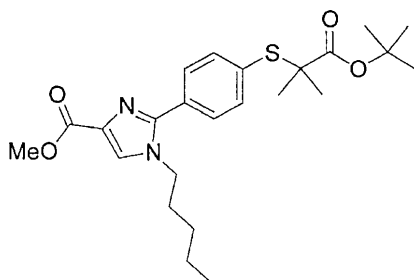
2 - メチル - 2 - { [ 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ] スルファニル } プロパン酸 *tert* - ブチル

段階 4 . 4 , 4 , 4 ' , 4 ' , 5 , 5 , 5 ' , 5 ' - オクタメチル - 2 , 2 ' - ビ - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン ( 1 6 . 9 g , 6 6 . 4 ミリモル ) 、 [ 1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) - フェロセン ] ジクロロパラジウム ( I I ) ( ジクロロメタンとの 1 : 1 錯体 ) ( 1 . 4 8 g , 1 . 8 1 ミリモル ) 及び酢酸カリウムの混合物に 2 0 0 m L のジメチルスルホキシド中の 2 - [ ( 4 - プロモフェニル ) スルファニル ] - 2 - メチルプロパン酸 *tert* - ブチルを加え、混合物を 8 0 に 1 6 時間加熱した。シリカゲルの長い栓を介し、溶離剤としてヘキサン ( 1 L ) 及びヘキサン中の 5 % 酢酸エチルを用いて混合物を濾過し、2 - メチル - 2 - { [ 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ] スルファニル } プロパン酸 *tert* - ブチル ( 中間体 A - 2 ) を無色の固体として得た : ( 2 3 . 6 3 g , 定量的 ) : <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.32 (s, 12 H), 1.41 (s, 9 H), 1.44 (s, 6 H), 7.44 (d, 2 H), 7.74 (d, 2 H)

20

## 【 0 1 1 5 】

## 【 化 3 6 】



30

## 【 0 1 1 6 】

2 - { 4 - [ ( 2 - *tert* - ブトキシ - 1 , 1 - ジメチル - 2 - オキソエチル ) スルファニル ] フェニル } - 1 - ペンチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチル

段階 5 . 2 - メチル - 2 - { [ 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ] スルファニル } プロパン酸 *tert* - ブチル ( 7 . 4 5 g , 2 0 ミリモル ) 、 2 - プロモ - 1 - ペンチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチル ( 4 . 5 0 g , 1 6 ミリモル ) 及び [ 1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) - フェロセン ] ジクロロパラジウム ( I I ) ( ジクロロメタンとの 1 : 1 錯体 ) ( 0 . 5 6 0 g , 0 . 6 9 ミリモル ) の混合物にトルエン ( 2 0 0 m L ) 及びジオキサン ( 5 0 m L ) を加えた。得られる溶液にアルゴンを 3 0 分間フラッシングした。重炭酸ナトリウム溶液 ( 2 M , 5 0 m L ) を加え、混合物を 8 5 に 4 8 時間加熱した。反応混合物を室温に冷まし、2 0 0 m L の酢酸エチルで希釈した。層を分離し、水層を酢酸エチル ( 5 0 m L ) で 2 回抽出した。合わせた有機層を次いで硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して暗褐色の油を得た。残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル , 1 0 / 9 0 酢酸エチル / ヘキサン ( 1 L ) 、次いで 3 0 / 7 0 酢酸エチル / ヘキサン

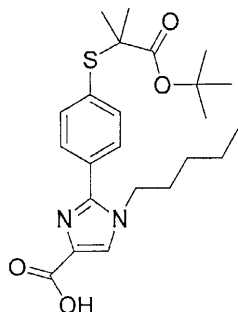
40

50

により精製し、2 - { 4 - [ ( 2 - t e r t - ブトキシ - 1 , 1 - ジメチル - 2 - オキシエチル ) スルファニル ] フェニル } - 1 - ペンチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチルを得た ( 7 . 2 9 g , 9 0 % ) : Ms 447.1 (M+H)<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.84 (t, 3H), 1.22 (m, 4H), 1.41-1.47 (m, 15H), 1.72 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.98 (t, 2H), 7.55 (m, 4H), 7.72 (s, 1H)

【 0 1 1 7 】

【 化 3 7 】



10

【 0 1 1 8 】

2 - { 4 - [ ( 2 - t e r t - ブトキシ - 1 , 1 - ジメチル - 2 - オキシエチル ) スルファニル ] フェニル } - 1 - ペンチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

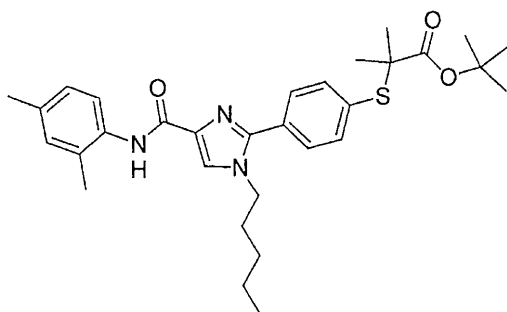
20

段階 6 . エタノール中の 2 - { 4 - [ ( 2 - t e r t - ブトキシ - 1 , 1 - ジメチル - 2 - オキシエチル ) スルファニル ] フェニル } - 1 - ペンチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチル ( 7 . 2 9 g , 1 6 . 3 ミリモル ) の溶液に水酸化カリウム水溶液 ( 2 . 5 % , 3 6 6 m L ) を加えた。混合物を 7 0 に 1 . 5 時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷まし、0 . 5 N 塩酸溶液を用いて溶液の pH を ~ 5 に調整した。混合物を酢酸エチルで抽出した ( 1 5 0 m L x 3 ) 。合わせた有機層を乾燥し ( 硫酸ナトリウム ) 、減圧下で濃縮して 2 - { 4 - [ ( 2 - t e r t - ブトキシ - 1 , 1 - ジメチル - 2 - オキシエチル ) スルファニル ] フェニル } - 1 - ペンチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸を油として得た ( 6 . 9 9 g , 9 9 % ) 。 Ms 433.5 (M+H)<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0 . 85 (t, 3H), 1.24 (m, 4H), 1.41- 1.48 (m, 15H), 1.77 (m, 2H), 4.12 (t, 2H), 7.6 2 (m, 4H), 7.84 (s, 1H) .

30

【 0 1 1 9 】

【 化 3 8 】



40

【 0 1 2 0 】

2 - { [ 4 - ( 4 - { [ ( 2 , 4 - ジメチルフェニル ) アミノ ] カルボニル } - 1 - ペンチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) フェニル ] スルファニル } - 2 - メチルプロパン酸 tert - ブチル

段階 7 . ジクロロメタン ( 1 5 0 m L ) 中の 2 - { 4 - [ ( 2 - t e r t - ブトキシ - 1 , 1 - ジメチル - 2 - オキシエチル ) スルファニル ] フェニル } - 1 - ペンチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 ( 5 . 1 5 g , 1 1 . 9 ミリモル ) の溶液に塩化オキサ

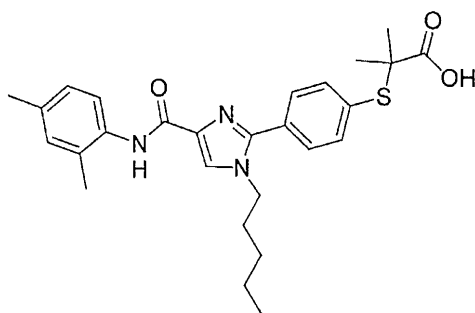
50

リル ( 5 . 2 m L , 6 0 ミリモル ) 及び N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 m L ) を加えた。得られる溶液を室温で 1 時間攪拌してから減圧下で濃縮した。明黄色の残留物を次いでジクロロメタン ( 5 0 m L ) 中に溶解し、2 , 4 - ジメチルアニリン ( 4 . 4 m L , 3 6 ミリモル ) 、ジクロロメタン ( 5 0 m L ) 、4 - ジメチルアミノピリジン ( 5 0 m g ) 及びトリエチルアミン ( 3 m L ) を含有する溶液に加えた。反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌し、5 5 に 1 時間加熱し、冷却し、室温で 1 6 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル中に溶解した。得られる溶液を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル , 1 0 / 9 0 から 3 0 / 7 0 酢酸エチル / ヘキサン ) により精製し、2 - { [ 4 - ( 4 - { [ ( 2 , 4 - ジメチルフェニル ) アミノ ] カルボニル } - 1 - ペンチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) フェニル ] スルファニル } - 2 - メチルプロパン酸 t e r t - ブチルを白色の固体として得た ( 5 . 7 g , 8 9 % ) 。 Ms 536.6 ( M + H ) <sup>+</sup> , <sup>1</sup> H NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) 0.86 ( t , 3 H ) , 1.27 ( m , 4 H ) , 1.45-1.47 ( m , 15 H ) , 1.75 ( m , 2 H ) , 2.30 ( s , 3 H ) , 2.33 ( s , 3 H ) , 4.07 ( t , 2 H ) , 7.03 ( m , 2 H ) , 7.55 - 7.64 ( m , 4 H ) , 7.75 ( s , 1 H ) , 7.90 ( m , 1 H ) , 8.94 ( s , 1 H ) .

10

【 0 1 2 1 】

【 化 3 9 】



20

【 0 1 2 2 】

2 - { [ 4 - ( 4 - { [ ( 2 , 4 - ジメチルフェニル ) アミノ ] カルボニル } - 1 - ペンチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) フェニル ] スルファニル } - 2 - メチルプロパン酸

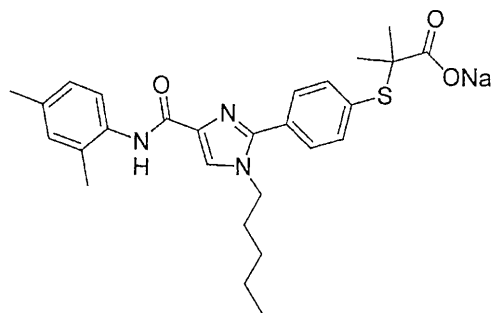
30

酸  
段階 8 . ジクロロメタン ( 1 0 m L ) 中の 2 - { [ 4 - ( 4 - { [ ( 2 , 4 - ジメチルフェニル ) アミノ ] カルボニル } - 1 - ペンチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) フェニル ] スルファニル } - 2 - メチルプロパン酸 t e r t - ブチル ( 3 . 0 0 g , 5 . 5 9 ミリモル ) の溶液にトリフルオロ酢酸 ( 1 0 m L ) を加えた。混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗材料をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル , 1 0 0 % ヘキサンからヘキサン中の 1 0 % 酢酸エチル ) により精製し、2 - { [ 4 - ( 4 - { [ ( 2 , 4 - ジメチルフェニル ) アミノ ] カルボニル } - 1 - ペンチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) フェニル ] スルファニル } - 2 - メチルプロパン酸を白色の固体として得た ( 1 . 8 g , 6 7 % ) 。 Ms 480.4 ( M + H ) <sup>+</sup> , <sup>1</sup> H NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) 0.84 ( t , 3 H ) , 1.26 ( m , 4 H ) , 1.52 ( s , 6 H ) , 1.74 ( m , 2 H ) , 2.30 ( s , 3 H ) , 2.33 ( s , 3 H ) , 3.98 ( t , 2 H ) , 7.03 ( m , 2 H ) , 7.49 - 7.60 ( m , 4 H ) , 7.70 ( m , 1 H ) , 7.85 ( s , 1 H ) , 9.28 ( bs , 1 H ) .

40

【 0 1 2 3 】

【 化 4 0 】



10

## 【0124】

2 - { [ 4 - ( 4 - { [ ( 2 , 4 - ジメチルフェニル ) アミノ ] カルボニル } - 1 - ペンチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) フェニル ] スルファニル } - 2 - メチルプロパン酸ナトリウム

段階 9 . アセトニトリル ( 1 m L ) 及び水 ( 0 . 5 m L ) 中の 2 - { [ 4 - ( 4 - { [ ( 2 , 4 - ジメチルフェニル ) アミノ ] カルボニル } - 1 - ペンチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) フェニル ] スルファニル } - 2 - メチルプロパン酸 ( 0 . 7 1 0 g , 1 . 4 8 ミリモル ) の溶液に 0 . 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 ( 1 . 4 8 m L , 1 . 4 8 ミリモル ) を加えた。混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。溶液を凍結 - 乾燥して 2 - { [ 4 - ( 4 - { [ ( 2 , 4 - ジメチルフェニル ) アミノ ] カルボニル } - 1 - ペンチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) フェニル ] スルファニル } - 2 - メチルプロパン酸ナトリウムを白色の固体として得た ( 0 . 6 5 6 g , 8 8 % ) 。 Ms 480.4 ( M - Na + H ) <sup>+</sup> , <sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 0.75 ( t , 3H ) , 1.13 ( m , 4H ) , 1.37 ( s , 6H ) , 1.63 ( m , 2H ) , 2.20 ( s , 3H ) , 2.24 ( s , 3H ) , 3.86 ( m , 2H ) , 6.95 ( m , 2H ) , 7.39 - 7.55 ( m , 4H ) , 7.62 ( m , 1H ) , 7.79 ( s , 1H ) , 8.68 ( s , 1H ) .

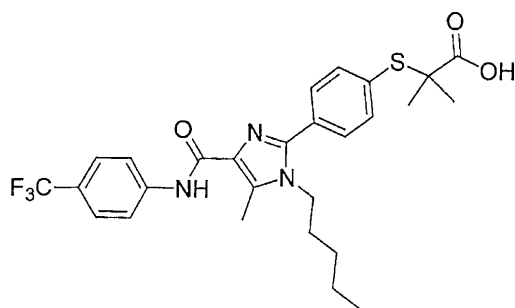
20

## 実施例 2

2 - メチル - 2 - ( { 4 - [ 5 - メチル - 1 - ペンチル - 4 - ( { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アミノ } カルボニル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ] フェニル } スルファニル ) プロパン酸の製造

## 【0125】

## 【化 4 1】



40

## 【0126】

実施例 1 , A 節に関して上記で記載した経路に類似の合成経路を用いることにより、且つ適した出発材料又は中間体に置き換えることにより ( 下記を参照されたい ) 、上記の化合物を製造した。 Ms 534.2 ( M + H ) <sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 0.80 ( t , 3H ) , 1.18 ( m , 4H ) , 1.46 ( s , 6H ) , 1.88 ( q , 2H ) , 2.68 ( s , 3H ) , 3.84 ( t , 2H ) , 7.42 ( d , 2H ) , 7.56 ( m , 4H ) , 7.88 ( d , 2H ) , 9.60 ( s , 1H ) .

## 実施例 3

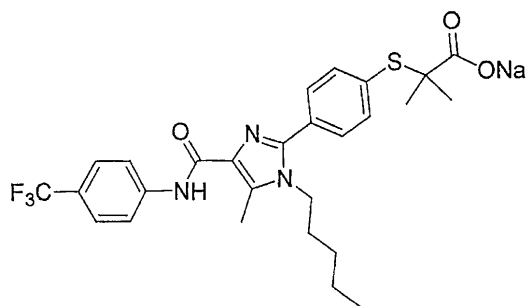
2 - メチル - 2 - ( { 4 - [ 5 - メチル - 1 - ペンチル - 4 - ( { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] アミノ } カルボニル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ] フェニル }

50

スルファニル)プロパン酸ナトリウムの製造

【 0 1 2 7 】

【 化 4 2 】



10

【 0 1 2 8 】

実施例 1 , A 節に関して上記で記載した経路に類似の合成経路を用いることにより、且つ適した出発材料又は中間体に置き換えることにより(下記を参照されたい)、上記の化合物を製造した。Ms 534.1 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) : 0.82 (t, 3H), 1.18 (m, 4H), 1.26 (s, 6H), 1.52 (q, 2H), 2.61 (s, 3H), 3.98 (t, 2H), 7.52 (m, 4H), 7.62 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 10.14 (s, 1H).

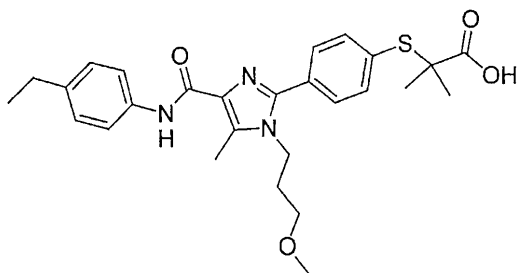
20

実施例 4

2 - ( { 4 - [ 4 - { [ ( 4 - エチルフェニル ) アミノ ] カルボニル } - 1 - ( 3 - メトキシプロピル ) - 5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ] フェニル } スルファニル ) プロパン酸の製造

【 0 1 2 9 】

【 化 4 3 】



30

【 0 1 3 0 】

実施例 1 , A 節に関して上記で記載した経路に類似の合成経路を用いることにより、且つ適した出発材料又は中間体に置き換えることにより(下記を参照されたい)、上記の化合物を製造した。Ms 496.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.21 (t, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.80 (m, 2H), 2.61 (q, 2H), 2.69 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.21 (t, 2H), 4.05 (t, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.46 (m, 4H), 7.63 (m, 2H), 9.35 (s, 1H).

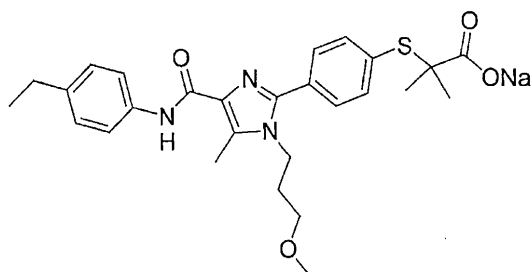
40

実施例 5

2 - ( { 4 - [ 4 - { [ ( 4 - エチルフェニル ) アミノ ] カルボニル } - 1 - ( 3 - メトキシプロピル ) - 5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ] フェニル } スルファニル ) プロパン酸ナトリウムの製造

【 0 1 3 1 】

【 化 4 4 】



## 【 0 1 3 2 】

10

実施例 1, A 節に関して上記で記載した経路に類似の合成経路を用いることにより、且つ適した出発材料又は中間体に置き換えることにより(下記を参照されたい)、上記の化合物を製造した。Ms 496.2 (M-Na+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.16 (t, 3H), 1.43 (s, 6H), 1.69 (m, 2H), 2.56 (m, 5H), 3.08 (m, 5H), 3.91 (m, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.52 (m, 4H), 8.88 (s, 1H).

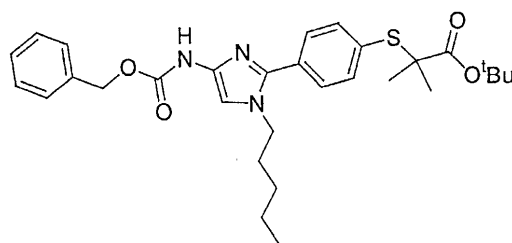
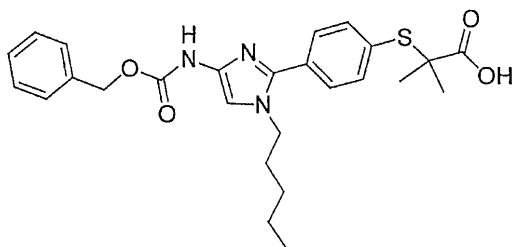
## 実施例 6

2-{[4-(4-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル}-2-メチルプロパン酸の製造

## 【 0 1 3 3 】

20

## 【 化 4 5 】



30

## 【 0 1 3 4 】

2-{[4-(4-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル}-2-メチルプロパン酸 tert-ブチル

40

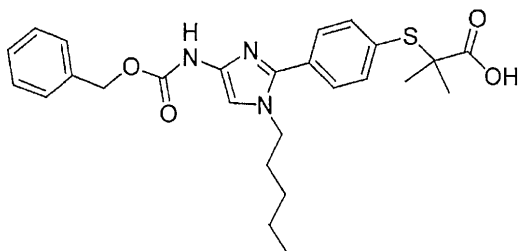
段階 1. 3.0 mLのトルエン中の0.197 gの2-{4-[(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)スルファニル]フェニル}-1-ペンチル-1H-イミダゾール-4-イルカルバミン酸(製造に関しては、実施例 1, A節参照)(0.455ミリモル)、0.125 gのジフェニルホスホリアジド(0.455ミリモル)、および0.046 gのトリエチルアミン(0.455ミリモル)の溶液を室温で0.5時間そして次に85°Cで45分間攪拌した。ベンジルアルコール(0.049 g, 0.455ミリモル)を加えそして生じた混合物を85°Cで14時間攪拌した。混合物を室温に冷却しそして飽和水性炭酸ナトリウム(1 mL)を加えた。層を分離し、そして水層を0.5 mLの酢酸エチルで2回抽出した。一緒にした有機層を硫酸マグネシウムを用いて乾燥しそして減圧下で濃縮して0.260 gの粗製生成物を与えた。この物質をフラッシュクロマトグラフィー(バイオテージ・カラム, 15:85 酢酸エチル:ヘキサン)により精製して 2-{[4-(4-{[(ベンジ

50

ルオキシ)カルボニル]アミノ}-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル}-2-メチルプロパン酸 tert-ブチル(0.103 g, 42%)を与えた。LC-MS 538.3 (M+H)<sup>+</sup>, RT= 3.61 min.

【 0 1 3 5 】

【 化 4 6 】



10

【 0 1 3 6 】

2-{[4-(4-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル}-2-メチルプロパン酸

段階 2. 0.5 mLの30%臭化水素酸-酢酸中の0.046 gの2-{[4-(4-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル}-2-メチルプロパン酸 tert-ブチル(0.089ミリモル)の溶液を室温で45分間攪拌した。水(0.3 mL)を加えそして混合物を減圧下で濃縮した。粗製生成物をHPLCにより精製して2-{[4-(4-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル}-2-メチルプロパン酸を透明な無色油として与えた(0.0142 g, 33% 収率)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.84 (t, 3H), 1.18-1.33 (m, 4H), 1.57 (s, 6H), 1.76-1.89 (m, 2H), 4.02 (t, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.29-7.52 (m, 8H), 7.73 (d, 2H), 11.20 (s, 1H). LC-MS 482.3 (M+H)<sup>+</sup>, RT = 3.63 min.

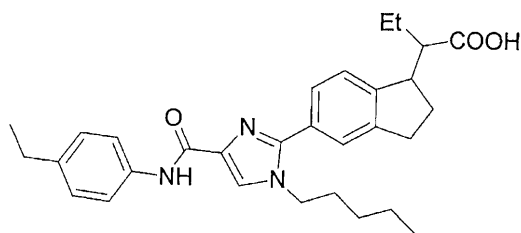
20

実施例 7

2-[5-(4{[4-エチルフェニル]アミノ]カルボニル}-1-ペンチル-1-H-イミダゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1-H-インデン-1-イル]ブタン酸の製造

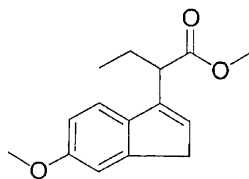
【 0 1 3 7 】

【 化 4 7 】



30

40



【 0 1 3 8 】

2-(6-メトキシ-1H-インデン-3-イル)ブタン酸メチル

段階 1. オープン乾燥した5-L四首丸底フラスコに、温度計、コンデンサー、添加漏斗、および機械的スターラーを装備した。アルゴン保護下で、2 Lの無水テトラヒドロフラン中

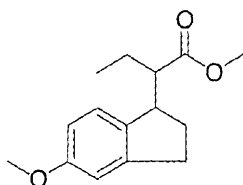
50

の5-メトキシ-1-インダノン(80.0 g, 494ミリモル)、亜鉛粉末(ランカスター(Lancaster)、56.2 g, 865ミリモル)の懸濁液を60°C(内部温度)で攪拌しながら、400 mLの無水テトラヒドロフラン中のプロモ酪酸メチル(134.1 g, 741ミリモル)の溶液を添加漏斗を介してゆっくり加えた。添加の完了後に、反応混合物を60°C(内部温度)で1時間攪拌した。1N水性塩酸処理後に、アリコートのTLC分析により反応を追跡した。反応が完了した後に、それを氷浴中で冷却し、引き続き3Lの1N塩酸溶液をゆっくり添加した。容器温度を20°Cより低く保った。混合物を次に1Lの酢酸エチルで抽出した。有機層をpH 6.0-7.0となるまで水で、次に飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、そして硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒除去および真空下での乾燥後に、黄色油である2-(6-メトキシ-1H-インデン-3-イル)ブタン酸メチル(127 g, >99%)が得られた。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.28 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 0.88 (t, 3H).

10

【0139】

【化48】



20

【0140】

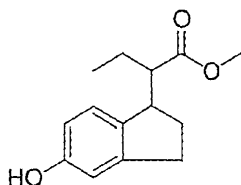
#### 5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルブタン酸メチル

段階 2. エタノール(945 mL)およびテトラヒドロフラン(105 mL)中の2-(6-メトキシ-1H-インデン-3-イル)ブタン酸メチル(105 g, 453ミリモル)、炭素上パラジウム(10.0 g, 10%当量)の溶液を2-L圧力瓶の中で60 psi水素下で16時間振った。溶媒を減圧下で除去して、5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルブタン酸メチル(101.0 g, 95%収率)を淡黄色油として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 12.20 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.36 (m, 1H), 0.82 (t, 3H).

30

【0141】

【化49】



40

【0142】

#### 5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルブタン酸メチル

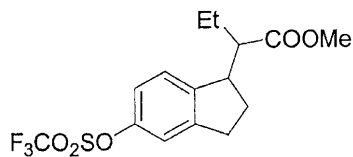
段階 3. 2.5 LのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルブタン酸メチル(233 g, 0.94 モル)の冷溶液(氷水浴)に、三塩化アルミニウム(630 g, 4.7モル)をアルゴン下でゆっくり加えた。容器温度を20°Cより低く保ち、そして反応物の色が紫色に変わった。エチルチオール(345 mL, 4.7モル)を添加漏斗を介して反応混合物にゆっくり加え、そして内部温度を15°Cより低く保った。20°Cより低い温度における2時間の攪拌後に、NMR分析によると反応が完了した。容器混合物を強く攪拌しながら2.5 Lの氷水中に注いだ。有機層を分離し、そして水層を1 Lのジクロロメタンで抽出した。一緒にしたジクロロメタン層をpHが6.0-7.0となるまで水(4 x 1L)で洗浄しそして次に硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒除去および真空乾燥後に、5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イ

50

ルブタン酸メチル(216 g, 98%)が白色固体として得られた。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 9.10 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.50 (dd, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.20 (q, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 0.80 (t, 3H).

【0143】

【化50】



10

【0144】

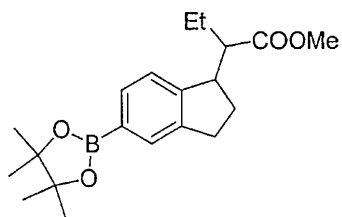
2-(5-([トリフルオロメチル]スルホニル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ブタン酸メチル

段階 4. テトラヒドロフラン(20 mL)中の2-(5-ヒドロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ブタン酸メチル(2.0 g, 8.5ミリモル)およびトリエチルアミン(1.0 g, 9.9ミリモル)の混合物に、トリフルオロメタンスルホニルクロリド(1.6 g, 9.5ミリモル)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、そして次に濾過して沈澱を除去した。濾液を減圧下で濃縮して透明な油を与えた。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 酢酸エチル/ヘキサン)による精製が2-(5-([トリフルオロメチル]スルホニル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ブタン酸メチルを透明な油として生成した(1.5 g, 50%)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) 7.35 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 2.80-3.00 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.50-1.80 (m, 2H), 0.91 (t, 3H); EI-MS 366.3 ( $\text{M}^+$ ), RT = 8.40 min.

20

【0145】

【化51】



30

【0146】

2-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]ブタン酸メチル

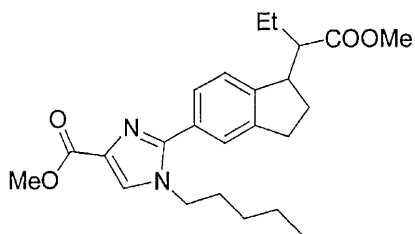
段階 5. ジメチルスルホキシド(10 mL)中の2-(5-([トリフルオロメチル]スルホニル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ブタン酸メチル(1.5 g, 4ミリモル)の溶液に、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100 mg)中のジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.2 g, 4.4ミリモル)、およびKAc(1.2 g, 12ミリモル)を加えた。混合物を脱気しそして80°Cで一晩攪拌した。反応混合物を次にシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)に適用して、2-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]ブタン酸メチルを透明な油として与えた(1.2 g, 85%)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) 7.60 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 2.80-3.00 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.50-1.80 (m, 2H), 1.30 (m, 12H), 0.91 (t, 3H). EI-MS  $\text{M}^+$  344, RT = 10.00 min.

40

【0147】

【化52】

50



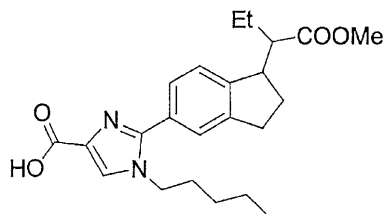
## 【 0 1 4 8 】

2-{1-[1-(メトキシカルボニル)プロピル]2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル}-1-ペンチル-1-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチル 10

段階 6. トルエン (20 mL) および ジオキサン (5 mL) 中の 2-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]ブタン酸メチル (0.8 g, 2.3ミリモル) の溶液に、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物 (50 mg)、メチル N-ペンチル-2-ブromo-イミダゾール-4-カルボン酸 (0.6 g, 2.3ミリモル) (製造に関しては、実施例 1, 節A参照)、および炭酸ナトリウム (2 M, 5 mL) を加えた。混合物を脱気しそして 90°C で 48 時間攪拌した。生じた混合物を食塩水で洗浄し、そして有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。生じた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) により精製して、2-{1-[1-(メトキシカルボニル)プロピル]2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル}-1-ペンチル-1-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチル (0.51 g, 54 % 収率) を生成した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 7.60 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.20 (m, 2H), 3.90 (t, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 2.80-3.00 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.50-1.80 (m, 4H), 1.20 (m, 4H), 0.91 (t, 3H) 0.70 (t, 3H); LC-MS (M+<sup>+</sup>) 413.1, RT = 3.12 min. 20

## 【 0 1 4 9 】

## 【 化 5 3 】



30

## 【 0 1 5 0 】

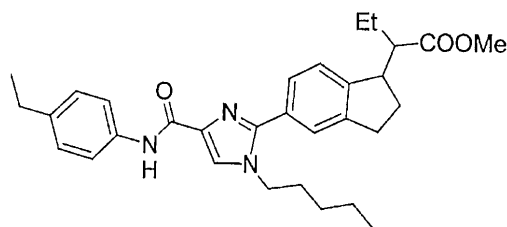
2-{1-[1-(メトキシカルボニル)プロピル]2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル}-1-ペンチル-1-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 40

段階 7. メタノール中の 2-{1-[1-(メトキシカルボニル)プロピル]2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル}-1-ペンチル-1-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチル (0.5 g, 1.2ミリモル) の溶液に、水性水酸化ナトリウム (0.6 g, 1 mL の水中) を加えた。混合物を室温で 6 時間攪拌しそして次に減圧下で濃縮した。塩酸 (1 M) を用いて pH を 4 に調節した。混合物を酢酸エチルで抽出しそして一緒にした抽出物を乾燥しそして濃縮して、2-{1-[1-(メトキシカルボニル)プロピル]2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル}-1-ペンチル-1-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (0.45 g, 90% 収率) を生成した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 7.80 (s, 1H), 7.30 (m, 3H), 3.90 (t, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 2.80-3.00 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.50-1.80 (m, 4H), 1.20 (m, 4H), 0.91 (t, 3H) 0.70 (t, 3H); LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 399.2, RT = 2.76 min.

## 【 0 1 5 1 】

## 【 化 5 4 】

50



## 【 0 1 5 2 】

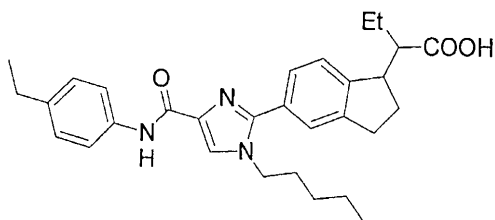
2-[5-(4{[4-エチルフェニル)アミノ]カルボニル}-1-ペンチル-1 H-イミダゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル]ブタン酸メチル 10

段階 8. 実施例 1, A節, 段階 7と類似の工程を用いて、2-[5-(4{[4-エチルフェニル)アミノ]カルボニル}-1-ペンチル-1 H-イミダゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル]ブタン酸メチルを製造した。収率 = 60%;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) 9.00 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.20 (d, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 2.80-3.00 (m, 2H), 2.60 (m, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.50-1.80 (m, 4H), 1.20 (m, 7H), 0.90 (t, 3H) 0.80 (t, 3H); LC-MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 502.4, RT = 3.83 min.

## 【 0 1 5 3 】

## 【 化 5 5 】

20



## 【 0 1 5 4 】

2-[5-(4{[4-エチルフェニル)アミノ]カルボニル}-1-ペンチル-1 H-イミダゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル]ブタン酸 30

段階 9. 水酸化カリウム(最少量の水中に溶解させた10 mg)をメタノール(2 mL)中の2-[5-(4{[4-エチルフェニル)アミノ]カルボニル}-1-ペンチル-1 H-イミダゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル]ブタン酸メチル(20 mg)の溶液に加えた。混合物を60°Cで一晩攪拌した。生じた混合物を濃縮しそして塩酸(1 M)を加えてpHを5に調節した。混合物をHPLC(ODS, 水/アセトニトリル/トリフルオロ酢酸)により精製して、2-[5-(4{[4-エチルフェニル)アミノ]カルボニル}-1-ペンチル-1 H-イミダゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル]ブタン酸(10 mg, 50% 収率)を生成した。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.20 (d, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.50 (m, 1H), 2.80-3.10 (m, 2H), 2.60 (m, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.50-1.80 (m, 4H), 1.20 (m, 7H), 0.90 (t, 3H) 0.80 (t, 3H); LC-MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 488.4, RT = 3.39 min.

40

実施例 7 に関して記載した方法と類似の方法で以下の化合物を製造し、物理的性質を以下にまとめる。

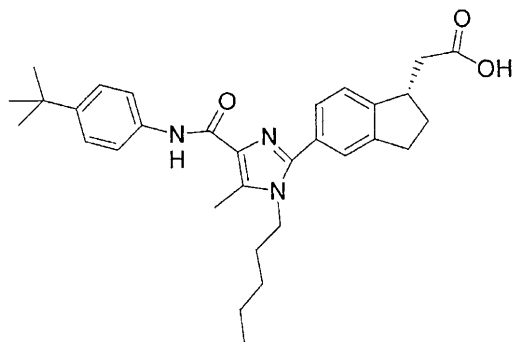
## 【 0 1 5 5 】

## 実施例 8

N-(4-tert-ブチルフェニル)-2-[(1S)-1-(2-ヒドロキシ-2-プロペニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]-5-メチル-1-ペンチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド水和物

## 【 0 1 5 6 】

## 【 化 5 6 】



10

## 【 0 1 5 7 】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 9.98 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.28 - 7.40 (m, 4H), 3.90 (t, 2H), 3.56 - 3.70 (m, 1H), 2.71 - 3.05 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.35 - 2.60 (m, 2H), 1.64 - 1.97 (m, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.10 - 1.28 (m, 4H), 0.89 (t, 3H); LC-MS ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 502.3, RT = 4.30 min.

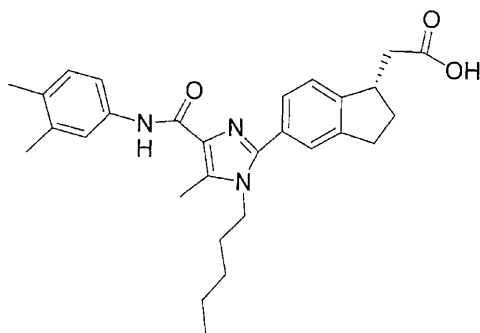
## 実施例 9

N-(3,4-ジメチルフェニル)-2-[(1S)-1-(2-ヒドロキシ-2-プロペニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]-5-メチル-1-ペンチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド水和物

## 【 0 1 5 8 】

20

## 【 化 5 7 】



30

## 【 0 1 5 9 】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 9.92 (s, 1H), 7.32-7.50 (m, 5H), 7.10 (d, 1H), 3.90 (t, 2H), 3.56-3.70 (m, 1H), 2.80-3.05 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.45-2.60 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.60-1.95 (m, 3H), 1.10-1.34 (m, 4H), 0.84 (t, 3H); LC-MS ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 474.1, RT = 3.44 min.

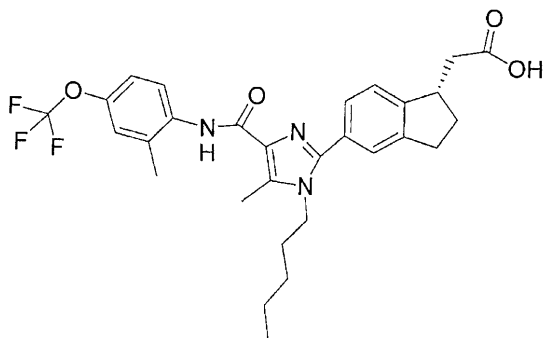
## 実施例 10

2-[(1S)-1-(2-ヒドロキシ-2-プロペニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]-5-メチル-N-[2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-ペンチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド水和物

40

## 【 0 1 6 0 】

## 【 化 5 8 】



10

## 【 0 1 6 1 】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 9.89 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 3.90 (t, 2H), 3.56-3.70 (m, 1H), 2.79-3.05 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.45-2.60 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.60-1.95 (m, 3H), 1.10-1.35 (m, 4H), 0.86 (t, 3H); LC-MS ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 544.3, RT = 4.36 min.

中間体の製造

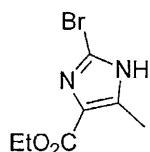
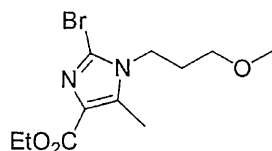
中間体A-3の製造

2-ブromo-1-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル

## 【 0 1 6 2 】

## 【 化 5 9 】

20



30

## 【 0 1 6 3 】

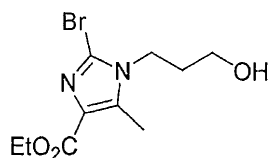
2-ブromo-5-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル

段階 1. 5-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル (50.0 g, 324ミリモル)、N-ブromosuccinimide (1.1当量, 63.5 g, 357ミリモル)、および乾燥アセトニトリル (400 mL) の混合物をアルゴンの雰囲気下で16時間攪拌した。混合物の減圧下での濃縮が油を与え、それをジクロロメタン中に溶解させた。固体を濾過により除去しそして濾液を減圧下で濃縮して油を与えた。シリカゲルクロマトグラフィー (30% 酢酸エチル/ヘキサン (1 L), 次に50% 酢酸エチル/ヘキサン) による油の精製が、33 g (44%) の2-ブromo-5-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルを白色固体として与えた:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.38 (t, 3H), 2.78 (s, 3H), 4.31 (q, 2H).

40

## 【 0 1 6 4 】

## 【 化 6 0 】



50

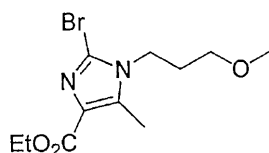
## 【 0 1 6 5 】

2-ブromo-1-(3-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル  
段階 2. 50 mLのテトラヒドロフラン中の5.04 gの2-ブromo-5-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル(0.0213ミリモル)の溶液にアルゴン下で0.66 gの95%水素化ナトリウムをゆっくり加えた。生じた混合物を室温で30分間攪拌した後に、7.81 gのブromoプロパン-3-オール(0.0562ミリモル)を加えそして混合物を18時間還流させた。混合物を濾過して固体を除去しそして濾液を濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー(バイオテージ・カラム, 3:2 酢酸エチル:ヘキサン)により精製して、2-ブromo-1-(3-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルを透明な無色油として与えた(4.63 g, 74% 収率)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.37 (t, 3H), 1.89-1.98 (m, 2H), 2.22 (br t, 1H), 2.58 (s, 3H), 3.65-3.71 (m, 2H), 4.06 (t, 2H), 4.33 (q, 2H). LC-MS 293.0 ((M+H)<sup>+</sup>).

10

## 【 0 1 6 6 】

## 【 化 6 1 】



20

## 【 0 1 6 7 】

2-ブromo-1-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル  
段階 3. 30 mLのテトラヒドロフラン中の4.76 gの2-ブromo-1-(3-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル(0.0291ミリモル)の0°C溶液にアルゴン下で0.47 gの95%水素化ナトリウムを加えた。混合物を30分間攪拌した。ヨードメタン(18.51 g, 0.1304ミリモル)を加えそして0-5°Cで70分間攪拌した。氷水(20 mL)を加え、そして混合物を酢酸エチル(2 x 20 mL)で抽出した。一緒にした抽出物を硫酸マグネシウムを用いて乾燥しそして濃縮して4.6 gの濃黄色油を与えた。この物質をフラッシュクロマトグラフィー(バイオテージ・フラッシュ・カラム, 1:1 酢酸エチル:ヘキサン)により精製して、2-ブromo-1-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルを透明な無色油として与えた(1.71 g, 34% 収率)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.37 (t, 3H), 1.89-1.99 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 3.34 (t, 2H), 3.33 (s, 3H), 4.01 (t, 2H), 4.34 (q, 2H). LC-MS 307.0 (M+H)<sup>+</sup>.

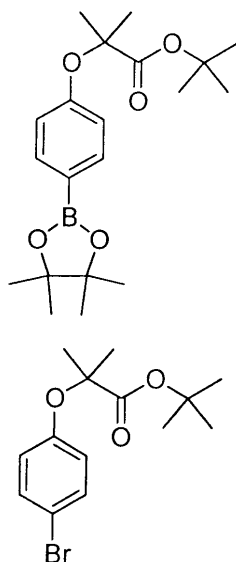
30

中間体A-4の製造

2-メチル-2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]プロパン酸tert-ブチル

## 【 0 1 6 8 】

## 【 化 6 2 】



10

## 【0169】

tert-ブチル 2-(4-ブロモフェノキシ)-2-メチルプロパン酸

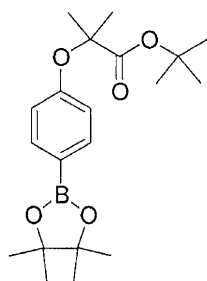
段階 1. エタノール(60 mL)中の4-ブロモフェノール(5.0 g, 28.9ミリモル)の溶液に水酸化カリウム(1.62 g, 28.9 ミリモル)をゆっくり加え、そして全ての水酸化カリウムが溶解するまで生じた懸濁液を60°Cに加熱した。生じた溶液を0°Cに冷却しそして2-ブロモ酪酸tert-ブチル(5.4 mL, 28.9ミリモル)を滴下した。混合物を次に16時間加熱還流し、その後それを室温に冷却した。臭化カリウム(白色固体)を濾過により除去しそして混合物を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン中に溶解させ、そして生じた溶液を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(パイオテージ・フラッシュ 40M カラム, 6:1 ヘキサン: 酢酸エチル)により精製して、2-(4-ブロモフェノキシ)-2-メチルプロパン酸tert-ブチル(3.15 g, 35%)を与えた。EI-MS 314 (M)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.44 (s, 9H), 1.55 (s, 6H), 6.71 (m, 2H), 7.31 (d, 2H).

20

## 【0170】

30

## 【化63】



40

## 【0171】

2-メチル-2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]プロパン酸tert-ブチル

段階 2. [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウム (II)(ジクロロメタンとの1:1錯体)(245 mg, 0.3ミリモル)、酢酸カリウム(2.9 g, 29.5ミリモル)、およびビス(ピナコラト)ジボロン(2.74 g, 10.81ミリモル)を乾燥フラスコにアルゴン下に加えた。30 mLのジメチルスルホキシド中の2-(4-ブロモフェノキシ)-2-メチルプロパン酸tert-ブチル(3.1 g, 9.83ミリモル)の溶液を加えそして生じた溶液を80°Cに48時間加熱した。混合物を次にシリカゲル(最初に過剰のビス(ピナコラト)ジボロンを溶離するための100% ヘキサンそして次に5% 酢酸エチル)の栓を介して濾過して、2-メチル-2-[4-(4,

50

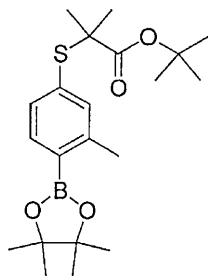
4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]プロパン酸tert-ブチル(2.4 g, 67%)を淡黄色油として得た。EI-MS 362 (M)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.35 (s, 9H), 1.43 (s, 12H), 1.54 (s, 6H), 6.79 (d, 2H), 7.67 (d, 2H).

#### 中間体A-5の製造

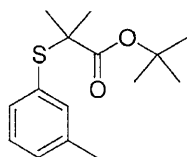
2-メチル-2-{[3-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]スルファニル}プロパン酸tert-ブチル

【0172】

【化64】



10



20

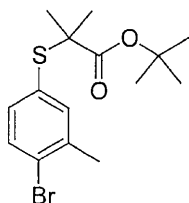
【0173】

段階 1. エタノール(81 mL)中のm-チオクレゾール(5.0.0 g, 40.25ミリモル)の溶液に、水酸化カリウム(2.26 g, 40.25ミリモル)をゆっくり加えそして全ての水酸化カリウムが溶解するまで生じた懸濁液を60°Cに加熱した。生じた溶液を0°Cに冷却しそして2-ブロモイソ酪酸tert-ブチル(7.51 mL, 40.25ミリモル)を滴下した。混合物を次に1時間加熱還流し、その後にそれを室温に冷却した。臭化カリウム(白色固体)を濾過により除去しそして混合物を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン中に溶解させそして生じた溶液を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(バイオテージ・フラッシュ 75 カラム, 4:1 ヘキサン:酢酸エチル)により精製して、2-メチル-2-[(3-メチルフェニル)スルファニル]プロパン酸tert-ブチル(8.6 g, 80%)を与えた。EI-MS 266; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.41 (s, 9H), 1.44 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 7.20 (m, 4H).

30

【0174】

【化65】



40

【0175】

2-[(4-ブromo-3-メチルフェニル)スルファニル]-2-メチルプロパン酸tert-ブチル

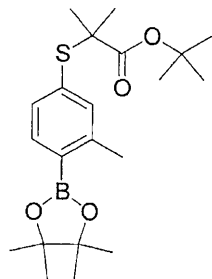
段階 2. アセトニトリル(75 mL)中の2-メチル-2-[(3-メチルフェニル)スルファニル]プロパン酸tert-ブチル(2.0 g, 7.52ミリモル)の溶液にN-ブロモスクシンイミド(1.47 g, 8.27ミリモル)を加えた。生じた溶液を室温で16時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮

50

しそして残渣を酢酸エチル中に溶解させた。生じた溶液を食塩水、飽和水性チオ硫酸ナトリウムおよび水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(バイオテージ・フラッシュ 40M)により95:5 ヘキサン:酢酸エチルを用いて精製して、2-[(4-ブromo-3-メチルフェニル)スルファニル]-2-メチルプロパン酸tert-ブチルを与えた(1.79 g, 69%)。EI-MS 346;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.41 (s, 15H), 2.35 (s, 3H), 7.14 (dd, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.44 (d, 1H).

【0176】

【化66】



10

【0177】

2-メチル-2-{[3-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]スルファニル}プロパン酸tert-ブチル

20

段階 3. [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(ジクロロメタンとの1:1錯体)(213 mg, 0.26ミリモル)、酢酸カリウム(1.52 g, 15.45ミリモル)、およびビス(ピナコラト)ジボロン(1.44 g, 5.67ミリモル)を乾燥フラスコにアルゴン下で加えた。15 mLのジメチルスルホキシド中の2-[(4-ブromo-3-メチルフェニル)スルファニル]-2-メチルプロパン酸tert-ブチル(1.78 g, 5.15ミリモル)の溶液を加えそして生じた溶液を80°Cに18時間加熱した。混合物を次にシリカゲル(最初に過剰のピナコールジボロンを除去するための100%ヘキサンおよび次に95:5ヘキサン:酢酸エチル)の栓を介して濾過して、2-メチル-2-{[3-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]スルファニル}プロパン酸tert-ブチルを得た(1.2 g, 59%)。EI-MS 392;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.35 (s, 6H), 1.39 (s, 15H), 1.42 (s, 6H), 2.00 (s, 3H), 7.00 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.41 (s, 1H).

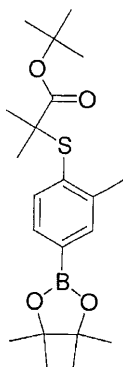
30

中間体A-6の製造

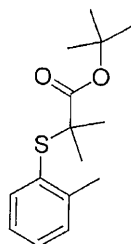
2-メチル-2-{[2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]スルファニル}プロパン酸tert-ブチル

【0178】

【化67】



10



20

## 【 0 1 7 9 】

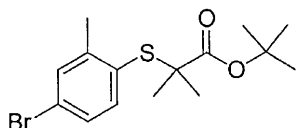
2-メチル-2-[(2-メチルフェニル)スルファニル]プロパン酸tert-ブチル

段階 1. エタノール (81 mL) 中の 2-メチルベンゼンチオール (5.0 g, 40.25 ミリモル) の溶液に水酸化カリウム (2.26 g, 40.25 ミリモル) をゆっくり加えそして全ての水酸化カリウムが溶解するまで生じた懸濁液を 60°C に加熱した。生じた溶液を 0°C に冷却しそして 2-プロモイソ酪酸tert-ブチル (7.51 mL, 40.25 ミリモル) を滴下した。混合物を次に 1 時間加熱還流し、その後にそれを室温に冷却した。臭化カリウム (白色固体) を濾過により除去しそして濾液を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン中に溶解させそして生じた溶液を水および食塩水で洗浄しそして無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (バイオテージ・フラッシュ 75 カラム, 4:1 ヘキサン: 酢酸エチル) により精製して、2-メチル-2-[(2-メチルフェニル)スルファニル]プロパン酸tert-ブチルを与えた (7.9 g, 74%)。EI-MS 266; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.41 (s, 9H), 1.43 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 7.23 (d, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.46 (d, 1H)。

30

## 【 0 1 8 0 】

## 【 化 6 8 】



40

## 【 0 1 8 1 】

2-[(4-ブromo-2-メチルフェニル)スルファニル]-2-メチルプロパン酸tert-ブチル

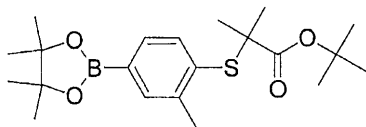
段階 2. アセトニトリル (113 mL) 中の 2-メチル-2-[(2-メチルフェニル)スルファニル]プロパン酸tert-ブチル (3.0 g, 11.28 ミリモル) の溶液に N-ブromoスクシンイミド (2.21 g, 12.41 ミリモル) を加えた。生じた溶液を室温で 16 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮しそして残渣を酢酸エチル中に溶解させた。生じた溶液を食塩水、飽和水性チオ硫酸ナトリウムおよび水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (バイオテージ・フラッシュ 40M カラム, 95:5 ヘ

50

キサン:酢酸エチル)により精製して、2-[(4-ブromo-2-メチルフェニル)スルファニル]-2-メチルプロパン酸tert-ブチルを与えた(2.5 g, 65%). EI-MS 346;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.41 (s, 15H), 2.44 (s, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.39 (s, 1H).

【0182】

【化69】



10

【0183】

2-メチル-2-{[2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]スルファニル}プロパン酸tert-ブチル

段階 3. [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(ジクロロメタンとの1:1錯体)(294 mg, 0.36ミリモル)、酢酸カリウム(2.13 g, 21.72ミリモル)、およびビス(ピナコラト)ジボロン(2.02 g, 7.96ミリモル)を乾燥フラスコにアルゴン下に加えた。20 mLのジメチルスルホキシド中のMP-03-2 (2.5 g, 7.24ミリモル)の溶液を加えそして生じた溶液を80°Cに18時間加熱した。混合物を次にシリカゲル(最初にビス(ピナコラト)ジボロンを除去するための100%ヘキサンおよび次に95:5ヘキサン:酢酸エチル)の栓を介して精製して、2-メチル-2-{[2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]スルファニル}プロパン酸tert-ブチルを得た(1.1 g, 40%). EI-MS 392;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.33 (s, 12H), 1.38 (s, 9H), 1.40 (s, 6H), 2.45 (s, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.66 (s, 1H).

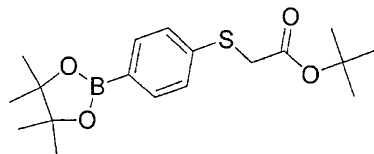
20

中間体A-7の製造

{[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]スルファニル}酢酸tert-ブチル

【0184】

【化70】



30

【0185】

中間体A-2に関して以上で記載された経路と類似の合成経路を用いることにより且つ適した材料に置き換えることにより、{[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]スルファニル}酢酸tert-ブチルを製造した。(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.31 (s, 12 H), 1.42 (s, 6 H), 3.60 (s, 2 H), 7.32 (d, 2 H), 7.72 (d, 2 H).

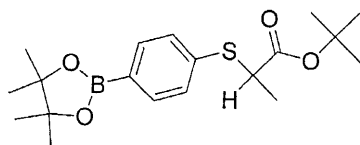
中間体 A-8の製造

40

2-{[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]スルファニル}-プロパン酸tert-ブチル

【0186】

【化71】



50

## 【 0 1 8 7 】

中間体A-2に関して以上で記載された経路と類似の合成経路を用いることにより且つ適した材料に置き換えることにより、2-{[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]スルファニル}-プロパン酸tert-ブチルを製造した。(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
 : 1.29 (s, 12 H), 1.38 (s, 9 H), 1.48 (d, 3 H), 3.81 (q, 1 H), 7.41 (d, 2 H), 7.71 (d, 2 H).

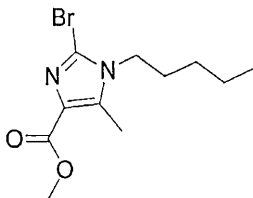
## 中間体A-9の製造

## 2-ブromo-5-メチル-1-ペンチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル

## 【 0 1 8 8 】

## 【 化 7 2 】

10



## 【 0 1 8 9 】

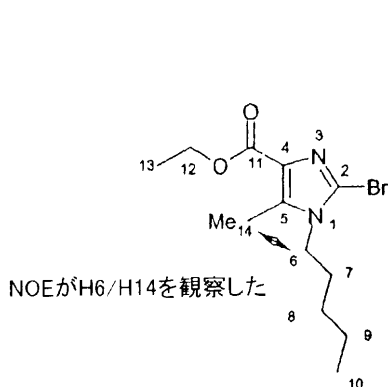
100 mLのテトラヒドロフラン中の水素化ナトリウム(0.80 g, 33.1ミリモル)の溶液に0°Cで50 mLのテトラヒドロフラン中に溶解させた2-ブromo-5-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル(7.0 g, 30.1ミリモル)(製造に関しては上記参照)を加えた。混合物を30分間攪拌し、そして次に室温に暖めた。室温における1時間後に、5 mLのテトラヒドロフラン中の1-ヨードペンタン(4.36 g, 33.1ミリモル)の溶液を加えそして混合物を16時間還流した。反応混合物を冷却しそして濾過した。濾液の減圧下での濃縮が油を与え、それを150 mLの酢酸エチル中に溶解させた。生じた溶液を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして減圧下で濃縮して油を与えた。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, ヘキサン中50% 酢酸エチル ~ 100% 酢酸エチル)による精製が2-ブromo-5-メチル-1-ペンチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルを無色油として与えた(8.43g, 92%): Ms 303.1 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.85 (t, 3 H), 1.34 (t, 3 H), 1.20-1.42 (m, 4 H), 1.68-1.80 (m, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 3.85 (t, 2 H), 4.32 (q, 2 H).

20

30

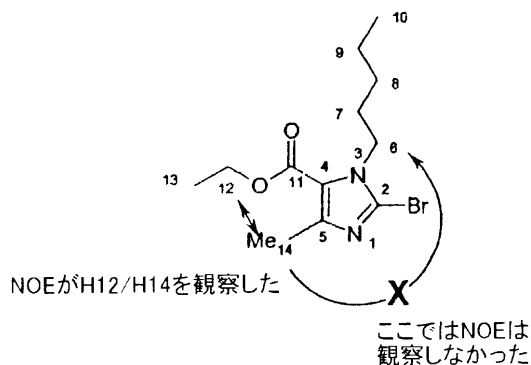
## 【 0 1 9 0 】

## 【 化 7 3 】



TLC Rf = 0.5 (50% EtOAc/ヘキサン)

LC-MS RT = 2.9分



TLC Rf = 0.9 (50% EtOAc/ヘキサン)

LC-MS RT = 3.30分

40

## 【 0 1 9 1 】

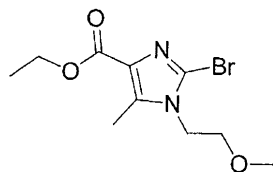
## 中間体A-10および A-11の製造

50

中間体 A-102-ブromo-1-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル

【 0 1 9 2 】

【 化 7 4 】



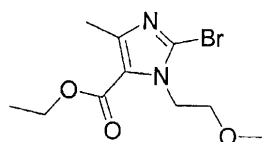
10

【 0 1 9 3 】

中間体 A-112-ブromo-1-(2-メトキシエチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル

【 0 1 9 4 】

【 化 7 5 】



20

【 0 1 9 5 】

中間体 9 と類似の工程を使用し且つ適した求電子剤に置き換えることにより、2-ブromo-1-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル (A-10, LC-MS 293.0, RT = 1.97 min.) およびエチル 2-ブromo-1-(2-メトキシエチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸 (A-11, LC-MS 293.1, RT = 2.30 min.) を製造した。

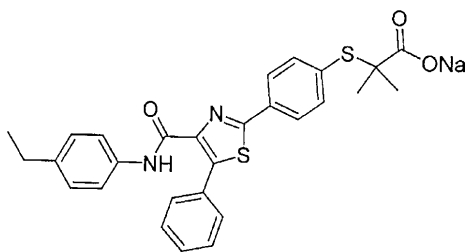
B節 - チアゾール類およびオキサゾール類

実施例 1

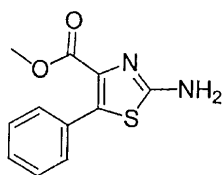
2-{[4-(4-{[(4-エチルフェニル)アミノ]カルボニル}-5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)フェニル]スルファニル}-2-メチルプロパン酸ナトリウムの製造

【 0 1 9 6 】

【 化 7 6 】



40



【 0 1 9 7 】

2-アミノ-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチル

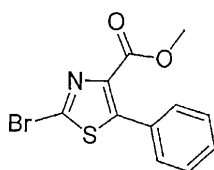
段階 1. 乾燥テトラヒドロフラン (160 mL) 中のエチルジクロロ酢酸 (45 mL, 57.60 g, 366.88ミリモル) およびベンズアルデヒド (40 mL, 41.76 g, 393.52ミリモル) の溶液をアル

50

ゴン下で $-5^{\circ}\text{C}$ に冷却しそして次に乾燥メタノール(200 mL)中の水酸化ナトリウムメトキシド(19.82 g, 366.90ミリモル)の滴下で処理した。生じた乳状懸濁液を $-5^{\circ}\text{C}$ で90分間攪拌しそして次に食塩水(400 mL)およびテトラヒドロフラン(400 mL)の中に注いだ。層を分離し、そして水相をテトラヒドロフラン(200 mL)で抽出した。一緒にした有機物を硫酸ナトリウム上で乾燥しそして濃縮して半固体とし、それを引き続きメタノール(435 mL)の中に溶解させた。溶液をチオウレア(23.67 g, 310.96ミリモル)で処理しそして内容物をアルゴン下で静かに還流した。18時間後に、黄色の不透明溶液を $5^{\circ}\text{C}$ に冷却しそして濃縮水性水酸化ナトリウム( $\sim 15$  mL)を用いてpHを7~8の間に調節した。内容物を水(200 mL)で希釈しそして濾過した。生じたケーキを水( $2 \times 300$  mL)で洗浄しそして次に減圧下で $40^{\circ}\text{C}$ で乾燥して、2-アミノ-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチル(64.24 g, 274.21ミリモル, 88%)を黄色固体として与えた。 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): 3.60 (s, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 7.27 (br s, 2H,  $-\text{NH}_2$ ); 7.36 (m, 5H, 芳香族). Ms (HPLC/ES): 235 (M + 1); RT = 1.91 min.

【0198】

【化77】



20

【0199】

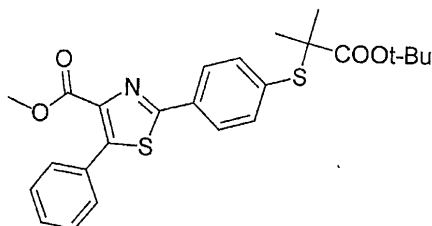
中間体B-1

2-ブromo-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチル

段階 2. 無水アセトニトリル(500 mL)中の臭化銅(II)(143.0 g, 223.36ミリモル)およびt-ブチルニトリル(38 mL, 33.01 g 320.13ミリモル)の溶液をアルゴン下で $60^{\circ}\text{C}$ に加熱しそして次に2-アミノ-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチル(50.0 g, 234.28ミリモル)の少量ずつの添加で処理した。発熱および窒素気体の急速発生が添加中に観察された。内容物を $60^{\circ}\text{C}$ で60分間攪拌し、 $20^{\circ}\text{C}$ に冷却しそして次に2 N 水性塩酸(500 mL)および酢酸エチル(500 mL)の中に注いだ。層を分離しそして有機物を2 N 水性塩酸(500 mL)および食塩水( $4 \times 500$  mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして濃縮して橙色固体とした。固体をエタノールから再結晶化させそして高減圧下で $40^{\circ}\text{C}$ で乾燥して、2-ブromo-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチル(中間体 B-1)(55.36 g, 185.68ミリモル, 87%)を薄黄色結晶として与えた。 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): 3.69 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 7.49 (m, 5H). Ms (HPLC/ES): 298 (M + H); RT = 2.93 min.

【0200】

【化78】



40

【0201】

2[4-(tert-ブチルスルファニル)フェニル]-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル

段階 3. トルエン:ジオキサン(4:1, 25 mL)中の2-ブromo-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチル(0.7 g, 2.3ミリモル)、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)]

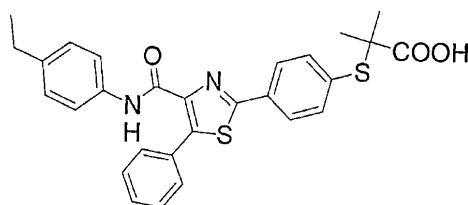
50

フェロセン]パラジウム(II)-ジクロロメタン錯体(50 mg)の溶液に、2-メチル-2-{[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]スルファニル}プロパン酸tert-ブチル(0.6 g, 2.3 ミリモル, 1.0当量)(製造に関しては1節参照)、および炭酸ナトリウム(2M, 5 mL)を加えた。混合物を脱気しそして90°Cで48時間攪拌した。生じた混合物を食塩水で洗浄し、そして有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。生じた残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, ヘキサン/酢酸エチル)により精製して、2[4-(tert-ブチルスルファニル)フェニル]-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル(0.7 g, 50 % 収率)を生成した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 8.00 (d, 2H), 7.50 (m, 5H), 7.40 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.40 (m, 15H); LC-MS 407.2 (M+H<sup>+</sup>), RT = 4.31 min.

10

【0202】

【化79】



【0203】

20

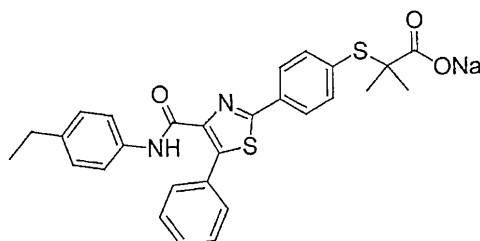
2{[4-(4-{[(4-エチエニル)アミノ]カルボニル}-5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)フェニル]スルファニル}-2-メチルプロパン酸

段階 4. 水酸化カリウム(2 mLの水中0.2 g)をメタノール(5 mL)中の2[4-(tert-ブチルスルファニル)フェニル]-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチル(0.7 g)の溶液に加えた。混合物を室温で6時間攪拌した。1M HClを用いてpHを次に~4に調節しそして水層を酢酸エチル(10 mL)で抽出した。層を分離しそして有機層を乾燥しそして濃縮した。生じた残渣を塩化メチレン(7 mL)の中に溶解させ、塩化オキサリル(1¥ mL)およびDMF(0.1 mL)を加えた。混合物を12時間攪拌し、その後に減圧下で濃縮して酸塩化物である中間体を与えた。酸塩化物(合計500 mgから 50¥ mg)をテトラヒドロフラン(2 mL)の中に溶解させそして4-エチルアニリン(0.1 mL)およびトリエチルアミン(0.2 mL)を加えた。混合物を12時間攪拌した。トリフルオロ酢酸(2 mL)を加えそして攪拌をさらに12時間続けた。反応混合物の減圧下での濃縮が粗製物質を与え、それをHPLC(ODSカラム, 水/アセトニトリル/トリフルオロ酢酸, メタノール溶液として適用)により精製して、2{[4-(4-{[(4-エチエニル)アミノ]カルボニル}-5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)フェニル]スルファニル}-2-メチルプロパン酸を与えた。収率 = 50%. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 9.60 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.60 (m, 6H), 7.40 (m, 3H), 7.20 (d, 2H), 2.60 (q, 2H), 1.60 (s, 6H) 1.20 (t, 3H); LC-MS 503.1 (M<sub>acid</sub>+H<sup>+</sup>), RT = 4.32 min.

30

【0204】

【化80】



40

【0205】

2-{[4-(4-{[(4-エチルフェニル)アミノ]カルボニル}-5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)フェニル]スルファニル}-2-メチルプロパン酸ナトリウム

50

段階 5. 水 (24.5 モル) 中の 12.98 g の酸 (25.80 ミリモル) および 24.5 mL の NaOH の 1N 溶液の混合物を攪拌しそして 60°C で 2.5 時間攪拌した。285 mL のアセトニトリルおよび 90 mL の水を加えそして 60°C で 2 時間攪拌することにより、残存する未溶解物質を溶解させた。室温に冷却した後に、反応混合物を酢酸エチル (180 mL, 次に 100 mL) で抽出した。水層を凍結乾燥して白色の非常に軽い固体を与え、それを引き続き高減圧下で 45°C で 28 時間乾燥して、2-([4-(4-([4-(4-エチルフェニル)アミノ]カルボニル)-5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)フェニル]スルファニル)-2-メチルプロパン酸ナトリウムを与えた (8.25 g, 64 % 収率)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) 1.17 (t, 3H), 1.36 (s, 6H), 2.57 (q, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.41-7.45 (m, 3H), 7.60-7.65 (m, 6H), 7.94 (d, 2H), 10.16 (s, 1H); LC-MS 503.1 (M+H<sup>+</sup>), RT = 4.16 min.

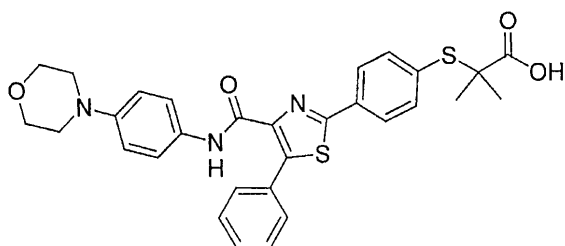
10

#### 実施例 2

2-メチル-2-([4-[4-([4-(4-モルホリニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル]スルファニル)プロパン酸の製造.

【0206】

【化81】



20

【0207】

ジクロロメタン (8 mL) 中の 2-メチル-2-([4-[4-([4-(4-モルホリニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル]スルファニル)プロパン酸 tert-ブチル (300 mg, 0.49 ミリモル) (実施例 1, B 節と類似の工程を用いそして段階 4 において適したアニリンである [4-(4-モルホリニル)アニリン] に置き換えることにより誘導される) の溶液にトリフルオロ酢酸 (8 mL) を加え、そして生じた溶液を室温で 16 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮しそして残渣を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (8 mL) の中に溶解させそして 1 時間激しく攪拌した。混合物を次に減圧下で濃縮しそして水 (10 mL) の中に再溶解させた。0.5 M 磷酸を用いて混合物の pH を次に 4-5 に調節しそして酸性混合物を酢酸エチルで抽出した。一緒にした抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥しそして減圧下で濃縮して、酸である 2-メチル-2-([4-[4-([4-(4-モルホリニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル]スルファニル)プロパン酸を与えた (260 mg, 94%)。HPLC RT = 3.50 min.; Ms 560.7 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.58 (s, 6H), 3.18 (m, 4H), 3.84 (m, 4H), 6.86 (d, 2H), 7.41 (d, 3H), 7.62 (m, 6H), 7.86 (d, 2H), 9.28 (s, 1H).

30

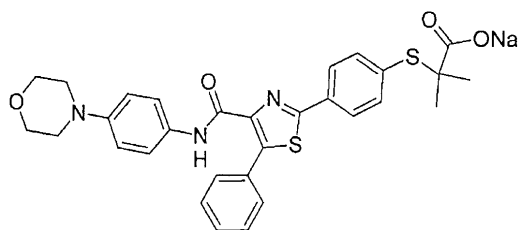
#### 実施例 3

2-メチル-2-([4-[4-([4-(4-モルホリニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル]スルファニル)プロパン酸ナトリウムの製造

40

【0208】

【化82】



## 【0209】

2-メチル-2-({4-[4-({[4-(4-モルホリニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-5-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)プロパン酸(240 mg, 0.43ミリモル)をアセトニトリル(1 mL)の中に溶解させそして1N水酸化ナトリウム(0.41 mL, 0.41ミリモル)および水(0.5 mL)で処理した。混合物を室温で20分間攪拌した。混合物を水で希釈しそして水層を酢酸エチルで洗浄して残存する酸を除去した。水層を次に減圧下で濃縮して(回転蒸発器、高真空ポンプ)ナトリウム塩を与え、それを減圧下で40°Cでさらに乾燥した。塩を次に最少量の水中に溶解させそして混合物が曇り始めるまでイソプロパノールを滴下した。フラスコを0°Cで15分間冷却した。塩を濾過により集めそして冷たいイソプロパノールで洗浄しそして高真空下で40°Cでさらに乾燥して、2-メチル-2-({4-[4-({[4-(4-モルホリニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)プロパン酸ナトリウム(61 mg, 25%)を黄色固体として与えた。HPLC RT = 3.52 min.; Ms 560.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) 1.32 (s, 6H), 3.12 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 6.92 (d, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.60 (m, 6H), 7.98 (d, 2H), 10.22 (s, 1H).

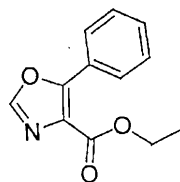
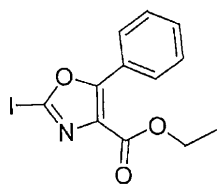
中間体の製造

中間体 B-2の製造

2-ヨード-5-フェニル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸エチル

## 【0210】

【化83】



## 【0211】

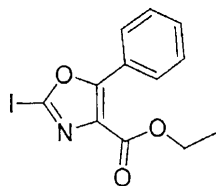
5-フェニル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸エチル

段階 1. テトラヒドロフラン(12 mL)中のエチルイソシアノ酢酸(8.74ミリモル)および1,8-ジアザビシクロ(5.4.0)ウンデセ-7-エン(8.84ミリモル)の混合物にテトラヒドロフラン(2 mL)中の無水安息香酸(8.84ミリモル)の溶液を10°Cで攪拌しながら加えた。生じた混合物を室温で18時間激しく攪拌した。混合物を濃縮して残渣を与え、それを酢酸エチルおよび水の間に分配させた。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥しそして濃縮して琥珀色の油を与え、それを中圧カラムクロマトグラフィー(バイオテージ 40S 順相シリカゲルカラム, ヘキサン:酢酸エチル = 6:1~4:1~2:1)により精製して、5-フェニル-1,3-オキ

サゾール-4-カルボン酸エチルを透明な油として42%で得た。LC-MS 218.1 ( $M+H^+$ ), RT = 2.52 min.

【0212】

【化84】



10

【0213】

段階 2. テトラヒドロフラン (1.11ミリモル)中のリチウム(トリメチルシリル)の1M 溶液を注射器を介してテトラヒドロフラン(7 mL)中の5-フェニル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸エチル(0.921ミリモル, 1当量)の-78°C 溶液に滴下した。生じた溶液を-78°Cで1時間攪拌し、その時点で2 mLのテトラヒドロフラン中のヨウ素(1.38ミリモル)の溶液を注射器を介して滴下した。反応混合物を自然に室温に暖めそしてその温度で1.5時間攪拌した。生じた溶液を10%水性チオ硫酸ナトリウム(15 mL)の中に注ぎそして酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残渣を中圧カラムクロマトグラフィー(バイオテージ 40S 順相シリカゲルカラム, ヘキサン:酢酸エチル = 9:1)により精製して、2-ヨード-5-フェニル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸エチルを薄黄色固体として 82% 収率で与えた。LC-MS 344.0 ( $M+H^+$ ), RT = 3.01 min.;  $R_f$  = 0.31 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6:1).

20

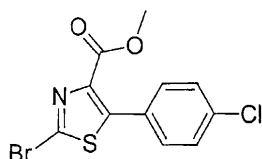
中間体 B - 1 に関して記載された工程と類似の工程を用いることにより且つ適した出発材料に置き換えることにより、中間体 B - 3 , B - 4 , および B - 5 を製造した。

【0214】

中間体 B-3の製造

【0215】

【化85】



30

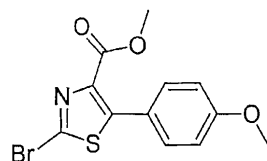
【0216】

RT (LC-MS) = 3.29 min.;  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO) : 7.52 (dd, 4H), 3.69 (s, 3H).

中間体 B-4の製造

【0217】

【化86】



40

【0218】

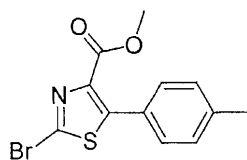
RT (LC-MS) = 3.00 min.;  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO) : 7.46 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), および3.71 (s, 3H).

中間体B-5の製造

50

【 0 2 1 9 】

【 化 8 7 】



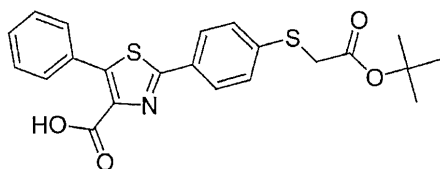
【 0 2 2 0 】

RT (LC-MS) = 3.31 min.;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO) : 7.40 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

中間体 B-6の製造

【 0 2 2 1 】

【 化 8 8 】



20

【 0 2 2 2 】

N,N-ジメチルホルムアミド (55 mL) およびヘキサメチルホスホルアミド (3.3 mL) を 2-{4-[(2-tert-ブトキシ-2-オキシエチル)スルファニル]フェニル}-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチル (1.41 g, 3.2ミリモル, 実施例 1, B 節の工程と類似の工程を用いて且つ適した求電子剤に置き換えることにより得られる) およびヨウ化カリウム (3.18 g, 19.1ミリモル) の混合物に乾燥フラスコ中で加えた。生じた混合物を 120°C で 6 日間加熱還流した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水 (2 x 10 mL) および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下での濃縮が酸 (1.38 g) を与え、それをさらなる精製なしに次の段階で使用した。

実施例 1, B 節の工程と類似の工程を用いて中間体 B-6 をさらに誘導化して表 5 に示された最終生成物を与えた。

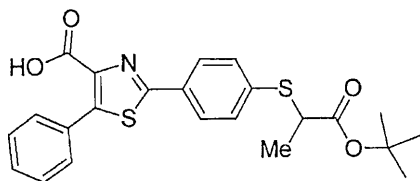
30

【 0 2 2 3 】

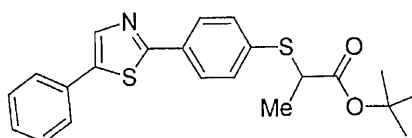
中間体 B-7 および B-8 の製造

【 0 2 2 4 】

【 化 8 9 】



B-7



B-8

40

【 0 2 2 5 】

中間体 B-6 に関して以上で記載された工程と類似の合成工程を使用することにより、2-{4-[(2-tert-ブトキシ-1-メチル-2-オキシエチル)スルファニル]フェニル}-5-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸 (B-7) を製造した。実施例 1, B 節の工程と類似の工程を用いて酸 B-7 をさらに誘導化した。エステル B-8 が副生物として得られ、そして一般的工程 (実施例、B 節参照) を用いて加水分解して対応する酸を与えた。

C 節 - トリアゾール類

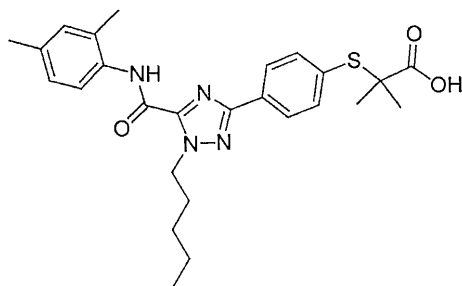
50

## 実施例 1

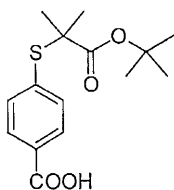
## 2-{[4-(5-{[(2,4-ジメチルフェニル)アミノ]カルボニル}-1-ペンチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル]スルファニル}-2-メチルプロパン酸の製造

【0226】

【化90】



10



20

【0227】

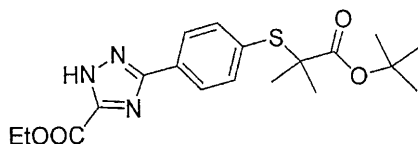
## 4-[(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)スルファニル]安息香酸

段階 1. エタノール(80 mL)および蒸留水(20 mL)中の4-メルカプト安息香酸(8.0 g, 52ミリモル)の溶液に、2-ブromo-イソ酪酸tert-ブチル(12.7 g, 57.1ミリモル)および水酸化カリウム(6.4 g, 114ミリモル)をアルゴン雰囲気下で加えた。反応混合物をアルゴン下で100°Cに16時間加熱しそして減圧下で濃縮して黄色固体を与えた。残渣を蒸留水(100 mL)で希釈しそして酢酸エチル(3 x 80 mL)で抽出した。一緒にした抽出物をシリカゲルを介して濾過しそして濾液を減圧下で濃縮して、4-[(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)スルファニル]安息香酸を白色固体として与えた(12.8 g, 83%)。

30

【0228】

【化91】



【0229】

## 3-{4-[(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)スルファニル]フェニル}-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸エチル

40

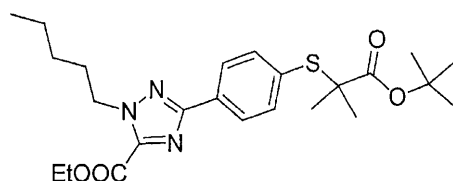
段階 2. 乾燥テトラヒドロフラン(10 mL)中の4-[(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)スルファニル]安息香酸(7.30 g, 24.8ミリモル)の溶液にクロロ蟻酸エチル(3.0 mL, 32ミリモル)およびトリエチルアミン(4.4 mL, 31ミリモル)を0°Cで加えた。反応混合物を室温で90分間攪拌し、そして次に濾過した。濾液をテトラヒドロフラン(2 mL)中のエチルオキサミドラゾネート(ethyl oxamidrazonate)(この試薬の製造に関しては、例えば、J. Org. Chem., 23:1931, 1958 参照)(2.95 g, 22.5ミリモル)の溶液で処理しそして生じた混合物を室温で3時間攪拌しそして減圧下で濃縮して橙色固体を与えた。四塩化炭素(50 mL)およびアセトニトリル(30 mL)中の橙色粗製物質の溶液をトリフェニルホスフィン(10 g, 38ミリモル)と共に2時間還流した。混合物を次に室温に放冷しそして減圧下

50

で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲルカラム, 20%-40% 酢酸エチル/ヘキサン)による精製が3-{4-[(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)スルファニル]フェニル}-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸エチルを白色固体として与えた(1.8 g, 20%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.02 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 4.48 (q, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.40 (s, 9H), 1.25 (t, 3H); LC-MS 392.4 (MH<sup>+</sup>), RT = 3.36 min.

【0230】

【化92】



10

【0231】

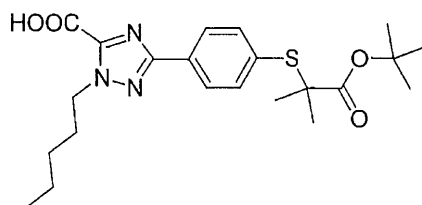
3-{4-[(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)スルファニル]フェニル}-1-ペンチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸エチル

段階 3. N,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)中の3-{4-[(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)スルファニル]フェニル}-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸エチル(0.9 g, 2.55ミリモル)の溶液に水素化ナトリウム(0.11 g, 2.81ミリモル)および1-ヨードペンタン(0.5 mL, 3.8ミリモル)を0°Cで加えた。反応混合物をそのまま0°Cで30分間攪拌し、そして4時間にわたり室温に暖めた。混合物を蒸留水(10 mL)を用いて反応停止しそして酢酸エチル(3x10 mL)で抽出した。一緒にした抽出物を食塩水(20 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮して、薄黄色油を与えた。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 10%-20% 酢酸エチル/ヘキサン)による精製が3-{4-[(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)スルファニル]フェニル}-1-ペンチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸エチルを無色油として与えた(0.56 g, 59%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.09 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 4.63 (t, 2H), 4.51 (q, 2H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.46 (t, 9H), 1.42 (s, 9H), 1.38-1.34 (m, 4H), 0.91 (t, 3H); LC-MS 462.3 (M+H<sup>+</sup>), RT = 4.60 min.

20

【0232】

【化93】



30

【0233】

1-ペンチル-3-{4-[(1,1,4,4-テトラメチル-2-オキソペンチル)スルファニル]フェニル}-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸

40

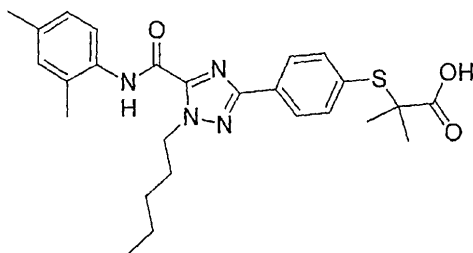
段階 4. エタノール(8 mL)中の3-{4-[(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)スルファニル]フェニル}-1-ペンチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸エチル(0.55 g, 1.19 ミリモル)の溶液に1N水酸化ナトリウム(2.0 mL)を加えそして混合物をそのまま室温で4時間攪拌した。2N塩酸を加えることにより反応混合物を次にpH 5-6に酸性化した。生じた混合物を減圧下で部分的に濃縮しそしてジクロロメタン(3 x 8 mL)で抽出した。一緒にした抽出物を蒸留水(10 mL)および食塩水(10 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮して、1-ペンチル-3-{4-[(1,1,4,4-テトラメチル-2-オキソペンチル)スルファニル]フェニル}-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸を無色油として与えた(0.48 g, 93%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.04 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 4.18 (

50

t, 2H), 1.96-1.91 (m, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.42 (s, 9H), 1.41-1.32 (m, 4H), 0.91 (t, 3H); LC-MS 390.3 ( $M+H^+-CO_2$ ), RT = 3.99 min. この物質を直ちに次の段階で使用した。

【 0 2 3 4 】

【 化 9 4 】



10

【 0 2 3 5 】

2-{[4-(5-((2,4-ジメチルフェニル)アミノ)カルボニル}-1-ペンチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル]スルファニル}-2-メチルプロパン酸

段階 5. 乾燥ジクロロメタン(1 mL)中の1-ペンチル-3-{4-[(1,1,4,4-テトラメチル-2-オキソペンチル)スルファニル]フェニル}-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸(0.025 g, 0.058ミリモル)の溶液にN,N-ジメチルホルムアミド(3滴)および塩化オキサリル(0.14 mL, 0.29ミリモル)を加えた。反応混合物を室温で90分間攪拌し、そして次に減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン(1 mL)中の2,4-ジメチルアニリン(0.02 mL, 0.12ミリモル)、トリエチルアミン(0.02 mL, 0.12ミリモル)、およびジメチルアミノピリジン(0.002 g, 0.01ミリモル)の混合物で処理し、そして反応混合物を室温で16時間攪拌した。ジクロロメタン(0.5 mL)中のトリフルオロ酢酸(0.8 mL)の溶液を加えそして反応混合物を室温で4時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して黄色油を与えた。逆相HPLC(0-70% アセトニトリル)による精製が2-{[4-(5-((2,4-ジメチルフェニル)アミノ)カルボニル}-1-ペンチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル]スルファニル}-2-メチルプロパン酸を無色油として与えた(0.003 g, 11%)。LC-MS 481.3 ( $M+H^+$ ), RT = 4.24 min.

20

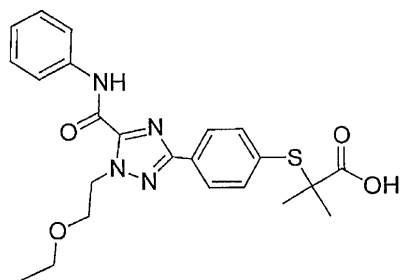
実施例 2

2-({4-[5-(アニリロカルボニル)-1-(2-エトキシエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸の製造

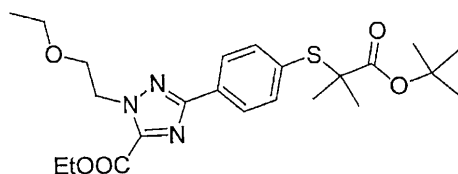
30

【 0 2 3 6 】

【 化 9 5 】



10



## 【 0 2 3 7 】

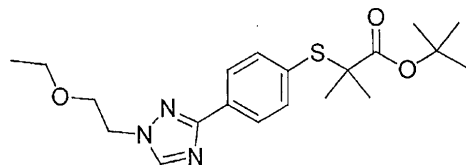
3-{4-[(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキシエチル)スルファニル]フェニル}-1-(2-  
エトキシエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸エチル

20

段階 1. 実施例 1, C 節に以上で記載された経路と類似の合成経路を用いることにより  
且つ適した求電子剤に置き換えることにより、3-{4-[(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-  
オキシエチル)スルファニル]フェニル}-1-(2-エトキシエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-  
5-カルボン酸エチルを製造した。LC-MS 464.3 ( $M+H^+$ ), RT = 3.97 min.

## 【 0 2 3 8 】

## 【 化 9 6 】



30

## 【 0 2 3 9 】

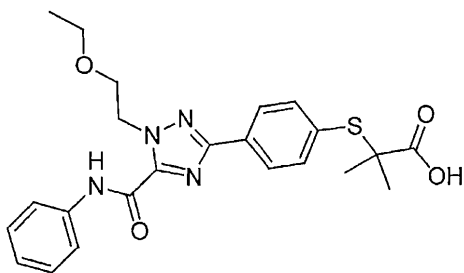
2-({4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]フェニル}スルファニル)-  
2-メチルプロパン酸 tert-ブチル

段階 2. エタノール(8 mL)中の3-{4-[(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキシエチル)  
スルファニル]フェニル}-1-(2-エトキシエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸エ  
チル(0.67 g, 1.45ミリモル)の溶液に1N水酸化ナトリウム(2.0 mL)を加えそして混合物を  
そのまま室温で12時間攪拌した。2N塩酸を加えることにより反応混合物を次にpH 5-6に酸  
性化した。生じた混合物を減圧下で部分的に濃縮しそしてジクロロメタン(3 x 8 mL)で抽  
出した。一緒にした抽出物を蒸留水(10 mL)および食塩水(10 mL)で洗浄し、硫酸マグネシ  
ウム上で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮して、脱炭酸反応生成物である2-({4-[1-(  
2-エトキシエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプ  
ロパン酸 tert-ブチルを無色油として与えた(0.54 g, 86%)。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) 8.19 (s,  
1H), 8.06 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 4.36 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.66 (q, 2H), 1.5  
0 (s, 6H), 1.42 (s, 9H), 1.18 (t, 3H); LC-MS 392.2 ( $M+H^+$ ), RT = 3.45 min.

40

## 【 0 2 4 0 】

## 【 化 9 7 】



【0241】

10

2-({4-[5-(2-エトキシエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸

段階 3. テトラヒドロフラン (2 mL) 中の 2-({4-[1-(2-エトキシエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸 tert-ブチル (0.05 g, 0.13 ミリモル) の溶液に n-ブチルリチウム (0.06 mL, 0.15 ミリモル) を -78°C でアルゴン下で加えそして反応物をそのまま -78°C で 1 時間攪拌した。イソシアン酸フェニル (0.02 mL, 0.15 ミリモル) を -78°C で加えそして混合物を室温に 3 時間にわたり暖めた。蒸留水 (4 mL) を加えそして混合物を酢酸エチル (3 x 4 mL) で抽出した。一緒にした抽出物を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、セライトを介して濾過し、そして減圧下で濃縮した。生じた残渣を次にジクロロメタン (1.0 mL) 中のトリフルオロ酢酸 (1.0 mL) の溶液で処理しそして室温で 2 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して黄色油を与えた。逆相 HPLC (0-70% アセトニトリル) による精製が 2-({4-[5-(2-エトキシエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸を無色油として与えた (0.004 g, 7%)。LC-MS 455.1 (MH<sup>+</sup>), RT = 3.56 min.

20

D節 - ピラゾール類

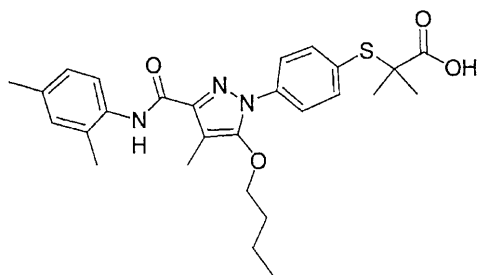
実施例 1

2-{{4-[5-(tert-ブトキシ-3-{{(2,4-ジメチルフェニル)アミノ}カルボニル}-4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}スルファニル}-2-メチルプロパン酸の製造

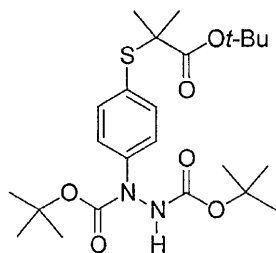
【0242】

【化98】

30



40



【0243】

2-{{4-[N-{{tert-butoxy}carbonyl}amino]-N-{{tert-butoxy}carbonyl}amino]フェニル}スルファニル}-2-メチルプロパン酸 tert-ブチル

50

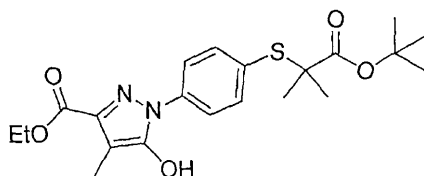
# エニル]スルファニル}-2-メチルプロパン酸tert-ブチル

段階 1. 無水テトラヒドロフラン(70 mL)中の2-[(4-ブromoフェニル)スルファニル]-2-メチルプロパン酸tert-ブチル(製造に関しては1節参照)(10.0 g, 31.4ミリモル)の冷却された(-78°C)溶液にテトラヒドロフラン(22 mL, 13.8ミリモル)中のn-ブチルリチウムの1.6 M 溶液を滴下した(約6分間)。攪拌をさらに10分間続け、そしてテトラヒドロフラン(30 mL)中のアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル(7.94 g, 34.5ミリモル)の溶液を数部分に分けて-78°Cで加えた。生じた溶液を15分間攪拌し、そして酢酸(1.4 mL, 34.5ミリモル)を加えた。混合物を室温に暖め、そして水(30 mL)およびエーテル(100 mL)を加えた。層を分離しそして有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、そして濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 20% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、2-{[4-[N-[tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]-N-[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ]フェニル]スルファニル}-2-メチルプロパン酸tert-ブチル(4.2g, 8.7ミリモル)を淡黄色油として与えた。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 1.39 (m, 15 H), 1.48 (s, 18 H), 7.33-7.45 (m, 4 H).

10

【0244】

【化99】



20

【0245】

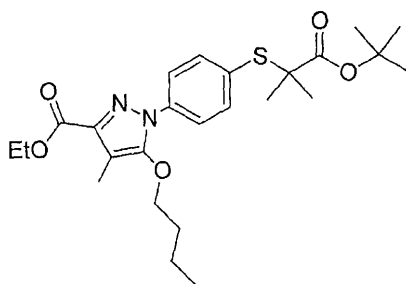
# 1-{4-[(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)スルファニル]フェニル}-5-ヒドロキシ-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

段階 2. オキサプロピオン酸ジエチル(2.64 mL, 14.0ミリモル)をアセトニトリル(150 mL)中の2-{[4-[N-[tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]-N-[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ]フェニル]スルファニル}-2-メチルプロパン酸tert-ブチル(4.7 g, 9.75ミリモル)、塩酸(ジオキサン中4.0 M, 7.0 mL, 28.0ミリモル)の溶液を室温で加えた。反応混合物を40°Cで3時間攪拌した。水(30 mL)および酢酸エチル(70 mL)を加えそして層を分離した。水層を酢酸エチル(3 x)で抽出しそして一緒にした有機層を乾燥し(硫酸マグネシウム)そして濃縮した。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 30%-50% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、1-{4-[(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)スルファニル]フェニル}-5-ヒドロキシ-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(350 mg, 0.83ミリモル)を淡黄色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 1.34 (t, 3H), 1.38 (s, 6H), 1.39 (s, 9H), 2.09 (s, 3H), 4.33-4.45 (m, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.64 (m, 2H). LC-MS 365.2 (M+H)<sup>+</sup>.

30

【0246】

【化100】



40

【0247】

# 5-ブトキシ-1-{4-[(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)スルファニル]フェ

50

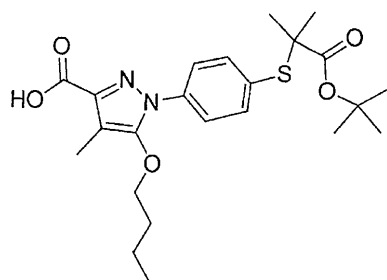
ニル}-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

段階 3. トルエン (20 mL) 中の 1-{4-[(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)スルファニル]フェニル}-5-ヒドロキシ-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (350 mg, 0.83ミリモル)、n-ブタノール (381  $\mu$ L, 4.15ミリモル)、トリブチルホスフィン (410  $\mu$ L, 1.66ミリモル)、および 1,1'-[アゾジカルボニル]-ジペピリジン (419 mg, 1.66ミリモル) の溶液を 80°C に 15 時間加熱した。混合物を濃縮しそして残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 20% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製して、5-ブトキシ-1-{4-[(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)スルファニル]フェニル}-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (300 mg, 0.63ミリモル) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 0.80 (t, 3H), 1.30-1.45 (m, 20 H), 1.56 - 1.65 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.84 (t, 2H), 4.35 (q, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.63 (d, 2H). LC-MS 477.3 (M+H)<sup>+</sup>.

10

【0248】

【化101】



20

【0249】

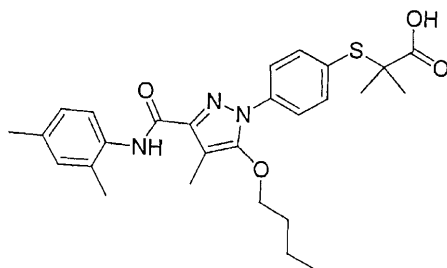
5-ブトキシ-1-{4-[(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)スルファニル]フェニル}-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

段階 4. テトラヒドロフラン (5 mL) および メタノール (3 mL) 中の 5-ブトキシ-1-{4-[(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)スルファニル]フェニル}-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルの溶液に 1.89 mL の水酸化ナトリウムの 1M 水溶液を加えた。生じた混合物を 25°C で 15 時間攪拌した。混合物を減圧下で部分的に濃縮しそして 2 N 塩酸を加えることにより水性残渣の pH を 7 に調節した。それを次に酢酸エチル (3 x 10 mL) で抽出した。一緒にした有機層を乾燥しそして濃縮して、5-ブトキシ-1-{4-[(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)スルファニル]フェニル}-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (288 mg, 0.64ミリモル) を白色固体として与えた。それを精製せずに次の段階で使用した。

30

【0250】

【化102】



40

【0251】

2-{[4-(5-ブトキシ-3-{[(2,4-ジメチルフェニル)アミノ]カルボニル}-4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]スルファニル}-2-メチルプロパン酸

段階 5. ジクロロメタン (4 mL) 中の 5-ブトキシ-1-{4-[(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-

50

2-オキソエチル)スルファニル]フェニル}-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(290 mg, 0.65ミリモル)の溶液に2M塩化オキサリル(972 l, 1.95ミリモル)をアルゴン下で滴下した。ジメチルホルムアミド(1滴)を加えそして反応混合物を室温で30分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮しそして残渣をジクロロメタン(5 mL)の中に溶解させた。2,4-ジメチルフェニル-アミン(121 mL, 0.97ミリモル)およびトリエチルアミン(135 mL, 0.97ミリモル)を加えそして反応混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物を濃縮しそして残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 15% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、tert-ブチル 2-{[4-(5-ブトキシ-3-{[(2,4-ジメチルフェニル)アミノ]カルボニル}-4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]スルファニル}-2-メチルプロパン酸(300 mg, 0.54ミリモル)を黄色油として与えた。油を次に50:50トリフルオロ酢酸/ジクロロメタン(20 mL)の中に溶解させそして混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮しそして残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 20% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、2-{[4-(5-ブトキシ-3-{[(2,4-ジメチルフェニル)アミノ]カルボニル}-4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]スルファニル}-2-メチルプロパン酸(260.6 mg, 0.53ミリモル)を白色固体として与えた。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 0.84 (t, 3H), 1.30 - 1.38 (m, 2 H), 1.50 (s, 6H), 1.56-1.64 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.94 (t, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 8.75 (s, 1H). LC-MS 496.22 (M+H)<sup>+</sup>.

式 (Ia) - (Ie)の本発明の化合物は表1 -11にさらに示され、ここで Z, R<sup>1-1</sup>, R<sup>1-2</sup>, R<sup>1-3</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>5-1</sup>, R<sup>6-1</sup>, R<sup>6-2</sup>, R<sup>7-3</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11-1</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>16-1</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>23-1-1</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> は以上で式 (Ia) - (Ie)に関して定義された通りである。表1-11に示された化合物の命名法は表12に記載されている。

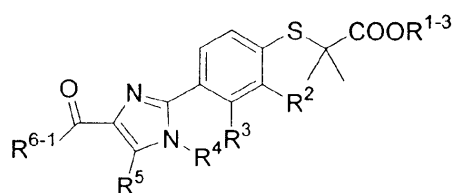
#### 表

実施例(章A、B、CおよびD)により記載されたものと同様な合成経路を用いてそして適当な容易に入手可能な出発物質またはそこに記載された中間体を用いることにより表1 - 11に記載された式(Ia) - (Ie)の化合物が合成された。

【0252】

【表3】

表 1



記入 番号.	R <sup>6-1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1-3</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT
1		H		H	H	H	460.1, 3.06
2		H		H	H	H	453.1, 2.51
3		H		H	H	H	488.1, 3.63
4		H		H	H	H	480.1, 3.59
5		H		H	H	H	502.1, 3.29
6		H		H	H	H	466.1, 3.19
7		H		H	H	H	480.1, 3.63
8		H		H	H	H	452.1, 3.39

10

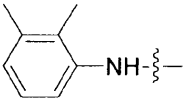

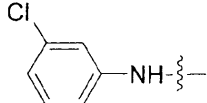

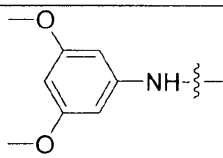

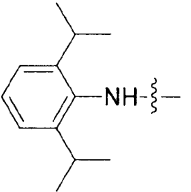

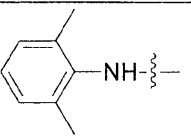
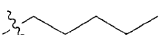
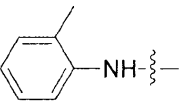

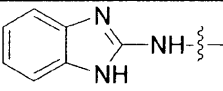
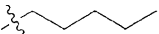
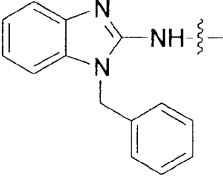
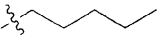
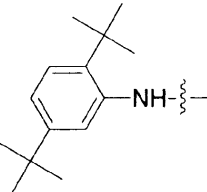

20

30

【 0 2 5 3 】

【 表 4 】

40

記入 番号.	R <sup>6-1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1-3</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT
9		H		H	H	H	480.4, 3.54
10		H		H	H	H	486.2, 3.78
11		H		H	H	H	512.3, 3.42
12		H		H	H	H	536.4, 3.71
13		H		H	H	H	480.4, 3.36
14		H		H	H	H	466.3, 3.43
15		H		H	H	H	492.3, 2.77
16		H		H	H	H	582.4, 2.95
17		H		H	H	H	564.4, 4.26

10

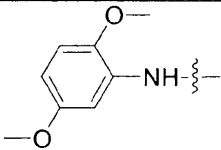
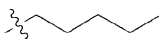
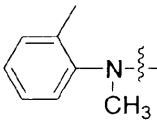
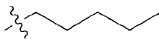

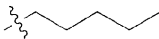
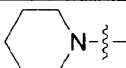
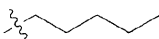
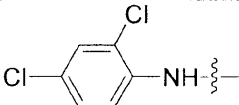
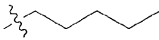
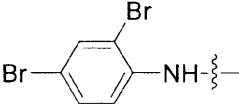
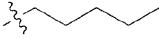
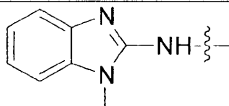
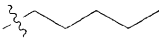
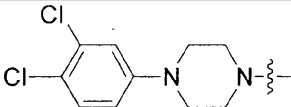
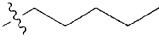
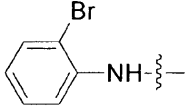
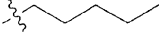
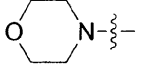
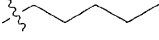
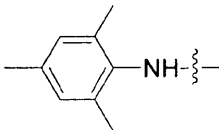

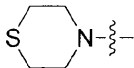
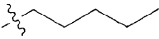
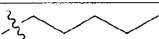
20

30

40

【 0 2 5 4 】

【 表 5 】

記入 番号.	R <sup>6-1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1-3</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT
18		H		H	H	H	512.2, 3.70
19		H		H	H	H	480.4, 2.81
20		H		H	H	H	459.4, 2.36
21		H		H	H	H	444.5, 2.78
22		H		H	H	H	520.0, 4.22
23		H		H	H	H	610.2, 4.30
24		H		H	H	H	506.4, 2.69
25		H		H	H	H	589.3, 3.46
26		H		H	H	H	530.0, 3.91
27		H		H	H	H	3.48, 2.55
28		H		H	H	H	494.1, 3.48
29		H		H	H	H	462.3, 2.31
30	OH	H		H	H	H	377.1,

10

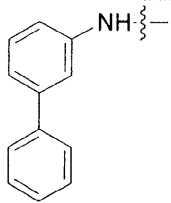

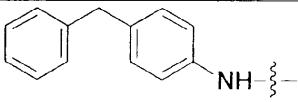

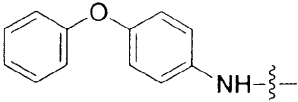

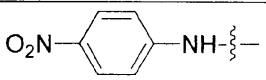

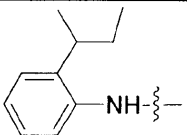

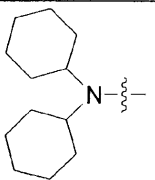

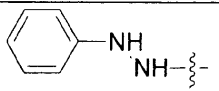

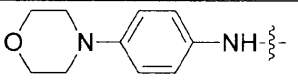
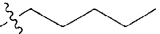
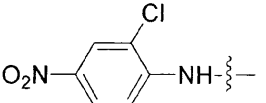
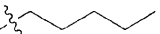
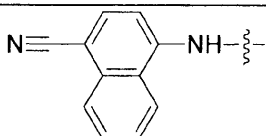
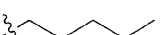
20

30

40

【 0 2 5 5 】

【 表 6 】

記入 番号.	R <sup>6-1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1-3</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT
							2.55
31		H		H	H	H	528.2, 3.95
32		H		H	H	H	542.2, 3.87
33		H		H	H	H	544.2, 4.00
34		H		H	H	H	497.2, 3.62
35		H		H	H	H	508.3, 3.81
36		H		H	H	H	540.3, 3.54
37		H		H	H	H	467.2, 3.06
38		H		H	H	H	537.2, 3.01
39		H		H	H	H	531.1, 4.11
40		H		H	H	H	527.2, 3.94

10

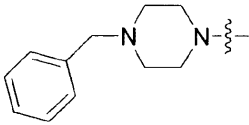
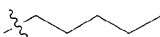
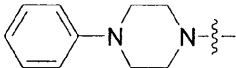
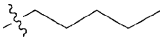
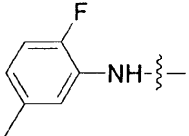
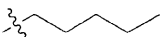
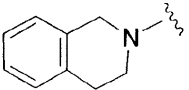
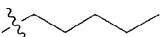
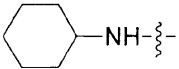
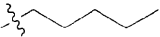
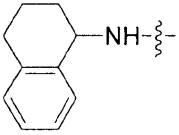
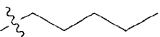
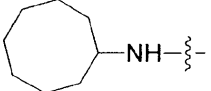
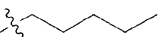
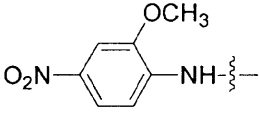
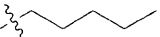
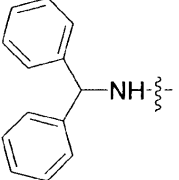
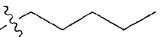
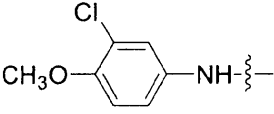
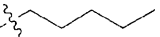
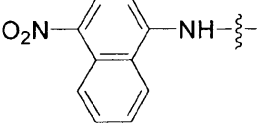
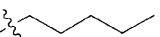
20

30

40

【 0 2 5 6 】

【 表 7 】

記入 番号.	$R^{6-1}$	$R^5$	$R^4$	$R^3$	$R^2$	$R^{1-3}$	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT
41		H		H	H	H	535. 3, 2. 46
42		H		H	H	H	521. 3, 3. 17
43		H		H	H	H	484. 2, 3. 83
44		H		H	H	H	492. 2, 3. 14
45		H		H	H	H	458. 3, 3. 29
46		H		H	H	H	506. 1, 3. 52
47		H		H	H	H	486. 3, 3. 53
48		H		H	H	H	527. 2, 4. 03
49		H		H	H	H	542. 2, 3. 70
50		H		H	H	H	516. 2, 3. 67
51		H		H	H	H	547. 2, 4. 06

10

20

30

40

【 0 2 5 7 】

【 表 8 】

記入 番号.	R <sup>6-1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1-3</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT
52		H		H	H	H	472. 3, 3. 39
53		H		H	H	H	534. 3, 3. 38
54		H		H	H	H	472. 3, 3. 43
55		H		H	H	H	430. 3, 2. 61
56		H		H	H	H	430. 2, 3. 06
57		H		H	H	H	416. 2, 2. 66
58		H		H	H	H	480. 2, 3. 75
59		H		H	H	H	492. 2, 3. 07
60		H		H	H	H	492. 1, 3. 41
61		H		H	H	H	418. 2, 2. 82
62		H		H	H	H	446. 2, 3. 15
63		H		H	H	H	434. 2, 2. 70
64		H		H	H	H	432. 2, 3. 02
65		H		H	H	H	432. 2, 2. 64

10


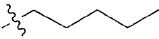
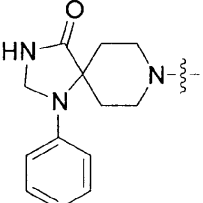
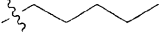
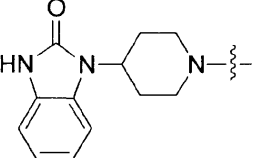
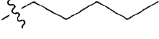
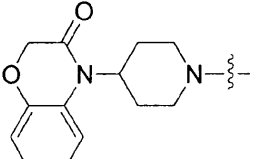
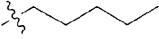
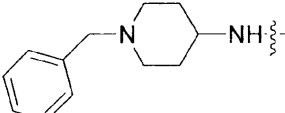
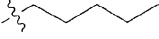
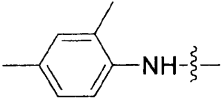
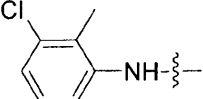
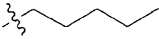
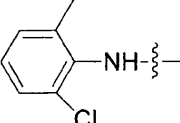
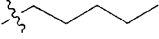
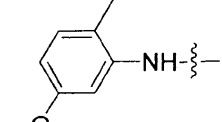
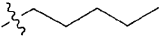
20

30

40

【 0 2 5 8 】

【 表 9 】

記入 番号.	R <sup>6-1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1-3</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT
66		H		H	H	H	432. 2, 3. 01
67		H		H	H	H	590. 3, 2. 78
68		H		H	H	H	576. 3, 2. 67
69		H		H	H	H	591. 3, 2. 89
70		H		H	H	H	549. 3, 2. 47
71		CH <sub>3</sub>	H	H	H	tert-ブ チル	480. 6, 3. 93
72	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	tert-ブ チル	405. 0, 2. 83
73		CH <sub>3</sub>		H	H	H	514. 6, 3. 95
74		CH <sub>3</sub>		H	H	H	514. 7, 3. 54
75		CH <sub>3</sub>		H	H	H	510. 6, 3. 72

10

20

30

40

【 0 2 5 9 】

【 表 1 0 】

記入 番号.	R <sup>6-1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1-3</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT
76		CH <sub>3</sub>		H	H	H	498.2, 3.91
77		CH <sub>3</sub>		H	H	H	508.2, 3.87
78		CH <sub>3</sub>		H	H	H	510.6, 3.39
79		CH <sub>3</sub>		H	H	H	510.5, 3.50
80		CH <sub>3</sub>		H	H	H	558.8, 4.04
81		CH <sub>3</sub>		H	H	H	534.6, 4.01
82		CH <sub>3</sub>		H	H	H	514.7, 4.06
83		CH <sub>3</sub>		H	H	H	494.2, 3.94
84		CH <sub>3</sub>		H	H	H	502.4, 3.89
85		CH <sub>3</sub>		H	H	H	494.4, 3.83
86		CH <sub>3</sub>		H	H	H	494.4, 3.89

10

20

30

40

【 0 2 6 0 】

【 表 1 1 】

記入 番号.	R <sup>6-1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1-3</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT
87		CH <sub>3</sub>		H	H	H	466. 3, 3. 66
88		CH <sub>3</sub>		H	H	H	494. 4, 3. 76
89		CH <sub>3</sub>		H	H	H	498. 3, 4. 03
90		CH <sub>3</sub>		H	H	H	494. 4, 3. 54
91		CH <sub>3</sub>		H	H	H	480. 3, 3. 75
92		CH <sub>3</sub>		H	H	H	534. 2, 4. 35
93		CH <sub>3</sub>		H	H	H	500. 2, 4. 01
94		CH <sub>3</sub>		H	H	H	476. 3, 2. 70
95		CH <sub>3</sub>		H	H	H	472. 3, 3. 28
96		CH <sub>3</sub>		H	H	H	516. 3, 3. 40
97		CH <sub>3</sub>		H	H	H	480. 5, 3. 37
98		CH <sub>3</sub>		H	H	H	494. 3, 2. 85

10

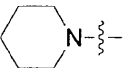
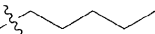
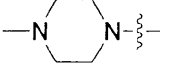
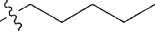
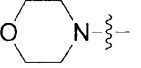
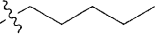
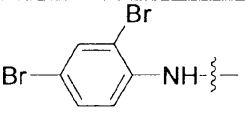

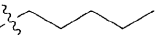
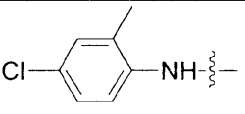

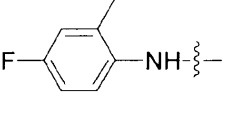

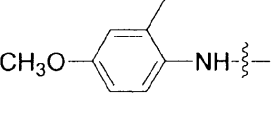
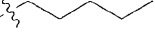
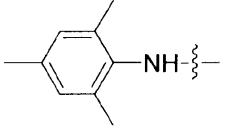
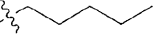
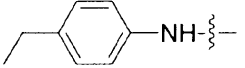
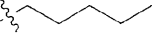
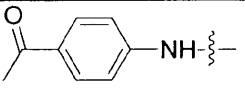
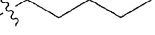
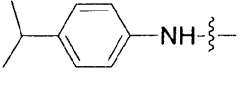
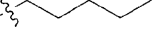
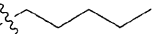
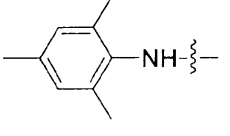
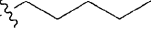
20

30

40

【 0 2 6 1 】

【 表 1 2 】

記入 番号.	R <sup>6-1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1-3</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT
99		CH <sub>3</sub>		H	H	H	458. 4, 2. 69
100		CH <sub>3</sub>		H	H	H	473. 5, 2. 35
101		CH <sub>3</sub>		H	H	H	460. 4, 2. 60
102		CH <sub>3</sub>		H	H	H	622. 0, 4. 56
103	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		H	H	t-ブ チル	475. 3, 3. 36
104		CH <sub>3</sub>		H	H	H	514. 2, 3. 97
105		CH <sub>3</sub>		H	H	H	498. 2, 3. 67
106		CH <sub>3</sub>		H	H	H	510. 2, 3. 50
107		CH <sub>3</sub>		H	H	H	508. 2, 3. 60
108		CH <sub>3</sub>		H	H	H	494. 2, 3. 84
109		CH <sub>3</sub>		H	H	H	508. 1, 3. 54
110		CH <sub>3</sub>		H	H	H	508. 2, 3. 96
111	OH	CH <sub>3</sub>		H	H	t-ブ チル	447. 2, 2. 93
112		CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	H	H	522. 3, 3. 64

10

20

30

40

【 0 2 6 2 】

【 表 1 3 】

記入 番号.	R <sup>6-1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1-3</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT
113		CH <sub>3</sub>		H	CH <sub>3</sub>	H	522. 3, 3. 70
114		CH <sub>3</sub>		H	H	H	496. 2, 3. 50
115		CH <sub>3</sub>		H	H	H	496. 1, 3. 01
116		CH <sub>3</sub>		H	H	H	522. 1, 3. 53
117		CH <sub>3</sub>		H	H	H	496. 2, 3. 14
118		CH <sub>3</sub>		H	H	H	498. 2, 2. 96
119		CH <sub>3</sub>		H	H	H	486. 2, 3. 40
120		CH <sub>3</sub>		H	H	H	502. 1, 3. 56
121		CH <sub>3</sub>		H	H	H	498. 3, 3. 01
122		CH <sub>3</sub>		H	H	H	498. 1, 2. 99
123		CH <sub>3</sub>		H	H	H	482. 1, 3. 38

10

20

30

40

【 0 2 6 3 】

【 表 1 4 】

記入 番号.	R <sup>6-1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1-3</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT
124		CH <sub>3</sub>		H	H	H	482. 2, 3. 30
125		CH <sub>3</sub>		H	H	H	482. 2, 3. 23
126		CH <sub>3</sub>		H	H	H	482. 2, 3. 34
127		CH <sub>3</sub>		H	H	H	468. 1, 3. 18
128		CH <sub>3</sub>		H	H	H	454. 1, 3. 08
129		CH <sub>3</sub>		H	H	H	486. 1, 3. 46
130		CH <sub>3</sub>		H	H	H	482. 2, 2. 50
131		CH <sub>3</sub>		H	H	H	490. 1, 3. 32
132		CH <sub>3</sub>		H	H	H	522. 1, 3. 86
133		CH <sub>3</sub>		H	H	H	504. 2, 2. 98
134		CH <sub>3</sub>		H	H	H	464. 2, 2. 32
135		CH <sub>3</sub>		H	H	H	494. 3, 2. 35

10

20

30

40

【 0 2 6 4 】

【 表 1 5 】

記入 番号.	R <sup>6-1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1-3</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT
136		CH <sub>3</sub>		H	H	H	460. 3, 2. 85
137		CH <sub>3</sub>		H	H	H	461. 2, 1. 82
138		CH <sub>3</sub>		H	H	H	448. 2, 2. 10
139		CH <sub>3</sub>		H	H	H	482. 2, 3. 04
140		CH <sub>3</sub>		H	H	H	522. 1, 3. 86
141		CH <sub>3</sub>		H	H	H	482. 1, 3. 39
142		CH <sub>3</sub>		H	H	H	446. 2, 2. 23
143		CH <sub>3</sub>		H	H	H	502. 6, 3. 47
144		CH <sub>3</sub>		H	H	H	486. 5, 3. 18
145		CH <sub>3</sub>		H	H	H	496. 6, 3. 17
146	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		H	H	t-ブ チル	419. 6, 3. 04
147	OH	CH <sub>3</sub>		H	H	t-ブ チル	449. 2, 2. 64
148		CH <sub>3</sub>		H	H	H	510. 2, 3. 24

10

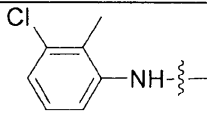
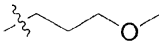
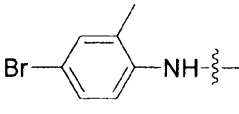
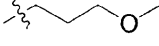
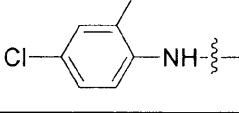

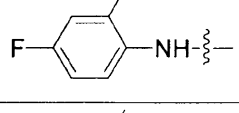

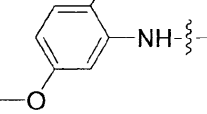

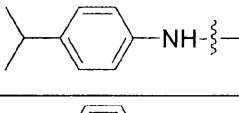
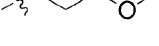
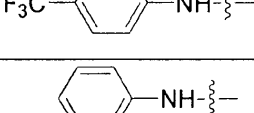
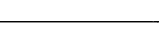
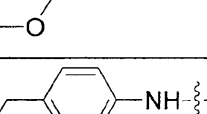
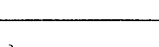
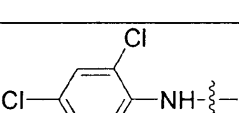
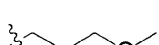
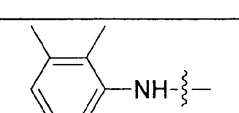
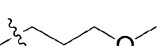
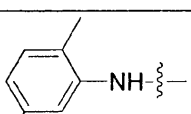
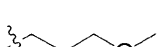
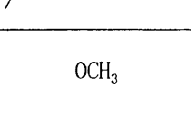
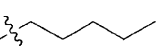

20

30

40

【 0 2 6 5 】

【 表 1 6 】

記入 番号.	R <sup>6-1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1-3</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT
149		CH <sub>3</sub>		H	H	H	516.3, 3.50
150		CH <sub>3</sub>		H	H	H	562.1, 3.63
151		CH <sub>3</sub>		H	H	H	516.2, 3.56
152		CH <sub>3</sub>		H	H	H	500.2, 3.27
153		CH <sub>3</sub>		H	H	H	512.2, 3.32
154		CH <sub>3</sub>		H	H	H	510.2, 3.57
155		CH <sub>3</sub>		H	H	H	536.2, 3.62
156		CH <sub>3</sub>		H	H	H	498.2, 3.19
157		CH <sub>3</sub>		H	H	H	496.3, 3.40
158		CH <sub>3</sub>		H	H	H	536.2, 3.92
159		CH <sub>3</sub>		H	H	H	496.2, 3.26
160		CH <sub>3</sub>		H	H	H	496.2, 3.37
161	OCH <sub>3</sub>	H		H	H	t-ブ チル	447.1, 3.64

10

20

30

40

記入 番号.	R <sup>6-1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1-3</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT
162		H		H	H	t-ブ チル	536. 6, 4. 45
163		CH <sub>3</sub>		H	H	H	496. 5, 3. 39
164		CH <sub>3</sub>		H	H	H	496. 5, 3. 44
165		CH <sub>3</sub>		H	H	H	496. 5, 3. 33
166		CH <sub>3</sub>		H	H	H	510. 5, 3. 27
167		CH <sub>3</sub>		H	H	H	496. 6, 3. 46
168		CH <sub>3</sub>		H	H	H	536. 6, 3. 97
169	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		H	H	t-ブ チル	477. 6, 3. 05
170		CH <sub>3</sub>		H	H	H	544. 5, 3. 66
171		CH <sub>3</sub>		H	H	H	544. 5, 3. 70
172		CH <sub>3</sub>		H	H	H	544. 5, 3. 60

10

20

30

40

【 0 2 6 7 】

【 表 1 8 】

記入 番号.	R <sup>6-1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1-3</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT
173		CH <sub>3</sub>		H	H	H	558.5, 3.54
174		CH <sub>3</sub>		H	H	H	544.5, 3.72
175		CH <sub>3</sub>		H	H	H	584.6, 4.17
176		CH <sub>3</sub>		H	H	H	528.2, 4.06
177		CH <sub>3</sub>		H	H	H	512.1, 3.78
178		CH <sub>3</sub>		H	H	H	524.3, 3.60
179		CH <sub>3</sub>		H	H	H	548.1, 4.08
180		CH <sub>3</sub>		H	H	H	510.3, 3.69
181		CH <sub>3</sub>		H	H	H	528.2, 4.00
182		CH <sub>3</sub>		H	H	H	522.2, 3.63
183		CH <sub>3</sub>		H	H	H	522.5, 4.01
184		CH <sub>3</sub>		H	H	H	522.4, 3.94

10

20

30

40

【 0 2 6 8 】

【 表 1 9 】

記入 番号.	R <sup>6-1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1-3</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT
185		CH <sub>3</sub>		H	H	H	528. 2, 4. 13
186		CH <sub>3</sub>		H	H	H	524. 4, 3. 48
187		CH <sub>3</sub>		H	H	t-ブ チル	584. 2, 4. 91
188	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		H	H	t-ブ チル	489. 3, 3. 47
189		CH <sub>3</sub>		H	H	H	572. 1, 4. 13
190		CH <sub>3</sub>		H	H	H	528. 2, 4. 07
191		CH <sub>3</sub>		H	H	H	512. 2, 3. 80
192		CH <sub>3</sub>		H	H	H	524. 2, 3. 69
193		CH <sub>3</sub>		H	H	H	548. 1, 4. 12
194		CH <sub>3</sub>		H	H	H	524. 2, 3. 90
195		CH <sub>3</sub>		H	H	H	510. 2, 3. 70
196		CH <sub>3</sub>		H	H	H	522. 2, 3. 63

10

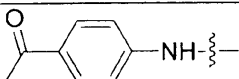
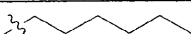
20

30

40

【 0 2 6 9 】

【 表 2 0 】

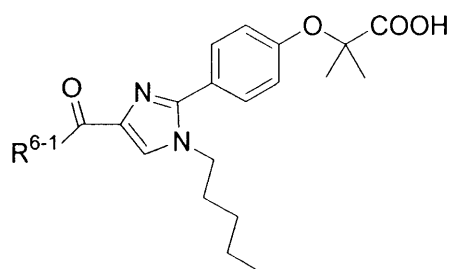
記入 番号.	R <sup>6-1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1-3</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT
197		CH <sub>3</sub>		H	H	H	522.2, 3.63

【 0 2 7 0 】

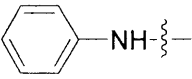
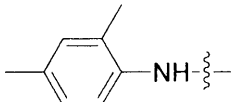
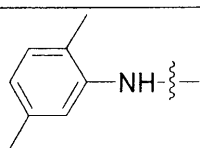
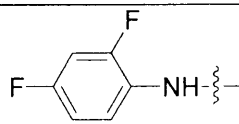
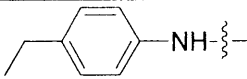
【 表 2 1 】

10

表 2



20

記入 番号.	R <sup>6-1</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT (分)
198		436.2, 2.87
199		464.3, 3.05
200		464.3, 3.08
201		472.2, 3.13
202		464.3, 3.13

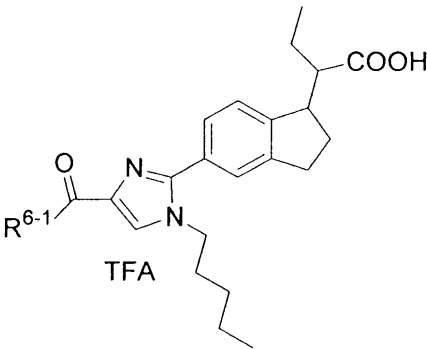
30

40

【 0 2 7 1 】

【 表 2 2 】

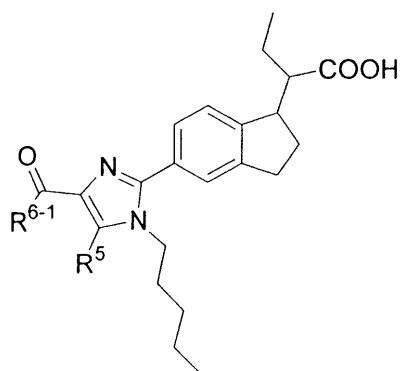
表 3



記入番号.	R <sup>6-1</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT (分)
203		488.4, 3.41
204		488.4, 3.38
205		488.4, 3.74

【 0 2 7 2 】  
【 表 2 3 】

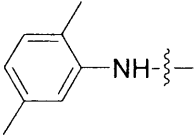
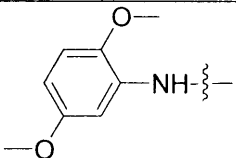
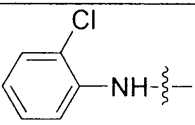
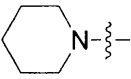
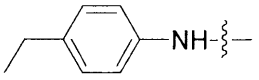
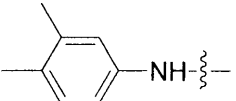
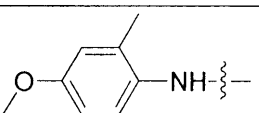
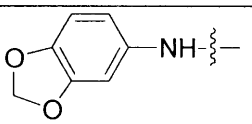
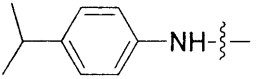
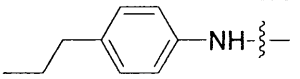
表 4



記入番号.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT (分)
206		H	466.4, 2.95
207		H	516.0, 3.68
208		H	492.2, 3.67
209		H	474.3, 3.38
210		H	488.2, 3.53
211		H	460.2, 3.27
212		H	502.7, 3.33

【 0 2 7 3 】

【 表 2 4 】

記入番号.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT (分)
213		H	504.7, 3.71
214		H	520.6, 3.64
215		H	494.3, 3.83
216		H	452.9, 2.67
217		CH <sub>3</sub>	502.8, 3.69
218		CH <sub>3</sub>	502.8, 3.64
219		CH <sub>3</sub>	518.8, 3.35
220		CH <sub>3</sub>	518.8, 3.38
221		CH <sub>3</sub>	516.8, 3.80
222		CH <sub>3</sub>	516.8, 3.84

10

20

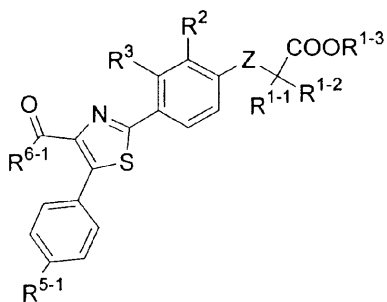
30

【 0 2 7 4 】

【 表 2 5 】

40

表 5



記入 番 号.	R <sup>6-1</sup>	R <sup>5-1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1-1</sup>	R <sup>1-2</sup>	R <sup>1-3</sup>	Z	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT (分)
223		H	H	H	Me	Me	H	S	503.1, 4.32
224		H	H	H	Me	Me	H	S	560.2, 3.64
225		H	H	H	Me	Me	H	S	475.1, 4.03
226		H	H	H	Me	Me	H	S	469.1, 3.13
227		H	H	H	Me	Me	H	S	503.1, 4.28
228		H	H	H	Me	Me	H	S	489.1, 3.86
229		H	H	H	Me	Me	H	S	482.1, 2.35
230		H	H	H	Me	Me	H	S	517.2, 4.27
231		H	H	H	Me	Me	H	S	509.0, 4.12
232		H	H	H	H	H	H	S	477.0, 3.59
233		H	H	H	H	H	H	S	475.0, 3.93

10

20

30

40

【 0 2 7 5 】

【 表 2 6 】



記入番号	R <sup>6-1</sup>	R <sup>5-1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1-1</sup>	R <sup>1-2</sup>	R <sup>1-3</sup>	Z	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT (分)
249		Cl	H	H	Me	Me	H	0	526.9, 4.30
250		Cl	H	H	Me	Me	H	0	521.0, 4.29
251		Cl	H	H	Me	Me	H	0	562.8, 4.53
252		H	H	H	Me	Me	H	0	487.2, 4.00
253		H	H	H	Me	Me	H	0	572.1, 4.07
254		H	H	H	Me	Me	H	0	477.1, 3.77
255		H	H	H	Me	Me	H	0	489.1, 3.66
256		H	H	H	Me	Me	H	0	541.2, 4.49
257		H	H	H	Me	Me	H	0	544.2, 3.36
258		OMe	H	H	Me	Me	H	S	533.0, 4.23
259		OMe	H	H	Me	Me	H	S	523.0, 4.00
260		OMe	H	H	Me	Me	H	S	572.9, 4.28
261		OMe	H	H	Me	Me	H	S	535.0, 3.91
262		OMe	H	H	Me	Me	H	S	587.1, 4.68
263		OMe	H	H	Me	Me	H	S	590.1, 3.61

10

20

30

40

【 0 2 7 7 】

【 表 2 8 】

記入 番号.	$R^{6-1}$	$R^{5-1}$	$R^3$	$R^2$	$R^{1-1}$	$R^{1-2}$	$R^{1-3}$	Z	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT (分)
264		OMe	H	H	Me	Me	H	S	538.9, 4.20
265		OMe	H	H	Me	Me	H	S	533.0, 4.22
266		OMe	H	H	Me	Me	H	S	572.9, 4.44
267		H	Me	H	Me	Me	H	S	517.2, 4.23
268		H	Me	H	Me	Me	H	S	574.3, 3.60
269		H	Me	H	Me	Me	H	S	557.1, 4.28
270		H	Me	H	Me	Me	H	S	519.1, 3.89
271		H	Me	H	Me	Me	H	S	507.1, 4.00
272		H	Me	H	Me	Me	H	S	571.1, 4.71
273		Me	H	H	Me	Me	H	S	517.0, 4.36
274		Me	H	H	Me	Me	H	S	574.3, 3.62
275		Me	H	H	Me	Me	H	S	556.9, 4.42
276		Me	H	H	Me	Me	H	S	519.0, 4.05
277		Me	H	H	Me	Me	H	S	507.0, 4.15
278		Me	H	H	Me	Me	H	S	571.0, 4.82

10

20

30

40

【 0 2 7 8 】

【 表 2 9 】



記入 番号.	$R^{6-1}$	$R^{5-1}$	$R^3$	$R^2$	$R^{1-1}$	$R^{1-2}$	$R^{1-3}$	Z	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT (分)
294	MeO	H	H	H	Me	H	H	S	400.0, 3.31
295	MeO	H	H	H	Me	H	Me	S	413.0, 3.00
296	MeO	H	H	H	H	H	H	S	413.1, 2.94
297	MeO	H	H	H	H	H	t-ブ チル	S	442.1, 3.95
298	MeO	H	H	H	Me	H	t-ブ チル	S	456.1, 4.15
299	HO	H	H	H	Me	H	H	S	
300	HO	H	H	H	H	H	H	S	372.0, 2.81

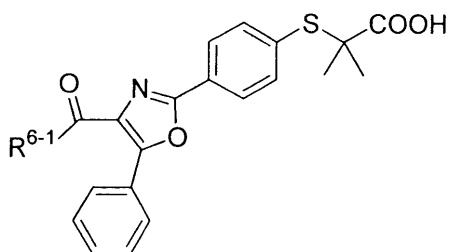
10

20

【 0 2 8 0 】

【 表 3 1 】

表 6



30

記入 番号.	$R^{6-1}$	LC-MS m/z, RT (分)
301		507.0, 4.33
302		491.0, 4.27

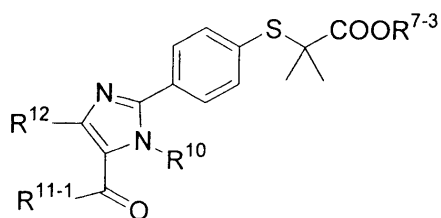
40

【 0 2 8 1 】

【 表 3 2 】

50

表 7



記入 番号.	R <sup>11-1</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>7-3</sup>	LC-MS m/z, RT (分)
303		H		H	462.3, 2.64
304		H		H	459.2, 2.16
305		H		H	480.4, 2.96
306		H		H	480.4, 3.04
307		H		H	480.3, 3.19
308		H		H	480.3, 3.04
309		H		H	452.2, 2.97
310		H		H	512.4, 2.94
311		H		H	506.3, 2.82

10

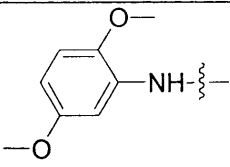
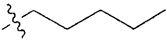
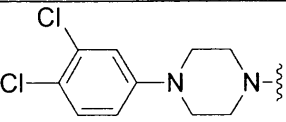
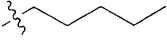
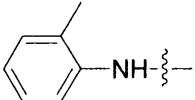
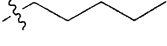
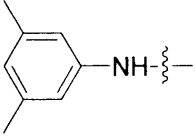
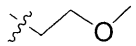
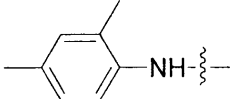
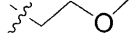
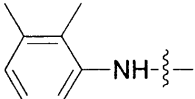
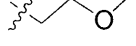
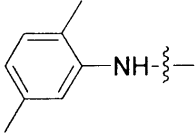
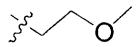
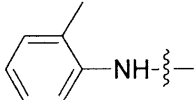
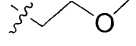
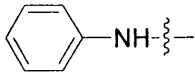
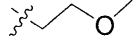
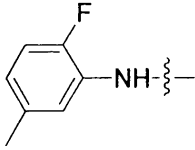
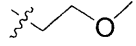
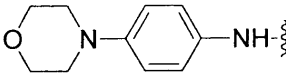
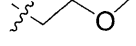
20

30

40

【 0 2 8 2 】

【 表 3 3 】

記入 番号.	R <sup>11-1</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>7-3</sup>	LC-MS m/z, RT (分)
312		H		H	512.2, 3.04
313		H		H	589.4, 3.23
314		H		H	466.3, 2.94
315		CH <sub>3</sub>		H	482.2, 2.67
316		CH <sub>3</sub>		H	482.2, 2.57
317		CH <sub>3</sub>		H	482.2, 2.53
318		CH <sub>3</sub>		H	482.2, 2.57
319		CH <sub>3</sub>		H	468.2, 2.44
320		CH <sub>3</sub>		H	454.2, 2.44
321		CH <sub>3</sub>		H	486.2, 2.56
322		CH <sub>3</sub>		H	539.3, 2.29

10

20

30

40

【 0 2 8 3 】

【 表 3 4 】

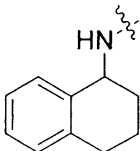
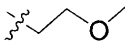
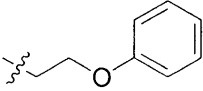
記入 番号.	R <sup>11-1</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>7-3</sup>	LC-MS m/z, RT (分)
323		CH <sub>3</sub>		H	490.2, 2.49
324		CH <sub>3</sub>		H	488.1, 2.52
325		CH <sub>3</sub>		H	522.1, 2.59
326		CH <sub>3</sub>		H	482.2, 2.50
327		CH <sub>3</sub>		H	504.3, 2.50
328		CH <sub>3</sub>		H	446.3, 2.27
329		CH <sub>3</sub>		H	461.3, 1.78
330		CH <sub>3</sub>		H	448.3, 2.09
331		CH <sub>3</sub>		H	464.2, 2.26
332		CH <sub>3</sub>		H	460.3, 2.43
333	OH	CH <sub>3</sub>		H	393.2, 2.26
334		CH <sub>3</sub>		H	544.3, 2.80
335		CH <sub>3</sub>		H	530.3, 2.71

10

20

30

40

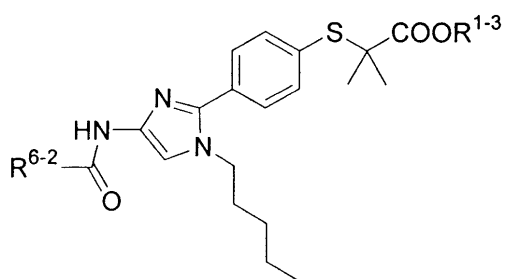
記入 番号.	R <sup>11-1</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>7-3</sup>	LC-MS m/z, RT (分)
336		CH <sub>3</sub>		H	508.3, 2.63
337	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		t-ブ チル	494.6, 3.74

10

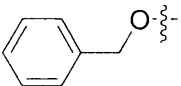
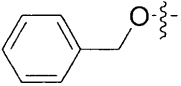
【 0 2 8 5 】

【 表 3 6 】

表 8



20

記入 番号.	R <sup>6-2</sup>	R <sup>1-3</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT (分)
338		H	538.3, 3.61
339		t-ブチル	482.3, 3.63

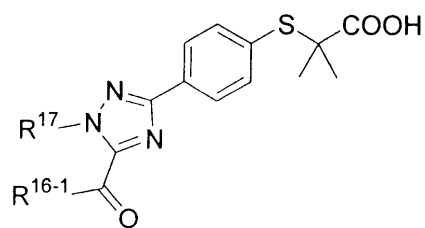
30

40

【 0 2 8 6 】

【 表 3 7 】

表 9



記入 番 号.	R <sup>16-1</sup>	R <sup>17</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT (分)
340			481.3, 4.24
341			455.1, 3.56

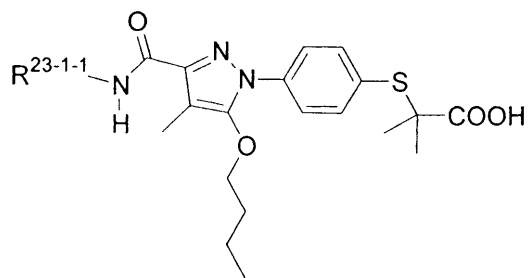
10

20

【 0 2 8 7 】

【 表 3 8 】

表 10



記入 番号.	R <sup>23-1-1</sup>	LCMS (M+H) <sup>+</sup> , RT (分)
342		504.2, 2.89
343		496.2, 2.89
344		566.2, 3.16
345		528.2, 2.80
346		510.2, 3.84
347		496.2, 3.97
348		496.2, 3.75

10

20

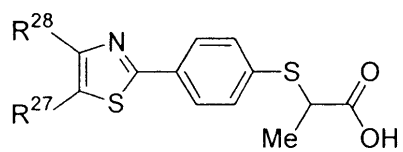
30

40

【 0 2 8 8 】

【 表 3 9 】

表 11



10

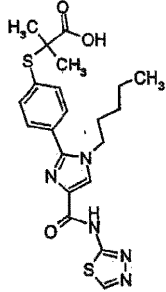
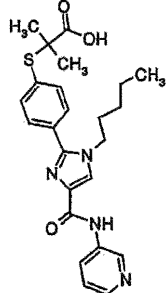
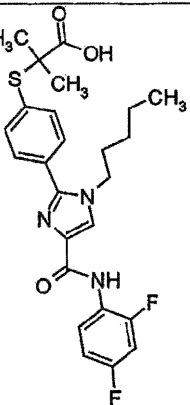
記入 番号.	R <sup>28</sup>	R <sup>27</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT (分)
349	H		342.1, 3.40

【 0 2 8 9 】

【 表 4 0 】

20

表12  
命名法

記入 番号	構造	IUPAC名
1		2-メチル-2-[(4-[1-ペンチル-4-[(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)カルボニル]-1H-イミダゾール-2-イル}フェニル)スルファニル]プロパン酸
2		2-メチル-2-[(4-[1-ペンチル-4-[(3-ピリジニルアミノ)カルボニル]-1H-イミダゾール-2-イル}フェニル)スルファニル]プロパン酸
3		2-[[4-(4-[[2,4-ジフルオロフェニル]アミノ]カルボニル)-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル}フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸

10

20

30

【 0 2 9 0 】

【 表 4 1 】

記入 番号	構造	IUPAC名
4		2-[[4-(4-[[2,4-ジメチルフェニル]アミノ]カルボニル)-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
5		2-[[4-(4-[[2,4-ジフルオロベンジル]アミノ]カルボニル)-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
6		2-[[4-(4-[(ベンジルアミノ)カルボニル]-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
7		2-[[4-(4-[[2,5-ジメチルフェニル]アミノ]カルボニル)-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸

10

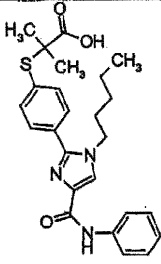
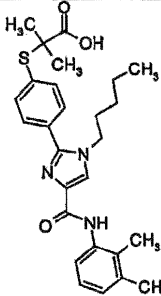
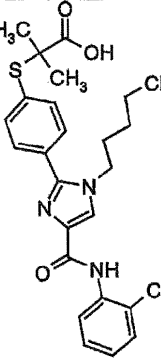
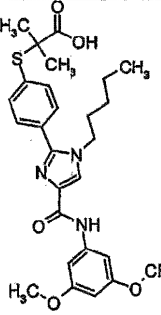
20

30

40

【 0 2 9 1 】

【 表 4 2 】

記入 番号	構造	IUPAC名
8		2-([4-(4-(アミノカルボニル)-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル)-2-メチルプロパン酸
9		2-[[4-(4-[(2,3-ジメチルフェニル)アミノ]カルボニル)-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
10		2-[[4-(4-[(2-クロロフェニル)アミノ]カルボニル)-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
11		2-[[4-(4-[(3,5-ジメトキシフェニル)アミノ]カルボニル)-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸

10

20

30

40

【 0 2 9 2 】

【 表 4 3 】

記入 番号	構造	IUPAC名
12		2-[[4-(4-[[[(2,6-ジイソプロピルフェニル)アミノ]カルボニル]-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルフロハン酸
13		2-[[4-(4-[[[(2,6-ジメチルフェニル)アミノ]カルボニル]-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルフロハン酸
14		2-メチル-2-[[4-(4-[[[(2-メチルフェニル)アミノ]カルボニル]-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルフロハン酸

10

20

30

【 0 2 9 3 】

【 表 4 4 】

記入 番号	構造	IUPAC名
15		2-[[4-[[4-[(1H-ベンズイミダゾール-2-イルアミノ)カルボニル]-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
16		2-[[4-[[4-[(1-ベンチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)アミノ]カルボニル]-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
17		2-[[4-[[4-[(2,5-ジtert-ブチルフェニル)アミノ]カルボニル]-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸

10

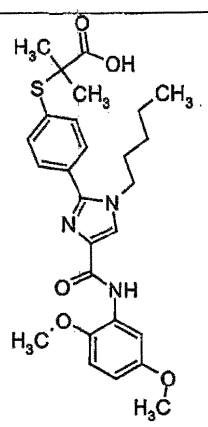
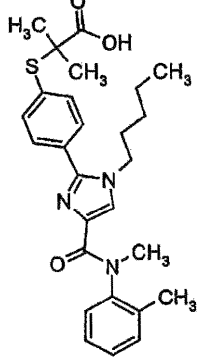
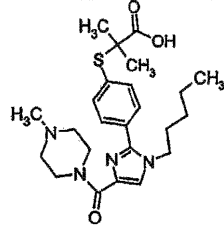
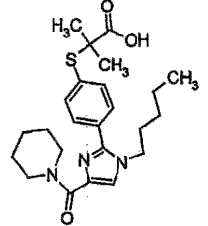
20

30

【 0 2 9 4 】

【 表 4 5 】

40

記入 番号	構造	IUPAC名
18		2-[[4-(4-[[2,5-ジメチルフェニル]アミノ]カルボニル)-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル}-2-メチルプロパン酸
19		2-メチル-2-[[4-(4-[[メチル(2-メチルフェニル)アミノ]カルボニル)-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル}プロパン酸
20		2-メチル-2-[(4-{(4-[[4-メチル-1-ヒペラジニル]カルボニル)-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル}プロパン酸
21		2-メチル-2-[(4-{[1-ペンチル-4-(1-ヒペラジニル)カルボニル]-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)プロパン酸

10

20

30

40

【 0 2 9 5 】

【 表 4 6 】

記入 番号	構造	IUPAC名
22		2-[[4-(4-[(2,4-ジクロロフェニル)アミノ]カルボニル)-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル}-2-メチルプロパン酸
23		2-[[4-(4-[(2,4-ジブロモフェニル)アミノ]カルボニル)-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル}-2-メチルプロパン酸
24		2-メチル-2-[[4-(4-[[1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)アミノ]カルボニル]-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル}プロパン酸

10

20

30

【 0 2 9 6 】

【 表 4 7 】

記入 番号	構造	IUPAC名
25		2-[[4-(4-[[3,4-ジクロロフェニル]-1-ピペラジニル]カルボニル)-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
26		2-[[4-(4-[[2-ブロモフェニル]アミノ]カルボニル)-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
27		2-メチル-2-((4-[4-(4-モルホリニルカルボニル)-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル)プロパン酸

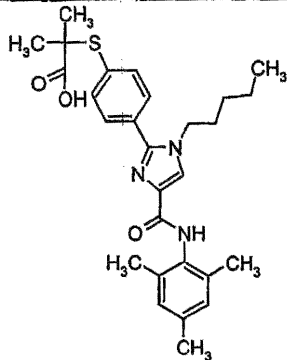
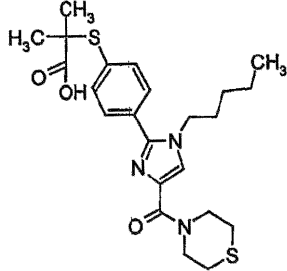
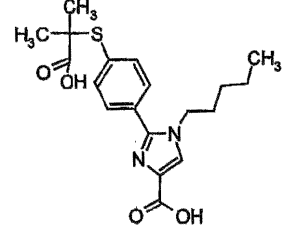
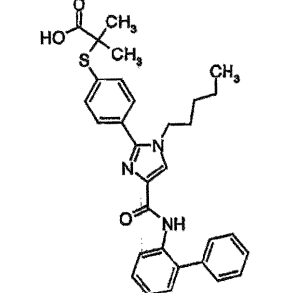
10

20

30

【 0 2 9 7 】

【 表 4 8 】

記入 番号	構造	IUPAC名
28		2-[(4-{4-[(メシチルアミノ)カルボニル]-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル}フェニル)スルファニル]-2-メチルプロパン酸
29		2-メチル-2-[(4-{1-ベンチル-4-(4-チオモルホリニルカルボニル)-1H-イミダゾール-2-イル}フェニル)スルファニル]プロパン酸
30		2-[4-{(1-カルボキシ-1-メチルエチル)スルファニル}フェニル]-1-ベンチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸
31		2-[(4-{4-[(1,1'-ビフェニル-2-イルアミノ)カルボニル]-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル}フェニル)スルファニル]-2-メチルプロパン酸

10

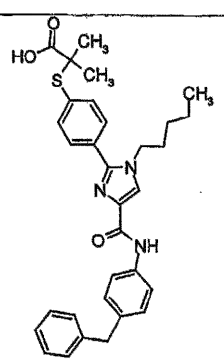
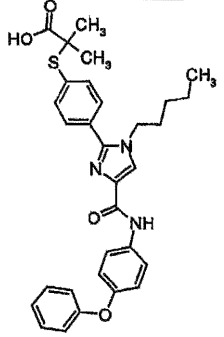
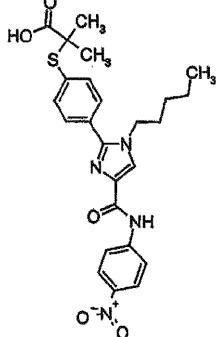
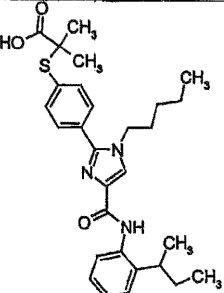
20

30

【 0 2 9 8 】

【 表 4 9 】

40

記入 番号	構造	IUPAC名
32		2-[[4-(4-[[4-(ベンジルフェニル)アミノ]カルボニル]-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
33		2-メチル-2-[[4-(1-ベンチル-4-[[4-フェノキシフェニル)アミノ]カルボニル]-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル}プロパン酸
34		2-メチル-2-[[4-(4-[[4-ニトロフェニル)アミノ]カルボニル]-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル}プロパン酸
35		2-[[4-(4-[[2-sec-ブチルフェニル)アミノ]カルボニル]-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸

10

20

30

40

【 0 2 9 9 】

【 表 5 0 】

記入 番号	構造	IUPAC名
36		2-[(4-[4-[(シシクロヘキシルアミノ)カルボニル]-1-ヘンチル-1H-イミダゾール-2-イル}フェニル)スルファニル]-2-メチルプロパン酸
37		2-メチル-2-[(4-[1-ヘンチル-4-[(2-フェニルヒドラジノ)カルボニル]-1H-イミダゾール-2-イル}フェニル)スルファニル]プロパン酸
38		2-メチル-2-[(4-[4-[(4-(4-モルホリニル)フェニル)アミノ]カルボニル]-1-ヘンチル-1H-イミダゾール-2-イル}フェニル)スルファニル]プロパン酸
39		2-[[4-(4-[(2-クロロ-4-ニトロフェニル)アミノ]カルボニル)-1-ヘンチル-1H-イミダゾール-2-イル}フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸

10

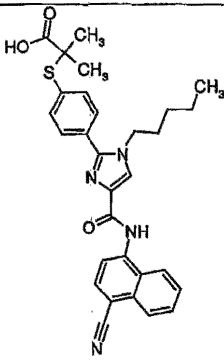
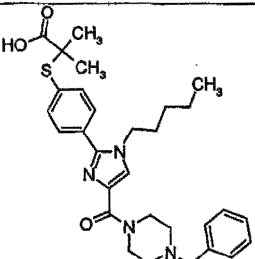
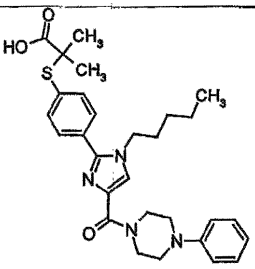
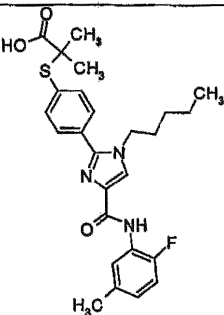
20

30

40

【 0 3 0 0 】

【 表 5 1 】

記入 番号	構造	IUPAC名
40		2-[[4-(4-[[4-シアノ-1-ナフチル)アミノ]カルボニル]-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
41		2-[(4-(4-[(4-ベンジル-1-ピペラジニル)カルボニル]-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)スルファニル]-2-メチルプロパン酸
42		2-メチル-2-[(4-(4-[1-ベンチル-4-(4-フェニル-1-ピペラジニル)カルボニル]-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)スルファニル]プロパン酸
43		2-[[4-(4-[(2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ]カルボニル)-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸

10

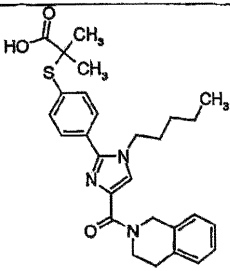
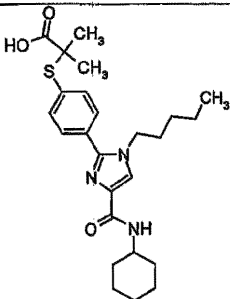
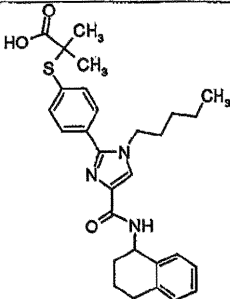
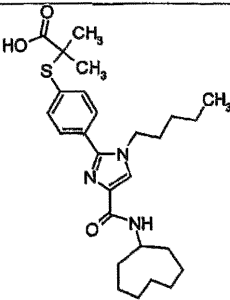
20

30

40

【 0 3 0 1 】

【 表 5 2 】

記入 番号	構造	IUPAC名
44		2-({4-[4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリニルカルボニル)-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
45		2-[(4-[4-[(シクロヘキシルアミノ)カルボニル]-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル)スルファニル]-2-メチルプロパン酸
46		2-メチル-2-[(4-[1-ペンチル-4-[(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニルアミノ)カルボニル]-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル)スルファニル]プロパン酸
47		2-[(4-[4-[(シクロオクチルアミノ)カルボニル]-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル)スルファニル]-2-メチルプロパン酸

10

20

30

40

【 0 3 0 2 】

【 表 5 3 】

記入 番号	構造	IUPAC名
48		2-[[4-(4-[[2-メトキシ-4-ニトロフェニル]アミノ]カルボニル)-1-ヘンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
49		2-[[4-(4-[[ベンズヒドリルアミノ]カルボニル]-1-ヘンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
50		2-[[4-(4-[[3-クロロ-4-メキシフェニル]アミノ]カルボニル)-1-ヘンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
51		2-メチル-2-[[4-(4-[[4-ニトロ-1-ナフチル]アミノ]カルボニル)-1-ヘンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸

10

20

30

40

【 0 3 0 3 】

【 表 5 4 】

記入 番号	構造	IUPAC名
52		2-メチル-2-[[4-(4-[(2-メチルシクロヘキシル)アミノ]カルボニル)-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル]プロパン酸
53		2-[(4-[4-[(4-ペンシル-1-ピペリジニル)カルボニル]-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
54		2-[(4-[4-[(シクロヘプチルアミノ)カルボニル]-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
55		2-メチル-2-([4-[1-ペンチル-4-(1-ピロリジニル)カルボニル]-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル]プロパン酸

10

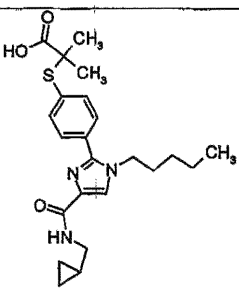
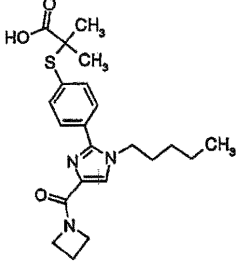
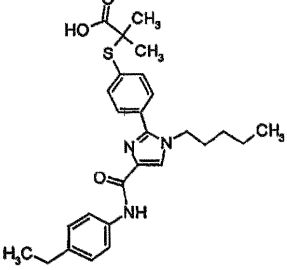
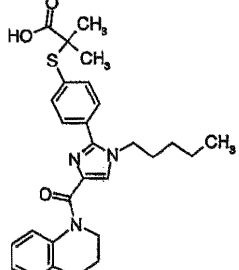
20

30

40

【 0 3 0 4 】

【 表 5 5 】

記入 番号	構造	IUPAC名
56		2-([4-(4-[(シクロプロピルメチル)アミノ] カルボニル]-1-ベンチル-1H-イミダゾール -2-イル)フェニル]スルファニル)-2- メチルプロパン酸
57		2-([4-(4-(1-アセチルジニルカルボニル)-1 -ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル ]スルファニル)-2-メチルプロパン酸
58		2-([4-(4-[(4-エチルフェニル)アミノ] カルボニル]-1-ベンチル-1H-イミダゾール -2-イル)フェニル]スルファニル)-2- メチルプロパン酸
59		2-([4-(4-(3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノ リニルカルボニル)-1-ベンチル-1H-イミダゾ ール-2-イル)フェニル]スルファニル)-2- メチルプロパン酸

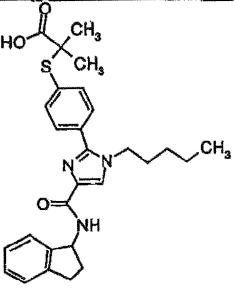
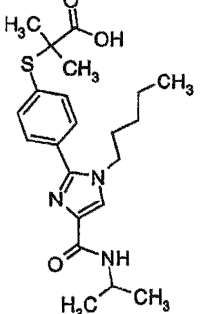
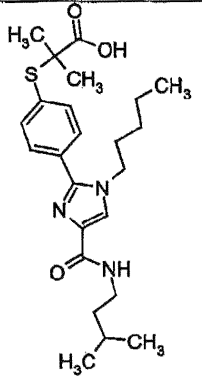
10

20

30

【 0 3 0 5 】

【 表 5 6 】

記入 番号	構造	IUPAC名
60		2-[(4-{4-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ)カルボニル]-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル}フェニル)スルファニル]-2-メチルプロパン酸
61		2-[(4-{4-[(イソプロピルアミノ)カルボニル]-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル}フェニル)スルファニル]-2-メチルプロパン酸
62		2-[(4-{4-[(イソペンチルアミノ)カルボニル]-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル}フェニル)スルファニル]-2-メチルプロパン酸

10

20

30

【 0 3 0 6 】

【 表 5 7 】

記入 番号	構造	IUPAC名
63		2-[[4-(4-[(2-メトキシエチル)アミノ]カルボニル)-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
64		2-[(4-[4-[(tert-ブチルアミノ)カルボニル]-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル)スルファニル]-2-メチルプロパン酸
65		2-[(4-[4-[(ジエチルアミノ)カルボニル]-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル)スルファニル]-2-メチルプロパン酸

10

20

30

【 0 3 0 7 】

【 表 5 8 】

記入 番号	構造	IUPAC名
66		2-[(4-[4-[(ブチルアミノ)カルボニル]-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル)スルファニル]-2-メチルプロパン酸
67		2-メチル-2-[(4-[4-[(4-オキソ-1-フェニル-1,3-ジシアサスピロ[4.5]デセ-8-イル)カルボニル]-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル)スルファニル]プロパン酸
68		2-メチル-2-[[4-(4-[[4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-1-ヒペリジニル]カルボニル]-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]プロパン酸

10

20

30

【 0 3 0 8 】

【 表 5 9 】

40

記入 番号	構造	IUPAC名
69		2-メチル-2-[[4-(4-[[4-(3-オキソ-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾキサジン-4-イル)-1-ヒペリジンニル]カルボニル]-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]プロパン酸
70		2-[[4-(4-[[[1-ペンシル-4-ヒペリジンニル)アミノ]カルボニル]-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
71		2-[[4-(4-[[[2,4-ジメチルフェニル)アミノ]カルボニル]-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸 tert-ブチル

10

20

30

【 0 3 0 9 】

【 表 6 0 】

記入 番号	構造	IUPAC名
72		2-[4-[(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)スルファニル]フェニル]-5-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル
73		2-[[4-(4-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)アミノ]カルボニル)-5-メチル-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
74		2-[[4-(4-[(2-クロロ-6-メチルフェニル)アミノ]カルボニル)-5-メチル-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
75		2-[[4-(4-[(5-メトキシ-2-メチルフェニル)アミノ]カルボニル)-5-メチル-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸

10

20

30

40

【 0 3 1 0 】

【 表 6 1 】

記入 番号	構造	IUPAC名
76		2-[[4-(4-[[[(5-フルオロ-2-メチルフェニル)アミノ]カルボニル]-5-メチル-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
77		2-メチル-2-[[4-(5-メチル-1-ペンチル-4-[[[(2,4,5-トリメチルフェニル)アミノ]カルボニル]-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]プロパン酸
78		2-[[4-(4-[[[(2-メトキシ-6-メチルフェニル)アミノ]カルボニル]-5-メチル-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
79		2-[[4-(4-[[[(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルアミノ)カルボニル]-5-メチル-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸

10

20

30

40

【 0 3 1 1 】

【 表 6 2 】

記入 番号	構造	IUPAC名
80		2-[[4-(4-{[(4-ブロモ-2-メチルフェニル)アミノ]カルボニル}-5-メチル-1-ヘンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
81		2-メチル-2-([4-([5-メチル-1-ヘンチル-4-yl]amino)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル)プロパン酸
82		2-[[4-(4-{[(5-クロロ-2-メチルフェニル)アミノ]カルボニル}-5-メチル-1-ヘンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸

10

20

30

【 0 3 1 2 】

【 表 6 3 】

記入 番号	構造	IUPAC名
83		2-[[4-(4-[[[(3,5-ジメチルフェニル)アミノ]カルボニル]-5-メチル-1-ヘンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
84		2-[[4-(4-[[[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]カルボニル]-5-メチル-1-ヘンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
85		2-[[4-(4-[[[(2,4-ジメチルフェニル)アミノ]カルボニル]-5-メチル-1-ヘンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸

10

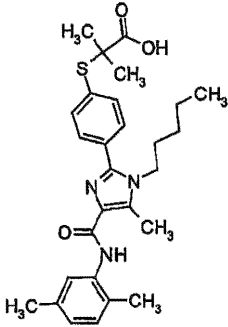
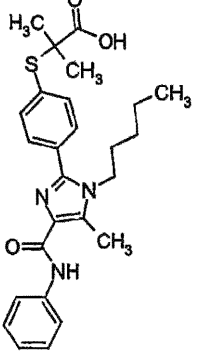
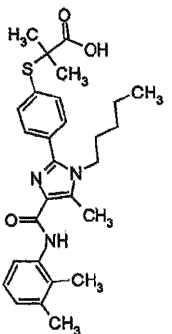
20

30

【 0 3 1 3 】

【 表 6 4 】

40

記入 番号	構造	IUPAC名
86		2-[[4-(4-[[[(2,5-ジメチルフェニル)アミノ]カルボニル]-5-メチル-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
87		2-({4-[4-(アミノカルボニル)-5-メチル-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
88		2-[[4-(4-[[[(2,3-ジメチルフェニル)アミノ]カルボニル]-5-メチル-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸

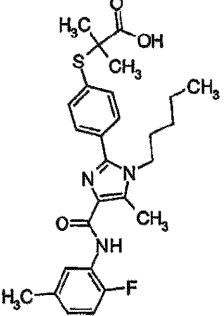
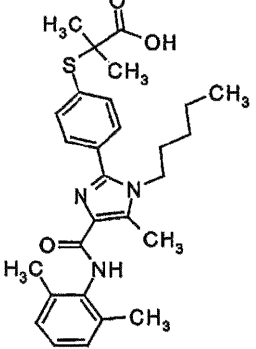
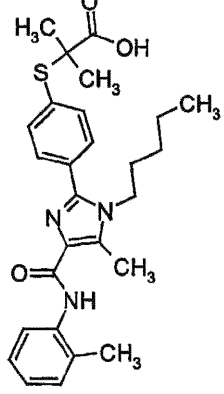
10

20

30

【 0 3 1 4 】

【 表 6 5 】

記入 番号	構造	IUPAC名
89		2-[[4-(4-[(2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ]カルボニル)-5-メチル-1-ヘンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル}-2-メチルプロパン酸
90		2-[[4-(4-[(2,6-ジメチルフェニル)アミノ]カルボニル)-5-メチル-1-ヘンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル}-2-メチルプロパン酸
91		2-[[4-(4-[(2-メチルフェニル)アミノ]カルボニル)-5-メチル-1-ヘンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル}-2-メチルプロパン酸

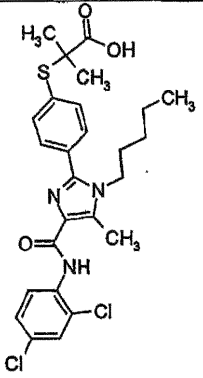
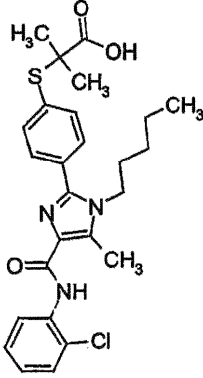
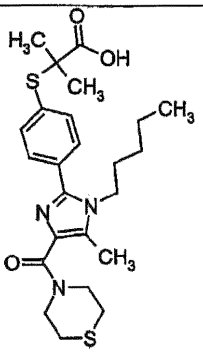
10

20

30

【 0 3 1 5 】

【 表 6 6 】

記入 番号	構造	IUPAC名
92		2-[[4-(4-[[[(2,4-ジクロロフェニル)アミノ]カルボニル]-5-メチル-1-ヘンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
93		2-[[4-(4-[[[(2-クロロフェニル)アミノ]カルボニル]-5-メチル-1-ヘンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
94		2-メチル-2-({4-[5-メチル-1-ヘンチル-4-(4-チオモルホリニルカルボニル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル)プロパン酸

10

20

30

【 0 3 1 6 】

【 表 6 7 】

記入 番号	構造	IUPAC名
95		2-[(4-{4-[(シクロヘキシルアミノ)カルボニル]-5-メチル-1-ヘンチル-1H-イミダゾール-2-イル}フェニル)スルファニル]-2-メチルプロパン酸
96		2-[(4-{4-[(2,4-ジフルオロベンジル)アミノ]カルボニル}-5-メチル-1-ヘンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
97		2-[(4-{4-[(ベンジルアミノ)カルボニル]-5-メチル-1-ヘンチル-1H-イミダゾール-2-イル}フェニル)スルファニル]-2-メチルプロパン酸
98		2-メチル-2-[(4-{4-[(5-メチル-4-[(メチル(2-メチルフェニル)アミノ]カルボニル)-1-ヘンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]プロパン酸

10

20

30

40

【 0 3 1 7 】

【 表 6 8 】

記入 番号	構造	IUPAC名
99		2-メチル-2-({4-[5-メチル-1-ペンチル-4- -(1-ヒペラジニルカルボニル)-1H-イミダゾ- ール-2-イル]フェニル}スルファニル)プロパン 酸
100		2-メチル-2-[(4-[5-メチル-4-[(4-メチル- 1-ヒペラジニル)カルボニル]-1-ペンチル- 1H-イミダゾール-2-イル]フェニル)スルファ ニル]プロパン酸
101		2-メチル-2-({4-[5-メチル-4-(4-モルホリ ニルカルボニル)-1-ペンチル-1H-イミダゾ- ール-2-イル]フェニル}スルファニル)プロパン 酸

10

20

30

【 0 3 1 8 】

【 表 6 9 】

記入 番号	構造	IUPAC名
102		2-[[4-(4-[[2,4-ジブロモフェニル]アミノ]カルボニル)-5-メチル-1-ヘンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル}-2-メチルプロパン酸
103		エチル 2-[4-[[2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル]スルファニル]フェニル]-5-メチル-1-ヘンチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル
104		2-[[4-(4-[[4-クロロ-2-メチルフェニル]アミノ]カルボニル)-5-メチル-1-ヘンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル}-2-メチルプロパン酸

10

20

30

【 0 3 1 9 】

【 表 7 0 】

記入 番号	構造	IUPAC名
105		2-[[4-(4-[[4-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)アミノ]カルボニル]-5-メチル-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
106		2-[[4-(4-[[4-(4-メキシ-2-メチルフェニル)アミノ]カルボニル]-5-メチル-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
107		2-[[4-(4-[[4-(メシチルアミノ)カルボニル]-5-メチル-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル)スルファニル]-2-メチルプロパン酸

10

20

30

【 0 3 2 0 】

【 表 7 1 】

記入 番号	構造	IUPAC名
108		2-[[4-(4-[[4-エチルフェニル]アミノ]カルボニル)-5-メチル-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル}-2-メチルプロパン酸
109		2-[[4-(4-[[4-アセチルフェニル]アミノ]カルボニル)-5-メチル-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル}-2-メチルプロパン酸
110		2-[[4-(4-[[4-イソプロピルフェニル]アミノ]カルボニル)-5-メチル-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル}-2-メチルプロパン酸

10

20

30

【 0 3 2 1 】

【 表 7 2 】

記入 番号	構造	IUPAC名
111		2-[4-[(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)スルファニル]フェニル]-5-メチル-1-ペンチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸
112		2-[(4-[4-[(メシチルアミノ)カルボニル]-5-メチル-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル]-3-メチルフェニル)スルファニル]-2-メチルプロパン酸
113		2-[(4-[4-[(メシチルアミノ)カルボニル]-5-メチル-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル]-2-メチルフェニル)スルファニル]-2-メチルプロパン酸

10

20

30

【 0 3 2 2 】

【 表 7 3 】

記入 番号	構造	IUPAC名
114		2-({4-[4-[(4-イソプロピルフェニル)アミノ]カルボニル]-1-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
115		2-({4-[4-[(4-アセチルフェニル)アミノ]カルボニル]-1-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
116		2-({4-[1-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-({4-(トリフルオロメチル)フェニル}アミノ)カルボニル]-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸

10

20

30

【 0 3 2 3 】

【 表 7 4 】



記入 番号	構造	IUPAC名
121		2-[[4-(1-(2-メトキシエチル)-4-[[4-メトキシ-2-メチルフェニル]アミノ]カルボニル]-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
122		2-([4-[4-[(1,3-ベンゾオキソール-5-イルアミノ)カルボニル]-1-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル)-2-メチルプロパン酸
123		2-[[4-(4-[[3,5-ジメチルフェニル]アミノ]カルボニル)-5-メチル-1-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸

10

20

30

40

【 0 3 2 5 】

【 表 7 6 】

記入 番号	構造	IUPAC名
124		2-[[4-(4-[(2,4-ジメチルフェニル)アミノ]カルボニル)-5-メチル-1-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
125		2-[[4-(4-[(2,3-ジメチルフェニル)アミノ]カルボニル)-5-メチル-1-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
126		2-[[4-(4-[(2,5-ジメチルフェニル)アミノ]カルボニル)-5-メチル-1-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸

10

20

30

【 0 3 2 6 】

【 表 7 7 】

記入 番号	構造	IUPAC名
127		2-[[4-(4-[[2-(2-メチルフェニル)アミノ]カルボニル]-5-メチル-1-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
128		2-([4-[4-(アミノカルボニル)-5-メチル-1-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル)-2-メチルプロパン酸
129		2-[[4-(4-[[2-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ]カルボニル]-5-メチル-1-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸

10

20

30

【 0 3 2 7 】

【 表 7 8 】

記入 番号	構造	IUPAC名
130		2-メチル-2-[[4-(5-メチル-4-[[メチル(2-メチルフェニル)アミノ]カルボニル]-1-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]プロパン酸
131		2-[[4-(4-[[2,4-ジフルオロフェニル]アミノ]カルボニル)-5-メチル-1-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
132		2-[[4-(4-[[2-クロロフェニル]アミノ]カルボニル)-5-メチル-1-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸

10

20

30

【 0 3 2 8 】

【 表 7 9 】

記入 番号	構造	IUPAC名
133		2-[(4-{4-[(2,4-ジフルオロベンジルアミノ)カルボニル]-5-メチル-1-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル}フェニル)スルファニル]-2-メチルプロパン酸
134		2-メチル-2-([4-[5-メチル-1-(2-メトキシエチル)-4-(4-チオモルホリニルカルボニル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル)プロパン酸
135		2-([4-[4-[(1H-ベンズイミダゾール-2-イルアミノ)カルボニル]-1-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル)-2-メチルプロパン酸

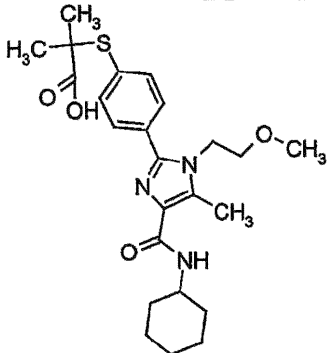
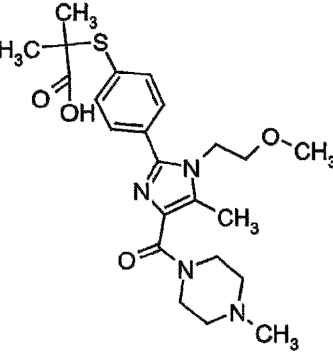
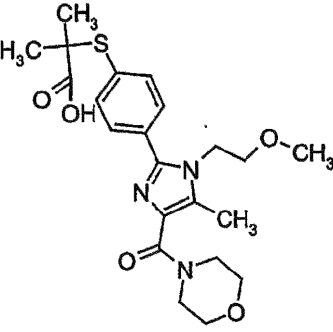
10

20

30

【 0 3 2 9 】

【 表 8 0 】

記入 番号	構造	IUPAC名
136		2-({4-[1-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-(1-ヒペリジニルカルボニル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
137		2-メチル-2-[(4-[5-メチル-4-[(4-メチル-1-ヒペラジニル)カルボニル]-1-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル)スルファニル]プロパン酸
138		2-メチル-2-({4-[5-メチル-1-(2-メトキシエチル)-4-(4-モルホリニルカルボニル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)プロパン酸

10

20

30

【 0 3 3 0 】

【 表 8 1 】

記入 番号	構造	IUPAC名
139		2-({4-[4-[[2,6-ジメチルフェニル]アミノ]カルボニル}-1-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
140		2-({4-[4-[[2,4-ジクロロフェニル]アミノ]カルボニル}-1-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
141		2-({4-[4-[[4-エチルフェニル]アミノ]カルボニル}-1-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸

10

20

30

40

【 0 3 3 1 】

【 表 8 2 】

記入 番号	構造	IUPAC名
142		2-メチル-2-[(4-[5-メチル-4-[(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル]-1-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル}フェニル)スルファニル]プロパン酸
143		2-[[4-(4-[[4-(4-クロロ-2-メチルフェニル)アミノ]カルボニル]-5-メチル-1-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
144		2-[[4-(4-[[4-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)アミノ]カルボニル]-5-メチル-1-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸

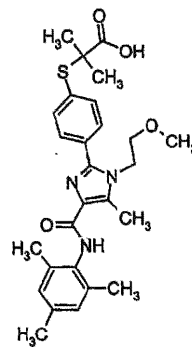
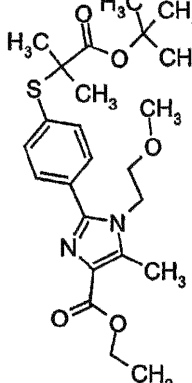
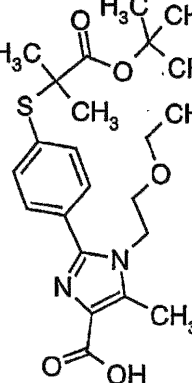
10

20

30

【 0 3 3 2 】

【 表 8 3 】

記入 番号	構造	IUPAC名
145		2-({4-[4-[(メシチルアミノ)カルボニル]-1-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
146		2-[4-[(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)スルファニル]フェニル]-1-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル
147		2-[4-[(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)スルファニル]フェニル]-1-(2-エトキシエチル)-5-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

10

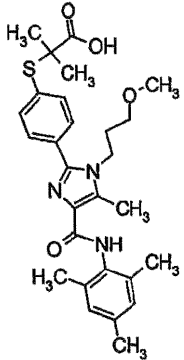
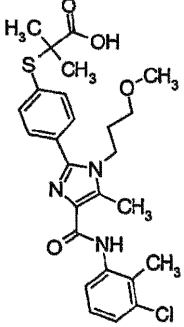
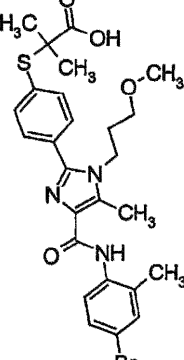
20

30

40

【 0 3 3 3 】

【 表 8 4 】

記入 番号	構造	IUPAC名
148		2-({4-[4-(メシチルアミノ)カルボニル]-1-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
149		2-({4-[4-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)アミノ]カルボニル]-1-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
150		2-({4-[4-[(4-ブロモ-2-メチルフェニル)アミノ]カルボニル]-1-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸

10

20

30

【 0 3 3 4 】

【 表 8 5 】

記入 番号	構造	IUPAC名
151		2-({4-[4-{{[(4-クロロ-2-メチルフェニル)アミノ]カルボニル}-1-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
152		2-({4-[4-{{[(4-フルオロ-2-メチルフェニル)アミノ]カルボニル}-1-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
153		2-({4-[4-{{[(5-メトキシ-2-メチルフェニル)アミノ]カルボニル}-1-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸

10

20

30

【 0 3 3 5 】

【 表 8 6 】

記入 番号	構造	IUPAC名
154		2-({4-[4-{{(4-イソプロピルフェニル)アミノ}カルボニル}-1-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
155		2-({4-[1-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-4-({[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
156		2-({4-[4-{{(3-メトキシフェニル)アミノ}カルボニル}-1-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸

10

20

30

40

【 0 3 3 6 】

【 表 8 7 】

記入 番号	構造	IUPAC名
157		2-({4-[4-[[4-エチルフェニル]アミノ]カルボニル}-1-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
158		2-({4-[4-[[2,4-ジクロロフェニル]アミノ]カルボニル}-1-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
159		2-({4-[4-[[2,3-ジメチルフェニル]アミノ]カルボニル}-1-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸

10

20

30

【 0 3 3 7 】

【 表 8 8 】

40

記入 番号	構造	IUPAC名
160		2-((4-[4-[(2,5-ジメチルフェニル)アミノ]カルボニル]-1-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル)スルファニル)-2-メチルプロパン酸
161		2-[4-[(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)スルファニル]フェニル]-1-ベンチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチル
162		2-[4-[(4-[(2,4-ジメチルフェニル)アミノ]カルボニル]-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル)-2-メチルプロパン酸 tert-ブチル

10

20

30

【 0 3 3 8 】

【 表 8 9 】

記入 番号	構造	IUPAC名
163		2-[[4-(4-[[2,4-ジメチルフェニル]アミノ]カルボニル)-5-メチル-1-(2-エトキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル}-2-メチルプロパン酸
164		2-[[4-(4-[[2,5-ジメチルフェニル]アミノ]カルボニル)-5-メチル-1-(2-エトキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル}-2-メチルプロパン酸
165		2-[[4-(4-[[2,3-ジメチルフェニル]アミノ]カルボニル)-5-メチル-1-(2-エトキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル}-2-メチルプロパン酸

10

20

30

【 0 3 3 9 】

【 表 9 0 】

40

記入 番号	構造	IUPAC名
166		2-[(4-{1-[(2-エトキシエチル)-4-[(メチル ルアミノ)カルボニル]-5-メチル-1H-イミダゾ ール-2-イル}フェニル)スルファニル]-2-メチル プロパン酸
167		2-[[4-(4-[[4-エチルフェニル]アミノ]カル ボニル}-5-メチル-1-(2-エトキシエチル)- 1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファ ニル]-2-メチルプロパン酸
168		2-[[4-(4-[[2,4-ジクロロフェニル]アミノ] カルボニル}-5-メチル-1-(2-エトキシエチル)- 1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファ ニル]-2-メチルプロパン酸

10

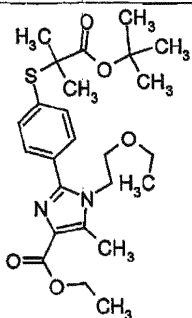
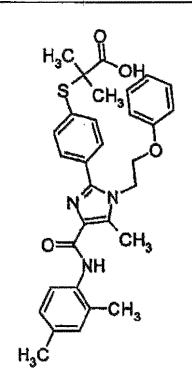
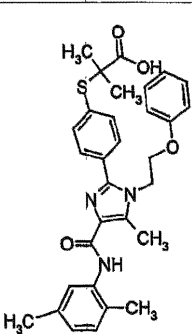
20

30

40

【 0 3 4 0 】

【 表 9 1 】

記入 番号	構造	IUPAC名
169		2-([4-[(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキシエチル)スルファニル]フェニル]-1-(2-エトキシエチル)-5-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル
170		2-([4-([4-[(2,4-ジメチルフェニル)アミノカルボニル]-5-メチル-1-(2-フェノキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル)-2-メチルプロパン酸
171		2-([4-([4-[(2,5-ジメチルフェニル)アミノカルボニル]-5-メチル-1-(2-フェノキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル)-2-メチルプロパン酸

10

20

30

【 0 3 4 1 】

【 表 9 2 】

記入 番号	構造	IUPAC名
172		2-({4-[4-[(2,3-ジメチルフェニル)アミノ]カルボニル]-5-メチル-1-(2-フェノキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
173		2-({4-[4-[(メチルアミノ)カルボニル]-5-メチル-1-(2-フェノキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
174		2-({4-[4-[(4-(エチルフェニル)アミノ]カルボニル]-5-メチル-1-(2-フェノキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸

10

20

30

【 0 3 4 2 】

【 表 9 3 】

記入 番号	構造	IUPAC名
175		2-({4-[4-[[2,4-ジクロロフェニル]アミノ]カルボニル}-5-メチル-1-(2-フェノキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
176		2-({4-[4-[[4-クロロ-2-メチルフェニル]アミノ]カルボニル}-5-メチル-1-(4-メチルフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
177		2-({4-[4-[[4-フルオロ-2-メチルフェニル]アミノ]カルボニル}-5-メチル-1-(4-メチルフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸

10

20

30

【 0 3 4 3 】

【 表 9 4 】

40

記入 番号	構造	IUPAC名
178		2-((4-[4-[[4-メトキシ-2-メチルフェニル]アミノ]カルボニル]-5-メチル-1-(4-メチルペンチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル)-2-メチルプロパン酸
179		2-メチル-2-((4-[5-メチル-1-(4-メチルペンチル)-4-[[4-トリフルオロメチル]フェニル]アミノ]カルボニル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル)-2-メチルプロパン酸
180		2-((4-[4-[[3-メトキシフェニル]アミノ]カルボニル]-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル)-2-メチルプロパン酸

10

20

30

40

【 0 3 4 4 】

【 表 9 5 】

記入 番号	構造	IUPAC名
181		2-({4-[4-{{(3-クロロ-2-メチルフェニル)アミノ}カルボニル}-5-メチル-1-(4-メチルペンチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパノ酸
182		2-({4-[4-{{(4-アセチルフェニル)アミノ}カルボニル}-5-メチル-1-(4-メチルペンチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパノ酸
183		2-({4-[4-{{(4-イソプロピルフェニル)アミノ}カルボニル}-5-メチル-1-(4-メチルペンチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパノ酸

10

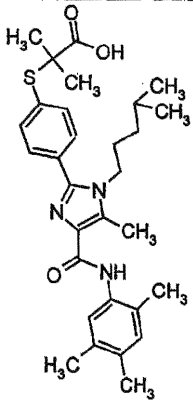
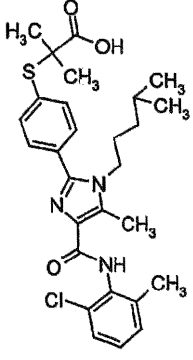
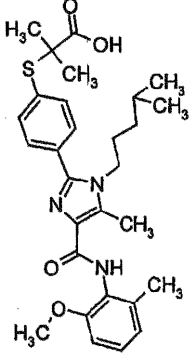
20

30

【 0 3 4 5 】

【 表 9 6 】

40

記入 番号	構造	IUPAC名
184		2-メチル-2-[[4-(5-メチル-1-(4-メチルペンチル)-4-[[2,4,5-トリメチルフェニル)アミノ]カルボニル]-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]プロパン酸
185		2-({4-[4-[[2-クロロ-6-メチルフェニル)アミノ]カルボニル]-5-メチル-1-(4-メチルペンチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
186		2-({4-[4-[[2-メトキシ-6-メチルフェニル)アミノ]カルボニル]-5-メチル-1-(4-メチルペンチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸

10

20

30

【 0 3 4 6 】

【 表 9 7 】

記入 番号	構造	IUPAC名
187		2-([4-[4-[(4-クロロ-2-メチルフェニル)アミノ]カルボニル]-5-メチル-1-(4-メチルペンチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル)-2-メチルプロパン酸 tert-ブチル
188		2-[4-[(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)スルファニル]フェニル]-5-メチル-1-(4-メチルペンチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル
189		2-[4-(4-[(4-ブromo-2-メチルフェニル)アミノ]カルボニル)-1-ヘキシル-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸

10

20

30

40

【 0 3 4 7 】

【 表 9 8 】

記入 番号	構造	IUPAC名
190		2-[[4-(4-[[4-(4-クロロ-2-メチルフェニル)アミノ]カルボニル]-1-ヘキシル-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
191		2-[[4-(4-[[4-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)アミノ]カルボニル]-1-ヘキシル-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
192		2-[[4-(1-ヘキシル-4-[[4-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)アミノ]カルボニル]-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸

10

20

30

40

記入 番号	構造	IUPAC名
193		2-({4-[1-ヘキシル-5-メチル-4-({[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
194		2-([4-(1-ヘキシル-4-[(2-メトキシ-6-メチルフェニル)アミノ]カルボニル)-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル)スルファニル}-2-メチルプロパン酸
195		2-([4-(1-ヘキシル-4-[(3-メトキシフェニル)アミノ]カルボニル)-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル)スルファニル}-2-メチルプロパン酸

10

20

30

【 0 3 4 9 】

【 表 1 0 0 】

40

記入 番号	構造	IUPAC名
196		2-[[4-(1-ヘキシル-4-[[4-イソプロピルフェニル)アミノ]カルボニル]-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル}-2-メチルプロパン酸
197		2-[[4-(4-[[4-アセチルフェニル)アミノ]カルボニル]-1-ヘキシル-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルファニル}-2-メチルプロパン酸
198		2-[4-[4-(アミノカルボニル)-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェノキシ]-2-メチルプロパン酸

10

20

30

【 0 3 5 0 】

【 表 1 0 1 】

40

記入 番号	構造	IUPAC名
199		2-[4-(4-[(2,4-ジメチルフェニル)アミノ]カルボニル)-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェノキシ]-2-メチルプロパン酸
200		2-[4-(4-[(2,5-ジメチルフェニル)アミノ]カルボニル)-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェノキシ]-2-メチルプロパン酸
201		2-[4-(4-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]カルボニル)-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェノキシ]-2-メチルプロパン酸

10

20

30

【 0 3 5 1 】

【 表 1 0 2 】

40

記入 番号	構造	IUPAC名
202		2-[4-(4-[[4-エチルフェニル]アミノ]カルボニル)-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェノキシ]-2-メチルプロパン酸
203		2-[5-(4-[[4-エチルフェニル]アミノ]カルボニル)-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インテン-1-イル]ブタン酸
204		2-[5-(4-[[2,4-ジメチルフェニル]アミノ]カルボニル)-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インテン-1-イル]ブタン酸

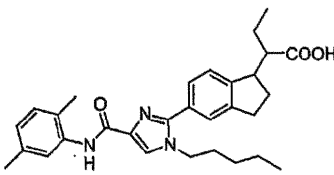
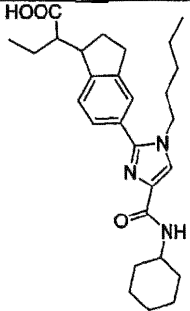
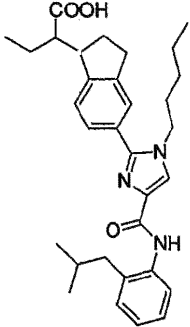
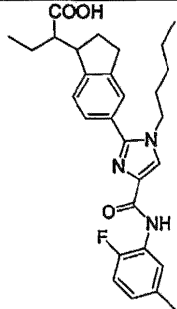
10

20

30

【 0 3 5 2 】

【 表 1 0 3 】

記入 番号	構造	IUPAC名
205		2-[5-(4-[(2,5-ジメチルフェニル)アミノ]カルボニル)-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インテン-1-イル]ブタン酸
206		2-(5-[4-[(シクロヘキシルアミノ)カルボニル]-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-インテン-1-イル]ブタン酸
207		2-[5-(4-[(2-イソプロピルフェニル)アミノ]カルボニル)-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インテン-1-イル]ブタン酸
208		2-[5-(4-[(2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ]カルボニル)-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インテン-1-イル]ブタン酸

10

20

30

【 0 3 5 3 】

【 表 1 0 4 】

記入 番号	構造	IUPAC名
209		2-[5-(4-[(2-メチルフェニル)アミノ]カルボニル)-1-ヘンチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]ブタン酸
210		2-[5-(4-[(2,6-ジメチルフェニル)アミノ]カルボニル)-1-ヘンチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]ブタン酸
211		2-[5-[4-(アニリノカルボニル)-1-ヘンチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]ブタン酸
212		2-(5-[4-[(メチルアミノ)カルボニル]-1-ヘンチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]ブタン酸
213		2-[5-(4-[(2-メトキシ-5-メチルフェニル)アミノ]カルボニル)-1-ヘンチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]ブタン酸

10

20

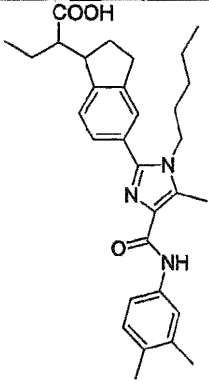
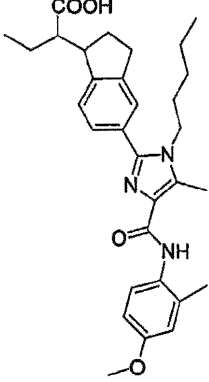
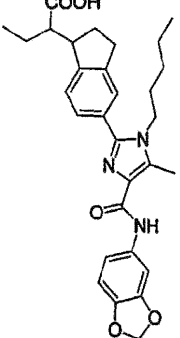
30

【 0 3 5 4 】

【 表 1 0 5 】

40



記入 番号	構造	IUPAC名
218		2-[5-(4-[(2,4-ジメチルフェニル)アミノ]カルボニル)-5-メチル-1-ヘンチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]ブタン酸
219		2-[5-(4-[(4-メトキシ-2-メチルフェニル)アミノ]カルボニル)-5-メチル-1-ヘンチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]ブタン酸
220		2-(5-[4-[(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルアミノ)カルボニル]-5-メチル-1-ヘンチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ブタン酸

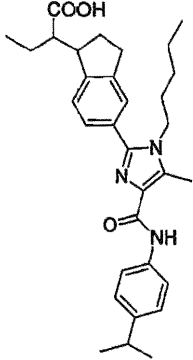
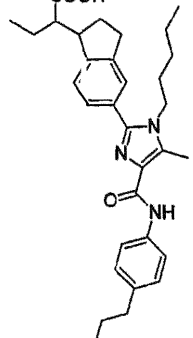
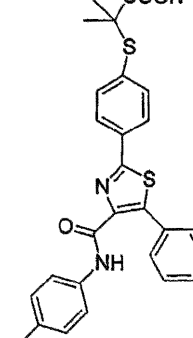
10

20

30

【 0 3 5 6 】

【 表 1 0 7 】

記入 番号	構造	IUPAC名
221		2-[5-(4-[[4-イソプロピルフェニル]アミノ]カルボニル)-5-メチル-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]ブタン酸
222		2-[5-(5-メチル-1-ペンチル-4-[[4-プロピルフェニル]アミノ]カルボニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]ブタン酸
223		2-[4-(4-[[4-エチルフェニル]アミノ]カルボニル)-5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸

10

20

30

【 0 3 5 7 】

【 表 1 0 8 】

記入 番号	構造	IUPAC名
224		2-メチル-2-({4-[4-({4-(4-モルホリニル)フェニル}アミノ)カルボニル]-5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル}フェニル}スルファニル)プロパン酸
225		2-({4-[4-(アミノカルボニル)-5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル}フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
226		2-メチル-2-({4-[4-(4-モルホリニルカルボニル)-5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル}フェニル}スルファニル)プロパン酸
227		2-{{4-[4-({3,5-ジメチルフェニル}アミノ)カルボニル]-5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル}フェニル}スルファニル}-2-メチルプロパン酸
228		2-{{4-[4-({ベンジルアミノ)カルボニル]-5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル}フェニル}スルファニル}-2-メチルプロパン酸

10

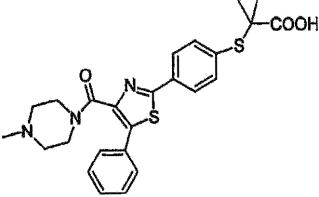
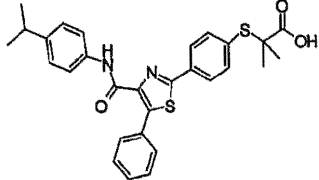
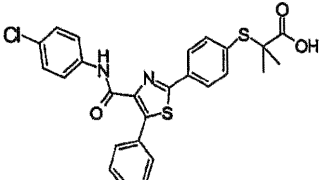
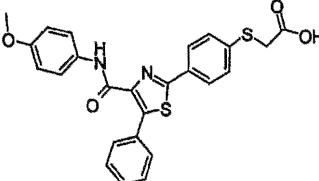
20

30

【 0 3 5 8 】

【 表 1 0 9 】

40

記入 番号	構造	IUPAC名
229		2-メチル-2-[(4-[4-[(4-メチル-1-ヒ°ペラジニル)カルボ°ニル]-5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル)スルファニル]プロパン酸
230		2-[[4-(4-[[4-(4-イソプロピルフェニル)アミノ]カルボ°ニル]-5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
231		2-[[4-(4-[[4-(4-クロロフェニル)アミノ]カルボ°ニル]-5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
232		[[4-(4-[[4-(4-メトキシフェニル)アミノ]カルボ°ニル]-5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]酢酸

10

20

30

40

【 0 3 5 9 】

【 表 1 1 0 】

記入 番号	構造	IUPAC名
233		{[4-(4-[(4-エチルフェニル)アミノ]カルボニル)-5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)フェニル]スルファニル}酢酸
234		{[4-(4-[(4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル)-5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)フェニル]スルファニル}酢酸
235		([4-[4-({[4-(4-モルホリニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル]スルファニル)酢酸トリフルオロ酢酸塩
236		([4-[5-フェニル-4-({[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル]スルファニル)酢酸
237		2-([4-[4-({[4-(4-モルホリニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル]スルファニル)プロパン酸トリフルオロ酢酸塩
238		2-[4-(4-[(4-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル)-5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル]スルファニル]プロパン酸

10

20

30

40

【 0 3 6 0 】

【 表 1 1 1 】

記入 番号	構造	IUPAC名
239		2-({4-[5-フェニル-4-({[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)プロパン酸
240		2-([4-(4-({[4-(メキシフェニル)アミノ]カルボニル}-5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)フェニル]スルファニル)プロパン酸
241		2-([4-(4-({[4-(エチルフェニル)アミノ]カルボニル}-5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)フェニル]スルファニル)プロパン酸
242		2-([4-(4-({[4-(クロロフェニル)アミノ]カルボニル}-5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)フェニル]スルファニル)プロパン酸
243		2-[4-(5-(4-クロロフェニル)-4-([4-(エチルフェニル)アミノ]カルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル)フェノキシ]-2-メチルプロパン酸

10

20

30

【 0 3 6 1 】

【 表 1 1 2 】

記入 番号	構造	IUPAC名
244		2-[4-(5-(4-クロロフェニル)-4-[[4-(4-フル オロフェニル)アミノ]カルボニル]-1,3-チアゾ ール-2-イル)フェノキシ]-2-メチルプロパン酸
245		2-[4-[5-(4-クロロフェニル)-4-[[4-(4-トリフ ルオロメチル)フェニル]アミノ]カルボニル]-1,3- チアゾール-2-イル]フェノキシ]-2-メチルプロ パン酸
246		2-[4-(5-(4-クロロフェニル)-4-[[4-(4-メトキ シフェニル)アミノ]カルボニル]-1,3-チアゾ ール-2-イル)フェノキシ]-2-メチルプロパン酸
247		2-[4-(5-(4-クロロフェニル)-4-[[4-(4-シクロ ヘキシルフェニル)アミノ]カルボニル]-1,3-チア ゾール-2-イル)フェノキシ]-2-メチルプロパン 酸
248		2-[4-[5-(4-クロロフェニル)-4-[[4-(4- モルホリニル)フェニル]アミノ]カルボニル]-1,3- チアゾール-2-イル]フェノキシ]-2-メチルプロ パン酸トリフルオロ酢酸塩
249		2-[4-(5-(4-クロロフェニル)-4-[[4-(4-クロ ロフェニル)アミノ]カルボニル]-1,3-チアゾ ール-2-イル)フェノキシ]-2-メチルプロパン酸

10

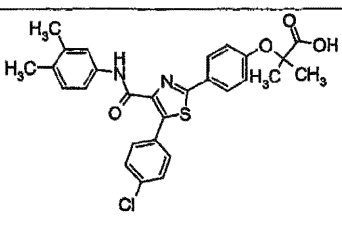
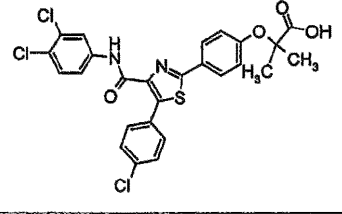
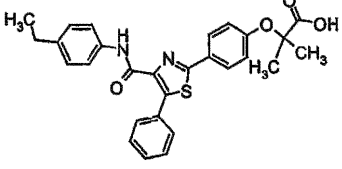
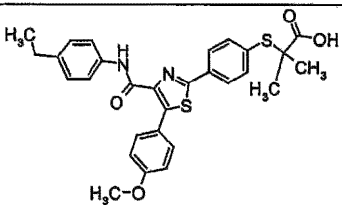
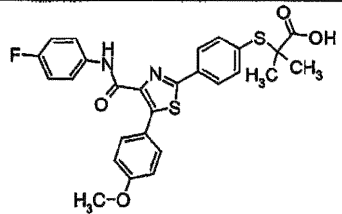
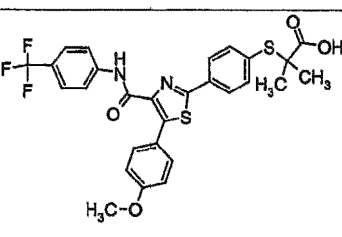
20

30

40

【 0 3 6 2 】

【 表 1 1 3 】

記入 番号	構造	IUPAC名
250		2-[4-(5-(4-クロロフェニル)-4-[[3,4-ジメチルフェニル]アミノ]カルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェノキシ]-2-メチルプロパン酸
251		2-[4-(5-(4-クロロフェニル)-4-[[3,4-ジクロロフェニル]アミノ]カルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェノキシ]-2-メチルプロパン酸
252		2-メチル-2-[4-[5-フェニル-4-[[4-エチルフェニル]アミノ]カルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェノキシ]プロパン酸
258		2-({4-[4-[[4-エチルフェニル]アミノ]カルボニル]-5-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
259		2-({4-[4-[[4-フルオロフェニル]アミノ]カルボニル]-5-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
260		2-({4-[4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]カルボニル]-5-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸

10

20

30

40

【 0 3 6 3 】

【 表 1 1 4 】

記入 番号	構造	IUPAC名
261		2-({4-[4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]カルボニル]-5-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
262		2-({4-[4-[(4-シクロヘキシルフェニル)アミノ]カルボニル]-5-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
263		2-({4-[5-(4-メトキシフェニル)-4-({4-(4-モルホリニル)フェニル}アミノ)カルボニル]-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸トリフルオロ酢酸塩
264		2-({4-[4-[(4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル]-5-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
265		2-({4-[4-[(3,4-ジメチルフェニル)アミノ]カルボニル]-5-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸

10

20

30

【 0 3 6 4 】

【 表 1 1 5 】

記入 番号	構造	IUPAC名
266		2-({4-[4-{{(3,4-ジクロロフェニル)アミノ}カルボニル}-5-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
267		2-{{4-(4-{{(4-エチルフェニル)アミノ}カルボニル}-5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)-3-メチルフェニル}スルファニル}-2-メチルプロパン酸
268		2-メチル-2-({3-メチル-4-[4-({4-(4-モルホリニル)フェニル}アミノ)カルボニル]-5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)プロパン酸トリフルオロ酢酸塩
269		2-メチル-2-({3-メチル-4-[5-フェニル-4-({4-(トリフルオロメチル)フェニル}アミノ)カルボニル]-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)プロパン酸
270		2-{{4-(4-{{(4-メトキシフェニル)アミノ}カルボニル}-5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)-3-メチルフェニル}スルファニル}-2-メチルプロパン酸
271		2-{{4-(4-{{(4-フルオロフェニル)アミノ}カルボニル}-5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)-3-メチルフェニル}スルファニル}-2-メチルプロパン酸

10

20

30

40

【 0 3 6 5 】

【 表 1 1 6 】

記入 番号	構造	IUPAC名
272		2-([4-(4-([4-(4-シクロヘキシルフェニル)アミノ]カルボニル)-5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)-3-メチルフェニル]スルファニル)-2-メチルプロパン酸
273		2-([4-(4-([4-(4-エチルフェニル)アミノ]カルボニル)-5-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル]スルファニル)-2-メチルプロパン酸
274		2-メチル-2-([4-([5-(4-メチルフェニル)-4-([4-(4-モルホリニル)フェニル]アミノ]カルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル]スルファニル)プロパン酸トリフルオロ酢酸塩
275		2-メチル-2-([4-([5-(4-メチルフェニル)-4-([4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]カルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル]スルファニル)プロパン酸
276		2-([4-(4-([4-(4-メトキシフェニル)アミノ]カルボニル)-5-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル]スルファニル)-2-メチルプロパン酸

10

20

30

【 0 3 6 6 】

【 表 1 1 7 】

記入 番号	構造	IUPAC名
277		2-({4-[4-[(4-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル]-5-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
278		2-({4-[4-[(4-シクロヘキシルフェニル)アミノ]カルボニル]-5-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
279		2-({4-[4-[(4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル]-5-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
280		2-({4-(5-(4-クロロフェニル)-4-[(4-エチルフェニル)アミノ]カルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
281		2-({4-[5-(4-クロロフェニル)-4-({4-(4-モルホリニル)フェニル}アミノ)カルボニル]-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸トリフルオロ酢酸塩
282		2-({4-[5-(4-クロロフェニル)-4-({4-(トリフルオロメチル)フェニル}アミノ)カルボニル]-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸

10

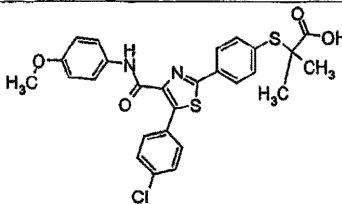
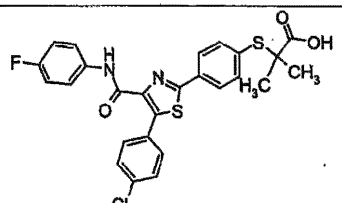
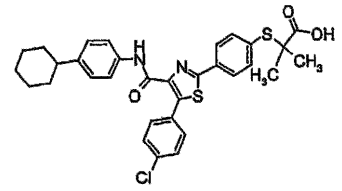
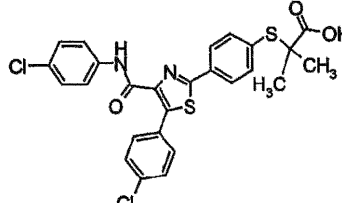
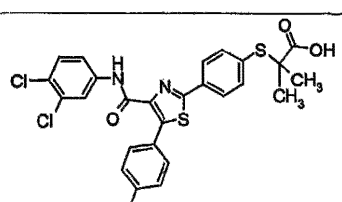
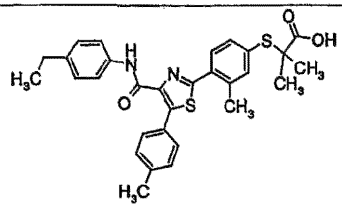
20

30

40

【 0 3 6 7 】

【 表 1 1 8 】

記入 番号	構造	IUPAC名
283		2-[[4-(5-(4-クロロフェニル)-4-[[4-(4-メトキシフェニル)アミノ]カルボニル]-1,3-チアゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
284		2-[[4-(5-(4-クロロフェニル)-4-[[4-(4-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル]-1,3-チアゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
285		2-[[4-(5-(4-クロロフェニル)-4-[[4-(4-シクロヘキシルフェニル)アミノ]カルボニル]-1,3-チアゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
286		2-[[4-(5-(4-クロロフェニル)-4-[[4-(4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル]-1,3-チアゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
287		2-[[4-(5-(4-クロロフェニル)-4-[[3,4-ジクロロフェニル)アミノ]カルボニル]-1,3-チアゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
288		2-(4-[4-[[4-(4-エチルフェニル)アミノ]カルボニル]-5-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-3-メチルフェニル]スルファニル)-2-メチルプロパン酸

10

20

30

40

【 0 3 6 8 】

【 表 1 1 9 】

記入 番号	構造	IUPAC名
289		2-メチル-2-({3-メチル-4-[5-(4-メチルフェニル)-4-({[4-(4-モルホリニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)プロパン酸トリフルオロ酢酸塩
290		2-メチル-2-({3-メチル-4-[5-(4-メチルフェニル)-4-({[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)プロパン酸
291		2-({4-[4-({[4-(メトキシフェニル)アミノ]カルボニル}-5-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-3-メチルフェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
292		2-({4-[4-({[4-(フルオロフェニル)アミノ]カルボニル}-5-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-3-メチルフェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
293		2-({4-[4-({[4-(シクロヘキシルフェニル)アミノ]カルボニル}-5-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-3-メチルフェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸

10

20

30

40

【 0 3 6 9 】

【 表 1 2 0 】

記入 番号	構造	IUPAC名
294		2-({4-[4-(メトキシカルボニル)-5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)プロパン酸
295		2-{4-[(2-メトキシ-1-メチル-2-オキソエチル)スルファニル]フェニル}-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチル
296		{4-[4-(メトキシカルボニル)-5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)酢酸
297		メチル2-{4-[(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)スルファニル]フェニル}-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチル
298		メチル2-{4-[(2-tert-ブトキシ-1-メチル-2-オキソエチル)スルファニル]フェニル}-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチル

10

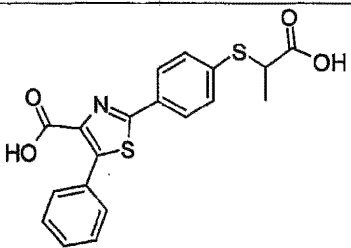
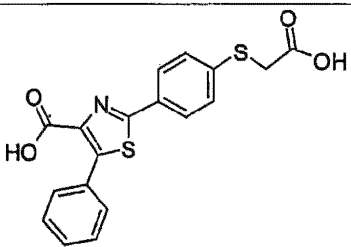
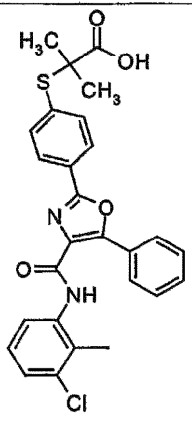
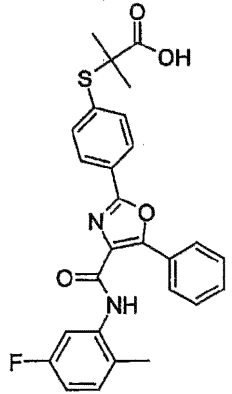
20

30

40

【 0 3 7 0 】

【 表 1 2 1 】

記入 番号	構造	IUPAC名
299		2-[4-[(1-カルボキシエチル)スルファニル]フェニル]-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸
300		2-[4-[(カルボキシメチル)スルファニル]フェニル]-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸
301		2-[4-(4-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)アミノ]カルボニル)-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
302		2-[4-(4-[(5-フルオロ-2-メチルフェニル)アミノ]カルボニル)-5-フェニル-1,3-オキサゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸

10

20

30

40

【 0 3 7 1 】

【 表 1 2 2 】



記入 番号	構造	IUPAC名
307		2-[[4-(5-[[4-エチルフェニル]アミノ]カルボニル)-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル}-2-メチルプロパン酸
308		2-[[4-(5-[[2,5-ジメチルフェニル]アミノ]カルボニル)-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル}-2-メチルプロパン酸
309		2-([4-[5-(アニリノカルボニル)-1-ペンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル)-2-メチルプロパン酸

10

20

30

【 0 3 7 3 】

【 表 1 2 4 】

記入 番号	構造	IUPAC名
310		2-[[4-(5-[[2,4-ジメトキシフェニル]アミノ]カルボニル)-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
311		2-メチル-2-[[4-(5-[[1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]アミノ]カルボニル)-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル]プロパン酸
312		2-[[4-(5-[[2,5-ジメトキシフェニル]アミノ]カルボニル)-1-ベンチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸

10

20

30

【 0 3 7 4 】

【 表 1 2 5 】

記入 番号	構造	IUPAC名
313		2-[[4-(5-[[[3,4-シクロフェニル]-1- ピペラジニル]カルボニル]-1-ペンチル- 1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スル ファニル]-2-メチルプロパン酸
314		2-メチル-2-[[4-(5-[[[2-メチルフェニル] アミノ]カルボニル]-1-ペンチル-1H-イミダ ゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]プロ パン酸
315		2-({4-[5-[[[3,5-ジメチルフェニル]アミノ] カルボニル]-1-(2-メトキシエチル)-4-メチル -1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファ ニル)-2-メチルプロパン酸

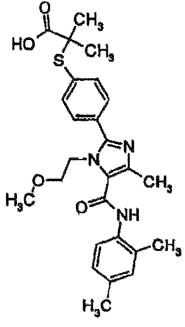
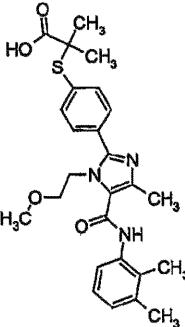
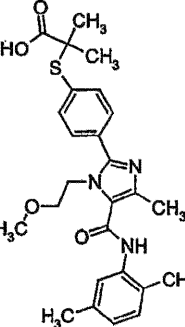
10

20

30

【 0 3 7 5 】

【 表 1 2 6 】

記入 番号	構造	IUPAC名
316		2-({4-[5-[(2,4-ジメチルフェニル)アミノ]カルボニル]-1-(2-メトキシエチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
317		2-({4-[5-[(2,3-ジメチルフェニル)アミノ]カルボニル]-1-(2-メトキシエチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
318		2-({4-[5-[(2,5-ジメチルフェニル)アミノ]カルボニル]-1-(2-メトキシエチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸

10

20

30

【 0 3 7 6 】

【 表 1 2 7 】

記入 番号	構造	IUPAC名
319		2-({4-[5-[(2-メチルフェニル)アミノ]カルボニル]-1-(2-メトキシエチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
320		2-({4-[5-(アニリノカルボニル)-1-(2-メトキシエチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
321		2-({4-[5-[[2-フルオロ-5-メチルフェニル]アミノ]カルボニル]-1-(2-メトキシエチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸

10

20

30

【 0 3 7 7 】

【 表 1 2 8 】

記入 番号	構造	IUPAC名
322		2-({4-[1-(2-メトキシエチル)-4-メチル-5- -({[4-(4-モルホリニル)フェニル]アミノ}カル ボニル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル} スルファニル)-2-メチルプロパン酸
323		2-({4-[5-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ] カルボニル}-1-(2-メトキシエチル)-4-メチル- 1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニ ル)-2-メチルプロパン酸
324		2-({4-[5-[(2-クロロフェニル)アミノ]カル ボニル}-1-(2-メトキシエチル)-4-メチル- 1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニ ル)-2-メチルプロパン酸

10

20

30

【 0 3 7 8 】

【 表 1 2 9 】

40

記入 番号	構造	IUPAC名
325		2-({4-[5-[[{(2,4-ジクロロフェニル)アミノ]カルボニル}-1-(2-メトキシエチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル)-2-メチルプロパノ酸
326		2-({4-[5-[[{(4-エチルフェニル)アミノ]カルボニル}-1-(2-メトキシエチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル)-2-メチルプロパノ酸
327		2-({4-[5-[[{(2,4-ジフルオロベンジル)アミノ]カルボニル}-1-(2-メトキシエチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル)-2-メチルプロパノ酸

10

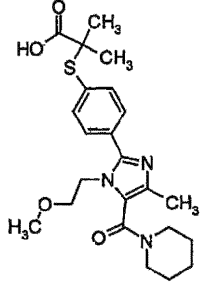
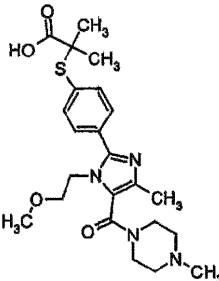
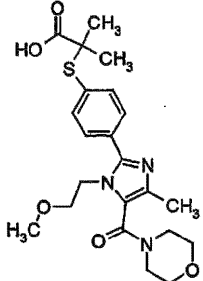
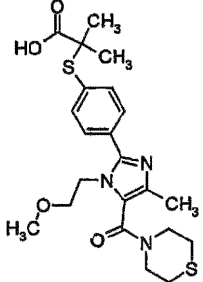
20

30

40

【 0 3 7 9 】

【 表 1 3 0 】

記入 番号	構造	IUPAC名
328		2-({4-[1-(2-メトキシエチル)-4-メチル-5-(1-ヒペリジニルカルボニル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
329		2-[(4-[1-(2-メトキシエチル)-4-メチル-5-[(4-メチル-1-ヒペラジニル)カルボニル]-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル)スルファニル]-2-メチルプロパン酸
330		2-({4-[1-(2-メトキシエチル)-4-メチル-5-(4-モルホリニルカルボニル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸
331		2-({4-[1-(2-メトキシエチル)-4-メチル-5-(4-チオモルホリニルカルボニル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル}スルファニル)-2-メチルプロパン酸

10

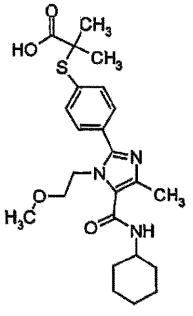
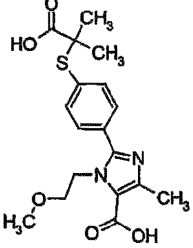
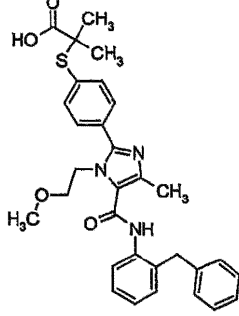
20

30

40

【 0 3 8 0 】

【 表 1 3 1 】

記入 番号	構造	IUPAC名
332		2-[(4-[5-[(シクロヘキシルアミノ)カルボニル]-5-メチル-1-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル)スルファニル]-2-メチルプロパン酸
333		2-[4-[(1-カルボキシ-1-メチルエチル)スルファニル]フェニル]-1-(2-メトキシエチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸
334		2-[(4-[5-[(2-ベンジルフェニル)アミノ]カルボニル]-1-(2-メトキシエチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル)スルファニル]-2-メチルプロパン酸

10

20

30

【 0 3 8 1 】

【 表 1 3 2 】

記入 番号	構造	IUPAC名
335		2-([4-[5-[(1,1'-ビフェニル-2-イルアミノ)カルボニル]-1-(2-メトキシエチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル)-2-メチルプロパン酸
336		2-[(4-[1-(2-メトキシエチル)-4-メチル-5-[(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニルアミノ)カルボニル]-1H-イミダゾール-2-イル]フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
337		エチル-2-[4-[(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)スルファニル]フェニル]-4-メチル-1-(2-フェノキシエチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル
342		2-[[4-(5-ブトキシ-3-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]カルボニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸

10

20

30

40

【 0 3 8 2 】

【 表 1 3 3 】

記入 番号	構造	IUPAC名
343		2-[[4-(5-プロトキシ-3-[[3-(2,4-ジメチルフェニル)アミノ]カルボニル]-4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
344		2-[[4-[5-プロトキシ-3-[[3-(3,5-ジメチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ]カルボニル]-4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
345		2-[[4-(5-プロトキシ-3-[[3-(3,5-ジメチルフェニル)アミノ]カルボニル]-4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
346		2-[[4-(5-プロトキシ-3-[[3-(メシチルアミノ)カルボニル]-4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸

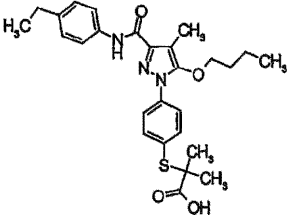
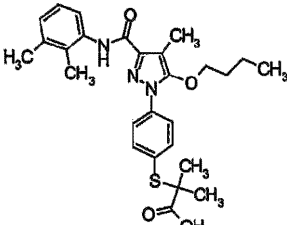
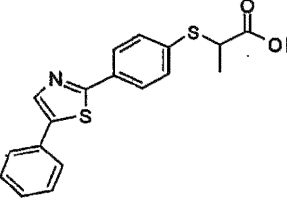
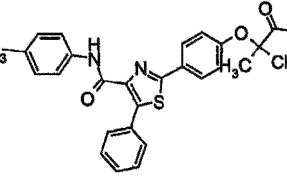
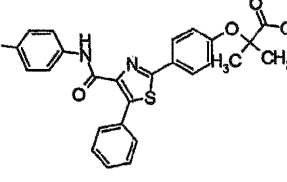
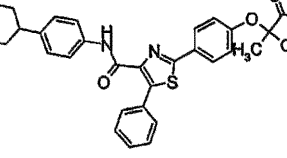
10

20

30

【 0 3 8 3 】

【 表 1 3 4 】

記入 番号	構造	IUPAC名
347		2-[[4-(5-プロトキシ-3-[[4-エチルフェニル)アミノ]カルボニル]-4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
348		2-[[4-(5-プロトキシ-3-[[2,3-ジメチルフェニル)アミノ]カルボニル]-4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]スルファニル]-2-メチルプロパン酸
349		2-[[4-(5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)フェニル]スルファニル]プロパン酸
350		2-メチル-2-[4-[5-フェニル-4-([4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)カルボニル]-1,3-チアゾール-2-イル]フェノキシ]プロパン酸
351		2-メチル-2-[4-[5-フェニル-4-([4-(フルオロフェニル]アミノ)カルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェノキシ]プロパン酸
352		2-メチル-2-[4-[5-フェニル-4-([4-(シクロヘキシルフェニル]アミノ)カルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェノキシ]プロパン酸

10

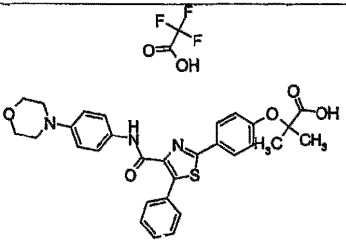
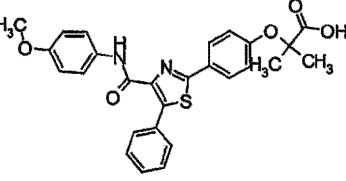
20

30

40

【 0 3 8 4 】

【 表 1 3 5 】

記入 番号	構造	IUPAC名
353		2-メチル-2-[4-[4-([4-(4-モルホリニル)フェニル]アミノ)カルボニル]-5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル]フェノキシプロパン酸トリフルオロ酢酸塩
354		2-メチル-2-[4-[5-フェニル-4-([4-メトキシフェニル]アミノ)カルボニル]-1,3-チアゾール-2-イル]フェノキシプロパン酸

10

## 【0385】

本発明は、関連する異常脂肪血症ならびに他の肥満 - 及び体重過剰 - 関連合併症、例えばコレステロール胆石、ガン（例えば結腸、直腸、前立腺、乳、卵巣、子宮内膜、頸、胆嚢及び胆管）、月経異常、不妊症、多嚢胞性卵巣、変形性関節症及び睡眠無呼吸を含む過食症及び肥満の処置のためならびにそれらに関連する複数の他の製薬学的用途、例えば食欲及び食物摂取の調節、異常脂肪血症、高トリグリセリド血症、シンドローム X、II 型糖尿病（非 - インスリン - 依存性糖尿病）、心不全のようなアテローム硬化疾患、高脂血症、高コレステロール血症、低 HDL レベル、高血圧、心臓血管疾患（アテローム硬化症、冠動脈性心疾患、冠動脈疾患及び高血圧を含む）、脳血管疾患及び末梢血管疾患のための本発明の化合物の使用に関する。本発明の化合物は、例えばインスリン感受性、炎症応答、血漿トリグリセリド、HDL、LDL 及びコレステロールレベルなどの調節に関連する生理学的障害の処置にも有用であり得る。

20

## 【0386】

本発明の式 (Ia) ~ (Ie) の化合物は、治療薬として価値があることが期待される。従って本発明の態様は、患者（哺乳類を含む）における上記で同定された種々の状態の処置の方法を含み、それは標的状態の処置において有効な量の式 (Ia) ~ (Ie) の化合物を含有する組成物を該患者に投与することを含む。

30

## 【0387】

式 (Ia) ~ (Ie) の化合物を単独で、又は 1 種もしくはそれより多い追加の治療薬と組み合わせて投与することができる。組み合わせ治療は、式 (Ia) ~ (Ie) の化合物及び 1 種もしくはそれより多い追加の治療薬を含有する 1 個の製薬学的投薬調剤の投与ならびに式 (Ia) ~ (Ie) の化合物及びそれ自身の分離された製薬学的投薬調剤にあるそれぞれの追加の治療薬の投与を含む。例えば式 (Ia) ~ (Ie) の化合物及び治療薬を錠剤又はカプセルのような 1 個の経口的投薬組成物中で一緒に患者に投与することができるか、あるいはそれぞれの薬剤を分離された経口的投薬調剤において投与することができる。

40

## 【0388】

分離された投薬調剤を用いる場合、式 (Ia) ~ (Ie) の化合物及び 1 種もしくはそれより多い追加の治療薬を本質的に同じ時点に（例えば同時に）、又は別々にずらされた時点に（例えば順次に）投与することができる。

## 【0389】

例えば式 (Ia) ~ (Ie) の化合物を肥満の処置に有用な他の治療及び薬剤と組み合わせて、例えば CL - 316, 243 のような  $\beta_3$  - アドレナリン受容体アゴニストと組み

50

合わせて、あるいは消化及び／又は代謝を調節する薬剤化合物、例えば熱発生、脂肪分解、腸運動性、脂肪吸収及び満腹を調節する薬剤と組み合わせて用いることができる。

【0390】

さらに、式(Ia)～(Ie)の化合物を糖尿病又は糖尿病-関連障害の処置のための1種もしくはそれより多い以下の血糖降下薬：インスリン；ビッグアニジン、例えばメツホルミン(metformin)もしくはブホルミン(buformin)；スルホニルウレア、例えばアセトヘキサミド(acetohexamide)、クロロプロパミド(chloropropamide)、トラザミド(tolazamide)、トルブタミド(tolbutamide)、グリブリド(glyburide)、グリピジド(glipizide)、グリクラジド(glyclazide)；又は他のいずれかのインスリン分泌促進薬、例えばレパグリニド(repaglinide)及びナテグリニド(nateglinide)；又は-グリコシダーゼ阻害剤、例えばアカルボース(acarbose)、ボグリボース(voglibose)もしくはミグリトール(miglitol)と組み合わせて投与することができる。又、式(Ia)～(Ie)の化合物を、異常脂肪血症を有する患者の脂質分布を改善するためのHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤(スタチン類)、胆汁酸結合樹脂又はフィブリン酸(fibrin acid)誘導体と組み合わせて用いることができる。高血圧を調節する薬剤(例えばアンギオテンシン転換酵素(ACE)の阻害剤、-遮断薬、カルシウムチャンネル遮断薬)と組み合わせて式(Ia)～(Ie)の化合物を用いることもできる。

10

【0391】

さらに本発明の化合物は、ネズミ類における経口的投薬に続いて、脳中に有意な濃度で存在することが決定された。従って本発明の化合物は種々のCNS(中枢神経系)又は心理学的障害の処置、例えば物質及び行動嗜癖の処置ならびに精神作用性物質の使用に関連する障害の処置のための用途を有することができる。同様に、本発明の化合物は認識及び記憶障害の管理及び処置のために用途を有することができる。

20

【0392】

式(Ia)～(Ie)の化合物は遊離の塩基の形態であるいは組成物中で、ならびに研究及び診断において、あるいは分析における参照標準などとして用いられることもでき、それらは当該技術分野において周知である。従って本発明は、不活性担体及び有効量の式(Ia)～(Ie)の化合物又はその塩もしくはエステルを含有する組成物を含む。不活性担体は、担持されるべき化合物を妨害せず且つ支持、輸送の手段、かさ、追跡可能な材料などを担持されるべき化合物に与えるいずれかの材料である。化合物の有効量は、行なわれている特定の方法に結果を生ずるか又は影響を及ぼす量である。

30

【0393】

本発明の化合物のプロドラッグ形態がある状況において有用であると証明されるであろうことは予想され、そのような化合物も本発明の範囲内に含まれることが意図されている。プロドラッグ形態は、それらがより良好に吸収され、より良好に分布し、中枢神経系により容易に浸透し、より遅く代謝又はクリアランスされるなどの点で、本明細書に例示される本化合物を超える利点を有し得る。プロドラッグ形態は結晶化度又は水溶性の点で調製の利点を有することもできる。例えば1個もしくはそれより多いヒドロキシル基を有する本発明の化合物を、生理学的pH値で加水分解するか又は生体内で内在性エステラーゼもしくはリパーゼにより開裂する1個もしくはそれより多いカルボキシル、ヒドロキシルもしくはアミノ基を有するエステル又は炭酸塩に転換することができる。例えば米国特許第4,942,184；4,960,790；5,817,840；及び5,824,701号明細書(それらのすべては引用することによりその記載事項全体が本明細書の内容となる)ならびにその中の参照文献を参照されたい。

40

【0394】

本発明の目的は、本発明の化合物の投与により患者における体重減量を誘導する方法を提供することである。本発明の方法は、少なくとも1種の本発明の化合物又はそのプロドラッグの体重減量の誘導に十分な治療的に有効な量を患者に投与することを含む。本発明は

50

さらに、少なくとも1種の本発明の化合物又はそのプロドラッグの体重増加の予防に十分な量を投与することによる、患者における体重増加を予防する方法を含む。

#### 【0395】

##### 生物学的活性の評価

本発明の化合物の生物学的活性の立証を、当該技術分野で周知の試験管内、生体外及び生体内アッセイを介して行なうことができる。例えば肥満ならびに糖尿病、シンドローム X 又はアテローム硬化疾患のような肥満 - 関連障害ならびに高トリグリセリド血症及び高コレステロール血症のような関連障害の処置のための製薬学的薬剤の有効性を示すために、以下のアッセイを用いることができる。

##### 食事 - 誘導肥満マウスにおける体重の減少への化合物の有効性の評価

10

このプロトコルの目的は、10週間より長期間、45% kcal/g の高脂肪食に暴露することにより肥満にされたマウスの体重への化合物の長期投与の効果を決定することである。研究のために選ばれるマウスの体重は、標準的低脂肪(5~6%脂肪)マウス食を与えられた標準グループのマウスの体重から3標準偏差より高い。食事 - 誘導肥満(DIO)動物は体重の減少における化合物の有効性の決定においてしばしば用いられる。この動物モデルは、肥満の人間における体重の管理で用いられているかもしくは用いられてきた化合物の有効性の側面の同定及び特性化において用いられて成功してきた(例えば Brown, et al., British J. Pharmacol., 132:1898-1904, 2001; Guerre-Millo, et al., J. Biol. Chem. 275:16638-16642, 2000; Han, et al., Intl. J. Obesity Rel. Metab. Dis. 23:174-179, 1999; Surwit, et al., Endocrinol. 141:3630-3637, 2000を参照されたい)。

20

#### 【0396】

典型的な研究は、約45gの平均体重を有する60~80匹の雄のC57b1/J6マウス(n=10/処置グループ)を含む。マウスを制御された温度及び湿度ならびに12時間/12時間明暗サイクル下で、標準的動物室内に保持する。水及び食物は絶えず手に入る。マウスは靴箱中に単独で収容される。動物に少なくとも4日間研究ビヒクルを見せかけ服用(sham-dosed)させてから、体重のベースライン測定を2日間ならびに食物及び水の消費を24-時間記録する。マウスを、ベースライン上のそれらの体重に基づいて6~8つの処置グループの1つに指定する。グループは、体重の平均の平均及び標準誤差が類似となるように設定される。

30

#### 【0397】

あらかじめ決められた日数の間(典型的には8~14日間)、明/暗サイクルの暗期の前に毎日、動物にそれらの指定された用量/化合物を経口的に強制投与(gavaged)する(5mL/kg)。体重ならびに食物及び水消費を測定する。研究設計に従う適した統計学を用いてデータを分析する。最後の日に、CO<sub>2</sub>吸入を用いて動物を安楽死させる。

##### 終夜絶食した痩せたラットにおける食物摂取の減少への化合物の有効性の評価

##### 絶食し再び食物を与えられる急性摂食アッセイ(fasted-refed acute feeding assay)

40

このプロトコルの目的は、終夜絶食した痩せたラットの食物消費への未知化合物の1回の投薬の効果を決定することである。絶食し、再び食物を与えられるラットモデルは、食欲抑制効果に関する可能性を有する化合物を同定するために、肥満の分野で多くの場合に用いられる。この動物モデルは、肥満の人間における体重の管理で用いられているかもしくは用いられてきた化合物の有効性の側面の同定及び特性化において用いられて成功してきた(例えば Balvet, et al., Gen. Pharmacol. 13:293-297, 1982; Grignaschi, et al., Br. J. Pharmacol. 127:1190-1194, 1999; McTavish and Heel, Drug 43:713-733; Rowland, et al., Life Sci. 3

50

6 : 2 2 9 5 - 2 3 0 0 , 1 9 8 5 を参照されたい)。

# 【 0 3 9 8 】

典型的な研究は、約 2 8 0 g の平均体重を有する 6 0 ~ 8 0 匹の雄のラット ( n = 1 0 / 処置グループ ) を含む。ラットを制御された温度及び湿度ならびに 1 2 / 1 2 明暗サイクル下で、標準的動物室内に保持する。ラットはメッシュの床を有する吊るされたケージ内に単独で収容される。動物が研究のために絶食していなければ、水及び食物は絶えず手に入る。

# 【 0 3 9 9 】

ビヒクル試験 : ラットをそれらのビヒクル試験に関する成績に基づいてグループ分けする。ビヒクル試験は、有効性試験の 2 日前と 7 日前の間に行なわれる。ラットを暗期の間、終夜絶食させる ( 合計で約 1 6 ~ 1 8 時間 ) 。動物に 0 . 5 m L の脱イオン水を服用させる ( d o s e d ) 。服用から 1 時間後、あらかじめ秤量された食物のつぼを動物のホームケージに戻す。ラットに 1 時間の摂食時間を許す。1 時間後、こぼれを食物のつぼに戻し、消費された食物の量を決定する。1 - 時間の食物消費の平均の平均及び標準誤差がグループ間で似ているように、ラットをグループに指定する。

10

# 【 0 4 0 0 】

有効性試験 : ラットを暗期の間、終夜絶食させる ( 合計で約 1 6 ~ 1 8 時間 ) 。動物に指定された処置を服用させる ( 2 m g / m l ) 。服用から 1 時間後、あらかじめ秤量された食物のつぼをケージに戻す。食物を戻してから 3 0 、 6 0 、 9 0 、 1 8 0 及び 2 4 0 分後に食物摂取を記録する。それぞれの時点にこぼれを食物のつぼに戻し、次いで食物のつぼを秤量する。それぞれの時点に関して消費された食物の量を決定する。処置グループの間の差を、適した統計的分析を用いて決定する。

20

肥満の Z u c k e r f a / f a ラットにおける体重ならびに食物及び水消費の減少への化合物の有効性の評価

## 長期摂食アッセイ

このプロトコルの目的は、肥満の Z u c k e r f a / f a ラットにおける体重ならびに食物及び水消費への未知化合物の長期投与の効果を決定することである。肥満の Z u c k e r f a / f a ラットは、体重の減少における化合物の有効性の決定において多くの場合に用いられる。この動物モデルは、肥満の人間における体重の管理において用いられているかもしくは用いられてきた化合物の有効性の側面の同定及び特性化において用いられて成功してきた ( 例えば A l - B a r a z a n j i e t a l . , O b e s R e s . 8 : 3 1 7 - 3 2 3 , 2 0 0 0 ; A s s i m a c o p o u l o s - J e a n n e t e t a l . , A m . J . P h y s i o l . 2 6 0 ( 2 P t 2 ) : R 2 7 8 - 2 8 3 , 1 9 9 1 ; D r y d e n e t a l . , H o r m . M e t a b . R e s . 3 1 : 2 6 2 - 2 6 6 , 1 9 9 9 ; E d w a r d s a n d S t e v e n s , P h a r m a c o l . B i o c h e m . B e h a v . 4 7 : 8 6 5 - 8 7 2 , 1 9 9 4 ; G r i n k e r e t a l . , P h a r m a c o l . B i o c h e m . B e h a v . 1 2 : 2 6 5 - 2 7 5 , 1 9 8 0 を参照されたい)。

30

# 【 0 4 0 1 】

典型的な研究は、約 5 5 0 g の平均体重を有する 6 0 ~ 8 0 匹の雄の Z u c k e r f a / f a ( n = 1 0 / 処置グループ ) を含む。ラットを制御された温度及び湿度ならびに 1 2 / 1 2 明暗サイクル下で、標準的動物室内に保持する。水及び食物は絶えず手に入る。ラットは格子床を含む大きなラット靴箱中に単独で収容される。動物を格子床に適応させ、少なくとも 4 日間研究ビヒクルを見せかけ服用させてから、体重のベースライン測定を 2 日間ならびに食物及び水の消費を 2 4 - 時間記録する。ラットを、ベースライン上のそれらの体重に基づいて 6 ~ 8 つの処置グループの 1 つに指定する。グループは、体重の平均の平均及び標準誤差が類似となるように設定される。

40

# 【 0 4 0 2 】

あらかじめ決められた日数の間 ( 典型的には 6 ~ 1 4 日間 ) 、 L D / サイクルの暗期の前に毎日、動物にそれらの指定された用量 / 化合物を経口的に強制投与する ( 2 m L / k g

50

）。この時点に体重、食物及び水消費を測定する。最後の日に、CO<sub>2</sub> 吸入により動物を安楽死させ、体重を測定する。

#### 肥満 - 関連障害に関する生物学的アッセイ

##### 血液グルコースレベルの測定のための方法

db/dbマウス (Jackson Laboratories, Bar Harbor ME から得た) を出血させ (目又は尾静脈により)、同等平均血液グルコースレベル (equivalent mean blood glucose levels) に従ってグループ分けする。それらに1日1回14日間、試験化合物を経口的に投薬する (製薬学的に許容され得るビヒクル中における強制投与により)。この時点に、再び目もしくは尾静脈により動物を出血させ、血液グルコースレベルを決定する。それぞれの場合、グルコースレベルは Glucometer Elite XL (Bayer Corporation, Elkhart, IN) を用いて測定される。 10

##### トリグリセリドレベルの測定のための方法

hApoA1マウス (Jackson Laboratories, Bar Harbor ME から得た) を出血させ (目又は尾静脈により)、同等平均血清トリグリセリドレベルに従ってグループ分けする。それらに1日1回8日間、試験化合物を経口的に投薬する (製薬学的に許容され得るビヒクル中における強制投与により)。次いで再び目もしくは尾静脈により動物を出血させ、血清トリグリセリドレベルを決定する。それぞれの場合、トリグリセリドレベルは Technicon Axon Autoanalyzer (Bayer Corporation, Tarrytown, NY) を用いて測定される 20

##### HDL - コレステロールレベルの測定のための方法

血漿 HDL - コレステロールレベルの決定のために、hApoA1マウスを出血させて同等平均血漿 HDL - コレステロールレベルを用いてグループ分けする。マウスに1日1回7日間、ビヒクル又は試験化合物を経口的に投薬し、次いで8日に再び出血させる。Synchron Clinical System (CX4) (Beckman, Coulter, Fullerton, CA) を用い、HDL - コレステロールに関して血漿を分析する。

##### 総コレステロール、HDL - コレステロール、トリグリセリド及びグルコースレベルの測定のための方法 30

別の生体内アッセイにおいて、肥満のサルを出血させ、次いで1日1回4週間、ビヒクル又は試験化合物を経口的に投薬し、次いで再び出血させる。Synchron Clinical System (CX4) (Beckman, Coulter, Fullerton, CA) を用い、総コレステロール、HDL - コレステロール、トリグリセリド及びグルコースに関して血清を分析する。Oliver et al., (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98: 5306 - 5311, 2001) により記載されている通りに、NMR分光分析によりリポタンパクサブクラス分析を行なう。

##### 心臓血管パラメーターへの効果の測定のための方法

心臓血管パラメーター (例えば心拍数及び血圧) も評価される。SHRラットに1日1回2週間、ビヒクル又は試験化合物を経口的に投薬する。Grinsell et al., (Am. J. Hypertens. 13: 370 - 375, 2000) により記載されている通りに、テイル - カフ法 (tail-cuff method) を用いて血圧及び心拍数を決定する。サルにおいて、Shen et al., (J. Pharmacol. Exp. Therap. 278: 1435 - 1443, 1996) により記載されている通りに血圧及び心拍数を監視する。 40

#### 【0403】

##### 製薬学的組成物

上記の試験又は哺乳類における上記で定義された状態の処置のための有効性を決定するために用いられる他の周知のアッセイに基づき、且つこれらの結果をこれらの状態の処置に用いられる既知の薬剤の結果と比較することにより、本発明の化合物の有効投薬量をそれ 50

ぞれの所望の適応症の処置に関して容易に決定することができる。これらの状態の1つの処置において投与されるべき活性成分の量は、用いられる特定の化合物及び投薬量単位、投与の様式、処置の期間、処置される患者の年齢及び性別ならびに処置される状態の性質及び程度のような考慮事項に従って広く変わり得る。

#### 【0404】

投与されるべき活性成分の合計量は、一般に1日当たり体重の1kgにつき約0.001mg～約200mg、好ましくは体重の1kg当たり約0.01mg～約200mgの範囲であることができる。単位投薬量は約0.05mg～約1500mgの活性成分を含有することができ、1日に1回もしくはそれより多く投与されることができる。静脈内、筋肉内、皮下及び非経口的注入ならびに輸液法の使用を含む注入による投与のための毎日の投薬量は、約0.01～約200mg/kgであることができる。毎日の直腸的投薬量管理は、合計体重の1kg当たり0.01～200mgであることができる。経皮的濃度は、0.01～200mg/kgの毎日の投薬量を保持するのに必要な濃度であることができる。

10

#### 【0405】

もちろん、それぞれの患者のための特定の初期及び継続投薬量管理は、診療する診断医により決定される状態の性質及び重度、用いられる特定の化合物の活性、患者の年齢、患者の食事、投与の時間、投与の経路、薬剤の排泄の速度、薬剤の組み合わせなどに従って変わるであろう。所望の処置の様式及び本発明の化合物又は製薬学的に許容され得るその塩の投薬の回数は、通常の処置試験を用いて当該技術分野における熟練者により突き止められ得る。

20

#### 【0406】

本発明の化合物を、適切に調製された製薬学的組成物において必要のある患者に投与することにより、所望の薬理学的効果を達成するために用いることができる。本発明の目的の場合、患者は、特定の状態又は疾患に関する処置の必要がある人間を含む哺乳類である。従って本発明は、製薬学的に許容され得る担体及び本明細書に記載される方法により同定される化合物あるいは製薬学的に許容され得るその塩又はエステルの製薬学的に有効な量を含む製薬学的組成物を包含する。製薬学的に許容され得る担体は、比較的無毒性であり且つ活性成分の有効活性と一致する濃度において患者に害がなく、担体に帰せられ得る副作用が活性成分の有益な効果を損なわないいずれかの担体である。化合物の製薬学的に有効な量は、処置されている特定の状態に結果を生ずるか又は影響を及ぼす量である。本明細書に記載される方法により同定される化合物は製薬学的に許容され得る担体と一緒に、例えば即時及び時間調節(time d)放出調製物、経口用、非経口用、局所用などを含む有効な通常の投薬単位形態を用いて投与され得る。

30

#### 【0407】

経口的投与のために、化合物を固体又は液体調製物、例えばカプセル、丸薬、錠剤、トローチ、ロゼンジ、融解剤(melts)、粉剤、溶液、懸濁剤又は乳剤に調製することができ、製薬学的組成物の製造のための技術分野に既知の方法に従って調製することができる。固体単位投薬形態はカプセルであることができ、それは例えば界面活性剤、滑沢剤、及び不活性充填剤、例えばラクトース、スクロース、リン酸カルシウム及びコーンスターチを含有する通常の硬質-又は軟質-殻ゼラチン型のものであることができる。

40

#### 【0408】

他の態様において、アラビアゴム、コーンスターチ又はゼラチンのような結合剤；投与に続く錠剤の破壊及び溶解を助けることを目的とする崩壊剤、例えばポテトデンプン、アルギン酸、コーンスターチ及びグアゴム；錠剤顆粒化の流れを向上させ、錠剤ダイ及びパンチの表面への錠剤材料の接着を妨げることを目的とする滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸、又はステアリン酸マグネシウム、カルシウムもしくは亜鉛；色素；着色剤；ならびに錠剤の美的質を強化し、錠剤を患者により許容され得るものとすることを目的とする風味剤と組み合わせてラクトース、スクロース及びコーンスターチのような通常の錠剤基剤を用い、本発明の化合物を錠剤化することができる。経口的液体投薬形態において用いる

50

のに適した賦形剤には希釈剤、例えば水及びアルコール類、例えばエタノール、ベンジルアルコール及びポリエチレンアルコールが含まれ、製薬学的に許容され得る界面活性剤、懸濁化剤又は乳化剤が添加されているか又は添加されていない。種々の他の材料がコーティングとして、又は投薬単位の物理的形態を他に改変するように存在することができる。例えば錠剤、丸薬又はカプセルをシェラック、砂糖又は両方でコーティングすることができる。

#### 【0409】

分散可能な粉末及び顆粒は水性懸濁剤の調製に適している。それらは分散剤又は湿潤剤、懸濁化剤及び1種もしくはそれより多い防腐剤と混合された活性成分を与える。適した分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤は、すでに上記で挙げたものにより代表される。追加の賦形剤、例えば上記のもののような甘味剤、風味剤及び着色剤も存在することができる。

10

#### 【0410】

本発明の製薬学的組成物は、水中油型乳剤の形態にあることもできる。油相は植物油、例えば液体パラフィン又は植物油の混合物であることができる。適した乳化剤は(1)天然に存在するゴム、例えばアラビアゴム及びトラガカントゴム、(2)天然に存在するホスファチド類、例えば大豆及びレシチン、(3)脂肪酸及び無水ヘキシトールから誘導されるエステル又は部分的エステル、例えばソルビタンモノオレートならびに(4)該部分的エステルとエチレンオキシドの縮合産物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレートであることができる。乳剤は甘味剤及び風味剤を含有することもできる。

#### 【0411】

植物油、例えばアラキス油、オリーブ油、ごま油又はココナツ油；あるいは鉱油、例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り、油性懸濁剤を調製することができる。油性懸濁剤は増粘剤、例えばピスワックス、硬質パラフィン又はセチルアルコールを含有することができる。懸濁剤は1種もしくはそれより多い防腐剤、例えばp-ヒドロキシ安息香酸エチルもしくはn-プロピル；1種もしくはそれより多い着色剤；1種もしくはそれより多い風味剤；ならびに1種もしくはそれより多い甘味剤、例えばスクロース又はサッカリンを含有することもできる。

20

#### 【0412】

甘味剤、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール又はスクロースを用いてシロップ及びエリキサーを調製することができる。そのような調剤は粘滑薬ならびに防腐剤、風味剤及び着色剤を含有することもできる。

30

#### 【0413】

本発明の化合物を非経口的に、すなわち皮下、静脈内、筋肉内又は腹腔内に、製薬学的担体と一緒に生理学的に許容され得る希釈剤中の化合物の注入可能な投薬として投与することもでき、担体は水、食塩水、デキストロース水溶液又は関連する糖溶液；アルコール類、例えばエタノール、イソプロパノール又はヘキサデシルアルコール；グリコール類、例えばプロピレングリコール又はポリエチレングリコール；グリセロールケタール類、例えば2,2-ジメチル-1,1-ジオキソラン-4-メタノール、エーテル類、例えばポリ(エチレングリコール)400；油；脂肪酸；脂肪酸エステル又はグリセリド；あるいはアセチル化脂肪酸グリセリドのような無菌の液体又は液体の混合物であることができ、製薬学的に許容され得る界面活性剤、例えばせっけん又は洗剤、懸濁化剤、例えばペクチン、カーボマー、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もしくはカルボキシメチルセルロース又は乳化剤及び他の製薬学的添加剤が添加されるか又は添加されない。

40

#### 【0414】

本発明の非経口用調剤において用いられ得る油の例は石油、動物、植物もしくは合成起源のもの、例えばピーナツ油、大豆油、ごま油、綿実油、コーン油、オリーブ油、ペトロラタム及び鉱油である。適した脂肪酸にはオレイン酸、ステアリン酸及びイソステアリン酸が含まれる。適した脂肪酸エステルは、例えばオレイン酸エチル及びミリスチン酸イソプロピルである。適したせっけんには脂肪アルカリ金属、アンモニウム及びトリエタノール

50

アミン塩が含まれ、適した洗剤にはカチオン性洗剤、例えばジメチルジアルキルアンモニウムハライド、アルキルピリジニウムハライド及びアルキルアミンアセテート；アニオン性洗剤、例えばアルキル、アリール及びオレフィンスルホネート、アルキル、オレフィン、エーテル及びモノグリセリドサルフェートならびにスルホスクシネート；非イオン性洗剤、例えば脂肪アミンオキシド、脂肪酸アルカノールアミド及びポリオキシエチレンポリプロピレンコポリマー；ならびに両性洗剤、例えばアルキル - ベータ - アミノプロピオネート及び 2 - アルキルイミダゾリン第 4 級アンモニウム塩ならびに混合物が含まれる。

#### 【0415】

本発明の非経口用組成物は、典型的には約 0.5 重量% ~ 約 25 重量% の活性成分を溶液中に含有することができる。防腐剤及び緩衝剤も有利に用いられ得る。注入の部位における刺激を最小にするか又は取り除くために、そのような組成物は約 12 ~ 約 17 の親水性 - 親油性バランス (HLB) を有する非 - イオン性界面活性剤を含有することができる。そのような調剤中の界面活性剤の量は約 5 重量% ~ 約 15 重量% の範囲である。界面活性剤は上記の HLB を有する単一の成分であることができるか、あるいは所望の HLB を有する 2 種もしくはそれより多い成分の混合物であることができる。

10

#### 【0416】

非経口用調剤中で用いられる界面活性剤の例はポリエチレンソルビタン脂肪酸エステルの種類、例えばソルビタンモノオレートならびにエチレンオキシド及びプロピレンオキシドとプロピレングリコールの縮合により生成する疎水性塩基の高分子量付加物である。

#### 【0417】

製薬学的組成物は無菌の注入可能な水性懸濁剤の形態にあることができる。そのような懸濁剤は既知の方法に従い、適した分散剤もしくは湿潤剤及び懸濁化剤、例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ラビアゴム；天然に存在するホスファチド類、例えばレシチン、アルキレンオキシドと脂肪酸の縮合産物、例えばポリオキシエチレンステアレート、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合産物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、エチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトールから誘導される部分的エステル縮合産物、例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレートあるいはエチレンオキシドと脂肪酸及び無水ヘキシトールから誘導される部分的エステル縮合産物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレートであることができる分散剤又は湿潤剤を用いて調製され得る。

20

30

#### 【0418】

無菌の注入可能な調製物は、無毒性の非経口的に許容され得る希釈剤もしくは溶媒中の無菌の注入可能な溶液又は懸濁剤であることもできる。用いられ得る希釈剤及び溶媒は、例えば水、リンゲル液及び等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、無菌の固定油が溶媒又は懸濁媒体として通常用いられる。この目的のために、合成モノもしくはジグリセリドを含むいずれの無刺激の固定油を用いることもできる。さらにオレイン酸のような脂肪酸を注入可能なものの調製において用いることができる。

#### 【0419】

本発明の組成物を、薬剤の直腸的投与のための座薬の形態で投与することもできる。これらの組成物は、常温で固体であるが直腸温度で液体であり、従って直腸で融解して薬剤を放出する適した無 - 刺激性賦形剤と薬剤を混合することにより調製され得る。そのような材料は、例えばココアバター及びポリエチレングリコールである。

40

#### 【0420】

本発明の方法において用いられる他の調剤は、経皮送達装置（「パッチ」）を用いる。制御された量で本発明の化合物を連続的又は不連続的に注入するためにそのような経皮パッチを用いることができる。製薬学的薬剤の送達のための経皮パッチの構成及び使用は当該技術分野において周知である（例えば引用することによりその記載事項が本明細書の内容となる米国特許第 5,023,252 号明細書を参照されたい）。そのようなパッチを製薬学的薬剤の連続的、パルスのあるいはオンデマンド送達用に構成することができる。

50

## 【 0 4 2 1 】

製薬学的組成物を機械的送達装置を介して患者に導入するのが望ましいか、又は必要であり得る。製薬学的薬剤の送達のための機械的送達装置の構成及び使用は当該技術分野において周知である。例えば脳に直接薬剤を投与するための直接法は通常、血液 - 脳関門を迂回するために患者の脳室系内に薬剤送達カテーテルを置くことを含む。体の特定の解剖学的領域に薬剤を輸送するために用いられる1つのそのような移植可能な送達システムは、引用することによりその記載事項が本明細書の内容となる米国特許第5,011,472号明細書に記載されている。

## 【 0 4 2 2 】

本発明の組成物は、一般に担体又は希釈剤と呼ばれる他の通常の製薬学的に許容され得る配合成分も必要通りもしくは所望通りに含有することができる。本発明の組成物のいずれも、アスコルビン酸のような酸化防止剤の添加により、又は他の適した防腐剤により防腐することができる。適した投薬形態におけるそのような組成物の調製のための通常の方法を用いることができる。

10

## 【 0 4 2 3 】

組成物をその意図される投与の経路のために適宜調製するのに用いられ得る通常用いられる製薬学的成分には：酸性化剤、例えばこれらに限られないが酢酸、クエン酸、フマル酸、塩酸、硝酸；ならびにアルカリ性化剤、例えばこれらに限られないがアンモニア水、炭酸アンモニウム、ジエタノールアミン、モノエタノールアミン、水酸化カリウム、ホウ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トロラミンが含まれる。

20

## 【 0 4 2 4 】

他の製薬学的成分には、例えば吸着剤（例えば粉末セルロース及び活性炭）；エアゾールプロペラント（例えば二酸化炭素、 $\text{CCl}_2\text{F}_2$ 、 $\text{F}_2\text{CClC}-\text{CClF}_2$  及び  $\text{CClF}_3$ ）；空気置換剤（例えば窒素及びアルゴン）；抗菌・カビ性防腐剤（例えば安息香酸、ブチルパラベン、エチルパラベン、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウム）；抗微生物性防腐剤（例えばベンズアルコニウムクロリド、ベンズエトニウムクロリド、ベンジルアルコール、セチルピリジニウムクロリド、クロロブタノール、フェノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀及びチメロサル（*thimerosal*））；酸化防止剤（例えばアスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、次亜リン酸、モノチオグリセロール、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート、メタ重亜硫酸ナトリウム）；結合材料（例えばブロックポリマー、天然及び合成ゴム、ポリアクリレート、ポリウレタン、シリコーン及びスチレン-ブタジエンコポリマー）；緩衝剤（例えばメタリン酸カリウム、一塩基性リン酸カリウム、酢酸ナトリウム、無水クエン酸ナトリウム及びクエン酸ナトリウム二水和物）；保有剤（*carrying agents*）（例えばアカシアシロップ、芳香性シロップ、芳香性エリキサー、チェリーシロップ、ココアシロップ、オレンジシロップ、シロップ、コーン油、鉱油、ピーナツ油、ごま油、制菌性塩化ナトリウム注入及び注入用の制菌性水）；キレート化剤（例えばエデレート二ナトリウム及びエデト酸）；着色剤（例えばFD&C Red No. 3、FD&C Red No. 20、FD&C Yellow No. 6、FD&C Blue No. 2、D&C Green No. 5、D&C Orange No. 5、D&C Red No. 8、カラメル及び酸化第二鉄赤）；透明化剤（例えばベントナイト）；乳化剤（これらに限られないがアラビアゴム、セトマクロゴル（*cetomacrogol*）、セチルアルコール、グリセリルモノステアレート、レシチン、ソルビタンモノオレート、ポリエチレン50ステアレート）；カプセル封入剤（例えばゼラチン及び酢酸フタル酸セルロース）；風味剤（例えばアニス油、シナモン油、ココア、メントール、オレンジ油、ペパーミント油及びバニリン）；保湿剤（例えばグリセリン、プロピレングリコール及びソルビトール）；研和剤（例えば鉱油及びグリセリン）；油（例えばアラキス油、鉱油、オリーブ油、ピーナツ油、ごま油及び植物油）；軟膏基

30

40

50

剤（例えばラノリン、親水性軟膏、ポリエチレングリコール軟膏、ペトロラタム、親水性ペトロラタム、白軟膏（white ointment）、黄色軟膏（yellow ointment）及びパラ水軟膏）；浸透増進剤（経皮送達）（例えばモノヒドロキシもしくはポリヒドロキシアアルコール、飽和もしくは不飽和脂肪アルコール、飽和もしくは不飽和脂肪エステル、飽和もしくは不飽和ジカルボン酸、精油、ホスファチジル誘導体、セファリン、テルペン、アミド、エーテル、ケトン及びウレア）；可塑剤（例えばフタル酸ジエチル及びグリセリン）；溶媒（例えばアルコール、コーン油、綿実油、グリセリン、イソプロピルアルコール、鉱油、オレイン酸、ピーナツ油、精製水、注入用水、注入用の無菌水及び灌注のための無菌水）；硬化剤（stiffening agents）（例えばセチルアルコール、セチルエステルワックス、微結晶性ワックス、パラフィン、ステアシルアルコール、白蠟及び黄蠟）；座薬基剤（例えばココアバター及びポリエチレングリコール（混合物））；界面活性剤（例えばベンズアルコニウムクロリド、ノノキシノール 10、オクストキシノール 9（oxtoxynol 9）、ポリソルベート 80、ラウリル硫酸ナトリウム及びソルビタンモノパルミテート）；懸濁化剤（例えば寒天、ベントナイト、カーボマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カオリン、メチルセルロース、トラガカント及びビーゴム）；甘味剤、例えばアスパルテーム、デキストロース、グリセリン、マンニトール、プロピレングリコール、サッカリンナトリウム、ソルビトール及びスクロース）；錠剤抗 - 接着剤（例えばステアリン酸マグネシウム及びタルク）；錠剤結合剤（例えばアラビアゴム、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースナトリウム、圧縮可能な糖（compressible sugar）、エチルセルロース、ゼラチン、液体グルコース、メチルセルロース、ポビドン及び予備ゼラチン化デンプン）；錠剤及びカプセル希釈剤（例えば二塩基性リン酸カルシウム、カオリン、ラクトース、マンニトール、微結晶性セルロース、粉末セルロース、沈降炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、ソルビトール及びデンプン）；錠剤コーティング剤（例えば液体グルコース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース及びシェラック）；錠剤直接圧縮賦形剤（例えば二塩基性リン酸カルシウム）；錠剤崩壊剤（例えばアルギン酸、カルボキシメチルセルロースカルシウム、微結晶性セルロース、ポラクリリンカリウム、アルギン酸ナトリウム、ナトリウムデンプングリコレート及びデンプン）；錠剤滑り剤（例えばコロイドシリカ、コーンスターチ及びタルク）；錠剤滑沢剤（例えばスチアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、ステアリン酸及びステアリン酸亜鉛）；錠剤 / カプセル不透明化剤（例えば二酸化チタン）；錠剤研磨剤（例えばカルナバワックス及び白蠟）；増粘剤（例えばビスワックス、セチルアルコール及びパラフィン）；等張剤（tonicity agents）（例えばデキストロース及び塩化ナトリウム）；粘度向上剤（例えばアルギン酸、ベントナイト、カーボマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポビドン、アルギン酸ナトリウム及びトラガカント）；ならびに湿潤剤（例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、レシチン、ポリエチレンソルビトールモノオレート、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレート及びポリオキシエチレンステアレート）が含まれるがこれらに限られない。

10

20

30

40

#### 【0425】

本明細書に記載される方法により同定される化合物は、単独の製薬学的薬剤として、又は 1 種もしくはそれより多い他の製薬学的薬剤と組み合わせて投与され得、ここで組み合わせは許容され得ない不利な影響を引き起こさない。例えば本発明の化合物を既知の抗 - 肥満薬と、又は既知の抗糖尿病薬もしくは他の適応症薬（indication agents）などとならびにそれらの混合物及び組み合わせと組み合わせることができる。

#### 【0426】

本明細書に記載される方法により同定される化合物を遊離の塩基の形態でもしくは組成物中で、研究及び診断において、あるいは分析の参照標準などとして用いることもできる。

50

従って本発明は、不活性担体及び本明細書に記載される方法により同定される化合物又はその塩もしくはエステルの有効量を含む組成物を包含する。不活性担体は、担持されるべき化合物を妨害せず且つ支持、輸送の手段、かさ、追跡可能な材料などを担持されるべき化合物に与える材料である。化合物の有効量は、行なわれている特定の方法に結果を生ずるか又は影響を及ぼす量である。

#### 【0427】

皮下、静脈内、筋肉内などのために適した調剤；適した製薬学的担体；ならびに調製及び投与のための方法は、当該技術分野において周知の方法のいずれかにより準備され得る（例えば Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 20<sup>th</sup> edition, 2000 を参照されたい）。 10

#### 【0428】

以下の実施例は、本明細書に記載される発明を例示するために示されるが、全く本発明の範囲を制限するとみなされるべきではない。

##### カプセル調剤

カプセル調剤を：

本発明の化合物	40 mg
デンプン	109 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg

から調製する。 20

#### 【0429】

成分を配合し、適したメッシュ篩に通過させ、硬質ゼラチンカプセル中に充填する。

##### 錠剤調剤

錠剤を：

本発明の化合物	25 mg
セルロース、微結晶性	200 mg
コロイド二酸化ケイ素	10 mg
ステアリン酸	5.0 mg

から調製する。 30

#### 【0430】

成分を混合し、圧縮して錠剤を形成する。適した水性及び非 - 水性コーティングを適用し、より口に合うようにし、優雅さ及び安定性を向上させるか又は吸収を遅らせることができる。

##### 無菌静脈内（IV）溶液

無菌の注入可能な水を用いて所望の本発明の化合物の 5 mg / ml 溶液を作り、必要なら pH を調節する。無菌の 5 % デキストロースを用い、投与のために溶液を 1 ~ 2 mg / ml に希釈し、60 分に及ぶ静脈内輸液として投与する。

##### 筋肉内懸濁剤

以下の筋肉内懸濁剤を調製する：

本発明の化合物	50 mg / ml
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	5 mg / ml
TWEEN 80	4 mg / ml
塩化ナトリウム	9 mg / ml
ベンジルアルコール	9 mg / ml

懸濁液を筋肉内に投与する。 40

##### 硬質殻カプセル

標準的なツーピース硬質ガランチンカプセルにそれぞれ 100 mg の粉末活性成分、150 mg のラクトース、50 mg のセルロース及び 6 mg のステアリン酸マグネシウムを充填することにより、多数の単位カプセルを調製する。

##### 軟質ゼラチンカプセル

大豆油、綿実油又はオリーブ油のような消化可能な油中の活性成分の混合物を調製し、容量形ポンプにより溶融ゼラチン中に注入し、100mgの活性成分を含有する軟質ゼラチンカプセルを形成する。カプセルを洗浄し、乾燥する。活性成分をポリエチレングリコール、グリセリン及びソルビトールの混合物中に溶解し、水混和性薬剤混合物を調製することができる。

#### 即時放出錠剤 / カプセル

これらは通常の方法及び新規な方法により作られる固体の経口的投薬形態である。これらの単位は薬物の即時の溶解及び送達のために、水なしで経口的に摂取される。活性成分は、糖、ゼラチン、ペクチン及び甘味剤のような成分を含有する液体中に混合される。これらの液体を凍結乾燥及び固体状態抽出法により固体の錠剤又はカプセルに固化させる。粘弾性及び熱弾性糖及びポリマー又は泡起性成分と一緒に薬剤化合物を圧縮し、水の必要のない即時放出を目的とする多孔質マトリックスを作ることができる。

10

#### 【0431】

本明細書に記載される構造、材料、組成物及び方法は、本発明の代表的例であることが意図され、本発明の範囲は実施例の範囲により制限されないことが理解されるであろう。当該技術分野における熟練者は、開示されている構造、材料、組成物及び方法に変更を加えて本発明を実施することができ、そのような変更は本発明の範囲内とみなされることを認識するであろう。

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
8 May 2003 (08.05.2003)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 03/037332 A1(51) International Patent Classification: A61K 31/426,  
C07D 233/90, 233/88, A61K 31/4164, C07D 277/56,  
277/54, A61K 31/421, C07D 263/24, 277/26, A61K  
31/4196, C07D 249/10, 401/12, A61K 31/415, C07D  
231/14, 403/12, 413/12, 417/12

(21) International Application Number: PCT/US02/32895

(22) International Filing Date: 15 October 2002 (15.10.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

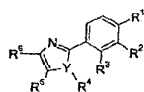
(30) Priority Data: 60/329,236 12 October 2001 (12.10.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): BAYER  
CORPORATION [US/US]; 100 Hayer Road, Pittsburgh,  
PA 15205 (US).

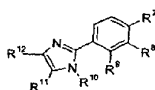
(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): COISH, Philip, D.,  
G. [CA/US]; 548 Orange Street, Suite 401, New Haven, CT  
06511 (US); O'CONNOR, Stephen, J. [US/US]; 977 Lit-  
tle Meadow Road, Guilford, CT 06437 (US); WICKENS,  
Philip [CA/US]; 9 Michaels Way, Wallingford, CT 06492  
(US); ZHANG, Chengzhi [CA/US]; 193 Mulberry Lane,  
Orange, CT 06477 (US); ZHANG, Hai-Jun [CN/US]; 260  
Pine Street, Middletown, CT 06457 (US).(74) Agents: GREENMAN, Jeffrey, M. et al.; Bayer Corpora-  
tion, 400 Morgan Lane, West Haven, CT 06516 (US).(81) Designated States (national): AT, AG, AI, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GL,  
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, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,

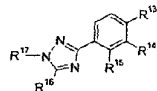
[Continued on next page]

(54) Title: PHENYL SUBSTITUTED 5-MEMBERED NITROGEN CONTAINING HETEROCYCLES FOR THE TREATMENT  
OF OBESITY

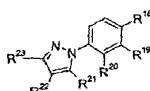
(1a)



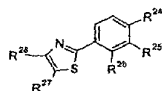
(1b)



(1c)



(1d)



(1e)

(57) Abstract: This invention  
relates to novel heterocyclic  
compounds, compositions, and  
methods for treating or preventing  
obesity and obesity-related diseases.

WO 03/037332 A1

WO 03/037332 A1



SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

**(84) Designated States (regional):** ARIPO patent (GH, GM, KI, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CI, CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW, MI, MR, NI, SN, TD, TG).

**Declarations under Rule 4.17:**

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations: AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, 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, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,

SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KI, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CI, CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW, MI, MR, NI, SN, TD, TG).

as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

**Published:**

with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/037332

PCT/US02/32895

PHENYL SUBSTITUTED 5-MEMBERED NITROGEN CONTAINING HETEROCYCLES FOR THE  
TREATMENT OF OBESITY

This application claims benefit of U.S. Provisional Application Serial No. 60/329,236, filed October 12, 2001, the contents of which are incorporated herein by reference in their entirety.

5

## FIELD OF THE INVENTION

This invention relates to novel heterocyclic compounds, compositions, and methods for treating or preventing obesity and obesity-related diseases.

10

## BACKGROUND OF THE INVENTION

Obesity, which is defined as an excess of body fat relative to lean body mass, is a well-established risk factor for a number of potentially life-threatening diseases such as atherosclerosis, hypertension, diabetes, stroke, pulmonary embolism, sleep apnea, and cancer. Furthermore, it complicates numerous chronic conditions such as respiratory diseases, osteoarthritis, osteoporosis, gall bladder disease, and dyslipidemias. The enormity of this problem is best reflected in the fact that death rates escalate with increasing body weight. More than 50% of all-cause mortality is attributable to obesity-related conditions once the body mass index (BMI) exceeds 30 kg/m<sup>2</sup>, as seen in 35 million Americans (Lee, JAMA 268:2045-2049, 1992). By contributing to greater than 300,000 deaths per year, obesity ranks second only to tobacco smoking as the most common cause of potentially preventable death (McGinnis, JAMA 270:2207-2212, 1993). Accompanying the devastating medical consequences of this problem is the severe financial burden placed on the health care system in the United States. It is estimated that 30-50% of the middle-age population may be considered as obese (Kuczmarski et al., JAMA 272:205-211, 1994). The economic impact of obesity and its associated illnesses from medical expenses and loss of income are reported to be in excess of \$68 billion/a year (Colditz, Am. J. Clin. Nutr. 55:503S-507S, 1992). This figure does not include the greater than \$30 billion per year spent on weight loss foods, products, and programs (Wolf, Pharmacoeconomics. 5:34-37, 1994).

The accumulation or maintenance of body fat bears a direct relationship to caloric intake. Comprehensive treatment programs, therefore, focused on behavior modifications to reduce caloric intake and increase physical activity using a myriad of systems. These methods have limited efficacy and are associated with recidivism rates exceeding 95% (NIH Technology Assessment Conference Panel, Ann. Intern. Med. 119:764-770, 1993).

Obesity has also been treated by administering specific agents, for example, anorectic agents, to obese subjects. However, anorectic agents such as dextroamphetamine, the combination of the non-amphetamine drugs phentermine and fenfluramine (Phen-Fen), and dexfenfluramine (Redux) alone, are associated with serious side effects. Indigestible materials such as olestra

35

WO 03/037332

PCT/US02/32895

(OLEAN<sup>®</sup>, mineral oil or neopentyl esters (see U.S. Pat. No. 2,962,419)) have been proposed as substitutes for dietary fat. Garcinia acid and derivatives thereof have been described as treating obesity by interfering with fatty acid synthesis. Swellable crosslinked vinyl pyridine resins have been described as appetite suppressants via the mechanism of providing non-nutritive bulk (*see*, *e.g.*, U.S. Pat. No. 2,923,662).

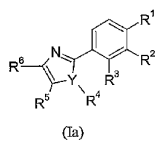
Surgical interventions, such as gastric partitioning procedures, jejunioileal bypass, and vagotomy, have also been developed to treat severe obesity (Greenway, *Endo. Metab. Clin. N. Amer.* 25:1005-1027, 1996). Although these surgical procedures are somewhat more effective in the long run, the acute risk/benefit ratio has reserved these invasive procedures for morbidly obese patients according to the National Health Institutes (NIH) consensus conference on obesity surgery (BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>) (NIH Conference, *Ann. Intern. Med.* 115:956-961, 1991). Therefore, this approach is not an alternative for the majority of overweight patients unless and until they become profoundly obese and are suffering the attendant complications.

Thus, new methods and compositions that promote weight-loss are urgently needed.

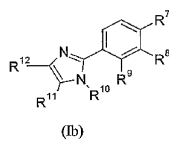
#### SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to compounds, compositions, and methods for the treatment and prevention of obesity and related diseases.

Accordingly, one object of the present invention is to provide compounds of the Formulae (Ia)-(Ic):



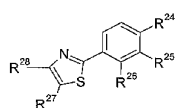
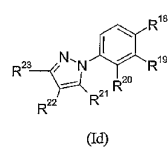
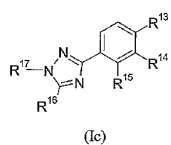
(Ia)



(Ib)

WO 03/037332

PCT/US02/32895



5

Another object of the invention is to provide a method for treating or preventing obesity comprising administering to a mammal in need thereof an effective amount of at least one compound of the Formulae (Ia)-(Ie).

10

Yet another object of the invention is to provide compositions for treating or preventing obesity in a mammal comprising an effective amount of at least one compound of the Formulae (Ia)-(Ie).

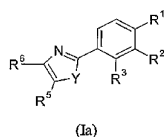
These and other objects of the invention will be clear in light of the detailed description below.

15

#### DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The invention pertains to a compound of the Formula (Ia)

20

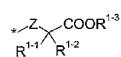


wherein

R<sup>1</sup> represents a group of the formula

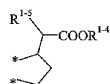
WO 03/037332

PCT/US02/32895



wherein

Z represents O or S,

R<sup>1-1</sup> represents hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl,R<sup>1-2</sup> represents hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl,R<sup>1-3</sup> represents hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl;R<sup>2</sup> represents hydrogen or methyl; orR<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> together may represent a group of the formula

which, together with the carbons to which said group is attached, forms a carbocyclic ring,

wherein

R<sup>1-4</sup> represents hydrogen, or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, andR<sup>1-5</sup> represents hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl;R<sup>3</sup> represents hydrogen or methyl;Y represents NR<sup>4</sup>, O, or S;

R<sup>4</sup> represents hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy and (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryloxy;

R<sup>5</sup> represents hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, or phenyl optionally substituted with halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy;

R<sup>6</sup> represents benzyloxycarbonylamino or a group of the formula

WO 03/037332

PCT/US02/32895



wherein

R<sup>6-1</sup> represents

- hydroxy,
- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy,
- benzyloxy,
- a group of the formula



wherein

R<sup>6-1-1</sup> represents

hydrogen,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryl and (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy,

(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyl optionally substituted with (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl,

(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryl optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from the group consisting of halogen, nitro, cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkylcarbonyl, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, heterocyclyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryloxy, and benzyl, or

a 5- to 10-membered heterocyclic radical comprising 3 to 9 carbon atoms and 1 to 3 heteroatoms selected from O, N, or S, optionally substituted by phenyl, benzyl, or halogen, and

R<sup>6-1-2</sup> represents hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl or (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyl,

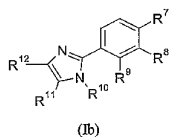
WO 03/037332

PCT/US02/32895

- a group of the formula  $-\text{NH}-\text{NH}-\text{R}^{6,2}$ , wherein  $\text{R}^{6,2}$  represents  $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$  aryl, or
- a 5- to 10-membered heterocyclic radical comprising 3 to 9 carbon atoms and 1 to 3 heteroatoms selected from O, N, or S, and optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  alkyl, benzyl, or phenyl optionally substituted with  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  alkyl;

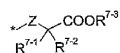
and pharmaceutically salts or esters thereof.

The invention also pertains to a compound of the Formula (Ib)



wherein

$\text{R}^7$  represents a group of the formula



wherein

Z represents S,

$\text{R}^{7,1}$  represents hydrogen or  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  alkyl,

$\text{R}^{7,2}$  represents hydrogen or  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  alkyl,

$\text{R}^{7,3}$  represents hydrogen or  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  alkyl;

$\text{R}^8$  represents hydrogen or methyl;

$\text{R}^9$  represents hydrogen or methyl;

$\text{R}^{10}$  represents  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  alkyl optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  alkoxy and  $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$  aryloxy;

WO 03/037332

PCT/US02/32895

$R^{11}$  represents a group of the formula



wherein

5

$R^{11-1}$  represents

10

- hydroxy,
- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy
- a 5- to 10-membered heterocyclic radical comprising 3 to 9 carbon atoms and 1 to 3 heteroatoms selected from O, N, or S, optionally substituted with 1 or 2 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl or phenyl optionally substituted with halogen, or
- a group of the formula



15

wherein

$R^{11-1-1}$  represents

20

(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryl optionally substituted with up to 3 substituents independently selected from halogen, nitro, cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy, trifluoromethyl, and phenyl, or

a 5- to 10-membered heterocyclic radical comprising 3 to 9 carbon atoms and 1 to 3 heteroatoms selected from O, N, or S, and

25

$R^{11-1-2}$  represents hydrogen;

$R^{12}$  represents hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl;

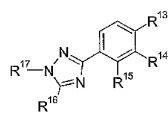
30

and pharmaceutically salts or esters thereof.

WO 03/037332

PCT/US02/32895

The invention also pertains to a compound of the Formula (Ic)

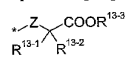


(Ic)

5

wherein

$R^{13}$  represents a group of the formula



wherein

10

Z represents S,

$R^{13-1}$  represents hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl,

$R^{13-2}$  represents hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl,

$R^{13-3}$  represents hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl;

15

$R^{14}$  represents hydrogen or methyl;

$R^{15}$  represents hydrogen or methyl;

$R^{16}$  represents a group of the formula



20

wherein

$R^{16-1}$  represents a group of the formula



wherein

25

$R^{16-1-1}$  represents (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryl optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from halogen, nitro, cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy, and trifluoromethyl, and

$R^{16-1-2}$  represents hydrogen;

WO 03/037332

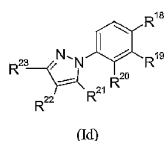
PCT/US02/32895

$R^{17}$  represents alkyl ( $C_1-C_6$ ) alkyl optionally substituted with 1 or 2 ( $C_1-C_6$ ) alkoxy;

and pharmaceutically salts or esters thereof.

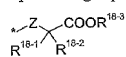
5

The invention also pertains to a compound of the Formula (Id)



10 wherein

$R^{18}$  represents a group of the formula



wherein

Z represents S,

15

$R^{18-1}$  represents hydrogen or ( $C_1-C_6$ ) alkyl,

$R^{18-2}$  represents hydrogen or ( $C_1-C_6$ ) alkyl, and

$R^{18-3}$  represents hydrogen or ( $C_1-C_6$ ) alkyl;

$R^{19}$  represents hydrogen or methyl;

20

$R^{20}$  represents hydrogen or methyl;

$R^{21}$  represents ( $C_1-C_6$ ) alkoxy;

25

$R^{22}$  represents hydrogen, ( $C_1-C_6$ ) alkyl, or phenyl;

$R^{23}$  represents a group of the formula



wherein

30

$R^{23-1}$  represents hydroxy, ( $C_1-C_6$ ) alkoxy, or benzyloxy, or a group of the formula

WO 03/037332

PCT/US02/32895



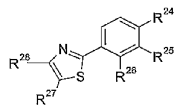
wherein

$R^{23-1-1}$  represents (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryl optionally substituted with up to three substituents independently selected from halogen, nitro, cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy, and trifluoromethyl, and

$R^{23-1-2}$  represents hydrogen

and pharmaceutically salts or esters thereof.

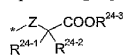
The invention also pertains to a compound of the Formula (Ie)



(Ie)

wherein

$R^{24}$  represents a group of the formula



wherein

Z represents S,

$R^{24-1}$  represents hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl,

$R^{24-2}$  represents hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl,

$R^{24-3}$  represents sodium, hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl;

$R^{25}$  represents hydrogen or methyl;

$R^{26}$  represents hydrogen or methyl;

$R^{27}$  represents phenyl; and

$R^{28}$  represents hydrogen

WO 03/037332

PCT/US02/32895

and pharmaceutically salts or esters thereof.

The terms identified above have the following meaning throughout:

The “\*” refers to a point of attachment.

5 “Halogen” means fluorine, chlorine, bromine or iodine.

The term “(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl” means C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> linear or branched alkyl groups, respectively. For example, this includes groups such as methyl, ethyl, propyl, or isopropyl groups.

The term “(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) cycloalkyl” means a saturated carbocyclic ring radical having from 3 to 8 carbon atoms, such as cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyls or cyclooctyl groups.

10 The term “(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy” means (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl-oxy radicals such as methoxy, ethoxy, isopropoxy, or *n*-hexyloxy groups.

The term “(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkylcarbonyl” means (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl-C(=O)- radicals such as acetyl, propanoyl, pentanoyl or isobutyryl.

15 The term “(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryl” means an monocyclic or fused bicyclic aromatic ring radical having from 6 to 10 carbon atoms such as phenyl or naphthyl.

The term “(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryloxy” means (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryl-oxy radicals, such as phenoxy or naphthylxy.

20 The term “5- to 10-membered heterocyclic radical” means any monocyclic or fused bicyclic aromatic system containing 5 to 10 atoms in total of which 1-3 are heteroatoms selected from the group nitrogen, oxygen and sulfur and with remainder being carbon.

When any moiety is described as being substituted, it can have one or more of the indicated substituents that can be located at any available position on the moiety. When there are two or more substituents on any moiety, each term shall be defined independently of any other in each occurrence.

25 Representative salts of the compounds of Formulae (Ia)-(Ic) include the conventional non-toxic salts and the quaternary ammonium salts which are formed, for example, from inorganic or organic acids or bases by means well known in the art. For example, such acid addition salts include acetate, adipate, alginate, ascorbate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate, bisulfate, butyrate, citrate, camphorate, camphorsulfonate, cinnamate, cyclopentanepropionate, digluconate, dodecylsulfate, 30 ethanesulfonate, fumarate, glucoheptanoate, glycerophosphate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethanesulfonate, itaconate, lactate, maleate, mandelate, methanesulfonate, 2-naphthalenesulfonate, nicotinate, nitrate, oxalate, pamoate, pectinate, persulfate, 3-phenylpropionate, picrate, pivalate, propionate, succinate, sulfonate, tartrate, thiocyanate, tosylate, and undecanoate.

35 Base salts include alkali metal salts such as potassium and sodium salts, alkaline earth metal salts such as calcium and magnesium salts, and ammonium salts with organic bases such as

WO 03/037332

PCT/US02/32895

dicyclohexylamine salts and *N*-methyl-D-glucamine. Additionally, basic nitrogen containing groups may be quaternized with such agents as lower alkyl halides such as methyl, ethyl, propyl, and butyl chlorides, bromides and iodides; dialkyl sulfates like dimethyl, diethyl, and dibutyl sulfate; and diamyl sulfates, long chain halides such as decyl, lauryl, myristyl and stearyl chlorides, bromides and iodides, aralkyl halides like benzyl and phenethyl bromides and others.

The esters in the present invention are non-toxic, pharmaceutically acceptable ester derivatives of the alcohols of Formulae (Ia)-(Ie). This includes ester derivatives prepared from acetic, benzoic, mandelic, stearic, lactic, salicylic, hydroxynaphthoic, glucoheptonic, and gluconic acid. The alcohol compounds of Formulae (Ia)-(Ie) may be esterified by a variety of conventional procedures including reacting the appropriate anhydride, carboxylic acid, or acid chloride with the alcohol group of the Formulae (Ia)-(Ie) compounds. The appropriate anhydride is reacted with the alcohol in the presence of an acylation catalyst such as 1,8-bis(dimethylamino)naphthalene or DMAP (*N,N*-dimethylaminopyridine). An appropriate carboxylic acid may be reacted with the alcohol in the presence of a dehydrating agent such as dicyclohexylcarbodiimide, 1-[3-dimethylaminopropyl]-3-ethylcarbodiimide or other water soluble dehydrating agents which are used to drive the reaction by the removal of water, and optionally, an acylation catalyst. Esterification may also be reached using the appropriate carboxylic acid in the presence of trifluoroacetic anhydride and optionally, pyridine, or in the presence of *N,N*-carbonyldiimidazole with pyridine. Reaction of an acid chloride with the alcohol may be carried out with an acylation catalyst such as DMAP or pyridine. One skilled in the art would readily know how to successfully carry out these as well as other methods of esterification of alcohols. Sensitive or reactive groups on the compounds of Formulae (Ia)-(Ie) may need to be protected during any of the above methods for forming esters, and protecting groups may be added and removed by conventional methods well known in the art.

It will be appreciated that diastereomers and enantiomers of the exemplified structures will often be possible, and that pure isomers represent preferred embodiments. It is intended that pure stereoisomers, and mixtures thereof, are within the scope of the invention.

The compounds of this invention may, either by nature of asymmetric centers or by restricted rotation, be present in the form of isomers. Any isomer may be present in the (*R*)-, (*S*)-, or (*R,S*) configuration, preferably in the (*R*)- or (*S*)- configuration, whichever is most active.

All isomers, whether separated, pure, partially pure, or in racemic mixture, of the compounds of this invention are encompassed within the scope of this invention. The purification of said isomers and the separation of said isomeric mixtures may be accomplished by standard techniques known in the art.

Geometric isomers by nature of substituents about a double bond or a ring may be present in *cis* (= *Z*-) or *trans* (= *E*-) form, and both isomeric forms are encompassed within the scope of this invention.

WO 03/037332

PCT/US02/32895

5 The particular process to be utilized in the preparation of the compounds of this invention depends upon the specific compound desired. Such factors as the selection of the specific moieties and the specific substituents on the various moieties, all play a role in the path to be followed in the preparation of the specific compounds of this invention. These factors are readily recognized by one of ordinary skill in the art.

10 For synthesis of any particular compound, one skilled in the art will recognize that the use of protecting groups may be required for the synthesis of compounds containing certain substituents. A description of suitable protecting groups and appropriate methods of adding and removing such groups may be found in: *Protective Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, T. W. Greene, John Wiley and Sons, New York, 1991.

15 In the Reaction Schemes below, one skilled in the art will recognize that reagents and solvents actually used may be selected from several reagents and solvents well known in the art to be effective equivalents. When specific reagents or solvents are shown in a Reaction Scheme, therefore, they are meant to be illustrative examples of conditions desirable for the execution of that particular Reaction Scheme. Abbreviations not identified in accompanying text are listed later in this disclosure under "Abbreviations and Acronyms."

Another object of this invention is to provide methods of making the compounds of the invention. The compounds may be prepared from readily available materials by the methods outlined in Reaction Schemes A to H below, and by obvious modifications thereto.

20 Compounds of Formulae (Ia)-(Ie) of the present invention may be prepared by straightforward organic synthetic means known to those skilled in the art. Examples of these methods are illustrated in the Reaction Schemes shown below, wherein Z and R<sup>1</sup>-R<sup>28</sup> are as defined hereinabove. In addition, as used in these schemes, X is a halogen or leaving group such as mesylate or tosylate, and R" is lower alkyl.

25 Using methods outlined in these schemes, compounds of Formulae (Ia)-(Ie) are further exemplified in the experimental examples and in Tables 1-11. The actual structure of the compound to be prepared, will determine the scheme to be used as well as the starting materials.

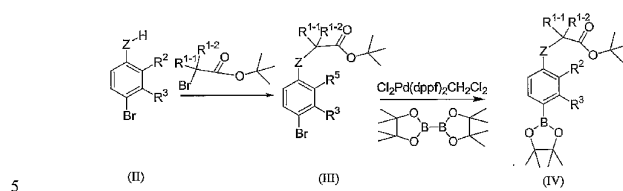
30 For example, compounds of Formula (Ia) may be prepared by the methods illustrated in Reaction Schemes A to C. These schemes require the alkylation of a substituted phenol or thiophenol and subsequent conversion of the compound (III) to a boronic ester (e.g., Compound IV), as well as the 2-bromoheterocycle, optionally N-alkylated (e.g., compound VIIa). Coupling of the bromoheterocycle with the boronic ester under Suzuki conditions gives the intermediate (VIII) which can be converted to its corresponding acid chloride (IX), and then to a variety of esters, amides, or carbamates as shown in the Reaction Schemes.

WO 03/037332

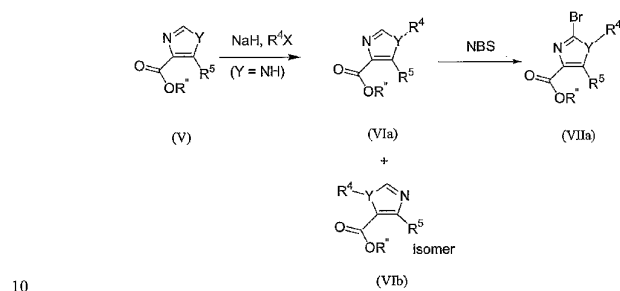
PCT/US02/32895

Reaction Scheme A

## Part 1. Synthesis of Compound (IV)



## Part 2. Synthesis of Compound (VIIa)

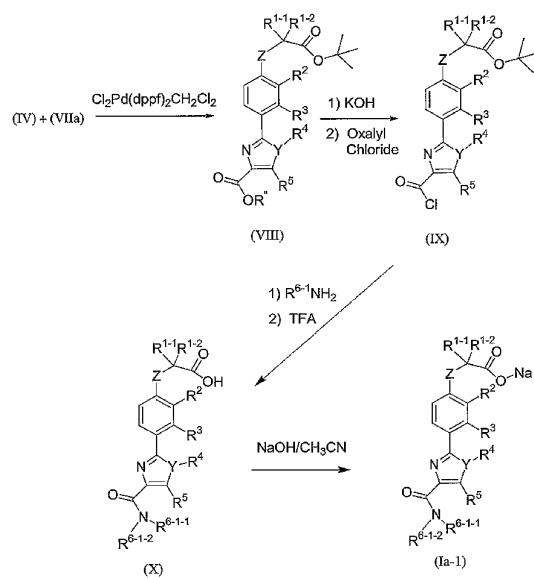


WO 03/037332

PCT/US02/32895

## Reaction Scheme A, continued

## Part 3. Synthesis of Compounds (Ia-1)

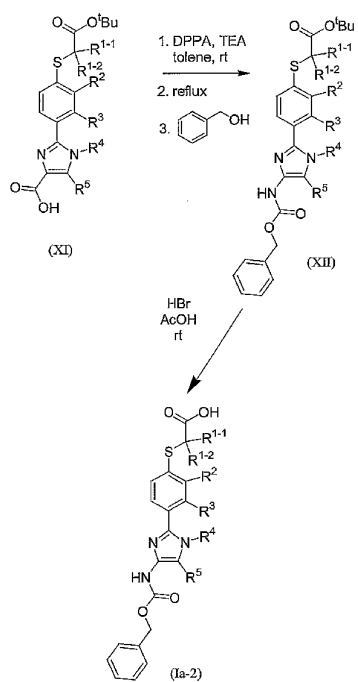


5

WO 03/037332

PCT/US02/32895

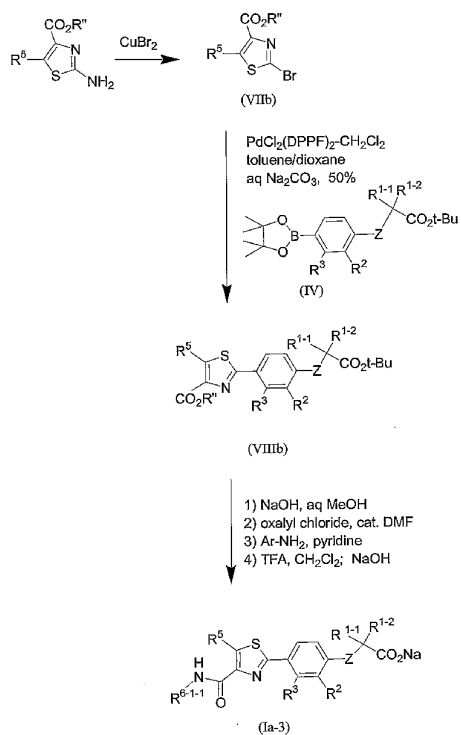
## Reaction Scheme B



WO 03/037332

PCT/US02/32895

## Reaction Scheme C



5

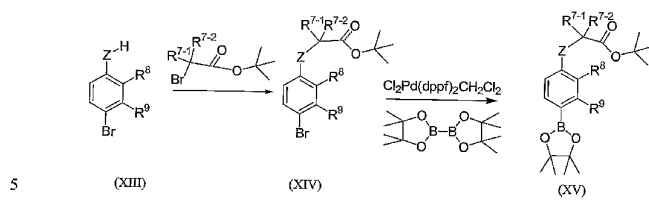
Similarly, structures of Formula (Ib) may be prepared by using the corresponding N-alkylated imidazole as the starting material, and employing the methods analogous to those shown in Reaction Scheme A, B, and C.

WO 03/037332

PCT/US02/32895

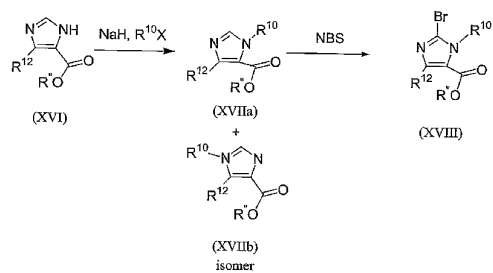
## Reaction Scheme D

## Part 1. Synthesis of Compound (XV)



## Part 2. Synthesis of Compound (XVIII)

10



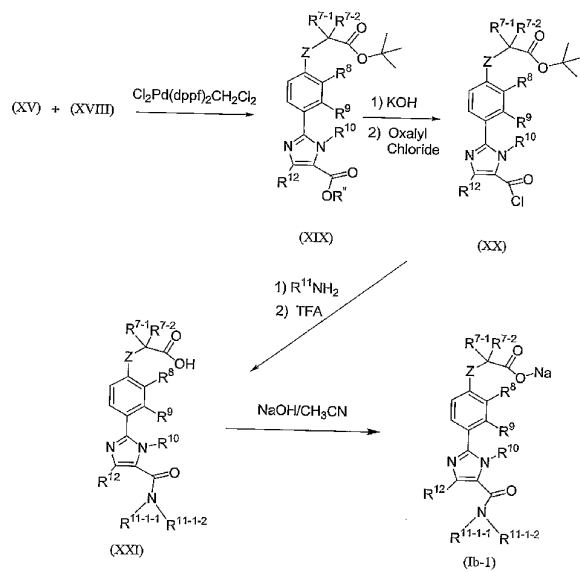
WO 03/037332

PCT/US02/32895

Reaction Scheme D, continued

5

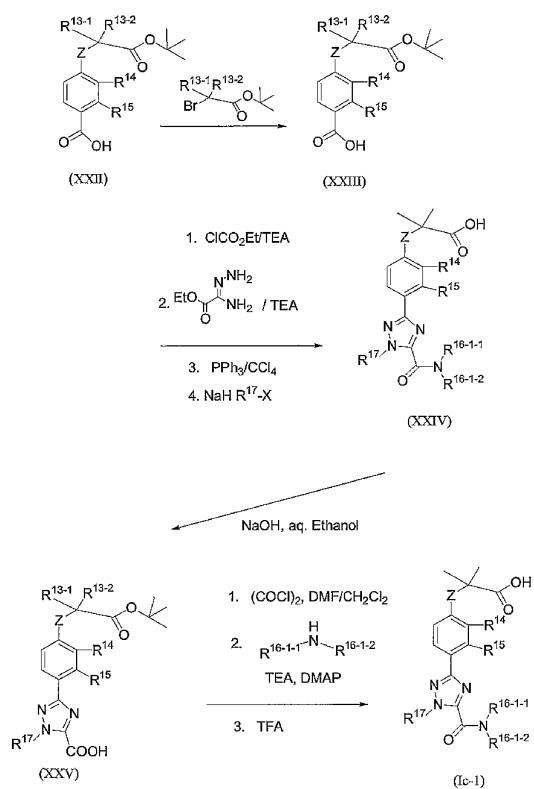
## Part 3. Synthesis of (Ib-1)



WO 03/037332

PCT/US02/32895

The synthesis of triazole compounds of Formula (Ic) are illustrated by the method shown in Reaction Schemes E and F.

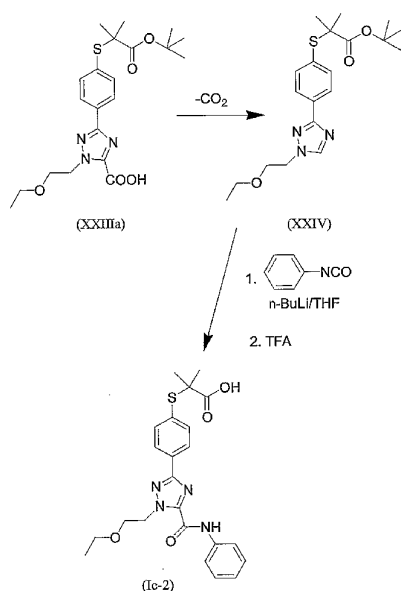
Reaction Scheme E

5

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Reaction Scheme F



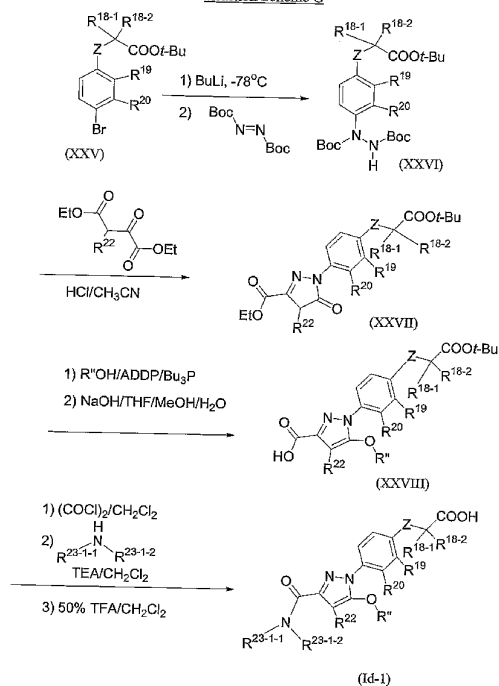
5

Compounds of Formula (Id) are prepared as illustrated in Reaction Scheme G. Reaction of the carboxylate of Formula (XXV) with a hydrazine derivative gives a hydrazine of Formula (XXVI); in situ deprotection and condensation of the latter with a ketoester gives a pyrazolone compound of Formula (XXVII). O-Alkylation and hydrolysis give the pyrazole carboxylic acid, which is converted to a variety of final products (Id), by methods analogous to that described for (Ia), (Ib), and (Ic). A more specific example, preparation of the amide of Formula (Id-1) via a two step process requiring conversion of (XXVII) to an acid chloride followed by reaction with an amine and base is shown below. Hydrolysis of the t-butyl ester is accomplished with TFA.

WO 03/037332

PCT/US02/32895

## Reaction Scheme G



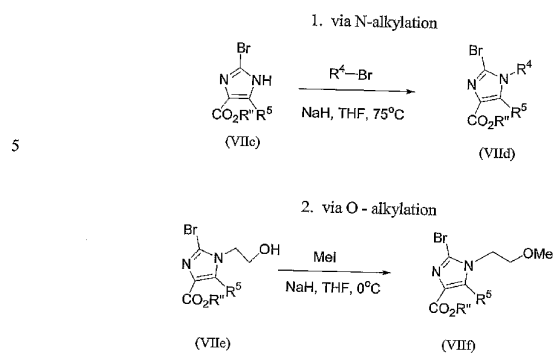
Imidazole compounds of Formula (VII) where Y is  $\text{NR}^4$ , useful for the preparation of Formula (Ia) compound, may also be conveniently be prepared by the methods shown in Reaction Scheme H. In this scheme, the bromoimidazole (VIIf), readily available by bromination of commercially available imidazoles is N-alkylated as shown. Compound (VIId) may be prepared by this method, for example, from (VIIf) and bromoethanol; further elaboration of (VIIf) by alkylation give the N-methoxyethyl derivative of Formula (VIIf).

WO 03/037332

PCT/US02/32895

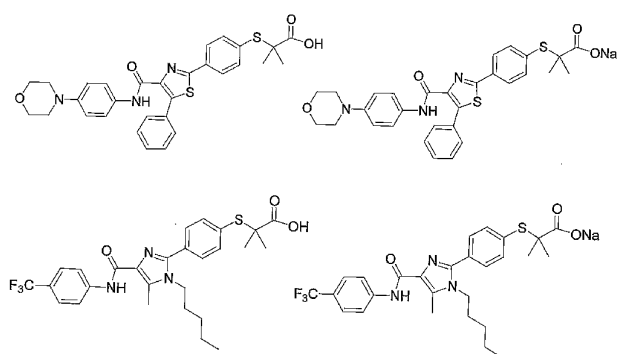
Reaction Scheme H

Preparation of bromoimidazole starting materials



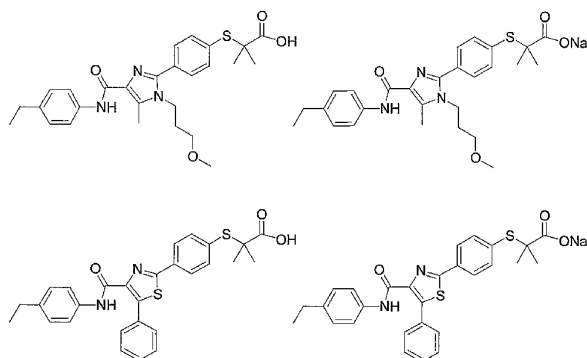
10

Specific compounds included in the invention are the following.



WO 03/037332

PCT/US02/32895



#### EXPERIMENTAL SECTION

Electron impact mass spectra (EI-MS) were obtained with a Hewlett Packard 5989A mass spectrometer equipped with a Hewlett Packard 5890 Gas Chromatograph with a J & W DB-5 column (0.25  $\mu$ M coating; 30 m x 0.25 mm). The ion source was maintained at 250°C and spectra were scanned from 50-800 amu at 2 sec per scan.

High pressure liquid chromatography-electrospray mass spectra (LC-MS) were obtained using either a:

(A) Hewlett-Packard 1100 HPLC equipped with a quaternary pump, a variable wavelength detector set at 254 nm, a YMC pro C-18 column (2 x 23 mm, 120Å), and a Finnigan LCQ ion trap mass spectrometer with electrospray ionization. Spectra were scanned from 120-1200 amu using a variable ion time according to the number of ions in the source. The eluants were A: 2% acetonitrile in water with 0.02% TFA and B: 2% water in acetonitrile with 0.018% TFA. Gradient elution from 10% B to 95% over 3.5 minutes at a flowrate of 1.0 mL/min was used with an initial hold of 0.5 minutes and a final hold at 95% B of 0.5 minutes. Total run time was 6.5 minutes.

or

(B) Gilson HPLC system equipped with two Gilson 306 pumps, a Gilson 215 Autosampler, a Gilson diode array detector, a YMC Pro C-18 column (2 x 23mm, 120 Å), and a Micromass LCZ single quadrupole mass spectrometer with z-spray electrospray ionization. Spectra were scanned from 120-800 amu over 1.5 seconds. ELSD (Evaporative Light Scattering Detector) data was also acquired

WO 03/037332

PCT/US02/32895

as an analog channel. The eluants were A: 2% acetonitrile in water with 0.02% TFA and B: 2% water in acetonitrile with 0.018% TFA. Gradient elution from 10% B to 90% over 3.5 minutes at a flowrate of 1.5 mL/min was used with an initial hold of 0.5 minutes and a final hold at 90% B of 0.5 minutes. Total run time was 4.8 minutes. An extra switching valve was used for column switching and regeneration.

Routine one-dimensional NMR spectroscopy was performed on 300 MHz Varian Mercury-plus spectrometers. The samples were dissolved in deuterated solvents obtained from Cambridge Isotope Labs, and transferred to 5mm ID Wilmad NMR tubes. The spectra were acquired at 293 K. The chemical shifts were recorded on the ppm scale and were referenced to the appropriate solvent signals, such as 2.49 ppm for DMSO- $d_6$ , 1.93 ppm for CD<sub>3</sub>CN, 3.30 ppm for CD<sub>3</sub>OD, 5.32 ppm for CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and 7.26 ppm for CDCl<sub>3</sub> for <sup>1</sup>H spectra; and 39.5 ppm for DMSO- $d_6$ , 1.3 ppm for CD<sub>3</sub>CN, 49.0 ppm for CD<sub>3</sub>OD, 53.8 ppm for CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and 77.0 ppm for CDCl<sub>3</sub> for <sup>13</sup>C spectra.

Two-dimensional NMR spectroscopy was carried out on a Bruker DMX-600 or a Bruker DMX-500 or a Bruker DRX-500 instrument equipped with inverse triple resonance probes with triple axis gradients. The measurements were performed in 5mm I.D. Wilmad tubes at 300 K. COSY<sup>4</sup> experiments were acquired using a gradient enhanced pulse sequence (Hurd, R. E. J. Magn. Reson. 87:422, 1990). 2k x 256 data points were collected and processed in absolute value mode to a 512 x 512 matrix with zero filling in the t1 dimension. To obtain NOE data, either the transverse ROESY sequence of Hwang and Shaka (J. Am. Chem. Soc. 114:3157, 1992), or regular gradient enhanced nuclear Overhauser effect spectroscopy (NOESY) (Jenner, et al., J. Chem. Phys. 71:4546, 1979) was applied in phase sensitive mode using time proportional phase incrementation (TPPI) (Marion, et al., J. Magn. Res. 85:393, 1989) with mixing times of 300 msec or 500 msec. Final data sets of 512 x 512 points were obtained after sine bell apodization in both dimensions. Cross-peaks were qualitatively analyzed and grouped into classes of small, medium or large. Phase sensitive HMQC data were collected in States-TPPI (Marion, et al., 1989) mode with a pulse sequence including bilinear rotation decoupling (BIRD) (Garbow, et al., Chem. Phys. Lett. 93:540, 1982) for suppressing protons coupled to <sup>13</sup>C carbons. Carbon decoupling was achieved with globally optimized alternating-phase rectangular pulses (GARP) (Shaka, et al., J. Magn. Res. 64:547, 1985). Prior to Fourier transformation squared sine bell apodization was used in both dimensions. HMBP<sup>3</sup> spectra were acquired with a gradient enhanced pulse sequence (Wilker, et al., Magn. Reson. Chem. 31:287, 1993) and processed in absolute value mode with squared sine bell apodization in both dimensions for a 1k x 1k data matrix. The long-range coupling evolution delay was set to 80 msec.

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Abbreviations

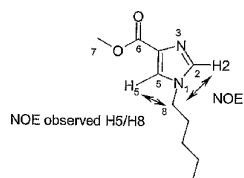
	ADDP = 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine
	CDCl <sub>3</sub> = deuterated chloroform
5	DMAp = 4-( <i>N,N</i> -dimethylamino)pyridine
	DMF = <i>N,N</i> dimethylformamide
	DMSO = dimethyl sulfoxide
	DPPA = <i>N,N'</i> -diphenylphosphoryl azide
	EL-MS = electron impact – mass spectroscopy
10	h = hour(s)
	HPLC = high pressure liquid chromatography
	LC-MS = liquid chromatography – mass spectroscopy
	min. = minutes
	Ms = mass spectroscopy
15	NBS = <i>N</i> -bromosuccinimide
	NMR = nuclear magnetic resonance
	Psi = pounds per square inch
	rt = room temperature
	RT = retention time
20	TBA = triethylamine
	TFA = trifluoroacetic acid
	THF = tetrahydrofuran
	TLC = thin layer chromatography

### EXAMPLE 1

B

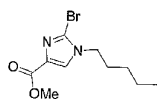
WO 03/037332

PCT/US02/32895



Atom	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$
	$\delta$ (500 MHz)	$\delta$ (250 MHz)
4	23	132.4
2	7.56	138.2, $J_{CH} = 213$
5	7.69	125.3, $J_{CH} = 194$
6		162.8
7	3.78	50.3
8	3.98	46.7

5

Intermediate A-1

10

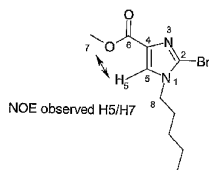
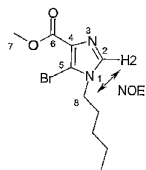
Methyl 2-bromo-1-pentyl-1H-imidazole-4-carboxylate

Step 2. To a solution of methyl 1-pentyl-1H-imidazole-4-carboxylate (7.24 g, 37 mmol) in carbon tetrachloride (700 mL) was added with *N*-bromosuccinamide (13.14 g, 74 mmol), and 2,2'-azobisisobutyronitrile (0.30 g, 1.8 mmol). The mixture was heated to 60°C for 16 h with stirring. After the reaction was complete, the mixture was filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 20-70% ethyl acetate/hexanes) to obtain methyl 2-bromo-1-pentyl-1H-imidazole-4-carboxylate (Intermediate A-1)

WO 03/037332

PCT/US02/32895

(5.1 g, 50%). Ms 275.1 (M+H)<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90 (t, 3H), 1.32 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.94 (t, 2H), 7.64 (s, 1H).

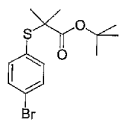


5 TLC Rf = 0.45 (100% Ethyl Acetate)  
LC-MS RT = 2.42 min.

TLC Rf = 0.85 (100% Ethyl Acetate)  
LC-MS RT = 2.48 min.

Atom	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	Atom	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C
	δ (500 MHz)	δ (250 MHz)		δ (500 MHz)	δ (250 MHz)
4		130.3	4		134
3			3		
2	7.67	137.5, J <sub>CH</sub> = 213	2		121.4
5		110.1	5	7.62	127.7, J <sub>CH</sub> = 194
6		161.7	6		162.7
7	3.89	51.5	7	3.85	52.3
8	3.98	46.5	8	3.92	48.9

10



*tert*-Butyl 2-[(4-bromophenyl)sulfonyl]-2-methylpropanoate

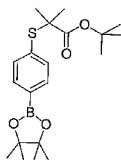
15 **Step 3.** To a solution of 4-bromobenzenethiol (92 g, 0.50 mol) in ethanol was added potassium hydroxide (27.3 g, 0.49 mol) slowly. The mixture was cooled to 0°C after the 4-bromobenzenethiol was completely dissolved. *tert*-Butyl 2-bromo-2-methylpropanoate (91 mL, 0.49 mol) was added to

WO 03/037332

PCT/US02/32895

the solution dropwise. The mixture was refluxed for 1 h, cooled to rt, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a solid. The solid was dissolved in dichloromethane (800 mL) and the solution was washed with water. The layers were separated, and the organic layer was dried (sodium sulfate) and concentrated to give a solid. Recrystallization (anhydrous hexanes) afforded *tert*-butyl 2-[(4-bromophenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoate as a colorless solid (115 g, 71.4%):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (s, 15 H), 7.35 (d, 2 H), 7.44 (d, 2 H).

Intermediate A-2

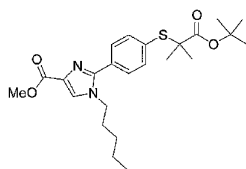


*tert*-Butyl 2-methyl-2-([4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]sulfanyl)propanoate

**Step 4.** To a mixture of 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolane (16.9 g, 66.4 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)-ferrocene]dichloropalladium (II) (1:1 complex with dichloromethane) (1.48 g, 1.81 mmol) and potassium acetate was added *tert*-butyl 2-[(4-bromophenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoate in 200 mL dimethyl sulfoxide and the mixture was heated to 80°C for 16 h. The mixture was filtered through a long plug of silica gel with hexanes (1 L) and 5% ethyl acetate in hexanes as the eluant to afford *tert*-butyl 2-methyl-2-([4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]sulfanyl)propanoate (Intermediate A-2) as a colorless solid: (23.63 g, quantitative):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.32 (s, 12 H), 1.41 (s, 9 H), 1.44 (s, 6 H), 7.44 (d, 2 H), 7.74 (d, 2 H).

WO 03/037332

PCT/US02/32895

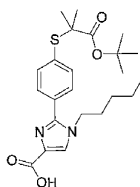


Methyl 2-{4-[(2-*tert*-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)sulfanyl]phenyl}-  
1-pentyl-1H-imidazole-4-carboxylate

- 5 Step 5. To a mixture of *tert*-butyl 2-methyl-2-[[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]sulfanyl]propanoate (7.45 g, 20 mmol), methyl 2-bromo-1-pentyl-1H-imidazole-4-carboxylate (4.50 g, 16 mmol), and [1,1'-bis(diphenylphosphino)-ferrocene]dichloropalladium (II) (1:1 complex with dichloromethane) (0.560 g, 0.69 mmol) was added toluene (200 mL) and dioxane (50 mL). The resulting solution was flushed with argon for 30 min. Sodium bicarbonate
- 10 solution (2 M, 50 mL) was added and the mixture was heated to 85°C for 48 h. The reaction mixture was allowed to cool to rt and was diluted with 200 mL ethyl acetate. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate (50 mL). The combined organic layers were then dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure, providing a dark brown oil. The residue was purified by flash chromatography (silica
- 15 gel, 10/90 ethyl acetate/hexanes (1 L), then 30/70 ethyl acetate/hexanes) to afford methyl 2-{4-[(2-*tert*-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)sulfanyl]phenyl}-1-pentyl-1H-imidazole-4-carboxylate (7.29 g, 99%): Ms 447.1 (M+H)<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.84 (t, 3H), 1.22 (m, 4H), 1.41-1.47 (m, 15H), 1.72 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.98 (t, 2H), 7.55 (m, 4H), 7.72 (s, 1H).

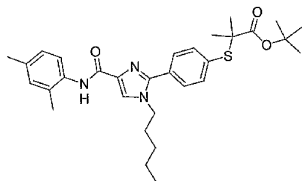
WO 03/037332

PCT/US02/32895



2-{4-[(2-*tert*-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)sulfanyl]phenyl}-  
1-pentyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid

- 5 Step 6. To a solution of methyl 2-{4-[(2-*tert*-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)sulfanyl]phenyl}-1-pentyl-1H-imidazole-4-carboxylate (7.29 g, 16.3 mmol) in ethanol was added an aqueous potassium hydroxide solution (2.5%, 366 mL). The mixture was heated to 70°C for 1.5 h. The reaction mixture was then allowed to cool to rt, and the pH of the solution was adjusted to ~ 5 with 0.5 N hydrochloric acid solution. The mixture was extracted with ethyl acetate (150 mL x 3). The combined organic layers were dried (sodium sulfate) and concentrated under reduced pressure to obtain 2-{4-[(2-*tert*-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)sulfanyl]phenyl}-1-pentyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid as an oil (6.99 g, 99%). Ms 433.5 (M+H)<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.85 (t, 3H), 1.24 (m, 4H), 1.41- 1.48 (m, 15H), 1.77 (m, 2H), 4.12 (t, 2H), 7.62 (m, 4H), 7.84 (s, 1H).



15

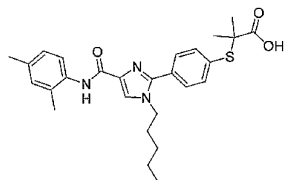
*tert*-Butyl 2-[[4-4-[(2,4-dimethylphenyl)amino]carbonyl]-  
1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenylsulfanyl]-2-methylpropanoate

- 20 Step 7. To a solution of 2-{4-[(2-*tert*-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)sulfanyl]phenyl}-1-pentyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid (5.15 g, 11.9 mmol) in dichloromethane (150 mL) was added oxalyl chloride (5.2 mL, 60 mmol) and *N,N*-dimethylformamide (1 mL). The resulting solution was stirred at rt for 1 h before being concentrated under reduced pressure. The light yellow

WO 03/037332

PCT/US02/32895

residue was then dissolved in dichloroethane (50 mL), and added to a solution containing 2,4-dimethylaniline (4.4 mL, 36 mmol), dichloroethane (50 mL), 4-dimethylaminopyridine (50 mg), and triethylamine (3 mL). The reaction mixture was stirred at rt for 30 min., heated to 55°C for 1 h, cooled, and stirred at rt for 16 h. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in ethyl acetate. The resulting solution was washed with water, dried over sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 10/90 to 30/70 ethyl acetate/hexanes) to afford *tert*-butyl 2-{{[4-(4-{{[(2,4-dimethylphenyl)amino]carbonyl}-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl]-2-methylpropanoate as a white solid (5.7 g, 89 %). Ms 536.6 (M+H)<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.86 (t, 3H), 1.27 (m, 4H), 1.45-1.47 (m, 15H), 1.75 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 4.07 (t, 2H), 7.03 (m, 2H), 7.55 - 7.64 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.94 (s, 1H).

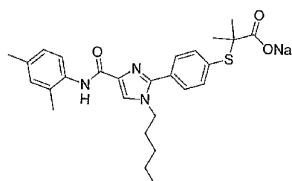


2-{{[4-(4-{{[(2,4-dimethylphenyl)amino]carbonyl}-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl]-2-methylpropanoic acid

*Step 8.* To a solution of *tert*-butyl 2-{{[4-(4-{{[(2,4-dimethylphenyl)amino]carbonyl}-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl]-2-methylpropanoate (3.00 g, 5.59 mmol) in dichloromethane (10 mL) was added trifluoroacetic acid (10 mL). The mixture was stirred at rt for 16 h. The mixture was concentrated under reduced pressure and the crude material was purified by flash chromatography (silica gel, 100% hexanes to 10 % ethyl acetate in hexanes) to afford 2-{{[4-(4-{{[(2,4-dimethylphenyl)amino]carbonyl}-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl]-2-methylpropanoic acid as a white solid (1.8 g, 67%). Ms 480.4 (M+H)<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.84 (t, 3H), 1.26 (m, 4H), 1.52 (s, 6H), 1.74 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.98 (t, 2H), 7.03 (m, 2H), 7.49 - 7.60 (m, 4H), 7.70 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 9.28 (bs, 1H).

WO 03/037332

PCT/US02/32895



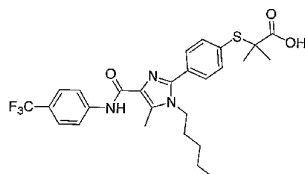
Sodium 2-({[4-(4-((2,4-dimethylphenyl)amino)carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl}-2-methylpropanoate

- 5 Step 9. To a solution of 2-({[4-(4-((2,4-dimethylphenyl)amino)carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl}-2-methylpropanoic acid (0.710 g, 1.48 mmol) in acetonitrile (1 mL) and water (0.5 mL) was added aqueous 0.1 N sodium hydroxide (1.48 mL, 1.48 mmol). The mixture was stirred at rt for 30 min. The solution was freeze-dried to obtained sodium 2-({[4-(4-((2,4-dimethylphenyl)amino)carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl}-2-methylpropanoate as a white solid (0.656 g, 88 %). Ms 480.4 (M+Na+H)<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.75 (t, 3H), 1.13 (m, 4H), 1.37 (s, 6H), 1.63 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 3.86 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 7.39–7.55 (m, 4H), 7.62 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.68 (s, 1H).
- 10

15

#### EXAMPLE 2

Preparation of 2-methyl-2-({[4-(5-methyl-1-pentyl-4-({[4-(trifluoromethyl)phenyl]amino)carbonyl]-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl}propanoic acid.



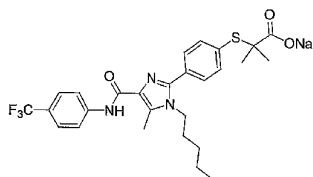
- 20 By using a synthetic route similar to that described above for Example 1, Section A, and by substituting the appropriate starting materials or intermediates (vide infra), the above compound was prepared. Ms 534.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.80 (t, 3H), 1.18 (m, 4H), 1.46 (s, 6H), 1.88 (q, 2H), 2.68 (s, 3H), 3.84 (t, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.56 (m, 4H), 7.88 (d, 2H), 9.60 (s, 1H).

WO 03/037332

PCT/US02/32895

**EXAMPLE 3**

Preparation of sodium 2-methyl-2-((4-[5-methyl-1-pentyl-4-((4-(trifluoromethyl)phenyl)amino)carbonyl]-1H-imidazol-2-yl]phenyl)sulfanyl)propanoate.

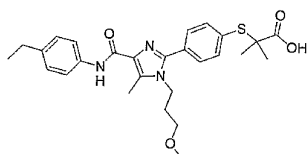


5 By using a synthetic route similar to that described above for Example 1, Section A, and by substituting the appropriate starting materials or intermediates (vide infra), the above compound was prepared. Ms 534.1 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ: 0.82 (t, 3H), 1.18 (m, 4H), 1.26 (s, 6H), 1.52 (q, 2H), 2.61 (s, 3H), 3.98 (t, 2H), 7.52 (m, 4H), 7.62 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 10.14 (s, 1H).

10

**EXAMPLE 4**

Preparation of 2-((4-[4-((4-ethylphenyl)amino)carbonyl]-1-(3-methoxypropyl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl)sulfanyl)-2-methylpropanoic acid.



15 By using a synthetic route similar to that described above for Example 1, Section A, and by substituting the appropriate starting materials or intermediates (vide infra), the above compound was prepared. Ms 496.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.21 (t, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.80 (m, 2H), 2.61 (q, 2H), 2.69 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.21 (t, 2H), 4.05 (t, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.46 (m, 4H), 7.63 (m, 2H), 9.35 (s, 1H).

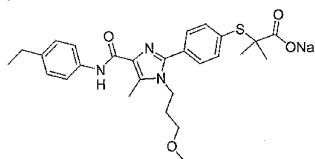
20

WO 03/037332

PCT/US02/32895

**EXAMPLE 5**

Preparation of sodium 2-({4-[4-{{(4-ethylphenyl)amino}carbonyl}-1-(3-methoxypropyl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoate.



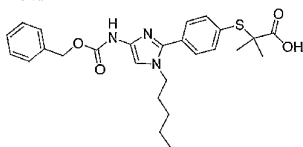
5

By using a synthetic route similar to that described above for Example 1, Section A, and by substituting the appropriate starting materials or intermediates (vide infra), the above compound was prepared. Ms 496.2 (M-Na+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.16 (t, 3H), 1.43 (s, 6H), 1.69 (m, 2H), 2.56 (m, 5H), 3.08 (m, 5H), 3.91 (m, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.52 (m, 4H), 8.88 (s, 1H).

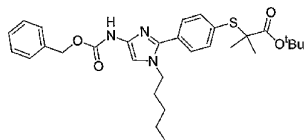
10

**EXAMPLE 6**

Preparation of 2-({4-[4-{{(benzyloxy)carbonyl}amino)-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid.



15



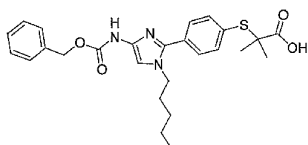
*tert*-Butyl 2-({4-[4-{{(benzyloxy)carbonyl}amino)-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoate

20

WO 03/037332

PCT/US02/32895

*Step 1.* A solution of 0.197 g 2-{4-[(2-*tert*-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)sulfanyl]phenyl}-1-pentyl-1H-imidazol-4-ylcarbamic acid (see Example 1, Section A, for preparation) (0.455 mmol), 0.125 g diphenylphosphoryl azide (0.455 mmol), and 0.046 g triethylamine (0.455 mmol) in 3.0 mL toluene was stirred at rt for 0.5 h and then at 85°C for 45 min. Benzyl alcohol (0.049 g, 0.455 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at 85°C for 14 h. The mixture was cooled to rt and saturated aqueous sodium carbonate (1 mL) was added. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted twice with 0.5 mL ethyl acetate. The combined organic layers were dried with magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give 0.260 g crude product. This material was purified by flash chromatography (Biotage column, 15:85 ethyl acetate:hexane) to give *tert*-butyl 2-{[4-{4-[(benzyloxy)carbonylamino]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl}-2-methylpropanoate (0.103 g, 42%). LC-MS 538.3 (M+H)<sup>+</sup>, RT= 3.61 min.



2-{[4-{4-[(Benzyloxy)carbonylamino]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl}-2-methylpropanoic acid

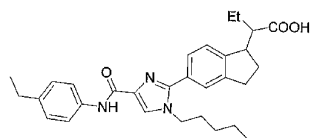
*Step 2.* A solution of 0.046 g of *tert*-butyl 2-{[4-{4-[(benzyloxy)carbonylamino]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl}-2-methylpropanoate (0.089 mmol) in 0.5 mL of 30% hydrobromic acid-acetic acid was stirred for 45 min. at rt. Water (0.3 mL) was added and the mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by HPLC to give 2-{[4-{4-[(benzyloxy)carbonylamino]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl}-2-methylpropanoic acid as a clear, colorless oil (0.0142 g, 33% yield). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.84 (t, 3H), 1.18-1.33 (m, 4H), 1.57 (s, 6H), 1.76-1.89 (m, 2H), 4.02 (t, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.29-7.52 (m, 8H), 7.73 (d, 2H), 11.20 (s, 1H). LC-MS 482.3 (M+H)<sup>+</sup>, RT = 3.63 min.

WO 03/037332

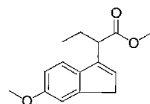
PCT/US02/32895

## EXAMPLE 7

Preparation of 2-[5-(4-[4-ethylphenyl]amino)carbonyl]-1-pentyl-1*H*-imidazol-2-yl]-  
2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]butanoic acid



5

Methyl 2-(6-methoxy-1*H*-inden-3-yl) butanoate

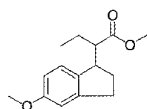
10

*Step 1.* An oven dried 5-L four-necked round-bottomed flask was fitted with a thermometer, a condenser, an addition funnel, and a mechanical stirrer. Under argon protection, a suspension of 5-methoxy-1-indanone (80.0 g, 494 mmol), zinc powder (Lancaster, 56.2 g, 865 mmol) in 2 L anhydrous tetrahydrofuran was stirred at 60°C (internal temperature), while a solution of methyl bromobutyrate (134.1 g, 741 mmol) in 400 mL anhydrous tetrahydrofuran was added in slowly through an addition funnel. After completion of the addition, the reaction mixture was stirred at 60°C (internal temperature) for 1 h. The reaction was followed by TLC analysis of aliquots after 1N aqueous hydrochloric acid work-up. After the reaction was completed, it was cooled in an ice-water bath followed by slow addition of 3 L of 1N hydrochloric acid solution. The pot temperature was kept below 20°C. The mixture was then extracted with 1L ethyl acetate. The organic layer was washed with water until pH 6.0-7.0, then saturated sodium chloride solution, and dried over sodium sulfate. Methyl 2-(6-methoxy-1*H*-inden-3-yl) butanoate (127 g, >99%), a yellow oil, was obtained after solvent removal and drying under vacuum. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.28 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 0.88 (t, 3H).

25

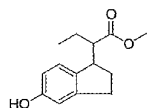
WO 03/037332

PCT/US02/32895



Methyl 5-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl butanoate

5 *Step 2.* A solution of methyl 2-(6-methoxy-1H-inden-3-yl) butanoate (105 g, 453 mmol), palladium on carbon (10.0 g, 10% eq.) in ethanol (945 mL) and tetrahydrofuran (105 mL) was shaken in a 2-L pressure bottle under 60 psi hydrogen for 16 h. The solvents were removed under reduced pressure. Methyl 5-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl butanoate (101.0 g, 95% yield) was obtained as a light yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.20 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.36 (m, 1H), 0.82 (t, 3H).

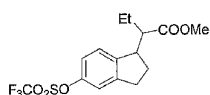


Methyl 5-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl butanoate

15 *Step 3.* To a cold solution (ice water bath) of methyl 5-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl butanoate (233 g, 0.94 mol) in 2.5 L CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, was added aluminum trichloride (630 g, 4.7 mol) slowly under argon. The pot temperature was kept below 20°C, and the color of the reaction turned purple. Ethyl thiol (345 mL, 4.7 mol) was added slowly via an addition funnel to the reaction mixture, and the inside temperature was kept below 15°C. After 2 hours of stirring at below 20°C, the reaction went to completion by NMR analysis. The pot mixture was slowly poured into 2.5 L ice water with a strong agitation. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with 1 L dichloromethane. The combined dichloromethane layers were washed with water (4 x 1L) until the pH was 6.0-7.0, and then dried over sodium sulfate. Methyl 5-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl butanoate (216 g, 98%) was obtained as a white solid after solvent removal and vacuum drying. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.10 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.50 (dd, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.20 (q, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 0.80 (t, 3H).

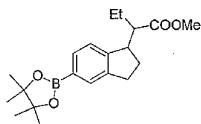
WO 03/037332

PCT/US02/32895



Methyl 2-(5-((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)butanoate

- 5 *Step 4.* To a mixture of methyl 2-(5-hydro-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)butanoate (2.0 g, 8.5 mmol) and triethylamine (1.0 g, 9.9 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) was added trifluoromethanesulfonyl chloride (1.6 g, 9.5 mmol). The reaction mixture was stirred at rt for 2 h, and then filtered to remove precipitate. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give a clear oil. Purification by flash chromatography (silica gel, ethyl acetate/hexanes) yielded methyl 2-(5-
- 10 {trifluoromethyl)sulfonyl}oxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)butanoate as a clear oil (1.5 g, 50%). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7.35 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 2.80-3.00 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.50-1.80 (m, 2H), 0.91 (t, 3H); EI-MS 366.3 (M<sup>+</sup>), RT = 8.40 min.



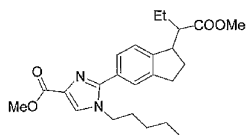
15

Methyl 2-(5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)butanoate

- 20 *Step 5.* To a solution of methyl 2-(5-((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)butanoate (1.5 g, 4 mmol) in dimethylsulfoxide (10 mL), dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mg), bis(pinacolate) diboron (1.2 g, 4.4 mmol), and KOAc (1.2 g, 12 mmol) were added. The mixture was degassed and stirred overnight at 80°C. The reaction mixture was then applied to a silica gel chromatography (hexane/ethyl acetate) to afford
- 25 methyl 2-(5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)butanoate as a clear oil (1.2 g, 85%). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7.60 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 2.80-3.00 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.50-1.80 (m, 2H), 1.30 (m, 12H), 0.91 (t, 3H). EI-MS M<sup>+</sup> 344, RT = 10.00 min.

WO 03/037332

PCT/US02/32895



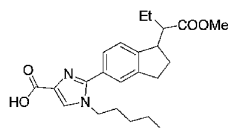
Methyl 2-{1-[1-(methoxycarbonyl)propyl]2,3-dihydro-1H-inden-5-yl}-  
1-pentyl-1H-imidazole-4-carboxylate

5

**Step 6.** To a solution of methyl 2-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]butanoate (0.8 g, 2.3 mmol) in toluene (20 mL) and dioxane (5 mL) was added dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) dichloromethane adduct (50 mg), methyl N-pentyl-2-bromo-imidazole-4-carboxylate (0.6 g, 2.3 mmol) (see Example 1, Section A, for preparation), and sodium carbonate (2 M, 5 mL). The mixture was degassed and stirred for 48 h at 90°C. The resulting mixture was washed with brine, and the organic layer was dried over sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel chromatography (hexane/ethyl acetate) to yield methyl 2-{1-[1-(methoxycarbonyl)propyl]2,3-dihydro-1H-inden-5-yl}-1-pentyl-1H-imidazole-4-carboxylate (0.51 g, 54 % yield). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7.60 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.20 (m, 2H), 3.90 (t, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 2.80-3.00 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.50-1.80 (m, 4H), 1.20 (m, 4H), 0.91 (t, 3H) 0.70 (t, 3H); LC-MS (M+H<sup>+</sup>) 413.1, RT = 3.12 min.

10

15



20

2-{1-[1-(methoxycarbonyl)propyl]2,3-dihydro-1H-inden-5-yl}-1-  
pentyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid

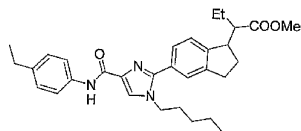
25

**Step 7.** To a solution of methyl 2-{1-[1-(methoxycarbonyl)propyl]2,3-dihydro-1H-inden-5-yl}-1-pentyl-1H-imidazole-4-carboxylate (0.5 g, 1.2 mmol) in methanol was added aqueous potassium hydroxide (0.6 g in 1 mL water). The mixture was stirred for 6 h at rt and then concentrated under

WO 03/037332

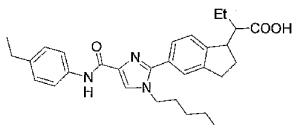
PCT/US02/32895

reduced pressure. Hydrochloric acid (1 M) was used to adjust the pH to 4. The mixture was extracted with ethyl acetate and the combined extracts were dried and concentrated to yield 2-[1-(methoxycarbonyl)propyl]-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl]-1-pentyl-1*H*-imidazole-4-carboxylic acid (0.45 g, 90% yield). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7.80 (s, 1H), 7.30 (m, 3H), 3.90 (t, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 2.80-3.00 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.50-1.80 (m, 4H), 1.20 (m, 4H), 0.91 (t, 3H) 0.70 (t, 3H); LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 399.2, RT = 2.76 min.



Methyl 2-[5-(4-{[4-ethylphenyl]amino}carbonyl)-1-pentyl-1*H*-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]butanoate

Step 8. Methyl 2-[5-(4-{[4-ethylphenyl]amino}carbonyl)-1-pentyl-1*H*-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]butanoate was prepared using a procedure similar to that of Step 7, Example 1, Section A. Yield = 60%; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 9.00 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.20 (d, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 2.80-3.00 (m, 2H), 2.60 (m, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.50-1.80 (m, 4H), 1.20 (m, 7H), 0.90 (t, 3H) 0.80 (t, 3H); LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 502.4, RT = 3.83 min.



2-[5-(4-{[4-Ethylphenyl]amino}carbonyl)-1-pentyl-1*H*-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]butanoic acid

Step 9. Potassium hydroxide (10 mg dissolved in a minimal amount of water) was added to a solution of methyl 2-[5-(4-{[4-ethylphenyl]amino}carbonyl)-1-pentyl-1*H*-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]butanoate (20 mg) in methanol (2 mL). The mixture was stirred over night at 60°C. The

WO 03/037332

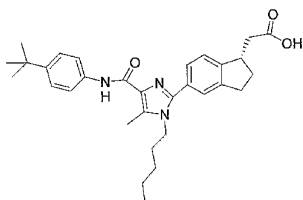
PCT/US02/32895

resulting mixture was concentrated and hydrochloric acid (1 M) was added to adjust the pH to 5. The mixture was purified by HPLC (ODS, water/acetonitrile/ trifluoroacetic acid) to yield 2-[5-(4-{[4-ethylphenyl]amino}carbonyl)-1-pentyl-1 *H*-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1 *H*-inden-1-yl]butanoic acid (10 mg, 50% yield). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.20 (d, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.50 (m, 1H), 2.80-3.10 (m, 2H), 2.60 (m, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.50-1.80 (m, 4H), 1.20 (m, 7H), 0.90 (t, 3H) 0.80 (t, 3H); LC-MS (M+H<sup>+</sup>) 488.4, RT = 3.39 min.

The following compounds, physical properties are summarized below, were prepared in a similar manner described for Example 7.

## EXAMPLE 8

N-(4-tert-butylphenyl)-2-[(1*S*)-1-(2-hydroxy-2-propenyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl]-5-methyl-1-pentyl-1*H*-imidazole-4-carboxamide hydrate



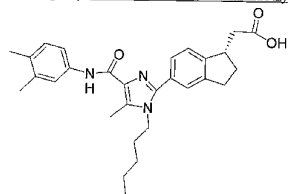
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.98 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.28 - 7.40 (m, 4H), 3.90 (t, 2H), 3.56 - 3.70 (m, 1H), 2.71 - 3.05 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.35 - 2.60 (m, 2H), 1.64 - 1.97 (m, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.10-1.28 (m, 4H), 0.89 (t, 3H); LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 502.3, RT = 4.30 min.

WO 03/037332

PCT/US02/32895

## EXAMPLE 9

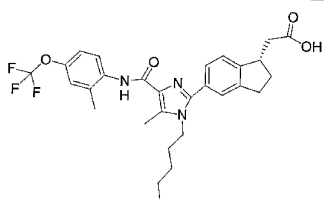
N-(3,4-dimethylphenyl)-2-[(1S)-1-(2-hydroxy-2-propenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl]-  
5-methyl-1-pentyl-1H-imidazole-4-carboxamide hydrate



5  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.92 (s, 1H), 7.32–7.50 (m, 5H), 7.10 (d, 1H), 3.90 (t, 2H), 3.56–3.70 (m, 1H), 2.80–3.05 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.45–2.60 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.60–1.95 (m, 3H), 1.10–1.34 (m, 4H), 0.84 (t, 3H); LC-MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  474.1, RT = 3.44 min.

## EXAMPLE 10

2-[(1S)-1-(2-hydroxy-2-propenyl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl]-5-methyl-N-[2-methyl-4-  
(trifluoromethoxy)phenyl]-1-pentyl-1H-imidazole-4-carboxamide hydrate



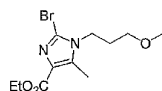
15  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.89 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 3.90 (t, 2H), 3.56–3.70 (m, 1H), 2.79–3.05 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.45–2.60 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.60–1.95 (m, 3H), 1.10–1.35 (m, 4H), 0.86 (t, 3H); LC-MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  544.3, RT = 4.36 min.

WO 03/037332

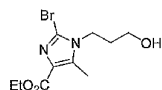
PCT/US02/32895

## PREPARATION OF INTERMEDIATES

## Preparation of Intermediate A-3

Ethyl 2-bromo-1-(3-methoxypropyl)-5-methyl-1H-imidazole-4-carboxylateEthyl 2-bromo-5-methyl-1H-imidazole-4-carboxylate

*Step 1.* A mixture of ethyl 5-methyl-1H-imidazole-4-carboxylate (50.0 g, 324 mmol), *N*-bromosuccinimide (1.1 eq, 63.5 g, 357 mmol), and dry acetonitrile (400 mL) was stirred for 16 h under an atmosphere of argon. Concentration of the mixture under reduced pressure provided an oil which was dissolved in dichloromethane. Solids were removed by filtration and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give an oil. Purification of the oil by silica gel chromatography (30% ethyl acetate/hexanes (1 L), then 50% ethyl acetate/hexanes) afforded 33 g (44%) of ethyl 2-bromo-5-methyl-1H-imidazole-4-carboxylate as a white solid:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.38 (t, 3 H), 2.78 (s, 3 H), 4.31 (q, 2 H).

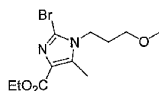
Ethyl 2-bromo-1-(3-hydroxypropyl)-5-methyl-1H-imidazole-4-carboxylate

*Step 2.* To a solution of 5.04 g ethyl 2-bromo-5-methyl-1H-imidazole-4-carboxylate (0.0213 mmol) in 50 mL tetrahydrofuran under argon was slowly added 0.66 g of 95% sodium hydride. After the resulting mixture was stirred for 30 min. at rt, 7.81 g bromopropan-3-ol (0.0562 mmol) was added and

WO 03/037332

PCT/US02/32895

the mixture was refluxed for 18 h. The mixture was then filtered to remove solids and the filtrate was concentrated. The crude material was purified by flash chromatography (Biotage column, 3:2 ethyl acetate:hexane) to give ethyl 2-bromo-1-(3-hydroxypropyl)-5-methyl-1H-imidazole-4-carboxylate as a clear, colorless oil (4.63 g, 74% yield). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.37 (t, 3H), 1.89-1.98 (m, 2H), 2.22 (br t, 1H), 2.58 (s, 3H), 3.65-3.71 (m, 2H), 4.06 (t, 2H), 4.33 (q, 2H). LC-MS 293.0 ((M+H)<sup>+</sup>).

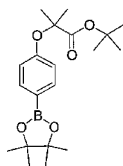


Ethyl 2-bromo-1-(3-methoxypropyl)-5-methyl-1H-imidazole-4-carboxylate

Step 3. To a 0°C solution of 4.76 g ethyl 2-bromo-1-(3-hydroxypropyl)-5-methyl-1H-imidazole-4-carboxylate (0.0291 mmol) in 30 mL tetrahydrofuran under argon, was added 0.47 g of 95% sodium hydride. The resulting mixture was stirred for 30 min. Iodomethane (18.51 g, 0.1304 mmol) was added and the mixture was stirred for 70 min. at 0-5°C. Ice water (20 mL) was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate (2 x 20 mL). The combined extracts were dried with magnesium sulfate and concentrated to give 4.6 g dark yellow oil. This material was purified by flash chromatography (Biotage flash column, 1:1 ethyl acetate:hexane) to give ethyl 2-bromo-1-(3-methoxypropyl)-5-methyl-1H-imidazole-4-carboxylate as clear, colorless oil (1.71 g, 34% yield). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.37 (t, 3H), 1.89-1.99 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 3.34 (t, 2H), 3.33 (s, 3H), 4.01 (t, 2H), 4.34 (q, 2H). LC-MS 307.0 (M+H)<sup>+</sup>.

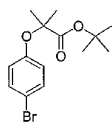
Preparation of Intermediate A-4

tert-Butyl 2-methyl-2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]propanoate



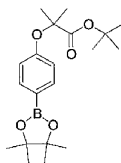
WO 03/037332

PCT/US02/32895

tert-Butyl 2-(4-bromophenoxy)-2-methylpropanoate

5 Step 1. To a solution of 4-bromophenol (5.0 g, 28.9 mmol) in ethanol (60 mL) was added potassium hydroxide (1.62 g, 28.9 mmol) slowly, and the resulting suspension was heated at 60°C until all the potassium hydroxide was dissolved. The resulting solution was cooled to 0°C and *tert*-butyl 2-bromoisobutyrate (5.4 mL, 28.9 mmol) was added dropwise. The mixture was then heated to reflux for 16 h before it was cooled to rt. Potassium bromide (white solid) was removed by filtration and the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in dichloromethane, and the resulting solution was washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (Biotage flash 40M column, 6:1 hexane: ethyl acetate) to afford *tert*-butyl 2-(4-bromophenoxy)-2-methylpropanoate (3.15 g, 35%). EI-MS 314 (M)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.44 (s, 9H), 1.55 (s, 6H), 6.71 (m, 2H), 7.31 (d, 2H).

15


tert-Butyl 2-methyl-2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)  
phenoxy]propanoate

20

25 Step 2. [1,1'-bis(diphenylphosphino)-ferrocene]dichloro palladium (II) (1:1 complex with dichloromethane) (245 mg, 0.3 mmol), potassium acetate (2.9 g, 29.5 mmol), and bis(pinacolato)diboron (2.74 g, 10.81 mmol) were added to a dry flask under argon. A solution of *tert*-butyl 2-(4-bromophenoxy)-2-methylpropanoate (3.1 g, 9.83 mmol) in 30 mL dimethyl sulfoxide was added and the resulting solution was heated at 80°C for 48 h. The mixture was then filtered through a plug of silica gel (100% hexane first to elute excess bis(pinacolato)diboron and then 5%

WO 03/037332

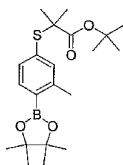
PCT/US02/32895

ethyl acetate) to obtain *tert*-butyl 2-methyl-2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]propanoate (2.4 g, 67%) as light yellow oil. EI-MS 362 (M)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.35 (s, 9H), 1.43 (s, 12H), 1.54 (s, 6H), 6.79 (d, 2H), 7.67 (d, 2H).

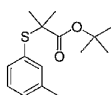
5

Preparation of Intermediate A-5

*tert*-Butyl 2-methyl-2-[(3-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)sulfanyl]propanoate



10

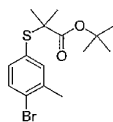


Step 1. To a solution of *m*-thiocresol (5.0 g, 40.25 mmol) in ethanol (81 mL) was added potassium hydroxide (2.26 g, 40.25 mmol) slowly and the resulting suspension was heated at 60°C until all the potassium hydroxide was dissolved. The resulting solution was cooled to 0°C and *tert*-butyl 2-bromoisobutyrate (7.51 mL, 40.25 mmol) was added dropwise. The mixture was then heated to reflux for 1 h before it was cooled to rt. Potassium bromide (white solid) was removed by filtration and the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in dichloromethane and the resulting solution was washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrate under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (Biotage flash 75 column, 4:1 hexane:ethyl acetate) to afford *tert*-butyl 2-methyl-2-[(3-methylphenyl)sulfanyl]propanoate (8.6 g, 80%). EI-MS 266; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (s, 9H), 1.44 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 7.20 (m, 4H).

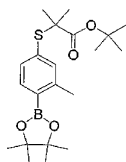
25

WO 03/037332

PCT/US02/32895

*tert*-Butyl 2-[(4-bromo-3-methylphenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoate

- 5 Step 2. To a solution of *tert*-butyl 2-methyl-2-[(3-methylphenyl)sulfanyl]propanoate (2.0 g, 7.52 mmol) in acetonitrile (75 mL) was added *N*-bromosuccinimide (1.47 g, 8.27 mmol). The resulting solution was stirred at rt for 16 h. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in ethyl acetate. The resulting solution was washed with brine, saturated aqueous sodium thiosulfate and water, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated
- 10 under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (Biotage flash 40M) using 95:5 hexane:ethyl acetate to afford *tert*-butyl 2-[(4-bromo-3-methylphenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoate (1.79 g, 69%). EI-MS 346; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (s, 15H), 2.35 (s, 3H), 7.14 (dd, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.44 (d, 1H).

*tert*-Butyl 2-methyl-2-[(3-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)sulfanyl]propanoate

- 20 Step 3. [1,1'-bis(diphenylphosphino)-ferrocene]dichloro palladium (II) (1:1 complex with dichloromethane) (213 mg, 0.26 mmol), potassium acetate (1.52 g, 15.45 mmol), and bis(pinacolato)diboron (1.44 g, 5.67 mmol) were added to a dry flask under argon. A solution of *tert*-butyl 2-[(4-bromo-3-methylphenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoate (1.78 g, 5.15 mmol) in 15 mL dimethyl sulfoxide was added and the resulting solution was heated at 80°C for 18 h. The mixture
- 25 was then filtered through a plug of silica gel (100% hexane first to get rid of excess pinacolboron and then 95:5 hexane:ethyl acetate) to obtain *tert*-butyl 2-methyl-2-[(3-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)sulfanyl]propanoate (1.2 g, 59%). EI-MS 392; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,

WO 03/037332

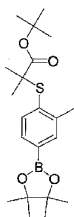
PCT/US02/32895

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35 (s, 6H), 1.39 (s, 15H), 1.42 (s, 6H), 2.00 (s, 3H), 7.00 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.41 (s, 1H).

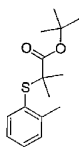
5

Preparation of Intermediate A-6

*tert*-butyl 2-methyl-2-[(2-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)sulfonyl]propanoate



10



*tert*-Butyl 2-methyl-2-[(2-methylphenyl)sulfonyl]propanoate

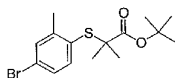
Step 1. To a solution of 2-methylbenzenethiol (5.0 g, 40.25 mmol) in ethanol (81 mL) was added potassium hydroxide (2.26 g, 40.25 mmol) slowly and the resulting suspension was heated at 60°C until all the potassium hydroxide was dissolved. The resulting solution was cooled to 0°C and *tert*-butyl 2-bromoisobutyrate (7.51 mL, 40.25 mmol) was added dropwise. The mixture was then heated to reflux for 1 h before it was cooled to rt. Potassium bromide (white solid) was removed by filtration and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in dichloromethane and the resulting solution was washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (Biotage flash 75 column, 4:1 hexane: ethyl acetate) to afford *tert*-butyl 2-

WO 03/037332

PCT/US02/32895

methyl-2-[(2-methylphenyl)sulfanyl]propanoate (7.9 g, 74%). EI-MS 266; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (s, 9H), 1.43 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 7.23 (d, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.46 (d, 1H).

5

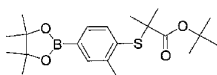


tert-Butyl 2-[(4-bromo-2-methylphenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoate

10 Step 2. To a solution of *tert*-butyl 2-methyl-2-[(2-methylphenyl)sulfanyl]propanoate (3.0 g, 11.28 mmol) in acetonitrile (113 mL) was added *N*-bromosuccinimide (2.21 g, 12.41 mmol). The resulting solution was stirred at rt for 16 h. The mixture was concentrated under reduced pressure and residue was dissolved in ethyl acetate. The resulting solution was washed with brine, saturated aqueous sodium thiosulfate and water, dried over anhydrous sodium sulfate, and

15 concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (Biotage flash 40M column, 95:5 hexane:ethyl acetate) to afford *tert*-butyl 2-[(4-bromo-2-methylphenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoate (2.5 g, 65%). EI-MS 346; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (s, 15H), 2.44 (s, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.39 (s, 1H).

20



tert-Butyl 2-methyl-2-[(2-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)sulfanyl]propanoate

25

Step 3. [1,1'-bis(diphenylphosphino)-ferrocene]dichloro palladium (II) (1:1 complex with dichloromethane) (294 mg, 0.36 mmol), potassium acetate (2.13 g, 21.72 mmol), and bis(pinacolato)diboron (2.02 g, 7.96 mmol) was added to a dry flask under argon. A solution of MP-03-2 (2.5 g, 7.24 mmol) in 20 mL dimethyl sulfoxide was added and the resulting solution was heated

30 at 80°C for 18 h. The mixture was then filtered through a plug of silica gel (100% hexane first to get rid of excess bis(pinacolato)diboron and then 95:5 hexane:ethyl acetate) to obtain *tert*-butyl 2-methyl-2-[(2-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)sulfanyl]propanoate (1.1 g,

WO 03/037332

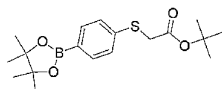
PCT/US02/32895

40%). EI-MS 392;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.33 (s, 12H), 1.38 (s, 9H), 1.40 (s, 6H), 2.45 (s, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.66 (s, 1H).

5

Preparation of Intermediate A-7

*tert*-Butyl {[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]sulfanyl}acetate



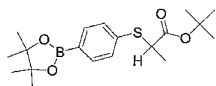
10

By using a synthetic route similar to that described above for Intermediate A-2, and by substituting the appropriate materials, *tert*-butyl {[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]sulfanyl}acetate was prepared. (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.31 (s, 12 H), 1.42 (s, 6 H), 3.60 (s, 2 H), 7.32 (d, 2 H), 7.72 (d, 2 H).

15

Preparation of Intermediate A-8

*tert*-Butyl 2-([4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]sulfanyl)-propanoate

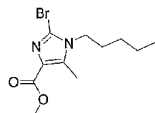


20

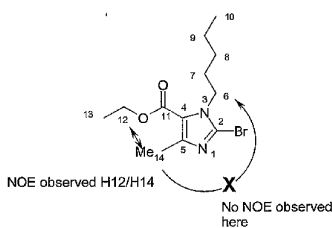
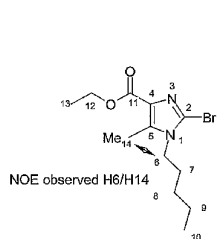
By using a synthetic route similar to that described above for Intermediate A-2, and by substituting the appropriate materials, *tert*-butyl 2-([4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]sulfanyl)-propanoate was prepared. (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (s, 12 H), 1.38 (s, 9 H), 1.48 (d, 3 H), 3.81 (q, 1 H), 7.41 (d, 2 H), 7.71 (d, 2 H).

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Preparation of Intermediate A-9Ethyl 2-bromo-5-methyl-1H-imidazole-4-carboxylate

- 5 To a solution of sodium hydride (0.80 g, 33.1 mmol) in 100 mL tetrahydrofuran at 0°C was added ethyl 2-bromo-5-methyl-1H-imidazole-4-carboxylate (7.0 g, 30.1 mmol) (see above for preparation) dissolved in 50 mL tetrahydrofuran. The mixture was stirred for 30 min. and then warmed to rt. After 1 h at rt a solution of 1-iodopentane (4.36 g, 33.1 mmol) in 5 mL tetrahydrofuran was added and the mixture was refluxed for 16 h. The reaction mixture was
- 10 cooled and filtered. Concentration of the filtrate under reduced pressure gave an oil which was dissolved in 150 mL ethyl acetate. The resulting solution was washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure to give an oil. Purification by flash chromatography (silica gel, 50% ethyl acetate in hexanes to 100% ethyl acetate) afforded ethyl 2-bromo-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazole-4-carboxylate as a colorless oil
- 15 (8.43 g, 92%): Ms 303.1 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.85 (t, 3 H), 1.34 (t, 3 H), 1.20-1.42 (m, 4 H), 1.68-1.80 (m, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 3.85 (t, 2 H), 4.32 (q, 2 H).



- 20 TLC R<sub>f</sub> = 0.5 (50% EtOAc/Hexane)  
LC-MS RT = 2.9 min.

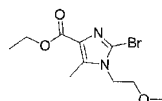
TLC R<sub>f</sub> = 0.9 (50% EtOAc/Hexane)  
LC-MS RT = 3.30 min.

WO 03/037332

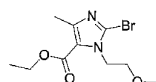
PCT/US02/32895

Preparation of Intermediates A-10 and A-11Intermediate A-10Ethyl 2-bromo-1-(2-methoxyethyl)-5-methyl-1H-imidazole-4-carboxylate

5

Intermediate A-11

10

Ethyl 2-bromo-1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-1H-imidazole-5-carboxylate

Using procedures similar to that of Intermediate 9, and by substituting the appropriate electrophile, ethyl 2-bromo-1-(2-methoxyethyl)-5-methyl-1H-imidazole-4-carboxylate (A-10, LC-MS 293.0, RT = 1.97 min.) and ethyl 2-bromo-1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-1H-imidazole-5-carboxylate (A-11, LC-MS 293.1, RT = 2.30 min.) were prepared.

20

25

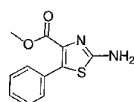
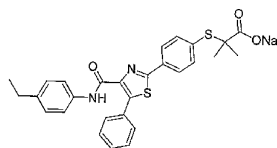
WO 03/037332

PCT/US02/32895

## Section B - Thiazoles And Oxazoles

## EXAMPLE 1

Preparation of sodium 2-[[4-(4-[[[4-ethylphenyl]amino]carbonyl]-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoate

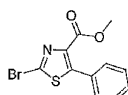


Methyl 2-amino-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylate

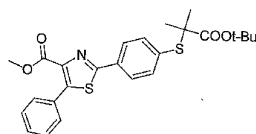
*Step 1.* A solution of ethyl dichloroacetate (45 mL, 57.60 g, 366.88 mmol) and benzaldehyde (40 mL, 41.76 g, 393.52 mmol) in dry tetrahydrofuran (160 mL) was cooled to -5°C under argon and was then treated with dropwise addition of sodium methoxide (19.82 g, 366.90 mmol) in dry methanol (200 mL). The resultant milky suspension was stirred for 90 min. at -5°C and then poured into brine (400 mL) and tetrahydrofuran (400 mL). The layers were separated, and the aqueous phase was extracted with tetrahydrofuran (200 mL). The combined organics were dried over sodium sulfate and concentrated to a semi-solid, which was subsequently dissolved in methanol (435 mL). The solution was treated with thiourea (23.67 g, 310.96 mmol) and the contents were heated to gentle reflux under argon. After 18 h, the yellow, opaque solution was cooled to 5°C and the pH was adjusted to between 7 and 8 with concentrated aqueous ammonium hydroxide (~15 mL). The contents were then diluted with water (200 mL) and filtered. The resultant cake was washed with water (2 x 300 mL) and then dried under reduced pressure at 40°C to afford methyl 2-amino-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylate (64.24 g, 274.21 mmol, 88%) as a yellow solid. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 3.60 (s, 3H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7.27 (br s, 2H, -NH<sub>2</sub>); 7.36 (m, 5H, aromatic). Ms (HPLC/ES): 235 (M + 1); RT = 1.91 min.

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Intermediate B-1Methyl 2-bromo-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylate

- 5 Step 2. A solution of copper (II) bromide (143.0 g, 223.36 mmol) and *t*-butyl nitrile (38 mL, 33.01 g, 320.13 mmol) in anhydrous acetonitrile (500 mL) was heated to 60°C under argon and then treated with portionwise addition of methyl 2-amino-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylate (50.0 g, 234.28 mmol). An exotherm and rapid evolution of nitrogen gas was observed during the addition. The contents were stirred at 60°C for 60 min., cooled to 20°C and then poured into 2 N aqueous hydrochloric acid (500 mL) and ethyl acetate (500 mL). The layers were separated and the organics were washed with 2 N aqueous hydrochloric acid (500 mL) and brine (4 x 500 mL), dried over sodium sulfate, and concentrated to an orange solid. The solid was recrystallized from methanol and dried under high reduced pressure at 40°C to afford methyl 2-bromo-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylate (Intermediate B-1) (55.36 g, 185.68 mmol, 87%) as pale-yellow crystals. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 3.69 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 7.49 (m, 5H). Ms (HPLC/ES): 298 (M + H); RT = 2.93 min.



20

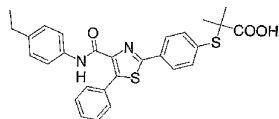
Ethyl 2-[4-(tert-butylsulfanyl)phenyl]-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylate

- 25 Step 3. To a solution of methyl 2-bromo-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylate (0.7 g, 2.3 mmol), dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II)-dichloromethane complex (50 mg) in toluene:dioxane (4:1, 25 mL), *tert*-butyl 2-methyl-2-([4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]sulfanyl)propanoate (0.6 g, 2.3 mmol, 1.0 eq.) (see Section 1 for preparation), and sodium carbonate (2M, 5 mL) were added. The mixture was degassed and stirred for 48 h at 90°C. The resulting mixture was washed with brine, and the organic layer was

WO 03/037332

PCT/US02/32895

dried over sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash chromatography (silica gel, hexane/ethyl acetate) to yield ethyl 2[4-(*tert*-butylsulfanyl)phenyl]-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylate (0.7 g, 50 % yield).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  8.00 (d, 2H), 7.50 (m, 5H), 7.40 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.40 (m, 15H); LC-MS 407.2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), RT = 4.31 min.

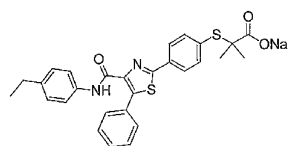


2{[4-(4-[(4-Ethylenyl)amino]carbonyl)-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl]phenyl]  
sulfanyl}-2-methyl propanoic acid

*Step 4.* Potassium hydroxide (0.2 g in 2 mL water) was added to a solution of methyl 2[4-(*tert*-butylsulfanyl)phenyl]-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylate (0.7 g) in methanol (5 mL). The mixture was stirred for 6 h at rt. The pH was then adjusted to ~4 using 1M HCl and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (10 mL). The layers were separated and the organic layer was dried and concentrated. The resulting residue was dissolved into methylene chloride (7 mL), oxalyl chloride (1 mL) and DMF (0.1 mL) were added. The mixture was stirred for 12 h before being concentrated under reduced pressure to afford the acid chloride intermediate. The acid chloride (50 mg from total 500 mg) was dissolved in tetrahydrofuran (2 mL) and 4-ethyl aniline (0.1 mL) and triethylamine (0.2 mL) were added. The mixture was stirred for 12 h. Trifluoroacetic acid (2 mL) was added and stirring was continued for another 12 h. Concentration of the reaction mixture under reduced pressure provided crude material which was purified by HPLC (ODS column, water/acetonitrile/ trifluoroacetic acid, applied as a methanol solution) to afford 2{[4-(4-[(4-ethylenyl)amino]carbonyl)-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl]phenyl}sulfanyl}-2-methyl propanoic acid. Yield = 50%.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  9.60 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.60 (m, 6H), 7.40 (m, 3H), 7.20 (d, 2H), 2.60 (q, 2H), 1.60 (s, 6H) 1.20 (t, 3H); LC-MS 503.1 ( $\text{M}_{\text{solid}}+\text{H}^+$ ), RT = 4.32 min.

WO 03/037332

PCT/US02/32895



Sodium 2-({[4-(4-ethylphenyl)amino]carbonyl}-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)phenylsulfanyl-2-methylpropanoate

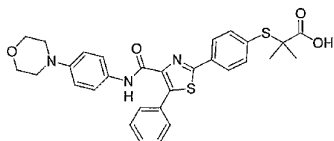
5

Step 5. A mixture of 12.98 g acid (25.80 mmol) and 24.5 mL of a 1N solution NaOH in water (24.5 mol) was heated and stirred at 60°C for 2.5 h. The remaining, undissolved solid material was dissolved by adding 285 mL acetonitrile and 90 mL water and stirring at 60°C for 2 h. After cooling to rt, the reaction mixture was extracted with ethyl acetate (180 mL, then 100 mL). The aqueous layer was freeze-dried to give white, very light solid which was subsequently dried under high reduced pressure at 45°C for 28 h to give sodium 2-({[4-(4-ethylphenyl)amino]carbonyl}-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)phenylsulfanyl-2-methylpropanoate (8.25 g, 64 % yield). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) 1.17 (t, 3H), 1.36 (s, 6H), 2.57 (q, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.41-7.45 (m, 3H), 7.60-7.65 (m, 6H), 7.94 (d, 2H), 10.16 (s, 1H); LC-MS 503.1 (M+H<sup>+</sup>), RT = 4.16 min.

15

#### EXAMPLE 2

Preparation of 2-methyl-2-({[4-(4-(4-morpholinyl)phenyl]amino}carbonyl)-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)phenylsulfanylpropanoic acid.



20

To a solution of *tert*-butyl 2-methyl-2-({[4-(4-(4-morpholinyl)phenyl]amino}carbonyl)-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)phenylsulfanylpropanoate (300 mg, 0.49 mmol) (derived using procedures similar to that in Example 1, Section B, and by substituting the appropriate aniline [4-(4-morpholinyl)aniline] in Step 4) in dichloromethane (8 mL) was added trifluoroacetic acid (8 mL), and the resulting solution was stirred for 16 h at rt. The mixture was concentrated under reduced pressure and residue was dissolved in a saturated sodium bicarbonate solution

25

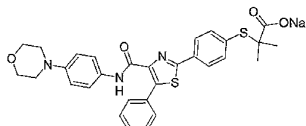
WO 03/037332

PCT/US02/32895

(8 mL) and vigorously stirred for 1 h. The mixture was then concentrated under reduced pressure and redissolved in water (10 mL). The pH of the mixture was then adjusted to 4-5 using 0.5 M phosphoric acid and the acidic mixture was extracted with ethyl acetate. The combined extracts were dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to afford the acid 2-methyl-2-({4-[4-({[4-(4-morpholinyl)phenyl] amino} carbonyl)-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl]phenyl} sulfanyl) propanoic acid (260 mg, 94%). HPLC RT = 3.50 min.; Ms 560.7 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.58 (s, 6H), 3.18 (m, 4H), 3.84 (m, 4H), 6.86 (d, 2H), 7.41 (d, 3H), 7.62 (m, 6H), 7.86 (d, 2H), 9.28 (s, 1H).

## EXAMPLE 3

Preparation of sodium 2-methyl-2-({4-[4-({[4-(4-morpholinyl) phenyl] amino} carbonyl)-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl]phenyl} sulfanyl) propanoate



2-Methyl-2-({4-[4-({[4-(4-morpholinyl)phenyl]amino} carbonyl)-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl]phenyl} sulfanyl) propanoic acid (240 mg, 0.43 mmol) was dissolved in acetonitrile (1 mL) and treated with 1N sodium hydroxide (0.41 mL, 0.41 mmol) and water (0.5 mL). The mixture was stirred at rt for 20 min. The mixture was diluted with water and the aqueous layer was washed with ethyl acetate to remove residual acid. The aqueous layer was then concentrated under reduced pressure (rotary evaporator, high vacuum pump) to afford the sodium salt which was further dried under reduced pressure at 40°C. The salt was then dissolved in minimum amount of water and isopropanol was added dropwise until the mixture became cloudy. The flask was chilled at 0°C for 15 min. The salt was collected by filtration and washed with cold isopropanol and further dried under high vacuum at 40°C to afford sodium 2-methyl-2-({4-[4-({[4-(4-morpholinyl) phenyl]amino} carbonyl)-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl]phenyl} sulfanyl) propanoate (61 mg, 25%) as a yellow solid. HPLC RT = 3.52 min.; Ms 560.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.32 (s, 6H), 3.12 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 6.92 (d, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.60 (m, 6H), 7.98 (d, 2H), 10.22 (s, 1H).

WO 03/037332

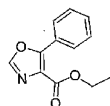
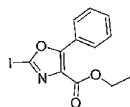
PCT/US02/32895

## PREPARATION OF INTERMEDIATES

## Preparation of Intermediate B-2

Ethyl 2-iodo-5-phenyl-1,3-oxazole-4-carboxylate

5



10

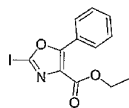
Ethyl 5-phenyl-1,3-oxazole-4-carboxylate

*Step 1.* To a mixture of ethyl isocyanacetate (8.74 mmol) and 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene (8.84 mmol) in tetrahydrofuran (12 mL) was added a solution of benzoic anhydride (8.84 mmol) in tetrahydrofuran (2 mL) at 10°C with stirring. The resulting mixture was vigorously stirred at rt for 18 h. The mixture was concentrated to afford a residue that was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated to afford an amber oil which was purified by medium pressure column chromatography (Biotage 40S normal phase silica gel column, hexanes : ethyl acetate = 6:1 to 4:1 to 2:1) to afford ethyl 5-phenyl-1,3-oxazole-4-carboxylate was obtained as a clear oil in 42%. LC-MS 218.1 (M+H<sup>+</sup>), RT = 2.52 min.

20

WO 03/037332

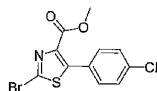
PCT/US02/32895



Step 2. A 1M solution of lithium (trimethylsilyl)amide in tetrahydrofuran (1.11 mmol) was added dropwise via a syringe to a  $-78^{\circ}\text{C}$  solution of ethyl 5-phenyl-1,3-oxazole-4-carboxylate (0.921 mmol, 1 eq.) in tetrahydrofuran (7 mL). The resulting solution was stirred at  $-78^{\circ}\text{C}$  for 1 h at which time a solution of iodine (1.38 mmol) in 2 mL tetrahydrofuran was added dropwise via a syringe. The reaction mixture was allowed to warm to rt and was stirred at this temperature for 1.5 h. The resulting solution was poured into 10% aqueous sodium thiosulfate (15 mL) and extracted with ethyl acetate. The organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by medium pressure column chromatography (Biotage 40S normal phase silica gel column, hexanes : ethyl acetate = 9:1) to afford ethyl 2-iodo-5-phenyl-1,3-oxazole-4-carboxylate was obtained as a pale yellow solid in 82% yield. LC-MS 344.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), RT = 3.01 min.;  $R_f$  = 0.31 (hexanes : ethyl acetate = 6:1).

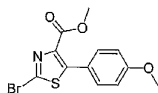
By using synthetic procedures similar to that described for Intermediate B-1, and by substituting the appropriate starting materials, Intermediates B-3, B-4, and B-5 were prepared.

#### Preparation of Intermediate B-3



RT (LC-MS) = 3.29 min.;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ : 7.52 (dd, 4H), 3.69 (s, 3H).

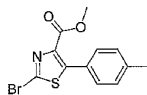
#### Preparation of Intermediate B-4



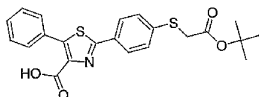
RT (LC-MS) = 3.00 min.;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ : 7.46 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), and 3.71 (s, 3H).

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Preparation of Intermediate B-5

RT (LC-MS) = 3.31 min.; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ: 7.40 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

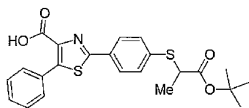
Preparation of Intermediate B-6

*N,N*-dimethylformamide (55 mL) and hexamethylphosphoramide (3.3 mL) were added to a mixture of methyl 2- $\{4-[(2\text{-}t\text{-}t\text{-}butoxy\text{-}2\text{-}oxoethyl)sulfanyl]phenyl\}$ -5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylate (1.41 g, 3.2 mmol, obtained using procedures similar to those in Example 1, Section B, and by substituting the appropriate electrophile) and potassium iodide (3.18 g, 19.1 mmol) in a dry flask. The resulting mixture was heated to 120°C for 6 days. The mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water (2 x 10 mL) and brine, and dried over magnesium sulfate. Concentration under reduced pressure provided crude acid (1.38 g) which was used in the next step without further purification.

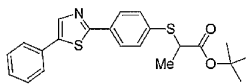
Intermediate B-6 was further derivatized using a procedure similar to that of Example 1, Section B, to give final products appearing in Table 5.

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Preparation of Intermediates B-7 and B-8

B-7

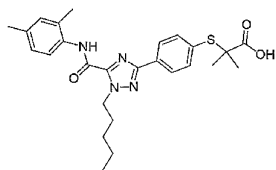


B-8

2-[(2-*tert*-butoxy-1-methyl-2-oxoethyl)sulfanyl]phenyl-5-methyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (B-7) was prepared by using synthetic procedures similar to that described above for Intermediate B-6. Acid B-7 was further derivatized using procedures similar to that in Example 1, Section B. Ester B-8 was obtained as a side-product and was hydrolyzed using the usual procedure (see Example 1, Section B) to afford the corresponding acid.

**Section C - Triazoles****EXAMPLE 1**

Preparation of 2-[(4-{5-[(2,4-dimethylphenyl)amino]carbonyl}-1-pentyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoic acid

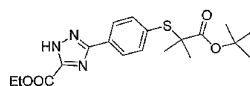


4-[(2-*tert*-Butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)sulfanyl]benzoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

*Step 1.* To a solution of 4-mercaptobenzoic acid (8.0 g, 52 mmol) in ethanol (80 mL) and distilled water (20 mL) were added *tert*-butyl-2-bromo-isobutyrate (12.7 g, 57.1 mmol) and potassium hydroxide (6.4 g, 114 mmol) under argon atmosphere. The reaction mixture was heated at 100°C for 16 h under argon and concentrated under reduced pressure to afford a yellow solid. The residue was diluted with distilled water (100 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 80 mL). The combined extracts were filtered through silica gel and the filtrate was concentrated under reduced pressure to yield 4-[(2-*tert*-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)sulfanyl]benzoic acid as a white solid (12.8 g, 83%).

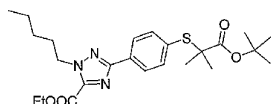


Ethyl 3-{4-[(2-*tert*-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)sulfanyl]phenyl}-  
1H-1,2,4-triazole-5-carboxylate

*Step 2.* To a solution of 4-[(2-*tert*-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)sulfanyl]benzoic acid (7.30 g, 24.8 mmol) in dry tetrahydrofuran (10 mL) were added ethyl chloroformate (3.0 mL, 32 mmol) and triethylamine (4.4 mL, 31 mmol) at 0°C. The reaction mixture was stirred at rt for 90 min., and then filtered. The filtrate was treated with a solution of ethyl oxamidrazonate (*see, e.g., J. Org. Chem.*, 23:1931, 1958 for the preparation of this reagent) (2.95 g, 22.5 mmol) in tetrahydrofuran (2 mL) and the resulting mixture was stirred at rt for 3 h and concentrated under reduced pressure to give an orange solid. A solution of the orange crude material in carbon tetrachloride (50 mL) and acetonitrile (30 mL) was refluxed with triphenylphosphine (10 g, 38 mmol) for 2 h. The mixture was then allowed to cool to rt and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (silica gel column, 20%-40% ethyl acetate/hexanes) afforded ethyl 3-{4-[(2-*tert*-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)sulfanyl]phenyl}-1H-1,2,4-triazole-5-carboxylate as a white solid (1.8 g, 20%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 4.48 (q, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.40 (s, 9H), 1.25 (t, 3H); LC-MS 392.4 (MH<sup>+</sup>), RT = 3.36 min.

WO 03/037332

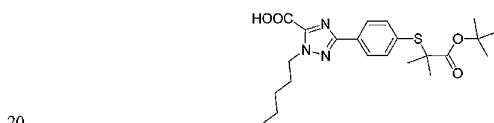
PCT/US02/32895



ethyl 3-{4-[(2-*tert*-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)sulfanyl]phenyl}-  
1-pentyl-1H-1,2,4-triazole-5-carboxylate

5

**Step 3.** To a solution of ethyl 3-{4-[(2-*tert*-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)sulfanyl]phenyl}-1H-1,2,4-triazole-5-carboxylate (0.9 g, 2.55 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (10 mL) were added sodium hydride (0.11 g, 2.81 mmol) and 1-iodopentane (0.5 mL, 3.8 mmol) at 0°C. The reaction mixture was allowed to stir at 0°C for 30 min., and was warmed to rt over 4 h. The mixture was quenched with distilled water (10 mL) and extracted with ethyl acetate (3x10 mL). The combined extracts were washed with brine (20 mL), dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a pale yellow oil. Purification by flash chromatography (silica gel, 10%-20% ethyl acetate/hexanes) yielded ethyl 3-{4-[(2-*tert*-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)sulfanyl]phenyl}-1-pentyl-1H-1,2,4-triazole-5-carboxylate as a colorless oil (0.56 g, 59%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.09 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 4.63 (t, 2H), 4.51 (q, 2H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.46 (t, 9H), 1.42 (s, 9H), 1.38-1.34 (m, 4H), 0.91 (t, 3H); LC-MS 462.3 (M+H<sup>+</sup>), RT = 4.60 min.



20

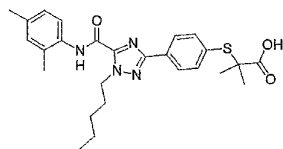
1-pentyl-3-{4-[(1,1,4,4-tetramethyl-2-oxopentyl)sulfanyl]phenyl}-  
1H-1,2,4-triazole-5-carboxylic acid

**Step 4.** To a solution of ethyl 3-{4-[(2-*tert*-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)sulfanyl]phenyl}-1-pentyl-1H-1,2,4-triazole-5-carboxylate (0.55 g, 1.19 mmol) in ethanol (8 mL) was added 1N sodium hydroxide (2.0 mL) and the mixture was allowed to stir at rt for 4 h. The reaction mixture was then acidified to pH 5-6 by adding 2N hydrochloric acid. The resulting mixture was partially concentrated under reduced pressure and was extracted with dichloromethane (3 x 8 mL). The combined extracts were washed with distilled water (10 mL) and brine (10 mL), dried over

WO 03/037332

PCT/US02/32895

magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford 1-pentyl-3-{{4-  
 [(1,1,4,4-tetramethyl-2-oxopentyl)sulfanyl]phenyl}-1*H*-1,2,4-triazole-5-carboxylic acid as a  
 colorless oil (0.48 g, 93%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 4.18 (t, 2H), 1.96-1.91  
 (m, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.42 (s, 9H), 1.41-1.32 (m, 4H), 0.91 (t, 3H); LC-MS 390.3 (M+H<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>),  
 RT = 3.99 min. This material was used in the next step without delay.



2-{{4-[(2,4-dimethylphenyl)amino]carbonyl}-1-pentyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl}  
 phenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoic

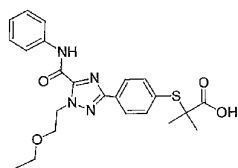
*Step 5.* To a solution of 1-pentyl-3-{{4-[(1,1,4,4-tetramethyl-2-oxopentyl)sulfanyl]phenyl}-1*H*-1,2,4-  
 triazole-5-carboxylic acid (0.025 g, 0.058 mmol) in dry dichloromethane (1 mL) were added *N,N*-  
 dimethylformamide (3 drops) and oxalyl chloride (0.14 mL, 0.29 mmol). The reaction mixture was  
 stirred at rt for 90 min., and then concentrated under reduced pressure. The residue was treated with a  
 mixture of 2, 4-dimethylaniline (0.02 mL, 0.12 mmol), triethylamine (0.02 mL, 0.12 mmol), and  
 dimethylaminopyridine (0.002 g, 0.01 mmol) in dichloromethane (1 mL) and the reaction mixture was  
 stirred at rt for 16 h. A solution of trifluoroacetic acid (0.8 mL) in dichloromethane (0.5 mL) was  
 introduced and the reaction mixture was stirred at rt for 4 h. The mixture was concentrated under  
 reduced pressure to afford a yellow oil. Purification by reversed phase HPLC (0-70% acetonitrile)  
 afforded 2-{{4-[(2,4-dimethylphenyl)amino]carbonyl}-1-pentyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-  
 yl}phenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoic acid as a colorless oil (0.003 g, 11%). LC-MS 481.3 (M+H<sup>+</sup>),  
 RT = 4.24 min.

WO 03/037332

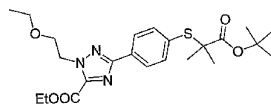
PCT/US02/32895

**EXAMPLE 2**

Preparation of 2-({4-[5-(anilino-carbonyl)-1-(2-ethoxyethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid.



5

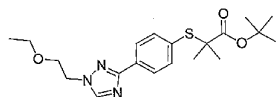


Ethyl 3-{4-[(2-*tert*-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)sulfanyl]phenyl}-1-(2-ethoxyethyl)-1H-1,2,4-triazole-5-carboxylate

10

*Step 1.* By using a synthetic route similar to that described above in Example 1, Section C, and by substituting the appropriate electrophile, ethyl 3-{4-[(2-*tert*-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)sulfanyl]phenyl}-1-(2-ethoxyethyl)-1H-1,2,4-triazole-5-carboxylate was prepared. LC-MS 464.3 (M+H<sup>+</sup>), RT = 3.97 min.

15



*tert*-Butyl 2-({4-[1-(2-ethoxyethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoate

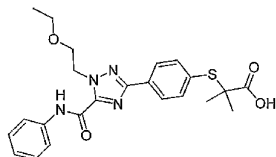
20

*Step 2.* To a solution of ethyl 3-{4-[(2-*tert*-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)sulfanyl]phenyl}-1-(2-ethoxyethyl)-1H-1,2,4-triazole-5-carboxylate (0.67 g, 1.45 mmol) in ethanol (8 mL) was added 1N sodium hydroxide (2.0 mL) and the mixture was allowed to stir at rt for 12 h. The reaction mixture was then acidified to pH 5-6 by adding 2N hydrochloric acid. The resulting mixture was

WO 03/037332

PCT/US02/32895

partially concentrated under reduced pressure and was extracted with dichloromethane (3 x 8 mL). The combined extracts were washed with distilled water (10 mL) and brine (10 mL), dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the de-carboxylated product *tert*-butyl 2-({4-[1-(2-ethoxyethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoate as a colorless oil (0.54 g, 86%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.19 (s, 1H), 8.06 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 4.36 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.66 (q, 2H), 1.50 (s, 6H), 1.42 (s, 9H), 1.18 (t, 3H); LC-MS 392.2 (M+H<sup>+</sup>), RT = 3.45 min.



2-({4-[5-(anilinocarbonyl)-1-(2-ethoxyethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]phenyl}  
sulfanyl)-2-methylpropanoic acid

Step 3. To a solution of *tert*-butyl 2-({4-[1-(2-ethoxyethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoate (0.05 g, 0.13 mmol) in tetrahydrofuran (2 mL) was added *n*-butyllithium (0.06 mL, 0.15 mmol) at -78°C under argon and the reaction was allowed to stir at -78°C for 1 h. Phenyl isocyanate (0.02 mL, 0.15 mmol) was added at -78°C and the mixture was allowed to warm to rt over 3 h. Distilled water (4 mL) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 4 mL). The combined extracts were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered through celite, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was then treated with a solution of trifluoroacetic acid (1.0 mL) in dichloromethane (1.0 mL) and was stirred at rt for 2 h. The mixture was concentrated under reduced pressure to afford a yellow oil. Purification by reversed phase HPLC (0-70% acetonitrile) afforded 2-({4-[5-(anilinocarbonyl)-1-(2-ethoxyethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid as a colorless oil (0.004 g, 7%). LC-MS 455.1 (MH<sup>+</sup>), RT = 3.56 min.

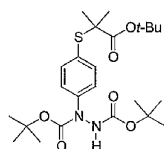
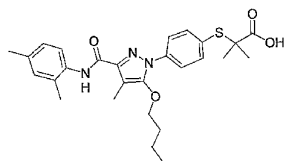
WO 03/037332

PCT/US02/32895

## Section D - Pyrazoles

## EXAMPLE 1

Preparation of 2-{{4-(5-butoxy-3-{{(2,4-dimethylphenyl)amino}carbonyl}-4-methyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl}sulfanyl}-2-methylpropanoic acid

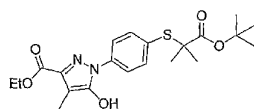


*tert*-Butyl 2-{{4-[[N-{{*tert*-butoxy}carbonylamino}-N-{{*tert*-butoxy}carbonyl}amino]phenyl}sulfanyl}-2-methylpropanoate

*Step 1.* To a chilled ( $-78^{\circ}\text{C}$ ) solution of *tert*-butyl 2-[[4-bromophenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoate (see Section 1 for preparation) (10.0 g, 31.4 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (70 mL) was added a 1.6 M solution of *n*-butyl lithium in tetrahydrofuran (22 mL, 13.8 mmol) dropwise (*ca.* 6 min.). Stirring was continued for another 10 min., and a solution of di-*tert*-butyl azodicarboxylate (7.94 g, 34.5 mmol) in tetrahydrofuran (30 mL) was added in several portions at  $-78^{\circ}\text{C}$ . The resulting solution was stirred for 15 min., and acetic acid (1.4 mL, 34.5 mmol) was added. The mixture was warmed to rt, and water (30 mL) and ether (100 mL) were added. The layers were separated and the organic layer was washed with brine, dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered, and concentrated. The crude material was purified by flash chromatography (silica gel, 20% ethyl acetate/hexane) to give *tert*-butyl 2-{{4-[[N-{{*tert*-butoxy}carbonylamino}-N-{{*tert*-butoxy}carbonyl}amino]phenyl}sulfanyl}-2-methylpropanoate (4.2g, 8.7mmol) as a light yellow oil.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  1.39 (m, 15 H), 1.48 (s, 18 H), 7.33-7.45 (m, 4 H).

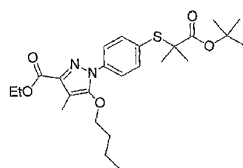
WO 03/037332

PCT/US02/32895



Ethyl 1-([4-((2-tert-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)sulfanyl)phenyl]-5-hydroxy-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate

5 *Step 2.* Diethyl oxalpropionate (2.64 mL, 14.0 mmol) was added to a solution of *tert*-butyl 2-([4-[*N*-[*tert*-butoxy]carbonylamino]-*N*-[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino]phenyl]sulfanyl)-2-methylpropanoate (4.7 g, 9.75 mmol), hydrochloric acid (4.0 M in dioxane, 7.0 mL, 28.0 mmol) in acetonitrile (150 mL) at rt. The reaction mixture was stirred at 40°C for 3 hr. Water (30 mL) and ethyl acetate (70 mL) were added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x) and the combined organic layers were dried (magnesium sulfate) and concentrated. The crude material was purified by flash chromatography (silica gel, 30%-50% ethyl acetate/hexane) to obtain ethyl 1-([4-((2-*tert*-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)sulfanyl)phenyl]-5-hydroxy-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (350 mg, 0.83 mmol) as a light yellow solid. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 1.34 (t, 3H), 1.38 (s, 6H), 1.39 (s, 9H), 2.09 (s, 3H), 4.33-4.45 (m, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.64 (m, 2H). LC-MS 365.2 (M+H)<sup>+</sup>.



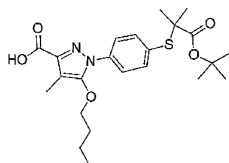
Ethyl 5-butoxy-1-([4-((2-tert-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)sulfanyl)phenyl]-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate

20 *Step 3.* A solution of ethyl 1-([4-((2-*tert*-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)sulfanyl)phenyl]-5-hydroxy-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (350 mg, 0.83 mmol), *n*-butanol (381 μL, 4.15 mmol), tributylphosphine (410 μL, 1.66 mmol), and 1,1'-(azodicarbonyl)-dipiperidine (419 mg, 1.66 mmol) in toluene (20 mL) was heated at 80°C for 15 h. The mixture was concentrated and the residue was purified by flash chromatography (silica gel, 20% ethyl acetate/hexane) to obtain ethyl 5-butoxy-1-([4-((2-*tert*-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)sulfanyl)phenyl]-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (300

WO 03/037332

PCT/US02/32895

mg, 0.63 mmol) as a white solid.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  0.80 (t, 3H), 1.30–1.45 (m, 20 H), 1.56–1.65 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.84 (t, 2H), 4.35 (q, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.63 (d, 2H). LC-MS 477.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

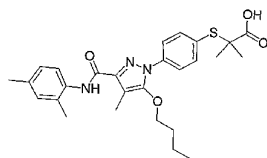


5

5-butoxy-1-([4-((2-tert-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)sulfanyl)phenyl]-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid

*Step 4.* To a solution of ethyl 5-butoxy-1-([4-((2-tert-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)sulfanyl)phenyl]-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylate in tetrahydrofuran (5 ml) and methanol (3 ml) was added 1.89 mL of a 1M aqueous solution of sodium hydroxide. The resulting mixture was stirred at 25°C for 15 h. The mixture was partially concentrated under reduced pressure and the pH of the aqueous residue was adjusted to 7 by adding 2 N hydrochloric acid. It was then extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried and concentrated to give 5-butoxy-1-([4-((2-tert-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)sulfanyl)phenyl]-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (288 mg, 0.64 mmol) as a white solid. It was used in the next step without purification.

15



20

2-([4-(5-butoxy-3-((2,4-dimethylphenyl)amino)carbonyl]-4-methyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoic acid

*Step 5.* To a solution of 5-butoxy-1-([4-((2-tert-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)sulfanyl)phenyl]-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (290 mg, 0.65 mmol) in dichloromethane (4 mL), was added 2

25

WO 03/037332

PCT/US02/32895

M oxalyl chloride (972  $\mu$ l, 1.95 mmol) dropwise under argon. Dimethylformamide (1 drop) was added and the reaction mixture was stirred at rt for 30 min. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in dichloromethane (5 mL). 2,4-Dimethylphenylamine (121 mL, 0.97 mmol) and triethylamine (135 mL, 0.97 mmol) were added and the reaction mixture was stirred for 15 h at rt. The reaction mixture was concentrated and the residue was purified by flash chromatography (silica gel, 15% ethyl acetate/hexane) to give *tert*-butyl 2-{{[4-(5-butoxy-3-{{[2,4-dimethylphenyl]amino}carbonyl}-4-methyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl]sulfanyl}-2-methylpropanoate (300 mg, 0.54 mmol) as a yellow oil. The oil was then dissolved in 50:50 trifluoroacetic acid/dichloromethane (20 mL) and the mixture was stirred at rt for 3 h. The reaction mixture was concentrated and the residue was purified by flash chromatography (silica gel, 20% ethyl acetate/hexane) to give 2-{{[4-(5-butoxy-3-{{[2,4-dimethylphenyl]amino}carbonyl}-4-methyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl]sulfanyl}-2-methylpropanoic acid (260.6 mg, 0.53 mmol) as a white solid. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$  0.84 (t, 3H), 1.30 – 1.38 (m, 2 H), 1.50 (s, 6H), 1.56-1.64 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.94 (t, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 8.75 (s, 1H). LC-MS 496.22 (M+H)<sup>+</sup>.

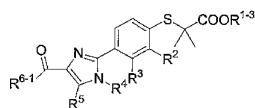
Compounds of the invention of the Formulae (Ia)-(Ie), are further illustrated in Tables 1-11 wherein Z, R<sup>1-1</sup>, R<sup>1-2</sup>, R<sup>1-3</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>5-1</sup>, R<sup>6-1</sup>, R<sup>6-2</sup>, R<sup>7-3</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11-1</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>16-1</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>23-1-1</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> are as defined for Formulae (Ia)-(Ie) hereinabove. The nomenclature of the compounds illustrated in Tables 1-11 is described in Table 12.

WO 03/037332

PCT/US02/32895

**TABLES**

Compounds of the Formulae (Ia)-(Ie), as depicted in Tables 1-11, were prepared using synthetic routes similar to that described in the Examples (Sections A, B, C and D) and by substituting the appropriate readily-available starting materials, or the intermediates described within.

**TABLE 1**

10

Entry No.	R <sup>6-1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1-3</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT
1		H		H	H	H	460.1, 3.06
2		H		H	H	H	453.1, 2.51
3		H		H	H	H	488.1, 3.63
4		H		H	H	H	480.1, 3.59
5		H		H	H	H	502.1, 3.29
6		H		H	H	H	466.1, 3.19
7		H		H	H	H	480.1, 3.63
8		H		H	H	H	452.1, 3.39

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	R <sup>0-4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1-3</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT
9		H		H	H	H	480.4, 3.54
10		H		H	H	H	486.2, 3.78
11		H		H	H	H	512.3, 3.42
12		H		H	H	H	536.4, 3.71
13		H		H	H	H	480.4, 3.36
14		H		H	H	H	466.3, 3.43
15		H		H	H	H	492.3, 2.77
16		H		H	H	H	582.4, 2.95
17		H		H	H	H	564.4, 4.26
18		H		H	H	H	512.2, 3.70

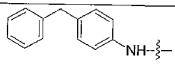

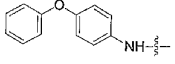

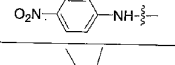

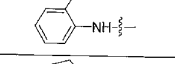

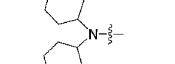

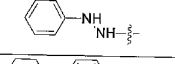

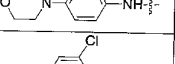

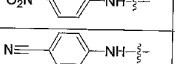

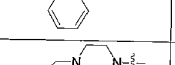

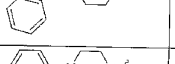

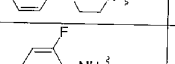

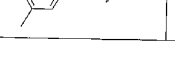

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	R <sup>6-1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1-3</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT
19		H		H	H	H	480.4, 2.81
20		H		H	H	H	459.4, 2.36
21		H		H	H	H	444.5, 2.78
22		H		H	H	H	520.0, 4.22
23		H		H	H	H	610.2, 4.30
24		H		H	H	H	506.4, 2.69
25		H		H	H	H	589.3, 3.46
26		H		H	H	H	530.0, 3.91
27		H		H	H	H	3.48, 2.55
28		H		H	H	H	494.1, 3.48
29		H		H	H	H	462.3, 2.31
30	OH	H		H	H	H	377.1, 2.55
31		H		H	H	H	528.2, 3.95

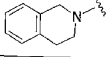
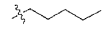
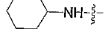

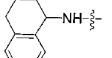
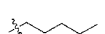
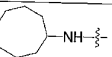
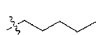
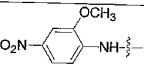
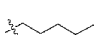
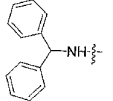

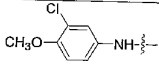
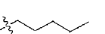
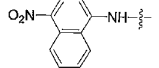
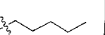
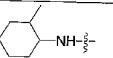
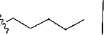
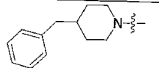
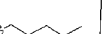
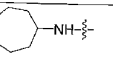
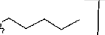
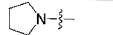
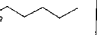
WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	R <sup>6-1</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1-3</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT
32		H		H	H	H	542.2, 3.87
33		H		H	H	H	544.2, 4.00
34		H		H	H	H	497.2, 3.62
35		H		H	H	H	508.3, 3.81
36		H		H	H	H	540.3, 3.54
37		H		H	H	H	467.2, 3.06
38		H		H	H	H	537.2, 3.01
39		H		H	H	H	531.1, 4.11
40		H		H	H	H	527.2, 3.94
41		H		H	H	H	535.3, 2.46
42		H		H	H	H	521.3, 3.17
43		H		H	H	H	484.2, 3.83

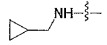
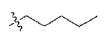

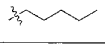
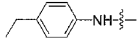
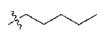

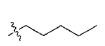
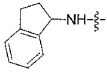
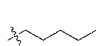

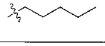
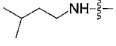
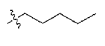
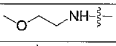
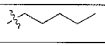

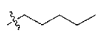

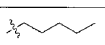
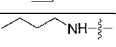
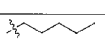
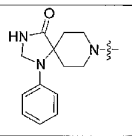

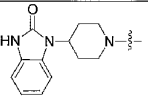
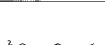
WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	R <sup>6-1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1-3</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT
44		H		H	H	H	492.2, 3.14
45		H		H	H	H	458.3, 3.29
46		H		H	H	H	506.1, 3.52
47		H		H	H	H	486.3, 3.53
48		H		H	H	H	527.2, 4.03
49		H		H	H	H	542.2, 3.70
50		H		H	H	H	516.2, 3.67
51		H		H	H	H	547.2, 4.06
52		H		H	H	H	472.3, 3.39
53		H		H	H	H	534.3, 3.38
54		H		H	H	H	472.3, 3.43
55		H		H	H	H	430.3, 2.61

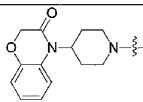

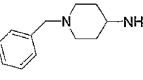

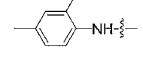
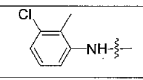

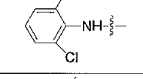

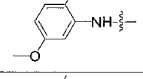

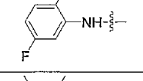

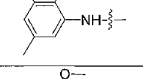

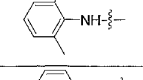

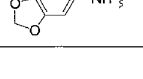

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	R <sup>61</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1-3</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT
56		H		H	H	H	430.2, 3.06
57		H		H	H	H	416.2, 2.66
58		H		H	H	H	480.2, 3.75
59		H		H	H	H	492.2, 3.07
60		H		H	H	H	492.1, 3.41
61		H		H	H	H	418.2, 2.82
62		H		H	H	H	446.2, 3.15
63		H		H	H	H	434.2, 2.70
64		H		H	H	H	432.2, 3.02
65		H		H	H	H	432.2, 2.64
66		H		H	H	H	432.2, 3.01
67		H		H	H	H	590.3, 2.78
68		H		H	H	H	576.3, 2.67

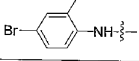
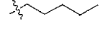
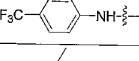

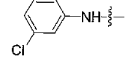
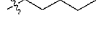
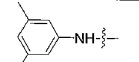
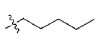
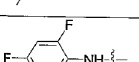
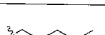
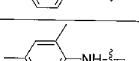
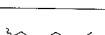
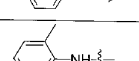

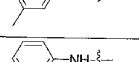

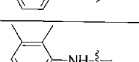

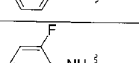

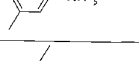

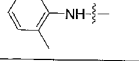

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	R <sup>6-1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1-3</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT
69		H		H	H	H	591.3, 2.89
70		H		H	H	H	549.3, 2.47
71		CH <sub>3</sub>	H	H	H	t-butyl	480.6, 3.93
72	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	t-butyl	405.0, 2.83
73		CH <sub>3</sub>		H	H	H	514.6, 3.95
74		CH <sub>3</sub>		H	H	H	514.7, 3.54
75		CH <sub>3</sub>		H	H	H	510.6, 3.72
76		CH <sub>3</sub>		H	H	H	498.2, 3.91
77		CH <sub>3</sub>		H	H	H	508.2, 3.87
78		CH <sub>3</sub>		H	H	H	510.6, 3.39
79		CH <sub>3</sub>		H	H	H	510.5, 3.50

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	R <sup>6,1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1,3</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT
80		CH <sub>3</sub>		H	H	H	558.8, 4.04
81		CH <sub>3</sub>		H	H	H	534.6, 4.01
82		CH <sub>3</sub>		H	H	H	514.7, 4.06
83		CH <sub>3</sub>		H	H	H	494.2, 3.94
84		CH <sub>3</sub>		H	H	H	502.4, 3.89
85		CH <sub>3</sub>		H	H	H	494.4, 3.83
86		CH <sub>3</sub>		H	H	H	494.4, 3.89
87		CH <sub>3</sub>		H	H	H	466.3, 3.66
88		CH <sub>3</sub>		H	H	H	494.4, 3.76
89		CH <sub>3</sub>		H	H	H	498.3, 4.03
90		CH <sub>3</sub>		H	H	H	494.4, 3.54
91		CH <sub>3</sub>		H	H	H	480.3, 3.75

81

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	R <sup>6,1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1,3</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT
106		CH <sub>3</sub>		H	H	H	510.2, 3.50
107		CH <sub>3</sub>		H	H	H	508.2, 3.60
108		CH <sub>3</sub>		H	H	H	494.2, 3.84
109		CH <sub>3</sub>		H	H	H	508.1, 3.54
110		CH <sub>3</sub>		H	H	H	508.2, 3.96
111	OH	CH <sub>3</sub>		H	H	t-butyl	447.2, 2.93
112		CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	H	H	522.3, 3.64
113		CH <sub>3</sub>		H	CH <sub>3</sub>	H	522.3, 3.70
114		CH <sub>3</sub>		H	H	H	496.2, 3.50
115		CH <sub>3</sub>		H	H	H	496.1, 3.01
116		CH <sub>3</sub>		H	H	H	522.1, 3.53
117		CH <sub>3</sub>		H	H	H	496.2, 3.14
118		CH <sub>3</sub>		H	H	H	498.2, 2.96

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	R <sup>6-1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1-3</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT
119		CH <sub>3</sub>		H	H	H	486.2, 3.40
120		CH <sub>3</sub>		H	H	H	502.1, 3.56
121		CH <sub>3</sub>		H	H	H	498.3, 3.01
122		CH <sub>3</sub>		H	H	H	498.1, 2.99
123		CH <sub>3</sub>		H	H	H	482.1, 3.38
124		CH <sub>3</sub>		H	H	H	482.2, 3.30
125		CH <sub>3</sub>		H	H	H	482.2, 3.23
126		CH <sub>3</sub>		H	H	H	482.2, 3.34
127		CH <sub>3</sub>		H	H	H	468.1, 3.18
128		CH <sub>3</sub>		H	H	H	454.1, 3.08
129		CH <sub>3</sub>		H	H	H	486.1, 3.46

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	R <sup>6-1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1-3</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT
130		CH <sub>3</sub>		H	H	H	482.2, 2.50
131		CH <sub>3</sub>		H	H	H	490.1, 3.32
132		CH <sub>3</sub>		H	H	H	522.1, 3.86
133		CH <sub>3</sub>		H	H	H	504.2, 2.98
134		CH <sub>3</sub>		H	H	H	464.2, 2.32
135		CH <sub>3</sub>		H	H	H	494.3, 2.35
136		CH <sub>3</sub>		H	H	H	460.3, 2.85
137		CH <sub>3</sub>		H	H	H	461.2, 1.82
138		CH <sub>3</sub>		H	H	H	448.2, 2.10
139		CH <sub>3</sub>		H	H	H	482.2, 3.04
140		CH <sub>3</sub>		H	H	H	522.1, 3.86
141		CH <sub>3</sub>		H	H	H	482.1, 3.39
142		CH <sub>3</sub>		H	H	H	446.2, 2.23

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	R <sup>6-1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1-3</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT
143		CH <sub>3</sub>		H	H	H	502.6, 3.47
144		CH <sub>3</sub>		H	H	H	486.5, 3.18
145		CH <sub>3</sub>		H	H	H	496.6, 3.17
146	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		H	H	t-butyl	419.6, 3.04
147	OH	CH <sub>3</sub>		H	H	t-butyl	449.2, 2.64
148		CH <sub>3</sub>		H	H	H	510.2, 3.24
149		CH <sub>3</sub>		H	H	H	516.3, 3.50
150		CH <sub>3</sub>		H	H	H	562.1, 3.63
151		CH <sub>3</sub>		H	H	H	516.2, 3.56
152		CH <sub>3</sub>		H	H	H	500.2, 3.27
153		CH <sub>3</sub>		H	H	H	512.2, 3.32
154		CH <sub>3</sub>		H	H	H	510.2, 3.57
155		CH <sub>3</sub>		H	H	H	536.2, 3.62

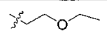
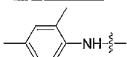
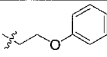
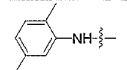
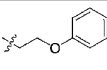
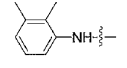
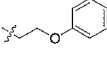
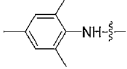
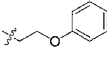
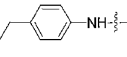
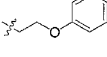
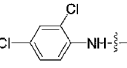
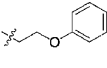
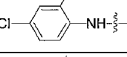
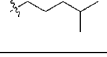
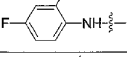
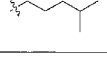
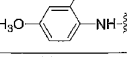
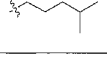
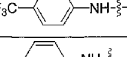
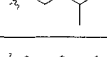
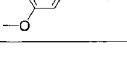

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	R <sup>6,1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1,3</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT
156		CH <sub>3</sub>		H	H	H	498.2, 3.19
157		CH <sub>3</sub>		H	H	H	496.3, 3.40
158		CH <sub>3</sub>		H	H	H	536.2, 3.92
159		CH <sub>3</sub>		H	H	H	496.2, 3.26
160		CH <sub>3</sub>		H	H	H	496.2, 3.37
161	OCH <sub>3</sub>	H		H	H	t-butyl	447.1, 3.64
162		H		H	H	t-butyl	536.6, 4.45
163		CH <sub>3</sub>		H	H	H	496.5, 3.39
164		CH <sub>3</sub>		H	H	H	496.5, 3.44
165		CH <sub>3</sub>		H	H	H	496.5, 3.33
166		CH <sub>3</sub>		H	H	H	510.5, 3.27
167		CH <sub>3</sub>		H	H	H	496.6, 3.46
168		CH <sub>3</sub>		H	H	H	536.6, 3.97

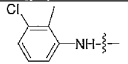

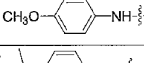

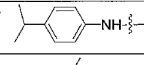

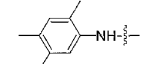

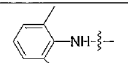

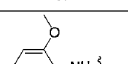

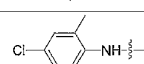

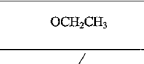

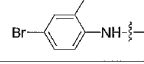

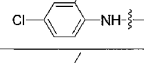

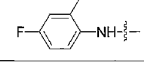

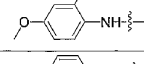

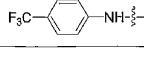

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	R <sup>6,1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1,3</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT
169	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		H	H	<i>t</i> -butyl	477.6, 3.05
170		CH <sub>3</sub>		H	H	H	544.5, 3.66
171		CH <sub>3</sub>		H	H	H	544.5, 3.70
172		CH <sub>3</sub>		H	H	H	544.5, 3.60
173		CH <sub>3</sub>		H	H	H	558.5, 3.54
174		CH <sub>3</sub>		H	H	H	544.5, 3.72
175		CH <sub>3</sub>		H	H	H	584.6, 4.17
176		CH <sub>3</sub>		H	H	H	528.2, 4.06
177		CH <sub>3</sub>		H	H	H	512.1, 3.78
178		CH <sub>3</sub>		H	H	H	524.3, 3.60
179		CH <sub>3</sub>		H	H	H	548.1, 4.08
180		CH <sub>3</sub>		H	H	H	510.3, 3.69

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	R <sup>6-1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1-3</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT
181		CH <sub>3</sub>		H	H	H	528.2, 4.00
182		CH <sub>3</sub>		H	H	H	522.2, 3.63
183		CH <sub>3</sub>		H	H	H	522.5, 4.01
184		CH <sub>3</sub>		H	H	H	522.4, 3.94
185		CH <sub>3</sub>		H	H	H	528.2, 4.13
186		CH <sub>3</sub>		H	H	H	524.4, 3.48
187		CH <sub>3</sub>		H	H	t-butyl	584.2, 4.91
188		CH <sub>3</sub>		H	H	t-butyl	489.3, 3.47
189		CH <sub>3</sub>		H	H	H	572.1, 4.13
190		CH <sub>3</sub>		H	H	H	528.2, 4.07
191		CH <sub>3</sub>		H	H	H	512.2, 3.80
192		CH <sub>3</sub>		H	H	H	524.2, 3.69
193		CH <sub>3</sub>		H	H	H	548.1, 4.12

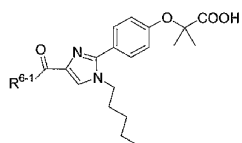
WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	R <sup>6-1</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1+3</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT
194		CH <sub>3</sub>		H	H	H	524.2, 3.90
195		CH <sub>3</sub>		H	H	H	510.2, 3.70
196		CH <sub>3</sub>		H	H	H	522.2, 3.63
197		CH <sub>3</sub>		H	H	H	522.2, 3.63

WO 03/037332

PCT/US02/32895

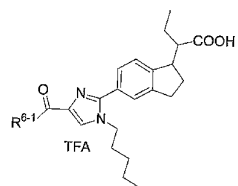
**TABLE 2**

5

Entry No.	R <sup>6-1</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT (min)
198		436.2, 2.87
199		464.3, 3.05
200		464.3, 3.08
201		472.2, 3.13
202		464.3, 3.13

WO 03/037332

PCT/US02/32895

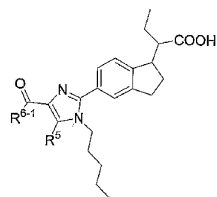
**TABLE 3**

Entry No.	R <sup>6-1</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT (min)
203		488.4, 3.41
204		488.4, 3.38
205		488.4, 3.74

5

WO 03/037332

PCT/US02/32895

**TABLE 4**

Entry No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT (min)
206		H	466.4, 2.95
207		H	516.0, 3.68
208		H	492.2, 3.67
209		H	474.3, 3.38
210		H	488.2, 3.53
211		H	460.2, 3.27
212		H	502.7, 3.33
213		H	504.7, 3.71

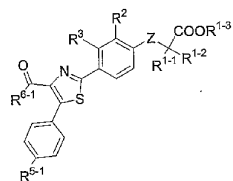
WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT (min)
214		H	520.6, 3.64
215		H	494.3, 3.83
216		H	452.9, 2.67
217		CH <sub>3</sub>	502.8, 3.69
218		CH <sub>3</sub>	502.8, 3.64
219		CH <sub>3</sub>	518.8, 3.35
220		CH <sub>3</sub>	518.8, 3.38
221		CH <sub>3</sub>	516.8, 3.80
222		CH <sub>3</sub>	516.8, 3.84

WO 03/037332

PCT/US02/32895

**TABLE 5**

Entry No.	R <sup>6-1</sup>	R <sup>5-1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1-1</sup>	R <sup>1-2</sup>	R <sup>1-3</sup>	Z	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT (min)
223		H	H	H	Me	Me	H	S	503.1, 4.32
224		H	H	H	Me	Me	H	S	560.2, 3.64
225		H	H	H	Me	Me	H	S	475.1, 4.03
226		H	H	H	Me	Me	H	S	469.1, 3.13
227		H	H	H	Me	Me	H	S	503.1, 4.28
228		H	H	H	Me	Me	H	S	489.1, 3.86
229		H	H	H	Me	Me	H	S	482.1, 2.35
230		H	H	H	Me	Me	H	S	517.2, 4.27
231		H	H	H	Me	Me	H	S	509.0, 4.12
232		H	H	H	H	H	H	S	477.0, 3.59
233		H	H	H	H	H	H	S	475.0, 3.93

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	R <sup>6-1</sup>	R <sup>5-1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1-1</sup>	R <sup>1-2</sup>	R <sup>1-3</sup>	Z	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT (min)
234		H	H	H	H	H	H	S	480.9, 3.92
235		H	H	H	H	H	H	S	532.1, 3.27
236		H	H	H	H	H	H	S	514.9, 4.08
237		H	H	H	H	Me	H	S	546.1, 3.46
238		H	H	H	H	Me	H	S	479.0, 3.86
239		H	H	H	H	Me	H	S	528.9, 4.16
240		H	H	H	H	Me	H	S	491.0, 3.76
241		H	H	H	H	Me	H	S	489.0, 4.10
242		H	H	H	H	Me	H	S	494.9, 4.08
243		Cl	H	H	Me	Me	H	O	521.0, 4.30
244		Cl	H	H	Me	Me	H	O	511.0, 4.08
245		Cl	H	H	Me	Me	H	O	560.9, 4.36
246		Cl	H	H	Me	Me	H	O	523.0, 3.97
247		Cl	H	H	Me	Me	H	O	575.0, 4.76
248		Cl	H	H	Me	Me	H	O	578.1, 3.64
249		Cl	H	H	Me	Me	H	O	526.9, 4.30

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	R <sup>6-1</sup>	R <sup>5-1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1-1</sup>	R <sup>1-2</sup>	R <sup>1-3</sup>	Z	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT (min)
250		Cl	H	H	Me	Me	H	O	521.0, 4.29
251		Cl	H	H	Me	Me	H	O	562.8, 4.53
252		H	H	H	Me	Me	H	O	487.2, 4.00
253		H	H	H	Me	Me	H	O	572.1, 4.07
254		H	H	H	Me	Me	H	O	477.1, 3.77
255		H	H	H	Me	Me	H	O	489.1, 3.66
256		H	H	H	Me	Me	H	O	541.2, 4.49
257		H	H	H	Me	Me	H	O	544.2, 3.36
258		OMe	H	H	Me	Me	H	S	533.0, 4.23
259		OMe	H	H	Me	Me	H	S	523.0, 4.00
260		OMe	H	H	Me	Me	H	S	572.0, 4.28
261		OMe	H	H	Me	Me	H	S	535.0, 3.91
262		OMe	H	H	Me	Me	H	S	587.1, 4.68
263		OMe	H	H	Me	Me	H	S	590.1, 3.81
264		OMe	H	H	Me	Me	H	S	538.9, 4.20

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	R <sup>6-4</sup>	R <sup>5-1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1-1</sup>	R <sup>1-2</sup>	R <sup>1-3</sup>	Z	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT (min)
265		OMe	H	H	Me	Me	H	S	533.0, 4.22
266		OMe	H	H	Me	Me	H	S	572.9, 4.44
267		H	Me	H	Me	Me	H	S	517.2, 4.23
268		H	Me	H	Me	Me	H	S	574.3, 3.60
269		H	Me	H	Me	Me	H	S	557.1, 4.28
270		H	Me	H	Me	Me	H	S	519.1, 3.89
271		H	Me	H	Me	Me	H	S	507.1, 4.00
272		H	Me	H	Me	Me	H	S	571.1, 4.71
273		Me	H	H	Me	Me	H	S	517.0, 4.36
274		Me	H	H	Me	Me	H	S	574.3, 3.62
275		Me	H	H	Me	Me	H	S	556.9, 4.42
276		Me	H	H	Me	Me	H	S	519.0, 4.05
277		Me	H	H	Me	Me	H	S	507.0, 4.15
278		Me	H	H	Me	Me	H	S	571.0, 4.82
279		Me	H	H	Me	Me	H	S	522.9, 4.36

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	R <sup>6-1</sup>	R <sup>3-1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1-1</sup>	R <sup>1-2</sup>	R <sup>1-3</sup>	Z	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT (min)
280		Cl	H	H	Me	Me	H	S	536.9, 4.44
281		Cl	H	H	Me	Me	H	S	594.1, 3.79
282		Cl	H	H	Me	Me	H	S	576.9, 4.53
283		Cl	H	H	Me	Me	H	S	538.9, 4.11
284		Cl	H	H	Me	Me	H	S	526.9, 4.20
285		Cl	H	H	Me	Me	H	S	590.9, 4.88
286		Cl	H	H	Me	Me	H	S	542.9, 4.37
287		Cl	H	H	Me	Me	H	S	576.3, 4.65
288		Me	Me	H	Me	Me	H	S	588.4, 3.76
289		Me	Me	H	Me	Me	H	S	531.4, 4.46
290		Me	Me	H	Me	Me	H	S	571.3, 4.52
291		Me	Me	H	Me	Me	H	S	533.5, 4.14
292		Me	Me	H	Me	Me	H	S	521.4, 4.23
293		Me	Me	H	Me	Me	H	S	585.4, 4.94
294	MeO	H	H	H	Me	H	H	S	400.0, 3.31
295	MeO	H	H	H	Me	H	Me	S	413.0, 3.00

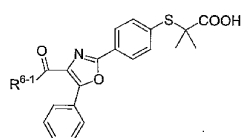
WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	R <sup>6-4</sup>	R <sup>5-1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1-1</sup>	R <sup>1-2</sup>	R <sup>1-3</sup>	Z	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT (min)
296	MeO	H	H	H	H	H	H	S	413.1, 2.94
297	MeO	H	H	H	H	H	t-butyl	S	442.1, 3.95
298	MeO	H	H	H	Me	H	t-butyl	S	456.1, 4.15
299	HO	H	H	H	Me	H	H	S	
300	HO	H	H	H	H	H	H	S	372.0, 2.81

WO 03/037332

PCT/US02/32895

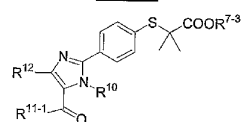
**TABLE 6**

Entry No.	R <sup>6-1</sup>	LC-MS m/z, RT (min)
301		507.0, 4.33
302		491.0, 4.27

WO 03/037332

PCT/US02/32895

TABLE 7



Entry No.	R <sup>11-1</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>7-3</sup>	LC-MS m/z, RT (min)
303		H		H	462.3, 2.64
304		H		H	459.2, 2.16
305		H		H	480.4, 2.96
306		H		H	480.4, 3.04
307		H		H	480.3, 3.19
308		H		H	480.3, 3.04
309		H		H	452.2, 2.97
310		H		H	512.4, 2.94
311		H		H	506.3, 2.82
312		H		H	512.2, 3.04

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	R <sup>11-1</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>7-3</sup>	LC-MS m/z, RT (min)
313		H		H	589.4, 3.23
314		H		H	466.3, 2.94
315		CH <sub>3</sub>		H	482.2, 2.67
316		CH <sub>3</sub>		H	482.2, 2.57
317		CH <sub>3</sub>		H	482.2, 2.53
318		CH <sub>3</sub>		H	482.2, 2.57
319		CH <sub>3</sub>		H	468.2, 2.44
320		CH <sub>3</sub>		H	454.2, 2.44
321		CH <sub>3</sub>		H	486.2, 2.56
322		CH <sub>3</sub>		H	539.3, 2.29
323		CH <sub>3</sub>		H	490.2, 2.49
324		CH <sub>3</sub>		H	488.1, 2.52

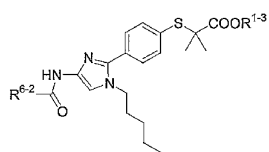
WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	R <sup>11-1</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>7-3</sup>	LC-MS m/z, RT (min)
325		CH <sub>3</sub>		H	522.1, 2.59
326		CH <sub>3</sub>		H	482.2, 2.50
327		CH <sub>3</sub>		H	504.3, 2.50
328		CH <sub>3</sub>		H	446.3, 2.27
329		CH <sub>3</sub>		H	461.3, 1.78
330		CH <sub>3</sub>		H	448.3, 2.09
331		CH <sub>3</sub>		H	464.2, 2.26
332		CH <sub>3</sub>		H	460.3, 2.43
333	OH	CH <sub>3</sub>		H	393.2, 2.26
334		CH <sub>3</sub>		H	544.3, 2.80
335		CH <sub>3</sub>		H	530.3, 2.71
336		CH <sub>3</sub>		H	508.3, 2.63
337	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		t-butyl	494.6, 3.74

WO 03/037332

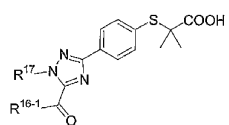
PCT/US02/32895

**TABLE 8**

Entry No.	R <sup>E-2</sup>	R <sup>1-3</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT (min)
338		H	538.3, 3.61
339		t-butyl	482.3, 3.63

WO 03/037332

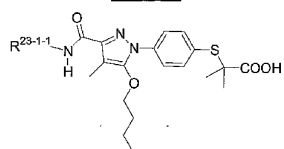
PCT/US02/32895

**TABLE 9**

Entry No.	R <sup>16-1</sup>	R <sup>17</sup>	LC-MS (M+H) <sup>+</sup> , RT (min)
340			481.3, 4.24
341			455.1, 3.56

WO 03/037332

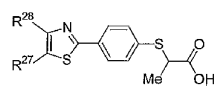
PCT/US02/32895

**TABLE 10**

Entry No.	R <sup>23-1-1</sup>	LCMS (M+H) <sup>+</sup> , RT (min)
342		504.2, 2.89
343		496.2, 2.89
344		566.2, 3.16
345		528.2, 2.80
346		510.2, 3.84
347		496.2, 3.97
348		496.2, 3.75

WO 03/037332

PCT/US02/32895

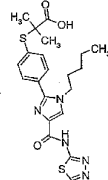
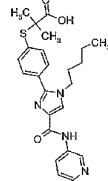
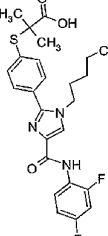
**TABLE 11**

Entry No.	$R^{26}$	$R^{27}$	LC-MS ( $M+H$ ) <sup>+</sup> , RT (min)
349	H		342.1, 3.40

WO 03/037332

PCT/US02/32895

**TABLE 12**  
**NOMENCLATURE**

Entry No.	Structures	IUPAC name
1		2-methyl-2-[(4-{1-pentyl-4-[(1,3,4-thiadiazol-2-ylamino)carbonyl]-1H-imidazol-2-yl}phenyl)sulfanyl]propanoic acid
2		2-methyl-2-[(4-{1-pentyl-4-[(3-pyridinylamino)carbonyl]-1H-imidazol-2-yl}phenyl)sulfanyl]propanoic acid
3		2-[(4-{4-[(2,4-difluorophenyl)amino]carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl}phenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
4		2-[(4-{4-[(2,4-dimethylphenyl)amino]carbonyl}-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
5		2-[(4-{4-[(2,4-difluorobenzyl)amino]carbonyl}-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
6		2-[(4-{4-[(benzyl)amino]carbonyl}-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
7		2-[(4-{4-[(2,5-dimethylphenyl)amino]carbonyl}-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
8		2-((4-[4-(anilino)carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl)sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
9		2-((4-[4-((2,3-dimethylphenyl)amino)carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl)sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
10		2-((4-[4-((2-chlorophenyl)amino)carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl)sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
11		2-((4-[4-((3,5-dimethoxyphenyl)amino)carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl)sulfanyl)-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
12		2-[[4-(4-[[[(2,6-diisopropylphenyl)amino]carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
13		2-[[4-(4-[[[(2,6-dimethylphenyl)amino]carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
14		2-methyl-2-[[4-(4-[[[(2-methylphenyl)amino]carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl)]propanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
15		2-[[4-[[[(1H-benzimidazol-2-ylamino)carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
16		2-[[4-[[[(1-benzyl-1H-benzimidazol-2-yl)amino]carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
17		2-[[4-[[[(2,5-ditert-butylphenyl)amino]carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid

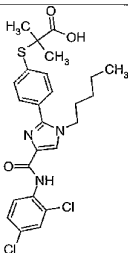
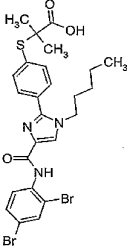
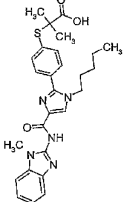
WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
18		2-[(4-{4-[(2,5-dimethoxyphenyl)amino]carbonyl}-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
19		2-methyl-2-[(4-{4-[(methyl(2-methylphenyl)amino]carbonyl)-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]propanoic acid
20		2-methyl-2-[(4-{4-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]propanoic acid
21		2-methyl-2-[(4-{4-[(1-piperidinyl)carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]propanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
22		2-[[4-(4-[[[(2,4-dichlorophenyl)amino]carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
23		2-[[4-(4-[[[(2,4-dibromophenyl)amino]carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
24		2-methyl-2-[[4-(4-[[[(1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)amino]carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]propanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
25		2-[[4-(4-[[4-(3,4-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
26		2-[[4-(4-[[4-(2-bromophenyl)amino]carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
27		2-methyl-2-((4-(4-morpholinylcarbonyl)-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)sulfanyl)propanoic acid

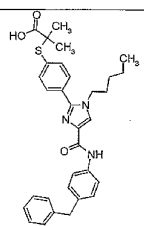
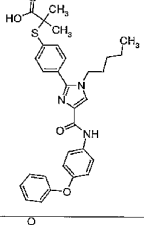
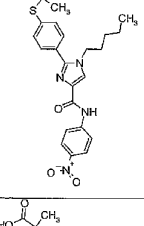
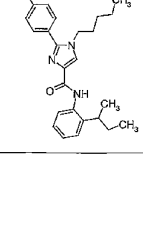
WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
28		2-[(4-{4-[(mesitylamino)carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl}phenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
29		2-methyl-2-[(4-{1-pentyl-4-(4-thiomorpholinylcarbonyl)-1H-imidazol-2-yl}phenyl)sulfanyl]propanoic acid
30		2-{4-[(1-carboxy-1-methylethyl)sulfanyl]phenyl}-1-pentyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid
31		2-[(4-{4-[(1,1'-biphenyl-2-ylamino)carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl}phenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
32		2-[[4-{4-[[4-benzylphenyl]amino]carbonyl}-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
33		2-methyl-2-[[4-{1-pentyl-4-[[4-phenoxyphenyl]amino]carbonyl}-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]propanoic acid
34		2-methyl-2-[[4-{4-[[4-nitrophenyl]amino]carbonyl}-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]propanoic acid
35		2-[[4-{4-[[4-(2-sec-butylphenyl)amino]carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid

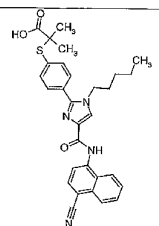
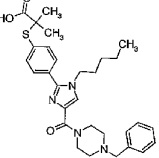
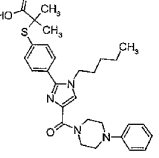
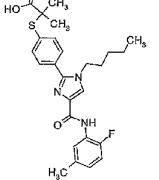
WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
36		2-[(4-{4-[(dicyclohexylamino)carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl}phenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
37		2-methyl-2-[(4-{1-pentyl-4-[(2-phenylhydrazino)carbonyl]-1H-imidazol-2-yl}phenyl)sulfanyl]propanoic acid
38		2-methyl-2-[(4-{4-[(4-morpholinyl)phenyl]amino)carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl}phenyl)sulfanyl]propanoic acid
39		2-[(4-{4-[(2-chloro-4-nitrophenyl)amino]carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl}phenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
40		2-[[[4-4-[[[4-cyano-1-naphthyl)amino]carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
41		2-[[[4-4-[[[4-benzyl-1-piperazinyl)carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
42		2-methyl-2-[[[4-1-pentyl-4-[[[4-phenyl-1-piperazinyl)carbonyl]-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]propanoic acid
43		2-[[[4-4-[[[2-fluoro-5-methylphenyl)amino]carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid

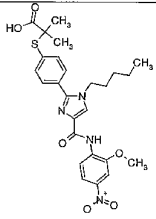
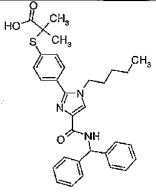
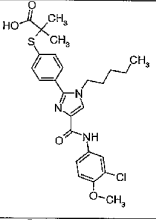
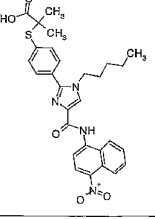
WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
44		2-((4-((4-(3,4-dihydro-2(1H)-isoquinolinylcarbonyl)-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
45		2-((4-((4-(cyclohexylamino)carbonyl)-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
46		2-methyl-2-((4-((4-(1-pentyl-4-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenylamino)carbonyl)-1H-imidazol-2-yl)phenyl)sulfanyl)propanoic acid
47		2-((4-((4-(cyclooctylamino)carbonyl)-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)sulfanyl)-2-methylpropanoic acid

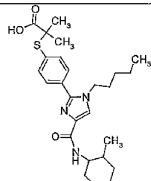
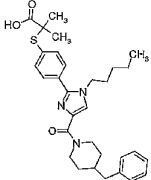
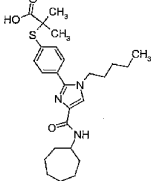
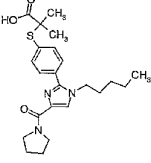
WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
48		2-[[4-(4-[[[2-methoxy-4-nitrophenyl]amino]carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
49		2-[[4-(4-[(benzhydrylamino)carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
50		2-[[4-(4-[[[3-chloro-4-methoxyphenyl]amino]carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
51		2-methyl-2-[[4-(4-[[[4-nitro-1-naphthyl]amino]carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]propanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
52		2-methyl-2-[[4-{4-[[2-methylcyclohexyl]amino]carbonyl}-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]propanoic acid
53		2-[[4-{4-[[4-benzyl-1-piperidinyl]carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
54		2-[[4-{4-[[cycloheptylamino]carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
55		2-methyl-2-[[4-{1-pentyl-4-(1-pyrrolidinyl)carbonyl}-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]propanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
56		2-([4-(4- [(cyclopropylmethyl)amino]carbonyl)-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl)sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
57		2-([4-(4-(1-azetidiny carbonyl)-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl)sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
58		2-([4-(4- [(4-ethylphenyl)amino]carbonyl)-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl)sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
59		2-([4-(4-(3,4-dihydro-1(2H)-quinolinyl carbonyl)-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl)sulfanyl)-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
60		2-[(4-{4-[(2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino)carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl}phenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
61		2-[(4-{4-[(isopropylamino)carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl}phenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
62		2-[(4-{4-[(isopentylamino)carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl}phenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
63		2-[(4-{4-[(2-methoxyethyl)amino]carbonyl}-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
64		2-[(4-{4-[(tert-butylamino)carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
65		2-[(4-{4-[(diethylamino)carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
66		2-[(4-{4-[(butylamino)carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl}phenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
67		2-methyl-2-[(4-{4-[(4-oxo-1-phenyl-1,3-diazaspiro[4.5]dec-8-yl)carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl}phenyl)sulfanyl]propanoic acid
68		2-methyl-2-[(4-{4-[(4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl)carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl}phenyl)sulfanyl]propanoic acid

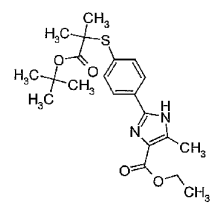
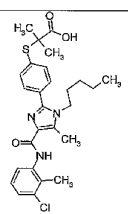
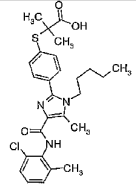
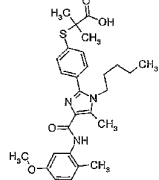
WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
69		2-methyl-2-([4-(4-((3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-1-piperidinyl)carbonyl)-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)sulfanyl]propanoic acid
70		2-([4-(4-((1-benzyl-4-piperidinyl)amino)carbonyl)-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
71		tert-butyl 2-([4-(4-((2,4-dimethylphenyl)amino)carbonyl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoate

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
72		ethyl 2-[(4-[(2-tert-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)sulfanyl]phenyl)-5-methyl-1H-imidazole-4-carboxylate
73		2-[[4-(4-[(3-chloro-2-methylphenyl)amino]carbonyl)-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
74		2-[[4-(4-[(2-chloro-6-methylphenyl)amino]carbonyl)-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
75		2-[[4-(4-[(5-methoxy-2-methylphenyl)amino]carbonyl)-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
76		2-[[4-(4-[[[(5-fluoro-2-methylphenyl)amino]carbonyl]-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
77		2-methyl-2-[[4-(5-methyl-1-pentyl-4-[[[(2,4,5-trimethylphenyl)amino]carbonyl]-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]propanoic acid
78		2-[[4-(4-[[[(2-methoxy-6-methylphenyl)amino]carbonyl]-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
79		2-[[4-(4-[[[(1,3-benzodioxol-5-ylamino)carbonyl]-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
80		2-[[4-(4-[[[(4-bromo-2-methylphenyl)amino]carbonyl]-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
81		2-methyl-2-((4-[5-methyl-1-pentyl-4-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]amino]carbonyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl)sulfanyl)propanoic acid
82		2-[[4-(4-[[[(5-chloro-2-methylphenyl)amino]carbonyl]-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
83		2-[[4-(4-[[[(3,5-dimethylphenyl)amino]carbonyl]-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
84		2-[[4-(4-[[[(2,4-difluorophenyl)amino]carbonyl]-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
85		2-[[4-(4-[[[(2,4-dimethylphenyl)amino]carbonyl]-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
86		2-[[4-(4-[[2,5-dimethylphenyl]amino]carbonyl)-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
87		2-[(4-[4-(anilino)carbonyl]-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
88		2-[[4-(4-[[2,3-dimethylphenyl]amino]carbonyl)-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
89		2-[[4-{4-[[[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]carbonyl]-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
90		2-[[4-{4-[[[(2,6-dimethylphenyl)amino]carbonyl]-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
91		2-[[4-{4-[[[(2-methylphenyl)amino]carbonyl]-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
92		2-[[4-{4-[[[2,4-dichlorophenyl]amino]carbonyl]-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
93		2-[[4-{4-[[[2-chlorophenyl]amino]carbonyl]-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
94		2-methyl-2-[[4-{5-methyl-1-pentyl-4-(4-thiomorpholinylcarbonyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]propanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
95		2-[(4-{[(cyclohexylamino)carbonyl]-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl}phenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
96		2-[(4-{[(2,4-difluorobenzyl)amino]carbonyl]-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl}phenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
97		2-[(4-{[(benzylamino)carbonyl]-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl}phenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
98		2-methyl-2-[(4-{5-methyl-4-[(methyl(2-methylphenyl)amino)carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl}phenyl)sulfanyl]propanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
99		2-methyl-2-({4-[5-methyl-1-pentyl-4-(1-piperidinylcarbonyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)propanoic acid
100		2-methyl-2-[(4-{5-methyl-4-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl}phenyl)sulfanyl]propanoic acid
101		2-methyl-2-({4-[5-methyl-4-(4-morpholinylcarbonyl)-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)propanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
102		2-[[4-(4-[[[(2,4-dibromophenyl)amino]carbonyl]-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
103		ethyl 2-[[4-[(2-tert-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)sulfanyl]phenyl]-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazole-4-carboxylate
104		2-[[4-(4-[[[(4-chloro-2-methylphenyl)amino]carbonyl]-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
105		2-[[4-{4-[[[(4-fluoro-2-methylphenyl)amino]carbonyl]-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
106		2-[[4-{4-[[[(4-methoxy-2-methylphenyl)amino]carbonyl]-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
107		2-[[4-{4-[[[(mesitylamino)carbonyl]-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
108		2-[[[4-(4-ethylphenyl)amino]carbonyl]-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenylsulfanyl]-2-methylpropanoic acid
109		2-[[[4-(4-acetylphenyl)amino]carbonyl]-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenylsulfanyl]-2-methylpropanoic acid
110		2-[[[4-(4-isopropylphenyl)amino]carbonyl]-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenylsulfanyl]-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
111		2-[(4-[(2-tert-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)sulfanyl]phenyl)-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid
112		2-[(4-[(4-[(mesitylamino)carbonyl]-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)-3-methylphenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
113		2-[(4-[(4-[(mesitylamino)carbonyl]-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)-2-methylphenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
114		2-({4-[4-{{(4-isopropylphenyl)amino}carbonyl}-1-(2-methoxyethyl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
115		2-({4-[4-{{(4-acetylphenyl)amino}carbonyl}-1-(2-methoxyethyl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
116		2-({4-[1-(2-methoxyethyl)-5-methyl-4-{{(4-(trifluoromethyl)phenyl)amino}carbonyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
117		2-({[4-(1-(2-methoxyethyl)-5-methyl-4-((2,4,5-trimethylphenyl)amino)carbonyl]-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl}-2-methylpropanoic acid
118		2-({[4-(1-(2-methoxyethyl)-4-((2-methoxy-6-methylphenyl)amino)carbonyl]-5-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl}-2-methylpropanoic acid
119		2-({[4-(1-(2-methoxyethyl)-4-((5-fluoro-2-methylphenyl)amino)carbonyl]-1-(2-methoxyethyl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl}-2-methylpropanoic acid
120		2-({[4-(1-(2-methoxyethyl)-4-((5-chloro-2-methylphenyl)amino)carbonyl]-1-(2-methoxyethyl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl}-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
121		2-([4-(1-(2-methoxyethyl)-4-((4-methoxy-2-methylphenyl)amino)carbonyl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
122		2-([4-([1,3-benzodioxol-5-ylamino)carbonyl]-1-(2-methoxyethyl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
123		2-([4-4-((3,5-dimethylphenyl)amino)carbonyl)-5-methyl-1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl)-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
124		2-[[4-(4-[[[(2,4-dimethylphenyl)amino]carbonyl]-5-methyl-1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
125		2-[[4-(4-[[[(2,3-dimethylphenyl)amino]carbonyl]-5-methyl-1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
126		2-[[4-(4-[[[(2,5-dimethylphenyl)amino]carbonyl]-5-methyl-1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
127		2-([4-(4-((2-methylphenyl)amino)carbonyl)-5-methyl-1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
128		2-([4-(4-(anilino)carbonyl)-5-methyl-1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl)sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
129		2-([4-(4-((2-fluoro-5-methylphenyl)amino)carbonyl)-5-methyl-1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl)-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
130		2-methyl-2-[[4-(5-methyl-4-[[methyl(2-methylphenyl)amino]carbonyl]-1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]propanoic acid
131		2-[[4-(4-[[[(2,4-difluorophenyl)amino]carbonyl]-5-methyl-1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
132		2-[[4-(4-[[[(2-chlorophenyl)amino]carbonyl]-5-methyl-1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
133		2-[(4-{4-[(2,4-difluorobenzylamino)carbonyl]-5-methyl-1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl}phenyl)sulfonyl]-2-methylpropanoic acid
134		2-methyl-2-[(4-{5-methyl-1-(2-methoxyethyl)-4-(4-thiomorpholinylcarbonyl)-1H-imidazol-2-yl}phenyl)sulfonyl]propanoic acid
135		2-[(4-{4-[(1H-benzimidazol-2-ylamino)carbonyl]-1-(2-methoxyethyl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl}phenyl)sulfonyl]-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
136		2-({4-[1-(2-methoxyethyl)-5-methyl-4-(1-piperidinyl)carbonyl]-1H-imidazol-2-yl}phenyl)sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
137		2-methyl-2-[(4-{5-methyl-4-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]-1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl}phenyl)sulfanyl]propanoic acid
138		2-methyl-2-[(4-{5-methyl-1-(2-methoxyethyl)-4-(4-morpholinyl)carbonyl]-1H-imidazol-2-yl}phenyl)sulfanyl]propanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
139		2-({4-[4-[(2,6-dimethylphenyl)amino]carbonyl]-1-(2-methoxyethyl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
140		2-({4-[4-[(2,4-dichlorophenyl)amino]carbonyl]-1-(2-methoxyethyl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
141		2-({4-[4-[(4-ethylphenyl)amino]carbonyl]-1-(2-methoxyethyl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
142		2-methyl-2-[[4-[5-methyl-4-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]-1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]propanoic acid
143		2-[[4-[4-[[[(4-chloro-2-methylphenyl)amino]carbonyl]-5-methyl-1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
144		2-[[4-[4-[[[(4-fluoro-2-methylphenyl)amino]carbonyl]-5-methyl-1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
145		2-({4-[4-[(mesitylamino)carbonyl]-1-(2-methoxyethyl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
146		ethyl 2-{4-[(2-tert-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)sulfanyl]phenyl}-1-(2-methoxyethyl)-5-methyl-1H-imidazole-4-carboxylate
147		2-{4-[(2-tert-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)sulfanyl]phenyl}-1-(2-ethoxyethyl)-5-methyl-1H-imidazole-4-carboxylic acid

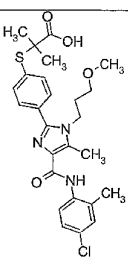
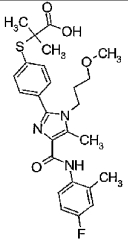
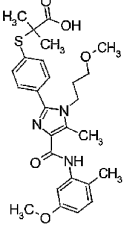
WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
148		2-({4-[4-((mesitylamino)carbonyl)-1-(3-methoxypropyl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
149		2-({4-[4-((3-chloro-2-methylphenyl)amino)carbonyl]-1-(3-methoxypropyl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
150		2-({4-[4-((4-bromo-2-methylphenyl)amino)carbonyl]-1-(3-methoxypropyl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
151		2-({4-[4-{{(4-chloro-2-methylphenyl)amino}carbonyl}-1-(3-methoxypropyl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
152		2-({4-[4-{{(4-fluoro-2-methylphenyl)amino}carbonyl}-1-(3-methoxypropyl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
153		2-({4-[4-{{(5-methoxy-2-methylphenyl)amino}carbonyl}-1-(3-methoxypropyl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
154		2-((4-[4-((4-isopropylphenyl)amino)carbonyl]-1-(3-methoxypropyl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl)sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
155		2-((4-[1-(3-methoxypropyl)-5-methyl-4-((4-(trifluoromethyl)phenyl)amino)carbonyl]-1H-imidazol-2-yl]phenyl)sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
156		2-((4-[4-((4-(3-methoxyphenyl)amino)carbonyl)-1-(3-methoxypropyl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl)sulfanyl)-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
157		2-({4-[4-({(4-ethylphenyl)amino)carbonyl}-1-(3-methoxypropyl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
158		2-({4-[4-({(2,4-dichlorophenyl)amino)carbonyl}-1-(3-methoxypropyl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
159		2-({4-[4-({(2,3-dimethylphenyl)amino)carbonyl}-1-(3-methoxypropyl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
160		2-({4-[4-[(2,5-dimethylphenyl)amino]carbonyl]-1-(3-methoxypropyl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
161		methyl 2-{4-[(2-tert-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)sulfanyl]phenyl}-1-pentyl-1H-imidazole-4-carboxylate
162		tert-butyl 2-[(4-{4-[(2,4-dimethylphenyl)amino]carbonyl}-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoate

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
163		2-[[4-(4-[[[(2,4-dimethylphenyl)amino]carbonyl]-5-methyl-1-(2-ethoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
164		2-[[4-(4-[[[(2,5-dimethylphenyl)amino]carbonyl]-5-methyl-1-(2-ethoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
165		2-[[4-(4-[[[(2,3-dimethylphenyl)amino]carbonyl]-5-methyl-1-(2-ethoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
166		2-[(4-{1-(2-ethoxyethyl)-4-[(mesitylamino)carbonyl]-5-methyl-1H-imidazol-2-yl}phenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
167		2-[[4-(4-[[4-ethylphenyl]amino]carbonyl)-5-methyl-1-(2-ethoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
168		2-[[4-(4-[[2,4-dichlorophenyl]amino]carbonyl)-5-methyl-1-(2-ethoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid

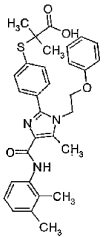
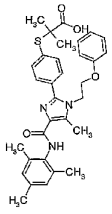
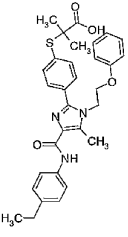
WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
169		ethyl 2-[4-[(2-tert-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)sulfanyl]phenyl]-1-(2-ethoxyethyl)-5-methyl-1H-imidazole-4-carboxylate
170		2-({4-[4-[(2,4-dimethylphenyl)amino]carbonyl]-5-methyl-1-(2-phenoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl)sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
171		2-({4-[4-[(2,5-dimethylphenyl)amino]carbonyl]-5-methyl-1-(2-phenoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl)sulfanyl)-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
172		2-({4-[4-((2,3-dimethylphenyl)amino)carbonyl]-5-methyl-1-(2-phenoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
173		2-({4-[4-((mesityl)amino)carbonyl]-5-methyl-1-(2-phenoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
174		2-({4-[4-((4-ethylphenyl)amino)carbonyl]-5-methyl-1-(2-phenoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
175		2-({4-[4-((2,4-dichlorophenyl)amino)carbonyl]-5-methyl-1-(2-phenoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl)sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
176		2-({4-[4-((4-chloro-2-methylphenyl)amino)carbonyl]-5-methyl-1-(4-methylpentyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl)sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
177		2-({4-[4-((4-fluoro-2-methylphenyl)amino)carbonyl]-5-methyl-1-(4-methylpentyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl)sulfanyl)-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
178		2-({4-[4-({(4-methoxy-2-methylphenyl)amino)carbonyl}-5-methyl-1-(4-methylpentyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
179		2-methyl-2-({4-[5-methyl-1-(4-methylpentyl)-4-({(4-(trifluoromethyl)phenyl)amino)carbonyl]-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)propanoic acid
180		2-({4-[4-({(3-methoxyphenyl)amino)carbonyl}-5-methyl-1-(4-methylpentyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
181		2-({4-[4-[(3-chloro-2-methylphenyl)amino]carbonyl]-5-methyl-1-(4-methylpentyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
182		2-({4-[4-[(4-acetylphenyl)amino]carbonyl]-5-methyl-1-(4-methylpentyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
183		2-({4-[4-[(4-isopropylphenyl)amino]carbonyl]-5-methyl-1-(4-methylpentyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
184		2-methyl-2-([4-(5-methyl-1-(4-methylpentyl)-4-((2,4,5-trimethylphenyl)amino)carbonyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl)sulfany]propanoic acid
185		2-({4-[4-((2-chloro-6-methylphenyl)amino)carbonyl]-5-methyl-1-(4-methylpentyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl)sulfany]-2-methylpropanoic acid
186		2-({4-[4-((2-methoxy-6-methylphenyl)amino)carbonyl]-5-methyl-1-(4-methylpentyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl)sulfany]-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
187		tert-butyl 2-({4-[4-({(4-chloro-2-methylphenyl)amino}carbonyl)-5-methyl-1-(4-methylpentyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoate
188		ethyl 2-({4-[(2-tert-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)sulfanyl]phenyl}-5-methyl-1-(4-methylpentyl)-1H-imidazole-4-carboxylate
189		2-({4-[4-({(4-bromo-2-methylphenyl)amino}carbonyl)-1-hexyl-5-methyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
190		2-[[4-(4-[[4-(4-chloro-2-methylphenyl)amino]carbonyl]-1-hexyl-5-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
191		2-[[4-(4-[[4-(4-fluoro-2-methylphenyl)amino]carbonyl]-1-hexyl-5-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
192		2-[[4-(1-hexyl-4-[[4-(4-methoxy-2-methylphenyl)amino]carbonyl]-5-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
193		2-((4-(1-hexyl-5-methyl-4-((4-(trifluoromethyl)phenyl)amino)carbonyl)-1H-imidazol-2-yl)phenyl)sulfonyl)-2-methylpropanoic acid
194		2-((4-(1-hexyl-4-((2-methoxy-6-methylphenyl)amino)carbonyl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)sulfonyl)-2-methylpropanoic acid
195		2-((4-(1-hexyl-4-((3-methoxyphenyl)amino)carbonyl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)sulfonyl)-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
196		2-[[4-(1-hexyl-4-[[4-isopropyl(phenyl)amino]carbonyl]-5-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
197		2-[[4-(4-[[4-acetyl(phenyl)amino]carbonyl]-1-hexyl-5-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
198		2-{4-[4-(anilino)carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl}phenoxy-2-methylpropanoic acid

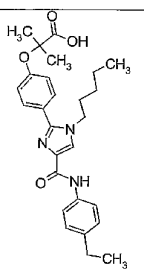
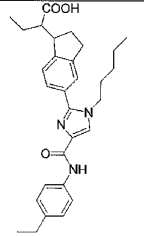
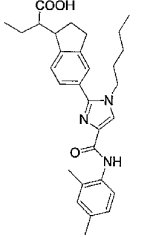
WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
199		2-[4-(4-(((2,4-dimethylphenyl)amino)carbonyl)-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenoxy]-2-methylpropanoic acid
200		2-[4-(4-(((2,5-dimethylphenyl)amino)carbonyl)-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenoxy]-2-methylpropanoic acid
201		2-[4-(4-(((2,4-difluorophenyl)amino)carbonyl)-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenoxy]-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
202		2-[4-(4-((4-ethylphenyl)amino)carbonyl)-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenoxy]-2-methylpropanoic acid
203		2-[5-(4-((4-ethylphenyl)amino)carbonyl)-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]butanoic acid
204		2-[5-(4-((2,4-dimethylphenyl)amino)carbonyl)-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]butanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
205		2-[5-(4-((2,5-dimethylphenyl)amino)carbonyl)-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]butanoic acid
206		2-[5-(4-((cyclohexylamino)carbonyl)-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]butanoic acid
207		2-[5-(4-((2-isobutylphenyl)amino)carbonyl)-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]butanoic acid
208		2-[5-(4-((2-fluoro-5-methylphenyl)amino)carbonyl)-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]butanoic acid

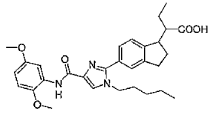
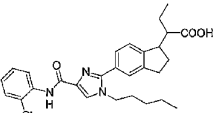
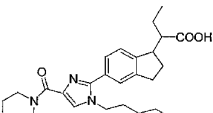
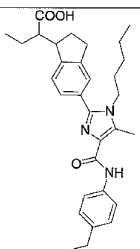
WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
209		2-[5-(4-((2-methylphenyl)amino)carbonyl)-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]butanoic acid
210		2-[5-(4-((2,6-dimethylphenyl)amino)carbonyl)-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]butanoic acid
211		2-[5-(4-(anilino)carbonyl)-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]butanoic acid
212		2-[5-(4-((mesitylamino)carbonyl)-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]butanoic acid
213		2-[5-(4-((2-methoxy-5-methylphenyl)amino)carbonyl)-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]butanoic acid

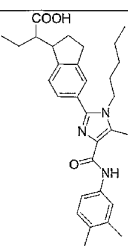
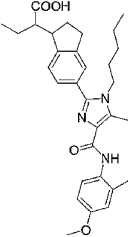
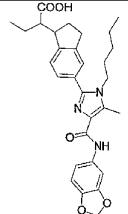
WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
214		2-[5-(4-((2,5-dimethoxyphenyl)amino)carbonyl)-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]butanoic acid
215		2-[5-(4-((2-chlorophenyl)amino)carbonyl)-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]butanoic acid
216		2-[5-(1-pentyl-4-(1-piperidinylcarbonyl)-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]butanoic acid
217		2-[5-(4-((4-ethylphenyl)amino)carbonyl)-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]butanoic acid

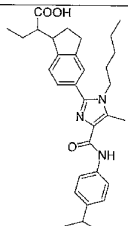
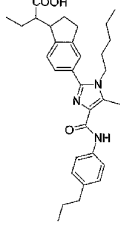
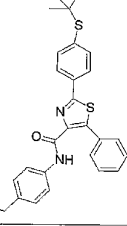
WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
218		2-[5-(4-[(2,4-dimethylphenyl)amino]carbonyl)-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]butanoic acid
219		2-[5-(4-[(4-methoxy-2-methylphenyl)amino]carbonyl)-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]butanoic acid
220		2-[5-(4-[(1,3-benzodioxol-5-ylamino)carbonyl]-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]butanoic acid

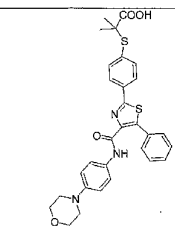
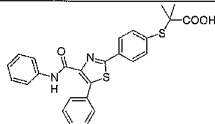
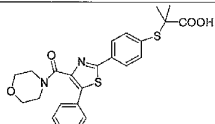
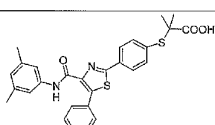
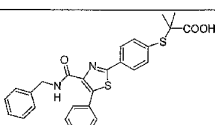
WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
221		2-[5-(4-((4-isopropylphenyl)amino)carbonyl)-5-methyl-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]butanoic acid
222		2-[5-(5-methyl-1-pentyl-4-((4-propylphenyl)amino)carbonyl)-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]butanoic acid
223		2-[[4-(4-((4-ethylphenyl)amino)carbonyl)-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
224		2-methyl-2-({4-[4-({4-(4-morpholinyl)phenyl}amino)carbonyl]-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl}phenyl)sulfanyl)propanoic acid
225		2-({4-[4-(anilino)carbonyl]-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl}phenyl)sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
226		2-methyl-2-({4-[4-(4-morpholinyl)carbonyl]-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl}phenyl)sulfanyl)propanoic acid
227		2-({4-[4-({3,5-dimethylphenyl}amino)carbonyl]-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl}phenyl)sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
228		2-({4-[4-({benzylamino)carbonyl]-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl}phenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
229		2-methyl-2-[(4-{4-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl}phenyl)sulfanyl]propanoic acid
230		2-[(4-{4-[(4-isopropylphenyl)amino]carbonyl]-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl}phenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
231		2-[(4-{4-[(4-chlorophenyl)amino]carbonyl]-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl}phenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
232		{4-[4-[(4-methoxyphenyl)amino]carbonyl]-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl}phenyl)sulfanyl}acetic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
233		{[4-(4-[(4-ethylphenyl)amino]carbonyl)-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl]phenyl}sulfanyl}acetic acid
234		{[4-(4-[(4-chlorophenyl)amino]carbonyl)-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl]phenyl}sulfanyl}acetic acid
235		{[4-(4-[(4-morpholinyl)phenyl]amino]carbonyl)-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl]phenyl}sulfanyl}acetic acid trifluoroacetate
236		{[4-(5-phenyl-4-[(4-(trifluoromethyl)phenyl]amino]carbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]phenyl}sulfanyl}acetic acid
237		2-{[4-(4-[(4-morpholinyl)phenyl]amino]carbonyl)-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl]phenyl}sulfanyl}propanoic acid trifluoroacetate
238		2-{[4-(4-[(4-fluorophenyl)amino]carbonyl)-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl]phenyl}sulfanyl}propanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
239		2-((4-((5-phenyl-4-((4-(trifluoromethyl)phenyl)amino)carbonyl)-1,3-thiazol-2-yl)phenyl)sulfanyl)propanoic acid
240		2-((4-((4-((4-methoxyphenyl)amino)carbonyl)-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)phenyl)sulfanyl)propanoic acid
241		2-((4-((4-((4-ethylphenyl)amino)carbonyl)-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)phenyl)sulfanyl)propanoic acid
242		2-((4-((4-((4-chlorophenyl)amino)carbonyl)-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)phenyl)sulfanyl)propanoic acid
243		2-[4-(5-(4-chlorophenyl)-4-((4-ethylphenyl)amino)carbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]phenoxy-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
244		2-[4-(5-(4-chlorophenyl)-4-((4-fluorophenyl)amino)carbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]phenoxy]-2-methylpropanoic acid
245		2-[4-(5-(4-chlorophenyl)-4-((4-(trifluoromethyl)phenyl)amino)carbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]phenoxy]-2-methylpropanoic acid
246		2-[4-(5-(4-chlorophenyl)-4-((4-methoxyphenyl)amino)carbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]phenoxy]-2-methylpropanoic acid
247		2-[4-(5-(4-chlorophenyl)-4-((4-cyclohexylphenyl)amino)carbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]phenoxy]-2-methylpropanoic acid
248		2-[4-(5-(4-chlorophenyl)-4-((4-morpholinyl)phenyl)amino)carbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]phenoxy]-2-methylpropanoic acid trifluoroacetate
249		2-[4-(5-(4-chlorophenyl)-4-((4-chlorophenyl)amino)carbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]phenoxy]-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
250		2-[4-(5-(4-chlorophenyl)-4-((3,4-dimethylphenyl)amino)carbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]phenoxy]-2-methylpropanoic acid
251		2-[4-(5-(4-chlorophenyl)-4-((3,4-dichlorophenyl)amino)carbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]phenoxy]-2-methylpropanoic acid
252		2-methyl-2-(4-[5-phenyl-4-((4-ethylphenyl)amino)carbonyl]-1,3-thiazol-2-yl]phenoxy)propanoic acid
258		2-((4-[4-((4-ethylphenyl)amino)carbonyl]-5-(4-methoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]phenyl)sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
259		2-((4-[4-((4-fluorophenyl)amino)carbonyl]-5-(4-methoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]phenyl)sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
260		2-((4-[4-((4-(trifluoromethyl)phenyl)amino)carbonyl]-5-(4-methoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]phenyl)sulfanyl)-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
261		2-({4-[4-({(4-methoxyphenyl)amino)carbonyl]-5-(4-methoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
262		2-({4-[4-({(4-cyclohexylphenyl)amino)carbonyl]-5-(4-methoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
263		2-({4-[5-(4-methoxyphenyl)-4-({(4-morpholinyl)amino)carbonyl]-1,3-thiazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid trifluoroacetate
264		2-({4-[4-({(4-chlorophenyl)amino)carbonyl]-5-(4-methoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
265		2-({4-[4-({(3,4-dimethylphenyl)amino)carbonyl]-5-(4-methoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
266		2-((4-((3,4-dichlorophenyl)amino)carbonyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl)phenyl)sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
267		2-((4-((4-ethylphenyl)amino)carbonyl)-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methylphenyl)sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
268		2-methyl-2-((3-methyl-4-((4-(4-morpholinyl)phenyl)amino)carbonyl)-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)phenyl)sulfanyl)propanoic acid trifluoroacetate
269		2-methyl-2-((3-methyl-4-((4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)amino)carbonyl)-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)phenyl)sulfanyl)propanoic acid
270		2-((4-((4-methoxyphenyl)amino)carbonyl)-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methylphenyl)sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
271		2-((4-((4-fluorophenyl)amino)carbonyl)-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methylphenyl)sulfanyl)-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
		methylpropanoic acid
272		2-([4-{4-[(4-cyclohexylphenyl)amino]carbonyl}-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)-3-methylphenyl]sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
273		2-([4-{4-[(4-ethylphenyl)amino]carbonyl}-5-(4-methylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]phenyl)sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
274		2-methyl-2-([4-[5-(4-methylphenyl)-4-([4-(4-morpholinyl)phenyl]amino)carbonyl]-1,3-thiazol-2-yl]phenyl)sulfanyl)propanoic acid trifluoroacetate
275		2-methyl-2-([4-[5-(4-methylphenyl)-4-([4-(trifluoromethyl)phenyl]amino)carbonyl]-1,3-thiazol-2-yl]phenyl)sulfanyl)propanoic acid
276		2-([4-{4-[(4-methoxyphenyl)amino]carbonyl}-5-(4-methylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]phenyl)sulfanyl)-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
277		2-({4-[4-((4-fluorophenyl)amino)carbonyl]-5-(4-methylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
278		2-({4-[4-((4-cyclohexylphenyl)amino)carbonyl]-5-(4-methylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
279		2-({4-[4-((4-chlorophenyl)amino)carbonyl]-5-(4-methylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
280		2-({4-[5-(4-chlorophenyl)-4-((4-ethylphenyl)amino)carbonyl]-1,3-thiazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
281		2-({4-[5-(4-chlorophenyl)-4-((4-morpholinyl)phenyl)amino]carbonyl]-1,3-thiazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid trifluoroacetate
282		2-({4-[5-(4-chlorophenyl)-4-((4-(trifluoromethyl)phenyl)amino)carbonyl]-1,3-thiazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid

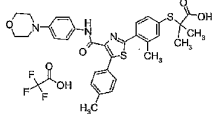
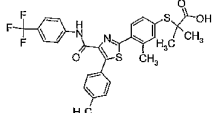
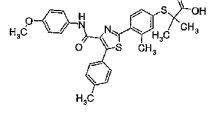
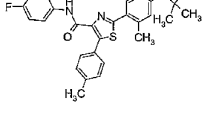
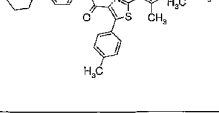
WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
283		2-[[4-(5-(4-chlorophenyl)-4-[[[(4-methoxyphenyl)amino]carbonyl]-1,3-thiazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
284		2-[[4-(5-(4-chlorophenyl)-4-[[[(4-fluorophenyl)amino]carbonyl]-1,3-thiazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
285		2-[[4-(5-(4-chlorophenyl)-4-[[[(4-cyclohexylphenyl)amino]carbonyl]-1,3-thiazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
286		2-[[4-(5-(4-chlorophenyl)-4-[[[(4-chlorophenyl)amino]carbonyl]-1,3-thiazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
287		2-[[4-(5-(4-chlorophenyl)-4-[[[(3,4-dichlorophenyl)amino]carbonyl]-1,3-thiazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
288		2-[[4-(5-(4-ethylphenyl)-4-[[[(4-methylphenyl)-5-(4-methylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-methylphenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
289		2-methyl-2-({3-methyl-4-[5-(4-methylphenyl)-4-({[4-(4-morpholinyl)phenyl]amino}carbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)propanoic acid trifluoroacetate
290		2-methyl-2-({3-methyl-4-[5-(4-methylphenyl)-4-({[4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}carbonyl)-1,3-thiazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)propanoic acid
291		2-({4-[4-({[4-(4-methoxyphenyl)amino]carbonyl)-5-(4-methylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-methylphenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
292		2-({4-[4-({[4-(4-fluorophenyl)amino]carbonyl)-5-(4-methylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-methylphenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
293		2-({4-[4-({[4-(4-cyclohexylphenyl)amino]carbonyl)-5-(4-methylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-3-methylphenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
294		2-({4-[4-(methoxycarbonyl)-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)propanoic acid
295		methyl 2-{4-[(2-methoxy-1-methyl-2-oxoethyl)sulfanyl]phenyl}-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylate
296		((4-[4-(methoxycarbonyl)-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl]phenyl)sulfanyl)acetic acid
297		methyl 2-{4-[(2-tert-butoxy-2-oxoethyl)sulfanyl]phenyl}-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylate
298		methyl 2-{4-[(2-tert-butoxy-1-methyl-2-oxoethyl)sulfanyl]phenyl}-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylate

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
299		2-{4-[(1-carboxyethyl)sulfanyl]phenyl}-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid
300		2-{4-[(carboxymethyl)sulfanyl]phenyl}-5-phenyl-1,3-thiazole-4-carboxylic acid
301		2-{4-[4-[(3-chloro-2-methylphenyl)amino]carbonyl]-5-phenyl-1,3-oxazol-2-yl]phenyl}sulfanyl}-2-methylpropanoic acid
302		2-{4-[4-[(5-fluoro-2-methylphenyl)amino]carbonyl]-5-phenyl-1,3-oxazol-2-yl]phenyl}sulfanyl}-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
303		2-methyl-2-((4-((1-pentyl-5-(4-thiomorpholinylcarbonyl)-1H-imidazol-2-yl)phenyl)sulfanyl)propanoic acid
304		2-methyl-2-((4-((5-((4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl)-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)sulfanyl)propanoic acid
305		2-((4-((5-((2,6-dimethylphenyl)amino)carbonyl)-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
306		2-((4-((5-((2,4-dimethylphenyl)amino)carbonyl)-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)sulfanyl)-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
307		2-[[4-{5-[[[(4-ethylphenyl)amino]carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfonyl]-2-methylpropanoic acid
308		2-[[4-{5-[[[(2,5-dimethylphenyl)amino]carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfonyl]-2-methylpropanoic acid
309		2-[[4-{5-[(anilino)carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfonyl]-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
310		2-[[4-(5-[[[(2,4-dimethoxyphenyl)amino]carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
311		2-methyl-2-[[4-(5-[[[(1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)amino]carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]propanoic acid
312		2-[[4-(5-[[[(2,5-dimethoxyphenyl)amino]carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
313		2-[[4-(5-[[4-(3,4-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
314		2-methyl-2-[[4-(5-[[2-methylphenyl]amino]carbonyl)-1-pentyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl)sulfanyl]propanoic acid
315		2-[[4-(5-[[3,5-dimethylphenyl]amino]carbonyl)-1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
316		2-({4-[5-({(2,4-dimethylphenyl)amino}carbonyl)-1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
317		2-({4-[5-({(2,3-dimethylphenyl)amino}carbonyl)-1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
318		2-({4-[5-({(2,5-dimethylphenyl)amino}carbonyl)-1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
319		2-({4-[5-[(2-methylphenyl)amino]carbonyl]-1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
320		2-({4-[5-(anilino)carbonyl]-1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
321		2-({4-[5-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]carbonyl]-1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
322		2-({4-[1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-5-((4-(4-morpholinyl)phenyl)amino)carbonyl]-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
323		2-({4-[5-((2,4-difluorophenyl)amino)carbonyl]-1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
324		2-({4-[5-((2-chlorophenyl)amino)carbonyl]-1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
325		2-({4-[5-({(2,4-dichlorophenyl)amino}carbonyl)-1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
326		2-({4-[5-({(4-ethylphenyl)amino}carbonyl)-1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
327		2-({4-[5-({(2,4-difluorobenzyl)amino}carbonyl)-1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid

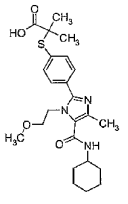
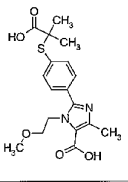
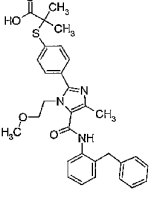
WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
328		2-({4-[1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-5-(1-piperidinylcarbonyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
329		2-[(4-[1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-5-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]-1H-imidazol-2-yl]phenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
330		2-({4-[1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-5-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
331		2-({4-[1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-5-(4-thiomorpholinylcarbonyl)-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
332		2-[(4-{5-[(cyclohexylamino)carbonyl]-5-methyl-1-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-2-yl}phenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
333		2-{4-[(1-carboxy-1-methylethyl)sulfanyl]phenyl}-1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-1H-imidazole-5-carboxylic acid
334		2-{4-[5-[(2-benzylphenyl)amino]carbonyl]-1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-yl}phenyl)sulfanyl)-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
335		2-({4-[5-[(1,1'-biphenyl-2-ylamino)carbonyl]-1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-1H-imidazol-2-yl]phenyl}sulfanyl)-2-methylpropanoic acid
336		2-[4-{1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-5-[(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenylamino)carbonyl]-1H-imidazol-2-yl}phenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
337		ethyl 2-{4-[(2-tert-butoxy-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)sulfanyl]phenyl}-4-methyl-1-(2-phenoxyethyl)-1H-imidazole-5-carboxylate
342		2-[[4-(5-butoxy-3-[(2,4-difluorophenyl)amino]carbonyl)-4-methyl-1H-pyrazol-1-yl]phenyl)sulfanyl]-2-methylpropanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
343		2-[(4-(5-butoxy-3-[(2,4-dimethylphenyl)amino]carbonyl)-4-methyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
344		2-[(4-[5-butoxy-3-[(3-methoxy-4-(trifluoromethyl)phenyl)amino]carbonyl]-4-methyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
345		2-[(4-(5-butoxy-3-[(3,5-dimethoxyphenyl)amino]carbonyl)-4-methyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
346		2-[(4-(5-butoxy-3-[(mesitylamino)carbonyl]-4-methyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid

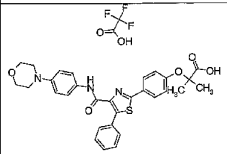
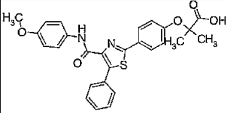
WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
347		2-[[4-(5-butoxy-3-[[4-ethylphenyl]amino]carbonyl)-4-methyl-1H-pyrazol-1-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
348		2-[[4-(5-butoxy-3-[[2,3-dimethylphenyl]amino]carbonyl)-4-methyl-1H-pyrazol-1-yl]phenyl]sulfanyl]-2-methylpropanoic acid
349		2-[[4-(5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)phenyl]sulfanyl]propanoic acid
350		2-methyl-2-(4-[5-phenyl-4-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]amino]carbonyl]-1,3-thiazol-2-yl]phenoxy)propanoic acid
351		2-methyl-2-(4-[5-phenyl-4-[[4-fluorophenyl]amino]carbonyl]-1,3-thiazol-2-yl]phenoxy)propanoic acid
352		2-methyl-2-(4-[5-phenyl-4-[[4-cyclohexylphenyl]amino]carbonyl]-1,3-thiazol-2-yl]phenoxy)propanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Entry No.	Structures	IUPAC name
353		2-methyl-2-{4-[(4-morpholinyl)phenyl]amino}carbonyl-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl}phenoxy}propanoic acid trifluoroacetate
354		2-methyl-2-{4-[5-phenyl-4-[(4-methoxyphenyl)amino]carbonyl]-1,3-thiazol-2-yl}phenoxy}propanoic acid

WO 03/037332

PCT/US02/32895

The present invention relates to the use of the compounds of this invention for the treatment of bulimia and obesity including associated dyslipidemia and other obesity- and overweight-related complications such as, for example, cholesterol gallstones, cancer (e.g., colon, rectum, prostate, breast, ovary, endometrium, cervix, gallbladder, and bile duct), menstrual abnormalities, infertility, polycystic ovaries, osteoarthritis, and sleep apnea, as well as for a number of other pharmaceutical uses associated therewith, such as the regulation of appetite and food intake, dyslipidemia, hypertriglyceridemia, Syndrome X, type II diabetes (non-insulin-dependent diabetes), atherosclerotic diseases such as heart failure, hyperlipidemia, hypercholesterolemia, low HDL levels, hypertension, cardiovascular disease (including atherosclerosis, coronary heart disease, coronary artery disease, and hypertension), cerebrovascular disease and peripheral vessel disease. The compounds of this invention may also be useful for treating physiological disorders related to, for example, regulation of insulin sensitivity, inflammatory response, plasma triglycerides, HDL, LDL, and cholesterol levels and the like.

The compounds of Formulae (Ia)-(Ie) of this invention are expected to be valuable as therapeutic agents. Accordingly, an embodiment of this invention includes a method of treating the various conditions identified above in a patient (including mammals) which comprises administering to said patient a composition containing an amount of the compound of Formulae (Ia)-(Ie) that is effective in treating the target condition.

Compounds of Formulae (Ia)-(Ie) may be administered alone or in combination with one or more additional therapeutic agents. Combination therapy includes administration of a single pharmaceutical dosage formulation which contains a compound of Formulae (Ia)-(Ie) and one or more additional therapeutic agents, as well as administration of the compound of Formulae (Ia)-(Ie) and each additional therapeutic agents in its own separate pharmaceutical dosage formulation. For example, a compound of Formulae (Ia)-(Ie) and a therapeutic agent may be administered to the patient together in a single oral dosage composition such as a tablet or capsule, or each agent may be administered in separate oral dosage formulations.

Where separate dosage formulations are used, the compound of Formulae (Ia)-(Ie) and one or more additional therapeutic agents may be administered at essentially the same time (e.g., concurrently) or at separately staggered times (e.g., sequentially).

For example, the compounds of Formulae (Ia)-(Ie) may be used in combination with other therapies and drugs useful for the treatment of obesity, for example, in combination with  $\beta_3$ -adrenoreceptor agonists such as CL-316,243, or in combination with a drug compound that modulates digestion and/or metabolism such as drugs that modulate thermogenesis, lipolysis, gut motility, fat absorption, and satiety.

In addition, the compounds of Formulae (Ia)-(Ie) may be administered in combination with one or more of the following hypoglycemic agents for the treatment of diabetes or diabetes-related

WO 03/037332

PCT/US02/32895

disorders: insulin; biguanidines such as metformin or buformin; sulfonylureas such as acetohexamide, chlorpropamide, tolazamide, tolbutamide, glyburide, glipizide, glyclazide; or any other insulin secretagogue such as, for example, repaglinide and nateglinide; or  $\alpha$ -glycosidase inhibitors such as acarbose, voglibose, or miglitol. Also, the compounds of Formulae (Ia)-(Ie) may be used in combination with HMG Co-A reductase inhibitors (statins), bile acid binding resin, or fibric acid derivatives to improve the lipid profile of subjects with dyslipidemia. Compounds of Formulae (Ia)-(Ie) may also be used in combination with agents that regulate hypertension (e.g., inhibitors of angiotension converting enzyme (ACE),  $\beta$ -blockers, calcium channel blockers).

Furthermore, compounds of the present invention were determined, following oral dosing in rodents, to be present in significant concentrations in the brain. Therefore, the compounds of this invention may have utility for the treatment of any of various CNS (central nervous system) or psychological disorders, such as the treatment of substance or behavioral addiction, and the treatment of disorders associated with the use of psychotropic substances. Likewise, the compounds of this invention may have utility for the management and treatment of cognition and memory disorders.

The compounds of Formulae (Ia)-(Ie) may also be utilized, in free base form or in compositions, as well as in research and diagnostics or as analytical reference standards, and the like, which are well known in the art. Therefore, the present invention includes compositions which are comprised of an inert carrier and an effective amount of a compound of Formulae (Ia)-(Ie), or a salt, or ester thereof. An inert carrier is any material which does not interact with the compound to be carried and which lends support, means of conveyance, bulk, traceable material, and the like to the compound to be carried. An effective amount of the compound is that amount which produces a result or exerts an influence on the particular procedure being performed.

It is anticipated that prodrug forms of the compounds of this invention will prove useful in certain circumstances, and such compounds are also intended to fall within the scope of the invention. Prodrug forms may have advantages over the parent compounds exemplified herein, in that they are better absorbed, better distributed, more readily penetrate the central nervous system, are more slowly metabolized or cleared, etc. Prodrug forms may also have formulation advantages in terms of crystallinity or water solubility. For example, compounds of the invention having one or more hydroxyl groups may be converted to esters or carbonates bearing one or more carboxyl, hydroxyl or amino groups, which are hydrolyzed at physiological pH values or are cleaved by endogenous esterases or lipases *in vivo*. See for example U.S. Patent Nos. 4,942,184; 4,960,790; 5,817,840; and 5,824,701 (all of which are incorporated herein by reference in their entirety), and references therein.

An object of this invention is to provide a method of inducing weight loss in an individual by administration of a compound of the invention. The method of the invention comprises administering to an individual a therapeutically effective amount of at least one compound of the invention, or a prodrug thereof, which is sufficient to induce weight loss. The invention further comprises a method

WO 03/037332

PCT/US02/32895

of preventing weight gain in an individual by administering an amount of at least one compound of the invention, or a prodrug thereof, which is sufficient to prevent weight gain.

5

#### Evaluation of Biological Activity

Demonstration of the biological activities of the compounds of the present invention may be accomplished through *in vitro*, *ex vivo*, and *in vivo* assays that are well known in the art. For example, to demonstrate the efficacy of a pharmaceutical agent for the treatment of obesity and obesity-related disorders such as diabetes, Syndrome X, or atherosclerotic disease and related disorders such as hypertriglyceridemia and hypercholesteremia, the following assays may be used.

10

#### *Evaluation of Compound Efficacy on the Reduction of Body Weight in Diet-Induced Obese Mice*

The purpose of this protocol is to determine the effect of chronic administration of a compound on body weight of mice made obese by exposure to a 45% kcal/g high fat diet during more than 10 weeks. The body weight of mice selected for the studies is higher than three standard deviations from the weight of a control group of mice fed standard low fat (5-6% fat) mouse chow. Diet-induced obese (DIO) animals are frequently used in the determination of compound efficacy in the reduction of body weight. This animal model has been successfully used in the identification and characterization of the efficacy profile of compounds that are or have been used in the management of body weight in obese humans (*see, e.g.*, Brown, et al., British J. Pharmacol., 132:1898-1904, 2001; Guerre-Millo, et al., J. Biol. Chem. 275:16638-16642, 2000; Han, et al., Intl. J. Obesity Rel. Metab. Dis. 23:174-179, 1999; Surwit, et al., Endocrinol. 141:3630-3637, 2000).

15

20

A typical study includes 60-80 male C57bl/J6 mice (n = 10/treatment group) with an average body weight of approximately 45 g. Mice are kept in standard animal rooms under controlled temperature and humidity and a 12h/12h light/dark cycle. Water and food are continuously available. Mice are single-housed in shoeboxes. Animals are sham-dosed with study vehicle for at least four days before the recording of two-day baseline measurements of body weight and 24 hr food and water consumption. Mice are assigned to one of 6-8 treatment groups based upon their body weight on baseline. The groups are set up so that the mean and standard error of the mean of body weight are similar.

25

30

Animals are orally gavaged (5 mL/kg) daily before the dark phase of the light/dark cycle for a pre-determined number of days (typically 8-14 days) with their assigned dose/compound. Body weight, and food and water consumption are measured. Data is analyzed using appropriate statistics following the research design. On the final day, animals are euthanized using CO<sub>2</sub> inhalation.

35

WO 03/037332

PCT/US02/32895

***Evaluation of Compound's Efficacy on the Reduction of Food Intake in Lean Overnight Fasted Rats***

***Fasted-Refed Acute Feeding Assay***

The purpose of this protocol is to determine the effect of a single dose of an unknown compound on food consumption of lean overnight fasted rats. The fasted-refed rat model is frequently used in the field of obesity to identify compounds with potential for anorectic effects. This animal model has been successfully used in the identification and characterization of the efficacy profile of compounds that are or have been used in the management of body weight in obese humans (*see, e.g.*, Balvet et al., Gen. Pharmacol. 13:293-297, 1982; Grignaschi et al., Br. J. Pharmacol. 127:1190-1194, 1999; McTavish and Heel, Drug 43:713-733, 1992; Rowland et al., Life Sci. 36:2295-2300, 1985).

A typical study includes 60-80 male rats (n=10/treatment group) with an average body weight of approximately 280 g. Rats are kept in standard animal rooms under controlled temperature and humidity and a 12/12 light dark cycle. Rats are single-housed in suspended cages with a mesh floor. Water and food are continuously available unless the animals are being fasted for the study.

The vehicle test: The rats are grouped based upon their performance on a vehicle test. The vehicle test is performed between 2 and 7 days before the efficacy test. The rats are fasted overnight during the dark phase (total of approx. 16-18 hrs). The animal is dosed with 0.5 mL deionized water. One hour after dosing, pre-weighed food jars are returned to the animal home cage. The rats are allowed one hour of feeding time. After 1 hour, the spillage is returned to the food jar and the amount of food consumed is determined. The rats are assigned to groups so that the mean and standard error of the mean of 1-hour food consumption are similar between groups.

The efficacy test: The rats are fasted overnight during the dark phase (total of approx. 16-18 hr). The animal is dosed with an assigned treatment (2 mg/ml). One hour after dosing, pre-weighed food jars are returned to the cage. Food intake is recorded 30, 60, 90, 180, and 240 minutes post-food return. At each time point, spillage is returned to the food jar and then the food jars are weighed. The amount of food consumed is determined for each time point. Difference between treatment group is determined using appropriate statistical analysis.

***Evaluation of Compound's Efficacy on the Reduction of Body Weight and Food and Water Consumption in Obese Zucker fa/fa Rats***

***Chronic Feeding Assay***

The purpose of this protocol is to determine the effect of chronic administration of an unknown compound on body weight and food and water consumption in obese Zucker fa/fa

WO 03/037332

PCT/US02/32895

rats. Obese Zucker fa/fa rats are frequently used in the determination of compound efficacy in the reduction of body weight. This animal model has been successfully used in the identification and characterization of the efficacy profile of compounds that are or have been used in the management of body weight in obese humans (see, e.g., Al-Barazanji et al., *Obes Res.* 8:317-323, 2000; Assimacopoulos-Jeannet et al., *Am. J. Physiol.* 260(2 Pt 2):R278-283, 1991; Dryden et al., *Horm. Metab. Res.* 31:363-366, 1999; Edwards and Stevens, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 47:865-872, 1994; Grinker et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.* 12:265-275, 1980).

A typical study includes 60-80 male Zucker fa/fa (n=10/treatment group) with an average body weight of approximately 550 g. Rats are kept in standard animal rooms under controlled temperature and humidity and a 12/12 light dark cycle. Water and food are continuously available. Rats are single-housed in large rat shoeboxes containing grid floor. Animals are adapted to the grid floors and sham-dosed with study vehicle for at least four days before the recording of two-days baseline measurement of body weight and 24-hr food and water consumption. Rats are assigned to one of 6-8 treatment groups based upon their body weight on baseline. The groups are set up so that the mean and standard error of the mean of body weight were similar.

Animals are orally gavaged (2 mL/kg) daily before the dark phase of the LD/cycle for a pre-determined number of days (typically 6-14 days) with their assigned dose/compound. At this time, body weight, food and water consumption are measured. On the final day, animals are euthanized by CO<sub>2</sub> inhalation, and the body weight is measured.

#### **Biological Assays for Obesity-related Disorders**

##### ***Method for Measuring Blood Glucose Levels***

db/db mice (obtained from Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) are bled (by either eye or tail vein) and grouped according to equivalent mean blood glucose levels. They are dosed orally (by gavage in a pharmaceutically acceptable vehicle) with the test compound once daily for 14 days. At this point, the animals are bled again by eye or tail vein and blood glucose levels are determined. In each case, glucose levels are measured with a Glucometer Elite XL (Bayer Corporation, Elkhart, IN).

##### ***Method for Measuring Triglyceride Levels***

hApoA1 mice (obtained from Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) are bled (by either eye or tail vein) and grouped according to equivalent mean serum triglyceride levels. They are dosed orally (by gavage in a pharmaceutically acceptable vehicle) with the test compound once daily for 8 days. The animals are then bled again by eye or tail vein, and serum triglyceride levels are

WO 03/037332

PCT/US02/32895

determined. In each case, triglyceride levels are measured using a Technicon Axon Autoanalyzer (Bayer Corporation, Tarrytown, NY).

**Method for Measuring HDL-Cholesterol Levels**

5 To determine plasma HDL-cholesterol levels, hApoA1 mice are bled and grouped with equivalent mean plasma HDL-cholesterol levels. The mice are orally dosed once daily with vehicle or test compound for 7 days, and then bled again on day 8. Plasma is analyzed for HDL-cholesterol using the Synchron Clinical System (CX4) (Beckman Coulter, Fullerton, CA).

10 **Method for Measuring Total Cholesterol, HDL-Cholesterol, Triglycerides, and Glucose Levels**

In another *in vivo* assay, obese monkeys are bled, then orally dosed once daily with vehicle or test compound for 4 weeks, and then bled again. Serum is analyzed for total cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, and glucose using the Synchron Clinical System (CX4) (Beckman Coulter, Fullerton, CA). Lipoprotein subclass analysis is performed by NMR spectroscopy as described by Oliver et al., (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98:5306-5311, 2001).

**Method for Measuring an Effect on Cardiovascular Parameters**

Cardiovascular parameters (e.g., heart rate and blood pressure) are also evaluated. SHR rats are orally dosed once daily with vehicle or test compound for 2 weeks. Blood pressure and heart rate are determined using a tail-cuff method as described by Grinsell et al., (Am. J. Hypertens. 13:370-375, 2000). In monkeys, blood pressure and heart rate are monitored as described by Shen et al., (J. Pharmacol. Exp. Therap. 278:1435-1443, 1996).

25 **PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS**

Based on the above tests, or other well known assays used to determine the efficacy for treatment of conditions identified above in mammals, and by comparison of these results with the results of known medicaments that are used to treat these conditions, the effective dosage of the compounds of this invention can readily be determined for treatment of each desired indication. The amount of the active ingredient to be administered in the treatment of one of these conditions can vary widely according to such considerations as the particular compound and dosage unit employed, the mode of administration, the period of treatment, the age and sex of the patient treated, and the nature and extent of the condition treated.

35 The total amount of the active ingredient to be administered may generally range from about 0.001 mg/kg to about 200 mg/kg, and preferably from about 0.01 mg/kg to about 200

WO 03/037332

PCT/US02/32895

mg/kg body weight per day. A unit dosage may contain from about 0.05 mg to about 1500 mg of active ingredient, and may be administered one or more times per day. The daily dosage for administration by injection, including intravenous, intramuscular, subcutaneous, and parenteral injections, and use of infusion techniques may be from about 0.01 to about 200 mg/kg. The daily rectal dosage regimen may be from 0.01 to 200 mg/kg of total body weight. The transdermal concentration may be that required to maintain a daily dose of from 0.01 to 200 mg/kg.

Of course, the specific initial and continuing dosage regimen for each patient will vary according to the nature and severity of the condition as determined by the attending diagnostician, the activity of the specific compound employed, the age of the patient, the diet of the patient, time of administration, route of administration, rate of excretion of the drug, drug combinations, and the like. The desired mode of treatment and number of doses of a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof may be ascertained by those skilled in the art using conventional treatment tests.

The compounds of this invention may be utilized to achieve the desired pharmacological effect by administration to a patient in need thereof in an appropriately formulated pharmaceutical composition. A patient, for the purpose of this invention, is a mammal, including a human, in need of treatment for a particular condition or disease. Therefore, the present invention includes pharmaceutical compositions which are comprised of a pharmaceutically acceptable carrier and a pharmaceutically effective amount of a compound identified by the methods described herein, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof. A pharmaceutically acceptable carrier is any carrier which is relatively non-toxic and innocuous to a patient at concentrations consistent with effective activity of the active ingredient so that any side effects ascribable to the carrier do not vitiate the beneficial effects of the active ingredient. A pharmaceutically effective amount of a compound is that amount which produces a result or exerts an influence on the particular condition being treated. The compounds identified by the methods described herein may be administered with a pharmaceutically-acceptable carrier using any effective conventional dosage unit forms, including, for example, immediate and timed release preparations, orally, parenterally, topically, or the like.

For oral administration, the compounds may be formulated into solid or liquid preparations such as, for example, capsules, pills, tablets, troches, lozenges, melts, powders, solutions, suspensions, or emulsions, and may be prepared according to methods known to the art for the manufacture of pharmaceutical compositions. The solid unit dosage forms may be a capsule which can be of the ordinary hard- or soft-shelled gelatin type containing, for example, surfactants, lubricants, and inert fillers such as lactose, sucrose, calcium phosphate, and corn starch.

In another embodiment, the compounds of this invention may be tableted with conventional

WO 03/037332

PCT/US02/32895

tablet bases such as lactose, sucrose, and cornstarch in combination with binders such as acacia, cornstarch, or gelatin; disintegrating agents intended to assist the break-up and dissolution of the tablet following administration such as potato starch, alginic acid, corn starch, and guar gum; lubricants intended to improve the flow of tablet granulation and to prevent the adhesion of tablet material to the surfaces of the tablet dies and punches, for example, talc, stearic acid, or magnesium, calcium or zinc stearate; dyes; coloring agents; and flavoring agents intended to enhance the aesthetic qualities of the tablets and make them more acceptable to the patient. Suitable excipients for use in oral liquid dosage forms include diluents such as water and alcohols, for example, ethanol, benzyl alcohol, and polyethylene alcohols, either with or without the addition of a pharmaceutically acceptable surfactant, suspending agent, or emulsifying agent. Various other materials may be present as coatings or to otherwise modify the physical form of the dosage unit. For instance tablets, pills or capsules may be coated with shellac, sugar or both.

Dispersible powders and granules are suitable for the preparation of an aqueous suspension. They provide the active ingredient in admixture with a dispersing or wetting agent, a suspending agent, and one or more preservatives. Suitable dispersing or wetting agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above. Additional excipients, for example, those sweetening, flavoring and coloring agents described above, may also be present.

The pharmaceutical compositions of this invention may also be in the form of oil-in-water emulsions. The oily phase may be a vegetable oil such as liquid paraffin or a mixture of vegetable oils. Suitable emulsifying agents may be (1) naturally occurring gums such as gum acacia and gum tragacanth, (2) naturally occurring phosphatides such as soy bean and lecithin, (3) esters or partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example, sorbitan monooleate, and (4) condensation products of said partial esters with ethylene oxide, for example, polyoxyethylene sorbitan monooleate. The emulsions may also contain sweetening and flavoring agents.

Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredient in a vegetable oil such as, for example, arachis oil, olive oil, sesame oil, or coconut oil; or in a mineral oil such as liquid paraffin. The oily suspensions may contain a thickening agent such as, for example, beeswax, hard paraffin, or cetyl alcohol. The suspensions may also contain one or more preservatives, for example, ethyl or *n*-propyl *p*-hydroxybenzoate; one or more coloring agents; one or more flavoring agents; and one or more sweetening agents such as sucrose or saccharin.

Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents such as, for example, glycerol, propylene glycol, sorbitol, or sucrose. Such formulations may also contain a demulcent, and preservative, flavoring and coloring agents.

The compounds of this invention may also be administered parenterally, that is, subcutaneously, intravenously, intramuscularly, or interperitoneally, as injectable dosages of the

WO 03/037332

PCT/US02/32895

compound in a physiologically acceptable diluent with a pharmaceutical carrier which may be a sterile liquid or mixture of liquids such as water, saline, aqueous dextrose and related sugar solutions; an alcohol such as ethanol, isopropanol, or hexadecyl alcohol; glycols such as propylene glycol or polyethylene glycol; glycerol ketals such as 2,2-dimethyl-1,1-dioxolane-4-methanol, ethers such as poly(ethyleneglycol) 400; an oil; a fatty acid; a fatty acid ester or glyceride; or an acetylated fatty acid glyceride with or without the addition of a pharmaceutically acceptable surfactant such as a soap or a detergent, suspending agent such as pectin, carbomers, methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, or carboxymethylcellulose, or emulsifying agent and other pharmaceutical adjuvants.

Illustrative of oils which can be used in the parenteral formulations of this invention are those of petroleum, animal, vegetable, or synthetic origin, for example, peanut oil, soybean oil, sesame oil, cottonseed oil, corn oil, olive oil, petrolatum, and mineral oil. Suitable fatty acids include oleic acid, stearic acid, and isostearic acid. Suitable fatty acid esters are, for example, ethyl oleate and isopropyl myristate. Suitable soaps include fatty alkali metal, ammonium, and triethanolamine salts and suitable detergents include cationic detergents, for example, dimethyl dialkyl ammonium halides, alkyl pyridinium halides, and alkylamine acetates; anionic detergents, for example, alkyl, aryl, and olefin sulfonates, alkyl, olefin, ether, and monoglyceride sulfates, and sulfosuccinates; nonionic detergents, for example, fatty amine oxides, fatty acid alkanolamides, and polyoxyethylenepolypropylene copolymers; and amphoteric detergents, for example, alkyl-beta-aminopropionates, and 2-alkylimidazoline quaternary ammonium salts, as well as mixtures.

The parenteral compositions of this invention may typically contain from about 0.5% to about 25% by weight of the active ingredient in solution. Preservatives and buffers may also be used advantageously. In order to minimize or eliminate irritation at the site of injection, such compositions may contain a non-ionic surfactant having a hydrophile-lipophile balance (HLB) of from about 12 to about 17. The quantity of surfactant in such formulation ranges from about 5% to about 15% by weight. The surfactant can be a single component having the above HLB or can be a mixture of two or more components having the desired HLB.

Illustrative of surfactants used in parenteral formulations are the class of polyethylene sorbitan fatty acid esters, for example, sorbitan monooleate and the high molecular weight adducts of ethylene oxide with a hydrophobic base, formed by the condensation of propylene oxide with propylene glycol.

The pharmaceutical compositions may be in the form of sterile injectable aqueous suspensions. Such suspensions may be formulated according to known methods using suitable dispersing or wetting agents and suspending agents such as, for example, sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethyl-cellulose, sodium alginate,

WO 03/037332

PCT/US02/32895

polyvinylpyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; dispersing or wetting agents which may be a naturally occurring phosphatide such as lecithin, a condensation product of an alkylene oxide with a fatty acid, for example, polyoxyethylene stearate, a condensation product of ethylene oxide with a long chain aliphatic alcohol, for example, heptadecaethyleneoxycetanol, a condensation product of ethylene oxide with a partial ester derived from a fatty acid and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or a condensation product of an ethylene oxide with a partial ester derived from a fatty acid and a hexitol anhydride, for example polyoxyethylene sorbitan monooleate.

The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally acceptable diluent or solvent. Diluents and solvents that may be employed are, for example, water, Ringer's solution, and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile fixed oils are conventionally employed as solvents or suspending media. For this purpose, any bland, fixed oil may be employed including synthetic mono or diglycerides. In addition, fatty acids such as oleic acid may be used in the preparation of injectables.

A composition of the invention may also be administered in the form of suppositories for rectal administration of the drug. These compositions may be prepared by mixing the drug with a suitable non-irritation excipient which is solid at ordinary temperatures but liquid at the rectal temperature and will therefore melt in the rectum to release the drug. Such material are, for example, cocoa butter and polyethylene glycol.

Another formulation employed in the methods of the present invention employs transdermal delivery devices ("patches"). Such transdermal patches may be used to provide continuous or discontinuous infusion of the compounds of the present invention in controlled amounts. The construction and use of transdermal patches for the delivery of pharmaceutical agents is well known in the art (see, e.g., U.S. Patent No. 5,023,252, incorporated herein by reference). Such patches may be constructed for continuous, pulsatile, or on demand delivery of pharmaceutical agents.

It may be desirable or necessary to introduce the pharmaceutical composition to the patient via a mechanical delivery device. The construction and use of mechanical delivery devices for the delivery of pharmaceutical agents is well known in the art. For example, direct techniques for administering a drug directly to the brain usually involve placement of a drug delivery catheter into the patient's ventricular system to bypass the blood-brain barrier. One such implantable delivery system, used for the transport of agents to specific anatomical regions of the body, is described in U.S. Patent No. 5,011,472, incorporated herein by reference.

The compositions of the invention may also contain other conventional pharmaceutically acceptable compounding ingredients, generally referred to as carriers or diluents, as necessary or desired. Any of the compositions of this invention may be preserved by the addition of an antioxidant such as ascorbic acid or by other suitable preservatives. Conventional procedures for preparing such

WO 03/037332

PCT/US02/32895

compositions in appropriate dosage forms can be utilized.

Commonly used pharmaceutical ingredients which may be used as appropriate to formulate the composition for its intended route of administration include: acidifying agents, for example, but are not limited to, acetic acid, citric acid, fumaric acid, hydrochloric acid, nitric acid; and alkalinizing agents such as, but are not limited to, ammonia solution, ammonium carbonate, diethanolamine, monoethanolamine, potassium hydroxide, sodium borate, sodium carbonate, sodium hydroxide, triethanolamine, triolamine.

Other pharmaceutical ingredients include, for example, but are not limited to, adsorbents (e.g., powdered cellulose and activated charcoal); aerosol propellants (e.g., carbon dioxide,  $\text{CCl}_2\text{F}_2$ ,  $\text{F}_2\text{ClC}-\text{CClF}_2$  and  $\text{CClF}_3$ ); air displacement agents (e.g., nitrogen and argon); antifungal preservatives (e.g., benzoic acid, butylparaben, ethylparaben, methylparaben, propylparaben, sodium benzoate); antimicrobial preservatives (e.g., benzalkonium chloride, benzethonium chloride, benzyl alcohol, cetylpyridinium chloride, chlorobutanol, phenol, phenylethyl alcohol, phenylmercuric nitrate and thimerosal); antioxidants (e.g., ascorbic acid, ascorbyl palmitate, butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene, hypophosphorus acid, monothioglycerol, propyl gallate, sodium ascorbate, sodium bisulfite, sodium formaldehyde sulfoxylate, sodium metabisulfite); binding materials (e.g., block polymers, natural and synthetic rubber, polyacrylates, polyurethanes, silicones and styrene-butadiene copolymers); buffering agents (e.g., potassium metaphosphate, potassium phosphate monobasic, sodium acetate, sodium citrate anhydrous and sodium citrate dihydrate); carrying agents (e.g., acacia syrup, aromatic syrup, aromatic elixir, cherry syrup, cocoa syrup, orange syrup, syrup, corn oil, mineral oil, peanut oil, sesame oil, bacteriostatic sodium chloride injection and bacteriostatic water for injection); chelating agents (e.g., edetate disodium and edetic acid); colorants (e.g., FD&C Red No. 3, FD&C Red No. 20, FD&C Yellow No. 6, FD&C Blue No. 2, D&C Green No. 5, D&C Orange No. 5, D&C Red No. 8, caramel and ferric oxide red); clarifying agents (e.g., bentonite); emulsifying agents (but are not limited to, acacia, cetomacrogol, cetyl alcohol, glyceryl monostearate, lecithin, sorbitan monooleate, polyethylene 50 stearate); encapsulating agents (e.g., gelatin and cellulose acetate phthalate); flavorants (e.g., anise oil, cinnamon oil, cocoa, menthol, orange oil, peppermint oil and vanillin); humectants (e.g., glycerin, propylene glycol and sorbitol); levigating agents (e.g., mineral oil and glycerin); oils (e.g., arachis oil, mineral oil, olive oil, peanut oil, sesame oil and vegetable oil); ointment bases (e.g., lanolin, hydrophilic ointment, polyethylene glycol ointment, petrolatum, hydrophilic petrolatum, white ointment, yellow ointment, and rose water ointment); penetration enhancers (transdermal delivery) (e.g., monohydroxy or polyhydroxy alcohols, saturated or unsaturated fatty alcohols, saturated or unsaturated fatty esters, saturated or unsaturated dicarboxylic acids, essential oils, phosphatidyl derivatives, cephalin, terpenes, amides, ethers, ketones and ureas); plasticizers (e.g., diethyl phthalate and glycerin); solvents (e.g., alcohol, corn oil, cottonseed oil, glycerin, isopropyl alcohol, mineral oil, oleic acid, peanut oil, purified water, water for injection,

WO 03/037332

PCT/US02/32895

sterile water for injection and sterile water for irrigation); stiffening agents (e.g., cetyl alcohol, cetyl esters wax, microcrystalline wax, paraffin, stearyl alcohol, white wax and yellow wax); suppository bases (e.g., cocoa butter and polyethylene glycols (mixtures)); surfactants (e.g., benzalkonium chloride, nonoxynol 10, octoxynol 9, polysorbate 80, sodium lauryl sulfate and sorbitan monopalmitate); suspending agents (e.g., agar, bentonite, carbomers, carboxymethylcellulose sodium, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, kaolin, methylcellulose, tragacanth and veegum); sweetening e.g., aspartame, dextrose, glycerin, mannitol, propylene glycol, saccharin sodium, sorbitol and sucrose); tablet anti-adherents (e.g., magnesium stearate and talc); tablet binders (e.g., acacia, alginic acid, carboxymethylcellulose sodium, compressible sugar, ethylcellulose, gelatin, liquid glucose, methylcellulose, povidone and pregelatinized starch); tablet and capsule diluents (e.g., dibasic calcium phosphate, kaolin, lactose, mannitol, microcrystalline cellulose, powdered cellulose, precipitated calcium carbonate, sodium carbonate, sodium phosphate, sorbitol and starch); tablet coating agents (e.g., liquid glucose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, methylcellulose, ethylcellulose, cellulose acetate phthalate and shellac); tablet direct compression excipients (e.g., dibasic calcium phosphate); tablet disintegrants (e.g., alginic acid, carboxymethylcellulose calcium, microcrystalline cellulose, polacrillin potassium, sodium alginate, sodium starch glycolate and starch); tablet glidants (e.g., colloidal silica, corn starch and talc); tablet lubricants (e.g., calcium stearate, magnesium stearate, mineral oil, stearic acid and zinc stearate); tablet/capsule opaquants (e.g., titanium dioxide); tablet polishing agents (e.g., caruba wax and white wax); thickening agents (e.g., beeswax, cetyl alcohol and paraffin); tonicity agents (e.g., dextrose and sodium chloride); viscosity increasing agents (e.g., alginic acid, bentonite, carbomers, carboxymethylcellulose sodium, methylcellulose, povidone, sodium alginate and tragacanth); and wetting agents (e.g., heptadecaethylene oxyoctanol, lecithins, polyethylene sorbitol monooleate, polyoxyethylene sorbitol monooleate, and polyoxyethylene stearate).

The compounds identified by the methods described herein may be administered as the sole pharmaceutical agent or in combination with one or more other pharmaceutical agents where the combination causes no unacceptable adverse effects. For example, the compounds of this invention can be combined with known anti-obesity, or with known antidiabetic or other indication agents, and the like, as well as with admixtures and combinations thereof.

The compounds identified by the methods described herein may also be utilized, in free base form or in compositions, in research and diagnostics, or as analytical reference standards, and the like. Therefore, the present invention includes compositions which are comprised of an inert carrier and an effective amount of a compound identified by the methods described herein, or a salt or ester thereof. An inert carrier is any material which does not interact with the compound to be carried and which lends support, means of conveyance, bulk, traceable material, and the like to the compound to be

WO 03/037332

PCT/US02/32895

carried. An effective amount of compound is that amount which produces a result or exerts an influence on the particular procedure being performed.

Formulations suitable for subcutaneous, intravenous, intramuscular, and the like; suitable pharmaceutical carriers; and techniques for formulation and administration may be prepared by any of the methods well known in the art (*see, e.g.*, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 20<sup>th</sup> edition, 2000)

The following examples are presented to illustrate the invention described herein, but should not be construed as limiting the scope of the invention in any way.

#### 10 Capsule Formulation

A capsule formula is prepared from:

Compound of this invention	40 mg
Starch	109 mg
Magnesium stearate	1 mg

The components are blended, passed through an appropriate mesh sieve, and filled into hard gelatin capsules.

#### 20 Tablet Formulation

A tablet is prepared from:

Compound of this invention	25 mg
Cellulose, microcrystalline	200 mg
Colloidal silicon dioxide	10 mg
Stearic acid	5.0 mg

The ingredients are mixed and compressed to form tablets. Appropriate aqueous and non-aqueous coatings may be applied to increase palatability, improve elegance and stability or delay absorption.

#### 30 Sterile IV Solution

A 5 mg/ml solution of the desired compound of this invention is made using sterile, injectable water, and the pH is adjusted if necessary. The solution is diluted for administration to 1-2 mg/ml with sterile 5% dextrose and is administered as an IV infusion over 60 minutes.

WO 03/037332

PCT/US02/32895

**Intramuscular suspension**

The following intramuscular suspension is prepared:

5	Compound of this invention	50 mg/ml
	Sodium carboxymethylcellulose	5 mg/ml
	TWEEN 80	4 mg/ml
	Sodium chloride	9 mg/ml
	Benzyl alcohol	9 mg/ml

10 The suspension is administered intramuscularly.

**Hard Shell Capsules**

15 A large number of unit capsules are prepared by filling standard two-piece hard galantine capsules each with 100 mg of powdered active ingredient, 150 mg of lactose, 50 mg of cellulose and 6 mg of magnesium stearate.

**Soft Gelatin Capsules**

20 A mixture of active ingredient in a digestible oil such as soybean oil, cottonseed oil or olive oil is prepared and injected by means of a positive displacement pump into molten gelatin to form soft gelatin capsules containing 100 mg of the active ingredient. The capsules are washed and dried. The active ingredient can be dissolved in a mixture of polyethylene glycol, glycerin and sorbitol to prepare a water miscible medicine mix.

**Immediate Release Tablets/Capsules**

25 These are solid oral dosage forms made by conventional and novel processes. These units are taken orally without water for immediate dissolution and delivery of the medication. The active ingredient is mixed in a liquid containing ingredient such as sugar, gelatin, pectin and sweeteners. These liquids are solidified into solid tablets or caplets by freeze drying and solid state extraction techniques. The drug compounds may be compressed with viscoelastic and thermoelastic sugars and  
30 polymers or effervescent components to produce porous matrices intended for immediate release, without the need of water.

35 The structures, materials, compositions, and methods described herein are intended to be representative examples of the invention, and it will be understood that the scope of the invention is not limited by the scope of the examples. Those skilled in the art will recognize that the invention

WO 03/037332

PCT/US02/32895

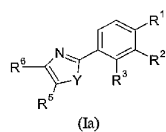
may be practiced with variations on the disclosed structures, materials, compositions and methods, and such variations are regarded as within the ambit of the invention.

WO 03/037332

PCT/US02/32895

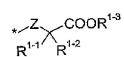
We claim:

1. A compound of the Formula (Ia)



wherein

$R^1$  represents a group of the formula



wherein

Z represents O or S,

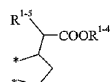
$R^{1-1}$  represents hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl,

$R^{1-2}$  represents hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl,

$R^{1-3}$  represents hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl;

$R^2$  represents hydrogen or methyl; or

$R^1$  and  $R^2$  together may represent a group of the formula



which, together with the carbons to which said group is attached, forms a carbocyclic ring,

wherein

$R^{1-4}$  represents hydrogen, or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, and

$R^{1-5}$  represents hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl;

$R^3$  represents hydrogen or methyl;

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Y represents  $\text{NR}^4$ , O, or S;

5  $\text{R}^4$  represents hydrogen or  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  alkyl optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  alkoxy and  $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$  aryloxy;

10  $\text{R}^5$  represents hydrogen,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  alkyl, or phenyl optionally substituted with halogen,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  alkyl, or  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  alkoxy;

$\text{R}^6$  represents benzyloxycarbonylamino or a group of the formula



15 wherein

$\text{R}^{6-1}$  represents

- 20
- hydroxy,
  - $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  alkoxy,
  - benzyloxy,
  - a group of the formula



25 wherein

$\text{R}^{6-1-1}$  represents

- 30 hydrogen,
- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  alkyl optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of  $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$  aryl and  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  alkoxy,
- 35  $(\text{C}_3\text{-C}_8)$  cycloalkyl optionally substituted with  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  alkyl,
- 40  $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$  aryl optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from the group

WO 03/037332

PCT/US02/32895

consisting of halogen, nitro, cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkylcarbonyl, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, heterocyclyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryloxy, and benzyl, or

a 5- to 10-membered heterocyclic radical comprising 3 to 9 carbon atoms and 1 to 3 heteroatoms selected from O, N, or S, optionally substituted by phenyl, benzyl, or halogen, and

R<sup>6+2</sup> represents hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl or (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) cycloalkyl,

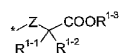
- a group of the formula -NH-NH-R<sup>6+2</sup>, wherein R<sup>6+2</sup> represents (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryl, or

- a 5- to 10-membered heterocyclic radical comprising 3 to 9 carbon atoms and 1 to 3 heteroatoms selected from O, N, or S, and optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, benzyl, or phenyl optionally substituted with (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl;

and pharmaceutically salts or esters thereof.

2. The compound of claim 1, wherein

R<sup>1</sup> represents a group of the formula



wherein

Z represents S

R<sup>1-1</sup> represents (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl,

R<sup>1-2</sup> represents (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl,

R<sup>1-3</sup> represents hydrogen;

R<sup>2</sup> represents hydrogen;

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Y represents  $\text{NR}^4$ 

5  $\text{R}^4$  (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy and (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryloxy;

10  $\text{R}^5$  represents hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl;

$\text{R}^6$  represents a group of the formula



15 wherein

$\text{R}^{6-1}$  represents

• a group of the formula

20



wherein

25  $\text{R}^{6-1-1}$  represents

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryl and (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy,

(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) cycloalkyl optionally substituted with (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl,

35 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryl optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from the group consisting of halogen, nitro, cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkylcarbonyl, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, heterocyclyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryloxy, and benzyl, or

WO 03/037332

PCT/US02/32895

a 5- to 10-membered heterocyclic radical comprising 3 to 9 carbon atoms and 1 to 3 heteroatoms selected from O, N, or S, optionally substituted by phenyl, benzyl or halogen, and

5  $R^{6-1,2}$  represents hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl;

and pharmaceutically salts or esters thereof.

10

3. The compound of claim 2, wherein

15  $R^{6-1,1}$  represents

(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryl optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from the group consisting of halogen, nitro, cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkylcarbonyl, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, heterocyclyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryloxy, and benzyl;

20

and pharmaceutically salts or esters thereof.

25

4. The compound of claim 2, wherein

$R^{6-1,1}$  represents

30

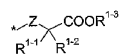
a 5- to 10-membered heterocyclic radical comprising 3 to 9 carbon atoms and 1 to 3 heteroatoms selected from O, N, or S, optionally substituted by phenyl, benzyl or halogen;

and pharmaceutically salts or esters thereof.

35

5. The compound of claim 1, wherein

40  $R^1$  represents a group of the formula



45

wherein

WO 03/037332

PCT/US02/32895

Z represents S

R<sup>1-1</sup> represents (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl,R<sup>1-2</sup> represents (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl,R<sup>1-3</sup> represents hydrogen;R<sup>2</sup> represents hydrogen;Y represents NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy and (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryloxy;R<sup>5</sup> represents hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl;R<sup>6</sup> represents a group of the formula

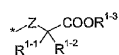
wherein

R<sup>6-1</sup> represents

a 5- to 10-membered heterocyclic radical comprising 3 to 9 carbon atoms and 1 to 3 heteroatoms selected from O, N, or S, and optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, benzyl, or phenyl optionally substituted with (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl;

and pharmaceutically salts or esters thereof.

6. The compound of claim 1, wherein

R<sup>1</sup> represents a group of the formula

wherein

WO 03/037332

PCT/US02/32895

- Z represents S  
 5 R<sup>1-1</sup> represents (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl,  
 R<sup>1-2</sup> represents (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl,  
 R<sup>1-3</sup> represents (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl;  
 10 R<sup>2</sup> represents hydrogen;  
 Y represents NR<sup>4</sup>  
 15 R<sup>4</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl optionally substituted with 1 or 2 substituents independently  
 selected from the group consisting of (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy and (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)  
 aryloxy;

20 R<sup>5</sup> represents hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl;

R<sup>6</sup> represents a group of the formula



25 wherein

R<sup>6-1</sup> represents

- 30 • a group of the formula



35 wherein

R<sup>6-1-1</sup> represents

hydroxy,

40 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy;

and pharmaceutically salts or esters thereof.

- 45 7. The compound of claim 1, wherein

WO 03/037332

PCT/US02/32895

R<sup>1</sup> represents a group of the formula



wherein

10 Z represents O

R<sup>1-1</sup> represents (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl,

R<sup>1-2</sup> represents (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl,

15 R<sup>1-3</sup> represents hydrogen;

R<sup>2</sup> represents hydrogen;

20 Y represents NR<sup>4</sup>

R<sup>4</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl optionally substituted with 1 or 2 substituents independently  
selected from the group consisting of (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy and (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)  
25 aryloxy;

R<sup>5</sup> represents hydrogen;

30 R<sup>6</sup> represents a group of the formula



wherein

35 R<sup>6-1</sup> represents

• a group of the formula



wherein

45 R<sup>6-1-1</sup> represents

WO 03/037332

PCT/US02/32895

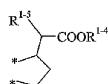
(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryl optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from the group consisting of halogen, nitro, cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkylcarbonyl, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, heterocyclyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryloxy, and benzyl, or

R<sup>5-1-2</sup> represents hydrogen;

and pharmaceutically salts or esters thereof.

8. The compound of claim 1, wherein

R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> together may represent a group of the formula



which, together with the carbons to which said group is attached, forms a carbocyclic ring,

wherein

R<sup>1-4</sup> represents hydrogen, or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, and

R<sup>1-5</sup> represents hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl;

Y represents NR<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> represents (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy and (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryloxy;

R<sup>5</sup> represents hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl;

R<sup>6</sup> represents a group of the formula

WO 03/037332

PCT/US02/32895



wherein

R<sup>6-1</sup> represents

a group of the formula



wherein

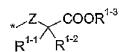
R<sup>6-1-1</sup> represents

(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryl optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from the group consisting of halogen, nitro, cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkylcarbonyl, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, heterocycyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryloxy, and benzyl,

R<sup>6-1-2</sup> represents hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl or (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) cycloalkyl;

and pharmaceutically salts or esters thereof.

9. The compound of claim 1, wherein

R<sup>1</sup> represents a group of the formula

wherein

Z represents O or S,

R<sup>1-1</sup> represents hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl,R<sup>1-2</sup> represents hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl,R<sup>1-3</sup> represents hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl;

WO 03/037332

PCT/US02/32895

$R^2$  represents hydrogen;

$R^3$  represents hydrogen;

Y represents S;

$R^2$  represents phenyl optionally substituted with halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy;

$R^5$  represents a group of the formula



wherein

$R^{6-1}$  represents

- hydroxy,
- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy,
- a group of the formula



wherein

$R^{6-1-1}$  represents

(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryl optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from the group consisting of halogen, nitro, cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkylcarbonyl, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, heterocyclyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryloxy, and benzyl, and

$R^{6-1-2}$  represents hydrogen;

- a 5- to 10-membered heterocyclic radical comprising 3 to 9 carbon atoms and 1 to 3 heteroatoms selected from O, N, or S, and optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the

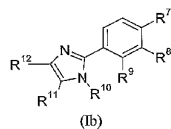
WO 03/037332

PCT/US02/32895

group consisting of (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, benzyl, or phenyl optionally substituted with (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl;

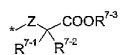
and pharmaceutically salts or esters thereof.

- 5  
10. A compound of the Formula (Ib)



10 wherein

R<sup>7</sup> represents a group of the formula



15

wherein

Z represents S,

R<sup>7-1</sup> represents hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl,

R<sup>7-2</sup> represents hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl,

20 R<sup>7-3</sup> represents hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl;

R<sup>8</sup> represents hydrogen or methyl;

R<sup>9</sup> represents hydrogen or methyl;

25 R<sup>10</sup> represents (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy and (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryloxy;

30 R<sup>11</sup> represents a group of the formula



wherein

35 R<sup>11-1</sup> represents

- hydroxy,
- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy,

WO 03/037332

PCT/US02/32895

- a 5- to 10-membered heterocyclic radical comprising 3 to 9 carbon atoms and 1 to 3 heteroatoms selected from O, N, or S, optionally substituted with 1 or 2 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl or phenyl optionally substituted with halogen, or
- a group of the formula



wherein

R<sup>11-12</sup> represents

(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryl optionally substituted with up to 3 substituents independently selected from halogen, nitro, cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy, trifluoromethyl, phenyl, or

a 5- to 10-membered heterocyclic radical comprising 3 to 9 carbon atoms and 1 to 3 heteroatoms selected from O, N, or S, and

R<sup>11-12</sup> represents hydrogen;R<sup>12</sup> represents hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl;

and pharmaceutically salts or esters thereof.

11. A compound of claim 10, wherein

R<sup>7</sup> represents a group of the formula

$$\begin{matrix} & \text{Z} & \text{COOR}^{7-3} \\ & \diagup & \diagdown \\ \text{R}^{7-1} & & \text{R}^{7-2} \end{matrix}$$

wherein

Z represents S,

R<sup>7-1</sup> represents (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl,R<sup>7-2</sup> represents (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl,R<sup>7-3</sup> represents hydrogen;

WO 03/037332

PCT/US02/32895

$R^8$  represents hydrogen;

$R^9$  represents hydrogen;

5  $R^{10}$  represents  $(C_1-C_6)$  alkyl optionally substituted with 1 or 2  $(C_1-C_6)$  alkoxy;

$R^{11}$  represents a group of the formula



10 wherein

$R^{11-1}$  represents

a group of the formula



15

wherein

$R^{11-1-1}$  represents

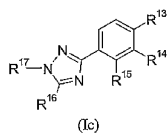
20  $(C_6-C_{10})$  aryl optionally substituted with up to 3 substituents  
independently selected from halogen, nitro, cyano,  $(C_1-C_6)$  alkyl,  
 $(C_1-C_6)$  alkoxy, trifluoromethyl, phenyl, and

25  $R^{11-1-2}$  represents hydrogen;

$R^{12}$  represents hydrogen or  $(C_1-C_6)$  alkyl;

30 and pharmaceutically salts or esters thereof.

12. A compound of the Formula (Ic)



35

wherein

PCT/US02/32895

$$\begin{array}{c} \text{*} \text{---} \text{Z} \text{---} \text{COOR}^{13-3} \\ \text{R}^{13-1} \quad \text{R}^{13-2} \end{array}$$

5                    Z            represents S,  
                     R<sup>13-1</sup>        represents hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl,  
                     R<sup>13-2</sup>        represents hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl,  
                     R<sup>13-3</sup>        represents hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl;

$R^{16}$  represents a group of the formula



$R^{16-1}$  represents a group of the formula



20 R<sup>16-1-1</sup> represents (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryl optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from halogen, nitro, cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy, and trifluoromethyl, and

25 R<sup>17</sup> represents alkyl (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl optionally substituted with 1 or 2 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy;  
and pharmaceutically salts or esters thereof.

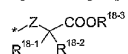
R23c1nc(R22)n(c1-c1cc(R20)c(R18)c(R19)c1)R21

(Id)

WO 03/037332

PCT/US02/32895

wherein

 $R^{18}$  represents a group of the formula

5 wherein

 $Z$  represents S, $R^{18-1}$  represents hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, $R^{18-2}$  represents hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, and $R^{18-3}$  represents hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl;10  $R^{19}$  represents hydrogen or methyl; $R^{20}$  represents hydrogen or methyl;15  $R^{21}$  represents (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy; $R^{22}$  represents hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, or phenyl; $R^{23}$  represents a group of the formula

20 wherein

 $R^{23-1}$  represents hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy, or benzyloxy, or a group of the formula

25



wherein

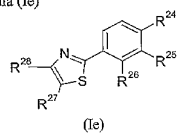
30  $R^{23-1-1}$  represents (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryl optionally substituted with up to three substituents independently selected from halogen, nitro, cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy, and trifluoromethyl, and $R^{23-1-2}$  represents hydrogen;

35 and pharmaceutically salts or esters thereof.

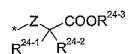
WO 03/037332

PCT/US02/32895

14. A compound of the Formula (Ie)



5 wherein

 $R^{24}$  represents a group of the formula

10 wherein

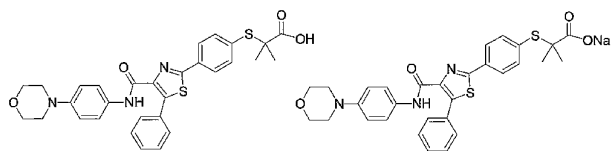
Z represents S,

 $R^{24-1}$  represents hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, $R^{24-2}$  represents hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, $R^{24-3}$  represents sodium, hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl;15  $R^{25}$  represents hydrogen or methyl; $R^{26}$  represents hydrogen or methyl;20  $R^{27}$  represents phenyl; $R^{28}$  represents hydrogen;

25 and pharmaceutically salts or esters thereof.

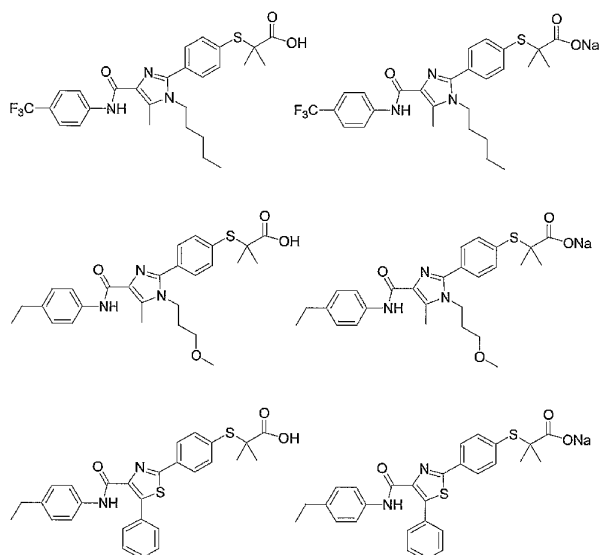
15. A compound selected from the group consisting of:

30



WO 03/037332

PCT/US02/32895



16. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim 1,  
or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, in combination with a  
pharmaceutically acceptable carrier.
17. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim  
10, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, in combination with a  
pharmaceutically acceptable carrier.
18. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim  
12, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, in combination with a  
pharmaceutically acceptable carrier.
19. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim

WO 03/037332

PCT/US02/32895

- 13, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.
20. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim 5 14, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.
21. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim 1, 10 or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier and one or more hypoglycemic agents.
22. The pharmaceutical composition of claim 21, wherein said hypoglycemic agent is selected 15 from the group consisting of insulin, biguanidines, sulfonylureas, insulin secretagogues,  $\alpha$ -glycosidase inhibitors, and  $\beta_3$ -adrenoreceptor agonists.
23. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim 10, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier and one or more hypoglycemic agents.
- 20 24. The pharmaceutical composition of claim 23, wherein said hypoglycemic agent is selected from the group consisting of insulin, biguanidines, sulfonylureas, insulin secretagogues,  $\alpha$ -glycosidase inhibitors, and  $\beta_3$ -adrenoreceptor agonists.
25. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim 25 12, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier and one or more hypoglycemic agents.
26. The pharmaceutical composition of claim 25, wherein said hypoglycemic agent is selected 30 from the group consisting of insulin, biguanidines, sulfonylureas, insulin secretagogues,  $\alpha$ -glycosidase inhibitors, and  $\beta_3$ -adrenoreceptor agonists.
27. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim 13, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier and one or more hypoglycemic agents. 35
28. The pharmaceutical composition of claim 27, wherein said hypoglycemic agent is selected

WO 03/037332

PCT/US02/32895

- from the group consisting of insulin, biguanidines, sulfonylureas, insulin secretagogues,  $\alpha$ -glycosidase inhibitors, and  $\beta_3$ -adrenoreceptor agonists.
29. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim  
5 14, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, in combination with a  
pharmaceutically acceptable carrier and one or more hypoglycemic agents.
30. The pharmaceutical composition of claim 29, wherein said hypoglycemic agent is selected  
10 from the group consisting of insulin, biguanidines, sulfonylureas, insulin secretagogues,  $\alpha$ -  
glycosidase inhibitors, and  $\beta_3$ -adrenoreceptor agonists.
31. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim 1,  
or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, in combination with a  
pharmaceutically acceptable carrier and one or more agents selected from the group  
15 consisting of HMG CoA reductase inhibitor, bile acid binding agent, fibric acid derivative,  
and agent that regulates hypertension.
32. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim  
20 10, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, in combination with a  
pharmaceutically acceptable carrier and one or more agents selected from the group  
consisting of HMG CoA reductase inhibitor, bile acid binding agent, fibric acid derivative,  
and agent that regulates hypertension.
33. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim  
25 12, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, in combination with a  
pharmaceutically acceptable carrier and one or more agents selected from the group  
consisting of HMG CoA reductase inhibitor, bile acid binding agent, fibric acid derivative,  
and agent that regulates hypertension.
- 30 34. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim  
13, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, in combination with a  
pharmaceutically acceptable carrier and one or more agents selected from the group  
consisting of HMG CoA reductase inhibitor, bile acid binding agent, fibric acid derivative,  
and agent that regulates hypertension.
- 35 35. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim

WO 03/037332

PCT/US02/32895

- 14, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier and one or more agents selected from the group consisting of HMG CoA reductase inhibitor, bile acid binding agent, fibric acid derivative, and agent that regulates hypertension.
- 5
36. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier and one or more agents selected from the group consisting of agents that modulate thermogenesis, lipolysis, gut motility, fat absorption, and satiety.
- 10
37. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim 10, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier and one or more agents selected from the group consisting of agents that modulate thermogenesis, lipolysis, gut motility, fat absorption, and satiety.
- 15
38. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim 12, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier and one or more agents selected from the group consisting of agents that modulate thermogenesis, lipolysis, gut motility, fat absorption, and satiety.
- 20
39. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim 13, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier and one or more agents selected from the group consisting of agents that modulate thermogenesis, lipolysis, gut motility, fat absorption, and satiety.
- 25
40. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim 14, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier and one or more agents selected from the group consisting of agents that modulate thermogenesis, lipolysis, gut motility, fat absorption, and satiety.
- 30
41. A composition comprising an effective amount of a compound of claim 1, or a salt or ester
- 35

WO 03/037332

PCT/US02/32895

- thereof, in combination with an inert carrier.
42. A composition comprising an effective amount of a compound of claim 10, or a salt or ester thereof, in combination with an inert carrier.
- 5 43. A composition comprising an effective amount of a compound of claim 12, or a salt or ester thereof, in combination with an inert carrier.
44. A composition comprising an effective amount of a compound of claim 13, or a salt or ester thereof, in combination with an inert carrier.
- 10 45. A composition comprising an effective amount of a compound of claim 14, or a salt or ester thereof, in combination with an inert carrier.
- 15 46. A method of treating obesity and obesity-related disorders comprising the step of administering to a patient in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 1.
47. The method of claim 46, wherein said obesity-related disorders include dyslipidemia, hypertriglyceridemia, hypertension, diabetes, Syndrome X, atherosclerotic disease, cardiovascular disease, cerebrovascular disease, peripheral vessel disease, cholesterol gallstones, cancer, menstrual abnormalities, infertility, polycystic ovaries, osteoarthritis, and sleep apnea.
- 20 48. A method of treating obesity and obesity-related disorders comprising the step of administering to a patient in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 10.
49. The method of claim 48, wherein said obesity-related disorders include dyslipidemia, hypertriglyceridemia, hypertension, diabetes, Syndrome X, atherosclerotic disease, cardiovascular disease, cerebrovascular disease, peripheral vessel disease, cholesterol gallstones, cancer, menstrual abnormalities, infertility, polycystic ovaries, osteoarthritis, and sleep apnea.
- 30 50. A method of treating obesity and obesity-related disorders comprising the step of administering to a patient in need thereof a pharmaceutically effective amount of a

WO 03/037332

PCT/US02/32895

compound of claim 12.

51. The method of claim 50, wherein said obesity-related disorders include dyslipidemia, hypertriglyceridemia, hypertension, diabetes, Syndrome X, atherosclerotic disease, cardiovascular disease, cerebrovascular disease, peripheral vessel disease, cholesterol gallstones, cancer, menstrual abnormalities, infertility, polycystic ovaries, osteoarthritis, and sleep apnea.
52. A method of treating obesity and obesity-related disorders comprising the step of administering to a patient in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 13.
53. The method of claim 52, wherein said obesity-related disorders include dyslipidemia, hypertriglyceridemia, hypertension, diabetes, Syndrome X, atherosclerotic disease, cardiovascular disease, cerebrovascular disease, peripheral vessel disease, cholesterol gallstones, cancer, menstrual abnormalities, infertility, polycystic ovaries, osteoarthritis, and sleep apnea.
54. A method of treating obesity and obesity-related disorders comprising the step of administering to a patient in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 14.
55. The method of claim 54, wherein said obesity-related disorders include dyslipidemia, hypertriglyceridemia, hypertension, diabetes, Syndrome X, atherosclerotic disease, cardiovascular disease, cerebrovascular disease, peripheral vessel disease, cholesterol gallstones, cancer, menstrual abnormalities, infertility, polycystic ovaries, osteoarthritis, and sleep apnea.
56. A method of treating obesity and obesity-related disorders comprising the step of administering to a patient in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 1 in combination with one or more hypoglycemic agents.
57. A method of treating obesity and obesity-related disorders comprising the step of administering to a patient in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 10 in combination with one or more hypoglycemic agents.

WO 03/037332

PCT/US02/32895

58. A method of treating obesity and obesity-related disorders comprising the step of administering to a patient in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 12 in combination with one or more hypoglycemic agents.
- 5 59. A method of treating obesity and obesity-related disorders comprising the step of administering to a patient in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 13 in combination with one or more hypoglycemic agents.
60. A method of treating obesity and obesity-related disorders comprising the step of  
10 administering to a patient in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 14 in combination with one or more hypoglycemic agents.
61. A method of treating obesity and obesity-related disorders comprising the step of  
15 administering to a patient in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 1 in combination with one or more agents that modulate digestion and/or metabolism.
62. The method of claim 61, wherein said agents that modulate digestion and/or metabolism  
20 include agents that modulate thermogenesis, lipolysis, gut motility, fat absorption, and satiety.
63. The method of claim 62, wherein said agents that modulate digestion and/or metabolism include  $\beta_3$ -adrenoreceptor agents.
- 25 64. A method of treating obesity and obesity-related disorders comprising the step of administering to a patient in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 10 in combination with one or more agents that modulate digestion and/or metabolism.
- 30 65. The method of claim 64, wherein said agents that modulate digestion and/or metabolism include agents that modulate thermogenesis, lipolysis, gut motility, fat absorption, and satiety.
66. The method of claim 65, wherein said agents that modulate digestion and/or metabolism  
35 include  $\beta_3$ -adrenoreceptor agents.

WO 03/037332

PCT/US02/32895

67. A method of treating obesity and obesity-related disorders comprising the step of administering to a patient in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 12 in combination with one or more agents that modulate digestion and/or metabolism.
- 5 68. The method of claim 67, wherein said agents that modulate digestion and/or metabolism include agents that modulate thermogenesis, lipolysis, gut motility, fat absorption, and satiety.
- 10 69. The method of claim 68, wherein said agents that modulate digestion and/or metabolism include  $\beta_2$ -adrenoreceptor agents.
70. A method of treating obesity and obesity-related disorders comprising the step of administering to a patient in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 13 in combination with one or more agents that modulate digestion and/or metabolism.
- 15 71. The method of claim 70, wherein said agents that modulate digestion and/or metabolism include agents that modulate thermogenesis, lipolysis, gut motility, fat absorption, and satiety.
- 20 72. The method of claim 71, wherein said agents that modulate digestion and/or metabolism include  $\beta_2$ -adrenoreceptor agents.
- 25 73. A method of treating obesity and obesity-related disorders comprising the step of administering to a patient in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 14 in combination with one or more agents that modulate digestion and/or metabolism.
- 30 74. The method of claim 73, wherein said agents that modulate digestion and/or metabolism include agents that modulate thermogenesis, lipolysis, gut motility, fat absorption, and satiety.
- 35 75. The method of claim 74, wherein said agents that modulate digestion and/or metabolism include  $\beta_2$ -adrenoreceptor agents.

WO 03/037332

PCT/US02/32895

76. A method of treating obesity and obesity-related disorders comprising the step of administering to a patient in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 1 in combination with one or more agents selected from the group consisting of HMG CoA reductase inhibitor, bile acid binding agent, fibric acid derivative, and agent that regulates hypertension.
77. A method of treating obesity and obesity-related disorders comprising the step of administering to a patient in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 10 in combination with one or more agents selected from the group consisting of HMG CoA reductase inhibitor, bile acid binding agent, fibric acid derivative, and agent that regulates hypertension.
78. A method of treating obesity and obesity-related disorders comprising the step of administering to a patient in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 12 in combination with one or more agents selected from the group consisting of HMG CoA reductase inhibitor, bile acid binding agent, fibric acid derivative, and agent that regulates hypertension.
79. A method of treating obesity and obesity-related disorders comprising the step of administering to a patient in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 13 in combination with one or more agents selected from the group consisting of HMG CoA reductase inhibitor, bile acid binding agent, fibric acid derivative, and agent that regulates hypertension.
80. A method of treating obesity and obesity-related disorders comprising the step of administering to a patient in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 14 in combination with one or more agents selected from the group consisting of HMG CoA reductase inhibitor, bile acid binding agent, fibric acid derivative, and agent that regulates hypertension.

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/32895
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K31/426 A61K31/4164 A61K31/421 A61K31/4196 A61K31/415 C07D233/90 C07D277/56 C07D263/34 C07D249/10 C07D231/14 C07D233/88 C07D277/54 C07D277/26 C07D401/12 C07D403/12 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 27065 A (ONTOGEN CORPORATION (US)) 25 June 1998 (1998-06-25)  page 28, line 2 page 28, line 27 - line 28 claims 47,63,129,229,230 --- -/--	1-11, 14-17, 20-24, 31,32, 35-37, 45-49, 54-56, 60-66, 73-77,80
<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 ** Inter 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. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 7 February 2003		Date of mailing of the international search report 20/02/2003
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 spo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Cortés, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/32895
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07D413/12 C07D417/12		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
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)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 40207 A (GLAXO GROUP LTD (GB)) 7 June 2001 (2001-06-07)  page 3, line 29 claim 1  --- -/-	1-9, 15, 16, 21, 22, 31, 36, 41, 46, 47, 56, 61-63, 76
<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 doubt 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. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 7 February 2003		Date of mailing of the international search report
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  Cortés, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/32895
C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 22108 A (MERCK & CO INC (US)) 28 May 1998 (1998-05-28)  page 3, line 34 claim 1	10, 11, 17, 23, 24, 32, 37, 42, 48, 49, 57, 64-66, 77
A	FR 2 763 337 A (SANOFI SA (FR)) 20 November 1998 (1998-11-20)  page 2, line 18 claim 1	12, 18, 25, 26, 33, 38, 43, 50, 51, 58, 67-69, 78
A	WO 00 69849 A (ORTHO MCNEIL PHARM INC (US)) 23 November 2000 (2000-11-23)  page 2, line 24 claim 1	13, 19, 27, 28, 34, 39, 44, 52, 53, 59, 70-72, 79
A	WO 98 32753 A (MERCK & CO INC (US)) 30 July 1998 (1998-07-30)  page 3, line 7 claim 1	14, 20, 29, 30, 35, 40, 45, 54, 55, 60, 73-75, 80

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 02/32895
<b>Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)</b>		
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1. <input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: — because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210	
2. <input type="checkbox"/>	Claims Nos.: — because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:	
3. <input type="checkbox"/>	Claims Nos.: — because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
<b>Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)</b>		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
1. <input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2. <input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. <input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. <input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
<b>Remark on Protest</b>		
<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.		
<input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.		

International Application No. PCT/US 02/82895

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 46-80 are directed to a method of treatment of the human body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.

\_\_\_\_\_

Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 02/32895

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9827065 A	25-06-1998	US 5770620 A	23-06-1998
		WO 9827065 A1	25-06-1998
		AU 740425 B2	01-11-2001
		AU 1566797 A	15-07-1998
		AU 7735896 A	27-03-1997
		EP 0833629 A2	08-04-1998
		EP 0946518 A1	06-10-1999
		JP 2001506997 T	29-05-2001
		WO 9708934 A2	13-03-1997
		US 5753687 A	19-05-1998
		AU 713863 B2	09-12-1999
		CA 2224874 A1	13-03-1997
		JP 11508919 T	03-08-1999
		US 6150532 A	21-11-2000
		US 6388076 B1	14-05-2002
		US 5965558 A	12-10-1999
		US 2002183518 A1	05-12-2002
WO 0140207 A	07-06-2001	AU 2003001 A	12-06-2001
		BR 0016067 A	06-08-2002
		WO 0140207 A1	07-06-2001
		EP 1244642 A1	02-10-2002
		NO 20022467 A	26-07-2002
		TR 200201473 T2	23-09-2002
WO 9822108 A	28-05-1998	AU 726311 B2	02-11-2000
		AU 5441498 A	10-06-1998
		EP 0959885 A1	01-12-1999
		JP 2001504489 T	03-04-2001
		WO 9822108 A1	28-05-1998
FR 2763337 A	20-11-1998	FR 2763337 A1	20-11-1998
		AU 725530 B2	12-10-2000
		AU 7659998 A	08-12-1998
		BR 9811465 A	12-09-2000
		CN 1263528 T	16-08-2000
		CZ 9904006 A3	16-02-2000
		EE 9900524 A	15-06-2000
		EP 0984960 A1	15-03-2000
		WO 9851686 A1	19-11-1998
		HR 980258 A1	28-02-1999
		HU 0002763 A2	28-06-2001
		JP 2001524980 T	04-12-2001
		NO 995513 A	12-01-2000
		NZ 500637 A	24-11-2000
		PL 336772 A1	17-07-2000
		RU 2175323 C2	27-10-2001
		SK 154299 A3	16-05-2000
		TR 9902795 T2	21-02-2000
		TW 396155 B	01-07-2000
		ZA 9803997 A	12-11-1999
WO 0069849 A	23-11-2000	AU 4690600 A	05-12-2000
		EP 1177188 A1	06-02-2002
		WO 0069849 A1	23-11-2000
		US 6291476 B1	18-09-2001
		US 2002058816 A1	16-05-2002

Form PCT/ISA/E10 (patent family annex) (July 1999)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 02/32895

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9832753	A	30-07-1998	
		AU 728812 B2	18-01-2001
		AU 6038498 A	18-08-1998
		BG 103686 A	30-06-2000
		BR 9807096 A	18-04-2000
		CN 1251099 T	19-04-2000
		EE 9900328 A	15-02-2000
		EP 0968209 A1	05-01-2000
		HR 980044 A1	31-10-1998
		HU 0002053 A2	28-08-2001
		JP 2001509166 T	10-07-2001
		NO 993646 A	27-09-1999
		PL 334833 A1	27-03-2000
		SK 100099 A3	16-05-2000
		TR 9902442 T2	21-07-2000
		WO 9832753 A1	30-07-1998
		US 6011048 A	04-01-2000
		ZA 9800647 A	28-07-1998

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/421	A 6 1 K 31/421	
A 6 1 K 31/426	A 6 1 K 31/426	
A 6 1 K 31/433	A 6 1 K 31/433	
A 6 1 K 31/438	A 6 1 K 31/438	
A 6 1 K 31/4439	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/454	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/4709	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/4725	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/496	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/5377	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/538	A 6 1 K 31/538	
A 6 1 K 31/541	A 6 1 K 31/541	
A 6 1 P 1/16	A 6 1 P 1/16	1 0 5
A 6 1 P 3/04	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/06	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/08	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 15/00	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 15/08	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 15/12	A 6 1 P 15/08	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 15/12	
A 6 1 P 25/20	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 25/20	
C 0 7 D 233/90	A 6 1 P 35/00	
C 0 7 D 263/34	C 0 7 D 233/90	A
C 0 7 D 277/20	C 0 7 D 263/34	
C 0 7 D 277/26	C 0 7 D 277/26	
C 0 7 D 277/56	C 0 7 D 401/06	
C 0 7 D 401/06	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 401/14	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 403/12	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 405/12	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 413/14	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 417/12	C 0 7 D 471/10	1 0 3
C 0 7 D 471/10	C 0 7 D 277/56	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,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,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,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,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,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,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ウイケンス, フィリップ

アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 4 9 2 ウォーリングフールド・マイケルズウェイ 9

(72)発明者 ツアング, チエンツイー

アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 4 7 7 オレンジ・マルベリーレーン 1 9 3

(72)発明者 ツアング, ハイ - ジユン

アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 4 5 7 ミドルタウン・パインストリート 2 6 0

F ターム(参考) 4C033 AD09 AD16 AD17 AD20

4C056 AA01 AB01 AC02 AD01 AE03 BA03 BA10 BB14 BC01

4C063 AA01 AA03 BB02 BB04 BB09 CC25 CC26 CC54 CC67 CC81

DD10 DD12 DD14 DD15 DD25 EE01

4C065 AA16 BB06 CC01 DD03 EE02 HH09 JJ01 KK09 LL04 PP03

PP09

4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 BC38 BC39 BC50 BC69 BC73 BC82

BC85 BC88 CB05 GA02 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 MA01

MA04 NA14 ZA05 ZA39 ZA40 ZA42 ZA45 ZA70 ZA75 ZA81

ZA96 ZB26 ZC33 ZC35