

(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2005-511475

(P2005-511475A)

(43) 公表日 平成17年4月28日(2005.4.28)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07D 211/32	C O 7 D 211/32	4 C O 5 0
A61K 31/4178	A 6 1 K 31/4178	4 C O 5 4
A61K 31/438	A 6 1 K 31/438	4 C O 6 3
A61K 31/451	A 6 1 K 31/451	4 C O 6 5
A61K 31/454	A 6 1 K 31/454	4 C O 7 1
	審査請求 未請求 予備審査請求 有	(全 98 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-569831 (P2002-569831)	(71) 出願人 501079668
(86) (22) 出願日 平成14年3月2日(2002.3.2)	プリストルーマイヤーズ スクイブ カンパニー
(85) 翻訳文提出日 平成15年8月29日(2003.8.29)	アメリカ合衆国 ニュージャージー州 O 8543-4000 プリンストン ルート 206 アンド プロヴァンスライン ロード ビーオーボックス 4000
(86) 国際出願番号 PCT/US2002/006479	(74) 代理人 100071755
(87) 国際公開番号 W02002/070511	弁理士 斉藤 武彦
(87) 国際公開日 平成14年9月12日(2002.9.12)	(74) 代理人 100070530
(31) 優先権主張番号 60/273, 206	弁理士 畑 泰之
(32) 優先日 平成13年3月2日(2001.3.2)	(72) 発明者 ユ, ギクエ
(33) 優先権主張国 米国 (US)	アメリカ合衆国ニュージャージー州 O 8648 ローレンスビル グリーン ドライブ 8
(31) 優先権主張番号 60/273, 291	
(32) 優先日 平成13年3月2日(2001.3.2)	
(33) 優先権主張国 米国 (US)	最終頁に続く

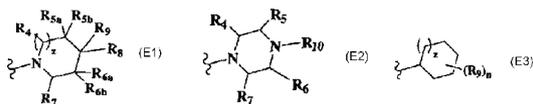
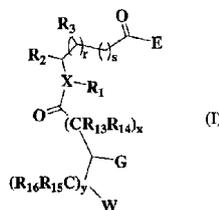
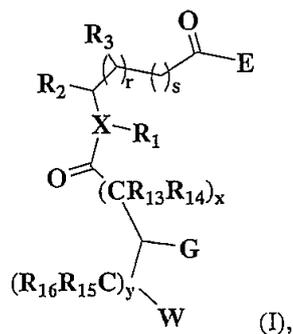
(54) 【発明の名称】メラノコルチン受容体のモジュレーターとして有用な化合物及びそれを含む製薬組成物

(57) 【要約】

【課題】メラノコルチン受容体特にMC - 1 R及びMC - 4 Rのモジュレーターとして有用な化合物及びそれを含む製薬組成物の提供。

【解決手段】式

【化1】



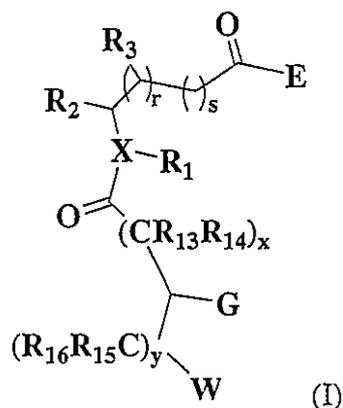
(式中、Eは

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式

【化 1】



10

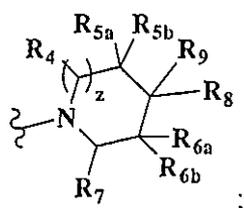
(式中、XはNまたはCHであり；

R₁は、水素またはC₁ - 6アルキルであるかまたはR₂またはR₃と一緒に単環または二環のアリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたは複素環を形成し；R₂は、水素、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロであるか；または所望により1 - 3個のヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール及び/またはヘテロシクロにより置換されていてもよいC₁ - 6アルキルまたはC₂ - 6アルケニルであるか；またはR₁は、R₂またはR₃と一緒に単環または二環のアリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたは複素環を形成し；

20

R₃は、水素またはC₁ - 6アルキルであるか、またはR₂と一緒に単環または二環のアリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたは複素環を形成し；Eは、E₁、E₂、E₃またはE₄であって、但しE₁は

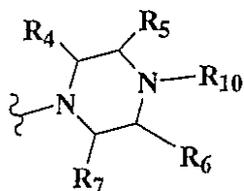
【化 2】



30

であり；E₂は

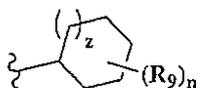
【化 3】



40

であり；E₃は

【化4】



であり；そしてE₄は-NR₁₁R₁₂であり；

10

Gは、C₂₋₆アルケニル、A₃-アリール、-OR₁₈、ヘテロアリール、A₁-シアノ、A₂-OR₁₇、A₁-C(=O)R₁₈、A₁-CO₂R₁₈、A₁-C(=O)NR₁₈R₁₉、A₁-OC(=O)R₁₈、A₁-NR₁₈C(=O)R₁₉、A₁-OC(=O)NR₁₈R₁₉、A₁-NR₁₈CO₂R₁₉、A₁-NR₁₈SO₂R₁₇、A₁-SO₂R₁₇、A₁-NR₂₀C(=O)NR₁₈R₁₉及びA₁-SR₁₈から選ばれるか；またはyが0のときかまたはWがNHR₂₂以外の基であるとき、Gは、A₁-ヘテロシクロであることができ、但しA₁は、結合、C₁₋₆アルキレンまたはC₂₋₆アルケニレン（直鎖または分枝鎖）であり、A₂は、C₁₋₆アルキレンまたはC₂₋₆アルケニレンでありそしてA₃はC₂₋₆アルケニレンであり；

Wは、-NR₂₁R₂₂、-OR₂₃、-NR₂₁C(=O)R₂₄、-NR₂₁CO₂R₂₄、アミジノ、グアニジノ、またはアゼピニル、アゼチジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、1、2-ジヒドロピリダジニル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピロリル、ピロリジニル、ピペリジニル、チアゾリル、テトラヒドロチアゾリル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、モルホリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラゾリル、オキサゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、及びC₃₋₇シクロアルキルから選ばれる置換または未置換のヘテロシクロ、ヘテロアリールまたはシクロアルキルから選ばれ、但し該ヘテロアリール、ヘテロシクロまたはシクロアルキル基には、さらに、それに置換されていてもよい5員-7員の複素環、ヘテロアリールまたは炭素環を縮合していてもよく；

20

30

R₄及びR₇は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ及びケトから選ばれ；

R₅、R_{5a}、R_{5b}、R₆、R_{6a}、R_{6b}、R₈及びR₉は、独立して水素、ハロゲン、シアノ、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、-OR₂₅、-NR₂₅R₂₆、-SR₂₅、-S(O)_pR₂₆、-C(=O)R₂₅、-OC(=O)R₂₅、-CO₂R₂₅、-C(=O)NR₂₅R₂₆、-NR₂₅C(=O)R₂₆、-OC(=O)NR₂₅R₂₆、-NR₂₅CO₂R₂₆、-NR₂₇C(=O)NR₂₅R₂₆または-NR₂₅SO₂R₂₆であるか；またはR_{5a}及びR_{5b}、R_{6a}及びR_{6b}またはR₈及びR₉は、一緒になってケト基(=O)または環Eへスピロ型で結合する単環または二環のシクロアルキルまたはヘテロシクロを形成するか、または別に、R_{5a}及び/またはR_{5b}はR₈及び/またはR₉と一緒に、またはR_{6a}及び/またはR_{6b}はR₈及び/またはR₉と一緒に、縮合した炭素環、複素環またはヘテロアリール環を形成し；但し、Gが-OR₁₇、-CO₂R₁₈または-C(=O)NR₁₈R₁₉により置換されたC₁₋₆アルキルであるとき、R_{5a}、R_{5b}、R_{6a}及びR_{6b}は水素であり；

40

R₁₀は、水素、アルキル、置換されたアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクロから選ばれ；

R₁₁は、水素またはC₁₋₈アルキルであり；

R₁₂は、C₁₋₈アルキル、置換されたC₁₋₈アルキルまたはシクロアルキルであり；

50

R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 及び R_{16} は、互いに独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクロであるか、または R_{13} 及び R_{14} または R_{15} 及び R_{16} は、同じ炭素原子に結合したとき、一緒になってスピロシクロアルキル環を形成してもよく；

R_{17} は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロまたはヘテロアリールであり；

R_{18} 、 R_{19} 及び R_{20} は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロまたは $C(=O)R_{28}$ であるか；または G が $NH(C=O)R_{19}$ であるとき、 R_{19} は、 W に結合する結合であって複素環を規定し；但し、しかし、 y が少なくとも 1 であるとき、 W はイミダゾリル、インドリル、 $-NR_{21}R_{22}$ 、または $-OR_{23}$ であり、そして G が $-NR_{18}C(=O)R_{19}$ であるときは、 R_{19} は置換基 $-NR_{29}R_{31}$ を有する C_{1-4} アルキルではなく；

10

R_{21} 及び R_{22} は、水素、アルキル及び置換されたアルキルから選ばれ；

R_{23} 及び R_{24} は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ及びシクロアルキルであり；

R_{25} 、 R_{26} 及び R_{27} は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロ、またはヘテロアリールであるか；または R_{25} 及び R_{26} は、一緒になってヘテロシクロまたはヘテロアリールを形成してもよく、但し $-S(O)_pR_{26}$ または $-NR_{25}SO_2R_{26}$ におけるようにスルホニル基に結合するとき R_{26} は水素ではないことを除き；

20

R_{28} は、水素、アルキルまたは置換されたアルキルであり；

R_{29} 及び R_{31} は、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、フェニルアルキル、及びアルコキシカルボニルアルキルであるか、または R_{29} 及び R_{30} は、一緒になってヘテロシクロ環を形成し；

n は、0、1、2、3 または 4 であり；

p は 1、2 または 3 であり；

r 及び s は 0 または 1 であり；

x は 0、1 または 2 であり；

30

y は 0、1、2、3 または 4 であり；

z は 0、1 または 2 である）

を有することを特徴とする化合物またはその製薬上許容できる塩、水和物またはプロドラッグ。

【請求項 2】

G が $-NR_{18}C(=O)R_{19}$ であり、

R_{18} が水素または低級アルキルであり、

R_{19} が、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、フェニル、ベンジル、 C_{5-6} シクロアルキル、 $-C(=O)CH_2$ (フェニルオキシ)、 $-(=O)CH_2$ (ベンジルオキシ)、イミダゾリル、ピリジル、フリル、チエニルであるか、またはフェニル、ピリジル、フリル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 CO_2Me 、フェニルオキシ及びベンジルオキシの 1 つにより置換された C_{1-4} アルキルまたは C_{2-4} アルケニルであって、 R_{19} のそれぞれの環の基は次に所望により 1 または 2 の R_{36} により置換されていてもよい及び/または所望によりそれに縮合した 2 つの酸素原子を有するベンゼン環または 5 員環のヘテロシクロを有してもよく；そして

40

R_{36} は、ハロゲン、メトキシ、ニトロ、フェニル、フェニルオキシまたはアルキルアミノである

請求項 1 の化合物またはその製薬上許容できる塩、水和物またはプロドラッグ。

【請求項 3】

W が、 $-NH_2$ 、 $-NH$ アルキル、 $-N$ (アルキル) $_2$ 、イミダゾリル、ピペリジニル、

50

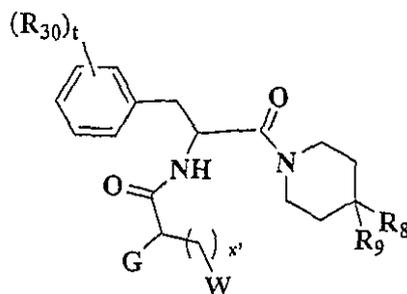
ピロリジニル、 NHCO_2 (アルキル)、アゼチジニルまたは所望により $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ アルキルまたは $-\text{N}$ (アルキル) $_2$ により置換されてもよい C_{4-7} シクロアルキルである

請求項 2 の化合物またはその製薬上許容できる塩、水和物またはプロドラッグ。

【請求項 4】

式

【化 5】



10

(式中、Wは、 $-\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}_{24}$ 、 $-\text{NHCO}_2$ アルキル、または所望により置換されていてもよいアゼチジニルであり；

20

R_8 及び R_9 は、独立して水素、アルキル、 $-(\text{CH}_2)_j-\text{C}(=\text{O})$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_j$ -フェニル、 $-(\text{CH}_2)_j$ -ナフチル、 $-(\text{CH}_2)_j-\text{C}_{4-7}$ シクロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_j$ -ヘテロシクロ、及び $-(\text{CH}_2)_j$ -ヘテロアリールから選ばれるか、または R_8 及び R_9 は一緒になってスピロシクロアルキルまたはスピロ複素環を形成し；

R_{21} 及び R_{22} は、独立して水素、 C_{1-8} アルキル及び $(\text{CH}_2)_q-\text{J}$ から選ばれ、但し J は、ナフチル、フラニル、インドリル、イミダゾリル、ピリミジニル、ベンゾチオフェニル、ピリジニル、ピロリル、ピロリジニル、チオフェニル及び C_{3-7} シクロアルキルから選ばれ、但し R_{16} 及び / または R_{17} のアルキル、アルキレン及び / または J 基は所望により 3 個までの R_{33} により置換されていてもよく；

30

R_{24} は、 C_{1-6} アルキル、トリフルオロメチル、アルコキシアルキル、フリルアルキル、アルキルアミノエチル、フェニル、ピロリルアルキル、ピペリジニル及びピペリジニルアルキルから選ばれ、但し R_{24} は次に所望により 1 または 2 個の C_{1-4} アルキル及び / または $-\text{CO}_2$ (C_{1-4} アルキル) により置換されていてもよく；

R_{30} は、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、フェニル及び $-\text{C}(=\text{O})$ フェニルから選ばれ；そして

R_{33} は、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、アミノ C_{1-4} アルキル、トリフルオロメチル、ハロゲン、フェニル、ベンジル、フェニルオキシ、ベンジルオキシ、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}_2$ (C_{1-4} アルキル)、 $-\text{SO}_2$ (C_{1-4} アルキル)、テトラゾリル、ピペリジニル、ピリジニル、及びインドリルから選ばれ、但し R_{33} が環であるとき、該環は次に所望により 1 または 2 個の C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、メトキシ及び / またはハロゲンにより置換されていてもよく；

40

j は 0、1、2 及び 3 から選ばれ；

q は 0、1、2 または 3 であり；

t は 0、1 または 2 であり、そして

x' は 0、1 または 2 である)

を有する請求項 1 の化合物、またはその製薬上許容できる塩、水和物またはプロドラッグ。

【請求項 5】

50

G が $-NR_{18}C(=O)R_{19}$ であり、

R_{18} が水素または低級アルキルであり、そして

R_{19} が、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、フェニル、ベンジル、 C_{5-6} シクロアルキル、 $-C(=O)CH_2$ (フェニルオキシ)、 $-(=O)CH_2$ (ベンジルオキシ)、イミダゾリル、ピリジル、フリル、チエニルであるか、またはフェニル、ピリジル、フリル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 CO_2Me 、フェニルオキシ及びベンジルオキシの1つにより置換された C_{1-4} アルキルまたは C_{2-4} アルケニルであり、但し R_{19} のそれぞれの環の基は次に所望により1または2個の R_{36} により置換されている及び/または所望によりそれに縮合した2つの酸素原子を有するベンゼン環または5員環のヘテロシクロを有してもよく；そして

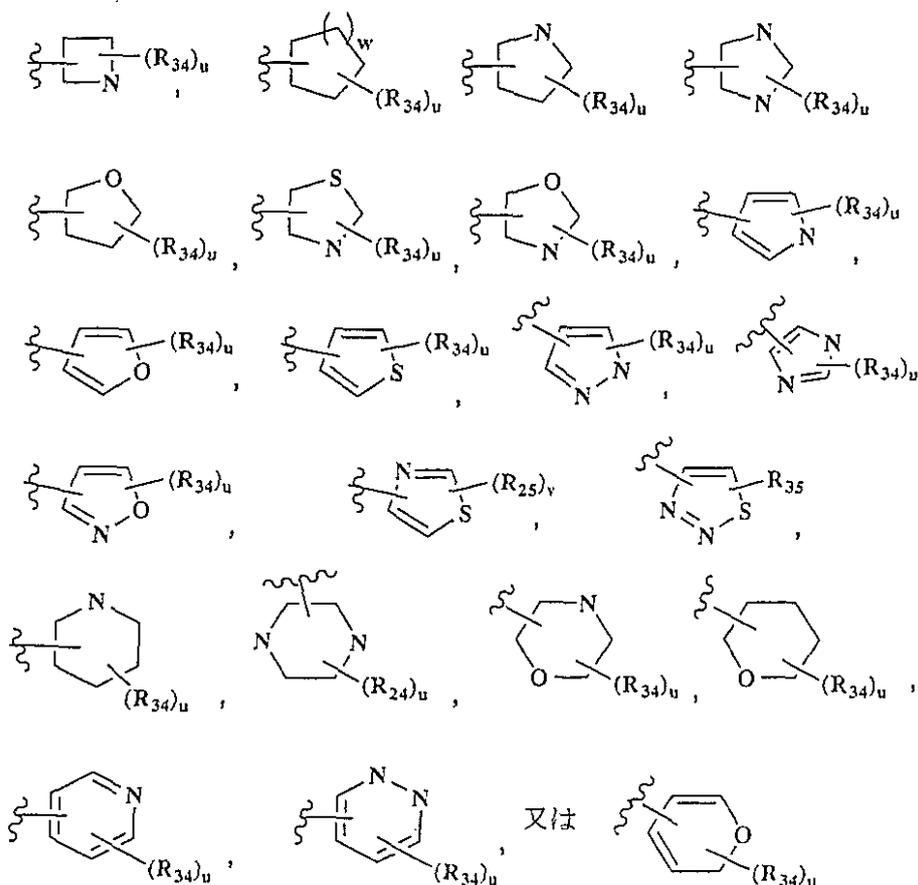
R_{36} は、ハロゲン、メトキシ、ニトロ、フェニル、フェニルオキシまたはアルキルアミノである

式を有する請求項4の化合物、またはその製薬上許容できる塩、水和物またはプロドラッグ。

【請求項6】

W が

【化6】



(式中、 R_{34} は、それぞれの場合、Wの任意の利用可能な炭素原子または窒素原子に結合し、そして C_{1-6} アルキル、ハロゲン、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、 $-C(=O)$ アルキル、 $-C(=O)$ アミノアルキル、 $-C(=O)$ フェニル、 $-C(=O)$ ベンジル、 $-CO_2$ アルキル、 $-CO_2$ フェニル、 $-CO_2$ ベンジル、 $-SO_2$ アルキル、 $-SO_2$ アミノアルキル、 $-SO_2$ フェニル、 $-SO_2$ ベンジル、フェニル、ベンジル、フェニルオキシ

10

20

30

40

50

、ベンジルオキシ、ピロリル、ピラゾリル、ピペリジニル、ピリジニル、ピリミジニル、及びテトラゾリルから選ばれる及び/または2つの $R_{3,4}$ は、隣接する炭素原子及び/または窒素原子に結合したとき、一緒になって縮合したベンゾ、ヘテロシクロまたはヘテロアリアル環を形成する及び/または2つの $R_{3,4}$ は、同じ炭素原子に結合したとき(非芳香族環の場合)、ケト(=O)を形成しそして各 $R_{3,4}$ は次に所望により2つまでの R_5 により置換されていてもよく;

$R_{3,5}$ は、ハロゲン、トリフルオロメチル、 C_{1-4} アルキル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメトキシ、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、ヒドロキシ及び C_{1-4} アルコキシから選ばれ;

wは0、1または2から選ばれ;そして

10

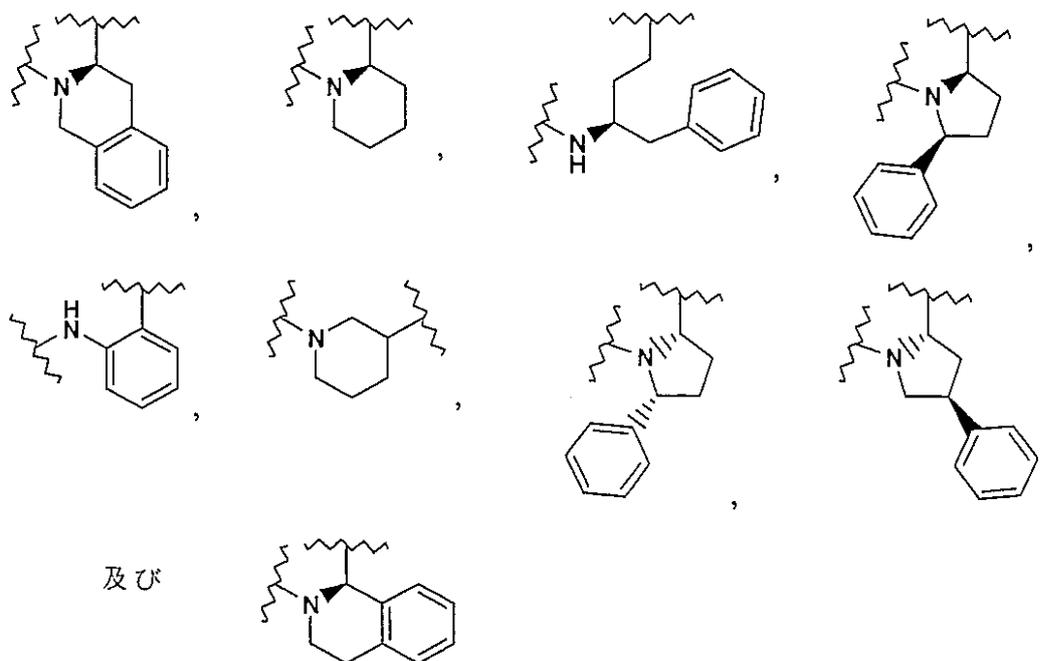
uは0、1、2及び3から選ばれる)

の請求項1の化合物、またはその製薬上許容できる塩、水和物、またはプロドラッグ。

【請求項7】

-X(R_1)-CH(R_2)-CH(R_3)_r-(CH₂)_s-は、一緒になって C_{1-4} アルキレン、

【化7】



20

30

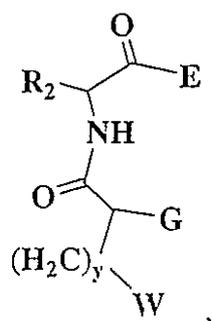
から選ばれる請求項1の化合物、またはその製薬上許容できる塩、水和物、またはプロドラッグ。

【請求項8】

式

40

【化 8】

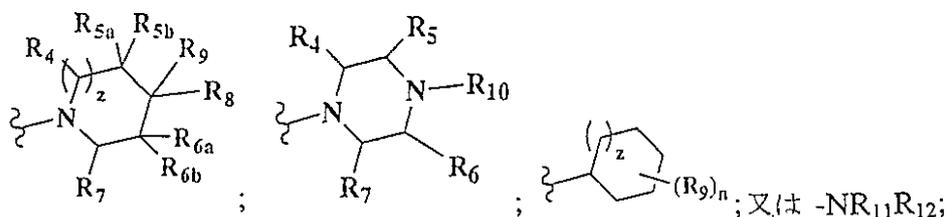


10

(式中、 R_2 は、所望によりヒドロキシ、ハロゲン、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール及び/またはヘテロシクロの 1 - 3 個により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルまたは C_{2-6} アルケニルであり；

E は

【化 9】



20

または $-NR_{11}R_{12}$ であり；

G は、

a) 所望によりフェニルにより置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル；

30

b) $-OR_{17}$ 、 $-C(=O)R_{18}$ 、 $-CO_2R_{18}$ 、 $-C(=O)NR_{18}R_{19}$ 、 $-NR_{18}C(=O)R_{19}$ 、 $-NR_{18}CO_2R_{19}$ 、 $-NR_{18}SO_2R_{17}$ 、 $-NR_{20}C(=O)NR_{18}R_{19}$ 及び $-SR_{18}$ 、

c) シアノ、 $-C(=O)R_{18}$ 、 $-NR_{18}C(=O)R_{19}$ 、 $-NR_{18}CO_2R_{19}$ 、 $-NR_{18}SO_2R_{17}$ 、 $-SO_2R_{17}$ 、 $-NR_{20}C(=O)NR_{18}R_{19}$ または $-SR_{18}$ の少なくとも 1 つにより置換されている C_{1-6} アルキルまたは C_{2-6} アルケニル (直鎖または分枝鎖)；

d) y が 0 のとき、G はピロリジニル、ピペリジニル、ピロリジニルアルキルまたはピペリジニルアルキルから選択でき；

W は、 $-NR_{21}R_{22}$ 、 $-NR_{21}C(=O)R_{24}$ 、 $-NR_{21}CO_2R_{24}$ 、またはアゼピニル、アゼチジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、1、2-ジヒドロピリダジニル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピロリル、ピロリジニル、ピペリジニル、チアゾリル、テトラヒドロチアゾリル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、モルホリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラゾリル、オキサゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、及び C_{3-7} シクロアルキルから選ばれる置換または未置換のヘテロシクロ、ヘテロアリールまたはシクロアルキル基から選ばれ、但し該ヘテロアリール、ヘテロシクロまたはシクロアルキル基には、さらに、所望により置換されていてもよい 5 員 - 7 員の複素環、ヘテロアリールまたは炭素環をそれに縮合していてもよく；

40

R_4 及び R_7 は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ

50

、アルコキシ及びケトから選ばれ；

R_5 、 R_{5a} 、 R_{5b} 、 R_6 、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_8 及び R_9 は、独立して水素、ハロゲン、シアノ、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリールであるか；または R_{5a} 及び R_{5b} 、 R_{6a} 及び R_{6b} または R_8 及び R_9 は、一緒になってケト基(=O)または環Eへスピロ型で結合する単環または二環のシクロアルキルまたはヘテロシクロを形成するか、または別に、 R_{5a} 及び/または R_{5b} は R_8 及び/または R_9 と一緒に、または R_{6a} 及び/または R_{6b} は R_8 及び/または R_9 と一緒に、縮合したベンゼンまたは複素環を形成し；

R_{10} は、水素、アルキル、置換されたアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロから選ばれ； 10

R_{11} は、水素または C_{1-8} アルキルであり；

R_{12} は、 C_{1-8} アルキル、置換された C_{1-8} アルキルまたはシクロアルキルであり；

R_{17} は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロまたはヘテロアリールであり；

R_{18} 、 R_{19} 及び R_{20} は、独立して水素、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロ、 $C(=O)R_{28}$ であるか；またはアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アルコキシカルボニル、フェニルオキシ、ベンジルオキシ及びフェニルの1つ以上により置換された C_{1-4} アルキルまたは 20
 C_{2-4} アルケニルから選ばれ、そして R_{18} 、 R_{19} 及び R_{20} の前記の環状基のそれぞれは、次に所望により1または2個の R_{36} により置換されていてもよく；

R_{21} 及び R_{22} は、アルキル及び置換されたアルキルから選ばれ；

R_{23} 及び R_{24} は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ及びシクロアルキルであり；

R_{28} は、水素、アルキルまたは置換されたアルキルであり；

R_{36} は、ハロゲン、メトキシ、ニトロ、フェニル、フェニルオキシまたはアルキルアミノであり；

n は、0、1、2、3または4であり；

y は0、1、2、3または4であり；そして 30

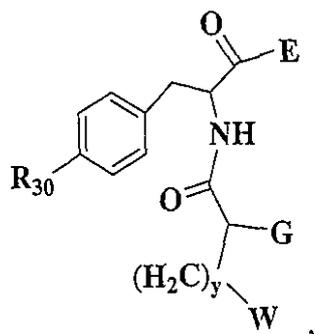
z は0、1または2である)

を有することを特徴とする化合物、またはその製薬上許容できる塩、水和物またはプロドラッグ。

【請求項9】

式

【化10】



40

(式中、Gは-N R_{18} 、 $C(=O)R_{19}$ であり；

R_{18} 及び R_{19} は、水素、低級アルキルまたはフェニルであり；

50

Wは、アゼチジニル、 $-NH_2$ 、 NH （低級アルキル）、 N （低級アルキル）₂ またはイミダゾリルであり；

R_{30} は、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、フェニルまたは $C(=O)$ フェニルであり；
そして

yは0、1または2である）

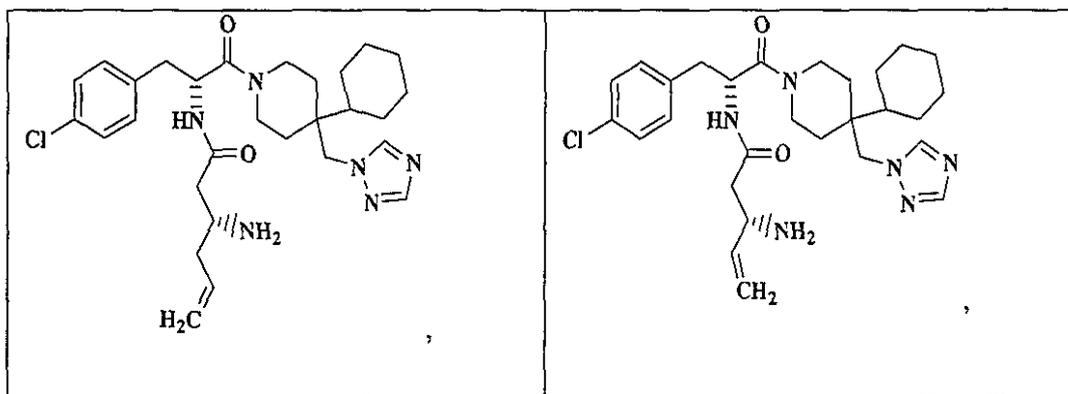
を有する請求項8の化合物、またはその製薬上許容できる塩、水和物またはプロドラッグ

。【請求項10】

式

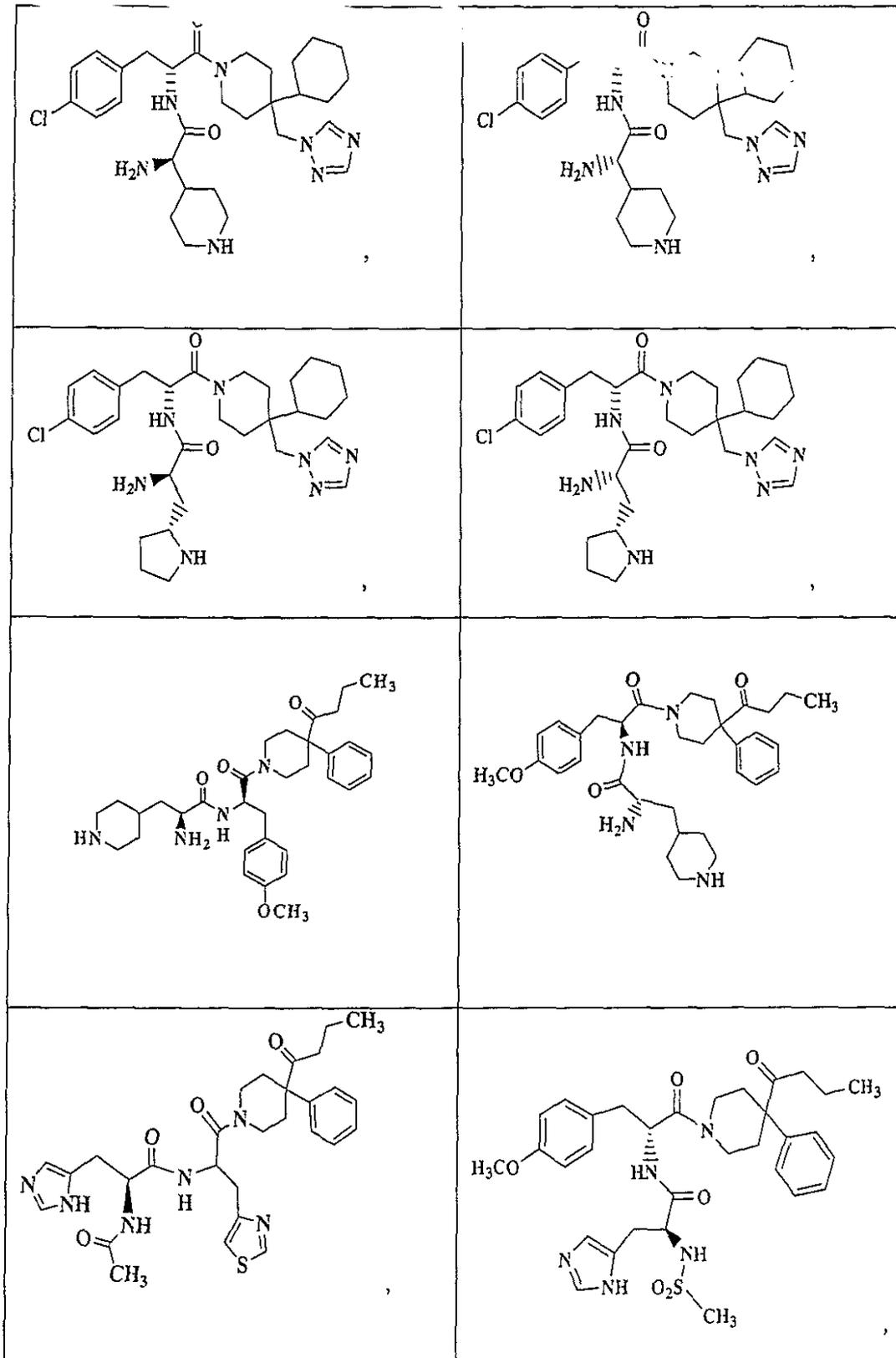
10

【化11】

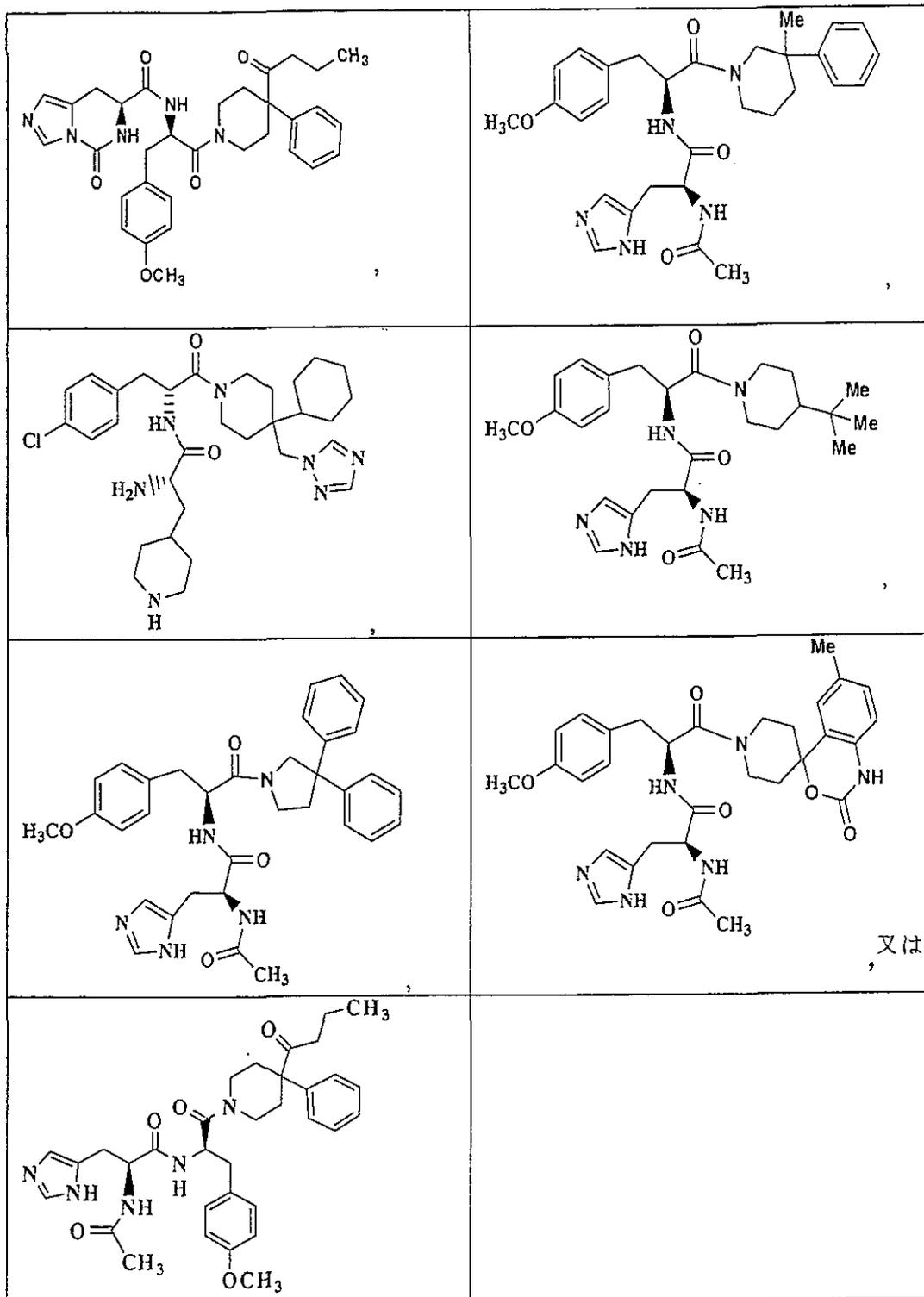


20

【化 1 2】



【化 1 3】



を有する請求項 1 の化合物、またはその製薬上許容できる塩、水和物またはプロドラッグ。

【請求項 1 1】

請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 の何れか 1 つの項の少なくとも 1 つの化合物、その製薬上許容できる塩、水和物またはプロドラッグ；及び製薬上許容できる担体または希釈剤を含むことを特徴とする製薬組成物。

【請求項 1 2】

(i) 請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 の何れか 1 つの項の少なくとも 1 つの化合物、その製薬上許容できる塩、水和物またはプロドラッグ；(i i) 炎症または免疫疾患を治療するのに有効な少なくとも 1 つの第二の化合物；及び(i i i) 製薬上許容できる担体または希釈剤を含む製薬組成物。

【請求項 13】

メラノコルチン受容体に伴う症状を治療するための請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 の何れか 1 つの項の化合物、その製薬上許容できる塩、水和物またはプロドラッグの使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、メラノコルチン受容体のモジュレーターとして有用な化合物及びそれを含む製薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

メラノコルチンペプチド特に -メラニン細胞刺激ホルモン(- M S H) は、食行動、色素沈着及び外分泌機能を含む生物学的機能に広範囲な作用を有する。 - M S H の生物学的作用は、メラノコルチン受容体とよばれる G 蛋白共役受容体のサブファミリーにより仲介される。4 種のメラノコルチン受容体すなわち M C - 1 R、M C - 3 R、M C - 4 R 及び M C - 5 R が存在する(M C - 2 R は、 - M S H の受容体ではなく、副腎皮質刺激ホルモン{ A C T H } 受容体である)。これらの受容体の任意の 1 つの活性化は、c A M P 形成の刺激をもたらす。

20

【0003】

M C - 1 R は、メラニン細胞で初めて見いだされた。動物中の M C - 1 R の天然の不活性型は、色素沈着の変更と次のより明るいコート色彩とを導くことを示した。これら及び他の研究から、M C - 1 R がメラニン生成及び動物のコート色彩(またはヒトの皮膚の色)の重要な調節剤であることは明らかである。M C - 3 R は、脳及び末梢組織で発現し、そしてノック・アウトの研究は、M C - 3 R が食行動及び体重の変更に関係があることを明らかにしている。M C - 4 R は、主として脳で発現する。動物における M C - 4 R の遺伝子的ノック・アウト及び薬理学的操作は、M C - 4 R を作動することが体重低下を生じ、そして M C - 4 R を拮抗することが体重の増加を生じさせることを示した。M C - 5 R は、多くの末梢組織及び脳で多角的に発現されるが、その発現は外分泌腺で最大である。マウスにおけるこの受容体の遺伝子的ノック・アウトは、外分泌腺の機能の変更した調節を生じ、水の相反及び熱調節の変化を導く。

30

【0004】

M C - 3 R 及び M C - 4 R のモジュレーター及び体重の障害例えば肥満及び食欲不振を治療するそれらの用途の研究に関心が集まっている。しかし、メラノコルチンペプチドが、色素沈着、食行動及び外分泌機能を調節するそれらの役割の他に、有力な生理学的作用を有する証拠が示されている。特に、 - M S H は、最近、炎症性腸疾患、腎虚血/再灌流損傷及びエンドトキシン誘発肝炎を含む炎症性の疾患の急性及び慢性のモデルの両者に有力な抗炎症作用を誘導することが明らかにされた。

40

【0005】

これらのモデルにおける - M S H の投与(腹腔内または静脈内)は、炎症仲介の組織の損傷の実質的な低下、白血球の浸潤の顕著な低下、及びサイトカイン(例えば、T N F -)、ケモカイン(例えば M C P - 1、I L - 8)及び炎症性メディエーター(例えば i - N O S 及び I C A M - 1)の高いレベルを基底レベルへの劇的な減少を生じさせる。初期の研究は、 - M S H が、多くの急性の炎症モデルにおいて「抗サイトカイン」として働き、事実 T N F - 、I L - 1 及び I L - 6 の前炎症作用を弱めることを示した。

【0006】

最近の研究は、 - M S H の抗炎症作用が、M C - 1 R により仲介されることを立証し

50

た。MC-1Rは、免疫応答の重要な調節剤である細胞、単核細胞/マクロファージ、好中性細胞、上皮細胞及びマスト細胞で発現する。-MSHによる刺激は、これらの細胞における免疫応答の減衰を生じさせ、酸化窒素の形成の阻害、共刺激分子及び接着受容体の低下した発現そして重要なことに有力な抗炎症作用を有するサイトカインであるIL-10の発現の増加を含む。さらなる研究は、MC-1R選択性ペプチドが抗炎症応答を顕在化させるのに-MSHと同じように有効であることを示している。

【0007】

それによりMC-1Rの作用が抗炎症応答を生じさせるメカニズムは、前炎症転写アクチベーターであるNF- κ Bの阻害によるものと思われる。NF- κ Bは、前炎症カスケードの中心成分であり、その活性化は、多くの炎症性疾患の開始の中心の事象である。代表的な炎症応答では、NF- κ Bは、炎症の刺激に応じて活性化され、いちど活性化されると、広範囲の前炎症遺伝子の発現を誘導する。MC-1Rの活性化そしてcAMPの次の発生及び/または酸化窒素の減少した生成は、NF- κ Bの活性化を阻害する。従って、-MSHは、炎症応答に含まれる細胞へのMC-1Rの刺激による抗炎症作用を働き、そして前炎症転写因子NF- κ Bの活性化の次の阻害を働く。さらに、-MSHの抗炎症作用は、MC-3R及び/またはMC-5Rの作用により、一部仲介される。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明は、MC-1R及び/またはMC-4Rの選択的モデュレーターを含む、メラノコルチン受容体のモデュレーターとして有用な化合物を提供する。メラノコルチン受容体モデュレーター、特にMC-1R及びMC-4Rモデュレーターは、また「Compounds Useful as Modulators of Melanocortin Receptors and Pharmaceutical Compositions Comprising Same」と題する2001年3月2日に出願された米国特許出願60/273206及び60/273291に基づく優先権を主張して、同じ発明者及び出願人により出願された国際特許出願PCT/US02106581にも開示されており、その全文を本明細書に参考として引用する。

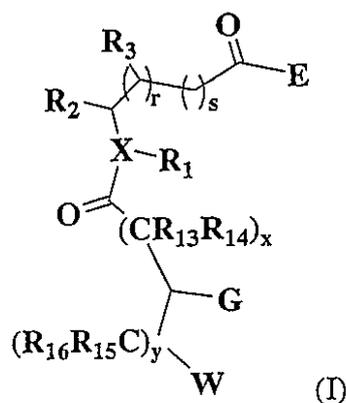
【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、1つ以上のメラノコルチン受容体のモデュレーターとして有用な式

【0010】

【化1】



【0011】

(式中、XはNまたはCHであり；

R₁は、水素またはC₁₋₆アルキルであるかまたはR₂またはR₃と一緒に単環

10

20

30

40

50

または二環のアリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたは複素環を形成し；

R_2 は、水素、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロであるか；または C_{1-6} アルキルまたは C_{2-6} アルケニルであり所望により 1 - 3 のヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール及び/またはヘテロシクロにより置換されているか；または R_1 は、 R_2 または R_3 と一緒になって単環または二環のアリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたは複素環を形成し；

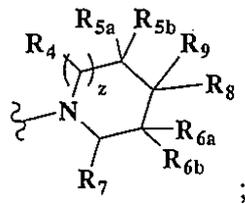
R_3 は、水素または C_{1-6} アルキルであるか、または R_2 と一緒になって単環または二環のアリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたは複素環を形成し；

E は、 E_1 、 E_2 、 E_3 または E_4 であって、但し E_1 は

10

【0012】

【化2】



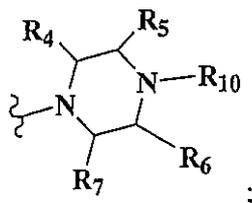
20

【0013】

であり； E_2 は

【0014】

【化3】



30

【0015】

であり； E_3 は

【0016】

【化4】



40

【0017】

であり；そして E_4 は $-NR_{11}R_{12}$ であり；

G は、 C_{2-6} アルケニル、 A_3 -アリール、 $-OR_{18}$ 、ヘテロアリール、 A_1 -シアノ、 A_2 - OR_{17} 、 A_1 - $C(=O)R_{18}$ 、 A_1 - $C(=O)NR_{18}R_{19}$ 、 A_1 - $OC(=O)R_{18}$ 、 A_1 - $NR_{18}C(=O)R_{19}$ 、 A_1 - $OC(=O)NR_{18}R_{19}$ 、 A_1 - $NR_{18}CO_2R_{19}$ 、 A_1 - $NR_{18}SO_2R_{17}$ 、 A_1 - SO_2R_{17}

50

7、 $A_1 - NR_{20}C(=O)NR_{18}R_{19}$ 及び $A_1 - SR_{18}$ から選ばれるか；または y が 0 のときかまたは W が NHR_{22} 以外の基であるとき、 G は、 A_1 - ヘテロシクロであり、但し A_1 は、結合、 C_{1-6} アルキレンまたは C_{2-6} アルケニレン（直鎖または分枝鎖）であり、 A_2 は、 C_{1-6} アルキレンまたは C_{2-6} アルケニレンでありそして A_3 は C_{2-6} アルケニレンであり；

W は、 $-NR_{21}R_{22}$ 、 $-OR_{23}$ 、 $-NR_{21}C(=O)R_{24}$ 、 $-NR_{21}CO_2R_{24}$ 、アミノ、グアニジノ、または置換または未置換のヘテロシクロ、ヘテロアリアルであるか、またはアゼピニル、アゼチジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、1、2 - ジヒドロピリダジニル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピロリル、ピロリジニル、ピペリジニル、チアゾリル、テトラヒドロチアゾリル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、モルホリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラゾリル、オキサゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、及び C_{3-7} シクロアルキルから選ばれるシクロアルキルから選ばれ、但し該ヘテロアリアル、ヘテロシクロまたはシクロアルキル基には、さらに、置換されていてもよい 5 員 - 7 員の複素環、ヘテロアリアルまたは炭素環を縮合していてもよく；

R_4 及び R_7 は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ及びケトから選ばれ；

R_5 、 R_{5a} 、 R_{5b} 、 R_6 、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_8 及び R_9 は、独立して水素、ハロゲン、シアノ、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリアル、ヘテロアリアル、 $-OR_{25}$ 、 $-NR_{25}R_{26}$ 、 $-SR_{25}$ 、 $-S(O)_pR_{26}$ 、 $-C(=O)R_{25}$ 、 $-OC(=O)R_{25}$ 、 $-CO_2R_{25}$ 、 $-C(=O)NR_{25}R_{26}$ 、 $-NR_{25}C(=O)R_{26}$ 、 $-OC(=O)NR_{25}R_{26}$ 、 $-NR_{25}CO_2R_{26}$ 、 $-NR_{27}C(=O)NR_{25}R_{26}$ または $-NR_{25}SO_2R_{26}$ であるか；または R_{5a} 及び R_{5b} 、 R_{6a} 及び R_{6b} または R_8 及び R_9 は、一緒になってケト基 ($=O$) または環 E ヘスピロ型で結合する単環または二環のシクロアルキルまたはヘテロシクロを形成するか、または別に、 R_{5a} 及び / または R_{5b} は R_8 及び / または R_9 と一緒になって、または R_{6a} 及び / または R_{6b} は R_8 及び / または R_9 と一緒になって、縮合した炭素環、複素環またはヘテロアリアル環を形成し；但し、 G が $-OR_{17}$ 、 $-CO_2R_{18}$ または $-C(=O)NR_{18}R_{19}$ により置換された C_{1-6} アルキルであるとき、 R_{5a} 、 R_{5b} 、 R_{6a} 及び R_{6b} は水素であり； R_{10} は、水素、アルキル、置換されたアルキル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル及びヘテロシクロから選ばれ；

R_{11} は、水素または C_{1-8} アルキルであり；

R_{12} は、 C_{1-8} アルキル、置換された C_{1-8} アルキルまたはシクロアルキルであり；

R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 及び R_{16} は、互いに独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリアル、シクロアルキル、ヘテロアリアル、またはヘテロシクロであるか、または R_{13} 及び R_{14} または R_{15} 及び R_{16} は、同じ炭素原子に結合したとき、一緒になってスピロシクロアルキル環を形成してもよく；

R_{17} は、アルキル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロシクロまたはヘテロアリアルであり；

R_{18} 、 R_{19} 及び R_{20} は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキル、ヘテロシクロまたは $C(=O)R_{28}$ であるか；または G が $NH(C=O)R_{19}$ であるとき、 R_{19} は、 W に結合する結合であって複素環を規定し；但し、しかし、 y が少なくとも 1 であるとき、 W はイミダゾリル、インドリル、 $-NR_{21}R_{22}$ 、または $-OR_{23}$ であり、そして G が $-NR_{18}C(=O)R_{19}$ であるときは、 R_{19} は置換基 $-NR_{29}R_{31}$ を有する C_1 - アルキルではなく；

10

20

30

40

50

R_{21} 及び R_{22} は、水素、アルキル及び置換されたアルキルから選ばれ；
 R_{23} 及び R_{24} は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ及びシクロアルキルであり；
 R_{25} 、 R_{26} 及び R_{27} は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロ、またはヘテロアリールであるか；または R_{25} 及び R_{26} は、一緒になってヘテロシクロまたはヘテロアリールを形成してもよく、但し - S (O)_p R_{26} または - NR₂₅ SO₂ R_{26} におけるようにスルホニル基に結合するとき R_{26} は水素ではないことを除き；
 R_{28} は、水素、アルキルまたは置換されたアルキルであり；
 R_{29} 及び R_{31} は、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、フェニルアルキル、及びアルコキシカルボニルアルキルであるか、または R_{29} 及び R_{30} は、一緒になってヘテロシクロ環を形成し；
n は、0、1、2、3 または 4 であり；
p は 1、2 または 3 であり；
r 及び s は 0 または 1 であり；
x は 0、1 または 2 であり；
y は 0、1、2、3 または 4 であり；
z は 0、1 または 2 である）
を有する化合物、及びその製薬上許容できる塩、水和物またはプロドラッグに関する。

【0018】

本発明は、さらに、式 (I) の 1 つ以上の化合物を含む製薬組成物に関する。本発明は、さらに、本明細書で規定されたようにメラノコルチン受容体に伴う症状を治療する方法、並びにメラノコルチン受容体さらに特に MC - 1 R 及び MC - 4 R を作動または拮抗する方法に関する。本発明は、またさらに一般に、MC - 1 R の小分子阻害剤に関し、さらに本発明による小分子を使用して MC - 1 R の阻害に反応する疾患を治療する方法に関する。

【0019】

以下は、本明細書で使用される用語の定義である。本明細書でグループまたは用語についてもたらされる最初の定義は、他に指示されていない限り、個々にまたは他のグループの一部として、本明細書を通してそのグループまたは用語に適用する。

【0020】

用語「アルキル」は、1 - 12 個の炭素原子好ましくは 1 - 8 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素をいう。低級アルキル基すなわち 1 - 4 個の炭素原子のアルキル基が最も好ましい。アルキルまたは他の基に関して下付けが使用されるとき、下付けは、基が含むことのできる炭素原子の数をいう。

【0021】

用語「置換されたアルキル」は、ハロゲン、アミノ、シアノ、ケト (= O)、- OR_a、- SR_a、NR_a R_b、- (C = O) R_a、- CO₂ R_a、- C (= O) NR_a R_b、- NR_a C (= O) R_b、NR_a CO₂ R_b、- OC (= O) R_a、- OC (= O) NR_a R_b、- NR_c C (= O) NR_a R_b、NR_a SO₂ R_d、SO₂ R_d、SO₃ R_d、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または複素環（但し、基 R_a、R_b 及び R_c は、水素、C₁₋₆ アルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキルであるか、またはハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、- (C = O) H、- CO₂ H、- (C = O) アルキル、- CO₂ アルキル、- NH (アルキル)、- NH (シクロアルキル)、- N (アルキル)₂、カルボキシ、アシル、- C (= O) H、- C (= O) フェニル、- CO₂ アルキル、シクロアルキル、- (C = O) NH₂、- (C = O) NH (アルキル)、- (C = O) NH (シクロアルキル)、- (C = O) N (アルキル)₂、- C (= O) - (CH₂)₁₋₂ NH₂、- C (= O) - (CH₂)₁₋₂ NH (アルキル)、- C (= O) - (CH₂)₁₋₂ N (アルキル)₂、- NH - C H₂ - カルボキシ、- NH - CH₂ - CO₂ - アルキル、フェニル、ベンジル、フェニル

エチルまたはフェニルオキシにより置換された C_{1-6} アルキルからなる群から選ばれる 1、2 または 3 個の置換基を有する上記のアルキル基をいう。基 R_d は、 R_a 、 R_b 及び R_c と同じ基から選ばれるが、水素ではない。別に、基 R_a 及び R_b は、一緒になってヘテロシクロまたはヘテロアリール環を形成できる。置換されたアルキル基が、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロにより置換されているとき、これらの環は、以下のように定義され、それゆえこれらの用語に関する定義において以下に規定される 1 - 3 個の置換基を有することができる。

【0022】

用語「アルキル」が他の特に命名された基の後の接尾辞として使用されるとき例えばアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、用語は、置換されたアルキルが含む置換基の少なくとも 1 つをさらに特に定義される。例えば、アリールアルキルは、アルキルを経て結合されたアリールをいい、または換言すれば、1 - 12 個の炭素原子及びアリール（例えばベンジルまたはピフェニル）である少なくとも 1 つの置換基を有する置換されたアルキル基をいう。「低級アリールアルキル」は、1 - 4 個の炭素原子及び少なくとも 1 つのアリール置換基を有する置換されたアルキル基をいう。

10

【0023】

用語「アルケニル」は、2 - 12 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの二重結合を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基をいう。1 つの二重結合を有する 2 - 6 個の炭素原子のアルケニル基が最も好ましい。

【0024】

用語「アルキル」は、2 - 12 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの三重結合を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基をいう。1 つの三重結合を有する 2 - 6 個のアルキニル基が最も好ましい。置換されたアルケニルまたはアルキニルは、アルキル基について上記で定義されたような 1、2 または 3 個の置換基を含むだろう。

20

【0025】

用語「アルキレン」は、1 - 12 個の炭素原子、好ましくは 1 - 8 個の炭素原子の 2 価の直鎖または分枝鎖の炭化水素基、例えば $\{-CH_2-\}_n$ (式中、 n は 1 - 12、好ましくは 1 - 8 である) をいう。低級アルキレン基、すなわち 1 - 4 個の炭素原子のアルキレン基が最も好ましい。用語「アルケニレン」及び「アルキニレン」は、上記のようなアルケニル及びアルキニル基の 2 価の基をいう。置換されたアルキレン、アルケニレン及びアルキニレン基は、置換されたアルキル基について上記で定義されたような置換基を有する。

30

【0026】

用語「アルコキシ」は、基 OR_c (式中、 R_c はアルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、複素環、またはシクロアルキルである) をいう。従って、アルコキシは、メトキシ、フェニルオキシ、ベンジルオキシなどのような基を含む。用語「アシルオキシ」は、基 O (アリール) または O (ヘテロアリール) (式中、アリール及びヘテロアリールは上記同様である) をいう。

【0027】

用語「アルキルチオ」は、1 個以上の硫黄 ($-S-$) 原子を経て結合した上記のようなアルキルまたは置換されたアルキル基、例えば $-S$ (アルキル) または $-S$ (アルキル - R_a) をいう。

40

【0028】

用語「アルキルアミノ」は、1 個以上の窒素 ($-NR_g-$) (式中、 R_g は水素、アルキル、置換されたアルキルまたはシクロアルキルである) 基を経て結合した上記で定義されたようなアルキルまたは置換されたアルキル基をいう。

【0029】

用語「アシル」は、1 個以上のカルボニル $\{-C(=O)-\}$ 基を経て結合した上記で定義されたようなアルキルまたは置換されたアルキル基をいう。用語アシルは、アシルアミノにおけるような他の基と関連して使用されるとき、これは、第二の基に結合したカル

50

ボニル基 { - C (= O) } をいう。従って、アシルアミノは、 - C (= O) N H ₂ をいい、置換されたアシルアミノは基 - C (= O) N R R をいい、そしてアシルアリアルは - C (= O) (アリアル) 及び - C (= O) (ナフチル) をいう。

【 0 0 3 0 】

用語「アミノアシル」は、基 - N_f R_g C (= O) R_g (式中、R_g は水素、アルキルまたは置換されたアルキルでありそして R_f はアルキルアミノ基について上記で定義された通りである) をいう。

【 0 0 3 1 】

用語「ハロゲン」または「ハロ」は、塩素、臭素、フッ素及びヨードをいう。

【 0 0 3 2 】

用語「カルボキシ」は、単独で使用されるとき、基 C O ₂ H をいう。カルボキシアルキルは、基 C O ₂ R (式中、R はアルキルまたは置換されたアルキルである) をいう。

10

【 0 0 3 3 】

用語「スルホニル」は、上記で定義されたようなアルキル、アルケニル、アルキニル、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、または置換されたアルキニル基を含む有機基に結合したスルホキシド基 (すなわち - S (O) _{1 - 2} -) をいう。それにスルホキシド基が結合している有機基は、1 価 (例えば - S O ₂ - アルキル) または 2 価 (例えば - S O ₂ - アルキレンなど) である。

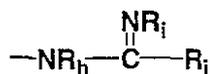
【 0 0 3 4 】

用語「アミジノ」は、基

20

【 0 0 3 5 】

【 化 5 】



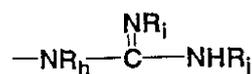
【 0 0 3 6 】

をいい、用語「グアニジノ」は、基

30

【 0 0 3 7 】

【 化 6 】



【 0 0 3 8 】

をいい、但しアミジノ及びグアニジノのそれぞれについて、R_h、R_i 及び R_j は、水素、アルキルまたは置換されたアルキルであるか、または R_h、R_i 及び R_j の任意の 2 つは、結合して、水素、アルキルまたは置換されたアルキルからなる R_h、R_i 及び R_j の他とヘテロシクロまたはヘテロアリアル環を形成できる。

40

【 0 0 3 9 】

用語「シクロアルキル」は、縮合したアリアル環例えばインダンを含むそれぞれ完全に飽和したまたは一部飽和した置換及び未置換の単環または二環の炭化水素基 (3 - 9 個の炭素原子を含む) をいう。シクロアルキル基は、アルキル、置換されたアルキル、アミノアルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルアミノ、スルホニル、 - S O ₂ (アリアル)、 - C O ₂ H、 - C O ₂ - アルキル、 - C (= O) H、ケト、 - C (= O) - (C H ₂) _{1 - 2} N H ₂、 - C (= O) - (C

50

H₂)₁₋₂ NH (アルキル)、-C(=O)-(CH₂)₁₋₂N(アルキル)₂、アシル、アリール、複素環、ヘテロアリールまたは3-7個の炭素原子の他のシクロアルキル環から選ばれる1以上(例えば1-3)の置換基により置換できる。用語「シクロアルキレン」は、2つの他の基の間に結合またはスペーサーを形成するシクロアルキルをいい、すなわちシクロアルキレンは、少なくとも2個の他の基と結合しているシクロアルキルである。用語シクロアルキルは、3-4個の炭素原子の炭素-炭素架橋を有するまたはそれに結合したベンゼン環を有する飽和または一部不飽和の炭素環を含む。

【0040】

用語「アリール」は、置換または未置換のフェニル、1-ナフチル及び2-ナフチルをいい、フェニルが好ましい。アリールは、アルキル、置換されたアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、スルホニル、-SO₂(アリール)、-NH(アルキル)、-NH(シクロアルキル)、-N(アルキル)₂、カルボキシ、アシル、-C(=O)H、-C(=O)フェニル、-CO₂-アルキル、シクロアルキル、-(C=O)NH₂、-(C=O)NH(アルキル)、-(C=O)NH(シクロアルキル)、-(C=O)N(アルキル)₂、-NH-CH₂-カルボキシ、-NH-CH₂-CO₂-アルキル、-C(=O)-(CH₂)₁₋₂NH₂、-C(=O)-(CH₂)₁₋₂N(アルキル)、-C(=O)-(CH₂)₁₋₂N(アルキル)₂、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、フェニルオキシ、フェニルチオ、ヘテロシクロ、ヘテロアリール、またはC₃₋₇シクロアルキル環からなる群から選ばれる0、1、2または3の置換基を有する。用語「アリーレン」は、2つの他の基の間に結合またはスペーサーを形成する、上記で定義されたようなアリールをいい、すなわちアリーレンは少なくとも2つの他の基に結合するアリールである。

10

20

【0041】

用語「カルボシクロ」または「炭素環」は、すべての環の原子が炭素である環基をいい、本明細書で定義されたような所望により置換されていてもよいシクロアルキル及びアリール基を含む。

【0042】

用語「ヘテロシクロ」または「複素環」は、環の少なくとも1つに少なくとも1つのヘテロ原子(O、SまたはN)を有する、置換及び未置換の非芳香族3-7員単環基、7-11員二環基、及び10-15員三環基をいう。ヘテロ原子を含むヘテロシクロ基のそれぞれの環は、各環のヘテロ原子の合計数が4以下でありさらに環が少なくとも1つの炭素原子を含む限り、1または2個の酸素または硫黄原子及び/または1-4個の窒素原子を含むことができる。二環及び三環基を完成する縮合環は、炭素原子のみ含み、そして飽和、一部飽和または不飽和である。窒素及び硫黄原子は、所望により酸化され、窒素原子は所望により四級化される。ヘテロシクロ基は、任意の利用可能な窒素または炭素原子に結合できる。ヘテロシクロ環は、ハロ、アミノ、シアノ、アルキル、置換されたアルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、スルホニル、-SO₂(アリール)、-NH(アルキル)、-NH(シクロアルキル)、-N(アルキル)₂、アルコキシ、アルキルチオ、ヒドロキシ、ニトロ、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、フェニルオキシ、フェニルチオ、カルボキシ、-CO₂-アルキル、シクロアルキル、-C(=O)H、アシル、-(C=O)NH₂、-(C=O)NH(アルキル)、-(C=O)NH(シクロアルキル)、-(C=O)N(アルキル)₂、-NH-CH₂-カルボキシ、-NH-CH₂-CO₂-アルキル、-C(=O)-(CH₂)₁₋₂NH₂、-C(=O)-(CH₂)₁₋₂N(アルキル)、-C(=O)-(CH₂)₁₋₂N(アルキル)₂、ヘテロシクロ、ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル環、ケト、=N-OH、=N-O-低級アルキルまたは5または6員のケタールすなわち1、3-ジオキソランまたは1、3-ジオキサンからなる群から選ばれる1、2または3個の置換基を含むことができる。ヘテロシクロ環は、例えば

30

40

【0043】

50

【化7】



【0044】

におけるように、1個以上の酸素(=O)原子により置換された硫黄ヘテロ原子を有することができる。用語「ヘテロシクレン」は、2つの他の基の間に結合またはスペーサーを形成する上記で定義された複素環をいう。

10

【0045】

単環基の例は、アゼチジニル、ピロリジニル、オキセタニル、イミダゾリニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピロロジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、4-ピペリドニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1,3-ジオキソラン及びテトラヒドロ-1,1-時オキソチエニルなどを含む。二環ヘテロシクロ基の例は、キヌクリジニルを含む。

【0046】

用語「ヘテロアリアル」は、環の少なくとも1つに少なくとも1つのヘテロ原子(O、SまたはN)を有する、置換及び未置換の芳香族5または6員単環基、9または10員二環基及び11-14員三環基をいう。ヘテロ原子を含むヘテロアリアル基の各環は、各環のヘテロ原子の合計数が4以下でありさらに環が少なくとも1つの炭素原子を含む限り、1または2個の酸素または硫黄原子及び/または1-4個の窒素原子を含むことができる。二環及び三環基を完成する縮合環は、炭素原子のみ含み、そして飽和、一部飽和または不飽和である。窒素及び硫黄原子は、所望により酸化され、窒素原子は所望により四級化される。二環または三環であるヘテロアリアル基は、少なくとも1つの完全な芳香族環を含まねばならないが、他の1つ以上の縮合環は、芳香族または非芳香族である。ヘテロアリアル基は、任意の環の任意の利用可能な窒素または炭素原子で結合できる。ヘテロアリアル環系は、ハロ、アミノ、シアノ、アルキル、置換されたアルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、スルホニル、 $-SO_2$ (アリアル)、 $-NH$ (アルキル)、 $-NH$ (シクロアルキル)、 $-N$ (アルキル) $_2$ 、アルコキシ、アルキルチオ、ヒドロキシ、ニトロ、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、フェニルオキシ、フェニルチオ、カルボキシ、 $-CO_2$ -アルキル、シクロアルキル、 $-C(=O)H$ 、アシル、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-(C=O)NH$ (アルキル)、 $-(C=O)NH$ (シクロアルキル)、 $-(C=O)N$ (アルキル) $_2$ 、 $-NH-CH_2$ -カルボキシ、 $-NH-CH_2-CO_2$ -アルキル、 $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}NH_2$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}NH$ (アルキル)、 $-C(=O)-(CH_2)_{1-2}N$ (アルキル) $_2$ 、ヘテロシクロ、ヘテロアリアル、 C_{3-7} シクロアルキル環からなる群から選ばれる1、2または3個の置換基を含むことができる。ヘテロシクロ環は、例えば

20

30

40

【0047】

【化8】



【0048】

50

におけるように、1個以上の酸素(=O)原子により置換された硫黄ヘテロ原子を有することができる。用語「ヘテロアリーレン」または「ヘテルアリーレン」は、2つの他の基の間に結合またはスペーサーを形成する上記で定義されたようなヘテロアリールをいい、すなわち少なくとも2個の他の基に結合したヘテロアリールである。

【0049】

単環ヘテロアリール基の例は、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、チエニル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チアジニルなどを含む。

【0050】

二環ヘテロアリール基の例は、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾオキサキソリル、ベンゾチエニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフラニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シノリニル、キノオキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジル、フロピリジニル、ジヒドロイソインドリル、テトラヒドロキノリニルなどを含む。

【0051】

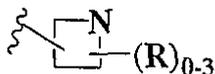
三環ヘテロアリール基の例は、カルバゾリル、ベンジドリル、フェンアンスリジニル、キサンテニルなどを含む。

【0052】

本明細書において、特別に指名された置換された複素環またはヘテロアリール基、例えば「置換されたアゼピニル」、「置換されたホモピペラジニル」、「置換されたイミダゾリル」、「置換されたピペラジニル」などについて言及するとき、指名された環は、八口、アミノ、シアノ、ニトロ、アルキル、置換されたアルキル(例えばトリフルオロメチル)、-NH(アルキル)、-NH(シクロアルキル)、-N(アルキル)₂、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、カルボキシ、-CO₂-アルキル、-C(=O)H、アシル、-(C=O)NH₂、-(C=O)NH(アルキル)、-(C=O)NH(シクロアルキル)、-(C=O)N(アルキル)₂、-NH-CH₂-カルボキシ、-NH-CH₂-CO₂-アルキル、シクロアルキル、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、フェニルオキシ、フェニルチオ、ヘテロシクロ及びヘテロアリールから選ばれた1つ以上(好ましくは1-3個)の置換基を含むことができる。用語アゼチジニルは、1つの窒素ヘテロ原子すなわち

【0053】

【化9】



【0054】

(式中、Rはヘテロシクロ基について本明細書で定義された任意の置換基である)を有する所望により置換されていてもよい4員環をいい、そして他に述べていない限り、アゼチジニル環は、窒素原子または任意の利用可能な炭素原子で他の基に結合できる。

【0055】

それに「結合」した少なくとも1つのヘテロシクロ、ヘテロアリールまたは炭素環を有する特に指名された基に言及するとき、特に指名された基の同じ、隣接するまたは非隣接原子に結合する2個の置換基は、結合して第二または第三の環(すなわち、さらなる環は縮合、架橋またはスピロの形で結合できる)を形成できる。これらの二環または三環基の各環は、所望により置換でき、置換基は、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロ及びヘテロアリール基について上記で例示したものから選ばれる。従って、用語「置換された

10

20

30

40

50

イミダゾール」は、ハロ、アミノ、シアノ、ニトロ、アルキル、置換されたアルキル（例えばトリフルオロメチル）、 $-NH$ （アルキル）、 $-NH$ （シクロアルキル）、 $-N$ （アルキル）₂、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、カルボキシ、 $-CO_2$ -アルキル、シクロアルキル、アシル、 $-C(=O)H$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-(C=O)NH$ （アルキル）、 $-(C=O)NH$ （シクロアルキル）、 $-(C=O)N$ （アルキル）₂、 $-NH-CH_2$ -カルボキシ、 $-NH-CH_2-CO_2$ -アルキル、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、フェニルオキシ、フェニルチオ、ヘテロシクロ及びヘテロアリアルから選ばれる1つ以上の置換基を有する単環イミダゾールを含む。それに結合した少なくとも1つの環を有するイミダゾールは、ヘテロアリアル縮合イミダゾール、例えば1つ以上（好ましくは1-3個）の置換基を有するピリドイミダゾールへの1つ以上（好ましくは1-3個）の置換基を有するアリアル縮合イミダゾールなどを含む。

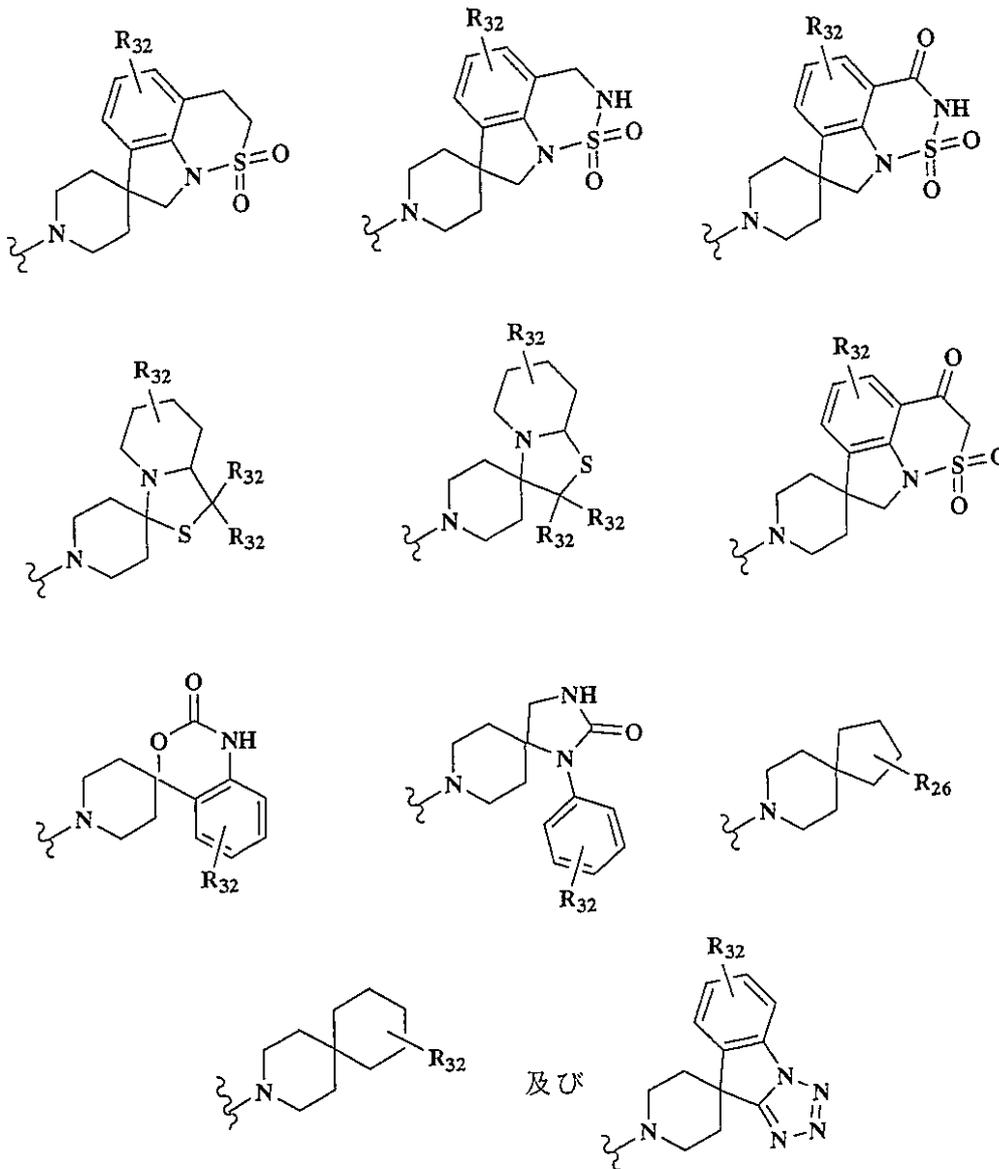
10

【0056】

従って、シクロアルキル、ヘテロシクロ及びヘテロアリアル基に関する上記の定義及び所望の置換基は、スピロ環系を含む。説明すると、上記の式(I)の化合物において、 R_8 及び R_9 は、所望によりスピロ環を形成するものとして例示されている。従って、 z が1であるとき、 R_8 及び R_9 は、それらが結合する基Eと一緒にあって、特に以下の例示基から選択できる。

【0057】

【化10】



【0058】

式中、各 R₃₂ 基は、水素であるかまたはアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロ及びヘテロアリール基に関して上記で例示された置換基である。

【0059】

さらに、当業者は、本発明の趣旨及び範囲から離れることなく、本明細書の式(I)の化合物の種々の基に関する適切な置換を行うことができるだろう。例えば、式(I)の化合物において、基Eは例えばWO 02/00654及びWO 01/91752で定義されたような基

【0060】

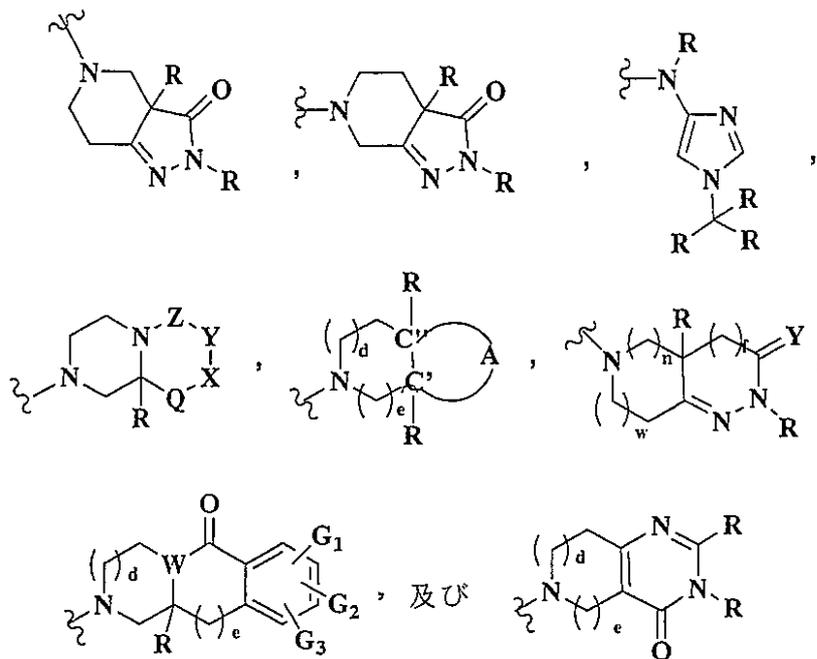
10

20

30

40

【化 1 1】



10

20

【0061】

から選ばれるか、または置換でき、式中、種々の基 R、A、 $G_1 - 3$ 、Q、W、X、Y、Z、d、e、f、n 及び w は、本明細書において参考として引用される WO 02/00654 及び / または WO 01/91752 において例示されている基から選択できる。

【0062】

明細書を通して、基及びその置換基は、安定な基及び化合物をもたらすように選ばれる。

30

【0063】

式 I の化合物は、本発明の範囲内にある塩を形成する。本明細書における式 I の化合物についていうとき、他に指示されていない限り、その塩への言及を含むものと理解すべきである。用語「塩（複数を含む）」は、本明細書で使用されるとき、無機及び / 有機の酸及び塩基により形成される酸性及び / または塩基性の塩を示す。さらに、式 I の化合物が塩基の部分（例えば、それに限定されないがアミンまたはピリジンまたはイミダゾール環）及び酸性の部分（例えば、それに限定されないがカルボン酸）の両方を含むとき、両性イオン（「内塩」）が形成され、そして本明細書で使用されるような用語「塩（複数を含む）」内に含まれる。製薬上許容できる（すなわち無毒、生理学的に許容できる）塩が好ましいが、他の塩も本発明の範囲内にあると考えられ、例えばそれらが製造中に使用される単離または精製の工程で有用であるかもしれない。式 I の化合物の塩は、例えば、式 I の化合物と或る量例えば当量の酸または塩基とを媒体例えば塩が沈澱するものまたは凍結乾燥をともなう水性の媒体中で反応させることにより形成できる。

40

【0064】

塩基の部分（例えば、それに限定されないがアミンまたはピリジンまたはイミダゾール環）を含む式 I の化合物は、種々の有機または無機の酸と塩を形成できる。酸付加塩の例は、酢酸塩（例えば酢酸またはトリハロ酢酸例えばトリフルオロ酢酸により形成されるもの）、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ほう酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、カンファー酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩

50

、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロ燐酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、塩化水素酸塩（塩酸により形成される）、臭化水素酸塩（臭化水素により形成される）、沃化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩（マレイン酸により形成される）、メタンスルホン酸塩（メタンスルホン酸により形成される）、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、燐酸塩、ピクリン酸塩、ピバレン酸塩、プロピオン酸塩、サルチル酸塩、琥珀酸塩、硫酸塩（例えば硫酸により形成されるもの）、スルホン酸塩（例えば本明細書で述べたもの）、酒石酸塩、チオシアヌール酸塩、トルエンスルホン酸塩例えばトシル酸塩、ウンデカン酸塩などを含む。

【0065】

10

酸性の部分（例えば、それに限定されないがカルボン酸）を含む式Iの化合物は、種々の有機及び無機の塩基と塩を形成できる。塩基性塩の例は、アンモニウム塩、アルカリ金属塩例えばナトリウム、リチウム及びカリウムの塩、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の塩、有機の塩基（例えば、有機アミン）例えばベンザチン、ジシクロヘキシルアミン、ヒドラバアミン[N、N-ビス(デヒドロアビエチル)エチレンジアミン]、N-メチル-D-グルカミン、N-メチル-D-グルカミド、t-ブチルアミンとの塩、そしてアミノ酸例えばアルギニン、リジンとの塩などを含む。塩基性の窒素含有基は、剤例えば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のクロリド、ブロミド及びヨウダイド）、ジアルキルサルフェート（例えばジメチル、ジエチル、ジブチル及びジアミルのサルフェート）、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リのクロリド、ブロミド及びヨウダイド）、アラルキルハライド（例えばベンジル及びフェネチルのブロミド）などを含む。

20

【0066】

本発明の化合物のプロドラッグ及び溶媒和物も本発明に含まれる。用語「プロドラッグ」は、本明細書で使用されるとき、患者に投与したとき、代謝過程または化学過程により化学的転換を受けて式Iの化合物及び/またはその塩及び/または溶媒和物を生ずる化合物をいう。式Iの化合物の溶媒和物は、好ましくは水和物である。

【0067】

式Iの化合物及びその塩は、それらの互変異性の形（例えば、アミドまたはイミノエーテルとして）存在できる。すべてのこれらの互変異性の形は、本発明の一部として本発明で考えられる。

30

【0068】

エナンチオマーの形（不斉炭素の不存在でも存在できる）及びジアステレロマーの形を含む不斉炭素により存在できるもののような本発明のすべての立体異性体は、本発明の範囲内にある。本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば、実質的に他の異性体を含まないか、または例えばラセミ体またはすべての他の選択された立体異性体のように混合される。本発明のキラル中心は、IUPAC 1974規約により定義されるようにSまたはRの構造を有することができる。

【0069】

本発明の化合物は、以下のスキームI-I I Iで示されたもののような方法により製造できる。原料は、市販されているか、または周知の方法を使用して当業者により容易に製造できる。すべてのスキーム及び化合物にとり、命名された基例えばE、W、R₈、R₉などは、他に指示されていない限り、式Iの化合物について記載した通りである。

40

【0070】

溶媒、温度、圧力及び他の反応条件は、当業者により容易に選択できる。原料は、市販されているか、または当業者により容易に製造できる。高速アナロギング(HSA)は、例えば中間体がカルボン酸またはアミノ基を有する化合物の製造に使用できる。

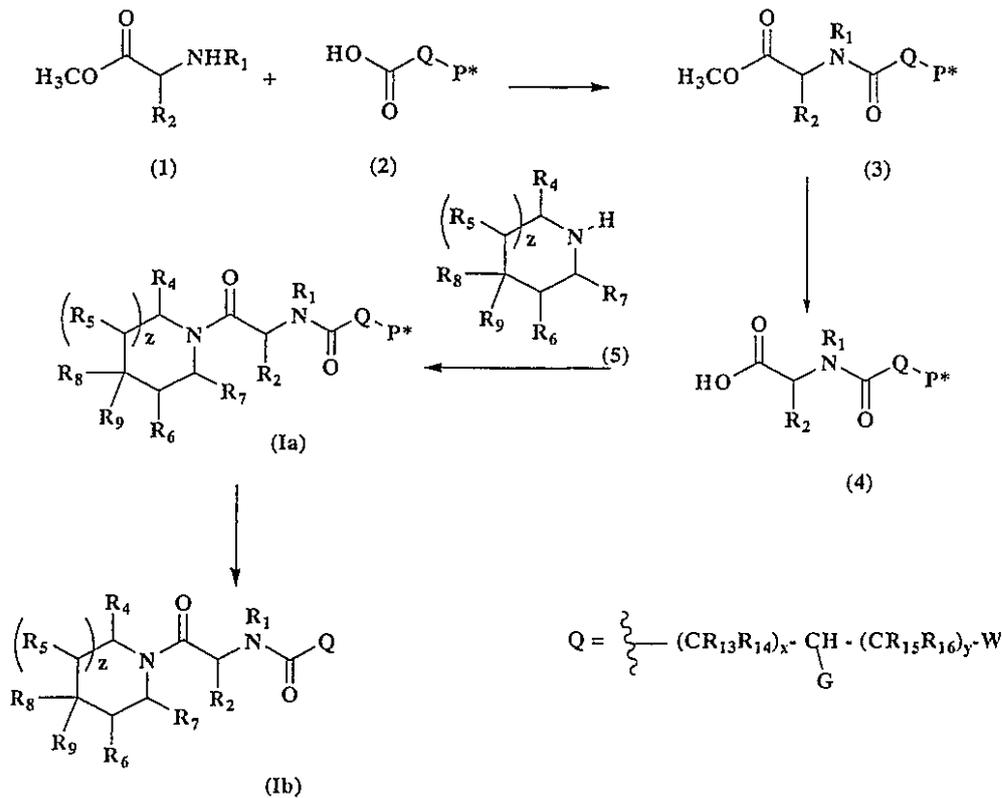
【0071】

スキームI

【0072】

50

【化 1 2】



10

20

【0073】

式 (Ib) の化合物は、化合物 (Ia) から -10 から 100 の範囲の温度で不活性溶媒中で適切なアミン脱保護方法を経て製造でき、但し P^* は、アミノ保護基、例えば $-\text{Boc}-$ 、 $-\text{CBZ}-$ 、 $-\text{Fmoc}-$ であり、それは式 (Ia) におけるように Q で存在できるかまたは独立して Q に結合する。脱保護基の経路の選択は、当業者により選択できる。それらは、 $-\text{Boc}-$ では TFA または塩化水素酸、 $-\text{CBZ}-$ では適切な金属触媒 (例えば Pd) による水素化、または $-\text{Fmoc}-$ では NMM または DEA のような塩基を含むが、これらに限定されない。不活性溶媒は、メチレンジクロリド、アルコール性溶媒、 THF 、酢酸、 DMF 、アセトニトリル、及びジオキサンを含むが、これらに限定されない。

30

【0074】

式 (Ia) の化合物は、不活性溶媒中で適切なカルボン酸活性化試薬を使用して式 (5) の化合物を化合物 (4) とカップリングすることにより製造できる。カルボン酸活性化剤の例は、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ペントフルオロフェノールトリフルオロアセテート、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドまたは当業者により周知の他の活性化剤を含む。不活性溶媒の例は、エーテル (THF 及びジオキサンを含む)、 DMF 、アセトニトリルまたは CH_2Cl_2 を含む。

40

【0075】

化合物 (4) は、ヒドロキシド源を使用して化合物 (3) の加水分解により製造できる。ヒドロキシド源の例は、 NaOH または LiOH を含む。溶媒の例は、水、アルコール、及びエーテル/水の混合物を含む。

【0076】

化合物 (3) は、不活性溶媒中で適切なカルボン酸活性化試薬を使用して化合物 (1) 及び (2) のカップリングにより製造できる。カルボン酸活性化剤の例は、カルボニルジ

50

イミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ペントフルオロフェノールトリフルオロアセテート、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、または当業者により周知の他の活性化剤を含む。不活性溶媒の例は、エーテル(THF及びジオキサンを含む)、DMF、アセトニトリルまたは CH_2Cl_2 を含む。

【0077】

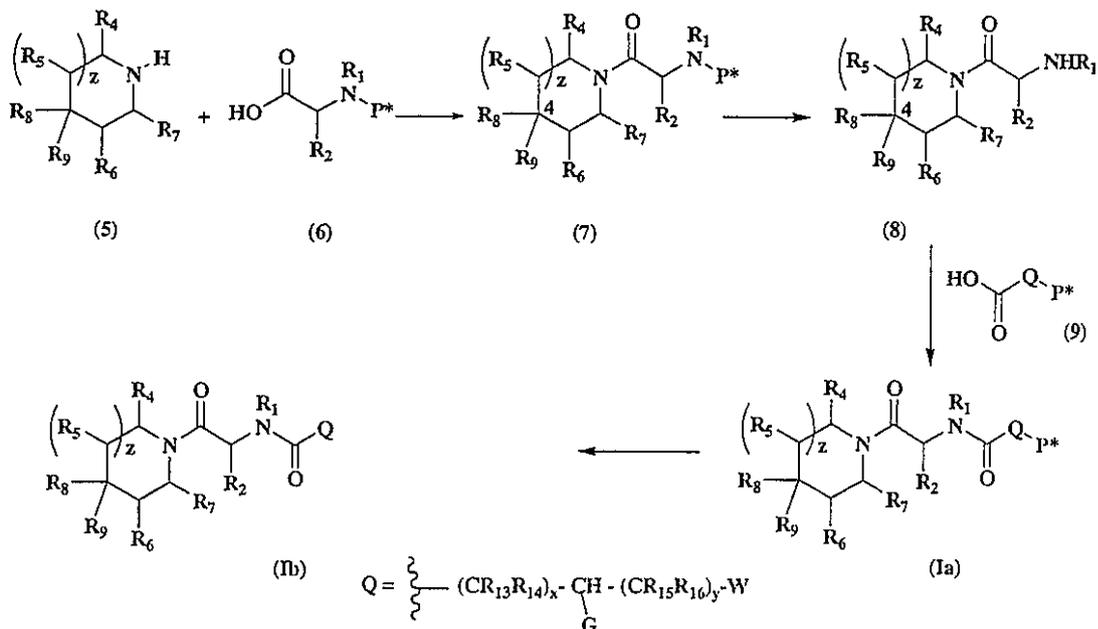
化合物(1)、(2)及び(3)は、何れも市販されているか、または当業者に周知の方法により入手できる。

【0078】

スキームII

【0079】

【化13】



【0080】

式(Ib)の化合物は、-10から100の範囲の温度で不活性溶媒中で適切なアミン脱保護方法を経て、式(Ia)(但し、P*はスキームIにおけるようにアミノ保護基である)の化合物から製造できる。脱保護基の経路の選択は、当業者により選択できる。それらは、-Boc-ではTFAまたは塩化水素酸、-CBZ-では適切な金属触媒(例えばPd)による水素化、または-Fmoc-ではNMMまたはDEAのような塩基を含むが、これらに限定されない。不活性溶媒は、メチレンジクロリド、アルコール性溶媒、THF、酢酸、DMF、アセトニトリル、及びジオキサンを含むが、これらに限定されない。

【0081】

式(Ia)の化合物は、不活性溶媒中で適切なカルボン酸活性化試薬を使用して化合物(8)及び(9)のカップリングにより製造できる。カルボン酸活性化剤の例は、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ペントフルオロフェノールトリフルオロアセテート、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、または当業者により周知の他の活性化剤を含む。不活性溶媒の例は、エーテル(THF及びジオキサンを含む)、DMF、アセトニトリルまたは CH_2Cl_2 を含む。

【0082】

式(8)の化合物(但し、P*はスキームIにおけるようにアミノ保護基である)は、-10から100の範囲の温度で不活性溶媒中で適切なアミン脱保護方法を経て、式(7)の化合物から製造できる。脱保護基の経路の選択は、当業者により選択でき、そ

10

20

30

40

50

して - B o c - 、 - C B Z - 、 及び - F m o c - に関してスキーム I で上記で述べられたものを含む。不活性溶媒は、メチレンジクロリド、アルコール性溶媒、T H F、酢酸、D M F、アセトニトリル、及びジオキサンを含むが、これらに限定されない。

【 0 0 8 3 】

化合物 (7) は、不活性溶媒中で適切なカルボン酸活性化試薬を使用して化合物 (5) 及び (6) のカップリングにより製造できる。カルボン酸活性化剤の例は、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ペントフルオロフェノールトリフルオロアセテート、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド、または当業者により周知の他の活性化剤を含む。不活性溶媒の例は、エーテル (T H F 及びジオキサンを含む) 、 D M F 、アセトニトリルまたは C H ₂ C l ₂ を含む。

10

【 0 0 8 4 】

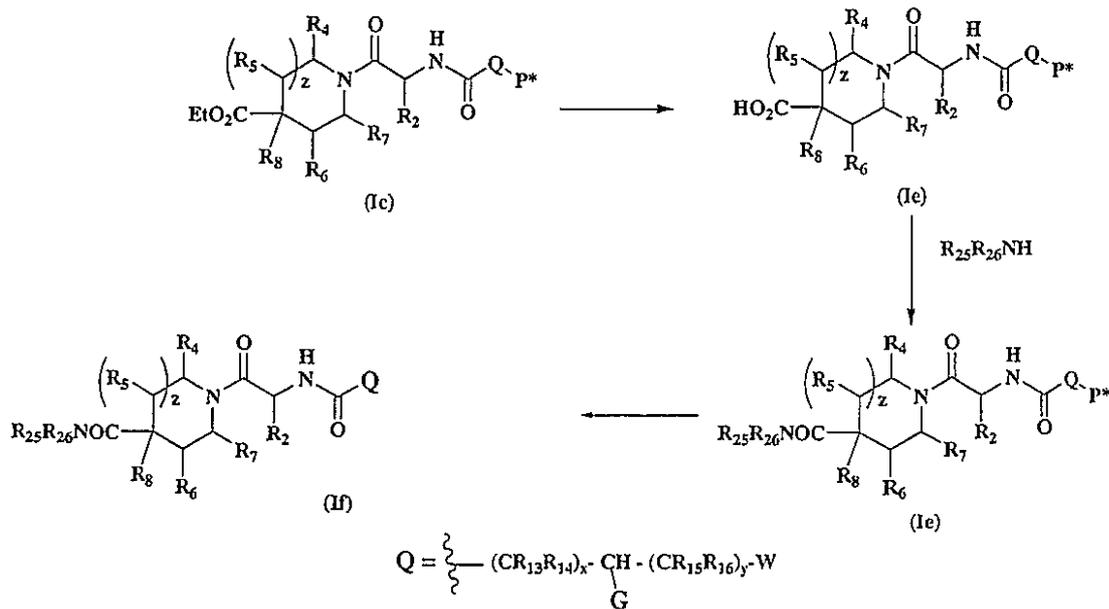
化合物 (5) 及び (6) は、ともに市販されているか、または当業者に周知の方法により入手できる。

【 0 0 8 5 】

スキーム I I I

【 0 0 8 6 】

【 化 1 4 】



20

30

【 0 0 8 7 】

式 (I f) の化合物は、例えばスキーム I 及び I I において上述したように、当業者により選ばれる適切なアミン脱保護方法を経て、式 (I c) (但し、 P * はスキーム I におけるようにアミノ保護基である) の化合物から製造できる。

40

【 0 0 8 8 】

式 (I e) の化合物は、不活性溶媒中で適切なカルボン酸活性化試薬を使用して式 (I d) の化合物と式 R ₂₅ R ₂₆ N H とのカップリングにより製造できる。カルボン酸活性化剤の例は、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ペントフルオロフェノールトリフルオロアセテート、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド、または当業者により周知の他の活性化剤を含む。不活性溶媒の例は、エーテル (T H F 及びジオキサンを含む) 、 D M F 、アセトニトリルまたは C H ₂ C l ₂ を含む。

【 0 0 8 9 】

50

式 (I d) の化合物は、ヒドロキシド源を使用して化合物 (I c) の加水分解により製造できる。ヒドロキシド源の例は、NaOH または LiOH を含む。溶媒の例は、水、アルコール、及びエーテル / 水の混合物を含む。

【 0 0 9 0 】

式 $R_{13} R_{14} NH$ のアミンは、ともに市販されているか、または当業者に周知の方法により入手できる。式 (I c) の化合物は、スキーム I 及び II において上述されたように製造できる。

【 0 0 9 1 】

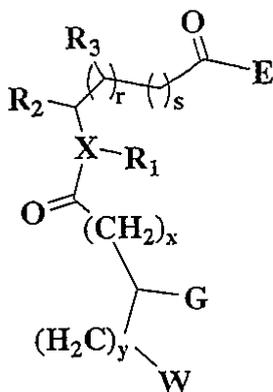
本明細書で引用されたすべての文献は、本明細書において参考として引用される。

【 0 0 9 2 】

好ましい化合物は、式

【 0 0 9 3 】

【 化 1 5 】



10

20

【 0 0 9 4 】

(式中、X は N または CH であり ;

R_1 は、水素または C_{1-6} アルキルであるかまたは R_2 または R_3 と一緒になって単環または二環のアリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたは複素環を形成し ;

30

R_2 は、水素、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロであるか ; または C_{1-6} アルキルまたは C_{2-6} アルケニルであり所望により 1 - 3 のヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール及び / またはヘテロシクロにより置換されていてもよいか ; または R_1 は、 R_2 または R_3 と一緒になって単環または二環のアリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたは複素環を形成し ;

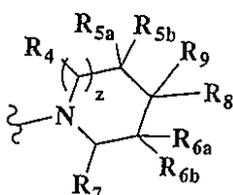
R_3 は、水素または C_{1-6} アルキルであるか、または R_2 と一緒になって単環または二環のアリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたは複素環を形成し ;

E は、 E_1 、 E_2 、 E_3 または E_4 であって、但し E_1 は

40

【 0 0 9 5 】

【 化 1 6 】



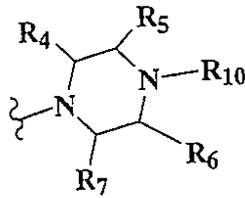
50

【0096】

であり； E_2 は

【0097】

【化17】



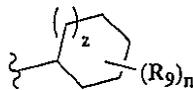
10

【0098】

であり； E_3 は

【0099】

【化18】



20

【0100】

であり；そして E_4 は $-NR_{11}R_{12}$ であり；

Gは、 C_{2-6} アルケニル、 A_3 -アリーール、 $-OR_{18}$ 、ヘテロアリーール、 A_1 -シアノ、 A_2 - OR_{17} 、 A_1 - $C(=O)R_{18}$ 、 A_1 - CO_2R_{18} 、 A_1 - $C(=O)NR_{18}R_{19}$ 、 A_1 - $OC(=O)R_{18}$ 、 A_1 - $NR_{18}C(=O)R_{19}$ 、 A_1 - $OC(=O)NR_{18}R_{19}$ 、 A_1 - $NR_{18}CO_2R_{19}$ 、 A_1 - $NR_{18}SO_2R_{17}$ 、 A_1 - SO_2R_{17} 、 A_1 - $NR_{20}C(=O)NR_{18}R_{19}$ 及び A_1 - SR_{18} から選ばれるか； または y が 0 のときかまたは W が NHR_{22} 以外の基であるとき

30

Gは、 A_1 -ヘテロシクロであり、但し A_1 は、結合、 C_{1-6} アルキレンまたは C_{2-6} アルケニレン（直鎖または分枝鎖）、 A_2 は、 C_{1-6} アルキレンまたは C_{2-6} アルケニレンでありそして A_3 は C_{2-6} アルケニレンであり；

W は、 $-NR_{21}R_{22}$ 、 $-OR_{23}$ 、 $-NR_{21}C(=O)R_{24}$ 、 $-NR_{21}CO_2R_{24}$ 、アミジノ、グアニジノ、またはアゼピニル、アゼチジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、1,2-ジヒドロピリダジニル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピロリル、ピロリジニル、ピペリジニル、チアゾリル、テトラヒドロチアゾリル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、モルホリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラゾリル、オキサゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、及び C_{3-7} シクロアルキルから選ばれる置換または未置換のヘテロシクロ、ヘテロアリーールまたはシクロアルキルから選ばれ、但し該ヘテロアリーール、ヘテロシクロまたはシクロアルキル基には、さらに、それに置換されていてもよい5員-7員の複素環、ヘテロアリーールまたは炭素環を縮合していてもよく；

40

R_4 及び R_7 は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ及びケトから選ばれ；

R_5 、 R_{5a} 、 R_{5b} 、 R_6 、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_8 及び R_9 は、独立して水素、ハロゲン、シアノ、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリーール、ヘテロアリーール、 $-OR_{25}$ 、 $-NR_{25}R_{26}$ 、 $-SR_{25}$ 、 $-S(O)_pR_{26}$ 、 $-C(=O)R_{25}$ 、 $-OC(=O)R_{25}$ 、 $-CO_2R_{25}$

50

、 $-C(=O)NR_{25}R_{26}$ 、 $-NR_{25}C(=O)R_{26}$ 、 $-OC(=O)NR_{25}R_{26}$ 、 $-NR_{25}CO_2R_{26}$ 、 $-NR_{27}C(=O)NR_{25}R_{26}$ または $-NR_{25}SO_2R_{26}$ であるか；または R_{5a} 及び R_{5b} 、 R_{6a} 及び R_{6b} または R_8 及び R_9 は、一緒になってケト基($=O$)または環Eへスピロ型で結合する単環または二環のシクロアルキルまたはヘテロシクロを形成するか、または別に、 R_{5a} 及び/または R_{5b} は R_8 及び/または R_9 と一緒に、または R_{6a} 及び/または R_{6b} は R_8 及び/または R_9 と一緒に、縮合した炭素環、複素環またはヘテロアリアル環を形成し；但し、Gが $-OR_{17}$ 、 $-CO_2R_{18}$ または $-C(=O)NR_{18}R_{19}$ により置換された C_{1-6} アルキルであるとき、 R_{5a} 、 R_{5b} 、 R_{6a} 及び R_{6b} は水素であり； R_{10} は、水素、アルキル、置換されたアルキル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル及びヘテロシクロから選ばれ；

R_{11} は、水素または C_{1-8} アルキルであり；

R_{12} は、 C_{1-8} アルキル、置換された C_{1-8} アルキルまたはシクロアルキルであり；

R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 及び R_{16} は、互いに独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリアル、シクロアルキル、ヘテロアリアル、またはヘテロシクロであるか、または R_{13} 及び R_{14} または R_{15} 及び R_{16} は、同じ炭素原子に結合したとき、一緒になってスピロシクロアルキル環を形成してもよく；

R_{17} は、アルキル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロシクロまたはヘテロアリアルであり；

R_{18} 、 R_{19} 及び R_{20} は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキル、ヘテロシクロまたは $C(=O)R_{28}$ であるか；またはGが $NH(C=O)R_{19}$ であるとき、 R_{19} は、Wに結合する結合であって複素環を規定し；但し、しかし、yが少なくとも1であるとき、Wはイミダゾリル、インドリル、 $-NR_{21}R_{22}$ 、または $-OR_{23}$ であり、そしてGが $-NR_{18}C(=O)R_{19}$ であるときは、 R_{19} は置換基 $-NR_{29}R_{31}$ を有する C_{1-} アルキルではなく；

R_{21} 及び R_{22} は、水素、アルキル及び置換されたアルキルから選ばれ；

R_{23} 及び R_{24} は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロ及びシクロアルキルであり；

R_{25} 、 R_{26} 及び R_{27} は、独立して水素、アルキル、置換されたアルキル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロシクロ、またはヘテロアリアルであるか；または R_{25} 及び R_{26} は、一緒になってヘテロシクロまたはヘテロアリアルを形成してもよく、但し $-S(O)_pR_{26}$ または $-NR_{25}SO_2R_{26}$ におけるようにスルホニル基に結合するとき R_{26} は水素ではないことを除き；

R_{28} は、水素、アルキルまたは置換されたアルキルであり；

R_{29} 及び R_{31} は、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、フェニルアルキル、及びアルコキシカルボニルアルキルであるか、または R_{29} 及び R_{30} は、一緒になってヘテロシクロ環を形成し；

nは、0、1、2、3または4であり；

pは1、2または3であり；

r及びsは0または1であり；

xは0、1または2であり；

yは0、1、2、3または4であり；

zは0、1または2である)

を有するもの、及びその製薬上許容できる塩、水和物またはプロドラッグである。

【0101】

式(I)の化合物において、好ましくは、Gは、所望によりフェニル、 $-OR_{17}$ 、 $-C(=O)R_{18}$ 、 $-CO_2R_{18}$ 、 $-C(=O)NR_{18}R_{19}$ 、 $-NR_{18}C(=O)$

10

20

30

40

50

) R_{19} 、 $-NR_{18}CO_2R_{19}$ 、 $-NR_{18}SO_2R_{17}$ 、 $-NR_{20}C(=O)NR_{18}R_{19}$ 及び $-SR_{18}$ により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル；シアノ、 $-OR_{17}$ 、 $-C(=O)R_{18}$ 、 $-CO_2R_{18}$ 、 $-C(=O)NR_{18}R_{19}$ 、 $-NR_{18}C(=O)R_{19}$ 、 $-NR_{18}CO_2R_{19}$ 、 SO_2R_{17} または $-NR_{20}C(=O)NR_{18}R_{19}$ 及び $-SR_{18}$ の少なくとも1つにより置換されている C_{1-6} アルキルまたは C_{2-6} アルケニル（直鎖または分枝鎖）から選択され；そして y が 0 のとき、 G はピロリジニル、ピペリジニル、ピロリジニルアルキルまたはピペリジニルアルキルから選択でき、但し R_{18} 及び R_{19} は、上記同様であるが、好ましくは水素、低級アルキル、または所望により置換されていてもよいフェニルである。さらに好ましいのは、 G が $-NR_{18}C(=O)R_{19}$ であり、 R_{18} 及び R_{19} が水素、低級アルキルまたはフェニルである。さらに好ましいのは、 G が $NHC(=O)CH_3$ である化合物である。

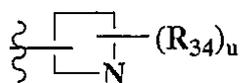
10

【0102】

本明細書の式 (I) の化合物では、好ましくは W は、

【0103】

【化19】



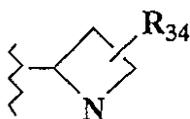
20

【0104】

$-NR_{21}R_{22}$ 、 $-NR_{21}C(=O)R_{24}$ 、及びヘテロアリアルから選ばれ、 R_{21} 及び R_{22} は水素及び低級アルキルから選ばれ； R_{34} は C_{1-4} アルキルであり；そして u は 0 または 1 である。さらに好ましくは、 W は、 $-NH_2$ 、 NH （低級アルキル）、 N （低級アルキル）₂、アゼチジニル、イミダゾリルまたは

【0105】

【化20】



30

【0106】

（式中、 R_{34} は水素または低級アルキルである）である。

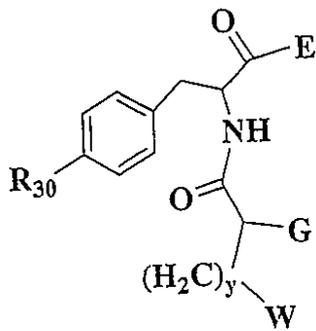
【0107】

さらに好ましいのは、式

40

【0108】

【化 2 1】



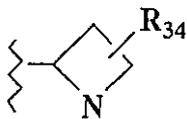
10

【 0 1 0 9】

(式中、Gは、 $-NR_{18}C(=O)R_{19}$ であり、 R_{18} 及び R_{19} は水素、低級アルキルまたはフェニルであり；Wは、 $-NH_2$ 、 NH (低級アルキル)、 N (低級アルキル) $_2$ 、イミダゾリルまたは

【 0 1 1 0】

【化 2 2】



20

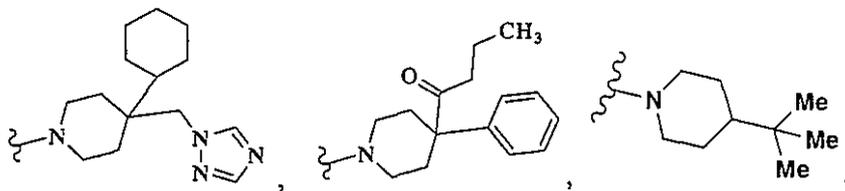
【 0 1 1 1】

(式中、 R_{34} は水素または低級アルキルである)であり；yは0、1、2、3または4、さらに好ましくは1であり； R_{30} は C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、フェニル及びアシルフェニルであり、さらに好ましくはクロロまたはメトキシであり；そしてEは上記の E_1 、 E_2 、 E_3 または E_4 から選ばれる基であるが、さらに好ましくは、

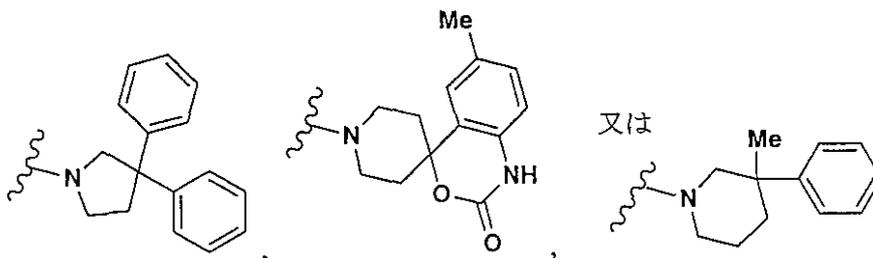
30

【 0 1 1 2】

【化 2 3】



40



【 0 1 1 3】

である)

50

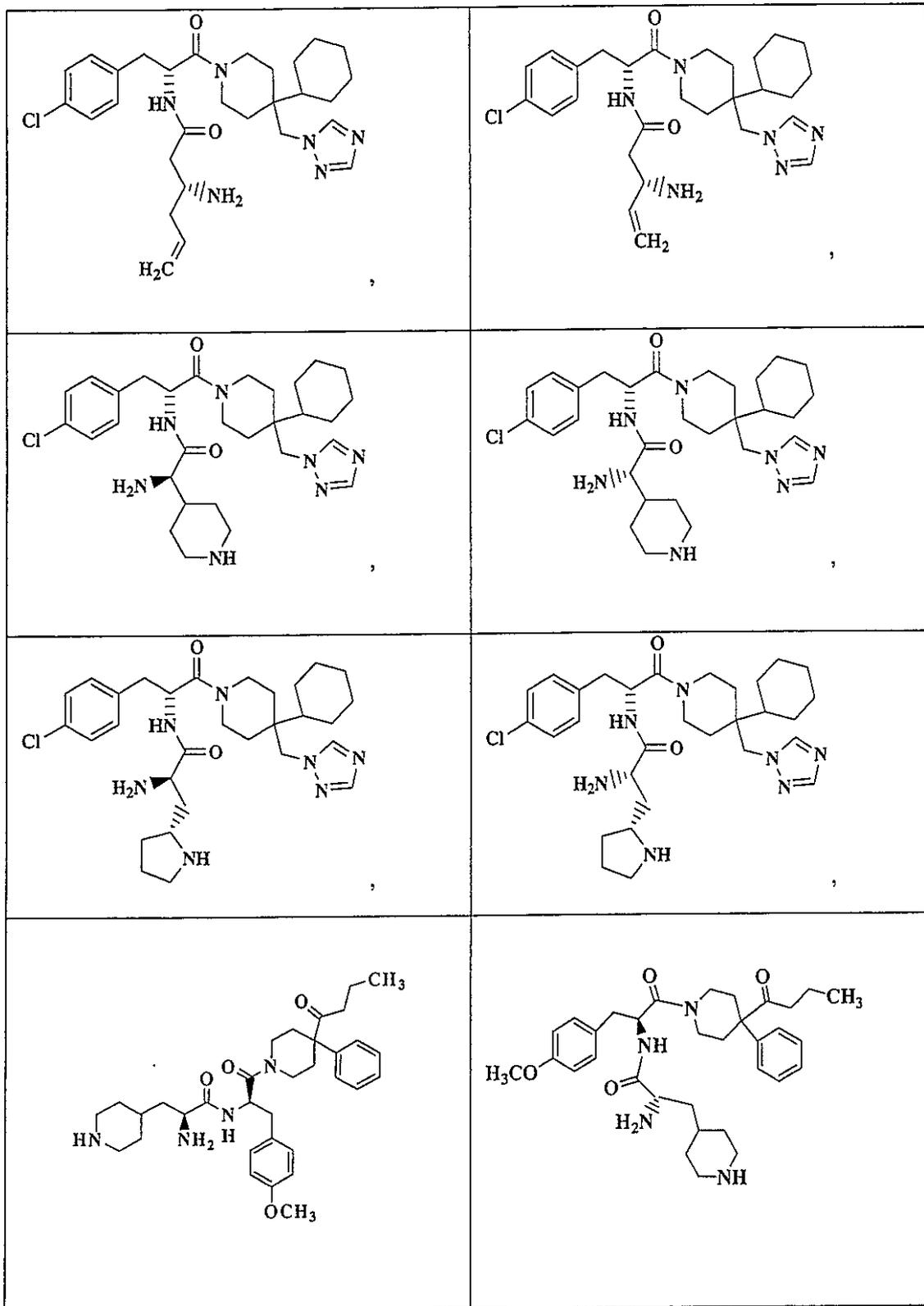
を有する化合物である。

【0114】

さらに好ましい化合物は、式

【0115】

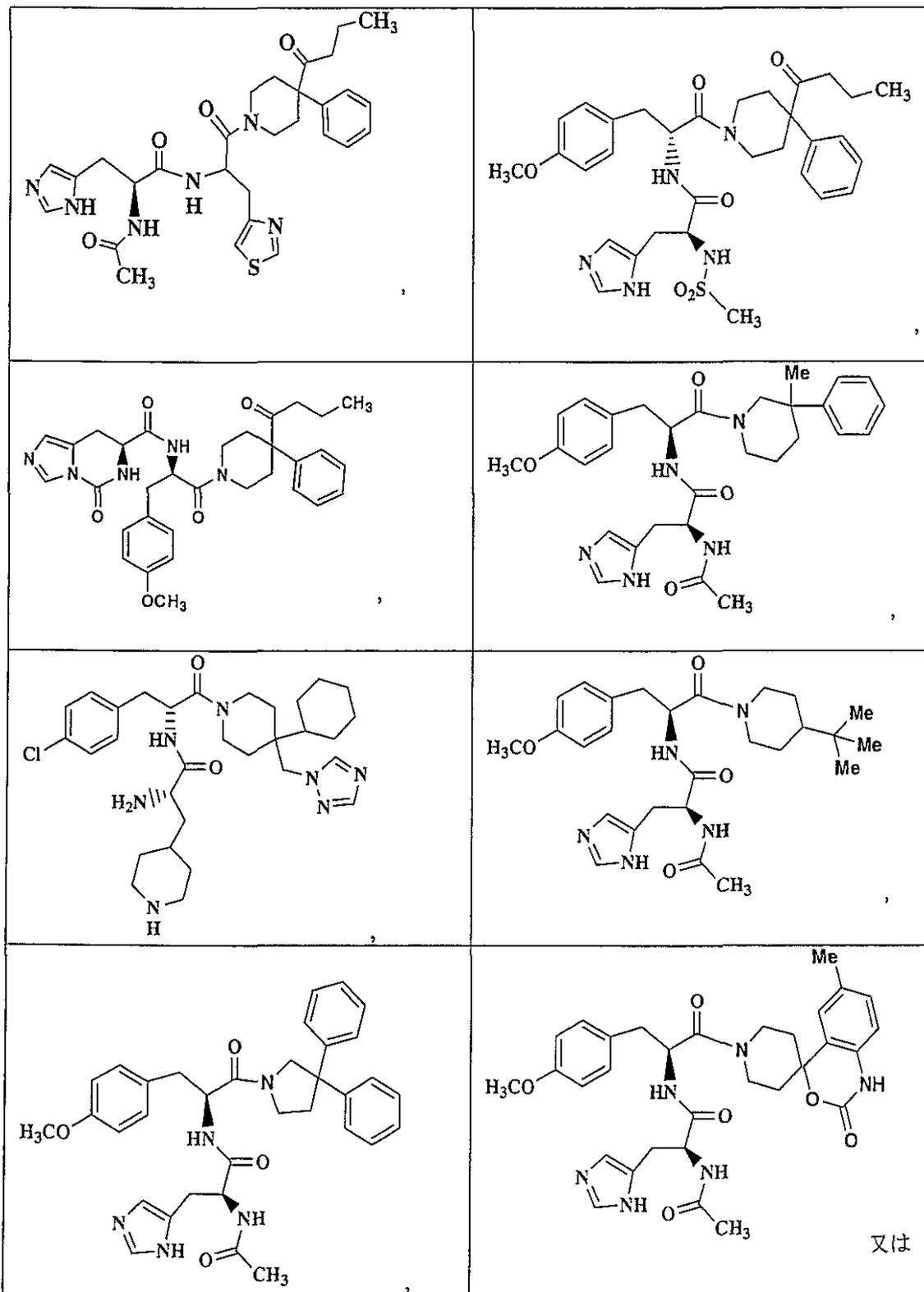
【化24】



【0116】

50

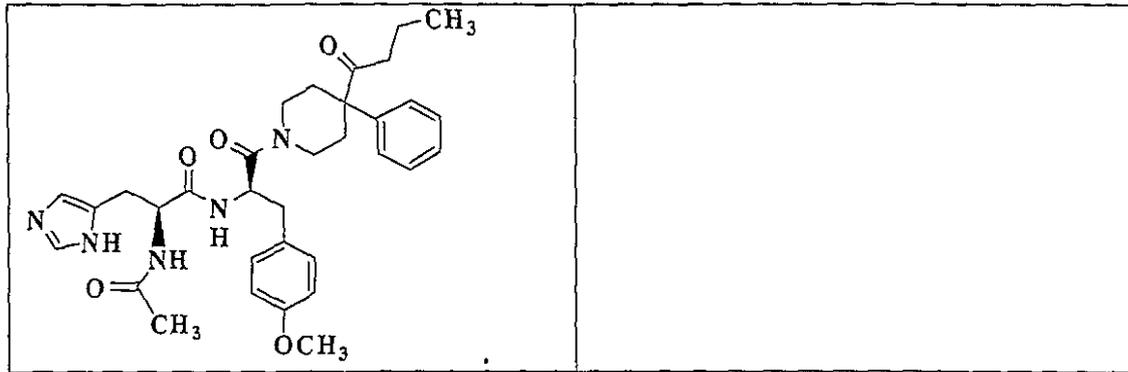
【化 2 5】



又は

【0117】

【化 2 6】



10

【0118】

を有するもの及びその製薬上許容できる塩、水和物またはプロドラッグである。

【0119】

有用性

本発明の化合物は、メラノコルチン受容体 MC - 1 R、MC - 3 R、MC - 4 R 及び / または MC - 5 R のモデュレーターである。化合物は、メラノコルチン受容体の調節に応じる広範囲の症状を治療するのに有用であり、その症状は、炎症及び免疫の疾患、心血管疾患、皮膚症状、神経変性症状、性機能不全、体重の障害及び癌を含む。本発明による或る化合物は、他のメラノコルチン受容体に比べて1つのメラノコルチン受容体について選択的な親和性を有し、そのためその受容体の調節に応じてこれらの疾患を治療するのに特に有用である。例えば、或る化合物は、MC - 3 R、MC - 4 R または MC - 5 R に比べて MC - 1 R への結合について高い選択性を有し、そしてこれらの化合物は、炎症または免疫の症状を治療するのに特に有用である。本発明による或る他の化合物は、MC - 4 R について高い親和性を有し、そして体重及び / または神経変性の障害を治療するのに特に有用である。本明細書で使用されるとき、用語「治療する」または「治療」は、疾患または障害の開始を阻害または遅延させるようにデザインされた予防の手段、そして疾患または障害及び / またはその徴候を軽減、緩和、低下または治癒する反応性手段をいう。

20

30

【0120】

本発明の化合物は、炎症、特に NF - B の活性化及び / または炎症性サイトカインの放出を特徴とする炎症を治療するのに使用することができる。化合物は、免疫モデュレーターであり、そして免疫系の細胞に複数の作用を有する。化合物は、細胞の cAMP のレベルを上昇させ（得られる抗炎症作用とともに）、前炎症メッセンジャー酸化窒素のレベルを低下させ、走化能力を低下させ、そしてサイトカイン、接着分子及び酸化窒素シターゼのような剤に関する免疫関連遺伝子の発現を変更するのに使用できる。

【0121】

NF - B 活性を阻害しサイトカインの蓄積を低下させるそれらの作用からみて、化合物は、慢性及び急性の炎症及び免疫調節にともなう多くの疾患の結果を治療するのに有用であろう。これらの疾患は、炎症性腸疾患、過敏性大腸症、胆のう疾患、クローン病、関節リウマチ、骨関節症、骨そしょう症、外傷性関節炎、風疹関節炎、筋肉変性、腓炎（急性または慢性）、乾せん、糸球体腎炎、血清疾患、ループス（全身性ループス紅斑）、蕁麻疹、強皮症、慢性甲状腺炎、グレーブ病、皮膚炎（接触性またはアトピー性）、皮膚筋炎、脱毛、アトピー性湿疹、魚鱗せん、発熱、敗血症、偏頭痛、群発性頭痛、アルツハイマー病、パーキンソン病、クロイツェル - ヤコブ病、多発性硬化症、結核、痴呆、及び移植または移植宿主拒絶反応（例えば、腎臓、肝臓、心臓、肺臓、膵臓、骨髄、角膜、小腸、皮膚宿主移植、皮膚同種移植及び異種移植など）を含むが、これらに限定されない。化合物は、また呼吸器アレルギー及び疾患（喘息、急性呼吸困難症候群、枯草熱、アレルギー性鼻炎、及び慢性閉塞性肺疾患を含む）；中心神経系の炎症性疾患（HIV 脳炎、脳

40

50

性マラリア、髄膜炎及び毛細血管拡張性運動失調症を治療するのに使用できる。さらに、化合物は、痛み、例えば手術後の痛み、筋肉神経痛、頭痛、癌による痛み、歯痛及び関節痛を治療するのに有用である。

【0122】

NF - B 活性を阻害するそれらの活性からみて、化合物は、単純ヘルペス1型(HSV-1)、単純ヘルペス2型(HSV-2)、サイトメガウイルス、エプスタイン-バー、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、アジソン病(副腎の自己免疫疾患)、特発性副腎不全、自己免疫多腺性疾患(自己免疫多腺性症候群としても知られている)、慢性活性肝炎または急性肝臓感染(A型肝炎、B型肝炎、及びC型肝炎)、自己免疫胃炎、自己免疫溶血性貧血、及び自己免疫好中球減少を含むウイルス及び自己免疫疾患を治療するのに使用

10

【0123】

さらに、本発明の化合物は、炎症が原因である疾患を含む心血管系の疾患を治療するのに有用である。これらの疾患は、粥状硬化症、移植粥状硬化症、末梢血管疾患、炎症性血管疾患、間欠性跛行、再狭窄、脳血管卒中、一過性虚血発作、心筋虚血、及び心筋梗塞を含むが、これらに限定されない。化合物は、また高血圧、高脂血症、心臓動脈疾患、不安定狭心症、血栓症、トロンピン誘発血小板凝集及び/または血栓症から生ずる病態及び/または粥状硬化性プラークの形成を治療するのに使用できる。

【0124】

さらに、化合物は、卒中及び他の虚血性脳疾患及び/またはそれに伴う神経変性、並びに外傷性脳障害の病態または神経変性を治療するのにも有用である。

20

【0125】

皮膚の免疫モデュレーターとして働きそして皮膚のメラニンの生成に影響する能力からみて、これらの化合物は、皮膚の色素沈着を変えるのに有用であり、そして日焼けの予防、治療及び軽減用の剤を含む光保護剤として使用できる。化合物は、またアクネ、白斑、円形脱毛症、光過敏障害、白皮症、及びポルフィリン症を治療するのに使用できる。その上、化合物は、化粧並びに治療上のタンニン酸療法を促進するのに有用である。

【0126】

本発明の化合物は、またうつ病、不安、強迫衝動(強迫障害)、神経症、精神障害、不眠/睡眠障害、睡眠時無呼吸症及び医薬または物質の乱用を含む神経変性障害を治療するのに使用できる。

30

【0127】

本発明の化合物は、男性または女性の性機能不全を治療するのに使用できる。男性の性機能不全は、性交不能症、リビドーの損失、及び勃起不全(勃起を達成または維持することの不能、射精不能、早漏またはオルガスムの達成不能を含むがこれらに限定されない)を含む。女性の性機能不全は、性的覚醒障害または性欲、性的受容性、オルガスムスに関する障害及び/または性的機能の誘発点における障害を含む。女性の性機能不全は、また性交時の痛み、早産、月経困難、月経過多及び子宮内膜症を含む。

【0128】

本発明の化合物は、また肥満及び食欲不振(例えば、食欲、代謝速度、脂肪摂取または炭水化物依存を変更することによる);及び糖尿病(耐糖能の増大及び/またはインスリン耐性の低下による)を含むがこれらに限定されない体重の障害を治療するのに使用できる。

40

【0129】

化合物は、また癌、さらに特に、肺臓、前立腺、直腸、乳、子宮及び骨の癌、または固体腫瘍の形成または成長を含む新生物障害を治療するのに使用できる。

【0130】

本発明の化合物は、また動物の疾患、例えばネコ科の免疫不全ウイルス、ウシ免疫不全ウイルス及びイヌ科の免疫不全ウイルスを含む動物のウイルス感染を治療するのに使用で

50

きる。

【0131】

用語「メラノコルチン受容体に伴う症状」は、本明細書で使用されるとき、メラノコルチン受容体に作動または拮抗し、NF- κ B活性を阻害し及び/またはサイトカインの蓄積を低下させることにより治療できる上記の病状、障害または疾患のそれぞれを、あたかもこれらの病状、障害及び疾患のそれぞれが本明細書において十分に示されたかのようにいう。

【0132】

本発明の化合物は、単独で、または互いに及び/または他の治療剤例えば抗炎症医薬、抗生物質、抗ウイルス剤、抗カビ剤、抗糖尿病剤、抗骨そしょう症剤、抗肥満剤または食欲抑制剤、成長促進剤（成長ホルモン分泌促進剤を含む）、抗不安剤、抗うつ剤、抗高血圧剤、コレステロール/脂質低下剤、骨再吸収阻害剤、並びに抗腫瘍剤（抗増殖剤を含む）または細胞毒剤との組み合わせで使用できる。

【0133】

それらとともに本発明の化合物が使用できる好適な抗炎症剤の例は、アスピリン、非ステロイド抗炎症薬（NSAID）（例えばイブプロフェン及びナプロキシン）、TNF-阻害剤（例えばテニダップ及びラパミシンまたはこれらの誘導体）、またはTNF-拮抗剤（例えばインフリキシマブ、OR1384）、プレドニゾン、デキサメタゾン、Enbrel（商標）、シクロオキシゲナーゼ阻害剤（すなわち、COX-1及び/またはCOX-2阻害剤例えばNaproxen（商標）、Celebrex（商標）、またはVioxx（商標））、CTLA4-Ig作動剤/拮抗剤、CD40リガンド拮抗剤、IMPDH阻害剤、例えばミコフェノレート（Cellcept（商標））、インテグリン拮抗剤、アルファ-4ベータ-7インテグリン拮抗剤、細胞接着阻害剤、インターフェロンガンマ拮抗剤、ICAM-1、プロスタグランジン合成阻害剤、ブデソニド、クロファジミン、CNI-1493、CD4拮抗剤（例えばプリリキシマブ）、p38マイトジェン活性化蛋白キナーゼ阻害剤、蛋白チロシンキナーゼ（PTK）阻害剤、IKK阻害剤、過敏性大腸症候群の治療用薬（例えば、Zelmac（商標）及びMax-K（商標）オープンナー例えば米国特許6184231B1に開示されたもの）、または他のNF- κ B阻害剤、例えばコルチコステロイド、カルホスチン、CSAID、4-置換イミダゾ[1,2-A]キノキサリン（米国特許4200750に開示されたもの）；インターロイキン-10、グルココルチコイド、サルチル酸塩、酸化窒素、及び他の免疫抑制剤；並びに核転位阻害剤、例えばデオキシベルグアリン（DSG）を含む。偏頭痛及び他の頭痛のような痛みを治療するのに、本発明の化合物は、アスピリン、NSAIDと、または5-HT_{1D}受容体作動薬例えばスミトリプタン、エレクトリプタンまたはリザトリプタンと組み合わせで使用できる。

【0134】

それとともに本発明の化合物が使用できる好適な他の抗生物質の例は、 β -ラクタム（例えばペニシリン、セファロスポリン及びカルボペナム）； β -ラクタム及びラクタマーゼ阻害剤（例えばオーガメンチン）；アミノグリコシド（例えばトブラマイシン及びストレプトマイシン）；マクロライド（例えばエリスロマイシン及びアジスロマイシン）；キノロン（例えばシプロ及びテキニン）；ペプチド及びデプトペプチド（例えばバンコマイシン、シネルシド及びダプトマイシン）；代謝物に基づく抗生物質（例えばスルホンアミド及びトリメトプリム）；多環系（例えばテトラサイクリン及びリファンピン）；蛋白合成阻害剤（例えばジボックス、クロロフェニコール、クリンダマイシンなど）；並びにニトロクラス抗生物質（例えばニトロフラン及びニトロイミダゾール）を含む。

【0135】

それとともに本発明の化合物が使用できる好適な他の抗カビ剤の例は、カビ細胞壁阻害剤（例えばカンディダス）、アゾール（例えばフルオコナゾール及びベリコナゾール）、並びに膜破壊剤（例えばアンフォテリシンB）を含む。

【0136】

10

20

30

40

50

本発明の化合物とともに使用される好適な他の抗ウイルス剤の例は、ヌクレオシドに基づく阻害剤、プロテアーゼに基づく阻害剤及びウイルスアセンブリ阻害剤を含む。

【0137】

本発明の化合物と組み合わせて使用される好適な抗糖尿病剤の例は、ビグアニド（例えばメトホルミンまたはフェンホルミン）、グルコシダーゼ阻害剤（例えばアカルボースまたはミグリトール）、インスリン（インスリン分泌促進剤、感作剤または類似物を含む）、メグリチニド（例えばレパグリニド）、スルホニル尿素（例えばグリメピライド、グリブライド、グリクラジド、クロロプロパミド及びグリピジド）、ビグアニド/グリブライド合剤（例えばGlucovence（商標））、チアゾリジンジオン（例えばトログリタゾン、ロシグリタゾン及びピオグリタゾン）、PPAR-アルファ作動薬、PPAR-ガンマ作動薬、PPARアルファ/ガンマ二元拮抗薬、SGLT2阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、脂肪酸結合蛋白の阻害剤（aP2）、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）、ジペプチジルペプチダーゼIV（DP4）阻害剤、Alistat（商標）、Meridia（商標）及びZenacol（商標）を含む。

10

【0138】

本発明の化合物と組み合わせて使用される好適な抗骨そしょう症剤の例は、アレンドロネート、リセドロネート、PTH、PTHフラグメント、ラロキシフェン、カルシトニン、RANKリガンド拮抗剤、カルシウム感受容体拮抗剤、TRAP阻害剤、選択性エストロゲン受容体モデュレーター（SERM）及びAP-1阻害剤を含む。

【0139】

本発明の化合物と組み合わせて使用される好適な抗肥満剤の例は、aP2阻害剤、PPARガンマ拮抗剤、PPARデルタ作動剤、ベータ3アドレナリン作動剤、例えばAJ9677（武田/大日本）、L750355（Merck）またはCP331648（Pfizer）または他の周知のベータ3作動剤（米国特許5541204、5770615、5491134、5776983及び5488064に開示されたようなもの）、リパーゼ阻害剤、例えばオリスタットまたはATL-962（Alizyme）、セロトニン、アドレナリン作動性（及びドーパミン）再吸収阻害剤、例えばシブラミン、トピラメート（Johnson & Johnson）またはアキソキン（Regeneron）、他の甲状腺受容体ベータ薬、例えば甲状腺受容体リガンド（WO 97/21993（U. Cal SF）、WO 99/00353（Karobio）及び英国特許98/28445（Karobio）に開示されたもの）、及び/または食欲不振剤（例えばデキサメフェンタミン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミンまたはマジンドール）を含む。さらに、本発明の化合物は、 α -グルコシダーゼ阻害剤、MHG-CoAレダクターゼ阻害剤、金属イオン封鎖コレステロール低下剤、 β 3アドレナリン作動受容体作動剤、神経ペプチドY拮抗剤または β 2-アドレナリン作動受容体とともに使用できる。

20

30

【0140】

本発明の化合物のさらなる使用は、エストロゲン、テストステロン、選択性エストロゲン受容体モデュレーター、例えばタモキシフェンまたはラロキシフェン、または他のアンドロゲン受容体モデュレーターと組み合わせられる。

【0141】

本発明の化合物のさらなる使用は、ステロイド系または非ステロイド系のプロゲステロン受容体作動剤（「PRA」）、例えばレボノルゲストレル、メドドキシプロゲステロン（MPA）と組み合わせられる。

40

【0142】

本発明の化合物と組み合わせられて使用される好適な抗不安剤の例は、ベンゾジアゼピン、ジアゼパム、ロラゼパム、ブスピロン（Serzone（商標））、オキサゼパム、及びヒドロキシジンパモエート、またはドーパミン受容体作動剤を含む。

【0143】

本発明の化合物と組み合わせられて使用される好適な抗うつ剤の例は、シタロプラム、フルオキセチン、ネファゾドン、セルトラリン及びパロキセチンを含む。

50

【0144】

上記のような皮膚の障害または疾患を治療するには、化合物は、単独かまたはレチノイド、例えばトレチノインまたはビタミンDアナログと組み合わせられて使用できる。

【0145】

本発明の化合物と組み合わせられて使用される好適な抗高血圧剤の例は、ベータアドレナリン作動ブロッカー、カルシウムチャンネルブロッカー（L-型及びT-型；例えばジルチアゼム、ベラパミル、ニフェジピン、アムロジピン及びミベフラジル）、利尿剤（例えばクロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、フルメチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンドロフルメチアジド、メチルクロロチアジド、トリクロロメチアジド、ポリチアジド、ベンズチアジド、エタクリン酸トリクリナフェン、クロロサリドン、フロセミド、ムソリミン、ブメタミド、トリアムトレネン、アミロリド、及びスピロノラクトン）、レニン阻害剤、ACE阻害剤（例えばカプトプリル、Vanlev（商標）、プラバコル、ゾフェノプリル、ホシノプリル、エナラプリル、セラノプリル、シラゾプリル、デアプリル、ペントプリル、キナプリル、ラミプリル、リシノプリル）、AT-1受容体拮抗剤（例えば、ロサルタン、イルベサルタン、バルサルタン）、ET受容体拮抗剤（例えば、シタクセンタン、アトルセンタン及び米国特許5612359及び6043265に開示された化合物）、二元ET/AII拮抗剤（例えば、WO 00/01389に開示された化合物）、中性エンドペプチダーゼ（NEP）阻害剤、バソペプチダーゼ阻害剤（二元NEP-ACE阻害剤）（例えば、オマパトリテート及びゲモパトリラート）、ナイトレート及び心性グリコシド（例えば、ジキタリス及びオーバイン）を含む。

10

20

【0146】

本発明の化合物と組み合わせられて使用される好適なコレステロール/脂質低下剤の例は、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、スクアレンシンターゼ阻害剤、フィブレート、胆汁酸金属イオン封鎖剤、ACAT阻害剤、MTP阻害剤、リポオキシゲナーゼ阻害剤、回腸Na⁺/胆汁酸共輸送阻害剤、コレステロール吸着阻害剤、並びにコレステロールエステル移動蛋白阻害剤（例えばCP-529414）を含む。

【0147】

さらに、化合物は、治療の利益のためにcAMPまたはcGMPのレベルを増大させる他の剤とともに使用できる。例えば、本発明者は、本発明の化合物を含むMC-1R作動剤が、ホスホジエステラーゼ阻害剤（PDE1阻害剤（例えばJournal of Medicinal Chemistry, Vol. 40, pp. 2196-2210 [1997]に記載されているもの）、PDE3阻害剤（例えば、レビジノン、ピモベンダンまたはオルプリノン）、PDE4阻害剤（例えばロリプラム、シリプラムまたはピクラミラスト）及びPDE7素材剤を含む）と組み合わせられて使用されるとき、有利な効果を有する。本発明の化合物は、またPDE5阻害剤例えばシルデナフィル、シリデナフィルクエン酸エステル（例えば、性機能不全を治療するとき）またはIC-351と組み合わせられてしよことができる。

30

【0148】

本発明の化合物と他の治療剤との組み合わせは、追加かつ相乗的な効果を有することが立証できる。組み合わせは、投与の有効性を増大させるか、または可能な副作用を低下させるように投与量を減少させる利点がある。

40

【0149】

式Iの化合物は、治療されるべき症状に好適な任意の手段により投与できる。化合物は、錠剤、カプセル、顆粒、粉末またはシロップを含む液体処方物としての形のような経口で；口腔内で；経皮で；非経口例えば皮下、静脈内、筋肉内または経鼻の注射または点滴（例えば、滅菌の注射用の水性または非水性の溶液または懸濁物）で；鼻腔内例えば吸入スプレーで；直腸内例えば座薬の形で；またはリポソームで投与できる。非毒性の製薬上許容できる媒体または希釈剤を含む投与単位処方物が投与される。化合物は、即座の放出または延長した放出に好適な形で投与できる。即座の放出または延長した放出は、好適な製薬組成物により達成できるか、または特に延長した放出の場合、皮下インプラントまたは

50

浸透圧ポンプのような装置により達成できる。

【0150】

経口投与用の組成物の例は、例えばかさを付与するための微結晶性セルロース、沈澱防止剤としてのアルギン酸またはアルギン酸ナトリウム、粘度増加剤としてのメチルセルロース及び当業者に周知のような甘味剤または香料を含む懸濁物；そして例えば微結晶性セルロース、燐酸二カルシウム、澱粉、ステアリン酸マグネシウム及び／または乳糖及び／または他の助剤、結合剤、エキステンダー、崩壊剤、希釈剤及び潤滑剤例えば当業者に周知のものを含む即時放出錠剤を含む。本発明の化合物は、例えば成形、打錠または凍結乾燥の錠剤により舌下及び／または口腔内の投与により経口投与できる。組成物の例は、急速に溶解する希釈剤例えばマニトール、乳糖、蔗糖及び／またはシクロデキストリンを含む。また、これらの処方物に含まれるのは、高分子量助剤例えばセルロース（AVICEL（商標））またはポリエチレングリコール（PEG）；粘膜接着を助ける助剤例えばヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ナトリウムカルボキシメチルセルロース（SCMC）、及び／または無水マレイン酸コポリマー（例えばGANTREZ（商標））；並びに放出をコントロールする剤例えばポリアクリル酸コポリマー（例えばCARBOPOL 934（商標））である。潤滑剤、滑沢剤、香料、着色剤及び安定剤も、製造及び使用の容易さのために添加できる。

10

【0151】

鼻用のエロゾルまたは吸入の投与のための組成物の例は、例えばベンジルアルコールまたは他の好適な保存料、吸収及び／またはバイオアベイラビリティを増大するための吸収促進剤、及び／または他の可溶化または分散剤例えば当業者に周知のものを含む溶液を含む。

20

【0152】

非経口投与用の組成物の例は、注射用の溶液または懸濁物を含み、それらは、例えば非毒性の非経口上許容できる希釈剤または溶媒、例えばマニトール、1、3-ブタンジオール、リンゲル溶液、等張性塩化ナトリウム溶液、または他の好適な分散または湿潤及び沈澱防止剤（合成のモノーまたはジグリセリド及びオレイン酸を含む脂肪酸を含む）を含む。

【0153】

直腸内投与用の組成物の例は、座薬を含み、それは、例えば好適な非刺激性助剤、例えばココアバター、合成のグリセリドエステルまたはポリエチレングリコール（常温では固体であるが、直腸内で液化及び／または溶解して薬剤を放出する）を含む。

30

【0154】

本発明の化合物の有効量は、当業者により決定できる。任意の特定の患者のための特定の投与レベル及び投与の頻度は、変化でき、そして種々の因子によるものであり、それらは、使用する特定の化合物の活性、その化合物の代謝の安定性及び作用の長さ、種、年齢、体重、一般的な健康、性別、及び患者の食事、投与の方法及び時間、排出の速度、薬剤の組み合わせ、及び特定の症状の度合いを含む。式Iの化合物の有効量の例は、1回または2-4回に分割された1日あたりの投与の処方において、約0.1-約100 mg/kg、好ましくは約0.2-約50 mg/kgそしてさらに好ましくは約0.5-約25 mg/kg（または約1-約2500 mg、好ましくは約5-約2000 mg）の投与量範囲内である。治療に好ましい患者は、メラノコルチン受容体に伴う症状を示す動物、最も好ましくは哺乳動物種例えばヒト、及び家畜動物例えばイヌ、ネコ、ウマなどを含む。

40

【0155】

本明細書で例示された本発明の化合物のそれぞれは、下記のアッセイ及び／または例えばWO 00/72679 A1及びWO 01/91752に記載されたアッセイのような当業者に周知のアッセイに従って、メラノコルチン受容体を調節するための測定可能なレベルで活性をテストしそして活性を示す。

【0156】

アッセイ

50

MC - 1 R

G. Ghanem 教授 (Lab. of Oncology & Exp. Surgery, Free University of Brussels, Brussels, ベルギー) からライセンスされたヒトメラノーマ細胞系である HBL 細胞をヒト MC - 1 R 源として使用した。cAMP は、Amersham からの cAMP SPA Direct Screening Assay System (RPA559) を使用して測定した。20000 の HBL 細胞をハーフエリア 96 穴ホワイトプレートの各穴に入れ、そして移植 16 - 48 時間後に使用した。細胞は、ホスホジエステラーゼ活性を阻害するために、25 μ M IBMX で 15 分間 37 でインキュベートされた。キットの指令に従って、アッセイ緩衝濃縮物 (Assay Buffer Concentrate) を、
 10
 dH₂O により 1 - 50 に希釈してアッセイ緩衝液 (0.01% ナトリウムアジドを含む 50 mM アセテート緩衝液) を調製した。ウサギ抗サクシニル cAMP 血清並びにトレーサー、アデノシン 3', 5' - サイクリック 2' - O - サクシニル - 3 - [¹²⁵I] ヨードチロシンメチルエステルを、7.5 mL のアッセイ緩衝液に懸濁した。SPA 抗ウサギ試薬 (SPA PVT ビーズにカップリングしたドンキー抗ウサギ IgG) を 15 mL のアッセイ緩衝液に再懸濁した。すべての試薬を再構成後 4 で貯蔵した。メラノコルチンリガンドまたは化合物を DMSO 中で調製し、100x 濃縮ストックとして IBMX 処理細胞に添加した。50 nM の α -MSH を最大のレスポンスとして使用し、1 μ L の DMSO をマイナスのコントロール穴に含ませた。DMSO の最終濃度をすべてのサンプルで 1% にした。刺激 15 - 30 分後、反応を穴の内容物の吸引次に 0.1 N HCl
 20
 を含む 15 μ L のアッセイ緩衝液の添加により終わらせた。プレートを少なくとも 30 分間室温に保ち、cAMP の抽出を行った。抗血清、トレーサー及び SPA 抗ウサギ試薬溶液を、使用直前に 1 : 1 : 1 で混合した。15 μ L の SPA 試薬混合物を各穴に入れ、プレートを最低 5 時間室温でインキュベートした。プレートを次にバックグラウンド控除で Top Count シンチレーションリーダーで 1 サンプルあたり 6 分間カウントした。データを cAMP 標準曲線に関して分析した。

【0157】

MC - 4 R

A. 結合アッセイ

膜結合アッセイは、バキュロウイルス/ヒト MC 4 R 受容体コンストラクトにより感染された Hi 5 昆虫細胞で発現したクローン化ヒト MC 4 R に結合した [¹²⁵I] NDP
 30
 - α -MSH の競合的阻害剤を同定するのに使用された。

【0158】

Hi 5 細胞は、常に振盪しつつ 27 で Express Five SFM Insect Cell Media (Gibco, Cat. No. 10486-025) で懸濁物で成長した。Hi 5 細胞は以下のプロトコールを使用して感染された。

【0159】

- 密度 1×10^6 細胞/mL の細胞を 10 分間 1000 rpm で遠心分離する (Beckman GS-6KR 遠心機)。

【0160】

- 細胞をアルミニウムフォイルで包まれた滅菌 50 mL 円錐遠心管でそれらの初めの体積の 10% で再懸濁する。ウイルスを 3 の感染多重度 (MOI) で添加され、そして穏やかに振盪しつつ室温で 1 時間インキュベートする。

- この細胞/ウイルス混合物を適切な体積の媒体に添加して最初の体積にしそして 72 時間一定の振盪をしつつ 27 でインキュベートする。

- 細胞を 10 分間 1000 rpm で 50 mL 容の円錐遠心管で遠心分離する。得られたペレットのそれぞれを冷 (4) の膜緩衝液 (25 mM HEPES、pH 7.4、140 mM NaCl、1.2 mM MgCl₂、2.5 mM CaCl₂、10 μ g/mL アプロチニン、10 μ g/mL ロイペプチン) 10 mL 中に再懸濁し、そして 10 - 12 ストロークで Dounce でホモゲナイズする。緩衝液により 30 mL に希釈しそして 4
 40
 50

、15分間で18000rpmで遠心分離する(Sorvall RC5C遠心分離機)。得られたペレットを、攪拌しそして注射器及び27ゲージの針を使用する吸引により、最初の体積の1/4の合計で冷膜緩衝液で再懸濁する。

蛋白含量を測定する(Bradford、Bio-Rad Protein Assay)。膜をマイクロ遠心分離管に分配しそして液体窒素で急速冷凍する。使用まで-80で貯蔵する。

【0161】

膜結合緩衝液は、25mM HEPES、pH7.4、140mM NaCl、1.2mM MgCl₂、2.5mM CaCl₂、0.1% BSAからなる。0.5μgの膜蛋白を含む膜結合緩衝液160μLを20μLの1.0nMの[¹²⁵I]-NDP-MSH(最終の濃度は0.1nMである)及び20μLの競合医薬または緩衝液に添加し、そして37で90分間インキュベートする。

【0162】

混合物を、1%ポリエチレンイミン(Sigma)中に予め浸漬した96穴GF/Bフィルターを使用してBrandel Microplate 96フィルター装置により濾過する。フィルターを、20mM HEPES、pH7.4、5mM MgCl₂からなる冷洗浄緩衝液により(1穴あたり合計1mLで4回)洗った。

【0163】

フィルターを乾燥し、96穴サンプルプレート(Wallac、1450-401)中にパンチする。100μLのWallac Optiphase Supermixシンチレーション流体を各穴に添加する。頂部を密封し、そしてプレートを振盪して、フィルターが流体により完全に浸漬することを確実にする。プレートを次にWallac Microbeta Triflux Scintillation and Luminescence Counter(モデル1450)でカウントする。投与量レスポンス曲線を、線状回帰分析により適合させ、そしてIC₅₀値はExcelFitを使用して計算される。

【0164】

B. 機能的アッセイ

機能的膜に基づく[³⁵S]GTP S結合アッセイを作動剤と拮抗剤とを区別するのに開発される。

【0165】

膜の調製。細胞(ヒトMC4Rを発現するHEK-293細胞)を、T175フラスコで、10%加熱不活性化ウシ胎児血清、400μg/mLのゲネチシン及び100mMのピルビン酸ナトリウムを含むEarlの塩及びL-グルタメート(Life Technologies, Cat. 11095-080)による最低必須培地で成長させる。叢生に達した後、細胞を、Ca²⁺及びMg²⁺を含まないホスフェート緩衝塩水(Life Technologies, Cat. 14190-144)に浸すことにより組織培養フラスコから引き離し、そして酵素のない細胞分離緩衝液(Life Technologies, Cat. 13151-014)により5分間の37でのインキュベーション後分離する。細胞を遠心分離により集め、そして20mM HEPES、pH7.4、10mM EDTA、10μg/mLアプロチニン、10μg/mLロイペプチンからなる膜調製緩衝液に再懸濁する。懸濁物を20000rpmで30秒間ポリトロンPT3000によりホモゲナイズし、そして4で15分間35000xで遠心分離する。ペレットを膜調製緩衝液に再懸濁し、そして最後の遠心分離を繰り返す。最終のペレットを20mM HEPES、pH7.4、0.1mM EDTA、10μg/mLアプロチニン、10μg/mLロイペプチンからなる膜貯蔵緩衝液に再懸濁する。蛋白の濃度をBio-Rad法(Bio-Rad, Cat. 500-0006)により測定し、生成物を1mg/mLの最終蛋白濃度に希釈する。分配物を使用するまで-70で貯蔵する。

【0166】

[³⁵S]GTP S膜結合アッセイ。化合物をDMSOに10mMの濃度で溶解し、

アッセイ緩衝液中に必要な濃度に希釈する。非特異的結合を測定するために、GTP Sをアッセイ緩衝液に100 μM濃度で調製する。アッセイのDMSOの最終濃度は1%である。アッセイ緩衝液は、20 mM HEPES、pH 7.4、100 mM NaCl、5 mM MgCl₂、0.5 μM GDP、10 μg/mL サポニン、10 μg/mL アプロチニン、10 μg/mL ロイペプチンからなる。アッセイは、合計体積500 μLを達成するために、50 μLの10×薬剤溶液、200 μLの膜調製(2-4 μgの蛋白を含む)、50 μLの[³⁵S]GTP S(100000-150000 CPM)及び200 μLのアッセイ緩衝液を添加するからなる。アッセイ混合物を、正確に30分間室温でインキュベートする。反応を、Brandel 96穴細胞収穫器を使用してWhatman GF/Bフィルターを通して真空下急速濾過することにより終わらせ、次に20 mM HEPES、pH 7.4及び5 mM MgCl₂からなる冷洗浄緩衝液により4回洗浄する。フィルターを風乾し、200 μLのWallac、Optiphase Super Mix液体シンチレーションカクテルを各フィルターに添加する。結合した放射能(CPM)を、Wallac Trilux 1450 Micro Beta液体シンチレーション及びLuminescenceカウンターにより6時間後測定する。

【0167】

データの解釈。NDP - MSHを、参照化合物として使用し、そしてその最大の刺激を1 μM (Ref CPM 100%)で測定する。全薬剤不依存結合(全CPM)を化合物の不存在下測定する。化合物により引き起こされるレスポンスは、NDP - MSHレスポンス%として表示される。化合物の投与量レスポンス曲線は、Excel XL Fitにより生ずる。曲線の頂部は、最大の刺激の%として表示される化合物の固有活性を表す。

【0168】

C. 放射リガンド結合アッセイ。

ヒトメラノコルチン受容体への[¹²⁵I]-(Nle⁴, D-Phe⁷)-MSHの結合は、ヒトMC1R受容体を発現するHBL細胞から、組み換えMC3受容体(HEK-MC3細胞)またはMC5受容体(HEK-MC5細胞)を発現するHEK-293細胞からそして組み換えMC4受容体(Hi5-MC4細胞)を発現するHi5細胞から、膜ホモジネートを使用して行われた。ホモジネート(~5 μg蛋白/穴)を、25 mM HEPES、pH 7.4、140 mM NaCl、2.5 mM CaCl₂、1.2 mM MgCl₂及び0.1% BSA(10 μg/mLのアプロチニン及び10 μg/mLのロイペプチンをMC3/5受容体によるアッセイに添加された)からなる緩衝液中で37°Cで90分間[¹²⁵I]-(Nle⁴, D-Phe⁷)-MSH(MC4受容体によるアッセイでは100 pMそしてMC3/5受容体によるアッセイでは50 pM)及び濃度を上げている競合物(DMSOの最終濃度=1%)とともにインキュベートした。アッセイを、冷洗浄緩衝液(MC4受容体によるアッセイでは10 mgのHEPES及び5 mMのMgCl₂、そしてMC3/5受容体によるアッセイでは20 mMのHEPES)の添加により停止した。ガラス繊維フィルター(MC4受容体によるアッセイでは1%のPEIまたはMC3/5受容体によるアッセイでは0.5% PEIで予め浸漬されたWhatman GF/B)による濾過を、Brandel細胞収穫器を使用して行った。非特異的結合は、1 μMのNDP - MSHにより規定された。

【0169】

以下の実施例は、本発明の化合物及び原料の態様を示し、本発明の請求の範囲を制限することを目的としていない。参照の場合に、以下の略称を使用する

略称

Boc = tert - ブトキシカルボニル

CBZ = ベンジルオキシカルボニル

DEA = ジエチルアミン

DMA P = 4 - ジメチルアミノピロジン

DMF = N, N - ジメチルホルムアミド

D M S O = ジメチルスルホキシド
 E D C = 3 - エチル - 3 ' - (ジメチルアミノ) プロピル - カルボジイミド塩酸塩
 E t = エチル
 E t O H = エタノール
 E t O A c = 酢酸エチル
 F M O C = フルオレニルメトキシカルボニル
 H O B T = 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物
 N M M = N - メチルモルホリン
 M e = メチル
 M e O H = メタノール
 m p = 融点
 p h = フェニル
 T H F = テトラヒドロフラン
 T F A = トリフルオロ酢酸
 t l c = 薄層クロマトグラフィー
 R T = 室温
 h = 時

10

H C l = 塩化水素
 m m o l = ミリモル
 E t ₃ N = トリエチルアミン
 E t O A c = 酢酸エチル
 E t ₂ O = ジエチルエーテル
 N a ₂ S O ₄ = 硫酸ナトリウム
 N a O H = 水酸化ナトリウム
 L i O H = 水酸化リチウム
 C H ₂ C l ₂ = 塩化メチレン
 H P L C = 高速液体クロマトグラフィー
 L R M S = 低分解能質量スペクトル分析

20

【0170】

実施例では、3.28^a のように文字がデータの次に上付きで使用されるとき、文字は以下のようHPLC/MSについて使用される条件を示す。 30

【0171】

方法A：カラム Primesphere C18 - HC4.6 × 30 mm、勾配時間：2分、保持時間：1分、流速：4 mL / 分、検出波長：220 nm、溶媒A = 10% AcCN / 90% H₂O / 5 mM NH₄OAc、溶媒B = 90% AcCN / 10% H₂O / 5 mM NH₄OAc、開始% B = 0 / 最終% B = 100。

【0172】

方法B：カラム Primesphere C18 - HC4.6 × 30 mm、勾配時間：2分、保持時間：1分、流速：4 mL / 分、検出波長：220 nm、溶媒A = 10% AcCN / 90% H₂O / 0.1% TFA、溶媒B = 90% AcCN / 10% H₂O / 0.1% TFA、開始% B = 0 / 最終% B = 100。 40

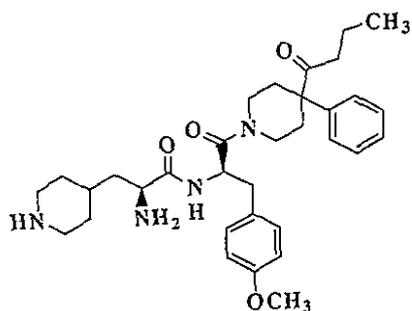
【0173】

方法C：カラム Primesphere C18 - HC4.6 × 30 mm、勾配時間：3分、保持時間：1分、流速：4 mL / 分、検出波長：220 nm、溶媒A = 10% AcCN / 90% H₂O / 0.1% TFA、溶媒B = 90% AcCN / 10% H₂O / 0.1% TFA、開始% B = 0 / 最終% B = 100。

実施例 1

【0174】

【化 2 7】



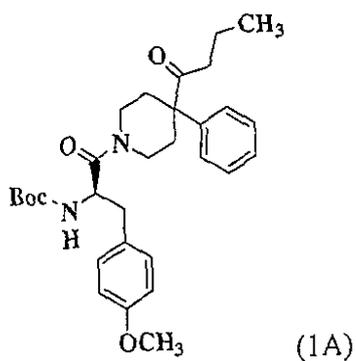
10

【 0 1 7 5】

工程 A

【 0 1 7 6】

【化 2 8】



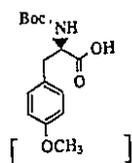
20

【 0 1 7 7】

CH_2Cl_2 及び DMF (1 : 1、50 mL) 中の N - Boc - D - 4 - メチルチロシン 30

【 0 1 7 8】

【化 2 9】



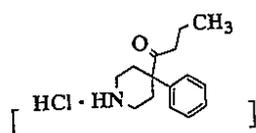
40

【 0 1 7 9】

(4.9 g、16.5 mモル)、EDC (4.3 g、22.5 mモル)、HOBT (3.0 g、22.5 mモル)、DMAP (0.2 g、0.15 mモル) の溶液に、Et₃N (10.5 mL、75.0 mモル) そして 4 - ブタノイル - 4 - フェニル - ピペリジン塩酸塩

【 0 1 8 0】

【化30】



【0181】

(4.0 g、15.0 mモル)を次々に添加した。反応混合物を1晩RTで攪拌した。反応混合物をEtOAc(200 mL)で希釈し、HCl(1 N、200 mL)、水(200 mL)、NaOH(0.5 N、200 mL)及び水(200 mL)で洗った。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を次に減圧下で除いた。得られた生成物は、HPLCにより判断して>90%純粋であり、さらに精製することなく使用した。

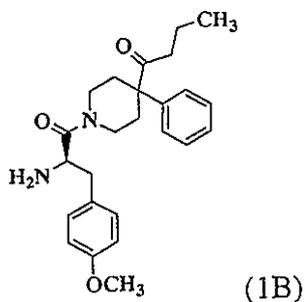
10

【0182】

工程B

【0183】

【化31】



20

【0184】

含水CH₂Cl₂(30 mLプラス2 mLの水)中の化合物1A(12.0 mモル)の溶液に、TFA(15 mL)を添加した。溶媒を除く前に溶液を室温で1 h攪拌した。残存物をEtOAc(300 mL)に溶解し、水(200 mL)、NaOH(0.5 N、200 mL)及び水(200 mL)で洗った。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を次に減圧下で除いた。得られた生成物(化合物1B)は、HPLCにより判断して>90%純粋であり、さらに精製することなく使用した。

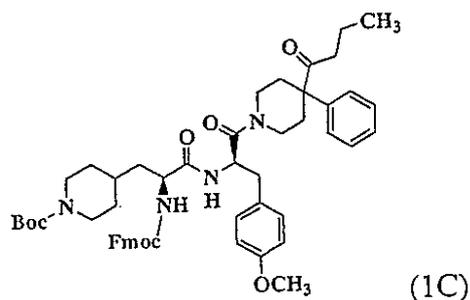
30

【0185】

工程C

【0186】

【化32】



(1C)

10

【0187】

CH₂Cl₂ 及び DMF (1:1、50 mL) 中の N - Fmoc - 3 - (4 - N - Boc - ピペリジン) - L - アラニン (0.33 g、0.67 mモル)、EDC (0.18 g、0.92 mモル)、HOBT (0.09 g、0.92 mモル)、DMAP (触媒量) の溶液に、Et₃N (0.25 mL、1.8 mモル) そして化合物 1 B (0.25 g、0.61 mモル) を次々に添加した。反応混合物を 1 晩 RT で攪拌した。反応混合物を EtOAc (200 mL) で希釈し、HCl (1 N、200 mL)、水 (200 mL)、NaOH (0.5 N、200 mL) 及び水 (200 mL) で洗った。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を次に減圧下で除いて化合物 1 C を得た。

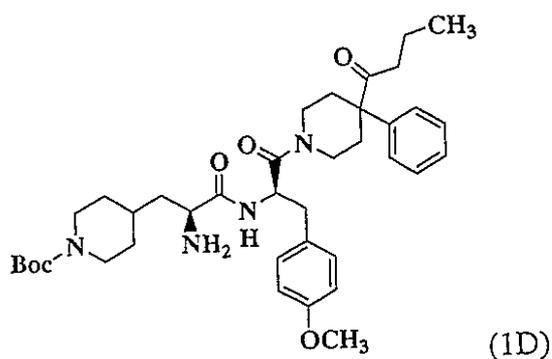
20

【0188】

工程 D

【0189】

【化33】



(1D)

30

【0190】

化合物 1 C を、CH₂Cl₂ (20%) 中のジエチルアミンにより処理し次に蒸発させて化合物 1 D を得た。

40

【0191】

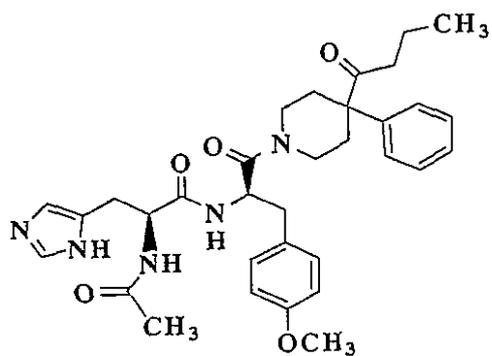
工程 E

化合物 1 D を工程 B に記述したように TFA により処理した。実施例 1 が得られ、それを標品 HPLC により精製して HPLC により判断して 89% の純度を有した。

実施例 2

【0192】

【化34】



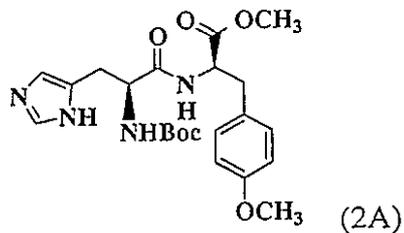
10

【0193】

工程 A

【0194】

【化35】



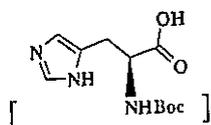
20

【0195】

CH_2Cl_2 及び DMF (1 : 1、50 mL) 中の N - Boc - L - ヒスチジン

【0196】

【化36】



30

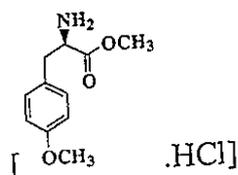
【0197】

(3.1 g、12.7 mモル)、EDC (3.6 g、19.1 mモル)、HOBT (2.6 g、19.1 mモル)、DMAPI (0.16 g、1.3 mモル) を、 Et_3N (8.8 mL、64.0 mモル) 及び D - 4 - メトキシフェニルアラニンメチルエステル塩酸塩

40

【0198】

【化37】



【0199】

(2.9 g、12.0 mモル)を次々に添加した。反応混合物を1晩RTで撹拌した。反応混合物をEtOAc(200 mL)で希釈し、そして水(200 mL)、NaOH(0.5 N、200 mL)及び水(200 mL)で洗った。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を次に減圧下で除いた。得られた化合物1Aは、HPLCにより判断して>90%純粋であり、さらに精製することなく工程Bで使用した。

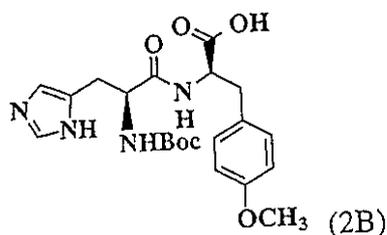
10

【0200】

工程B

【0201】

【化38】



20

【0202】

CH₃OH(13 mL)中の化合物2A(12.0 mモル)の溶液にNaOH(2 N、13 mL)を添加してNaOHの最終濃度を1 Nにした。この溶液を、水(100 mL)で希釈する前に、2 h室温で撹拌した。水性層をEt₂O(100 mL×2)で抽出し、有機物を捨てた。水性層をHCl(6 N)によりpH~2に酸性化し、そしてEtOAc(100 mL×2)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を次に減圧下に除いた。得られた化合物2Bは白色の固体であり、HPLCにより判断して>90%の純度を有した。この中間体をさらに精製することなく工程Cで使用した。

30

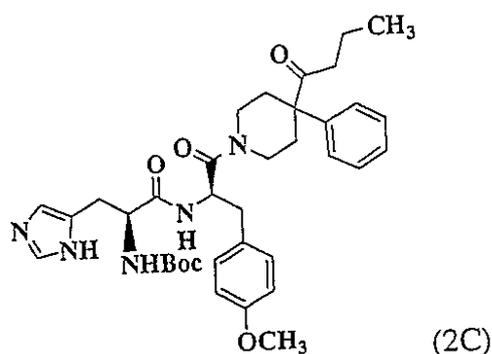
【0203】

工程C

【0204】

40

【化39】



10

【0205】

CH₂Cl₂ (25 mL) 中の化合物 2B (0.5 g、1.1 mモル)、EDC (0.3 g、1.6 mモル)、HOBT (0.22 g、1.6 mモル) 及び DMAP (0.13 g、1.1 mモル) の溶液に、Et₃N (0.8 mL、5.5 mモル) 及び 4-ブチリル-4-フェニル-ピペリジン塩酸塩 (0.35 g、1.3 mモル) を次々に添加した。反応混合物を1晩 RT で撹拌した。反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、HCl (0.5 N、100 mL)、水 (100 mL)、NaOH (0.5 N、100 mL) 及び水 (100 mL) で洗った。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を次に減圧下で除いた。得られた化合物 1C は、HPLC により判断して > 90% 純粋であり、さらに精製することなく工程 D で使用した。

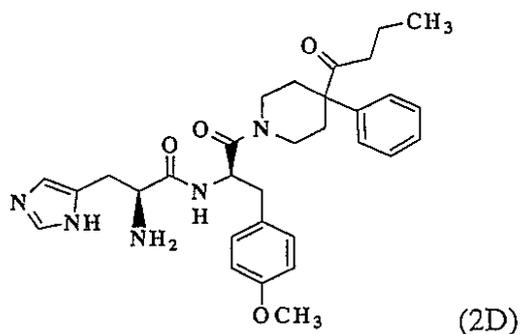
20

【0206】

工程 D

【0207】

【化40】



30

【0208】

含水 CH₂Cl₂ (20 mL プラス 1 mL の水) 中の Boc-保護化合物 2C (1.1 mモル) の溶液に、TFA (10 mL) を添加した。溶媒を除く前に溶液を 1 h 室温で撹拌した。粗反応混合物を標品 HPLC により精製して、HPLC により判断して > 95% 純粋な化合物 2D を得た。HPLC (分) = 2.5、MS (M+H)⁺ = 546.4。

40

【0209】

工程 E

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の化合物 2D (0.1 g、0.18 mモル) の溶液に、Et₃N (0.075 mL、0.54 mモル) を添加した。この溶液を 0 °C に冷却し、次に塩化アセチルを添加した (0.02 g、0.27 mモル)。反応混合物を、すべてのアミンが消費されるまで、RT で撹拌した。反応混合物を、EtOAc (100 mL) で希釈し、HCl (0.5 N、100 mL)、水 (100 mL)、NaOH (0.5 N、100 mL) で洗った。

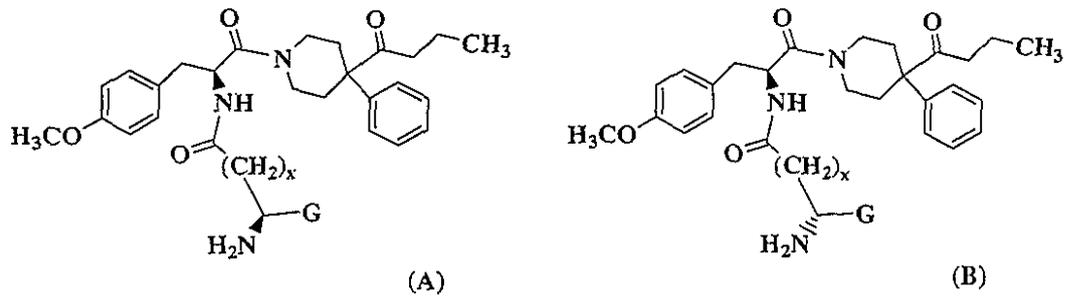
50

0 mL) 及び水 (100 mL) で洗った。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を次に減圧下で除いて実施例 2 の生成物を得た。それを標品 HPLC により精製した。純度 = 94%、HPLC 保持時間 (分) = 2.71、MS (M+H)⁺ = 588。

実施例 3 - 43

【0210】

【化41】



10

【0211】

基 G 及び x が表 1 - 4 にリストされた値を有する上記の式 (A) 及び (B) の化合物は、実施例 2 について記載された方法に従って製造された。

20

【0212】

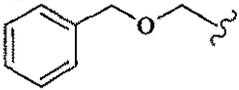
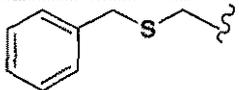
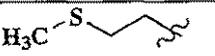
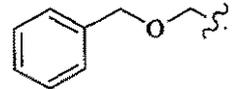
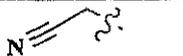
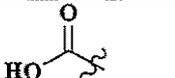
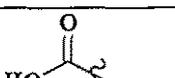
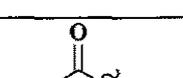
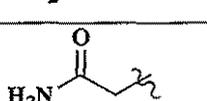
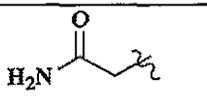
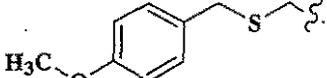
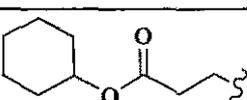
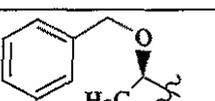
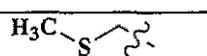
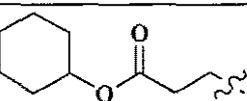
【表1】

実施例 番号	コア	x	G	純度 (%)	HPLC 保持時間 (分)	質量 (M+H)
3	B	0		87	2.6	537.21

30

【0213】

【表 2】

4	B	0		80	3.6	586.5
5	A	0		83	3.7	602.46
6	A	0		78	3.4	540.43
7	A	0		85	3.1	586.23
8	B	0		93	3.0	505.35
9	B	1		85	2.7	524.22
10	B	2		84	2.7	538.24
11	B	2		100	2.7	537.28
12	B	0		92	2.6	523.17
13	A	0		93	2.6	523.35
14	A	0		78	3.1	632.18
15	A	0		83	3.3	620.37
16	A	0		95	3.1	600.24
17	A	0		94	2.8	526.05
18	A	0		78	3.2	620.26

10

20

30

40

【 0 2 1 4 】

【表 3】

19	A	0		96	2.7	538.23
20	A	2		81	2.7	538.14
21	A	0		91	2.5	549
22	B	0		86	2.56	549.31
23	A	0		88	2.49	549.3
24	B	0		91	2.52	549.31
25	B	0		89	2.53	563.42
26	A	0		78	2.62	566.29
27	B	0		83	2.67	566.31
28	B	0		87	2.6	537.21
29	B	0		80	3.6	586.5
30	A	0		83	3.7	602.46
31	A	0		78	3.4	540.43
32	A	0		85	3.1	586.23

10

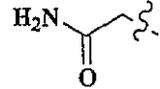
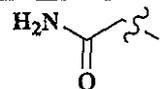
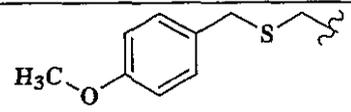
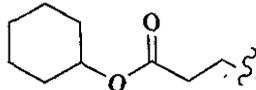
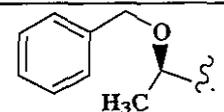
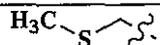
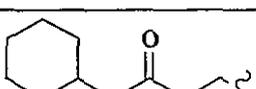
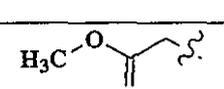
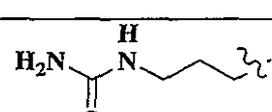
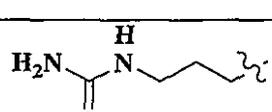
20

30

40

【 0 2 1 5 】

【表 4】

33	B	0		93	3.0	505.35
34	B	0		92	2.6	523.17
35	A	0		93	2.6	523.35
36	A	0		78	3.1	632.18
37	A	0		83	3.3	620.37
38	A	0		95	3.1	600.24
39	A	0		94	2.8	526.05
40	A	0		78	3.2	620.26
41	A	0		96	2.7	538.23
42	A	0		78	2.62	566.29
43	B	0		83	2.67	566.31

10

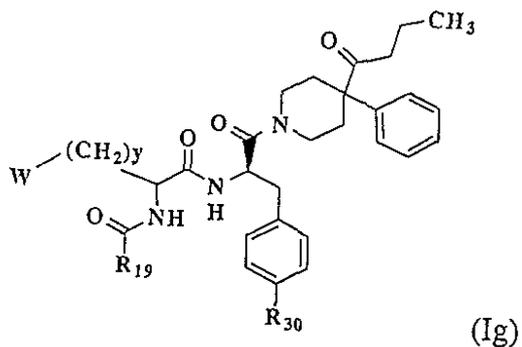
20

30

実施例 44 - 48

【0216】

【化 4 2】



10

【 0 2 1 7 】

W、y 及び R₁₅ が表 5 に記載された値を有する上記の式 (I g) を有する化合物は、実施例 2 について上述されたのと同様または類似の方法に従って製造された。

【 0 2 1 8 】

【表 5】

実施例	W	y	R ₁₉	R ₃₀	純度 (%)	HPLC 保持時間 (分)	質量 (M+H)
44		1	-CH ₃	-OCH ₃	94	2.71	588
45		1		-OCH ₃	96	2.97	650.27
46		1	-CH ₃	Cl	96	-	593
47		1		Cl	90	-	655
48	NH ₂	3	-CH ₃	-OCH ₃	80	2.67	565.29

20

30

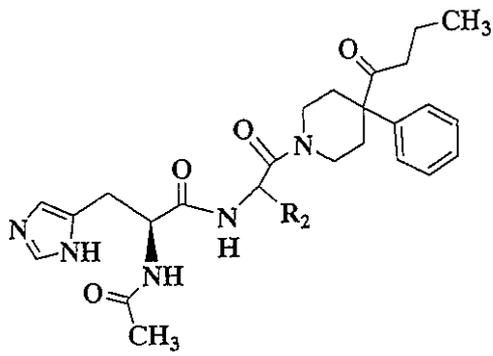
【 0 2 1 9 】

実施例 49 - 84

【 0 2 2 0 】

40

【化 4 3】



10

【0221】

R₂ が表 6 - 9 にリストされた値を有する上記の式 (Ih) の化合物は、実施例 2 に記載されたのと同じまたは類似の方法に従って製造された。

【0222】

【表 6】

実施例 番号	R ₂	純度 (%)	HPLC 保持時間 (分)	質量 (M+H)
49		79	3.2	524.39
50		84	3.3	524.39
51		80	3.2	564.28
52		81	3.1	603.34
53		93	3.5	608.37
54		84	3.4	572.34
55		86	3.5	608.37

20

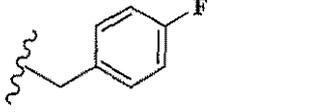
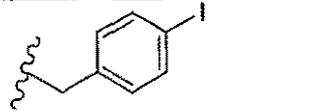
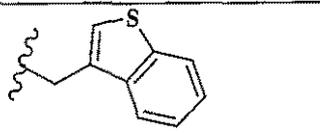
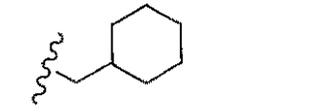
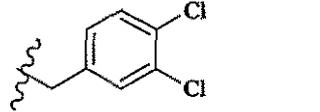
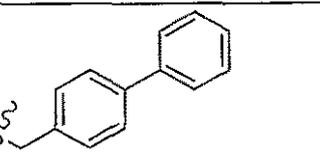
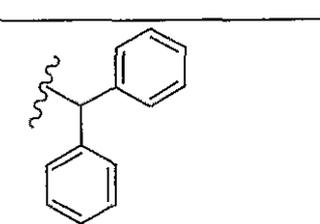
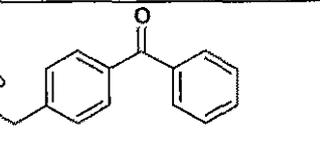
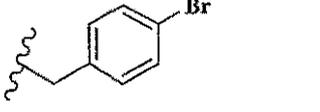
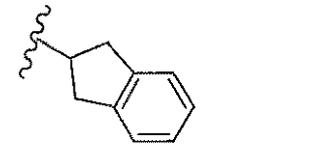
30

40

【0223】

50

【表 7】

56		85	3.3	576.31
57		96	3.5	684.22
58		72	3.5	614.34
59		88	3.6	564.37
60		85	3.6	626.27
61		92	3.7	634.38
62		91	3.5	634.38
63		71	3.4	662.34
64		92	3.5	636.26
65		87	3.4	584.35

10

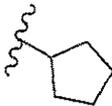
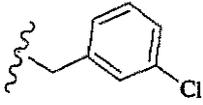
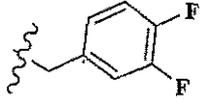
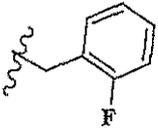
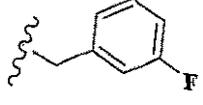
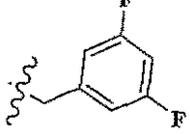
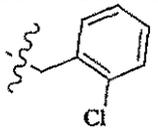
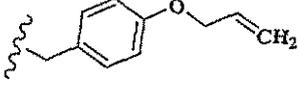
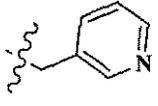
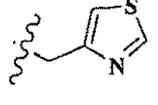
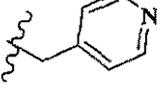
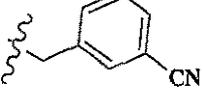
20

30

40

【 0 2 2 4 】

【表 8】

66		84	3.3	536.38
67		86	3.4	592.32
68		84	3.3	594.33
69		83	3.3	576.31
70		84	3.3	576.31
71		80	3.4	594.31
72		89	3.4	592.31
73		78	3.5	614.39
74		83	2.5	559.32
75		82	2.9	565.27
76		82	2.5	559.31
77		79	3.0	583.32

10

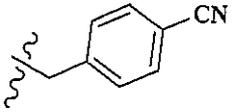
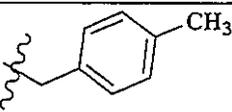
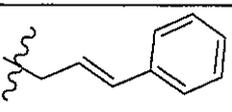
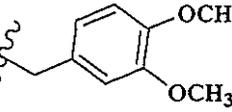
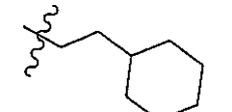
20

30

40

【 0 2 2 5 】

【表 9】

78	H	81	2.7	468.29
79	-CH ₃	84	2.8	482.31
80		85	3.0	583.33
81		80	3.4	572.33
82		75	3.4	584.33
83		88	3.0	618.37
84		86	3.8	578.38

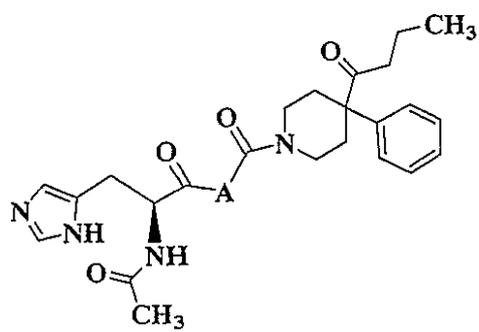
10

20

実施例 85 - 93

【0226】

【化44】



30

【0227】

Aが表10-11にリストされた値を有する上記の式(Ii)の化合物は、実施例2に記載されたのと同じまたは類似の方法に従って製造された。

【0228】

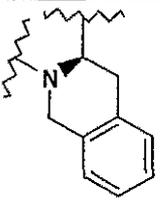
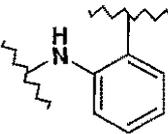
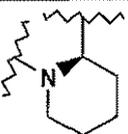
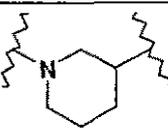
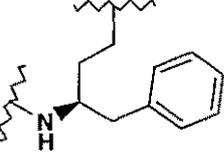
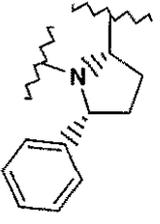
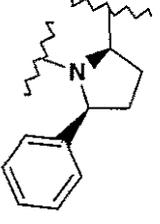
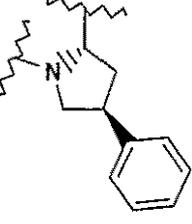
40

【表 1 0】

実施例 番号	A	純度 (%)	HPLC 保持時間 (分)	質量 (M+H)
85	-CH ₂ CH ₂ -	76	2.7	482.32

【 0 2 2 9】

【表 1 1】

86		71	3.2	570.32
87		80	3.1	530.32
88		73	3.0	522.38
89		87	2.9	522.38
90		76	3.3	586.36
91		80	3.2	584.34
92		71	3.4	584.33
93		83	3.4	584.35

10

20

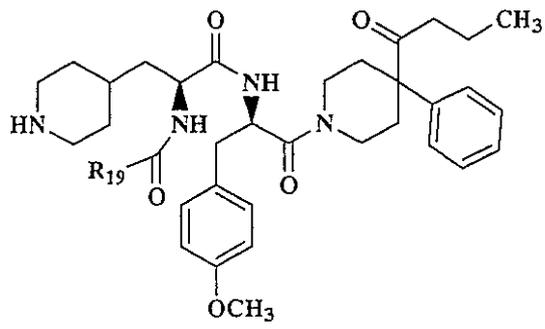
30

40

実施例 9 4 - 1 4 5

【 0 2 3 0 】

【化 4 5】



10

【 0 2 3 1】

R₁₉ が表 1 2 - 1 7 にリストされた値を有する上記の式 (I j) の化合物は、実施例 1 及び 2 に記載されたのと同じまたは類似の方法に従って製造された。

【 0 2 3 2】

【表 1 2】

実施例 番号	R ₁₉	純度 (%)	HPLC 保持時間 (分)	質量 (M+H)
94		84	3.59	729.4
95		90	2.84	695.9
96		80	3.72	743
97		88	3.43	710.9

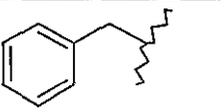
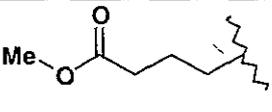
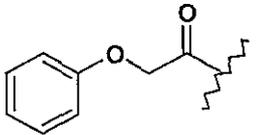
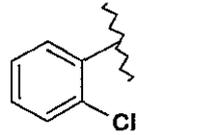
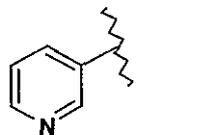
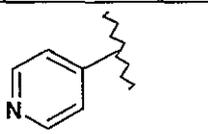
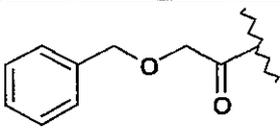
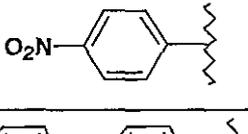
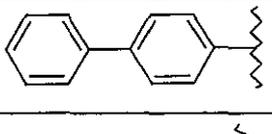
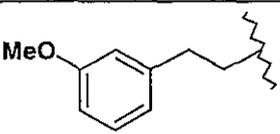
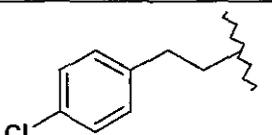
20

30

40

【 0 2 3 3】

【表 1 3】

98		81	3.37	680.9
99		80	3.21	690.9
100		82	3.43	696.9
101		84	3.53	701.3
102		85	3.02	667.9
103		84	2.97	667.9
104		85	3.49	710.9
105		85	3.41	711.9
106		81	3.7	743
107		76	3.46	724.9
108		85	3.61	729.4

10

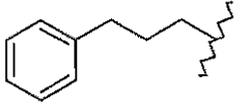
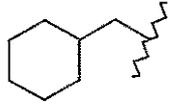
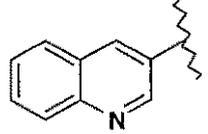
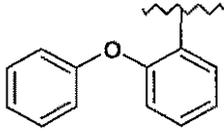
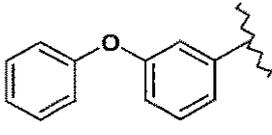
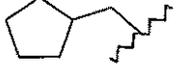
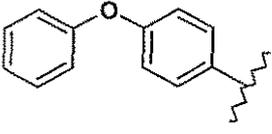
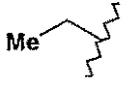
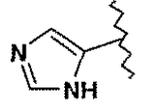
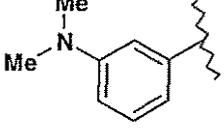
20

30

40

【 0 2 3 4 】

【表 1 4】

109		75	3.58	708.9
110		75	3.61	686.9
111		80	3.27	717.9
112		80	3.6	759
113		81	3.72	759
114		75	3.52	672.9
115		90	3.08	604.8
116		75	3.73	759
117		75	3.16	618.8
118		85	2.89	656.8
119		75	3.2	630.8
120		75	3.12	709.9

10

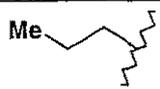
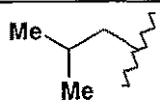
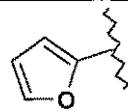
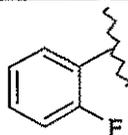
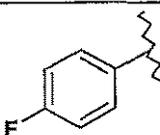
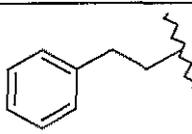
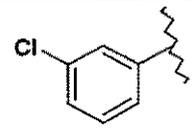
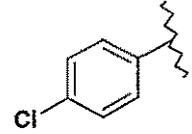
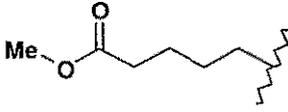
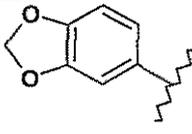
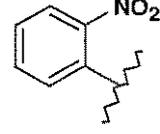
20

30

40

【 0 2 3 5 】

【表 1 5】

121		80	3.24	632.9
122		90	3.36	646.9
123		78	3.2	656.8
124		90	3.32	684.9
125		73	3.4	684.9
126		79	3.45	694.9
127		75	3.35	701.3
128		80	3.54	701.3
129		75	3.27	704.9
130		81	3.33	710.9
131		75	3.25	711.9

10

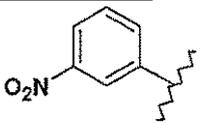
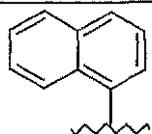
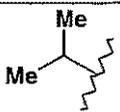
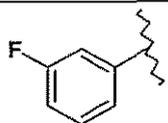
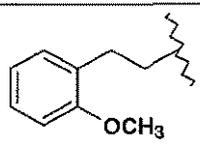
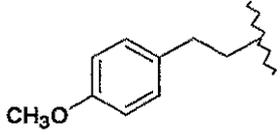
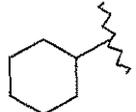
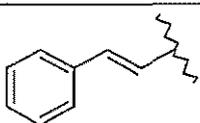
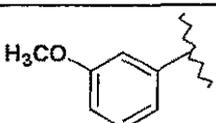
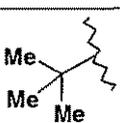
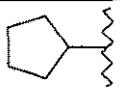
20

30

40

【 0 2 3 6 】

【表 16】

132		88	3.39	711.9
133		84	3.5	716.9
134		80	3.25	632.9
135		80	3.41	684.9
136		77	3.51	724.9
137		80	3.43	724.9
138		75	3.51	672.9
139		80	3.49	692.9
140		75	3.39	696.9
141		90	3.36	646.9
142		90	3.41	658.9

10

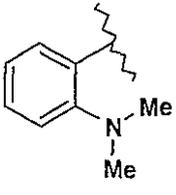
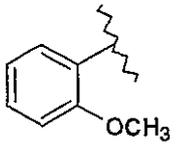
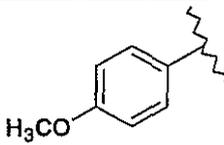
20

30

40

【0237】

【表 17】

143		90	2.96	709.9
144		80	3.35	696.9
145		90	3.36	696.9

10

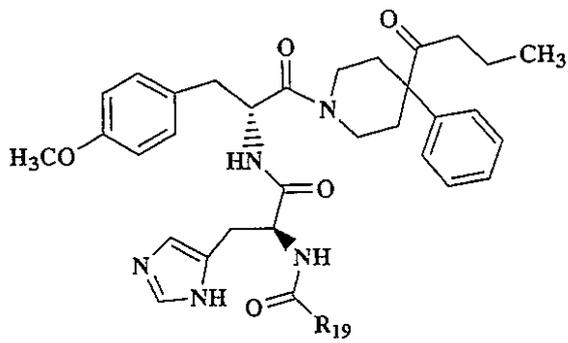
【0238】

実施例 146 - 200

20

【0239】

【化46】



30

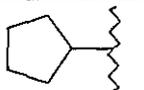
【0240】

R₁₉ が表 18 - 23 にリストされた値を有する上記の式 (Ik) の化合物は、実施例 1 に記載されたのと同じまたは類似の方法に従って製造された。

【0241】

【表 18】

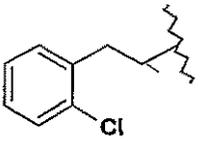
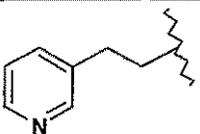
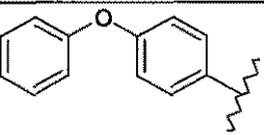
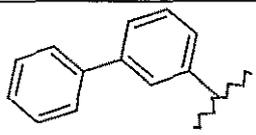
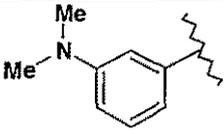
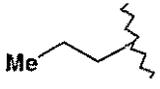
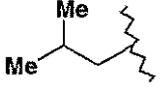
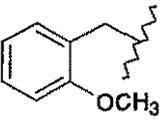
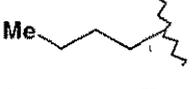
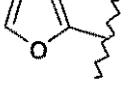
40

実施例 番号	R ₁₉	純度 (%)	HPLC 保持時間 (分)	質量 (M+H)
146		80	3.36	642.4

【0242】

50

【表 19】

147		70	3.56	712.3
148		75	3.47	656.4
149		76.5	2.83	679.3
150		75.7	3.69	742.3
151		75.1	3.68	726.4
152		80	3.18	614.4
153		72.6	3.11	693.4
154		75	3.23	616.4
155		80	3.31	630.4
156		72	3.39	694.4
157		75	3.33	630.4
158		90	3.16	640.4

10

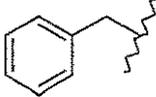
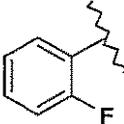
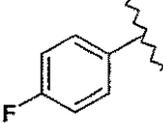
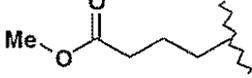
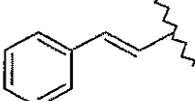
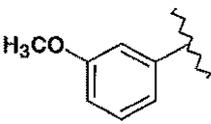
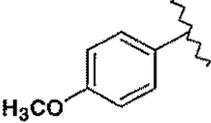
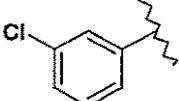
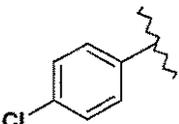
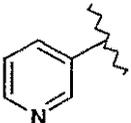
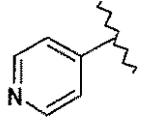
20

30

40

【 0 2 4 3 】

【表 2 0】

159		85	3.32	664.4
160		80.4	3.28	668.3
161		78.2	3.36	668.3
162		70	3.17	674.4
163		75	3.45	676.4
164		75	3.36	680.3
165		75	3.33	680.3
166		75.3	3.49	684.3
167		76.1	3.5	684.3
168		80	3.01	651.3
169		85	2.96	651.3

10

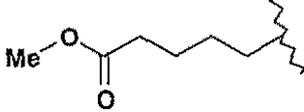
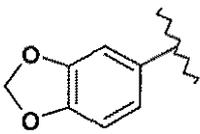
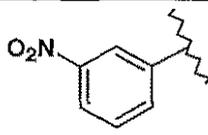
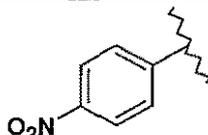
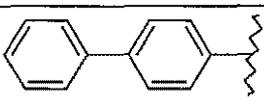
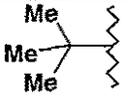
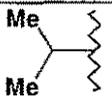
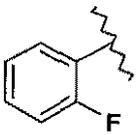
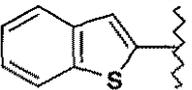
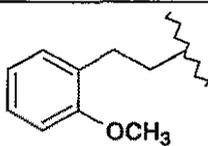
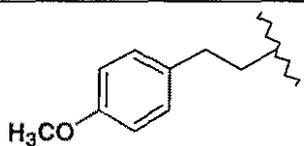
20

30

40

【 0 2 4 4 】

【表 2 1】

170		70	3.24	688.4
171		79.4	3.3	694.3
172		82.9	3.34	695.3
173		83.7	3.37	695.3
174		75	3.66	726.4
175		75	3.31	630.4
176		70	3.21	616.4
177		79.6	3.36	668.3
178		85	3.52	706.3
179		70	3.47	708.4
180		70	3.42	708.4

10

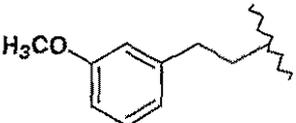
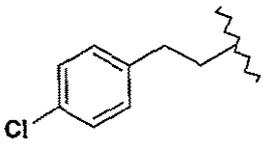
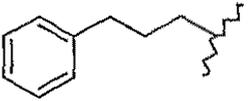
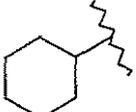
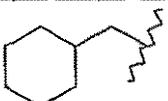
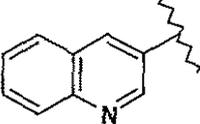
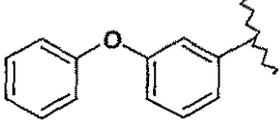
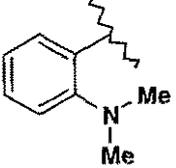
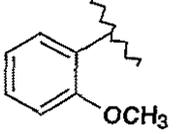
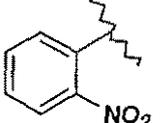
20

30

40

【 0 2 4 5 】

【表 2 2】

181		70	3.43	708.4
182		70	3.59	712.4
183		75.5	3.54	692.4
184		75	3.46	656.4
185		72	3.56	670.4
186		72	3.25	701.4
187		76.3	3.68	742.4
188		90	2.95	693.4
189		90	3.32	680.3
190		90	4.33	695.3

10

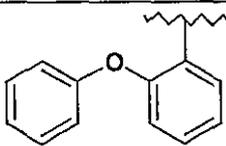
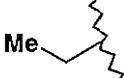
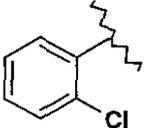
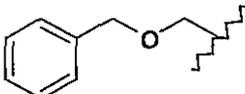
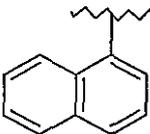
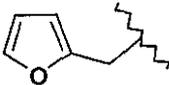
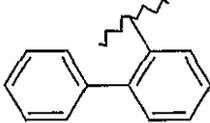
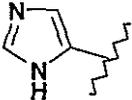
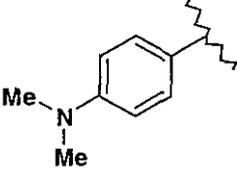
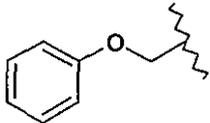
20

30

40

【 0 2 4 6 】

【表 2 3】

191		90	3.57	742.3
192		90	3.13	602.3
193		90	3.29	684.3
194		90	3.44	694.3
195		92	3.45	700.4
196		90	3.26	670.3
197		90	3.53	726.3
198		90	4.33	640.3
199		90	3.33	693.4
200		90	3.37	680.3

10

20

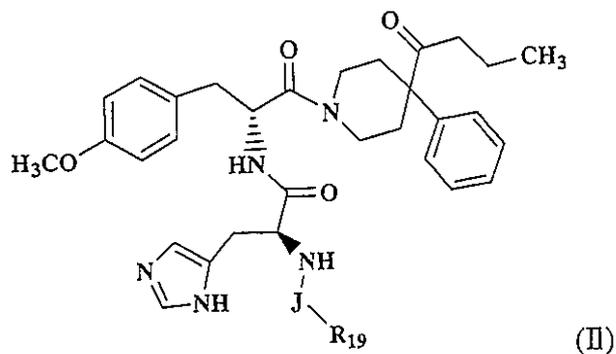
30

40

実施例 201 - 215

【0247】

【化 4 7】



10

【 0 2 4 8】

上記の式 (II) (式中、J 及び R₁₉ は表 24 - にリストされている値を有する) を有する化合物は、実施例 1 に記載されたのと同じまたは類似の方法に従って製造された。実施例 201 - 205 及び 213 - 215 では、最後の工程において、化合物 2D は、DCM に溶解し、そして 1 晩 RT で 3 当量の樹脂に結合したモルホリン (Arronaut Technologies) の存在下 1.2 当量の適切なスルホニルクロリドまたはクロロホルムと反応させた。濾過及び濃縮後、残留物を RP 標品 HPLC により精製した。実施例 206 - 212 では、最後の工程で、化合物 2D を、1 晩 RT でトルエン中で 1.1 当量の適切なイソシアナートと反応させた。濃縮後、残留物を RP - 標品 HPLC により精製した。

20

【 0 2 4 9】

【表 2 4】

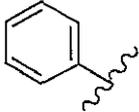
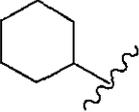
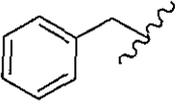
実施例番号	J	R ₁₉	純度 (%)	HPLC 保持時間 (分)	質量 (M+H)
201	-SO ₂ -	-CH ₃	86	3.03	623.8
202	-SO ₂ -	-CH ₂ CH ₃	80	3.10	637.8
203	-SO ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	95	3.20	651.8
204	-SO ₂ -		95	3.22	685.8
205	-SO ₂ -		95	3.32	699.9
206	-C(=O)NH-	-CH ₂ CH ₃	92	3.12	616.8
207	-C(=O)NH-	-CH ₃	80	3.05	602.7
208	-C(=O)NH-	-CH(CH ₃)(CH ₃)	95	3.22	630.8

30

40

【 0 2 5 0】

【表 2 5】

209	-C(=O)NH-	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	95	3.23	630.8
210	-C(=O)NH-		95	3.36	664.8
211	-C(=O)NH-		95	3.46	670.9
212	-C(=O)NH-		95	3.36	678.8
213	-CO ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	94	3.69	631.8
214	-CO ₂ -	-CH ₃	91	3.47	603.7
215	-CO ₂ -	-CH ₂ CH ₃	90	3.56	617.8

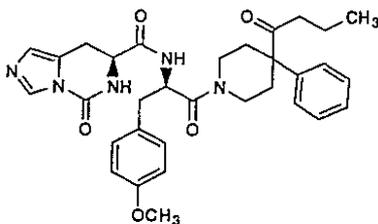
10

20

実施例 2 1 6

【 0 2 5 1】

【 化 4 8】



30

【 0 2 5 2】

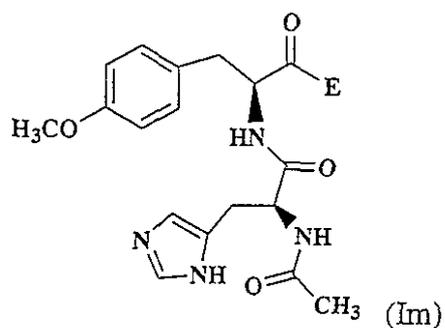
実施例 2 1 6 は、実施例 2 に記載されたのと同じまたは類似の方法に従って製造された。最後の工程では、2 D を、3 当量の樹脂に結合したモルホリンの存在下 D C M 中で 1 . 2 当量のフェニルクロロホルメートと反応させた。濾過及び濃縮後、残留物を R P 標品クロマトグラフィーにより精製した。純度 = 9 8 %、H P L C 保持時間 (分) = 3 . 4 2、M S (M + H) ⁺ = 5 7 2。

[実施例 2 1 7 - 3 1 1]

40

【 0 2 5 3】

【化 4 9】



10

【 0 2 5 4】

E が表 2 6 - 3 7 にリストされた値を有する上記の式 (I m) の化合物は、実施例 1 に記載されたのと同じまたは類似の方法に従って製造された。

【 0 2 5 5】

【表 2 6】

実施例 番号	E	純度 (%)	HPLC 保持時間 (分)	質量 (M+H)
217		88.9%	2.2	427.5
218		87.4%	2.6	573.7
219		74.0%	2.6	587.7
220		92.7%	2.4	441.5
221		78.6%	2.6	533.6

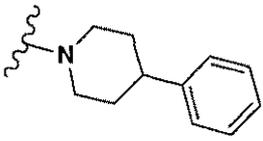
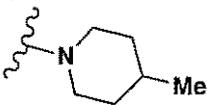
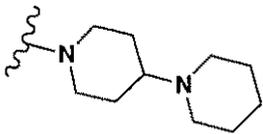
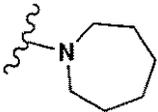
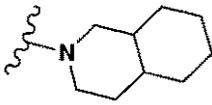
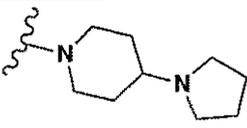
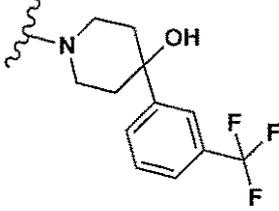
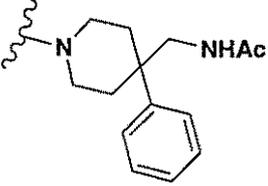
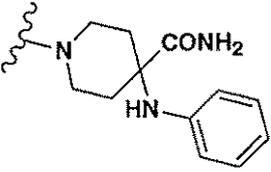
20

30

40

【 0 2 5 6】

【表 2 7】

222		80.6%	3.0	517.6
223		85.5%	2.7	455.6
224		96.0%	1.7	524.7
225		88.4%	2.6	455.6
226		80.8%	3.1	495.6
227		92.0%	1.6	510.6
228		80.9%	3.1	601.6
229		85.4%	2.7	588.7
230		86.2%	2.5	575.7

10

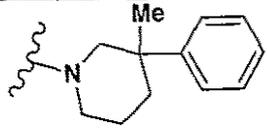
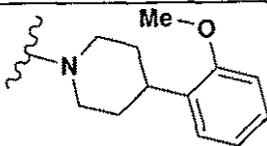
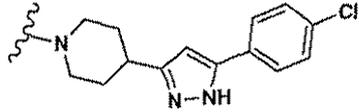
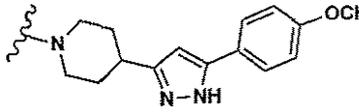
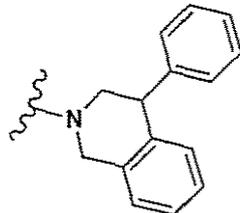
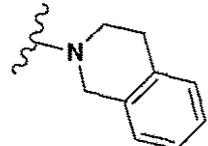
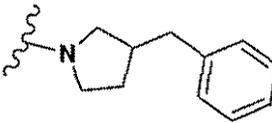
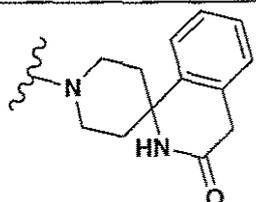
20

30

40

【 0 2 5 7 】

【表 2 8】

231		88.3%	3.2	531.7
232		86.5%	3.1	547.7
233		85.4%	3.2	618.1
234		87.2%	2.8	613.7
235		92.3%	3.3	565.7
236		85.2%	2.8	489.6
237		85.6%	3.0	517.6
238		93.0%	2.6	572.7

10

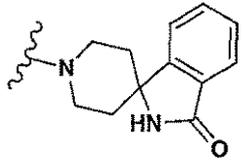
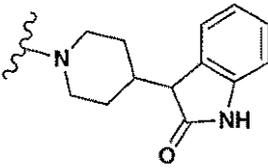
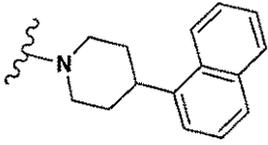
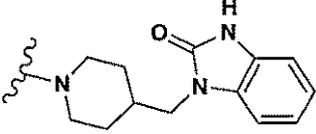
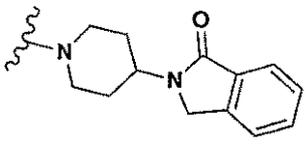
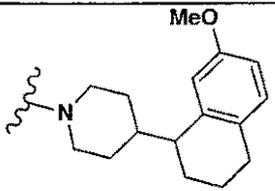
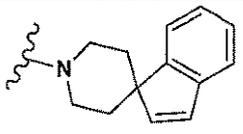
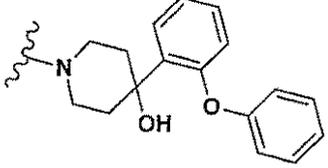
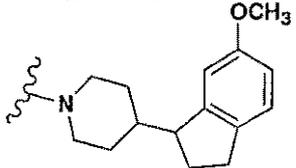
20

30

40

【 0 2 5 8 】

【表 2 9】

239		89.3%	2.5	558.6
240		81.3%	2.6	572.7
241		80.6%	3.4	567.7
242		84.8%	2.7	587.7
243		87.7%	2.6	572.7
244		93.2%	3.5	601.7
245		86.7%	3.2	541.7
246		84.7%	3.2	625.7
247		89.6%	3.4	587.7

10

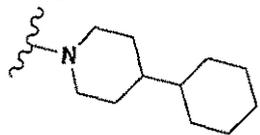
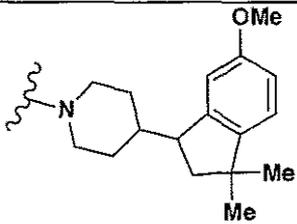
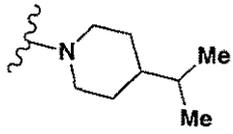
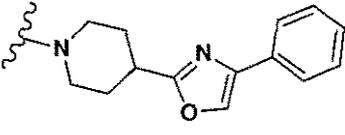
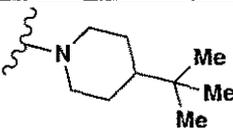
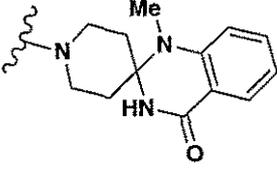
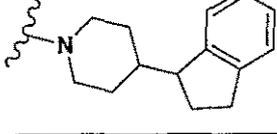
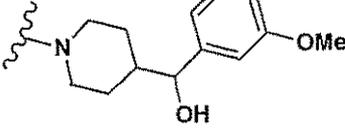
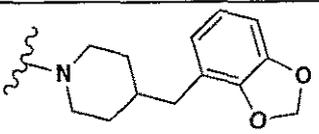
20

30

40

【 0 2 5 9 】

【表 3 0】

248		84.2%	3.5	523.7
249		90.1%	3.6	615.8
250		80.0%	3.1	483.6
251		86.2%	3.0	584.7
252		82.3%	3.2	497.6
253		71.0%	2.6	587.7
254		91.1%	3.4	557.7
255		82.6%	2.7	577.7
256		81.5%	3.2	575.7

10

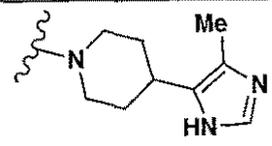
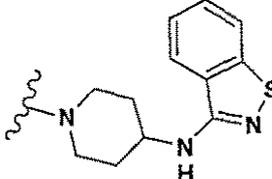
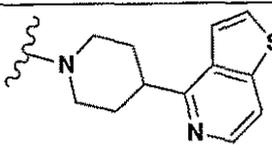
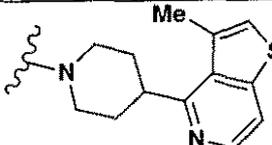
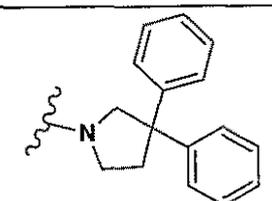
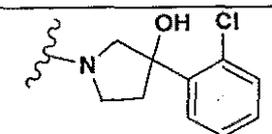
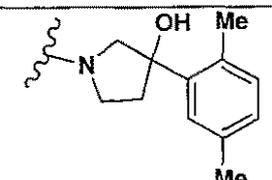
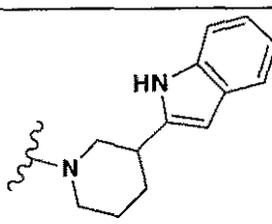
20

30

40

【 0 2 6 0 】

【表 3 1】

257		80.4%	1.8	521.6
258		79.7%	2.9	589.7
259		93.0%	2.0	574.7
260		91.0%	2.3	589.7
261		93.4%	3.3	579.7
262		79.8%	3.0	554.0
263		71.0%	3.2	547.7
264		77.6%	3.3	556.7

10

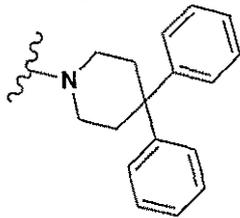
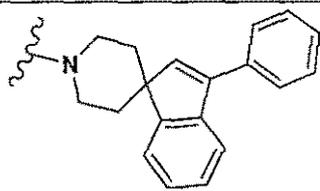
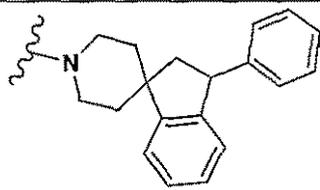
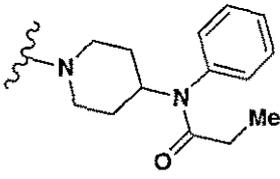
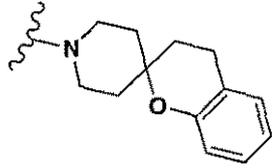
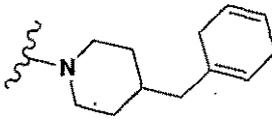
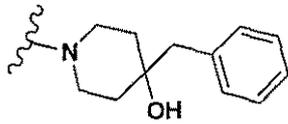
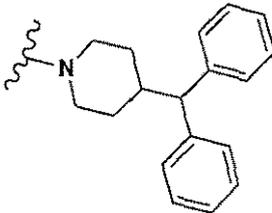
20

30

40

【 0 2 6 1 】

【表 3 2】

265		85.8%	3.6	607.8
266		95.0%	3.8	617.8
267		91.4%	3.7	619.8
268		84.7%	3.0	588.7
269		92.5%	3.4	559.7
270		82.4%	3.5	533.7
271		86.4%	3.0	547.7
272		94.0%	3.6	607.8

10

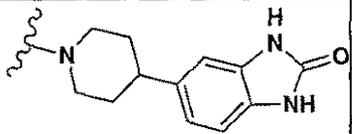
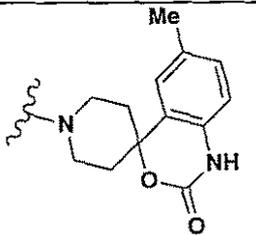
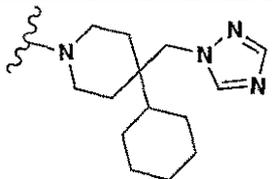
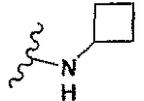
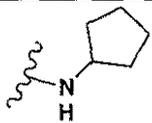
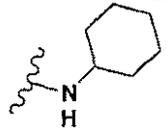
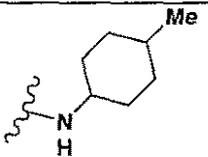
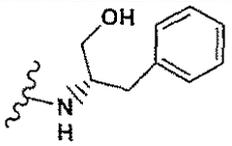
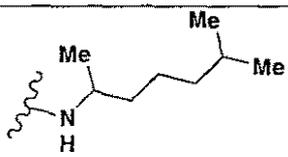
20

30

40

【 0 2 6 2 】

【表 3 3】

273		75.0%	2.0	574.6
274		82.0%	2.9	588.7
275		88.4%	3.2	604.8
276		86.0%	2.3	427.5
277		88.7%	2.5	441.5
278		88.7%	2.7	455.6
279		88.7%	3.0	469.6
280		74.8%	2.6	507.6
281		88.5%	3.3	485.6

10

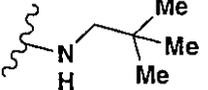
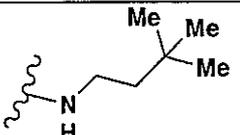
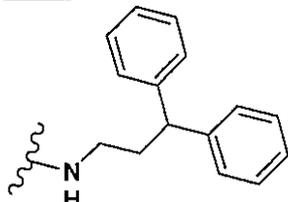
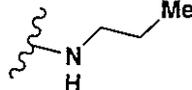
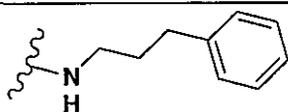
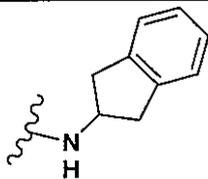
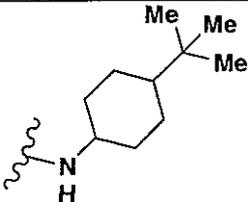
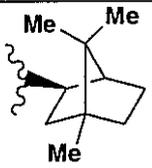
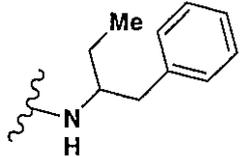
20

30

40

【 0 2 6 3 】

【表 3 4】

282		81.2%	2.6	443.5
283		86.0%	2.9	457.6
284		90.2%	3.3	567.7
285		80.0%	2.1	415.5
286		79.0%	2.9	491.6
287		86.0%	2.8	489.6
288		90.3%	3.5	511.7
289		88.1%	3.3	509.7
290		78.2%	3.0	505.6

10

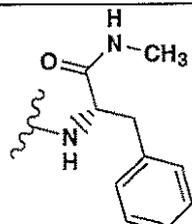
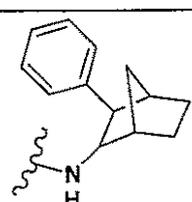
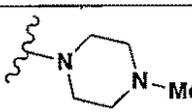
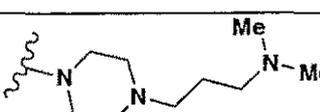
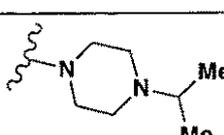
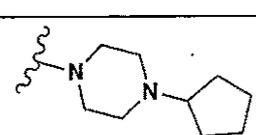
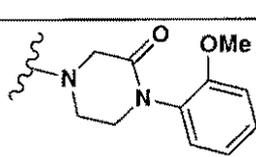
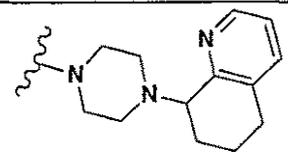
20

30

40

【 0 2 6 4 】

【表 3 5】

291		89.2%	2.5	534.6
292		80.0%	3.4	543.7
293		85.5%	1.3	456.5
294		87.9%	1.9	532.6
295		78.3%	1.4	527.7
296		94.0%	1.4	484.6
297		86.5%	1.7	510.6
298		95.5%	2.3	562.6
299		75.0%	1.9	573.7

10

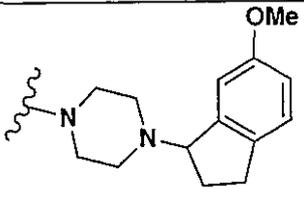
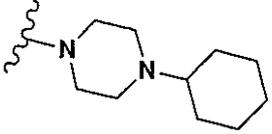
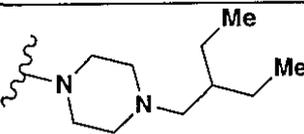
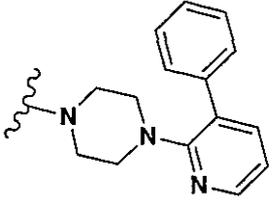
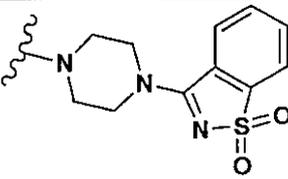
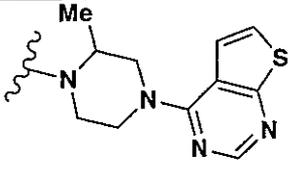
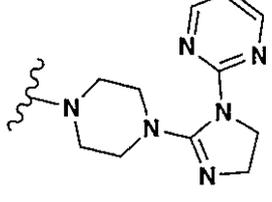
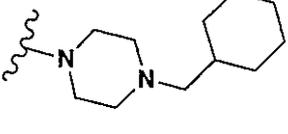
20

30

40

【 0 2 6 5 】

【表 3 6】

300		87.8%	2.2	588.7
301		84.9%	1.9	524.7
302		75.4%	2.1	526.7
303		91.8%	2.5	595.7
304		78.1%	2.0	607.7
305		90.5%	2.2	590.7
306		91.0%	1.9	588.7
307		83.1%	2.2	538.7

10

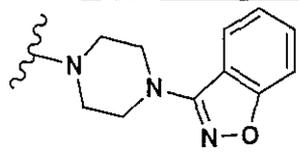
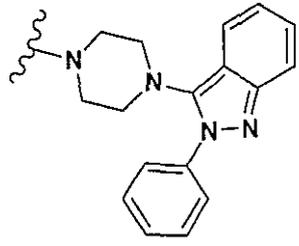
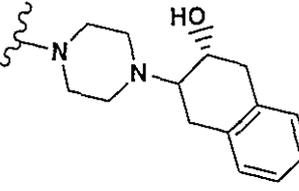
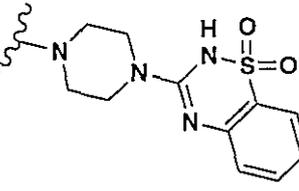
20

30

40

【 0 2 6 6 】

【表 3 7】

308		88.7%	2.9	559.6
309		89.3%	3.1	634.7
310		90.1%	2.4	588.7
311		88.4%	2.4	622.7

10

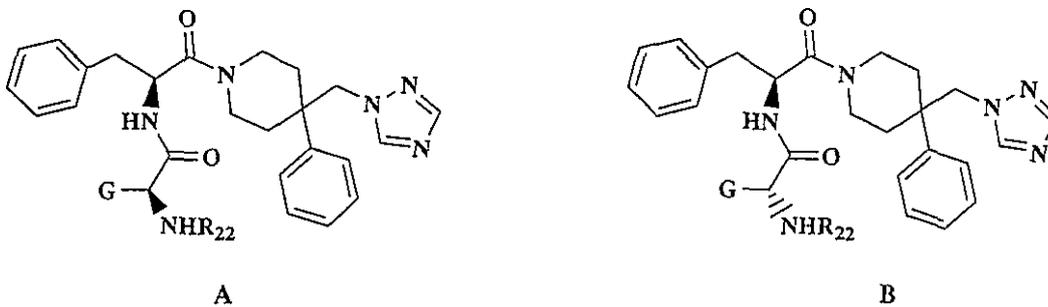
20

実施例 3 1 2 - 3 1 6

【 0 2 6 7 】

【 化 5 0 】

30



40

【 0 2 6 8 】

G 及び R_{22} が表 3 8 にリストされた値を有する上記の式 A 及び B の化合物は、実施例 1 に記載されたのと同じまたは類似の方法に従って製造された。

【 0 2 6 9 】

【表 3 8】

実施例 番号	コア	G	R ₂₂	純度 (%)	HPLC 保持時間 (分)	質量 (M+H)
312	A			82.0%	3.8	644.44
313	A			80.0%	4.1	661.43
314	B			91.0%	3.9	626.42
315	A			89.0%	3.4	600.41
316	B			94.1%	3.8	658.44

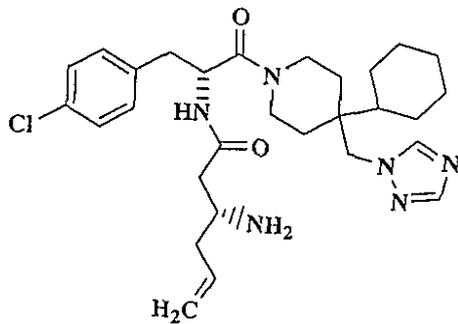
10

20

実施例 3 1 7

【 0 2 7 0 】

【 化 5 1 】



30

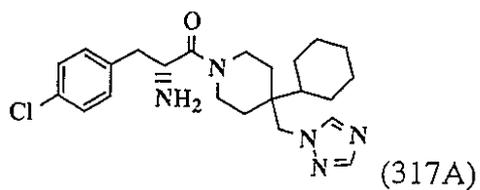
【 0 2 7 1 】

工程 A

【 0 2 7 2 】

【 化 5 2 】

40



【 0 2 7 3 】

50

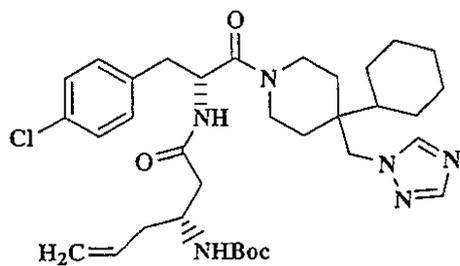
化合物 317A は、WO 00/74679 に記載されているように、市販されている N - Boc - D - 4 - クロロフェニルアラニンと 4 - シクロヘキシル - 4 - [1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イルメチル - ピペリジンとをカップリングし、次に Boc 基の脱保護基化を行うことにより製造される。

【 0 2 7 4 】

工程 B

【 0 2 7 5 】

【 化 5 3 】



(317B)

10

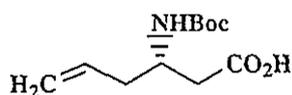
【 0 2 7 6 】

DCM (1 2 m L) 中の化合物 3 1 7 A 及び式

20

【 0 2 7 7 】

【 化 5 4 】



【 0 2 7 8 】

を有するアミノ酸の溶液に、室温で 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (7 3 6 m g 、 3 . 8 m モル) 及び H O B T (5 1 8 m g 、 3 . 8 m モル) を添加した。混合物を 1 晩 R T で攪拌し、塩化アンモニウムの飽和溶液 (1 5 m L) を添加した。分離した水性層を D C M (3 × 2 5 m L) により抽出し、合わせた有機層を乾燥し (無水 N a ₂ S O ₄) 、濾過し、そして蒸発させて、精製することなく次の工程で使用された化合物 3 1 7 B を得た。H P L C (カラム : C o m b i s c r e e n C 8 S - 5 4 . 6 × 5 0 m m ; 流速 : 4 m L / 分、溶媒系 : 4 分 で 0 - 1 0 0 % B 、溶媒 A : 1 0 % C H ₃ C N - 9 0 % H ₂ O - 0 . 1 T F A ; 溶媒 B : 9 0 % C H ₃ C N - 1 0 % H ₂ O - 0 . 1 T F A ; U V : 2 2 0 n m) : 保持時間 2 . 4 0 分、純度 9 9 . 2 % ; H P L C (カラム : L u n a C N 4 . 6 × 3 0 m m ; 流速 : 4 m L / 分、溶媒系 : 4 分 で 0 - 1 0 0 % B 、溶媒 A : 1 0 % C H ₃ C N - 9 0 % H ₂ O - 5 m M N H ₄ O A c ; 溶媒 B : 9 0 % C H ₃ C N - 1 0 % H ₂ O - 5 m M N H ₄ O A c ; U V : 2 2 0 n m) : 保持時間 3 . 0 6 分、純度 1 0 0 % ; H P L C / M S (カラム : Y M C O D S - A C 1 8 4 . 6 × 5 0 m m ; 流速 : 4 m L / 分、溶媒系 : 2 分 で 0 - 1 0 0 % B 、溶媒 A : 1 0 % C H ₃ C N - 9 0 % H ₂ O - 5 m M N H ₄ O A c ; 溶媒 B : 9 0 % C H ₃ C N - 1 0 % H ₂ O - 5 m M N H ₄ O A c ; U V : 2 2 0 n m ; M i c r o m a s s Z M D 2 0 0 0 、 E S I) : 保持時間 1 . 8 1 分、純度 9 7 . 8 % ; M S p o s . m / z 5 4 1 (M + H) ⁺ ; M S (F i n i g a n T S Q 7 0 0 0 、 E S I) m / z 5 4 1 (M + H) ⁺ ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 C D ₃ O D) p p m (2 回 転 異 性 体 ; 比 1 . 8 : 1) 8 . 4 5 (1 H 、 s 、 小 さ い 回 転 異 性 体) 、 8 . 4 3 (1 H 、 s 、 主 な 回 転 異 性

30

40

50

体)、7.99(1H、s、小さい回転異性体)、7.94(1H、s、主な回転異性体)、7.31(2H、d、 $J = 8\text{ Hz}$ 、主な回転異性体)、7.28(2H、d、 $J = 8\text{ Hz}$ 、小さい回転異性体)、7.23(2H、d、 $J = 8\text{ Hz}$ 、主な回転異性体)、7.21(2H、d、 $J = 8\text{ Hz}$ 、小さい回転異性体)、5.82 - 5.69(1H、m)、5.26 - 5.20(2H、m)、5.05(1H、dd、 $J = 6, 12\text{ Hz}$)、4.26(2H、s、主な回転異性体)、4.25(2H、s、小さい回転異性体)、3.69 - 3.58(1H、m)、3.55 - 3.43(2H、m)、3.40 - 3.32(1H、m)、3.01 - 2.84(2H、m)、2.63 - 2.55(1H、m)、2.50 - 2.43(1H、m)、2.37 - 2.30(2H、m)、1.85 - 1.63(6H、m)、1.45 - 0.86(8H、m)。 ^{13}C NMR(100.61 MHz、 CD_3OD) ppm(2回転異性体;比1.8:1)171.7(s、主な回転異性体)、171.6(s、小さい回転異性体)、171.3(s)、151.7(d)、146.4(d)、136.7(d、小さい回転異性体)、136.6(d、主な回転異性体)、134.1(s、主な回転異性体)、134.0(d、小さい回転異性体)、132.8(s、主な回転異性体)、132.7(s、小さい回転異性体)、 2×132.3 (d、主な回転異性体)、 2×132.1 (d、小さい回転異性体)、 2×129.8 (d、主な回転異性体)、 2×129.7 (小さい回転異性体)、121.0(t)、53.0(t、小さい回転異性体)、52.7(t、主な回転異性体)、51.6(d、小さい回転異性体)、51.4(d、主な回転異性体)、43.0(d)、42.8(t、小さい回転異性体)、42.6(t、主な回転異性体)、39.1(s)、 2×38.9 (t、主な回転異性体)、38.7(t、主な回転異性体)、38.3(t、小さい回転異性体)、38.0(s、主な回転異性体)、37.9(s、小さい回転異性体)、37.1(t、小さい回転異性体)、37.0(t、主な回転異性体)、31.2(t)、30.6(t)、 2×28.2 (t)、27.6(t)、 3×27.4 (t); ir(max KBr) cm^{-1} : 3565 - 2500(broad)、1683、1635、1456、1203、1139。

10

20

40

50

【0279】

工程C: 実施例317

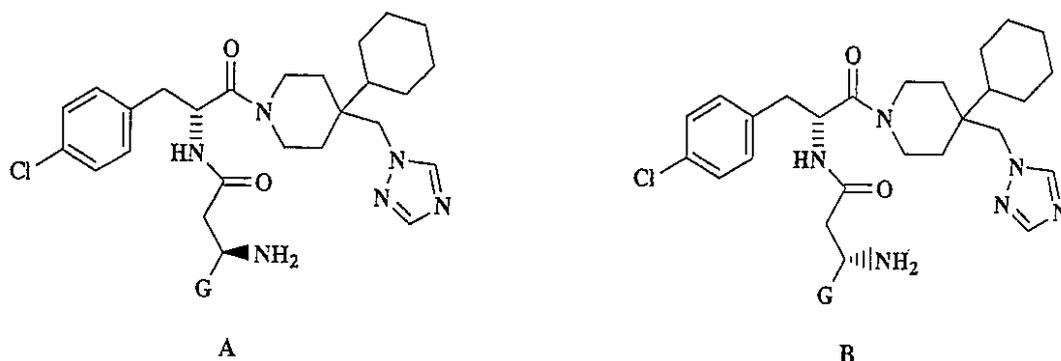
DCM(10 mL)中の化合物317Bの溶液に、RTでDCM(1.6 mL)中のTFAの20%(v/v)溶液を添加した。混合物を8時間RTで攪拌し、減圧下蒸発させた。残留物を標品HPLCを使用して精製し、蒸発後、残留物を凍結乾燥してTFA塩として実施例317の化合物を得た。HPLC保持時間(分) = 1.54^b、MS(M + H)⁺ = 541。

30

実施例318 - 322

【0280】

【化55】



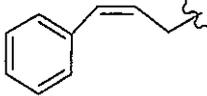
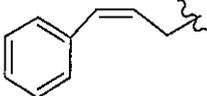
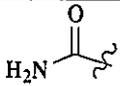
【0281】

Gが表39にリストされた値を有する上記の式A及びBの化合物は、実施例1に記載さ

れたのと同じまたは類似の方法に従って製造された。

【0282】

【表39】

実施例 番号	コア	G	HPLC 保持時間 (分)	MSデータ ^b (M + H) ⁺
318	B		3.20 ^c	617
319	A		3.19 ^c	617
320	A	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2-$	1.52 ^b	541
321	A	$\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2-$	1.74 ^a	575
322	B		1.52 ^a	544

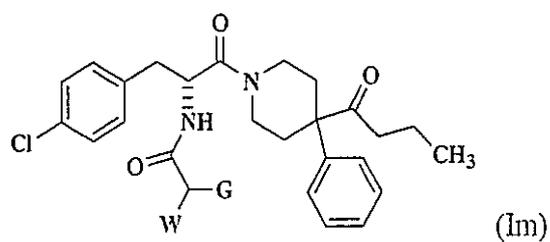
10

20

実施例 323 - 328

【0283】

【化56】



30

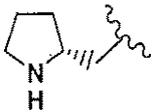
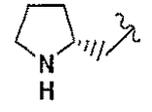
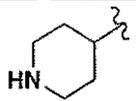
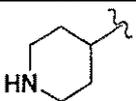
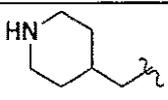
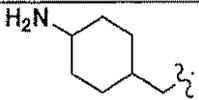
【0284】

基 G 及び W が表 40 にリストされた値を有する式 (Im) の化合物は、工程 A で N - B o c - L - ヒスチジンの代わりに異なるアミノ酸を使用して、実施例 1 に記載されたのと同じまたは類似の方法に従って製造された。

【0285】

40

【表 4 0】

実施例 番号	G	W	純度 (%)	HPLC 保持時間 (分)	質量 (M+H)
323			91	2.5	549
324			86	2.56	549.31
325			88	2.49	549.3
326			91	2.52	549.31
327			89	2.53	563.42
328			92	2.58	577.38

10

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US02/06479

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER																				
IPC(7) : C07D 401/00; A61K 31/446 US CL : 546/210; 514/326 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																				
B. FIELDS SEARCHED																				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 546/210; 514/326																				
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 practicable, search terms used)																				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT																				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
A,P	US 6,329,392 B1 (BURKHOLDER et al.) 11 December 2001, cols. 1-4.	1-13																		
A,P	US 6,350,760 B1 (BAKSHI et al.) 26 February 2002, cols. 4-9.	1-13																		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.																				
<table border="0"> <tr> <td>* Special categories of cited documents:</td> <td>"T"</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"X"</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>"E" earlier document published on or after the international filing date</td> <td>"Y"</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>"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)</td> <td>"Z"</td> <td>document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents:	"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	"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	"E" earlier document published on or after the international filing date	"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	"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)	"Z"	document member of the same patent family	"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		
* Special categories of cited documents:	"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																		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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																		
"E" earlier document published on or after the international filing date	"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																		
"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)	"Z"	document member of the same patent family																		
"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																				
Date of the actual completion of the international search 28 JUNE 2002		Date of mailing of the international search report 22 JUL 2002																		
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-9280		Authorized officer <i>Deborah Lambkin</i> DEBORAH LAMBRIN Telephone No. (703) 308-1285																		

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K 31/4545	A 6 1 K 31/4545	4 C 0 7 2
A 6 1 K 31/4709	A 6 1 K 31/4709	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4725	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/4747	A 6 1 K 31/4747	
A 6 1 K 31/496	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/506	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/519	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/527	A 6 1 K 31/527	
A 6 1 K 31/537	A 6 1 K 31/537	
A 6 1 K 31/5415	A 6 1 K 31/5415	
A 6 1 K 31/55	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 P 1/00	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 1/16	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 1/18	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 3/02	A 6 1 P 3/02	
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 5/14	A 6 1 P 5/14	
A 6 1 P 7/00	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 7/02	A 6 1 P 7/02	
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 11/00	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 11/02	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 11/08	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 11/08	
A 6 1 P 15/00	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 15/08	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 15/10	A 6 1 P 15/08	
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 17/04	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 17/14	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 19/10	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 21/00	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 25/02	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/04	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 25/06	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/18	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/20	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/22	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/24	

A 6 1 P 25/30	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 31/04	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/06	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 31/18	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 33/06	A 6 1 P 31/06	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 37/06	A 6 1 P 33/06	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 35/00	
C 0 7 D 211/34	A 6 1 P 37/06	
C 0 7 D 233/64	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 401/04	C 0 7 D 211/34	
C 0 7 D 401/06	C 0 7 D 233/64	1 0 6
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 401/14	C 0 7 D 401/06	
C 0 7 D 403/12	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 405/14	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 409/14	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 413/14	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 417/12	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 417/14	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 471/10	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 491/10	C 0 7 D 417/14	
C 0 7 D 495/04	C 0 7 D 471/10	1 0 1
C 0 7 D 498/10	C 0 7 D 471/10	1 0 2
	C 0 7 D 471/10	1 0 3
	C 0 7 D 491/10	
	C 0 7 D 495/04	1 0 5 A
	C 0 7 D 495/04	1 0 5 Z
	C 0 7 D 498/10	S

(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,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,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,NO,NZ,OM,PH,P L,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 マカー, ジョン
 アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 4 3 7 ギルフォード ムース ヒル ロード 6 4 4

(72) 発明者 ハーピン, チモシー
 アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 5 4 0 プリンストン ジェファーソン ロード 2 2
 6

(72) 発明者 ローレンス, アール マイケル
 アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 0 6 7 ヤードレイ ダブリュー クラウン テラス 4
 8

(72) 発明者 モートン, ジョージ シー
 アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 4 2 6 カレッジビル ロス レーン 3 1 3

(72) 発明者 ルール, レジェアン
 カナダ国ケベック州 J 4 R 2 H 1 セント - ランバート マコーレイ 2 0 5

(72) 発明者 ポインデクスター, グラハム エス

アメリカ合衆国コネチカット州 06475 オールド セイブロック フォックス ホロー ロード 15

(72)発明者 ルーディガー, エドワード エイチ

カナダ国ケベック州 J4V 2K3 グリーンフィールド パーク セント チャールス ロード 133

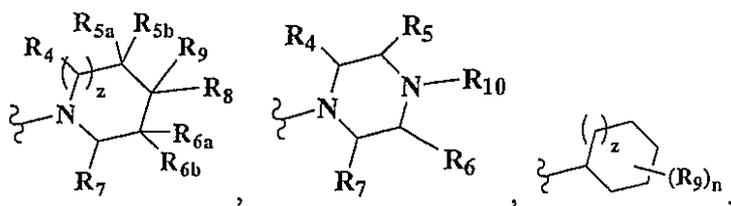
(72)発明者 ジーボルト, カール

カナダ国ケベック州 J7K 3S7 マスコーチ アベニュー デス アンセトレス 2886

Fターム(参考) 4C050 AA04 AA07 BB07 CC18 EE01 FF01 GG01 GG03 HH04
 4C054 AA02 CC01 CC04 DD01 EE01 FF13 FF20
 4C063 AA01 AA03 BB01 BB03 BB09 CC12 CC14 CC26 CC31 CC34
 CC42 CC51 CC52 CC61 CC62 CC67 CC75 CC81 CC92 CC94
 DD03 DD10 DD15 EE01
 4C065 AA16 AA18 BB06 BB09 BB11 CC09 DD03 EE02 HH09 JJ01
 KK01 KK09 LL04 PP03 PP09
 4C071 AA01 BB01 CC01 CC02 CC21 DD14 EE13 FF05 FF06 GG01
 JJ05 JJ08 LL01
 4C072 AA04 AA06 BB02 BB06 CC02 CC11 EE06 FF07 GG07 HH07
 UU01
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC38 BC39 BC50 BC60 BC68 BC69
 BC80 BC82 CB05 CB09 CB22 CB29 GA02 GA03 GA07 GA08
 GA09 GA10 GA12 MA01 MA04 MA13 MA17 MA22 MA23 MA28
 MA31 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA59 MA60 MA63 MA66
 NA14 ZA02 ZA05 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA20 ZA22
 ZA34 ZA36 ZA40 ZA42 ZA45 ZA54 ZA59 ZA60 ZA61 ZA66
 ZA67 ZA70 ZA75 ZA81 ZA89 ZA92 ZA94 ZA96 ZA97 ZB08
 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZB33 ZB35 ZB38 ZC33 ZC35 ZC39
 ZC42

【要約の続き】

【化2】



または $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ であり、Gは、 C_{2-6} アルケニル、 A_3 -アリール、 $-\text{OR}_{18}$ 、ヘテロアリール、 A_1 -シアノ、 A_2 - OR_{17} 、 A_1 - $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{18}$ 、 $\text{A}_1\text{CO}_2\text{R}_{18}$ 、 A_1 - $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$ 、 A_1 - $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{18}$ 、 A_1 - $\text{NR}_{18}\text{C}(=\text{O})\text{R}_{19}$ 、 A_1 - $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$ 、 A_1 - $\text{NR}_{18}\text{CO}_2\text{R}_{19}$ 、 A_1 - $\text{NR}_{18}\text{SO}_2\text{R}_{17}$ 、 A_1 - SO_2R_{17} 、 A_1 - $\text{NR}_{20}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$ 及び A_1 - SR_{18} から選ばれる新規な側鎖か；またはyが0のときまたはWが NHR_{22} ではないとき、Gは、 A_1 -ヘテロシクロであり、但し A_1 は、結合、 C_{1-6} アルキレンまたは C_{2-6} アルケニレンであり、 A_2 は、 C_{1-6} アルキレンまたは C_{2-6} アルケニレンでありそして A_3 は C_{2-6} アルケニレンであり；Wは、明細書で規定されたような $-\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$ 、 $-\text{OR}_{23}$ 、 $-\text{NR}_{21}\text{C}(=\text{O})\text{R}_{24}$ 、 $-\text{NR}_{21}\text{CO}_2\text{R}_{24}$ 、アミジノ、グアニジノ、またはヘテロアリール、ヘテロシクロまたは C_{3-7} シクロアルキルから選ばれ、そしてX及び R_1 - R_2

⁴ は明細書に規定された通りである)を有することを特徴とする化合物またはその製薬上許容できる塩、水和物またはプロドラッグ。