

(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2015-517579

(P2015-517579A)

(43) 公表日 平成27年6月22日(2015.6.22)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	4 C 0 5 5
A 6 1 K 31/455 (2006.01)	A 6 1 K 31/455	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	4 C 0 6 9
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4025 (2006.01)	A 6 1 K 31/4025	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 197 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-514228 (P2015-514228)
 (86) (22) 出願日 平成25年5月24日 (2013. 5. 24)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年1月13日 (2015. 1. 13)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/042693
 (87) 国際公開番号 W02013/177536
 (87) 国際公開日 平成25年11月28日 (2013. 11. 28)
 (31) 優先権主張番号 61/651, 870
 (32) 優先日 平成24年5月25日 (2012. 5. 25)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/697, 104
 (32) 優先日 平成24年9月5日 (2012. 9. 5)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/780, 445
 (32) 優先日 平成25年3月13日 (2013. 3. 13)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

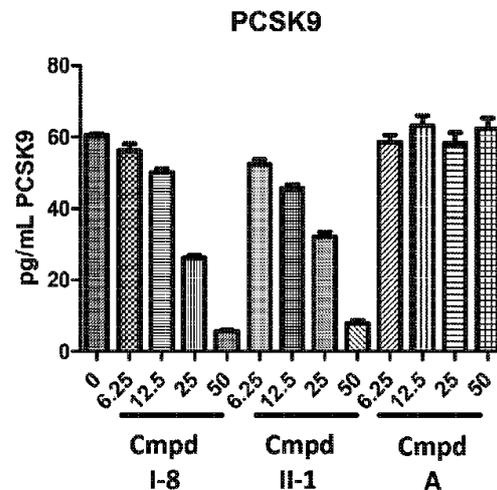
(71) 出願人 511006465
 カタバシス ファーマシューティカルズ、
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 O
 2 1 3 9、ケンブリッジ、ワン ケンドル
 スクエア
 (74) 代理人 100095832
 弁理士 細田 芳徳
 (72) 発明者 ミルン、ジル シー、
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2
 4 4 6 ブルックリン、メーソン テラス
 1 6 9

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロタンパク質転換酵素スプチリシン/ケキシシ9型 (PCSK9) を低下させる方法

(57) 【要約】

本発明は、脂肪酸誘導体を用いて、プロタンパク質転換酵素スプチリシン/ケキシシ9型 (PCSK9) を阻害することによる、コレステロールを調節する新しい方法と；有効量の脂肪酸誘導体を投与することを含む、代謝疾患の処置又は予防のための新しい方法とに関する。本発明はまた、脂肪酸生体活性誘導体、及び代謝疾患の処置におけるそれらの使用に関する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

それを必要とする患者に有効量の脂肪酸生理活性誘導体を投与することによる、プロタンパク質転換酵素スプチリシン/ケキシン9型(PCSK9)の生成を阻害し、又はプロタンパク質転換酵素スプチリシン/ケキシン9型(PCSK9)の血清レベルを低下させることを含む、代謝疾患を処置するための方法。

【請求項 2】

前記代謝疾患が、高トリグリセリド血症、重症高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、遺伝子状態を原因とする高いコレステロール、脂肪肝疾病、非アルコール性脂肪肝疾病(NFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、脂質異常症、混合型脂質異常症、I型高リポタンパク質血症(3つのサブタイプを含み得る: B u e r g e r - G r u e t z 症候群又は家族性高カイロミクロン血症とも称される Ia 型; 家族性アポタンパク質 C I I 欠損症とも称される Ib 型、及び Ic 型)、V型高リポタンパク質血症、アテローム性動脈硬化症、冠動脈心疾患、2型糖尿病、糖尿病性腎症、糖尿病性神経症、糖尿病性網膜症、メタボリックシンドローム又は心血管系疾病から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、エゼチミブ及びエゼチミブ/シンバスタチンの組み合わせ(Vytorin(登録商標))からなる群から選択される他の治療薬を投与することを更に含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

エナラプリル、ラミプリル、キナプリル、ペリンドプリル、リシノプリル、イミダプリル、ゾフェノプリル、トランドラプリル、ホシノプリル及びカプトプリルからなる群から選択される他のACE阻害剤を投与することを更に含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

ベザフィブレート、シトプロフィブレート、クロフィブレート、ゲムフィプロジル及びフェノフィブレートからなる群から選択される他のフィブレートを投与することを更に含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 6】

非限定的にテルミサルタン、ロサルタン、イルベサルタン、アジルサルタン及びオルメサルタンからなる群から選択される他のアンジオテンシンII受容体遮断薬(ARB)を投与することを更に含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 7】

非限定的にPCSK9モノクローナル抗体、生物剤、低分子干渉RNA(s iRNA)及び遺伝子サイレンシングオリゴヌクレオチドからなる群から選択される他の治療薬を投与することを更に含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 8】

非限定的に、全-シス-7, 10, 13-ヘキサデカトリエン酸、-リノレン酸(ALA又は全-シス-9, 12, 15-オクタデカトリエン酸)、ステアリドン酸(STD又は全-シス-6, 9, 12, 15-オクタデカテトラエン酸)、エイコサトリエン酸(ETE又は全-シス-11, 14, 17-エイコサトリエン酸)、エイコサテトラエン酸(ETA又は全-シス-8, 11, 14, 17-エイコサテトラエン酸)、エイコサペンタエン酸(EPA又は全-シス-5, 8, 11, 14, 17-エイコサペンタエン酸)、ドコサペンタエン酸(DPA、クルパノドン酸又は全-シス-7, 10, 13, 16, 19-ドコサペンタエン酸)、ドコサヘキサエン酸(DHA又は全-シス-4, 7, 10, 13, 16, 19-ドコサヘキサエン酸)、テトラコサペンタエン酸(全-シス-9, 12, 15, 18, 21-ドコサヘキサエン酸)又はテトラコサヘキサエン酸(ニシン酸又は全-シス-6, 9, 12, 15, 18, 21-テトラコセン酸)からなる群から選択される他の-3脂肪酸を投与することを更に含む、請求項 2 に記載の方法。

10

20

30

40

50

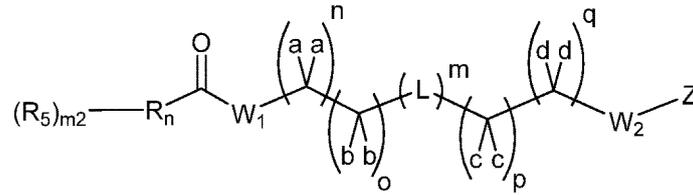
【請求項 9】

非限定的にナイアシン、アシフラン及びアシピモックスからなる群から選択される他の治療薬を投与することを更に含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 10】

式 II' :

【化 1】



10

式 II'

(式中、

R_n は、フェニル、ナフチル、ヘテロアリアル又は複素環であり；

W_1 及び W_2 は、各々独立して無、O、S、NH、NRであり、又は W_1 及び W_2 は一緒になって、イミダゾリジン若しくはピペラジン基を形成してもよいが、但し、 W_1 及び W_2 が同時にOとはなり得ないことを条件とし；

20

W_3 は、独立してO又は無であり；

$R_{1,2}$ は、独立してH、OH、 OR'' 、 R'' 又は $OC(O)R''$ であり、ここで R'' は、独立して $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各 m_1 は、独立して0、1、2又は3であり；

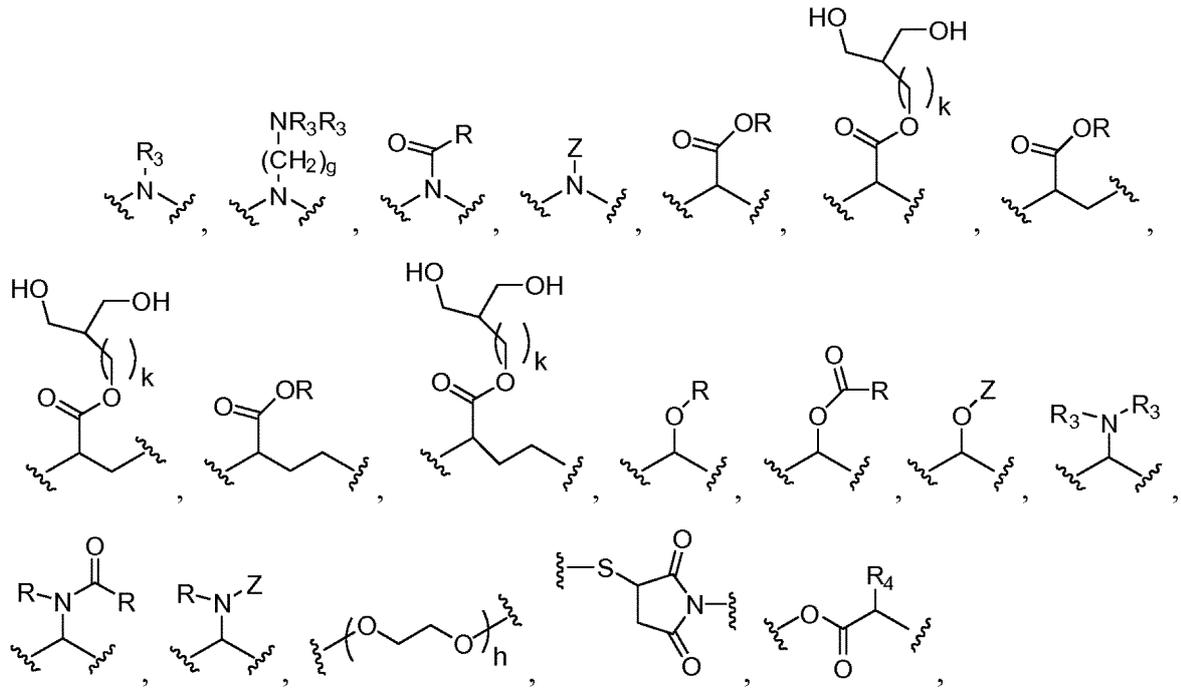
各 a 、 b 、 c 及び d は、独立して -H、-D、- CH_3 、- OCH_3 、- OCH_2CH_3 、- $C(O)OR$ 、若しくは -O-Z、若しくはベンジルであり、又は a 、 b 、 c 及び d の2つは、それらが結合している単一の炭素と共に一緒になってシクロアルキル若しくは複素環を形成してもよく；

各 n 、 o 、 p 及び q は、独立して0、1又は2であり；

各 L は、独立して無、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S-S-、-($C_1 \sim C_6$ アルキル)-、-($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル)-、複素環、ヘテロアリアル、

30

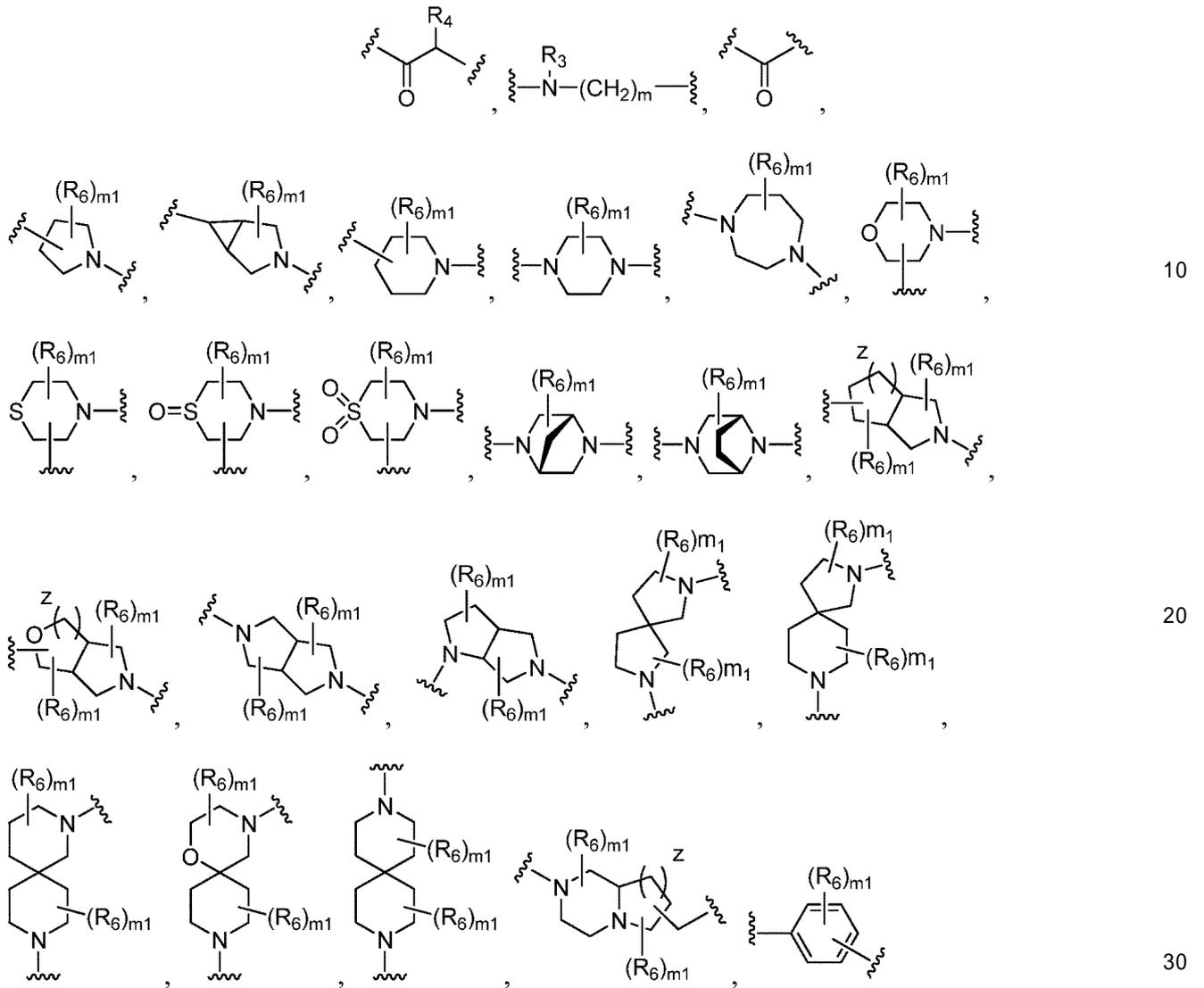
【化 2】



10

20

【化3】

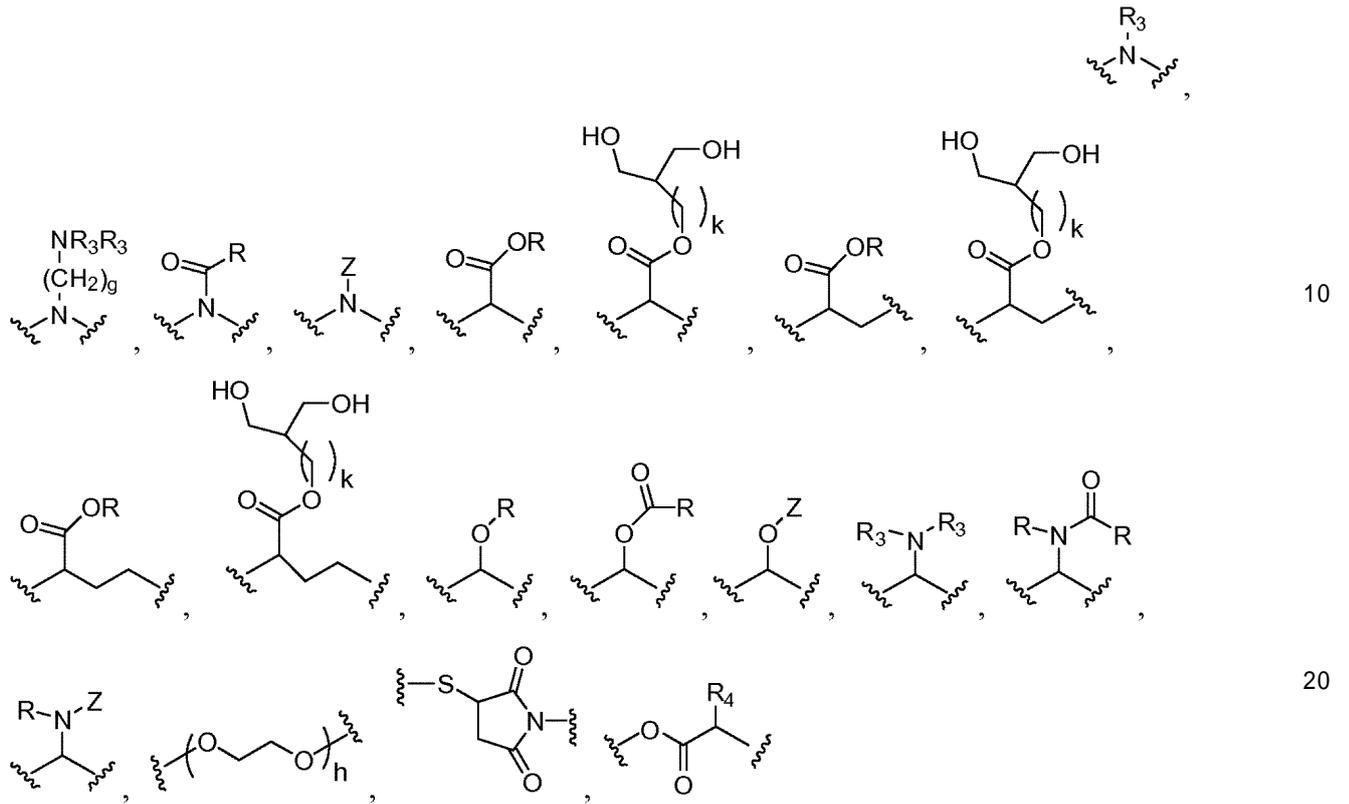


であり、

ここでLの表現は、図示されるように左から右へと、方向的に限定されるものではなく、Lの左側又は右側のいずれも、式I I'の化合物の W_1 側に結合してもよいが；

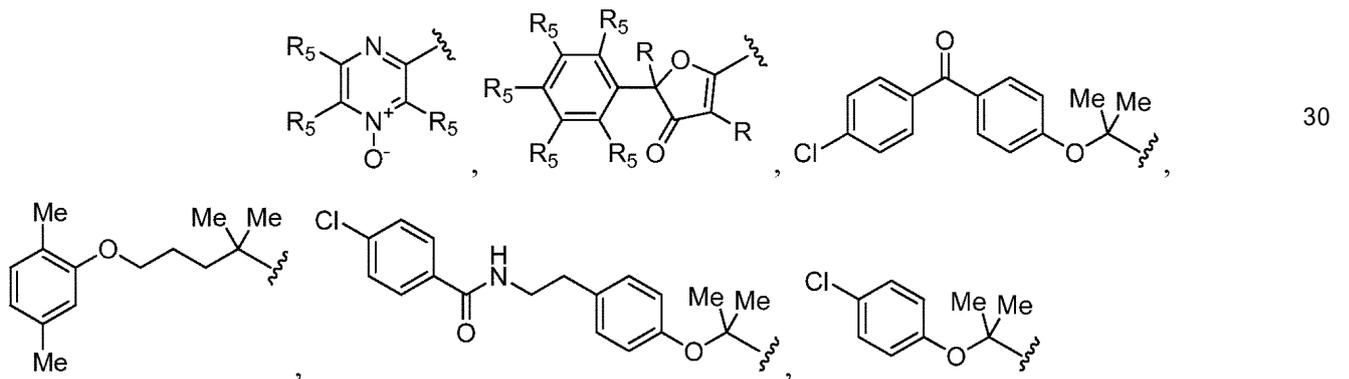
但し、Lが、独立して $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}-\text{S}-$ 、

【化4】



の場合、 R_n は、

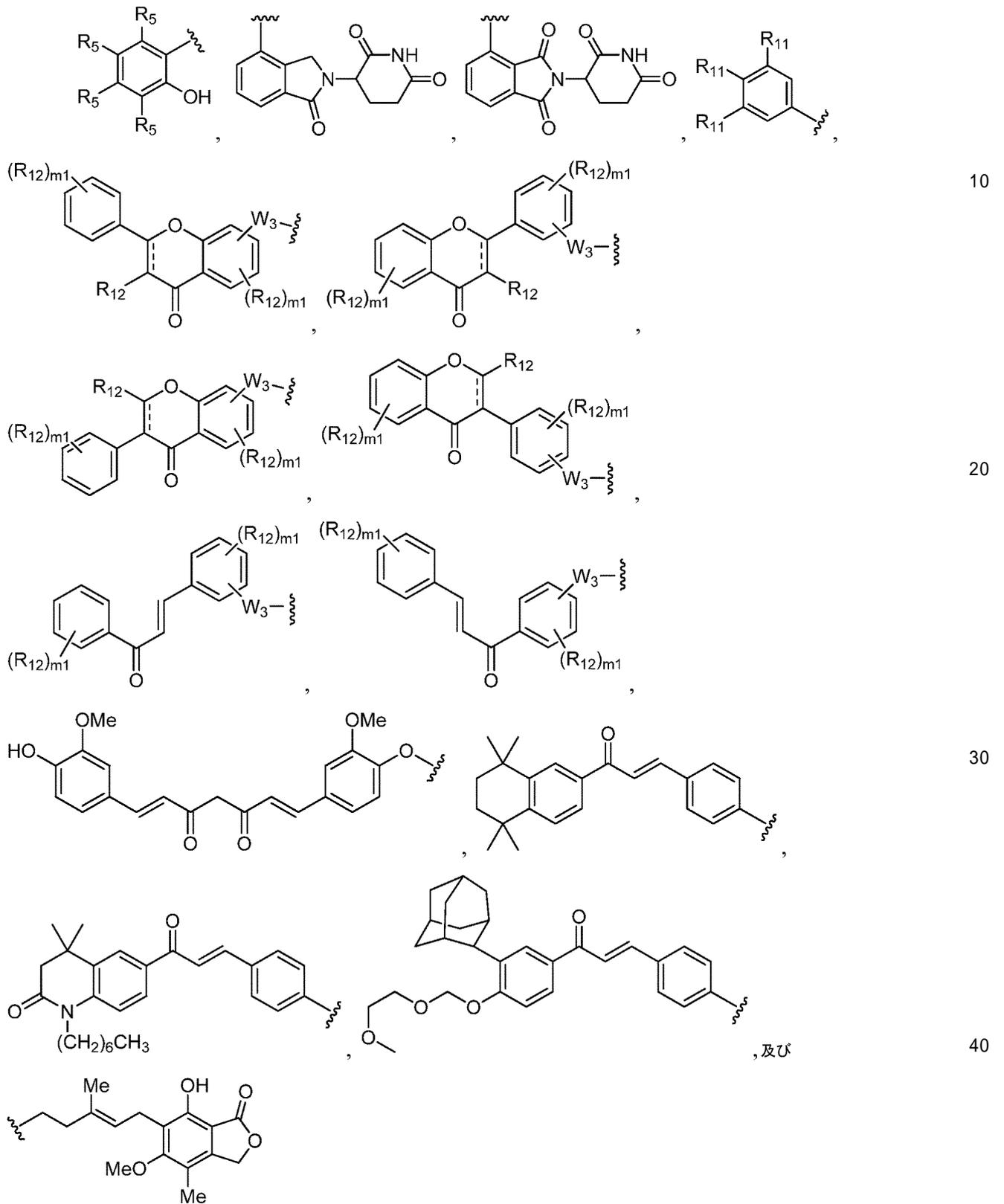
【化5】



ではないことを条件とし、 g 、 h 、 k 、 R 、 R_3 、 R_5 及び Z は、下記に定義する通りであり；

また更に、 R_n は：

【化6】



ではないことを条件とし；

R₆ は、独立して - H、- D、- C₁ ~ C₄ アルキル、- ハロゲン、シアノ、オキソ、チオオキソ、- OH、- C(O)C₁ ~ C₄ アルキル、- O-アリール、- O-ベンジル、- OC(O)C₁ ~ C₄ アルキル、- C₁ ~ C₃ アルケン、- C₁ ~ C₃ アルキン、-

C(O)C₁~C₄アルキル、-NH₂、-NH(C₁~C₃アルキル)、-N(C₁~C₃アルキル)₂、-NH(C(O)C₁~C₃アルキル)、-N(C(O)C₁~C₃アルキル)₂、-SH、-S(C₁~C₃アルキル)、-S(O)C₁~C₃アルキル、-S(O)₂C₁~C₃アルキルであり；

R₅は、各々独立して-H、-D、-Cl、-F、-CN、OH、-NH₂、-NH(C₁~C₃アルキル)、-N(C₁~C₃アルキル)₂、-NH(C(O)C₁~C₃アルキル)、-N(C(O)C₁~C₃アルキル)₂、-C(O)H、-C(O)C₁~C₃アルキル、-C(O)OC₁~C₃アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁~C₃アルキル)、-C(O)N(C₁~C₃アルキル)₂、-C₁~C₃アルキル、-O-C₁~C₃アルキル、-S(O)C₁~C₃アルキル及び-S(O)₂C₁~C₃アルキルからなる群から選択され；

各gは、独立して2、3又は4であり；

各hは、独立して1、2、3又は4であり；

mは、0、1、2又は3であり；mが1より大きい場合、Lは、同一又は異なってもよく；

m₁は、0、1、2又は3であり；

m₂は、0、1、2、3、4又は5；

kは、0、1、2又は3であり；

zは、1、2又は3であり；

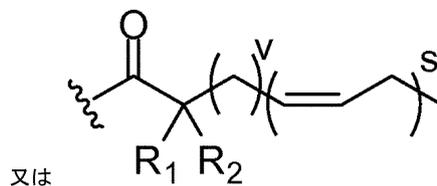
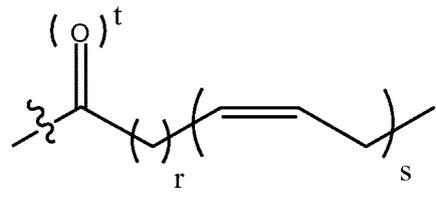
各R₃は、独立してH若しくはC₁~C₆アルキルであり、又は両方のR₃基は、それらが結合している窒素と一緒にした場合、複素環を形成してもよく；

各R₄は、独立してe、H又は直鎖状若しくは分枝状C₁~C₁₀アルキルであり、これらは任意選択で、OH、NH₂、CO₂R、CONH₂、フェニル、C₆H₄OH、イミダゾール又はアルギニンで置換されてもよく；

各eは、独立してH、又は天然に存在するアミノ酸の側鎖のいずれか1つであり；

各Zは、独立して-H、

【化7】



であるが、

但し、化合物中に少なくとも1つの

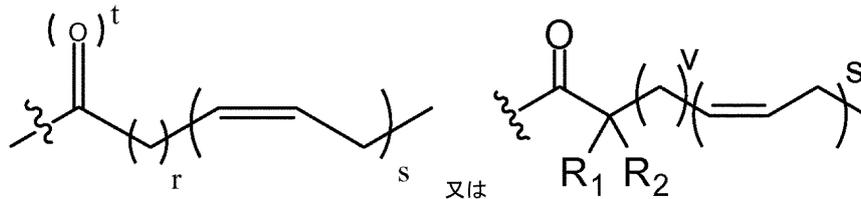
10

20

30

40

【化 8】



が存在することを条件とし；

各 r は、独立して 2、3 又は 7 であり；

各 s は、独立して 3、5 又は 6 であり；

各 t は、独立して 0 又は 1 であり；

各 v は、独立して 1、2 又は 6 であり；

R_1 及び R_2 は、各々独立して水素、重水素、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ベンジル、 $-OC(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_1 \sim C_3$ アルケン、 $-C_1 \sim C_3$ アルキン、 $-C(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_3$ アルキル) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-N(C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-S(O)C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-S(O)_2C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

各 R は、独立して $-H$ 、 $-C_1 \sim C_3$ アルキル、フェニル又は直鎖状若しくは分枝状 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、これらは任意選択で OH 又は H で置換される) の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマー若しくは立体異性体。

【請求項 1 1】

請求項 1 0 の化合物、及び薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物。

【請求項 1 2】

それを必要とする患者に有効量の請求項 1 1 に記載の化合物を投与することによる、プロタンパク質転換酵素スプチリシン/ケキシン 9 型 (PCSK9) を阻害することによる、代謝疾患を処置するための方法。

【請求項 1 3】

前記代謝疾患が、高トリグリセリド血症、重症高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、遺伝子状態を原因とする高いコレステロール、脂肪肝疾病、非アルコール性脂肪肝疾病 (NFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、脂質異常症、混合型脂質異常症、I 型高リポタンパク質血症 (3 つのサブタイプを含み得る: Burger-Gruetz 症候群又は家族性高カイロミクロン血症とも称される Ia 型; 家族性アポタンパク質 C II 欠損症とも称される Ib 型、及び Ic 型)、V 型高リポタンパク質血症、アテローム性動脈硬化症、冠動脈心疾患、2 型糖尿病、糖尿病性腎症、糖尿病性神経症、糖尿病性網膜症、メタボリックシンドローム又は心血管系疾病から選択される、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、エゼチミブ及びエゼチミブ/シンバスタチンの組み合わせ (Vytorin (登録商標)) からなる群から選択される他の治療薬を投与することを更に含む、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 5】

エナラプリル、ラミプリル、キナプリル、ペリンドプリル、リシノプリル、イミダプリル、ゾフェノプリル、トランドラプリル、ホシノプリル及びカプトプリルからなる群から選択される他の ACE 阻害剤を投与することを更に含む、請求項 1 2 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 16】

ベザフィブレート、シトプロフィブレート、クロフィブレート、ゲムフィプロジル及びフェノフィブレートからなる群から選択される他のフィブレードを投与することを更に含む、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 17】

テルミサルタン、ロサルタン、イルベサルタン、アジルサルタン及びオルメサルタンからなる群から選択される他のアンジオテンシン II 受容体遮断薬 (ARB) を投与することを更に含む、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 18】

PCSK9 モノクローナル抗体、生物剤、低分子干渉 RNA (siRNA) 及び遺伝子サイレンシングオリゴヌクレオチドからなる群から選択される他の治療薬を投与することを更に含む、請求項 12 に記載の方法。

10

【請求項 19】

全 - シス - 7, 10, 13 - ヘキサデカトリエン酸、 α - リノレン酸 (ALA 又は全 - シス - 9, 12, 15 - オクタデカトリエン酸)、ステアリドン酸 (STD 又は全 - シス - 6, 9, 12, 15 - オクタデカテトラエン酸)、エイコサトリエン酸 (ETE 又は全 - シス - 11, 14, 17 - エイコサトリエン酸)、エイコサテトラエン酸 (ETA 又は全 - シス - 8, 11, 14, 17 - エイコサテトラエン酸)、エイコサペンタエン酸 (EPA 又は全 - シス - 5, 8, 11, 14, 17 - エイコサペンタエン酸)、ドコサペンタエン酸 (DPA、クルパノドン酸又は全 - シス - 7, 10, 13, 16, 19 - ドコサペンタエン酸)、ドコサヘキサエン酸 (DHA 又は全 - シス - 4, 7, 10, 13, 16, 19 - ドコサヘキサエン酸)、テトラコサペンタエン酸 (全 - シス - 9, 12, 15, 18, 21 - ドコサヘキサエン酸) 又はテトラコサヘキサエン酸 (ニシン酸又は全 - シス - 6, 9, 12, 15, 18, 21 - テトラコセン酸) からなる群から選択される他の ω - 3 脂肪酸を投与することを更に含む、請求項 12 に記載の方法。

20

【請求項 20】

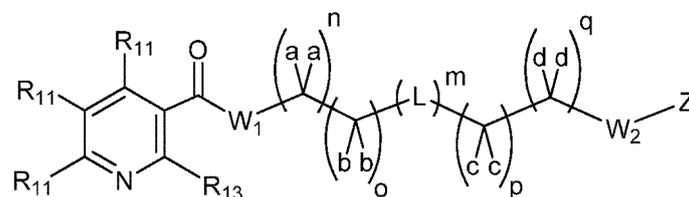
ナイアシン、アシフラン及びアシピモックスからなる群から選択される他の治療薬を投与することを更に含む、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 21】

式 VI :

30

【化 9】



式 VI

40

(式中、

W₁ 及び W₂ は、各々独立して無、O、S、NH、NR であり、又は W₁ 及び W₂ は一緒になって、イミダゾリジン若しくはピペラジン基を形成してもよいが、但し、W₁ 及び W₂ が同時に O とはなり得ないことを条件とし；

R₁₁ は、独立して H、-OH、-OC(O)-R、-O-アリアル、-アリアル、-ヘテロアリアル又は -複素環式であり；

R₁₃ は、独立して H、C₁ ~ C₃ アルキル、-OH、-OC(O)-R 又はハロゲンであり；

各 a、b、c 及び d は、独立して -H、-D、-CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH

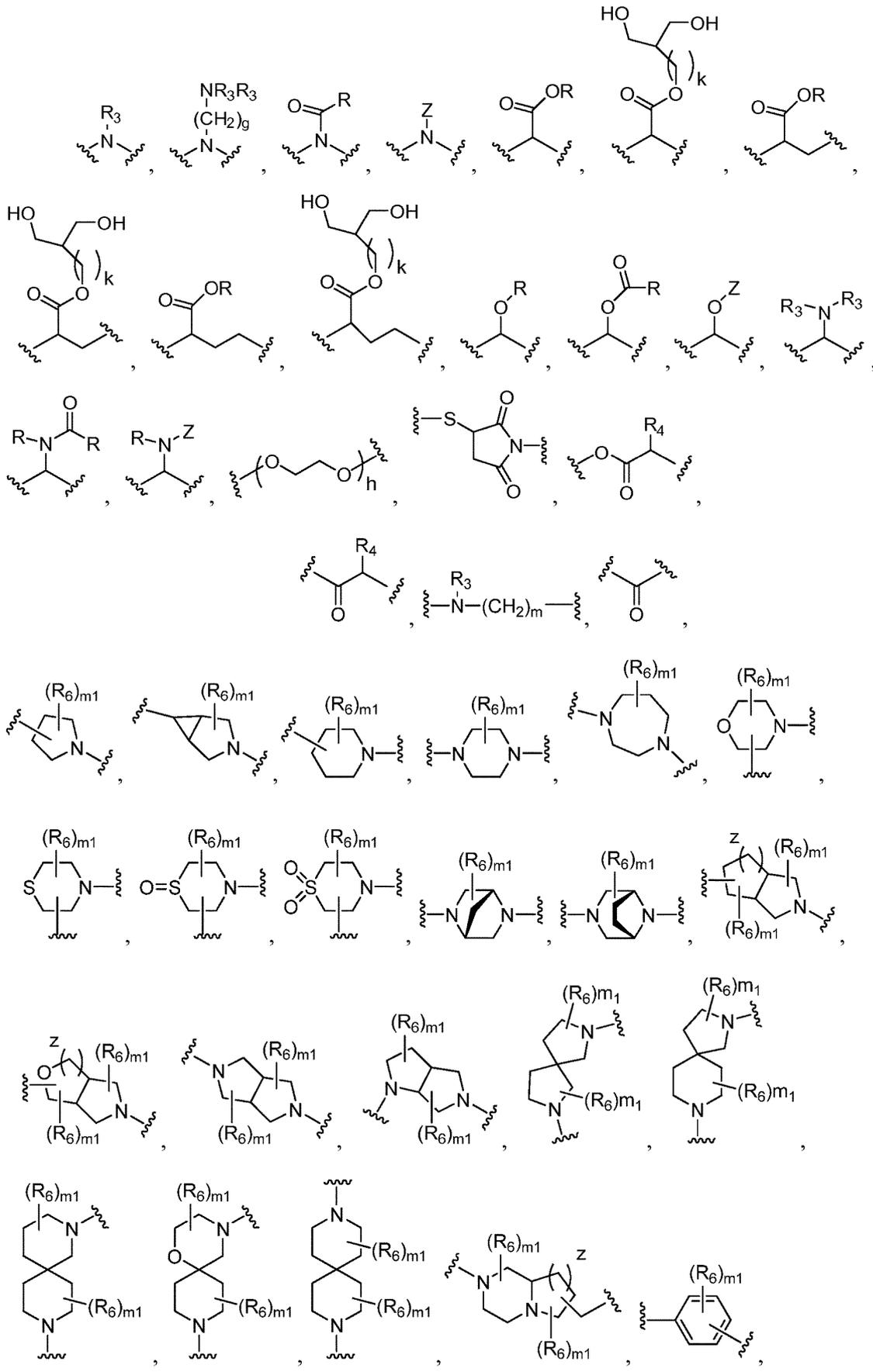
50

$_3$ 、 $-C(O)OR$ 、若しくは $-O-Z$ 、若しくはベンジルであり、又は a 、 b 、 c 及び d の2つは、それらが結合している単一の炭素と共に一緒になってシクロアルキル若しくは複素環を形成してもよく；

各 n 、 o 、 p 及び q は、独立して0、1又は2であり；

各 L は、独立して無、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S-S-$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})-$ 、 $-(C_3 \sim C_6 \text{シクロアルキル})-$ 、複素環、ヘテロアール、

【化 10】



10

20

30

40

であり、

50

ここでLの表現は、図示されるように左から右へと、方向的に限定されるものではなく、Lの左側又は右側のいずれも、式VIの化合物のW₁側に結合してもよく；

R₆は、独立して - H、- D、- C₁ ~ C₄ アルキル、- ハロゲン、シアノ、オキソ、チオオキソ、- OH、- C(O)C₁ ~ C₄ アルキル、- O-アリール、- O-ベンジル、- OC(O)C₁ ~ C₄ アルキル、- C₁ ~ C₃ アルケン、- C₁ ~ C₃ アルキン、- C(O)C₁ ~ C₄ アルキル、- NH₂、- NH(C₁ ~ C₃ アルキル)、- N(C₁ ~ C₃ アルキル)₂、- NH(C(O)C₁ ~ C₃ アルキル)、- N(C(O)C₁ ~ C₃ アルキル)₂、- SH、- S(C₁ ~ C₃ アルキル)、- S(O)C₁ ~ C₃ アルキル、- S(O)₂C₁ ~ C₃ アルキルであり；

R₅は、各々独立して - H、- D、- Cl、- F、- CN、- NH₂、- NH(C₁ ~ C₃ アルキル)、- N(C₁ ~ C₃ アルキル)₂、- NH(C(O)C₁ ~ C₃ アルキル)、- N(C(O)C₁ ~ C₃ アルキル)₂、- C(O)H、- C(O)C₁ ~ C₃ アルキル、- C(O)OC₁ ~ C₃ アルキル、- C(O)NH₂、- C(O)NH(C₁ ~ C₃ アルキル)、- C(O)N(C₁ ~ C₃ アルキル)₂、- C₁ ~ C₃ アルキル、- O-C₁ ~ C₃ アルキル、- S(O)C₁ ~ C₃ アルキル及び - S(O)₂C₁ ~ C₃ アルキルからなる群から選択され；

各gは、独立して2、3又は4であり；

各hは、独立して1、2、3又は4であり；

mは、0、1、2又は3であり；mが1より大きい場合、Lは、同一又は異なってもよく；

m₁は、0、1、2又は3であり；

kは、0、1、2又は3であり；

zは、1、2又は3であり；

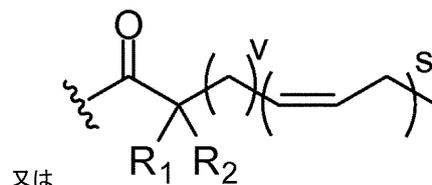
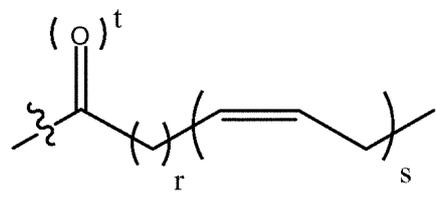
各R₃は、独立してH若しくはC₁ ~ C₆ アルキルであり、又は両方のR₃基は、それらが結合している窒素と一緒にした場合、複素環を形成してもよく；

各R₄は、独立してe、H又は直鎖状若しくは分枝状C₁ ~ C₁₀ アルキルであり、これらは任意選択で、OH、NH₂、CO₂R、CONH₂、フェニル、C₆H₄OH、イミダゾール又はアルギニンで置換されてもよく；

各eは、独立してH、又は天然に存在するアミノ酸の側鎖のいずれか1つであり；

各Zは、独立して - H、

【化11】



であるが、

但し、化合物中に少なくとも1つの

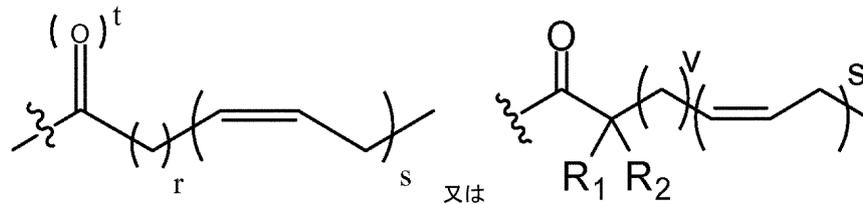
10

20

30

40

【化 1 2】



が存在することを条件とし；

各 r は、独立して 2、3 又は 7 であり；

各 s は、独立して 3、5 又は 6 であり；

各 t は、独立して 0 又は 1 であり；

各 v は、独立して 1、2 又は 6 であり；

R_1 及び R_2 は、各々独立して水素、重水素、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-$ ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ベンジル、 $-OC(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_1 \sim C_3$ アルケン、 $-C_1 \sim C_3$ アルキン、 $-C(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_3$ アルキル) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-N(C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-S(O)C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-S(O)_2C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

各 R は、独立して $-H$ 、 $-C_1 \sim C_3$ アルキル、フェニル又は直鎖状若しくは分枝状 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、これらは任意選択で OH 又はハロゲンで置換される)の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマー若しくは立体異性体。

【請求項 2 2】

それを必要とする患者に有効量の請求項 2 1 に記載の化合物を投与することによる、プロタンパク質転換酵素スブチリシン/ケキシシ 9 型 (PCSK9) を阻害することによる、代謝疾患を処置するための方法。

【請求項 2 3】

前記代謝疾患が、高トリグリセリド血症、重症高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、遺伝子状態を原因とする高いコレステロール、脂肪肝疾病、非アルコール性脂肪肝疾病 (NFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、脂質異常症、混合型脂質異常症、I 型高リポタンパク質血症 (3 つのサブタイプを含み得る: Buerger-Gruetz 症候群又は家族性高カイロミクロン血症とも称される Ia 型; 家族性アポタンパク質 CII 欠損症とも称される Ib 型、及び Ic 型)、V 型高リポタンパク質血症、アテローム性動脈硬化症、冠動脈心疾患、2 型糖尿病、糖尿病性腎症、糖尿病性神経症、糖尿病性網膜症、メタボリックシンドローム又は心血管系疾病から選択される、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、エゼチミブ及びエゼチミブ/シンバスタチンの組み合わせ (Vytorin (登録商標)) からなる群から選択される他の治療薬を投与することを更に含む、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 5】

エナラプリル、ラミプリル、キナプリル、ペリンドプリル、リシノプリル、イミダプリル、ゾフェノプリル、トランドラプリル、ホシノプリル及びカプトプリルからなる群から選択される他の ACE 阻害剤を投与することを更に含む、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 6】

ベザフィブレート、シトプロフィブレート、クロフィブレート、ゲムフィプロジル及びフェノフィブレートからなる群から選択される他のフィブレートを投与することを更に含

10

20

30

40

50

む、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 7】

テルミサルタン、ロサルタン、イルベサルタン、アジルサルタン及びオルメサルタンからなる群から選択される他のアンジオテンシン I I 受容体遮断薬 (A R B) を投与することを更に含む、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 8】

P C S K 9 モノクローナル抗体、生物剤、低分子干渉 R N A (s i R N A) 及び遺伝子サイレンシングオリゴヌクレオチドからなる群から選択される他の治療薬を投与することを更に含む、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 9】

全 - シス - 7 , 1 0 , 1 3 - ヘキサデカトリエン酸、 α - リノレン酸 (A L A 又は全 - シス - 9 , 1 2 , 1 5 - オクタデカトリエン酸)、ステアリドン酸 (S T D 又は全 - シス - 6 , 9 , 1 2 , 1 5 - オクタデカテトラエン酸)、エイコサトリエン酸 (E T E 又は全 - シス - 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサトリエン酸)、エイコサテトラエン酸 (E T A 又は全 - シス - 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサテトラエン酸)、エイコサペンタエン酸 (E P A 又は全 - シス - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサペンタエン酸)、ドコサペンタエン酸 (D P A、クルパノドン酸又は全 - シス - 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ドコサペンタエン酸)、ドコサヘキサエン酸 (D H A 又は全 - シス - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ドコサヘキサエン酸)、テトラコサペンタエン酸 (全 - シス - 9 , 1 2 , 1 5 , 1 8 , 2 1 - ドコサヘキサエン酸) 又はテトラコサヘキサエン酸 (ニシン酸又は全 - シス - 6 , 9 , 1 2 , 1 5 , 1 8 , 2 1 - テトラコセン酸) からなる群から選択される他の ω - 3 脂肪酸を投与することを更に含む、請求項 2 2 に記載の方法。

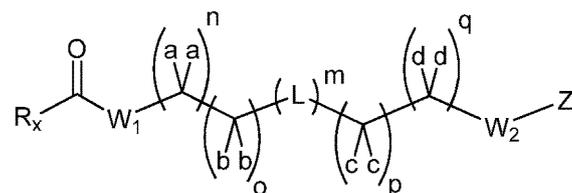
【請求項 3 0】

ナイアシン、アシフラン及びアシピモックスからなる群から選択される他の治療薬を投与することを更に含む、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 3 1】

式 V I I :

【化 1 3】



式 VII

(式中、

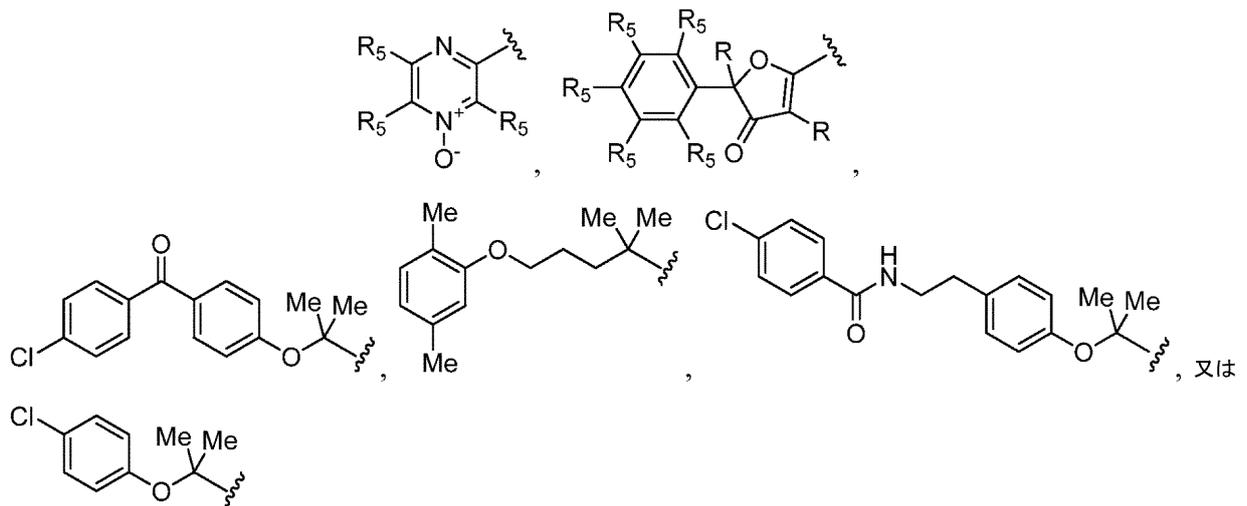
R_x は、独立して

10

20

30

【化 1 4】



であり；

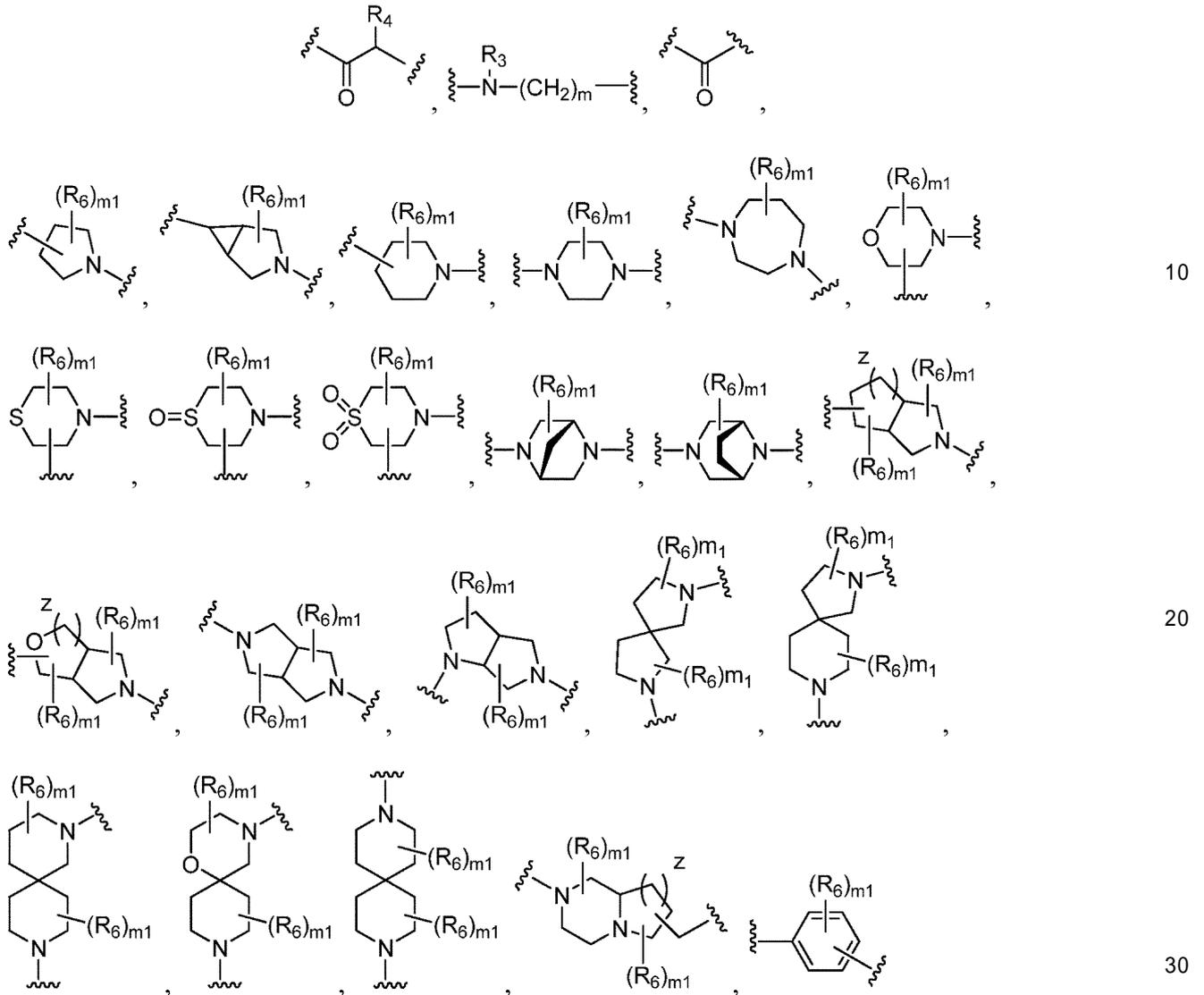
W_1 及び W_2 は、各々独立して無、O、S、NH、NRであり、又は W_1 及び W_2 は一緒になって、イミダゾリジン若しくはピペラジン基を形成してもよいが、但し、 W_1 及び W_2 が同時にOとはなり得ないことを条件とし；

各 a、b、c 及び d は、独立して - H、- D、- CH₃、- OCH₃、- OCH₂CH₃、- C(O)OR、若しくは - O-Z、若しくはベンジルであり、又は a、b、c 及び d の2つは、それらが結合している単一の炭素と共に一緒になってシクロアルキル若しくは複素環を形成してもよく；

各 n、o、p 及び q は、独立して0、1又は2であり；

各 L は、独立して無、- (C₁ ~ C₆ アルキル) -、- (C₃ ~ C₆ シクロアルキル) -、複素環、ヘテロアリール、

【化 15】



であり、

ここでLの表現は、図示されるように左から右へと、方向的に限定されるものではなく、Lの左側又は右側のいずれも、式VIIの化合物のW₁側に結合してもよく、

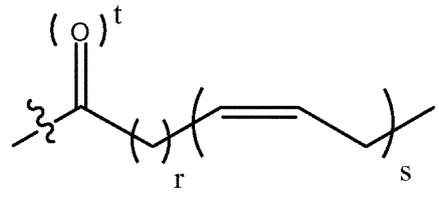
R₆は、独立して -H、-D、-C₁~C₄アルキル、-ハロゲン、シアノ、オキソ、チオオキソ、-OH、-C(O)C₁~C₄アルキル、-O-アリアル、-O-ベンジル、-OC(O)C₁~C₄アルキル、-C₁~C₃アルケン、-C₁~C₃アルキン、-C(O)C₁~C₄アルキル、-NH₂、-NH(C₁~C₃アルキル)、-N(C₁~C₃アルキル)₂、-NH(C(O)C₁~C₃アルキル)、-N(C(O)C₁~C₃アルキル)₂、-SH、-S(C₁~C₃アルキル)、-S(O)C₁~C₃アルキル、-S(O)₂C₁~C₃アルキルであり、

R₅は、各々独立して -H、-D、-Cl、-F、-CN、-NH₂、-NH(C₁~C₃アルキル)、-N(C₁~C₃アルキル)₂、-NH(C(O)C₁~C₃アルキル)、-N(C(O)C₁~C₃アルキル)₂、-C(O)H、-C(O)C₁~C₃アルキル、-C(O)OC₁~C₃アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁~C₃アルキル)、-C(O)N(C₁~C₃アルキル)₂、-C₁~C₃アルキル、-O-C₁~C₃アルキル、-S(O)C₁~C₃アルキル及び -S(O)₂C₁~C₃アルキルからなる群から選択され、

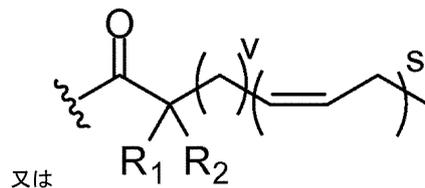
- 各 g は、独立して 2、3 又は 4 であり；
 各 h は、独立して 1、2、3 又は 4 であり；
 m は、0、1、2 又は 3 であり； m が 1 より大きい場合、 L は、同一又は異なってもよく；
 m_1 は、0、1、2 又は 3 であり；
 k は、0、1、2 又は 3 であり；
 z は、1、2 又は 3 であり；
 各 R_3 は、独立して H 又若しくは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、又は両方の R_3 基は、それらが結合している窒素と一緒にした場合、複素環を形成してもよく；
 各 R_4 は、独立して e、H 又は直鎖状若しくは分枝状 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり、これらは任意選択で、OH、 NH_2 、 CO_2R 、 $CONH_2$ 、フェニル、 C_6H_4OH 、イミダゾール又はアルギニンで置換されてもよく；
 各 e は、独立して H、又は天然に存在するアミノ酸の側鎖のいずれか 1 つであり；
 各 Z は、独立して - H、

10

【化 16】

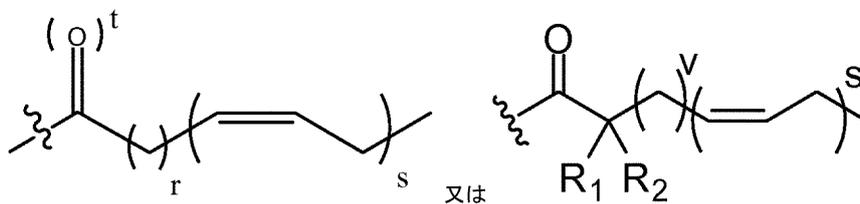


20



30

- であるが、
 但し、化合物中に少なくとも 1 つの
 【化 17】



40

- が存在することを条件とし；
 各 r は、独立して 2、3 又は 7 であり；
 各 s は、独立して 3、5 又は 6 であり；
 各 t は、独立して 0 又は 1 であり；
 各 v は、独立して 1、2 又は 6 であり；
 R_1 及び R_2 は、各々独立して水素、重水素、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-H$ フロゲン、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ベンジル、 $-OC(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_1 \sim C_3$ アルケン、 $-C_1 \sim C_3$ アルキン、 $-C(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_3$ アルキル) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-N(C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-S(O)C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-S(O)_2C$

50

$1 \sim C_3$ アルキルであり；

各 R は、独立して - H、 $- C_1 \sim C_3$ アルキル、フェニル又は直鎖状若しくは分枝状 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、これらは任意選択で OH 又はハロゲンで置換される) の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマー若しくは立体異性体。

【請求項 3 2】

それを必要とする患者に有効量の請求項 3 1 に記載の化合物を投与することによる、プロタンパク質転換酵素スブチリシン/ケキシン 9 型 (PCSK9) を阻害することによる、代謝疾患を処置するための方法。

【請求項 3 3】

前記代謝疾患が、高トリグリセリド血症、重症高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、遺伝子状態を原因とする高いコレステロール、脂肪肝疾病、非アルコール性脂肪肝疾病 (NFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、脂質異常症、混合型脂質異常症、I 型高リポタンパク質血症 (3 つのサブタイプを含み得る : B u e r g e r - G r u e t z 症候群又は家族性高カイロミクロン血症とも称される I a 型 ; 家族性アポタンパク質 C I I 欠損症とも称される I b 型、及び I c 型)、V 型高リポタンパク質血症、アテローム性動脈硬化症、冠動脈心疾患、2 型糖尿病、糖尿病性腎症、糖尿病性神経症、糖尿病性網膜症、メタボリックシンドローム又は心血管系疾病から選択される、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、エゼチミブ及びエゼチミブ/シンバスタチンの組み合わせ (V y t o r i n (登録商標)) からなる群から選択される他の治療薬を投与することを更に含む、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 5】

エナラプリル、ラミプリル、キナプリル、ペリンドプリル、リシノプリル、イミダプリル、ゾフェノプリル、トランドラプリル、ホシノプリル及びカプトプリルからなる群から選択される他の ACE 阻害剤を投与することを更に含む、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 6】

ベザフィブレート、シトプロフィブレート、クロフィブレート、ゲムフィブロジル及びフェノフィブレートからなる群から選択される他のフィブレートを投与することを更に含む、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 7】

テルミサルタン、ロサルタン、イルベサルタン、アジルサルタン及びオルメサルタンからなる群から選択される他のアンジオテンシン II 受容体遮断薬 (A R B) を投与することを更に含む、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 8】

PCSK9 モノクローナル抗体、生物剤、低分子干渉 RNA (s i R N A) 及び遺伝子サイレンシングオリゴヌクレオチドからなる群から選択される他の治療薬を投与することを更に含む、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 9】

全 - シス - 7 , 1 0 , 1 3 - ヘキサデカトリエン酸、 ω - リノレン酸 (A L A 又は全 - シス - 9 , 1 2 , 1 5 - オクタデカトリエン酸)、ステアリドン酸 (S T D 又は全 - シス - 6 , 9 , 1 2 , 1 5 - オクタデカテトラエン酸)、エイコサトリエン酸 (E T E 又は全 - シス - 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサトリエン酸)、エイコサテトラエン酸 (E T A 又は全 - シス - 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサテトラエン酸)、エイコサペンタエン酸 (E P A 又は全 - シス - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサペンタエン酸)、ドコサペンタエン酸 (D P A、クルパノドン酸又は全 - シス - 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ドコサペンタエン酸)、ドコサヘキサエン酸 (D H A 又は全 - シス - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ドコサヘキサエン酸)、テトラコサペンタエン酸 (全 - シス - 9 , 1 2 , 1 5 , 1

10

20

30

40

50

8, 21 - ドコサヘキサエン酸) 又はテトラコサヘキサエン酸 (ニシン酸又は全 - シス - 6, 9, 12, 15, 18, 21 - テトラコセン酸) からなる群から選択される他の 3 脂肪酸を投与することを更に含む、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 40】

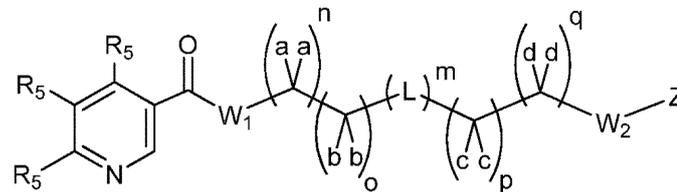
ナイアシン、アシフラン及びアシピモックスからなる群から選択される他の治療薬を投与することを更に含む、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 41】

PCSK9 の生成を阻害し、又は PCSK9 の血清レベルを低下させる方法であって、それを必要とする患者に、式 I :

【化 18】

10



式 I

(式中、

20

W_1 及び W_2 は、各々独立して無、O、S、NH、NRであり、又は W_1 及び W_2 は一緒になって、イミダゾリジン若しくはピペラジン基を形成してもよいが、但し、 W_1 及び W_2 が同時にOとはなり得ないことを条件とし；

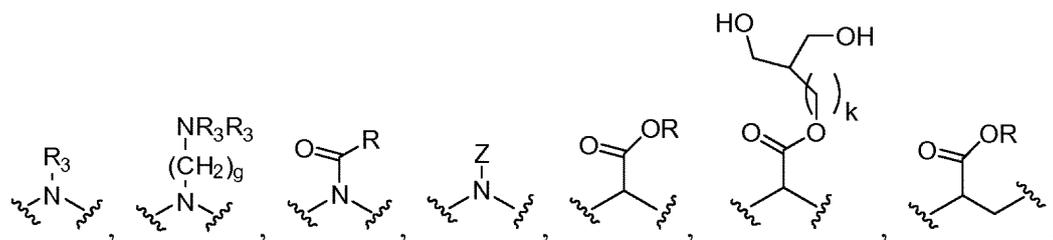
各 a、b、c 及び d は、独立して - H、- D、- CH₃、- OCH₃、- OCH₂CH₃、- C(O)OR、若しくは - O - Z、若しくはベンジルであり、又は a、b、c 及び d の2つは、それらが結合している単一の炭素と共に一緒になってシクロアルキル若しくは複素環を形成してもよく；

各 n、o、p 及び q は、独立して 0、1 又は 2 であり；

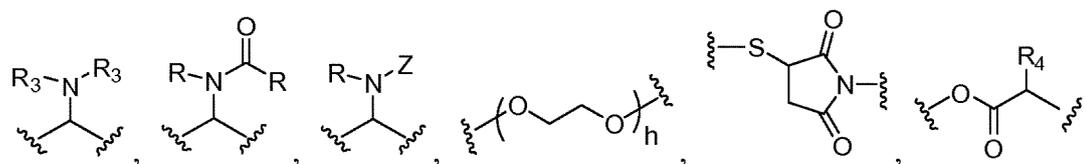
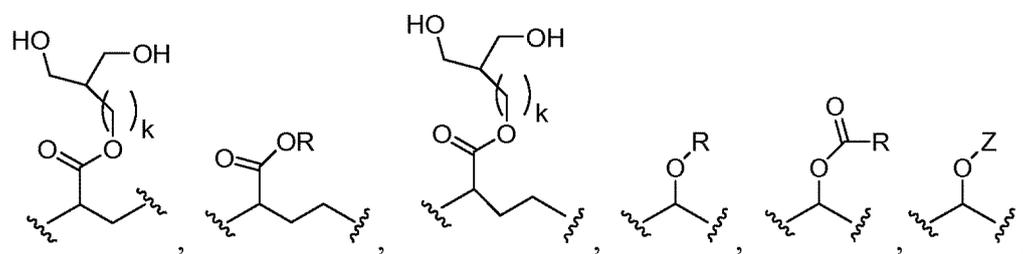
各 L は、独立して無、- O -、- S -、- S(O) -、- S(O)₂ -、- S - S -、- (C₁ ~ C₆ アルキル) -、- (C₃ ~ C₆ シクロアルキル) -、複素環、ヘテロアリー

30

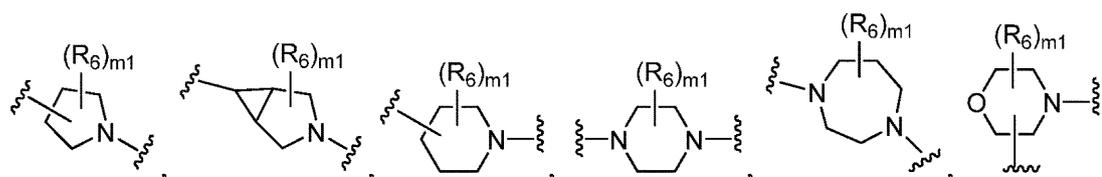
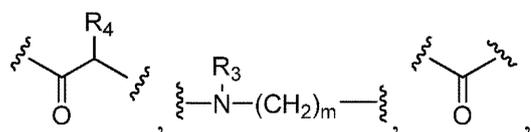
【化 19】



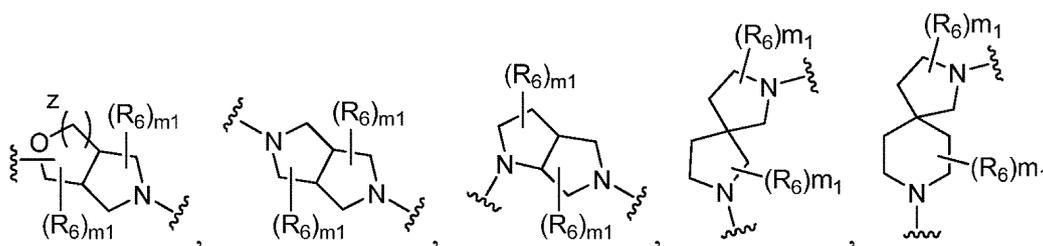
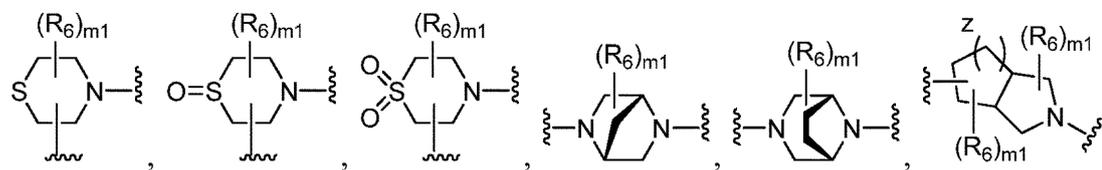
10



20

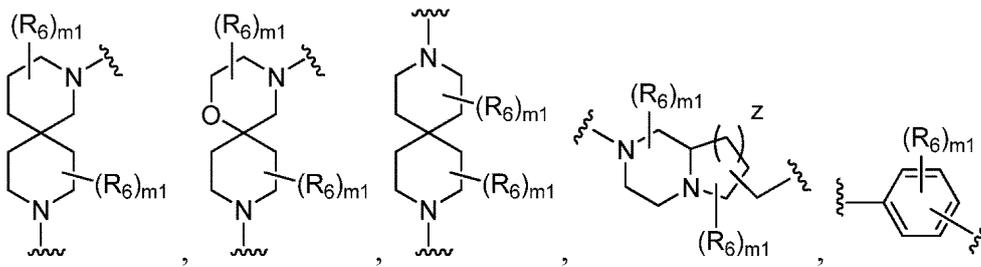


30



40

【化 20】



10

であり、

ここでLの表現は、図示されるように左から右へと、方向的に限定されるものではなく、Lの左側又は右側のいずれも、式Iの化合物のW₁側に結合してもよく；

R₆は、独立して - H、 - D、 - C₁ ~ C₄アルキル、 - ハロゲン、シアノ、オキソ、チオオキソ、 - OH、 - C(O)C₁ ~ C₄アルキル、 - O-アリール、 - O-ベンジル、 - OC(O)C₁ ~ C₄アルキル、 - C₁ ~ C₃アルケン、 - C₁ ~ C₃アルキン、 - C(O)C₁ ~ C₄アルキル、 - NH₂、 - NH(C₁ ~ C₃アルキル)、 - N(C₁ ~ C₃アルキル)₂、 - NH(C(O)C₁ ~ C₃アルキル)、 - N(C(O)C₁ ~ C₃アルキル)₂、 - SH、 - S(C₁ ~ C₃アルキル)、 - S(O)C₁ ~ C₃アルキル、 - S(O)₂C₁ ~ C₃アルキルであり；

20

R₅は、各々独立して - H、 - D、 - Cl、 - F、 - CN、 - NH₂、 - NH(C₁ ~ C₃アルキル)、 - N(C₁ ~ C₃アルキル)₂、 - NH(C(O)C₁ ~ C₃アルキル)、 - N(C(O)C₁ ~ C₃アルキル)₂、 - C(O)H、 - C(O)C₁ ~ C₃アルキル、 - C(O)OC₁ ~ C₃アルキル、 - C(O)NH₂、 - C(O)NH(C₁ ~ C₃アルキル)、 - C(O)N(C₁ ~ C₃アルキル)₂、 - C₁ ~ C₃アルキル、 - O-C₁ ~ C₃アルキル、 - S(O)C₁ ~ C₃アルキル及び - S(O)₂C₁ ~ C₃アルキルからなる群から選択され；

各gは、独立して2、3又は4であり；

各hは、独立して1、2、3又は4であり；

mは、0、1、2又は3であり；mが1より大きい場合、Lは、同一又は異なってもよく；

30

m₁は、0、1、2又は3であり；

kは、0、1、2又は3であり；

zは、1、2又は3であり；

各R₃は、独立してH若しくはC₁ ~ C₆アルキルであり、又は両方のR₃基は、それらが結合している窒素と一緒にした場合、複素環を形成してもよく；

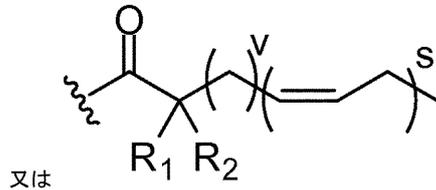
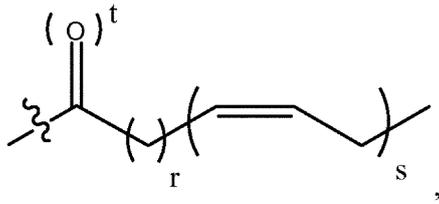
各R₄は、独立してe、H又は直鎖状若しくは分枝状C₁ ~ C₁₀アルキルであり、これらは任意選択で、OH、NH₂、CO₂R、CONH₂、フェニル、C₆H₄OH、イミダゾール又はアルギニンで置換されてもよく；

各eは、独立してH、又は天然に存在するアミノ酸の側鎖のいずれか1つであり；

40

各Zは、独立して - H、

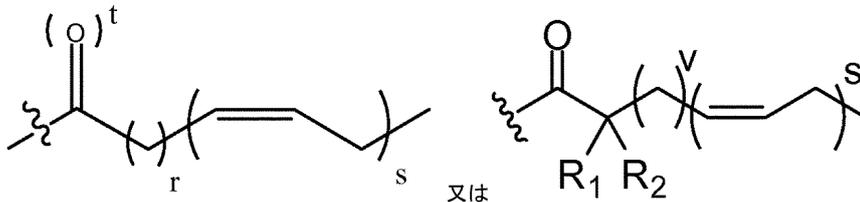
【化 2 1】



10

であるが、
但し、化合物中に少なくとも1つの

【化 2 2】



20

が存在することを条件とし；

各 r は、独立して 2、3 又は 7 であり；

各 s は、独立して 3、5 又は 6 であり；

各 t は、独立して 0 又は 1 であり；

各 v は、独立して 1、2 又は 6 であり；

R₁ 及び R₂ は、各々独立して水素、重水素、-C₁~C₄ アルキル、-ハロゲン、-OH、-C(O)C₁~C₄ アルキル、-O-アリール、-O-ベンジル、-OC(O)C₁~C₄ アルキル、-C₁~C₃ アルケン、-C₁~C₃ アルキン、-C(O)C₁~C₄ アルキル、-NH₂、-NH(C₁~C₃ アルキル)、-N(C₁~C₃ アルキル)₂、-NH(C(O)C₁~C₃ アルキル)、-N(C(O)C₁~C₃ アルキル)₂、-SH、-S(C₁~C₃ アルキル)、-S(O)C₁~C₃ アルキル、-S(O)₂C₁~C₃ アルキルであり；

各 R は、独立して -H、-C₁~C₃ アルキル、フェニル又は直鎖状若しくは分枝状 C₁~C₄ アルキルであり、これらは任意選択で OH 又はハロゲンで置換される)の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマー若しくは立体異性体を投与することを含む、方法。

【請求項 4 2】

それを必要とする患者に有効量の請求項 4 1 に記載の化合物を投与することによる、プロタンパク質転換酵素スブチリシン/ケキシシン 9 型 (PCSK9) を阻害することによる、代謝疾患を処置するための方法。

【請求項 4 3】

前記代謝疾患が、高トリグリセリド血症、重症高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、遺伝子状態を原因とする高いコレステロール、脂肪肝疾病、非アルコール性脂肪肝疾病 (NFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、脂質異常症、混合型脂質異常症、I 型高リポタンパク質血症 (3 つのサブタイプを

30

40

50

含み得る：B u e r g e r - G r u e t z 症候群又は家族性高カイロミクロン血症とも称される I a 型；家族性アポタンパク質 C I I 欠損症とも称される I b 型、及び I c 型）、V 型高リポタンパク質血症、アテローム性動脈硬化症、冠動脈心疾患、2 型糖尿病、糖尿病性腎症、糖尿病性神経症、糖尿病性網膜症、メタボリックシンドローム又は心血管系疾病から選択される、請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 4】

アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、エゼチミブ及びエゼチミブ/シンバスタチンの組み合わせ（V y t o r i n（登録商標））からなる群から選択される他の治療薬を投与することを更に含む、請求項 4 2 に記載の方法。

10

【請求項 4 5】

エナラプリル、ラミプリル、キナプリル、ペリンドプリル、リシノプリル、イミダプリル、ゾフェノプリル、トランドラプリル、ホシノプリル及びカプトプリルからなる群から選択される他の ACE 阻害剤を投与することを更に含む、請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 6】

ベザフィブレート、シトプロフィブレート、クロフィブレート、ゲムフィプロジル及びフェノフィブレートからなる群から選択される他のフィブレートを投与することを更に含む、請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 7】

テルミサルタン、ロサルタン、イルベサルタン、アジルサルタン及びオルメサルタンからなる群から選択される他のアンジオテンシン II 受容体遮断薬（A R B）を投与することを更に含む、請求項 4 2 に記載の方法。

20

【請求項 4 8】

P C S K 9 モノクローナル抗体、生物剤、低分子干渉 RNA（s i R N A）及び遺伝子サイレンシングオリゴヌクレオチドからなる群から選択される他の治療薬を投与することを更に含む、請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 9】

全 - シス - 7 , 1 0 , 1 3 - ヘキサデカトリエン酸、 - リノレン酸（A L A 又は全 - シス - 9 , 1 2 , 1 5 - オクタデカトリエン酸）、ステアリドン酸（S T D 又は全 - シス - 6 , 9 , 1 2 , 1 5 - オクタデカテトラエン酸）、エイコサトリエン酸（E T E 又は全 - シス - 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサトリエン酸）、エイコサテトラエン酸（E T A 又は全 - シス - 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサテトラエン酸）、エイコサペンタエン酸（E P A 又は全 - シス - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサペンタエン酸）、ドコサペンタエン酸（D P A、クルパノドン酸又は全 - シス - 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ドコサペンタエン酸）、ドコサヘキサエン酸（D H A 又は全 - シス - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ドコサヘキサエン酸）、テトラコサペンタエン酸（全 - シス - 9 , 1 2 , 1 5 , 1 8 , 2 1 - ドコサヘキサエン酸）又はテトラコサヘキサエン酸（ニシン酸又は全 - シス - 6 , 9 , 1 2 , 1 5 , 1 8 , 2 1 - テトラコセン酸）からなる群から選択される他の - 3 脂肪酸を更に投与することを含む、請求項 4 2 に記載の方法。

30

【請求項 5 0】

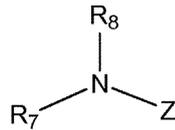
ナイアシン、アシフラン及びアシピモックスからなる群から選択される他の治療薬を投与することを更に含む、請求項 4 2 に記載の方法。

40

【請求項 5 1】

P C S K 9 の生成を阻害し、又は P C S K 9 の血清レベルを低下させる方法であって、それを必要とする患者に、式 I I I :

【化 2 3】



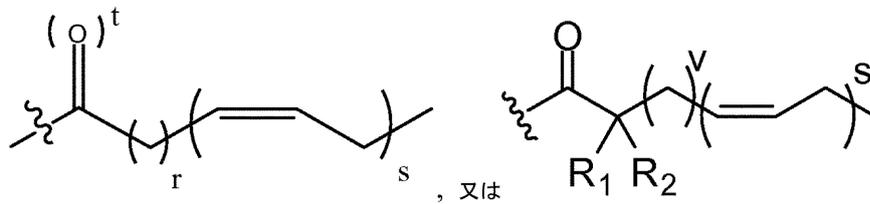
式 III

(式中、

Z =

10

【化 2 4】



各 r は、独立して 2、3 又は 7 であり；

各 s は、独立して 3、5 又は 6 であり；

20

各 t は、独立して 0 又は 1 であり；

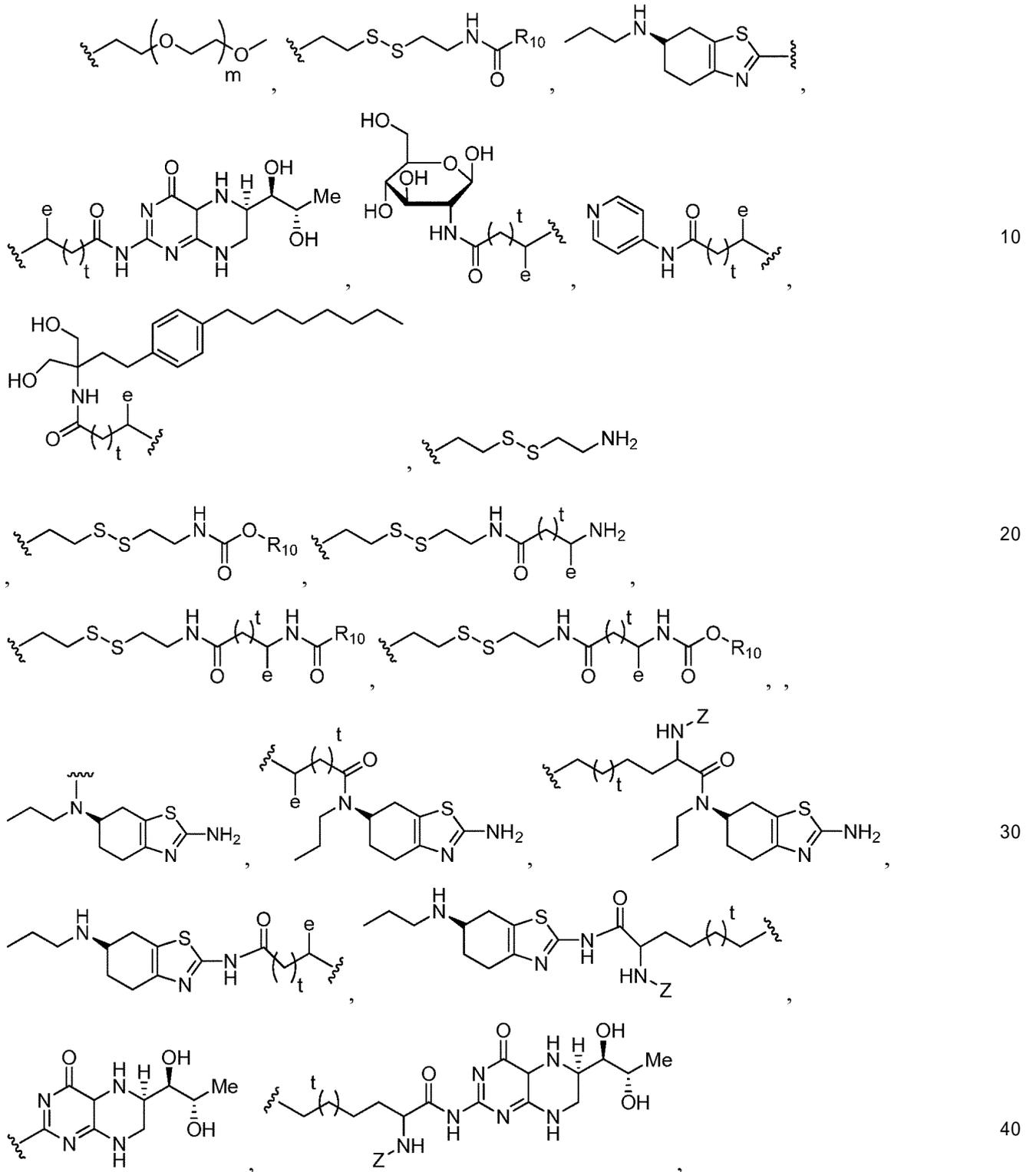
各 v は、独立して 1、2 又は 6 であり；

R₁ 及び R₂ は、独立して - H、- D、- C₁ ~ C₄ アルキル、- ハロゲン、- OH、
 - C(O)C₁ ~ C₄ アルキル、- O-アリール、- O-ベンジル、- OC(O)C₁ ~
 C₄ アルキル、- C₁ ~ C₃ アルケン、- C₁ ~ C₃ アルキン、- C(O)C₁ ~ C₄ ア
 ルキル、- NH₂、- NH(C₁ ~ C₃ アルキル)、- N(C₁ ~ C₃ アルキル)₂、-
 NH(C(O)C₁ ~ C₃ アルキル)、- N(C(O)C₁ ~ C₃ アルキル)₂、- SH
 、- S(C₁ ~ C₃ アルキル)、- S(O)C₁ ~ C₃ アルキル、- S(O)₂C₁ ~ C
 3 アルキルであり；

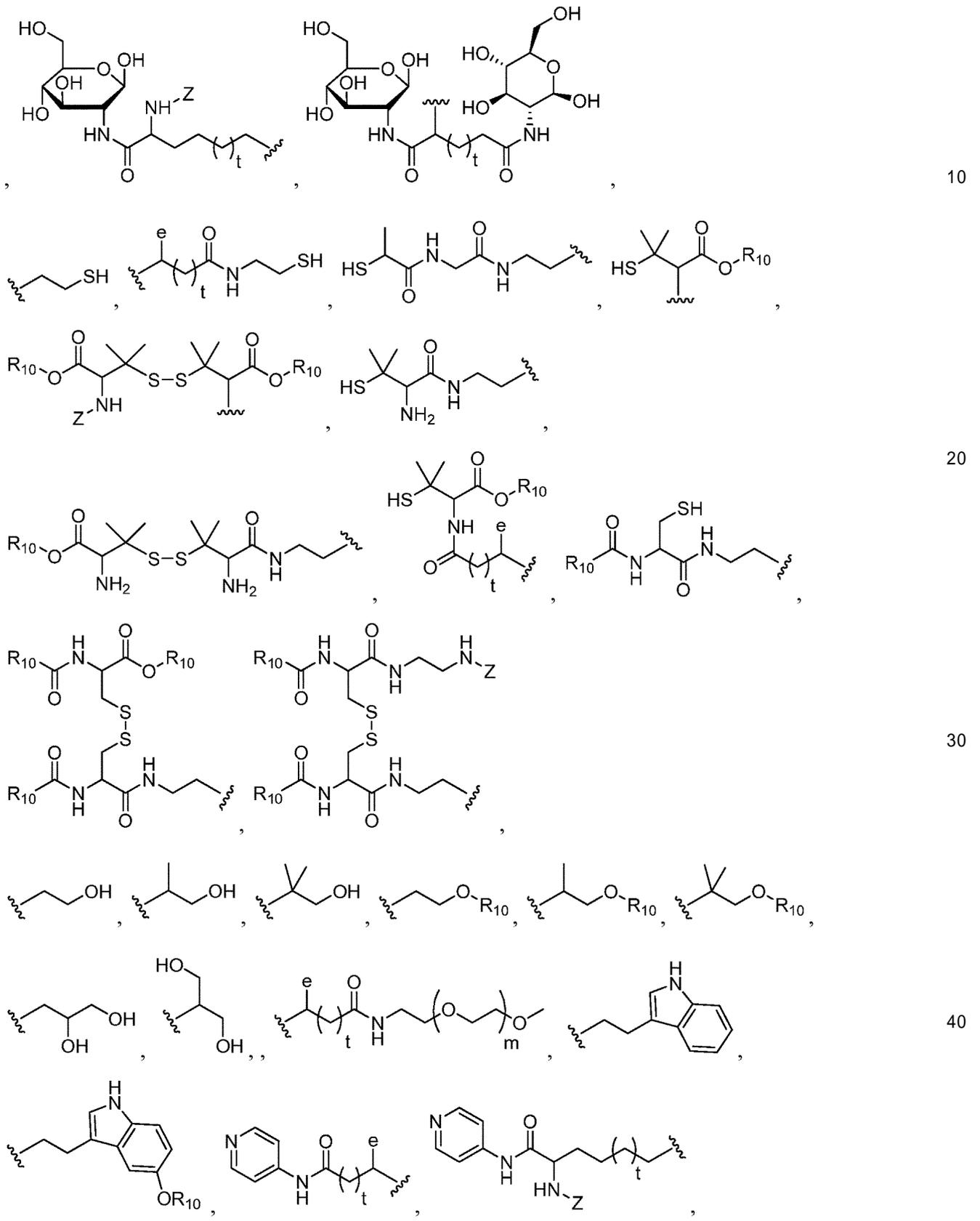
R₇ 及び R₈ は、独立して

30

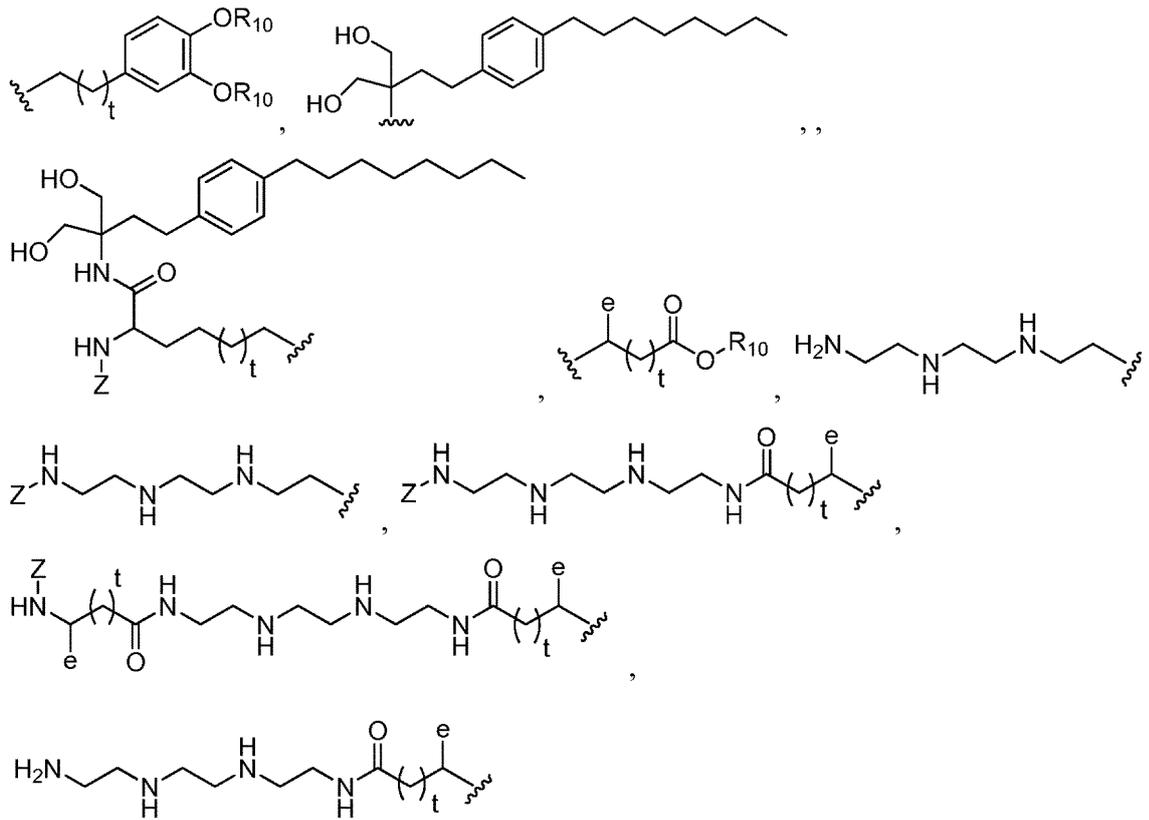
【化 2 5】



【化 2 6】



【化 2 7】



10

20

、H、D、C₁ ~ C₆ アルキル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及び複素環であり、

各 e は、独立して H、又は天然に存在するアミノ酸の側鎖のいずれか 1 つであり；

各 m は、独立して 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 又は 12 であり；

各 R₁₀ は、独立して - H、直鎖状若しくは分枝状 - C₁ ~ C₆ アルキル、- C₁ ~ C₆ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又は複素環式であり、これは任意選択で、OH、CN、ハロゲン、CO₂R₉、CONHR₉、CONR₉R₉、S(O)₂NR₉、NR₉R₉、NR₉COR₉、-(OCH₂CH₂)_m-OCH₃ から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の基で置換され；

30

各 R₉ は、独立して - H、- C₁ ~ C₃ アルキル、又は直鎖状若しくは分枝状 C₁ ~ C₄ アルキルであり、これらは任意選択で OH 又はハロゲンで置換される) の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩、水和物、溶媒和物、エナンチオマー及び立体異性体を投与することを含む、方法。

【請求項 5 2】

それを必要とする患者に有効量の請求項 5 1 に記載の化合物を投与することによる、プロタンパク質転換酵素スプチリシン/ケキシシ 9 型 (PCSK9) を阻害することによる、代謝疾患を処置するための方法。

40

【請求項 5 3】

前記代謝疾患が、高トリグリセリド血症、重症高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、遺伝子状態を原因とする高いコレステロール、脂肪肝疾病、非アルコール性脂肪肝疾病 (NFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、脂質異常症、混合型脂質異常症、I 型高リポタンパク質血症 (3 つのサブタイプを含み得る: Buerger-Gruetz 症候群又は家族性高カイロミクロン血症とも称される Ia 型; 家族性アポタンパク質 C II 欠損症とも称される Ib 型、及び Ic 型)、V 型高リポタンパク質血症、アテローム性動脈硬化症、冠動脈心疾患、2 型糖尿病、糖尿病性腎症、糖尿病性神経症、糖尿病性網膜症、メタボリックシンドローム又は心血管系疾

50

病から選択される、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 4】

アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、エゼチミブ及びエゼチミブ/シンバスタチンの組み合わせ (Vytorin (登録商標)) からなる群から選択される他の治療薬を投与することを更に含む、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 5】

エナラプリル、ラミプリル、キナプリル、ペリンドプリル、リシノプリル、イミダプリル、ゾフェノプリル、トランドラプリル、ホシノプリル及びカプトプリルからなる群から選択される他の ACE 阻害剤を投与することを更に含む、請求項 5 2 に記載の方法。

10

【請求項 5 6】

ベザフィブレート、シトプロフィブレート、クロフィブレート、ゲムフィプロジル及びフェノフィブレートからなる群から選択される他のフィブレートを投与することを更に含む、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 7】

テルミサルタン、ロサルタン、イルベサルタン、アジルサルタン及びオルメサルタンからなる群から選択される他のアンジオテンシン II 受容体遮断薬 (ARB) を投与することを更に含む、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 8】

PCSK9 モノクローナル抗体、生物剤、低分子干渉 RNA (siRNA) 及び遺伝子サイレンシングオリゴヌクレオチドからなる群から選択される他の治療薬を投与することを更に含む、請求項 5 2 に記載の方法。

20

【請求項 5 9】

全 - シス - 7, 10, 13 - ヘキサデカトリエン酸、 ω - リノレン酸 (ALA 又は全 - シス - 9, 12, 15 - オクタデカトリエン酸)、ステアリドン酸 (STD 又は全 - シス - 6, 9, 12, 15 - オクタデカテトラエン酸)、エイコサトリエン酸 (ETE 又は全 - シス - 11, 14, 17 - エイコサトリエン酸)、エイコサテトラエン酸 (ETA 又は全 - シス - 8, 11, 14, 17 - エイコサテトラエン酸)、エイコサペンタエン酸 (EPA 又は全 - シス - 5, 8, 11, 14, 17 - エイコサペンタエン酸)、ドコサペンタエン酸 (DPA、クルパノドン酸又は全 - シス - 7, 10, 13, 16, 19 - ドコサペンタエン酸)、ドコサヘキサエン酸 (DHA 又は全 - シス - 4, 7, 10, 13, 16, 19 - ドコサヘキサエン酸)、テトラコサペンタエン酸 (全 - シス - 9, 12, 15, 18, 21 - ドコサヘキサエン酸) 又はテトラコサヘキサエン酸 (ニシン酸又は全 - シス - 6, 9, 12, 15, 18, 21 - テトラコセン酸) からなる群から選択される他の ω - 3 脂肪酸を投与することを更に含む、請求項 5 2 に記載の方法。

30

【請求項 6 0】

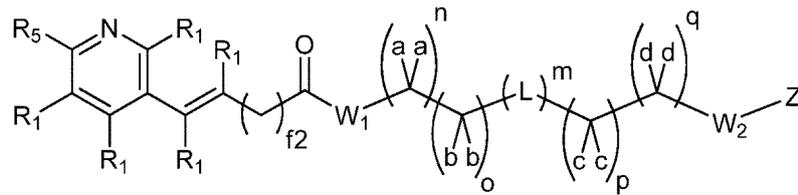
ナイアシン、アシフラン及びアシピモックスからなる群から選択される他の治療薬を投与することを更に含む、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 6 1】

PCSK9 の生成を阻害し、又は PCSK9 の血清レベルを低下させる方法が提供され、前記方法は、それを必要とする患者に式 I V :

40

【化 2 8】



式 IV

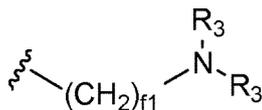
10

(R₁ 及び R₂ は、各々独立して水素、重水素、-C₁~C₄アルキル、-ハロゲン、-OH、-C(O)C₁~C₄アルキル、-O-アリアル、-O-ベンジル、-OC(O)C₁~C₄アルキル、-C₁~C₃アルケン、-C₁~C₃アルキン、-C(O)C₁~C₄アルキル、-NH₂、-NH(C₁~C₃アルキル)、-N(C₁~C₃アルキル)₂、-NH(C(O)C₁~C₃アルキル)、-N(C(O)C₁~C₃アルキル)₂、-SH、-S(C₁~C₃アルキル)、-S(O)C₁~C₃アルキル、-S(O)₂C₁~C₃アルキルであり；

R₅ は、独立してH、-D、-Cl、-F、-CN、-NH₂、-NH(C₁~C₃アルキル)、-N(C₁~C₃アルキル)₂、-NH(C(O)C₁~C₃アルキル)、-N(C(O)C₁~C₃アルキル)₂、-C(O)H、-C(O)C₁~C₃アルキル、-C(O)OC₁~C₃アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁~C₃アルキル)、-C(O)N(C₁~C₃アルキル)₂、-C₁~C₆アルキル、-O-C₁~C₃アルキル、-S(O)C₁~C₃アルキル、-S(O)₂C₁~C₃アルキル、アリアル、シクロアルキル、複素環及び

20

【化 2 9】

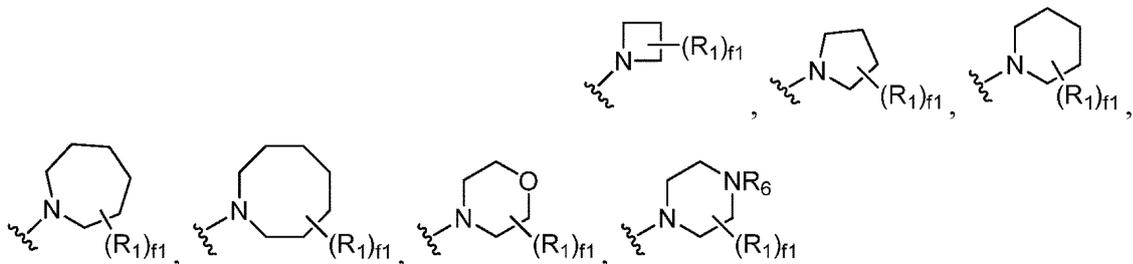


30

からなる群から選択され；

R₃ は、独立してH若しくはC₁~C₆アルキルであり、又は両方のR₃基は、それらが結合している窒素と一緒にした場合、

【化 3 0】



40

を形成してもよく；

f₁ = 1、2、3又は4；

f₂ = 1、2又は3；

W₁ 及び W₂ は、各々独立して無、O、S、NH、NRであり、又はW₁ 及びW₂ は一緒になって、イミダゾリジン若しくはピペラジン基を形成してもよいが、但し、W₁ 及びW₂ が同時にOとはなり得ないことを条件とし；

各 a、b、c 及び d は、独立して -H、-D、-CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)OR、-O-Z、若しくはベンジルであり、又は a、b、c 及び d の 2 つ

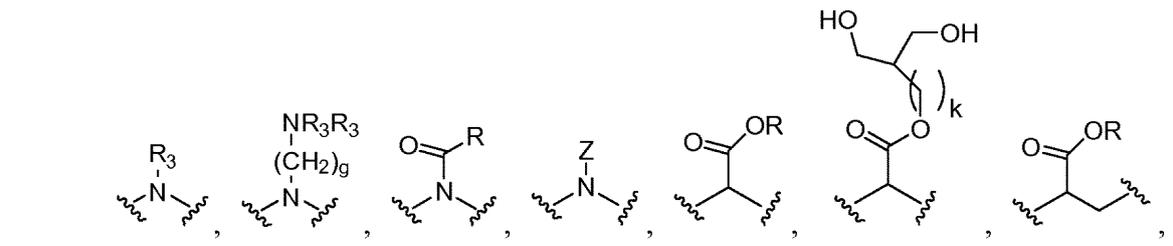
50

は、それらが結合している単一の炭素と共に一緒になってシクロアルキル若しくは複素環を形成してもよく；

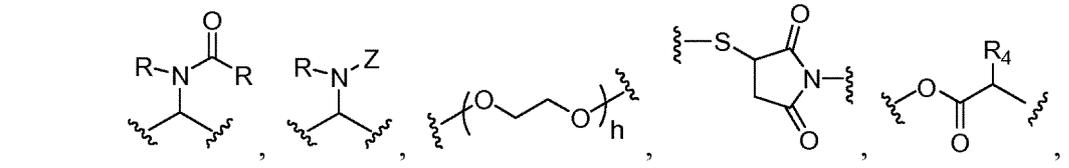
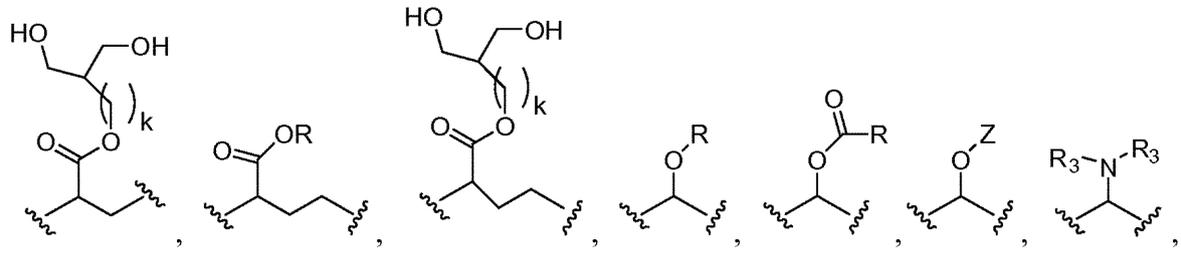
各 n 、 o 、 p 及び q は、独立して 0、1 又は 2 であり；

各 L は、独立して -O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S-S-、-(C₁ ~ C₆ アルキル)-、-(C₃ ~ C₆ シクロアルキル)-、複素環、ヘテロアリール、

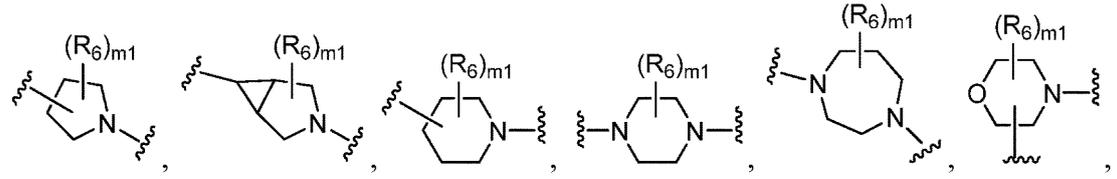
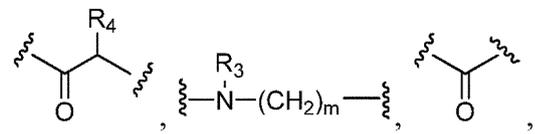
【化 3 1】



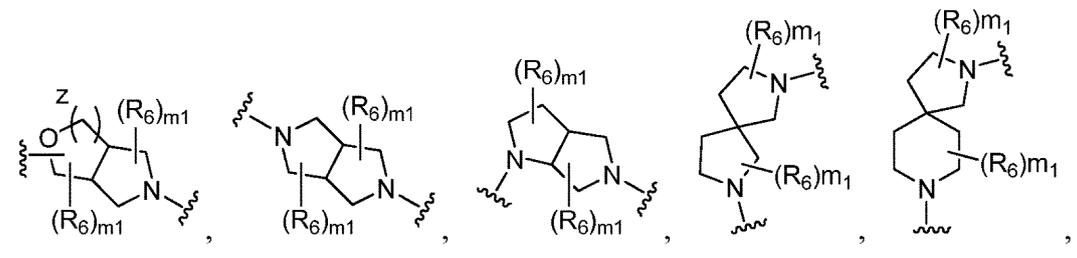
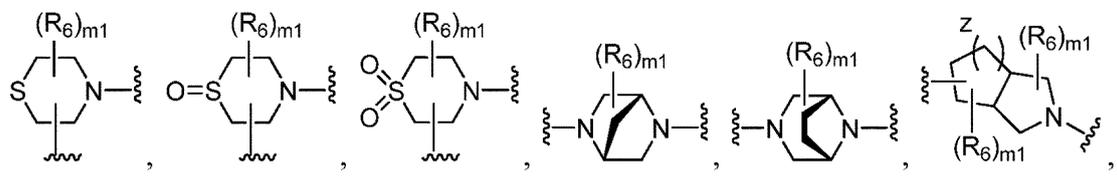
10



20

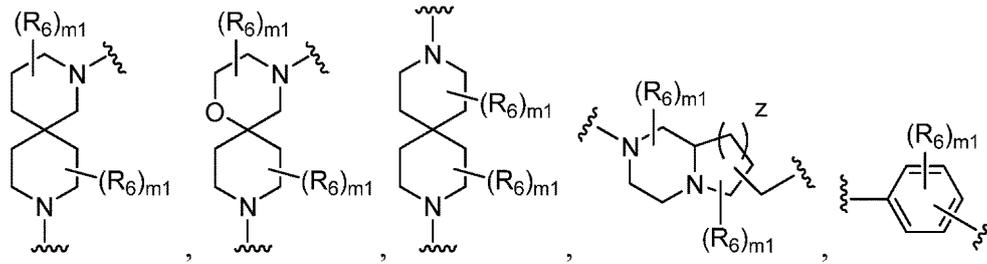


30



40

【化 3 2】



10

であり、

ここで L の表現は、図示されるように左から右へと、方向的に限定されるものではなく、L の左側又は右側のいずれも、式 I V の化合物の W_1 側に結合してもよく；

R_6 は、独立して - H、- D、- $C_1 \sim C_4$ アルキル、- ハロゲン、シアノ、オキソ、チオオキソ、- OH、- $C(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、- O - アリール、- O - ベンジル、- $OC(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、- $C_1 \sim C_3$ アルケン、- $C_1 \sim C_3$ アルキン、- $C(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、- NH_2 、- $NH(C_1 \sim C_3$ アルキル)、- $N(C_1 \sim C_3$ アルキル) $_2$ 、- $NH(C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル)、- $N(C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル) $_2$ 、- SH、- $S(C_1 \sim C_3$ アルキル)、- $S(O)C_1 \sim C_3$ アルキル、- $S(O)_2C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

20

各 g は、独立して 2、3 又は 4 であり；

各 h は、独立して 1、2、3 又は 4 であり；

m は 0、1、2、3、4 又は 5 であり； m が 1 より大きい場合、L は、同一又は異なってもよく；

m_1 は、0、1、2 又は 3 であり；

k は、0、1、2 又は 3 であり；

z は、1、2 又は 3 であり；

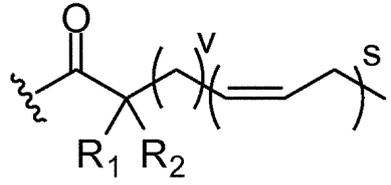
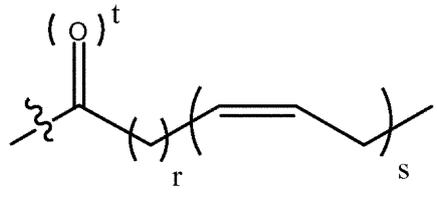
各 R_4 は、独立して e、H 又は直鎖状若しくは分枝状 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり、これらは任意選択で、OH、 NH_2 、 CO_2R 、 $CONH_2$ 、フェニル、 C_6H_4OH 、イミダゾール又はアルギニンで置換されてもよく；

30

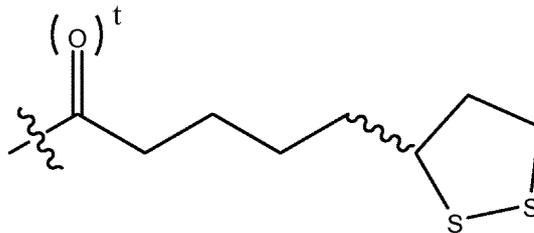
各 e は、独立して H、又は天然に存在するアミノ酸の側鎖のいずれか 1 つであり；

各 Z は、独立して - H、又は

【化 3 3】



10



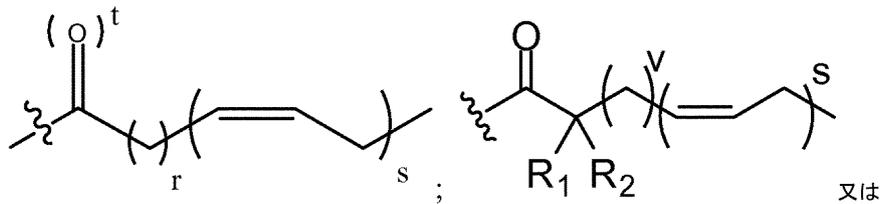
20

又は

であるが；

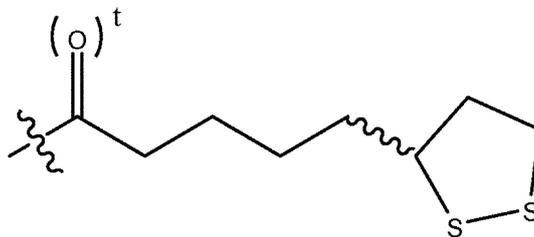
但し、化合物中に少なくとも1つの

【化 3 4】



30

又は



40

が存在することを条件とし；

各 r は、独立して 2、3 又は 7 であり；

各 s は、独立して 3、5 又は 6 であり；

各 t は、独立して 0 又は 1 であり；

各 v は、独立して 1、2 又は 6 であり；

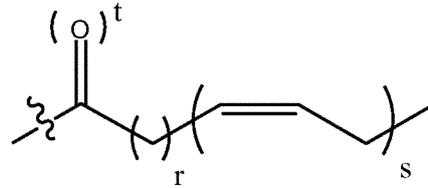
各 R は、独立して -H、-C₁ ~ C₃ アルキル、又は直鎖状若しくは分枝状 C₁ ~ C₄ アルキルであり、これらは任意選択で OH 又はハロゲンで置換されるが；

但し

m、n、o、p 及び q が各々 0 であり、W₁ 及び W₂ が各々 無であり、Z が

50

【化 3 5】

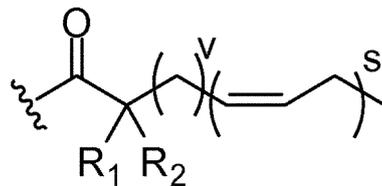


の場合、

t は 0 でなければならず；

m、n、o、p 及び q が各々 0 であり、W₁ 及び W₂ が各々 無である場合、Z は

【化 3 6】



であってはならない) の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマー若しくは立体異性体を投与することを含む、方法。

【請求項 6 2】

それを必要とする患者に有効量の請求項 6 1 に記載の化合物を投与することによる、プロタンパク質転換酵素スブチリシン/ケキシニン 9 型 (PCSK9) を阻害することによる、代謝疾患を処置するための方法。

【請求項 6 3】

前記代謝疾患が、高トリグリセリド血症、重症高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、遺伝子状態を原因とする高いコレステロール、脂肪肝疾病、非アルコール性脂肪肝疾病 (NFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NAFLD)、脂質異常症、混合型脂質異常症、I 型高リポタンパク質血症 (3 つのサブタイプを含み得る: Burger-Gruetz 症候群又は家族性高カイロミクロン血症とも称される Ia 型; 家族性アポタンパク質 C II 欠損症とも称される Ib 型、及び Ic 型)、V 型高リポタンパク質血症、アテローム性動脈硬化症、冠動脈心疾患、2 型糖尿病、糖尿病性腎症、糖尿病性神経症、糖尿病性網膜症、メタボリックシンドローム又は心血管系疾病から選択される、請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 4】

アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、エゼチミブ及びエゼチミブ/シンバスタチンの組み合わせ (Vytorin (登録商標)) からなる群から選択される他の治療薬を投与することを更に含む、請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 5】

エナラプリル、ラミプリル、キナプリル、ペリンドプリル、リシノプリル、イミダプリル、ゾフェノプリル、トランドラプリル、ホシノプリル及びカプトプリルからなる群から選択される他の ACE 阻害剤を投与することを更に含む、請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 6】

ベザフィブレート、シトプロフィブレート、クロフィブレート、ゲムフィブロジル及びフェノフィブレートからなる群から選択される他のフィブレートを投与することを更に含む、請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 7】

テルミサルタン、ロサルタン、イルベサルタン、アジルサルタン及びオルメサルタンからなる群から選択される他のアンジオテンシン II 受容体遮断薬 (ARB) を投与するこ

10

20

30

40

50

とを更に含む、請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 8】

PCSK9モノクローナル抗体、生物剤、低分子干渉RNA (siRNA) 及び遺伝子サイレンシングオリゴヌクレオチドからなる群から選択される他の治療薬を投与することを更に含む、請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 9】

全 - シス - 7 , 10 , 13 - ヘキサデカトリエン酸、 - リノレン酸 (ALA 又は全 - シス - 9 , 12 , 15 - オクタデカトリエン酸)、ステアリドン酸 (STD 又は全 - シス - 6 , 9 , 12 , 15 - オクタデカテトラエン酸)、エイコサトリエン酸 (ETE 又は全 - シス - 11 , 14 , 17 - エイコサトリエン酸)、エイコサテトラエン酸 (ETA 又は全 - シス - 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサテトラエン酸)、エイコサペンタエン酸 (EPA 又は全 - シス - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン酸)、ドコサペンタエン酸 (DPA、クルパノドン酸又は全 - シス - 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサペンタエン酸)、ドコサヘキサエン酸 (DHA 又は全 - シス - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン酸)、テトラコサペンタエン酸 (全 - シス - 9 , 12 , 15 , 18 , 21 - ドコサヘキサエン酸) 又はテトラコサヘキサエン酸 (ニシン酸又は全 - シス - 6 , 9 , 12 , 15 , 18 , 21 - テトラコセン酸) からなる群から選択される他の - 3 脂肪酸を投与することを更に含む、請求項 6 2 に記載の方法。

10

【請求項 7 0】

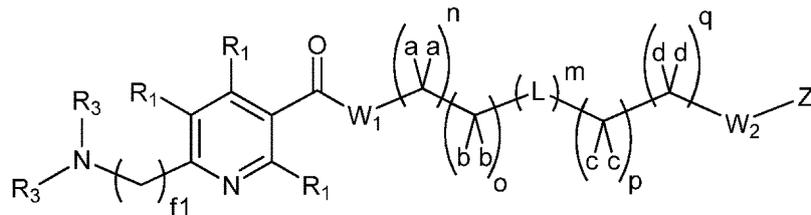
ナイアシン、アシフラン及びアシピモックスからなる群から選択される他の治療薬を投与することを更に含む、請求項 6 2 に記載の方法。

20

【請求項 7 1】

PCSK9の生成を阻害し、又はPCSK9の血清レベルを低下させる方法が提供され、前記方法は、それを必要とする患者に、式 V :

【化 3 7】



30

式 V

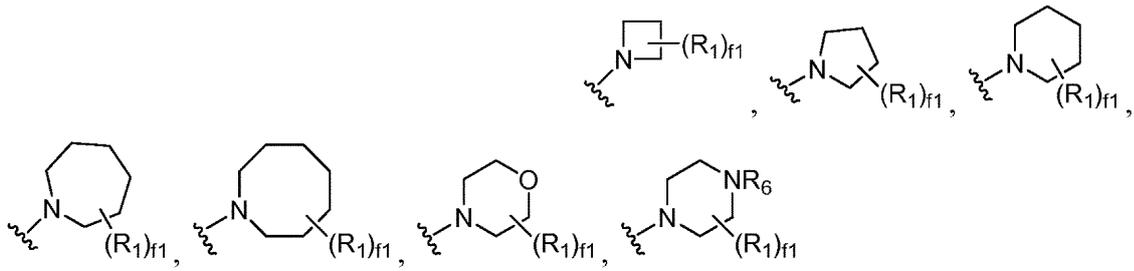
(式中、

R₁ 及び R₂ は、各々独立して水素、重水素、 - C₁ ~ C₄ アルキル、 - ハロゲン、 - OH、 - C(O)C₁ ~ C₄ アルキル、 - O - アリール、 - O - ベンジル、 - OC(O)C₁ ~ C₄ アルキル、 - C₁ ~ C₃ アルケン、 - C₁ ~ C₃ アルキン、 - C(O)C₁ ~ C₄ アルキル、 - NH₂、 - NH(C₁ ~ C₃ アルキル)、 - N(C₁ ~ C₃ アルキル)₂、 - NH(C(O)C₁ ~ C₃ アルキル)、 - N(C(O)C₁ ~ C₃ アルキル)₂、 - SH、 - S(C₁ ~ C₃ アルキル)、 - S(O)C₁ ~ C₃ アルキル、 - S(O)₂C₁ ~ C₃ アルキルであり；

40

R₃ は、独立して H 若しくは C₁ ~ C₆ アルキルであり、又は両方の R₃ 基は、それらが結合している窒素と一緒にした場合、

【化 3 8】



を形成してもよく、

$f_1 = 1, 2, 3$ 又は 4 ;

W_1 及び W_2 は、各々独立して無、O、S、NH、NRであり、又は W_1 及び W_2 は一緒になって、イミダゾリジン若しくはピペラジン基を形成してもよいが、但し、 W_1 及び W_2 が同時にOとはなり得ないことを条件とし；

各 a、b、c 及び d は、独立して -H、-D、-CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)OR、-O-Z、若しくはベンジルであり、又は a、b、c 及び d の 2 つは、それらが結合している単一の炭素と共に一緒になってシクロアルキル若しくは複素環を形成してもよく；

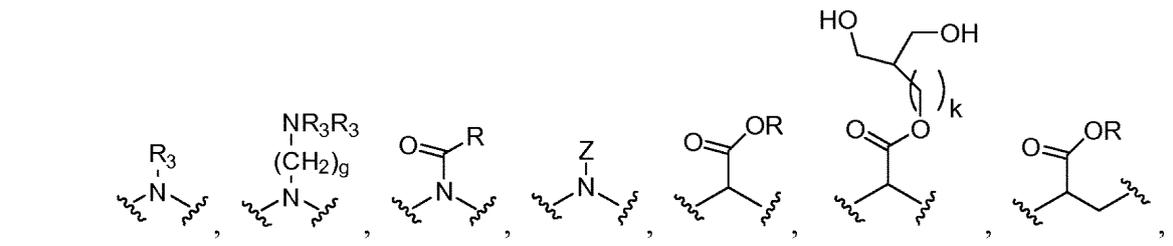
各 n、o、p 及び q は、独立して 0、1 又は 2 であり；

各 L は、独立して -O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S-S-、-(C₁~C₆アルキル)-、-(C₃~C₆シクロアルキル)-、複素環、ヘテロアリール

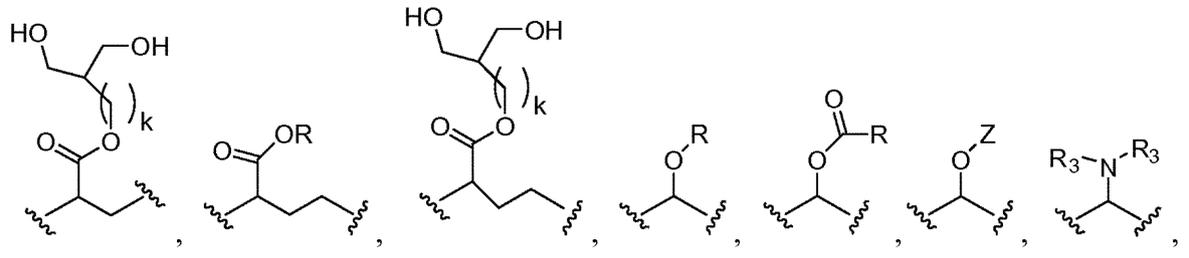
10

20

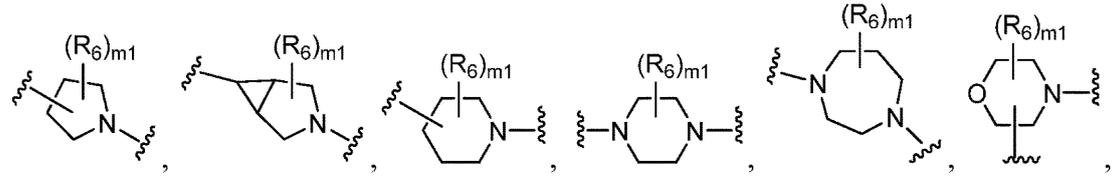
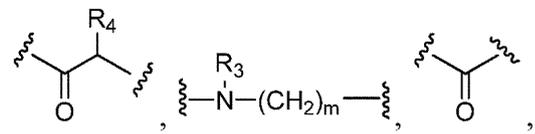
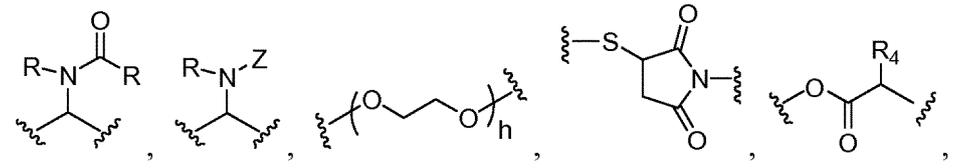
【化 3 9】



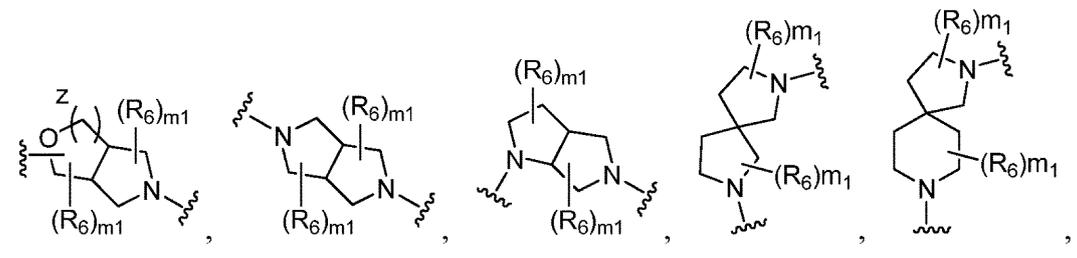
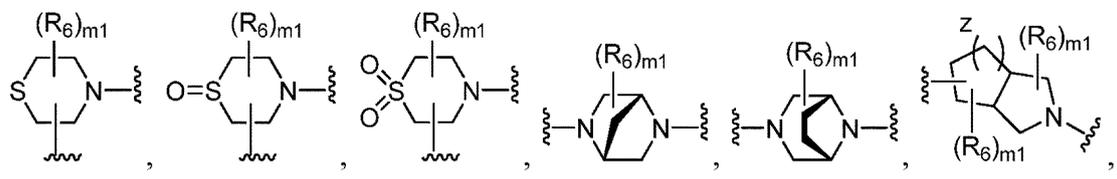
10



20

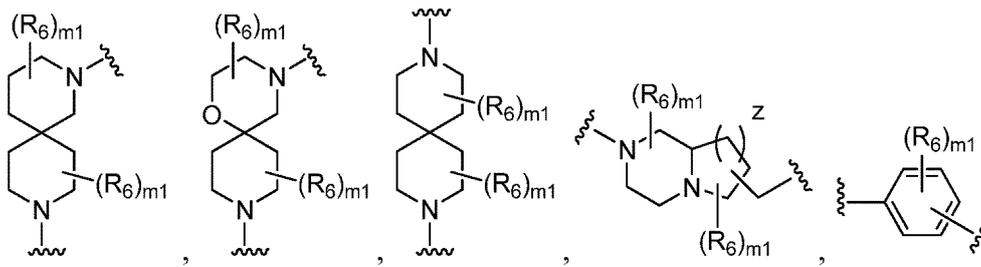


30



40

【化 4 0】



10

であり、

ここで L の表現は、図示されるように左から右へと、方向的に限定されるものではなく、L の左側又は右側のいずれも、式 V の化合物の W_1 側に結合してもよく；

R_6 は、独立して - H、- D、- $C_1 \sim C_4$ アルキル、- ハロゲン、シアノ、オキソ、チオオキソ、- OH、- $C(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、- O - アリール、- O - ベンジル、- $OC(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、- $C_1 \sim C_3$ アルケン、- $C_1 \sim C_3$ アルキン、- $C(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、- NH_2 、- $NH(C_1 \sim C_3$ アルキル)、- $N(C_1 \sim C_3$ アルキル) $_2$ 、- $NH(C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル)、- $N(C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル) $_2$ 、- SH、- $S(C_1 \sim C_3$ アルキル)、- $S(O)C_1 \sim C_3$ アルキル、- $S(O)_2C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

20

各 g は、独立して 2、3 又は 4 であり；

各 h は、独立して 1、2、3 又は 4 であり；

m は 0、1、2、3、4 又は 5 であり； m が 1 より大きい場合、L は、同一又は異なってもよく；

m_1 は、0、1、2 又は 3 であり；

k は、0、1、2 又は 3 であり；

z は、1、2 又は 3 であり；

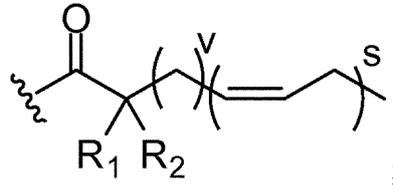
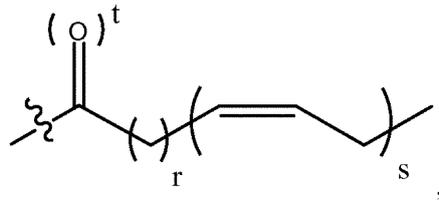
各 R_4 は、独立して e、H 又は直鎖状若しくは分枝状 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり、これらは任意選択で、OH、 NH_2 、 CO_2R 、 $CONH_2$ 、フェニル、 C_6H_4OH 、イミダゾール又はアルギニンで置換されてもよく；

30

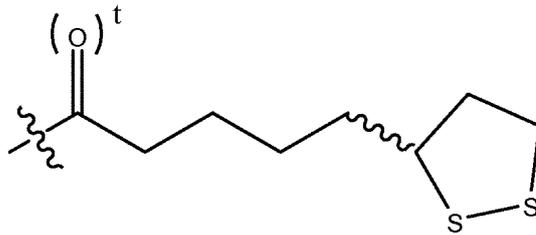
各 e は、独立して H、又は天然に存在するアミノ酸の側鎖のいずれか 1 つであり；

各 Z は、独立して - H、又は

【化 4 1】



10



20

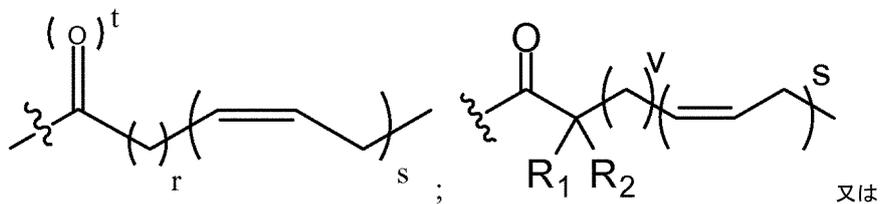
又は

であるが；

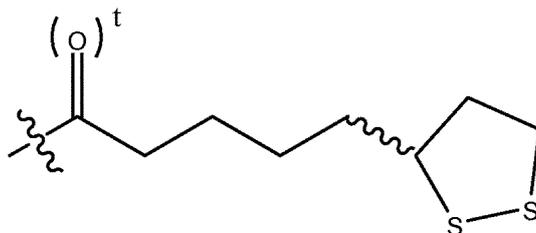
但し、化合物中に少なくとも1つの

【化 4 2】

30



又は



40

が存在することを条件とし；

各 r は、独立して 2、3 又は 7 であり；

各 s は、独立して 3、5 又は 6 であり；

各 t は、独立して 0 又は 1 であり；

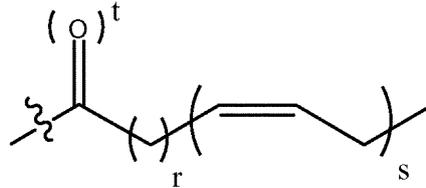
各 v は、独立して 1、2 又は 6 であり；

各 R は、独立して - H、- C₁ ~ C₃ アルキル、又は直鎖状若しくは分枝状 C₁ ~ C₄

50

アルキルであり、これらは任意選択でOH又はハロゲンで置換されるが；
但し

m、n、o、p及びqが各々0であり、W₁及びW₂が各々無であり、Zが
【化43】



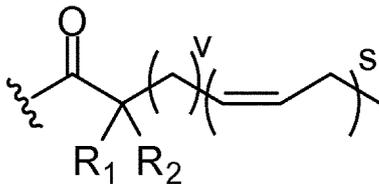
10

の場合、

tは0でなければならず；

m、n、o、p及びqが各々0であり、W₁及びW₂が各々無である場合、Zは

【化44】



20

であってはない)の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩、水和物、溶媒和物、
プロドラッグ、エナンチオマー若しくは立体異性体を投与することを含む、方法。

【請求項72】

それを必要とする患者に有効量の請求項71に記載の化合物を投与することによる、
プロタンパク質転換酵素スブチリシン/ケキシシ9型(PCSK9)を阻害することによる
、代謝疾患を処置するための方法。

【請求項73】

前記代謝疾患が、高トリグリセリド血症、重症高トリグリセリド血症、高コレステロール
血症、家族性高コレステロール血症、遺伝子状態を原因とする高いコレステロール、脂
肪肝疾病、非アルコール性脂肪肝疾病(NFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、
脂質異常症、混合型脂質異常症、I型高リポタンパク質血症(3つのサブタイプを
含み得る：Burger-Gruetz症候群又は家族性高カイロミクロン血症とも称
されるIa型；家族性アポタンパク質CII欠損症とも称されるIb型、及びIc型)、
V型高リポタンパク質血症、アテローム性動脈硬化症、冠動脈心疾患、2型糖尿病、糖尿
病性腎症、糖尿病性神経症、糖尿病性網膜症、メタボリックシンドローム又は心血管系疾
病から選択される、請求項72に記載の方法。

30

【請求項74】

アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン
、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、エゼチミブ及びエゼチミブ/シン
バスタチンの組み合わせ(Vytorin(登録商標))からなる群から選択される他の
治療薬を投与することを更に含む、請求項72に記載の方法。

40

【請求項75】

エナラプリル、ラミプリル、キナプリル、ペリンドプリル、リシノプリル、イミダプリ
ル、ゾフェノプリル、トランドラプリル、ホシノプリル及びカプトプリルからなる群から
選択される他のACE阻害剤を投与することを更に含む、請求項72に記載の方法。

【請求項76】

ベザフィブレート、シトプロフィブレート、クロフィブレート、ゲムフィブロジル及び
フェノフィブレートからなる群から選択される他のフィブレートを投与することを更に含

50

む、請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 7 7】

テルミサルタン、ロサルタン、イルベサルタン、アジルサルタン及びオルメサルタンからなる群から選択される他のアンジオテンシン I I 受容体遮断薬 (A R B) を投与することを更に含む、請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 7 8】

P C S K 9 モノクローナル抗体、生物剤、低分子干渉 R N A (s i R N A) 及び遺伝子サイレンシングオリゴヌクレオチドからなる群から選択される他の治療薬を投与することを更に含む、請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 7 9】

全 - シス - 7 , 1 0 , 1 3 - ヘキサデカトリエン酸、 - リノレン酸 (A L A 又は全 - シス - 9 , 1 2 , 1 5 - オクタデカトリエン酸)、ステアリドン酸 (S T D 又は全 - シス - 6 , 9 , 1 2 , 1 5 - オクタデカテトラエン酸)、エイコサトリエン酸 (E T E 又は全 - シス - 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサトリエン酸)、エイコサテトラエン酸 (E T A 又は全 - シス - 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサテトラエン酸)、エイコサペンタエン酸 (E P A 又は全 - シス - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサペンタエン酸)、ドコサペンタエン酸 (D P A、クルパノドン酸又は全 - シス - 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ドコサペンタエン酸)、ドコサヘキサエン酸 (D H A 又は全 - シス - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ドコサヘキサエン酸)、テトラコサペンタエン酸 (全 - シス - 9 , 1 2 , 1 5 , 1 8 , 2 1 - ドコサヘキサエン酸) 又はテトラコサヘキサエン酸 (ニシン酸又は全 - シス - 6 , 9 , 1 2 , 1 5 , 1 8 , 2 1 - テトラコセン酸) からなる群から選択される他の - 3 脂肪酸を投与することを更に含む、請求項 7 2 に記載の方法。

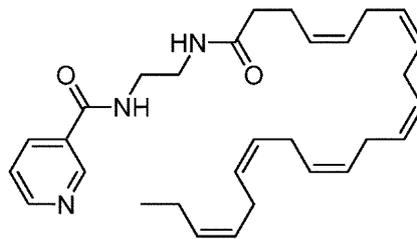
【請求項 8 0】

ナイアシン、アシフラン及びアシピモックスからなる群から選択される他の治療薬を投与することを更に含む、請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 8 1】

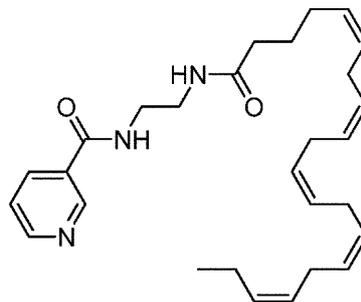
それを必要とする患者に、：

【化 4 5】



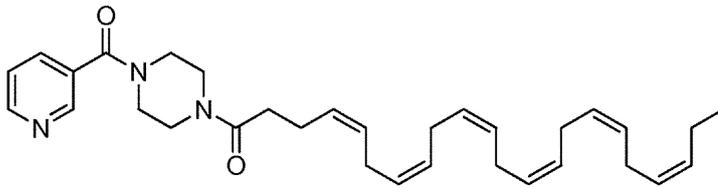
N - (2 - ((4 Z , 7 Z , 1 0 Z , 1 3 Z , 1 6 Z , 1 9 Z) - ドコサ - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ヘキサエンアミド) エチル) ニコチンアミド (I - 7)

【化 4 6】



N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エチル) ニコチンアミド (I - 8)

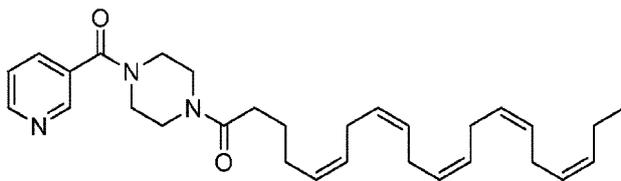
【化 4 7】



10

(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z) - 1 - (4 - ニコチノイルピペラジン - 1 - イル) ドコサ - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ヘキサエン - 1 - オン (I - 12)

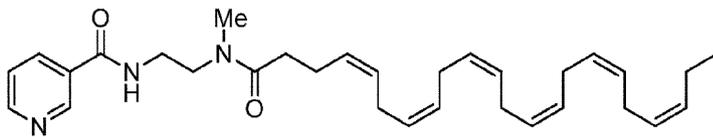
【化 4 8】



20

(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - 1 - (4 - ニコチノイルピペラジン - 1 - イル) イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエン - 1 - オン (I - 13)

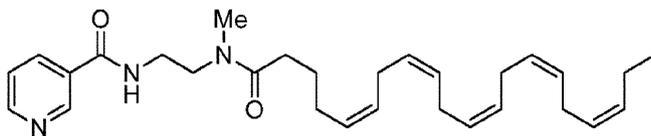
【化 4 9】



30

N - (2 - ((4 Z , 7 Z , 10 Z , 13 Z , 16 Z , 19 Z) - N - メチルドコサ - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ヘキサエンアミド) エチル) ニコチンアミド (I - 14)

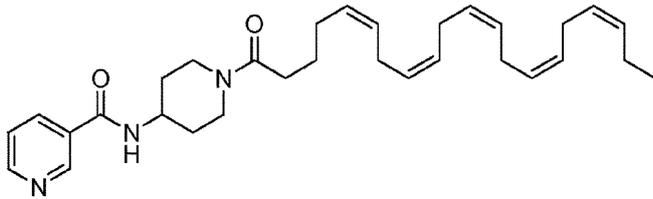
【化 5 0】



40

N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 11 Z , 14 Z , 17 Z) - N - メチルイコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエンアミド) エチル) ニコチンアミド (I - 15)

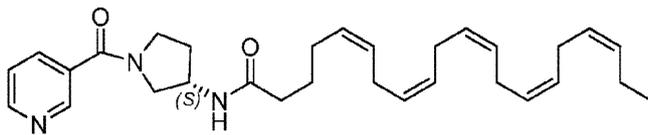
【化 5 1】



N - (1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イ コ サ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペ ン タ エ ノ イ ル) ピ ペ リ ジ ン - 4 - イ ル) ニ コ チ ン ア ミ ド (I - 2 2)

10

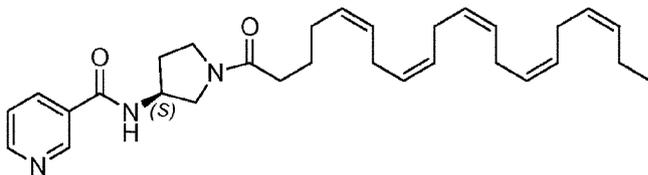
【化 5 2】



(5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - N - ((S) - 1 - ニ コ チ ノ イ ル ピ ロ リ ジ ン - 3 - イ ル) イ コ サ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペ ン タ エ ン ア ミ ド (I - 2 3)

20

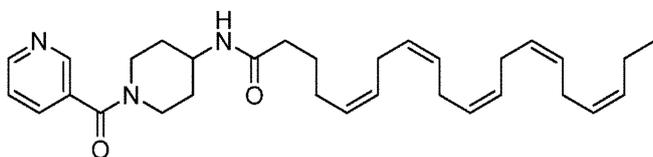
【化 5 3】



N - ((S) - 1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イ コ サ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペ ン タ エ ノ イ ル) ピ ロ リ ジ ン - 3 - イ ル) ニ コ チ ン ア ミ ド (I - 2 4)

30

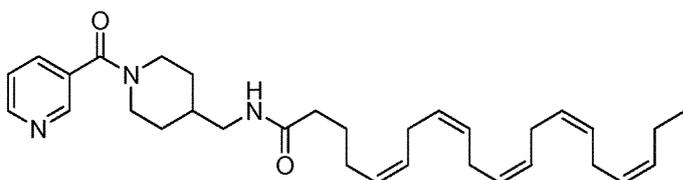
【化 5 4】



(5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - N - (1 - ニ コ チ ノ イ ル ピ ペ リ ジ ン - 4 - イ ル) イ コ サ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペ ン タ エ ン ア ミ ド (I - 2 8)

40

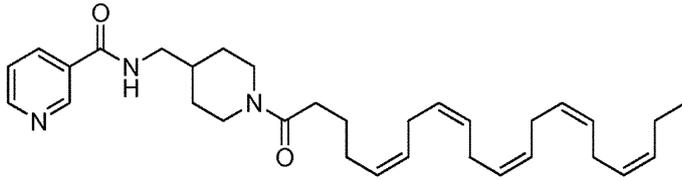
【化 5 5】



(5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - N - ((1 - ニ コ チ ノ イ ル ピ ペ リ ジ ン - 4 - イ ル) メ チ ル) イ コ サ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペ ン タ エ ン ア ミ ド (I - 2 9)

50

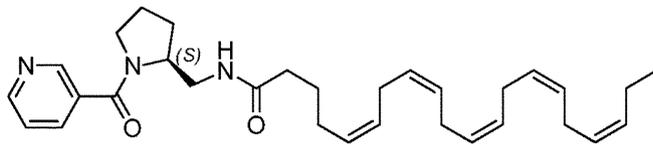
【化 5 6】



N - ((1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエノイル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ニコチンアミド (I - 3 1)

10

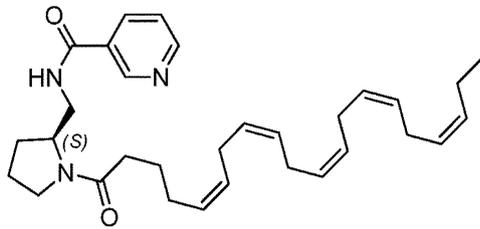
【化 5 7】



(5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - N - (((S) - 1 - ニコチノイルピロリジン - 2 - イル) メチル) イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド (I - 3 2)

20

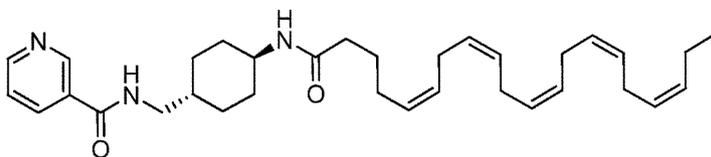
【化 5 8】



N - (((S) - 1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエノイル) ピロリジン - 2 - イル) メチル) ニコチンアミド (I - 3 4)

30

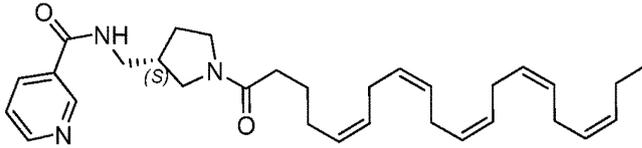
【化 5 9】



N - (((1 R , 4 R) - 4 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) シクロヘキシル) メチル) ニコチンアミド (I - 4 1)

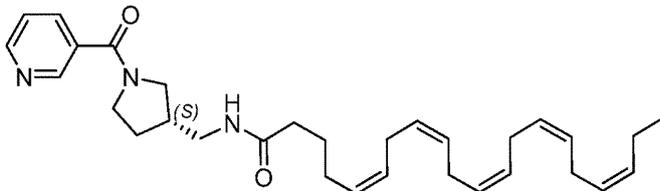
40

【化60】



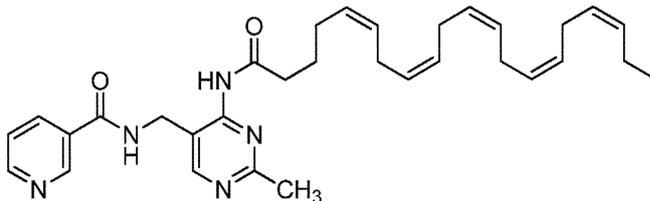
N - (((S) - 1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエノイル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) ニコチンアミド (I - 4 3) 10

【化61】



(5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - N - (((S) - 1 - ニコチノイルピロリジン - 3 - イル) メチル) イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド (I - 4 6) 20

【化62】



N - ((4 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) - 2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メチル) ニコチンアミド (I - 6 4) 30

からなる群から選択される有効量の脂肪酸ナイアシンコンジュゲートを投与することによる、プロタンパク質転換酵素スプチリシン/ケキシン9型(PCSK9)を阻害することによる、代謝疾患を処置するための方法。

【請求項82】

前記代謝疾患が、高トリグリセリド血症、重症高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、遺伝子状態を原因とする高いコレステロール、脂肪肝疾病、非アルコール性脂肪肝疾病(NFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、脂質異常症、混合型脂質異常症、I型高リポタンパク質血症(3つのサブタイプを含み得る: B u e r g e r - G r u e t z 症候群又は家族性高カイロミクロン血症とも称されるIa型; 家族性アポタンパク質CII欠損症とも称されるIb型、及びIc型)、V型高リポタンパク質血症、アテローム性動脈硬化症、冠動脈心疾患、2型糖尿病、糖尿病性腎症、糖尿病性神経症、糖尿病性網膜症、メタボリックシンドローム又は心血管系疾病から選択される、請求項81に記載の方法。 40

【請求項83】

アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、エゼチミブ及びエゼチミブ/シンバスタチンの組み合わせ(Vytorin(登録商標))からなる群から選択される他の 50

治療薬を投与することを更に含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 8 4】

エナラプリル、ラミプリル、キナプリル、ペリンドプリル、リシノプリル、イミダプリル、ゾフェノプリル、トランドラプリル、ホシノプリル及びカプトプリルからなる群から選択される他の ACE 阻害剤を投与することを更に含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 8 5】

ベザフィブレート、シトプロフィブレート、クロフィブレート、ゲムフィプロジル及びフェノフィブレートからなる群から選択される他のフィブレートを投与することを更に含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 8 6】

テルミサルタン、ロサルタン、イルベサルタン、アジルサルタン及びオルメサルタンからなる群から選択される他のアンジオテンシン II 受容体遮断薬 (ARB) を投与することを更に含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 8 7】

PCSK9 モノクローナル抗体、生物剤、低分子干渉 RNA (siRNA) 及び遺伝子サイレンシングオリゴヌクレオチドからなる群から選択される他の治療薬を投与することを更に含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 8 8】

全 - シス - 7, 10, 13 - ヘキサデカトリエン酸、 α - リノレン酸 (ALA 又は全 - シス - 9, 12, 15 - オクタデカトリエン酸)、ステアリドン酸 (STD 又は全 - シス - 6, 9, 12, 15 - オクタデカテトラエン酸)、エイコサトリエン酸 (ETE 又は全 - シス - 11, 14, 17 - エイコサトリエン酸)、エイコサテトラエン酸 (ETA 又は全 - シス - 8, 11, 14, 17 - エイコサテトラエン酸)、エイコサペンタエン酸 (EPA 又は全 - シス - 5, 8, 11, 14, 17 - エイコサペンタエン酸)、ドコサペンタエン酸 (DPA、クルパノドン酸又は全 - シス - 7, 10, 13, 16, 19 - ドコサペンタエン酸)、ドコサヘキサエン酸 (DHA 又は全 - シス - 4, 7, 10, 13, 16, 19 - ドコサヘキサエン酸)、テトラコサペンタエン酸 (全 - シス - 9, 12, 15, 18, 21 - ドコサヘキサエン酸) 又はテトラコサヘキサエン酸 (ニシン酸又は全 - シス - 6, 9, 12, 15, 18, 21 - テトラコセン酸) からなる群から選択される他の ω - 3 脂肪酸を投与することを更に含む、請求項 2 に記載の方法。

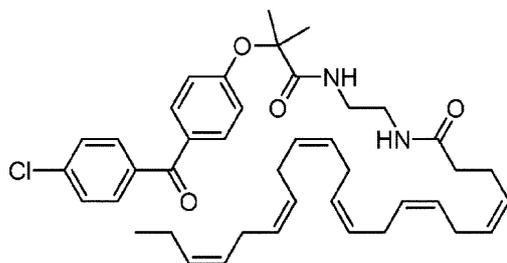
【請求項 8 9】

ナイアシン、アシフラン及びアシピモックスからなる群から選択される他の治療薬を投与することを更に含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 9 0】

それを必要とする患者に有効量の請求項の化合物を投与することによる、プロタンパク質転換酵素スブチリシン/ケキシシン 9 型 (PCSK9) を阻害することによる、代謝疾患を処置するための方法。

【化 6 3】



(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z) - N - (2 - (2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル)フェノキシ) - 2 - メチルプロパンアミド)エチル)ドコサ - 4, 7, 10, 13, 16, 19 - ヘキサエンアミド (II - 36)

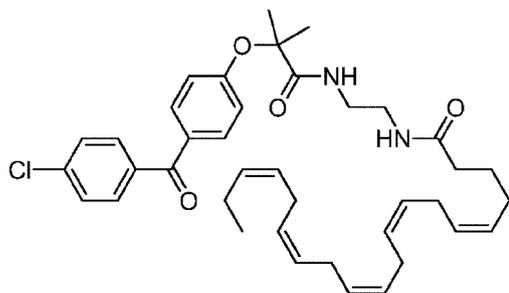
10

20

30

40

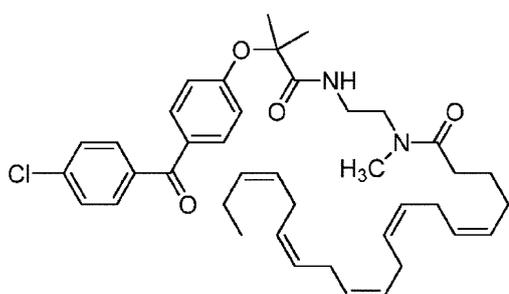
【化 6 4】



10

(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - N - (2 - (2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル)フェノキシ) - 2 - メチルプロパンアミド)エチル)イコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエンアミド (II - 37)

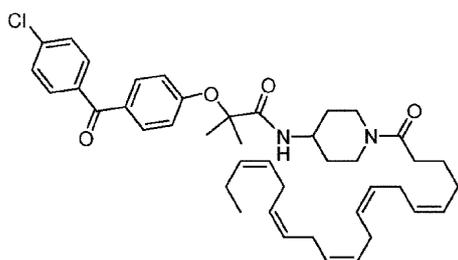
【化 6 5】



20

(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - N - (2 - (2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル)フェノキシ) - 2 - メチルプロパンアミド)エチル) - N - メチルイコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエンアミド (II - 40)

【化 6 6】

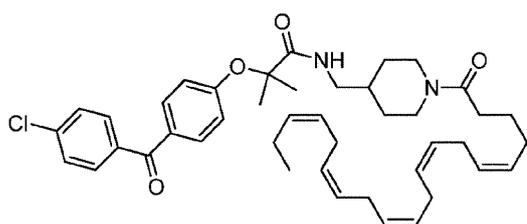


30

2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル)フェノキシ) - N - (1 - ((5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - イコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエノイル)ピペリジン - 4 - イル) - 2 - メチルプロパンアミド (VII - 19)

【化 6 7】

40

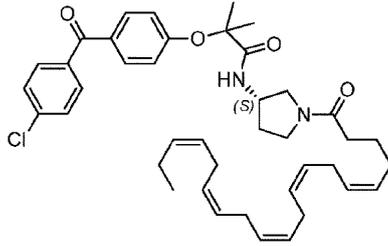


2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル)フェノキシ) - N - ((1 - ((5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - イコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエノイル)ピペリジン - 4 - イル) - 2 - メチルプロパンアミド)

50

Z, 14 Z, 17 Z) - イコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエノイル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 2 - メチルプロパンアミド (VII - 20)

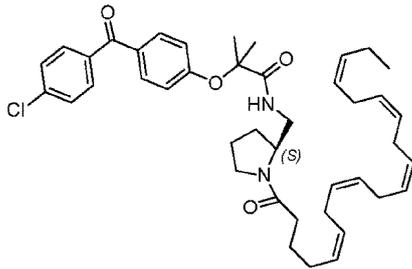
【化 68】



10

2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル)フェノキシ) - N - ((S) - 1 - ((5 Z, 8 Z, 11 Z, 14 Z, 17 Z) - イコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエノイル)ピロリジン - 3 - イル) - 2 - メチルプロパンアミド (VII - 22)

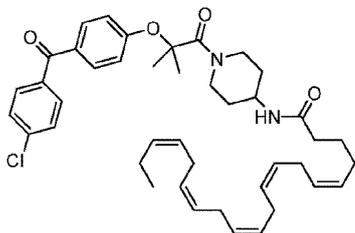
【化 69】



20

2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル)フェノキシ) - N - ((S) - 1 - ((5 Z, 8 Z, 11 Z, 14 Z, 17 Z) - イコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエノイル)ピロリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - メチルプロパンアミド (VII - 24)

【化 70】

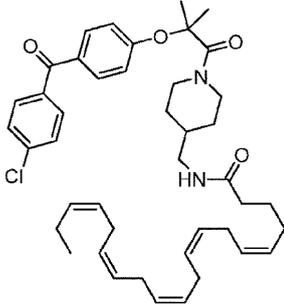


30

(5 Z, 8 Z, 11 Z, 14 Z, 17 Z) - N - (1 - (2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル)フェノキシ) - 2 - メチルプロパノイル)ピペリジン - 4 - イル) イコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエンアミド (VII - 25)

40

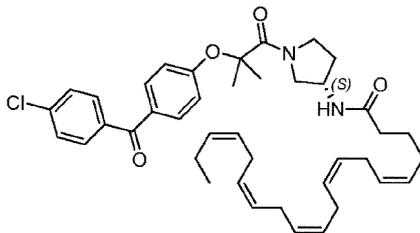
【化 7 1】



10

(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - N - ((1 - (2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエンアミド (V I I - 2 6)

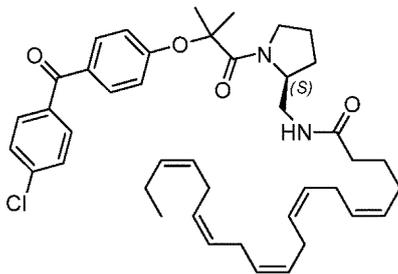
【化 7 2】



20

(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - N - ((S) - 1 - (2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパノイル) ピロリジン - 3 - イル) イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエンアミド (V I I - 2 8)

【化 7 3】



30

(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - N - (((S) - 1 - (2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパノイル) ピロリジン - 2 - イル) メチル) イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエンアミド (V I I - 3 0)

【請求項 9 1】

40

前記代謝疾患が、高トリグリセリド血症、重症高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、遺伝子状態を原因とする高いコレステロール、脂肪肝疾病、非アルコール性脂肪肝疾病 (N F L D)、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H)、脂質異常症、混合型脂質異常症、I型高リポタンパク質血症 (3つのサブタイプを含み得る : B u e r g e r - G r u e t z 症候群又は家族性高カイロミクロン血症とも称される I a 型 ; 家族性アポタンパク質 C I I 欠損症とも称される I b 型、及び I c 型)、V型高リポタンパク質血症、アテローム性動脈硬化症、冠動脈心疾患、2型糖尿病、糖尿病性腎症、糖尿病性神経症、糖尿病性網膜症、メタボリックシンドローム又は心血管系疾病から選択される、請求項 9 0 に記載の方法。

【請求項 9 2】

50

アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、エゼチミブ及びエゼチミブ/シンバスタチンの組み合わせ（Vytorin（登録商標））からなる群から選択される他の治療薬を投与することを更に含む、請求項 9 1 に記載の方法。

【請求項 9 3】

エナラプリル、ラミプリル、キナプリル、ペリンドプリル、リシノプリル、イミダプリル、ゾフェノプリル、トランドラプリル、ホシノプリル及びカプトプリルからなる群から選択される他の ACE 阻害剤を投与することを更に含む、請求項 9 1 に記載の方法。

【請求項 9 4】

ベザフィブレート、シトプロフィブレート、クロフィブレート、ゲムフィプロジル及びフェノフィブレートからなる群から選択される他のフィブレートを投与することを更に含む、請求項 9 1 に記載の方法。

10

【請求項 9 5】

テルミサルタン、ロサルタン、イルベサルタン、アジルサルタン及びオルメサルタンからなる群から選択される他のアンジオテンシン II 受容体遮断薬（ARB）を投与することを更に含む、請求項 9 1 に記載の方法。

【請求項 9 6】

PCSK9 モノクローナル抗体、生物剤、低分子干渉 RNA（siRNA）及び遺伝子サイレンシングオリゴヌクレオチドからなる群から選択される他の治療薬を投与することを更に含む、請求項 9 1 に記載の方法。

20

【請求項 9 7】

全 - シス - 7 , 1 0 , 1 3 - ヘキサデカトリエン酸、 - リノレン酸（ALA 又は全 - シス - 9 , 1 2 , 1 5 - オクタデカトリエン酸）、ステアリドン酸（STD 又は全 - シス - 6 , 9 , 1 2 , 1 5 - オクタデカテトラエン酸）、エイコサトリエン酸（ETE 又は全 - シス - 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサトリエン酸）、エイコサテトラエン酸（ETA 又は全 - シス - 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサテトラエン酸）、エイコサペンタエン酸（EPA 又は全 - シス - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサペンタエン酸）、ドコサペンタエン酸（DPA、クルパノドン酸又は全 - シス - 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ドコサペンタエン酸）、ドコサヘキサエン酸（DHA 又は全 - シス - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ドコサヘキサエン酸）、テトラコサペンタエン酸（全 - シス - 9 , 1 2 , 1 5 , 1 8 , 2 1 - ドコサヘキサエン酸）又はテトラコサヘキサエン酸（ニシン酸又は全 - シス - 6 , 9 , 1 2 , 1 5 , 1 8 , 2 1 - テトラコセン酸）からなる群から選択される他の - 3 脂肪酸を投与することを更に含む、請求項 9 1 に記載の方法。

30

【請求項 9 8】

ナイアシン、アシフラン及びアシピモックスからなる群から選択される他の治療薬を投与することを更に含む、請求項 9 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

優先権

40

本願は、その開示全体が、信用され、かつ参照により本願に組み込まれる、2012年5月25日出願の米国特許仮出願第61/651,870号明細書；2013年9月5日出願の米国特許仮出願第61/697,104号明細書；及び2013年3月13日出願の米国特許仮出願第61/780,445号明細書による利益を主張する。

【0002】

本発明は、脂肪酸誘導体を用いて、プロタンパク質転換酵素スプチリシン/ケキシシ9型（PCSK9）タンパク質を阻害することによる、対象内のコレステロールを調節する新しい方法と；有効量の脂肪酸誘導体を投与することを含む、代謝疾患の処置又は予防のための新しい方法とに関する。本発明はまた、脂肪酸生体活性誘導体、及び代謝疾患の処置におけるそれらの使用に関する。

50

【背景技術】

【0003】

最近の研究では、プロタンパク質転換酵素スブチリシン/ケキシシン9型(PCSK9)が、低密度リポタンパク質-コレステロール(LDL-C)を低下させるための魅力的な治療的標的であり得ることが示されている。検証において、ヒト内での機能PCSK9変異体の獲得又は損失は、各々、高コレステロール血症又は低コレステロール血症をもたらすことが示されている。例えば、PCSK9遺伝子内における機能変異の獲得は、 $> 300 \text{ mg/dL}$ の高い血清LDL-Cレベル、及び早発性心血管系疾患に関連している(A bif adel et al Nat. Gent. 2003, 34, p. 154 - 156)。一方、PCSK9遺伝子内における機能変異の損失は、 100 mg/dL の低い血清LDL-C、及び心血管系疾患の減少に関連している(Cohen et al Nat. Gent. 2005, 37, p. 161 - 165)。PCSK9は、主に肝臓及び腸により形成されるセリンプロテアーゼであり、シグナルペプチド、プロドメイン、触媒ドメイン及びヒスチジンに富むC末端ドメインからなっている(Piper et al Structure 2007, 15, p. 545 - 552)。データは、PCSK9が肝細胞LDL受容体に結合し、エンドサイトーシス後に細胞表面に対してLDL受容体のリサイクルされることを防止することにより、LDL-C上にその効果を付与し得ることを示した。この事象の連続は、LDL受容体レベルの低下、LDL-Cの細胞取り込みの減少、及び血液中のLDL-Cレベルの増大をもたらす(Horton et al J. Lip. Res. 2009, 50 (Suppl.), p. S172 - S177)。PCSK9に対する抗体の中和は、現在、マウス及び非ヒト霊長類内で血清LDL-Cを有意に低下させることが示されている(Chan et al PNAS 2009, 106, p. 9820 - 9825; Liang et al Pharmacology and Experimental Therapeutics 2012, 340, p. 228 - 236)。REGN727、AMG145、RN316及びLGT209は、高コレステロール血症のヒト臨床試験において現在評価されている数個のモノクローナル抗体である。

10

20

【0004】

スタチン薬物クラスは、コレステロールを低下させるために臨床にて広範に使用されてきた。しかしながら、スタチン処置は、PCSK9の発現を有意に増大させることが示されている(Dubuc et al Arterioscler. Thromb. Vasc. 2004, p. 1453 - 1459)。増大したPCSK9のレベルは、PCSK9がLDL受容体の分解を増大させ、LDL-Cの血漿レベルの増大をもたらすため、基本的に、スタチンの有益な効果のいくつかと相殺する。

30

【0005】

サケ、マス、ニシン及びマグロ等の油分の多い冷水魚は、食事の海洋性-3脂肪酸の供給源であり、エイコサペンタエン酸(EPA)及びドコサヘキサエン酸(DHA)は、主要な海洋由来-3脂肪酸である。ナイアシン及び海洋性-3脂肪酸(EPA及びDHA)の両方は、心血管系疾病、冠動脈心疾患、アテローム性動脈硬化症を低減し、また脂質異常症、高コレステロール血症又は2型糖尿病、及び代謝疾患を有する患者における死亡率を低下させることが示されている。高い用量(1.5~4グラム/日)のナイアシンは、肝臓内でアポリタンパク質B(「ApoB」)を低下させ、アポリタンパク質A1(「ApoA1」)を増大させることにより超低密度リポタンパク質(「VLDL」)レベルを改善し、高密度リポタンパク質(「HDL」)を増大させることが示されている。ナイアシンはまた、TG合成に関する主要な酵素であるジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ-2を阻害することができる(Kamanna, V. S.; Kashyap, M. L. Am. J. Cardiol. 2008, 101(8A), 20B - 26B)。残念なことに、ナイアシンは、その治療的有用性を損なう、肝臓外部での多くの作用を有する。ナイアシンの最も一般的な副作用は潮紅であり、これは患者が許容できる用量を制限し得る。潮紅は、脈管構造内のGPR109受容体を介して起こると考えられ

40

50

ている。

【0006】

- 3 脂肪酸は、血糖正常の人々及び肥満の個人においてインスリン感受性及び耐糖能を改善することが以前に示されている。 - 3 脂肪酸はまた、炎症性表現型を有する肥満及び非肥満の患者においてインスリン抵抗性を向上させることも示されている。脂質、ブドウ糖及びインスリン代謝は、 - 3 脂肪酸を用いた処置により、過体重の高血圧対象において改善することが示されている。 - 3 脂肪酸 (EPA/DHA) はまた、トリグリセリドを低下させ、心血管事象の危険性を有する患者における死亡率を改善することに加えて、心臓性不整脈を原因とする突然死の危険性を低減することも示されている。 - 3 脂肪酸はまた、脂質異常症及び抗炎症性の処置に用いられる治療法の栄養補助食品部分として摂取されている。より大量の - 3 脂肪酸摂取は、炎症プロセス中に著しく増大する 2 種のサイトカインである、循環 TNF- α 及び IL-6 のレベルを低下させる (Chapkin et al, Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids 2009, 81, p. 187-191; Duda et al, Cardiovasc Res 2009, 84, p. 33-41)。加えて、より大量の - 3 脂肪酸摂取は、よく特徴付けられた抗炎症薬サイトカイン IL-10 のレベルを増大させることも示されている (Bradley et al, Obesity (Silver Spring) 2008, 16, p. 938-944)。より最近になって、DHA は腎臓疾病を減弱し、自己免疫性ループスを起こしやすいマウスの寿命を延長することが示されている (Halade et al, J. Immunology 2010, 184, p. 5280-6)。研究により、DHA が、LPS 仲介による血清 IL-18 増大を低下させる能力、及び、腎臓内で LPS 仲介による PI3K、Akt 及び NF- κ B の活性化の勢いを弱める能力により、糸球体腎炎を潜在的に抑制し得ることが示されている。

10

20

【0007】

高脂血症は、どのタイプの脂質が上昇するかに従って分類され、即ち、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、又は、複合型高脂血症における両方である。高いレベルのリポタンパク質もまた、高脂血症の一形態として分類され得る。5つの型の高リポタンパク質血症 (I~V型) が存在し、これらは更に、電気泳動又は超遠心分離上のリポタンパク質のパターンに基づいて、Fredrikson 分類に従って分類される。I型高リポタンパク質血症は、3つのサブタイプを有する：Ia型 (Buerger-Gruetz 症候群又は家族性高カイロミクロン血症とも称される)、Ib型 (家族性アポタンパク質 CII 欠損症とも称される) 及び Ic型。リポタンパク質リパーゼ (LPL) の低下、血液中の ApoC2 又は LPL 阻害剤の変化のいずれかの異常により、I型高リポタンパク質血症の3つのサブタイプの全部は、カイロミクロンの同じ特徴的増大を共有する。I型高リポタンパク質血症の発生の頻度は、1/1,000,000 であり、これまで利用可能な薬物療法が存在せず、処置は食事のみからなる。II型高リポタンパク質血症は、2つのサブタイプを有する：IIa型 (家族性高コレステロール血症とも称される) は、高いレベルの低密度リポタンパク質 (LDL) により特徴付けられ；II型b (家族性複合型高脂血症とも称される) は、高いレベルの LDL 及び超低密度リポタンパク質 (VLDL) により特徴付けられる。III型高リポタンパク質血症 (家族性異常リポタンパク質血症とも称される) は、高いレベルの中密度リポタンパク質 (IDL) により特徴付けられる。IV型高リポタンパク質血症 (家族性高トリグリセリド血症とも称される) は、高いレベルの VLDL により特徴付けられる。V型高リポタンパク質血症は、高いレベルの VLDL 及びカイロミクロンにより特徴付けられる。V型高リポタンパク質血症の処置は、これまで、ナイアシン又はフィブレートのみでの使用では十分でない。

30

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明は、代謝疾患の処置における上述した欠点を克服することに関する。

50

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、部分的に、 ω -3脂肪酸EPA又はDHAを単独で又は他の生理活性との組み合わせで投与することにより達成することができない、改善された処置を達成する脂肪酸誘導体、及びそれらの証明された効果に基づいている。これらの ω -3脂肪酸誘導体は、血漿中で安定であり、細胞により吸収されて、当該細胞にてそれらがPCSK9の生成及び分泌を阻害するように設計されている。PCSK9の生成又は分泌の阻害は、動物及びヒト内の血漿コレステロールレベルを低下させる効果を有する。加えて、 ω -3脂肪酸誘導体はPCSK9の阻害剤であるため、それらはスタチンとの組み合わせで投与された際、スタチンの効力を向上させることができる。

10

【0010】

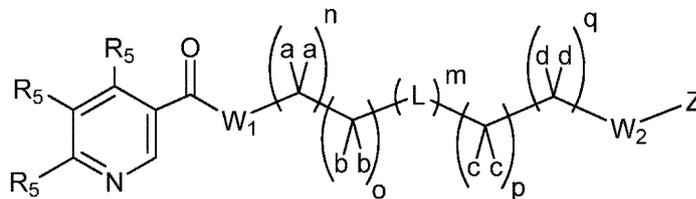
従って、一態様において、本発明は代謝疾患の処置方法に関する。本方法は、それを必要とする患者に有効量の脂肪酸生理活性誘導体を投与することにより、PCSK9の生成を阻害し、又はPCSK9の血清レベルを低下させることを含む。一実施形態において、脂肪酸生理活性誘導体は、生理活性分子に共有結合した脂肪酸を含み、前記脂肪酸は、 ω -3脂肪酸と、インビボで ω -3脂肪酸に代謝される脂肪酸とからなる群から選択される。

【0011】

別の態様では、PCSK9の生成を阻害し、又はPCSK9の血清レベルを低下させる方法を提供する。本方法は、それを必要とする患者に、式I：

20

【化1】



式 I

30

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマー若しくは立体異性体を投与することを含み；

式中、

W_1 及び W_2 は、各々独立して無、O、S、NH、NRであり、又は W_1 及び W_2 は、一緒になってイミダゾリジン若しくはピペラジン基を形成してもよいが、但し、 W_1 及び W_2 は同時にOとはなり得ないことを条件とし；

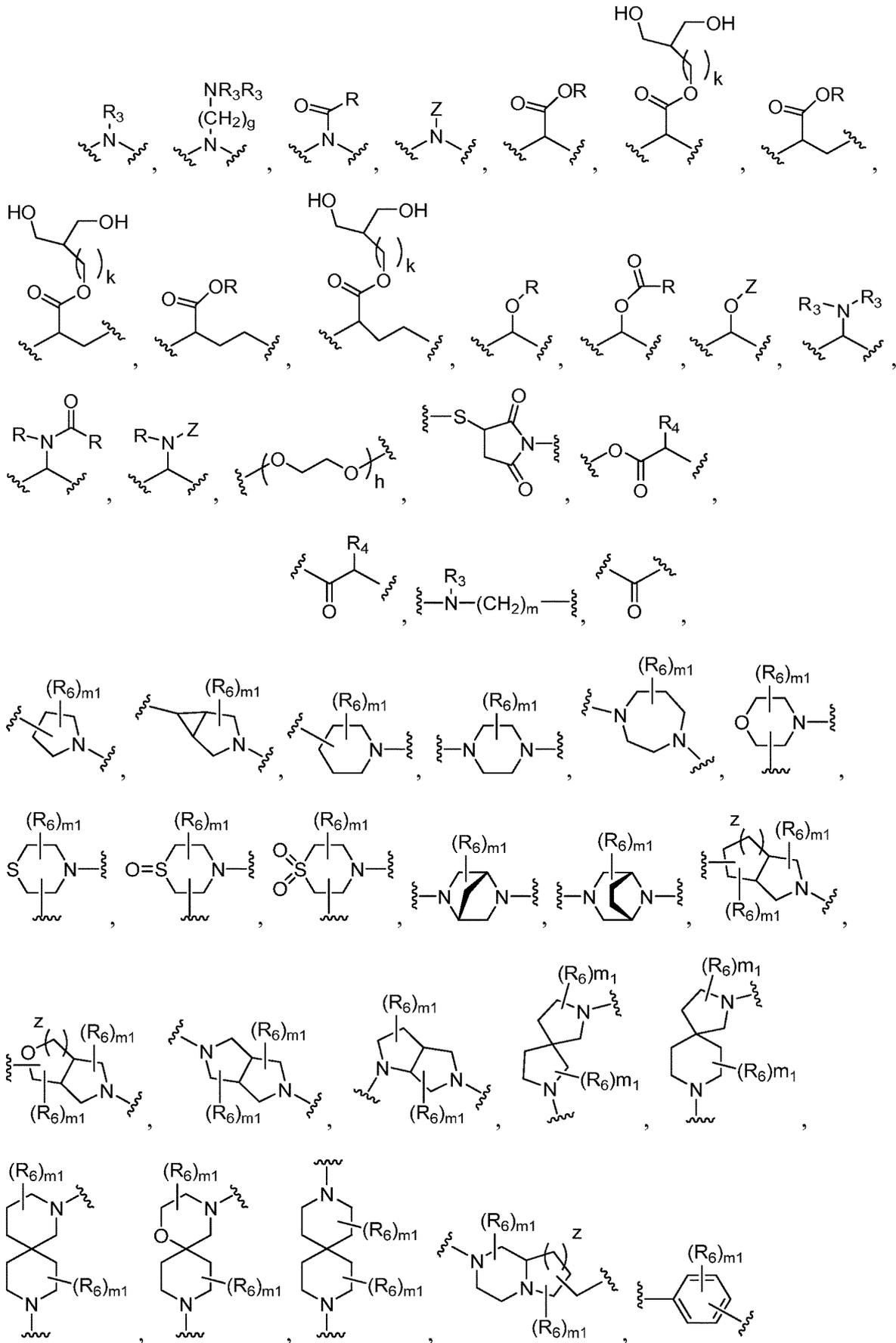
各 a、b、c 及び d は、独立して -H、-D、-CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)OR、若しくは -O-Z、若しくはベンジルであり、又は a、b、c 及び d の2つは、それらが結合している単一の炭素と共に一緒になってシクロアルキル若しくは複素環を形成してもよく；

40

各 n、o、p 及び q は、独立して0、1又は2であり；

各 L は、独立して無、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S-S-、-(C₁~C₆アルキル)-、-(C₃~C₆シクロアルキル)-、複素環、ヘテロアリール、

【化 2】



10

20

30

40

であり、

50

ここでLの表現は、図示されるように左から右へと、方向的に限定されるものではなく、Lの左側又は右側のいずれも、式Iの化合物のW₁側に結合してもよく；

R₆は、独立して - H、- D、- C₁ ~ C₄ アルキル、- ハロゲン、シアノ、オキソ、チオオキソ、- OH、- C(O)C₁ ~ C₄ アルキル、- O-アリール、- O-ベンジル、- OC(O)C₁ ~ C₄ アルキル、- C₁ ~ C₃ アルケン、- C₁ ~ C₃ アルキン、- C(O)C₁ ~ C₄ アルキル、- NH₂、- NH(C₁ ~ C₃ アルキル)、- N(C₁ ~ C₃ アルキル)₂、- NH(C(O)C₁ ~ C₃ アルキル)、- N(C(O)C₁ ~ C₃ アルキル)₂、- SH、- S(C₁ ~ C₃ アルキル)、- S(O)C₁ ~ C₃ アルキル、- S(O)₂C₁ ~ C₃ アルキルであり；

R₅は、各々独立して - H、- D、- Cl、- F、- CN、- NH₂、- NH(C₁ ~ C₃ アルキル)、- N(C₁ ~ C₃ アルキル)₂、- NH(C(O)C₁ ~ C₃ アルキル)、- N(C(O)C₁ ~ C₃ アルキル)₂、- C(O)H、- C(O)C₁ ~ C₃ アルキル、- C(O)OC₁ ~ C₃ アルキル、- C(O)NH₂、- C(O)NH(C₁ ~ C₃ アルキル)、- C(O)N(C₁ ~ C₃ アルキル)₂、- C₁ ~ C₃ アルキル、- O-C₁ ~ C₃ アルキル、- S(O)C₁ ~ C₃ アルキル及び - S(O)₂C₁ ~ C₃ アルキルからなる群から選択され；

各gは、独立して2、3又は4であり；

各hは、独立して1、2、3又は4であり；

mは、0、1、2又は3であり；mが1より大きい場合、Lは、同一又は異なってもよく；

m₁は、0、1、2又は3であり；

kは、0、1、2又は3であり；

zは、1、2又は3であり；

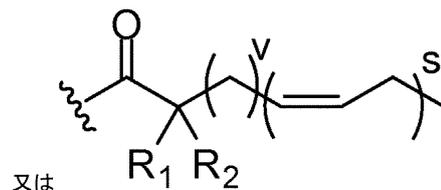
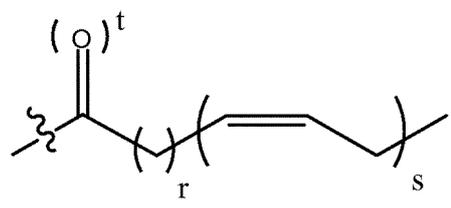
各R₃は、独立してH若しくはC₁ ~ C₆ アルキルであり、又は両方のR₃基は、それらが結合している窒素と一緒にした場合、複素環を形成してもよく；

各R₄は、独立してe、H又は直鎖状若しくは分枝状C₁ ~ C₁₀ アルキルであり、これらは任意選択でOH、NH₂、CO₂R、CONH₂、フェニル、C₆H₄OH、イミダゾール又はアルギニンで置換されてもよく；

各eは、独立してH、又は天然に存在するアミノ酸の側鎖のいずれか1つであり；

各Zは、独立して - H、

【化3】



であるが、

但し、化合物中に少なくとも1つの

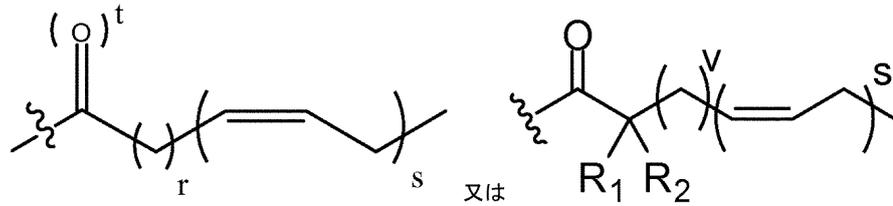
10

20

30

40

【化4】



が存在することを条件とし；

各 r は、独立して 2、3 又は 7 であり；

各 s は、独立して 3、5 又は 6 であり；

各 t は、独立して 0 又は 1 であり；

各 v は、独立して 1、2 又は 6 であり；

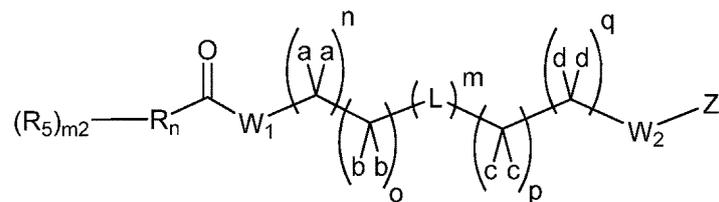
R₁ 及び R₂ は、各々独立して水素、重水素、-C₁~C₄アルキル、-ハロゲン、-OH、-C(O)C₁~C₄アルキル、-O-アリール、-O-ベンジル、-OC(O)C₁~C₄アルキル、-C₁~C₃アルケン、-C₁~C₃アルキン、-C(O)C₁~C₄アルキル、-NH₂、-NH(C₁~C₃アルキル)、-N(C₁~C₃アルキル)₂、-NH(C(O)C₁~C₃アルキル)、-N(C(O)C₁~C₃アルキル)₂、-SH、-S(C₁~C₃アルキル)、-S(O)C₁~C₃アルキル、-S(O)₂C₁~C₃アルキルであり；

各 R は、独立して -H、-C₁~C₃アルキル、フェニル又は直鎖状若しくは分枝状 C₁~C₄アルキルであり、これらは任意選択で OH 又はハロゲンで置換される。

【0012】

別の態様は、PCSK9の生成を阻害し、又はPCSK9の血清レベルを低下させる方法に関し、当該方法は、それを必要とする患者に、式II：

【化5】



式 II

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマー若しくは立体異性体を投与することを含み、

式中、

R_n は、フェニル、ナフチル、ヘテロアリール、複素環、

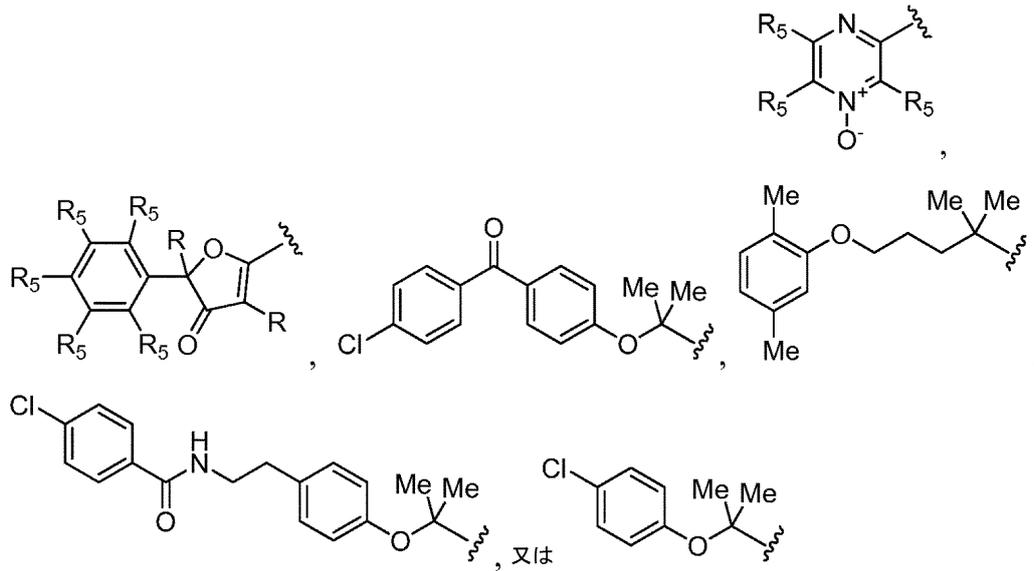
10

20

30

40

【化6】



10

であり；

W_1 及び W_2 は、各々独立して無、O、S、NH、NRであり、又は W_1 及び W_2 は、一緒になってイミダゾリジン若しくはピペラジン基を形成してもよいが、但し、 W_1 及び W_2 は同時にOとはなり得ないことを条件とし；

20

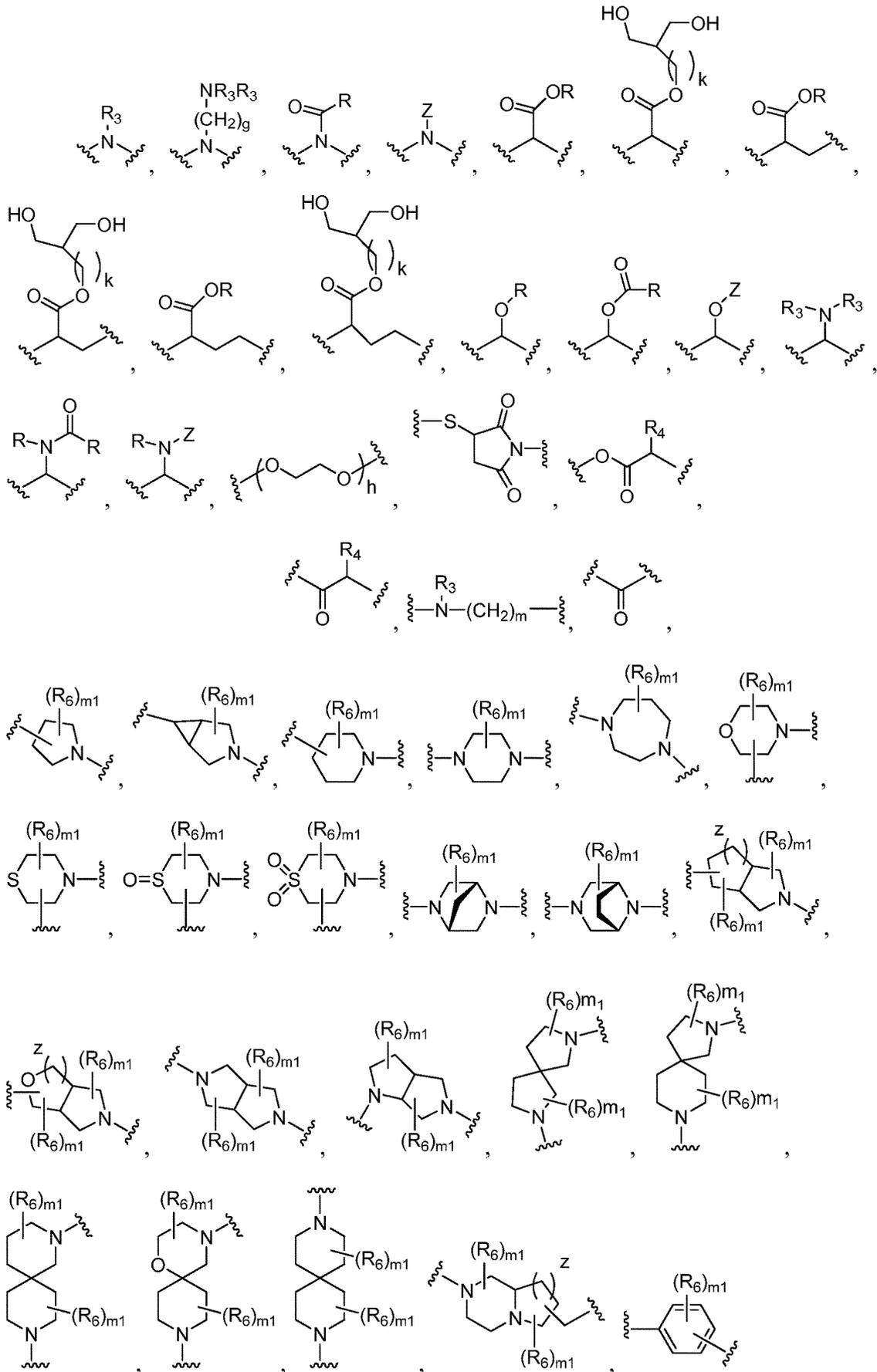
各 a、b、c 及び d は、独立して -H、-D、-CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)OR、若しくは -O-Z、若しくはベンジルであり、又は a、b、c 及び d の2つは、それらが結合している単一の炭素と共に一緒にシクロアルキル若しくは複素環を形成してもよく；

各 n、o、p 及び q は、独立して0、1又は2であり；

各 L は、独立して無、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S-S-、-(C₁~C₆アルキル)-、-(C₃~C₆シクロアルキル)-、複素環、ヘテロアール、

30

【化7】



10

20

30

40

50

であり、

ここでLの表現は、図示されるように左から右へと、方向的に限定されるものではなく、Lの左側又は右側のいずれも、式I Iの化合物のW₁側に結合してもよく；

R₆は、独立して - H、- D、- C₁ ~ C₄ アルキル、- ハロゲン、シアノ、オキソ、チオオキソ、- OH、- C(O)C₁ ~ C₄ アルキル、- O-アリール、- O-ベンジル、- OC(O)C₁ ~ C₄ アルキル、- C₁ ~ C₃ アルケン、- C₁ ~ C₃ アルキン、- C(O)C₁ ~ C₄ アルキル、- NH₂、- NH(C₁ ~ C₃ アルキル)、- N(C₁ ~ C₃ アルキル)₂、- NH(C(O)C₁ ~ C₃ アルキル)、- N(C(O)C₁ ~ C₃ アルキル)₂、- SH、- S(C₁ ~ C₃ アルキル)、- S(O)C₁ ~ C₃ アルキル、- S(O)₂C₁ ~ C₃ アルキルであり；

R₅は、各々独立して - H、- D、- Cl、- F、- CN、- NH₂、- NH(C₁ ~ C₃ アルキル)、- N(C₁ ~ C₃ アルキル)₂、- NH(C(O)C₁ ~ C₃ アルキル)、- N(C(O)C₁ ~ C₃ アルキル)₂、- C(O)H、- C(O)C₁ ~ C₃ アルキル、- C(O)OC₁ ~ C₃ アルキル、- C(O)NH₂、- C(O)NH(C₁ ~ C₃ アルキル)、- C(O)N(C₁ ~ C₃ アルキル)₂、- C₁ ~ C₃ アルキル、- O-C₁ ~ C₃ アルキル、- S(O)C₁ ~ C₃ アルキル及び - S(O)₂C₁ ~ C₃ アルキルからなる群から選択され；

各gは、独立して2、3又は4であり；

各hは、独立して1、2、3又は4であり；

mは、0、1、2又は3であり；mが1より大きい場合、Lは、同一又は異なってもよく；

m₁は、0、1、2又は3であり；

m₂は、0、1、2、3、4又は5であり；

kは、0、1、2又は3であり；

zは、1、2又は3であり；

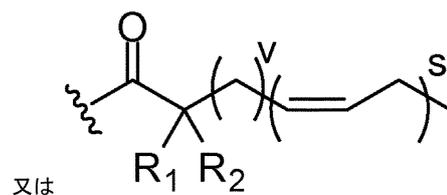
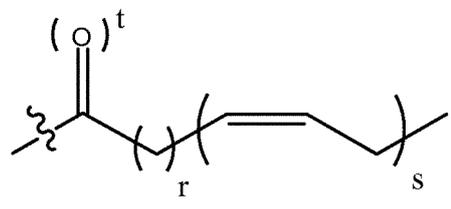
各R₃は、独立してH若しくはC₁ ~ C₆ アルキルであり、又は両方のR₃基は、それらが結合している窒素と一緒にした場合、複素環を形成してもよく；

各R₄は、独立してe、H又は直鎖状若しくは分枝状C₁ ~ C₁₀ アルキルであり、これらは任意選択でOH、NH₂、CO₂R、CONH₂、フェニル、C₆H₄OH、イミダゾール又はアルギニンで置換されてもよく；

各eは、独立してH、又は天然に存在するアミノ酸の側鎖のいずれか1つであり；

各Zは、独立して - H、

【化8】



であるが、

但し、化合物中に少なくとも1つの

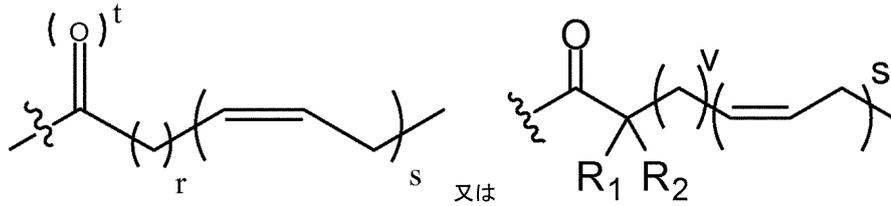
10

20

30

40

【化 9】



が存在することを条件とし；

各 r は、独立して 2、3 又は 7 であり；

各 s は、独立して 3、5 又は 6 であり；

各 t は、独立して 0 又は 1 であり；

各 v は、独立して 1、2 又は 6 であり；

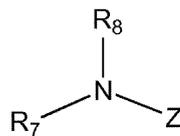
R_1 及び R_2 は、各々独立して水素、重水素、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-$ ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ベンジル、 $-OC(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_1 \sim C_3$ アルケン、 $-C_1 \sim C_3$ アルキン、 $-C(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_3$ アルキル) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-N(C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-S(O)C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-S(O)_2C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

各 R は、独立して $-H$ 、 $-C_1 \sim C_3$ アルキル、フェニル又は直鎖状若しくは分枝状 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、これらは任意選択で OH 又はハロゲンで置換される。

【0013】

別の態様では、PCSK9 の生成を阻害し、又は PCSK9 の血清レベルを低下させる方法を提供する。本方法は、それを必要とする患者に、式 III I I I：

【化 10】



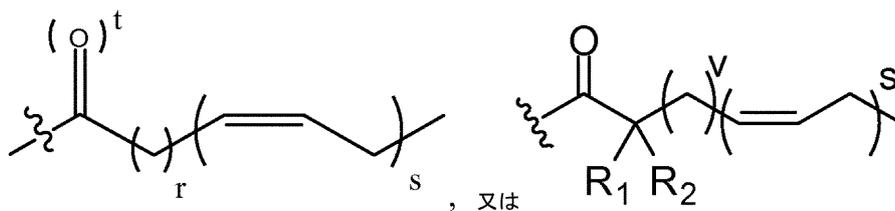
式 III

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマー若しくは立体異性体を投与することを含み；

式中、

$Z =$

【化 11】



であり；

各 r は、独立して 2、3 又は 7 であり；

各 s は、独立して 3、5 又は 6 であり；

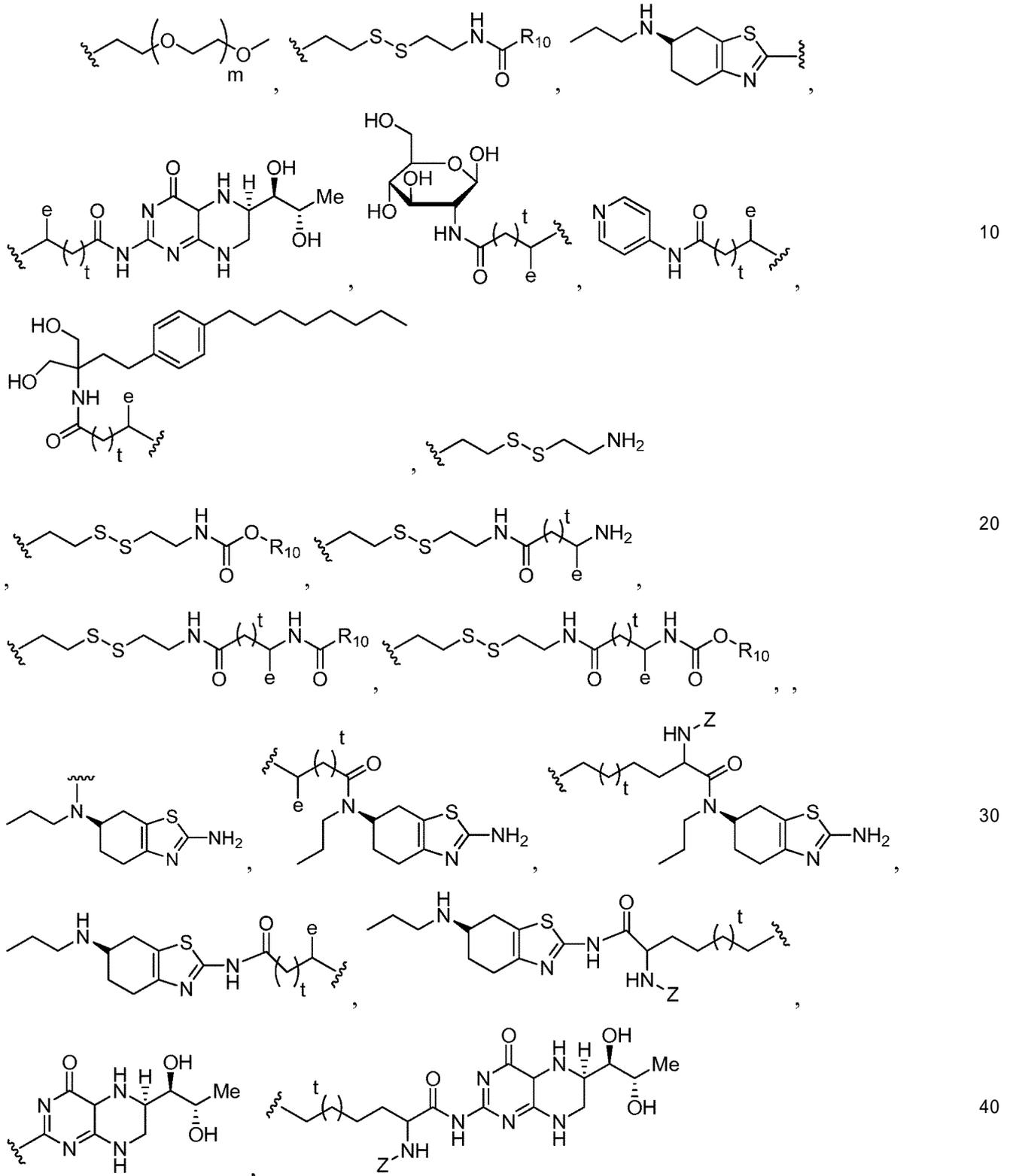
各 t は、独立して 0 又は 1 であり；

各 v は、独立して 1、2 又は 6 であり；

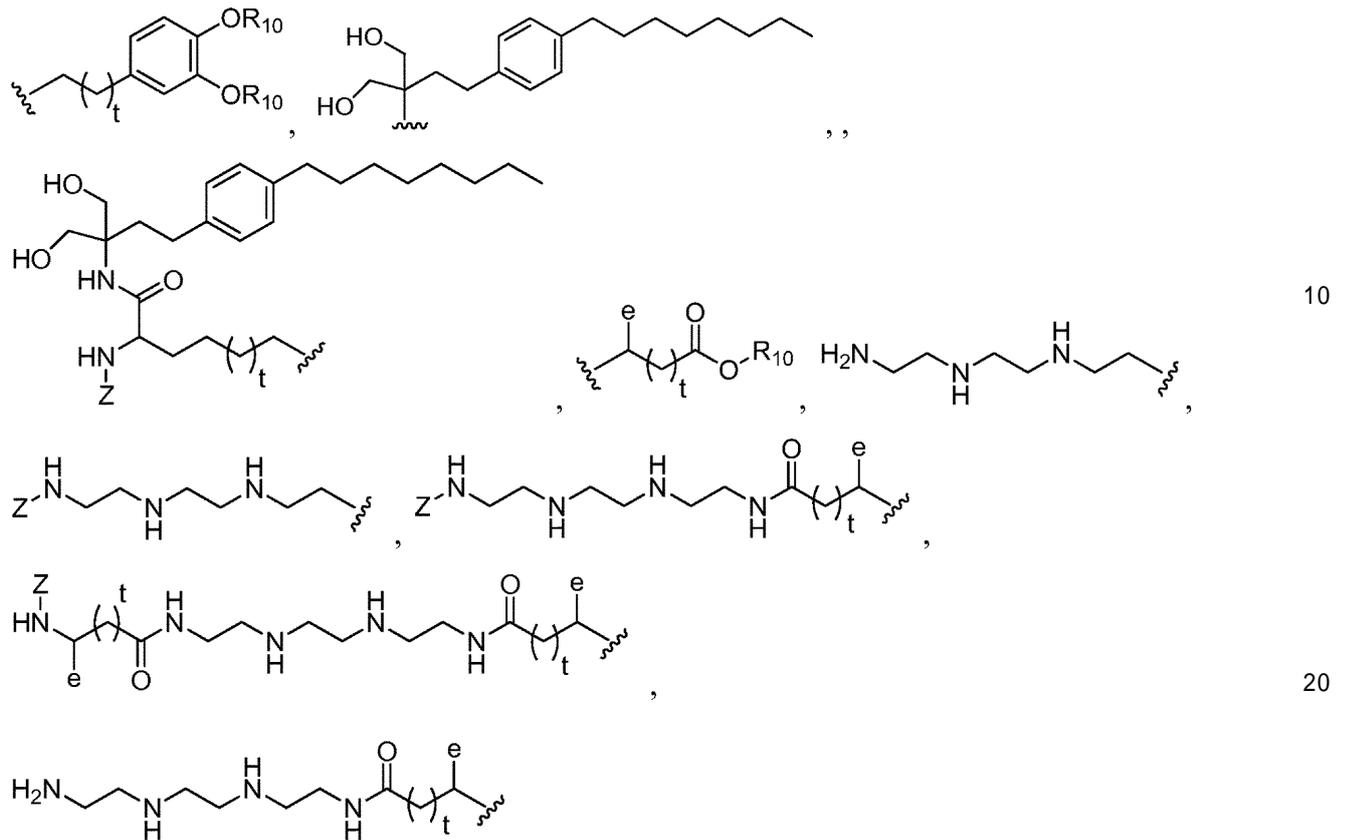
R₁ 及び R₂ は、各々独立して - H、 - D、 - C₁ ~ C₄ アルキル、 - ハロゲン、 - O H、 - C (O) C₁ ~ C₄ アルキル、 - O - アリール、 - O - ベンジル、 - O C (O) C₁ ~ C₄ アルキル、 - C₁ ~ C₃ アルケン、 - C₁ ~ C₃ アルキン、 - C (O) C₁ ~ C₄ アルキル、 - NH₂、 - NH (C₁ ~ C₃ アルキル)、 - N (C₁ ~ C₃ アルキル)₂、 - NH (C (O) C₁ ~ C₃ アルキル)、 - N (C (O) C₁ ~ C₃ アルキル)₂、 - SH、 - S (C₁ ~ C₃ アルキル)、 - S (O) C₁ ~ C₃ アルキル、 - S (O)₂ C₁ ~ C₃ アルキルであり；

R₇ 及び R₈ は、独立して

【化 1 2】



【化 1 4】



、H、D、C₁ ~ C₆ アルキル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及び複素環であり；

各 e は、独立してH、又は天然に存在するアミノ酸の側鎖のいずれか1つであり；

各 m は、独立して1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11又は12であり；

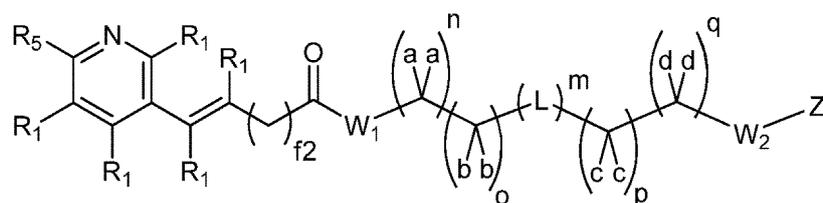
各 R₉ は、独立して - H、- C₁ ~ C₃ アルキル、フェニル又は直鎖状若しくは分枝状 C₁ ~ C₄ アルキルであり、これらは任意選択でOH又はハロゲンで置換され；

各 R₁₀ は、独立して - H、直鎖状若しくは分枝状 - C₁ ~ C₆ アルキル、- C₁ ~ C₆ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又は複素環式であり、これは任意選択で、OH、CN、ハロゲン、CO₂R₉、CONHR₉、CONR₉R₉、S(O)₂NR₉R₉、NR₉R₉、NR₉COR₉、-(OCH₂CH₂)_m-OCH₃ から選択される1、2、3、4又は5個の基で置換される。

【0014】

別の態様では、PCSK9の生成を阻害し、又はPCSK9の血清レベルを低下させる方法を提供する。本方法は、それを必要とする患者に、式IV：

【化 1 5】



式 IV

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、エナン

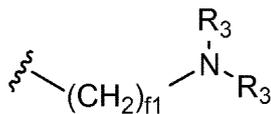
チオマー若しくは立体異性体を投与することを含み、

R_1 及び R_2 は、各々独立して水素、重水素、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-$ ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ベンジル、 $-OC(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_1 \sim C_3$ アルケン、 $-C_1 \sim C_3$ アルキン、 $-C(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_3$ アルキル) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-N(C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-S(O)C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-S(O)_2C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

R_5 は、独立して H 、 $-D$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_3$ アルキル) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-N(C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-C(O)OC_1 \sim C_3$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-C(O)N(C_1 \sim C_3$ アルキル) $_2$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-S(O)C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-S(O)_2C_1 \sim C_3$ アルキル、アリール、シクロアルキル、複素環及び

10

【化 16】

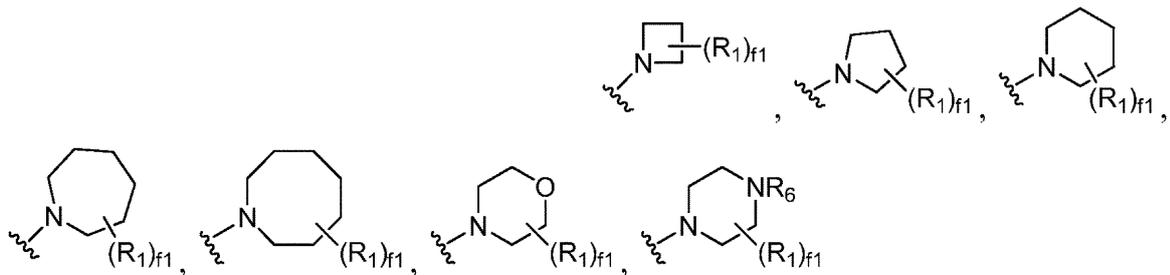


20

からなる群から選択され；

R_3 は、独立して H 若しくは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、又は両方の R_3 基は、それらが結合している窒素と一緒にした場合、

【化 17】



30

を形成してもよく；

$f_1 = 1, 2, 3$ 又は 4 ；

$f_2 = 1, 2$ 又は 3 ；

W_1 及び W_2 は、各々独立して無、 O 、 S 、 NH 、 NR であり、又は W_1 及び W_2 は一緒になってイミダゾリジン若しくはピペラジン基を形成してもよいが、但し、 W_1 及び W_2 が同時に O とはなり得ないことを条件とし；

各 a 、 b 、 c 及び d は、独立して $-H$ 、 $-D$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-O-Z$ 、若しくはベンジルであり、又は a 、 b 、 c 及び d の 2 つは、それらが結合している単一の炭素と共に一緒になってシクロアルキル若しくは複素環を形成してもよく；

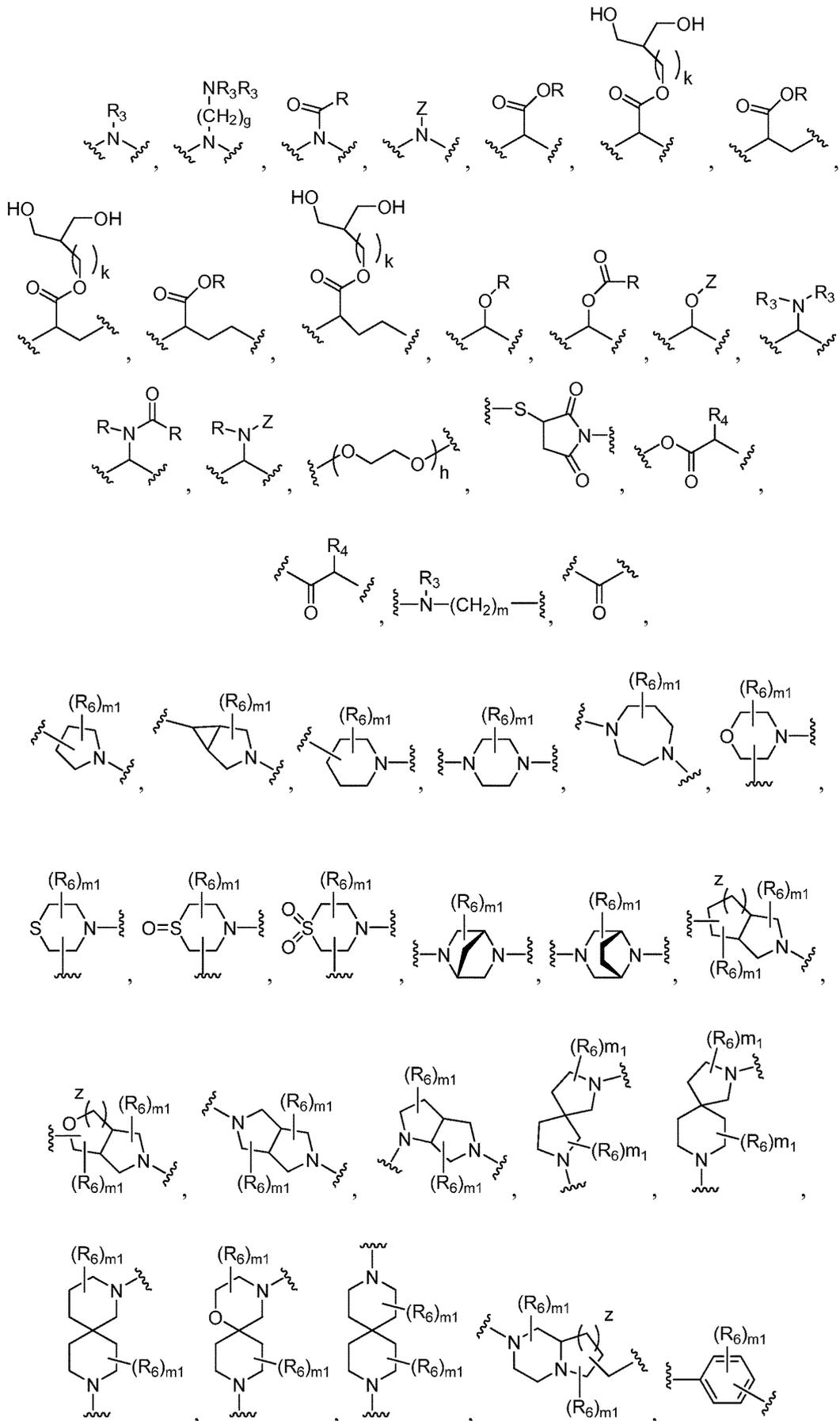
40

各 n 、 o 、 p 及び q は、独立して $0, 1$ 又は 2 であり；

各 L は、独立して $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S-S-$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキル) $-$ 、 $-(C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $-$ 、複素環、ヘテロアリール

、

【化 1 8】



10

20

30

40

50

であり、

ここでLの表現は図示されるように左から右へと、方向的に限定されるものではなく、Lの左側又は右側のいずれも、式IVの化合物のW₁側に結合してもよく；

R₆は、独立して - H、 - D、 - C₁ ~ C₄ アルキル、 - ハロゲン、シアノ、オキソ、チオオキソ、 - OH、 - C(O)C₁ ~ C₄ アルキル、 - O - アリール、 - O - ベンジル、 - OC(O)C₁ ~ C₄ アルキル、 - C₁ ~ C₃ アルケン、 - C₁ ~ C₃ アルキン、 - C(O)C₁ ~ C₄ アルキル、 - NH₂、 - NH(C₁ ~ C₃ アルキル)、 - N(C₁ ~ C₃ アルキル)₂、 - NH(C(O)C₁ ~ C₃ アルキル)、 - N(C(O)C₁ ~ C₃ アルキル)₂、 - SH、 - S(C₁ ~ C₃ アルキル)、 - S(O)C₁ ~ C₃ アルキル、 - S(O)₂C₁ ~ C₃ アルキルであり；

各gは、独立して2、3又は4であり；

各hは、独立して1、2、3又は4であり；

mは0、1、2、3、4又は5であり；mが1より大きい場合、Lは、同一又は異なってもよく；

m₁は、0、1、2又は3であり；

kは、0、1、2又は3であり；

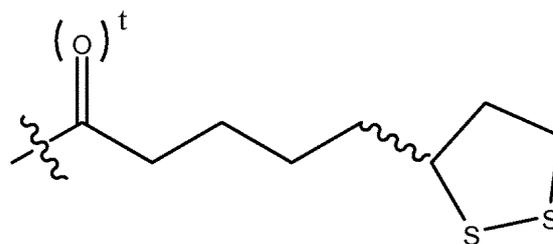
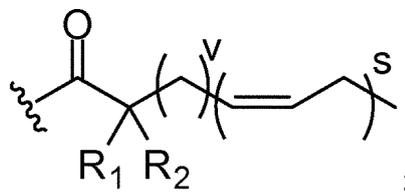
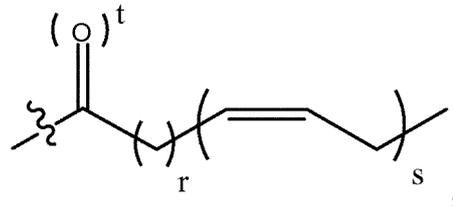
zは、1、2又は3であり；

各R₄は、独立してe、H又は直鎖状若しくは分枝状C₁ ~ C₁₀ アルキルであり、これらは任意選択で、OH、NH₂、CO₂R、CONH₂、フェニル、C₆H₄OH、イミダゾール又はアルギニンで置換されてもよく；

各eは、独立してH、又は天然に存在するアミノ酸の側鎖のいずれか1つであり；

各Zは、独立して - H、又は

【化19】



又は

であるが、

但し、化合物中に少なくとも1つの

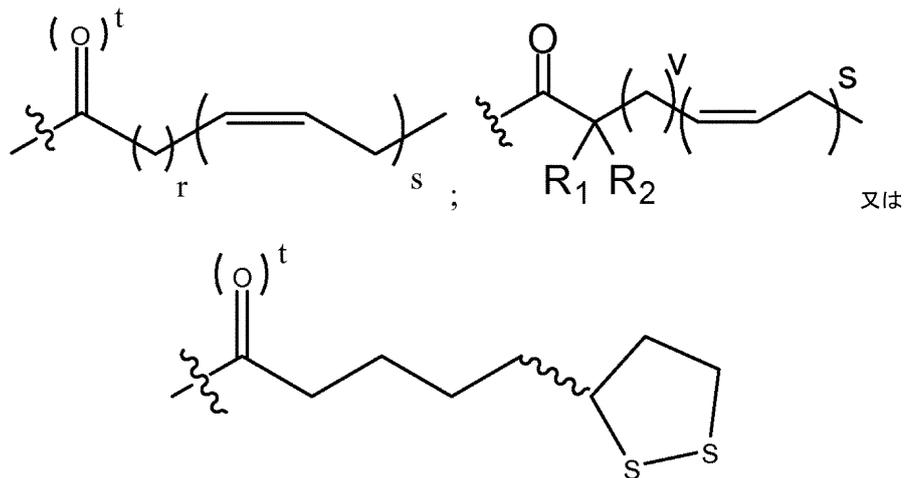
10

20

30

40

【化 2 0】



10

が存在することを条件とし、

各 r は、独立して 2、3 又は 7 であり；

各 s は、独立して 3、5 又は 6 であり；

各 t は、独立して 0 又は 1 であり；

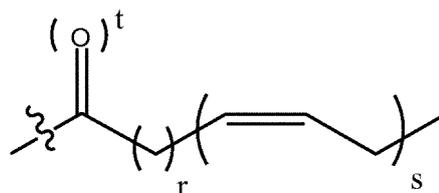
各 v は、独立して 1、2 又は 6 であり；

各 r は、独立して -H、-C₁ ~ C₃ アルキル、又は直鎖状若しくは分枝状 C₁ ~ C₄ アルキルであり、これらは任意選択で、OH 又はハロゲンで置換されるが；

但し

m 、 n 、 o 、 p 及び q が各々 0 であり、 W_1 及び W_2 が各々 無であり、 Z が

【化 2 1】



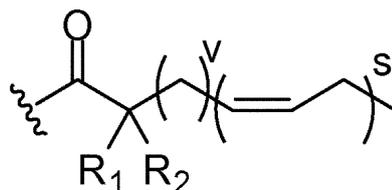
30

の場合、

t は 0 でなければならず；

m 、 n 、 o 、 p 及び q が各々 0 であり、 W_1 及び W_2 が各々 無である場合、 Z は

【化 2 2】



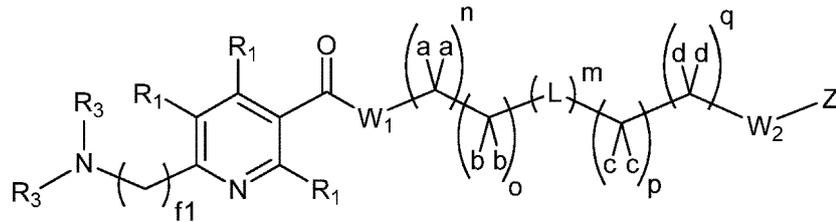
40

であってはならない。

【0015】

別の態様は、PCSK9 の生成を阻害し、又は PCSK9 の血清レベルを低下させる方法に関し；本方法は、それを必要とする患者に、式 V：

【化23】



式 V

10

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマー若しくは立体異性体を投与することを含み；

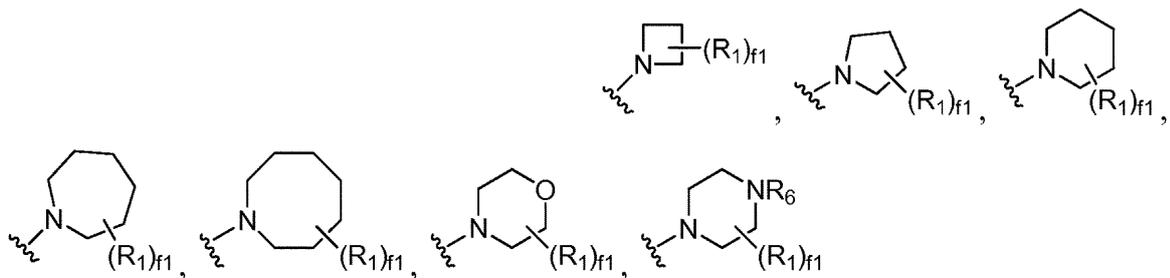
式中、

R_1 及び R_2 は、各々独立して水素、重水素、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-$ ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ベンジル、 $-OC(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_1 \sim C_3$ アルケン、 $-C_1 \sim C_3$ アルキン、 $-C(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_3$ アルキル) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-N(C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-S(O)C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-S(O)_2C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

R_3 は、独立してH若しくは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、又は両方の R_3 基は、それらが結合している窒素と一緒にした場合、

20

【化24】



30

を形成してもよく；

$f_1 = 1, 2, 3$ 又は 4 ；

W_1 及び W_2 は、各々独立して無、 O 、 S 、 NH 、 NR であり、又は W_1 及び W_2 は一緒になってイミダゾリジン若しくはピペラジン基を形成してもよいが、但し、 W_1 及び W_2 が同時に O とはなり得ないことを条件とし；

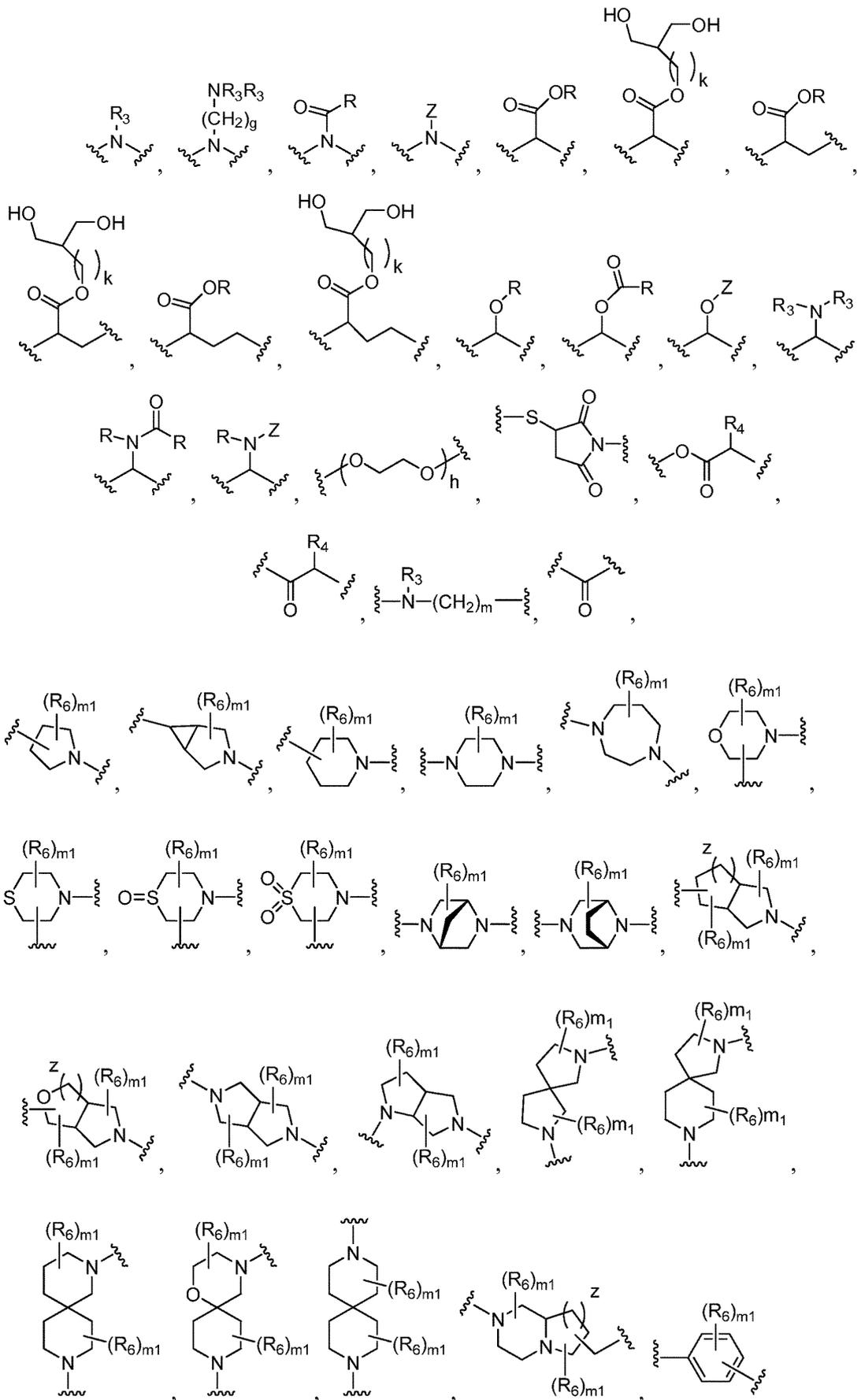
各 a 、 b 、 c 及び d は、独立して $-H$ 、 $-D$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-O-Z$ 、若しくはベンジルであり、又は a 、 b 、 c 及び d の2つは、それらが結合している単一の炭素と共に一緒になってシクロアルキル若しくは複素環を形成してもよく；

40

各 n 、 o 、 p 及び q は、独立して $0, 1$ 又は 2 であり；

各 L は、独立して $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S-S-$ 、 $-(C_1 \sim C_6$ アルキル) $-$ 、 $-(C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $-$ 、複素環、ヘテロアリール、

【化25】



10

20

30

40

であり、

50

ここでLの表現は、図示されるように左から右へと、方向的に限定されるものではなく、Lの左側又は右側のいずれも、式Vの化合物のW₁側に結合してもよく；

R₆は、独立して - H、- D、- C₁ ~ C₄ アルキル、- ハロゲン、シアノ、オキソ、チオオキソ、- OH、- C(O)C₁ ~ C₄ アルキル、- O-アリール、- O-ベンジル、- OC(O)C₁ ~ C₄ アルキル、- C₁ ~ C₃ アルケン、- C₁ ~ C₃ アルキン、- C(O)C₁ ~ C₄ アルキル、- NH₂、- NH(C₁ ~ C₃ アルキル)、- N(C₁ ~ C₃ アルキル)₂、- NH(C(O)C₁ ~ C₃ アルキル)、- N(C(O)C₁ ~ C₃ アルキル)₂、- SH、- S(C₁ ~ C₃ アルキル)、- S(O)C₁ ~ C₃ アルキル、- S(O)₂C₁ ~ C₃ アルキルであり；

各gは、独立して2、3又は4であり；

各hは、独立して1、2、3又は4であり；

mは0、1、2、3、4又は5であり；mが1より大きい場合、Lは、同一又は異なってもよく；

m₁は、0、1、2又は3であり；

kは、0、1、2又は3であり；

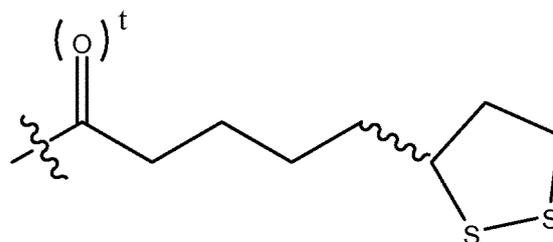
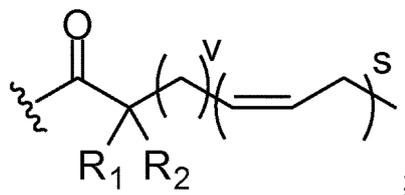
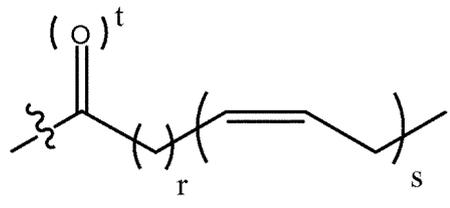
zは、1、2又は3であり；

各R₄は、独立してe、H又は直鎖状若しくは分枝状C₁ ~ C₁₀ アルキルであり、これらは任意選択で、OH、NH₂、CO₂R、CONH₂、フェニル、C₆H₄OH、イミダゾール又はアルギニンで置換されてもよく；

各eは、独立してH、又は天然に存在するアミノ酸の側鎖のいずれか1つであり；

各Zは、独立して - H、又は

【化26】



又は

であるが、

但し、化合物中に少なくとも1つの

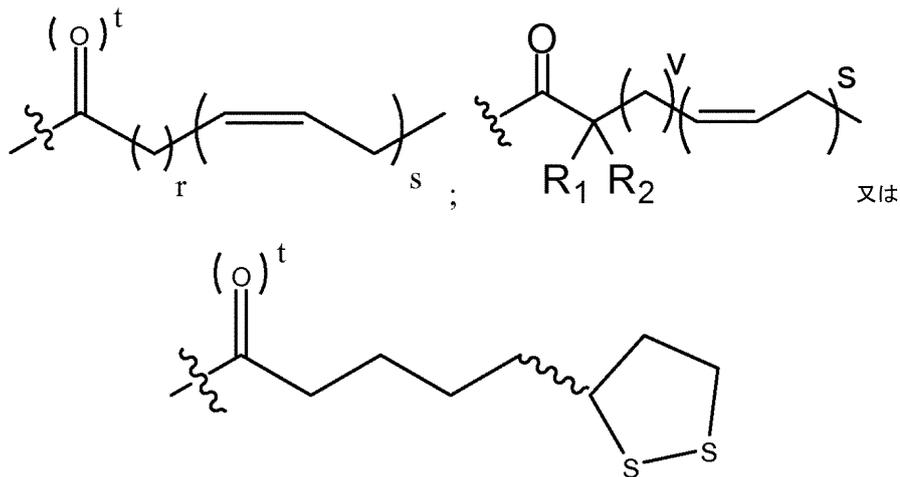
10

20

30

40

【化 2 7】



10

が存在することを条件とし；

各 r は、独立して 2、3 又は 7 であり；

各 s は、独立して 3、5 又は 6 であり；

各 t は、独立して 0 又は 1 であり；

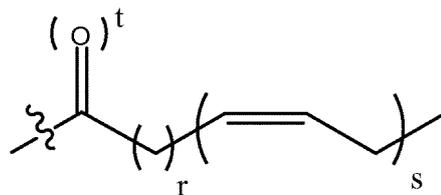
各 v は、独立して 1、2 又は 6 であり；

各 R は、独立して -H、-C₁ ~ C₃ アルキル、又は直鎖状若しくは分枝状 C₁ ~ C₄ アルキルであり、これらは任意選択で OH 又はハロゲンで置換されるが；

但し

m 、 n 、 o 、 p 及び q が各々 0 であり、 W_1 及び W_2 が各々 無であり、 Z が

【化 2 8】



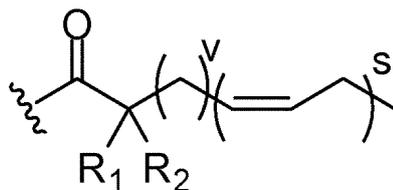
30

の場合、

t は 0 でなければならず；

m 、 n 、 o 、 p 及び q が各々 0 であり、 W_1 及び W_2 が各々 無である場合、 Z は

【化 2 9】



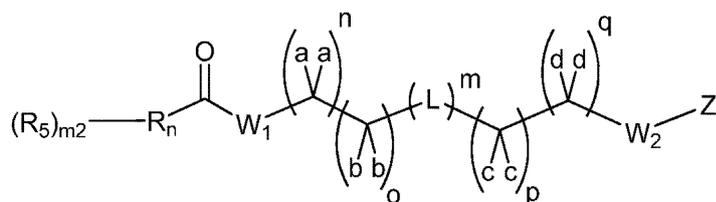
40

であってはならない。

【0016】

本発明の更なる別の態様は、式 I I '：

【化 3 0】



式 II'

10

の化合物、並びにその薬学的に許容され得る塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマー及び立体異性体に関し、

式中、

R_n は、フェニル、ナフチル、ヘテロアリアル又は複素環であり；

W_1 及び W_2 は、各々独立して無、O、S、NH、NRであり、又は W_1 及び W_2 は一緒になって、イミダゾリジン若しくはピペラジン基を形成してもよいが、但し、 W_1 及び W_2 が同時にOとはなり得ないことを条件とし；

W_3 は、独立してO又は無であり；

R_{12} は、独立してH、OH、OR'、R'又はOC(O)R'であり、ここでR'は、独立してC₁~C₆アルキルであり；

20

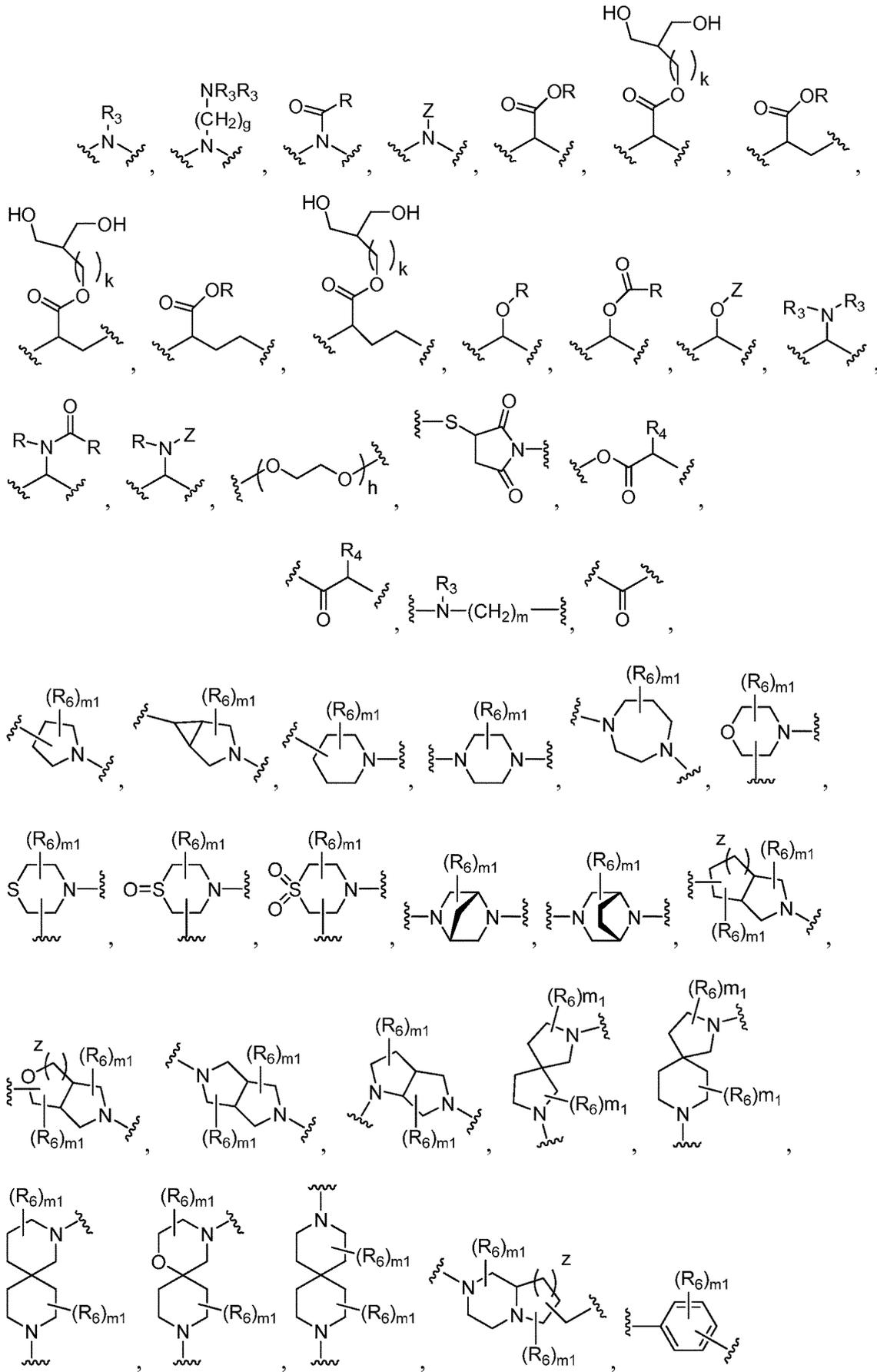
各 m_1 は、独立して0、1、2又は3であり；

各 a、b、c 及び d は、独立して -H、-D、-CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)OR、若しくは -O-Z、若しくはベンジルであり、又は a、b、c 及び d の2つは、それらが結合している単一の炭素と共に一緒になってシクロアルキル若しくは複素環を形成してもよく；

各 n、o、p 及び q は、独立して0、1又は2であり；

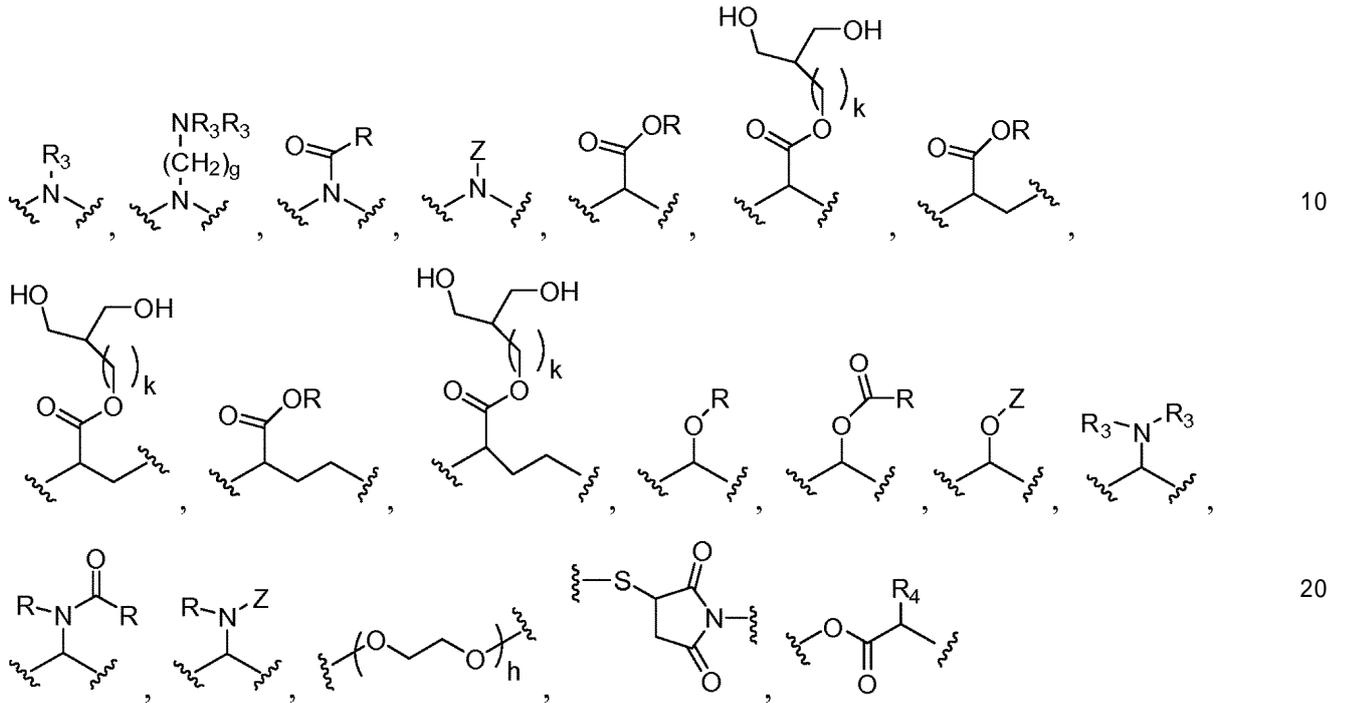
各 L は、独立して無、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S-S-、-(C₁~C₆アルキル)-、-(C₃~C₆シクロアルキル)-、複素環、ヘテロアリアル、

【化 3 1】

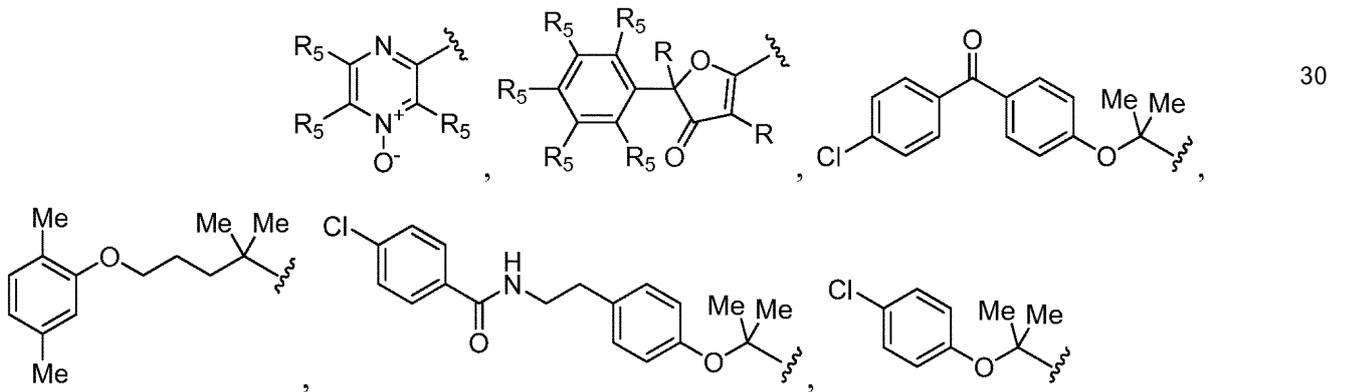


であり、

ここでLの表現は、図示されるように左から右へと、方向的に限定されるものではなく、Lの左側又は右側のいずれも、式I I'の化合物のW₁側に結合してもよいが；
但し、Lが独立して - O -、 - S -、 - S(O) -、 - S(O)₂ -、 - S - S -、
【化32】



の場合、
R nは
【化33】



ではないことを条件とし、ここでg、h、k、R、R₃、R₅及びZは、以下に定義する通りであり；
また更にR nが：

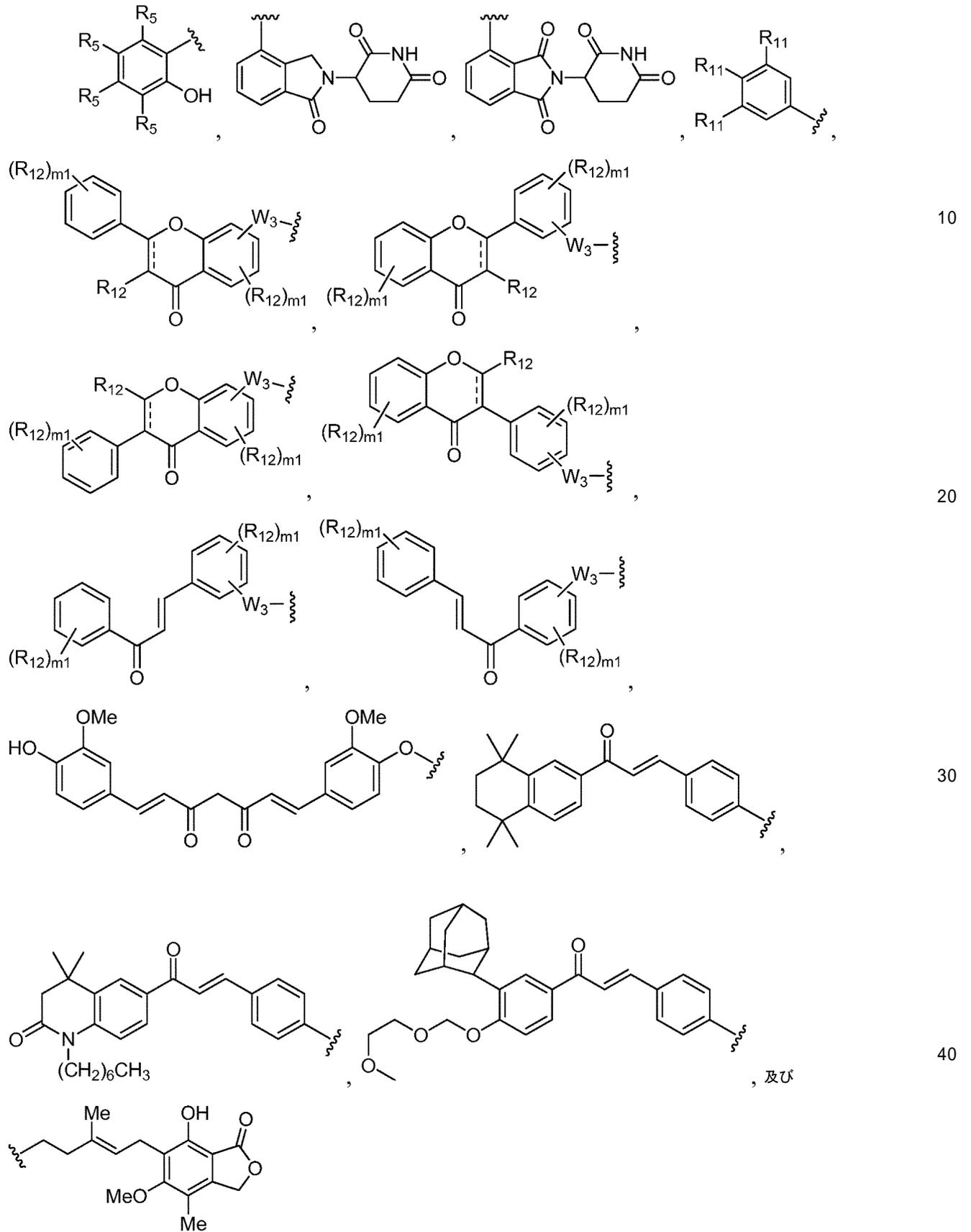
10

20

30

40

【化 3 4】



ではないことを条件とし、

R₆ は、独立して - H、- D、- C₁ ~ C₄ アルキル、- ハロゲン、シアノ、オキソ、チオオキソ、- OH、- C(O)C₁ ~ C₄ アルキル、- O - アリール、- O - ベンジル 50

、 $-OC(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_1 \sim C_3$ アルケン、 $-C_1 \sim C_3$ アルキン、 $-C(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_3$ アルキル) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-N(C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル) $_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-S(O)C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-S(O)_2C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

R_5 は、各々独立して $-H$ 、 $-D$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 OH 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_3$ アルキル) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-N(C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-C(O)OC_1 \sim C_3$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-C(O)N(C_1 \sim C_3$ アルキル) $_2$ 、 $-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-O-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-S(O)C_1 \sim C_3$ アルキル及び $-S(O)_2C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；

各 g は、独立して 2、3 又は 4 であり；

各 h は、独立して 1、2、3 又は 4 であり；

m は、0、1、2 又は 3 であり； m が 1 より大きい場合、 L は、同一又は異なってもよく；

m_1 は、0、1、2 又は 3 であり；

m_2 は、0、1、2、3、4 又は 5 であり；

k は、0、1、2 又は 3 であり；

z は、1、2 又は 3 であり；

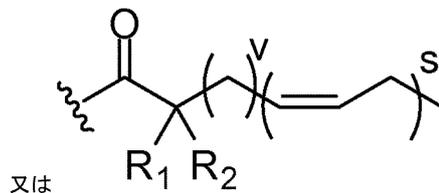
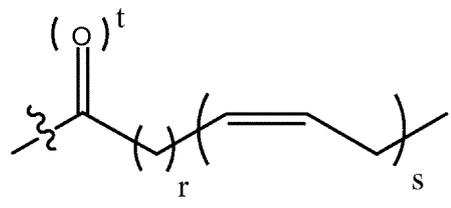
各 R_3 は、独立して H 若しくは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、又は両方の R_3 基は、それらが結合している窒素と一緒にした場合、複素環を形成してもよく；

各 R_4 は、独立して e 、 H 又は直鎖状若しくは分枝状 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり、これらは任意選択で、 OH 、 NH_2 、 CO_2R 、 $CONH_2$ 、フェニル、 C_6H_4OH 、イミダゾール又はアルギニンで置換されてもよく；

各 e は、独立して H 、又は天然に存在するアミノ酸の側鎖のいずれか 1 つであり；

各 Z は、独立して $-H$ 、

【化 35】



であるが、

但し、化合物中に少なくとも 1 つの

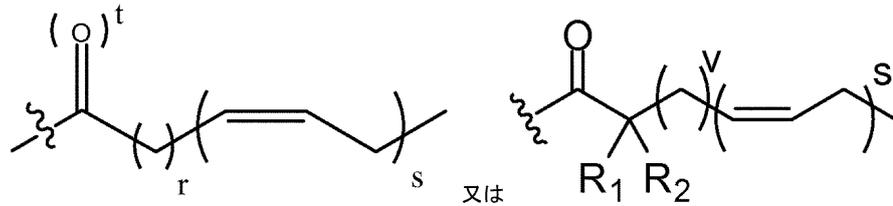
10

20

30

40

【化 3 6】



が存在することを条件とし；

各 r は、独立して 2、3 又は 7 であり；

各 s は、独立して 3、5 又は 6 であり；

各 t は、独立して 0 又は 1 であり；

各 v は、独立して 1、2 又は 6 であり；

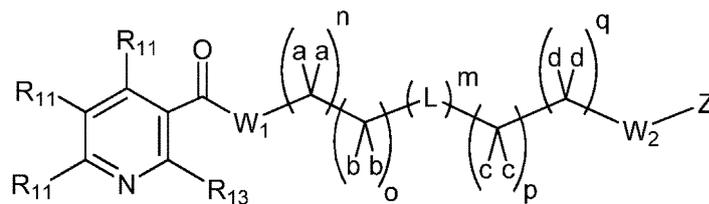
R₁ 及び R₂ は、各々独立して水素、重水素、-C₁~C₄ アルキル、-ハロゲン、-OH、-C(O)C₁~C₄ アルキル、-O-アリール、-O-ベンジル、-OC(O)C₁~C₄ アルキル、-C₁~C₃ アルケン、-C₁~C₃ アルキン、-C(O)C₁~C₄ アルキル、-NH₂、-NH(C₁~C₃ アルキル)、-N(C₁~C₃ アルキル)₂、-NH(C(O)C₁~C₃ アルキル)、-N(C(O)C₁~C₃ アルキル)₂、-SH、-S(C₁~C₃ アルキル)、-S(O)C₁~C₃ アルキル、-S(O)₂C₁~C₃ アルキルであり；

各 R は、独立して -H、-C₁~C₃ アルキル、フェニル又は直鎖状若しくは分枝状 C₁~C₄ アルキルであり、これらは任意選択で OH 又はハロゲンで置換される。

【0017】

別の態様では、式 VI：

【化 3 7】



式 VI

の化合物、並びにその薬学的に許容され得る塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマー及び立体異性体を記載し；

式中、

W₁ 及び W₂ は、各々独立して無、O、S、NH、NR であり、又は W₁ 及び W₂ は一緒になって、イミダゾリジン若しくはピペラジン基を形成してもよいが、但し、W₁ 及び W₂ が同時に O とはなり得ないことを条件とし；

R₁₁ は、独立して H、-OH、-OC(O)-R、-O-アリール、-アリール、-ヘテロアリール又は -複素環式であり；

R₁₃ は、独立して H、C₁~C₃ アルキル、-OH、-OC(O)-R 又はハロゲンであり；

各 a、b、c 及び d は、独立して -H、-D、-CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)OR、若しくは -O-Z、若しくはベンジルであり、又は a、b、c 及び d の 2 つは、それらが結合している単一の炭素と共に一緒になってシクロアルキル若しくは複素環を形成してもよく；

各 n、o、p 及び q は、独立して 0、1 又は 2 であり；

10

20

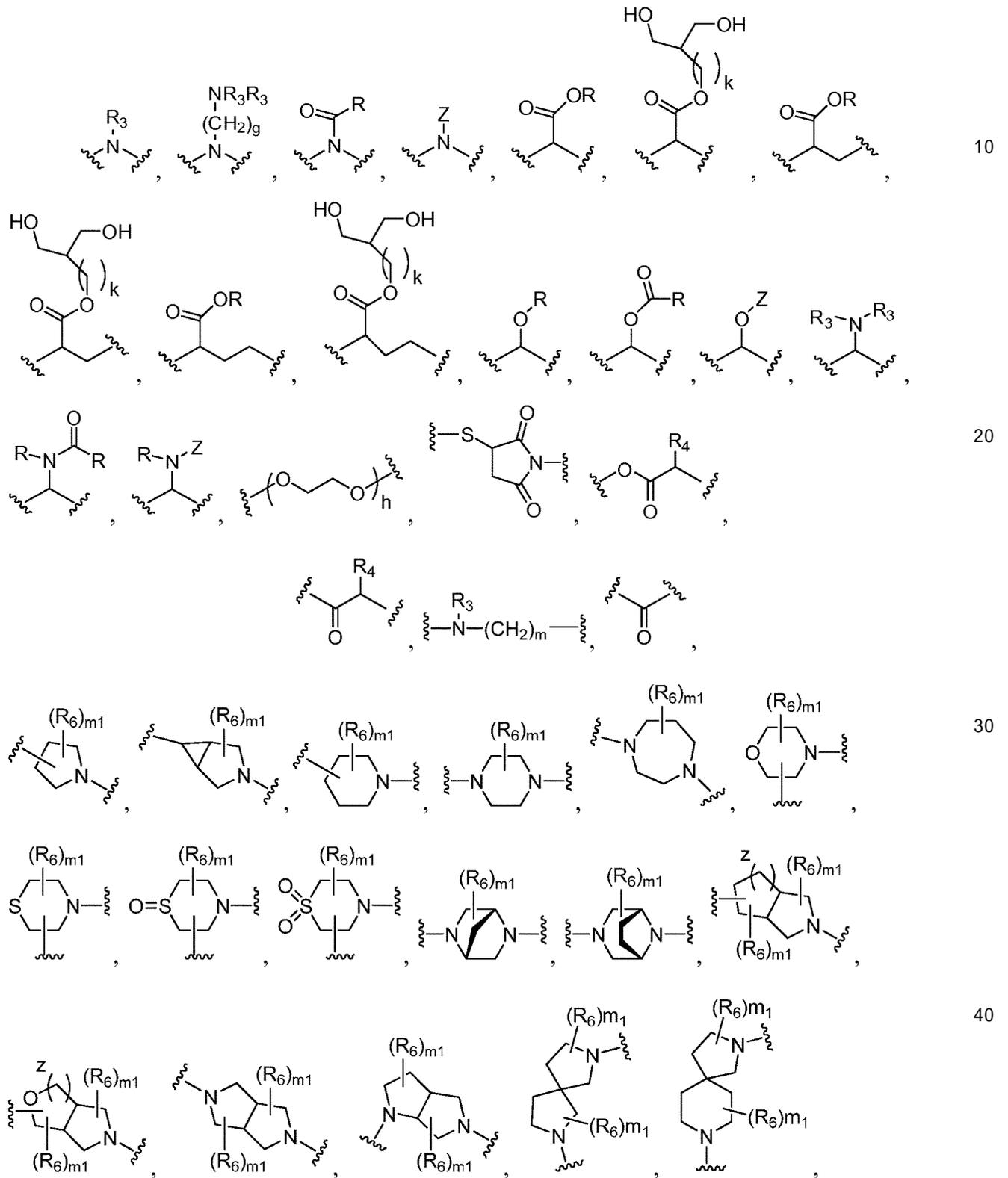
30

40

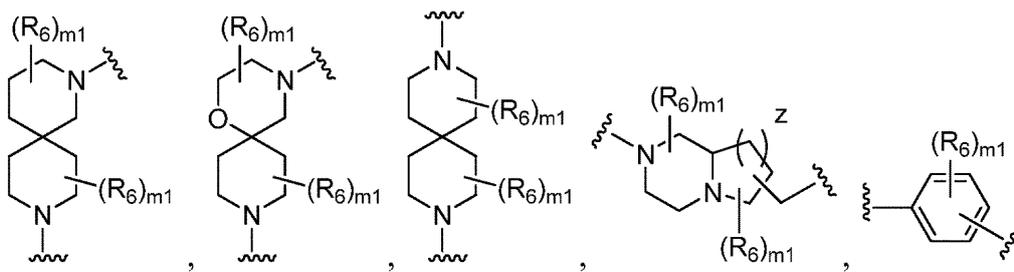
50

各 L は、独立して無、 - O -、 - S -、 - S (O) -、 - S (O)₂ -、 - S - S -、
- (C₁ ~ C₆ アルキル) -、 - (C₃ ~ C₆ シクロアルキル) -、複素環、ヘテロアリ
ール、

【化 3 8】



【化 3 9】



10

であり、

ここでLの表現は、図示されるように左から右へと、方向的に限定されるものではなく、Lの左側又は右側のいずれも、式Iの化合物のW₁側に結合してもよく；

R₆は、独立して - H、 - D、 - C₁ ~ C₄ アルキル、 - ハロゲン、シアノ、オキソ、チオオキソ、 - OH、 - C(O)C₁ ~ C₄ アルキル、 - O - アリール、 - O - ベンジル、 - OC(O)C₁ ~ C₄ アルキル、 - C₁ ~ C₃ アルケン、 - C₁ ~ C₃ アルキン、 - C(O)C₁ ~ C₄ アルキル、 - NH₂、 - NH(C₁ ~ C₃ アルキル)、 - N(C₁ ~ C₃ アルキル)₂、 - NH(C(O)C₁ ~ C₃ アルキル)、 - N(C(O)C₁ ~ C₃ アルキル)₂、 - SH、 - S(C₁ ~ C₃ アルキル)、 - S(O)C₁ ~ C₃ アルキル、 - S(O)₂C₁ ~ C₃ アルキルであり；

20

R₅は、各々独立して - H、 - D、 - Cl、 - F、 - CN、 - NH₂、 - NH(C₁ ~ C₃ アルキル)、 - N(C₁ ~ C₃ アルキル)₂、 - NH(C(O)C₁ ~ C₃ アルキル)、 - N(C(O)C₁ ~ C₃ アルキル)₂、 - C(O)H、 - C(O)C₁ ~ C₃ アルキル、 - C(O)OC₁ ~ C₃ アルキル、 - C(O)NH₂、 - C(O)NH(C₁ ~ C₃ アルキル)、 - C(O)N(C₁ ~ C₃ アルキル)₂、 - C₁ ~ C₃ アルキル、 - O - C₁ ~ C₃ アルキル、 - S(O)C₁ ~ C₃ アルキル及び - S(O)₂C₁ ~ C₃ アルキルからなる群から選択され；

各gは、独立して2、3又は4であり；

各hは、独立して1、2、3又は4であり；

30

mは0、1、2又は3であり；mが1より大きい場合、Lは、同一又は異なってもよく；

m₁は、0、1、2又は3であり；

kは、0、1、2又は3であり；

zは、1、2又は3であり；

各R₃は、独立してH若しくはC₁ ~ C₆ アルキルであり、又は両方のR₃基は、それらが結合している窒素と一緒にした場合、複素環を形成してもよく；

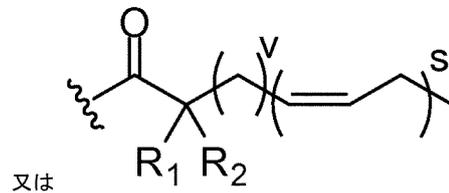
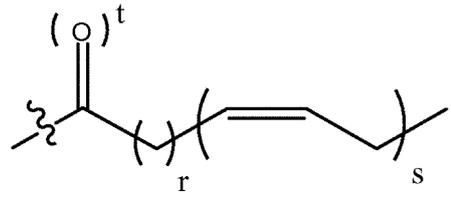
各R₄は、独立してe、H又は直鎖状若しくは分枝状C₁ ~ C₁₀ アルキルであり、これらは任意選択で、OH、NH₂、CO₂R、CONH₂、フェニル、C₆H₄OH、イミダゾール又はアルギニンで置換されてもよく；

40

各eは、独立してH、又は天然に存在するアミノ酸の側鎖のいずれか1つであり；

各Zは、独立して - H、

【化 4 0】

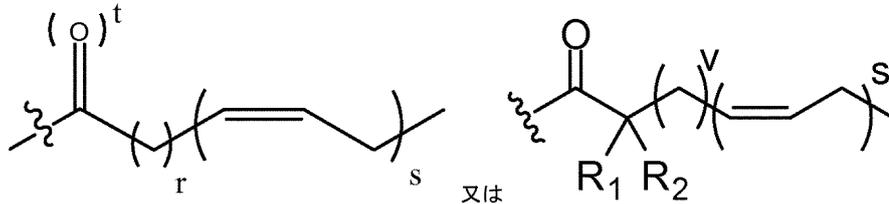


10

であるが、

但し、化合物中に少なくとも1つの

【化 4 1】



20

が存在することを条件とし；

各 r は、独立して 2、3 又は 7 であり；

各 s は、独立して 3、5 又は 6 であり；

各 t は、独立して 0 又は 1 であり；

各 v は、独立して 1、2 又は 6 であり；

30

R₁ 及び R₂ は、各々独立して水素、重水素、-C₁~C₄アルキル、-ハロゲン、-OH、-C(O)C₁~C₄アルキル、-O-アリール、-O-ベンジル、-OC(O)C₁~C₄アルキル、-C₁~C₃アルケン、-C₁~C₃アルキン、-C(O)C₁~C₄アルキル、-NH₂、-NH(C₁~C₃アルキル)、-N(C₁~C₃アルキル)₂、-NH(C(O)C₁~C₃アルキル)、-N(C(O)C₁~C₃アルキル)₂、-SH、-S(C₁~C₃アルキル)、-S(O)C₁~C₃アルキル、-S(O)₂C₁~C₃アルキルであり；

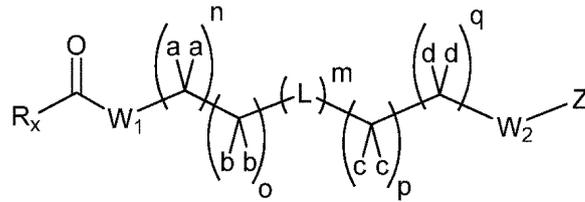
各 R は、独立して -H、-C₁~C₃アルキル、フェニル又は直鎖状若しくは分枝状 C₁~C₄アルキルであり、これらは任意選択で OH 又はハロゲンで置換される。

40

【0018】

別の態様は、式 VII I：

【化 4 2】



式 VII

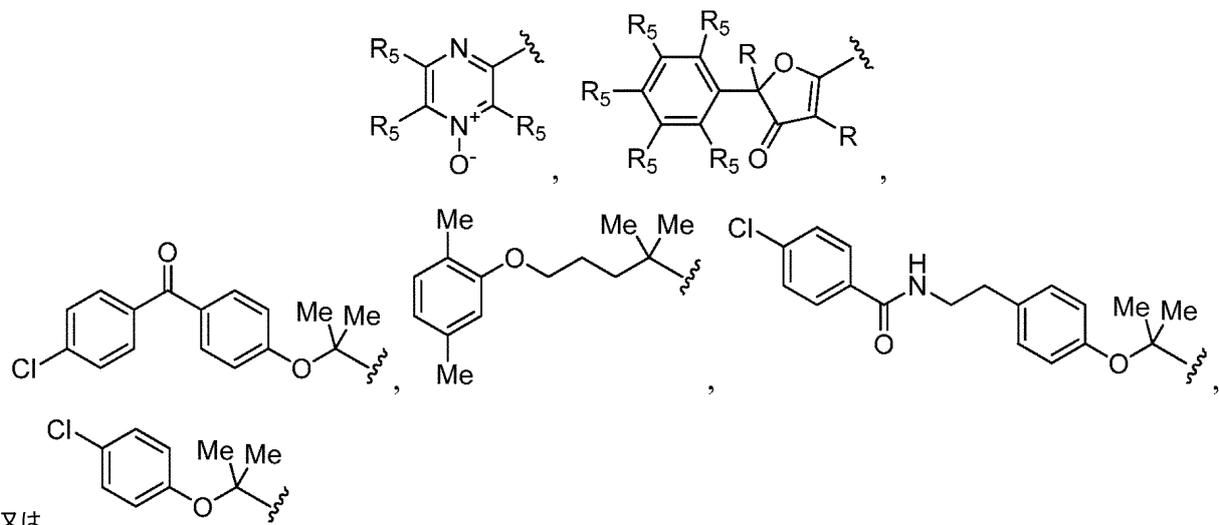
10

の化合物、並びにその薬学的に許容され得る塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマー及び立体異性体に関し；

式中、

R_x は、独立して

【化 4 3】



20

30

であり、

W_1 及び W_2 は、各々独立して無、O、S、NH、NRであり、又は W_1 及び W_2 は一緒になって、イミダゾリジン若しくはピペラジン基を形成してもよいが、但し、 W_1 及び W_2 が同時にOとはなり得ないことを条件とし；

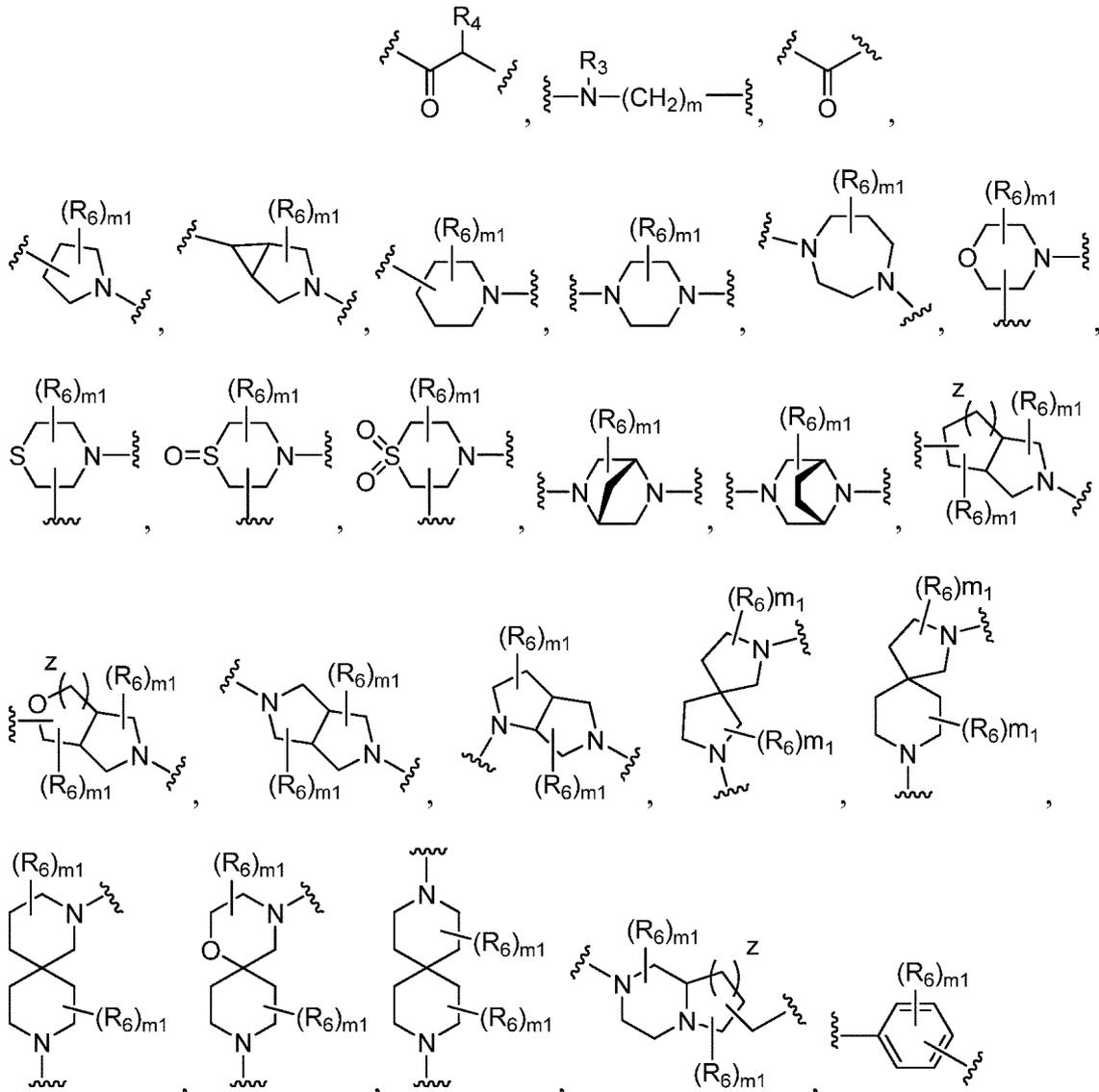
各 a、b、c 及び d は、独立して -H、-D、-CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)OR、若しくは -O-Z、若しくはベンジルであり、又は a、b、c 及び d の 2 つは、それらが結合している単一の炭素と共に一緒になってシクロアルキル若しくは複素環を形成してもよく；

各 n、o、p 及び q は、独立して 0、1 又は 2 であり；

40

各 L は、独立して無、-(C₁~C₆アルキル)-、-(C₃~C₆シクロアルキル)-、複素環、ヘテロアリール、

【化 4 4】



10

20

30

40

50

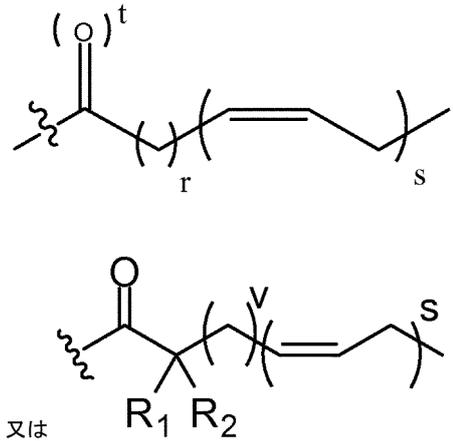
であり、

ここでLの表現は、図示されるように左から右へと、方向的に限定されるものではなく、Lの左側又は右側のいずれも、式Iの化合物のW₁側に結合してもよく；

R₆は、独立して - H、- D、- C₁ ~ C₄ アルキル、- ハロゲン、シアノ、オキソ、チオオキソ、- OH、- C(O)C₁ ~ C₄ アルキル、- O-アリール、- O-ベンジル、- OC(O)C₁ ~ C₄ アルキル、- C₁ ~ C₃ アルケン、- C₁ ~ C₃ アルキン、- C(O)C₁ ~ C₄ アルキル、- NH₂、- NH(C₁ ~ C₃ アルキル)、- N(C₁ ~ C₃ アルキル)₂、- NH(C(O)C₁ ~ C₃ アルキル)、- N(C(O)C₁ ~ C₃ アルキル)₂、- SH、- S(C₁ ~ C₃ アルキル)、- S(O)C₁ ~ C₃ アルキル、- S(O)₂C₁ ~ C₃ アルキルであり；

R₅は、各々独立して - H、- D、- Cl、- F、- CN、- NH₂、- NH(C₁ ~ C₃ アルキル)、- N(C₁ ~ C₃ アルキル)₂、- NH(C(O)C₁ ~ C₃ アルキル)、- N(C(O)C₁ ~ C₃ アルキル)₂、- C(O)H、- C(O)C₁ ~ C₃ アルキル、- C(O)OC₁ ~ C₃ アルキル、- C(O)NH₂、- C(O)NH(C₁ ~ C₃ アルキル)、- C(O)N(C₁ ~ C₃ アルキル)₂、- C₁ ~ C₃ アルキル、- O-C₁ ~ C₃ アルキル、- S(O)C₁ ~ C₃ アルキル及び - S(O)₂C₁ ~ C₃ アルキルからなる群から選択され；

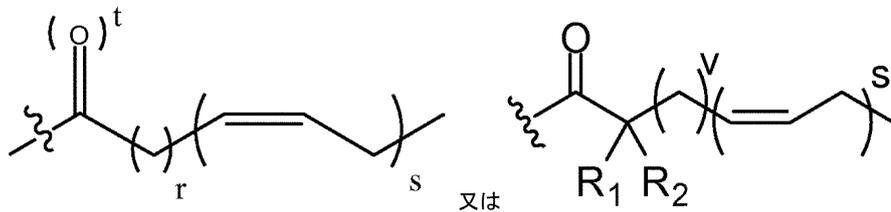
- 各 g は、独立して 2、3 又は 4 であり；
 各 h は、独立して 1、2、3 又は 4 であり；
 m は、0、1、2 又は 3 であり； m が 1 より大きい場合、 L は、同一又は異なってもよく；
 m_1 は、0、1、2 又は 3 であり；
 k は、0、1、2 又は 3 であり；
 z は、1、2 又は 3 であり；
 各 R_3 は、独立して H 若しくは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、又は両方の R_3 基は、それらが結合している窒素と一緒にした場合、複素環を形成してもよく；
 各 R_4 は、独立して e、H 又は直鎖状若しくは分枝状 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり、これらは任意選択で、OH、 NH_2 、 CO_2R 、 $CONH_2$ 、フェニル、 C_6H_4OH 、イミダゾール又はアルギニンで置換されてもよく；
 各 e は、独立して H、又は天然に存在するアミノ酸の側鎖のいずれか 1 つであり；
 各 Z は、独立して - H、
 【化 45】



20

30

- であるが、
 但し、化合物中に少なくとも 1 つの
 【化 46】



40

- が存在することを条件とし；
 各 r は、独立して 2、3 又は 7 であり；
 各 s は、独立して 3、5 又は 6 であり；
 各 t は、独立して 0 又は 1 であり；
 各 v は、独立して 1、2 又は 6 であり；
 R_1 及び R_2 は、各々独立して水素、重水素、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、- ハロゲン、- OH、 $-C(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、- O - アリール、- O - ベンジル、 $-OC(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_1 \sim C_3$ アルケン、 $-C_1 \sim C_3$ アルキン、 $-C(O)C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_3$ アルキル) $_2$ 、 $-NH(C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-N(C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル) $_2$ 、

50

- S H、- S (C ₁ ~ C ₃ アルキル)、- S (O) C ₁ ~ C ₃ アルキル、- S (O) ₂ C ₁ ~ C ₃ アルキルであり；

各 R は、独立して - H、- C ₁ ~ C ₃ アルキル、フェニル又は直鎖状若しくは分枝状 C ₁ ~ C ₄ アルキルであり、これらは任意選択で O H 又はハロゲンで置換される。

【 0 0 1 9 】

式 I、I I、I I'、I I I、I V、V、V I 及び V I I において、H の任意の 1 つ以上は、重水素で置換されてもよい。式 I、I I、I I'、I I I、I V、V、V I 及び V I I において、メチル置換基は C ₁ ~ C ₆ アルキルで置換されてもよいことも理解される。

【 0 0 2 0 】

少なくとも 1 種の脂肪酸誘導体を含む医薬製剤も記載する。

【 0 0 2 1 】

本明細書には、患者に有効量の脂肪酸誘導体を投与することによる、それを必要とする患者における脂肪酸誘導体を用いた処置に感受性の疾病の処置方法も記載する。

【 0 0 2 2 】

本明細書には、それを必要とする患者に有効量の脂肪酸誘導体を投与することによる、代謝疾患の処置方法も記載する。

【 0 0 2 3 】

本発明はまた、有効量の脂肪酸誘導体及び薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物も含む。組成物は、代謝疾患の処置又は予防に有用である。本発明は、薬学的に許容され得るプロドラッグ、水和物、薬学的に許容され得る塩等の塩、エナンチオマー、立体異性体、又はこれらの混合物として提供される脂肪酸誘導体を含む。

【 0 0 2 4 】

本発明の詳細は、不随する以下の記載に示される。本明細書に記載したものと同様の又は均等な方法及び材料が、本発明の実施又は試験に使用され得るが、例示的な方法及び材料をここに記載する。本発明の他の特徴、目的及び利点は、本明細書及び特許請求の範囲から明らかとなろう。本明細書及び添付の特許請求の範囲において、単数形は、文脈が明らかに別に示さない限り、複数形も含む。別様に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術の当業者により通常理解されているものと同じの意味を有する。本明細書に引用される全ての特許及び刊行物は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 2 5 】

【 図 1 】 P C S K 9 に対する化合物 I - 8、I I - 1 及び化合物 A の比較効果を示すデータのグラフである。

【 図 2 】 H e p G 2 アッセイにおける、アトルバスタチンと共にインキュベートした、化合物 I - 8 と、E P A 及びナイアシンの組み合わせとの P C S K 9 に対する効果を示すデータのグラフである。

【 図 3 】 脂質異常症の Z u c k e r f a / f a ラットモデルの血漿トリグリセリドレベルに対する化合物 I - 8 の効果を示すデータのグラフである。

【 図 4 】 処置の 2 週後の A p o E 3 L e i d e n マウスにおける血漿コレステロール及び他の脂質に対する化合物 I - 8 及びアトルバスタチンの組み合わせの効果を示すデータのグラフである。

【 図 5 】 処置の 4 週後の A p o E 3 L e i d e n マウスにおける化合物 I - 8 及びアトルバスタチンの組み合わせの効果を示すデータのグラフである。

【 図 6 】 処置の 4 週後の A p o E 3 L e i d e n マウスにおける血漿トリグリセリド及び他の脂質に対する化合物 I - 8 及びアトルバスタチンの組み合わせを示すデータのグラフである。

【 図 7 】 A p o E 3 L e i d e n マウス肝臓重量に対する、化合物 I - 8 の投与の効果を示すデータのグラフである。

10

20

30

40

50

【発明を実施するための形態】

【0026】

代謝疾患は、対象の代謝を妨げる非常に多様な医学的疾患である。代謝は、対象の身体が食物をエネルギーに変換するのに用いられるプロセスである。代謝疾患を有する対象における代謝は、何らかの形で攪乱されている。脂肪酸誘導体は、代謝疾患を処置又は予防する能力を所有している。脂肪酸誘導体は、 ω -3脂肪酸とアリール、ヘテロアリール又は複素環とを、単一の脂肪酸生理活性誘導体に纏めるように設計されている。いくつかの場合、ヘテロアリール基は、ナイアシン、又はその任意の他の誘導体でもあり得る。脂肪酸誘導体の活性は、脂肪酸生理活性誘導体の個々の構成成分の合計よりも実質的に高く、脂肪酸誘導体により誘導される活性が相乗効果であることを示唆している。この情報に基づいて、本脂肪酸誘導体がインビトロ細胞アッセイにて生成PCSK9を低下させるのに有効であり得ることが想像された。加えて、これらの脂肪酸誘導体はまた、インビボで投与された際に血清PCSK9レベルを低下させ得る。これら活性の結果として、脂肪酸誘導体を単剤療法、又はスタチン若しくは他のコレステロール低下剤との組み合わせ療法として使用して、高コレステロール血症、脂質異常症又は代謝疾患を効果的に処置し得る。

【0027】

定義

以下の定義は、脂肪酸誘導体に関連して使用される。

【0028】

用語「脂肪酸誘導体」は、本明細書に記載した脂肪酸誘導体の任意の及び全ての可能な異性体、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容され得る塩、水和物、溶媒和物及びプロドラッグを含む。

【0029】

冠詞「a」及び「an」は、本開示にて、1つ又は1つを超える（即ち、少なくとも1つの）冠詞の文法的対象を指すよう使用される。例として、「an要素」は、1つの要素又は1つを超える要素を意味する。

【0030】

用語「及び/又は」は、本開示にて、別に示さない限り、「及び」又は「又は」のいずれかを意味する。

【0031】

特に別様に定義されない限り、用語「アリール」は、フェニル、ピフェニル又はナフチル等の単環式又は二環式基を含む、1~2個の芳香環を有する環式芳香族炭化水素基を指す。2つの芳香環を含む場合（二環式等）、アリール基の芳香環は、単一地点で連結され（例えばピフェニル）又は縮合されていてもよい（例えばナフチル）。アリール基は、任意選択で、任意の結合地点にて1つ以上の置換基、例えば1~5個の置換基で置換されてもよい。置換基は、それ自体が任意選択で置換されてもよい。

【0032】

「 $C_1 \sim C_3$ アルキル」は、1~3個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖の飽和炭化水素を指す。 $C_1 \sim C_3$ アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル及びイソプロピルが挙げられるがこれらに限定されない。

【0033】

「 $C_1 \sim C_4$ アルキル」は、1~4個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖の飽和炭化水素を指す。 $C_1 \sim C_4$ アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル及びtert-ブチルが挙げられるがこれらに限定されない。

【0034】

「 $C_1 \sim C_5$ アルキル」は、1~5個の炭素原子個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖の飽和炭化水素を指す。 $C_1 \sim C_5$ アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル及びtert-ブチル、イソペンチル及びネオペンチルが挙げられるがこれらに限定されない。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 5 】

「C₁～C₆アルキル」は、1～6個の炭素原子個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖の飽和炭化水素を指す。C₁～C₆アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル及びネオペンチルが挙げられるがこれらに限定されない。

【 0 0 3 6 】

用語「シクロアルキル」は、3～6個の炭素原子を含む環式炭化水素を指す。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルが挙げられるがこれらに限定されない。シクロアルキル上の置換可能な任意の水素は、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ及びシアノ基で置換され得ることが理解される。

10

【 0 0 3 7 】

本明細書で使用される用語「複素環」は、3～6個の原子を含み、当該原子の少なくとも1つがO、N又はSである環式炭化水素を指す。複素環の例としては、アジリジン、オキシラン、チイラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ペペリジン、テトラヒドロピラン、チアン、イミダゾリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、ジオキソラン、ジチオラン、ピペラジン、オキサジン、ジチアン及びジオキサランが挙げられるがこれらに限定されない。

【 0 0 3 8 】

本明細書で使用される用語「ヘテロアリアル」は、環原子の1つ以上がヘテロ原子、例えばN、O又はSであり、二環式の環構造の1つ以上の環が芳香族である、5～12個の環原子を有する単環式又は二環式の環構造を指す。ヘテロアリアルいくつかの例は、ピリジル、フリル、ピロリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、インドリル、テトラゾリル、ベンゾフリル、キサンテン及びジヒドロインドールである。ヘテロアリアル上の置換可能な任意の水素は、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ及びシアノ基で置換され得ることが理解される。

20

【 0 0 3 9 】

本明細書で使用される用語「天然に存在するアミノ酸の側鎖のいずれか1つ」は、以下のアミノ酸の側鎖のいずれか1つを意味する：イソロイシン、アラニン、ロイシン、アスパラギン、リシン、アルパラギン酸塩、メチオニン、システイン、フェニルアラニン、グルタミン酸塩、スレオニン、グルタミン、トリプトファン、グリシン、バリン、プロリン、アルギニン、セリン、ヒスチジン及びチロシン。

30

【 0 0 4 0 】

本明細書で使用される用語「脂肪酸」は、 ω -3脂肪酸、及びインビボで ω -3脂肪酸に代謝される脂肪酸を意味する。脂肪酸の非限定的な例は、全-シス-7, 10, 13-ヘキサデカトリエン酸、 ω -リノレン酸 (ALA又は全-シス-9, 12, 15-オクタデカトリエン酸)、ステアリドン酸 (STD又は全-シス-6, 9, 12, 15-オクタデカテトラエン酸)、エイコサトリエン酸 (ETE又は全-シス-11, 14, 17-エイコサトリエン酸)、エイコサテトラエン酸 (ETA又は全-シス-8, 11, 14, 17-エイコサテトラエン酸)、エイコサペンタエン酸 (EPA又は全-シス-5, 8, 11, 14, 17-エイコサペンタエン酸)、ドコサペンタエン酸 (DPA、クルパノドン酸又は全-シス-7, 10, 13, 16, 19-ドコサペンタエン酸)、ドコサヘキサエン酸 (DHA又は全-シス-4, 7, 10, 13, 16, 19-ドコサヘキサエン酸)、テトラコサペンタエン酸 (全-シス-9, 12, 15, 18, 21-ドコサヘキサエン酸) 又はテトラコサヘキサエン酸 (ニシン酸又は全-シス-6, 9, 12, 15, 18, 21-テトラコセン酸) である。

40

【 0 0 4 1 】

本明細書で使用される用語「ナイアシン」は、ナイアシン及びその任意の誘導体として既知の分子を意味する。

【 0 0 4 2 】

50

本明細書で使用される用語「生理活性」又は「生理活性分子」は、生物活性を所有する、フェニル又はナフチルを含むアリール、ヘテロアリール又は複素環誘導体を意味する。

【0043】

「対象」は、哺乳動物、例えばヒト、マウス、ラット、モルモット、犬、猫、馬、雌牛、豚、又は、猿、チンパンジー、ヒヒ若しくはアカゲザル等の非ヒト霊長類であり、「対象」及び「患者」は、本明細書で交換可能に使用される。

【0044】

本発明は、有効量の上述した式 I I'、VI 又は V I I の脂肪酸誘導体、及び薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物も含む。本発明は、薬学的に許容され得るプロドラッグ、水和物、薬学的に許容され得る塩等の塩、エナンチオマー、立体異性体、又はこれらの混合物として提供される脂肪酸ナイアシン誘導体を含む。

10

【0045】

代表的な「薬学的に許容され得る塩」としては、例えば、酢酸塩、アムソネート (amsonate) (4, 4 - ジアミノスチルベン - 2, 2 - ジスルホネート)、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、臭化物、酪酸塩、カルシウム、カルシウムエデト酸塩、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、クラブラリエート (clavulariate)、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストル酸塩、エシル酸塩、フィウナレート (fiunarate)、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキサフルオロホスフェート、ヘキシルレソルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、マグネシウム、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、臭化メチル、硝酸メチル、硫酸メチル、ムコ酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、N - メチルグルカミンアンモニウム塩、3 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、バルミチン酸塩、パモ酸塩 (1, 1 - メテン - ビス - 2 - ヒドロキシ - 3 - ナフトエ酸塩、エインボネート (einbonate)、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ピクリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、スラメート (suramate)、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクレート (teoclate)、トシル酸塩、トリエチオジド (triethiodide) 及び吉草酸塩等の水溶性及び水不溶性塩が挙げられる。

20

30

【0046】

本明細書で使用される用語「代謝疾患」は、脂質異常症を含む疾患、疾病及び症候群を指し、用語、代謝性疾患、代謝疾患及びメタボリックシンドロームは、本明細書で交換可能に使用される。

【0047】

「有効量」は、脂肪酸誘導体に関連して使用される場合、代謝疾患の処置又は予防に有効な量である。

【0048】

本開示で使用される用語「担体」は、担体、賦形剤及び希釈剤を包含し、医薬品を身体の1つの器官又は部分から、身体の他の器官又は部分へ運搬又は輸送することに関与する、液体若しくは固体結合剤、希釈剤、賦形剤、溶媒又は封入材等の材料、組成物又はビクルを意味する。

40

【0049】

対象に関連した用語「処置する」は、対象の疾患の少なくとも1つの症状を改善することを指す。処置する、は、疾患を治癒し、改善し、又は少なくとも部分的に回復させることであってもよい。

【0050】

本開示で使用される用語「疾患」は、別に示されない限り、用語、疾病、病状又は病気を意味し、また用語、疾病、病状又は病気と交換可能に使用される。

50

【0051】

本開示で使用される用語「投与する」、「投与している」又は「投与」は、化合物、若しくは化合物の薬学的に許容され得る塩、若しくは組成物を対象に直接投与すること、又は、対象の身体内で活性化合物の等価な量を形成することができる、化合物のプロドラッグ誘導体若しくは類似体、若しくは化合物の薬学的に許容され得る塩、若しくは組成物を対象に投与することのいずれかを指す。

【0052】

本開示で使用される用語「プロドラッグ」は、インビボで代謝的手段により（例えば、加水分解により）、脂肪酸誘導体に変換可能な化合物を意味する。

【0053】

本明細書では以下の略語が使用され、示される定義を有する：Boc及びBOCはtert-ブトキシカルボニルであり、Boc₂Oはジ-tert-ブチルジカーボネートであり、BSAはウシ血清アルブミンであり、CDIは1,1'-カルボニルジイミダゾールであり、DCCはN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドであり、DIEAはN,N-ジイソプロピルエチルアミンであり、DMAPは4-ジメチルアミノピリジンであり、DMEEMはダルベッコの修正イーグル培地であり、DMFはN,N-ジメチルホルムアミドであり、DOSSはジオクチルスルホコハク酸ナトリウムであり、EDC及びEDCIは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩であり、ELISAは酵素-結合免疫吸着剤アッセイであり、EtOAcは酢酸エチルであり、FBSはウシ胎児血清であり、hは時間であり、HATUは2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートであり、HIVはヒト免疫不全ウイルスであり、HPMCはヒドロキシプロピルメチルセルロースであり、オキソンはペルオキシ-硫酸カリウムであり、Pd/Cは炭素上パラジウムであり、TFAはトリフルオロ酢酸であり、TGPSはトコフェロールプロピレングリコールコハク酸塩であり、THFはテトラヒドロフランである。

【0054】

化合物

従って、一態様において、本発明は、脂肪酸生理活性誘導体の使用方法を提供し、当該誘導体は、脂肪酸と、共有結合したアリール、ヘテロアリール又は複素環とを含み、脂肪酸は、 ω -3脂肪酸と、インビボで ω -3脂肪酸に代謝される脂肪酸とからなる群から選択され、誘導体は、加水分解されて遊離脂肪酸及び遊離アリール、ヘテロアリール又は複素環を生成することが可能である。

【0055】

いくつかの実施形態において、脂肪酸は、全-シス-7,10,13-ヘキサデカトリエン酸、 ω -リノレン酸、ステアリドン酸、エイコサトリエン酸、エイコサテトラエン酸、エイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸(DHA)、テトラコサペンタエン酸及びテトラコサヘキサエン酸からなる群から選択される。別の実施形態では、脂肪酸は、エイコサペンタエン酸及びドコサヘキサエン酸から選択される。いくつかの実施形態において、加水分解は、酵素的である。

【0056】

別の態様では、本発明は、式：

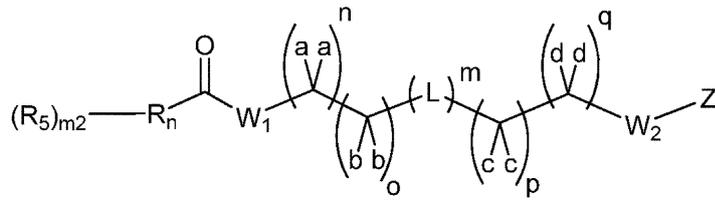
10

20

30

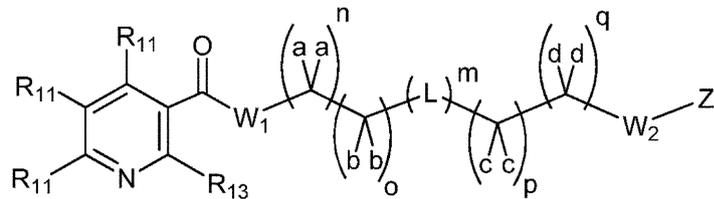
40

【化47】



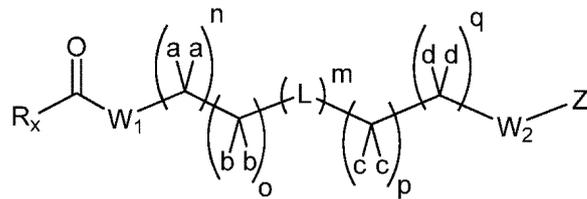
式 II'

10



式 VI

20



式 VII

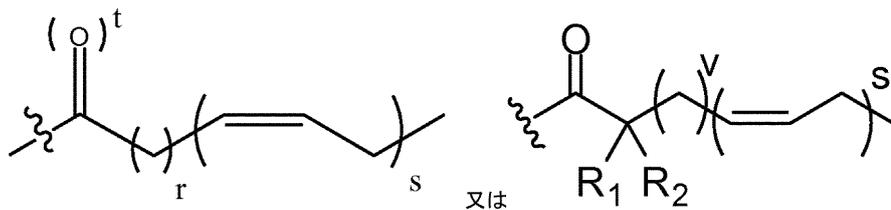
30

による脂肪酸生理活性誘導体、並びにその薬学的に許容され得る塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマー及び立体異性体も提供し；

式中、

R_n、R_x、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₁₁、R、W₁、W₂、L、a、c、b、d、e、g、h、m、m₁、m₂、n、o、p、q、Z、r、s、t及びvは、式II'、VI及びVIIに関して上記に定義した通りである。但し、化合物中に少なくとも1つの

【化48】



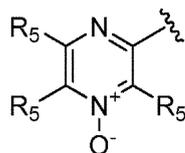
40

が存在することを条件とする。

【0057】

いくつかの実施形態において、R_xは、

【化 4 9】



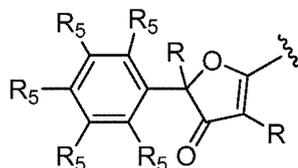
である。

【 0 0 5 8】

いくつかの実施形態において、 R_x は、

【化 5 0】

10



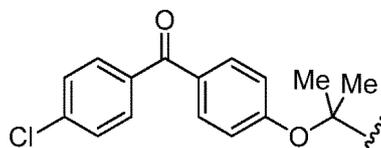
である。

【 0 0 5 9】

いくつかの実施形態において、 R_x は、

【化 5 1】

20



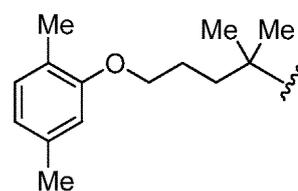
である。

【 0 0 6 0】

いくつかの実施形態において、 R_x は、

【化 5 2】

30



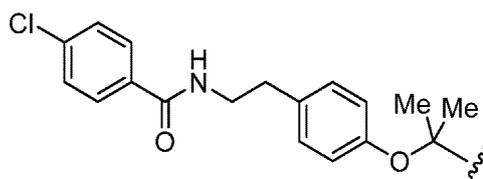
である。

【 0 0 6 1】

いくつかの実施形態において、 R_x は、

【化 5 3】

40

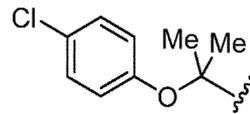


である。

【 0 0 6 2】

いくつかの実施形態において、 R_x は、

【化54】



である。

【0063】

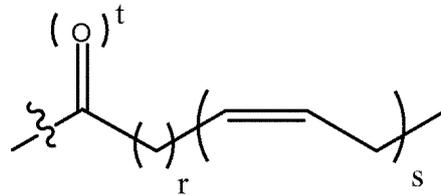
いくつかの実施形態において、 R_n は、フェニルである。

【0064】

いくつかの実施形態において、1つのZは、

10

【化55】

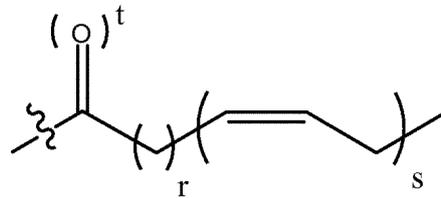
であり、 r は2である。

【0065】

いくつかの実施形態において、1つのZは、

20

【化56】

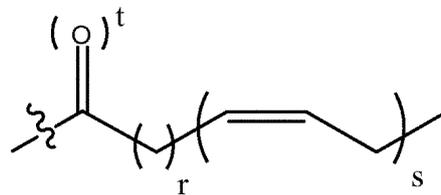
であり、 r は3である。

【0066】

いくつかの実施形態において、1つのZは

30

【化57】

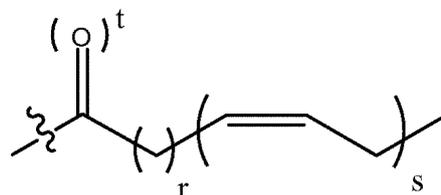
であり、 r は7である。

【0067】

別の実施形態では、1つのZは

40

【化58】



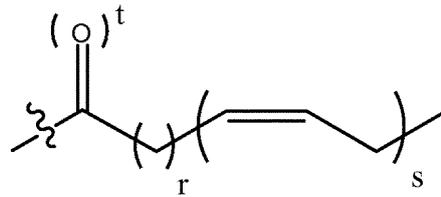
50

であり、s は 3 である。

【0068】

いくつかの実施形態において、1つのZは

【化59】



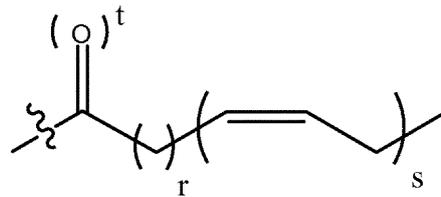
10

であり、s は 5 である。

【0069】

いくつかの実施形態において、1つのZは

【化60】



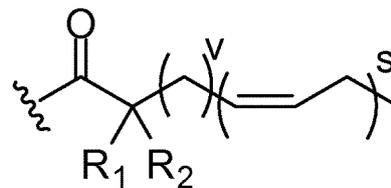
20

であり、s は 6 である。

【0070】

いくつかの実施形態において、1つのZは

【化61】



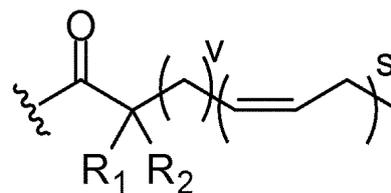
30

であり、v は 1 である。

【0071】

別の実施形態では、1つのZは

【化62】



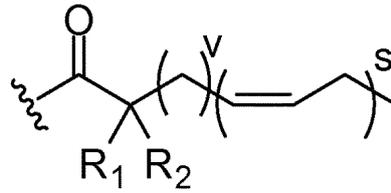
40

であり、v は 2 である。

【0072】

いくつかの実施形態において、1つのZは

【化 6 3】

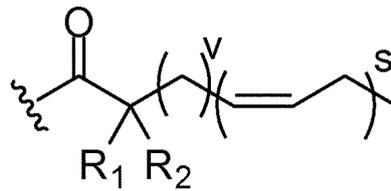
であり、 v は 6 である。

【 0 0 7 3】

10

いくつかの実施形態において、1つのZは

【化 6 4】

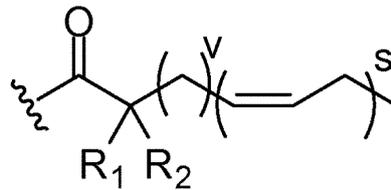
であり、 s は 3 である。

20

【 0 0 7 4】

いくつかの実施形態において、1つのZは

【化 6 5】



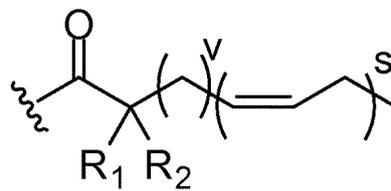
30

であり、 s は 5 である。

【 0 0 7 5】

別の実施形態では、1つのZは

【化 6 6】



40

であり、 s は 6 である。

【 0 0 7 6】

いくつかの実施形態において、 W_1 はNHである。

【 0 0 7 7】

いくつかの実施形態において、 W_2 はNHである。

【 0 0 7 8】

いくつかの実施形態において、 W_1 はOである。

【 0 0 7 9】

いくつかの実施形態において、 W_2 はOである。

50

【0080】

いくつかの実施形態において、 W_1 は無である。

【0081】

いくつかの実施形態において、 W_2 は無である。

【0082】

いくつかの実施形態において、 W_1 及び W_2 は、各々NHである。

【0083】

いくつかの実施形態において、 W_1 及び W_2 は、各々無である。

【0084】

いくつかの実施形態において、 W_1 はOであり、 W_2 はNHである。 10

【0085】

いくつかの実施形態において、 W_1 及び W_2 は、各々NRであり、Rは CH_3 である。

【0086】

いくつかの実施形態において、mは0である。

【0087】

別の実施形態では、mは1である。

【0088】

別の実施形態では、mは2である。

【0089】

いくつかの実施形態において、Lは-S-又は-S-S-である。 20

【0090】

いくつかの実施形態において、Lは-O-である。

【0091】

いくつかの実施形態において、Lは-C(O)-である。

【0092】

いくつかの実施形態において、Lはヘテロアリアルである。

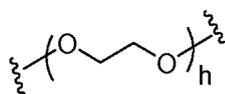
【0093】

いくつかの実施形態において、Lは複素環である。

【0094】

いくつかの実施形態において、Lは 30

【化67】

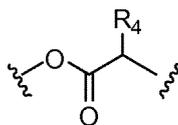


である。

【0095】

いくつかの実施形態において、Lは

【化68】

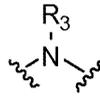


である。

【0096】

いくつかの実施形態において、Lは 40

【化 6 9】

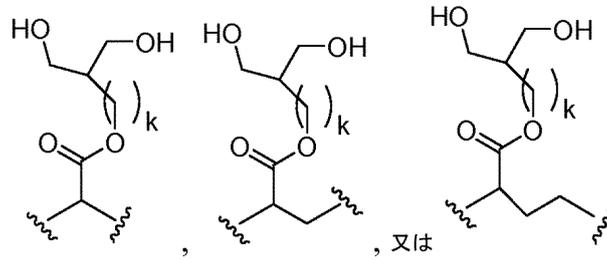


である。

【 0 0 9 7】

いくつかの実施形態において、Lは

【化 7 0】



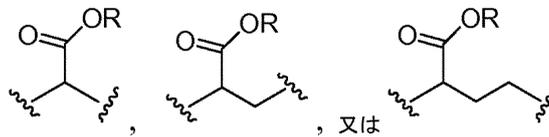
10

である。

【 0 0 9 8】

いくつかの実施形態において、Lは

【化 7 1】



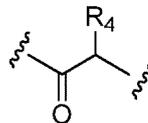
20

である。

【 0 0 9 9】

いくつかの実施形態において、Lは

【化 7 2】



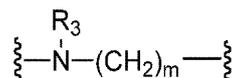
30

である。

【 0 1 0 0】

いくつかの実施形態において、Lは

【化 7 3】



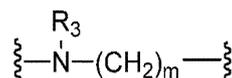
40

であり、式中、mは2である。

【 0 1 0 1】

いくつかの実施形態において、Lは

【化 7 4】



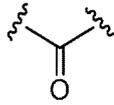
50

であり、式中、mは3である。

【0102】

いくつかの実施形態において、Lは

【化75】

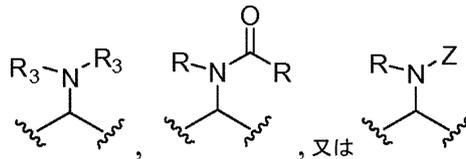


である。

【0103】

いくつかの実施形態において、Lは

【化76】

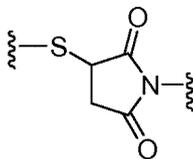


である。

【0104】

いくつかの実施形態において、Lは

【化77】

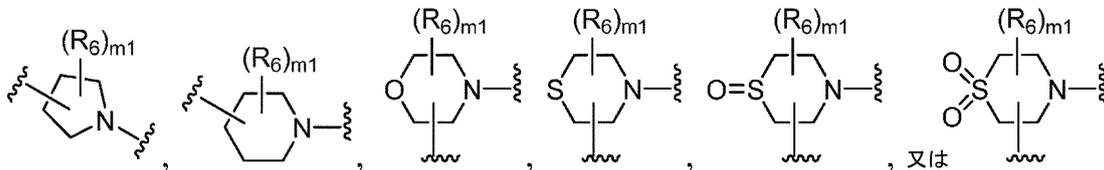


である。

【0105】

いくつかの実施形態において、Lは

【化78】

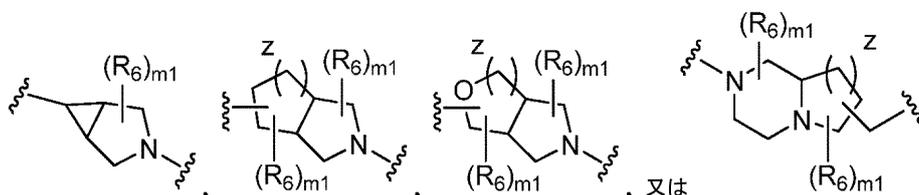


である。

【0106】

いくつかの実施形態において、Lは

【化79】



10

20

30

40

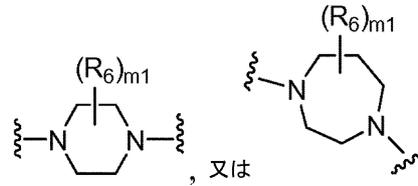
50

である。

【0107】

いくつかの実施形態において、Lは

【化80】



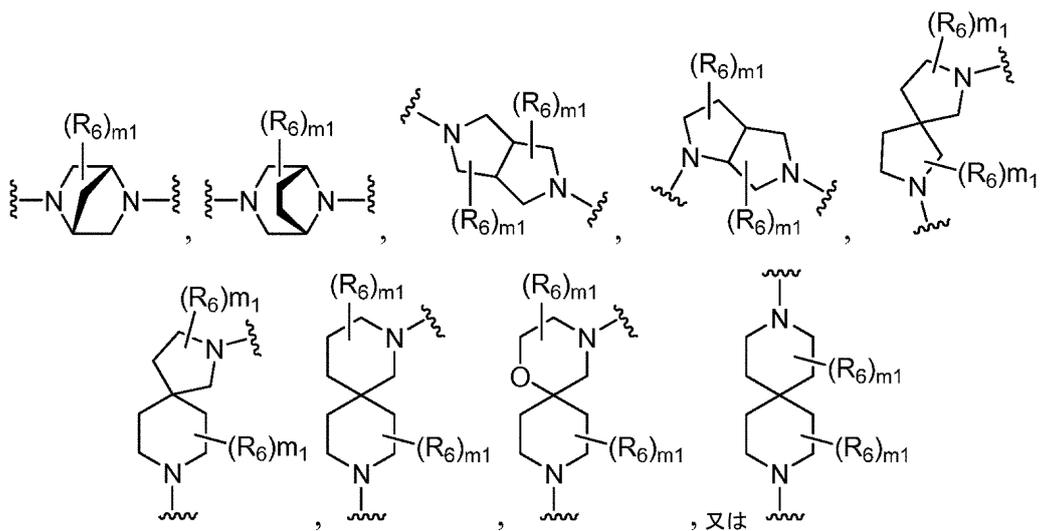
10

である。

【0108】

いくつかの実施形態において、Lは

【化81】



20

30

である。

【0109】

別の実施形態では、n、o、p及びqの1つは、1である。

【0110】

いくつかの実施形態において、n、o、p及びqの2つは、各々1である。

【0111】

別の実施形態では、n、o、p及びqの3つは、各々1である。

【0112】

いくつかの実施形態において、n、o、p及びqは、各々1である。

【0113】

いくつかの実施形態において、1つのdは、C(O)ORである。

40

【0114】

いくつかの実施形態において、rは2であり、sは6である。

【0115】

いくつかの実施形態において、rは3であり、sは5である。

【0116】

いくつかの実施形態において、tは1である。

【0117】

いくつかの実施形態において、W₁及びW₂は、各々NHであり、mは0であり、n及びoは、各々1であり、p及びqは、各々0である。

50

【0118】

いくつかの実施形態において、 W_1 及び W_2 は、各々 NH であり、 m は 1 であり、 n 、 o 、 p 及び q は、各々 1 であり、 L は O である。

【0119】

いくつかの実施形態において、 W_1 及び W_2 は、各々 NH であり、 m は 1 であり、 n 、 o 、 p 及び q は、各々 1 であり、 L は

【化82】



10

である。

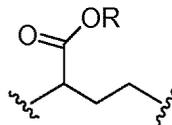
【0120】

いくつかの実施形態において、 W_1 及び W_2 は、各々 NH であり、 m は 1 であり、 n 、 o 、 p 及び q は、各々 1 であり、 L は、 $-S-S-$ である。

【0121】

いくつかの実施形態において、 W_1 及び W_2 は、各々 NH であり、 m は 1 であり、 n 及び o は、各々 0 であり、 p 及び q は、各々 1 であり、 L は

【化83】



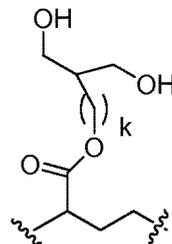
20

である。

【0122】

いくつかの実施形態において、 W_1 及び W_2 は、各々 NH であり、 m は 1 であり、 k は 0 であり、 n 及び o は、各々 0 であり、 p 及び q は、各々 1 であり、 L は

【化84】



30

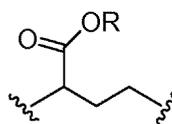
である。

【0123】

いくつかの実施形態において、 W_1 及び W_2 は、各々 NH であり、 m は 1 であり、 n 及び o は、各々 1 であり、 p 及び q は、各々 0 であり、 L は

40

【化85】



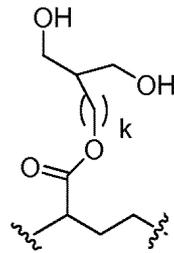
である。

【0124】

いくつかの実施形態において、 W_1 及び W_2 は、各々 NH であり、 m は 1 であり、 k は

50

0 であり、n は 1 であり、o、p 及び q は、各々 0 であり、L は
【化 8 6】

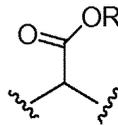


10

である。

【0125】

いくつかの実施形態において、 W_1 及び W_2 は、各々 NH であり、m は 1 であり、n、
o 及び p は、各々 0 であり、q は 1 であり、L は
【化 8 7】

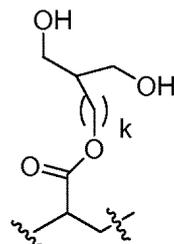


20

である。

【0126】

いくつかの実施形態において、 W_1 及び W_2 は、各々 NH であり、m は 1 であり、k は
1 であり、n、o 及び p は、各々 0 であり、q は 1 であり、L は
【化 8 8】

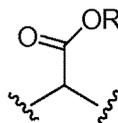


30

である。

【0127】

いくつかの実施形態において、 W_1 及び W_2 は、各々 NH であり、m は 1 であり、n は
1 であり、o、p 及び q は、各々 0 であり、L は
【化 8 9】



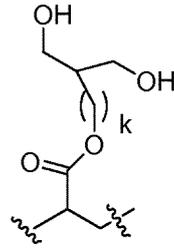
40

である。

【0128】

いくつかの実施形態において、 W_1 及び W_2 は、各々 NH であり、m は 1 であり、k は
1 であり、o、p 及び q は、各々 0 であり、L は

【化90】



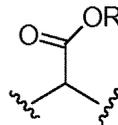
10

である。

【0129】

いくつかの実施形態において、 W_1 及び W_2 は、各々 NH であり、 m は 1 であり、 n 、 o 、 p 及び q は、各々 1 であり、 L は

【化91】



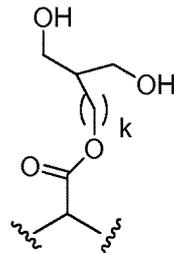
20

である。

【0130】

いくつかの実施形態において、 W_1 及び W_2 は、各々 NH であり、 m は 1 であり、 n 、 o 、 p 及び q は、各々 1 であり、 L は

【化92】



30

である。

【0131】

いくつかの実施形態において、 W_1 及び W_2 は、各々 NH であり、 m は 0 であり、 k は 1 であり、 o 及び p は、各々 1 であり、 q は 0 である。

【0132】

いくつかの実施形態において、 W_1 及び W_2 は、各々 NH であり、 m は 0 であり、 n 、 o 、 p 及び q は、各々 1 である。

40

【0133】

いくつかの実施形態において、 W_1 及び W_2 は、各々 NH であり、 m は 0 であり、 n 及び o は、各々 1 であり、 p 及び q は、各々 0 であり、各 a は CH_3 である。

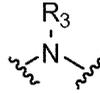
【0134】

いくつかの実施形態において、 W_1 及び W_2 は、各々 NH であり、 m は 0 であり、 n 及び o は、各々 1 であり、 p 及び q は、各々 0 であり、各 b は CH_3 である。

【0135】

いくつかの実施形態において、 W_1 及び W_2 は、各々 NH であり、 m は 1 であり、 n 、 o 、 p 及び q は、各々 1 であり、 R_3 は H であり、 L は

【化93】



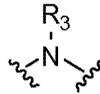
である。

【0136】

いくつかの実施形態において、 W_1 及び W_2 は、各々 NH であり、 m は 1 であり、 n 、 p 及び q は、各々 1 であり、 o は 2 であり、 R_3 は H であり、 L は

【化94】

10



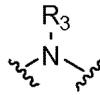
である。

【0137】

いくつかの実施形態において、 W_1 及び W_2 は、各々 NH であり、 m は 1 であり、 n 、 o 、 p は、各々 1 であり、 q は 2 であり、 L は

【化95】

20



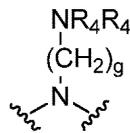
である。

【0138】

いくつかの実施形態において、 W_1 及び W_2 は、各々 NH であり、 m は 1 であり、 n 、 o 、 p 及び q は、各々 1 であり、 L は

【化96】

30



である。

【0139】

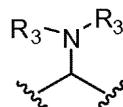
いくつかの実施形態において、 W_1 及び W_2 は、各々 NH であり、 m は 1 であり、 n 及び p は、各々 1 であり、 o 及び q は、各々 0 であり、 L は、 $-C(O)-$ である。

【0140】

いくつかの実施形態において、 W_1 及び W_2 は、各々 NH であり、 m は 1 であり、 n 及び p は、各々 1 であり、 o 及び q は、各々 0 であり、 L は

【化97】

40



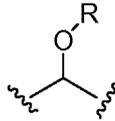
である。

【0141】

いくつかの実施形態において、 W_1 及び W_2 は、各々 NH であり、 m は 1 であり、 n 、 o 、 p 、 q は、各々 1 であり、 L は

50

【化 9 8】



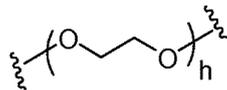
である。

【0142】

いくつかの実施形態において、 W_1 及び W_2 は、各々 NH であり、 m は 1 であり、 n 、 o 、 p 及び q は、各々 1 であり、 h は 1 であり、 L は

10

【化 9 9】



である。

【0143】

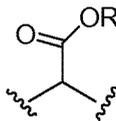
いくつかの実施形態において、 W_1 及び W_2 は、各々 NH であり、 m は 1 であり、 n 、 o 、 p 及び q は、各々 1 であり、 L は、 $-S-$ である。

20

【0144】

いくつかの実施形態において、 W_1 及び W_2 は、各々 NH であり、 m は 1 であり、 n 、 o 、 p は、各々 0 であり、 q は 1 であり、1 つの d は $-CH_3$ であり、 L は

【化 100】



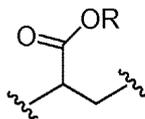
である。

【0145】

いくつかの実施形態において、 W_1 及び W_2 は、各々 NH であり、 m は 2 であり、 n 、 o 、 p 及び q は、各々 0 であり、1 つの L は

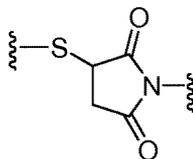
30

【化 101】

であり、1 つの L は

【化 102】

40



である。

【0146】

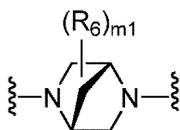
いくつかの実施形態において、 m は 0 であり、 n 、 o 、 p 及び q は、各々 0 であり、 W_1 及び W_2 は、一緒になって、任意選択で置換されたピペラジン基を形成する。

50

【0147】

いくつかの実施形態において、 m は1であり、 n 、 o 、 p 及び q は、各々0であり、 W_1 及び W_2 は、各々無であり、 L は

【化103】



である。

10

【0148】

いくつかの実施形態において、 m は1であり、 n 及び p は、各々1であり、 o 及び q は、各々0であり、 W_1 及び W_2 は、各々NHであり、 L は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

【0149】

いくつかの実施形態において、 m は1であり、 n は1であり、 o 、 p 及び q は、各々0であり、 W_1 及び W_2 は、各々NHであり、 L は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

【0150】

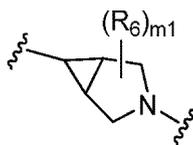
いくつかの実施形態において、 m は1であり、 n 、 o 、 p 、は、各々0であり、 q は1であり、 W_1 及び W_2 は、各々NHであり、 L は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

20

【0151】

いくつかの実施形態において、 m は1であり、 n 、 o 、 p 及び q は、各々0であり、 W_1 はNHであり、 W_2 は無であり、 L は

【化104】



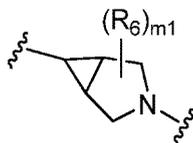
である。

30

【0152】

いくつかの実施形態において、 m は1であり、 n 、 o 、 p 及び q は、各々0であり、 W_1 は無であり、 W_2 はNHであり、 L は

【化105】



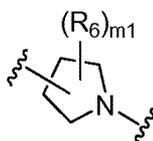
である。

40

【0153】

いくつかの実施形態において、 m は1であり、 n 、 o 、 p 及び q は、各々0であり、 W_1 はNHであり、 W_2 は無であり、 L は

【化106】



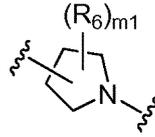
である。

50

【0154】

いくつかの実施形態において、 m は1であり、 n 、 o 、 p 及び q は、各々0であり、 W_1 は無であり、 W_2 はNHであり、 L は

【化107】



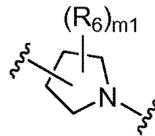
10

である。

【0155】

いくつかの実施形態において、 m は1であり、 n は1であり、 o 、 p 及び q は、各々0であり、 W_1 はNHであり、 W_2 は無であり、 L は

【化108】



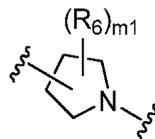
20

である。

【0156】

いくつかの実施形態において、 m は1であり、 n 、 o 、 p 、 q は、各々0であり、 q は1であり、 W_1 は無であり、 W_2 はNHであり、 L は

【化109】



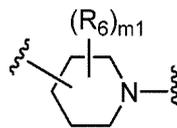
30

である。

【0157】

いくつかの実施形態において、 m は1であり、 n 、 o 、 p 及び q は、各々0であり、 W_1 はNHであり、 W_2 は無であり、 L は

【化110】



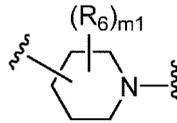
40

である。

【0158】

いくつかの実施形態において、 m は1であり、 n 、 o 、 p 及び q は、各々0であり、 W_1 は無であり、 W_2 はNHであり、 L は

【化 1 1 1】



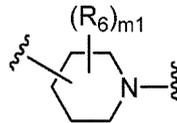
である。

【 0 1 5 9】

いくつかの実施形態において、 m は1であり、 n は1であり、 o 、 p 及び q は、各々0
であり、 W_1 はNHであり、 W_2 は無であり、 L は

10

【化 1 1 2】



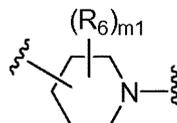
である。

【 0 1 6 0】

いくつかの実施形態において、 m は1であり、 n 、 o 、 p 、は、各々0であり、 q は1
であり、 W_1 は無であり、 W_2 はNHであり、 L は

20

【化 1 1 3】



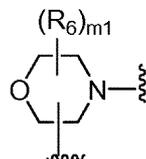
である。

【 0 1 6 1】

いくつかの実施形態において、 m は1であり、 n は1であり、 o 、 p 及び q は、各々0
であり、 W_1 はNHであり、 W_2 は無であり、 L は

30

【化 1 1 4】



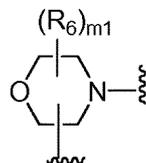
である。

【 0 1 6 2】

いくつかの実施形態において、 m は1であり、 n 、 o 、 p 、は、各々0であり、 q は1
であり、 W_1 は無であり、 W_2 はNHであり、 L は

40

【化 1 1 5】



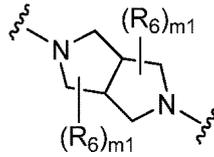
である。

【 0 1 6 3】

50

いくつかの実施形態において、 m は1であり、 n 、 o 、 p 、 q は、各々0であり、 W_1 及び W_2 は無であり、 L は

【化116】



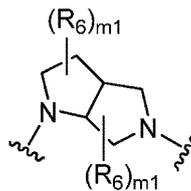
である。

10

【0164】

いくつかの実施形態において、 m は1であり、 n 、 o 、 p 、 q は、各々0であり、 W_1 及び W_2 は無であり、 L は

【化117】



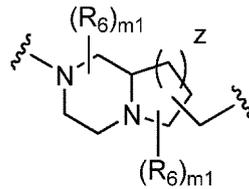
である。

20

【0165】

いくつかの実施形態において、 m は1であり、 n 、 o 、 p 、 q は、各々0であり、 W_1 はNHであり、 W_2 は無であり、 L は

【化118】



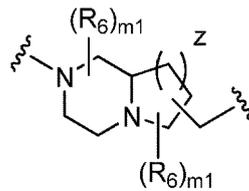
である。

30

【0166】

いくつかの実施形態において、 m は1であり、 n 、 o 、 p 、 q は、各々0であり、 W_1 は無であり、 W_2 はNHであり、 L は

【化119】



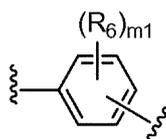
である。

40

【0167】

いくつかの実施形態において、 m は1であり、 n 、 o 、 p 、 q は、各々0であり、 q は1であり、 W_1 及び W_2 は、各々及びNHであり、は無であり、 L は

【化 1 2 0】



である。

【0 1 6 8】

いくつかの実施形態において、 m は 1 であり、 n 、 o 、 p 、 q は、各々 0 であり、 W_1 及び W_2 は、各々 NH であり、 h は無であり、 L はヘテロアリアルである。

10

【0 1 6 9】

前述の実施形態のいくつかにおいて、 r は 2 であり、 s は 6 であり、 t は 1 である。

【0 1 7 0】

前述の実施形態のいくつかにおいて、 r は 3 であり、 s は 5 であり、 t は 1 である。

【0 1 7 1】

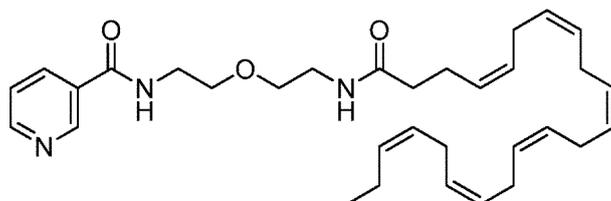
式 I、II、II'、III、IV、V、VI 及び VII において、H の任意の 1 つ以上は、重水素で置換されてもよい。式 I、II、II'、III、IV、V、VI 及び VII において、メチル置換基は $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されてもよいことも理解される。

【0 1 7 2】

20

別の例示的な実施形態では、本明細書に記載される、代謝疾患の処置に使用される式 I、II、II'、III、IV、V、VI 及び VII の化合物は、以下に示すようなものである。

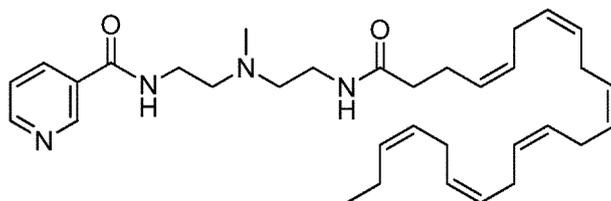
【化 1 2 1】



30

N - (2 - (2 - ((4 Z , 7 Z , 1 0 Z , 1 3 Z , 1 6 Z , 1 9 Z) - ドコサ - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ヘキサエンアミド) エトキシ) エチル) ニコチンアミド (I - 1)

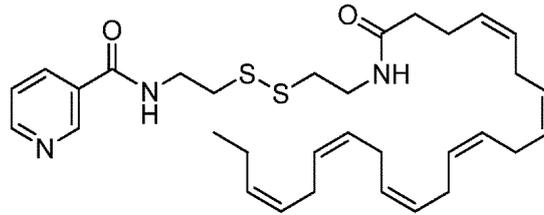
【化 1 2 2】



40

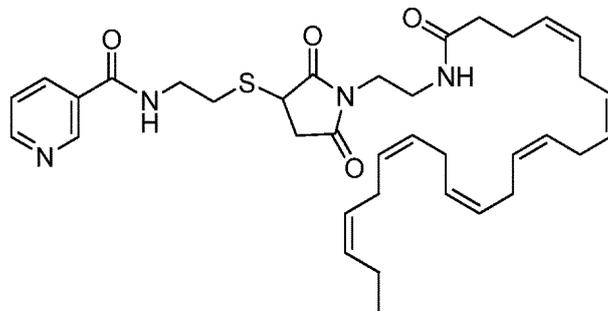
N - (2 - ((2 - ((4 Z , 7 Z , 1 0 Z , 1 3 Z , 1 6 Z , 1 9 Z) - ドコサ - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ヘキサエンアミド) エチル) (メチル) アミノ) エチル) ニコチンアミド (I - 2)

【化 1 2 3】



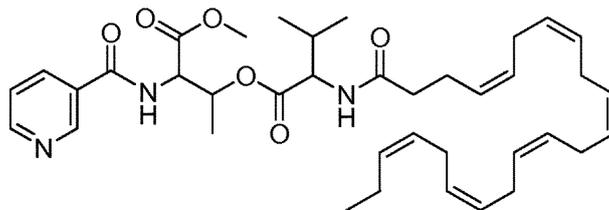
N - (2 - ((2 - ((4 Z , 7 Z , 1 0 Z , 1 3 Z , 1 6 Z , 1 9 Z) - ドコサ - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ヘキサエンアミド) エチル) ジスルファニル) エチル) ニコチンアミド (I - 3) 10

【化 1 2 4】



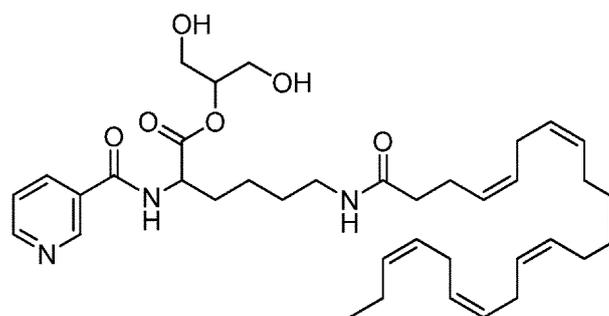
N - (2 - ((1 - (2 - ((4 Z , 7 Z , 1 0 Z , 1 3 Z , 1 6 Z , 1 9 Z) - ドコサ - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ヘキサエンアミド) エチル) - 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 3 - イル) チオ) エチル) ニコチンアミド (I - 4) 20

【化 1 2 5】



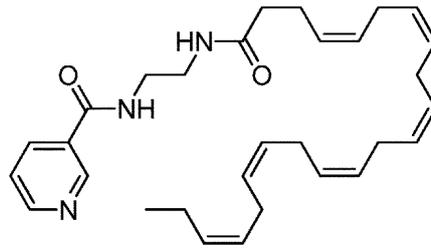
4 - メトキシ - 3 - (ニコチンアミド) - 4 - オキソブタン - 2 - イル 2 - ((4 Z , 7 Z , 1 0 Z , 1 3 Z , 1 6 Z , 1 9 Z) - ドコサ - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ヘキサエンアミド) - 3 - メチルブタノエート (I - 5) 30

【化 1 2 6】

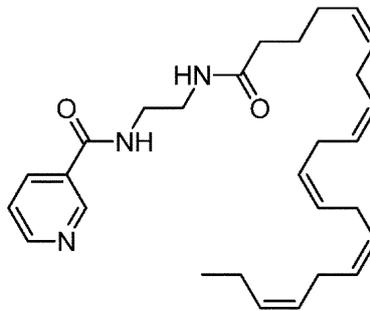


1 , 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル 6 - ((4 Z , 7 Z , 1 0 Z , 1 3 Z , 1 6 Z , 1 9 Z) - ドコサ - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ヘキサエンアミド) - 2 - (ニコチンアミド) ヘキサノ酸塩 (I - 6) 40

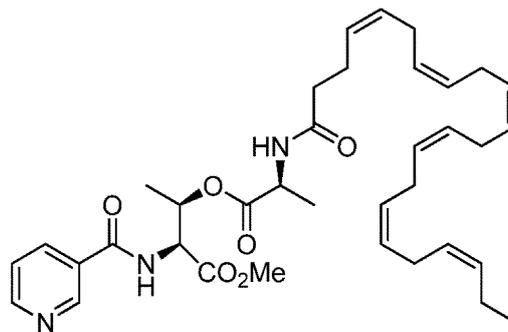
【化127】



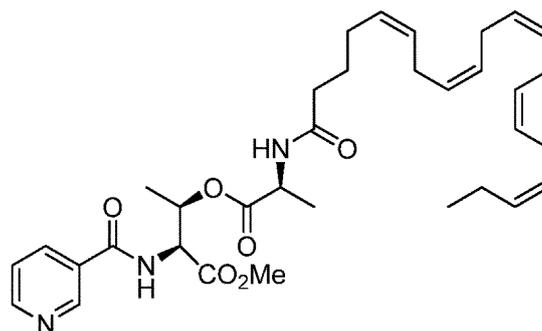
N - (2 - ((4 Z , 7 Z , 1 0 Z , 1 3 Z , 1 6 Z , 1 9 Z) - ドコサ - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ヘキサエンアミド) エチル) ニコチンアミド (I - 7) 10
 【化128】



N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エチル) ニコチンアミド (I - 8) 20
 【化129】



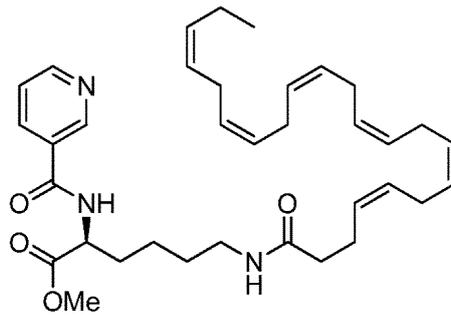
(2 S , 3 R) - メチル 3 - (((S) - 2 - ((4 Z , 7 Z , 1 0 Z , 1 3 Z , 1 6 Z , 1 9 Z) - ドコサ - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ヘキサエンアミド) プロパノイル) オキシ) - 2 - (ニコチンアミド) ブタノエート (I - 9) 30
 【化130】



(2 S , 3 R) - メチル 3 - (((S) - 2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) プロパノイル) オキシ) - 40 50

2 - (ニコチンアミド)ブタノエート (I - 10)

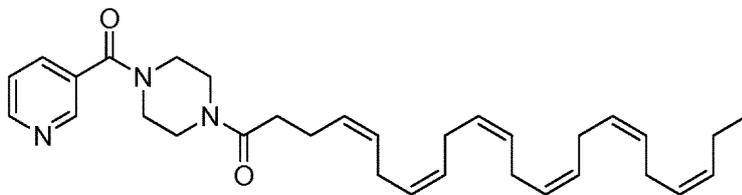
【化131】



10

(S) - メチル 6 - ((4 Z , 7 Z , 10 Z , 13 Z , 16 Z , 19 Z) - ドコサ - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ヘキサエンアミド) - 2 - (ニコチンアミド) ヘキサノ酸塩 (I - 11)

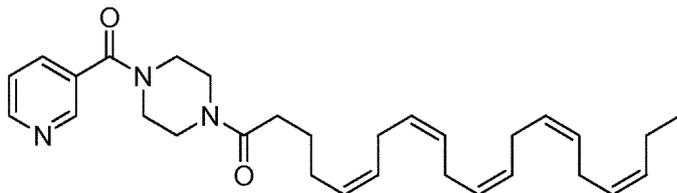
【化132】



20

(4 Z , 7 Z , 10 Z , 13 Z , 16 Z , 19 Z) - 1 - (4 - ニコチノイルピペラジン - 1 - イル) ドコサ - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ヘキサエン - 1 - オン (I - 12)

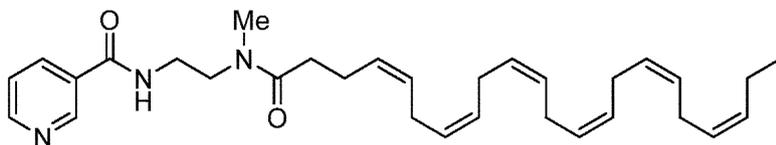
【化133】



30

(5 Z , 8 Z , 11 Z , 14 Z , 17 Z) - 1 - (4 - ニコチノイルピペラジン - 1 - イル) イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエン - 1 - オン (I - 13)

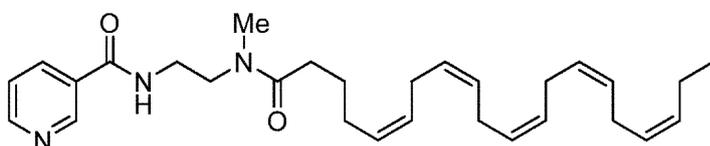
【化134】



N - (2 - ((4 Z , 7 Z , 10 Z , 13 Z , 16 Z , 19 Z) - N - メチルドコサ - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ヘキサエンアミド) エチル) ニコチンアミド (I - 14)

40

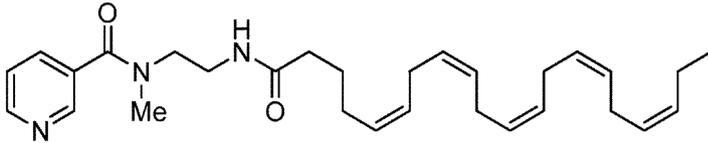
【化135】



N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 11 Z , 14 Z , 17 Z) - N - メチルイコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエンアミド) エチル) ニコチンアミド (I - 15)

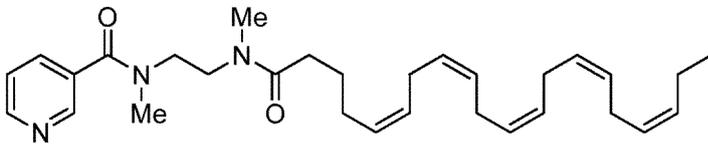
50

【化 1 3 6】



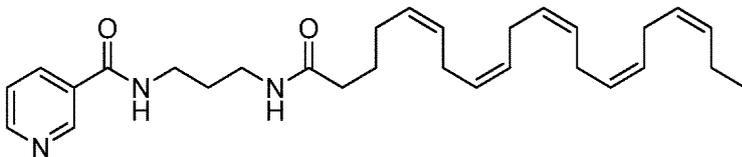
N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エチル) - N - メチルニコチンアミド (I - 1 6)

【化 1 3 7】



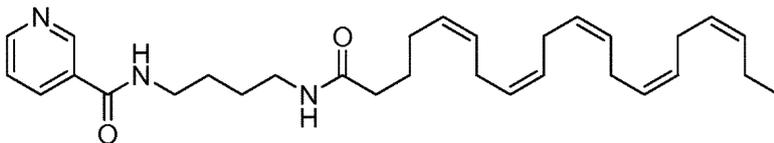
N - メチル - N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - N - メチルイコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エチル) ニコチンアミド (I - 1 7)

【化 1 3 8】



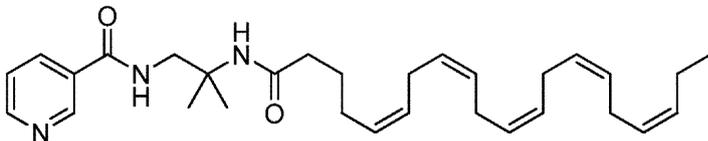
N - (3 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) プロピル) ニコチンアミド (I - 1 8)

【化 1 3 9】



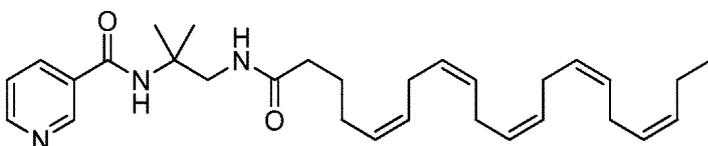
N - (4 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) ブチル) ニコチンアミド (I - 1 9)

【化 1 4 0】



N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) - 2 - メチルプロピル) ニコチンアミド (I - 2 0)

【化 1 4 1】



N - (1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) ニコチンアミド (I - 2 1)

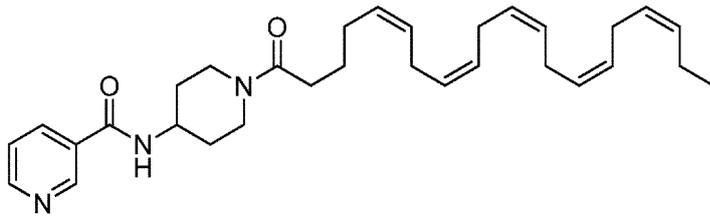
10

20

30

40

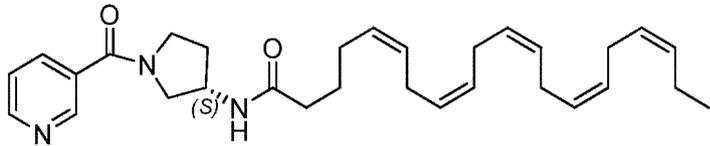
【化 1 4 2】



N - (1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエノイル) ピペリジン - 4 - イル) ニコチンアミド (I - 2 2)

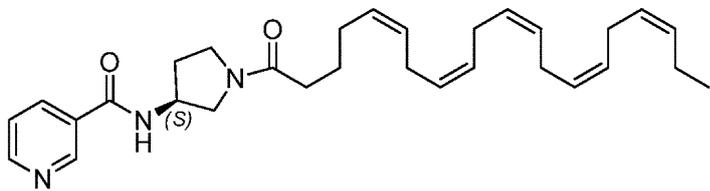
10

【化 1 4 3】



(5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - N - ((S) - 1 - ニコチノイルピロリジン - 3 - イル) イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド (I - 2 3)

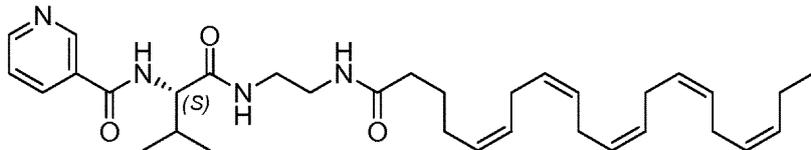
【化 1 4 4】



20

N - ((S) - 1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエノイル) ピロリジン - 3 - イル) ニコチンアミド (I - 2 4)

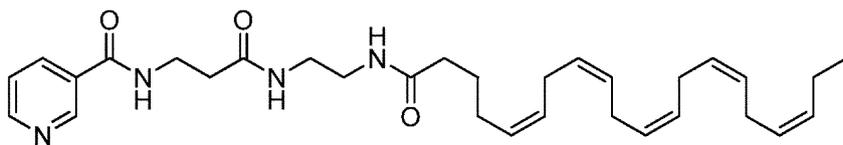
【化 1 4 5】



30

N - ((S) - 1 - ((2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エチル) アミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソプロタン - 2 - イル) ニコチンアミド (I - 2 5)

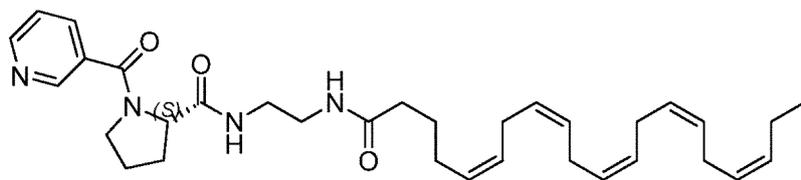
【化 1 4 6】



40

N - (3 - ((2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エチル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) ニコチンアミド (I - 2 6)

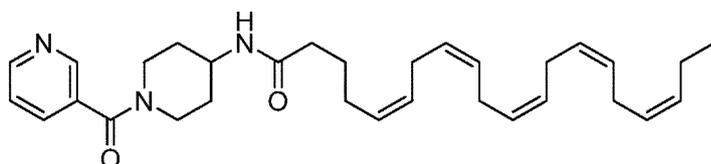
【化 1 4 7】



(S) - N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エチル) - 1 - ニコチノイルピロリジン - 2 - カルボキサミド (I - 2 7)

10

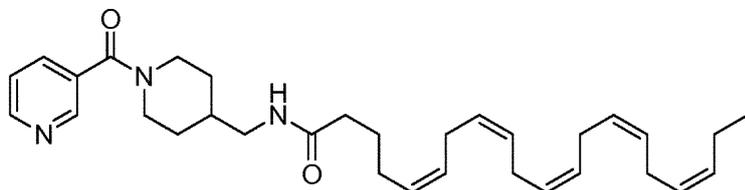
【化 1 4 8】



(5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - N - (1 - ニコチノイルピペリジン - 4 - イル) イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド (I - 2 8)

20

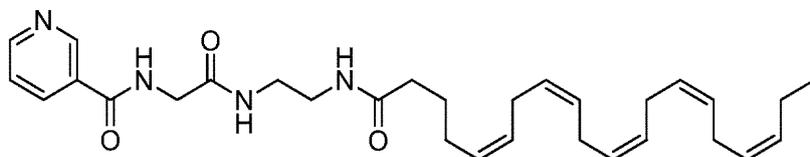
【化 1 4 9】



(5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - N - ((1 - ニコチノイルピペリジン - 4 - イル) メチル) イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド (I - 2 9)

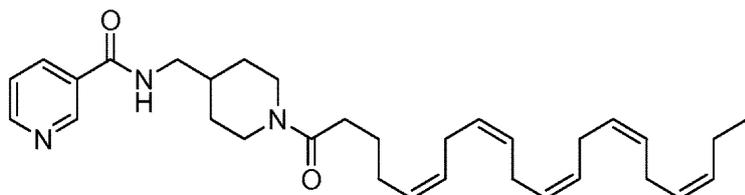
30

【化 1 5 0】



N - (2 - ((2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) ニコチンアミド (I - 3 0)

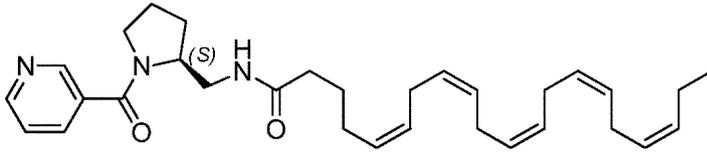
【化 1 5 1】



N - ((1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエノイル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ニコチンアミド (I - 3 1)

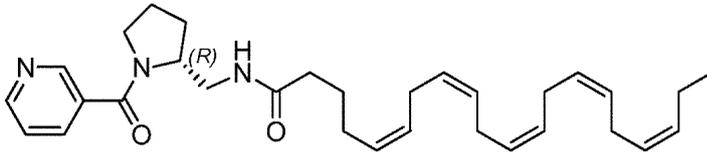
40

【化 1 5 2】



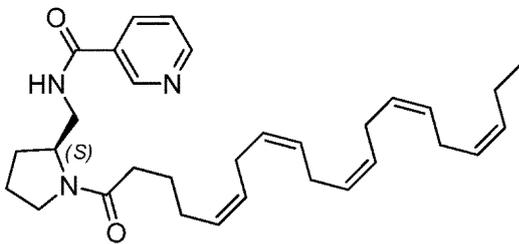
(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - N - ((S) - 1 - ニコチノイルピロリジン - 2 - イル) メチル) イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエンアミド (I - 32)

【化 1 5 3】



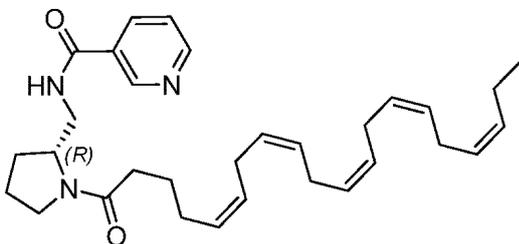
(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - N - ((R) - 1 - ニコチノイルピロリジン - 2 - イル) メチル) イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエンアミド (I - 33)

【化 1 5 4】



N - (((S) - 1 - ((5 Z , 8 Z , 11 Z , 14 Z , 17 Z) - イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエノイル) ピロリジン - 2 - イル) メチル) ニコチンアミド (I - 34)

【化 1 5 5】



N - (((R) - 1 - ((5 Z , 8 Z , 11 Z , 14 Z , 17 Z) - イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエノイル) ピロリジン - 2 - イル) メチル) ニコチンアミド (I - 35)

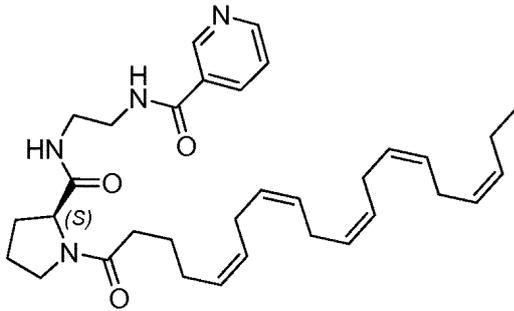
10

20

30

40

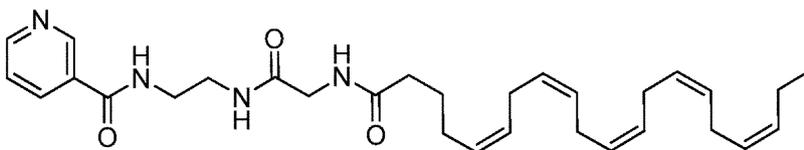
【化 1 5 6】



10

N - (2 - ((S) - 1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イ コ サ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペ ン タ エ ノ イ ル) ピ ロ リ ジ ン - 2 - カ ル ボ キ サ ミ ド) エ チ ル) ニ コ チ ン ア ミ ド (I - 3 6)

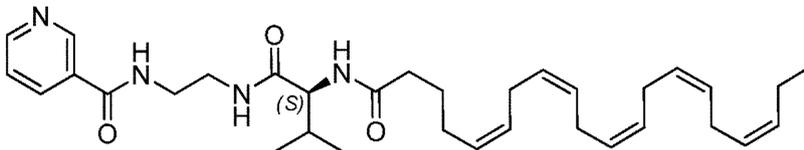
【化 1 5 7】



20

N - (2 - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イ コ サ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペ ン タ エ ン ア ミ ド) ア セ ト ア ミ ド) エ チ ル) ニ コ チ ン ア ミ ド (I - 3 7)

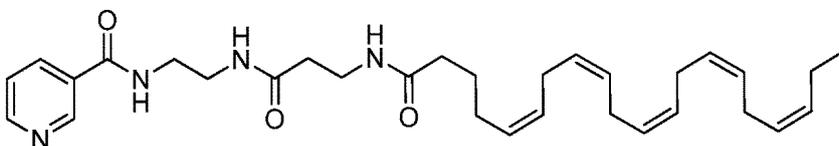
【化 1 5 8】



30

N - (2 - ((S) - 2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イ コ サ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペ ン タ エ ン ア ミ ド) - 3 - メ チ ル ブ タ ン ア ミ ド) エ チ ル) ニ コ チ ン ア ミ ド (I - 3 8)

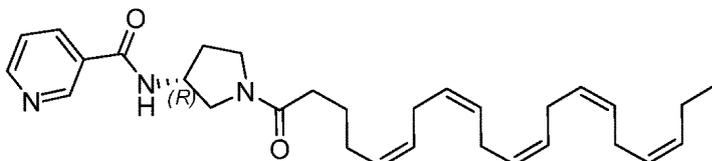
【化 1 5 9】



40

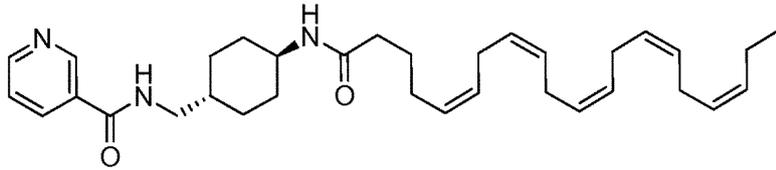
N - (2 - (3 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イ コ サ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペ ン タ エ ン ア ミ ド) プ ロ パ ン ア ミ ド) エ チ ル) ニ コ チ ン ア ミ ド (I - 3 9)

【化 1 6 0】



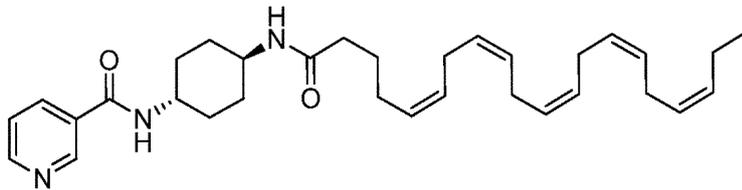
N - ((R) - 1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イ コ サ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペ ン タ エ ノ イ ル) ピ ロ リ ジ ン - 3 - イ ル) ニ コ チ ン ア ミ ド (I - 4 0)

【化 1 6 1】



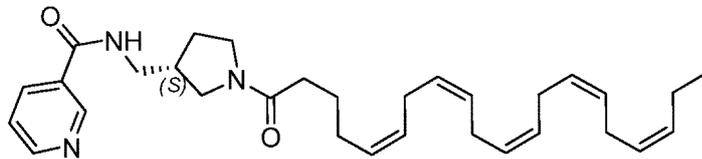
N - (((1 R , 4 R) - 4 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) シクロヘキシル) メチル) ニコチンアミド (I - 4 1)

【化 1 6 2】



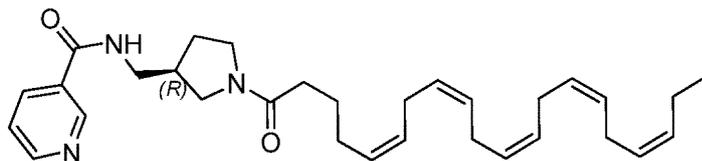
N - (((1 R , 4 R) - 4 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) シクロヘキシル) ニコチンアミド (I - 4 2)

【化 1 6 3】



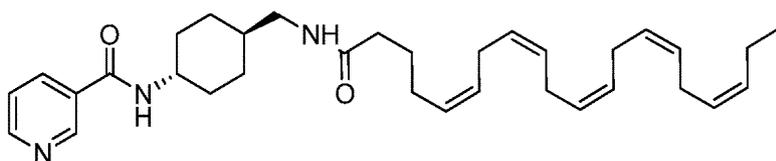
N - (((S) - 1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエノイル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) ニコチンアミド (I - 4 3)

【化 1 6 4】



N - (((R) - 1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエノイル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) ニコチンアミド (I - 4 4)

【化 1 6 5】



N - (((1 R , 4 R) - 4 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミドメチル) シクロヘキシル) ニコチンアミド (I - 4 5)

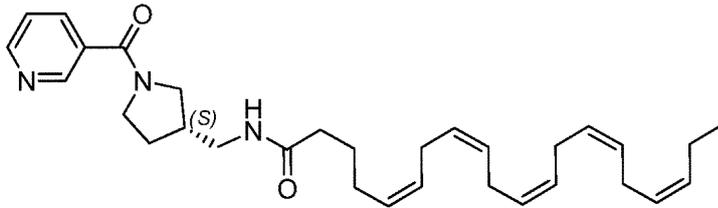
10

20

30

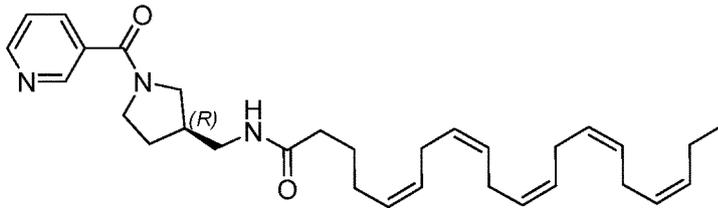
40

【化166】



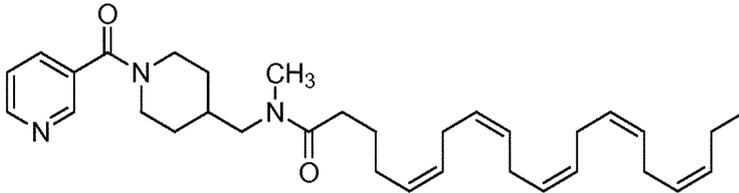
(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - N - ((S) - 1 - ニコチノイルピロリジン - 3 - イル) メチル) イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエンアミド (I - 46) 10

【化167】



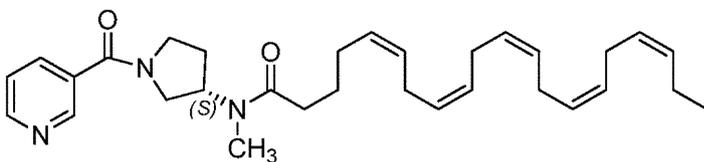
(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - N - ((R) - 1 - ニコチノイルピロリジン - 3 - イル) メチル) イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエンアミド (I - 47) 20

【化168】



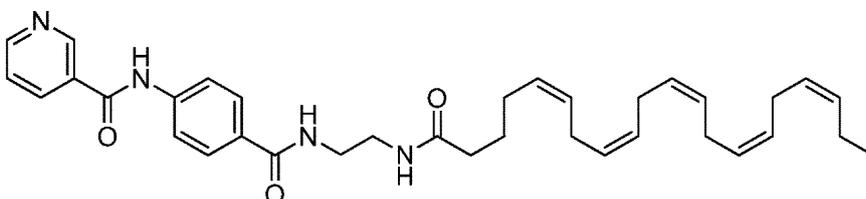
(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - N - メチル - N - ((1 - ニコチノイルピペリジン - 4 - イル) メチル) イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエンアミド (I - 48) 30

【化169】



(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - N - メチル - N - ((S) - 1 - ニコチノイルピロリジン - 3 - イル) イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエンアミド (I - 49) 40

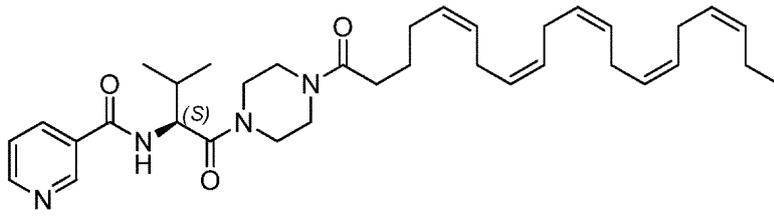
【化170】



N - (4 - ((2 - ((5 Z , 8 Z , 11 Z , 14 Z , 17 Z) - イコサ - 5 , 8 , 11 50

, 14, 17 - ペンタエンアミド) エチル) カルバモイル) フェニル) ニコチンアミド (I - 50)

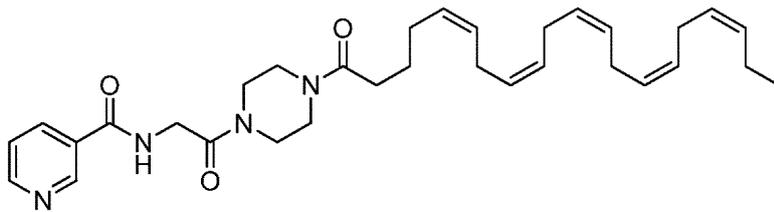
【化171】



10

N - ((S) - 1 - (4 - ((5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - イコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエノイル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) ニコチンアミド (I - 51)

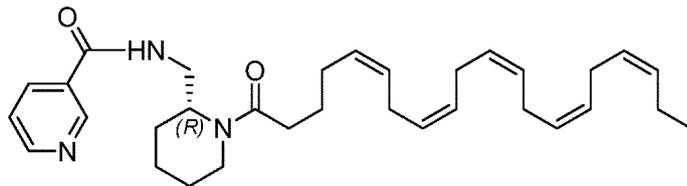
【化172】



20

N - (2 - (4 - ((5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - イコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエノイル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ニコチンアミド (I - 52)

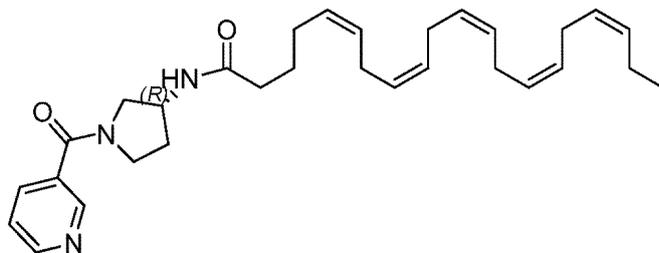
【化173】



30

N - ((R) - 1 - (4 - ((5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - イコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエノイル) ピペラジン - 2 - イル) メチル) ニコチンアミド (I - 53)

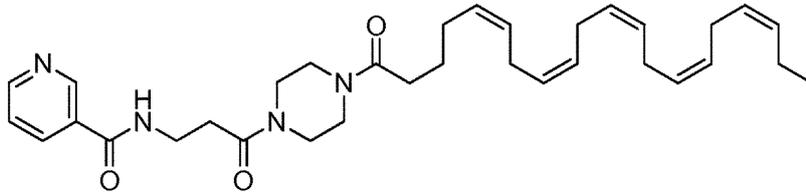
【化174】



40

(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - N - ((R) - 1 - ニコチノイルピロリジン - 3 - イル) イコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエンアミド (I - 54)

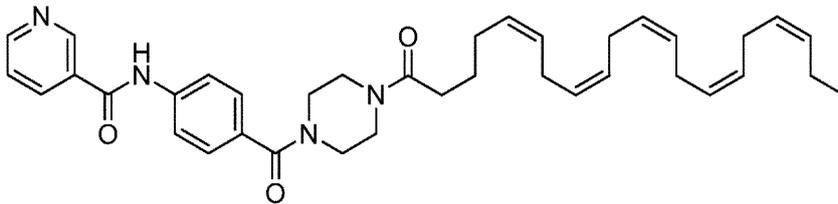
【化 175】



N - (3 - (4 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエノイル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) ニコチンアミド (I - 5 5)

10

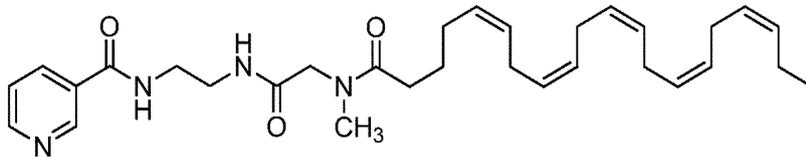
【化 176】



N - (4 - (4 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエノイル) ピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) ニコチンアミド (I - 5 6)

20

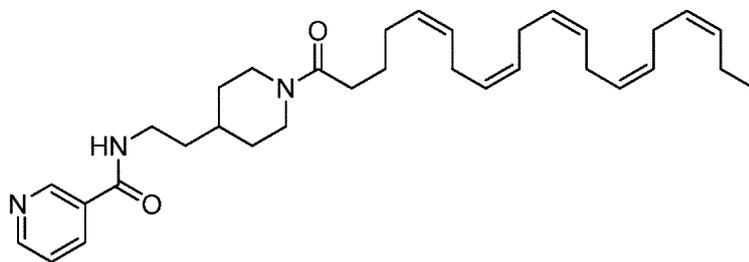
【化 177】



N - (2 - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - N - メチルイコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) アセトアミド) エチル) ニコチンアミド (I - 5 7)

30

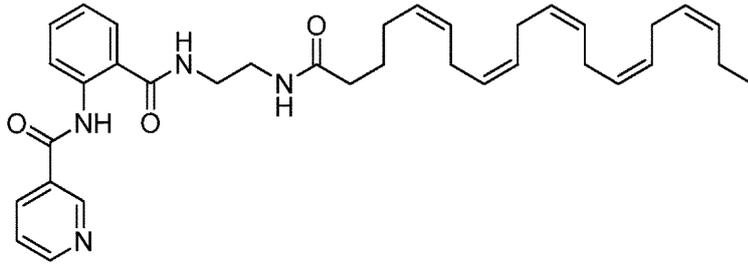
【化 178】



N - (2 - (1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエノイル) ピペリジン - 4 - イル) エチル) ニコチンアミド (I - 5 8)

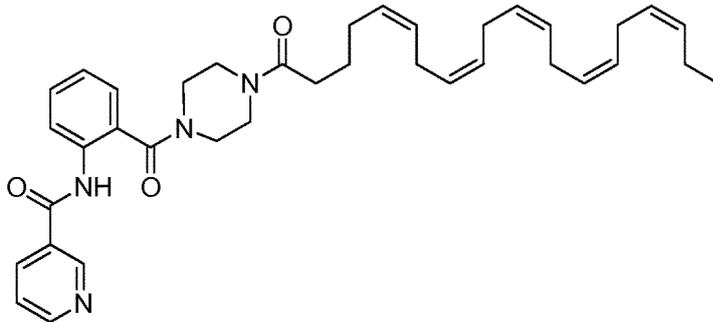
40

【化 1 7 9】



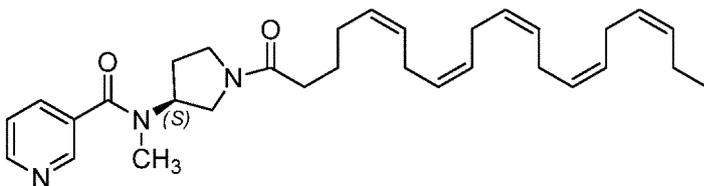
N - (2 - ((2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エチル) カルバモイル) フェニル) ニコチンアミド (I - 5 9)

【化 1 8 0】



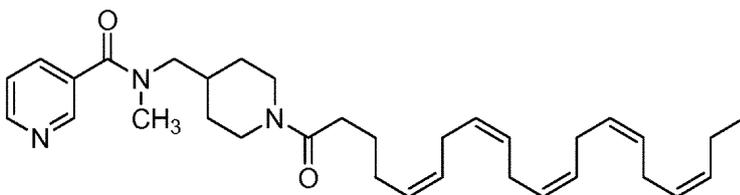
N - (2 - (4 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエノイル) ピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) ニコチンアミド (I - 6 0)

【化 1 8 1】



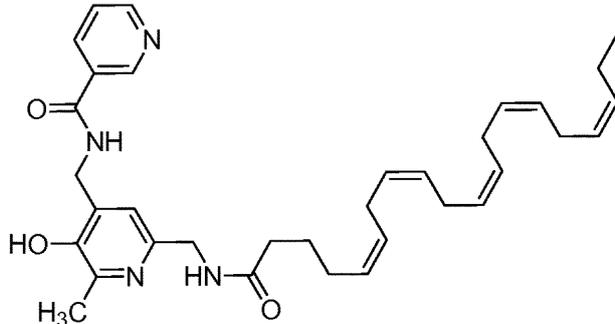
N - ((S) - 1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエノイル) ピロリジン - 3 - イル) - N - メチルニコチンアミド (I - 6 1)

【化 1 8 2】



N - ((1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエノイル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - N - メチルニコチンアミド (I - 6 2)

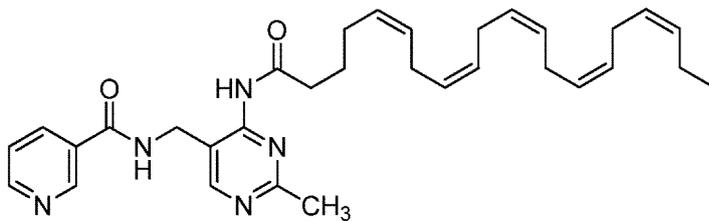
【化183】



10

N - ((3 - ヒドロキシ - 6 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミドメチル) - 2 - メチルピリジン - 4 - イル) メチル) ニコチンアミド (I - 6 3)

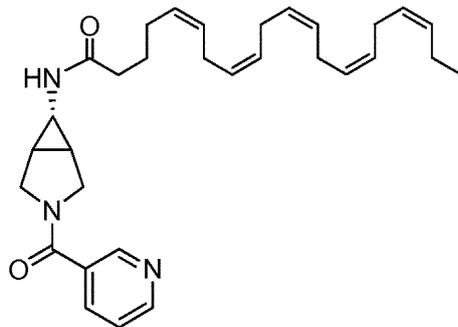
【化184】



20

N - ((4 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) - 2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メチル) ニコチンアミド (I - 6 4)

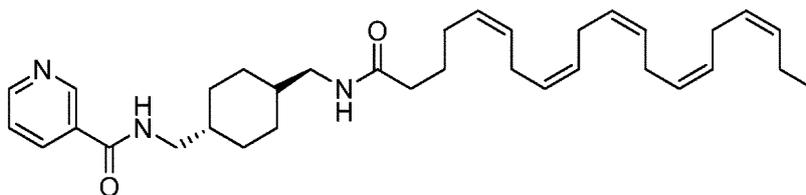
【化185】



30

(5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - N - (3 - ニコチノイル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド (I - 6 5)

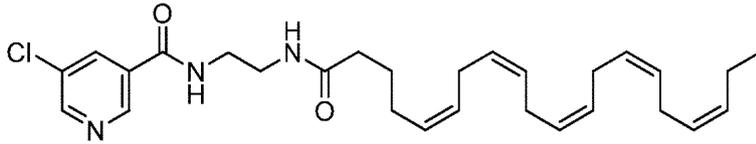
【化186】



40

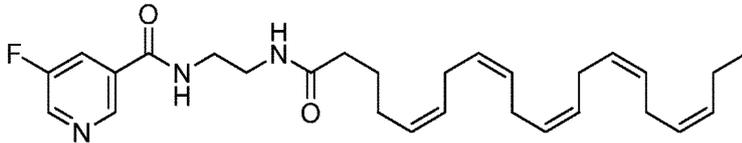
N - (((1 S , 4 S) - 4 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミドメチル) シクロヘキシル) メチル) ニコチンアミド (I - 6 6)

【化 1 8 7】



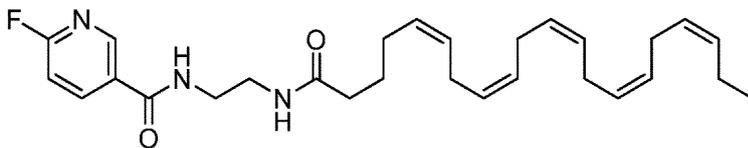
5 - クロロ - N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エチル) ニコチンアミド (I - 6 7)

【化 1 8 8】



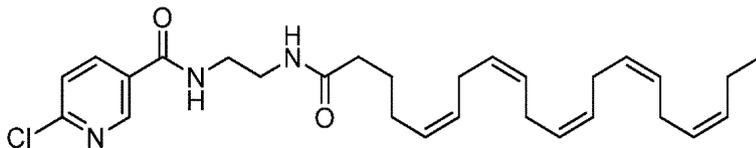
5 - フルオロ - N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エチル) ニコチンアミド (I - 6 8)

【化 1 8 9】



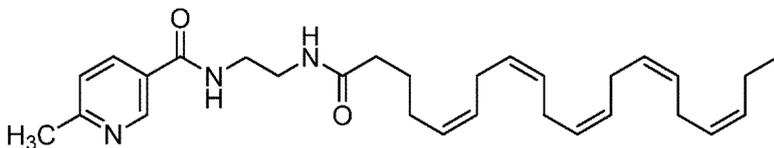
6 - フルオロ - N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エチル) ニコチンアミド (I - 6 9)

【化 1 9 0】



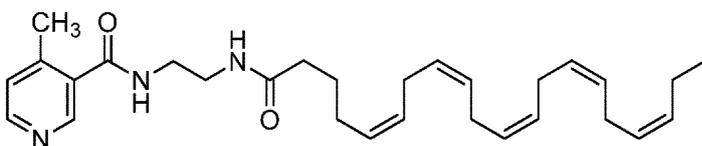
6 - クロロ - N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エチル) ニコチンアミド (I - 7 0)

【化 1 9 1】



N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エチル) - 6 - メチルニコチンアミド (I - 7 1)

【化 1 9 2】



N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エチル) - 4 - メチルニコチンアミド (I - 7 2)

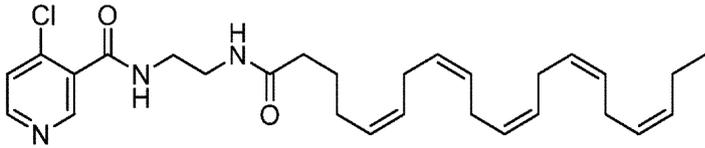
10

20

30

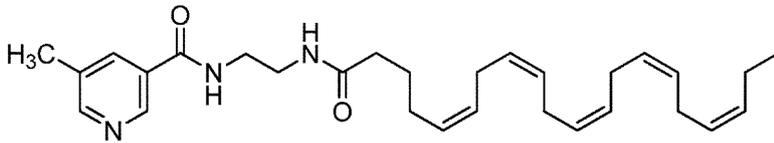
40

【化193】



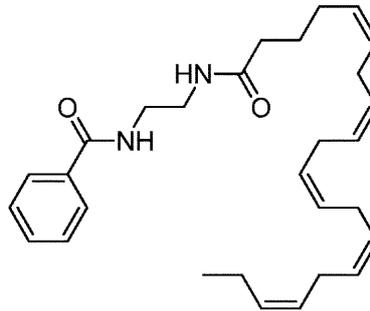
4 - クロロ - N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エチル) ニコチンアミド (I - 7 3)

【化194】



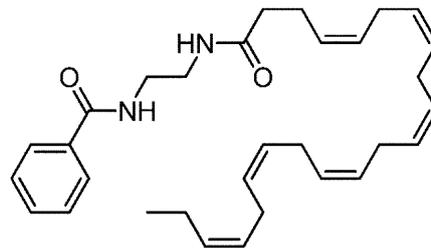
N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エチル) - 5 - メチルニコチンアミド (I - 7 4)

【化195】



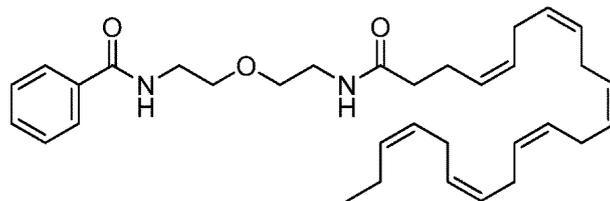
N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エチル) ベンズアミド (I I - 1)

【化196】



N - (2 - ((4 Z , 7 Z , 1 0 Z , 1 3 Z , 1 6 Z , 1 9 Z) - ドコサ - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ヘキサエンアミド) エチル) ベンズアミド (I I - 2)

【化197】



N - (2 - (2 - ((4 Z , 7 Z , 1 0 Z , 1 3 Z , 1 6 Z , 1 9 Z) - ドコサ - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ヘキサエンアミド) エトキシ) エチル) ベンズアミド (I I - 3)

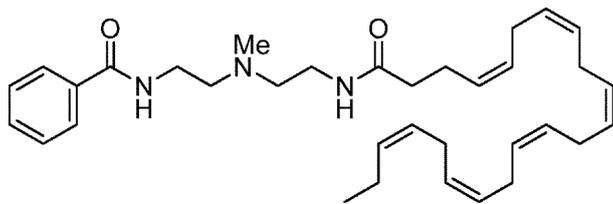
10

20

30

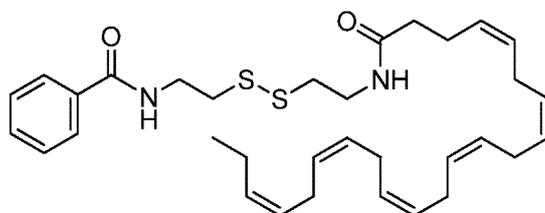
40

【化198】



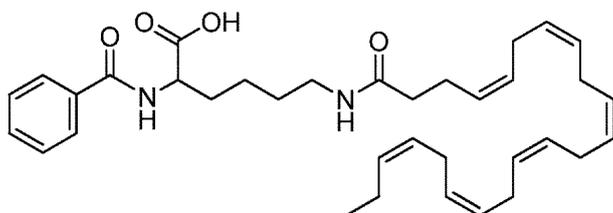
N - (2 - ((2 - ((4 Z , 7 Z , 1 0 Z , 1 3 Z , 1 6 Z , 1 9 Z) - ドコサ - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ヘキサエンアミド) エチル) (メチル) アミノ) エチル) ベンズアミド (I I - 4) 10

【化199】



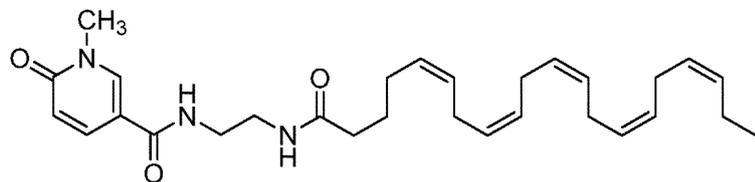
N - (2 - ((2 - ((4 Z , 7 Z , 1 0 Z , 1 3 Z , 1 6 Z , 1 9 Z) - ドコサ - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ヘキサエンアミド) エチル) ジスルファニル) エチル) ベンズアミド (I I - 5) 20

【化200】



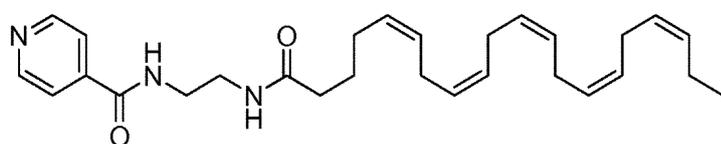
2 - ベンズアミド - 6 - ((4 Z , 7 Z , 1 0 Z , 1 3 Z , 1 6 Z , 1 9 Z) - ドコサ - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ヘキサエンアミド) ヘキサン酸 (I I - 6) 30

【化201】



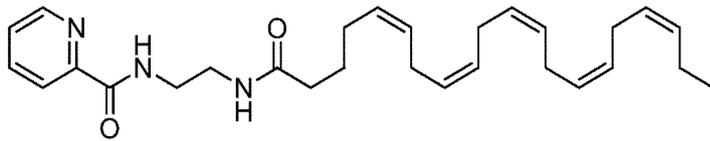
N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (I I - 7) 40

【化202】



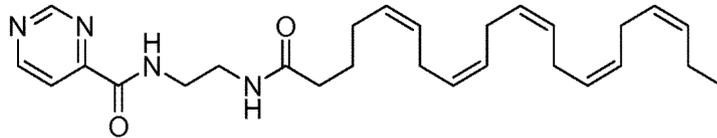
N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エチル) イソニコチンアミド (I I - 8) 50

【化203】



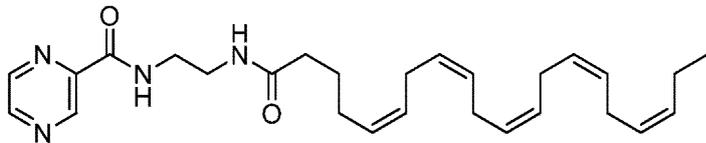
N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エチル) ピコリンアミド (I I - 9)

【化204】



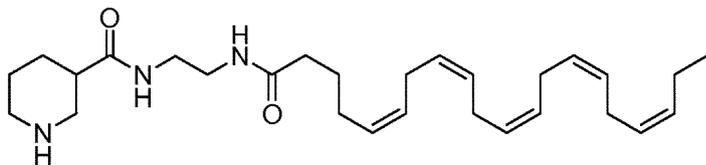
N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド (I I - 1 0)

【化205】



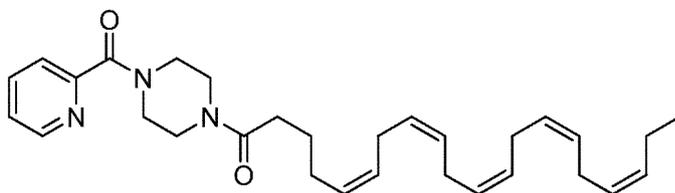
N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エチル) ピラジン - 2 - カルボキサミド (I I - 1 1)

【化206】



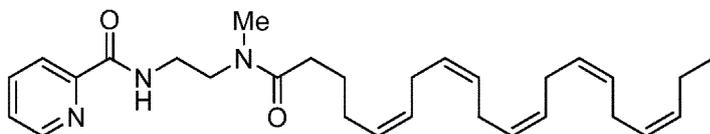
N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エチル) ピペリジン - 3 - カルボキサミド (I I - 1 2)

【化207】



(5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - 1 - (4 - ピコリノイルピペラジン - 1 - イ
ル) イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエン - 1 - オン (I I - 1 3)

【化208】



N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - N - メチルイコサ - 5 , 8 , 1
1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エチル) ピコリンアミド (I I - 1 4)

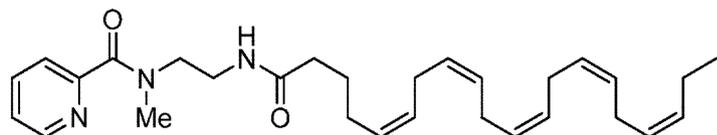
10

20

30

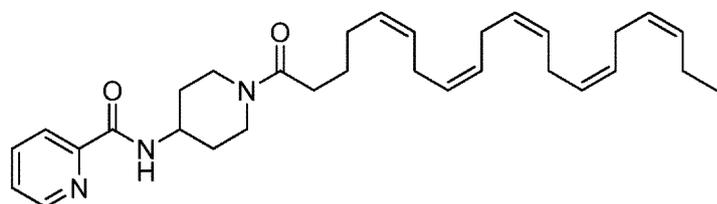
40

【化 2 0 9】



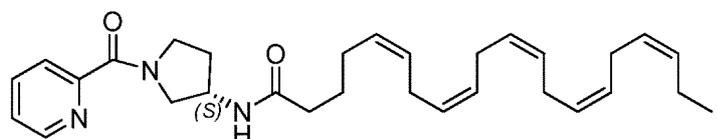
N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エチル) - N - メチルピコリンアミド (I I - 1 5)

【化 2 1 0】



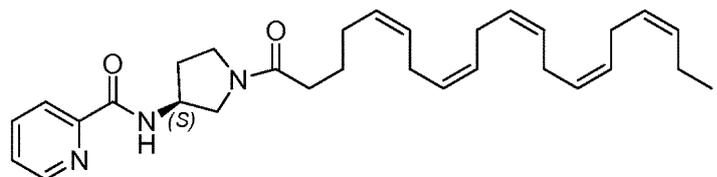
N - (1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエノイル) ピペリジン - 4 - イル) ピコリンアミド (I I - 1 6)

【化 2 1 1】



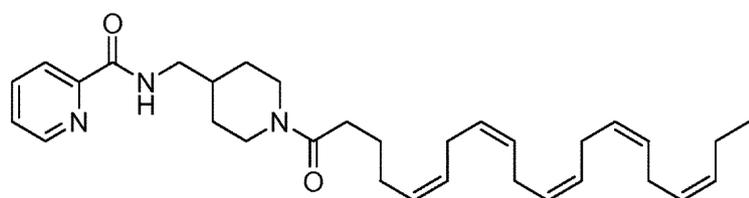
(5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - N - ((S) - 1 - ピコリノイルピロリジン - 3 - イル) イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド (I I - 1 7)

【化 2 1 2】



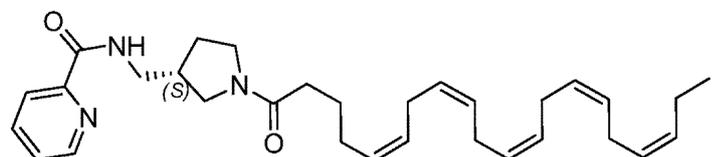
N - ((S) - 1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエノイル) ピロリジン - 3 - イル) ピコリンアミド (I I - 1 8)

【化 2 1 3】



N - ((1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエノイル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピコリンアミド (I I - 1 9)

【化 2 1 4】



N - (((S) - 1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1

10

20

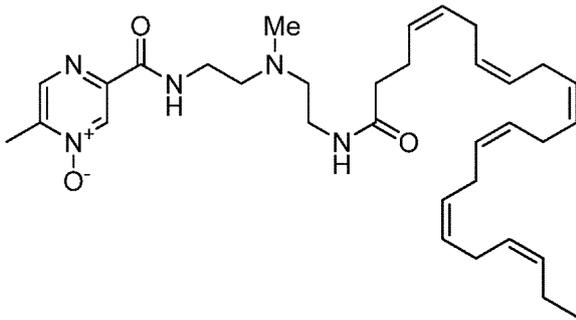
30

40

50

) カルバモイル) - 2 - メチルピラジン 1 - オキシド (I I - 2 4)

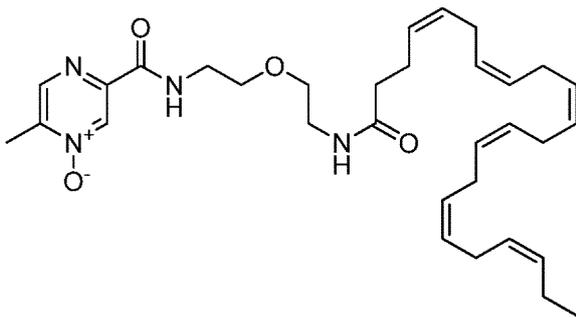
【化 2 1 9】



10

5 - ((2 - ((2 - ((4 Z , 7 Z , 1 0 Z , 1 3 Z , 1 6 Z , 1 9 Z) - ドコサ - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ヘキサエンアミド) エチル) (メチル) アミノ) エチル) カルバモイル) - 2 - メチルピラジン 1 - オキシド (I I - 2 5)

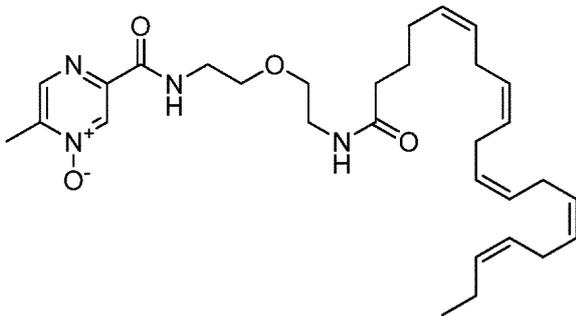
【化 2 2 0】



20

5 - ((2 - (2 - ((4 Z , 7 Z , 1 0 Z , 1 3 Z , 1 6 Z , 1 9 Z) - ドコサ - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ヘキサエンアミド) エトキシ) エチル) カルバモイル) - 2 - メチルピラジン 1 - オキシド (I I - 2 6)

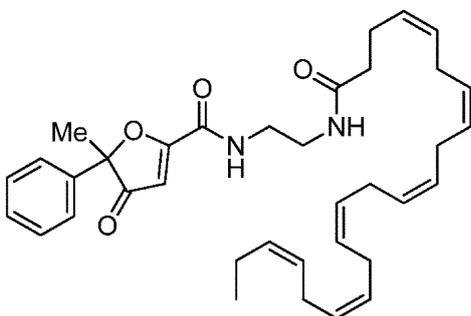
【化 2 2 1】



30

5 - ((2 - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エトキシ) エチル) カルバモイル) - 2 - メチルピラジン 1 - オキシド (I I - 2 7)

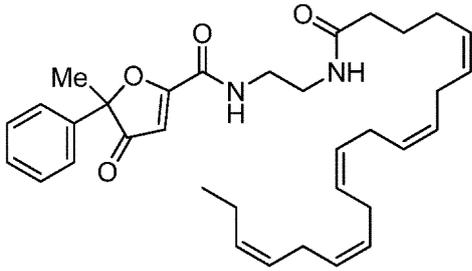
【化 2 2 2】



50

N - (2 - ((4 Z , 7 Z , 10 Z , 13 Z , 16 Z , 19 Z) - ドコサ - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ヘキサエンアミド) エチル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロフラン - 2 - カルボキサミド (I I - 28)

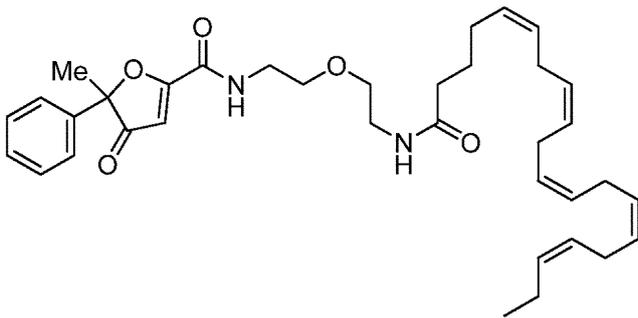
【化 2 2 3】



10

N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 11 Z , 14 Z , 17 Z) - イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエンアミド) エチル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロフラン - 2 - カルボキサミド (I I - 29)

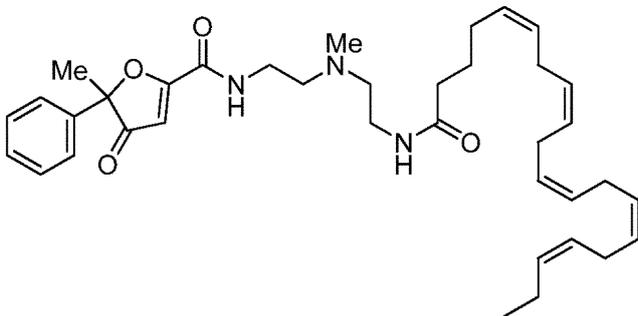
【化 2 2 4】



20

N - (2 - (2 - ((5 Z , 8 Z , 11 Z , 14 Z , 17 Z) - イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエンアミド) エトキシ) エチル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロフラン - 2 - カルボキサミド (I I - 30)

【化 2 2 5】

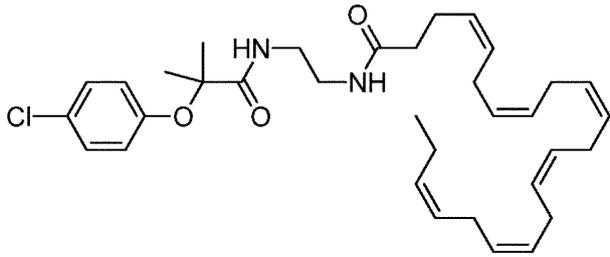


30

N - (2 - ((2 - ((5 Z , 8 Z , 11 Z , 14 Z , 17 Z) - イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエンアミド) エチル) (メチル) アミノ) エチル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロフラン - 2 - カルボキサミド (I I - 31)

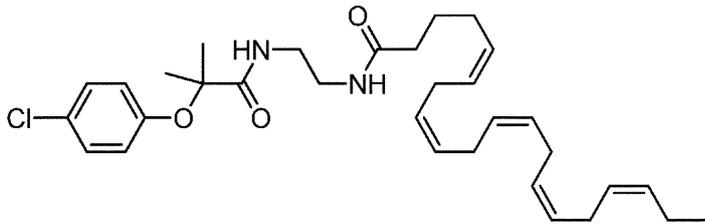
40

【化 2 2 6】



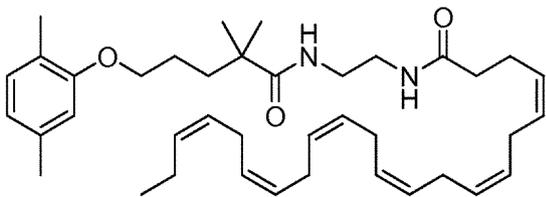
(4 Z , 7 Z , 10 Z , 13 Z , 16 Z , 19 Z) - N - (2 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - メチルプロパンアミド) エチル) ドコサ - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ヘキサエンアミド (I I - 3 2)

【化 2 2 7】



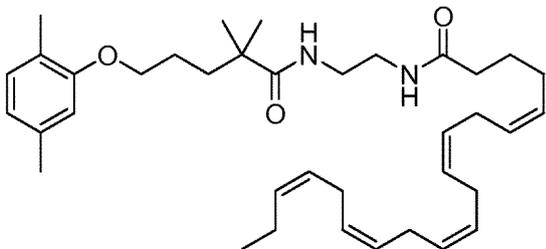
(5 Z , 8 Z , 11 Z , 14 Z , 17 Z) - N - (2 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - メチルプロパンアミド) エチル) イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエンアミド (I I - 3 3)

【化 2 2 8】



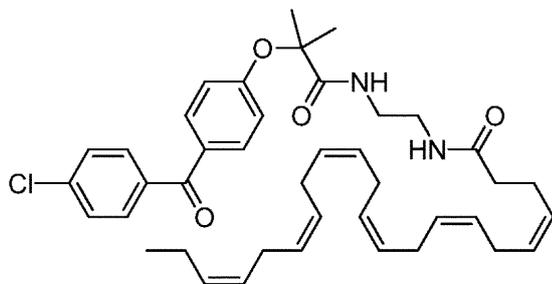
(4 Z , 7 Z , 10 Z , 13 Z , 16 Z , 19 Z) - N - (2 - (5 - (2 , 5 - ジメチルフェノキシ) - 2 , 2 - ジメチルペンタンアミド) エチル) ドコサ - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ヘキサエンアミド (I I - 3 4)

【化 2 2 9】



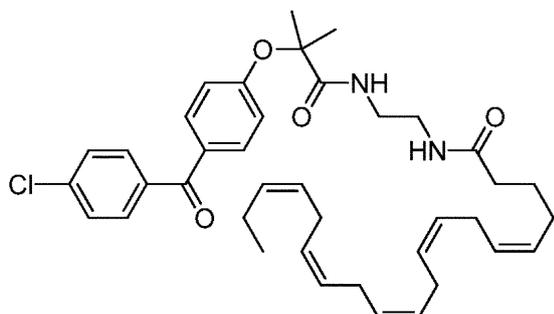
(5 Z , 8 Z , 11 Z , 14 Z , 17 Z) - N - (2 - (5 - (2 , 5 - ジメチルフェノキシ) - 2 , 2 - ジメチルペンタンアミド) エチル) イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエンアミド (I I - 3 5)

【化230】



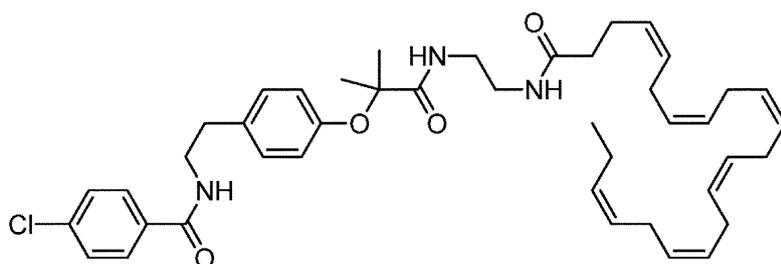
(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z) - N - (2 - (2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル)フェノキシ) - 2 - メチルプロパンアミド)エチル)ドコサ - 4, 7, 10, 13, 16, 19 - ヘキサエンアミド (II - 36)

【化231】



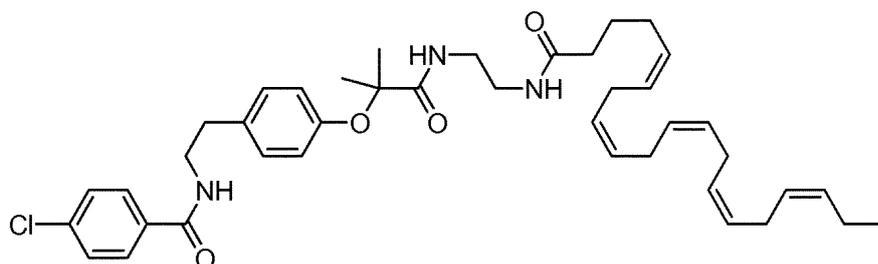
(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - N - (2 - (2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル)フェノキシ) - 2 - メチルプロパンアミド)エチル)イコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエンアミド (II - 37)

【化232】



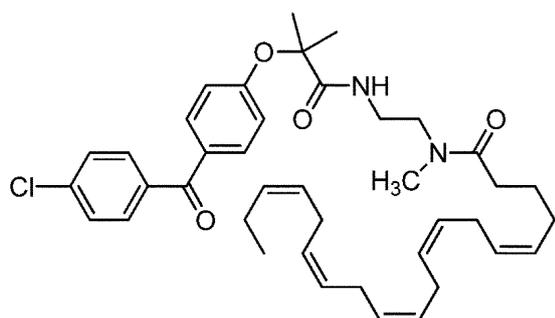
4 - クロロ - N - (4 - ((1 - ((2 - ((4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z) - ドコサ - 4, 7, 10, 13, 16, 19 - ヘキサエンアミド)エチル)アミノ) - 2 - メチル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル)オキシ)フェネチル)ベンズアミド (II - 38)

【化233】



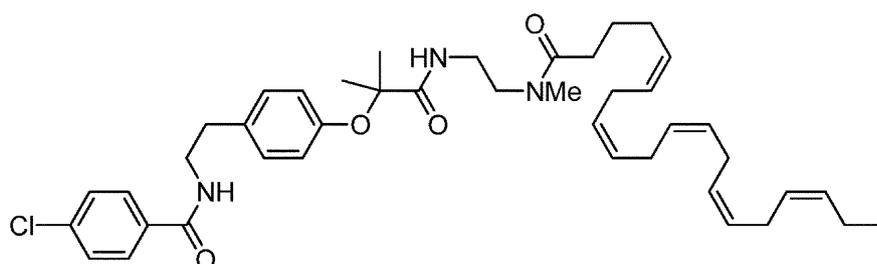
4 - クロロ - N - (4 - ((1 - ((2 - ((5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - イコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエンアミド)エチル)アミノ) - 2 - メチル

- 1 - オキソプロパン - 2 - イル) オキシ) フェネチル) ベンズアミド (I I - 3 9)
【化 2 3 4】



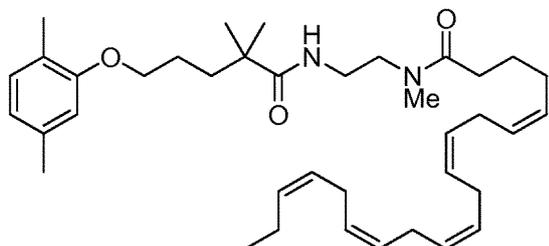
10

(5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - N - (2 - (2 - (4 - (4 - クロロベンゾ
イル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパンアミド) エチル) - N - メチルイコサ - 5 , 8
, 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド (I I - 4 0)
【化 2 3 5】



20

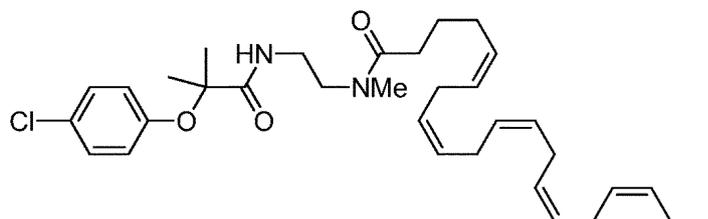
4 - クロロ - N - (4 - ((2 - メチル - 1 - ((2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z
, 1 7 Z) - N - メチルイコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エチル
) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) オキシ) フェネチル) ベンズアミド (I I
- 4 1)
【化 2 3 6】



30

(5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - N - (2 - (5 - (2 , 5 - ジメチルフエ
キシ) - 2 , 2 - ジメチルペンタンアミド) エチル) - N - メチルイコサ - 5 , 8 , 1 1
, 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド (I I - 4 2)
【化 2 3 7】

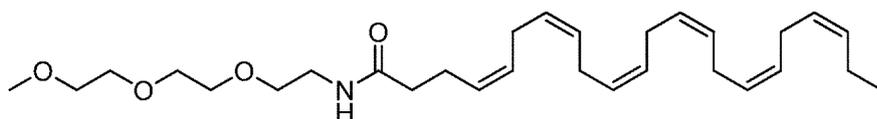
40



(5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - N - (2 - (2 - (4 - クロロフェノキシ)
- 2 - メチルプロパンアミド) エチル) - N - メチルイコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7
- ペンタエンアミド (I I - 4 3)

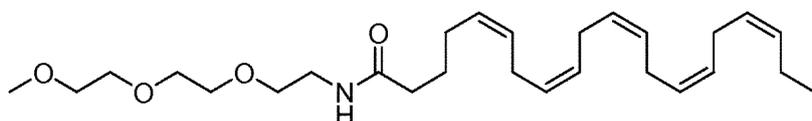
50

【化238】



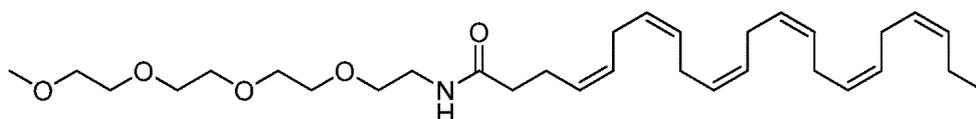
(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z) - N - (2 - (2 - (2 - メトキシエトキシ)エトキシ)エチル)ドコサ - 4, 7, 10, 13, 16, 19 - ヘキサエンアミド (III - 1)

【化239】



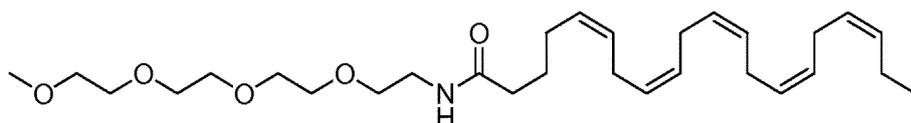
(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - N - (2 - (2 - (2 - メトキシエトキシ)エトキシ)エチル)イコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエンアミド (III - 2)

【化240】



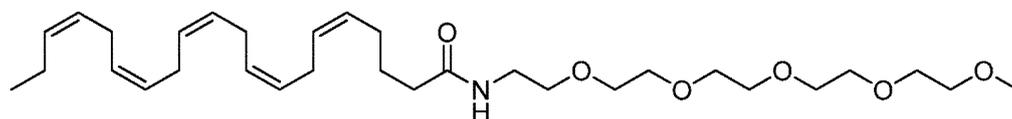
(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z) - N - (2, 5, 8, 11 - テトラオキサトリデカン - 13 - イル)ドコサ - 4, 7, 10, 13, 16, 19 - ヘキサエンアミド (III - 3)

【化241】



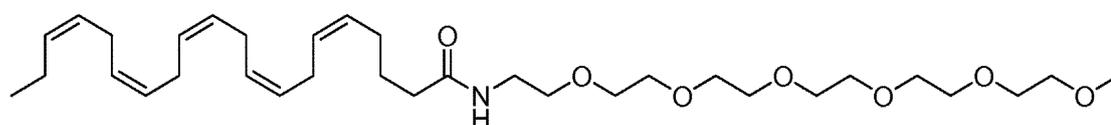
(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - N - (2, 5, 8, 11 - テトラオキサトリデカン - 13 - イル)イコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエンアミド (III - 4)

【化242】



(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - N - (2 - (2 - (2 - (2 - (2 - メトキシエトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)イコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエンアミド (III - 5) ;

【化243】



(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - N - (2 - (2 - (2 - (2 - (2 - (2 - メトキシエトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)イコサ - 5, 8

10

20

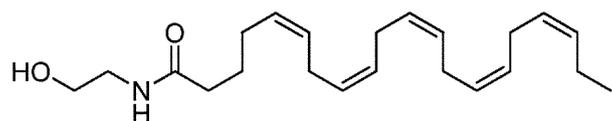
30

40

50

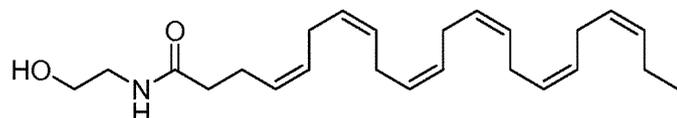
, 11, 14, 17 - ペンタエンアミド (III - 6)

【化244】



(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - N - (2 - ヒドロキシエチル) イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエンアミド (III - 7)

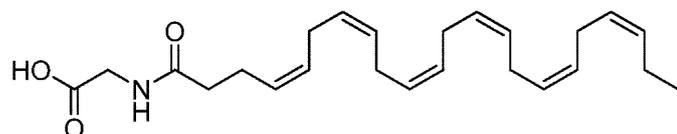
【化245】



10

(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ドコサ - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ヘキサエンアミド (III - 8)

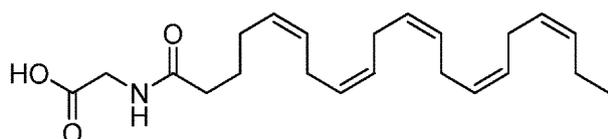
【化246】



20

2 - ((4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z) - ドコサ - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ヘキサエンアミド) 酢酸 (III - 9)

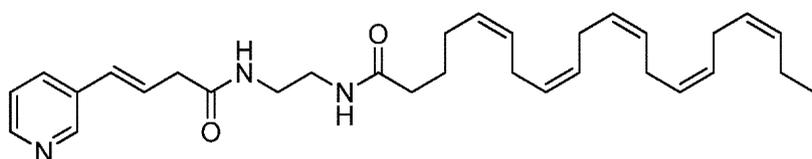
【化247】



30

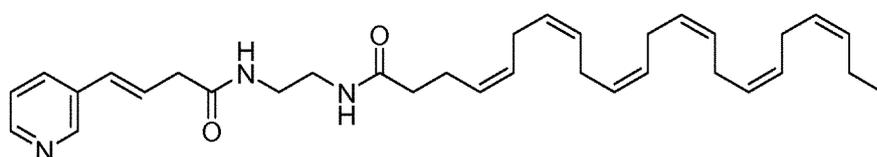
2 - ((5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエンアミド) 酢酸 (III - 10)

【化248】



(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - N - (2 - ((E) - 4 - (ピリジン - 3 - イル) ブタ - 3 - エンアミド) エチル) イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエンアミド (IV - 1)

【化249】

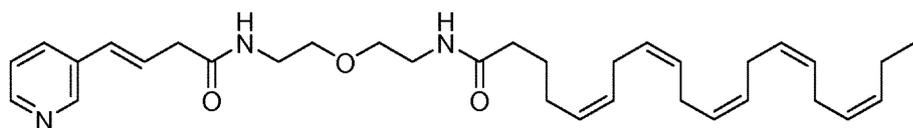


(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z) - N - (2 - ((E) - 4 - (ピリジン - 3 - イル) ブタ - 3 - エンアミド) エチル) ドコサ - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 1

50

9 - ヘキサエンアミド (IV - 2)

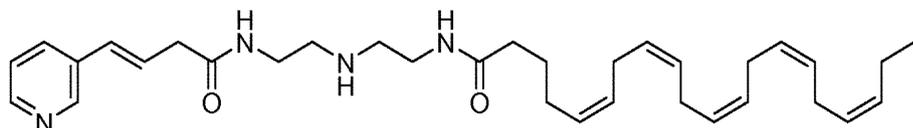
【化250】



(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - N - (2 - (2 - ((E) - 4 - (ピリジン - 3 - イル) ブタ - 3 - エンアミド) エトキシ) エチル) イコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエンアミド (IV - 3)

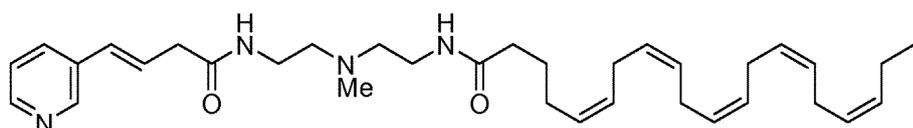
10

【化251】



(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - N - (2 - (2 - ((E) - 4 - (ピリジン - 3 - イル) ブタ - 3 - エンアミド) エチルアミノ) エチル) イコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエンアミド (IV - 4)

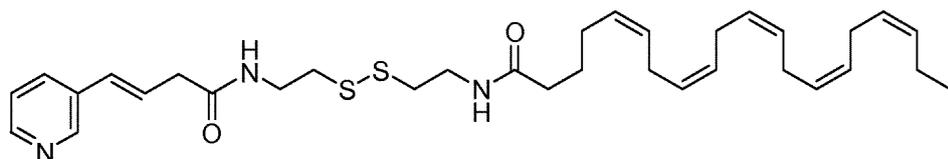
【化252】



20

(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - N - (2 - (メチル (2 - ((E) - 4 - (ピリジン - 3 - イル) ブタ - 3 - エンアミド) エチル) アミノ) エチル) イコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエンアミド (IV - 5)

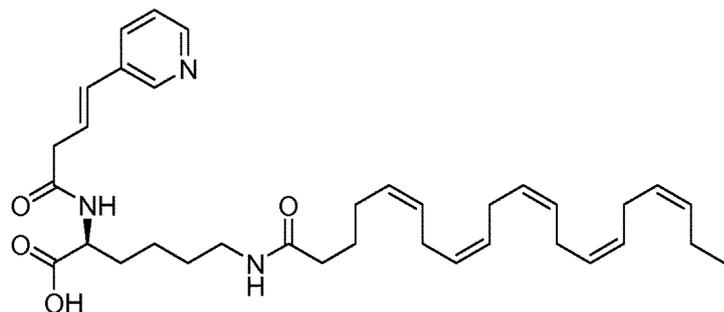
【化253】



30

(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - N - (2 - (2 - (2 - ((E) - 4 - (ピリジン - 3 - イル) ブタ - 3 - エンアミド) エチル) ジスルファニル) エチル) イコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエンアミド (IV - 6)

【化254】

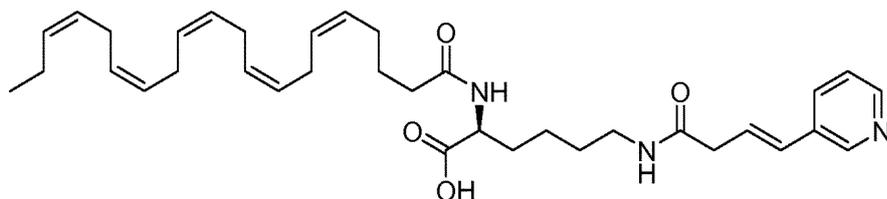


40

(S) - 6 - ((5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - イコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエンアミド) - 2 - ((E) - 4 - (ピリジン - 3 - イル) ブタ - 3 - エンアミド) ヘキサノ酸 (IV - 7)

50

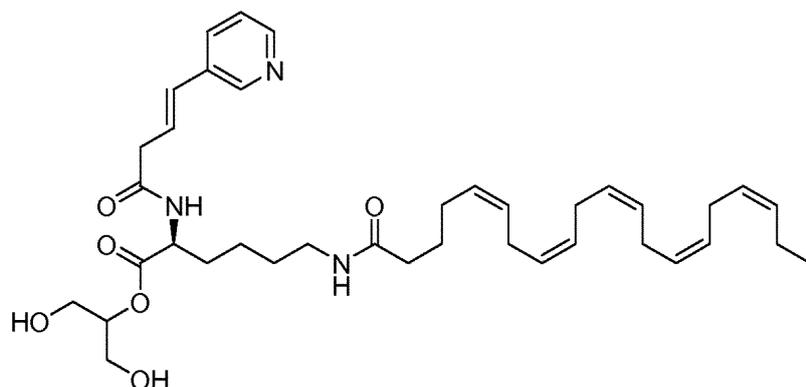
【化 2 5 5】



(S) - 2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) - 6 - ((E) - 4 - (ピリジン - 3 - イル) ブタ - 3 - エンアミド) ヘキサ酸 (I V - 8)

10

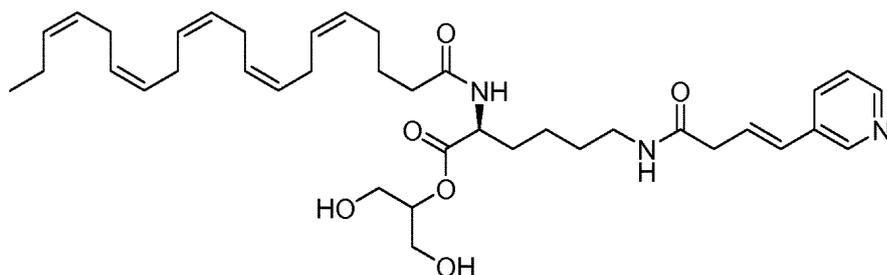
【化 2 5 6】



20

(S) - 1 , 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル 6 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) - 2 - ((E) - 4 - (ピリジン - 3 - イル) ブタ - 3 - エンアミド) ヘキサ酸塩 (I V - 9)

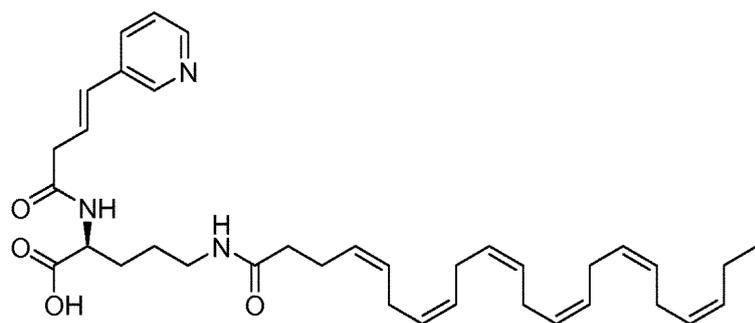
【化 2 5 7】



30

(S) - 1 , 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル 2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) - 6 - ((E) - 4 - (ピリジン - 3 - イル) ブタ - 3 - エンアミド) ヘキサ酸塩 (I V - 1 0)

【化 2 5 8】



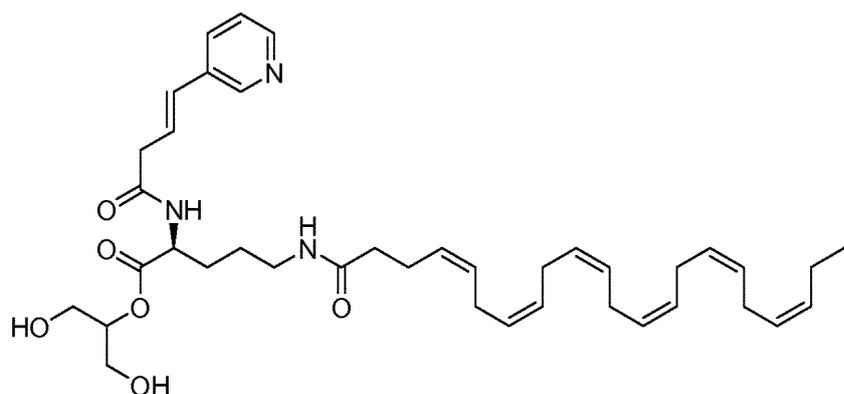
40

(S) - 5 - ((4 Z , 7 Z , 1 0 Z , 1 3 Z , 1 6 Z , 1 9 Z) - ドコサ - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ヘキサエンアミド) - 2 - ((E) - 4 - (ピリジン - 3 - イル)

50

) ブタ - 3 - エンアミド) ペンタン酸 (I V - 1 1)

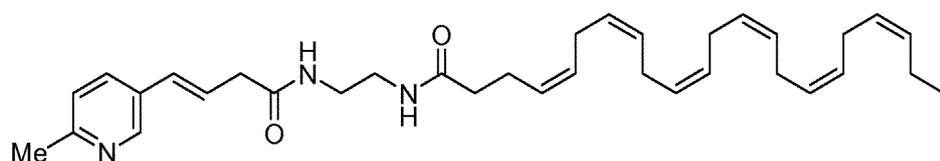
【化 2 5 9】



10

(S) - 1 , 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル 5 - ((4 Z , 7 Z , 1 0 Z , 1 3 Z , 1 6 Z , 1 9 Z) - ドコサ - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ヘキサエンアミド) - 2 - ((E) - 4 - (ピリジン - 3 - イル) ブタ - 3 - エンアミド) ペンタノエート (I V - 1 2)

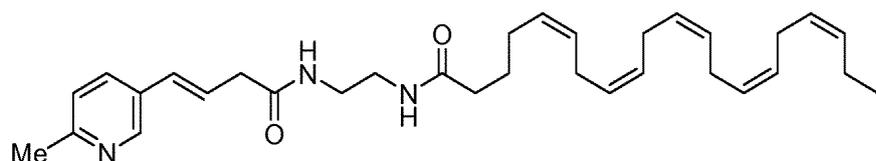
【化 2 6 0】



20

(4 Z , 7 Z , 1 0 Z , 1 3 Z , 1 6 Z , 1 9 Z) - N - (2 - ((E) - 4 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ブタ - 3 - エンアミド) エチル) ドコサ - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ヘキサエンアミド (I V - 1 3)

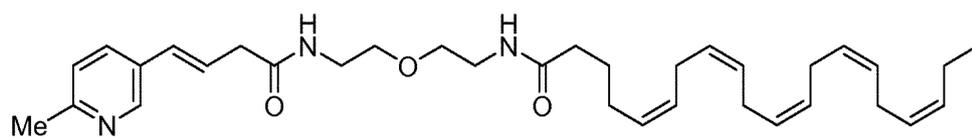
【化 2 6 1】



30

(5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - N - (2 - ((E) - 4 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ブタ - 3 - エンアミド) エチル) イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド (I V - 1 4)

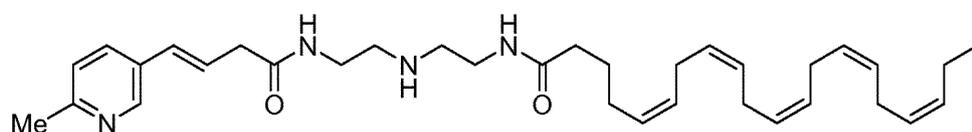
【化 2 6 2】



40

(5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - N - (2 - (2 - ((E) - 4 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ブタ - 3 - エンアミド) エトキシ) エチル) イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド (I V - 1 5)

【化 2 6 3】

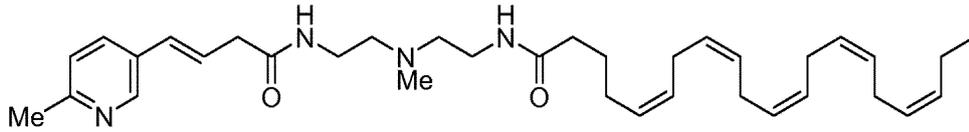


50

(5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - N - (2 - (2 - ((E) - 4 - (6 - メチ

ルピリジン - 3 - イル) ブタ - 3 - エンアミド) エチルアミノ) エチル) イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエンアミド (I V - 16)

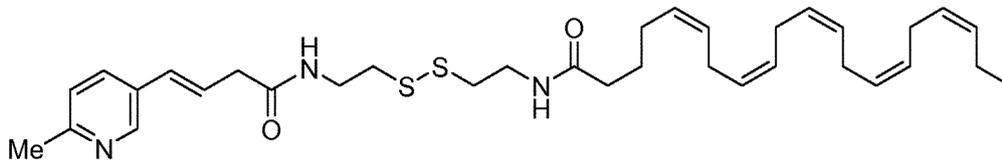
【化 2 6 4】



(5 Z , 8 Z , 11 Z , 14 Z , 17 Z) - N - (2 - (メチル (2 - ((E) - 4 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ブタ - 3 - エンアミド) エチル) アミノ) エチル) イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエンアミド (I V - 17)

10

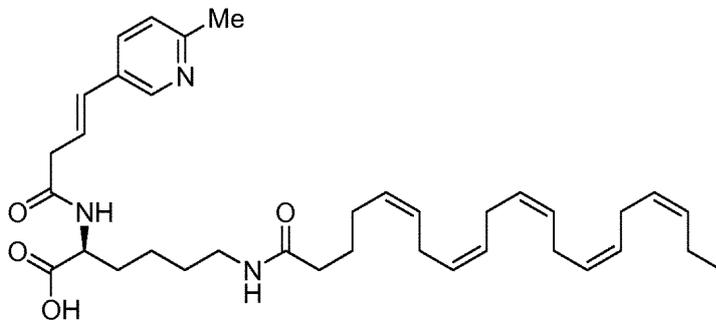
【化 2 6 5】



(5 Z , 8 Z , 11 Z , 14 Z , 17 Z) - N - (2 - (2 - (2 - ((E) - 4 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ブタ - 3 - エンアミド) エチル) ジスルファニル) エチル) イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエンアミド (I V - 18)

20

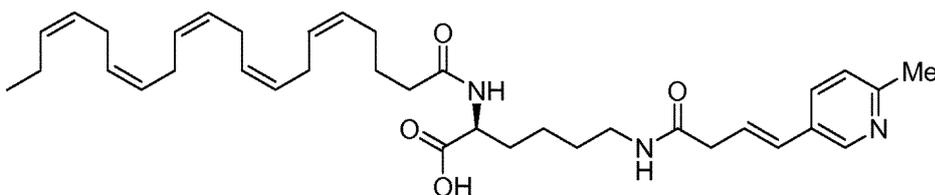
【化 2 6 6】



30

(S) - 6 - ((5 Z , 8 Z , 11 Z , 14 Z , 17 Z) - イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエンアミド) - 2 - ((E) - 4 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ブタ - 3 - エンアミド) ヘキササン酸 (I V - 19)

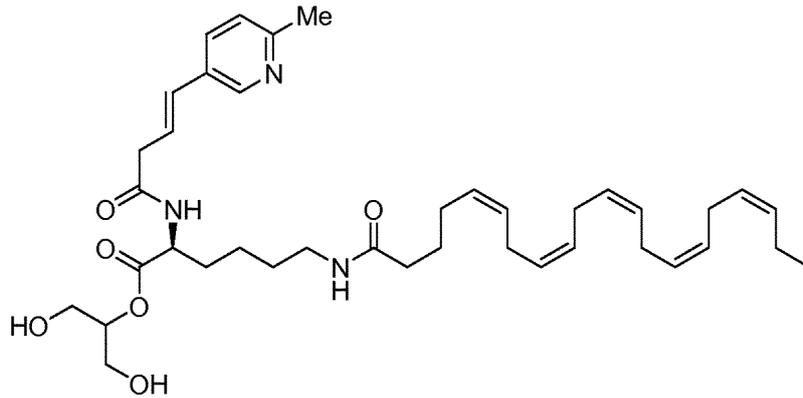
【化 2 6 7】



40

(S) - 2 - ((5 Z , 8 Z , 11 Z , 14 Z , 17 Z) - イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエンアミド) - 6 - ((E) - 4 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ブタ - 3 - エンアミド) ヘキササン酸 (I V - 20)

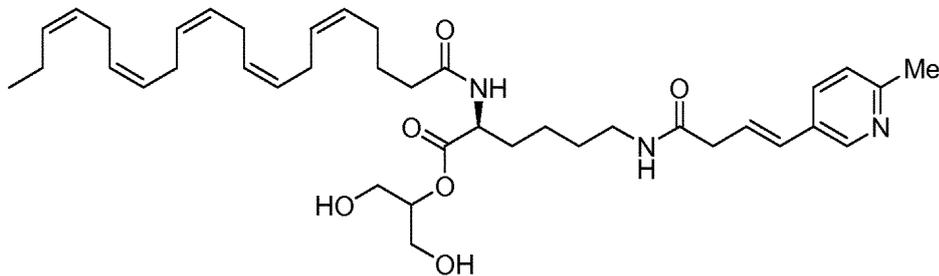
【化 2 6 8】



10

(S) - 1, 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル 6 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) - 2 - ((E) - 4 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ブタ - 3 - エンアミド) ヘキサン酸塩 (I V - 2 1)

【化 2 6 9】

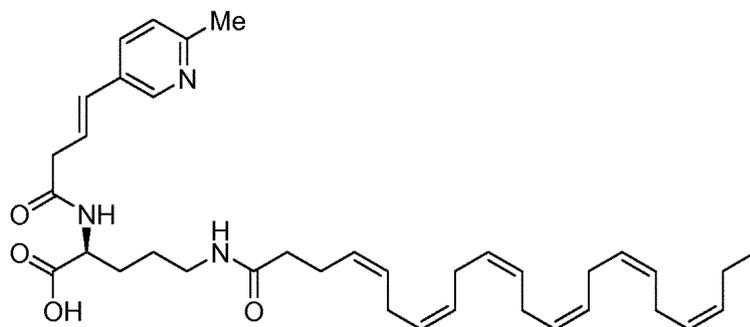


20

(S) - 1, 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル 2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) - 6 - ((E) - 4 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ブタ - 3 - エンアミド) ヘキサン酸塩 (I V - 2 2)

30

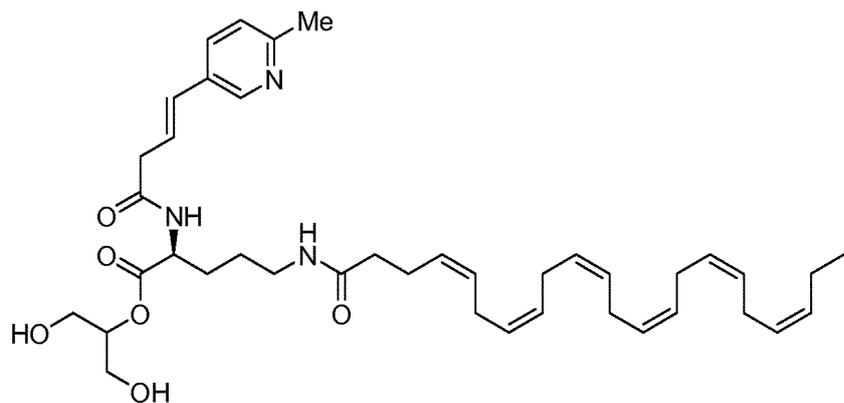
【化 2 7 0】



40

(S) - 5 - ((4 Z , 7 Z , 1 0 Z , 1 3 Z , 1 6 Z , 1 9 Z) - ドコサ - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ヘキサエンアミド) - 2 - ((E) - 4 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ブタ - 3 - エンアミド) ペンタン酸 (I V - 2 3)

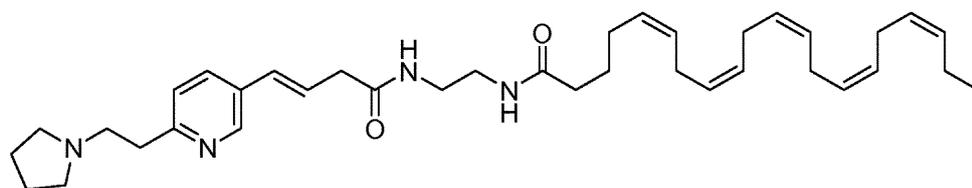
【化271】



10

(S) - 1,3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル 5 - ((4 Z , 7 Z , 10 Z , 13 Z , 16 Z , 19 Z) - ドコサ - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ヘキサエンアミド) - 2 - ((E) - 4 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ブタ - 3 - エンアミド) ペンタノエート (I V - 24)

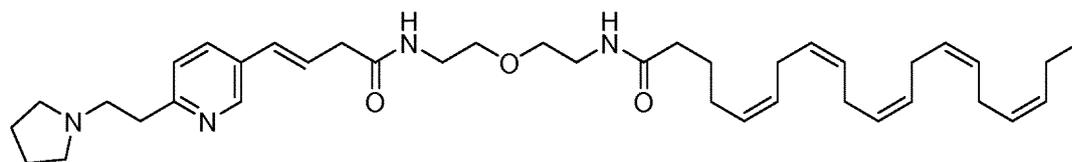
【化272】



20

(5 Z , 8 Z , 11 Z , 14 Z , 17 Z) - N - (2 - ((E) - 4 - (6 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) ピリジン - 3 - イル) ブタ - 3 - エンアミド) エチル) イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエンアミド (I V - 25)

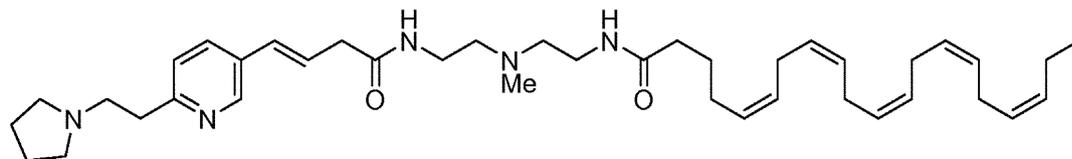
【化273】



30

(5 Z , 8 Z , 11 Z , 14 Z , 17 Z) - N - (2 - (2 - ((E) - 4 - (6 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) ピリジン - 3 - イル) ブタ - 3 - エンアミド) エトキシ) エチル) イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエンアミド (I V - 26)

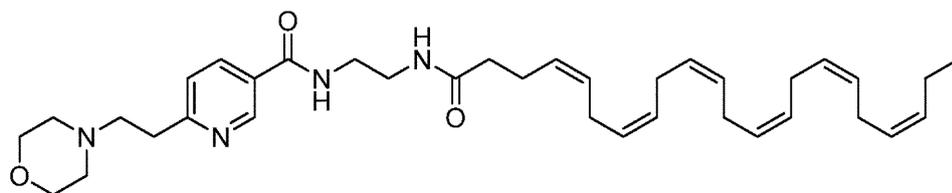
【化274】



40

(5 Z , 8 Z , 11 Z , 14 Z , 17 Z) - N - (2 - (メチル (2 - ((E) - 4 - (6 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) ピリジン - 3 - イル) ブタ - 3 - エンアミド) エチル) アミノ) エチル) イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエンアミド (I V - 27)

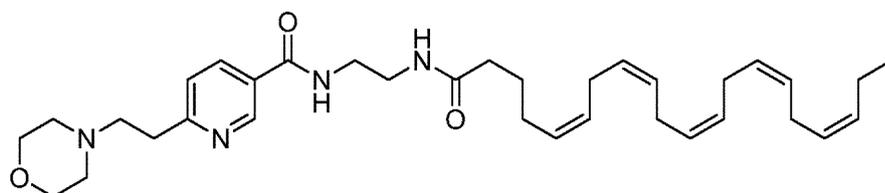
【化 2 7 5】



N - (2 - ((4 Z , 7 Z , 1 0 Z , 1 3 Z , 1 6 Z , 1 9 Z) - ドコサ - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ヘキサエンアミド) エチル) - 6 - (2 - モルホリノエチル) ニコチンアミド (V - 1)

10

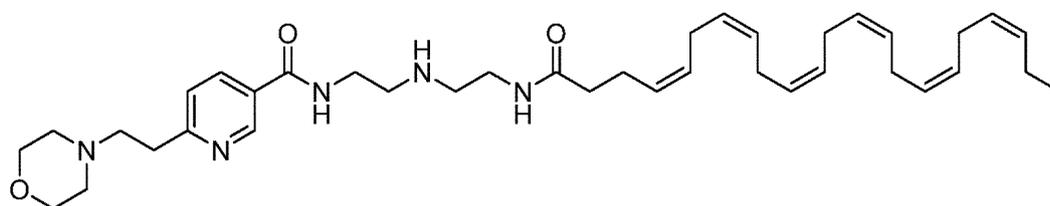
【化 2 7 6】



N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エチル) - 6 - (2 - モルホリノエチル) ニコチンアミド (V - 2)

20

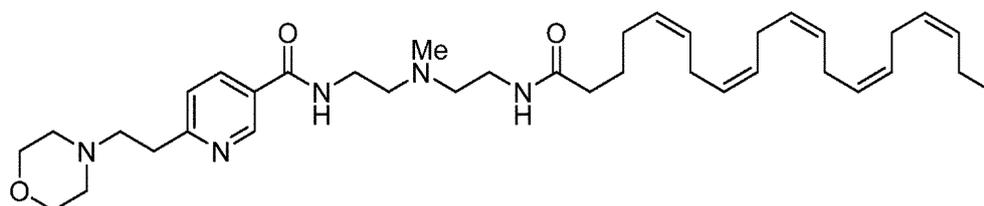
【化 2 7 7】



N - (2 - ((2 - ((4 Z , 7 Z , 1 0 Z , 1 3 Z , 1 6 Z , 1 9 Z) - ドコサ - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ヘキサエンアミド) エチル) アミノ) エチル) - 6 - (2 - モルホリノエチル) ニコチンアミド (V - 3)

30

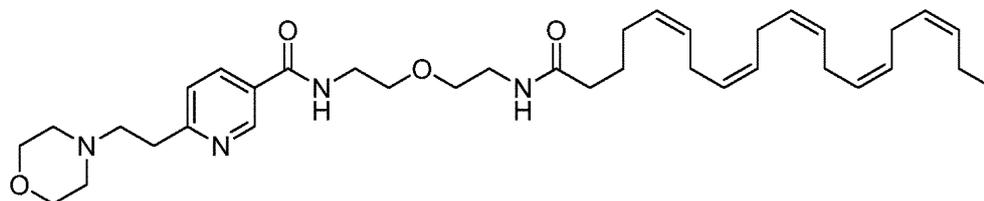
【化 2 7 8】



N - (2 - ((2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エチル) (メチル) アミノ) エチル) - 6 - (2 - モルホリノエチル) ニコチンアミド (V - 4)

40

【化 2 7 9】

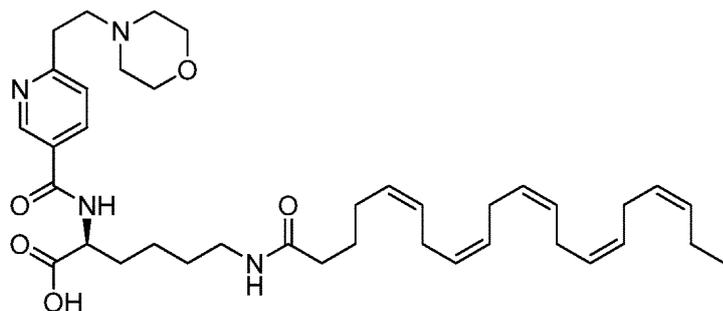


N - (2 - ((2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エトキシ) エチル) - 6 - (2 - モルホリノエチル) ニ

50

ニコチンアミド (V-5)

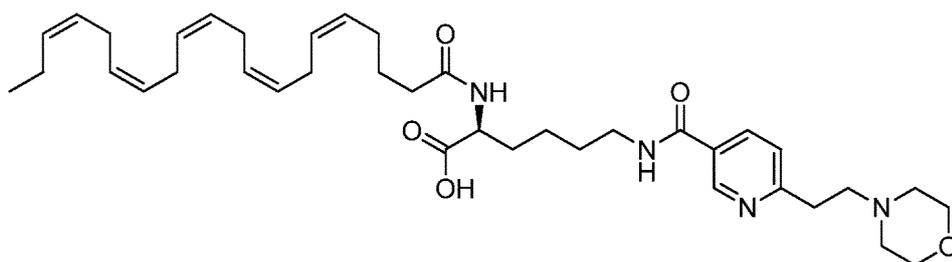
【化280】



10

(S)-6-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-イコサ-5,8,11,14,17-ペンタエンアミド)-2-(6-(2-モルホリノエチル)ニコチンアミド)ヘキサノ酸 (V-6)

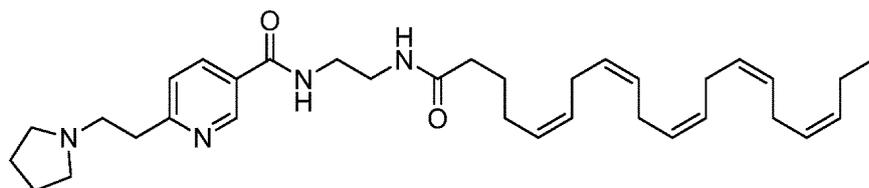
【化281】



20

(S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-イコサ-5,8,11,14,17-ペンタエンアミド)-6-(6-(2-モルホリノエチル)ニコチンアミド)ヘキサノ酸 (V-7)

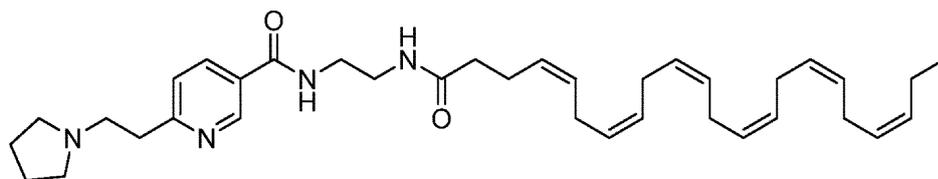
【化282】



30

N-(2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-イコサ-5,8,11,14,17-ペンタエンアミド)エチル)-6-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ニコチンアミド (V-8)

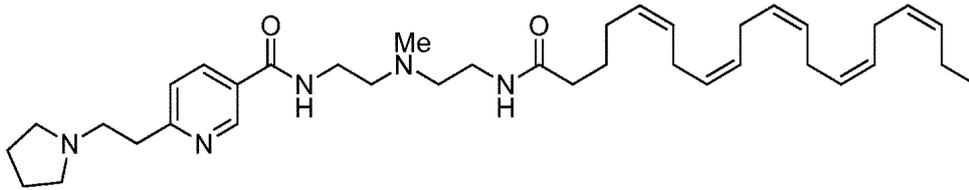
【化283】



40

N-(2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-ドコサ-4,7,10,13,16,19-ヘキサエンアミド)エチル)-6-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ニコチンアミド (V-9)

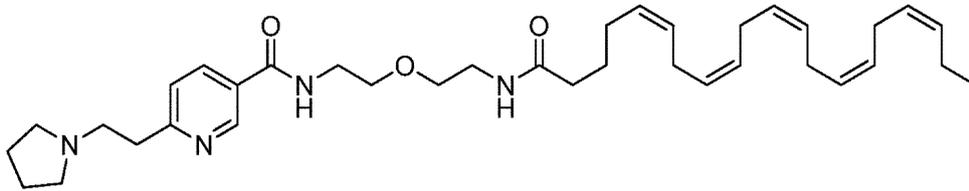
【化 2 8 4】



N - (2 - ((2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エチル) (メチル) アミノ) エチル) - 6 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) ニコチンアミド (V - 1 0)

10

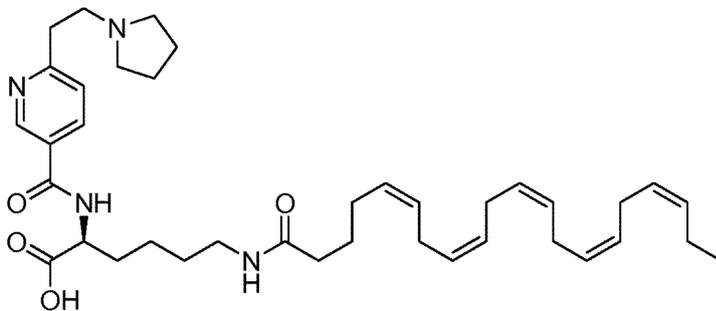
【化 2 8 5】



N - (2 - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エトキシ) エチル) - 6 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) ニコチンアミド (V - 1 1)

20

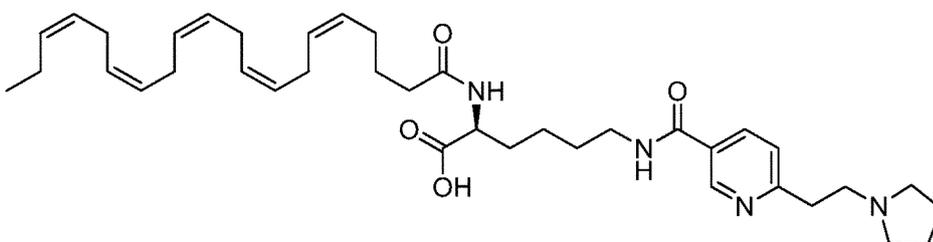
【化 2 8 6】



(S) - 6 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) - 2 - (6 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) ニコチンアミド) ヘキササン酸 (V - 1 2)

30

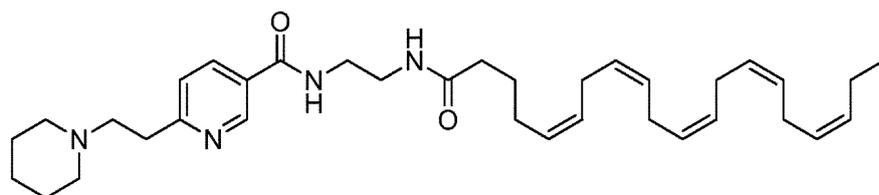
【化 2 8 7】



(S) - 2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) - 6 - (6 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) ニコチンアミド) ヘキササン酸 (V - 1 3)

40

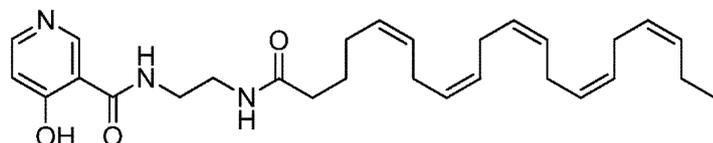
【化 2 8 8】



N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エチル) - 6 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) ニコチンアミド (V - 1 4)

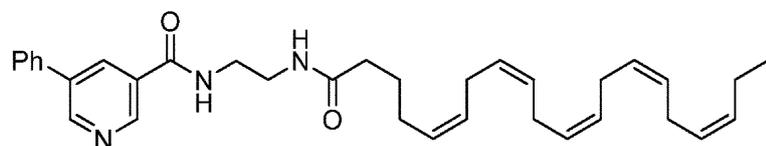
10

【化 2 8 9】



4 - ヒドロキシ - N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エチル) ニコチンアミド (V I - 1)

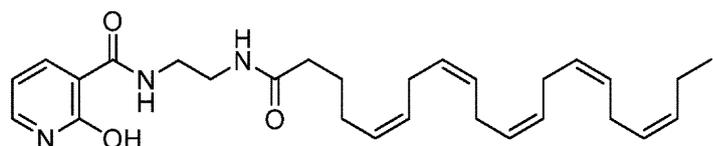
【化 2 9 0】



20

N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エチル) - 5 - フェニルニコチンアミド (V I - 2)

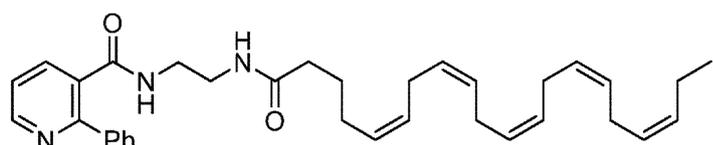
【化 2 9 1】



30

2 - ヒドロキシ - N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エチル) ニコチンアミド (V I - 3)

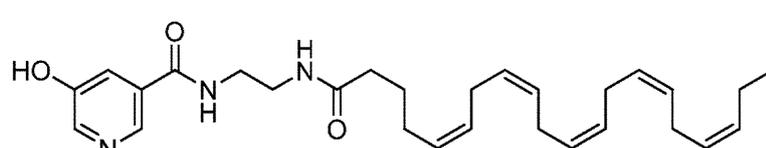
【化 2 9 2】



40

N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エチル) - 2 - フェニルニコチンアミド (V I - 4)

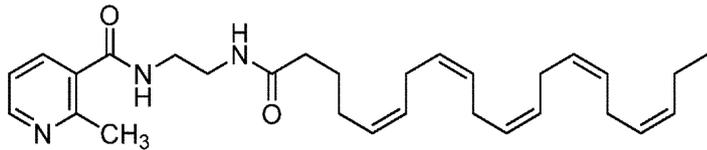
【化 2 9 3】



5 - ヒドロキシ - N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エチル) ニコチンアミド (V I - 5)

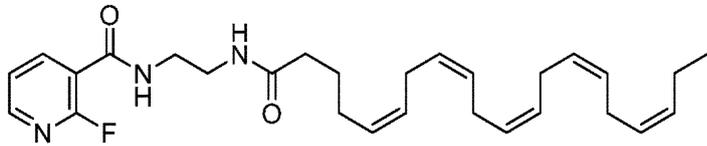
50

【化 2 9 4】



N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イ コ サ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペ ン タ エ ン ア ミ ド) エ チ ル) - 2 - メ チ ル ニ コ チ ン ア ミ ド (V I - 6)

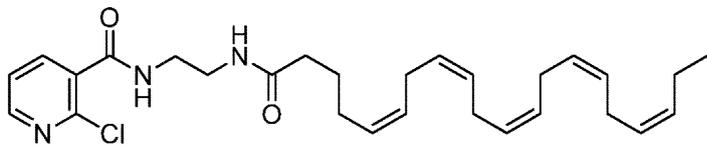
【化 2 9 5】



10

2 - フ ル オ ロ - N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イ コ サ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペ ン タ エ ン ア ミ ド) エ チ ル) ニ コ チ ン ア ミ ド (V I - 7)

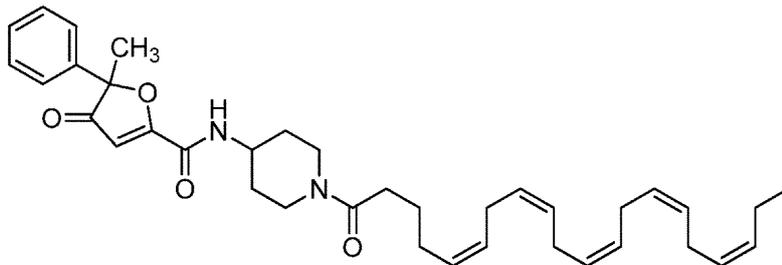
【化 2 9 6】



20

2 - ク ロ ロ - N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イ コ サ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペ ン タ エ ン ア ミ ド) エ チ ル) ニ コ チ ン ア ミ ド (V I - 8)

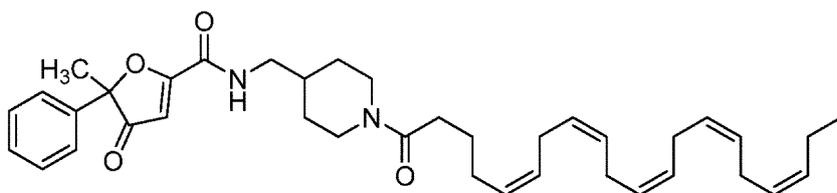
【化 2 9 7】



30

N - (1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イ コ サ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペ ン タ エ ン イ ル) ピ ペ リ ジ ン - 4 - イ ル) - 5 - メ チ ル - 4 - オ キ ソ - 5 - フェ ニ ル - 4 , 5 - ジ ヒ ド ロ フ ラ ン - 2 - カ ル ボ キ サ ミ ド (V I I - 1)

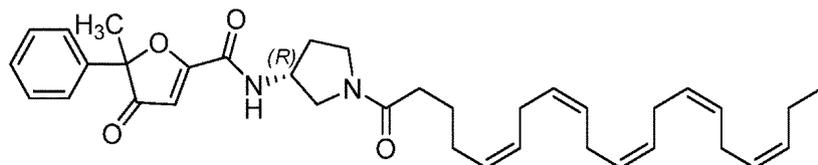
【化 2 9 8】



40

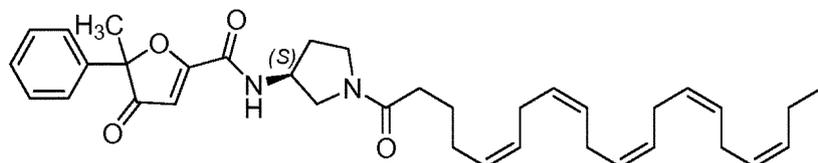
N - ((1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イ コ サ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペ ン タ エ ン イ ル) ピ ペ リ ジ ン - 4 - イ ル) メ チ ル) - 5 - メ チ ル - 4 - オ キ ソ - 5 - フェ ニ ル - 4 , 5 - ジ ヒ ド ロ フ ラ ン - 2 - カ ル ボ キ サ ミ ド (V I I - 2)

【化 2 9 9】



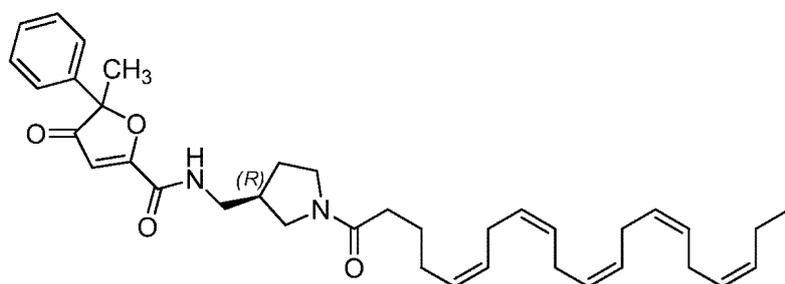
N - ((R) - 1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イ コ サ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペ ン タ エ ノ イ ル) ピ ロ リ ジ ン - 3 - イ ル) - 5 - メ チ ル - 4 - オ キ ソ - 5 - フェ ニ ル - 4 , 5 - ジ ヒ ド ロ フ ラ ン - 2 - カ ル ボ キ サ ミ ド (V I I - 3)

【化 3 0 0】



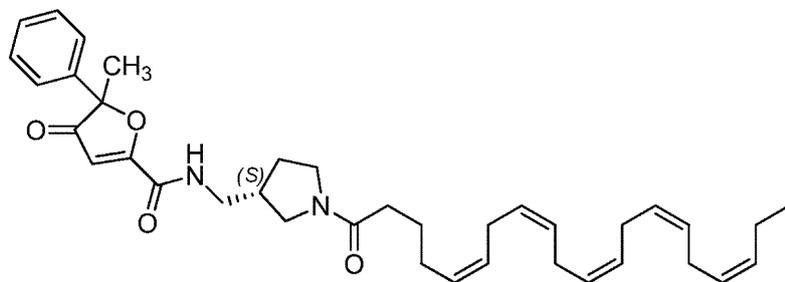
N - ((S) - 1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イ コ サ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペ ン タ エ ノ イ ル) ピ ロ リ ジ ン - 3 - イ ル) - 5 - メ チ ル - 4 - オ キ ソ - 5 - フェ ニ ル - 4 , 5 - ジ ヒ ド ロ フ ラ ン - 2 - カ ル ボ キ サ ミ ド (V I I - 4)

【化 3 0 1】



N - (((R) - 1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イ コ サ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペ ン タ エ ノ イ ル) ピ ロ リ ジ ン - 3 - イ ル) メ チ ル) - 5 - メ チ ル - 4 - オ キ ソ - 5 - フェ ニ ル - 4 , 5 - ジ ヒ ド ロ フ ラ ン - 2 - カ ル ボ キ サ ミ ド (V I I - 5)

【化 3 0 2】



N - (((S) - 1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イ コ サ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペ ン タ エ ノ イ ル) ピ ロ リ ジ ン - 3 - イ ル) メ チ ル) - 5 - メ チ ル - 4 - オ キ ソ - 5 - フェ ニ ル - 4 , 5 - ジ ヒ ド ロ フ ラ ン - 2 - カ ル ボ キ サ ミ ド (V I I - 6)

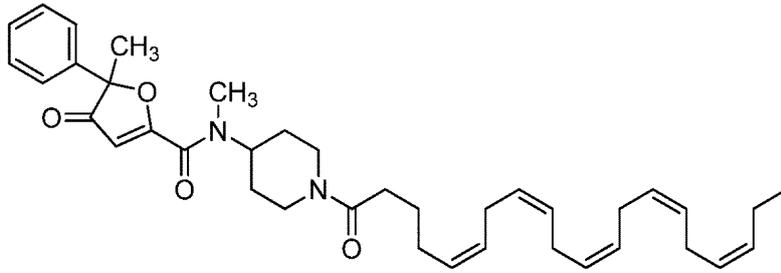
10

20

30

40

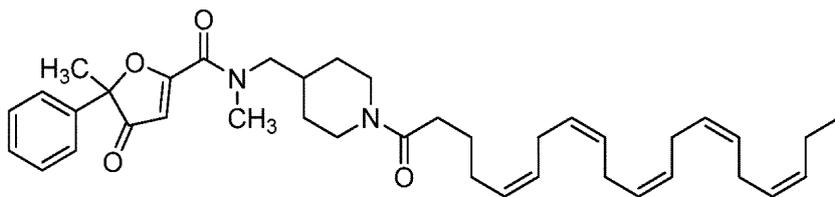
【化 3 0 3】



10

N - (1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエノイル) ピペリジン - 4 - イル) - N , 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロフラン - 2 - カルボキサミド (V I I - 7)

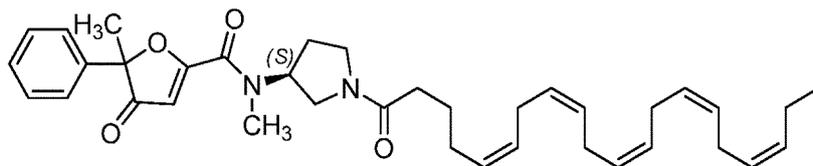
【化 3 0 4】



20

N - ((1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエノイル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - N , 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロフラン - 2 - カルボキサミド (V I I - 8)

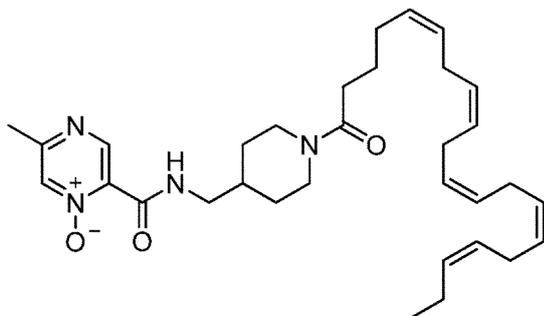
【化 3 0 5】



30

N - ((S) - 1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエノイル) ピロリジン - 3 - イル) - N , 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロフラン - 2 - カルボキサミド (V I I - 9)

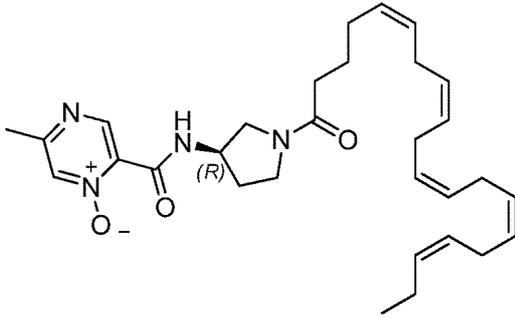
【化 3 0 6】



40

2 - (((1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエノイル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) カルバモイル) - 5 - メチルピラジン 1 - オキシド (V I I - 1 0)

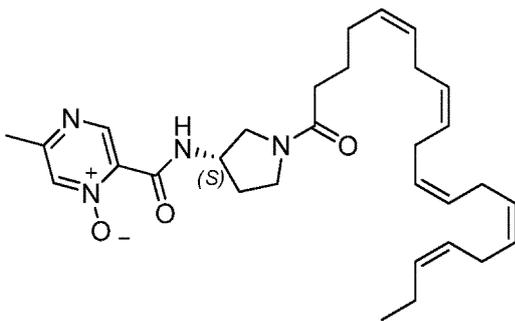
【化 3 0 7】



10

2 - (((R) - 1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イ コ サ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペ ン タ エ ノ イ ル) ピ ロ リ ジ ン - 3 - イ ル) カ ル バ モ イ ル) - 5 - メ チ ル ピ ラ ジ ン 1 - オ キ シ ド (V I I - 1 1)

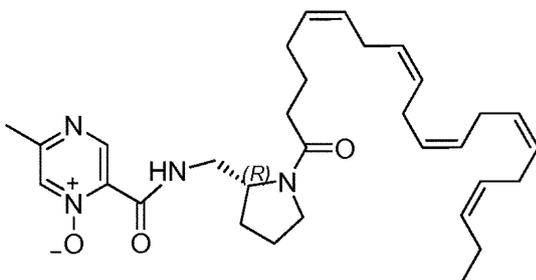
【化 3 0 8】



20

2 - (((S) - 1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イ コ サ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペ ン タ エ ノ イ ル) ピ ロ リ ジ ン - 3 - イ ル) カ ル バ モ イ ル) - 5 - メ チ ル ピ ラ ジ ン 1 - オ キ シ ド (V I I - 1 2)

【化 3 0 9】

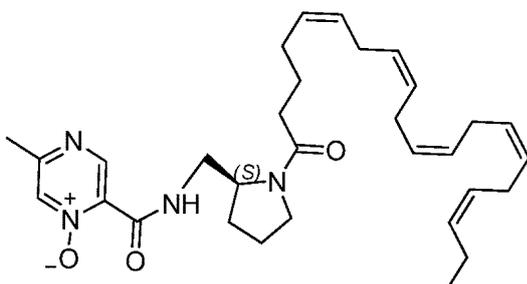


30

2 - (((R) - 1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イ コ サ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペ ン タ エ ノ イ ル) ピ ロ リ ジ ン - 2 - イ ル) メ チ ル) カ ル バ モ イ ル) - 5 - メ チ ル ピ ラ ジ ン 1 - オ キ シ ド (V I I - 1 3)

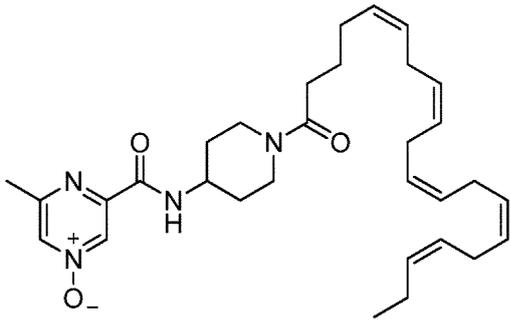
40

【化 3 1 0】



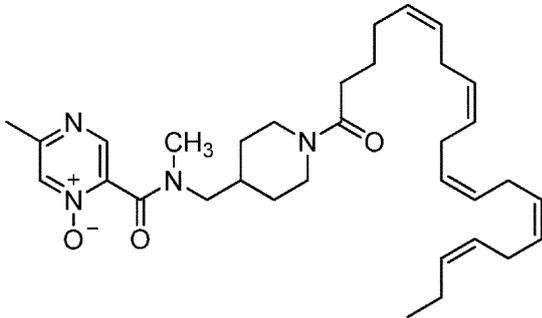
50

2 - (((S) - 1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエノイル) ピロリジン - 2 - イル) メチル) カルバモイル) - 5 - メチルピラジン 1 - オキシド (V I I - 1 4)
【化 3 1 1】



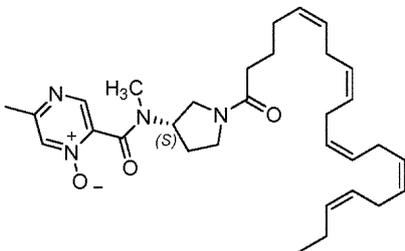
10

3 - ((1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエノイル) ピペリジン - 4 - イル) カルバモイル) - 5 - メチルピラジン 1 - オキシド (V I I - 1 5)
【化 3 1 2】



20

2 - (((1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエノイル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) (メチル) カルバモイル) - 5 - メチルピラジン 1 - オキシド (V I I - 1 6)
【化 3 1 3】

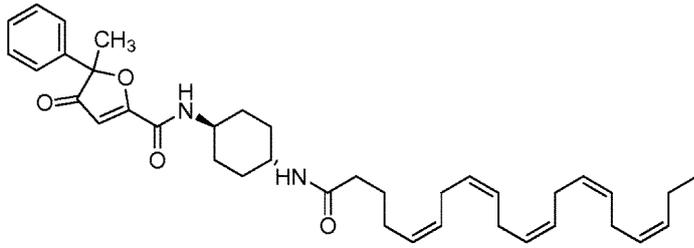


30

2 - (((S) - 1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエノイル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) カルバモイル) - 5 - メチルピラジン 1 - オキシド (V I I - 1 7)

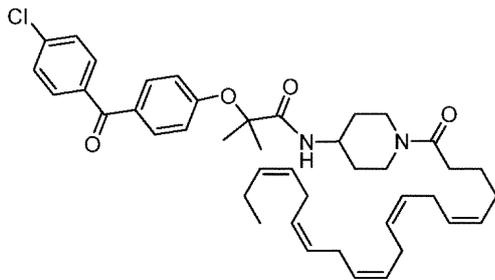
40

【化 3 1 4】



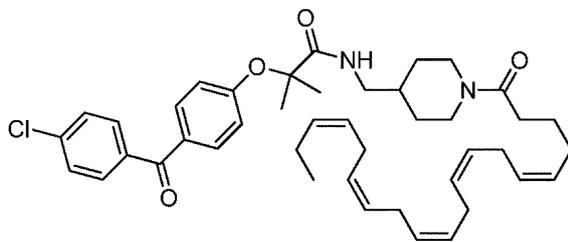
N - ((1 r , 4 r) - 4 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) シクロヘキシル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロフラン - 2 - カルボキサミド (V I I - 1 8)

【化 3 1 5】



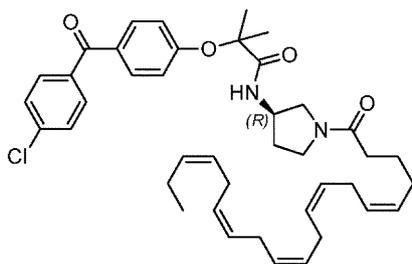
2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル) フェノキシ) - N - (1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエノイル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - メチルプロパンアミド (V I I - 1 9)

【化 3 1 6】



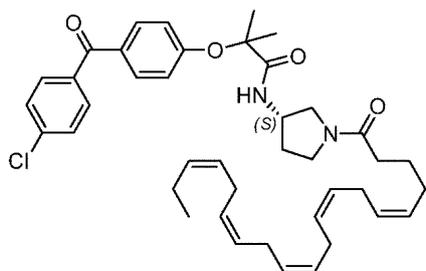
2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル) フェノキシ) - N - ((1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエノイル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 2 - メチルプロパンアミド (V I I - 2 0)

【化 3 1 7】



2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル) フェノキシ) - N - ((R) - 1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエノイル) ピロリジン - 3 - イル) - 2 - メチルプロパンアミド (V I I - 2 1)

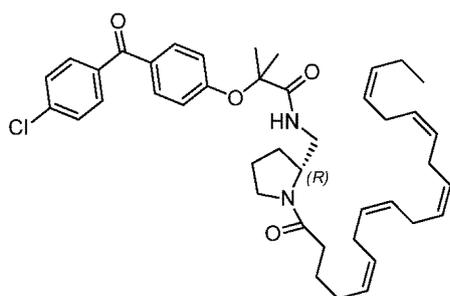
【化 3 1 8】



10

2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル) フェノキシ) - N - ((S) - 1 - ((5 Z , 8 Z , 11 Z , 14 Z , 17 Z) - イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエノイル) ピロリジン - 3 - イル) - 2 - メチルプロパンアミド (V I I - 2 2)

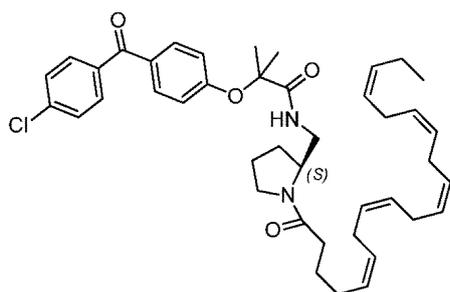
【化 3 1 9】



20

2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル) フェノキシ) - N - ((R) - 1 - ((5 Z , 8 Z , 11 Z , 14 Z , 17 Z) - イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエノイル) ピロリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - メチルプロパンアミド (V I I - 2 3)

【化 3 2 0】

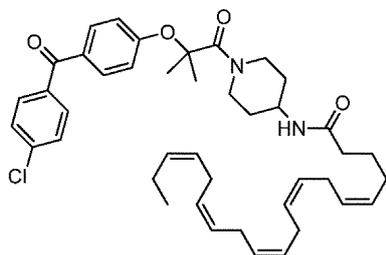


30

2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル) フェノキシ) - N - ((S) - 1 - ((5 Z , 8 Z , 11 Z , 14 Z , 17 Z) - イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエノイル) ピロリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - メチルプロパンアミド (V I I - 2 4)

【化 3 2 1】

40

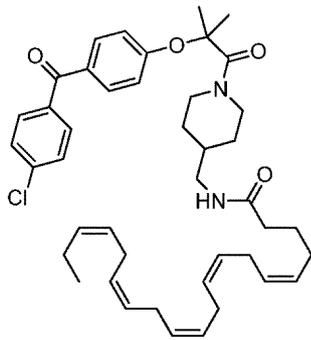


(5 Z , 8 Z , 11 Z , 14 Z , 17 Z) - N - (1 - (2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) イコサ - 5 , 8

50

, 11, 14, 17 - ペンタエンアミド (VII - 25)

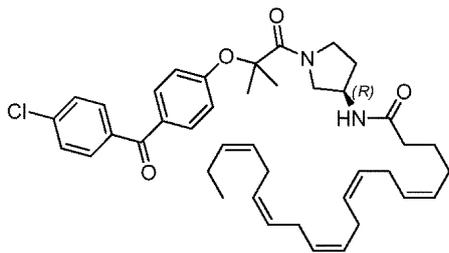
【化322】



10

(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - N - ((1 - (2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエンアミド (VII - 26)

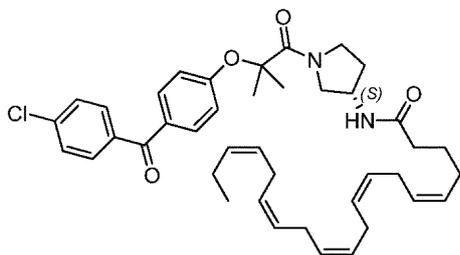
【化323】



20

(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - N - ((R) - 1 - (2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパノイル) ピロリジン - 3 - イル) イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエンアミド (VII - 27)

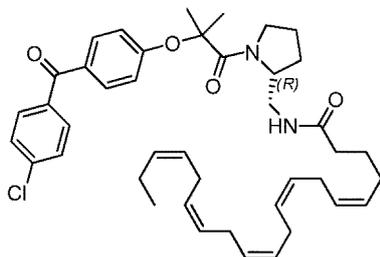
【化324】



30

(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - N - ((S) - 1 - (2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパノイル) ピロリジン - 3 - イル) イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエンアミド (VII - 28)

【化325】



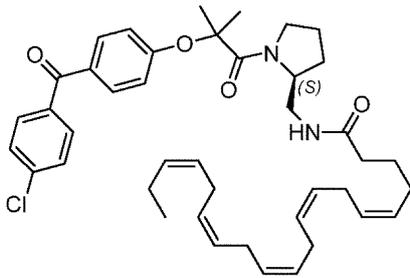
40

(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - N - (((R) - 1 - (2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパノイル) ピロリジン - 2 - イル) メチ

50

ル)イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエンアミド (VII - 29)

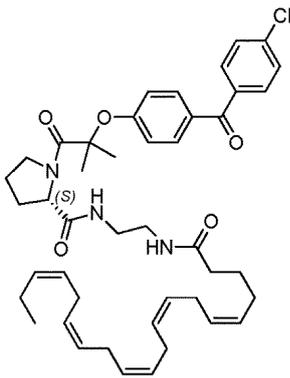
【化326】



10

(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - N - ((S) - 1 - (2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパノイル) ピロリジン - 2 - イル) メチル) イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエンアミド (VII - 30)

【化327】

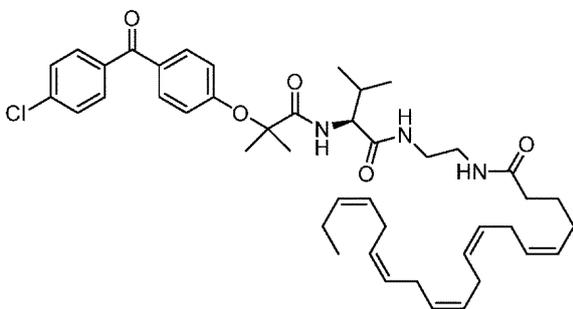


20

(S) - 1 - (2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパノイル) - N - (2 - ((5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエンアミド) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (VII - 31)

30

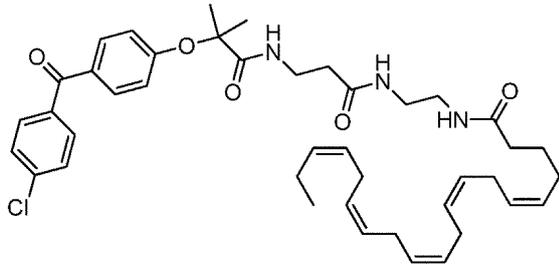
【化328】



40

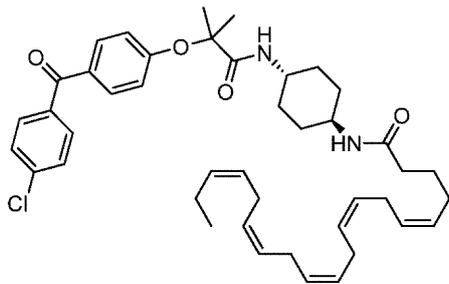
(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - N - (2 - ((S) - 2 - (2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパンアミド) - 3 - メチルブタンアミド) エチル) イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエンアミド (VII - 32)

【化 3 2 9】



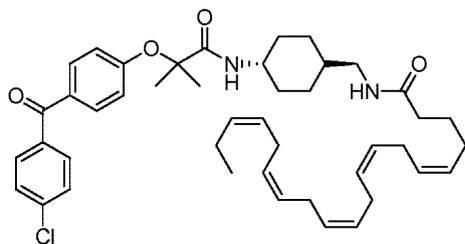
(5 Z, 8 Z, 11 Z, 14 Z, 17 Z) - N - (2 - (3 - (2 - (4 - (4 - クロロ
ベンゾイル)フェノキシ) - 2 - メチルプロパンアミド)プロパンアミド)エチル)イコ
サ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエンアミド (VII - 33) 10

【化 3 3 0】



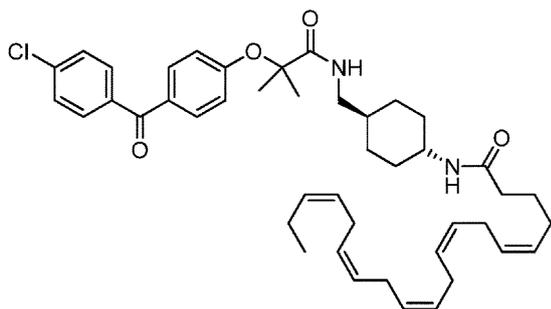
(5 Z, 8 Z, 11 Z, 14 Z, 17 Z) - N - ((1 r, 4 r) - 4 - (2 - (4 - (4 - クロロ
ベンゾイル)フェノキシ) - 2 - メチルプロパンアミド)シクロヘキシル)イ
コサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエンアミド (VII - 34) 20

【化 3 3 1】



(5 Z, 8 Z, 11 Z, 14 Z, 17 Z) - N - (((1 s, 4 s) - 4 - (2 - (4 - (4 - クロロ
ベンゾイル)フェノキシ) - 2 - メチルプロパンアミド)シクロヘキシル)
メチル)イコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエンアミド (VII - 35) 30

【化 3 3 2】

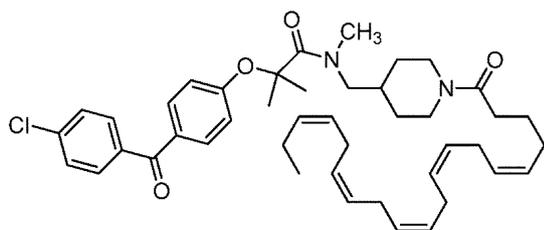


(5 Z, 8 Z, 11 Z, 14 Z, 17 Z) - N - ((1 r, 4 r) - 4 - ((2 - (4 - (4 - クロロ
ベンゾイル)フェノキシ) - 2 - メチルプロパンアミド)メチル)シクロヘ 40

50

キシル)イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエンアミド (V I I - 36)

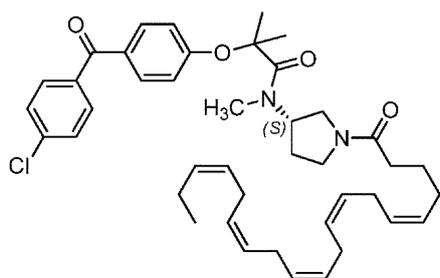
【化 3 3 3】



2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル) フェノキシ) - N - ((1 - ((5 Z , 8 Z , 11 Z , 14 Z , 17 Z) - イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエノイル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - N , 2 - ジメチルプロパンアミド (V I I - 37)

10

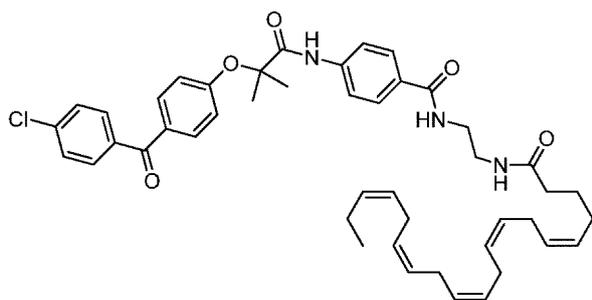
【化 3 3 4】



20

2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル) フェノキシ) - N - ((S) - 1 - ((5 Z , 8 Z , 11 Z , 14 Z , 17 Z) - イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエノイル) ピロリジン - 3 - イル) - N , 2 - ジメチルプロパンアミド (V I I - 38)

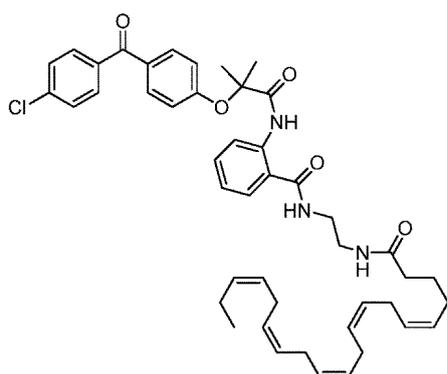
【化 3 3 5】



30

4 - (2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパンアミド) - N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 11 Z , 14 Z , 17 Z) - イコサ - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ペンタエンアミド) エチル) ベンズアミド (V I I - 39)

【化 3 3 6】



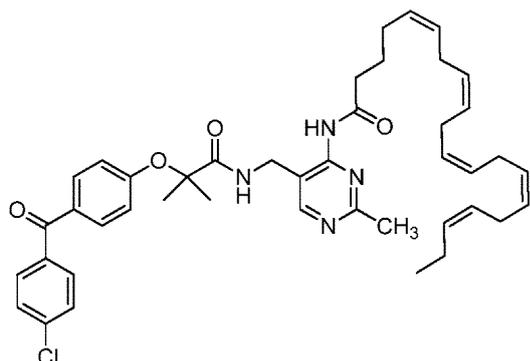
40

2 - (2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパンアミド)

50

- N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エチル) ベンズアミド (V I I - 4 0)

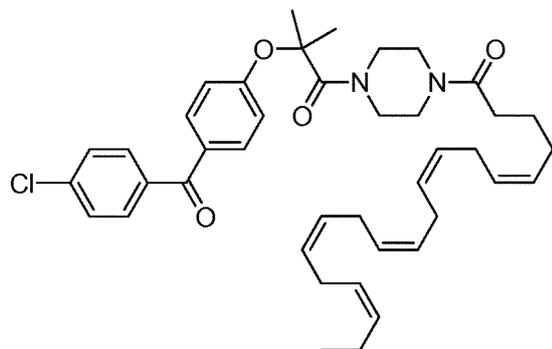
【化 3 3 7】



10

(5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - N - (5 - ((2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパンアミド) メチル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド (V I I - 4 1)

【化 3 3 8】



20

(5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - 1 - (4 - (2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパノイル) ピペラジン - 1 - イル) イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエン - 1 - オン (V I I - 4 2)

30

【 0 1 7 3 】

脂肪酸生理活性誘導体の使用のための方法

本発明は、代謝疾患の処置のための方法、例えばアテローム性動脈硬化症、脂質異常症、冠動脈心疾患、高コレステロール血症、2型糖尿病、高いコレステロール、メタボリックシンドローム及び心血管系疾病を含む代謝疾患の処置又は予防も含む。

【 0 1 7 4 】

一実施形態において、本方法は、脂肪酸誘導体による P C S K 9 の阻害に関する。P C S K 9 の阻害は、L D L - C の低下をもたらすであろう。

【 0 1 7 5 】

一実施形態において、本方法は、細胞を十分な量の脂肪酸誘導体と接触させて、トリグリセリド若しくは V L D L 若しくは L D L の放出を低下させ、又は逆コレステロール輸送を増大させ、又は H D L 濃度を増大させることを含む。

40

【 0 1 7 6 】

本発明では、対象における代謝疾患、又は代謝疾患の症状を阻害、予防又処置するための方法も提供される。そのような疾患の例としては、アテローム性動脈硬化症、脂質異常症、高トリグリセリド血症、高血圧、心不全、心臓性不整脈、低 H D L レベル、高 L D L レベル、突然死、安定狭心症、冠動脈心疾患、急性心筋梗塞、心筋梗塞の二次予防、心筋症、心内膜炎、2型糖尿病、インスリン抵抗性、耐糖能障害、高コレステロール血症、卒中、高脂血症、高リポタンパク質血症、慢性腎臓疾病、断続跛行、高リン血症、頸動脈ア

50

テローム性動脈硬化症、末梢動脈疾患、糖尿病性腎症、H I V感染症における高コレステロール血症、急性冠症候群（A C S）、非アルコール性脂肪肝疾病、動脈閉塞症、脳動脈硬化症、脳血管疾患、心筋虚血及び糖尿病性自律神経障害が挙げられるがこれらに限定されない。P C S K 9阻害剤として使用される脂肪酸ナイアシンコンジュゲート、及び他の脂肪酸コンジュゲートが、コレステロール及びトリグリセリドを低下させる能力により、これらは、脂肪肝疾病、非アルコール性脂肪肝疾病（N F L D）、非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）等の肝臓の疾病の処置にも使用することができる。

【0177】

いくつかの実施形態において、P C S K 9阻害剤として使用される脂肪酸ナイアシンコンジュゲート、及び他の脂肪酸コンジュゲートを使用して、家族性高脂血症を処置することができる。高脂血症は、どのタイプの脂質が上昇するかに従って分類され、即ち、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、又は、複合型高脂血症における両方である。高いレベルのリポタンパク質もまた、高脂血症の一形態として分類され得る。5つのタイプの高リポタンパク質血症（I ~ V型）が存在し、これらは更に、電気泳動又は超遠心分離上のリポタンパク質のパターンに基づいて、F r e d r i k s o n分類に従って分類される。I型高リポタンパク質血症は、3つのサブタイプを有する：I a型（B u e r g e r - G r u e t z症候群又は家族性高カイロミクロン血症とも称される）、I b型（家族性アポタンパク質C I I欠損症とも称される）及びI c型。リポタンパク質リパーゼ（L P L）の低下、血液中のA p o C 2又はL P L阻害剤の変化のいずれかの異常により、I型高リポタンパク質血症の3つのサブタイプの全部は、カイロミクロンの同じ特徴的増大を共有する。I型高リポタンパク質血症の発生の頻度は、1 / 1 , 0 0 0 , 0 0 0であり、これまで処置は主に食事からなる。脂肪酸ナイアシンコンジュゲートは、その食後脂質に影響を与える能力により、I型高リポタンパク質血症の処置に特に有用であり得る。I I型高リポタンパク質血症は、2つのサブタイプを有する：I I a型（家族性高コレステロール血症とも称される）は、高いレベルの低密度リポタンパク質（L D L）により特徴付けられ；I I型b（家族性複合型高脂血症とも称される）は、高いレベルのL D L及び超低密度リポタンパク質（V L D L）により特徴付けられる。I I I型高リポタンパク質血症（家族性異常リポタンパク質血症とも称される）は、高いレベルの中密度リポタンパク質（I D L）により特徴付けられる。I V型高リポタンパク質血症（家族性高トリグリセリド血症とも称される）は、高いレベルのV L D Lにより特徴付けられる。V型高リポタンパク質血症は、高いレベルのV L D L及びカイロミクロンにより特徴付けられる。V型高リポタンパク質血症の処置は、これまで、ナイアシン又はフィブレートのみでの使用では十分ではない。脂肪酸ナイアシンコンジュゲートは、その食後脂質に影響を与える能力により、V型高リポタンパク質血症の処置に特に有用であり得る。

【0178】

いくつかの実施形態において、対象は、有効量の脂肪酸誘導体を投与される。

【0179】

本発明はまた、代謝疾患の処置若しくは予防、又は代謝疾患の阻害、又は2つ以上のこれらの活性に役立つ医薬組成物も含む。組成物は、内服に好適であり得、有効量の脂肪酸誘導体及び薬学的に許容され得る担体を含む。脂肪酸誘導体は、非常に低い末梢毒性を示し、又は末梢毒性を示さない点で特に有用である。

【0180】

脂肪酸誘導体は、各々、対象における代謝疾患の処置若しくは予防、又は代謝疾患の発生の予防に十分な量で投与され得る。

【0181】

脂肪酸誘導体の投与は、治療薬のための任意の投与モードを介して達成することができる。それらのモードには、経口、経鼻、非経口、経皮、皮下、経腔、頬内、直腸又は局所投与モード等の全身又は局所投与が挙げられる。

【0182】

意図される投与モードに応じて、組成物は、例えば注射剤、錠剤、坐薬、丸剤、徐放力

10

20

30

40

50

プセル剤、エリキシル剤、チンキ、乳剤、シロップ剤、散剤、液剤、懸濁剤等の固体、半固体又は液体剤形であってもよく、これらは時には単位投与量にあり、従来の医薬的習慣に一致する。同様に、組成物はまた静脈内（ボラス及び注入の両方）、腹腔内、皮下又は筋内の剤形で投与されてもよく、これら全ては医薬の技術分野の当業者に周知の剤形を用いる。

【0183】

例示的な医薬組成物は、脂肪酸ナイアシン誘導体、及び：a) 希釈剤、例えば精製水、硬化若しくは部分硬化植物油等のトリグリセリド油又はこれらの混合物、トウモロコシ油、オリーブ油、ヒマワリ油、ベニバナ油、EPA若しくはDHA等の魚油、又はこれらのエステル若しくはトリグリセリド、又はこれらの混合物、 ω -3脂肪酸又はその誘導体、乳糖、右旋糖、ショ糖、マンニトール、ソルビトール、セルロース、ナトリウム、サッカリン、ブドウ糖及び/又はグリシン；b) 滑沢剤、例えばシリカ、滑石、ステアリン酸、そのマグネシウム若しくはカルシウム塩、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム及び/又はポリエチレングリコール；錠剤の場合、また；c) 結合剤、例えばケイ酸アルミニウムマグネシウム、澱粉ペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、炭酸マグネシウム、ブドウ糖若しくは乳糖等の天然糖、トウモロコシ甘味剤、アカシア、トラガカント又はアルギン酸ナトリウム等の天然及び合成ゴム、蠟、並びに/又はポリビニルピロリドン、所望であれば；d) 錠剤崩壊剤、例えば澱粉、寒天、メチルセルロース、ベントナイト、キサンタンゴム、アルギン酸若しくはそのナトリウム塩、又は発泡（effervescent）混合物；e) 吸収剤、着色料、香料及び甘味料；f) Tween 80、Labrasol、HPMC、DOSS、カプロイル909、ラブラファク（Labrafac）、ラブラフィル（Labrafil）、ペセオール（peceol）、トランスクトール（transcutol）、カプマル（capmul）MCM、カプマル（capmul）PG-12、カプテックス（captex）355、ゲルシール（gelucire）、ビタミンETGPS、又は許容され得る他の乳化剤等の乳化剤又は分散剤；並びに/又はg) シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル-シクロデキストリン、PEG 400、PEG 200等の、化合物の吸収を向上させる薬剤等の薬学的に許容され得る担体を含む錠剤及びゼラチンカプセル剤である。

10

20

30

【0184】

液体、特に注射用組成物は、例えば溶解、分散等により調製することができる。例えば、脂肪酸ナイアシン誘導体は、例えば水、生理食塩水、水性右旋糖、グリセロール、エタノール等の薬学的に許容され得る溶媒に溶解され又は当該溶媒と混合されることによって、注射用の等張等浸透圧の溶液又は懸濁液を形成する。アルブミン、カイロミクロン粒子又は血清タンパク質等のタンパク質を使用して、脂肪酸ナイアシン誘導体を可溶化してもよい。

【0185】

脂肪酸誘導体はまた、担体としてプロピレングリコール等のポリアルキレングリコールを使用して；脂肪乳剤又は懸濁液から調製することができる坐薬として配合されてもよい。

40

【0186】

脂肪酸誘導体はた、小ユニラメラ小胞、大ユニラメラ小胞及びマルチラメラ小胞等のリポソーム送達システムの形態で投与されてもよい。リポソームは、コレステロール、ステアリンアミン又はホスファチジルコリンを含む多様なリン脂質から形成することができる。いくつかの実施形態では、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5,262,564号明細書に記載されているように、脂質構成成分のフィルムを薬物の水性溶液で水和させて、薬物を封入する脂質層を形成する。

【0187】

脂肪酸誘導体はまた、脂肪酸誘導体が結合される個々の担体としてのモノクロール抗

50

体を使用することにより送達されてもよい。脂肪酸誘導体はまた、標的可能な薬物担体としての可溶性ポリマーと結合されてもよい。そのようなポリマーとしては、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド-フェノール、ポリヒドロキシエチルアスパンアミドフェノール、又はパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリシンを挙げることができる。更に、脂肪酸誘導体は、薬物の制御放出を達成するのに有用な生分解性ポリマーのクラス、例えば、ポリ乳酸、ポリカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、及びヒドロゲルの架橋又は両親媒性ブロックコポリマーに結合されてもよい。一実施形態において、脂肪酸誘導体は、ポリマー、例えばポリカルボン酸ポリマー又はポリアクリレートに共有結合されていない。

10

【0188】

非経口注射剤投与は、一般に、皮下、筋内又は静脈内注射及び注入に使用される。注射剤は、液体溶液若しくは懸濁液、又は、注射前に液体に溶解するのに好適な固体形態のいずれかとして、従来形態で調製されてもよい。

【0189】

組成物は、各々、従来混合、顆粒化又は被覆方法に従って調製されてもよく、本医薬組成物は、重量又は体積により、約0.1%~約90%、約10%~約90%又は約30%~約90%の脂肪酸誘導体を含んでもよい。

【0190】

脂肪酸誘導体を使用する投与計画は、患者のタイプ、種、年齢、体重、性別及び医学的狀態；処置される病状の重篤さ；投与経路；患者の腎機能又は肝機能；並びに使用する特定の脂肪酸ナイアシン誘導体を含む多様な因子に従って選択される。当業者の医師又は獣医は、病状を予防し、又は病状に対抗し、又は病状の進行を抑止するのに必要な有効量の薬物を容易に決定及び処方することができる。

20

【0191】

本発明の有効な投与量は、示される効果のために使用される際、1日当たり約20mg~約5,000mgの脂肪酸誘導体の範囲である。インピボで又はインピトロでの使用のための組成物は、約20、50、75、100、150、250、500、750、1,000、1,250、2,500、3,500又は5,000mgの脂肪酸誘導体を含んでもよい。一実施形態において、組成物は、溝をつけることができる錠剤の形態にある。脂肪酸ナイアシン誘導体の有効な血漿レベルは、5ng/mL~5000ng/mLの範囲であり得る。脂肪酸誘導体の適切な投与量は、Goodman, L.S.; Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 5th ed.; MacMillan: New York, 1975, pp. 201-226に示されているように決定されてもよい。

30

【0192】

脂肪酸誘導体は、単一の一日用量で投与されてもよく、又は総一日投与量を、1日2、3又は4回の分割用量で投与してもよい。更に、脂肪酸誘導体は、好適な鼻腔内ピヒクルの局所使用を介して鼻腔内形態で、又は当業者に周知の経皮皮膚パッチの形態を用いて経皮経路を介して、投与されてもよい。経皮送達システムの形態で投与するために、用量の投与は、投与計画の全体を通して断続的ではなく連続的であり得る。他の例示的な局所製剤としては、クリーム、軟膏、ローション、エアロゾル噴霧及びゲルが挙げられ、ここで脂肪酸誘導体の濃度は、約0.1%~約15%、w/w又はw/vの範囲である。

40

【0193】

組み合わせ療法

脂肪酸誘導体はまた、コレステロール低下剤、フィブレート及び脂質低下剤、抗糖尿病薬、抗糖尿病薬、血圧降下薬、並びに抗炎症剤等の他の治療薬と共に投与されてもよい。

【0194】

いくつかの実施形態において、他の治療薬は、コレステロール低下剤である。コレステロール低下剤の非限定的な例は、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、

50

ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、エゼチミブ及びエゼチミブ/シンバスタチンの組み合わせ（Vytorin（登録商標））である。

【0195】

いくつかの実施形態において、他の治療薬は、フィブレート又は脂質低下剤である。フィブレート又は脂質低下剤の非限定的な例は、アシフラン、アシピモックス、ベクロプレート（beclobrate）、ベザフィブレート、ビニフィブレート、シプロフィブレート、クロフィブレート、コレセベラム、ゲムフィプロジル、フェノフィブレート、メリナミド、ナイアシン及びロナフィブレート（ronafibrate）である。

【0196】

いくつかの実施形態において、他の治療薬は、抗糖尿病薬としてのDPP - IV阻害剤である。抗糖尿病薬としてのDPP - IV阻害剤の非限定的な例は、シタグリプチン、サクサグリプチン、ビルダグリプチン、リナグリプチン、デュトグリプチン、ゲミグリプチン及びアログリプチンである。

10

【0197】

いくつかの実施形態において、他の治療薬は、抗糖尿病薬である。抗糖尿病薬の非限定的な例は、アカルボース、エパルレスタット、エキセナチド、グリメピリド、リラグルチド、メトホルミン、ミグリトール、ミチグリニド、ナテグリニド、ピオグリタゾン、プラムリンチド、レバグリニド、ロシグリタゾン、トルレスタット、トログリタゾン及びボグリボースである。

20

【0198】

いくつかの実施形態において、他の治療薬は、血圧降下薬である。血圧降下薬の非限定的な例としては、アラセプリル、アルフゾシン、アリスキレン、アムロジピンベシル酸塩、アモスラロール、アラニジピン、アロチノロールHCl、アゼルニジピン、バルニジピン塩酸塩、ベナゼプリル塩酸塩、ベニジピン塩酸塩、ベタキソロールHCl、ベバントロールHCl、ピソプロロールフマル酸塩、ボピンドロール、ボセンタン、ブドララジン、ブナゾシンHCl、カンデサルタンシレキセチル、カプトプリル、カルベジロール、セリプロロールHCl、シクレタニン、シラザプリル、シニルジピン（cinildipine）、クレビジピン、デラプリル、ジレバロール、ドキサゾシンメシル酸塩、エホニジピン、エナラプリルマレイン酸塩、エナラプリラート、エプレレノン、エプロサルタン、フェロジピン、フェノルドパムメシル酸塩、ホシノプリルナトリウム、グアナドレル硫酸塩、イミダプリルHCl、イルベサルタン、イスラジピン、ケタンセリン、ラシジピン、レルカニジピン、リシノプリル、ロサルタン、マニジピン塩酸塩、メベフラジル（mefradil）塩酸塩、モキソニジン、ネビボロール、ニルバジピン、ニブラジロール、ニソルジピン、オルメサルタンメドキシミル、ペリンドプリル、ピナシジル、キナプリル、ラミプリル、リルメジジン（rilmedidine）、スピラプリルHCl、テルミサルタン、テモカルピル（temocarpil）、テラゾシンHCl、テルタトロールHCl、チアメニジンHCl、チリソロール塩酸塩、トランドラプリル、トレプロスチニルナトリウム、トリマゾシンHCl、バルサルタン及びゾフェノプリルカルシウムが挙げられる。

30

40

【0199】

別の実施形態では、上述した組み合わせ療法に使用される好適なアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤としては、エナラプリル、ラミプリル、キナプリル、ペリンドプリル、リシノプリル、イミダプリル、ゾフェノプリル、トランドラプリル、ホシノプリル及びカプトプリルが挙げられるがこれらに限定されない。

【0200】

作製方法

脂肪酸生理活性誘導体の作製のための方法

本明細書に記載した脂肪酸誘導体の作製に有用な合成経路の例は、例えば米国特許第2010/0041748号明細書及び米国特許第2011/0053990号明細書に記

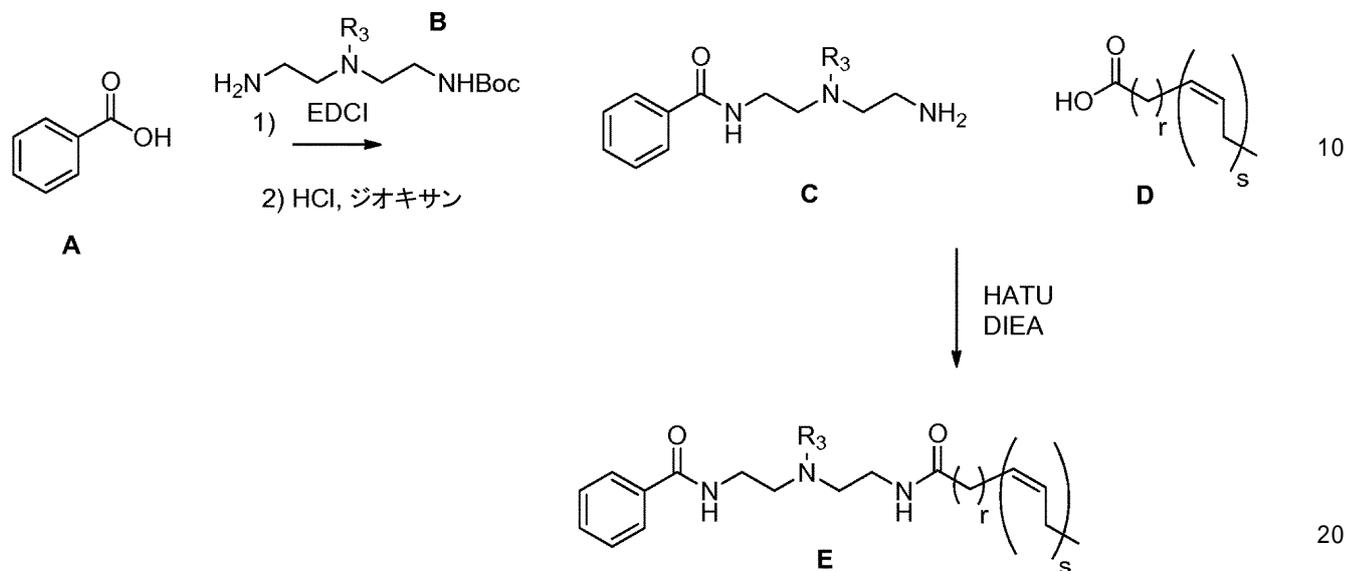
50

載されており、式 I I の化合物に関しては、以下の実施例に詳細に示され、スキーム 1 ~ 9 に一般化される。

【 0 2 0 1 】

【 化 3 3 9 】

スキーム 1



式中、 R_3 、 r 及び s は、上記に定義した通りである。

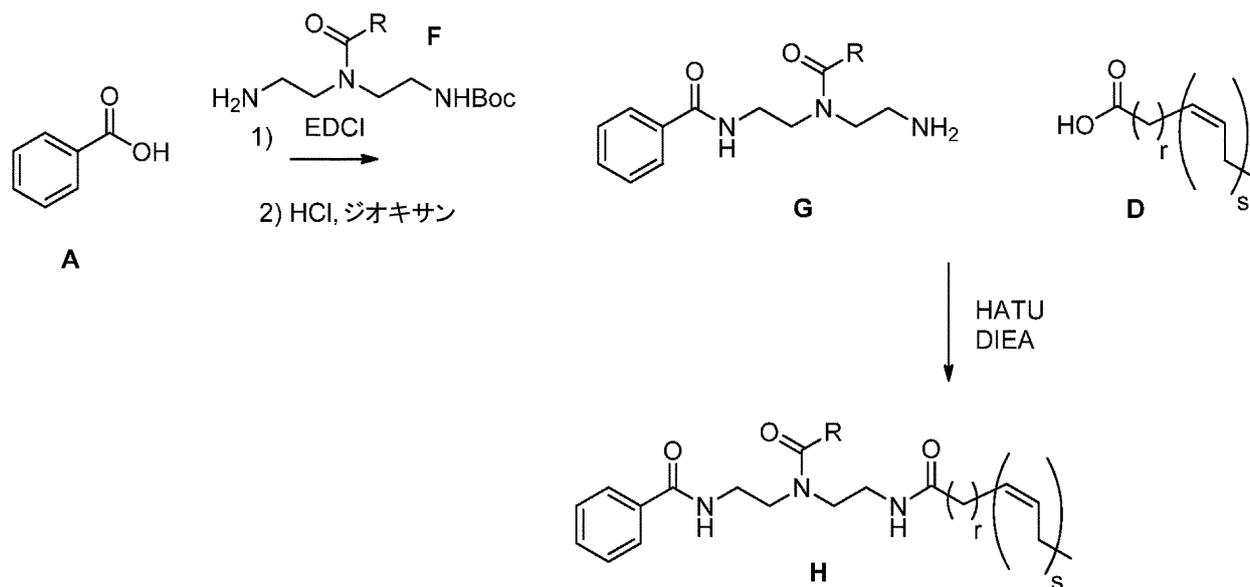
【 0 2 0 2 】

式 B のモノ BOC 保護アミンは、商業的供給源から得られ、又は Krapcho et al. Synthetic Communications 1990, 20, 2559 - 2564 に概略されている手順に従って調製することができる。化合物 A を、DCC、CDI、EDC 等のカップリング試薬を使用してアミン B により、又は任意選択で第 3 級アミン塩基及び / 若しくは触媒、例えば DMA P を用いてアミド化した後、 CH_2Cl_2 又はジオキサソ等の溶媒中で TFA 又は HCl 等の酸を用いて BOC 基を脱保護して、カップリング化合物 C を生成することができる。DIEA 等のアミンの存在下、HATU 等のカップリング剤を用いて化合物 C を活性化した後、式 D の脂肪酸を付加して式 E の化合物を得る。当業者にとっては、化合物 A を任意の他のアリール、ヘテロアリール又は複素環式カルボン酸で置き換えることができる。

【 0 2 0 3 】

【化 3 4 0】

スキーム 2



10

20

式中、R、r 及び s は、上記に定義した通りである。

【0204】

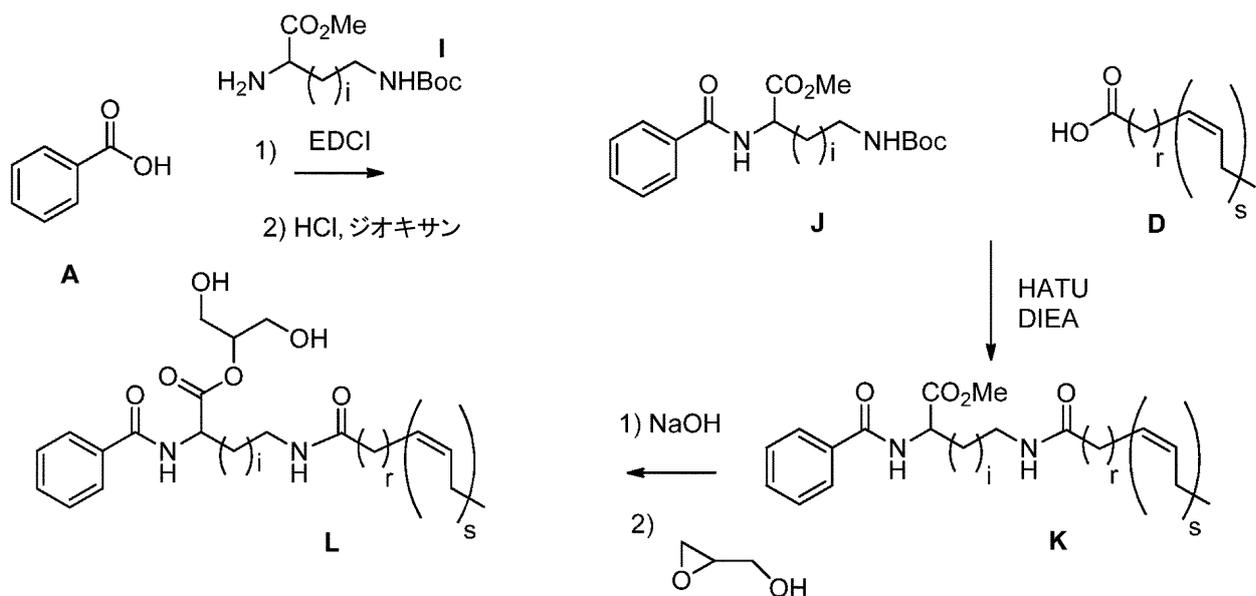
式 F のアシル化アミンは、Andruszkiewicz et al. Synthetic Communications 2008, 38, 905-913 に概略されている手順を用いて調製することができる。化合物 A を、DCC、CDI、EDC 等のカップリング試薬を使用してアミン F により、又は任意選択で第 3 級アミン塩基及び / 又は触媒、例えば DMA P を用いてアミド化した後、 CH_2Cl_2 又はジオキサン等の溶媒中で TFA 又は HCl 等の酸を用いて BOC 基を脱保護して、カップリング化合物 G を生成することができる。DIEA 等のアミンの存在下、HATU 等のカップリング剤を用いて化合物 G を活性化した後、式 D の脂肪酸を付加して式 H の化合物を得る。

30

【0205】

【化341】

スキーム3



10

20

式中、 r 及び s は、上記に定義した通りである。

【0206】

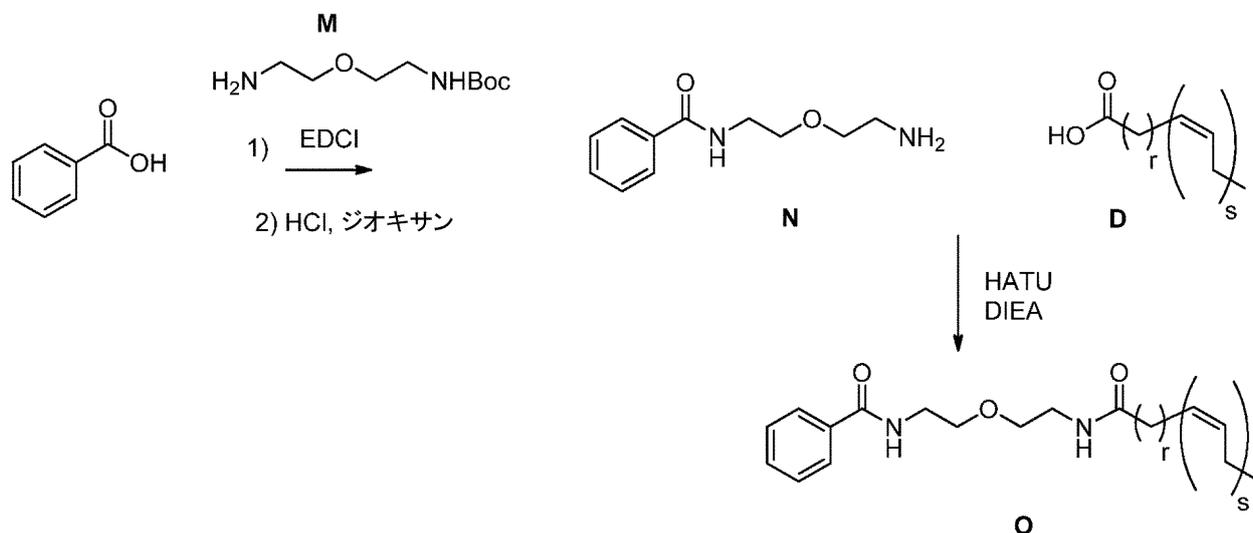
化合物 A を、DCC、CDI、EDC 等のカップリング試薬を使用して対応するアミン I (式中、 $i = 0, 1, 2$ 又は 3) により、又は任意選択で第 3 級アミン塩基及び / 若しくは触媒、例えば DMAPI を用いてアミド化した後、 CH_2Cl_2 又はジオキサン等の溶媒中で TFA 又は HCl 等の酸を用いて Boc 基を脱保護して、カップリング化合物 J を生成することができる。DIEA 等のアミンの存在下、HATU 等のカップリング剤を用いて化合物 J を活性化した後、式 D の脂肪酸を付加して式 K の化合物を得る。エステルを NaOH 又は LiOH 等の塩基性条件下で加水分解して、対応する酸を生成し、これをグリシドールとカップリングして、式 L の化合物を得ることができる。

30

【0207】

【化342】

スキーム4



40

式中、 r 及び s は、上記に定義した通りである。

50

【0208】

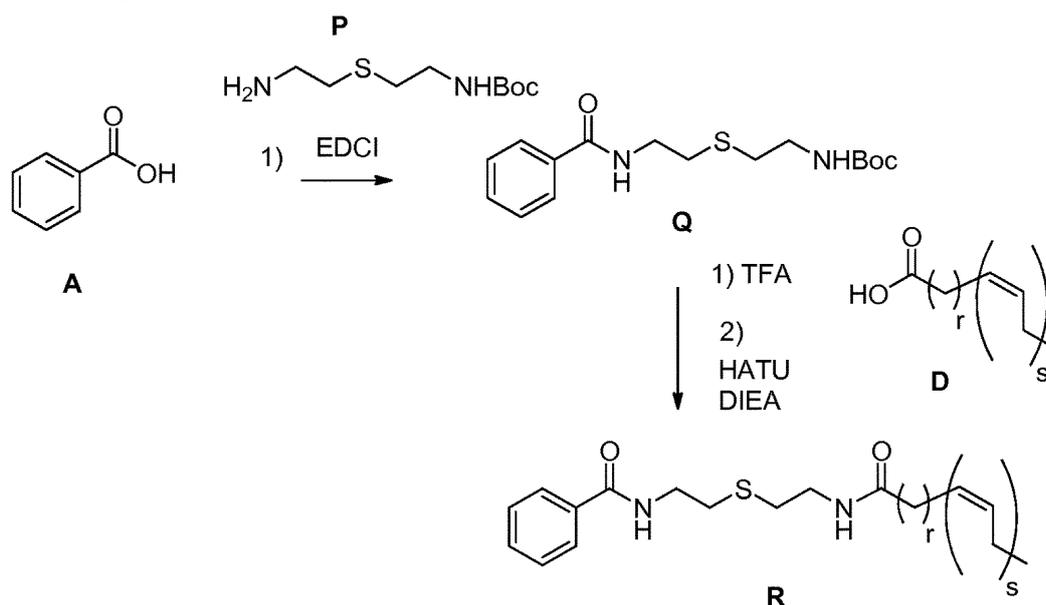
アミンMは、Dahan et al. J. Org. Chem. 2007, 72, 289-296に概略されている手順に従って調製することができる。化合物Aを、DCC、CDI、EDC等のカップリング試薬を使用してアミンMにより、又は任意選択で第3級アミン塩基及び/若しくは触媒、例えばDMA Pを用いてアミド化した後、 CH_2Cl_2 又はジオキサン等の溶媒中でTFA又はHCl等の酸を用いてBOC基を脱保護して、カップリング化合物Nを生成することができる。DIEA等のアミンの存在下、HATU等のカップリング剤を用いて化合物Nを活性化した後、式Dの脂肪酸を付加して式Oの化合物を得る。

【0209】

10

【化343】

スキーム5



20

式中、 r 及び s は、上記に定義した通りである。

30

【0210】

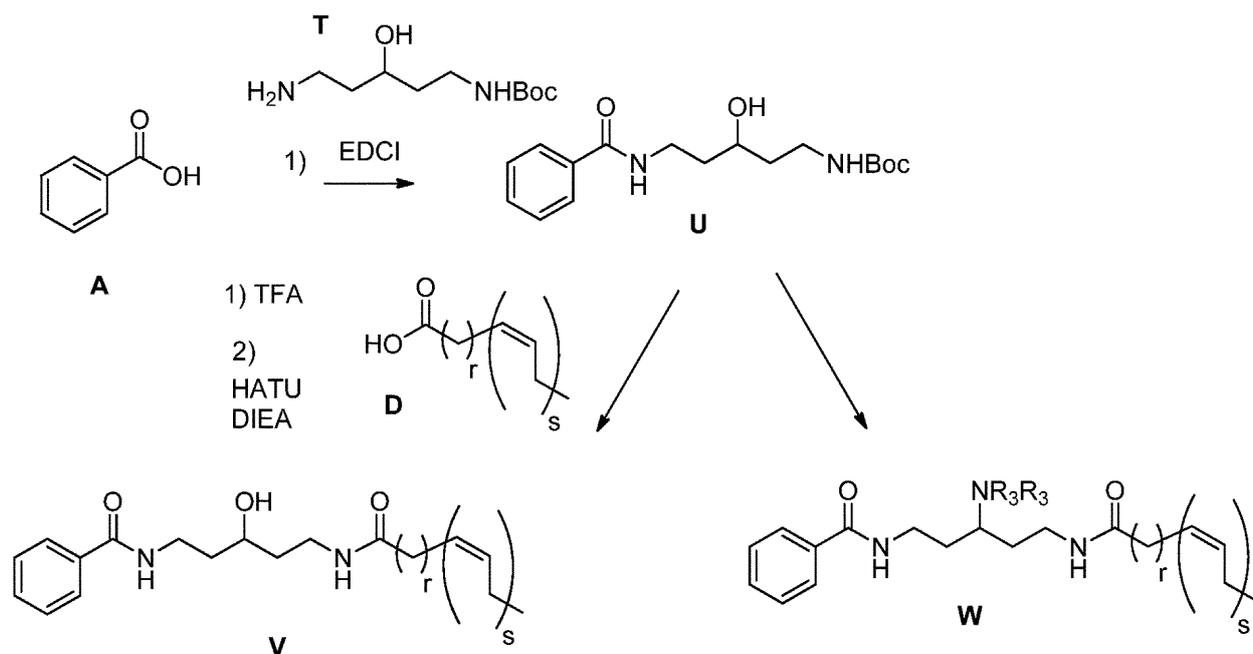
化合物Aを、DCC、CDI、EDC等のカップリング試薬を使用して市販のアミンPにより、又は任意選択で第3級アミン塩基及び/若しくは触媒、例えばDMA Pを用いてアミド化して、化合物Qを得ることができる。化合物QのBOC基は、 CH_2Cl_2 又はジオキサン等の溶媒中でTFA又はHCl等の酸を用いて除去することができ、得られたアミンを、DIEA等のアミンの存在下、HATU等のカップリング剤を使用して、式Dの脂肪酸とカップリングして式Rの化合物を得ることができる。当業者にとっては、 H_2O_2 又はオキシソンの酸化剤を使用して式Qの硫黄基を酸化して、対応するスルホキシド又はスルホンにすることができる。

【0211】

40

【化 3 4 4】

スキーム 6



10

20

式中、 R_3 、 r 及び s は、上記に定義した通りである。

【0212】

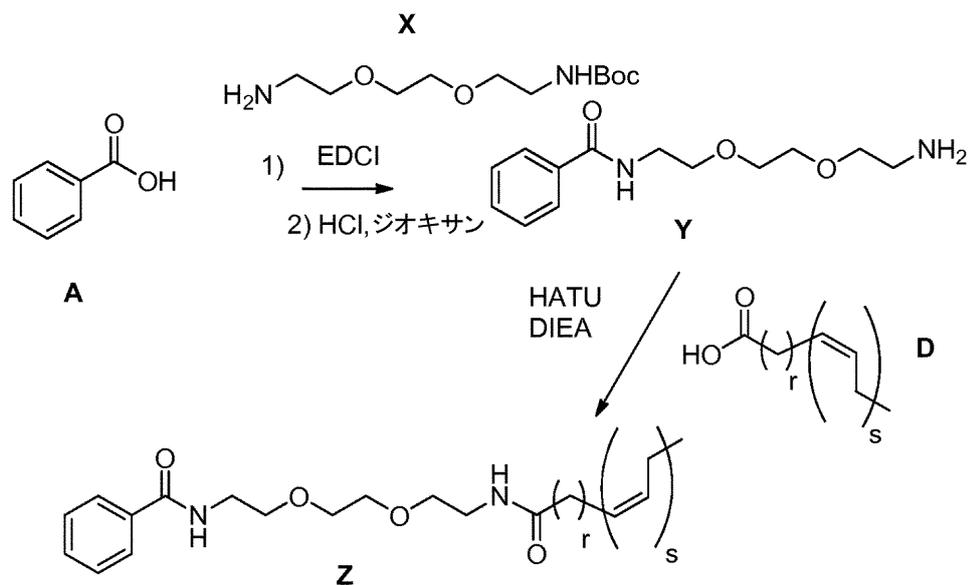
アミンTは、Dahan et al. J. Org. Chem. 2007, 72, 2289-2296に概略されている手順に従って、市販のジアミンから調製することができる。化合物Aを、DCC、CDI、EDC等のカップリング試薬を使用してアミンTにより、又は任意選択で第3級アミン塩基及び/若しくは触媒、例えばDMA Pを用いてアミド化して、化合物Uを得ることができる。化合物UのBOC基は、 CH_2Cl_2 又はジオキサン等の溶媒中でTFA又はHCl等の酸を用いて除去することができ、得られたアミンを、DIEA等のアミンの存在下、HATU等のカップリング剤を使用して、式Dの脂肪酸とカップリングして式Vの化合物を得ることができる。当業者にとっては、化合物Uのヒドロキシル基を、更に標準的なメシル化学と、その後のアジ化ナトリウムによる置換及びPd/C等の触媒上での水素化により、アシル化し又はアミノ基に変換することができる。アミンを更にアシル化又はアルキル化した後、BOC基を除去してもよい。得られたアミンを式Dの脂肪酸とカップリングして、式Wの化合物を得ることができる。

30

【0213】

【化 3 4 5】

スキーム 7



10

式中、 r 及び s は、上記に定義した通りである。

20

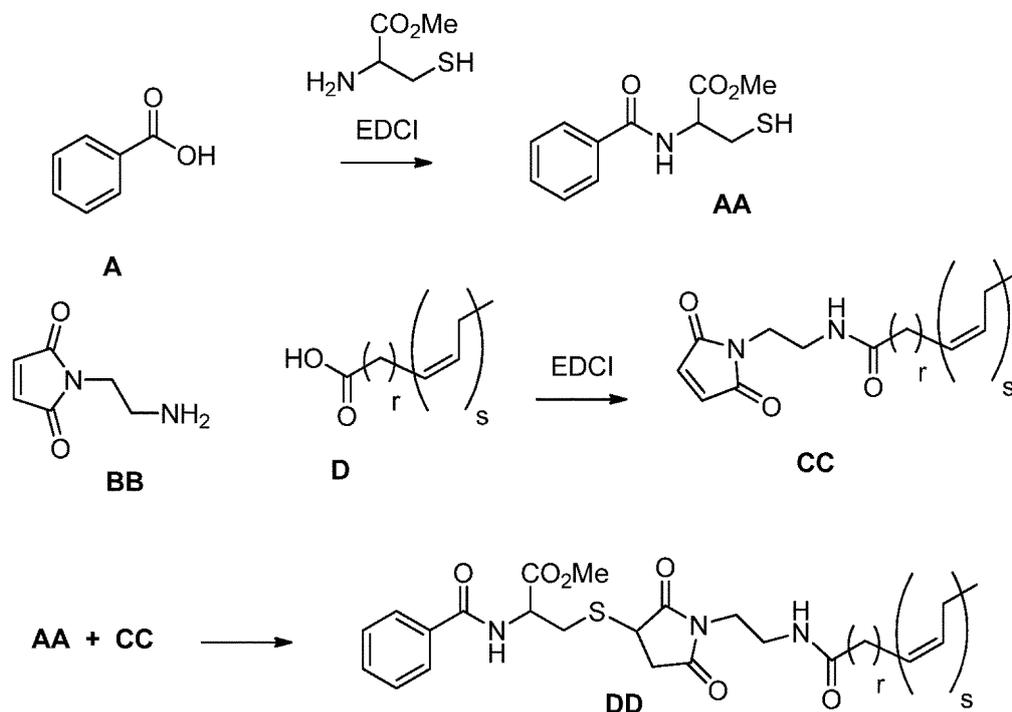
【0 2 1 4】

化合物 A を、CC、CDI、EDC 等のカップリング試薬を使用して市販のアミン X により、又は任意選択で第 3 級アミン塩基及び/若しくは触媒、例えば DMA P を用いてアミド化して、化合物 Y を得ることができる。化合物 Y の BOC 基は、 CH_2Cl_2 又はジオキサン等の溶媒中で TFA 又は HCl 等の酸を用いて除去することができる。得られたアミンを、DIEA 等のアミンの存在下、HATU 等のカップリング剤を使用して、式 D の脂肪酸とカップリングして式 Z の化合物を得ることができる。

【0 2 1 5】

【化 3 4 6】

スキーム 8



40

50

式中、 r 及び s は、上記に定義した通りである。

【0216】

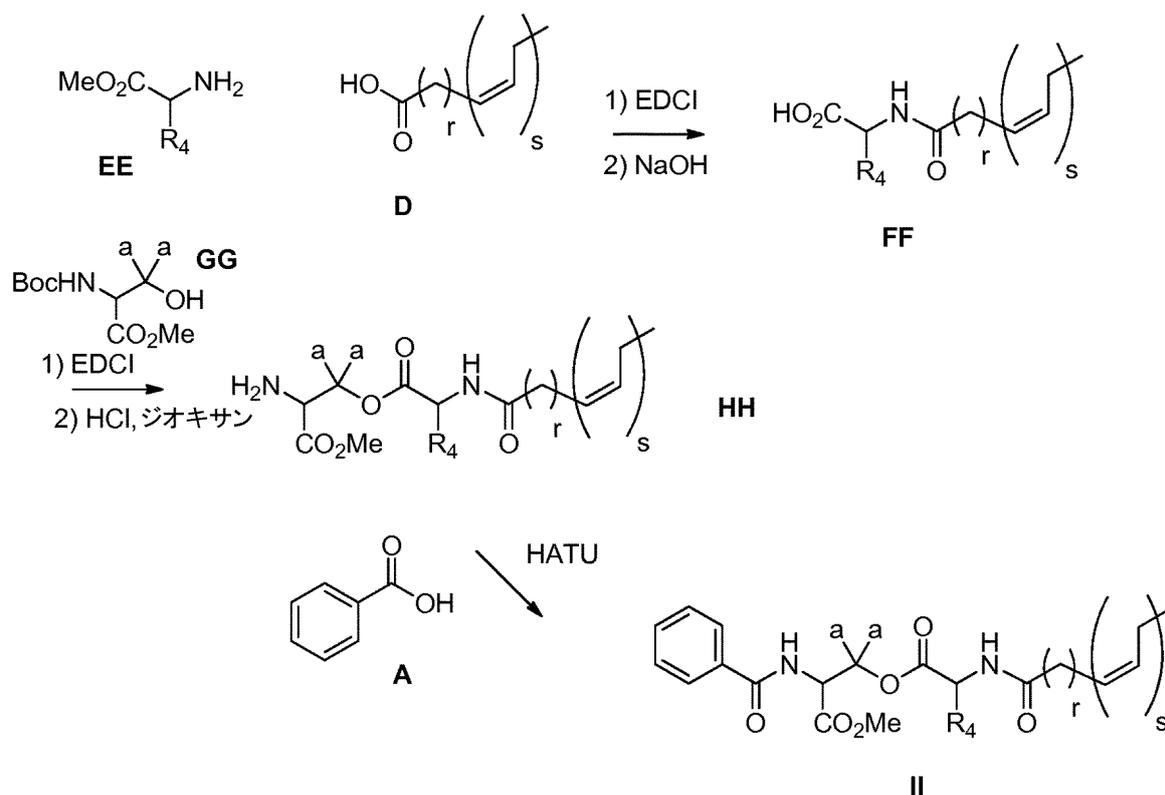
化合物 A を、DCC、CDI、EDC 等のカップリング試薬を使用して市販のシステインメチルエステルにより、又は任意選択で第 3 級アミン塩基及び / 若しくは触媒、例えば DMAPI を用いてアミド化して、化合物 AA を得ることができる。市販のマレイミド誘導体 BB を、HATU 又は EDCI 等のカップリング剤を使用して、式 D の脂肪酸とカップリングして式 CC の化合物を得ることができる。化合物 AA を、アセトニトリル等の溶媒中で式 CC の化合物とカップリングして、式 DD の化合物を得ることができる。

【0217】

【化347】

10

スキーム 9



20

30

式中、 R_4 、 r 及び s は、上記に定義した通りである。

【0218】

市販のアミノ酸エステル EE を、EDCI 又は HATU 等のカップリング剤を使用して、式 D の脂肪酸とカップリングした後、メチルエステルをアルカリ加水分解して、式 FF の化合物を得ることができる。式 FF の化合物を、EDCI 又は HATU 等のカップリング剤を使用して、市販の BOC-アミノ酸誘導体とカップリングすることができる。TF A 又は HCl 等の酸を用いた処理により BOC 基を除去して、式 HH の化合物を得ることができ、これを次いで化合物 A とカップリングして、式 II の化合物を得ることができる。

40

【実施例】

【0219】

本開示を以下の実施例により更に説明し、当該実施例は、本開示の範囲又は趣旨を本明細書に記載する特定の手順に限定するものとして解釈されるべきではない。実施例は、所定の実施形態を説明するよう提供され、本開示の範囲は、当該実施例により限定されるものではないことが理解される。本開示の趣旨、及び / 又は添付の特許請求の範囲の範囲から逸脱することなく、それら自体を当業者に示唆し得る様々な他の実施形態、それらの変

50

更形態及び均等物に頼り得ることが更に理解される。

【0220】

実施例1

Hep G2細胞内のApo A1及びApo B分泌に対する脂肪酸誘導体の効果

ナイアシンは、インビボでHDL~LDLコレステロールの血清レベルを増大させることが報告されている。同様に、ナイアシンは、Hep G2培養液の培養上清中で、Apo A1の分泌を増大させると共に(Jin, F-Y. et al. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1997, 17(10), 2020-2028) Apo Bの分泌を阻害する(Jin, F-Y. et al. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1999, 19, 1051-1059)ことが報告されている。これとは独立して、DHAもまた非常に異なる機構によりApo Bを低下させることが示されている(Pan, M. et al. J. Clin. Invest. 2004, 113, 1277-1287)。それ故、Hep G2細胞からのApo A1及びApo B分泌は、ナイアシン-DHA誘導体小分子に関する細胞ベースの読取り(read-out)としての有用性を所有する。

10

20

30

【0221】

Hep G2細胞(ATCC)を96ウェルプレート内に10,000細胞/ウェルで蒔く。一晚接着させた後、増殖培地(DMEM中10%FBS)を除去し、0.1%脂肪酸フリーウシ血清アルブミンを含むDMEM(Sigma)中で細胞を24時間、血清飢餓させる。次いで、細胞を6つの濃度(100µMから開始して2倍希釈)の化合物で処理する。1.5mMのナイアシンを、正の対照として使用する。全ての処理を三重に行う。化合物処理と同時に、脂肪酸フリーBSAに5:1モル比で複合した0.1オレートを加えて、Apo B分泌を刺激する。化合物及びオレートとのインキュベーションを24時間行う。培養上清を除去し、ELISAキット(Mabtech AB)を使用してApo A1及びApo Bの濃度を測定する。Apo A1を、ビヒクル(0.1%エタノール)処理ウェルに対するパーセント増大として表す。Apo B分泌のパーセント阻害は、ビヒクル処理ウェルに対してデータを正規化することにより決定する。所定の化合物に関して、IC₅₀(Apo B分泌の50%が阻害される濃度)を4パラメーター-適合阻害曲線モデル(Graph Pad Prism(登録商標))を使用することにより決定する。各実験において、ATPlite 1-Stepキット(Perkin Elmer)を使用して細胞生存率を決定し、それによって細胞毒性による化合物の効果を監視することができる。

40

【0222】

実施例2

PCSK9アッセイにおける本発明の化合物の効果

細胞培養

Hep G2細胞(ATCC, Catalog no. HB-8065より)を10%ウシ胎児血清(Invitrogen)で補充したDMEM(Invitrogen)中に維持した。PCSK9アッセイの前日に、細胞を96ウェルのコラーゲン被覆プレート内に25,000細胞/ウェルで蒔いた。

40

【0223】

化合物の調製

本発明の化合物を使用まで-20で保管した。試験品目の化合物を100%エタノールに溶解して、50mM原液とした。次いで、これをFBS中で最終濃度1mMに希釈した。この溶液を超音波水浴内に30分間配置した。次いで、続く希釈を等容積のエタノールで補充したFBS中に行い、渦撹拌により混合した。

【0224】

PCSK9分泌アッセイ

上述したように、アッセイ前日に、Hep G2細胞をコラーゲン被覆96ウェルプレート(Becton Dickinson, Catalog no. 35-4407)上に

50

蒔いた。翌日、細胞培地を除去し、100 μ Lの血清フリーDMEMで1回洗浄して任意の残りのPCSK9を除去し、90 μ Lの血清フリーDMEMと交換した。次いで、FBS中で調製した10マイクロリットルの各化合物濃度を加えた。化合物の各濃度を3重に試験した。化合物を細胞と共に一晩、16時間インキュベートした。このインキュベーション後、10 μ LのAlamarBlueを各ウェルに加え、細胞を更に2時間インキュベートした。次いで、プレートを除去し、AlamarBlue蛍光を測定して(励起、550 nm及び励起、590 nm)細胞生存率を評価した。次いで、細胞培養上清を1 x RD5P Calibrator希釈剤中で1:5中で1:5に希釈した後、50 μ Lのこの希釈サンプルを用いて、PCSK9 ELISAを製造業者の指示の通りに行った。ELISAをVictor X5マルチラベルプレートリーダー(Perkin Elmer)上にて450 nmの吸光度で測定し、バックグラウンド補正は550 nmで測定した(PCSK9 Elisaキットは、R&D System Catalog no. DPC900から購入することができる)。

10

【0225】

このPCSK9アッセイでは、以下の3つの化合物を評価した：N-(2-(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-イコサ-5, 8, 11, 14, 17-ペンタエンアミド)エチル)ニコチンアミド(I-8)、N-(2-(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-イコサ-5, 8, 11, 14, 17-ペンタエンアミド)エチル)ベンズアミド(II-1)及び(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-N-(2-アセトアミドエチル)イコサ-5, 8, 11, 14, 17-ペンタエンアミド(化合物A)。図1に纏めたように、化合物I-8及びII-1はこのアッセイにて活性であり、両方の化合物は、25及び50 μ MでPCSK9の有意な低下を示した。アリール又はヘテロアリール基ナイアシンの代わりに単純なアセテート基を有する化合物Aは、50 μ Mの最も高い試験濃度で、PCSK9に対する活性を基本的に示さなかった。

20

【0226】

代替的に、IC₅₀もまた、このタイプのアッセイを少なくとも6つの異なる濃度の試験化合物を使用して行った場合に得ることができる。表1は、このアッセイで試験した化合物に関するIC₅₀値を列挙する。表1にて、++値は、< 25 μ MのIC₅₀を示し；+値は、> 25 μ Mであるが< 50 μ MであるIC₅₀を示し；-値は、> 50 μ MであるIC₅₀を示す。

30

【0227】

図2は、同じHepG2アッセイでの脂肪酸ナイアシン誘導体の相乗効果を示す実験を纏める。化合物I-8又はEPAとナイアシンとの組み合わせのいずれかと共に、HepG2細胞を10 μ Mのアトルバスタチンと共にインキュベートした。図2に示すように、アトルバスタチンは、PCSK9分泌を増大させる。化合物I-8は、アトルバスタチンレベル誘導によるレベルを遙かに下回って、PCSK9レベルを用量応答的に低下させる。EPAとナイアシンとの組み合わせは、同様の効果を有さなかった。

【0228】

【表 1】

表1 PCSK9アッセイにおけるIC₅₀

化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀
I-2	++	I-34	++	II-39	++
I-7	++	I-41	++	V-2	+
I-8	++	I-42	-	V-8	++
I-13	+	I-48	++	VI-1	-
I-14	++	I-49	+	VI-2	+
I-19	++	I-59	-	VI-3	-
I-21	++	I-60	-	VI-4	-
I-22	++	I-61	-	VI-5	+
I-23	++	I-64	+	VI-6	+

10

20

【 0 2 2 9 】

30

【表 2】

I-25	+	II-1	+	VI-7	++
I-26	+	II-7	-	VII-1	++
I-27	++	II-8	-	VII-2	++
I-28	++	II-9	+	VII-3	++
I-29	++	II-10	-	VII-4	++
I-30	+	II-11	-	VII-5	++
I-31	++	II-33	++	VII-6	++
I-32	++	II-34	++	VII-7	++
I-33	++	II-36	++	VII-8	++
化合物	IC₅₀	化合物	IC₅₀	化合物	IC₅₀
VII-9	+	VII-16	+	VII-24	-
VII-10	++	VII-17	++	VII-25	++
VII-11	-	VII-19	++	VII-41	+
VII-12	-	VII-20	++	VII-42	++
VII-13	++	VII-21	++	III-1	-
VII-14	+	VII-22	++	III-2	-
VII-15	++	VII-23	++	III-3	++

10

20

30

40

【 0 2 3 0 】

実施例 3

高脂肪食後の血漿トリグリセリド低下の効果

この実験では、健康なヒト志願者を 4 つの処置グループに分割する。第 1 の処置グループは、プラセボグループ (n = 6) である。他の 3 つのグループは、3000 mg (n = 6)、1000 mg (n = 7) 又は 2000 mg (n = 4) のいずれかの単一経口用量として投与される試験化合物、脂肪酸ナイアシンコンジュゲートからなる。全対象は NIH 高脂肪朝食を与えられて、高いレベルのトリグリセリドを誘導される (典型的な NIH 高脂

50

肪朝食では、脂肪から450カロリーが引き出される)。次いで、試験化合物を3つの指示用量で、3つの異なる時点：高脂肪食の直後、高脂肪食から2時間後、及び高脂肪食から4時間後に単一経口用量として投与する。各時点において、血漿トリグリセリドレベルを標準的なプロトコルに従って決定し得る。これらの様々な時点で血漿トリグリセリドレベルを低下させる試験化合物は、I型高リポタンパク質血症及び5型高リポタンパク質血症の処置に有用である。

【0231】

実施例4

脂質異常症のZuckerfa/falラットモデルの血漿トリグリセリドレベルに対する本発明の化合物の効果

8~10週齢の雄のZuckerラット(HsdHlr:Zucker-Lepr^{fa})をHarlanから購入し、試験期間中、Purina Rodent Diet(5001)上で維持した。動物を無作為化し、体重及び血漿トリグリセリド(TG)レベルに基づいて処置アームに割り当てた(n=8)。試験のための試験対象基準は、体重>300グラム及び血漿中の摂食後(fed)TGレベル>800mg/dLを含む。投与は1日目開始し、5日間継続する。投与は、全処置アームに関して経口経管栄養(po)により毎日(qd)である(化合物I-8は、4つの異なる用量、10、30、100及び300mg/kgで経口投与された;加えて、100/200mg/kgの比のナイアシン/EPAの組み合わせも使用した)。1~5日目に、全ラットの体重を測定する。4日目に、各ラットから血液サンプル(摂食後)を収集し、血漿に関して処理し、-80

で保管する。標準的なプロトコルを用いて、市販のキットから血漿トリグリセリドレベルを決定した。図3は、化合物I-8の経口投与後の、摂食後血漿トリグリセリドレベルの用量依存的低下を示した。図3に示すように、この効果は、ナイアシンとEPAとの単純な組み合わせによっては再現できなかった。化合物I-8は摂食後血漿トリグリセリドを低下させることができたため、脂質異常症、並びにI型高リポタンパク質血症及び5型高リポタンパク質血症等の他の疾病の処置に有用である。

【0232】

実施例5

ApoE3Leidenマウスにおける血漿コレステロール及び他の脂質に対する化合物I-8及びアトルバスタチンの組み合わせの効果。

雌のAPOE*3Leidenマウス(各々n=10のグループ)、及び、固形飼料上の1つの未処置参照対照グループ(n=5)を使用して試験を行った。脂質異常症を誘導するために、1%コレステロール、15%カカオバター、40.5%ショ糖及び1%トウモロコシ油(WTD)を含む高コレステロール西洋型食事を20週間(そのうちの4週間は、準備期間)の全実験期間の間、マウスに供給した。試験化合物(I-8)の酸化を防止するために、30mg/kgの-トコフェロールを高コレステロール食事に加え、即ち高コレステロール食事対照にも加えた。

【0233】

最初の4週間(準備期間)において、高い血漿コレステロールレベル(約15~20mM)により特徴付けられる脂質異常症のアテローム生成促進的状態を、1%コレステロールを含むアテローム生成的食事を供給することにより全マウスに誘導した。次いで、マウスを対照グループ(処置なし)、及び、以下に記載する3つの処置グループに分けた:i)化合物I-8、ii)アトルバスタチン、及びiii)化合物I-8+アトルバスタチン。脂質異常症マウスは、4時間の絶食血中でアッセイした、t=0における血漿コレステロールに基づいてグループ化した。均質な実験グループが得られるように、準備期間後に低コレステロールを有するマウスを除外した。参照マウスのグループ(n=5)は、全試験期間中、固形飼料食事に残留した(正常リポタンパク質参照マウス)。

【0234】

試験化合物の用量は、以下の通りであった:

- 化合物I-8:食事中0.75%w/w

10

20

30

40

50

- アトルバスタチン：食事中 0.0015 % w / w (血漿コレステロールの約 20 % 低下を達成するために)。

- トコフェロール：食事中 0.0030 % w / w

【 0 2 3 5 】

およそ 3 k g の食事に十分な試験化合物 (即ち、25 g の化合物 I - 8) 及び - トコフェロール (> 200 m g) を、処置期間の開始 (t = 0) 前に、融解した、手で暖めたココアバターに試験化合物を加え、5 分間混合することにより配合した。次いで、この混合物をマスターミックス (残りの成分を含む) に加え、徹底的に混合した。食事を - 20 に冷凍した。翌日、食事を小ペレット (1 個あたりおよそ 5 g) に破壊し、凍結乾燥し、使用まで - 20 にて真空密封袋内で保管した (およそ 500 g)。食事を毎日新たにし、未使用の食事は廃棄した。

10

【 0 2 3 6 】

以下のパラメーターを、示される時点で獲得した (別に言及されない限り個々に) :

1) - 4、0、2、4 週における体重

2) 0、2、4 週における摂食 (g / 日 / マウス) (ケージ毎)

3) - 4、0、2、4 週における血漿総コレステロール (個々に)

4) - 4、0、2、4 週における血漿トリグリセリド (個々に)

5) 0 週 (全動物のプール) 及び 4 週におけるリポタンパク質プロファイル (V L D L、L D L 及び H D L - サイズ粒子に関するコレステロール分布、グループレベルでの分析)。

20

【 0 2 3 7 】

- 4、0、2 及び 4 週に E D T A 血漿を収集した。新鮮な血漿中で血漿コレステロール、血漿トリグリセリドレベル及びリポタンパク質プロファイルを直ちにアッセイした。図 4 は、対照グループ、化合物 I - 8 で処置したグループ、アトルバスタチンで処置したグループ及び化合物 I - 8 とアトルバスタチンとの組み合わせで処置したグループの間の、処置の t = 2 におけるコレステロールレベルを示す。化合物 I - 8 及びアトルバスタチンのいずれかで処置したグループに関しては、t = 2 週における血漿コレステロールの統計的に有意な低下が存在した。化合物 I - 8 とアトルバスタチンとの組み合わせで処置したグループは、血漿コレステロールのより実質的な低下を示した。

【 0 2 3 8 】

図 5 及び 6 は、各々、処置の 4 週後の血漿コレステロール及びトリグリセリドレベルを示す。図 5 に示すように、全処置グループにおいて、処置の 4 週後に血漿コレステロールレベルの低下が維持された。化合物 I - 8 又はアトルバスタチンのいずれかで処置したグループに、同等なレベルのコレステロール低下が観察された。化合物 I - 8 とアトルバスタチンとの組み合わせで処置したグループに、血漿コレステロールの有意な低下が観察された。

30

【 0 2 3 9 】

図 6 は、処置の 4 週後の、同じ処置グループにおける対応する血漿トリグリセリドレベルを示す。化合物 I - 8 で処置した A p o E * 3 L e i d e n マウスは、処置の 4 週後にトリグリセリドの有意な低下を示した。明らかに対照的に、アトルバスタチンで処置した A p o E * 3 L e i d e n マウスは、処置の 4 週後にトリグリセリドレベルの有意な変化を示さなかった。化合物 I - 8 とアトルバスタチンとの組み合わせで処置した A p o E * 3 L e i d e n マウスは、処置の 4 週後に血漿トリグリセリドの有意な低下を示した。

40

【 0 2 4 0 】

実施例 7

A p o E * 3 L e i d e n マウスの肝臓重量に対する化合物 I - 8 の投与の効果

実施例 6 で使用したのと同じ実験設計を使用した。2 つの処置グループを使用した (n = 15)。対照動物を 1 % コレステロール、15 % カカオバター、40.5 % ショ糖及び 1 % トウモロコシ油からなる西洋型食事 (W T D) 上で保った。処置グループに関しては、7.5 g / k g の比で、化合物 I - 8 を上記の W T D 中で投与した。動物を W T D 上

50

で維持し、即ち処置グループを16週間、WTD上で維持した。試験の完了時に、血漿コレステロール及びトリグリセリドレベルと肝臓の重量とを記録した。処置グループでは、血漿コレステロール、トリグリセリドレベル及び肝臓重量に有意な低下が存在した。処置の16週後、処置グループのコレステロールレベルは、対照グループに関するレベル750 mg/dLと比較して420 mg/dLであった；トリグリセリドレベルは、対照グループに関するレベル160 mg/dLと比較して110 mg/dLであった。図7に、肝臓重量の統計的に有意な低下を示す。

【0241】

化合物

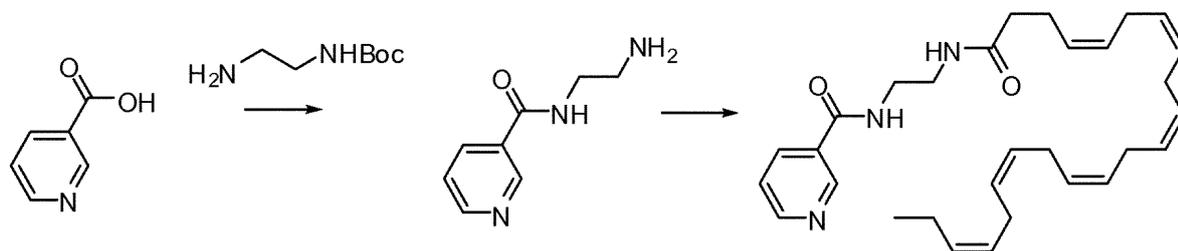
以下の非限定的な化合物の例は、脂肪酸ナイアシン誘導体の更なる実施形態を説明する役割を果たす。実施例セクションに列挙されている任意の実施形態は、脂肪酸ナイアシン誘導体の実施形態であり、従って上述した方法及び組成物での使用に好適であることを理解するべきである。

【0242】

実施例8

N-(2-(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-ドコサ-4, 7, 10, 13, 16, 19-ヘキサエンアミドエチル)ニコチンアミド(I-7)の調製

【化348】



典型的な実験(run)では、ニコチン酸(2.0 g、16.2 mmol)を塩化オキサリル(1.4 mL、16.2 mmol)と共にCH₂Cl₂(20 mL)中に取り上げた。数滴のDMFを加えた後、反応混合物を、固体の全部が溶解し、ガス発生が停止するまで、室温で撹拌した(1時間)。この新たに調製した酸塩化物の溶液を、0でtert-ブチル2-アミノエチルカルバメート(2.6 g、16.2 mmol)及びEt₃N(3.4 mL、24.2 mmol)を含むCH₂Cl₂(200 mL)溶液に滴加した。得られた反応混合物を室温に暖め、2時間撹拌した。次いで、これをブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(CH₂Cl₂)により精製して、tert-ブチル2-(ニコチンアミド)エチルカルバメート(3.1 g、74%)を得た。

【0243】

tert-ブチル2-(ニコチンアミド)エチルカルバメート(3.1 g、11.7 mmol)を、CH₂Cl₂中25%TFA(10 mL)中に取り上げた。得られた反応混合物を室温で1時間静置した。この時点で、相当の量の沈殿が形成され、透明な濾液を除去した。残りの固体を乾燥して、N-(2-アミノエチル)ニコチンアミド(1.6 g)のTFA塩を得た。

【0244】

N-(2-アミノエチル)ニコチンアミド(5.0 mmol)のTFA塩を、(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-ドコサ-4, 7, 10, 13, 16, 19-ヘキサエン酸(5.0 mmol)、HATU(5.5 mmol)及びDIEA(15 mmol)と共にCH₃CN(20 mL)中に取り上げた。得られた反応混合物を室温で2時間撹拌し、EtOAcで希釈した。有機層を飽和水性NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー

10

20

30

40

50

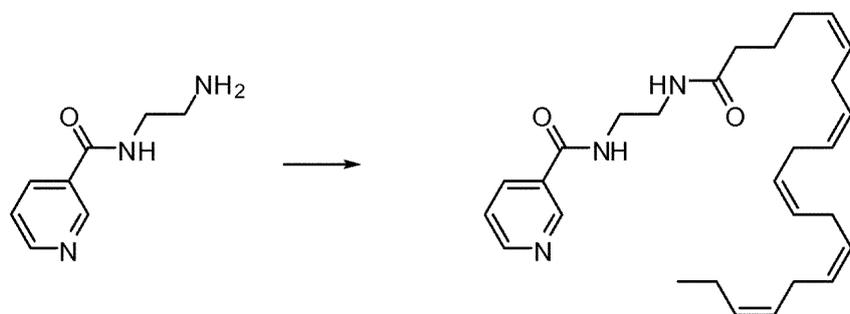
(5% MeOH - CH₂Cl₂)により精製して、N-(2-(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-ドコサ-4, 7, 10, 13, 16, 19-ヘキサエンアミドエチル)ニコチンアミドを得た。C₃₀H₄₁N₃O₂のMS計算値：475.32；実測値：[M+H]⁺476。

【0245】

実施例 9

N-(2-(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-エイコサ-5, 8, 11, 14, 17-ペンタエンアミドエチル)ニコチンアミド(I-8)の調製

【化349】



10

N-(2-アミノエチル)ニコチンアミド(1.6g、5.7mmol)のTFA塩を、(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-エイコサ-5, 8, 11, 14, 17-ペンタエン酸(1.7g、5.7mmol)、HATU(2.4g、6.3mmol)及びDIEA(3mL、17mmol)と共にCH₃CN(15mL)中に取り上げた。得られた反応混合物を室温で2時間攪拌し、EtOAcで希釈した。有機層を飽和水性NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(5% MeOH - CH₂Cl₂)により精製して、N-(2-(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-エイコサ-5, 8, 11, 14, 17-ペンタエンアミドエチル)ニコチンアミド(1.6g、62%)を得た。C₂₈H₃₉N₃O₂のMS計算値：449.3；実測値：[M+H]⁺450。

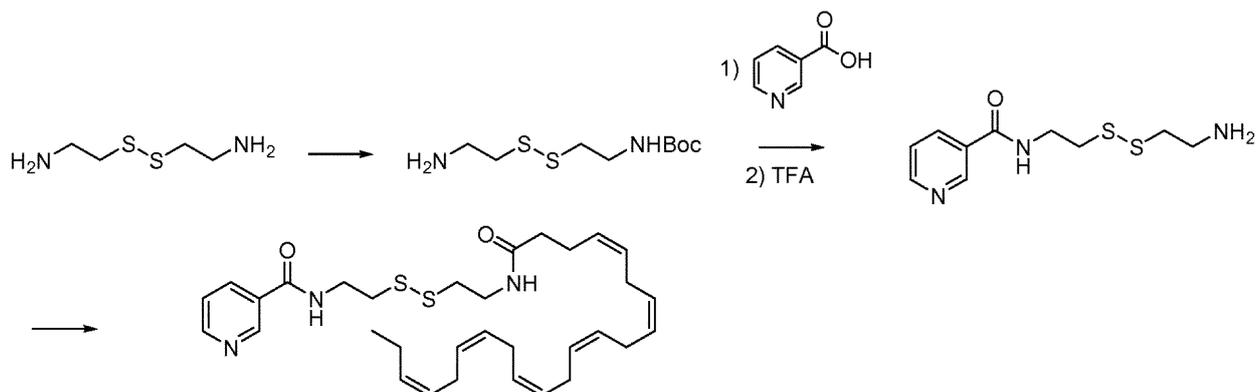
20

【0246】

実施例 10

N-(2-(2-(2-(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-ドコサ-4, 7, 10, 13, 16, 19-ヘキサエンアミドエチル)ジスルファニル)エチル)ニコチンアミド(I-3)の調製

【化350】



40

シスタミン二塩酸塩(1.0g、4.44mmol)をMeOH(50mL)に溶解した。トリエチルアミン(1.85mL、3eq)を室温で加えた後、MeOH(5mL)溶液としてのBoc₂O(0.97g、4.44mmol)を滴加した。得られた反応混

50

合物を室温で3時間撈拌した。次いで、これを減圧下で濃縮し、得られた残留物を1M水性 NaH_2PO_4 (20 mL) 中に取り上げた。水性層をペンタン/EtOAc (10 mL) の1:1溶液で洗浄し、1M水性 NaOH によりpH9に塩基性化し、EtOAcで抽出した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮してtert-ブチル2-(2-(2-アミノエチル)ジスルファニル)エチルカルバメート(500 mg、44%)を得た。

【0247】

別々に、ニコチン酸(246 mg、2.0 mmol)をtert-ブチル2-(2-(2-アミノエチル)ジスルファニル)エチルカルバメート(503 mg、2.0 mmol)、EDCI(422 mg、2.2 mmol)と共に CH_3CN (10 mL) 中に取り上げた。得られた反応混合物を室温で4時間撈拌した後、EtOAcで希釈した。有機層を希釈水性 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(CH_2Cl_2)により精製して、tert-ブチル2-(2-(2-(ニコチンアミド)エチル)ジスルファニル)エチルカルバメート(400 mg、56%)を得た。

10

【0248】

tert-ブチル2-(2-(2-(ニコチンアミド)エチル)ジスルファニル)エチルカルバメート(200 mg、0.56 mmol)をTFAの25% CH_2Cl_2 溶液(5 mL)中に取り上げ、室温で4時間静置した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮して、N-(2-(2-(2-アミノエチル)ジスルファニル)エチル)ニコチンアミドのTFA塩を得た。この材料を(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-ドコサ-4, 7, 10, 13, 16, 19-ヘキサエン酸(184 mg、0.56 mmol)、HATU(234 mg、0.62 mmol)及びDIEA(0.30 mL)と共に CH_3CN (10 mL) 中に取り上げた。得られた反応混合物を室温で2時間撈拌した。次いで、これをEtOAcで希釈し、飽和水性 NaHCO_3 及びブラインで連続して洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(5%MeOH- CH_2Cl_2)により精製して、(N-(2-(2-(2-(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-ドコサ-4, 7, 10, 13, 16, 19-ヘキサエンアミドエチル)ジスルファニル)エチル)ニコチンアミド(300 mg、86%)を得た。 $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_2$ のMS計算値S2: 567.3; 実測値: [M+H]⁺ 568。

20

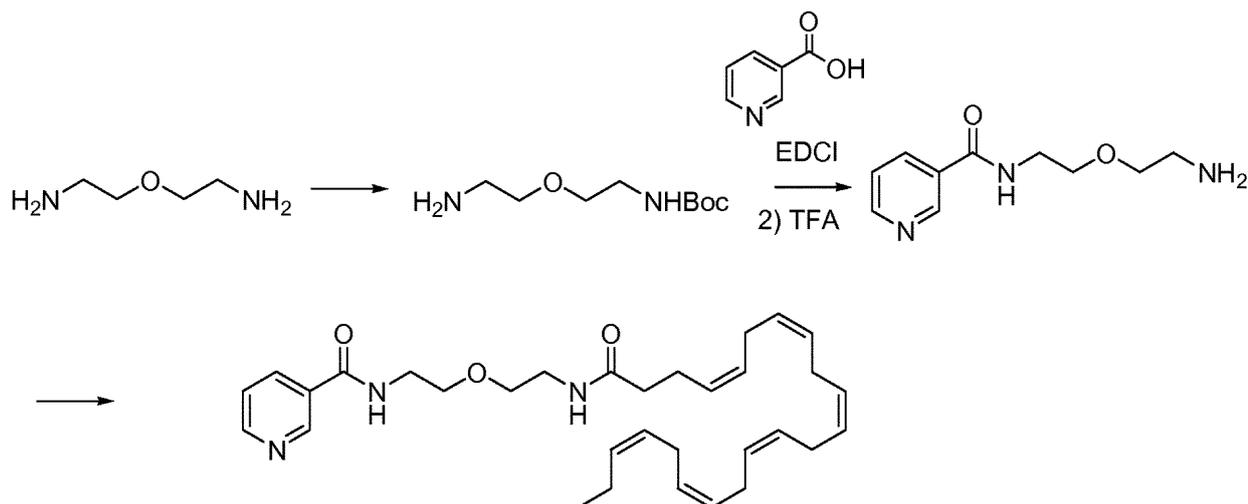
30

【0249】

実施例11

N-(2-(2-(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-ドコサ-4, 7, 10, 13, 16, 19-ヘキサエンアミドエトキシ)エチル)ニコチンアミド(I-1)の調製

【化 3 5 1】



10

20

30

40

50

典型的な実験では、ナトリウムヒドロキシド (400 mg、10 mmol) を MeOH (70 mL) に溶解し、2-(2-アミノエトキシ)エタンアミン二塩酸塩 (1.0 g、5.65 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で30分間撹拌した。次いで、THF (15 mL) 中に Boc₂O (740 mg、3.40 mmol) を含む溶液を、室温で15分間に亘って滴加した。得られた反応混合物を室温で18時間撹拌した。次いで、これを減圧下で濃縮した。得られた残留物を CH₂Cl₂ (200 mL) 中に取り上げ、室温で4時間激しく撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して tert-ブチル 2-(2-アミノエトキシ)エチルカルバメート (850 mg、74%) を得た。

【0250】

次いで、tert-ブチル 2-(2-アミノエトキシ)エチルカルバメート (420、2.06 mmol) を、ニコチン酸 (253 mg、2.06 mmol) 及び EDCI (434 mg、2.3 mmol) と共に CH₃CN (20 mL) 中に取り上げた。得られた反応混合物を室温で18時間撹拌した。次いで、これを EtOAc (20 mL) で希釈し、飽和水性 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (9:1 CH₂Cl₂ / MeOH) により精製して、tert-ブチル 2-(2-(ニコチンアミド)エトキシ)エチルカルバメート (280 mg、44%) を得た。C₁₅H₂₃N₃O₄ の MS 計算値: 309.17; 実測値: [M+H]⁺ 310。

【0251】

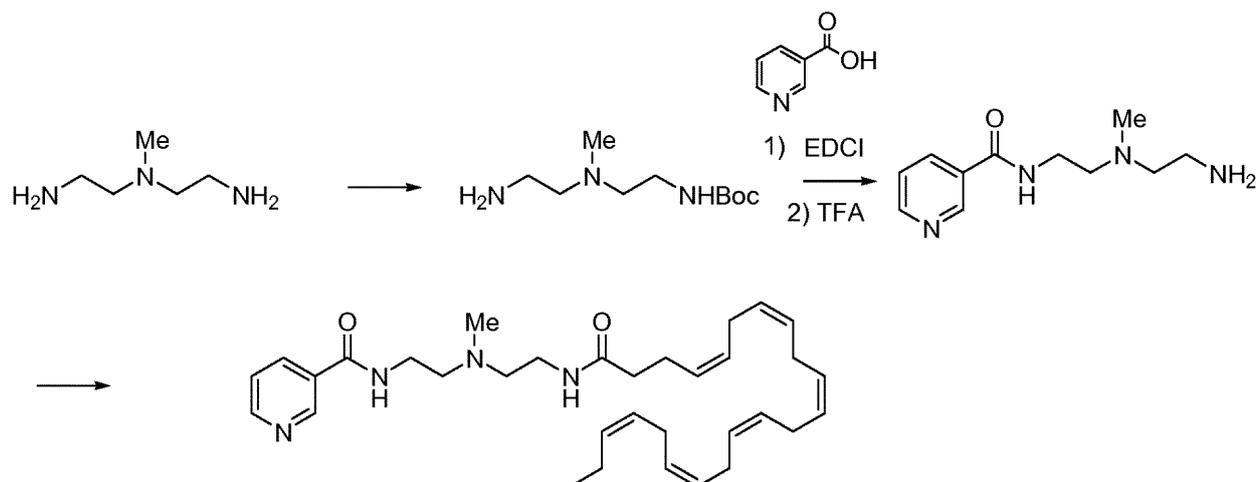
tert-ブチル 2-(2-(ニコチンアミド)エトキシ)エチルカルバメート (140 mg、0.453 mmol) を CH₂Cl₂ 中 25% TFA (10 mL) 中に取り上げた。反応混合物を室温で2時間静置した後、減圧下で濃縮して、N-(2-(2-アミノエトキシ)エチル)ニコチンアミドの TFA 塩を得た。次いで、この材料を (4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-ドコサ-4, 7, 10, 13, 16, 19-ヘキサエン酸 (148 mg、0.453 mmol)、HATU (190 mg、0.498 mmol) 及び DIEA (0.24 mL) と共に CH₃CN (10 mL) 中に取り上げた。得られた反応混合物を室温で2時間撹拌した。次いで、これを EtOAc で希釈し、飽和水性 NaHCO₃ 及びブラインで連続して洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (9:1 CH₂Cl₂ / MeOH) により精製して、N-(2-(2-(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-ドコサ-4, 7, 10, 13, 16, 19-ヘキサエンアミドエトキシ)エチル)ニコチンアミド (75 mg、31%) を得た。C₃₁H₄₆N₂O₅ の MS 計算値: 526.34; 実測値: [M+H]⁺ 527。

【0252】

実施例 12

N - (2 - ((2 - (4 Z , 7 Z , 1 0 Z , 1 3 Z , 1 6 Z , 1 9 Z) - ドコサ - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ヘキサエンアミドエチル) (メチル) アミノ) エチル) ニコチンアミド (I - 2) の調製

【化 3 5 2】



10

N 1 - (2 - アミノエチル) - N 1 - メチルエタン - 1 , 2 - ジアミン (5 . 0 g 、 4 2 . 7 m m o l) を CH_2Cl_2 (1 0 0 m L) に溶解し、0 に冷却した。次いで、Boc₂O (0 . 9 3 g 、 4 . 2 7 m m o l) の CH_2Cl_2 (1 0 m L) 溶液を0 で15分間に亘って滴加した。得られた反応混合物を0 で30分間撹拌した後、室温に暖めた。室温で2時間撹拌した後、反応混合物を CH_2Cl_2 (1 0 0 m L) で希釈した。有機層をブライン (3 x 2 5 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、tert - ブチル 2 - ((2 - アミノエチル) (メチル) アミノ) エチルカルバメート (1 . 1 g) を得た。

20

【 0 2 5 3 】

tert - ブチル 2 - ((2 - アミノエチル) (メチル) アミノ) エチルカルバメート (4 0 0 m g 、 1 . 8 4 m m o l) を、ニコチン酸 (2 2 7 m g 、 1 . 8 4 m m o l) 及び EDCI (3 5 3 m g 、 2 . 0 2 m m o l) と共に CH_3CN (1 0 m L) 中に取り上げた。得られた反応混合物を室温で18時間撹拌した後、EtOAcで希釈した。有機層を飽和水性 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (5 % MeOH - CH_2Cl_2) により精製して、tert - ブチル 2 - (メチル (2 - (ニコチンアミド) エチル) アミノ) エチルカルバメート (1 8 0 m g 、 3 0 %) を得た。 $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$ の MS 計算値 : 3 2 2 . 2 ; 実測値 : [M + H] ⁺ 3 2 3 。

30

【 0 2 5 4 】

tert - ブチル 2 - (メチル (2 - (ニコチンアミド) エチル) アミノ) エチルカルバメート (9 0 m g 、 0 . 2 7 9 m m o l) を TFA の 2 5 % CH_2Cl_2 溶液 (5 m L) 中に取り上げ、室温で3時間静置した。反応混合物を減圧下で濃縮して、N - (2 - ((2 - アミノエチル) (メチル) アミノ) エチル) ニコチンアミドの TFA 塩を得た。この材料を (4 Z , 7 Z , 1 0 Z , 1 3 Z , 1 6 Z , 1 9 Z) - ドコサ - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ヘキサエン酸 (9 0 m g 、 0 . 2 7 9 m m o l) 、 HATU (1 1 7 m g 、 0 . 3 1 m m o l) 及び DIEA (0 . 1 5 m L) と共に CH_3CN (1 0 m L) 中に取り上げた。得られた反応混合物を室温で2時間撹拌した。次いで、これを EtOAc で希釈し、飽和水性 NaHCO_3 及びブラインで連続して洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (5 % MeOH - CH_2Cl_2) により精製して、N - (2 - ((2 - (4 Z , 7 Z , 1 0 Z , 1 3 Z , 1 6 Z , 1 9 Z) - ドコサ - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ヘキサエンアミドエチル) (メチル) アミノ) エチル) ニコチンアミド (3 0 m g 、 2 0 %) を得た。 C_{33}

40

50

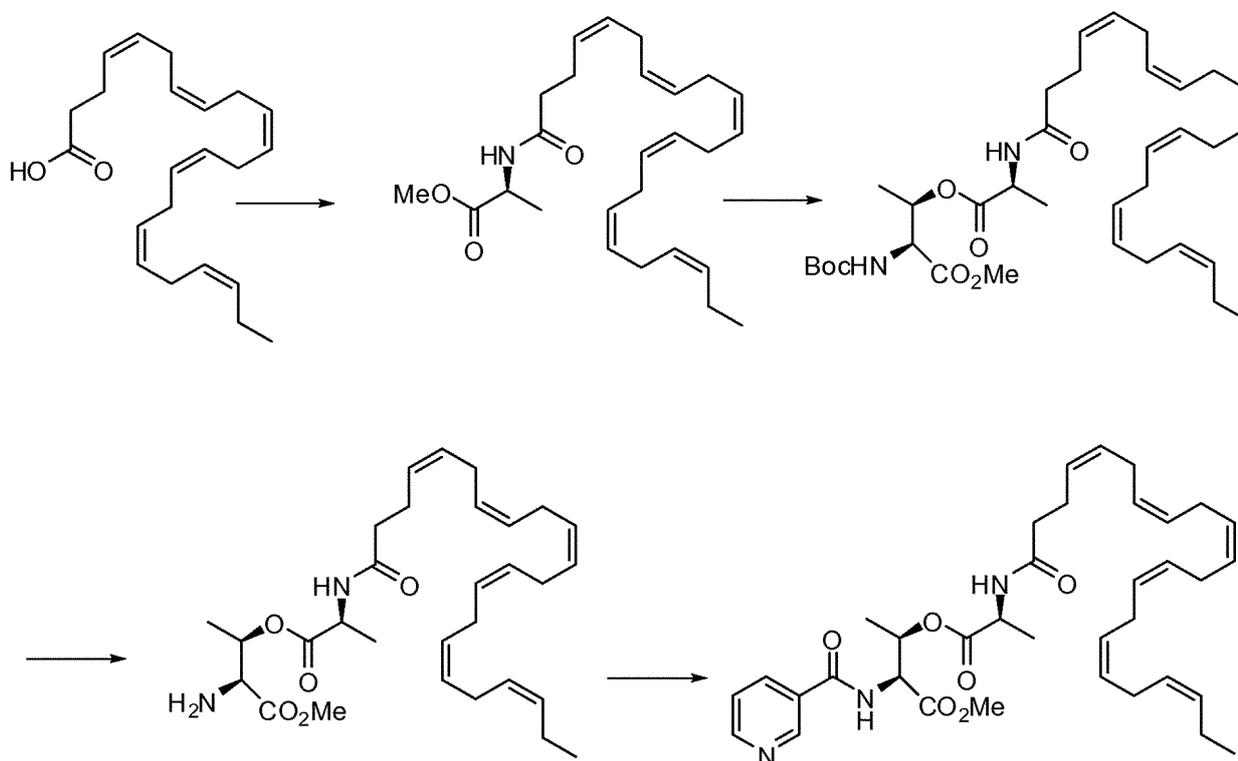
$H_{48}N_4O_2$ の MS 計算値 : 532.38 ; 実測値 : $[M+H]^+ 533$ 。

【0255】

実施例 13

(2S, 3R) - メチル 3 - ((S) - 2 - ((4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z) - ドコサ - 4, 7, 10, 13, 16, 19 - ヘキサエンアミド) プロパノイルオキシ) - 2 - (ニコチンアミド) ブタノエート (I - 9) の調製

【化353】



10

20

L - アラニンメチルエステル塩酸塩 (0.85 g、6.1 mmol) を、(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z) - ドコサ - 4, 7, 10, 13, 16, 19 - ヘキサエン酸 (2.0 g、6.1 mmol)、EDCI (1.3 g、6.72 mmol) 及び DIEA (1.3 mL) と共に CH_3CN (20 mL) 中に取り上げた。得られた反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。次いで、これを EtOAc で希釈し、希釈水性 $NaHCO_3$ 及びブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、(S) - メチル 2 - ((4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z) - ドコサ - 4, 7, 10, 13, 16, 19 - ヘキサエンアミド) プロパノエート (2.0 g、79%) を得た。

30

【0256】

(S) - メチル 2 - ((4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z) - ドコサ - 4, 7, 10, 13, 16, 19 - ヘキサエンアミド) プロパノエート (2.0 g、4.8 mmol) を、5 M 水性 $NaOH$ (5 mL) と共に THF (8 mL) 中に取り上げ、室温で 3 時間激しく攪拌した。反応混合物を水で希釈し、減圧下で濃縮した。次いで、十分な 6 N HCl を加えて pH を 2 に調整した。得られた混合物を EtOAc で抽出した。一緒にした有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、(S) - 2 - ((4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z) - ドコサ - 4, 7, 10, 13, 16, 19 - ヘキサエンアミド) プロパン酸を得た。これを N - Boc - L - スレオニンメチルエステル (1.11 g、4.78 mmol)、HATU (2.0 g、5.3 mmol) 及び DIEA (1.2 mL) と共に CH_3CN (15 mL) 中に取り上げた。得られた反応混合物を室温で 6 時間攪拌し、EtOAc で希釈した。有機層を $NaHCO_3$ 、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマト

40

50

グラフィー (CH₂Cl₂) により精製して、(2S, 3R) - メチル 2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - ((S) - 2 - ((4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z) - ドコサ - 4, 7, 10, 13, 16, 19 - ヘキサエンアミド) プロパノイルオキシ) ブタノエート (1.0 g) を得た。

【0257】

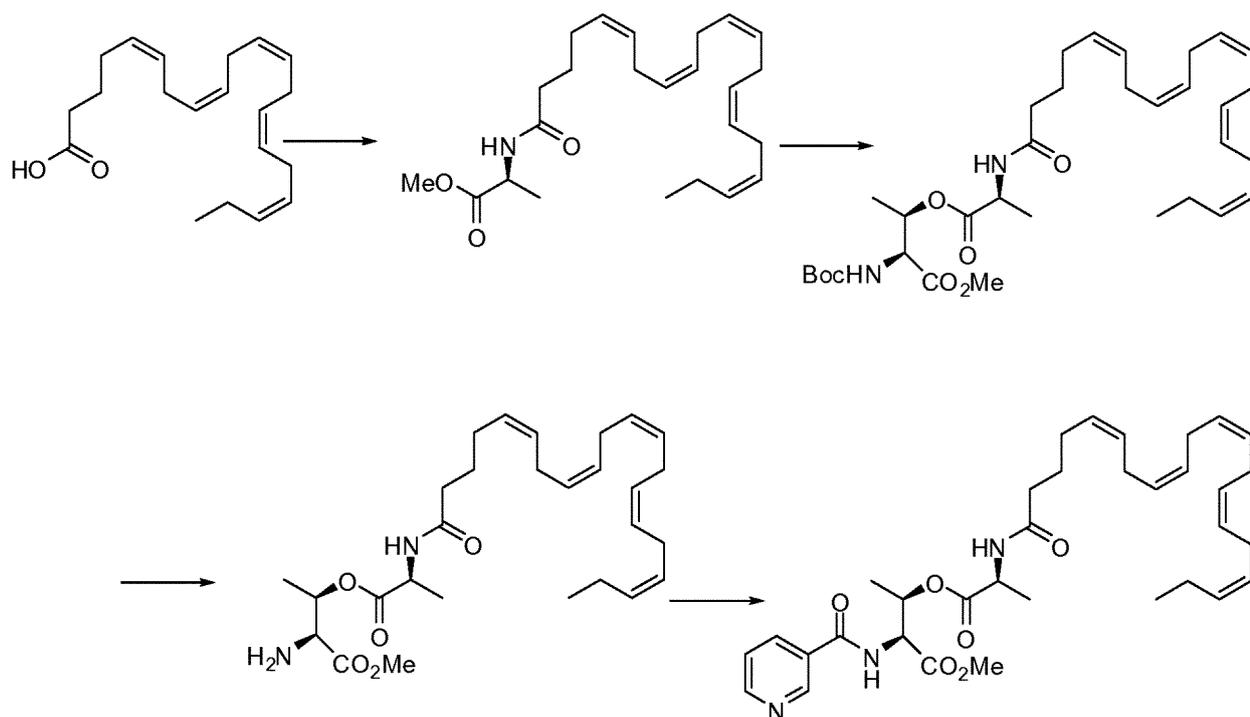
(2S, 3R) - メチル 2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - ((S) - 2 - ((4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z) - ドコサ - 4, 7, 10, 13, 16, 19 - ヘキサエンアミド) プロパノイルオキシ) ブタノエート (300 mg、0.488 mmol) をジオキサン中 4 M HCl (2 mL) 中に取り上げ、室温で 10 分間静置した。次いで、反応混合物を EtOAc で希釈し、減圧下で濃縮して、(2S, 3R) - メチル 2 - アミノ - 3 - ((S) - 2 - ((4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z) - ドコサ - 4, 7, 10, 13, 16, 19 - ヘキサエンアミド) プロパノイルオキシ) ブタノエートの HCl 塩を得た。この材料を、ニコチン酸 (60 mg、0.488 mmol)、HATU (204 mg、0.54 mmol) 及び DIEA (0.25 mL、1.46 mmol) と共に CH₃CN (5 mL) 中に取り上げた。得られた反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。得られた油状残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (9:1 CH₂Cl₂ / MeOH) により精製して、(2S, 3R) - メチル 3 - ((S) - 2 - ((4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z) - ドコサ - 4, 7, 10, 13, 16, 19 - ヘキサエンアミド) プロパノイルオキシ) - 2 - (ニコチンアミド) ブタノエート (120 mg、40%) を得た。C₃₆H₄₉N₃O₆ の MS 計算値: 619.36; 実測値: [M+H]⁺ 620。

【0258】

実施例 14

(2S, 3R) - メチル 3 - ((S) - 2 - ((5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - イコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエンアミド) プロパノイルオキシ) - 2 - (ニコチンアミド) ブタノエート (I - 10) の調製

【化354】



DHA の代わりに (5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - エイコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエン酸 (EPA) を使用した以外は、(2S, 3R) - メチル 3 - ((S) - 2 - ((4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z) - ドコサ - 4, 7,

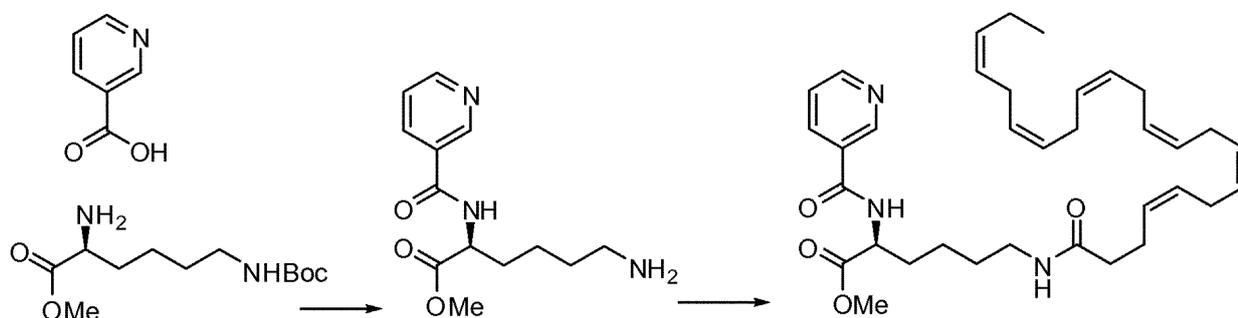
10, 13, 16, 19 - ヘキサエンアミド) プロパノイルオキシ) - 2 - (ニコチンアミド) ブタノエートの調製に関して上記に概略したものと同一の合成の連続を用いた。C₃₄H₄₇N₃O₆ のMS計算値: 593.35; 実測値: [M+H]⁺ 594。

【0259】

実施例 15

(S) - メチル 6 - ((4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z) - ドコサ - 4, 7, 10, 13, 16, 19 - ヘキサエンアミド) - 2 - (ニコチンアミド) ヘキサン酸塩 (I - 11) の調製

【化355】



10

H - リシン - (BOC) - OMe 塩酸塩 (500 mg、1.68 mmol) を、ニコチン酸 (207 mg、1.68 mmol)、EDCI (354 mg、1.85 mmol) 及び DIEA (0.90 mL) と共に CH₃CN (10 mL) 中に取り上げた。得られた反応混合物を室温で 18 時間攪拌し、EtOAc で希釈した。有機層を希釈水性 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (CH₂Cl₂) により精製して、(S) - メチル 6 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - (ニコチンアミド) ヘキサン酸塩 (520 mg、85%) を得た。

20

【0260】

(S) - メチル 6 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - (ニコチンアミド) ヘキサン酸塩 (260 mg、0.71 mmol) をジオキサン中 4 M HCl (2 mL) 中に取り上げ、室温で 1 時間静置した。反応混合物を EtOAc で希釈し、減圧下で濃縮して、(S) - メチル 6 - アミノ - 2 - (ニコチンアミド) ヘキサン酸塩の HCl 塩を得た。この材料を、(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z) - ドコサ - 4, 7, 10, 13, 16, 19 - ヘキサエン酸 (233 mg、0.71 mmol)、HATU (297 mg、0.78 mmol) 及び DIEA (0.4 mL) と共に CH₃CN (5 mL) 中に取り上げた。得られた反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、EtOAc で希釈した。有機層を希釈水性 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (9:1 CH₂Cl₂ / MeOH) により精製して、(S) - メチル 6 - ((4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z) - ドコサ - 4, 7, 10, 13, 16, 19 - ヘキサエンアミド) - 2 - (ニコチンアミド) ヘキサン酸塩 (280 mg、72%) を得た。C₃₅H₄₉N₃O₄ のMS計算値: 575.37; 実測値: [M+H]⁺ 576。

30

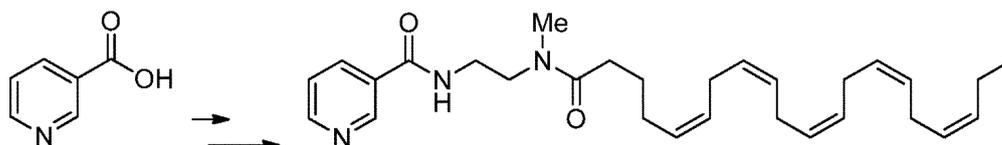
40

【0261】

実施例 16

N - (2 - ((5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - N - メチルイコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエンアミド) エチル) ニコチンアミド (I - 15) の調製

【化356】



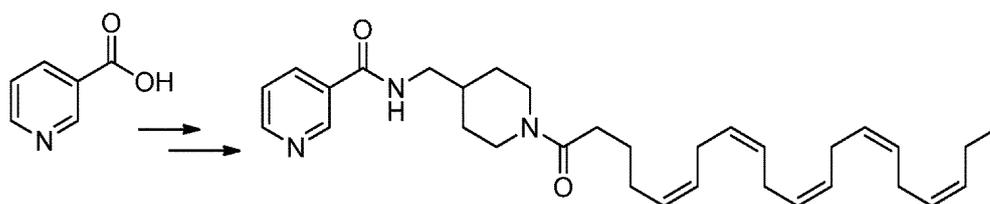
N - (2 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - N - メチルイコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) エチル) ニコチンアミドは、実施例 8 に概略した手順に従って、市販の tert - ブチル (2 - アミノエチリル) (メチル) カルバメートでジアミンを代替し、EPAで脂肪酸構成成分を代替して調製した。C₂₉H₄₁N₃O₂のMS計算値：463.32；実測値：[M+H]⁺464。

【0262】

実施例 17

N - ((1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエノイル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ニコチンアミド (I - 3 1) の調製：

【化357】



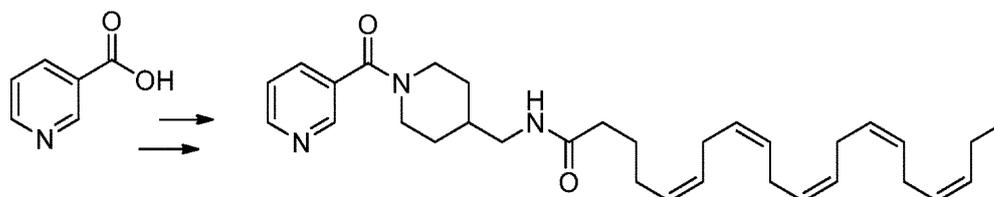
N - ((1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエノイル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ニコチンアミドは、実施例 8 に概略した手順に従って、市販の tert - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートでジアミンを代替し、EPAで脂肪酸構成成分を代替して調製した。C₃₂H₄₅N₃O₂のMS計算値：503.35；実測値：[M+H]⁺504。

【0263】

実施例 18

(5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - N - ((1 - ニコチノイルピペリジン - 4 - イル) メチル) イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド (I - 2 9) の調製：

【化358】



市販の tert - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 mmol) を、EPA (1 mmol) 及び EDC (1 . 1 mmol) と共に 2 5 mL の C H ₂ C l ₂ 中に取り上げた。得られた反応混合物を室温で 4 時間攪拌した後、飽和 N H ₄ C l 、ブラインで洗浄し、乾燥し (N a ₂ S O ₄) 、減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (9 5 % C H ₂ C l ₂ 、 5 % M e O H) により精製して、tert - ブチル 4 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミドメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを得た。tert - ブチル 4 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 ,

10

20

30

40

50

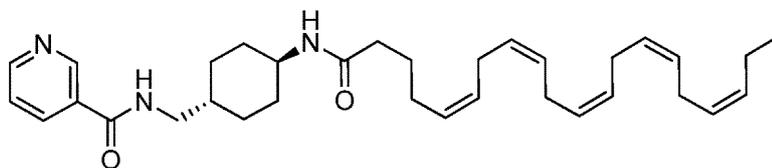
11, 14, 17 - ペンタエンアミドメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0.5 mmol) を 3 mL のジオキサン中 4 N HCl 中に取り上げ、室温で 15 分間静置した。得られた反応混合物を EtOAc で希釈し、減圧下で濃縮して、(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - N - (ピペリジン - 4 - イルメチル) イコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエンアミドの HCl 塩を得た。この材料を、ニコチン酸 (0.5 mmol)、HATU (1.1 mmol) 及び DIEA (0.75 mmol) と共に 20 mL の CH₂Cl₂ 中に取り上げた。得られた反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。次いで、これを飽和 NH₄Cl、ブラインで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (95% CH₂Cl₂、5% MeOH) により精製して、(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - N - ((1 - ニコチノイルピペリジン - 4 - イル)メチル) イコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエンアミドを得た。C₃₂H₄₅N₃O₂ の MS 計算値: 503.35; 実測値: [M + H]⁺ 504。

【0264】

実施例 19

N - ((1R, 4R) - 4 - ((5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - イコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエンアミド) シクロヘキシル) メチル) ニコチンアミド (I - 41) の調製:

【化359】



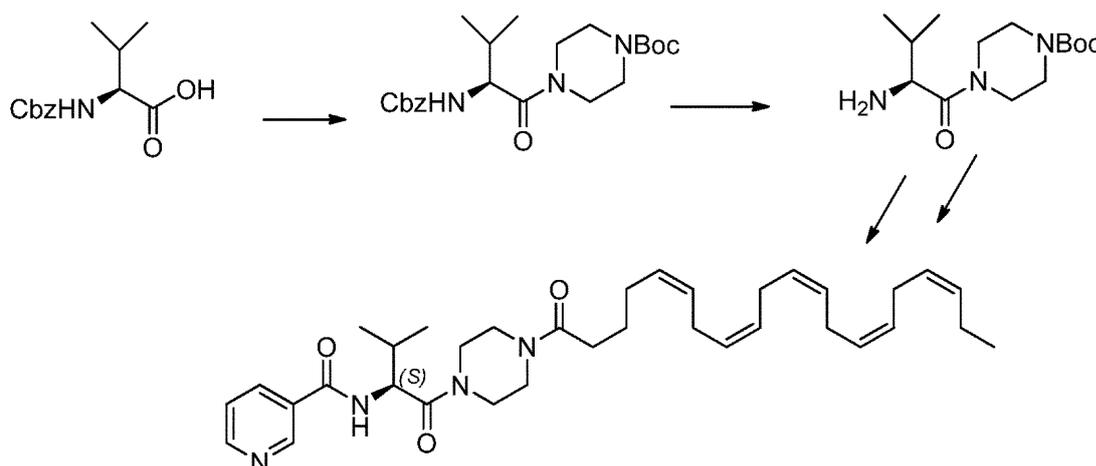
N - ((1R, 4R) - 4 - ((5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - イコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエンアミド) シクロヘキシル) メチル) ニコチンアミドは、ジアミンとして市販の tert - ブチル ((1r, 4r) - 4 - (アミノメチル) シクロヘキシル) カルバメートを使用して、実施例 8 に概略した手順に従って調製した。C₃₃H₄₇N₃O₂ の MS 計算値: 517.37; 実測値: [M + H]⁺ 518。

【0265】

実施例 20

N - ((S) - 1 - (4 - ((5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - イコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエノイル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) ニコチンアミド (I - 51) の調製:

【化360】



250 mL の CH₂Cl₂ 中の (S) - 2 - ((ベンジルオキシ)カルボニル)アミ

10

20

30

40

50

ノ) - 3 - メチルブタン酸 (25.1 g、100 mmol)、EDC・HCl (23 g、120 mmol)、HOBT (16.2 g、120 mmol) 及び Boc - ピペラジン (18.6 g、100 mmol) の懸濁液に、Et₃N (20.2 g、200 mmol) を 0 で加えた。得られた反応混合物を室温で 18 時間撹拌した後、CH₂Cl₂ (250 mL) で希釈した。有機層を飽和 aq. NH₄Cl (3 × 200 mL) 及びブライン (3 × 200 mL) で洗浄した。この有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / ペンタン) により精製して、20.0 g の (S) - tert - ブチル 4 - (2 - ((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (48%) を得た。

10

【0266】

MeOH (150 mL) 中の (S) - tert - ブチル 4 - (2 - ((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (20.0 g、47.7 mmol) 及び 10% Pd/C (2 g) の混合物を、1 気圧の H₂ 下にて室温で 18 時間撹拌した。溶液をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して (S) - tert - ブチル 4 - (2 - アミノ - 3 - メチルブタノイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (11.4 g、40 mmol) を白色固体 (84%) として得た。次いで、N - ((S) - 1 - (4 - (5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - イコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエノイル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) ニコチンアミドを、実施例 8 に概略した手順を用いて、(S) - tert - ブチル 4 - (2 - ((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートでジアミン構成成分を代替して調製した。C₃₅H₄₆N₄O₃ の MS 計算値：574.39；実測値：[M + H]⁺ 575。

20

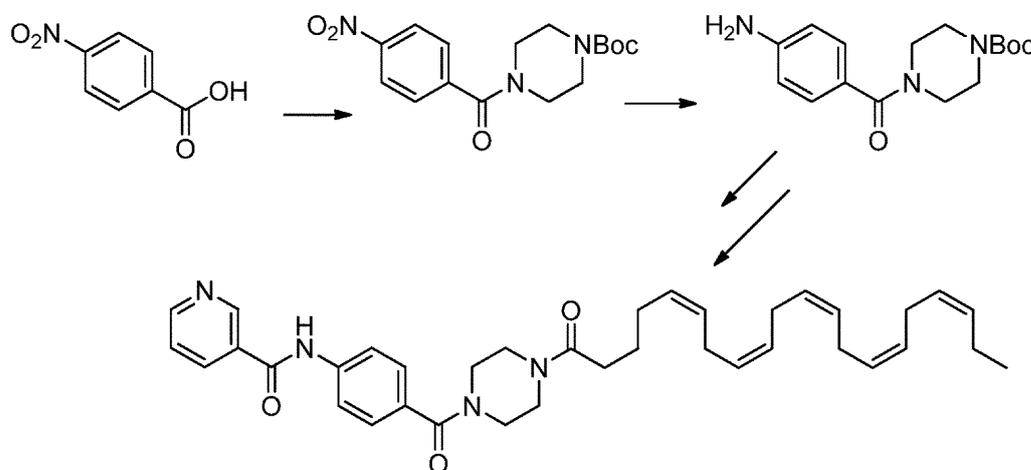
【0267】

実施例 21

N - (4 - (4 - (5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - イコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエノイル) ピペラジン - 1 - カルボニル)フェニル)ニコチンアミド (I - 56) の調製：

30

【化361】

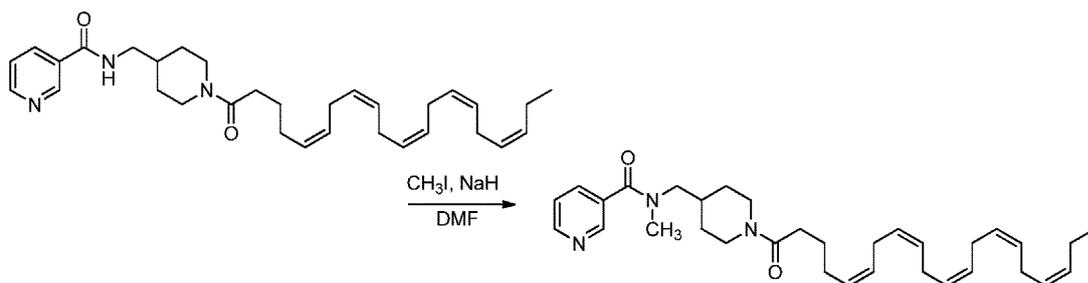


40

400 mL の CH₂Cl₂ 中の 4 - ニトロ安息香酸 (16.7 g、100 mmol)、EDC・HCl (22.92 g、120 mmol)、HOBT (16.2 g、120 mmol) 及び Boc - ピペラジン (18.6 g、100 mmol) の懸濁液に、Et₃N (20.2 g、200 mmol) を 0 で加えた。得られた反応混合物を室温で 18 時間撹拌した後、CH₂Cl₂ (200 mL) で希釈した。有機層を飽和 aq. NH₄Cl (3 × 200 mL) 及びブライン (3 × 200 mL) で洗浄した。この有機層を無水 Na₂S

50

【化 3 6 3】



10

N - ((1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエノイル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ニコチンアミド (実施例 1 7) を出発物質として使用した。

【 0 2 7 2 】

0 . 4 m m o l の N - ((1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエノイル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ニコチンアミドに、1 m L D M F、次いで 3 . 0 当量の 6 0 % N a H 及び 1 . 3 当量のメチルヨウ化物をアルゴン下で加えた。得られた反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、半 - 飽和 N H ₄ C l でクエンチした。混合物を酢酸エチル (1 0 0 m L) で希釈した。有機層を分離し、ブライン (3 x 1 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (勾配溶出、ジクロロメタン中 0 ~ 1 0 % メタノール) により精製して (p u r i f i c e d)、N - ((1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエノイル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - N - メチルニコチンアミド (9 5 %) を得た。C ₃₃ H ₄₇ N ₃ O ₂ の M S 計算値 : 5 1 7 . 3 7 ; 実測値 : [M + H] ⁺ 5 1 8 .

20

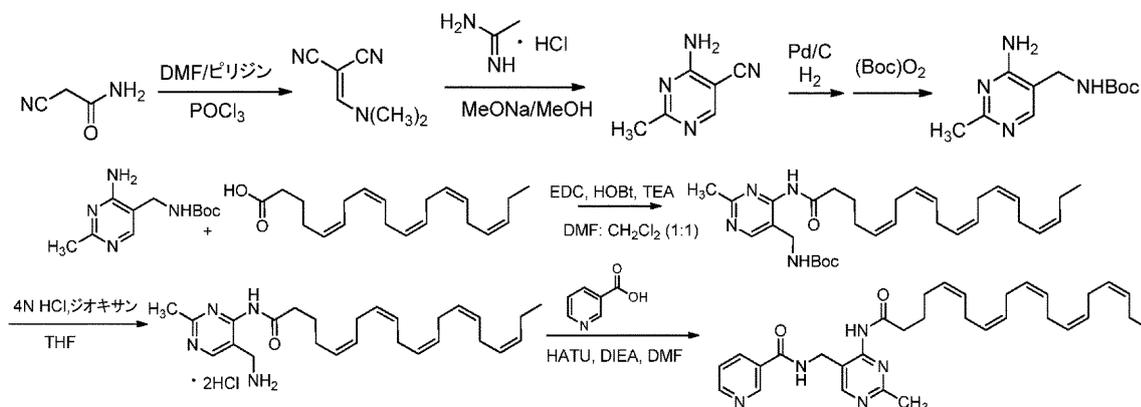
【 0 2 7 3 】

実施例 2 4

N - ((4 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド) - 2 - メチルピリミジン - 5 - イル) メチル) ニコチンアミド (I - 6 4) の調製 :

30

【化 3 6 4】



40

2 - シアノアセトアミド (5 0 g 、 5 9 5 m m o l)、ピリジン (4 . 7 g 、 6 0 m m o l) 及び D M F (9 1 g 、 1 . 2 6 m o l) の混合物を - 1 0 に冷却した。次いで、冷却混合物に P O C l ₃ を 2 時間 亘って滴加した。滴加が完了した後、反応物を氷水 (2 L) 中に注ぎ、次いで十分な 3 0 % 水性 N a O H 溶液を加えて p H = 3 に調整した。得られた混合物を酢酸エチル (3 x 1 L) で抽出した。一緒にした有機層を乾燥し (N a ₂ S O ₄)、減圧下で濃縮して、4 5 g の 2 - ((ジメチルアミノ) メチレン) マロノニト

50

リル (62%) を得た。

【0274】

ナトリウムメトキシド (15.9 g、294 mmol) のメタノール (150 mL) 氷冷溶液に、アセトアミジン塩酸塩 (27.9 g、292 mmol) を加えた。反応混合物を10分間攪拌し、沈殿した塩化ナトリウムから急速に濾過した。冷却した濾液に2-(ジメチルアミノ)メチレン)マロノニトリル (32.4 g、223 mmol) のメタノール (100 mL) 溶液を30分間に亘って加えた。室温で12時間攪拌した後、混合物を0℃に冷却し、沈殿を濾過により収集し、乾燥して、29 g の4-アミノ-2-メチルピリミジン-5-カルボニトリル (97%) を得た。

【0275】

オートクレーブ内で、4-アミノ-2-メチルピリミジン-5-カルボニトリル (16 g、119 mmol)、修飾ラネーニッケル (湿潤重量15 g) 及びアンモニアの飽和メタノール溶液 (200 mL) の混合物を60℃に加熱し、この温度で4 MPaの水素圧力で24時間攪拌した。得られた反応混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH = 30/1 ~ 10/1) により精製して、14.8 g の5-(アミノメチル)-2-メチルピリミジン-4-アミン (90%) を得た。

【0276】

5-(アミノメチル)-2-メチルピリミジン-4-アミン (10 g、72.5 mmol) を100 mLのCH₂Cl₂及び50 mLのメタノールに溶解し、トリエチルアミン (8 mL、109 mmol) を加えた後、(Boc)₂Oを加えた。得られた反応混合物を室温で12時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH = 50/1) により精製して、14.63 g のtert-ブチル((4-アミノ-2-メチルピリミジン-5-イル)メチル)カルバメート (85%) を得た。

C₁₁H₁₈N₄O₂のMS計算値: 238.2; 実測値: 239.1 [M+H]⁺。

¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆): 7.80 (s、1H)、7.24-7.28 (t、J = 11.1 Hz、1H)、6.64 (s、2H)、3.86-3.88 (d、J = 6 Hz、2H)、2.28 (s、3H)、1.37 (s、9H)。

【0277】

20 mLのジクロロメタン及び20 mLのジメチルホルムアミド中の1 g (4.2 mmol) のtert-ブチル((4-アミノ-2-メチルピリミジン-5-イル)メチル)カルバメートに、0.9当量の(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-イコサ-5, 8, 11, 14, 17-ペンタエン酸、1.2当量のEDC、1.2当量のHOBT及び6当量のトリエチルアミンを加えた。反応物を窒素でパージし、反応を室温で行った。完了後、粗反応物を半飽和NH₄Cl、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を、CH₂Cl₂/MeOHの混合物を使用したシリカゲルクロマトグラフィー (勾配溶出、ジクロロメタン中0~10%メタノール) により精製して、N-((4-((5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-イコサ-5, 8, 11, 14, 17-ペンタエンアミド)-2-メチルピリミジン-5-イル)メチル)ニコチンアミドを40%単離収率で与えた。この中間体をTHFに溶解し、ここに4当量のジオキサン中4N HClを加え、反応物を45分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、減圧下で濃縮して(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-N-(5-(アミノメチル)-2-メチルピリミジン-4-イル)イコサ-5, 8, 11, 14, 17-ペンタエンアミド塩酸塩を与えた。

【0278】

2 mLのジメチルホルムアミド中の1.15 mmolの(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-N-(5-(アミノメチル)-2-メチルピリミジン-4-イル)イコサ-5, 8, 11, 14, 17-ペンタエンアミド塩酸塩に、1.1当量のナイアシン、次いで1.2当量のHATU及び6.0当量のジイソプロピルエチルアミンを加えた。得られ

10

20

30

40

50

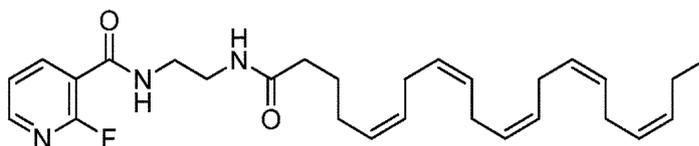
た反応混合物を室温で16時間撈拌した。粗反応混合物を半飽和NH₄Cl、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をCH₂Cl₂/MeOHの混合物を使用したシリカゲルクロマトグラフィー（勾配溶出、ジクロロメタン中0~10%メタノール）により精製して、N-（（4-（（5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z）-イコサ-5, 8, 11, 14, 17-ペンタエンアミド）-2-メチルピリミジン-5-イル）メチル）ニコチンアミド（30%）を得た。C₃₂H₄₁N₅O₂のMS計算値：527.33；実測値：[M+H]⁺528。

【0279】

実施例25

2-フルオロ-N-（2-（（5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z）-イコサ-5, 8, 11, 14, 17-ペンタエンアミド）エチル）ニコチンアミド（VI-7）の調製：
【化365】

10



2-フルオロ-N-（2-（（5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z）-イコサ-5, 8, 11, 14, 17-ペンタエンアミド）エチル）ニコチンアミドは、適切な出発物質として2-フルオロニコチン酸で代替して、実施例8に概略した手順に従って調製した。

20

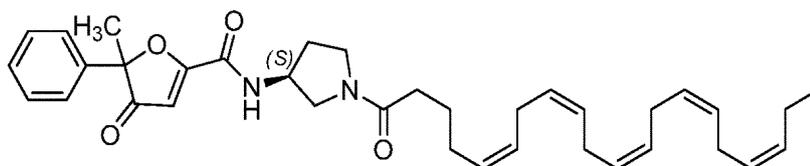
C₂₈H₃₈FN₃O₂のMS計算値：467.29；実測値：[M+H]⁺468。

【0280】

実施例28

N-（（S）-1-（（5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z）-イコサ-5, 8, 11, 14, 17-ペンタエノイル）ピロリジン-3-イル）-5-メチル-4-オキソ-5-フェニル-4,5-ジヒドロフラン-2-カルボキサミド（VII-4）の調製：

【化366】



30

N-（（S）-1-（（5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z）-イコサ-5, 8, 11, 14, 17-ペンタエノイル）ピロリジン-3-イル）-5-メチル-4-オキソ-5-フェニル-4,5-ジヒドロフラン-2-カルボキサミドは、適切な出発物質としてアシフランで代替して、実施例8に概略した手順に従って調製した。C₃₆H₄₆N₂O₄のMS計算値：570.35；実測値：[M+H]⁺571。

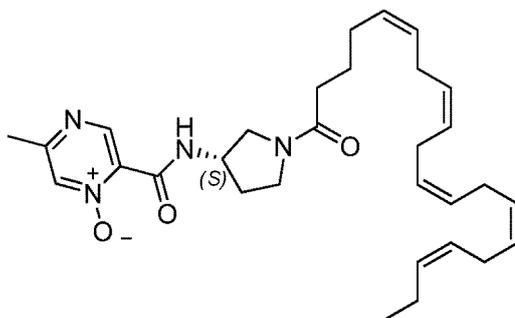
【0281】

実施例29：

2-（（（S）-1-（（5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z）-イコサ-5, 8, 11, 14, 17-ペンタエノイル）ピロリジン-3-イル）カルバモイル）-5-メチルピラジン1-オキシド（VII-12）の調製：

40

【化 3 6 7】



10

2 - ((S) - 1 - ((5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエノイル) ピロリジン - 3 - イル) カルバモイル) - 5 - メチルピラジン 1 - オキシドを、適切な出発物質としてアシピモックスで代替して、実施例 8 に概略した手順に従って調製した。C₃₀H₄₂N₄O₄のMS計算値：506.33；実測値：[M+H]⁺507。

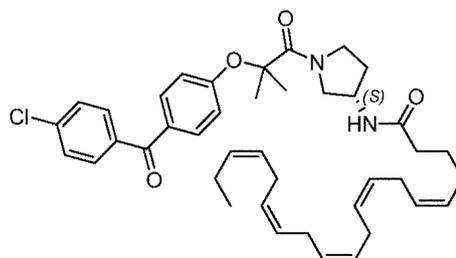
【0282】

実施例 30

(5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - N - ((S) - 1 - (2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパノイル) ピロリジン - 3 - イル) イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミド (V I I - 2 8) の調製：

20

【化 3 6 8】



30

(5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z) - N - ((S) - 1 - (2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパノイル) ピロリジン - 3 - イル) イコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンタエンアミドを、適切な出発物質として 2 - (4 - (4 - クロロベンゾイル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸で代替して、実施例 8 に概略した手順に従って調製した。C₄₁H₅₁ClN₂O₄のMS計算値：670.35；実測値：[M+H]⁺671。

【0283】

本発明は、本発明のいくつかの態様を説明することを意図する実施例に開示した特定の実施形態によりその範囲を限定されず、機能的に均等な任意の実施形態は、本発明の範囲内に含まれる。実際に、本明細書に示し及び記載したものに於いて、本発明の様々な変更形態が当業者に明らかとなり、それらは添付の特許請求の範囲の範囲内に含まれるものとする。本明細書に引用した全ての特許、特許出願及び刊行物は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

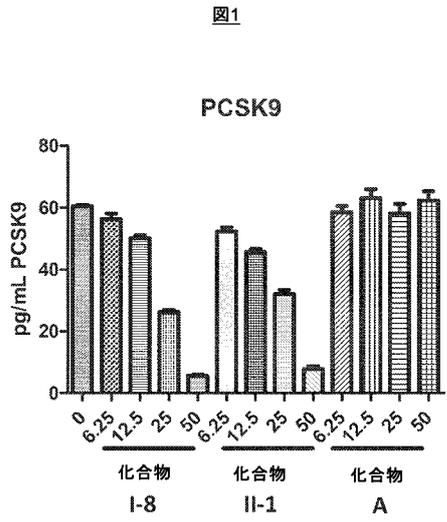
40

【0284】

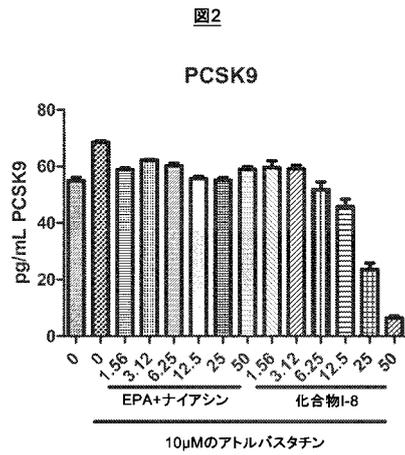
均等物

当業者は、単なる日常的な実験によって、本明細書に詳細に記載した特定の実施形態の多数の均等物を認識し、又は確認することができるであろう。それらの均等物は、以下の特許請求の範囲の範囲内に包含されるものとする。

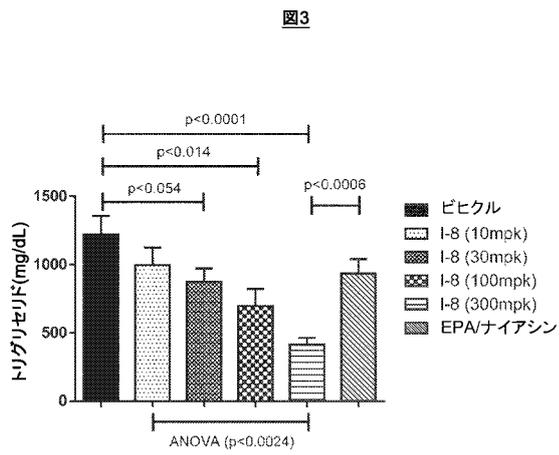
【 図 1 】



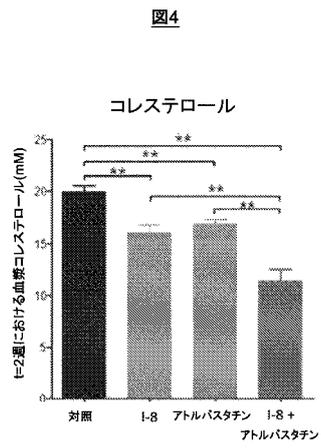
【 図 2 】



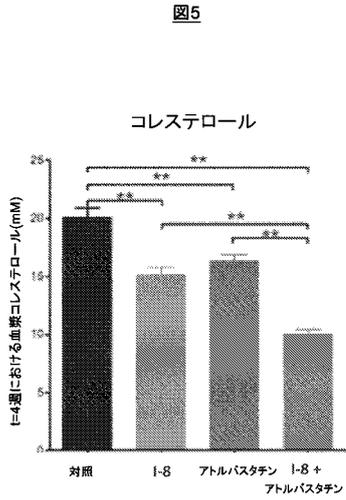
【 図 3 】



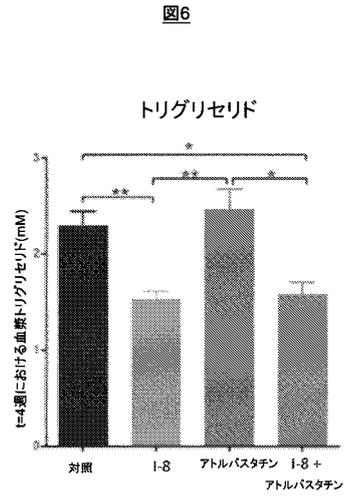
【 図 4 】



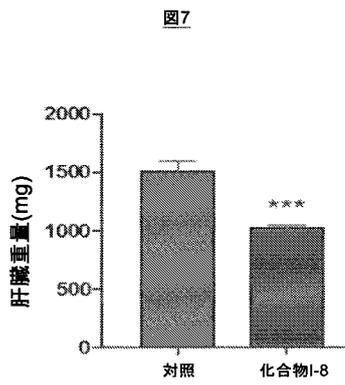
【 図 5 】



【 図 6 】



【 図 7 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2013/042693
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/12 (2014.01) USPC - 514/678 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - A61K 31/12, 31/121 (2014.01) USPC - 514/678, 688 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched CPC - A61K 31/12, 31/121 (2013.01) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, Orbit, STN, PubChem, Google Scholar		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2011/0009628 A1 (LIU et al) 13 January 2011 (13.01.2011) entire document	1-20
A	WO 2011/109681 A1 (MILNE et al) 09 September 2011 (09.09.2011) entire document	1-20
A	US 2011/0053990 A1 (MILNE et al) 03 March 2011 (03.03.2011) entire document	1-20
A	WO 2011/116312 A1 (VU et al) 22 September 2011 (22.09.2011) entire document	1-20
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 06 January 2014		Date of mailing of the international search report 16 JAN 2014
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-273-4300 PCT OSP: 571-273-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2013/042693

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See Extra Sheet.

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-20

Remark on Protest

<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2013/042693

<Continuation of Box III: Observations where unity of invention is lacking>

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: Claims 1-98 are drawn to a method for treating a metabolic disease comprising inhibiting the production of or lowering serum levels of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) by administering to a patient in need thereof an effective amount of a fatty acid bioactive derivative.

The first invention of Group I+ is restricted to a compound of Formula II' or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, prodrug, enantiomer or stereoisomer thereof wherein Rn is phenyl, W1 and W2 are each independently null; W3 is not present, R12 is not present, each m1 is not present, each a, b, c, and d is independently -H, each n, o, p, and q is independently 0, each L is independently null; R6 is not present, R5 is independently selected from the group consisting of -H; g and h are not present; m is 0; m2 is 0; k is not present, z is not present, R3, R4 and e are not present, each Z is -H with the proviso that there must be at least one first structure shown; r is 2, s is 3, t is 0, v is not present, R1 and R2 are not present and R is not present. It is believed that claims 1-20 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the first named invention.

Applicant is invited to elect additional formula(e) to be search in a specific combination by paying additional fee for each election. An exemplary election would be a compound of Formula II' or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, prodrug, enantiomer or stereoisomer thereof wherein Rn is naphthyl, W1 and W2 are each independently null, W3 is not present, R12 is not present, each m1 is not present, each a, b, c, and d is independently -H, each n, o, p, and q is independently 0, each L is independently null, R6 is not present, R5 is independently selected from the group consisting of -H; g and h are not present; m is 0; m2 is 0; k is not present, z is not present, R3, R4 and e are not present, each Z is -H with the proviso that there must be at least one first structure shown; r is 2, s is 3, t is 0, v is not present, R1 and R2 are not present and R is not present. Additional formulae will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "*" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulae do not share a significant structural element responsible for a common property or function, requiring the selection of alternatives where Rn, W1, W2, W3, R12, a, b, c, d, n, o, p, q, L, R6, R5, g, h, m, m1, m2, k, z, R3, R4, e, Z, r, s, t, v, R1, R2 and R are each selected from a group of substitutions.

The Group I+ claims share the technical features of a method for treating a metabolic disease comprising inhibiting the production of or lowering serum levels of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) by administering to a patient in need thereof an effective amount of a fatty acid bioactive derivative; a fatty acid bioactive having a core structure of -C(=O)-W1-(Caa)n-(Cbb)o-(L)m-(Ccc)p-(Cdd)q-W2-Z, a pharmaceutical composition comprising a compound of the fatty acid bioactive and a pharmaceutically acceptable carrier.

However, these technical features do not represent a contribution over the prior art. Specifically, US 2011/0009628 A1 to Liu et al. discloses a method for treating a metabolic disease comprising inhibiting the production of or lowering serum levels of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) by administering to a patient in need thereof an effective amount of a fatty acid bioactive derivative (Abstract, "...inhibit PCSK9 expression..."; Para. [0033]; Para. [0092], "...the compounds, disclosed herein reduce lipid levels... inhibiting the degradation of LDLR protein mediated through the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)..."; Para. [0002], "...compounds and compositions for modulating lipid levels, including treating...metabolic syndrome..."; Para. [0003], "...Formula 1..."; Para. [0243], "A compound of the present technology can also be modified, for example, by the covalent attachment of an organic moiety or conjugate...the conjugate can be a...fatty acid group..."; Para. [0093], "...administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a compound or composition..."; a pharmaceutical composition comprising a compound of the fatty acid bioactive and a pharmaceutically acceptable carrier (Para. [0023], "...lipid lowering agent of the present technology is part of a pharmaceutical composition containing one or more excipients, carriers or fillers...").

Further, US 2011/0053990 A1 to Mine et al. discloses a method for treating a metabolic disease by administering to a patient in need thereof an effective amount of a fatty acid bioactive derivative (Paras. [0006];[0007];[0036];[0037]); a fatty acid bioactive having a core structure of -C(=O)-W1-(Caa)n-(Cbb)o-(L)m-(Ccc)p-(Cdd)q-W2-Z (Para. [0008], Formula I; Para. [0269], Example 3); a pharmaceutical composition comprising a compound of the fatty acid bioactive and a pharmaceutically acceptable carrier (Paras. [0006];[0007];[0036];[0037]).

The invention listed in Group I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

<End Box III: Observations where unity of invention is lacking>

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
C 0 7 D 213/82 (2006.01)	C 0 7 D 213/82	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 207/14 (2006.01)	C 0 7 D 207/14	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
	A 6 1 P 9/00	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, T M), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, R S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, H U, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI , NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(72)発明者 ジローセック, マイケル アール.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 2 ケンブリッジ, ナンバー 4 0 4 , サード スト
リート 2 8 5

(72)発明者 ヴュ, チ ビー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 7 4 アーリントン, ベイ ステート ロード 7 9

Fターム(参考) 4C055 AA01 BA01 CA02 CA06 CA58 CB02 CB10 DA01
4C063 AA01 BB09 CC31 CC34 CC75 DD03 DD12 EE01
4C069 AA12 BB02 BB22 BC28
4C086 AA01 AA02 AA03 BC05 BC07 BC19 BC21 BC50 GA02 GA07
GA08 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA33 ZA36 ZA45 ZA75
ZC20 ZC21 ZC33 ZC35 ZC75