

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4879165号  
(P4879165)

(45) 発行日 平成24年2月22日(2012.2.22)

(24) 登録日 平成23年12月9日(2011.12.9)

(51) Int. Cl. F 1  
**CO7D 277/20 (2006.01)** CO7D 277/20  
**CO7D 417/12 (2006.01)** CO7D 417/12

請求項の数 11 (全 147 頁)

(21) 出願番号	特願2007-509585 (P2007-509585)	(73) 特許権者	502031821
(86) (22) 出願日	平成17年4月20日 (2005.4.20)		トランス テック ファーマ, インコーポ レイテッド
(65) 公表番号	特表2007-533752 (P2007-533752A)		TRANSTECH PHARMA, IN C.
(43) 公表日	平成19年11月22日 (2007.11.22)		アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 2 7265 ハイ ポイント, スイート 1 10 メンデンホール オークス パーク ウェイ 4170 4170 Mendenhall Oak s Parkway, Suite 110 High Point, NC 2726 5 U. S. A.
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/013386		
(87) 国際公開番号	W02005/103022	(74) 代理人	100100549
(87) 国際公開日	平成17年11月3日 (2005.11.3)		弁理士 川口 嘉之
審査請求日	平成20年4月8日 (2008.4.8)		最終頁に続く
(31) 優先権主張番号	60/563,882		
(32) 優先日	平成16年4月20日 (2004.4.20)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

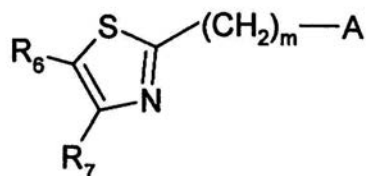
(54) 【発明の名称】メラノコルチン受容体の調節因子としての置換チアゾール及びピリミジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(Ib)において、

【化1】



(Ib)

mは0であり、

Aが、-N(R<sub>1</sub>)(R<sub>4</sub>)であり、R<sub>1</sub>が、-C<sub>1-5</sub>アルキレン-CO<sub>2</sub>Hであり、R<sub>4</sub>が、チエニルまたは-C<sub>1-4</sub>アルキレン-チエニルであり、R<sub>6</sub>が、水素であり、そして、R<sub>7</sub>が、

4-イソプロピルフェニル

4-トリル

- 4 - フルオロフェニル  
 4 - クロロフェニル  
 3, 5 - ジ(トリフルオロメチル)フェニル  
 4 - シアノフェニル  
 2 - ナフチル  
 4 - トリフルオロメトキシフェニル  
 3, 4 - ジ(ヒドロキシ)フェニル  
 ビフェニル - 4 - イル  
 3 - メトキシフェニル  
 4 - メトキシフェニル 10  
 5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル  
 3, 5 - ジ(tert-ブチル) - 4 - ヒドロキシフェニル  
 4 - トリフルオロメチルフェニル  
 4 - tert-ブチルフェニル  
 4 - イソブチルフェニル  
 1 - ナフチル  
 4 - エトキシフェニル  
 4 - イソプトキシフェニル  
 ビフェニル - 3 - イル、および  
 4 - (4 - メチルシクロヘキシルオキシ)フェニル 20
- からなる群から選択される化合物、又は、その薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。  
 【請求項 2】  
 $R_1$  が - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - CO<sub>2</sub>H である、請求項 1 に記載の化合物。  
 【請求項 3】  
 $R_4$  がチオフェン - 3 - イルまたは - CH<sub>2</sub> - (チオフェン - 2 - イル) である、請求項 2 に記載の化合物。  
 【請求項 4】  
 $R_7$  が 4 - イソプロピルフェニルまたは 4 - イソブチルフェニルである、請求項 3 に記載の化合物。  
 【請求項 5】 30  
 3 - [[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-[チオフェン-2-イルメチル]-アミノ]-プロピオン酸、  
 3 - [(4-ビフェニル-4-イル-チアゾール-2-イル)-(チオフェン-2-イルメチル)-アミノ]-プロピオン酸、  
 3 - ([4-[4-(トランス-4-メチル-シクロヘキシルオキシ)-フェニル]-チアゾール-2-イル]-[チオフェン-2-イルメチル]-アミノ)-プロピオン酸、  
 3 - [[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-[チオフェン-3-イル]-アミノ]-プロピオン酸、  
 3 - [[4-(4-イソブチル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-[チオフェン-2-イルメチル]-アミノ]-プロピオン酸、 40  
 5 - [[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-[チオフェン-2-イルメチル]-アミノ]-ペンタン酸、  
 3 - [[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-[2-チオフェン-2-イルメチル]-アミノ]-プロピオン酸、および  
 3 - [[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-[3-チオフェン-2-イルプロピル]-アミノ]-プロピオン酸  
 からなる群から選択される化合物、又は、その薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。  
 【請求項 6】  
 前記化合物が、3 - [[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-[チオフェン-2-イルメチル]-アミノ]-プロピオン酸又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項 1 に記 50

載の化合物。

【請求項 7】

前記化合物が、3-[[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-[チオフェン-2-イルメチル]-アミノ]-プロピオン酸である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

前記化合物が、3-[[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-[チオフェン-2-イルメチル]-アミノ]-プロピオン酸ナトリウムである、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記化合物が、3-[[4-(4-イソブチル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-[チオフェン-2-イルメチル]-アミノ]-プロピオン酸又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項 1 に記載の化合物。 10

【請求項 10】

前記化合物が、3-[[4-(4-イソブチル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-[チオフェン-2-イルメチル]-アミノ]-プロピオン酸である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

前記化合物が、3-[[4-(4-イソブチル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-[チオフェン-2-イルメチル]-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩である、請求項 9 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】 20

[ 関連出願 ]

本願は、2004年4月20日出願の「治療薬としての置換ヘテロアリアル誘導体」と題する米国仮出願第60/563,882号に対する優先権を米国特許法第119条のもとで主張し、その全文は参照により本明細書中に援用される。

【0002】

本発明は、置換ヘテロアリアル誘導体、組成物、及びメラノコルチン受容体の調節に回答して引き起こされ得る疾患の管理・治療・制御・補助治療に役立つと考えられるこれらの化合物及び組成物を用いた治療法に関する。

【0003】

[ 発明の背景 ] 30

体重及びエネルギー消費の恒常性の、神経内分泌による制御は、レプチンやインスリンなどの末梢ホルモン性シグナルと、弓状核、基底正中核及び傍室核を含む視床下部領域で発生する中枢シグナルの統合により達成される (Woods S.C. et al., 1998, 「食物摂取量及びエネルギー恒常性を調節する信号」, Science, 280:1378 -1383; Flier J.S., 1998, 「肥満と視床下部：新しい経路のための新しいペプチド」, Cell, 92:437- 440)。

【0004】

神経内分泌制御経路では、弓状核のメラノコルチン系の重要性が高い。メラノコルチン受容体 (MC-R) がこれまでにこれらの視床下部領域で同定されている。ニューロンを含むプロオピオメラノコルチン (POMC) が弓状核に突き出し、複数の神経ペプチド神経伝達物質を供給してこれらの受容体を刺激する。MC-Rは7つの膜貫通構造を持つGタンパク質共役受容体 (GPCR) スーパーファミリーに属する。MC-Rがその他のGPCRとは異なる一つのユニークな特徴は、これらの受容体に対する内在性のアンタゴニスト/インバースアンタゴニストが発見されていることである。 40

【0005】

MC-Rの内在性のアンタゴニスト/インバースアンタゴニストの注目すべき証拠は、アグーチタンパク質の研究から浮上してきたものであり、このタンパク質は、天然リガンド-MSHの競合的拮抗作用を持つMC-Rと相互作用することでその効果を発揮する。(Bultman SJ et al., 1992, 「マウスアグーチ遺伝子座の分子特性」, Cell, 71:1195-1204; Lu, D., 1994, 「アグーチタンパク質はメラニン細胞刺激ホルモン受容体のアンタゴニストである」, Nature, 371:799 -802; Brash G., 1999, 「アグーチタンパク質からPOMCへ - 50

太ったブロンドのマウスの100年」, *Nat. Med.*, 5:984 -985)。MC-Rのサブタイプ (MC-3R及びMC-4R) と特異的に相互作用し、MC-4Rとは拮抗するがMC-1Rとは拮抗しない、アグーチタンパクホモログの一つであるアグーチ関連のペプチド (AgRP) の発見は、中枢MC-Rが体重調節に関与していることを更に示唆するものである (Ollmann, M.M., et al., 1997, 「in vitro及びin vivoにおける中枢メラノコルチン受容体に対するアグーチ関連タンパク質の拮抗作用」, *Science*, 278:135-138)。

#### 【0006】

MC-Rの5つのサブタイプ (MC-1R~MC-5R) がこれまでに同定されている。複数のPOMCペプチドが、重複する活性を持つこれらの受容体に対するアゴニストである (Adan Rah, et al., 1994, 「神経メラノコルチン受容体に対するメラノコルチンペプチドの異なる効果」, *Mol Pharmacol.*, 46:1182-1190)。MC-1Rは主に末梢神経系に存在する。ACTHはMC-2Rに対する内在性のアゴニストであるが、その他のMC-Rサブタイプに対してはそれほど活性はない (Schioth HB, et al., 1997, 「メラノコルチン1、3、4又は5受容体は -MSHの配列の他にACTHと結合するエピトープを持たない」, *Endocrinology*, 155:73-78)。MC-3R、MC-4及びMC-5は主にCNSにあり、弓状核や傍室核などの視床下部領域での濃度が高い (Mountjoy K.G., et al., 1994, 「脳内の神経内分泌及び自律神経制御回路におけるメラノコルチン-4受容体 (MC-4R) の局在」, *Mol Endocrinol.*, 8:1298 -1308)。複数の証拠から、視床下部のMC-4R及びMC-3Rが食物摂取量やエネルギーバランスの調節に重要な役割を果たしていることが示されている。マウスにおけるアグーチペプチド<sup>AVY</sup>の異所的発現は、著しい肥満と糖尿病や腫瘍の発達で特徴づけられる致死症候群の原因となる (Lu, D., et al., 1994, 「アグーチタンパク質はメラニン細胞刺激ホルモン受容体のアゴニストである」, *Nature*, 371:799 -802)。AgRPを過剰発現した遺伝子導入マウスには肥満がみられ、これはMC-3R又はMC-4Rの遮断が肥満の原因であることを示唆している。更に、MC-4Rノックアウトマウス (Brash G., 1999, 「アグーチタンパク質からPOMCへ -太ったブロンドのマウスの100年」, *Nat Med.*, 5:984 -985; Huszar, D., 1997, 「メラノコルチン-4受容体の破壊がマウスの肥満を招く」, *Cell*, 88:131-141) が、AgRP過剰発現マウスと類似した表現型を持っているかどうかを判断することで、MC-4Rが体重調節経路の主要な要素であること、一方MC-3Rがエネルギー調節に関与していることが裏づけられる。メラノコルチン合成が不十分であると、ヒトや変異マウスにおいて肥満の原因となる (Krud e, H., 1998, 「ヒトにおけるPOMC突然変異による重度の若年発症肥満、副腎不全及び赤毛色素沈着」, *Nat Genet.*, 19:155-157; Yaswen L, 1999, 「プロオピオメラノコルチン欠損症のマウスモデルにおける肥満は末梢メラノコルチンの影響を受ける」, *Nat. Med.*, 5:1066 -1070)。その上、 -MSH様アゴニストを用いた肥満治療の動物モデルでは体重減少が誘発された (Benoit S.C., 2000, 「新たな選択性メラノコルチン-4受容体アゴニストにより、ラットやマウスで嫌悪結果が生じることなく食物摂取量が減少した」, *J Neurosci.*, 20:3442-3448)。

#### 【0007】

ヒトでは、肥満の患者においてMC-4Rの突然変異が確認されており、リガンド結合やシグナル伝達障害と関連付けられている (Hinney, A., 1999, 「ヒトの優性遺伝性肥満に関わるナンセンス変異及びフレームシフト変異を含むメラノコルチン-4受容体遺伝子のいくつかの突然変異」, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 84:1483-1486; Gu, W., 1999, 「新たなヒトメラノコルチン-4受容体バリエーションの同定及び機能解析」, *Diabetes*, 48:635-639; Krude, H., 1998, 「ヒトにおけるPOMC突然変異による重度の若年性肥満、副腎不全及び赤毛色素沈着」, *Nat Genet.*, 19:155-157)。

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0008】

肥満の患者などで見られる体重の調節異常は、生理学的及び心理学的な障害と関連性がある。従って、中枢メラノコルチン系を制御し、それにより関連した内科的疾患を治療し得る薬物の発見が望まれる。本書では、MC-R/AgRP/ -MSH系を制御し得る化合物の発見に

10

20

30

40

50

ついて報告する。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明により、AgRP（アグーチ関連タンパク質）とメラノコルチン受容体の機能的相互作用を調節する置換ヘテロアリアル誘導体及び組成物が提供される。一つの態様において、本発明により下記に図示した式（I）の化合物が提供される。別の態様において、本発明により式（I）の化合物の調製方法が提供される。別の態様において、本発明により式（I）の化合物を含む医薬組成物が提供される。別の態様において、本発明により患者への式（I）の化合物の投与を含む治療法が提供される。

【0010】

本発明の化合物は、AgRPとメラノコルチン受容体の相互作用の調節因子として有用であり、それゆえ一つ又は複数のメラノコルチン受容体の影響を受けると考えられる疾患や病状の管理、治療、制御及び補助治療に有用である可能性がある。こうした疾患や病状としては過食症及び肥満、これに関連する異常脂質血症及び肥満や過体重に関連したその他の合併症が含まれ、例えば、コレステロール結石、癌（結腸、直腸、前立腺、胸部、卵巣、子宮内膜、頸部、胆嚢、及び胆管など）、月経不順、不妊症、多嚢胞性卵巣、骨関節症及び睡眠時無呼吸、更に、これらに関連したその他多数の疾患や病状に対する薬学的用途、すなわち食欲や食物摂取量の調節、異常脂質血症、高トリグリセリド血症、X症候群、II型糖尿病（非インスリン依存性糖尿病）、心不全などのアテローム動脈硬化症、高脂質血症、高コレステロール血症、低HDLレベル、高血圧、心血管疾患（アテローム性動脈硬化症、冠動脈心疾患、冠動脈疾患、及び高血圧などを含む）、脳血管疾患及び末梢血管疾患などの治療に有用である可能性がある。本発明の化合物は、例えばインスリン感受性の制御、炎症反応、プラズマトリグリセリド、HDL、LDL及びコレステロールレベル、これに類するものに関連した生理学的障害の治療にも有用であると考えられる。また本発明の化合物は、女性性的機能不全、男性性的機能不全及び勃起障害の治療にも有用であると考えられる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

本発明の実施の形態は、置換ヘテロアリアル誘導体、組成物及び使用法を含む。本発明は、多様な方法で実施される。

【0012】

一つの側面では、本発明により、AgRPとメラノコルチン受容体の相互作用の阻害剤として、肥満及び肥満に関連した障害と関連性のある疾患や病状の管理や治療に有用であると考えられる置換ヘテロアリアル誘導体が提供される。

【0013】

一つの側面では、本発明により式（I）の化合物が提供される。

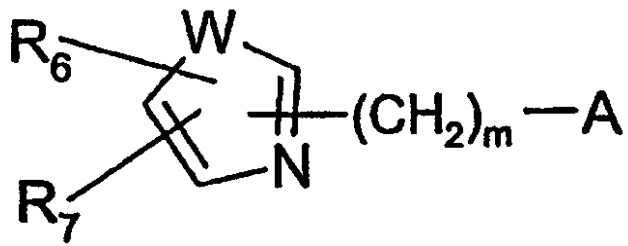
【0014】

10

20

30

【化1】

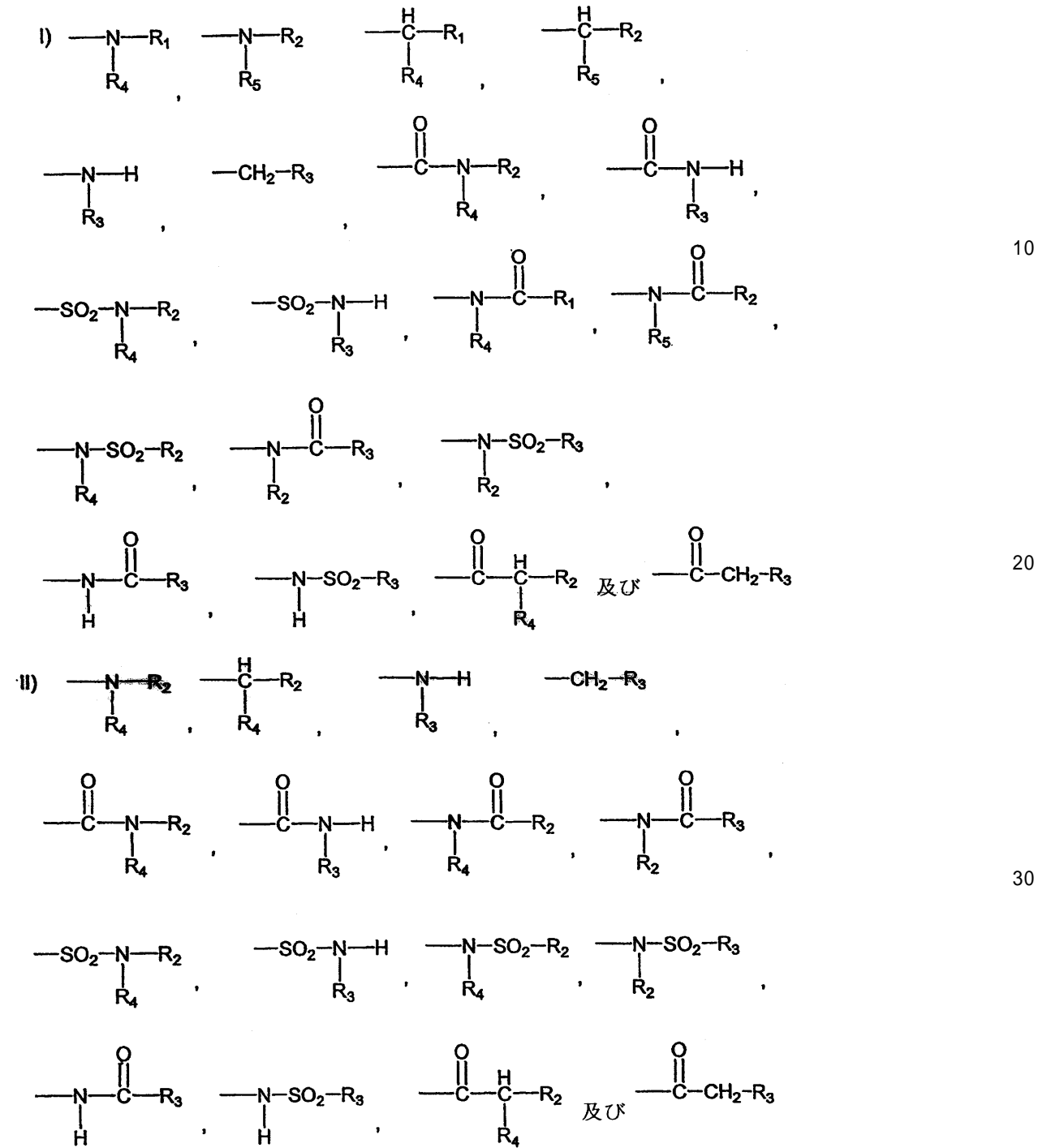


(I)

【0015】  
ここで、mは0、1又は2であり、  
Aは、

【0016】

## 【化2】



10

20

30

及び

40

## III) -K

からなる群から選択され、

【0017】

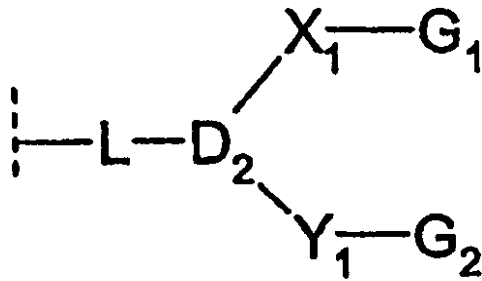
R<sub>1</sub>は、

- L-D<sub>1</sub>-G<sub>1</sub>
- L-D<sub>1</sub>-アルキル
- L-D<sub>1</sub>-アリール
- L-D<sub>1</sub>-ヘテロアリール
- L-D<sub>1</sub>-シクロアルキル
- L-D<sub>1</sub>-ヘテロシクリル

50

- g) -L-D<sub>1</sub>-アリーレン-アルキル
- h) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-アリーレン-アルキル
- i) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-アリール
- j) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-G<sub>1</sub>
- k) -L-D<sub>1</sub>-ヘテロアリーレン-G<sub>1</sub>
- l) -L-D<sub>1</sub>-シクロアルキレン-G<sub>1</sub>
- m) -L-D<sub>1</sub>-ヘテロシクリレン-G<sub>1</sub>、及び
- n)

【化3】



10

からなる群から選択され、

【0018】

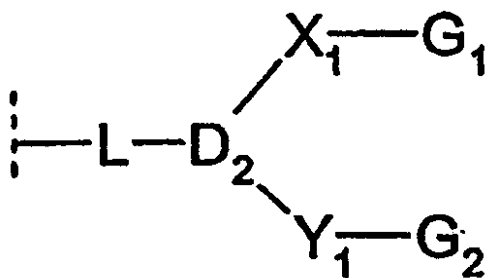
R<sub>2</sub>は、

- a) -L-D<sub>1</sub>-G<sub>1</sub>
- b) -L-D<sub>1</sub>-アルキル
- c) -L-D<sub>1</sub>-アリール
- d) -L-D<sub>1</sub>-ヘテロアリール
- e) -L-D<sub>1</sub>-シクロアルキル
- f) -L-D<sub>1</sub>-ヘテロシクリル
- g) -L-D<sub>1</sub>-アリーレン-アルキル
- h) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-アリーレン-アルキル
- i) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-アリール
- j) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-G<sub>1</sub>
- k) -L-D<sub>1</sub>-ヘテロアリーレン-G<sub>1</sub>
- l) -L-D<sub>1</sub>-シクロアルキレン-G<sub>1</sub>
- m) -L-D<sub>1</sub>-ヘテロシクリレン-G<sub>1</sub>
- n)

20

30

【化4】



40

- o) -L-D<sub>1</sub>-アリーレン-G<sub>1</sub>
- p) -L-D<sub>1</sub>-アリーレン-アルキレン-G<sub>1</sub>

50



q) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-アリーレン-アルキレン-G<sub>1</sub>、及び

r) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-アリーレン-G<sub>1</sub>

からなる群から選択され、

【 0 0 1 9 】

R<sub>3</sub>は、

- a) -アルキル
- b) -L-D<sub>1</sub>-H
- c) -L-D<sub>1</sub>-アルキル
- d) -L-D<sub>1</sub>-アリール
- e) -L-D<sub>1</sub>-ヘテロアリール
- f) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-ヘテロアリール
- g) -L-D<sub>1</sub>-シクロアルキル
- h) -L-D<sub>1</sub>-ヘテロシクリル
- i) -L-D<sub>1</sub>-アリーレン-アルキル
- j) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-アリーレン-アルキル
- k) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-アリール、及び
- l) -L-D<sub>1</sub>-アリーレン-アリール

10

からなる群から選択され、

【 0 0 2 0 】

R<sub>4</sub>は、

- a) 水素
- b) アルキル
- c) -L-D<sub>1</sub>-H
- d) -L-D<sub>1</sub>-アルキル
- e) -L-D<sub>1</sub>-アリール
- f) -L-D<sub>1</sub>-ヘテロアリール
- g) -L-D<sub>1</sub>-シクロアルキル
- h) -L-D<sub>1</sub>-ヘテロシクリル
- i) -L-D<sub>1</sub>-アリーレン-アルキル
- j) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-アリーレン-アルキル
- k) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-アリール、及び
- l) -L-D<sub>1</sub>-アリーレン-アリール

20

からなる群から選択され、

【 0 0 2 1 】

R<sub>5</sub>は、-シクロアルキル、-ヘテロアリール又はアルキレン-ヘテロアリールであり、

【 0 0 2 2 】

R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>はそれぞれ独立的に、

- a) -水素
- b) -ハロ
- c) -アルキル
- d) -L-D<sub>1</sub>-H
- e) -L-D<sub>1</sub>-アルキル
- f) -L-D<sub>1</sub>-アリール
- g) -L-D<sub>1</sub>-ヘテロアリール
- h) -L-D<sub>1</sub>-シクロアルキル
- i) -L-D<sub>1</sub>-ヘテロシクリル
- j) -L-D<sub>1</sub>-アリーレン-アルキル
- k) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-アリーレン-アルキル
- l) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-アリール
- m) -L-D<sub>1</sub>-アリーレン-アリール

40

50

- n) -L-D<sub>2</sub>-(アリール)<sub>2</sub>、及び  
o) -L-D<sub>2</sub>-(アリーレン-アルキル)<sub>2</sub>

からなる群から選択され、

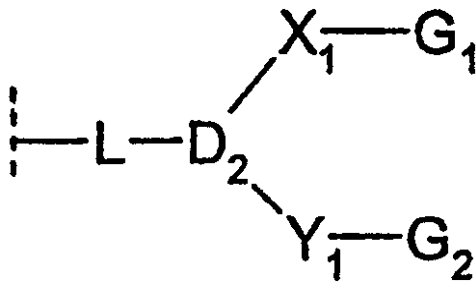
ここで少なくともR<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>の一方は水素ではない。

【0023】

又は、R<sub>6</sub>とR<sub>7</sub>は共に、縮合炭素環、縮合芳香環、縮合芳香族複素環、縮合シクロアルキルアリール環、縮合アリールシクロアルキル環、縮合ヘテロシクリルアリール環、縮合アリールヘテロシクリル環、縮合シクロアルキルヘテロアリール環、縮合ヘテロアリールシクロアルキル環、縮合ヘテロシクリルヘテロアリール環又は縮合ヘテロアリールヘテロシクリル環の一部を形成することができ、ここで環は、

- a) -八口  
b) -ニト口  
c) -L-D<sub>1</sub>-G<sub>1</sub>  
d) -L-D<sub>1</sub>-アルキル  
e) -L-D<sub>1</sub>-アリール  
f) -L-D<sub>1</sub>-ヘテロアリール  
g) -L-D<sub>1</sub>-シクロアルキル  
h) -L-D<sub>1</sub>-ヘテロシクリル  
i) -L-D<sub>1</sub>-アリーレン-アルキル  
j) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-アリーレン-アルキル  
k) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-アリール  
l) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-G<sub>1</sub>  
m) -L-D<sub>1</sub>-ヘテロアリーレン-G<sub>1</sub>  
n) -L-D<sub>1</sub>-シクロアルキレン-G<sub>1</sub>  
o) -L-D<sub>1</sub>-ヘテロシクリレン-G<sub>1</sub>、及び  
p)

【化5】



の群により1~8回任意に置換され、

【0024】

WはS、又は

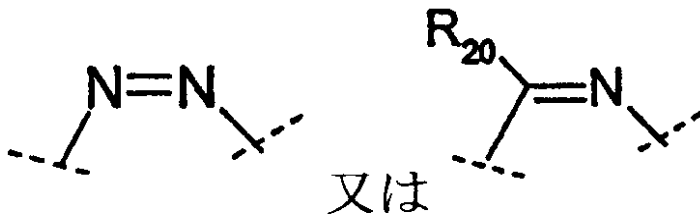
10

20

30

40

【化6】



10

であり、

【0025】

ここで、 $R_{20}$ は、

- a) -水素
- b) -ハロ
- c) -アルキル
- d) -L-D<sub>1</sub>-H
- e) -L-D<sub>1</sub>-アルキル
- f) -L-D<sub>1</sub>-アリール
- g) -L-D<sub>1</sub>-ヘテロアリール
- h) -L-D<sub>1</sub>-シクロアルキル
- i) -L-D<sub>1</sub>-ヘテロシクリル
- j) -L-D<sub>1</sub>-アリーレン-アルキル
- k) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-アリーレン-アルキル
- l) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-アリール
- m) -L-D<sub>1</sub>-アリーレン-アリール
- n) -L-D<sub>2</sub>-(アリール)<sub>2</sub>、又は
- o) -L-D<sub>2</sub>-(アリーレン-アルキル)<sub>2</sub>

20

であり、

【0026】

Kは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、縮合シクロアルキルアリール、アリールシクロアルキル、縮合ヘテロシクリルアリール、縮合アリールヘテロシクリル、縮合シクロアルキルヘテロアリール、縮合ヘテロアリールシクロアルキル、縮合ヘテロシクリルヘテロアリール、又は縮合ヘテロアリールヘテロシクリルであり、Kはハロ、ニトロ及び $R_2$ からなる群から選択した基で1~3回任意に置換されてもよく、

【0027】

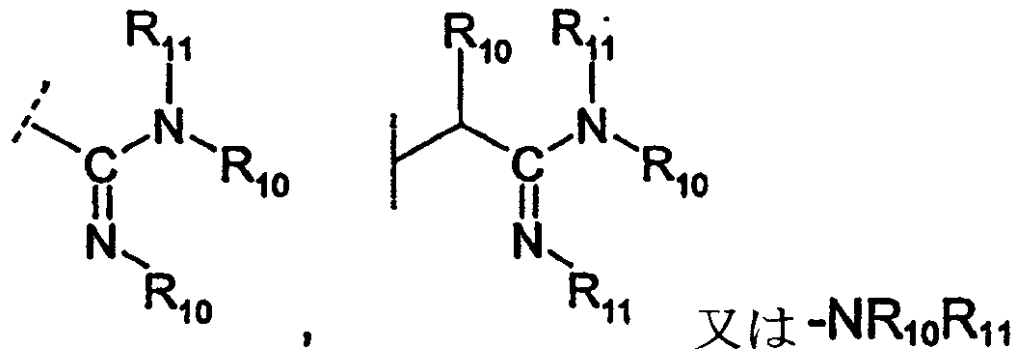
$G_1$  は、-CN、-SO<sub>3</sub>H、-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-P(O)(O-アルキル)(OH)、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-アルキル、-C(O)NHS(O)<sub>2</sub>-アルキル、-C(O)NHS(O)<sub>2</sub>-アリール、-C(O)NHS(O)<sub>2</sub>-ヘテロアリール、-C(O)NHS(O)<sub>2</sub>-アルキレン-アリール、-C(O)NHS(O)<sub>2</sub>-アルキレン-ヘテロアリール、-C(O)NHS(O)<sub>2</sub>-アリーレン-アルキル、-S(O)<sub>2</sub>NHC(O)-アルキル、-S(O)<sub>2</sub>NHC(O)-アリール、-S(O)<sub>2</sub>NHC(O)-ヘテロアリール、-S(O)<sub>2</sub>NHC(O)-アルキレン-アリール、-S(O)<sub>2</sub>NHC(O)-アルキレン-ヘテロアリール、-NHC(O)NH-SO<sub>2</sub>-アルキル、酸等価体及び、

【0028】

30

40

【化7】



からなる群から選択され、

【0029】

G<sub>2</sub>は、

- a) -水素
  - b) -アルキレン
  - c) -L-D<sub>1</sub>-H
  - d) -L-D<sub>1</sub>-アルキル
  - e) -L-D<sub>1</sub>-アリアル
  - f) -L-D<sub>1</sub>-ヘテロアリアル
  - g) -L-D<sub>1</sub>-シクロアルキル
  - h) -L-D<sub>1</sub>-ヘテロシクリル
  - i) -L-D<sub>1</sub>-アリーレン-アルキル
  - j) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-アリーレン-アルキル
  - k) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-アリアル、及び
  - l) -L-D<sub>1</sub>-アリーレン-アリアル
- 20

からなる群から選択され、

【0030】

Lは直接結合、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン又はアリーレンであり、

【0031】

D<sub>1</sub>は、直接結合、-CH<sub>2</sub>-、-O-、-N(R<sub>8</sub>)-、-C(O)-、-CON(R<sub>8</sub>)-、-CON(R<sub>9</sub>)SO<sub>2</sub>-、  
-N(R<sub>9</sub>)C(O)-、-N(R<sub>9</sub>)CON(R<sub>8</sub>)-、-N(R<sub>8</sub>)C(O)O-、-OC(O)N(R<sub>8</sub>)-、-N(R<sub>8</sub>)SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(R<sub>8</sub>)-

、  
-C(O)-O-、-O-C(O)-、-S-、-S(O)-、-S(O<sub>2</sub>)-、又は-N(R<sub>8</sub>)SO<sub>2</sub>N(R<sub>9</sub>)-、-N=N-及び  
-N(R<sub>8</sub>)-N(R<sub>9</sub>)-

からなる群から選択され、

【0032】

D<sub>2</sub>はN、アルキリン又はアルケニリンであり、

【0033】

X<sub>1</sub>とY<sub>1</sub>は、直接結合、アルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、シクロアルキレン、  
ヘテロシクリレン、アリーレン-アルキレン、アルキレン-アリーレン-アルキレン  
及びアルキレン-アリアル

からなる群からそれぞれ独立的に選択され、

【0034】

R<sub>8</sub>とR<sub>9</sub>は、-水素、-アルキル、-アリアル、-アリーレン-アルキル、  
-アルキレン-アリアル及び-アルキレン-アリーレン-アルキル

からなる群からそれぞれ独立的に選択され、

50

## 【 0 0 3 5 】

R<sub>10</sub>とR<sub>11</sub>は、水素、-アルキル、-L-D<sub>1</sub>-アルキル、-L-D<sub>1</sub>-アリール、-C(O)-アルキル、-C(O)-アリール、-SO<sub>2</sub>-アルキル及びSO<sub>2</sub>-アリールからなる群からそれぞれ独立的に選択されるか、

## 【 0 0 3 6 】

又は、R<sub>10</sub>とR<sub>11</sub>は共に、R<sub>10</sub>とR<sub>11</sub>に連結された窒素原子に結合した式-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-J-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-を有する環を形成してもよく、ここでmとnは0、1、2又は3であり、

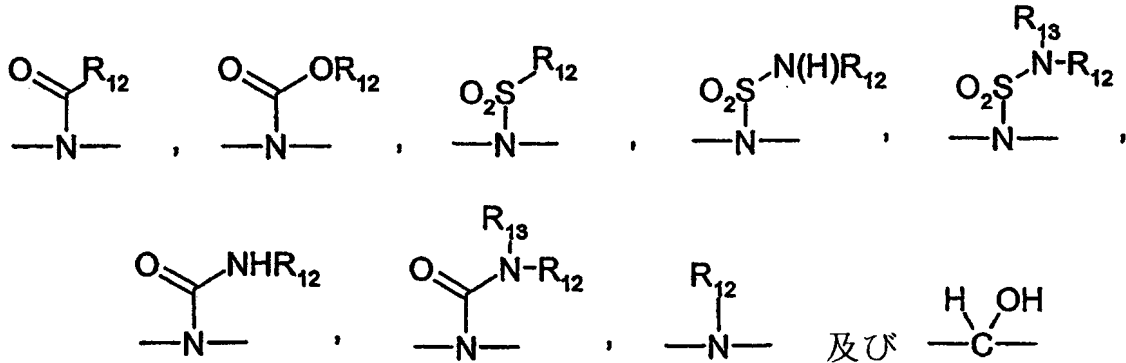
## 【 0 0 3 7 】

またJは-CH<sub>2</sub>-、-O-、-S-、-S(O<sub>2</sub>)-、-C(O)-、-CON(H)-、-NHC(O)-、-NHCON(H)-、-NHSO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(H)-、-C(O)-O-、-O-C(O)-、-NHSO<sub>2</sub>NH-及び、

10

## 【 0 0 3 8 】

## 【 化 8 】



20

からなる群から選択され、

## 【 0 0 3 9 】

R<sub>12</sub>とR<sub>13</sub>は、水素、アリール、アルキル及びアルキレン-アリールからなる群からそれぞれ独立的に選択され、

## 【 0 0 4 0 】

ここで、R<sub>1</sub>~R<sub>13</sub>、及びR<sub>20</sub>、G<sub>1</sub>、G<sub>2</sub>、L、X<sub>1</sub>、Y<sub>1</sub>にあるアリール基、ヘテロアリール基、ヘテロシクリル基、シクロアルキル基及び/又はアルキル基は、

30

- a) -水素
- b) ハロゲン
- c) ヒドロキシル
- d) シアノ
- e) カルバモイル
- f) -B-アルキル
- g) -B-ペルハロアルキル
- h) -B-シクロアルキル
- i) -B-ヘテロシクリル
- j) -B-アリール
- k) -B-ヘテロアリール
- l) -B-アルキレン-ヘテロアリール
- m) -B-アルキレン-アリール
- n) -B-アリーレン-アルキル
- o) -B-ペルハロアルキル
- p) -B-シクロアルキレン-T-R<sub>14</sub>
- q) -B-アルキレン-N-R<sub>14</sub>R<sub>15</sub>
- r) -B-シクロアルキレン-アルキル、及び
- s) -B-アルキレン-シクロアルキル

40

からなる群から選択される置換基で1~4回任意に置換されてもよく、

50

## 【 0 0 4 1 】

ここで、BとTは、直接結合、アルキレン、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CON}(\text{H})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHCON}(\text{H})-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}$ 、 $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_2-$ 及び $\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ からなる群からそれぞれ独立的に選択され、

## 【 0 0 4 2 】

ここで、 $\text{R}_{14}$ と $\text{R}_{15}$ は、水素、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アルキル、 $-\text{アルキレン}-\text{アリール}$ 、 $-\text{アルキレン}-\text{ヘテロアリール}$ 及び $-\text{アルキレン}-\text{O}-\text{アリール}$ からなる群からそれぞれ独立的に選択されるか、

## 【 0 0 4 3 】

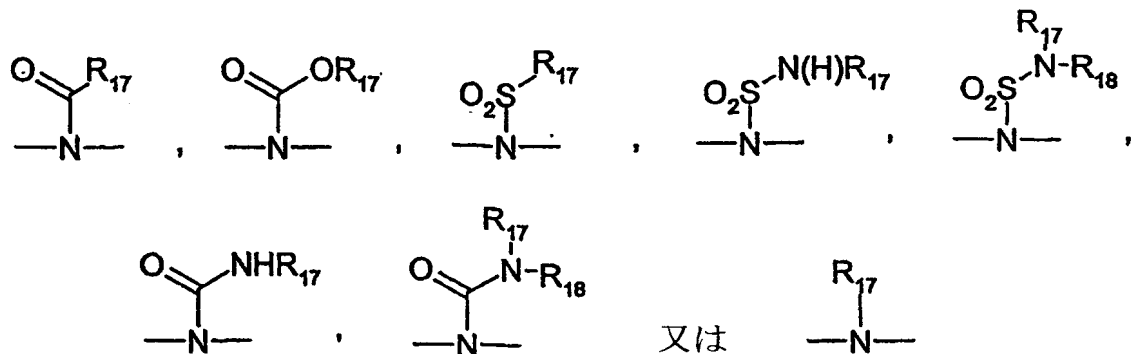
又は、 $\text{R}_{14}$ と $\text{R}_{15}$ は共に、 $\text{R}_{14}$ と $\text{R}_{15}$ に連結された窒素原子に結合した式 $-(\text{CH}_2)_q-\text{J}-(\text{CH}_2)_r-$ を有する環を形成してもよく、ここでqとrは独立的に1、2、3又は4であり、

## 【 0 0 4 4 】

また、Jは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CON}(\text{H})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHCON}(\text{H})-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}$ 及び、

## 【 0 0 4 5 】

## 【 化 9 】



のいずれかから成り、

## 【 0 0 4 6 】

$\text{R}_{17}$ と $\text{R}_{18}$ は、水素、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルキル、 $-\text{アルキレン}-\text{ヘテロアリール}$ 、又は $-\text{アルキレン}-\text{アリール}$ からなる群からそれぞれ独立的に選択されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物である。

## 【 0 0 4 7 】

式 (1) の化合物の一つの態様において、式 (1) の化合物は式 (1a) で示される。

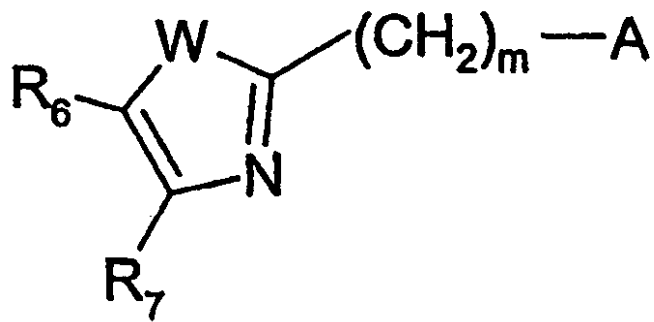
## 【 0 0 4 8 】

10

20

30

【化10】



10

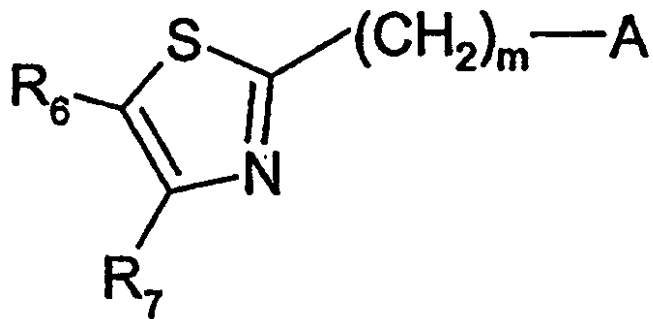
(1a)

【0049】

式(1)の化合物の別の態様において、式(1)の化合物は式(1b)で示される。

【0050】

【化11】



20

(1b)

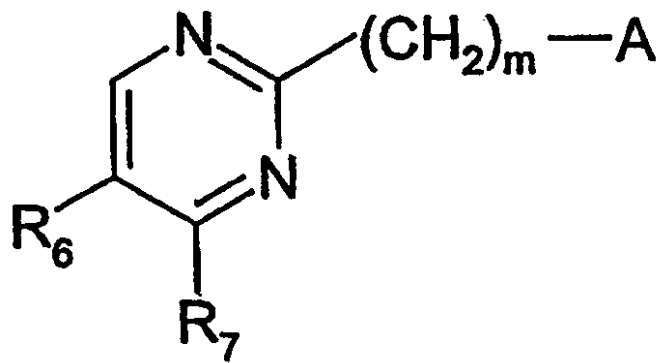
30

【0051】

式(1)の化合物の別の態様において、式(1)の化合物は式(1c)で示される。

【0052】

【化 1 2】



10

(1c)

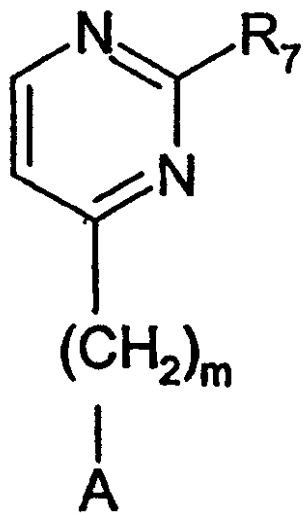
【 0 0 5 3】

式 (1) の化合物の別の態様において、式 (1) の化合物は式 (1d) で示される。

【 0 0 5 4】

【化 1 3】

20



30

(1d)

【 0 0 5 5】

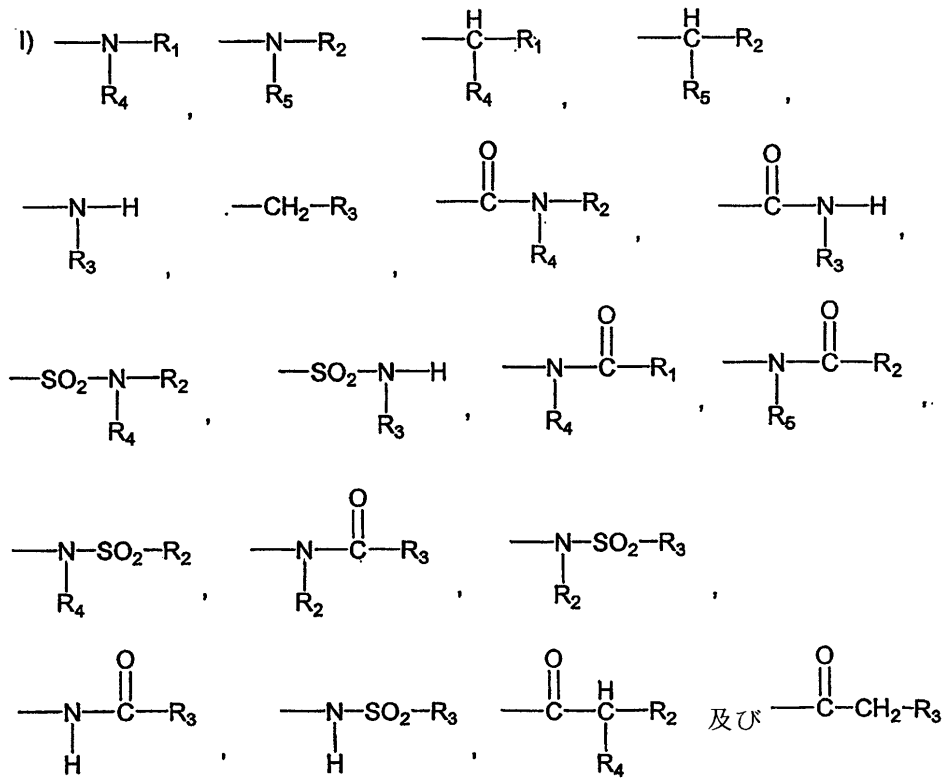
式 (1) の化合物の別の態様において、Aは、

【 0 0 5 6】

40



【化14】



10

20

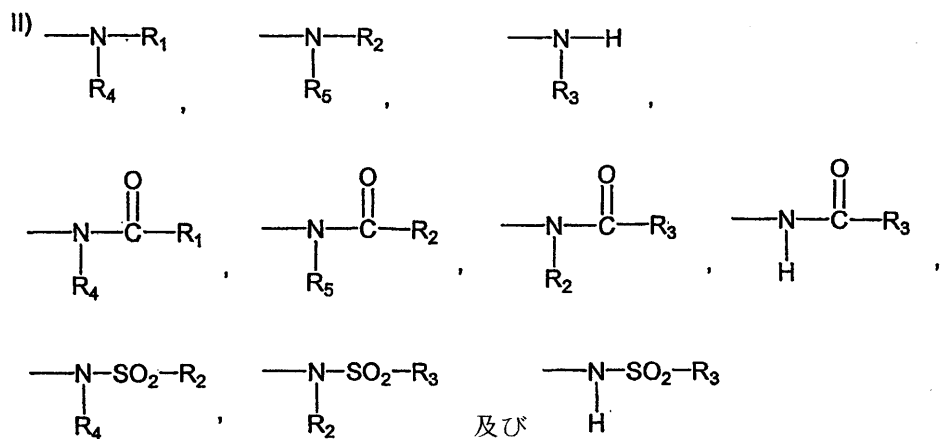
からなる群から選択される。

【0057】

式 (I) の化合物の別の態様において、Aは、

【0058】

【化15】



30

40

からなる群から選択される。

【0059】

式 (I) の化合物の別の態様において、R<sub>6</sub>は水素、ハロ、アルキル及びフェニルからなる群から選択される。

【0060】

別の態様において、R<sub>6</sub>はハロ、アルキル及びフェニルからなる群から選択される。

【0061】

式 (I) の化合物の別の態様において、R<sub>7</sub>は、

50

- a) -L-D<sub>1</sub>-アルキル
- b) -L-D<sub>1</sub>-アリアル
- c) -L-D<sub>1</sub>-シクロアルキル
- d) -L-D<sub>1</sub>-ヘテロシクリル
- e) -L-D<sub>1</sub>-アリーレン-アルキル
- f) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-アリーレン-アルキル
- g) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-アリアル
- h) -L-D<sub>1</sub>-アリーレン-アリアル
- i) -L-D<sub>2</sub>-(アリアル)<sub>2</sub>、及び
- j) -L-D<sub>2</sub>-(アリーレン-アルキル)<sub>2</sub>

10

からなる群から選択され、

【0062】

ここで、Lは直接結合、C<sub>1-6</sub> アルキレン又はフェニレンであり、

【0063】

D<sub>1</sub>は直接結合、-CH<sub>2</sub>-、-O-、-C(O)-、-C(O)-O-及び-O-C(O)-からなる群から選択される。

【0064】

式 (I) の化合物の別の態様において、R<sub>7</sub>は、

- a) -L-D<sub>1</sub>-アルキル
- b) -L-D<sub>1</sub>-アリアル
- c) -L-D<sub>1</sub>-シクロアルキル
- d) -L-D<sub>1</sub>-ヘテロシクリル
- e) -L-D<sub>1</sub>-アリーレン-アルキル
- f) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-アリーレン-アルキル
- g) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-アリアル
- h) -L-D<sub>1</sub>-アリーレン-アリアル
- i) -L-D<sub>2</sub>-(アリアル)<sub>2</sub>、及び
- j) -L-D<sub>2</sub>-(アリーレン-アルキル)<sub>2</sub>

20

からなる群から選択され、

【0065】

ここで、Lは直接結合、C<sub>1-6</sub> アルキレン又はフェニレンであり、

30

【0066】

D<sub>1</sub>は直接結合、-CH<sub>2</sub>-、-O-、-C(O)-、-C(O)-O-、及び-O-C(O)-からなる群から選択され、

【0067】

ここで、R<sub>7</sub>及びLにあるアリアル基、ヘテロシクリル基、シクロアルキル基及び/又はアルキル基は、

- a) -H
- b) ハロゲン
- c) ヒドロキシル
- d) シアノ
- e) -B-アルキル
- f) -B-ペルハロアルキル
- g) -B-シクロアルキル
- h) -B-ヘテロシクリル
- i) -B-アリアル
- j) -B-ヘテロアリアル
- k) -B-アルキレン-ヘテロアリアル
- l) -B-アルキレン-アリアル
- m) -B-アリーレン-アルキル
- n) -B-ペルハロアルキル
- o) -B-シクロアルキレン-T-R<sub>14</sub>

40

50

p) -B-シクロアルキレン-アルキル、及び

q) -B-アルキレン-シクロアルキル

からなる群から選択される置換基で1~4回任意に置換されてもよく、

【0068】

ここで、BとTは、直接結合、アルキレン、-CH<sub>2</sub>-及びO-からなる群からそれぞれ独立的に選択され、

【0069】

ここで、R<sub>14</sub>は、水素、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アルキル、-アルキレン-アリール、-アルキレン-ヘテロアリール及び-アルキレン-O-アリールからなる群からそれぞれ独立的に選択される。

10

【0070】

式 (I) の化合物の別の態様において、R<sub>7</sub>は、

a) -L-D<sub>1</sub>-アルキル

b) -L-D<sub>1</sub>-フェニル

c) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>5-8</sub>シクロアルキル

d) -L-D<sub>1</sub>-テトラヒドロピラニル

e) -L-D<sub>1</sub>-フェニレン-アルキル

f) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-フェニレン-アルキル

g) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-フェニル

h) -L-D<sub>1</sub>-フェニレン-フェニル

i) -L-D<sub>2</sub>-(フェニル)<sub>2</sub>、及び

j) -L-D<sub>2</sub>-(フェニレン-アルキル)<sub>2</sub>

20

からなる群から選択され、

【0071】

ここで、Lは直接結合、C<sub>1-6</sub>アルキレン又はフェニレンであり、

【0072】

D<sub>1</sub>は直接結合、-CH<sub>2</sub>-、-O-、-C(O)-、-C(O)-O-及び-O-C(O)-からなる群から選択され、

【0073】

ここで、R<sub>7</sub>及びLにあるアリール基、シクロアルキル基及び/又はアルキル基は、

a) -H

b) ハロゲン

c) ヒドロキシル

d) シアノ

e) -B-アルキル

f) -B-ペルハロアルキル

g) -B-シクロアルキル

h) -B-アリール

30

からなる群から選択される置換基で1~4回任意に置換されてもよく、

【0074】

ここで、Bは、直接結合、アルキレン、-CH<sub>2</sub>-及びO-からなる群からそれぞれ独立的に選択される。

40

【0075】

式 (I) の化合物の別の態様において、R<sub>6</sub>は水素、ハロ、アルキル及びフェニルからなる群から選択され、R<sub>7</sub>はフェニル、ベンジルオキシ-フェニル、4-ビフェニル-3-イル、4-ビフェニル-4-イル、プロモ-フェニル、クロロ-メチル-フェニル、クロロ-フェニル、シアノ-フェニル、シクロヘキシルメトキシ-フェニル、シクロヘキシルオキシ-フェニル、ジ-p-トリルメチル、メトキシ-フェニル、エトキシ-フェニル、イソブトキシ-フェニル、トリフルオロメトキシ-フェニル、フェネチルオキシ-フェニル、フェノキシ-フェニル、メチルフェニル、イソブチル-フェニル、イソプロピル-フェニル、tert-ブチル-フェニル、トリフルオロメチル-フェニル、ジクロロ-フェニル、ジフルオロ-フェニル、ジメチ

50

ル-フェニル、ジフルオロ-フェニル、ジヒドロキシ-フェニル、ビス-トリフルオロメチル-フェニル、ジ-tert-ブチル-ヒドロキシ-フェニル、ベンゾイル-フェニル、クロロ-メチル-フェニル、(3-フェニル-プロポキシ)-フェニル、(メチル-シクロヘキシルオキシ)-フェニル、(tert-ブチル-シクロヘキシルオキシ)-フェニル及び(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-フェニルからなる群から選択される。

【0076】

式(1)の化合物の別の態様において、 $R_6$ は水素、ハロ、アルキル及びフェニルからなる群から選択され、 $R_7$ は(tert-ブチル-フェニル)-フェニル-メチル、ビス-(クロロ-フルオロ-フェニル)-メチル、ビス-(フルオロ-フェニル)-メチル、ビス-(トリフルオロメチル-フェニル)-メチル、ナフタレン-1-イル、ナフタレン-2-イル、5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル及び4-ベンズヒドリルからなる群から選択される。

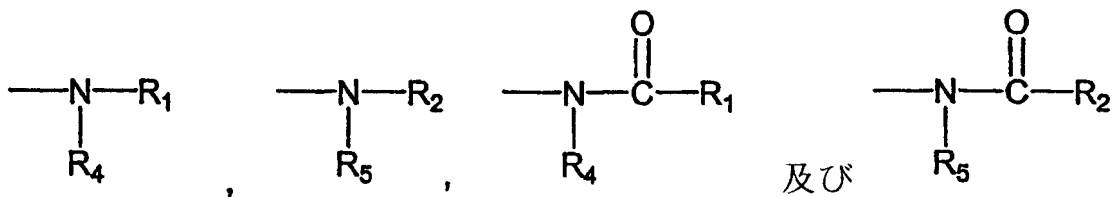
10

【0077】

式(1)の化合物の別の態様において、Aは、

【0078】

【化16】



20

からなる群から選択され、

【0079】

ここで、 $R_1$ は、

- a) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-5</sub>-アルキレン-G<sub>1</sub>、及び
- b) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>3-8</sub>シクロアルキレン-G<sub>1</sub>

からなる群から選択され、

【0080】

$R_2$ は、

- a) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-5</sub>-アルキレン-G<sub>1</sub>
- b) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>3-8</sub>シクロアルキレン-G<sub>1</sub>
- c) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-3</sub>-アルキレン-フェニレン-G<sub>1</sub>
- d) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-3</sub>-アルキレン-フェニレン-C<sub>1-3</sub>-アルキレン-G<sub>1</sub>、及び
- e) -L-D<sub>1</sub>-フェニレン-G<sub>1</sub>

からなる群から選択され、

【0081】

$R_4$ は、

- a) 水素
- b) -L-D<sub>1</sub>-フェニル
- c) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-フェニル
- d) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-C<sub>3-8</sub>シクロアルキル
- e) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>3-8</sub>シクロアルキル
- f) -L-D<sub>1</sub>-チエニル、及び
- g) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-チエニル、

40

からなる群から選択され、

【0082】

$R_5$ は、

- a) -C<sub>3-8</sub>シクロアルキル

50

- b) -チエニル、及び  
c) -C<sub>1-4</sub>-アルキレン-チエニル

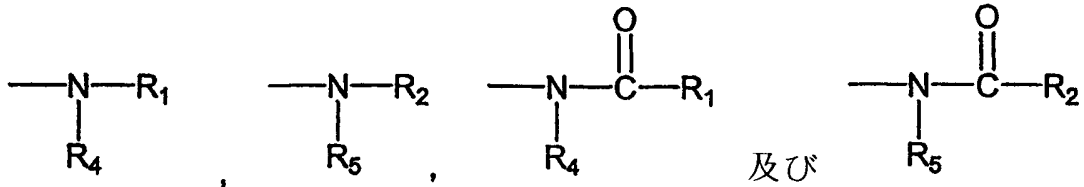
からなる群から選択される。

【0083】

式(1)の化合物の別の態様において、Aは、

【0084】

【化17】



10

からなる群から選択され、

【0085】

ここで、R<sub>1</sub>は、

- a) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-G<sub>1</sub>、及び  
b) -C<sub>5-7</sub>シクロアルキレン-G<sub>1</sub>

からなる群から選択され、

【0086】

R<sub>2</sub>は、

- a) -フェニル-G<sub>1</sub>、及び  
b) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニル-G<sub>1</sub>

からなる群から選択され、

【0087】

nは1、2、3又は4であり、

【0088】

G<sub>1</sub>は-SO<sub>3</sub>H、-CO<sub>2</sub>H、-C(O)NHS(O)<sub>2</sub>-アルキル、-C(O)NHS(O)<sub>2</sub>-フェニル、  
-C(O)NHS(O)<sub>2</sub>-フェニレン-アルキル、-C(O)NHS(O)<sub>2</sub>-ピリジル、  
-NHC(O)NH-SO<sub>2</sub>-アルキル及び酸等価体からなる群から選択される。

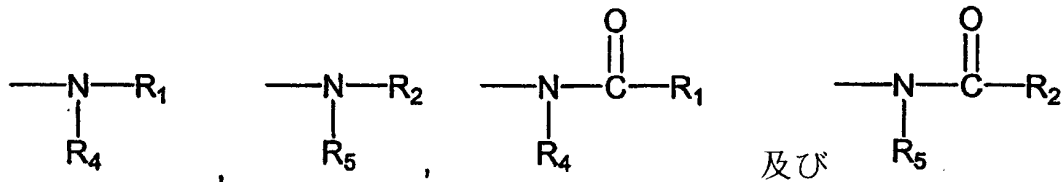
30

【0089】

式(1)の化合物の別の態様において、Aは、

【0090】

【化18】



40

からなる群から選択され、

【0091】

ここで、R<sub>1</sub>は、

- a) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-5</sub>-アルキレン-G<sub>1</sub>、及び  
b) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>3-8</sub>シクロアルキレン-G<sub>1</sub>

からなる群から選択され、

【0092】

R<sub>2</sub>は、

50

- a) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-5</sub>-アルキレン-G<sub>1</sub>
- b) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>3-8</sub>シクロアルキレン-G<sub>1</sub>
- c) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-3</sub>-アルキレン-フェニレン-G<sub>1</sub>
- d) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-3</sub>-アルキレン-フェニレン-C<sub>1-3</sub>-アルキレン-G<sub>1</sub>、及び
- e) -L-D<sub>1</sub>-フェニレン-G<sub>1</sub>

からなる群から選択され、

【0093】

R<sub>4</sub>は水素、イソプロピル、3-メチル-ブチル、シクロペンチル、フェニル、tert-ブチル-フェニル、シアノ-フェニル、トリフルオロメトキシ-フェニル、メチル-フェニル、4-ピフェニル、3-ピフェニル、メトキシフェニル、ヒドロキシフェニル、クロロフェニル、ジクロロフェニル、ジメトキシ-フェニル、ベンジル、メトキシベンジル、トリフルオロメトキシ-ベンジル、チエニル、チエン-2イル-メチル、3-チエン-2-イル-プロピル、2-チエン-2-イル-エチル、フラン-2イル-メチル、シクロブチルメチル及びシクロヘキシルメチルからなる群から選択され、

10

【0094】

R<sub>5</sub>は、シクロペンチル、シクロヘキシル、チエニル、チエン-2イル-メチル、3-チエン-2-イル-プロピル及び2-チエン-2-イル-エチルから選択される。

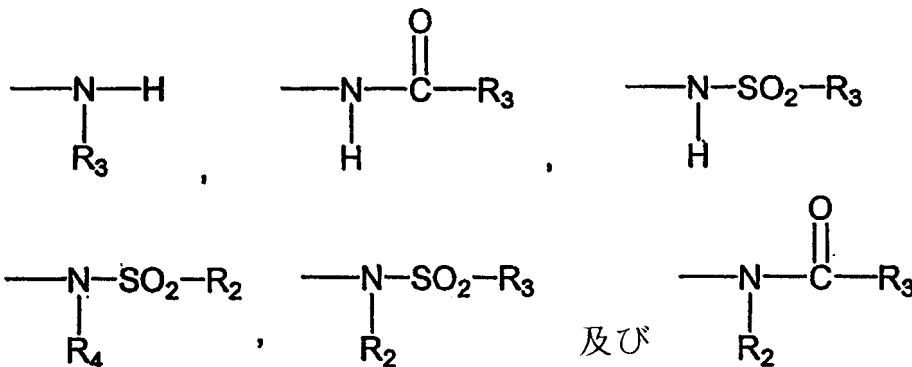
【0095】

式 (I) の化合物の別の態様において、Aは、

【0096】

【化19】

20



30

からなる群から選択され、

【0097】

ここで、R<sub>2</sub>は、

- a) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-5</sub>-アルキレン-G<sub>1</sub>
- b) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>3-8</sub>シクロアルキレン-G<sub>1</sub>
- c) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-3</sub>-アルキレン-フェニレン-G<sub>1</sub>
- d) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-3</sub>-アルキレン-フェニレン-C<sub>1-3</sub>-アルキレン-G<sub>1</sub>、及び
- e) -L-D<sub>1</sub>-フェニレン-G<sub>1</sub>

40

からなる群から選択され、

【0098】

R<sub>3</sub>は、

- a) -L-D<sub>1</sub>-フェニル
- b) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-フェニル
- c) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-C<sub>3-8</sub>シクロアルキル
- d) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>3-8</sub>シクロアルキル
- e) -L-D<sub>1</sub>-チエニル、及び
- f) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-チエニル、

50

からなる群から選択され、

【0099】

R<sub>4</sub>は、

- a) 水素
- b) -L-D<sub>1</sub>-フェニル
- c) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-フェニル
- d) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-C<sub>3-8</sub>シクロアルキル
- e) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>3-8</sub>シクロアルキル
- f) -L-D<sub>1</sub>-チエニル、及び
- g) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-チエニル

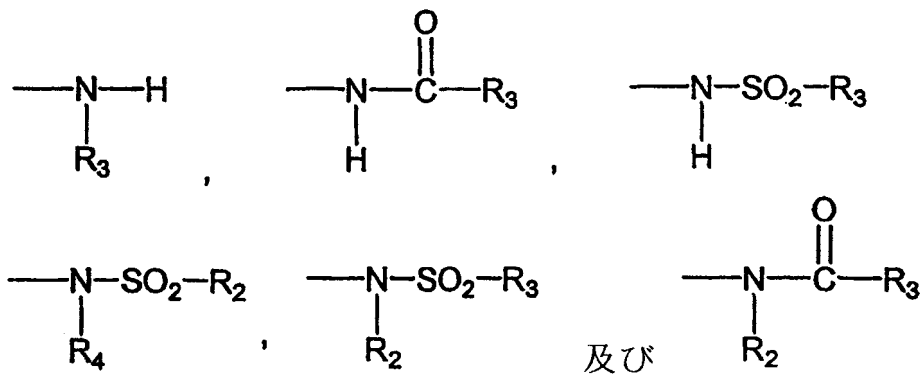
10

からなる群から選択される。

【0100】

式(1)の化合物の別の態様において、Aは、

【化20】



20

からなる群から選択され、

【0101】

ここで、R<sub>2</sub>は、

- a) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-G<sub>1</sub>
- b) -C<sub>5-7</sub>シクロアルキレン-G<sub>1</sub>
- c) -フェニレン-G<sub>1</sub>、及び
- d) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニレン-G<sub>1</sub>

30

からなる群から選択され、

【0102】

ここで、nは1、2、3又は4であり、

【0103】

R<sub>3</sub>は、

- a) -L-D<sub>1</sub>-フェニル
- b) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-フェニル
- c) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-C<sub>3-8</sub>シクロアルキル
- d) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>3-8</sub>シクロアルキル
- e) -L-D<sub>1</sub>-チエニル、及び
- f) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-チエニル

40

からなる群から選択され、

【0104】

R<sub>4</sub>は、

- a) 水素
- b) -L-D<sub>1</sub>-フェニル
- c) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-フェニル

50

- d) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-C<sub>3-8</sub>シクロアルキル  
 e) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>3-8</sub>シクロアルキル  
 f) -L-D<sub>1</sub>-チエニル、及び  
 g) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-チエニル

からなる群から選択され、

【0105】

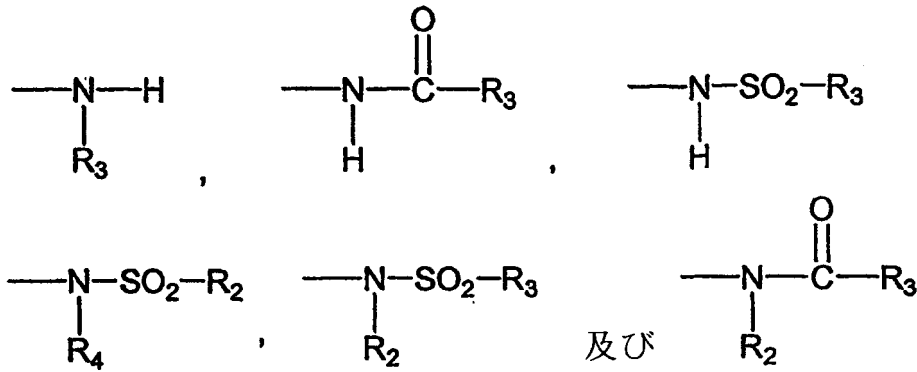
G<sub>1</sub>は-SO<sub>3</sub>H、-CO<sub>2</sub>H、-C(O)NHS(O)<sub>2</sub>-アルキル、-C(O)NHS(O)<sub>2</sub>-フェニル、  
 -C(O)NHS(O)<sub>2</sub>-フェニレン-アルキル、-C(O)NHS(O)<sub>2</sub>-ピリジル、-NHC(O)NH-SO<sub>2</sub>-アルキル  
 及び酸等価体からなる群から選択される。

【0106】

式(1)の化合物の別の態様において、Aは、

【0107】

【化21】



からなる群から選択され、

【0108】

ここで、R<sub>3</sub>は、

- a) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-5</sub>-アルキレン-G<sub>1</sub>  
 b) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>3-8</sub>シクロアルキレン-G<sub>1</sub>  
 c) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-3</sub>-アルキレン-フェニル-G<sub>1</sub>  
 d) -L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-3</sub>-アルキレン-フェニレン-C<sub>1-3</sub>-アルキレン-G<sub>1</sub>、及び  
 e) -L-D<sub>1</sub>-フェニレン-G<sub>1</sub>

からなる群から選択され、

【0109】

R<sub>3</sub>はイソプロピル、3-メチル-ブチル、シクロペンチル、フェニル、tert-ブチル-フェニル、シアノ-フェニル、トリフルオロメトキシ-フェニル、メチル-フェニル、4-ピフェニル、3-ピフェニル、メトキシフェニル、ヒドロキシフェニル、クロロフェニル、ジクロロフェニル、ジメトキシ-フェニル、ベンジル、メトキシベンジル、トリフルオロメトキシ-ベンジル、チエニル、チエン-2イル-メチル、3-チエン-2-イル-プロピル、2-チエン-2-イル-エチル、フラン-2イル-メチル、シクロブチルメチル及びシクロヘキシルメチルからなる群から選択され、

【0110】

R<sub>4</sub>は水素、イソプロピル、3-メチル-ブチル、シクロペンチル、フェニル、tert-ブチル-フェニル、シアノ-フェニル、トリフルオロメトキシ-フェニル、メチル-フェニル、4-ピフェニル、3-ピフェニル、メトキシフェニル、ヒドロキシフェニル、クロロフェニル、ジクロロフェニル、ジメトキシ-フェニル、ベンジル、メトキシベンジル、トリフルオロメトキシ-ベンジル、チエニル、チエン-2イル-メチル、3-チエン-2-イル-プロピル、2-チエン-2-イル-エチル、フラン-2イル-メチル、シクロブチルメチル及びシクロヘキシルメチルからなる群から選択される。

10

20

30

40

50

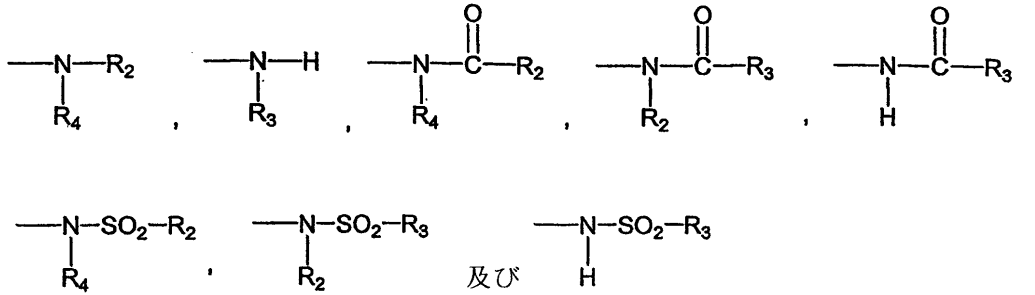


【 0 1 1 1 】

式 (I) の化合物の別の態様において、Aは、

【 0 1 1 2 】

【 化 2 2 】



10

からなる群から選択され、

【 0 1 1 3 】

ここで、R<sub>2</sub>は、

- L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-5</sub>-アルキレン-G<sub>1</sub>
- L-D<sub>1</sub>-C<sub>3-8</sub>シクロアルキレン-G<sub>1</sub>
- L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-3</sub>-アルキレン-フェニル-G<sub>1</sub>
- L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-3</sub>-アルキレン-フェニレン-C<sub>1-3</sub>-アルキレン-G<sub>1</sub>、及び
- L-D<sub>1</sub>-フェニレン-G<sub>1</sub>

20

からなる群から選択され、

【 0 1 1 4 】

R<sub>3</sub>は、

- L-D<sub>1</sub>-フェニル
- L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-フェニル
- L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-C<sub>3-8</sub>シクロアルキル
- L-D<sub>1</sub>-C<sub>3-8</sub>シクロアルキル
- L-D<sub>1</sub>-チエニル、及び
- L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-チエニル

30

からなる群から選択され、

【 0 1 1 5 】

R<sub>4</sub>は、

- 水素
- L-D<sub>1</sub>-フェニル
- L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-フェニル
- L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-C<sub>3-8</sub>シクロアルキル
- L-D<sub>1</sub>-C<sub>3-8</sub>シクロアルキル
- L-D<sub>1</sub>-チエニル、及び
- L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-チエニル

40

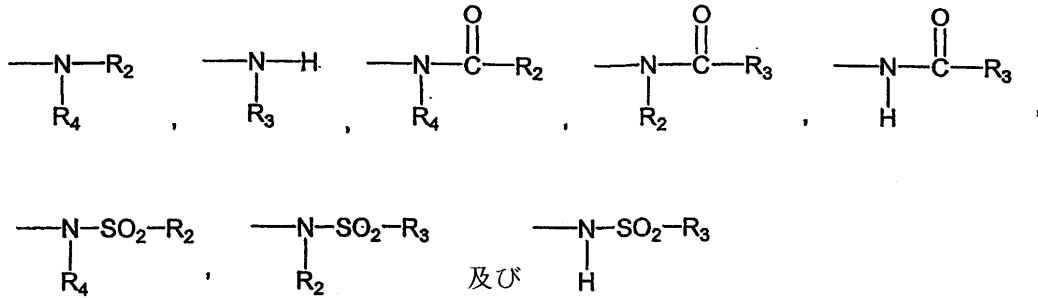
からなる群から選択される。

【 0 1 1 6 】

式 (I) の化合物の別の態様において、Aは、

【 0 1 1 7 】

## 【化23】



10

からなる群から選択され、

## 【0118】

ここで、R<sub>2</sub>は、

- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-G<sub>1</sub>
- C<sub>5-7</sub>-シクロアルキレン-G<sub>1</sub>
- フェニレン-G<sub>1</sub>
- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニレン-G<sub>1</sub>

からなる群から選択され、

## 【0119】

ここで、nは1、2、3又は4であり、

20

## 【0120】

R<sub>3</sub>は、

- L-D<sub>1</sub>-フェニル
- L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-フェニル
- L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-C<sub>3-8</sub>シクロアルキル
- L-D<sub>1</sub>-C<sub>3-8</sub>シクロアルキル
- L-D<sub>1</sub>-チエニル、及び
- L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-チエニル

からなる群から選択され、

## 【0121】

30

R<sub>4</sub>は、

- 水素
- L-D<sub>1</sub>-フェニル
- L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-フェニル
- L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-C<sub>3-8</sub>シクロアルキル
- L-D<sub>1</sub>-C<sub>3-8</sub>シクロアルキル
- L-D<sub>1</sub>-チエニル、及び
- L-D<sub>1</sub>-C<sub>1-4</sub>-アルキレン-チエニル

からなる群から選択され、

## 【0122】

40

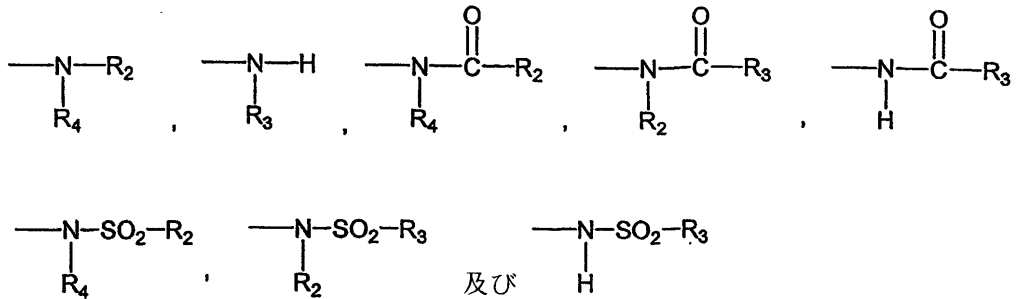
G<sub>1</sub>は-SO<sub>3</sub>H、-CO<sub>2</sub>H、-C(O)NHS(O)<sub>2</sub>-アルキル、-C(O)NHS(O)<sub>2</sub>-フェニル、  
-C(O)NHS(O)<sub>2</sub>-フェニレン-アルキル、-C(O)NHS(O)<sub>2</sub>-ピリジル、-NHC(O)NH-SO<sub>2</sub>-アルキル  
及び酸等価体からなる群から選択される。

## 【0123】

式(1)の化合物の別の態様において、Aは、

## 【0124】

## 【化24】



10

からなる群から選択され、

## 【0125】

ここで、R<sub>2</sub>は、

- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-G<sub>1</sub>
- C<sub>5-7</sub>シクロアルキレン-G<sub>1</sub>
- フェニレン-G<sub>1</sub>、及び
- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニレン-G<sub>1</sub>

からなる群から選択され、

## 【0126】

ここで、nは1、2、3又は4であり、

20

## 【0127】

R<sub>3</sub>はイソプロピル、3-メチル-ブチル、シクロヘキシルメチル、シクロペンチル、フェニル、tert-ブチル-フェニル、シアノ-フェニル、トリフルオロメトキシ-フェニル、メチル-フェニル、4-ピフェニル、3-ピフェニル、メトキシフェニル、ヒドロキシフェニル、クロロフェニル、ジクロロフェニル、ジメトキシ-フェニル、ベンジル、メトキシベンジル、トリフルオロメトキシ-ベンジル、チエニル、チエン-2イル-メチル、3-チエン-2-イル-プロピル、2-チエン-2-イル-エチル、フラン-2イル-メチル、シクロブチルメチル及びシクロヘキシルメチルからなる群から選択され、

## 【0128】

R<sub>4</sub>は水素、イソプロピル、3-メチル-ブチル、シクロヘキシルメチル、シクロペンチル、フェニル、tert-ブチル-フェニル、シアノ-フェニル、トリフルオロメトキシ-フェニル、メチル-フェニル、4-ピフェニル、3-ピフェニル、メトキシフェニル、ヒドロキシフェニル、クロロフェニル、ジクロロフェニル、ジメトキシ-フェニル、ベンジル、メトキシベンジル、トリフルオロメトキシ-ベンジル、チエニル、チエン-2イル-メチル、3-チエン-2-イル-プロピル、2-チエン-2-イル-エチル、フラン-2イル-メチル、シクロブチルメチル及びシクロヘキシルメチルからなる群から選択され、

30

## 【0129】

G<sub>1</sub>は-SO<sub>3</sub>H、-CO<sub>2</sub>H、-C(O)NHS(O)<sub>2</sub>-アルキル、-C(O)NHS(O)<sub>2</sub>-フェニル、-C(O)NHS(O)<sub>2</sub>-フェニレン-アルキル、-C(O)NHS(O)<sub>2</sub>-ピリジル、-NHC(O)NH-SO<sub>2</sub>-アルキル及び酸等価体からなる群から選択される。

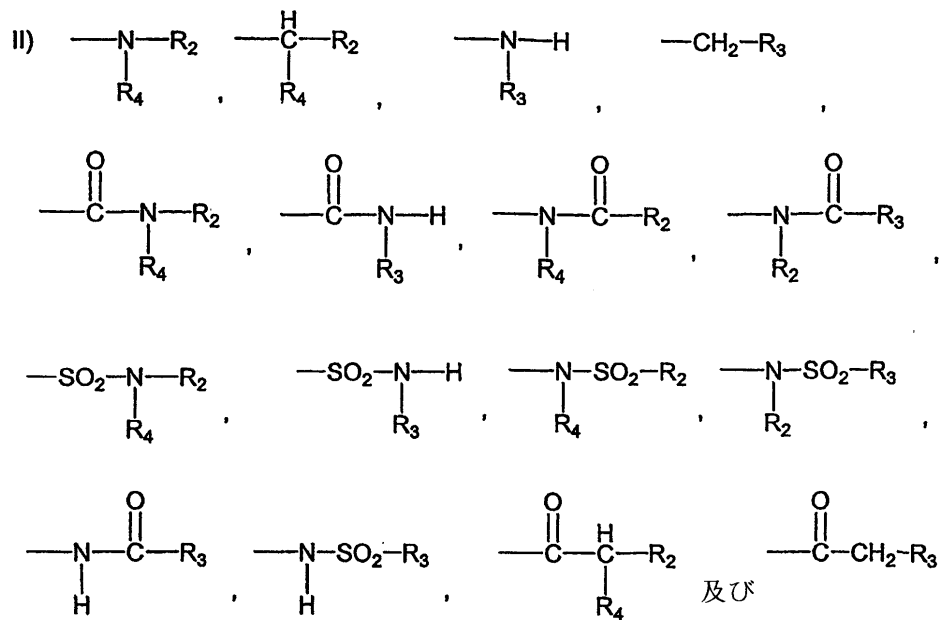
40

## 【0130】

式(1)の化合物の別の態様において、Aは、

## 【0131】

## 【化25】



10

からなる群から選択され、

20

## 【0132】

R<sub>6</sub>は水素、ハロ、アルキル及びフェニルからなる群から選択され、

## 【0133】

R<sub>7</sub>はフェニル、ベンジルオキシ-フェニル、4-ピフェニル-3-イル、4-ピフェニル-4-イル、プロモ-フェニル、クロロ-メチル-フェニル、クロロ-フェニル、シアノ-フェニル、シクロヘキシルメトキシ-フェニル、シクロヘキシルオキシ-フェニル、ジ-p-トリルメチル、メトキシ-フェニル、エトキシ-フェニル、イソプロトキシ-フェニル、トリフルオロメトキシ-フェニル、フェネチルオキシ-フェニル、フェノキシ-フェニル、メチルフェニル、イソブチル-フェニル、イソプロピル-フェニル、tert-ブチル-フェニル、トリフルオロメチル-フェニル、ジクロロ-フェニル、ジフルオロ-フェニル、ジメチル-フェニル、ジフルオロ-フェニル、ジヒドロキシ-フェニル、ビス-トリフルオロメチル-フェニル、ジ-tert-ブチル-ヒドロキシ-フェニル、ベンゾイル-フェニル、クロロ-メチル-フェニル、(3-フェニル-プロポキシ)-フェニル、(メチル-シクロヘキシルオキシ)-フェニル、(tert-ブチル-シクロヘキシルオキシ)-フェニル、(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-フェニル、(tert-ブチル-フェニル)-フェニル-メチル、ビス-(クロロ-フルオロ-フェニル)-メチル、ビス-(フルオロ-フェニル)-メチル、ビス-(トリフルオロメチル-フェニル)-メチル、ナフタレン-1-イル、ナフタレン-2-イル、5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル及び4-ベンズヒドリルからなる群から選択される。

30

## 【0134】

更に別の態様において、R<sub>7</sub>はフェニル、プロモ-フェニル、クロロ-メチル-フェニル、クロロ-フェニル、シアノ-フェニル、ジ-p-トリルメチル、メトキシ-フェニル、エトキシ-フェニル、イソプロトキシ-フェニル、トリフルオロメトキシ-フェニル、メチルフェニル、イソブチル-フェニル、イソプロピル-フェニル、tert-ブチル-フェニル、トリフルオロメチル-フェニル、ジクロロ-フェニル、ジフルオロ-フェニル、ジメチル-フェニル、ジフルオロ-フェニル、ジヒドロキシ-フェニル、ビス-トリフルオロメチル-フェニル、ジ-tert-ブチル-ヒドロキシ-フェニル、クロロ-メチル-フェニル、(tert-ブチル-フェニル)-フェニル-メチル、ビス-(クロロ-フルオロ-フェニル)-メチル、ビス-(フルオロ-フェニル)-メチル、ビス-(トリフルオロメチル-フェニル)-メチル、ナフタレン-1-イル、ナフタレン-2-イル及び5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルからなる群から選択される。

40

50

## 【0135】

式(1)の化合物において、示された各種の官能基は、官能基のハイフンのある位置に結合部位があるものと解釈される。つまり、 $-C_{1-6}$ アルキルアリーの場合には、結合部位はアルキル基であると解釈され、その一例はベンジルである。 $-C(O)-NH-C_{1-6}$ アルキルアリーなどの基の場合には、結合部位はカルボニル炭素である。

## 【0136】

ある一つの構成成分( $R_{10}$ など)、又は複数の構成成分(L、 $D_1$ など)において複数回の任意の変化が発生した場合、各々の変化の発生は、他のどの変化の発生とも独立したものであると定義される。また、置換基及び変化の組み合わせは、そうした組み合わせによって安定化合物ができる場合にのみ許容される。置換基から環系に引き込まれた線は、示した結合が置換可能な環の炭素原子のどれかと結合し得ることを示す。環系が多環式の場合には、結合は近接する環にある適当な炭素原子のいずれかのみ結合する。

10

## 【0137】

また、上記の式(1)で示された化合物の個々のエナンチオマーと同様に、その全体的又は部分的なラセミ混合物も本発明の範囲に含まれる。また、一つ又は複数の立体中心が反転したジアステレオ異性体との混合物である、上記の式で示された化合物の個々のエナンチオマーも、本発明の範囲に含まれる。

## 【0138】

別の側面において、本発明により、式(1)の化合物の薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ又は溶媒和物が提供される。一つの態様において、プロドラッグは、式(1)の化合物の生物加水分解性エステル又は生物加水分解性アミドを含む。

20

## 【0139】

有用な生物活性を持つ可能性がある式(1)の化合物又はその塩の例を、表1にその名称を挙げてリストアップする。AgRPとMC-4Rの相互作用を阻害する式(1)の化合物の効果が、下記の試験法を用いて、表1にリストアップした代表的な式(1)の化合物で示された。表1に挙げた式(1)の化合物は、その試験法でcAMP生成の増加と蛍光偏光の減少が示され、また15  $\mu$ M未満の試験で最大半量効果(EC50)の有効濃度を持つ。

## 【0140】

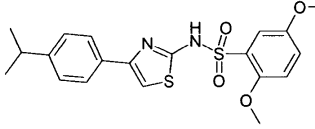
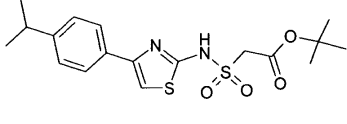
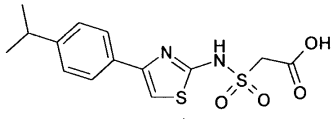
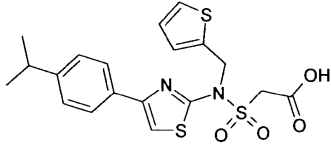
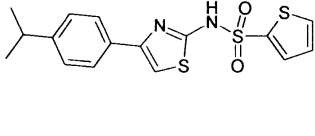
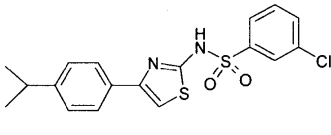
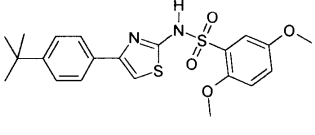
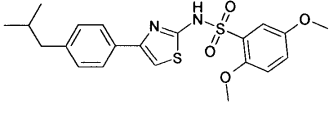
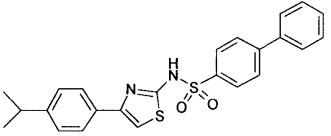
AgRPとメラノコルチン受容体の機能的相互作用を阻害する化合物は、メラノコルチン受容体の調節の影響を受けると考えられる疾患や病状の治療に有用である可能性がある。従って、本発明の式(1)の化合物は、肥満及び肥満に関連した疾患の治療に有用である可能性がある。また、本発明の化合物は体重増加の予防にも有用である可能性がある。

30

## 【0141】

【表 1 - 1】

表 1

例	構造	名称
1		N-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-2,5-ジメトキシ-ベンゼンスルホンアミド
2		[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イルスルファモイル]-酢酸 tert-ブチルエステル
3		[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イルスルファモイル]-酢酸
4		{[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-スルファモイル}-酢酸
5		チオフェン-2-スルホン酸 [4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミド
6		3-クロロ-N-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-ベンゼンスルホンアミド
7		N-[4-(4-tert-ブチル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-2,5-ジメトキシ-ベンゼンスルホンアミド
8		N-[4-(4-イソブチル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-2,5-ジメトキシ-ベンゼンスルホンアミド
9		ビフェニル-4-スルホン酸 [4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミド

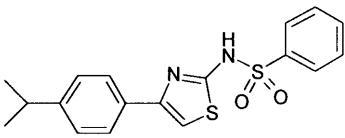
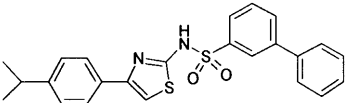
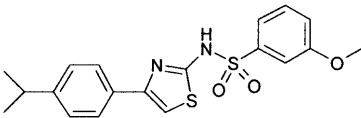
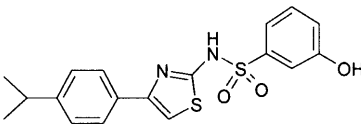
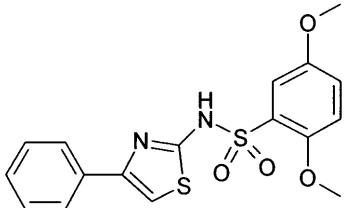
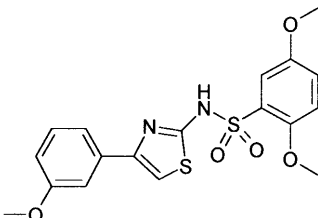
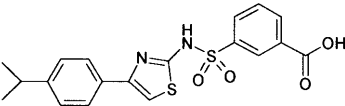
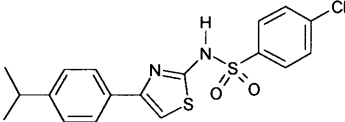
10

20

30

40

【表 1 - 2】

10		N-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-ベンゼンスルホンアミド	
11		ビフェニル-3-スルホン酸 [4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミド	10
12		N-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-3-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド	
13		3-ヒドロキシ-N-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-ベンゼンスルホンアミド	20
14		2,5-ジメトキシ-N-(4-フェニル-チアゾール-2-イル)-ベンゼンスルホンアミド	
15		2,5-ジメトキシ-N-[4-(3-メトキシ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-ベンゼンスルホンアミド	30
16		3-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イルスルファモイル]-安息香酸	
17		4-クロロ-N-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-ベンゼンスルホンアミド	40

【表 1 - 3】

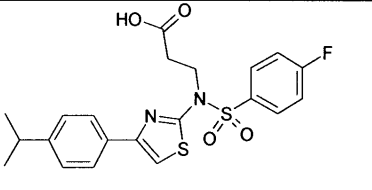
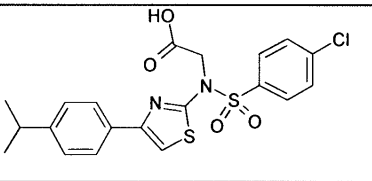
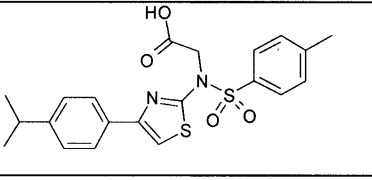
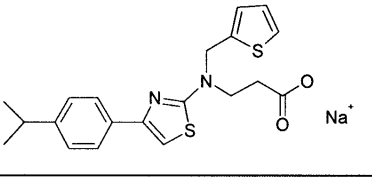
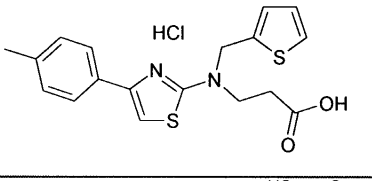
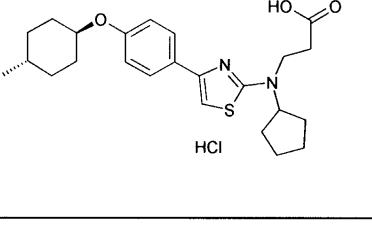
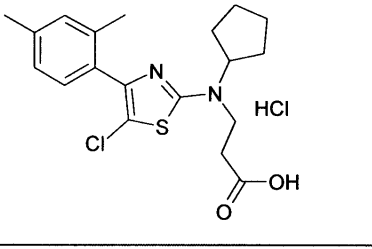
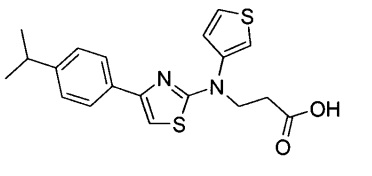
18		4-((2,5-ジメトキシ-ベンゼンスルホニル)-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イルメチル]-アミノ)-酪酸	
18		4-フルオロ-N-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-ベンゼンスルホンアミド	10
19		2,4-ジクロロ-N-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-ベンゼンスルホンアミド	
20		3,4-ジクロロ-N-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-ベンゼンスルホンアミド	20
21		4-tert-ブチル-N-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-ベンゼンスルホンアミド	30
22		4-シアノ-N-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-ベンゼンスルホンアミド	
23		N-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-4-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホンアミド	40



【表 1 - 4】

24		4-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イルスルファモイル]-安息香酸	
25		{(2,5-ジメトキシ-ベンゼンスルホニル)-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}酢酸	10
26		4-((2,5-ジメトキシ-ベンゼンスルホニル)-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}酪酸	20
27		[[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-[3-メトキシ-ベンゼンスルホニル]-アミノ]酢酸	
28		{(4-シアノ-ベンゼンスルホニル)-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}酢酸	
29		3-((3,4-ジクロロ-ベンゼンスルホニル)-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}プロピオン酸	30
30		3-((4-クロロ-ベンゼンスルホニル)-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}プロピオン酸	
31		3-((4-tert-ブチル-ベンゼンスルホニル)-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}プロピオン酸	40

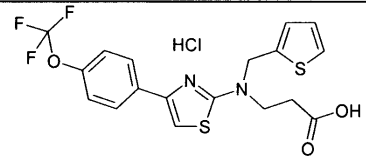
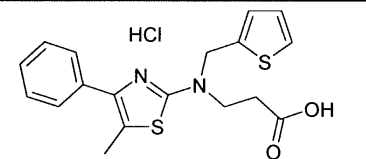
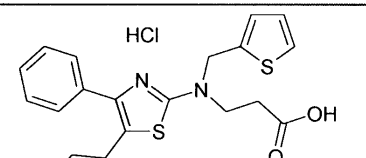
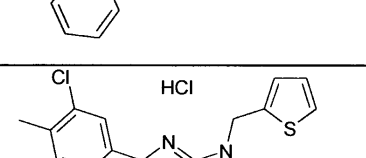
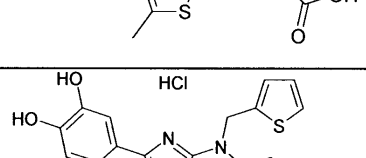
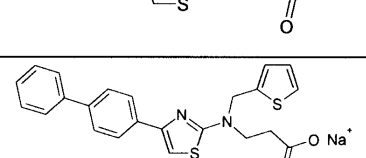
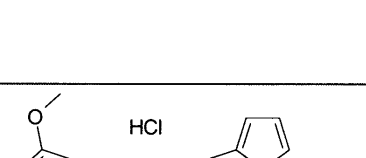
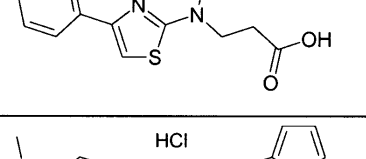
【表 1 - 5】

32		3-((4-(4-フルオロ-ベンゼンスルホニル)-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ)-プロピオン酸	
33		{(4-クロロ-ベンゼンスルホニル)-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}-酢酸	10
34		[[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-[トルエン-4-スルホニル]-アミノ]-酢酸	
35		ナトリウム 3-[[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ]-プロピオナート	20
36		3-[チオフェン-2-イルメチル-(4-p-トリル-チアゾール-2-イル)-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩	
37		3-(シクロペンチル-{4-[4-(トランス-4-メチル-シクロヘキシルオキシ)-フェニル]-チアゾール-2-イル}-アミノ)-プロピオン酸塩酸塩	30
38		3-[[5-クロロ-4-(2,4-ジメチル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-シクロペンチル-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩	
39		3-[[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-3-イル-アミノ]-プロピオン酸	40

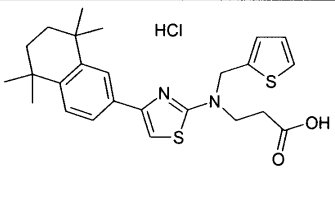
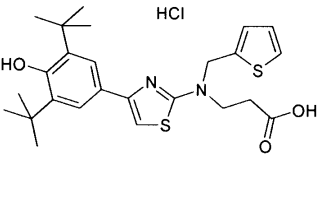
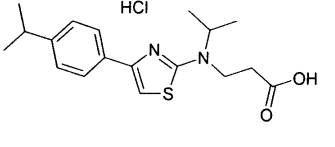
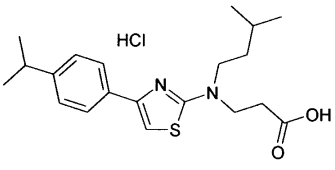
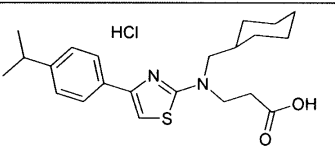
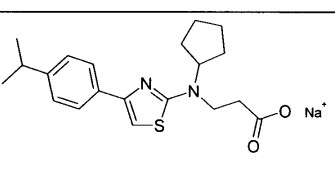
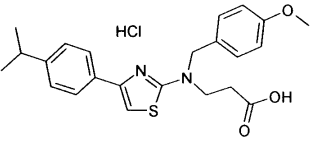
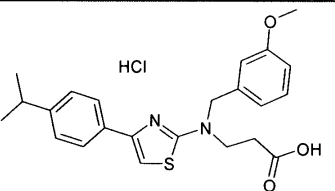
【表 1 - 6】

40		3-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イルアミノ]-プロピオン酸	
41		ナトリウム 3-[(4-クロロ-ベンジル)-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]アミノ]-プロピオナート	10
42		3-[(ベンジル)-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩	
43		3-[(フラン-2-イルメチル)-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩	20
44		3-[[4-(4-フルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩	
45		3-[[4-(4-クロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩	30
46		3-[[4-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩	
47		3-[[4-(4-シアノ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩	40
48		3-[(ナフタレン-2-イル)-[2-(thiophen-2-イル)-チオフェン-2-イルメチル-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩	

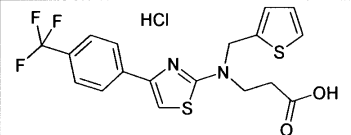
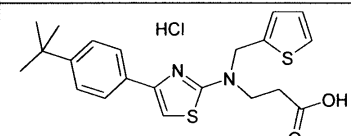
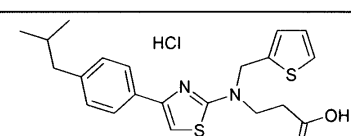
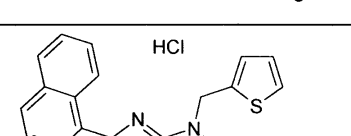
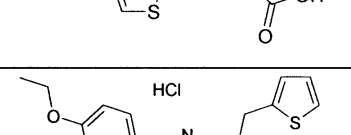
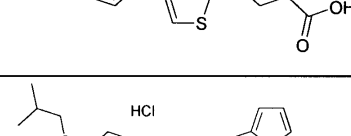
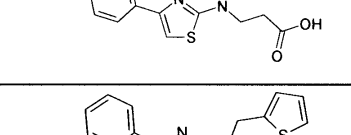
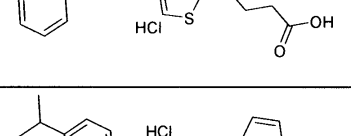
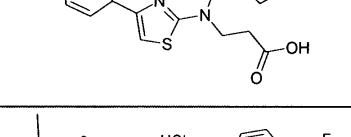
【表 1 - 7】

49		3-{チオフエン-2-イルメチル-[4-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}-プロピオン酸塩酸塩	
50		3-[(5-メチル-4-フェニル-チアゾール-2-イル)-チオフエン-2-イルメチル-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩	10
51		3-[(4,5-ジフェニル-チアゾール-2-イル)-チオフエン-2-イルメチル-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩	
52		3-[[4-(3-クロロ-4-メチル-フェニル)-5-メチル-チアゾール-2-イル]-チオフエン-2-イルメチル-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩	20
53		3-[[4-(3,4-ジヒドロキシ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフエン-2-イルメチル-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩	
54		ナトリウム 3-[(4-ビフェニル-4-イル-チアゾール-2-イル)-チオフエン-2-イルメチルアミノ]-プロピオナート	30
55		3-[[4-(3-メトキシ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフエン-2-イルメチル-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩	
56		3-[[4-(4-メトキシ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフエン-2-イルメチル-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩	40

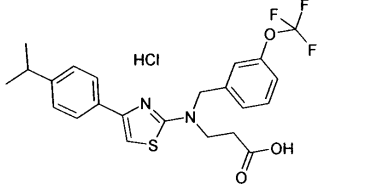
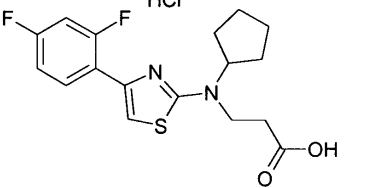
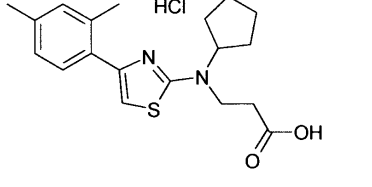
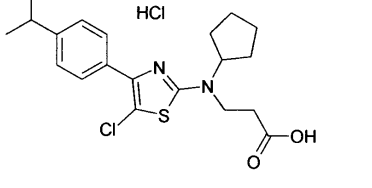
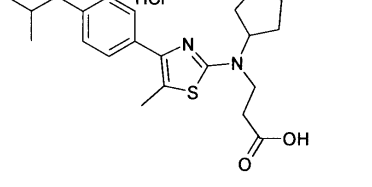
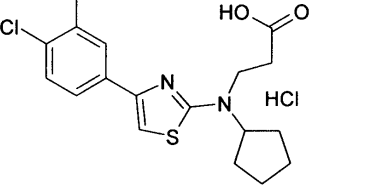
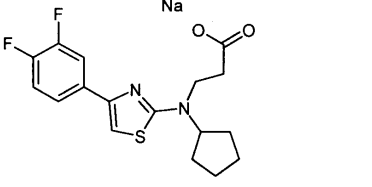
【表 1 - 8】

57		3-[[4-(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-チアゾール-2-イル]-チオフエン-2-イル]メチル-アミノ}プロピオン酸塩酸塩	
58		3-[[4-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフエン-2-イル]メチル-アミノ}プロピオン酸塩酸塩	10
59		3-{イソプロピル-[4-(4-イソプロピルフェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}プロピオン酸塩酸塩	
60		3-[[4-(4-イソプロピルフェニル)-チアゾール-2-イル]-N-(3-メチルブチル)-アミノ}プロピオン酸塩酸塩	20
61		3-{シクロヘキシルメチル-[4-(4-イソプロピルフェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}プロピオン酸塩酸塩	
62		ナトリウム 3-{シクロペンチル-[4-(4-イソプロピルフェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}プロピオナート	30
63		3-[[4-(4-イソプロピルフェニル)-チアゾール-2-イル]-N-(4-メトキシベンジル)-アミノ}プロピオン酸塩酸塩	
64		3-[[4-(4-イソプロピルフェニル)-チアゾール-2-イル]-N-(3-メトキシベンジル)-アミノ}プロピオン酸塩酸塩	40

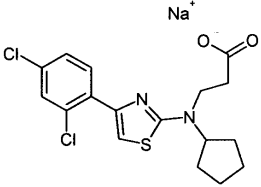
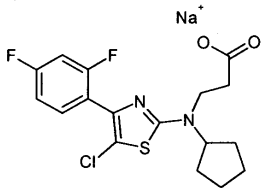
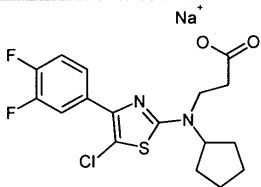
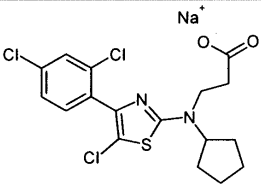
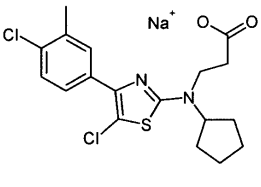
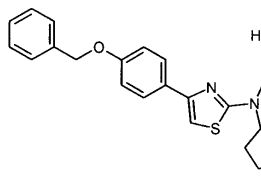
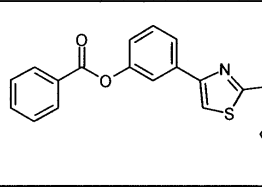
【表 1 - 9】

65		3-[[4-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩	
66		3-[[4-(4-tert-ブチル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩	10
67		3-[[4-(4-イソブチル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩	
68		3-[[4-(4-ナフタレン-1-イル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩	20
69		3-[[4-(4-エトキシ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩	
70		3-[[4-(4-イソブトキシ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩	
71		3-[[4-(4-ビフェニル-3-イル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩	30
72		3-[[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-3-イルメチル-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩	
73		3-[[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-4-トリフルオロメトキシベンジル]-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩	40

【表 1 - 10】

74		3-[[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-[3-(トリフルオロメトキシベンジル)-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩	
75		3-{シクロペンチル-[4-(2,4-ジフルオロフェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}-プロピオン酸塩酸塩	10
76		3-{シクロペンチル-[4-(2,4-ジメチルフェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}-プロピオン酸塩酸塩	
77		3-{[5-クロロ-4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-シクロペンチル-アミノ}-プロピオン酸塩酸塩	20
78		3-{シクロペンチル-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-5-メチル-チアゾール-2-イル]-アミノ}-プロピオン酸塩酸塩	30
79		3-{[4-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-シクロペンチル-アミノ}-プロピオン酸塩酸塩	30
80		ナトリウム 3-{シクロペンチル-[4-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}-プロピオナート	40

【表 1 - 1 1】

81		ナトリウム 3-{シクロペンチル-[4-(2,4-ジクロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}-プロピオナート
82		ナトリウム 3-{[5-クロロ-4-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-シクロペンチル-アミノ}-プロピオナート
83		ナトリウム 3-{[5-クロロ-4-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-シクロペンチル-アミノ}-プロピオナート
84		ナトリウム 3-{[5-クロロ-4-(2,4-ジクロロ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-シクロペンチル-アミノ}-プロピオナート
85		ナトリウム 3-{[5-クロロ-4-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-シクロペンチル-アミノ}-プロピオナート
86		3-{[4-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-シクロペンチル-アミノ}-プロピオン酸塩酸塩
87		安息香酸 3-{2-[(2-カルボキシ-エチル)-シクロペンチル-アミノ]-チアゾール-4-イル}-フェニルエステル 塩酸塩

10

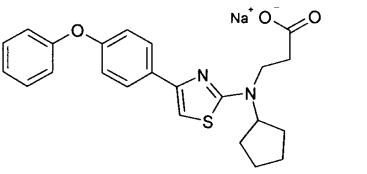
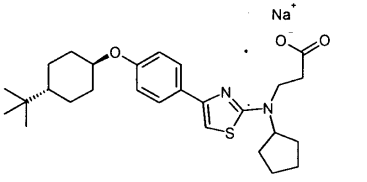
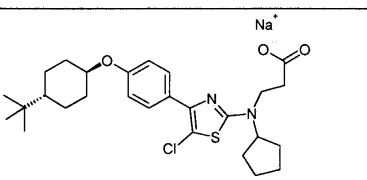
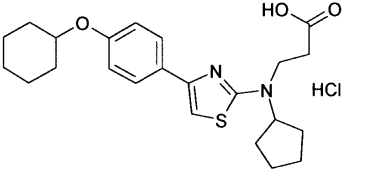
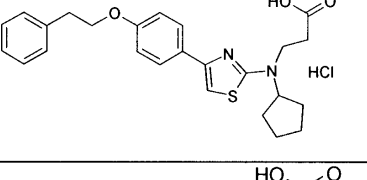
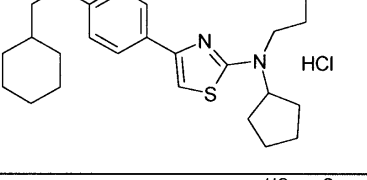
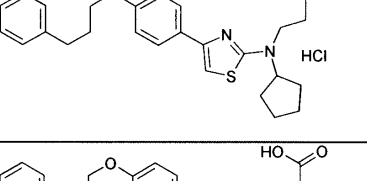
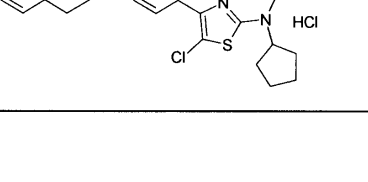
20

30

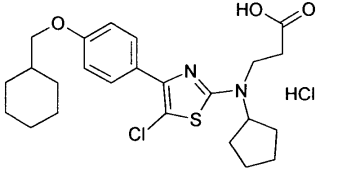
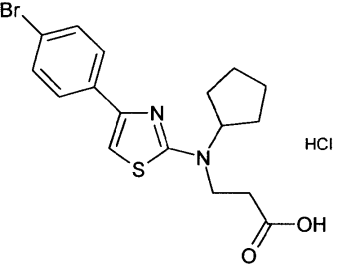
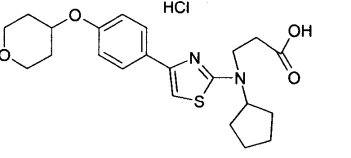
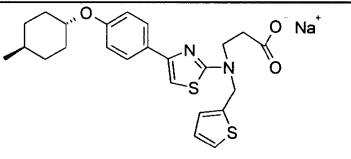
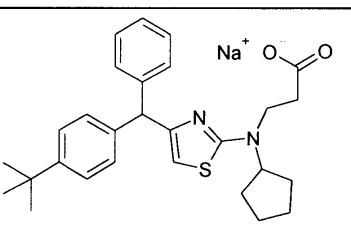
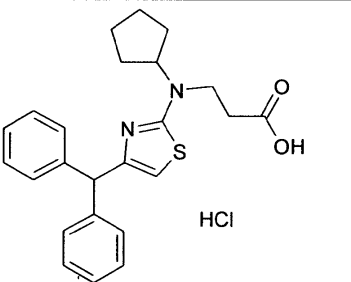
40



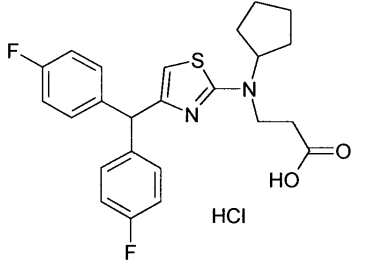
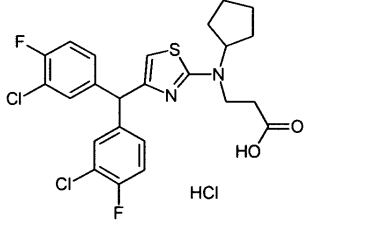
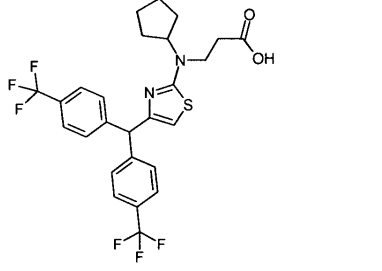
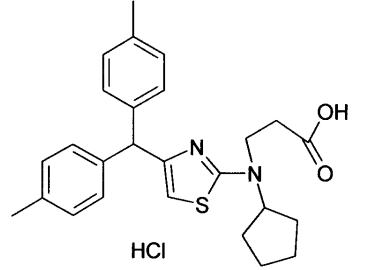
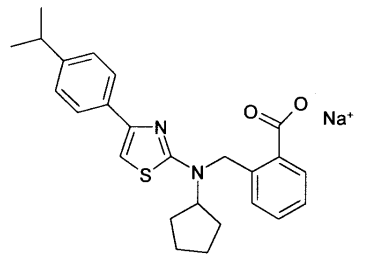
【表 1 - 1 2】

88		ナトリウム; 3-{シクロペンチル-[4-(4-フェノキシ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}-プロピオナート	
89		ナトリウム 3-{{4-[4-(トランス-4-tert-ブチル-シクロヘキシルオキシ)-フェニル]-チアゾール-2-イル}-シクロペンチル-アミノ}-プロピオナート	10
90		ナトリウム 3-{{4-[4-(トランス-4-tert-ブチル-シクロヘキシルオキシ)-フェニル]-5-クロロ-チアゾール-2-イル}-シクロペンチル-アミノ}-プロピオナート	
91		3-{{4-(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-チアゾール-2-イル}-シクロペンチル-アミノ}-プロピオン酸塩酸塩	20
92		3-{シクロペンチル-[4-(4-フェネチルオキシ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}-プロピオン酸塩酸塩	
93		3-{{4-(4-シクロヘキシルメトキシ-フェニル)-チアゾール-2-イル}-シクロペンチル-アミノ}-プロピオン酸塩酸塩	30
94		3-(シクロペンチル-{4-[4-(3-フェニル-プロポキシ)-フェニル]-チアゾール-2-イル}-アミノ)-プロピオン酸塩酸塩	
95		3-{{5-クロロ-4-[4-(3-フェニル-プロポキシ)-フェニル]-チアゾール-2-イル}-シクロペンチル-アミノ}-プロピオン酸塩酸塩	40

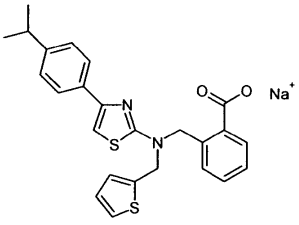
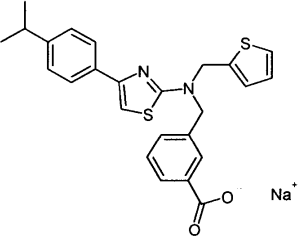
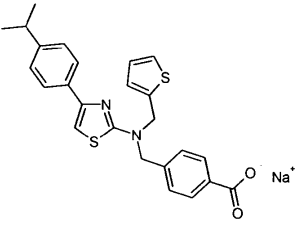
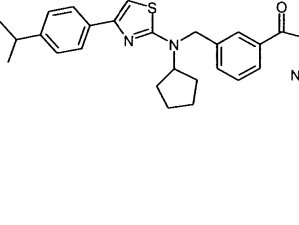
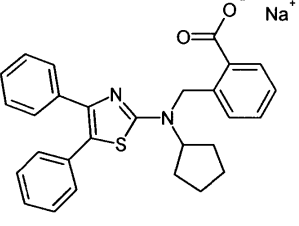
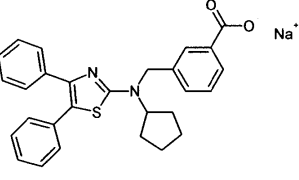
【表 1 - 13】

96		3-[[5-クロロ-4-(4-シクロヘキシルメトキシ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-シクロペンチル-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩	
97		3-[[4-(4-ブロモ-フェニル)-チアゾール-2-イル]-シクロペンチル-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩	10
98		3-(シクロペンチル-{4-[4-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-フェニル]-チアゾール-2-イル}-アミノ)-プロピオン酸塩酸塩	20
99		ナトリウム 3-((4-[4-(トランス-4-メチルシクロヘキシルオキシ)-フェニル]-チアゾール-2-イル)-チオフェン-2-イル)メチル-アミノ)-プロピオナート	30
100		ナトリウム 3-((4-[4-(tert-ブチル-フェニル)-フェニル-メチル]-チアゾール-2-イル)-シクロペンチル-アミノ)-プロピオナート	40
101		3-[[4-ベンズヒドリル-チアゾール-2-イル]-シクロペンチル-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩	

【表 1 - 1 4】

102		3-((4-[ビス-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-チアゾール-2-イル}-シクロペンチル-アミノ)-プロピオン酸塩酸塩	10
103		3-((4-[ビス-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-メチル]-チアゾール-2-イル}-シクロペンチル-アミノ)-プロピオン酸塩酸塩	20
104		3-((4-[ビス-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-メチル]-チアゾール-2-イル}-シクロペンチル-アミノ)-プロピオン酸	30
105		3-[シクロペンチル-(4-ジ-p-トリルメチル-チアゾール-2-イル)-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩	40
106		ナトリウム 2-((シクロペンチル-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}-メチル)-ベンゾアート	

【表 1 - 15】

107		ナトリウム 2-((4-(4-イソプロピルフェニル)-チアゾール-2-イル)-チオフェン-2-イルメチル-アミノ)メチル)-ベンゾアート
108		ナトリウム 3-((4-(4-イソプロピルフェニル)-チアゾール-2-イル)-チオフェン-2-イルメチル-アミノ)メチル)-ベンゾアート
109		ナトリウム 4-((4-(4-イソプロピルフェニル)-チアゾール-2-イル)-チオフェン-2-イルメチル-アミノ)メチル)-ベンゾアート
110		ナトリウム 3-((シクロペンチル-[4-(4-イソプロピルフェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ)メチル)-ベンゾアート
111		ナトリウム 2-((シクロペンチル-(4,5-ジフェニル-チアゾール-2-イル)-アミノ)メチル)-ベンゾアート
112		ナトリウム 3-((シクロペンチル-(4,5-ジフェニル-チアゾール-2-イル)-アミノ)メチル)-ベンゾアート

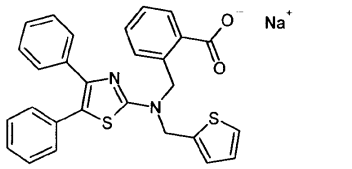
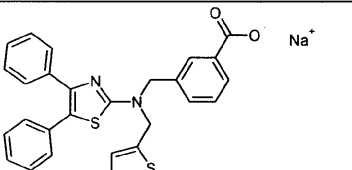
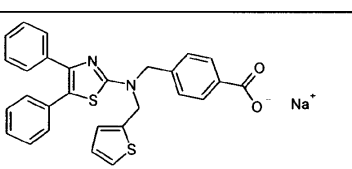
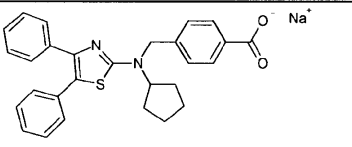
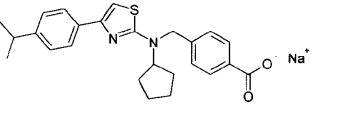
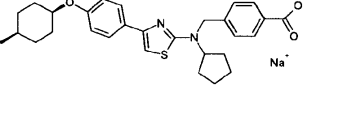
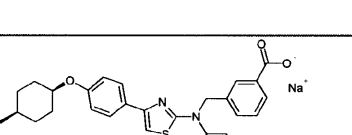
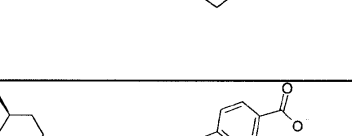
10

20

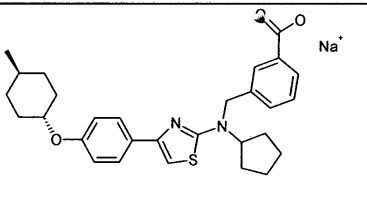
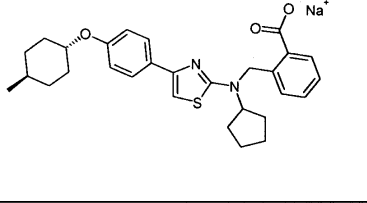
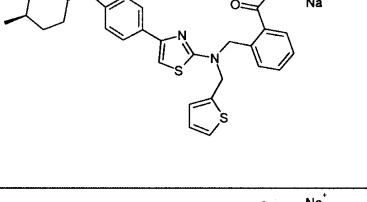
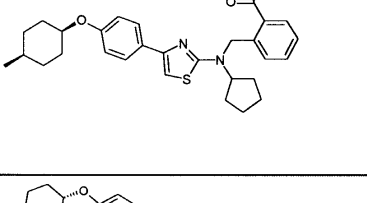
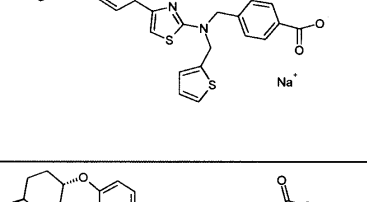
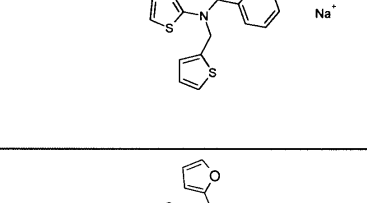
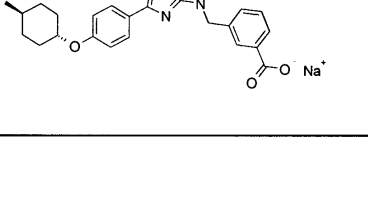
30

40

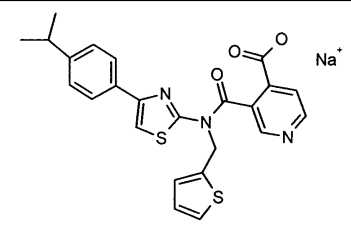
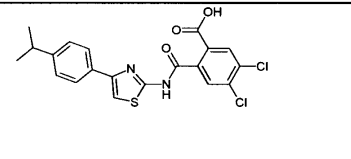
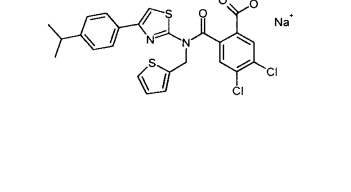
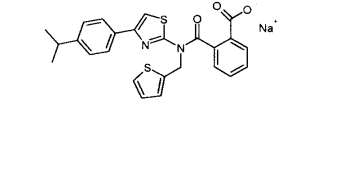
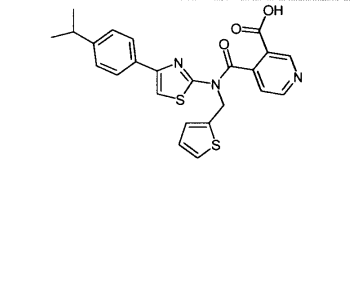
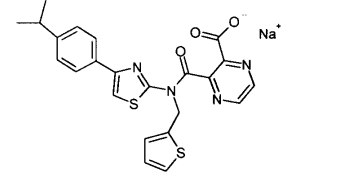
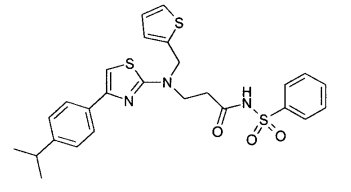
【表 1 - 16】

113		ナトリウム 2-[[4,5-ジフェニル-チアゾール-2-イル)-チオフェン-2-イルメチル-アミノ]-メチル}-ベンゾアート	
114		ナトリウム 3-[[4,5-ジフェニル-チアゾール-2-イル)-チオフェン-2-イルメチル-アミノ]-メチル}-ベンゾアート	10
115		ナトリウム 4-[[4,5-ジフェニル-チアゾール-2-イル)-チオフェン-2-イルメチル-アミノ]-メチル}-ベンゾアート	
116		ナトリウム 4-[[シクロペンチル-(4,5-ジフェニル-チアゾール-2-イル)-アミノ]-メチル}-ベンゾアート	20
117		ナトリウム 4-[[シクロペンチル-(4-[4-イソプロピルフェニル]-チアゾール-2-イル)-アミノ]-メチル}-ベンゾアート	
118		ナトリウム 4-[[シクロペンチル-(4-[4-(シス-4-メチル-シクロヘキシルオキシ)-フェニル]-チアゾール-2-イル)-アミノ]-メチル}-ベンゾアート	30
119		ナトリウム 3-[[シクロペンチル-(4-[4-(シス-4-メチル-シクロヘキシルオキシ)-フェニル]-チアゾール-2-イル)-アミノ]-メチル}-ベンゾアート	
120		ナトリウム 4-[[シクロペンチル-(4-[4-(トランス-4-メチル-シクロヘキシルオキシ)-フェニル]-チアゾール-2-イル)-アミノ]-メチル}-ベンゾアート	40

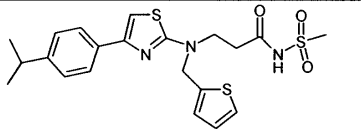
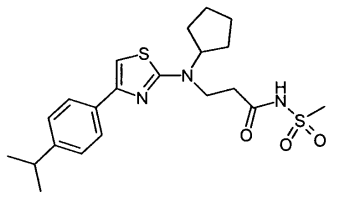
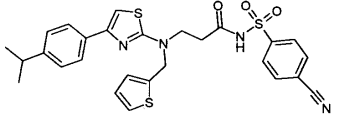
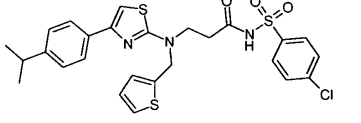
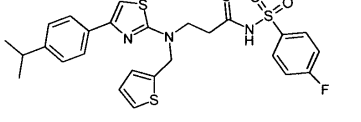
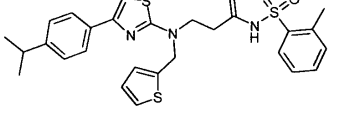
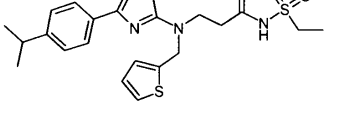
【表 1 - 17】

121		ナトリウム 3-[(シクロペンチル-4-[4-(トランス-4-メチル-シクロヘキシルオキシ)-フェニル]-チアゾール-2-イル}-アミノ)-メチル]-ベンゾアート	
122		ナトリウム 2-[(シクロペンチル-4-[4-(トランス-4-メチル-シクロヘキシルオキシ)-フェニル]-チアゾール-2-イル}-アミノ)-メチル]-ベンゾアート	10
123		ナトリウム 2-[[4-[4-(トランス-4-メチル-シクロヘキシルオキシ)-フェニル]-チアゾール-2-イル}-チオフェン-2-イルメチル-アミノ)-メチル]-ベンゾアート	
124		ナトリウム 2-[(シクロペンチル-4-[4-(シス-4-メチル-シクロヘキシルオキシ)-フェニル]-チアゾール-2-イル}-アミノ)-メチル]-ベンゾアート	20
125		ナトリウム 4-[[4-[4-(トランス-4-メチル-シクロヘキシルオキシ)-フェニル]-チアゾール-2-イル}-チオフェン-2-イルメチル-アミノ)-メチル]-ベンゾアート	
126		ナトリウム 3-[[4-[4-(トランス-4-メチル-シクロヘキシルオキシ)-フェニル]-チアゾール-2-イル}-チオフェン-2-イルメチル-アミノ)-メチル]-ベンゾアート	30
127		ナトリウム 3-[(フラン-2-イルメチル-4-[トランス-4-(4-メチル-シクロヘキシルオキシ)-フェニル]-チアゾール-2-イル}-アミノ)-メチル]-ベンゾアート	40

【表 1 - 18】

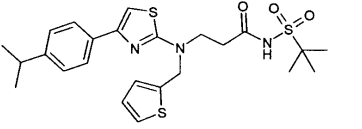
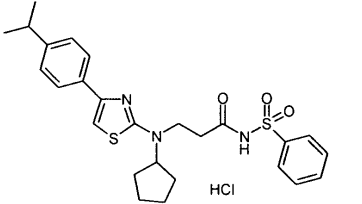
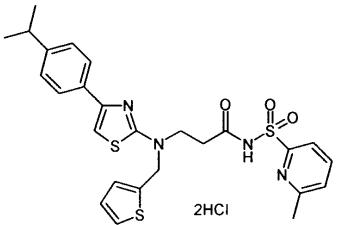
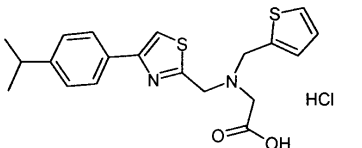
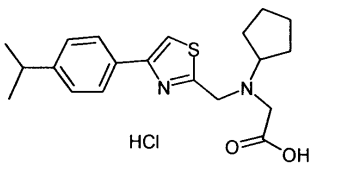
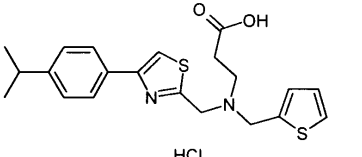
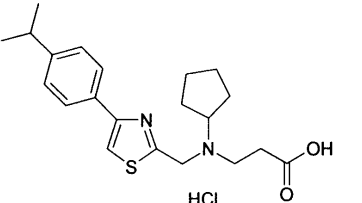
128		ナトリウム 3-[[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-カルバモイル}-イソニコチナート	
129		4,5-ジクロロ-N-[[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-カルバモイル}-フタルアミド酸	10
130		ナトリウム 4,5-ジクロロ-2-[[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-カルバモイル}-ベンゾアート	
131		ナトリウム 2-[[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-カルバモイル}-ベンゾアート	20
132		4-[[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-カルバモイル}-ニコチン酸	30
133		ナトリウム 3-[[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-カルバモイル}-ピラジン-2-カルボン酸塩	
134		N-(3-[[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-カルバモイル}-プロピオニル)-ベンゼンスルホンアミド	40

【表 1 - 19】

135		N-(3-[[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ]-プロピオニル)-メタンスルホンアミド	
136		N-(3-{シクロペンチル-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}-プロピオニル)-メタンスルホンアミド	10
137		4-シアノ-N-(3-[[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ]-プロピオニル)ベンゼンスルホンアミド	
138		4-クロロ-N-(3-[[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ]-プロピオニル)-ベンゼンスルホンアミド	20
139		4-フルオロ-N-(3-[[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ]-プロピオニル)-ベンゼンスルホンアミド	30
140		N-(3-[[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ]-プロピオニル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド	
141		エタンスルホン酸 (3-[[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ]-プロピオニル)-アミド	40



【表 1 - 20】

142		2-メチル-プロパン-2-スルホン酸 (3-[[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフエン-2-イルメチル-アミノ]-プロピオニル)-アミド
143		N-(3-{シクロペンチル-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}-プロピオニル)-ベンゼンスルホンアミド塩酸塩
144		6-メチル-ピリジン-2-スルホン酸 (3-[[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフエン-2-イルメチル-アミノ]-プロピオニル)-アミド二塩酸塩
145		{[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イルメチル]-チオフエン-2-イルメチル-アミノ}-酢酸塩酸塩
146		{シクロペンチル-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イルメチル]-アミノ}-酢酸塩酸塩
147		3-[[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イルメチル]-チオフエン-2-イルメチル-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩
148		3-{シクロペンチル-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イルメチル]-アミノ}-プロピオン酸塩酸塩

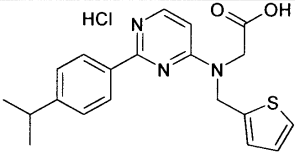
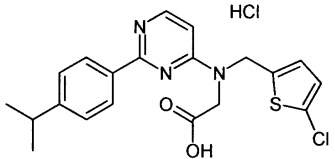
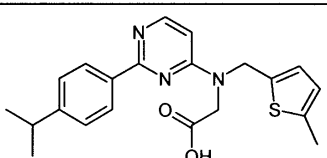
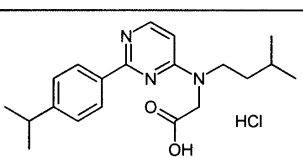
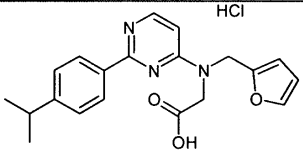
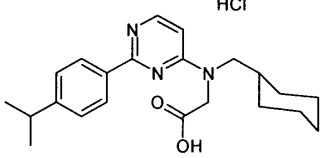
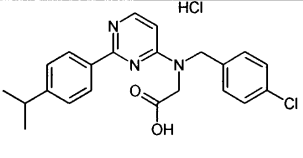
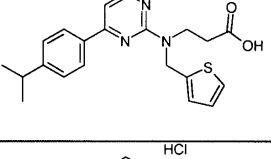
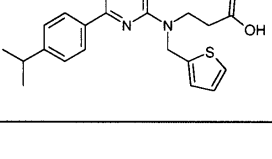
10

20

30

40

【表 1 - 2 1】

149		{[2-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ}-酢酸塩酸塩
150		{[5-クロロ-チオフェン-2-イルメチル]-[2-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミノ}-酢酸塩酸塩
151		[[2-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-[5-メチル-チオフェン-2-イルメチル]-アミノ]-酢酸
152		[[2-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-[3-メチル-ブチル]-アミノ]-酢酸塩酸塩
153		{フラン-2-イルメチル-[2-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミノ}-酢酸塩酸塩
154		{シクロヘキシルメチル-[2-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミノ}-酢酸塩酸塩
155		{[4-クロロ-ベンジル]-[2-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミノ}-酢酸塩酸塩
156		3-[[4-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩
157		3-[[2-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩

10

20

30

40

【表 1 - 2 2】

158		3-{シクロペンチル-2-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-4-イル}-アミノ}-プロピオン酸塩酸塩
159		4-クロロ-N-[2-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-ベンゼンスルホンアミド
160		4-クロロ-N-[2-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-ベンゼンスルホンアミド
161		{(4-クロロ-ベンゼンスルホニル)-[2-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミノ}-酢酸
162		{(2,5-ジメトキシ-ベンゼンスルホニル)-[2-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミノ}-酢酸
163		N-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-2-イル]-2,5-ジメトキシ-ベンゼンスルホンアミド
164		N-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-2-イル]-2,5-ジメトキシ-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド
165		3-クロロ-N-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-2-イル]-ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

【表 1 - 2 3】

166		3,4-ジクロロ-N-[4-(4-イソプロピルフェニル)-ピリミジン-2-イル]-ベンゼンスルホンアミド	
167		4-tert-ブチル-N-[4-(4-イソプロピルフェニル)-ピリミジン-2-イル]-ベンゼンスルホンアミド	10
168		N-[4-(4-イソプロピルフェニル)-ピリミジン-2-イル]-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド	
169		{{(4-クロロベンゼンスルホニル)-[4-(4-イソプロピルフェニル)-ピリミジン-2-イル]-アミノ}酢酸	20
170		オクタン-1-スルホン酸 [4-(4-イソプロピルフェニル)-ピリミジン-2-イル]-アミド	
171		4-クロロ-N-[4-(4-イソプロピルフェニル)-ピリミジン-2-イル]-N-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-ベンゼンスルホンアミド	30
172		3-[(シクロペンチル-[4-(4-イソプロピルフェニル)-ピリミジン-2-イル]-アミノ)-メチル]-安息香酸塩酸塩	

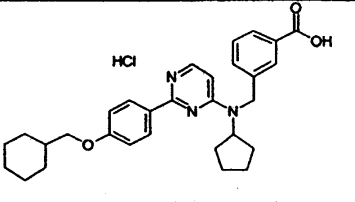
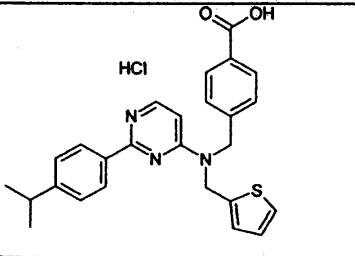
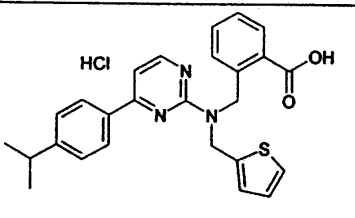
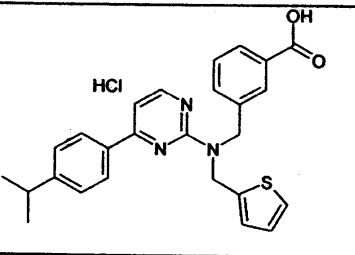
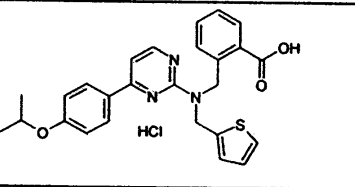
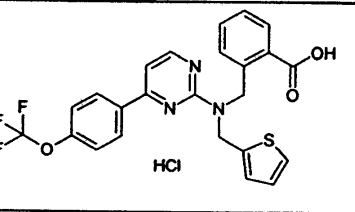
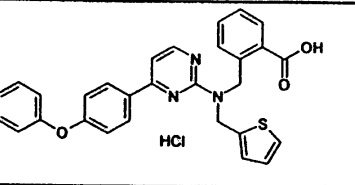
10

20

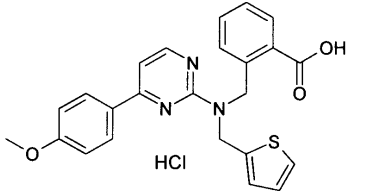
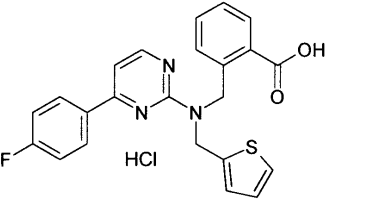
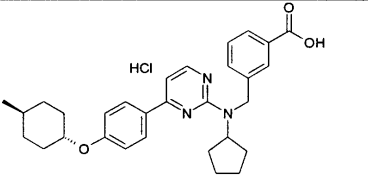
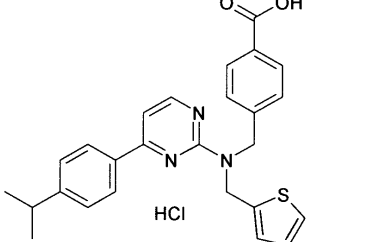
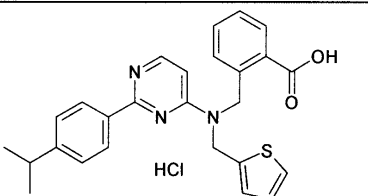
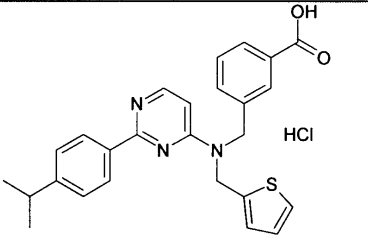
30

40

【表 1 - 2 4】

173		3-((2-(4-シクロヘキシルメトキシ-フェニル)-ピリミジン-4-イル)-シクロペンチル-アミノ)メチル)-安息香酸塩酸塩	10
174		4-((2-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-4-イル)-チオフェン-2-イル)メチル-アミノ)メチル)-安息香酸塩酸塩	20
175		2-((4-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-2-イル)-チオフェン-2-イル)メチル-アミノ)メチル)-安息香酸塩酸塩	30
176		3-((4-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-2-イル)-チオフェン-2-イル)メチル-アミノ)メチル)-安息香酸塩酸塩	40
177		2-((4-(4-イソプロポキシ-フェニル)-ピリミジン-2-イル)-チオフェン-2-イル)メチル-アミノ)メチル)-安息香酸塩酸塩	
178		2-((チオフェン-2-イル)メチル-[4-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピリミジン-2-イル]-アミノ)メチル)-安息香酸塩酸塩	
179		2-((4-(4-フェノキシ-フェニル)-ピリミジン-2-イル)-チオフェン-2-イル)メチル-アミノ)メチル)-安息香酸塩酸塩	

【表 1 - 2 5】

180		2-((4-(4-メトキシ-フェニル)-ピリミジン-2-イル)-チオフェン-2-イルメチル-アミノ)-メチル)-安息香酸塩酸塩
181		2-((4-(4-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-2-イル)-チオフェン-2-イルメチル-アミノ)-メチル)-安息香酸塩酸塩
182		3-[(シクロペンチル-{4-[4-(トランス-4-メチル-シクロヘキシルオキシ)-フェニル]-ピリミジン-2-イル}-アミノ)-メチル]-安息香酸塩酸塩
183		4-((4-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-2-イル)-チオフェン-2-イルメチル-アミノ)-メチル)-安息香酸塩酸塩
184		2-((2-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-4-イル)-チオフェン-2-イルメチル-アミノ)-メチル)-安息香酸塩酸塩
185		3-((2-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-4-イル)-チオフェン-2-イルメチル-アミノ)-メチル)-安息香酸塩酸塩

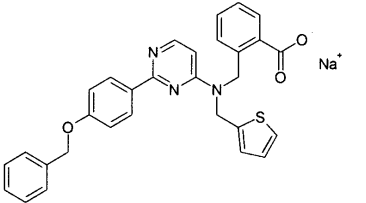
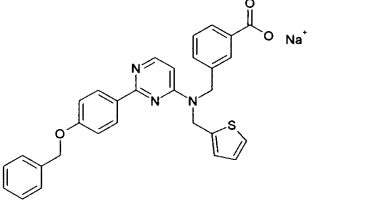
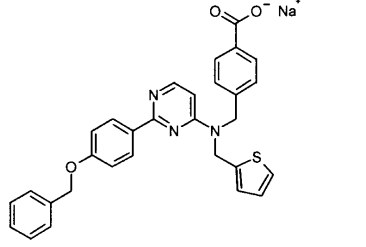
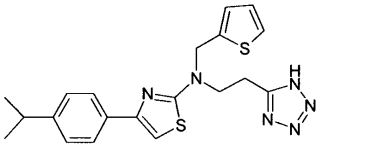
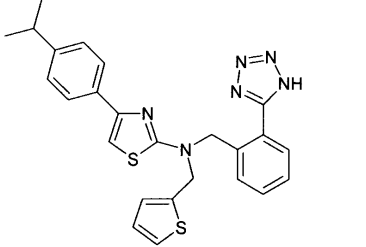
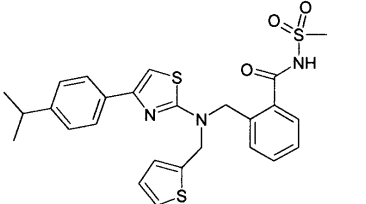
10

20

30

40

【表 1 - 2 6】

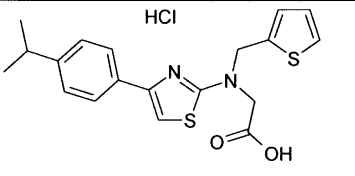
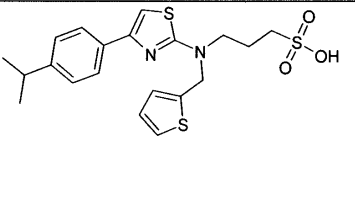
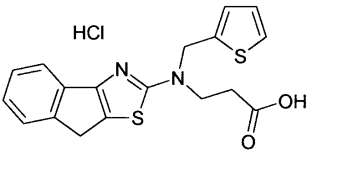
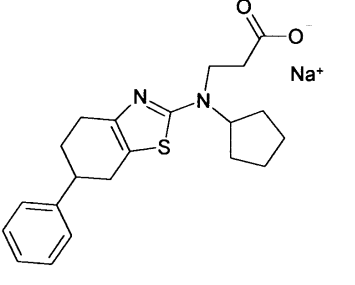
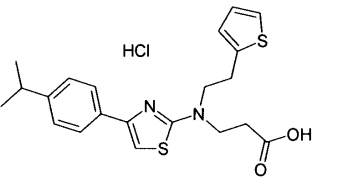
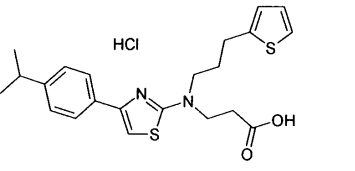
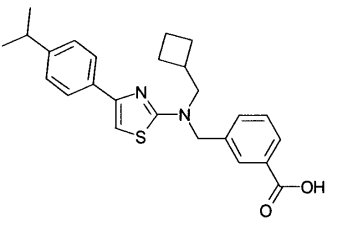
186		ナトリウム 2-((2-(4-ベンジルオキシフェニル)-ピリミジン-4-イル)-チオフェン-2-イルメチル-アミノ)-メチル)-ベンゾアート	10
187		ナトリウム 3-((2-(4-ベンジルオキシフェニル)-ピリミジン-4-イル)-チオフェン-2-イルメチル-アミノ)-メチル)-ベンゾアート	20
188		ナトリウム 4-((2-(4-ベンジルオキシフェニル)-ピリミジン-4-イル)-チオフェン-2-イルメチル-アミノ)-メチル)-ベンゾアート	30
189		[4-(4-イソプロピルフェニル)-チアゾール-2-イル]-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-チオフェン-2-イルメチル-アミン	40
190		[4-(4-イソプロピルフェニル)-チアゾール-2-イル]-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)-ベンジル]-チオフェン-2-イルメチル-アミン	40
191		N-[2-((4-(4-イソプロピルフェニル)-チアゾール-2-イル)-チオフェン-2-イルメチル-アミノ)-メチル)-ベンゾイル]-メタン スルホンアミド	40

【表 1 - 27】

192		N-(((2-[[4-(4-イソプロピルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル](シクロペンチル)アミノ]エチル}アミノ)カルボニル]メタンスルホンアミド	
193		N-(((2-[[4-(4-イソプロピルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル](2-チオフェンメチル)アミノ]エチル}アミノ)カルボニル]メタンスルホンアミド	10
194		3-{シクロペンチル-[4-(4-イソプロピルフェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}-2-メチル-プロピオン酸	
195		2-ベンジル-3-{シクロペンチル-[4-(4-イソプロピルフェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}-プロピオン酸	20
196		4-{シクロペンチル-[4-(4-イソプロピルフェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}-酪酸	
197		ナトリウム 5-{{[4-(4-イソプロピルフェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ}-ペンタノアート	30
198		ナトリウム 6-({[4-(4-イソプロピルフェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ}-メチル)ピリジン-2-カルボン酸塩	40



【表 1 - 2 8】

199		3-[[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ]-酢酸塩酸塩
200		3-[[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ]-プロパン-1-スルホン酸
201		3-[(8H-インデノ[1,2-d]チアゾール-2-イル)-チオフェン-2-イルメチル-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩
202		ナトリウム 3-[シクロペンチル-(6-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-アミノ]-プロピオナート
203		3-[[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-2-(チオフェン-2-イル-エチル)-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩
204		3-[[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-3-(チオフェン-2-イル-プロピル)-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩
205		3-[(シクロブチルメチル-4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ]-メチル-安息香酸

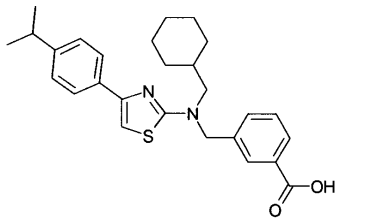
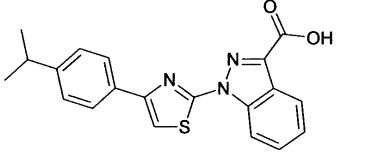
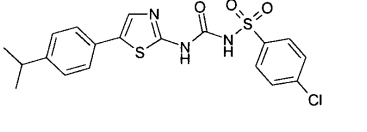
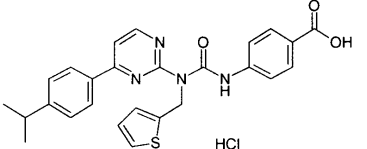
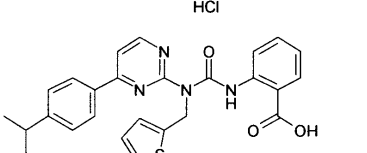
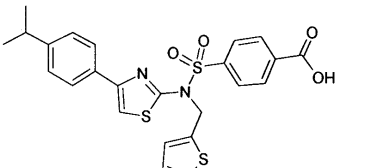
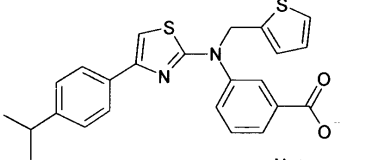
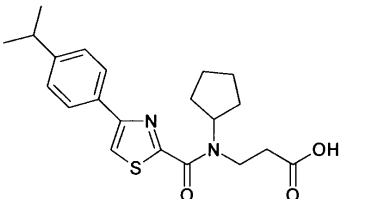
10

20

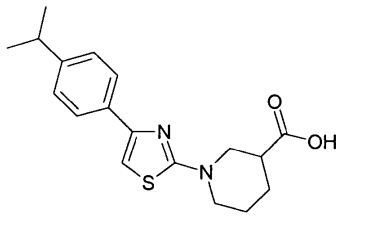
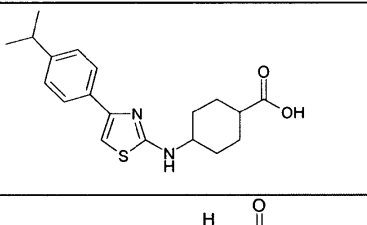
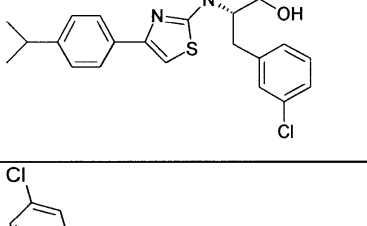
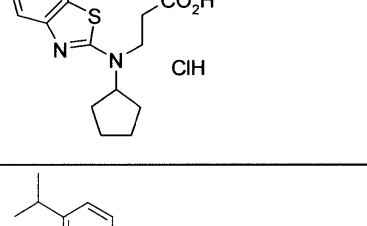
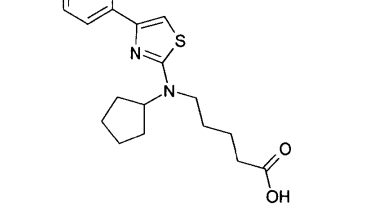
30

40

【表 1 - 2 9】

206		3-((シクロヘキシルメチル-[4-(4-イソプロピルフェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ)-メチル)-安息香酸	10
207		1-[4-(4-イソプロピルフェニル)-チアゾール-2-イル]-1H-インダゾール-3-カルボン酸	20
208		1-(4-クロロ-ベンゼンスルホニル)-3-[5-(4-イソプロピルフェニル)-チアゾール-2-イル]-尿素	30
209		4-{3-[4-(4-イソプロピルフェニル)-ピリミジン-2-イル]-3-チオフェン-2-イルメチル-ウレイド}-安息香酸塩酸塩	40
210		2-{3-[4-(4-イソプロピルフェニル)-ピリミジン-2-イル]-3-チオフェン-2-イルメチル-ウレイド}-安息香酸塩酸塩	
211		4-[[4-(4-イソプロピルフェニル)チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-スルファモイル]-安息香酸	
212		ナトリウム 3-[[4-(4-イソプロピルフェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ]-ベンゾアート	
213		3-(シクロペンチル-[4-(4-イソプロピルフェニル)-チアゾール-2-カルボニル]-アミノ)-プロピオン酸	

【表 1 - 3 0】

214		1-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-ピペリジン-3-カルボン酸
215		4-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イルアミノ]-シクロヘキサンカルボン酸
216		3-(3-クロロ-フェニル)-2-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イルアミノ]-プロピオン酸
217		3-[(6-クロロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-シクロペンチル-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩
218		5-{シクロペンチル-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}-ペンタン酸

10

20

30

## 【 0 1 4 2】

表1に挙げた化学的構造における酸素や窒素などのヘテロ原子の不完全な原子価は、水素によって完全なものになるとみなされる。

## 【 0 1 4 3】

別の側面において、本発明は、式 (I) の化合物及び一つ又は複数の薬学的に許容可能な担体、賦形剤又は希釈剤を含む医薬組成物で構成される。

40

## 【 0 1 4 4】

本書で使用される場合、「低級」という用語は1~6個の炭素を持つ基を意味する。

## 【 0 1 4 5】

本書で使用される場合、「アルキル」という用語は1~10個の炭素原子を持つ直鎖又は分岐鎖の炭化水素を意味する。「アルキレン」という用語は1~10個の炭素原子を持つ直鎖又は分岐鎖の二価炭化水素ラジカルを意味する。「アルキリン」という用語は1~10個の炭素原子を持つ直鎖又は分岐鎖の三価炭化水素ラジカルを意味する。アルキル基、アルキレン基及びアルキリン基は、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニ

50

ル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキシ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルで任意に置換されたアミノ、カルボキシ、アルキルで任意に置換されたカルバモイル、アルキルで任意に置換されたアミノスルホニル、アルコキシ、アルキル又はアリアルで任意に置換されたシリルオキシ、アルコキシ、アルキル又はアリアルで任意に置換されたシリル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、又は低級ペルフルオロアルキルからなる群から選択された置換基で任意に置換されてもよく、複数の置換が許容される。こうした「アルキル」基、「アルキレン」基又は「アルキリン」基には、一つ又は複数のO、S、S(O)又はS(O)<sub>2</sub>原子団が含まれ得る。本書で使用される「アルキル」の例にはメチル、n-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソブチル、イソプロピル及びこれに類するものが含まれるが、これに限定されない。本書で使用される場合、「アルキレン」の例にはメチレン、エチレン及びこれに類するものが含まれるが、これに限定されない。本書で使用される「アルキリン」の例にはメチン、1,1,2-エチリン及びこれに類するものが含まれるが、これに限定されない。本書で使用される「アルキリン」の例にはメチン、1,1,2-エチリン及びこれに類するものが含まれるが、これに限定されない。

10

## 【0146】

本書で使用される場合、「アルケニル」という用語は2~10個の炭素を持ち、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を持つ炭化水素ラジカルを意味する。「アルケニレン」という用語は2~10個の炭素原子を持ち、一つ又は複数の炭素-炭素二重結合を持つ直鎖又は分岐鎖の二価炭化水素ラジカルを意味する。「アルケニリン」という用語は、2~10個の炭素を持ち、少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を持つ三価炭化水素ラジカルを意味する。アルケニル基、アルケニレン基及びアルケニリン基は、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキシ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルで任意に置換されたアミノ、カルボキシ、アルキルで任意に置換されたカルバモイル、アルキルで任意に置換されたアミノスルホニル、アルコキシ、アルキル又はアリアルで任意に置換されたシリルオキシ、アルコキシ、アルキル又はアリアルで任意に置換されたシリル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、又は低級ペルフルオロアルキルからなる群から選択された置換基で任意に置換されてもよく、複数の置換が許容される。こうした「アルケニル」基、「アルケニレン」基又は「アルケニリン」基には、一つ又は複数のO、S、S(O)又はS(O)<sub>2</sub>原子団が含まれ得る。本書で使用される「アルケニレン」の例にはエテン-1,2-ジイル、プロペン-1,3-ジイル及びこれに類するものが含まれるが、これに限定されない。本書で使用される「アルケニリン」の例には1,1,3-プロペン-1,1,2-トリイル、エテン 1,1,2-トリイル及びこれに類するものが含まれるが、これに限定されない。

20

30

## 【0147】

本書で使用される場合、「アルキニル」という用語は2~10個の炭素を持ち、少なくとも一つの炭素-炭素三重結合を持つ炭化水素ラジカルを意味する。「アルキニレン」という用語は2~10個の炭素原子を持ち、一つ又は複数の炭素-炭素三重結合を持つ直鎖又は分岐鎖の二価炭化水素ラジカルを意味する。アルキニル基及びアルキニレン基は、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキシ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルで任意に置換されたアミノ、カルボキシ、アルキルで任意に置換されたカルバモイル、アルキルで任意に置換されたアミノスルホニル、アルコキシ、アルキル又はアリアルで任意に置換されたシリルオキシ、アルコキシ、アルキル又はアリアルで任意に置換されたシリル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、又は低級ペルフルオロアルキルからなる群から選択された置換基で任意に置換されてもよく、複数の置換が許容される。こうした「アルキニル」基には、一つ又は複数のO、S、S(O)又はS(O)<sub>2</sub>原子団が含まれ得る。本書で使用される「アルキニレン」の例にはエチン-1,2-ジイル、プロピン-1,3-ジイル及びこれに類するものが含まれるが、これに限定されない。

40

## 【0148】

本書で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、1以上の任意の不飽和度を

50

有し3~12個の炭素原子を持つ脂環式炭化水素基を意味する。「シクロアルキレン」という用語は3~12個の炭素原子を持ち、1以上の任意の不飽和度を有する非芳香族脂環式二価炭化水素ラジカルを意味する。シクロアルキル基及びシクロアルキレン基は、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルで任意に置換されたアミノ、カルボキシ、アルキルで任意に置換されたカルバモイル、アルキルで任意に置換されたアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、又は低級ペルフルオロアルキルからなる群から選択された置換基で任意に置換されてもよく、複数の置換が許容される。「シクロアルキル」には、例としてシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、又はシクロオクチル及びこれに類するものが含まれる。本書で使用される「シクロアルキレン」の例には、シクロプロピル-1,1-ジイル、シクロプロピル-1,2-ジイル、シクロブチル-1,2-ジイル、シクロペンチル-1,3-ジイル、シクロヘキシル-1,4-ジイル、シクロヘプチル-1,4-ジイル、又はシクロオクチル-1,5-ジイル及びこれに類するものが含まれるが、これに限定されない。

【0149】

本書で使用される場合、「複素環式」又は「ヘテロシクリル」という用語は3~12員環の複素環を意味する。「ヘテロシクリレン」という用語は3~12員環の複素環ジラジカルを意味する。複素環式又はヘテロシクリル基は、1以上の任意の不飽和度を有してもよく、S、SO、SO<sub>2</sub>、O又はNから選択される一つ又は複数のヘテロ原子置換を必ずもち、これは低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルで任意に置換されたアミノ、カルボキシ、アルキルで任意に置換されたカルバモイル、アルキルで任意に置換されたアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、又は低級ペルフルオロアルキルの群から選択された置換基で任意に置換され、複数の置換が許容される。こうした複素環式又はヘテロシクリレンは、任意の一つ又は複数の他の「複素環式」環又はシクロアルキル環に縮合され得る。「複素環式」の例としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサソ、1,3-ジオキサソ、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、ピペラジン及びこれに類するものがあるが、これに限定されない。「ヘテロシクリレン」の例としては、テトラヒドロフラン-2,5-ジイル、モルホリン-2,3-ジイル、ピラン-2,4-ジイル、1,4-ジオキサソ-2,3-ジイル、1,3-ジオキサソ-2,4-ジイル、ピペリジン-2,4-ジイル、ピペリジン-1,4-ジイル、ピロリジン-1,3-ジイル、モルホリン-2,4-ジイル、ピペラジン-1,4-ジイル及びこれに類するものがあるが、これに限定されない。

【0150】

本書で使用される場合、「アリール」という用語はベンゼン環、又は一つ又は複数の任意に置換されたベンゼン環に縮合された、任意に置換されたベンゼン環系を意味する。「アリーレン」という用語はベンゼン環ジラジカル、又は一つ又は複数の任意に置換されたベンゼン環に縮合された、ベンゼン環系ジラジカルを意味する。アリール基又はアリーレン基は、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルで任意に置換されたアミノ、カルボキシ、テトラゾリル、アルキルで任意に置換されたカルバモイル、アルキルで任意に置換されたアミノスルホニル、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシ、アルキル又はアリールで任意に置換されたシリルオキシ、アルコキシ、アルキル又はアリールで任意に置換されたシリル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、又は低級ペルフルオロアルキルからなる群から選択された置換基で任意に置換されてもよく、複数の置換が許容される。アリールの例としては、フェニル、2-ナフチル、1-ナフチル、1-アントラセニル及びこれに類するものがあるが、これに限定されない。「アリーレン」の例としては、ベンゼン-1,4-ジイル、ナフタレン-1,8-ジイル及びこれに類するものがあるが、これに限定されない。

【0151】

10

20

30

40

50

本書で使用される場合、「ヘテロアリーール」という用語は5~7員環の芳香環、又は一つ又は複数の窒素、酸素又は硫黄ヘテロ原子を含む多環式複素環式芳香族環を意味し、ここでN-酸化物及び一酸化硫黄や二酸化硫黄は、許容できる複素環式芳香族置換である。「ヘテロアリーレン」という用語は5~7員環の芳香環ジラジカル、又は一つ又は複数の窒素、酸素又は硫黄ヘテロ原子を含む多環式複素環式芳香族環ジラジカルを意味し、ここでN-酸化物及び一酸化硫黄や二酸化硫黄は、許容できる複素環式芳香族置換である。ヘテロアリーール基及びヘテロアリーレン基は、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキシ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルで任意に置換されたアミノ、カルボキシ、テトラゾリル、アルキルで任意に置換されたカルバモイル、アルキルで任意に置換されたアミノスルホニル、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシ、アルキル又はアリーールで任意に置換されたシリルオキシ、アルコキシ、アルキル又はアリーールで任意に置換されたシリル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、又は低級ペルフルオロアルキルからなる群から選択された置換基で任意に置換されてもよく、複数の置換が許容される。多環式芳香族環系では、一つ又は複数の環に一つ又は複数のヘテロ原子が含まれ得る。本書で使用される「ヘテロアリーール」の例としては、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ピリミジン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、及びインダゾール及びこれに類するものがある。本書で使用される「ヘテロアリーレン」の例としては、フラン-2,5-ジイル、チオフェン-2,4-ジイル、1,3,4-オキサジアゾール-2,5-ジイル、1,3,4-チアジアゾール-2,5-ジイル、1,3-チアゾール-2,4-ジイル、1,3-チアゾール-2,5-ジイル、ピリジン-2,4-ジイル、ピリジン-2,3-ジイル、ピリジン-2,5-ジイル、ピリミジン-2,4-ジイル、キノリン-2,3-ジイル及びこれに類するものがある。

10

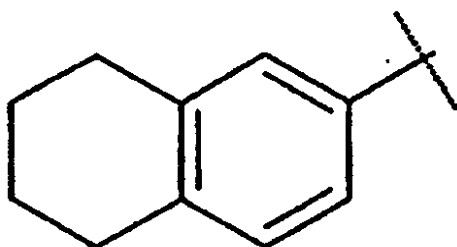
20

## 【0152】

本書で使用される場合、「縮合シクロアルキルアリーール」という用語は、アリーール基に縮合された1つ又は複数のシクロアルキル基であり、アリーール基とシクロアルキル基が2個の原子を共有し、またアリーール基が置換部位であるもの意味する。本書で使用される「縮合シクロアルキルアリーール」の例としては、5-インダニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-2-

30

## 【化26】



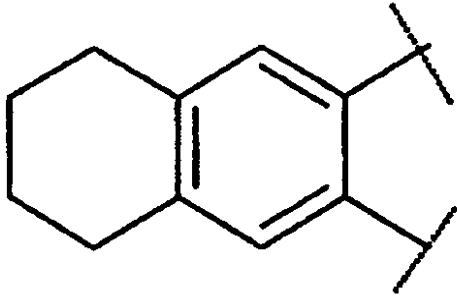
40

及びこれに類するものがある。

## 【0153】

本書で使用される場合、「縮合シクロアルキルアリーレン」という用語は、アリーール基が二価である縮合シクロアルキルアリーールを意味する。例としては、

## 【化27】



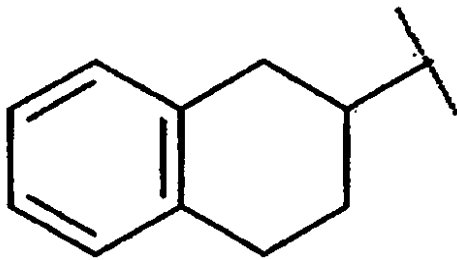
10

及びこれに類するものがある。

## 【0154】

本書で使用される場合、「縮合アリールシクロアルキル」という用語は、シクロアルキル基に縮合された一つ又は複数のアリール基であり、シクロアルキルとアリール基が2個の原子を共有し、またシクロアルキル基が置換部位であるものを意味する。本書で使用される「縮合アリールシクロアルキル」の例としては、1-インダニル、2-インダニル、9-フルオレニル、1-(1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)及び、

## 【化28】



20

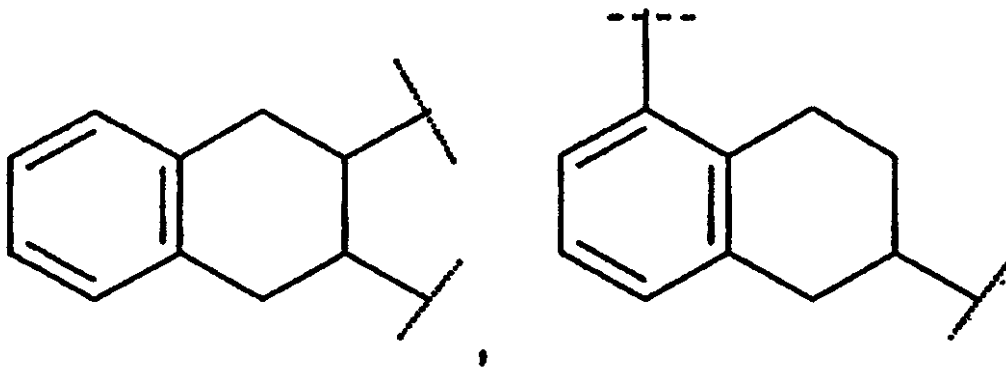
及びこれに類するものがある。

## 【0155】

本書で使用される場合、「縮合アリールシクロアルキレン」という用語は、シクロアルキル基が二価である縮合アリールシクロアルキルを意味する。例としては9,1-フルオレニレン及び、

30

## 【化29】



40

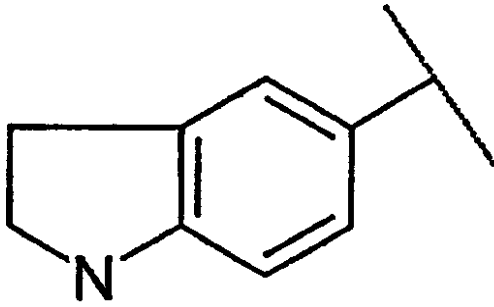
及びこれに類するものがある。

## 【0156】

本書で使用される場合、「縮合ヘテロシクリルアリール」という用語は、アリール基に縮合された一つ又は複数のヘテロシクリル基であり、アリール基とヘテロシクリル基が2個の原子を共有し、またアリール基が置換部位であるものを意味する。本書で使用される「縮合ヘテロシクリルアリール」の例としては、3,4-メチレンジオキシ-1-フェニル及び

50

、  
【化30】



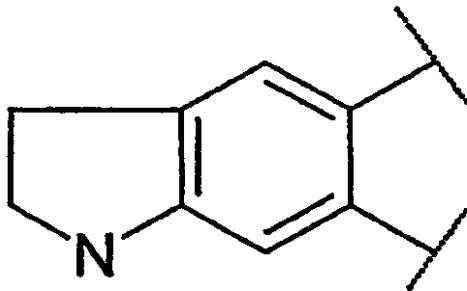
10

及びこれに類するものがある。

【0157】

本書で使用される場合、「縮合ヘテロシクリルアリーレン」という用語は、アリール基が二価である縮合ヘテロシクリルアリーレンを意味する。例としては、

【化31】



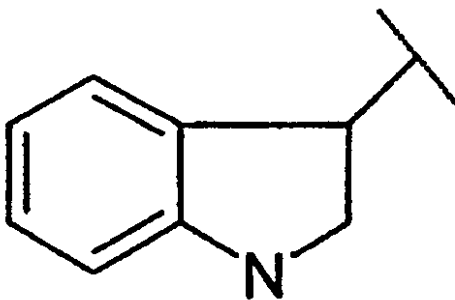
20

及びこれに類するものがある。

【0158】

本書で使用される場合、「縮合アリールヘテロシクリル」という用語は、ヘテロシクリル基に縮合された一つ又は複数のアリール基であり、ヘテロシクリル基とアリール基が2個の原子を共有し、またヘテロシクリル基が置換部位であるものを意味する。本書で使用される「縮合アリールヘテロシクリル」の例としては、2-(1,3-ベンゾジオキソリル)及び

、  
【化32】



40

及びこれに類するものがある。

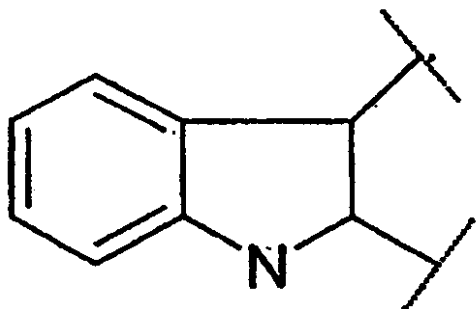
【0159】

50



本書で使用される場合、「縮合アリールヘテロシクリレン」という用語はヘテロシクリル基が二価である縮合アリールヘテロシクリルを意味する。例としては、

【化 3 3】



10

及びこれに類するものがある。

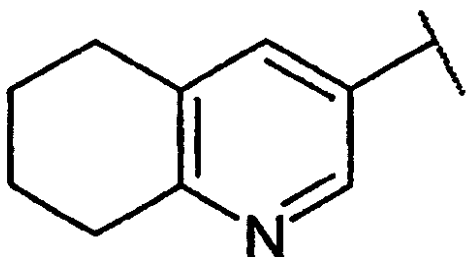
【0160】

本書で使用される場合、「縮合シクロアルキルヘテロアリアル」という用語は、ヘテロアリアル基に縮合された一つ又は複数のシクロアルキル基であり、ヘテロアリアル基とシクロアルキル基が2個の原子を共有し、またヘテロアリアル基が置換部位であるものを意味する。本書で使用される「縮合シクロアルキルヘテロアリアル」の例としては、5-アザ-

20

6-インダニル及び、

【化 3 4】



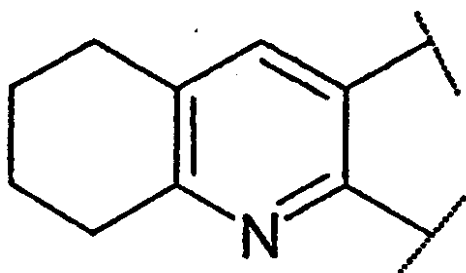
30

及びこれに類するものがある。

【0161】

本書で使用される場合、「縮合シクロアルキルヘテロアアリーレン」という用語は、ヘテロアアリーレン基が二価である縮合シクロアルキルヘテロアアリーレンを意味する。例としては、

【化 3 5】



40

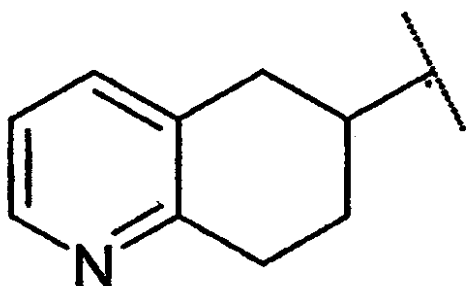
及びこれに類するものがある。

【0162】

50

本書で使用される場合、「縮合ヘテロアリールシクロアルキル」という用語は、シクロアルキル基に縮合された一つ又は複数のヘテロアリール基であり、シクロアルキル基とヘテロアリール基が2個の原子を共有し、またシクロアルキル基が置換部位であるものを意味する。本書で使用される「縮合ヘテロアリールシクロアルキル」の例としては5-アザ-1-インダニル及び、

【化36】



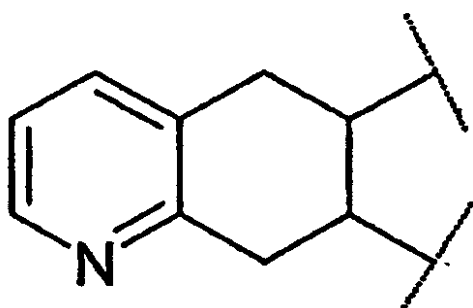
10

及びこれに類するものがある。

【0163】

本書で使用される場合、「縮合ヘテロアリールシクロアルキレン」という用語は、シクロアルキル基が二価である縮合ヘテロアリールシクロアルキルを意味する。例としては、

20



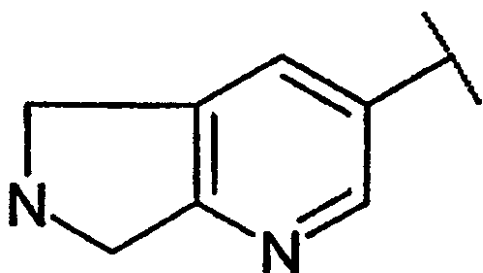
30

及びこれに類するものがある。

【0164】

本書で使用される場合、「縮合ヘテロシクリルヘテロアリール」という用語は、ヘテロアリール基に縮合された一つ又は複数のヘテロシクリル基であり、ヘテロアリール基とヘテロシクリル基が2個の原子を共有し、またヘテロアリール基が置換部位であるものを意味する。本書で使用される「縮合ヘテロシクリルヘテロアリール」の例としては1,2,3,4-テトラヒドロ-ベータ-カルボリン-8-イル及び、

【化38】



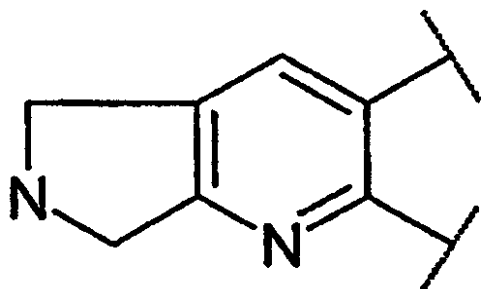
40

及びこれに類するものがある。

50

## 【 0 1 6 5 】

本書で使用される場合、「縮合ヘテロシクリルヘテロアリーレン」という用語はヘテロアリール基が二価である縮合ヘテロシクリルヘテロアリールを意味する。例としては、  
【化 3 9】



10

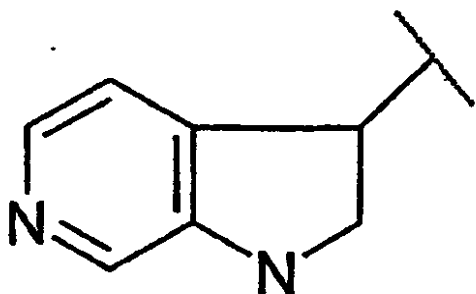
及びこれに類するものがある。

## 【 0 1 6 6 】

本書で使用される場合、「縮合ヘテロアリールヘテロシクリル」という用語は、ヘテロシクリル基に縮合された一つ又は複数のヘテロアリール基であり、ヘテロシクリル基とヘテロアリール基が2個の原子を共有し、またヘテロシクリル基が置換部位であるものを意味する。本書で使用される「縮合ヘテロアリールヘテロシクリル」の例としては-5-アザ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル及び、

20

## 【化 4 0】



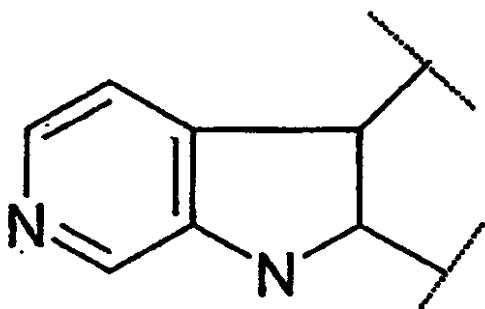
30

及びこれに類するものがある。

## 【 0 1 6 7 】

本書で使用される場合、「縮合ヘテロアリールヘテロシクリレン」という用語はヘテロシクリル基が二価である縮合ヘテロアリールヘテロシクリルを意味する。例としては、

## 【化 4 1】



40

及びこれに類するものがある。

## 【 0 1 6 8 】

50

本書で使用される場合、「酸等価体」という用語は、生理学的pHで電離して正味負電荷を帯びる置換基を意味する。こうした「酸等価体」の例としては、1) イソオキサゾール-3-オール-5-イル、1H-テトラゾール-5-イル、又は2H-テトラゾール-5-イルなどのヘテロアリール基、2) イミダゾリジン-2,4-ジオン-5-イル、イミダゾリジン-2,4-ジオン-1-イル、1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン-5-イル、5-ヒドロキシ-4H-ピラン-4-オン-2-イル、1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン-1,1-ジオキシド-4-イル、1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン-1,1-ジオキシド-5-イル、1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン-1,2及び/又は4位に置換基を持つ1-ジオキシド-5-イル及びN-アシル-アルキルスルホンアミドなどのヘテロシクリル基があるが、これに限定されない。

## 【0169】

10

本書で使用される場合、構造上の変数指定の一つである「直接結合」は、「直接結合」とみなされる変数の両側（前・後）にある置換基の直接的な結合を意味する。2つ以上の連続した変数がそれぞれ「直接結合」として指定される場合、それらの2つ以上の連続して指定された「直接結合」の両側（前・後）の置換基は直接的に結合される。

## 【0170】

本書で使用される場合、「アルコキシ」という用語は $R_aO-$ 基を意味し、ここで $R_a$ はアルキルである。

## 【0171】

本書で使用される場合、「アルケニルオキシ」という用語は基 $R_aO-$ を意味し、ここで $R_a$ はアルケニルである。

20

## 【0172】

本書で使用される場合、「アルキニルオキシ」という用語は基 $R_aO-$ を意味し、ここで $R_a$ はアルキニルである。

## 【0173】

本書で使用される場合、「アルキルスルファニル」という用語は基 $R_aS-$ を意味し、ここで $R_a$ はアルキルである。

## 【0174】

本書で使用される場合、「アルケニルスルファニル」という用語は基 $R_aS-$ を意味し、ここで $R_a$ はアルケニルである。

## 【0175】

30

本書で使用される場合、「アルキニルスルファニル」という用語は基 $R_aS-$ を意味し、ここで $R_a$ はアルキニルである。

## 【0176】

本書で使用される場合、「アルキルスルフェニル」という用語は基 $R_aS(O)-$ を意味し、ここで $R_a$ はアルキルである。

## 【0177】

本書で使用される場合、「アルケニルスルフェニル」という用語は基 $R_aS(O)-$ を意味し、ここで $R_a$ はアルケニルである。

## 【0178】

本書で使用される場合、「アルキニルスルフェニル」という用語は基 $R_aS(O)-$ を意味し、ここで $R_a$ はアルキニルである。

40

## 【0179】

本書で使用される場合、「アルキルスルホニル」という用語は基 $R_aSO_2-$ を意味し、ここで $R_a$ はアルキルである。

## 【0180】

本書で使用される場合、「アルケニルスルホニル」という用語は基 $R_aSO_2-$ を意味し、ここで $R_a$ はアルケニルである。

## 【0181】

本書で使用される場合、「アルキニルスルホニル」という用語は基 $R_aSO_2-$ を意味し、ここで $R_a$ はアルキニルである。

50

## 【0182】

本書で使用される場合、「アシル」という用語は基 $R_aC(O)-$ を意味し、ここで $R_a$ はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル又はヘテロシクリルである。

## 【0183】

本書で使用される場合、「アロイル」という用語は基 $R_aC(O)-$ を意味し、ここで $R_a$ はアリールである。

## 【0184】

本書で使用される場合、「ヘテロアロイル」という用語は基 $R_aC(O)-$ を意味し、ここで $R_a$ はヘテロアリールである。

10

## 【0185】

本書で使用される場合、「アルコキシカルボニル」という用語は基 $R_aOC(O)-$ を意味し、ここで $R_a$ はアルキルである。

## 【0186】

本書で使用される場合、「アシルオキシ」という用語は基 $R_aC(O)O-$ を意味し、ここで $R_a$ はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル又はヘテロシクリルである。

## 【0187】

本書で使用される場合、「アロイルオキシ」という用語は基 $R_aC(O)O-$ を意味し、ここで $R_a$ はアリールである。

20

## 【0188】

本書で使用される場合、「ヘテロアロイルオキシ」という用語は基 $R_aC(O)-$ を意味し、ここで $R_a$ はヘテロアリールである。

## 【0189】

本書で使用される場合、「任意に」とは、その後に記載された事象が発生しても発生しなくてもよく、また発生した事象と発生しない事象の両方が含まれることを意味する。

## 【0190】

本書で使用される場合、「置換された」という用語は、決められた置換基での置換を意味し、別途記載のない限り複数の置換が許容される。

## 【0191】

本書で使用される場合、「含む」又は「含んでいる」という用語は、上記で定義したアルキル、アルケニル、アルキニル又はシクロアルキル置換基と、例えば $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-SO_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-NH-CH_3$ を含む一つ又は複数のO、S、SO、 $SO_2$ 、N又はN-アルキルのいずれかとの任意の位置における置換を意味する。

30

## 【0192】

「アルキル」もしくは「アリール」という用語又はその接頭語のいずれかが置換基の名称にある場合（アリールアルコシアリーロキシなど）は、それらは上記の「アルキル」や「アリール」に対する制限事項を含めて解釈されるものとする。指定された炭素原子数（ $C_{1-10}$ など）は、アルキル、アルケニル又はアルキニル、又は環状アルキル部位、又は「アルキル」という用語が接頭語として含まれている大きな置換基のアルキル部位の炭素原子数に対して独立的に言及するものとする。

40

## 【0193】

本書で使用される場合、「オキシ」という用語は置換基 $=O$ を意味する。

## 【0194】

本書で使用される場合、「ハロゲン」又は「ハロ」という用語にはヨウ素、臭素、塩素及びフッ素が含まれる。

## 【0195】

本書で使用される場合、「メルカプト」という用語は置換基 $-SH$ を意味する。

## 【0196】

本書で使用される場合、「カルボキシ」という用語は置換基 $-COOH$ を意味する。

50

## 【0197】

本書で使用される場合、「シアノ」という用語は置換基-CNを意味する。

## 【0198】

本書で使用される場合、「アミノスルホニル」という用語は置換基-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>を意味する。

## 【0199】

本書で使用される場合、「カルバモイル」という用語は置換基-C(O)NH<sub>2</sub>を意味する。

## 【0200】

本書で使用される場合、「スルファニル」という用語は置換基-S-を意味する。

## 【0201】

本書で使用される場合、「スルフェニル」という用語は置換基-S(O)-を意味する。

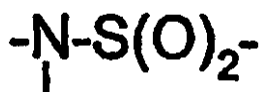
## 【0202】

本書で使用される場合、「スルホニル」という用語は置換基-S(O)<sub>2</sub>-を意味する。

## 【0203】

本書で使用される場合、「スルファモイル」という用語は置換基

## 【化42】



を意味する。

## 【0204】

本書で使用される場合、「溶媒和物」という用語は、溶質（本発明では式(1)の化合物）及び溶媒により形成される、化学量が増減し得る複合体を意味する。本発明の目的のためのこのような溶媒は、溶質の生物活性に干渉するものであってはならない。溶媒の例としては、水、エタノール又は酢酸などが挙げられる。

## 【0205】

本書で使用される場合、「生物加水分解性エステル」という用語は、製剤物質（本発明では式(1)の化合物）のエステルのことであり、a) 親物質の生物活性には干渉しないが、作用の持続時間、作用の発現及びそれに類するものなど、in vivoで有利な性質をその物質に与えるものか、又は b) 生物学的に不活性であるが、in vivoで患者によって容易に生物学的活性成分に変換されるものかのいずれかに該当する。例えば、生物加水分解性エステルは経口的に腸から吸収されて、血漿中で(1)に変わるという利点を持つ。これについて当該技術分野では多くの例が知られており、例としては低級アルキルエステル（C<sub>1-4</sub>など）、低級アシルオキシアルキルエステル、低級アルコキシアシルオキシアルキルエステル、アルコキシアシルオキシエステル、アルキルアシルアミノアルキルエステル及びコリンエステルなどがある。

## 【0206】

本書で使用される場合、「生物加水分解性アミド」という用語は、製剤物質（本発明では一般式(1)の化合物）のアミドのことであり、a) 親物質の生物活性には干渉しないが、作用の持続時間、作用の発現及びそれに類するものなど、in vivoで有利な性質をその物質に与えるものか、又は b) 生物学的に不活性であるが、in vivoで患者によって容易に生物学的活性成分に変換されるものかのいずれかに該当する。例えば、生物加水分解性アミドは経口的に腸から吸収されて、血漿中で(1)に変わるという利点を持つ。これについて当該技術分野では多くの例が知られており、例としては低級アルキルアミド、アミノ酸アミド、アルコキシアシルアミド及びアルキルアミノアルキルカルボニルアミドなどがある。

## 【0207】

10

20

30

40

50

本書で使用される場合、「プロドラッグ」という用語には、生物加水分解性アミド及び生物加水分解性エステルが含まれ、更に、a) そのプロドラッグの生物加水分解性機能が式 (1) の化合物に包含された化合物、例えば、 $R_1$ と $R_2$ にあるカルボキシル基により形成されるラクタムや、b) 所定の官能基で生物学的に酸化もしくは還元されて式 (1) の製薬物質を生じ得る化合物も包含される。これらの官能基の例としては、1,4-ジヒドロピリジン、N-アルキルカルボニル-1,4-ジヒドロピリジン、1,4-シクロヘキサジエン、tert-ブチル及びこれに類するものがあるが、これに限定されない。

【0208】

「女性性的機能不全」という用語は、女性生殖器のいずれか又は全ての機能における混乱や異常に関連した、女性の性的興奮、性的欲求、性的受容性又はオルガズムの不全や機能障害を意味する。こうした混乱や異常は、自然発生的又は癌及びその治療、又は特に乳癌や子宮癌といった癌の治療のための手術の副産物として発生し得る。

10

【0209】

「男性性的機能不全」という用語は、男性の性的機能の不全又は機能障害を意味し、これにはインポテンス、勃起障害又は性的欲求の喪失などが含まれる。

【0210】

「勃起障害」という用語は、男性が勃起及び/又はその後の性的機能を達成できないことを意味する。「勃起障害」は、血管系の疾患、加齢、手術（特に前立腺などの男性の泌尿生殖器管などの器官に関わる手術）又は神経伝達物質やその他の生体アミンの不均衡に関わる疾患や、鬱病などのCNSに関わる疾患といった要因の副産物であり得るが、これらに限定されない。

20

【0211】

また、本発明は、式 (1) の化合物の調製における中間体として有用な化合物の合成方法を、式 (1) の化合物の調製方法とともに提供する。別途表記しない限り、変数は式 (1) についてのものである。

【0212】

スキーム1は、式 (3a) 及び (3b) の化合物の合成を示したものである。チアゾール環の形成は、 $\alpha$ -プロモケトン (1) とチオ尿素誘導體 (2a) を溶媒 (MeOHなど、但しこれに限定されない) 中で25°C ~ 70°Cの温度で混合し、(3a) を生成することで達成できる。中間体 (2a) は、アミン  $R_1R_4NH$ をDCMなどの溶媒中でFMOC-N=C=Sなどのイソシアナートで処理することで合成できる。FMOC基は、FMOC チオ尿素中間体をピペリジンで処理して (2a) を生成することで除去できる。別の方法として、塩基性のN-H基を有する中間体K-Hを試薬FMOC-N=C=Sと反応させてイソチオシアナート誘導體を生成でき、同じように保護が解除されて試薬 (2b) を生成できる。更に、中間体K-C(O)-NH<sub>2</sub>を、トルエンなどの溶媒中でLawessons試薬などのチオナート化試薬を用いて80°C ~ 110°Cの温度で処理し、中間体 (2b) を生成することもできる。(2b) を (1) で上記と同じように処理することで、(3b) が生成される。

30

【0213】

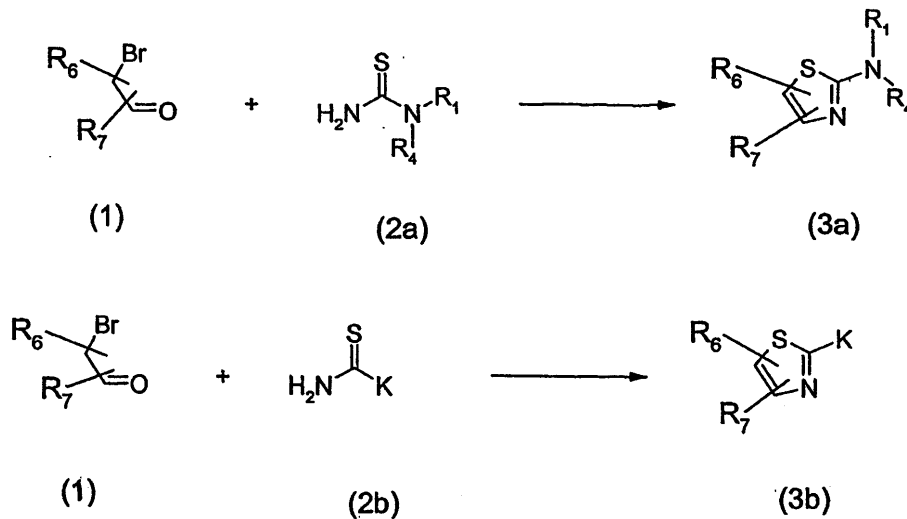
$R_6$ と $R_7$ は共に、複素環系又はシクロアルキル環系を構成することができ、その場合に関連する  $\alpha$ -プロモケトンが、チアゾール (3a) 及び (3b) の生成途上での適切な中間体の役割を果たす。

40

【0214】

## 【化43】

スキーム1



10

## 【0215】

一つの態様において(スキーム2)、化合物(3a)の $R_4$ はHであり、ヘテロアリアルアミン(3c)の窒素は、THF又はDMFなどの適切な溶媒中で $-30^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ の温度で、NaHの存在下で塩化スルホニル(4a)によりスルフェニル化でき、必要な化合物(5a)が得られる。別の方法として、(3c)はDCMなどの適切な溶媒中で $-20^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ の温度で(4a)で処理され、触媒作用の起こる量のDMAPと共にピリジン又はTEAなどの塩基をで処理され、必要なスルホンアミド(5a)が得られる。同様に、(3c)は、DMF、THF又はDCMなどの溶媒中、EDCなどのカップリング剤の存在下で、 $\text{LG}_1$ がOHである化合物(4b)とカップリングさせることができ、アミド(5b)が得られる。 $\text{LG}_1$ がClの場合、(3c)は、THF又はDMFなどの適切な溶媒中、NaHの存在下、 $-30^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ の温度で(4b)で処理され、必要な化合物(5b)が得られる。別の方法として、(3c)はDCMなどの適切な溶媒中で $-20^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ の温度で(4b)で処理され、触媒作用の起こる量のDMAPと共にピリジン又はTEAなどの塩基で処理され、必要なスルホンアミド(5b)が得られる。スキーム2において、 $R_{50}$ は式1で定義されるアリール、アルキル又は-アルキレン-アリールなどの基であるが、これに限定されない。 $R_{50}$ は、組み合わせ $-\text{S}(\text{O})_2-R_{50}$ 又は $-\text{C}(\text{O})-R_{50}$ が、式(1)の $R_4$ に関して記載した仕様を満たすような別の基とすることもできる。

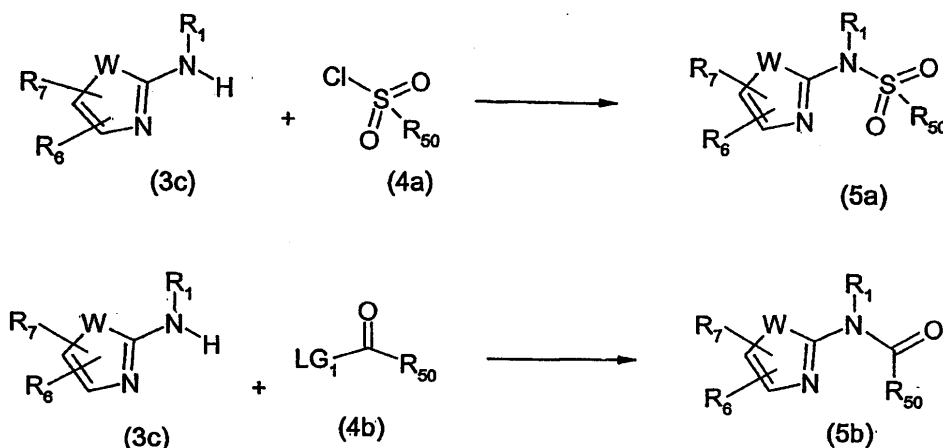
20

30

## 【0216】

## 【化44】

スキーム2



40

50



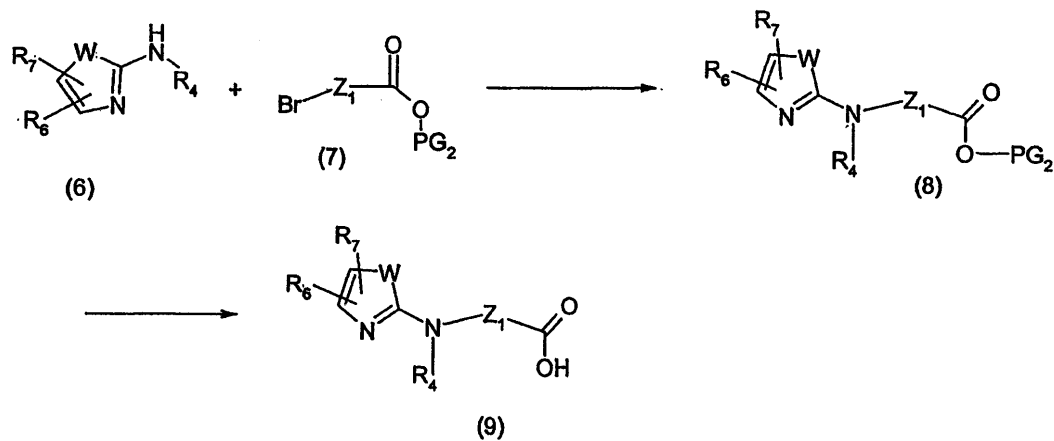
## 【0217】

別の態様において(スキーム3)、ヘテロアリールアミン(6)のアミノ基は、ハロエステル(7)でアルキル化でき、ここで(6)及び(7)は、DMFなどの溶媒中、25°C~130°Cの温度で炭酸カリウムなどの塩基で処理され、エステル中間体(8)が得られる。カルボン酸塩保護基は適切な条件下で除去でき、例えば、PG<sub>2</sub>がtert-ブチル基である場合には、(8)をジオキサン中、0°C~30°Cの温度でTFA又は無水HClなどの酸で処理すると酸(9)が得られる。この例におけるZ<sub>1</sub>は、アルキレン基又はアルキレン-アリーレン基などの基であるが、これに限定されない。

## 【0218】

## 【化45】

スキーム3



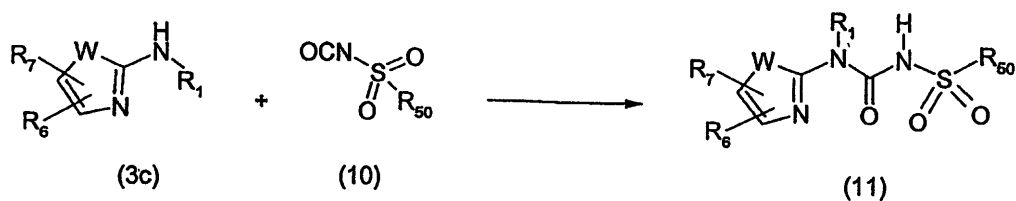
## 【0219】

スキーム4において、ヘテロアリールアミン(3c)は、THF又はDCMなどの溶媒中、0°C~100°Cの温度でスルホニルイソシアナート(10)と反応させることで、対応する尿素(11)に変換できる。試薬(9)は、シアン酸ナトリウムやカリウムをTHFなどの溶媒中、試薬R<sub>50</sub>-SO<sub>2</sub>Clで処理することで調製できる。このスキームで、R<sub>50</sub>はスキーム2及び3と同様に定義される。

## 【0220】

## 【化46】

スキーム4



## 【0221】

別の態様において(スキーム5)、二級アミン(14)は、THF又はDCM又は酢酸などの溶媒中で、NaCNBH<sub>3</sub>又はNaBH(OAc)<sub>3</sub>などの還元剤の存在下、HCl又はAcOHなどの酸の存在の有無によらず、(13)をアルデヒド(12)で処理することで調製できる。生じた二級アミン(14)は、前述の通りFmoc-NCSと縮合し、Et<sub>2</sub>NH又はピペリジンで処理してFmoc基が除去された後、チオ尿素誘導体(15)が提供される。アミノチアゾール(16)の合成は、チオ尿素のプロモケトンとの縮合及びカルボキシル保護基PG<sub>2</sub>の保護の除去によりスキーム1の通りに達成でき、(16)が得られる。このスキームで、R<sub>51</sub>は置換又は非置換アルキル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロアリーール、アルキレン-アリーール又はアルキレン-ヘテロアリーールなどの基である。

10

20

30

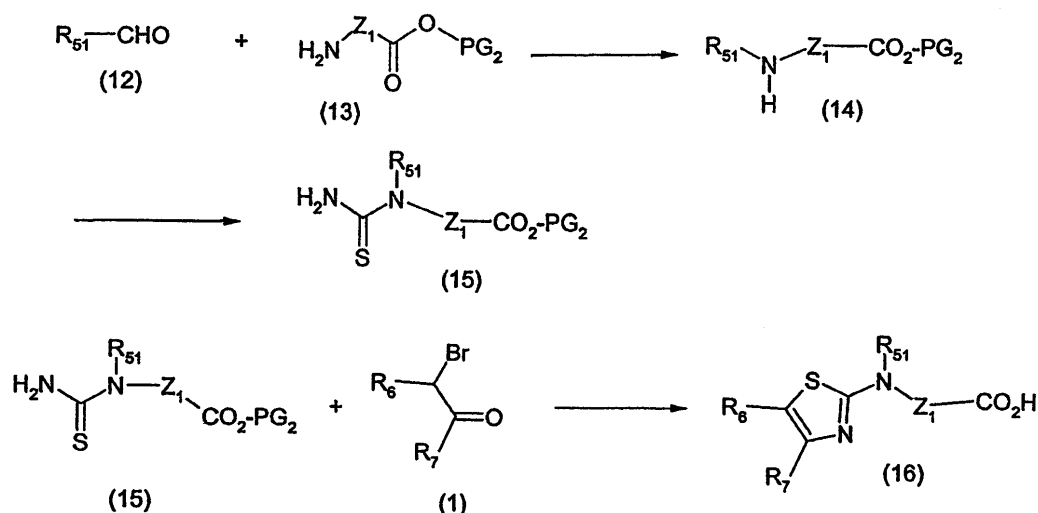
40

50

【 0 2 2 2 】

【 化 4 7 】

スキーム 5



10

【 0 2 2 3 】

スキーム6において、改変した経路がN-アルキル誘導体 (22) の合成に使用できる。この場合、ヘテロアリーールアミン (17) を、DMF、THF又はDCMなどの溶媒中、EDC又はTFFHなどのカップリング剤の存在下、NMM又はDIEAなどの塩基の存在の有無によらず、カルボン酸 (18) でアシル化でき、アミド (19) が得られる。アミドの還元がBH<sub>3</sub>-THFによりなされ、二級アミン (20) が得られる。最後に、ヘテロアリーールアミン (20) の (21) によるN-アルキル化は、NaHで処理した後、保護されたハロゲン化カルボキシアシルと反応させることで達成できる。PG<sub>2</sub>保護基の保護解除は、PG<sub>2</sub>がtert-ブチルの場合について既に説明したように達成される。PG<sub>2</sub>がメチル又はエチル(これに限定されない)などの低級アルキルの場合には、メタノール及び/又はTHFなどの有機溶媒の存在の有無に関わりなく、水溶性のLiOH又はNaOHで処理した後、穏やかに中和することでカルボン酸 (22) が得られる。このスキームにおいて、R<sub>51</sub>は前述と同様の意味を持つ。

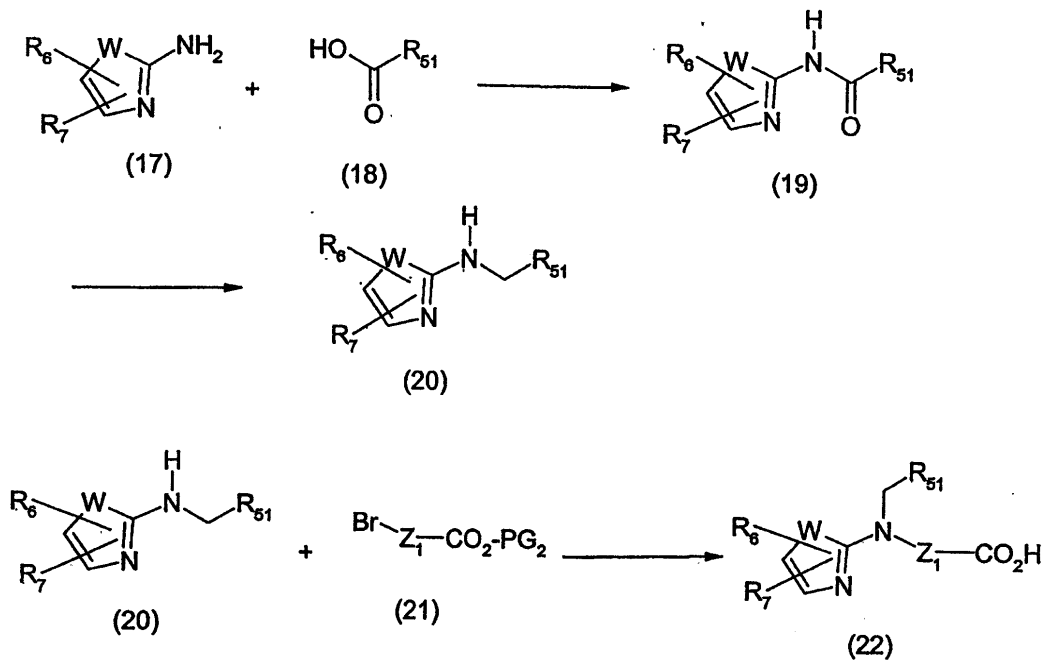
20

30

【 0 2 2 4 】

## 【化48】

スキーム6



10

20

## 【0225】

スキーム7において、複素環式芳香族又は芳香族オルト-メルカプトアミン (23) は、DMF又はTHFなどの溶媒中、 $0^\circ C \sim 100^\circ C$ の温度で試薬 (24) により処理され、縮合アミノチアゾール部位 (25) が得られる。試薬 (24) は、THF又はジオキサンなどの溶媒中、水素化ナトリウム又はトリエチルアミンなどの塩基の存在の有無に関わらず、 $0^\circ C \sim 60^\circ C$ の温度でアミン $R_2-NH_2$ と $CS_2$ を縮合した後、ヨウ化メチルで急冷させて合成することができる。アミノチアゾール (25) を、上記のスキームで示した化学反応に使用することで式 (1) の化合物を得ることができ、例えば、スキーム6に示した化学反応を、化合物 (26) を得るために利用できる。スキーム7において、 $R_{52}$ 及び $R_{53}$ は、本書の式 (1) の化合物の芳香環について説明した通り任意の置換基を表す。Arはフェニル、ピリジル、ピリミジニル及びこれに類するもののように、任意に置換したアリール又はヘテロアリール環系を表す。

30

## 【0226】

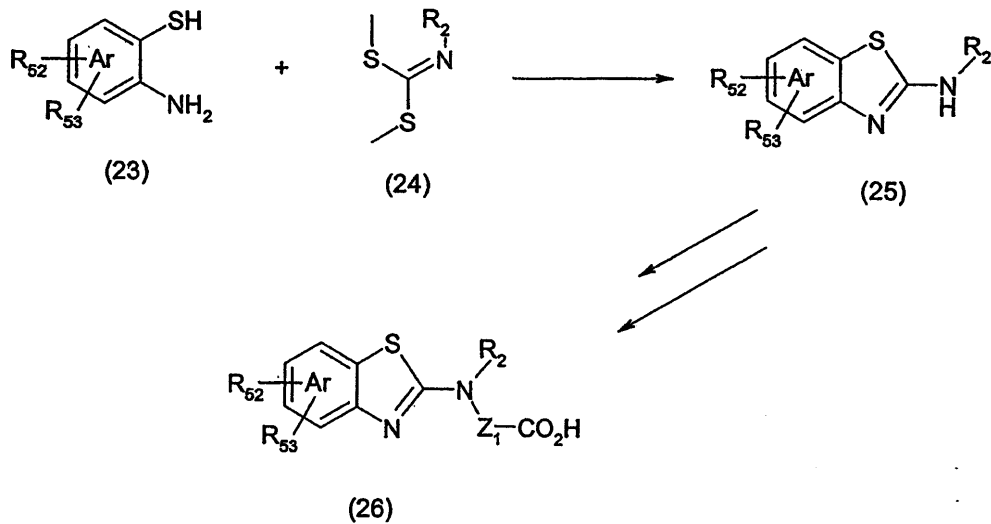
化合物 (26) のようなアミノベンゾチアゾールは、対応するハロベンゾチアゾールと適切なアミンから調製することもできる。この反応では、 $Pd_2(dba)_3$  (これに限定されない) のような金属触媒が、キサントホス、BINAP又はdppf (これに限定されない) のような適切なリガンドと共に利用される。この反応では、THF、ジオキサン又はトルエンなどの溶媒中、 $25^\circ C \sim 120^\circ C$ の温度で、 $Cs_2CO_3$  (これに限定されない) のような塩基も使用される。生じたエステル基は、ジオキサン中でHClを用いた酸性条件下、又はNaOHを用いた塩基性条件下のいずれかで加水分解がされ、化合物 (26) が得られる。

40

## 【0227】

## 【化49】

スキーム7



10

## 【0228】

スキーム8において、LG<sub>2</sub>及びLG<sub>3</sub>が臭化物、塩化物又はヨウ化物である中間体 (27) は、THF又はDMFなどの溶媒中、-20 °C ~ 110 °Cの温度で、アミン (28) で処理され、考えられる生成物 (29) 及び (30) が得られる。(29) 及び (30) は、(29) の変数、R<sub>54</sub>及びR<sub>1</sub>の種類によって、混合物として得られるか、又は一方の生成物が他方より多く含まれる。R<sub>54</sub>は変数R<sub>4</sub>の一つとして定義されるか、又はR<sub>54</sub>は保護基PG<sub>3</sub>であり、(30) の窒素を求核性かつ塩基性とし得る保護基が好ましく、例えば、ベンジル基、又は、4-メトキシベンジル又は2,4-ジメトキシベンジルのような置換ベンジル基がある。生成物 (29) 及び (30) は、上記のスキームで実施したものと類似した手順で (31) 及び (32) に変換させることができる。例えば、(31)又は(32)のハロゲン基LG<sub>2</sub>及びLG<sub>3</sub>は、炭酸ナトリウムなどの水溶性塩基を含むTHF、DME又はトルエンなどの溶媒中で、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>のような金属触媒の存在下、25 °C ~ 110 °Cの温度で熱的に、又は120 °C ~ 170 °Cの温度でマイクロ波照射下で、(29) 又は (30) をボロン酸R<sub>55</sub>-B(OH)<sub>2</sub>で処理することにより、アリール基で置換できる。別の方法として、生成物 (29) 又は (30) は保護を解除でき、ここでR<sub>54</sub>はPG<sub>3</sub>であり、PG<sub>3</sub>は4-メトキシベンジルのような置換したベンジル基であり、TFAなどの強酸で処理することで、保護が解除されたR<sub>1</sub>がHのヘテロアリールアミン (31) が得られる。R<sub>1</sub>がHである化合物 (31) は、前述のスキームに従い置換され、R<sub>1</sub>が式 (1) の仕様にある通りの化合物である。

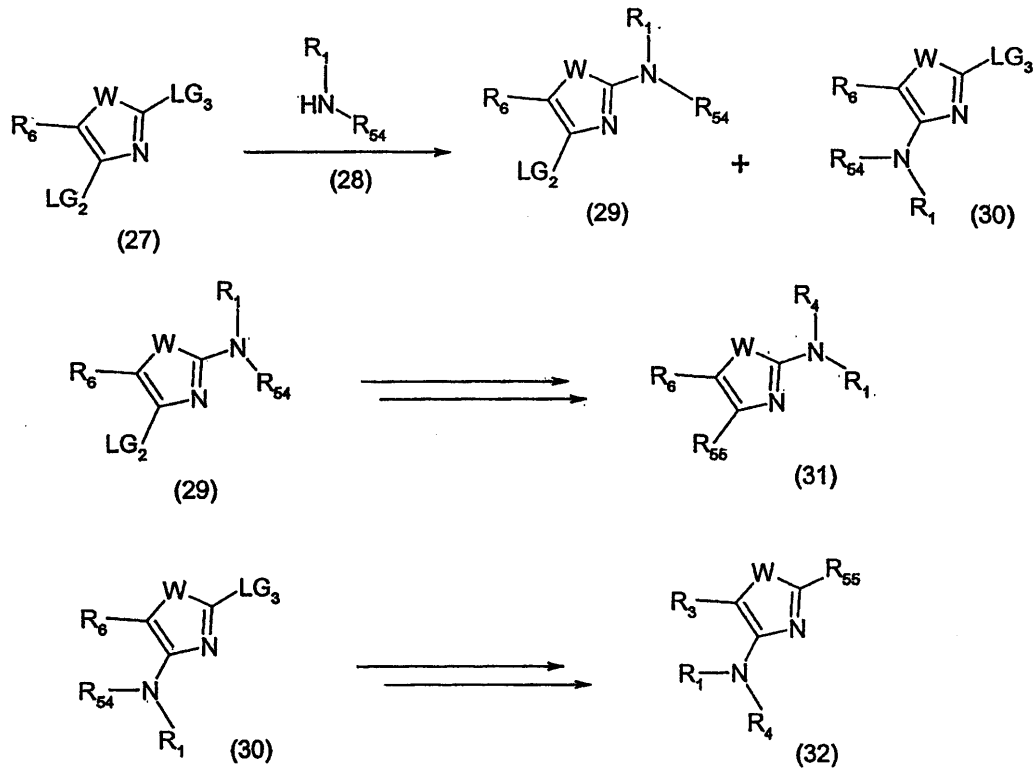
20

30

## 【0229】

## 【化50】

スキーム8



10

20

## 【0230】

式(36)の化合物の合成についてスキーム9で概説する。WがSであるアルデヒド(33)は、MeOH(これに限定されない)などの溶媒中でエチルチオオキサレートとγ-プロモケトンの縮合させることで始まる複数ステップの処理により合成できる。エステル基は、2段階の手順によりアルデヒドに還元できるが、この性質の化合物は1段階の還元処理でも得ることができる。2段階の方法では、LAH又はLiBH<sub>4</sub>(これに限定されない)などの試薬を用いて還元してアルコールにした後、DCM中でピリジニウムジクロマート又はピリジニウムクロクロマート(これに限定されない)などの試薬を用いて酸化してアルデヒド(33)を得ることを伴う。エステル基は、エーテルなどの溶媒中で、-78°C~0°Cの温度で、水素化ジイソブチルアルミニウムのモル量制限を伴った処理によりアルデヒドに変換させることができる。(33)のアミンの還元的アミノ化は、DCM(これに限定されない)などの溶媒中で、アルデヒド(33)を(34)(これに限定されない)などのアミンと混合する、スキーム5と同様な操作により達成でき、(35)が得られる。保護基PG<sub>2</sub>(この場合、三級ブチルなどの基)の除去は、(35)をTFA又は無水HClで処理することで達成でき、(36)が得られる。

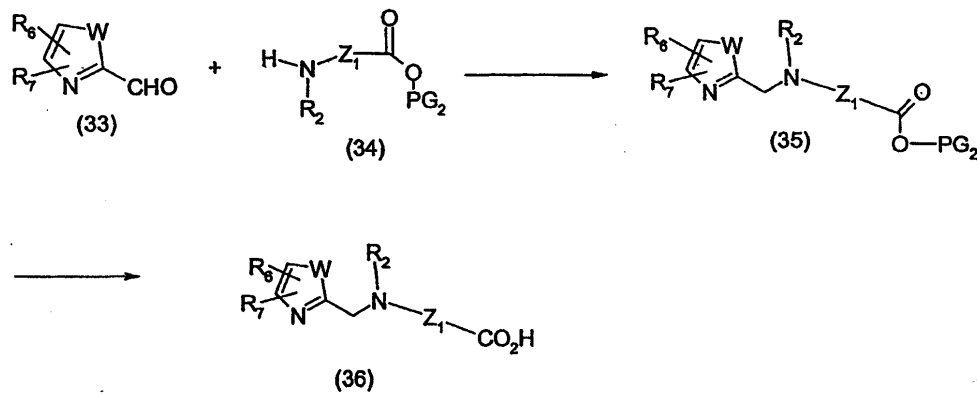
30

## 【0231】

40

## 【化51】

スキーム9



10

## 【0232】

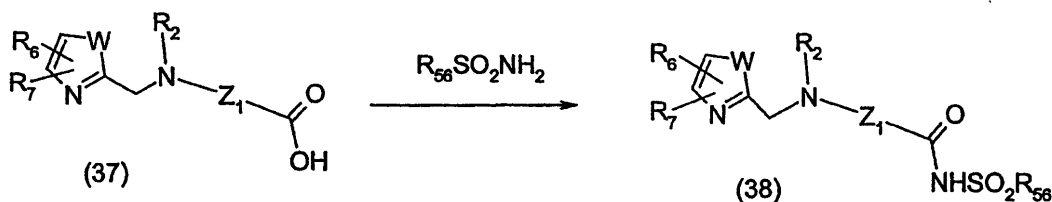
アシルスルホンアミド(スキーム10)は、THF又はDMF(これに限定されない)などの溶媒中、酸をCDI又はEDC(これに限定されない)などの試薬で活性化させることで、(37)などのカルボン酸から調製できる。活性化カルボン酸中間体を、DBU又はDIEA(これに限定されない)などの塩基の存在下、スルホンアミド(R<sub>56</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)で処理することで、目的のアシルスルホンアミド(38)が得られる。R<sub>56</sub>は、アルキル、アリール又はアルキレン-アリール(これに限定されない)などの基とすることができる。

20

## 【0233】

## 【化52】

スキーム10



30

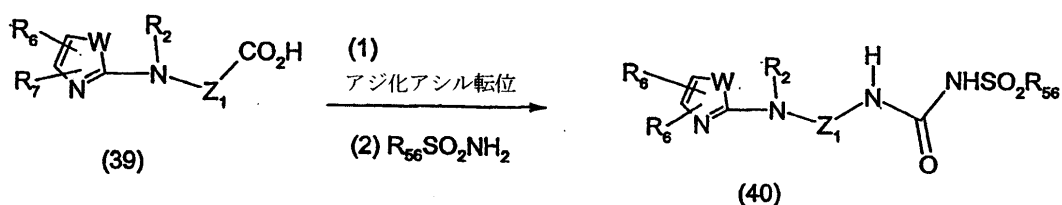
## 【0234】

N-スルフェニル尿素は、トリエチルアミンなどの弱塩基の存在下、-20°C~25°Cの温度でアジ化ジフェニルホスホリル(これに限定されない)などの試薬で酸(39)を処理した後、25°C~100°Cの温度で加熱し、スルホンアミド(R<sub>56</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)で捕捉することで行われるアジ化アシルの転位を利用して、(39)などのカルボン酸誘導体から調製でき(スキーム11)、N-スルフェニル尿素(40)が得られる。R<sub>56</sub>は、アルキル、アリール又はアルキレン-アリール(これに限定されない)などの基とすることができる。

## 【0235】

## 【化53】

スキーム11



50

## 【0236】

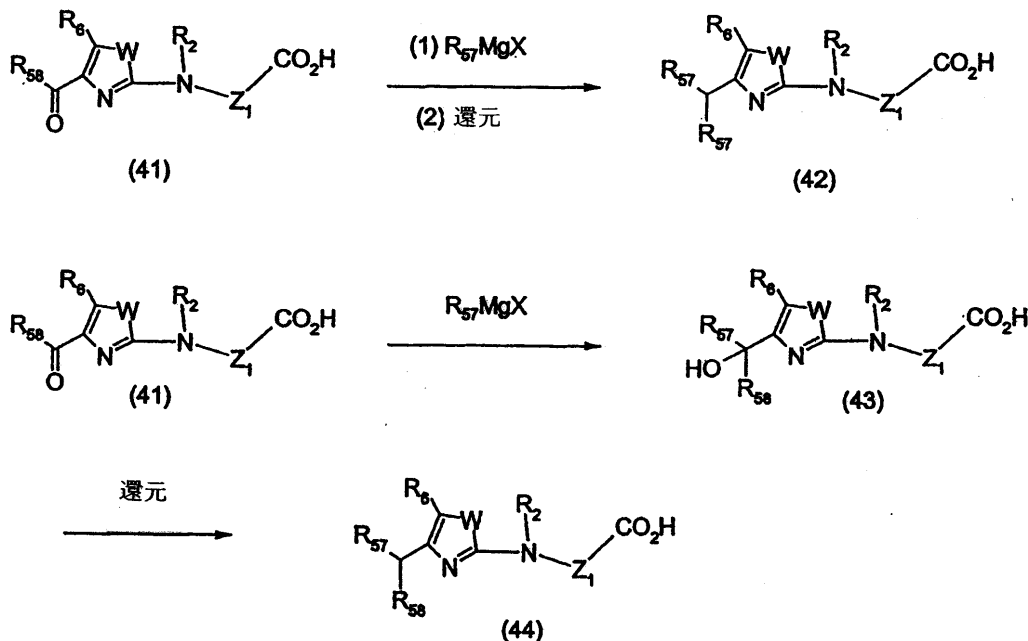
ベンズヒドリル誘導体（スキーム12）は、MeOH（これに限定されない）などの溶媒中で、プロモピルビン酸エチル又は3-プロモ-1-フェニル-プロパン-1,2-ジオンのいずれかと、チオ尿素又はチオアミド（スキーム1に概説したような）を使用したチアゾール環合成（ $W = S$ ）など（これに限定されない）の方法で調製できる。プロモピルビン酸エチルを使用する場合、 $R_{58}$ は $-OC_2H_5$ であり、エーテル又はTHFなどの溶媒中で、少なくとも2モル当量のハロゲン化有機マグネシウム試薬 $R_{57}MgX$ （ $X$ はBr、Cl、又はI）などの有機金属試薬により処理することで、ベンズヒドロール中間体が得られる。TFA又はTFA/DCM混合物などの溶媒中、 $-20^\circ C \sim 25^\circ C$ の温度で、トリエチルシランなどの試薬で還元することで（42）

10

## 【0237】

## 【化54】

## スキーム12



20

30

## 【0238】

上のスキームにおいて、「 $PG_1$ 」はアミノ保護基を表す。本書で使用される場合「アミノ保護基」という用語は、一般にアミノの機能性を遮断又は保護し、一方で化合物の他の官能基を反応するようにするために使用されるアミノ基の置換基を意味する。こうしたアミノ保護基の例としては、ホルミル基、トリチル基、フタルイミド基、トリクロロアセチル基、クロロアセチル、プロモアセチル及びヨードアセチル基、ベンジルオキシカルボニル、4-フェニルベンジルオキシカルボニル、2-メチルベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、4-フルオロベンジルオキシカルボニル、4-クロロベンジルオキシカルボニル、3-クロロベンジルオキシカルボニル、2-クロロベンジルオキシカルボニル、2,4-ジクロロベンジルオキシカルボニル、4-プロモベンジルオキシカルボニル、3-プロモベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-シアノベンジルオキシカルボニル、2-(4-キセニル)イソ-プロポキシカルボニル、1,1-ジフェニルエト-1-イルオキシカルボニル、1,1-ジフェニルプロプ-1-イルオキシカルボニル、2-フェニルプロプ-2-イルオキシカルボニル、2-(p-トルイル)プロプ-2-イルオキシカルボニル、シ

40

50

クロペンタニルオキシカルボニル、1-メチルシクロペンタニルオキシカルボニル、シクロヘキサニルオキシカルボニル、1-メチルシクロヘキサニルオキシカルボニル、2-メチルシクロヘキサニルオキシカルボニル、2-(4-トルイルスルホニル)エトキシカルボニル、2(メチルスルホニル)エトキシカルボニル、2-(トリフェニルホスフィノ)エトキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル(「Fmoc」)、t-ブトキシカルボニル(「BOC」)、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、1-(トリメチルシリルメチル)プロブ-1-エニルオキシカルボニル、5-ベンズイソキサリルメトキシカルボニル、4-アセトキシベンジルオキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2-エチニル-2-プロポキシカルボニル、シクロプロピルメトキシカルボニル、4-(デシロキシ)ベンジルオキシカルボニル、イソボルニルオキシカルボニル、1-ピペリジルオキシカルボニル、及びこれに類するもののようなウレタン型ブロック基(本書で使用するPG<sub>1</sub>)、ベンゾイルメチルスルホニル基、2-(ニトロ)フェニルスルフェニル基、ジフェニルホスフィンオキシド基ならびにこれに類したアミノ保護基などがある。使用されるアミノ保護基の種類は、誘導体化したアミノ基が式(1)の化合物のその他の位置におけるその後の反応に対して安定している限り重要ではなく、分子の残りの部位を妨害することなく任意の時期に除去可能である。好ましいアミノ保護基は、アリルオキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル及びトリチル基である。セファロsporin、ペニシリン及びペプチドの技術で使用される同様のアミノ保護基も、上記の用語に含まれる。

#### 【0239】

上記の用語が意味するその他の基の例については、J. W. Barton、「有機化学における保護基」、J. G. W. McOmie、Ed.、Plenum Press、ニューヨーク州ニューヨーク、1973年、第2章、及びT. W. Greene、「有機合成における保護基」、John Wiley and Sons、ニューヨーク州ニューヨーク、1981年、第7章に記載されている。関連した「保護されたアミノ」という用語は、上記で説明したようにアミノ保護基で置換されたアミノ基として定義される。

#### 【0240】

上のスキームにおいて、「PG<sub>2</sub>」はカルボキシル保護基を表す。本書で使用される場合「カルボキシル保護基」という用語は、一般に-OHの機能性を遮断又は保護し、一方で化合物の他の官能基は反応するようにするために使用される、カルボキシル基の置換基を意味する。こうしたアルコール保護基の例としては、2-テトラヒドロピラニル基、2-エトキシエチル基、トリチル基、メチル基、エチル基、アリル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、2,2,2-トリクロロエチル基、ベンジル基及びトリアルキルシリル基などがあり、例としてはトリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、フェニルジメチルシリル、トリスプロピルシリル及びヘキシルジメチルシリルなどがある。使用するカルボキシル保護基の選択は、誘導体化したアルコール基が式の化合物のその他の位置におけるその後の反応に対して安定している限り重要ではなく、分子の残りの部位を妨害することなく任意の時期に除去可能である。上記の用語が意味するその他の基の例については、J. W. Barton、「有機化学における保護基」、J. G. W. McOmie、Ed.、Plenum Press、ニューヨーク州ニューヨーク、1973年、及びT. W. Greene、「有機合成における保護基」、John Wiley and Sons、ニューヨーク州ニューヨーク、1981年に記載されている。関連した「保護されたカルボキシル」という用語は、上記で説明したように、カルボキシル保護基で置換されたカルボキシル基として定義される。

#### 【0241】

本発明の化合物は、過食症及び肥満、更にこれに関連した異常脂質血症及び肥満や過体重に関連したその他の合併症に対して有効であり、この合併症の例としては、コレステロール結石、癌(結腸、直腸、前立腺、胸部、卵巣、子宮内膜、頸部、胆嚢、及び胆管など)、月経不順、不妊症、多嚢胞性卵巣、骨関節症及び睡眠時無呼吸、更に、これらに関連したその他多数の疾患や病状に対する薬学的用途、すなわち食欲や食物摂取量の調節、異常脂質血症、高トリグリセリド血症、X症候群、II型糖尿病(非インスリン依存性糖尿病

10

20

30

40

50



)、心不全などのアテローム動脈硬化症、高脂質血症、高コレステロール血症、低HDLレベル、高血圧、心血管疾患（アテローム性動脈硬化症、冠動脈心疾患、冠動脈疾患、及び高血圧などを含む）、脳血管疾患及び末梢血管疾患などの治療に有用である可能性がある。本発明の化合物は、例えばインスリン感受性の制御、炎症反応、プラズマ トリグリセリド、HDL、LDL及びコレステロールレベル、これに類するものに関連した生理学的障害の治療にも有用であると考えられる。また本発明の化合物は、女性性的機能不全、男性性的機能不全及び勃起障害の治療にも有用であると考えられる。こうした病状は、メラノコルチン受容体に対するAgRPの機能的な相互作用を調節することで治療することができる。

【0242】

従って、本発明の別の側面により医薬組成物及び治療方法が提供される。

10

【0243】

一つの態様において、本発明の式(1)の化合物を含む医薬組成物は、例えば、錠剤、トローチ、キャンディー、水溶性や油性の懸濁液、分散性の粉末や顆粒、乳濁液、硬カプセル又は軟カプセル又はシロップやエリキシルなどの経口用に適した形態とすることができる。経口用が意図される組成物は既知の任意の方法に従い調製され、そうした組成物には、すっきりとして口当たりのよい製剤を提供する目的で、甘味剤、香味剤、着色剤及び防腐剤からなる群から選択される一つ又は複数の薬剤が含まれてもよい。錠剤には、錠剤の製造に適した、医薬品として容認される無毒性の賦形剤を有効成分に混合したものが含まれ得る。これらの賦形剤としては、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムなどの不活性希釈液、コーンスターチ又はアルギン酸のような顆粒化物質や分解剤、デンプン、ゼラチン又はアカシアのような結合剤、ならびにステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクのような潤滑剤などが挙げられる。錠剤は、被覆のないものでもよく、既知の技術により被覆して胃腸管内での分解や吸収を遅延させ、それにより長期間にわたり持続的な作用を提供してもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの遅延物質を使用することができる。またこれらは、参照により本書に援用される米国特許第4,356,108号、同第4,166,452号及び同第4,265,874号に記載された技術により被覆し、徐々に放出する浸透圧性治療用錠剤を形成することもできる。

20

【0244】

別の態様において、経口用製剤は、有効成分が炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリンなどの不活性固体希釈剤と混合された硬ゼラチンカプセル、又は有効成分が水又は落花生油、流動パラフィン又はオリーブ油などの油性媒体と混合された軟ゼラチンカプセルとして提供され得る。

30

【0245】

別の態様において、組成物は水溶性懸濁液で構成される。水溶性懸濁液には、活性化物を水溶性懸濁液の製造に適した賦形剤と混合したものが含まれる。こうした賦形剤としてはナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアラビアゴムの懸濁剤があり、また分散剤又は湿潤剤は、レシチンなどの天然のホスファチド、又はステアリン酸ポリオキシエチレンなどの、酸化アルキレンと脂肪酸の縮合物、又はヘプタデカエチル-エネオキシセタノールなどの、酸化エチレンと長鎖脂肪族アルコールの縮合物、又はモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトールなどの、酸化エチレンと脂肪酸とヘキシトールから誘導された部分エステル縮合物、又はポリエチレンソルビタンモノオレアート酸化エチレンの脂肪酸と無水ヘキシトールから誘導された部分エステルとの縮合物などが考えられる。水溶性懸濁液には、一つ又は複数の着色剤、一つ又は複数の香味剤及び一つ又は複数の蔗糖又はサッカリンなどの甘味剤を含み得る。

40

【0246】

また、油性の懸濁液は、有効成分を落花生油、オリーブ油、ゴマ油又はココナッツ油などの植物油、又は流動パラフィンなどの鉱物油に懸濁させることで製剤形態にすることができる。油性の懸濁液には、蜜蝋、固形パラフィン又はセチルアルコールなどの増粘剤が

50

含まれる。上述した甘味剤、及び香味剤を添加して口当たりのよい経口用製剤を提供できる。これらの組成物は、アスコルビン酸などの酸化防止剤の添加により保存される。

【0247】

水を加えて水溶性懸濁液を調製するのに適した分散性粉末及び顆粒により、分散剤又は湿潤剤、懸濁剤及び一つ又は複数の防腐剤と混合した活性化合物が得られる。適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤は、既に上記で言及した通り例示される。甘味料、香味剤及び着色剤などの更なる賦形剤が含まれ得る。

【0248】

発明の医薬組成物は、水中油乳濁液の形態とすることもできる。油相は、オリーブ油又は落花生油などの植物油、又は流動パラフィンなどの鉱物油、又はその混合物とすることができ、適切な乳化剤は、アラビアゴム又はトラガカントなどの天然ゴム、大豆、レシチンなどの天然ホスファチド、及びソルビタンモノオレートなどの、脂肪酸と無水ヘキシトールから誘導されたエステル又は部分エステル、及びモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンなどの上記部分エステルと酸化エチレンの縮合物とすることができる。乳濁液には、甘味料及び香味剤も含み得る。

【0249】

別の態様において、本発明の組成物はシロップ又はエリキシルから構成される。シロップ及びエリキシルは、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール又はスクロースなどの甘味剤と共に製剤を形成し得る。こうした製剤には、粘滑剤、防腐剤及び香味剤や着色剤も含み得る。医薬組成物は、水性又は油性の滅菌注射用懸濁液の形態とすることができる。この懸濁液は、上述の適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を用いて既知の方法に従い製剤を形成することができる。滅菌注射用製剤は、非経口的に容認される無毒性の希釈剤又は溶媒中の滅菌注射用溶液又は懸濁液、例えば1,3-ブタンジオール溶液などとすることもできる。使用することが出来る許容可能な媒体や溶媒としては、水、リンゲル液及び生理食塩水がある。更に、無菌の不揮発性油が溶媒又は懸濁剤として好ましく使用される。この目的で、合成モノグリセリド又はジグリセリドを用いて任意の無刺激性の不揮発性油が使用される。更に、オレイン酸などの脂肪酸も注射剤の製剤において用途がある。

【0250】

本発明の組成物は、発明の化合物を直腸投与するための座薬の形態とすることもできる。これらの組成物は、常温で固体あるが直腸温で液体となり、直腸内で溶けて薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤と薬剤混合することによって調製できる。こうした原料には、カカオバター及びポリエチレングリコールなどがある。

【0251】

一つの態様において、局所的に使用するために、本発明の化合物を含むクリーム、軟膏、ゼリー、懸濁液などにすることができる。この使用目的で、局所的な使用には口内洗浄剤及びうがい薬などがある。

【0252】

一つの態様において、本発明の化合物は、小型一枚膜リポソーム (SUV)、大型一枚膜リポソーム (LUV)及び多重膜リポソーム (MUV) などのリポソームデリバリー システムの形態で投与することもできる。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミン又はホスファチジルコリンなど各種リン脂質から形成できる。

【0253】

また、本発明ではプロドラッグが提供される。

【0254】

構造内に塩基性基又は酸性基を含む、本発明の化合物の薬学的に許容可能な塩も発明の範囲内に含まれる。「薬学的に許容可能な塩」という用語は、本発明の化合物の無毒性の塩であり、一般に遊離塩基を適切な有機酸又は無機酸で反応させるか、酸を適切な有機塩基又は無機塩基で反応させることにより調製されるものを意味する。代表的な塩としては、アセテート、ベンゼンスルホン酸塩、ベンゾアート、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩

10

20

30

40

50

、ホウ酸塩、臭化物、エデト酸カルシウム、カムシル酸塩、炭素塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストラート、エシル酸塩、フマル酸塩、グルセプタート、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニラート、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、ヒドロキシナフトナート、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、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、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、マレイン酸一カリウム、粘液酸塩、ナブシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミン、シュウ酸塩、パモ酸塩（エンボン酸塩）、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクツロン酸塩、カリウム、サリチル酸塩、ナトリウム、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエトヨウ化物、トリメチルアンモニウム及び吉草酸塩などの塩がある。-COOHなどの酸性の置換基が存在するとき、投与形態としては、アンモニウム塩、モルホリニウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、バリウム塩、カルシウム塩及びこれに類するものを形成することができる。アミノなどの塩基性基又はピリジルなどの塩基性ヘテロアリアルラジカルが存在するときには、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、トリフルオロ酢酸塩、トリクロロ酢酸塩、アセテート、シュウ酸塩、マレイン酸塩、ピルビン酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、ベンゾアート、ケイ皮酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ピクリン酸塩及びこれに類するものなどの酸性の塩が形成され、またJournal of Pharmaceutical Science、66、2（1977）p. 1-19にリストアップされた薬学的に許容可能な塩に関連する酸も含まれる。一つの態様において、本発明により、式（1）の化合物の塩酸塩を含む薬剤の剤形が提供される。別の態様において、本発明により、式（1）の化合物のナトリウム塩を含む薬剤の剤形が提供される。

10

20

## 【0255】

薬学的に許容されないその他の塩が、本発明の化合物の調製において有用である場合があり、これらは本発明の更なる側面を形成する。

更に、本発明の一部の化合物は、水又は一般的な有機溶媒との溶媒和物を形成し得る。こうした溶媒和物も、本発明の範囲内に含まれる。

## 【0256】

更なる態様において、本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグ、及び一つ又は複数の薬学的に許容可能な担体、賦形剤又は希釈剤を含む医薬組成物が提供されている。

30

## 【0257】

別の態様において、本発明により、薬学的に許容可能な担体及び、一つ又は複数の低血糖性薬剤と組み合わせた、治療上有効な量の式（1）の化合物又は薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物が提供される。低血糖性薬剤としては、インスリン又はインスリンミメイクス、メトホルミンやブホルミンなどのピグアニジン、PTP-1B阻害剤、PPAR- $\alpha$ アゴニスト、アセトヘキサミド、クロロプロバミド、トラザミド、トルブタミド、グリブリド、グリピジド、グリシアジドなどのスルホニル尿素、又はレパグリニド及びナテグリニドのようなその他任意のインスリン分泌促進物質、又はアカルボース、ボグリボース又はミグリトールなどのグリコシダーゼ阻害剤、又は $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニストがあるが、これに限定されない。

40

## 【0258】

別の態様において、本発明により、薬学的に許容可能な担体及び、HMG Co-Aレダクターゼ阻害剤（スタチン）、胆汁酸捕捉剤、フェノフィブラートなどのフィブラート、コレステロール低下剤、ACAT阻害剤などのコレステロール吸収阻害剤、胆汁酸輸送阻害剤、CETP阻害剤又は患者の脂質状態を改善するためのその他の抗高脂血症薬剤と、治療上有効な量の式（1）の化合物又はその薬学的に許容可能な塩又はエステルとの組み合わせを含む医薬組成物が提供される。

## 【0259】

50

別の態様において、本発明により、薬学的に許容可能な担体及び、熱生産、脂肪分解、腸の運動性、脂肪吸収、及び満腹感を調節する薬剤からなる群から選択された一つ又は複数の薬剤と、治療上有効な量の式(1)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩又はエステルとの組み合わせを含む医薬組成物が提供される。

【0260】

別の態様において、本発明により、薬学的に許容可能な担体及び、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、 $\alpha$ -遮断薬、カルシウム経路遮断薬などの高血圧を調節する薬剤からなる群から選択された一つ又は複数の薬剤と、治療上有効な量の式(1)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩又はエステルとの組み合わせを含む医薬組成物が提供される。

10

【0261】

別の態様において、本発明により、薬学的に許容可能な単体及び、非限定的にフェンフルラミン、デキスフェンフルラミン、シブトラミン、オルリスタット又は $\beta_3$ アドレナリン受容体アゴニストなどの肥満防止薬、神経ペプチドY5受容体と拮抗するものを含む神経ペプチドY受容体アンタゴニストなどの食行動調節薬、 $\alpha$ -MSH、 $\beta$ -MSH ミメティクス又は $\beta$ -MSH由来のペプチド、米国特許第6,350,760号で開示されているもの(但し、これに限定されない)などのMC-4Rアゴニストや部分アゴニスト、MC-3Rアゴニスト、グルコキナーゼ活性化剤、PPAR- $\alpha$ アゴニスト、PPAR- $\beta$ /PPAR- $\gamma$ アゴニスト、PPAR- $\delta$ /PPAR- $\epsilon$ アゴニスト、PPAR- $\theta$ アゴニスト、及びシルデナフィルやテンダミフィルといったV型ホスホジエステラーゼ阻害剤、ドーパミンアゴニスト又は $\beta_2$ -アドレナリン受容体アンタゴニストのなど男性及び/又は女性の性的機能不全の治療に有用な薬剤と、治療上有効な量の式(1)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩又はエステルとの組み合わせを含む医薬組成物が提供されるなど、薬剤として容認できる担体及び一つ又は複数の薬剤と組み合わせたものを含む薬剤の組成が提供される。

20

【0262】

別の態様において、本発明により、メラノコルチン受容体におけるAgRPの機能を阻害するのに十分な量である式(1)の化合物を含む医薬組成物が提供される。一つの態様において、メラノコルチン受容体はMC-4Rである。別の態様において、メラノコルチン受容体はMC-3Rである。

【0263】

本書で使用される場合「治療」又は「治療する」という用語は、患者の障害のためのあらゆる治療を意味し、その障害から生じた症状のうちどれか一つもしくはそのほとんどの軽減、特定の障害の完全な治癒又は疾病発症の防止などが含まれる。例えば肥満について考えた場合、効果的な治療としては、症状の軽減や病気の進行の停止などがあり、これは体重の減少又は食物やエネルギー摂取量の減少で測定される。I型又はII型の糖尿病の治療には、症状の軽減又は病気進行の停止などがあり、例えば、高インスリン又は高血糖の患者における血清グルコース又はインスリンレベルの低下などで測定される。

30

【0264】

「薬理的に有効な量」という用語は、研究者又は臨床医が目的とする組織、動物又はヒトにおいて生物学的又は医学的反応を誘発する薬物又は医薬品の量を意味する。薬理的に有効な量には、例えば下記に説明した試験法又は当業者に知られているか、作成されたその他の任意の試験法により、メラノコルチン受容体におけるAgRP機能を明らかに抑制する程度の式(1)の化合物の量が含まれる。薬理的に有効な量は、治療上有効な量でもあり得る。

40

【0265】

「治療上有効な量」という用語は、患者において求められている治療反応を誘発する薬物又は医薬品の量を意味する。治療上有効な量としては、例えばメラノコルチン受容体障害の症状を軽減し得る量、患者の体重増加を阻害し得る量及び患者の体重減少を誘発し得る量などがある。

【0266】

50

本書で提供された方法により治療され得るメラノコルチン受容体障害又はメラノコルチン受容体関連疾患には、メラノコルチン受容体が関係しているか、又はメラノコルチン受容体の阻害により、障害や病状において欠損のある生化学経路が増強されるような任意の生物学的障害又は病気が含まれるが、これに限定されない。どの構成要素が治療的上有効な量に影響し得るかの要因は、患者の大きさや重量、治療薬の生物分解性、治療薬の活性、及びその生体利用効率などに依存する。

【0267】

本書で使用される場合、「患者」にはヒトなどの哺乳類の被検体が含まれるが、これに限定されない。一つの態様において、患者は、一つ又は複数の上記の疾患、病状又は状態にあるか、そのリスクのある者である。従って、本発明の治療方法という点で、この方法

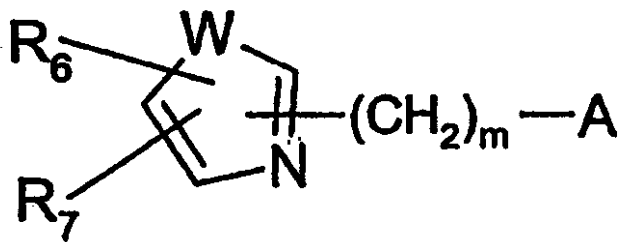
10

【0268】

別の側面において、本発明により式(1)の化合物の患者への投与で構成される治療方法が提供される。

【0269】

【化55】



20

(I)

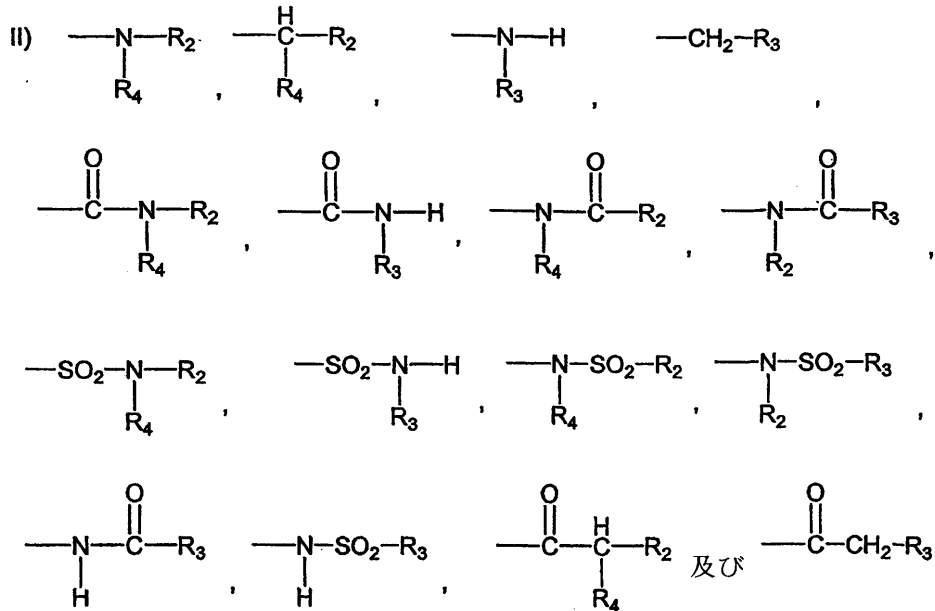
【0270】

ここで、mは0、1又は2であり、  
Aは、

【0271】

30

## 【化56】



10

及び

## III) -K

からなる群から選択され、

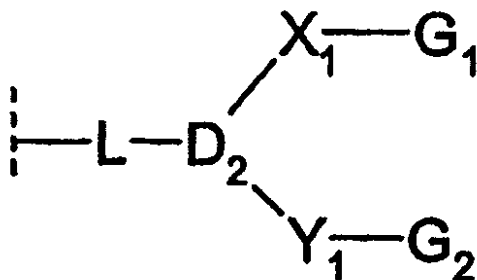
## 【0272】

R<sub>2</sub>は、

- L-D<sub>1</sub>-G<sub>1</sub>
- L-D<sub>1</sub>-アルキル
- L-D<sub>1</sub>-アリール
- L-D<sub>1</sub>-ヘテロアリール
- L-D<sub>1</sub>-シクロアルキル
- L-D<sub>1</sub>-ヘテロシクリル
- L-D<sub>1</sub>-アリーレン-アルキル
- L-D<sub>1</sub>-アルキレン-アリーレン-アルキル
- L-D<sub>1</sub>-アルキレン-アリール
- L-D<sub>1</sub>-アルキレン-G<sub>1</sub>
- L-D<sub>1</sub>-ヘテロアリーレン-G<sub>1</sub>
- L-D<sub>1</sub>-シクロアルキレン-G<sub>1</sub>
- L-D<sub>1</sub>-ヘテロシクリレン-G<sub>1</sub>
- 

30

## 【化57】



40

- L-D<sub>1</sub>-アリーレン-G<sub>1</sub>

50

- p) -L-D<sub>1</sub>-アリーレン-アルキレン-G<sub>1</sub>  
 q) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-アリーレン-アルキレン-G<sub>1</sub>、及び  
 r) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-アリーレン-G<sub>1</sub>

からなる群から選択され、

【0273】

R<sub>3</sub>は、

- a) -アルキル  
 b) -L-D<sub>1</sub>-H  
 c) -L-D<sub>1</sub>-アルキル  
 d) -L-D<sub>1</sub>-アリール  
 e) -L-D<sub>1</sub>-ヘテロアリール  
 f) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-ヘテロアリール  
 g) -L-D<sub>1</sub>-シクロアルキル  
 h) -L-D<sub>1</sub>-ヘテロシクリル  
 i) -L-D<sub>1</sub>-アリーレン-アルキル  
 j) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-アリーレン-アルキル  
 k) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-アリール、及び  
 l) -L-D<sub>1</sub>-アリーレン-アリール

10

からなる群から選択され、

【0274】

R<sub>4</sub>は、

- a) -水素  
 b) -アルキル  
 c) -L-D<sub>1</sub>-H  
 d) -L-D<sub>1</sub>-アルキル  
 e) -L-D<sub>1</sub>-アリール  
 f) -L-D<sub>1</sub>-ヘテロアリール  
 g) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-ヘテロアリール  
 h) -L-D<sub>1</sub>-シクロアルキル  
 i) -L-D<sub>1</sub>-ヘテロシクリル  
 j) -L-D<sub>1</sub>-アリーレン-アルキル  
 k) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-アリーレン-アルキル  
 l) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-アリール、及び  
 m) -L-D<sub>1</sub>-アリーレン-アリール

20

30

からなる群から選択され、

【0275】

R<sub>6</sub>とR<sub>7</sub>は、

- a) -水素  
 b) -ハロ  
 c) -アルキル  
 d) -L-D<sub>1</sub>-H  
 e) -L-D<sub>1</sub>-アルキル  
 f) -L-D<sub>1</sub>-アリール  
 g) -L-D<sub>1</sub>-ヘテロアリール  
 h) -L-D<sub>1</sub>-シクロアルキル  
 i) -L-D<sub>1</sub>-ヘテロシクリル  
 j) -L-D<sub>1</sub>-アリーレン-アルキル  
 k) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-アリーレン-アルキル  
 l) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-アリール  
 m) -L-D<sub>1</sub>-アリーレン-アリール

40

50

- n) -L-D<sub>2</sub>-(アリール)<sub>2</sub>、及び  
o) -L-D<sub>2</sub>-(アリーレン-アルキル)<sub>2</sub>

からなる群からそれぞれ独立的に選択され、

【0276】

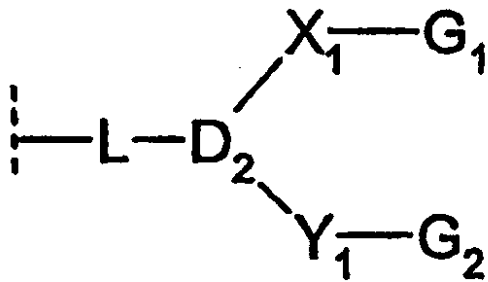
ここで少なくともR<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>の一方は水素ではないか、又は、

【0277】

R<sub>6</sub>とR<sub>7</sub>は共に、縮合炭素環、縮合芳香環、縮合芳香族複素環、縮合シクロアルキルアリール環、縮合アリールシクロアルキル環、縮合ヘテロシクリルアリール環、縮合アリールヘテロシクリル環、縮合シクロアルキルヘテロアリール環、縮合ヘテロアリールシクロアルキル環、縮合ヘテロシクリルヘテロアリール環又は縮合ヘテロアリールヘテロシクリル環の一部を形成することができ、ここで環は、

- a) -八口  
b) -ニトロ  
c) -L-D<sub>1</sub>-G<sub>1</sub>  
d) -L-D<sub>1</sub>-アルキル  
e) -L-D<sub>1</sub>-アリール  
f) -L-D<sub>1</sub>-ヘテロアリール  
g) -L-D<sub>1</sub>-シクロアルキル  
h) -L-D<sub>1</sub>-ヘテロシクリル  
i) -L-D<sub>1</sub>-アリーレン-アルキル  
j) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-アリーレン-アルキル  
k) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-アリール  
l) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-G<sub>1</sub>  
m) -L-D<sub>1</sub>-ヘテロアリーレン-G<sub>1</sub>  
n) -L-D<sub>1</sub>-シクロアルキレン-G<sub>1</sub>  
o) -L-D<sub>1</sub>-ヘテロシクリレン-G<sub>1</sub>、及び  
p)

【化58】



の基により1~8回任意に置換され、

【0278】

WはS、又は、

10

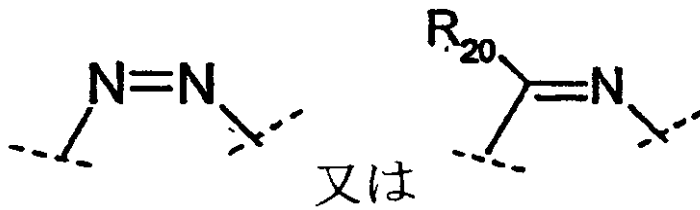
20

30

40



【化59】



10

であり、

【0279】

ここで、 $R_{20}$ は、

- a) -水素
- b) -ハロ
- c) -アルキル
- d) -L-D<sub>1</sub>-H
- e) -L-D<sub>1</sub>-アルキル
- f) -L-D<sub>1</sub>-アリール
- g) -L-D<sub>1</sub>-ヘテロアリール
- h) -L-D<sub>1</sub>-シクロアルキル
- i) -L-D<sub>1</sub>-ヘテロシクリル
- j) -L-D<sub>1</sub>-アリーレン-アルキル
- k) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-アリーレン-アルキル
- l) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-アリール
- m) -L-D<sub>1</sub>-アリーレン-アリール
- n) -L-D<sub>2</sub>-(アリール)<sub>2</sub>、又は
- o) -L-D<sub>2</sub>-(アリーレン-アルキル)<sub>2</sub>

20

であり、

【0280】

Kは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、縮合シクロアルキルアリール、アリールシクロアルキル、縮合ヘテロシクリルアリール、縮合アリールヘテロシクリル、縮合シクロアルキルヘテロアリール、縮合ヘテロアリールシクロアルキル、縮合ヘテロシクリルヘテロアリール又は縮合ヘテロアリールヘテロシクリルであり、Kはハロ、ニトロ及び $R_2$ からなる群から選択された基と1~3回任意に置換され、

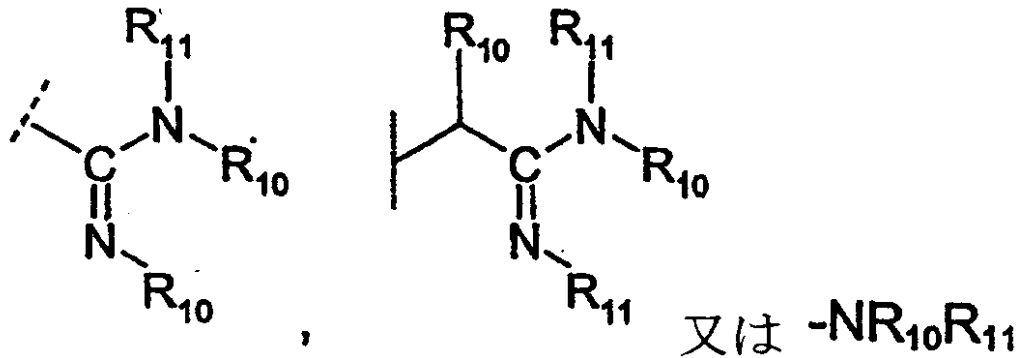
【0281】

$G_1$ は、-CN、-SO<sub>3</sub>H、-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-P(O)(O-アルキル)(OH)、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-アルキル、-C(O)NHS(O)<sub>2</sub>-アルキル、-C(O)NHS(O)<sub>2</sub>-アリール、-C(O)NHS(O)<sub>2</sub>-ヘテロアリール、-C(O)NHS(O)<sub>2</sub>-アルキレン-アリール、-C(O)NHS(O)<sub>2</sub>-アルキレン-ヘテロアリール、-S(O)<sub>2</sub>NHC(O)-アルキル、-S(O)<sub>2</sub>NHC(O)-アリール、-S(O)<sub>2</sub>NHC(O)-ヘテロアリール、-S(O)<sub>2</sub>NHC(O)-アルキレン-アリール、-S(O)<sub>2</sub>NHC(O)-アルキレン-ヘテロアリール、-NHC(O)NH-SO<sub>2</sub>-アルキル、酸等価体及び、

30

40

【化60】



10

からなる群から選択され、

【0282】

$G_2$ は、

- a) -水素
- b) -アルキレン
- c) -L-D<sub>1</sub>-H
- d) -L-D<sub>1</sub>-アルキル
- e) -L-D<sub>1</sub>-アリアル
- f) -L-D<sub>1</sub>-ヘテロアリアル
- g) -L-D<sub>1</sub>-シクロアルキル
- h) -L-D<sub>1</sub>-ヘテロシクリル
- i) -L-D<sub>1</sub>-アリーレン-アルキル
- j) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-アリーレン-アルキル
- k) -L-D<sub>1</sub>-アルキレン-アリアル、及び
- l) -L-D<sub>1</sub>-アリーレン-アリアル

20

30

からなる群から選択され、

【0283】

Lは直接結合、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン又はアリーレンであり、

【0284】

D<sub>1</sub>は、直接結合、-CH<sub>2</sub>-、-O-、-N(R<sub>8</sub>)-、-C(O)-、-CON(R<sub>8</sub>)-、-CON(R<sub>9</sub>)SO<sub>2</sub>-、  
-N(R<sub>9</sub>)C(O)-、-N(R<sub>9</sub>)CON(R<sub>8</sub>)-、-N(R<sub>8</sub>)C(O)O-、-OC(O)N(R<sub>8</sub>)-、-N(R<sub>8</sub>)SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(R<sub>8</sub>)-  
、  
-C(O)-O-、-O-C(O)-、-S-、-S(O)-、-S(O<sub>2</sub>)-又は-N(R<sub>8</sub>)SO<sub>2</sub>N(R<sub>9</sub>)-、-N=N-及びN(R<sub>8</sub>)-N(R<sub>9</sub>)  
)-からなる群から選択され、

【0285】

D<sub>2</sub>はN、アルキリン又はアルケニリンであり、

【0286】

X<sub>1</sub>とY<sub>1</sub>は、直接結合、アルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、シクロアルキレン、  
ヘテロシクリレン、アリーレン-アルキレン、アルキレン-アリーレン-アルキレン及びアル  
アルキレン-アリアルからなる群からそれぞれ独立的に選択され、

【0287】

R<sub>8</sub>とR<sub>9</sub>は、-水素、-アルキル、-アリアル、-アリーレン-アルキル、-アルキレン-アリアル  
及び-アルキレン-アリーレン-アルキルからなる群からそれぞれ独立的に選択され、  
R<sub>10</sub>とR<sub>11</sub>は、水素、-アルキル、-L-D<sub>1</sub>-アルキル、-L-D<sub>1</sub>-アリアル、-C(O)-アルキル、  
-C(O)-アリアル、-SO<sub>2</sub>-アルキル及びSO<sub>2</sub>-アリアルからなる群からそれぞれ独立的に選択

40

50

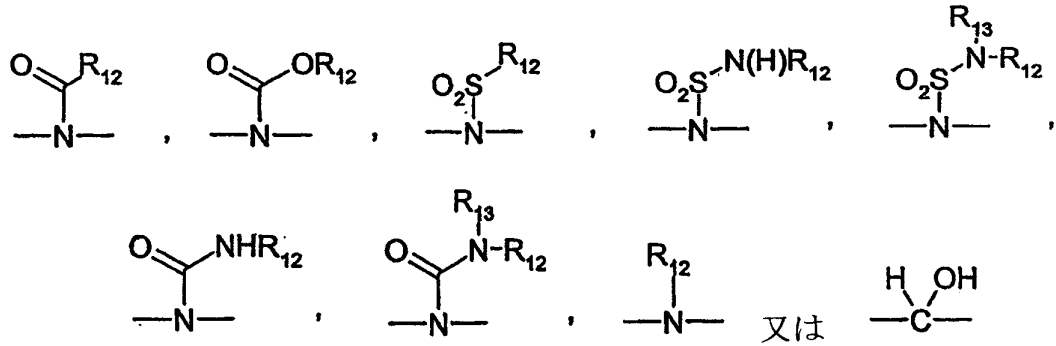
されるか、又は、

【0288】

$R_{10}$ と $R_{11}$ は共に、 $R_{10}$ と $R_{11}$ に連結された窒素原子に結合した式 $-(CH_2)_m-J-(CH_2)_n-$ を有する環を形成してもよく、ここで $m$ と $n$ は0、1、2又は3であり、また $J$ は $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CON(H)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHCON(H)-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-SO_2N(H)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-NHSO_2NH-$ 及び、

【0289】

【化61】



10

からなる群から選択され、

【0290】

$R_{12}$ と $R_{13}$ は、水素、アリール、アルキル及びアルキレン-アリールからなる群からそれぞれ独立に選択され、

【0291】

ここで、 $R_2 \sim R_{13}$ 、及び $R_{20}$ 、 $G_1$ 、 $G_2$ 、 $L$ 、 $X_1$ 、 $Y_1$ にあるアリール基、ヘテロアリール基、ヘテロシクリル基、シクロアルキル基及び/又はアルキル基は、

- a) -水素
- b) ハロゲン
- c) ヒドロキシル
- d) シアノ
- e) カルバモイル
- f) -B-アルキル
- g) -B-ペルハロアルキル
- h) -B-シクロアルキル
- i) -B-ヘテロシクリル
- j) -B-アリール
- k) -B-ヘテロアリール
- l) -B-アルキレン-ヘテロアリール
- m) -B-アルキレン-アリール
- n) -B-アリーレン-アルキル
- o) -B-ペルハロアルキル
- p) -B-シクロアルキレン-T- $R_{14}$
- q) -B-アルキレン-N- $R_{14}R_{15}$
- r) -B-シクロアルキレン-アルキル、及び
- s) -B-アルキレン-シクロアルキル

30

からなる群から選択される置換基で1~4回任意に置換され、

【0292】

ここで、 $B$ と $T$ は、直接結合、アルキレン、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-S-$ 、 $SO_2-$ 、 $-CON(H)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHCON(H)-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-SO_2N(H)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-NHSO_2NH-$ 、 $-O-S(O)_2-$ 及び $O-C(O)-$ からなる群からそれぞれ独立に選択され、

50

## 【0293】

ここで、 $R_{14}$ と $R_{15}$ は、水素、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アルキル、-アルキレン-アリール、-アルキレン-ヘテロアリール及び-アルキレン-O-アリールからなる群からそれぞれ独立的に選択されるか、又は、

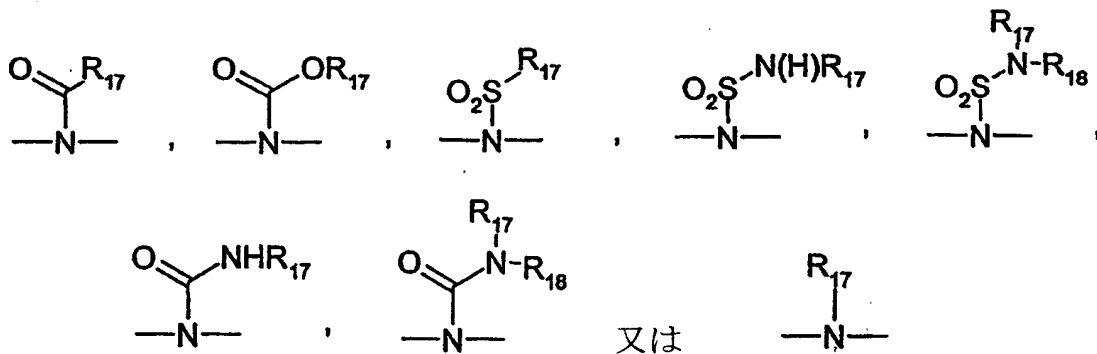
## 【0294】

$R_{14}$ と $R_{15}$ は共に、 $R_{14}$ と $R_{15}$ に連結された窒素原子に結合した式 $-(CH_2)_q-J-(CH_2)_r-$ を有する環を形成してもよく、ここで $q$ と $r$ は独立的に1、2、3又は4であり、

## 【0295】

また、 $J$ は直接結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CON(H)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHCON(H)-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-SO_2N(H)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-NHSO_2NH-$ 及び、

## 【化62】



のいずれかで構成される。

## 【0296】

$R_{17}$ と $R_{18}$ は、水素、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルキル、-アルキレン-ヘテロアリール又は-アルキレン-アリールからなる群からそれぞれ独立的に選択され、

## 【0297】

またここで、式(1)の化合物は、単結晶又は多様性結晶形態、非結晶質形態、単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、単一の立体異性体、立体異性体の混合物、単一のジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の混合物、溶媒和物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、生物加水分解性エステル又は生物加水分解性アミドなどである。

## 【0298】

別の態様において、本発明により、治療上有効な量の式(1)の化合物の患者への投与を含む、肥満に関連した疾患の治療方法が提供される。別の態様において、肥満に関連した疾患は、異常脂質血症、高トリグリセリド血症、高血圧、糖尿病、X症候群、アテローム動脈硬化症、心血管疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、コレステロール結石、癌、月経不順、不妊症、多嚢胞性卵巣、骨関節症、及び睡眠時無呼吸からなる群から選択される。

## 【0299】

別の態様において、本発明により、治療上有効な量の式(1)の化合物の患者への投与を含む、障害の治療方法が提供されるが、ここで、障害は女性性的機能不全、男性性的機能不全及び勃起障害からなる群から選択される。

## 【0300】

式(1)の化合物は、式(1)の化合物が有効である疾患の治療、予防、改善及び/又は抑制に使用される一つ又は複数の治療薬と組み合わせて使用でき、こうしたその他の治療薬は式(1)の化合物の投与と同じ経路である場合と異なる経路である場合がある。式(1)の化合物がその他の治療薬と組み合わせて使用される場合、組成物には式(1)の化合物が他の治療薬と組み合わせて含まれ得る。異なる投与形態で使用される場合には、式(1)の化合物及び一つ又は複数のその他の治療薬は、実質的に同時に(例えば、共に)又は

10

20

30

40

50

別々に時差を持たせて、例えば経時的に投与することができる。

【0301】

別の態様において、本発明により、治療上有効な量の式(1)の化合物を一つ又は複数の血糖降下薬と組み合わせたものの患者への投与を含む、肥満に関連した疾患の治療方法が提供される。

【0302】

別の態様において、本発明により、治療上有効な量の式(1)の化合物を一つ又は複数の消化及び/又は代謝を調節する一つ又は複数の薬剤と組み合わせたものの投与を含む、肥満に関連した疾患の治療方法が提供される。消化及び/又は代謝を調節する薬剤には、熱産生、脂肪分解、腸の運動性、脂肪吸収及び満腹感を調節する薬剤があるが、これに限定されない。

10

【0303】

別の態様において、本発明により、治療上有効な量の式(1)の化合物を、HMG CoAレダクターゼ阻害剤、胆汁酸結合剤、フィブル酸誘導体及び高血圧を調節する薬剤からなる群から選択される一つ又は複数の薬剤と組み合わせたものの患者への投与を含む、肥満や肥満に関連した疾患の治療方法が提供される。

【0304】

別の態様において、本発明により、非限定的にフェンフルラミン、デキスフェンフルラミン、シブトラミン、オルリスタット又は $\beta_3$ アドレナリン受容体アゴニストなどの肥満防止薬、神経ペプチドY受容体アンタゴニストといった神経ペプチドY5受容体と拮抗するものなどの食行動調節薬、 $\alpha$ -MSH、 $\beta$ -MSHミメティクス又は $\alpha$ -MSH由来のペプチド、米国特許第6,350,760号に開示されているものなど(これに限定されない)のMC-4Rアゴニストや部分アゴニスト、MC-3Rアゴニスト、グルコキナーゼ活性化剤、PPAR- $\alpha$ アゴニスト、PPAR- $\beta$ /PPAR- $\gamma$ アゴニスト、PPAR- $\alpha$ /PPAR- $\beta$ /PPAR- $\gamma$ アゴニスト、PPAR- $\alpha$ /PPAR- $\beta$ アゴニスト、及びシルデナフィルやテングミフィルといったV型ホスホジエステラーゼ阻害剤などの男性や女性の性的機能不全の治療に有効な薬剤、ドーパミンアゴニスト、又は $\beta_2$ -アドレナリン受容体アンタゴニストなど一つ又は複数の薬剤と治療上有効な量の式(1)の化合物を組み合わせたものの患者への投与を含む治療方法が提供される。

20

【0305】

別の態様において、本発明により、治療上有効な量の少なくとも一つの式(1)の化合物の患者への投与を含む治療方法が提供されるが、ここでこの治療上有効な量は、患者における体重減少を誘発するのに十分な量である。別の態様において、本発明により、体重増加の障害に十分な治療上有効な量の式(1)の化合物の患者への投与を含む体重増加の予防方法が提供される。

30

【0306】

別の態様において、本発明により、治療上有効な量の式(1)の化合物の患者への投与を含む、メラノコルチン受容体の調節方法が提供される。別の態様において、本発明により、治療上有効な量の式(1)の化合物の患者への投与を含む、メラノコルチン受容体の調節方法が提供されるが、ここで治療的に有効な量は、患者においてメラノコルチン受容体と結合するアゴニストの下流効果を促進する量である。

40

【0307】

別の態様において、本発明により、治療上有効な量の式(1)の化合物の患者への投与を含む、メラノコルチン受容体の調節方法が提供されるが、ここで式(1)の化合物は、MC-4Rに対するAgRPの機能を抑制するものである。別の態様において、本発明により、治療上有効な量の式(1)の化合物の患者への投与を含む、メラノコルチン受容体の調節方法が提供されるが、ここで式(1)の化合物は、MC-3Rに対するAgRPの機能を抑制するものである。

【0308】

概して、式(1)の化合物は治療する患者の体重に対して約0.003~500 mg/kgのレベルで投与される。一つの態様において、式(1)の化合物は、一日当たり体重に対して約0.0

50

03 ~ 200 mg/kgの範囲で投与される。一つの態様において、式 (1) の化合物は、一日当たり体重に対して約0.1 ~ 100mg/kgの範囲で投与される。担体材料と組み合わせて単一形態を形成する有効成分の量は、治療する対象及び特定の投与方法によって異なり得る。例えば、ヒトへの経口投与が意図される剤形では、1 ~ 2 mgの式 (1) の化合物と、全組成の約5 ~ 95パーセントの異なる値をとり得る適切で使いやすい量の担体材料が含まれ得る。各単位形態には、一般に約5 ~ 約500mgの有効成分が含まれ得る。この用量は、治療中の患者における特定の臨床状態をもとに臨床医により個々に変更することができる。従って、任意の特定の患者に対する特定の投与レベルは、使用する特定の化合物の活性、年齢、体重、全般的な健康状態、性別、食習慣、投与時間、投与経路、排泄率、複合薬及び治療中の特定の病気の重症度など、多様な要因に依存することが理解される。

10

## 【実施例】

## 【0309】

本発明の化合物の調製方法で使用した手順の概略を以下に説明する。

## 【0310】

## 基本実験

LC-MSデータは、4台のWaters 1525 バイナリ-HPLC ポンプを稼動し、Mux-UV 2488マルチチャンネルUV-Vis 検出器 (215及び254 nmで記録) 及びSepax GP-C18 4.6×50 mmカラムを用いたLeap Technologies HTS PAL Autoサンプラーを備えた並列MUX™システムでのグラジエント溶離を用いて得られた。25% B (97.5%アセトニトリル、2.5% 水、0.05% TFA) 及び75% A (97.5% 水、2.5% アセトニトリル、0.05% TFA) から三分間で100% Bになるグラジエントで実行した。システムはエレクトロスプレーイオン化を利用したWaters Micromass ZQ質量分析計と適合している。全てのMSデータは、別途記載のない限りポジティブモードで得たものである。1H NMRデータはVarian 400 MHz分光計で得た。

20

## 【0311】

この例で使用した略語は以下の通りである。

APCI = 大気圧化学イオン化

BOC = tert-ブトキシカルボニル

BOP = (1-ベンゾトリアゾリルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ヘキサフルオロリン酸ホスホニウム

CDI = 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド

30

d = 日

DIAD = ジイソプロピルアゾジカルボキシラート

DBU = 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-7

DCC = ジシクロヘキシルカルボジイミド

DCE = ジクロロエタン

DCM = ジクロロメタン

DIC = ジイソプロピルカルボジイミド

DIEA = ジイソプロピルエチルアミン

DMA = N, N-ジメチルアセトアミド

DMAP = ジメチルアミノピリジン

40

DME = 1,2 ジメトキシエタン

DMF = N, N-ジメチルホルムアミド

DMPU = 1,3-ジメチプロピレン尿素

DMSO = ジメチルスルホキシド

Et = エチル

iPr = イソプロピル

Ph = フェニル

Bn = ベンジル

Me = メチル

tB = tert-ブチル

50

Pr	= プロピル	
Bu	= ブチル	
iBu	= イソブチル	
EDC	= 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	
EDTA	= エチレンジアミン四酢酸	
ELISA	= 酵素結合免疫吸着試験法	
ESI	= エレクトロスプレーイオン化	
ether	= ジエチルエーテル	
EtOAc	= 酢酸エチル	
FBS	= ウシ胎児血清	10
g	= グラム	
h	= 時間	
HBTU	= 0-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩	
HMPA	= ヘキサメチルリン酸トリアミド	
HOBt	= 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	
Hz	= ヘルツ	
i.v.	= 静脈内	
kD	= キロダルトン	
L	= リットル	20
LAH	= 水素化アルミニウムリチウム	
LDA	= リチウムジイソプロピルアミド	
LPS	= リポ多糖	
M	= モル濃度	
m/z	= 質量対電荷比	
mbar	= ミリバール	
MeOH	= メタノール	
mg	= ミリグラム	
min	= 分	
mL	= ミリリットル	30
mM	= ミリモル濃度	
mmol	= ミリモル	
mol	= モル	
mp	= 融点	
MS	= 質量分析法	
N	= 規定濃度	
NBS	= N-ブロモスクシンイミド	
NCS	= N-クロロスクシンイミド	
NMM	= N-メチルモルホリン、4-メチルモルホリン	
NMP	= N-メチルピロリドン	40
NMR	= 核磁気共鳴分光法	
p.o.	= 経口的	
PS-カルボジイミド	= N-シクロヘキシルカルボジイミド-N'-プロピルオキシメチルポリスチレン	
PBS	= リン酸緩衝生理食塩水	
PMA	= ミリスチン酸ホルボール アセタート	
ppm	= 百万分率	
psi	= ポンド/平方インチ	
R <sub>f</sub>	= 相対TLC移動度	
rt	= 室温	50

s.c. = 皮下  
 SPA = シンチレーション近接解析  
 TEA = トリエチルアミン  
 TFA = トリフルオロ酢酸  
 TFFH = フルオロ-N,N,N',N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロリン酸塩  
 THF = テトラヒドロフラン  
 THP = テトラヒドロピラニル  
 TLC = 薄層クロマトグラフィー  
 TMSBr = プロモトリメチルシラン、臭化トリメチルシリル

10

$T_r$  = 保持時間

### 【0312】

#### 基本手順A

ケトンのメタノール溶液(1-フェニル-エタノン、1-フェニル-プロパノン、1,2-ジフェニルエタノン又は1-(4-イソプロピルフェニル)エタノンなど)(1.0 eq)に、0°Cでピロリドンヒドロトリプロミド(PyHBr<sub>3</sub>)(1.1 eq)を加えた。反応液を室温まで徐々に温め、TLCでモニターしながら同一温度で2時間攪拌した。反応物を濃縮し、低温の水溶性ナトリウム重炭酸塩と酢酸エチル(1:1)に分離した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、シリカゲル層を通過させて濃縮・ろ過し、 $\alpha$ -プロモ ケトンを得た。

20

### 【0313】

#### 基本手順B

メタノール中の  $\alpha$ -プロモ ケトン(市販又は上記の手順Aの生成物1.0 eq)に、チオ尿素又は1,1-ジアルキルチオ尿素(1.1 eq)を加え、反応液を60°Cで30分間加熱した。反応物を濃縮し、水溶性ナトリウム重炭酸塩と酢酸エチル(1:1)に分離した。水層を酢酸エチル(3×15 mL)で洗い、有機層を鹼水で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ濃縮した。粗製残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、2-アミノチアゾール誘導体を得た。上記の反応条件のその他のバリエーションとしては、反応をTHF中(60°Cで1時間)又はNMP中(室温で2~15時間)で実施するなどがある。

### 【0314】

#### 基本手順C

方法C1: チアゾール-2-イルアミン(1.0 eq)及び塩化スルホニル(1.1 eq)をTHFに溶かし、NaH(1.5 eq、鉱物油中の60%懸濁液)を0°Cで加えた。NaHを加えた後、反応液を室温まで温め、同一温度で4時間攪拌した。鹼水を加えて反応を停止させた。反応混合物を酢酸エチル(3×15 mL)に抽出し、有機質層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ濃縮した。粗製残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、目的のスルホンアミドを得た。

方法C2: チアゾール-2-イルアミン(1.0 eq)、塩化スルホニル(1.3 eq)及びピリジン(3.0 eq)をDCM中で混合した。室温で16時間攪拌した後、反応混合物をシリカゲルカラム上に直接かけた。フラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)による精製により、スルホンアミド化合物を得た。

方法C3: チアゾール-2-イルアミン(1.0 eq)、塩化スルホニル(1.2 eq)、トリエチルアミン(2.0 eq)及びDMAP(0.1 eq)をDCM中で混合した。0°Cで4時間攪拌した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>(aq)溶液を加えた。混合物を酢酸エチル(1×10 mL)で抽出した。酢酸エチル層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン)による精製により、スルホンアミドを得た。

40

方法C4: チアゾール-2-イルアミン(1.0 eq)、塩化スルホニル(1.2 eq)、トリエチルアミン(2.0 eq)及びDMAP(0.1 eq)をDCM中で混合した。生じた反応混合物をCEM Exployer PLS<sup>TM</sup>マイクロ波内で100°Cで30分間加熱した。室温まで冷却した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>(aq)溶液を加えた。混合物をDCM(2×4 mL)で抽出した。有機質層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ濃縮した。精製はシリカゲルクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン)により行い、目的のスルホンアミドを得た。

50



## 【0315】

## 基本手順D

DCM中のアルデヒド/ケトン (1.0 eq) 及びアミン (1.0 eq) の混合物を5分間攪拌した。トリアセトキシホウ化水素ナトリウム (1.2 eq) を数回に分けて加え、反応が完了するまで攪拌した。反応混合物をDCMと飽和水溶性NaHCO<sub>3</sub> 溶液とに分離した。水層を再びDCM (1×15 mL) で抽出した。有機抽出物をK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で乾燥させた。溶媒を蒸発させた後、粗製生成物をTHF (20 mL) に溶かし、Fmoc-イソチオシアナート (0.9 eq) を加えた。反応を室温で0.5~15時間攪拌した。TLCで反応の完了が示された後、ジエチルアミンを加えて1~2時間室温で攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗製残留物をシリカゲル層でろ過して、目的の1,1-アルキル化チオ尿素を得た。

10

## 【0316】

## 基本手順E

1 MのBBr<sub>3</sub> 溶液 (3.0 eq) を、~40 °CでDCM中のメトキシベンゼン又はベンジルオキシカルボニル化合物 (1.0 eq) 溶液に加えた。反応混合物を温度で5分間攪拌し、室温まで徐々に温めた。少量のMeOHで反応を停止させた。生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル) により精製した。

## 【0317】

## 基本手順F

スルホンアミド又はアミノ複素環 (1.0 eq)、臭化物 (2.0 eq)、炭酸カリウム (3.0 eq) 及びDMF (又は場合によってはTHF) の混合物を、TLC又はLCMSで反応完了が示されるまで60 °Cの油浴で加熱した。反応混合物を酢酸エチルと飽和NaHCO<sub>3</sub> (aq) 溶液とに分離した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル) により精製した。

20

## 【0318】

## 基本手順G

方法G1: ジオキサン中の4NのHCl 溶液を、Boc保護のあるアミン及び/又はtert-ブチルエステルの溶液に加えた。これをTLC又はLCMSで反応完了が示されるまで振盪又は攪拌した。揮発物を蒸発させた。残った固体をヘキサン又はエーテル中で倍散により精製した。

方法G2: ジクロロメタン中の化合物溶液に、ジオキサン中の4NのHCl (約5 eq) を加えた。反応混合物を常温で1時間攪拌した。乾燥するまで混合物を蒸発させた。少量のジクロロメタンを加えて混合物を真空内で濃縮し、このプロセスを2回繰り返した。残った固体をヘキサン又はエーテルを用いた倍散により精製した。固体を回収し真空内で乾燥させて塩酸塩を得た。

30

## 【0319】

## 基本手順H

ニトリル (1.0 eq)、アジ化ナトリウム (13.2 eq)、塩化アンモニウム (13.2 eq) 及びDMFの混合物を、120 °Cの油浴で1時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルと水とに分離した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル) により精製した。

## 【0320】

## 基本手順I

ニトリル (1.0 eq)、1N NaOH (aq) 溶液及びエタノールの混合物を、TLC又はLCMSで反応完了が示されるまで還流させた。反応混合物を濃縮し、エーテルと水とに分離した。水層を10% HCl (aq) 溶液で酸性化させ、エーテル (1×30 mL) で抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を蒸発させた。残った固体をヘキサン中で倍散により精製した。

40

## 【0321】

## 基本手順J

1NのNaOH (aq) 溶液 (1.0 eq) を、THF (1 mL) 及びMeOH (1 mL) 中のカルボン酸溶液 (1.0 eq) に加えた。揮発物を蒸発させ、残留物を高真空下で乾燥させた。残りの固体をヘキサン又はエーテル中で倍散により精製した。

50

## 【 0 3 2 2 】

## 基本手順K

チアゾールカルボン酸 (1.0 eq) を、無水THF中で室温でCDI (3.0 eq) と攪拌した。20時間後、THF中で調製した対応するスルホンアミド (2.0 eq) 及びDBU (1.5 eq) 溶液を加え、混合物を室温で攪拌した。生成物の生成をLCMSでモニターした。反応完了後、揮発物を除去し、残留物をEtOAcと10 %クエン酸とに分離した。有機層をクエン酸、鹼水で洗浄した。溶液をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過、濃縮した。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

## 【 0 3 2 3 】

## 基本手順L

アルコール (1.5 eq) をDMF (0.5 M) に溶かし、NaH (1.1 eq、鉱物油中の60% 懸濁液) を数回に分けて加えた。生じたスラリーを、全てのNaHが無くなるまで20~40分間にわたり超音波処理した。生じた紫色の溶液を4'-フルオロアセトフェノン (1.0 eq) に入れ、反応液を60 °Cで2~3時間攪拌した。水及び飽和クエン酸を加えて反応を停止した。水層をメチルtert-ブチルエーテル (MTBE、3x20mL) で抽出し、有機層を水 (4x15 mL) 及び鹼水で洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過、濃縮した。粗製残留物をシリカゲルカラム (グラジエント、ヘキサン -> 4% EtOAc-ヘキサン) で精製し、目的のエーテル誘導体を得た。場合によってはNMPを使用した。更に、一級アルコール類を利用した場合には、超音波処理は必要ないと考えられる。これらの場合は室温で10~20分間の脱プロトンが起こる。

## 【 0 3 2 4 】

## 基本手順M

アミノチアゾール (1.0 eq.) をMeCN (4 mL、0.1 M) に溶かし、N-クロロスクシンイミド (NCS) (1.05 eq.) を加えた。TLC分析が完了するまで反応液を70 °Cで2時間加熱した。次に反応混合物を室温まで冷却した。飽和NaHCO<sub>3</sub>及び鹼水を加えた。水層をEtOAc (3x15 mL) で抽出し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させた。次に残留物をシリカゲル (5% EtOAc-ヘキサン) を通してろ過した。

## 【 0 3 2 5 】

## 基本手順N

エステル (1.0 eq) をTHF (3 mL) に溶かし、-78 °Cまで冷却した。アリアルグリニャール試薬 (3.0 eq) を滴下して加え、2~3時間かけて0 °Cまで徐々に温めた。反応を飽和塩化アンモニウムを加えて停止させ、EtOAc (3x15 mL) で抽出した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (グラジエント、ヘキサン -> 3% EtOAc-ヘキサン) で精製した。

## 【 0 3 2 6 】

## 基本手順O

TFA (2 mL) をアルコール (1.0 eq.) に加えた。0 °Cまで冷却してからEt<sub>3</sub>SiH (2.0 eq) を加え、混合物を室温まで温めて2時間攪拌した。揮発物を除去し、水性NaOH (1.0 eq) を加えた。混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x15 mL) で抽出し、有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過、濃縮した。残留物の精製は、シリカゲルクロマトグラフィー (グラジエント、ヘキサン -> 1/1 EtOAc-ヘキサン) により行った。

## 【 0 3 2 7 】

## 基本手順P

方法P1: 2,4-ジクロロピリミジンのTHF溶液 (1.0 eq) にベンジルアミン (1.1 eq) を0 °Cで加えた。冷却槽から取り出し、反応液を室温で3時間攪拌した後、炭酸ナトリウム水溶液を加えた。次に水層を酢酸エチル (3x20 mL) に抽出し、酢酸エチル抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ濃縮した。粗製固体をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、2種の異なる位置異性体が~3:1の比で得られた。

方法P2: 2,4-ジクロロ-ピリミジン (1 eq) のDMF又はTHF溶液に、アミン (1.5 eq) 及びDIEA (3.0 eq) を加えた。反応完了 (TLC又はLCMSによる) まで、反応液を室温で攪拌

10

20

30

40

50

した。飽和 $\text{NaHCO}_3$  (aq) 溶液を反応液に加えた。水層を酢酸エチル (3×5 mL) に抽出し、酢酸エチル抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ濃縮した。粗製固体をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

#### 【0328】

##### 基本手順Q

方法Q1：ボロン酸 (1.5 eq)、クロロピリミジン (1.0 eq) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム (ボロン酸に対して5 mol%) を、脱気したジメトキシエチレン (2 mL) に順次に加え、この脱気した混合物に炭酸ナトリウム溶液を加えた (2.0 eq)。生じた反応混合物を窒素下で80 °Cで12時間攪拌した。室温まで冷却した後、酢酸エチル (15 mL) を加えた。これを鹼水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ濃縮した。粗製生成物をシリカゲルカラムで精製して、クロスカップリング化合物を得た。

10

方法Q2：ボロン酸 (1.5 eq)、クロロピリミジン (1.0 eq) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム (ボロン酸に対して5 mol%) を、脱気したジメトキシエチレン (2 mL) に順次に加え、この脱気した混合物に炭酸ナトリウム溶液を加えた (2.0 eq)。生じた反応混合物をCEM Exploer PLS™マイクロ波内で150 °Cで30分間加熱した。室温まで冷却した後、酢酸エチル (5 mL) を加えた。反応混合物を鹼水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ濃縮した。粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、カップリング化合物を得た。

#### 【0329】

##### 基本手順R

2,4-ジメトキシベンジル誘導体 (1.0 eq) に、DCM (10 mL) 中に溶かした20%TFAを加え、室温で1時間攪拌した。反応物を濃縮し、残留物をDCMと重炭酸ナトリウム塩溶液とに分離した、混濁したDCM層を濃縮し、シリカゲルカラムにのせ、DCM中の20%酢酸エチルで溶出させ、アミノ化合物を得た。

20

#### 【0330】

##### 基本手順S

方法S1：N-アルキル又はN-スルホニルアミノピリミジン (1.1 eq) 及び臭化アルキル (1.0 eq) に、NaH (60 %懸濁液、1.5 eq) を0 °Cで加えた。冷却槽から取り出し、反応完了まで反応液を室温で攪拌した。少量のメタノールを加えて反応を停止させた後、鹼水 (10 mL) 及び酢酸エチル (10 mL) を加えた。鹼水層を酢酸エチル (2×10 mL) に抽出し、酢酸エチル抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムで精製して、アルキル化化合物を得た。

30

方法S2：N-アルキルアミノ化合物 (1.0 eq) 及び臭化アルキル (1.5 eq) に、NaH (60 % 懸濁液、2.0 eq) を室温で加えた。反応完了まで反応液を室温で攪拌した。少量のメタノールを加えて反応を停止させた後、鹼水 (10 mL) 及び酢酸エチル (10 mL) を加えた。鹼水層を酢酸エチル (2×10 mL) に抽出し、酢酸エチル抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムで精製して、アルキル化化合物を得た。

#### 【0331】

##### 基本手順T

エステル (1.0 eq) のTHF溶液に、LiOH又はNaOH (5.0 eq) のいずれかを $\text{H}_2\text{O}$ -MeOHに溶かしたもの (1:1) を加えた。反応完了まで反応液を室温で攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物をDCMと水とに分離した。水層のpHを10% HCl (aq) 溶液で~pH 7に調節してから、DCM (3×2 mL) で抽出した。有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ濃縮した。

40

#### 【0332】

##### 実施例1

基本手順Aに従い1-(4-イソプロピル-フェニル)-エタノン (0.66 mL、3.92 mmol) 及びピロリドンヒドロトリプロミド (2.1 g、4.31 mmol) を用いて2-プロモ-1-(4-イソプロピル-フェニル)-エタノン (0.95 g) を調製した。

基本手順Bに従い、2-プロモ-1-(4-イソプロピル-フェニル)-エタノン (0.5 g、2.07 mmol)、チオ尿素 (173 mg、2.28 mmol) 及びMeOH (10 mL) を用いて、4-(4-イソプロピル-

50

フェニル)-チアゾール-2-イルアミン (0.41 g) を調製した。LCMS m/z: 219 (M+1)<sup>+</sup>。

基本手順C (方法 1) に従い、4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イルアミン (50 mg、0.23 mmol)、2,5-ジメトキシベンゼンスルホニルクロリド (59 mg、0.25 mmol)、NaH (14 mg、60%、0.34 mmol) 及びTHF (1 mL) を用いて、N-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-2,5-ジメトキシ-ベンゼンスルホンアミド (62 mg) を調製した。LCMS m/z: 419 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1.27 (d, 6H); 2.95 (m, 1H)、3.75 (s, 3H)、3.81 (s, 3H)、6.52 (s, 1H)、6.9 (d, 1 H)、7.0 (dd, 1H)、7.31 (m, 2H)、7.44 (m, 2H)、7.6 (d, 1H)、10.2 (brs, 1H)。

【0333】

実施例2

t-ブタノール (0.3 mL) をTHF (3 mL) に溶かした溶液に、2-クロロスルホニルアセチルクロリド (0.1 mL、1.0 mmol) を室温で1時間かけて加えた。揮発物を取り除き、クロロスルホニル-酢酸 tert-ブチルエステル (230 mg) を得た。粗製生成物をそれ以上は精製せずに使用した。

4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イルアミン、クロロスルホニル-酢酸 tert-ブチルエステル、DMAP (10 mol%) を、基本手順C (方法 2) を用いて混合し、[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イルスルファモイル]-酢酸 tert-ブチルエステルを得た。LCMS m/z: 398 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1.27 (d, 6H); 1.44 (s, 9H); 2.95 (m, 1H); 4.06 (s, 2H); 6.48 (s, 1H); 7.32 (d, 2H); 7.39 (d, 2H); 10.5 (brs, 1H)。

【0334】

実施例3

[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イルスルファモイル]-酢酸 tert-ブチルエステルを、基本手順G1にある通りジオキサン中の4MのHClと混合して、[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イルスルファモイル]-酢酸を得た。LCMS m/z: 342 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): 1.22 (d, 6H); 2.92 (m, 1H); 4.04 (s, 2H); 7.17 (s, 1H); 7.33 (d, 2H); 7.66 (d, 2H); 12.98 (s); 13.2 (s)。

【0335】

実施例4

基本手順Dに従い、2-アミノメチル-チオフェン (0.1 mL、0.97 mmol)、Fmoc-イソチオシアナート (300 mg、1.1 mmol) 及びジエチルアミン (0.5 mL) を用いて、チオフェン-2-イル-メチル-チオ尿素 (146 mg) を調製した。LC-MS m/z: 173 (M+1)<sup>+</sup>。

基本手順Bに従い2-プロモ-1-(4-イソプロピル-フェニル)-エタノン (72 mg、0.3 mmol)、チオフェン-2-イル-メチル-チオ尿素 (57 mg、0.33 mmol) を用いて、[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミン (85 mg) を調製した。LC-MS (m/z): 315 (M+1)<sup>+</sup>。

[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミン、クロロスルホニル-酢酸 tert-ブチルエステルを基本手順C (方法 2) に従い混合して、{[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-スルファモイル}-酢酸 tert-ブチルエステルを得た。LCMS m/z: 494 (M+1)<sup>+</sup>。

上記のエステルを基本手順G1で概説した通り4MのHClで処理して、{[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-スルファモイル}-酢酸を得た。LCMS m/z: 438 (M+1)<sup>+</sup>。

実施例1~3の調製に使用した方法と、上記の関連したスキームの方法と類似した方法により、以下の化合物を合成した。実施例1~3を調製した方法に加えて、基本手順Eに従いメチルエーテルを脱メチル化し、実施例12から実施例13の化合物を調製した。

【0336】

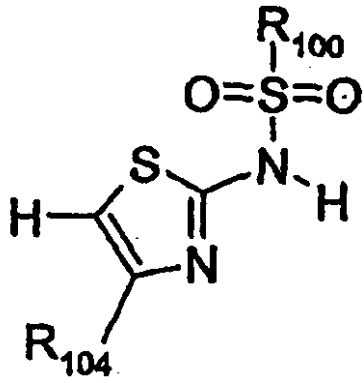
10

20

30

40

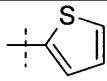
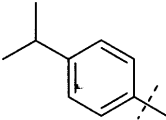
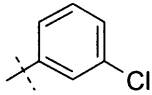
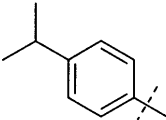
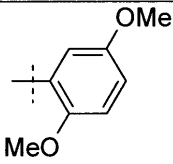
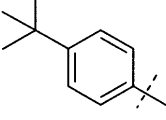
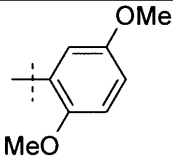
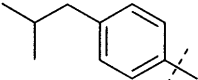
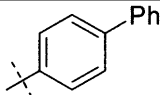
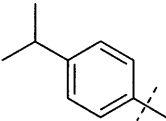
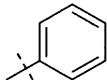
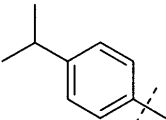
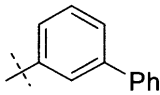
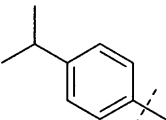
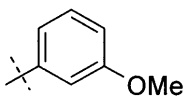
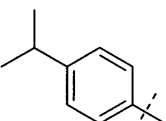
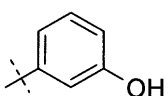
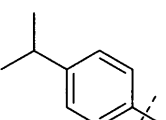
【化 6 3】



【 0 3 3 7】

【表 2 - 1】

表 2

例	R <sub>100</sub>	R <sub>104</sub>	LCMS <i>m/z</i> (M+1) <sup>+</sup>
5			365
6			393
7			433
8			433
9			435
10			359
11			435
12			389
13			375

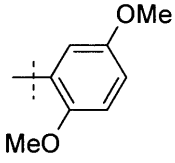
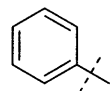
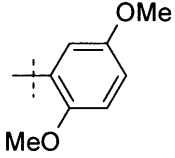
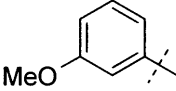
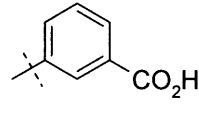
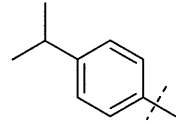
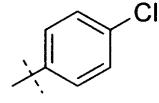
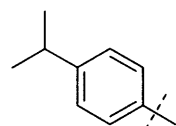
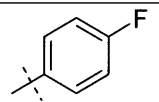
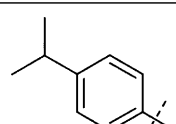
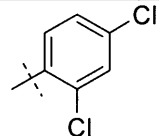
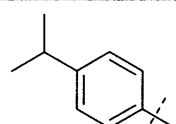
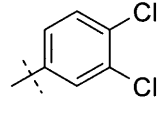
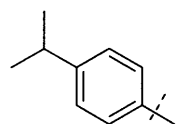
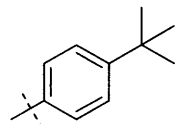
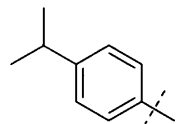
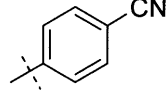
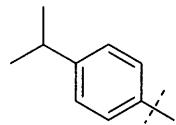
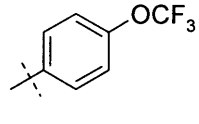
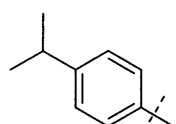
10

20

30

40

【表 2 - 2】

14			377
15			407
16			403
17			394
18			378
19			428
20			428
21			416
22			385
23			444

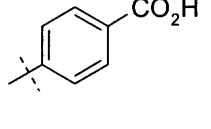
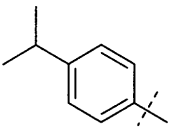
10

20

30

40

【表 2 - 3】

24			404
----	---	---	-----

## 【 0 3 3 8 】

## 実施例25

10

基本手順Fに従い、N-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-2,5-ジメトキシ-ベンゼンスルホンアミド (126 mg, 0.3 mmol)、tert-ブチル プロモ酢酸 (90.4  $\mu$  L, 98%, 0.6 mmol)、炭酸カリウム (124 mg, 0.9 mmol) 及びDMF (1 mL) を用いて、{(2,5-ジメトキシ-ベンゼンスルホニル)-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}-酢酸 tert-ブチルエステルを調製した。精製 (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 1:4) により、生成化合物 (111 mg, 0.208 mmol) を得た。LCMS m/z : 533 (M+1)<sup>+</sup>

基本手順G1に従い、DCM (3 mL) 中の{(2,5-ジメトキシ-ベンゼンスルホニル)-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}-酢酸 tert-ブチルエステル (96.8 mg, 0.182 mmol) 溶液及びジオキサン (2.5 mL) 中の4NのHCl溶液を用いて、{(2,5-ジメトキシ-ベンゼンスルホニル)-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}-酢酸を調製した後、ヘキサン中での倍散により{(2,5-ジメトキシ-ベンゼンスルホニル)-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}-酢酸を得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.64(d, 2H)、7.55(d, 1H)、7.09~7.26(m, 3H)、6.87(d, 1H)、4.85(s, 2H)、3.82(s, 3H)、3.66(s, 3H)、2.92(sept, 1H)、1.25(d, 6H) ; LCMS m/z : 477 (M+1)<sup>+</sup>

20

得た。LCMS m/z : 438 (M+1)<sup>+</sup>。

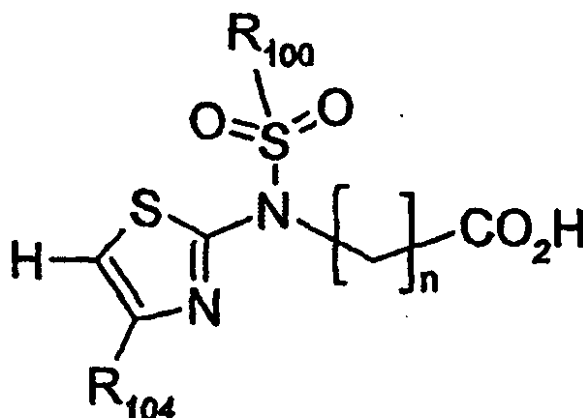
## 【 0 3 3 9 】

例25の調製に使用した方法と、上記の関連したスキームの方法と類似した方法により、以下の化合物を合成した。

30

## 【 0 3 4 0 】

## 【化 6 4】



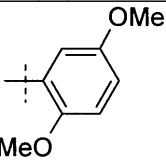
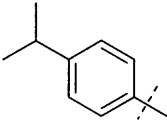
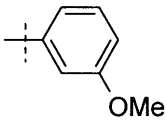
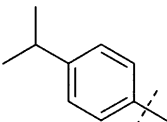
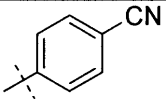
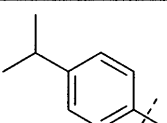
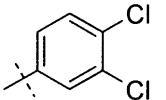
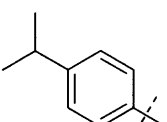
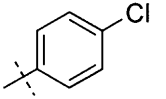
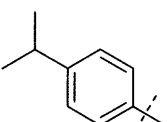
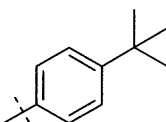
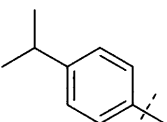
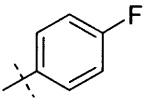
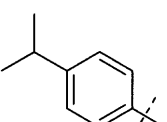
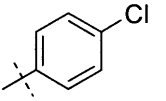
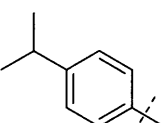
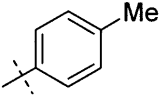
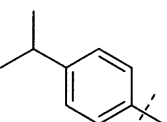
40

## 【 0 3 4 1 】



【表 3】

表 3

例	R <sub>100</sub>	R <sub>104</sub>	n	LCMS m/z (M+1) <sup>+</sup>
26			3	505
27			1	448
28			1	443
29			2	500
30			2	466
31			2	488
32			2	450
33			1	452
34			1	502

10

20

30

40

## 【 0 3 4 2 】

## 実施例35

基本手順Dに従い、チオフェン-2-カルボキサリド (477 μL、98%、5 mmol)、3-アミノプロピオニトリル (373 μL、99%、5 mmol)、DCE (6 mL) 中の1 Mの酢酸溶液、DCE

50

(9 mL) 及びトリアセトキシホウ化水素ナトリウム (1.31 g、97%、6 mmol) を用いて3-[ (チオフェン-2-イルメチル)-アミノ]-プロピオニトリルを調製した。粗製生成物をそれ以上は精製せずに使用した。LCMS m/z: 167 (M+1)<sup>+</sup>。

3-[(チオフェン-2-イルメチル)-アミノ]-プロピオニトリル(前記手順によるもの)及びFmocイソチオシアナート(1.48 g、5 mmol)をTHF(8 mL)に溶かした。混合物を35分間攪拌し、ジエチルアミン(2 mL)を加えた。反応液を更に2時間攪拌した。ヘキサンで処理した後、生じたチオ尿素をそれ以上の精製をせずに使用した。LCMS m/z: 226 (M+1)<sup>+</sup>。

基本手順Bに従い、2-プロモ-1-(4-イソプロピル-フェニル)-エタノン(5 mmol)、1-(2-シアノ-エチル)-1-チオフェン-2-イルメチル-チオ尿素(前記手順によるもの)及びMeOH(15 mL)を用いて、3-{[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ}-プロピオニトリルを調製した。フラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン 1:7、1:4)を用いた精製により、プロピオニトリル(1.013 g、2.76 mmol)を得た。LCMS m/z: 368 (M+1)<sup>+</sup>。

基本手順Iに従い、3-{[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ}-プロピオニトリル(368 mg、1 mmol)、1N NaOH(aq)溶液(4 mL)及びエタノール(2 mL)を用いて、3-{[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ}-プロピオン酸を調製した。混合物を15時間にわたり還流させた。ヘキサン中での倍散により、3-{[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ}-プロピオン酸を得た。LCMS m/z: 387 (M+1)<sup>+</sup>。基本手順Jに従い、3-{[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ}-プロピオン酸(93.8 mg、0.243 mmol)、1N NaOH(aq)溶液(0.243 mL)、THF(1 mL)及びMeOH(1 mL)を用いて、ナトリウム塩を調製した。ヘキサン中での倍散により、3-{[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ}-プロピオン酸ナトリウムを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.78~7.81(m, 2H)、7.22~7.28(m, 3H)、7.13~7.14(m, 1H)、6.94-6.96(m, 1H)、6.83(s, 1H)、4.99(s, 2H)、3.70(dd, 2H)、2.91(sept, 1H)、2.56-2.59(m, 2H)、1.26(d, 6H); LCMS m/z: 387 (M+1)<sup>+</sup>。

【0343】

#### 実施例36

基本手順Dに従い、チオフェン-2-カルバルデヒド(0.466 mL、5 mmol)、 $\alpha$ -アラニン tert-ブチルエステル塩酸塩(905 mg、5 mmol)、トリアセトキシホウ化水素ナトリウム(1.27 g、6 mmol)、Fmoc イソチオシアナート(1.4 g、95.3%、5 mmol)及びジエチルアミン(2 mL)を用いて、3-(1-チオフェン-2-イルメチル-チオウレイド)-プロピオン酸 tert-ブチルエステル(750 mg)を調製した。LCMS m/z: 301 (M+1)<sup>+</sup>。

基本手順Bに従い、2-プロモ-1-(4-トリル)-エタノン(21 mg、0.1 mmol)、3-(1-チオフェン-2-イルメチル-チオウレイド)-プロピオン酸 tert-ブチルエステル(30 mg、0.1 mmol)を用いて、3-{チオフェン-2-イルメチル-[4-(4-p-トリル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}-プロピオン酸 tert-ブチルエステル(37 mg、89%)を調製した。LCMS m/z: 416 (M+1)<sup>+</sup>。

基本手順G1に従い、3-{チオフェン-2-イルメチル-[4-(4-トリル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}プロピオン酸 tert-ブチルエステル(37 mg、0.089 mmol)及びジオキサソ(1.0 mL)中の4NのHCl溶液を用いて、3-{チオフェン-2-イルメチル-[4-(4-p-トリル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}プロピオン酸塩酸塩(35 mg)を調製した。LCMS m/z: 360 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 2.4(s, 3H)、3.1(t, 2H)、4.3(t, 2H)、5.2(s, 2H)、6.5~7.8(Ar-H, 8H)。

【0344】

#### 実施例37

トランス-4-メチル-シクロヘキサノール(4.0 g、35.03 mmol)、4'-フルオロアセトフェノン(166.1 mg、1.202 mmol)、DMF(60 mL)及びNaH(1.33 g、33.3 mmol、鋳物油

10

20

30

40

50

中の60% 懸濁液)を、基本手順Lに概説した通り超音波処理を用いて混合した。水での処理の後、シリカゲルクロマトグラフィー(グラジエント、ヘキサン → 4% EtOAc-ヘキサン)により精製して目的のエーテル(2.86 g)を得た。

上記のアセトフェノン誘導体(2.30 g、9.91 mmol)、ピロリドンヒドロトリプロミド(5.2 g、10.48 mmol)及びMeOH(70 mL)を基本手順Aに従い混合した。水での処理の後、生じた2-プロモケトン(2.86 g)をそれ以上の精製をせずに使用した。

2-プロモ-1-[4-(トランス-4-メチル-シクロヘキシルオキシ)-フェニル]-エタノン(764 mg、3.44 mmol)、3-(1-シクロペンチル-チオウレイド)-プロピオン酸 tert-ブチルエステル(935 mg、2.46 mmol)、NMP(6 mL)を基本手順Bで示した通り混合した。水での処理の後、粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(グラジエント、ヘキサン → 3% EtOAc-ヘキサン)で精製して、3-(シクロペンチル-{4-[4-(トランス-4-メチル-シクロヘキシルオキシ)-フェニル]-チアゾール-2-イル}-アミノ)-プロピオン酸 tert-ブチルエステル(1.05 g)を得た。

上記のエステル(94.6 mg、0.195 mmol)及びジオキサン(3 mL)中の4MのHClを、基本手順G1を利用して混合し、3-(シクロペンチル-{4-[4-(トランス-4-メチル-シクロヘキシルオキシ)-フェニル]-チアゾール-2-イル}-アミノ)-プロピオン酸の塩酸塩(77.5 mg)を得た。LCMS m/z: 430 (M+1)<sup>+</sup>。

【0345】

#### 実施例38

基本手順Dにより、シクロペンタノン、 $\alpha$ -アラニン tert-ブチルエステル塩酸塩、トリアセトキシホウ化水素ナトリウム、Fmoc イソチオシアナート及びジエチルアミンを用いて、3-(1-シクロペンチル-チオウレイド)-プロピオン酸 tert-ブチルエステルを調製した。

手順B概要を用いて、2-プロモ-1-(2,4-ジメチル-フェニル)-エタノン(216 mg、0.952 mmol)、3-(1-シクロペンチル-チオウレイド)-プロピオン酸 tert-ブチルエステル(520 mg、1.911 mmol)及びMeOH(6 mL)から、3-{[5-クロロ-4-(2,4-ジメチル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-シクロペンチル-アミノ}-プロピオン酸 tert-ブチルエステルを調製した。水での処理の後、シリカゲルクロマトグラフィー(グラジエント、ヘキサン → 5% EtOAc-ヘキサン)により精製してチアゾールエステル(330 mg)を得た。

上記のエステル(135.4 mg、0.339 mmol)、NCS(46.7 mg、0.349 mmol)及びMeCN(4 mL)を基本手順Mに従い混合した。水での処理の後、クロロチアゾールをシリカゲルクロマトグラフィー(グラジエント、ヘキサン → 5% EtOAc-ヘキサン)により精製して、3-{[5-クロロ-4-(2,4-ジメチル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-シクロペンチル-アミノ}-プロピオン酸 tert-ブチルエステル(134.4 mg)を得た。

上記のエステル(134 mg、0.308 mmol)及びジオキサン(2 mL)中の4MのHClを、基本手順G1を利用して混合し、3-{[5-クロロ-4-(2,4-ジメチル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-シクロペンチル-アミノ}-プロピオン酸(113.5 mg、89%)の塩酸塩を得た。LCMS m/z: 380 (M+1)<sup>+</sup>。

【0346】

#### 実施例39

基本手順Dにより3-アミノ-プロピオン酸 tert-ブチルエステル(570 mg、3.13 mmol)、Fmoc-NCS(968 mg)から、3-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イルアミノ]-プロピオン酸 tert-ブチルエステルを調製して、Fmoc保護のある3-チオウレイド-プロピオン酸 tert-ブチルエステル(1.3 g)を得た。Fmoc基をEt<sub>2</sub>NH(2 mL)により除去した。

上記のチオ尿素、2-プロモ-1-(4-イソプロピル-フェニル)-エタノンを、基本手順Bの方法で混合し、3-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イルアミノ]-プロピオン酸 tert-ブチルエステル(850 mg)を得た。LCMS m/z: 348 (M+1)<sup>+</sup>。

上記で調製した2-アミノチアゾールエステル(200 mg、0.577 mmol)、Cu(OAc)<sub>2</sub>(208 mg、1.154 mmol)、チオフエン-3-ボロン酸(110 mg、0.866 mmol)、及び粉末状の4A分子

10

20

30

40

50

ふるい (200 mg) を混合して、3- {[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-3-イル-アミノ}-プロピオン酸 tert-ブチルエステルを合成した。反応混合物をジクロロメタン (5 mL) 及びトリエチルアミン (0.42 mL、2.886 mmol) で希釈した。異なる反応混合物を室温で24時間攪拌した後、生じたスラリーをろ過し、フラッシュクロマトグラフィー (溶離剤: ヘキサン中の20%酢酸エチル) により有機ろ液から生成物を単離した。収量16 mg。LCMS m/z: 430 (M+1)<sup>+</sup>。

基本手順G1を用いて、上記のエステルから3- {[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-3-イル-アミノ}-プロピオン酸を調製した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 1.22 (d, 6H); 2.70 (m, 2H); 2.90 (m, 1H); 3.81 (brs, 1H); 4.16 (m, 2H); 7.15 (s, 1H); 7.29 (m, 3H); 7.67 (m, 2H); 7.77 (m, 2H)。

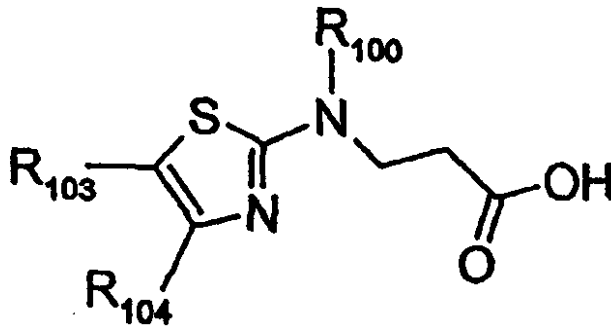
10

【0347】

実施例35~39の調製に使用した方法と、上記の関連したスキームでの方法と類似した方法により、以下の化合物を合成した。塩酸塩を基本手順G1を用いて調製した。ナトリウム塩を基本手順Jを用いて調製した。下記の表にあるその他全ての化合物は、中性の遊離カルボン酸として調製された。

【0348】

【化65】



20

30

【0349】

【表 4 - 1】

表 4

例	R <sub>100</sub>	R <sub>103</sub>	R <sub>104</sub>	塩の形態	LCMS m/z (M+1) <sup>+</sup>
40	H	H			291
41		H		Na	415
42		H		HCl	381
43		H		HCl	371
44		H		HCl	364
45		H		HCl	380
46		H		HCl	482
47		H		HCl	371
48		H		HCl	396
49		H		HCl	430

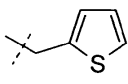

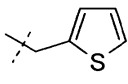


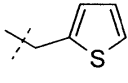
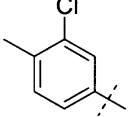
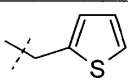
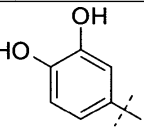
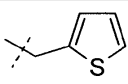
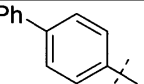
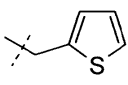
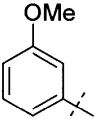
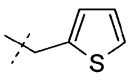
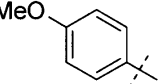
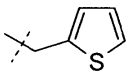
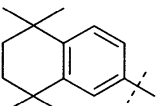
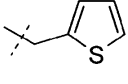
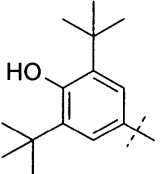

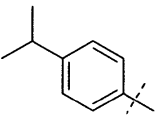
10

20

30

40

【表 4 - 2】

50		Me		HCl	360
51				HCl	422
52		Me		HCl	408
53		H		HCl	378
54		H		Na	422
55		H		HCl	376
56		H		HCl	376
57		H		HCl	456
58		H		HCl	474
59		H			334

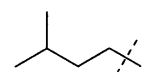
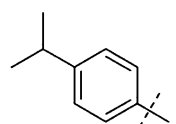
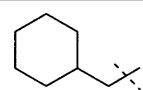
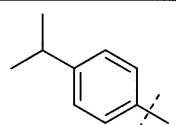
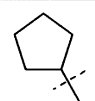
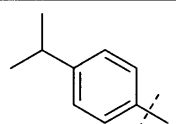
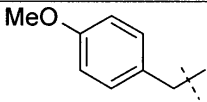
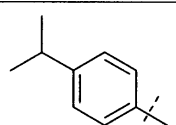
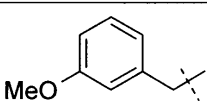
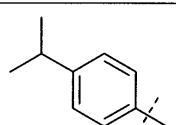
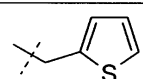
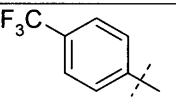
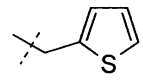
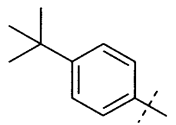
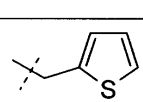
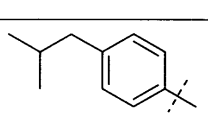
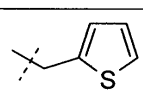
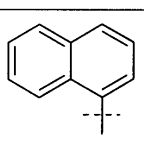
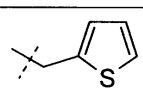
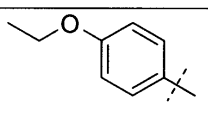
10

20

30

40

【表 4 - 3】

60		H		HCl	362
61		H		HCl	388
62		H		Na	360
63		H			412
64		H			412
65		H		HCl	414
66		H		HCl	402
67		H		HCl	402
68		H		HCl	396
69		H		HCl	390

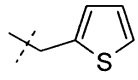
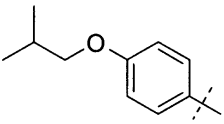
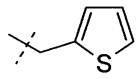
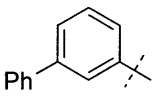
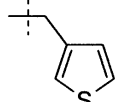
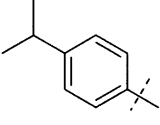
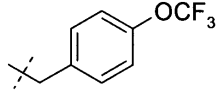
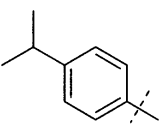
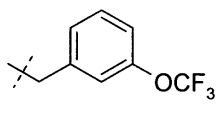
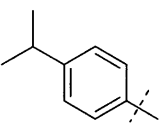
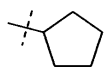
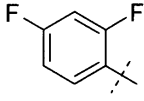
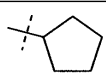
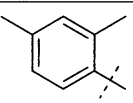
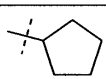
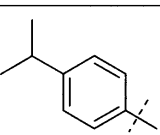
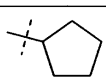
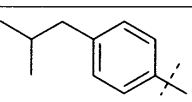
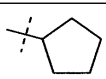
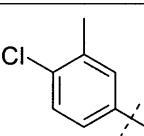
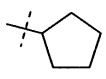
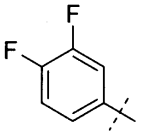
10

20

30

40

【表 4 - 4】

70		H		HCl	418
71		H		HCl	422
72		H		HCl	388
73		H		HCl	466
74		H		HCl	466
75		H		HCl	354
76		H		HCl	346
77		Cl		HCl	394
78		Me		HCl	388
79		H		HCl	366
80		H		Na	354

10

20

30

40



【表 4 - 5】

81		H		Na	386
82		Cl		Na	388
83		Cl		Na	388
84		Cl		Na	420
85		Cl		Na	400
86		H		HCl	424
87		H		HCl	438
88		H		Na	410
89		H		Na	471
90		Cl		Na	506
91		H		HCl	416
92		H		HCl	438

10

20

30

40

【表 4 - 6】

93		H		HCl	430
94		H		HCl	452
95		Cl		HCl	486
96		Cl		HCl	464
97		H		HCl	397
98		H		HCl	418
99		H		Na	458

10

20

30

## 【 0 3 5 0】

## 実施例100

DCE (5 mL) 中の1-フェニル-プロパン-1,2-ジオン (1.72 g、0.0116 mol) の溶液に、Br<sub>2</sub> (1.87g、0.0169 mol) を加えた。反応混合物を75分間攪拌し、揮発物を取り除き、3.21 gの3-プロモ-1-フェニル-プロパン-1,2-ジオンを得た。基本手順Bに従い、粗製プロモケトン (0.1046 mol) を室温でNMP (50 mL) 中で3-(1-シクロペンチル-チオウレイド)-プロピオン酸 tert-ブチルエステル (7.00 g、0.031 mol) と混合した。この反応液をシリカゲルクロマトグラフィー (グラジエント、ヘキサン->8% EtOAc-ヘキサン) により精製して、3-[(4-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-シクロペンチル-アミノ]-プロピオン酸 tert-ブチルエステル (4.0 g) を得た。

40

基本手順G1に従い、上記のtert-ブチルエステル (78.8 mg、0.197 mmol) を、ジオキサン (2 mL) 中で4MのHClと混合して、3-[(4-ベンゾイル-チアゾール-2-イル)-シクロペンチル-アミノ]-プロピオン酸 (60.7 mg) を得た。

上記のケト酸 (40 mg、0.105 mmol)、4-tert-ブチルフェニルマグネシウム臭化物 (0.384 mmol) 及びTHF (3 mL) を、基本手順Nで概説した通り混合した。水での処理の後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (グラジエント、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> -> 2% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) により精製して、目的の3-[(4-tert-ブチル-フェニル)-ヒドロキシ-フェニル-メチル]-チアゾール-2-イル}-シクロペンチル-アミノ)-プロピオン酸 (24 mg) を得た。

アルコール (24 mg、0.0502 mmol)、TFA (1.0 mL) 及びEt<sub>3</sub>SiH (0.10 mL) を基本手順Oに従い混合した。水での処理の後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (グラジエ

50

ント、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 2\% \text{ MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ ) により精製した。基本手順Jによりナトリウム塩を調製して、ナトリウム 3-({4-[(4-tert-ブチル-フェニル)-フェニル-メチル]-チアゾール-2-イル}-シクロペンチル-アミノ)-プロピオナート (10.3 mg) を得た。LCMS m/z: 464 (M+1)。

【0351】

実施例101

基本手順Bに従い、プロモピルビン酸エチル (0.13 mL, 0.932 mmol)、3-(1-シクロペンチル-チオウレイド)-プロピオン酸 tert-ブチルエステル (243 mg, 0.893 mmol) をTHF (3 mL) 中で混合した。この反応液をシリカゲルクロマトグラフィー (グラジエント、ヘキサン  $\rightarrow$  10% EtOAc-ヘキサン) により精製して、2-[シクロペンチル-(2-エトキシカルボニル-エチル)-アミノ]-チアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル (208 mg) を得た。

10

基本手順Nを用いて、3-{シクロペンチル-[4-(ヒドロキシ-ジフェニル-メチル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}-プロピオン酸 tert-ブチルエステルを調製した。THF (3 ml) 中のジエステル (185 mg, 0.503 mmol) を、 $-78^\circ\text{C}$  でフェニルマグネシウム臭化物 (1.53 mmol) と混合した。水での処理の後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (グラジエント、ヘキサン  $\rightarrow$  3% EtOAc-ヘキサン) により精製して、目的の3°アルコール (131 mg) を得た。

上記のアルコール (131 mg, 0.274 mmol)、TFA (2.0 mL) 及び  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (0.23 mL) を基本手順Oに従い混合した。水での処理の後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (グラジエント、ヘキサン  $\rightarrow$  1/1 EtOAc-ヘキサン) により精製した。ヘキサンからの濃縮及び倍散の後、3-[(4-ベンズヒドリル-チアゾール-2-イル)-シクロペンチル-アミノ]-プロピオン酸 (45 mg, 40%) を得た。LCMS m/z: 408 (M+1)。基本手順G2を用いて、ジオキサン中の4MのHClを加えることで塩酸塩も調製した。

20

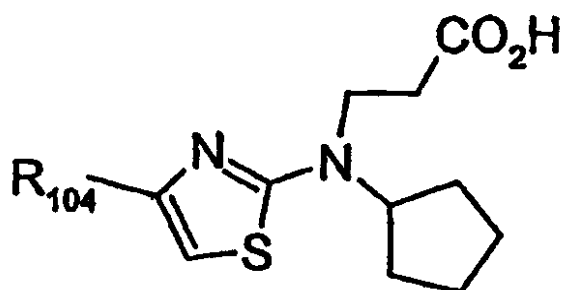
【0352】

実施例100~101の調製に使用した方法と、関連した上記スキームの方法と類似した方法により、以下の化合物を合成した。塩酸塩を基本手順G1を用いて調製した。下記の表にあるその他全ての化合物は、中性の遊離カルボン酸として調製した。

【0353】

【化66】

30

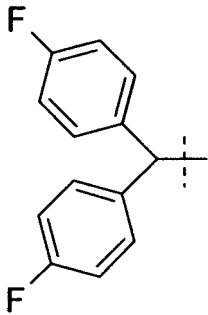
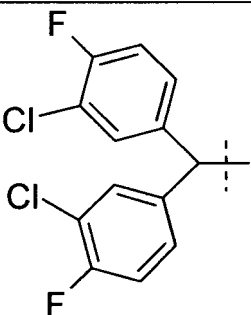
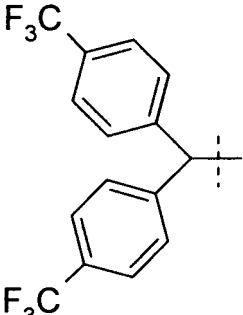
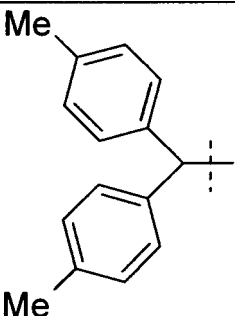


40

【0354】

【表5】

表5

例	R <sub>104</sub>	塩の形態	LCMS m/z (M+1) <sup>+</sup>
102		HCl	444
103		HCl	512
104			544
105		HCl	436

10

20

30

40

## 【0355】

## 実施例106

2-プロモメチル-安息香酸メチルエステル (Dvornikovs, V.; Smithrud, D. B.; J. Org. Chem.; 2002, 67, 2160 - 2167) は、引用文献の調製方法により、メチル 2-メチル安

50

息香酸から -ブロム化 (NBS、ベンゾイル過酸化物、 $\text{CCl}_4$ 、 $80^\circ\text{C}$ ) により調製した。

手順Dに従い、シクロペンチルアミン (2.4 g、28 mmol) 及びFmoc-イソチオシアナート (5.6 g、20 mmol) を用いて、シクロペンチル-チオ尿素を調製した。精製 (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 1:1、100%) により、白い固体として生成物 (1.6 g) を得た。LCMS  $m/z$ : 145 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

手順Bに従い、シクロペンチル-チオ尿素 (1.6g、10.7 mmol) 及び2-プロモ-1-(4-イソプロピル-フェニル)-エタノン (2.6g、10.7 mmol) を用いて、シクロペンチル-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミンを調製した。精製 (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 5:95) により、生成物 (2.9 g) を得た。LCMS  $m/z$ : 287 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

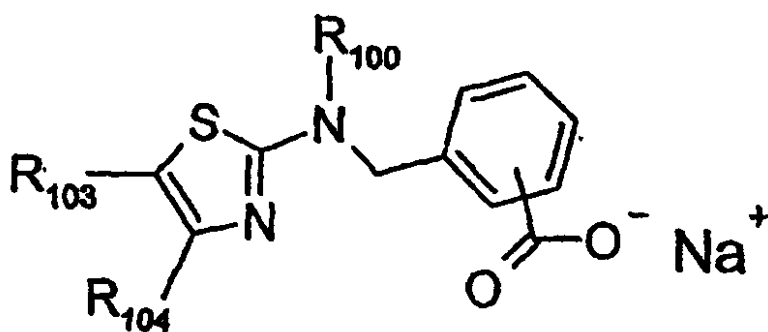
基本手順S2に従い、シクロペンチル-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミン (80mg、0.28 mmol)、2-プロモメチル-安息香酸メチルエステル (68 mg、0.33 mmol) 及びNaH (34 mg、60%、0.84 mmol) を用いて、2-(シクロペンチル-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ)-メチル)-安息香酸 (19 mg) を調製した。精製 (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 5:95) によりエステルを得、これを基本手順Tに従い加水分解した。手順Jに従い、ナトリウム 2-(シクロペンチル-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ)-メチル)-ベンゾアートを調製した。LCMS  $m/z$ : 422 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

【0356】

実施例106の調製に使用した方法と関連した上記スキームの方法と類似した方法により、以下の化合物を合成した。例108~110、112及び114~117で使用した出発原料3-又は4-プロモメチル安息香酸メチルエステルは、市販のものである。

【0357】

【化67】



【0358】

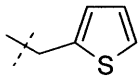
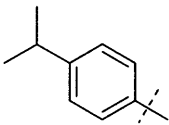
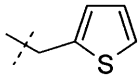
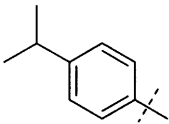
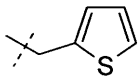
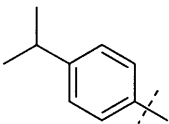
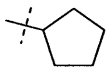
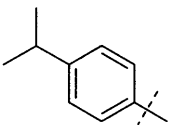
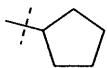
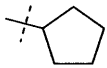
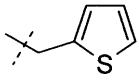
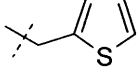
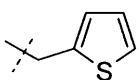
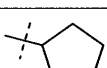
10

20

30

【表 6 - 1】

表 6

例	R <sub>100</sub>	R <sub>103</sub>	R <sub>104</sub>	酸の位置	LCMS m/z (M+1) <sup>+</sup>
107		H		2	450
108		H		3	450
109		H		4	450
110		H		3	422
111		Ph	Ph	2	456
112		Ph	Ph	3	456
113		Ph	Ph	2	484
114		Ph	Ph	3	484
115		Ph	Ph	4	484
116		Ph	Ph	4	456

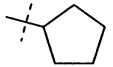
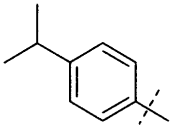
10

20

30

40

【表 6 - 2】

117		H		4	422
-----	---	---	---	---	-----

## 【 0 3 5 9 】

## 実施例118

10

基本手順Dに従い、シクロペンチルアミン (935mg、11.0 mmol)、4-ホルミルメチルベンゾアート (1.64g、10.0 mmol) 及びFmoc-イソチオシアナート (9 mmol) を用いて、4-[(1-シクロペンチル-チオウレイド)-メチル]-安息香酸メチルエステル (550 mg) 化合物を調製した。精製：(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 1:1)。LCMS m/z: 293.0 (M+1)<sup>+</sup>。

基本手順Lにある通り、シス-4-メチル-シクロヘキサノール (3.28 g、28.7 mmol)、NaH (1.09 g、27.3 mmol、鉍物油中の60% 懸濁液) 及びDMF (50 mL) を混合し超音波処理した。混合物に4'-フルオロアセトフェノン (2.18 mL、17.8 mmol) を加えて加熱した。水での処理の後、粗製残留物をシリカゲルカラム (グラジエント、ヘキサン → 2% EtOAc-ヘキサン) で精製して、1-[4-(シス-4-メチル-シクロヘキシルオキシ)-フェニル]-エタノ

20

ン (976 mg) を得た。  
手順Aに従い、1-[4-(4-メチル-シクロヘキシルオキシ)-フェニル]-エタノ (464 mg、2.0 mmol) 及びピロリドンヒドロトリプロミド (701 mg、2.2 mmol) を用いて、2-プロモ-1-[4-(シス-4-メチル-シクロヘキシルオキシ)-フェニル]-エタノ (650 mg) を調製した。

手順Bに従い、4-[(1-シクロペンチル-チオウレイド)-メチル]-安息香酸メチルエステル (150 mg、0.5 mmol) 及び2-プロモ-1-[4-(4-メチル-シクロヘキシルオキシ)-フェニル]-エタノ (0.5 mmol) を用いて、4-[(シクロペンチル-{4-[4-(シス-4-メチル-シクロヘキシルオキシ)-フェニル]-チアゾール-2-イル}-アミノ)-メチル]-安息香酸 (90 mg) を調製した。精製 (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 5:95) によりエステルを得、これを手

30

手順Tに従い加水分解した。手順Jに従い、ナトリウム 4-[(シクロペンチル-{4-[4-(シス-4-メチル-シクロヘキシルオキシ)-フェニル]-チアゾール-2-イル}-アミノ)-メチル]-ベンゾアートを生成した。LCMS m/z: 492 (M+1)<sup>+</sup>。

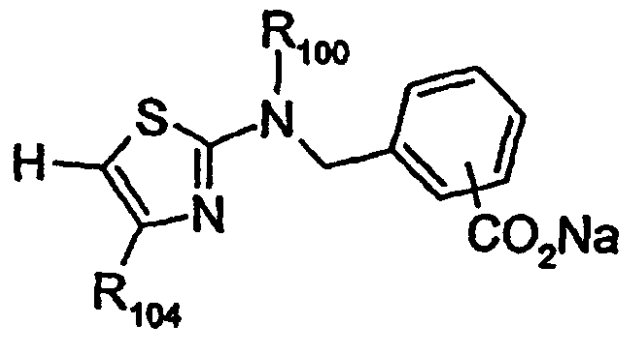
## 【 0 3 6 0 】

例118の調製に使用した方法と、関連した上記スキームの方法と類似した方法により、以下の化合物を合成した。実施例122~124で使用した開始原料2-プロモメチル-安息香酸メチルエステル (Dvornikovs, V.; Smithrud, D. B.; J. Org. Chem.; 2002, 67, 2160 - 2167) は、引用文献の調製方法により、メチル 2-メチル安息香酸から -プロム化 (NBS、ベンゾイル過酸化物、CCl<sub>4</sub>、80 °C) により調製した。

## 【 0 3 6 1 】

40

【化 6 8】



【 0 3 6 2】



【表7】

表7

例	R <sub>100</sub>	R <sub>104</sub>	酸の位置	LCMS m/z (M+1) <sup>+</sup>
119			3	492
120			4	492
121			3	492
122			2	492
123			2	520
124			2	492
125			4	520
126			3	520
127			3	504

## 【0363】

## 実施例128

クロロホルム (5 ml) 中でピリジン-3,4-ジカルボン酸 4-メチルエステル (100 mg) 及び塩化チオニル (75 μl) の混合物を3時間にわたり還流させて、3-クロロカルボニル-イソニコチン酸メチルエステルを調製した。室温まで冷却した後、揮発物を蒸発させ、残留物を高真空下で乾燥させ、生成物 (100 mg) を得た。

3-クロロカルボニル-イソニコチン酸メチルエステルを、THF (3 mL) 中の (4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル)-チオフェン-2-イルメチル-アミン (80 mg, 0.43 mmol)、TEA (300 μL)、及びDMAP (10 mg) に加えることで、3-{[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-カルバモイル}-イソニコチン酸 (20 mg) を調製した。7時間後、反応液をEtOAc (30 mL) と水 (10 mL) とに分離し、

10

20

30

40

50

有機層を鹼水(10ml)で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、濃縮した。ヘキサン中の(10~40%)EtOAcで溶出し、残留オイルをカラムクロマトグラフィーにより精製し、エステル(30 mg)を得、これを基本手順Tに従い加水分解した。手順Jに従い、ナトリウム3-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-カルバモイル}-イソニコチナートを生成した。LCMS m/z: 465 (M+1)<sup>+</sup>。

【0364】

実施例129

アセトニトリル(3.0ml)中で(4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル)-チオフェン-2-イルメチル-アミン(44 mg, 0.22 mmol)及び4,5-ジクロロ-2,3-ベンゼンジカルボキシル無水物(44.0 mg, 0.2 mmol)の混合物を2時間にわたり加熱(40 °C)することで、4,5-ジクロロ-N-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-フタルアミド酸(20 mg)を調製した。揮発物を高真空下で取り除き、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、DCM中の5%メタノールで溶離させた。LCMS m/z: 436 (M+1)<sup>+</sup>。

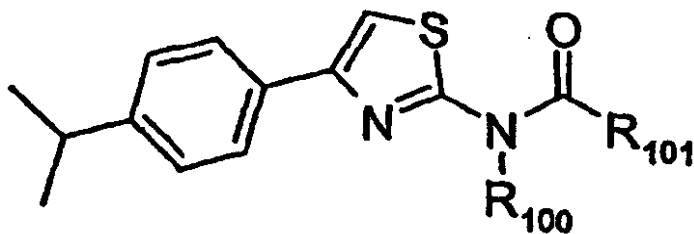
10

【0365】

実施例128及び129の調製に使用した方法と、関連した上記スキームの方法と類似した方法により、以下の化合物を合成した。

【0366】

【化69】

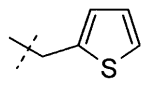
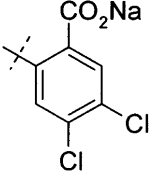
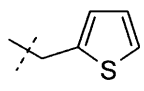
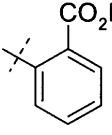
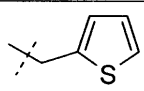
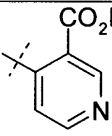
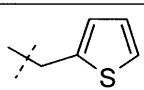
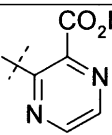


20

【0367】

【表 8】

表 8

例	R <sub>100</sub>	R <sub>101</sub>	LCMS m/z (M+1) <sup>+</sup>
130			533
131			450
132			465
133			466

10

20

## 【 0 3 6 8 】

## 実施例134

手順Kに従い、3-{[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ}-プロピオン酸（実施例35で調製したもの）（50 mg、0.125 mmol）、CDI（62mg、0.39 mmol）、DBU（30 μl、0.2 mmol）及びベンゼン スルホンアミド（41 mg、0.26 mmol）を用いて、N-(3-{[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ}-プロピオニル)-ベンゼンスルホンアミドを調製した。精製（シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 1:4）により、生成物（10 mg）を得た。LCMS m/z: 527 (M+1)<sup>+</sup>。

30

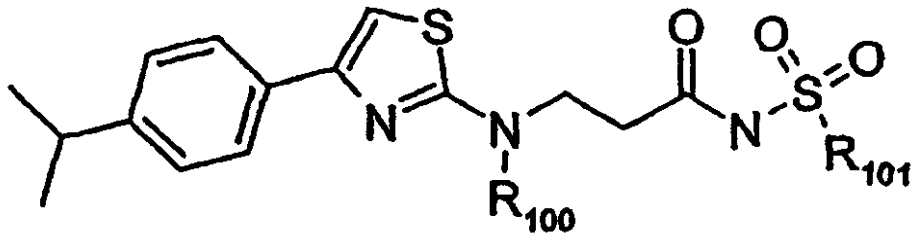
## 【 0 3 6 9 】

実施例134の調製に使用した方法と、関連した上記スキームの方法と類似した方法により、以下の化合物を合成した。下記の表の実施例143～144は、基本手順G2を用いて塩酸塩として調製したものである。実施例144は、二塩酸塩として調製したものである。実施例135～142は中性の化合物として調製したものである。

40

## 【 0 3 7 0 】

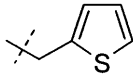
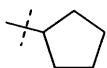
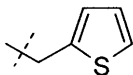
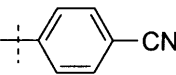
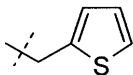
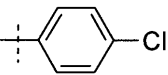
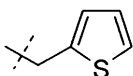
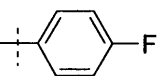
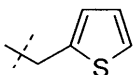
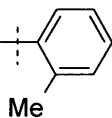
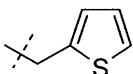
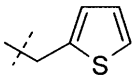
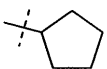
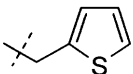
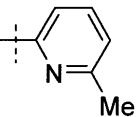
【化 7 0】



10

【 0 3 7 1】

【表 9】

例	R <sub>100</sub>	R <sub>101</sub>	LCMS m/z (M+1) <sup>+</sup>
135		Me	465
136		Me	437
137			552
138			561
139			545
140			541
141		Et	479
142		t-Bu	507
143		Ph	499
144			542

## 【0372】

## 実施例145

t-ブチルプロモ酢酸塩 (1.45 mL、10 mmol) を、THF (20 mL) 中の2-アミノメチルチオフェン (1.13 g、10.0 mmol) 及びDIEA (2.0 ml) に加えた。混合物を室温まで温め (4 時間)、エーテル (100 mL) で希釈し、水 (20 mL) と鹹水 (20 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、真空中で蒸発させた。生成物をヘキサン中10~25% EtOAcで溶出し、カラムクロマトグラフィーで精製し、[(チオフェン-2-イルメチル)-アミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (1.2 g) を得た。LCMS m/z: 229 (M+1)<sup>+</sup>。

エタノール (10 mL) 中のエチルチオオキサマート (2.1 g、15.8 mmol) 及び2-プロモ-4'-イソプロピルアセトフェノン (3.8 g、15.8 mmol) の混合物を、60 °Cで15時間加熱した。室温まで冷却した後、エタノールを蒸発させ、残留物を飽和重炭酸ナトリウム溶液

10

20

30

40

50

とEtOAcとに分離し、有機層を鹹水で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、真空中で濃縮させた。残留物をヘキサン中の5% EtOAcで溶出し、フラッシュクロマトグラフィーで精製し、エステル (3.0 g) を得た。

水素化アルミニウムリチウム (205 mg、5.5 mmol) を、冷却した (0°C) エステルのTHF (15 mL) 溶液に加え、3時間後にNaOH (1.0 M、1.0 ml) を加え、更に1時間連続的に攪拌して白色の沈殿物を得、これをろ過により除去し、ろ液をEt<sub>2</sub>O (50 mL) で希釈し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、真空中で濃縮させて、対応するアルコールを得た。LCMS m/z : 235 (M+1)<sup>+</sup>。

その後、粗製アルコールをDCM (5 ml) と混ぜ、PCC懸濁液 (1.8 g) 及びDCM (20 mL) 中のセライト (3.6g) に加え、3時間にわたり攪拌を続けた。反応混合物をEt<sub>2</sub>O (100 mL) で希釈し、シリカゲルを通過させてろ過し、ろ液を真空中で濃縮して、4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-カルバルデヒド (650 mg) を得た、これをそれ以上は精製せず使用した。LCMS m/z : 232 (M+1)<sup>+</sup>。

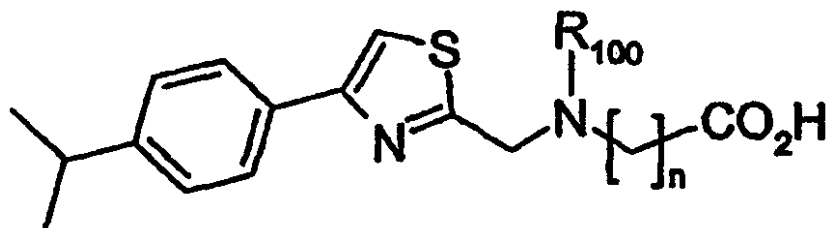
4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-カルバルデヒド (100 mg、0.43 mmol) 及び (チオフェン-2-イルメチル)-アミノ) 酢酸 t-ブチルエステル (196mg、0.86 mmol) を基本手順Dに従い混合した。精製 (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン5:95) によりエステル (100 mg) を得、これを手順G1に従い加水分解して、{[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イルメチル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ}-酢酸の塩酸塩を得た。LCMS m/z : 389 (M+1)<sup>+</sup>。

【0373】

実施例145の調製に使用した方法と、関連した上記スキームの方法と類似した方法により、以下の化合物を合成した。

【0374】

【化71】



【0375】

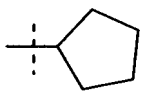
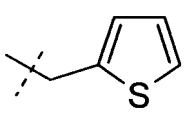
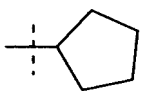
10

20

30

【表 1 0】

表 1 0

例	R <sub>100</sub>	n	LCMS m/z (M+1) <sup>+</sup>
146		1	361
147		2	401
148		2	375

10

20

## 【 0 3 7 6 】

## 実施例149

基本手順P (方法 1) に従い、位置異性体のアミノピリミジンを、2,4-ジクロロピリミジン (150 mg、1 mmol) 及びチオフェン-2-イル-メチルアミン (1.1 mmol) から得た。(2-クロロ-ピリミジン-4-イル)-チオフェン-2-イルメチル-アミンを60%の収率 (135 mg) で得た。LCMS (m/z): 227 (M+1)<sup>+</sup>。(4-クロロ-ピリミジン-2-イル)-チオフェン-2-イルメチル-アミンを15%の収率 (34 mg) で得た。LCMS (m/z): 227 (M+1)<sup>+</sup>。

基本手順Q1に従い、[2-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミン (142 mg) を、(2-クロロ-ピリミジン-4-イル)-チオフェン-2-イルメチル-アミン (130 mg、0.58 mmol) 及び4-イソプロピルフェニルボロン酸 (140 mg、0.86 mmol) から得た。LCMS m/z: 311 (M+1)<sup>+</sup>。基本手順Q1に従い、[4-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミンを、(4-クロロ-ピリミジン-2-イル)-チオフェン-2-イルメチル-アミン及び4-イソプロピルフェニルボロン酸から得た。

30

基本手順Fに従い、{[2-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ}-酢酸 tert-ブチルエステル (149 mg) を、THF中の[2-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミン (135 mg、0.44 mmol) 及びプロモ酢酸 tert-ブチルエステルから調製した。LCMS m/z: 425 (M+1)<sup>+</sup>。

40

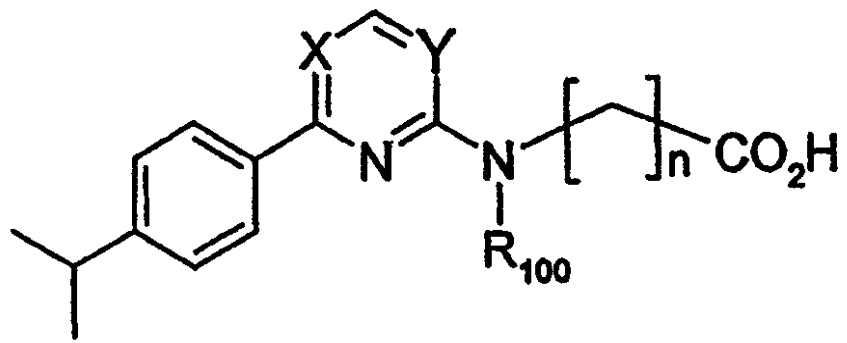
基本手順G1に従い、{[2-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ}-酢酸 (120 mg) を、{[2-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ}-酢酸 tert-ブチルエステル (130 mg、0.35 mmol) から調製した。LCMS m/z: 369 (M+1)<sup>+</sup>。

## 【 0 3 7 7 】

実施例149の調製に使用した方法と、関連した上記スキームの方法と類似した方法により、以下の化合物を合成した。実施例150及び実施例152~158は、塩酸塩として単離された。実施例151は、中性の化合物として調製した。

## 【 0 3 7 8 】

【化72】

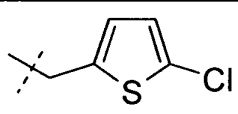
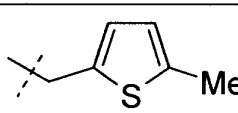
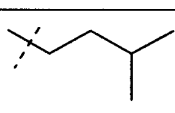
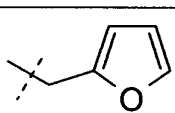
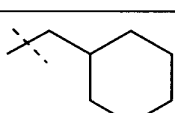
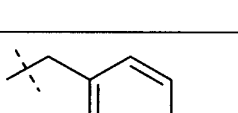
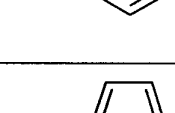
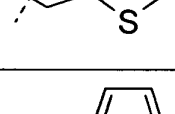
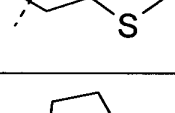


【0379】



【表 1 1】

表 1 1

例	R <sub>100</sub>	X	Y	n	LCMS m/z (M+1) <sup>+</sup>
150		N	CH	1	403
151		N	CH	1	383
152		N	CH	1	343
153		N	CH	1	353
154		N	CH	1	369
155		N	CH	1	397
156		CH	N	2	383
157		N	CH	2	383
158		N	CH	2	354

## 【 0 3 8 0 】

ピリミジン-4-イル アミン及びピリミジン-2-イル アミンの調製

基本手順P(方法 1)に従い、位置異性体の(2-クロロ-ピリミジン-4-イル)-(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-アミン及び(4-クロロ-ピリミジン-2-イル)-(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-アミンを、2,4-ジクロロピリミジン(300 mg、2 mmol)及び2,4-ジメトキシベンジルアミン(0.33 mL、2.2 mmol)から得た。(2-クロロ-ピリミジン-4-イル)-(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-アミンを得た(347 mg)。LCMS m/z: 281 (M+1)<sup>+</sup>。(4-クロロ-ピリミジン

10

20

30

40

50

-2-イル)-(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-アミンを得た (100 mg)。LCMS m/z : 281 (M+1)<sup>+</sup>。

基本手順Q1に従い、鈴木クロスカップリングにより(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-[2-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミン (323 mg) を、(2-クロロ-ピリミジン-4-イル)-(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-アミン (340 mg、1.22 mmol) 及び4-イソプロピルフェニルボロン酸 (300 mg、1.83 mmol) から得た。LCMS m/z : 365 (M+1)<sup>+</sup>。

基本手順Rに従い、2-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-4-イルアミン (155 mg) を、(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-[2-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミン (310 mg、0.85 mmol) から得た。LCMS m/z : 214 (M+1)<sup>+</sup>。

【0381】

10

#### 実施例159

基本手順C2に従い、4-クロロ-N-[2-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-ベンゼンスルホンアミド (240 mg) を、2-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-4-イルアミン (150 mg、0.7 mmol) 及び4-クロロベンゼンスルホン塩化物 (163 mg、0.78 mmol) から得た。LCMS m/z : 389 (M+1)<sup>+</sup>。

【0382】

#### 実施例160

上記で説明した基本手順P、Q1、R及びC-2に従い、4-クロロ-N-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-2-イル]-ベンゼンスルホンアミド (69 mg) を、(4-クロロ-ピリミジン-2-イル)-(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-アミン (100 mg、0.36 mmol)、4-イソプロピルボロン酸及び4-クロロベンゼンスルホン塩化物を用いて調製した。LCMS m/z : 389 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.31 (d, 6H)、3.0 (m, 1H)、7.35 (m, 3H)、7.45 (d, 2H)、7.90 (d, 2H)、8.13 (d, 2H)、8.62 (d, 1H) 10.2 (s, 1H)。

20

【0383】

#### 実施例161

基本手順S (方法 1) に従い、{(4-クロロ-ベンゼンスルホンイル)-[2-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミノ}-酢酸 tert-ブチルエステル (97 mg) を、4-クロロ-N-[2-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-ベンゼンスルホンアミド (100 mg、0.26 mmol) (実施例158で調製したもの) 及びプロモ酢酸 tert-ブチルエステルから調製した。LCMS m/z : 503 (M+1)<sup>+</sup>。

30

基本手順G1に従い、{(4-クロロ-ベンゼンスルホンイル)-[2-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミノ}-酢酸 (80 mg) を、{(4-クロロ-ベンゼンスルホンイル)-[2-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミノ}-酢酸 tert-ブチルエステル (90 mg、0.18 mmol) から調製した。LCMS m/z : 447 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.2 (d, 6H)、2.98 (m, 1H)、4.98 (s, 2H)、7.2-8.6 (Ar-H, 10H)。

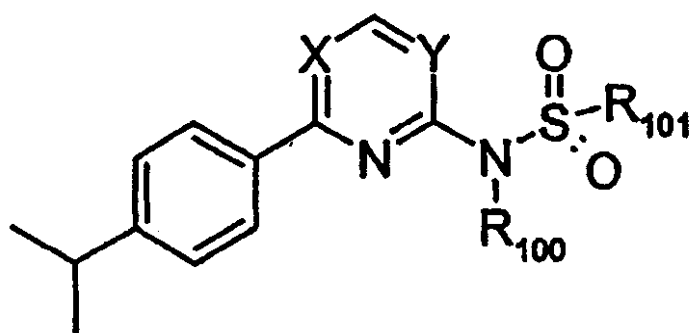
【0384】

実施例159～161の調製に使用した方法と、関連した上記スキームの方法と類似した方法により、以下の化合物を合成した。

【0385】

【化73】

40

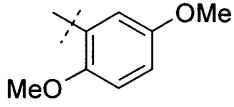
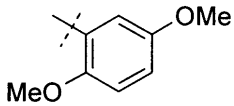
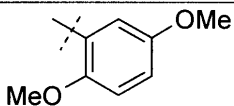
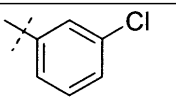
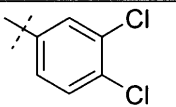
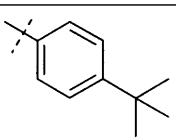
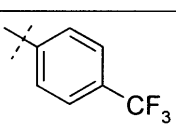
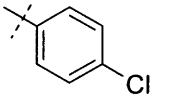


50

【 0 3 8 6 】

【 表 1 2 】

表 1 2

例	R <sub>100</sub>	R <sub>101</sub>	X	Y	LCMS m/z (M+1) <sup>+</sup>
162	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H		N	CH	473
163	H		CH	N	415
164	Me		CH	N	428
165	H		CH	N	389
166	H		CH	N	423
167	H		CH	N	411
168	H		CH	N	423
169	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H		CH	N	447
170	H	n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	CH	N	391

10

20

30

【 0 3 8 7 】

実施例171

4-クロロ-N-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-2-イル]-N-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-ベンゼンスルホンアミドを、4-クロロ-N-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-2-イル]-ベンゼンスルホンアミドからプロモアセトニトリルでN-アルキル化した後、基本手順Hを用いたテトラゾール形成により調製した。LCMS m/z: 471 (M+1)<sup>+</sup>。

【 0 3 8 8 】

実施例172

手順P方法 P2に従いTHFを溶媒として用いて、(2-クロロ-ピリミジン-4イル)-シクロペンチル-アミン及び(4-クロロ-ピリミジン-2イル)-シクロペンチル-アミンを、2,4-ジクロロピリミジン(1.0 g、6.7 mmol)、シクロペンチルアミン(860 mg、10.1 mmol)及び

40

50

DIEA (3.5 mL、20.2 mmol) から合成した。粗製生成物をDCM/酢酸エチル (9:1) で溶出して、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(2-クロロ-ピリミジン-4-イル)-シクロペンチル-アミン (598 mg) を得た。LCMS m/z: 199 (M+1)<sup>+</sup>。また、(4-クロロ-ピリミジン-2-イル)-シクロペンチル-アミン (285 mg) も得た。LCMS m/z: 199 (M+1)<sup>+</sup>。

(4-クロロ-ピリミジン-2-イル)-シクロペンチル-アミン (100 mg、0.51 mmol) を、基本手順Qの方法 Q1に説明した通りに(4-ベンジルオキシフェニル)ボロン酸 (173 mg、0.76 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム (44 mg、0.04 mmol) 及びaq. 2N 炭酸ナトリウム (1.01 mmol、0.51 mL) と反応させて、108 mg (62%) の[4-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-ピリミジン-2-イル]シクロペンチル-アミンを得た。ヘキサン/酢酸エチル (4:1の後1:1) で溶出して、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。LCMS m/z: 346 (M+1)<sup>+</sup>。

10

## 【0389】

[4-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-ピリミジン-2-イル]シクロペンチル-アミン (108 mg、0.313 mmol) を、基本手順Sの方法S2に従い、メチル-3-(プロモメチル)ベンゾアート (107 mg、0.47 mmol) 及びNaH (60% 懸濁液、25 mg、0.626 mmol) と反応させた。ヘキサン/酢酸エチル4:1で溶出して、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製を行い、133 mgの3-([4-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-ピリミジン-2-イル]シクロペンチル-アミン)-メチル-安息香酸メチルエステルを得た。LCMS m/z: 495 (M+1)<sup>+</sup>。

3-([4-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-ピリミジン-2-イル]シクロペンチル-アミン)-メチル-安息香酸メチルエステル (127 mg、0.26 mmol) のMeOH-DCM溶液 (4:1、4 mL) に、10%のPd/C (28 mg) を加え、反応混合物を水素雰囲気 (気球) 下で室温で2時間攪拌した。混合物をセライトを通過させてろ過し、濃縮した。得られた3-([シクロペンチル-[4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ピリミジン-2-イル]-アミノ]-メチル)-安息香酸メチルエステルは、それ以上精製することなく使用した。LCMS m/z: 405 (M+1)<sup>+</sup>。

20

## 【0390】

3-([シクロペンチル-[4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ピリミジン-2-イル]-アミノ]-メチル)-安息香酸メチルエステル (44 mg、0.11 mmol) のTHF (2 mL) 溶液に、トランス-4-メチル-シクロヘキサノール (12.5 mg、0.11 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (27 mg、0.11 mmol) を加えた。混合物を氷浴中で5分間冷却した後、ジイソプロピルアゾジカルボキシラート (DIAD、21.5 μL、0.11 mmol) を加えた。溶液を反応が完了するまで室温で攪拌した。水を加え、混合物を酢酸エチル (3×2 mL) で抽出した。酢酸エチル層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮した。ヘキサン/酢酸エチル (9:1の後4:1) で溶出して、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製を行い、16 mg (30%) の3-([シクロペンチル-{4-[4-(シス-4-メチル-シクロヘキシルオキシ)-フェニル]-ピリミジン-2-イル}-アミノ)-メチル]-安息香酸メチルエステルを得た。LCMS m/z: 501 (M+1)<sup>+</sup>。

30

この生成物を基本手順Tに従い加水分解した。生成した3-([シクロペンチル-{4-[4-(シス-4-メチル-シクロヘキシルオキシ)-フェニル]-ピリミジン-2-イル}-アミノ)-メチル]-安息香酸を、基本手順G2に従い対応する塩酸塩に変換し、3-([シクロペンチル-{4-[4-(シス-4-メチル-シクロヘキシルオキシ)-フェニル]-ピリミジン-2-イル}-アミノ)-メチル]-安息香酸塩酸塩 (16 mg、94%) を得た。LCMS (m/z): 487 (M+1)<sup>+</sup>。

40

## 【0391】

## 実施例173

(2-クロロ-ピリミジン-4-イル)-シクロペンチルアミン (100mg、0.51 mmol) を、基本手順Qの方法Q2に説明した通りに(4-ベンジルオキシフェニル)ボロン酸 (173 mg、0.76 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム (44 mg、0.04 mmol) 及びaq. 2N 炭酸ナトリウム (1.01 mmol、0.51 mL) と反応させて、164 mgの[2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-シクロペンチル-アミンを得た。ヘキサン/酢酸エチル (4:1の後1:1) で溶出して、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。LCMS m/z: 346 (M+1)<sup>+</sup>。

[2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-シクロペンチル-アミン (164 m

50

g、0.475 mmol) を、基本手順Sの方法S2に従い、メチル-3-(プロモメチル)ベンゾアート (163 mg、0.71 mmol) 及びNaH (60% 懸濁液、38 mg、0.95 mmol) と反応させた。ヘキサン/酢酸エチル (4:1の後2:1) で溶出して、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製を行い、116 mgの3-([2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-シクロペンチル-アミノ)-メチル)-安息香酸メチルエステルを得た。LCMS m/z: 495 (M+1)<sup>+</sup>。

【0392】

3-([2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-シクロペンチル-アミノ)-メチル)-安息香酸メチルエステル (116 mg、0.235 mmol) のMeOH-DCM 溶液 (4:1、4 mL) に、10%のPd/C (25 mg) を加え、反応混合物を水素雰囲気 (気球) 下、室温で2時間攪拌した。混合物をセライトを通過させてろ過し、濃縮した。得られた3-([シクロペンチル-[10  
2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミノ)-メチル)-安息香酸メチルエステルを、それ以上精製することなく使用した。LCMS m/z: 405 (M+1)<sup>+</sup>。

3-([シクロペンチル-[2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミノ)-メチル)-安息香酸メチルエステル (23 mg、0.057 mmol) のアセトン (3 mL) 溶液に、(プロモメチル)シクロヘキサン (11 mg、0.063 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (36 mg、0.26 mmol) 及びテトラブチルアンモニウム臭化物 (0.4 mg、0.003 mmol) を加えた。生じた反応混合物をCEM Exploer PLS<sup>TM</sup>マイクロ波内で100 °Cで30分間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物をろ過し、残留物をアセトン (4 mL) で洗浄した。溶液を濃縮し、粗製固体をヘキサン/酢酸エチル (4:1の後2:1) で溶出して、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製を行い、22 mgの3-([2-(4-シクロヘキシルメトキシ-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-シクロペンチル-アミノ)-メチル)-安息香酸メチルエステルを得た。LCMS m/z: 501 (M+1)<sup>+</sup>。

この生成物を基本手順Tに従い加水分解した。得られた3-([2-(4-シクロヘキシルメトキシ-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-シクロペンチル-アミノ)-メチル)-安息香酸を、基本手順G2に従い対応する塩酸塩に変換し、3-([2-(4-シクロヘキシルメトキシ-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-シクロペンチル-アミノ)-メチル)-安息香酸塩酸塩 (22 mg) を得た。LCMS m/z: 487 (M+1)<sup>+</sup>。

【0393】

実施例174

[4-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミン (50 mg、0.16 mmol) (実施例149で調製したもの) を、基本手順Sの方法S2に従い、メチル-4-(プロモメチル)ベンゾアート (55 mg、0.24 mmol) 及びNaH (60% 懸濁液、13 mg、0.32 mmol) と反応させた。ヘキサン/酢酸エチル4:1で溶出して、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製を行い、42 mgの4-([4-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ)-メチル)-安息香酸メチルエステルを得た。LCMS m/z: 459 (M+1)<sup>+</sup>。

このエステルを基本手順Tに従い加水分解した。加水分解産物を、基本手順G2に従い対応する塩酸塩に変換した。LCMS m/z: 445 (M+1)<sup>+</sup>。

【0394】

実施例174の調製に使用した方法と、関連した上記スキームの方法と類似した方法により、以下の化合物を合成した。下記の表の実施例175~181は、基本手順G2を用いて塩酸塩の形態として調製したものである。

【0395】

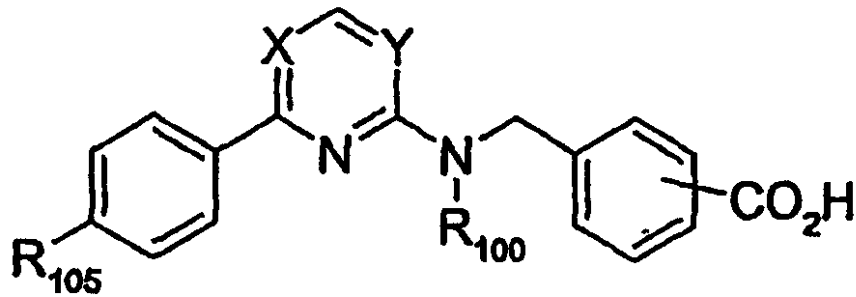
10

20

30

40

【化74】



10

【0396】

【表13】

表13

例	R <sub>100</sub>	R <sub>105</sub>	X	Y	酸の位置	LCMS m/z (M+1) <sup>+</sup>
175		iPr	CH	N	2	445
176		iPr	CH	N	3	445
177		OiPr	CH	N	2	461
178		OCF <sub>3</sub>	CH	N	2	487
179		OPh	CH	N	2	495
180		OMe	CH	N	2	433
181		F	CH	N	2	421

20

30

40

【0397】

実施例182

3-({シクロペンチル-[4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ピリミジン-2-イル]-アミノ}-メチル)-安息香酸メチルエステル (39 mg, 0.10 mmol) (実施例172で調製したもの) のTHF (2 mL) 溶液に、シス-4-メチル-シクロヘキサノール (11 mg, 0.10 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (25 mg, 0.10 mmol) を加えた。混合物を氷浴中で5分間冷却した後、ジイソプロピルアゾジカルボキシラート (DIAD, 19.1 μL, 0.10 mmol) を加えた。反応が完了するまで溶液を室温で攪拌した。水を加え、混合物を酢酸エチル (3×2 mL) で抽出し

50

た。酢酸エチル層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濃縮した。ヘキサン/酢酸エチル(9:1の後4:1)で溶出して、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製を行い、16 mgの3-[(シクロペンチル-{4-[4-(トランス-4-メチル-シクロヘキシルオキシ)-フェニル]-ピリミジン-2-イル}-アミノ)-メチル]-安息香酸メチルエステルを得た。LCMS  $m/z$ : 501 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

このエステルを基本手順Tに従い加水分解した。加水分解産物を、基本手順G2に従い、対応する塩酸塩に変換した(16 mg)。LCMS  $m/z$ : 487 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

【0398】

実施例183

[2-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミン(50 mg、0.16 mmol)(実施例149で調製したもの)を、基本手順Sの方法S2に従い、メチル-4-(プロモメチル)ベンゾアート(55 mg、0.24 mmol)及びNaH(60%懸濁液、13 mg、0.32 mmol)と反応させた。ヘキサン/酢酸エチル4:1で溶出して、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製を行い、25 mgの4-([2-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ)-メチル)-安息香酸メチルエステルを得た。LCMS  $m/z$ : 459 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

10

実施例183の調製に使用した方法と、関連した上記スキームの方法と類似した方法により、以下の化合物を合成した。下記の表の実施例184~188は、基本手順G2を用いて塩酸塩の形態として調製したものである。

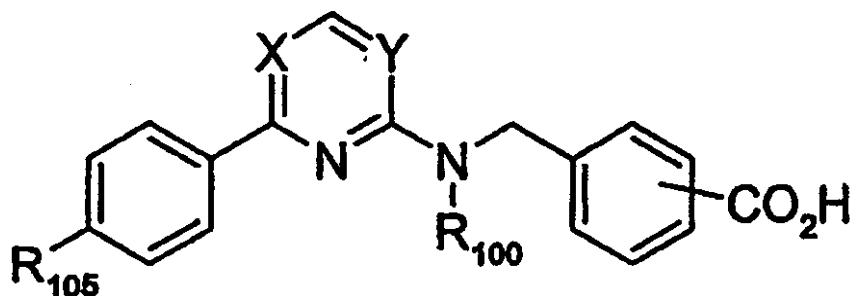
【0399】

実施例187及び188を、基本手順Jによりナトリウム塩として調製した。

20

【0400】

【化75】

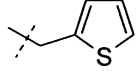
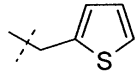
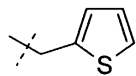
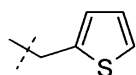
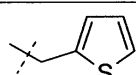


30

【0401】

【表 1 4】

表 1 4

例	R <sub>100</sub>	R <sub>105</sub>	X	Y	酸の位置	LCMS m/z (M+1) <sup>+</sup>
184		iPr	N	CH	2	445
185		iPr	N	CH	3	445
186		OBn	N	CH	2	509
187		OBn	N	CH	3	509
188		OBn	N	CH	4	509

10

20

## 【 0 4 0 2 】

## 実施例189

基本手順Hに従い、[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)-エチル]-チオフェン-2-イルメチル-アミンを、3-{[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ}-プロピオニトリル (278 mg、0.756 mmol)、アジ化ナトリウム (657 mg、99%、10 mmol)、塩化アンモニウム (535 mg、10 mmol) 及びDMF (3 mL) を用いて調製した。フラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:1、0.5% v/v酢酸) による精製により、生成化合物 (110 g、0.268 mmol) を得た。

30

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.75~7.77(m, 2H)、7.26~7.33(m, 3H)、6.98~7.06(m, 2H)、6.75(s, 1H)、4.74(s, 2H)、4.23(t, 2H)、3.40(t, 2H)、2.95(sept, 1H)、1.28(d, 6H); LCMS m/z: 411 (M+1)<sup>+</sup>。

## 【 0 4 0 3 】

## 実施例190

2-({[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ}-メチル)-ベンゾニトリルを、THF (50 mL) 中で (4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル)-チオフェン-2-イルメチル-アミン (100mg、0.31 mmol)、NaH (26 mg、60%、0.62 mmol) 及び2-プロモチルベンゾニトリル (72mg、0.372 mmol) を室温で攪拌して調製した。3時間後、反応混合物を高真空下で濃縮した。粗製生成物を精製せずに使用した。

40

[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)-ベンジル]-チオフェン-2-イルメチル-アミン (6.0 mg) を、基本手順Hに従い、対応するニトリル (130 mg、0.31 mmol)、塩化アンモニウム (3.1 mmol) 及びアジ化ナトリウム (3.1 mmol) から調製した。精製 (シリカゲル、メタノール/DCM 3:97) により生成物を得た。LCMS m/z: 474 (M+1)<sup>+</sup>。

## 【 0 4 0 4 】

## 実施例191

N-[2-({[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル

50



-アミノ}-メチル)-ベンゾイル]メタンスルホンアミドを、手順Kに従い、2-([4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ}-メチル)-安息香酸 (200 mg、0.44 mmol)、CDI (215 mg、0.133 mmol)、DBU (102  $\mu$ l、0.66 mmol) 及びメタンスルホンアミド (90 mg、0.888 mmol) を用いて調製した。精製 (シリカゲル、メタノール/DCM 3:97) により生成物 (100 mg) を得た。LCMS m/z: 527 (M+1)<sup>+</sup>。

【0405】

実施例192

3-{シクロペンチル-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}-プロピオン酸 (100mg、0.28 mmol)、ホスホリルジフェニルアジド (70  $\mu$ l、0.25 mmol) 及び DIEA (150  $\mu$ l) の混合物を、CH<sub>3</sub>CN中で60 °Cで1時間加熱した。室温まで冷却した後、メタンスルホンアミド (50 mg、0.52 mmol) を加えて、反応混合物を攪拌した。16時間後、反応混合物を高真空下で濃縮した。粗製残留物をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン 1:1) で精製して、1-(2-{シクロペンチル-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}-エチル)-3-メタンスルホニル-尿素 (25 mg) を得た。LCMS m/z: 452 (M+1)<sup>+</sup>。

10

【0406】

実施例193

3-{[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ}-プロピオン酸 (50 mg、0.14 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド (50  $\mu$ l、0.18 mmol) 及びDIEA (100  $\mu$ L) の混合物を、CH<sub>3</sub>CN中で60 °Cで1時間加熱した。室温まで冷却した後、メタンスルホンアミド (30 mg、0.32 mmol) を加えて、反応混合物を攪拌した。16時間後、反応混合物を高真空下で濃縮した。粗製残留物をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン 1:1) で精製して、(2-{[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ}-エチル) 3-メタンスルホニル-尿素 (15 mg) を得た。LCMS m/z: 480 (M+1)<sup>+</sup>。

20

【0407】

実施例194

LDA (1.5 ml、THF中の2.0 M溶液) を3-(シクロペンチル-(4-(4-イソプロピル-フェニル)-2-イル)-アミノ)-プロピオン酸メチルエステル (373.0mg、1.0 mmol) のTHF溶液に-78 °Cで加え、30分後、ヨウ化メチル (75  $\mu$ l、1.2 mmol) を加えた。90分後、冷却槽から取り出し、反応液を室温まで温めた。反応を塩化アンモニウム溶液で停止し、Et<sub>2</sub>O (1×50 ml) を抽出した。有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過、濃縮した。残留オイルをシリカゲルカラム上精製して、エステル (150 mg) を得た。基本手順Tに従い、エステルを加水分解して表題化合物にし、3-{シクロペンチル-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}-2-メチル-プロピオン酸 (150 mg) を得た。LCMS m/z: 374 (M+1)<sup>+</sup>。

30

【0408】

実施例195

LDA (1.0 ml、THF中の2.0 M溶液) を3-(シクロペンチル-(4-(4-イソプロピル-フェニル)-2-イル)-アミノ)-プロピオン酸メチルエステル (250.0mg、0.67 mmol) のTHF溶液に-78 °Cで加え、30分後、臭化ベンジル (120  $\mu$ l、1.0 mmol) を加えた。90分後、冷却槽から取り出し、反応液を室温まで温め、反応を塩化アンモニウム溶液で停止し、Et<sub>2</sub>O (1×50 ml) で抽出し、有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、高真空下で濃縮した。残留オイルをシリカゲルカラム上で精製して、エステル (50 mg) を得た。基本手順Tに従い、エステルを加水分解して表題化合物にし、2-ベンジル-3-{シクロペンチル-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}-プロピオン酸 (40 mg) を得た。LCMS m/z: 450 (M+1)<sup>+</sup>。

40

【0409】

実施例196

4-{シクロペンチル-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}-酪酸

50

を、基本手順Bに従い、4-(1-シクロペンチル-チオウレイド)-酪酸メチルエステル (70 mg、0.3 mmol) 及び2-プロモ-4'-イソプロピルアセトフェノン (80.0 mg、0.3 mmol) を用いて調製した。精製 (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 5:95) によりエステルを得、これを基本手順Tに従い加水分解した。LCMS m/z: 374 (M+1)<sup>+</sup>。

【0410】

実施例197

[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミン (150.0 mg、0.5 mmol) 及び5-プロモペンタン酸メチル (215 µL、0.15 mmol) のTHF溶液に、NaH (60 mg、60%、0.15 mmol) を加え、生じた混合物を60°Cで5時間加熱し、室温まで冷却した後でメタノール (2.0ml) を加えた。NaOH (2.0 ml、1.0 M) を加え、混合物を室温で15時間攪拌した。HClを滴下してpH 7.0とした。酸をEtOAc (2×20ml) で抽出し、混合した有機抽出物を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過し、濃縮し、シリカゲルカラムで精製した。ナトリウム塩を手順Jに従い生成して、ナトリウム5-{[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ}-ペンタノアート (110 mg) を得た。LCMS m/z: 416 (M+1)<sup>+</sup>。

【0411】

実施例198

四塩化炭素 (20ml) 中の6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル (1.65 g、10 mmol)、NBS (1.77 g、10 mmol) 及び過酸化ベンゾイル (100 mg) の混合物を14時間にわたり還流させた。室温まで冷却した後、反応混合物をジエチルエーテルと水とに分離し (120ml、4:1)、有機層を水 (2×20 ml) 及び鹼水で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、濃縮して、6-プロモメチル-ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル (2.4 g) を得、それ以上精製することなく使用した。LCMS m/z: 245 (M+1)<sup>+</sup>。

6-({[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ}-メチル)ピリジン-2-カルボン酸エチルエステルを、基本手順S2に従い、(4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル)-チオフェン-2-イルメチル-アミン (62 mg、0.20 mmol)、6-プロモメチル-ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル (60 mg、0.24 mmol) 及びNaH (34 mg、60%、0.84 mmol) を用いて調製した。精製 (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 1:4) によりエステルを得、これを基本手順Tに従い加水分解した。手順Jに従い、ナトリウム 6-({[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ}-メチル)ピリジン-2-カルボン酸塩を得た。LCMS m/z: 451 (M+1)<sup>+</sup>。

【0412】

実施例199

[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミン (80 mg、0.25 mmol) 及びtert-ブチルプロモ酢酸 (41 µL、0.28 mmol) のTHF溶液に、NaH (15 mg、60%、0.38 mmol) を加え、生じた混合物を室温で30分間攪拌した。反応を鹼水で停止し、酢酸エチル (3×5 mL) で抽出した。酢酸エチル抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムで精製して、2-{チオフェン-2-イルメチル-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}酢酸 tert-ブチルエステル (75 mg) を得た。LCMS m/z: 430 (M+1)<sup>+</sup>。

2-{チオフェン-2-イルメチル-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}酢酸塩酸塩 (63 mg) を、基本手順G1に従い、2-{チオフェン-2-イルメチル-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}酢酸 tert-ブチルエステル (66 mg、0.155 mmol) 及びジオキサン (1.0 mL) 中の4N HCl溶液を用いて調製した。LCMS m/z: 474 (M+1)<sup>+</sup>。

【0413】

実施例200

3-{[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ}-プロパン-1-スルホン酸を、基本手順S2に従い、(4-(4-イソプロピル-フェニル)-チ

10

20

30

40

50

アゾール-2-イル)-チオフェン-2-イルメチル-アミン (54 mg、0.17 mmol)、[1,2]-オキサチオラン 2,2-二酸化物 (26.0 mg、0.2 mmol) 及びNaH (20 mg、60%、0.5 mmol) を用いて調製した。2時間後、揮発物を蒸発させ、残留物をヘキサン (2×5ml) で洗浄し、酢酸エチルと水とに分離した。水層をpH 6に調節し、酢酸エチル (2×10 mL) で抽出した。有機抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、生成物 (40 mg) を得た。LCMS m/z: 437 (M+1)<sup>+</sup>。

## 【0414】

## 実施例201

3-[(8H-インデノ[1,2-d]チアゾール-2-イル)-チオフェン-2-イルメチル-アミノ]-プロピオン酸 tert-ブチルエステル (35 mg) を、基本手順Bに従い、2-ブromo-インダン-1-オン (22 mg、0.1 mmol) 及び 3-(1-チオフェン-2-イルメチル-チオウレイド)-プロピオン酸 tert-ブチルエステル (30 mg、0.1 mmol) を用いて調製した。LCMS m/z: 414 (M+1)<sup>+</sup>。

10

3-[(8H-インデノ[1,2-d]チアゾール-2-イル)-チオフェン-2-イルメチル-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩 (32 mg) を、基本手順G1に従い、3-[(8H-インデノ[1,2-d]チアゾール-2-イル)-チオフェン-2-イルメチル-アミノ]-プロピオン酸 tert-ブチルエステル (35 mg、0.085 mmol) 及びジオキサン (1.0 mL) 中の4N HCl溶液を用いて調製した。LCMS m/z: 358 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): 2.8 (t, 3H)、3.80 (s, 2H) 3.9 (t, 2H)、5.0 (s, 2H)、7.08 (dd, 1H)、7.21 (dd, 1H)、7.28 (t, 1H)、7.38 (t, 1H)、7.42 (dd, 1H)、7.56 (dd, 1H)、7.7 (dd, 1H)。

20

## 【0415】

## 実施例202

4-フェニルシクロヘキサノン (401 mg、2.30 mmol) をEtOAc (10 mL) に溶かし、CuBr<sub>2</sub> (509 mg、2.29 mmol) を加えた。反応混合物を40 °Cで3時間攪拌した、室温で一晩攪拌した。酢酸エチル (15 mL) 及びヘキサン (15 mL) を加え、有機層を水 (4×20 mL) で洗浄した後、鹼水 (20 mL) で洗浄した。溶液をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過、濃縮した。粗製生成物 (シス及びトランス異性体の混合物) を、それ以上精製せずに使用した。

2-ブromo-4-フェニルシクロヘキサノン (2.30 mmol) 及び3-(1-シクロペンチル-チオウレイド)-プロピオン酸 tert-ブチルエステル (257 mg、0.945 mmol) を基本手順B通りに混合した (13 mL THF、40 °C、15 h)。水での処理の後、粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (グラジエント、ヘキサン → 10% EtOAc-ヘキサン) により精製し、3-[シクロペンチル-(6-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-アミノ]-プロピオン酸 tert-ブチルエステル (398 mg) を得た。エステルをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) に溶かし、TFA (2 mL) を加えた。TLCによって出発物質が無くなるまで、反応混合物を室温で攪拌した。揮発物を除去し、残留物をMeOHに溶かした。NaOH溶液 (0.90 mmol) を加えた後、半飽和のNaCl (20 mL) を加えた。水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×15 mL) で抽出し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、3-[シクロペンチルシクロペンチル-(6-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-アミノ]-プロピオン酸を得た。基本手順Jに従い、ナトリウム塩を調製し、ヘキサンで倍散して、3-[シクロペンチル-(6-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-アミノ]-プロピオン酸ナトリウム塩 (336 mg) を得た。LCMS m/z: 372 (M+1)<sup>+</sup>。

30

40

## 【0416】

## 実施例203

フルオロ-N,N,N'',N''-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロリン酸塩 (TFFH) (290 mg、1.1 mmol) 及びチオフェン-2-酢酸 (156 mg、1 mmol) の混合物に、0 °Cでジイソプロピルエチルアミン (0.35 mL、2 mmol) を加え、同じ温度で20分間攪拌した後、2-アミノチアゾール (261 mg、1.2 mmol) を加えた。反応混合物を室温まで温め12時間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルカラムにかけ、N-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-2-チオフェン-2-イル-アセトアミド (273 mg) を得た。LCMS m/z: 344 (M+1)<sup>+</sup>。

50

N-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-2-チオフェン-2-イル-アセトアミド (270 mg, 0.79 mmol) に、THF中のジボラン (1.6 mL, 1M 溶液、1.58 mmol) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液を加え、混合物を酢酸エチル (3×5 mL) で抽出した。酢酸エチル抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムで精製して、[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-(2-チオフェン-2-イル-エチル)-アミン (103 mg) を得た。LCMS m/z : 330 (M+1)<sup>+</sup>。

[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-(2-チオフェン-2-イル-エチル)-アミン (100 mg, 0.3 mmol) 及びプロモプロピオン酸エチル (42 μL, 0.33 mmol) のTHF溶液に、NaH (18 mg, 60%, 0.45 mmol) を加えた。混合物を室温で30分間攪拌し、過剰なNaHを鹹水で除去し、酢酸エチル (3×5 mL) で抽出した。酢酸エチル抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムで精製して、3-[[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-(2-チオフェン-2-イル-エチル)-アミノ]-プロピオン酸エチルエステル (98 mg) を得た。LCMS m/z : 430 (M+1)<sup>+</sup>。

3-[[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-(2-チオフェン-2-イル-エチル)-アミノ]-プロピオン酸エチルエステル (95 mg, 0.22 mmol) に、LiOH (3 mL ; 2N LiOH-MeOH-THF = 1:1:4) を加え、反応液を室温で4時間攪拌した後、1NのHClで酸性化した。鹹水を加え、混合物をDCM (3×10 ml) で抽出した。抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムで精製して、3-[[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-(2-チオフェン-2-イル-エチル)-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩 (58 mg) を得た。LCMS m/z : 402 (M+1)<sup>+</sup>。

【0417】

#### 実施例204

3-[[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-(3-チオフェン-2-イル-プロピル)-アミノ]-プロピオン酸塩酸塩 (50 mg) を、実施例202で記載した手順に従い、4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル-アミン (261 g, 1.2 mmol)、チオフェン-2-プロピオン酸 (165 mg, 1 mmol)、TFFH (290 mg, 1.1 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.35 mL, 2 mmol) ジボラン-THF (1.6 mL, 1M, 1.6 mmol)、NaH (18 mg, 60%, 0.45 mmol)、プロモプロピオン酸エチル (42 μL, 0.33 mmol) 及びLiOH (3 mL, aq 2N LiOH-MeOH-THF 1:1:4) を用いて調製した。上記の実験の通りに、処理手順で1NのHClを用いて、塩酸塩を生成した。LCMS m/z : 416 (M+1)<sup>+</sup>。

【0418】

#### 実施例205

4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イルアミン (90 mg, 0.41 mmol) を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の過剰なピリジン存在下でシクロブタンカルボニル塩化物 (60 μL, 0.52 mmol, 1.25 eq.) を用いてアシル化した。反応を飽和NH<sub>4</sub>Clで停止し、EtOAcで抽出し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させた。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製 (ヘキサン中の10% EtOAc) により、95 mg (80%) のシクロブタンカルボン酸 [4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミドを得た。

チアゾール-アミド (95 mg, 0.32 mmol) をTHF (3 mL) に溶かし、0°Cまで冷却し、1.0 mLのボラン (1M THF, 3 eq.) で処理した。反応液を室温で24時間攪拌した。過剰なボランをMeOHで除去した後、反応混合物を濃縮し、EtOAcで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>で洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させた。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製 (ヘキサン中の0~5% EtOAc) により、28 mgのシクロブチルメチル-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミンを得た。

上記N-アルキルアミノチアゾールのアルキル化を、NaH (5 mgs, 1.8 eq.) 及びメチル4-(プロモメチル)ベンゾアート (27 mg, 1.8 eq) を用いて基本手順S2に従い行った。精製により、3-({シクロブチルメチル-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}-メチル)-安息香酸メチルエステル (18.5 mg) を得た。

基本手順Tにある通り、上記の安息香酸エステルを加水分解して、12 mgの3-({シクロブチルメチル-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}-メチル)-安息

10

20

30

40

50

香酸を得た。LCMS m/z : 422 (M + 1)<sup>+</sup>。

【 0 4 1 9 】

#### 実施例206

4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イルアミン (100 mg、0.46 mmol) をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の過剰なピリジンの存在下でシクロヘキサンカルボニル塩化物 (85 μL、0.57 mmol、1.25 eq.) を用いてアシル化した。反応を飽和NH<sub>4</sub>Clで停止し、EtOAcで抽出し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させた。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製 (ヘキサン中の10% EtOAc) により、123 mgのシクロヘキサンカルボン酸 [4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミドを得た。

チアゾール-アミド (95 mg、0.37 mmol) をTHF (3 mL) に溶かし、0 °Cまで冷却し、1.3 mLのボラン (1.3M THF、3 eq.) で処理した。反応液を室温で24時間攪拌した。過剰なボランをMeOHで除去した後、反応混合物を濃縮し、EtOAcで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>で洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させた。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製 (ヘキサン中の0~5% EtOAc) により、40 mgのシクロヘキシルメチル-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミンを得た。

上記N-アルキル アミノチアゾールのアルキル化は、NaH (7 mg、1.8 eq.) 及びメチル4-(プロモメチル)ベンゾアート (34 mg、1.8 eq.) を用いて基本手順S2に従った。精製により、3-({シクロヘキシルメチル-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}-メチル)-安息香酸メチルエステルを39 mg得た。

基本手順Tにある通り、上記安息香酸エステルを加水分解して、19 mgの3-({シクロヘキシルメチル-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}-メチル)-安息香酸を得た。LCMS m/z : 450 (M + 1)<sup>+</sup>。

【 0 4 2 0 】

#### 実施例207

1H-インダゾール-3-カルボン酸 (162 mg、1 mmol) のメタノール溶液に、ジオキサン (2 mL) 中4NのHClを加え、混合物を室温で24時間攪拌した。揮発物を蒸発させた後、混合物を水溶性NaHCO<sub>3</sub>溶液と酢酸エチルとに分離した。水相を酢酸エチル (2 × 15 mL) で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。揮発物を除去し、残留物をシリカゲルでろ過して、1H-インダゾール-3-カルボン酸メチルエステル (123 mg) を得た。LCMS m/z : 177 (M+1)<sup>+</sup>。

1-チオカルバモイル-1H-インダゾール-3-カルボン酸メチルエステル (113 mg) を、基本手順Dに従い、1H-インダゾール-3-カルボン酸メチルエステル (120 mg、0.69 mmol)、Fmoc イソチオシアナート (213 mg、0.76 mmol) 及びジエチルアミン (0.5 mL) を用いて調製した。LCMS m/z : 236 (M+1)<sup>+</sup>。

1-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-1H-インダゾール-3-カルボン酸メチルエステル (150 mg) を、基本手順Bに従い、2-プロモ-1-(4-イソプロピル)-エタノン (110 mg、0.46 mmol)、及び 1-チオカルバモイル-1H-インダゾール-3-カルボン酸メチルエステル (110 mg、0.46 mmol) を用いて調製した。LCMS m/z : 379 (M+1)<sup>+</sup>。

1-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-1H-インダゾール-3-カルボン酸メチルエステル (150 mg、0.22 mmol) に、LiOH (5 mL ; 2N LiOH-MeOH-THF = 1:1:4) を加え、室温で4時間攪拌した後、1NのHClで酸性化した。鹼水を加え、水相をDCM (3 × 15 mL) で抽出した。抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラム上で精製して、1-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-1H-インダゾール-3-カルボン酸塩酸塩 (48 mg) を得た。LCMS m/z : 365 (M+1)<sup>+</sup>。

【 0 4 2 1 】

#### 実施例208

THF (1 mL) 中の4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イルアミン (50 mg、0.23 mmol) に、4-クロロベンゼンスルホニルイソシアナート (36 μL、0.25 mmol) を加えた。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製を行い、N-(4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル)-N'-(4-クロロ-ベンゼンスルホニル) 尿素 (85 mg) を得た。LCMS m

/z : 437 (M+1)<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) ; 1.27 (d, 6H) ; 2.95 (m, 1H)、6.75 (s, 1H)、7.3 (m, 2H)、7.5 (m, 2H)、7.6 (m, 2H)、8.0 (m, 2H)。

【 0 4 2 2 】

実施例209

基本手順Pの方法 P1に従い、2,4-ジクロロピリミジン (7.5 g、50.34 mmol) 及びチオフェン-2-イル-メチルアミン (6.25 g、55.22 mmol) から(2-クロロ-ピリミジン-4-イル)-チオフェン-2-イルメチル-アミン及び(4-クロロ-ピリミジン-2-イル)-チオフェン-2-イルメチル-アミンを得た。シリカゲルクロマトグラフィー (DCM / 酢酸エチル、9:1の後3:1) により精製を行い、(2-クロロ-ピリミジン-4-イル)-チオフェン-2-イルメチル-アミン (6.58 g) LCMS m/z : 227 (M+1)<sup>+</sup>、(4-クロロ-ピリミジン-2-イル)-チオフェン-2-イルメチル-アミン (1.55 g) を得た。LCMS m/z : 227 (M+1)<sup>+</sup>。

10

基本手順Qの方法 Q1に従い、(4-クロロ-ピリミジン-2-イル)-チオフェン-2-イルメチル-アミン (750 mg、3.32 mmol)、4-イソプロピルフェニルボロン酸 (817 mg、4.98 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム (288 mg、0.25 mmol) 及びaq. 2Nの炭酸ナトリウム (6.64 mmol、3.32 mL) を用いて、[4-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミン (1.02 g、収率99%) を得た。DCM / 酢酸エチル (9:1の後4:1) で溶出して、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。LCMS m/z : 311 (M+1)<sup>+</sup>。

DCM (2 mL) 中の[4-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミン (50 mg、0.16 mmol) 溶液に、トリエチルアミン (33 μL、0.24 mmol) 及び4-(エトキシカルボニル)フェニルイソシアナート (34 mg、0.18 mmol) を加えた。生じた反応混合物をCEM Exploer PLS™ マイクロ波内で100 °Cで30分間加熱した。室温まで冷却した後、溶媒を蒸発させた。ヘキサン / 酢酸エチル9:1で溶出して、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製を行い、11 mgの4-{3-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-2-イル]-3-チオフェン-2-イルメチル-ウレイド}-安息香酸エチルエステルを得た。LCMS m/z : 502 (M+1)<sup>+</sup>。

20

この生成物を基本手順Tに従い加水分解して、4-{3-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-2-イル]-3-チオフェン-2-イルメチル-ウレイド}-安息香酸を得た。その後、基本手順G2に従い、酸を対応する塩酸塩に変換し、4-{3-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-2-イル]-3-チオフェン-2-イルメチル-ウレイド}-安息香酸塩酸塩 (10 mg) を得た。LCMS m/z : 474 (M+1)<sup>+</sup>。

30

【 0 4 2 3 】

実施例210

DCM (2 mL) 中の[4-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミン (50 mg、0.16 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (33 μL、0.24 mmol) 及びメチル 2-イソシアナトベンゾアート (32 mg、0.18 mmol) を加えた。生じた反応混合物をCEM Exploer PLS™ マイクロ波内で100 °Cで30分間加熱した。室温まで冷却した後、溶媒を蒸発させた。ヘキサン / 酢酸エチル9:1で溶出して、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製を行い、2 mgの2-{3-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-2-イル]-3-チオフェン-2-イルメチル-ウレイド}-安息香酸メチルエステルを得た。LCMS m/z : 488 (M+1)<sup>+</sup>。

40

この生成物を基本手順Tに従い加水分解して、2-{3-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-2-イル]-3-チオフェン-2-イルメチル-ウレイド}-安息香酸を得た。その後、基本手順G2に従い、酸を対応する塩酸塩に変換し、2-{3-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-ピリミジン-2-イル]-3-チオフェン-2-イルメチル-ウレイド}-安息香酸塩酸塩 (1.4 mg) を得た。LCMS m/z : 474 (M+1)<sup>+</sup>。

【 0 4 2 4 】

実施例211

[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミン (50 mg、0.16 mmol)、4-(クロロスルホニル)安息香酸 (53 mg、0.24 mmol)、トリエチ

50

ルアミン (45  $\mu$ L, 0.32 mmol) 及びDMAP (2 mg, 0.016 mmol) をDCM (2 mL) 中で混合した。生じた反応混合物をCEM Exploer PLS™マイクロ波内で100 °Cで30分間加熱した。室温まで冷却した後、飽和NaHCO<sub>3</sub> (aq) 溶液 (5 mL) を加えた。混合物をDCM (2 × 4 mL) で抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ濃縮した。粗製生成物をDCM/MeOH 9:1で溶出し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製を行い、4-{[4-(4-イソプロピル-フェニル)チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-スルファモイル}-安息香酸を得た。LCMS m/z : 500 (M+1)<sup>+</sup>。

## 【0425】

## 実施例212

3-アミノ-安息香酸メチルエステル (455 mg, 3.0 mmol)、チオフェンカルボキサリデヒド (290  $\mu$ L, 3.15 mmol) 及びトリアセトキシホウ化水素ナトリウム (765 mg, 3.6 mmol) を基本手順Dに従い混合した。189 mgの粗製 3-[(チオフェン-2-イルメチル)-アミノ]-安息香酸メチルエステル (0.75 mmol) を1 eq. のFmoc-NCSで処理して、精製後に206 mgの3-(1-チオフェン-2-イルメチル-チオウレイド)-安息香酸メチルエステルを得た。

基本手順Bに従い、1-アルキル-1-アリアルチオ尿素 (100 mg, 0.32 mmol) を2-プロモ-1-(4-イソプロピル-フェニル)-エタノン (80 mg, 0.32 mmol) で縮合して、精製後に51 mgの3-{[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ}-安息香酸メチルエステルを得た。

基本手順Tに従いエステルを加水分解して、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の2% EtOAc) の後、3-{[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ}-安息香酸 (18 mg) を得た。

基本手順Jを使用して、3.0 mgの対応する酸から3.1 mgの3-{[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-チオフェン-2-イルメチル-アミノ}-安息香酸ナトリウム塩を調製した。LCMS m/z : 436 (M+1)<sup>+</sup>。

## 【0426】

## 実施例213

基本手順Tに従い、4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸 (50 mg) を、対応するエチルエステル (170 mg、実施例145で調製したもの) を用いて調製した。

4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-カルボン酸 (50 mg) 及び塩化オキサリル (300  $\mu$ l) の混合物をクロロホルム (5 mL) 中で還流させて、4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-カルボニル塩化物を調製した。3時間後、揮発物を蒸発させ、残留物を高真空下で乾燥させ、酸塩化物 (50 mg) を得た。

THF中の4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-カルボニル塩化物 (50 mg)、3-シクロペンチルアミノ-プロピオン酸 tert-ブチルエステル (60mg)、TEA (200  $\mu$ l) 及びDMAP (20 mg) を室温で混合した。4時間後、反応混合物をEtOAcと水とに分離し (50 ml、4:1)、EtOAc層を鹼水で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (EtOAc/ヘキサン 5:95) で精製して、エステル (50 mg) を得、これを手順G1に従い加水分解して酸にし、3-{シクロペンチル-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸を得た。LCMS m/z : 388 (M+1)<sup>+</sup>。

## 【0427】

## 実施例214

1-チオカルバモイル-ピペルジン-3-カルボン酸エチルエステル (400 mg) を、基本手順Dに従い、ピペルジン-3-カルボン酸エチルエステル (315 mg, 2.0 mmol) 及びFmoc-イソチオシアナート (562 mg, 2.0 mmol) を用いて調製した。精製 : (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 1:1)。LCMS m/z 217.0 (M+1)<sup>+</sup>。

エタノール (5 ml) 中の上記1-チオカルバモイル-ピペルジン-3-カルボン酸エチルエステル (200 mg, 0.925 mmol) 及び2-プロモ-4'-イソプロピルアセトフェノン (220 mg, 0.925 mmol) の混合物を60 °Cで2時間加熱した。反応液を濃縮し、Et<sub>2</sub>Oとナトリウム重炭酸塩 (1:1) とに分離した。有機相を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、高真空下で濃縮した。粗製残留物を精製 (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 5:95) して、エステル (100 mg

10

20

30

40

50

を得、これを基本手順Tに従い加水分解して、1-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-ピペリジン-3-カルボン酸 (90 mg) を得た。LCMS m/z : 332 (M+1)<sup>+</sup>。

【0428】

#### 実施例215

4-チオウレイド-シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル (150 mg) 化合物を、基本手順Dに従い、4-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル (500 mg、11.0 mmol) 及びFmoc-イソチオシアナート (730 mg) を用いて調製した。精製：(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 1:1)。LCMS m/z : 217.0 (M+1)<sup>+</sup>。

メタノール (5 ml) 中の上記4-チオウレイド-シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル (150 mg、0.7 mmol) 及び2-ブromo-4'-イソプロピルアセトフェノン (100 mg、0.4 mmol) の混合物を60 °Cで2時間加熱した。反応液を濃縮し、Et<sub>2</sub>Oとナトリウム重炭酸塩 (1:1) とに分離した。有機相を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、高真空下で濃縮した。粗製残留物を精製 (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 5:95) して、エステル (120 mg) を得、これを基本手順Tに従い加水分解して、4-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イルアミノ]-シクロヘキサンカルボン酸 (110 mg) を得た。LCMS m/z : 345 (M+1)<sup>+</sup>。

【0429】

#### 実施例216

(S)-3-(3-クロロ-フェニル)-2-チオウレイド-プロピオン酸を、基本手順Dに従い、(S)-2-アミノ-3-(3-クロロ-フェニル)-プロピオン酸 (399 mg、2 mmol)、Fmoc イソチオシアナート (590 mg、2 mmol) 及びDMF (6 mL) を用いて調製した。残留物をDCM (8 mL) 及びジエチルアミン (2 mL) と混合した。LCMS m/z : 259 (M+1)<sup>+</sup>。

(S)-3-(3-クロロ-フェニル)-2-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イルアミノ]-プロピオン酸を、基本手順Bに従い、2-ブromo-1-(4-イソプロピル-フェニル)-エタノン (2 mmol)、(S)-3-(3-クロロ-フェニル)-2-チオウレイド-プロピオン酸及びMeOH (10 mL) を使用して調製した。フラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン1:2、1:1、0.5% v/v酢酸) による精製により、生成物 (545 mg) を得た。LCMS m/z : 401 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.39~7.45(m, 3H)、7.18~7.25(m, 5H)、6.37(s, 1H)、4.15(t, 1H)、3.38(dd, 1H)、3.26(dd, 1H)、2.92(sept, 1H)、1.27(d, 6H)。

【0430】

#### 実施例217

2,6-ジクロロ-ベンゾチアゾール (160 mg、0.784 mmol)、3-シクロペンチルアミノ-プロピオン酸 tert-ブチルエステル (349 mg、1.638 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (55.0 mg、0.06 mmol)、9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン (71.1 mg、0.123 mmol) 及びCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (670 mg、2.055 mmol) をジオキサン (6 mL) 中で混合した。反応混合物を85 °C (油浴温度) で15時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、NH<sub>4</sub>Cl (aq) を加えた。生成物をEtOAc (4 × 15 mL) で抽出し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (2% EtOAc-ヘキサン) により精製して、66 mgの生成物を得た。エステル (66 mg) にジオキサン (3 mL) 中の4M HClを入れて、基本手順G1にある通り反応液を室温で一晩攪拌して、3-[(6-クロロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-シクロペンチル-アミノ]-プロピオン酸の塩酸塩 (66 mg) を得た。LCMS m/z : 326。

【0431】

#### 実施例218

基本手順S2に従い、シクロペンチル-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミン (75mg、0.27 mmol) (実施例106で調製したもの)、5-ブromoペタン酸メチルエステル (150 mg、0.76 mmol) 及びNaH (40 mg、油中60%、1.0 mmol) を用いて、5-{シクロペンチル-[4-(4-イソプロピル-フェニル)-チアゾール-2-イル]-アミノ}-ペタン酸 (6.0 mg) を調製した。精製 (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 5:95) によりエステルを得、これを基本手順Tに従い加水分解した。LCMS m/z : 387。

一部の化合物は、複数の塩の形態で調製した。例えば、実施例35、41、54、62、88及び100 (全てナトリウム塩) は、基本手順G1又はG2を用いて対応する塩酸塩としても調製し

10

20

30

40

50



た。実施例37は、塩酸塩となっているが、基本手順Jに従いナトリウム塩も調製した。

#### 【0432】

##### 生物学的検定法

以下の方法は、式(1)の化合物がAgRPのメラノコルチン受容体への結合を機能的に調節する能力を測定するために用いられる方法の具体例である。以下の実施例は、特に -MSHなどのMC-4Rアゴニストの存在下、AgRPのMC-4Rへの結合を機能的に調節する式(1)の化合物の能力を測定するために用いられる方法を例示する。

#### 【0433】

##### 細胞培養及び維持

ヒトMC-4R受容体を安定して発現するHEK293細胞(米国特許第5,622,860号及び関連出願を参照、参照により本書に援用される)は、4500 mgのブドウ糖/L、L-グルタミン、NaHCO<sub>3</sub>、ピルドキシンHCl、10 mM HEPES (pH 7.4)、0.1 mM NEAA(非必須アミノ酸培地)(GIBCO カタログ番号11140-050)、10%ウシ胎児血清及び700 µg/mL G418を含む、高ブドウ糖ダルベッコ変法イーグル培地(DMEM)で生育した。細胞は、T-225フラスコ内、37°C、二酸化炭素及び湿度調節下で生育した。

#### 【0434】

##### 試験化合物処理及びcAMP測定

試験の当日、細胞をカルシウム及びマグネシウムの含まれていないリン酸緩衝食塩水(PBS)で2度洗浄し、細胞がフラスコから離れるまで10 mLのPBSでインキュベートした。離れた細胞を240 gで5分間、遠心分離機にかけた。細胞ペレットを、抗cAMP抗体(Perkin Elmer FP cAMPfire kit FPA203002KT)を含む試験緩衝液(アール平衡塩溶液(Sigma E3024)、10 mM HEPES、pH 7.4、1 mM MgCl<sub>2</sub>、0.5 mM IBMX及びプロテアーゼ阻害剤カクテル(Roche、完全な錠剤1個/75 mL緩衝液)を添加)に再懸濁させた。

#### 【0435】

##### 活性試験法

AgRP活性に対する、化合物の抑制又は促進効果を、試験用化合物、AgRP(ヒト、Pheonix Pharma、カタログ番号003-53)、MC-4R発現用細胞及びaMSH(Bachem、カタログ番号H-1075)を含む複数構成要素試験法により測定した。試験化合物、AgRP及びaMSHを試験緩衝液で希釈した。試験化合物及びAgRPを最終濃度の4倍で混合し、室温で30分間インキュベートした。5 µLの試験化合物/AgRP溶液を384ウェル式反応プレートの各ウェルに加えた後、10 µLの細胞(20,000細胞/ウェル)を各ウェルに加え、37°Cで15分間だけプレインキュベーションを行った後、5 µLのaMSHを加えた。更に細胞をaMSHで37°Cで30分間刺激した。

細胞の刺激を停止し、Alexa Fluor 594-cAMP(Perkin Elmer FP cAMPfire kit FPA203002KT)を含む20 µLの検出緩衝液を加えて細胞を溶解し、室温で1時間インキュベートした。細胞内cAMP濃度を蛍光偏光を使用して測定した。蛍光偏光は、Envision(Perkin Elmer)を使用して測定した。各データ点は3点1組で測定し、3点測定値の平均±3点測定値の誤差として集計した。データは、GraphPad Prismのシグモイド曲線を用いたアルゴリズムに当てはまる非線形曲線に当てはまった。

本発明の表1に挙げた式(1)の化合物は、AgRPとMC-4Rの機能的相互作用を阻害する。阻害はこの試験法におけるcAMPの生成の増大及び蛍光偏光の減少により示された。こうした化合物では、この試験法における最大半量効果(EC50)の有効濃度が15 µM未満である。

#### 【0436】

##### 対照試験法1

対照実験において、細胞に対する試験化合物の直接的な効果(基礎活性という)をAgRP及びaMSHの無い状態で測定した。つまり、抗cAMP抗体を含む試験緩衝液中の10 µLの試験化合物と、同一緩衝液中の10 µLの細胞(20,000細胞/ウェル)を384ウェル式反応プレートの各ウェルに加え、37°Cで30分間インキュベートした。反応をAlexa Fluor 594-cAMPを含む20 µLの検出緩衝液を加えて停止させた。蛍光偏光読み取り値をEnvisionを用

10

20

30

40

50

いて測定した。各データ点は3点1組で測定し、3点測定値の平均 $\pm$ 3点測定値の誤差として提示した。データは、GraphPad Prismのシグモイド曲線を用いたアルゴリズムに当てはまる非線形曲線に当てはまった。本発明の化合物は、この試験法においてMC-4Rで基礎活性が最小であることが示された。

【0437】

#### 対照試験法2

試験化合物のaMSH活性に対する増強効果も測定した。試験緩衝液中の5  $\mu$ Lの試験物質溶液を、10  $\mu$ Lの細胞(20,000細胞/ウェル)と混合し、37 $^{\circ}$ Cで15分間インキュベートした後、5  $\mu$ LのaMSH溶液を加えた。更に細胞をMSHで37 $^{\circ}$ Cで30分間刺激した。20  $\mu$ Lの検出緩衝液を加えて反応を停止した。蛍光偏光読み取り値をEnvisionを用いて測定した。各データ点は3点1組で測定し、3点測定値の平均 $\pm$ 3点測定値の誤差として提示した。データは、GraphPad Prismのシグモイド曲線を用いたアルゴリズムに当てはまる非線形曲線に当てはまった。表1に挙げた式(1)の化合物は、この試験法においてMC-4RでaMSH活性に対する効果が最小であることが示された。

10

発明についてこれまでいくつかの実施例を用いて説明・例示したが、当業者であれば本発明の精神と範囲を逸脱することなく、これらにおける様々な変更、改良及び代替ができることを理解し得る。例えば、メラノコルチン受容体に関連する疾患の治療中の哺乳動物において応答性に違いがある結果として、本書に記載した投与量以外の有効な用量が適用され得る。同様に、観察される特異的な薬理学的反応は、選択した特定の活性化合物、当面の薬剤学的担体が存在するかどうか、また採用する剤形や投与方法によっても異なることが考えられ、結果におけるこうした予期される変化や違いは、本発明の目的及び実施において予期される。

20

## フロントページの続き

- (74)代理人 100090516  
弁理士 松倉 秀実
- (74)代理人 100106622  
弁理士 和久田 純一
- (74)代理人 100089244  
弁理士 遠山 勉
- (72)発明者 マリ, アドナン エム. エム.  
アメリカ合衆国 ノース カロライナ 27310 オーク リッジ アッシュトン パーク ド  
ライブ 6421
- (72)発明者 ガダム, バブ アール.  
アメリカ合衆国 ノース カロライナ 27409 グリーンスボロ アpartment 2 - シー  
フェルドスパー コート 4414
- (72)発明者 クァバジャ, ガッサン  
アメリカ合衆国 ノース カロライナ 27265 ハイ ポイント サメット ドライブ 50  
90 2 - エー
- (72)発明者 サブラマニアン, ゴヴィンダン  
アメリカ合衆国 ノース カロライナ 27265 ハイ ポイント モーガンズ ミル ウェイ  
1835
- (72)発明者 ズー, ジェフ  
アメリカ合衆国 ノース カロライナ 27410 グリーンスボロ クロイックス プレイス  
8エム ストリート
- (72)発明者 ダンクウォード, ジョン  
アメリカ合衆国 ノース カロライナ 27310 オーク リッジ リタ コート 1703
- (72)発明者 アリミリ, マーティ エヌ.  
アメリカ合衆国 ノース カロライナ 27310 オーク リッジ ナンバー テン ウェイ  
701
- (72)発明者 アンドリュース, ロバート シー.  
アメリカ合衆国 ノース カロライナ 27282 ジェームズタウン モリス ファーム ロー  
ド 3312
- (72)発明者 ビクトリー, サミュエル  
アメリカ合衆国 ノース カロライナ 27310 オーク リッジ エルクトン ドライブ 5  
820
- (72)発明者 ティアン, イェ イー.  
アメリカ合衆国 ノース カロライナ 27282 ジェームズタウン クラウン レイク サー  
クル 1ディー 4600

審査官 大野 晃

- (56)参考文献 国際公開第2003/072577 (WO, A1)  
国際公開第2003/089418 (WO, A1)  
国際公開第2004/014884 (WO, A1)

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 277/20  
C07D 417/12  
CAplus(STN)  
REGISTRY(STN)