

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-508042  
(P2006-508042A)

(43) 公表日 平成18年3月9日(2006.3.9)

| (51) Int. Cl.                        | F I                  | テーマコード (参考) |
|--------------------------------------|----------------------|-------------|
| <b>C07C 255/60 (2006.01)</b>         | C O 7 C 255/60 C S P | 4 C O 2 2   |
| <b>A 6 1 K 31/165 (2006.01)</b>      | A 6 1 K 31/165       | 4 C O 2 3   |
| <b>A 6 1 K 31/167 (2006.01)</b>      | A 6 1 K 31/167       | 4 C O 3 1   |
| <b>A 6 1 K 31/216 (2006.01)</b>      | A 6 1 K 31/216       | 4 C O 3 3   |
| <b>A 6 1 K 31/277 (2006.01)</b>      | A 6 1 K 31/277       | 4 C O 3 4   |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 260 頁) 最終頁に続く |                      |             |

(21) 出願番号 特願2004-523482 (P2004-523482)  
 (86) (22) 出願日 平成15年7月17日 (2003. 7. 17)  
 (85) 翻訳文提出日 平成17年3月17日 (2005. 3. 17)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/022300  
 (87) 国際公開番号 W02004/009017  
 (87) 国際公開日 平成16年1月29日 (2004. 1. 29)  
 (31) 優先権主張番号 60/396, 877  
 (32) 優先日 平成14年7月18日 (2002. 7. 18)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 391015708  
 ブリストル-マイヤーズ スクイブ カン  
 パニー  
 BRISTOL-MYERS SQUIB  
 B COMPANY  
 アメリカ合衆国 ニューヨーク州 101  
 54 ニューヨーク パーク アベニュー  
 345  
 (74) 代理人 100068526  
 弁理士 田村 恭生  
 (74) 代理人 100126778  
 弁理士 品川 永敏

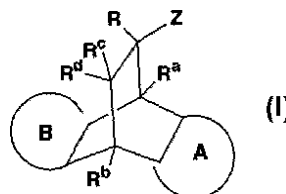
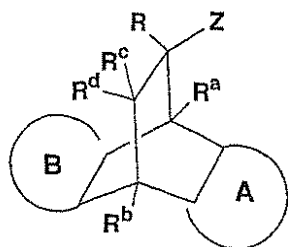
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 グルココルチコイド受容体の修飾物質および方法

(57) 【要約】

構造:

【化1】



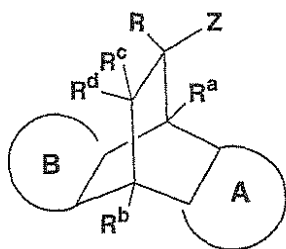
[ ZはCONR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>またはCH<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>であり、ここでR、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、Z、AおよびBは本明細書で定義する ] を有するグルココルチコイド受容体修飾物質である新規な非ステロイド化合物で、肥満症、糖尿病、炎症および免疫障害のようなグルココルチコイド受容体アゴニストまたはアンタゴニスト治療が要求される疾患の治療に有用な化合物を提供する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記の構造：

## 【化 1】



10

〔式中、

R は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノアルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アリールオキシアルキル、またはヒドロキシアリールであり；

R<sup>a</sup> は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シアノ、ハロゲン、ヘテロアリールアミノカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、シアノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアリール、アリールオキシアルキル、ニトロ、アミノ、CHO、CO<sub>2</sub>アルキル、CONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、CH<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>NHR<sup>g</sup>、NHCH<sub>2</sub>R<sup>g</sup>、NHCHR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、NHCOR<sup>e</sup>、NHCONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>またはNH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>であり；

20

R<sup>b</sup> は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シアノ、ハロゲン、ヘテロアリールアミノカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、シアノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロ、アミノ、CHO、CO<sub>2</sub>アルキル、ヒドロキシアリール、アリールオキシアルキル、CONR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>、CH<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>l</sup>、CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>NHR<sup>k</sup>、NHCH<sub>2</sub>R<sup>k</sup>、NHCHR<sup>k</sup>R<sup>l</sup>、NHCOR<sup>i</sup>、NHCONR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>またはNH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>であり；

30

ここでR<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>は、同一又は異なって、水素、アリール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、またはシクロアルキルアルキルから独立して選ばれ、あるいはR<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>はそれらが結合している窒素原子とともにN、OまたはSである1、2または3個のヘテロ原子を有する5 -、6 - または7員のヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキル環を形成し得；

40

R<sup>g</sup>およびR<sup>h</sup>は、同一または異なって、水素、アリール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、またはシクロアルキルアルキルから独立して選ばれ、あるいはR<sup>g</sup>とR<sup>h</sup>はそれらが結合している窒素原子とともに、N、OまたはSである1、2または3個のヘテロ原子を有する5 -、6 - または7員のヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキル環を形成し得；

R<sup>i</sup>およびR<sup>j</sup>は、同一または異なって、水素、アリール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアル

50

キルアミノアルキル、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、あるいはシクロアルキルアルキルから独立して選ばれ、あるいは  $R^i$  と  $R^j$  はそれらが結合している窒素原子とともに、N、O または S である 1、2 または 3 個のヘテロ原子を有する 5 -、6 - または 7 員のヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキル環を形成し得；

$R^k$  と  $R^l$  は、同一または異なって、水素、アリール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、またはシクロアルキルアルキルから独立して選ばれ、あるいは  $R^k$  と  $R^l$  はそれらが結合している窒素原子とともに、N、O または S である 1、2 または 3 個のヘテロ原子を有する 5 -、6 - または 7 員のヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキル環を形成し得；

10

$R^c$  と  $R^d$  は、同一または異なって、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、ヒドロキシ、アリールオキシ、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ヒドロキシアリール、またはアリールオキシアルキルから独立して選ばれ；

$R^c$  と  $R^d$  は適宜、それらが結合している炭素原子とともに、O 原子または N 原子を適宜含み得る 3 - から 7 員環を形成し得；

Z は、 $CONR^1R^2$  または  $CH_2NR^1R^2$  であり、ここで  $R^1$  と  $R^2$  は同一または異なって、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロアルケニル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ヒドロキシアリール、アリールオキシアルキル、アルコキシアルキルまたはヒドロキシアルキルから独立して選ばれ；

20

環 A は、飽和、一部飽和または不飽和の 6 員炭素環またはヘテロ環を表し；および

環 B は、飽和、一部飽和または不飽和の 6 員炭素環またはヘテロ環を表す；

但し：

I、Z が  $CONR^1R^2$  であり、(a) R が  $CH_3$  または H であり、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$  および  $R^d$  がそれぞれ水素であるか、または (b)  $R^a$  および  $R^b$  がそれぞれ水素であり、 $R^c$  と  $R^d$  の一方がアルキルである場合；

30

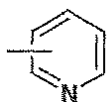
(1)  $R^1$  と  $R^2$  の少なくとも一方は、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルまたはシクロヘテロアルキルアルキルであり（ここで該ヘテロアリールは無置換の

【化 2】



または無置換の

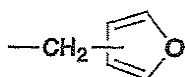
【化 3】



40

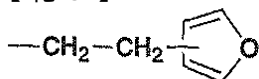
であり、該ヘテロアリールアルキルは無置換の

【化 4】



または無置換の

## 【化 5】



である) ; さらに

$R^1$  と  $R^2$  の他の一方は、水素以外であり、および / または環 A はヘテロ原子を含み、および / または環 B はヘテロ原子を含むか ; あるいは

( 2 )  $R^1$  と  $R^2$  の一方は、アルキル、ヒドロキシ、ハロ、 $C_1 - C_2$  - アルコキシカルボニルまたはニトロで置換されたフェニルであり、さらに ( a ) 該フェニルは、2 またはそれ以上のハロ原子、および / または 2 またはそれ以上のヒドロキシ基で置換されていてもよい場合を除いて、水素、アルキル、ヒドロキシ、ハロ、 $C_1 - C_2$  - アルコキシカルボニルまたはニトロ以外の少なくとも一つの他の基で置換されていなければならない ; および / または ( b )  $R^1$  と  $R^2$  の他の一方は、水素以外であり、および / または ( c ) 環 A はヘテロ原子を含み、および / または環 B はヘテロ原子を含むか ; あるいは

10

( 3 )  $R^1$  と  $R^2$  の一方は、 $C_1 - C_2$  アルコキシで置換されたフェニルであり、ここで該フェニルは第二の  $C_1 - C_2$  アルコキシで置換され得ず、または  $R^1$  と  $R^2$  の他方は水素以外であるか ; あるいは

( 4 )  $R^1$  と  $R^2$  の少なくとも一方は、水素、無置換アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、シクロアルケニル、アルキルシクロアルケニル、アルキルフェニル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アリールアルキル、アリール、アルコキシアルキルまたはヒドロキシアルキルであり、さらに ( a )  $R^1$  と  $R^2$  の他方は水素、無置換アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、シクロアルケニル、アルキルシクロアルケニル、アルキルフェニル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アリールアルキル、アリール、アルコキシアルキルまたはヒドロキシアルキル以外の基であり、および / または ( b )  $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$  および / または  $R^d$  の少なくとも一つは水素以外であり、および / または ( c ) R は水素または  $C_1 - C_2$  アルキル以外であり、および / または ( d ) 環 A はヘテロ原子を含み、および / または環 B はヘテロ原子を含む ; 並びに

20

II . Z が  $CH_2NR^1R^2$  であり、および / または  $R^1$  と  $R^2$  の少なくとも一方が、水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、フェニル、アルキルフェニル、フェニルアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アリールアルキル、アリール、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアリール ( ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニルまたはイミダゾリニル )、またはシクロヘテロアルキル ( 4 , 5 - ジヒドロ - イミダゾール - 2 - イル、ピペリジニルまたはピペラジニル ) である場合 ;

30

( a )  $R^1$  と  $R^2$  の他方は、水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、フェニル、アルキルフェニル、フェニルアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アリールアルキル、アリール、アルコキシアルキル、またはヒドロキシアルキル以外の基であり、および / または ( b )  $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$  および / または  $R^d$  の少なくとも一つは水素または  $C_1 - C_2$  アルキル以外であり、および / または ( c ) R は水素または  $C_1 - C_2$  アルキル以外であり、および / または ( d ) 環 A はヘテロ原子を含み、および / または環 B はヘテロ原子を含み、および / または ( e )  $R^c$  と  $R^d$  の一方はヒドロキシアルキル以外である ]

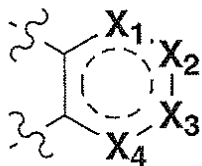
40

を有する化合物、もしくはそのいずれかの立体異性体、またはそのプロドラッグエステル、もしくはその医薬的に許容される塩。

## 【請求項 2】

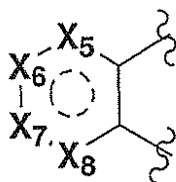
環 A が構造 :

【化 6】



を有し、環 B が構造：

【化 7】



10

[ 式中、

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub> および X<sub>4</sub> は、同一または異なって、CH、CH<sub>2</sub>、CHR<sup>15</sup>、CR<sup>16</sup>、CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>、N、NH、NR<sup>18</sup>、O または S から独立して選ばれ；

X<sub>5</sub>、X<sub>6</sub>、X<sub>7</sub> および X<sub>8</sub> は、同一または異なって、CH、CH<sub>2</sub>、CHR<sup>19</sup>、CR<sup>20</sup>、CR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>、N、NH、NR<sup>22</sup>、O または S から独立して選ばれ、ここで R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup> および R<sup>22</sup> は、同一または異なって、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、およびシクロヘテロアルキルから独立して選ばれ；および

20

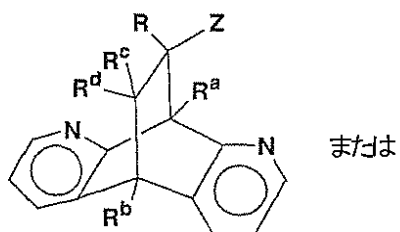
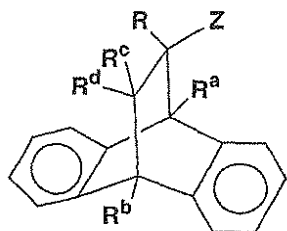
該 A 環および B 環の各々は、最大 2 個の窒素環原子、最大 2 個の酸素環原子および多くとも 1 個の硫黄環原子を含む]

を有する請求項 1 の化合物。

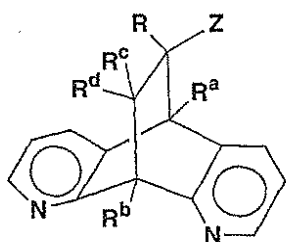
【請求項 3】

構造：

【化 8】



または



10

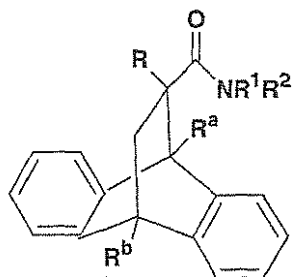
20

を有する請求項 1 の化合物。

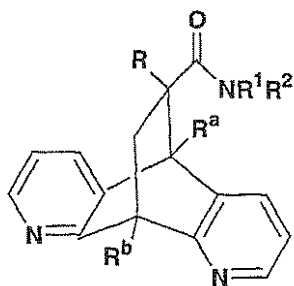
【請求項 4】

構造：

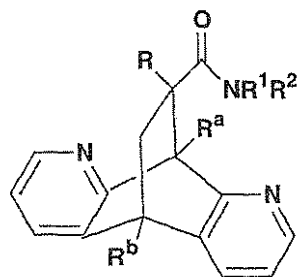
【化 9】



30



または



40

[ 式中、

R は H または アルキル であり；

R<sup>a</sup> は H、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、CHO、CO<sub>2</sub> アルキル、CONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> または C H<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup> から選ばれ；および

R<sup>b</sup> は H、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、CHO、CO<sub>2</sub> アルキル、CONR<sup>i</sup>R<sup>j</sup> または C

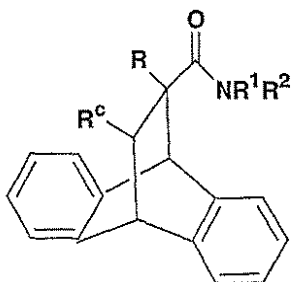
50

$H_2NR^kR^1$  から選ばれる ]  
を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 5】

構造 :

【化 10】



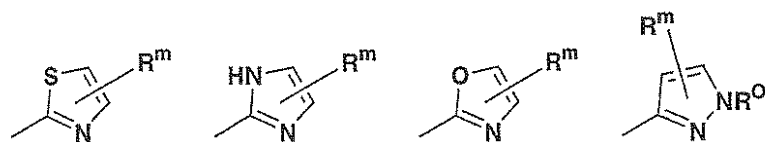
10

[ 式中、R は H、 $CH_3$  または  $C_2H_5$  であり、 $R^c$  は H または OH であり、および  $R^1$  と  $R^2$  の一方はヘテロアリールである ]  
を有する請求項 1 の化合物。

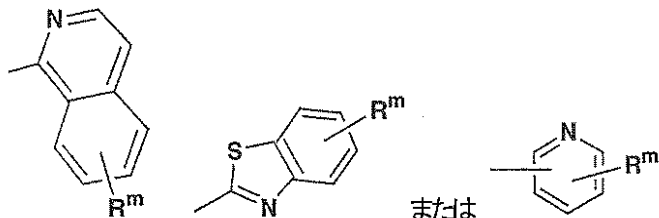
【請求項 6】

$R^1$  および  $R^2$  の一方が

【化 11】



20



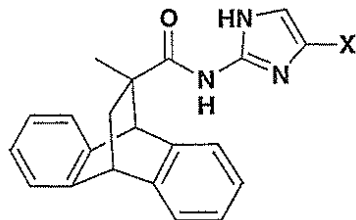
30

[ 式中、 $R^m$  は、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロおよびアルコキシから選られ、 $R^o$  は H またはアルキルである ]  
である、請求項 5 の化合物。

【請求項 7】

構造 A :

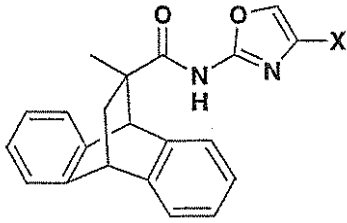
【化 12】



40

[ 式中、X はアリールまたはアルキルである ]、  
構造 B :

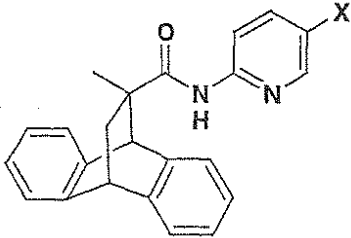
## 【化 1 3】



[ 式中、X はアリールである ]、  
構造 C :

10

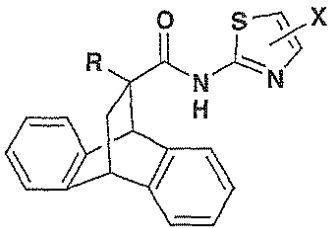
## 【化 1 4】



[ 式中、X はアリールである ]、  
構造 D :

20

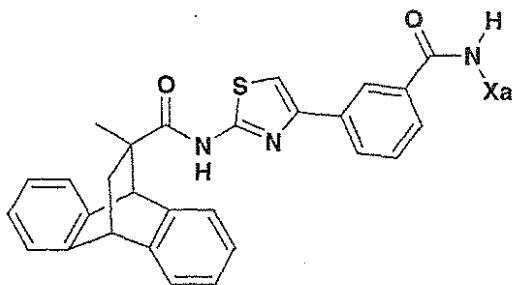
## 【化 1 5】



[ X はアリール、アルキル、ヘテロアリールまたはハロであり、R はアルキルである ]、  
構造 E :

30

## 【化 1 6】

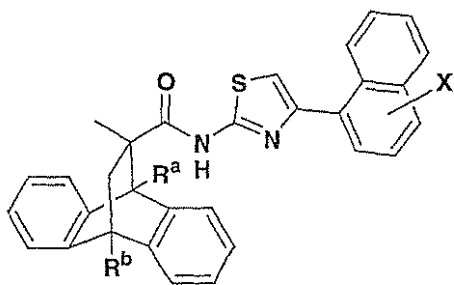


[ 式中、X<sub>a</sub> はアリール、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである ]、  
構造 F :

40



## 【化 17】



[ 式中、

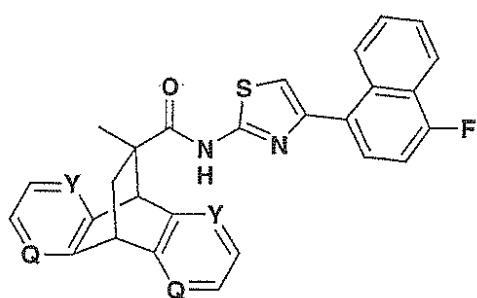
R<sup>a</sup> は、アルコキシカルボニル (CO<sub>2</sub> アルキル)、ニトロ、シアノ、または水素であり；

R<sup>b</sup> は、水素、CO<sub>2</sub> アルキル、ニトロ、シアノ、ホルミル、シクロヘテロアルキルカルボニル、アルキルアミノアルキルまたはアミノであり；

X は、水素、アルキルまたはハロである ]、または  
構造 G

10

## 【化 18】



20

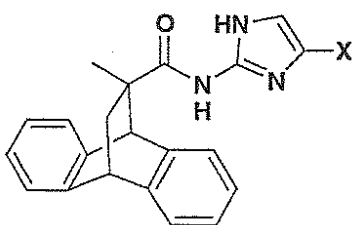
[ Q = N、Y = CHであるか、または Q = CH、Y = Nである ]

を有する化合物。

## 【請求項 8】

構造 A :

## 【化 19】



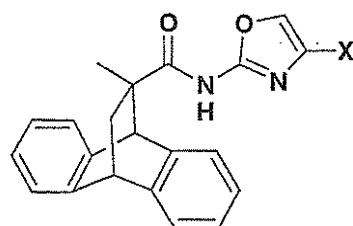
30

[ 式中、X は 1 - ナフチル、1 - (4 - メチル) ナフチル、1 - (4 - フルオロ) ナフチル、1 - (6 - メトキシ) ナフチル、フェニル、t - ブチルである ]、

40

構造 B :

## 【化 20】

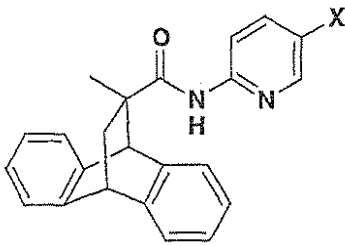


50

[ 式中、X は 1 - ナフチルである ]、

構造 C :

【化 2 1】

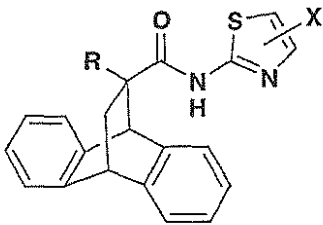


[ 式中、X は 1 - ナフチルである ]、

10

構造 D :

【化 2 2】

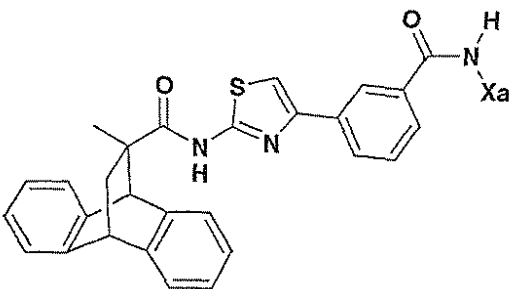


[ 式中、R は  $\text{CH}_3$  または  $\text{C}_2\text{H}_5$  であり ; X は、フェニル、*t*-ブチル、1 - ナフチル、1 - (4 - フルオロ) ナフチル、ベンゾチオフェン - 3 - イル、1 - (4 - メチル) ナフチル、1 - (2 - メトキシ) ナフチル、1 - (6 - メトキシ) ナフチル、3 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、3 - メチルフェニル、2 - クロロフェニル、1 - (4 - メトキシ) ナフチル、1 - (4 - ブロモ) ナフチル、1 - (4 - ヨード) ナフチル、5 - アントラセニル、1 - アントラセニル、4 - キノリン - 1 - イル、2 - キノリン - 1 - イル、1 - (4 - シアノ) ナフチル、5 - ヨード、4 - ベンゾチオフェニル、1 - (2 - ヒドロキシ) ナフチル、1 - (6 - ヒドロキシ) ナフチル、または 1 - (4 - ヒドロキシ) ナフチルである ]、

20

構造 E :

【化 2 3】



[ 式中、 $X_a$  は、フェニル、3 - メトキシフェニル、4 - メトキシフェニル、2, 5 - ジメトキシフェニル、3, 5 - ジメトキシフェニル、3 - ピリジル、2 - (4 - ピリジル) エチル、2 - (4 - イミダゾリル) エチル、3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル、3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル、3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル、3, 4, 5 - トリメトキシフェニル、3, 4 - ジメトキシフェニル、4 - メチル - 3 - メトキシフェニル、3 - メトキシフェニル、3, 5 - ジメトキシフェニル、2, 3 - ジメトキシフェニル、4 - クロロフェニル、2 - ナフチル、3 - クロロフェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、4 - アジドフェニル、2, 4 - ジメトキシフェニル、3 - エトキシフェニル、3 - (メチルチオ) フェニル、4 - (メチルチオ) フェニル、3 - (アセチレニル) フェニル、4 - メトキシ - 3 - ピリジル、3 - シアノフェニル、2 - メチル - 4 - メトキシフェニル、3 - アジドフェニル、3 - メチル - イソチアゾリル、1 - メチル - ピラゾール - 5 - イル、または 5 - トリフルオロメチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イルである ]、

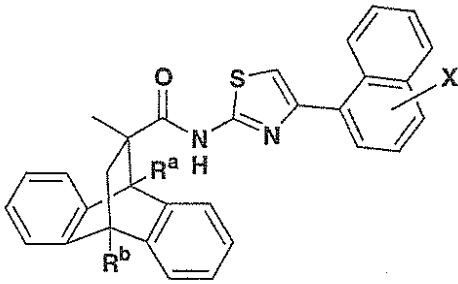
30

40

50

構造 F :

【化 2 4】



10

【表 1】

| $R^a$                 | $R^b$                       | X   |
|-----------------------|-----------------------------|-----|
| CH <sub>3</sub> OOC - | H                           | H   |
| ニトロ                   | H                           | H   |
| シアノ                   | H                           | H   |
| CH <sub>3</sub> OOC - | H                           | メチル |
| ニトロ                   | H                           | メチル |
| シアノ                   | H                           | メチル |
| H                     | CH <sub>3</sub> OOC -       | H   |
| H                     | ニトロ                         | H   |
| H                     | シアノ                         | H   |
| H                     | ホルミル                        | H   |
| H                     | CO-(N-モルホリン)                | H   |
| H                     | -CH <sub>2</sub> -NH-エチル    | H   |
| H                     | -CH <sub>2</sub> -(N-モルホリン) | H   |
| H                     | ニトロ                         | メチル |
| H                     | シアノ                         | メチル |
| H                     | NH <sub>2</sub>             | メチル |
| H                     | ニトロ                         | F   |
| H                     | シアノ                         | F   |
| H                     | Cl                          | H   |
| H                     | Cl                          | F   |
| H                     | Cl                          | メチル |
| H                     | Br                          | F   |
| H                     | Br                          | メチル |
| H                     | CH <sub>3</sub>             | H   |
| H                     | CH <sub>3</sub>             | F   |
| H                     | CH <sub>3</sub>             | メチル |

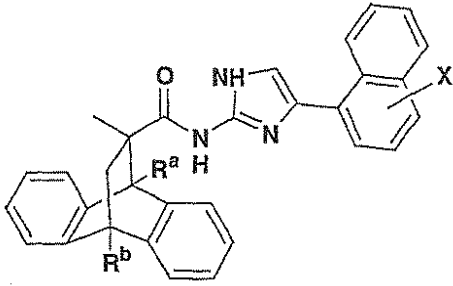
20

30

40

、構造 G :

## 【化 2 5】



## 【表 2】

| <u>R<sup>a</sup></u>  | <u>R<sup>b</sup></u>        | <u>X</u> |
|-----------------------|-----------------------------|----------|
| CH <sub>3</sub> OOC - | H                           | H        |
| ニトロ                   | H                           | H        |
| シアノ                   | H                           | H        |
| CH <sub>3</sub> OOC - | H                           | メチル      |
| ニトロ                   | H                           | メチル      |
| シアノ                   | H                           | メチル      |
| H                     | CH <sub>3</sub> OOC -       | H        |
| H                     | ニトロ                         | H        |
| H                     | シアノ                         | H        |
| H                     | ホルミル                        | H        |
| H                     | CO-(N-モルホリン)                | H        |
| H                     | -CH <sub>2</sub> -NH-エチル    | H        |
| H                     | -CH <sub>2</sub> -(N-モルホリン) | H        |
| H                     | ニトロ                         | メチル      |
| H                     | シアノ                         | メチル      |
| H                     | NH <sub>2</sub>             | メチル      |
| H                     | ニトロ                         | F        |
| H                     | シアノ                         | F        |
| H                     | Cl                          | H        |
| H                     | Cl                          | F        |
| H                     | Cl                          | メチル      |
| H                     | Br                          | F        |
| H                     | Br                          | メチル      |
| H                     | CH <sub>3</sub>             | H        |
| H                     | CH <sub>3</sub>             | F        |
| H                     | CH <sub>3</sub>             | メチル      |

10

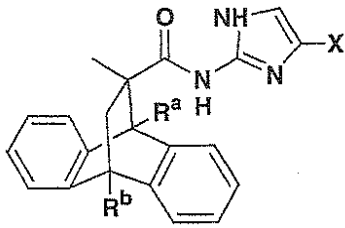
20

30

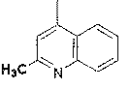
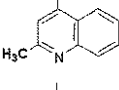
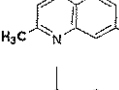
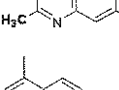
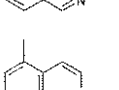
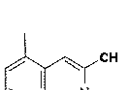
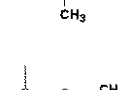
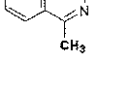
40

、構造 H :

## 【化 2 6】

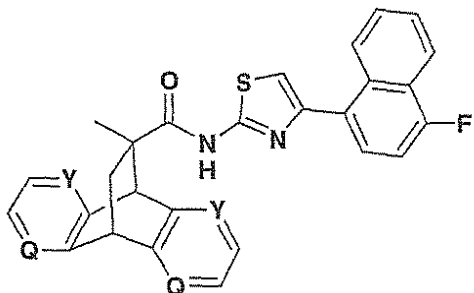


## 【表 3】

| <u>R<sup>a</sup></u> | <u>R<sup>b</sup></u> | <u>X</u>  |    |
|----------------------|----------------------|---|----|
| H                    | H                    |    | 10 |
| H                    | ニトロ                  |    |    |
| H                    | H                    |    |    |
| H                    | ニトロ                  |    | 20 |
| H                    | H                    |  |    |
| H                    | ニトロ                  |  |    |
| H                    | H                    |  | 30 |
| H                    | ニトロ                  |  |    |

または構造 I :

## 【化 2 7】

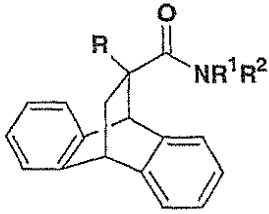


[ 式中、Q = N、Y = CHであるか、または Q = CH、Y = Nである ]  
を有する請求項 7 の化合物。

## 【請求項 9】

構造 :

## 【化 2 8】



[ 式中、Rは、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>または2-ヒドロキシエチルであり；

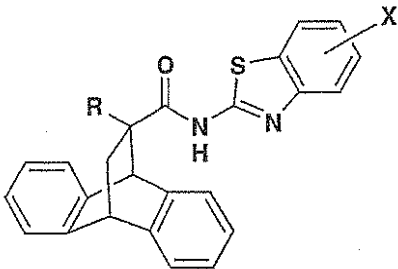
R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>の一方はHであり；R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>の他方は、ベンゾチアゾール-2-イル、アルキルベンゾチアゾール-2-イル、アルコキシベンゾチアゾール-2-イル、ハロベンゾチアゾール-2-イル、チアゾール-2-イル、4-(1-ナフチル)チアゾール-2-イル、2-キノリン-1-イル、またはヘテロアリールチオ、ヘテロアリール、ジアルキル、アルキル、アリールで適宜置換されたチアゾール(該アリールは、ハロ、アルキル、ニトロ、ヒドロキシ、アルコキシ、ジアルコキシ、カルボキシ、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヒドロキシアルキルアミノカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、アルコキシアルキルアミノカルボニルまたはヘテロアリールアミノカルボニルで適宜置換され得る)であるが；但し、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>の一方がチアゾール-2-イルである場合は、RはC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>または2-ヒドロキシエチルである ]

を有する化合物。

## 【請求項 10】

構造：

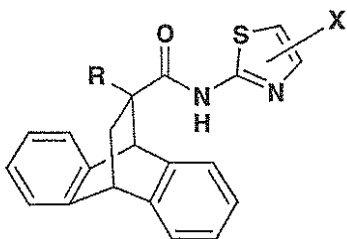
## 【化 2 9】



[ 式中、XはH、6-CH<sub>3</sub>、4-CH<sub>3</sub>O、6-Clまたは6-Fである ]

または、構造：

## 【化 3 0】



[ 式中、Xは4,5-ジメチル、5-クロロ、4-メチル、5-メチル、4-フェニル、4-(1-ナフチル)、4-(2-ナフチル)、4-(4-フルオロナフチル-1-イル)、4-(4-メチルナフチル-1-イル)、4-(3-ニトロフェニル)、4-(6-ヒドロキシナフチル-1-イル)、4-[(1,2,4-トリアゾール-5-イル)チオ]メチル、4-安息香酸、4-(4-プロモナフチル-1-イル)、4-(N-エチル)ベンズアミド、4-(N-2-メトキシフェニル)ベンズアミド、4-(N-メチル-N-2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド、4-(N-(ピロリジニル)ベンズアミド、4-(N-モルホリニル)ベンズアミド、4-(N-フェニル-N-メチル)ベンズアミド

、 3 - ( N - エチル ) ベンズアミド、 3 - ( N - 2 - メトキシフェニル ) ベンズアミド、  
 3 - ( N - 2 - メトキシエチル ) ベンズアミド、 3 - ( N - メチル - N - 2 - ヒドロキシ  
 エチル ) ベンズアミド、 3 - ( N - メチル - N - フェニル ) ベンズアミド、 3 - ( N - 4  
 - アセチルピペラジニル - 1 - イル ) ベンズアミド、 3 - ( N - 3 - メトキシプロピル )  
 ベンズアミド、 2 - ( 6 - カルボキシ ) ピリジン、 3 - ( N - 3 - ヒドロキシ - 4 - メト  
 キシフェニル ) ベンズアミド、 3 - ( N - 3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル ) ベンズ  
 アミド、 3 - ( N - 2 , 3 - ジメトキシフェニル ) ベンズアミド、 3 - ( N - 3 - ジメト  
 キシフェニル ) ベンズアミド、 3 - ( N - 5 - トリフルオロメチル - 1 , 3 , 4 - チアジ  
 アゾール - 2 - イル ) ベンズアミド、 3 - ( N - 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾー  
 ル - 2 - イル ) ベンズアミド、 3 - ( N - 5 - クロロベンゾキサゾール - 2 - イル ) ベン  
 ズアミド、 3 - ( N - 3 - ベンゾニトリル ) ベンズアミド、 3 - ( N - 4 - メトキシ - 3  
 - ピリジル ) ベンズアミド、 5 - ( 1 , 4 - ベンゾジオキサン )、または 4 - ( 1 , 3 -  
 ベンゾジオキサソール ) である ]

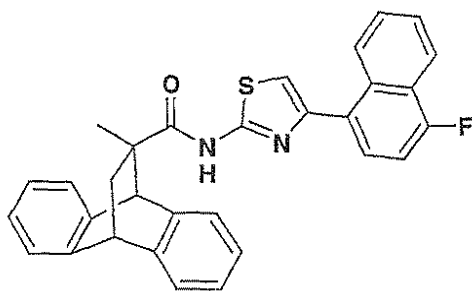
10

を有する請求項 9 の化合物。

【請求項 11】

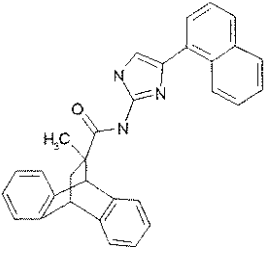
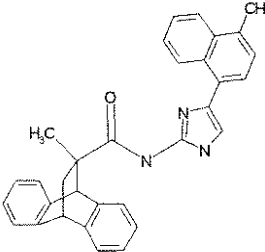
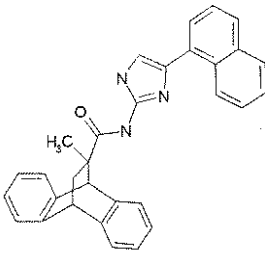
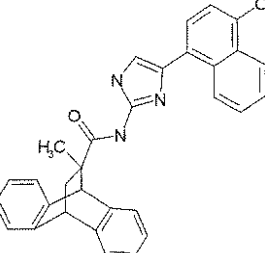
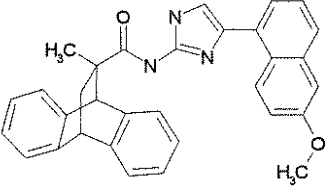
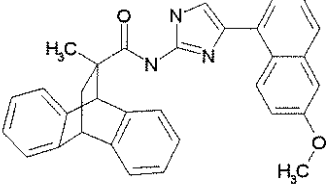
下記の構造：

【化 31】



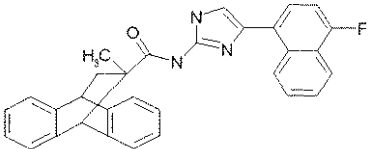
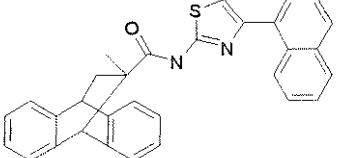
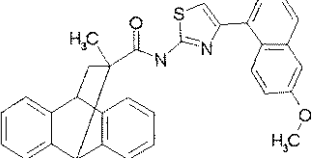
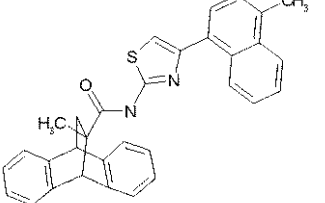
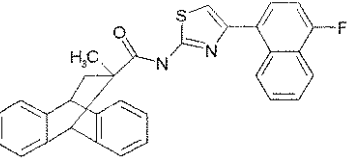
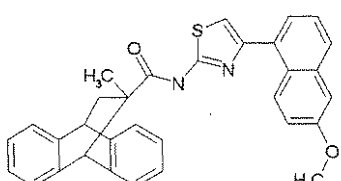
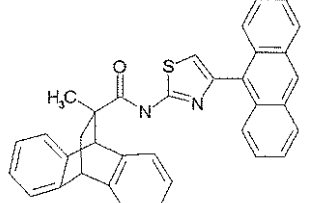
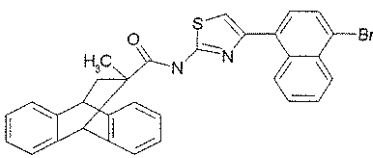
20

【表 4】

|            |   |    |
|------------|---|----|
|            |    |    |
|            |    | 10 |
| キラル<br>(S) |   | 20 |
| キラル<br>(S) |  | 30 |
|            |  |    |
| キラル<br>(S) |  | 40 |



【表 5】

|            |   |
|------------|---|
| キラル<br>(S) |    |
| キラル<br>(S) |    |
|            |    |
| キラル<br>(S) |   |
| キラル<br>(S) |  |
| キラル<br>(S) |  |
| キラル<br>(S) |  |
| キラル<br>(S) |  |

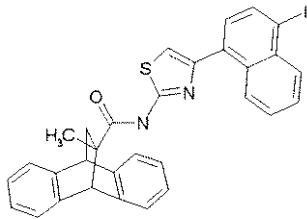
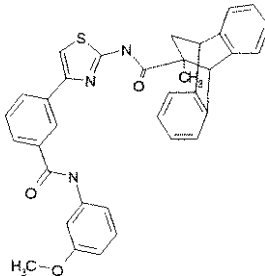
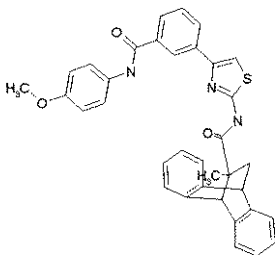
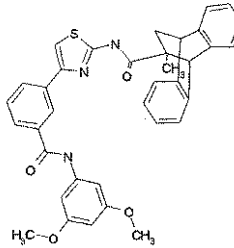
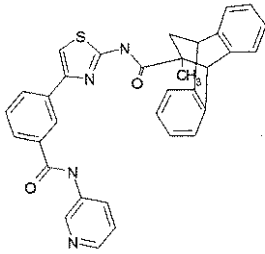
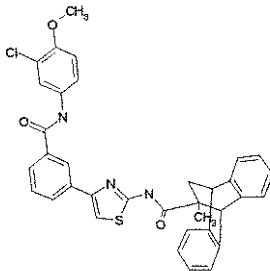
10

20

30

40

【表 6】

|  |   |
|--|---|
|  |    |
|  |    |
|  |   |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

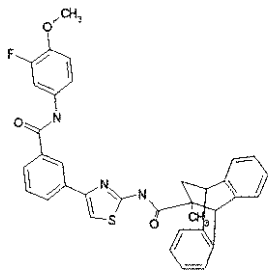
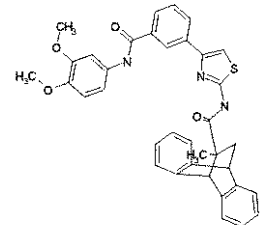
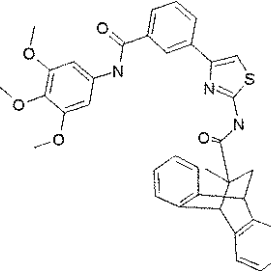
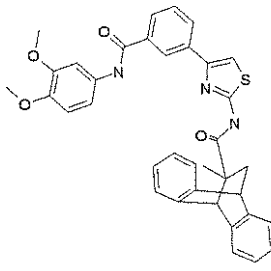
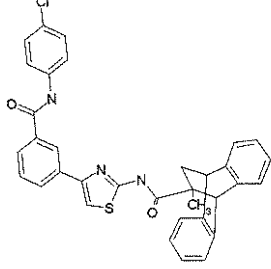
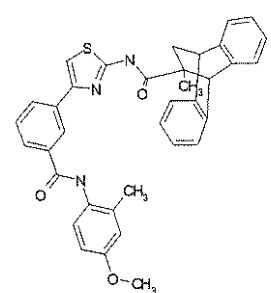
10

20

30

40

【表 7】

|            |   |
|------------|---|
|            |    |
|            |    |
| キラル<br>(S) |   |
| キラル<br>(S) |  |
|            |  |
|            |  |

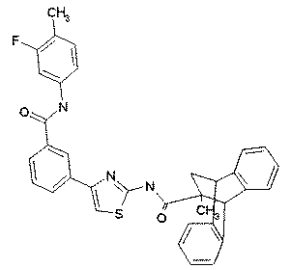
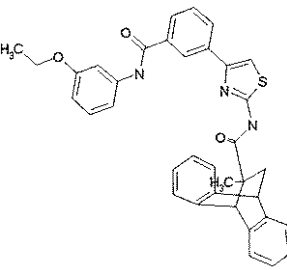
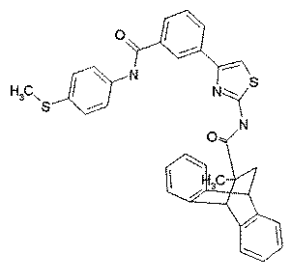
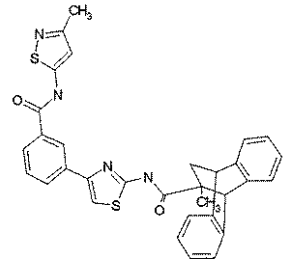
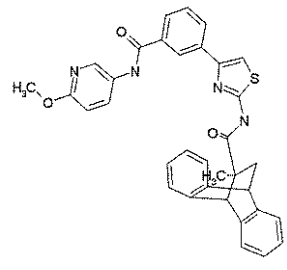
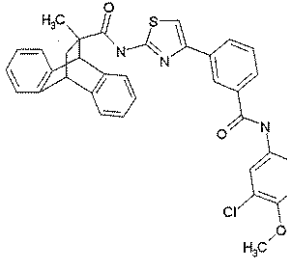
10

20

30

40

【表 8】

|            |   |
|------------|---|
|            |    |
|            |    |
|            |   |
|            |  |
|            |  |
| キラル<br>(R) |  |

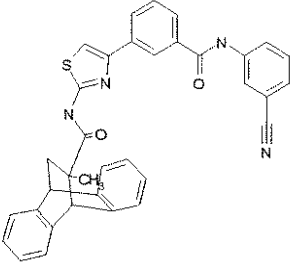
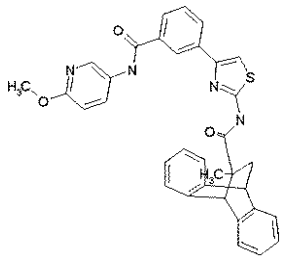
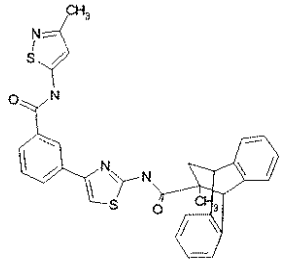
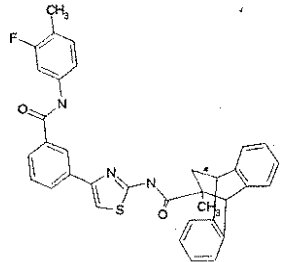
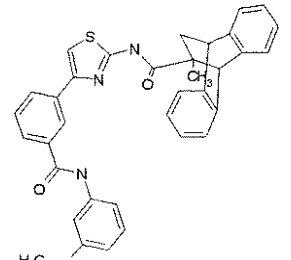
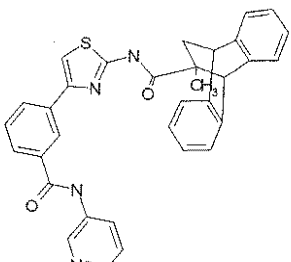
10

20

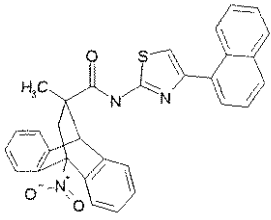
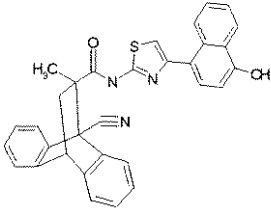
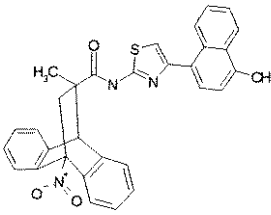
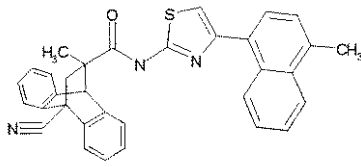
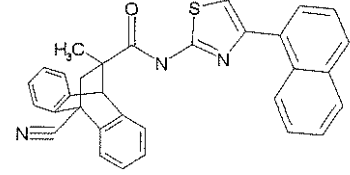
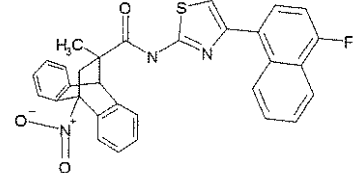
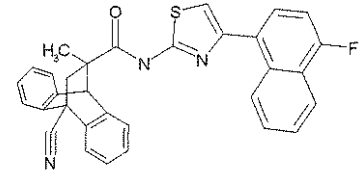
30

40

【表 9】

|            |   |    |
|------------|---|----|
| キラル<br>(R) |    |    |
| キラル<br>(R) |    | 10 |
| キラル<br>(R) |   | 20 |
| キラル<br>(R) |  | 30 |
| キラル<br>(R) |  | 40 |
| キラル<br>(R) |  |    |

【表 10】

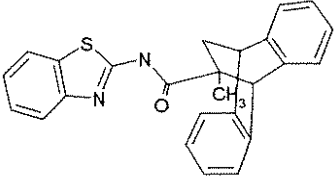
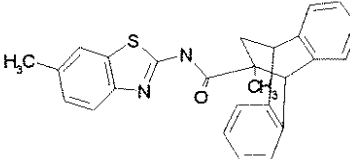
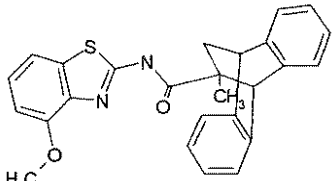
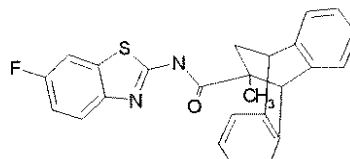
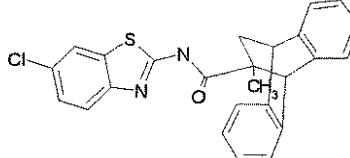
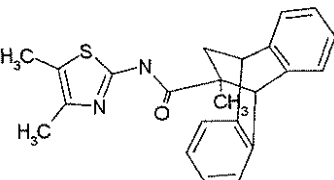
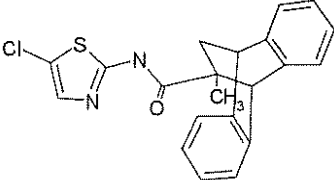
|  |   |    |
|--|---|----|
|  |    |    |
|  |    | 10 |
|  |    | 20 |
|  |   |    |
|  |  | 30 |
|  |  | 40 |
|  |  |    |

を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 12】

下記の構造：

【表 1 1】

|  |   |
|--|---|
|  |    |
|  |    |
|  |    |
|  |   |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

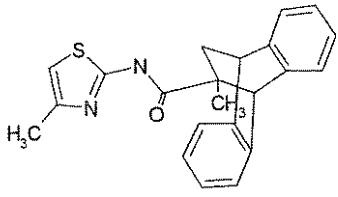
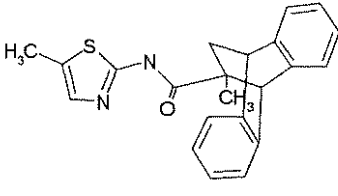
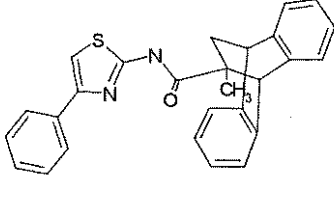
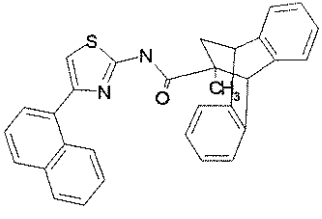
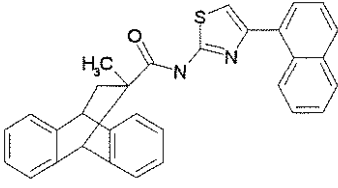
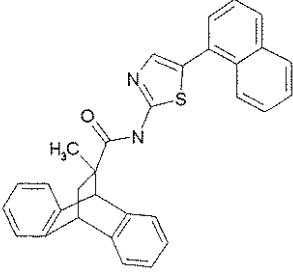
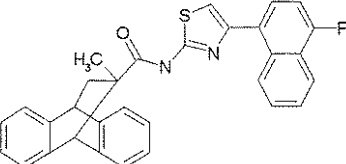
10

20

30

40

【表 1 2】

|         |   |
|---------|---|
|         |    |
|         |    |
|         |    |
|         |   |
| キラル (R) |  |
|         |  |
|         |  |

10

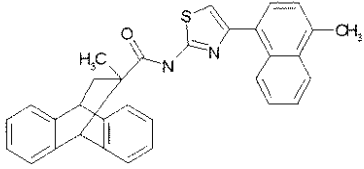
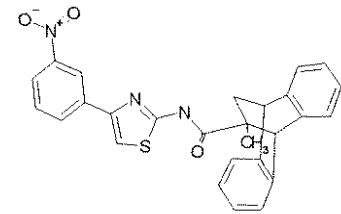
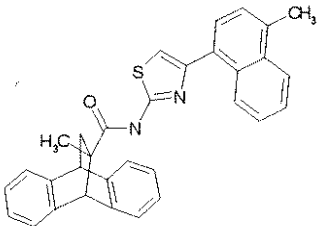
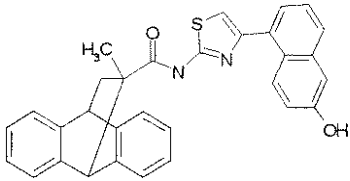
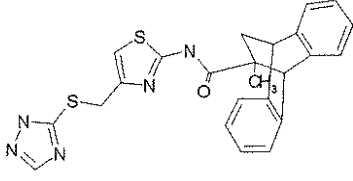
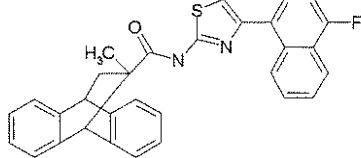
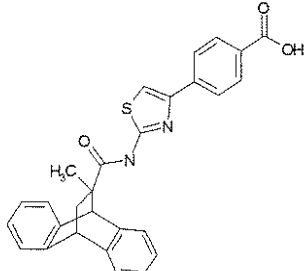
20

30

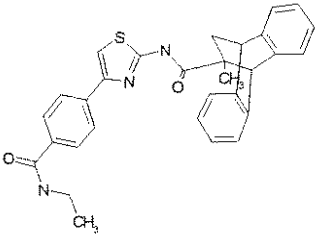
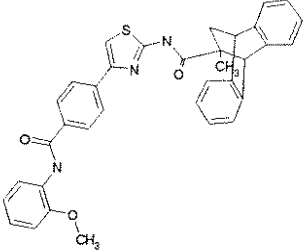
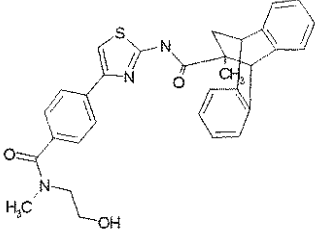
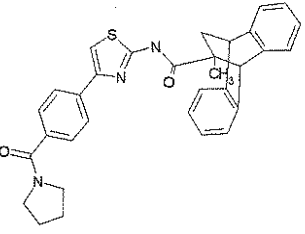
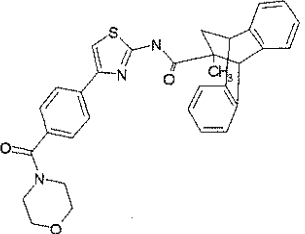
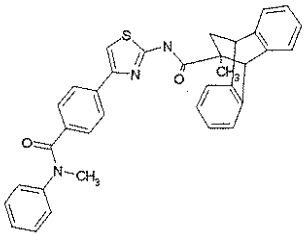
40



【表 1 3】

|         |   |    |
|---------|---|----|
|         |    |    |
|         |    | 10 |
| キラル (R) |    | 20 |
|         |   |    |
|         |  | 30 |
| キラル (R) |  |    |
|         |  | 40 |

【表 1 4】

|  |   |
|--|---|
|  |    |
|  |    |
|  |   |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

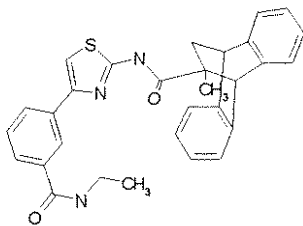
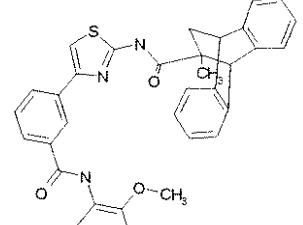
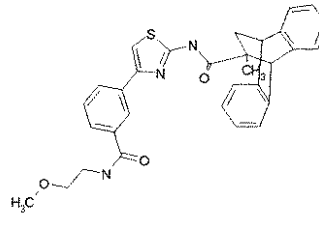
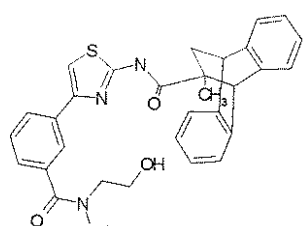
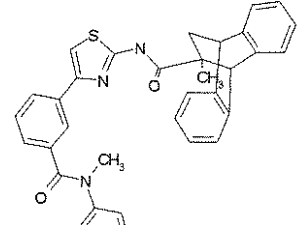
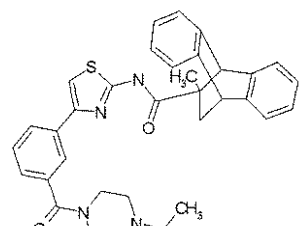
10

20

30

40

【表 1 5】

|  |   |
|--|---|
|  |    |
|  |    |
|  |    |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

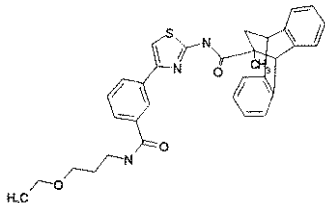
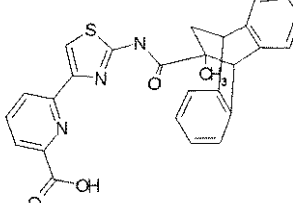
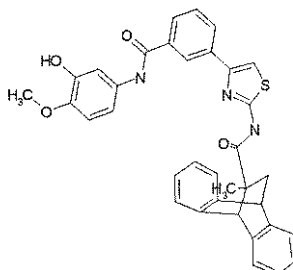
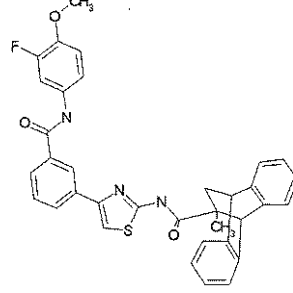
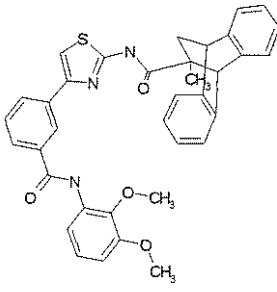
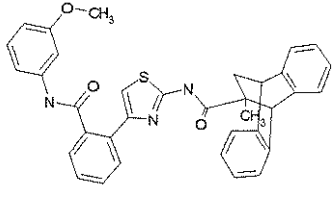
10

20

30

40

【表 1 6】

|  |   |
|--|---|
|  |    |
|  |    |
|  |    |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

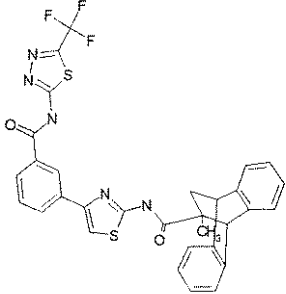
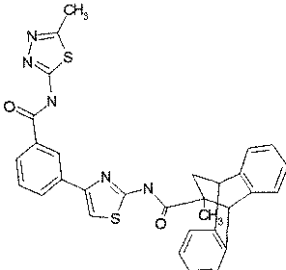
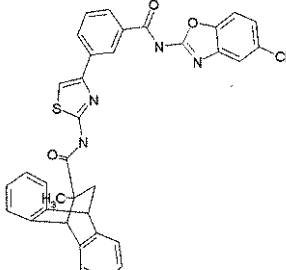
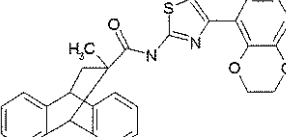
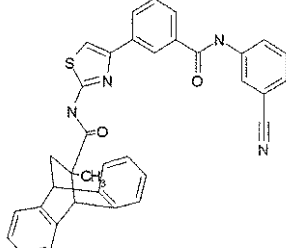
10

20

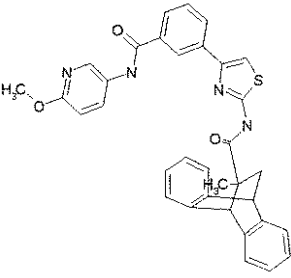
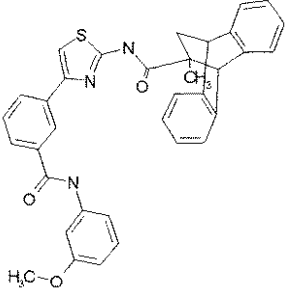
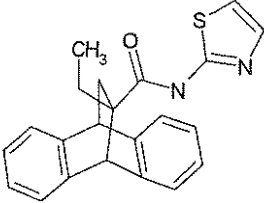
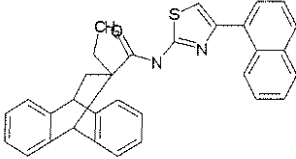
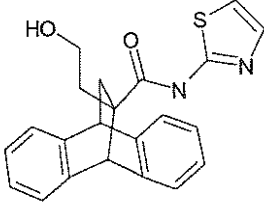
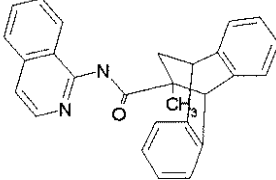
30

40

【表 17】

|         |   |    |
|---------|---|----|
|         |    | 10 |
|         |    | 20 |
|         |   | 30 |
|         |  | 40 |
| キラル (R) |  | 40 |

【表 18】

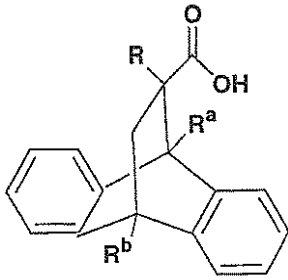
|         |   |    |
|---------|---|----|
| キラル (R) |    | 10 |
| キラル (R) |    | 20 |
|         |   | 30 |
|         |  | 40 |
|         |  | 50 |
|         |  | 60 |

を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 13】

構造：

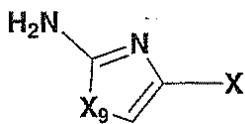
## 【化 3 2】



10

[ 式中、RはCH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>であり；R<sup>a</sup>がニトロ、シアノ、Cl、Br、CH<sub>3</sub>、-COOCH<sub>3</sub>、ホルミルであり、R<sup>b</sup>がHであるか；またはR<sup>b</sup>がニトロ、シアノ、Cl、Br、CH<sub>3</sub>、-COOCH<sub>3</sub>、ホルミルであり、R<sup>a</sup>がHである ]  
を有する化合物もしくはそのアルキルエステル、または構造：

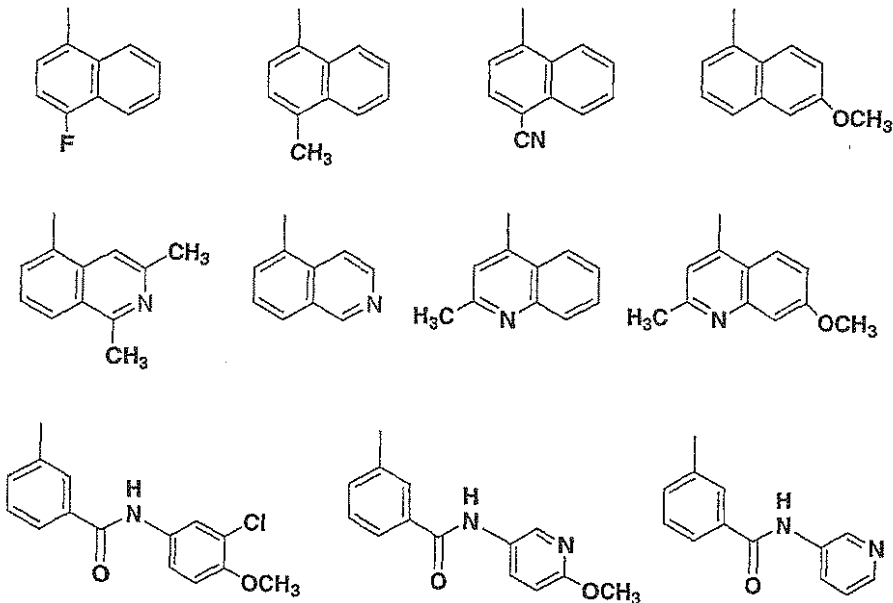
## 【化 3 3】



20

[ 式中、X<sub>9</sub>はSまたはNHであり；Xは

## 【化 3 4】



30

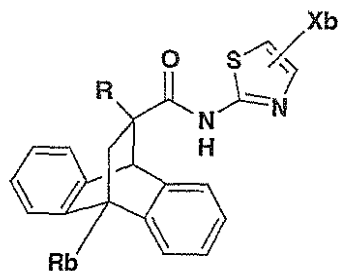
を有する化合物。

40

## 【請求項 1 4】

構造：

## 【化 3 5】



[ 式中、

R は  $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  または 2 - ヒドロキシエチルであり、

R b は H、CN、 $\text{NO}_2$ 、ハロゲン、アルキルまたはアミノであり；

X b は H、アリアルコキシカルボニル、アリアルアルキルアミノカルボニル、アルコシアルキルアミノカルボニル、ヘテロアリアルカルボニル、アリアル、アルコシアルキルアミドカルボニル、アリアルアミノカルボニル、ヘテロアリアルアミノカルボニル、アリアルアミノカルボニルアリアルまたはヘテロアリアルであるが；

但し、X b が H である場合は、R が  $\text{C}_2\text{H}_5$  または 2 - ヒドロキシメチルであるか、または R b が CN または  $\text{NO}_2$  である ]

を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 15】

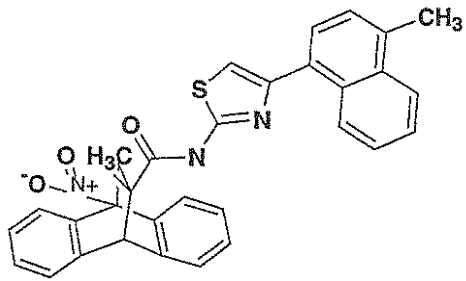
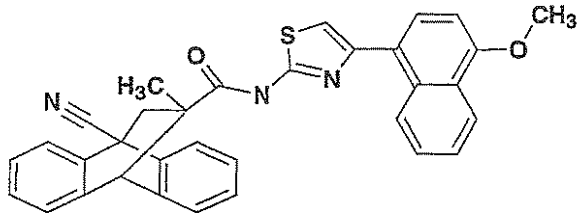
構造：

10

20

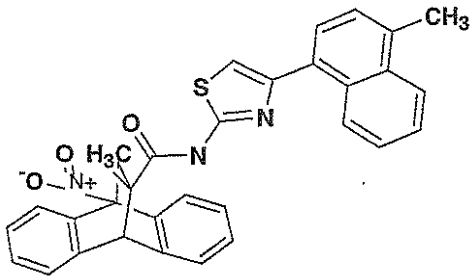


## 【化 3 6】



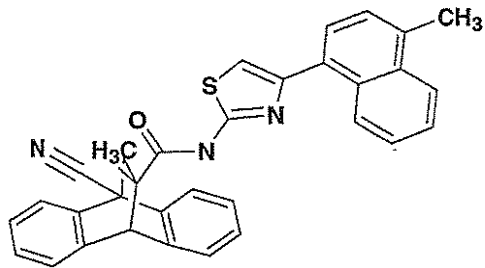
(キラル(R))

10



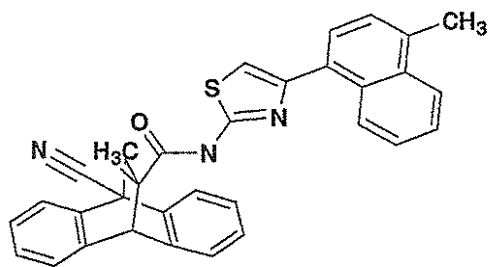
(キラル(S))

20



(キラル(R))

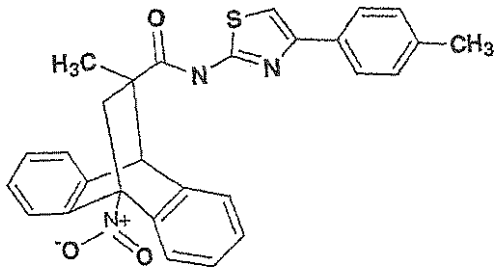
30



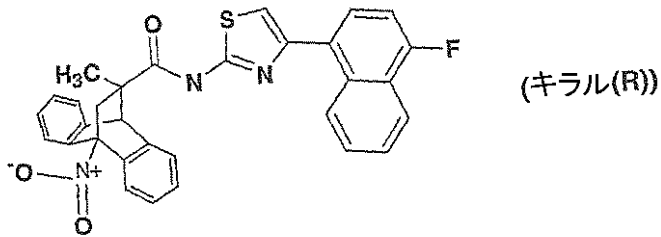
(キラル(S))

40

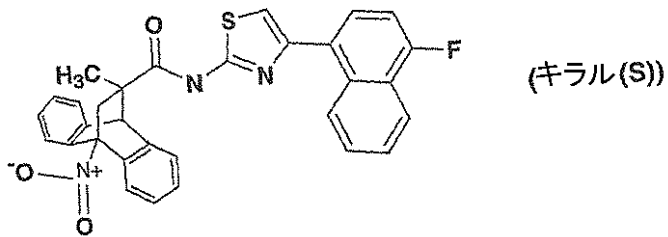
【化 3 7】



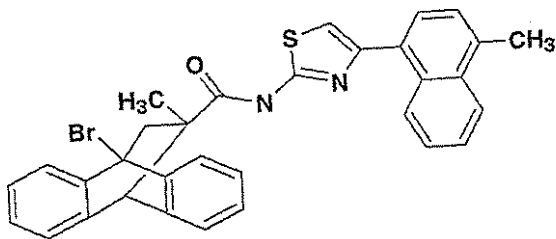
10



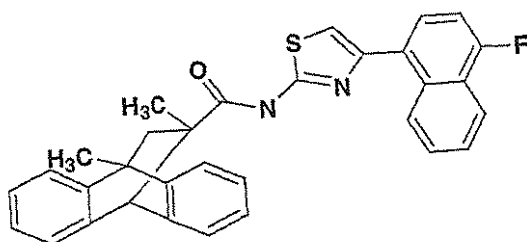
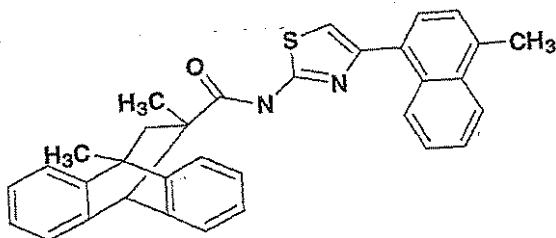
20



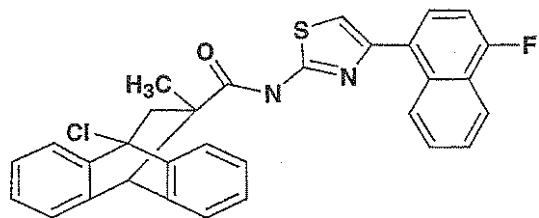
30



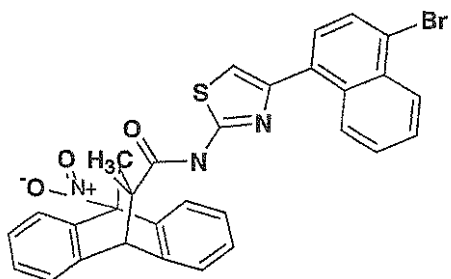
40



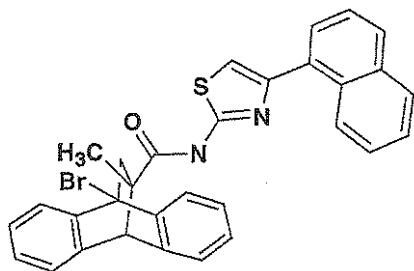
【化 3 8】



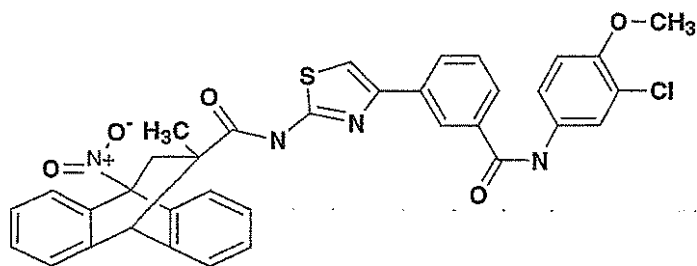
10



20



30



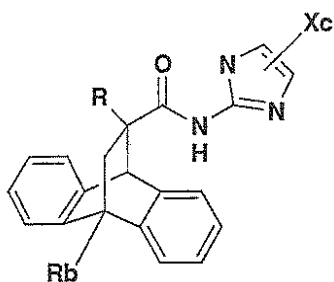
40

を有する請求項 1 4 の化合物。

【請求項 1 6】

構造：

## 【化 3 9】



10

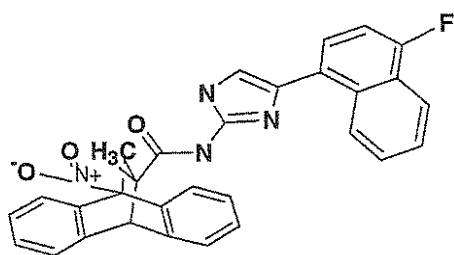
[ 式中、R は  $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$  または 2 - ヒドロキシエチルであり；R b は H、CN、 $\text{NO}_2$ 、ハロゲン、アルキルまたはアミノであり；および X c はアリール、キノリニルまたはイソキノリニルである ]

を有する請求項 1 の化合物。

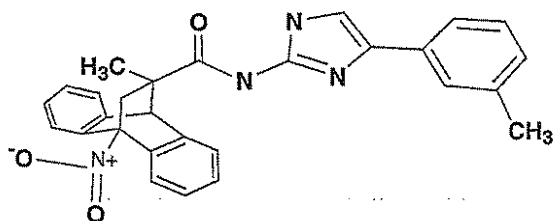
## 【請求項 1 7】

構造：

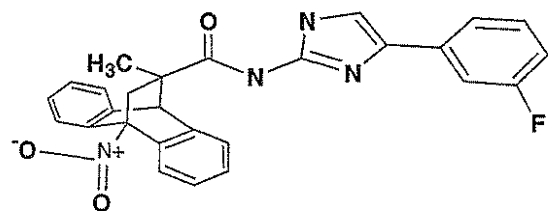
## 【化 4 0】



20

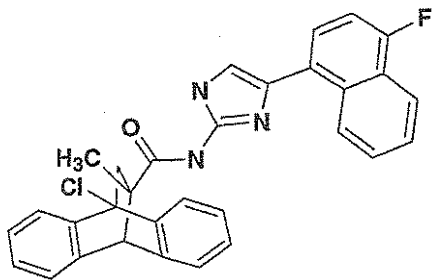


30

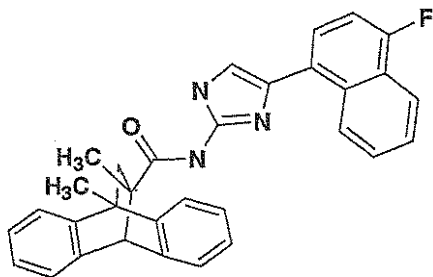


40

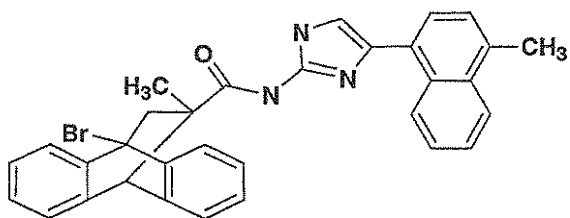
【化 4 1】



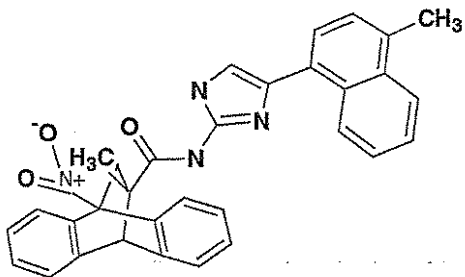
10



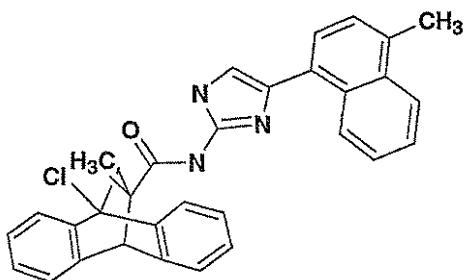
20



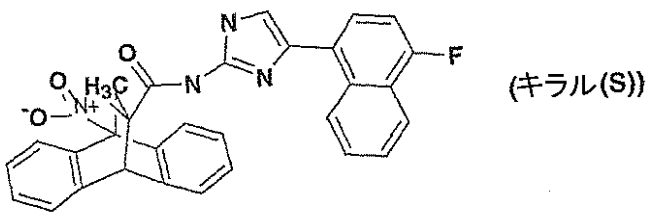
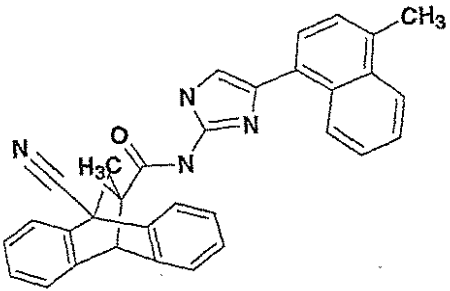
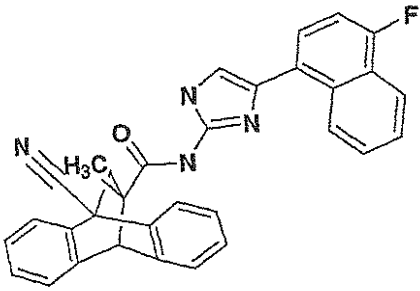
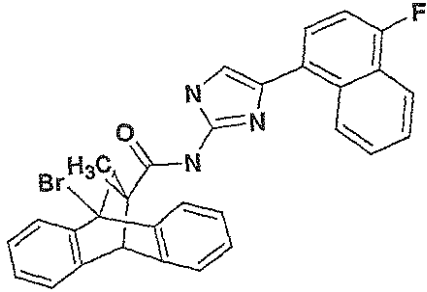
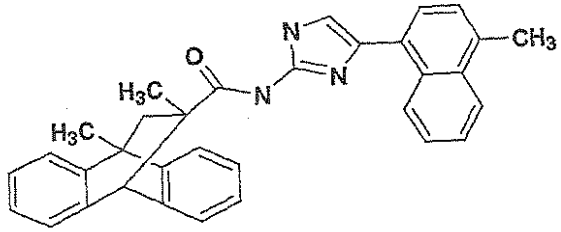
30



40



【化 4 2】



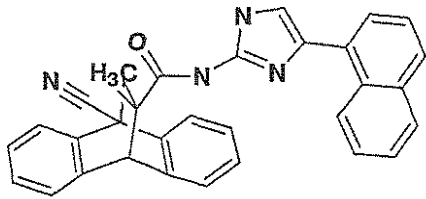
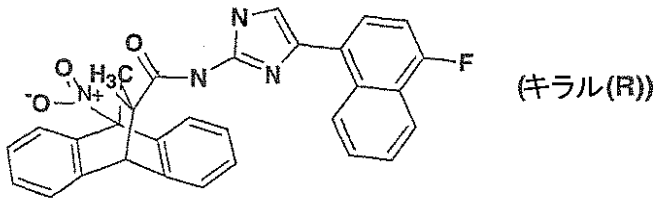
10

20

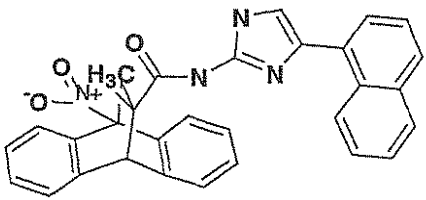
30

40

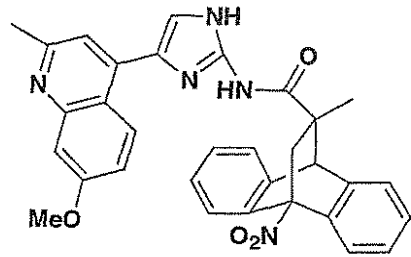
【化 4 3】



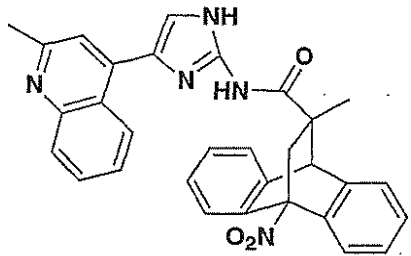
10



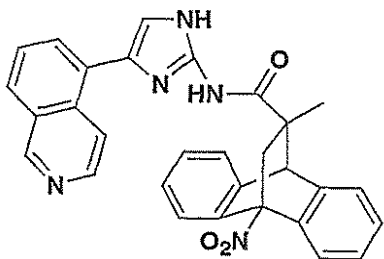
20



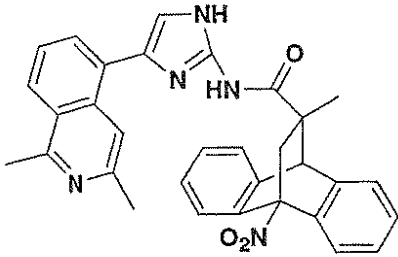
30



40



## 【化 4 4】



を有する請求項 16 の化合物。

10

## 【請求項 18】

治療が必要な患者に請求項 1 の化合物の治療上の有効量を投与することからなる、その転写がグルココルチコイド受容体によって刺激または抑制される遺伝子発現産物に関連する GR 関連疾患の予防、発症阻止または治療する方法、または AP - 1 誘導の転写に関連する疾患の予防、発症阻止または治療する方法、または AP - 1 依存性遺伝子発現関連疾患、すなわち、AP - 1 の調節制御下での遺伝子発現に関連する疾患の予防、発症阻止または治療する方法。

## 【請求項 19】

該 GR 関連疾患が、内分泌疾患、リウマチ疾患、コラーゲン疾患、皮膚疾患、アレルギー性疾患、眼疾患、呼吸器疾患、血液病、胃腸疾患、炎症疾患、自己免疫疾患、腫瘍性疾患および代謝疾患である、炎症または免疫に関連する疾患または障害である請求項 18 の方法。

20

## 【請求項 20】

該炎症または免疫に関連する疾患または障害が、腎臓、肝臓、心臓、肺、膵臓、骨髄、角膜、小腸、皮膚の同種移植片、皮膚の同種移植、心臓弁異種移植、血清病、および移植片対宿主病の移植拒絶反応、

関節リウマチ関節炎、乾癬性関節炎、多発性硬化症、I 型および II 型糖尿病、若年性糖尿病、肥満症、喘息、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、壊疽性膿皮症、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、乾癬、皮膚炎、皮膚筋炎；湿疹、乾性脂漏症、肺炎症、眼ブドウ膜炎、肝炎、グレーブス病、橋本甲状腺炎、自己免疫甲状腺炎、ベーチェット

30

またはジョーゼン症候群、悪性または免疫溶血性貧血、アテローム性動脈硬化症、アジソン病、突発性副腎不全、自己免疫多腺性疾患、糸球体腎炎、強皮症、モルフィア、扁平苔癬、白斑症、円形脱毛症、自己免疫脱毛症、自己免疫下垂体機能不全、ギランバレー症候群、および肺炎；

接触過敏症、遅延型過敏、接触皮膚炎、じんま疹、皮膚アレルギー、呼吸器アレルギー、花粉症、アレルギー性鼻炎およびグルテン過敏型腸疾患、

骨関節炎、急性膵炎、慢性膵炎、急性呼吸窮迫症候群、セザリー症候群、再狭窄、狭窄症およびアテローム性動脈硬化症、

先天性副腎肥厚化、非化膿性甲状腺炎、癌に関連する高カルシウム血症、若年性リウマチ関節炎、強直性脊椎炎、急性および亜急性滑液包炎、急性非特異性腱鞘炎、急性痛風性関節炎、外傷後骨関節炎、骨関節炎の滑膜炎、上顎炎、急性リウマチ心臓炎、天疱瘡、水疱ヘルペス状皮膚炎、重症紅斑多形、剥脱性皮膚炎、乾癬、脂漏性皮膚炎、季節性または通年性アレルギー性鼻炎、気管支喘息、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、薬物過敏反応、アレルギー性結膜炎、角膜炎、帯状疱疹眼疾患、虹彩炎および虹彩毛様体炎、脈絡網膜炎、視神経炎、症候のサルコイドーシス、劇症性または播種性肺結核の化学療法、成人の突発性血小板減少性紫斑病、成人の二次性血小板減少症、後天性（自己免疫）溶血性貧血、成人の白血病およびリンパ腫、小人の急性白血病、潰瘍性大腸炎、局所性腸炎、クローン病、ジョーゼン症候群、自己免疫血管炎、多発性硬化症、重症筋無力症、敗血症、および慢性閉塞性肺疾患である、請求項 19 の方法。

40

## 【請求項 21】

50



請求項 1 の化合物および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 2 2】

請求項 1 の化合物および

免疫抑制剤、抗癌剤、抗ウイルス剤、抗炎症剤、抗真菌剤、抗生物質、抗血管過剰増殖剤、抗うつ剤、脂質降下剤、脂質調節剤、抗糖尿病剤、抗肥満症剤、降圧剤、血小板凝集阻害剤、および/または抗骨粗鬆症剤からなる組合せ医薬であり、

該抗糖尿病剤は、1、2、3またはそれ以上のピグアナイド、スルホニル尿素、グルコシダーゼ阻害剤、PPARアゴニスト、PPAR / 両アゴニスト、SGLT2阻害剤、DP4阻害剤、aP2阻害剤、インスリン増感剤、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1)、インスリンおよび/またはメグリチナイドであり、

10

該抗肥満症剤は、ベータ3アドレナリン作動性アゴニスト、リパーゼ阻害剤、セロトニン(およびドパミン)再取り込み阻害剤、甲状腺受容体アゴニスト、aP2阻害剤および/または摂食障害剤であり、

該脂質降下剤は、MTP阻害剤、HMG CoAリダクターゼ阻害剤、スクアレン合成酵素阻害剤、フィブリン酸誘導体、LDL受容体活性の上方制御剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、またはACAT阻害剤であり、

該降圧剤は、ACE阻害剤、アンジオテンシンII受容体アンタゴニスト、NEP/A CE阻害剤、カルシウムチャンネルブロッカーおよび/または - アドレナリン作動性ブロッカーである組合せ医薬。

【請求項 2 3】

20

該抗糖尿病剤が、1、2、3またはそれ以上のメトホルミン、グリブリド、グリメピリド、グリピリド、グリピジド、クロロプロパミド、グリクラジド、アカルボース、ミグリトール、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾン、インスリン、G1-262570、イサグリタゾン、JTT-501、NN-2344、L895645、YM-440、R-119702、AJ9677、レパグリニド、ナテグリニド、KAD1129、AR-HO39242、GW-409544、KRP297、AC2993、LY315902、P32/98および/またはNVP-DPP-728Aであり、

該抗肥満症剤が、オーリスタット、ATL-962、AJ9677、L750355、CP331648、シブトラミン、トピラメート、アキソキン、デキサアンフェタミン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミン、および/またはマジンドールであり、

30

該脂質降下剤が、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチン、ピサスタチン、フェノフィブラート、ゲムフィブロジル、クロフィブラート、アバシミベ、TS-962、MD-700、コレスタゲル、ナイアシンおよび/またはLY295427であり、

該降圧剤が、カプトプリル、フォシノプリル、エナラプリル、リシノプリル、キナプリル、ベナゼプリル、フェンチアプリル、ラミプリルまたはモエキシプリルであるACE阻害剤；オマパトリラト、[S[(R<sup>\*</sup>, R<sup>\*</sup>)]-ヘキサヒドロ-6-[(2-メルカプト-1-オキソ-3-フェニルプロピル)アミノ]-2,2-ジメチル-7-オキソ-1H-アゼピン-1-酢酸(ゲモパトリラト)またはCGS 30440であるNEP/A CE阻害剤；イルベサルタン、ロサルタンまたはバルサルタンであるアンジオテンシンII受容体アンタゴニスト；アムロジピンベシレート、プラゾシンHCl、ベラパミル、ニフェジピン、ナドロール、プロプラノロール、カルベジロール、またはクロニジンHClであり、

40

該血小板凝集阻害剤が、アスピリン、クロピドグレル、チクロピジン、ジピリダモールまたはイフェトロバンであり、

該免疫抑制剤が、サイクロスポリン、ミコフェノール酸、インターフェロン-ベータ、デオキシスベルゴリン、FK-506または抗IL-2であり、

該抗癌剤が、アザチオプリン、5-フルオロウラシル、シクロホスファミド、シスプラチン、メトトレキセート、チオテパ、またはカルボプラチンであり、

該抗ウイルス剤が、アバカビル、アシクロビル、ガンシクロビル、ジダノシン、または

50

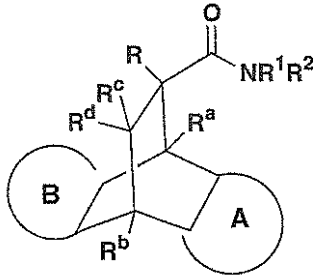
ビダラピンであり、

該抗炎症剤が、イブプロフェン、セレコキシブ、ロフェコキシブ、アスピリン、ナプロキセン、ケトプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、インドメタシン、ピロキシカム、プレドニゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾンまたは二酢酸トリアムシノロンである、請求項 22 の組合せ医薬。

【請求項 24】

構造：

【化 45】



10

[ 式中、

R は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノアルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アリールオキシアルキル、またはヒドロキシアリールであり；

20

R<sup>a</sup> は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シアノ、ハロゲン、ヘテロアリールアミノカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、シアノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアリール、アリールオキシアルキル、ニトロ、アミノ、CHO、CO<sub>2</sub>アルキル、CONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、CH<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>NHR<sup>g</sup>、NHCH<sub>2</sub>R<sup>g</sup>、NHCHR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、NHCOR<sup>e</sup>、NHCONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> または NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup> であり；

30

R<sup>b</sup> は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シアノ、ハロゲン、ヘテロアリールアミノカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、シアノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロ、アミノ、CHO、CO<sub>2</sub>アルキル、ヒドロキシアリール、アリールオキシアルキル、CONR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>、CH<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>l</sup>、CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>NHR<sup>k</sup>、NHCH<sub>2</sub>R<sup>k</sup>、NHCHR<sup>k</sup>R<sup>l</sup>、NHCOR<sup>i</sup>、NHCONR<sup>i</sup>R<sup>j</sup> または NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup> であり；

ここで R<sup>e</sup> および R<sup>f</sup> は、同一又は異なって、水素、アリール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、またはシクロアルキルアルキルから独立して選ばれ、あるいは R<sup>e</sup> および R<sup>f</sup> はそれらが結合している窒素原子とともに N、O または S である 1、2 または 3 個のヘテロ原子を有する 5 -、6 - または 7 員のヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキル環を形成し得；

40

R<sup>g</sup> および R<sup>h</sup> は、同一または異なって、水素、アリール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、またはシクロアルキルアルキルから独立して選ばれ、あるいは R<sup>g</sup> と R<sup>h</sup> はそれらが結合している窒素原子とともに、N、O

50

またはSである1、2または3個のヘテロ原子を有する5 -、6 - または7員のヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキル環を形成し得；

$R^i$  および  $R^j$  は、同一または異なって、水素、アリーール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ヘテロアリーール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリーールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、またはシクロアルキルアルキルから独立して選ばれ、あるいは  $R^i$  と  $R^j$  はそれらが結合している窒素原子とともに、N、O またはSである1、2または3個のヘテロ原子を有する5 -、6 - または7員のヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキル環を形成し得；

$R^k$  と  $R^l$  は、同一または異なって、水素、アリーール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ヘテロアリーール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリーールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、またはシクロアルキルアルキルから独立して選ばれ、あるいは  $R^k$  と  $R^l$  はそれらが結合している窒素原子とともに、N、O またはSである1、2または3個のヘテロ原子を有する5 -、6 - または7員のヘテロアリーールまたはシクロヘテロアルキル環を形成し得；

$R^c$  と  $R^d$  は、同一または異なって、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリーール、ヒドロキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリーールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ヒドロキシアリーール、またはアリーールオキシアルキルから独立して選ばれ；

$R^c$  と  $R^d$  は適宜、それらが結合している炭素原子とともに、O原子またはN原子を適宜含み得る3 - から7員環を形成し得；

$R^1$  と  $R^2$  は同一または異なって、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロアルケニル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ヒドロキシアリーール、アリーールオキシアルキル、アルコキシアルキルまたはヒドロキシアルキルから独立して選ばれ；

環Aは、フェニルもしくはピリジルと縮合した不飽和の6員炭素環またはヘテロ環を表し；および

環Bは、フェニルもしくはピリジルと縮合した不飽和の6員炭素環またはヘテロ環を表す；

但し：

(a)  $R$  が  $CH_3$  またはHであり、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$  および  $R^d$  がそれぞれ水素であるか、または (b)  $R^a$  および  $R^b$  がそれぞれ水素であり、 $R^c$  と  $R^d$  の一方がアルキルである場合；

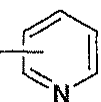
(1)  $R^1$  と  $R^2$  の少なくとも一方は、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、シクロヘテロアルキルまたはシクロヘテロアルキルアルキルであり (ここで該ヘテロアリーールは無置換の

【化46】



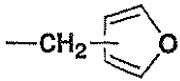
または無置換の

【化47】



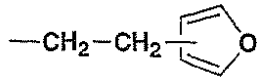
であり、該ヘテロアリーールアルキルは無置換の

## 【化 4 8】



または無置換の

## 【化 4 9】



である) ; さらに

$R^1$  と  $R^2$  の他の一方は、水素以外であり、および / または環 A はヘテロ原子を含み、  
 および / または環 B はヘテロ原子を含むか ; あるいは

( 2 )  $R^1$  と  $R^2$  の一方は、アルキル、ヒドロキシ、ハロ、 $C_1 - C_2$  - アルコキシカルボニルまたはニトロで置換されたフェニルであり、さらに ( a ) 該フェニルは、2 またはそれ以上のハロ原子、および / または 2 またはそれ以上のヒドロキシ基で置換されていてもよい場合を除いて、水素、アルキル、ヒドロキシ、ハロ、 $C_1 - C_2$  - アルコキシカルボニルまたはニトロ以外の少なくとも一つの他の基で置換されていなければならない ;  
 および / または ( b )  $R^1$  と  $R^2$  の他の一方は、水素以外であり、および / または ( c ) 環 A はヘテロ原子を含み、および / または環 B はヘテロ原子を含むか ; あるいは

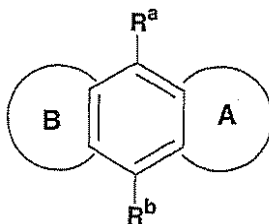
( 3 )  $R^1$  と  $R^2$  の一方は、 $C_1 - C_2$  アルコキシで置換されたフェニルであり、ここで該フェニルは第二の  $C_1 - C_2$  アルコキシで置換され得ず、または  $R^1$  と  $R^2$  の他方は水素以外であるか ; あるいは

( 4 )  $R^1$  と  $R^2$  の少なくとも一方は、水素、無置換アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、シクロアルケニル、アルキルシクロアルケニル、アルキルフェニル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アリールアルキル、アリール、アルコキシアルキルまたはヒドロキシアルキルであり、さらに ( a )  $R^1$  と  $R^2$  の他方は 水素、無置換アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、シクロアルケニル、アルキルシクロアルケニル、アルキルフェニル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アリールアルキル、アリール、アルコキシアルキルまたはヒドロキシアルキル以外の基であり、および / または ( b )  $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$  および / または  $R^d$  の少なくとも一つは水素以外であり、および / または ( c ) R は水素または  $C_1 - C_2$  アルキル以外であり、および / または ( d ) 環 A はヘテロ原子を含み、および / または環 B はヘテロ原子を含む ]

を有する化合物、もしくはそのいずれかの立体異性体、またはそのプロドラッグエステル、もしくはその医薬的に許容される塩の製造方法であって、

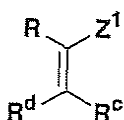
構造 :

## 【化 5 0】



の化合物を、構造 :

## 【化 5 1】



10

20

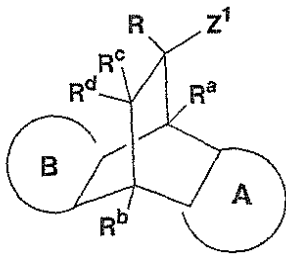
30

40

50

の不飽和化合物で処理して、中間体：

【化52】

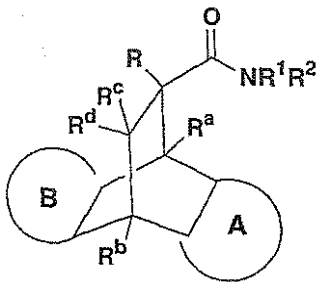


[ 式中、 $Z^1$  は  $CO_2H$  または  $CO_2$  アルキルである ]

を形成し、上記中間体を構造： $HNR^1R^2$

のアミンと反応させて、構造：

【化53】

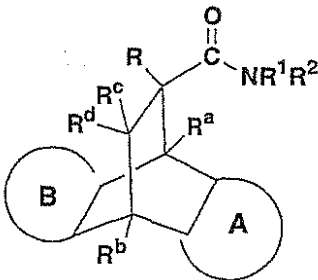


の化合物を形成させることからなる方法。

【請求項25】

構造：

【化54】



[ 式中、

R は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリーール、アリーールアルキル、アリーールオキシ、ヘテロアリーール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリーールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノアルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アリーールオキシアルキル、またはヒドロキシアリーールであり；

$R^a$  は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリーール、アリーールオキシ、ヘテロアリーール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリーールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シアノ、ハロゲン、ヘテロアリーールアミノカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、シアノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアリーール、アリーールオキシアルキル、ニトロ、アミノ、 $CHO$ 、 $CO_2$  アルキル、 $CONR^eR^f$ 、 $CH_2NR^gR^h$ 、 $CO_2H$ 、 $CH_2OH$ 、 $CH_2NHR^g$ 、 $NHCH_2R^g$ 、 $NHCHR^gR^h$ 、 $NHCOR^e$ 、 $NHCONR^eR^f$  または  $NHSO_2R^e$  であり；

$R^b$  は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリーール、アリーールオキシ、ヘテロアリーール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリーールアルキル、シクロヘテ

10

20

30

40

50

ロアルキルアルキル、シアノ、ハロゲン、ヘテロアリールアミノカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、シアノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロ、アミノ、CHO、CO<sub>2</sub>アルキル、ヒドロキシアリール、アリーロキシアルキル、CONR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>、CH<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>l</sup>、CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>NHR<sup>k</sup>、NHCH<sub>2</sub>R<sup>k</sup>、NHCHR<sup>k</sup>R<sup>l</sup>、NHCOR<sup>i</sup>、NHCONR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>またはNH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>であり；

ここでR<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>は、同一又は異なって、水素、アリール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、またはシクロアルキルアルキルから独立して選ばれ、あるいはR<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>はそれらが結合している窒素原子とともにN、OまたはSである1、2または3個のヘテロ原子を有する5 -、6 - または7員のヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキル環を形成し得；

R<sup>g</sup>およびR<sup>h</sup>は、同一または異なって、水素、アリール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、またはシクロアルキルアルキルから独立して選ばれ、あるいはR<sup>g</sup>とR<sup>h</sup>はそれらが結合している窒素原子とともに、N、OまたはSである1、2または3個のヘテロ原子を有する5 -、6 - または7員のヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキル環を形成し得；

R<sup>i</sup>およびR<sup>j</sup>は、同一または異なって、水素、アリール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、またはシクロアルキルアルキルから独立して選ばれ、あるいはR<sup>i</sup>とR<sup>j</sup>はそれらが結合している窒素原子とともに、N、OまたはSである1、2または3個のヘテロ原子を有する5 -、6 - または7員のヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキル環を形成し得；

R<sup>k</sup>とR<sup>l</sup>は、同一または異なって、水素、アリール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、またはシクロアルキルアルキルから独立して選ばれ、あるいはR<sup>k</sup>とR<sup>l</sup>はそれらが結合している窒素原子とともに、N、OまたはSである1、2または3個のヘテロ原子を有する5 -、6 - または7員のヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキル環を形成し得；

R<sup>c</sup>とR<sup>d</sup>は、同一または異なって、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、ヒドロキシ、アリーロキシ、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ヒドロキシアリール、またはアリーロキシアルキルから独立して選ばれ；

R<sup>c</sup>とR<sup>d</sup>は適宜、それらが結合している炭素原子とともに、O原子またはN原子を適宜含み得る3 - から7員環を形成し得；

R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は同一または異なって、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロアルケニル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ヒドロキシアリール、アリーロキシアルキル、アルコキシアルキルまたはヒドロキシアルキルから独立して選ばれ；

環Aは、フェニルもしくはピリジルと縮合した不飽和の6員炭素環またはヘテロ環を表し；および

環Bは、フェニルもしくはピリジルと縮合した不飽和の6員炭素環またはヘテロ環を表す；

10

20

30

40

50

但し：

(a) R が  $\text{CH}_3$  または H であり、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^c$  および  $\text{R}^d$  がそれぞれ水素であるか、または (b)  $\text{R}^a$  および  $\text{R}^b$  がそれぞれ水素であり、 $\text{R}^c$  と  $\text{R}^d$  の一方がアルキルである場合；

(1)  $\text{R}^1$  と  $\text{R}^2$  の少なくとも一方は、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルまたはシクロヘテロアルキルアルキルであり（ここで該ヘテロアリールは無置換の

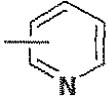
【化 5 5】



10

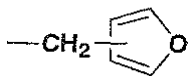
または無置換の

【化 5 6】



であり、該ヘテロアリールアルキルは無置換の

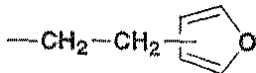
【化 5 7】



20

または無置換の

【化 5 8】



である)；さらに

$\text{R}^1$  と  $\text{R}^2$  の他の一方は、水素以外であり、および/または環 A はヘテロ原子を含み、および/または環 B はヘテロ原子を含むか；あるいは

(2)  $\text{R}^1$  と  $\text{R}^2$  の一方は、アルキル、ヒドロキシ、ハロ、 $\text{C}_1 - \text{C}_2$ -アルコキシカルボニルまたはニトロで置換されたフェニルであり、さらに (a) 該フェニルは、2 またはそれ以上のハロ原子、および/または 2 またはそれ以上のヒドロキシ基で置換されていてもよい場合を除いて、水素、アルキル、ヒドロキシ、ハロ、 $\text{C}_1 - \text{C}_2$ -アルコキシカルボニルまたはニトロ以外の少なくとも一つの他の基で置換されていなければならない；および/または (b)  $\text{R}^1$  と  $\text{R}^2$  の他の一方は、水素以外であり、および/または (c) 環 A はヘテロ原子を含み、および/または環 B はヘテロ原子を含むか；あるいは

(3)  $\text{R}^1$  と  $\text{R}^2$  の一方は、 $\text{C}_1 - \text{C}_2$  アルコキシで置換されたフェニルであり、ここで該フェニルは第二の  $\text{C}_1 - \text{C}_2$  アルコキシで置換され得ず、または  $\text{R}^1$  と  $\text{R}^2$  の他方は水素以外であるか；あるいは

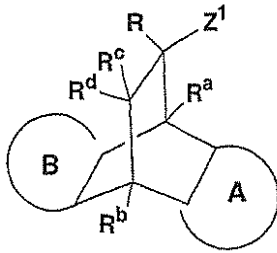
(4)  $\text{R}^1$  と  $\text{R}^2$  の少なくとも一方は、水素、無置換アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、シクロアルケニル、アルキルシクロアルケニル、アルキルフェニル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アリールアルキル、アリール、アルコキシアルキルまたはヒドロキシアルキルであり、さらに (a)  $\text{R}^1$  と  $\text{R}^2$  の他方は水素、無置換アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、シクロアルケニル、アルキルシクロアルケニル、アルキルフェニル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アリールアルキル、アリール、アルコキシアルキルまたはヒドロキシアルキル以外の基であり、および/または (b)  $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^c$  および/または  $\text{R}^d$  の少なくとも一つは水素以外であり、および/または (c) R は水素または  $\text{C}_1 - \text{C}_2$  アルキル以外であり、および/または (d) 環 A はヘテロ原子を含み、および/または環 B はヘテロ原子を含む]

50

を有するアミド化合物、もしくはそのいずれかの立体異性体、またはそのプロドラッグエステル、もしくはその医薬的に許容される塩の製造方法であって、

構造：

【化59】



10

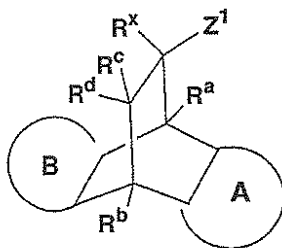
[ 式中、R はHである ]

の化合物を、塩基および構造： $R^x - LG$

[ 式中、 $R^x$  はH以外のRであり、LGは離脱基である ]

の化合物で処理し、構造：

【化60】



20

[ 式中、 $R^x$  はH以外のR基である ]

の化合物を形成し、上記化合物を構造： $HNR^1R^2$

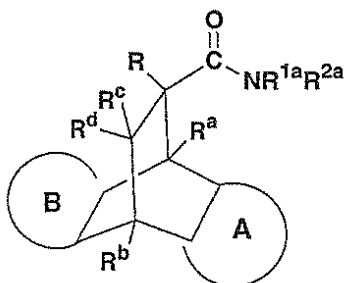
のアミンで処理して、対応するアミド化合物を形成させることからなる方法。

【請求項26】

構造：

30

【化61】



40

[ 式中、

R は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノアルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アリールオキシアルキル、またはヒドロキシアリールであり；

$R^a$  は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シアノ、ハロゲン、ヘテロアリールアミノカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、シアノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル

50



、ヒドロキシアリール、アリールオキシアルキル、ニトロ、アミノ、CHO、CO<sub>2</sub>アルキル、CONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、CH<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>NHR<sup>g</sup>、NHCH<sub>2</sub>R<sup>g</sup>、NHCHR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、NHCOR<sup>e</sup>、NHCONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>またはNH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>であり；

R<sup>b</sup>は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シアノ、ハロゲン、ヘテロアリールアミノカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、シアノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロ、アミノ、CHO、CO<sub>2</sub>アルキル、ヒドロキシアリール、アリールオキシアルキル、CONR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>、CH<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>l</sup>、CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>NHR<sup>k</sup>、NHCH<sub>2</sub>R<sup>k</sup>、NHCHR<sup>k</sup>R<sup>l</sup>、NHCOR<sup>i</sup>、NHCONR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>またはNH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>であり；

10

ここでR<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>は、同一又は異なって、水素、アリール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、またはシクロアルキルアルキルから独立して選ばれ、あるいはR<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>はそれらが結合している窒素原子とともにN、OまたはSである1、2または3個のヘテロ原子を有する5 -、6 - または7員のヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキル環を形成し得；

R<sup>g</sup>およびR<sup>h</sup>は、同一または異なって、水素、アリール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、またはシクロアルキルアルキルから独立して選ばれ、あるいはR<sup>g</sup>とR<sup>h</sup>はそれらが結合している窒素原子とともに、N、OまたはSである1、2または3個のヘテロ原子を有する5 -、6 - または7員のヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキル環を形成し得；

20

R<sup>i</sup>およびR<sup>j</sup>は、同一または異なって、水素、アリール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、またはシクロアルキルアルキルから独立して選ばれ、あるいはR<sup>i</sup>とR<sup>j</sup>はそれらが結合している窒素原子とともに、N、OまたはSである1、2または3個のヘテロ原子を有する5 -、6 - または7員のヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキル環を形成し得；

30

R<sup>k</sup>とR<sup>l</sup>は、同一または異なって、水素、アリール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、またはシクロアルキルアルキルから独立して選ばれ、あるいはR<sup>k</sup>とR<sup>l</sup>はそれらが結合している窒素原子とともに、N、OまたはSである1、2または3個のヘテロ原子を有する5 -、6 - または7員のヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキル環を形成し得；

40

R<sup>c</sup>とR<sup>d</sup>は、同一または異なって、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、ヒドロキシ、アリールオキシ、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ヒドロキシアリール、またはアリールオキシアルキルから独立して選ばれ；

R<sup>c</sup>とR<sup>d</sup>は適宜、それらが結合している炭素原子とともに、O原子またはN原子を適宜含み得る3 - から7員環を形成し得；

R<sup>1a</sup>とR<sup>2a</sup>は同一または異なって、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロアルケニル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ヒドロキシアリール、ア

50

リールオキシアルキル、アルコキシアルキルまたはヒドロキシアルキルから独立して選ばれ；

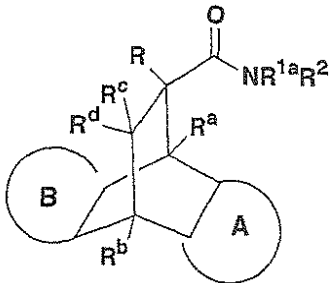
環 A は、不飽和の 6 員炭素環またはヘテロ環を表し；および

環 B は、不飽和の 6 員炭素環またはヘテロ環を表す]

を有するアミド化合物、もしくはそのいずれかの立体異性体、またはそのプロドラッグエステル、もしくはその医薬的に許容される塩の製造方法であって、

化合物：

【化 6 2】



10

[ 式中、 $R^2$  は H であり、 $R^{1a}$  は H 以外の  $R^1$  である ]

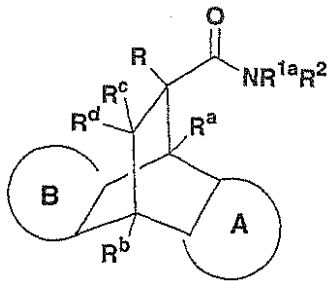
を、構造： $\text{HNR}^{1a}R^2$

のアミン化合物で処理し、または

化合物：

20

【化 6 3】



[ 式中、 $R^2$  は H であり、 $R^{1a}$  は H 以外の  $R^1$  である ]

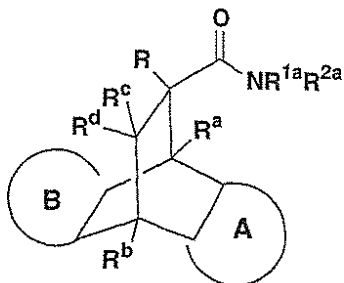
30

を塩基および構造： $R^{2a} - \text{LG}$

[ 式中、LG は離脱基である ]

の化合物で処理して、構造：

【化 6 4】



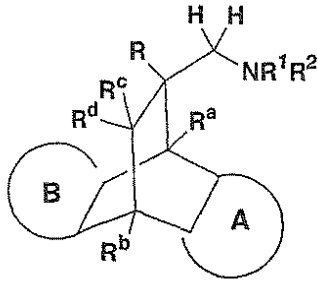
40

の化合物を形成させることからなる方法。

【請求項 27】

構造：

## 【化 6 5】



10

[ 式中、

R は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノアルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アリールオキシアルキル、またはヒドロキシアリールであり；

R<sup>a</sup> は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シアノ、ハロゲン、ヘテロアリールアミノカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、シアノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアリール、アリールオキシアルキル、ニトロ、アミノ、CHO、CO<sub>2</sub>アルキル、CONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、CH<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>NHR<sup>g</sup>、NHCH<sub>2</sub>R<sup>g</sup>、NHCHR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、NHCOR<sup>e</sup>、NHCONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> または NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup> であり；

20

R<sup>b</sup> は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シアノ、ハロゲン、ヘテロアリールアミノカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、シアノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロ、アミノ、CHO、CO<sub>2</sub>アルキル、ヒドロキシアリール、アリールオキシアルキル、CONR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>、CH<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>l</sup>、CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>NHR<sup>k</sup>、NHCH<sub>2</sub>R<sup>k</sup>、NHCHR<sup>k</sup>R<sup>l</sup>、NHCOR<sup>i</sup>、NHCONR<sup>i</sup>R<sup>j</sup> または NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup> であり；

30

ここで R<sup>e</sup> および R<sup>f</sup> は、同一又は異なって、水素、アリール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、またはシクロアルキルアルキルから独立して選ばれ、あるいは R<sup>e</sup> および R<sup>f</sup> はそれらが結合している窒素原子とともに N、O または S である 1、2 または 3 個のヘテロ原子を有する 5 -、6 - または 7 員のヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキル環を形成し得；

R<sup>g</sup> および R<sup>h</sup> は、同一または異なって、水素、アリール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、またはシクロアルキルアルキルから独立して選ばれ、あるいは R<sup>g</sup> と R<sup>h</sup> はそれらが結合している窒素原子とともに、N、O または S である 1、2 または 3 個のヘテロ原子を有する 5 -、6 - または 7 員のヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキル環を形成し得；

40

R<sup>i</sup> および R<sup>j</sup> は、同一または異なって、水素、アリール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、またはシクロアルキルアルキルから

50

独立して選ばれ、あるいは  $R^i$  と  $R^j$  はそれらが結合している窒素原子とともに、N、O または S である 1、2 または 3 個のヘテロ原子を有する 5 -、6 - または 7 員のヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキル環を形成し得；

$R^k$  と  $R^l$  は、同一または異なって、水素、アリール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、またはシクロアルキルアルキルから独立して選ばれ、あるいは  $R^k$  と  $R^l$  はそれらが結合している窒素原子とともに、N、O または S である 1、2 または 3 個のヘテロ原子を有する 5 -、6 - または 7 員のヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキル環を形成し得；

10

$R^c$  と  $R^d$  は、同一または異なって、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、ヒドロキシ、アリールオキシ、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ヒドロキシアリール、またはアリールオキシアルキルから独立して選ばれ；

$R^c$  と  $R^d$  は適宜、それらが結合している炭素原子とともに、O 原子または N 原子を適宜含み得る 3 - から 7 員環を形成し得；

$R^1$  と  $R^2$  は同一または異なって、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロアルケニル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ヒドロキシアリール、アリールオキシアルキル、アルコキシアルキルまたはヒドロキシアルキルから独立して選ばれ；

20

環 A は、飽和、一部飽和または不飽和の 6 員炭素環またはヘテロ環を表し；および

環 B は、飽和、一部飽和または不飽和の 6 員炭素環またはヘテロ環を表す；

但し：

$R^1$  および  $R^2$  の少なくとも一方が、水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、フェニル、アルキルフェニル、フェニルアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アリールアルキル、アリール、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアリール（ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニルまたはイミダゾリニル）、またはシクロヘテロアルキル（4, 5 - ジヒドロ - イミダゾール - 2 - イル、ピペリジニルまたはピペラジニル）である場合；

30

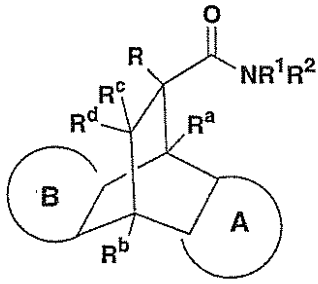
( a )  $R^1$  と  $R^2$  の他方は、水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、フェニル、アルキルフェニル、フェニルアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アリールアルキル、アリール、アルコキシアルキル、またはヒドロキシアルキル以外の基であり、および / または ( b )  $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$  および / または  $R^d$  の少なくとも一つは水素または  $C_{1-2}$  アルキル以外であり、および / または ( c ) R は水素または  $C_{1-2}$  アルキル以外であり、および / または ( d ) 環 A はヘテロ原子を含み、および / または環 B はヘテロ原子を含み、および / または ( e )  $R^c$  と  $R^d$  の一方はヒドロキシアルキル以外である ]

を有するアミド化合物、もしくはそのいずれかの立体異性体、またはそのプロドラッグエステル、もしくはその医薬的に許容される塩の製造方法であって、

40

構造：

## 【化 6 6】



10

[各基は請求項 1 と同義]

のアミド化合物を還元剤で処理して、対応するアミン化合物を形成させることからなる方法。

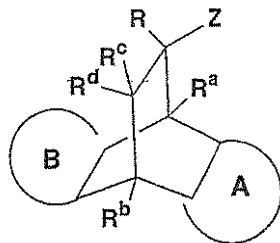
## 【請求項 2 8】

該還元剤が水素化アルミニウムリチウムである請求項 2 7 の方法。

## 【請求項 2 9】

A、B、Z、R、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup> または R<sup>d</sup> がヒドロキシアリール基を含む請求項 1 の化合物の製造方法であって、  
構造：

## 【化 6 7】



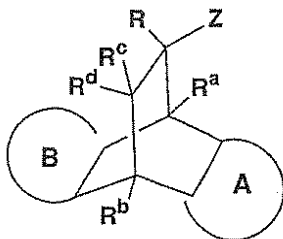
20

[A、B、Z、R、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup> または R<sup>d</sup> の 1 つまたはそれ以上はアリール - O アルキルを含む]

30

を調製し、上記化合物を脱アルキル化剤と反応させて、構造

## 【化 6 8】



40

[対応する A、B、Z、R、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup> または R<sup>d</sup> はアリール - OH を含む] のフェノール化合物を形成させることからなる方法。

## 【請求項 3 0】

該脱アルキル化剤が三臭素化ホウ素またはメチルスルフィドナトリウムである請求項 2 9 の方法。

## 【請求項 3 1】

R<sup>a</sup> または R<sup>b</sup> が CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>NHR<sup>a</sup>、CH<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、CH<sub>2</sub>NHR<sup>k</sup> または CH<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>l</sup> である請求項 1 の化合物を製造する方法であって、  
R<sup>a</sup> または R<sup>b</sup> が CHO である請求項 1 のアルデヒド化合物を調製し、該アルデヒド化合物を還元または還元的アミノ化に付すことからなる方法。

50

## 【請求項 3 2】

$R^a$  または  $R^b$  が  $NHCH_2R^g$ 、 $NHCHR^gR^h$ 、 $NHCH_2R^k$  または  $NHCHR^kR^l$  である請求項 1 のアミド化合物を製造する方法であって、  
 $R^a$  または  $R^b$  が  $NH_2$  である請求項 1 のアミン化合物を調製し、該アミン化合物を還元的アミノ化に付すことからなる方法。

## 【請求項 3 3】

$R^a$  または  $R^b$  が  $CONR^eR^f$  または  $CONR^iR^j$  である請求項 1 のアミド化合物を製造する方法であって、  
 $R^a$  または  $R^b$  が  $CO_2H$  である請求項 1 の酸化合物を調製し、該酸をアミド化して対応するアミド化合物を形成させることからなる方法。

10

## 【請求項 3 4】

$R^a$  または  $R^b$  が  $NH_2$  である請求項 1 のアミン化合物を製造する方法であって、  
 $R^a$  または  $R^b$  が  $NO_2$  である請求項 1 のニトロ化合物を調製し、該ニトロ化合物を還元して対応するアミン化合物を形成させることからなる方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本出願は2002年7月18日出願の米国仮出願60/396,877の優先権を主張するものであり、該仮出願は本願に引用される。

## 【0002】

20

## (技術分野)

本発明は、グルココルチコイド受容体(レセプター)(GR)修飾物質(モジュレーター)(即ちアゴニストおよびアンタゴニスト)であり、従って、肥満症、糖尿病および炎症または免疫関連疾患のようなグルココルチコイド受容体アゴニストまたはアンタゴニストを必要とする疾患の治療に有用である新規な非ステロイド化合物に関するものであり、並びにかかる化合物をこのような疾患および関連疾患の治療に使用するための方法に関する。

## 【0003】

## (背景技術)

転写因子の核ホルモン受容体(NHR)ファミリーは、低分子量のリガンドに結合して、転写を刺激するかまたは抑制する(The Nuclear Receptor Facts Book, V. LaudetおよびH. Gronemeyer, Academic Press, p345, 2002)。NHRはDNAに結合し、特定遺伝子の転写を誘起することによって、転写を刺激する。NHRはまた、DNA自体に結合することなく転写を刺激することもでき、むしろそれらは他のDNA結合性タンパクの活性を修飾し得る(Stocklin, E., et al., Nature (1996) 383:726-8)。転写の刺激の工程はトランス活性化(トランスアクチベーション)と呼ばれる。NHRは、他の転写因子または活性化補助因子(コアクチベーター)と相互作用し、これらの他の転写因子または活性化補助因子の能力が特定遺伝子の転写を誘因するのを阻害することで、転写を抑制する。この抑制は転写抑制(トランスリプレッション)と呼ばれる(例えば The Nuclear Receptor Factsbook, V. Laudet and H. Gronemeyer, Academic Press, p42, 2002参照)。

30

## 【0004】

40

このグルココルチコイド受容体(GR)は、転写因子の核ホルモン受容体ファミリーの一員であり、転写因子のステロイドホルモンファミリーの一員でもある。グルココルチコイド受容体タンパクのアフィニティー標識が、ヒト(Weinberger, et al. Science 228, p640 - 742, 1985, Weinberger, et al. Nature, 318, p670 - 672, 1986)およびラット(Miesfeld, R. Nature, 312, p779 - 781, 1985)のグルココルチコイド受容体のクローニングを促進するレセプターに対する抗体の産生を可能にした。

## 【0005】

GRと相互作用するグルココルチコイドは、50年以上にわたって炎症性疾患の治療に使用されてきている。グルココルチコイドが転写因子NF- $\kappa$ BおよびAP-1のGRによる阻害を通して、抗炎症活性を発揮することが明らかにされている。このような阻害は

50

転写抑制と呼ばれている。GRによるこのような転写因子の障害の主たる機構は、直接的な物理的相互作用である。この相互作用が転写因子複合体を変化させ、転写を刺激するNF- $\kappa$ BおよびAP-1の能力を障害する (Jonat, C., et al. Cell, 62, p1189, 1990, Yang-Yen, H.F., et al. Cell 62, p1205, 1990, Diamond, M.I. et al. Science 249, p1266, 1990, Caldenhoven, E. et al., Mol. Endocrinol. 9, p401, 1995)。GRによる活性化補助因子の隔離 (滞留) のような他の機構も提案されている (Kamer Y, et al., Cell 85, p403, 1996, Chakravarti, D. et al., Nature 383, p99, 1996)。NF- $\kappa$ BおよびAP-1は、炎症性および免疫性障害の誘発と持続に重要な役割を果たしている (Baldwin, AS, Journal of Clin. Investigation 107, p3, 2001, Firestein, G.S., and Manning, A.M. Arthritis and Rheumatism, 42, p609, 1999, Peltz, G., Curr. Opin, in Biotech. 8, p467, 1997)。NF- $\kappa$ BおよびAP-1は、TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-2、IL-5、接着性分子 (E-セレクトリン等)、ケモカイン (エオキタキシンおよびランテス等)、Cox-2などを含む多くの重要な炎症性および免疫性遺伝子の発現を制御することに関係している。

#### 【0006】

転写抑制を惹起させることに加えて、グルココルチコイドのGRとの相互作用はGRにある種の遺伝子の転写を誘因させ得る。この種の転写誘因はトランス活性化と呼ばれる。このトランス活性化にはGRの二量化とグルココルチコイド応答因子 (GRE) への結合が必要である。

#### 【0007】

DNAと結合できない遺伝子組み換えGR二量体欠損マウスを用いた最近の研究では、GRのトランス活性化 (DNA結合性) 活性をGRの転写抑制 (非DNA結合性) 効果から分離できたことが示されている。このような研究はまた、グルココルチコイド治療の副作用の多くが、代謝に関係する多種の遺伝子の転写を誘因するGRの能力に拠るものであり、一方DNAへの結合を必要としない転写抑制が、炎症の抑制に至ることも示している (Tuckermann, J. et al. Cell 93, p531, 1998; Reichardt, HM. EMBO J., 20, p7168, 2001)。

#### 【0008】

この技術はNHRの修飾物質を必要とする。NHRの修飾物質は、NHR関連疾患、即ちその転写がNHRによって刺激または抑制される遺伝子の発現生成物と関連する疾患の治療に有用であり得る。例えば、かかる化合物は、変形性関節疾患、リュウマチ関節炎、多発性硬化症、喘息、炎症性腸疾患、移植拒絶反応および移植片対宿主病のような炎症性および免疫性疾患および障害の治療に有用であるので、この技術はAP-1およびNF $\kappa$ Bを障害するNHRの修飾物質が必要である。

#### 【0009】

特にGRに関しては、グルココルチコイドが強力な抗炎症剤であるけれども、これらの全身使用は副作用のために制限される。グルココルチコイドの抗炎症効果を維持しつつ、糖尿病、骨粗鬆症、緑内障のようなその副作用を最小限にするような化合物は、極めて多くの炎症性疾患患者にとって大きな価値となる。

#### 【0010】

更にGRに関しては、この技術はトランス活性化を拮抗する化合物を必要とする。このような化合物は、糖尿病、骨粗鬆症、緑内障のようなグルココルチコイドの増加したレベルに関連する代謝性疾患の治療に有効であり得る。

#### 【0011】

更にまたGRに関しては、この技術はトランス活性化を惹起する化合物を必要とする。このような化合物は、グルココルチコイドの欠損に関連する代謝性疾患の治療に有効であり得る。このような疾患にはアジソン病が含まれる。

#### 【0012】

以下に記述する本発明の化合物は、上記条件を満たすものであると考えられる。

#### 【0013】

10

20

30

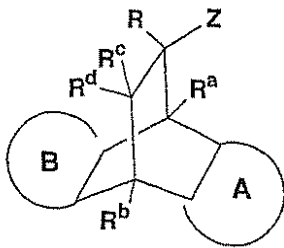
40

50

(発明の開示)

本発明により、そのすべての立体異性体を含む下記構造を有する化合物、またはそのプロドラッグエステルまたはこれらの医薬的に許容される塩が提供される：

【化1】



I

10

[式中、

Rは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノアルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アリールオキシアルキル、またはヒドロキシアリールであり；

R<sup>a</sup>は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シアノ、ハロゲン、ヘテロアリールアミノカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、シアノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアリール、アリールオキシアルキル、ニトロ、アミノ、CHO、CO<sub>2</sub>アルキル、CONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、CH<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>NHR<sup>g</sup>、NHCH<sub>2</sub>R<sup>g</sup>、NHCHR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、NHCOR<sup>e</sup>、NHCONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>またはNH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>であり；

20

R<sup>b</sup>は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シアノ、ハロゲン、ヘテロアリールアミノカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、シアノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロ、アミノ、CHO、CO<sub>2</sub>アルキル、ヒドロキシアリール、アリールオキシアルキル、CONR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>、CH<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>l</sup>、CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>NHR<sup>k</sup>、NHCH<sub>2</sub>R<sup>k</sup>、NHCHR<sup>k</sup>R<sup>l</sup>、NHCOR<sup>i</sup>、NHCONR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>またはNH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>であり；

30

ここでR<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>は、同一又は異なって、水素、アリール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、またはシクロアルキルアルキルから独立して選ばれ、あるいはR<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>はそれらが結合している窒素原子とともにN、OまたはSである1、2または3個のヘテロ原子を有する5 -、6 - または7員のヘテロアリール環またはシクロヘテロアルキル環を形成し得；

40

R<sup>g</sup>およびR<sup>h</sup>は、同一または異なって、水素、アリール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、またはシクロアルキルアルキルから独立して選ばれ、あるいはR<sup>g</sup>とR<sup>h</sup>はそれらが結合している窒素原子とともに、N、OまたはSである1、2または3個のヘテロ原子を有する5 -、6 - または7員のヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキル環を形成し得；

R<sup>i</sup>およびR<sup>j</sup>は、同一または異なって、水素、アリール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアル

50



キルアミノアルキル、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、あるいはシクロアルキルアルキルから独立して選ばれ、あるいは  $R^i$  と  $R^j$  はそれらが結合している窒素原子とともに、N、O または S である 1、2 または 3 個のヘテロ原子を有する 5 -、6 - または 7 員のヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキル環を形成し得；

$R^k$  と  $R^l$  は、同一または異なって、水素、アリール、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、アルコシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、またはシクロアルキルアルキルから独立して選ばれ、あるいは  $R^k$  と  $R^l$  はそれらが結合している窒素原子とともに、N、O または S である 1、2 または 3 個のヘテロ原子を有する 5 -、6 - または 7 員のヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキル環を形成し得；

$R^c$  と  $R^d$  は、同一または異なって、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、ヒドロキシ、アリールオキシ、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ヒドロキシアリール、またはアリールオキシアルキルから独立して選ばれ；

$R^c$  と  $R^d$  は、それらが結合している炭素原子とともに、環中の O または N 原子を含み得る 3 - から 7 員環を形成し得；

Z は、 $CONR^1R^2$  または  $CH_2NR^1R^2$  であり、ここで  $R^1$  と  $R^2$  は同一または異なって、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロアルケニル、モノ - もしくはジ - アルキルアミノアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ヒドロキシアリール、アリールオキシアルキル、アルコシアルキルまたはヒドロキシアルキルから独立して選ばれ；

環 A は、飽和、一部飽和または不飽和の 6 員炭素環またはヘテロ環を表し；および

環 B は、飽和、一部飽和または不飽和の 6 員炭素環またはヘテロ環を表す；

但し：

I . Z が  $CONR^1R^2$  であり、( a ) R が  $CH_3$  または H であり、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$  および  $R^d$  がそれぞれ水素であるか、または ( b )  $R^a$  および  $R^b$  がそれぞれ水素であり、 $R^c$  と  $R^d$  の一方がアルキルである場合；

( 1 )  $R^1$  と  $R^2$  の少なくとも一方は、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルまたはシクロヘテロアルキルアルキルであり (ここで該ヘテロアリールは無置換の

【化 2】



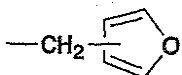
または無置換の

【化 3】



であり、該ヘテロアリールアルキルは無置換の

【化 4】



または無置換の

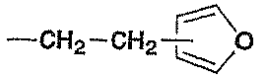
10

20

30

40

## 【化5】



である) ; さらに

$R^1$  と  $R^2$  の他の一方は、水素以外であり、および/または環 A および/または環 B はヘテロ原子を含むか ; あるいは

(2)  $R^1$  と  $R^2$  の一方は、アルキル、ヒドロキシ、ハロ、 $C_1 - C_2$  - アルコキシカルボニルまたはニトロで置換されたフェニルであり、さらに (a) 該フェニルは、2 またはそれ以上のハロ原子、および/または 2 またはそれ以上のヒドロキシ基で置換されていてもよい場合を除いて、水素、アルキル、ヒドロキシ、ハロ、 $C_1 - C_2$  - アルコキシカルボニルまたはニトロ以外の少なくとも一つの他の基で置換されていなければならない ; および/または (b)  $R^1$  と  $R^2$  の他の一方は、水素以外であり、および/または (c) 環 A および/または環 B はヘテロ原子を含むか ; あるいは

(3)  $R^1$  と  $R^2$  の一方は、 $C_1 - C_2$  アルコキシで置換されたフェニルであり、ここで該フェニルは第二の  $C_1 - C_2$  アルコキシで置換され得ず、または  $R^1$  と  $R^2$  の他方は水素以外であるか ; あるいは

(4)  $R^1$  と  $R^2$  の少なくとも一方は、水素、無置換アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、シクロアルケニル、アルキルシクロアルケニル、アルキルフェニル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アリールアルキル、アリール、アルコキシアルキルまたはヒドロキシアルキルであり、さらに (a)  $R^1$  と  $R^2$  の他方は水素、無置換アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、シクロアルケニル、アルキルシクロアルケニル、アルキルフェニル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アリールアルキル、アリール、アルコキシアルキルまたはヒドロキシアルキル以外の基であり、および/または (b)  $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$  および/または  $R^d$  の少なくとも一つは水素以外であり、および/または (c) R は水素または  $C_1 - C_2$  アルキル以外であり、および/または (d) 環 A および/または環 B はヘテロ原子を含む ; 並びに

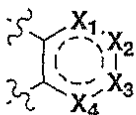
II. Z が  $CH_2NR^1R^2$  であり、および/または  $R^1$  と  $R^2$  の少なくとも一方が、水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、フェニル、アルキルフェニル、フェニルアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アリールアルキル、アリール、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアリール (ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニルまたはイミダゾリニル)、またはシクロヘテロアルキル (4, 5 - ジヒドロ - イミダゾール - 2 - イル、ピペリジニルまたはピペラジニル) である場合 ;

(a)  $R^1$  と  $R^2$  の他方は、水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、フェニル、アルキルフェニル、フェニルアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アリールアルキル、アリール、アルコキシアルキル、またはヒドロキシアルキル以外の基であり、および/または (b)  $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$  および/または  $R^d$  の少なくとも一つは水素または  $C_1 - C_2$  アルキル以外であり、および/または (c) R は水素または  $C_1 - C_2$  アルキル以外であり、および/または (d) 環 A および/または環 B はヘテロ原子を含み、および/または (e)  $R^c$  または  $R^d$  の一方はヒドロキシアルキルではあり得ない]

## 【0014】

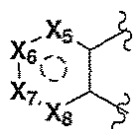
式 I の化合物において、環 A は下記構造を有し

## 【化6】



環 B は下記構造を有する：

【化 7】



[ 式中、

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$  および  $X_4$  は、同一または異なって、 $CH$ 、 $CH_2$ 、 $CHR^{15}$ 、 $CR^{16}$ 、 $CR^{16}R^{17}$ 、 $N$ 、 $NH$ 、 $NR^{18}$ 、 $O$  または  $S$  から独立して選ばれ；

$X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$  および  $X_8$  は、同一または異なって、 $CH$ 、 $CH_2$ 、 $CHR^{19}$ 、 $CR^{20}$ 、 $CR^{20}R^{21}$ 、 $N$ 、 $NH$ 、 $NR^{22}$ 、 $O$  または  $S$  から独立して選ばれ、ここで  $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$  および  $R^{22}$  は、同一または異なって、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、およびシクロヘテロアルキルから独立して選ばれ；および

該 A 環および B 環の各々は、最大 2 個の窒素環原子、最大 2 個の酸素環原子および多くとも 1 個の硫黄環原子を含む]

【0015】

好ましくは、環 A および環 B はそれぞれ、芳香性炭素環、すなわちベンゾ環である 6 員環であるか、またはその各々が 1 個のヘテロ原子含んだヘテロ環、すなわち窒素原子であるピリジル環であり、好ましくは

【化 8】



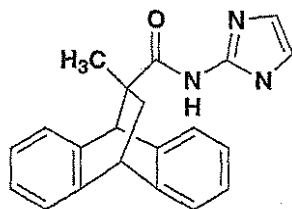
である。

【0016】

グルココルチコイド受容体 (GR) / デキサメサゾン (Dex) 阻害活性 ( $10 \mu M$  で  $> 95\%$ ) を有する式 I の好ましい化合物は以下の通りである：

1. 本発明の式 I の化合物であり、ここで A および B は縮合したフェニル環であり、R は  $CH_3$  であり、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$  および  $R^d$  はそれぞれ H であり、Z は  $CONR^1R^2$  ( $R^1$  と  $R^2$  の一方は H であり、他方はヘテロアリール、好ましくはイミダゾール - 2 - イルである) である、即ち

【化 9】



である。

【0017】

2. 本発明の式 I の化合物であり、ここで A および B は縮合したフェニル環であり、R は  $CH_3$  であり、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$  および  $R^d$  はそれぞれ H であり、Z は  $CONR^1R^2$  ( $R^1$  と  $R^2$  の一方は H であり、他方はベンゾチアゾール - 2 - イル以外のヘテロアリールであり、好ましくはヘテロアリールがアルキルベンゾチアゾール - 2 - イル、アルコキシベンゾチアゾール - 2 - イル、および八口ベンゾチアゾール - 2 - イルであり、例えば

6 - メチルベンゾチアゾール - 2 - イル、

10

20

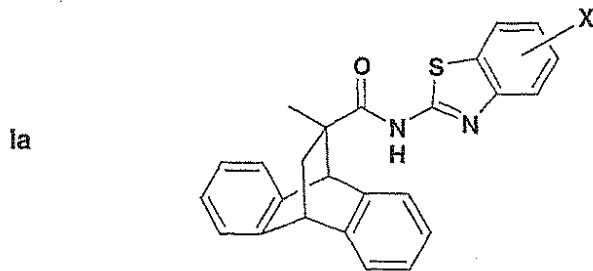
30

40

50

4 - メトキシベンゾチアゾール - 2 - イル、  
 6 - フルオロベンゾチアゾール - 2 - イル、  
 6 - クロロベンゾチアゾール - 2 - イルである ) であり、その例は下記構造の化合物である。

【化 1 0】



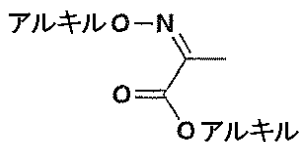
10

[ 式中、X は、6 - CH<sub>3</sub>、4 - CH<sub>3</sub>O、6 - Cl または 6 - F である ]

【 0 0 1 8 】

3 . 本発明の式 I の化合物であり、ここで A および B は縮合したフェニル環であり、R は CH<sub>3</sub> であり、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup> および R<sup>d</sup> はそれぞれ H であり、Z は CONR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> [ R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> の一方は H であり、他方は好ましくはジアルキル、アルキル、

【化 1 1】



20

アルキル、フェニルもしくはナフチルのようなアリール (該アリールは適宜、ハロ、アルキル、ニトロ、ヒドロキシ、アルコキシ、ジアルコキシ、カルボキシ、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヒドロキシアリルアミノカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、アルコキシアリルアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニルで置換されていてもよい)、ヘテロアリールチオまたはヘテロアリールで置換されているチアゾールであり、例えば、

30

4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル

5 - クロロチアゾール - 2 - イル

4 - メチルチアゾール - 2 - イル

5 - メチルチアゾール - 2 - イル

4 - フェニルチアゾール - 2 - イル

4 - ( 1 - ナフチル ) チアゾール - 2 - イル

5 - ( 1 - ナフチル ) チアゾール - 2 - イル

4 - [ 1 - ( 4 - フルオロ ) ナフチル ] チアゾール - 2 - イル

4 - [ 1 - ( 4 - メチル ) ナフチル ] チアゾール - 2 - イル

4 - ( 3 - ニトロフェニル ) チアゾール - 2 - イル

40

4 - [ 1 - ( 6 - ヒドロキシ ) ナフチル ] チアゾール - 2 - イル

4 - [ ( 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル ) チオ ] メチルチアゾール - 2 - イル

4 - ( 4 - 安息香酸 ) チアゾール - 2 - イル

4 - [ 1 - ( 4 - プロモ ) ナフチル ] チアゾール - 2 - イル

4 - [ 4 - N - エチルベンズアミド ] チアゾール - 2 - イル

4 - [ 4 - N - ( 2 - メトキシフェニル ) ベンズアミド ] チアゾール - 2 - イル

4 - [ 4 - N - メチル - N - ( 2 - ヒドロキシアリル ) ベンズアミド ] チアゾール - 2 - イル

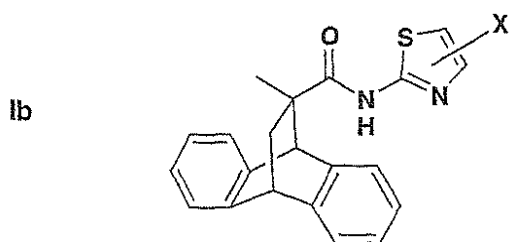
4 - [ 4 - N - ( ピロリジニル ) ベンズアミド ] チアゾール - 2 - イル

4 - [ 4 - N - ( モルホリニル ) ベンズアミド ] チアゾール - 2 - イル

50

- 4 - [ 4 - N - フェニル - N - メチルベンズアミド ] チアゾール - 2 - イル  
 4 - [ 3 - N - エチルベンズアミド ] チアゾール - 2 - イル  
 4 - [ 3 - N - ( 2 - メトキシフェニル ) ベンズアミド ] チアゾール - 2 - イル  
 4 - [ 3 - N - ( 2 - メトキシエチル ) ベンズアミド ] チアゾール - 2 - イル  
 4 - [ 3 - N - メチル - N - 2 - ヒドロキシエチル ) ベンズアミド ] チアゾール - 2 - イル  
 4 - [ 3 - N - メチル - N - フェニルベンズアミド ] チアゾール - 2 - イル  
 4 - [ 3 - N - ( 4 - アセチルピペラジニル - 1 - イル ) ベンズアミド ] チアゾール - 2 - イル  
 4 - [ 3 - N - ( 3 - メトキシプロピル ) ベンズアミド ] チアゾール - 2 - イル 10  
 4 - ( 6 - カルボキシ - 2 - ピリジル ) チアゾール - 2 - イル  
 4 - [ 3 - N - ( 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル ) ベンズアミド ] チアゾール - 2 - イル  
 4 - [ 3 - N - ( 3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル ) ベンズアミド ] チアゾール - 2 - イル  
 4 - [ 3 - N - ( 2 , 3 - ジメトキシフェニル ) ベンズアミド ] チアゾール - 2 - イル  
 4 - [ 3 - N - ( 3 - ジメトキシフェニル ) ベンズアミド ] チアゾール - 2 - イル  
 4 - [ 3 - N - ( 5 - トリフルオロメチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ベンズアミド ] チアゾール - 2 - イル  
 4 - [ 3 - N - ( 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ベンズアミド ] チアゾール - 2 - イル 20  
 4 - [ 3 - N - ( 5 - クロロベンゾキサゾール - 2 - イル ) ベンズアミド ] チアゾール - 2 - イル  
 4 - [ 3 - N - ( 3 - ベンゾニトリル ) ベンズアミド ] チアゾール - 2 - イル  
 4 - [ 3 - N - ( 4 - メトキシ - 3 - ピリジル ) ベンズアミド ] チアゾール - 2 - イル  
 4 - [ 5 - ( 1 , 4 - ベンゾジオキサン ) ] チアゾール - 2 - イル  
 4 - [ 4 - ( 1 , 3 - ベンゾジオキサール ) チアゾール - 2 - イルである ] であり、例えば下記構造の化合物である ;

【化 1 2】



30

[ 式中、X は 4 , 5 - ジメチル、5 - クロロ、4 - メチル、5 - メチル、4 - フェニル、4 - ( 1 - ナフチル )、4 - ( 2 - ナフチル )、4 - ( 4 - フルオロナフチル - 1 - イル )、4 - ( 4 - メチルナフチル - 1 - イル )、4 - ( 3 - ニトロフェニル )、4 - ( 6 - ヒドロキシナフチル - 1 - イル )、4 - [ ( 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル ) チオ ] メチル、4 - 安息香酸、4 - ( 4 - プロモナフチル - 1 - イル )、4 - ( N - エチル ) ベンズアミド、4 - ( N - 2 - メトキシフェニル ) ベンズアミド、4 - ( N - デオキシスベルグアリン (deoxyspergualin) メチル - N - 2 - ヒドロキシエチル ) ベンズアミド、4 - ( N - ( ピロリジニル ) ベンズアミド、4 - ( N - モルホリニル ) ベンズアミド、4 - ( N - フェニル - N - メチル ) ベンズアミド、3 - ( N - エチル ) ベンズアミド、3 - ( N - 2 - メトキシフェニル ) ベンズアミド、3 - ( N - 2 - メトキシエチル ) ベンズアミド、3 - ( N - メチル - N - 2 - ヒドロキシエチル ) ベンズアミド、3 - ( N - メチル - N - フェニル ) ベンズアミド、3 - ( N - 4 - アセチルピペラジニル - 1 - イル ) ベンズアミド、3 - ( N - 3 - メトキシプロピル ) ベンズアミド、2 - ( 6 - カルボキシ ) ピリジン、3 - ( N - 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル ) ベンズアミド、3 - ( N - 3 40  
50

-フルオロ-4-メトキシフェニル)ベンズアミド、3-(N-2,3-ジメトキシフェニル)ベンズアミド、3-(N-3-ジメトキシフェニル)ベンズアミド、3-(N-5-トリフルオロメチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンズアミド、3-(N-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンズアミド、3-(N-5-クロロベンゾキサゾール-2-イル)ベンズアミド、3-(N-3-ベンゾニトリル)ベンズアミド、3-(N-4-メトキシ-3-ピリジル)ベンズアミド、5-(1,4-ベンゾジオキサソール)、または4-(1,3-ベンゾジオキサソール)である]

## 【0019】

4. 式Iの本発明化合物であり、ここでAおよびBは縮合したフェニル環であり、RはC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>であり、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>はそれぞれHであり、ZはCONR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>(R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>の一方はHであり、他方はヘテロアリアルであり、好ましくはチアゾール-2-イルまたは4-(1-ナフチル)チアゾール-2-イルである)である。

10

## 【0020】

5. 式Iの本発明化合物であり、ここでAおよびBは縮合したフェニル環であり、Rは2-ヒドロキシエチルであり、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>はそれぞれHであり、ZはCONR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>(R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>の一方はHであり、他方はヘテロアリアル、好ましくはチアゾール-2-イルである)である。

## 【0021】

6. 式Iの本発明化合物であり、ここでAおよびBは縮合したフェニル環であり、RはCH<sub>3</sub>であり、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>はそれぞれHであり、ZはCONR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>(R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>の一方はHであり、他方はヘテロアリアル、好ましくは2-キノリン-1-イルである)である。

20

## 【0022】

AP-1阻害活性(IC<sub>50</sub> < 15 μM)を有する本発明の式Iの化合物の好ましいものを以下に挙げる:

1(a). 本発明の式Iの化合物であり、ここでAおよびBは縮合したフェニル環であり、RはCH<sub>3</sub>であり、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>はそれぞれHであり、ZはCONR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>[R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>の一方はHであり、他方はヘテロアリアル、好ましくはイミダゾールであって、これは好ましくはアリアル基、好ましくはナフチルで置換されており、該ナフチル基は好ましくはアルキル、ハロまたはアルコキシで置換されており、これらは以下:

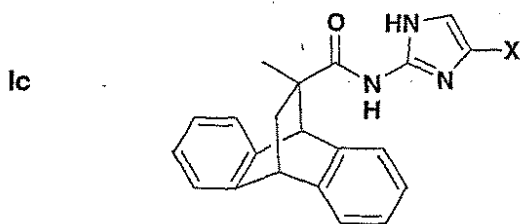
30

- 4-(1-ナフチル)イミダゾール-2-イル
- 4-[1-(4-メチル)ナフチル]イミダゾール-2-イル
- 4-[1-(4-フルオロ)ナフチル]イミダゾール-2-イル
- 4-[1-(6-メトキシナフチル)]イミダゾール-2-イル
- 4-フェニルイミダゾール-2-イル
- 4-t-ブチルイミダゾール-2-イル

が挙げられる]であり、

これらは、例えば下記構造の化合物である。

## 【化13】



40

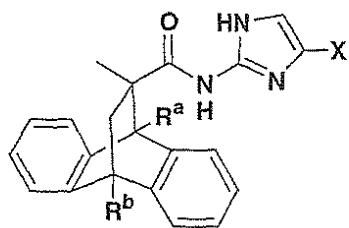
[式中、Xは、アリアルまたはアルキルであり、以下のものが挙げられる; 1-ナフチル、1-(4-メチル)ナフチル、1-(4-フルオロ)ナフチル、1-(6-メトキシナフチル)、フェニル、t-ブチル、または適宜メチルのようなアルキルおよび/またはメトキシのようなアルコキシで置換されたキノリニル、または適宜メチルのようなアルキル

50

および/またはメトキシのようなアルコキシで置換されたイソキノリニルである]

1 (b) . 下記構造の化合物 :

【化 1 4】



10

【表 1】

| <u>R<sup>a</sup></u> | <u>R<sup>b</sup></u> | <u>X</u> |
|----------------------|----------------------|----------|
| H                    | H                    |          |
| H                    | ニトロ                  |          |
| H                    | H                    |          |
| H                    | ニトロ                  |          |
| H                    | H                    |          |
| H                    | ニトロ                  |          |
| H                    | H                    |          |
| H                    | ニトロ                  |          |

20

30

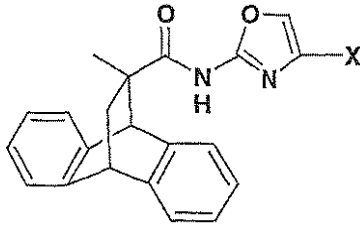
【0023】

2 . 本発明の式 I の化合物であり、ここで A および B は縮合したフェニル環であり、R は CH<sub>3</sub> であり、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup> および R<sup>d</sup> はそれぞれ H であり、Z は CONR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> [ R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> の一方は H であり、他方はヘテロアリール、好ましくはオキサゾールであり、これは好ましくはアリールで置換されており、アリール基は好ましくはナフチルであり、4 - (1 - ナフチル) オキサゾール - 2 - イル等が挙げられる ] であり、即ち、以下構造の化合物である。

40

## 【化15】

Id



[ 式中、Xは1-ナフチルのようなアリールである ]

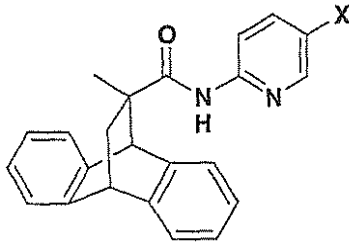
10

## 【0024】

3. 本発明の式Iの化合物であり、ここでAおよびBは縮合したフェニル環であり、RはCH<sub>3</sub>であり、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>はそれぞれHであり、ZはCONR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> [ R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>の一方はHであり、他方はピリジルであり、これは好ましくはアリール基で置換されており、アリールは好ましくはナフチルであり、例えば4-(1-ナフチル)-(2-ピリジル)が挙げられる ] であり、すなわち、下記構造の化合物である。

## 【化16】

Ie



20

[ 式中、Xは1-ナフチルのようなアリールである ]

## 【0025】

4. 本発明の式Iの化合物であり、ここでAおよびBは縮合したフェニル環であり、RはCH<sub>3</sub>であり、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>はそれぞれHであり、ZはCONR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> [ R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>の一方はHであり、他方はヘテロアリールであり、好ましくはアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはアルコキシで置換されたチアゾールであり、ここで該アリールは、フェニル、ナフチルまたはアントラセニルであり、これらは好ましくは八口、アルキル、アルコキシ、アリール、またはヒドロキシで置換されており、例えば、

30

4-(フェニル)チアゾール-2-イル

4-(t-ブチル)チアゾール-2-イル

4-(1-ナフチル)チアゾール-2-イル

4-[1-(4-フルオロ)ナフチル]チアゾール-2-イル

4-(ベンゾチオフェン-3-イル)チアゾール-2-イル

4-[1-(4-メチル)ナフチル]チアゾール-2-イル

4-[1-(2-メトキシナフチル)]チアゾール-2-イル

40

4-[1-(6-メトキシナフチル)]チアゾール-2-イル

4-(3-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル

4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル

4-(3-メチルフェニル)チアゾール-2-イル

4-(2-クロロフェニル)チアゾール-2-イル

4-[1-(4-メトキシナフチル)]チアゾール-2-イル

4-[1-(4-プロモナフチル)]チアゾール-2-イル

4-[1-(4-ヨードナフチル)]チアゾール-2-イル

4-[アントラセン-5-イル]チアゾール-2-イル

4-[アントラセン-1-イル]チアゾール-2-イル

50



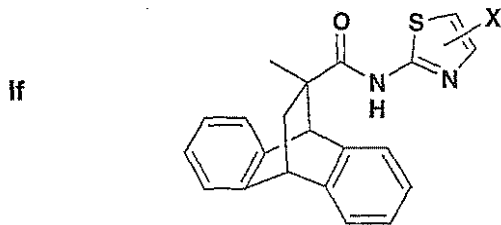
- 4 - [ 4 - キノリン - 1 - イル ) ] チアゾール - 2 - イル  
 4 - [ 2 - キノリン - 1 - イル ) ] チアゾール - 2 - イル  
 4 - [ 1 - ( 4 - シアノ - ナフチル ) ] チアゾール - 2 - イル  
 5 - ヨードチアゾール - 2 - イル  
 4 - ( ベンゾチオフェン - 4 - イル ) チアゾール - 2 - イル  
 4 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシナフチル ) ] チアゾール - 2 - イル  
 4 - [ 1 - ( 6 - ヒドロキシナフチル ) ] チアゾール - 2 - イル  
 4 - [ 1 - ( 4 - ヒドロキシナフチル ) ] チアゾール - 2 - イル

が挙げられる ] であり、

これらは、例えば下記構造の化合物である。

10

【化 17】



[ 式中、X は、アリール、アルキル、ヘテロアリールまたはハロゲンであり、例えば、フェニル、*t*-ブチル、1-ナフチル、1-(4-フルオロ)ナフチル、ベンゾチオフェン-3-イル、1-(4-メチル)ナフチル、1-(2-メトキシ)ナフチル、1-(6-メトキシ)ナフチル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3-メチルフェニル、2-クロロフェニル、1-(4-メトキシ)ナフチル、1-(4-プロモ)ナフチル、1-(4-ヨード)ナフチル、5-アントラセニル、1-アントラセニル、4-キノリン-1-イル、2-キノリン-1-イル、1-(4-シアノ)ナフチル、5-ヨード-4-ベンゾチオフェニル、1-(2-ヒドロキシ)ナフチル、1-(6-ヒドロキシ)ナフチル、1-(4-ヒドロキシ)ナフチルが挙げられる ]

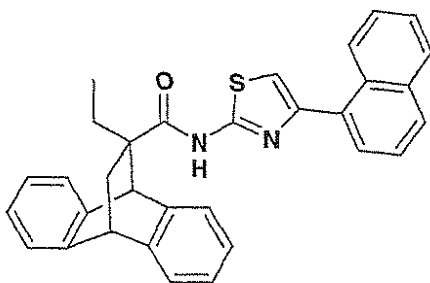
20

【0026】

5. 本発明の式 I の化合物であり、ここで A および B は縮合したフェニル環であり、R は CH<sub>3</sub> であり、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup> および R<sup>d</sup> はそれぞれ H であり、Z は CONR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> [ R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> の一方は H であり、他方はヘテロアリールであり、好ましくはチアゾールであり、これはアリール、好ましくはナフチルで置換されており、例えば 4-(1-ナフチル)チアゾール-2-イルが挙げられる ] であり、すなわち、

30

【化 18】



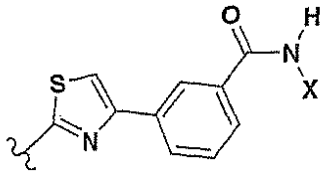
40

である。

【0027】

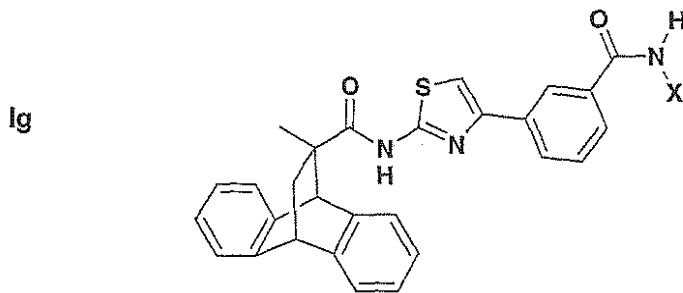
6. 本発明の式 I の化合物であり、ここで A および B は縮合したフェニル環であり、R は CH<sub>3</sub> であり、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup> および R<sup>d</sup> はそれぞれ H であり、Z は CONR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> [ R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> の一方は H であり、他方は

## 【化 19】



である]であり、すなわち、

## 【化 20】



[ 式中、X はアリール、アルコキシアリール、ジアルコキシアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ハロ (アルコキシ) アリール、ヒドロキシ (アルコキシ) アリール、トリアルコキシアリール、アルキル (アルコキシ) アリール、ハロアリール、ジハロアリール、ヘテロアリールアリール、アルキルチオアリール、アルケニルアリール、アルコキシヘテロアリール、シアノアリールであり、ここでアリールは、フェニルまたはナフチルであり、ヘテロアリールそれ自体または他の基の一部となって、ピリジル、イミダゾリル、アジド、イソチアゾリル、ピラゾリルまたはチアジアゾリルであり；

X の好ましい例には、

フェニル、3 - メトキシフェニル、4 - メトキシフェニル、2, 5 - ジメトキシフェニル、3, 5 - ジメトキシフェニル、3 - ピリジル、2 - (4 - ピリジル) エチル、2 - (4 - イミダゾリル) エチル、3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル、3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル、3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル、3, 4, 5 - トリメトキシフェニル、3, 4 - ジメトキシフェニル、4 - メチル - 3 - メトキシフェニル、3 - メトキシフェニル、3, 5 - ジメトキシフェニル、2, 3 - ジメトキシフェニル、4 - クロロフェニル、2 - ナフチル、3 - クロロフェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、4 - アジドフェニル、2, 4 - ジメトキシフェニル、3 - エトキシフェニル、3 - (メチルチオ) フェニル、4 - (メチルチオ) フェニル、3 - (アセチレニル) フェニル、4 - メトキシ - 3 - ピリジル、3 - シアノフェニル、2 - メチル - 4 - メトキシフェニル、3 - アジドフェニル、3 - メチル - イソチアゾリル、1 - メチル - ピラゾール - 5 - イルまたは 5 - トリフルオロメチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イルが含まれる]

である。

## 【0028】

7. 本発明の式 I の化合物であり、下記構造である。

(a)

10

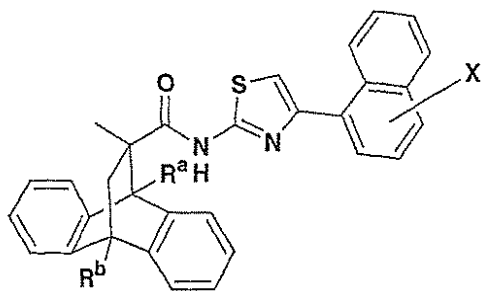
20

30

40

## 【化 2 1】

lh

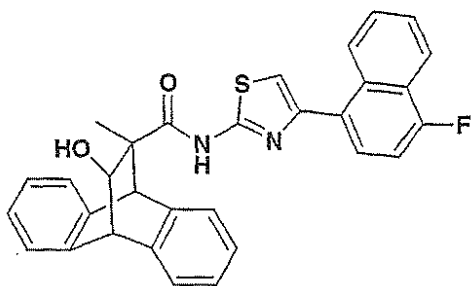


## 【表 2】

| <u>R<sup>a</sup></u> | <u>R<sup>b</sup></u>       | <u>X</u> |    |
|----------------------|----------------------------|----------|----|
| カルボキシメチル             | H                          | H        |    |
| ニトロ                  | H                          | H        |    |
| シアノ                  | H                          | H        |    |
| カルボキシメチル             | H                          | メチル      |    |
| ニトロ                  | H                          | メチル      |    |
| シアノ                  | H                          | メチル      |    |
| H                    | カルボキシメチル                   | H        | 10 |
| H                    | ニトロ                        | H        |    |
| H                    | シアノ                        | H        |    |
| H                    | ホルミル                       | H        |    |
| H                    | CO-(N-モルホリン)               | H        |    |
| H                    | CH <sub>2</sub> -NH-エチル    | H        |    |
| H                    | CH <sub>2</sub> -(N-モルホリン) | H        |    |
| H                    | ニトロ                        | メチル      |    |
| H                    | シアノ                        | メチル      | 30 |
| H                    | NH <sub>2</sub>            | メチル      |    |
| H                    | ニトロ                        | F        |    |
| H                    | シアノ                        | F        |    |
| H                    | Cl                         | H        |    |
| H                    | Cl                         | F        |    |
| H                    | Cl                         | メチル      |    |
| H                    | Br                         | F        |    |
| H                    | Br                         | メチル      | 40 |
| H                    | CH <sub>3</sub>            | H        |    |
| H                    | CH <sub>3</sub>            | F        |    |
| H                    | CH <sub>3</sub>            | メチル      |    |

( b )

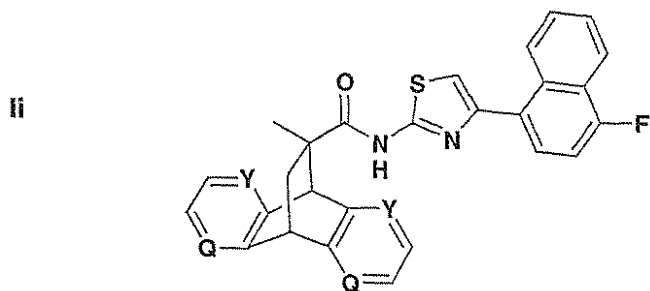
## 【化 2 2】



10

(c)

## 【化 2 3】

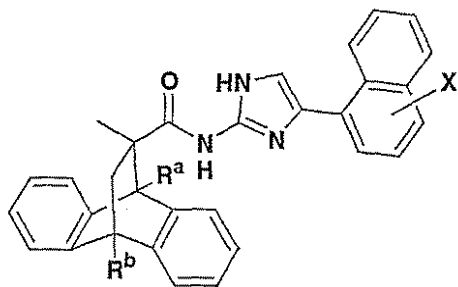


20

[ 式中、 $Q = N$ 、 $Y = CH$ であるか、または $Q = CH$ 、 $Y = N$ であり、  
 $Z = CONR^1R^2$ であり、  
 $R = CH_3$ であり、  
 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$  はHであり、  
 $R^2 = 4 - (4 - \text{フルオロナフチル}) \text{チアゾール} - 2 - \text{イル}$ であり、  
 $R^1 = H$ である ]

(d)

## 【化 2 4】



30

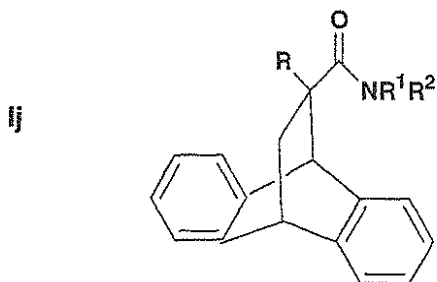
【表 3】

| $R^a$                 | $R^b$                       | X   |    |
|-----------------------|-----------------------------|-----|----|
| CH <sub>3</sub> OOC - | H                           | H   |    |
| ニトロ                   | H                           | H   |    |
| シアノ                   | H                           | H   |    |
| CH <sub>3</sub> OOC - | H                           | メチル |    |
| ニトロ                   | H                           | メチル |    |
| シアノ                   | H                           | メチル | 10 |
| H                     | CH <sub>3</sub> OOC -       | H   |    |
| H                     | ニトロ                         | H   |    |
| H                     | シアノ                         | H   |    |
| H                     | ホルミル                        | H   |    |
| H                     | CO-(N-モルホリン)                | H   |    |
| H                     | -CH <sub>2</sub> -NH-エチル    | H   |    |
| H                     | -CH <sub>2</sub> -(N-モルホリン) | H   |    |
| H                     | ニトロ                         | メチル | 20 |
| H                     | シアノ                         | メチル |    |
| H                     | NH <sub>2</sub>             | メチル |    |
| H                     | ニトロ                         | F   |    |
| H                     | シアノ                         | F   |    |
| H                     | Cl                          | H   |    |
| H                     | Cl                          | F   |    |
| H                     | Cl                          | メチル |    |
| H                     | Br                          | F   | 30 |
| H                     | Br                          | メチル |    |
| H                     | CH <sub>3</sub>             | H   |    |
| H                     | CH <sub>3</sub>             | F   |    |
| H                     | CH <sub>3</sub>             | メチル |    |

【0029】

8. 本発明の式 I の化合物であり、下記構造である。

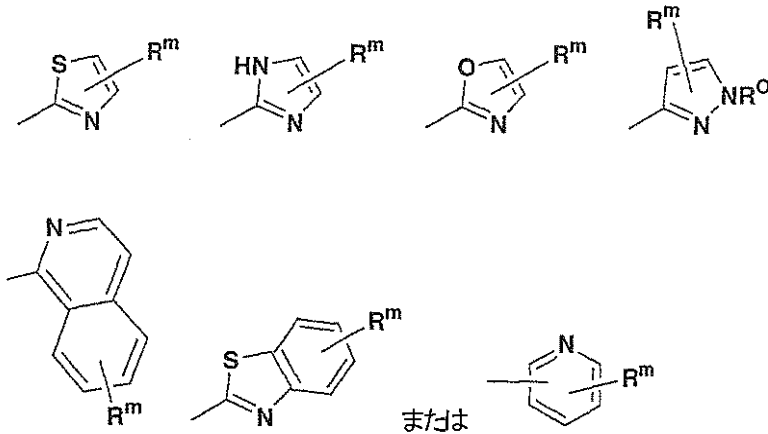
【化 25】



40

[式中、R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> の一方はヘテロアリアルであり、好ましくは R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> の一方は

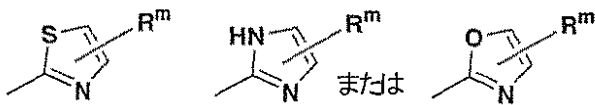
## 【化 2 6】



10

ここで、 $R^m$  は、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、またはアルコキシから選ばれ、 $R^o$  はHまたはアルキルであり、さらに好ましくは $R^1$ と $R^2$ の一方が

## 【化 2 7】



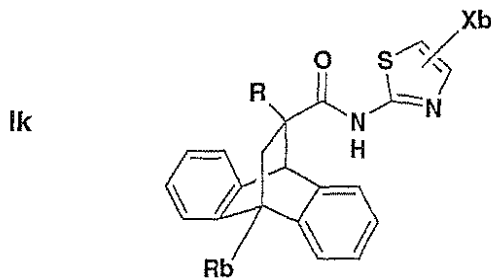
20

である]

## 【0030】

本発明の他の好ましい化合物は下記構造のものである。

## 【化 2 8】



30

[ 式中、 $R$ は $CH_3$ 、 $C_2H_5$ または2-ヒドロキシエチルであり、 $Rb$ はH、CN、 $NO_2$ 、ハロゲン、アルキルまたはアミノであり；

$Xb$ は、H、アリールアルコシカルボニル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルコシアルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリール、アルコシアルキルアミドカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、アリールアミノカルボニルアリールまたはヘテロアリールであるが；

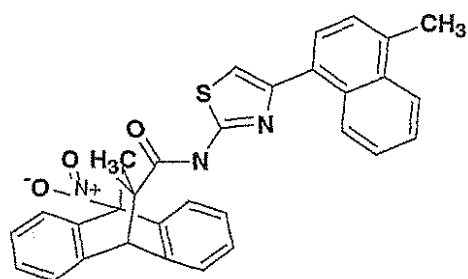
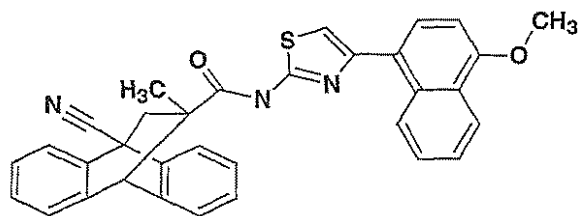
但し、 $Xb$ がHのときは、 $R$ は $C_2H_5$ または2-ヒドロキシメチルであるか、または $Rb$ はCNまたは $NO_2$ である]

40

## 【0031】

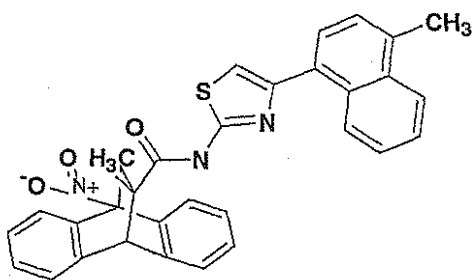
上記の好ましい化合物の例は、以下のものを含む。

【化 2 9】



(キラル(R))

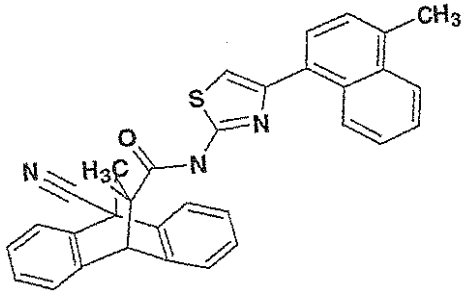
10



(キラル(S))

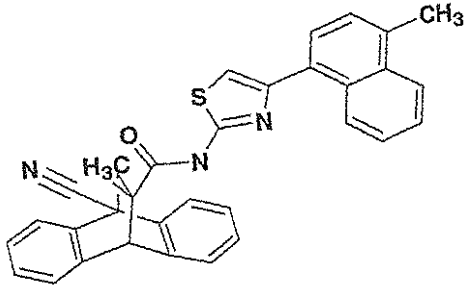
20

【化 3 0】



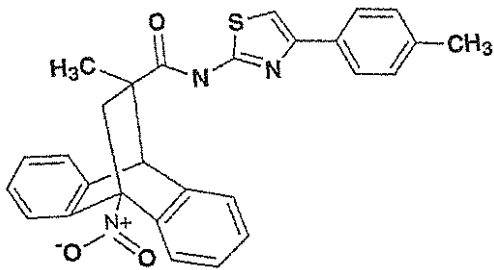
(キラル(R))

10



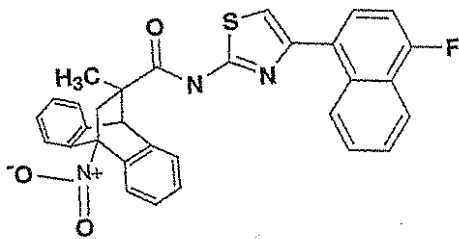
(キラル(S))

20



(キラル(R))

30

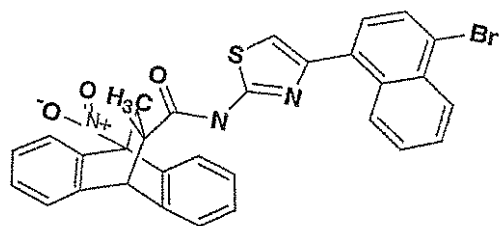
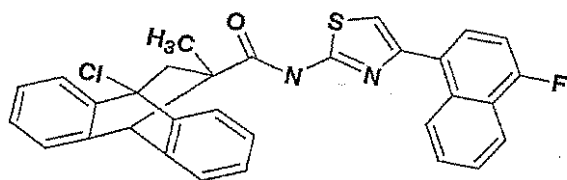
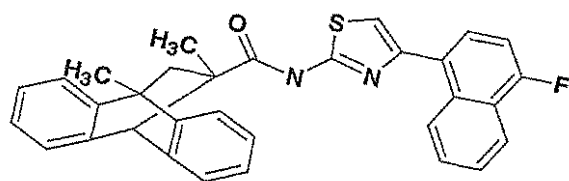
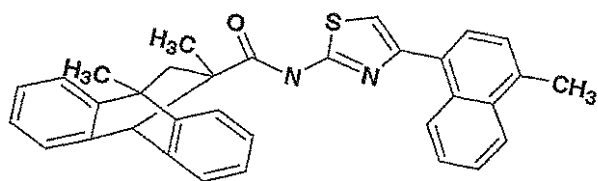
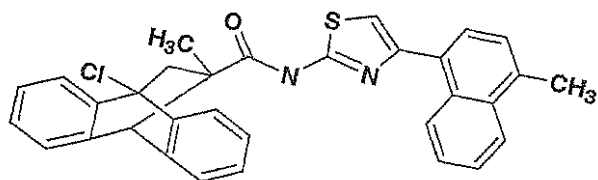
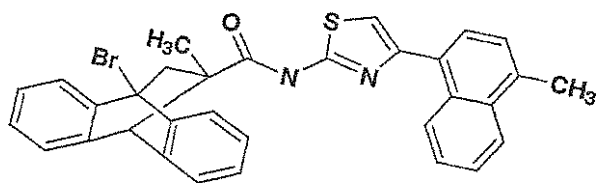


(キラル(S))

40



【化 3 1】



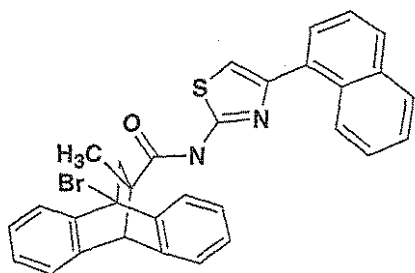
10

20

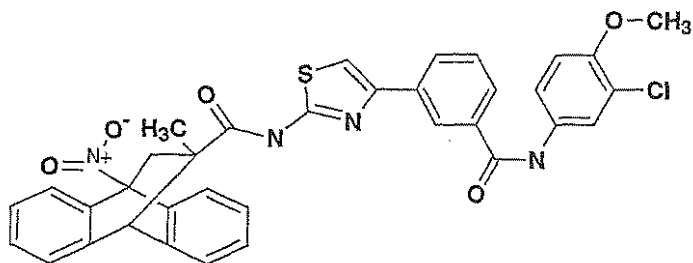
30

40

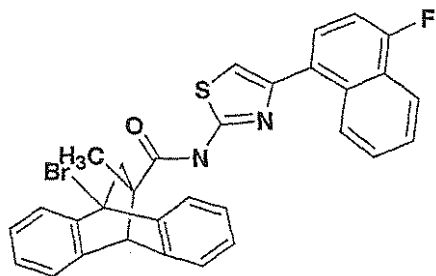
## 【化 3 2】



10



20

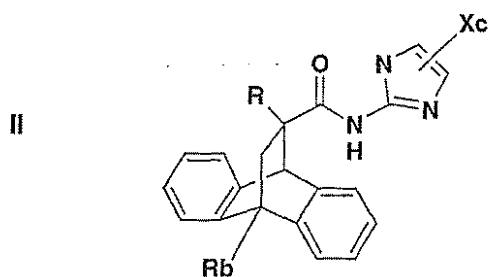


## 【0032】

30

本発明の他の好ましい化合物は下記構造を有する。

## 【化 3 3】



40

[ RはCH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>または2-ヒドロキシエチルであり；

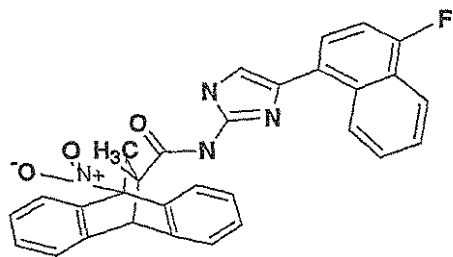
RbはH、CN、NO<sub>2</sub>、ハロゲン、アルキルまたはアミノであり；および

Xcはアリール、キノリニルまたはイソキノリニルである ]

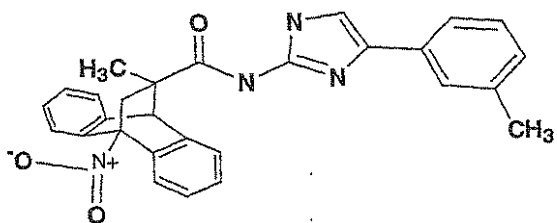
## 【0033】

上記好ましい化合物の例は、以下のものを含む。

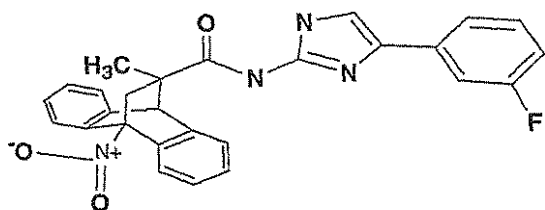
【化 3 4】



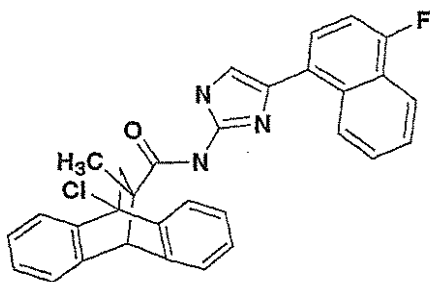
10



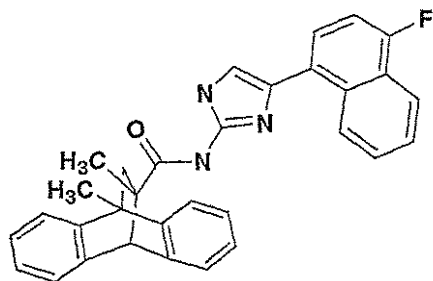
20



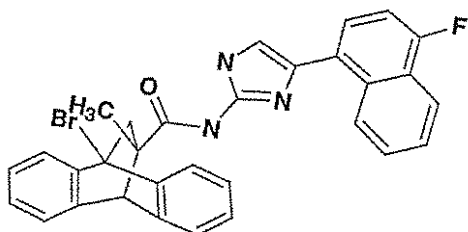
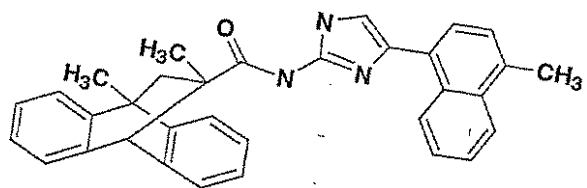
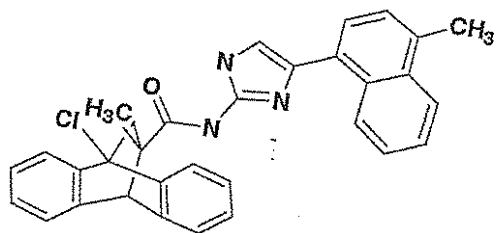
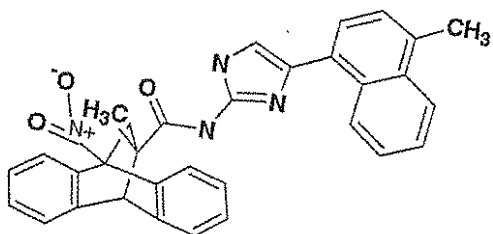
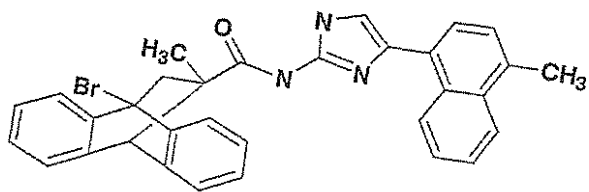
30



40



【化 3 5】



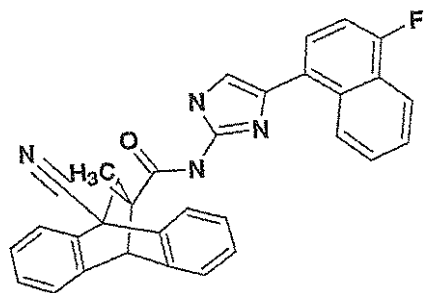
10

20

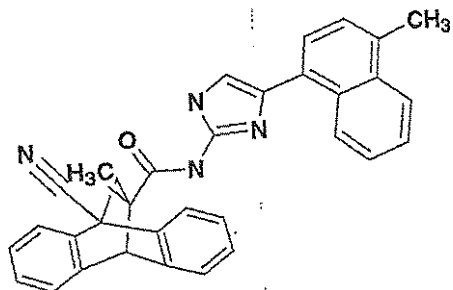
30

40

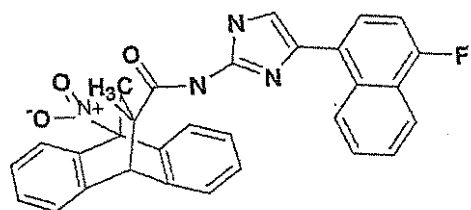
【化 3 6】



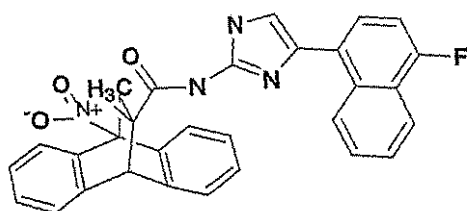
10



20

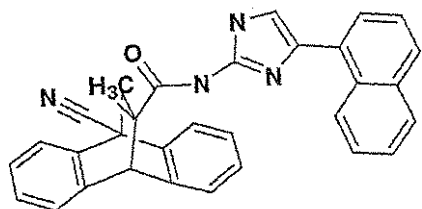


(キラル(S))

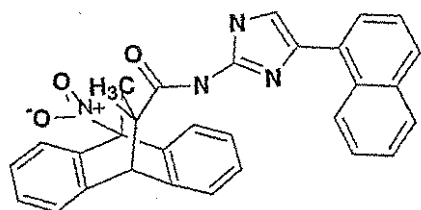


(キラル(R))

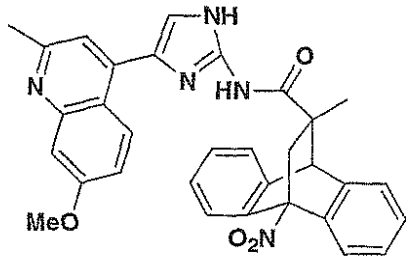
30



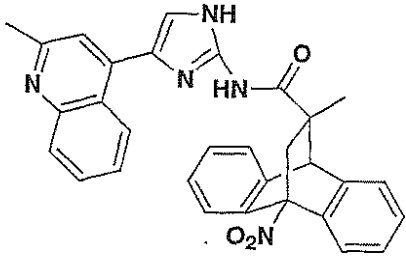
40



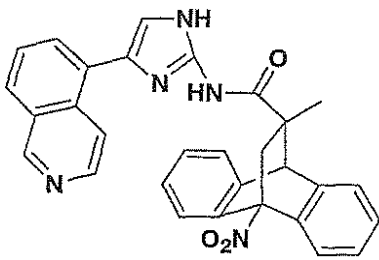
## 【化 3 7】



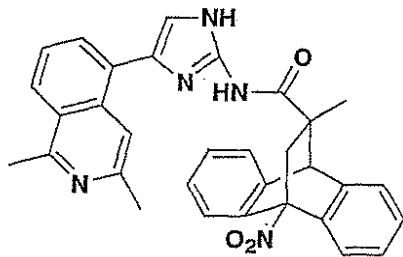
10



20



30



## 【 0 0 3 4 】

本発明の他の態様において、内分泌疾患、リウマチ疾患、コラーゲン疾患、皮膚疾患、アレルギー性疾患、眼疾患、呼吸器疾患、血液病、胃腸疾患、炎症疾患、自己免疫疾患、糖尿病、肥満症、および腫瘍性疾患の治療に有効な医薬組成物、並びに本明細書に記載のその他の用途を提供するものであり、この組成物は治療上の有効量（用途に依存）の本発明の式 I の化合物およびその医薬的に許容される担体を含んでいる。

40

## 【 0 0 3 5 】

本発明の更に他の態様において、治療が必要な患者に本発明の式 I の化合物の治療上の有効量を投与する工程を含む、内分泌疾患、リウマチ疾患、コラーゲン疾患、皮膚疾患、アレルギー性疾患、眼疾患、呼吸器疾患、血液病、胃腸疾患、炎症疾患、自己免疫疾患、糖尿病、肥満症、および腫瘍性疾患、並びに以下に記述するような炎症性および免疫性疾患および障害を含む、GR 関連疾患、即ちその転写が GR によって刺激または抑制される遺伝子の発現生成物に関連する疾患または GR トランス活性化に関連する疾患の予防、発病阻害または治療の方法を提供する。

50

## 【0036】

本発明の他の態様において、A P - 1 依存性遺伝子発現関連疾患、即ち A P - 1 の調節制御下での遺伝子発現に関連する疾患（例えば、炎症性および免疫性障害）、癌および腫瘍障害（例えば、固形腫瘍、リンパ種および白血病）、および真菌感染（例えば、菌状息肉腫）の予防、発病阻害または治療の方法を含む。

## 【0037】

本明細書で使用する用語「G R トランス活性化関連疾患」とは、その転写が G R によってトランス活性化される遺伝子の転写生成物に関連する疾患をいう。これらの疾患には、これらに限定されないが、以下のものが含まれる：骨粗鬆症、糖尿病、緑内障、筋萎縮、顔面膨満、人格変化、高血圧、肥満、うつ病、および A I D S、創傷治癒状態、一次性もしくは二次性副腎皮質機能不全、およびアジソン病。

## 【0038】

本明細書で使用する用語「治療（処置）」とは、処理、処理するまたは処理することというは、すべての文法的形態を含み、疾患、障害または症状の予防、軽減、または改善、部分的または完全な緩和、または治癒をいう。

## 【0039】

本明細書で使用する用語「グルココルチコイド受容体」および「G R」とは、グルココルチコイドに結合し、転写を刺激するかまたは抑制する転写因子の核ホルモン受容体ファミリーの一員または G R - をいう。本明細書で 사용되는これらの用語は、あらゆる起源からのグルココルチコイド受容体をいい、これらに限定されないが、以下のものが含まれる。文献 [Weinberger, et al. Science 228, p640 - 742, 1985, および Weinberger, et al. Nature, 318, p670 - 672, 1986] に開示のようなヒトグルココルチコイド受容体、文献 [Miesfeld, R. Nature, 312, p779-781, 1985] に開示のようなラットグルココルチコイド受容体、文献 [Danielson, M. et al. EMBO J., 5, 2513] に開示のようなマウスグルココルチコイド受容体、文献 [Yang, K., et al. J. Mol. Endocrinol. 8, p173-180, 1992] に開示のようなヒツジグルココルチコイド受容体、文献 [Brandon, D.D., et al, J. Mol. Endocrinol. 7, p89-96, 1991] に開示のようなマーモセットグルココルチコイド受容体、および文献 [Hollenberg, SM. et al. Nature, 318, p635, 1985, Bamberger, C.M. et al. J. Clin Invest. 95, p2435, 1995] に開示のようなヒト G R - 。

## 【0040】

本明細書で使用する用語「A P - 1 依存性遺伝子発現関連疾患」とは、A P - 1 の調節制御下での遺伝子発現に関連する疾患をいう。かかる疾患には、これらに限定されないが、炎症性および免疫性疾患および障害；固形腫瘍、リンパ腫および白血病のような癌および腫瘍障害；および菌状息肉腫のような真菌感染が含まれる。

## 【0041】

本明細書で使用する用語「炎症または免疫に関連する疾患または障害」とは、炎症性または免疫性要因を有するあらゆる状態、疾患または障害を包含、これらに限定されないが、以下のような症状が含まれる。

移植拒絶反応（例えば、腎臓、肝臓、心臓、肺、膵臓（例えば、膵島細胞）、骨髄、角膜、小腸、皮膚の同種移植片、皮膚の同種移植（例えばやけどの処置に用いる）、心臓弁異種移植、血清病、および移植片対宿主病）；自己免疫疾患、例えば、関節リウマチ関節炎、乾癬性関節炎、多発性硬化症、I 型および II 型糖尿病、若年性糖尿病、肥満症、喘息、炎症性腸疾患（例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎）、壊疽性膿皮症、ループス（全身性エリテマトーデス）、重症筋無力症、乾癬、皮膚炎、皮膚筋炎；湿疹、乾性脂漏症、肺炎症、眼ブドウ膜炎、肝炎、グレーブス病、橋本甲状腺炎、自己免疫甲状腺炎、ベーチェットまたはジョーゲン (Sjorgen) 症候群（目 / 口の乾燥）、悪性または免疫溶血性貧血、アテローム性動脈硬化症、アジソン病（副腎の自己免疫疾患）、突発性副腎不全、自己免疫多腺性疾患（自己免疫性多腺性症候群としても知られる）、糸球体腎炎、強皮症、モルフィア、扁平苔癬、白斑症（皮膚の色素脱失）、円形脱毛症、自己免疫脱毛症、自己免疫下垂体機能不全、ギランバレー症候群、および肺炎；T 細胞性過敏症、例えば、

10

20

30

40

50

接触過敏症、遅延型過敏、接触皮膚炎（ツタウルシ(poison ivy)による皮膚炎を含む）、じんま疹、皮膚アレルギー、呼吸器アレルギー（花粉症、アレルギー性鼻炎）およびグルテン過敏型腸疾患（腹腔疾患）；炎症疾患、例えば、骨関節炎、急性腓炎、慢性腓炎、急性呼吸窮迫症候群、セザリー症候群、および再狭窄、狭窄症およびアテローム性動脈硬化症のような炎症および増殖性の成分を有する血管性疾患。炎症または免疫性疾患または障害にはまた、これらには限らないが、内分泌疾患、リウマチ疾患、コラーゲン疾患、皮膚疾患、アレルギー性疾患、眼疾患、呼吸器疾患、血液病、胃腸疾患、炎症疾患、自己免疫疾患、先天性副腎肥厚化、非化膿性甲状腺炎、癌に関連する高カルシウム血症、若年性リウマチ関節炎、強直性脊椎炎、急性および亜急性滑液包炎、急性非特異性腱鞘炎、急性痛風性関節炎、外傷後骨関節炎、骨関節炎の滑膜炎、上顎炎、急性リウマチ心臓炎、天疱瘡、水疱ヘルペス状皮膚炎、重症紅斑多形、剥脱性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、季節性または通年性アレルギー性鼻炎、気管支喘息、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、薬物過敏反応、アレルギー性結膜炎、角膜炎、帯状疱疹眼疾患、虹彩炎および虹彩毛様体炎、脈絡網膜炎、視神経炎、症候のサルコイドーシス、劇症性または播種性肺結核の化学療法、成人の突発性血小板減少性紫斑病、成人の二次性血小板減少症、後天性（自己免疫）溶血性貧血、成人の白血病およびリンパ腫、小人の急性白血病、局所性腸炎、自己免疫血管炎、多発性硬化症、慢性閉塞性肺疾患、固体臓器移植拒絶反応、敗血症が含まれる。

10

#### 【0042】

また、本発明により、AP-1またはNF- $\kappa$ Bにより誘引される転写に関連する疾患の治療方法が提供される、該治療方法においては、本発明の式Iの化合物を、治療上の有効量の処理を治療が必要な患者に投与し、AP-1またはNF- $\kappa$ Bで誘引される転写のNHR転写抑制を惹起させ、それにより当該疾患を治療する。

20

#### 【0043】

以下に記述するように、他の治療剤を本発明の方法においては本発明化合物とともに使用し得る。本発明の方法においては、かかる他の治療剤を本発明の化合物の投与の前、投与と同時にまたは投与の後に投与し得る。

#### 【0044】

特定の態様においては、本発明の化合物は、それらの病因に関係なく、先に例示したような障害、例えば臓器移植拒絶反応、関節リウマチ関節炎、炎症性腸疾患、およびウイルス感染の治療に有用である。

30

#### 【0045】

##### （製造方法）

本発明の化合物は有機化学分野における当業者が実施可能な多くの方法によって合成することができる。本発明に従って、本発明化合物を製造するための一般的な合成経路を以下に記述する。これらの経路は例示的なものであり、当業者が本明細書に開示している化合物の製造に用い得る可能な技術に限定されることを意味するものではない。これらと異なった本発明化合物の製造方法が当業者にとっては、自明である。また、目的化合物を得る目的で、これら合成経路における種々の工程を別の順序で実施もし得る。この一般的な経路に記述されている方法によって製造される本発明の化合物の例を以下の製造および実施例のセクションで示す。

40

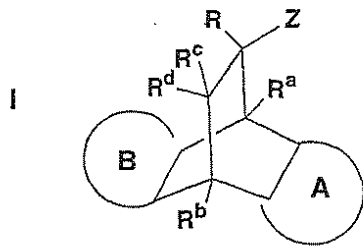
#### 【0046】

##### 式Iの化合物

本発明の式Iの化合物は以下の経路および実施例に示すようにして製造される。この経路において、種々の基、A、B、Z、R、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、およびR<sup>d</sup>は先に述べたものに対応している。



## 【化38】



## 【0047】

## 経路 A

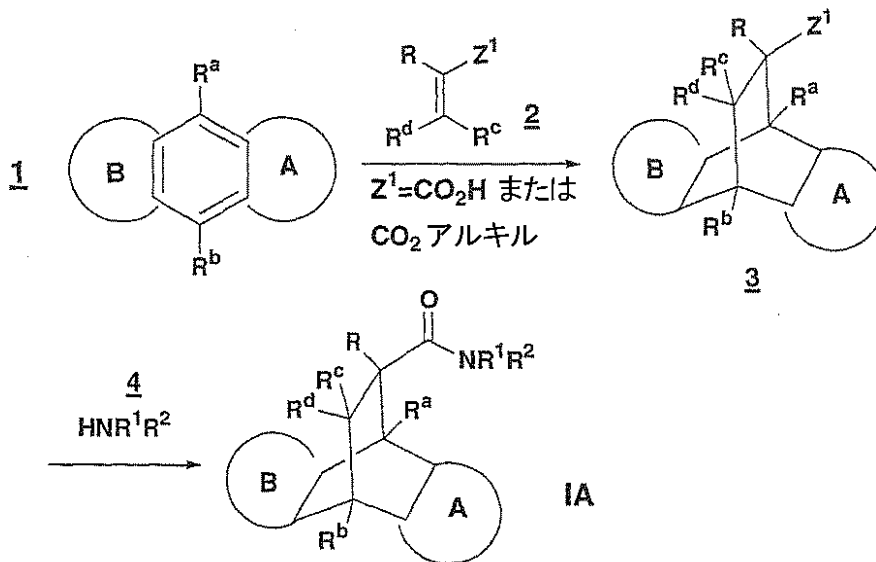
式中 A と B がそれぞれ縮合フェニルまたはピリジルであり、Z が

## 【化39】



である構造 I A の本発明の化合物の一般的な合成方法は、文献でよく知られている。化合物 I A は、式 1 の化合物を無溶媒、またはキシレンもしくはベンゼンのような適当な溶媒中で 50 から 200 の温度範囲で式 2 の不飽和化合物と付加環化反応させることによって構築され、化合物 3 (新規中間体) を生成させる。付加環化反応がジエチルアルミニウムクロリドまたは  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  等の触媒の使用により促進し得ることが良く知られている。付加環化反応は、密閉容器中で行う場合にあっては更に高圧下に行うこともできる。

## 【化40】



化合物 3 は、当業者によく知られている多くのアミド化の方法の一つにより、式 4 のアミンと反応させ (好ましくは、化合物 3 をアセトニトリルのような適当な溶媒中、ジエチルアミノエチルクロリド塩酸塩 (DEC)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール、トリエチルアミンおよびアミン 4 で処理する)、構造 I A の本発明化合物を得る。出発化合物 1 はこの分野で公知であり、市販品として入手可能であるか、または当該技術分野で公知の方法を用いて製造し得る。

## 【0048】

## 経路 B

R が H 以外で、Z が

10

20

30

40

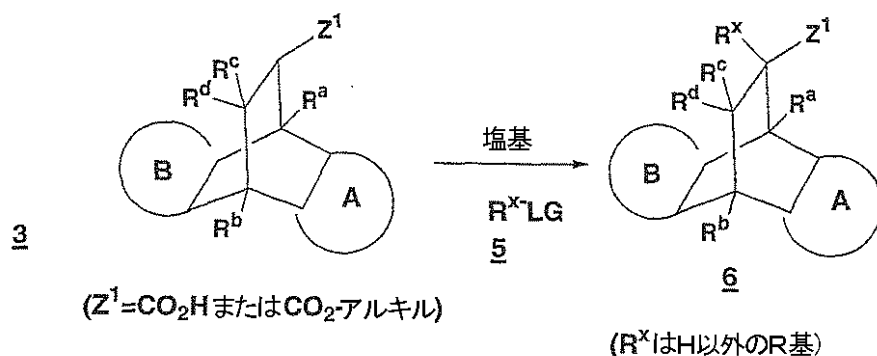
## 【化41】



(すなわち I A) である本発明の式 I の化合物は、R が H である化合物 3 から出発して、テトラヒドロフランまたはジエチルエーテルのような適当な溶媒中、-100 から 100 の温度範囲で、リチウムジイソプロピルアミド (LDA) のような適当な塩基で処理し、化合物 5 ( $\text{R}^x - \text{LG}$ 、ここで LG はヨードメタンのような脱離基、 $\text{R}^x$  は H 以外の R) で処理して、構造 6 の化合物が得られる。化合物 6 は経路 A に記載されているアミド化に付して、本発明化合物 I A (ここで R は H 以外) を形成し得る。

10

## 【化42】



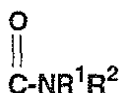
20

## 【0049】

## 経路 C

Z が

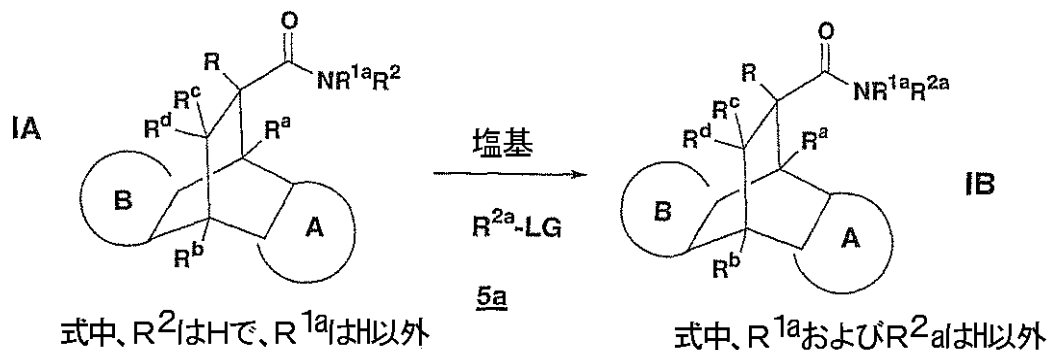
## 【化43】



30

で、 $\text{R}^1$  と  $\text{R}^2$  のそれぞれが H 以外の本発明の式 I の化合物は、 $\text{R}^{1a}$  が H 以外の  $\text{R}^1$  で、 $\text{R}^2$  が H である式 I A の化合物から出発して、これを水素化ナトリウムおよび化合物 5 a  $\text{R}^{2a} - \text{LG}$  (ここで LG はヨードメタンのような脱離基であり、 $\text{R}^{2a}$  は H 以外の  $\text{R}^2$  である) のような塩基で処理して、 $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  が H 以外である本発明の構造 I B の化合物が得られる。

## 【化44】



40

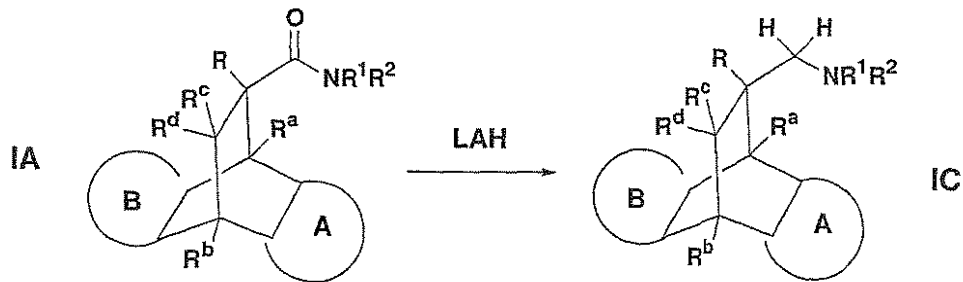
## 【0050】

## 経路 D

50

Zが $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ である本発明の式Iの化合物(すなわちIC)は、式IAの化合物から出発して、これを水素化アルミニウムリチウム(LAH)のような還元剤で処理して、本発明の式ICの化合物が得られる。

【化45】



10

【0051】

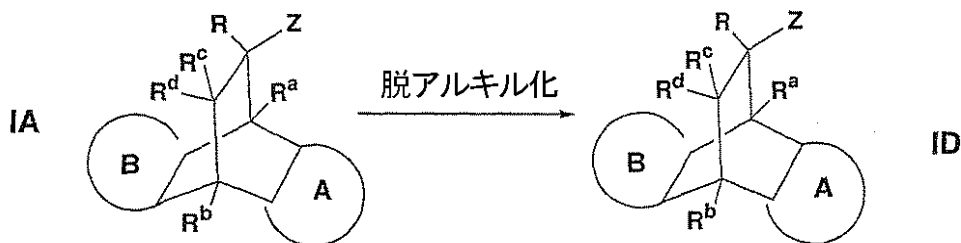
経路E

A、B、Z、R、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^c$ および $\text{R}^d$ の一つまたはそれ以上がヒドロキシアール基である本発明の式Iの化合物は、以下のようにして製造することができる。

一つまたはそれ以上のアールオキシアルキル基をA、B、Z、R、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^c$ 、および $\text{R}^d$ に有する本発明の式IAの化合物は、三臭化ホウ素、メチルスルフィドナトリウムまたは他の公知の脱アルキル化剤のような脱アルキル化剤で処理して、本発明の式IDのフェノール化合物が得られる。

20

【化46】



30

A、B、Z、R、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^c$ または $\text{R}^d$ の一つまたはそれ以上は、-アール-O-アルキルからなる。

対応するA、B、Z、R、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^c$ または $\text{R}^d$ は -アール-OHからなる。

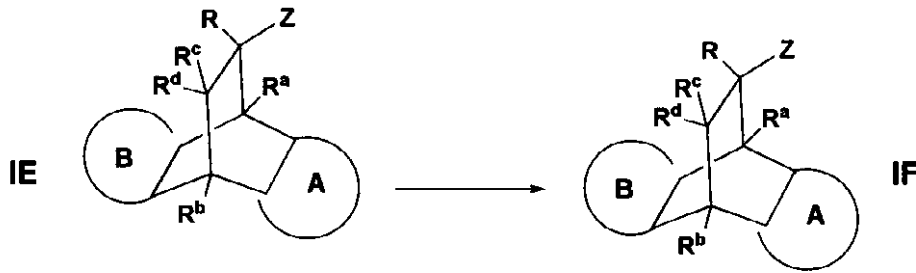
【0052】

経路F

$\text{R}^a$  または  $\text{R}^b$  が、 $\text{CHO}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$  または  $\text{NO}_2$  のような官能基である式IEの化合物は、さらに当業者にとってよく知られている様々な方法によって製造することができ、構造IFの化合物を得ることができる。この二、三の例を以下に例示する。新たに導入される基も、更に製造し得る。

40

## 【化47】



$R^a$  または  $R^b =$

CHO 還元または還元的アミノ化

$NH_2$  還元的アミノ化

$CO_2H$  アミド化

$NO_2$  還元

$R^a$  または  $R^b =$

$CH_2OH$ ,  $CH_2NHR^g$ ,  $CH_2NR^gR^h$ ,  $CH_2NHR^k$  または  $CH_2NR^kR^l$

$NHCH_2R^g$ ,  $NHCHR^gR^h$ ,  $NHCH_2R^k$  または  $NHCHR^kR^l$

$CONR^gR^f$ ,  $CONR^lR^j$

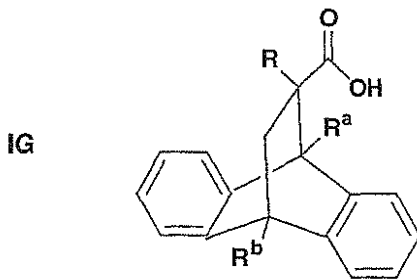
$NH_2$

10

## 【0053】

以下の化合物は新規な中間体であり、以下で示される方法および/またはこの分野で公知の方法を用いて製造し得る：

## 【化48】



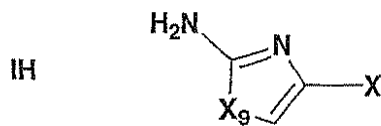
20

またはそのアルキルエステルで、

式中、Rは $CH_3$ 、 $C_2H_5$ であり； $R^a$ はニトロ、シアノ、Cl、Br、 $CH_3$ 、 $-COOCH_3$ 、ホルミルであり、 $R^b$ はHであり；または

$R^b$ はニトロ、シアノ、Cl、Br、 $CH_3$ 、 $-COOCH_3$ 、ホルミルであり、 $R^a$ はHである；および

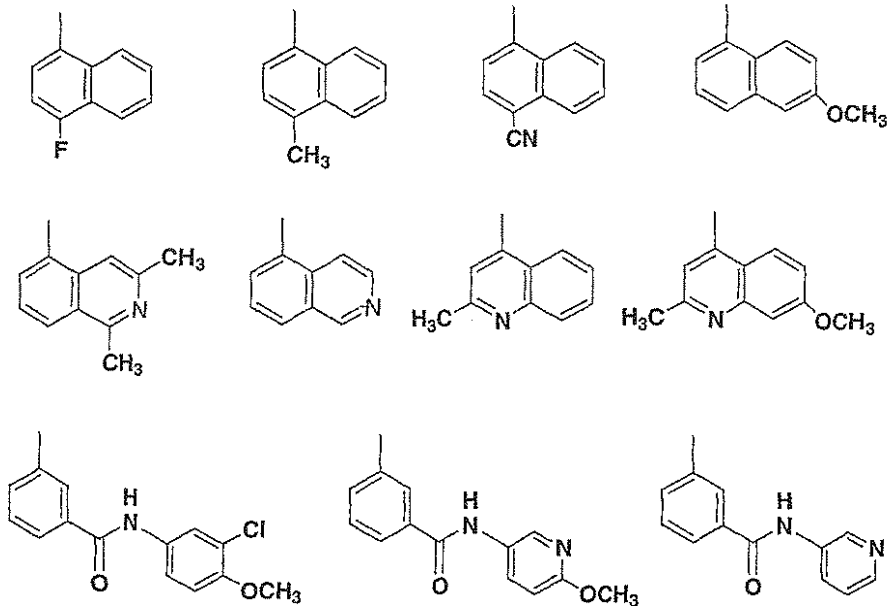
## 【化49】



式中、 $X_9$ はSまたはNHであり、；Xは

40

## 【化50】



10

である。

## 【0054】

20

(用語の定義)

特に断らない限り、本明細書で単独または他の基の一部として使用される用語「低級アルキル」、「アルキル」または「アルカ(alk)」には、直鎖および分枝鎖の両方の炭化水素で、通常鎖中に1から20の炭素、好ましくは1から10の炭素、更に好ましくは1から8個の炭素が含まれ、適宜通常鎖中に、酸素または窒素を含んでもよく、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、4,4-ジメチルペンチル、オクチル、2,2,4-トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、これらの種々の分枝鎖異性体など、並びに以下のような置換基を1ないし4個有するこれらの基；ハロ(例えば F、Br、Cl または I) もしくは  $CF_3$ 、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリール(アリール) もしくはジアリール、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、アミノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アシル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、 $HO-N=$ 、シクロヘテロアルキル、アルキルオキシカルボニル、アルコキシオキシミル(alkoxyoximyl)、アリールヘテロアリール、アリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリールオキシアルキル、アリールオキシアリール、アルキルアミド、アルカノイルアミノ、ヒドロキシアルキル(アルキル)アミノカルボニル、アリールカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、チオール、ハロアルキル、トリハロアルキルおよび/またはアルキルチオおよび/またはアリールについての置換基のいずれかが挙げられる。

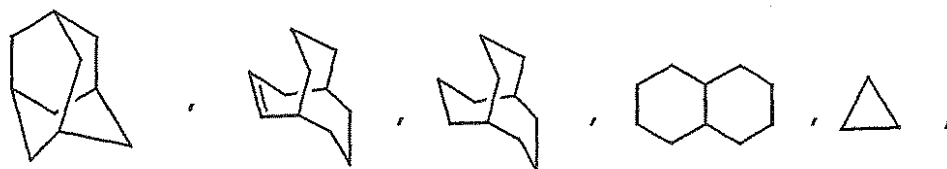
30

40

## 【0055】

特に断らない限り、本明細書で単独または他の基の一部として使用される用語「シクロアルキル」には、飽和または一部不飽和の(1または2の二重結合を有する)1から3の環を有する環状炭化水素基が含まれ、これには、単環式アルキル、二環式アルキルおよび三環式アルキルが含まれ、合計で3から20個、好ましくは3から10個の環形成の炭素原子を含み、環を形成しており、これらの環はアリールについて述べたような1または2の芳香環と縮合していてもよく、これらには、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、シクロオクチル、シクロデシルおよびシクロドデシル、シクロヘキセニル、

## 【化 5 1】



が含まれ、これらの基のいずれも、適宜 1 から 4 個の以下のような置換基、すなわち：ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、シクロアルキル、アルキルアミド、アルカノイルアミノ、オキシ、アシル、アリールカルボニルアミノ、アミノ、ニトロ、シアノ、チオールおよび/またはアルキルチオおよび/またはアルキルの場合の置換基のいずれかで置換されて得る。

10

## 【0056】

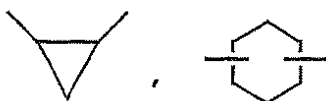
本明細書で単独または他の基の一部として使用される用語「シクロアルケニル」とは、3 から 12 個、好ましくは 5 から 10 個の炭素原子を有し、1 または 2 個の二重結合を有する環状炭化水素をいう。シクロアルケニル基の例には、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、シクロヘキサジエニル、およびシクロヘプタジエニルが含まれ、これらは適宜シクロアルキルについて定義されている置換基で置換され得る。

## 【0057】

本明細書で使用される用語「シクロアルキレン」とは、遊離の結合を含む「シクロアルキル」基をいい、したがって

20

## 【化 5 2】



などのような結合の基であり、適宜「シクロアルキル」について上で定義したように置換され得る。

## 【0058】

本明細書で単独または他の基の一部として使用される用語「アルカノイル」とは、カルボニル基に結合したアルキル基をいう。

30

## 【0059】

特に断らない限り、本明細書で単独または他の基の一部として使用される用語「低級アルケニル」または「アルケニル」とは、2 から 20 個の炭素原子、好ましくは 2 から 12 個の炭素原子、更に好ましくは 1 から 8 個の炭素原子を通常の鎖中に含む直鎖または分枝鎖の基をいい、これらは通常の鎖中に 1 から 6 個の二重結合を有しており、適宜通常の鎖中に酸素または窒素を有していてもよく、その例としては、ビニル、2 - プロペニル、3 - ブテニル、2 - ブテニル、4 - ペンテニル、3 - ペンテニル、2 - ヘキセニル、3 - ヘキセニル、2 - ヘプテニル、3 - ヘプテニル、4 - ヘプテニル、3 - オクテニル、3 - ノネニル、4 - デセニル、3 - ウンデセニル、4 - ドデセニル、4, 8, 12 - テトラデカトリエニル等であり、これらは適宜 1 から 4 の以下の置換基で置換されていてもよい：ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、アミノ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、アルカノイルアミノ、アルキルアミド、アリールカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、チオール、アルキルチオおよび/または本明細書でアルキルについて挙げたいずれかの置換基。

40

## 【0060】

特に断らない限り、本明細書で単独または他の基の一部として使用される用語「低級アルキニル」または「アルキニル」とは、2 から 20 個の炭素原子、好ましくは 2 から 12

50

個の炭素原子、更に好ましくは2から8個の炭素原子を通常の鎖中に含む直鎖または分枝鎖の基をいい、これらは通常の鎖中に1個の三重結合を有しており、そして適宜通常の鎖中に酸素または窒素を有していてもよく、その例としては、2-プロピニル、3-ブチニル、2-ブチニル、4-ペンチニル、3-ペンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、2-ヘプチニル、3-ヘプチニル、4-ヘプチニル、3-オクチニル、3-ノニニル、4-デシニル、3-ウンデシニル、4-ドデシニル等であり、これらは適宜1から4個の以下の置換基で置換されていてもよい；ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、アミノ、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヒドロキシ、アルカノイルアミノ、アルキルアミド、アリールカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、チオール、および/またはアルキルチオ、および/または本明細書でアルキルについて挙げたいずれかの置換基。

10

## 【0061】

単独または他の基の一部として使用される用語「アリールアルケニル」および「アリールアルキニル」とは、上記で述べたアルケニルおよびアルキニル基でアリール置換基を有するものをいう。

## 【0062】

上記で定義したアルキル基が、その二つの異なる炭素原子で他の基に結合するための一重結合を有する場合、これらは「アルキレン」基と名づけられ、「アルキル」について上記で定義されるように適宜置換され得る。

## 【0063】

上記で定義したアルケニル基およびアルキニル基がそれぞれ、それらの二つの異なる炭素原子で一重結合を有する場合、これらはそれぞれ「アルケニレン基」および「アルキニレン基」と名づけられ、「アルケニル」および「アルキニル」について上の定義されるように適宜置換され得る。

20

## 【0064】

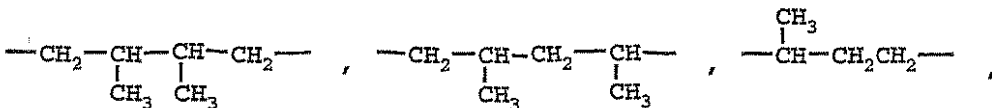
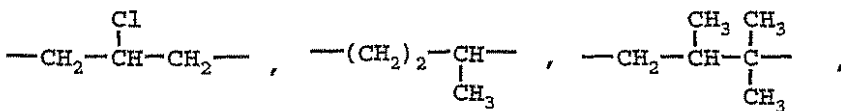
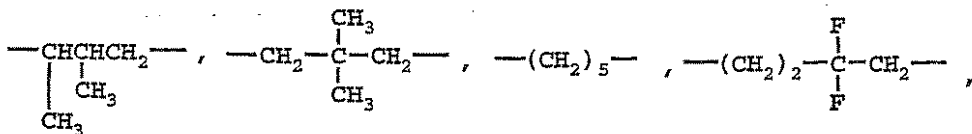
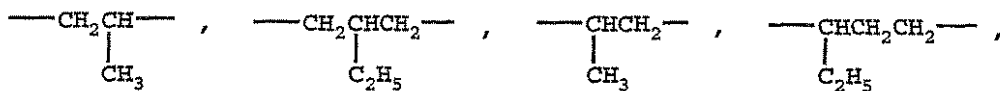
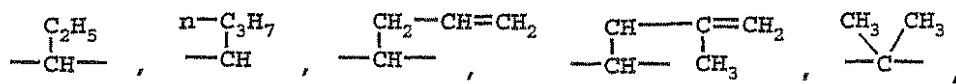
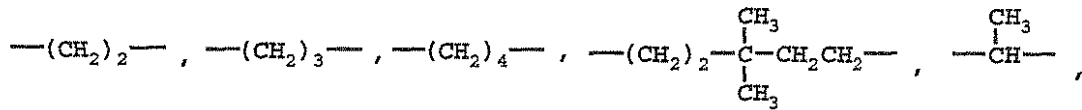
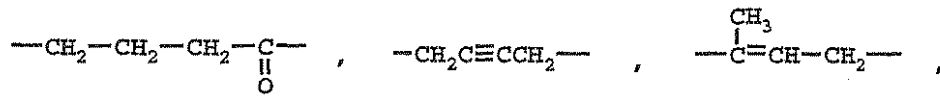
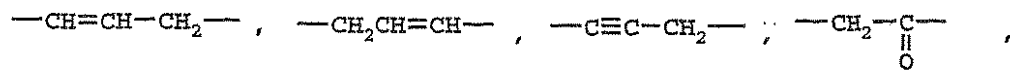
$(CH_2)_p$  および  $(CH_2)_q$  は、本明細書で定義したような、アルキレン、アレニル、アルケニレンまたはアルキニレン基を含み、これらのそれぞれは、適宜その通常の鎖中に酸素または窒素を含んでいてもよく、適宜1、2、または3の置換基を含んでいてもよく、これら置換基には、アルキル、アルケニル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、チオアルキル、ケト、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アルキルカルボニルアミノまたはアルキルカルボニルオキシが含まれ；該アルキル置換基は1から4個の炭素のアルキレン部位であり得、これが  $(CH_2)_p$  または  $(CH_2)_q$  基の1または2個の炭素原子に結合してこれらとシクロアルキル基を形成していてもよい。

30

## 【0065】

$(CH_2)_p$ 、 $(CH_2)_q$ 、アルキレン、アルケニレンおよびアルキニレンの例は、

## 【化 5 3】



10

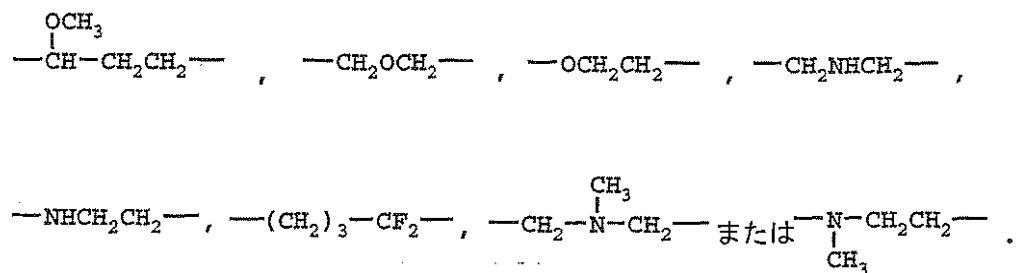
20

30

40



## 【化54】



を含む。

10

## 【0066】

本明細書で単独または他の基の一部として使用する用語「ハロゲン」または「ハロ」とは、塩素、臭素、フッ素、およびヨウ素、並びに $\text{CF}_3$ をいい、塩素またはフッ素が好ましい。

## 【0067】

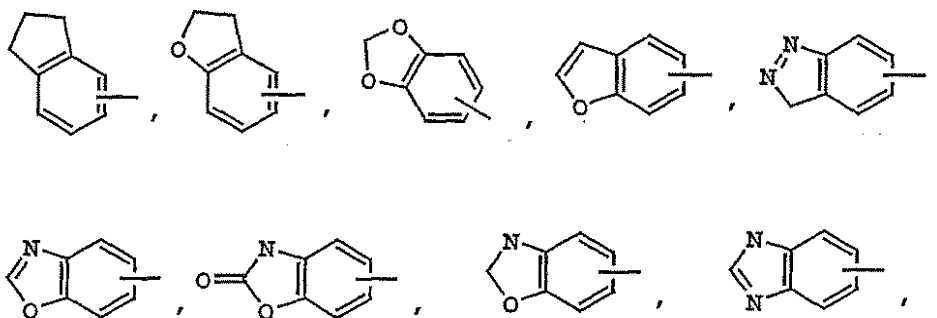
用語「金属イオン」とは、ナトリウム、カリウムまたはリチウムのようなアルカリ金属イオン、並びにマグネシウムおよびカルシウムのようなアルカリ土類金属イオン、並びに亜鉛およびアルミニウムイオンをいう。

## 【0068】

特に断らない限り、本明細書で単独または他の基の一部として使用する用語「アリール」とは、(フェニルまたは1-ナフチルおよび2-ナフチルを含むナフチルのような)環部分に6から10個の炭素を含む単環式および二環式芳香基をいい、適宜更に炭素環またはヘテロ環(アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキル環、例えば

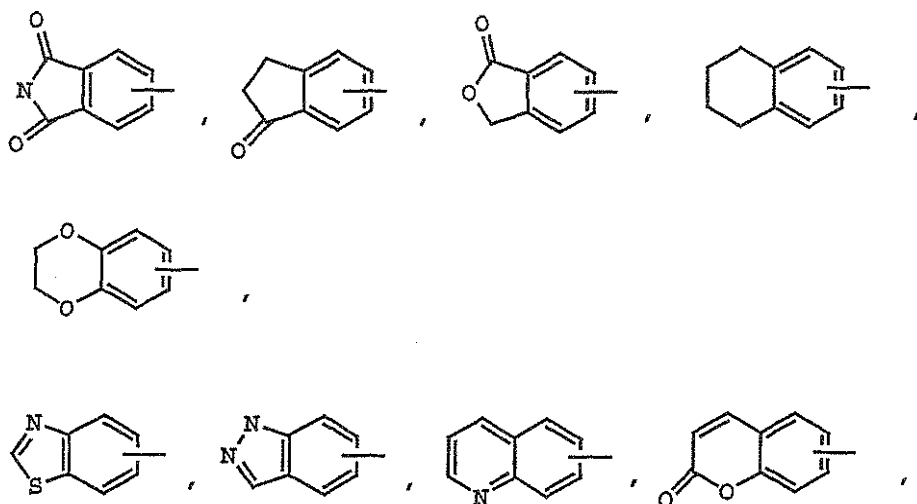
20

## 【化55】



30

## 【化 5 6】



10

である)に縮合した1から3個の付加した環を有していてもよく、適宜結合可能な炭素原子を介して1、2、または3個の以下から選択される基で置換されていてもよい：水素、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキニル、シクロアルキル - アルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、アリアルアルキル、アリアルオキシ、アリアルオキシアルキル、アリアルアルコキシ、アルコキシカルボニル、アリアルカルボニル、アリアルアルケニル、アミノカルボニルアリアル、アリアルチオ、アリアルスルフィニル、アリアルアゾ、ヘテロアリアルアルキル、ヘテロアリアルアルケニル、ヘテロアリアルヘテロアリアル、ヘテロアリアルオキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、置換アミノ(ここでこのアミノは1または2個のアルキル、アリアルまたはこの定義において述べた他のアリアル化合物のいずれかである置換基を有する)、チオール、アルキルチオ、アリアルチオ、ヘテロアリアルチオ、アリアルチオアルキル、アルコシリアルチオ、アルキルカルボニル、アリアルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリアルアミノカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アリアルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリアルカルボニルアミノ、アリアルスルフィニル、アリアルスルフィニルアルキル、アリアルスルホニルアミノまたはアリアルスルホンアミノカルボニル、カルボキシ、シクロアルキル、アリアルアルコキシ、アリアルオキシカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアルキルアミノカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルコシリアルキルアミノカルボニル、ヘテロアリアルアミノカルボニル、ヘテロアリアルアルキルアミノカルボニル、アリアルアルキルアミノカルボニル、N - ヒドロキシアルキル(N - アルキル)アミノカルボニル、シクロヘテロアルキルアミノカルボニル、シクロヘテロアルキルアルキルアミノカルボニル、N - アリアル(N - アルキル)アミノカルボニル、N - アリアルアルキル(N - シアノアルキル)アミノカルボニル、ジアルキルアミノアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキル - 、アリアルアルキル - またはアリアル - シクロヘテロアルキルアミノカルボニル、N - ジアルキルアミノアルキル(N - アルキルまたはN - アリアルアルキル)アミノカルボニル、N - ヘテロアリアルアルキル(N - アルキル)アミノカルボニル、N - アリアルアルキル(N - アルキル)アミノカルボニル、N - ジアルキルアミノ(N - アリアルアルキル)アミノカルボニル、N - ヒドロキシアルキル(N - アリアルアルキル)アミノカルボニル、アミノアルキルオキシカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニル、N = N = N、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、ヘテロアリアルアミノスルホニル、および/または本明細書でアルキルについて述べたいずれかの置換基。

20

30

40

## 【0069】

50

特に断らない限り、本明細書で単独または他の基の一部として使用する用語「低級アルコキシ」、「アルコキシ」、「アリーロキシ」または「アラルコキシ(aralkoxy)」とは、酸素原子に結合した上記アルキル、アラルキル(aralkyl)またはアリール基のいずれかを含む。

【0070】

特に断らない限り、本明細書で単独または他の基の一部として使用する用語「置換アミノ」とは、1または2個の置換基で置換されたアミノ基をいい、この置換基は、同一または異なって、以下のものをいう：アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキルまたはチオアルキル。これらの置換基は、更にカルボン酸および/または上記で述べたアルキルについてのいずれかの置換基で置換されていてもよい。また、アミノ置換基はそれが結合している窒素原子とともに、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-アゼピニル、4-モルホリニル、4-チアモルホリニル、1-ピペラジニル、4-アルキル-1-ピペラジニル、4-アリールアルキル-1-ピペラジニル、4-ジアリールアルキル-1-ピペラジニル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、または1-アゼピニルを形成していてもよく、これらには適宜アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロ、トリフルオロメチルまたはヒドロキシで置換されていてもよい。

10

【0071】

特に断らない限り、本明細書で単独または他の基の一部として使用する用語「低級アルキルチオ」、「アルキルチオ」、「アリールチオ」または「アラルキルチオ」には、硫黄原子に結合した上記のいずれかのアルキル、アラルキルまたはアリール基が含まれる。

20

【0072】

特に断らない限り、本明細書で単独または他の基の一部として使用する用語「低級アルキルアミノ」、「アルキルアミノ」、「アリールアミノ」、または「アリールアルキルアミノ」には、窒素原子に結合した上記アルキル、アリールまたはアリールアルキル基のいずれかが含まれる。

【0073】

特に断らない限り、本明細書で単独または他の基の一部として使用する用語「アシル」とは、カルボニル(C=O)基に結合した有機基をいい；アシル基の例には、カルボニルに結合したR基のいずれかが含まれ、例えば、アルカノイル、アルケノイル、アロイル、アラルカノイル、ヘテロアロイル、シクロアルカノイル、シクロヘテロアルカノイル等が含まれる。

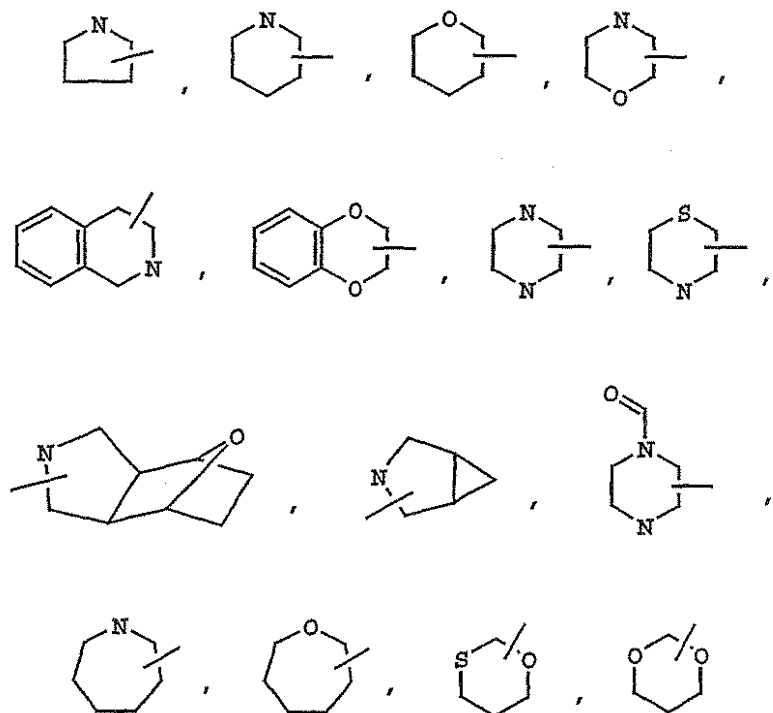
30

【0074】

特に断らない限り、本明細書で単独または他の基の一部として使用する用語「シクロヘテロアルキル」とは、5-、6-または7員の飽和または一部不飽和環をいい、これらは炭素原子またはヘテロ原子を介して結合した1から2個の窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子のようなヘテロ原子を有しており、これらは、可能な場合は、適宜リンカー(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> (ここでpは0、1、2または3)を介していてもよく；これらには以下のものなどがある。

40

## 【化57】



10

20

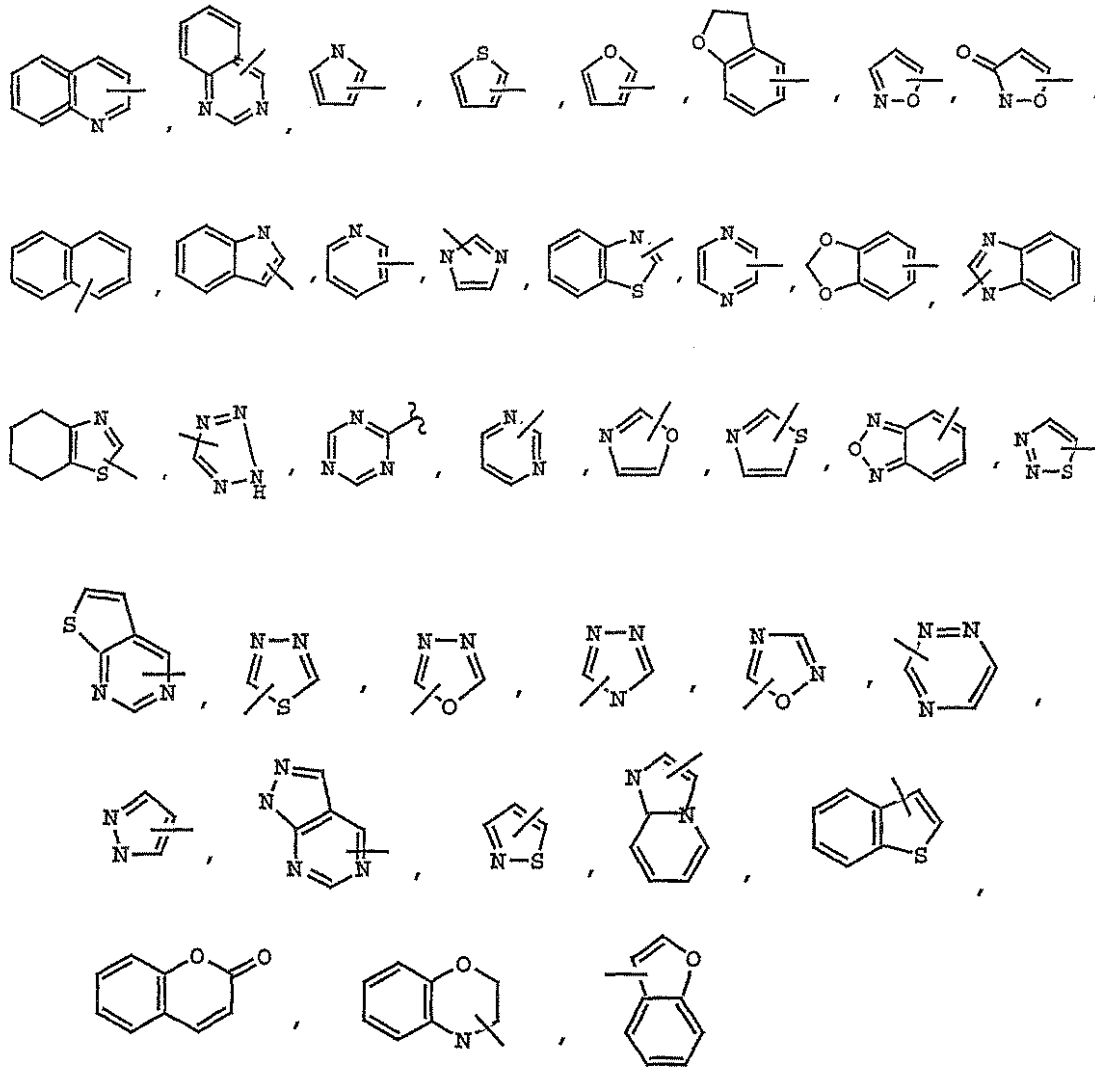
上記の基は、アルキル、ハロ、オキソおよび/または本明細書でアルキルまたはアリールについて述べたいずれかの置換基のような1から4個の置換基を有し得る。また、いずれのシクロヘテロアルキル環も、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール またはシクロヘテロアルキル環に縮合し得る。

## 【0075】

特に断らない限り、本明細書で単独または他の基の一部として使用する用語「ヘテロアリール」とは、5 -、6 - または7員の芳香環を意味し、これらには1、2、3または4個の窒素、酸素、または硫黄が含まれ、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキル環と縮合したかかる環（例えば、ベンゾチオフェニル、インドリル）も含み、可能ならN - オキドを含んでいることもあり、これらの基は炭素原子またはヘテロ原子を介して結合し、適宜リンカー  $(CH_2)_q$ （ここでqは0、1、2または3である）を介して結合する。ヘテロアリール基は適宜、アルキルまたはアリールについて上記で述べた基のいずれかのような1から4個の置換基を含み得る。ヘテロアリール基の例には以下のものなどが含まれる。

30

## 【化58】



10

20

30

## 【0076】

環Aおよび環Bの例には、これらに限定されないが、上記に定義した6員ヘテロアリアル基、上記に定義した6員シクロヘテロアルキル基、および上記に定義した6員アリアル基が含まれる。

## 【0077】

本明細書で単独または他の基の一部として使用する用語「シクロヘテロアルキルアルキル」とは、上記に定義したシクロヘテロアルキル基をいい、炭素原子またはヘテロ原子を介して $(CH_2)_p$ 鎖に結合する。

## 【0078】

本明細書で単独または他の基の一部として使用する用語「ヘテロアリアルアルキル」または「ヘテロアリアルアルケニル」とは、上記に定義したようなヘテロアリアル基をいい、炭素原子またはヘテロ原子を介して上記に定義される $-(CH_2)_q-$ 鎖、アルキレンまたはアルケニレンに結合する。

40

## 【0079】

本明細書で使用する用語「ポリハロアルキル」とは、2から9個、好ましくは2から5個のFまたはCl、好ましくはFのハロ置換基を含んだ上記に定義した「アルキル」基をいい、例えば $CF_3CH_2$ 、 $CF_3$ または $CF_3CF_2CH_2$ が挙げられる。

## 【0080】

本明細書で使用する用語「ポリハロアルキルオキシ」とは、2から9個、好ましくは2から5個のFまたはCl、好ましくはFのハロ置換基を含んだ上記に定義した「アルコキ

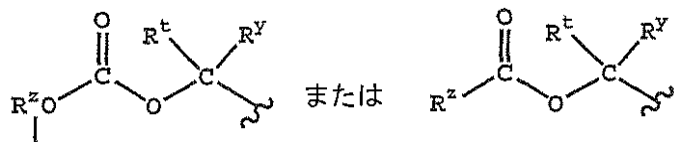
50

シ」または「アルキルオキシ」基をいい、例えば  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ 、 $\text{CF}_3\text{O}$  または  $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O}$  が挙げられる。

【0081】

本明細書で使用する用語「プロドラッグエステル」には、当該技術分野においてカルボン酸およびリン酸エステルとして知られているプロドラッグエステルが含まれ、このエステルはメチル、エチル、ベンジル等である。他のプロドラッグエステルの例には以下の基が含まれる。

【化59】



10

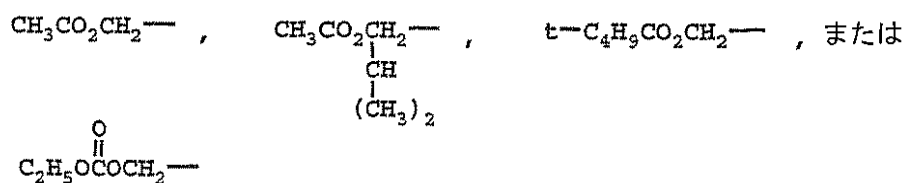
のような(1-アルカノイルオキシ)アルキルで、

式中、 $\text{R}^z$ 、 $\text{R}^t$  および  $\text{R}^y$  はH、アルキル、アリールまたはアリールアルキルであるが；但し、 $\text{R}^z\text{O}$  はHOではあり得ない。

【0082】

かかるプロドラッグエステルの例には以下が含まれる。

【化60】

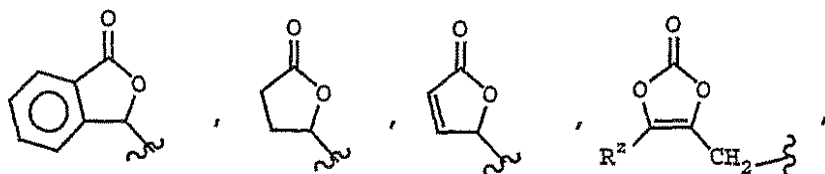


20

【0083】

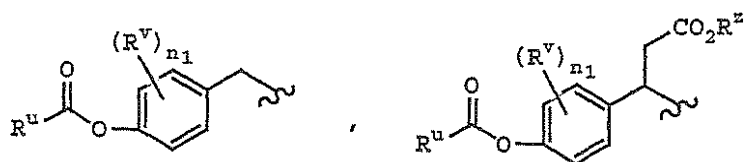
他の適当なプロドラッグエステルには以下が含まれる。

【化61】



30

【化62】



40

式中、 $\text{R}^z$  はH、アルキル（例えば、メチルまたはt-ブチル）、アリールアルキル（例えば、ベンジル）またはアリール（例えば、フェニル）であってよく； $\text{R}^v$  はH、アルキル、ハロゲンまたはアルコキシであり、 $\text{R}^u$  はアルキル、アリール、アリールアルキルまたはアルコキシであり、 $n_1$  は0、1または2である。

【0084】

用語、医薬的に許容される塩とは、無機および有機塩基と形成される塩基塩をいう。かかる塩には、アンモニウム塩；リチウム、ナトリウムおよびカリウム塩（これが好ましい）のようなアルカリ金属塩；カルシウムおよびマグネシウム塩のようなアルカリ土類金属

50

塩；有機塩基との塩、例えばアミンとの塩（例えば、ジシクロヘキシルアミン塩、ベンザチン、N - メチル - D - グルカミン、およびヒドラバミン塩）；およびアミノ酸、例えば、アルギニン、リジン等と塩；および両性イオンいわゆる「分子内塩」が含まれる。非毒性の医薬的に許容される塩が好ましいが、その他の塩も例えば製品を分離したりまたは精製したりする際には有用である。

【0085】

用語、医薬的に許容される「塩」にはまた、酸付加塩も含まれる。これらは、例えば、硫酸、リン酸またはHClもしくはHBrのようなハロ水素酸などの鉱酸のような強無機酸との塩；

無置換または例えばハロゲンで置換された1から4個の炭素のアルカンカルボン酸のような強有機カルボン酸で、例えば、酢酸、およびシュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、フタル酸またはテレフタル酸などの飽和または不飽和ジカルボン酸、および

例えば、アスコルビン酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸またはクエン酸のようなヒドロキシカルボン、および

アミノ酸（例えば、アスパラギン酸またはグルタミン酸またはリジンまたはアルギニン）、または安息香酸との塩；または

無置換または例えばハロゲンで置換された例えば(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)のアルキルまたはアリールスルホン酸のような有機スルホン酸で、例えばメタンスルホン酸またはp - トルエンスルホン酸との塩を形成する。

【0086】

本発明の化合物はそのすべての立体異性体を含むものであり、これらは混合体でも、純粋な型または実質的に純粋な型でもよい。本発明の化合物は、いずれの炭素原子またはR置換基においても不斉中心を有し得る。したがって、式Iの化合物はエナンチオマーまたはジアステレオマーの形で存在し得、これらの混合物の形で存在し得る。製造方法では、出発物質としてラセミ混合物、エナンチオマーまたはジアステレオマーを使用し得る。ジアステレオマーまたはエナンチオマー製品が製造される場合、これらを例えばクロマトグラフィーまたは分別結晶のような通常の方法によって分離することができる。

【0087】

(組合せ医薬)

所望により、式Iの化合物は、免疫抑制剤、抗癌剤、抗ウイルス剤、抗炎症剤、抗真菌剤、抗生物質、抗血管過剰増殖剤、抗うつ剤、抗高脂血症剤または脂質降下剤または脂質調節剤、抗糖尿病剤、抗肥満症剤、降圧剤、血小板凝集阻害剤、および/または抗骨粗鬆剤のような他のタイプの医薬品の一つまたはそれ以上と併用して使用することができ、これらは、同一投与形態で経口投与してもよいし、別々の経口投与形態であってもよいし、または注射のよって投与してもよい。

【0088】

本発明の式Iの化合物と適宜併用し得る免疫抑制剤には、例えばサイクロスポリンAのようなサイクロスポリン、ミコフェノール酸、インターフェロン - ベータ、デオキシスベルゴリン(deoxyspergolin)、FK - 506または抗IL - 2が含まれる。

【0089】

本発明の式Iの化合物と適宜併用し得る抗癌剤には、例えばアザチオプリン、5 - フルオロウラシル、シクロホスファミド、シスプラチン、メトトレキサート、チオテパ、カルボプラチンなどが含まれる。

【0090】

本発明の式Iの化合物と適宜併用し得る抗ウイルス剤には、例えばアバカビル、アシクロビル、ガンシクロビル、ジダノシン、ビダラビンなどが含まれる。

【0091】

本発明の式Iの化合物と適宜併用し得る抗炎症剤には、例えばイブプロフェンのような非ステロイド抗炎症剤(NSAID)、

10

20

30

40

50

セレコキシブ、ロフェコキシブ、アスピリン、ナプロキセン、ケトプロフェン、ジクロフェナク ナトリウム、インドメタシン、ピロキシカムのような  $COX-2$  阻害剤、プレドニゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、二酢酸トリアムシノロンのようなステロイド、

金チオマレイン酸ナトリウムのような金化合物、

テニダブ(tenidap)のような TNF - 阻害剤、

抗 TNF 抗体または可溶性 TNF 受容体、

およびラパマイシン(シロリムスまたはラパミューン(Rapamune))またはその誘導体、

インフリキシマブ(レミケード(Remicade, 登録商標) Centocor, Inc. 製)、

CTLA-4 Ig、LEA29Y、

抗 ICAM-3、抗 IL-2 受容体(抗 Tac)、抗 CD45RB、抗 CD2、抗 CD3 (OKT-3)、抗 CD4、抗 CD80、抗 CD86、モノクローナル抗体 OKT3 のような抗体、

CD40 および/または CD154 に特異的抗体のような、CD40 および CD154 (「gp39」としても知られている)の間の相互作用の遮断薬、

エタネルセプトのような融合タンパク質、

CD40 および/または CD154 gp39 (例えば、CD40 Ig および CD8 gp39) から構築された融合タンパク質、

核転移阻害剤のような阻害剤、デオキシスベルグアリン(deoxyspergualin) (DSG) のような NF- $\kappa$ B 機能の阻害剤が含まれる。

【0092】

本発明の式 I の化合物と適宜併用し得る抗真菌剤には、例えばフルコナゾール、ミコナゾール、アンホテリシン B などが含まれる。

【0093】

本発明の式 I の化合物と適宜併用し得る抗生物質には、例えばペニシリン、テトラサイクリン、アモキシシリン、アンピシリン、エリスロマイシン、デオキシサイクリン、バンコマイシン、ミノサイクリン、クリンダマイシン、またはセファレキシンなどが含まれる。

【0094】

本発明の式 I の化合物と適宜併用し得る抗血管過剰増殖剤には、例えばメトトレキセート、レフルノミド、FK506 (タクロリムス, プログラフ) が含まれる。

【0095】

本発明の式 I の化合物と適宜併用し得る抗高脂血症剤または脂質降下剤または脂質調節剤には、MTP 阻害剤、HMG CoA リダクターゼ阻害剤、スクアレン合成酵素阻害剤、フィブリン酸誘導体、ACAT 阻害剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、回腸  $Na^+$  /胆汁酸共輸送体阻害剤、LDL 受容体活性の上方制御剤、胆汁酸金属イオン封鎖剤、および/またはニコチン酸およびその誘導体の 1、2、3 またはそれ以上が含まれ得る。

【0096】

本明細書で使用される MTP 阻害剤には、米国特許第 5,595,872 号、米国特許第 5,739,135 号、米国特許第 5,712,279 号、米国特許第 5,760,246 号、米国特許第 5,827,875 号、米国特許第 5,885,983 号および米国特許出願第 09/175,180 号 (1998 年 10 月 20 日出願, 現在米国特許第 5,962,440 号) に開示されている MTP 阻害剤が含まれる。上記各特許および特許出願に好ましいものとして開示されている MTP 阻害剤の何れもが好ましいものである。

【0097】

上記のすべての米国特許および特許出願は本願に引用される。

【0098】

本発明にしたがって使用される最も好ましい MTP 阻害剤には、米国特許第 5,739,135 号および第 5,712,279 号、および米国特許第 5,760,246 号に挙げられた好ましい MTP 阻害剤が含まれる。

10

20

30

40

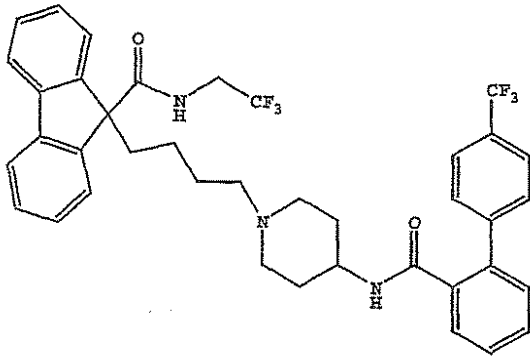
50



## 【0099】

最も好ましいMTP阻害剤は、9-[4-[4-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゾイル]アミノ]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-9H-フルオレン-9-カルボキサミド:

## 【化63】



である。

## 【0100】

抗高脂血症剤は、HMG CoAリダクターゼ阻害剤でもよく、これらには、これらに限定されないが、米国特許第3,983,140号に開示のメバスタチンおよびその関連化合物、  
 米国特許第4,231,938号に開示のロバスタチン(メビノリン)およびその関連化合物、  
 米国特許第4,346,227号に開示のプラバスタチンおよびその関連化合物、米国特許第4,448,784号および第4,450,171号に開示のシンバスタチンおよびその関連化合物が含まれる。本  
 明細書で使用されるその他のHMG CoAリダクターゼ阻害剤には、これらに限定され  
 ないが、米国特許第5,354,772号に開示のフルバスタチン、米国特許第5,006,530号および  
 第5,177,080号に開示のセリバスタチン、米国特許第4,681,893号、第5,273,995号、第5,385,929号  
 および第5,686,104号に開示のアトルバスタチン、米国特許第5,011,930号に開示  
 のイタバスタチン(ニッサン/三共ニスバスタチン(NK-104))、米国特許第5,260,440号に開示  
 の塩野義-アストラ/ゼネカのピサスタチン(ZD-4522)、および米  
 国特許第5,753,675号に開示の関連スタチン化合物、米国特許第4,613,610号に開示のメバ  
 ロノラクトン誘導体のピラゾール類似体、PCT出願W0 86/03488に開示のメバロノラク  
 トン誘導体のインデン類似体、米国特許第4,647,576号に開示の6-[2-(置換-ピロ  
 ール-1-イル)-アルキル]ピラン-2-オンおよびその誘導体、サールのSC-45355(3-置換ペン  
 タジエン酸誘導体)ジクロロ酢酸、PCT出願W0 86/07054に開示  
 のメバロノラクトンのイミダゾール類似体、フランス特許第2,596,393号に開示の3-カル  
 ボキシ-2-ヒドロキシ-プロパン-ホスホン酸誘導体、欧州特許出願第0221025に開  
 示の2,3-ジ置換ピロール、フランおよびチオフエン誘導体、米国特許第4,686,237号  
 に開示メバロノラクトンのナフチル類似体、米国特許第4,499,289号に開示のオクタヒド  
 ロナフタレン、欧州特許出願第0,142,146 A2号に開示のメビノリン(ロバスタチン)のケ  
 ト類似体、および米国特許第5,506,219号および第5,691,322号に開示のキノリンおよびピ  
 リジン誘導体が含まれる。

## 【0101】

また、本明細書で使用されるのに適したHMG CoAリダクターゼを阻害するのに有用なホスフィン酸化合物は、GB 2205837に開示されている。

## 【0102】

本明細書で使用されるのに適したスクアレン合成酵素阻害剤は、これらに限定されないが、米国特許第5,712,396号に開示の -ホスホノスルホネートが含まれ、これらはイソプレノイド(ホスフィニル-メチル)ホスホネートを含む文献[Biller et al, J. Med. Chem., 1988, Vol. 31, No. 10, pp 1869-1871]によって開示され、並びに、例えば米国特許第4,871,721号および第4,924,024号および文献[Biller, S.A., Neuenschwander,

10

20

30

40

50

K., Ponpipom, M.M., および Poulter, C.D., *Current Pharmaceutical Design*, 2, 1-40 (1996) ] に開示の他の公知のスクアレン合成阻害剤が含まれる。

【 0 1 0 3 】

また、本明細書で使用されるのに適した他のスクアレン合成阻害剤には、文献 [ P. Ortiz de Montellano et al, *J. Med. Chem.*, 1977, 20, 243-249 ] に開示のテルペノイドピロホスフェート、文献 [ Corey and Volante, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, 98, 1291 - 1293 ] に開示のファルネシルニリン酸類似体 A およびプレスクアレンピロリン酸 ( P S Q - P P ) 類似体、文献 [ McClard, R.W. et al, *J.A.C.S.*, 1987, 109, 5544 ] によって報告されているホスフィニルホスホネート、および文献 [ Capson, T.L., PhD dissertation, June, 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, Table of Contents, pp 16, 17, 40 - 43, 48 - 51, Summary ] に報告されているシクロプロパン化合物が含まれる。

【 0 1 0 4 】

本明細書で使用されるのに適した他の抗高脂血症剤には、これらに限定されないが、米国特許第号 3,674,836 に開示のフェノフィブラート、ゲムフィプロジル、クロフィブラート、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラートなどのフィブリン酸誘導体、プロブコールおよび関連化合物が含まれ、これらのなかではプロブコールおよびゲムフィプロジルが好ましく、コレステラミン、コレステポールおよび D E A E - セファデックス ( Secholex (登録商標)、ポリセキシド ( Policexide , 登録商標) のような胆汁酸金属イオン封鎖剤、およびコレスタゲル ( 三共 / ゲルテックス )、並びにリポスタビル ( ローヌ・プーラン社 )、エイザイ E - 5 0 5 0 ( N - 置換エタノールアミン誘導体 )、イマニキシル ( H O E - 4 0 2 )、テトラヒドロリプスタチン ( T H L )、イスチグマスタニルホスホリルコリン ( S P C , ロッシュ )、アミノシクロデキストリン ( 田辺製薬 )、味の素 A J - 8 1 4 ( アズレン誘導体 )、メリナミド ( 住友 )、サンド 5 8 - 0 3 5、アメリカンシアナミド C L - 2 7 7 , 0 8 2 および C L - 2 8 3 , 5 4 6 ( ジ置換尿素誘導体 )、ニコチン酸 ( ナイアシン )、アシピモックス、アシフラン ( acifran )、ネオマイシン、p - アミノサリチル酸、アスピリン、米国特許第号 4,759,923 に開示のポリ ( ジアリルメチルアミン ) 誘導体、米国特許第号 4,027,009 に開示の四級アミン ポリ ( ジアリルジメチルアンモニウムクロリド ) およびイオネン、並びに他の公知の血清コレステロール降下剤が含まれる。

【 0 1 0 5 】

抗高脂血症剤は、例えば以下の開示に見られる A C A T 阻害剤でもよい：

*Drugs of the Future* 24, 9-15 (1999), (アバシミベ)；

「The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters」, Nicolosi et al, *Atherosclerosis (Shannon, Ireland)*. (1998), 137(1), 77-85；

「The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein」, Ghiselli, Giancarlo, *Cardiovasc. Drug Rev.* (1998), 16(1), 16-30；

「RP 73163: a bioavailable alkylsulfanyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor」, Smith, C., et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1996), 6(1), 47-50；

「ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals」, Krause et al, Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., *Inflammation: Mediators Pathways* (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.；

「ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents」, Sliskovic et al, *Curr. Med. Chem.* (1994), 1(3), 204-25；

「Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Developm

ent of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity」, Stout et al, Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62, or TS-962 (大正製薬(株))。

## 【0106】

抗高脂血症剤は、MD-700(大正製薬(株))およびLY295427(イーライリリー)のようなupregulator of LD2受容体活性上方制御剤であってもよい。

## 【0107】

抗高脂血症剤は、コレステロール吸収阻害剤であってもよく、好ましくはシェリングブライウのエゼチミベ(SCH58235)およびSCH48461ならびに文献[Atherosclerosis 115, 45-63 (1995) およびJ. Med. Chem. 41, 973 (1998)]に開示のものである。

## 【0108】

抗高脂血症剤は、文献[Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999)]に開示の回腸Na<sup>+</sup>/胆汁酸共輸送体阻害剤でもよい。

## 【0109】

脂質調節剤は、ファイザーのCP529,414(WO/0038722 およびEP 818448)およびファルマシアのSC-744およびSC-795のようなコレステリルエステル転移タンパク(CEPT)阻害剤でもよい。

## 【0110】

本発明の組合せに用い得るATPクエン酸リアーゼ阻害剤は、例えば米国特許第5,447,954号に開示されているもの等が含まれる。

## 【0111】

好ましい抗高脂血症剤は、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、イタバスタチンおよびビスアスタチンおよびZD-4522である。

## 【0112】

上記の米国特許は、本明細書に引用される。用いるべき用量および投与量は書籍[フィジシャンズ デスク レファレンス(Physician's Desk Reference)]および/または上記した特許に示されている。

## 【0113】

本発明の式Iの化合物は、抗高脂血症剤に対する重量比で約500:1から約1:500、好ましくは約100:1から約1:100で用いられる。

## 【0114】

投与量は、患者の年齢、体重および症状に応じて、並びに投与経路、投与形態および投与計画や期待する結果に応じて慎重に調整しなければならない。

## 【0115】

抗高脂血症剤の投与量と投与形態は、上で検討した様々な特許や特許出願に開示されている。

## 【0116】

他の使用される抗高脂血症剤の投与量や投与形態は、最新版の[フィジシャンズ デスク レファレンス]に記述される。

## 【0117】

経口投与に関しては、約0.01 mgから約500 mg、好ましくは約0.1 mgから約100 mgの量のMTP阻害剤を用い一日1回から4回投与することによって好ましい結果が得られうる。

## 【0118】

錠剤やカプセルのような好ましい形態の経口剤は、MTP阻害剤を約1 mgから約500 mg、好ましくは約2から約400 mg、更に好ましくは約5から約250 mg含有し、一日1回から4回投与される。

## 【0119】

経口投与に関しては、例えば、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチンまたはセリバスタチンのようなHMG CoAリダクターゼ阻害剤を、書籍[フィジシャンズ デスク レファレンス]に示されている投与量、例えば約1から2000 mg, 好ましくは約4から約200 mgで用いることによって満足すべき結果を得ることができる。

## 【0120】

スクアレン合成阻害剤は、約10 mgから約2000 mg、好ましくは約25 mgから約200 mgの投与量で用いられ得る。

## 【0121】

錠剤またはカプセルのような好ましい経口製剤は、約0.1から約100 mg、好ましくは約0.5から約80 mg、更に好ましくは約1から約40 mgのHMG CoAリダクターゼ阻害剤を含む。

## 【0122】

錠剤またはカプセルのような好ましい経口製剤は、約10から約500 mg、好ましくは約25から約200 mgのスクアレン合成阻害剤を含む。

## 【0123】

抗高脂血症剤はまた、リポキシゲナーゼ阻害剤であってもよく、これには、以下に例示されるような15-リポキシゲナーゼ(15-LO)阻害剤が含まれる：  
WO 97/12615に開示のベンゾイミダゾール誘導体、WO 97/12613に開示の15-LO阻害剤、WO 96/38144に開示のイソチアゾロン、および文献[Sendobry et al「Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties」, Brit. J. Pharmacology (1997) 120, 1199-1206, およびCornicelli et al「15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease」, Current Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11-20]によって開示されている15-LO阻害剤。

## 【0124】

式Iの化合物および抗高脂血症剤は、同一経口投与形態で用いてもよく別の経口投与形態にして同時に投与して用いてもよい。

## 【0125】

上記に示した組成物は、上記の投与形態で一日1回から4回一挙にまたは分割して投与することができる。患者には低投与量の組合せから始めて徐々に高投与量の組合せにしていくことが推奨される。

## 【0126】

好ましい抗高脂血症剤は、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチンまたはセリバスタチン、並びにナイアシンおよび/またはコレスタゲルである。

## 【0127】

適宜式Iの化合物と併用できる他の抗糖尿病剤は、1、2、3またはそれ以上のインスリン分泌促進物質もしくはインスリン増感剤を含む抗糖尿病剤もしくは抗高血糖症剤、または好ましくは本発明の式Iの化合物とは異なった作用機序を有する他の抗糖尿病剤であり得、ピグアナイド、スルホニル尿素、グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジンジオンのようなPPAR アゴニスト、aP2阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼIV(DP4)阻害剤、SGLT2阻害剤、および/またはメグリチナイド、並びにインスリン、および/またはグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)が含まれる。

## 【0128】

他の抗糖尿病剤は経口抗高血糖症剤でもよく、好ましくはメトホルミンまたはフェンホルミンのようなピグアナイド、またはこれらの塩、好ましくはメトホルミンHClであり得る。

## 【0129】

抗糖尿病剤がピグアナイドであるとき、構造Iの化合物はピグアナイドに対する重量比

で約0.001:1から約10:1、好ましくは約0.01:1から約5:1で使用される。

【0130】

他の抗糖尿病剤は、スルホニル尿素でもよく、これらには以下がある；グリブライド（グリベンクラミドとしても知られる）、グリメピリド（米国特許第4,379,785に開示）、グリビジド、グリクラジドまたはクロロプロパミド、他の公知のスルホニル尿素類または細胞のATP-依存性チャンネルに作用する他の抗高血糖症剤であり、中でもグリブライドおよびグリビジドが好ましく、これらは、同一のまたは別の経口投与製剤として投与される。

【0131】

構造Iの化合物は、スルホニル尿素に対する重量比で約0.01:1から約100:1、好ましくは約0.02:1から約5:1で用いられる。

10

【0132】

経口抗糖尿病剤はまた、アカルボース（米国特許第4,904,769号に開示）またはミグリトール（米国特許第4,639,436号に開示）のようなグルコシダーゼ阻害剤でもよく、これらは同一または別の経口投与製剤として投与される。

【0133】

構造Iの化合物は、グルコシダーゼ阻害剤に対する重量比で約0.01:1から約100:1、好ましくは約0.05:1から約10:1で用いられる。

【0134】

式Iの構造の化合物は、チアゾリジンジオン経口抗糖尿病剤のようなPPARアンタゴニストまたは他のインシュリン増感剤（NIDDM患者においてインシュリン増感作用を有する）と併用することができ、これらは以下のものがある；トログリタゾン（ワーナーパート製 Rezulin(登録商標)、米国特許第4,572,912号に開示）、ロシグリタゾン（SKB）、ピオグリタゾン（武田）、三菱のMCC-555（米国特許第5,594,016号に開示）、グラクソーウエルカム（GL-262570）、エングリタゾン（CP-68722,ファイザー）またはダルグリタゾン（CP-86325,ファイザー,イサグリタゾン（MIT/J&J）、JTT-501（JPNT/P&U）、L-895645（メルク）、R-119702（三共/WL）、NN-2344（Dr.Reddy/NN）、またはYM-440（山之内）で、好ましくはロシグリタゾンおよびピオグリタゾンである。

20

30

【0135】

構造Iの化合物は、チアゾリジンジオンに対する重量比で、約0.01:1から約100:1、好ましくは約0.05から約10:1で使用される。

【0136】

スルホニル尿素およびチアゾリジンジオンは、それぞれ約150 mg未満の経口抗糖尿病剤の量で、式Iの化合物とともに単一の錠剤に配合され得る。

【0137】

構造Iの化合物はまた、インシュリンのような抗高血糖症剤、またはGLP-1（1-36）アミド、GLP-1（7-36）アミド、GLP-1（7-37）（米国特許第5,614,492号Habenerに開示、この開示内容は本明細書に引用される）のようなグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）、並びにAC2993（アミリン）およびLY-315902（リリィ）も用い得、これらは注射、鼻腔内、吸入または経皮またはバツカルで投与することができる。

40

【0138】

ここでは、メトホルミン、またはグリブライド、グリメピリド、グリピリド（glipyride）、グリビジド、クロロプロパミドおよびグリクラジドのようなスルホニル尿素、およびグルコシダーゼ阻害剤であるアカルボースまたはミグリトールまたはインシュリン（注射、経肺、バツカル、または経口）を、上記したような製剤に使用することができ、その含量および投与量は書籍「フィジシャンズデスクレファレンス」（PDR）に示されている通りである。

50

## 【0139】

ここでは、メトホルミンまたはその塩は、一日当たり約500から約2000 mgを一度にまたは分割して、一日1回から4回で投与することができる。

## 【0140】

ここでは、チアゾリジンジオン抗糖尿病剤は、一日当たり約0.01から約2000 mgを一度にまたは分割して、一日1回から4回で投与することができる。

## 【0141】

ここでは、インシュリンは、書籍 [フィジシャンズ デスク レファレンス] に示されているような剤型、量および投与量で使用することができる。

## 【0142】

ここでは、GLP-1ペプチドは、米国特許第5,346,701号 (TheraTech)、第5,614,492号および第5,631,224号 (これらは本明細書に引用される) に記述されているように、経口バツカル剤、経鼻または非経口で投与することができる。

## 【0143】

他の抗糖尿病剤としては、AR-HO39242 (アストラ/ゼネカ)、GW-409544 (グラクソ-ウエルカム)、KRP297 (杏林メルク) のようなPPAR / 両アゴニスト、更には文献 [Murakami et al, 「A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation-Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) および PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats」, Diabetes 47, 1841-1847 (1998)] に開示されているものでもよい。

## 【0144】

抗糖尿病剤としては、米国特許出願第09/679,027号 (2000年10月4日出願) (代理人番号LA49 NP) に開示されているSGLT2阻害剤でもよく、そこで開示されているような投与量で使用することができる。上記出願で好ましいものとして挙げられているものが、好ましい。

## 【0145】

抗糖尿病剤としては、米国特許出願第09/391,053号 (1999年9月7日出願)、および米国特許出願第09/519,079号 (2000年3月6日出願) (代理人番号LA27 NP) に開示されているaP2阻害剤でもよく、そこに示されているような投与量で使用できる。上記出願に好ましいものとして挙げられているものが好ましい。

## 【0146】

抗糖尿病剤としては、米国特許出願第09/788,173号 (2001年2月16日出願) (代理人番号LA50)、W099/38501、W099/46272、W099/67279 (PROBIODRUG)、W099/67278 (PROBIODRUG)、W099/61431 (PROBIODRUG) に開示されているDP4阻害剤、文献 [Hughes et al, Biochemistry, 38 (36), 11597-11603, 1999] に開示されているNVP-DPP728A (1 - [ [ [ 2 - [ ( 5 - シアノピリジン - 2 - イル ) アミノ ] エチル ] アミノ ] アセチル ] - 2 - シアノ - ( S ) - ピロリジン ) ( ノバルティス ) ( 好ましいもの )、TSL-225 (トリプトフィル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸 (Yamada et al, Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 (1998) 1537-1540に開示されている)、文献 [Ashworth et al, Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol. 6, No. 22, pp 1163-1166および2745-2748 (1996)] により開示されている2-シアノピロリジドおよび4-シアノピロリジドであってもよく、これら文献に示されている投与量で使用される。

## 【0147】

適宜本発明の式Iの化合物と併用して用いられるメグリチナイドはレバグリニド、ナテグリニド (ノバルティス) またはKAD1229 (PF/キッセイ) であってもよく、レバグリニドが好ましい。

## 【0148】

式Iの化合物は、メグリチナイド、PPAR アゴニスト、PPAR / 両アゴニスト、aP2阻害剤、DP4阻害剤またはSGLT2阻害剤に対する重量比で、約0.01:1か

10

20

30

40

50

ら約100:1、好ましくは約0.05から約10:1の量で用いられる。

【0149】

式Iの化合物と適宜併用される他の医薬品としては、1、2、3またはそれ以上のベータ3アドレナリンアゴニスト、リパーゼ阻害剤、セロトニン（およびドパミン）再取り込み阻害剤、αP2阻害剤、チロイド受容体アゴニストおよび/または食欲抑制剤のような抗肥満剤であってもよい。

【0150】

式Iの化合物と適宜併用されるベータ3アドレナリンアゴニストとしては、AJ9677（武田/大日本）、L750355（メルク）、またはCP331648（ファイザー）、または米国特許第5,541,204号、第5,770,615号、第5,491,134号、第5,776,983号および第5,488,064号に開示されている他の公知のベータ3アゴニストでもよく、AJ9677、L750,355およびCP331648が好ましい。

【0151】

式Iの化合物と場合によって併用されるリパーゼ阻害剤は、オーリスタットまたはATL-962（アリザイム）であってもよく、オーリスタットが好ましい。

【0152】

式Iの化合物と場合によって併用されるセロトニン（およびドパミン）再吸収阻害剤としては、シブトラミン、トピラメート（ジョンソン&ジョンソン）またはアキソキン（リジェネロン）であってもよく、シブトラミンおよびトピラメートが好ましい。

【0153】

式Iの化合物と場合によって併用される甲状腺受容体アゴニストとしては、W097/21993（U. Cal SF）、W099/00353（カロビオ）、GB98/284425（カロビオ）、および米国仮出願第60/183,223号（2000年2月17日出願）に開示の甲状腺受容体リガンドであってもよく、上記米国仮出願に開示されているものが好ましい。

【0154】

式Iの化合物と適宜併用される食欲抑制剤としては、デキサアンフェタミン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミンまたはマジンドール等でもよく、デキサアンフェタミンが好ましい。

【0155】

上記に記述した種々の抗肥満剤は、式Iの化合物と同一の投与形態または異なった投与形態で使用することができ、これらの投与量および投与計画は、当該分野分野で一般に知られているものまたはPDRで知られているものであってよい。

【0156】

本発明の式Iの化合物と適宜併用される降圧剤は、ACE阻害剤、アンジオテンシンI受容体アンタゴニスト、NEP/ACE阻害剤、並びにカルシウムチャネルブロッカー、α-アドレナリンブロッカーおよび利尿剤を含むその他の降圧剤であってもよい。

【0157】

本明細書で使用されるアンジオテンシン変換酵素阻害剤としては、置換されたプロリン誘導体のようにメルカプト（-S-）部位を含有するものが挙げられ、これらは上記の米国特許第4,046,889号Ondetti et alに開示されているもの等を含み、中でもカプトプリルすなわち、1-[(2S)-3-メルカプト-2-メチルプロピオニル]-L-プロリンが好ましく、更には、米国特許第4,316,906号に開示されている置換プロリンのようなメルカプトアシル誘導体も挙げられ、中でもゾフェノプリルが好ましい。

【0158】

本明細書で使用できる他のメルカプト含有ACE阻害剤としては、Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 10:131（1983）に開示のレンチアプリル（rentiapril）（フェンチアプリル、参天）を含み；更にはピボプリル（pivopril）およびYS980でもよい。

【0159】

本明細書で用いられる他のアンジオテンシン変換酵素阻害剤としては、上記米国特許第4,374,829号に開示のものであって、N-(1-エトキシカルボニル-3-フェニルプロ

ピル) - L - アラニル - L - プロリン、すなわちエナラプリルが好ましく、米国特許第4,452,790号に開示のホスホン酸置換アミノ酸またはイミノ酸または塩であり、(S) - 1 - [ 6 - アミノ - 2 - [ [ ヒドロキシ - ( 4 - フェニルブチル ) ホスフィニル ] オキシ ] - 1 - オキソヘキシル ] - L - プロリンまたは(セロナプリル)が好ましく、上記米国特許第4,168,267号に開示のホスホニルアルカノイルプロリンであって、フォシノプリルが好ましく、米国特許第4,337,201号に開示のホスフィニルアルカノイル置換プロリン、および上記した米国特許第4,432,971号に開示のホスホンアミデートが含まれる。

#### 【 0 1 6 0 】

本明細書で使用されるACE阻害剤の他の例としては、欧州特許出願第80822号および第60668号に開示のビーチャムのBRL 36,378; C.A. 102:72588v およびJap. J. Pharmacol. 40:373 (1986)に開示の中外のMC - 838; 英国特許第2103614号に開示のチバガイギーのCGS 14824 (3 - ( [ 1 - エトキシカルボニル - 3 - フェニル - ( 1 S ) - プロピル ] アミノ ) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 - オキソ - 1 - ( 3 S ) - ベンゾアゼピン - 1 酢酸 HCl ) および米国特許第4,473,575号に開示のCGS 16,617 (3 (S) - [ [ ( 1 S ) - 5 - アミノ - 1 - カルボキシペンチル ] アミノ ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - 1 - ベンゾアゼピン - 1 - エタン酸); Eur. Therap. Res. 39:671 (1986); 40:543 (1986)に開示のセタプリル(アラセプリル, 大日本); 欧州特許79-022およびCurr. Ther. Res. 40:74 (1986)に開示のラミプリル(ヘキスト); Arzneimittelforschung 34:1254 (1985)に開示のRu 44570 (ヘキスト); J. Cardiovasc. Pharmacol. 9:39 (1987)に開示のシラザプリル(ホフマン - ラロッシュ); FEBS Lett. 165:201 (1984)に開示のR 31 - 2201 (ホフマン - ラロッシュ); 米国特許第4,385,051号に開示のリシノプリル(メルク)、インダラプリル(デラプリル); J. Cardiovasc. Pharmacol. 5:643, 655 (1983)に開示のインドラプリル(シェーリング)、Acta. Pharmacol. Toxicol. 59 (Supp. 5):173 (1986)に開示のスピラプリル(シェーリング); Eur. J. clin. Pharmacol. 31:519 (1987)に開示のペリンドプリル(セルビエ); 米国特許第4,344,949号に開示のキナプリル(ワーナーランパート)およびPharmacologist 26:243, 266 (1984)に開示のCI 925 (ワーナーランパート) ( [ 3 S - [ 2 [ R ( \* ) R ( \* ) ] ] 3 R ( \* ) ] - 2 - [ 2 - [ [ 1 - ( エトキシ - カルボニル ) - 3 - フェニルプロピル ] アミノ ] - 1 - オキソプロピル ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6, 7 - ジメトキシ - 3 - イソキノリンカルボキシン酸 HCl )、J. Med. Chem. 26:394 (1983)に開示のWY - 44221 (ワイス)を含む。

#### 【 0 1 6 1 】

好ましいACE阻害剤は、カプトプリル、フォシノプリル、エナラプリル、リシノプリル、キナプリル、ベナゼプリル、フェンチアプリル、ラミプリルおよびモエキシプリルである。

#### 【 0 1 6 2 】

本明細書でNEP / ACE阻害剤も使用することができ、この場合にあつて、これらは中性エンドペプチダーゼ (NEP) 阻害活性およびアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害活性を有している。

本明細書で好適に使用できるNEP / ACE阻害剤の例には、米国特許第5,362,727号、第5,366,973号、第5,225,401号、第4,722,810号、第5,223,516号、第4,749,688号、米国特許第5,552,397号、米国特許第5,504,080号、米国特許第5,612,359号、米国特許第5,525,723号、欧州特許出願第0599,444号、第0481,522号、第0599,444号、第0595,610号、欧州特許出願第0534363A2号、第534,396号および第534,492号、および欧州特許出願第0629627A2号に開示されたものが含まれる。

#### 【 0 1 6 3 】

好ましいNEP / ACE阻害剤およびその投与量は、上記米国特許 / 出願で好ましいものとして挙げられているものであり、これらは本明細書に引用され; 最も好ましいものは、オマバトリラト、BMS 189,921 ( [ S - ( R \* , R \* ) ] - ヘキサヒドロ -

10

20

30

40

50



6 - [ ( 2 - メルカプト - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロピル ) アミノ ] - 2 , 2 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 H - アゼピン - 1 - 酢酸 ( ゲモパトリラト (gemopatrilat) ) ) および C G S 3 0 4 4 0 である。

【 0 1 6 4 】

本明細書で好ましく用いられるアンジオテンシン I I 受容体アンタゴニスト ( ここではアンジオテンシン I I アンタゴニストまたは A I I アンタゴニストともいう ) には、これらに限定されないが、イルベサルタン、ロサルタン、バルサルタン、カンデサルタン、テルミサルタン、タソサルタンまたはエプロサルタンが含まれ、イルベサルタン、ロサルタンまたはバルサルタンが好ましい。

【 0 1 6 5 】

好ましい経口投与剤型、例えば錠剤またはカプセルとしては、A C E 阻害剤または A I I アンタゴニストを約 0.1 から約 500 mg、好ましくは約 5 から約 200 mg、より好ましくは約 10 から約 150 mg を含むものである。

【 0 1 6 6 】

非経口投与の場合、A C E 阻害剤、アンジオテンシン I I アンタゴニストまたは N E P / A C E 阻害剤は、約 0.005 mg/kg から約 10 mg/kg、好ましくは約 0.01 mg/kg から約 1 mg/kg の量で使用される。

【 0 1 6 7 】

薬剤を静脈投与する場合、蒸留水、生理食塩水、リンゲル液またはその他の慣用の担体等の通常のベヒクル中に処方される。

【 0 1 6 8 】

ありがたいことに、A C E 阻害剤および A I I アンタゴニスト並びに本明細書で開示されている他の降圧剤の好ましい投与量が、書籍 [ フィジシャンズ デスク レファレンス ] ( P D R ) の最新版に記述されている。

【 0 1 6 9 】

本明細書で使用される好ましい降圧剤の他の例としては、オマパトリラト ( Vanlev (登録商標) )、アムロジピンベシレート ( Norvasc (登録商標) )、プラゾシン H C l ( Minipress (登録商標) )、ベラパミル、ニフェジピン、ナドロール、ジルチアゼム、フェロジピン、ニソリジピン、イスラジピン、ニカルジピン、アテノロール、カルベジロール、ソタロール、テトラゾシン、ドキサゾシン、プロパノロール、およびクロニジン H C l ( Catapres (登録商標) ) が含まれる。

【 0 1 7 0 】

式 I の化合物と併用できる利尿剤には、ヒドロクロロチアジド、トラセミド、フロセミド、スピロラクトン、およびインダパミドが含まれる。

【 0 1 7 1 】

本発明の式 I の化合物と併用できる抗血小板剤には、アスピリン、クロピドグレル、チクロピジン、ジピリダモール、アブシキシマブ、チロフィバン、エプチフィバチド、アナグレリド、およびイフェトロパンが含まれ、クロピドグレルおよびアスピリンが好ましい。

【 0 1 7 2 】

この抗血小板剤は、P D R に示されているような量で使用することができる。イフェトロパンは米国特許第 5,100,889 号に示されているような量で用いることができる。

【 0 1 7 3 】

本発明の式 I の化合物と併用できる本明細書で用いるのに適した抗骨粗鬆症剤は、副甲状腺ホルモンまたはビスフォスフォネート類を含み、例えば M K - 2 1 7 ( アレンドロネート ) ( Fosamax (登録商標) ) 等が挙げられる。

【 0 1 7 4 】

上記薬剤の投与量は、書籍 [ フィジシャンズ デスク レファレンス ] に示されている。

【 0 1 7 5 】

( 医薬製剤 )

10

20

30

40

50

本発明の医薬組成物には、本発明の化合物とともに、患者に投与し得る医薬的に許容されるものであって、その薬理活性を損なわない担体、添加物またはベヒクルが含まれる。本発明の医薬組成物において使用し得る医薬的に許容される担体、添加物およびベヒクルには、これらに限らないが、以下のものが含まれる：イオン交換物質、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、d(-トコフェロールポリエチレングリコール1000コハク酸塩)のような自己乳化性ドラッグデリバリーシステム「SEDDS」)、トウインまたはその他の類似の重合性デリバリー基質、ヒト血清アルブミンのような血清タンパク、リン酸塩のような緩衝剤、グリシン、ソルビン酸、飽和植物脂肪酸の一部グリセライド混合物、水、塩、または硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウムのような電解質、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース性基質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂。 -、 - および - シクロデキストリンのようなシクロデキストリン、または2 - および3 - ヒドロキシプロピル - シクロデキストリンを含むヒドロキシアルキルシクロデキストリンのような化学修飾誘導体、または他の可溶化された誘導体も、本発明の修飾物質の移送を促進するために使用することができる。

10

## 【0176】

本発明の組成物は、以下に述べる他の医薬成分を含んでいてもよく、医薬製剤分野において当業者によく知られている技術に従い、例えば通常の固体もしくは液体のベヒクルもしくは希釈剤、並びに所望する投与形態に適したタイプの医薬添加物(例えば、賦形剤、結合剤、保存剤、安定化剤、香料等)を用いて製剤化し得る。

20

## 【0177】

本発明の化合物は、

錠剤、カプセル、顆粒または粉末のような形態による経口投与；

舌下投与；

バツカル投与；

皮下、静脈内、筋肉内、または胸骨内注射または輸液手法(例：滅菌水性または非水性の注射液または懸濁液)等の非経口投与；

吸入スプレー等による経鼻投与；

30

クリームまたは軟膏等の局所投与；または

坐剤の型での直腸投与のようなあらゆる適当な手法によって投与し得、非毒性で医薬的に許容されるベヒクルまたは希釈剤を含有する投与単位の製剤型で投与され得る。本発明の化合物は、例えば即放性または徐放性に適した形態で投与し得る。即放性または徐放性は、本発明の化合物を含有する適切な医薬組成物を用いることによって達成し得、特に徐放性の場合にあっては、皮下インプラントまたは浸透圧ポンプ(オスモティックポンプ)等の装置の使用により達成し得る。本発明の化合物はまたリポソーム的手法(liposomally)による投与も可能である。

## 【0178】

経口投与組成物の例としては、例えば、増量のための微結晶性セルロース、懸濁剤としてのアルギン酸またはアルギン酸ナトリウム、増粘剤としてのメチルセルロースおよびこの分野で公知の甘味料または香料を含有する懸濁製剤；および

40

例えば、微結晶性セルロース、リン酸二カルシウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウムおよび/またはラクトースおよび/またはこの分野で公知の他の賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、希釈剤および滑沢剤を含有する即崩壊錠が含まれる。本化合物は、また、舌下および/またはバツカル投与により口腔経路で輸送してもよい。成型錠剤、圧縮錠剤または凍結乾燥錠剤も使用可能な例として挙げられる。このような組成物の例としては、本発明の化合物をマンニトール、乳糖、ショ糖および/またはシクロデキストリンのような即溶解性希釈剤とともに製剤化したものが含まれる。また、このような製剤には、高分子量の賦形剤、例えばセルロース(アピセル)またはポリエチレングリコール(PEG)も

50

含み得る。このような製剤にはまた、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、カルボキシメチルセルロースナトリウム塩（SCMC）、無水マレイン酸共重合体（例えばGantrez）の粘膜接着性付与剤、およびポリアクリル酸共重合体（例えば、カルボポール934）の放出制御剤を含んでいてもよい。滑沢剤、流動化剤、香料、着色剤および安定剤をまた、成形および使用の便のために加え得る。

【0179】

例示される経鼻エアゾールまたは吸入投与には、例えばベンジルアルコールまたは他の適当な保存剤、バイオアベリラビリティー増強用の吸収促進剤、および/またはこの分野で公知のその他の溶解または分散剤を含有する生理食塩水溶液が含まれる。

10

【0180】

例示される非経口投与組成物としては、例えばマンニトール、1,3-ブタンジオール、水、リンゲル液、等張性塩化ナトリウム溶液のような適当な非毒性で非経口的に許容できる希釈剤または溶媒；または合成モノまたはジグリセリドを含む他の適当な分散剤もしくは湿潤剤である懸濁剤；およびオレイン酸のような脂肪酸を含んだ注射用溶液または懸濁液が含まれる。本明細書で使用する用語「非経口」とは、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑膜内、胸骨内、くも膜下腔内、病巣内および脳内用の注射または輸液手法が含まれる。

【0181】

直腸投与組成物の例としては、例えば、カカオバター、合成グリセリドエステルまたはポリエチレングリコールのような、常温で固体であるが、直腸腔内で液化および/または溶解して薬物を放出する適当な非刺激性賦形剤を含有し得る坐剤が含まれる。

20

【0182】

局所投与組成物の例としては、プラスチックベース（ポリエチレンでゲル化された鉱物油）のような局所用担体が含まれる。

【0183】

本発明化合物の有効量は、当業者によって決定し得るものであり、例えば、成人用として、一日、体重当たり約0.1から500 mg/kgの活性化合物の投与量、または一日1から5回の単剤投与または分割投与で、一日当たり5から2000 mgの投与量が挙げられる。周知のように、特定対象に対する特定投与量および投与頻度は様々であり、使用する特定化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用発現期間、種属、年齢、体重、一般的健康状態、性別および食事状況、投与様式と投与時期、排泄速度、組合せ薬剤および特定症状の重篤性等の様々な要因によって左右される。好ましい治療対象は動物であり、最も好ましくはヒト、およびイヌ、ネコ等の家畜の哺乳動物である。

30

【0184】

経口投与用の典型的なカプセル剤は、構造Iの化合物（250 mg）、乳糖（75 mg）およびステアリン酸マグネシウム（15 mg）を含有している。混合物を60メッシュ篩にかけて、1号ゼラチンカプセルに充填する。

【0185】

典型的な注射用製剤は、構造Iの化合物250 mgを無菌的にバイアルに充填し無菌的に凍結乾燥および封印して製造される。使用時に、バイアルの内容物を2mLの生理食塩水と混合して注射用製剤を得る。

40

【0186】

本発明の式Iの化合物は、GR結合アッセイにおいてグルココルチコイド受容体と結合するという機能で表されるように、グルココルチコイド受容体修飾物質である。

【0187】

本発明の式Iの化合物はまた、細胞転移抑制アッセイ（cellular transrepressional assays）において示されているようにAP-1活性も阻害し、細胞転移抑制アッセイ（cellular transrepressional assays）において示されているようにトランス活性化を引き起こさないか極僅かに引き起こすにすぎない。

50

## 【0188】

使用されるGR結合アッセイ、細胞転写抑制アッセイ (cellular transrespressional assay) および細胞転写アッセイは、係属中の仮出願No. 60/396,907, 2002年7月18日出願 (代理人番号 D0250 PSP) に記述されており、本明細書に引用される。

## 【0189】

以下の略号は実施例で用いる。

Ph = フェニル

Bn = ベンジル

t - Bu = tert - ブチル

Me = メチル

Et = エチル

TMS = トリメチルシリル

TMSN<sub>3</sub> = トリメチルシリルアジド

TBS = tert - ブチルジメチルシリル

Fmoc = フルオレニルメトキシカルボニル

Boc = tert - ブトキシカルボニル

Cbz = カルボベンジルオキシまたはカルボベンゾキシまたはベンジルオキシカルボニル

10

ル

THF = テトラヒドロフラン

Et<sub>2</sub>O = ジエチルエーテル

hex = ヘキサン

EtOAc = 酢酸エチル

DMF = ジメチルホルムアミド

MeOH = メタノール

EtOH = エタノール

i - PrOH = イソプロパノール

DMSO = ジメチル スルホキシド

DME = 1, 2 - ジメトキシエタン

DCE = 1, 2 - ジクロロエタン

HMPA = ヘキサメチルリン酸トリアミド

HOAc または AcOH = 酢酸

TFA = トリフルオロ酢酸

TFAA = トリフルオロ無水酢酸

i - Pr<sub>2</sub>NEt = ジイソプロピルエチルアミン

Et<sub>3</sub>N = トリエチルアミン

NMM = N - メチルモルホリン

DMAP = 4 - ジメチルアミノピリジン

NaBH<sub>4</sub> = 水素化ホウ素ナトリウム

NaBH(OAc)<sub>3</sub> = 三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム

DIBALH = 水素化ジイソブチルアルミニウム

LAH または LiAlH<sub>4</sub> = 水素化アルミニウムリチウム

n - BuLi = n - ブチルリチウム

LDA = リチウムジイソプロピルアミド

Pd/C = パラジウム炭素

PtO<sub>2</sub> = 酸化白金

KOH = 水酸化カリウム

NaOH = 水酸化ナトリウム

LiOH = 水酸化リチウム

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = 炭酸カリウム

NaHCO<sub>3</sub> = 炭酸水素ナトリウム

20

30

40

50

|   |    |
|---|----|
| DBU = 1, 8 - ジアザビシクロ [ 5 . 4 . 0 ] - 7 - ウンデセン  |    |
| EDC (または EDC . HCl) または EDCI (または EDCI . HCl) または E   |    |
| DAC = 3 - エチル - 3' - (ジメチルアミノ) プロピル - カルボジイミド塩酸 (または 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩) |    |
| HOBT または HOBT . H <sub>2</sub> O = 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物  |    |
| HOAT = 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール  |    |
| BOP 試薬 = ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ - トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート                              |    |
| NaN (TMS) <sub>2</sub> = ヘキサメチルジシラジドナトリウムまたはビス (トリメチルシリル) アミドナトリウム                              | 10 |
| Ph <sub>3</sub> P = トリフェニルホスフィン   |    |
| Pd (OAc) <sub>2</sub> = 酢酸パラジウム   |    |
| (Ph <sub>3</sub> P) <sub>4</sub> Pd <sup>0</sup> = テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム                        |    |
| DEAD = ジエチルアゾジカルボキシレート  |    |
| DIAD = ジイソプロピルアゾジカルボキシレート   |    |
| Cbz - Cl = ベンジルククロホルメート   |    |
| CAN = 硝酸アンモニウムセリウム  |    |
| SAX = 強アニオン交換剤  |    |
| SCX = 強カチオン交換剤  |    |
| Ar = アルゴン   | 20 |
| N <sub>2</sub> = 窒素   |    |
| min = 分   |    |
| h または hr = 時  |    |
| L = リットル  |    |
| mL = ミリリットル   |    |
| μL = マイクロリットル   |    |
| g = グラム   |    |
| mg = ミリグラム  |    |
| mol = モル  |    |
| mmol = ミリモル   | 30 |
| meq = ミリ当量  |    |
| RT = 室温   |    |
| sat または sat' d = 飽和   |    |
| aq . = 水の   |    |
| TLC = 薄層クロマトグラフィ  |    |
| HPLC = 高速液体クロマトグラフィ   |    |
| LC / MS = 高速液体クロマトグラフィ / マススペクトル  |    |
| MS または Mass Spec = マススペクトル  |    |
| NMR = 核磁気共鳴   |    |
| NMR スペクトルデータ : s = シングレット ; d = ダブルレット ; m = マルチプレット ;  | 40 |
| br = ブロード ; t = トリプレット  |    |
| mp = 融点   |    |

## 【 0 1 9 0 】

製造

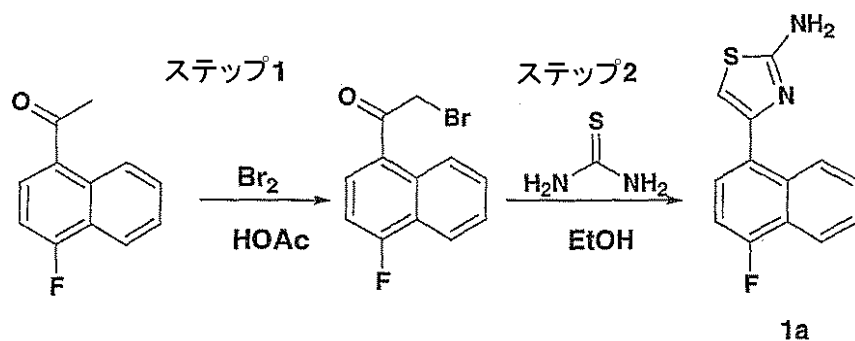
以下に示す製造は、市販品から入手できず、本発明の式 I の化合物を製造するのに用いられる試薬の合成である。表および反応式にあるすべての化学構造は、特に断りがない限りラセミ体である。

## 【 0 1 9 1 】

製造 1

2 - アミノ - 4 - [ 1 - ( 4 - フルオロ ) ナフチル ] チアゾール 1 a

## 【化 6 4】



10

ステップ 1

4'-フルオロ-1'-アセトナフトン (28.69 mmol, 5.4 g) の 1,4-ジオキサン (18.0 mL) 溶液に、0 で臭素 (35.13 mmol, 5.61 g) を加えた。室温で3時間後、反応混合物を減圧濃縮し、ステップ1の生成物を得た (7.66 g、収率100%)。

## 【0192】

ステップ 2

ステップ1の生成物 (28.69 mmol, 7.66 g) のエチルアルコール (20 mL) 溶液に、室温でチオウレア (36.13 mmol, 2.75 g) を加えた。室温で1時間後、沈澱が形成した。反応混合物に、水 (100 mL) を加え、固形物を減圧濾過して集めた。該固形物を次いで水 (3 × 100 mL) およびジクロロメタン (3 × 100 mL) で洗浄した。該固形物を次いで真空乾燥し、標題化合物 1a を得た (5.5 g、収率75%)。

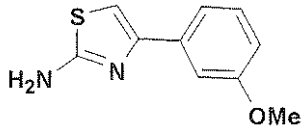
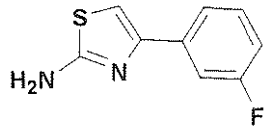
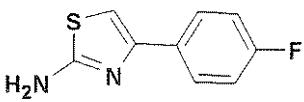
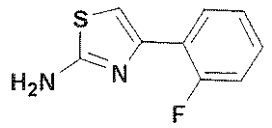
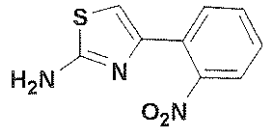
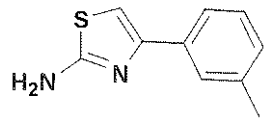
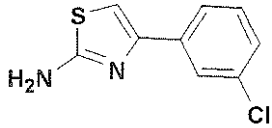
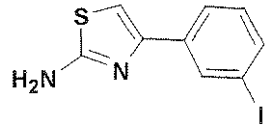
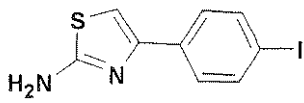
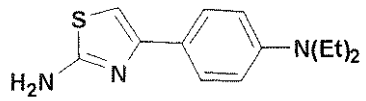
20

MS (E+) m/z: 245 (MH<sup>+</sup>).

## 【0193】

同様の方法で以下の化合物を対応するケトン化合物から製造した。

【表 4】

| 製造 | 構造  |
|----|---|
| 1b |    |
| 1c |    |
| 1d |    |
| 1e |    |
| 1f |   |
| 1g |  |
| 1h |  |
| 1i |  |
| 1j |  |
| 1k |  |

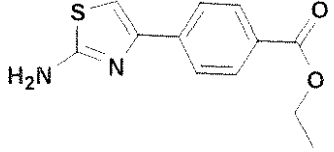
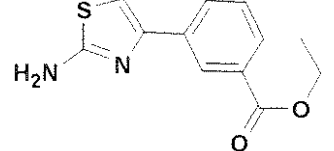
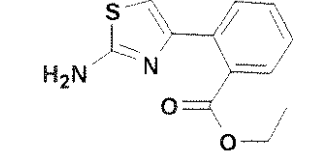
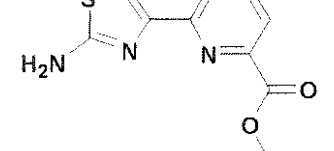
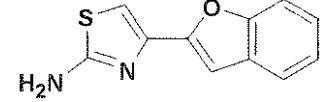
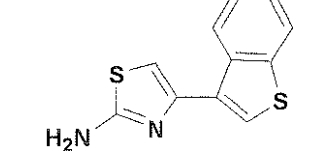
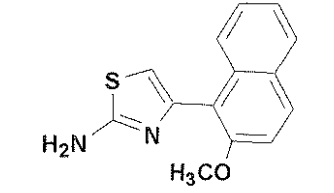
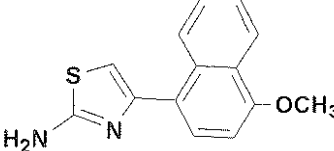
10

20

30

40

【表 5】

| 製造 | 構造  |
|----|---|
| 1l |    |
| 1m |    |
| 1n |    |
| 1o |   |
| 1p |  |
| 1q |  |
| 1r |  |
| 1s |  |

10

20

30

40



【表 6】

| 製造 | 構造 |
|----|----|
| 1t |    |
| 1u |    |
| 1v |    |
| 1w |    |

10

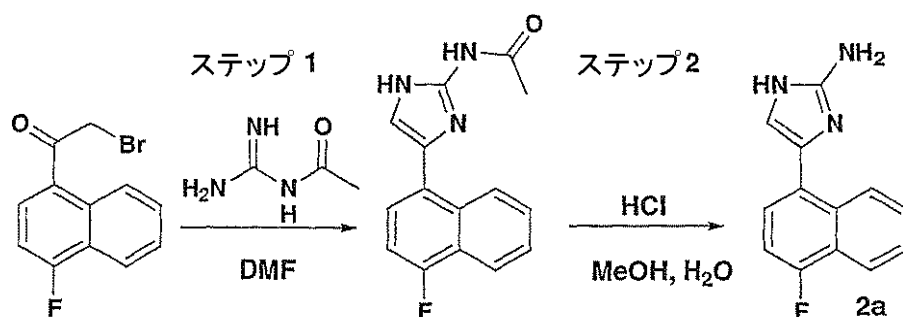
20

【0194】

## 製造 2

2 - アミノ - 4 - [ 1 - ( 4 - フルオロ ) ナフチル ] イミダゾール 2 a

【化 6 5】



30

## ステップ 1

製造 1 a , ステップ 1 の生成物 ( 18.73 mmol , 5.0 g ) の DMF ( 15 mL ) 溶液に、室温で 1 - アセチルグアニジン ( 57.43 mmol , 5.80 g ) を加えた。室温で 5 時間後、反応混合物を水 ( 100 mL ) で希釈し、酢酸エチル ( 3 × 100 mL ) で抽出した。有機相を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し ( 5 % メタノール / ジクロロメタンで溶離 ) 、ステップ 1 の生成物を得た ( 2.0 g 、 収率 39 % ) 。

MS ( E+ ) m/z : 270 ( MH<sup>+</sup> ) 。

【0195】

## ステップ 2

ステップ 1 の生成物 ( 7.43 mmol , 2.0 g ) のメタノール ( 17 mL ) 溶液に、水 ( 8.5 mL ) および 12 N HCl ( 12.0 mL ) を加えた。還流して 1 時間

50

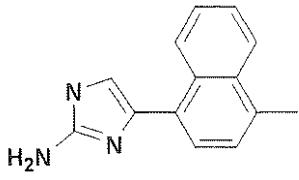
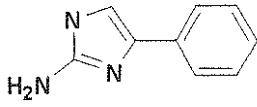
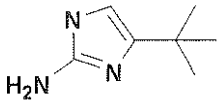
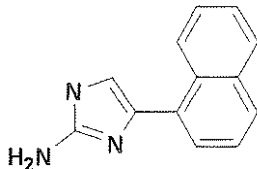
後、反応混合物を約 15 mL に減圧濃縮した。生じた溶液を次いで陽イオン交換 S P E で精製し、中和し、標題化合物 2 a を得た ( 1.66 g、収率 99% )。

MS (E+) m/z: 228 (MH<sup>+</sup>).

【 0 1 9 6 】

同様の方法で、以下の化合物を対応するケトン化合物から製造した。

【 表 7 】

| 製造 | 構造   |
|----|--|
| 2b |   |
| 2c |   |
| 2d |   |
| 2e |  |

10

20

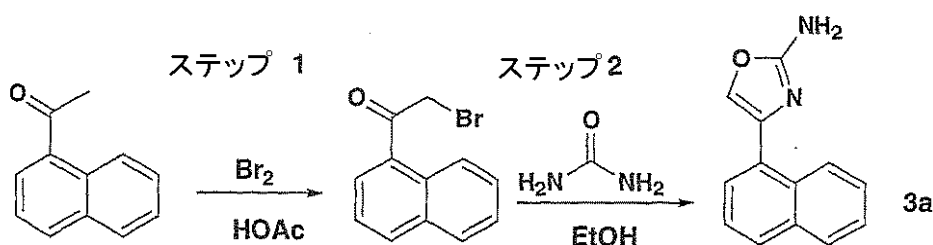
【 0 1 9 7 】

製造 3

2 - アミノ - 4 - ( 1 - ナフチル ) オキサゾール 3 a

30

【 化 6 6 】



40

ステップ 1

1 - アセトナフトン ( 29.38 mmol , 5.0 g ) の氷酢酸 ( 10.0 mL ) 溶液に、室温で臭素 ( 30.06 mmol , 4.80 g ) の氷酢酸 ( 5.0 mL ) 溶液を加えた。5分後、反応混合物を砕けた氷に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、ステップ 1 の生成物を得た ( 7.31 g、収率 100% )。

MS (E+) m/z: 250 (MH<sup>+</sup>).

【 0 1 9 8 】

ステップ 2

ステップ 1 の生成物 ( 5.50 mmol , 1.37 g ) のエチルアルコール ( 10 mL ) 溶液に、尿素 ( 27.50 mmol , 1.65 g ) を加えた。還流して 2 時間後、反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ精製し ( 30% 酢酸エチ

50

ルノヘキサンで溶離)、標題化合物 3 a を得た ( 1 0 0 m g 、 収率 9 % ) 。

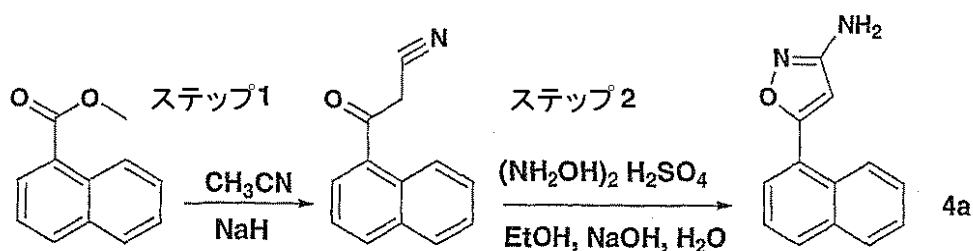
MS (E+) m/z: 211 (MH<sup>+</sup>).

【 0 1 9 9 】

#### 製造 4

5 - ( 1 - ナフチル ) - 3 - アミノイソキサゾール 4 a

【 化 6 7 】



10

#### ステップ 1

アセトニトリル ( 1 2 . 1 8 m m o l , 0 . 5 0 g ) の T H F ( 1 0 . 0 m L ) 溶液に、60%水素化ナトリウム ( 2 4 . 3 6 m m o l , 0 . 9 7 5 g )、続いて1-ナフトエ酸メチルエステル ( 1 2 . 1 8 m m o l , 2 . 2 7 g ) を加えた。70 で2時間後、反応混合物を過剰の1N H C l でクエンチし、ジクロロメタン ( 3 × 3 0 m L ) で抽出した。有機相を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ精製し ( 3 3 % 酢酸エチルノヘキサンで溶離)、ステップ1の生成物を得た ( 1 . 8 0 g 、 収率 7 6 % ) 。

20

MS (E+) m/z: 196 (MH<sup>+</sup>).

【 0 2 0 0 】

#### ステップ 2

硫酸ヒドロキシルアミン ( 1 . 6 1 m m o l , 2 6 4 m g ) を、攪拌したステップ1の生成物 ( 2 . 9 4 m m o l , 5 7 3 m g ) および N a O H ( 3 . 5 3 m m o l , 1 4 1 m g ) の 5 0 % E t O H 水 ( 6 . 0 m L ) 溶液に加えた。該混合物を5時間80に加熱し、次いで室温で14時間攪拌した。反応混合物を過剰の1N H C l でクエンチし、ジクロロメタン ( 3 × 5 0 m L ) で洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、ジクロロメタン ( 3 × 5 0 m L ) で抽出した。有機抽出物を合わせて、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥し、減圧濃縮し、標題化合物 4 a を得た ( 2 3 7 m g 、 収率 3 8 % ) 。

30

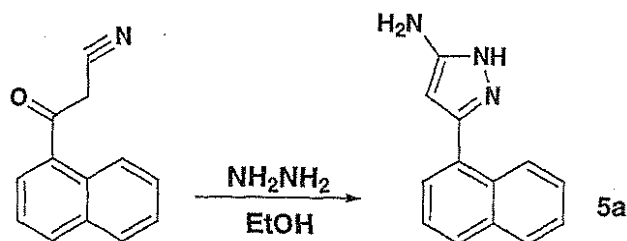
MS (E+) m/z: 211 (MH<sup>+</sup>).

【 0 2 0 1 】

#### 製造 5

3 - ( 1 - ナフチル ) - 5 - アミノピラゾール 5 a

【 化 6 8 】



40

製造 4 , ステップ 1 の生成物 ( 2 . 7 0 m m o l , 5 2 7 m g ) の E t O H ( 5 . 0 m L ) 溶液に、ヒドラジン ( 2 . 7 0 m m o l , 8 5 m g ) を加えた。生じた混合物を2時間還流し、冷却し、1N H C l で希釈し、ジクロロメタン ( 3 × 5 0 m L ) で洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、ジクロロメタン ( 3 × 5 0 m L ) で抽出した。有機相を合わせて、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥し、減圧濃縮し、標題化合物 5 a を得た ( 2

50

80 mg、収率 51%)。

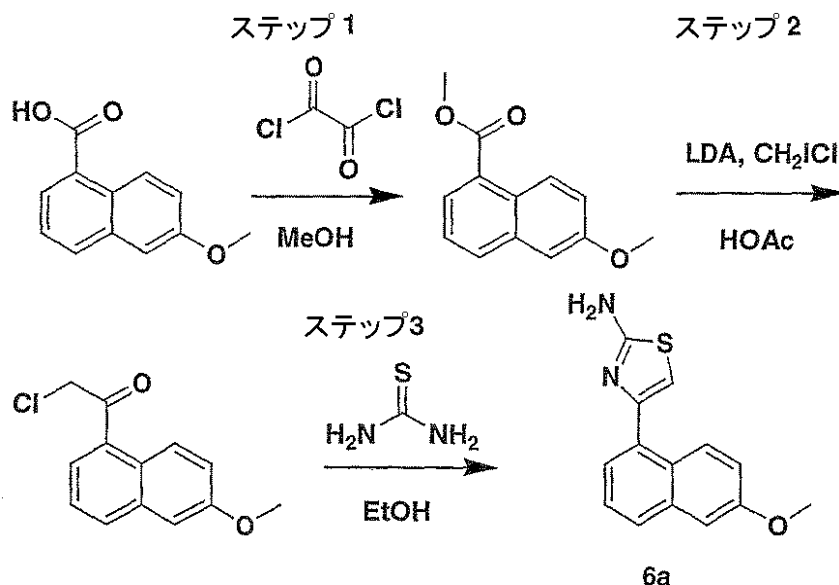
MS (E+) m/z: 210 (MH<sup>+</sup>).

【0202】

製造 6

4 - [ 1 - ( 6 - メトキシ ) ナフトル ] - 2 - アミノチアゾール 6a

【化 69】



10

20

### ステップ 1

6 - メトキシ - 1 - ナフトエ酸 ( 0.5 g , 2.47 mmol , 1.0 当量 ) のジクロロメタン ( 10 mL ) 溶液に、室温でシュウ酸クロリド ( 2 M ジクロロメタン溶液 , 2.5 mL , 5.0 mmol , 2 当量 ) 溶液を加えた。該溶液を室温で 2 時間攪拌し、過剰のシュウ酸クロリドを減圧留去した。残渣をメタノールに溶かし、室温で 18 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、ステップ 1 の生成物を得た ( 0.45 g 、 84% )。

LC/MS (m/z 217, (M-H)<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.82 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (s, 3H).

30

【0203】

### ステップ 2

引用文献: P. Chen, P.T. Cheng, S.H. Spergel, R. Zahler, X. Wang, J. Thottathil, J.C. Barrish, R.P. Polniaszek, Tetrahedron Letters, 38, 3175 (1997).

ステップ 1 の生成物 ( 0.238 g , 1.1 mmol , 1.0 当量 ) およびクロロヨードメタン ( 0.32 mL , 4.4 mmol , 4 当量 ) の THF ( 5 mL ) 溶液に、溶液の温度を - 78 に保ちながら、LDA の THF ( 10 mL ) 溶液 ( 2 M , 2.2 mL , 4.0 当量 ) を 30 分間滴下して加えた。反応溶液を - 78 で 10 分間攪拌した。酢酸 ( 1.5 mL ) の THF ( 10 mL ) 溶液を、10 分間滴下して加えた。 - 78

40

でさらに 10 分間攪拌後、該溶液を酢酸エチルおよび飽和塩化ナトリウム溶液でクエンチした。有機相を飽和重亜硫酸ナトリウム、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィで精製し ( 10% 酢酸エチル / ヘキサン )、ステップ 2 の生成物を得た ( 0.23 g 、 90% )。

LC/MS (m/z 235, (M+H)<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.82 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).

【0204】

### ステップ 3

ステップ 2 の生成物 ( 0.23 g , 1.0 mmol , 1.0 当量 ) のエタノール ( 5 mL ) 溶液に、室温でチオウレア ( 90 mg , 1.2 mmol , 1.2 当量 ) を加えた

50

。反応溶液を室温で2時間攪拌し、その後黄色の沈殿物が形成した。反応液を水および酢酸エチルを加えてクエンチした。水相を酢酸エチル(3×)で抽出した。有機相を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して、標題化合物6aを得た(200 mg、78%)。

LC/MS ( $m/z$  235,  $(M+H)^+$ );  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) 8.1 (d, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.95 (s, 3H).

【0205】

同様の方法で、以下の化合物を製造した。

【表8】

| 製造 | 構造 |
|----|----|
| 6b |    |
| 6c |    |

10

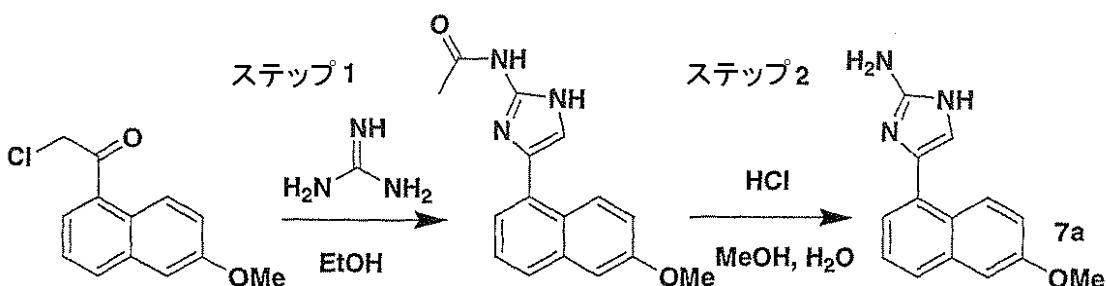
20

【0206】

製造7

4-[1-(6-メトキシ)ナフチル]-2-アミノイミダゾール 7a

【化70】



30

ステップ1

製造6, ステップ2の生成物(0.5 g, 2.14 mmol, 1.0当量)のエタノール(5 mL)溶液に、室温で1-アセチルグアニジン(650 mg, 6.42 mmol, 3.0当量)を加えた。反応溶液を室温で24時間攪拌した。反応液を水および酢酸エチルを加えてクエンチした。水相を酢酸エチル(3×)で抽出した。有機相を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して、ステップ1の生成物を得た(0.2 g、35%)。

40

LC/MS ( $m/z$  282,  $(M+H)^+$ ).

【0207】

ステップ2

ステップ1の生成物(0.2 g, 0.7 mmol, 1.0当量)のメタノール(5 mL)溶液に、水(1.0 mL)および塩酸(12N, 1.0 mL)を加えた。反応溶液

50

を1時間加熱還流し、その後溶媒を減圧留去した。粗混合物を陽イオン交換SPEで精製し、標題化合物7aを得た(0.12 g、70%)。

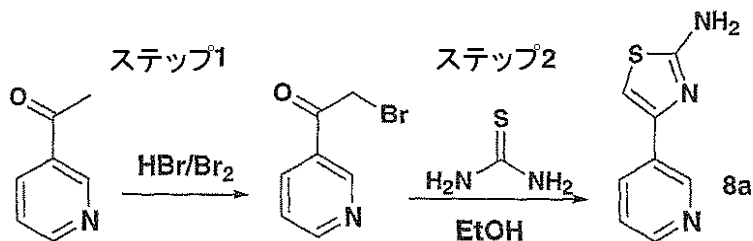
LC/MS (m/z 240, (M+H)<sup>+</sup>).

【0208】

製造8

4-(3-ピリジル)-2-アミノチアゾール 8a

【化71】



10

ステップ1

3-アセチルピリジン(20.0 mmol, 2.42 g)の48% HBr(10.0 mL)溶液に、臭素(20.0 mmol, 3.2 g)の48% HBr(4.0 mL)溶液を加えた。反応混合物を1時間65 に加熱し、室温でさらに1時間攪拌した。反応混合物を氷でクエンチし、濾過した。該固形物をアセトン(2×10 mL)およびジエチルエーテル(2×10 mL)で洗浄した。該固形物を次いで真空乾燥し、ステップ1の生成物を得た(3.70 g、収率83%)。

20

【0209】

ステップ2

ステップ1の生成物(6.10 mmol, 1.22 g)のエチルアルコール(10 mL)溶液に、室温でチオウレア(7.32 mmol, 560 mg)を加えた。室温で1時間後、反応混合物を水(30 mL)でクエンチし、ジクロロメタン(3×100 mL)で洗浄した。水層を次いで陽イオン交換クロマトグラフィで精製し、標題化合物8aを得た(600 mg、収率56%)。

MS (E+) m/z: 178 (MH<sup>+</sup>).

30

【0210】

同様の方法で、以下の化合物を製造した。

【表9】

| 製造 | 構造 |
|----|----|
| 8b |    |
| 8c |    |
| 8d |    |

40

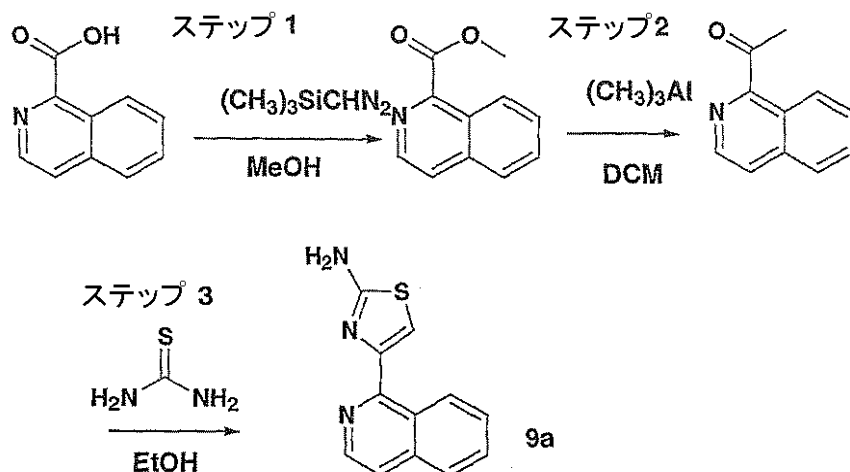
【0211】

50

## 製造 9

## 4 - (1 - イソキノリニル) - 2 - アミノチアゾール 9 a

【化 7 2】



10

## ステップ 1

1 - イソキノリンカルボン酸 (11.55 mmol, 2.0 g) の THF (20.0 mL) およびメタノール (10.0 mL) 溶液に、トリメチルシリルジアゾメタン (69.3 mmol, 2 M ヘキサン溶液の 32.0 mL) を加えた。室温で 2 時間後、反応混合物を減圧濃縮し、ステップ 1 の生成物を得た (1.17 g、収率 99%)。

20

MS (E+) m/z: 188 (MH<sup>+</sup>).

【0212】

## ステップ 2

ステップ 1 の生成物 (10.69 mmol, 2.0 g) のジクロロメタン (100.0 mL) 溶液に、トリメチルアルミニウム (32.88 mmol, 2.0 M トルエン溶液の 16.44 mL) を -78 °C で加えた。添加完了後、反応液を 0 °C に加温した。反応混合物を次いで水 (30 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (3 × 30 mL) で抽出した。有機相を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し (10% 酢酸エチル / ヘキサンで溶離)、ステップ 2 の生成物を得た (930 mg、収率 51%)。

30

MS (E+) m/z: 172 (MH<sup>+</sup>).

【0213】

## ステップ 3

ステップ 2 の生成物を製造 8, ステップ 2 に記載のようにして、標題化合物 9 a に変換した。

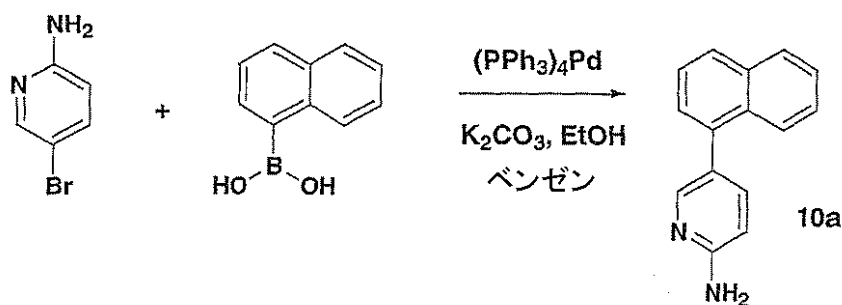
MS (E+) m/z: 228 (MH<sup>+</sup>).

【0214】

## 製造 10

## 5 - (1 - ナフチル) - 2 - アミノピリジン 10 a

【化 7 3】



50

炭酸カリウム (5.19 mmol, 717 mg) の水 (2.5 mL) 溶液およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.04 mol%, 80 mg) のエチルアルコール (2.5 mL) 溶液を、2-アミノ-5-プロモピリジン (1.73 mmol, 299 mg) および1-ナフタレンボロン酸 (2.60 mmol, 446 mg) のベンゼン (10.0 mL) 溶液に加えた。90 で2時間後、反応混合物を水 (30 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (3 × 30 mL) で抽出した。有機相を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し (50% 酢酸エチル/ヘキサンで溶離)、標題化合物 10a を得た (260 mg、収率 68%)。

MS (E+) m/z: 381 (MH<sup>+</sup>).

【0215】

同様の方法で、以下の化合物を製造した。

【表10】

| 製造  | 構造 |
|-----|----|
| 10b |    |
| 10c |    |

10

20

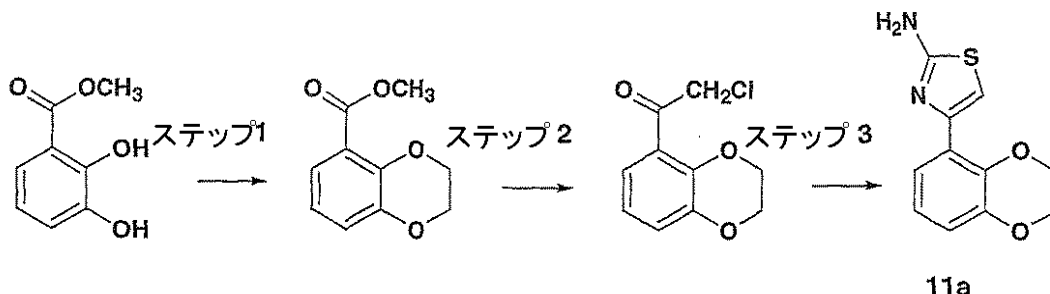
【0216】

製造 11a

4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-5-イル)-チアゾール-2-イルアミン

30

【化74】



40

ステップ 1

2,3-ジヒドロキシ-安息香酸メチルエステル (336 mg, 2 mmol) および炭酸セシウム (1.56 g, 4.8 mmol) の DMF 懸濁液を、室温で 0.5 時間攪拌した。1,2-ジプロモエタン (0.224 mL, 2.6 mmol) を DMF 溶液に加えた。該混合物を 80 で 4 時間攪拌し、次いで酢酸エチルで希釈した。有機層を水および食塩水で洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、粗生成物を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィで精製し (溶離液として EtOAc/ヘキサン (20% ~ 40%))、白色の固形物として 2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-

50



5 - カルボン酸メチルエステルを得た ( 2 2 3 m g , 1 . 1 4 m m o l , 収率 5 7 . 4 % ) 。

【 0 2 1 7 】

ステップ 2

引用文献：Tetrahedron Lett, 1997, 3173-78

2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ 1 , 4 ] ジオキシソール - 5 - カルボン酸メチルエステル ( 1 0 0 m g , 0 . 5 1 5 m m o l ) およびクロロヨードメタン ( 0 . 0 7 5 m L , 1 . 0 3 m m o l ) の T H F ( 1 m L ) 混合物に、L D A の T H F 溶液 ( 2 M , 0 . 5 7 m L , 1 . 1 3 m m o l ) を - 7 8 ° で 1 5 分かけて滴下して加えた。反応混合物を - 7 8 ° で 1 0 分間攪拌した。酢酸 ( 0 . 7 5 m L ) の T H F ( 5 m L ) 溶液を、 - 7 8 ° で 5 分かけて滴下して加えた。生じた溶液を同温度でさらに 1 0 分間攪拌し、次いで酢酸エチルおよび水で分液処理した。有機層を炭酸水素ナトリウム水、食塩水で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、減圧濃縮し、淡茶褐色の液体として粗生成物の 2 - クロロ - 1 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ 1 , 4 ] ジオキシソール - 5 - イル ) - エタノンを得た。

10

【 0 2 1 8 】

ステップ 3

ステップ 2 の粗生成物を、E t O H ( 1 . 5 m L ) に溶かした。チオウレア ( 7 6 m g , 1 m m o l ) を加え、続いて T E A ( 0 . 1 4 m L , 1 m m o l ) を加えた。該溶液を 6 時間 8 0 ° に加熱した。エタノールを除去後、反応混合物を酢酸エチルおよび炭酸水素ナトリウム水に取った。有機層を 0 . 5 N H C l で洗浄した。分液後、水層を炭酸ナトリウムで p H 9 に調整し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を食塩水で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、濃縮し、茶褐色の固形物として 4 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [ 1 , 4 ] ジオキシソール - 5 - イル ) - チアゾール - 2 - イルアミン 1 1 a を得た ( 3 7 m g , 0 . 1 6 m m o l , 収率 3 1 % ) 。

20

<sup>1</sup>H NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) 7.46 ( dd , 1H ) , 7.04 ( s , 1H ) , 6.75-6.83 ( m , 2H ) , 5.33 ( br s , 2H ) , 4.23-4.34 ( m , 4H ) ;

LC/MS m/z 235 ( M + H ) <sup>+</sup> .

【 0 2 1 9 】

製造 1 1 b

4 - ベンゾ [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル - チアゾール - 2 - イルアミン

30

製造物 1 1 b は、製造 1 1 a と類似の方法で製造した。

【 表 1 1 】

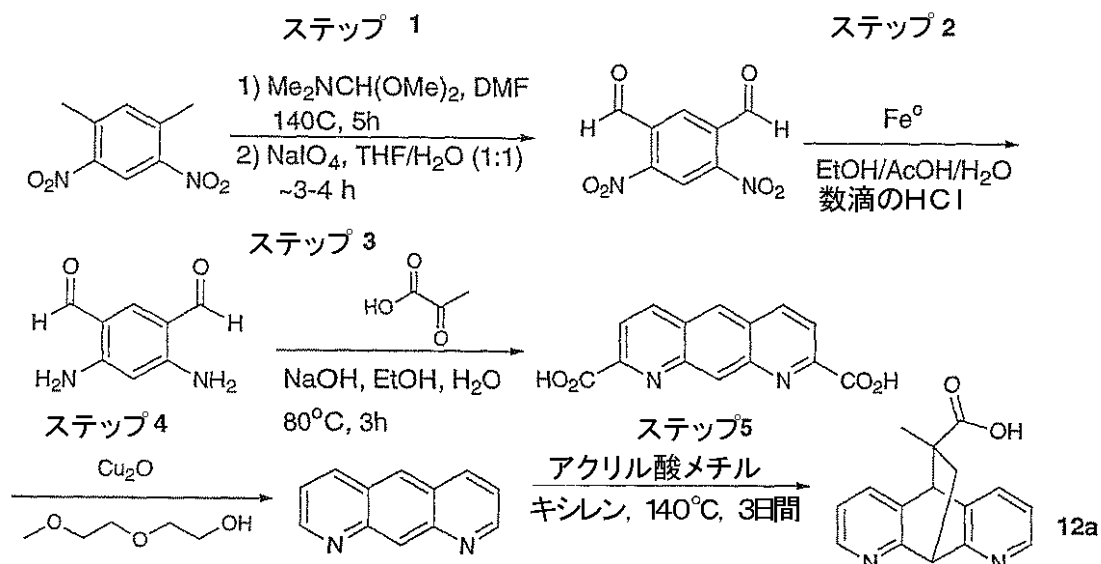
| Compound | 構造 |
|----------|----|
| 11b      |    |

40

【 0 2 2 0 】

製造 1 2 a

## 【化 7 5】



10

## ステップ 1

窒素下 1, 3 - ジメチル - 4, 6 - ジニトロベンゼン (5.0 g, 25.489 mmol) の DMF (50.0 mL) 溶液に、N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (10.16 mL, 76.468 mmol, 9.112 g, 3.0 当量) を加えた。該混合物を窒素下 140 で 5 時間攪拌し、室温に冷却し、溶媒を真空下留去し、暗黒色の固形物を得た。この固形物に、50% THF 水 (330 mL)、続いて過ヨウ素酸ナトリウム (32.7 g, 152.9 mmol, 6 当量) を加えた。該溶液は赤色に変わり、わずかに発熱した。該混合物を室温で 5 時間攪拌した。この混合物を次いでシンテレット (scintered) ガラスロートで濾過し、過剰の固体の物質を除き、色がなくなるまで酢酸エチルですすいだ (溶離液の全量は、すすぎ後、750 mL であった)。該濾液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水 (100 mL) で洗浄した。水相を酢酸エチル (200 mL) で再度抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥した。該溶液を減圧濃縮した。生じた粗油状物をシリカゲルクロマトグラフィで精製し (30% 酢酸エチル / ヘキサンで溶離)、黄色の固形物としてステップ 1 の生成物を得た (2.77 g, 48%)。

20

30

## 【0221】

## ステップ 2

ステップ 1 の生成物 (1.93 g, 8.62 mmol) および鉄粉 (3.85 g, 68.93 mmol, 8 当量) を、エタノール / 酢酸 / 水がそれぞれ 2 : 2 : 1 である混合液 (100 mL) を含んだフラスコに入れた。該フラスコを 0 の氷浴に入れ、20 分間平衡化した。濃 HCl (8 滴) を加えた。反応液が変色し始めた (黄色 ~ 緑 ~ 赤 / 茶色)。1 時間後、冷浴を除き、室温に加温した。さらに 1 時間室温で攪拌後、該混合物をセライトの薄いパッドで濾過した。濾液を減圧濃縮し、黄色 / 緑色の固形物を得た。この粗物質をシリカゲルクロマトグラフィ (30% ヘキサン / 酢酸エチルで溶離) で精製した。真空下溶媒を除き、黄色 / 橙色の固形物としてステップ 2 の生成物を得た (1.165 g, 82%)。

40

## 【0222】

## ステップ 3

窒素下のステップ 2 の生成物 (901 mg, 5.49 mmol) のエタノール (30.0 mL) 溶液に、ピルビン酸 (0.92 mL, 1.160 g, 13.173 mmol)、続いて 2 N 水酸化ナトリウム水 (13.0 mL) を加えた。該混合物を 80 で 5 時間攪拌した。0.6 N アンモニア水 (~100 mL) を加え、該混合物を 74 に弱く加熱した。0.6 N HCl / 0.3 N AcOH 溶液を、pH が ~ 4 になるまで加え、生成物

50

が沈澱した。該混合物を濾過し、固形物を集め、真空下乾燥し、黄色の固形物としてステップ3の生成物を得た(1.303 g、88%)。

【0223】

#### ステップ4

ステップ3の生成物(99 mg, 0.369 mmol)およびCu<sub>2</sub>O(~3 mg、~0.018 mmol, 0.05当量)を、窒素下ジ(エチレングリコール)メチルエーテル(3.0 mL)に入れた。該混合物を165 で6時間攪拌し、濃アンモニア水(~30 mL)を加えた。該混合物を塩化メチレン(2×100 mL)で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ(1%トリエチルアミン、7%メタノール/クロロホルムで溶離)で精製した。溶離液を真空下除き、茶褐色の結晶性固形物としてステップ4の生成物を得た(44 mg、67%)。

M+H=181.28.

【0224】

#### ステップ5

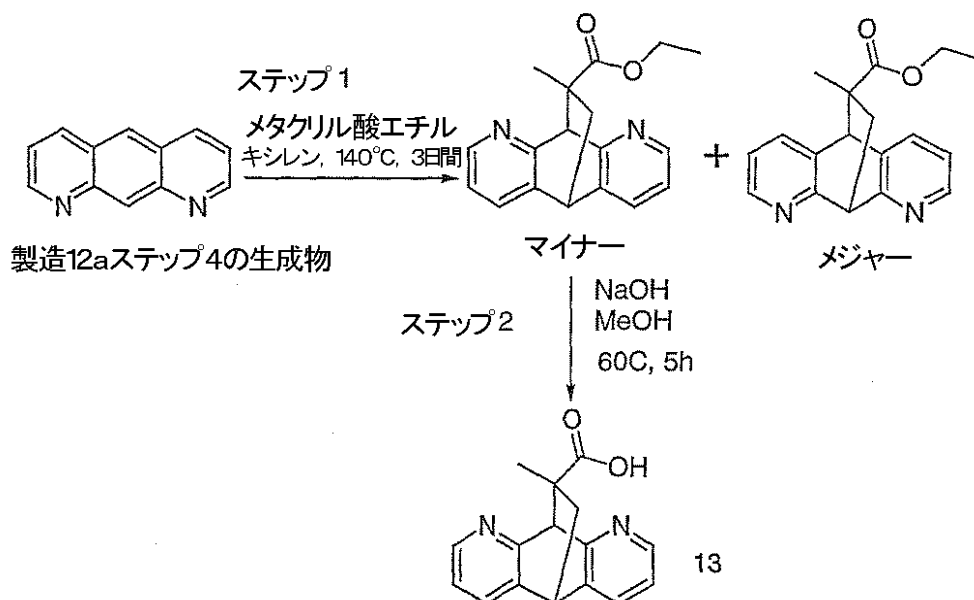
ステップ4の生成物(21 mg, 0.117 mmol)、メチルアクリル酸(49 μL、50 mg, 0.583 mmol, 5当量)およびハイドロキノン(~3 mg)を、キシレン(1.0 mL)が入った窒素下のチューブに入れた。該チューブをテフロンラインが付いた栓でシールし、3日間140 に加熱した。LC/MSで反応の完了を確認した。溶媒を減圧留去し、粗物質をシリカゲルクロマトグラフィで精製し(1%トリエチルアミン, 10%メタノール/クロロホルムで溶離)、澄明な油状物として標題化合物12aを得た(21 mg、68%)。

M+H=267.14

【0225】

#### 製造13

【化76】



#### ステップ1

製造12a, ステップ4の生成物(128 mg, 0.710 mmol)、メタクリル酸エチル(442 μL, 3.551 mmol, 5当量)、およびハイドロキノン(~20 mg)のキシレン(5.0 mL)溶液を、窒素下チューブに入れた。該チューブをテフロンラインが付いた栓でシールし、140 で3日間攪拌した。溶媒を減圧留去し、粗物質をプレパラティブHPLCで直接精製した。2つの異性体生成物のHPLCの保持時間(分析用およびプレパラティブ用の両方)は、非常に類似していた。純粋な少量の異性体(24 mg)、並びに主要なおよび少量の異性体の両方の混合物(28 mg)を単離

した。

【0226】

ステップ2

ステップ1の少量の生成物(24 mg, 0.082 mmol)を窒素下メタノール(1.5 mL)の中に入れた。1 N NaOH(0.3 mL)を加え、該混合物を60 で2時間攪拌した。さらに飽和NaOH水(0.1 mL)を加え、該混合物をさらに5時間60 で攪拌した。該混合物を冷却し、次いでTFA(50 μL)を加えた。該混合物をプレパラティブHPLCで直接精製した。溶媒を真空下留去し、澄明な油状物として、標題化合物13を得た(21 mg、~95%)。

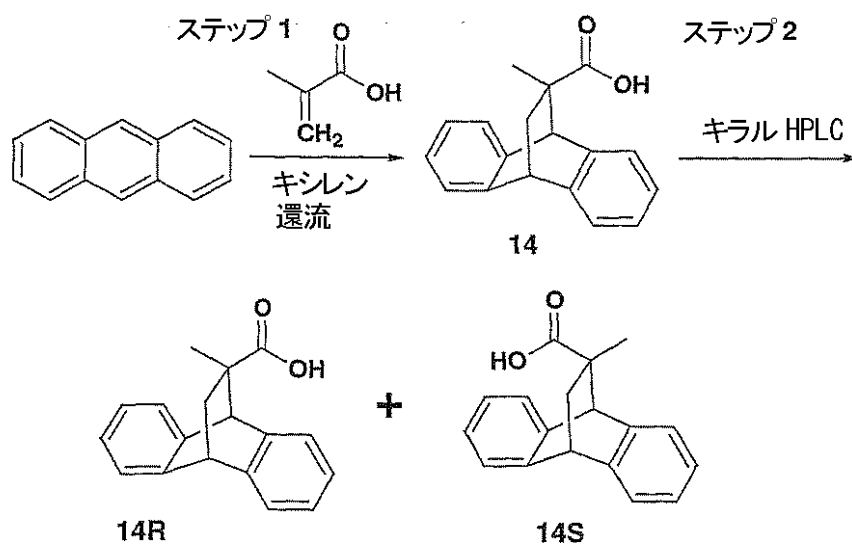
M+H=267

10

【0227】

製造14

【化77】



20

30

ステップ1

引用文献：B. BacleおよびG. Levesque, Polymer Communications, 28, 36 (1987).

1 Lのフラスコに、アントラセン(14 g, 0.078 mol, 1.0当量)、ヒドロキノン(0.8 g, 0.008 mol, 0.1当量)、メタクリル酸(14 mL, 0.156 mol, 2.0当量)およびキシレン(500 mL)を加えた。該溶液を1日間加熱還流した。該溶液を冷却し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶かし、1 N NaOH(3×)で抽出した。水相を1 N HClで酸性にし、生成物を酢酸エチル(3×)で抽出した。有機相を合わせて、減圧濃縮し、粗生成物の混合物を得た。ヘキサンおよび酢酸エチルで再結晶化し、製造14、ステップ1の生成物を得た(8 g、40%)。LC/MS (m/z 263 (M-H)<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.08-7.25 (m, 8H), 4.37 (s, 1H), 4.25 (t, 1H), 2.61 (dd, 1H), 1.39 (dd, 1H), 1.07 (s, 3H).

40

【0228】

ステップ2

製造14、ステップ1の生成物に対応するエナンチオマー14(R)および14(S)に、以下の条件のキラルプレパラティブHPLCにより分割した。

カラム：キラルセル(登録商標) - OJ, 5 × 50 cm

移動相：トリフルオロ酢酸 / アセトニトリル = 1 / 1000 (容積比)

温度：周囲温度

流速：70 mL / 分

注入量：1.5 g / 溶媒(50 mL)

検出器：UV(250 nm)

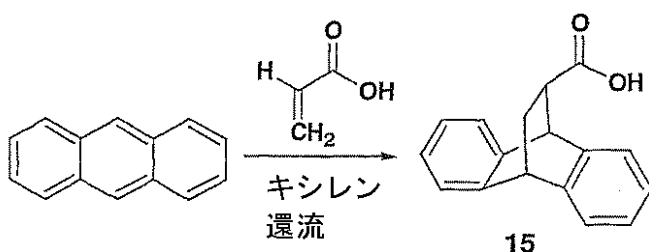
50

保持時間：UV (250 nm) 30分；S-エナンチオマー，52分  
 分析用HPLC条件  
 カラム：キラルセル(登録商標)-OJ，4.6×250cm  
 移動相：トリフルオロ酢酸/アセトニトリル=1/1000(容積比)  
 温度：周囲温度  
 流速：1.5 mL/分  
 検出器：UV (250 nm)  
 保持時間：UV (250 nm) 6.5分；S-エナンチオマー，15分  
 【0229】

製造15

10

【化78】



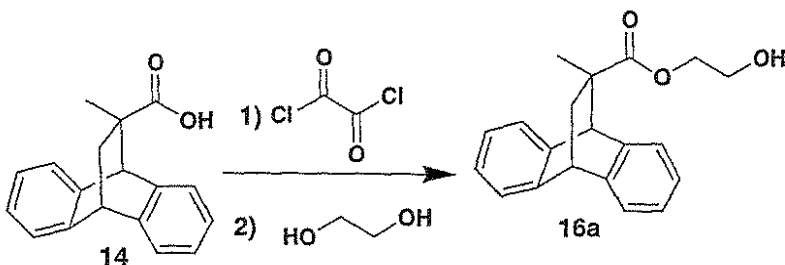
アクリル酸およびアントラセンを製造14に記載のように反応し、化合物15を得た。

20

【0230】

製造16a

【化79】



30

製造14、ステップ1の生成物(5.0g, 18.9 mmol, 1.0当量)のジクロロメタン(20 mL)溶液に、シュウ酸クロリドのジクロロメタン溶液(2M, 11.4 mL, 22.8 mmol, 1.2当量)を滴下して加えた。該溶液を室温で2時間攪拌し、その後溶媒を減圧留去した。残渣をアセトニトリル(20 mL)に溶解し、エチレングリコール(1.27 mL, 22.8 mmol, 1.2当量)のアセトニトリル(20 mL)溶液に滴下して加えた。反応溶液を室温で4時間攪拌し、次いで該溶液を減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィによる精製(10% 酢酸エチル/ヘキサン)で、化合物16aを得た(2.0 g、34%)。

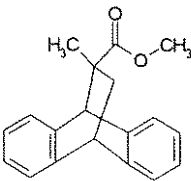
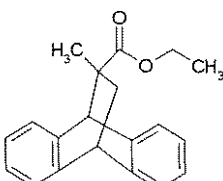
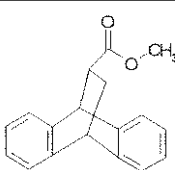
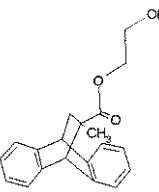
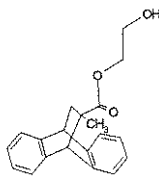
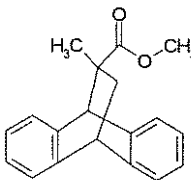
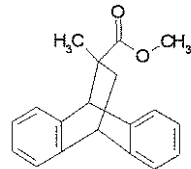
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.52 (d, 1H), 7.09-7.27 (m, 8H), 4.40 (s, 1H), 4.31 (t, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 2.72 (dd, 1H), 1.42 (dd, 1H), 1.16 (s, 3H).

40

【0231】

同様の方法にて、以下の化合物を対応する酸およびアルコール化合物から製造した。

【表 1 2】

| 製造番号 | キラル化合物  | 構造  |
|------|---------|---|
| 16b  |         |    |
| 16c  |         |    |
| 16d  |         |    |
| 16e  | キラル (S) |   |
| 16f  | キラル (R) |  |
| 16g  | キラル (S) |  |
| 16h  | キラル (R) |  |

10

20

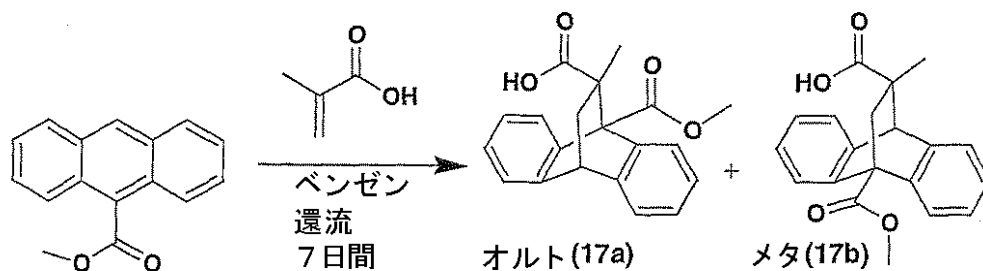
30

40

【 0 2 3 2 】

製造 1 7

## 【化 8 0】



10

引用文献：P.V. Alston, R.M. Ottenbrite, J. Newby, J. Org. Chem., 44, 4939 (1979)

9 - アントラセンカルボン酸 (4 g, 0.017 mol, 1.0 当量) を、メタクリル酸 (20 mL, 0.23 mol, 14.0 当量)、ベンゼン (20 mL) およびヒドロキノン (0.2 g, 0.0017 mol, 0.1 当量) の混合物に加えた。該溶液を 7 日間加熱還流した。該溶液を冷却し、形成した沈殿物を濾過し、ベンゼンで洗浄した。沈澱をヘキサンおよび酢酸エチルで再結晶化し、オルト生成物 17a (0.4 g、7.2%) を得た。

MS ( $m/z$  321(M-H)<sup>+</sup>);

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.1-7.28 (m, 8H), 4.25 (t, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.25 (dd, 1H), 1.69 (dd, 1H), 1.08 (s, 3H). 20

濾液を 1 N NaOH (3 ×) で抽出した。水相を 1 N HCl で酸性にし、生成物を酢酸エチル (3 ×) で抽出した。有機相を減圧濃縮した。残渣をヘキサンおよび酢酸エチルで再結晶化し、メタ生成物 17b を得た (0.2 g、4%)。

MS ( $m/z$  321 (M-H)<sup>+</sup>);

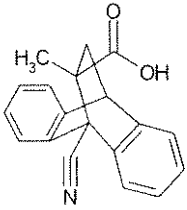
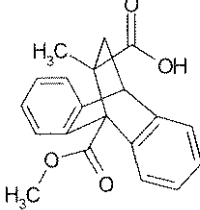
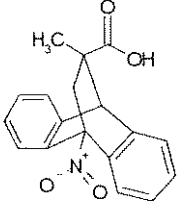
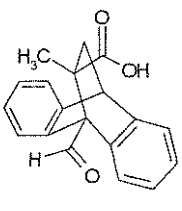
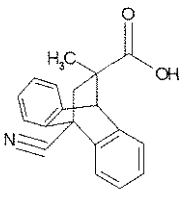
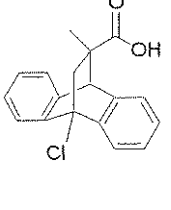
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.16-7.27 (m, 8H), 4.36 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.90 (d, 1H), 1.67 (d, 1H), 1.06 (s, 3H).

## 【0233】

同様の方法にて、以下の化合物をメタクリル酸および適当なアントラセン化合物から製造した。

30

【表 1 3】

| 製造番号 | 構造  |
|------|---|
| 17C  |    |
| 17D  |    |
| 17E  |    |
| 17F  |  |
| 17G  |  |
| 17H  |  |

10

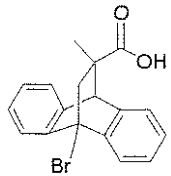
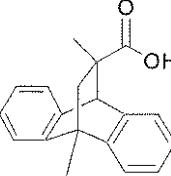
20

30

40



【表 1 4】

| 製造番号 | 構造  |
|------|---|
| 17I  |  |
| 17J  |  |

10

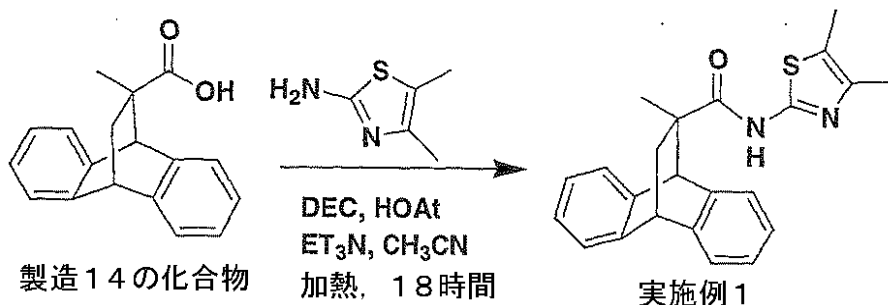
## 【0234】

(実施例)

以下の実施例は、本発明の好ましい態様を表す。

## 実施例 1

## 【化 8 1】



20

製造14, ステップ1の生成物 (20 mg, 0.075 mmol, 1.0当量) のアセトニトリル (2 mL) 溶液に、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (DEC) (17 mg, 0.09 mmol, 1.2当量)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAt) (12 mg, 0.09 mmol, 1.2当量)、トリエチルアミン (0.025 mL, 0.18 mmol, 2.5当量)、および2-アミノ-4,5-ジメチルチアゾール塩酸塩 (14.8 mg, 0.09 mmol, 1.2当量) を加えた。反応溶液を18時間80 °Cに加熱した。反応液を次いで減圧濃縮した。生成物の混合物をフラッシュクロマトグラフィで精製し (20% 酢酸エチル/ヘキサン)、実施例1の化合物を得た (19.8 mg, 70%)。LC/MS (m/z 375, (M+H)<sup>+</sup>)。

30

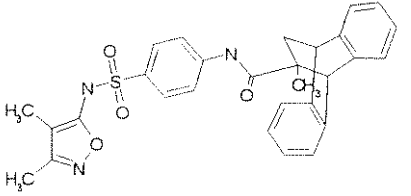
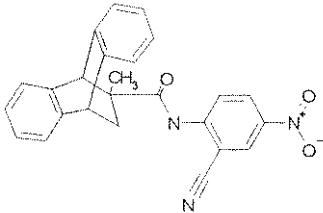
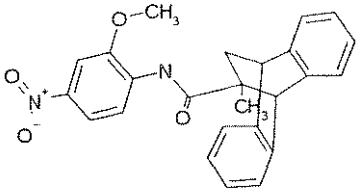
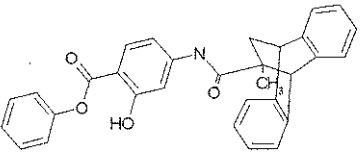
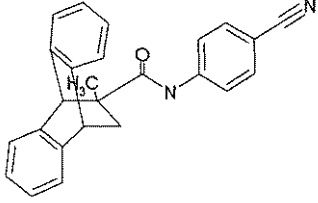
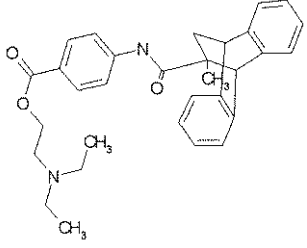
## 【0235】

## 実施例 2 ~ 339

類似の方法で、実施例2 ~ 339を適当な酸化合物およびアミン化合物のカップリングから製造した。市販品として入手可能でないアミン化合物または酸化合物の製造は、本文書の前述の製造セクションに記載している。以下の表のすべての実施例は、特に断りがない限りラセミ体である。一方のエナンチオマーが主であるか、または唯一の成分である場合の表の実施例は、RまたはSのいずれかを示す。

40

【表 15】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 2   |        |    | 513.6             |
| 3   |        |    | 409.5             |
| 4   |        |   | 414.5             |
| 5   |        |  | 475.5             |
| 6   |        |  | 364.5             |
| 7   |        |  | 482.6             |

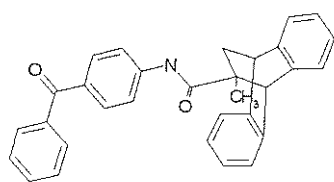
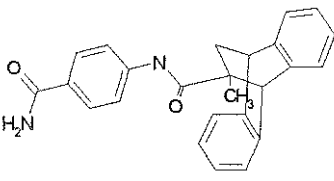
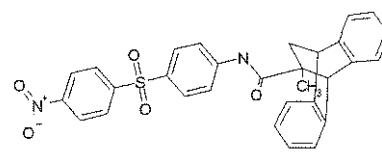
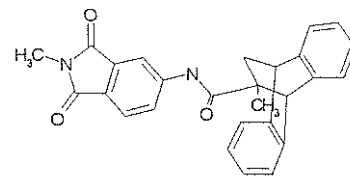
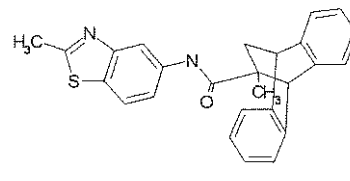
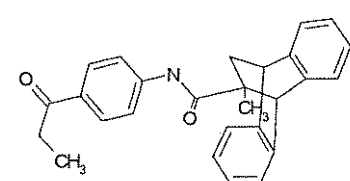
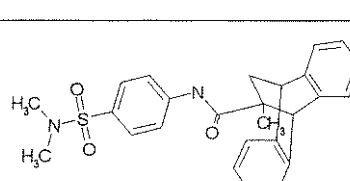
10

20

30

40

【表 16】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 8   |        |    | 443.6             |
| 9   |        |    | 382.5             |
| 10  |        |    | 524.6             |
| 11  |        |   | 422.5             |
| 12  |        |  | 410.5             |
| 13  |        |  | 395.5             |
| 14  |        |  | 446.6             |

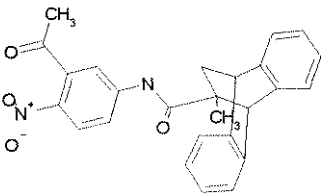
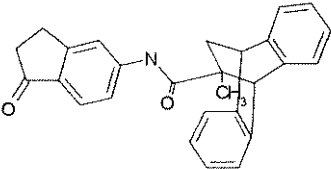
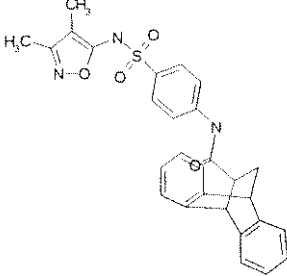
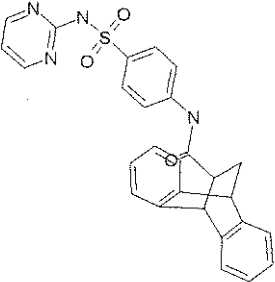
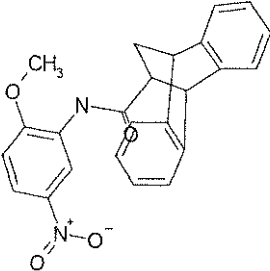
10

20

30

40

【表 17】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 15  |        |    | 426.5             |
| 16  |        |    | 393.5             |
| 17  |        |   | 499.6             |
| 18  |        |  | 482.6             |
| 19  |        |  | 400.4             |

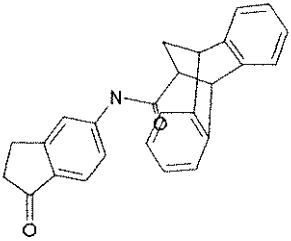
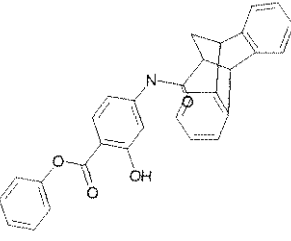
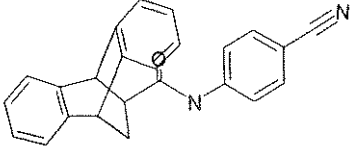
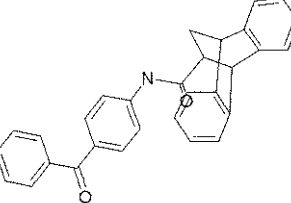
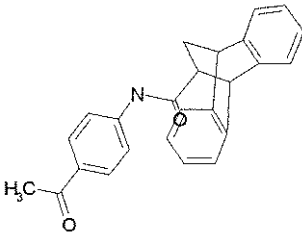
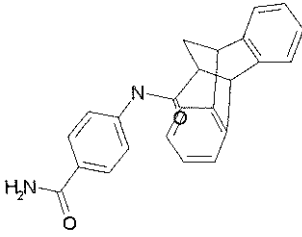
10

20

30

40

【表 18】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 20  |        |    | 379.5             |
| 21  |        |    | 461.5             |
| 22  |        |   | 350.4             |
| 23  |        |  | 429.5             |
| 24  |        |  | 367.5             |
| 25  |        |  | 368.4             |

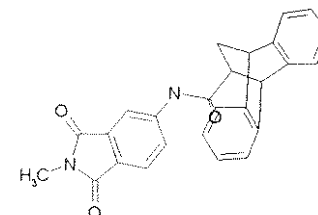
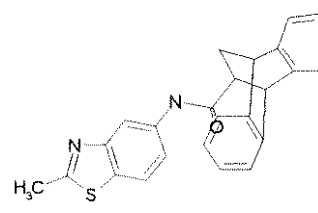
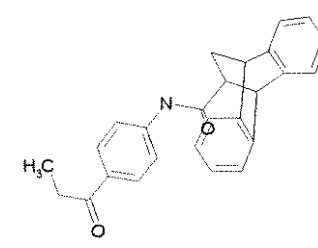
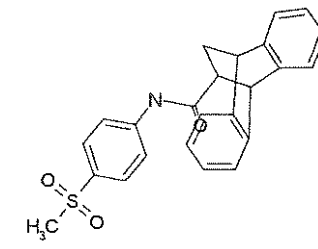
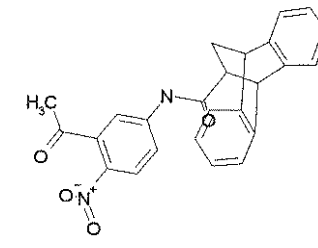
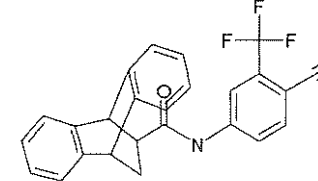
10

20

30

40

【表 19】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 26  |        |    | 408.5             |
| 27  |        |    | 396.5             |
| 28  |        |   | 381.5             |
| 29  |        |  | 403.5             |
| 30  |        |  | 412.5             |
| 31  |        |  | 418.4             |

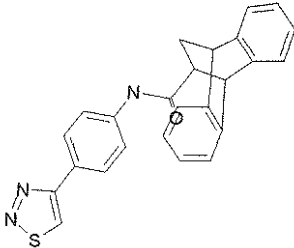
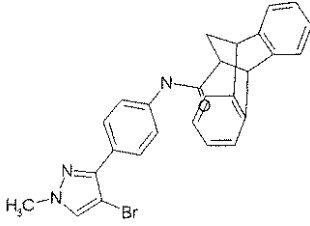
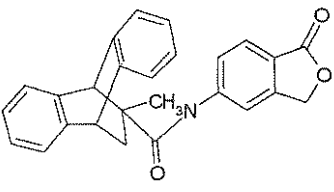
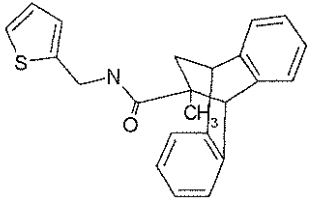
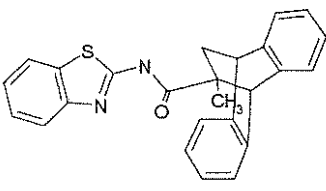
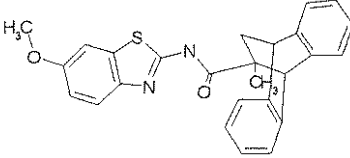
10

20

30

40

【表 20】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 32  |        |    | 409.5             |
| 33  |        |    | 484.4             |
| 34  |        |   | 395.46            |
| 35  |        |  | 359.5             |
| 36  |        |  | 396.5             |
| 37  |        |  | 426.5             |

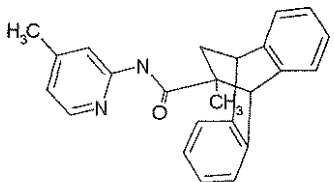
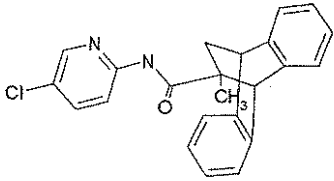
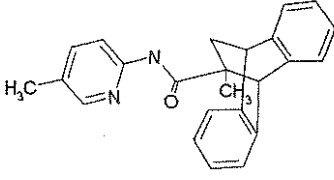
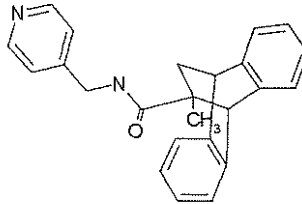
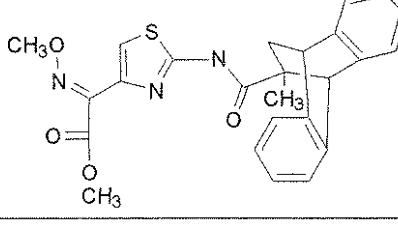
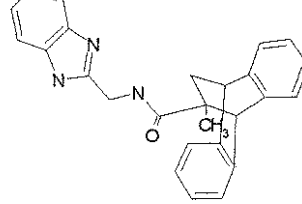
10

20

30

40

【表 2 1】

| 実施例   | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-------|--------|---|-------------------|
| 38    |        |    | 354.5             |
| 39    |        |    | 374.9             |
| 40-41 |        |   | 354.5             |
| 42    |        |  | 354.5             |
| 43    |        |  | 475.6             |
| 44    |        |  | 393.5             |

10

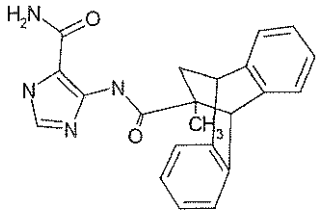
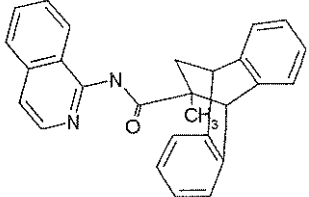
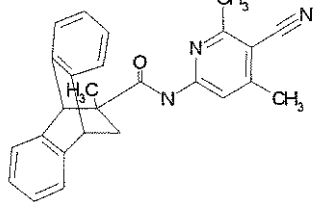
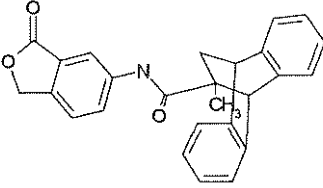
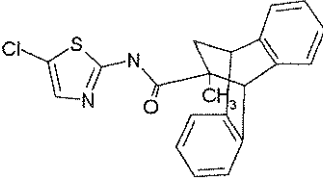
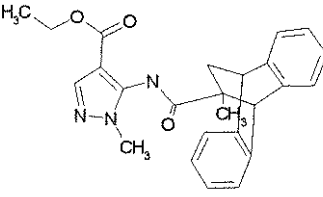
20

30

40



【表 2 2】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 45  |        |    | 372.4             |
| 46  |        |    | 390.5             |
| 47  |        |   | 393.5             |
| 48  |        |  | 395.5             |
| 49  |        |  | 380.9             |
| 50  |        |  | 415.5             |

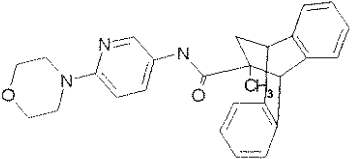
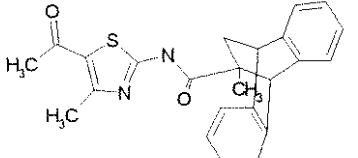
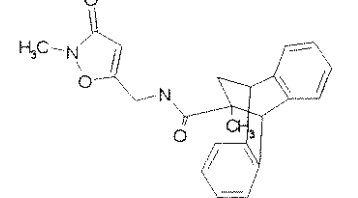
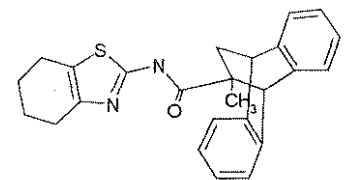
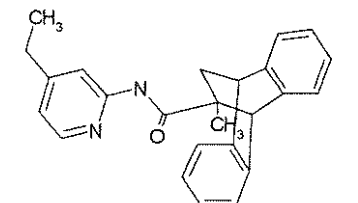
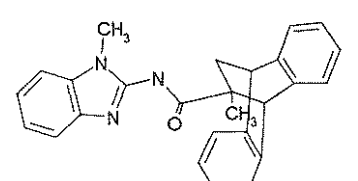
10

20

30

40

【表 2 3】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 51  |        |    | 425.5             |
| 52  |        |    | 402.5             |
| 53  |        |    | 374.4             |
| 54  |        |  | 400.5             |
| 55  |        |  | 368.5             |
| 56  |        |  | 393.5             |

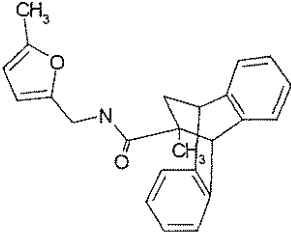
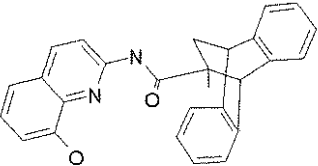
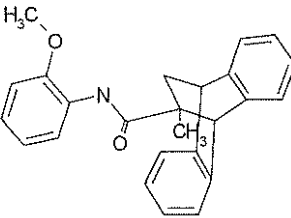
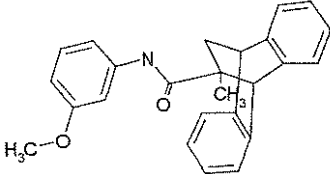
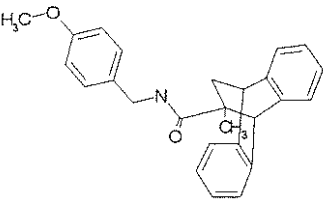
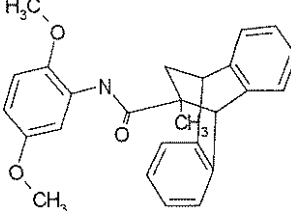
10

20

30

40

【表 2 4】

| 実施例 | キラル<br>化合物 | 構造  | MS: (M+H =<br>MW +1) |
|-----|------------|---|----------------------|
| 57  |            |    | 357.5                |
| 58  |            |    |                      |
| 59  |            |   | 369.5                |
| 60  |            |  | 369.5                |
| 61  |            |  | 383.5                |
| 62  |            |  | 399.5                |

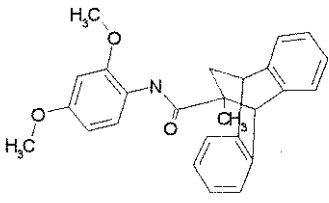
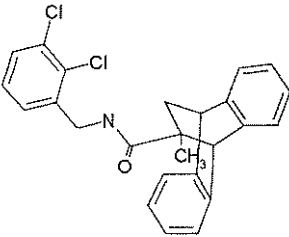
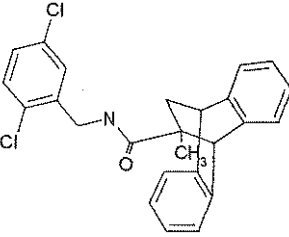
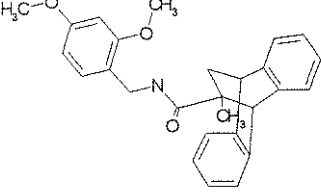
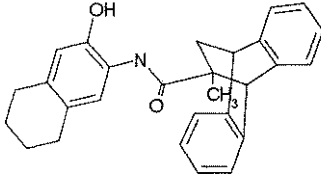
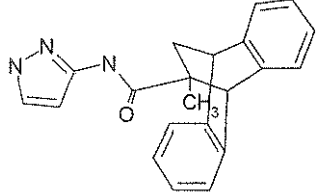
10

20

30

40

【表 2 5】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 63  |        |    | 399.5             |
| 64  |        |    | 422.4             |
| 65  |        |   | 422.4             |
| 66  |        |  | 413.5             |
| 67  |        |  | 409.5             |
| 68  |        |  | 329.4             |

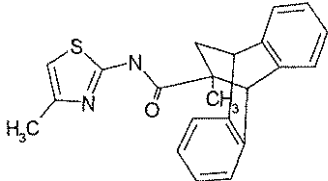
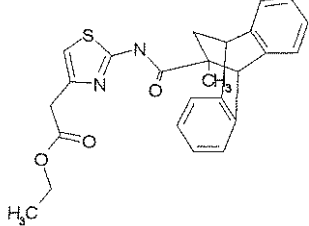
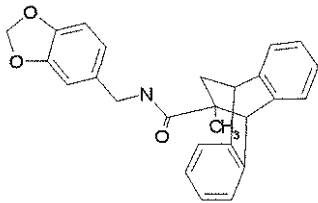
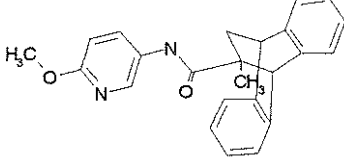
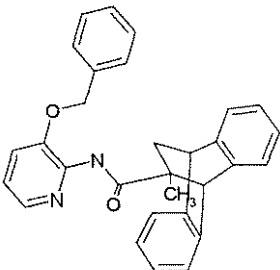
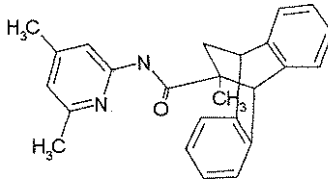
10

20

30

40

【表 2 6】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 69  |        |    | 360.5             |
| 70  |        |    | 432.5             |
| 71  |        |   | 397.5             |
| 72  |        |  | 370.5             |
| 73  |        |  | 446.6             |
| 74  |        |  | 368.5             |

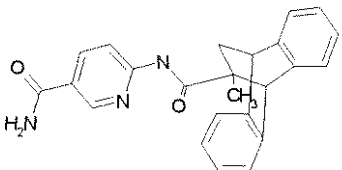
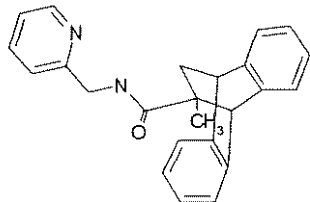
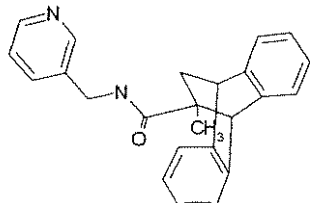
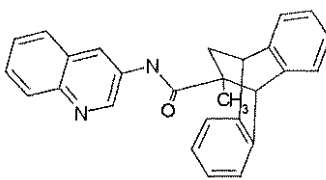
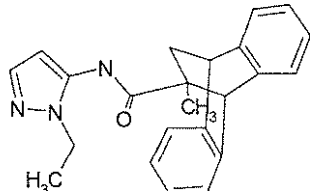
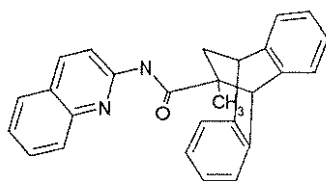
10

20

30

40

【表 27】

| 実施例   | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-------|--------|---|-------------------|
| 75    |        |    | 383.5             |
| 76    |        |    | 354.5             |
| 77-78 |        |   | 354.5             |
| 79    |        |  | 390.5             |
| 80    |        |  | 357.5             |
| 81    |        |  | 390.5             |

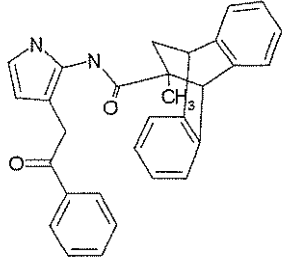
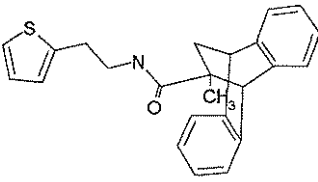
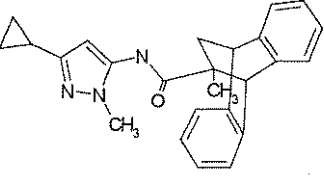
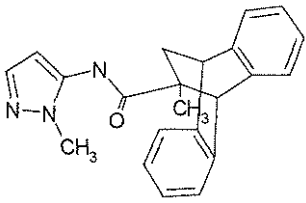
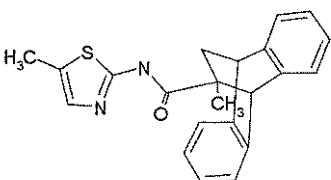
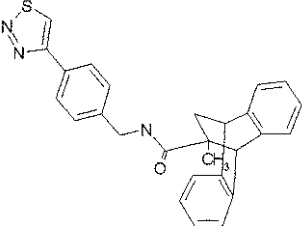
10

20

30

40

【表 28】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 82  |        |    | 446.6             |
| 83  |        |    | 373.5             |
| 84  |        |   | 383.5             |
| 85  |        |  | 343.4             |
| 86  |        |  | 360.5             |
| 87  |        |  | 437.6             |

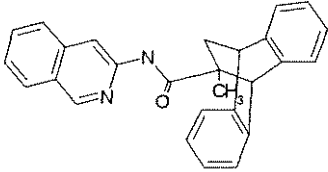
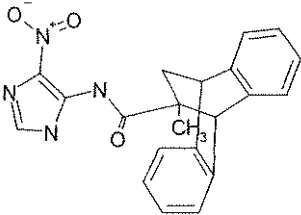
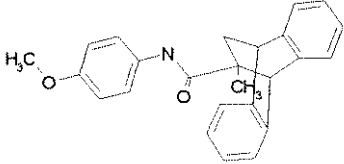
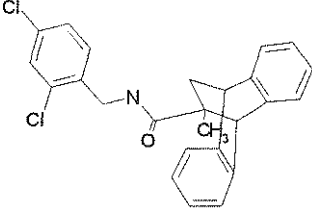
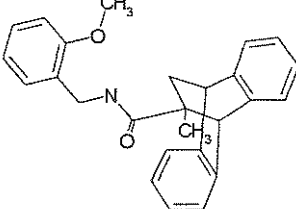
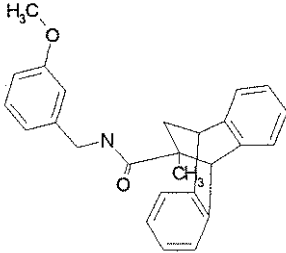
10

20

30

40

【表 2 9】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 88  |        |    | 390.5             |
| 89  |        |    | 374.4             |
| 90  |        |   | 369.5             |
| 91  |        |  | 422.4             |
| 92  |        |  | 383.5             |
| 93  |        |  | 383.5             |

10

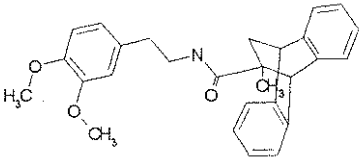
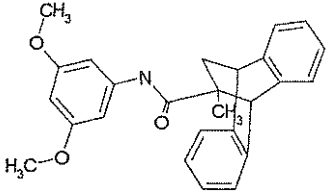
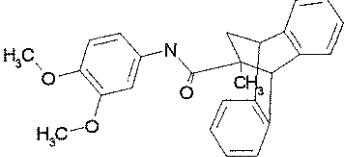
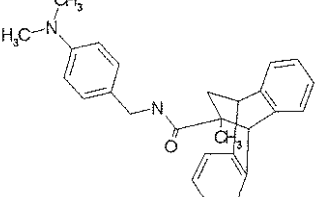
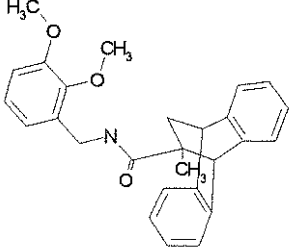
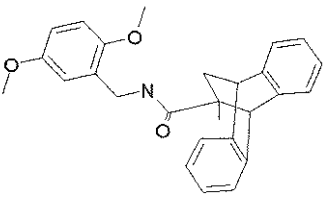
20

30

40



【表 3 0】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 94  |        |    | 427.5             |
| 95  |        |    | 399.5             |
| 96  |        |    | 399.5             |
| 97  |        |  | 396.5             |
| 98  |        |  | 413.5             |
| 99  |        |  | 413.5             |

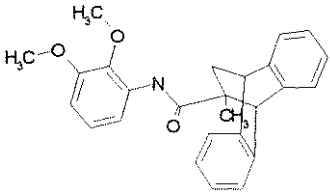
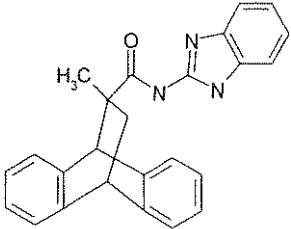
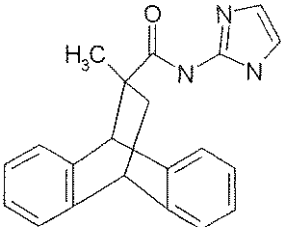
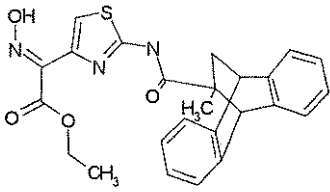
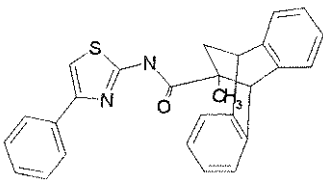
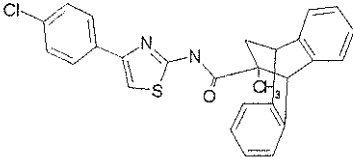
10

20

30

40

【表 3 1】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 100 |        |    | 399.5             |
| 101 |        |    | 379.47            |
| 102 |        |   | 329.41            |
| 103 |        |  | 461.5             |
| 104 |        |  | 422.6             |
| 105 |        |  | 457               |

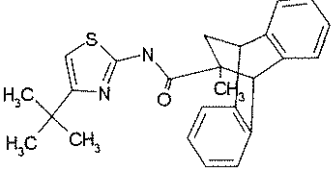
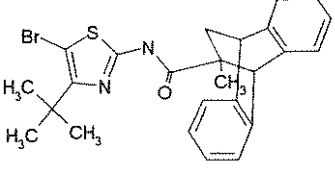
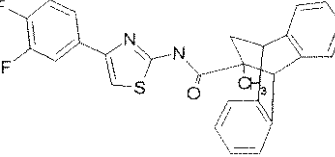
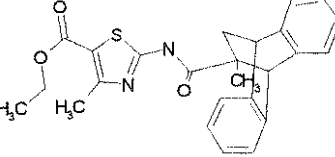
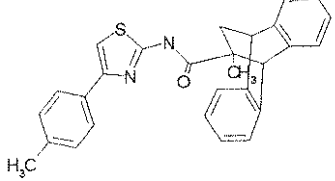
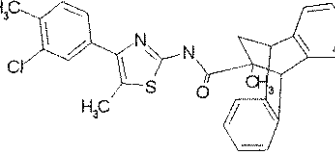
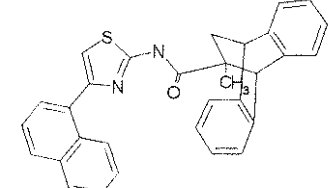
10

20

30

40

【表 3 2】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 106 |        |    | 402.6             |
| 107 |        |    | 481.5             |
| 108 |        |   | 458.5             |
| 109 |        |  | 432.5             |
| 110 |        |  | 436.6             |
| 111 |        |  | 485               |
| 112 |        |  | 472.6             |

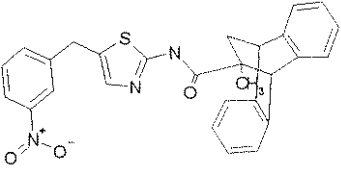
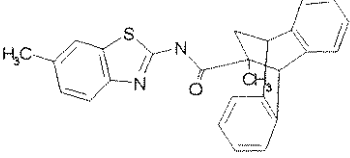
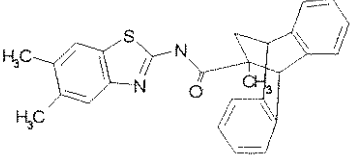
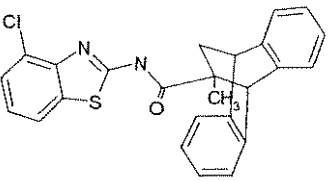
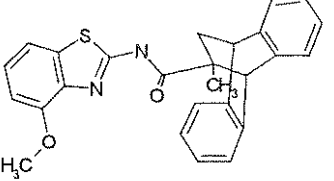
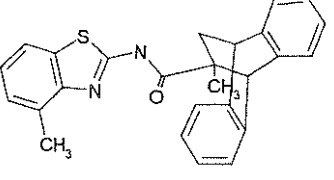
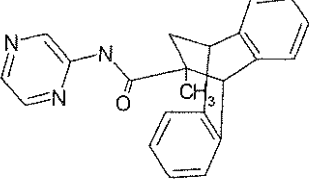
10

20

30

40

【表 3 3】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 113 |        |    | 481.6             |
| 114 |        |    | 410.5             |
| 115 |        |    | 424.6             |
| 116 |        |   | 431               |
| 117 |        |  | 426.5             |
| 118 |        |  | 410.5             |
| 119 |        |  | 341.4             |

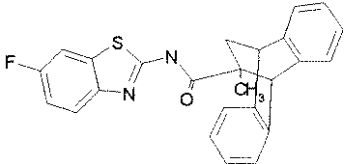
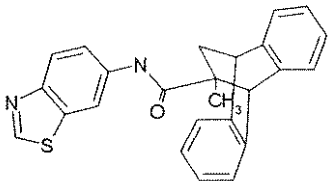
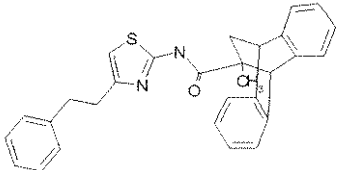
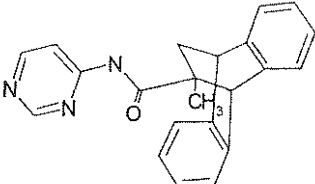
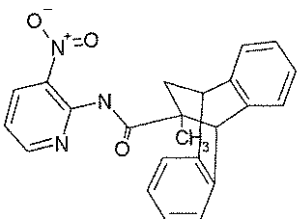
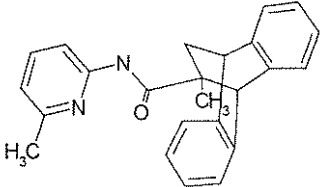
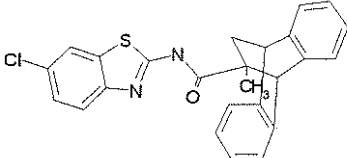
10

20

30

40

【表 3 4】

| 実施例     | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|---------|--------|---|-------------------|
| 120     |        |    | 414.5             |
| 121     |        |    | 396.5             |
| 122     |        |    | 450.6             |
| 123-124 |        |  | 341.4             |
| 125     |        |  | 385.4             |
| 126     |        |  | 354.5             |
| 127     |        |  | 431               |

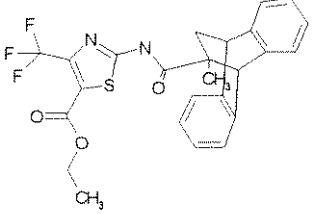
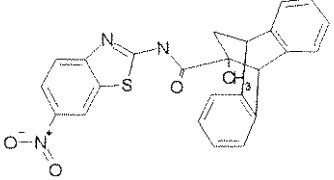
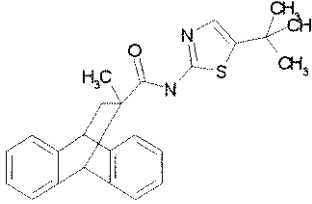
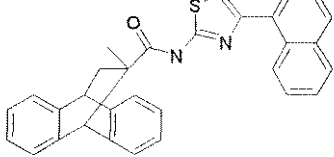
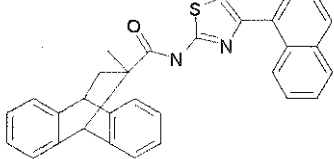
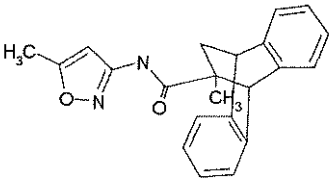
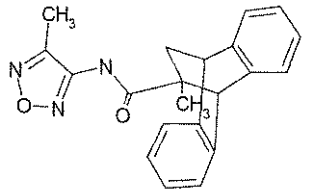
10

20

30

40

【表 3 5】

| 実施例 | キラル<br>化合物 | 構造  | MS: (M+H =<br>MW +1) |
|-----|------------|---|----------------------|
| 128 |            |    | 486.52               |
| 129 |            |    | 441.51               |
| 130 |            |   | 402.56               |
| 131 | キラル<br>(R) |  | 472.61               |
| 132 | キラル<br>(S) |  | 472.61               |
| 133 |            |  | 344.4                |
| 134 |            |  | 345.4                |

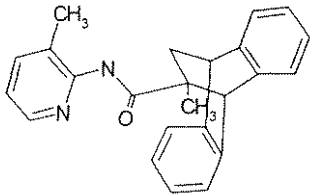
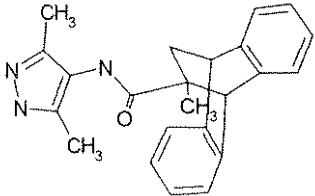
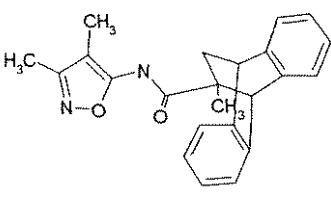
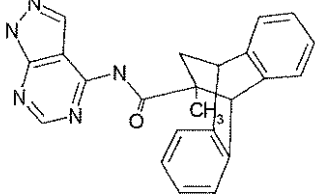
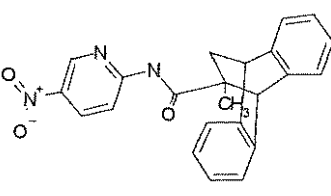
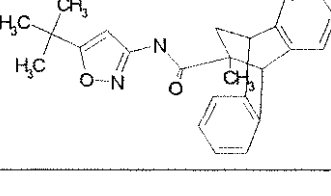
10

20

30

40

【表 3 6】

| 実施例 | キラル<br>化合物 | 構造  | MS: (M+H =<br>MW +1) |
|-----|------------|---|----------------------|
| 135 |            |    | 354.5                |
| 136 |            |    | 357.5                |
| 137 |            |   | 358.4                |
| 138 |            |  | 381.4                |
| 139 |            |  | 385.4                |
| 140 |            |  | 386.5                |

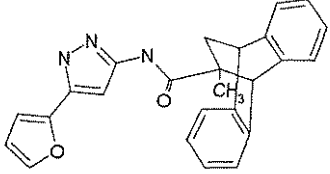
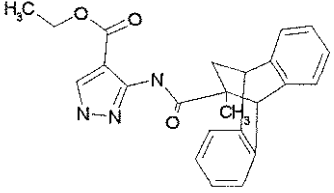
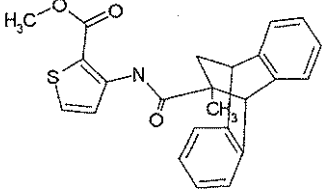
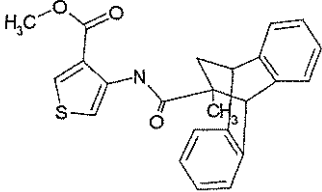
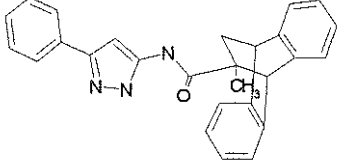
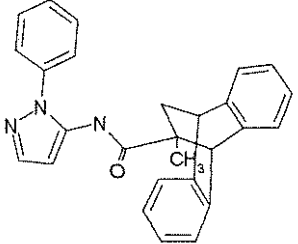
10

20

30

40

【表 3 7】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 141 |        |    | 395.5             |
| 142 |        |    | 401.5             |
| 143 |        |   | 403.5             |
| 144 |        |  | 403.5             |
| 145 |        |  | 405.5             |
| 146 |        |  | 405.5             |

10

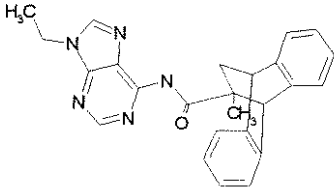
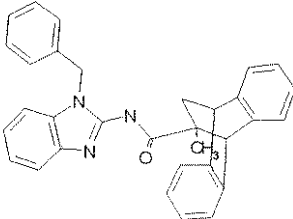
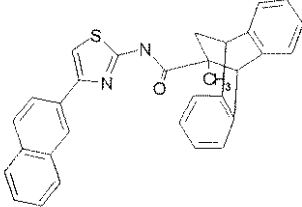
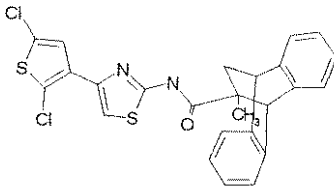
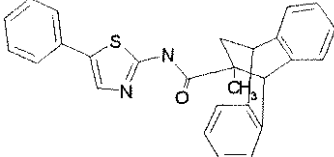
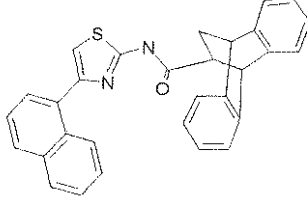
20

30

40



【表 3 8】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 147 |        |    | 409.5             |
| 148 |        |    | 469.6             |
| 149 |        |   | 472.6             |
| 150 |        |  | 497.5             |
| 151 |        |  | 422.55            |
| 152 |        |  | 458.59            |

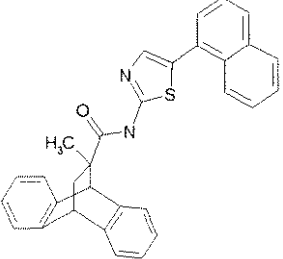
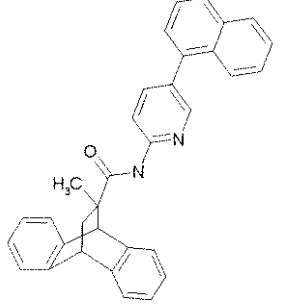
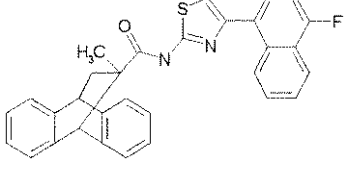
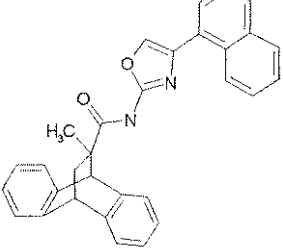
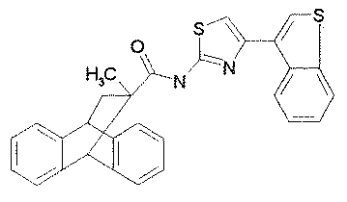
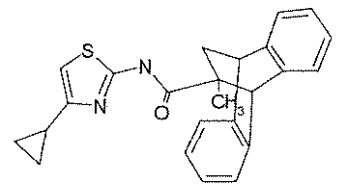
10

20

30

40

【表 3 9】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW + 1) |
|-----|--------|---|--------------------|
| 153 |        |    | 472.61             |
| 154 |        |    | 466.59             |
| 155 |        |  | 490.6              |
| 156 |        |  | 456.55             |
| 157 |        |  | 478.64             |
| 158 |        |  | 386.5              |

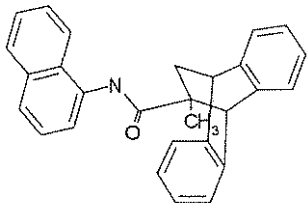
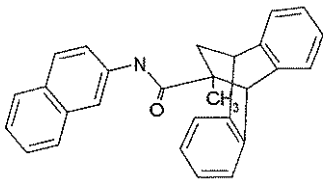
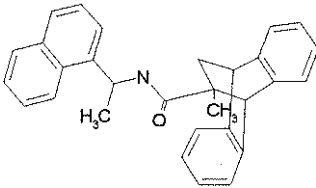
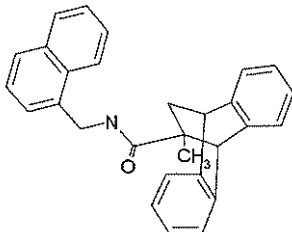
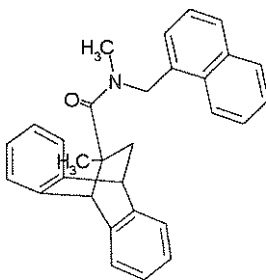
10

20

30

40

【表 4 0】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 159 |        |    | 389.5             |
| 160 |        |    | 389.5             |
| 161 |        |   | 417.6             |
| 162 |        |  | 403.5             |
| 163 |        |  | 417.6             |

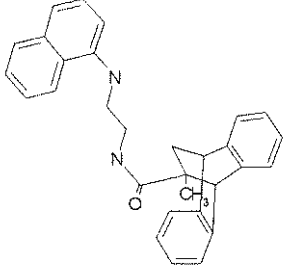
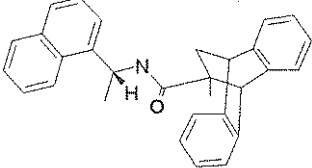
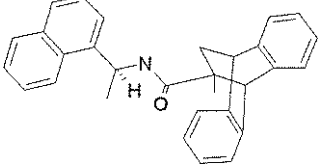
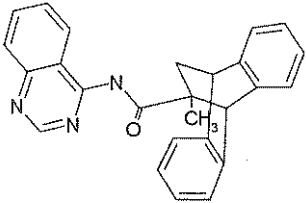
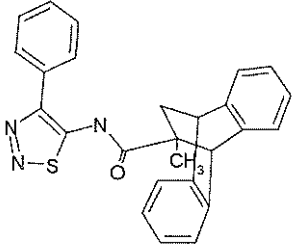
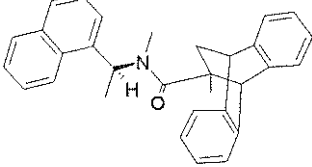
10

20

30

40

【表 4 1】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 164 |        |    | 432.57            |
| 165 |        |    | 417.6             |
| 166 |        |   | 417.6             |
| 167 |        |  | 391.5             |
| 168 |        |  | 423.5             |
| 169 |        |  | 431.6             |

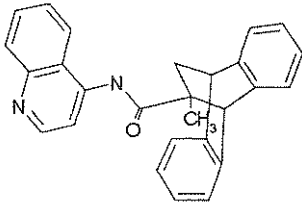
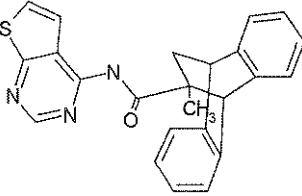
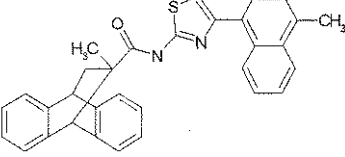
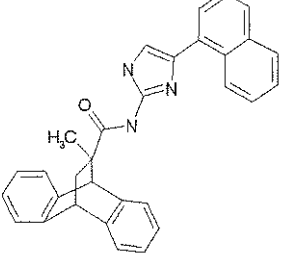
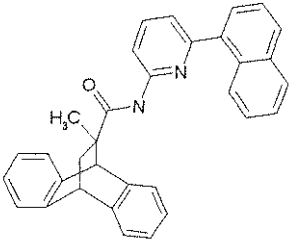
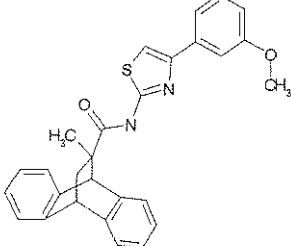
10

20

30

40

【表 4 2】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 170 |        |    | 390.5             |
| 171 |        |    | 397.5             |
| 172 |        |   | 486.64            |
| 173 |        |  | 455.56            |
| 174 |        |  | 466.59            |
| 175 |        |  | 452.58            |

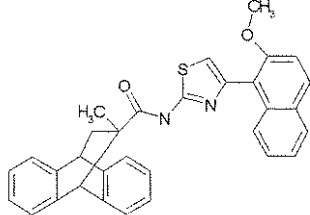
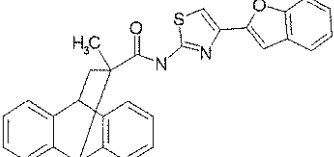
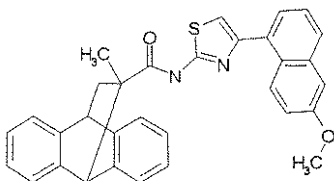
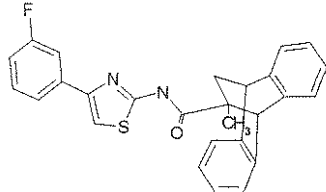
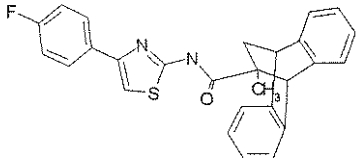
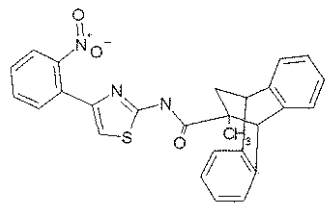
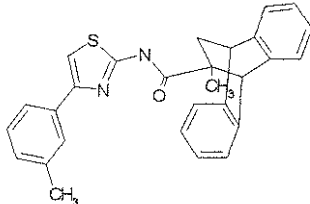
10

20

30

40

【表 4 3】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 176 |        |    | 502.64            |
| 177 |        |    | 462.57            |
| 178 |        |    | 502.64            |
| 179 |        |  | 440.5             |
| 180 |        |  | 440.5             |
| 181 |        |  | 467.6             |
| 182 |        |  | 436.6             |

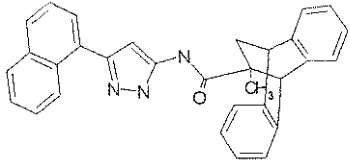
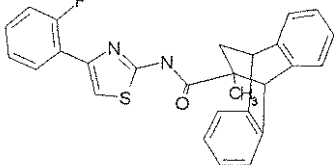
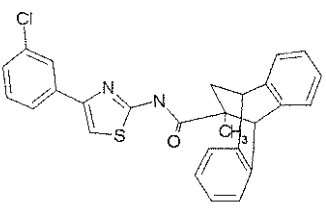
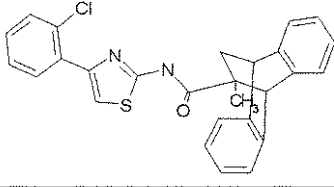
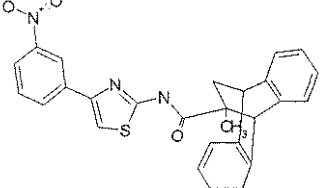
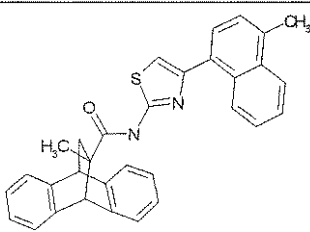
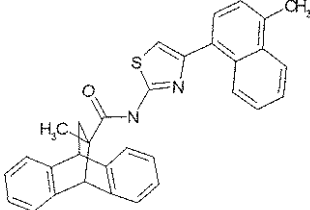
10

20

30

40

【表 4 4】

| 実施例 | キラル<br>化合物 | 構造  | MS: (M+H =<br>MW +1) |
|-----|------------|---|----------------------|
| 183 |            |    | 455.6                |
| 184 |            |    | 440.5                |
| 185 |            |    | 457                  |
| 186 |            |   | 457                  |
| 187 |            |  | 467.6                |
| 188 | キラル<br>(R) |  | 486.64               |
| 189 | キラル<br>(S) |  | 486.64               |

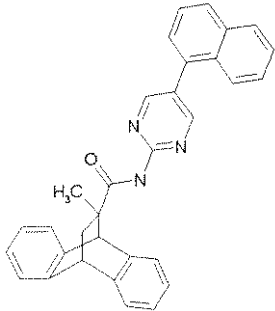
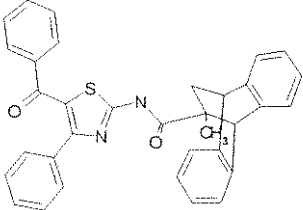
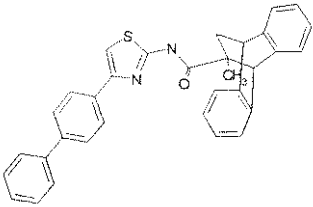
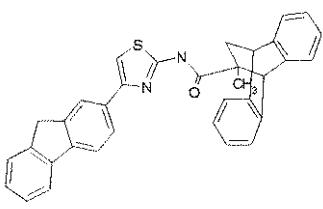
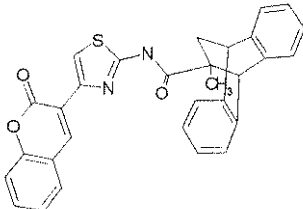
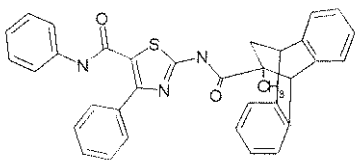
10

20

30

40

【表 4 5】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 190 |        |    | 467.58            |
| 191 |        |    | 526.7             |
| 192 |        |   | 498.7             |
| 193 |        |  | 510.7             |
| 194 |        |  | 490.6             |
| 195 |        |  | 541.7             |

10

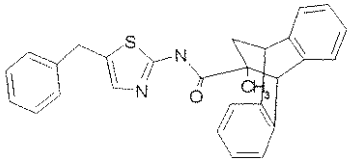
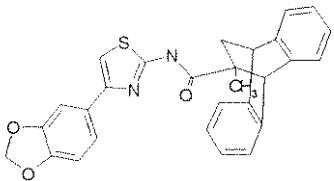
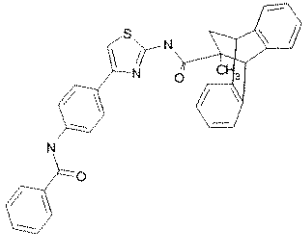
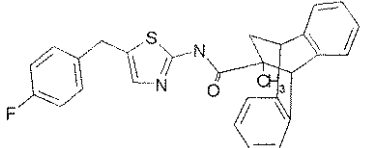
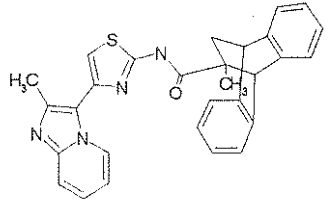
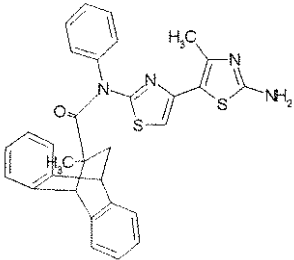
20

30

40



【表 4 6】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 196 |        |    | 436.6             |
| 197 |        |    | 466.6             |
| 198 |        |   | 541.7             |
| 199 |        |  | 454.6             |
| 200 |        |  | 476.6             |
| 201 |        |  | 534.7             |

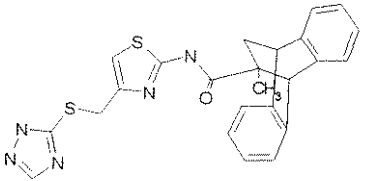
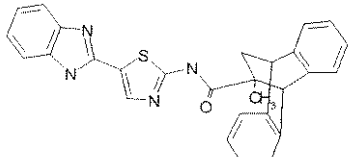
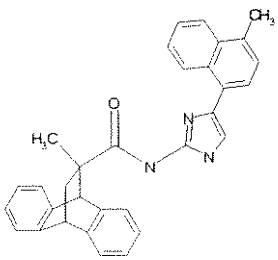
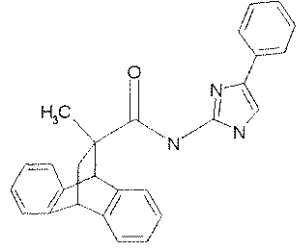
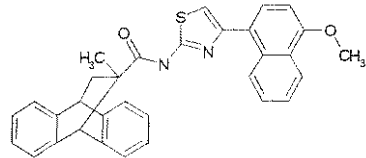
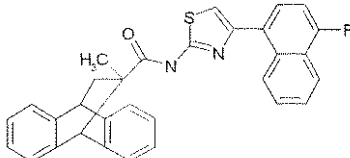
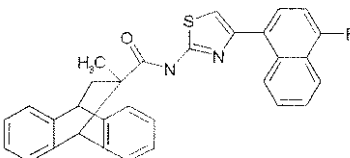
10

20

30

40

【表 4 7】

| 実施例 | キラル<br>化合物 | 構造  | MS: (M+H =<br>MW +1) |
|-----|------------|---|----------------------|
| 202 |            |    | 459.6                |
| 203 |            |    | 462.6                |
| 204 |            |   | 469.59               |
| 205 |            |  | 405.5                |
| 206 |            |  | 502.64               |
| 207 | キラル<br>(R) |  | 490.6                |
| 208 | キラル<br>(S) |  | 490.6                |

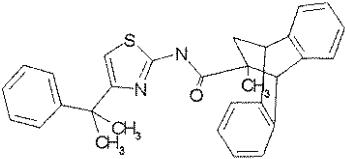
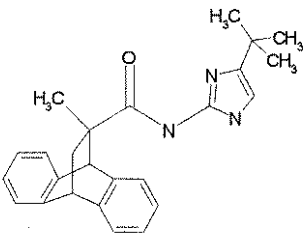
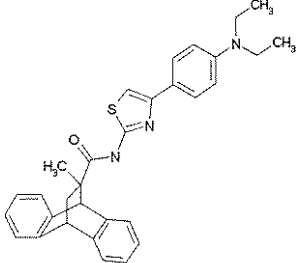
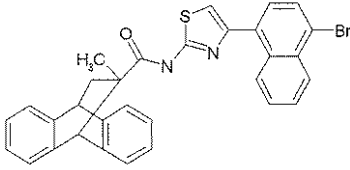
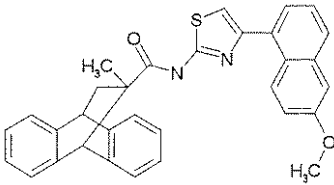
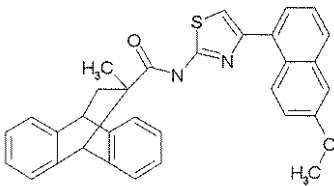
10

20

30

40

【表 4 8】

| 実施例 | キラル<br>化合物 | 構造  | MS: (M+H =<br>MW +1) |
|-----|------------|---|----------------------|
| 209 |            |    | 464.63               |
| 210 |            |    | 385.51               |
| 211 |            |   | 493.68               |
| 212 |            |  | 551.51               |
| 213 | キラル<br>(S) |  | 502.64               |
| 214 | キラル<br>(R) |  | 502.64               |

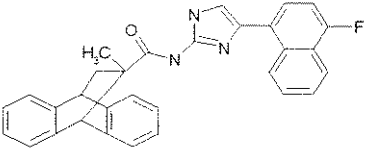
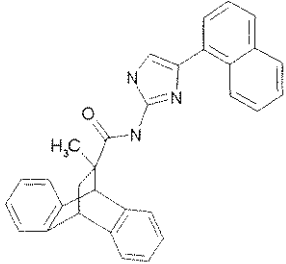
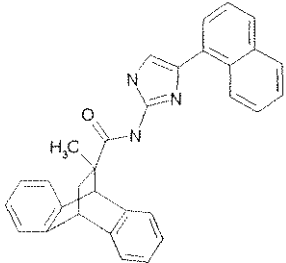
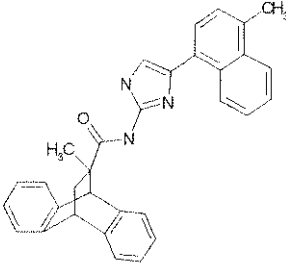
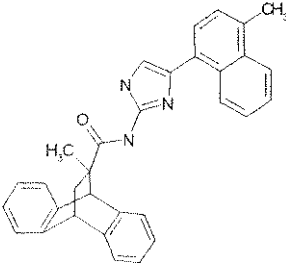
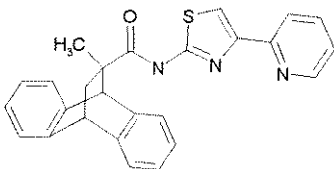
10

20

30

40

【表 4 9】

| 実施例 | キラル<br>化合物 | 構造  | MS: (M+H =<br>MW +1) |
|-----|------------|---|----------------------|
| 215 |            |    | 473.55               |
| 216 | キラル<br>(S) |    | 455.56               |
| 217 | キラル<br>(R) |   | 455.56               |
| 218 | キラル<br>(S) |  | 469.59               |
| 219 | キラル<br>(R) |  | 469.59               |
| 220 |            |  | 423.54               |

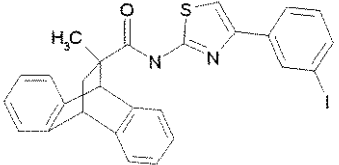
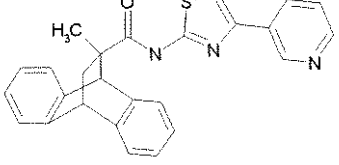
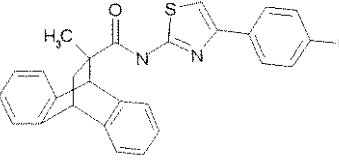
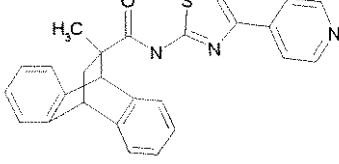
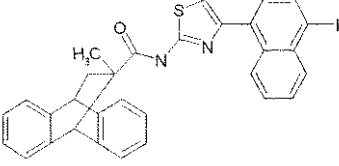
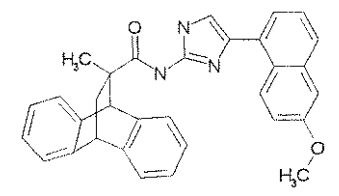
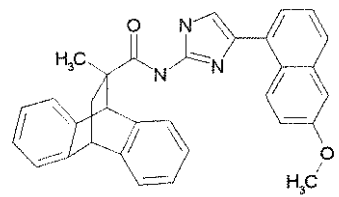
10

20

30

40

【表 5 0】

| 実施例 | キラル<br>化合物 | 構造  | MS: (M+H =<br>MW +1) |
|-----|------------|---|----------------------|
| 221 |            |    | 548.45               |
| 222 |            |    | 423.54               |
| 223 |            |    | 548.45               |
| 224 |            |   | 423.54               |
| 225 |            |  | 598.51               |
| 226 |            |  | 485.59               |
| 227 | キラル<br>(S) |  | 485.59               |

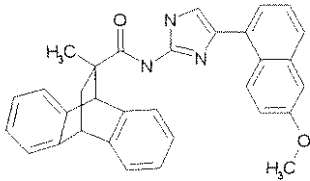
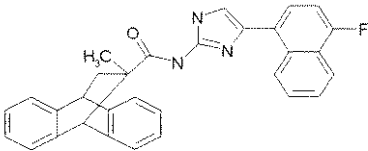
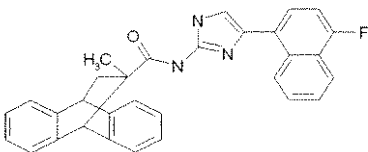
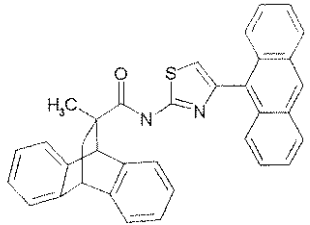
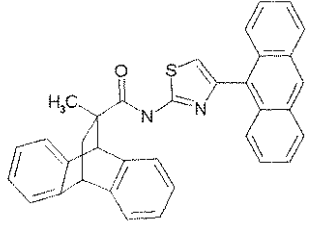
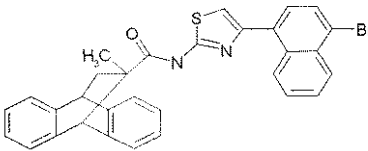
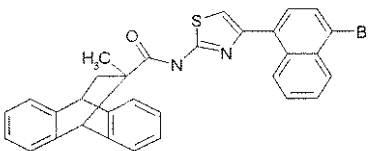
10

20

30

40

【表 5 1】

| 実施例 | キラル<br>化合物 | 構造  | MS: (M+H =<br>MW +1) |
|-----|------------|---|----------------------|
| 228 | キラル<br>(R) |    | 485.59               |
| 229 | キラル<br>(S) |    | 473.55               |
| 230 | キラル<br>(R) |    | 473.55               |
| 231 |            |  | 522.67               |
| 232 | キラル<br>(S) |  | 522.67               |
| 233 | キラル<br>(R) |  | 551.51               |
| 234 | キラル<br>(S) |  | 551.51               |

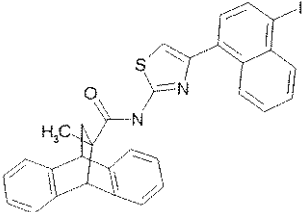
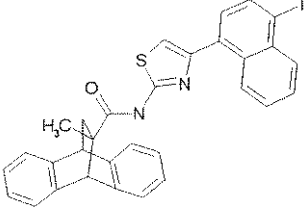
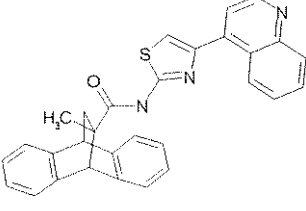
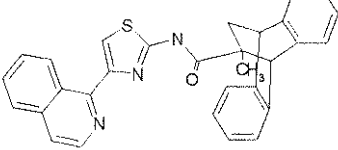
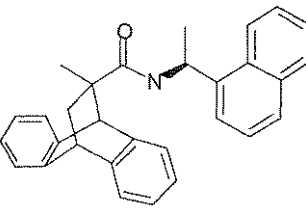
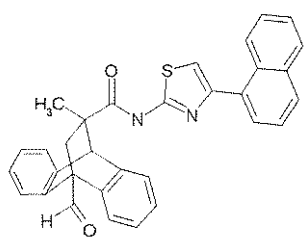
10

20

30

40

【表 5 2】

| 実施例 | キラル<br>化合物 | 構造  | MS: (M+H =<br>MW +1) |
|-----|------------|---|----------------------|
| 235 | キラル<br>(S) |    | 598.51               |
| 236 | キラル<br>(R) |    | 598.51               |
| 237 |            |   | 473.6                |
| 238 |            |  | 473.6                |
| 239 | キラル<br>(S) |  | 417.56               |
| 240 |            |  | 500.62               |

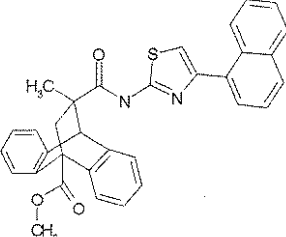
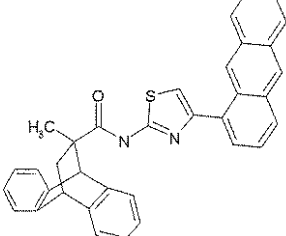
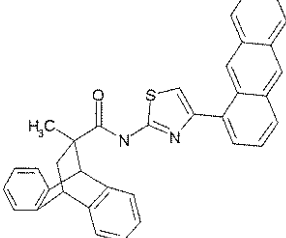
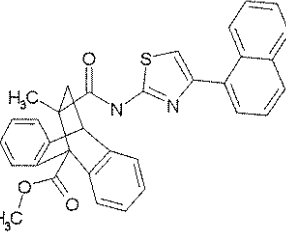
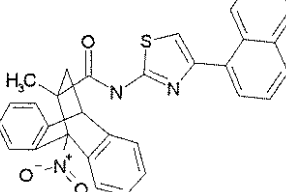
10

20

30

40

【表 5 3】

| 実施例 | キラル<br>化合物 | 構造  | MS: (M+H =<br>MW +1) |
|-----|------------|---|----------------------|
| 241 |            |    | 530.65               |
| 242 |            |    | 522.67               |
| 243 | キラル<br>(S) |   | 522.67               |
| 244 |            |  | 530.65               |
| 245 |            |  | 517.61               |

10

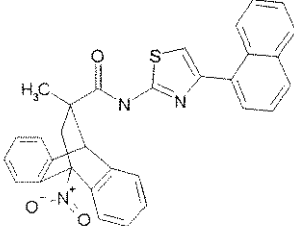
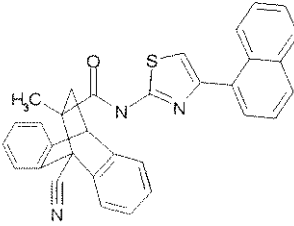
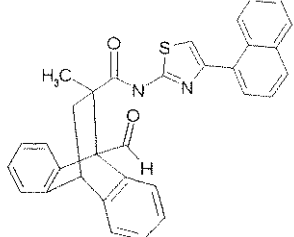
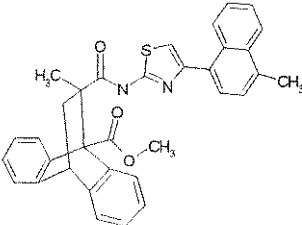
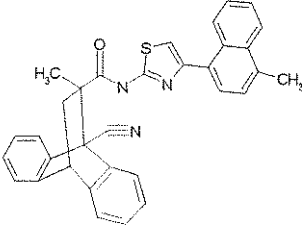
20

30

40



【表 5 4】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 246 |        |    | 517.61            |
| 247 |        |    | 497.62            |
| 248 |        |   | 500.62            |
| 249 |        |  | 544.68            |
| 250 |        |  | 511.65            |

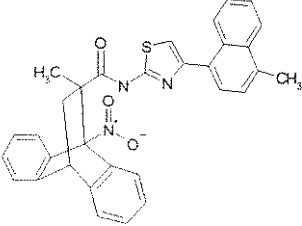
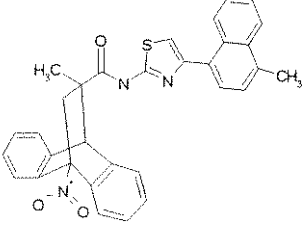
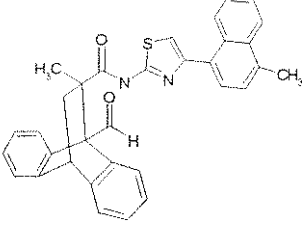
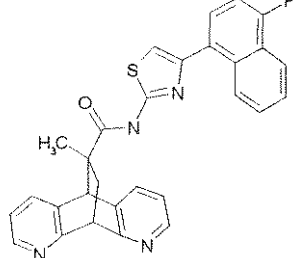
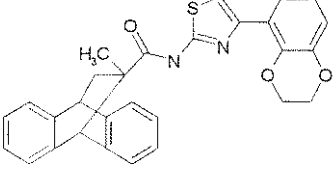
10

20

30

40

【表 5 5】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 251 |        |    | 531.64            |
| 252 |        |    | 531.64            |
| 253 |        |   | 514.65            |
| 254 |        |  | 492.58            |
| 255 |        |  | 480.59            |

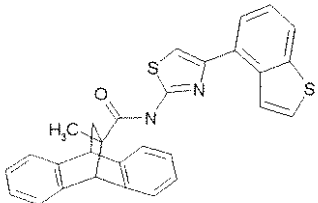
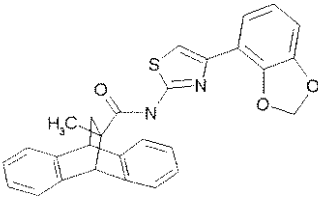
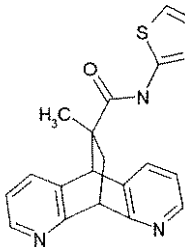
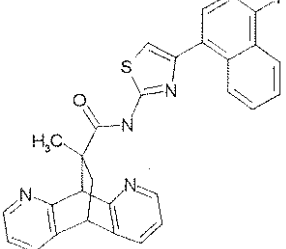
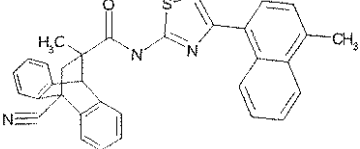
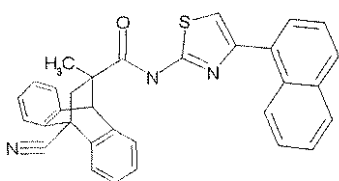
10

20

30

40

【表 5 6】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 256 |        |    | 478.64            |
| 257 |        |    | 466.56            |
| 258 |        |   | 348.43            |
| 259 |        |  | 492.58            |
| 260 |        |  | 511.65            |
| 261 |        |  | 497.62            |

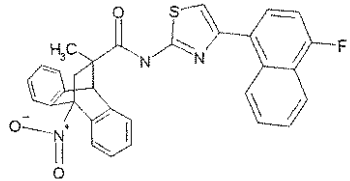
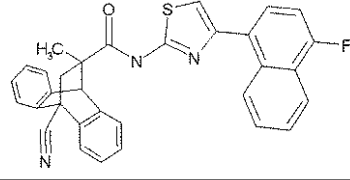
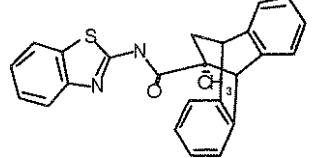
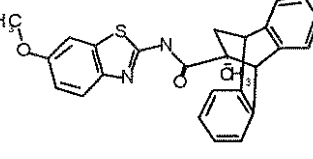
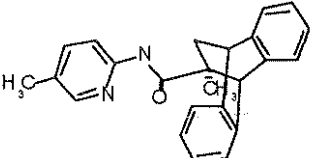
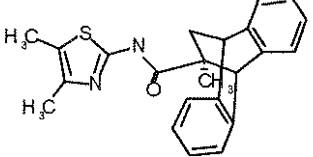
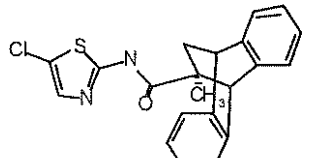
10

20

30

40

【表 5 7】

| 実施例 | キラル<br>化合物 | 構造  | MS: (M+H =<br>MW +1) |
|-----|------------|---|----------------------|
| 262 |            |    | 535.6                |
| 263 |            |    | 515.61               |
| 264 | キラル<br>(S) |    | 396.5                |
| 265 | キラル<br>(S) |  | 426.5                |
| 266 | キラル<br>(S) |  | 354.5                |
| 267 | キラル<br>(S) |  | 374.5                |
| 268 | キラル<br>(S) |  | 380.9                |

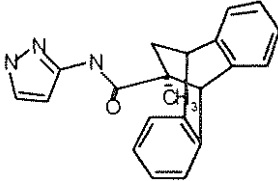
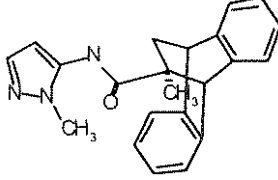
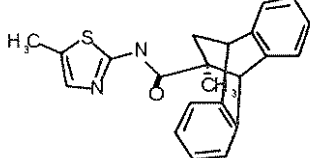
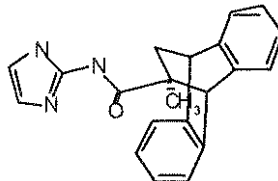
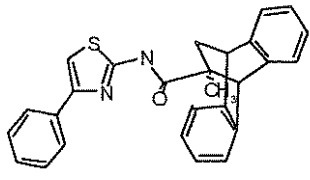
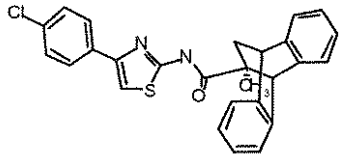
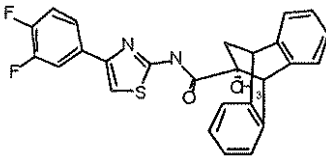
10

20

30

40

【表 5 8】

| 実施例 | キラル<br>化合物 | 構造  | MS: (M+H =<br>MW +1) |
|-----|------------|---|----------------------|
| 269 | キラル<br>(S) |    | 329.4                |
| 270 | キラル<br>(S) |    | 343.4                |
| 271 | キラル<br>(S) |   | 360.5                |
| 272 | キラル<br>(S) |  | 329.4                |
| 273 | キラル<br>(S) |  | 422.6                |
| 274 | キラル<br>(S) |  | 457                  |
| 275 | キラル<br>(S) |  | 458.5                |

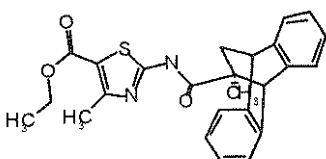
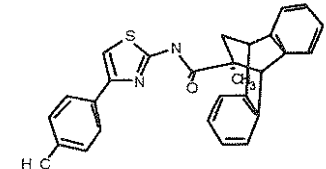
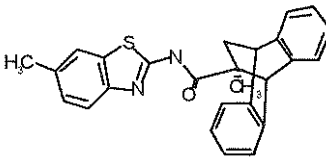
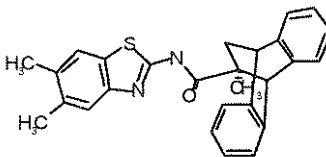
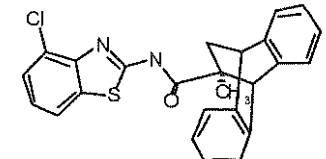
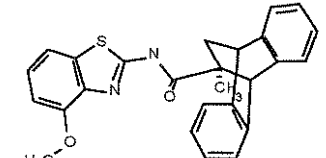
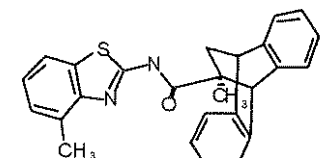
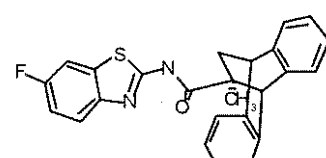
10

20

30

40

【表 5 9】

| 実施例 | キラル<br>化合物 | 構造  | MS: (M+H =<br>MW +1) |
|-----|------------|---|----------------------|
| 276 | キラル<br>(S) |    | 432.5                |
| 277 | キラル<br>(S) |    | 436.6                |
| 278 | キラル<br>(S) |    | 410.5                |
| 279 | キラル<br>(S) |   | 424.6                |
| 280 | キラル<br>(S) |  | 431                  |
| 281 | キラル<br>(S) |  | 426.5                |
| 282 | キラル<br>(S) |  | 410.5                |
| 283 | キラル<br>(S) |  | 414.5                |

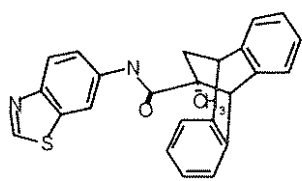
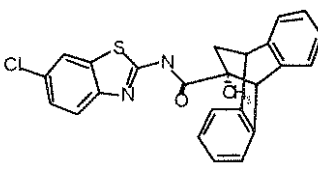
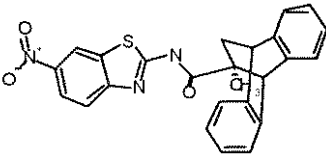
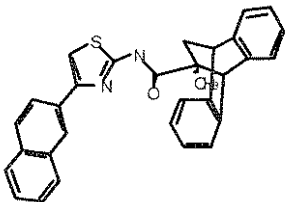
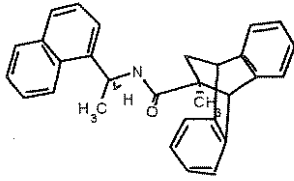
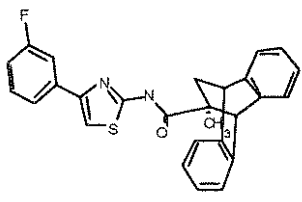
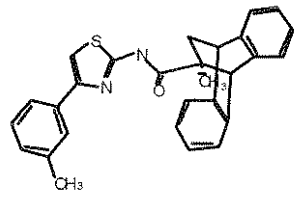
10

20

30

40

【表 6 0】

| 実施例 | キラル<br>化合物 | 構造  | MS: (M+H =<br>MW +1) |
|-----|------------|---|----------------------|
| 284 | キラル<br>(S) |    | 396.5                |
| 285 | キラル<br>(S) |    | 431                  |
| 286 | キラル<br>(S) |    | 441.5                |
| 287 | キラル<br>(S) |   | 472.6                |
| 288 | キラル<br>(S) |  | 417.6                |
| 289 | キラル<br>(S) |  | 440.5                |
| 290 | キラル<br>(S) |  | 436.6                |

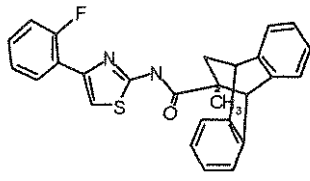
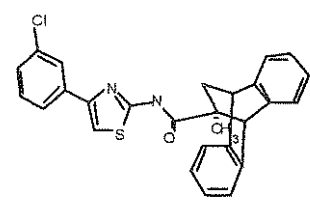
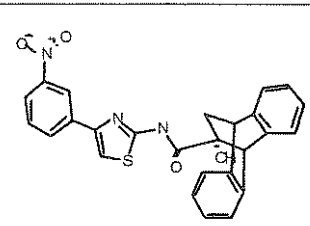
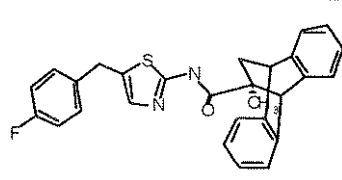
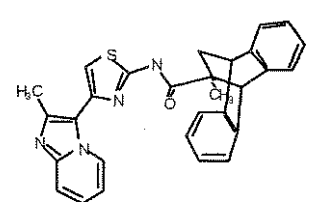
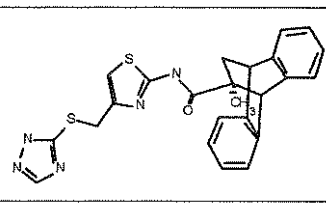
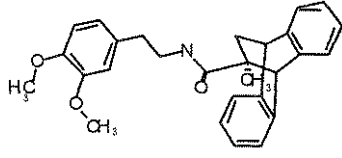
10

20

30

40

【表 6 1】

| 実施例 | キラ<br>ル<br>化<br>合<br>物 | 構<br>造  | MS: (M+H =<br>MW +1) |
|-----|------------------------|---|----------------------|
| 291 | キラ<br>ル<br>(S)         |    | 440.5                |
| 292 | キラ<br>ル<br>(S)         |    | 457                  |
| 293 | キラ<br>ル<br>(S)         |   | 467.6                |
| 294 | キラ<br>ル<br>(S)         |  | 454.6                |
| 295 | キラ<br>ル<br>(S)         |  | 476.6                |
| 296 | キラ<br>ル<br>(S)         |  | 459.6                |
| 297 | キラ<br>ル<br>(S)         |  | 427.5                |

10

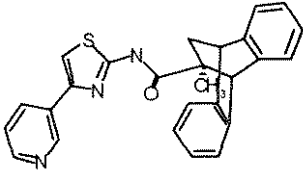
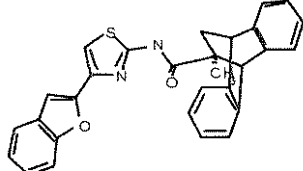
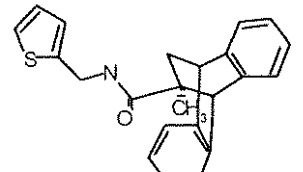
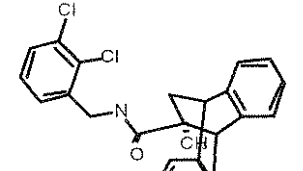
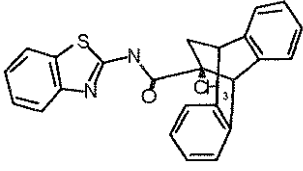
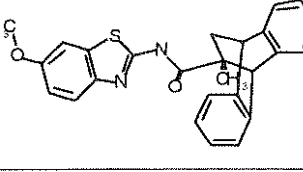
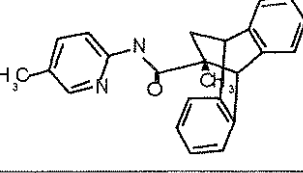
20

30

40



【表 6 2】

| 実施例     | キラ<br>ル<br>化<br>合<br>物 | 構<br>造  | MS: (M+H =<br>MW +1) |
|---------|------------------------|---|----------------------|
| 298     | キラ<br>ル<br>(S)         |    | 423.5                |
| 299-300 | キラ<br>ル<br>(S)         |    | 462.6                |
| 301     | キラ<br>ル<br>(S)         |    | 359.5                |
| 302     | キラ<br>ル<br>(S)         |  | 422.4                |
| 303     | キラ<br>ル<br>(R)         |  | 396.5                |
| 304     | キラ<br>ル<br>(R)         |  | 426.5                |
| 305     | キラ<br>ル<br>(R)         |  | 354.5                |

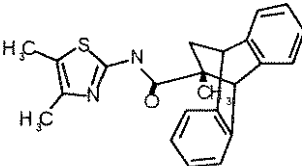
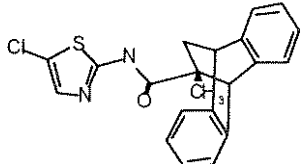
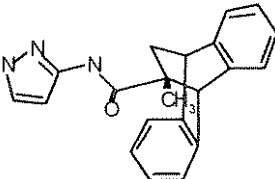
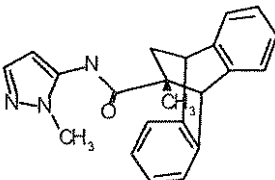
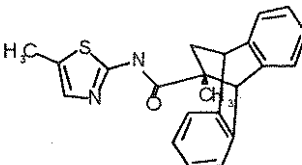
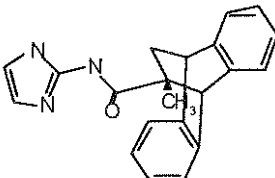
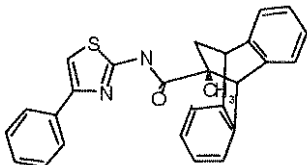
10

20

30

40

【表 6 3】

| 実施例 | キラル<br>化合物 | 構造  | MS: (M+H =<br>MW +1) |
|-----|------------|---|----------------------|
| 306 | キラル<br>(R) |    | 374.5                |
| 307 | キラル<br>(R) |    | 380.9                |
| 308 | キラル<br>(R) |    | 329.4                |
| 309 | キラル<br>(R) |  | 343.4                |
| 310 | キラル<br>(R) |  | 360.5                |
| 311 | キラル<br>(R) |  | 329.4                |
| 312 | キラル<br>(R) |  | 422.6                |

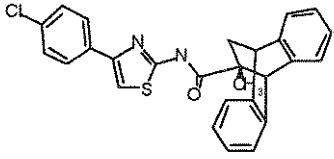
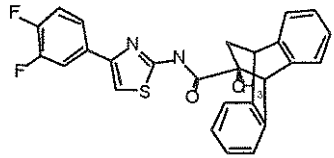
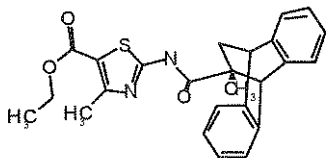
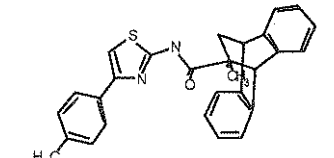
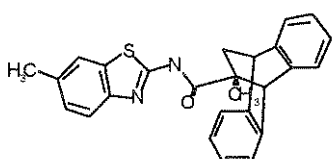
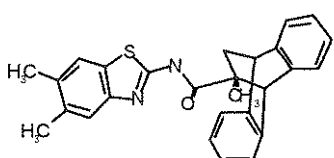
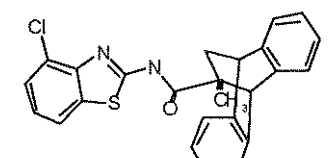
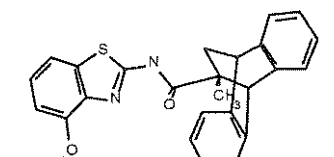
10

20

30

40

【表 6 4】

| 実施例 | キラル<br>化合物 | 構造  | MS: (M+H =<br>MW +1) |
|-----|------------|---|----------------------|
| 313 | キラル<br>(R) |    | 457                  |
| 314 | キラル<br>(R) |    | 458.5                |
| 315 | キラル<br>(R) |    | 432.5                |
| 316 | キラル<br>(R) |   | 436.6                |
| 317 | キラル<br>(R) |  | 410.5                |
| 318 | キラル<br>(R) |  | 424.6                |
| 319 | キラル<br>(R) |  | 431                  |
| 320 | キラル<br>(R) |  | 426.5                |

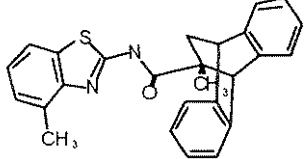
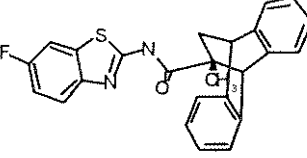
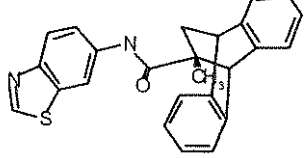
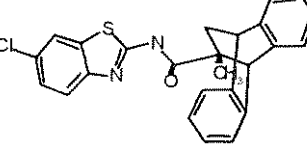
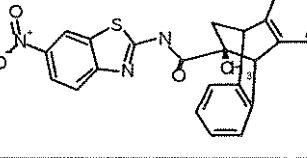
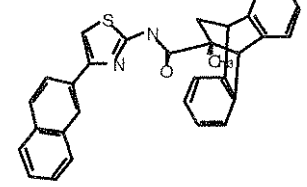
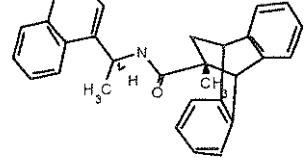
10

20

30

40

【表 6 5】

| 実施例 | キラル化合物     | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|------------|---|-------------------|
| 321 | キラル<br>(R) |    | 410.5             |
| 322 | キラル<br>(R) |    | 414.5             |
| 323 | キラル<br>(R) |    | 396.5             |
| 324 | キラル<br>(R) |   | 431               |
| 325 | キラル<br>(R) |  | 441.5             |
| 326 | キラル<br>(R) |  | 472.6             |
| 327 | キラル<br>(R) |  | 417.6             |

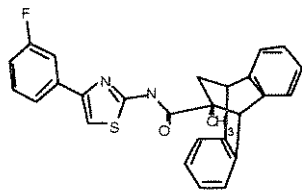
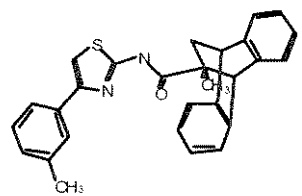
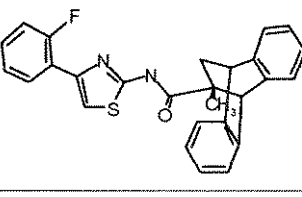
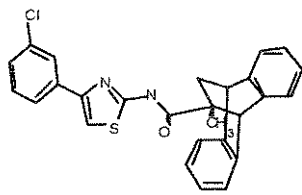
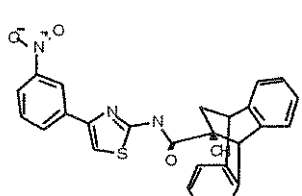
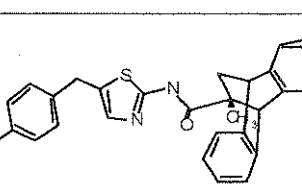
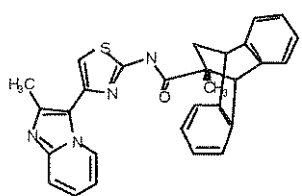
10

20

30

40

【表 6 6】

| 実施例 | キラル<br>化合物 | 構造  | MS: (M+H =<br>MW +1) |
|-----|------------|---|----------------------|
| 328 | キラル<br>(R) |    | 440.5                |
| 329 | キラル<br>(R) |    | 436.6                |
| 330 | キラル<br>(R) |   | 440.5                |
| 331 | キラル<br>(R) |  | 457                  |
| 332 | キラル<br>(R) |  | 467.6                |
| 333 | キラル<br>(R) |  | 454.6                |
| 334 | キラル<br>(R) |  | 476.6                |

10

20

30

40

【表 6 7】

| 実施例 | キラル<br>化合物 | 構造 | MS: (M+H =<br>MW +1) |
|-----|------------|----|----------------------|
| 335 | キラル<br>(R) |    | 459.6                |
| 336 | キラル<br>(R) |    | 427.5                |
| 337 | キラル<br>(R) |    | 423.5                |
| 338 | キラル<br>(R) |    | 359.5                |
| 339 | キラル<br>(R) |    | 422.4                |

10

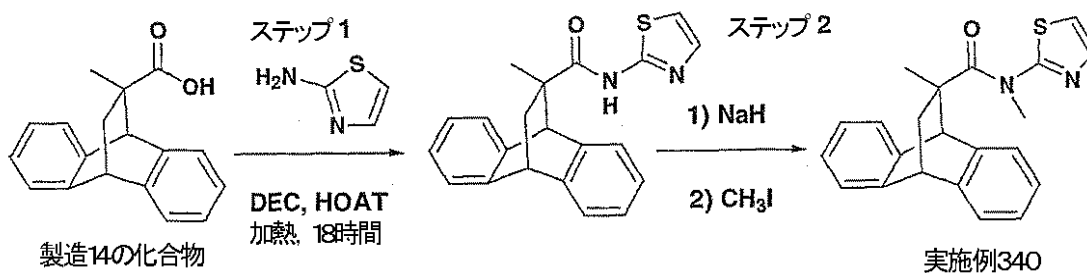
20

30

【 0 2 3 6 】

実施例 3 4 0

【 化 8 2 】



40

## ステップ 1

製造 1 4 の生成物 ( 1 0 0 m g , 0 . 3 8 m m o l , 1 . 0 当量 ) のアセトニトリル ( 5 m L ) 溶液に、1 - [ 3 - ( ジメチルアミノ ) プロピル ] - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 ( DEC ) ( 8 7 m g , 0 . 4 5 m m o l , 1 . 2 当量 )、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール ( HOAT ) ( 6 2 m g , 0 . 4 5 m m o l , 1 . 2 当

50

量)、トリエチルアミン(0.13 mL, 0.94 mmol, 2.5当量)、および2-アミノチアゾール(45.5 mg, 0.45 mmol, 1.2当量)を加えた。反応溶液を18時間80℃に加熱した。反応液を次いで減圧濃縮した。生成物の混合物をフラッシュクロマトグラフィで精製し(20% 酢酸エチル/ヘキサン)、ステップ1の生成物を得た(112.4 mg、86%)。

LC/MS (m/z 347, (M+H)<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.52 (d, 1H), 6.98-7.27 (m, 9H), 4.42 (s, 1H), 4.32 (t, 1H), 2.69 (dd, 1H), 1.52 (dd, 1H), 1.16 (s, 3H).

【0237】

#### ステップ2

ステップ1の生成物(175 mg, 0.5 mmol, 1.0当量)のTHF(5 mL)溶液に、水素化ナトリウム(18 mg, 0.75 mmol, 1.5当量)を加え、該溶液を室温で1時間攪拌した。ヨードメタン(0.047 mL, 0.75 mmol, 1.5当量)のTHF(1 mL)溶液を加え、反応溶液を室温で3時間攪拌した。該溶液を酢酸エチルでクエンチした。有機層を水、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。粗生成物の混合物をフラッシュクロマトグラフィ(10% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、実施例340を得た(141.7 mg、78%)。

LC/MS (m/z 361 (M+H)<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 6.41-7.12 (m, 8H), 4.67 (s, 1H), 4.3 (t, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.0 (dd, 1H), 1.49 (dd, 1H), 1.07 (s, 3H).

【0238】

#### 実施例341~343

同様の方法で、以下の化合物を製造した。

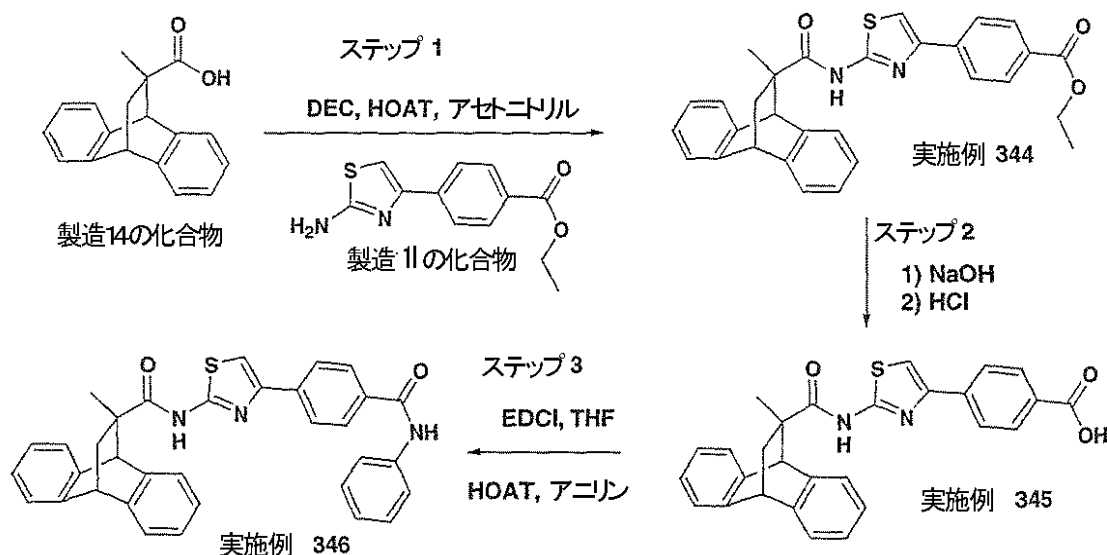
【表68】

| 実施例 | 構造 | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|----|-------------------|
| 341 |    | 436.58            |
| 342 |    | 486.64            |
| 343 |    | 562.74            |

【0239】

#### 実施例344~346

## 【化 8 3】



10

## ステップ 1

製造 14 の生成物 ( 4.72 mmol, 1.25 g ) のアセトニトリル ( 20 mL ) 溶液に、1 - [ 3 - (ジメチルアミノ) プロピル - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 ( EDCI ) ( 5.66 mmol, 1.09 g )、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール ( HOAT ) ( 5.66 mmol, 0.77 g )、トリエチルアミン ( 11.8 mmol, 1.20 g ) および製造 11 の生成物 ( 5.66 mmol, 1.41 g ) を加えた。生じた混合物を 20 時間 80 に加熱し、冷却し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ精製し ( 15% 酢酸エチル / ヘキサンで溶離 )、実施例 344 を得た ( 1.80 g、収率 77% )。

MS (E+) m/z: 494 (MH<sup>+</sup>) .

20

## 【 0 2 4 0 】

## ステップ 2

実施例 344 の化合物 ( 3.44 mmol, 1.70 g ) の EtOH ( 30 mL ) 溶液に、10N NaOH ( 2.0 mL ) を加えた。生じた混合物を 2.5 時間 75 に加熱し、冷却し、過剰の 1N HCl で希釈した。該混合物を次いでジクロロメタン ( 3 × 100 mL ) で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧濃縮し、実施例 345 の化合物を得た ( 1.40 g、収率 88% )。

MS (E+) m/z: 467 (MH<sup>+</sup>) .

30

## 【 0 2 4 1 】

## ステップ 3

実施例 345 の化合物 ( 0.038 mmol, 18.0 mg ) のテトラヒドロフラン ( 1.0 mL ) 溶液に、1 - [ 3 - (ジメチルアミノ) プロピル - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 ( EDCI ) ( 0.046 mmol, 8.9 mg )、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール ( HOAT ) ( 0.046 mmol, 6.3 mg )、トリエチルアミン ( 0.046 mmol, 5.6 mg ) およびアニリン ( 0.046 mmol, 4.3 mg ) を加えた。室温で 20 時間後、生成物を固相抽出カートリッジ ( 500 mg 1 / 1 ハイロード, SCX 強カチオン交換剤 / SAX 強アニオン交換剤, United Chemical Technologies, Inc. 製 ) で精製した。該カートリッジを MeOH ( 2 × 1.5 mL ) で調整後、粗反応混合物を該カートリッジに負荷した。該カートリッジを次いで MeOH ( 2 × 1.5 mL ) で洗浄し、標題化合物の 2 つのフラクションを得た。これらのフラクションを合わせて、濃縮し、次いで固相抽出カートリッジ ( 500 mg, SAX 強アニオン交換剤 ) を用いて 2 回目の精製をし、依然として残っていた HOAT をすべて除いた。該カートリッジを MeOH ( 2 × 1.5 mL ) で調整後、粗生成物を該カートリッジ

40

50



に負荷した。該カートリッジを次いでMeOH(1×1.5 mL)で洗浄し、溶離液を集めた。生じた溶離液を減圧下蒸発させ、実施例346の化合物を得た(7.70 mg、37%)。

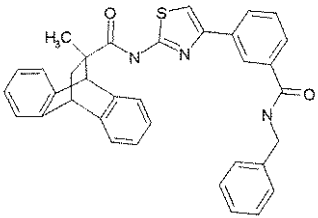
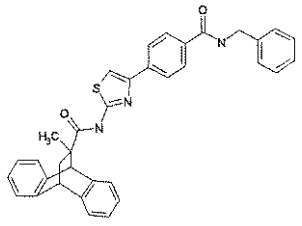
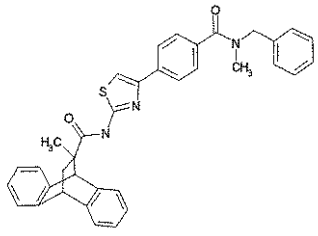
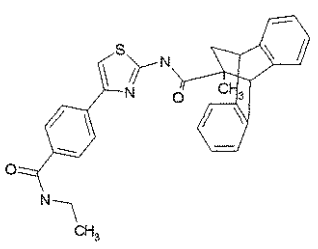
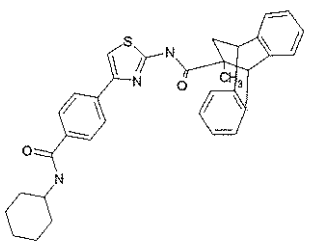
MS (E+) m/z: 542 (MH<sup>+</sup>).

【0242】

実施例347～563

同様の方法で、実施例347～563を製造した。

【表69】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 347 |        |    | 555.7             |
| 348 |        |   | 555.7             |
| 349 |        |  | 569.73            |
| 350 |        |  | 493.6             |
| 351 |        |  | 547.7             |

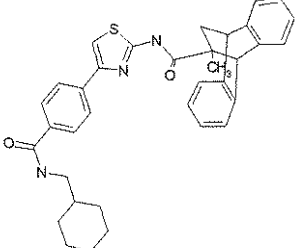
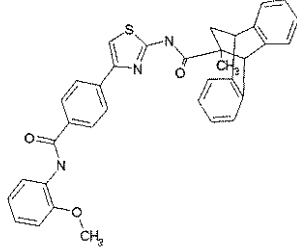
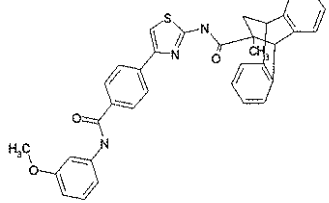
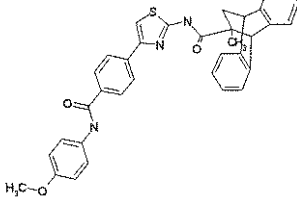
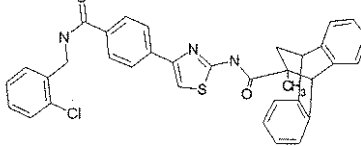
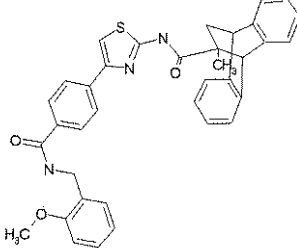
10

20

30

40

【表 7 0】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 352 |        |    | 561.8             |
| 353 |        |    | 571.7             |
| 354 |        |   | 571.7             |
| 355 |        |  | 571.7             |
| 356 |        |  | 590.2             |
| 357 |        |  | 585.7             |

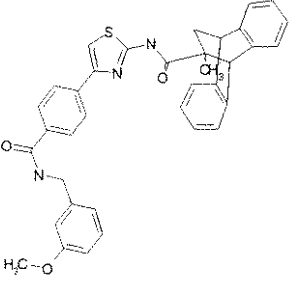
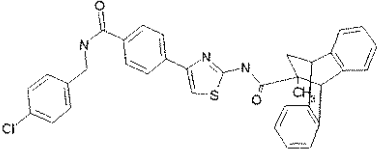
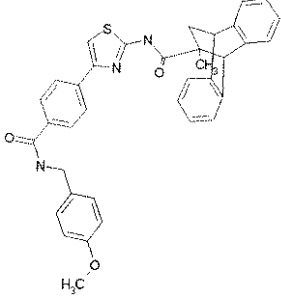
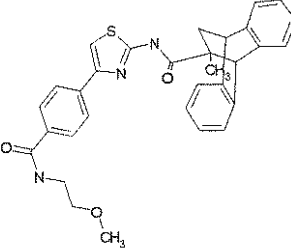
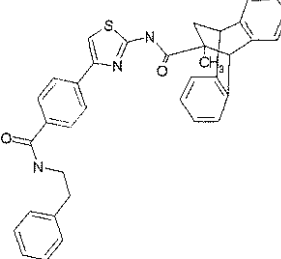
10

20

30

40

【表 7 1】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 358 |        |    | 585.7             |
| 359 |        |    | 590.2             |
| 360 |        |   | 585.7             |
| 361 |        |  | 523.7             |
| 362 |        |  | 569.7             |

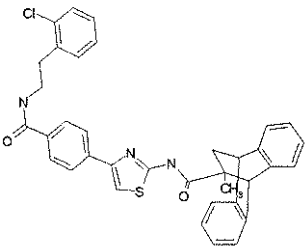
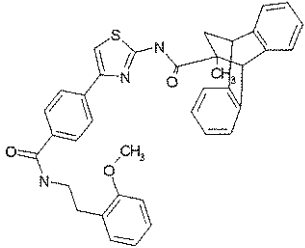
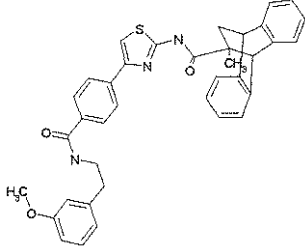
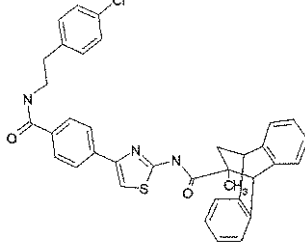
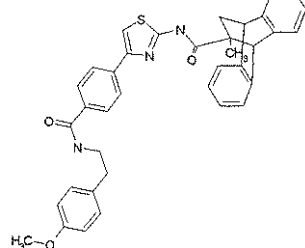
10

20

30

40

【表 7 2】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 363 |        |    | 604.2             |
| 364 |        |    | 599.8             |
| 365 |        |   | 599.8             |
| 366 |        |  | 604.2             |
| 367 |        |  | 599.8             |

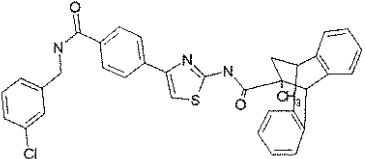
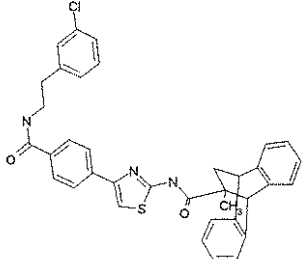
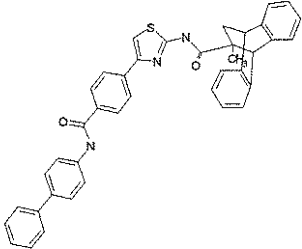
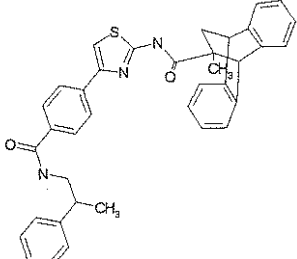
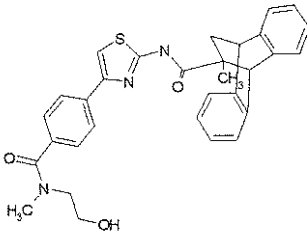
10

20

30

40

【表 7 3】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 368 |        |    | 590.2             |
| 369 |        |    | 604.2             |
| 370 |        |   | 617.8             |
| 371 |        |  | 583.8             |
| 372 |        |  | 523.7             |

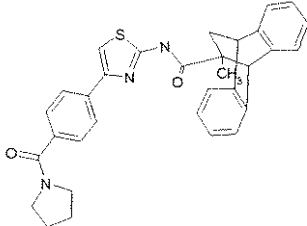
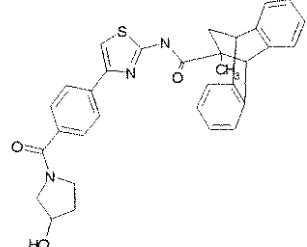
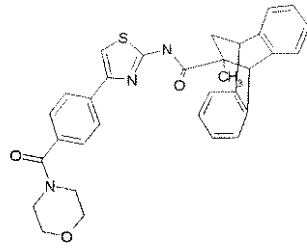
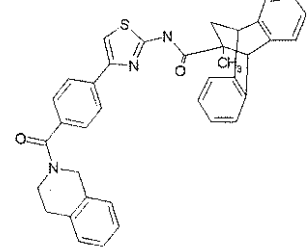
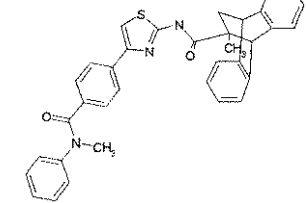
10

20

30

40

【表 7 4】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 373 |        |    | 519.7             |
| 374 |        |    | 535.7             |
| 375 |        |   | 535.7             |
| 376 |        |  | 581.7             |
| 377 |        |  | 555.7             |

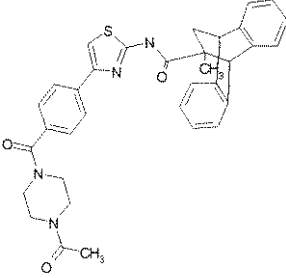
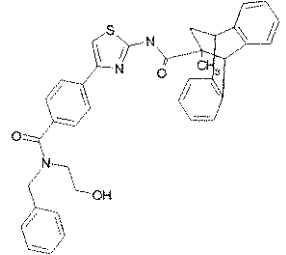
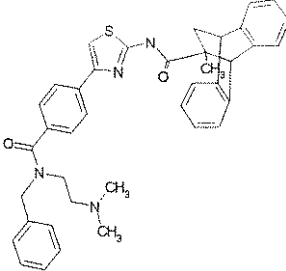
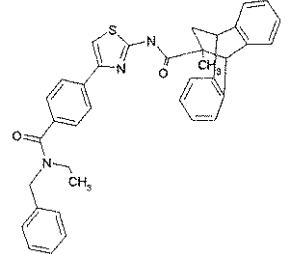
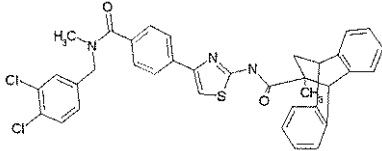
10

20

30

40

【表 7 5】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 378 |        |    | 576.7             |
| 379 |        |    | 599.8             |
| 380 |        |  | 626.8             |
| 381 |        |  | 583.8             |
| 382 |        |  | 638.6             |

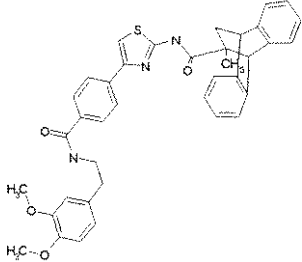
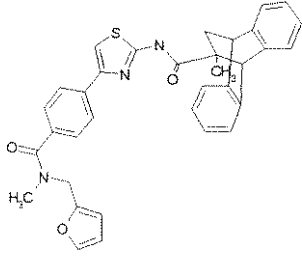
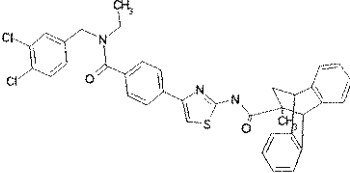
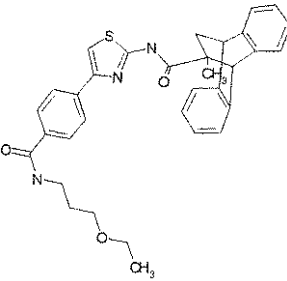
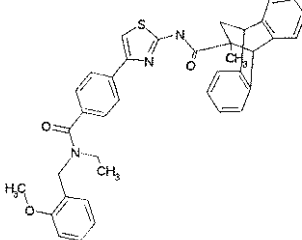
10

20

30

40

【表 7 6】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 383 |        |    | 629.8             |
| 384 |        |    | 559.7             |
| 385 |        |   | 652.6             |
| 386 |        |  | 551.7             |
| 387 |        |  | 613.8             |

10

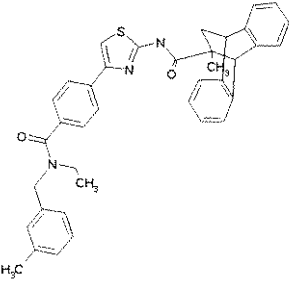
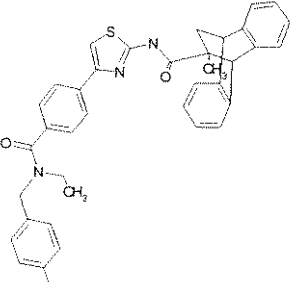
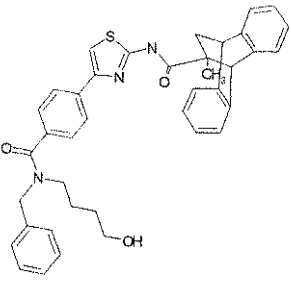
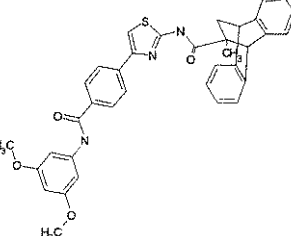
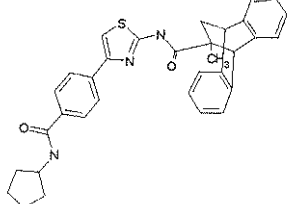
20

30

40



【表 7 7】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 388 |        |    | 597.8             |
| 389 |        |    | 597.8             |
| 390 |        |  | 627.8             |
| 391 |        |  | 601.7             |
| 392 |        |  | 533.7             |

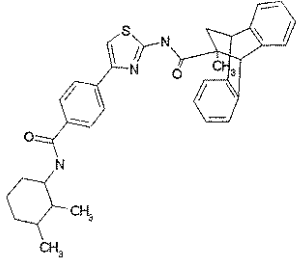
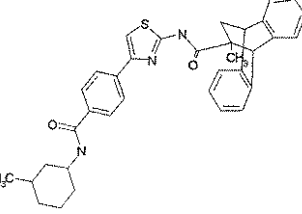
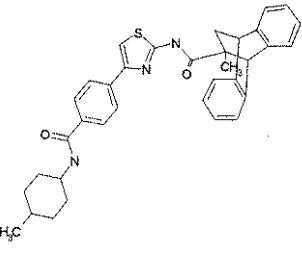
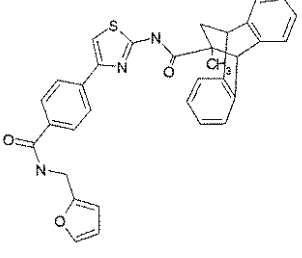
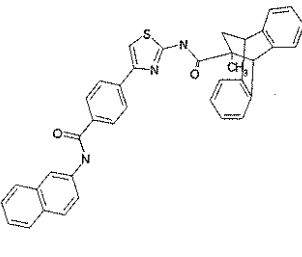
10

20

30

40

【表 7 8】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 393 |        |    | 575.8             |
| 394 |        |    | 561.8             |
| 395 |        |   | 561.8             |
| 396 |        |  | 545.7             |
| 397 |        |  | 591.7             |

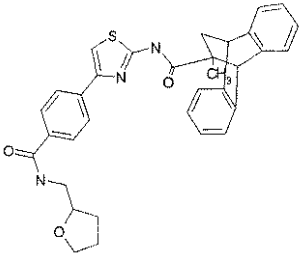
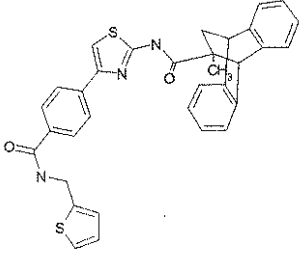
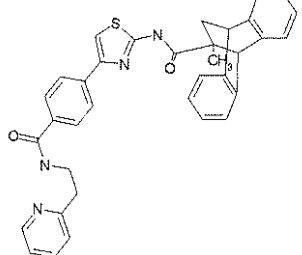
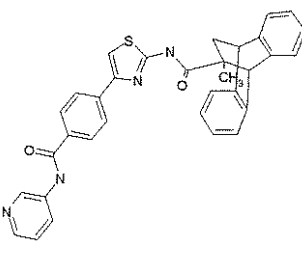
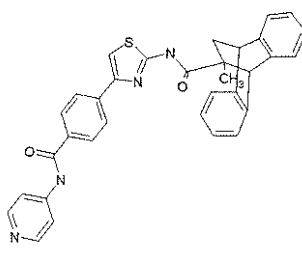
10

20

30

40

【表 7 9】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 398 |        |    | 549.7             |
| 399 |        |    | 561.7             |
| 400 |        |   | 570.7             |
| 401 |        |  | 542.7             |
| 402 |        |  | 542.7             |

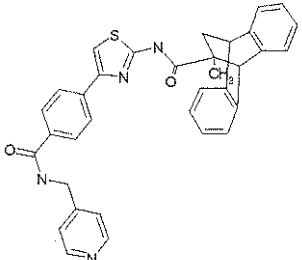
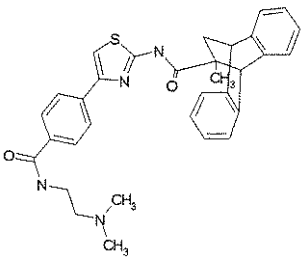
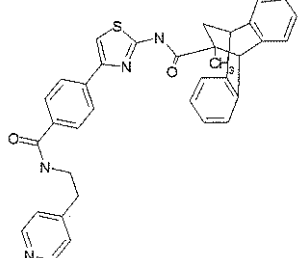
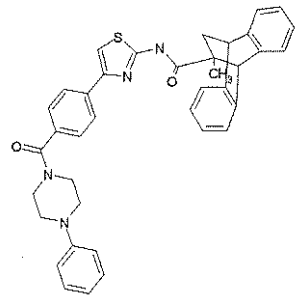
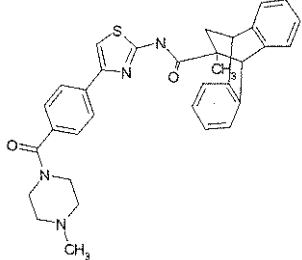
10

20

30

40

【表 8 0】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 403 |        |    | 556.7             |
| 404 |        |    | 536.7             |
| 405 |        |   | 570.7             |
| 406 |        |  | 610.8             |
| 407 |        |  | 548.7             |

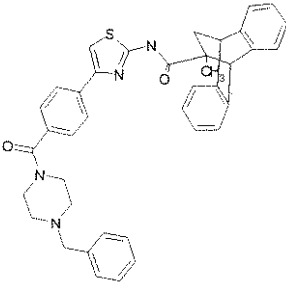
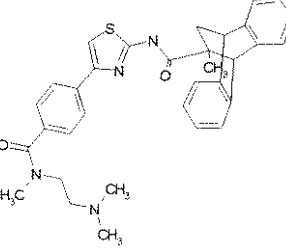
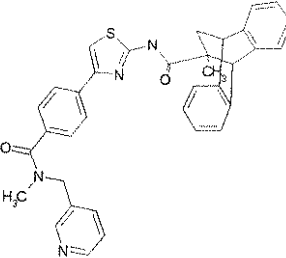
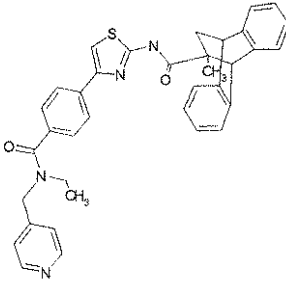
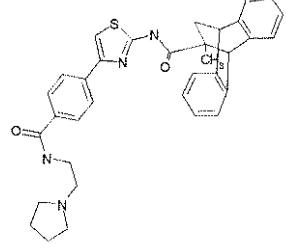
10

20

30

40

【表 8 1】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 408 |        |    | 624.8             |
| 409 |        |    | 550.7             |
| 410 |        |  | 570.7             |
| 411 |        |  | 584.7             |
| 412 |        |  | 562.7             |

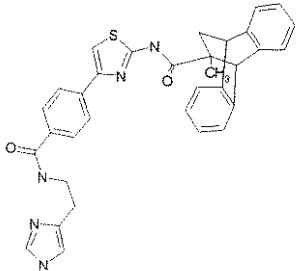
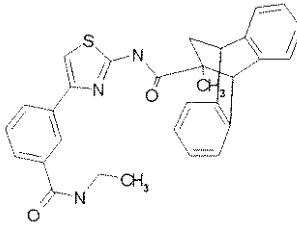
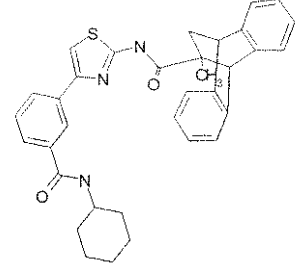
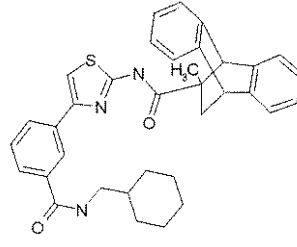
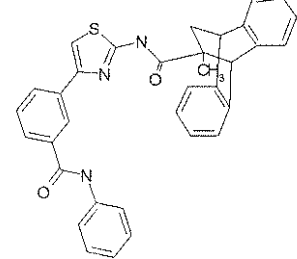
10

20

30

40

【表 8 2】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 413 |        |    | 559.7             |
| 414 |        |    | 493.6             |
| 415 |        |   | 547.7             |
| 416 |        |  | 561.8             |
| 417 |        |  | 541.7             |

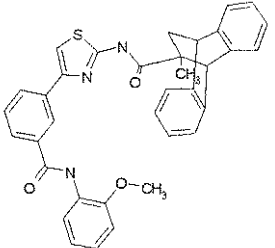
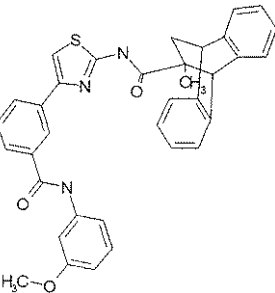
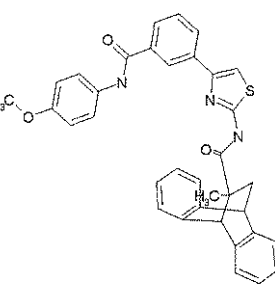
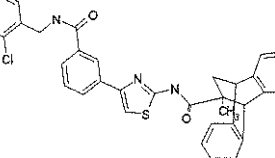
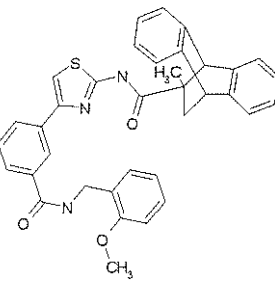
10

20

30

40

【表 8 3】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 418 |        |    | 571.7             |
| 419 |        |    | 571.7             |
| 420 |        |  | 571.7             |
| 421 |        |  | 590.2             |
| 422 |        |  | 585.7             |

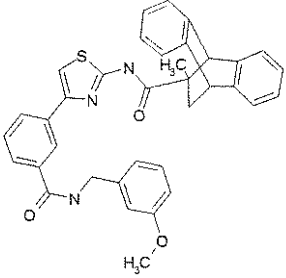
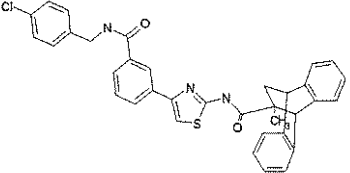
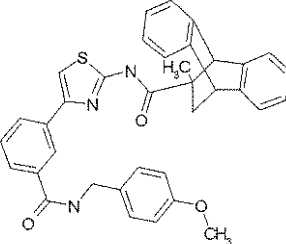
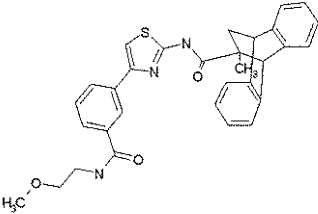
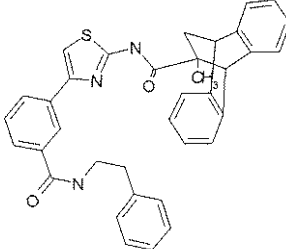
10

20

30

40

【表 8 4】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 423 |        |    | 585.7             |
| 424 |        |    | 590.2             |
| 425 |        |   | 585.7             |
| 426 |        |  | 523.7             |
| 427 |        |  | 569.7             |

10

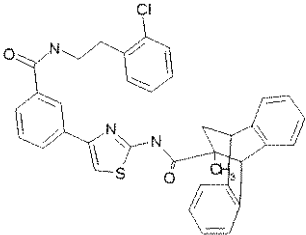
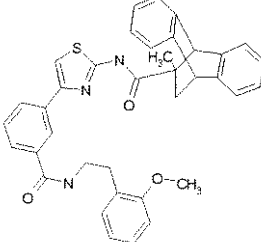
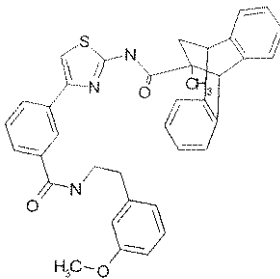
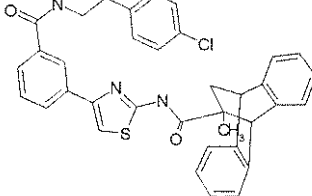
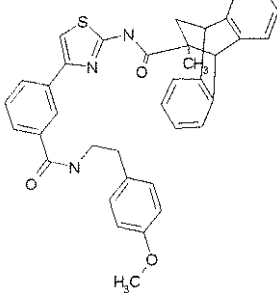
20

30

40



【表 8 5】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 428 |        |    | 604.2             |
| 429 |        |    | 599.8             |
| 430 |        |   | 599.8             |
| 431 |        |  | 604.2             |
| 432 |        |  | 599.8             |

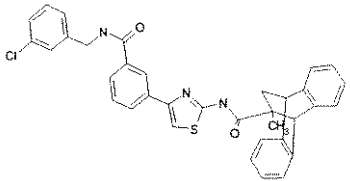
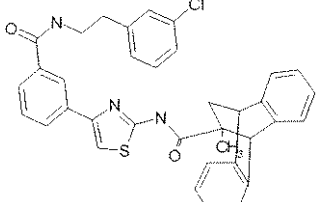
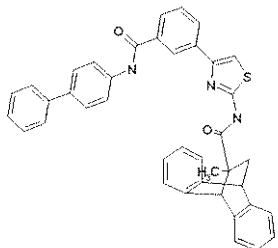
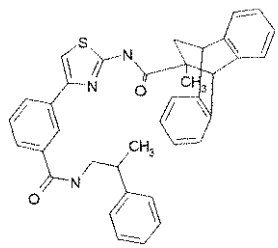
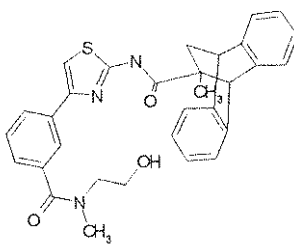
10

20

30

40

【表 8 6】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 433 |        |    | 590.2             |
| 434 |        |    | 604.2             |
| 435 |        |   | 617.8             |
| 436 |        |  | 583.8             |
| 437 |        |  | 523.7             |

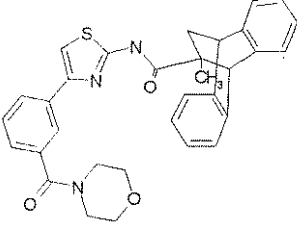
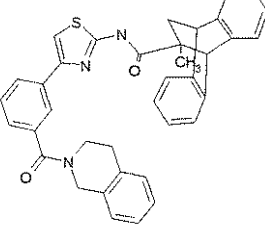
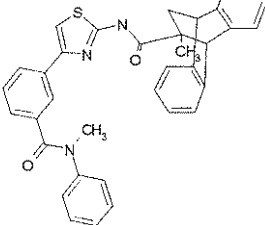
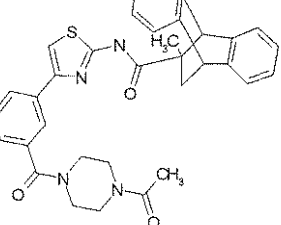
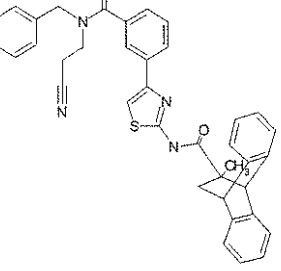
10

20

30

40

【表 87】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 438 |        |    | 535.7             |
| 439 |        |    | 581.7             |
| 440 |        |   | 555.7             |
| 441 |        |  | 576.7             |
| 442 |        |  | 608.8             |

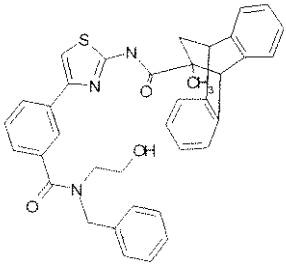
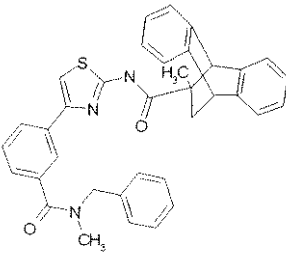
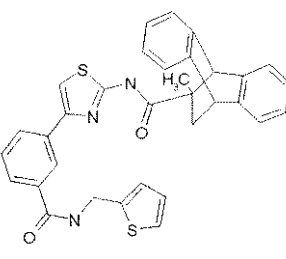
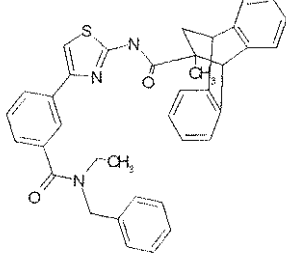
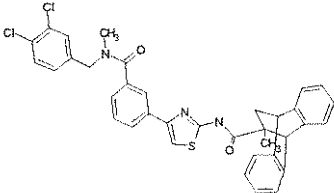
10

20

30

40

【表 8 8】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 443 |        |    | 599.8             |
| 444 |        |    | 569.7             |
| 445 |        |   | 561.7             |
| 446 |        |  | 583.8             |
| 447 |        |  | 638.6             |

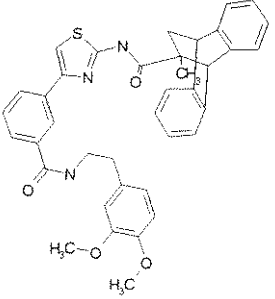
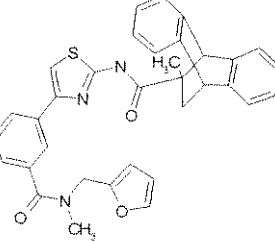
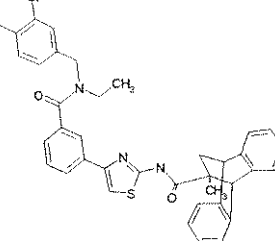
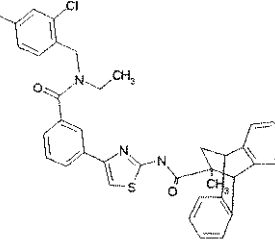
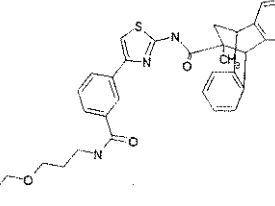
10

20

30

40

【表 8 9】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 448 |        |    | 629.8             |
| 449 |        |    | 559.7             |
| 450 |        |  | 652.6             |
| 451 |        |  | 652.6             |
| 452 |        |  | 551.7             |

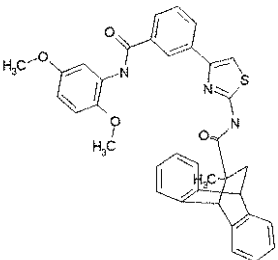
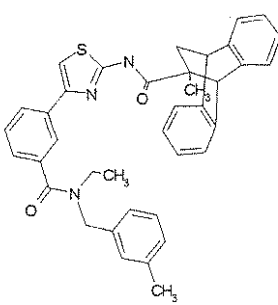
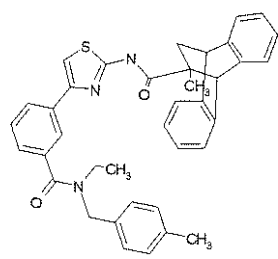
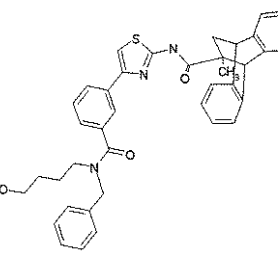
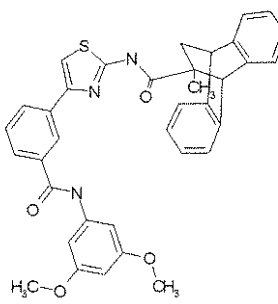
10

20

30

40

【表 90】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 453 |        |    | 601.7             |
| 454 |        |    | 597.8             |
| 455 |        |   | 597.8             |
| 456 |        |  | 627.8             |
| 457 |        |  | 601.7             |

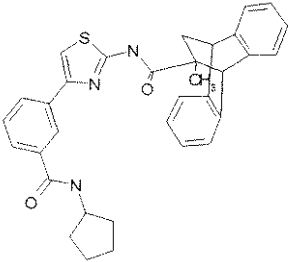
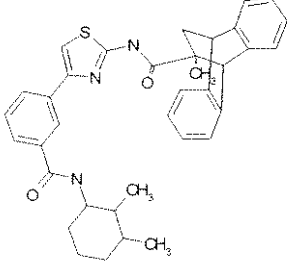
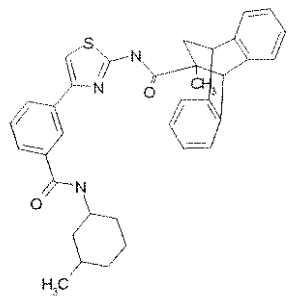
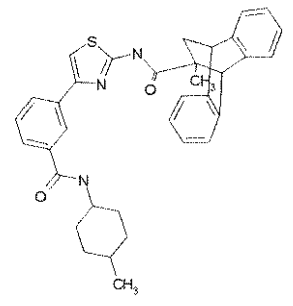
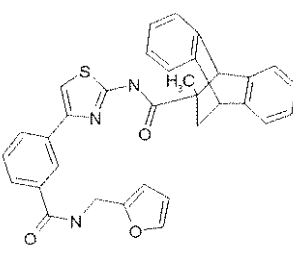
10

20

30

40

【表 9 1】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 458 |        |    | 533.7             |
| 459 |        |    | 575.8             |
| 460 |        |   | 561.8             |
| 461 |        |  | 561.8             |
| 462 |        |  | 545.7             |

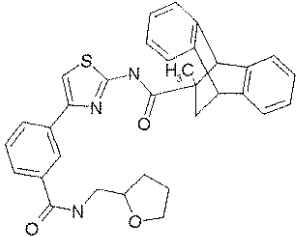
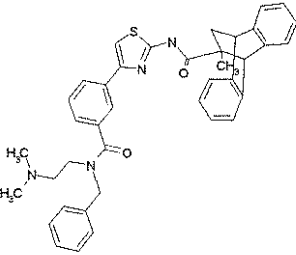
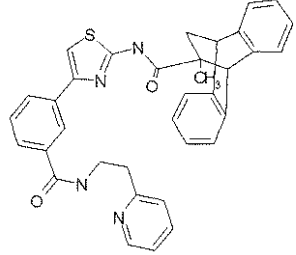
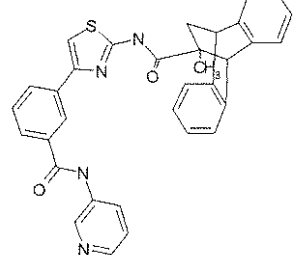
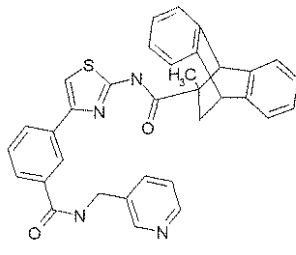
10

20

30

40

【表 9 2】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 463 |        |    | 549.7             |
| 464 |        |    | 626.8             |
| 465 |        |   | 570.7             |
| 466 |        |  | 542.7             |
| 467 |        |  | 556.7             |

10

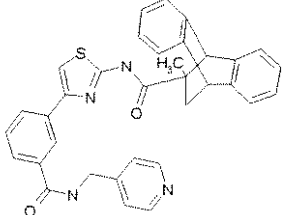
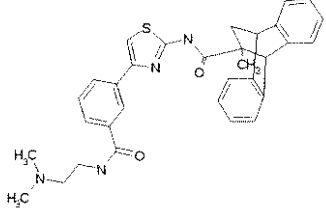
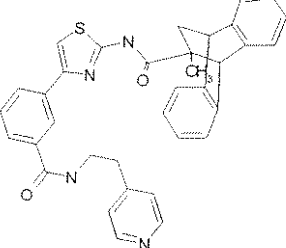
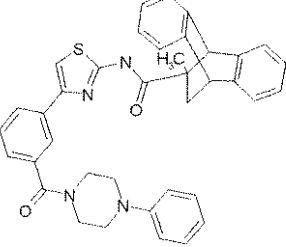
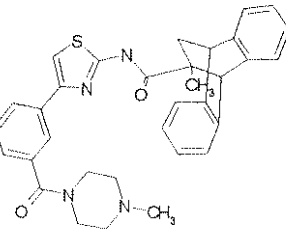
20

30

40



【表 9 3】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 468 |        |    | 556.7             |
| 469 |        |    | 536.7             |
| 470 |        |   | 570.7             |
| 471 |        |  | 610.8             |
| 472 |        |  | 548.7             |

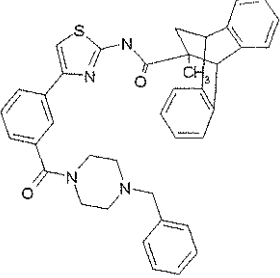
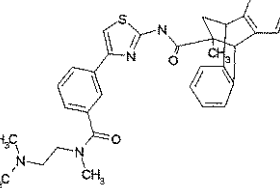
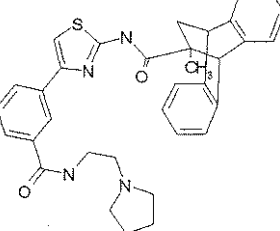
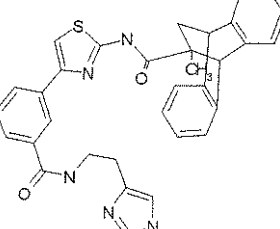
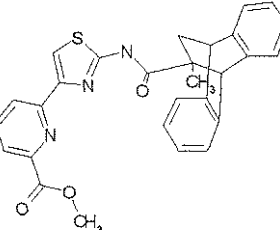
10

20

30

40

【表 9 4】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 473 |        |    | 624.8             |
| 474 |        |    | 550.7             |
| 475 |        |   | 562.7             |
| 476 |        |  | 559.7             |
| 477 |        |  | 481.58            |

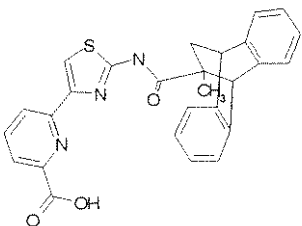
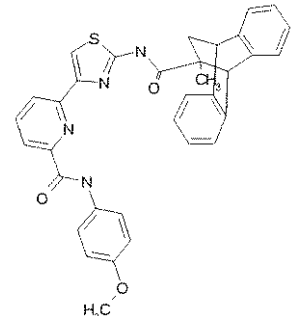
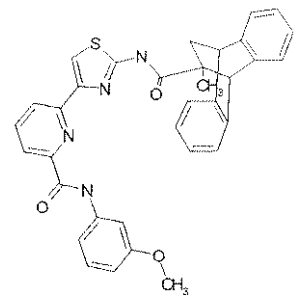
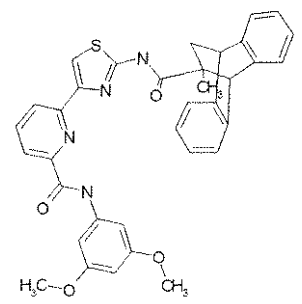
10

20

30

40

【表 9 5】

| 実施例 | キラル<br>化合物 | 構造  | MS: (M+H =<br>MW +1) |
|-----|------------|---|----------------------|
| 478 |            |    | 467.55               |
| 479 |            |    | 572.69               |
| 480 |            |  | 572.69               |
| 481 |            |  | 602.72               |

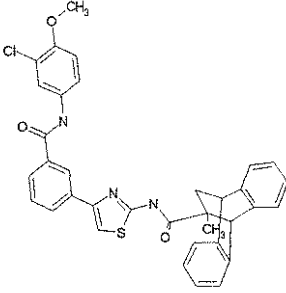
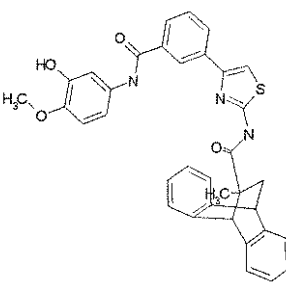
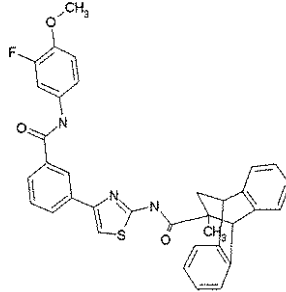
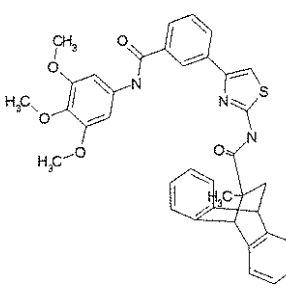
10

20

30

40

【表 9 6】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 482 |        |    | 606.1             |
| 483 |        |   | 587.7             |
| 484 |        |  | 589.7             |
| 485 |        |  | 631.8             |

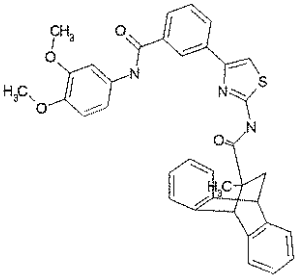
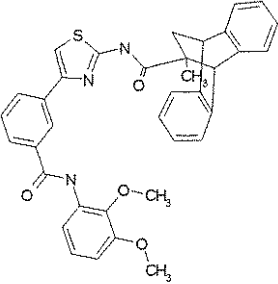
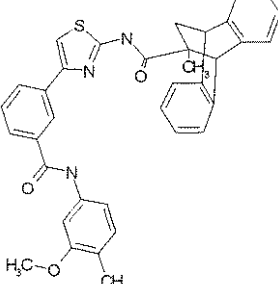
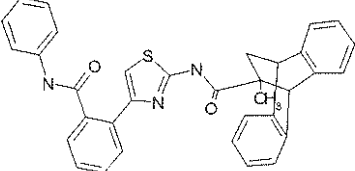
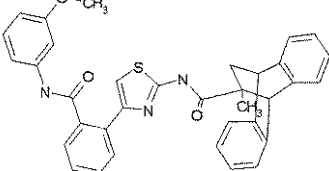
10

20

30

40

【表 97】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 486 |        |    | 601.7             |
| 487 |        |   | 601.7             |
| 488 |        |  | 585.7             |
| 489 |        |  | 541.68            |
| 490 |        |  | 571.7             |

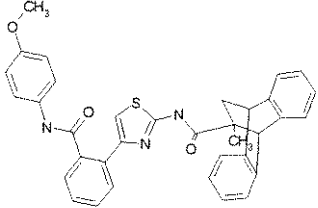
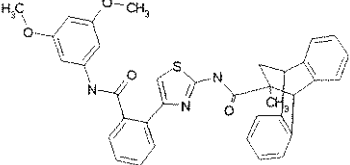
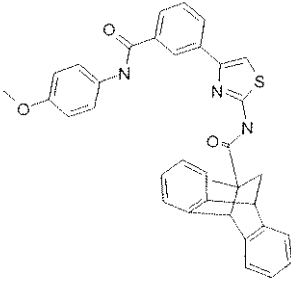
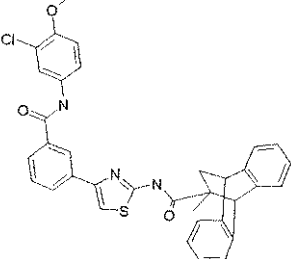
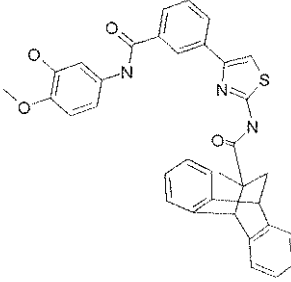
10

20

30

40

【表 9 8】

| 実施例 | キラル<br>化合物 | 構造  | MS: (M+H =<br>MW +1) |
|-----|------------|---|----------------------|
| 491 |            |    | 571.7                |
| 492 |            |    | 601.73               |
| 493 | キラル<br>(S) |   | 571.7                |
| 494 | キラル<br>(S) |  | 606.1                |
| 495 | キラル<br>(S) |  | 587.7                |

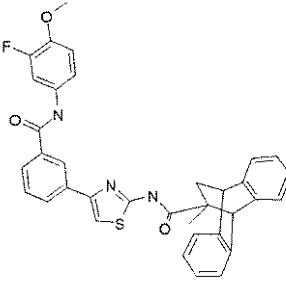
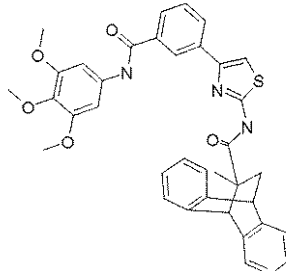
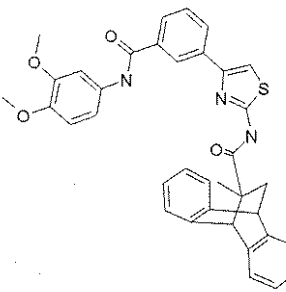
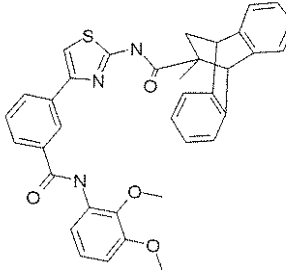
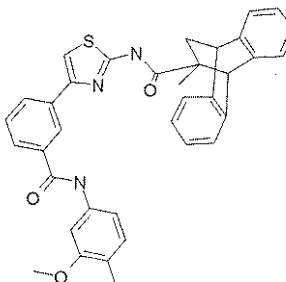
10

20

30

40

【表 99】

| 実施例 | キラル<br>化合物 | 構造  | MS: (M+H =<br>MW +1) |
|-----|------------|---|----------------------|
| 496 | キラル<br>(S) |    | 589.7                |
| 497 | キラル<br>(S) |    | 631.8                |
| 498 | キラル<br>(S) |  | 601.7                |
| 499 | キラル<br>(S) |  | 601.7                |
| 500 | キラル<br>(S) |  | 585.7                |

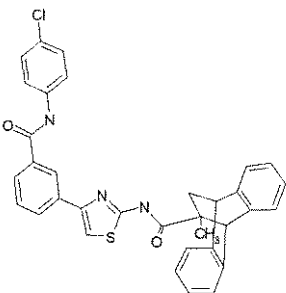
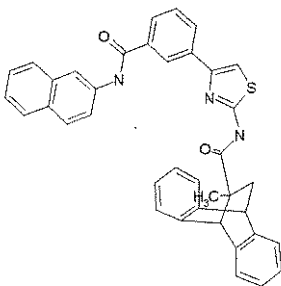
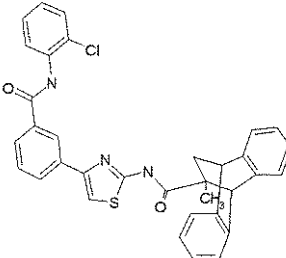
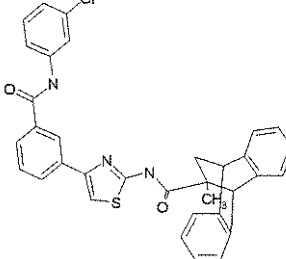
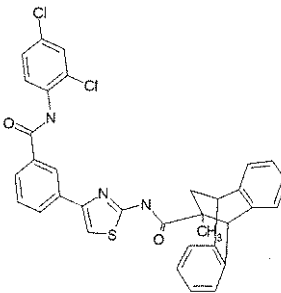
10

20

30

40

【表 1 0 0】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 501 |        |    | 576.1             |
| 502 |        |   | 591.7             |
| 503 |        |  | 576.1             |
| 504 |        |  | 576.1             |
| 505 |        |  | 610.6             |

10

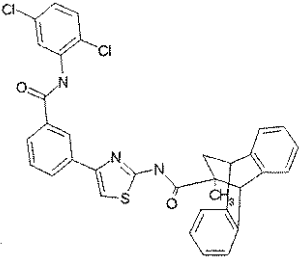
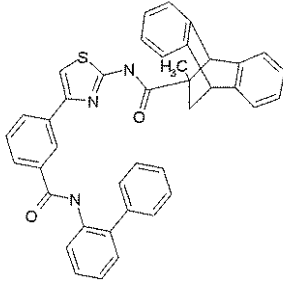
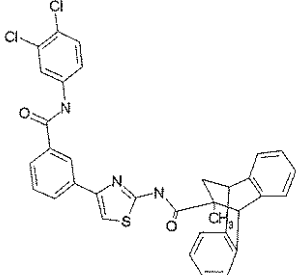
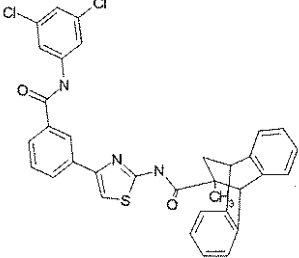
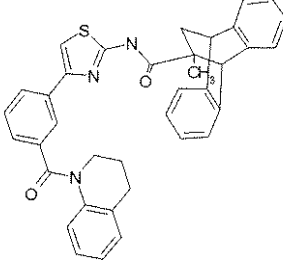
20

30

40



【表 101】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 506 |        |    | 610.6             |
| 507 |        |    | 617.8             |
| 508 |        |  | 610.6             |
| 509 |        |  | 610.6             |
| 510 |        |  | 581.7             |

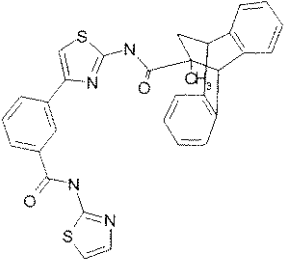
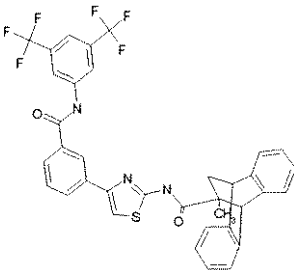
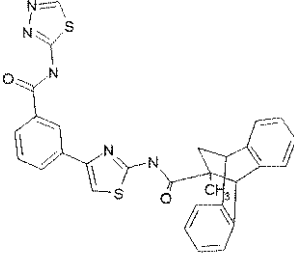
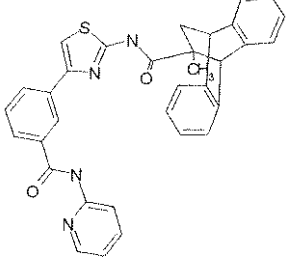
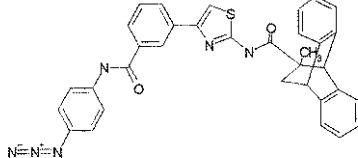
10

20

30

40

【表 102】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 511 |        |    | 548.7             |
| 512 |        |    | 677.7             |
| 513 |        |   | 549.7             |
| 514 |        |  | 542.7             |
| 515 |        |  | 582.7             |

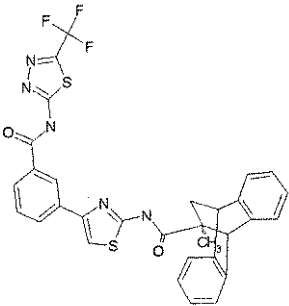
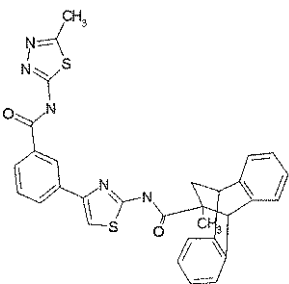
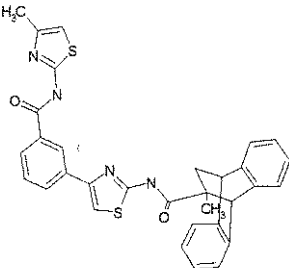
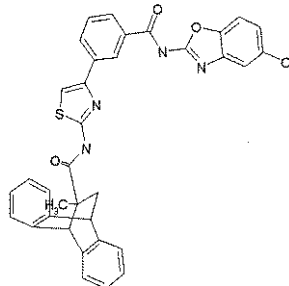
10

20

30

40

【表 103】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 516 |        |    | 617.7             |
| 517 |        |   | 563.7             |
| 518 |        |  | 562.7             |
| 519 |        |  | 617.1             |

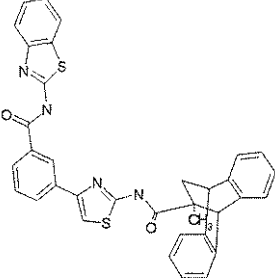
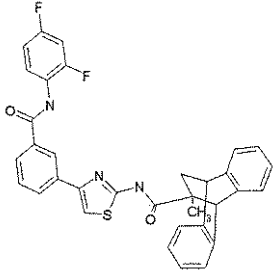
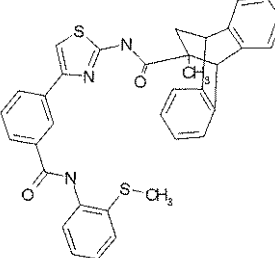
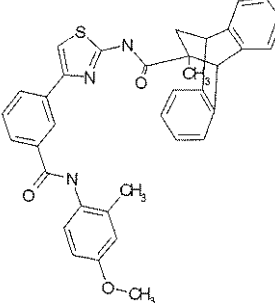
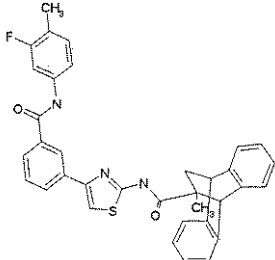
10

20

30

40

【表 104】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 520 |        |    | 598.8             |
| 521 |        |    | 577.7             |
| 522 |        |  | 587.8             |
| 523 |        |  | 585.7             |
| 524 |        |  | 573.7             |

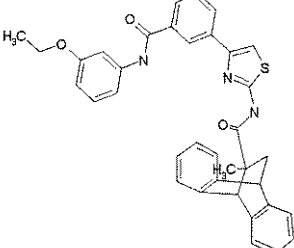
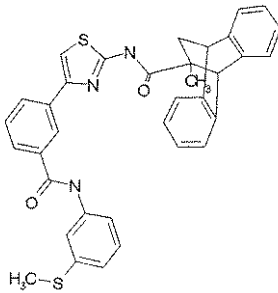
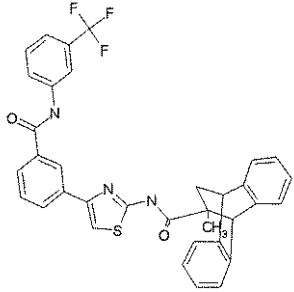
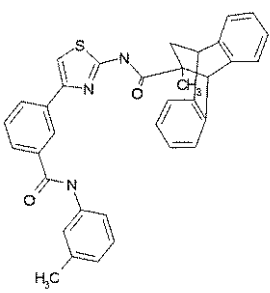
10

20

30

40

【表 105】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 525 |        |    | 585.7             |
| 526 |        |    | 587.8             |
| 527 |        |  | 609.7             |
| 528 |        |  | 555.7             |

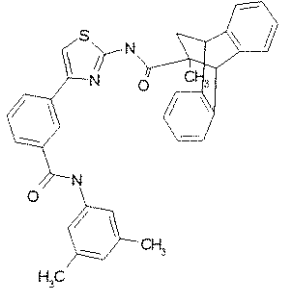
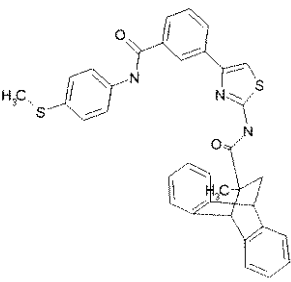
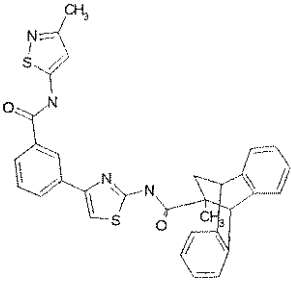
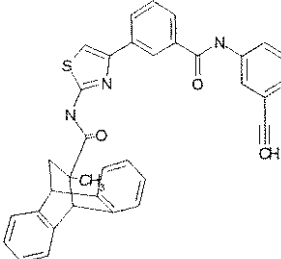
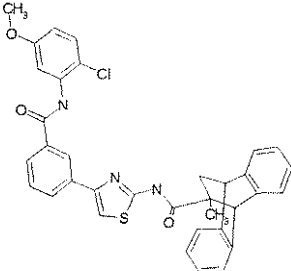
10

20

30

40

【表 106】

| 実施例 | キラル化合物 | 構造  | MS: (M+H = MW +1) |
|-----|--------|---|-------------------|
| 529 |        |    | 569.7             |
| 530 |        |   | 587.8             |
| 531 |        |  | 562.7             |
| 532 |        |  | 565.7             |
| 533 |        |  | 606.1             |

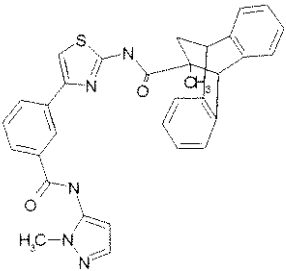
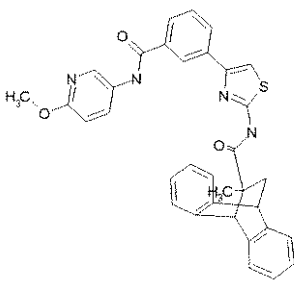
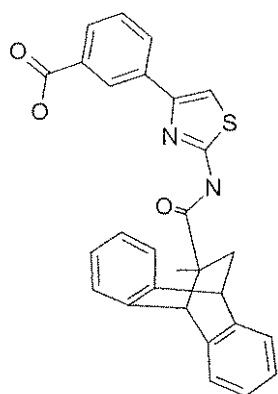
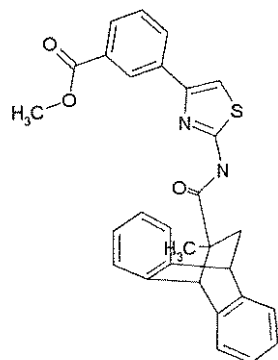
10

20

30

40

【表 1 0 7】

| 実施例 | キラル<br>化合物 | 構造  | MS: (M+H =<br>MW +1) |
|-----|------------|---|----------------------|
| 534 |            |    | 545.7                |
| 535 |            |    | 572.7                |
| 536 | キラル<br>(S) |   | 466.56               |
| 537 | キラル<br>(S) |  | 480.59               |

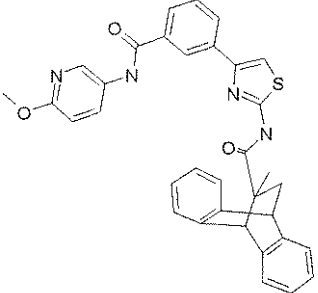
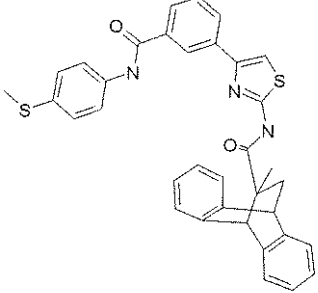
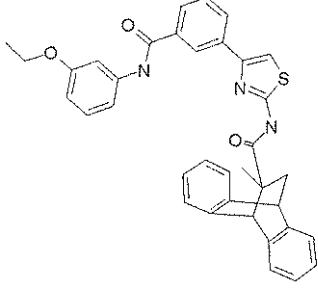
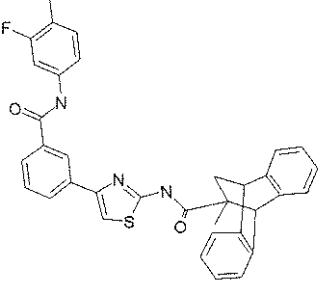
10

20

30

40

【表 108】

| 実施例 | キラル<br>化合物 | 構造  | MS: (M+H =<br>MW +1) |
|-----|------------|---|----------------------|
| 538 | キラル<br>(S) |    | 572.7                |
| 539 | キラル<br>(S) |   | 587.8                |
| 540 | キラル<br>(S) |  | 585.7                |
| 541 | キラル<br>(S) |  | 573.7                |

10

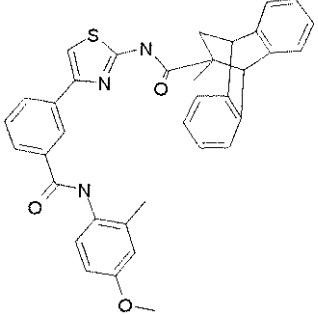
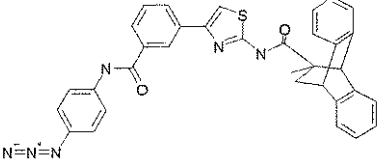
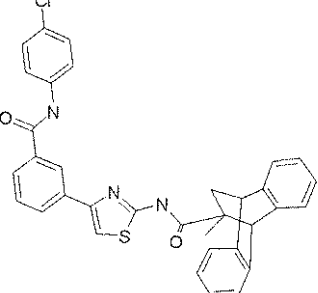
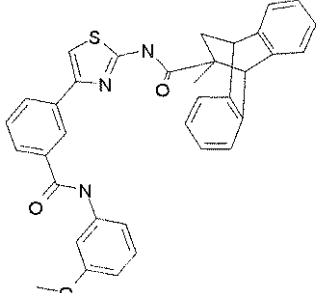
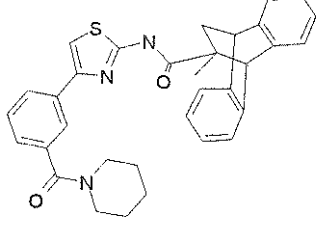
20

30

40



【表 109】

| 実施例 | キラル<br>化合物 | 構造  | MS: (M+H =<br>MW +1) |
|-----|------------|---|----------------------|
| 542 | キラル<br>(S) |    | 585.7                |
| 543 | キラル<br>(S) |    | 582.7                |
| 544 | キラル<br>(S) |   | 576.1                |
| 545 | キラル<br>(S) |  | 571.7                |
| 546 | キラル<br>(S) |  | 533.7                |

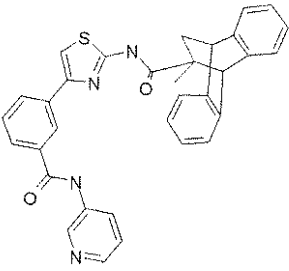
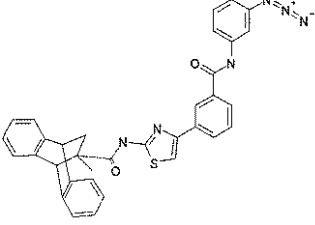
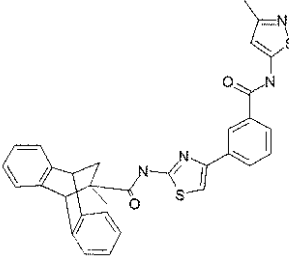
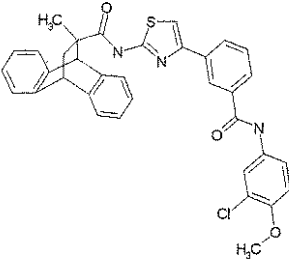
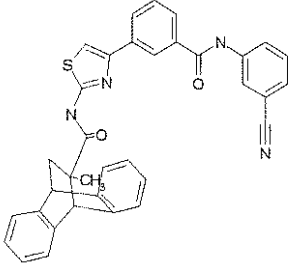
10

20

30

40

【表 1 1 0】

| 実施例 | キラル<br>化合物 | 構造  | MS: (M+H =<br>MW +1) |
|-----|------------|---|----------------------|
| 547 | キラル<br>(S) |    | 542.7                |
| 548 | キラル<br>(S) |    | 582.7                |
| 549 | キラル<br>(S) |   | 562.72               |
| 550 | キラル<br>(R) |  | 606.15               |
| 551 | キラル<br>(R) |  | 566.7                |

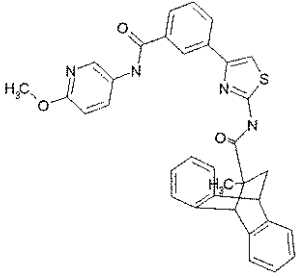
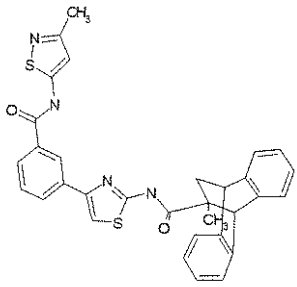
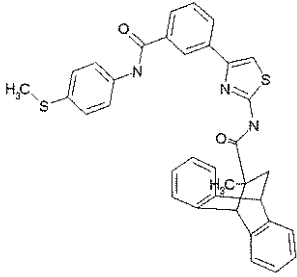
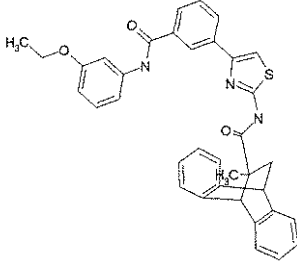
10

20

30

40

【表 1 1 1】

| 実施例 | キラル<br>化合物 | 構造  | MS: (M+H =<br>MW +1) |
|-----|------------|---|----------------------|
| 552 | キラル<br>(R) |    | 572.7                |
| 553 | キラル<br>(R) |   | 562.7                |
| 554 | キラル<br>(R) |  | 587.8                |
| 555 | キラル<br>(R) |  | 585.7                |

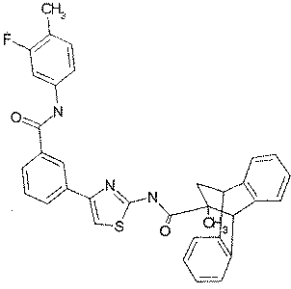
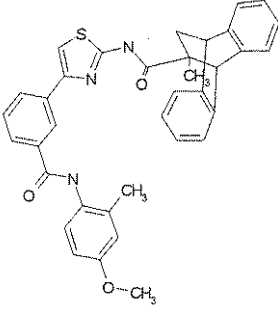
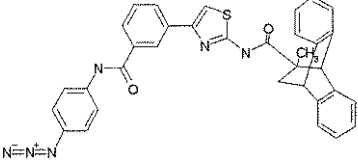
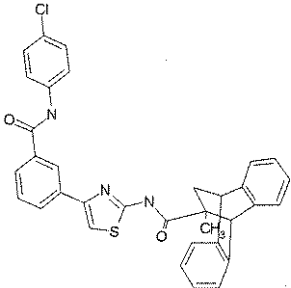
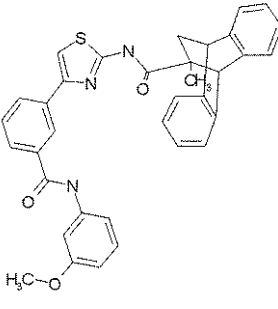
10

20

30

40

【表 1 1 2】

| 実施例 | キラル<br>化合物 | 構造  | MS: (M+H =<br>MW +1) |
|-----|------------|---|----------------------|
| 556 | キラル<br>(R) |    | 573.7                |
| 557 | キラル<br>(R) |   | 585.7                |
| 558 | キラル<br>(R) |  | 582.7                |
| 559 | キラル<br>(R) |  | 576.1                |
| 560 | キラル<br>(R) |  | 571.7                |

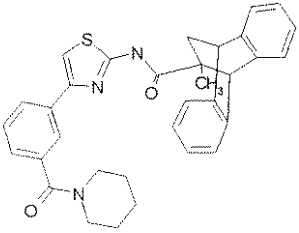
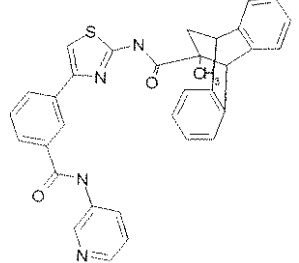
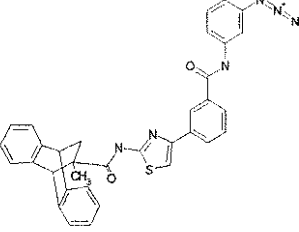
10

20

30

40

【表 1 1 3】

| 実施例 | キラル<br>化合物 | 構造   | MS: (M+H =<br>MW +1) |
|-----|------------|--|----------------------|
| 561 | キラル<br>(R) |   | 533.7                |
| 562 | キラル<br>(R) |   | 542.7                |
| 563 | キラル<br>(R) |  | 582.7                |

10

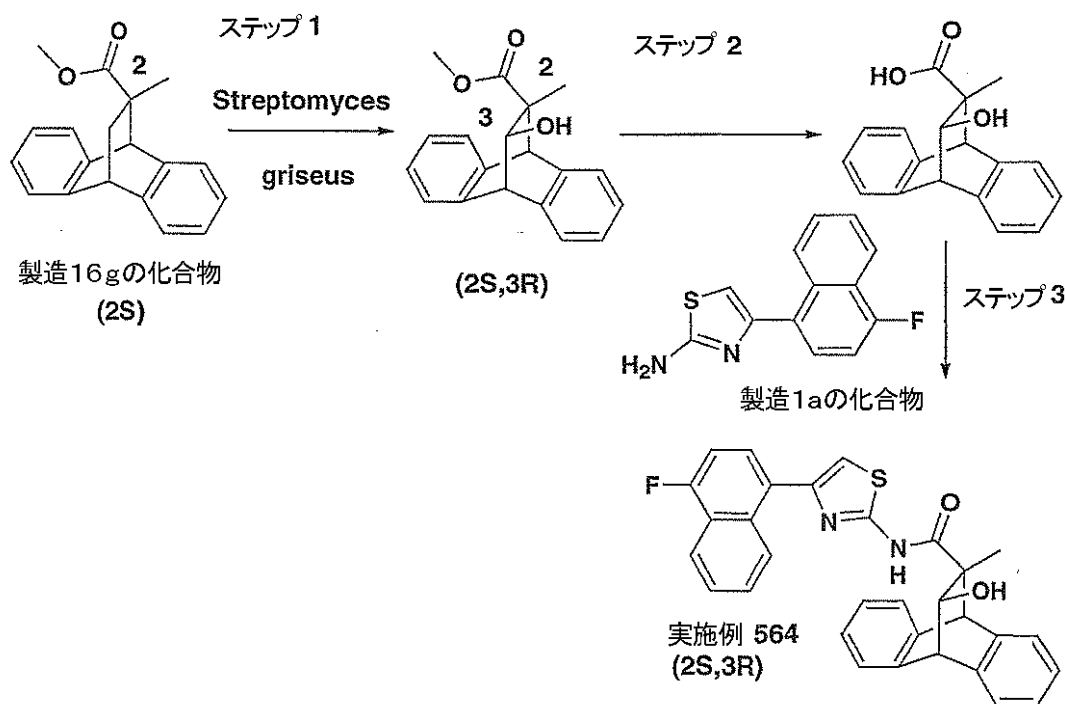
20

30

【 0 2 4 3 】

実施例 5 6 4

## 【化 8 4】



10

20

## ステップ1

ストレプトミセス グリシー (Streptomyces griseus) ATCC 10137 の凍結生育ストックから、2 mL を用い、脱イオン水 1 リットルあたり、デキストロース (10 g)、酵母抽出液 (10 g)、麦芽抽出液 (10 g)、ペプトン (1 g) を含む F7 培地 (100 mL) と、500 mL のフラスコ中インキュベートした (pH を 7 に調整し、次いで 120 で 30 分間滅菌)。培養液を 3 日間 28 で、回転式振とう器を 250 rpm に操作してインキュベートした。この培養液 (2 mL) を用いて、F7 培地 (100 mL) を含んだ 12 本の 500 mL のフラスコそれぞれをインキュベートした。該フラスコを回転式振とう器を 250 rpm で操作して、17 時間 28 でインキュベートした。製造 16 g の S 異性体 (8 mg、97.9% ee) の DMF (0.32 mL) 溶液を、各フラスコに加えた。該フラスコを次いで、振とう器に戻し、28、250 rpm でさらに 9.5 時間インキュベートした。該培養液を貯蔵し、マイクロチップを備えた高強度超音波プロセッサ (モデル: VCX600, Sonics & Material Inc.) で 40% の出力で合計 5 分間超音波処理した。生じた混合物を酢酸エチル (600 mL) で抽出し、該酢酸エチル抽出物を蒸発乾固した。残渣をアセトニトリル (2 mL) に溶解し、YMC ODS-A カラム (30 mm ID x 100 mm 長, 5 μ 粒子径) でプレパラティブ HPLC 処理した。流速は 30 mL / 分であった。各ランにおいて、試料 (0.5 ~ 1 mL) を、水 (溶媒 A) - アセトニトリル (溶媒 B) の容積比 90 / 10 の移動相のカラムに負荷し、以下のグラジエントプログラムを用いて分離した: 3 分間 B を 10%; 1 分間 B を 10% ~ 35% の直線的グラジエント; 9 分間 B を 35%; 1 分間 B を 35% ~ 60% の直線的グラジエント; 4 分間 B を 60%; 1 分間 B を 60% ~ 90% の直線的グラジエント; 4 分 B を 90%。検出 (UV) は 210 nm であった。BMS-585157 を含むフラクションは、18 ~ 19 分の間に溶離した。BMS-585157 のフラクションを貯蔵し、減圧下少量になるまで蒸発させ、次いで凍結乾燥した。BMS-585751 の全量 60 mg を、淡黄色の固形物として得た (収率 62.5%)。反応および精製は、YMC パックド ODS-AQ カラム (4.6 mm i.d. x 15 cm l) を用い、ヒューレッドパカード 1100 シリーズ液体クロマトグラフで分析してモニターした。1 mM HCl / 水 (溶媒 A) およびアセトニトリル (溶媒 B) の以下のグラジエントシステムを用いた: 5 分間 B を 70% ~ 90% の直線的グラジエント; 1.5 分

30

40

50

間Bを90%；0.5分間Bを90%～70%の直線的グラジエント。流速は1.2 mL /分であり、UV検出は210 nmであった。出発化合物および生成物の保持時間はそれぞれ、5.16分および2.76分であった。

$^1\text{H-NMR}$  観察された化学シフト(比較とされる $\text{CD}_3\text{CN}$ シグナル 1.94): 7.33 (3H, m), 7.21 (1H, m), 7.15 (2H, m), 7.09 (2H, m), 4.61 (1H, dd,  $J_1 = 5.8$  Hz,  $J_2 = 3.2$  Hz, CH-3), 4.40 (1H, s, CH-11), 4.32 (1H, d,  $J = 3.5$  Hz, CH-4), 3.51 (3H, s,  $\text{CH}_3$ -19), 2.90 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz, OH), 0.93 (1H, s,  $\text{CH}_3$ -18).

$^1\text{H-}^1\text{H}$  NOE 観察された NOE: CH-4およびOH (CH-3が照射されたとき); CH-11およびOH ( $\text{CH}_3$ -18が照射されたとき).

MS:+c APCI (m/z): 312 ( $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$ ), 294, 277.

10

#### 【0244】

##### ステップ2

ステップ1の生成物(0.079 mmol, 23 mg)のMeOH(2 mL)溶液に、水酸化ナトリウム(1N NaOHの400  $\mu\text{L}$ , 0.4 mmol)を加えた。75 で4時間、室温で16時間後、反応混合物を1N HCl(3 mL)でクエンチし、ジクロロメタン(3 $\times$ 30 mL)で抽出した。有機相を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、減圧濃縮し、ステップ2の生成物を得た(19.6 g、収率89%)。

#### 【0245】

##### ステップ3

ステップ2の生成物(0.070 mmol, 19.6 mg)のアセトニトリル(1.0 mL)溶液に、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDCI)(0.084 mmol, 16 mg)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)(0.084 mmol, 11.5 mg)、トリエチルアミン(0.175 mmol, 17.7 mg)および製造1aの化合物(0.086 mmol, 21 mg)を加えた。生じた混合物を20時間80 に加熱し、冷却し、MeOH(1.0 mL)で希釈した。希釈した反応混合物を次いでプレパラティブHPLCで精製し、標題化合物のTFA塩を得た。生成物を次いで固相抽出カートリッジ(500 mg ハイロード, SCX強カチオン交換剤、United Chemical Technologies, Inc製)を用いて中和した。該カートリッジをMeOH(2 $\times$ 1.5 mL)でコンディショニングした後、生成物をカートリッジにロードした。カートリッジを次いでMeOH(2 $\times$ 1.5 mL)、続いて2N  $\text{NH}_3$  / MeOH溶液で洗浄し、実施例564を得た(18.8 mg、55%)。

20

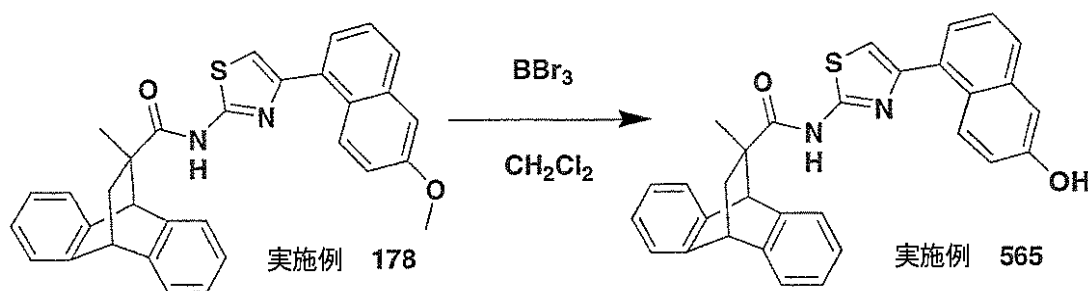
30

MS (E+) m/z: 507 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 【0246】

##### 実施例565

#### 【化85】



40

実施例178(20.0 mg, 0.04 mmol, 1.0当量)のジクロロメタン(5 mL)溶液に、0 で三臭化ホウ素のジクロロメタン(1M, 0.20 mL, 0.20 mmol, 5当量)溶液を加えた。反応溶液を0 で3時間攪拌し、室温まで加温し、室温で終夜攪拌した。次の日、反応溶液を氷浴中メタノールでクエンチした。粗生成物の混合物を逆相プレパラティブHPLCで精製し、続いて陽イオン交換SPEで中和し、

50

実施例 565 を得た (5.4 mg、収率 28%)。

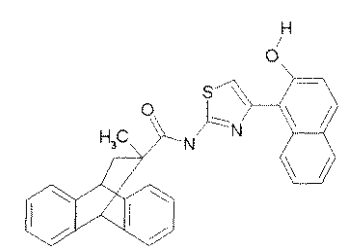
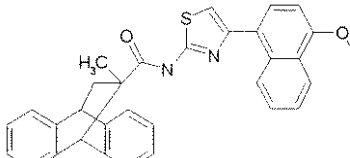
LC/MS ( $m/z$  489,  $(M+H)^+$ ).

【0247】

実施例 566 ~ 567

下表の実施例 566 ~ 567 は、対応するメチルエーテル化合物からの同様の方法で製造した。

【表 114】

| 実施例 | 構造   | MS: (M+H =<br>MW +1) |
|-----|--|----------------------|
| 566 |   | 488.61               |
| 567 |  | 488.61               |

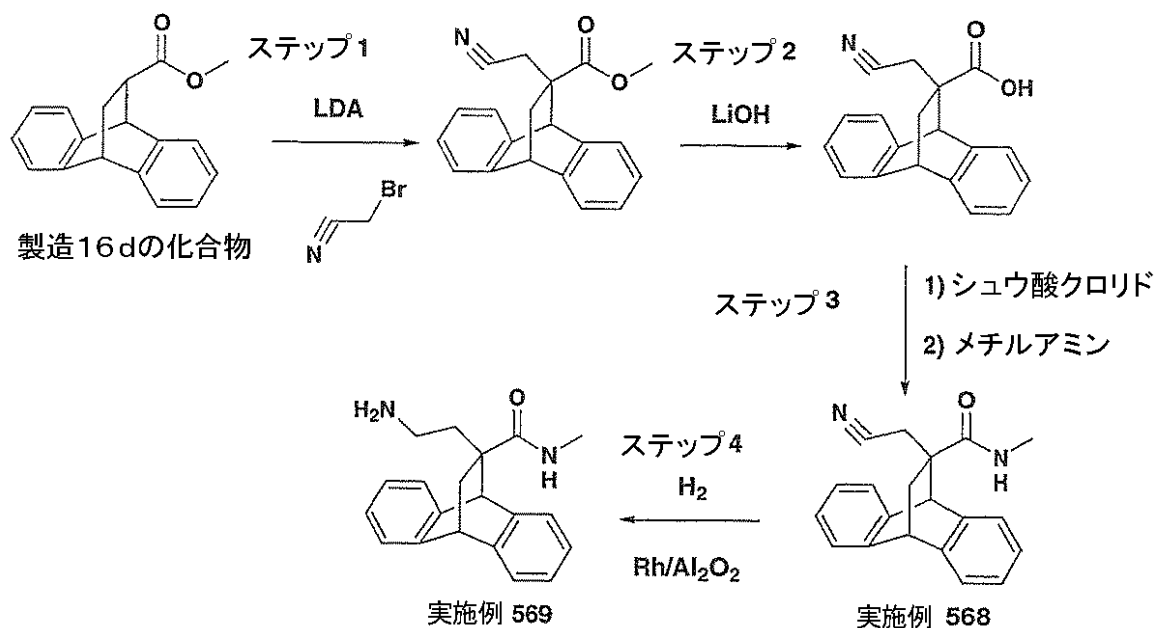
10

20

【0248】

実施例 568 ~ 569

【化 86】



30

40

ステップ 1

製造 16 d の生成物 (2.45 mmol, 650 mg) の THF (10.0 mL) 溶液に、-78 °C でリチウムジイソプロピルアミド (2.94 mmol, 2 M ヘプタン / THF / エチルベンゼン溶液 1.47 mL) を滴下して加えた。1 時間後、プロモアセトニトリル (3.68 mmol, 440 mg) の THF (0.70 mL) 溶液を滴下して

50



加えた。該混合物を室温に加温した。16時間後、反応混合物を1N HCl (30 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (3 × 30 mL) で抽出した。有機相を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製し (20% 酢酸エチル / ヘキサンで溶離)、ステップ1の生成物を得た (510 mg、収率69%)。

【0249】

#### ステップ2

ステップ1の生成物 (1.68 mmol, 510 mg) のTHF (3.4 mL) 溶液に、水酸化リチウム (5N LiOHの1.7 mL) を加えた。20時間後、70 °Cで反応混合物を1N HCl (30 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (3 × 30 mL) で抽出した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧濃縮し、ステップ2の生成物を得た (410 mg、収率84%)。

10

【0250】

#### ステップ3

ステップ2の生成物 (0.45 mmol, 130 mg) のジクロロメタン (2.0 mL) 溶液に、シュウ酸クロリド (0.54 mmol, 2Nジクロロメタン溶液の0.28 mL) およびDMF (2滴) を加えた。1時間後、室温で反応混合物を減圧濃縮し、次いでジクロロメタン (1.0 mL) に溶解した。生じた混合物に、次いでトリエチルアミン (0.54 mmol, 0.075 mL) およびメチルアミン (0.90 mmol, 2M THF溶液の0.45 mL) を加えた。2時間後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液でクエンチし、ジクロロメタン (3 × 30 mL) で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧濃縮し、実施例568を得た (53 mg、収率39%)。

20

【0251】

#### ステップ4

ステップ3の生成物 (0.132 mmol, 40 mg) のメタノール性アンモニア (7.0 mL) 溶液に、5%ロジウムアルミナ (100 mg) を加えた。反応混合物を次いでパール(Parr)装置で55 psiのH<sub>2</sub>で水素化した。20時間後、反応混合物をセライトで濾過し、減圧濃縮し、実施例569を得た (40 mg、収率99%)。

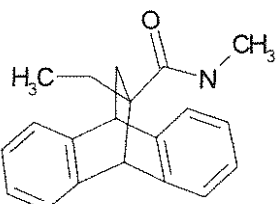
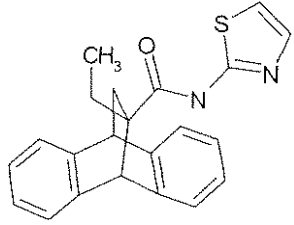
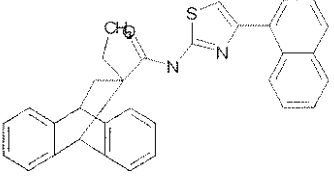
【0252】

#### 実施例570 ~ 572

類似の方法で、実施例570 ~ 572を製造した。

30

【表 1 1 5】

| 実施例 | 構造   | MS: (M+H =<br>MW +1) |
|-----|--|----------------------|
| 570 |   | 291.4                |
| 571 |   | 360.48               |
| 572 |  | 486.64               |

10

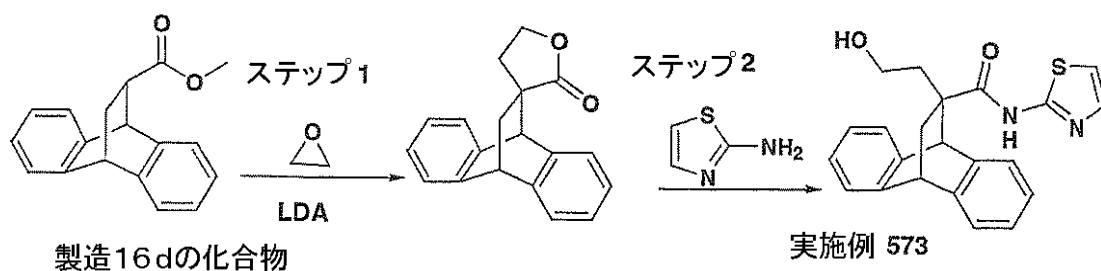
20

【0253】

実施例 573

【化87】

30



## ステップ1

製造16dの生成物 (3.90 mmol, 1.03 g) のTHF (8.0 mL) およびTMEDA (1.0 mL) 溶液に、-78℃でリチウムジイソプロピルアミド (4.69 mmol, 2 Mのヘプタン/THF/エチルベンゼン溶液の2.35 mL) を滴下して加えた。1時間後、反応混合物をエチレンジオキsidガスで飽和した。反応混合物を次いで、3時間かけて室温まで加温し、1 N HCl (30 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (3 × 30 mL) で抽出した。有機相を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ精製し (10% 酢酸エチル/ヘキサンで溶離)、ステップ1の生成物を得た (220 mg、収率22%)。

40

【0254】

## ステップ2

ステップ1の生成物 (0.471 mmol, 130 mg) のジクロロメタン (8.0

50

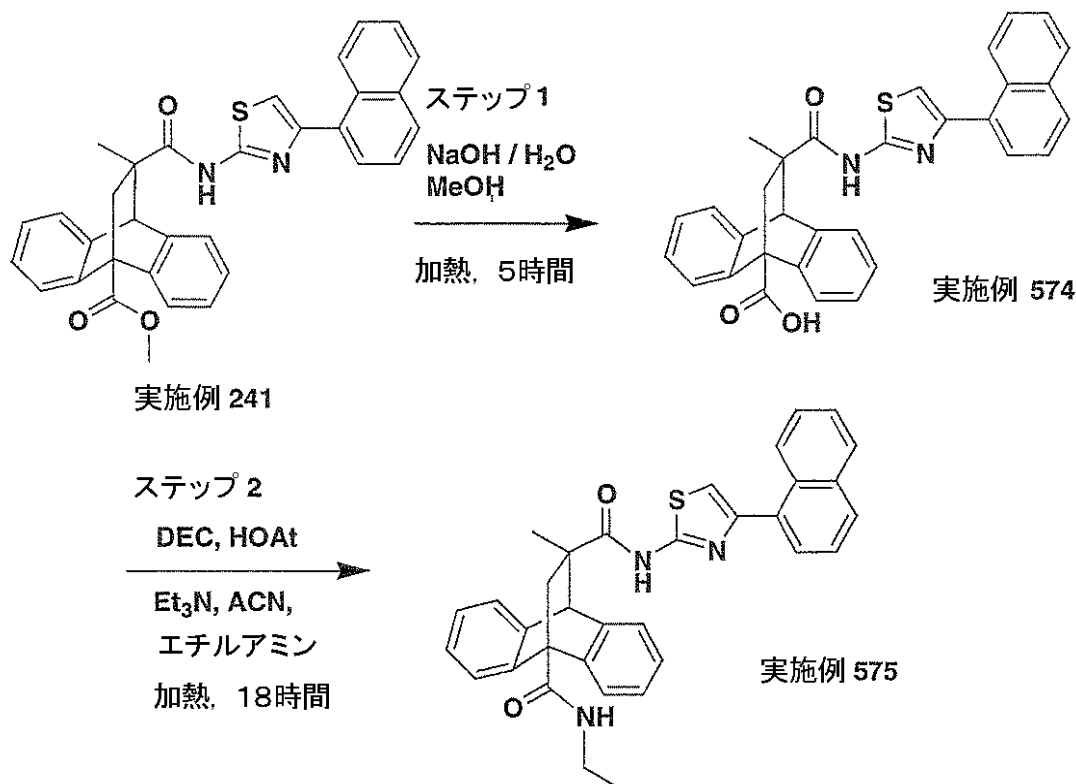
mL) 溶液に、窒素下 0 でトリメチルアルミニウム (3.77 mmol, 2 Mトルエン溶液の 1.88 mL) を加えた。反応混合物を 0 で 20 分間攪拌し、次いで室温で 1 時間攪拌した。2-アミノチアゾール (3.77 mmol, 377 mg) のジクロロメタン (5.0 mL) 溶液を次いで加えた。還流下 16 時間後、反応混合物を 1 N HCl (30 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (3 × 30 mL) で抽出した。有機相を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ精製し (5%メタノール/ジクロロメタンで溶離)、実施例 573 を得た (91 mg、収率 51%)。

(E+) m/z: 376 (MH<sup>+</sup>).

【0255】

実施例 574 ~ 575

【化88】



10

20

30

#### ステップ 1

実施例 241 (80 mg, 0.15 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液に、水酸化ナトリウム溶液 (1.0 mL) (50% NaOH および水の 1:1 溶液) を加えた。反応溶液を 5 時間 60 に加熱した。該溶液を冷却し、HCl (6 N) でクエンチした。生成物を酢酸エチル (3 ×) で抽出した。有機抽出物を合わせて、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、実施例 574 を得た (68 mg、収率 87%)。

LC/MS (m/z 517, (M+H)<sup>+</sup>).

40

【0256】

#### ステップ 2

ステップ 1 の生成物 (20 mg, 0.038 mmol, 1.0 当量) のアセトニトリル (2 mL) 溶液に、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (DEC) (8.9 mg, 0.046 mmol, 1.2 当量)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAt) (6.3 mg, 0.046 mmol, 1.2 当量)、トリエチルアミン (0.013 mL, 0.097 mmol, 2.5 当量)、およびエチルアミン (2.1 mg, 0.046 mmol, 1.2 当量) を加えた。反応溶液を 18 時間 80 に加熱し、続いて減圧濃縮した。生成物の混合物を逆相プレパラティブ HPLC で精製し、続いてカチオン交換剤 SPE で中和して、実施例 575 を得

50

た ( 3 . 1 m g 、 1 4 % ) 。

LC/MS (m/z 544, (M+H)<sup>+</sup>);

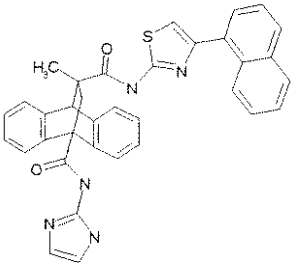
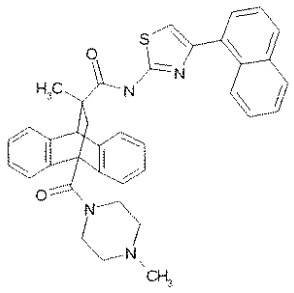
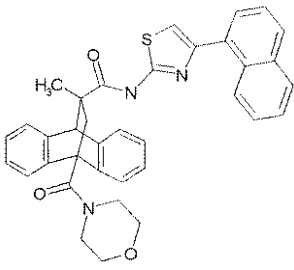
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.22 (m, 1H), 7.89(m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.14-7.53 (m, 11 H), 7.03 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.69 (q, 2H), 2.85 (d, 1H), 1.83 (d, 1H), 1.36 (t, 3 H), 1.12 (s, 3H).

【 0 2 5 7 】

実施例 5 7 6 ~ 5 7 8

類似の方法で、実施例 5 7 6 ~ 5 7 8 を製造した。

【 表 1 1 6 】

| 実施例 | 構造  | MS: (M+H =<br>MW +1) |
|-----|---|----------------------|
| 576 |    | 581.7                |
| 577 |   | 598.77               |
| 578 |  | 585.73               |

10

20

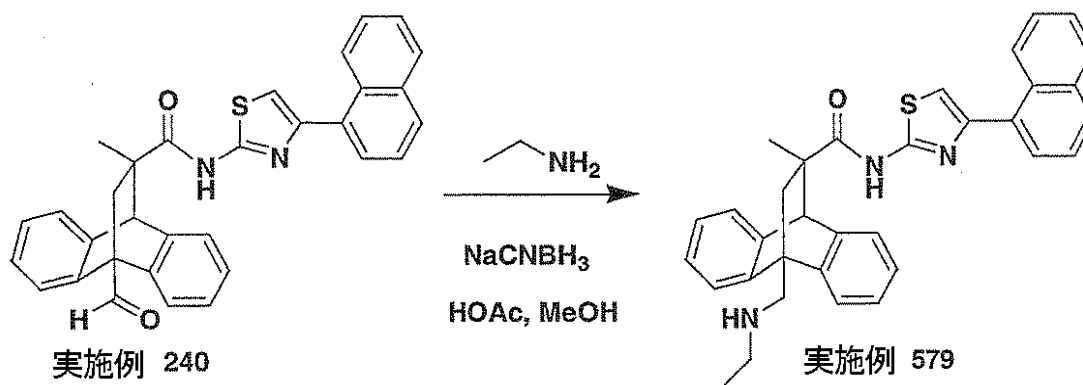
30

【 0 2 5 8 】

実施例 5 7 9

40

## 【化 8 9】



10

実施例 240 (28 mg, 0.056 mmol, 1.0 当量) およびエチルアミン (3.0 mg, 0.067 mmol, 1.2 当量) の混合物のメタノール (2 mL, 1.0% 酢酸) 溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (3.5 mg, 0.056 mmol, 1.2 当量) を加えた。該溶液を室温で 18 時間攪拌した。該粗生成物の混合物を逆相プレパラティブ HPLC で精製し、続いて陽イオン交換 SPE で中和し、実施例 579 を得た (3.8 mg, 13%)。

LC/MS ( $m/z$  530,  $(M+H)^+$ );  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) 8.25 (m, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.06-7.52 (m, 7H), 7.06 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.7 (s, 2H), 2.99 (q, 2H), 2.60 (d, 1H), 1.58 (d, 1H), 1.28 (t, 3H), 1.19 (s, 3H).

20

## 【0259】

## 実施例 580

同様の方法で実施例 580 を製造した。

## 【表 117】

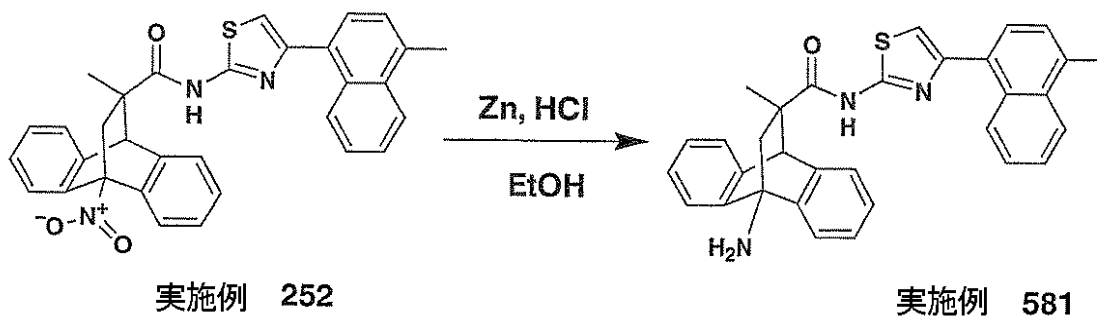
| 実施例 | 構造 | MS: (M+H = MW + 1) |
|-----|----|--------------------|
| 580 |    | 571.75             |

30

## 【0260】

## 実施例 581

## 【化 90】



50

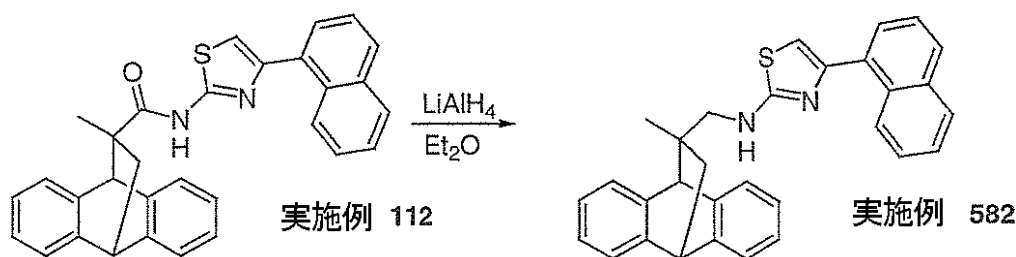
実施例 252 の化合物 (25 mg, 0.05 mmol) を、室温のエタノール (5 mL) および濃塩酸 (0.25 mL) の溶液に溶解した。亜鉛末 (20 mg) を加え、反応溶液を室温で 24 時間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム溶液 (10%) および酢酸エチルでクエンチした。有機相を 1 N 水酸化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥し、減圧濃縮して、粗生成物の混合物を得た。生成物をプレパラティブ HPLC で精製し、続いて陽イオン交換 SPE で精製し、実施例 581 の生成物を得た (4.1 mg, 収率 16%)。

MS ( $m/z$  502 ( $M+H$ )<sup>+</sup>).

【0261】

実施例 582

【化 91】



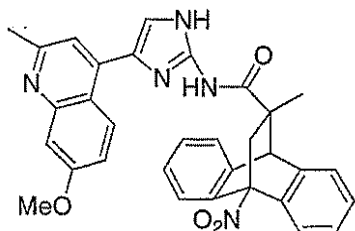
実施例 112 の化合物 (33 mg, 0.070 mmol) の無水ジエチルエーテル (1.50 mL) 溶液に、室温で 1.0 M の水素化アルミニウムリチウムの THF 溶液 (0.18 mL, 0.180 mmol, 2.6 当量) を加えた。室温で 3 時間攪拌後、水素化アルミニウムリチウム溶液をさらに 0.18 mL (0.180 mmol, 2.6 当量) 加え、反応をさらに促進させた。該混合物を室温で 48 時間攪拌し、メタノール (0.15 mL) を滴下して加え、次いで水 (0.15 mL)、次いで飽和 KOH 水 (20 mL) を加えてクエンチした。酢酸エチル (2 x 30 mL) で抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した。プレパラティブ HPLC を用いて粗物質を精製した。生成物を、溶離液としてメタノールを用い、塩基性 SCX カートリッジを通して、遊離塩基化した。溶媒を除いて、固形状の白色膜状物として実施例 582 の化合物を得た (2.5 mg, 8%)。

LC/MS ( $m/z$  459, ( $M+H$ )<sup>+</sup>).

【0262】

実施例 583

【化 92】



#### ステップ 1 : 7 - メトキシ - 2 - メチル - キノリニル - 4 - ボロン酸

公知の方法 (引用文献: Abe, Y. et. al. J. Med. Chem. 1998, 41, 4062-4097) に従い製造した 4 - プロモ - 7 - メトキシ - 2 - メチル - キノリン (700 mg, 2.8 mmol) の THF (15 mL) 溶液に、-78 でホウ酸トリイソプロピル (1.3 mL, 5.6 mmol) および t - ブチルリチウム (1.7 M, 5.0 mL) を加えた。該溶液を次いでゆっくり室温に加温し、終夜攪拌を続けた。翌朝、該溶液を 1 N HCl (1.5 mL) でクエンチし、THF をデカントして固形物を得た。該固形物を MeOH に溶

10

20

30

40

50

解し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で希釈した。該溶液を濾過し、濾液を濃縮し、7-メトキシ-2-メチル-キノリニル-4-ボロン酸を得た(560 mg, 90%)。

MS (ESI) (M+1) = 218.26.

【0263】

ステップ2: 4-(5-ブromo-2-ニトロ-1H-イミダゾール-4-イル)-7-メトキシ-2-メチル-キノリン

ステップ1からのボロン酸化合物(560 mg, 2.6 mmol)および公知の方法(引用文献: Palmer, B. D. et. al. J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 1989, 95-99)に従い製造した4,5-ジブromo-2-ニトロ-1H-イミダゾール(380 mg, 1.4 mmol)のTHF(50 mL)溶液に、飽和 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (20 mL)を加えた。この溶液に、30分間 $\text{N}_2$ 気流を吹き込み、次いでテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(200 mg, 0.17 mmol)を加えた。該溶液を終夜80に加熱した。冷却後、該溶液をEtOAcで希釈し、有機層を分液し、食塩水で洗浄した。有機層を $\text{MgSO}_4$ で乾燥した。濾過し、濃縮後、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィで精製し、目的の4-(5-ブromo-2-ニトロ-1H-イミダゾール-4-イル)-7-メトキシ-2-メチル-キノリンを得た(114 mg, 15%)。

MS (ESI) (M+1) = 363.29, 365.29.

【0264】

ステップ3: 4-(7-メトキシ-2-メチル-キノリン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イルアミン

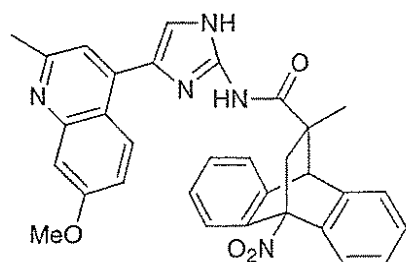
ステップ2の生成物(114 mg, 0.31 mmol)のMeOH(15 mL)溶液に、10% Pd/C(100 mg)を加え、該溶液を $\text{H}_2$ でパージした。該溶液を次いで $\text{H}_2$ 雰囲気下終夜攪拌した。濾過し、濃縮後、目的の4-(7-メトキシ-2-メチル-キノリン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イルアミン(90 mg, 87%)をHBr塩として得た。

MS (ESI) (M+1) = 255.33.

【0265】

ステップ4

【化93】



実施例1に記載の類似の方法に従い、ステップ3の生成物(32 mg, 0.095 mmol)および製造17Eの酸化合物(39 mg, 0.12 mmol)のカップリング反応で、実施例583の化合物を得た(26 mg, 50%)。

MS (ESI) (M+1) = 546.33.

【0266】

実施例584~586

実施例583の製造と類似の方法で、実施例584~586は、製造17Eの酸化合物および適当な4-(キノリン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イルアミンもしくは4-イソキノリン-5-イル-1H-イミダゾール-2-イルアミンから製造した。該アミン化合物は、実施例583のステップ1~3に記載の方法に従い、すなわち、4,5-ジブromo-2-ニトロ-1H-イミダゾールおよび対応するブromo-キノリンもしくはブromo-イソキノリンから得たボロン酸のPd触媒カップリング反応、続く水素化反応を経由して製造した。

10

20

30

40

50

【表 1 1 8】

| 実施例 | 構造 |
|-----|----|
| 584 |    |
| 585 |    |
| 586 |    |

10

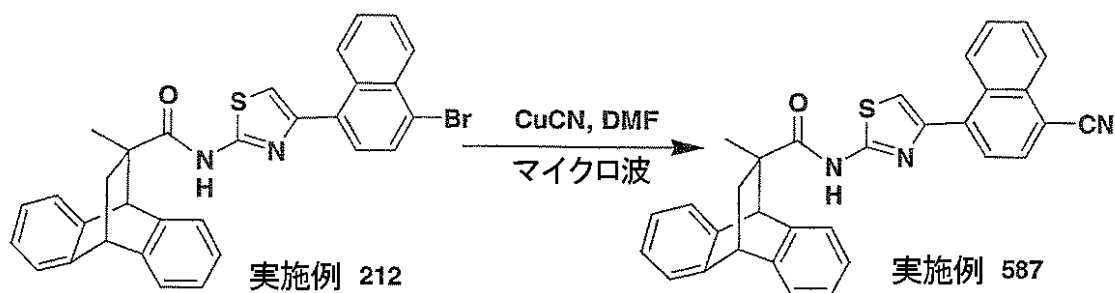
20

【 0 2 6 7 】

実施例 5 8 7

【 化 9 4 】

30



実施例 212 (50 mg, 0.091 mmol) およびシアン化銅 (10 mg, 0.11 mmol) の DMF (2 mL) 懸濁液を、乾燥した重壁のピアレックス管に投入し、窒素を流し込み強く栓をした。該管をマイクロ波 (Smith Workstation 300 W Magnetron 製 @ 2.45 GHz) に置き、2.25 時間攪拌しながら 200 °C に加熱した。該管を室温まで冷却した後、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、茶褐色の油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィ (Isco シリカゲル, 4 g カラム, 10% 酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、灰白色の固形物として実施例 587 を得た (25 mg, 収率 55%)。

40

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.67 (bs, NH), 8.36 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.62-7.69 (m, 2H), 7.26-7.38 (m, 4H), 7.15-7.20 (m, 3H), 7.14 (s, 1H),

50



7.09 (t, 1H), 4.37-4.46 (m, 2H), 2.65 (dd, 1H), 1.65 (dd, 1H), 1.18 (s, 3H);

HPLC tR = 4.2分;

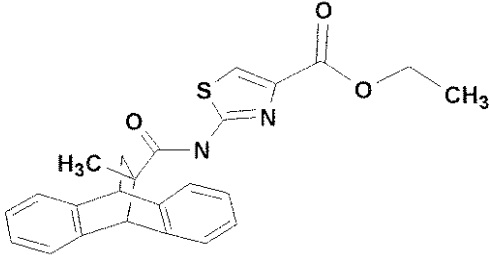
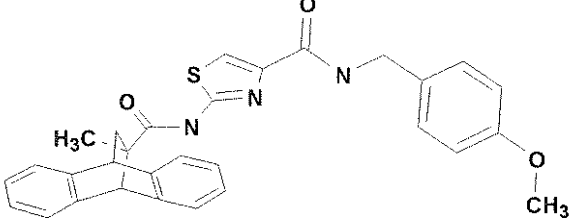
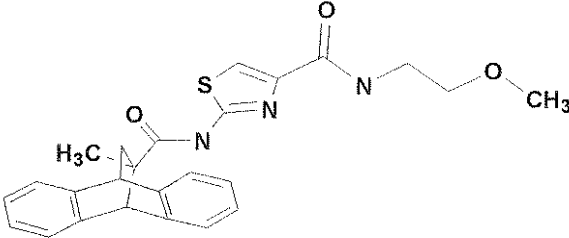
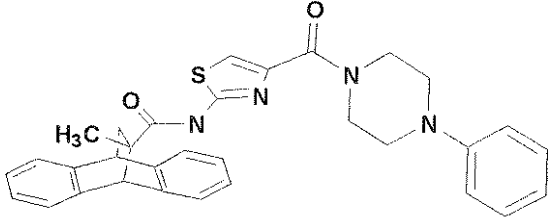
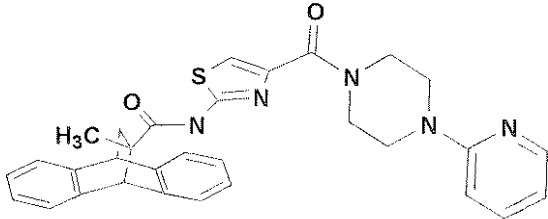
LC/MS m/z 498 (M+H)<sup>+</sup>.

【 0 2 6 8 】

実施例 5 8 8 ~ 6 4 5

実施例 1 に記載と類似方法で、実施例 5 8 8 ~ 6 4 5 を対応する酸およびアミン化合物のカップリングから製造した。市販品として入手できないアミンまたは酸化合物の製造は、この文書の先の製造セクションに記載されている。下表のすべての実施例は、特に断りがなければラセミ体である。一方のエナンチオマーを優位な、または単一の構成成分だけである下表の実施例は、R または S のいずれかとして示されている。キラルカラムでエナンチオマーを分離するのに、本文書の先の製造セクションに記載された方法を用いた。

【表 1 1 9】

| 実施例<br>No. | 構造  | キラル<br>化合物 | MS:<br>(M+H=<br>MW+1) |
|------------|---|------------|-----------------------|
| 588        |    |            | 419.18                |
| 589        |    |            | 510.34                |
| 590        |   |            | 448.38                |
| 591        |  |            | 535.2                 |
| 592        |  |            | 536.21                |

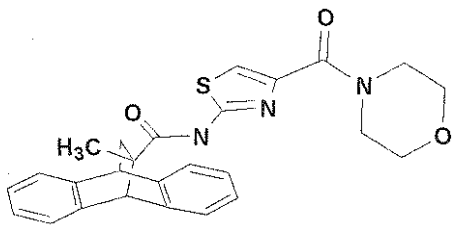
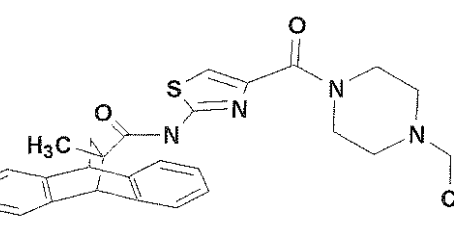
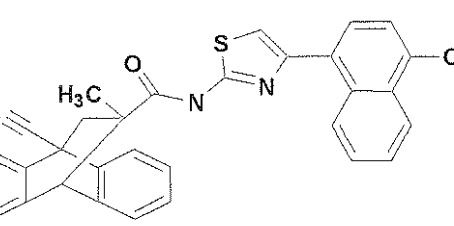
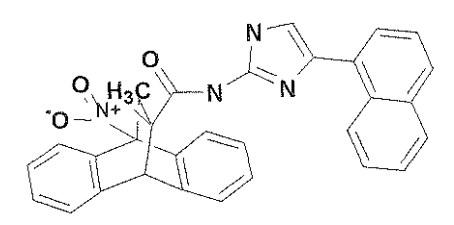
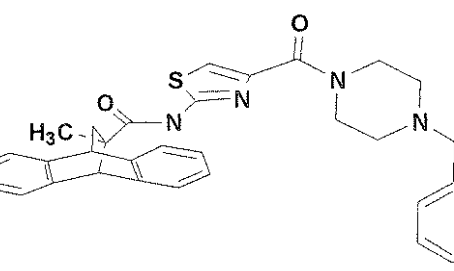
10

20

30

40

【表 1 2 0】

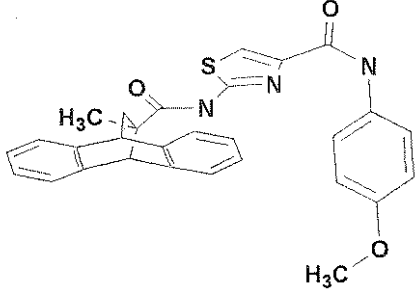
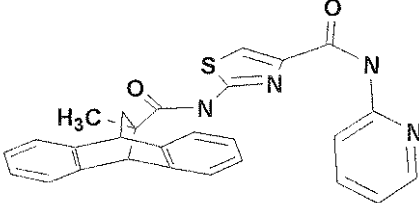
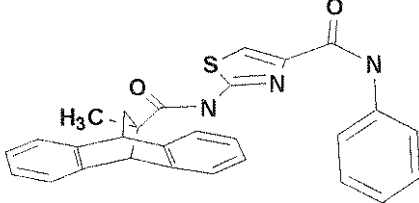
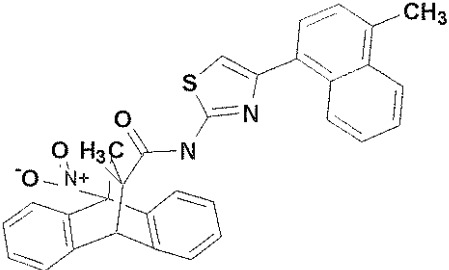
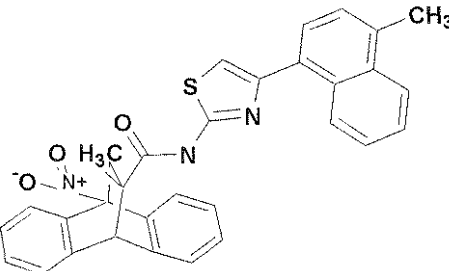
| 実施例<br>No. | 構造  | キラル<br>化合物 | MS:<br>(M+H=<br>MW+1) |
|------------|---|------------|-----------------------|
| 593        |    |            | 460.38                |
| 594        |    |            | 487.46                |
| 595        |   |            | 528.32                |
| 596        |  |            | 501.3                 |
| 597        |  |            | 549.28                |

10

20

30

【表 1 2 1】

| 実施例<br>No. | 構造  | キラル<br>化合物 | MS:<br>(M+H=<br>MW+1) |
|------------|---|------------|-----------------------|
| 598        |    |            | 496.16                |
| 599        |    |            | 467.2                 |
| 600        |   |            | 466.13                |
| 601        |  | キラル (R)    | 532.29                |
| 602        |  | キラル (S)    | 532.26                |

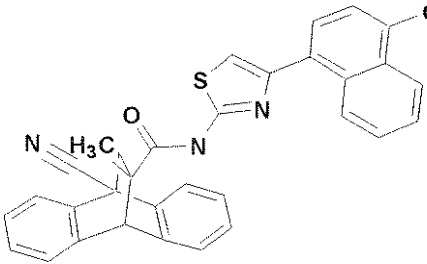
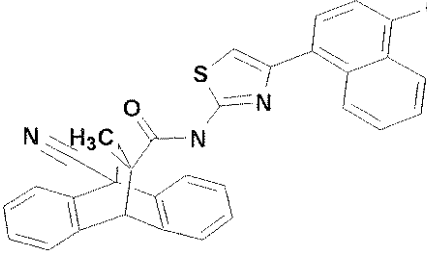
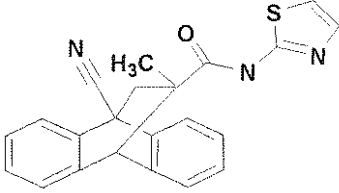
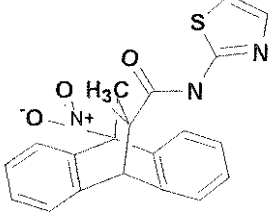
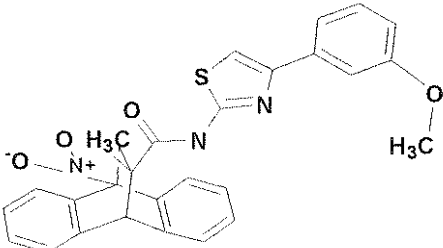
10

20

30

40

【表 1 2 2】

| 実施例<br>No. | 構造  | キラル<br>化合物 | MS:<br>(M+H=<br>MW+1) |
|------------|---|------------|-----------------------|
| 603        |    | キラル (R)    | 512.27                |
| 604        |    | キラル (S)    | 512.24                |
| 605        |   |            | 372.09                |
| 606        |  |            | 392.04                |
| 607        |  |            | 498.24                |

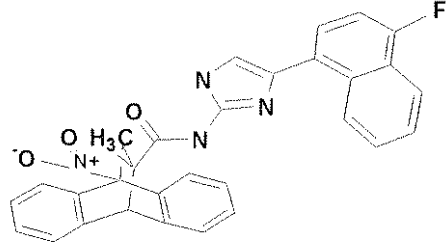
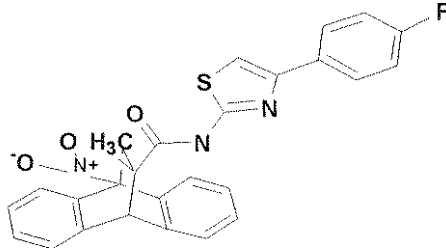
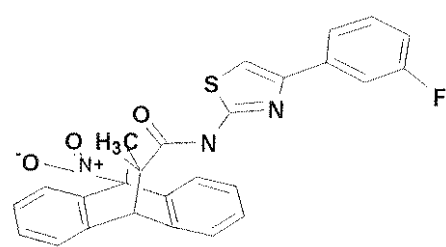
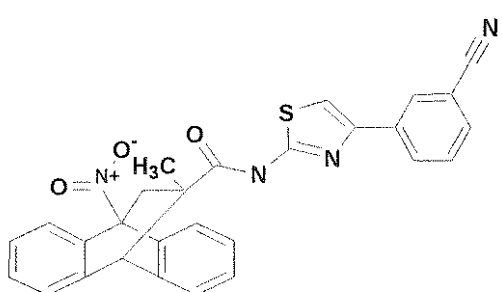
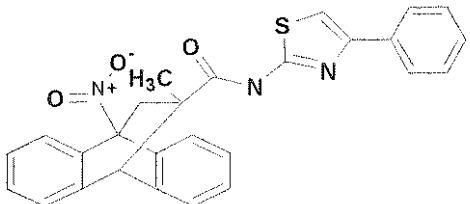
10

20

30

40

【表 1 2 3】

| 実施例<br>No. | 構造  | キラル<br>化合物 | MS:<br>(M+H=<br>MW+1) |
|------------|---|------------|-----------------------|
| 608        |    |            | 519.27                |
| 609        |    |            | 486.07                |
| 610        |   |            | 486.06                |
| 611        |  |            | 493.07                |
| 612        |  |            | 468.13                |

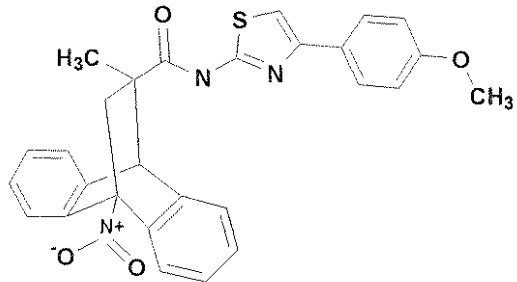
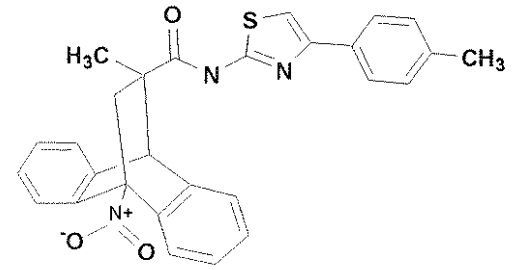
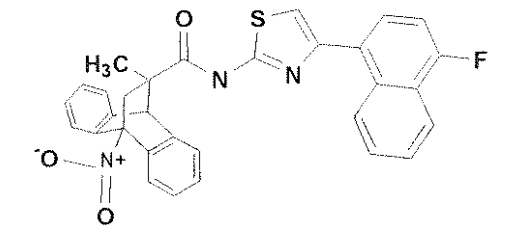
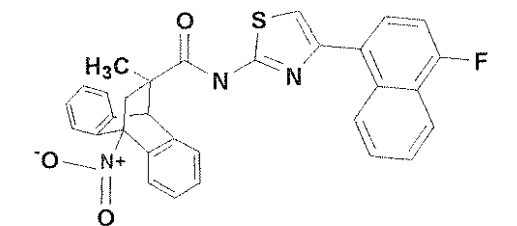
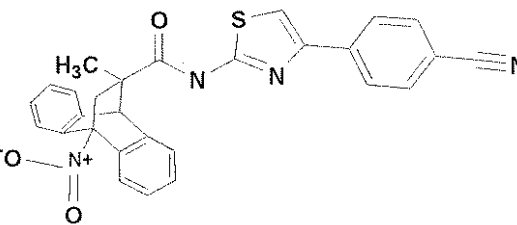
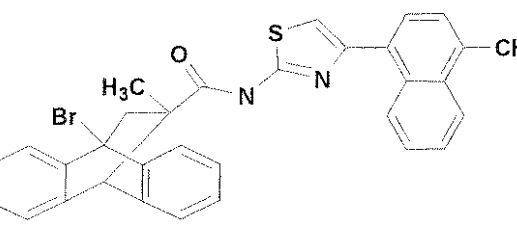
10

20

30

40

【表 1 2 4】

| 実施例<br>No. | 構造  | キラル<br>化合物 | MS:<br>(M+H=<br>MW+1) |
|------------|---|------------|-----------------------|
| 613        |    |            | 496.13                |
| 614        |    |            | 482.09                |
| 615        |   | キラル (R)    | 536.25                |
| 616        |  | キラル (S)    | 536.27                |
| 617        |  |            | 493.01                |
| 618        |  |            | 565.03                |

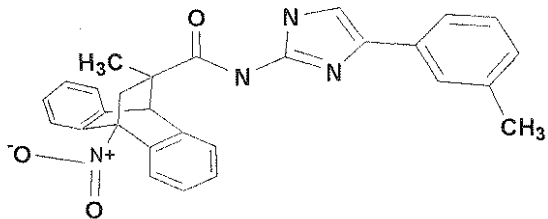
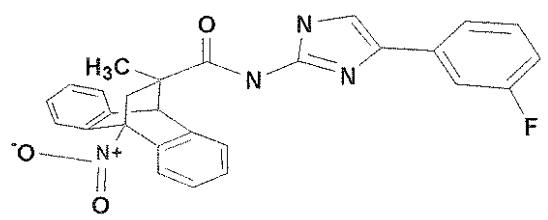
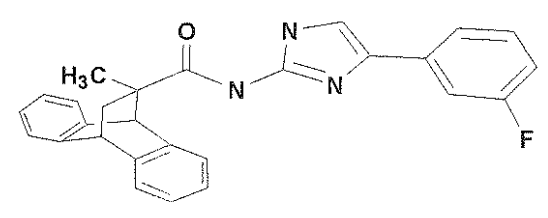
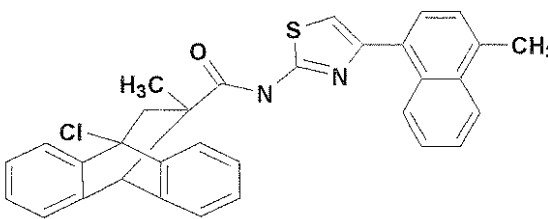
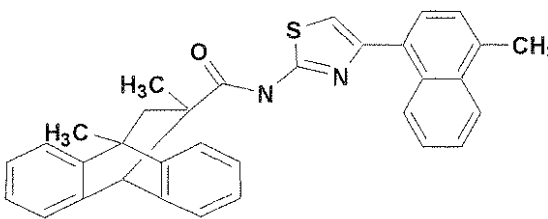
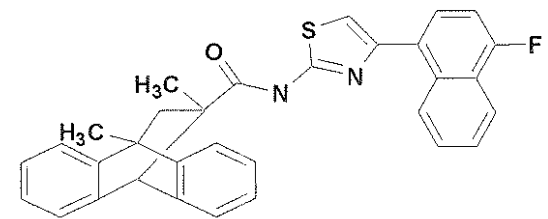
10

20

30

40

【表 1 2 5】

| 実施例<br>No. | 構造  | キラル<br>化合物 | MS:<br>(M+H=<br>MW+1) |
|------------|---|------------|-----------------------|
| 619        |    |            | 465.05                |
| 620        |    |            | 469.05                |
| 621        |   |            | 424.33                |
| 622        |  |            | 521.05                |
| 623        |  |            | 501.09                |
| 624        |  |            | 504.99                |

10

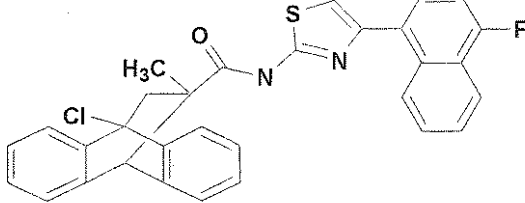
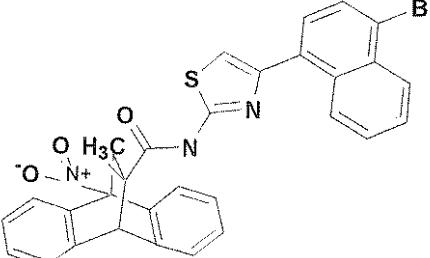
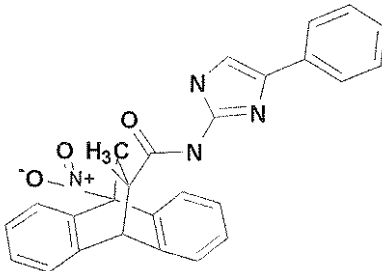
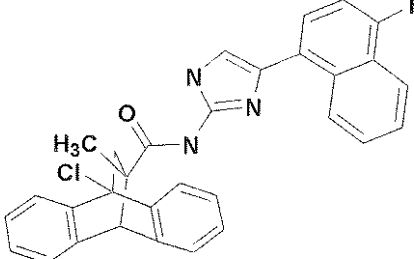
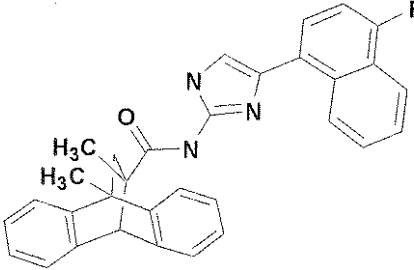
20

30

40



【表 1 2 6】

| 実施例<br>No. | 構造  | キラル<br>化合物 | MS:<br>(M+H=<br>MW+1) |
|------------|---|------------|-----------------------|
| 625        |    |            | 524.95                |
| 626        |    |            | 596                   |
| 627        |   |            | 451.15                |
| 628        |  |            | 508.14                |
| 629        |  |            | 488.17                |

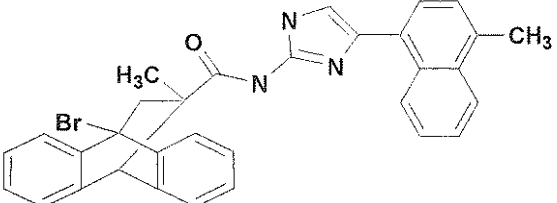
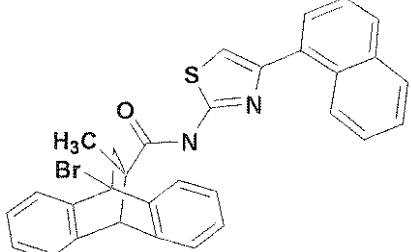
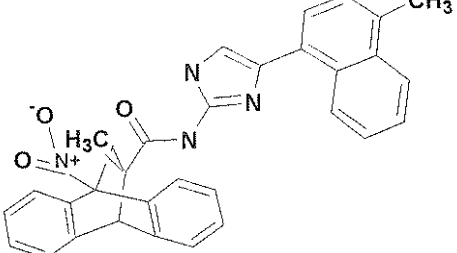
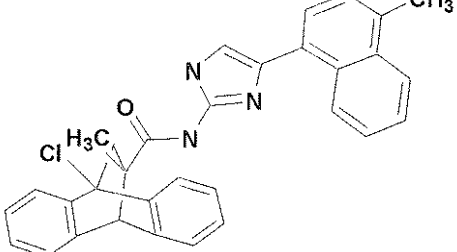
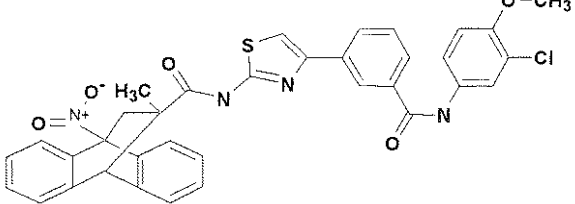
10

20

30

40

【表 1 2 7】

| 実施例<br>No. | 構造  | キラル<br>化合物 | MS:<br>(M+H=<br>MW+1) |
|------------|---|------------|-----------------------|
| 630        |    |            | 548.03                |
| 631        |    |            | 551                   |
| 632        |   |            | 515.18                |
| 633        |  |            | 504.13                |
| 634        |  |            | 651.11                |

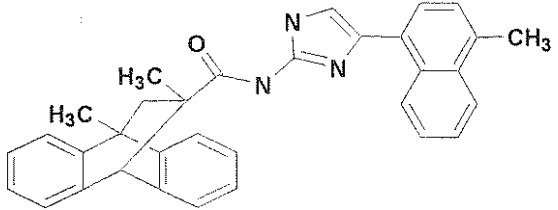
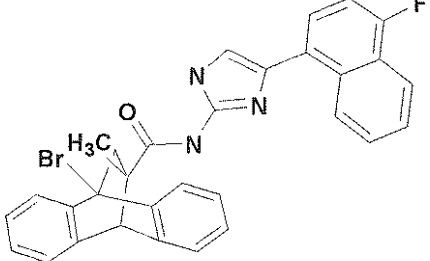
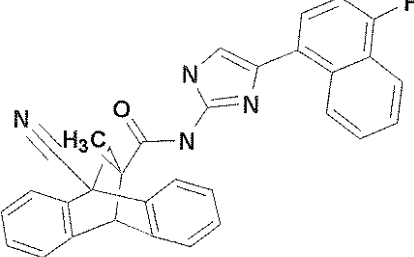
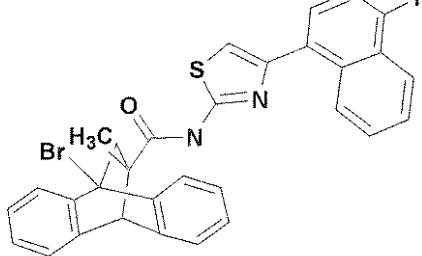
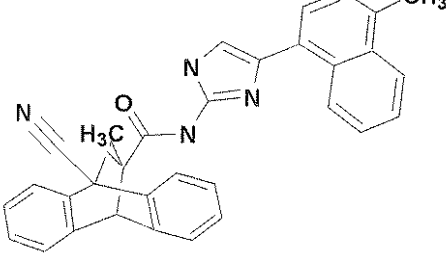
10

20

30

40

【表 1 2 8】

| 実施例<br>No. | 構造  | キラル<br>化合物 | MS:<br>(M+H=<br>MW+1) |
|------------|---|------------|-----------------------|
| 635        |    |            | 484.17                |
| 636        |    |            | 552                   |
| 637        |   |            | 499.1                 |
| 638        |  |            | 569                   |
| 639        |  |            | 495.05                |

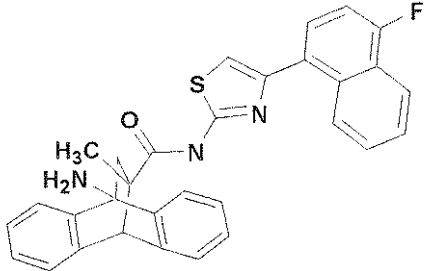
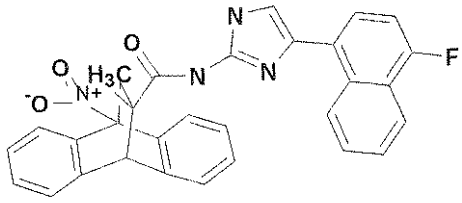
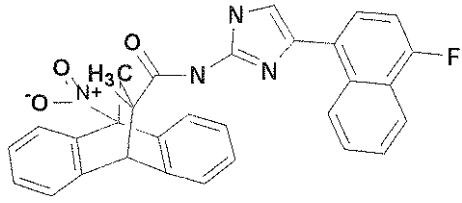
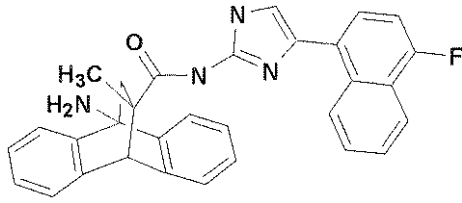
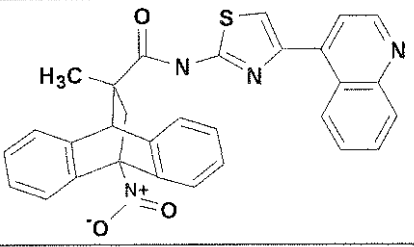
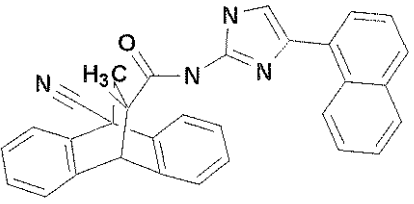
10

20

30

40

【表 1 2 9】

| 実施例<br>No. | 構造  | キラル<br>化合物 | MS:<br>(M+H=<br>MW+1) |
|------------|---|------------|-----------------------|
| 640        |    |            | 506.1                 |
| 641        |    | キラル (S)    | 519.05                |
| 642        |   | キラル (R)    | 519.01                |
| 643        |  |            | 489.07                |
| 644        |  |            | 519.19                |
| 645        |  |            | 481.34                |

10

20

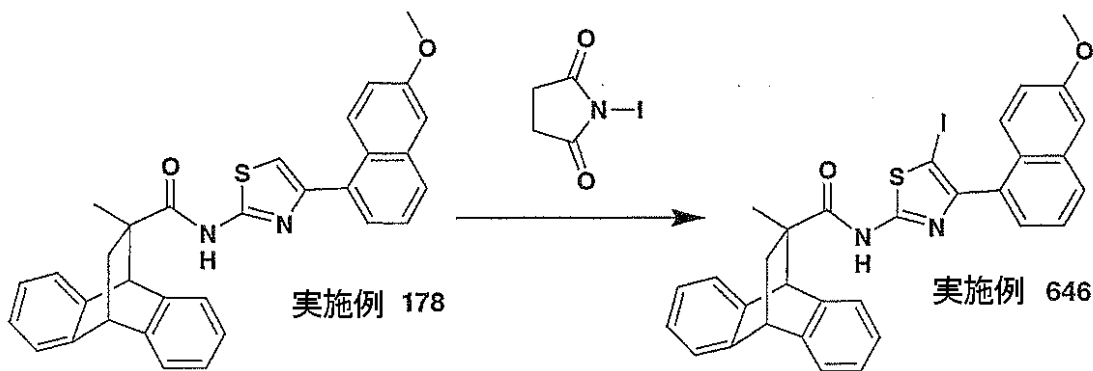
30

40

【 0 2 6 9 】

実施例 6 4 6

## 【化 9 5】



10

実施例 178 (100 mg, 0.29 mmol, 1.0 当量) のアセトニトリル (5 mL) 溶液に、N - ヨウ化コハク酸イミド (65 mg, 0.29 mmol, 1.0 当量) を加えた。該溶液を室温で 2 時間攪拌した。該溶液を飽和重亜硫酸ナトリウム溶液でクエンチし、酢酸エチルで希釈した。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。粗生成物の混合物をフラッシュクロマトグラフィ (20% 酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、実施例 647 の化合物を得た (22.7 mg, 16%)。

LC/MS ( $m/z$  629,  $(M+H)^+$ ).

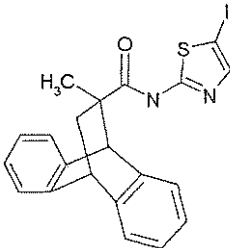
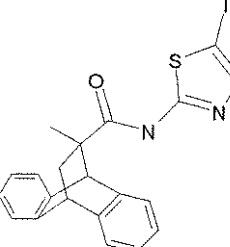
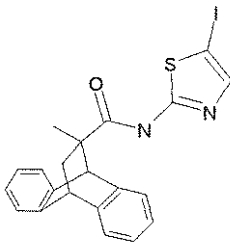
20

## 【 0 2 7 0】

実施例 647 ~ 648

実施例 646 に類似の方法で、実施例 647 ~ 649 を製造した。

【表 1 3 0】

| 実施例 | キラル<br>化合物 | 構造   | MS: (M+H =<br>MW +1) |
|-----|------------|--|----------------------|
| 647 |            |   | 472.35               |
| 648 | キラル<br>(S) |   | 472.35               |
| 649 | キラル<br>(R) |  | 472.35               |

10

20

## 【 国際調査報告 】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT   |  | International application No.<br>PCT/US03/22300                       |  |  |
|---|--|---|--|--|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>  |  |   |  |  |
| IPC(7) : A61K 31/415, 31/425, 31/495, 31/50<br>US CL : 514/385, 365, 249, 250<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC  |  |   |  |  |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b>   |  |   |  |  |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>U.S. : 514/385, 365, 249, 250  |  |   |  |  |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched   |  |   |  |  |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>REGISTRY, CAPLUS, USPATFULL, PCTFULL  |  |   |  |  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>   |  |   |  |  |
| Category *  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No.   |  |  |
| X<br>---<br>Y   | WO 99/15493 A1 (ROCHE DIAGNOSTICS GMBH) 01 April 1999 (01.04.1999),<br>abstract and entire patent.   | 1-17<br>-----<br>18-34  |  |  |
| X<br>---<br>Y   | WO 95/05359 A1 (JAMES BLACK FOUNDATION LIMITED) 23 February 1995<br>(23.02.1995), abstract, page 1-2 and claims 1-12   | 1-17<br>-----<br>18-34  |  |  |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.   |  |   |  |  |
| <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;">           * Special categories of cited documents:<br/>           "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br/>           "B" earlier application or patent published on or after the international filing date<br/>           "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br/>           "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br/>           "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed         </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;">           "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br/>           "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br/>           "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br/>           "&amp;" document member of the same patent family         </td> </tr> </table> |  |   | * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"B" earlier application or patent published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"&" document member of the same patent family |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"B" earlier application or patent published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed  | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"&" document member of the same patent family |   |  |  |
| Date of the actual completion of the international search<br>20 March 2004 (20.03.2004)   |  | Date of mailing of the international search report<br>19 MAY 2004     |  |  |
| Name and mailing address of the ISA/US<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US<br>Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450<br>Alexandria, Virginia 22313-1450<br>Facsimile No. (703)305-3230  |  | Authorized officer<br>Sreed Padmanabhan<br>Telephone No. 703.308.0198 |  |  |

## フロントページの続き

## (51) Int.Cl.

**A 6 1 K 31/341 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/343 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/36 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/381 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/40 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/4035 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/415 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/4155 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/4164 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/4168 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/4184 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/42 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/421 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/4245 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/426 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/427 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/428 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/433 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/437 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/439 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/44 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/4402 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/4406 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/4409 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/4439 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/47 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/4709 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/472 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/4725 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/496 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/4965 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/505 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/517 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/519 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/52 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/5377 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/63 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/635 (2006.01)**  
**A 6 1 K 45/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 1/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 1/02 (2006.01)**  
**A 6 1 P 1/04 (2006.01)**  
**A 6 1 P 1/16 (2006.01)**  
**A 6 1 P 1/18 (2006.01)**  
**A 6 1 P 3/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 3/04 (2006.01)**  
**A 6 1 P 3/10 (2006.01)**

## F I

**A 6 1 K 31/341**  
**A 6 1 K 31/343**  
**A 6 1 K 31/36**  
**A 6 1 K 31/381**  
**A 6 1 K 31/40**  
**A 6 1 K 31/4035**  
**A 6 1 K 31/415**  
**A 6 1 K 31/4155**  
**A 6 1 K 31/4164**  
**A 6 1 K 31/4168**  
**A 6 1 K 31/4184**  
**A 6 1 K 31/42**  
**A 6 1 K 31/421**  
**A 6 1 K 31/4245**  
**A 6 1 K 31/426**  
**A 6 1 K 31/427**  
**A 6 1 K 31/428**  
**A 6 1 K 31/433**  
**A 6 1 K 31/437**  
**A 6 1 K 31/439**  
**A 6 1 K 31/44**  
**A 6 1 K 31/4402**  
**A 6 1 K 31/4406**  
**A 6 1 K 31/4409**  
**A 6 1 K 31/4439**  
**A 6 1 K 31/47**  
**A 6 1 K 31/4709**  
**A 6 1 K 31/472**  
**A 6 1 K 31/4725**  
**A 6 1 K 31/496**  
**A 6 1 K 31/4965**  
**A 6 1 K 31/505**  
**A 6 1 K 31/517**  
**A 6 1 K 31/519**  
**A 6 1 K 31/52**  
**A 6 1 K 31/5377**  
**A 6 1 K 31/63**  
**A 6 1 K 31/635**  
**A 6 1 K 45/00**  
**A 6 1 P 1/00**  
**A 6 1 P 1/02**  
**A 6 1 P 1/04**  
**A 6 1 P 1/16**  
**A 6 1 P 1/18**  
**A 6 1 P 3/00**  
**A 6 1 P 3/04**  
**A 6 1 P 3/10**

## テーマコード(参考)

**4 C 0 3 6**  
**4 C 0 3 7**  
**4 C 0 5 0**  
**4 C 0 5 5**  
**4 C 0 5 6**  
**4 C 0 6 3**  
**4 C 0 6 5**  
**4 C 0 6 9**  
**4 C 0 7 1**  
**4 C 0 8 4**  
**4 C 0 8 6**  
**4 C 2 0 4**  
**4 C 2 0 6**



|                 |           |                 |       |
|-----------------|-----------|-----------------|-------|
| A 6 1 P 5/00    | (2006.01) | A 6 1 P 5/00    |       |
| A 6 1 P 7/00    | (2006.01) | A 6 1 P 7/00    |       |
| A 6 1 P 7/06    | (2006.01) | A 6 1 P 7/06    |       |
| A 6 1 P 9/10    | (2006.01) | A 6 1 P 9/10    |       |
| A 6 1 P 11/00   | (2006.01) | A 6 1 P 9/10    | 1 0 1 |
| A 6 1 P 11/02   | (2006.01) | A 6 1 P 11/00   |       |
| A 6 1 P 11/06   | (2006.01) | A 6 1 P 11/02   |       |
| A 6 1 P 11/16   | (2006.01) | A 6 1 P 11/06   |       |
| A 6 1 P 13/12   | (2006.01) | A 6 1 P 11/16   |       |
| A 6 1 P 17/00   | (2006.01) | A 6 1 P 13/12   |       |
| A 6 1 P 17/02   | (2006.01) | A 6 1 P 17/00   |       |
| A 6 1 P 17/06   | (2006.01) | A 6 1 P 17/02   |       |
| A 6 1 P 17/14   | (2006.01) | A 6 1 P 17/06   |       |
| A 6 1 P 19/00   | (2006.01) | A 6 1 P 17/14   |       |
| A 6 1 P 19/02   | (2006.01) | A 6 1 P 19/00   |       |
| A 6 1 P 19/06   | (2006.01) | A 6 1 P 19/02   |       |
| A 6 1 P 19/08   | (2006.01) | A 6 1 P 19/06   |       |
| A 6 1 P 21/04   | (2006.01) | A 6 1 P 19/08   |       |
| A 6 1 P 25/00   | (2006.01) | A 6 1 P 21/04   |       |
| A 6 1 P 27/02   | (2006.01) | A 6 1 P 25/00   |       |
| A 6 1 P 27/14   | (2006.01) | A 6 1 P 27/02   |       |
| A 6 1 P 29/00   | (2006.01) | A 6 1 P 27/14   |       |
| A 6 1 P 31/04   | (2006.01) | A 6 1 P 29/00   |       |
| A 6 1 P 35/00   | (2006.01) | A 6 1 P 29/00   | 1 0 1 |
| A 6 1 P 35/02   | (2006.01) | A 6 1 P 31/04   |       |
| A 6 1 P 37/02   | (2006.01) | A 6 1 P 35/00   |       |
| A 6 1 P 37/06   | (2006.01) | A 6 1 P 35/02   |       |
| A 6 1 P 37/08   | (2006.01) | A 6 1 P 37/02   |       |
| A 6 1 P 43/00   | (2006.01) | A 6 1 P 37/06   |       |
| C 0 7 C 231/02  | (2006.01) | A 6 1 P 37/08   |       |
| C 0 7 C 233/58  | (2006.01) | A 6 1 P 43/00   | 1 1 1 |
| C 0 7 C 233/59  | (2006.01) | A 6 1 P 43/00   | 1 2 1 |
| C 0 7 C 233/60  | (2006.01) | C 0 7 C 231/02  |       |
| C 0 7 C 233/61  | (2006.01) | C 0 7 C 233/58  |       |
| C 0 7 C 233/62  | (2006.01) | C 0 7 C 233/59  |       |
| C 0 7 C 233/63  | (2006.01) | C 0 7 C 233/60  |       |
| C 0 7 C 237/24  | (2006.01) | C 0 7 C 233/61  |       |
| C 0 7 C 237/52  | (2006.01) | C 0 7 C 233/62  |       |
| C 0 7 C 253/30  | (2006.01) | C 0 7 C 233/63  |       |
| C 0 7 C 255/29  | (2006.01) | C 0 7 C 237/24  |       |
| C 0 7 C 303/22  | (2006.01) | C 0 7 C 237/52  |       |
| C 0 7 C 311/46  | (2006.01) | C 0 7 C 253/30  |       |
| C 0 7 C 315/04  | (2006.01) | C 0 7 C 255/29  |       |
| C 0 7 C 317/40  | (2006.01) | C 0 7 C 303/22  |       |
| C 0 7 D 207/416 | (2006.01) | C 0 7 C 311/46  |       |
| C 0 7 D 213/40  | (2006.01) | C 0 7 C 315/04  |       |
| C 0 7 D 213/75  | (2006.01) | C 0 7 C 317/40  |       |
| C 0 7 D 213/82  | (2006.01) | C 0 7 D 207/416 |       |
| C 0 7 D 213/85  | (2006.01) | C 0 7 D 213/40  |       |
| C 0 7 D 215/38  | (2006.01) | C 0 7 D 213/75  |       |

|                       |                  |                |         |
|-----------------------|------------------|----------------|---------|
| <b>C 0 7 D 215/42</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 213/82 |         |
| <b>C 0 7 D 217/22</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 213/85 |         |
| <b>C 0 7 D 231/16</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 215/38 |         |
| <b>C 0 7 D 231/40</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 215/42 |         |
| <b>C 0 7 D 233/88</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 217/22 |         |
| <b>C 0 7 D 233/90</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 231/16 |         |
| <b>C 0 7 D 233/92</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 231/40 |         |
| <b>C 0 7 D 235/14</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 233/88 |         |
| <b>C 0 7 D 235/30</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 233/90 | A       |
| <b>C 0 7 D 239/42</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 233/92 |         |
| <b>C 0 7 D 239/69</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 235/14 |         |
| <b>C 0 7 D 239/94</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 235/30 | A       |
| <b>C 0 7 D 241/20</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 235/30 | B       |
| <b>C 0 7 D 261/14</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 239/42 | Z       |
| <b>C 0 7 D 261/16</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 239/69 | A       |
| <b>C 0 7 D 263/48</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 239/94 |         |
| <b>C 0 7 D 271/08</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 241/20 |         |
| <b>C 0 7 D 277/62</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 261/14 |         |
| <b>C 0 7 D 277/64</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 261/16 |         |
| <b>C 0 7 D 277/82</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 263/48 |         |
| <b>C 0 7 D 285/06</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 271/08 |         |
| <b>C 0 7 D 307/52</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 277/62 |         |
| <b>C 0 7 D 307/88</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 277/64 |         |
| <b>C 0 7 D 317/58</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 277/82 |         |
| <b>C 0 7 D 333/20</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 285/06 |         |
| <b>C 0 7 D 333/38</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 307/52 |         |
| <b>C 0 7 D 401/04</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 307/88 |         |
| <b>C 0 7 D 405/04</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 317/58 |         |
| <b>C 0 7 D 417/04</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 333/20 |         |
| <b>C 0 7 D 417/10</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 333/38 |         |
| <b>C 0 7 D 417/12</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 401/04 |         |
| <b>C 0 7 D 471/04</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 405/04 |         |
| <b>C 0 7 D 471/08</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 417/04 |         |
| <b>C 0 7 D 473/34</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 417/10 |         |
| <b>C 0 7 D 487/04</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 417/12 |         |
| <b>C 0 7 D 495/04</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 471/04 | 1 0 8 Q |
| <b>C 0 7 D 277/20</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 471/08 |         |
| <b>C 0 7 D 277/46</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 473/34 | 3 6 1   |
| <b>C 0 7 D 209/48</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 487/04 | 1 4 3   |
| <b>C 0 7 D 277/56</b> | <b>(2006.01)</b> | C 0 7 D 495/04 | 1 0 5 Z |
|                       |                  | C 0 7 D 277/46 |         |
|                       |                  | C 0 7 D 209/48 | Z       |
|                       |                  | C 0 7 D 277/56 |         |

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

テフロン

パイレックス

- (72)発明者 ウェイン・バッカロ  
アメリカ合衆国19067ペンシルベニア州ヤードリー、ウエスターバー・ロード1706番
- (72)発明者 ビンウェイ・ベラ・ヤン  
アメリカ合衆国08502ニュージャージー州ベル・ミード、リージェンツ・コート15番
- (72)発明者 キム・ソンホン  
アメリカ合衆国08560ニュージャージー州タイタスビル、ルパイン・レイン3番
- (72)発明者 ترام・ハイン  
アメリカ合衆国08534ニュージャージー州ペニントン、マンリー・ロード26番
- (72)発明者 デイビッド・アール・トートラニ  
アメリカ合衆国08558ニュージャージー州スキルマン、ダーラム・ロード50番
- (72)発明者 ケネス・ジェイ・リービット  
アメリカ合衆国08648ニュージャージー州ローレンスビル、ビー2、フランクリン・コーナー・ロード180番
- (72)発明者 ウェンイン・リ  
アメリカ合衆国06457コネチカット州ミドルタウン、タウン・プレイス6221番
- (72)発明者 アーサー・エム・ドウェイコ  
アメリカ合衆国07853ニュージャージー州ロング・バレー、ハイランド・アベニュー9番
- (72)発明者 シャオ・タオ・チェン  
アメリカ合衆国19711デラウェア州ニューアーク、ヘンローベン・コート10番
- (72)発明者 リディア・ドウェイコ  
アメリカ合衆国07853ニュージャージー州ロング・バレー、ハイランド・アベニュー9番

Fターム(参考) 4C022 CA02

4C023 HA03

4C031 JA07 LA01

4C033 AD08 AD15 AD17 AD18 AD20 AE14 AE17 AE18 AE20

4C034 AL03

4C036 AD04 AD17 AD27 AD28 AD30

4C037 HA27 RA01

4C050 AA01 BB05 CC08 EE04 FF01 GG04 HH01

4C055 AA01 BA01 BA02 BA03 BA06 BA53 BB03 BB04 CA01 CA02

CA58 CA59 DA06 DA28 DB02 DB03 DB04

4C056 AA01 AB01 AB02 AC01 AC02 AC06 AD01 AE03 BB11 FA03

FB10

4C063 AA01 BB01 BB05 BB08 CC25 CC62 CC75 CC92 DD03 DD14

DD22 DD41 DD62 EE01

4C065 AA03 AA04 AA19 BB06 BB09 CC01 CC09 DD02 EE02 HH01

JJ01 KK01 KK02 LL01 PP09 PP17

4C069 AC06 BB08 BC28

4C071 AA01 BB01 CC02 CC21 EE13 FF05 HH17 LL01

4C084 AA19 MA02 NA05 ZA122 ZA362 ZA422 ZA542 ZA972 ZB082 ZB262

ZB322 ZB332 ZB352 ZC332 ZC352 ZC751 ZC752

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BA03 BA05 BA13 BB02 BC11 BC17

BC28 BC30 BC35 BC36 BC38 BC39 BC42 BC46 BC48 BC69

BC71 BC73 BC82 BC84 BC85 CB05 CB06 CB07 CB09 DA19

DA20 GA02 GA04 GA07 GA08 GA10 GA12 MA01 MA04 NA14

