

(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2011-516498

(P2011-516498A)

(43) 公表日 平成23年5月26日(2011.5.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04 101	4C065
A61K 31/437 (2006.01)	C07D 471/04 CSP	4C086
A61P 43/00 (2006.01)	A61K 31/437	
A61P 9/10 (2006.01)	A61P 43/00 123	
A61P 9/00 (2006.01)	A61P 43/00 111	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 35 頁) 最終頁に続く		

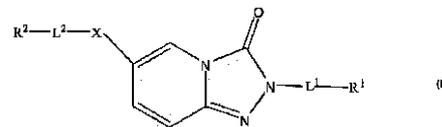
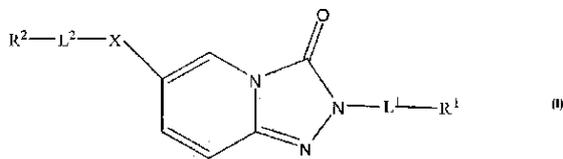
(21) 出願番号 特願2011-503219 (P2011-503219)
 (86) (22) 出願日 平成21年4月3日 (2009.4.3)
 (85) 翻訳文提出日 平成22年11月29日 (2010.11.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/039503
 (87) 国際公開番号 W02009/137201
 (87) 国際公開日 平成21年11月12日 (2009.11.12)
 (31) 優先権主張番号 61/042, 625
 (32) 優先日 平成20年4月4日 (2008.4.4)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 500029420
 ギリアード サイエンス、 インコー
 ポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 944
 04, フォスター シティ, レイクサイ
 ド ドライブ 333
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ステアロイル-C o A デサチュラーゼの阻害剤として使用するためのトリアゾロピリジノン誘導体

(57) 【要約】



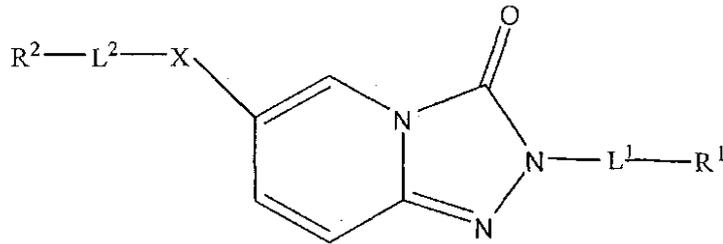
ステアロイルC o A デサチュラーゼ (S C D) は、 9 脂肪酸デサチュラーゼである。いくつかの研究は、肥満症、糖尿病、高トリグリセリド血症ならびに関係する疾患および共存症を治療するための手段としての S C D 阻害を強く暗示している。本発明は、式 I の構造を有する、ステアロイル - C o A デサチュラーゼの阻害剤として使用するためのトリアゾロピリジノン誘導体を開示する。化合物は、ステアロイル - C o A デサチュラーゼ (S C D) 酵素により媒介される様々なヒト疾患、特に、異常な脂質レベルに関連する疾患、心臓血管疾患、糖尿病、肥満症、メタボリック症候群などを治療および / または予防する際に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の構造を有するステアロイル - CoA デサチュラーゼの阻害剤である化合物

【化 1 1】



式 I

10

(式中、

R¹ は、水素、置換されていてもよい C₁ - 20 アルキル、置換されていてもよい C₁ - 6 低級アルキル、置換されていてもよい C₃ - 20 シクロアルキル、置換されていてもよい C₂ - 20 アルケニル、置換されていてもよい C₂ - 20 アルキニル、置換されていてもよい C₁ - 20 アルコキシ、置換されていてもよい単環式アリール、または置換されていてもよい単環式ヘテロアリールであり、

R² は、水素、置換されていてもよい C₁ - 20 アルキル、置換されていてもよい C₁ - 6 低級アルキル、置換されていてもよい C₃ - 20 シクロアルキル、置換されていてもよい C₂ - 20 アルケニル、置換されていてもよい C₂ - 20 アルキニル、置換されていてもよい C₁ - 20 アルコキシであり、

X は、-O-C(O)-、-NR'-C(O)-、-C(O)-NR'-、または -O-C(O)-NR'- から選択される部分であり、R' は、水素または C₁ - 6 低級アルキルであり、

L¹ は、共有結合または -L_k-Y- であり、L_k は、置換されていてもよい直鎖または分岐の C₁ - 4 アルキレンであり、Y は、共有結合、-O-、-S-、または -NR''- から選択され、R'' は、水素または C₁ - 6 低級アルキルであり、

L² は、共有結合または -L_{k'}-Y'- であり、L_{k'} は、置換されていてもよい直鎖または分岐の C₁ - 4 アルキレンであり、Y' は、共有結合、-O-、-S-、または -NR'''- から選択され、R''' は、水素または C₁ - 6 低級アルキルである)。

20

30

【請求項 2】

R¹ が、低級アルキル、ハロゲン、CF₃、-OCF₃、および -OCH₃ からなる群から選択される 1 - 3 個の置換基で、3、4、または 5 位において置換されていてもよいフェニルであり、

L¹ が、メチレンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

X が、-NR'-C(O)- である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R¹ が、置換されていてもよい単環式アリールである、請求項 3 に記載の化合物。

40

【請求項 5】

2 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - N - ヘキシル - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド ;

2 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド ; および

2 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド

からなる群から選択される、請求項 4 に記載の化合物。

50

【請求項 6】

L¹ が、-Lk-Y-であり、Lk が、置換されていてもよい C₂₋₃ アルキレンであり、Y が、共有結合または -O- である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 7】

2 - (3 - (2, 5 - ジクロロフェノキシ)プロピル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド; および

(S) - N - ブチル - 2 - (1 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)エチル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド

からなる群から選択される、請求項 6 に記載の化合物。

10

【請求項 8】

X が、-C(O)-NR'-である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

R¹ が、置換されていてもよい単環式アリアルである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

N - (2 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド、および

N - (2 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 6 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパンアミド

からなる群から選択される、請求項 9 に記載の化合物。

20

【請求項 11】

L¹ が、-Lk-Y-であり、Lk が、置換されていてもよい C₂₋₃ アルキレンであり、Y が、共有結合または -O- である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 12】

請求項 11 に記載の化合物、すなわち、2 - ヒドロキシ - N - (3 - オキソ - 2 - (3 - (o - トリルオキシ)プロピル) - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 6 - イル) アセトアミド。

30

【請求項 13】

X が、-O-C(O)-である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

エチル 2 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレート、および

2 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸

からなる群から選択される、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

X が、-O-C(O)-NR'-である、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 16】

tert - ブチル 2 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 6 - イルカルバメート、および

ブチル 2 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 6 - イルカルバメート

からなる群から選択される、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

R² が、置換されていてもよいアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

治療有効量の請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩、エステル、プ

50

ロドラッグ、もしくは水和物を含む、医薬組成物。

【請求項 19】

ステアロイル - C o A デサチュラーゼ阻害性化合物で治療することができる哺乳動物における疾患または状態を治療するための方法であって、それを必要としている哺乳動物に、治療有効投与量の請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは水和物を投与することを含む、方法。

【請求項 20】

前記疾患状態が、冠状動脈疾患、アテローム性動脈硬化症、心臓疾患、高血圧症、および末梢血管疾患、癌、脳血管疾患（脳卒中、虚血性脳卒中および一過性脳虚血発作（TIA））、ならびに虚血性網膜症を包含するが、これらに限定されるものではない）、脂質異常症、肥満症、糖尿病、インスリン抵抗性、グルコース耐性の低下、インスリン非依存性糖尿病、II型糖尿病、I型糖尿病、および他の糖尿病性合併症からなる群から選択される、請求項 19 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、2008年4月4日に出願された、米国仮特許出願第61/042,625号に対する優先権を主張する。この仮特許出願は、参照によりその全体が、本明細書中で援用される。

【0002】

（発明の分野）

本発明は、一般的に、トリアゾロピリジノン誘導体などの、ステアロイル - C o A デサチュラーゼの阻害剤の分野、およびステアロイル - C o A デサチュラーゼ（SCD）酵素により媒介される様々なヒト疾患、特に、脂質レベルの上昇に関連する疾患、心臓血管疾患、癌、糖尿病、肥満症、メタボリック症候群などを治療および/または予防する際のような化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0003】

（背景）

ステアロイル C o A デサチュラーゼ（SCD）は、9 脂肪酸デサチュラーゼである。哺乳動物の酵素は、小胞体に局在しており、そのプロセスで、9 位において飽和脂肪酸を不飽和化して一価不飽和脂肪酸を生成するための分子 O₂ および N A D H ならびに水を必要とする。これらの酵素にとっての一次基質は、ステアリン酸（C18）およびパルミチン酸（C16）のアシル - C o A 誘導体であり、主要な反応は、ステアリン酸のオレイン酸（C18：1）への変換である。種に応じて、主に組織分布が異なる 2 ~ 4 種の高度に相同性の S C D のアイソフォームが存在する。

【0004】

最もよく特徴がわかっている S C D アイソザイムは、肝臓、脂肪および骨格筋で主に見いだされる S C D 1 である。マウスおよびラットにおける S C D 1 の欠失、変異または阻害は、肝トリグリセリド分泌の減少、肝脂肪変性の減少、体重増加に対する抵抗性ならびにインスリン感受性およびグルコース取り込みの改善をもたらす（Ntambiら（2004年）Prog Lipid Res 43巻、91~104頁；（2005年）、Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 73巻、35~41頁；および（2005年）Obes. Rev. 6巻、169~174頁にレビューされている）。S C D 活性の代用物とメタボリック症候群、糖尿病および肥満症との間の相関を示すヒトにおける研究と組み合わせられたこれらの研究は、肥満症、糖尿病、高トリグリセリド血症ならびに関係する疾患および共存症を治療するための手段としての S C D 阻害を強く暗示している。アンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤を使用して行われた研究は、S C D 活性と肥満症および食餌誘発性肝インスリン抵抗性の発現との間の相関も証明した。Jiangら（2005年）J. Clin. Invest. 115巻：1030~1038頁；およびGutierrez-Juarezら（2006年）J.

10

20

30

40

50

Clin. Invest. 116巻：1686～1695頁を参照されたい。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は、SCD活性を阻害し、したがって、脂質レベルおよび脂質脂肪酸組成を調節する際に有用である化合物を提供する。これらの化合物は、脂質レベルの上昇に関連する疾患、心臓血管疾患、癌、糖尿病、肥満症、メタボリック症候群などを包含するがこれらに限定されない、脂質異常症に関連する疾患および脂質代謝の障害などのSCD媒介性疾患の治療に有用である。

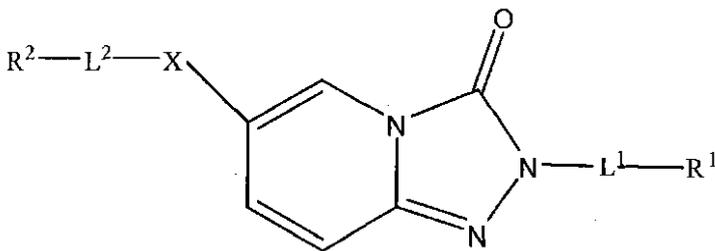
【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明の目的は、ステアロイル-CoAデサチュラーゼ阻害剤として作用する化合物を提供することである。したがって、第1の態様において、本発明は、式Iの構造を有するステアロイル-CoAデサチュラーゼ阻害剤化合物に関し、

【0007】

【化1】



式 I

式中、

R¹は、水素、置換されていてもよいC₁～20アルキル、置換されていてもよいC₁～6低級アルキル、置換されていてもよいC₃～20シクロアルキル、置換されていてもよいC₂～20アルケニル、置換されていてもよいC₂～20アルキニル、置換されていてもよいC₁～20アルコキシ、置換されていてもよい単環式アリール、または置換されていてもよい単環式ヘテロアリールであり、

R²は、水素、置換されていてもよいC₁～20アルキル、置換されていてもよいC₁～6低級アルキル、置換されていてもよいC₃～20シクロアルキル、置換されていてもよいC₂～20アルケニル、置換されていてもよいC₂～20アルキニル、置換されていてもよいC₁～20アルコキシであり、

Xは、-O-C(O)-、-NR'-C(O)-、-C(O)-NR'-、または、-O-C(O)-NR'-から選択される部分であり、各R'は、独立して水素またはC₁～6低級アルキルであり、

L¹は、共有結合または-L^k-Y-であり、L^kは、置換されていてもよい直鎖または分岐のC₁～4アルキレンであり、Yは、共有結合、-O-、-S-、または-NR''-から選択され、R''は、水素またはC₁～6低級アルキルであり、

L²は、共有結合または-L^{k'}-Y'-であり、L^{k'}は、置換されていてもよい直鎖または分岐のC₁～4アルキレンであり、Y'は、共有結合、-O-、-S-、または-NR'''-から選択され、R'''は、水素またはC₁～6低級アルキルである。

【0008】

本発明の一部の実施形態において、R¹およびR²は、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、NO₂、CF₃、CN、OR²⁰、SR²⁰、N(R²⁰)₂、S(O)R²²、SO₂R²²、SO₂N(R²⁰)₂、S(O)₃R²⁰、P(O)(OR²⁰)₂、SO₂NR²⁰COR²²、SO₂NR²⁰CO₂R²²、SO₂NR²⁰CON(R²⁰)₂、NR²⁰COR²²、NR²⁰CO₂R²²、NR²⁰

CON(R²⁰)₂、NR²⁰C(NR²⁰)NHR²³、COR²⁰、CO₂R²⁰、
 CON(R²⁰)₂、CONR²⁰SO₂R²²、NR²⁰SO₂R²²、SO₂NR²⁰
⁰CO₂R²²、OCONR²⁰SO₂R²²、OC(O)R²⁰、C(O)OCH₂O
 C(O)R²⁰、およびOCON(R²⁰)₂からなる群から独立して選択される1~3
 個の置換基で置換されていてもよく、一部の場において、各任意選択のアルキル、ヘテ
 ロアリール、アリール、およびヘテロシクリル置換基は、ハロ、NO₂、アルキル、CF
₃、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、アルキルもしくはアリールもしくはヘ
 テロアリールアミド、NR²⁰COR²²、NR²⁰SO₂R²²、COR²⁰、CO₂
 R²⁰、CON(R²⁰)₂、NR²⁰CON(R²⁰)₂、OC(O)R²⁰、OC(
 O)N(R²⁰)₂、S(O)₃R²⁰、P(O)(OR²⁰)₂、SR²⁰、S(O)
 R²²、SO₂R²²、SO₂N(R²⁰)₂、CN、またはOR²⁰でさらに置換され
 てもよい。

10

【0009】

本発明のある実施形態において、R¹およびR²は、アルキル、ヘテロシクリル、アリ
 ール、ヘテロアリール、ハロ、NO₂、CF₃、CN、OR²⁰、SR²⁰、N(R²⁰)
₂、S(O)R²²、SO₂R²²、SO₂N(R²⁰)₂、NR²⁰COR²²、N
 R²⁰CO₂R²²、NR²⁰CON(R²⁰)₂、COR²⁰、CO₂R²⁰、CON
₂(R²⁰)₂、NR²⁰SO₂R²²、およびOC(O)R²⁰からなる群から独立して
 選択される1~3個の置換基で置換されていてもよく、一部の場において、各任意選択
 のアルキル、ヘテロアリール、アリール、およびヘテロシクリル置換基は、ハロ、NO₂
 、アルキル、CF₃、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、アルキルもしくはアリ
 ールもしくはヘテロアリールアミド、NR²⁰COR²²、NR²⁰SO₂R²²、C
 OR²⁰、CO₂R²⁰、CON(R²⁰)₂、SR²⁰、S(O)R²²、SO₂R²²
²、SO₂N(R²⁰)₂、CN、またはOR²⁰でさらに置換されていてもよい。

20

【0010】

そのような実施形態において、R²⁰およびR²²は、水素、C₁₋₁₅アルキル、C
₂₋₁₅アルケニル、C₂₋₁₅アルキニル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロ
 アリールからなる群から独立して選択され、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ
 シクリル、アリール、およびヘテロアリール部分は、ハロ、アルキル、モノ-またはジア
 ルキルアミノ、アルキルまたはアリールまたはヘテロアリールアミド、CN、C₁₋₆アル
 キル-O-、CF₃、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択される1~3
 個の置換基で置換されていてもよい。

30

【0011】

典型的なR¹基は、低級アルキル、ハロゲン、CF₃、-OCF₃、および-OCH₃
 からなる群から選択される1~3個の置換基でフェニル環の3、4、または5位において
 置換されていてもよいフェニルである。

【0012】

典型的な実施形態において、R²基は、ヒドロキシ、ハロゲン、NO₂、C₁₋₆アル
 キル、C₁₋₆アルキル-O-、CF₃、アミノ、モノ-またはジ-アルキルアミノから
 なる群から選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₂₀アル
 キル(例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、
 またはオクチル)である。他の典型的な実施形態において、R²基は、ハロゲン、CF₃
 、-OCF₃、および-OCH₃からなる群から選択される1~3個の置換基でフェニル
 環の例えば、3、4、または5位において置換されていてもよいフェニルなどの、置換さ
 れていてもよいアリールである。

40

【0013】

ある実施形態において、L¹基は、共有結合または-Lk-Y-であり、Lkは、置換
 されていてもよい直鎖または分岐のC₁₋₄アルキレンであり、Yは、共有結合、-O-
 、-S-、または-NR''-から選択され、R''は、水素またはC₁₋₆低級アルキ
 ルである。一部の実施形態において、L¹基は、ヒドロキシル、低級アルキル、低級アル

50

コキシ、ハロゲン、 CF_3 、および $-OCF_3$ から選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキレンであってよい。典型的な L^1 基は、共有結合、置換されていてもよい C_{1-4} アルキレン - Y -、置換されていてもよい C_{2-3} アルキレン - Y -、メチレン - Y -、 $-CH_2CH_2 - Y -$ 、 $-CH_2CH_2CH_2 - Y -$ ； $-CH(CH_3)CH_2 - Y -$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2 - Y -$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2 - Y -$ または $-CH(CH_3)CH_2CH_2 - Y -$ であり、Y は、共有結合、 $-O -$ 、 $-S -$ 、または $-NR'' -$ から選択され、 R'' は、水素または C_{1-6} 低級アルキルである。典型的には、Y は、共有結合または $-O -$ から選択される。典型的な実施形態において、 L^1 は、Y が R^1 基に直接連結しているように配向されており、他の実施形態において、 R^1 基に直接連結しているのは Lk である。

10

【0014】

ある実施形態において、 L^2 基は、共有結合または $-Lk' - Y' -$ であり、 Lk' は、置換されていてもよい直鎖または分岐の C_{1-4} アルキレンであり、 Y' は、共有結合、 $-O -$ 、 $-S -$ 、または $-NR'' -$ から選択され、 R'' は、水素または C_{1-6} 低級アルキルである。一部の実施形態において、 L^2 基は、ヒドロキシル、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、および $-OCF_3$ から選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキレンであってよい。典型的な L^2 基は、共有結合、置換されていてもよい C_{1-4} アルキレン - Y' -、置換されていてもよい C_{2-3} アルキレン - Y' -、メチレン - Y' -、 $-CH_2CH_2 - Y'$ -、 $-CH_2CH_2CH_2 - Y'$ -； $-CH(CH_3)CH_2 - Y'$ -、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2 - Y'$ -、 $-C(CH_3)_2CH_2 - Y'$ - または $-CH(CH_3)CH_2CH_2 - Y'$ - であり、 Y' は、共有結合、 $-O -$ 、 $-S -$ 、または $-NR'' -$ から選択され、 R'' は、水素または C_{1-6} 低級アルキルである。典型的には、 Y' は、共有結合または $-O -$ から選択される。典型的な L^2 基は、共有結合、 C_{2-3} アルキレン、メチレン、 $-CH_2CH_2 -$ 、 $-CH_2CH_2CH_2 -$ ； $-CH(CH_3)CH_2 -$ である。典型的な実施形態において、 L^2 は、 Y' が R^2 基に直接連結しているように配向されており、他の実施形態において、 R^2 基に直接連結しているのは Lk' である。

20

【0015】

ある実施形態において、X は、 $-O - C(O) -$ 、 $-NR' - C(O) -$ 、 $-C(O) - NR' -$ または $-O - C(O) - NR' -$ から選択される部分であり、各 R' は、独立して水素または C_{1-6} 低級アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、またはヘキシル）である。特定の実施形態において、X は、 $-O - C(O) -$ 、 $-NR' - C(O) -$ 、または $-C(O) - NR' -$ から選択される部分であり、 R' は、水素または C_{1-6} 低級アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、またはヘキシル）である。典型的な実施形態において、X 基は、X 基の書かれている最初の部分（本明細書に書かれているように、普通の方法で左から右に書く）が L^2 に直接接続しているように配向されている。したがって、 $-NR' - C(O) -$ は、 L^2 に直接連結している窒素を有し、 $-C(O) - NR' -$ は、 L^2 に直接連結している炭素を有する。

30

【0016】

本発明のさらに別の態様において、治療有効量の式 I の SCD 阻害性化合物、および少なくとも 1 種の薬学的に許容できる担体を含む医薬製剤が提供される。製剤は、典型的には、経口投与のためであるが、一部の実施形態において、他の経路を介する投与のために提供されることがある。

40

【0017】

本発明の第 3 の実施形態において、SCD 阻害性化合物で治療することができる哺乳動物における疾患または状態の治療において式 I の化合物を使用する方法が提供される。方法は、それを必要としている哺乳動物に治療有効投与量の式 I の化合物を投与することを含む。そのような疾患は、心臓血管疾患（冠状動脈疾患、アテローム性動脈硬化症、心臓疾患、高血圧症、および末梢血管疾患を包含するが、これらに限定されるものではない）

50

、癌、脳血管疾患（脳卒中、虚血性脳卒中および一過性脳虚血発作（T I A）、ならびに虚血性網膜症を包含するが、これらに限定されるものではない）、脂質異常症、肥満症、糖尿病、インスリン抵抗性、グルコース耐性の低下、インスリン非依存性糖尿病、I I 型糖尿病、I 型糖尿病、および他の糖尿病性合併症を包含するが、これらに限定されるものではない。

【0018】

現在のところ、本発明において使用するための化合物の一部の実施形態は、

2 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸。

【0019】

エチル 2 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレート。

【0020】

2 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド。

【0021】

2 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - N - ヘキシル - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド。

【0022】

tert - ブチル 2 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン - 6 - イルカルバメート。

【0023】

ブチル 2 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン - 6 - イルカルバメート。

【0024】

N - (2 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド。

【0025】

2 - (3 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) プロピル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド。

【0026】

(S) - N - ブチル - 2 - (1 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド。

【0027】

2 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド。

【0028】

N - (2 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド。

【0029】

2 - ヒドロキシ - N - (3 - オキソ - 2 - (3 - (o - トリルオキシ) プロピル) - 2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン - 6 - イル) アセトアミド。

【0030】

N - (2 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン - 6 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパン

10

20

30

40

50

アミド。

を包含するが、これらに限定されるものではない。

【発明を実施するための形態】

【0031】

(発明の詳細な説明)

(定義および一般的パラメーター)

本明細書で使用する以下の単語および語句は、一般的に、それらが使用されている文脈が別途指示している場合を除き、以下に記載されているような意味を有することが意図されている。

【0032】

「アルキル」という用語は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20個の炭素原子を有するモノラジカルの分岐または非分岐の飽和炭化水素鎖を指す。この用語は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*iso*-プロピル、*n*-ブチル、*iso*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ヘキシル、*n*-デシル、テトラデシルなどの基により例示される。

10

【0033】

「置換アルキル」という用語は、

1) アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO₂-アルキル、SO₂-アリールおよび-SO₂-ヘテロアリールからなる群から選択される1、2、3、4または5個の置換基、典型的には、1~3個の置換基を有する上記で定義されているようなアルキル基(定義による別段の制約がない限り、すべての置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、および-S(O)_nR(Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、*n*は、0、1または2である)から選択される1、2、または3個の置換基によりさらに置換されていてもよい)、または

20

30

2) 酸素、硫黄およびNR_a- (R_aは、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択される)から独立して選択される1~10個の原子が介在している上記で定義されているようなアルキル基(すべての置換基は、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、または-S(O)_nR(Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、*n*は、0、1または2である)によりさらに置換されていてもよい)、または

3) 上記で定義されているような1、2、3、4または5個の置換基を有し、上記で定義されているような1~10個の原子が介在してもいる上記で定義されているようなアルキル基を指す。

40

【0034】

「低級アルキル」という用語は、1、2、3、4、5、または6個の炭素原子を有するモノラジカルの分岐または非分岐の飽和炭化水素鎖を指す。この用語は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*iso*-プロピル、*n*-ブチル、*iso*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ヘキシルなどの基により例示される。

【0035】

「置換低級アルキル」という用語は、置換アルキルについて定義されているように、1~5個の置換基、典型的には、1、2、または3個の置換基を有する上記で定義されてい

50

るような低級アルキル、または置換アルキルについて定義されているような1、2、3、4、または5個の原子が介在している上記で定義されているような低級アルキル基、または上記で定義されているような1、2、3、4または5個の置換基を有し、上記で定義されているような1、2、3、4、または5個の原子が介在してもいる上記で定義されているような低級アルキル基を指す。

【0036】

「アルキレン」という用語は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20個の炭素原子、典型的には、1～10個の炭素原子、より典型的には、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有する分岐または非分岐の飽和炭化水素鎖のジラジカルを指す。この用語は、メチレン(-CH₂-)、エチレン(-CH₂CH₂-)、プロピレン異性体(例えば、-CH₂CH₂CH₂-および-CH(CH₃)CH₂-)などの基により例示される。

10

【0037】

「低級アルキレン」という用語は、典型的には、1、2、3、4、5、または6個の炭素原子を有する分岐または非分岐の飽和炭化水素鎖のジラジカルを指す。

【0038】

「低級アルキレン」という用語は、典型的には、1、2、3、4、5、または6個の炭素原子を有する分岐または非分岐の飽和炭化水素鎖のジラジカルを指す。

【0039】

「置換アルキレン」という用語は、

20

1) 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、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO₂-アルキル、SO₂-アリールおよび-SO₂-ヘテロアリールからなる群から選択される1、2、3、4、または5個の置換基を有する上記で定義されているようなアルキレン基(定義による別段の制約がない限り、すべての置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、および-S(O)_nR(Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である)から選択される1、2、または3個の置換基によりさらに置換されていてもよい)、または

30

2) 酸素、硫黄およびNR_a- (R_aは、水素、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択される)から独立して選択される1～20個の原子、またはカルボニル、カルボキシエステル、カルボキシアミドおよびスルホニルから選択される基が介在している上記で定義されているようなアルキレン基、または

40

3) 上記で定義されているような1、2、3、4または5個の置換基を有し、上記で定義されているような1～20個の原子が介在してもいる上記で定義されているようなアルキレン基を指す。置換アルキレンの例は、クロロメチレン(-CH(Cl)-)、アミノエチレン(-CH(NH₂)CH₂-)、メチルアミノエチレン(-CH(NHMe)CH₂-)、2-カルボキシプロピレン異性体(-CH₂CH(CO₂H)CH₂-)、エトキシエチル(-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-)、エチルメチルアミノエチル(-CH₂CH₂N(CH₃)CH₂CH₂-)、1-エトキシ-2-(2-エトキシ-エトキシ)エタン(-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-OCH₂CH₂-OCH₂CH₂-)などである。

【0040】

50

「アラルキル」という用語は、アルキレン基に共有結合しているアリール基を指し、アリールおよびアルキレンは、本明細書で定義されている。「置換されていてもよいアラルキル」は、置換されていてもよいアルキレン基に共有結合している置換されていてもよいアリール基を指す。そのようなアラルキル基は、ベンジル、フェニルエチル、3-(4-メトキシフェニル)プロピルなどにより例示される。

【0041】

「アルコキシ」という用語は、基 R - O - を指し、R は、置換されていてもよいアルキルもしくは置換されていてもよいシクロアルキルであり、または、R は、基 - Y - Z であり、Y は、置換されていてもよいアルキレンであり、Z は、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル；もしくは置換されていてもよいシクロアルケニルであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびシクロアルケニルは、本明細書で定義されている通りである。典型的なアルコキシ基は、置換されていてもよいアルキル - O - であり、一例として、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、iso-プロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ、sec-ブトキシ、n-ペントキシ、n-ヘキソキシ、1,2-ジメチルブトキシ、トリフルオロメトキシなどを包含する。

10

【0042】

「アルキルチオ」という用語は、基 R - S - を指し、R は、アルコキシについて定義されている通りである。

【0043】

「アルケニル」という用語は、典型的には 2 ~ 20 個の炭素原子、より典型的には、2 ~ 10 個の炭素原子、さらにより典型的には、2 ~ 6 個の炭素原子を有し、1 ~ 6 個、典型的には、1 個の二重結合（ビニル）を有する、分岐または非分岐の不飽和炭化水素基のモノラジカルを指す。典型的なアルケニル基は、エテニルすなわちビニル（-CH=CH₂）、1-プロピレンすなわちアリル（-CH₂CH=CH₂）、イソプロピレン（-C(CH₃)=CH₂）、ビシクロ[2.2.1]ヘプテンなどを包含する。アルケニルが窒素に結合している場合、二重結合は、窒素に対しにはありえない。

20

【0044】

「低級アルケニル」という用語は、2 ~ 6 個の炭素原子を有する上記で定義されているようなアルケニルを指す。

【0045】

「置換アルケニル」という用語は、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、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO₂-アルキル、SO₂-アリール、および -SO₂-ヘテロアリールからなる群から選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基、典型的には、1、2、または 3 個の置換基を有する上記で定義されているようなアルケニル基を指す。定義による別段の制約がない限り、すべての置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、および -S(O)_nR（R は、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、n は、0、1 または 2 である）から選択される 1、2、または 3 個の置換基によりさらに置換されていてもよい。

30

40

【0046】

「アルキニル」という用語は、典型的には、2 ~ 20 個の炭素原子、より典型的には、2 ~ 10 個の炭素原子、さらにより典型的には、2 ~ 6 個の炭素原子を有し、少なくとも 1 個、典型的には、1 ~ 6 個のアセチレン（三重結合）不飽和サイトを有する、不飽和炭化水素のモノラジカルを指す。典型的なアルキニル基は、エチニル、（-C≡CH）、ブ

50

ロパルギル（すなわちプロパ - 1 - イン - 3 - イル、 $-CH_2C(CH_3)_2$ ）などを包含する。アルキニルが窒素に結合している場合、三重結合は、窒素に対しにはありえない。

【0047】

「置換アルキニル」という用語は、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、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリーロキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリーロキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 SO_2- アリール、および $-SO_2-$ ヘテロアリールからなる群から選択される1、2、3、4または5個の置換基、典型的には、1、2、または3個の置換基を有する上記で定義されているようなアルキニル基を指す。定義による別段の制約がない限り、すべての置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換アミノ、シアノ、および $-S(O)_nR$ （Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である）から選択される1、2、または3個の置換基によりさらに置換されていてもよい。

10

【0048】

「アミノカルボニル」という用語は、基 $-C(O)NRR$ を指し、各Rは、独立して、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルであり、または両方のR基は、一緒になって、ヘテロ環式基（例えば、モルホリノ）を形成する。定義による別段の制約がない限り、すべての置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換アミノ、シアノ、および $-S(O)_nR$ （Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である）から選択される1～3個の置換基によりさらに置換されていてもよい。

20

【0049】

「アシルアミノ」という用語は、基 $-NRC(O)R$ を指し、各Rは、独立して、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルである。定義による別段の制約がない限り、すべての置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換アミノ、シアノ、および $-S(O)_nR$ （Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である）から選択される1～3個の置換基によりさらに置換されていてもよい。

30

【0050】

「アシルオキシ」という用語、基 $-O(O)C-$ アルキル、 $-O(O)C-$ シクロアルキル、 $-O(O)C-$ アリール、 $-O(O)C-$ ヘテロアリール、および $-O(O)C-$ ヘテロシクリルを指す。定義による別段の制約がない限り、すべての置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換アミノ、シアノ、または $-S(O)_nR$ （Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である）によりさらに置換されていてもよい。

40

【0051】

「アリール」という用語は、単一の環（例えば、フェニル）もしくは複数の環（例えば、ビフェニル）、または複数の縮合（condensed）（縮合（fused））環（例えば、ナフチルまたはアントリル）を有する6～20個の炭素原子の芳香族炭素環式基を指す。典型的なアリールは、フェニル、ナフチルなどを包含する。

【0052】

「アリーレン」という用語は、上記で定義されているようなアリール基のジラジカルを

50

指す。この用語は、1, 4 - フェニレン、1, 3 - フェニレン、1, 2 - フェニレン、1, 4' - ビフェニレンなどの基により例示される。

【0053】

アリールまたはアリーレン置換基についての定義による別段の制約がない限り、そのようなアリールまたはアリーレン基は、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、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO₂-アルキル、SO₂-アリールおよび-SO₂-ヘテロアリールからなる群から選択される1~5個の置換基、典型的には、1~3個の置換基で置換されていてもよい。定義による別段の制約がない限り、すべての置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、および-S(O)_nR (Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である)から選択される1~3個の置換基によりさらに置換されていてもよい。

10

【0054】

「アリールオキシ」という用語は、基アリール-O-を指し、アリール基は、上記で定義されている通りであり、上記で定義されているような置換されていてもよいアリール基を包含する。「アリールチオ」という用語は、基R-S-を指し、Rは、アリールについて定義されている通りである。

20

【0055】

「アミノ」という用語は、基-NH₂を指す。

【0056】

「置換アミノ」という用語は、基-NRRを指し、各Rは、水素、アルキル、シクロアルキル、カルボキシアルキル(例えば、ベンジルオキシカルボニル)、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルからなる群から独立して選択されるが、ただし、両方のR基が水素であることはなく、または基-Y-Z (Yは、置換されていてもよいアルキレンであり、Zは、アルケニル、シクロアルケニル、またはアルキニルである)でない。定義による別段の制約がない限り、すべての置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、および-S(O)_nR (Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である)から選択される1~3個の置換基によりさらに置換されていてもよい。

30

【0057】

「カルボキシアルキル」という用語は、基-C(O)O-アルキルまたは-C(O)O-シクロアルキルを指し、アルキルおよびシクロアルキルは、本明細書で定義されている通りであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、または-S(O)_nR (Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である)によりさらに置換されていてもよい。

40

【0058】

「シクロアルキル」という用語は、単一の環式環または複数の縮合環を有する3~20個の炭素原子の炭素環式基を指す。そのようなシクロアルキル基は、一例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチルなどの単一環構造、またはアダマンタニル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、1, 3, 3-トリメチルビスシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル、(2, 3, 3-トリメチルビスシクロ[2.2.1]ヘプタ

50

- 2 - イル)、もしくはアリアル基と縮合している炭素環式基、例えば、インダンなどの複数環構造を包含する。

【0059】

「置換シクロアルキル」という用語は、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、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリアルチオ、ヘテロアリアルチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリアル、アリアルオキシ、ヘテロアリアル、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリアルオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-アリアル、-SO-ヘテロアリアル、-SO₂-アルキル、SO₂-アリアルおよび-SO₂-ヘテロアリアルからなる群から選択される1、2、3、4または5個の置換基、典型的には、1、2、または3個の置換基を有するシクロアルキル基を指す。定義による別段の制約がない限り、すべての置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、および-S(O)_nR (Rは、アルキル、アリアル、またはヘテロアリアルであり、nは、0、1または2である)から選択される1、2、または3個の置換基によりさらに置換されていてもよい。

10

【0060】

「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、フルオロ、プロモ、クロロ、およびヨードを指す。

20

【0061】

「アシル」という用語は、基-C(O)Rを示し、Rは、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリアル、および置換されていてもよいヘテロアリアルである。

【0062】

「ヘテロアリアル」という用語は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、または15個の炭素原子および少なくとも1個の環の中に酸素、窒素および硫黄から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を有する芳香族環式基(すなわち、完全不飽和の)から誘導されるラジカルを指す。そのようなヘテロアリアル基は、単一の環(例えば、ピリジルまたはフリル)または複数の縮合環(例えば、インドリジニル、ベンゾチアゾリル、またはベンゾチエニル)を有することができる。ヘテロアリアルの例は、[1, 2, 4]オキサジアゾール、[1, 3, 4]オキサジアゾール、[1, 2, 4]チアジアゾール、[1, 3, 4]チアジアゾール、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソオキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリンなど、ならびに窒素含有ヘテロアリアル化合物のN-オキシドおよびN-アルコキシ誘導体、例えば、ピリジン-N-オキシド誘導体を包含するが、これらに限定されるものではない。

30

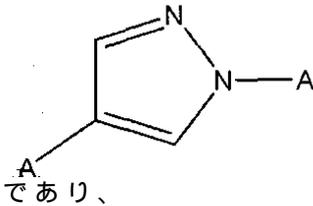
40

【0063】

「ヘテロアリーレン」という用語は、上記で定義されているようなヘテロアリアル基のジラジカルを指す。この用語は、2, 5-イミダゾレン、3, 5-[1, 2, 4]オキサジアゾレン、2, 4-オキサゾレン、1, 4-ピラゾレンなどの基により例示される。例えば、1, 4-ピラゾレンは、

【0064】

【化2】



であり、

Aは、結合点に相当する。

【0065】

ヘテロアリアルまたはヘテロアリーレン置換基についての定義による別段の制約がない限り、そのようなヘテロアリアルまたはヘテロアリーレン基は、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、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリアルチオ、ヘテロアリアルチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリアル、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリアルオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリアル、 $-SO_2-$ アルキル、 SO_2- アリールおよび $-SO_2-$ ヘテロアリアルからなる群から選択される1~5個の置換基、典型的には、1~3個の置換基で置換されていてもよい。定義による別段の制約がない限り、すべての置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、アミノ、置換アミノ、シアノ、および $-S(O)_nR$ (Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリアルであり、nは、0、1または2である)から選択される1~3個の置換基によりさらに置換されていてもよい。

【0066】

「ヘテロアラルキル」という用語は、アルキレン基に共有結合しているヘテロアリアル基を指し、ヘテロアリアルおよびアルキレンは、本明細書で定義されている。「置換されていてもよいヘテロアラルキル」は、置換されていてもよいアルキレン基に共有結合している置換されていてもよいヘテロアリアル基を指す。そのようなヘテロアラルキル基は、3-ピリジルメチル、キノリン-8-イルエチル、4-メトキシチアゾール-2-イルプロピルなどにより例示される。

【0067】

「ヘテロアリアルオキシ」という用語は、基ヘテロアリアル-O-を指す。

【0068】

「ヘテロシクリル」という用語は、1~40個の炭素原子および環の中に窒素、硫黄、リン、および/または酸素から選択される1~10個のヘテロ原子、典型的には、1、2、3または4個のヘテロ原子を有する、単一の環または複数の縮合環を有するモノラジカルの飽和または部分不飽和の基を指す。ヘテロ環式基は、単一の環または複数の縮合環を有することができ、テトラヒドロフラン、モルホリン、ピペリジニル、ピペラジノ、ジヒドロピリジノなどを包含する。

【0069】

ヘテロ環式置換基についての定義による別段の制約がない限り、そのようなヘテロ環式基は、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、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリアルチオ、ヘテロアリアルチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリアル、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリアルオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ ア

リール、-SO-ヘテロアリアル、-SO₂-アルキル、SO₂-アリアルおよび-SO₂-ヘテロアリアルからなる群から選択される1、2、3、4または5個、典型的には、1、2または3個の置換基で置換されていてもよい。定義による別段の制約がない限り、すべての置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、および-S(O)_nR(Rは、アルキル、アリアル、またはヘテロアリアルであり、nは、0、1または2である)から選択される1~3個の置換基によりさらに置換されていてもよい。

【0070】

「チオール」という用語は、基-SHを指す。

【0071】

「置換アルキルチオ」という用語は、基-S-置換アルキルを指す。

【0072】

「ヘテロアリアルチオ(heteroarylthiol)」という用語は、基-S-ヘテロアリアルを指し、ヘテロアリアル基は、上記で定義されている通りであり、上記で定義されているような置換されていてもよいヘテロアリアル基を包含する。

【0073】

「スルホキシド」という用語は、基-S(O)Rを指し、Rは、アルキル、アリアルまたはヘテロアリアルである。「置換スルホキシド」は、基-S(O)Rを指し、Rは、本明細書で定義されているように、置換アルキル、置換アリアル、または置換ヘテロアリアルである。

【0074】

「スルホン」という用語は、基-S(O)₂Rを指し、Rは、アルキル、アリアルまたはヘテロアリアルである。「置換スルホン」は、基-S(O)₂Rを指し、Rは、本明細書で定義されているように、置換アルキル、置換アリアル、または置換ヘテロアリアルである。

【0075】

「ケト」という用語は、基-C(O)-を指す。

【0076】

「チオカルボニル」という用語、基-C(S)-を指す。

【0077】

「カルボキシ」という用語、基-C(O)-OHを指す。

【0078】

「任意選択の(Optional)」または「場合により(optionally)」は、続いて記載される事象または状況が生じるかどうか分からないこと、ならびにその記載が、前記事象または状況が生じる場合および前記事象または状況が生じない場合を包含することを意味する。

【0079】

「式Iの化合物」という用語は、開示されているような本発明の化合物、ならびにそのような化合物の薬学的に許容できる塩、薬学的に許容できるエステル、プロドラッグ、水和物および多形体を包含することが意図されている。さらに、本発明の化合物は、1個または複数の不斉中心を有することがあり、ラセミ混合物としてまたは個々の鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体として製造されることがある。式Iのある化合物において存在する立体異性体の数は、存在する不斉中心の数に左右される(nが不斉中心の数である場合、2ⁿ個の立体異性体が可能である)。個々の立体異性体は、合成のある適切な段階において中間体のラセミ混合物もしくは非ラセミ混合物を分割することにより、または従来手段による式Iの化合物の分割により得ることができる。個々の立体異性体(個々の鏡像異性体およびジアステレオ異性体を包含する)ならびに立体異性体のラセミ混合物および非ラセミ混合物は、本発明の範囲内に包含され、それらすべては、他に具体的な指示がない限り、本明細書の構造により描かれることが意図されている。

【0080】

10

20

30

40

50

「異性体」は、同じ分子式を有する異なる化合物である。

【0081】

「立体異性体」は、原子が空間中に配置されている方法のみが異なる異性体である。

【0082】

「鏡像異性体」は、互いの重ね合わせることができない鏡像である一对の立体異性体である。一对の鏡像異性体の1:1混合物は、「ラセミ」混合物である。「(±)」という用語は、適切な場合に、ラセミ混合物を示すのに使用される。

【0083】

「ジアステレオ異性体」は、少なくとも2個の不斉原子を有するが、互いの鏡像ではない立体異性体である。

【0084】

絶対立体化学は、Cahn-Ingold-Prelog R-S体系に従って指定される。化合物が、純粋な鏡像異性体である場合、各キラル炭素における立体化学は、RかSのどちらかにより指定することができる。絶対配置が不明である分割された化合物は、それらがナトリウムD線の波長において偏光面を回転させる方向(右旋性または左旋性)に応じて(+)または(-)に指定される。

【0085】

「非経口投与」は、患者への注射を介する治療剤の全身送達である。

【0086】

「治療有効量」という用語は、そのような治療を必要としている哺乳動物に投与される場合に、以下で定義されているように、治療を達成するのに十分である式Iの化合物の量を指す。治療有効量は、使用されている治療剤の比活性、ならびに患者の年齢、身体条件、他の疾患状態の存在、および栄養状態に応じて変わるであろう。さらに、患者が服用している可能性がある他の薬物は、投与する治療剤の治療有効量の決定に影響するであろう。

【0087】

「治療」または「治療すること」という用語は、哺乳動物における疾患のあらゆる治療を意味し、

(i) 疾患を予防すること、すなわち、疾患の臨床症状を発現させないこと、

(ii) 疾患を抑制すること、すなわち、臨床症状の発現を止めること、および/または

(iii) 疾患を緩和すること、すなわち、臨床症状の退行を引き起こすことを包含する。

【0088】

多くの場合に、本発明の化合物は、アミノおよび/またはカルボキシル基またはそれらに類似した基の存在により酸および/または塩基塩を形成することができる。「薬学的に許容できる塩」という用語は、式Iの化合物の生物学的な有効性および特性を保持し、生物学的にまたは他の点でも不都合ではない塩を指す。薬学的に許容できる塩基付加塩は、無機および有機塩基から調製することができる。無機塩基から誘導される塩は、ほんの一例として、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウムおよびマグネシウム塩を包含する。有機塩基から誘導される塩は、アルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミン、置換アルキルアミン、ジ(置換アルキル)アミン、トリ(置換アルキル)アミン、アルケニルアミン、ジアルケニルアミン、トリアルケニルアミン、置換アルケニルアミン、ジ(置換アルケニル)アミン、トリ(置換アルケニル)アミン、シクロアルキルアミン、ジ(シクロアルキル)アミン、トリ(シクロアルキル)アミン、置換シクロアルキルアミン、二置換シクロアルキルアミン、三置換シクロアルキルアミン、シクロアルケニルアミン、ジ(シクロアルケニル)アミン、トリ(シクロアルケニル)アミン、置換シクロアルケニルアミン、二置換シクロアルケニルアミン、三置換シクロアルケニルアミン、アリールアミン、ジアリールアミン、トリアリールアミン、ヘテロアリールアミン、ジヘテロアリールアミン、トリヘテロアリールアミン、ヘテロ環式アミン、ジヘテロ環式アミン、トリヘテロ環式アミン、混合型ジ-およびトリ-アミン(アミン上の置換

10

20

30

40

50

基のうちの少なくとも2個は、異なり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環式などからなる群から選択される)などの一級、二級および三級アミンの塩を包含するが、これらに限定されるものではない。2または3個の置換基が、アミノ窒素と一緒に、ヘテロ環式またはヘテロアリール基を形成するアミンも包含される。

【0089】

適当なアミンの具体例は、ほんの一例として、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリ(iso-プロピル)アミン、トリ(n-プロピル)アミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、トロメタミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、N-アルキルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、N-エチルピペリジンなどを包含する。

10

【0090】

薬学的に許容できる酸付加塩は、無機および有機酸から調製することができる。無機酸から誘導される塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などを包含する。有機酸から誘導される塩は、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエン-スルホン酸、サリチル酸などを包含する。

20

【0091】

本明細書で使用する「薬学的に許容できる担体」は、ありとあらゆる溶媒、分散媒、被覆剤、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などを包含する。薬学的に活性な物質についてのそのような媒体および試剤の使用は、当技術分野において周知である。任意の従来の媒体または試剤が活性成分と不適合である場合を除き、治療組成物におけるその使用が企図されている。補足的な活性成分も、組成物中に組み入れることができる。

【0092】

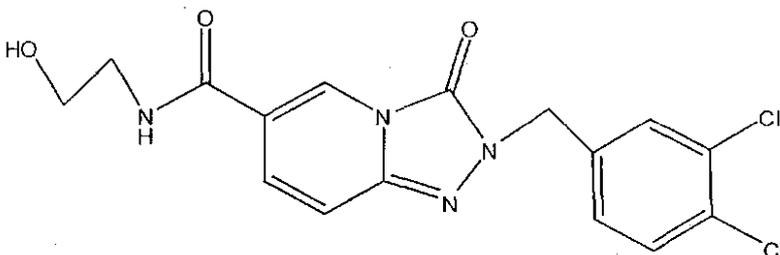
(命名法)

本発明の化合物の名称は、ChemDraw Ultra v.10.0 (Cambridge Software, Cambridge, MA)を使用して提供される。一部の化合物または基は、慣用名、または体系的もしくは非体系的名称で命名されることがある。本発明の化合物の命名を、R¹が、3,4-ジクロロフェニルであり、L¹が、メチレンであり、R²が、2-ヒドロキシメチルであり、L²が、メチレンであり、Xが、-NH-C(O)-である、

30

【0093】

【化3】



40

2-(3,4-ジクロロベンジル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-カルボキサミドと命名される式Iの代表的化合物について例示する。

【0094】

(医薬組成物)

SCD阻害剤として選択される場合、式Iの化合物は、通常、医薬組成物の形態で投与

50

される。したがって、本発明は、活性成分として、式 I の化合物、または薬学的に許容できるそれらの塩もしくはエステルの中の 1 種もしくは複数、ならびに 1 種または複数の薬学的に許容できる賦形剤、不活性な固体の希釈剤および充填剤を包含する担体、無菌水溶液および様々な有機溶媒を包含する希釈剤、可溶化剤および補助剤を含有する医薬組成物を提供する。式 I の化合物は、単独でまたは他の治療剤との組合せで投与することができる。そのような組成物は、製薬技術において周知の方法で調製される（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、Mace Publishing Co.、Philadelphia、PA 第 17 版（1985 年）および「Modern Pharmaceutics」、Marcel Dekker、Inc. 第 3 版（G. S. Banker および C. T. Rhodes、編）を参照）。

【0095】

10

（合成反応パラメーター）

「溶媒」、「不活性有機溶媒」または「不活性溶媒」という用語は、それと併せて記載されている反応条件下で不活性な溶媒を意味する（例えば、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン（「THF」）、ジメチルホルムアミド（「DMF」）、クロロホルム、塩化メチレン（すなわち、ジクロロメタン）、ジエチルエーテル、メタノール、ピリジンなどを包含する）。逆の指示がない限り、本発明の反応において使用される溶媒は、不活性有機溶媒であり、反応は、不活性ガス、例えば、窒素の下で行われる。

【0096】

「q. s.」という用語、記述された機能を達成する、例えば、溶液を望ましい体積（すなわち、100%）にするのに十分な量を加えることを意味する。

20

【0097】

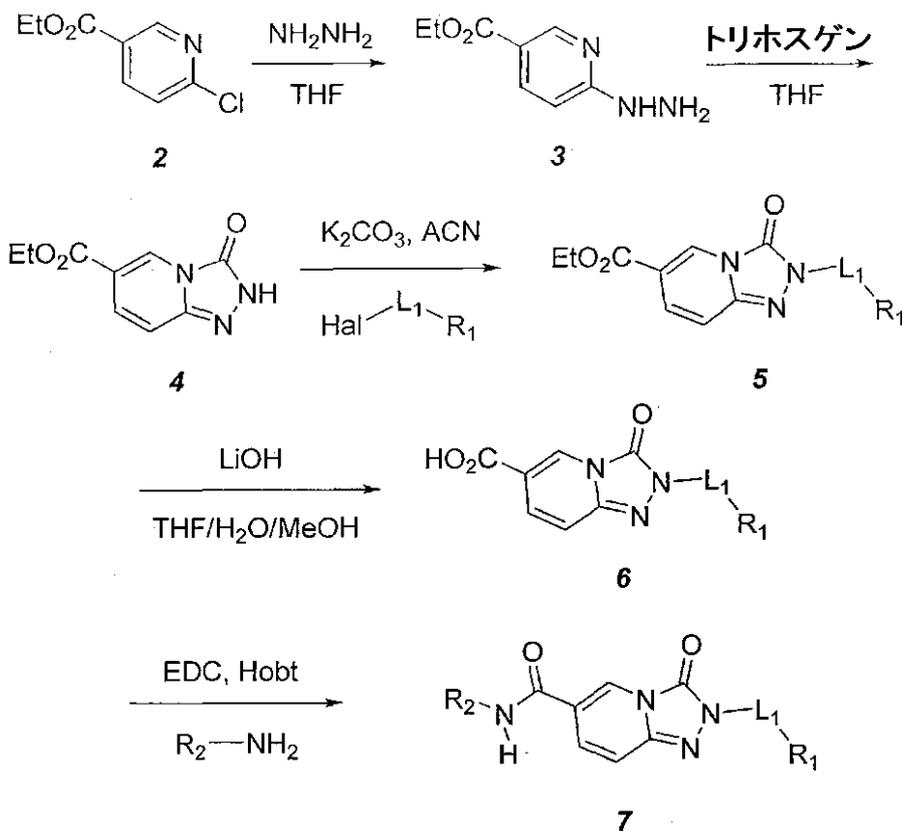
（式 I の化合物の合成）

式 I の化合物を調製する 1 つの方法を、反応スキーム I に示す。

【0098】

【化 4】

反応スキームI



10

20

30

40

(ステップ 1 - 式 (3) の調製)

式 (3) の化合物は、式 (2) 化合物上のクロロ基をヒドラジンで置き換えることにより製造される。反応は、一晩にわたってまたは実質的に完了するまで、還流下でテトラヒドロフラン (THF) などの溶媒中で行われる。反応混合物は、一部の未反応出発材料ならびに一部の過剰に反応した生成物を含有することが観察される。反応が実質的に完了した場合、式 (3) の生成物は、従来手段により、例えば、減圧下での溶媒の除去と、続く、シリカゲル上の残渣のクロマトグラフィーにより単離される。あるいは、式 (3) の化合物は、精製することなく次のステップにおいて使用される。

【0099】

(ステップ 2 - 式 (4) の調製)

式 (4) の化合物は、THF などの溶媒中で式 (3) の化合物をトリホスゲンと反応させることにより製造される。反応は、還流下で行われる。反応が実質的に完了した場合、式 (4) の生成物は、従来手段により、例えば、溶媒を徐々に除去し、生成物を結晶化させることにより、またはシリカゲル上のクロマトグラフィーにより単離される。

【0100】

(ステップ 3 - 式 (5) の調製)

次いで、式 (4) 化合物を、例えば、一晩にわたって DMF、アセトンまたはアセトニトリルなどの適当な溶媒中で NaH または K_2CO_3 などの塩基と一緒に還流することにより、一般式 $\text{R}^1-\text{L}^1-\text{Hal}$ (Hal は、ハロゲン基) の化合物と反応させる。反応の生成物は、濃縮し、従来方法、例えば、シリカゲル上のクロマトグラフィーを使用して精製し、式 (5) の望ましい化合物を得ることができる。

【0101】

(ステップ 4 - 式 I の調製)

50

次いで、式(5)化合物を、水および有機溶媒と塩基または酸触媒などの適切な試薬の混合物などの任意の適当な条件下で加水分解に付す。例えば、メタノール、THF、アセトニトリル、ジオキサンは、有機溶媒として使用することができ、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、および水酸化カリウムは、塩基として使用することができ、塩化水素は、酸触媒として使用することができる。反応の生成物は、濃縮し、必要な場合に、従来の方法、例えば、シリカゲル上のクロマトグラフィーを使用して精製し、式Iに準拠する所望の化合物(6)を得ることができる。

【0102】

(さらなる調製 - R¹またはR²の二次修飾)

式Iの化合物を製造した後で、R¹部分またはR²部分に対して二次修飾を行うことができることは理解されるであろう。例えば、式Iの化合物の合成は、カップリング剤の助けを借りて適切な条件下で式I化合物[例えば、化合物(6)]を適切なアミンとカップリングさせ、式Iのさらなる化合物を得ることを含むことができる。例えば、そのようなカップリング条件は、DMFまたはジクロロメタンなどの適当な有機溶媒、HOBtなどの触媒、およびトリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンなどの塩基を包含することができる。N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDC)、ヘキサフルオロリン酸O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム(HATU)、ヘキサフルオロリン酸O-ベンゾトリアゾール-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム(HBTU)、テトラフルオロホウ酸O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム(TBTU)、クロロギ酸イソアミル、塩化ピパロイルなどの様々なカップリング剤を使用することができる。あるいは、カルボン酸を、アミンとのカップリングに先立って、SOCl₂などの試薬の助けを借りて酸塩化物に変換することができる。反応の生成物[例えば、化合物(7)]は、濃縮し、従来の方法、例えば、シリカゲル上のクロマトグラフィーを使用して精製し、式(I)の所望の化合物を得ることができる。

10

20

30

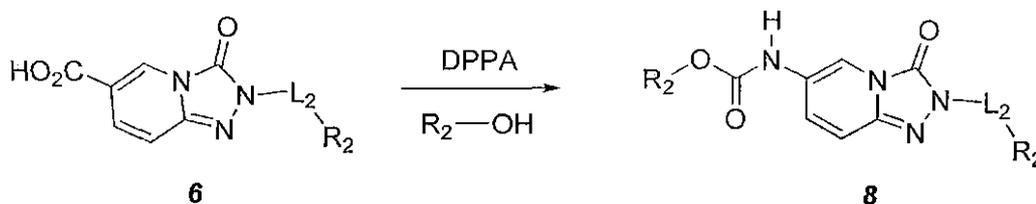
【0103】

R¹またはR²の二次修飾を含む、式Iの化合物を調製する方法の一例を反応スキームIIに示す。それは、カルボン酸(6)からカルバメート(8)を生成させるためのクルチウス転位を含む。アジ化ジフェニルホスホリル(DPPA)およびアルコールなどの適切な試薬を使用することができ、または、一般式R₂OHは、カルバメート(8)における所望のR₂基と一致する溶媒もしくは共溶媒として選択することができる。

【0104】

【化5】

反応スキームII



40

(有用性試験および投与)

本発明は、SCDにより媒介される疾患を治療および/または予防するための、化合物、医薬組成物ならびに化合物および医薬組成物を使用する方法に関する。方法および医薬組成物は、脂質異常症に関連する疾患および脂質代謝の障害、特に、心臓血管疾患、糖尿病、肥満症、メタボリック症候群、脂肪肝疾患などの血漿および組織の脂質レベルの上昇に関連する疾患の治療における使用に特に適している。

【0105】

一般に、本発明の化合物は、動物、特に、ヒトにおける脂質レベルが正常範囲を外れて

50

おり（すなわち、血漿または組織の脂質レベルの上昇などの異常な脂質レベル）、例えば、前記脂質が、遊離もしくは複合脂肪酸などの脂肪酸、トリグリセリド、リン脂質、ワックスエステル、またはVLDL、肝もしくは末梢組織トリグリセリドが上昇している場合などのコレステロール、またはそれらの任意の組合せであり、前記脂質関連の状態または疾患が、メタボリック症候群、糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患、肥満症、癌、油性肌および関連疾患などのSCD媒介性の疾患または状態である、脂質異常症に関連する疾患および/または脂質代謝の障害のための患者の治療、またはそれらが発現することから患者を守ることであって、哺乳動物などの動物、特に、ヒト患者に、治療有効量の本発明の化合物または本発明の化合物を含む医薬組成物（化合物は、SCD活性を阻害する）を投与することを含むものにおける有用性を見いだす。

10

【0106】

SCDの活性を阻害する際の本発明の化合物の一般的価値は、実施例6において以下で記載されるアッセイを使用して決定することができる。さらに、障害および疾患を治療する際の化合物の一般的価値は、肥満症、糖尿病、メタボリック症候群または異常なトリグリセリドもしくはコレステロールレベルを治療する際の化合物の有効性を証明するため、またはグルコース耐性を改善するための業界標準動物モデルにおいて立証されることがある。

【0107】

(有用性)

本発明の化合物は、SCDの阻害剤であり、異常なSCD生物学的活性の結果である、すなわち、SCD生物学的活性の阻害により軽減されることがあるすべてのヒト疾患および障害を包含するヒトおよび他の生物体における疾患および障害を治療するのに有用である。

20

【0108】

本明細書で定義されているように、SCD媒介性の疾患または状態は、心臓血管疾患、脂質異常症、冠状動脈疾患、アテローム性動脈硬化症、心臓疾患、脳血管疾患（脳卒中、虚血性脳卒中および一過性脳虚血発作（TIA）、末梢血管疾患、ならびに虚血性網膜症を包含するが、これらに限定されるものではない）、癌および油性肌であるか、またはそれらに關係する疾患もしくは状態を包含するが、これらに限定されるものではない。

【0109】

本明細書で使用する脂質異常症は、トリグリセリド、すなわち、高トリグリセリド血症、LDL、VLDL、および/またはHDL、コレステロールならびに総コレステロールの血清レベルに関連する障害を包含するが、これらに限定されるものではない。脂質異常症は、脂肪酸不飽和化指数（Desaturation Index）（例えば、SCD生成物脂肪酸/SCD基質脂肪酸の比）に関連する障害も包含する。多価不飽和脂肪酸（PUFA）に関連する障害も、家族性混合型高脂血症などのコレステロール障害および不完全な逆コレステロール輸送が関わる障害と同じように包含される。

30

【0110】

高トリグリセリド血症に関連するSCD媒介性の疾患または状態は、高リポタンパク質血症、家族性組織球性細網症、リポタンパク質リパーゼ欠損症、アポリポタンパク質欠損症（ApoCII欠損症またはApoE欠損症など）など、または病因が不明もしくは不特定の高トリグリセリド血症を包含するが、これらに限定されるものではない。

40

【0111】

メタボリック症候群およびX症候群も、脂質異常症、低HDL、肥満症、インスリン抵抗性、グルコース耐性の低下、高血圧症、マイクロアルブミン血症（microalbuminemia）、高尿酸血症、および凝固性亢進、糖尿病、インスリン非依存性糖尿病、I型糖尿病、II型糖尿病、糖尿病性合併症、過体重などの体重障害、悪液質および拒食症、ならびにボディマス指数およびレプチン関連疾患などであるがこれらに限定されない症候群を構成する様々な成分状態のすべてを包含する「SCD媒介性疾患」という用語の範囲内にある。

50

【0112】

本明細書で使用する「メタボリック症候群」という用語は、I I型糖尿病、グルコース耐性の障害、インスリン抵抗性、高血圧症、肥満症、腹囲の増加、高トリグリセリド血症、低HDL、高尿酸血症、凝固性亢進および/またはミクロアルブミン血症の組合せを含む状態について記載するために使用される公認された臨床用語である。

【0113】

SCD媒介性の疾患または状態は、肝炎、肝脂肪変性、肝線維症、肝硬変、非アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、アルコール性肝炎、脂肪肝、急性脂肪肝、妊娠脂肪肝、薬物誘発性肝炎、赤芽肝性(erythrohepatic)プロトポルフィリン症、鉄過剰障害、遺伝性ヘモクロマトーシス、ヘパトーマおよびそれらに関連する状態などの様々な肝状態も包含する。

10

【0114】

湿疹、座瘡、乾癬、ケロイド瘢痕の形成または予防、一価不飽和脂肪酸、ワックスエステルなどの粘膜からの産生または分泌に関連する疾患を包含する様々な皮膚および粘膜組織の障害は、SCD媒介性の疾患または状態の範囲内に入る。炎症、副鼻腔炎、喘息、肺炎、骨関節症、関節リウマチ、嚢胞性線維症、および月経前症候群も、癌、新形成、悪性疾患、転移、腫瘍(良性または悪性)、発癌、ヘパトーマなどである、またはそれらと関連する疾患または状態と同じように、SCD媒介性の疾患または状態と見なすことができる。SCD媒介性の疾患または状態は、神経疾患、精神疾患、多発性硬化症、眼疾患、および免疫障害である、あるいはそれらに関連する疾患または状態も包含する。SCD媒介性の疾患または状態は、ウイルス性の疾患または感染である、あるいはそれらに関連する疾患または状態も包含する。

20

【0115】

SCD媒介性の疾患または状態は、筋肉増強によってパフォーマンスを高める際に望ましいように、除脂肪体重または除脂肪筋肉量を増加することが望ましい状態も包含する。ミオパシーおよびカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ欠損症(CPTIまたはCPTII)などの脂質ミオパシーも、本明細書に包含される。そのような治療は、ヒトならびにトリグリセリド生成を低減しかつ/または低脂肪の肉製品および/またはより健康な動物を提供するためにウシ、ブタもしくはトリの家畜への投与を包含する畜産業において有用である。

30

【0116】

(試験)

SCD阻害剤としての本発明の化合物の同定は、SCD酵素ならびにTalamoおよびBloch(1969年)Analytical Biochemistry 29巻:300~304頁に記載されているミクロソームアッセイ手順を使用して容易に行われた。このアッセイにおいて試験された場合に、本発明の化合物は、試験化合物10 μ M濃度にて50%未満の残存SCD活性、例えば、試験化合物10 μ M濃度にて40%未満の残存SCD活性、例えば、試験化合物10 μ M濃度にて30%未満の残存SCD活性、そしてある実施形態では試験化合物10 μ M濃度にて20%未満などの残存SCD活性を有しており、それにより、本発明の化合物が、SCD活性の強力な阻害剤であることを証明した。

40

【0117】

本明細書に開示されている化合物を試験する他の方法も、当業者にとって容易に利用可能である。したがって、さらに、化合物を試験することは、in vivoにおいて行うことができる。1つのそのような実施形態において、化合物を試験することは、血漿または組織の脂肪酸またはトリグリセリド(TG)関連障害または超低密度リポタンパク質(VLDL)関連障害に苦しむ動物に化合物を投与し、続いて、前記動物における血漿または組織の脂肪酸組成またはトリグリセリドレベルの変化を検出し、それにより、血漿または組織の脂肪酸またはトリグリセリド(TG)関連障害または超低密度リポタンパク質(VLDL)関連障害を治療するのに有用な治療剤を同定することにより行われる。そのような実施形態において、動物は、そのような障害に苦しみ、前記障害の治療を必要として

50

いるヒト患者などのヒトであってよい。

【0118】

そのような *in vivo* プロセスの具体的な実施形態において、前記動物における SCD 活性の前記変化は、活性の減少であり、典型的には、前記 SCD 調節剤は、5 デサチュラーゼ、6 デサチュラーゼ、脂肪酸合成酵素または他の脂質生成性酵素の生物学的活性を実質的に直接阻害しない。

【0119】

化合物評価にとって有用なモデル系は、高炭水化物食もしくは高脂肪食で維持されてきたマウスもしくはラット、または肥満症に罹患しているヒトを包含するヒトドナー由来などの肝ミクロソームの使用を包含するが、これに限定されるものではない。Hep G2 (ヒト肝臓由来)、MCF-7 (ヒト乳癌由来) および 3T3-L1 (マウス脂肪細胞由来) などの不死化細胞系も使用されることがある。初代の肝細胞および脂肪細胞などの初代細胞系も、本発明の化合物を試験する際に有用である。丸ごとの動物が使用される場合、初代肝細胞源として使用されるマウスまたはラットも使用されることがあり、マウスまたはラットは、ミクロソームにおける SCD 活性を高めかつ/または血漿トリグリセリドレベル(すなわち、18:1/18:0 比)を上昇させるために高炭水化物食または他の SCD 誘発性食で維持されてきており、代替方法として、普通食のマウスまたは正常トリグリセリドレベルのマウスが使用されることがある。高トリグリセリド血症のために設計されたトランスジェニックマウスを用いるマウスモデルも利用可能である。ウサギ、ハムスター、およびサルも、動物モデル、特に、糖尿病および肥満症表現型の動物モデルとして有用である。

10

20

【0120】

本発明の化合物の *in vivo* 有効性を決定するための別の適当な方法は、脂肪酸組成の変化を測定することにより SCD 酵素の阻害に対するそれらの影響を間接的に測定することである。これらは、16:1 *n*-7、18:1 *n*-7 または 18:1 *n*-9 などの SCD 生成物脂肪酸の絶対的または相対的低下を包含する。また、脂肪酸組成データを使用し、化合物の投与後に被験体の 9 不飽和化指数を決定することもできる。本明細書で用いる「1つまたは複数の不飽和化指数」は、(生成物/所与の組織サンプルから測定されるような SCD 酵素の基質)の比を意味する。これは、18:1 *n*-9/18:0; 16:1 *n*-7/16:0; および/または (16:1 *n*-7 + 18:1 *n*-7)/16:0 などの異なる式を使用して計算することができる。1つまたは複数の不飽和化指数は、血漿または組織ならびにトリグリセリドおよびリン脂質などの脂肪酸を含有する具体的な脂質クラスにおいて測定することができる。

30

40

【0121】

(投与)

式 I の化合物は、単回投与または複数回投与で、例えば、参照により組み込まれている特許および特許出願に記載されているように、類似の有用性を有する薬剤の許容できる投与方法のいずれかにより投与することができ、口腔、鼻腔内、動脈内注射、静脈内に、腹腔内に、非経口で、筋肉内に、皮下に、経口で、または吸入剤としての投与を包含する。

【0122】

経口投与は、式 I の化合物を投与するための典型的な経路である。投与は、カプセルまたは腸溶コーティングされた錠剤を介するものであってよい。少なくとも 1 種の式 I の化合物を包含する医薬的組成物を製造する際に、活性成分は、通常、賦形剤により希釈されかつ/またはカプセル、サシェ、紙もしくは他の容器の形態であってよいそのような担体内に入れられる。賦形剤が、希釈剤としての役割を果たす場合に、賦形剤は、活性成分にとってビヒクル、担体または媒体としての役割を果たす固体、半固体、または液体の材料(上記のように)であってよい。したがって、組成物は、錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤、エアゾール剤(固体としてまたは液体媒体中の)、例えば、活性化合物 20 重量%までを含有する軟膏剤、軟質および硬質ゼラチンカプセル剤、無菌注射用液剤、および無菌包装散剤の形態で

50

あってよい。

【0123】

適切な賦形剤の一部の例は、ラクトース、ブドウ糖、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップ、シクロデキストリン、およびメチルセルロースを包含する。製剤は、さらに、タルク、ステアリン酸マグネシウム、および鉱油などの滑沢剤；湿潤剤；乳化剤および懸濁化剤；メチル - およびプロピルヒドロキシ - ベンゾエートなどの保存剤；甘味剤；および矯味剤をさらに包含することができる。

【0124】

本発明の組成物は、当技術分野において公知の手順を用いることにより、患者への投与後に活性成分の迅速放出、持続放出または遅延放出を提供するように製剤化することができる。経口投与のための制御放出薬物送達システムは、浸透圧ポンプシステムおよびポリマーコーティングされたレザバーを含有する溶解システムまたは薬物 - ポリマーマトリックス製剤を包含する。制御放出システムの例は、米国特許第3,845,770号；第4,326,525号；第4,902,514号；および第5,616,345号に示されている。

【0125】

本発明の方法において使用するための別の製剤は、経皮送達装置（「パッチ」）を用いる。そのような経皮パッチを使用し、制御された量で本発明の化合物の連続的または不連続的な注入を提供することができる。薬剤を送達するための経皮パッチの作製および使用は、当技術分野において周知である。例えば、米国特許第5,023,252号、第4,992,445号および第5,001,139号を参照されたい。そのようなパッチは、薬剤の連続的、脈動的、またはオンデマンド送達のために作成することができる。

【0126】

式Iの化合物などのSCD阻害剤は、広い用量範囲にわたって有効であり、一般的に、薬学的有効量で投与される。典型的には、経口投与の場合に、各用量単位は、SCD阻害剤1mg~2g、より一般的には、1~700mg、非経口投与の場合に、ステアロイル - CoAデサチュラーゼ阻害剤1~700mg、より一般的には、約2~200mgを含有する。しかしながら、実際に投与されるSCD阻害剤の量は、治療される状態、選択される投与経路、投与される実際の化合物およびその相対的活性、個々の患者の年齢、体重および反応、患者の症状の重症度などを包含する関連状況に照らして医師により決定されるであろうことは理解されるであろう。

【0127】

錠剤などの固体組成物を調製するためには、主たる活性成分を医薬賦形剤と混ぜ、本発明の化合物の均一な混合物を含有する固体の予備処方組成物を形成させる。これらの予備処方組成物を均一と呼ぶ場合、組成物が錠剤、丸剤およびカプセル剤などの等しく有効な単位剤形に容易に再分割することができるように、活性成分が組成物全体に均一に分散されていることを意味する。

【0128】

本発明の錠剤または丸剤は、持続性作用の利点を与える剤形を提供するため、または胃の酸性条件から保護するためにコーティングするか、さもなければ混ぜ合わせることができる。例えば、錠剤または丸剤は、内部投与成分および外部投与成分を含むことができ、後者は、前者の上の外層の形態である。2つの成分は、胃における崩壊に抵抗する役目を果たし、内部成分を、そのまま十二指腸へ通過させるかまたは放出を遅らせる腸溶層により分離することができる。様々な材料を、そのような腸溶層またはコーティングとして使用することができる。そのような材料は、多くのポリマー酸ならびにポリマー酸とセラック、セチルアルコール、および酢酸セルロースなどの材料の混合物を包含する。

【0129】

吸入または吹送のための組成物は、薬学的に許容できる水性または有機溶媒、またはそ

10

20

30

40

50

これらの混合物中の液剤および懸濁剤、ならびに散剤を包含する。液体または固体の組成物は、上記に記載されているような適当な薬学的に許容できる賦形剤を含有することができる。典型的には、組成物は、局所効果または全身効果のために経口または鼻呼吸経路により投与される。例えば、薬学的に許容できる溶媒中の組成物は、不活性ガスの使用により噴霧化することができる。噴霧化された溶液を噴霧装置から直接吸入することができ、または噴霧装置を、フェイスマスクテント、または間欠的陽圧呼吸器に接続することができる。溶液、懸濁液または粉末の組成物は、例えば、経口的または経鼻的に、適切な方法で製剤を送達する装置から投与することができる。

【0130】

以下の実施例は、本発明の実施形態を示すために包含される。あとに続く実施例に開示されている技法は、本発明の実施において十分に機能することが発明者らにより発見された技法を示すものであり、したがって、その実施に好ましい様式を構成すると見なすことができることが当業者により理解されるべきである。しかしながら、当業者は、本開示に照らして、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、開示されている具体的な実施形態に多くの変更を加えることができ、同様または類似の結果が依然として得られることを理解するべきである。

10

【実施例】

【0131】

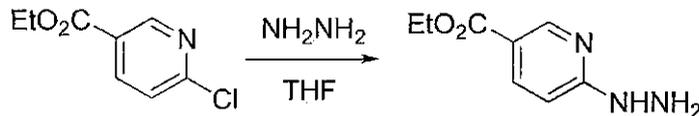
(実施例1)

R₂ が、水素であり、L₂ が、共有結合であり、X が、-OC(O)-である式Iの化合物の調製

20

【0132】

【化6】



6-クロロニコチン酸エチル

6-ヒドラジニルニコチン酸エチル

15 mL の丸底フラスコ中で、6-クロロニコチン酸エチル (2.13 mmol) を THF (2 mL) に溶かし、ヒドラジン水和物を加えた (2.34 mmol)。反応物を、ほんの痕跡量の出発材料が LC-MS により依然として検出可能であって反応がほぼ完了するまで一晩にわたって還流温度にて攪拌した。痕跡量の副成物 6-ヒドラジニルニコチン酸エチルも検出される。反応混合物を濃縮し、真空で乾燥し、さらに精製することなく次のステップのために使用した。

30

【0133】

【化7】



40

6-ヒドラジニルニコチン酸エチル

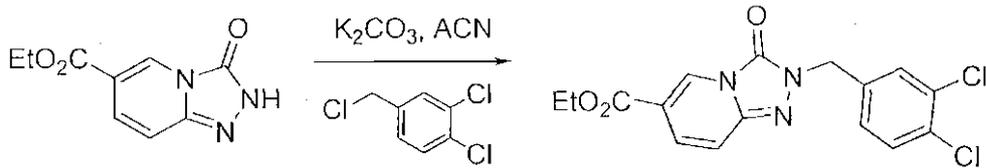
エチル3-オキソ-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-カルボキシレート

15 mL の丸底フラスコ中で、6-ヒドラジニルニコチン酸エチル (1.63 mmol) を THF (6 mL) に溶かし、トリホスゲンを加えた (1.87 mmol)。反応物を 72 時間にわたって還流温度にて加熱し、次いで、冷却し、ゆっくりと濃縮し、白色の結晶を形成させ、濾取し、過剰の THF で洗浄した。得られた化合物は、さらに精製することなく次の反応ステップのために使用した。

50

【0134】

【化 8】



エチル3-オキソ-2,3-ジヒドロ
-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]
ピリジン-6-カルボキシレート

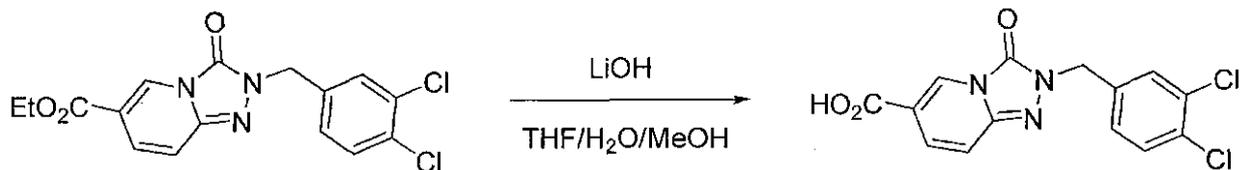
エチル2-(3,4-ジクロロベンジル)
-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-[1,
2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン
-6-カルボキシレート

10

50 mL の丸底フラスコ中で、エチル3-オキソ-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-カルボキシレート(0.58 mmol)をアセトニトリル(15 mL)に溶かし、 K_2CO_3 (0.87 mmol)および3,4-ジクロロベンジルアミン(0.87 mmol)を加えた。反応混合物を一晩にわたって還流温度にて加熱し、冷却し、水(25 mL)を加えた。得られた沈殿を濾過し、さらに精製することなく次のステップのために使用した。

【0135】

【化9-1】



エチル2-(3,4-ジクロロベンジル)
-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-
[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]
ピリジン-6-カルボキシレート

2-(3,4-ジクロロベンジル)-3-
オキソ-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]
トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-
カルボン酸

20

15 mL の丸底フラスコ中で、エチル2-(3,4-ジクロロベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-カルボキシレート(0.46 mmol)を、THF(2 mL)とMeOH(2 mL)の混合物に溶かした。水酸化リチウム-水和物(0.93 mmol)を水(2 mL)に溶かし、反応フラスコに滴加した。反応混合物を6時間にわたって室温にて攪拌し、次いで、1 N 水性HClで酸性化した。沈殿を含有する得られた混合物を分液漏斗中に注ぎ、すべての沈殿が溶けるまでジクロロメタンを加えた(200 mL)。得られた溶液を水(50 mL)で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥した。濃縮により、淡黄色の沈殿として2-(3,4-ジクロロベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-カルボン酸が得られた。最終化合物は、ジクロロメタンよりもクロロホルムに溶けやすい。

1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 13.4 (広幅なs, 1H); 8.29 (s, 1H); 7.62 (m, 2H); 7.57 (d, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); および5.15 (s, 2H)。

【0136】

MS (ESI, m/z) 338.0 (ベースピーク)。

【0137】

(実施例2)

R_2 が、n-ペンチルであり、 L_2 が、共有結合であり、X が、-NR'C(O)-であり、 R' が、水素であり、 R_1 が、3,4-ジクロロフェニルであり、 L_1 が、メチレ

30

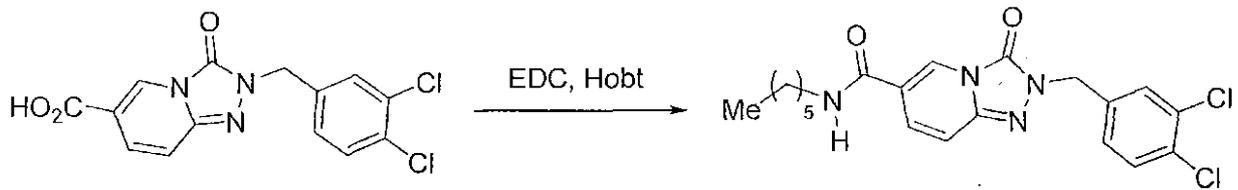
40

50

ンである式(4)の化合物の調製

【0138】

【化9-2】



2-(3,4-ジクロロベンジル)-
3-オキソ-2,3-ジヒドロ-
[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]
ピリジン-6-カルボン酸

2-(3,4-ジクロロベンジル)-3-
オキソ-N-ヘキシル-2,3-
ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]
ピリジン-6-カルボキサミド

10

15 mLの丸底フラスコ中で、2-(3,4-ジクロロベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-カルボン酸(0.065 mmol)をジクロロメタン(2.4 mL)に溶かした。HOBt(0.01 mmol)、EDC塩酸塩(0.13 mmol)、トリエチルアミン(0.13 mmol)、およびn-ヘキシルアミン(0.13 mmol)を反応フラスコに順次加え、一晩にわたって撹拌した。1N水性HClおよびジクロロメタンで抽出した。有機層を濃縮し、残渣を、溶離液としてジクロロメタン中2% MeOHを使用するシリカゲル上でクロマトグラフに供した。生成物2-(3,4-ジクロロベンジル)-3-オキソ-N-ヘキシル-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-カルボキサミドが、白色の固体として得られた。

20

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.59 (t, 1H); 8.52 (s, 1H); 7.62 - 7.58 (m, 3H); 7.26 (d, 1H); 7.23 (d, 1H); 5.15 (s, 2H); 3.12 (四重線, 2H); 1.53 (五重線, 2H); 1.28 (m, 6H)および0.87 (t, 3H)。

30

【0139】

MS (ESI, m/z) 421.1 (ベースピーク)。

【0140】

TLC (SiO₂) R_f 0.15 (2% MeOH/CH₂Cl₂)、0.50 (5% MeOH/CH₂Cl₂)

同様に、R₂が、OHであり、L₂が、-CH₂CH₂-であり、Xが、-NR'C(O)-であり、R'が、水素であり、R₁が、3,4-ジクロロフェニルであり、L₁が、メチレンである式Iの化合物が得られた：

2-(3,4-ジクロロベンジル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-カルボキサミド

40

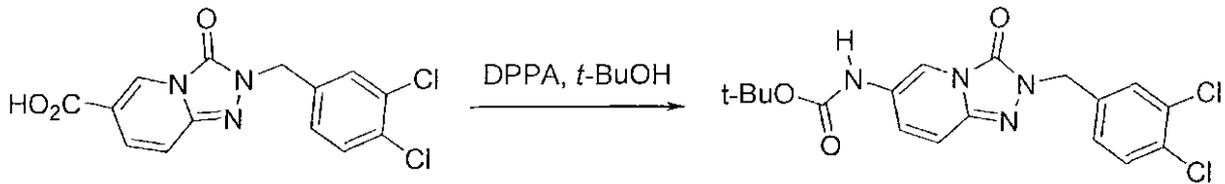
(実施例3)

R₂が、tert-ブチルであり、L₂が、酸素であり、Xが、C(O)NR'であり、R'が、水素であり、R₁が、3,4-ジクロロフェニルであり、L₁が、メチレンである式Iの化合物の調製

R₂が、n-ペンチルであり、L₂が、共有結合であり、Xが、-NR'C(O)-であり、R'が、水素である式(4)の化合物の調製

【0141】

【化9-3】



2-(3,4-ジクロロベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-カルボン酸

tert-ブチル2-(3,4-ジクロロベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イルカルバメート

10

2 mLのSmith Process (商標) バイアル中で、2-(3,4-ジクロロベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-カルボン酸 (0.142 mmol) を t-ブタノール (2 mL) に溶かし、トリエチルアミン (0.17 mmol) と、続いて、DPPA (0.17 mmol) を加えた。反応混合物を Emrys Optimizer (商標) マイクロ波反応器中で30分にわたって160 °Cにて加熱した。反応混合物を濃縮し、水とクロロホルムの間で分配した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、溶離液として CH₂Cl₂ 中5% MeOHを使用するシリカゲル上でクロマトグラフに供した。生成物 tert-ブチル2-(3,4-ジクロロベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イルカルバメートは、ピンク色の油として単離された。

20

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.18 (広幅なs, 1H); 8.52 (s, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.21 (d, 1H); 7.04 (s, 2H); 6.50 (s, 1H); 5.10 (s, 2H); および1.50 (s, 9H)。

MS (ESI, m/z) 409.1, 841.2 (ベースピーク)。

【0142】

(実施例4)

A. 式Iの他の化合物の調製

30

実施例1~3に記載されている手順を使用し、適切な出発材料を使用し、下記化合物を製造する：

2-(3-(2,5-ジクロロフェノキシ)プロピル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-カルボキサミド；

(S)-N-ブチル-2-(1-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-カルボキサミド；

2-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-カルボキサミド。

40

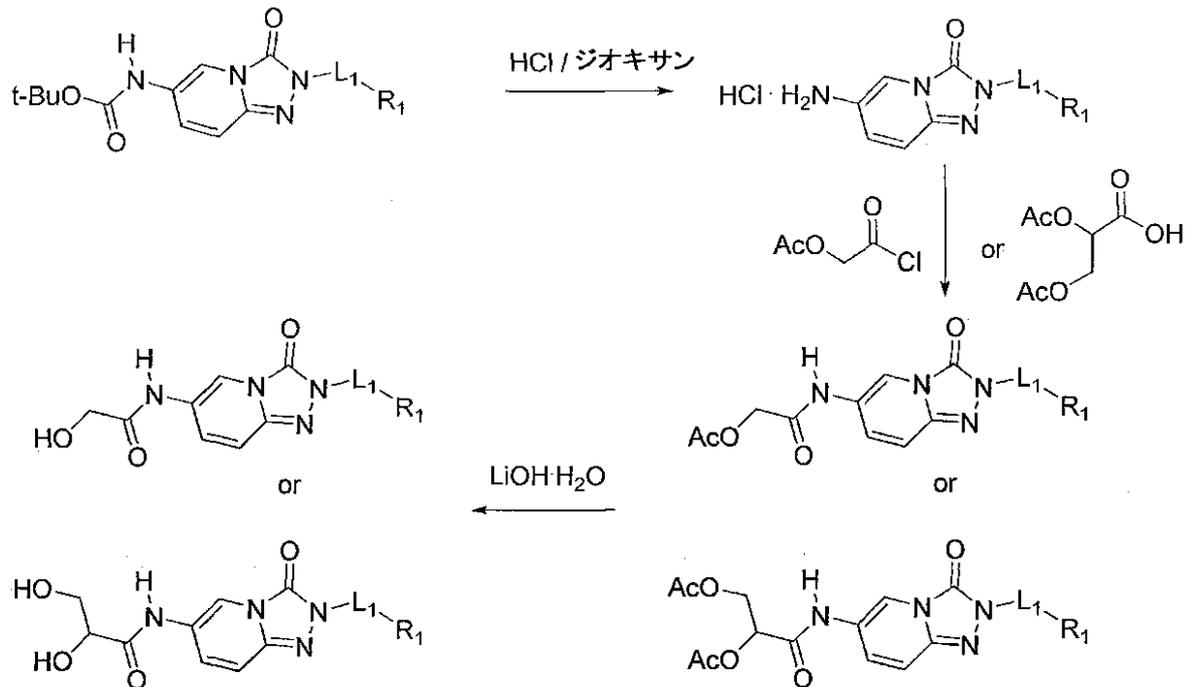
【0143】

(実施例5)

A. 式Iの他の化合物の調製

【0144】

【化10】



10

20

B. 式 I の他の化合物の調製

実施例 5 A に列挙されているスキームを使用し、式 I の下記化合物を製造する。

【0145】

N - (2 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

2 - ヒドロキシ - N - (3 - オキソ - 2 - (3 - (o - トリルオキシ) プロピル) - 2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン - 6 - イル) アセトアミド ;

N - (2 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン - 6 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパンアミド。

30

【0146】

(実施例 6)

ステアロイル - CoA デサチュラーゼ阻害剤の特徴付け

(材料および方法)

(材料)

[³H] ステアロイル CoA およびステルクリン酸は、それぞれ PerkinElmer および Planta Piloto de Quimica Fina から入手した。他の試薬の商用ソースを以下に列挙する。

40

材料	会社
[³ H] H ₂ O	PerkinElmer
ステアロイル CoA	Sigma
CoA	Sigma
NADH	Sigma
Tris, 1M	Invitrogen
MgCl ₂	Sigma
BHT	Sigma
BSA	Sigma
DMSO	Sigma

50

ATP Sigma
 96ウェルプレート Corning
 Bio-Beads SM-2 Bio-Rad

(ラット肝ミクロソームの調製)

ラット肝ミクロソームは、Ozols (1990年) Methods Enzm、182巻:225頁に記載されている手順に従って採取した。

【0147】

(In vivo実験(肝灌流および採取))

雄性Sprague Dawleyラットを、1週間にわたって厳しく管理された絶食プロトコルに置き、SCD酵素活性を刺激した。48時間にわたって摂食と絶食を繰り返してSCD活性を誘導およびダウンレギュレートし、肝灌流および採取前の高炭水化物食を介してSCD活性を誘導した。

【0148】

ラットを、イソフルラン吸入麻酔薬で麻酔し、肝臓を、冷たいリン酸緩衝溶液(PBS)で灌流し、秤量し、冷たい均質化緩衝液(250mMスクロース、10mM Tris、1mM EDTA、pH7.6)中で冷却した。

【0149】

肝臓を細かく切り刻み、均質化チューブに入れた。均質化緩衝液(40mL)を均質化チューブに添加し、肝臓を均質化し、4にて10分にわたって800Gにて予備冷却したSLA-600 TC中で遠心分離した。

【0150】

遠心分離後、上清を採取し、ペレットを取り出して捨てた。上清を35分にわたって10,000Gにて遠心分離した。遠心分離後、上清を採取し、ペレットを捨てた。次いで、上清を、4にて90分にわたって130,000G(41,000RPM)にて予備冷却した45-Tiローター中で遠心分離した。

【0151】

(In vitro(ミクロソーム採取))

次いで、上清を吸引除去し、採取したミクロソームペレットを、グリセロールPBS(1xPBS7.4、20%グリセロール)25mL中で洗浄し、4~5倍量のグリセロールPBSに再懸濁した。

【0152】

ミクロソーム調製物のタンパク質濃度をBCAアッセイ(Pierce)により決定し、ミクロソームを等分して-80にて保存した。

【0153】

(疎水性ビーズの調製)

バイオビーズを、乳鉢と乳棒でより小さいサイズに粉碎し、3.6%TCA中に再懸濁した。次いで、ビーズを、300μMメッシュを通して濾過した。

【0154】

(ストック溶液)

ストック溶液およびそれらの保存条件を以下に列挙する。

溶液	保存条件
20mg/ml ステアロイルCoA	-80
2.8mCi/ml [³ H]ステアロイルCoA	-80
CoA	新たに調製
ステルクリン酸	新たに調製
0.2 M NADH	-80
1 M Tris, pH 7.2	室温
1 M MgCl ₂	室温
100 mM ATP	-20
10% BSA	4

10

20

30

40

50

10 ~ 20mg/ml ミクロソーム -80

(S C D アッセイ緩衝液)

S C D は、デサチュラーゼアッセイ緩衝液中で決定した。このアッセイ緩衝液は、0 . 1 M T r i s 緩衝液、p H 7 . 2、2 m M N A D H、4 . 8 m M A T P、0 . 5 m M C o A、4 . 8 m M M g C l ₂、および 0 . 1 % B S A を含有していた。

【 0 1 5 5 】

S C D アッセイのための手順 (出典 Talamo および Bloch (1 9 6 9 年) Analytical Biochemistry 2 9 巻 : 3 0 0 ~ 3 0 4 頁)

式 I の各化合物 1 μ l を、低容量 (0 . 5 ~ 1 0 μ L) マルチチャンネルピペットによりアッセイプレートに添加した。D M S O 対照も調製した。ミクロソームを素早く解凍し、0 . 4 m g / m l の濃度が得られるように (0 . 2 m g / m l アッセイファイナル) アッセイ緩衝液に添加した。次いで、アッセイ緩衝液中のミクロソーム懸濁液 5 0 μ l を、化合物アッセイプレート内の各ウェル中に添加し、プレートを覆い、ミクロソームを、室温にて、オービタルシェーカー、5 0 ~ 7 5 r p m で 3 0 分 にわたって、化合物と共にブレインキュベートした。

【 0 1 5 6 】

ブレインキュベーション後、反応を、M i l l i Q (M i l l i p o r e) H ₂ O 中で、ブレインキュベートしたミクロソーム / 化合物懸濁液に基質溶液 (2 0 μ M ステアロイル C o A、[3 H] ステアロイル C o A、7 4 n C i) 5 0 μ l を添加することにより開始させた。次いで、反応混合物を、室温にて 5 0 ~ 7 5 r p m のオービタルシェーカー上で 4 5 分 にわたってインキュベートした。

【 0 1 5 7 】

反応を、反応混合物への 2 1 % トリクロロ酢酸 (T C A) 1 0 μ l の添加と、続く、室温における 5 0 ~ 7 5 r p m での 3 0 分 にわたるオービタルシェーカー上でのインキュベーションと、続く、3 7 0 0 r p m で 5 分 にわたる遠心分離により終了させた。

【 0 1 5 8 】

H ₂ O 中の 6 % B i o - B e a d 懸濁液 5 0 μ l を反応混合物に添加し、アッセイプレートを密封した。B i o - B e a d 混合物を、室温にて 1 0 0 ~ 1 5 0 r p m で 1 時間 にわたってオービタルシェーカー上でインキュベートし、次いで、混合物を、5 分 にわたって 2 0 0 0 g で遠心分離し、B i o - B e a d をペレット化した。

【 0 1 5 9 】

上清 2 5 μ l を各ウェルから採集し、検出プレートに移した。O p t i P h a s e S u p e r M i x シンチレーションカクテル (T C A を中和するのに十分な N a O H を含有する) 1 0 0 μ l を添加し、溶液を、室温にて 5 分 にわたる激しい振盪 (3 0 0 ~ 4 0 0 r p m) により混ぜた。放射活性を M i c r o B e t a シンチレーションカウンター中でカウントし、式 I の化合物についての活性および I C ₅₀ 値を決定した。表 1 は、上記のアッセイにおいて決定される I C ₅₀ が 3 0 μ M 未満であった本発明の多くの化合物についての I C ₅₀ データを示している。

【 0 1 6 0 】

【 表 1 】

表 1

番号	名称	IC ₅₀ μM
1.	2-(3,4-ジクロロベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-カルボン酸	6.2
2.	2-(3,4-ジクロロベンジル)-N-ヘキシル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-カルボキサミド	0.19
3.	2-(3,4-ジクロロベンジル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-カルボキサミド	0.16
4.	tert-ブチル 2-(3,4-ジクロロベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イルカルバメート	3.1

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2009/039503
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P35/00 A61P9/00 A61P3/00 A61P3/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94/18981 A (MERCK & CO INC [US]; CLAREMON DAVID ALAN [US]; BALDWIN JOHN J [US]; LI) 1 September 1994 (1994-09-01) pages 22,42-44, lines 20-25; compounds 1-6,1-7,1-8,1-9	1,8,18
A	WO 2007/009236 A (MERCK FROSST CANADA LTD [CA]; BLACK CAMERON [CA]; DESCHENES DENIS [CA]) 25 January 2007 (2007-01-25) pages 1,53; example 13	1-20
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance 'E' earlier document but published on or after the international filing date 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. '&' document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 6 October 2009		Date of mailing of the international search report 12/10/2009
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bourghida, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/039503

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9418981	A	01-09-1994	AU 680240 B2 24-07-1997
			AU 6246594 A 14-09-1994
			BG 99863 A 29-02-1996
			CA 2155123 A1 01-09-1994
			CN 1118139 A 06-03-1996
			CZ 9502108 A3 14-02-1996
			EP 0684823 A1 06-12-1995
			FI 953916 A 21-08-1995
			HU 71796 A2 28-02-1996
			JP 3173792 B2 04-06-2001
			JP 8507072 T 30-07-1996
			NO 953270 A 19-10-1995
			NZ 262664 A 24-04-1997
			PL 310386 A1 11-12-1995
			SK 102495 A3 08-01-1997
WO 2007009236	A	25-01-2007	AU 2006272334 A1 25-01-2007
			CA 2615045 A1 25-01-2007
			EP 1910352 A1 16-04-2008
			JP 2009501733 T 22-01-2009
			US 2009118296 A1 07-05-2009

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 3	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
	A 6 1 P 3/06	
	A 6 1 P 3/10	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, 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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 コルトン, ドミトリー
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, グレーブ ストリート 1 0 7 5

(72) 発明者 ザブロッキー, ジェフ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 2 4, ロス アルトス, ノエル ドライブ 1 9 1 0

F ターム(参考) 4C065 AA03 BB03 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ07 KK01 LL04 PP03
 4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 NA15 ZA36 ZA40
 ZA42 ZA45 ZA70 ZB26 ZC33 ZC35