

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4589301号
(P4589301)

(45) 発行日 平成22年12月1日(2010.12.1)

(24) 登録日 平成22年9月17日(2010.9.17)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 333/36	(2006.01)	C O 7 D 333/36	C S P
C O 7 D 333/38	(2006.01)	C O 7 D 333/38	
C O 7 D 333/40	(2006.01)	C O 7 D 333/40	
C O 7 D 333/42	(2006.01)	C O 7 D 333/42	
C O 7 D 413/04	(2006.01)	C O 7 D 413/04	

請求項の数 13 (全 24 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-501724 (P2006-501724)
(86) (22) 出願日	平成16年2月4日(2004.2.4)
(65) 公表番号	特表2006-517933 (P2006-517933A)
(43) 公表日	平成18年8月3日(2006.8.3)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2004/000993
(87) 国際公開番号	W02004/072060
(87) 国際公開日	平成16年8月26日(2004.8.26)
審査請求日	平成19年1月26日(2007.1.26)
(31) 優先権主張番号	10306502.4
(32) 優先日	平成15年2月17日(2003.2.17)
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)

(73) 特許権者	397056695
	サノフィーアベンティス・ドイツェラント ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシユレンク テル・ハフツング ドイツ連邦共和国デー65929フラン クフルト・アム・マイン、ブリユニングシ ユトラーセ50
(74) 代理人	100091731
	弁理士 高木 千嘉
(74) 代理人	100127926
	弁理士 結田 純次
(74) 代理人	100105290
	弁理士 三輪 昭次

最終頁に続く

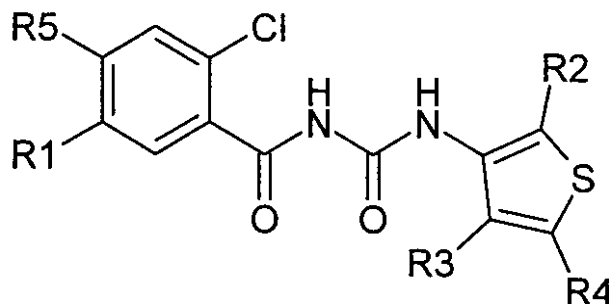
(54) 【発明の名称】 置換された3-(ベンゾイルウレイド)-チオフェン誘導体その製造方法および使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I

【化1】



I

の化合物およびその生理学上許容しうる塩。

ここで式中、

R5は、F、ClまたはBrであり；

R1は、H、F、Cl、Brであり；

R2は、H、F、Cl、Br、(C₁-C₆)-アルキル、CF₃、OCF₃、NO₂、CN、

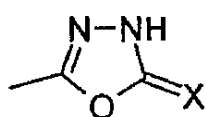
O - (C₁ - C₆) - アルキル、CO - (C₁ - C₆) - アルキル、COOH、COO(C₁ - C₆) - アルキル、SO₂ - (C₁ - C₆) - アルキル、またはA基であり；

R3は、H、(C₁ - C₆) - アルキル、COO(C₁ - C₆) - アルキル、SO₂(C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキルフェニル、フェニル、SO₂ - フェニルであり、ここで、フェニル環は、各場合、F、Cl、CN、OH、(C₁ - C₆) - アルキル、O - (C₁ - C₆) - アルキル、CF₃、OCF₃、COOH、COO(C₁ - C₆) - アルキルまたはCONH₂によって二置換までされていてもよく；

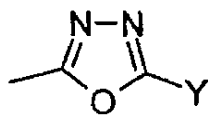
R4は、H、(C₁ - C₆) - アルキル、COO(C₁ - C₆) - アルキル、SO₂(C₁ - C₆) - アルキル、SO₂ - ピペリジニル、SO₂ - ピペラジニル、(C₁ - C₆) - アルキルフェニルであり、ここで、フェニル環、ピペリジニル環およびピペラジニル環は、F、Cl、CN、OH、(C₁ - C₆) - アルキル、O - (C₁ - C₆) - アルキル、CF₃、OCF₃、COOH、COO(C₁ - C₆) - アルキルまたはCONH₂によって二置換までされていてもよく；

Aは、式2a、2b、2cまたは3

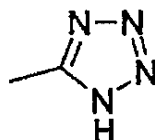
【化2】



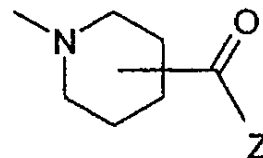
2a



2b



2c



3

の複素環式基であり；

Xは、OまたはNHであり；

Yは、OHまたはNH₂であり；

Zは、OH、O(C₁ - C₆) - アルキル、NH₂、NH(C₁ - C₆) - アルキル、N((C₁ - C₆) - アルキル)₂である。

【請求項2】

式Iにおいて、

R5は、F、ClまたはBrであり；

R1は、H、Fであり；

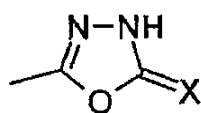
R2は、H、F、Cl、Br、(C₁ - C₆) - アルキル、CF₃、OCF₃、NO₂、CN、O - (C₁ - C₆) - アルキル、CO(C₁ - C₆) - アルキル、COOH、COO(C₁ - C₆) - アルキル、SO₂ - (C₁ - C₆) - アルキル、またはA基であり；

R3は、H、(C₁ - C₆) - アルキル、COO(C₁ - C₆) - アルキル、SO₂(C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキルフェニル、フェニル、SO₂ - フェニルであり、ここで、フェニル環は、各場合、FまたはClによって二置換までされていてもよく；

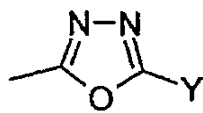
R4は、H、(C₁ - C₆) - アルキル、COO(C₁ - C₆) - アルキル、SO₂(C₁ - C₆) - アルキル、SO₂ - ピペリジニル、SO₂ - ピペラジニル、(C₁ - C₆) - アルキルフェニルであり、ここで、フェニル環、ピペリジニル環およびピペラジニル環は、F、Cl、CN、OH、(C₁ - C₆) - アルキル、O - (C₁ - C₆) - アルキル、CF₃、OCF₃、COOH、COO(C₁ - C₆) - アルキルまたはCONH₂によって二置換までされていてもよく；

Aは、式2a、2b、2cまたは3

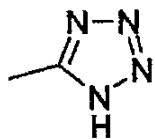
【化3】



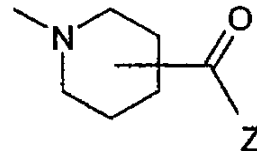
2a



2b



2c



3

10

20

30

40

50

の複素環式基であり；

Xは、OまたはNHであり；

Yは、OHまたはNH₂であり；

Zは、OHである；

請求項1に記載の式Iの化合物およびその生理学上許容しうる塩。

【請求項3】

式Iにおいて、

R5は、Fであり；

R1は、Fであり；

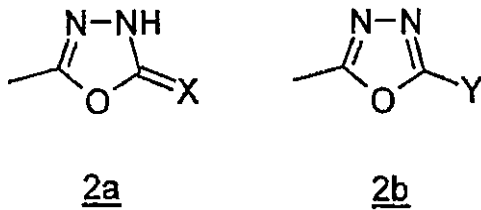
R2は、COOH、COO(C₁-C₆)-アルキル、またはA基であり；

R3は、H、(C₁-C₆)-アルキル、COO(C₁-C₆)-アルキル、SO₂(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキルフェニル、フェニル、SO₂-フェニルであり、ここで、フェニル環は、各場合、Fによって二置換までされていてもよく；

R4は、H、(C₁-C₆)-アルキル、COO(C₁-C₆)-アルキル、SO₂(C₁-C₆)-アルキル、SO₂-ピペリジニル、SO₂-ピペラジニル、(C₁-C₆)-アルキルフェニルであり、ここで、フェニル環、ピペリジニル環およびピペラジニル環は、Fまたは(C₁-C₆)-アルキルによって二置換までされていてもよく；

Aは、式2aまたは2b

【化4】



の複素環式基であり；

Xは、OまたはNHであり；

Yは、OHまたはNH₂である；

請求項1または2に記載の式Iの化合物およびその生理学上許容しうる塩。

【請求項4】

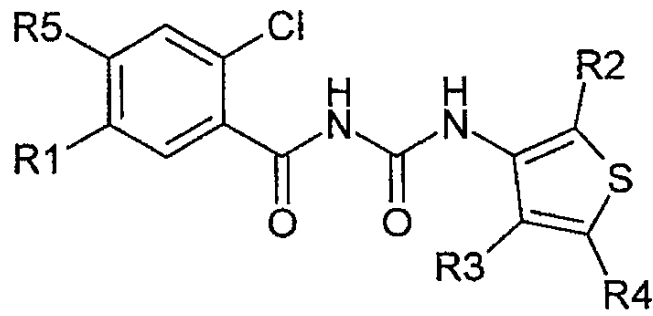
R1~R5が以下の表に記載の基を表わす(1)~(17)のいずれかの式Iの化合物。

10

20

30

【表1】



	R5	R1	R2	R3	R4
(1)	F	F	COOH	H	
(2)	F	F	COOMe	H	
(3)	F	F	COOMe	H	フェニル
(4)	F	F	COMe	H	フェニル
(5)	F	F	CONH ₂	H	フェニル
(6)	F	F	CONH ₂	H	
(7)	F	F		H	
(8)	F	F		H	
(9)	F	F	COOH	H	フェニル
(10)	F	F	CONH ₂	H	3-チエニル
(11)	F	F	CONH ₂	H	2-チエニル
(12)	F	F	CONH ₂	H	
(13)	F	F	CN	H	


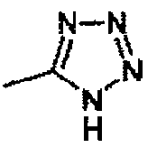

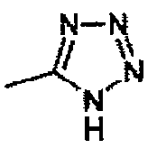

10

20

30

40

【表 2】

(14)	F	F	CONH ₂	H	
(15)	F	F	H	H	フェニル
(16)	F	F		H	
(17)	F	H		H	

10

【請求項 5】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の 1 つまたはそれ以上の化合物を含む医薬。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の 1 つまたはそれ以上の化合物および少なくとも 1 つのさらなる活性成分を含む医薬。

20

【請求項 7】

さらなる活性成分として、1 つまたはそれ以上の抗糖尿病薬、血糖低下活性成分、HMG-CoA 還元酵素阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、PPARガンマアゴニスト、PPARアルファアゴニスト、PPARアルファ/ガンマアゴニスト、フィブレート、MTP阻害剤、胆汁酸吸収阻害剤、CETP阻害剤、ポリマー胆汁酸吸着剤、LDL受容体誘発物質、ACAT阻害剤、抗酸化剤、リポタンパク質リパーゼ阻害剤、ATP-シトレートリアーゼ阻害剤、スクアレンシンターゼ阻害剤、リポタンパク(a)アンタゴニスト、リパーゼ阻害剤、インスリン、スルホニル尿素、ピグアニド、メグリチニド、チアゾリジンジオン、 α -グルコシダーゼ阻害剤、ベータ細胞のATP感受性カリウムチャンネル上で作用する活性成分、CARTアゴニスト、NPYアゴニスト、MC4アゴニスト、オレキシンアゴニスト、H3アゴニスト、TNFアゴニスト、CRFアゴニスト、CRFBPアンタゴニスト、ウロコルチンアゴニスト、 δ 3アゴニスト、MSH(メラノサイト刺激ホルモン)アゴニスト、CCKアゴニスト、セロトニン再取り込み阻害剤、混合セロトニン作動性およびノルアドレナリン作動性化合物、5HTアゴニスト、ボンベシンアゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、成長ホルモン、成長ホルモン放出化合物、TRHアゴニスト、脱共役タンパク質2または3モジュレーター、レプチンアゴニスト、DAアゴニスト(プロモクリプチン、Doprexin)、リパーゼ/アミラーゼ阻害剤、PPARモジュレーター、RXRモジュレーターまたはTR α アゴニストまたはアンフェタミンを含む請求項 6

30

40

に記載の医薬。

【請求項 8】

血糖を低下させる医薬を製造するための請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 9】

II型糖尿病を治療する医薬を製造するための請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 10】

脂質および炭水化物代謝障害を治療する医薬を製造するための請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

50

【請求項 1 1】

動脈硬化性の症状を治療する医薬を製造するための請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 1 2】

インスリン耐性を治療する医薬を製造するための請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 1 3】

活性成分を医薬上適切な担体と混合し、この混合物を投与に適した形態に転化することからなる、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の 1 つまたはそれ以上の化合物を含む医薬の製造方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、置換された 3 - (ベンゾイルウレイド)チオフェン誘導体およびその生理学上許容しうる塩および生理学上機能性の誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

EP 0 300 972 は、農薬、具体的には殺虫および殺ダニ作用を有するベンゾイルウレイドチオフェンを記載している。

【発明の開示】

20

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

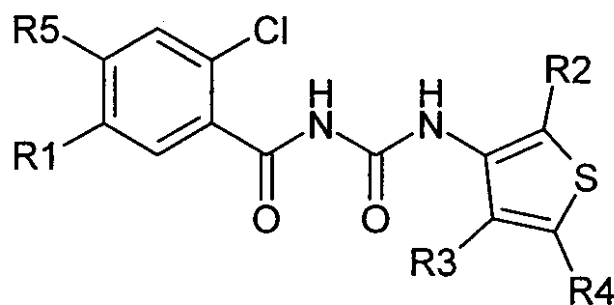
本発明の目的は、真性糖尿病の予防および治療を可能にする化合物を提供することである。このために、化合物は、特に治療上利用しうる血糖低下作用を示さなければならない。

【課題を解決するための手段】

【0004】

従って、本発明は、式 I

【化 1】



30

I

40

の化合物およびその生理学上許容しうる塩に関し、

ここで式中、

R5は、F、ClまたはBrであり；

R1は、H、F、Cl、Brであり；

R2は、H、F、Cl、Br、(C₁-C₆)-アルキル、CF₃、OCF₃、NO₂、CN、O-(C₁-C₆)-アルキル、CO-(C₁-C₆)-アルキル、COOH、COO(C₁-C₆)-アルキル、CONH₂、CONH(C₁-C₆)-アルキル、CON((C₁-C₆)-アルキル)₂、SO₂-(C₁-C₆)-アルキル、またはA基であり；

R3は、H、(C₁-C₆)-アルキル、COO(C₁-C₆)-アルキル、SO₂(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル-フェニル、フェニル、SO₂-フェニルであり、ここ

50

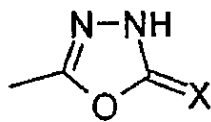
で、フェニル環は、各場合、F、Cl、CN、OH、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₆)-アルキル、CF₃、OCF₃、COOH、COO(C₁-C₆)-アルキルまたはCONH₂によって二置換までされており；

R4は、H、(C₁-C₆)-アルキル、COO(C₁-C₆)-アルキル、SO₂(C₁-C₆)-アルキル、SO₂-ピペリジニル、SO₂-ピペラジニル、(C₁-C₆)-アルキルフェニルであり、ここで、フェニル環、ピペリジニル環およびピペラジニル環は、F、Cl、CN、OH、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₆)-アルキル、CF₃、OCF₃、COOH、COO(C₁-C₆)-アルキルまたはCONH₂によって二置換までされていてもよく；

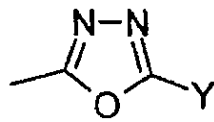
【0005】

Aは、式2a、2b、2cまたは3

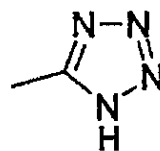
【化2】



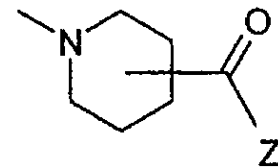
2a



2b



2c



3

の複素環式基であり；

Xは、OまたはNHであり；

Yは、OHまたはNH₂であり；

Zは、OH、O(C₁-C₆)-アルキル、NH₂、NH(C₁-C₆)-アルキル、N((C₁-C₆)-アルキル)₂である。

【0006】

式Iにおいて、1つまたはそれ以上の基が、以下に定義された通りのもの、すなわち：

R5は、F、ClまたはBrであり；

R1は、H、Fであり；

R2は、H、F、Cl、Br、(C₁-C₆)-アルキル、CF₃、OCF₃、NO₂、CN、O-(C₁-C₆)-アルキル、CO(C₁-C₆)-アルキル、COOH、COO(C₁-C₆)-アルキル、CONH₂、CONH(C₁-C₆)-アルキル、CON((C₁-C₆)-アルキル)₂、SO₂-(C₁-C₆)-アルキル、またはA基であり；

R3は、H、(C₁-C₆)-アルキル、COO(C₁-C₆)-アルキル、SO₂(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキルフェニル、フェニル、SO₂-フェニルであり、ここで、フェニル環は、各場合、FまたはClによって二置換までされていてもよく；

R4は、H、(C₁-C₆)-アルキル、COO(C₁-C₆)-アルキル、SO₂(C₁-C₆)-アルキル、SO₂-ピペリジニル、SO₂-ピペラジニル、(C₁-C₆)-アルキルフェニルであり、ここで、フェニル環、ピペリジニル環およびピペラジニル環は、F、Cl、CN、OH、(C₁-C₆)-アルキル、O-(C₁-C₆)-アルキル、CF₃、OCF₃、COOH、COO(C₁-C₆)-アルキルまたはCONH₂によって二置換までされていてもよく；

【0007】

Aは、式2a、2b、2cまたは3

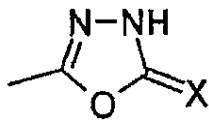
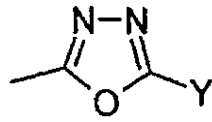
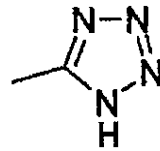
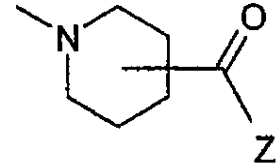
10

20

30

40

【化3】

2a2b2c3

の複素環式基であり；

Xは、OまたはNHであり；

Yは、OHまたはNH₂であり；

Zは、OHである、

式Iの化合物およびその生理学上許容しうる塩は、特に好ましい。

【0008】

式Iにおいて、1つまたはそれ以上の基が、以下に定義された通りのもの、すなわち：

R5は、Fであり；

R1は、Fであり；

R2は、COOH、COO(C₁-C₆)-アルキル、CONH₂、CONH(C₁-C₆)-アルキル、CON((C₁-C₆)-アルキル)₂、またはA基であり；

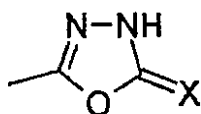
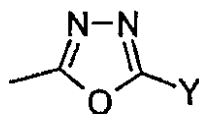
R3は、H、(C₁-C₆)-アルキル、COO(C₁-C₆)-アルキル、SO₂(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキルフェニル、フェニル、SO₂-フェニルであり、ここで、フェニル環は、各場合、Fによって二置換までされていてもよく；

R4は、H、(C₁-C₆)-アルキル、COO(C₁-C₆)-アルキル、SO₂(C₁-C₆)-アルキル、SO₂-ピペリジニル、SO₂-ピペラジニル、(C₁-C₆)-アルキルフェニルであり、ここで、フェニル環、ピペリジニル環およびピペラジニル環は、Fまたは(C₁-C₆)-アルキルによって二置換までされていてもよく；

【0009】

Aは、式2aまたは2b

【化4】

2a2b

の複素環式基であり；

Xは、OまたはNHであり；

Yは、OHまたはNH₂である、

式Iの化合物およびその生理学上許容しうる塩は、特に好ましい。

【0010】

式Iにおいて、基R2、R3およびR4の少なくとも1つは水素でない式Iの化合物は、さらに好ましい。

【0011】

本発明は、ラセミ体、ラセミ混合物および純粋な鏡像異性体の形態の式Iの化合物、そしてまた、それらのジアステレオマーおよびそれらの混合物に関する。

【0012】

置換基R2、R3およびR4中のアルキル基は、直鎖または分枝であることができる。

【0013】

例えばAのように、基または置換基が式Iの化合物中で複数存在することができる場合

10

20

30

40

50

、それらはいずれも互いに独立して明記された通り定義されており、同一または異なる。

【0014】

医薬上許容しうる塩は、出発化合物または塩基性化合物と比較してより高い水溶性のため、特に医学用途に適している。これらの塩は、医薬上許容しうるアニオンまたはカチオンを有しなければならない。本発明の化合物の適切な医薬上許容しうる酸付加塩は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸および硫酸の塩、そしてまた、有機酸、例えば酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グリコール酸、イセチオン酸、乳酸、ラクチオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、コハク酸、p-トルエンスルホン酸および酒石酸の塩である。適切な医薬上許容しうる塩基性塩は、アンモニウム塩、アルカリ金属塩(例えばナトリウムおよびカリウム塩)、アルカリ土類金属塩(例えばマグネシウムおよびカルシウム塩)、トロメタモール(2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール)、ジエタノールアミン、リシンまたはエチレンジアミンである。

10

【0015】

医薬上許容しえないアニオンを有する塩、例えばトリフルオロアセテートは、医薬上許容しうる塩の製造または精製のため、および/または非治療の例えば生体外での用途に使用するための有用な中間体として同様に本発明の範囲に包含される。

【0016】

本明細書に使用される「生理学上機能性の誘導体」なる用語は、本発明の式Iの化合物のすべての生理学上許容しうる誘導体、例えば哺乳動物、例えばヒトに投与すると式Iの化合物またはその活性代謝物を(直接または間接的に)形成することができるエステルのことである。

20

【0017】

また、生理学上機能性の誘導体には、例えば、H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61に記載されたような本発明の化合物のプロドラッグも含まれる。このようなプロドラッグは、生体内で本発明の化合物に代謝されうる。これらのプロドラッグは、それ自体活性であってもよいしまたはそうでなくてもよい。

【0018】

本発明の化合物は、異なる多様な形態、例えば、アモルファスおよび結晶性の多様な形態で存在することができる。本発明の化合物の全ての多様な形態は、本発明の範囲によって包含され、そして本発明のさらなる態様である。

30

【0019】

「式Iの化合物」に対する以下の全ての参照は、前記式Iの化合物、そしてまた、本明細書に記載されたその塩、溶媒和物および生理学上機能性の誘導体に相当する。

【0020】

これに関して、アリアル基は、フェニル、ナフチル、ピフェニル、テトラヒドロナフチル、-または-テトラロン、インダニルまたはインダン-1-オニル基である。

【0021】

ここで使用される「複素環」および「複素環式基」なる用語は、1個またはそれ以上の炭素原子が酸素、硫黄および窒素の群から選ばれる1個またはそれ以上の原子によって置き換えられた3~10員炭素環から誘導されたヘテロアリアル基およびヘテロシクロアルキル基のことである。

40

【0022】

適切な「複素環」および「複素環式基」は、アクリジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾイミダザリニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、クロマニル、クロムエニル、シノリニル、デカヒドロキノリニル、2H,6H-1,5,2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3-b]-テトラヒドロフラン、フリル

50

、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル(ベンゾイミダゾリル)、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピロアゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピラダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6H-1,2,5-チアダジニル、チアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、チエニル、トリアゾリル、テトラゾリルおよびキサントニルである。

【0023】

ピリジルは、2-、3-または4-ピリジルのいずれかである。チエニルは、2-または3-チエニルのいずれかである。フリルは、2-または3-フリルのいずれかである。

【0024】

また、これらの化合物の対応するN-オキシド、例えば1-オキシ-2-、3-または4-ピリジルが含まれる。

また、これらの複素環の一回または複数回ベンゾ縮合した誘導体が含まれる。

また、式(I)の化合物は、さらなる活性成分と組み合わせ投与することができる。

【0025】

所望の生物学的効果を得るのに必要な式Iの化合物の量は、一連の因子、例えば、選択した特定の化合物、意図する使用、投与方式および患者の臨床状態に左右される。日用量は、一般に体重1キログラムにつき1日当たり0.3mg~100mg(典型的には3mg~50mg)、例えば3~10mg/kg/日の範囲である。静脈内の用量は、例えば0.3mg~1.0mg/kgであり、1キログラムにつき1分当たり10ng~100ngの注入液として都合よく投与することができる。これらの目的に適した注入液は、例えば1ミリリットル当たり0.1ng~10mg、典型的には1ng~10mg含有することができる。個々の用量は、例えば活性成分1mg~10gまで含有することができる。また、注射用アンプルは、例えば1mg~100mgを含有することができる。経口投与することができる一用量の製剤、例えば錠剤またはカプセル剤は、例えば1.0~1000mg、典型的には10~600mgを含有することができる。式Iの化合物は、化合物それ自体で前記状態の治療に使用することができるが、許容しうる担体との医薬組成物の形態であることが好ましい。当然のことながら、担体は、組成物の他の成分と適合し、患者の健康を損なわないという点で許容されなければならない。担体は、固体または液体または両方であってもよく、化合物と共に一用量、例えば錠剤として処方するのが好ましく、これは活性成分0.05~95重量%を含有することができる。さらなる式Iの化合物を含めたさらなる医薬活性物質が、同様に存在することができる。本発明の医薬組成物は、基本的には成分を薬理的に許容しうる担体および/または賦形剤と混合することからなる、知られている医薬方法の1つによって製造することができる。

【0026】

本発明の医薬組成物は、経口、直腸、局所、口(例えば舌下)および非経口(例えば皮下、筋内、皮内または静脈内)の投与に適したものであるが、最も適切な投与方式は、個々の場合、治療する状態の性質およびひどさ、ならびに各場合に使用する式Iの化合物のタイプに左右される。また、コーティング製剤およびコーティングされた遅延放出製剤が、本発明の範囲に包含される。酸および胃液耐性のある製剤が、好ましい。適切な胃液耐性

10

20

30

40

50

コーティングには、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよびメタクリル酸およびメチルメタクリレートのアニオンポリマーが含まれる。

【0027】

経口投与に適した医薬化合物は、個別単位の形態、例えばカプセル剤、カシェ剤、ロゼンジまたは錠剤であることができ、これらはそれぞれ一定量の式Iの化合物を、粉末または顆粒として；水性または非水性液体中の溶液または懸濁液として；または水中油または油中水型エマルジョンとして含有する。これらの組成物は、すでに記載したように、活性成分および担体(それは1つまたはそれ以上のさらなる成分を構成しうる)を接触させる工程を含むなんらかの適切な医薬方法によって製造することができる。一般に、組成物は、
10 活性成分を液体および/または微粉碎された固体担体と均一および均質に混合し、その後、生成物を必要に応じて成形することによって製造する。例えば、錠剤は、化合物の粉末または顆粒を場合により1つまたはそれ以上のさらなる成分と共に圧縮または成形することによって製造することができる。圧縮錠剤は、自由に流動する形態、例えば粉末または顆粒の化合物を、場合により、適切な装置中で結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤および/または1つ(またはそれ以上の)界面活性剤/分散剤と混合して錠剤にすることによって製造することができる。成形錠剤は、湿らせた粉状の化合物を適切な装置中で不活性液体の希釈剤と共に成形することによって製造することができる。

【0028】

経口(舌下)投与に適した医薬組成物には、式Iの化合物を香料(慣用的にシュクロース)およびアラビアゴムまたはトラガカントと共に含有するロゼンジ、および化合物を不活性ベース、例えばゼラチンおよびグリセロールまたはシュクロースおよびアラビアゴム中に含む香錠が含まれる。
20

【0029】

非経口投与に適した医薬組成物には、好ましくは式Iの化合物の滅菌水性製剤が含まれ、これは投与しようとする受容者の血液と等張性であることが好ましい。これらの製剤は、静脈内に投与することが好ましいが、注射剤として皮下、筋内または皮内に投与することもできる。これらの製剤は、好ましくは化合物を水と混合し、得られた溶液を滅菌し、血液と等張性にするることによって製造することができる。本発明の注射組成物は、一般に
30 0.1~5重量%の活性化合物を含有する。

【0030】

直腸投与に適した医薬組成物は、好ましくは一用量の坐剤形態である。これは、式Iの化合物を1つまたはそれ以上の慣用の固形担体、例えばカカオ脂と混合し、生成した混合物を成形することによって製造することができる。

【0031】

皮膚への局所使用に適した医薬組成物は、好ましくは軟膏、クリーム、ローション、ペースト、スプレー、エアゾルまたはオイルの形態である。有用な担体としては、ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、アルコールおよびこれらの物質のうちの2つまたはそれ以上の組み合わせがある。活性成分は、一般に組成物の0.1~15重量%、好ましくは0.5~2重量%の濃度で存在する。
40

【0032】

また、経皮投与も可能である。経皮適用に適した医薬組成物は、長期的に患者の表皮と密接に接触するのに適した一体型の硬膏剤の形態であることができる。このような硬膏剤は、場合により緩衝化された水溶液中で、接着剤中に溶解および/または分散されたまたはポリマー中に分散された活性成分を含有するのが好都合である。適切な活性成分濃度は、約1%~35%、好ましくは約3%~15%である。活性成分を放出する特定の手段は、エレクトロトランスポートまたはイオン泳動であり、これは、例えばPharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986)に記載されている。

【0033】

組み合わせ生成物についてさらなる有用な活性成分は、以下の通りである：全ての抗糖
50

尿病薬は、Rote Liste 2001, chapter 12に記載されている。それらは、特に作用を相乗的に増進させるため、本発明の式 I の化合物と組み合わせることができる。活性成分の組み合わせは、患者に活性成分を別々に投与するか、または複数の活性成分が1つの医薬製剤中に存在する組み合わせ生成物の形態で投与することによって投与することができる。以下に記載するほとんどの活性成分は、USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001に開示されている。

【0034】

抗糖尿病薬には、インスリンおよびインスリン誘導体、例えばLantus^(R) (www.lantus.com参照)またはHMR 1964、速効性のインスリン(US 6,221,633参照)、GLP-1誘導体、例えば、Novo Nordisk A/SのWO 98/08871に開示されたもの、および経口活性な血糖低下活性成分が含まれる。

10

【0035】

経口活性な血糖低下活性成分には、好ましくは、スルホニル尿素、ピグアニジン、メグリチニド、オキサジアゾリジンジオン、チアゾリジンジオン、グルコシダーゼ阻害剤、グルカゴンアンタゴニスト、GLP-1アゴニスト、カリウムチャンネル開放剤、例えば、WO 97/26265およびNovo Nordisk A/SのWO 99/03861に開示されたもの、インスリン増感剤、糖新生および/または糖原分解の刺激に含まれる肝酵素の阻害剤、グルコース取込みのモジュレーター、脂質代謝を変える化合物、例えば抗高脂血症活性成分および抗脂血症活性成分、食物摂取を低下させる化合物、PPARおよびPXRアゴニストおよびベータ細胞のATP感受性カリウムチャンネルに作用する活性成分が含まれる。

20

【0036】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物をHMGCoA還元酵素阻害剤、例えばシンバスタチン、フルバスタチン、プラバスタチン、ロバスタチン、アトロバスタチン、セリバスタチン、ロスバスタチンと組み合わせて投与する。

【0037】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物をコレステロール吸収阻害剤、例えばエゼチミブ、チクエシド、パマクエシドと組み合わせて投与する。

【0038】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物をPPARガンマアゴニスト、例えばロシグリタゾン、ピオグリタゾン、JTT-501、GI 262570と組み合わせて投与する。

30

【0039】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物をPPARアルファアゴニスト、例えばGW 9578、GW 7647と組み合わせて投与する。

【0040】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物を混合PPARアルファ/ガンマアゴニスト、例えばGW 1536、AVE 8042、AVE 8134、AVE 0847、またはPCT/US 11833、PCT/US 11490、DE 10142734.4に記載されたものと組み合わせて投与する。

【0041】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物をフィブレート、例えばフェノフィブレート、クロフィブラート、ベザフィブラートと組み合わせて投与する。

40

【0042】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物をMTP阻害剤、例えばインプリタピド、BMS-201038、R-103757と組み合わせて投与する。

【0043】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物を胆汁酸吸収阻害剤(US 6,245,744またはUS 6,221,897参照)、例えばHMR 1741と組み合わせて投与する。

【0044】

50

本発明の一実施態様において、式 I の化合物を C E T P 阻害剤、例えば J T T - 7 0 5 と組み合わせて投与する。

【 0 0 4 5 】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物をポリマー胆汁酸吸着剤、例えばコレステラミン、コレセベラムと組み合わせて投与する。

【 0 0 4 6 】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物を L D L 受容体誘発物質 (U S 6 , 3 4 2 , 5 1 2 参照)、例えば H M R 1 1 7 1、H M R 1 5 8 6 と組み合わせて投与する。

【 0 0 4 7 】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物を A C A T 阻害剤、例えばアバシミブと組み合わせて投与する。

10

【 0 0 4 8 】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物を抗酸化剤、例えば O P C - 1 4 1 1 7 と組み合わせて投与する。

【 0 0 4 9 】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物をリポタンパク質リパーゼ阻害剤、例えば N O - 1 8 8 6 と組み合わせて投与する。

【 0 0 5 0 】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物を A T P シトレートリアーゼ阻害剤、例えば S B - 2 0 4 9 9 0 と組み合わせて投与する。

20

【 0 0 5 1 】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物をスクアレンシンターゼ阻害剤、例えば B M S - 1 8 8 4 9 4 と組み合わせて投与する。

【 0 0 5 2 】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物をリポタンパク (a) アンタゴニスト、例えば C 1 - 1 0 2 7 またはニコチン酸と組み合わせて投与する。

【 0 0 5 3 】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物をリパーゼ阻害剤、例えばオーリスタットと組み合わせて投与する。

【 0 0 5 4 】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物をインスリンと組み合わせて投与する。

30

【 0 0 5 5 】

一実施態様において、式 I の化合物をスルホニル尿素、例えばトルブタミド、グリベンクラミド、グリピジドまたはグリメピリドと組み合わせて投与する。

【 0 0 5 6 】

一実施態様において、式 I の化合物をビグアニド、例えばメトホルミンと組み合わせて投与する。

【 0 0 5 7 】

さらにもう一つの実施態様において、式 I の化合物をメグリチニド、例えばレパグリニドと組み合わせて投与する。

40

【 0 0 5 8 】

一実施態様において、式 I の化合物をチアゾリジンジオン、例えばトログリタゾン、シグリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾンまたは Dr. Reddy's Research Foundation の W O 9 7 / 4 1 0 9 7 に開示された化合物、特に 5 - [[4 - [(3 , 4 - ジヒドロ - 3 - メチル - 4 - オキソ - 2 - キナゾリニルメトキシ) - フェニル] メチル] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンと組み合わせて投与する。

【 0 0 5 9 】

一実施態様において、式 I の化合物を - グルコシダーゼ阻害剤、例えばミグリトールまたはアカルボースと組み合わせて投与する。

【 0 0 6 0 】

50

－実施態様において、式 I の化合物をベータ細胞の A T P 感受性カリウムチャンネルに作用する活性成分、例えばトルブタミド、グリベンクラミド、グリピジド、グリメピリドまたはレパグリニドと組み合わせて投与する。

【 0 0 6 1 】

－実施態様において、式 I の化合物を複数の前記の化合物と組み合わせて、例えばスルホニル尿素およびメトホルミン、スルホニル尿素およびアカルボーズ、レパグリニドおよびメトホルミン、インスリンおよびスルホニル尿素、インスリンおよびメトホルミン、インスリンおよびトログリタゾン、インスリンおよびロバスタチン等と組み合わせて投与する。

【 0 0 6 2 】

さらなる実施態様において、式 I の化合物を、C A R T モジュレーター(“Cocaine - amphetamine - regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice” Asakawa, A, et al., M.: Hormone and Metabolic Research(2001), 33(9), 554 - 558参照)、N P Y アнтаゴニスト、例えばナフタレン - 1 - スルホン酸 { 4 - [(4 - アミノキナゾリン - 2 - イルアミノ) - メチル]シクロヘキシルメチル}アミド塩酸塩(C G P 7 1 6 8 3 A)、M C 4 アゴニスト(例えば、1 - アミノ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸[2 - (3 a - ベンジル - 2 - メチル - 3 - オキソ - 2, 3, 3 a, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 5 - イル) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - オキソエチル]アミド; (W O 0 1 / 9 1 7 5 2))、オレキシンアンタゴニスト(例えば 1 - (2 - メチルベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 3 - [1, 5]ナフチリジン - 4 - イル尿素; 塩酸塩(S B - 3 3 4 8 6 7 A))、H 3 アゴニスト(3 - シクロヘキシル - 1 - (4, 4 - ジメチル - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロイミダゾ[4, 5 - c]ピリジン - 5 - イル)プロパン - 1 - オンシュウ酸塩(W O 0 0 / 6 3 2 0 8)) ; T N F アゴニスト、C R F アнтаゴニスト(例えば[2 - メチル - 9 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 9 H - 1, 3, 9 - トリアザフルオレン - 4 - イル]ジプロピルアミン(W O 0 0 / 6 6 5 8 5))、C R F B P アнтаゴニスト(例えばウロコルチン)、ウロコルチンアゴニスト、 3 アゴニスト(例えば 1 - (4 - クロロ - 3 - メタンズルホニルメチルフェニル) - 2 - [2 - (2, 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ)エチルアミノ]エタノール塩酸塩(W O 0 1 / 8 3 4 5 1))、M S H (メラノサイト - 刺激ホルモン)アゴニスト、C C K - A アゴニスト(例えば{ 2 - [4 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメトキシフェニル) - 5 - (2 - シクロヘキシルエチル)チアゾール - 2 - イルカルバモイル] - 5, 7 - ジメチルインドール - 1 - イル}酢酸トリフルオロ酢酸塩(W O 9 9 / 1 5 5 2 5))、セロトニン再取り込み阻害剤(例えばデクスフェンフルラミン)、混合セロトニン作動性およびノルアドレナリン作動性化合物(例えばW O 0 0 / 7 1 5 4 9)、5 H T アゴニスト、例えば 1 - (3 - エチルベンゾフラン - 7 - イル)ピペラジンシュウ酸塩(W O 0 1 / 0 9 1 1 1)、ボンベシンアゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、成長ホルモン(例えばヒト成長ホルモン)、成長ホルモン放出化合物(6 - ベンジルオキシ - 1 - (2 - ジイソプロピルアミノエチルカルバモイル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - カルボン酸tert - ブチルエステル(W O 0 1 / 8 5 6 9 5))、T R H アゴニスト(E P 0 4 6 2 8 8 4 参照)、脱共役タンパク質 2 または 3 のモジュレーター、レプチンアゴニスト(例えば Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaia - Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873 - 881参照)、D A アゴニスト(プロモクリプチン、Doprexin)、リパーゼ/アミラーゼ阻害剤(例えばW O 0 0 / 4 0 5 6 9)、P P A R モジュレーター(例えばW O 0 0 / 7 8 3 1 2)、R X R モジュレーターまたはT R - アゴニストと組み合わせて投与する。

【 0 0 6 3 】

本発明の一実施態様において、他の活性成分はレプチンであり ; 例えば “ Perspectives in the therapeutic use of leptin ”, Salvador, Javier; Gomez - Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615 - 1622参照。

10

20

30

40

50

－実施態様において、他の活性成分は、デクスアンファタミンまたはアンフェタミンである。

－実施態様において、他の活性成分は、フェンフルラミンまたはデクスフェンフルラミンである。

【 0 0 6 4 】

別の実施態様において、他の活性成分は、シブトラミンである。

－実施態様において、他の活性成分は、オーリスタットである。

－実施態様において、他の活性成分は、マチンドールまたはフェンテルミンである。

【 0 0 6 5 】

－実施態様において、式 I の化合物を食物繊維物質、好ましくは不溶性の食物繊維物質と組み合わせて投与する(例えば、Carob/Caromax^(R) (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep - Oct), 18(5), 230-6参照) Caromaxは、Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Mainによって供給されるカロブ含有製品である)。Caromax^(R)との組み合わせは、1つの製剤でまたは式 I の化合物およびCaromax^(R)の別々の投与によって可能である。また、Caromax^(R)は、食品形態、例えばベーカリー製品またはムースリバーで投与することもできる。

10

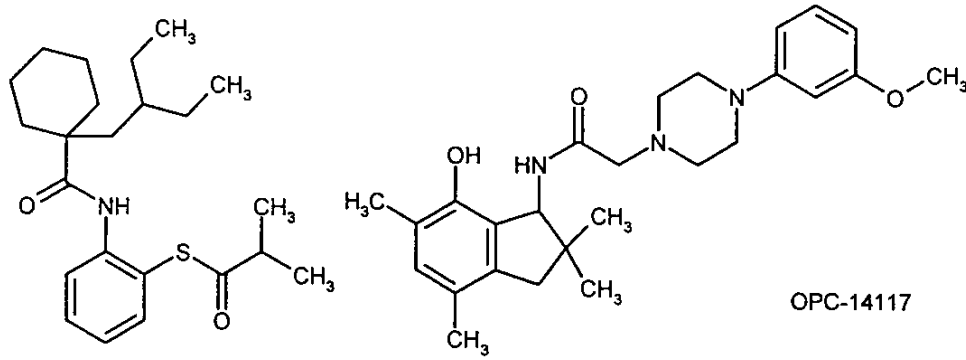
【 0 0 6 6 】

本発明の化合物と1つまたはそれ以上の前記の化合物および場合により1つまたはそれ以上のさらなる薬理活性物質との任意の適切な組み合わせは、本発明の保護範囲によって包含されるとみなされることは明白である。

20

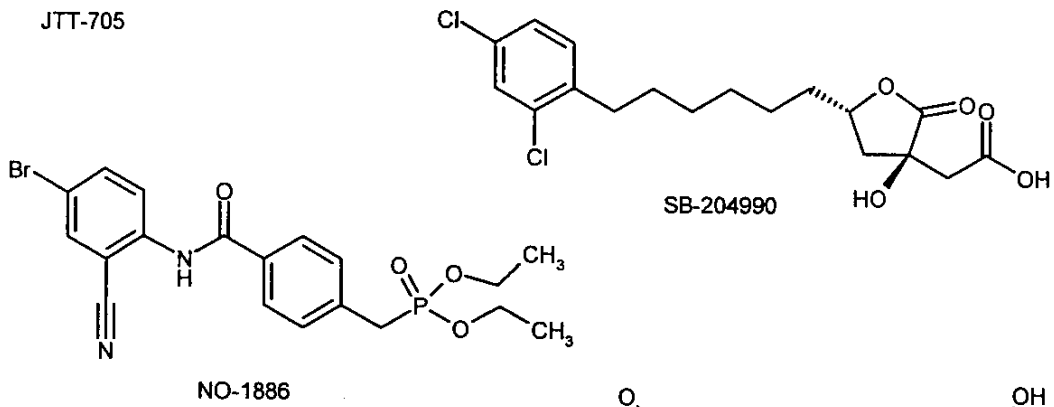
【 0 0 6 7 】

【化5】

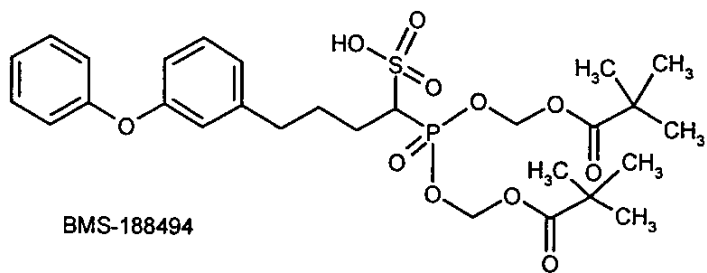
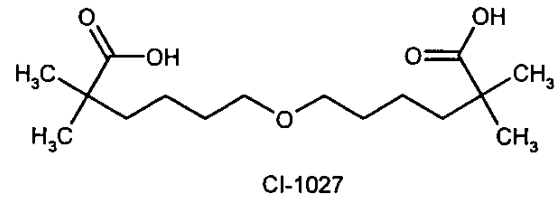


10

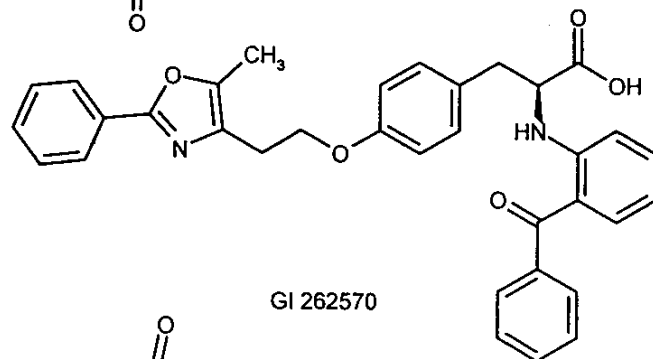
JTT-705



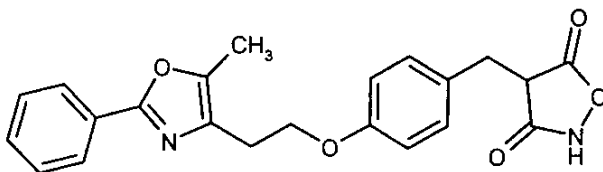
20



30



40



【0068】

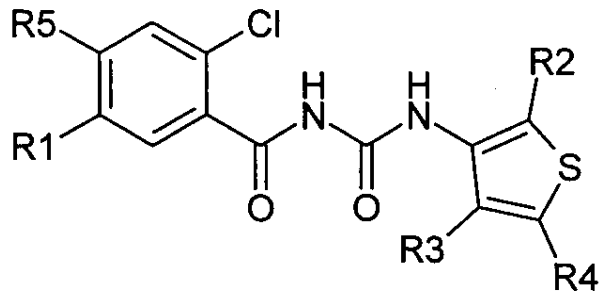
以下に参照する実施例は、本発明を説明するのに役立つが、本発明を限定するものではない。

【0069】

50

同様のやり方で、以下の実施例の化合物を製造した。

【表 1】

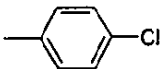
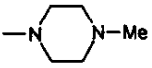
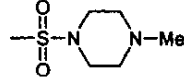
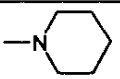
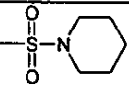
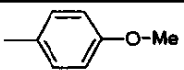
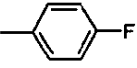
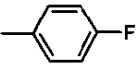
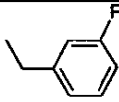
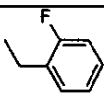
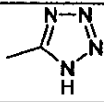
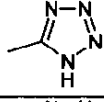

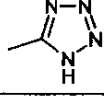



I

実施例	R5	R1	R2	R3	R4	m.p.
1d	F	F		H	H	236.1
2c	F	F		H	H	樹脂
3b	F	F	COOH	H		227.7
4d	F	F		H		219.9
5	F	F	COOMe	H	H	
6 (参考例)	F	F	CONH ₂	H	H	
7	F	F	COOMe	H	SO ₂ Me	
8	F	F	COOMe	H		
9	F	F	COOMe	Me	H	
10	F	F	H	COOMe	H	
11	F	F	NO ₂	H	H	
12	F	F	COOH	SO ₂ Ph	H	193.5
13	F	F	COOH	SO ₂ iPr	H	164.8
14	F	F	COOMe	H	Ph	208.6

【 0 0 7 0 】

【表 2】

15	F	F	COMe	H	Ph	204.8
16 (参考例)	F	F	CONH ₂	H	tert-ブチル	>300
17	F	F	CONH ₂	H	Ph	>300
18	F	F	CONH ₂	H		>300
19	F	F		H		225.8
20	F	F		H		188.1
21	F	F	COOH	H	Ph	226.5
22	F	F	CONH ₂	H	3-チエニル	>300(分解)
23	F	F	CONH ₂	H	2-チエニル	>250(分解)
24	F	F	CONH ₂	H		>300
25	F	F	-CN	H		>200(分解)
26	F	F	COMe	H	H	180(分解)
27	F	F	CONH ₂	H		237.2
28	F	F	H		H	
29	F	F	H	COOMe	COOMe	
30	F	F	H	Ph	H	
31	F	F	H		H	
32	F	F	H	Me	H	
33	F	H		H	H	219.8
34	F	F	H	H	フェニル	178.7
35	F	F	COOH	H	H	214.8
36c	F	F		H		206.2
37	F	H		H		217.8

化合物の有効性は、以下の通りに試験した：

グリコーゲンホスホリラーゼ活性試験

グリコーゲンホスホリラーゼの活性形態の活性における化合物の効果(G P a)は、無機リン酸の放出を測定してグルコース1-リン酸からのグリコーゲンの合成をモニターすることによって逆方向で測定した。全ての反応は、96穴マイクロタイタープレート(ハーフエリアプレート、Costar No. 3696)で二重反復測定として実施し、反応生成物の形成の結果として、吸収における変化をMultiskan Ascent Elisa Reader (Lab Systems, Finland)において下に明記した波長で測定した。逆方向におけるG P a酵素活性を測定するために、グルコース1-リン酸のグリコーゲンおよび無機リン酸への転化をEngers et al. (Engers HD, Shechosky S, Madsen NB, Can J Biochem 1970 Jul,48(7): 746 - 754)の一般方法によって以下の改変：ヒトグリコーゲンホスホリラーゼa(例えばタンパク質0.76 mg/mlを含有する(Aventis Pharma Deutschland GmbH)を、緩衝溶液E(25 mM - グリセロリン酸, pH 7.0, 1 mM EDTAおよび1 mMジチオトレイトール)中に溶解し、緩衝液T(50 mM Hepes, pH 7.0, 100 mM KCl, 2.5 mM EDTA, 2.5 mM, MgCl₂ · 6H₂O)でタンパク質10 μg/mlの濃度に希釈し、そして5 mg/mlのグリコーゲンを添加した：を伴って測定した。試験物質をDMSO中の10 mM溶液として調製し、50 μMまで緩衝溶液Tで希釈した。この溶液10 μlに緩衝溶液T中に溶解した37.5 mMグルコース10 μlおよび5 mg/mlのグリコーゲン、そしてまたヒトグリコーゲンホスホリラーゼaの溶液(10 μgタンパク質/ml)10 μlおよび2.5 mMグルコース1-リン酸20 μlを添加した。試験物質なしのグリコーゲンホスホリラーゼの活性の基準値を、緩衝溶液T(0.1% DMSO)10 μlを添加することによって測定した。混合物を室温で40分間インキュベートし、そして放出された無機リン酸を、Drueckes et al. (Drueckes P, Schinzel R, Palm D, Anal Biochem 1995 Sep 1;230(1): 173 - 177)の一般方法によって、以下の改変：7.3 mMモリブデン酸アンモニウムの停止液50 μl、10.9 mM酢酸亜鉛、3.6%アスコルビン酸、0.9% SDSを酵素混合物の50 μlに添加した：を伴って測定した。45 で60分間インキュベーションした後、吸収を820 nmで測定した。バックグラウンド吸収を測定するため、個々の反応においてグルコース1-リン酸溶液の添加直後に停止液を添加した。

【0072】

この試験は、in vitroでの試験物質によるグリコーゲンホスホリラーゼaのそれぞれの阻害を測定するため、10 μMの試験物質の濃度で実施した。

【0073】

10

20

30

【表 3】

表 2 : 生物活性

実施例	IC-50 (μM)
1d	0.03
2c	0.45
3b	0.01
4d	0.11
6 (参考例)	0.70
15	0.17
17	0.03
21	0.01
23	0.05
24	0.04
30	1.40
33	0.08

10

20

【0074】

表から、式 I の化合物は、グリコーゲンホスホリラーゼの活性を阻害し、このため、血糖レベルを低下させるのに非常に適していることがわかる。

【0075】

いくつかの実施例の製造を以下に詳述し、そして残りの式 I の化合物は、同様の方法で得た。

【0076】

30

実験部分：

実施例 1：

a) 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)チオフェン - 2 - カルボン酸ヒドラジド

ヒドラジン水化物 0.4 g をエタノール 10 ml 中のメチル 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)チオフェン - 2 - カルボキシレート 1.3 g の溶液に添加し、混合物を還流に 5 時間加熱した。揮発性画分を減圧下、40 で除去した後、残りの油をカラムクロマトグラフィ(シリカゲル, 溶出液: 塩化メチレン: メタノール = 95:5)によって精製した。

収率: 740 mg 融点: 146.5

b) tert - ブチル[2 - (5 - オキソ - 4,5 - ジヒドロ[1,3,4]オキサジアゾール - 2 - イル)チオフェン - 3 - イル]カルバメート

40

20%トルエン性ホスゲン溶液 4 ml を THF 5 ml 中の 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)チオフェン - 2 - カルボン酸ヒドラジド 240 mg の溶液に滴加し、混合物を室温で攪拌した。1 時間後、混合物を水 10 ml と混合し、しばらく温浸した後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を硫酸ナトリウムで乾燥させた後、混合物を減圧下で濃縮し、残りの残留物をさらに精製することなくさらに使用した。

収率: 120 mg 融点: 180

c) 5 - (3 - アミノチオフェン - 2 - イル) - 3H - [1,3,4]オキサジアゾール - 2 - オン塩酸塩

tert - ブチル[2 - (5 - オキソ - 4,5 - ジヒドロ[1,3,4]オキサジアゾール - 2 -

50

イル)チオフェン - 3 - イル]カルバメート 100 mg およびジオキサン中の 4 モル濃度 HCl 溶液の 5 ml からなる混合物を 1 時間攪拌した。その後、揮発性画分を減圧下で除去し、残留物を tert - ブチルメチルエーテル 5 ml と共に攪拌し、生成物を吸引濾過して減圧下で乾燥させた。

収率：60 mg 融点：211

d) 1 - (2 - クロロ - 4, 5 - ジフルオロベンゾイル) - 3 - [2 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ[1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル)チオフェン - 3 - イル]尿素

5 - (3 - アミノチオフェン - 2 - イル) - 3 H - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - オン塩酸塩 (30 mg) を最初にアセトニトリル 3 ml 中に投入した。アセトニトリル中の 2 - クロロ - 4, 5 - ジフルオロベンゾイルイソシアネートの等モル溶液を添加した。3 時間の後、固形物は吸引濾過して減圧下で乾燥させた。

収率：50 mg 融点：236.1

【0077】

実施例 2：

a) tert - ブチル 2 - (5 - アミノ[1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル)チオフェン - 3 - イル]カルバメート

アセトニトリル 4 ml 中の 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)チオフェン - 2 - カルボン酸ヒドラジド 192 mg の溶液をアセトニトリル中の 5 モル濃度臭化シアン溶液 0.17 ml および炭酸カリウム 60 mg と混合した。混合物を室温で 4 時間攪拌し、固形物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。次いで、望ましい生成物をカラムクロマトグラフィ(シリカゲル, 溶出液：塩化メチレン：メタノール = 95:5)によって精製した。

収率：90 mg 融点：樹脂

b) 5 - (3 - アミノチオフェン - 2 - イル) - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イルアミン塩酸塩

tert - ブチル 2 - (5 - アミノ[1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル)チオフェン - 3 - イル]カルバメート (90 mg) をジオキサン中の 4 モル濃度 HCl 溶液 5 ml に添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。減圧下で濃縮した後、残留物を tert - ブチルメチルエーテルと共に攪拌し、固形物を吸引濾過して減圧下で乾燥させた。

収率：60 mg 融点：> 250 ° (分解)

c) 1 - [2 - (5 - アミノ[1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル)チオフェン - 3 - イル] - 3 - (2 - クロロ - 4, 5 - ジフルオロベンゾイル)尿素

5 - (3 - アミノチオフェン - 2 - イル)[1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イルアミン塩酸塩 (30 mg) をアセトニトリル 3 ml 中に最初に投入した。アセトニトリル中の 2 - クロロ - 4, 5 - ジフルオロベンゾイルイソシアネートの等モル溶液を添加し、室温で攪拌した。3 時間の後、固形物を吸引濾過し、減圧下で乾燥させた。

収率：25 mg 融点：樹脂

【0078】

実施例 3：

a) 3 - アミノ - 5 (4 - フルオロフェニル)チオフェン - 2 - カルボン酸

メチル 3 - アミノ - 5 - (4 - フルオロフェニル)チオフェン - 2 - カルボキシレート 500 mg、水酸化リチウム 160 mg、水 2 ml、THF 2 ml およびメタノール 2 ml からなる混合物を室温で 3 日攪拌した。水 15 ml で希釈した後、加水分解されていないエステルを酢酸エチルで抽出して除去した。塩酸を用いて水性相を pH 5 に調整し、攪拌し、沈殿した固形物を吸引濾過して乾燥させた。

収率：260 mg 融点：145.2 (粗生成物)

b) 3 - [3 - (2 - クロロ - 4, 5 - ジフルオロベンゾイル)ウレイド] - 5 (4 - フルオロフェニル)チオフェン - 2 - カルボン酸

3 - アミノ - 5 (4 - フルオロフェニル)チオフェン - 2 - カルボン酸 (50 mg) をアセトニトリル 3 ml 中に最初に投入した。アセトニトリル中の 2 - クロロ - 4, 5 - ジフルオロベンゾイルイソシアネートの等モル溶液を添加し、混合物を室温で攪拌した。3 時間

10

20

30

40

50

後、固形物を吸引濾過し、再びメタノールと共に攪拌し、吸引濾過し、減圧下で乾燥させた。

収率：46 mg 融点：227.7

【0079】

実施例4：

a) 1-(5-クロロ-4-ニトロチオフェン-2-スルホニル)ピペリジンおよび1-(5-ピペリジノ-4-ニトロチオフェン-2-スルホニル)ピペリジン

ピペリジン1.7gをNMP 8ml中の5-クロロ-4-ニトロチオフェン-2-塩化スルホニル2.6gの溶液に攪拌および氷冷しながら滴加した。混合物を室温でさらに30分間攪拌し、水30mlで希釈し、形成された沈殿を、攪拌した後、吸引濾過した。2つの生成物をカラムクロマトグラフィ(シリカゲル、溶媒：酢酸エチル：n-ヘプタン=1:1)によって分離した。

1-(5-ピペリジノ-4-ニトロチオフェン-2-スルホニル)ピペリジン：収率：1.3g, 融点：151.3

1-(5-クロロ-4-ニトロチオフェン-2-スルホニル)ピペリジン：収率：0.85g, 融点：136.4

b) 1-(3-ニトロ-5-ピペリジン-1-スルホニルチオフェン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸

1-(5-クロロ-4-ニトロチオフェン-2-スルホニル)ピペリジン310mg、ピペリジン-4-カルボン酸250mgおよび3ml NMPの混合物を85℃で1時間攪拌し、冷却し、水15mlで希釈し、そして攪拌した。沈殿を吸引濾過し、水で洗浄し、イソプロパノール/水(4:1)から再結晶させた。

収率：310 mg 融点：165.8

c) 1-[3-アミノ-5-(ピペリジン-1-スルホニル)チオフェン-2-イル]ピペリジン-4-カルボン酸

酢酸エチル20ml中の1-(3-ニトロ-5-ピペリジン-1-スルホニルチオフェン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸300mgの溶液を塩化スズ(II)1.0gと混合し、65℃で8時間攪拌した。冷却後、水30mlと共に攪拌し、セライトを通して吸引濾過し、酢酸エチル相を除去し、乾燥させて減圧下で濃縮した。この粗生成物をさらに精製することなくさらに使用した。

収率：320 mg (粗生成物) 融点：樹脂

d) 1-[3-[3-(2-クロロ-4,5-ジフルオロベンゾイル)ウレイド]-5-(ピペリジン-1-スルホニル)-チオフェン-2-イル]ピペリジン-4-カルボン酸

1-[3-アミノ-5-(ピペリジン-1-スルホニル)チオフェン-2-イル]ピペリジン-4-カルボン酸(粗生成物0.2g)をアセトニトリル2ml中に溶解し、アセトニトリル中の2-クロロ-4,5-ジフルオロベンゾイルイソシアネートの等モル溶液と混合し、混合物を室温で攪拌した。3時間後、固形物を吸引濾過し、減圧下で乾燥させた。

収率：85 mg 融点：219.9

【0080】

実施例36：

a) 5-(4-フルオロフェニル)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)チオフェン-3-イルアミン

3-アミノ-2-シアノ-5-(4-フルオロフェニル)チオフェン0.65g、キシレン7.5mlおよびトリメチルスズアジド0.93gからなる混合物を130~140℃で3時間攪拌した。その後、混合物を40℃、減圧下で濃縮し、1%トリフルオロ酢酸を添加された水と共に、残留物を攪拌した。沈殿を吸引濾過し、減圧下40℃で乾燥させた。

収率：0.6 g 融点：217.3

c) 1-[4-(4-フルオロフェニル-2-(テトラゾール-5-イル)チオフェン-3-イル)]-3-(2-クロロ-4,5-ジフルオロベンゾイル)尿素

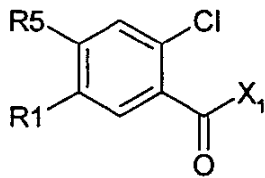
5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 (1 H - テトラゾール - 5 - イル)チオフェン - 3 - イルアミン (0.1 g) をアセトニトリル 2 ml 中に溶解し、アセトニトリル中の 2 - クロロ - 4, 5 - ジフルオロベンゾイルイソシアネートの等モル溶液と共に混合し、混合物を室温で撹拌した。3 時間後、固形物を吸引濾過し、減圧下で乾燥させた。

収率：73 mg 融点：206.2

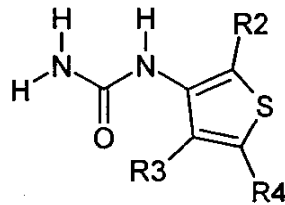
【0081】

式 I の化合物は、式 5 の尿素または式 6 の 3 - アミノチオフェン誘導体を式 4 の安息香酸誘導体

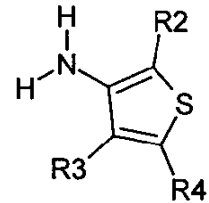
【化 6】



4



5



6

(式中、R1 ~ R5は、それぞれ上記定義された通りであり、X1はClまたはNCOであることができる)と酸塩化物または無水物またはベンゾイルイソシアネートと共に反応させることによって製造することができる。

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 D 409/04	(2006.01)	C 0 7 D 409/04
A 6 1 K 31/4245	(2006.01)	A 6 1 K 31/4245
A 6 1 K 31/381	(2006.01)	A 6 1 K 31/381
A 6 1 K 31/4535	(2006.01)	A 6 1 K 31/4535
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/41	(2006.01)	A 6 1 K 31/41
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 3/06	(2006.01)	A 6 1 P 3/06
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1

- (72)発明者 カール・シェーナフィンガー
ドイツ連邦共和国 6 3 7 5 5 アルツェナウ・ホルンダーヴェーク 8
- (72)発明者 エリーザベト・デフォサ
ドイツ連邦共和国 6 5 5 1 0 イートシュタイン・シャイトグラベン 1 0
- (72)発明者 エーリヒ・フォン・レーデルン
ドイツ連邦共和国 6 5 7 9 5 ハッテルスハイム・リンデンシュトラッセ 4 0
- (72)発明者 ディーター・カーデライト
ドイツ連邦共和国 6 5 7 7 9 ケルクハイム・ヨハンシュトラウス - シュトラッセ 1 8 a
- (72)発明者 アンドレアス・ヘルリング
ドイツ連邦共和国 6 5 5 2 0 パートカムベルク・アム・ヴァルパーシュテュック 5
- (72)発明者 ハンス - イェルク・ブルガー
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 7 9 6 0 . モリスタウン・ローンデイルアヴェニュー 8
- (72)発明者 トーマス・クラブンデ
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 9 フランクフルト・リヒャルト - ビリンガー - ヴェーク 1 1
- (72)発明者 カール・ウルリヒ・ヴェント
ドイツ連邦共和国 6 0 4 3 3 フランクフルト・ヴォルフスガングシュトラッセ 2 1

審査官 井上 典之

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 2 / 0 9 6 8 6 4 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 0 1 / 0 9 4 3 0 0 (W O , A 1)
特開昭 6 4 - 0 4 7 7 8 1 (J P , A)
特開昭 5 7 - 0 8 0 3 6 3 (J P , A)
特表 2 0 0 6 - 5 0 2 2 4 7 (J P , A)
特表 2 0 0 6 - 5 0 2 2 0 6 (J P , A)
特表 2 0 0 5 - 5 3 2 4 0 2 (J P , A)
特表 2 0 0 5 - 5 2 9 1 6 4 (J P , A)
特表 2 0 0 5 - 5 2 2 4 8 1 (J P , A)
特表 2 0 0 5 - 5 2 2 4 8 0 (J P , A)
C.G.Wermuth編, 長瀬博監訳, 最新創薬化学上巻, 日本, 株式会社テクノミック, 1 9 9 8 年
8 月 1 5 日, 第1版, p.235 ~ 239

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D 333/
A61K 31/
CA/REGISTRY(STN)