

(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2005-521642

(P2005-521642A)

(43) 公表日 平成17年7月21日(2005.7.21)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07D 277/64	C O 7 D 277/64 C S P	4 C O 5 5
A61K 31/428	A 6 1 K 31/428	4 C O 6 2
A61K 31/437	A 6 1 K 31/437	4 C O 6 3
A61K 31/4439	A 6 1 K 31/4439	4 C O 6 5
A61P 3/10	A 6 1 P 3/10	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 125 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-545652 (P2003-545652)	(71) 出願人	504187102
(86) (22) 出願日	平成14年11月15日 (2002.11.15)		ジ インスチチュート フォー ファーマ
(85) 翻訳文提出日	平成16年7月12日 (2004.7.12)		シューティカル ディスカバリー、エルエ
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/036709		ルシー
(87) 国際公開番号	W02003/044015		アメリカ合衆国 O 6 4 O 5 コネティカ
(87) 国際公開日	平成15年5月30日 (2003.5.30)		ット、ブランフォード、 ビジネス パー
(31) 優先権主張番号	60/336, 055		ク ドライブ 2 3
(32) 優先日	平成13年11月15日 (2001.11.15)	(74) 代理人	100066692
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 浅村 皓
(31) 優先権主張番号	60/378, 626	(74) 代理人	100072040
(32) 優先日	平成14年5月7日 (2002.5.7)		弁理士 浅村 肇
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100088926
			弁理士 長沼 暉夫
		(74) 代理人	100102897
			弁理士 池田 幸弘
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 置換ヘテロアリールアルカン酸及びそのアルドースレダクターゼ阻害剤としての使用

(57) 【要約】

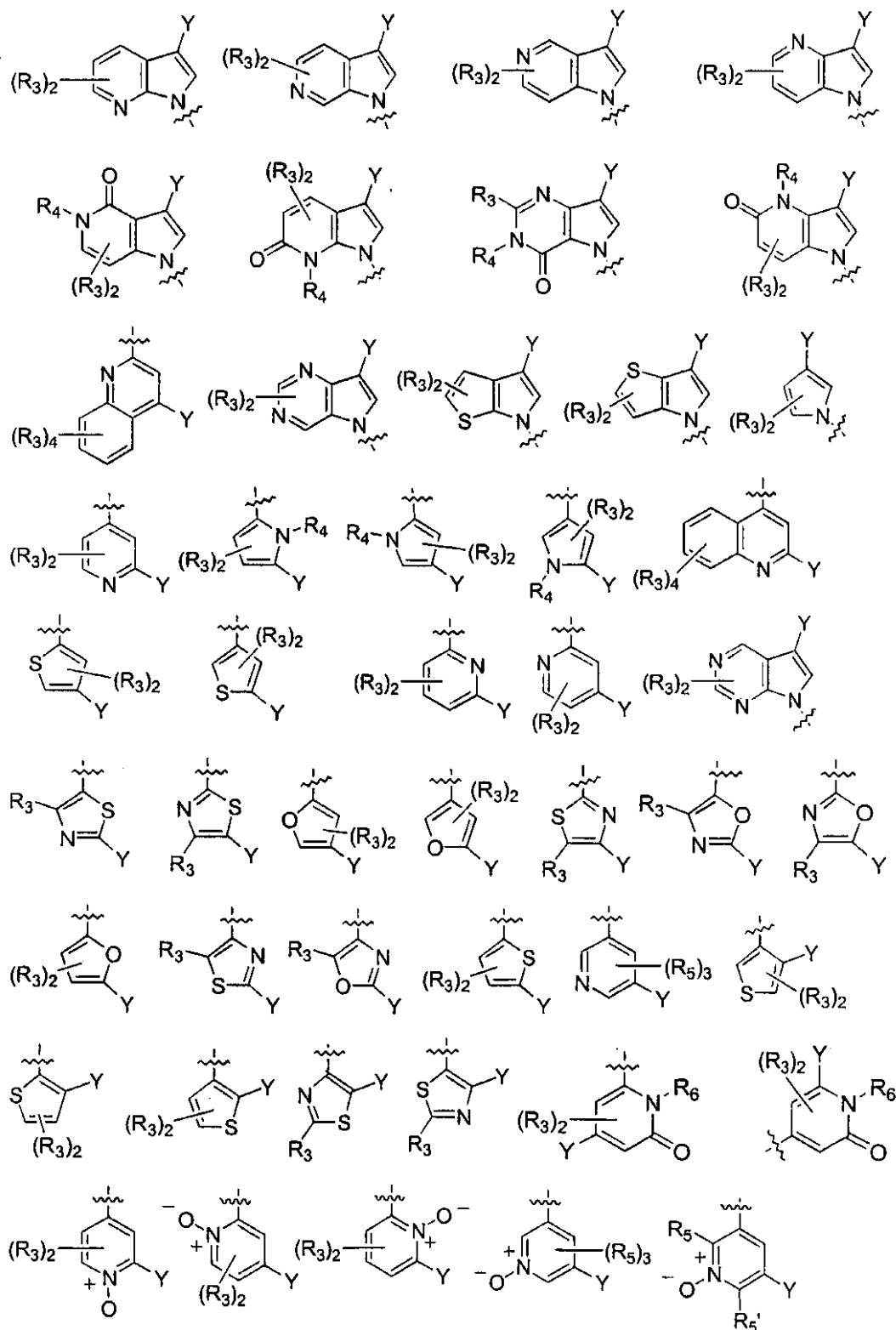
以下の式、 $D-A-C(O)R'$ であって、D、A、及び R' が本明細書で定義されるものである式の、置換ヘテロアリールアルカン酸が開示されている。これらの化合物は、糖尿病から生じる慢性合併症を治療するのに有用である。また、この化合物を含有する医薬組成物と、この化合物を用いた治療方法、並びにこの化合物の合成方法も開示されている。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 $D-A-C(O)R'$ の化合物、又は薬学的に許容されるその塩であって、
ただし D は、下記の式からなる群から選択されるヘテロアリール基であり、

【化 1】



Y は $-Z-Ar$ であり、

Z は、結合、 O 、 S 、 $C(O)NH$ 、又は任意選択で $C_1 \sim C_2$ アルキルで置換され

10

20

30

40

50

た $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、

Ar は、アリーール又はアリーール ($C_1 \sim C_6$) アルキル基であって、当該アリーール部分が、

(1) ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) アルキル、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_2 \sim C_6$) ハロアセチル、シアノ、ニトロ、($C_1 \sim C_6$) アルカノイル、($C_1 \sim C_6$) アルキルチオ、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキルチオ、 OR_7 、 SR_7 、 $S(O)R_7$ 、 $S(O)_2R_7$ 、及び $N(R_7)_2$ であって、各 R_7 が独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであるもの、及び

(2) フェニル、ピリジル、フリル、及びチエニルであって、このそれぞれが、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_2 \sim C_6$) ハロアセチル、シアノ、ニトロ、($C_1 \sim C_6$) アルカノイル、($C_1 \sim C_6$) アルキルチオ、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキルチオ、 OR_{17} 、 SR_{17} 、 $S(O)R_{17}$ 、 $S(O)_2R_{17}$ 、及び $N(R_{17})_2$ であって各 R_{17} が独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであるものから独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で任意選択で置換されたもの

から独立に選択される最大 5 個の基で任意選択で置換された、アリーール又はアリーール ($C_1 \sim C_6$) アルキル基と、

ヘテロアリーール又はヘテロアリーール ($C_1 \sim C_6$) アルキル基であって、当該ヘテロアリーール部分が、

(1) ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) アルキル、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_2 \sim C_6$) ハロアセチル、シアノ、ニトロ、($C_1 \sim C_6$) アルカノイル、($C_1 \sim C_6$) アルキルチオ、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキルチオ、 OR_{27} 、 SR_{27} 、 $S(O)R_{27}$ 、 $S(O)_2R_{27}$ 、及び $N(R_{27})_2$ であって、各 R_{27} が独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであるもの、及び

(2) フェニル、ピリジル、フリル、及びチエニルであって、このそれぞれが、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_2 \sim C_6$) ハロアセチル、シアノ、ニトロ、($C_1 \sim C_6$) アルカノイル、($C_1 \sim C_6$) アルキルチオ、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキルチオ、 OR_{37} 、 SR_{37} 、 $S(O)R_{37}$ 、 $S(O)_2R_{37}$ 、及び $N(R_{37})_2$ であって各 R_{37} が独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであるものから独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で任意選択で置換されたもの

から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で任意選択で置換された、ヘテロアリーール又はヘテロアリーール ($C_1 \sim C_6$) アルキル基とを表し、

R_3 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、アミノ、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、アリーール、 $-SR_{15}$ 、又は OR_{15} であり、 R_{15} が ($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリーール、又はアリーール ($C_1 \sim C_6$) アルキルであって、各アリーールが任意選択で、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_2 \sim C_6$) ハロアセチル、シアノ、ニトロ、($C_1 \sim C_6$) アルカノイル、($C_1 \sim C_6$) アルキルチオ、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキルチオ、 OR_7 、 SR_7 、 $S(O)R_7$ 、 $S(O)_2R_7$ 、及び $N(R_7)_2$ で一置換、二置換、又は三置換されたものであり、

R_4 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルカノイル、又はベンゾイルであって、そのフェニル部分が任意選択で、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_2 \sim C_6$) ハロアセチル、シアノ、ニトロ、($C_1 \sim C_6$) アルカノイル、($C_1 \sim C_6$) アルキルチオ、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキルチオ、 OR_7 、 SR_7 、 $S(O)R_7$ 、 $S(O)_2R_7$ 、及び $N(R_7)_2$ で一置換、二置換、又は三置換されたものであり、

R_5 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) ア

10

20

30

40

50

ルキル、ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ヒドロキシ、アミノ、モノ又はジ ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、又はアリールであって、アリールが任意選択で、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_2 \sim C_6$) ハロアセチル、シアノ、ニトロ、($C_1 \sim C_6$) アルカノイル、($C_1 \sim C_6$) アルキルチオ、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキルチオ、 OR_7 、 SR_7 、 $S(O)R_7$ 、 $S(O)_2R_7$ 、及び $N(R_7)_2$ から独立に選択される最大 3 個の基で置換されたものであり、

R_6 は、水素、($C_1 \sim C_6$) アルキル、オキソ、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル ($C_1 \sim C_6$) アルキル、又はアリール ($C_1 \sim C_6$) アルキルであって、当該アリール部分が任意選択で、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_2 \sim C_6$) ハロアセチル、シアノ、ニトロ、($C_1 \sim C_6$) アルカノイル、($C_1 \sim C_6$) アルキルチオ、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキルチオ、 OR_7 、 SR_7 、 $S(O)R_7$ 、 $S(O)_2R_7$ 、及び $N(R_7)_2$ で一置換、二置換、又は三置換されたものであり、

A は、任意選択で、 $C_1 \sim C_2$ アルキルで置換されあるいはハロゲンで一置換又は二置換された $C_1 \sim C_4$ アルキレン基であり、

R' は、ヒドロキシ、ベンジルオキシ、ジ ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノエチルオキシ、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチル、フタリドイル、エトキシカルボニルオキシエチル、5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソル - 4 - イルメチル、あるいは ($C_1 \sim C_6$) アルコキシであって N - モルホリノ又はジ ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノで任意選択で置換されたものである、化合物。

【請求項 2】

Ar が、

(A) フェニル又はフェニル ($C_1 \sim C_6$) アルキルであって、それぞれのフェニル部分が任意選択で、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_2 \sim C_6$) ハロアセチル、シアノ、ニトロ、($C_1 \sim C_6$) アルカノイル、($C_1 \sim C_6$) アルキルチオ、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキルチオ、 OR_7 、 SR_7 、 $S(O)R_7$ 、 $S(O)_2R_7$ 、及び $N(R_7)_2$ であって各 R_7 が独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであるものから独立に選択される最大 3 個の基で置換された、フェニル又はフェニル ($C_1 \sim C_6$) アルキル、

(B) 1 個の窒素、酸素、又はイオウ、あるいは 2 個の窒素でありその一方が酸素又はイオウで置換可能なもの、あるいは 3 個の窒素でありその 1 つが酸素又はイオウで置換可能なものを有する複素 5 員環であって、1 個又は 2 個のフルオロ、クロロ、($C_1 \sim C_6$) アルキル、又はフェニルで置換され、あるいはベンゾと縮合し、あるいはピリジル、フリル、又はチエニルの 1 つで置換され、前記フェニル又はベンゾ環が任意選択で、ヨード、シアノ、ニトロ、パーフルオロエチル、トリフルオロアセチル、又は ($C_1 \sim C_6$) アルカノイルの 1 つ、あるいはフルオロ、クロロ、ブromo、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) アルキルチオ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、($C_1 \sim C_6$) アルキルスルフィニル、($C_1 \sim C_6$) アルキルスルホニル、又はトリフルオロメチルの 1 つ又は 2 つ、あるいは 1 個のヒドロキシ又は 1 個の ($C_1 \sim C_6$) アルコキシと共に 2 個のフルオロ又は 2 個のトリフルオロメチル、あるいは 1 個又は好ましくは 2 個のフルオロ及び 1 個のトリフルオロメチル、あるいは 3 個のフルオロで置換され、前記ピリジル、フリル、又はチエニルが任意選択で 3 位でフルオロ、クロロ、ブromo、($C_1 \sim C_6$) アルキル、又は ($C_1 \sim C_6$) アルコキシで置換された、複素 5 員環、

(C) 1 ~ 3 個の窒素原子、あるいは 1 個又は 2 個の窒素原子及び 1 個の酸素又はイオウを有する複素 6 員環であって、1 個又は 2 個の ($C_1 \sim C_6$) アルキル又はフェニルで置換され、あるいはベンゾと縮合し、あるいはピリジル、フリル、又はチエニルの 1 つで置換され、前記フェニル又はベンゾが任意選択で、ヨード又はトリフルオロメチルチオの 1 つ、あるいはフルオロ、クロロ、ブromo、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ア

10

20

30

40

50

ルコキシ、(C₁ ~ C₆) アルキルチオ、(C₁ ~ C₆) アルキルスルフィニル、(C₁ ~ C₆) アルキルスルホニル、又はトリフルオロメチルの1つ又は2つで置換され、前記ピリジル、フリル、又はチエニルが任意選択で、その3位でフルオロ、クロロ、(C₁ ~ C₆) アルキル、又は(C₁ ~ C₆) アルコキシで置換され、前記ベンゾ縮合複素5員環又は6員環が、その複素5員環又は6員環で、フルオロ、クロロ、ブromo、メトキシ、又はトリフルオロメチルの1つで任意選択で置換された、複素6員環、

(D) 1個又は2個の窒素原子を含有する6員芳香基、チオフエン、又はフランと縮合したオキサゾール又はチアゾールであって、それぞれが任意選択でフルオロ、クロロ、ブromo、トリフルオロメチル、メチルチオ、又はメチルスルフィニルの1つで置換されたもの、

(E) トリフルオロメチル、トリフルオロメチルチオ、ブromo、又は(C₁ ~ C₆) アルコキシの1つ、あるいはフルオロ又はクロロの2つで任意選択で置換されたイミダゾロピリジン又はトリアゾロピリジン、

(F) フルオロ、クロロ、又はトリフルオロメチルの1つで任意選択で置換されたチエノチオフエン又はチエノフラン、

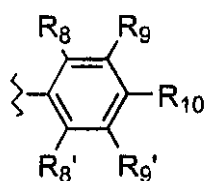
(G) クロロ又はトリフルオロメチルの1つで任意選択で置換されたチエノトリアゾール、

(H) ナフトチアゾール；ナフトキサゾール；又はチエノイソチアゾールである、請求項1に記載の化合物。

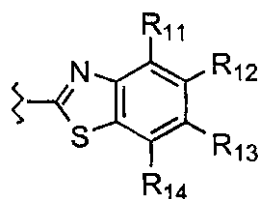
【請求項3】

Zが(C₁ ~ C₆) アルキレンであり、Arが式IIの置換フェニル又は式IIIの置換ベンゾチアゾールであり、

【化2】



II



III

ただしR₈、R₈'、R₉、R₉'、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、及びR₁₄は独立に、水素、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) アルキル、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、(C₂ ~ C₆) ハロアセチル、シアノ、ニトロ、(C₁ ~ C₆) アルカノイル、(C₁ ~ C₆) アルキルチオ、(C₁ ~ C₆) ハロアルキルチオ、OR₇、SR₇、S(O)R₇、S(O)₂R₇、又はN(R₇)₂であり、各R₇が独立に、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、又はC₁ ~ C₆ ハロアルコキシである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R₈、R₈'、R₉、R₉'、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、及びR₁₄が独立に、水素、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) アルキル、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、シアノ、ニトロ、又はN(R₇)₂であり、各R₇が独立に、水素又はC₁ ~ C₆ アルキルである、請求項3に記載の化合物。

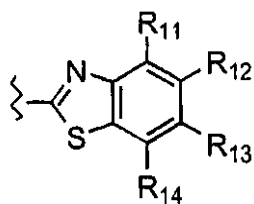
【請求項5】

R₈、R₈'、R₉、R₉'、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、及びR₁₄が独立に、水素、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル、又はニトロである、請求項4に記載の化合物。

【請求項 6】

Z が (C₁ ~ C₃) アルキレンであり、Ar が下記の式であり、

【化 3】



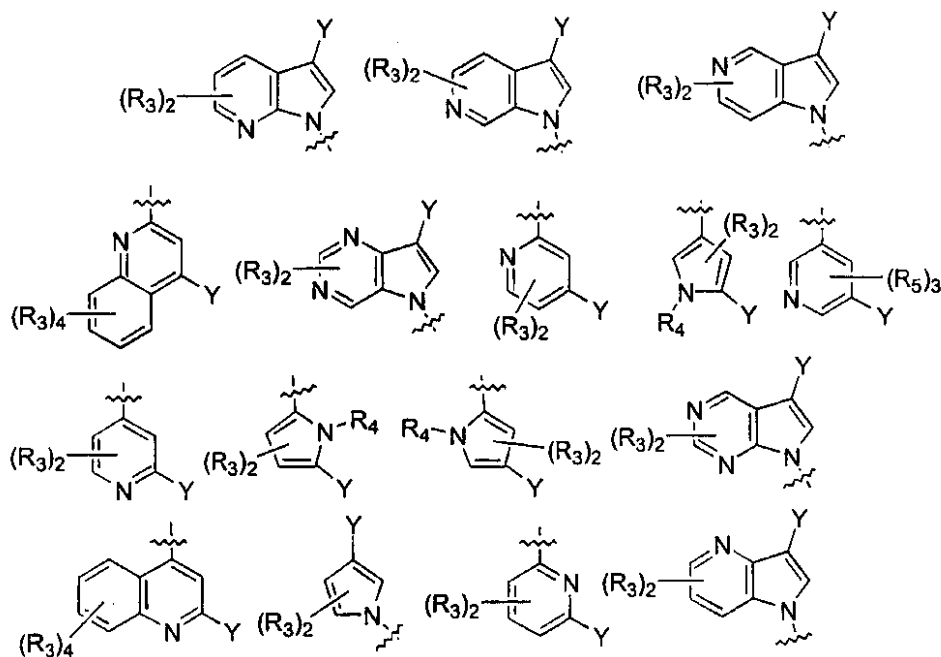
10

R₁₁、R₁₂、R₁₃、及び R₁₄ が独立に、水素、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) アルキル、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、シアノ、ニトロ、又は N(R₇)₂ であり、各 R₇ が独立に、水素又は C₁ ~ C₆ アルキルである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 7】

D が下記の式

【化 4】



20

30

から選択される、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

A 及び Z がいずれもメチレンである、請求項 7 に記載の化合物。

40

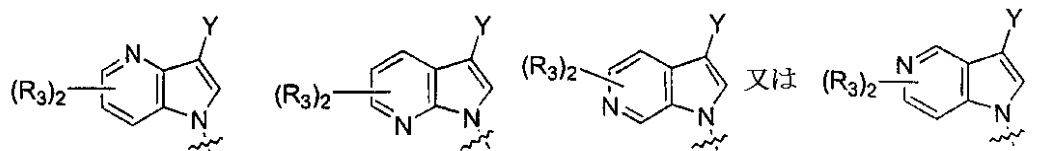
【請求項 9】

R' がヒドロキシ又は C₁ ~ C₆ アルコキシである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

D が下記の式

【化 5】



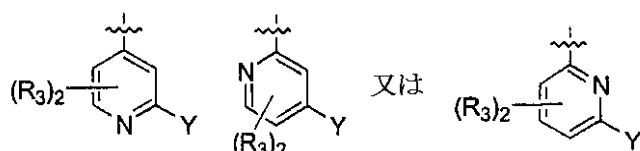
であり、ただし各 R_3 が水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 9 に記載の化合物

10

【請求項 11】

D が下記の式であり、

【化 6】



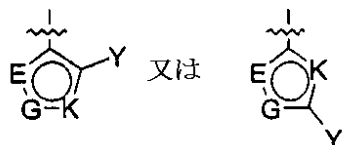
20

ただし各 R_3 が独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又はフェニル ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、当該フェニル部分が任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アミノ、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、及びジ ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノから独立に選択される 1、2、又は 3 個の基で置換される、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 12】

D が下記の式であり、

【化 7】



30

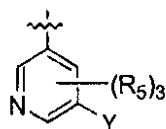
ただし E、G、及び K は、E、G、及び K の 1 つ及び 1 つのみがイオウである場合に、イオウ又は $C - R_3$ を表し、

R_3 が、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又はフェニル ($C_1 \sim C_6$) アルキルを表す、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 13】

D が下記の式であり、

【化 8】



40

ただし R_5 は独立に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、モノ又はジ ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、又はフェニル ($C_1 \sim C_6$) アルキル、フェノキシ、又はフェニルであり、各フェニル部分が任意選択で、独立に選択されるヒドロキシ、

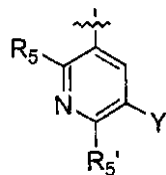
50

ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、あるいはモノ又はジ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ基で一置換、二置換、又は三置換される、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 14】

D が下記の式であり、

【化 9】



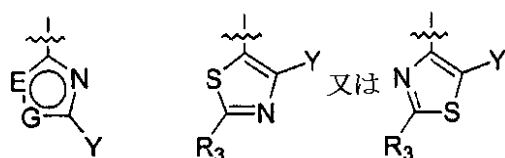
10

ただし R_5 及び R_5' は独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、又はフェニル($C_1 \sim C_6$) アルキル、フェノキシ、又はフェニルを表し、各フェニル部分が任意選択で、1個又は2個の独立に選択されるヒドロキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換される、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

D が下記の式であり、

【化 10】



20

E 及び G は、 E 及び G の 1 つ及び 1 つのみがイオウである場合に、イオウ又は $C - R_3$ を表し、

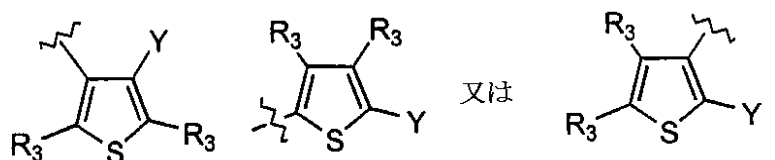
各 R_3 は独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又はフェニル($C_1 \sim C_6$) アルキルを表す、請求項 6 に記載の化合物。

30

【請求項 16】

D が下記の式である、請求項 15 に記載の化合物。

【化 11】

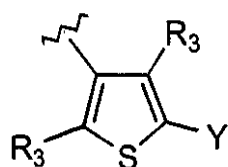


40

【請求項 17】

D が下記の式であり、

【化 12】



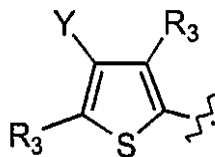
50

各 R_3 が独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又はフェニル ($C_1 \sim C_6$) アルキルである、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 18】

D が下記の式であり、

【化 13】



10

各 R_3 が独立に、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 19】

R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、及び R_{14} が独立に、水素、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、トリフルオロメチル、($C_1 \sim C_6$) アルキル、フルオロ、クロロ、ブromo、ニトロ、アミノ、モノ($C_1 \sim C_2$) アルキルアミノ、又はジ($C_1 \sim C_2$) アルキルアミノである、請求項 7 ~ 18 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、及び R_{14} が独立に、水素、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ニトロ、又はアミノである、請求項 7 ~ 18 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 21】

R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、及び R_{14} の 3 つがフルオロであり、その他が水素である、請求項 7 ~ 18 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 22】

R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、及び R_{14} の少なくとも 1 つがトリフルオロメチルである、請求項 7 ~ 18 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 23】

R_{12} がトリフルオロメチルである、請求項 14 に記載の化合物。

30

【請求項 24】

R_{11} 、 R_{12} 、及び R_{14} がフッ素を表し、 R_{13} が水素である、請求項 10 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 25】

R_{11} 、 R_{12} 、及び R_{14} がフッ素を表し、 R_{13} が水素である、請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 26】

R' が水素である、請求項 7 ~ 18 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 27】

R' が $C_1 \sim C_6$ アルコキシである、請求項 7 ~ 18 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 28】

[6-エチル-3-(4,5,7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-酢酸である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 29】

[6-メチル-3-(4,5,7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-酢酸である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 30】

[3-(4,5,7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-酢酸である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 31】

50

[2 , 6 - ジメチル - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 酢酸である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 2】

[2 , 6 - ジエチル - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 酢酸である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 3】

[2 , 6 - ジフェニル - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 酢酸である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 4】

[2 , 6 - ジブロピル - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 酢酸である、請求項 1 に記載の化合物。 10

【請求項 3 5】

[5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 酢酸である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 6】

[2 , 4 , 6 - トリメチル - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 酢酸である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 7】

[4 - エチル - 2 , 6 - ジメチル - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 酢酸である、請求項 1 に記載の化合物。 20

【請求項 3 8】

[2 - エチル - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 酢酸である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 9】

[2 - ベンジル - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 酢酸である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4 0】

[2 - フェニル - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 酢酸である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4 1】

[6 - エチル - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 酢酸である、請求項 1 に記載の化合物。 30

【請求項 4 2】

[6 - フェニル - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 酢酸である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4 3】

[6 - ベンジル - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 酢酸である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4 4】

[2 - フェノキシ - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 酢酸である、請求項 1 に記載の化合物。 40

【請求項 4 5】

[5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - チオフェン - 2 - イル] - 酢酸である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4 6】

[3 - メチル - 4 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - チオフェン - 2 - イル] - 酢酸である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4 7】

[4 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - チオフェン - 2 - イル] - 酢酸である、請求項 1 に記載の化合物。 50

【請求項 48】

[2 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - チオフェン - 3 - イル] - 酢酸である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 49】

[4 - メチル - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - チオフェン - 3 - イル] - 酢酸である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 50】

[5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - チオフェン - 3 - イル] - 酢酸である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 51】

[2 , 5 - ジメチル - 4 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - チオフェン - 3 - イル] - 酢酸である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 52】

[2 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - チアゾル - 4 - イル] - 酢酸である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 53】

糖尿病から生じる慢性合併症を予防し又は緩和する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳動物に、有効な量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 54】

前記合併症が、糖尿病性白内障、網膜症、及び神経障害からなる群から選択される、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 55】

血清尿酸レベルを低下させるための方法であって、そのような治療を必要とする哺乳動物に、有効な量の式 I の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 56】

有効な量の式 I の化合物を哺乳動物に投与することを含む、痛風を治療し又は予防するための方法。

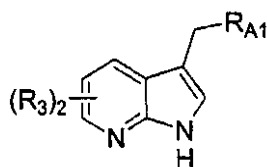
【請求項 57】

薬学的に許容される担体及び / 又は希釈剤と共に、式 I の化合物及び ACE 阻害剤を含む医薬組成物。

【請求項 58】

下記の式の化合物であって、

【化 14】



ただし R_{A1} がシアノ又は $-N(R_e)_2$ を表し、各 R_e は独立に $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

各 R_3 が独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、アミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ、ジ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ、アリール、アリールアルキル、 $-SR_{15}$ 、又は $-OR_{15}$ であり、 R_{15} は $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール、又はアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、各アリールが任意選択で、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ ハロアセチル、シアノ、ニトロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルカノイル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルチオ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルチオ、 OR_7 、 SR_7 、 $S(O)R_7$ 、 $S(O)_2R_7$ 、又は $N(R_7)_2$ であって各 R_7 が独立に水

10

20

30

40

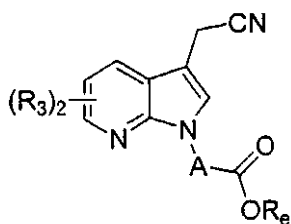
50

素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであるもので一置換、二置換、又は三置換されたものである、化合物。

【請求項 59】

下記の式の化合物であって、

【化 15】



10

ただし R_6 が独立に $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

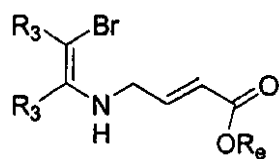
各 R_3 が独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、アミノ、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、アリール、アリールアルキル、 $-SR_{15}$ 、又は $-OR_{15}$ であり、 R_{15} は($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリール、又はアリール($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、各アリールは任意選択で、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_2 \sim C_6$) ハロアセチル、シアノ、ニトロ、($C_1 \sim C_6$) アルカノイル、($C_1 \sim C_6$) アルキルチオ、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキルチオ、 OR_7 、 SR_7 、 $S(O)R_7$ 、 $S(O)_2R_7$ 、又は $N(R_7)_2$ であって各 R_7 が独立に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであるもので一置換、二置換、又は三置換されたものである、化合物。

20

【請求項 60】

下記の式の化合物であって、

【化 16】



30

ただし Hal がハロゲンであり、

R_6 が $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

各 R_3 が独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、アミノ、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、アリール、アリールアルキル、 $-SR_{15}$ 、又は $-OR_{15}$ であり、 R_{15} は($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリール、又はアリール($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、各アリールは任意選択で、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_2 \sim C_6$) ハロアセチル、シアノ、ニトロ、($C_1 \sim C_6$) アルカノイル、($C_1 \sim C_6$) アルキルチオ、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキルチオ、 OR_7 、 SR_7 、 $S(O)R_7$ 、 $S(O)_2R_7$ 、又は $N(R_7)_2$ であって各 R_7 が独立に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであるもので一置換、二置換、又は三置換されたものである、化合物。

40

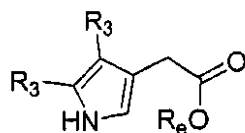
【請求項 61】

Hal がブromoである、請求項 59 に記載の化合物。

【請求項 62】

50

下記の式の化合物であって、
【化 17】



ただし R_e が $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

10

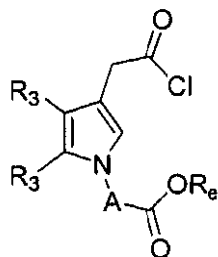
各 R_3 が独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、アミノ、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、アリール、アリールアルキル、 $-SR_{15}$ 、又は $-OR_{15}$ であり、 R_{15} は($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリール、又はアリール($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、各アリールは任意選択で、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_2 \sim C_6$) ハロアセチル、シアノ、ニトロ、($C_1 \sim C_6$) アルカノイル、($C_1 \sim C_6$) アルキルチオ、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキルチオ、 OR_7 、 SR_7 、 $S(O)R_7$ 、 $S(O)_2R_7$ 、又は $N(R_7)_2$ であって各 R_7 が独立に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであるもので一置換、二置換、又は三置換されたものである、化合物。

20

【請求項 63】

下記の式の化合物であって、

【化 18】



30

A は、任意選択で、 $C_1 \sim C_2$ アルキルで置換されあるいはハロゲンで一置換又は二置換された $C_1 \sim C_4$ アルキレン基であり、

R_e は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

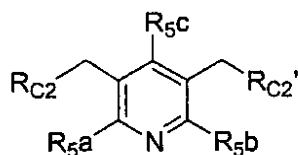
各 R_3 は独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、アミノ、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、アリール、アリールアルキル、 $-SR_{15}$ 、又は $-OR_{15}$ であり、 R_{15} が($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリール、又はアリール($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、各アリールが任意選択で、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_2 \sim C_6$) ハロアセチル、シアノ、ニトロ、($C_1 \sim C_6$) アルカノイル、($C_1 \sim C_6$) アルキルチオ、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキルチオ、 OR_7 、 SR_7 、 $S(O)R_7$ 、 $S(O)_2R_7$ 、又は $N(R_7)_2$ であって各 R_7 が独立に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであるもので一置換、二置換、又は三置換されたものである、化合物。

40

【請求項 64】

下記の式の化合物であって、

【化 19】



R_{5a}、R_{5b}、及びR_{5c}は同じか又は異なるものであり、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)アルキル、ハロ(C₁～C₆)アルキル、ヒドロキシ、アミノ、モノ又はジ(C₁～C₆)アルキルアミノ、アリールアルキル、又はアリールを表し、各アリールが任意選択で、ハロゲン、(C₁～C₆)アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₂～C₆)ハロアセチル、シアノ、ニトロ、(C₁～C₆)アルカノイル、(C₁～C₆)アルキルチオ、(C₁～C₆)ハロアルキルチオ、OR₇、SR₇、S(O)R₇、S(O)₂R₇、及びN(R₇)₂であって各R₇が独立に水素、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、及びC₁～C₆ハロアルコキシであるものから独立に選択される最大3個の基で置換され、R_{5d}及びR_{5e}が同じか又は異なるものであり、C₁～C₆アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、又はシアノを表す、化合物。

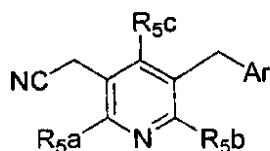
【請求項 65】

R_{5d}及びR_{5e}がクロロである、前記請求項に記載の化合物。

【請求項 66】

下記の式の化合物であって、

【化 20】



ただしR_{5a}、R_{5b}、及びR_{5c}は同じか又は異なるものであり、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)アルキル、ハロ(C₁～C₆)アルキル、ヒドロキシ、アミノ、モノ又はジ(C₁～C₆)アルキルアミノ、アリールアルキル、又はアリールを表し、各アリールが任意選択で、ハロゲン、(C₁～C₆)アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₂～C₆)ハロアセチル、シアノ、ニトロ、(C₁～C₆)アルカノイル、(C₁～C₆)アルキルチオ、(C₁～C₆)ハロアルキルチオ、OR₇、SR₇、S(O)R₇、S(O)₂R₇、及びN(R₇)₂であって各R₇が独立に水素、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、及びC₁～C₆ハロアルコキシであるものから独立に選択される最大3個の基で置換され、

Arは、アリール又はアリール(C₁～C₆)アルキル基であって、当該アリール部分が、

(1) ハロゲン、(C₁～C₆)アルキル、ヒドロキシ、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₂～C₆)ハロアセチル、シアノ、ニトロ、(C₁～C₆)アルカノイル、(C₁～C₆)アルキルチオ、(C₁～C₆)ハロアルキルチオ、OR₇、SR₇、S(O)R₇、S(O)₂R₇、及びN(R₇)₂であって、各R₇が独立に、水素、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、又はC₁～C₆ハロアルコキシであるもの、及び

(2) フェニル、ピリジル、フリル、及びチエニルであって、このそれぞれが、水素、(C₁ ~ C₆) アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、(C₂ ~ C₆) ハロアセチル、シアノ、ニトロ、(C₁ ~ C₆) アルカノイル、(C₁ ~ C₆) アルキルチオ、(C₁ ~ C₆) ハロアルキルチオ、OR₁₇、SR₁₇、S(O)R₁₇、S(O)₂R₁₇、及びN(R₁₇)₂であって各R₁₇が独立に、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、又はC₁ ~ C₆ ハロアルコキシであるものから独立に選択される1個、2個、又は3個の基で任意選択で置換されたもの

から独立に選択される最大5個の基で任意選択で置換された、アリール又はアリール(C₁ ~ C₆) アルキル基と、

ヘテロアリール又はヘテロアリール(C₁ ~ C₆) アルキル基であって、当該ヘテロアリール部分が、

(1) ハロゲン、(C₁ ~ C₆) アルキル、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、(C₂ ~ C₆) ハロアセチル、シアノ、ニトロ、(C₁ ~ C₆) アルカノイル、(C₁ ~ C₆) アルキルチオ、(C₁ ~ C₆) ハロアルキルチオ、OR₂₇、SR₂₇、S(O)R₂₇、S(O)₂R₂₇、及びN(R₂₇)₂であって、各R₂₇が独立に、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、又はC₁ ~ C₆ ハロアルコキシであるもの、及び

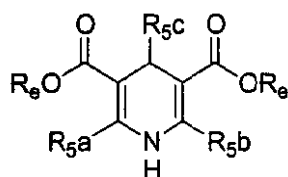
(2) フェニル、ピリジル、フリル、及びチエニルであって、このそれぞれが、水素、(C₁ ~ C₆) アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、(C₂ ~ C₆) ハロアセチル、シアノ、ニトロ、(C₁ ~ C₆) アルカノイル、(C₁ ~ C₆) アルキルチオ、(C₁ ~ C₆) ハロアルキルチオ、OR₃₇、SR₃₇、S(O)R₃₇、S(O)₂R₃₇、及びN(R₃₇)₂であって各R₃₇が独立に、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、又はC₁ ~ C₆ ハロアルコキシであるものから独立に選択される1個、2個、又は3個の基で任意選択で置換されたもの

から独立に選択される1個、2個、又は3個の基で任意選択で置換された、ヘテロアリール又はヘテロアリール(C₁ ~ C₆) アルキル基とを表す、化合物。

【請求項67】

下記の式の化合物であって、

【化21】



ただしR_{5a}、R_{5b}、及びR_{5c}は同じか又は異なるものであり、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₁ ~ C₆) アルキル、ハロ(C₁ ~ C₆) アルキル、ヒドロキシ、アミノ、モノ又はジ(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、アリールアルキル、又はアリールを表し、各アリールが任意選択で、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、(C₂ ~ C₆) ハロアセチル、シアノ、ニトロ、(C₁ ~ C₆) アルカノイル、(C₁ ~ C₆) アルキルチオ、(C₁ ~ C₆) ハロアルキルチオ、OR₇、SR₇、S(O)R₇、S(O)₂R₇、及びN(R₇)₂であって各R₇が独立に水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、及びC₁ ~ C₆ ハロアルコキシであるものから独立に選択される最大3個の基で置換され、

各R₅が独立にC₁ ~ C₆ アルキルである化合物。

【請求項68】

下記の式の化合物であって、

10

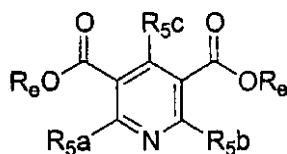
20

30

40

50

【化 2 2】



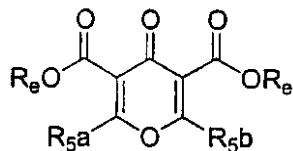
ただし R_{5a} 、 R_{5b} 、及び R_{5c} は同じか又は異なるものであり、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヒドロキシ、アミノ、モノ又はジ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ、アリーールアルキル、又はアリーールを表し、各アリーールが任意選択で、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ ハロアセチル、シアノ、ニトロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルカノイル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルチオ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルチオ、 OR_7 、 SR_7 、 $S(O)R_7$ 、 $S(O)_2R_7$ 、及び $N(R_7)_2$ であって各 R_7 が独立に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであるものから独立に選択される最大 3 個の基で置換され、

各 R_e が独立に $C_1 \sim C_6$ アルキルである、化合物。

【請求項 69】

下記の式の化合物であって、

【化 2 3】



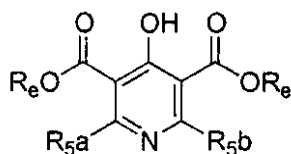
ただし R_{5a} 及び R_{5b} は同じか又は異なるものであり、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヒドロキシ、アミノ、モノ又はジ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ、アリーールアルキル、又はアリーールを表し、各アリーールが任意選択で、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ ハロアセチル、シアノ、ニトロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルカノイル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルチオ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルチオ、 OR_7 、 SR_7 、 $S(O)R_7$ 、 $S(O)_2R_7$ 、及び $N(R_7)_2$ であって各 R_7 が独立に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであるものから独立に選択される最大 3 個の基で置換され、

各 R_e が独立に $C_1 \sim C_6$ アルキルである、化合物。

【請求項 70】

下記の式の化合物であって、

【化 2 4】



10

20

30

40

50

ただし R_{5a} 及び R_{5b} は同じか又は異なるものであり、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヒドロキシ、アミノ、モノ又はジ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ、アリールアルキル、又はアリールを表し、各アリールが任意選択で、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ ハロアセチル、シアノ、ニトロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルカノイル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルチオ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルチオ、 OR_7 、 SR_7 、 $S(O)R_7$ 、 $S(O)_2R_7$ 、及び $N(R_7)_2$ であって各 R_7 が独立に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであるものから独立に選択される最大 3 個の基で置換され、

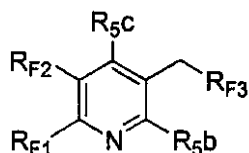
各 R_e が独立に $C_1 \sim C_6$ アルキルである、化合物。

10

【請求項 7 1】

下記の式の化合物であって、

【化 2 5】



20

ただし R_{F1} がハロゲン又は R_5 であり、

R_{F2} がハロゲンであり、

R_{F3} がヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、又はシアノであり、

R_{5a} 、 R_{5b} 、及び R_{5c} が独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヒドロキシ、アミノ、モノ又はジ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ、アリールアルキル、又はアリールであり、各アリールが任意選択で、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ ハロアセチル、シアノ、ニトロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルカノイル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルチオ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルチオ、 OR_7 、 SR_7 、 $S(O)R_7$ 、 $S(O)_2R_7$ 、及び $N(R_7)_2$ であって各 R_7 が独立に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであるものから独立に選択される最大 3 個の基で置換された、化合物。

30

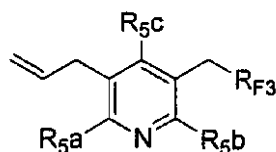
【請求項 7 2】

R_{F1} 及び R_{F2} がいずれもクロロである、前記請求項に記載の化合物。

【請求項 7 3】

下記の式の化合物であって、

【化 2 6】



40

ただし R_{F3} がシアノ又は 2 - ベンゾチアゾリルであり、

R_{5a} 、 R_{5b} 、及び R_{5c} が独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヒドロキシ、アミノ、モノ又はジ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ、アリールアルキル、又はアリールであり、各アリールが任意選択で、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン

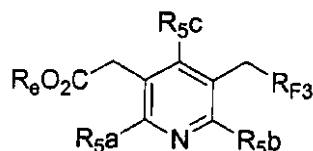
50

、(C₁ ~ C₆)ハロアルキル、(C₂ ~ C₆)ハロアセチル、シアノ、ニトロ、(C₁ ~ C₆)アルカノイル、(C₁ ~ C₆)アルキルチオ、(C₁ ~ C₆)ハロアルキルチオ、OR₇、SR₇、S(O)R₇、S(O)₂R₇、及びN(R₇)₂であって各R₇が独立に水素、C₁ ~ C₆アルキル、C₁ ~ C₆ハロアルキル、及びC₁ ~ C₆ハロアルコキシであるものから独立に選択される最大3個の基で置換された、化合物。

【請求項74】

下記の式の化合物であって、

【化27】



10

ただしR_{f3}がビニル、ホルミル、又はシアノであり、

R_eがC₁ ~ C₆アルキルであり、

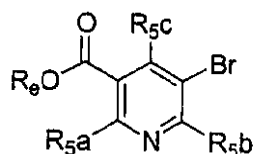
R_{5a}、R_{5b}、及びR_{5c}が独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルキル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルキル、ヒドロキシ、アミノ、モノ又はジ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ、アリールアルキル、又はアリールであり、各アリールが任意選択で、ハロゲン、(C₁ ~ C₆)アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、(C₁ ~ C₆)ハロアルキル、(C₂ ~ C₆)ハロアセチル、シアノ、ニトロ、(C₁ ~ C₆)アルカノイル、(C₁ ~ C₆)アルキルチオ、(C₁ ~ C₆)ハロアルキルチオ、OR₇、SR₇、S(O)R₇、S(O)₂R₇、及びN(R₇)₂であって各R₇が独立に水素、C₁ ~ C₆アルキル、C₁ ~ C₆ハロアルキル、及びC₁ ~ C₆ハロアルコキシであるものから独立に選択される最大3個の基で置換された、化合物。

20

【請求項75】

下記の式の化合物であって、

【化28】



30

ただしR_eがC₁ ~ C₆アルキルを表し、

R_eがC₁ ~ C₆アルキルであり、

R_{5a}、R_{5b}、及びR_{5c}が独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルキル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルキル、ヒドロキシ、アミノ、モノ又はジ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ、アリールアルキル、又はアリールであり、各アリールが任意選択で、ハロゲン、(C₁ ~ C₆)アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、(C₁ ~ C₆)ハロアルキル、(C₂ ~ C₆)ハロアセチル、シアノ、ニトロ、(C₁ ~ C₆)アルカノイル、(C₁ ~ C₆)アルキルチオ、(C₁ ~ C₆)ハロアルキルチオ、OR₇、SR₇、S(O)R₇、S(O)₂R₇、及びN(R₇)₂であって各R₇が独立に水素、C₁ ~ C₆アルキル、C₁ ~ C₆ハロアルキル、及びC₁ ~ C₆ハロアルコキシであるものから独立に選択される最大3個の基で置換された、化合物。

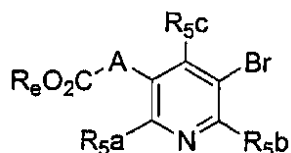
40

【請求項76】

下記の式の化合物であって、

50

【化 29】



A が、任意選択で、C₁ ~ C₂ アルキルで置換されあるいはハロゲンで一置換又は二置換された C₁ ~ C₆ アルキレン基であり、

10

R_e が C₁ ~ C₆ アルキルであり、

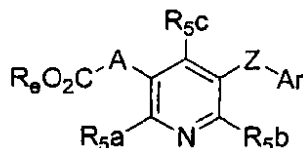
R₅、R_{5b}、及び R_{5c} が独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₁ ~ C₆) アルキル、ハロ(C₁ ~ C₆) アルキル、ヒドロキシ、アミノ、モノ又はジ(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、アリーラルキル、又はアリーラルであり、各アリーラルが任意選択で、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、(C₂ ~ C₆) ハロアセチル、シアノ、ニトロ、(C₁ ~ C₆) アルカノイル、(C₁ ~ C₆) アルキルチオ、(C₁ ~ C₆) ハロアルキルチオ、OR₇、SR₇、S(O)R₇、S(O)₂R₇、及び N(R₇)₂ であって各 R₇ が独立に水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、及び C₁ ~ C₆ ハロアルコキシであるものから独立に選択された最大 3 個の基で置換された、化合物。

20

【請求項 77】

下記の式の化合物であって、

【化 30】



30

Z は、結合、O、S、C(O)NH、又は任意選択で C₁ ~ C₂ アルキルで置換された C₁ ~ C₆ アルキレンであり、

Ar は、アリーラル又はアリーラル(C₁ ~ C₆) アルキル基であって、当該アリーラル部分が、

(1) ハロゲン、(C₁ ~ C₆) アルキル、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、(C₂ ~ C₆) ハロアセチル、シアノ、ニトロ、(C₁ ~ C₆) アルカノイル、(C₁ ~ C₆) アルキルチオ、(C₁ ~ C₆) ハロアルキルチオ、OR₇、SR₇、S(O)R₇、S(O)₂R₇、及び N(R₇)₂ であって、各 R₇ が独立に、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、又は C₁ ~ C₆ ハロアルコキシであるもの、及び

40

(2) フェニル、ピリジル、フリル、及びチエニルであって、このそれぞれが、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、(C₂ ~ C₆) ハロアセチル、シアノ、ニトロ、(C₁ ~ C₆) アルカノイル、(C₁ ~ C₆) アルキルチオ、(C₁ ~ C₆) ハロアルキルチオ、OR₁₇、SR₁₇、S(O)R₁₇、S(O)₂R₁₇、及び N(R₁₇)₂ であって各 R₁₇ が独立に、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、又は C₁ ~ C₆ ハロアルコキシであるものから独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で任意選択で置換されたもの

から独立に選択される最大 5 個の基で任意選択で置換された、アリーラル又はアリーラル(C₁ ~ C₆) アルキル基と、

ヘテロアリーラル又はヘテロアリーラル(C₁ ~ C₆) アルキル基であって、当該ヘテロアリーラル部分が、

50

(1) ハロゲン、(C₁ ~ C₆) アルキル、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、(C₂ ~ C₆) ハロアセチル、シアノ、ニトロ、(C₁ ~ C₆) アルカノイル、(C₁ ~ C₆) アルキルチオ、(C₁ ~ C₆) ハロアルキルチオ、OR₂₇、SR₂₇、S(O)R₂₇、S(O)₂R₂₇、及びN(R₂₇)₂であって、各R₂₇が独立に、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、及びC₁ ~ C₆ ハロアルコキシであるもの、及び

(2) フェニル、ピリジル、フリル、及びチエニルであって、このそれぞれが、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、(C₂ ~ C₆) ハロアセチル、シアノ、ニトロ、(C₁ ~ C₆) アルカノイル、(C₁ ~ C₆) アルキルチオ、(C₁ ~ C₆) ハロアルキルチオ、OR₃₇、SR₃₇、S(O)R₃₇、S(O)₂R₃₇、及びN(R₃₇)₂であって各R₃₇が独立に、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、又はC₁ ~ C₆ ハロアルコキシであるものから独立に選択される1個、2個、又は3個の基で任意選択で置換されたもの

10

から独立に選択される1個、2個、又は3個の基で任意選択で置換された、ヘテロアリール又はヘテロアリール(C₁ ~ C₆) アルキル基とを表し、

Aは、任意選択で、C₁ ~ C₂ アルキルで置換されあるいはハロゲンで一置換又は二置換されたC₁ ~ C₄ アルキレンであり、

R_eは、C₁ ~ C₆ アルキルであり、

R₅、R_{5b}、及びR_{5c}は独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₁ ~ C₆) アルキル、ハロ(C₁ ~ C₆) アルキル、ヒドロキシ、アミノ、モノ又はジ(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、アリールアルキル、又はアリールであり、各アリールが任意選択で、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、(C₂ ~ C₆) ハロアセチル、シアノ、ニトロ、(C₁ ~ C₆) アルカノイル、(C₁ ~ C₆) アルキルチオ、(C₁ ~ C₆) ハロアルキルチオ、OR₇、SR₇、S(O)R₇、S(O)₂R₇、及びN(R₇)₂であって各R₇が独立に水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、及びC₁ ~ C₆ ハロアルコキシであるものから独立に選択される最大3個の基で置換された、化合物。

20

【請求項78】

[6 - メチル - 3 - (4, 5, 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 1 - イル] - 酢酸エチル(又はメチル)エステル、

30

[3 - (4, 5, 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 1 - イル] - 酢酸エチル(又はメチル)エステル、

2, 6 - ジメチル - 5 - (4, 5, 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾール - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル - 酢酸塩酸塩エチル(又はメチル)エステル、

[2, 6 - ジエチル - 5 - (4, 5, 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 酢酸メチルエステル、

[2, 6 - ジフェニル - 5 - (4, 5, 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 酢酸エチル(又はメチル)エステル、

[2, 6 - ジフェニル - 5 - (4, 5, 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] 酢酸メチルエステル、

40

5 - (4, 5, 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル - 酢酸エチル(又はメチル)エステル、

2, 4, 6 - トリメチル - 5 - (4, 5, 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル - 酢酸エチル(又はメチル)エステル、

2, 6 - ジメチル - 4 - エチル - 5 - (4, 5, 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル - 酢酸エチル(又はメチル)エステル、

2 - エチル - 5 - (4, 5, 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル - 酢酸エチル(又はメチル)エステル、

2 - ベンジル - 5 - (4, 5, 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル - 酢酸エチル(又はメチル)エステル、

50

2 - フェニル - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル)
 - ピリジン - 3 - イル - 酢酸エチル (又はメチル) エステル、
 6 - フェニル - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル)
 - ピリジン - 3 - イル - 酢酸エチル (又はメチル) エステル、
 6 - ベンジル - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル)
 - ピリジン - 3 - イル - 酢酸メチルエステル、
 2 - フェノキシ - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル)
) - ピリジン - 3 - イル - 酢酸メチルエステル、
 [2 , 5 - ジメチル - 4 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル)
 - チオフェン - 3 - イル] - 酢酸エチル (又はメチル) エステル、
 [5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - チオフェン
 - 2 - イル] - 酢酸、
 [4 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - チオフェン
 - 2 - イル] - 酢酸メチルエステル、
 [4 - (5 - トリフルオロメチルベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - チオフェン - 2
 - イル] - 酢酸エチル (又はメチル) エステル、
 [2 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - チオフェン
 - 3 - イル] - 酢酸エチル (又はメチル) エステル、
 [4 - メチル - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル)
 - チオフェン - 3 - イル] - 酢酸メチルエステル、又は
 薬学的に許容されるその塩である、請求項 1 に記載の化合物。

10

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、2001年11月15日出願の米国仮出願第60/336,055号及び2002年5月7日出願の米国仮出願第60/378,626号の利益を主張するものである。

【0002】

本発明は、ヘテロアリールアルカン酸及びその誘導体に関する。より具体的には、本発明は、アルドースレダクターゼを阻害して尿酸レベルを低下させることが可能な化合物に

30

【背景技術】

【0003】

糖尿病合併症の治療には、アルドースレダクターゼ阻害剤 (ARI) を使用することがよく知られている。この合併症は、神経や腎臓、網膜、水晶体などの組織に含まれるグルコースのレベルが上昇することによって生じ、このグルコースがポリオール経路に侵入してアルドースレダクターゼによりソルビトールに変換される。ソルビトールは細胞膜を容易には横断しないので、ある特定の細胞内に蓄積され、その結果、浸透圧が変化し、ピリジンヌクレオチドの酸化還元状態が変化し (すなわち $NADH/NAD^+$ 比の上昇)、ミオイノシトールの細胞内レベルが激減する。糖尿病合併症に関連するこれらの生化学的変化は、アルドースレダクターゼの阻害剤によって制御することができる。

40

【0004】

非生理的に上昇した血漿尿酸レベルによる尿酸含有沈着物 (トロフィ (trophies) と呼ばれる) は、全身の様々な組織で生じる傾向があり、痛風及び痛風性関節炎と呼ばれる病態をもたらす。そのような状態における尿酸含有沈着物は、軟骨、骨、滑液包、腱、骨隆起を覆う結合組織、並びに皮下領域及び腎臓領域で生じる可能性がある。血液尿酸レベルの上昇は、骨髄性白血病、骨髄性異形成、悪性貧血、乾癬、糖尿病、及び腎臓病を含めたいくつかのその他の病態でも生じる。

【0005】

急性痛風はコルヒチンに応答する。非ステロイド系抗炎症薬も急性の発作に有用である

50

。長期にわたる治療は、尿酸排泄薬を与えることによって尿酸過剰血症を予防することを目的とする。痛風患者には、尿酸腎結石を形成する傾向がある。

【 0 0 0 6 】

痛風の治療は、抗炎症薬の投与、食事内容の改善、及び尿酸形成を低減させる薬物の使用、並びに腎臓による尿酸排泄を高める薬物の使用からなる。後者の薬物は尿酸排泄薬であり、そのいくつかは、尿酸の輸送とその他の有機陰イオンの輸送の両方の競合的阻害剤として働く。

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 7 】

尿酸輸送系に特異的な特徴の1つとは、尿細管機能の最終的な活動は尿酸の再吸収であるが、分子がネフロン内を通過する間に分泌され再吸収されることである。分泌及び再吸収のメカニズムは、近位細管に沿って大きく変化し、S1及びS3域では再吸収が主に行われるがS2域では分泌が主に行われる。この双方向輸送の結果、尿酸輸送を阻害する薬物は、尿酸の排泄を増加させるのではなく減少させる可能性がある。そのような作用は明らかに、治療上の有用性を損なうものである。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 8 】

本発明は、アルドースレダクターゼと相互に作用しかつアルドースレダクターゼを阻害するヘテロアリールアルカン酸を提供する。そのような化合物は、アルドースレダクターゼに対して親和性が高いことが好ましい。そのような化合物は、酵素に対する選択性も高いことが好ましい。この化合物は、酵素に対して親和性が高くかつ選択性も高いことがより好ましい。

【 0 0 0 9 】

広範な態様において、本発明は、式Iの化合物

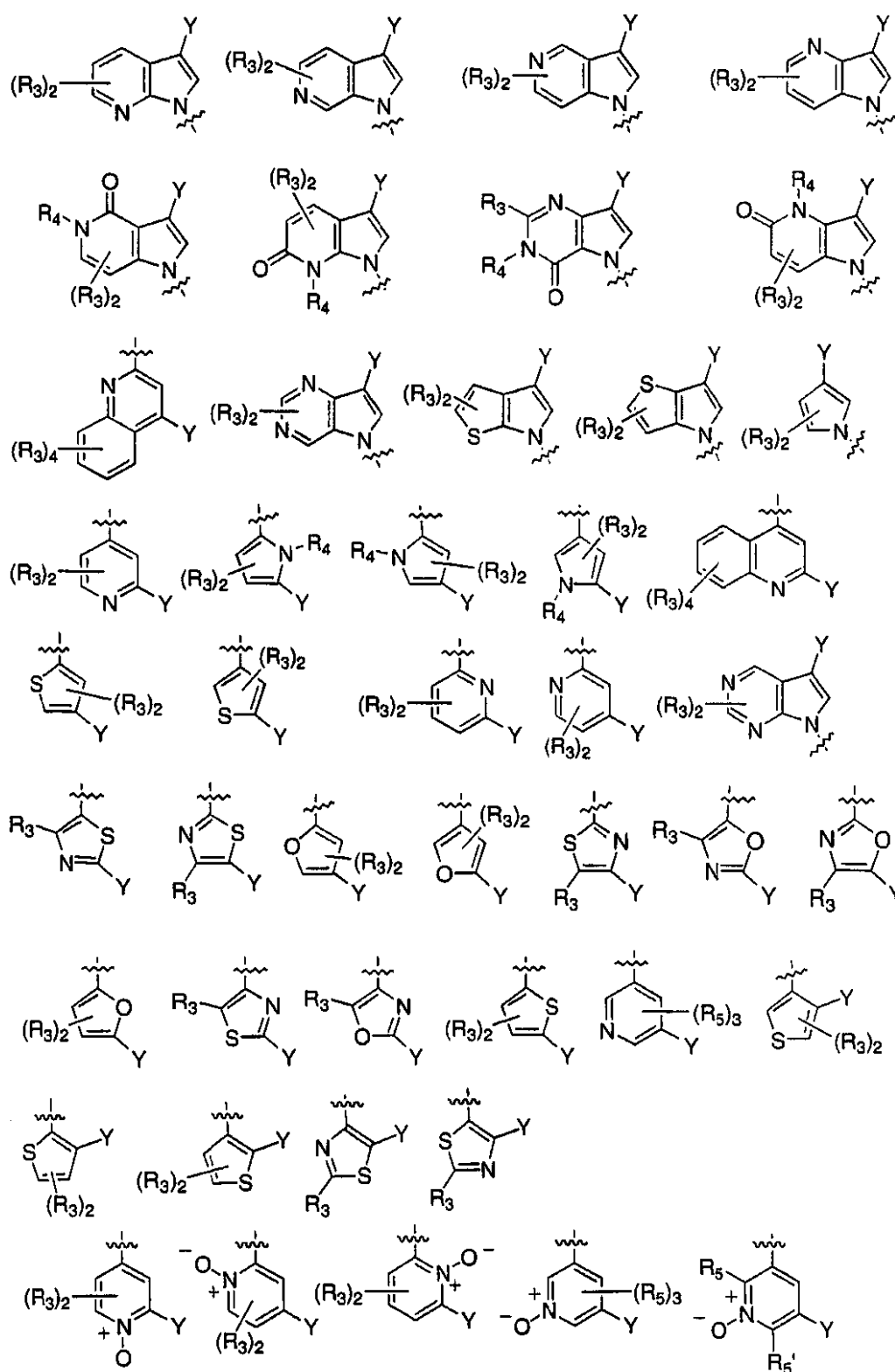


又は薬学的に許容されるその塩を提供し、ただしDは、下記の式からなる群から選択されるヘテロアリール基であり、

10

20

【化 1】



Y は - Z - Ar であり、

Z は、結合、O、S、C(O)NH、又は任意選択で $C_1 \sim C_2$ アルキルで置換される $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、

Ar は、アリール又はアリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル基であって、このアリール部

10

20

30

40

50

分が、

(1) ハロゲン、(C₁ ~ C₆) アルキル、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、(C₂ ~ C₆) ハロアセチル、シアノ、ニトロ、(C₁ ~ C₆) アルカノイル、(C₁ ~ C₆) アルキルチオ、(C₁ ~ C₆) ハロアルキルチオ、OR₇、SR₇、S(O)R₇、S(O)₂R₇ 及び N(R₇)₂ であって、各 R₇ が独立に、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、又は C₁ ~ C₆ ハロアルコキシであるもの、及び

(2) フェニル、ピリジル、フリル、及びチエニルであって、このそれぞれが、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、(C₂ ~ C₆) ハロアセチル、シアノ、ニトロ、(C₁ ~ C₆) アルカノイル、(C₁ ~ C₆) アルキルチオ、(C₁ ~ C₆) ハロアルキルチオ、OR₁₇、SR₁₇、S(O)R₁₇、S(O)₂R₁₇ 及び N(R₁₇)₂ であって各 R₁₇ が独立に、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、又は C₁ ~ C₆ ハロアルコキシであるものから独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で任意選択で置換されたもの

から独立に選択される最大 5 個の基で任意選択で置換された、アリール又はアリール (C₁ ~ C₆) アルキル基と、

ヘテロアリール又はヘテロアリール (C₁ ~ C₆) アルキル基であって、このヘテロアリール部分が、

(1) ハロゲン、(C₁ ~ C₆) アルキル、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、(C₂ ~ C₆) ハロアセチル、シアノ、ニトロ、(C₁ ~ C₆) アルカノイル、(C₁ ~ C₆) アルキルチオ、(C₁ ~ C₆) ハロアルキルチオ、OR₂₇、SR₂₇、S(O)R₂₇、S(O)₂R₂₇ 及び N(R₂₇)₂ であって、各 R₂₇ が独立に、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、及び C₁ ~ C₆ ハロアルコキシであるもの、及び

(2) フェニル、ピリジル、フリル、及びチエニルであって、このそれぞれが、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、(C₂ ~ C₆) ハロアセチル、シアノ、ニトロ、(C₁ ~ C₆) アルカノイル、(C₁ ~ C₆) アルキルチオ、(C₁ ~ C₆) ハロアルキルチオ、OR₃₇、SR₃₇、S(O)R₃₇、S(O)₂R₃₇ 及び N(R₃₇)₂ であって各 R₃₇ が独立に、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、又は C₁ ~ C₆ ハロアルコキシであるものから独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で任意選択で置換されたもの

から独立に選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基で任意選択で置換された、ヘテロアリール又はヘテロアリール (C₁ ~ C₆) アルキル基とを表し、

R₃ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、アミノ、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、ジ(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、アリール、アリールアルキル、-SR₁₅ 又は OR₁₅ であり、R₁₅ は、(C₁ ~ C₆) アルキル、アリール、又はアリール (C₁ ~ C₆) アルキルであって、各アリールが任意選択で、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、(C₂ ~ C₆) ハロアセチル、シアノ、ニトロ、(C₁ ~ C₆) アルカノイル、(C₁ ~ C₆) アルキルチオ、(C₁ ~ C₆) ハロアルキルチオ、OR₇、SR₇、S(O)R₇、S(O)₂R₇ 及び N(R₇)₂ で一置換、二置換、又は三置換されたものであり、

R₄ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルカノイル、又はベンゾイルであって、このフェニル部分が任意選択で、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、(C₂ ~ C₆) ハロアセチル、シアノ、ニトロ、(C₁ ~ C₆) アルカノイル、(C₁ ~ C₆) アルキルチオ、(C₁ ~ C₆) ハロアルキルチオ、OR₇、SR₇、S(O)R₇、S(O)₂R₇ 及び N(R₇)₂ で一置換、二置換、又は三置換されたものであり、

R₅ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₁ ~ C₆) アルキル、ハロ(C₁ ~ C₆) アルキル、ヒドロキシ、アミノ、モノ又はジ(C₁ ~ C₆)

10

20

30

40

50

アルキルアミノ、アリールアルキル、又はアリールであって、各アリールが任意選択で、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ ハロアセチル、シアノ、ニトロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルカノイル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルチオ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルチオ、 OR_7 、 SR_7 、 $S(O)R_7$ 、 $S(O)_2R_7$ 及び $N(R_7)_2$ から独立に選択される最大3個の基で置換されたものであり、

R_6 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、オキソ、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル又はアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであって、このアリール部分が任意選択で、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ ハロアセチル、シアノ、ニトロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルカノイル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルチオ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルチオ、 OR_7 、 SR_7 、 $S(O)R_7$ 、 $S(O)_2R_7$ 及び $N(R_7)_2$ で一置換、二置換、又は三置換されたものであり、

A は、任意選択で、 $C_1 \sim C_2$ アルキルで置換されあるいはハロゲンで一置換又は二置換された $C_1 \sim C_4$ アルキレン基であり、

R' は、ヒドロキシ、ベンジルオキシ、ジ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノエチルオキシ、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチル、フタリドイル、エトキシカルボニルオキシエチル、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソル-4-イルメチル、あるいはN-モルホリノ又はジ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノで任意選択で置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシである。

【0010】

別の態様では、本発明は、そのような化合物を調製するための方法を提供する。

【0011】

式Iの化合物はアルドースレダクターゼを阻害する。アルドースレダクターゼは、糖尿病に罹っている個体で高レベルのソルビトールを生成するのに極めて重要であるので、糖尿病に関連する様々な合併症を予防しかつ/又は治療するには、アルドースレダクターゼの阻害剤が有用である。したがって本発明の化合物は、アルドースレダクターゼを阻害することができるので、糖尿病合併症の治療に有効である。

【0012】

このため別の態様では、本発明は、糖尿病が原因で生じる慢性の合併症を予防し又は緩和する方法を提供する。これらの方法は、そのような治療を必要としている哺乳動物、好ましくはヒトに、有効な量の式Iの化合物を投与することを含む。典型的な合併症には、糖尿病性白内障、網膜症、腎症、及び神経障害が含まれる。

【0013】

他の態様では、本発明は、式Iの化合物を含む医薬組成物を提供する。本発明による医薬組成物は、薬学的に許容されるアジュバント又は担体と一緒に、1つ又は複数の式Iの化合物を含有する。

【0014】

さらに別の態様では、本発明の化合物は、アルドースレダクターゼに対する化合物の親和性及び選択性を決定するためのアッセイで、標準物質として使用することができる。

【0015】

式Iの化合物は、抗高血糖作用も持ち、したがって高血糖症の治療に有用である。したがって本発明の一態様は、本発明の医薬組成物で、高血糖症に関連する合併症を予防しかつ/又は軽減することである。

【0016】

式Iの化合物は、血清トリグリセリドのレベルを低下させる。血清トリグリセリドのレベルは、糖尿病患者の場合にしばしば上昇するが、このレベルは、非糖尿病患者でも頻繁に上昇して、様々な疾患及び障害、例えば心臓病を引き起こす。本発明の組成物は血清トリグリセリドのレベルを低下させることができるので、治療、すなわち糖尿病患者と非糖尿病患者の両方でトリグリセリドのレベル上昇を予防しかつ/又は緩和するのに有用であ

10

20

30

40

50

る。

【0017】

このため本発明の化合物及び組成物は、抗高脂血剤及び／又は抗高血糖剤として使用することができる。式Ⅰの化合物は、その他のグルコース又は脂質低下剤並びにその他の糖尿病の合併症を治療するのに特に与えられる薬剤と併せて与えることができる。

【0018】

式Ⅰの化合物は、抗血管形成作用を示す。したがって本発明の化合物及び組成物を使用して、異常な血管増殖を示す様々な疾患を治療することができる。本発明によれば、この化合物又は組成物は、血管増殖の阻止、すなわち血管形成の阻止を必要とする哺乳動物に投与することができる。そのような疾患の例は、糖尿病性網膜症、加齢黄斑変性症、未熟児網膜症、角膜血管新生、翼状片、及び血管形成に依存すると考えられる任意の新生物（癌）である。本発明の化合物の投与は特定の形態に限定されず、全身に、又は適切な点眼剤として目に局所的に投与することができる。式Ⅰの化合物は、その他の知られている抗血管形成剤を用いた併用療法で投与することができる。

10

【0019】

式Ⅰの化合物は、哺乳動物の創傷の治癒を促進させることもわかった。好ましい態様で、これらの化合物は、糖尿病の哺乳動物の創傷治癒を促進させるのに有用である。したがってこれらの化合物は、哺乳動物の、好ましくはヒトの、より好ましくは糖尿病に罹っているヒトの創傷治療に用いることができる。

【0020】

20

好ましい態様で、本発明は、式Ⅰの化合物を含有する医薬組成物を提供する。

【0021】

さらに別の態様で、本発明は、（a）上記列挙され、（b）糖尿病合併症、高血糖症、又は高トリグリセリド血症に関連し、又は（c）血管増殖の障害が示される、障害又は疾患のいずれかを治療する医薬組成物を調製するための、式Ⅰの化合物又は組成物の使用を提供する。

【0022】

治療上有効な用量でACE阻害剤を長期投与することは、ある特定の患者には有害であり又は副作用をもたらす可能性があり、例えば腎機能が著しく低下し、高カリウム血症、好中球減少症、血管運動神経性浮腫、発疹、又は下痢をもたらす可能性があり、あるいは乾いた咳を引き起こす可能性がある。式ⅠなどのARIの投与は、著しく有益な治療上の効果を得るのに十分な、酵素アルドースレダクターゼを阻害するのに必要とされる用量で、悪影響を及ぼし又は副作用を引き起こす可能性もある。本発明は、式Ⅰのインドール酢酸又はACE阻害剤の投与に関連した問題の可能性を低下させるが、この問題は、通常なら、これら薬剤の1種類のみを投与することによって生じ得るものである。さらに糖尿病合併症は、複雑なメカニズム、又は構造上の変化をもたらす生化学的変化のカスケードを開始するいくつかのメカニズムを含む。これらは多様な患者集団をもたらす可能性がある。したがって本発明は、特定の患者集団の求めに応じて治療を計画することが可能な、さらにもう一つの利点を提供する。

30

【0023】

40

したがって本発明は、薬学的に許容される担体及び／又は希釈剤と共に式Ⅰの化合物及びACE阻害剤を含む、医薬組成物を提供する。さらに本発明は、糖尿病及び高血圧症及び／又はうっ血性心不全に関連した合併症を含む、グルコースの血漿レベルの上昇に関連する疾患又は障害の治療方法を企図するものである。これらの方法は、そのような治療を必要とする患者、例えば糖尿病又は高血圧症に罹っている患者、あるいはこれらの疾患のいずれかに罹り易い患者に対し、有効な量の式Ⅰの化合物をACE阻害剤と併せて投与することを含む。

【0024】

別の態様では、本発明は、哺乳動物、例えばヒトの血液尿酸レベルを低下させる方法を提供する。

50

【0025】

本発明の化合物は、尿酸レベルの上昇に関連する様々な疾患のいずれか、例えば痛風を治療するのに使用することができる。したがって広範な態様では、本発明は、血清尿酸レベルを低下させる方法を提供する。関連する態様では、本発明は、痛風を予防し又は治療する方法を提供する。血液尿酸レベルを低下させる本発明の方法は、血中尿酸の低下を必要とする哺乳動物に、有効な量の式 I の化合物又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む。

【0026】

別の態様で、本発明はさらに、本発明の化合物を調製するのに有用な方法及び中間体を包含する。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0027】

上述のように、本発明は式 I の化合物を提供し、ただしこの式で D は、様々な置換ヘテロアリアル基から選択されるものである。

【0028】

好ましい式 I の化合物は、R' がヒドロキシ又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシであるものを含む。より好ましい R' 基はヒドロキシ、メトキシ、及びエトキシである。R' がヒドロキシ又はエトキシである化合物が特に好ましい。

【0029】

その他の好ましい化合物は、Y がフェニル基又はベンジル基であり、各フェニル部分が任意選択で、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、ニトロ、 OR_7 、 SR_7 、 $S(O)R_7$ 、 $S(O)_2R_7$ 又は $N(R_7)_2$ であって R_7 が水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル又は $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルであるものから独立に選択される最大 3 個の置換基で置換されたものである。

20

【0030】

さらにその他の好ましい化合物は、Y がナフチル基であり、ハロゲン、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、パーフルオロエチル、トリフルオロアセチル、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルカノイル、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルチオ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルスルフィニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルスルホニルの 1 つ又は 2 つで任意

30

【0031】

その他の好ましい式 I の化合物は、Y が、

1 個の窒素、酸素、又はイオウ、あるいは 2 個の窒素でありその一方が酸素又はイオウで置換可能なもの、あるいは 3 個の窒素でありその 1 つが酸素又はイオウで置換可能なものを有する複素 5 員環であって、1 個又は 2 個のフルオロ、クロロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、又はフェニルで置換され、あるいはベンゾと縮合し、あるいはピリジル、フリル、又はチエニルの 1 つで置換され、前記フェニル又はベンゾが任意選択で、ヨード、シアノ、ニトロ、パーフルオロエチル、トリフルオロアセチル、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルカノイルの 1 つ、あるいはフルオロ、クロロ、プロモ、ヒドロキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルチオ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルスルフィニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルスルホニル、又はトリフルオロメチルの 1 つ又は 2 つ、あるいは 1 個のヒドロキシ又は 1 個の $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシと共に 2 個のフルオロ又は 2 個のトリフルオロメチル、あるいは 1 個又は好ましくは 2 個のフルオロ及び 1 個のトリフルオロメチル、あるいは 3 個のフルオロで置換され、前記ピリジル、フリル、又はチエニルが任意選択で 3 位でフルオロ、クロロ、プロモ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシで置換された、複素 5 員環であり；

40

1 ~ 3 個の窒素原子、あるいは 1 個又は 2 個の窒素原子及び 1 個の酸素又はイオウを有する複素 6 員環であって、1 個又は 2 個の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル又はフェニルで置換さ

50

れ、あるいはベンゾと縮合し、あるいはピリジル、フリル、又はチエニルの1つで置換され、前記フェニル又はベンゾが任意選択で、ヨード又はトリフルオロメチルチオの1つ、あるいはフルオロ、クロロ、ブロモ、(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルキルチオ、(C₁ ~ C₆)アルキルスルフィニル、(C₁ ~ C₆)アルキルスルホニル、又はトリフルオロメチルの1つ又は2つで置換され、前記ピリジル、フリル、又はチエニルが任意選択で、その3位でフルオロ、クロロ、(C₁ ~ C₆)アルキル、又は(C₁ ~ C₆)アルコキシで置換された、複素6員環であり；

前記ベンゾ縮合複素5員環又は6員環が任意選択で、その複素5員環又は6員環でフルオロ、クロロ、ブロモ、メトキシ、又はトリフルオロメチルで置換され；

1個又は2個の窒素原子を含有する6員芳香基、チオフエン、又はフランと縮合したオキサゾール又はチアゾールであって、それぞれが任意選択でフルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、メチルチオ、又はメチルスルフィニルの1つで置換されたものであり；

トリフルオロメチル、トリフルオロメチルチオ、ブロモ、又は(C₁ ~ C₆)アルコキシの1つ、あるいはフルオロ又はクロロの1つで任意選択で置換されたイミダゾロピリジン又はトリアゾロピリジンであり；

フルオロ、クロロ、又はトリフルオロメチルの1つで任意選択で置換されたチエノチオフエン又はチエノフランであり；

クロロ又はトリフルオロメチルの1で任意選択で置換されたチエノトリアゾールであり；

ナフトチアゾール；ナフトキサゾール；又はチエノイソチアゾールであるものを含む。

【0032】

その他のさらに好ましい式Iの化合物は、Yがベンゾチアゾリルであり、又はより好ましくは1、2、又は3個の基で任意選択で置換されたベンゾチアゾル-2-イル基であるものである。

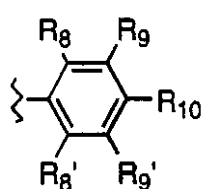
【0033】

本発明の好ましい化合物は、Aが上述のように任意選択で置換されたC₁ ~ C₃であり、より好ましくはメチルであるものを含む。

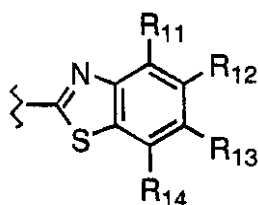
【0034】

その他の好ましい化合物は、Zが(C₁ ~ C₆)アルキレンであるものである。この態様で、より好ましい化合物は、Arが式IIの置換フェニル又は式IIIの置換ベンゾチアゾールであるものであり、

【化2】



II



III

ただしR₈、R₈'、R₉、R₉'、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃及びR₁₄は独立に、水素、ハロゲン、(C₁ ~ C₆)アルキル、ハロゲン、(C₁ ~ C₆)ハロアルキル、(C₂ ~ C₆)ハロアセチル、シアノ、ニトロ、(C₁ ~ C₆)アルカノイル、(C₁ ~ C₆)アルキルチオ、(C₁ ~ C₆)ハロアルキルチオ、OR₇、SR₇、S(O)R₇、S(O)₂R₇、又はN(R₇)₂であり、各R₇は独立に、水素、C₁ ~ C₆アルキル、C₁ ~ C₆ハロアルキル、又はC₁ ~ C₆ハロアルコキシである。

【0035】

より好ましくは、 R_8 、 R_8' 、 R_9 、 R_9' 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 及び R_{14} は独立に、水素、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) アルキル、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、シアノ、ニトロ、又は $N(R_7)_2$ であり、各 R_7 は独立に、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0036】

その他の好ましい化合物は、 Z が $C_1 \sim C_6$ アルキレンであるものである。

【0037】

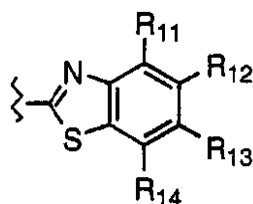
式 I I 又は I I I の A_r 基を有する特に好ましい化合物は、 R_8 、 R_8' 、 R_9 、 R_9' 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 及び R_{14} が独立に、水素、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル、又はニトロであるものを含む。

10

【0038】

化合物の別の好ましい群は、 Z が ($C_1 \sim C_3$) アルキレンであるものである。この群の化合物を、式 I I I . A の化合物と呼ぶ。この群で、より好ましい化合物は、 A_r が下記の式であり、

【化3】



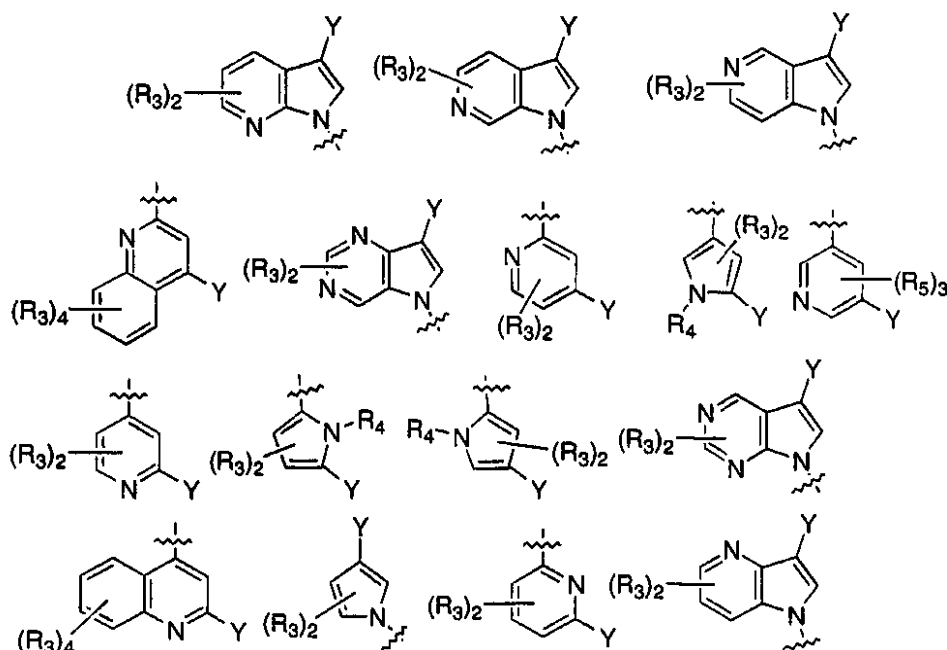
20

R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 及び R_{14} が独立に、水素、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) アルキル、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、シアノ、ニトロ、又は $N(R_7)_2$ であり、各 R_7 は独立に、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであるものを含む。この群の化合物を、式 I I I . A . 1 の化合物と呼ぶ。

【0039】

式 I I I - A . 1 の好ましい化合物は、 D が下記の式から選択されるものを含む。

【化4】



40

【0040】

50

III . A . 1 のその他の好ましい化合物は、A 及び Z が共にメチレンであるものを含む。

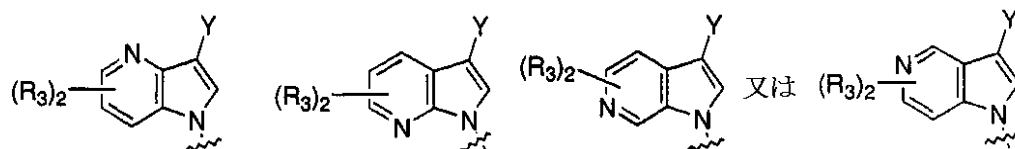
【 0 0 4 1 】

本発明の好ましい化合物には、R' がヒドロキシ又は C₁ ~ C₆ アルコキシであるものが含まれる。特に好ましい III . A . 1 の化合物は、R' がヒドロキシ又は C₁ ~ C₃ アルコキシであるものを含む。

【 0 0 4 2 】

III . A . 1 で、特に好ましい群の化合物、すなわち以下で式 III . A . 2 とされる化合物は、D が下記の式のものであり、

【 化 5 】



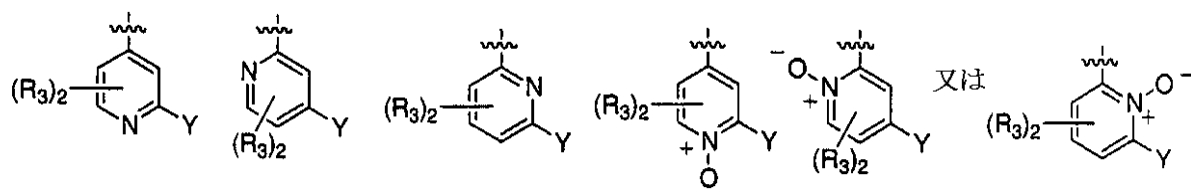
10

ただし各 R₃ は、水素又は C₁ ~ C₆ アルキルである。

【 0 0 4 3 】

また III . A . 1 で、別の特に好ましい群の化合物、すなわち以下で式 III . A . 3 とされる化合物は、D が下記の式のものであり、

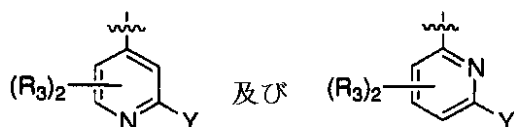
【 化 6 】



20

ただし各 R₃ が独立に、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、又はフェニル (C₁ ~ C₆) アルキルであり、そのフェニル部分が任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ ~ C₆ アルキル、アミノ、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、及びジ (C₁ ~ C₆) アルキルアミノから独立に選択される 1、2、又は 3 個の基で置換される。III . A . 3 で特に好ましい D 基は、下記の通りである。

【 化 7 】

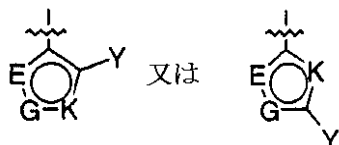


40

【 0 0 4 4 】

III . A . 1 で、別の特定の群の化合物、すなわち以下で式 III . A . 4 とされる化合物は、D が下記の式のものであり、

【 化 8 】



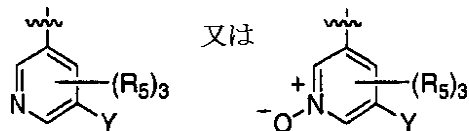
50

ただし E、G、及び K の 1 つ及び 1 つのみがイオウであることを条件に、E、G、及び K がイオウ又は C - R₃ を表し、R₃ は、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、又はフェニル (C₁ ~ C₆) アルキルを表す。

【0045】

III . A . 1 で、さらに別の特定の群の化合物、すなわち以下で式 III . A . 5 とされる化合物は、D が下記の式のものであり、

【化 9】

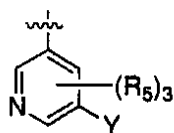


10

ただし R₅ が独立に水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、アミノ、モノ又はジ (C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、又はフェニル (C₁ ~ C₆) アルキル、フェノキシ、又はフェニルであり、各フェニル部分は任意選択で、独立に選択されるヒドロキシ、ハロゲン、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、アミノ、あるいはモノ又はジ (C₁ ~ C₆) アルキルアミノ基で一置換、二置換、又は三置換される。より好ましくは、III . A . 5 の化合物の D は下記の式である。

20

【化 10】



【0046】

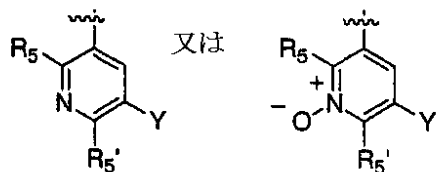
式 III . A . 5 で、好ましい群の化合物には、R₅ が独立に C₁ ~ C₃ アルキルであり、あるいは 1 個の R₅ がフェニル又はフェニルアルキルであり別の 2 個の R₅ 基が独立に水素又は C₁ ~ C₃ アルキルであるものが含まれる。特に好ましい III . A . 5 の化合物は、各 R₅ が C₁ ~ C₂ アルキルであり、好ましくはメチルである。

30

【0047】

III . A . 1 で、別の好ましい群の特定の化合物、すなわち以下で式 III . A . 6 とされる化合物は、D が下記の式であるものを含み、

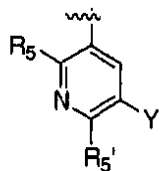
【化 11】



40

ただし R₅ 及び R₅' が独立に水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、又はフェニル (C₁ ~ C₆) アルキル、フェノキシ、又はフェニルを表し、各フェニル部分は、1 個又は 2 個の独立に選択されるヒドロキシ、ハロゲン、C₁ ~ C₆ アルキル、又は C₁ ~ C₆ アルコキシ基で任意選択で置換されたものである。より好ましくは、III . A . 6 の化合物の D が、下記の式である。

【化 1 2】



【0048】

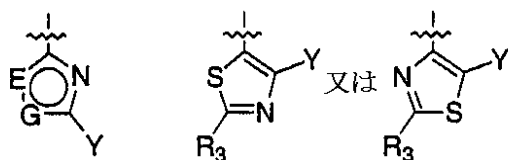
式 I I I . A . 6 の特に好ましい群の化合物は、

- (a) R₅ と R_{5'} の両方が独立に、C₁ ~ C₂ アルキルであり、より好ましくはメチルであり、
 (b) R₅ 及び R_{5'} の一方が水素であり、他方が C₁ ~ C₂ アルキルであり、より好ましくはメチルであり、
 (c) R₅ と R_{5'} の両方が水素であり、
 (d) R₅ がフェニル又はベンジルであり、R_{5'} が水素であり、
 (e) R_{5'} がフェニル又はベンジルであり、R₅ が水素であるものである。

【0049】

I I I . A . 1 で、好ましい特定の群の化合物、すなわち以下で式 I I I . A . 7 とされる化合物は、D が下記の式のものであり、

【化 1 3】

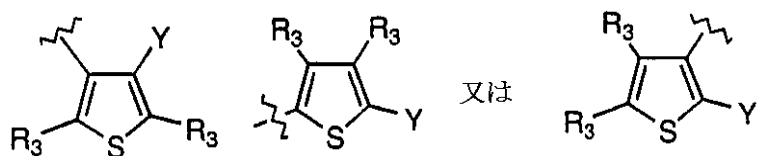


ただし E 及び G の一方及び一方のみがイオウであることを条件として E 及び G がイオウ又は C - R₃ を表すものであり、各 R₃ は独立に、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、又はフェニル (C₁ ~ C₆) アルキルを表す。

【0050】

より好ましい I I I . A . 7 の化合物は、D が下記の式のものである。

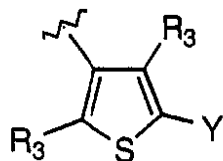
【化 1 4】



【0051】

I I I . A . 7 の別のより好ましい群の化合物は、D が下記の式であり、

【化 1 5】



各 R₃ が独立に水素、(C₁ ~ C₆) アルキル又はフェニル (C₁ ~ C₆) アルキルであるものである。

【0052】

10

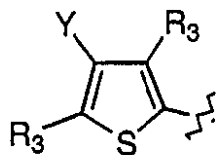
20

30

40

50

ⅡⅡⅡ．Ａ．７で、特に好ましい化合物は、Ｄが下記の式であり、
【化１６】



各 R₃ が独立に水素又は (C₁ ~ C₆) アルキルであるものを含む。

10

【００５３】

本発明の好ましい化合物、特に式ⅡⅡⅡ．Ａ．１～７のものは、R₁₁、R₁₂、R₁₃ 及び R₁₄ が独立に、水素、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₂) アルコキシ、トリフルオロメチル、(C₁ ~ C₃) アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ニトロ、アミノ、モノ(C₁ ~ C₂) アルキルアミノ又はジ(C₁ ~ C₂) アルキルアミノであるものである。

【００５４】

本発明のより好ましい化合物、特に式ⅡⅡⅡ．Ａ．１～７のものは、R₁₁、R₁₂、R₁₃ 及び R₁₄ が独立に、水素、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ニトロ、又はアミノであるものである。

【００５５】

20

本発明の特に好ましい化合物、具体的には式ⅡⅡⅡ．Ａ．１～７のものは、R₁₁、R₁₂、R₁₃ 及び R₁₄ のうち３つがフルオロであり、その他が水素であるものである。

【００５６】

本発明のその他の好ましい化合物、特に式ⅡⅡⅡ．Ａ．１～７のものは、R₁₁、R₁₂、R₁₃、及び R₁₄ の少なくとも１つがトリフルオロメチルである。

【００５７】

本発明の好ましい群の化合物、特に式ⅡⅡⅡ．Ａ．１～７のものは、R₁₂ がトリフルオロメチルであるものである。

【００５８】

本発明の好ましい化合物、特に式ⅡⅡⅡ．Ａ．１～７のものは、R₁₁、R₁₂、及び R₁₄ がフッ素を表し、R₁₃ が水素であるものがある。

30

【００５９】

本発明の好ましい化合物には、R₁₁、R₁₂、及び R₁₄ がフッ素を表し R₁₃ が水素であるものが含まれる。

【００６０】

本発明のその他の好ましい化合物は、R' が水素であるものである。

【００６１】

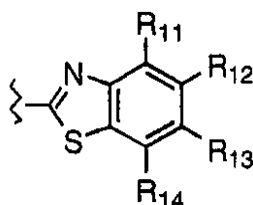
本発明のより好ましい化合物は、R' が C₁ ~ C₆ アルコキシであるものである。

【００６２】

別の好ましい群の化合物は、Z が C(O) NH であるものである。この群の化合物を、式ⅡⅡⅡ．Ｂの化合物と呼ぶ。この群で、より好ましい化合物は、Ar が下記の式であり、

40

【化１７】



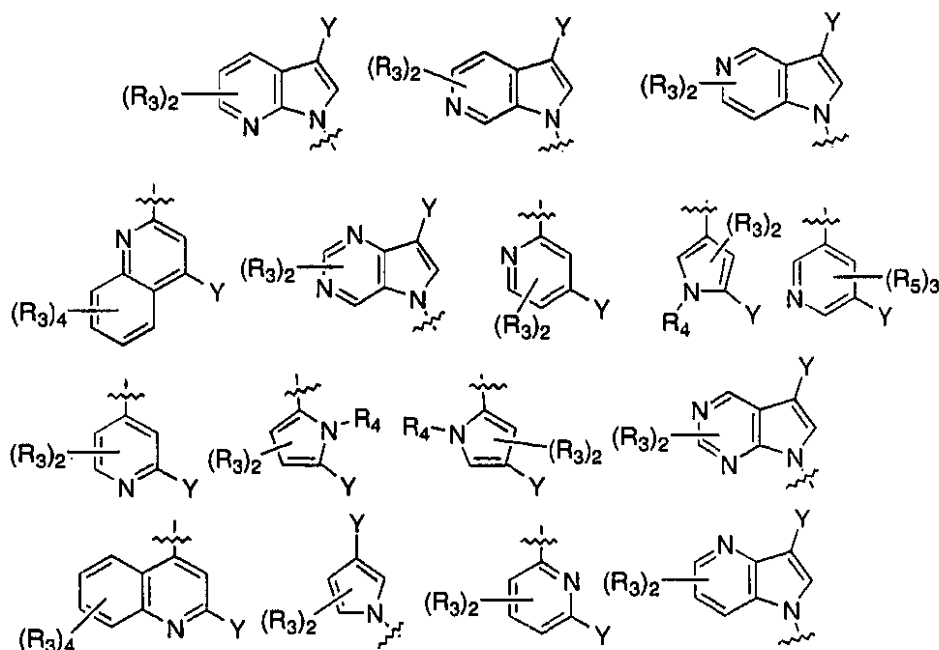
50

R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 及び R_{14} が独立に、水素、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) アルキル、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、シアノ、ニトロ、又は $N(R_7)_2$ であり、各 R_7 が独立に水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであるものを含む。この群の化合物を、式 III . B . 1 の化合物と呼ぶ。

【0063】

式 III . B . 1 の特定の化合物は、D が下記の式から選択されるものを含む。

【化18】



10

20

【0064】

III . B . 1 のその他の特定の化合物は、A 及び Z が共にメチレンであるものを含む。

30

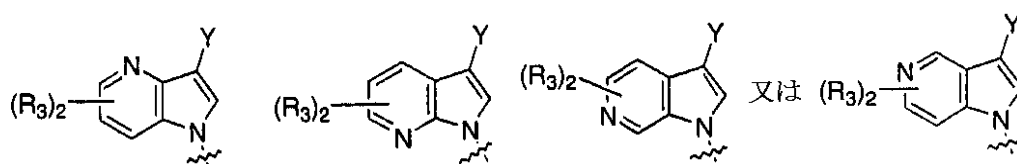
【0065】

本発明の好ましい化合物は、 R' がヒドロキシ又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシであるものを含む。III . B . 1 の特に好ましい化合物は、 R' がヒドロキシ又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシであるものを含む。

【0066】

III . B . 1 で、特に好ましい群の化合物、すなわち以下で式 III . B . 2 とされる化合物は、D が下記の式であり、

【化19】



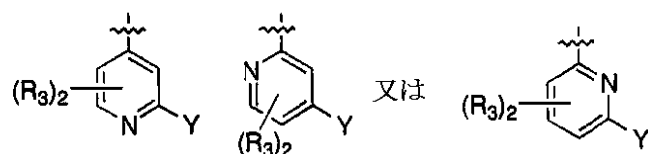
40

各 R_3 が水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであるものである。

【0067】

また III . B . 1 で、別の特に好ましい群の化合物、すなわち以下で式 III . B . 3 とされる化合物は、D が下記の式のものであり、

【化 2 0】

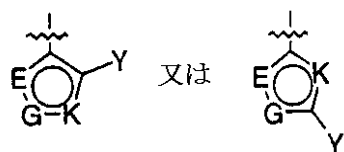


ただし各 R_3 が独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又はフェニル ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、そのフェニル部分が任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アミノ、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、及びジ ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノから独立に選択される 1、2、又は 3 個の基で置換される。

【0068】

III . B . 1 で、別の特定の群の化合物、すなわち以下で式 III . B . 4 とされる化合物は、D が下記の式のものであり、

【化 2 1】

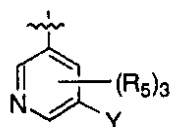


ただし E、G、及び K の 1 つ及び 1 つのみがイオウであることを条件に E、G、及び K がイオウ又は C - R_3 を表し、 R_3 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又はフェニル ($C_1 \sim C_6$) アルキルを表す。

【0069】

III . B . 1 で、さらに別の特定の群化合物、すなわち以下で式 III . B . 5 とされる化合物は、D が下記ののものであり、

【化 2 2】

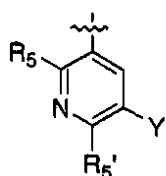


ただし各 R_5 が独立に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、モノ又はジ ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、あるいはフェニル ($C_1 \sim C_6$) アルキル、フェノキシ、又はフェニルであり、各フェニル部分が任意選択で、独立に選択されるヒドロキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、あるいはモノ又はジ ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ基で一置換、二置換、又は三置換されたものである。

【0070】

III . B . 1 で、好ましい群の特定の化合物、すなわち以下で式 III . B . 6 とされる化合物は、D が下記の式であるものを含み、

【化 2 3】



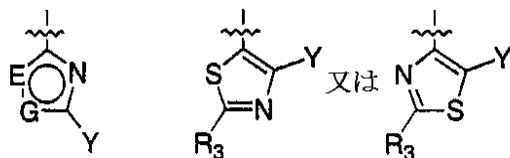
ただし R_5 及び R_5' は独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、あるいはフェニル ($C_1 \sim C_6$) アルキル、フェノキシ、又はフェニルを表し、各フェニル部分が任意選択で、1個又は2個の独立に選択されるヒドロキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されたものである。

【0071】

III . B . 1 で、好ましい特定の群の化合物、すなわち以下で式 III . B . 7 とされる化合物は、D が下記の式のものであり、

【化24】

10



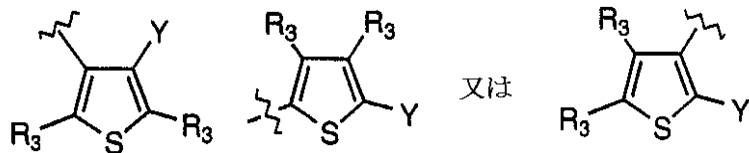
E 及び G の 1 つ及び 1 つのみがイオウであることを条件に、E 及び G がイオウ又は $C - R_3$ を表し、各 R_3 は独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又はフェニル ($C_1 \sim C_6$) アルキルを表す。

20

【0072】

III . B . 7 のより好ましい化合物は、D が下記の式のものである。

【化25】

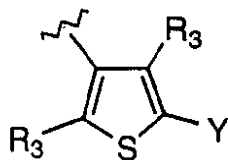


【0073】

30

III . B . 7 で、別のより好ましい群の化合物は、D が下記の式であり、

【化26】



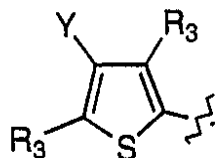
各 R_3 が独立に、水素、($C_1 \sim C_6$) アルキル、又はフェニル ($C_1 \sim C_6$) アルキルである化合物を含む。

40

【0074】

III . B . 7 で、特に好ましい化合物は、D が下記の式であり、

【化27】



50

各 R_3 が独立に水素又は ($C_1 \sim C_6$) アルキルであるものを含む。

【0075】

本発明の好ましい化合物、特に式 III . B . 1 ~ 7 のものは、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、及び R_{14} が独立に、水素、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_2$) アルコキシ、トリフルオロメチル、($C_1 \sim C_3$) アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ニトロ、アミノ、モノ($C_1 \sim C_2$) アルキルアミノ、又はジ($C_1 \sim C_2$) アルキルアミノであるものである。

【0076】

本発明のより好ましい化合物、特に式 III . B . 1 ~ 7 のものは、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、及び R_{14} が独立に、水素、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ニトロ、又はアミノであるものである。

【0077】

本発明の特に好ましい化合物、具体的には式 III . B . 1 ~ 7 のものは、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、及び R_{14} のうち3つがフルオロであり、その他が水素であるものである。

【0078】

本発明のその他の好ましい化合物、特に式 III . B . 1 ~ 7 のものは、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、及び R_{14} の少なくとも1つがトリフルオロメチルであるものである。

【0079】

本発明の好ましい群の化合物、特に式 III . B . 1 ~ 7 のものは、 R_{12} がトリフルオロメチルであるものである。

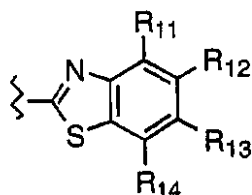
【0080】

本発明の好ましい化合物、具体的には式 III . B . 1 ~ 7 のものは、 R_{11} 、 R_{12} 、及び R_{14} がフッ素を表し、 R_{13} が水素であるものである。

【0081】

別の好ましい群の化合物は、Z が結合であるものである。この群の化合物を、式 III . C の化合物と呼ぶ。この群で、より好ましい化合物は、Ar が下記の式であり、

【化28】



30

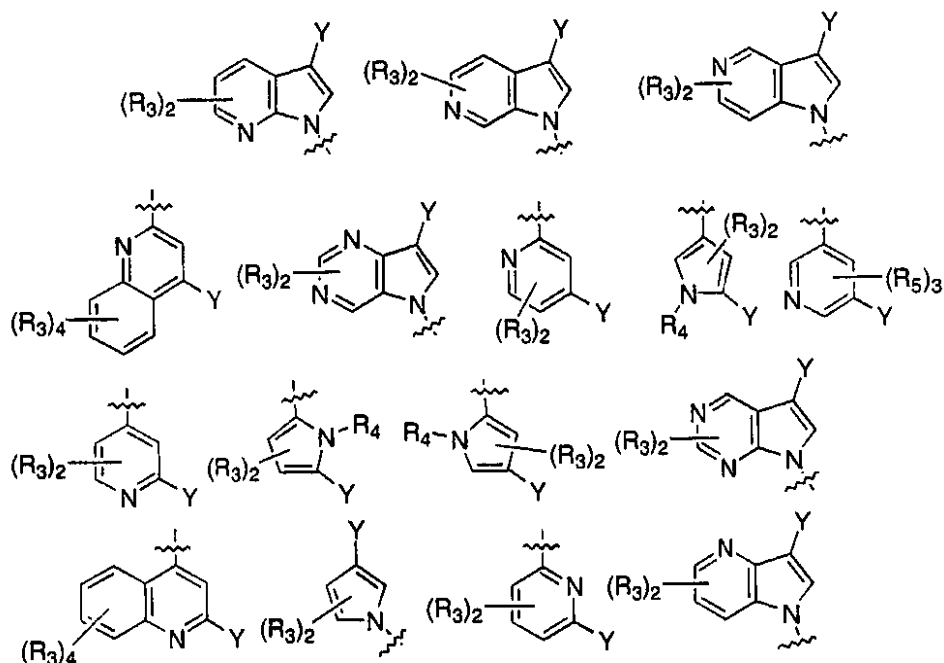
R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、及び R_{14} が独立に、水素、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) アルキル、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、シアノ、ニトロ、又は $N(R_7)_2$ であり、各 R_7 が独立に水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであるものを含む。この群の化合物を、式 III . C . 1 の化合物と呼ぶ。

40

【0082】

式 III . C . 1 の特定の化合物は、D が下記の式から選択されるものを含む。

【化 2 9】



10

20

【0083】

III. C. 1 のその他の特定の化合物は、A 及び Z が共にメチレンであるものを含む。

【0084】

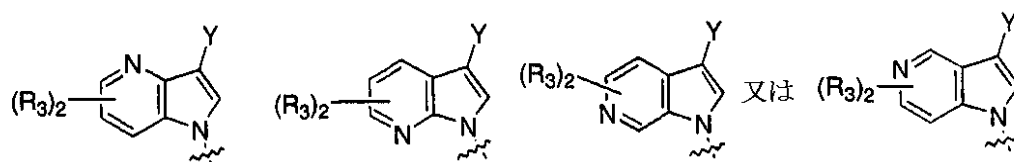
本発明の好ましい化合物は、R' が水素又は C₁ ~ C₆ アルコキシであるものを含む。
III. C. 1 の特に好ましい化合物は、R' が水素又は C₁ ~ C₃ アルコキシであるものを含む。

【0085】

III. C. 1 で、特に好ましい群の化合物、すなわち以下で式 III. C. 2 とされる化合物は、D が下記の式のものであり、

30

【化 3 0】



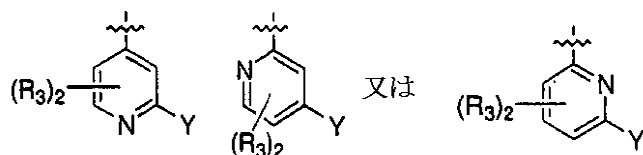
各 R₃ が水素又は C₁ ~ C₆ アルキルである。

【0086】

また III. C. 1 で、別の特定の群の化合物、すなわち以下で式 III. C. 3 とされる化合物は、D が下記の式のものであり、

40

【化 3 1】



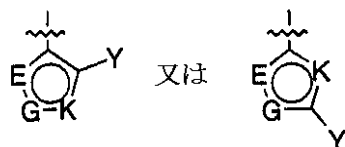
50

ただし各 R_3 が独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又はフェニル ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、そのフェニル部分が任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アミノ、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、及びジ ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノから独立に選択される 1、2、又は 3 個の基で置換されたものである。

【0087】

III . C . 1 で、さらに特定の群の化合物、すなわち以下で式 III . C . 4 とされる化合物は、D が下記のものであり、

【化 3 2】



10

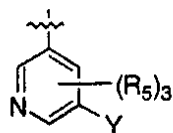
ただし E、G、及び K の 1 つ及び 1 つのみがイオウであることを条件として、E、G、及び K がイオウ又は $C-R_3$ を表し、 R_3 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又はフェニル ($C_1 \sim C_6$) アルキルを表す。

【0088】

III . C . 1 で、さらに別の特定の群の化合物、すなわち以下で式 III . C . 5 とされる化合物は、D が下記の式のものであり、

20

【化 3 3】



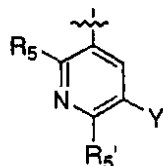
ただし各 R_5 は独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、モノ又はジ ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、あるいはフェニル ($C_1 \sim C_6$) アルキル、フェノキシ、又はフェニルであり、各フェニル部分は任意選択で、独立に選択されるヒドロキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、あるいはモノ又はジ ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ基で一置換、二置換、又は三置換される。

30

【0089】

III . C . 1 で、好ましい群の特定の化合物、すなわち以下で式 III . C . 6 とされる化合物は、D が下記の式であるものを含み、

【化 3 4】



40

ただし R_5 及び R_5' は独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、あるいはフェニル ($C_1 \sim C_6$) アルキル、フェノキシ、又はフェニルを表し、各フェニル部分が任意選択で、1 個又は 2 個の独立に選択されるヒドロキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されたものである。

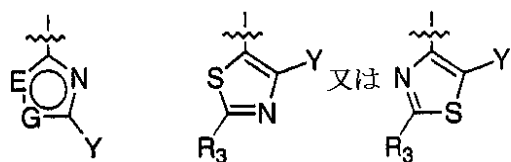
【0090】

III . C . 1 で、好ましい特定の群の化合物、すなわち以下で式 III . C . 7 とさ

50

れる化合物は、Dが下記の式のものであり、

【化35】

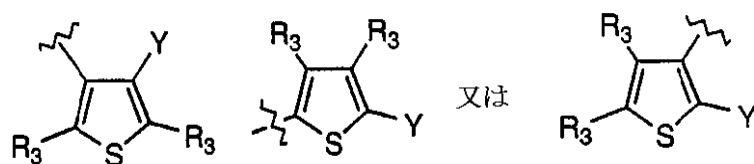


E及びGの1つ及び1つのみがイオウであることを条件に、E及びGがイオウ又はC-R₃を表し、各R₃は独立に、水素、C₁～C₆アルキル、又はフェニル(C₁～C₆)アルキルを表す。 10

【0091】

III. C. 7のより好ましい化合物は、Dが下記の式のものである。

【化36】

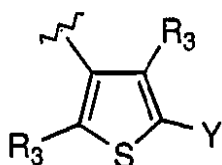


20

【0092】

III. C. 7で、別のより好ましい群の化合物は、Dが下記の式であり、

【化37】



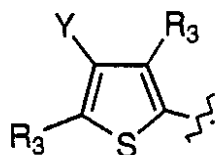
30

各R₃が独立に、水素、(C₁～C₆)アルキル、又はフェニル(C₁～C₆)アルキルである化合物を含む。

【0093】

III. C. 7で、特に好ましい化合物は、Dが下記の式であり、

【化38】



40

各R₃が独立に水素又は(C₁～C₆)アルキルであるものを含む。

【0094】

本発明の好ましい化合物、特に式III. C. 1～7のものは、R₁₁、R₁₂、R₁₃、及びR₁₄が独立に、水素、ヒドロキシ、(C₁～C₂)アルコキシ、トリフルオロメチル、(C₁～C₃)アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ニトロ、アミノ、モノ(C₁～C₂)アルキルアミノ、又はジ(C₁～C₂)アルキルアミノであるものである。

【0095】

50

本発明のより好ましい化合物、特に式 I I I . C . 1 ~ 7 のものは、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、及び R_{14} が独立に、水素、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ニトロ、又はアミノであるものである。

【0096】

本発明の特に好ましい化合物、具体的には式 I I I . C . 1 ~ 7 のものは、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、及び R_{14} のうち3つがフルオロであり、その他が水素であるものである。

【0097】

本発明のその他の好ましい化合物、特に式 I I I . C . 1 ~ 7 のものは、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、及び R_{14} の少なくとも1つがトリフルオロメチルであるものである。

10

【0098】

本発明の好ましい群の化合物、特に式 I I I . C . 1 ~ 7 のものは、 R_{12} がトリフルオロメチルであるものである。

【0099】

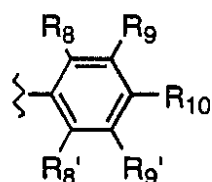
本発明の好ましい化合物、具体的には式 I I I . C . 1 ~ 7 のものは、 R_{11} 、 R_{12} 、及び R_{14} がフッ素を表し、 R_{13} が水素であるものである。

【0100】

別の好ましい群の化合物は、Z が酸素であるものである。この群の化合物を、式 I I I . D の化合物と呼ぶ。この群で、より好ましい化合物は、Ar が下記の式であり、

20

【化39】



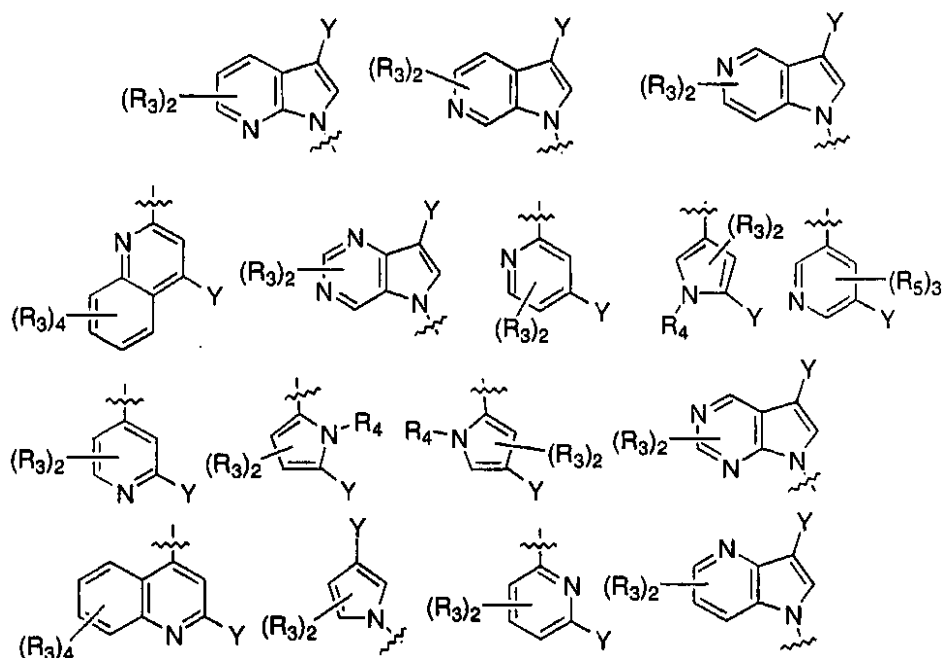
30

R_8 、 $R_{8'}$ 、 R_9 、 $R_{9'}$ 、及び R_{10} が独立に、水素、ヒドロキシ、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) アルキル、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、シアノ、ニトロ、又は $N(R_7)_2$ であり、各 R_7 が独立に水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであるものを含む。この群の化合物を、式 I I I . D . 1 の化合物と呼ぶ。

【0101】

式 I I I . D . 1 の特定の化合物は、D が下記の式から選択されるものを含む。

【化 4 0】



10

20

【0102】

III. D. 1 のその他の特定の化合物は、A 及び Z が共にメチレンであるものを含む。

【0103】

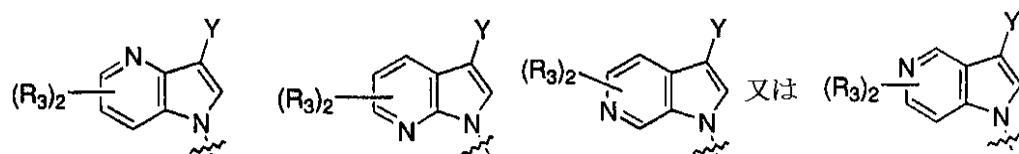
本発明の好ましい化合物は、 R' がヒドロキシ又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシであるものを含む。III. D. 1 の特に好ましい化合物は、 R' がヒドロキシ又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシであるものを含む。

【0104】

III. D. 1 で、特に好ましい群の化合物、すなわち以下で式 III. D. 2 とされる化合物は、D が下記の式のものであり、

30

【化 4 1】



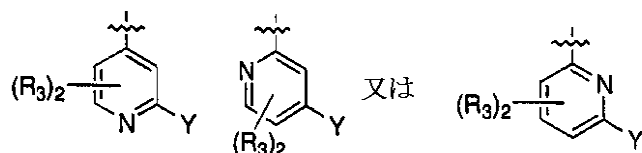
ただし各 R_3 が水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

40

【0105】

また III. D. 1 で、別の特に好ましい群の化合物、すなわち以下で式 III. D. 3 とされる化合物は、D が下記の式のものであり、

【化 4 2】



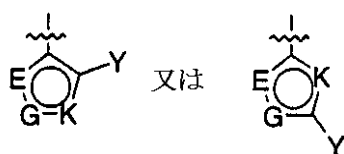
50

ただし各 R_3 は独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又はフェニル ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、そのフェニル部分が任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アミノ、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、及びジ ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノから独立に選択される 1、2、又は 3 個の基で置換される。

【0106】

III . D . 1 で、さらに特定の群の化合物、すなわち以下で式 III . D . 4 とされる化合物は、D が下記のものであり、

【化 4 3】



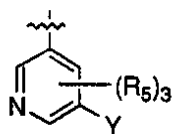
10

ただし E、G、及び K の 1 つ及び 1 つのみがイオウであることを条件として、E、G、及び K がイオウ又は $C - R_3$ を表し、 R_3 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又はフェニル ($C_1 \sim C_6$) アルキルを表す。

【0107】

III . D . 1 で、さらに別の特定の群の化合物、すなわち以下で式 III . D . 5 とされる化合物は、D が下記の式のものであり、

【化 4 4】



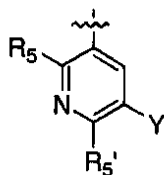
ただし各 R_5 は独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、モノ又はジ ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、あるいはフェニル ($C_1 \sim C_6$) アルキル、フェノキシ、又はフェニルであり、各フェニル部分は任意選択で、独立に選択されるヒドロキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、あるいはモノ又はジ ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ基で一置換、二置換、又は三置換される。

30

【0108】

III . D . 1 で、好ましい群の特定の化合物、すなわち以下で式 III . D . 6 とされる化合物は、D が下記の式であるものを含み、

【化 4 5】



40

ただし R_5 及び R_5' が独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、あるいはフェニル ($C_1 \sim C_6$) アルキル、フェノキシ、又はフェニルを表し、各フェニル部分が任意選択で、1 個又は 2 個の独立に選択されるヒドロキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されたものである。

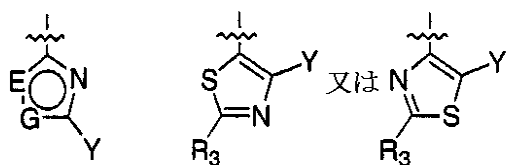
【0109】

III . D . 1 で、好ましい特定の群の化合物、すなわち以下で式 III . D . 7 とさ

50

れる化合物は、Dが下記の式のものであり、

【化46】

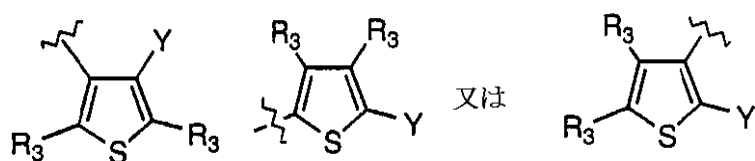


E及びGの1つ及び1つのみがイオウであることを条件に、E及びGがイオウ又はC-R₃を表し、各R₃は独立に、水素、C₁～C₆アルキル、又はフェニル(C₁～C₆)アルキルを表す。 10

【0110】

III.D.7のより好ましい化合物は、Dが下記の式のものである。

【化47】

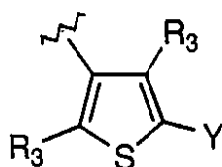


20

【0111】

III.D.7で、別のより好ましい群の化合物は、Dが下記の式であり、

【化48】



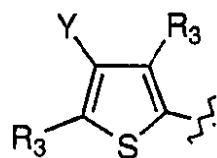
30

各R₃が独立に、水素、(C₁～C₆)アルキル、又はフェニル(C₁～C₆)アルキルであるものである。

【0112】

III.D.7で特に好ましい化合物は、Dが下記の式であり、

【化49】



40

各R₃が独立に、水素又は(C₁～C₆)アルキルであるものを含む。

【0113】

本発明の好ましい化合物、特に式III.D.1～7のものは、R₈、R₈'、R₉、R₉'、及びR₁₀が独立に、水素、ヒドロキシ、(C₁～C₂)アルコキシ、トリフルオロメチル、(C₁～C₃)アルキル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ニトロ、アミノ、モノ(C₁～C₂)アルキルアミノ、又はジ(C₁～C₂)アルキルアミノであるものであ 50

る。

【0114】

本発明のより好ましい化合物、特に式ⅢⅢⅢ.D.1~7のものは、 R_8 、 R_8' 、 R_9 、 R_9' 、及び R_{10} が独立に、水素、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ニトロ、又はアミノであるものである。

【0115】

本発明の特に好ましい化合物、具体的には式ⅢⅢⅢ.D.1~7のものは、 R_8 、 R_8' 、 R_9 、 R_9' 、及び R_{10} のうち3つがフルオロであり、その他が水素であるものである。

【0116】

本発明のその他の好ましい化合物、特に式ⅢⅢⅢ.D.1~7のものは、 R_8 、 R_8' 、 R_9 、 R_9' 、及び R_{10} の少なくとも1つがトリフルオロメチルであるものである。

【0117】

本発明の好ましい群の化合物、特に式ⅢⅢⅢ.D.1~7のものは、 R_{10} がトリフルオロメチルのものである。

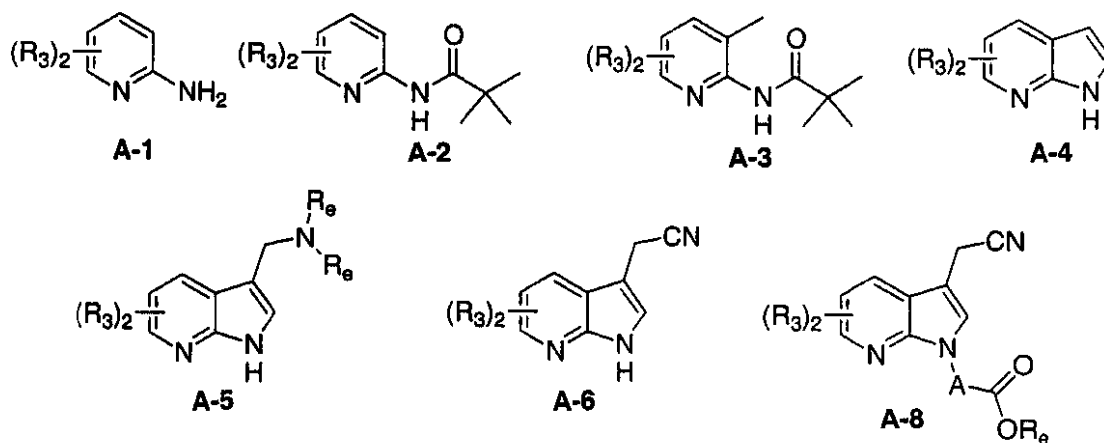
【0118】

本発明の好ましい化合物、具体的には式ⅢⅢⅢ.D.1~7のものは、 R_8 、 R_9' 、及び R_{10} がフッ素を表すものある。

【0119】

上述のように本発明は、本発明の化合物を調製するのに有用な中間体を提供する。したがって本発明は、式A-1~A-6、及びA-8の中間体化合物を提供し、

【化50】

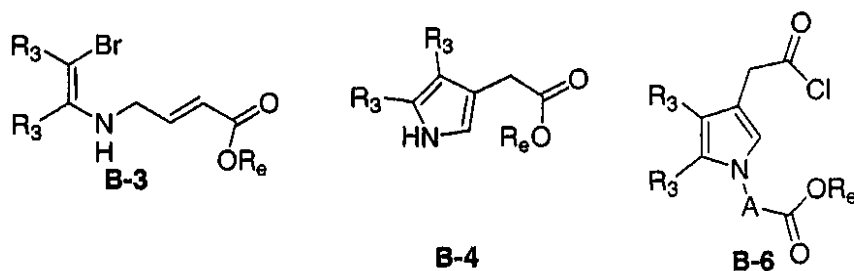


ただし各 R_e は独立に $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0120】

また本発明は、式B-3、B-4、及びB-6の中間体化合物も提供し、

【化51】

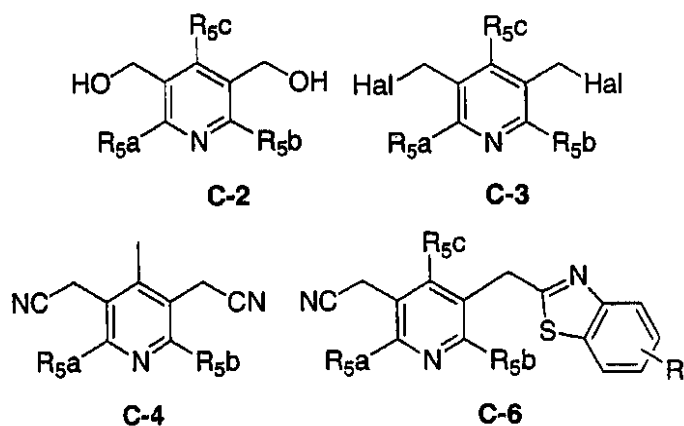


ただし R_e は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 1 2 1 】

また本発明は、式 C - 2、C - 3、C - 4、及び C - 6 の中間体化合物も提供し、

【 化 5 2 】



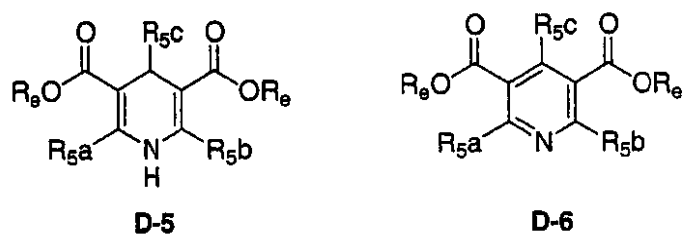
10

ただし H a l はクロロ又はブロモである。

【 0 1 2 2 】

また本発明は、式 D - 5 及び D - 6 の中間体化合物も提供し、

【 化 5 3 】



20

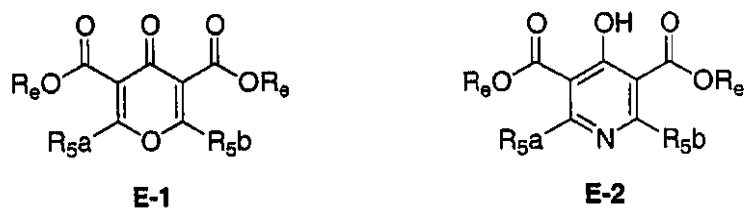
ただし各 R_e は独立に C₁ ~ C₆ アルキルである。

30

【 0 1 2 3 】

また本発明は、式 E - 1 及び E - 2 の中間体化合物も提供し、

【 化 5 4 】



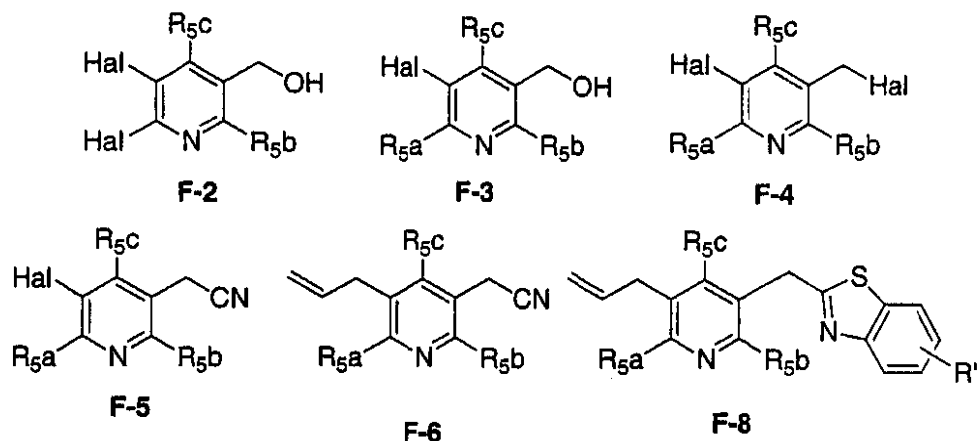
40

ただし各 R_e は独立に C₁ ~ C₆ アルキルである。

【 0 1 2 4 】

また本発明は、式 F - 2、F - 3、F - 4、F - 5、F - 6、及び F - 8 の中間体化合物も提供し、

【化 5 5】



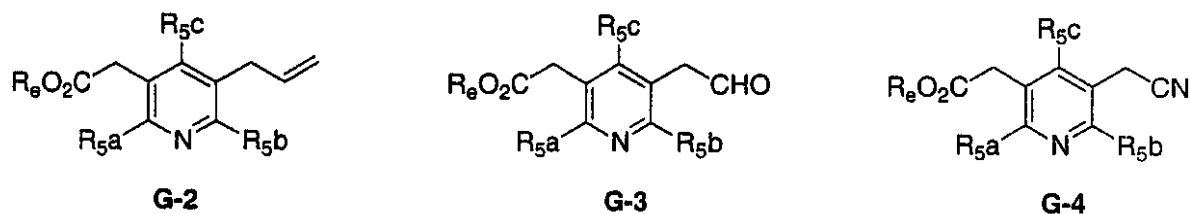
10

ただし Hal は独立にクロロ又はブromoである。

【 0 1 2 5】

また本発明は、式 G - 2、G - 3、及び G - 4 の中間体化合物も提供し、

【化 5 6】



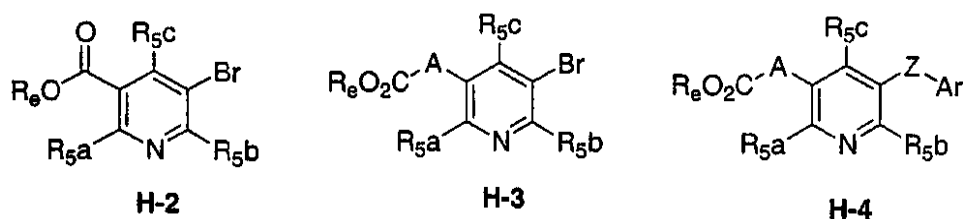
20

ただし各 R_e は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 1 2 6】

また本発明は、式 H - 2、H - 3、及び H - 4 の中間体化合物も提供し、

【化 5 7】



30

ただし R_e は $C_1 \sim C_6$ アルキルを表す。

【 0 1 2 7】

中間体化合物構造の上記構造及び下記のスキームで示される構造のそれぞれにおいて、置換基 R_3 、A、及び Ar は、式 I に関して述べた定義と同様に定義される。上記中間体構造及び下記のスキームで使用する置換基 R_{5a} 、 R_{5b} 、及び R_{5c} は、独立に、式 I に関し R_5 について述べられた定義を持つ。上記中間体構造及びスキームにおけるベンゾチアゾール環の R 及び R' 基は、式 I の Ar 基が持つことのできる置換基のいずれかの 0 又は 1 ~ 4 個を意味する。

【 0 1 2 8】

本発明の以下の化合物は、本発明により包含される化合物について読者が理解するように示すものである。

40

50

- 50

【0129】

以下の本発明の実施例及びその他の記述でさらに記載される上記化合物は例示的なものであり、本発明により企図される化合物の範囲をいかなる方法によっても限定するものではない。

【0130】

式 I の化合物を、単独で、あるいは同様の又は異なる生物学的活性を有するその他の化合物と組み合わせて、治療が必要な患者又は被験体に投与する。さらに、ACE 阻害剤及び式 I の化合物を含む医薬組成物は、その他の化合物と組み合わせて使用してもよい。例えば本発明の化合物及び組成物は、併用療法で投与することができ、すなわち単回剤形又は複数回の剤形として同時に投与することができ、あるいは互いに数時間又は数日以内に個別の剤形として投与することができる。そのような併用療法の例には、式 I の組成物及び化合物を、高血糖症、高脂血症、及び糖尿病合併症の治療に使用されるその他の薬剤と共に投与することが含まれる。

10

【0131】

併用療法での使用に適切な化合物には、以下のものが含まれる。

高血糖症に対して：

インスリン

メトホルミン

トログリタゾン

ピオグリタゾン

ロシグリタゾン

ダルグリタゾン

グリピジドやグリメピリドなどのスルホニル尿素

レバグリニド

アカルボースやミグリトールなどの グルコシダーゼ阻害剤

20

糖尿病合併症に対して：

ACE 阻害剤：カプトプリル、エナラプリル、リジノプリル、オマプリラト

カンデサルタンやロサルタン、イルベサルタン、ヴァルサルタンなどのアンギオテンシン II 受容体拮抗薬 (AT1 受容体)

MMP 阻害剤

タンパク質キナーゼ C 阻害剤

30

抗高脂血症に対して：

アトルバスタチンやシンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、セリバスタチンなどのスタチン

フェノフィブラートやベザフィブラート、シプロフィブラート、ゲムフィプロジルなどのフィブラート

【0132】

特に逆の指示がない限り、フェニルやアミノなどの基が例えば 2 個又は 3 個の置換基で置換されると言う場合、その置換基は同じか又は異なるものであることが理解される。例として「ジ (C₁ ~ C₆) アルキルアミノ」は、N - エチル - N - メチルアミノ、N, N - ジエチルアミノ、N, N - ジメチルアミノ、N - プロピル - N - エチルアミノなどを含む。別の非限定的な例として、「ハロゲン、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、ニトロ、アミノ、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、又はジ (C₁ ~ C₆) アルキルアミノのうち最大 3 つで任意選択で置換されたフェニル」には、フェニル、2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル、2 - アミノ - 3 - ブチル - 5 - ニトロフェニル、3 - プロモ - 4 - プロポキシフェニル、2 - エチルアミノ - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシフェニルなどが含まれる。さらに、全ての置換体は、置換可能な位置で親部分に結合することが理解される。当業者なら、例えば (C₁ ~ C₆) アルキルやフェニル、ピリジル、ベンゾチアゾリル基上の置換可能な位置が、容易に理解されよう。

40

【0133】

50

「アルキル」という用語を単独で、又は「ハロアルキル」や「アルキルスルホニル」などのその他の用語の中で使用する場合、1個から約12個の炭素原子を有する線状の、すなわち直鎖状の基と、分枝鎖状の基が含まれる。好ましいアルキル基は、1個から約10個の炭素原子を有する「低級アルキル」基である。より好ましいものは、1個から約6個の炭素原子を有する低級アルキル基である。アルキルの例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、及び*sec*-ペンチルなどが含まれるが、これらに限定されない。好ましいアルキル基は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である。特に好ましいアルキル基は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、3-ペンチルである。本明細書で使用する $C_1 \sim C_6$ アルキルという用語は、1～6個の炭素原子を有するアルキル基を含む。好ましい例はメチル及びエチルである。

10

【0134】

「アルキルスルホニル」は、上述のように定義されたアルキルがスルホニル基に結合したものの、すなわち式- SO_2 (アルキル)を含む。より好ましいアルキルスルホニル基は、1～6個の炭素原子を有する「低級アルキルスルホニル」基である。そのような低級アルキルスルホニル基の例には、メチルスルホニル、エチルスルホニル、及びプロピルスルホニルが含まれる。

【0135】

「アルキルスルフィニル」という用語には、2価の-S(=O)-原子に結合した、1～10個の炭素原子の線状又は分枝状アルキル基を含有する基が含まれる。

【0136】

20

「*N*-アルキルアミノ」及び「*N,N*-ジアルキルアミノ」という用語は、それぞれ1個のアルキル基及び2個のアルキル基で置換されたアミノ基を指す。より好ましいアルキルアミノ基は、窒素原子に結合された、1～6個の炭素原子の1個又は2個のアルキル基を有する「低級アルキルアミノ」基である。適切な「アルキルアミノ」は、*N*-メチルアミノや*N*-エチルアミノ、*N,N*-ジメチルアミノ、*N,N*-ジエチルアミノなどのモノ又はジアルキルアミノでよい。

【0137】

「アルキルチオ」という用語には、2価のイオウ原子に結合された、1～10個の炭素原子の線状又は分枝状アルキル基を含有する基が含まれる。「アルキルチオ」の例は、メチルチオ、(CH_3-S-)である。

30

【0138】

「シクロアルキル」という用語には、3～10個の炭素原子を有する基が含まれる。より好ましいシクロアルキル基は、3～7個の炭素原子を有する「低級シクロアルキル」基、すなわち $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである。この例には、シクロプロピルやシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの基が含まれる。

【0139】

「 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルアルキル」という用語では、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル基が、アルキル、好ましくは $C_1 \sim C_6$ 、より好ましくは $C_1 \sim C_4$ アルキル基を介してアルキル親分子部分に結合する。この用語にはシクロプロピルメチル及びシクロヘキシルメチルが包含されるが、これらに限定されない。

40

【0140】

本明細書で使用する「カルボキシアミド」は、式- $C(O)NR^aR^b$ の基であって、ただし R^a 及び R^b が同じか又は異なるものであり水素又はアルキルを表すものを意味する。好ましいカルボキシアミド基は、 R^a 及び R^b が共に水素であるものである。

【0141】

「アルケニル」という用語には、2個から約10個の炭素原子を有する不飽和の直鎖又は分枝鎖の基が含まれる。そのような基は、鎖に沿った任意の適切な点で生ずる可能性のある、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含有する。アルケニル基の例には、エテニルやプロペニルなどの基が含まれるが、これらに限定されない。

【0142】

50

「アルキニル」という用語には、2個から約10個の炭素原子及び少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する直鎖又は分枝鎖の基が含まれる。炭素-炭素三重結合は、鎖に沿った任意の適切な点で生じる可能性がある。アルキニル基の例には、エチニルやプロピニルなどの基が含まれるが、これらに限定されない。

【0143】

「アルコキシ」は、酸素橋によって親分子部分に結合した、上記定義したアルキル基を表す。アルコキシの例には、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、2-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペントキシ、2-ペントキシ、3-ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、n-ヘキソキシ、2-ヘキソキシ、3-ヘキソキシ、及び3-メチルペントキシが含まれるが、これらに限定されない。より好ましいアルコキシ基には、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、及びイソブトキシが含まれる。

10

【0144】

本明細書で使用する「アルカノイル」及び「アシル」は、カルボニル橋によって結合された、上記定義したアルキル基、すなわち-CO(アルキル)を指す。その例には、アセチル、プロピオニル、及びブチリルが含まれる。

【0145】

「アリール」という用語は、環構造に炭素原子のみ含有する芳香基を指すのに使用する。したがって「アリール」という用語は、少なくとも1個の芳香環を含有する芳香族炭化水素環系を指す。芳香環は任意選択で、他の芳香族炭化水素環又は非芳香族炭化水素環に縮合し又はその他の方法で結合することができる。アリール基の例は、例えばフェニル、ナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、インダニル、及びビフェニルである。好ましいアリール基には、フェニル、1-ナフチル及び2-ナフチルを含めたナフチル、及びアセナフチルが含まれる。より好ましいアリール基には、フェニル及びナフチルが含まれる。本明細書のアリール基は、非置換のものであり、あるいは示したように1つ又は複数の置換可能な位置で様々な基で置換されたものである。したがってそのようなアリール基は、任意選択で、例えばC₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、(C₁~C₆)アルキルアミノ、ジ(C₁~C₆)アルキルアミノ、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ハロアルコキシ、アミノ(C₁~C₆)アルキル、又は(C₁~C₆)アルキルアミノ(C₁~C₆)アルキルのうち1、2、3、又は4個で置換される。

20

30

【0146】

「ハロアルキル」という用語は、1個又は複数のハロゲンで置換された、特定の数の炭素原子を有する分枝鎖及び直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むものである(例えば-C_vF_wであり、ただしv=1~3、w=1~(2v+1)である)。ハロアルキルの例には、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、及びペンタクロロエチルが含まれるが、これらに限定されない。好ましいハロアルキル基はハロ(C₁~C₆)アルキル基であり、特に好ましいものはトリフルオロメチル、パーフルオロプロピル、及びジフルオロメチルである。

【0147】

本明細書で使用する「ハロアルコキシ」は、親基に酸素橋を介して結合された、上記定義したハロアルキル基を表すものである。好ましいハロアルコキシ基は、ハロ(C₁~C₆)アルコキシ基である。ハロアルコキシ基の例は、トリフルオロメトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ、2,2,3-トリフルオロプロポキシ、及びパーフルオロイソプロポキシである。「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素を指す。

40

【0148】

「ヘテロアリール」という用語には、1~4個の窒素原子を含有する芳香族5~6員ヘテロモノサイクリル基であって、例えばピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル[例えば4H-1,2,4-トリアゾリル、1H-1,2,3-トリア

50

ゾリル、2 H - 1, 2, 3 - トリアゾリルなど]、テトラゾリル [例えば 1 H - テトラゾリル、2 H - テトラゾリルなど] ; 1 ~ 5 個の窒素原子を含有する芳香族縮合ヘテロサイクリル基であって、例えばインドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル [例えばテトラゾロ [1, 5 - b] ピリダジニルなど] ; 酸素原子を含有する芳香族 5 ~ 6 員複素単環基であって、例えばピラニル、2 - フリル、3 - フリルなど ; 酸素原子を含有する縮合芳香族ヘテロサイクリル基であって、例えばベンゾフラニル [例えばベンゾフル - 2 - イル、ベンゾフル - 3 - イルなど]、及びベンゾピラニル [例えばベンゾピラン - 2 - イル、ベンゾピラン - 3 - イルなど] ; イオウ原子を含有する芳香族 5 ~ 6 員複素単環基であって、例えば 2 - チエニル、3 - チエニルなど ; 1 ~ 2 個の酸素原子及び 1 ~ 3 個の窒素原子を含有する芳香族 5 ~ 6 員複素単環基であって、例えばオキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル [例えば 1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリルなど] など ; 1 ~ 2 個の酸素原子及び 1 ~ 3 個の窒素原子を含有する芳香族縮合ヘテロサイクリル基 [例えばベンゾキサゾリル、ベンゾキサジアゾリルなど] ; 1 ~ 2 個のイオウ原子及び 1 ~ 3 個の窒素原子を含有する芳香族 5 ~ 6 員複素単環基であって、例えばチアゾリル、チアジアゾリル [例えば 1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - ジアジアゾリルなど] など ; 1 ~ 2 個のイオウ原子及び 1 ~ 3 個の窒素原子を含有する芳香族縮合ヘテロアリール基 [例えばベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリルなど] などが含まれる。この用語は、ヘテロアリール基がアリール基あるいは飽和環又は部分飽和環と縮合している基も包含する。そのような縮合二環基の例には、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ベンゾ [b] チオフエン、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4 H - クロメン、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インドール、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - キノリンなどが含まれる。

【0149】

本明細書で使用する「ヘテロシクロアルキル」という用語は、少なくとも 1 個の非芳香環を含有する安定な 5 ~ 7 員単環系又は 7 ~ 10 員二環系を意味するものであり、すなわち前記環が、炭素原子と、N、O、及び S からなる群から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子とからなるものである。ヘテロシクロアルキル環又はヘテロシクロアルキル二環系は、ベンゼン環と縮合することができる。複素環内の窒素は、任意選択で 4 級化することができる。ヘテロシクロアルキル基内の S 及び O 原子の総数が 1 を超える場合、これらのヘテロ原子が互いに隣接しないことが好ましい。ヘテロシクロアルキル内の S 及び O 原子の総数が 1 以下の場合も好ましい。ヘテロシクロアルキル基の例には、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ピロリル、ピペラジニル、ピペリジニル、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、アゼチジニル、2 H - ピロリルが含まれるが、これらに限定されない。

【0150】

本発明の化合物の窒素及びイオウ含有基、例えば D 基内のイオウ及び窒素原子を酸化して、対応する N オキシド、スルホキシド、及びスルホン含有化合物を得ることができる。したがって本発明は、そのような全ての化合物を包含する。

【0151】

本発明の化合物は、1 つ又は複数の不斉中心を有することができる。そのような化合物は、1 つ又は複数の立体異性形態で存在することができる。これらの化合物は、例えばラセミ体、光学的に活性な形態、又は鏡像異性体に富む立体異性体の混合物でよい。望むなら、単一の鏡像異性体、すなわち光学的活性な形態を、既知の手順によって、例えば不斉合成によって、光学的に活性な出発材料からの合成によって、又はラセミ体の分割によって得ることができる。ラセミ体の分割は、例えば分割剤の存在下での結晶化 ; 鏡像異性体として純粋な又は鏡像異性体に富む分割試薬による誘導体化の後に所望の異性体を分離すること ; 又は例えばキラル HPLC カラムを使用したクロマトグラフィなど、従来の方法で実現することができる。

【0152】

無毒性の薬学的に許容される塩には、塩酸や硫酸、リン酸、二リン酸、臭化水素酸、硝酸などの無機酸の塩、又はギ酸やクエン酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸、酢酸、乳酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、2-ヒドロキシエチルスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸などの有機酸の塩が含まれるが、これらに限定されない。同様に、薬学的に許容される陽イオンには、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、リチウム、及びアンモニウムが含まれるが、これらに限定されない。当業者なら、広く様々な無毒性の薬学的に許容される付加塩が理解されよう。本発明は、式Iの化合物のプロドラッグも包含する。

【0153】

本発明は、式Iの化合物のアシル化プロドラッグも包含する。当業者なら、無毒性の薬学的に許容される付加塩及び式Iにより包含される化合物のアシル化プロドラッグの調製に使用することのできる、様々な合成方法が理解されよう。

【0154】

一般式Iの化合物は、従来の無毒性の薬学的に許容される担体、アジュバント、及び賦形剤を含有する単位用量製剤として、経口的、局所的、非経口的、吸入又は噴霧により、又は直腸から投与することができる。本明細書で使用する非経口という用語は、皮下注射、静脈内、筋肉内、胸骨内注射又は輸液技法を含む。さらに、一般式Iの化合物及び薬学的に許容される担体を含む医薬品製剤が提供される。一般式Iの1つ又は複数の化合物は、1つ又は複数の無毒性の薬学的に許容される担体及び/又は希釈液及び/又はアジュバント、また望む場合にはその他の活性成分と結合した状態で存在することができる。一般式Iの化合物を含有する医薬組成物は、経口使用に適する形態にすることができ、例えば錠剤やトローチ、ロゼンジ、水性又は油性懸濁液、分散性粉末の又は顆粒、エマルジョン、硬質又は軟質カプセル、シロップ、又はエリキシルなどに行うことができる。

【0155】

経口使用を目的とした組成物は、医薬組成物製造分野で知られている任意の方法により調製することができ、そのような組成物は、医薬品として上質で口当たりの良い調剤を得るために、甘味剤、香料、着色剤、及び保存剤からなる群から選択される1つ又は複数の薬剤を含有してよい。錠剤は、この錠剤を製造するのに適した非毒性の薬学的に許容される賦形剤と共に、混合物中に活性成分を含有する。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウムや炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、リン酸ナトリウムなどの不活性希釈液；コーンスターチやアルギン酸などの造粒剤及び崩壊剤；デンプンやゼラチン、アカシアなどの結合剤；及びステアリン酸マグネシウムやステアリン酸又はタルクなどの潤滑剤でよい。錠剤は被覆されていないものでよく、又は錠剤は、胃腸管内で崩壊及び吸収が遅延するように既知の技法で被覆することができ、それによって長期にわたり持続する作用が得られる。例えばモノステアリン酸グリセリルやジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延物質を使用することができる。

【0156】

経口使用に向けた製剤は、活性成分を、例えば炭酸カルシウムやリン酸カルシウム、カオリンなどの不活性固体希釈剤と混合した硬質ゼラチンカプセルとして、あるいは、活性成分を、水又は油媒体、例えばピーナツ油や流動パラフィン、オリーブ油と混合した軟質ゼラチンカプセルとして存在させてもよい。

【0157】

水性懸濁液は、この水性懸濁液の製造に適した賦形剤との混合物中に活性物質を含有する。そのような賦形剤は、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウムやメチルセルロース、ヒドロプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム、アカシアガムなどの懸濁剤であり、分散剤又は湿潤剤は、天然に生ずるホスファチドでよく、例えばレシチンであり、又はステアリン酸ポリオキシエチレンなどのアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、又はヘプタデカエチレンオキシセタノールなどのエチレンオキシドと長鎖脂肪酸アルコールとの縮合生成物、又はモノオレイ

10

20

30

40

50

ン酸ポリオキシエチレンソルビトールなどの、エチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトールから誘導された部分エステルとの縮合生成物、又はモノオレイン酸ポリエチレンソルビタンなどの、エチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトール無水物から誘導された部分エステルとの縮合生成物でよい。水性懸濁液は、例えばエチルやp-ヒドロキシ安息香酸n-プロピルなどの1つ又は複数の防腐剤、1つ又は複数の着色剤、1つ又は複数の香料、及びスクロースやサッカリンなどの1つ又は複数の甘味料を含有してもよい。

【0158】

油性懸濁液は、活性成分を植物油、例えばラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油、又はココナツ油に懸濁させることによって、あるいは流動パラフィンなどの鉱油に懸濁させることによって、配合することができる。油性懸濁液は、増粘剤、例えば蜜蝋や固形パラフィン、セチルアルコールなどを含有することができる。口当たりの良い経口調剤を得るために、上述のような甘味料及び香料を添加することができる。これらの組成物は、アスコルビン酸などの抗酸化剤を添加することによって保存することができる。

10

【0159】

水を添加することによって水性懸濁液を調製するのに適した分散性粉末及び顆粒により、分散又は湿潤剤、懸濁剤、及び1つ又は複数の防腐剤との混合物中に活性成分が得られる。適切な分散又は湿潤剤及び懸濁剤は、既に述べたものにより例示される。追加の賦形剤、例えば甘味料や香料、着色剤を存在させてもよい。

【0160】

本発明の医薬組成物は、水中油エマルジョンの形態であってもよい。油相は、オリーブ油やラッカセイ油などの植物油、又は流動パラフィンなどの鉱油、又はこれらの混合物でよい。適切な乳化剤は、アカシアガムやトラガカントガムなどの自然に生ずるガム、また天然に生ずるホスファチドであって、例えば大豆、レシチン、さらに脂肪酸とヘキシトール無水物から誘導されたエステル又は部分エステルであって、例えばモノオレイン酸ソルビタンであり、また前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物であって、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンでよい。エマルジョンは、甘味料及び香料を含有してもよい。

20

【0161】

シロップ及びエリキシルは、グリセロールやプロピレングリコール、ソルビトール、スクロースなどの甘味料と共に配合することができる。そのような配合物は、粘滑剤、防腐剤、香料及び着色剤を含有してもよい。医薬組成物は、滅菌した注射用の水性又は油性懸濁液の形態でよい。この懸濁液は、上述の適切な分散又は湿潤剤及び懸濁剤を使用して、既知の技術に従い配合することができる。滅菌した注射用調剤は、例えば1,3-ブタンジオールに溶かした溶液など、無毒性の非経口的に許容可能な希釈液又は溶媒に溶かした滅菌注射液又は懸濁液でもよい。使用することができる許容可能な賦形剤及び溶媒には、水、リンガー液、及び等張食塩水がある。さらに、滅菌した不揮発性油は、従来から溶媒又は懸濁媒体として使用されている。このため、合成モノ又はジグリセリドを含めた任意の無菌の不揮発性油を使用することができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸は、注射可能な物質の調製においてその用途を見出している。

30

【0162】

一般式Iの化合物は、薬物の直腸投与のため、坐薬の形で投与してもよい。これらの組成物は、薬物と適切な非刺激性賦形剤とを混合することによって調製することができるが、この賦形剤は、通常の温度では固体であるが直腸温度では液体になり、したがって直腸に入ると溶けて薬物を放出することになる。そのような物質は、カカオ脂及びポリエチレングリコールである。

40

【0163】

一般式Iの化合物は、滅菌媒体に含ませて非経口的に投与することができる。薬物は、使用される賦形剤及び濃度に応じて、賦形剤に懸濁させ又は溶解することができる。局所麻酔薬、防腐剤、緩衝剤などのアジュバントを、賦形剤に溶解することが有利である。

【0164】

50

例えば痛風の治療に関し、本発明の化合物を投与することは特定の形態に限定されず、全身に又は適切な点眼剤として目に局所的に投与することができる。本発明の化合物は、他の既知の乏尿剤と組み合わせて併用療法で投与することができる。また本発明の化合物は、骨髄性白血病、骨髄性形成異常、悪性貧血、乾癬、糖尿病、及び腎疾患の治療に有用な化合物と共に投与することができる。

【0165】

投薬レベルは、1日につき体重1キログラム当たり約0.1mg～約140mg程度であることが、上述の状態を治療するには有効である(1日につき患者1人当たり約0.5mg～約7g)。単位剤形を生成するために担体物質と組み合わせることができる活性成分の量は、治療する宿主及び特定の投与形態に応じて様々に異なる。単位剤形は一般に、

10

【0166】

しかし任意の特定の患者に対する特定の用量レベルは、使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、身体全体の健康、性別、食事内容、投与時間、投与経路、排泄率、薬物の組合せ、治療を受けている特定の疾患の重症度を含めた様々なファクタに応じて決まることが理解されよう。

【0167】

本発明の化合物は、既知の化学反応及び手順を使用することによって調製することができる。この化合物を合成するための一般的な方法を、以下に示す。所望の目的化合物に必要な置換基の性質が、好ましい合成方法をしばしば決定することが理解される。これらの

20

【0168】

調製方法

式IのDが、4, 5又は6位に置換基(R₃)がある7-アザインドールであり、Zがメチレンであり、Arが置換ベンゾチアゾールである本発明の化合物は、以下に述べる一般スキームAを使用して、対応する置換2-アミノピリジンから都合よく調製することができる。この方法では、所望の2-アミノピリジンA-1を塩化ピバロイル及びトリエチルアミンでアシル化して、ピリジンA-2を得る。その後、tert-ブチルリチウム(2当量)で処理し、ヨウ化メチルでアルキル化することにより、メチルピリジン誘導体A-3が得られる。tert-ブチルリチウム(2当量)でジアニオンを形成した後、N,N-ジメチルホルムアミドなどのホルミルカチオン当量で反応を停止させ、酸の水溶液で処理することにより、所望の置換アザインドールA-4が得られる。3-アセトニトリル誘導体A-6は、典型的な場合、グラミンA-5を介して調製される。弱酸溶液、例えば酢酸をエタノールに溶かしたものに含まれるアザインドール部分を、水性ホルムアルデヒド及びジメチルアミンをアルコール溶媒に溶かしたもので処理する。次いで3-(ジメチルアミノ)メチルインドール生成物を、高温のN,N-ジメチルホルムアミドに溶かしたシアン化ナトリウム又はカリウムで処理することにより、3-アセトニトリル置換インドール中間体を得る。

30

【0169】

ニトリルA-6を、アセトニトリルやテトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドなどの極性非プロトン溶媒に溶かした水素化ナトリウムやブチルリチウム、ナトリウムtert-ブトキシドなどの強塩基で処理し、その後、プロモ酢酸エチル又はtert-ブチルなどのアルキル化剤で処理することにより、所望のN-アルキル化生成物A-8が得られる。あるいは相間移動触媒を、2相溶媒系に使用することができる。そのようなアルキル化の概略は、Sundberg, R. J., Indoles; Chapter 11, Academic Press Inc., San Diego, CA, 1996に記載されている。適切な2-アミノチオフェノール塩酸塩A-9との縮合により、ベンゾチアゾール中間体A-10が得られる。これらの反応は、高温のアルコール溶媒中で最もよく実施されるが、N,N-ジメチルホルムアミドやN-メチルピロリドンなどのその

40

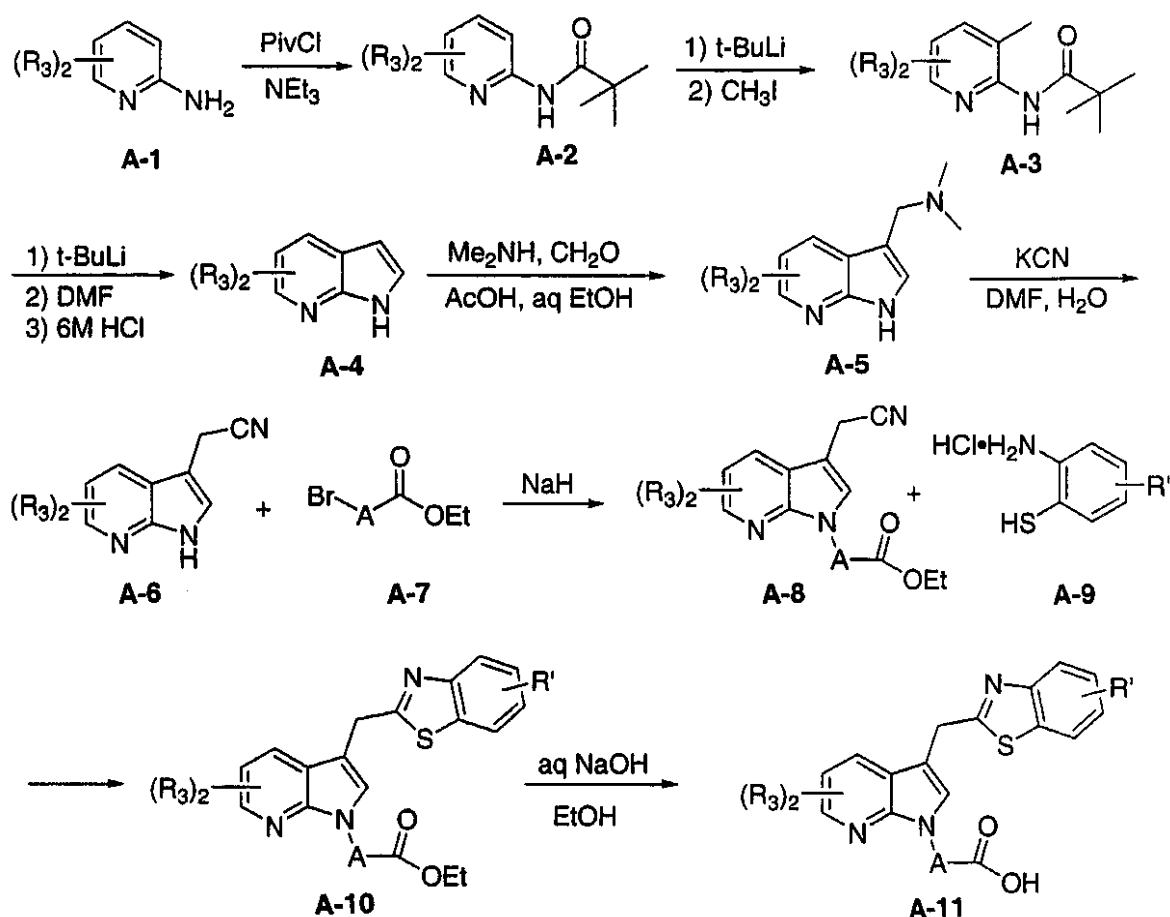
50

他の溶媒を使用することができ、又はこの反応は、溶媒が全くない状態で実施することができる。この変換に有用な反応条件の範囲は、既に記述されている（米国特許第5,700,819号）。様々な置換2-アミノチオフェノールを調製するための一般的方法も周知である（J. Med. Chem. 1991、34、108、及びChem. Pharm. Bull. 1994、42、1264）。一般に、最良の合成方法は、出発材料の利用可能性や合成の容易さなどのファクタによって決定される。アルカン酸部分A-10の脱保護は、当業者に一般的な方法により実施することができ、それによって目的化合物A-11が得られる。この脱保護に使用される方法は、保護基のタイプに応じて異なる。そのような保護基とこの保護基の脱保護を行う方法に関する記述は、Protective Groups in Organic Synthesis、第2版、T.W. Greene及びP.G.M. Wuts、John Wiley and Sons、New York、1991に見出すことができる。メチル又はエチルエステルを使用する場合、その除去のために、水酸化ナトリウム水溶液をエタノール又はジメトキシエタンに溶かしたものを従来から使用している。

10

【0170】

【化58】



20

30

40

【0171】

A-4が置換4,5又は6-アザインドールであるその他の例は、4,5又は6-アザインドールを置換7-アザインドールA-4の代わりに使用する以外、同じ方法を使用し調製することができる。これらのアザインドール中間体を調製するための合成方法は、文献に見出すことができる（Hands他、Synthesis 1996、7、877；Sakamoto他、Heterocycles 1992、12、2379；Mac

50

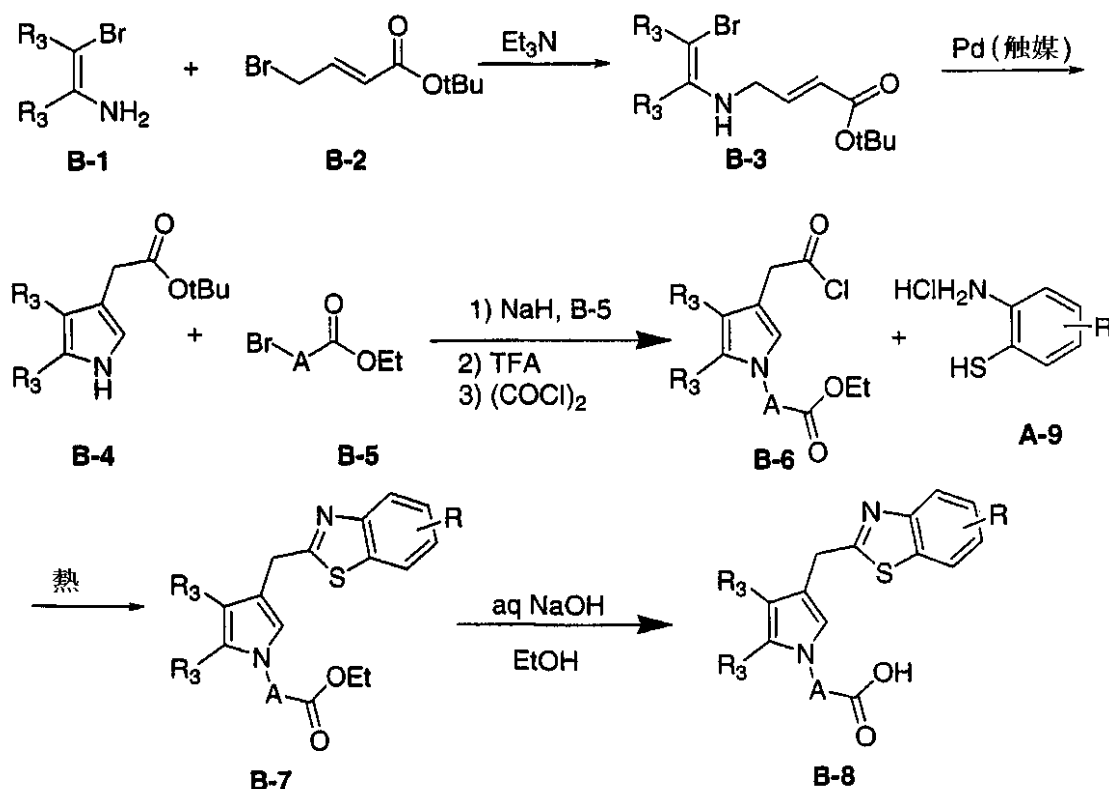
or 他、Heterocycles 1990、31、805; Mahadevan 他、J. Heterocycl. Chem. 1992、29、359; Dormoy 他、Tetrahedron 1993、49、2885; Meade 他、J. Heterocycl. Chem. 1996、33、303; Takao 他、Chem. Phar. Bull. 1987、35、1823)。

【0172】

一般に、式 I の D が、環の窒素に結合した A、3 位で結合した Y、及び 4 及びノ又は 5 位で結合した基 R₃ で置換されたピロールである本発明の化合物は、一般的な方法 B を使用して調製することができる。この方法で、置換された臭化又はヨウ化 2 - アミノピニル B - 1 は、トリエチルアミンをハロゲン化溶媒に溶かしたようなアミン塩基を使用して、臭化物 B - 2 で処理し、それによってアルキル化生成物 B - 3 を得る。次に行われるパラジウム触媒を用いた環化によって、3 - 酢酸又はエステル置換ピロール B - 4 が得られる。例えばアセトニトリルなどの極性非プロトン溶媒に水素化ナトリウムやブチルリチウム、ナトリウム tert - ブトキシドなどを溶かした強塩基による処理の後、プロモ酢酸 tert - ブチルなどのアルキル化剤で処理することにより、所望の N - アルキル化生成物 B - 6 が得られる。適切な 2 - アミノチオフェニル塩酸塩 A - 9 との縮合により、ベンゾチアゾール中間体 B - 7 が得られる。これらの反応は、高温のアルコール溶媒中で、又は全く溶媒が存在しない状態で、最もよく実施される。エステル中間体の脱保護により、目的化合物 B - 8 が得られる。

【0173】

【化59】



スキーム B

【0174】

式 I の D がピリジンであり、Ar がベンゾチアゾリルであり、R_{5a} 及び R_{5b} 及び R_{5c} がそれぞれピリジン環の位置 2、6、及び 4 を表す本発明の化合物は、従来通り、以下に示す一般スキーム C を使用して、置換ピリジンから調製することができる。

【0175】

10

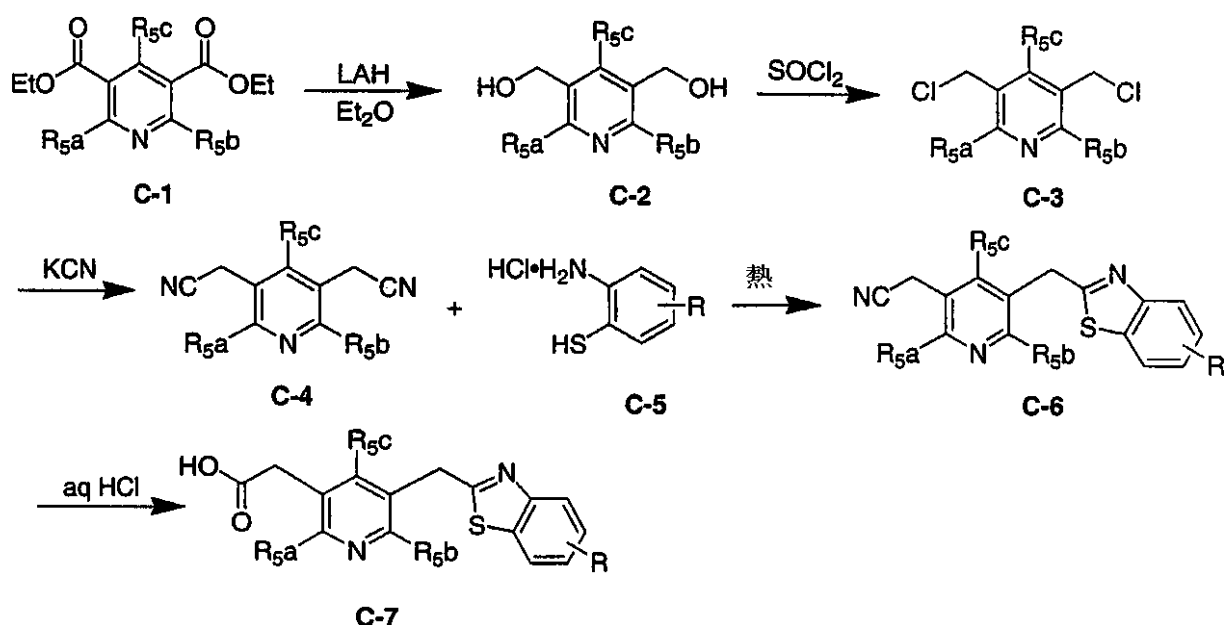
20

30

40

50

【化 6 0】



10

20

【0176】

この方法では、ピリジンジエステル又は二塩基酸 C - 1 を、Et₂O や THF などの適切な溶媒に溶かした水素化リチウムアルミニウム (LAH) などの水素化物還元剤で処理することにより、ピリジンジオール C - 2 が得られる。このジオールを、純粋な塩化チオニル又は THF や DMF などの適切な極性非プロトン溶媒に溶かした塩化チオニルに曝すことによって、二塩化ピリジン C - 3 が得られる。次に、DMF / H₂O に溶かしたシアン化カリウムやシアン化ナトリウムなどのシアン化塩で処理することにより、ビスニトリル C - 4 が得られる。あるいは Mitsunobu 法を使用して、ピリジンジオール C - 2 からピリジンビスニトリル C - 4 を得ることができる (Tsunoda, T.; Uemoto, K.; Nagio, C.; Kawamura, M.; Kaku, H.; Ito, S., Tetrahedron Lett. 1999, 40, 7355)。C - 4 と適切な 2 - アミノチオフェノール塩酸塩との縮合により、ベンゾチアゾール中間体 C - 6 が得られる。これらの反応は、高温のアルコール溶媒中で、又は全く溶媒がない状態で、最もよく実施される。この変換に有用な反応条件の範囲については既に記述されている (米国特許第 5,700,819 号)。様々な置換 2 - アミノチオフェノールを調製するための一般的方法も周知である (J. Med. Chem. 1991, 34, 108 及び Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 1264)。

30

【0177】

ニトリル中間体 C - 6 を塩酸水溶液 (HCl) で処理することによって、目的化合物が得られる。

40

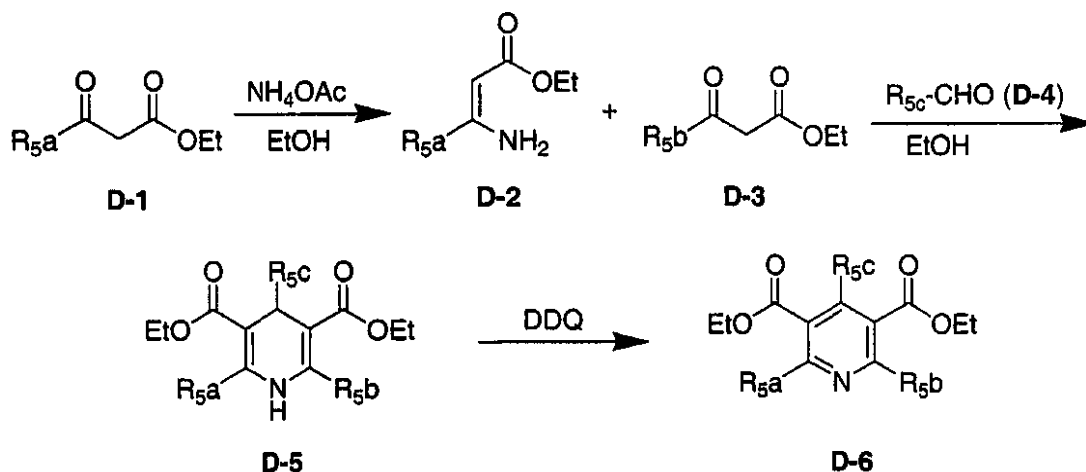
【0178】

市販されていない場合、ピリジンビスエステル B - 8 は、下記のスキーム D に示す Hantzsch ジヒドロピリジン法を使用して、十分に調製することができる。そのような方法の適用範囲に関する記述は、Sausins, A.; Duburs, G., Heterocycles 1988, 27, 269 及び Stout, D. M.; Meyers, A. I., Chem. Rev. 1982, 82, 223 に見出すことができる。

【0179】

50

【化 6 1】



スキーム D

【0180】

方法Dでは、ケトエステルD-1（市販されているもの、又はLi, An-Hu; Morro, S.; Melman, N.; Ji, Xiao-duo; Jacobson, K. A., J. Med. Chem. 1998, 41, 3186に記載されている手順に従って調製したもの）及び酢酸アンモニウムをエタノールなどの極性溶媒に溶かしたものと、ケトエステルD-3とを、アルデヒドR_{5c}-CHO (D-4)をEtOHなどの適切なプロトン性溶媒に溶かしたものと共に混合して、ジヒドロピリジンD-5を生成する。ピリジンD-6への酸化は、広く様々な方法を使用して実現することができる。1つの都合のよい方法では、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノベンゾキノン(DDQ)を使用する。その他の酸化手順は、試薬として使用されあるいはクレイ又はシリカに吸着されるMnO₂、KMnO₄、HNO₃、又はPCCの使用を含む。これらの方法に関する記述は、Vanden Eynde, J. J.; D'orazio, R.; Van Haverbeke, Y., Tetrahedron 1994, 50, 2479、及びSausins, A.; Duburs, G., Heterocycles 1988, 27, 291に見出すことができる。R_{5c}が水素である例は、R_{5c}がアンチピリン(4-(2,3-ジメチル-1-フェニル-3-ピラゾリン-5-オン))又は2-ピロールである方法Dを使用することによって調製することができ、ジヒドロピリジン中間体D-5をHCl水溶液で処理することによって目的とするピリジン生成物D-6を調製することができる。これらの手順に関する記述は、Vanden Eynde, J. J.; Mayence, A.; Maquestiau, A.; Anders, E., Heterocycles 1994, 37, 815; Sausins, A.; Duburs, G., Heterocycles 1988, 27, 269; Stout, D. M.; Meyers, A. I., Chem. Rev. 1982, 82, 223に見出すことができる。

【0181】

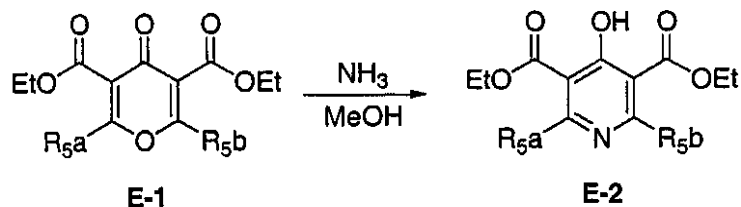
あるいは、置換ピリジンビスエステル中間体は、スキームEに示す4-オキソ-ピランジカルボン酸エステルE-1から調製することができる。出発置換ピランは様々な方法から調製することができる。1つの都合のよい方法は、Yamatoによって記述されている(Yamato, M.; Kusunoki, Y., Chem. Pharm. Bull. 1981, 29, 1214)。置換ピランE-1をアンモニア又はアンモニア水溶液で処理することにより(Cliff-ton, M. D.; Looker, J. H.; Prokop, R. L., J. Org. Chem. 1979, 44, 3408)、4-ヒドロキシピリジンE-2が得られる。その後、フェノールからR_{5c}置換基を官能化することは、

様々な既知の方法を使用して実施することができる。例えば 4 - ハロピリンへの変換が、Chambers により記述されている (J. Org. Chem. 1979、44、3408; Chambers, R. D.; Hutchinson, J.; Musgrave, W. K. R., J. Chem. Soc. 1964、3573、及び米国特許第 4,797,149 号)。エーテルは、ヒドロキシピリジン E - 2 を炭酸カリウムやハロゲン化アルキルなどの塩基で処理することによって、4 位で形成することができる。そのような反応は Hedge により記述されている (Hedge, S. G., J. Org. Chem. 1991、56、5726)。

【0182】

【化62】

10



スキーム E

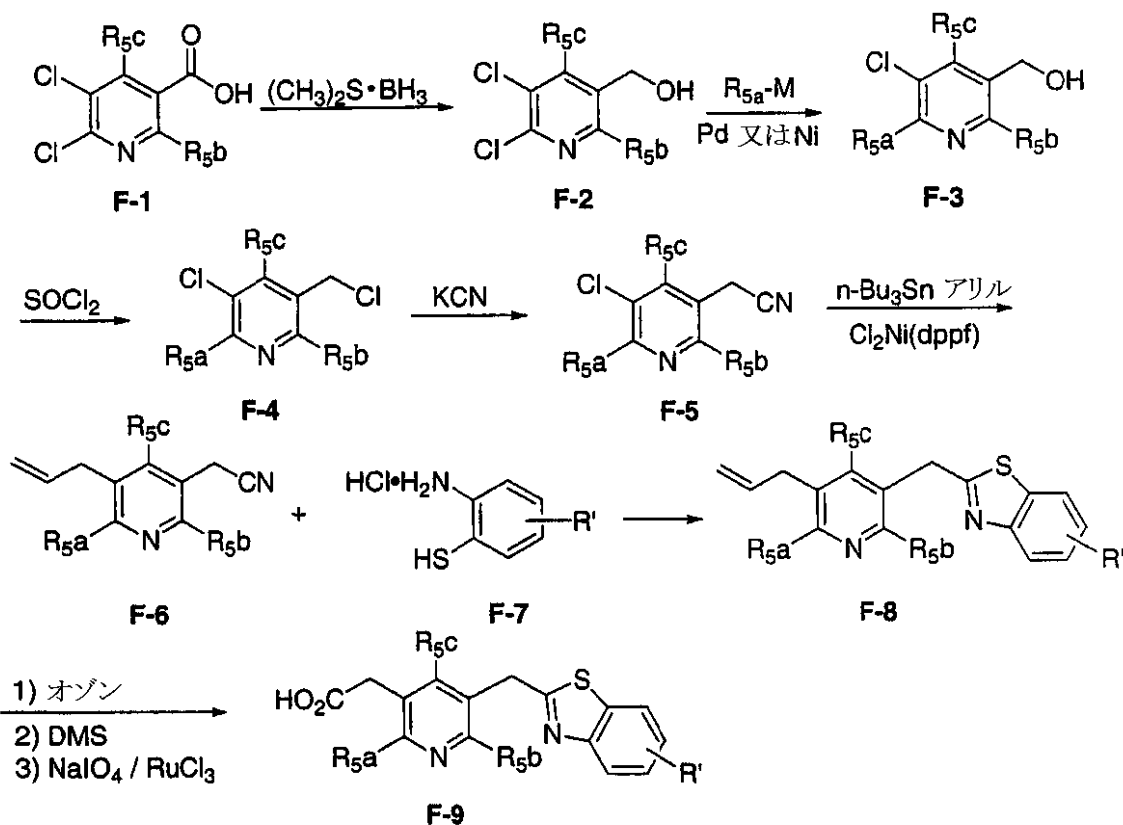
【0183】

式 I の化合物で、D が置換ピリジンであり、R_{5a} が置換アルキル、アリール、アミノアルキル、又はエーテルであり、Ar がベンゾチアゾリルであるものは、以下に示す一般スキーム F を使用して、ニコチン酸誘導体 F - 1 から都合よく調製することができる。

20

【0184】

【化63】



30

40

スキーム F

【0185】

50

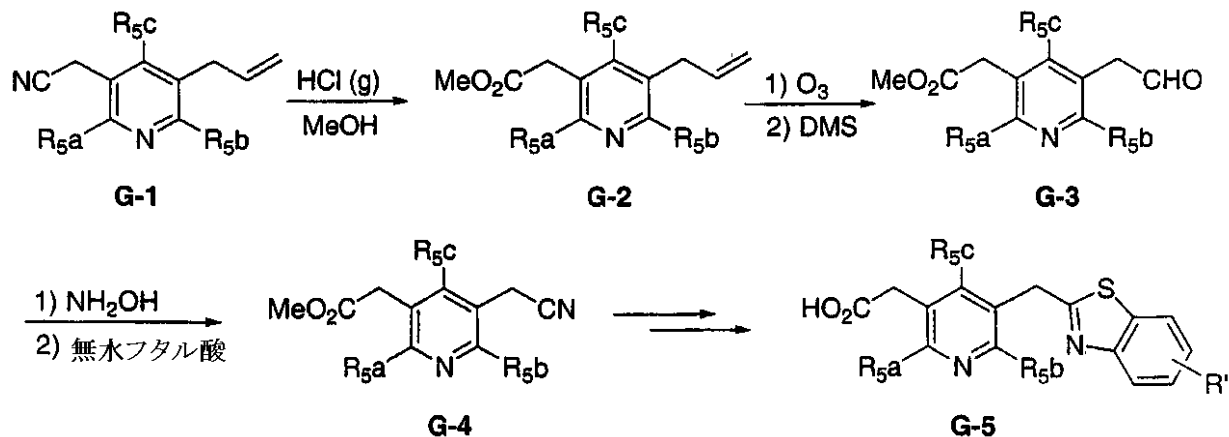
市販されており又は既知の方法を使用して調製されるニコチン酸誘導体 F - 1 は、ボランメチルスルフィドなどの還元剤で還元することにより、アルコール F - 2 を得ることができる。R_{5a} 置換基は、特定の基に応じて様々な方法を使用して導入することができる。一般に、マグネシウム、リチウム、ホウ素、亜鉛、又はスズを使用する金属カップリング反応が都合よい。例えば保護基が必要とされる可能性があり、プロセスを最適化するために特定の順序のステップ又は試薬の使用を変更することが必要とされる可能性がある (Lohse, O.; Thevenin, P.; Waldvogel, E. Syn. Lett. 1999, 45)。その後、THF 中塩化チオニルで処理することにより、塩化物 F - 4 が得られ、これをシアン化ナトリウム又はカリウムなどのシアン化塩で処理することにより、ニトリル F - 5 に変換することができる。アセトニトリルや DMF などの酸素を含まない極性溶媒触媒中、1, 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンジクロロニッケル (II) ジクロライド (Cl₂ Ni (dppf)) を使用した、遷移金属で触媒されたアリル - トリ - n - ブチルスズとのクロスカップリングにより、アリル中間体 F - 6 が得られる。既に述べた条件を使用して 2 - アミノチオフェノール塩酸塩 F - 7 と縮合させることにより、ベンゾチアゾール F - 8 を得る。還元的オゾン分解で始まり、その後ルテニウム / 過ヨウ素酸混合物が用いられる 2 段階酸化では、目的とするカルボン酸 F - 9 が得られる。

【0186】

同様に、式 D のその他の化合物で、D が置換ピリジンであり、R_{5b} が置換アルキル、アリール、アミノアルキル、又はエーテルであり、Ar がベンゾチアゾリルであるものは、一般スキーム F で既に述べたニコチン酸誘導体を使用した下記の一般スキーム G を使用して、都合よく調製することができる。

【0187】

【化64】



【0188】

この一般的な方法では、塩酸をメタノールに溶かすなど既知の方法を使用したニトリル G - 1 のエステル化によって、エステル G - 2 が得られる。オゾンによる酸化的切断の後、硫化ジメチル (DMS) で処理することにより、アルデヒド G - 3 が得られる。その後のニトリル G - 4 への変換は、ヒドロキシルアミン及び無水フタル酸を使用した 2 段階手順により都合よく実施される (Wang, E. C.; Lin, G. J., Tetrahedron Lett. 1998, 39, 4047)。中間体 G - 4 は、既に述べた一般的な方法を使用して、目的化合物 G - 5 に容易に変換される。

【0189】

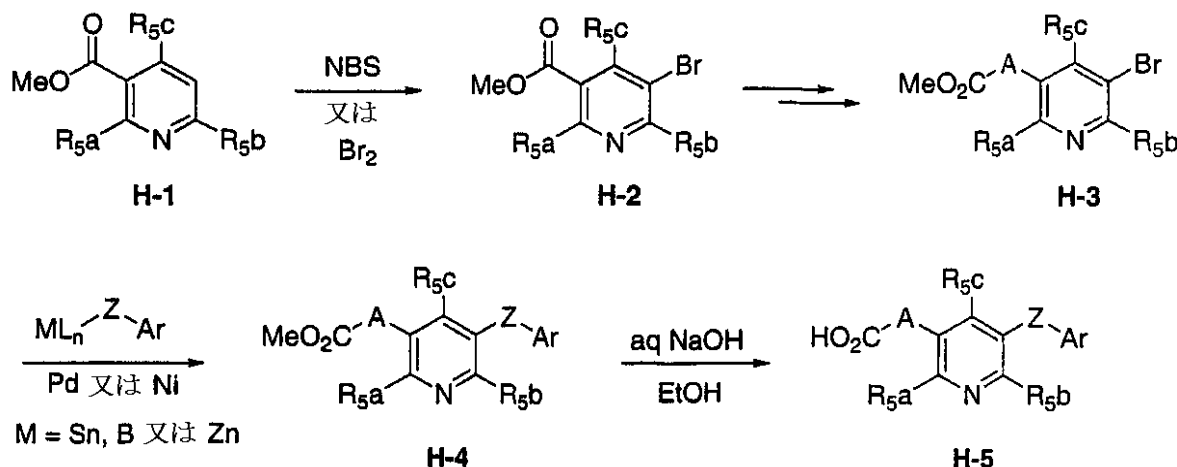
D が置換ピリジンである式 I のある特定の化合物を調製するための別の方法は、以下に述べる一般的な方法 H を使用して調製することができる。この方法では、既知の方法 (Tingoli 他、J. Org. Chem. 1993, 58, 6097; Kao 他、J. He

t. Chem. 1991、28、1315; Bohlmann、Chem. Ber. 1957、90、2265; Singh他、Tetrahedron 1998、54、935; Inoue、Synthesis 1997、1、113; Yamauchi他、J. Heterocycl. Chem. 1997、34、93; Krapcho他、J. Heterocycl. Chem. 1997、34、27; Okada他、Heterocycles 1997、46、129)を使用して調製された置換ニコチン酸又はエステルH-1を、NBS(N-ブロモスクシンアミド)又は臭化物で臭素化し、それによって臭化物H-2を得る。あるいは、臭化物H-2は、Doehnerの一般的手順を使用して直接調製することができる(米国特許第4,925,944号、1990)。次いでカルボキス環状酸又はエステル部分は、既知の方法を使用した何らかの方法で同族体化し又は変更することができ、それによってエステル中間体H-3を得ることができる。使用する特定のステップは、所望のA基に左右されることが理解される。その後の側鎖Z-Arの導入は、遷移金属触媒カップリング反応を使用して都合よく実施され、その場合、パラジウム又はニッケル触媒を使用してホウ素、スズ、マグネシウム、又は亜鉛側鎖中間体をカップリングし、それによってカップリング生成物H-4を得る。ZがメチレンでありArが複素環であってニトリルから容易に得られるものである場合、臭化物H-3は、所望のシアノアセテートとカップリングし、その後、脱炭酸することができる(Hartwig他、J. Am. Chem. Soc. 2001、123、4641)。最後に、エステルを加水分解して、目的化合物H-5を得る。

10

20

30



【0191】

当業者なら、以下の実施例で示されるように本発明により包含される化合物を生成するため、出発材料及び反応条件を様々にすることができ、反応順序を変えることができ、追加のステップを使用することができることを理解するであろう。場合によっては、上記変換のいくつかを実現するために、ある特定の反応性官能基の保護が必要になる可能性がある。一般に、そのような保護基の必要性、並びにそのような保護基を結合し除去するのに必要な条件は、有機合成分野の当業者に明らかであろう。

40

【0192】

本願で述べる、特許を含めた全ての論文及び参考文献の開示を、参照により本明細書に援用する。

【0193】

本発明の化合物の調製を、以下の実施例によりさらに示すが、これらは、本発明の範囲又は精神が、そこに記載されている特定の手順及び化合物に限定されると解釈するものではない。

50

【実施例】

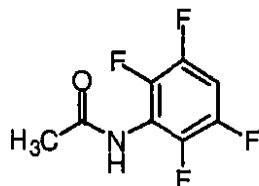
【0194】

「実施例1」

[6-エチル-3-(4,5,7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]酢酸の調製

【0195】

【化66】



10

【0196】

パート1: 2,3,5,6-テトラフルオロアセトアニリド

2,3,5,6-テトラフルオロアニリン(200g、1.21モル)の無水ピリジン(103mL、1.27モル)溶液を、無水酢酸(120mL、1.27モル)で処理し、120℃で2時間加熱する。室温に冷却した後、この溶液を氷冷水(500mL)に添加する。得られた沈殿物をろ過し、酢酸エチルに溶解し、MgSO₄で乾燥し、ろ過して濃縮する。固体物質をヘプタン(200mL)で洗浄し、乾燥して、2,3,5,6-テトラフルオロアセトアニリドを白色の結晶性固体として得る(206g、82%)。融点135~137℃; R_f 0.48(ヘプタン溶液に溶かした50%酢酸エチル);

20

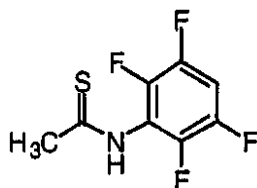
¹H

NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10.10 (s, 1 H), 7.87-7.74 (m, 1 H), 2.09 (s, 3 H). 元素分析 C₈H₅F₄NO の理論値: C, 46.39; H, 2.43; N, 6.67. 実測値 C, 46.35; H, 2.39; N, 6.68.

【0197】

【化67】

30



【0198】

パート2: 2,3,5,6-テトラフルオロチオアセトアニリド

炎で乾燥させた4つ口の5,000mL丸底フラスコに、五硫化リン(198g、0.45モル)を投入し、無水ベンゼンで希釈する(3,000mL、0.34M)。2,3,5,6-テトラフルオロアセトアニリド(185g、0.89モル)を一度に添加し、薄黄色の懸濁液を加熱して、穏かに3時間還流する。この溶液を0℃に冷却し、ろ過する。不溶性の物質をエーテルで洗浄し(2×250mL)、一緒になったろ液を10%NaOH水溶液で抽出する(750mL、500mL)。水層を0℃に冷却した後、濃塩酸(pH2~3)で慎重に酸性化する。沈殿生成物をろ過により収集し、水で洗浄する(500mL)。黄橙色の物質を酢酸エチル(1,000mL)に溶解し、MgSO₄及び活性炭(3g)で乾燥し、シリカの短パッド(50g)でろ過し、濃縮する。得られた固体をヘプタン(500mL)で粉砕し、ろ過して、2,3,5,6-テトラフルオロチオアセトアニリドを得る(174.9g、88%)。融点: 103~104℃; R_f 0.67(ヘプタンに溶かした50%酢酸エチル);

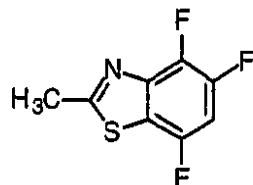
50

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz)

δ 11.20 (s, 1 H), 8.00-7.88 (m, 1 H), 2.66 (s, 3 H). 元素分析
C₈H₅F₄NS の理論値: C, 43.05; H, 2.26; N, 6.28. 実測値 C,
43.10; H, 2.23; N, 6.19.

【 0 1 9 9 】

【 化 6 8 】



10

【 0 2 0 0 】

パート 3 : 4, 5, 7 - トリフルオロ - 2 - メチルベンゾチアゾール

オーバーヘッドスターラを備えた、炎で乾燥させた 5, 0 0 0 m L の丸底フラスコに、水素化ナトリウム (1 5 . 9 g、0 . 6 6 モル) を投入し、無水トルエンで希釈する (3, 0 0 0 m L、0 . 2 M)。懸濁液を 0 に冷却し、2, 3, 5, 6 - テトラフルオロチオアセトアニリド (1 3 4 g、0 . 6 0 モル) で一度に処理する。溶液を、1 時間 20
にわたり室温に温め、次いで加熱して穏かに還流する。3 0 分後、N, N - ジメチルホルムアミド (4 0 0 m L) を慎重に添加し、この混合物をさらに 2 時間攪拌する。溶液を 0 に冷却し、氷水 (2, 0 0 0 m L) に添加する。溶液を酢酸エチル (1, 5 0 0 m L) で抽出し、飽和 NaCl 水溶液 (1, 0 0 0 m L) で洗浄する。有機層を濃縮乾固し、ヘプタンで希釈し、続けて水 (3 0 0 m L) 及び飽和 NaCl 水溶液 (1, 0 0 0 m L) で洗浄する。有機層を MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮することにより、4, 5, 7 - トリフル
オロ - 2 - メチルベンゾチアゾール (1 1 6 . 8 g、9 6 %) を淡褐色固体として得る。
融点: 9 1 ~ 9 2 ; R_f 0 . 5 6 (ヘプタンに溶かした 3 0 % 酢酸エチル);

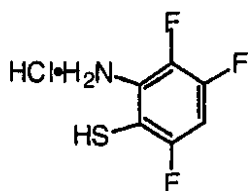
¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7.76-7.67 (m, 1 H), 2.87 (s, 3 H); . 元素分析

C₈H₄F₃NS の理論値: C, 47.29; H, 1.98; N, 6.82; S, 15.78. 実測値 C,
47.56; H, 2.07; N, 6.82; S, 15.59.

30

【 0 2 0 1 】

【 化 6 9 】



40

【 0 2 0 2 】

パート 4 : 2 - アミノ - 3, 4, 6 - トリフルオロチオフェノール塩酸塩

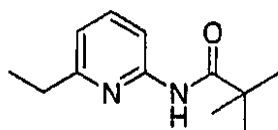
4, 5, 7 - トリフルオロ - 2 - メチルベンゾチアゾール (2 5 . 0 g、1 2 3 ミリモ
ル) をエチレングリコール (3 1 0 m L、0 . 4 M) 及び 3 0 % NaOH 水溶液 (3 1 0
m L、0 . 4 M) に溶かした溶液を、窒素流を使用して脱気し、その後加熱して、穏かに
3 時間還流する (1 2 5)。この溶液を 0 に冷却し、濃塩酸 (約 2 0 0 m L) を使用
して pH 3 ~ 4 に酸性化する。溶液をエーテル (7 5 0 m L) で抽出し、水 (2 0 0 m L
) で洗浄する。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、2, 2 - ジ - t e r t - ブチル 50

- 4 - メチルフェノール (0.135 g、0.5 モル%) で処理する。濃縮乾固した後、粗生成物を無水メタノール (200 mL) に溶解し、1, 4 - ジオキサンに溶かした HCl 溶液 (37 mL、4 N、148 ミリモル) で処理する。得られた混合物を濃縮乾固し、イソプロピルエーテル (100 mL) で粉砕し、ろ過することによって、2 - アミノ - 3, 4, 6 - トリフルオロチオフェノール塩酸塩 (19.3 g、73%) を淡褐色固体として得たが、これはさらに精製せずに使用されるものである。融点 121 ~ 124 °C; R_f 0.43 (ヘプタンに溶かした 30% 酢酸エチル); $C_6H_5ClF_3NS$ に関する元素分析 理論値: C 33.42; H 2.34; N 6.50; S 14.87 実測値: C 33.45; H 2.27; N 6.48; S 14.96

【0203】

10

【化70】



【0204】

パート5: N - (6 - エチル - ピリジン - 2 - イル) - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアミド

6 - エチル - ピリジン - 2 - イルアミン (20 g、0.164 モル) 及びトリエチルアミン (29.6 mL、0.213 モル) をジクロロメタン (200 mL、0.8 M) に溶かした溶液を 0 °C に冷却し、塩化ピバロイル (26.2 mL、0.213 モル) で慎重に処理する。2 時間撹拌した後、その溶液を $NaHCO_3$ で反応停止させ、ジクロロメタンで抽出して濃縮する。得られた油は、酢酸エチルを使用して、シリカゲルのプラグでろ過する。ろ液を濃縮し、ヘプタンで粉砕することにより、N - (6 - エチル - ピリジン - 2 - イル) - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアミド (18.3 g、54%) を白色の結晶性固体として得る。融点 59 ~ 62 °C; R_f 0.31 (ヘキサン中に 25% の酢酸エチル);

20

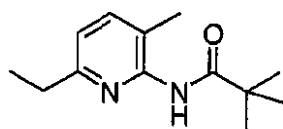
1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.56 (s, 1 H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 2.65 (q, J = 7.8 Hz, 2 H), 1.20 (s, 9 H), 1.18 (t, 7.8 Hz, 3 H); LRMS $C_{12}H_{18}N_2O$ の理論値: 206.2; 実測値 206.0 (M) $^+$. 元素分析 $C_{12}H_{18}N_2O$ の理論値: C, 69.87; H, 8.80; N, 13.58. 実測値 C, 69.60; H, 8.67; N, 13.42.

30

【0205】

【化71】

40



【0206】

パート6: N - (6 - エチル - 3 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアミド

N - (6 - エチル - ピリジン - 2 - イル) - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアミド (24.0 g、0.116 モル) をジエチルエーテル (600 mL、0.2 M) に溶かした溶

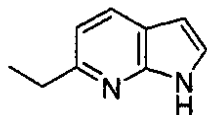
50

液を - 7 8 に冷却し、tert - ブチルリチウム (1 4 4 m L、1 . 7 M、ペンタン中) で処理する。添加終了後、この溶液を - 2 0 に2時間温め、ヨウ化メチル (2 3 m L、0 . 3 7 2 モル) のジエチルエーテル (1 0 m L) 溶液で処理し、室温に温める。一晚攪拌した後、この反応物を水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出し、M g S O₄ で乾燥する。得られた溶液を、シリカゲルの短パッドでろ過し、濃縮し、ヘプタンから再結晶させることにより、N - (6 - エチル - 3 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミド (1 7 . 6 g、6 9 %) をオフホワイトの結晶性固体として得る。融点 7 2 ~ 7 5 ; R_f 0 . 4 3 (ヘキサン中に 5 0 % の酢酸エチル) ;

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.48 (s, 1 H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 2.65 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.02 (s, 3 H), 1.20 (s, 9 H), 1.18 (t, J = 7.5 Hz, 3 H); LRMS C₁₃H₂₀N₂O の理論値: 220.3; 実測値 220.0 (M)⁺. 元素分析 C₁₃H₂₀N₂O の理論値: C, 70.87; H, 9.15; N, 12.72. 実測値 C, 70.70; H, 9.18; N, 12.74.

10

【 0 2 0 7 】
【 化 7 2 】



20

【 0 2 0 8 】

パート 7 : 6 - エチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン

N - (6 - エチル - 3 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミド (1 7 . 6 g、0 . 0 8 0 モル) のジエチルエーテル (4 0 0 m L) 溶液を - 7 8 に冷却し、tert - ブチルリチウム (9 9 m L、1 . 7 M ペンタン溶液) で処理する。1時間攪拌した後、溶液を - 3 0 に4時間温め、N , N - ジメチルホルムアミド (1 9 . 8 m L、0 . 2 6 モル) で処理する。さらに10分間攪拌した後、この懸濁液を、予め - 2 0 に冷却した 6 N H C l に対し、温度が約 0 になるような速度で慎重に添加する。添加終了後、水層を引き続き酢酸エチルで洗浄し、加熱して、36時間穏かに還流する。得られた溶液を 0 に冷却し、6 N N a O H 水溶液で pH 1 0 ~ 1 2 になるよう塩基性にする。次いで溶液をジクロロメタンで抽出し、M g S O₄ で乾燥し、濃縮する。得られた薄い橙色の固体を、酢酸エチルの 3 0 % ヘキサン溶液でシリカゲルのプラグに通し、ヘプタンから再結晶させて、6 - エチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (6 . 7 6 g、5 8 %) をオフホワイトの固体として得る。融点 1 1 7 ~ 1 2 0 ; R_f 0 . 5 7 (ヘキサン中に 5 0 % の酢酸エチル) ;

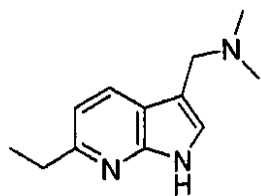
30

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 11.46 (s, 1 H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.34 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 2.76 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 1.23 (t, J = 7.5 Hz, 3 H); LRMS C₉H₁₀N の理論値 : 146.0; 実測値 146.0 (M)⁺. 元素分析 C₉H₁₀N の理論値 : C, 73.94; H, 6.89; N, 19.16. 実測値 C, 73.93; H, 6.91; N, 19.23.

40

【 0 2 0 9 】

【化 7 3】



【0210】

パート 8 : 6 - エチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ジメチル - アミン 10

40 重量 % ジメチルアミン水溶液 (9 . 8 m L 、 58 ミリモル) 及び酢酸 (2 . 3 m L 、 53 ミリモル) の溶液を 0 に冷却し、37 重量 % ホルムアルデヒド水溶液 (3 . 9 m L 、 53 ミリモル) で処理し、30 分間攪拌する。6 - エチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] - ピリジン (6 . 7 g 、 46 ミリモル) をエタノール (20 m L) に溶かしたものを添加し、得られたスラリーを 30 分間攪拌して、16 時間 100 に加熱する。室温に冷却した後、溶液を水で希釈し、pH 11 まで塩基性にし、ジクロロメタンで抽出する。有機抽出物を $MgSO_4$ で乾燥し、ろ過し、濃縮することにより、薄黄色の固体が得られる。フラッシュカラムクロマトグラフィ (クロロホルム中に 20 % のメタノール) による精製で、6 - エチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ジメチル - アミン (8 . 22 g 、 88 %) がオフホワイトの結晶性固体として得られる。融点 93 ~ 95 ; R_f 0 . 30 (クロロホルム中に 50 % のメタノール) ;

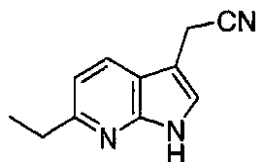
20

1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 11.24 (s, 1 H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 3.46, (s, 2 H), 2.75 (q, J = 7.5 Hz, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.23 (t, J = 7.5 Hz, 3 H); LRMS $C_{12}H_{17}N_3$ の理論値 : 203.3; 実測値 203.0 (M) $^+$. 元素分析 $C_{12}H_{17}N_3$ の理論値 : C, 70.90; H, 8.43; N, 20.67. 実測値 C, 70.99; H, 8.44; N, 20.70.

30

【0211】

【化 7 4】



40

【0212】

パート 9 : 6 - エチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アセトニトリル

6 - エチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - ジメチル - アミン (6 . 7 g 、 33 ミリモル) の N , N - ジメチルホルムアミド (20 m L) 溶液を、シアン化カリウム (2 . 5 g 、 47 ミリモル) を水 (16 m L) に溶かした第 2 の溶液と混合する。酢酸 (2 m L) をこの混合物に 1 滴ずつ添加し、得られた黄色溶液を 110 に 3 時間加熱する。室温に冷却後、この溶液を飽和 K_2CO_3 水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機抽出物を $MgSO_4$ で乾燥し、ろ過し、濃縮することにより、薄黄色

50

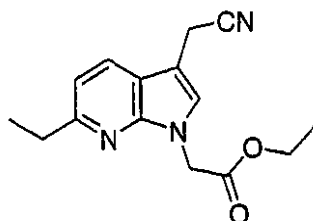
の固体が得られる。フラッシュカラムクロマトグラフィ（ヘキサン中に50%の酢酸エチル）による精製で、6-エチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセトニトリル（5.69 g、93%）がオフホワイトの固体として得られる。融点163~170 ; R_f 0.30（ヘキサン中に50%の酢酸エチル）

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 11.56 (s, 1 H), 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 6.98 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.01 (s, 2 H), 2.77 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 1.23 (t, J = 7.5 Hz, 3 H); LRMS $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3$ の理論値: 185.2; 実測値 185.0 (M) $^+$.

10

【0213】

【化75】



20

【0214】

パート10: 3-シアノメチル-6-エチル-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-酢酸エチルエステル

6-エチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-アセトニトリル（1.5 g、8.1ミリモル）をTHF（15 mL）及びアセトニトリル（15 mL）に溶かした溶液を、0 に冷却し、水素化ナトリウム（95%、0.34 g、8.1ミリモル）で処理する。1時間撹拌した後、プロモ酢酸エチル（1.2 mL、10.5ミリモル）のTHF（10 mL）溶液を添加し、その混合物を室温に温めて、7時間撹拌する。この溶液を飽和 NH_4Cl 水溶液で希釈し、層を分離させ、水層を酢酸エチルで抽出する（3×）。合わせられた有機抽出物を濃縮して、濃厚な油にする。フラッシュカラムクロマトグラフィ（ヘキサン中に20~30%の酢酸エチル）による精製で、3-シアノメチル-6-エチル-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-酢酸エチルエステル（1.2 g、55%）が黄色固体として得られる。融点52~54 ; R_f 0.19（ヘキサン中に25%の酢酸エチル）

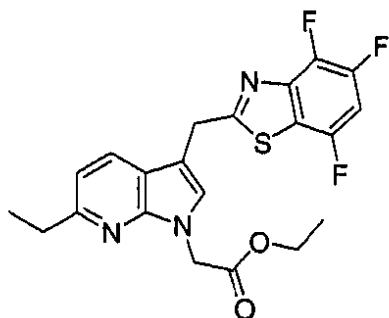
30

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H); 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.06 (s, 2 H), 2.77 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 1.21 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3 H); LRMS $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ の理論値: 271.3; 実測値 271.0 (M) $^+$. 元素分析 $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ の理論値: C, 66.44; H, 6.32; N, 15.49. 実測値 C, 66.55; H, 6.30; N, 15.51.

40

【0215】

【化 7 6】



10

【 0 2 1 6】

パート 1 1 : [6 - エチル - 3 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル] - 酢酸エチルエステル

密閉反応容器に入れた、3 - シアノメチル - 6 - エチル - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル) - 酢酸エチルエステル (0 . 5 4 g、2 . 5 3 ミリモル)、2 - アミノ - 3 , 4 , 6 - トリフルオロチオフェノール塩酸塩 (0 . 5 0 g、1 . 9 ミリモル)、及び B H T (1 0 m g) の溶液を 1 2 0 に 9 時間加熱する。室温に冷却した後、得られたスラリをシリカゲルに吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィ (ヘキサン中に 2 0 ~ 3 0 % の酢酸エチル) で精製することにより、[6 - エチル - 3 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル] - 酢酸エチルエステル (0 . 7 g、8 6 %) が得られる。融点 1 1 4 ~ 1 1 5 ; R_f 0 . 2 4 (ヘキサン中に 2 5 % の酢酸エチル)

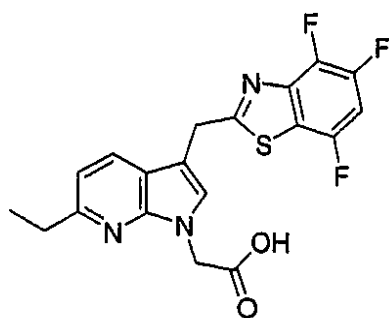
20

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.74-7.66 (m, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 4.65 (s, 2 H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.76 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 1.23-1.15 (m, 6 H); LRMS C₂₁H₁₈F₃N₃O₂S の理論値 : 433.1; 実測値 433.0 (M)⁺. 元素分析 C₂₁H₁₈F₃N₃O₂S の理論値 : C, 58.19; H, 4.19; N, 9.69; S, 7.40. 実測値 C, 58.01; H, 4.13; N, 9.53; S, 7.37.

30

【 0 2 1 7】

【化 7 7】



40

【 0 2 1 8】

パート 1 2 : [6 - エチル - 3 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル] - 酢酸

[6 - エチル - 3 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾール - 2 - イルメチル

50

)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-酢酸エチルエステル(0.474 g、1.10ミリモル)及びBHT(2 mg)を1,2-ジメトキシエタン(10 mL、1 M)に溶かした溶液を、0 に冷却し、1 N NaOH(5 mL、5ミリモル)で処理する。30分間攪拌した後、溶液を1 N HClでpH 3~4に酸性化し、酢酸エチルで抽出する(3×)。合わせた有機層を飽和NaCl水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、層状パッドのセライト、木炭、及びフロリジルでろ過することにより、[6-エチル-3-(4,5,7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-酢酸(0.25 g、56%)が得られる。融点155~157; R_f 0.63(クロロホルム中に50%のメタノール)

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12.98 (br s, 1 H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.73-7.64 (m, 1 H), 7.53, (s, 1 H), 6.98 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 4.64 (s, 2 H), 2.76 (q, J = 7.8 Hz, 2 H), 1.21 (t, J = 7.8 Hz, 3 H); LRMS C₁₉H₁₄F₃N₃O₂Sの理論値: 405.4; 実測値 405.0 (M)+. 元素分析 C₁₉H₁₄F₃N₃O₂Sの理論値: C, 56.29; H, 3.48; N, 10.37; S, 7.91. 実測値 C, 56.12; H, 3.40; N, 10.27; S, 7.91.

10

【0219】

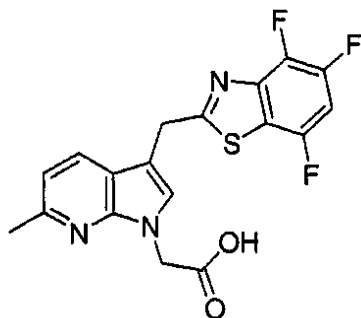
20

「実施例2」

[6-メチル-3-(4,5,7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-酢酸の調製

【0220】

【化78】



30

【0221】

パート5で6-エチル-ピリジン-2-イルアミンの代わりに6-メチル-ピリジン-2-イルアミンを使用する他は、実施例1で述べた方法と同様にして、[6-メチル-3-(4,5,7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-酢酸を調製する。融点230 (dec.); R_f 0.50(クロロホルム中に50%のメタノール);

40

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 13.01 (br s, 1 H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.83-7.64 (m, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.98 (s, 2 H), 4.63 (s, 2 H), 2.49 (s, 3 H); LRMS $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ の理論値: 391; 実測値 391 (M^+).
 元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ の理論値: C, 55.24; H, 3.09; N, 10.74; S, 8.19. 実測値 C, 55.24; H, 3.25; N, 10.58; S, 8.11.

10

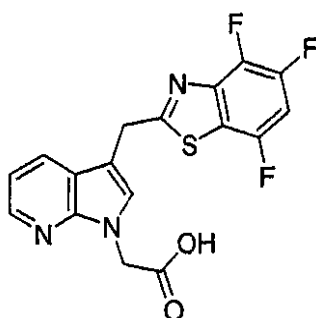
【0222】

「実施例3」

[3 - (4, 5, 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 1 - イル] - 酢酸の調製

【0223】

【化79】



20

【0224】

パート8で6 - エチル - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジンの代わりに7 - アザインドールを使用する他は、実施例1 (パート1 ~ 4、8 ~ 12) で述べた方法と同様にし
 て、[3 - (4, 5, 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 1 - イル] - 酢酸を調製する。

30

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.24 (dd, J_1 = 4.7 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J_1 = 7.8 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 1 H), 7.71-7.69 (m, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.11 (dd, J_1 = 7.8 Hz, J_2 = 4.7 Hz, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 4.69 (s, 2 H); LRMS $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ の理論値: 377; 実測値 378 (M^+).

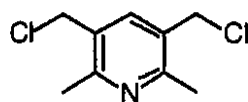
【0225】

「実施例4」

2, 6 - ジメチル - 5 - (4, 5, 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾール - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル - 酢酸塩酸塩の調製

【0226】

【化80】



50

【0227】

パート1：3，5 - ビス - クロロメチル - 2，6 - ジメチル - ピリジン

水素化リチウムアルミニウム (95%) (6.7 g、168ミリモル) と無水ジエチルエーテル (750 mL) との氷冷した混合物に、2，6 - ジメチル - ピリジン - 3，5 - ジカルボン酸ジエチルエステル (31.5 g、125ミリモル) のジエチルエーテル (250 mL) 溶液を、窒素流中でカニューレにより添加する。添加終了後、反応混合物を40℃に0.5時間温める。0℃に冷却した後、水 (50 mL) を窒素流中でゆっくりと添加する。得られた固形分をろ過し、ジエチルエーテル (250 mL) で洗浄し、メタノール (700 mL) に懸濁させて温め、穏かに還流する (1時間)。残留するアルミニウム塩を熱ろ過し、熱メタノール (200 mL) で洗浄する。ろ液を濃縮し、減圧乾燥することにより、5 - ヒドロキシメチル - 2，6 - ジメチル - ピリジン - 3 - イル - メタノールが白色固体として得られ、これをさらに精製せずに後続のステップで使用する。R_f 0.16 (クロロホルム中に10%のメタノール)；¹H NMR (DMSO - d₆、300 MHz) 7.62 (s, 1H)、4.45 (s, 4H)、2.34 (s, 6H)；ESI - LCMS m/z C₆H₁₃NO₂ に関する理論値：167.1；実測値 168.0 (M + 1)⁺

10

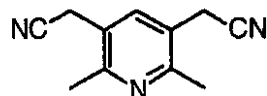
【0228】

5 - ヒドロキシメチル - 2，6 - ジメチル - ピリジン - 3 - イル - メタノール (125ミリモル) を塩化チオニル (50 mL、685ミリモル) で処理し、室温で3時間攪拌する。過剰なSOCl₂を減圧下で除去する。水 (300 mL) を添加し、その混合物を固体Na₂CO₃で中和する。沈殿生成物をろ過し、H₂O (200 mL) で洗浄して減圧乾燥することにより、3，5 - ビス - クロロメチル - 2，6 - ジメチル - ピリジンが白色固体 (19.9 g、78%) として得られる。融点 108 ~ 109℃；R_f 0.46 (酢酸エチル中に50%のn - ヘプタン)；¹H NMR (CDCl₃、300 MHz) 7.54 (s, 1H)、4.58 (s, 4H)、2.61 (s, 6H)；ESI - LCMS m/z C₉H₁₁Cl₂N に関する理論値：203.0；実測値 204.0 (M + 1)⁺

20

【0229】

【化81】



30

【0230】

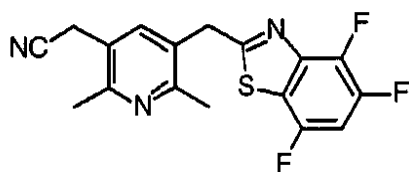
パート2：5 - シアノメチル - 2，6 - ジメチル - ピリジン - 3 - イル - アセトニトリル 3，5 - ビス - クロロメチル - 2，6 - ジメチル - ピリジン (18.0 g、88.2ミリモル) のジメチルホルムアミド (110 mL、0.8 M) 溶液を0℃に冷却し、シアン化カリウム (12.4 g、190ミリモル) を水 (35 mL) に溶かした溶液で処理する。冷却浴を除去し、4時間後に氷冷H₂O (600 mL) を添加する。得られた固形分をろ過し、氷冷水 (100 mL) で洗浄し、H₂Oから再結晶させることによって、5 - シアノメチル - 2，6 - ジメチル - ピリジン - 3 - イル - アセトニトリルが明褐色の薄片として得られる (10.9 g、67%)。融点 65 ~ 67℃；R_f 0.23 (酢酸エチル中に20%のn - ヘプタン)；

40

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.61 (s, 1 H), 3.69 (s, 4 H), 2.56 (s, 6 H); ESI-LCMS m/z $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3$ の理論値: 185.1; 実測値 186.0 ($\text{M} + 1$) $^+$. 元素分析 $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3 \cdot 0.15\text{H}_2\text{O}$ の理論値: C, 70.30; H, 6.06; N, 22.36. 実測値: C, 70.44; H, 6.01; N, 22.13.

【0231】

【化82】



10

【0232】

パート3: 2,6-ジメチル-5-(4,5,7-トリフルオロベンゾチアゾール-2-イルメチル)-ピリジン-3-イル-アセトニトリル

テフロン(登録商標)スクリュウキャップガラス圧力容器内で、5-シアノメチル-2,6-ジメチル-ピリジン-3-イル-アセトニトリル(1.5 g、8.1ミリモル)、2-アミノ-3,4,6-トリフルオロ-ベンゼンチオール塩酸塩(2.6 g、12.2ミリモル)、2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール(BHT)(20 mg)、及び酢酸(0.56 mL、9.8ミリモル)を2,2,2-トリフルオロエタノール(10 mL、0.8 M、窒素で脱気)に溶かした溶液を90 に温め、一晚攪拌する。混合物を室温に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(30 mL)に添加し、酢酸エチルで抽出し(2 × 30 mL)、硫酸ナトリウムで乾燥する。シリカ上での中圧液体クロマトグラフィ(MPLC)による精製で(ヘプタン中に10~90%の酢酸エチル)、2,6-ジメチル-5-(4,5,7-トリフルオロベンゾチアゾール-2-イルメチル)-ピリジン-3-イル-アセトニトリルが白色固体として得られる(1.1 g、38%)。R_f 0.37 (ヘプタン中に20%の酢酸エチル);

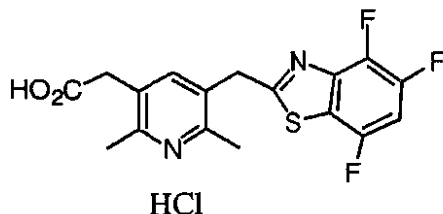
20

30

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 7.71 (ddd, $J = 10.3, 8.5, 5.4$ Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 4.03 (s, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H). ESI-LCMS m/z $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{S}$ の理論値: 347.1; 実測値 348.0 ($\text{M} + 1$) $^+$.

【0233】

【化83】



40

【0234】

パート4: 2,6-ジメチル-5-(4,5,7-トリフルオロ-ベンゾチアゾール-2-イルメチル)-ピリジン-3-イル-酢酸塩酸塩

窒素中、2,6-ジメチル-5-(4,5,7-トリフルオロベンゾチアゾール-2-

50

イル - メチル) - ピリジン - 3 - イル - アセトニトリル (0.50 g、1.43 ミリモル) を 50% 塩酸 (HCl) (8 mL、0.2 M) に溶かした溶液を温め (90 浴)、一晩攪拌する。反応混合物を H₂O (20 mL) に添加し、NaHCO₃ で pH 5 にする。固形分をろ過し、酢酸エチルで水性抽出する (5 × 30 mL)。固体及び抽出物を合わせ、逆相 HPLC (アセトニトリル / 水、0.05% HCl) で精製することにより、2, 6 - ジメチル - 5 - (4, 5, 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾール - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル - 酢酸が白色固体として得られる (0.40 g、75%)。融点 211 (分解)

¹H NMR (DMSO-d₆,

10

300 MHz) δ 8.29 (s, 1 H), 7.85-7.74 (m, 1 H), 4.80 (s, 2 H), 3.86 (s, 2 H), 2.73 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H), ESI-LCMS m/z

C₁₇H₁₃F₃N₂O₂S の理論値 : 366.1; 実測値 367.0 (M + 1)⁺. 元素分析

C₁₇H₁₄ClF₃N₂O₂S の理論値 : C, 50.69; H, 3.50; N, 6.95; Cl, 8.80; S, 7.96. 実測値 : C, 50.48; H, 3.63; N, 6.89; Cl, 8.97; S, 7.84.

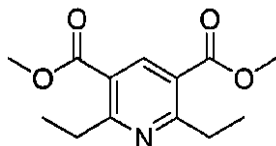
【0235】

「実施例 5」

[2, 6 - ジメチル - 5 - (4, 5, 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾール - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] - 酢酸塩酸塩の調製 20

【0236】

【化 84】



【0237】

30

パート 1 : 2, 6 - ジエチル - ピリジン - 3, 5 - ジカルボン酸ジメチルエステル

テフロン (登録商標) スクリューキャップガラス圧力容器内の、メチル - 3 - オキソ - ペンタノエート (3.15 g、24.2 ミリモル)、メチル - 3 - アミノ - ペンタノエート (3.15 g、24.3 ミリモル)、及び 4 - アンチピリンカルボキسالデヒド (5.00 g、23.1 ミリモル) を 2, 2, 2 - トリフルオロエタノール (4 mL) と混合した混合物を、一晩攪拌しながら 100 に加熱する。室温に冷却した後、容器の内容物を、メタノール (100 mL) 及び濃塩酸 (4.0 mL、48 ミリモル) が入っているフラスコに移し、その混合物を 90 で 6 時間攪拌する。内容物を 50% NaHCO₃ 水溶液 (100 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出し (2 × 50 mL)、Na₂SO₄ で乾燥させる。粗製物質を、シリカ上での中圧液体クロマトグラフィ (MPLC) による精製で (ヘプタン中に 5 ~ 50% の酢酸エチル)、生成物を白色固体として得る (2.1 g、36%) ; R_f 0.55 (ヘプタン中に 30% の酢酸エチル) ;

40

¹H

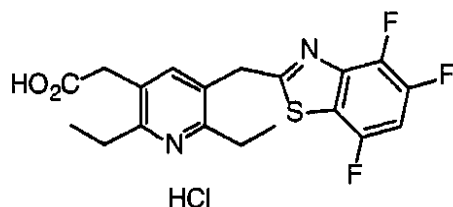
NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.64 (s, 1 H), 3.93 (s, 6 H), 3.20 (q, J = 7.5 Hz, 4 H), 1.31 (t, J = 7.5 Hz, 6 H); ESI-LCMS m/z

C₁₃H₁₇NO₄ の理論値 : 251.1; 実測値 252.0 (M + 1)⁺.

【0238】

50

【化 8 5】



【0239】

パート2：[2,6-ジエチル-5-(4,5,7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピリジン-3-イル]酢酸塩酸塩 10

パート1で、2,6-ジメチル-ピリジン-3,5-ジカルボン酸ジメチルエステルの代わりに2,6-ジエチル-ピリジン-3,5-ジカルボン酸ジメチルエステルを使用する他は、実施例4で述べた方法と同様にして、2,6-ジエチル-5-(4,5,7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピリジン-3-イル]酢酸塩酸塩を調製する。融点143~145 ; R_f 0.05 (クロロホルム中に10%のメタノール) ;

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7.76-7.73 (m, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 3.55 (s, 2 H), 2.76 (m, 4 H), 1.20-1.11 (m, 6 H); ESI-LC/MS m/z $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ の理論値 : 394.4; 実測値 395.0 ($M + 1$)⁺. 元素分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ の理論値 : C, 52.96; H, 4.21; N, 6.50. 実測値 C, 53.44; H, 4.12; N, 6.43. 20

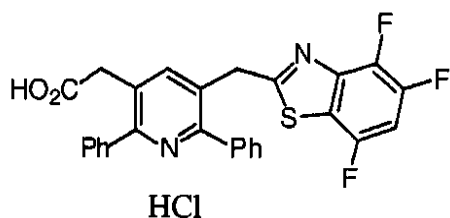
【0240】

「実施例6」

[2,6-ジフェニル-5-(4,5,7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピリジン-3-イル]酢酸塩酸塩の調製

【0241】

【化 8 6】



【0242】

パート1で、2,6-ジメチル-ピリジン-3,5-ジカルボン酸ジメチルエステルの代わりに2,6-ジフェニル-ピリジン-3,5-ジカルボン酸ジメチルエステルを使用する他は、実施例4で述べた方法と同様にして、2,6-ジフェニル-5-(4,5,7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピリジン-3-イル]酢酸を調製する。融点84~86 ; R_f 0.25 (クロロホルム中に10%のメタノール) ; 40

¹H NMR

(DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7.91 (s, 1 H), 7.76-7.69 (m, 1 H), 7.56-7.51 (m, 4 H), 7.46-7.38 (m, 6 H), 4.65 (s, 2 H), 3.68 (s, 2 H); ESI-LC/MS *m/z* C₂₇H₁₇F₃N₂O₂S の理論値: 490.5; 実測値 491.0 (M + 1)⁺.

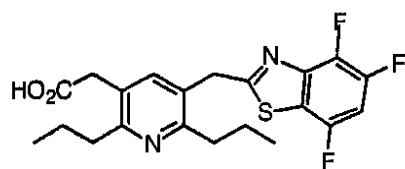
【0243】

「実施例7」

[2, 6-ジプロピル-5-(4, 5, 7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピリジン-3-イル]酢酸塩酸塩の調製

【0244】

【化87】



HCl

【0245】

パート1で、2, 6-ジメチル-ピリジン-3, 5-ジカルボン酸ジメチルエステルの代わりに2, 6-ジプロピル-ピリジン-3, 5-ジカルボン酸ジメチルエステルを使用する他は、実施例4で述べた方法と同様にして、2, 6-ジプロピル-5-(4, 5, 7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピリジン-3-イル]酢酸を調製する。融点98~100 ; R_f 0.50 (クロロホルム中に10%のメタノール);

¹H NMR

(DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7.76-7.68 (m, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 4.51 (s, 2 H), 3.45 (s, 2 H), 2.68-2.60 (m, 4 H), 1.67-1.54 (m, 4 H), 0.89-0.80 (m, 6 H); ESI-LC/MS *m/z* C₂₇H₁₇F₃N₂O₂S の理論値: 422.5; 実測値 423.0 (M + 1)⁺.

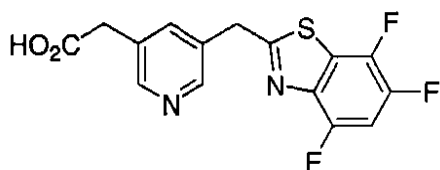
【0246】

「実施例8」

5-(4, 5, 7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピリジン-3-イル酢酸塩酸塩の調製

【0247】

【化88】



【0248】

パート1で、2, 6-ジメチル-ピリジン-3, 5-ジカルボン酸ジメチルエステルの代わりにピリジン-3, 5-ジカルボン酸ジメチルエステルを使用する他は、実施例4で

10

20

30

40

50

述べた方法と同様にして、5 - (4, 5, 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル - 酢酸を調製する。融点 196 ~ 197 ; R_f 0.31 (ジクロロメタン中に 25 % のメタノール) ;

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.54

(d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 8.41 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.80-7.69 (m, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 3.65 (s, 2 H); ESI-LCMS m/z

$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_3 \text{ N}_2\text{O}_2\text{S}$ の理論値: 338.0; 実測値 339.0 ($M + 1$)⁺. 元素分析

$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_3 \text{ N}_2\text{O}_2\text{S} \bullet 0.3\text{H}_2\text{O}$ の理論値: C, 52.42; H, 2.82; N, 8.15, S, 9.33. 10
実測値 C, 52.30; H, 2.62; N, 8.10; S, 9.32.

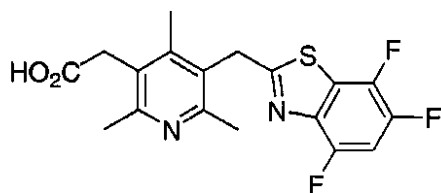
【0249】

「実施例 9」

2, 4, 6 - トリメチル - 5 - (4, 5, 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル - 酢酸塩酸塩の調製

【0250】

【化 89】



20

【0251】

パート 1 で、2, 6 - ジメチル - ピリジン - 3, 5 - ジカルボン酸ジメチルエステルの代わりに 2, 4, 6 - トリメチル - ピリジン - 3, 5 - ジカルボン酸ジメチルエステルを使用する他は、実施例 4 で述べた方法と同様にして、2, 4, 6 - トリメチル - 5 - (4, 5, 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル - 酢酸塩酸塩を調製する。融点 216 ~ 217 ; R_f 0.08 (ジクロロメタン中に 10 % のメタノール) ; 30

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7.78

(ddd, $J_1 = 11.2$, $J_2 = 9.4$, $J_3 = 5.8$ Hz, 1 H), 4.84 (s, 2 H), 3.89 (s, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.70 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H),

ESI-LCMS m/z $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ の理論値: 380.1; 実測値 381.0 ($M + 1$)⁺. 元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \bullet 0.8\text{HCl}$ の理論値: C, 52.79; H, 3.89; N, 6.84, S, 7.83. 実測値 C; 52.50, H; 3.86; N, 6.78; S, 7.92. 40

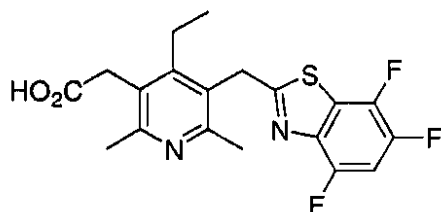
【0252】

「実施例 10」

2, 6 - ジメチル - 4 - エチル - 5 - (4, 5, 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル酢酸塩酸塩の調製

【0253】

【化 9 0】



【 0 2 5 4】

パート1で、2, 6 - ジメチル - ピリジン - 3, 5 - ジカルボン酸ジメチルエステルの代わりに2, 6 - ジメチル - 4 - エチル - ピリジン - 3, 5 - ジカルボン酸ジメチルエステルを使用する他は、実施例4で述べた方法と同様にして、2, 6 - ジメチル - 4 - エチル - 5 - (4, 5, 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル - 酢酸を調製する。融点193 ~ 195 ; R_f 0.09 (ジクロロメタン中に10%のメタノール) ;

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7.74 (ddd, $J_1 = 11.7$, $J_2 = 9.2$, $J_3 = 5.7$ Hz, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 3.71 (s, 2 H), 2.76 (q, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 0.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H); ESI-LCMS m/z $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ の理論値 : 394.1; 実測値 395.0 ($M + 1$)⁺. 元素分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ の理論値 : C, 56.57; H, 4.50; N, 6.94; S, 7.95. 実測値 C, 56.68; H, 4.39; N, 6.89; S, 8.04.

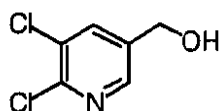
【 0 2 5 5】

「実施例11」

2 - エチル - 5 - (4, 5, 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル酢酸塩酸塩の調製

【 0 2 5 6】

【化 9 1】



【 0 2 5 7】

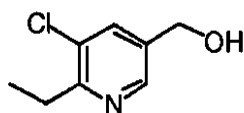
パート1 : 5, 6 - ジクロロ - ピリジン - 3 - イル - メタノール

THF (30 mL、4.4 M) に5, 6 - ジクロロニコチン酸 (25.3 g、132 ミリモル) を混合したスラリーを0 に冷却し、窒素流中シリンジにより2 Mのボランジメチルスルフィド / THF (100 mL、200 ミリモル) で慎重に処理する。1時間後、冷却浴を除去する。一晚攪拌した後、再び0 に冷却し、水 (20 mL) で慎重に反応を停止させる。反応体積を減圧下で減少させ、50% NaHCO_3 (150 mL) を添加し、その混合物を酢酸エチルで抽出する (2 x 150 mL)。有機層を飽和 NaCl 水溶液 (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥する。生成物をMPLC (n - ヘプタン中に30 ~ 90%の酢酸エチル) で精製することにより、5, 6 - ジクロロ - ピリジン - 3 - イル - メタノールが白色固体として得られる (19.1 g、81%)。 R_f 0.57 (n - ヘプタン中に25%の酢酸エチル)、 ^1H NMR (CDCl_3 、300 MHz) 8.27 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H)、7.84 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H)、4.74 (s, 2 H); ESI-LCMS m/z $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}_2\text{NO}$ に関する理論値 : 1

77.0 ; 実測値 178.0 (M + 1)⁺

【0258】

【化92】



【0259】

パート2 : 5 - クロロ - 6 - エチル - ピリジン - 3 - イル - メタノール

5, 6 - ジクロロニコチン酸 (21.46 g、112ミリモル) 及び 1, 2 - ビス (ジフェニルホスフィノ) エタンジクロロニックル (II) (Ni(dpp)Cl₂) (2.00 g、3.6ミリモル) を THF (60 mL、1.9 M) に溶かした溶液を 0 に冷却し、窒素中で撹拌しながら、シリンジによりゆっくりと塩化エチルマグネシウム (2.8 M、107 mL、300ミリモル) で処理する。反応混合物を 55 に 3 時間温め、0 に冷却し、2 M HCl (100 mL) で pH 5 に酸性化する。減圧下で濃縮した後、溶液を再生し、酢酸エチルで抽出し (2 × 200 mL)、Na₂SO₄ で乾燥してろ過し濃縮する。溶液を減圧下で除去することにより、粗製の 5 - クロロ - 6 - エチル - ニコチン酸が淡褐色のガラス状物質として得られ (ESI-LCMS m/z C₈H₈ClNO₂ に関する理論値 : 185.0 ; 実測値 186.0 (M + 1)⁺)、これをさらに精製せずに使用する。

10

20

【0260】

この粗生成物のジエチルエーテル (250 mL) 溶液を、窒素流中でカニューレにより、水素化リチウムアルミニウム (95%、6.7 g、168ミリモル) と無水ジエチルエーテル (750 mL) との氷冷混合物に添加する。添加終了後、反応混合物を 40 に 0.5 時間温め、次いで 0 に冷却する。水をゆっくりと添加し、得られた固形分をろ過し、ジエチルエーテル (250 mL) で洗浄し、メタノール (700 mL) に懸濁させ、温めて穏かに還流する (1 時間)。残留するアルミニウム塩を熱ろ過し、熱メタノール (200 mL) で洗浄する。得られた生成物を MPLC (n - ヘプタン中に 10 ~ 30% の酢酸エチル) で精製することにより、5 - クロロ - 6 - エチル - ピリジン - 3 - イル - メタノールが黄色の油として得られる (3.26 g、17%)。R_f 0.21 (n - ヘプタン中に 30% の酢酸エチル)、

30

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.38

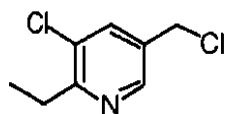
(s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 4.70 (s, 2 H), 2.96 (q, J = 7.4 Hz, 2

H), 1.29 (t, J = 7.4 Hz, 3 H). ESI-LCMS m/z C₈H₁₀ClNO の理論値 :

171.0 ; 実測値 172.0 (M + 1)⁺.

【0261】

【化93】



【0262】

パート3 : 3 - クロロ - 5 - クロロメチル - 2 - エチル - ピリジン

5 - クロロ - 6 - エチル - ピリジン - 3 - イル - メタノール (4.00 g、23.3ミリモル) を塩化チオニル (50 mL、685ミリモル) で処理し、室温で 3 時間撹拌する。過剰な SOCl₂ を減圧下で除去する。水 (300 mL) を添加し、その混合物を固体 Na₂CO₃ で中和する。沈殿生成物をろ過し、H₂O (200 mL) で洗浄し、減圧乾

50

40

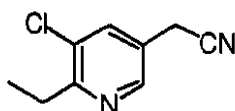
燥することにより、3 - クロロ - 5 - クロロメチル - 2 - エチル - ピリジンが淡褐色の油として得られる (4.3 g、97%)。R_f 0.54 (n - ヘプタン中に30%の酢酸エチル)、

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.42 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 2.97 (q, J = 7.4 Hz, 2 H), 1.30 (t, J = 7.4 Hz, 3 H). ESI-LCMS m/z C₈H₉Cl₂Nの理論値: 189.0; 実測値 190.0 (M + 1)⁺.

10

【0263】

【化94】



【0264】

パート4: 5 - クロロ - 6 - エチル - ピリジン - 3 - イル - アセトニトリル

3 - クロロ - 5 - クロロメチル - 2 - エチル - ピリジン (4.03 g、21ミリモル) のジメチルホルムアミド (26 mL、0.8 M) 溶液を0℃に冷却し、シアン化カリウム (1.48 g、22.7ミリモル) を水 (10 mL) に溶かした溶液で処理する。4時間後、溶液を50% NaCl水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機抽出物を飽和塩化リチウム水溶液で洗浄し、MPLC (ヘプタン中に30~90%の酢酸エチル) で精製することにより、5 - クロロ - 6 - エチル - ピリジン - 3 - イル - アセトニトリルが淡褐色の油として得られる (3.42 g、90%)。R_f 0.29 (n - ヘプタン中に30%の酢酸エチル)、

20

¹H NMR

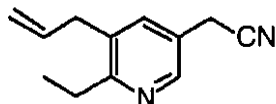
(CDCl₃, 300 MHz) δ 8.38 (br s, 1 H), 7.67 (br s, 1 H), 3.74 (s, 2 H), 2.97 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3 H).

30

ESI-LCMS m/z C₉H₉ClN₂の理論値: 180.0; 実測値 181.0 (M + 1)⁺.

【0265】

【化95】



【0266】

パート5: 5 - アリル - 6 - エチル - ピリジン - 3 - イル - アセトニトリル

5 - クロロ - 6 - エチル - ピリジン - 3 - イル - アセトニトリル (3.00 g、16.6ミリモル) 及びアリル - トリ - n - ブチルスズ (5.4 mL、17.4ミリモル) をアセトニトリル (30 mL、0.5 M) 及びジメチルスルホキシド (2 mL) に溶かした溶液を、脱気し、1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - ジクロロニックル (II) (Ni(dppf)Cl₂) (0.38 g、0.55ミリモル) で処理する。この混合物を85℃で2時間温める。室温に冷却した後、溶液を10%フッ化カリウム水溶液 (30 mL) 及び酢酸エチル (30 mL) で希釈する。固形分をろ過し、酢酸エチル (30 mL) で濯ぐ。有機層を飽和NaCl水溶液 (80 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥する。生成物をMPLC (n - ヘプタン中に25~90%の酢酸エチル) で精製する

40

50

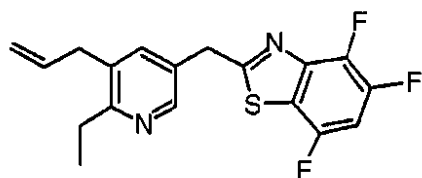
ことにより、5 - アリル - 6 - エチル - ピリジン - 3 - イル - アセトニトリルが黄色の油として得られる (2.43 g、79%)。R_f 0.28 (n - ヘプタン中に50%の酢酸エチル)、

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.36 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 6.00-5.84 (m, 1 H), 5.15 (d, J = 10.3 Hz, 1 H), 5.03 (d, J = 17.2 Hz, 1 H), 3.71 (s, 2 H), 3.42 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.83 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.28 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). ESI-LCMS m/z C₁₂H₁₄N₂ の理論値: 186.1; 実測値 187.0 (M + 1)⁺.

10

【0267】

【化96】



【0268】

20

パート6: 2 - (5 - アリル - 6 - エチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - 4, 5, 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾール

テフロン (登録商標) スクリューキャップガラス圧力容器で、5 - アリル - 6 - エチル - ピリジン - 3 - イル - アセトニトリル (0.70 g、3.76ミリモル)、2 - アミノ - 3, 4, 6 - トリフルオロ - ベンゼンチオール塩酸塩 (1.2 g、5.64ミリモル)、2, 6 - ジ - tert - ブチル - 4 - メチルフェノール (BHT) (20 mg)、及び酢酸 (0.25 mL、4.51ミリモル) を 2, 2, 2 - トリフルオロエタノール (5 mL、0.8 M、窒素で脱気) に溶かした溶液を 90 に温め、一晚攪拌する。混合物を室温に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (15 mL) に添加し、酢酸エチルで抽出し (2 × 15 mL)、硫酸ナトリウムで乾燥する。シリカ上で中圧液体クロマトグラフィ (MPLC) により精製することで (ヘプタン中に20~40%の酢酸エチル)、2 - (5 - アリル - 6 - エチル - ピリジン - 3 - イルメチル) - 4, 5, 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾールが黄色の油として得られる (1.14 g、87%)。R_f 0.38 (n - ヘプタン中に30%の酢酸エチル)、

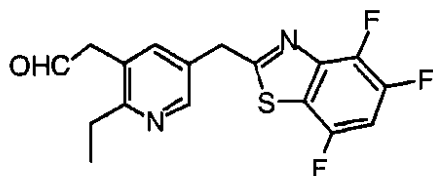
30

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.44 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.01 (ddd, J₁ = 10.5 Hz, J₂ = 8.7 Hz, J₃ = 5.6 Hz, 1 H), 5.91 (ddt, J₁ = 17.0 Hz, J₂ = 10.3 Hz, J₃ = 6.3 Hz, 1 H), 5.13 (dd, J₁ = 10.3 Hz, J₂ = 1.5 Hz, 1 H), 5.01 (dd, J₁ = 17.0 Hz, J₂ = 1.5 Hz, 1 H), 3.40 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.83 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3 H); ESI-LCMS m/z C₁₈H₁₅F₃N₂S の理論値: 348.1; 実測値 349.0 (M + 1)⁺.

40

【0269】

【化 9 7】



【0270】

パート7：2-エチル-5-(4,5,7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピリジン-3-イル)-アセトアルデヒド

2-(5-アリル-6-エチル-ピリジン-3-イルメチル)-4,5,7-トリフルオロ-ベンゾチアゾール(0.50 g、1.44ミリモル)を、50%のメタノールを含むジクロロメタン(5 mL、0.2 M)混液に溶かした溶液を、-78 に冷却し、オゾンで処理する。溶液が青色になった後(30分)、窒素でパージし、硫化ジメチル(0.14 mL、1.9ミリモル)で処理する。一晩攪拌した後、溶媒を減圧下で除去し、生成物をフラッシュクロマトグラフィ(n-ヘプタン中に50%の酢酸)で精製することにより、2-エチル-5-(4,5,7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピリジン-3-イル)-アセトアルデヒドが黄色の油として得られる(0.43 g、87%)。R_f 0.27(n-ヘプタン中に30%の酢酸エチル)、

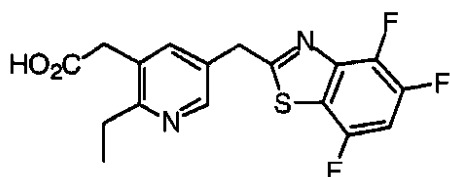
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)

δ 9.77 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.08-6.97 (m, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 3.77 (s, 2 H), 2.78 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3 H); ESI-LCMS m/z

C₁₇H₁₃F₃N₂OS·CH₃OHの理論値：382.1; 実測値 383.0 (M + 1)⁺.

【0271】

【化 9 8】



【0272】

パート8：2-エチル-5-(4,5,7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピリジン-3-イル-酢酸塩酸塩

2-エチル-5-(4,5,7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピリジン-3-イル)-アセトアルデヒド(0.35 g、1.0ミリモル)をアセトニトリル及び酢酸エチル(1:1、9 mL、0.1 M)に溶かした溶液を0 に冷却し、過ヨウ素酸ナトリウム(0.44 g、2.06ミリモル)をH₂O(6 mL)及び塩化ルテニウム(III)水和物(12 mg、0.04ミリモル)に溶かした溶液で処理する。冷却浴を除去し、1時間後に水(20 mL)を添加し、褐色混合物を酢酸エチルで抽出し(3 × 20 mL)、Na₂SO₄で乾燥する。生成物をフラッシュクロマトグラフィ(ジクロロメタン中に5~10%のメタノール)で精製することにより、2-エチル-5-(4,5,7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピリジン-3-イル-酢酸塩酸塩が黄色のガラス状物質として得られる(0.17 g、42%)。R_f 0.19(ジクロロメタン中に10%のメタノール)、

¹H NMR

(DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.78 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.79 (ddd, J₁ = 11.1 Hz, J₂ = 9.3 Hz, J₃ = 5.7 Hz, 1 H), 4.77 (s, 2 H), 3.88 (s, 2 H), 2.93 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 3 H); ESI-LCMS m/z C₁₇H₁₃F₃N₂O₂S の理論値: 366.1; 実測値 367.0 (M + 1)⁺. 元素分析 C₁₇H₁₃F₃N₂O₂S·HCl の理論値: C, 50.69 ; H, 3.50 ; N, 6.95 ; S, 7.96. 実測値: C, 50.45 ; H, 3.53 ; N, 7.18; S, 7.72.

10

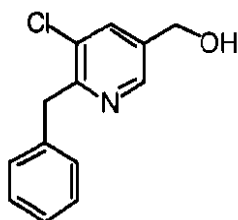
【0273】

「実施例12」

2 - ベンジル - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル)
- ピリジン - 3 - イル - 酢酸塩酸塩の調製

【0274】

【化99】



20

【0275】

パート1: 6 - ベンジル - 5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル - メタノール

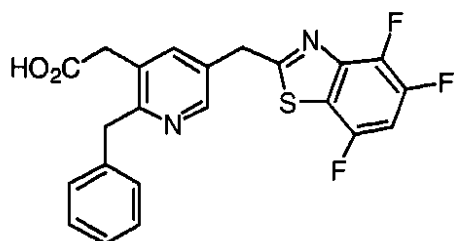
5, 6 - ジクロロ - ピリジン - 3 - イル - メタノール (5.0 g、28.1ミリモル)
及びテトラベンジルスズ (14.0 g、29ミリモル) を DMF (40 mL、0.7 M)
に溶かした溶液を、窒素中で脱気し、PdP (Ph₃)₄ (1.3 g、1.2ミリモル)
で処理する。溶液を125 に48時間温め、室温に冷却し、50% KF 水溶液 (100
mL) で処理し、40分間攪拌する。水 (50 mL) を添加し、固形分をろ過して酢酸エ
チル (150 mL) で洗浄する。有機相をH₂O (100 mL)、飽和 LiCl 水溶液 (50 mL)
で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥する。生成物をMPLC (n - ヘプタン中に3
0 ~ 90 % の酢酸エチル) で精製することにより、6 - ベンジル - 5 - クロロ - ピリジン
- 3 - イル - メタノールが白色固体として得られる (4.25 g、64 %)。R_f 0.
27 (n - ヘプタン中に30 % の酢酸エチル)、¹H NMR (CDCl₃、300 MHz)
8.42 (s, 1 H)、7.71 (s, 1 H)、7.42 ~ 7.16 (m, 5 H)
、4.69 (s, 2 H)、4.31 (s, 2 H) ; ESI - LCMS m/z C₁₃H₁₂ClNO に関する理論値: 233.1 ; 実測値 234.0 (M + 1)⁺

30

40

【0276】

【化100】



50

【0277】

パート2：2-ベンジル-5-(4,5,7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピリジン-3-イル-酢酸塩酸塩

パート2で、6-エチル-5-クロロ-ピリジン-3-イル-メタノールの代わりに6-ベンジル-5-クロロ-ピリジン-3-イル-メタノールを使用する他は、実施例11で述べた方法と同様にして、2-ベンジル-5-(4,5,7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピリジン-3-イル-酢酸塩酸塩を調製する。融点175 (dec.) ; R_f 0.30 (ジクロロメタン中に10%のメタノール)、

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ

10

8.74 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.78 (ddd, $J_1 = 11.1$ Hz, $J_2 = 9.2$ Hz, $J_3 = 5.8$ Hz, 1 H), 7.32-7.14 (m, 5 H), 4.73 (s, 2 H), 4.29 (s, 2 H), 3.75 (s, 2 H); ESI-LCMS m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ の理論値: 428.1; 実測値 429.0 ($M + 1$)⁺. 元素分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ の理論値: C, 56.40; H, 3.53; N, 5.98; S, 6.84. 実測値: C, 56.32; H, 3.64; N, 5.99; S, 6.88.

【0278】

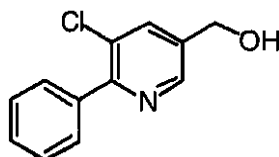
「実施例13」

20

2-フェニル-5-(4,5,7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピリジン-3-イル-酢酸塩酸塩の調製

【0279】

【化101】



30

【0280】

パート1：5-クロロ-6-フェニル-ピリジン-3-イル-メタノール

5,6-ジクロロ-ピリジン-3-イル-メタノール (10.0 g、56.2ミリモル)、フェニルボロン酸 (7.5 g、61.5ミリモル)、 K_2CO_3 (20.2 g、145ミリモル) を、 H_2O (140 mL) 及びジメトキシエタン (140 mL、0.4 M) に溶かした溶液を、脱気してテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (1.4 g、1.2ミリモル) で処理し、温めて、窒素中で4時間穏かに還流する。室温に冷却した後、酢酸エチル (100 mL) を添加し、固形分をろ過して酢酸エチル (20 mL) で洗浄する。ろ液を酢酸エチル (100 mL) で抽出し、有機層を H_2O (200 mL)、飽和NaCl水溶液 (200 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥する。生成物をMPLC (n-ヘプタン中に30~90%の酢酸エチル) で精製することにより、5-クロロ-6-フェニル-ピリジン-3-イル-メタノールが淡黄色固体として得られる (12.0 g、97%)。 R_f 0.24 (n-ヘプタン中に30%の酢酸エチル)、

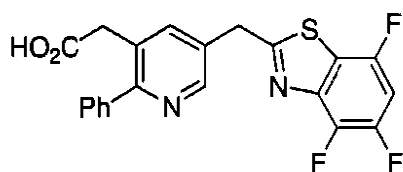
40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.47 (br

s, 1 H), 7.78 (br s, 1 H), 7.70-7.65 (m, 2 H), 7.50-7.40 (m, 3 H), 4.67 (s, 2 H); ESI-LCMS m/z $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNO}$ の理論値: 219.0; 実測値 220.0 ($M + 1$)⁺.

50

【化 1 0 2】



パート 2 : 2 - フェニル - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イル
メチル) - ピリジン - 3 - イル - 酢酸塩 酸塩 10

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ

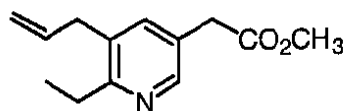
20

6.63; S, 6.90. 実測値: C, 55.10; H, 3.27; N, 6.71; S, 6.81.

6 - エチル - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) -
ピリジン - 3 - イル - 酢酸塩酸塩の調製

30

【化 1 0 3】



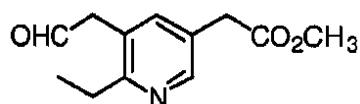
5 - アリル - 6 - エチル - ピリジン - 3 - イル - アセトニトリル (1 . 3 0 g 、 6 . 9 8 ミリモル) 及び 4 . 0 M H C l / ジオキサン (6 . 9 m L 、 2 8 ミリモル) を無水メタノール (1 6 m L 、 0 . 4 M) に溶かした溶液を温めて、穏かに還流し、窒素中で一晩 40 攪拌する。冷却後、この混合物を飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (3 0 m L) に添加し、酢酸エチルで抽出し (2 × 3 0 m L) 、 N a ₂ S O ₄ で乾燥する。生成物を M P L C (n - ヘプタン中に 2 5 ~ 9 0 % の酢酸エチル) で精製することにより、5 - アリル - 6 - エチル - ピリジン - 3 - イル - 酢酸メチルエステルが透明な油として得られる (1 . 2 1 g 、 7 9 %) 。 R _f = 0 . 3 9 (n - ヘプタン中に 5 0 % の酢酸エチル) 、

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.32 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.38 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 5.93 (ddt, $J_1 = 16.8$ Hz, $J_2 = 10.2$ Hz, $J_3 = 6.2$ Hz, 1 H), 5.12 (dd, $J_1 = 10.2$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 1 H), 5.02 (dd, $J_1 = 16.8$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.40 (d, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 2.81 (q, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 1.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H). ESI-LCMS m/z $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ の理論値: 219.1; 実測値 220.0 ($M + 1$) $^+$.

10

【 0 2 8 6 】

【 化 1 0 4 】



【 0 2 8 7 】

パート 2 : 6 - エチル - 5 - (2 - オキソ - エチル) - ピリジン - 3 - イル - 酢酸メチルエステル

5 - アリル - 6 - エチル - ピリジン - 3 - イル - 酢酸メチルエステル (1 . 0 0 g、4 . 5 6 ミリモル) をメタノールの 5 0 % ジクロロメタン溶液 (2 5 m L、0 . 2 M) に溶かした溶液を - 7 8 に冷却し、オゾンで処理する。溶液が青色になった後 (3 0 分)、窒素でバージして硫化ジメチル (1 . 7 m L、2 3 ミリモル) で処理する。一晩攪拌した後、溶媒を減圧下で除去し、生成物をフラッシュクロマトグラフィ (n - ヘプタン中に 5 0 % s の酢酸エチル) により精製することで、6 - エチル - 5 - (2 - オキソ - エチル) - ピリジン - 3 - イル - 酢酸メチルエステルが透明な油として得られる (0 . 7 8 g、7 8 %)。R_f 0 . 2 6 (n - ヘプタン中に 5 0 % の酢酸エチル)、

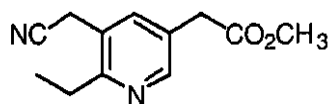
20

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.77 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 3.76 (s, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.62 (s, 2 H), 2.77 (q, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 1.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H). ESI-LCMS m/z $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ の理論値: 221.1; 実測値 222.0 ($M + 1$) $^+$.

30

【 0 2 8 8 】

【 化 1 0 5 】



40

【 0 2 8 9 】

パート 3 : 5 - シアノメチル - 6 - エチル - ピリジン - 3 - イル - 酢酸メチルエステル

6 - エチル - 5 - (2 - オキソ - エチル) - ピリジン - 3 - イル - 酢酸メチルエステル (0 . 7 7 g、3 . 4 6 ミリモル)、塩酸ヒドロキシルアミン (0 . 2 6 g、3 . 8 0 ミリモル)、及びトリエチルアミン (0 . 5 3 m L、3 . 8 0 ミリモル) をアセトニトリル (9 m L、0 . 4 M) に溶かした溶液を、室温で 2 時間、窒素中で攪拌する。無水フタル酸 (0 . 5 5 g、3 . 7 1 ミリモル) を添加し、混合物を 9 0 で 1 6 時間温める。室温に冷却した後、水 (5 0 m L) を添加し、その混合物を酢酸エチル (5 0 m L) で抽出する。有機層を飽和 NaHCO_3 (5 0 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥する。生成物をフラッシュクロマトグラフィ (n - ヘプタン中に 2 0 ~ 5 0 % の酢酸エチル) により精

50

製することで、5 - シアノメチル - 6 - エチル - ピリジン - 3 - イル - 酢酸メチルエステルが透明な油として得られる (0.60 g、80%)。R_f 0.31 (n - ヘプタン中に50%の酢酸エチル)、

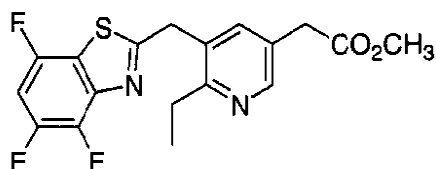
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.44 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 3.74 (s, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.65 (s, 2 H), 2.83 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 1.33 (t, J = 7.5 Hz, 3 H). ESI-LCMS m/z

C₁₂H₁₄N₂O₂ の理論値: 218.1; 実測値 219.0 (M + 1)⁺.

10

【0290】

【化106】



【0291】

パート4: 6 - エチル - 5 - (4, 5, 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル - 酢酸メチルエステル

20

密閉反応容器に入れた、5 - シアノメチル - 6 - エチル - ピリジン - 3 - イル - 酢酸メチルエステル (0.51 g、2.34ミリモル)、2 - アミノ - 3, 4, 6 - トリフルオロチオフェノール塩酸塩 (0.54 g、2.53ミリモル)、及びBHT (10mg) の混合物を、9時間、120 に加熱する。室温に冷却した後、得られたスラリーをシリカゲルに吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィ (ヘキサン中に10~30%の酢酸エチル) で精製することにより、6 - エチル - 5 - (4, 5, 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル - 酢酸 - メチルエステルが黄色の油として得られる (0.70 g、79%)。R_f 0.36 (n - ヘプタン中に50%の酢酸エチル)、

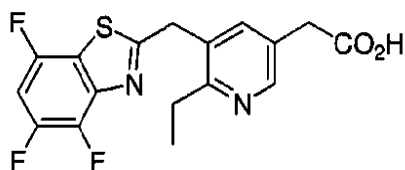
30

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)

δ 8.46 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.08-6.97 (m, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.65 (s, 2 H), 2.90 (q, J = 7.4 Hz, 2 H), 1.29 (t, J = 7.4 Hz, 3 H); ESI-LCMS m/z C₁₈H₁₅F₃N₂O₂S の理論値: 380.1; 実測値 381.0 (M + 1)⁺.

【0292】

【化107】



40

【0293】

パート5: 6 - エチル - 5 - (4, 5, 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル - 酢酸塩酸塩

6 - エチル - 5 - (4, 5, 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) -

50

ピリジン - 3 - イル - 酢酸 - メチルエステル (0.27 g、0.71 ミリモル) の DME (5 mL、0.1 M) 溶液を、窒素中で 0 ° に冷却し、0.4 M NaOH (3 mL、1.2 ミリモル) で処理する。2 時間攪拌した後、溶液を 2 M HCl で酸性化し、飽和 NaCl 水溶液 (10 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出して (3 × 10 mL)、Na₂SO₄ で乾燥する。HPLC (アセトニトリル / 水、0.05 % HCl) による精製で、6 - エチル - 5 - (4, 5, 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル - 酢酸塩酸塩が白色固体として得られる (0.21 g、80 %)。融点 220 (dec.) ; R_f 0.21 (ジクロロメタン中に 10 % のメタノール)、

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.60

10

(s, 1 H), 8.18 (br s, 1 H), 7.78 (ddd, J₁ = 11.1 Hz, J₂ = 9.6 Hz, J₃ = 5.9 Hz, 1 H), 4.80 (s, 2 H), 3.79 (s, 2 H), 2.97 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.20 (t, J = 7.6 Hz, 3 H); ESI-LCMS m/z

C₁₇H₁₃F₃N₂O₂S の理論値: 366.1; 実測値 367.0 (M + 1)⁺. 元素分析

C₁₇H₁₃F₃N₂O₂S · HCl の理論値: C, 50.69; H, 3.50; N, 6.95; S, 7.96.

実測値: C, 55.41; H, 3.56; N, 6.91; S, 7.98.

【0294】

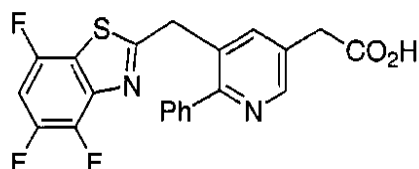
「実施例 15」

20

6 - フェニル - 5 - (4, 5, 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル - 酢酸塩酸塩の調製

【0295】

【化 108】



30

【0296】

パート 1 で、5 - アリル - 6 - エチル - ピリジン - 3 - イル - 酢酸メチルエステルの代わりに 5 - アリル - 6 - フェニル - ピリジン - 3 - イル - 酢酸メチルエステルを使用する他は、実施例 14 で述べた方法と同様にして、6 - フェニル - 5 - (4, 5, 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル - 酢酸塩酸塩を調製する。融点 205 ~ 207 (dec.) ; R_f 0.23 (ジクロロメタン中に 10 % のメタノール)、

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.65 (s, 1 H),

40

8.12 (s, 1 H), 7.74 (ddd, J₁ = 11.1 Hz, J₂ = 9.2 Hz, J₃ = 5.6 Hz, 1 H), 7.58-7.43 (m, 5 H), 4.67 (s, 2 H), 3.81 (s, 2 H);

ESI-LCMS m/z C₂₁H₁₃F₃N₂O₂S の理論値: 414.1; 実測値 415.0 (M +

1)⁺. 元素分析 C₂₁H₁₄F₃N₂O₂S · HCl の理論値: C, 55.94; H, 3.13; N,

6.21; S, 7.11. 実測値: C, 55.71; H, 3.24; N, 6.19; S, 7.18.

【0297】

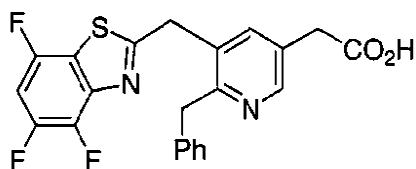
「実施例 16」

6 - ベンジル - 5 - (4, 5, 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル - 酢酸塩酸塩

50

【 0 2 9 8 】

【 化 1 0 9 】



【 0 2 9 9 】

パート 1 で、5 - アリル - 6 - エチル - ピリジン - 3 - イル - 酢酸メチルエステルの代
 わりに 5 - アリル - 6 - ベンジル - ピリジン - 3 - イル - 酢酸メチルエステルを使用する
 他は、実施例 1 4 で述べた方法と同様にして、6 - ベンジル - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフ
 ルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル - 酢酸塩酸塩を調製す
 る。融点 1 8 5 (d e c .) ; R_f 0 . 2 7 (ジクロロメタン中に 1 0 % のメタノール)、

¹H

NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.59 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.73
 (ddd, J₁ = 11.1 Hz, J₂ = 9.3 Hz, J₃ = 5.6 Hz, 1 H), 7.16-7.00
 (m, 5 H), 4.72 (s, 2 H), 4.33 (s, 2 H), 3.77 (s, 2 H).); ESI-
 LCMS m/z C₂₂H₁₅F₃N₂O₂S の理論値: 428.1; 実測値 429.0 (M + 1)⁺.
 元素分析 C₁₇H₁₃F₃N₂O₂S · HCl の理論値: C, 56.84; H, 3.47; N, 6.03;
 S, 6.90. 実測値: C, 56.56; H, 3.55; N, 6.03; S, 6.95.

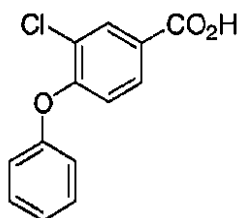
【 0 3 0 0 】

「実施例 1 7」

2 - フェノキシ - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル)
) - ピリジン - 3 - イル) - 酢酸塩酸塩の調製

【 0 3 0 1 】

【 化 1 1 0 】

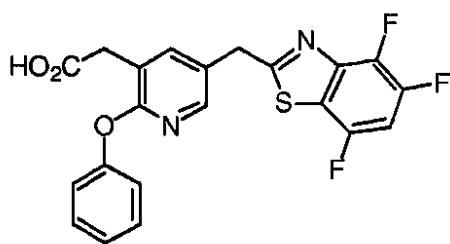


【 0 3 0 2 】

パート 1 : 5 - クロロ - 6 - フェノキシ - ピリジン - 3 - イル - メタノール

フェノール (5 . 4 0 g、5 7 . 3 8 ミリモル) のアセトニトリル (1 8 m L) 溶液を
 0 に冷却し、窒素流中でカニユーレにより、9 5 % の水素化ナトリウム (3 . 4 0 g、
 1 3 4 . 6 ミリモル) を無水アセトニトリル / D M F (2 0 0 m L、3 : 1 (v / v))
 に懸濁させた懸濁液に添加し、0 に冷却する。添加終了後、溶液を 1 5 分間攪拌し、ジ
 クロロニコチン酸 (1 0 . 0 0 g、5 2 . 0 8 ミリモル) をアセトニトリル / D M F (3
 0 m L、3 : 1 (v / v)) に溶かしたものを、同じカニユーレにより加える。混合物を
 温めて穏かに還流し、一晚攪拌する。冷却後、水 (4 0 0 m L) を添加し、反応内容物を
 2 M H C l で酸性化する。橙色の固形分をろ過し、水 (1 0 0 m L) で洗浄し、高減圧
 下で乾燥させ、これをさらに精製せずに使用する (E S I - L C M S m / z C₁₂H
 8 C l N O₃ に関する理論値: 2 4 9 . 0 ; 実測値 2 5 0 . 0 (M + 1)⁺)。

【化 1 1 1】



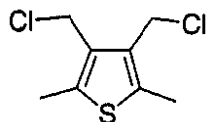
【 0 3 0 4 】

実施例 14 で述べた方法と同様にして、2 - フェノキシ - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル) - 酢酸塩酸塩を調製する。ESI - LCMS m/z C₂₁H₁₃F₃N₂O₃S に関する理論値：430.0；実測値 431.0 (M + 1)⁺

「 实施例 18 」

20

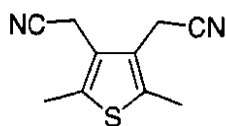
【化 1 1 2】



30

【 0 3 0 8 】

【化 1 1 3】



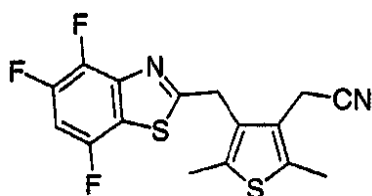
50

懸濁液を 0 に冷却し、3, 4 - ビス - クロロメチル - 2, 5 - ジメチル - チオフェン (10.0 g、48.0 ミリモル) の DMF (34 mL) 溶液で慎重に処理する。室温に温めて 18 時間攪拌した後、溶液を 1 時間 40 に加熱し、室温に冷却し、クロロホルム及び飽和 NaCl 水溶液で希釈する。クロロホルム層を分離し、水層をクロロホルムで抽出する。合わせた有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、ろ過して減圧下で濃縮する。得られた残留物をヘプタンで粉砕し、減圧ろ過し、減圧炉内で一晩乾燥させることにより、(4 - シアノメチル - 2, 5 - ジメチル - チオフェン - 3 - イル) - アセトニトリル (8.6 g、94.6%) がオフホワイトの固体として得られる。融点 123.5 ~ 125.5 ; R_f 0.33 (ヘプタン中に 30% の酢酸エチル); ¹H NMR (CDCl₃、300 MHz) 3.65 (s, 4H)、2.38 (s, 6H)

10

【0310】

【化114】



【0311】

20

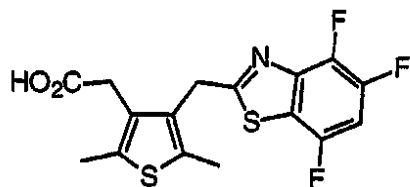
パート 3: [2, 5 - ジメチル - 4 - (4, 5, 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - チオフェン - 3 - イル] - アセトニトリル

(4 - シアノメチル - 2, 5 - ジメチル - チオフェン - 3 - イル) - アセトニトリル (1.90 g、10.0 mL) 及び 2 - アミノ - 3, 4, 6 - トリフルオロ - ベンゼンチオール塩酸塩 (2.16 g、10.0 ミリモル) を EtOH (22 mL) に溶かした溶液を加熱して、44 時間還流する。室温に冷却した後、混合物を減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィ (シリカゲル、ヘプタン中に 10 ~ 30% の酢酸エチル) により精製する。酢酸エチル及びヘプタンで再結晶させることによりさらに精製すると、[2, 5 - ジメチル - 4 - (4, 5, 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - チオフェン - 3 - イル] - アセトニトリルが白色粉末として得られる (1.1 g、31.2%)。融点 145 ~ 146 ; R_f 0.54 (ヘプタン中に 30% の酢酸エチル); ¹H NMR (CDCl₃、300 MHz) 6.95 ~ 7.08 (m, 1H)、4.36 (s, 2H)、3.59 (s, 2H)、2.43 (s, 3H)、2.41 (s, 3H)

30

【0312】

【化115】



40

【0313】

パート 4: [2, 5 - ジメチル - 4 - (4, 5, 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - チオフェン - 3 - イル] - 酢酸

2, 5 - ジメチル - 4 - (4, 5, 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - チオフェン - 3 - イル] アセトニトリル (1.0 g、2.84 ミリモル) を濃塩酸 (15 mL)、水 (15 mL)、及び THF (30 mL) に溶かした溶液を、加熱して 48 時間還流する。室温に冷却した後、反応混合物を減圧下で一部濃縮し、酢酸エチルで抽出する。抽出物を水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、ろ過して減圧下で濃縮する。得られた残留物を、酢酸エチルとヘプタンの混合物で再結晶させることにより、[2, 5 - ジメ

50

チル - 4 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - チオフェン - 3 - イル] - 酢酸が白色粉末として得られる (4 0 0 m g 、 3 8 %) 。 融点 1 7 0 ~ 1 7 1 ; R_f 0 . 4 4 (ジクロロメタン中に 1 0 % のメタノール) ;

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.92-7.02 (m , 1 H) , 4.36 (s , 2 H) , 3.53 (s , 2 H) , 2.41 (s , 3 H) , 2.36 (s , 3 H) ; ESI-LC/MS m/z $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}_2$ の理論値 : 371.4 ; 実測値 372.0 ($\text{M} + 1$)⁺ 元素分析 $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}_2$ の理論値 : C , 51.74 ; H , 3.26 ; N , 3.77 . 実測値 C , 51.80 ; H , 3.29 ; N , 3.81 .

10

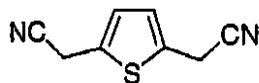
【 0 3 1 4 】

「 実施例 1 9 」

[5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - チオフェン - 2 - イル] - 酢酸の調製

【 0 3 1 5 】

【 化 1 1 6 】



20

【 0 3 1 6 】

パート 1 : (5 - シアノメチル - チオフェン - 2 - イル) - アセトニトリル

塩化水素ガス流を、ホルムアルデヒド水溶液 (3 7 % 、 1 4 5 . 4 m L 、 1 . 9 4 モル) 及び濃塩酸 (3 5 . 6 m L 、 4 3 3 ミリモル) の攪拌溶液に飽和するまで添加する。添加終了後、この混合物を 3 0 に冷却し、チオフェン (4 7 . 5 m L 、 5 9 3 ミリモル) をシリンジから滴下して該混合物を処理する。2 0 分攪拌した後、油状の褐色層を残留混合物から分離し、水で洗浄する (5 x) 。合わせた有機層をセライトでろ過し (ジクロロメタンで濯ぐ) 、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮することによって、8 0 . 8 g の 2 , 5 - ビス - クロロメチル - チオフェンが粗製混合物として得られ、これをさらに精製せずに使用する。

30

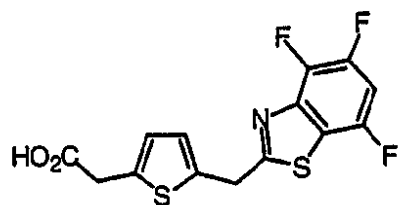
【 0 3 1 7 】

シアン化ナトリウム (9 7 . 7 g 、 1 . 9 9 モル) の無水 DMF (6 5 0 m L) 溶液を 0 に冷却し、2 , 5 - ビス - クロロメチル - チオフェン (8 4 . 7 g 、 4 6 8 ミリモル) で一度に処理する。反応混合物を、2 4 時間攪拌しながら室温に温め、次いでさらに 0 . 5 時間、4 0 に加熱する。室温に冷却した後、クロロホルム (3 0 0 m L) を添加し、混合物を飽和 NaCl 水溶液に注ぐ。分離後、水層をクロロホルムで抽出する (3 x) 。合わせた有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。得られた残留物を蒸留により精製することで、(5 - シアノメチル - チオフェン - 2 - イル) - アセトニトリルが淡褐色の油として得られる (1 9 . 2 g 、 2 5 . 3 %) 。沸点 1 6 0 ~ 1 6 5 、 0 . 7 5 m m H g ; R_f 0 . 2 6 (ヘプタン中に 1 5 % の酢酸エチル) ; ^1H NMR (CDCl_3 、 3 0 0 M H z) 6 . 9 3 (s , 2 H) 、 3 . 8 5 (s , 4 H)

40

【 0 3 1 8 】

【化 1 1 7】



【0319】

パート2：[5-(4,5,7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-チオフェン-2-イル]-酢酸 10

パート3で、(4-シアノメチル-2,5-ジメチル-チオフェン-3-イル)-アセトニトリルの代わりに(5-シアノメチル-チオフェン-2-イル)-アセトニトリルを使用する他は、実施例18で述べた方法と同様に、[5-(4,5,7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-チオフェン-2-イル]-酢酸を調製する。融点 132 ~ 133 ; R_f 0.42 (塩化メチレン中に10%のメタノール) ;

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ

6.96-7.05 (m, 1 H), 6.93 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 6.88 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 3.84 (s, 2 H); ESI-LC/MS m/z $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}_2$ 20

の理論値 : 343.4; 実測値 344.0 ($M + 1$)⁺ 元素分析 $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}_2$

の理論値 : C, 48.98; H, 2.35; N, 4.08. 実測値 C, 48.87; H, 2.39; N, 3.99.

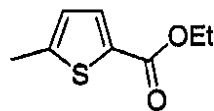
【0320】

「実施例20」

[2-メチル-5-(4,5,7-トリフルオロベンゾチアゾル-2-イルメチル)-チオフェン-3-イル]-酢酸の調製 30

【0321】

【化 1 1 8】



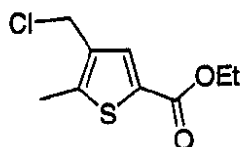
【0322】

パート1：5-メチル-チオフェン-2-カルボン酸エチルエステル 40

5-メチル-チオフェン-2-カルボン酸 (25.2 g, 177ミリモル) の EtOH (500 mL) 溶液を濃硫酸 (15 mL) で処理し、加熱して72時間穏かに還流する。この溶液を一部濃縮し、水 (500 mL) に注いで、 Et_2O で抽出する (3 x)。合わせた抽出物を Na_2CO_3 水溶液、水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。残留物の減圧蒸留によって、5-メチル-チオフェン-2-カルボン酸エチルエステルが得られた (25.6 g, 85%)。沸点 98 ~ 99 / 9 ~ 10 mmHg ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 7.6 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 4.30 (q, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 1.34 (t, $J = 6.0$ Hz, 3 H)

【0323】

【化 1 1 9】

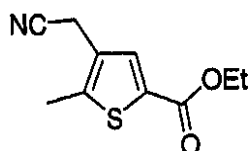


【0 3 2 4】

パート 2 : 4 - クロロメチル - 5 - メチル - チオフエン - 2 - カルボン酸エチルエステル
5 - メチル - チオフエン - 2 - カルボン酸エチルエステル (2 0 . 3 g 、 0 . 1 1 9 モル) のクロロメチルメチルエーテル (2 6 5 m L 、 3 . 3 モル) 溶液を塩化亜鉛 (1 6 . 3 g 、 1 1 9 ミリモル) で処理し、室温で一晩撹拌する。混合物を水 (8 0 0 m L) に注ぎ、ジクロロメタンで抽出する (3 ×) 。合わせた抽出物を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。得られた残留物を蒸留することにより、所望の生成物 4 - クロロメチル - 5 - メチル - チオフエン - 2 - カルボン酸エチルエステルと 3 , 4 - ビス - クロロメチル - 5 - メチル - チオフエン - 2 - カルボン酸エチルエステルとの混合物 (3 : 1 、 2 5 . 9 g) が、無色の油として得られ、これをさらに精製せずに使用する。沸点 1 4 5 ~ 1 7 5 / 9 m b a r

【0 3 2 5】

【化 1 2 0】

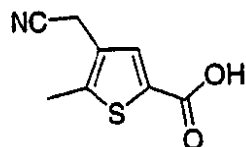


【0 3 2 6】

パート 3 : 4 - シアノメチル - 5 - メチル - チオフエン - 2 - カルボン酸エチルエステル
パート 2 からの 4 - クロロメチル - 5 - メチル - チオフエン - 2 - カルボン酸エチルエステル混合物 (2 5 . 6 g) を DMF (3 5 0 m L) に溶かした溶液を、シアン化カリウム (2 0 g 、 0 . 3 1 2 モル) で処理し、2 時間撹拌しながら 7 0 に加熱する。室温に冷却した後、溶液を水で希釈し、クロロホルムで抽出する (2 ×) 。合わせた有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過して減圧下で濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィ (ヘプタン中に 1 0 % の酢酸エチル) で精製することにより、4 - シアノメチル - 5 - メチル - チオフエン - 2 - カルボン酸エチルエステルが白色固体として得られる (4 . 7 g 、 1 8 . 8 % ; 2 ステップ) 。融点 5 5 ~ 5 7 ; ^1H NMR (CDCl_3 、 3 0 0 M H z) 7 . 6 3 (s , 1 H) 、 4 . 2 8 (q , J = 6 . 0 H z , 2 H) 、 3 . 6 0 (s , 2 H) 、 2 . 4 8 (s , 3 H) 、 1 . 3 8 (t , J = 6 . 0 H z , 3 H)

【0 3 2 7】

【化 1 2 1】



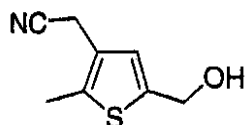
【0 3 2 8】

パート 4 : 4 - シアノメチル - 5 - メチル - チオフエン - 2 - カルボン酸
4 - シアノメチル - 5 - メチル - チオフエン - 2 - カルボン酸エチルエステル (2 1 . 3 g 、 1 0 2 ミリモル) の EtOH (2 0 0 m L) 溶液を、重炭酸ナトリウム (1 8 . 8 g 、 2 2 4 ミリモル) を水 (1 6 0 m L) に溶かした第 2 の溶液で処理し、加熱して 5 時間還流する。室温に冷却した後、混合物を水で希釈してエーテルで抽出する。水層を濃塩

酸で酸性化し、得られた沈殿をろ過し、水で洗浄して減圧乾燥することにより、オフホワイトの粉末として酸が12.4 g (67.2%) 得られる。融点196~198 ; ^1H NMR (DMSO- d_6 、300 MHz) 12.28 (s, 1H)、6.90 (s, 1H)、3.25 (s, 2H)、1.75 (s, 3H)

【0329】

【化122】



10

【0330】

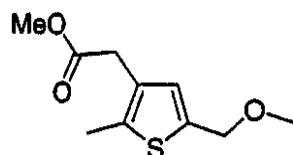
パート5：(5-ヒドロキシメチル-2-メチル-チオフェン-3-イル)-アセトニトリル

4-シアノメチル-5-メチル-チオフェン-2-カルボン酸(12.3 g、67.9ミリモル)のTHF(400 mL)溶液を、ボラン-ジメチルスルフィド錯体(7.5 mL、10 M、74.7ミリモル)をシリンジから滴下して処理する。混合物を加熱して2時間穏かに還流する。冷却後、混合物の反応を水で停止させ、ジクロロメタンで抽出する(3x)。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィ(シリカゲル、ヘプタン中に30~50%の酢酸エチル)で精製することにより、(5-ヒドロキシメチル-2-メチル-チオフェン-3-イル)-アセトニトリルが白色固体として得られる(4.7 g、41.4%)。融点66~68 ; ^1H NMR (CDCl₃、300 MHz) 6.83 (s, 1H)、4.71 (d, J = 6.0 Hz, 2H)、3.56 (s, 2H)、2.40 (s, 3H)、1.75 (t, J = 6.0 Hz, 1H)

20

【0331】

【化123】



30

【0332】

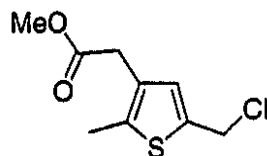
パート6：

(5-ヒドロキシメチル-2-メチル-チオフェン-3-イル)-アセトニトリル(4.7 g、28.1ミリモル)をメタノール(150 mL)に懸濁させた懸濁液中に、HClガスをバブリングする。2時間攪拌した後、混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出する(3x)。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過して減圧下で濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィ(シリカゲル、ヘプタン中に10%の酢酸エチル)で精製することにより、(5-メトキシメチル-2-メチル-チオフェン-3-イル)-酢酸メチルエステルが無色の油として得られる(2.6、43.2%)。 ^1H NMR (CDCl₃、300 MHz) 6.80 (s, 1H)、4.50 (s, 2H)、3.70 (s, 3H)、3.50 (s, 2H)、3.18 (s, 3H)、2.38 (s, 3H)

40

【0333】

【化 1 2 4】



【0 3 3 4】

パート 7 : (5 - クロロメチル - 2 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - 酢酸メチルエステル

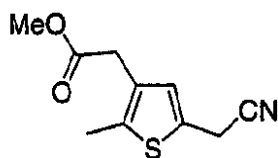
10

(5 - メトキシメチル - 2 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - 酢酸メチルエステル (2 . 2 g 、 1 0 . 1 ミリモル) のジクロロメタン (6 0 m L) 溶液を - 6 5 に冷却し、シリンジを介して三塩化ホウ素 (1 0 . 1 m L 、 1 . 0 M 、 1 0 . 1 ミリモル) で 1 滴ずつ処理する。混合物をそのまま 0 にし、氷水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出する (3 ×) 。合わせた有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮することによって、(5 - クロロメチル - 2 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - 酢酸メチルエステルが橙色の油として得られる (2 . 2 g 、 9 9 %) 。¹H NMR (CDCl₃ 、 3 0 0 M H z) 6 . 9 0 (s , 1 H) 、 4 . 7 2 (s , 2 H) 、 3 . 7 0 (s , 3 H) 、 3 . 5 0 (s , 2 H) 、 2 . 3 8 (s , 3 H)

【0 3 3 5】

20

【化 1 2 5】



【0 3 3 6】

パート 8 : (5 - シアノメチル - 2 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - 酢酸メチルエステル

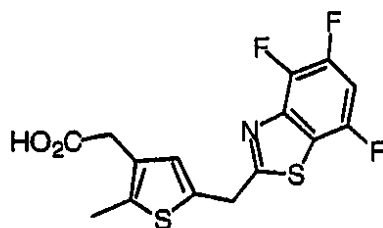
30

(5 - クロロメチル - 2 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - 酢酸メチルエステル (2 . 6 g 、 1 2 . 1 ミリモル) 及びシアン化カリウム (1 . 7 g 、 2 5 . 4 ミリモル) を DMF (3 3 m L) に溶かした溶液を室温で 1 4 時間攪拌し、次いで 0 . 5 時間、5 0 に温める。冷却後、この混合物を、CHCl₃ と飽和 NaCl 水溶液との混合物に注ぎ、CHCl₃ で抽出する。合わせた抽出物を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィ (シリカゲル、ヘプタン中 1 0 ~ 5 0 % の酢酸エチル) で精製することにより、(5 - シアノメチル - 2 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - 酢酸メチルエステルが得られる (1 . 1 g 、 4 3 . 4 %) 。¹H NMR (CDCl₃ 、 3 0 0 M H z) 6 . 8 3 (s , 1 H) 、 3 . 8 0 (s , 2 H) 、 3 . 7 0 (s , 3 H) 、 3 . 5 0 (s , 2 H) 、 2 . 3 8 (s , 3 H)

40

【0 3 3 7】

【化 1 2 6】



【 0 3 3 8】

10

パート 9：[2 - メチル - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - チオフェン - 3 - イル] - 酢酸

ベンゾチアゾール環の形成で、(4 - シアノメチル - 2 , 5 - ジメチル - チオフェン - 3 - イル) - アセトニトリルの代わりに (5 - シアノメチル - 2 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - 酢酸メチルエステルを使用する他は、実施例 1 で述べた方法と同様にして、[2 - メチル - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - チオフェン - 3 - イル] - 酢酸を調製する。エステルの加水分解によって、目的とする最終化合物が得られた。

【 0 3 3 9】

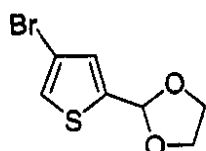
20

「実施例 21」

[4 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - チオフェン - 2 - イル] - 酢酸の調製

【 0 3 4 0】

【化 1 2 7】



30

【 0 3 4 1】

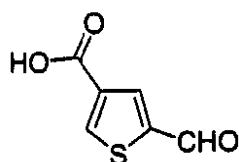
パート 1：2 - (4 - ブロモ - チオフェン - 2 - イル) - [1 , 3] ジオキソラン

4 - ブロモ - チオフェン - 2 - カルバルデヒド (175 g、916 ミリモル)、エチレングリコール (71.1 g、1.15 モル)、及び p - トルエンスルホン酸 (0.19 g、1.0 ミリモル) をトルエン (250 mL) に混合した混合物を、ディーンスターク装置を使用して加熱して 7 時間還流する。冷却後、溶液を NaHCO_3 で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過して減圧下で濃縮する。残留物を蒸留することによって、2 - (4 - ブロモ - チオフェン - 2 - イル) - [1 , 3] ジオキソランが無色液体として得られる (210.6 g、98%)。沸点 $133 \sim 143 / 11 \sim 14 \text{ mBar}$ ； ^1H NMR (CDCl_3 、300 MHz) 7.21 (s , 1 H)、7.04 (s , 1 H)、6.04 (s , 1 H)、3.95 - 4.18 (m , 4 H)

40

【 0 3 4 2】

【化 1 2 8】



【 0 3 4 3】

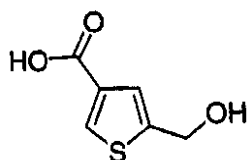
50

パート 2 :

2 - (4 - ブロモ - チオフェン - 2 - イル) - [1 , 3] ジオキソラン (49 . 0 g 、 208 ミリモル) の Et_2O (375 mL) 溶液を - 78 に冷却し、 $n\text{-BuLi}$ (10 mL 、 2 . 5 M 、 250 ミリモル) で 1 滴ずつ処理する。添加終了後、溶液を 15 分間攪拌し、反応が終了するまで溶液に二酸化炭素をバブリングする。混合物をそのまま室温にし、水を添加する。水層を分離し、有機層を水で抽出する (2 ×)。合わせた水層を濃塩酸で酸性化する。得られた沈殿物をろ過し、次に水及びヘプタンで洗浄することにより、5 - ホルミル - チオフェン - 3 - カルボン酸が白色固体として得られる (20 . 6 g 、 63 %)。融点 171 ~ 173 ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 、 300 MHz) 13 . 15 (s , 1 H)、9 . 95 (s , 1 H)、8 . 74 (s , 1 H)、8 . 30 (s , 1 H)

【 0344 】

【 化 129 】



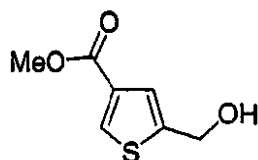
【 0345 】

パート 3 :

ホウ水素化ナトリウム (12 . 5 g 、 330 ミリモル) を水 (150 mL) 及びエタノール (100 mL) に溶かした 0 の溶液に、5 - ホルミル - チオフェン - 3 - カルボン酸 (20 . 6 g 、 132 ミリモル) を一度に加える。室温に温めて 4 時間攪拌した後、混合物を水で希釈し、得られた沈殿物を減圧ろ過する。ろ液を濃縮し、得られた水溶液をエーテルで洗浄する (2 ×)。水層を濃塩酸で酸性化し、エーテルで抽出する (3 ×)。合わせたエーテル抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して減圧下で濃縮することにより、5 - ヒドロキシメチル - チオフェン - 3 - カルボン酸が白色固体として得られる (14 . 6 g 、 70 %)。融点 149 ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 、 300 MHz) 12 . 60 (s , 1 H)、8 . 10 (s , 1 H)、7 . 20 (s , 1 H)、5 . 52 (t , $J = 6 . 0 \text{ Hz}$, 1 H)、4 . 60 (s , 2 H)

【 0346 】

【 化 130 】



【 0347 】

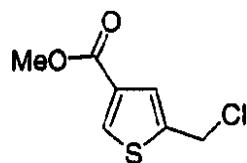
パート 4 :

5 - ヒドロキシメチル - チオフェン - 3 - カルボン酸 (14 . 5 g 、 91 . 7 ミリモル)、濃 H_2SO_4 (5 . 2 mL 、 93 . 5 ミリモル)、及びメタノール (250 mL) の混合物を加熱して、3 . 5 時間還流する。冷却後、混合物を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出する (3 ×)。合わせた抽出物を、飽和 NaCl 水溶液、 NaHCO_3 水溶液、及び水で続けて洗浄し、その後 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。残留物を蒸留して精製することにより、5 - ヒドロキシメチル - チオフェン - 3 - カルボン酸メチルエステルが透明な油として得られる (8 . 8 g 、 56 %)。沸点 155 ~ 157 / 6 ~ 7 mbar ; ^1H NMR (CDCl_3 、 300 MHz) 7 . 98 (s , 1 H)、7 . 35 (s , 1 H)、4 . 78 (s , 2 H)、3 . 80 (s , 3 H)、2 . 63 (s , 1

H)

【 0 3 4 8 】

【 化 1 3 1 】



【 0 3 4 9 】

パート5：5 - クロロメチル - チオフェン - 3 - カルボン酸メチルエステル

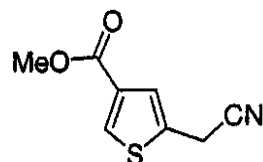
5 - ヒドロキシメチル - チオフェン - 3 - カルボン酸メチルエステル (8 . 8 g、51 . 1 ミリモル) 及びトリエチルアミン (7 . 8 mL、56 . 2 ミリモル) をジクロロメタン (135 mL) に溶かした溶液を 0 に冷却し、塩化チオニル (4 . 1 mL、56 . 2 ミリモル) をジクロロメタン (40 mL) に溶かした溶液を滴下して処理する。1 時間攪拌した後、水を添加し、混合物をジクロロメタンで抽出する。合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過して減圧下で濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィ (シリカゲル、ヘプタン中に 10 % の酢酸エチル) で精製することにより、5 - クロロメチル - チオフェン - 3 - カルボン酸メチルエステルがコハク色の油状物として得られる (4 . 5 g、46 %)。 ^1H NMR (CDCl_3 、300 MHz) 8 . 04 (s , 1 H)、7 . 43 (s , 1 H)、4 . 78 (s , 2 H)、3 . 84 (s , 3 H)

10

20

【 0 3 5 0 】

【 化 1 3 2 】



【 0 3 5 1 】

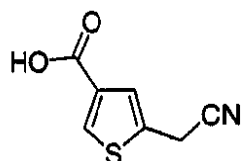
パート6：5 - シアノメチル - チオフェン - 3 - カルボン酸メチルエステル

シアン化カリウム (3 . 2 g、48 . 5 ミリモル) の DMF (25 mL) 溶液を、5 - クロロメチル - チオフェン - 3 - カルボン酸メチルエステル (4 . 4 g、23 . 1 ミリモル) の DMF (30 mL) 溶液で処理する。室温で 14 時間攪拌した後、混合物を 0 . 5 時間、50 に温める。冷却後、溶液を飽和 NaCl 水溶液で希釈し、 CHCl_3 で抽出する (3 x)。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮することにより、5 - シアノメチル - チオフェン - 3 - カルボン酸メチルエステルが得られる (4 . 4 g、100 %)。 ^1H NMR (CDCl_3 、300 MHz) 8 . 00 (s , 1 H)、7 . 44 (s , 1 H)、3 . 90 (s , 2 H)、3 . 84 (s , 3 H)

30

【 0 3 5 2 】

【 化 1 3 3 】



40

【 0 3 5 3 】

パート7：5 - シアノメチル - チオフェン - 3 - カルボン酸

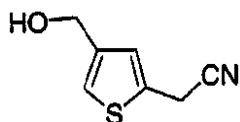
5 - シアノメチル - チオフェン - 3 - カルボン酸メチルエステル (4 . 4 g、22 . 1

50

ミリモル) 及び NH_4CO_3 (4.1 g、48.6ミリモル) を水 (35 mL) 及びエタノール (35 mL) に溶かした溶液を加熱して、4時間還流する。冷却後、反応混合物を水で希釈し、エーテルで洗浄する。水層を 1N HCl で酸性化し、ジクロロメタンで抽出する (4×)。合わせた有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過して減圧下で濃縮することにより、5-シアノメチル-チオフェン-3-カルボン酸が淡黄色固体として得られる (2.7 g、73%)。融点 $154 \sim 159$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 、300 MHz) 12.72 (s, 1H)、8.20 (s, 1H)、7.30 (s, 1H)、4.23 (s, 2H)

【0354】

【化134】



10

【0355】

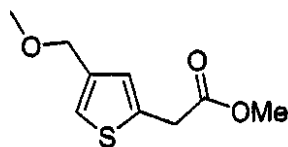
パート8: (4-ヒドロキシメチル-チオフェン-2-イル)-アセトニトリル

5-シアノメチル-チオフェン-3-カルボン酸 (2.7 g、16.1ミリモル) の THF (95 mL) 溶液を、ボランジメチルスルフィド (1.78 mL、10.0 M、17.8ミリモル) で1滴ずつ処理する。添加終了後、溶液を温めて1時間還流する。冷却後、水を添加し、混合物をジクロロメタンで抽出する (3×)。合わせた抽出物を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過して減圧下で濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィ (シリカゲル、ヘプタン中に30~50%の酢酸エチル) で精製することにより、(4-ヒドロキシメチル-チオフェン-2-イル)-アセトニトリルが白色固体として得られる (1.7 g、69%)。融点 $45 \sim 47$; ^1H NMR (CDCl_3 、300 MHz) 7.16 (s, 1H)、7.02 (s, 1H)、4.60 (s, 2H)、3.84 (s, 2H)、1.79 (s, 1H)

20

【0356】

【化135】



30

【0357】

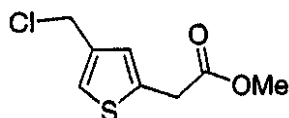
パート9: (4-メトキシメチル-チオフェン-2-イル)-酢酸メチルエステル

(5-ヒドロキシメチル-2-メチル-チオフェン-3-イル)-アセトニトリル (1.7 g、11.1ミリモル) をメタノール (20 mL) に懸濁させた懸濁液に、塩化水素ガスをバブリングする。2時間攪拌した後、混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出する (3×)。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィ (シリカゲル、ヘプタン中に10%の酢酸エチル) で精製することにより、(4-メトキシメチル-チオフェン-2-イル)-酢酸メチルエステルが無色の油として得られる (0.70 g、31.5%)。 ^1H NMR (CDCl_3 、300 MHz) 7.08 (s, 1H)、6.90 (s, 1H)、4.38 (s, 2H)、3.80 (s, 2H)、3.72 (s, 3H)、3.35 (s, 3H)

40

【0358】

【化 1 3 6】



【0 3 5 9】

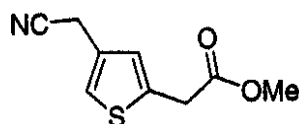
パート 1 0 : (4 - クロロメチル - チオフェン - 2 - イル) - 酢酸メチルエステル

(4 - メトキシメチル - チオフェン - 2 - イル) - 酢酸メチルエステル (0 . 7 0 g 、 3 . 5 0 ミリモル) のジクロロメタン (2 0 m L) 溶液を、三塩化ホウ素 (3 . 5 0 m L 、 1 . 0 M 、 3 . 5 0 ミリモル) を滴下して処理する。室温で 3 0 分間撹拌した後、混合物を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出する (3 ×) 。合わせた有機層を飽和 N a C l 水溶液で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、ろ過して減圧下で濃縮する。得られた残留物をクロマトグラフィ (シリカゲル、ヘプタン中に 5 ~ 1 0 % の酢酸エチル) で精製することにより、(4 - クロロメチル - チオフェン - 2 - イル) - 酢酸メチルエステルが無色の油として得られる (0 . 5 8 g 、 8 1 %) 。 ¹ H N M R (C D C l ₃ 、 3 0 0 M H z) 7 . 1 8 (s , 1 H) 、 6 . 9 5 (s , 1 H) 、 4 . 5 2 (s , 2 H) 、 3 . 8 0 (s , 2 H) 、 3 . 7 2 (s , 3 H)

10

【0 3 6 0】

【化 1 3 7】



20

【0 3 6 1】

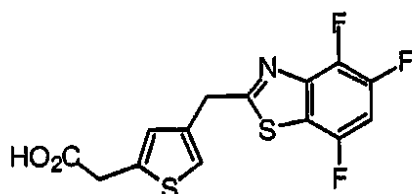
パート 1 1 : (4 - シアノメチル - チオフェン - 2 - イル) - 酢酸メチルエステル

(4 - クロロメチル - チオフェン - 2 - イル) - 酢酸メチルエステル (0 . 5 8 g 、 2 . 8 3 ミリモル) 及びシアン化カリウム (0 . 3 9 g 、 5 . 9 5 ミリモル) を D M F (1 5 m L) に溶かした溶液を室温で 1 4 時間撹拌し、次いで 0 . 5 時間、5 0 に加熱する。混合物を飽和 N a C l 水溶液で反応停止させ、C H C l ₃ で抽出する (3 ×) 。合わせた有機層を飽和 N a C l 水溶液で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮する。残留物をクロマトグラフィ (シリカゲル、ヘプタン中に 1 0 % の酢酸エチル) で精製することにより、(4 - シアノメチル - チオフェン - 2 - イル) - 酢酸メチルエステルが無色の油として得られる (0 . 4 3 g 、 7 8 %) 。 ¹ H N M R (C D C l ₃ 、 3 0 0 M H z) 7 . 1 0 (s , 1 H) 、 6 . 9 5 (s , 1 H) 、 3 . 8 0 (s , 2 H) 、 3 . 7 2 (s , 3 H) 、 3 . 6 5 (s , 2 H)

30

【0 3 6 2】

【化 1 3 8】



40

【0 3 6 3】

パート 1 2 : [4 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - チオフェン - 2 - イル] - 酢酸

標題の化合物を、実施例 1 又は実施例 4 で使用した手順と同様にして調製する。クロマトグラフィ (シリカゲル、ジクロロメタン中に 5 % のメタノール) で精製することにより、[4 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - チオフェン

50

- 2 - イル] - 酢酸が得られる (180 mg、49%)。融点 144 ~ 146 ; R_f 0.36 (ジクロロメタン中に10%のメタノール) ;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 12.45 (s, 1 H), 7.67-7.78 (m, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 3.80 (s, 2 H); ESI-LC/MS $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}_2$ の理論値 : 343.4; 実測値 344 ($M + 1$)⁺. 元素分析 $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}_2$ の理論値 : C, 48.98; H, 2.35; N, 4.08. 実測値 C, 48.92; H, 2.45; N, 3.24.

10

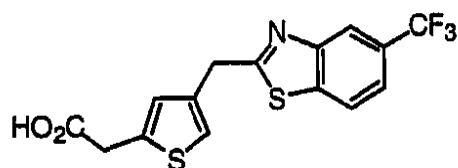
【0364】

「実施例22」

[4 - (5 - トリフルオロメチルベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - チオフェン - 2 - イル] - 酢酸の調製

【0365】

【化139】



20

【0366】

ベンゾチアゾール環の形成で、2 - アミノ - 3, 4, 6 - トリフルオロ - ベンゼンチオール塩酸塩の代わりに2 - アミノ - 5 - トリフルオロメチルベンゼンチオール塩酸塩を使用する他は、実施例18で既に述べた方法と同様にして、[4 - (5 - トリフルオロメチルベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - チオフェン - 2 - イル] - 酢酸を調製する。融点 131 ~ 132 ; R_f 0.35 (塩化メチレン中に10%のメタノール) ;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 12.45 (s, 1H), 8.25-8.30 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.78 (s, 2H); ESI-LC/MS m/z $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}_2$ の理論値 : 357.4; 実測値 358.0 ($M + 1$)⁺ 元素分析 $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}_2$ の理論値 : C, 50.41; H, 2.82; N, 3.92. 実測値 C, 50.61; H, 2.77; N, 3.95.

30

【0367】

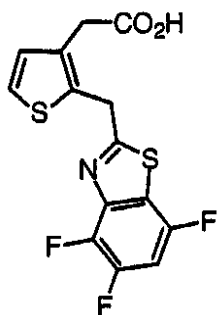
「実施例23」

[2 - (4, 5, 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - チオフェン - 3 - イル] - 酢酸の調製

【0368】

40

【化 1 4 0】



10

【 0 3 6 9】

ベンゾチアゾール環の形成で、(4 - シアノメチル - 2 , 5 - ジメチル - チオフェン - 3 - イル) - アセトニトリルの代わりに (2 - シアノメチル - チオフェン - 3 - イル) - アセトニトリルを使用する他は、実施例 1 で述べた方法と同様にして、[2 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - チオフェン - 3 - イル] - 酢酸を調製する。単離の過程で少量の位置異性体を得られた。融点 142 ~ 144 ; R_f 0.30 (塩化メチレン中に 10 % のメタノール) ;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.28 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 6.93-7.10 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.42 (s, 2 x 0.09H), 3.95 (s, 2 x 0.09 H), 3.84 (s, 2H); ESI-LC/MS m/z $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}_2$ の理論値 : 343.4; 実測値 344.0 ($M + 1$)⁺. 元素分析 $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}_2$ の理論値 : C, 48.98; H, 2.35; N, 4.08. 実測値 C, 48.87; H, 2.39; N, 3.99.

20

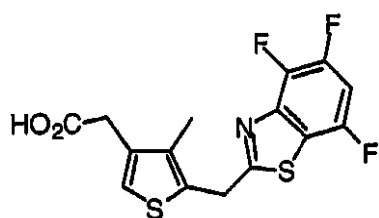
【 0 3 7 0】

「実施例 2 4」

[4 - メチル - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - チオフェン - 3 - イル] - 酢酸の調製

【 0 3 7 1】

【化 1 4 1】



30

【 0 3 7 2】

[4 - メチル - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - チオフェン - 3 - イル] - 酢酸を実施例 1 で述べた方法と同様にして調製し、ベンゾチアゾール環の形成では、(4 - シアノメチル - 2 , 5 - ジメチル - チオフェン - 3 - イル) - アセトニトリルの代わりに (4 - シアノメチル - 3 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - アセトニトリルを使用する。単離の過程で、少量の位置異性体を得られた (6 %)。

40

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7.68-7.80 (m, 1H), 7.35 (s, 0.06 H), 7.21 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.50 (s, 2 x 0.06 H), 3.80 (s, 2 x 0.06H), 3.49 (s, 2H), 2.10 (s, 1H), 2.01 (s, 3 x 0.06 H); ESI-LC/MS m/z $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}_2$ の理論値 : 357.4; 実測値 358.0 ($\text{M} + 1$) $^+$.

【 0 3 7 3 】

「実施例 2 4 A」

10

[6 - メチル - 3 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル] - 酢酸エチル (又はメチル) エステル

【 0 3 7 4 】

「実施例 2 4 B」

[3 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル] - 酢酸エチル (又はメチル) エステル

【 0 3 7 5 】

「実施例 2 4 C」

2 , 6 - ジメチル - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾール - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル - 酢酸ハイドロクロライドエチル (又はメチル) エステル

20

【 0 3 7 6 】

「実施例 2 4 D」

[2 , 6 - ジエチル - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル酢酸メチルエステル

【 0 3 7 7 】

「実施例 2 4 E」

[2 , 6 - ジフェニル - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] 酢酸エチル (又はメチル) エステル

【 0 3 7 8 】

「実施例 2 4 F」

30

[2 , 6 - ジプロピル - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル] 酢酸メチルエステル

【 0 3 7 9 】

「実施例 2 4 G」

5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル - 酢酸エチル (又はメチル) エステル

【 0 3 8 0 】

「実施例 2 4 H」

2 , 4 , 6 - トリメチル - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル - 酢酸エチル (又はメチル) エステル

40

【 0 3 8 1 】

「実施例 2 4 I」

2 , 6 - ジメチル - 4 - エチル - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル - 酢酸エチル (又はメチル) エステル

【 0 3 8 2 】

「実施例 2 4 J」

2 - エチル - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - ピリジン - 3 - イル - 酢酸エチル (又はメチル) エステル

【 0 3 8 3 】

「実施例 2 4 K」

50

2 - ベンジル - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル)
 - ピリジン - 3 - イル - 酢酸エチル (又はメチル) エステル

【 0 3 8 4 】

「実施例 2 4 L」

2 - フェニル - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル)
 - ピリジン - 3 - イル - 酢酸エチル (又はメチル) エステル

【 0 3 8 5 】

「実施例 2 4 M」

6 - フェニル - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル)
 - ピリジン - 3 - イル - 酢酸エチル (又はメチル) エステル

10

【 0 3 8 6 】

「実施例 2 4 N」

6 - ベンジル - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル)
 - ピリジン - 3 - イル - 酢酸メチルエステル

【 0 3 8 7 】

「実施例 2 4 O」

2 - フェノキシ - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル)
) - ピリジン - 3 - イル - 酢酸メチルエステル

【 0 3 8 8 】

「実施例 2 4 P」

20

[2 , 5 - ジメチル - 4 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - チオフェン - 3 - イル] - 酢酸エチル (又は) メチルエステル

【 0 3 8 9 】

「実施例 2 4 Q」

[5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - チオフェン - 2 - イル] - 酢酸

【 0 3 9 0 】

「実施例 2 4 R」

[4 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - チオフェン - 2 - イル] - 酢酸メチルエステル

30

【 0 3 9 1 】

「実施例 2 4 S」

[4 - (5 - トリフルオロメチベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - チオフェン - 2 - イル] - 酢酸エチル (又はメチル) エステル

【 0 3 9 2 】

「実施例 2 4 T」

[2 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - チオフェン - 3 - イル] - 酢酸エチル (又はメチル) エステル

【 0 3 9 3 】

「実施例 2 4 U」

40

[4 - メチル - 5 - (4 , 5 , 7 - トリフルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルメチル) - チオフェン - 3 - イル] - 酢酸メチルエステル

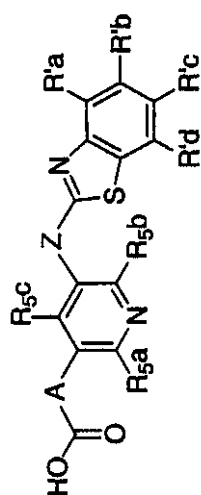
【 0 3 9 4 】

「実施例 2 5 ~ 1 8 8」

下記の式 I A で表される実施例 2 5 ~ 1 8 8 の化合物を、本質的にスキーム及び実施例 1 ~ 2 4 で既に述べた手順に従って調製する。様々な置換基 A、Z、R 5 a、R 5 b、R 5 c、R ' a、R ' b、R ' c、R ' d を、表 1 に定義する。

【 0 3 9 5 】

【表 1 - 1】



IA

表 1

実施例番号	A	Z	R _{5a}	R _{5b}	R _{5c}	R' _a	R' _b	R' _c	R' _d
25	CH ₂	CH ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	F	H	H	H
26	CH ₂	CH ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	F	F	H	H
27	CH ₂	CH ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	F	H	H	F
28	CH ₂	CH ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	H	F	H	H
29	CH ₂	CH ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	H	F	H	F
30	CH ₂	CH ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	F	F
31	CH ₂	CH ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	H	CF ₃	H	H
32	CH ₂	CH ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CF ₃
33	CH ₂	CH ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	F	CF ₃	H	H
34	CH ₂	CH ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	H	CF ₃	H	F
35	CH ₂	CH ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	H	Cl	H	H
36	CH ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	F	H	H	H

【表 1 - 2】

37	CH ₂	CH ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	F	H	H
38	CH ₂	CH ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	F	H	F
39	CH ₂	CH ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	F	H	H
40	CH ₂	CH ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	F	H	F
41	CH ₂	CH ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	H	F	F
42	CH ₂	CH ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	CF ₃	H	H
43	CH ₂	CH ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CF ₃
44	CH ₂	CH ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	F	H	H
45	CH ₂	CH ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	CF ₃	H	F
46	CH ₂	CH ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	Cl	H	H
47	CH ₂	CH ₂	CH ₂	H	CH ₃	H	F	H	H
48	CH ₂	CH ₂	CH ₂	H	CH ₃	H	F	H	H
49	CH ₂	CH ₂	CH ₂	H	CH ₃	H	F	H	F
50	CH ₂	CH ₂	CH ₂	H	CH ₃	H	F	H	H
51	CH ₂	CH ₂	CH ₂	H	CH ₃	H	F	H	F
52	CH ₂	CH ₂	CH ₂	H	CH ₃	H	H	F	F
53	CH ₂	CH ₂	CH ₂	H	CH ₃	H	CF ₃	H	H
54	CH ₂	CH ₂	CH ₂	H	CH ₃	H	H	H	CF ₃
55	CH ₂	CH ₂	CH ₂	H	CH ₃	H	F	H	H
56	CH ₂	CH ₂	CH ₂	H	CH ₃	H	CF ₃	H	F
57	CH ₂	CH ₂	CH ₂	H	CH ₃	H	Cl	H	H
58	CH ₂	CH ₂	CH ₂	CH ₃	H	H	H	H	H

10

20

30

40

【表 1 - 3】

59	CH ₂	CH ₂	CH ₂	CH ₃	H	H	F	H	H
60	CH ₂	CH ₂	CH ₂	CH ₃	H	H	F	H	F
61	CH ₂	CH ₂	CH ₂	CH ₃	H	H	H	H	H
62	CH ₂	CH ₂	CH ₂	CH ₃	H	H	H	H	F
63	CH ₂	CH ₂	CH ₂	CH ₃	H	H	H	F	F
64	CH ₂	CH ₂	CH ₂	CH ₃	H	H	CF ₃	H	H
65	CH ₂	CH ₂	CH ₂	CH ₃	H	H	H	H	CF ₃
66	CH ₂	CH ₂	CH ₂	CH ₃	H	H	F	H	H
67	CH ₂	CH ₂	CH ₂	CH ₃	H	H	H	CF ₃	F
68	CH ₂	CH ₂	CH ₂	CH ₃	H	H	H	Cl	H
69	CH ₂	CH ₂	CH ₂	H	OH	H	F	H	H
70	CH ₂	CH ₂	CH ₂	H	OH	H	F	H	H
71	CH ₂	CH ₂	CH ₂	H	OH	H	F	H	F
72	CH ₂	CH ₂	CH ₂	H	OH	H	H	H	H
73	CH ₂	CH ₂	CH ₂	H	OH	H	H	H	F
74	CH ₂	CH ₂	CH ₂	H	OH	H	H	F	F
75	CH ₂	CH ₂	CH ₂	H	OH	H	H	CF ₃	H
76	CH ₂	CH ₂	CH ₂	H	OH	H	H	H	CF ₃
77	CH ₂	CH ₂	CH ₂	H	OH	H	F	H	H
78	CH ₂	CH ₂	CH ₂	H	OH	H	CF ₃	H	F
79	CH ₂	CH ₂	CH ₂	H	OH	H	Cl	H	H
80	CH ₂	CH ₂	CH ₂	OH	H	H	F	H	H

10

20

30

40

【表 1 - 4】

81	CH ₂	CH ₂	CH ₂	OH	H	H	F	H	H
82	CH ₂	CH ₂	CH ₂	OH	H	H	F	H	F
83	CH ₂	CH ₂	CH ₂	OH	H	H	F	H	H
84	CH ₂	CH ₂	CH ₂	OH	H	H	F	H	F
85	CH ₂	CH ₂	CH ₂	OH	H	H	H	F	F
86	CH ₂	CH ₂	CH ₂	OH	H	H	CF ₃	H	H
87	CH ₂	CH ₂	CH ₂	OH	H	H	H	H	CF ₃
88	CH ₂	CH ₂	CH ₂	OH	H	H	F	H	H
89	CH ₂	CH ₂	CH ₂	OH	H	H	CF ₃	H	F
90	CH ₂	CH ₂	CH ₂	OH	H	H	Cl	H	H
91	CH ₂	CH ₂	CH ₂	H	NH ₂	H	H	H	H
92	CH ₂	CH ₂	CH ₂	H	NH ₂	H	F	H	H
93	CH ₂	CH ₂	CH ₂	H	NH ₂	H	F	H	F
94	CH ₂	CH ₂	CH ₂	H	NH ₂	H	F	H	H
95	CH ₂	CH ₂	CH ₂	H	NH ₂	H	F	H	F
96	CH ₂	CH ₂	CH ₂	H	NH ₂	H	H	F	F
97	CH ₂	CH ₂	CH ₂	H	NH ₂	H	CF ₃	H	H
98	CH ₂	CH ₂	CH ₂	H	NH ₂	H	H	H	CF ₃
99	CH ₂	CH ₂	CH ₂	H	NH ₂	H	F	H	H
100	CH ₂	CH ₂	CH ₂	H	NH ₂	H	CF ₃	H	F
101	CH ₂	CH ₂	CH ₂	H	NH ₂	H	Cl	H	H
102	CH ₂	CH ₂	CH ₂	H	NH ₂	H	F	H	F

10

20

30

40

【表 1 - 5】

103	CH ₂	CH ₂	CH ₂	NH ₂	H	H	F	H	H	H
104	CH ₂	CH ₂	CH ₂	NH ₂	H	H	F	F	H	H
105	CH ₂	CH ₂	CH ₂	NH ₂	H	H	F	H	H	F
106	CH ₂	CH ₂	CH ₂	NH ₂	H	H	H	F	H	H
107	CH ₂	CH ₂	CH ₂	NH ₂	H	H	H	F	H	F
108	CH ₂	CH ₂	CH ₂	NH ₂	H	H	H	H	F	F
109	CH ₂	CH ₂	CH ₂	NH ₂	H	H	H	CF ₃	H	H
110	CH ₂	CH ₂	CH ₂	NH ₂	H	H	H	H	H	CF ₃
111	CH ₂	CH ₂	CH ₂	NH ₂	H	H	F	CF ₃	H	H
112	CH ₂	CH ₂	CH ₂	NH ₂	H	H	H	CF ₃	H	F
113	CH ₂	CH ₂	CH ₂	NH ₂	H	H	H	Cl	H	H
114	CH ₂	CH ₂	CH ₂	NH ₂	H	H	F	H	F	F
115	CH ₂ CH ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	F	H	H	H
116	CH ₂ CH ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	F	F	H	H
117	CH ₂ CH ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	F	H	H	F
118	CH ₂ CH ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	H	F	H	H
119	CH ₂ CH ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	H	F	H	F
120	CH ₂ CH ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	F	F
121	CH ₂ CH ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	H	CF ₃	H	H
122	CH ₂ CH ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CF ₃
123	CH ₂ CH ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	F	CF ₃	H	H
124	CH ₂ CH ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	H	CF ₃	H	F

10

20

30

40

【表 1 - 6】

125	CH ₂ CH ₂	CH ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	Cl	H	H
126	CH ₂ CH ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	F	H	H	H	H
127	CH ₂ CH ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	F	F	F	H	H
128	CH ₂ CH ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	F	F	H	H	F
129	CH ₂ CH ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	F	H	H
130	CH ₂ CH ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	F	H	F
131	CH ₂ CH ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	F	F
132	CH ₂ CH ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CF ₃	H	H
133	CH ₂ CH ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	H	CF ₃
134	CH ₂ CH ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	F	F	CF ₃	H	H
135	CH ₂ CH ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CF ₃	H	F
136	CH ₂ CH ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	Cl	H	H
137	CH ₂	CH ₂ CH ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	F	F	H	H	H
138	CH ₂	CH ₂ CH ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	F	F	F	H	H
139	CH ₂	CH ₂ CH ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	F	F	H	H	F
140	CH ₂	CH ₂ CH ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	F	H	H
141	CH ₂	CH ₂ CH ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	F	F	F	H	F
142	CH ₂	CH ₂ CH ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	F	H	F
143	CH ₂	CH ₂ CH ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	F	F
144	CH ₂	CH ₂ CH ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CF ₃	H	H
145	CH ₂	CH ₂ CH ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	CF ₃
146	CH ₂	CH ₂ CH ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	F	F	CF ₃	H	H

10

20

30

40

【表 1 - 7】

147	CH ₂	CH ₂ CH ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CF ₃	H	F
148	CH ₂	CH ₂ CH ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H	Cl	H	H
149	CH ₂	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	F	H	H	H	H
150	CH ₂	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	F	F	F	H	H
151	CH ₂	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	F	F	H	H	F
152	CH ₂	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	F	H	H
153	CH ₂	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	F	H	F
154	CH ₂	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	F	F	F	H	F
155	CH ₂	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	F	F
156	CH ₂	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CF ₃	H	H
157	CH ₂	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	H	CF ₃
158	CH ₂	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	F	F	CF ₃	H	H
159	CH ₂	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CF ₃	H	F
160	CH ₂	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	Cl	H	H
161	CH(CH ₃)	CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	F	F	F	H	F
162	CH(CH ₃)	CH ₂	H	CH ₂ CH ₃	H	F	F	F	H	F
163	CH(CH ₃)	CH ₂	CH ₃	H	H	F	F	F	H	F
164	CH(CH ₃)	CH ₂	H	CH ₃	H	F	F	F	H	F
165	CH(CH ₃)	CH ₂	OH	H	H	F	F	F	H	F
166	CH(CH ₃)	CH ₂	H	OH	H	F	F	F	H	F
167	CH ₂	CH(CH ₃)	CH ₂ CH ₃	H	H	F	F	F	H	F
168	CH ₂	CH(CH ₃)	H	CH ₂ CH ₃	H	F	F	F	H	F

10

20

30

40

【表 1 - 8】

169	CH ₂	CH(CH ₃)	CH ₃	H	H	F	F	H	F
170	CH ₂	CH(CH ₃)	H	CH ₃	H	F	F	H	F
171	CH ₂	CH(CH ₃)	OH	H	H	F	F	H	F
172	CH ₂	CH(CH ₃)	H	OH	H	F	F	H	F
173	CH ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	F	F	F	H	F
174	CH ₂	CH ₂	H	CH ₂ CH ₃	F	F	F	H	F
175	CH ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	F	F	H	F
176	CH ₂	CH ₂	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	F	F	H	F
177	CH ₂	CH ₂	CH ₂ CF ₃	H	H	F	F	H	F
178	CH ₂	CH ₂	H	CH ₂ CF ₃	H	F	F	H	F
179	CH ₂	CH ₂	CH ₂ F	H	H	F	F	H	F
180	CH ₂	CH ₂	H	CH ₂ F	H	F	F	H	F
181	CH ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₂ F	H	H	F	F	H	F
182	CH ₂	CH ₂	H	CH ₂ CH ₂ F	H	F	F	H	F
183	CH ₂	CH ₂	NHCH ₃	H	H	F	F	H	F
184	CH ₂	CH ₂	H	NHCH ₃	H	F	F	H	F
185	CH ₂	CH ₂	N(CH ₃) ₂	H	H	F	F	H	F
186	CH ₂	CH ₂	H	N(CH ₃) ₂	H	F	F	H	F
187	CH ₂	CH ₂	NH ₂ Et	H	H	F	F	H	F
188	CH ₂	CH ₂	H	NH ₂ Et	H	F	F	H	F

10

20

30

40

【0396】

「実施例 189」

本発明の代表的な化合物を、ヒトアルドースレダクターゼ阻害剤としてのその有効性、

50

選択性、及び効力について試験する。化合物の有効性又はアルドースレダクターゼ阻害作用は、Butera 他、J. Med. Chem., 1989, 32, 757 に記載されているものと同様の方法を使用して試験する。このアッセイを使用して、ヒトアルドースレダクターゼ (hALR2) 活性を 50% (IC₅₀) 阻害するのに必要とされる濃度を決定する。

【0397】

場合により、第2のアッセイでは、アルデヒドレダクターゼ (hALR1)、すなわち構造的に関係のある酵素を阻害する能力について、いくつかの同じ化合物を試験することができる。使用される試験方法は、本質的に Ishii 他、J. Med. Chem., 1996, 39: 1924 に記載されているものである。このアッセイを使用して、ヒトアルデヒドレダクターゼ活性を 50% (IC₅₀) 阻害するのに必要とされる濃度を決定することができる。

10

【0398】

これらのデータから、hALR1 : hALR2 の比を求めることができる。アルドースレダクターゼの阻害剤として、試験化合物は高い有効性を持つことが望ましいので、低い hALR2 IC₅₀ 値が求められる。一方、アルデヒドレダクターゼの阻害剤として、試験化合物が高い有効性を持つことは望ましくなく、したがって高い hALR1 IC₅₀ 値が求められる。したがって、hALR1 : hALR2 の比を使用して、試験化合物の選択性を決定することができる。この選択性の重要性は、Kotani 他、J. Med. Chem., 40: 684, 1997 に記載されている。

20

【0399】

本発明の代表的な化合物の、アルドースレダクターゼを阻害する能力を、表2に示す。

【0400】

【表 2 - 1】

表 2

実施例 番号	名称	hAR-#1 (アルトース)
1	[6-エチル-3-(4, 5, 7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル]-酢酸	12 nM
2	[6-メチル-3-(4, 5, 7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル]-酢酸	8 nM
3	[3-(4, 5, 7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル]-酢酸	7 nM
4	[2, 6-ジメチル-5-(4, 5, 7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-酢酸	4 nM
5	[2, 6-ジエチル-5-(4, 5, 7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-酢酸	7 nM
6	[2, 6-ジフェニル-5-(4, 5, 7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-酢酸	11 nM
7	[2, 6-ジプロピル-5-(4, 5, 7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-酢酸	7 nM
8	[5-(4, 5, 7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-酢酸	8 nM
9	[2, 4, 6-トリメチル-5-(4, 5, 7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-酢酸	6 nM
10	[4-エチル-2, 6-ジメチル-5-(4, 5, 7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-酢酸	31 nM
11	[2-エチル-5-(4, 5, 7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-酢酸	6 nM
12	[2-ベンジル-5-(4, 5, 7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-酢酸	5 nM
13	[2-フェニル-5-(4, 5, 7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-酢酸	8 nM

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

14	[6-エチル-5-(4, 5, 7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-酢酸	7 nM
15	[6-フェニル-5-(4, 5, 7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-酢酸	6 nM
16	[6-ベンジル-5-(4, 5, 7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-酢酸	7 nM
17	[2-フェノキシ-5-(4, 5, 7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-酢酸	
18	[5-(4, 5, 7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-チオフェン-2-イル]-酢酸	27 nM
19	[3-メチル-4-(4, 5, 7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-チオフェン-2-イル]-酢酸	270 nM
20	[4-(4, 5, 7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-チオフェン-2-イル]-酢酸	9 nM
21	[2-(4, 5, 7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-チオフェン-3-イル]-酢酸	24 nM
22	[4-メチル-5-(4, 5, 7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-チオフェン-2-イル]-酢酸	31 nM
23	[5-(4, 5, 7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-チオフェン-3-イル]-酢酸	27 nM
24	[2, 5-ジメチル-4-(4, 5, 7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-チオフェン-3-イル]-酢酸	36 nM
25	[2-(4, 5, 7-トリフルオロ-ベンゾチアゾル-2-イルメチル)-チアゾル-4-イル]-酢酸	130 nM

10

20

30

【0401】

結果は、本発明の代表的な化合物が優れた有効性を持つことを示している。そのような化合物は、糖尿病性白内障や網膜症、神経障害など、糖尿病から生じる慢性合併症の治療に有用である。したがって本発明の一態様は、本発明の化合物でそのような合併症を治療することであり、その治療には、予防と緩和の両方が含まれる。これらの化合物は、例えば糖尿病性白内障、網膜症、腎障害、及び神経障害の治療に有用である。

40

【0402】

第3の任意選択的な組の実験では、ストレプトゾトシン糖尿病ラットの坐骨神経におけるソルビトールの蓄積を、化合物がノーマライズし又は軽減することができるかどうかについて、アッセイを行うことができる。その効力の決定に使用される試験方法は、本質的に Mylari 他、J. Med. Chem., 34:108、1991に記載されているものである。

【0403】

50

「実施例 190」

チンパンジーにおける尿酸排泄作用

実施例 14 の化合物を、 $4 \text{ mg} / \text{kg}$ の単回用量としてとしてチンパンジーに経口投与した。4 匹に投薬したが、1 匹については (Chimp #4)、知覚麻痺に対する有害反応によりこの動物を調査から早く外す必要があったため、完全なデータが収集されなかった。残りの 3 匹から得たデータは、この化合物の明らかな尿酸排泄作用を示している。平均すると、全ての動物に投薬してから約 12 時間後、血中尿酸レベルは最大約 44 % 低下したことが観察された (表 1)。それに伴って、尿に関する尿酸データ (表 2) では、投薬後の最初の 24 時間で、尿酸の尿中排泄が増加したことを示している。これらのデータは、血液で観察された尿酸濃度の低下が、尿酸の尿中排泄が高められた結果であることを示唆している。したがってこのデータは、実施例 14 の化合物が強力な尿酸排泄薬であることを実証している。

10

【0404】

【表 3】

表1

チンパンジーに実施例14の化合物を $4 \text{ mg} / \text{kg}$ の単回用量として
経口投与した後の、様々な時間で引き出された血清中の尿酸濃度

時間 (時間)	チンパンジー #1 mg/dL	チンパンジー #2 mg/dL	チンパンジー #3 mg/dL	チンパンジー #4 mg/dL	平均 mg/dL	標準偏差	cv
ベースライン	2.9	1.9	2.3	2.5	2.4	0.4	15
0	3.0	1.7	2.2	2.5	2.4	0.5	20
0.25	3.0	1.8	2.3	2.6	2.4	0.4	18
0.50	3.0	1.8	2.3	2.5	2.4	0.4	18
1.0	3.0	1.8	2.1	2.7	2.4	0.5	20
2.0	2.8	1.7	1.9	2.3	2.2	0.4	19
6.0	2.2	1.2	1.6	1.8	1.7	0.4	21
12	1.9	0.9	1.6	1.7	1.5	0.4	25
24	2.3	1.4	1.9	N/D	1.9	0.4	20
48	3.4	1.2	1.9	N/D	2.2	0.9	42
72	3.2	1.4	2.4	N/D	2.3	0.7	32

20

30

【0405】

【表 4】

表2

チンパンジーに実施例14の化合物を4mg/kgの単回用量として
経口投与した後の、24時間間隔で尿中に排泄された尿酸の量

時間 (時間)	チンパンジー #1 mg	チンパンジー #2 mg	チンパンジー #3 mg	チンパンジー #4 mg	平均 mg	標準偏差	CV
ベースライン	321	474	347	450	398	65	16
0-24	1020	758	843	N/D	874	109	12
24-48	686	399	189	N/D	425	204	48
48-72	657	290	216	N/D	388	193	50

10

【0406】

本発明と、それを作製しかつ使用する手法及びプロセスについて、関係する当業者がそれらを作製し使用することができるように、完全に、明確に、簡潔に、かつ正確な用語で述べてきた。上記事項は本発明の好ましい実施形態を示すものであり、請求項に示される本発明の精神又は範囲から逸脱することなく変更を加えることができることが、理解されよう。本発明であると見なされる対象を特に指摘しかつ明確に主張するために、以下の特許請求の範囲で本明細書を締めくくる。

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
PCT/US 02/36709

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
IPC 7	C07D417/06	C07D487/04	C07C229/30	C07D207/32	C07D213/57
	C07D213/30	C07D213/26	C07D211/90	C07D213/80	C07D309/38
	C07D213/61	A61K31/4436	A61K31/428	A61P3/10	A61P19/06
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)					
IPC 7 C07D C07C					
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, PAJ, BEILSTEIN Data, EMBASE					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
X	L. A. CARLSON ET. AL.: "Potential Hypolipidemic Agents" ACTA PHARMACIA SUECIA, vol. 9, 1972, pages 411-4, XP009008936 table 1				71
X	P. KARRER ET. AL.: "Pentamethylpyridin" HELVETICA CHIMICA ACTA, vol. 34, 1951, pages 2151-4, XP009008990 page 2151, Scheme 1				64,65,68
X	R. HERBERT ET. AL.: "Synthesis and Properties of 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridines." JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, C, vol. 1969, 1969, pages 1505-14, XP002059638 page 1510, column 1, paragraph 4 - paragraph '0005!				71,72
-/--					
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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			Date of mailing of the international search report		
22 April 2003			07.08.03		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Helps, I.		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 02/36709

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	V. BOEKELHEIDE ET. AL.: "A Synthesis of trans-1,3,15,16-Tetramethyl-15,16-dihydro-2-azapyrene." JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 92, no. 12, 17 June 1970 (1970-06-17), pages 3684-8, XP001146863 page 3685, Scheme 1, compounds 1-3	64,68
X	P. J. BEEBY ET. AL.: "Synthesis of Methylene-Bridged Bishydroaza[17]annulenes, Aromatic Homologs of Pyrrole." JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 94, no. 6, 22 March 1972 (1972-03-22), pages 2128-9, XP001147189 page 2129, compounds 2-4	64,68
X	L. MEERPOEL ET. AL.: "Diels Alder Reactions of 6-Alkyl-3,5-dichloro-2H-1,4-oxazin-2-ones with Alkynes: Synthesis of 3,5-Disubstituted 2,6-Dichloropyridines." SYNTHESIS, vol. 1991, September 1991 (1991-09), pages 765-8, XP001146862 Table 1, compound 3f	64
X	G. V. PAVEL ET. AL.: "Reactions of 1,5-Diketones. Synthesis of Derivatives of 2,6-Diphenyl-3-pyridineacetic and 2,6-diphenyl-3,5-pyridinediacetic Acids Based on alpha-Methylene 1,5-diketones." JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY OF THE USSR, vol. 25, 1989, pages 1392-5, XP009008964 page 1393, compound VI	64
X	GB 1 465 946 A (CIBA-GEIGY) 2 March 1977 (1977-03-02) example 43B	71
Y	WO 01 25238 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 12 April 2001 (2001-04-12) page 67 - page 69; claims; examples ----- -/-	1-57, 64-66, 71-74, 76-78

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 02/36709

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	T. AOTSUKA ET. AL.: "Benzothiazol-2-yl Carboxylic Acids with Diverse spacers. A Novel Class of Potent, Orally Active Aldose Reductase Inhibitors." BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 7, no. 13, 1997, pages 1677-82, XP002237680 whole article	1-57, 64-66, 71-74, 76-78
Y	B. L. MYLARI ET. AL.: "Potent, Orally Active Aldose Reductase Inhibitors Related to Zopolrestat. Surrogates for Benzothiazole Side Chain." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 35, 1992, pages 457-65, XP002061026 tables 1-10	1-57, 64-66, 71-74, 76-78
Y	B. L- MYLARI ET. AL.: "Novel, Potent Aldose Reductase Inhibitors. 3,4-Dihydro-4-oxo-3-[(5-trifluoromethyl)-2-benzothiazolyl]methyl-1-phthalazine acetic acid (Zopolrestat) and Congeners." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 34, 1991, pages 108-22, XP000651681 tables 1-9	1-57, 64-66, 71-74, 76-78

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 02/36709**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 53-56 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 1-10,12,15,19-27,66,77(partially searched)
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

The scope of the claims is so broad that a complete search cannot be carried out within a reasonable time limit. The search was carried out on the basis of the prepared examples, according to the Guidelines, B-III, 3.7).
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-57, 64-66, 71-74, 76-78

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/US 02/36709

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-57, 64-66, 71-74, 76-78

Compounds of claim 1 and 3,5-disubstituted pyridines as intermediates.

2. claims: 58,59

3-Substituted pyrrolopyridines as intermediates for compounds of claim 1

3. claims: 60-63

3-Substituted pyrroles as intermediates for compounds of claim 1

4. claims: 67-70,75

3,5-Di-alkoxycarbonyl-pyridines and 3-alkoxycarbonyl-5-bromo-pyridines, and intermediates for their preparation.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 02/36709

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 1465946	A	02-03-1977	CH 584209 A5	31-01-1977
			AR 214612 A1	13-07-1979
			AR 208397 A1	27-12-1976
			AR 207133 A1	15-09-1976
			AR 203878 A1	31-10-1975
			AR 206801 A1	23-08-1976
			AR 208043 A1	22-11-1976
			AT 335455 B	10-03-1977
			AT 133074 A	15-07-1976
			AT 336617 B	10-05-1977
			AT 948475 A	15-09-1976
			AT 336628 B	10-05-1977
			AT 948675 A	15-09-1976
			AT 336618 B	10-05-1977
			AT 948775 A	15-09-1976
			AT 336018 B	12-04-1977
			AT 948875 A	15-08-1976
			AT 338787 B	12-09-1977
			AT 948975 A	15-01-1977
			AU 6572674 A	21-08-1975
			BE 811274 A1	19-08-1974
			CA 1027131 A1	28-02-1978
			CS 203970 B2	31-03-1981
			DD 110041 A5	05-12-1974
			DE 2406930 A1	22-08-1974
			DK 143501 B	31-08-1981
			DK 364180 A	25-08-1980
			ES 423362 A1	16-10-1976
			ES 446081 A1	16-06-1977
			ES 446082 A1	01-10-1977
			ES 446083 A1	16-09-1977
			FI 60391 B	30-09-1981
			FR 2218101 A1	13-09-1974
			HU 173821 B	28-08-1979
			IE 38839 B1	07-06-1978
			IL 44202 A	31-10-1978
			JP 58023675 A	12-02-1983
			JP 60003391 B	28-01-1985
			JP 58023666 A	12-02-1983
			LU 69415 A1	09-12-1975
			MC 1013 A	18-10-1974
			MX 5291 E	06-06-1983
			NL 7402332 A	22-08-1974
			NO 139682 B	15-01-1979
			PL 94250 B1	30-07-1977
			PL 100171 B1	30-09-1978
			PL 100314 B1	30-09-1978
			PL 100172 B1	30-09-1978
			PL 98964 B1	30-06-1978
			PL 98967 B1	30-06-1978
WO 0125238	A	12-04-2001	CA 2384378 A1	12-04-2001
			EP 1222187 A2	17-07-2002
			WO 0125238 A2	12-04-2001
			US 2002016460 A1	07-02-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 19/06	A 6 1 P 19/06	4 H 0 0 6
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 27/12	A 6 1 P 27/12	
C 0 7 C 229/30	C 0 7 C 229/30	
C 0 7 D 213/26	C 0 7 D 213/26	
C 0 7 D 213/55	C 0 7 D 213/55	
C 0 7 D 213/57	C 0 7 D 213/57	
C 0 7 D 213/61	C 0 7 D 213/61	
C 0 7 D 213/75	C 0 7 D 213/75	
C 0 7 D 213/80	C 0 7 D 213/80	
C 0 7 D 309/10	C 0 7 D 309/10	
C 0 7 D 417/06	C 0 7 D 417/06	
C 0 7 D 471/04	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ヴァン ザント、マイケル、シー。

アメリカ合衆国、コネティカット、ギルフォード、バーカー ヒル ドライブ 5 6

(72)発明者 ゲラシ、レオ

アメリカ合衆国、コネティカット、クリントン、ロンゲート ロード 3 9

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA02 BA03 BA06 BA08 BA39 BA42 BA53 BB02 BB04
CA01 CA02 CA03 CA06 CA13 CA16 CA18 CA33 CA35 CA39
CA57 CB02 DA01
4C062 DD28
4C063 AA01 BB03 CC62 CC92 DD12 DD62 EE01 EE05
4C065 AA04 BB04 CC01 DD02 EE02 HH01 HH02 JJ01 KK09 LL01
PP17
4C086 AA01 AA02 AA03 BC84 CB05 GA04 GA08 GA10 MA01 MA04
NA14 ZA02 ZA33 ZC31 ZC35
4H006 AA01 AB84 BM10 BT12 BU32