

(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2010-509381

(P2010-509381A)

(43) 公表日 平成22年3月25日 (2010.3.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	C 0 7 D 409/12 C S P	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/38 (2006.01)	A 6 1 K 31/38	4 C 0 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
A 6 1 K 38/28 (2006.01)	A 6 1 K 37/26	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/64 (2006.01)	A 6 1 K 31/64	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 47 頁) 最終頁に続く		

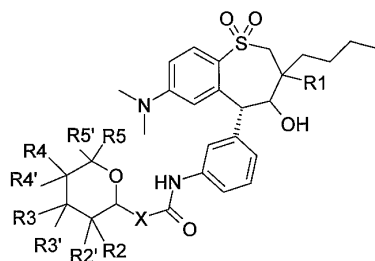
(21) 出願番号	特願2009-536627 (P2009-536627)	(71) 出願人	397056695
(86) (22) 出願日	平成19年10月30日 (2007.10.30)		サノフィーアベンティス・ドイツュラント
(85) 翻訳文提出日	平成21年6月26日 (2009.6.26)		・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク
(86) 国際出願番号	PCT/EP2007/009395		テル・ハフツング
(87) 国際公開番号	W02008/058630		ドイツ連邦共和国デー 6 5 9 2 9 フラン
(87) 国際公開日	平成20年5月22日 (2008.5.22)		クフルト・アム・マイン・ブリュニングシ
(31) 優先権主張番号	102006053637.1		ユトラーセ 5 0
(32) 優先日	平成18年11月14日 (2006.11.14)	(74) 代理人	100127926
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 結田 純次
		(74) 代理人	100105290
			弁理士 三輪 昭次
		(74) 代理人	100140132
			弁理士 竹林 則幸
		(74) 代理人	100091731
			弁理士 高木 千嘉
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 フッ素で置換された新規な 1, 4-ベンゾチエピン-1, 1-ジオキシド誘導体、その製造方法、その化合物を含む医薬及びその使用

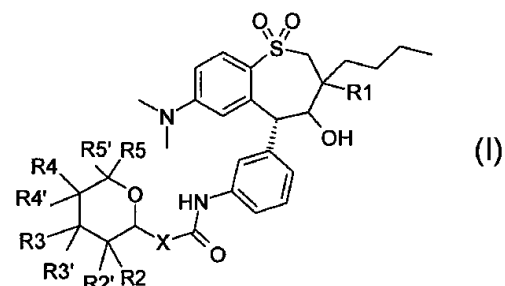
(57) 【要約】

本発明は、式 (I)

【化1】



(I)



(II)

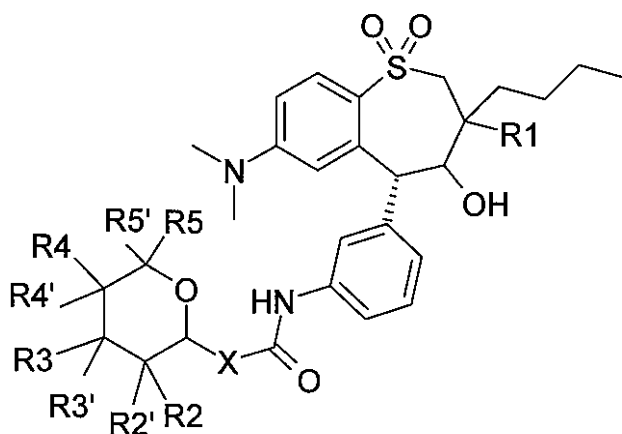
の化合物及びその生理学上許容しうる塩に関する。これらの化合物は、例えば脂質低下剤として適している。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



I

〔式中、意味は、

Xは、O、NH、CH₂又は結合であり；R₁は、(C₁－C₆)－アルキルであり；

R₂、R₂'、R₃、R₃'、R₄、R₄'、R₅、R₅'は、相互に独立してH、F、Cl、Br、I、OH、－(CH₂)－OH、CH₂F、CHF₂、CF₃、NO₂、N₃、CN、S(O)_p－R₆、(C₁－C₆)－アルキレン－S(O)_p－R₆、COOH、COO(C₁－C₆)アルキル、CONH₂、CONH(C₁－C₆)アルキル、CON[(C₁－C₆)アルキル]₂、(C₁－C₆)－アルキル、(C₂－C₆)－アルケニル、(C₂－C₆)－アルキニル、O－(C₁－C₆)－アルキル、ここでアルキル基中の1つ、1つより多い又は全ての水素は、フッ素によって置き換えられてもよく；

フェニル、－(CH₂)－フェニル、－(CH₂)_n－フェニル、O－フェニル、O－(CH₂)_m－フェニル、－(CH₂)－O－(CH₂)_m－フェニル、ここでフェニル環は、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O－(C₁－C₆)－アルキル、(C₁－C₆)－アルキル、NH₂、NH(C₁－C₆)－アルキル、N((C₁－C₆)－アルキル)₂、SO₂－CH₃、COOH、COO－(C₁－C₆)－アルキル、CONH₂によって1～3回置換されてもよく；

ここで常に基R₂、R₂'、R₃、R₃'、R₄、R₄'の少なくとも1つは、フッ素の意味を有するか又はR₅、R₅'は、CH₂F、CHF₂若しくはCF₃の意味を有し；

R₆は、H、OH、(C₁－C₆)－アルキル、NH₂、NH(C₁－C₆)－アルキル、N((C₁－C₆)－アルキル)₂であり；

nは、2、3、4、5、6であり；

mは、1、2、3、4、5、6であり；

pは、0、1、2である〕

の化合物及びその医薬上許容しうる塩。

【請求項 2】

意味が

Xは、NHであり；

R₁は、(C₁－C₆)－アルキルであり；

R₂、R₂'、R₃、R₃'、R₄、R₄'、R₅、R₅'は、相互に独立してH、F、Cl、Br、I、OH、－(CH₂)－OH、CH₂F、CHF₂、CF₃、NO₂、

N_3 、 CN 、 $S(O)_p-R_6$ 、 (C_1-C_6) －アルキレン－ $S(O)_p-R_6$ 、 $COOH$ 、 $COO(C_1-C_6)$ アルキル、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_1-C_6)$ アルキル、 $CON[(C_1-C_6)$ アルキル] $_2$ 、 (C_1-C_6) －アルキル、 (C_2-C_6) －アルケニル、 (C_2-C_6) －アルキニル、 $O-(C_1-C_6)$ －アルキル、ここでアルキル基中の1つ、1つより多い又は全ての水素は、フッ素によって置き換えられてもよく；

フェニル、 $-(CH_2)$ －フェニル、 $-(CH_2)_n$ －フェニル、 O －フェニル、 $O-(CH_2)_m$ －フェニル、 $-(CH_2)-O-(CH_2)_m$ －フェニル、ここでフェニル環は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 CF_3 、 NO_2 、 CN 、 OCF_3 、 $O-(C_1-C_6)$ －アルキル、 (C_1-C_6) －アルキル、 NH_2 、 $NH(C_1-C_6)$ －アルキル、 $N((C_1-C_6)$ －アルキル) $_2$ 、 SO_2-CH_3 、 $COOH$ 、 $COO-(C_1-C_6)$ －アルキル、 $CONH_2$ によって1～3回置換されてもよく；

ここで常に基 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' の少なくとも1つは、フッ素を意味するか又は R_5 、 R_5' は、 CF_2F 、 CHF_2 若しくは CF_3 を意味し；

R_6 は、 H 、 OH 、 (C_1-C_6) －アルキル、 NH_2 、 $NH(C_1-C_6)$ －アルキル、 $N((C_1-C_6)$ －アルキル) $_2$ であり；

n は、2、3、4、5、6であり；

m は、1、2、3、4、5、6であり；

p は、0、1、2である；

請求項1に記載の式Iの化合物及びその医薬上許容しうる塩。

【請求項3】

意味が

X は、 NH であり；

R_1 は、 (C_1-C_6) －アルキルであり；

R_4 は、 F であり；

R_4' は、 H 、 F であり；

R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_5 、 R_5' は、相互に独立して H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 $-(CH_2)-OH$ 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 NO_2 、 N_3 、 CN 、 $S(O)_p-R_6$ 、 (C_1-C_6) －アルキレン－ $S(O)_p-R_6$ 、 $COOH$ 、 $COO(C_1-C_6)$ アルキル、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_1-C_6)$ アルキル、 $CON[(C_1-C_6)$ アルキル] $_2$ 、 (C_1-C_6) －アルキル、 (C_2-C_6) －アルケニル、 (C_2-C_6) －アルキニル、 $O-(C_1-C_6)$ －アルキル、ここでアルキル基中の1つ、1つより多い又は全ての水素は、フッ素によって置き換えられてもよく；

フェニル、 $-(CH_2)$ －フェニル、 $-(CH_2)_n$ －フェニル、 O －フェニル、 $O-(CH_2)_m$ －フェニル、 $-(CH_2)-O-(CH_2)_m$ －フェニル、ここでフェニル環は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 CF_3 、 NO_2 、 CN 、 OCF_3 、 $O-(C_1-C_6)$ －アルキル、 (C_1-C_6) －アルキル、 NH_2 、 $NH(C_1-C_6)$ －アルキル、 $N((C_1-C_6)$ －アルキル) $_2$ 、 SO_2-CH_3 、 $COOH$ 、 $COO-(C_1-C_6)$ －アルキル、 $CONH_2$ によって1～3回置換されてもよく；

R_6 は、 H 、 OH 、 (C_1-C_6) －アルキル、 NH_2 、 $NH(C_1-C_6)$ －アルキル、 $N((C_1-C_6)$ －アルキル) $_2$ であり；

n は、2、3、4、5、6であり；

m は、1、2、3、4、5、6であり；

p は、0、1、2である；

請求項1又は2に記載の式Iの化合物及びその医薬上許容しうる塩。

【請求項4】

意味が、

X は、 O 、 NH 、 CH_2 又は結合であり；

R_1 は、 (C_1-C_6) －アルキルであり；

R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' は、相互に独立して H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 $-(CH_2)-OH$ 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 NO_2 、 N_3 、 CN 、 S

10

20

30

40

50

(O)_p-R₆、(C₁-C₆)-アルキレン-S(O)_p-R₆、COOH、COO(C₁-C₆)アルキル、CONH₂、CONH(C₁-C₆)アルキル、CON[(C₁-C₆)アルキル]₂、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、O-(C₁-C₆)-アルキル、ここでアルキル基中の1つ、1つより多い又は全ての水素は、フッ素によって置き換えられてもよく；

フェニル、-(CH₂)-フェニル、-(CH₂)_n-フェニル、O-フェニル、O-(CH₂)_m-フェニル、-(CH₂)-O-(CH₂)_m-フェニル、ここでフェニル環は、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、NH₂、NH(C₁-C₆)-アルキル、N((C₁-C₆)-アルキル)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-アルキル、CONH₂によって1～3回置換されてもよく；

10

R₅、R₅'は、相互に独立してH、-(CH₂)-OH、CH₂F、CHF₂、CF₃、S(O)_p-R₆、(C₁-C₆)-アルキレン-S(O)_p-R₆、COOH、COO(C₁-C₆)アルキル、CONH₂、CONH(C₁-C₆)アルキル、CON[(C₁-C₆)アルキル]₂、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、O-(C₁-C₆)-アルキル、ここでアルキル基中の1つ、1つより多い又は全ての水素は、フッ素によって置き換えられてもよく；

フェニル、-(CH₂)-フェニル、-(CH₂)_n-フェニル、O-フェニル、O-(CH₂)_m-フェニル、-(CH₂)-O-(CH₂)_m-フェニル、ここでフェニル環は、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、NH₂、NH(C₁-C₆)-アルキル、N((C₁-C₆)-アルキル)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-アルキル、CONH₂によって1～3回置換されてもよく；

20

ここで常に基R₂、R₂'、R₃、R₃'、R₄、R₄'の少なくとも1つは、フッ素の意味を有するか又はR₅、R₅'は、CH₂F、CHF₂若しくはCF₃の意味を有し；

R₆は、H、OH、(C₁-C₆)-アルキル、NH₂、NH(C₁-C₆)-アルキル、N((C₁-C₆)-アルキル)₂であり；

nは、2、3、4、5、6であり；

mは、1、2、3、4、5、6であり；

30

pは、0、1、2である；

請求項1に記載の式Iの化合物及びその医薬上許容しうる塩。

【請求項5】

意味が、

Xは、NHであり；

R₁は、(C₁-C₆)-アルキルであり；

R₂、R₂'、R₃、R₃'、R₄、R₄'は、相互に独立してH、F、Cl、Br、I、OH、-(CH₂)-OH、CH₂F、CHF₂、CF₃、NO₂、N₃、CN、S(O)_p-R₆、(C₁-C₆)-アルキレン-S(O)_p-R₆、COOH、COO(C₁-C₆)アルキル、CONH₂、CONH(C₁-C₆)アルキル、CON[(C₁-C₆)アルキル]₂、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、O-(C₁-C₆)-アルキル、ここでアルキル基中の1つ、1つより多い又は全ての水素は、フッ素によって置き換えられてもよく；

40

フェニル、-(CH₂)-フェニル、-(CH₂)_n-フェニル、O-フェニル、O-(CH₂)_m-フェニル、-(CH₂)-O-(CH₂)_m-フェニル、ここでフェニル環は、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、NH₂、NH(C₁-C₆)-アルキル、N((C₁-C₆)-アルキル)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-アルキル、CONH₂によって1～3回置換されてもよく；

R₅、R₅'は、相互に独立してH、-(CH₂)-OH、CH₂F、CHF₂、CF₃

50

$_3$ 、 $S(O)_p-R6$ 、 (C_1-C_6) －アルキレン－ $S(O)_p-R6$ 、 $COOH$ 、 $COO(C_1-C_6)$ アルキル、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_1-C_6)$ アルキル、 $CON[(C_1-C_6)$ アルキル] $_2$ 、 (C_1-C_6) －アルキル、 (C_2-C_6) －アルケニル、 (C_2-C_6) －アルキニル、 $O-(C_1-C_6)$ －アルキル、ここでアルキル基中の1つ、1つより多い又は全ての水素は、フッ素によって置き換えられてもよく；

フェニル、 $-(CH_2)$ －フェニル、 $-(CH_2)_n$ －フェニル、 O －フェニル、 $O-(CH_2)_m$ －フェニル、 $-(CH_2)-O-(CH_2)_m$ －フェニル、ここでフェニル環は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 CF_3 、 NO_2 、 CN 、 OCF_3 、 $O-(C_1-C_6)$ －アルキル、 (C_1-C_6) －アルキル、 NH_2 、 $NH(C_1-C_6)$ －アルキル、 $N((C_1-C_6)$ －アルキル) $_2$ 、 SO_2-CH_3 、 $COOH$ 、 $COO-(C_1-C_6)$ －アルキル、 $CONH_2$ によって1～3回置換されてもよく；

ここで常に基 $R2$ 、 $R2'$ 、 $R3$ 、 $R3'$ 、 $R4$ 、 $R4'$ の少なくとも1つは、フッ素の意味を有するか又は $R5$ 、 $R5'$ は、 CH_2F 、 CHF_2 若しくは CF_3 の意味を有し；

$R6$ は、 H 、 OH 、 (C_1-C_6) －アルキル、 NH_2 、 $NH(C_1-C_6)$ －アルキル、 $N((C_1-C_6)$ －アルキル) $_2$ であり；

n は、2、3、4、5、6であり；

m は、1、2、3、4、5、6であり；

p は、0、1、2である；

請求項4に記載の式Iの化合物及びその医薬上許容しうる塩。

【請求項6】

意味が、

X は、 NH であり；

$R1$ は、 (C_1-C_6) －アルキルであり；

$R4$ は、 F であり；

$R4'$ は、 H 、 F であり；

$R2$ 、 $R2'$ 、 $R3$ 、 $R3'$ は、相互に独立して H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 $-(CH_2)-OH$ 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 NO_2 、 N_3 、 CN 、 $S(O)_p-R6$ 、 (C_1-C_6) －アルキレン－ $S(O)_p-R6$ 、 $COOH$ 、 $COO(C_1-C_6)$ アルキル、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_1-C_6)$ アルキル、 $CON[(C_1-C_6)$ アルキル] $_2$ 、 (C_1-C_6) －アルキル、 (C_2-C_6) －アルケニル、 (C_2-C_6) －アルキニル、 $O-(C_1-C_6)$ －アルキル、ここでアルキル基中の1つ、1つより多い又は全ての水素は、フッ素によって置き換えられてもよく；

フェニル、 $-(CH_2)$ －フェニル、 $-(CH_2)_n$ －フェニル、 O －フェニル、 $O-(CH_2)_m$ －フェニル、 $-(CH_2)-O-(CH_2)_m$ －フェニル、ここでフェニル環は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 CF_3 、 NO_2 、 CN 、 OCF_3 、 $O-(C_1-C_6)$ －アルキル、 (C_1-C_6) －アルキル、 NH_2 、 $NH(C_1-C_6)$ －アルキル、 $N((C_1-C_6)$ －アルキル) $_2$ 、 SO_2-CH_3 、 $COOH$ 、 $COO-(C_1-C_6)$ －アルキル、 $CONH_2$ によって1～3回置換されてもよく；

$R5$ 、 $R5'$ は、相互に独立して H 、 $-(CH_2)-OH$ 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 $S(O)_p-R6$ 、 (C_1-C_6) －アルキレン－ $S(O)_p-R6$ 、 $COOH$ 、 $COO(C_1-C_6)$ アルキル、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_1-C_6)$ アルキル、 $CON[(C_1-C_6)$ アルキル] $_2$ 、 (C_1-C_6) －アルキル、 (C_2-C_6) －アルケニル、 (C_2-C_6) －アルキニル、 $O-(C_1-C_6)$ －アルキル、ここでアルキル基中の1つ、1つより多い又は全ての水素は、フッ素によって置き換えられてもよく；

フェニル、 $-(CH_2)$ －フェニル、 $-(CH_2)_n$ －フェニル、 O －フェニル、 $O-(CH_2)_m$ －フェニル、 $-(CH_2)-O-(CH_2)_m$ －フェニル、ここでフェニル環は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 CF_3 、 NO_2 、 CN 、 OCF_3 、 $O-(C_1-C_6)$ －アルキル、 (C_1-C_6) －アルキル、 NH_2 、 $NH(C_1-C_6)$ －アルキル、 $N((C_1-C_6)$ －アルキル) $_2$ 、 SO_2-CH_3 、 $COOH$ 、 $COO-(C_1-C_6)$

ーアルキル、 CONH_2 によって1～3回置換されてもよく；

R 6は、H、OH、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ ーアルキル、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ ーアルキル、 $\text{N}((\text{C}_1 - \text{C}_6)$ ーアルキル) $_2$ であり；

nは、2、3、4、5、6であり；

mは、1、2、3、4、5、6であり；

pは、0、1、2である；

請求項4又は5に記載の式Iの化合物及びその医薬上許容しうる塩。

【請求項7】

意味が、

Xは、NHであり；

R 1は、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ ーアルキルであり；

R 4は、Fであり；

R 4'は、H、Fであり；

R 2、R 3は、OHであり；

R 2'、R 3'は、Hであり；

R 5は、 $-(\text{CH}_2)_p - \text{OH}$ 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 $\text{S}(\text{O})_p - \text{R}_6$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ ーアルキレン $- \text{S}(\text{O})_p - \text{R}_6$ 、 COOH 、 $\text{COO}(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 CONH_2 、 $\text{CONH}(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $\text{CON}[(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル] $_2$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ ーアルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_6)$ ーアルケニル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_6)$ ーアルキニル、 $\text{O}-(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ ーアルキル、ここでアルキル基中の1つ、1つより多い又は全ての水素は、フッ素によって置き換えられてもよく；

R 5'は、Hであり；

R 6は、H、OH、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ ーアルキル、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ ーアルキル、 $\text{N}((\text{C}_1 - \text{C}_6)$ ーアルキル) $_2$ であり；

nは、2、3、4、5、6であり；

mは、1、2、3、4、5、6であり；

pは、0、1、2である；

請求項4～6のいずれか1項に記載の式Iの化合物及びその医薬上許容しうる塩。

【請求項8】

医薬として使用するための請求項1～7のいずれか1項に記載の式Iの化合物。

【請求項9】

請求項1～7のいずれか1項に記載の式Iの化合物を含む医薬。

【請求項10】

請求項1～7のいずれか1項に記載の式Iの化合物及び少なくとも1つのさらなる活性成分を含む医薬。

【請求項11】

さらなる活性成分として脂質代謝を正常化する1つ又はそれ以上の化合物を含む、請求項10に記載の医薬。

【請求項12】

さらなる活性成分として1つ又はそれ以上の抗糖尿病薬、血糖低下活性成分、HMG CoA還元酵素阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、PPARガンマアゴニスト、PPARアルファアゴニスト、PPARアルファ／ガンマアゴニスト、PPARデルタアゴニスト、フィブレート、MTP阻害剤、胆汁酸吸収阻害剤、MTP阻害剤、CETP阻害剤、ポリマー胆汁酸吸着剤、LDL受容体インデューサー、ACAT阻害剤、抗酸化剤、リポ蛋白リパーゼ阻害剤、ATPクエン酸リアーゼ阻害剤、スクアレンシンテターゼ阻害剤、リポ蛋白(a)アンタゴニスト、HM74A受容体アゴニスト、リパーゼ阻害剤、インスリン、スルホニル尿素、ビグアニド、メグリチニド、チアゾリジンジオン、 α -グルコシダーゼ阻害剤、ベータ細胞のATP感受性カリウムチャネル上で作用する活性成分、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、グルコキナーゼの活性化剤、糖新生の阻害剤、フルクトース-1,6-ビスフォスファターゼの阻害剤、グルコー

10

20

30

40

50

ス輸送体 4 のモジュレーター、グルタミンーフルクトースー 6ーリン酸アミドトランスフェラーゼの阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼ I V の阻害剤、11ーベーターヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 1 の阻害剤、チロシンホスファターゼ 1 B の阻害剤、ナトリウム依存性グルコース輸送体 1 又は 2 のモジュレーター、GPR 40 のモジュレーター、ホルモン感受性リパーゼの阻害剤、アセチル CoA カルボキシラーゼの阻害剤、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼの阻害剤、グリコーゲンシンターゼキナーゼー 3 ベーターの阻害剤、プロテインキナーゼ C ベーターの阻害剤、エンドセリンー A 受容体アンタゴニスト、I カップ B キナーゼの阻害剤、グルココルチコイド受容体のモジュレーター、CAR T アゴニスト、NPY アゴニスト、MC 4 アゴニスト、オレキシンアゴニスト、H3 アゴニスト、TNF アゴニスト、CRF アゴニスト、CRF BP アンタゴニスト、ウロコルチンアゴニスト、 β 3 アゴニスト、CB 1 受容体アンタゴニスト、MSH (メラニン細胞刺激ホルモン) アゴニスト、CCK アゴニスト、セロトニン再取込阻害剤、混合型セロトニン作動性及びノルアドレナリン作動性化合物、5HT アゴニスト、ボンベシンアゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、成長ホルモン、成長ホルモン放出化合物、TRH アゴニスト、脱共役タンパク質 2 若しくは 3 のモジュレーター、レプチンアゴニスト、DA アゴニスト (プロモクリプチン、ドプレキシン)、リパーゼ/アミラーゼ阻害剤、PPAR モジュレーター、RXR モジュレーター又は TR- β アゴニスト又はアンフェタミンを含む、請求項 11 に記載の医薬、

10

【請求項 13】

さらなる賦形剤として 1 つ又はそれ以上の金属塩を含む、請求項 8 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の医薬。

20

【請求項 14】

脂質代謝障害を治療する薬剤として使用するための請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物。

【請求項 15】

活性成分を医薬上適切な担体と混合し、そしてこの混合物を投与に適した形態に転換することを含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物を含む医薬の製造方法。

【請求項 16】

高脂血症を治療する薬剤を製造するための請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の使用。

30

【請求項 17】

血清コレステロールレベルを低下させる薬剤を製造するための請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の使用。

【請求項 18】

動脈硬化性の症状を治療する薬剤を製造するための請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の使用。

【請求項 19】

インスリン抵抗性を治療する薬剤を製造するための請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の使用。

40

【請求項 20】

CNS 障害を治療する薬剤を製造するための請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 21】

統合失調症を治療する薬剤を製造するための請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 22】

アルツハイマー病を治療する薬剤を製造するための請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

本発明は、フッ素置換された1,4-ベンゾチエピン1,1-ジオキシド誘導体、及びその生理学上許容しうる塩に関する。

【背景技術】

【0002】

類似した構造の1,4-ベンゾチエピン1,1-ジオキシド誘導体は、以前に記載されている（特許文献1）。

【先行技術文献】

【特許文献】

10

【0003】

【特許文献1】US 5, 994, 391

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明は、脂質低下効果を示すさらなる化合物を提供することを目的とする。

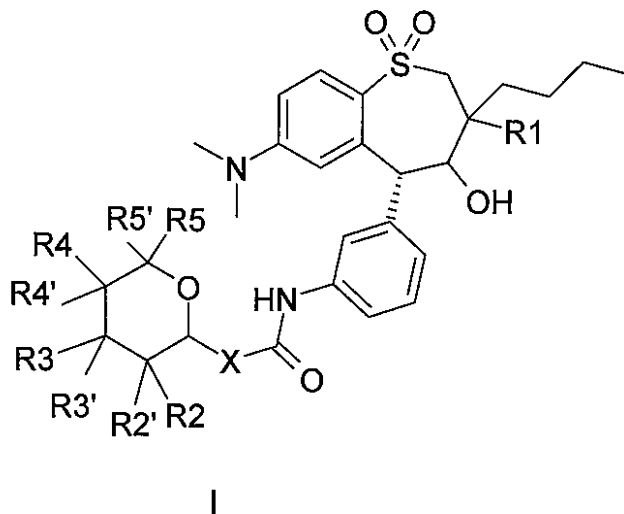
【課題を解決するための手段】

【0005】

従って、本発明は、式 I

【化1】

20



30

〔式中、意味は、

Xは、O、NH、CH₂又は結合であり；

R₁は、(C₁-C₆)-アルキルであり；

R₂、R₂'、R₃、R₃'、R₄、R₄'、R₅、R₅'は、相互に独立してH、F、Cl、Br、I、OH、-(CH₂)-OH、CH₂F、CHF₂、CF₃、NO₂、N₃、CN、S(O)_p-R₆、(C₁-C₆)-アルキレン-S(O)_p-R₆、COOH、COO(C₁-C₆)-アルキル、CONH₂、CONH(C₁-C₆)-アルキル、CON[(C₁-C₆)-アルキル]₂、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、O-(C₁-C₆)-アルキル、ここでアルキル基中の1つ、1つより多い又は全ての水素は、フッ素によって置き換えられてもよく；フェニル、-(CH₂)-フェニル、-(CH₂)_n-フェニル、O-フェニル、O-(CH₂)_m-フェニル、-(CH₂)-O-(CH₂)_m-フェニル、ここでフェニル環は、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、NH₂、NH(C₁-C₆)-アルキル、N((C₁-C₆)-アルキル)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-

40

50

アルキル、 CONH_2 によって 1～3 回置換されてもよく；

ここで常に基 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' の少なくとも 1 つは、フッ素の意味を有するか又は R_5 、 R_5' は、 CH_2F 、 CHF_2 若しくは CF_3 の意味を有し；

R_6 は、 H 、 OH 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキル、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキル、 $\text{N}((\text{C}_1 - \text{C}_6) - \text{アルキル})_2$ であり；

n は、2、3、4、5、6 であり；

m は、1、2、3、4、5、6 であり；

p は、0、1、2 である]

の化合物及びその医薬上許容しうる塩に関する。

【0006】

好ましいのは、意味が

X は、 NH であり；

R_1 は、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキルであり；

R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_5' は、相互に独立して H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 $-(\text{CH}_2) - \text{OH}$ 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 NO_2 、 N_3 、 CN 、 $\text{S}(\text{O})_p - \text{R}_6$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキレン - $\text{S}(\text{O})_p - \text{R}_6$ 、 COOH 、 $\text{COO}(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 CONH_2 、 $\text{CONH}(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $\text{CON}[(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル] $_2$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_6)$ - アルケニル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_6)$ - アルキニル、 $\text{O} - (\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキル、ここでアルキル基中の 1 つ、1 つより多い又は全ての水素は、フッ素によって置き換えられてもよく；

フェニル、 $-(\text{CH}_2) - \text{フェニル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{フェニル}$ 、 $\text{O} - \text{フェニル}$ 、 $\text{O} - (\text{CH}_2)_m - \text{フェニル}$ 、 $-(\text{CH}_2) - \text{O} - (\text{CH}_2)_m - \text{フェニル}$ 、ここでフェニル環は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 CF_3 、 NO_2 、 CN 、 OCF_3 、 $\text{O} - (\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキル、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキル、 $\text{N}((\text{C}_1 - \text{C}_6) - \text{アルキル})_2$ 、 $\text{SO}_2 - \text{CH}_3$ 、 COOH 、 $\text{COO} - (\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキル、 CONH_2 によって 1～3 回置換されてもよく；

ここで常に基 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' の少なくとも 1 つは、フッ素を意味するか又は R_5 、 R_5' は、 CF_2F 、 CHF_2 若しくは CF_3 を意味し；

R_6 は、 H 、 OH 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキル、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキル、 $\text{N}((\text{C}_1 - \text{C}_6) - \text{アルキル})_2$ であり；

n は、2、3、4、5、6 であり；

m は、1、2、3、4、5、6 であり；

p は、0、1、2 である；

式 I の化合物及びその医薬上許容しうる塩である。

【0007】

特に好ましいのは、意味が

X は、 NH であり；

R_1 は、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキルであり；

R_4 は、 F であり；

R_4' は、 H 、 F であり；

R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_5 、 R_5' は、相互に独立して H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 $-(\text{CH}_2) - \text{OH}$ 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 NO_2 、 N_3 、 CN 、 $\text{S}(\text{O})_p - \text{R}_6$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキレン - $\text{S}(\text{O})_p - \text{R}_6$ 、 COOH 、 $\text{COO}(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 CONH_2 、 $\text{CONH}(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $\text{CON}[(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル] $_2$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_6)$ - アルケニル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_6)$ - アルキニル、 $\text{O} - (\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキル、ここでアルキル基中の 1 つ、1 つより多い又は全ての水素は、フッ素によって置き換えられてもよく；

フェニル、 $-(\text{CH}_2) - \text{フェニル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{フェニル}$ 、 $\text{O} - \text{フェニル}$ 、 $\text{O} - (\text{CH}_2)_m - \text{フェニル}$ 、 $-(\text{CH}_2) - \text{O} - (\text{CH}_2)_m - \text{フェニル}$ 、ここでフェニル環は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 CF_3 、 NO_2 、 CN 、 OCF_3 、 $\text{O} - (\text{C}_1 - \text{C}_6)$

10

20

30

40

50

) -アルキル、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル、 NH_2 、 $NH(C_1 - C_6)$ -アルキル、 $N((C_1 - C_6) -アルキル)_2$ 、 $SO_2 - CH_3$ 、 $COOH$ 、 $COO - (C_1 - C_6)$ -アルキル、 $CONH_2$ によって1～3回置換されてもよく；

R_6 は、 H 、 OH 、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル、 NH_2 、 $NH(C_1 - C_6)$ -アルキル、 $N((C_1 - C_6) -アルキル)_2$ であり；

n は、2、3、4、5、6 であり；

m は、1、2、3、4、5、6 であり；

p は、0、1、2 である；

式 I の化合物及びその医薬上許容しうる塩である。

【0008】

10

さらに、好ましいのは、基 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_5' の1つ、2つ又は3つが OH の意味を有する式 I の化合物である。

【0009】

一実施態様において好ましい式 I の化合物は、基 X が O であるものである。

【0010】

一実施態様において好ましい式 I の化合物は、基 X が NH であるものである。

【0011】

一実施態様において好ましい式 I の化合物は、基 X が CH_2 であるものである。

【0012】

一実施態様において好ましい式 I の化合物は、基 R_1 がブチルであるものである。

20

【0013】

一実施態様において好ましい式 I の化合物は、基 R_1 がエチルであるものである。

【0014】

一実施態様において好ましい式 I の化合物は、基 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_5' 、 R_6 又は R_6' の少なくとも1つの基が CH_2OH であるものである。

【0015】

一実施態様において好ましい式 I の化合物は、基 R_2 、 R_2' 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_5' 、 R_6 又は R_6' の少なくとも1つの基が CH_2OSO_3H であるものである。

30

【0016】

一実施態様において好ましい式 I の化合物は、基 R_5 又は R_5' の少なくとも1つが CH_2OH であるものである。

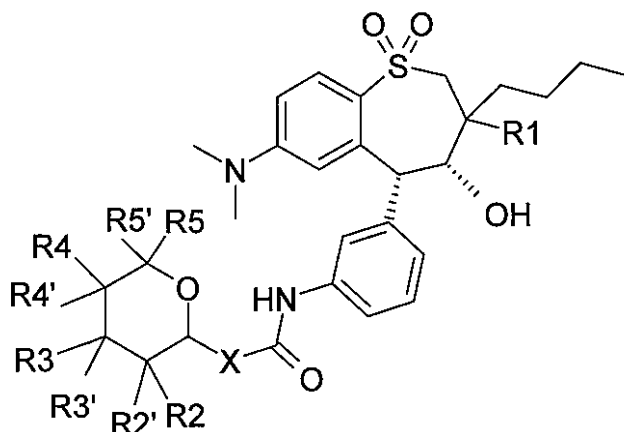
【0017】

一実施態様において好ましい式 I の化合物は、基 R_5 又は R_5' の少なくとも1つが CH_2OSO_3H であるものである。

【0018】

一実施態様において好ましい式 I の化合物は、式 I の構造が以下：

【化 2】



10

のとおりであるものである。

【0019】

基又は置換基が、式 I の化合物において 1 回よりも多く存在しうる場合、それらは、全て相互に独立して記載された意味を有し、そして同一又は異なってもよい。

【0020】

基 R 1、R 2、R 2'、R 3、R 3'、R 4、R 4'、R 5、R 5' 及び R 6 中のアルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン及びアルキニレン基は、直鎖又は分枝鎖のいずれかでありうる。

20

【0021】

本発明は、その互変異性体、ラセミ体、ラセミ混合物、立体異性体の混合物、純粋な立体異性体、ジアステレオ異性体の混合物、純粋なジアステレオ異性体の形態の式 I の化合物に関する。混合物は、例えばクロマトグラフィの手段によって分離される。

【0022】

医薬上許容しうる塩は、水中でのその溶解度が最初の、すなわち基本化合物のそれより大きい、特に医療用途に適している。これらの塩は、医薬上許容しうるアニオン又はカチオンを有しなければならない。本発明の化合物の適切な医薬上許容しうる酸付加塩は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸及び硫酸、並びに有機酸、例えば酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グリコール酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、コハク酸、p-トルエンスルホン酸及び酒石酸の塩である。適切な医薬上許容しうる塩基性塩は、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（例えばナトリウム及びカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えばマグネシウム及びカルシウム塩）、トロメタモール（2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール）、ジエタノールアミン、リシン又はエチレンジアミンである。

30

【0023】

例えばトリフルオロ酢酸塩のような医薬上許容しえないアニオンとの塩は、同様に医薬上許容しうる塩を製造若しくは精製するための有用な中間体として及び／又は非治療上の、例えばインビトロ用途に使用するために本発明の構成内に属する。

40

【0024】

本発明の化合物は、種々の多形性の形態、例えばアモルファス及び結晶性の多形性形態として存在することができる。本発明による化合物の全ての多形性形態は、本発明の構成内に属し、そして本発明のさらなる態様である。

【0025】

以下、「式 I の化合物」に対する全ての言及は、上に記載された式 I の化合物、並びに本明細書に記載されたその塩及び溶媒和物を言う。

【0026】

50

アルキル基は、例えばメチル、エチル、イソプロピル、*tert*-ブチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルのような8個までの炭素を有する直鎖又は分枝鎖炭化水素鎖を意味する。アルキル基は、上記のように1回又は1回より多く置換されてもよい。

【0027】

また、式Iの化合物は、さらなる活性成分と組み合わせて投与することができる。

【0028】

所望の生物学的効果を達成するのに必要な式Iの化合物の量は、多くの要因、例えば、選択された特定の化合物、使用目的、投与様式及び患者の臨床状態に左右される。一日量は、一般に一日当たり及び体重キログラム当たり0.3mgから100mgまでの範囲（典型的に3mgから50mg）、例えば3~10mg/kg/日である。静脈内用量は、例えば0.3mgから1.0mg/kgまでの範囲であることができ、それは毎分キログラム当たり10ngから100ngまでの注入剤（infusion）として適切に投与することができる。これらの目的に適した注入液（infusion solutions）は、例えばミリリットル当たり0.1ngから10mgまで、典型的に1ngから10mgまでを含むことができる。一回量は、例えば活性成分1mgから10gまでを含むことができる。従って、注射用アンプルは、例えば1mgから100mgまで含むことができ、そして例えば錠剤又はカプセル剤のような経口投与することができる一回量製剤は、例えば1.0から1000mgまで、典型的に10から600mgまで含むことができる。前記状態を治療するため、式Iの化合物は、それ自体、化合物として使用することができるが、それは、許容しうる担体との医薬組成物の形態であることが好ましい。当然のことながら、担体は、それが組成物の他の成分と適合し、かつ患者の健康に有害でないという点で許容されなければならない。担体は、固体又は液体又は両方であってもよく、そして化合物を用いて、一回量として、例えば活性成分0.05%から95質量%までを含みうる錠剤として処方することが好ましい。式Iの他の化合物を含む、他の医薬上活性物質は、同様に存在することができる。本発明の医薬組成物は、知られている製薬方法の1つによって製造することができ、それは本質的に成分を薬理学上許容しうる担体及び／又は賦形剤と混合することからなる。

【0029】

本発明の医薬組成物は、経口、直腸、局所、口腔（例えば舌下）及び非経口（例えば皮下、筋肉内、皮内又は静脈内）投与に適したものであるが、最も適切な投与様式は、それぞれ個々の場合において、治療する状態の性質及び重症度並びに各場合に使用する式Iの化合物の性質に左右される。また、コーティング製剤及びコーティングされた遅延放出製剤は、本発明の構成内に属する。好ましいのは、酸及び胃液耐性のある製剤である。胃液に耐性のある適切なコーティングとしては、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート及びメタクリル酸とメタクリル酸メチルとのアニオン性ポリマーが含まれる。

【0030】

経口投与に適した医薬化合物は、例えば、カプセル剤、カシェ剤、可舐錠剤又は錠剤のような個々の単位形態であることができ、これらはそれぞれ所定量の式Iの化合物を；粉末又は顆粒として；水性又は非水性液体中の溶液又は懸濁液として；又は水中油若しくは油中水型乳濁液として含む。すでに記載したようなこれらの組成物は、活性成分と担体（それは1つ又はそれ以上のさらなる成分からなることができる）とを接触させる工程を含むいずれかの適切な製薬方法によって製造される。一般に、組成物は、活性成分を液体及び／又は微粉碎された固形担体と共に一様及び均一に混合し、その後、必要に応じて生成物を成形することによって製造される。従って、例えば、錠剤は、化合物の粉末又は顆粒を必要に応じて1つ又はそれ以上のさらなる成分と共に圧縮又は成形することによって製造することができる。圧縮錠剤は、必要に応じて、適切な装置中で結合剤、滑剤、不活性希釈剤及び／又は1つの（又はそれ以上の）界面活性／分散剤と混合した、例えば粉末又は顆粒のような自由に流動する形態の化合物を錠剤にすることによって製造することができる。湿製錠剤は、粉末形態にある、不活性液体希釈剤で湿らせた化合物を適切な装置中

で成形することによって製造することができる。

【0031】

口腔（舌下）投与に適した医薬組成物としては、香料、通常スクロース及びアラビアゴム又はトラガカントと共に式 I の化合物を含む可舐錠剤、並びに不活性基材、例えばゼラチン及びグリセロール又はスクロース及びアラビアゴム中に化合物を含むトローチが含まれる。

【0032】

非経口投与に適した医薬組成物は、対象となるレシピエントの血液と好ましくは等張性である、式 I の化合物の滅菌水性製剤を含むことが好ましい。これらの製剤は、静脈内に投与することが好ましいが、皮下、筋肉内又は皮内注射によって投与することもできる。好ましくは、これらの製剤は、化合物を水と混合し、そして生成した溶液を滅菌し、血液と等張性にするによって製造することができる。本発明の注射可能な組成物は、一般に活性化化合物 0.1 から 5 質量%までを含む。

【0033】

直腸投与に適した医薬組成物は、一回量の坐剤形態であることが好ましい。これは、式 I の化合物を 1 つ又はそれ以上の慣用の固形担体、例えばカカオ脂と混合し、生成した混合物を成形することによって製造することができる。

【0034】

皮膚上で局所使用するのに適した医薬組成物は、軟膏、クリーム、ローション、ペースト、スプレー、エアロゾル又はオイルの形態であることが好ましい。使用できる担体は、ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、アルコール及びこれらの物質のうちの 2 つ又はそれ以上の組み合わせである。活性成分は、一般に組成物の 0.1 から 15 質量%まで、例えば 0.5 から 2 %までの濃度で存在する。

【0035】

また、経皮投与も可能である。経皮用途に適した医薬組成物は、患者の表皮と長期的に緊密に接触するのに適した単一の貼付剤の形態であることができる。このような貼付剤は、緩衝化され、必要に応じて接着剤中に溶解及び／又は分散されるか又はポリマー中に分散された水溶液中の活性成分を適切に含む。適切な活性成分濃度は、約 1 %～35 %、好ましくは約 3 %～15 %である。特定の可能性として、活性成分が、例えば、Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986)に記載されたようなエレクトロトランスポート又はイオントフォoresisによって放出される。

【0036】

配合剤に適したさらなる活性成分は、Rote Liste 2006, chapter 12に記載された全ての抗糖尿病薬；Rote Liste 2006, chapter 1に記載された全ての体重減量剤／食欲抑制剤；Rote Liste 2006, chapter 58に記載された全ての脂質低下剤である。それらは、特に効果における相乗的改善のために式 I の本発明の化合物と組み合わせることができる。活性成分の組合せは、患者に活性成分を別々に投与することによって又は複数の活性成分が医薬製剤中に存在する配合剤の形態のいずれかで投与することができる。以下に挙げる活性成分のほとんどは、USP Dictionary of USAN及びInternational Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001に記載されている。

【0037】

抗糖尿病薬には、インスリン及びインスリン誘導体、例えばランタス^(R) (www.lantus.com参照) 若しくはHMR 1964若しくはレベミル^(R) (インスリンデテミル) 若しくはWO 2005005477に記載されたもの(Novo Nordisk)、速効性インスリン (US 6, 221, 633参照)、吸入インスリン、例えばエクスペラ^(R)、又は経口インスリン、例えばIN-105 (Nobex) 若しくはOral-lynTM (Generex Biotechnology)、GLP-1誘導体、例えばエクセナチド、リラグルチド、若しくはNovo Nordisk A/SのWO 98/08871、WO 2005027978、WO 2006037811若しくはWO 2006037810中、ZealandのWO 01/04156中、若しくはBeaufour-IpsenのWO 00/34331中に開示されたもの、酢酸プラムリンチド (Symlin; Amylin Pharmaceutica

10

20

30

40

50

ls)、並びに経口的に有効な血糖低下活性成分が含まれる。

【0038】

経口的に有効な血糖低下活性成分には、好ましくは
スルホニル尿素、
ビグアニジン、
メグリチニド、
オキサジアゾリンジオン、
チアゾリジンジオン、
グルコシダーゼ阻害剤、
グリコーゲンホスホリラーゼの阻害剤、
グルカゴンアンタゴニスト、
グルコキナーゼ活性化剤、
フルクトース-1,6-ビスホスファターゼの阻害剤、
グルコース輸送体4 (GLUT4) のモジュレーター、
グルタミナーフルクトース-6-リン酸アミドトランスフェラーゼ (GFAT) の阻害剤、
GLP-1 アゴニスト、カリウムチャネルオープナー、例えばNovo Nordisk A/SのWO 97/26265 及びWO 99/03861 中に開示されたもの、又はWO 2006045799 (Solvay) 中に開示されたもの、
ジペプチジルペプチダーゼ I V (DPP-IV) の阻害剤、
インスリン増感剤、
糖新生及び/又はグリコーゲン分解の刺激に関与する肝酵素の阻害剤、
グルコース取り込みの、グルコース輸送の及びグルコース再吸収のモジュレーター、
11β-HSD1 の阻害剤、
チロシンホスファターゼ1B (PTP1B) の阻害剤、
ナトリウム依存性グルコース輸送体1又は2 (SGLT1、SGLT2) のモジュレーター、
脂質代謝を変える化合物、例えば抗高脂血症活性成分及び抗脂血症活性成分、食物摂取を減らす化合物、
熱産生を高める化合物、
PPAR及びRXRモジュレーター並びに
ベータ細胞のATP感受性カリウムチャネル(ATP-dependent potassium channel)において作用する活性成分
が含まれる。

【0039】

本発明の一実施態様において、式Iの化合物は、例えばシンバスタチン、フルバスタチン、プラバスタチン、ロバスタチン、アトロバスタチン、セリバスタチン、ロスバスタチン又はL-659699のようなHMG CoA還元酵素阻害剤と組み合わせて投与される。

【0040】

本発明の一実施態様において、式Iの化合物は、例えばエゼチミブ、チクエシド、パマクエシド、FM-V P4 (シトスタノール/カンペステロールアルコールビルホスフェート; Forbes Medi-Tech、WO 2005042692、WO 2005005453)、MD-0727 (Microbia Inc.、WO 2005021497、WO 2005021495) のようなコレステロール吸収阻害剤又はWO 2002066464 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.)、若しくはWO 2005044256 若しくはWO 2005062824 (Merck & Co.) 若しくはWO 2005061451 及びWO 2005061452 (AstraZeneca AB)、及びWO 2006017257 (Phenomix) 若しくはWO 2005033100 (Lipideon Biotechnology AG) に記載された化合物と組み合わせて投与される。

【0041】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、VytorinTM、エゼチミブ及びシンバスタチンの合剤（a fixed combination）と組み合わせて投与される。

【0042】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、エゼチミブとフェノフィブレートとの合剤と組み合わせて投与される。

【0043】

本発明のさらなる実施態様において、式 I の化合物は、フェノフィブレート及びロスバスタチンの合剤と組み合わせて投与される。

【0044】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、ISIS 301012、アポリポ蛋白 B 遺伝子を制御することができるアンチセンスオリゴヌクレオチドと組み合わせて投与される。

10

【0045】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えばロシグリタゾン、ピオグリタゾン、JTT-501、G1262570、R-483、CS-011（リボグリタゾン）のようなPPARガンマアゴニストと組み合わせて投与される。

【0046】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、塩酸ピオグリタゾンと塩酸メトホルミンとの合剤、コンペタクトTMと組み合わせて投与される。

【0047】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、塩酸ピオグリタゾンとのグリメピリドとの合剤、デュエットアクトTM（duetactTM）と組み合わせて投与される。

20

【0048】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、マレイン酸ロシグリタゾンと塩酸メトホルミンとの合剤、アバンダメット^(R)と組み合わせて投与される。

【0049】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えばGW9578、GW-590735、K111、LY-674、KRP-101、DRF-10945のようなPPARアルファアゴニストと組み合わせて投与される。

【0050】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えばナベグリタザール、LY-510929、ONO-5129、E-3030、AVE 8042、AVE 8134、AVE 0847のような、又はPCT/US 00/11833、PCT/US 00/11490、DE 10142734. 4中、若しくはJ.P. Berger et al., TRENDS in Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005中に記載されたような混合型PPARアルファ/ガンマアゴニストと組み合わせて投与される。

30

【0051】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えばGW-501516のようなPPARデルタアゴニストと組み合わせて投与される。

【0052】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、メタグリダセン又はMBX-2044若しくは他の部分PPARガンマアゴニスト/アンタゴニストと組み合わせて投与される。

40

【0053】

本発明のさらなる実施態様において、式 I の化合物は、例えばA 769662のようなAMP活性化プロテインキナーゼ（AMPK）の活性化剤又はUS 20050038068に記載されたそれらの化合物と組み合わせて投与される。

【0054】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えばフェノフィブレート、クロフィブレート又はベザフィブレートのようなフィブレートと組み合わせて投与される。

【0055】

50

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えばインプリタピド、BMS-201038、R-103757 のような MTP 阻害剤又は WO2005085226、WO2005121091、WO2006010423 に記載されたものと組み合わせて投与される。

【0056】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えばトルセトラピブ若しくは JTT-705 のような CETP 阻害剤又は WO2006002342、WO2006010422、WO2006012093 に記載されたものと組み合わせて投与される。

【0057】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えば HMR 1741 のような胆汁酸吸収阻害剤 (US 6, 245, 744、US 6, 221, 897 又は WO00/61568 参照) 又は DE 10 2005 033099. 1 及び DE 10 2005 033100. 9 に記載されたものと組み合わせて投与される。

【0058】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えばコレスチラミン又はコレセバラムのようなポリマー胆汁酸吸着剤と組み合わせて投与される。

【0059】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えば HMR 1171、HMR 1586 のような LDL 受容体インデューサー (US 6, 342, 512 参照)、又は WO2005097738 に記載されたものと組み合わせて投与される。

【0060】

一実施態様において、式 I の化合物は、オマコール^(R) (Omacor^(R)) (オメガ-3 脂肪酸; エイコサペンタエン酸とドコサヘキサエン酸との高度に濃縮されたエチルエステル) と組み合わせて投与される。

【0061】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えばアバシミブ又は SMP-797 のような ACAT 阻害剤と組み合わせて投与される。

【0062】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えば OPC-14117、プロブコール、トコフェロール、アスコルビン酸、 β -カロテン又はセレンウムのような抗酸化剤と組み合わせて投与される。

【0063】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えばビタミン B6 又はビタミン B12 のようなビタミンと組み合わせて投与される。

【0064】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えばイブロリピム (NO-1886) のようなリポ蛋白リパーゼモジュレーターと組み合わせて投与される。

【0065】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えば SB-204990 のような ATP クエン酸リアーゼ阻害剤と組み合わせて投与される。

【0066】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えば BMS-188494 のような又は WO2005077907 に記載されたようなスクアレンシンターゼ阻害剤と組み合わせて投与される。

【0067】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えばゲムカベン (CI-1027) のようなリポ蛋白 (a) アンタゴニストと組み合わせて投与される。

【0068】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えばニコチン酸若しくは MK-0524A と組み合わせた持続放出ナイアシンのような GPR109A のアゴニスト (HM7

10

20

30

40

50

4 A 受容体アゴニスト) 又は WO 2 0 0 6 0 4 5 5 6 5、WO 2 0 0 6 0 4 5 5 6 4、WO 2 0 0 6 0 6 9 2 4 2 に記載されたそれらの化合物と組み合わせて投与される。

【0069】

本発明の別の実施態様において、式 I の化合物は、例えば WO 2 0 0 6 0 6 7 5 3 1、WO 2 0 0 6 0 6 7 5 3 2 に記載されたような G P R 1 1 6 のアゴニストと組み合わせて投与される。

【0070】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えばオーリスタット又はセチリスタット (A T L-9 6 2) のようなリパーゼ阻害剤と組み合わせて投与される。

【0071】

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

【0072】

一実施態様において、式 I の化合物は、例えばトルブタミド、グリベンクラミド、グリピジド又はグリメピリドのようなスルホニル尿素と組み合わせて投与される。

【0073】

一実施態様において、式 I の化合物は、例えば K C P-2 6 5 (WO 2 0 0 3 0 9 7 0 6 4) のようなインスリン分泌を高める物質と組み合わせて投与される。

【0074】

一実施態様において、式 I の化合物は、例えば A P D-6 6 8 のようなグルコース依存性インスリン分泌受容体 (glucose-dependent insulinitropic receptor) (G D I R) のアゴニストと組み合わせて投与される。

【0075】

一実施態様において、式 I の化合物は、例えばメトホルミンのようなビグアニドと組み合わせて投与される。

【0076】

さらに別の実施態様において、式 I の化合物は、例えばレパグリニド又はナテグリニドのようなメグリチニドと組み合わせて投与される。

【0077】

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

【0078】

一実施態様において、式 I の化合物は、例えばミグリトール又はアカルボーズのような α -グルコシダーゼ阻害剤と組み合わせて投与される。

【0079】

一実施態様において、式 I の化合物は、例えばトルブタミド、グリベンクラミド、グリピジド、グリメピリド又はレパグリニドのようなベータ細胞の A T P 依存性カリウムチャネル (ATP-dependent potassium channel) において作用する活性成分と組み合わせて投与される。

【0080】

一実施態様において、式 I の化合物は、1 つより多い上記の化合物と組み合わせて、例えばスルホニル尿素及びメトホルミン、スルホニル尿素及びアカルボーズ、レパグリニド及びメトホルミン、インスリン及びスルホニル尿素、インスリン及びメトホルミン、インスリン及びトログリタゾン、インスリン及びロバスタチン、などと組み合わせて投与される。

【0081】

一実施態様において、式 I の化合物は、例えば P S N-3 5 7 若しくは F R-2 5 8 9

10

20

30

40

50

00のようなグリコーゲンホスホリラーゼの阻害剤又はWO2003084922、WO2004007455、WO2005073229-31若しくはWO2005067932に記載されたものと組み合わせて投与される。

【0082】

一実施態様において、式Iの化合物は、例えばA-770077、NNC-25-2504のような又はWO2004100875若しくはWO2005065680に記載されたようなグルカゴン受容体アンタゴニストと組み合わせて投与される。

【0083】

一実施態様において、式Iの化合物は、例えばLY-2121260 (WO2004063179)、PSN-105、PSN-110、GKA-50のような又は例えばWO2004072031、WO2004072066、WO2005080360、WO2005044801、WO2006016194、WO2006058923に記載されたようなグルコキナーゼの活性化剤と組み合わせて投与される。

【0084】

一実施態様において、式Iの化合物は、例えばFR-225654のような糖新生の阻害剤と組み合わせて投与される。

【0085】

一実施態様において、式Iの化合物は、例えばCS-917 (MB-06322) 若しくはMB-07803のようなフルクトース-1,6-ビスホスファターゼ (FBPase) の阻害剤又はWO2006023515に記載されたものと組み合わせて投与される。

【0086】

一実施態様において、式Iの化合物は、例えばKST-48 (D.-O. Lee et al.: Arz neim.-Forsch. Drug Res. 54 (12), 835 (2004))のようなグルコース輸送体4 (GLUT4) のモジュレーターと組み合わせて投与される。

【0087】

一実施態様において、式Iの化合物は、例えばWO2004101528に記載されたようなグルタミン-フルクトース-6-リン酸アミドトランスフェラーゼ (GFAT) の阻害剤と組み合わせて投与される。

【0088】

一実施態様において、式Iの化合物は、例えばビルダグリプチン (LAF-237)、シタグリプチン (MK-0431)、サクサグリプチン (BMS-477118)、GSK-823093、PSN-9301、SYR-322、SYR 619、TA-6666、TS-021、GRC-8200、GW-825964X、KRP-104、DP-893のような又はWO2003074500、WO2003106456、WO200450658、WO2005058901、WO2005012312、WO2005/012308、WO2006039325、WO2006058064、PCT/EP2005/007821、PCT/EP2005/008005、PCT/EP2005/008002、PCT/EP2005/008004、PCT/EP2005/008283、DE 10 2005 012874. 2又はDE 10 2005 012873. 4に記載されたようなジペプチジルペプチダーゼIV (DPP-IV) の阻害剤と組み合わせて投与される。

【0089】

一実施態様において、式Iの化合物は、リン酸シタグリプチンと塩酸メトホルミンとの合剤であるジャヌビアTM (JanuviaTM) と組み合わせて投与される。

【0090】

一実施態様において、式Iの化合物は、例えばBVT-2733、JNJ-25918646、INCB-13739のような11-ペプターヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1 (11 β -HSD1) の阻害剤、又は例えばWO200190090-94、WO200343999、WO2004112782、WO200344000、WO20

10

20

30

40

50

0344009、WO2004112779、WO2004113310、WO2004103980、WO2004112784、WO2003065983、WO2003104207、WO2003104208、WO2004106294、WO2004011410、WO2004033427、WO2004041264、WO2004037251、WO2004056744、WO2004058730、WO2004065351、WO2004089367、WO2004089380、WO2004089470-71、WO2004089896、WO2005016877、WO2005097759、WO2006010546、WO2006012227、WO2006012173、WO2006017542、WO2006034804、WO2006040329、WO2006051662、WO2006048750、WO2006049952、WO2006048331、WO2006050908、WO2006024627、WO2006040329、WO2006066109に記載されたようなものと組み合わせて投与される。

10

【0091】

一実施態様において、式Iの化合物は、例えばWO200119830-31、WO200117516、WO2004506446、WO2005012295、WO2005116003、PCT/EP2005/005311、PCT/EP2005/005321、PCT/EP2005/007151、PCT/EP2005/01294又はDE102004060542.4に記載されたようなチロシンホスファターゼ1B (PTP1B)の阻害剤と組み合わせて投与される。

20

【0092】

一実施態様において、式Iの化合物は、例えばKGA-2727、T-1095、SGL-0010、AVE2268及びSAR7226のような又は例えばWO2004007517、WO200452903、WO200452902、PCT/EP2005/005959、WO2005085237、JP2004359630、WO2005121161、WO2006018150、WO2006035796、WO2006062224、WO2006058597中に若しくはA. L. Handlon in Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11), 1531-1540によって記載されたようなナトリウム依存性グルコース輸送体1若しくは2 (SGLT1、SGLT2)のモジュレーターと組み合わせて投与される。

30

【0093】

一実施態様において、式Iの化合物は、GPR40のモジュレーターと組み合わせて投与される。

【0094】

一実施態様において、式Iの化合物は、例えばWO2004041274に記載されたようなGPR119bのモジュレーターと組み合わせて投与される。

【0095】

一実施態様において、式Iの化合物は、例えばWO2005061489 (PSN-632408)に記載されたようなGPR119のモジュレーターと組み合わせて投与される。

40

【0096】

一実施態様において、式Iの化合物は、例えばWO2005073199に記載されたようなホルモン感受性リパーゼ (HSL)の阻害剤と組み合わせて投与される。

【0097】

一実施態様において、式Iの化合物は、例えばWO199946262、WO200372197、WO2003072197、WO2005044814、WO2005108370、JP2006131559に記載されたもののようなアセチルCoAカルボキシラーゼ (ACC)の阻害剤と組み合わせて投与される。

【0098】

一実施態様において、式Iの化合物は、例えばWO2004074288に記載された

50

もののようなホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ（PEPCK）の阻害剤と組み合わせて投与される。

【0099】

一実施態様において、式Iの化合物は、例えばUS2005222220、WO2005085230、PCT/EP2005/005346、WO2003078403、WO2004022544、WO2003106410、WO2005058908、US2005038023、WO2005009997、US2005026984、WO2005000836、WO2004106343、EP1460075、WO2004014910、WO2003076442、WO2005087727又はWO2004046117に記載されたようなグリコーゲンシンターゼキナーゼ3ベータ（GSK-3ベータ）の阻害剤と組み合わせて投与される。

10

【0100】

一実施態様において、式Iの化合物は、例えばルボキシスタウリンのようなプロテインキナーゼCベータ（PKCベータ）の阻害剤と組み合わせて投与される。

【0101】

一実施態様において、式Iの化合物は、例えばアボセンタン（SP-301）のようなエンドセリンA受容体アンタゴニストと組み合わせて投与される。

【0102】

一実施態様において、式Iの化合物は、例えばWO2001000610、WO2001030774、WO2004022553又はWO2005097129に記載されたような「IカッパBキナーゼ」の阻害剤（IKK阻害剤）と組み合わせて投与される。

20

【0103】

一実施態様において、式Iの化合物は、例えばWO2005090336に記載されたようなグルココルチコイド受容体のモジュレーターと組み合わせて投与される。

さらなる実施態様において、式Iの化合物は、CARTモジュレーター（“Cocaine-amp hetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice” Asakawa, A. et al.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558参照）；

例えばナフタレン-1-スルホン酸 {4-[(4-アミノキナゾリン-2-イルアミノ)メチル]シクロヘキシルメチル} アミド塩酸塩（CGP 71683A）のようなNPYアンタゴニスト；

30

L-152804、S-2367のような又は例えばWO2006001318に記載されたようなNPY-5受容体アンタゴニスト；

例えばCJC-1682（Cys34を経てヒト血清アルブミンと共役したPYY3-36）、CJC-1643（血清アルブミンにインビボ共役したPYY3-36の誘導体）のようなペプチドYY3-36（PYY3-36）若しくは類似化合物、又はWO2005080424に記載されたもの；

CB1R（カンナビノイド受容体1）アンタゴニスト（例えばリモナバント、SR147778又は例えばEP0656354、WO00/15609、WO02/076949、WO2005080345、WO2005080328、WO2005080343、WO2005075450、WO2005080357、WO200170700、WO2003026647-48、WO200302776、WO2003040107、WO2003007887、WO2003027069、US6,509,367、WO200132663、WO2003086288、WO2003087037、WO2004048317、WO2004058145、WO2003084930、WO2003084943、WO2004058744、WO2004013120、WO2004029204、WO2004035566、WO2004058249、WO2004058255、WO2004058727、WO2004069838、US20040214837、US20040214855、US20040214856、WO2004096209、WO2004096763、WO2004096794、WO200500

40

50

0809、WO2004099157、US20040266845、WO2004110453、WO2004108728、WO2004000817、WO2005000820、US20050009870、WO200500974、WO2004111033-34、WO200411038-39、WO2005016286、WO2005007111、WO2005007628、US20050054679、WO2005027837、WO2005028456、WO2005063761-62、WO2005061509、WO2005077897、WO2006047516、WO2006060461、WO2006067428、WO2006067443に記載されたもの)；

MC4アゴニスト (例えば1-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸[2-(3a-ベンジル-2-メチル-3-オキソ-2,3,3a,4,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)-1-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル]アミド；(WO01/91752))又はLB53280、LB53279、LB53278若しくはTHIQ、MB243、RY764、CHIR-785、PT-141又はWO2005060985、WO2005009950、WO2004087159、WO2004078717、WO2004078716、WO2004024720、US20050124652、WO2005051391、WO2004112793、WO US20050222014、US20050176728、US20050164914、US20050124636、US20050130988、US20040167201、WO2004005324、WO2004037797、WO2005042516、WO2005040109、WO2005030797、US20040224901、WO200501921、WO200509184、WO2005000339、EP1460069、WO2005047253、WO2005047251、EP1538159、WO2004072076、WO2004072077若しくはWO2006021655-57に記載されたもの；

オレキシン受容体アンタゴニスト (例えば1-(2-メチルベンゾオキサゾール-6-イル)-3-[1,5]ナフチリジン-4-イル尿素塩酸塩(SB-334867-A)又は例えばWO200196302、WO200185693、WO2004085403、WO2005075458若しくはWO2006067224に記載されたもの)；

ヒスタミンH3受容体アゴニスト (例えば3-シクロヘキシル-1-(4,4-ジメチル-4,6,7-テトラヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-5-イル)プロパン-1-オンシュウ酸塩(WO00/63208)又はWO200064884、WO2005082893に記載されたもの)；

CRFアンタゴニスト (例えば[2-メチル-9-(2,4,6-トリメチルフェニル)-9H-1,3,9-トリアザフルオレン-4-イル]ジプロピルアミン(WO00/66585))；

CRF BPアンタゴニスト (例えばウロコルチン)；

ウロコルチンアゴニスト；

例えば1-(4-クロロ-3-メタンスルホニルメチルフェニル)-2-[2-(2,3-ジメチル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミノ]エタノール塩酸塩(WO01/83451)のようなベータ-3アドレナリン受容体のアゴニスト；又はソラベグロン(Solabegron)(GW-427353)若しくはN-5984(KRP-204)若しくはJP2006111553に記載されたもの；

MSH(メラニン細胞刺激ホルモン)アゴニスト；

MCH(メラニン凝集ホルモン)受容体アンタゴニスト (例えばNB1-845、A-761、A-665798、A-798、ATC-0175、T-226296、T-71、GW-803430のような又はWO2003/15769、WO2005085200、WO2005019240、WO2004011438、WO2004012648、WO2003015769、WO2004072025、WO2005070898、WO2005070925、WO2004039780、WO2003033476、W

10

20

30

40

50

Ｏ２００２００６２４５、ＷＯ２００２０８９７２９、ＷＯ２００２００２７４４、ＷＯ
２００３００４０２７、ＦＲ２８６８７８０、ＷＯ２００６０１０４４６、ＷＯ２００６
０３８６８０、ＷＯ２００６０４４２９３、ＷＯ２００６０４４１７４に記載されたよう
な化合物）；

ＣＣＫ－Ａアゴニスト（例えば{２-[４-(４-クロロ-２,５-ジメトキシフェニル)
-５-(２-シクロヘキシルエチル)チアゾール-２-イルカルバモイル]-５,７-ジメ
チルインドール-１-イル}酢酸トリフルオロ酢酸塩（ＷＯ９９／１５５２５）、ＳＲ－
１４６１３１（ＷＯ０２４４１５０）若しくはＳＳＲ－１２５１８０のような又はＷＯ２
００５１１６０３４に記載されたもの）；

セロトニン再取込阻害剤（例えばデクスフェンフルアミン）；

混合型セロトニン作動性及びノルアドレナリン作動性化合物（例えばＷＯ００／７１５４
９）；

セロトニン受容体アゴニスト、例えば１-(３-エチルベンゾフラン-７-イル)ピペラ
ジンシュウ酸塩（ＷＯ０１／０９１１１）；

５-HT_{2C}受容体アゴニスト（例えば塩酸ロルカセリン（lorcaserin hydrochloride）
（ＡＰＤ-３５６）、ＢＶＴ-９３３のような又はＷＯ２０００７７０１０、ＷＯ２００
７７００１-０２、ＷＯ２００５０１９１８０、ＷＯ２００３０６４４２３、ＷＯ２００
２４２３０４若しくはＷＯ２００５０８２８５９に記載されたもの）；

例えばＷＯ２００５０５８８５８に記載されたような５-HT₆受容体アンタゴニスト；

ボンベシン受容体アゴニスト（ＢＲＳ-３アゴニスト）；

ガラニン受容体アンタゴニスト；

成長ホルモン（例えばヒト成長ホルモン又はＡＯＤ-９６０４）；

成長ホルモン放出化合物（第三級ブチル６-ベンジルオキシ１-(２-ジイソプロピル
アミノエチルカルバモイル)-３,４-ジヒドロ-１H-イソキノリン-２-カルボキシ
レート（ＷＯ０１／８５６９５））；

例えばＡ-７７８１９３のような成長ホルモン分泌促進物質受容体アンタゴニスト（グレ
リンアンタゴニスト）又はＷＯ２００５０３０７３４に記載されたもの；

ＴＲＨアゴニスト（例えば、ＥＰ ０ ４６２ ８８４参照）；

脱共役タンパク質２又は３のモジュレーター；

レプチンアゴニスト（例えばLee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Aren
a, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the trea
tment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881参照）；

ＤＡアゴニスト（プロモクリプチン又はドブレキシン）；

リパーゼ／アミラーゼ阻害剤（例えばＷＯ００／４０５６９）；

ＢＡＹ-７４-４１１３のような又は例えばＵＳ２００４／０２２４９９７、ＷＯ２００
４０９４６１８、ＷＯ２０００５８４９１、ＷＯ２００５０４４２５０、ＷＯ２００５０
７２７４０、ＪＰ２００５２０６４９２、ＷＯ２００５０１３９０７、ＷＯ２００６００
４２００、ＷＯ２００６０１９０２０、ＷＯ２００６０６４１８９に記載されたようなジ
アシルグリセロールＯ-アシルトランスフェラーゼ（ＤＧＡＴｓ）の阻害剤；

例えばＣ７５のような脂肪酸シンターゼ（ＦＡＳ）の阻害剤又はＷＯ２００４００５２７
７に記載されたもの；

オキシントモジュリン；

オレオイル-エストロン

又は例えばＫＢ-２１１５のような甲状腺ホルモン受容体アゴニスト又はＷＯ２００５
８２７９、ＷＯ２００１７２６９２、ＷＯ２００１９４２９３、ＷＯ２００３０８４９１５
、ＷＯ２００４０１８４２１若しくはＷＯ２００５０９２３１６に記載されたものと組み
合わせて投与される。

【０１０４】

一実施態様において、さらなる活性成分は、バレニクリン酒石酸塩、アルファ４ベータ
２ニコチン性アセチルコリン受容体の部分アゴニストである。

10

20

30

40

50

【0105】

一実施態様において、さらなる活性成分は、トロデュスケミン (troodusquemine) である。

【0106】

本発明の一実施態様において、さらなる活性成分は、ヒトサーチュイン酵素ファミリーのメンバー、S I R T 1 酵素のモジュレーターである。

【0107】

一実施態様において、さらなる活性成分は、レプチンである；例えば“Perspectives in the therapeutic use of leptin”, Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622参照。

10

【0108】

一実施態様において、さらなる活性成分は、デキストロアンフェタミン又はアンフェタミンである。

【0109】

一実施態様において、さらなる活性成分は、フェンフルラミン又はデクスフェンフルラミンである。

【0110】

別の実施態様において、さらなる活性成分は、シブトラミンである。

【0111】

一実施態様において、さらなる活性成分は、マジンドール又はフェンテルミンである。

20

【0112】

一実施態様において、さらなる活性成分は、例えばUS 6, 992, 067又はUS 7, 205, 290に記載されたようなジフェニルアゼチジノン誘導体である。

【0113】

一実施態様において、式Iの化合物は、増量剤、好ましくは不溶性増量剤（例えば、カロブ／カロマックス^(R) (Carob/Caromax^(R)) (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6) 参照。カロマックスは、Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Hoechst, 65926 Frankfurt/Mainからのカロブを含む生成物である）と組み合わせて投与される。カロマックス^(R)との組み合わせは、1つの製剤において又は式Iの化合物及びカロマックス^(R)を別々に投与することによって可能である。また、これに関して、カロマックス^(R)は、例えばベーカリー製品又はミューズリーバーのような食品の形態で投与することができる。

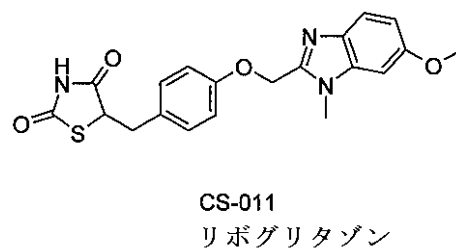
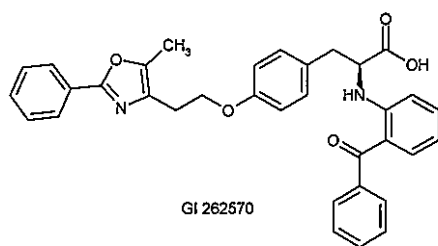
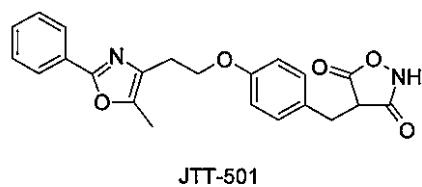
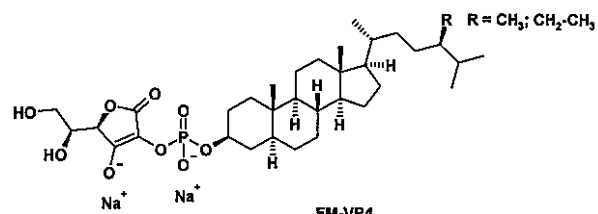
30

【0114】

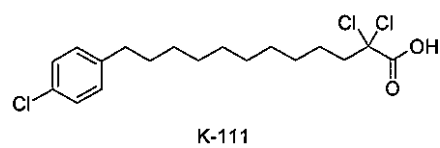
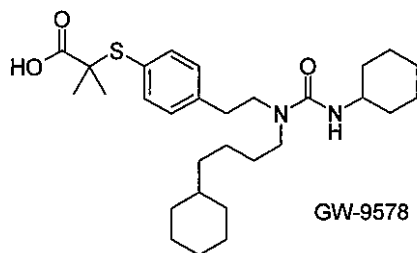
本発明の化合物と1つ又はそれ以上の上記化合物及び場合により1つ又はそれ以上のさらなる薬理活性物質とのすべての適切な組み合わせは、本発明によって付与される保護内に帰属するものとみなされることが理解される。

【0115】

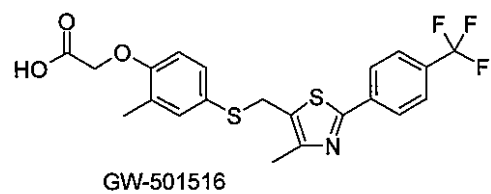
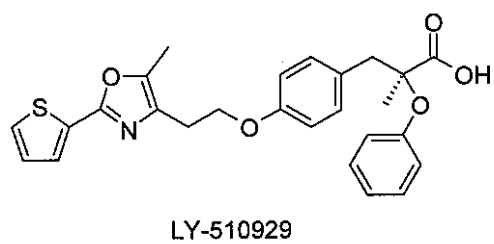
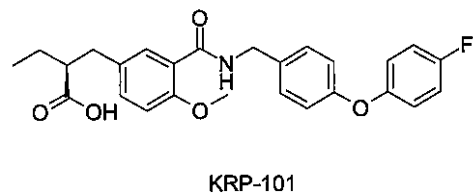
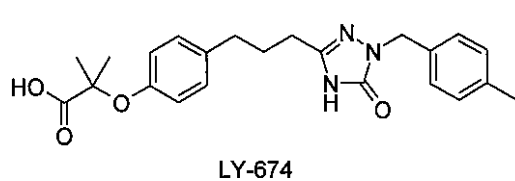
【化 3】



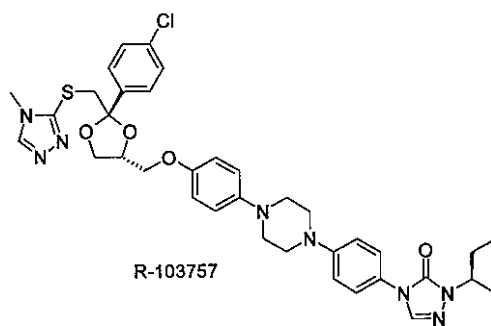
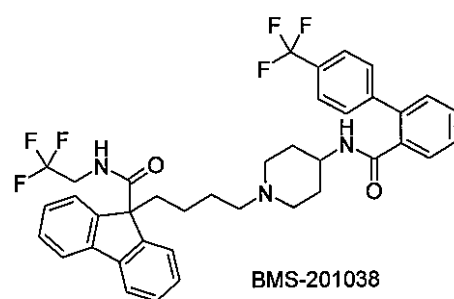
10



20



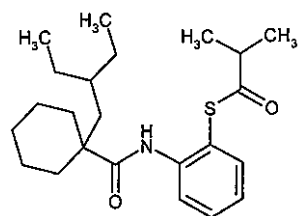
30



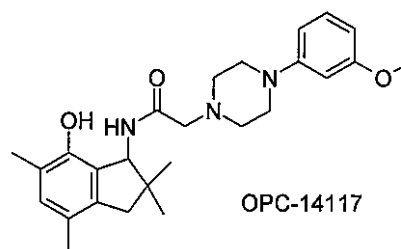
40

【 0 1 1 6 】

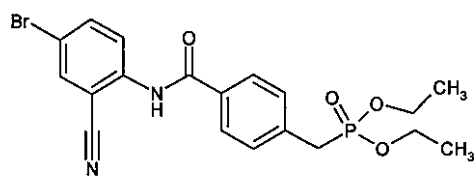
【化 4】



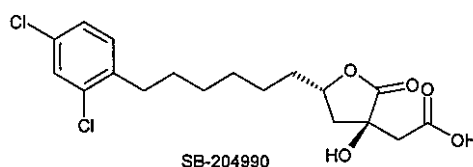
JTT-705



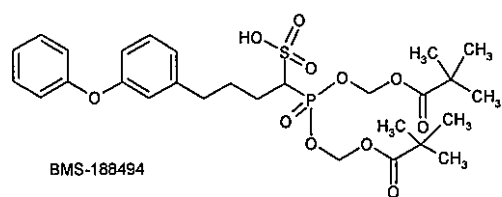
OPC-14117



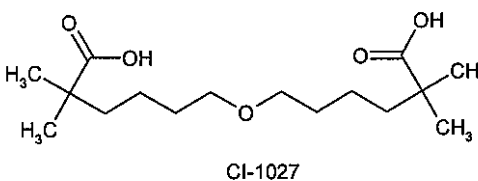
NO-1886



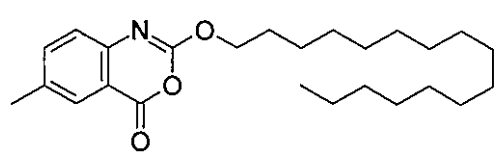
SB-204990



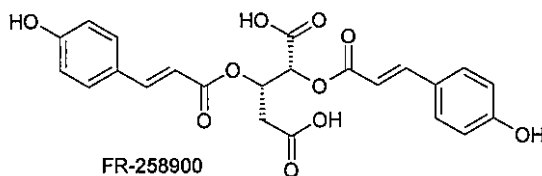
BMS-188494



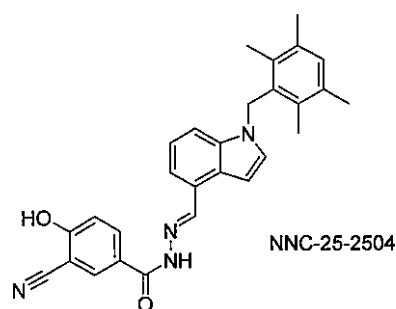
CI-1027



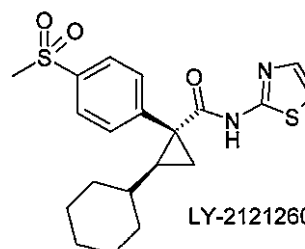
ATL-962



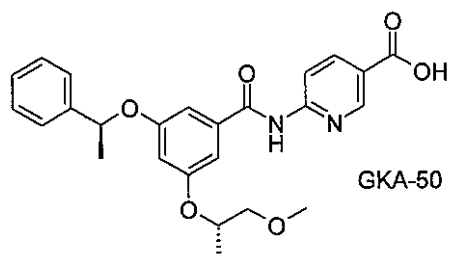
FR-258900



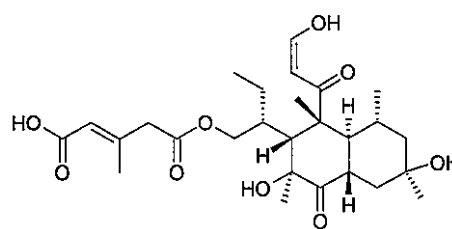
NNC-25-2504



LY-2121260



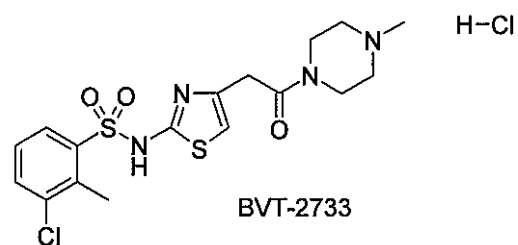
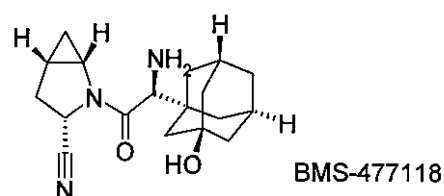
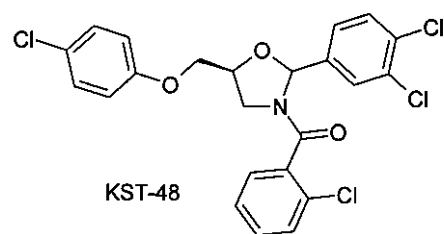
GKA-50



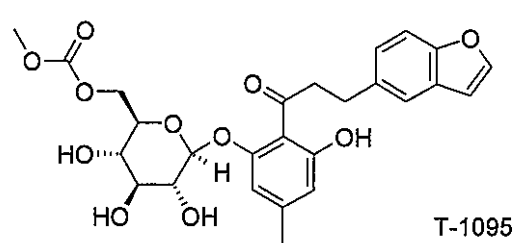
FR-225654

【 0 1 1 7 】

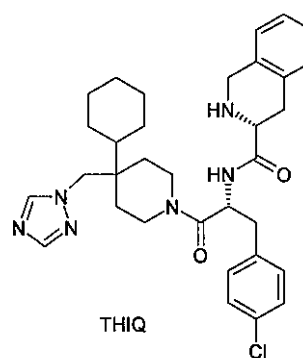
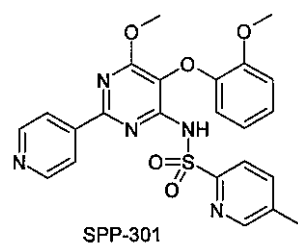
【化 5】



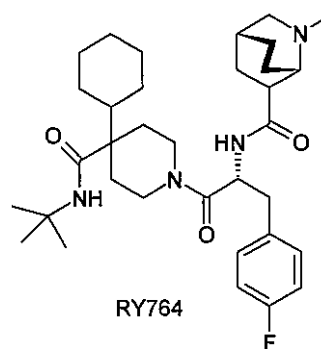
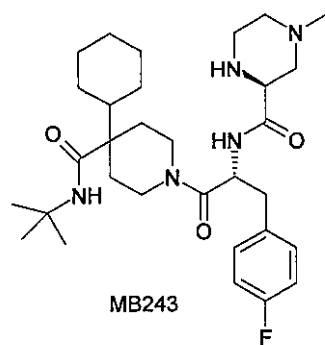
H-Cl



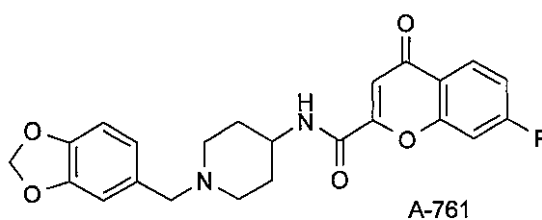
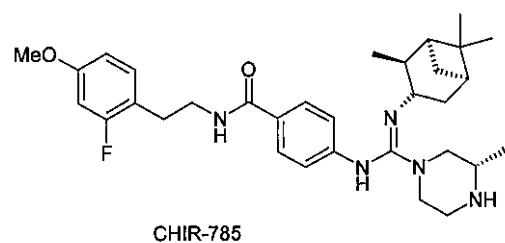
10



20



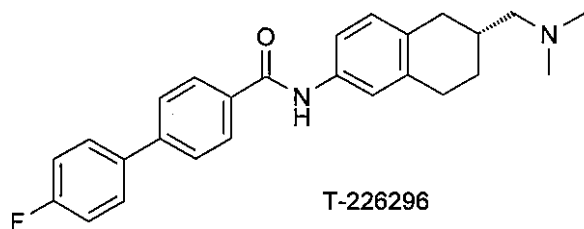
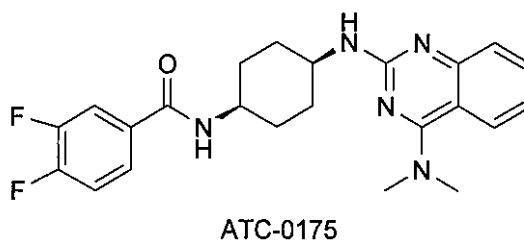
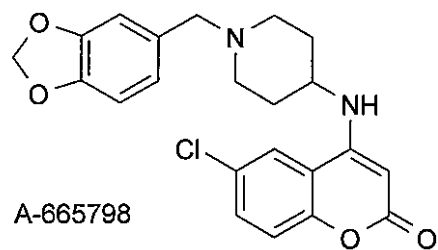
30



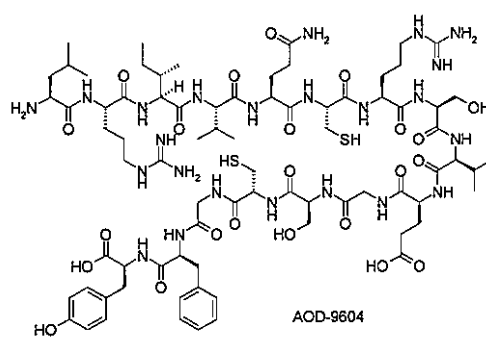
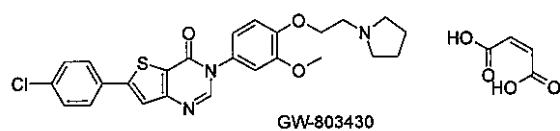
40

【 0 1 1 8 】

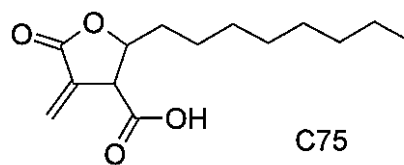
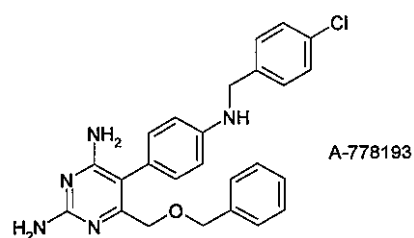
【化 6】



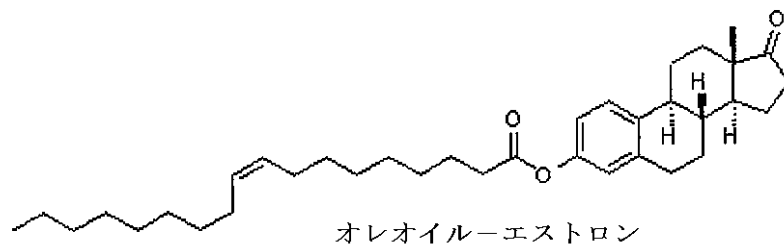
10



20



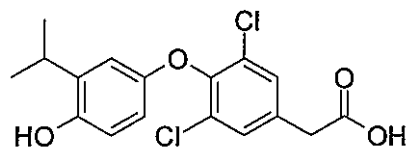
30



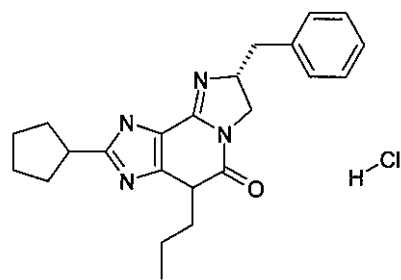
【 0 1 1 9】

40

【化 7】

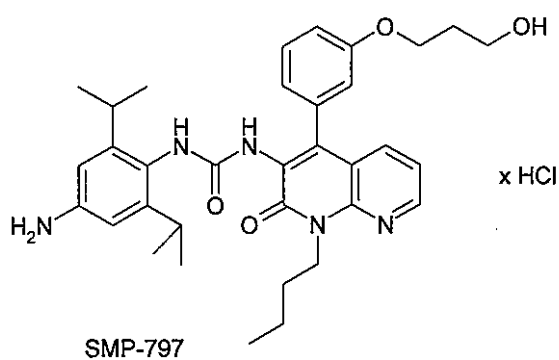


KB-2115

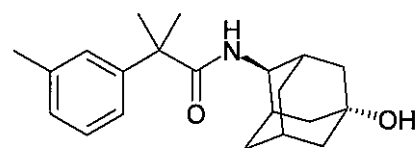


KCP-265

10

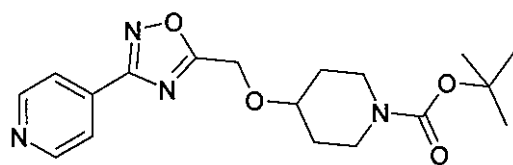


SMP-797

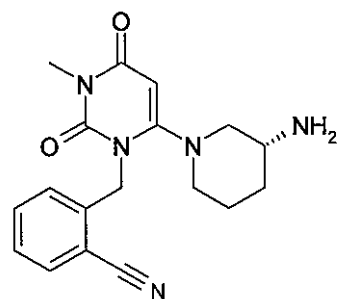


JNJ-25918646

20

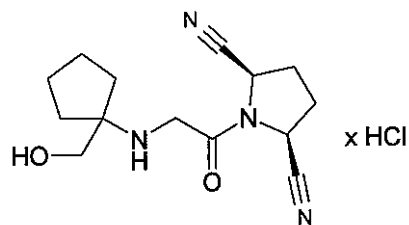


PSN-632408

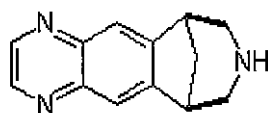


SYR-322

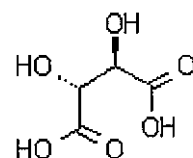
30



DP-893



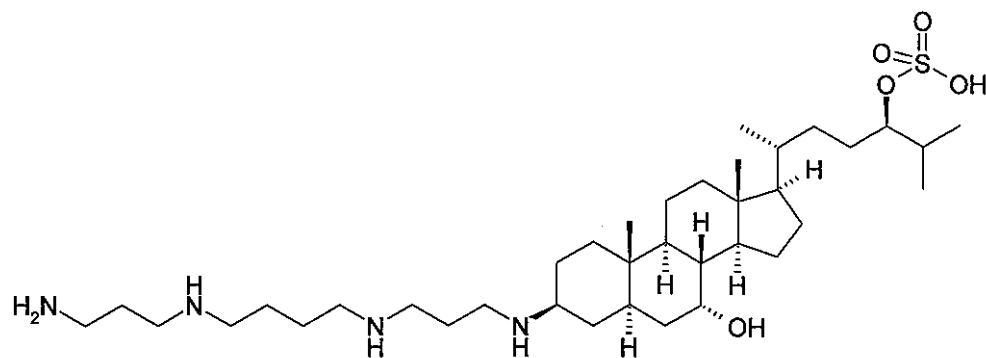
酒石酸バレニクリン



40

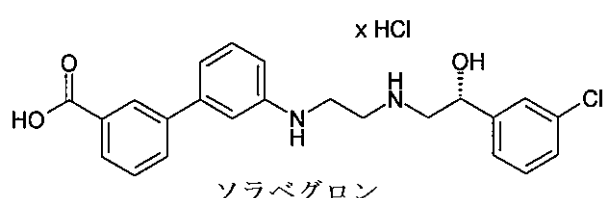
【 0 1 2 0 】

【化 8】

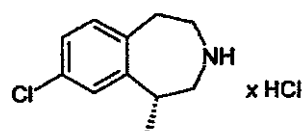


10

トロデスケミン

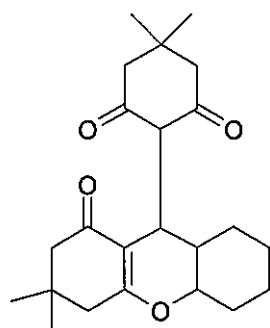


ソラベグロン

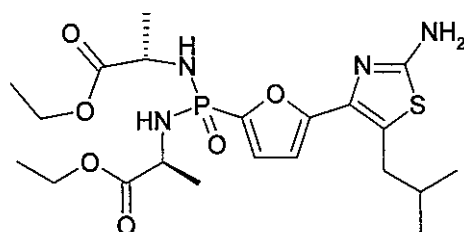


塩酸ロルカセリン

20

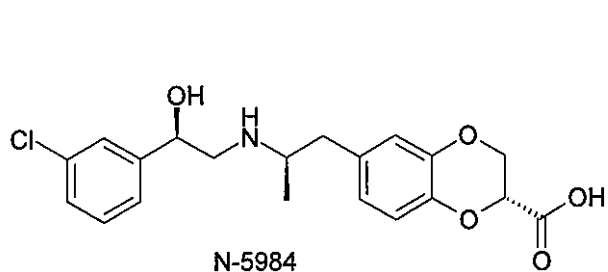


L-152804

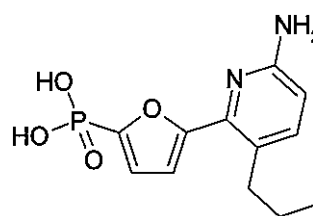


MB-06322

30



N-5984

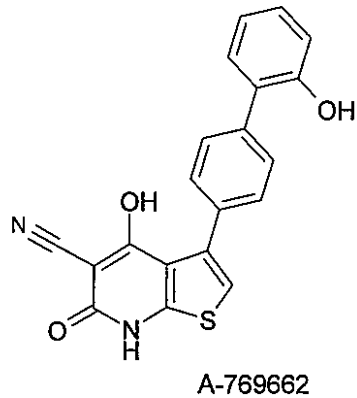


MB-07803

【 0 1 2 1 】

40

【化 9】



10

【0122】

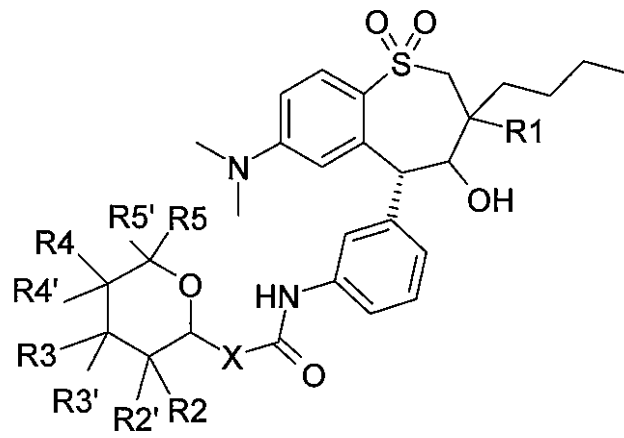
本発明を説明するため以下に実施例を詳述するが、それらによって本発明が制限されることはない。

【0123】

【表 1】

表 1:

20



30

実施例	R1	R2, R2'	R3, R3'	R4, R4'	R5, R5'	X
1	Et	OH, H	OH, H	F, H	CH ₂ OH, H	NH
2	Et	OH, H	OH, H	F, H	CH ₂ OSO ₂ OH, H	NH
3	Et	OH, H	OH, H	F, F	CH ₂ OH, H	NH
4	Et	OH, H	OH, H	F, F	CH ₂ OSO ₂ OH, H	NH
5	Et	OH, H	OH, H	F, H	CH ₂ SO ₂ OH, H	NH

40

Et = エチル

【0124】

化合物の活性を以下のように検定した：

インビトロ I B A T 阻害アッセイの標品及び手法：

1. ヒト I B A T の発現ベクターのクローニング

ヒト I B A T の c D N A (相補的デオキシリボ核酸) を、例えば Joseph Sambrook 及び David Russell によって Molecular Cloning: A Laboratory Manual に記載されたような分子生物学の標準的な方法によってクローニングし、そして Invitrogen からの p c D N A 1 ベ

50

クターに導入した。挿入物のその後の塩基配列決定は、P.A. Dawsonによって記載され、そしてGenBank配列データベースに寄託された（GenBank受入番号：U 1 0 4 1 7）ヒト I B A T の塩基配列の塩基 5 9 9 ~ 1 6 4 5 と完全な同一性を示した。塩基 5 9 9 ~ 1 6 4 5 は、ヒト I B A T の完全コード領域に対応している。

2. ヒト I B A T の構成的発現で組換え型細胞系の標品

C H O（チャイニーズハムスター卵巣）細胞への安定なトランスフェクションによってヒト I B A T の発現ベクターを導入した。単細胞クローン（single cell clones）を選択するため、4 0 0 μ g / m l ジェネティシンを細胞培養培地（1 0 % ウシ胎児血清、1 0 0 単位 / m l ペニシリン、1 0 0 単位 / m l ストレプトマイシンで補充されたハム F 1 2 培地）に加えた。選択により得た単細胞クローンの機能性を、放射性同位元素標識化されたタウロコール酸（[³ H] - T C A）についてその取り込み活性により検定した。以下、C H O h I B A T と称する[³ H] - T C A について最も高い取り込み活性を有する細胞クローンを、さらなるアッセイのために選択し、そして4 0 0 μ g / m l ジェネティシンの存在下でさらに培養した。

3. 細胞中へのタウロコール酸の I B A T 依存性取り込みにおける本発明の化合物の阻害作用の測定

細胞培養培地においてポリ-D-リシンでコーティングされた96ウェルプレート中、ウェル当たり40 0 0 0 細胞の濃度でC H O h I B A T 細胞をシードし、そして24時間培養した。次いで、ナトリウムを含まない輸送アッセイ緩衝液（140 mM 塩化コリン、2 mM 塩化カリウム、1 mM 塩化マグネシウム、1 mM 塩化カルシウム、10 mM H E P E S / トリス、pH 7. 5）で1回細胞を洗浄し、続いて負の対照としてナトリウムを含まない輸送アッセイ緩衝液又は正の対照としてナトリウムを含む輸送アッセイ緩衝液（140 mM 塩化ナトリウム、2 mM 塩化カリウム、1 mM 塩化マグネシウム、1 mM 塩化カルシウム、10 mM H E P E S / トリス、pH 7. 5）のいずれかを用いて室温で30分間インキュベートした。また、同時に、ナトリウムを含む輸送アッセイ緩衝液中で濃度を変化させた研究すべき化合物の存在下でアッセイウェルを室温で30分間インキュベートした。ジメチルスルホキシド中10 mM 保存溶液から出発して輸送アッセイ緩衝液（40 μ l / ウェル）中で試験物質を適切に希釈した。次いで、放射性同位元素標識化されたタウロコール酸（[³ H] - T C A）及び標識化されていないタウロコール酸の混合物10 μ l / ウェルを加えることによってアッセイを開始した。アッセイにおけるタウロコール酸の最終濃度は、10 μ M であった。室温で60分間のインキュベーション時間の後、ナトリウムを含まない輸送アッセイ緩衝液（4℃）100 μ l / ウェルを加えることによって反応を停止し、そして各ウェルを、ナトリウムを含まない輸送アッセイ緩衝液で3回洗浄した。最後に、シンチレーション液100 μ l を各ウェルに加え、そしてWallacからのMicroBetaシンチレーションマイクロプレート読取装置中で細胞に取り込まれた放射活性を測定した。

【0125】

*試験化合物（I C 5 0 値、阻害濃度50）の最大半減阻害作用を以下のようにして測定した：

1. 0 % 阻害値の決定。これは、ナトリウムを含む輸送アッセイ緩衝液で測定された、物質がない場合の測定である。

2. 100 % 阻害値の決定。これは、ナトリウムを含まない輸送アッセイ緩衝液で測定された、物質がない場合の測定である。

3. それらの測定のパーセンテージ阻害の計算を、研究すべき化合物の種々の濃度の存在下で実施した。次いで、そこからタウロコール酸の取り込みを50 % 軽減する（I C 5 0 値）化合物の濃度を見出すことができる。

【0126】

【表 2】

表 2: 生物活性

実施例	IC-50 (ヒト IBAT) μM
1	0.0065
2	0.0039
3	0.0053
4	0.0036
5	0.0056

10

【0127】

測定されたデータから、式 I の本発明の化合物が高脂血症の治療にきわめて適していることが推測することができる。

【0128】

さらなる疾患を治療又は予防するための式 I の化合物の使用は、同様に考えられる。このような疾患の例は：

20

1.

- ・脂肪酸代謝の障害及びグルコース利用障害
- ・インスリン抵抗性が関与する障害

2. 真性糖尿病、特に 2 型糖尿病、それに関連する続発症の予防を含む。これに関する特定の態様は、

- ・高血糖症、
- ・インスリン抵抗性における改善、
- ・耐糖能における改善、
- ・膵臓細胞の保護、
- ・大及び微小血管障害の予防

30

3. 脂質異常症及びその続発症、例えばアテローム性動脈硬化症、冠状動脈性心疾患、脳血管障害など、特に以下の要因の 1 つ又はそれ以上を特徴とするもの（しかし、それらに制限されない）：

- ・高い血漿トリグリセリド濃度、食後の高い血漿トリグリセリド濃度
- ・低い HDL コレステロール濃度
- ・低いアポ A リポ蛋白濃度
- ・高い LDL コレステロール濃度
- ・小密度 LDL コレステロール粒子
- ・高いアポ B リポ蛋白濃度
- ・脱飽和指数（例えば比率 $18:1 / 18:0 n-9$ 、 $16:1 / 16:0 n-7$ 又は $18:1 n-9 + 16:1 n-7 / 16:0$ 脂肪酸）

40

4. 代謝症候群又はシンドローム X と関連しうる種々の他の状態、例えば：

- ・腹囲増大
- ・脂質異常症（例えば高トリグリセリド血症及び／又は低 HDL）
- ・インスリン抵抗性
- ・凝固能亢進
- ・尿酸過剰血症
- ・ミクロアルブミン血症（microalbuminemia）
- ・血栓症、凝固能亢進及びプロトロンビン状態（動脈及び静脈）
- ・高血圧症

50

・例えば心筋梗塞、高血圧性心疾患又は心筋症（それらに制限されるわけではないが）
の後の心不全

5. 肝障害及びそれに関連する状態

- ・脂肪肝
- ・肝臓脂肪症
- ・非アルコール性肝炎
- ・非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）
- ・アルコール性肝炎
- ・急性脂肪肝
- ・妊娠脂肪肝
- ・薬物誘発性肝炎
- ・鉄過剰障害
- ・肝線維症
- ・肝硬変
- ・肝癌
- ・ウイルス性肝炎

10

6. 皮膚障害及び状態並びに多価不飽和脂肪酸に関連するもの

- ・湿疹
- ・座瘡
- ・乾癬
- ・ケロイド瘢痕形成又は予防
- ・粘膜脂肪酸組成に関連する他の疾患

20

7. 原発性高トリグリセリド血症又は以下の後の続発性高トリグリセリド血症

- ・家族性組織球性細網症
- ・リポ蛋白リパーゼ欠損症
- ・高リポ蛋白血症
- ・アポリポ蛋白欠損症（例えばアポC I I又はアポE欠損症）

8. 腫瘍細胞増殖に関連する疾患又は状態

- ・良性又は悪性腫瘍
- ・癌
- ・新形成
- ・転移
- ・発癌

30

9. 神経学的、精神医学的又は免疫性の障害又は状態に関連する疾患又は状態

10. 炎症反応又は細胞分化が例えば関与しうる他の疾患又は状態は：

・アテローム性動脈硬化症、例えば（それらに制限されるわけではないが）、狭心症又は心筋梗塞を含む冠動脈硬化症、脳卒中、虚血性発作及び一過性脳虚血発作（TIA）

- ・末梢閉塞性疾患
- ・血管の再狭窄又は再閉塞
- ・慢性炎症性腸疾患、例えばクローン病及び潰瘍性大腸炎
- ・瘻炎
- ・副鼻腔炎
- ・他の炎症性状態
- ・網膜症、虚血性網膜症
- ・脂肪細胞腫瘍
- ・脂肪腫様癌、例えば脂肪肉腫

40

・固形腫瘍及び新生物、例えば（それらに制限されるわけではないが）消化管、肝臓、胆管及び膵臓の癌腫、内分泌腺腫瘍、肺、腎臓及び尿管、生殖管の癌腫、前立腺癌、など

- ・急性及び慢性骨髓増殖性疾患及びリンパ腫
- ・血管新生

50

- ・神経変性障害
- ・アルツハイマー病
- ・多発性硬化症
- ・パーキンソン病
- ・紅斑鱗屑性皮膚疾患、例えば乾癬
- ・尋常性座瘡
- ・PPARによって調節される他の皮膚障害及び皮膚病学的状態
- ・湿疹及び神経皮膚炎
- ・皮膚炎、例えば脂漏性皮膚炎又は光線皮膚炎
- ・角膜炎及び角化症、例えば脂漏性角化症、老年性角化症、日光性角化症、光線誘発性角化症又は毛包性角化症 10
- ・ケロイド及びケロイド予防
- ・コンジローム又は尖圭コンジロームを含むいぼ
- ・ヒトパピローマウィルス（HPV）感染症、例えば性病性乳頭腫、ウイルス性のいぼ、例えば伝染性軟属腫、白板症
- ・丘疹性皮膚症、例えば扁平苔癬
- ・皮膚癌、例えば基底細胞癌、黒色腫又は皮膚T細胞性リンパ腫
- ・局在的な良性表皮性腫瘍、例えば角皮症、表皮母斑
- ・凍瘡
- ・高血圧症 20
- ・シンドロームX
- ・多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）
- ・喘息
- ・嚢胞性線維症
- ・変形性関節症
- ・エリテマトーデス（LE）又は炎症性リウマチ性障害、例えば関節リウマチ
- ・血管炎
- ・消耗、（悪液質）
- ・痛風
- ・虚血／再灌流症候群・急性呼吸不全症候群（ARDS） 30
- ・ウイルス性疾患及び感染症・脂肪異栄養症及び脂肪異栄養状態、また、有害な薬物効果を治療するため（例えば、HIV又は腫瘍を治療する薬剤を摂取した後）
- ・ミオパシー及び脂質ミオパシー（lipid myopathies）（例えばカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼI又はII欠損症）

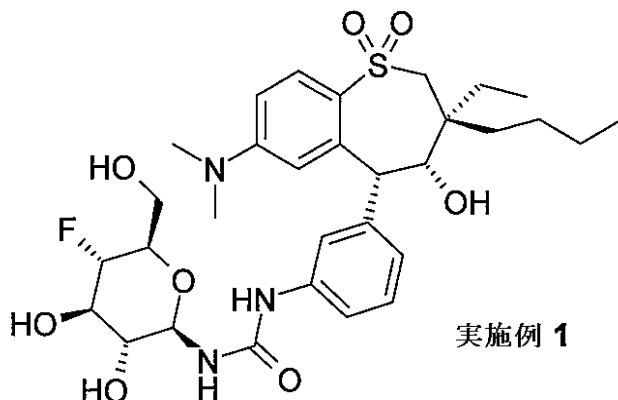
【0129】

いくつかの実施例の製造を、以下に詳述する；式Iの他の化合物は、同様に得た：

実験セクション：

実施例1

【化 10】

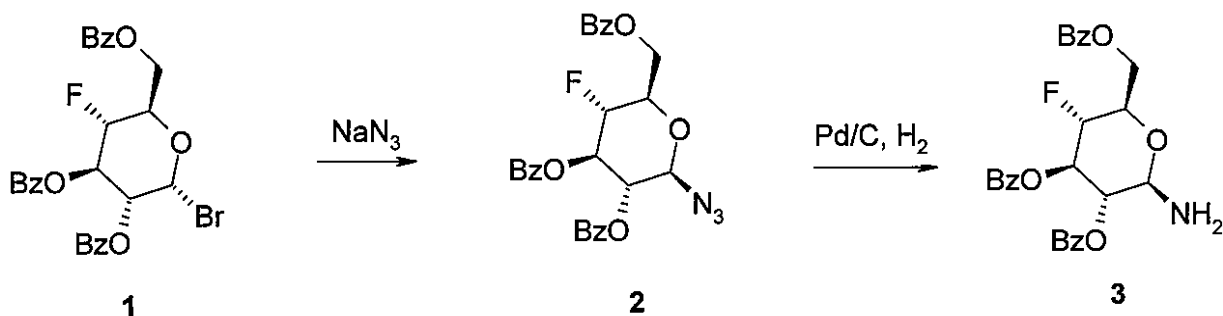


10

【0130】

化合物 3 の合成：

【化 11】



20

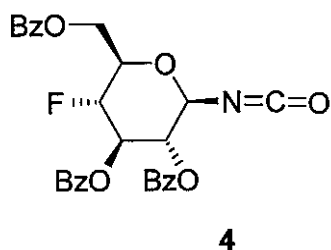
臭化物 1 (WO 2005121161) 10.0 g (17.9 mmol) をジメチルホルムアミド 100 ml に溶解した。アジ化ナトリウム 2.2 g を添加し、続いて室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を水及び酢酸エチルで抽出し、そして有機相を飽和塩化ナトリウム溶液でさらに 2 回洗浄し、少量のシリカゲルを通して濾過し、そして濃縮した。粗生成物 2 を 11.3 g 得た。このアジド 2 を、酢酸エチル 300 ml 及びトリエチルアミン 1.5 ml に溶解した。活性炭上の 10% パラジウム 1 g を添加し、続いて水素圧 4 bar 下で 1 時間水素化した。少量のシリカゲル上で触媒を除去し、そしてシリカゲルを酢酸エチルで洗浄した。溶液を濃縮し、そして残留物をフラッシュクロマトグラフィによって精製した。無色の固形物 3 を 7.0 g (2 段階で収率 80%) 得た。TLC (酢酸エチル) $R_f = 0.3$ $C_{27}H_{24}NO_7$ (493.49) MS (M+H)⁺ = 494.27

30

【0131】

化合物 4 の合成：

【化 12】



40

アミン誘導体 3 の 2.0 g (4.1 mmol) を塩化メチレン 50 ml に溶解した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 30 ml を添加し、続いて 0 °C に冷却し、そしてトリホスゲ

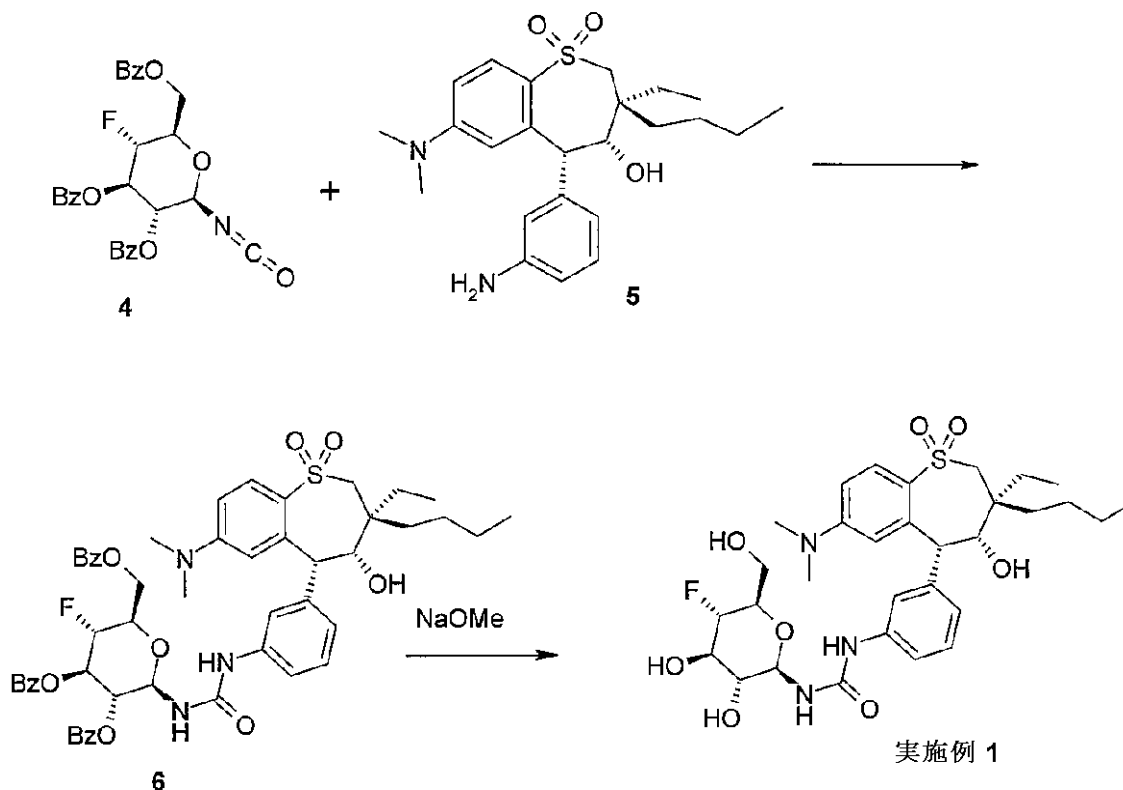
50

ン (Aldrich) 2 g (6.7 mmol) を添加した。室温で 60 分間反応を実施した。次いで、溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、少量のシリカゲルを通して濾過し、そして濃縮し、そして無色の油として粗生成物イソシアネート 4 を 2.0 g 得、これをさらに精製することなくさらに反応させた (イソシアネート 4 は、クロマトグラフィ中に分解した)。

【0132】

実施例 1 の合成：

【化 13】



【0133】

化合物 6 の合成：

アニリド 5 (US 5,994,391) 940 mg (2.2 mmol) 及びイソシアネート 4 の 940 mg (1.8 mmol) を室温で塩化メチレン 50 ml に溶解した。室温で 1 時間後、混合物を濃縮して無色の固形物として粗生成物 6 を 1.9 g 得た。TLC (n-ヘプタン/酢酸エチル 1:1) $R_f = 0.3$

【0134】

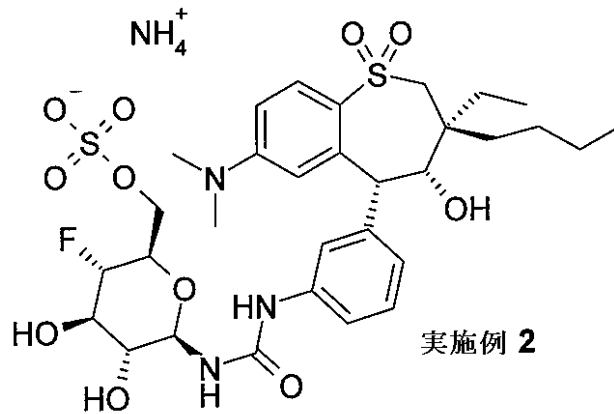
実施例 1 の合成：

粗生成物 6 の 1.9 g をメタノール 20 ml に溶解し、そして 1 M ナトリウムメタノレート/メタノール溶液 0.5 ml を加えた。30 分後、反応溶液を 0.5 M HCl/メタノール溶液 1 ml で中和し、そして濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィによって精製した。無色の固形物として実施例 1 を 870 mg (2 段階で 76%) 得た。TLC (塩化メチレン/メタノール/濃アンモニア 30/5/1) $R_f = 0.5$ $C_{31}H_{44}FN_3O_8S$ (637.77) MS (M+H)⁺ = 638.38

【0135】

実施例 2

【化 1 4】



10

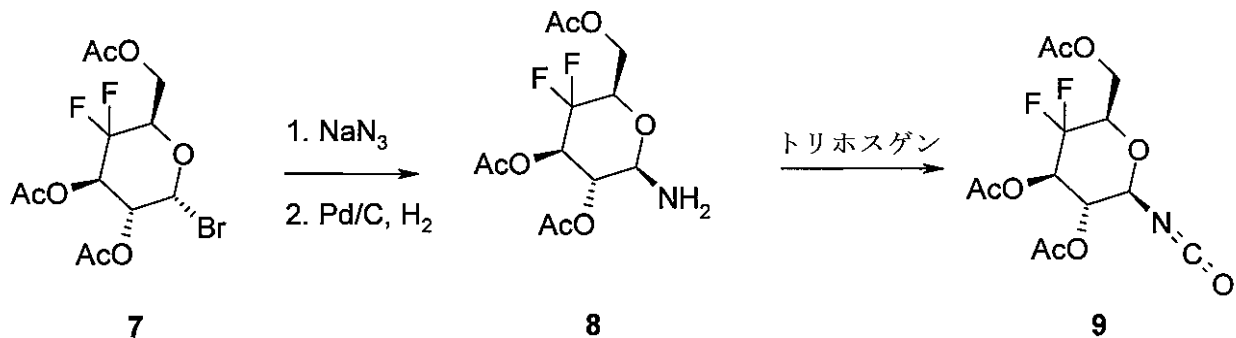
実施例 1 の 250.0 mg (0.39 mmol) をピリジン 5 ml に溶解し、ピリジン-三酸化硫黄錯体 100 mg を添加した後、60℃で 30 分間攪拌した。メタノール 10 ml を添加し、続いてロータリーエバポレータ中で濃縮した。残留物をメタノール 10 ml と共にもう 1 回蒸発させ、それからフラッシュクロマトグラフィによって精製した。アンモニウム塩として実施例 2 を 210 mg (75%) 得た。TLC (塩化メチレン/メタノール/濃アンモニア 30/5/1) $R_f = 0.3$ $C_{31}H_{44}FN_3O_{11}S_2 \cdot xNH_3$ (734.87) MS (M+H)⁺ = 718.39

20

【0136】

イソシアネート 9 の合成

【化 1 5】



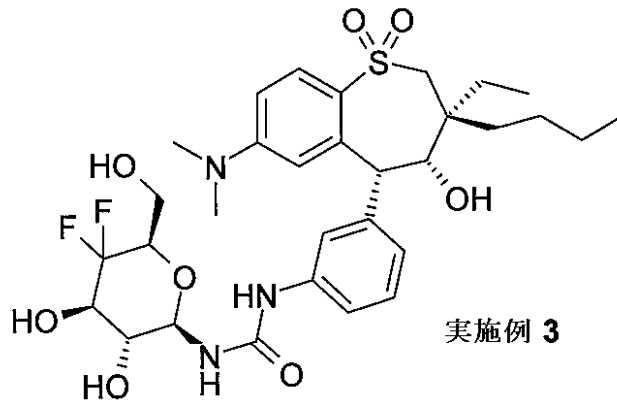
30

イソシアネート 4 の合成と同様に、臭化物 7 (WO 2004 052903) から出発してアミン 8 を経て粗生成物としてイソシアネート 9 を製造した。

【0137】

実施例 3

【化 1 6】



10

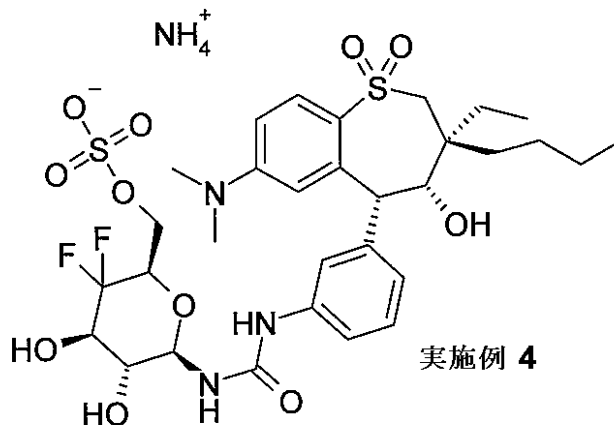
イソシアネート 9 の 60 mg 及びアニリン 5 の 184 mg から出発して実施例 1 の合成と同様に実施例 3 を製造し、そして無色の固形物として実施例 3 を 50 mg (2 段階で収率 45%) 得た。TLC (塩化メチレン/メタノール/濃アンモニア 30/5/1) $R_f = 0.5$ $C_{31}H_{43}F_2N_3O_8S$ (655.76) $MS (M+H)^+ = 656.32$

【0138】

実施例 4

【化 1 7】

20



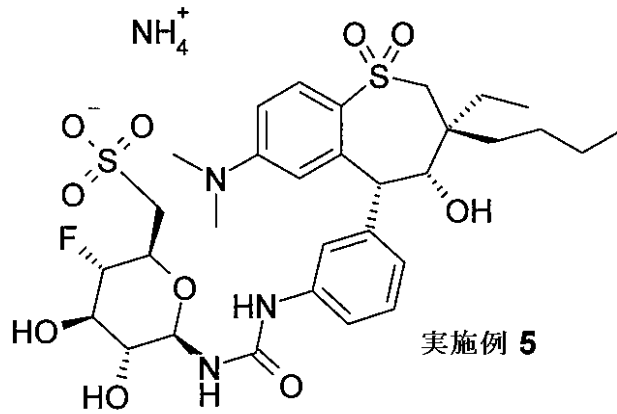
30

実施例 3 の 30 mg から出発して実施例 2 に記載された合成と同様に実施例 4 を製造し、そして実施例 4 のアンモニウム塩 17 mg (55%) を得た。TLC (塩化メチレン/メタノール/濃アンモニア 30/5/1) $R_f = 0.3$ $C_{31}H_{43}F_2N_3O_{11}S_2 \times NH_3$ (752.86) $MS (M+H)^- = 734.39$

【0139】

実施例 5

【化 18】

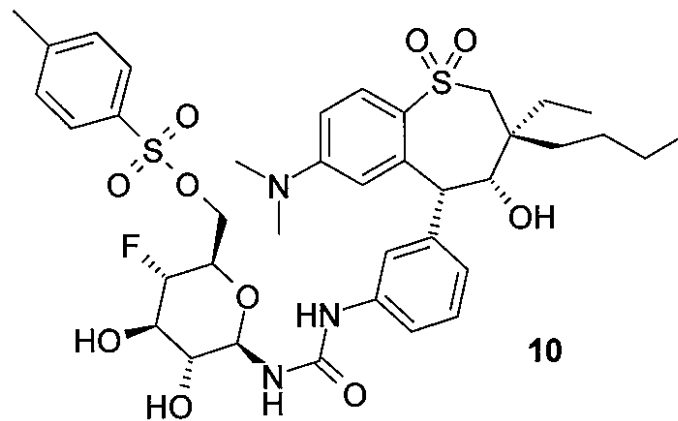


10

【0140】

トシレート 10 の合成：

【化 19】



20

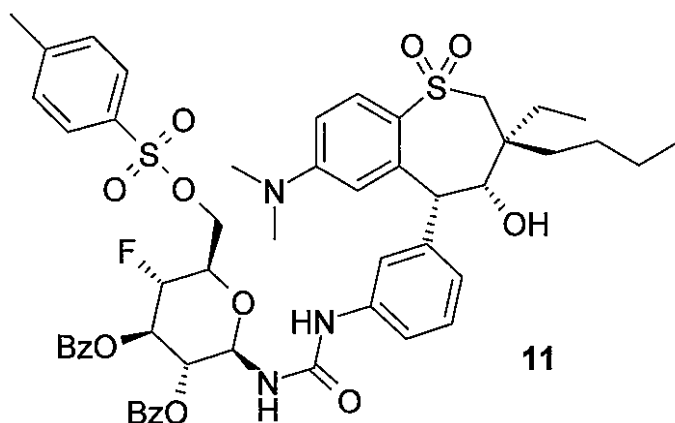
30

実施例 1 の 670 mg (1.1 mmol) をピリジン 5 ml に溶解し、そして室温で、
 p-トシルクロリド 460 mg (2.4 mmol) を加えた。室温で 1 時間後、メタノー
 ル 20 ml を加え、そして溶媒を留去した。残留物をフラッシュクロマトグラフィによっ
 て精製した。無色の固形物としてトシレート 10 を 800 mg (96%) 得た。TLC (塩
 化メチレン/メタノール/濃アンモニア 30/5/1) $R_f = 0.7$ $C_{38}H_{50}FN_3O_{10}S_2$ (791.97) MS (M+H)⁺ = 792.34

【0141】

化合物 11 の合成：

【化 20】



10

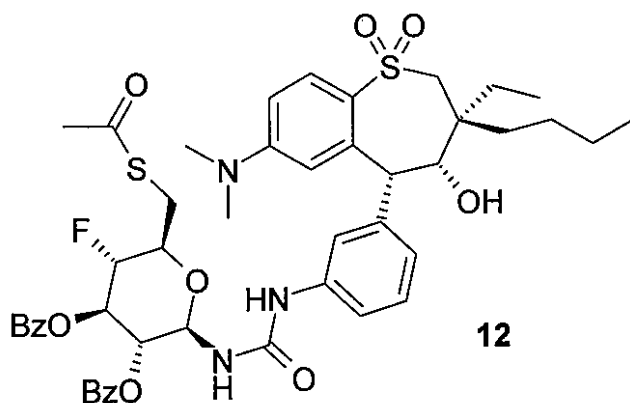
トシレート 10 の 800 mg (1.0 mmol) をピリジン 15 ml に溶解し、そして 0 °C でベンゾイルクロリド 0.32 ml を加えた。冷却剤を除去し、そして室温で 1 時間後、メタノール 20 ml を加え、そして溶媒を留去した。残留物をフラッシュクロマトグラフィによって精製した。無色の固形物として化合物 11 を 800 mg (80%) 得た。TLC (n-ヘプタン/酢酸エチル 1/2) $R_f = 0.5$ $C_{52}H_{58}FN_3O_{12}S_2$ (1000.18) MS (M+H)⁺ = 1000.32

20

【0142】

化合物 12 の合成：

【化 21】



30

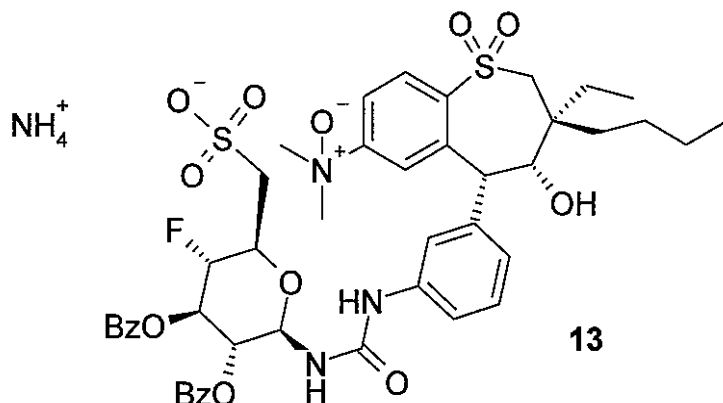
トシレート 11 の 800 mg (0.8 mmol) をジメチルホルムアミド 10 ml 中に溶解した。チオ酢酸カリウム 550 mg を添加し、続いて室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を水及び酢酸エチルで抽出し、そして有機相を飽和塩化ナトリウム溶液でさらに 2 回洗浄し、少量のシリカゲルを通して濾過し、そして濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィ (n-ヘプタン/酢酸エチル) によって精製し、そして無色の固形物としてチオアセテート 12 を 560 mg (収率 77%) 得た。TLC (n-ヘプタン/酢酸エチル 1:2) $R_f = 0.5$ $C_{47}H_{54}FN_3O_{10}S_2$ (904.09) MS (M+H)⁺ = 904.29

40

【0143】

化合物 13 の合成：

【化 2 2】



10

【0144】

酸化性溶液 A の製造：

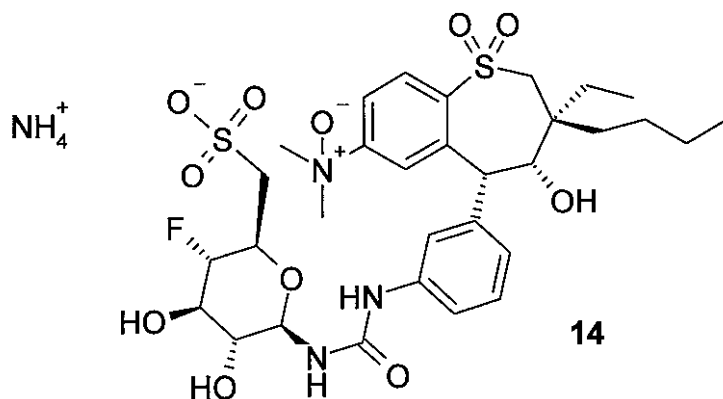
30%濃度の過酸化水素水溶液 1.5 ml をギ酸 13.5 ml に溶解し、そして 1 時間放置した。この溶液は、冷蔵庫中で数週間保存することができる。チオアセテート 12 の 560 mg (0.62 mmol) を、酸化性溶液 A 14.5 ml に溶解した。室温で 2 時間後、混合物を酢酸エチル及び飽和塩化ナトリウム溶液で希釈した。水相を酢酸エチルでさらに 2 回抽出し、そして集めた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィによって精製した。黄色がかったアンモニウム塩として硫酸塩 13 を 446 mg (78%) 得た。TLC (塩化メチレン/メタノール/濃アンモニア 30/5/1) $R_f = 0.5$ $C_{45}H_{52}FN_3O_{13}S_2 \cdot xNH_3$ (943.09) MS (M+H)⁺ = 926.23

20

【0145】

化合物 14 の合成：

【化 2 3】



30

アンモニウム塩 13 の 446 mg (0.47 mmol) をメタノール 5 ml に溶解し、そして 1 M ナトリウムメタノレート/メタノール溶液 0.5 ml を加えた。30 分後、反応溶液を 0.5 M HCl/メタノール溶液 1 ml で中和し、そして濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィによって精製した。無色の固形物として N-オキシド 14 を 293 mg (84%) 得た。TLC (塩化メチレン/メタノール/濃アンモニア 30/15/5) $R_f = 0.2$ $C_{31}H_{44}FN_3O_{11}S_2 \cdot xNH_3$ (734.87) MS (M+H)⁺ = 718.24

40

【0146】

実施例 5：

10



20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/009395

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07H5/06 A61K31/7028		
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) C07H A61K		
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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/018024 A (AVENTIS PHARMA GMBH [DE]) 6 March 2003 (2003-03-06) the whole document	1-22
A	US 2004/087648 A1 (FRICK WENDELIN [DE] ET AL) 6 May 2004 (2004-05-06) the whole document	1-22
A	US 5 994 391 A (LEE LEN F [US] ET AL) 30 November 1999 (1999-11-30) cited in the application the whole document	1-22
A	WO 03/040127 A (SEARLE LLC [US]; KOELLER KEVIN J [US]; TREMONT SAMUEL J [US]) 15 May 2003 (2003-05-15) paragraph [0015]; claims 1,3	1-22
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
26 Februar 2008		07/03/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Nikolai, Joachim

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/009395

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 03018024	A	06-03-2003	BR	0212031 A	03-08-2004
			CA	2457976 A1	06-03-2003
			CN	1655792 A	17-08-2005
			EP	1425018 A1	09-06-2004
			HR	20040171 A2	31-10-2004
			HU	0401318 A2	28-10-2004
			JP	2005501861 T	20-01-2005
			MA	26317 A1	01-10-2004
			MX	PA04001328 A	05-05-2004
			NO	20040702 A	19-05-2004
			NZ	531293 A	26-08-2005
			OA	12654 A	15-06-2006
			PL	366851 A1	07-02-2005
			RU	2297222 C2	20-04-2007
			US	2003158119 A1	21-08-2003
			UY	27419 A1	30-04-2003
			YU	11104 A	15-12-2006
US 2004087648	A1	06-05-2004	NONE		
US 5994391	A	30-11-1999	NONE		
WO 03040127	A	15-05-2003	BR	0213501 A	24-08-2004
			CA	2464685 A1	15-05-2003
			EP	1448546 A1	25-08-2004
			JP	2005518347 T	23-06-2005
			MX	PA04003524 A	23-07-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/009395

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07H5/06 A61K31/7028

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07H A61K

Recherchierles, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 03/018024 A (AVENTIS PHARMA GMBH [DE]) 6. März 2003 (2003-03-06) das ganze Dokument	1-22
A	US 2004/087648 A1 (FRICK WENDELIN [DE] ET AL) 6. Mai 2004 (2004-05-06) das ganze Dokument	1-22
A	US 5 994 391 A (LEE LEN F [US] ET AL) 30. November 1999 (1999-11-30) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-22
A	WO 03/040127 A (SEARLE LLC [US]; KOELLER KEVIN J [US]; TREMONT SAMUEL J [US]) 15. Mai 2003 (2003-05-15) Absatz [0015]; Ansprüche 1,3	1-22

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. Februar 2008

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

07/03/2008

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Nikolai, Joachim

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Akkordzeichen

PCT/EP2007/009395

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03018024 A	06-03-2003	BR 0212031 A	03-08-2004
		CA 2457976 A1	06-03-2003
		CN 1655792 A	17-08-2005
		EP 1425018 A1	09-06-2004
		HR 20040171 A2	31-10-2004
		HU 0401318 A2	28-10-2004
		JP 2005501861 T	20-01-2005
		MA 26317 A1	01-10-2004
		MX PA04001328 A	05-05-2004
		NO 20040702 A	19-05-2004
		NZ 531293 A	26-08-2005
		OA 12654 A	15-06-2006
		PL 366851 A1	07-02-2005
		RU 2297222 C2	20-04-2007
		US 2003158119 A1	21-08-2003
		UY 27419 A1	30-04-2003
		YU 11104 A	15-12-2006
US 2004087648 A1	06-05-2004	KEINE	
US 5994391 A	30-11-1999	KEINE	
WO 03040127 A	15-05-2003	BR 0213501 A	24-08-2004
		CA 2464685 A1	15-05-2003
		EP 1448546 A1	25-08-2004
		JP 2005518347 T	23-06-2005
		MX PA04003524 A	23-07-2004

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/155 (2006.01)	A 6 1 K 31/155	
A 6 1 K 31/195 (2006.01)	A 6 1 K 31/195	
A 6 1 K 38/27 (2006.01)	A 6 1 K 37/36	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 O 1
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	

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

(72)発明者 ハイナール・グロムビク
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン。サノフィーアベンティス・ドイチュラント・ゲー・エム・ペー・ハー

(72)発明者 ヴェンデルリン・フリック
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン。サノフィーアベンティス・ドイチュラント・ゲー・エム・ペー・ハー

(72)発明者 シュテファン・テイス
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン。サノフィーアベンティス・ドイチュラント・ゲー・エム・ペー・ハー

(72)発明者 フーベルト・ホイアー
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン。サノフィーアベンティス・ドイチュラント・ゲー・エム・ペー・ハー

(72)発明者 ハンスルーフトヴィッヒ・シェーフアー
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン。サノフィーアベンティス・ドイチュラント・ゲー・エム・ペー・ハー

(72)発明者 ヴェルナー・クラーマー
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン。サノフィーアベンティス・ドイチュラント・ゲー・エム・ペー・ハー

F ターム (参考) 4C063 AA01 BB08 CC96 DD78 EE01
4C084 AA19 DB34 DB52 MA02 NA14 ZA021 ZA161 ZA181 ZC331 ZC351
4C086 AA01 AA03 BB01 BC82 DA21 GA02 MA01 MA04 NA14 ZA02
ZA16 ZA18 ZC33 ZC35
4C206 AA01 AA03 GA07 GA37 HA31 MA02 MA04 NA14 ZA02 ZA16
ZA18 ZC33 ZC35