

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-256548

(P2004-256548A)

(43) 公開日 平成16年9月16日(2004.9.16)

(51) Int. Cl.⁷

C07C 271/28

A61K 31/325

A61P 3/04

A61P 3/06

A61P 3/10

F I

C07C 271/28

A61K 31/325

A61P 3/04

A61P 3/06

A61P 3/10

テーマコード (参考)

4C206

4H006

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 24 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-118663 (P2004-118663)

(22) 出願日 平成16年4月14日 (2004.4.14)

(62) 分割の表示 特願2000-552083 (P2000-552083)
の分割

原出願日 平成11年5月31日 (1999.5.31)

(31) 優先権主張番号 9801990-4

(32) 優先日 平成10年6月4日 (1998.6.4)

(33) 優先権主張国 スウェーデン (SE)

(71) 出願人 300022641

アストラゼネカ アクチボラグ

スウェーデン国 151 85 セーデル

テルイエ (無番地)

(74) 代理人 100089705

弁理士 社本 一夫

(74) 代理人 100076691

弁理士 増井 忠式

(74) 代理人 100075270

弁理士 小林 泰

(74) 代理人 100080137

弁理士 千葉 昭男

(74) 代理人 100096013

弁理士 富田 博行

最終頁に続く

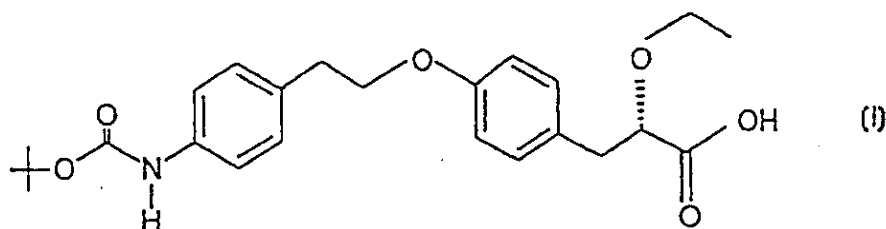
(54) 【発明の名称】 新規な 3-アリール-2-ヒドロキシプロピオン酸誘導体 I I I

(57) 【要約】

【課題】 新規な 3-アリール-2-ヒドロキシプロピオン酸誘導体、インスリン抵抗性 (insulin resistance) に関連した臨床病態 (clinical conditions) に有用性を有するそのような化合物を製造するための方法及び中間体、それを治療用を使用するための方法、及びそれを含有する医薬組成物を提供すること。

【解決手段】

【化 1】



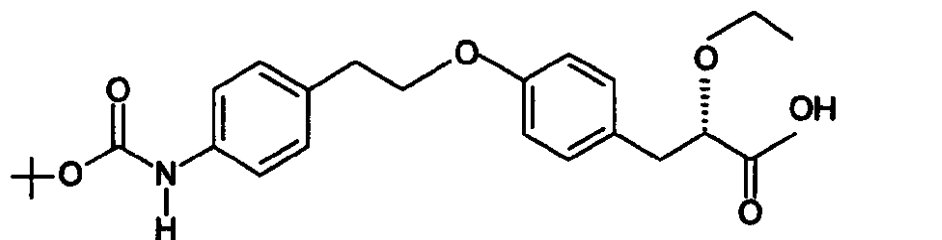
式 (I) を有する新規化合物、3- {4- [2- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル) エトキシ] フェニル} - (S) - 2-エトキシプロパン酸、及びその製剤的に許容される塩、溶媒和物、及び結晶形、その製造の方法及び中間体、それを含有する医薬調製物、及びインスリン抵抗性に関連した臨床病態におけるこの化合物の使用。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療に使用するための下記の式 (I) の化合物。

【化 1】



10

【請求項 2】

所望により製剤的に許容される担体、佐剤、及び／又は希釈剤とともに、請求項 1 に記載の化合物を有効成分として含有する医薬製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規な 3-アリール-2-ヒドロキシプロピオン酸誘導体、インスリン抵抗性 (insulin resistance) に関連した臨床病態 (clinical conditions) に有用性を有するそのような化合物を製造するための方法及び中間体、それを治療用を使用するための方法、及びそれを含有する医薬組成物に関する。

20

【背景技術】

【0002】

全身や骨格筋、心筋、脂肪及び肝臓のような組織におけるインスリンの作用に対する感受性の低下として定義される、インスリン抵抗性は、糖尿病 (diabetes mellitus) を有するか又は有さない多くの個人に蔓延している。インスリン抵抗性症候群、即ち、IRS は、恐らくはインスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) である高インスリン血症；動脈性高血圧；中枢性 (内臓性) 肥満症；一般に VLDL (超低密度リポタンパク) 濃度の上昇と HDL (高密度リポタンパク) 濃度の減少及びフィブリン溶解性の減少により典型的に特徴づけられる異常なリポタンパク質レベルとして観察される脂肪異常血症 (dyslipidemia) を伴うインスリン抵抗性を包含する一群の症状に係する。

30

【0003】

最近の疫学研究によると、インスリン抵抗性を有する個人は、心臓血管系の罹患や死亡、特に心筋梗塞や卒中に至るリスクが非常に高いとされた。インスリン非依存型糖尿病では、こういったアテローム性動脈硬化症に関連した病態が全死因の 80% に達している。

臨床医学では、IRS のインスリン感受性を高め、アテローム性動脈硬化症の急速な進展を引き起こすと考えられる脂肪異常血症を改善することの必要性に関する認知がまだ十分でない。

【0004】

40

さらに、IRS に関連した代謝障害 (metabolic derangements) を十分癒すのに利用し得る薬物療法は今のところ無い。今日まで、NIDDM の治療は、この疾患に関連した炭水化物代謝の異常制御を癒すことに集中してきた。血糖値を正常化するのにしばしば用いられている方法は、スルホニル尿素類のような分泌促進剤 (secretagogues) により内因性インスリンの分泌を促進すること、及び必要ならば外因性のインスリンを投与することであるが、それではむしろインスリン抵抗性をさらに強めてしまい、IRS の他の症状を癒すことも心臓血管系の罹患や死亡を減少させることもない。さらに、そのような治療では、関連した合併症のある低血糖症を招くリスクが高い。

【0005】

50

メトホルミン (methformin) のようなビグアニド系薬剤、又はアカルボース (acarbose) のようなグルコシダーゼ阻害剤といった他の治療戦略は、グルコースの代謝や吸収の異常に着目してきた。これらの薬剤はある程度有効であるが、その臨床効果は限られていて、副作用の原因になる。

【0006】

新規な治療戦略はチアゾリジンジオン系薬剤のようなインスリン増感剤の使用を含み、これは少なくとも部分的には、核内受容体 (nuclear receptors) に対する作動的な (agonistic) 作用を介してその効果を媒介する。シグリタゾン (ciglitazone) はこのクラスのプロトタイプ (prototype) である。IRSの動物モデルでは、これらの化合物は、脂質の輸送と処理に対する効果を介してインスリン感受性を向上させ、骨格筋、肝臓及び脂肪組織 (adipose tissue) におけるインスリン作用を高めることにより、インスリン抵抗性とそれに関連した高トリグリセリド血症 (hypertriglyceridaemia) と高インスリン血症、並びに糖尿病の高血糖症を癒すようである。

【0007】

シグリタゾン、並びに後に記載する臨床開発中のチアゾリジンジオン系薬剤は、伝えられるところでは許容し得ない毒性のために中止されているか、又は不十分な効力しか示していない。従って、インスリン増感特性を有する新規でよりよい化合物が求められている。

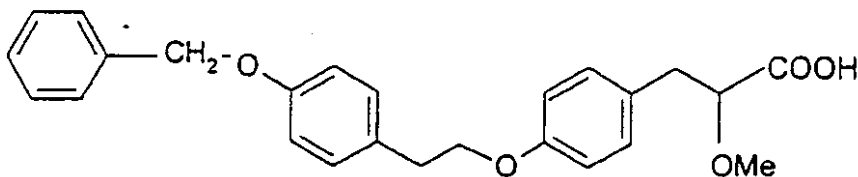
【0008】

先行技術

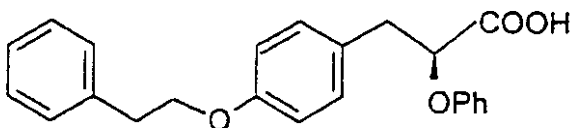
米国特許第5,306,726号及びWO91/19702号に開示されている以下の式(化14)の化合物及びそのいくつかの誘導体は、血糖低下剤及びコレステロール低下剤として有用であるとされ、米国特許第5,232,945号では、高血圧の治療に有用であるとされている。

【0009】

【化1】



及び



【0010】

AU650,429号は構造的に関連した化合物を開示するが、利尿、抗高血圧、抗血小板凝集及び抗リポキシゲナーゼ作用 (anti-lipoxygenase properties) といった様々な特性を有すると主張されている。

EP139,421号は、血液脂質及び血糖のレベルを下げる能力を有する化合物を開示する。この諸化合物のなかにトログリタゾン (troglitazone) があり、これはNIDDM又は糖耐性低下の治療薬として市販されている化合物である。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

10

20

30

40

50

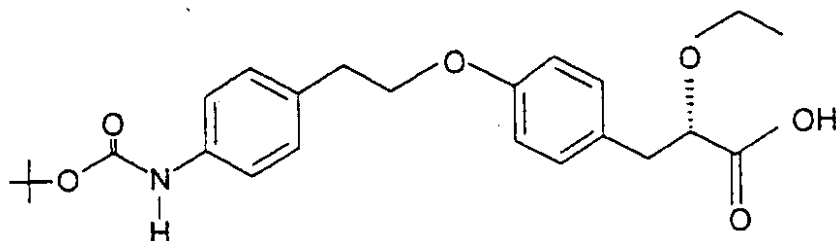
【0011】

発明の説明

驚くべきことに、以下の式 I を有する新規化合物、3- {4- [2- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル) エトキシ] フェニル} - (S) - 2-エトキシプロパン酸がインスリン抵抗性に関連した病態に有効であることが見出された。

【0012】

【化2】



10

【0013】

本発明はまた、式 I の化合物の製剤的に許容される塩、水和物のような溶媒和物及び結晶形に関する。

本明細書では、「製剤的に許容される塩 (pharmaceutically acceptable salts)」という表現は、アルカリ金属塩 (例、ナトリウム、リチウム及びカリウム)、アルカリ土類金属塩 (カルシウム、バリウム及びマグネシウム)、アルミニウム、亜鉛及びビスマス塩、アンモニウム塩、アルギニン、リシンのような基本アミノ酸との塩、エタノールアミン、エチレンジアミン、トリエタノールアミン、ベンジルフエネチルアミン、ジエチルアミン、トロメタアミン (tromethamine)、ベンザチン (benzathine)、クロロプロカイン、コリン、メグルミン (meglumine)、プロカイン、クレミゾール (clemizole) 及びピペラジンのような有機アミンとの塩のような塩を、限定しないが規定するように意図されている。

20

本明細書と付帯の特許請求項を通して、ある化学式又は名称は、その製剤的に許容される塩、結晶形及び例えば水和物のような溶媒和物をすべて含むものとする。

【0014】

製造法

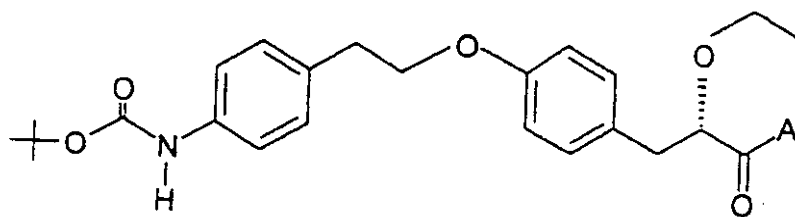
本発明の化合物は、以下に概説される方法 A ~ H のいずれかにより製造し得る。しかしながら、本発明はこれらの方法に限定されず、本発明の化合物はまた先行技術において構造的に関連した化合物について記載されるようにして製造され得る。

30

A. 本発明の式 I の化合物は、式 II の化合物を変換することにより製造し得る。

【0015】

【化3】



II

40

【0016】

式中、A は $-OR^P$ (R^P は保護基、例えばエチルである) であるか、又は A はキラルなアミン、例えば (R) - フェニルグリシノール、メントールのようなキラルなアルコール又は (S) - 4-ベンジル-2-オキサゾリジノンのようなキラルなオキサゾリジノンといったキラルな補助基 (auxiliary group) である。上記変換は、加水分解として実施でき、この加水分解は酸性条件でも塩基性条件でも可能であり、当業者に拘

50

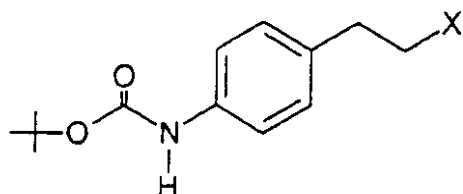
置の標準的方法に従って若しくは本明細書の実験の部 (experimental part) に記載された通りに実施され得る。

【0017】

B. 式 I の化合物、又は A がキラルな補助基又は $-OR^P$ (R^P は上記の定義通りである) である式 I I の化合物は、式 I I I の化合物

【0018】

【化 4】



III

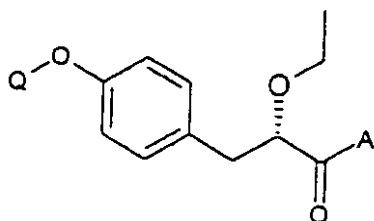
10

【0019】

(式中、X は $-OH$ であるか又はスルホネートかハロゲンのような脱離基である) を式 I V の化合物

【0020】

【化 5】



IV

20

【0021】

(式中、Q は H であり、A はキラルな補助基、 $-OH$ 又は $-OR^P$ (R^P は上記の定義通りである) である) と反応させることにより製造し得る。この反応は、アルキル化反応か又は Mitsunobu 反応のいずれかにより実施し得る。

30

【0022】

アルキル化反応では、脱離基 X は、メシレート (mesylate)、ノシレート (nosylate)、トシレート (tosylate) のようなスルホネート、又は臭素又はヨウ素のようなハロゲンであり得る。式 I I I 及び I V の化合物を、ほぼ等モル量かいずれか一方の化合物が過剰な状態で、炭酸カリウム又は炭酸セシウムのような塩基の存在下、イソプロパノール又はアセトニトリルのような不活性溶媒において還流温度まで加熱する。

【0023】

この混合液を必要な時間、一般には 0.5 時間 ~ 24 時間還流し、後処理の方法には、固形塩を除去するための濾過、蒸留、中和 (A が $-OH$ であるとき)、水及びジクロロメタン、酢酸エチル又はジエチルエーテルのような有機溶媒を用いた抽出が含まれる。所望ならば、例えば再結晶化又は標準的なクロマトグラフィー法により粗生成物を精製する。

40

Mitsunobu 反応は、標準法に従うか又は、例えば Tsunoda T., Yamamiya Y., Ito S., Tetrahedron Letters, 34, 1639-1642 (1993) 又は O. Mitsunobu, Synthesis, 1981, p. 1 に記載される通りに実施し得る。Mitsunobu 反応を用いるときは、A は $-OH$ であってはならない。

【0024】

典型的な Mitsunobu 反応では、X 基がヒドロキシル基である式 I I I の化合物、及び式 I V の化合物を、ほぼ等モル量かいずれか一方の化合物が過剰な状態で、クロロホルム、

50

ジクロロメタン又はテトラヒドロフランのような不活性溶媒において混合する。DEAD又はADDPのようなアゾジカルボキシレートやや過剰モル量、1～4当量(1～4 equivalents)及び、トリブチルホスフィン又はトリフェニルホスフィンのようなホスフィン(1～4当量)を加え、この反応液を十分高い温度(例えば室温)で、十分長い時間(1～24時間)攪拌して生成物を得て、これを標準的な文献の方法で処理するか、所望ならば、例えば標準的なクロマトグラフィー法により精製し得る。

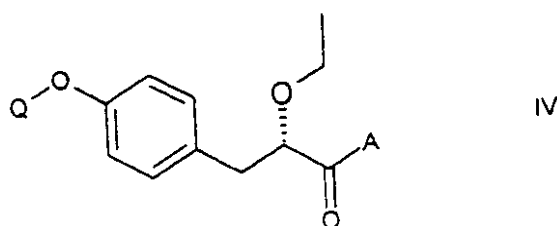
【0025】

式IIIの化合物は、当業者に公知の標準法により、市販の出発材料から始めるか又は実験の部に記載されて通りに製造し得る。

QがHであり、Aがキラルな補助基、 $-OH$ 又は $-OR^P$ (R^P は上記の定義通りである)である式IVの化合物は、以下の実験の部に記載されている通りのやり方か、又は式IVの化合物を変換することにより製造し得る。 10

【0026】

【化6】



20

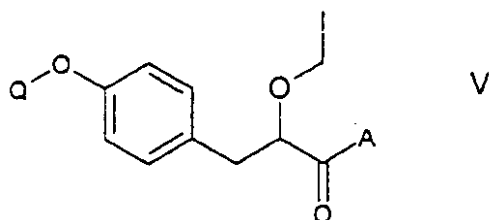
【0027】

式中、Qは R^Q であり、 R^Q は保護基、例えばベンジルであり、Aはキラルな補助基、 $-OH$ 又は $-OR^P$ (R^P は上記の定義通りである)である。

C. Aがキラルな補助基である式IIの化合物、及びAがキラルな補助基であり、Qが水素又は R^Q (R^Q は上記の定義通りである)である式Vの化合物は、式Vの化合物の鏡像異性分割により製造し得る。

【0028】

【化7】



30

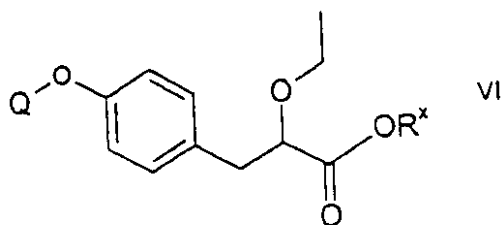
【0029】

式中、Aはキラルな補助基であり、Qは水素、 $-CH_2CH_2Ph-4-NHCOO^tBu$ 又は R^Q (R^Q は上記の定義通りである)である。鏡像異性体の分割は結晶化か又はクロマトグラフィーのいずれかにより実施し得る。クロマトグラフィーによる分割は実験の部に記載の通りにして実施し得る。 40

Aがキラルな補助基であり、Qが水素、 $-CH_2CH_2Ph-4-NHCOO^tBu$ 又は R^Q (R^Q は上記の定義通りである)である式Vの化合物は、式VIの化合物を、例えばキラルなアミン又はキラルなアルコールと反応させることにより、変換することにより製造し得る。

【0030】

【化 8】



【0031】

式中、Qは水素、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}-4-\text{NHCOO}^t\text{Bu}$ 又は R^q であり、 R^x は水素又は R^p (R^q 及び R^p は上記の定義通りである)である。 10

Aがキラルなアミンである式Vの化合物は、例えばペプチドカップリング系(例、EDC、DCC、HBTU、TBTU、PyBop又はDMF中のオキサリルクロリド)、適切な塩基(例、ピリジン、DMAP、TEA又はDiPEA)及び好適な有機溶媒(例、ジクロロメタン、アセトニトリル又はDMF)の存在下で、当業者によく知られているか又は実施例に記載されている方法により、式VIの化合物を(R)-フェニルグリシノールのようなキラルなアミンと反応させることにより製造し得る。

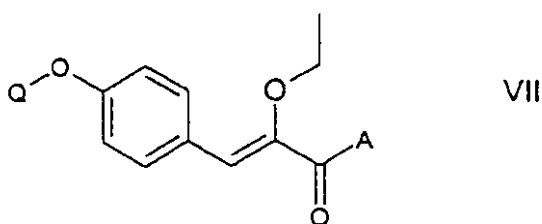
【0032】

Aがキラルなアルコールである式Vの化合物は、キラルなアミンの代わりにメントールのようなキラルなアルコールを使用する上記と同じような方法、又は塩化ピバロイル及びキラルアルコールのリチウム塩を用いる混合無水物法(mix-anhydride method)により製造し得る。 20

Aがキラルな補助基であり、Qが水素、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}-4-\text{NHCOO}^t\text{Bu}$ 又は R^q (R^q は上記の定義通りである)である式Vの化合物、及びQが水素、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}-4-\text{NHCOO}^t\text{Bu}$ 又は R^q であり、 R^x が水素又は R^p (R^q 及び R^p は上記の定義通りである)である式VIの化合物は、式VIIの化合物の還元により製造し得る。

【0033】

【化 9】



30

【0034】

式中、Aはキラルな補助基、 $-\text{OH}$ 又は $-\text{OR}^p$ (R^p は上記の定義通りである)であり、Qは水素、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}-4-\text{NHCOO}^t\text{Bu}$ 又は R^q (R^q は上記の定義通りである)であり、所望ならば保護基の除去が後続する。 40

【0035】

このオレフィンの還元は、好適な触媒又はジエチル-2,5-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボキシレートのような水素転移試薬(hydrogen transfer reagents)の存在下での触媒水素化のような炭素-炭素二重結合を還元することが知られている様々な還元法を使用して実施し得る。

【0036】

触媒水素化は、アルコール、セロソルブ(cellosolves)、プロトン性極性有機溶媒、エーテル、低級脂肪酸、及び特にメタノール、エタノール、メトキシエタノール、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、酢酸エチル又は酢酸の単独又は混合物において実施し得る。使用される触媒の例には、パラジウムブラッ 50

ク、パラジウム／チャコール (palladium on charcoal)、酸化プラチナ又はウィルキンソン触媒が含まれる。この反応は、目的とする反応の反応性に依存して、様々な温度及び気圧で実施し得る。

【0037】

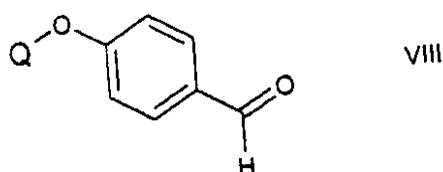
ジエチル-2, 5-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボキシレートを用いた水素転移反応の場合、不活性気体又は真空の下で当モル量の反応物を混合して溶けるまで混合物を加温する (140~250℃) ことによって反応を実施し得る。

【0038】

Aがキラルな補助基、-OH又は-OR^P (R^Pは上記の定義通りである) であり、Qが水素、-CH₂CH₂Ph-4-NHCOO^tBu又はR^Q (R^Qは上記の定義通りである) である式VIIIの化合物は、式VIIIのカルボニル化合物と式IXの化合物又は式Xとのクネーフェナーゲル又はウィッティヒ型の反応 (Knoevenagel or Wittig type reaction) のような縮合反応により製造し得る。

【0039】

【化10】



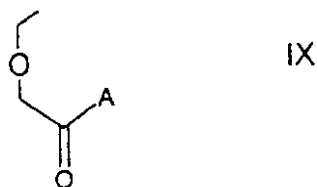
20

【0040】

(式中、Qは水素、-CH₂CH₂Ph-4-NHCOO^tBu又はR^Qであり、R^Qは上記の定義通りである)

【0041】

【化11】



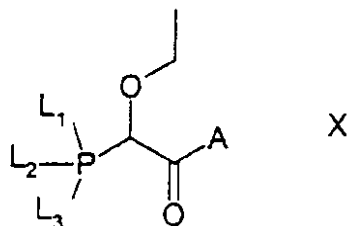
30

【0042】

(式中、Aはキラルな補助基、-OH又は-OR^Pであり、R^Pは上記の定義通りである)

【0043】

【化12】



40

【0044】

式中、Aはキラルな補助基又は-OR^Pであり (R^Pは上記の定義通りである)、L¹=L²=L³はフェニルであるか、又はL¹=L²はO-アルキルであり、L³は=Oであり、所望ならば、例えば Cacchi S., Ciattini P. G., Morera E., Ortar G., Tetrahedron Letters, 28 (28) 1987, pp3039-3042 に記載されるようなアリール化反応により、後で保護基を除去する。

50

【0045】

この縮合工程では、ほぼ当モル量の反応物を塩基の存在下で混合し、上記オレフィン化合物を得る。この工程は、 -20°C と混合物の融点との間の温度で、不活性溶媒の存在下又は溶媒の不在下で実施し得る。場合によっては、オレフィン化合物を得るために脱水剤を加える必要があるかもしれない。

【0046】

典型的なそのような反応では、テトラヒドロフランのような溶媒において式VII及び式IXの化合物が混合される。無水カリウムtert-ブトキシドを低温、即ち -20°C でゆっくりと加える。この反応液を酢酸で冷却する。粗生成物を単離し、トルエンに再び溶かし、ディーンスターク装置 (Dean-Stark apparatus) においてp-トルエンスルホン酸とともに還流する。この溶液を冷却し、標準法により生成物を単離精製する (Groger T., Waldmann E., Monatsh Chem 89, 1958, p.370 を参照)。

10

【0047】

この縮合工程は、ウィッティヒ型の反応 (例えば、Comprehensive Organic Synthesis vol. 1 p.755-781 Pergamon Press を参照のこと)、又は実験の部に記載のようにして実施し得る。

【0048】

典型的なそのような反応では、1～5倍過剰モル量のテトラメチルグアニジン又は炭酸カリウムのような塩基の存在下で、ほぼ当モル量の式VII及び式Xの反応物を攪拌する。この工程は、ジクロロメタン又はアセトニトリルのような不活性溶媒の存在下で、好適な温度 (-10°C ～ $+60^{\circ}\text{C}$) と十分に長い時間で実施し得る。

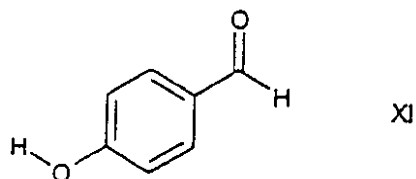
20

【0049】

Qが $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}-4-\text{NHCOO}^t\text{Bu}$ であるときの式VIIの化合物は、Xが $-\text{OH}$ であるか、又はスルホン酸塩 (sulfonate) 又はハロゲンのような脱離基である式IIの化合物を式XIの化合物とカップリングすることにより製造し得る。

【0050】

【化13】



30

【0051】

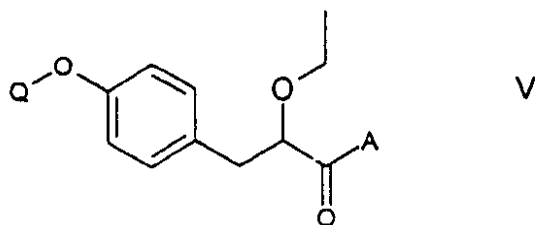
Xがスルホン酸塩又はハロゲンのような脱離基であるとき、この反応はアルキル化反応として、Xが $-\text{OH}$ であるとき、上記のようなMitsunobu反応として実施され得る。

D. 式Iの化合物又はAが $-\text{OR}^p$ (R^p は上記の定義通りである) である式IIの化合物、及びAが $-\text{OH}$ 又は $-\text{OR}^p$ であり、QがH又は R^q (R^p 及び R^q は上記の定義通りである) である式IVの化合物は、式Vの化合物をキラルクロマトグラフィーのような鏡像異性分割することにより製造し得る。

40

【0052】

【化 1 4】



【0053】

10

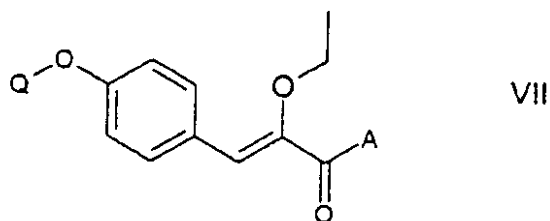
式中、Aは $-\text{OH}$ 又は $-\text{OR}^{\text{P}}$ であり、Qは H 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}-4-\text{NHCOO}^{\text{t}}\text{Bu}$ 又は R^{Q} であり、ここで R^{P} 及び R^{Q} は上記の定義通りである。

E. 式 I の化合物又はAがキラルな補助基又は $-\text{OR}^{\text{P}}$ (R^{P} は上記の定義通りである)である式 I I の化合物、及びAがキラルな補助基、 $-\text{OH}$ 又は $-\text{OR}^{\text{P}}$ (R^{P} は上記の定義通りである)であり、Qが H 又は R^{Q} (R^{Q} は上記の定義通りである)である式 I V の化合物は、式 V I I の化合物の不斉還元 (asymmetric reduction) により製造し得る。

【0054】

【化 1 5】

20



【0055】

式中、Aはキラルな補助基、 $-\text{OH}$ 又は $-\text{OR}^{\text{P}}$ (R^{P} は上記の定義通りである)であり、Qは水素、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}-4-\text{NHCOO}^{\text{t}}\text{Bu}$ 又は R^{Q} (R^{Q} は上記の定義通りである)である。 30

【0056】

不斉還元は、 $\text{Rh}-\text{BINAP}$ 又は $[\text{Et}-\text{DuPHOS}-\text{Rh}(\text{COD})]$ のような適切なキラル触媒の存在下での触媒水素化、又はキラルな補助基を用いて不斉性 (asymmetry) を誘導するパラジウム/チャコールのような適切な触媒を用いた触媒水素化のような炭素-炭素二重結合を還元することが知られている多様な還元法を使用して実施し得る。

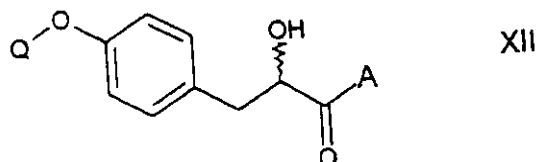
【0057】

この触媒水素化は、アルコール、セロソルブ、プロトン性極性有機溶媒、エーテル、低級脂肪酸、及び特にメタノール、エタノール、メトキシエタノール、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、酢酸エチル又は酢酸の単独又は混合物といった多様な溶媒において実施し得る。この反応は、目的とする反応の反応性に依存して、様々な温度及び気圧で進行し得る。 40

F. 式 I の化合物又はAがキラルな補助基又は $-\text{OR}^{\text{P}}$ (R^{P} は上記の定義通りである)である式 I I の化合物、及びAがキラルな補助基、 $-\text{OH}$ 又は $-\text{OR}^{\text{P}}$ (R^{P} は上記の定義通りである)であり、Qが H 又は R^{Q} (R^{Q} は上記の定義通りである)である式 I V の化合物は、式 X I I の化合物を変換することにより製造し得る。

【0058】

【化 1 6】



【0 0 5 9】

式中、Aはキラルな補助基、 $-\text{OH}$ 又は $-\text{OR}^{\text{P}}$ であり (R^{P} は上記の定義通りである)、Qは水素、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}-4-\text{NHCOO}^{\text{t}}\text{Bu}$ 又は R^{Q} (R^{Q} は上記の定義通りである)であり、使用される反応条件に依存した立体化学 (stereochemistry) が必要とされる。

10

【0 0 6 0】

この反応は、ハロゲン化エチル又は硫酸ジエチルのような多様なアルキル化剤を使用する、アルキル化反応として実施され得る (例えば、Benedict D. R., Bianchi T. A., Cate L. A., Synthesis (1979), pp.428-429, Barluenga J., Alonso-Cires L., Campos P. J., Asensio G., Synthesis, 1983, p.53-55, Bull Chem Soc Jpn, 1986, 59, 2481, S. Patai, The Chemistry of the Ether Linkage, Wiley-Interscience NY, 1967, 445-498 又は Survey of Organic Synthesis vol 1, Wiley-Interscience 1970, NY, p.285-328 を参照)。

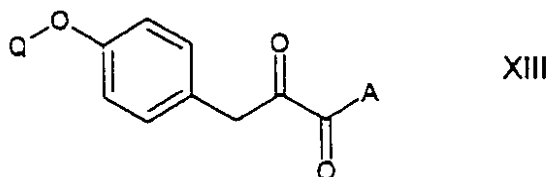
20

【0 0 6 1】

Aがキラルな補助基、 $-\text{OH}$ 又は $-\text{OR}^{\text{P}}$ (R^{P} は上記の定義通りである)であり、Qが水素、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}-4-\text{NHCOO}^{\text{t}}\text{Bu}$ 又は R^{Q} (R^{Q} は上記の定義通りである)である式XIIの化合物は、式XIIIの化合物の不斉還元により製造し得る。

【0 0 6 2】

【化 1 7】



30

【0 0 6 3】

ここでAはキラルな補助基、 $-\text{OH}$ 又は $-\text{OR}^{\text{P}}$ (R^{P} は上記の定義通りである)であり、Qは水素、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}-4-\text{NHCOO}^{\text{t}}\text{Bu}$ 又は R^{Q} (R^{Q} は上記の定義通りである)である。

【0 0 6 4】

この不斉還元は、鏡像選択的に (enantioselectively) ケトン還元することが知られている多様な還元法を使用することにより実施し得る (Flynn G. A., Beight D. W., Tetrahedron Letters, 29(4), 1988, pp.423-426 を参照)。

40

【0 0 6 5】

Aがキラルな補助基であり、Qが水素、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}-4-\text{NHCOO}^{\text{t}}\text{Bu}$ 又は R^{Q} (R^{Q} は上記の定義通りである)である式XIIの化合物はまた、Aがキラルな補助基であり、Qが水素、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}-4-\text{NHCOO}^{\text{t}}\text{Bu}$ 又は R^{Q} (R^{Q} は上記の定義通りである)である式XIIIの化合物の誘導キラル還元 (induced chiral reduction) によっても製造し得る (Xiang Y. B., Snow K., Belley M., J. Org. Chem., 1993, 58, pp.993-994 を参照)。

【0 0 6 6】

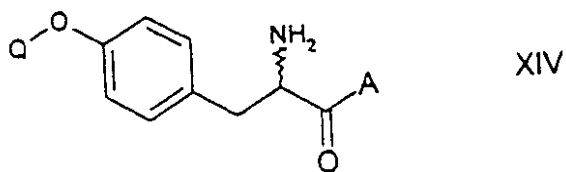
Aがキラルな補助基、 $-\text{OH}$ 又は $-\text{OR}^{\text{P}}$ (R^{P} は上記の定義通りである)であり、Qが

50

水素、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}-4-\text{NHCOO}^t\text{Bu}$ 又は R^q (R^q は上記の定義通りである) である式 X I I の化合物は、式 X I V の化合物を変換することにより製造し得る。

【0067】

【化18】



10

【0068】

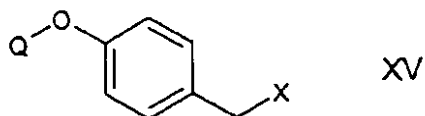
ここで A はキラルな補助基、 $-\text{OH}$ 又は $-\text{OR}^p$ であり (R^p は上記の定義通りである)、Q は水素、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}-4-\text{NHCOO}^t\text{Bu}$ 又は R^q (R^q は上記の定義通りである) であり、使用される反応条件に依存した立体化学が必要とされる (例えば、K. Koga, C. C. Wu and S. Yamada, *Tetrahedron Letters*, No. 25, 1971, p.2283-2286, Kunz H., Lerchen H-G., *Tetrahedron Letters*, 28 (17) 1987, pp.1873-1876 を参照のこと)。

G. A がキラルな補助基である式 I I の化合物、及び A がキラルな補助基であり、Q が R^q である (R^q は上記の定義通りである) 式 I V の化合物は、式 X V の化合物

20

【0069】

【化19】



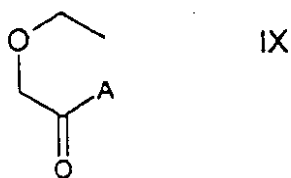
【0070】

(式中、X はハロゲンかスルホネートのような脱離基であり、Q は $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}-4-\text{NHCOO}^t\text{Bu}$ 又は R^q (R^q は上記の定義通りである) である) を式 I X の化合物

30

【0071】

【化20】



【0072】

40

(式中、A はキラルな補助基である) と反応させることにより製造し得る。

このアルキル化工程では、アセトニトリル、DMF 又はジクロロメタンのような反応不活性溶媒において、炭酸カリウム、塩化トリエチルベンジルアンモニウム、水素化ナトリウム、LDA、ブチルリチウム又は LHMDs のような 1 種又はそれ以上の塩基の存在下で、好適な温度と時間で、式 X V の化合物を式 I X の化合物と反応させる。この反応は、文献に既知の標準法を使用して実施し得る (例えば、Pearsson W. H., Cheng M. C., *J. Org. Chem.*, 51 (19) 1986, 3746-3748, Myers A. G., Yang B. H., Gleason J. L., *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, pp.9361-9362, Negrete G. R., Konopelski J. P., *Tetrahedron Assymetry*, 2, 2, pp.105-108, 1991, Davies S. G., Sanganee H. J., *Tetrahedron Assymetry*, 6, 3, pp.671-674, 1995, Hulin B., Newton L. S., Lewis D. M., Genere

50

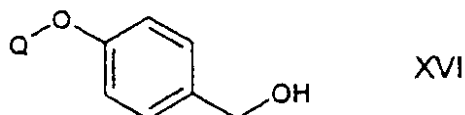
ux P. E., Gibbs E. M., Clark D. A. J. Med. Chem. 39, 3897-3907 (1996) 及び Savignac M., Durand J-O, Genet J-P, Tetrahedron Assymetry, 5, 4, pp.717-722, 1994 を参照)。

【0073】

Xがハロゲンかスルホネートのような脱離基であり、Qが $-CH_2CH_2Ph-4-NHC(=O)O^tBu$ 又は R^q である (R^q は上記の定義通りである) 式XVの化合物は、式XVIの化合物

【0074】

【化21】



10

【0075】

(式中、Qは $-CH_2CH_2Ph-4-NHC(=O)O^tBu$ 又は R^q (R^q は上記の定義通りである) である)

から当業者に知られている標準法を使用して製造し得る。

【0076】

Qが $-CH_2CH_2Ph-4-NHC(=O)O^tBu$ 又は R^q (R^q は上記の定義通りである) である式XVIの化合物は、当業者に知られている標準法により、Qが $-CH_2CH_2Ph-4-NHC(=O)O^tBu$ 又は R^q (R^q は上記の定義通りである) 式VIIの化合物を還元して製造し得る。

20

H. 本発明の式Iの化合物、及びAが $-OH$ であり、Qが水素又は R^q (R^q は上記の定義通りである) である式IVの化合物は、それらのラセミ化合物を分割し、所望ならば後に中和することによって製造し得る。この分割は、本発明の式Iの化合物か式IVの化合物のいずれかのラセミ化合物とキニーネ (quinine) のようなキラルな塩基からなる塩を、酢酸エチル又はトルエンのような不活性溶媒において分離結晶化 (separative recrystallization) して実施し得る (例えば、Duhamel P., Duhamel L., Danvy D., Plaquevent J. C., Giros B., Gros C., Schwartz J. C., Lecomte J. M., 米国特許第5, 136, 076号、Stephani R., Cesare V., J. Chem. Ed., 10, 1997, p.1226 及び Yamamoto M., Hayashi M., Masaki M., Nohira H., Tetrahedron Assymetry, 2, 6, pp.403-406, 1991 を参照のこと)。

30

【0077】

本発明の諸化合物は、従来技術を使用してその反応混合物から単離し得る。

当業者は、他の、場合によってはより好適なやり方で本発明の化合物を得るために、上記のそれぞれの反応工程を別の順序で実施し得る、及び／又は全反応経路の様々な工程で個々の反応を実施してもよい (即ち、特定の反応について上記に述べたものとは異なる中間体に対して化学変換を行ってもよい) ことを了解するだろう。

【0078】

先述した製造法A~Hのいずれでも、必要ならば、標準テキストである "Protective groups in Organic Synthesis", 2nd Edition (1991) by Greene and Wuts に記載されている通りに、保護基の R^p 又は R^q を使用してヒドロキシ、アミノ又は他の反応基を保護し得る。保護基の R^p 又は R^q は、Wang樹脂又は2-クロロトリチルクロリド樹脂のような樹脂であってもよい。官能基の保護化及び脱保護化は、上記いずれの反応工程の前後でなし得る。保護基は、当業者によく知られている技術により除去し得る。

40

【0079】

「不活性溶媒 (inert solvent)」という用語は、出発材料、試薬、中間体又は生成物と、所望の生成物の収量に悪影響を及ぼすやり方で反応しない溶媒を指す。

【0080】

50

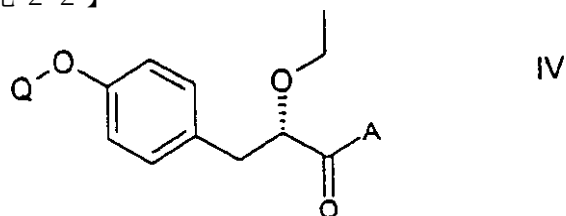
他に断らなければ、「キラルな補助基 (chiral auxiliary group)」という用語は、キラルなアルコール又はアミンのようなキラルな基、例えば (−) −メントール、(+) −イソメントール、(−) −ノルネオール、(R) −2 −フェニルグリシノール、(S) −2 −フェニルグリシノール、(R) −4 −フェニル −2 −オキサゾリジノン又は (S) −4 −ベンジル −2 −オキサゾリジノンを示し、このキラルな補助基は、カルボニル基に連結しているときは、容易に開裂して対応する酸になり得る。

中間体

a) 本発明の式 I の化合物を製造するときは、式 I V の中間体が特に有用である。

【0081】

【化22】



10

【0082】

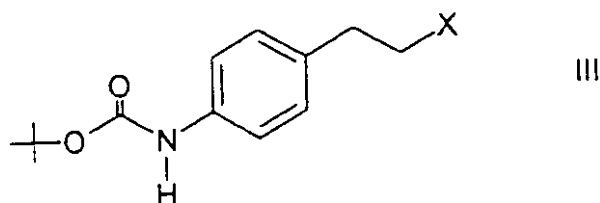
式中、Qは水素であり、Aは−OH又は−OR^P（ここで、R^Pは保護基、例えばメチルである）であるか、又はAはキラルなアミン、例えば (R) −フェニルグリシノール、メントールのようなキラルなアルコール、又は (S) −4 −ベンジル −2 −オキサゾリジノンのようなキラルなオキサゾリジノンといったキラルな補助基である。それは上記のように製造される。同一の表題で、本発明の最終化合物の製造用中間体としてのその使用が記述される。

20

b) 本発明の式 I の化合物を製造するときは、式 I I I の中間体が特に有用である。

【0083】

【化23】



30

【0084】

式中、Xは−OHであるか又はスルホネートかハロゲンのような脱離基である。それは上記のように製造される。同一の表題で、本発明の最終化合物の製造用中間体としてのその使用が記述される。

医薬調製物 (pharmaceutical preparations)

本発明の化合物は、製剤的に許容される剤型の形態で、遊離酸か製剤的に許容される有機又は無機の塩基付加塩のいずれかとして、有効成分を含んでなる医薬調製物の形態で、通常、経口、腸管外 (parenteral)、静脈内、頬側 (buccal)、直腸内、腔内、経皮及び／又は経鼻の経路及び／又は吸入を介して投与され得る。治療すべき障害及び患者、及び投与経路により、本発明の組成物は様々な用量で投与し得る。

40

【0085】

本発明の化合物はまた、高血圧のようなアテローム性動脈硬化症、高脂血症、脂肪異常血症、糖尿病及び肥満の発達及び進展に関連した障害の治療に有用である他の治療薬と組み合わせてもよい。

【0086】

ヒトの治療処置における本発明の化合物の好適な1日用量は約0.005〜5mg/k

50

g 体重、好ましくは 0.01~0.5 mg/kg 体重である。

本発明のさらなる側面によれば、製剤的に許容される佐剤、希釈剤及び／又は担体との所望の混合物で、本発明の化合物又はその製剤的に許容される誘導体を包含する医薬製剤 (pharmaceutical formulation) が提供される。

薬理特性

式 (I) の本発明の化合物は、インスリン感受性の低下 (インスリン抵抗性) とそれに関連した代謝障害に起因する臨床病態の予防及び／又は治療に適用し得る。これらの臨床病態は、インスリン抵抗性ととも特徴的に出現する、腹部肥満、動脈性高血圧、高インスリン血症、高血糖症 (インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM)) 及び脂肪異常血症 (血漿リポタンパク異常) を含むが、それらに限定されない。この脂肪異常血症は、B 表現型 (phenotype B) の粥腫形成性リポタンパクプロフィール (atherogenic lipoprotein profile) としても知られているが、非エステル化脂肪酸の中等度上昇、超低密度リポタンパク (VLDL) トリグリセリドの上昇、高密度リポタンパク (HDL) コレステロールの低下、及び小さな、密集した低密度リポタンパク (LDL) の存在により特徴づけられる。本発明の化合物で治療すると、アテローム性動脈硬化症に起因した心臓血管系の罹患及び死亡を低下させることが期待される。これら心臓血管系の病態には、心筋梗塞の原因となる微小血管障害、脳血管障害及び下肢の末梢動脈不全が含まれる。そのインスリン増感効果のために、式 (I) の化合物は、腎疾患や腎障害を引き起こす微小血管障害のような糖尿病の慢性高血糖症に関連する臨床病態の進展を抑制することも期待される。さらに、本化合物は、多房性卵巣症候群 (polycystic ovarian syndrome) のような、インスリン抵抗性に関連した心臓血管系以外の様々な病態の治療に有用であり得る。本発明の化合物は、驚くほど良好な治療効果及び薬物動態特性を有し、望まれない体重増加をもたらさない、無毒性のインスリン増感剤 (insulin sensitizing agent) である。

10

20

30

40

【0087】

全般的な実験方法

^1H -NMR 及び ^{13}C -NMR 測定は、300、400 及び 500 MHz の ^1H 振動数、及び 75、100 及び 125 MHz の ^{13}C 振動数でそれぞれ作動する、BRUKER AC P 300 分光計、Varian UNITY プラス 400 及び 500 分光計で実施した。

他に断らなければ、化学シフトは、内部標準としての溶媒に対する ppm で示す。

【実施例】

【0088】

実施例 1. 3- {4- [2- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル) エトキシ] フェニル} - (S) - 2-エトキシプロパン酸

(a) 3- (4-ベンジルオキシフェニル) - 2-エトキシアクリル酸エチルエステル 4-ベンジルオキシベンズアルデヒド (59.1 g; 0.278 mol) 及び 1, 2-ジエトキシ-2-オキシフェニル (トリフェニル) ホスホニウムクロリド (101.8 g; 0.237 mol) のジクロロメタン (600 ml) 溶液へ、テトラメチルグアニジン (33 g; 0.286 mol) を 0℃ で加えた。室温で一晩攪拌した後、溶媒を真空蒸発させた。残渣をジエチルエーテルに溶かし、不溶性の物質を濾過して除き、濾液を蒸発させた。亜硫酸ナトリウム (飽和水溶液) 及びジエチルエーテルとともにこの残渣を一晩攪拌した。固形物質を濾過して除き、濾液をジエチルエーテルで抽出し、(硫酸マグネシウムで) 乾燥し、溶媒を真空蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、イソプロパノールで結晶化させ、3- (4-ベンジルオキシフェニル) - 2-エトキシアクリル酸エチルエステルを 66.8 g (収率 86.3%) 得た。

【0089】

【数 1】

^{13}C -NMR (125 MHz; CDCl_3): δ 14.4, 15.6, 61.0, 67.5, 70.0, 114.8, 124.0, 126.7, 127.5, 128.1, 128.6, 131.7, 136.7, 143.1, 159.2, 165.0.

【0090】

(b) 2-エトキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エチルエステル
3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-エトキシアクリル酸エチルエステル (6.2 g; 0.19 mol) を、触媒として Pd/C (10%) を使用して大気圧において酢酸エチル (400 ml) において水素化した。この混合液をセライトを通して濾過し、真空蒸発させて、2-エトキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エチルエステルを 45.6 g (収率 100%) 得た。

【0091】

【数 2】

^1H -NMR (600 MHz; CDCl_3): δ 1.17 (t, 3H, $J=7$ Hz), 1.23 (t, 3H, $J=7$ Hz), 2.95 (d, 2H, $J=6.6$ Hz), 3.35-3.42 (m, 1H), 3.58-3.64 (m, 1H), 4.0 (t, 1H, $J=6.6$ Hz), 4.17 (q, 2H, $J=7$ Hz), 5.97 (s, 1 OH), 6.74 (dm, 2H, $J=8.5$ Hz, unresolved (未分離)), 7.08 (dm, 2H, $J=8.5$ Hz, unresolved).

^{13}C -NMR (125 MHz; CDCl_3): δ 14.0, 14.8, 38.3, 61.0, 66.1, 80.3, 115.1, 128.2, 130.3, 154.8, 173.0.

【0092】

(c) 4-(2-ヒドロキシエチル)フェニルカルバミン酸 tert-ブチルエステル
p-アミノフェネチルアルコール (5 g; 36 mmol) のテトラヒドロフラン混合液へ重炭酸ジ-tert-ブチル (7.95 g; 36 mmol) を 0°C で加えた。室温で一晩攪拌した後、溶媒を真空蒸発させて、4-(2-ヒドロキシエチル)フェニルカルバミン酸 tert-ブチルエステルを 8 g (収率 94%) 得た。

【0093】

【数 3】

^1H -NMR (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.5 (s, 9H), 2.65 (dd, 2H), 3.55 (dd, 2H), 4.6 (bs, 1 OH), 7.1 (unresolved, 2H), 7.35 (unresolved, 2H), 9.1 (s, 1 NH).

^{13}C -NMR (100 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ 28.3, 38.6, 62.5, 78.9, 118.3, 129.1, 133.2, 136.6, 153.0.

【0094】

(d) 3-{4-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル)エトキシ]フェニル}-2-エトキシプロパン酸エチルエステル
4-(2-ヒドロキシエチル)フェニルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (1.03 g; 4.34 mmol) 及び 2-エトキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エチルエステル (1.03 g; 4.34 mmol) を室温でアルゴン下ジクロロメタンに溶かした。アゾジカルボニルジピペリジン (1.65 g; 6.5 mmol)、次いでトリフェニルホスフィン (1.37 g; 5.2 mmol) を加えた。室温で 6 時間攪拌した後、溶媒を真空蒸発させた。ヘプタン：酢酸エチル (2:1) を溶出液として使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、3-{4-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル)エトキシ]フェニル}-2-エトキシプロパン酸エチルエステルを 1.78 g (収率 89%) 得た。

【0095】

10

20

30

40

50

【数 4】

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1.17 (t, 3H, J=7 Hz), 1.23 (t, 3H, J=7 Hz), 1.53 (s, 9H), 2.94-2.97 (m, 2H), 3.03 (t, 2H, J=7.1 Hz), 3.31-3.40 (m, 1H), 3.56-3.65 (m, 1H), 3.95-4.0 (m, 1H), 4.11 (t, 2H, J=7.1 Hz), 4.17 (q, 2H, J=7 Hz), 6.60 (s, 1NH), 6.81 (dm, 2H, J=8.3 Hz, unresolved), 7.15 (dm, 2H, J=8.3 Hz, unresolved), 7.20 (dm, 2H, J=8.3 Hz, unresolved), 7.31 (dm, 2H, J=8.3 Hz, unresolved).

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ 14.1, 15.0, 28.3, 35.0, 38.4, 60.7, 66.1, 68.6, 80.26, 80.32, 114.3, 118.7, 128.2, 129.4, 130.3, 132.8, 136.7, 152.8, 157.5, 172.4.

10

【0096】

(e) 3- {4- [2- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル) エトキシ] フェニル} - 2-エトキシプロパン酸

3- {4- [2- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル) エトキシ] フェニル} - 2-エトキシプロパン酸エチルエステル (0.77 g; 1.68 ミリモル) のテトラヒドロフラン (7.6 ml) 溶液へ水酸化リチウム水和物 (77 mg; 1.85 ミリモル) の水溶液 (5.5 ml) をゆっくりと加えた。室温で4時間攪拌した後、この反応混合液を4日間フリーザーに保存した。テトラヒドロフランを真空蒸発により除去した。さらに水を加え、この混合液を塩酸でpH 1へ酸性化した。酢酸エチルで生成物を抽出し、2度水で洗浄し、(硫酸ナトリウムで) 乾燥させ、濾過して、溶媒を真空蒸発させて、3- {4- [2- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル) エトキシ] フェニル} - 2-エトキシプロパン酸を0.716 g得た。

20

【0097】

【数 5】

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1.18 (t, 3H, J=7 Hz), 1.54 (s, 9H), 2.93-3.10 (m, 4H), 3.36-3.45 (m, 1H), 3.60-3.69 (m, 1H), 4.02-4.07 (m, 1H), 4.12 (t, 2H, J=7 Hz), 6.83 (dm, 2H, J=8.8 Hz, unresolved), 7.15-7.23 (m, 4H), 7.27-7.34 (m, 2H), 10.28 (bs, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ 15.0, 28.3, 35.2, 38.0, 66.7, 68.8, 79.9, 80.7, 114.6, 119.1, 129.0, 129.4, 130.4, 133.1, 136.8, 153.2, 157.8, 175.3.

30

【0098】

(f) 3- {4- [2- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル) エトキシ] フェニル} - (S) - 2-エトキシプロパン酸

ヘプタン、イソプロパノール及びトリフルオロ酢酸 (80/20/0.5) を移動相として使用するキラルな化合物製造用HPLC (Chiralpak AD250 x 20 mm) を用いて、3- {4- [2- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル) エトキシ] フェニル} - 2-エトキシプロパン酸の鏡像異性体を分割し、純粋な鏡像異性体として3- {4- [2- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル) エトキシ] フェニル} - (S) - 2-エトキシプロパン酸を得た。

40

【0099】

【数 6】

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz; CDCl_3): δ 1.17 (t, 3H), 1.51 (s, 9H), 2.93 (dd, 1H), 3.02 (t, 2H), 3.07 (dd, 1H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.55-3.6 (m, 1H), 4.04 (dd, 1H), 4.1 (t, 2H), 6.5 (bs, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.28 (d, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CD_3OD): δ 15.3, 28.7, 36.1, 39.3, 67.1, 69.9, 80.7, 81.3, 115.4, 120.0, 130.3, 130.7, 131.4, 134.2, 138.8, 155.4, 159.1, 176.0.

10

【0100】

実施例 2 : 3 - { 4 - [2 - (4 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノフェニル) エトキシ] フェニル } - (S) - 2 - エトキシプロパン酸

(a) 3 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - エトキシプロパン酸エチルエステル
3 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - エトキシアクリル酸エチルエステル (実施例 1 a に記載) (0 . 5 g ; 1 . 5 ミリモル) を、メタノール (2 0 m l) において、ロジウム / チャコールを触媒 (5 %、5 0 m g) として使用して大気圧下で水素化した。溶出液としてヘプタン : 酢酸エチル (5 : 1) を使用するクロマトグラフィーによりこの粗生成物を精製し、3 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - エトキシプロパン酸エチルエステルを 5 0 m g (収率 1 0 %) 得た。

20

【0101】

【数 7】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): δ 7.47-7.30 (m, 5H), 7.17 (d, $J=8.8$, 2H), 6.91 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.17 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 3.61 (dq, $J=8.9$ and 6.8 Hz, 1H), 3.36 (dq, $J=8.9$ and 6.8 Hz, 1H), 2.97 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.22 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.18 (t, $J=6.8$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz; CDCl_3): δ 172.6, 157.6, 137.1, 130.4, 129.5, 128.6, 127.9, 127.5, 114.6, 80.4, 70.0, 66.2, 60.8, 38.5, 15.1, 14.2.

30

【0102】

(b) 3 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - エトキシプロパン酸

水酸化リチウム水和物 (7 . 4 g ; 1 7 7 ミリモル) を水 (1 5 0 m l) に溶かし、3 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - エトキシプロパン酸エチルエステル (2 3 . 2 5 g ; 7 0 . 8 ミリモル) のジオキサン (1 5 0 m l) 溶液へ加えた。室温で一晩攪拌した後、ジオキサンを真空蒸発させ、水を加え、この混合液をジエチルエーテルで洗浄した。水相を塩酸 (1 M) で酸性化し、粗生成物を酢酸エチルで抽出し、水及び塩水 (b r i n e) で洗浄し、乾燥し、溶媒を真空蒸発させて、3 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - エトキシプロパン酸を 2 1 . 1 g (収率 9 9 . 2 %) 得た。

40

【0103】

【数 8】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): δ 1.15 (t, 3H), 2.9-3.1 (m, 2H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.95-3.41 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.95 (d, 2H), 7.2 (d, 2H), 7.25-7.5 (m, 5H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz; CDCl_3): δ 15.0, 38.1, 66.6, 70.0, 79.9, 114.7, 127.5, 128.0, 128.6, 129.3, 130.5, 137.1, 157.7, 176.3.

【0104】

50

(c) 3-(4-ベンジルオキシフェニル)-(S)-2-エトキシ-N-(2-ヒドロキシ-(R)-1-フェニルエチル)プロパン酸アミド

3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-エトキシプロパン酸(2.92 g; 9.74ミリモル)の乾燥ジクロロメタン(30 ml)溶液へ、EDC(2.03 g; 10.61ミリモル)、ジイソプロピルエチルアミン(1.84 ml; 10.61 mmol)及びHOBt x H₂O(1.43 g; 10.61ミリモル)を氷浴上で加えた。30分後、氷浴を除去し、(R)-フェニルグリシノール(1.46 g; 10.61 mmol)を加えた。室温で一晩攪拌した後、酢酸エチル(100 ml)を加え、この溶液を硫酸水素カリウム(1 M)、飽和重炭酸ナトリウム溶液、炭酸ナトリウム溶液、及び塩水で洗浄した。有機相を(硫酸ナトリウムで)乾燥し、濾過して、溶媒を真空蒸発させた。酢酸エチル：ヘプタンを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-(S)-2-エトキシ-N-(2-ヒドロキシ-(R)-1-フェニルエチル)プロパン酸アミド1.5 g(収率37%)及び3-(4-ベンジルオキシフェニル)-(R)-2-エトキシ-N-(2-ヒドロキシ-(R)-1-フェニルエチル)プロパン酸アミド1.25 g(収率31%)を得た。

10

【0105】

【数9】

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.43-7.27 (m, 8H), 7.22 (d, J=8.3 Hz, 4H), 7.13 (d, NH, J=7.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.01 (m, 1H), 3.99 (dd, J=6.8 and 3.9 Hz, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.50 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.15 (dd, J=14.2 and 3.9 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=14.2 and 6.8 Hz, 1H), 2.94 (m, OH, 1H), 1.16 (t, J=6.8 Hz, 3H).

20

¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃): δ 172.3, 157.5, 138.9, 137.0, 130.7, 129.4, 128.6, 128.4, 127.7, 127.6, 127.3, 126.5, 114.4, 81.0, 69.8, 66.3, 66.0, 55.3, 37.8, 15.1.

【0106】

30

(d) 3-(4-ベンジルオキシフェニル)-(S)-2-エトキシプロパン酸
3-(4-ベンジルオキシフェニル)-(S)-2-エトキシ-N-(2-ヒドロキシ-(R)-1-フェニルエチル)プロパン酸アミド(8.9 g; 21.22ミリモル)を、濃硫酸(27 ml)の水(104 ml)及びジオキサン(104 ml)溶液を用いて90℃で5時間加水分解した。この反応混合液を水(220 ml)に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機相を塩水で洗浄し、(硫酸ナトリウムで)乾燥し、溶媒を真空蒸発して、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-(S)-エトキシプロパン酸及び(S)-2-エトキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-プロパン酸の混合物6.85 gを得た。これをさらに精製せずに使用した。

【0107】

40

【数10】

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.47-7.30 (m, 5H), 7.19 (d, J=8.8, 2H), 6.93 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.06 (dd, J=7.8 and 4.4 Hz, 1H), 3.64 (dq, J=9.8 and 6.8 Hz, 1H), 3.44 (dq, J=9.8 and 6.8 Hz, 1H), 3.09 (dd, J=14.2 and 4.4 Hz, 1H), 2.98 (dd, J=14.2 and 7.8 Hz, 1H), 1.19 (t, J=6.8 Hz, 3H).

【0108】

(e) 3-(4-ベンジルオキシフェニル)-(S)-2-エトキシプロパン酸エチル

50

エステル

3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-(S)-エトキシプロパン酸(6.85 g)のエタノール(400 ml)溶液に塩化水素(ガス)を泡立てて通した。塩化チオニル(2 ml, 27.4ミリモル)をゆっくりと加え、この反応混合液を2時間還流した。溶媒を真空蒸発させて、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-(S)-2-エトキシプロパン酸エチルエステル及び(S)-2-エトキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-プロパン酸エチルエステルの混合物8 gを得た。これをさらに精製せずに使用した。

【0109】

【数11】

¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): δ 7.47-7.30 (m, 5H), 7.17 (d, J=8.8, 2H), 6.91 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.17 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.98 (t, J=6.6 Hz, 1H), 3.61 (dq, J=8.9 and 6.8 Hz, 1H), 3.36 (dq, J=8.9 and 6.8 Hz, 1H), 2.97 (d, J=6.6 Hz, 2H), 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.18 (t, J=6.8 Hz, 3H).
¹³C NMR (75 MHz; CDCl₃): δ 172.6, 157.6, 137.1, 130.4, 129.5, 128.6, 127.9, 127.5, 114.6, 80.4, 70.0, 66.2, 60.8, 38.5, 15.1, 14.2.

10

【0110】

(f) (S)-2-エトキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-プロパン酸エチルエステル

20

3-(4-ベンジルオキシフェニル)-(S)-2-エトキシプロパン酸エチルエステルを、触媒としてPd/Cを使用して酢酸エチルにおいて2時間大気圧で水素化した。溶出液としてトルエン：酢酸エチルを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(S)-2-エトキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エチルエステル3.83 g (3工程での収率：76%)を得た。

【0111】

【数12】

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1.18 (t, 3H, J=6.8 Hz), 1.24 (t, 3H, J=7 Hz), 2.96 (d, 2H, J=6.5 Hz), 3.34-3.43 (m, 1H), 3.57-3.66 (m, 1H), 4.00 (t, 1H, 6.5 Hz), 4.18 (q, 2H, J=7 Hz), 5.30 (s, 1 OH), 6.74 (dm, 2H, J=8.5 Hz, unresolved), 7.10 (dm, 2H, J=8.5 Hz, unresolved).
¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ 14.2, 15.0, 38.4, 60.9, 66.2, 80.4, 115.1, 129.0, 130.5, 154.5, 172.7.

30

【0112】

(g) 2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]エチルメタンスルホン酸塩

40

4-(2-ヒドロキシエチル)フェニルカルバミン酸tert-ブチルエステル(実施例1(c)に記載)(2.46 g; 10.38ミリモル)をジクロロメタン(21 ml)に溶かした。トリエチルアミン(2.17 ml; 15.6ミリモル)を加え、この混合液を20分攪拌し、次いで氷浴上で冷却した。メタンスルホンクロリド(1.25 g; 10.9ミリモル)をゆっくり加えた。この反応混合液を3.5時間攪拌し、生成した沈澱物を濾過して除去した。濾液を蒸発させ、残渣を酢酸エチルに溶かした。新たに生成した沈澱物を濾過して除去し、濾液を蒸発させた。ヘプタン：酢酸エチル(2:1, 1:1)を使用するシリカクロマトグラフィーにより、2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]エチルメタンスルホン酸塩3 g (収率100%)を得た。

【0113】

50

【数 1 3】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 1.52 (s, 9H), 2.87 (s, 3H), 3.01 (t, 2H), 4.39 (t, 2H), 7.16 (d, 2H, $J=8.45$ Hz), 6.45 (bs, 1H), 7.33 (d, 2H, $J=8.45$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): δ 28.2, 34.8, 37.1, 70.2, 80.3, 118.6, 129.2, 130.5, 137.3, 152.6.

【0 1 1 4】

10

(h) 3- {4- [2- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル) エトキシ] フェニル} - (S) - 2-エトキシプロパン酸エチルエステル

2- [4- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) フェニル] エチルメタンスルホン酸塩 (52.9 g; 0.168ミリモル)、(S) - 2-エトキシ-3- (4-ヒドロキシフェニル) プロパン酸エチルエステル (40 g; 0.168ミリモル) 及び炭酸カリウム (69.5 g; 0.503ミリモル) をアセトニトリル (1200 ml) において混合し、一晚還流した。2- [4- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) フェニル] エチルメタンスルホン酸塩 (2.5 g; 7.9ミリモル) の追加分量を加えた。この反応混合液をさらに8時間還流し、次いで濾過した。濾液を蒸発させて、3- {4- [2- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル) エトキシ] フェニル} - (S) - 2-エトキシプロパン酸エチルエステル 76.6 gを得た。

20

【0 1 1 5】

この3- {4- [2- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル) エトキシ] フェニル} - (S) - 2-エトキシプロパン酸エチルエステル (76.6 g) のバッチを別の3- {4- [2- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル) エトキシ] フェニル} - (S) - 2-エトキシプロパン酸エチルエステル (74.1 g) のバッチと合わせ、最初にトルエン、次にメタノールを溶出液として使用するシリカフラッシュクロマトグラフィーにより処理した。これにより得られたエステル分画 (80 g) をそれぞれ40 gの2部分に分け、トルエン：酢酸エチル (2~5%) を溶出液として使用するシリカクロマトグラフィーで処理した。この方法により、純粋な3- {4- [2- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル) エトキシ] フェニル} - (S) - 2-エトキシプロパン酸エチルエステル 69.9 gを得た。

30

【0 1 1 6】

【数 1 4】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 1.16 (t, 3H), 1.22 (t, 3H), 1.51 (s, 9H), 2.94 (d, 2H), 3.02 (t, 2H), 3.31-3.38 (m, 1H), 3.55-3.63 (m, 1H), 3.95 (t, 1H), 4.10 (t, 2H), 4.16 (q, 2H), 6.45 (bs, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.29 (d, 2H).

40

【0 1 1 7】

(i) 3- {4- [2- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル) エトキシ] フェニル} - (S) - 2-エトキシプロパン酸

3- {4- [2- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル) エトキシ] フェニル} - (S) - 2-エトキシプロパン酸エチルエステル (27 g; 0.06ミリモル) をTHF (250 ml) に溶かし、攪拌しながら水 (250 ml) を加え、次いで少量の水に溶かした水酸化リチウム水和物 (3.75 g; 0.089ミリモル) を加えた。この反応混合液を室温で一晩攪拌し、次いで蒸発により濃縮した。残基を酢酸エチルで1度洗浄した。塩酸 (2 M) で冷やししながら水相を酸化し、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した塩水で有機相を洗浄し、蒸発させた。残渣をジクロロメタンに再び溶

50

かし、ジクロロメタン：メタノール（0～100%）の勾配系（gradient system）を使用してシリカクロマトグラフィーで処理し、3-〔4-〔2-（4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル）エトキシ〕フェニル〕-（S）-2-エトキシプロパン酸21.3g（収率83%）を得た。

【0118】

【数15】

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz; CDCl_3): δ 1.17 (t, 3H), 1.51 (s, 9H), 2.93 (dd, 1H), 3.02 (t, 2H), 3.07 (dd, 1H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.55-3.6 (m, 1H), 4.04 (dd, 1H), 4.1 (t, 2H), 6.5 (bs, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.28 (d, 2H).

10

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CD_3OD): δ 15.3, 28.7, 36.1, 39.3, 67.1, 69.9, 80.7, 81.3, 115.4, 120.0, 130.3, 130.7, 131.4, 134.2, 138.8, 155.4, 159.1, 176.0.

【0119】

生物学的活性

本発明の化合物の生物学的活性をUmea ob/ob系統の肥満糖尿病マウスで試験した。マウスの各群へ7日間、1日1回、試験化合物を強制投与した。実験最終日に、投与して2時間後に非給餌状態で動物に麻酔をかけ、動脈を切開し、血液を採取した。グルコース、インスリン、及びトリグリセリドの濃度につき血漿を分析した。同齡の無処置の肥満糖尿病マウス群を対照とした。実験の前後でマウスの体重を測定し、得られた体重増加を対照動物の体重増加と比較した。試験群のマウスのグルコース、インスリン及びトリグリセリド濃度のそれぞれの数値は、対照群の対応する数値に対する比率（%）で示した。

20

【0120】

所望される「治療効果」は、対照動物のレベル以下のグルコース、インスリン及びトリグリセリドの3変数の平均減少率として算定した。100 $\mu\text{mol/kg}$ の経口用量で7日間強制投与したときの、本発明による試験化合物の治療効果は、先行技術の化合物であるトログリタゾン（troglitazone）と同等であった。

30

【0121】

本発明による試験化合物をトログリタゾンと同じ経口投与量与えたときにより優れた効果が得られたことは、特許請求される化合物の高められた効能及び有効性を示している。

【0122】

略号

NIDDM インスリン非依存型糖尿病（non insulin dependent diabetes mellitus）

VLDL 超低密度リポタンパク（very low density lipoproteins）

40

HDL 高密度リポタンパク（high density lipoproteins）

IRS インスリン抵抗性症候群（insulin resistance syndrome）

PPAR ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体（peroxisome proliferator activated receptor）

DEAD アゾジカルボン酸ジエチル

ADDP アゾジカルボニルジピペリジン

EDC 1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド

EDC x HCl 1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド塩酸塩

50

D C C ジシクロヘキシルカルボジイミド
H B T U O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラ メチルウロ
ニウムヘキサフルオロリン酸塩
T B T U O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラ メチルウロ
ニウムテトラフルオロホウ酸塩
P y B o p ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリス-ピロリジノーホ スホニ
ウムヘキサフルオロリン酸塩
D M F ジメチルホルムアミド
D M A P 4-ジメチルアミノピリジン
T E A トリエチルアミン
D i P E A ジイソプロピルエチルアミン
B I N A P 2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル
C O D シクロオクタジエン
L D A リチウムジイソプロピルアミド
L H M D S リチウムヘキサメチルジシリルアミン
T L C 薄相クロマトグラフィー
T H F テトラヒドロフラン
P d / C パラジウム/チャコール (p a l l a d i u m o n c h a r c o a l)
H O B t x H₂O 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物
m 多重項
t 三重項
s 一重項
d 二重項
q 四重項
q v i n t 五重項
b r ブロード (b r o a d)
d m 二重項の多重項
r a c ラセミ化合物

10

20

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 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 9/12	
// C 0 7 M 7:00	C 0 7 M 7:00	

(74)代理人 100111420

弁理士 金本 恵子

(72)発明者 アンデルッソン, キエル

スウェーデン国エスー4 3 1 8 3 メルンダル, アストラゼネカ・エアル・オー・デー・メルン
ダル

(72)発明者 リンドステット, アルステルマルク

スウェーデン国エスー4 3 1 8 3 メルンダル, アストラゼネカ・エアル・オー・デー・メルン
ダル

F ターム(参考) 4C206 AA01 AA02 AA03 HA22 KA17 MA01 MA04 NA14 ZA42 ZA45

ZA70 ZC33 ZC35

4H006 AA01 AA03 AB20 AB23 RA38

【要約の続き】

【選択図】 なし