

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4833072号
(P4833072)

(45) 発行日 平成23年12月7日 (2011. 12. 7)

(24) 登録日 平成23年9月30日 (2011. 9. 30)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 277/20 (2006. 01)

C O 7 D 277/34 (2006. 01)

A 6 1 K 31/426 (2006. 01)

A 6 1 P 3/10 (2006. 01)

A 6 1 P 3/06 (2006. 01)

C O 7 D 277/34 C S P

A 6 1 K 31/426

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 3/04

請求項の数 31 (全 42 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-536536 (P2006-536536)
 (86) (22) 出願日 平成16年1月13日 (2004. 1. 13)
 (65) 公表番号 特表2007-501288 (P2007-501288A)
 (43) 公表日 平成19年1月25日 (2007. 1. 25)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/000790
 (87) 国際公開番号 W02004/066964
 (87) 国際公開日 平成16年8月12日 (2004. 8. 12)
 審査請求日 平成19年1月15日 (2007. 1. 15)
 (31) 優先権主張番号 60/440, 772
 (32) 優先日 平成15年1月17日 (2003. 1. 17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 10/356, 113
 (32) 優先日 平成15年1月31日 (2003. 1. 31)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 505268758
 ベクセル ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94
 587 ユニオン シティ アルヴァラ
 ド ナイルズ ロード 32990 スイ
 ート 910
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

前置審査

最終頁に続く

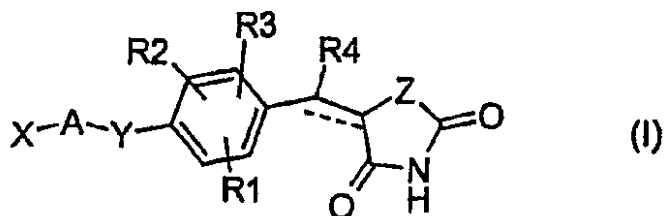
(54) 【発明の名称】 アミノ酸フェノキシエーテル

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) の化合物、その互変異性体、その立体異性体、その多形、その医薬的に許容され得る塩、その医薬的に許容され得る溶媒和化合物；

【化 1】



10

(式中----は、任意の二重結合を表し；Yは、酸素、硫黄又はNRを表し、Rは、水素又はアルキルを表し；Zは、酸素又は硫黄を表し；R₁、R₂、R₃及びR₄は、同じでも異なってもよく、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、アミノ、アルキル又はアルコキシを表し；Aは、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ及びハロアルコキシからなる群から選択される置換基によって置換されたアリール環又は非置換のアリール環を表し；Xは、Aに、側鎖を介して結合したアラニン又はその誘導体であって、アミノ基がカルボキシル

20

化により保護されている及び／又はカルボキシル基がエステル化により保護されている前記誘導体を表す。)

【請求項 2】

X-A-Yが、チロシン又はその誘導体であって、アミノ基がカルボキシル化により保護されている及び／又はカルボキシル基がエステル化により保護されている前記誘導体を表す、請求項 1 に記載の一般式(1)の化合物。

【請求項 3】

Zが硫黄であり、Yが酸素である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R₁ ~ R₄が水素である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

10

【請求項 5】

---二重結合が存在する、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

---二重結合が存在しない、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 7】

X-A-Yがチロシンを表す、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 8】

X-A-Yがチロシン誘導体であって、該チロシンのアミノ基がカルボキシル化により保護されている及び／又は該チロシンのカルボキシル基がエステル化により保護されている誘導体を表す、請求項 2 に記載の化合物。

20

【請求項 9】

前記誘導体がチロシンのアルキルエステルである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

前記エステルがメチルエステルである、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

R₁、R₂、R₃及びR₄が水素であり、Zが硫黄である、請求項 7 又は 8 に記載の化合物。

【請求項 12】

---二重結合が存在する、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

---二重結合が存在しない、請求項 11 に記載の化合物。

30

【請求項 14】

以下のものからなる群より選ばれる、請求項 1 に記載の化合物；

5-[4-(4-(2-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル)フェノキシ)ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその塩；及び

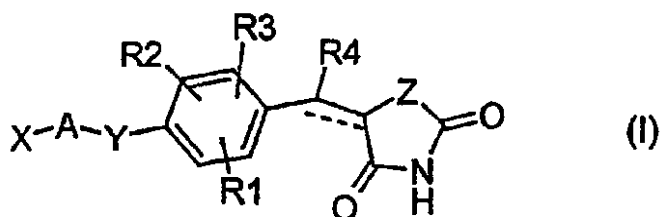
5-[4-(4-(2-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル)フェノキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその塩。

【請求項 15】

一般式(1)のアミノ酸フェニルエーテル、その互変異性体、その立体異性体、その多形、その医薬的に許容され得る塩、その医薬的に許容され得る溶媒和化合物の製造方法であって；

40

【化 2】



(式中、----は、結合を表し；Yは酸素、硫黄又はNRを表し、Rは水素又はアルキルを表し

50

; Zは、酸素又は硫黄を表し; R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は、同じでも異なってもよく、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、アミノ、アルキル又はアルコキシを表し; Aは、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ及びハロアルコキシからなる群から選択される置換基によって置換されたアリール環又は非置換のアリール環を表し; Xは、Aに、側鎖を介して結合したアラニン又はその誘導体であって、アミノ基がカルボキシル化により保護されている及び/又はカルボキシル基がエステル化により保護されている前記誘導体を表す。)

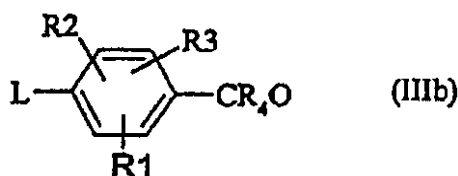
i) 一般式(IIIa)の化合物



10

(式中、 X_1 は保護されたアラニンを表し、全ての他の記号は前記定義の通りである)を、一般式(IIIb)の化合物

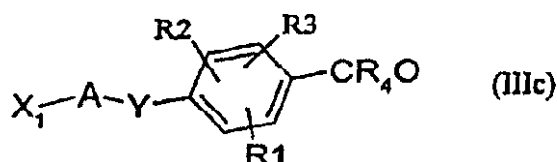
【化3】



20

(式中、Lは、ハロゲン、メタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート又はp-トルエンスルホネートから選択される求核性芳香族置換脱離基を表し、 R_1 、 R_2 及び R_3 は上記定義の通りである)と反応させて一般式(IIIc)の化合物

【化4】

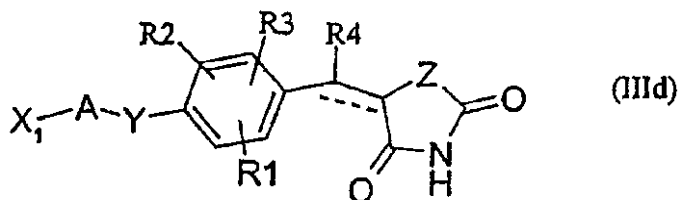


30

を製造する工程、

ii) 一般式(IIIc)の化合物を2,4-チアゾリジンジオン又は2,4-オキサゾリジンジオンと反応させて一般式(IIId)の化合物を生成する工程及び

【化5】



40

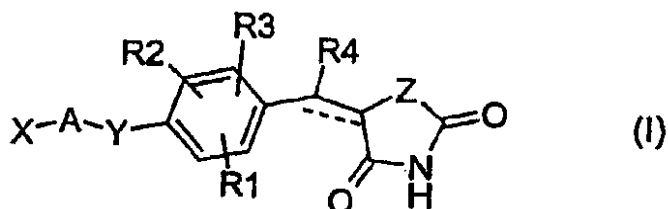
iii) 酸を使用して一般式(IIId)のアミノ基を脱保護して一般式(I)の化合物を生成する工程

を含む、上記方法。

【請求項16】

一般式(I)のアミノ酸フェニルエーテル、その互変異性体、その立体異性体、その多形、その医薬的に許容され得る塩、その医薬的に許容され得る溶媒和化合物の製造方法であって;

【化6】



(式中、----は、結合を表し；Yは酸素、硫黄又はNRを表し、Rは水素又はアルキルを表し；Zは、酸素又は硫黄を表し；R₁、R₂、R₃及びR₄は、同じでも異なってもよく、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、アミノ、アルキル又はアルコキシを表し；Aは、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ及びハロアルコキシからなる群から選択される置換基によって置換されたアリール環又は非置換のアリール環を表し；Xは、Aに、側鎖を介して結合したアラニン又はその誘導体であって、アミノ基がカルボキシル化により保護されている及び／又はカルボキシル基がエステル化により保護されている前記誘導体を表す。)

10

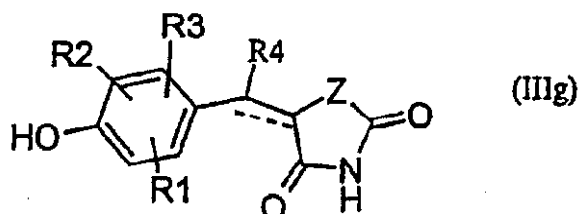
一般式(III f)の化合物



(式中、Lはハロゲン、メタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート又はp-トルエンスルホネートから選択される求核性芳香族置換脱離基である)を、一般式(III g)の化合物

20

【化7】



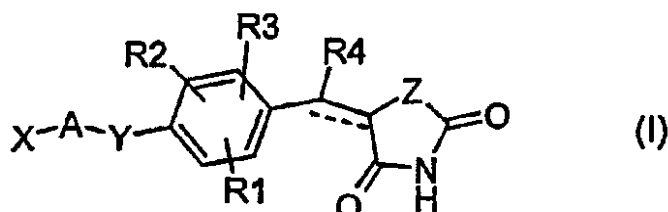
30

と反応させることによる、上記製造方法。

【請求項17】

一般式(I)のアミノ酸フェニルエーテル、その互変異性体、その立体異性体、その多形、その医薬的に許容され得る塩、その医薬的に許容され得る溶媒和化合物の製造方法であって；

【化8】



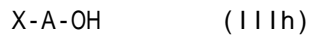
40

(式中、----は、結合を表し；Yは酸素、硫黄又はNRを表し、Rは水素又はアルキルを表し；Zは、酸素又は硫黄を表し；R₁、R₂、R₃及びR₄は、同じでも異なってもよく、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、アミノ、アルキル又はアルコキシを表し；Aは、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ及びハロアルコキシからなる群から選択される置換

50

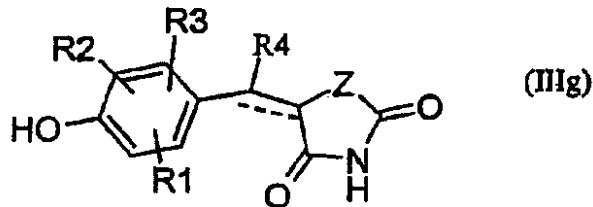
基によって置換されたアリール環又は非置換のアリール環を表し；Xは、Aに、側鎖を介して結合したアラニン又はその誘導体であって、アミノ基がカルボキシル化により保護されている及び／又はカルボキシル基がエステル化により保護されている前記誘導体を表す。）

一般式(IIIh)の化合物



(式中、A及びXは上記定義の通りである)を、一般式(IIIg)の化合物

【化 9】



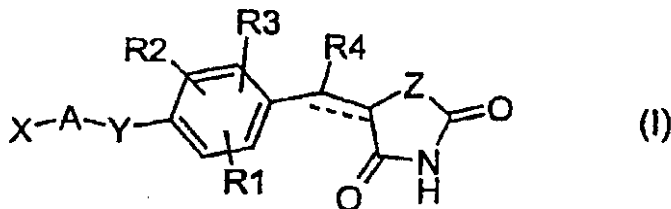
10

と反応させることによる、上記製造方法。

【請求項 18】

一般式(I)の化合物の製造方法であって

【化 10】



20

(式中、「---」は、結合を表さない)

一般式(I)の化合物(式中、「---」は結合を表し、全ての他の記号は請求項 1 に定義の通りである)を還元することによる、上記方法。

【請求項 19】

請求項 1 に定義の一般式(I)の化合物の有効量を含む、血漿中グルコースを低減するための医薬組成物。

30

【請求項 20】

請求項 1 に定義の一般式(I)の化合物の有効量を含む、血漿中遊離脂肪酸を低減するための医薬組成物。

【請求項 21】

請求項 1 に定義の一般式(I)の化合物の有効量を含む、血漿中コレステロールを低減するための医薬組成物。

【請求項 22】

請求項 1 に定義の一般式(I)の化合物の有効量を含む、血漿中トリグリセリドレベルを低下するための医薬組成物。

40

【請求項 23】

請求項 1 に定義の一般式(I)の化合物の有効量を含む、肥満症を治療するための医薬組成物。

【請求項 24】

請求項 1 に定義の一般式(I)の化合物の有効量を含む、TNF- α 、IL-1 又はIL-6により介在される自己免疫疾患であって、多発性硬化症及び慢性関節リウマチから選択される自己免疫疾患を治療するための医薬組成物。

【請求項 25】

請求項 1 に定義の一般式(I)の化合物の有効量を含む、炎症を治療するための医薬組成

50

物。

【請求項 2 6】

請求項 1 に定義の一般式(1)の化合物の有効量を含む、TNF- α 、IL-1 β 又はIL-6により介在される免疫疾患であって、炎症性腸疾患、糖尿病及びアトピー性皮膚炎からなる群から選択される免疫疾患を治療するための医薬組成物。

【請求項 2 7】

自己免疫疾患が、多発性硬化症である、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

自己免疫疾患が、慢性関節リウマチである、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

請求項 1 に定義の一般式(1)の化合物の有効量を含む、インシュリン抵抗性に関連する疾患であって、多嚢胞性卵巣症候群、高脂血症、冠動脈疾患及び末梢血管疾患からなる群から選択される疾患を治療するための医薬組成物。

【請求項 3 0】

医薬的に許容され得る担体、希釈剤、賦形剤又は溶媒和化合物を含む、請求項 1 9 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 1】

前記医薬的に許容され得る塩が、塩酸塩、臭化水素酸塩、ナトリウム、カリウム又はマグネシウムの塩から選ばれる、請求項 1 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

本出願は、2003年1月17日出願の米国仮出願No.60/440,772の先の出願日の特権を請求するものであり、それは参考文献としてここに含まれるものとする。

【0 0 0 2】

発明の技術分野

本発明は、免疫疾患、炎症、肥満症、抗脂血症、高血圧症、神経疾患及び糖尿病の治療用の新規アミノ酸フェニルエーテルに関する。

【0 0 0 3】

発明の背景

免疫系の主要な要素は、マクロファージ又は抗原提示細胞、T細胞及びB細胞である。他の免疫細胞、例えばNK細胞、好塩基球、マスト細胞及び樹状細胞の役割は公知であるが、原発性免疫疾患におけるそれらの役割は定かではない。マクロファージは、両方の炎症の重要なメディエーターであり、T細胞刺激及び増殖に必要な「助け」を提供する。最も重要なことには、マクロファージは、IL1、IL12及びTNF- α を作り、それらの全ては、強力な炎症誘発性分子であり、また、T細胞に助けを提供する。さらに、マクロファージの活性化により、酵素、例えばシクロオキシゲナーゼII (COX-2)、誘導性一酸化窒素シンターゼ(iNOS)の誘導、及び正常細胞を損傷可能なフリーラジカルの産生を生じる。多くの因子は、マクロファージを活性化し、それには細菌性産物、超抗原及びインターフェロンガンマ(IFN- γ)が含まれる。ホスホチロシンキナーゼ(PTKs)及び他の未確定の細胞性キナーゼは、その活性化プロセスに関連することが信じられている。

【0 0 0 4】

サイトカインは、免疫細胞により分泌される分子であり、それは免疫応答を介在するのに重要である。サイトカイン産生は、他のサイトカインの分泌、変化した細胞機能、細胞分裂又は分化を導くかも知れない。炎症は、損傷又は感染に対する通常の応答である。しかし、炎症性疾患、例えば、慢性関節リウマチにおいて、病理学的炎症プロセスは、病的状態及び死を導く可能性がある。サイトカイン腫瘍壊死因子(TNF- α)は、炎症応答の中心的役割を担い、炎症疾患の介在ポイントとして標的とされてきた。TNF- α は、活性化マクロファージ及び他の細胞により放出されるポリペプチドホルモンである。低濃度では、TNF- α は、白血球を活性化し、炎症の血管外部位へのそれらの遊走を促進することにより

10

20

30

40

50

、保護的炎症応答に関与する(Moserら、J Clin Invest、83:444-55、1989年)。高濃度では、TNF- α は、強力な発熱物質として作用し、他の炎症誘発性サイトカインの産生を誘導し得る(Haworthら、Eur J Immunol、21:2575-79、1991年；Brennanら、Lancet、2:244-7、1989年)。また、TNF- α は、急性期タンパクの合成を刺激する。慢性関節リウマチ（米国成人人口の約1%に影響する慢性及び進行性炎症疾患）において、TNF- α は、関節の損傷及び破壊を導くサイトカインカスケードに介在する（Arendら、Arthritis Rheum、38:151-60、1995年）。TNF- α のインヒビター、例えば、可溶性TNFレセプター（エタネルセプト）(Goldenberg、Clin Ther、21:75-87、1999年)及び抗TNF- α 抗体（インフリキシマブ）(Luongら、Ann Pharmacother、34:743-60、2000年)は、米国食品医薬品局(FDA)により、慢性関節リウマチの治療用薬剤として、最近承認された。

10

【0005】

また、高濃度のTNF- α は、多くの他の症候及び疾患状態、例えば悪液質、敗血性ショック症候群、変形性関節症、炎症性腸疾患、例えばクローン病及び潰瘍性大腸炎等に関連している。

IL-6の過剰な産生は、様々な疾患状態に関連し、それはIL-6分泌を阻害する化合物を開発する上で極めて望ましい。

【0006】

また、サイトカインIL-1は、炎症性応答に関連する。それは、胸腺細胞増殖、線維芽細胞増殖因子活性及び滑膜細胞由来のプロスタグランジンの放出を刺激する。

【0007】

高濃度又は非制御(unregulated)濃度のサイトカインIL-1は、多くの炎症性疾患及び他の疾患状態に関連し、それらの例としては、成人呼吸窮迫症候群、アレルギー、アルツハイマー病等が挙げられるがそれらに限定されない。

IL-1の過剰生産は、多くの疾患状態に関連するので、IL-1の産生又は活性を阻害する化合物を開発することが望ましい。

【0008】

例えば、TNF- α 、IL-1、IL-6、COX-2を阻害する化合物、又は免疫応答、炎症又は炎症性疾患、例えば関節炎の原因と考えられる他の薬剤を提供するために従来広範な努力がなされてきたが、そのような疾患を効果的に治療又は阻止する、新規かつ改善された化合物の必要性が依然として残っていることは、上記のことから認識され则认为られる。

20

30

【0009】

TNF- α は、脂肪生成(肥満症)及び他の代謝性疾患、例えば真性糖尿病に相関関係があると考えられる。過去二十年において、世界中に糖尿病と診断された人々の数が爆発的に増加してきた[Amos A.、McCarty, D., Zimmet, P. (1997年) Diabetic Med. 14, S1-S85;

King, H., Aubert, R., Herman, W. (1998年) Diabetes Care, 21, 1414-1431]が、糖尿病及びその関連状態の治療のための新規治療法は比較的少ししか開発されて来なかった[Moller, D.E. (2001年) Nature 414, 821-827]。糖尿病には二つの型がある：インシュリン依存性I型及びインシュリン非依存性(インシュリン抵抗性)II型。II型インシュリン抵抗性真性糖尿病は、全ての糖尿病の90~95%にのぼる。この症候性代謝疾患は、最近、世界中に1億5千万人より多くが冒され、2005年には3億人に増えると予測されている[Amos, A.、McCarty, D., Zimmet, P. (1997) Diabetic Med. 14, S1-S85; Kopelman, P. G. Hitaman, G.A. (1998年) Lancet, 352, SIV5]。II型糖尿病の発生のこの増加を推進する主な勢い(force)は、肥満症(II型糖尿病の病因の一つに対する最も重要な原因)の増加にある[Kopelman, P.G., Hitaman, G.A. (1998年) Lancet, 352, SIV5]。

40

【0010】

現在、II型糖尿病の治療は、主に、高血糖それ自体を低下させることを目的とする幾つかのアプローチに頼っている。これらとしては：スルホニルウレア及び関連インシュリンセクレトゲン(related insulin secretogens)(膵臓細胞から多くのインシュリンを放出することが知られている)；肝グルコース産生を低下するように作用するメトホルミン；インシュリン作用を増強するペルオキシソーム増殖因子活性化レセプター(PPAR)アゴニ

50

スト；腸からのグルコースの吸収を遅らせる α -グルコシダーゼインヒビター；及びグルコース産生を抑制し、グルコース利用を増大させるインシュリンそれ自体が挙げられる(以下の表1に要約する)。これらの全ての治療法は、制限された有効性、制限された耐容性、及び明らかなメカニズムベースの副作用を有する。格別な関心事は、大抵の治療が体重の増加を増強する傾向にあることである。II型糖尿病に関する幾つかの最近の治療法は、高血糖の発症に関連しており、わずかな入手可能な治療法しか、潜在的な欠点、例えば肥満症及びインシュリン抵抗性として知られる現象を適切に扱っていない。これらの経口用薬剤のうち、スルホニルウレアは、治療の最も古く、広く使用される形態の代表である。スルホニルウレアに応答する多くの患者は、時間の経過により、初期に抵抗性となる(二次的不全(secondary failure))。グルコース量及び肥満症の他に、II型糖尿病は、こ

10

【0011】

表1

薬剤クラス	デリバリー	分子的	作用の標的部位	有害現象
インシュリン	筋肉内	インシュリン レセプター	肝臓、筋肉、脂肪	体重増加 高血糖
スルホニルウレア (グリベンクラミド) (レパグリニド) (ナテグリニド)	経口	SUレセプター K ⁺ /ATPチャネ ル	膵臓 β 細胞	体重増加 高血糖
メトホルミン (ビグアナイド)	経口	不明	肝臓(筋肉)	胃腸障害 乳酸アシ ドーシス
α -グリコシダーゼイ ンヒビター (アカルボース)	経口	α -グリコシ ダーゼ	腸	胃腸障害
PPAR-アゴニスト (ロシグリタゾン) (ピオグリタゾン)	経口	PPAR- γ	脂肪、筋肉、肝臓	体重増加 貧血 浮腫

20

30

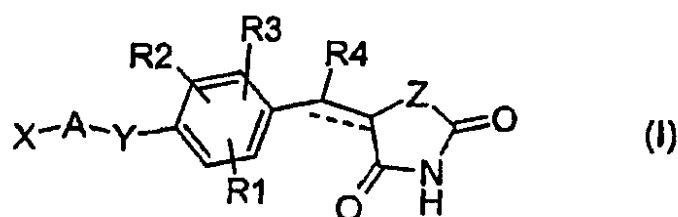
【0012】

発明の概要

本発明は、一般式(I)の新規アミノ酸フェニルエーテル、それらの誘導体、それらの類似体、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの多形、それらの医薬的に許容され得る塩、それらの医薬的に許容され得る溶媒和化合物に関する；

40

【化1】



(式中----は、任意の二重結合を表し；Yは、酸素、硫黄又はNRを表し、Rは、水素又はア

50

ルキルを表し；Zは、酸素又は硫黄を表し； R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は、同じでも異なっているもよく、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、アミノ、アルキル、アルコキシ基を表し；Aは、結合又は置換又は非置換のアリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリール環を表し；Xは、A又はYに、その側鎖を介して結合したアミノカルボン酸又はその誘導体を表す。)

【0013】

また、本発明は、上記新規化合物、それらの類似体、それらの誘導体、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの多形、それらの医薬的に許容され得る塩、医薬的に許容され得る溶媒和化合物、新規中間体及びそれらを含む医薬組成物の製造方法に関する。互変異性体は、いずれかの形態により反応可能な平衡状態において存在する異性体である。立体異性体は、立体配置の異性体、例えば、シス-及びトランス-の二重結合、並びに、それらの原子の異なる空間の配置を有する光学活性異性体を含む。多形は、二つ以上の形態において結晶化できる分子である。溶媒和化合物は、溶媒の分子又はイオンの、溶質のそれらとの、分子性又はイオン性複合体である。アミノカルボン酸としては、自然発生のアミノ酸が挙げられるが、それらに限定されない。側鎖は、 α -アミノカルボン酸の炭素に共有結合した基であり、水素を含む。類似体は、酸素、硫黄、窒素又は炭素原子が、そのような原子に代わって置換されることにより異なる、それらの化合物を含む。また、類似体は、周期表の同属原子、例えば、F、Cl、Br、I、Asを含む。誘導体は、原子の日常的な官能化から得られる化合物、例えば、それぞれ、カルボキシル化又はエステル化によりアミノ基又はカルボキシル基を保護することにより見いだされる誘導体を含む。

【0014】

本発明の化合物は、血中グルコース、血清インシュリン、遊離脂肪酸、コレステロール及びトリグリセリドレベルを低下させるのに有効であり、また、糖尿病の治療及び/又は予防に有用である。本発明の化合物は、肥満症、炎症、自己免疫疾患、例えば、多発性硬化症及び慢性関節リウマチの治療に有効である。驚くべきことに、これらの化合物は、レプチン量を増加するが、肝毒性はない。

さらに、本発明の化合物は、インシュリン抵抗性、例えば多嚢胞性卵巣症候群、並びに、抗脂血症、冠動脈疾患及び抹消血管疾患に関連した疾患の治療、及び炎症及び免疫疾患、特に、サイトカイン、例えばTNF- α 、IL-1、IL-6、IL-1 β 及びシクロオキシゲナーゼ、例えばCOX-2により介在されるものの治療に有用である。

【0015】

発明の詳細な説明

本発明の態様において、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 により表される基は、水素、ハロゲン、例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素；ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、アミノ、線状又は分岐の、置換又は非置換の(C_1 - C_{12})アルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル、ノニル等；置換又は非置換の(C_1 - C_{12})アルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等から選ばれる。

本発明の態様において、Aにより表される基は、アリール、例えばフェニル、ナフチル等；ヘテロアリール環、例えばピリジル、ピロリル、チアゾリル、インドリル、イミダゾリル、フリル等；ヘテロシクリル環、例えばピペルジン(piperazine)、モルホリン、ピペリジン、ピロリジン等から選ばれる。A基は、一、二又は三置換されていてもよく、その置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ等から選ばれる。

【0016】

本発明の態様において、アミノ酸及びX、X-A又はX-A-Yにより表される側鎖は、アラニン、グリシン、アルギニン、アスパラギン、システイン、グルタミン酸、グルタミン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、オルニチン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン等(置換又は非置換であってもよい)、及びそれらの誘導体、例えばカルボン酸のエステル及びアミドから選ばれる。好ましい置換基は

、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アミノ等から選ばれる。

好ましくは、アミノ酸X-A-Yは、置換又は非置換のアルギニン、アスパラギン、システイン、グルタミン、ヒスチジン、リジン、メチオニン、オルニチン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン及びそれらの誘導体を表す。また、X-A基は、好ましくは、アラニン、グリシン、イソロイシン、ロイシン及びそれらの誘導体を表す。他の態様において、Aは、置換又は非置換アルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリール環を表す。

【0017】

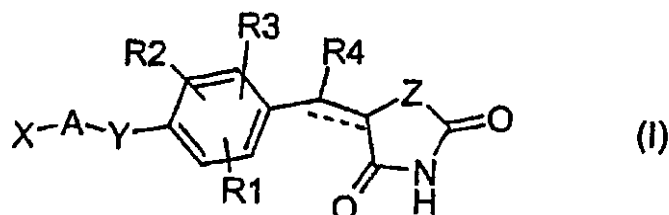
他の態様において、Zは硫黄であり、Yは酸素である。好ましくはR~R₄は水素である。

本発明の一部を形成する医薬的に許容され得る塩としては、塩基付加塩、例えば、アルカリ金属塩、例えばLi、Na及びK塩、アルカリ土類金属塩、例えばCa及びMg塩、有機塩基、例えばリジン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン等の塩、アンモニウム又は置換アンモニウム塩が挙げられる。塩は、酸付加塩を含んでいてもよく、それらは、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩、ホウ酸塩、ハロゲン化水素酸塩、酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、パルモエート(palmoates)、メタンスルホン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩(hydroxynaphthoates)、ベンゼンスルホン酸塩、アスコルビン酸塩、グリセロリン酸塩、ケトグルタル酸塩等である。医薬的に許容され得る溶媒和化合物は、水和物であってもよい、又は、結晶化の他の溶媒、例えばアルコールを含んでいてもよい。

【0018】

好ましくは、本発明は、一般式(I)の新規アミノ酸フェニルエーテル、それらの誘導体、それらの類似体、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの多形、それらの医薬的に許容され得る塩、それらの医薬的に許容され得る溶媒和化合物に関する；

【化2】

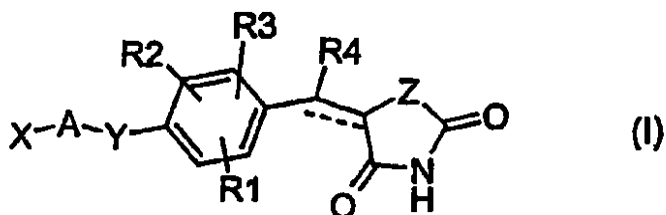


(式中、----は任意の二重結合を表し；Yは、酸素、硫黄又はNRを表し、Rは、水素又はアルキルを表し；Zは、酸素又は硫黄を表し；R₁、R₂、R₃及びR₄は、同じでも異なってもよく、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、アミノ、アルキル又はアルコキシを表し；Aは、置換又は非置換アリールを表し；Xは、Aにその側鎖を介して結合したアミノカルボン酸又はその誘導体を表す。)

【0019】

より好ましくは、本発明は、一般式(I)の新規アミノ酸フェニルエーテル、それらの誘導体、それらの類似体、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの多形、それらの医薬的に許容され得る塩、それらの医薬的に許容され得る溶媒和化合物に関する；

【化3】



(式中、----は、任意の二重結合を表し；Yは酸素、硫黄又はNRを表し、Rは水素又はアル

キルを表し；Zは、酸素又は硫黄を表し； R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は、同じでも異なってもよく、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、アミノ、アルキル又はアルコキシを表し；Aは、置換又は非置換のフェニルを表し；Xは、そのメチル基を介してAに結合したアラニン又はその誘導体を表す。）

【0020】

本発明による特に有用な化合物としては以下のものが挙げられる：

5-[4-(4-(2-アミノ-2-カルボキシエチル)フェノキシ)ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその塩；

5-[4-(4-(2-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル)フェノキシ)ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその塩；

5-[4-(4-(2-アミノ-2-カルボキシエチル)フェノキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその塩；

5-[4-(4-(2-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル)フェノキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその塩；

5-[4-(4-(2-アミノ-2-カルボキシエチル)フェノキシ)ベンジリデン]オキサゾリジン-2,4-ジオン又はその塩；

5-[4-(4-(2-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル)フェノキシ)ベンジリデン]オキサゾリジン-2,4-ジオン又はその塩；

5-[4-(4-(2-アミノ-2-カルボキシエチル)フェノキシ)ベンジル]オキサゾリジン-2,4-ジオン又はその塩；

5-[4-(4-(2-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル)フェノキシ)ベンジル]オキサゾリジン-2,4-ジオン又はその塩；

5-[4-(4-(2-アミノ-2-カルボキシエチル)フェノキシ)-2,6-ジフルオロベンジリデン]オキサゾリジン-2,4-ジオン又はその塩；

5-[4-(4-(2-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル)フェノキシ)-2,6-ジフルオロベンジリデン]オキサゾリジン-2,4-ジオン又はその塩；

5-[4-(4-(2-アミノ-2-カルボキシエチル)フェノキシ)-2,6-ジフルオロベンジル]オキサゾリジン-2,4-ジオン又はその塩；

5-[4-(4-(2-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル)フェノキシ)-2,6-ジフルオロベンジル]オキサゾリジン-2,4-ジオン又はその塩；

5-[4-(4-(2-アミノ-2-カルボキシエチル)フェノキシ)-2,6-ジフルオロベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその塩；

5-[4-(4-(2-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル)フェノキシ)-2,6-ジフルオロベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその塩；

5-[4-(4-(2-アミノ-2-カルボキシエチル)フェノキシ)-2,6-ジフルオロベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその塩；

5-[4-(4-(2-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル)フェノキシ)-2,6-ジフルオロベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその塩；

5-[4-(4-(2-アミノ-2-カルボキシエチル)フェノキシ)-2,3-ジフルオロベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその塩；

5-[4-(4-(2-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル)フェノキシ)-2,3-ジフルオロベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその塩；

5-[4-(4-(2-アミノ-2-カルボキシエチル)フェノキシ)-2,3-ジフルオロベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその塩；

5-[4-(4-(2-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル)フェノキシ)-2,3-ジフルオロベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその塩；

5-[4-(4-(2-アミノ-2-カルボキシエチル)フェノキシ)-2,3-ジフルオロベンジリデン]オキサゾリジン-2,4-ジオン又はその塩；

5-[4-(4-(2-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル)フェノキシ)-2,3-ジフルオロベンジリデン]オキサゾリジン-2,4-ジオン又はその塩；

10

20

30

40

50

50

- 50

- 5-[4-(4-(2-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル)-3-メチルフェノキシ)ベンジリデン]オキサゾリジン-2,4-ジオン又はその塩;
- 5-[4-(4-(2-アミノ-2-カルボキシエチル)-3-メチルフェノキシ)ベンジル]オキサゾリジン-2,4-ジオン又はその塩;
- 5-[4-(4-(2-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル)-3-メチルフェノキシ)ベンジル]オキサゾリジン-2,4-ジオン又はその塩;
- 5-[4-(4-(2-アミノ-2-カルボキシエチル)-3-メチルフェノキシ)ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその塩;
- 5-[4-(4-(2-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル)-3-メチルフェノキシ)ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその塩;
- 5-[4-(4-(2-アミノ-2-カルボキシエチル)-3-メチルフェノキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその塩;
- 5-[4-(4-(2-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル)-3-メチルフェノキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその塩;
- 5-[4-(4-(2-アミノ-2-カルボキシエチル)-3-ニトロフェノキシ)ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその塩;
- 5-[4-(4-(2-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル)-3-ニトロフェノキシ)ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその塩;
- 5-[4-(4-(2-アミノ-2-カルボキシエチル)-3-ニトロフェノキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその塩;
- 5-[4-(4-(2-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル)-3-ニトロフェノキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその塩;
- 5-[4-(4-(2-アミノ-2-カルボキシエチル)-3-ニトロフェノキシ)ベンジリデン]オキサゾリジン-2,4-ジオン又はその塩;
- 5-[4-(4-(2-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル)-3-ニトロフェノキシ)ベンジリデン]オキサゾリジン-2,4-ジオン又はその塩;
- 5-[4-(4-(2-アミノ-2-カルボキシエチル)-3-ニトロフェノキシ)ベンジル]オキサゾリジン-2,4-ジオン又はその塩;
- 5-[4-(4-(2-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル)-3-ニトロフェノキシ)ベンジル]オキサゾリジン-2,4-ジオン又はその塩;
- 5-[4-(4-(2-アミノ-2-カルボキシエチル)-3-アミノフェノキシ)ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその塩;
- 5-[4-(4-(2-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル)-3-アミノフェノキシ)ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその塩;
- 5-[4-(4-(2-アミノ-2-カルボキシエチル)-3-アミノフェノキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその塩;
- 5-[4-(4-(2-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル)-3-アミノフェノキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその塩;
- 5-[4-(4-(2-アミノ-2-カルボキシエチル)-3-アミノフェノキシ)ベンジリデン]オキサゾリジン-2,4-ジオン又はその塩;
- 5-[4-(4-(2-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル)-3-アミノフェノキシ)ベンジル]オキサゾリジン-2,4-ジオン又はその塩;
- 5-[4-(4-(2-アミノ-2-カルボキシエチル)-2-フルオロフェノキシ)ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその塩;
- 5-[4-(4-(2-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル)-2-フルオロフェノキシ)ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその塩;

10

20

30

40

50

[illegible]

- 5-[4-(4-(2-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル)-3-トリフルオロメチルフェノキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその塩;
- 5-[4-(4-(2-アミノ-2-カルボキシエチル)-3-トリフルオロメチルフェノキシ)ベンジリデン]オキサゾリジン-2,4-ジオン又はその塩;
- 5-[4-(4-(2-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル)-3-トリフルオロメチルフェノキシ)ベンジリデン]オキサゾリジン-2,4-ジオン又はその塩;
- 5-[4-(4-(2-アミノ-2-カルボキシエチル)-3-トリフルオロメチルフェノキシ)ベンジル]オキサゾリジン-2,4-ジオン又はその塩;
- 5-[4-(4-(2-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル)-3-トリフルオロメチルフェノキシ)ベンジル]オキサゾリジン-2,4-ジオン又はその塩;
- 5-[4-(4-(2-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシカルボニルエチル)フェノキシ)ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその塩;
- 5-[4-(4-(2-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシカルボニルエチル)フェノキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその塩;
- 5-[4-(4-(2-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシカルボニルエチル)フェノキシ)ベンジリデン]オキサゾリジン-2,4-ジオン又はその塩;
- 5-[4-(4-(2-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシカルボニルエチル)フェノキシ)ベンジル]オキサゾリジン-2,4-ジオン又はその塩。
- 5-[4-(4-(2-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-カルボキシエチル)フェノキシ)ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその塩;
- 5-[4-(4-(2-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-カルボキシエチル)フェノキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン又はその塩;
- 5-[4-(4-(2-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-カルボキシエチル)フェノキシ)ベンジリデン]オキサゾリジン-2,4-ジオン又はその塩及び
- 5-[4-(4-(2-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-カルボキシエチル)フェノキシ)ベンジル]オキサゾリジン-2,4-ジオン又はその塩。

10

20

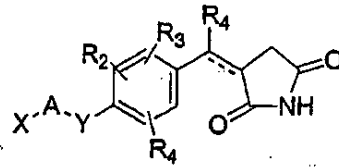
30

40

50

【 0 0 2 1 】

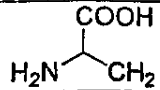
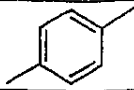
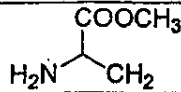
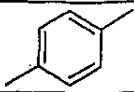
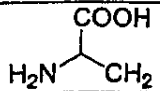
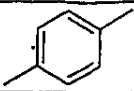
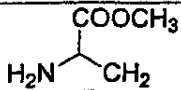
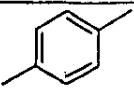
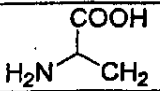
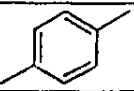
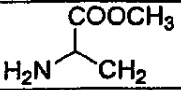
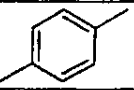
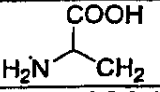
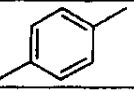
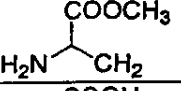
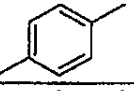
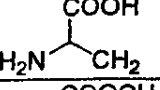
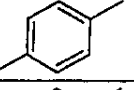
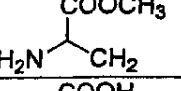
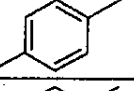
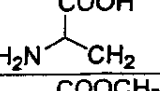
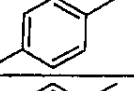
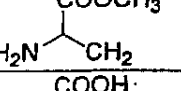
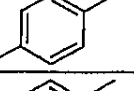
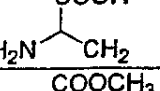
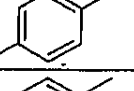
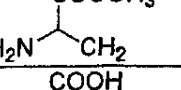
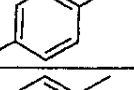
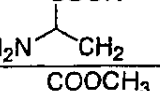
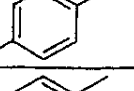
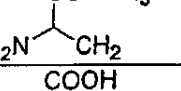
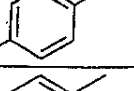
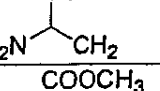
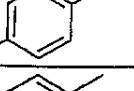
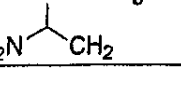
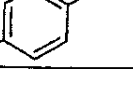
【化4】



化合物 No.	X	A	Y	R ₂ , R ₃	R ₄	Z
1			O	H, H	H	S
2			O	H, H	H	S
3			O	H, H	2H	S
4			O	H, H	2H	S
5			O	H, H	H	O
6			O	H, H	H	O
7			O	H, H	2H	O
8			O	H, H	2H	O
9			O	2-F, 6-F	H	O
10			O	2-F, 6-F	H	O
11			O	2-F, 6-F	2H	O
12			O	2-F, 6-F	2H	O
13			O	2-F, 6-F	H	S
14			O	2-F, 6-F	H	S

【0022】

【化5】

15			O	2-F, 6-F	2H	S
16			O	2-F, 6-F	2H	S
17			O	2-F, 3-F	H	S
18			O	2-F, 3-F	H	S
19			O	2-F, 3-F	2H	S
20			O	2-F, 3-F	2H	S
21			O	2-F, 3-F	H	O
22			O	2-F, 3-F	H	O
23			O	2-F, 3-F	2H	O
24			O	2-F, 3-F	2H	O
25			O	3-Me	H	O
26			O	3-Me	H	O
27			O	3-Me	2H	O
28			O	3-Me	2H	O
29			O	3-Me	H	S
30			O	3-Me	H	S
31			O	3-Me	2H	S
32			O	3-Me	2H	S

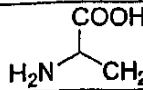
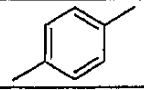
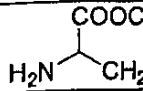
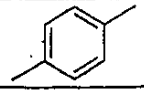
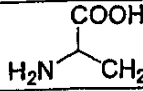
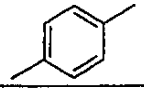
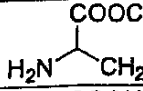
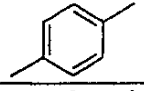
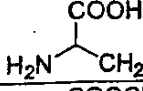
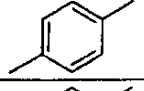
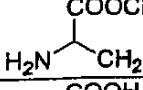
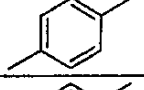
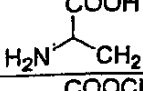
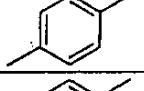
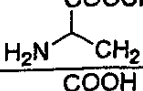
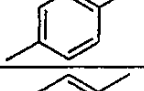
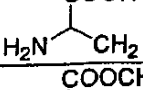
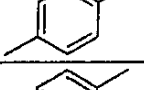
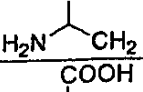
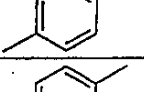
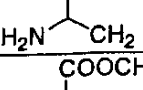
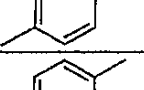
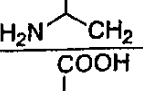
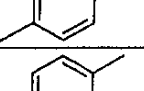
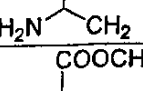
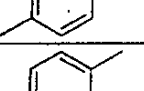
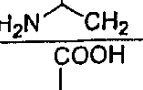
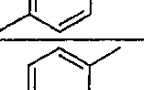
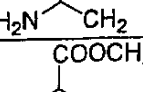
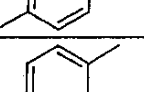
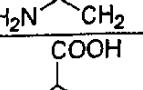
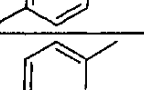
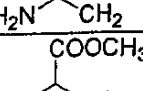
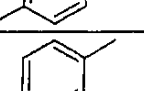
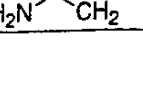
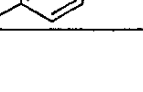
【0023】

【化 6】

33			O	3-NO ₂	H	S
34			O	3-NO ₂	H	S
35			O	3-NO ₂	2H	S
36			O	3-NO ₂	2H	S
37			O	3-NO ₂	H	O
38			O	3-NO ₂	H	O
39			O	3-NO ₂	2H	O
40			O	3-NO ₂	2H	O
41			O	3-NH ₂	H	S
42			O	3-NH ₂	H	S
43			O	3-NH ₂	2H	S
44			O	3-NH ₂	2H	S
45			O	3-NH ₂	H	O
46			O	3-NH ₂	H	O
47			O	3-NH ₂	2H	O
48			O	3-NH ₂	2H	O
49			O	2-F	H	S
50			O	2-F	H	S

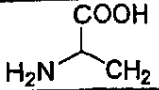
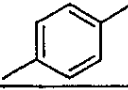
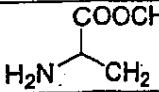
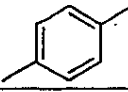
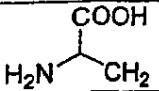
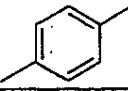
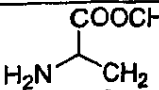
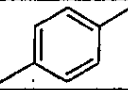
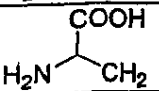
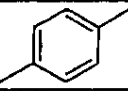
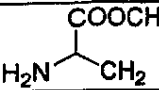
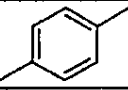
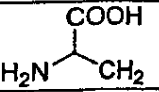
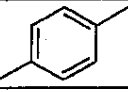
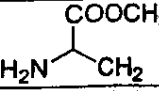
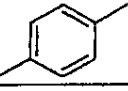
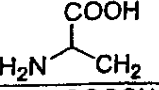
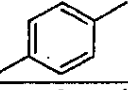
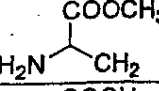
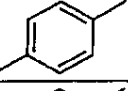
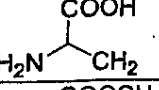
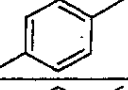
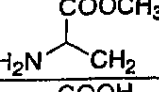
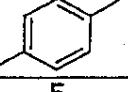
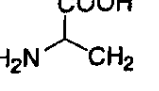
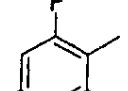
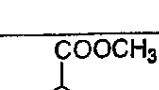
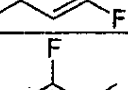
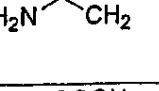
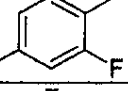
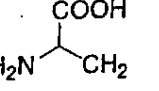
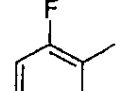
【 0 0 2 4 】

【化7】

51			O	2-F	2H	S
52			O	2-F	2H	S
53			O	2-F	H	O
54			O	2-F	H	O
55			O	2-F	2H	O
56			O	2-F	2H	O
57			O	3-F	H	S
58			O	3-F	H	S
59			O	3-F	2H	S
60			O	3-F	2H	S
61			O	3-F	H	O
62			O	3-F	H	O
63			O	3-F	2H	O
64			O	3-F	2H	O
65			O	2-CF ₃	H	S
66			O	2-CF ₃	H	S
67			O	2-CF ₃	2H	S
68			O	2-CF ₃	2H	S

【0025】

【化 8】

69			O	2-CF ₃	H	O
70			O	2-CF ₃	H	O
71			O	2-CF ₃	2H	O
72			O	2-CF ₃	2H	O
73			O	3-CF ₃	H	S
74			O	3-CF ₃	H	S
75			O	3-CF ₃	2H	S
76			O	3-CF ₃	2H	S
77			O	3-CF ₃	H	O
78			O	3-CF ₃	H	O
79			O	3-CF ₃	2H	O
80			O	3-CF ₃	2H	O
81			O	H, H	H	O
82			O	H, H	H	O
83			O	H, H	2H	O
84			O	H, H	2H	O

【 0 0 2 6 】

【化 9】

85		O	H, H	H	S
86		O	H, H	H	S
87		O	H, H	2H	S
88		O	H, H	2H	S
89		O	H, H	H	S
90		O	H, H	H	S
91		O	H, H	2H	S
92		O	H, H	2H	S
93		O	H, H	H	O
94		O	H, H	H	O
95		O	H, H	2H	O
96		O	H, H	2H	O

10

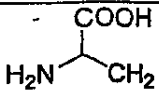
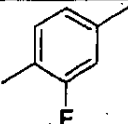
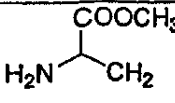
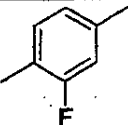
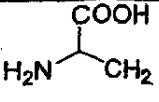
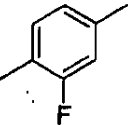
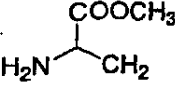
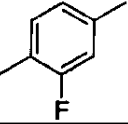
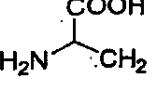
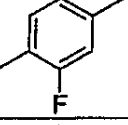
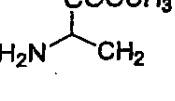
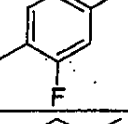
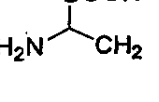
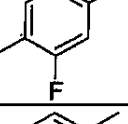
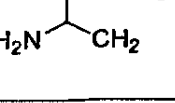
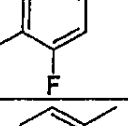
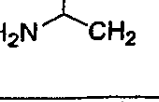
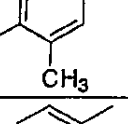
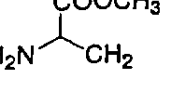
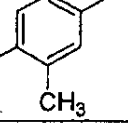
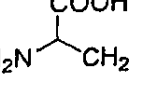
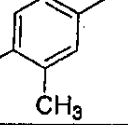
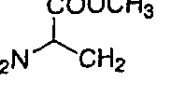
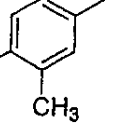
20

30

40

【 0 0 2 7 】

【化 10】

97			O	H, H	H	O
98			O	H, H	H	O
99			O	H, H	2H	O
100			O	H, H	2H	O
101			O	H, H	H	S
102			O	H, H	H	S
103			O	H, H	2H	S
104			O	H, H	2H	S
105			O	H, H	H	O
106			O	H, H	H	O
107			O	H, H	2H	O
108			O	H, H	2H	O

【0028】

【化 1 1】

109		O	H, H	H	S
110		O	H, H	H	S
111		O	H, H	2H	S
112		O	H, H	2H	S
113		O	H, H	H	S
114		O	H, H	H	S
115		O	H, H	2H	S
116		O	H, H	2H	S
117		O	H, H	H	O
118		O	H, H	H	O
119		O	H, H	2H	O

10

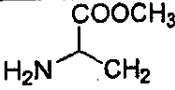
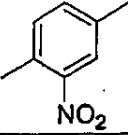
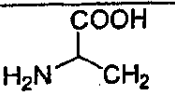
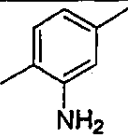
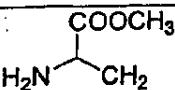
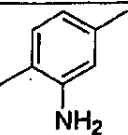
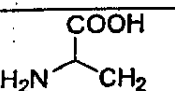
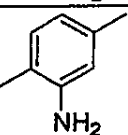
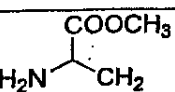
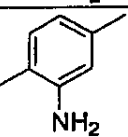
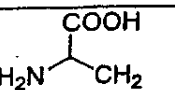
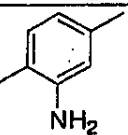
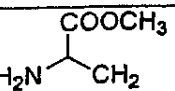
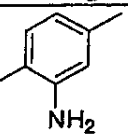
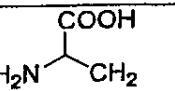
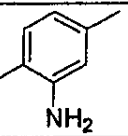
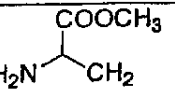
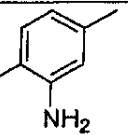
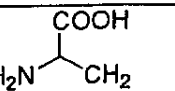
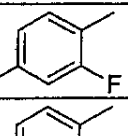
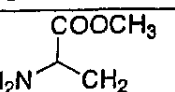
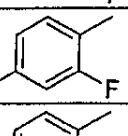
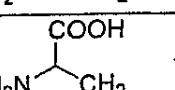
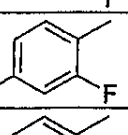
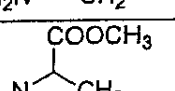
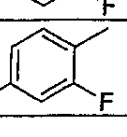
20

30

40

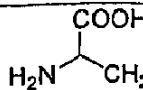
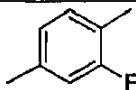
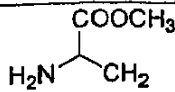
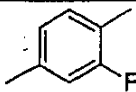
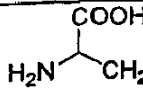
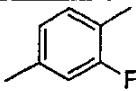
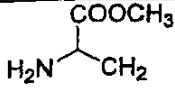
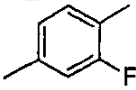
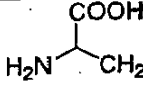
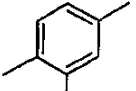
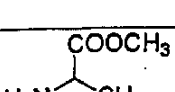
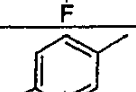
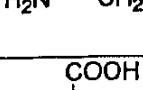
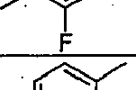
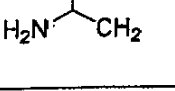
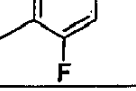
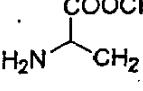
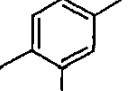
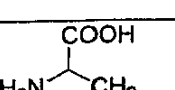
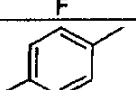
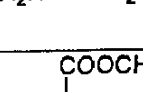
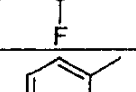
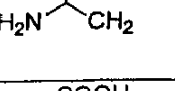
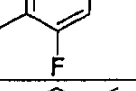
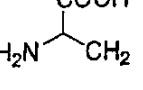
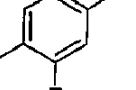
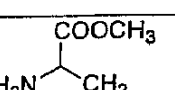
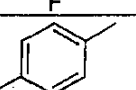
【0 0 2 9】

【化 1 2】

120			O	H, H	2H	O
121			O	H, H	H	S
122			O	H, H	H	S
123			O	H, H	2H	S
124			O	H, H	2H	S
125			O	H, H	H	O
126			O	H, H	H	O
127			O	H, H	2H	O
128			O	H, H	2H	O
129			O	H, H	H	S
130			O	H, H	H	S
131			O	H, H	2H	S
132			O	H, H	2H	S

【0030】

【化 1 3】

133			O	H, H	H	O
134			O	H, H	H	O
135			O	H, H	2H	O
136			O	H, H	2H	O
137			O	H, H	H	S
138			O	H, H	H	S
139			O	H, H	2H	S
140			O	H, H	2H	S
141			O	H, H	H	O
142			O	H, H	H	O
143			O	H, H	2H	O
144			O	H, H	2H	O
145			O	H, H	H	S
146			O	H, H	H	S

10

20

30

40

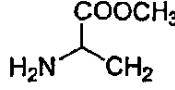
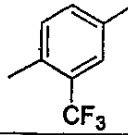
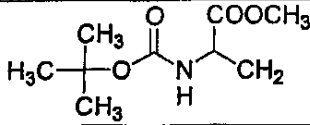
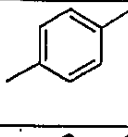
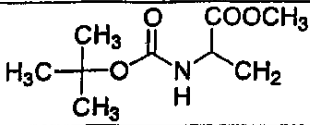
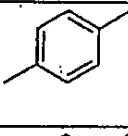
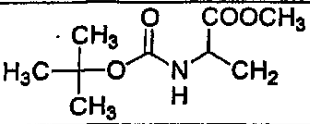
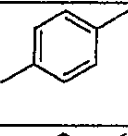
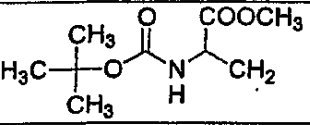
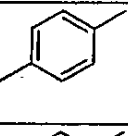
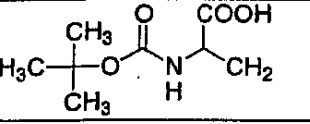
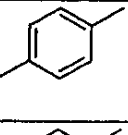
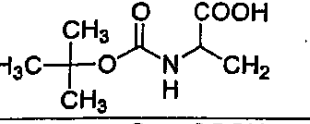
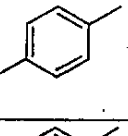
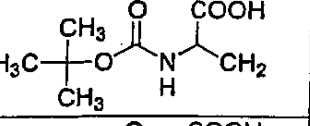
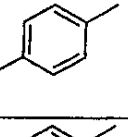
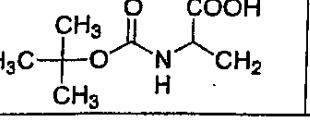
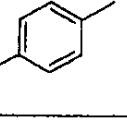
【0031】

【化 1 4】

147		O	H, H	2H	S
148		O	H, H	2H	S
149		O	H, H	H	O
150		O	H, H	H	O
151		O	H, H	2H	O
152		O	H, H	2H	O
153		O	H, H	H	S
154		O	H, H	H	S
155		O	H, H	2H	S
156		O	H, H	2H	S
157		O	H, H	H	O
158		O	H, H	H	O
159		O	H, H	2H	O

【0032】

【化 15】

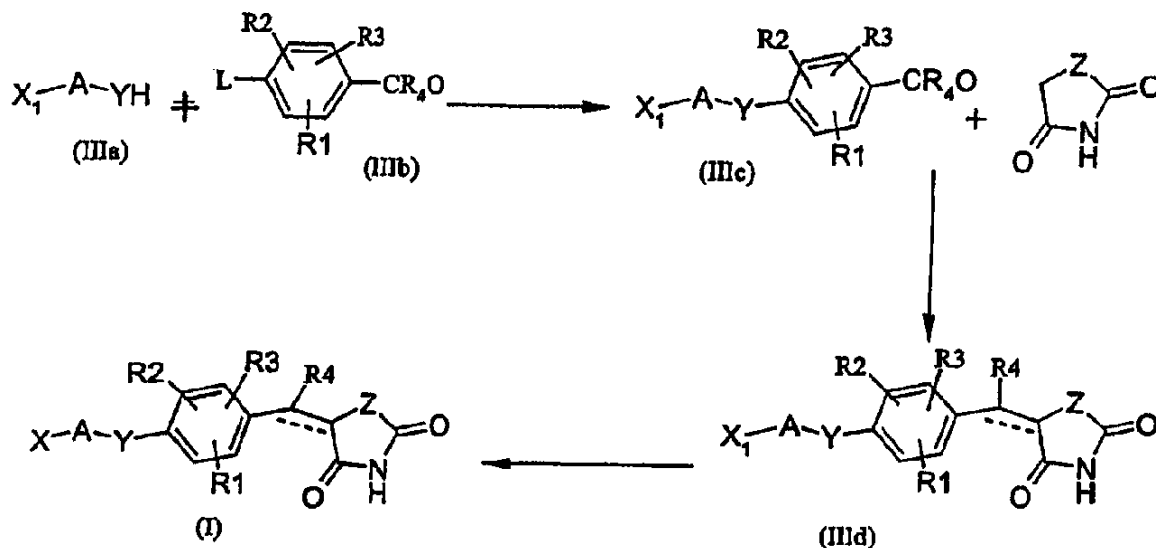
160			O	H, H	2H	O
161			O	H, H	H	S
162			O	H, H	2H	S
163			O	H, H	H	O
164			O	H, H	2H	O
165			O	H, H	H	S
166			O	H, H	2H	S
167			O	H, H	H	O
168			O	H, H	2H	O

【0033】

上記化合物の表に関する好ましい塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、ナトリウム、カリウム又はマグネシウムである。

本発明の他の特徴により、一般式(I)の化合物(式中、---は結合を表し、全ての他の記号は上記定義の通りである)の製造方法を、スキームIに示すように提供する。

【化 16】



一般式(IIIa)の化合物(式中、 X_1 は、保護された アミノカルボン酸基を表し、全ての他の記号は上記定義の通りである)と、一般式(IIIb)の化合物(式中、 L は、求核性芳香族置換脱離基を表し、全ての他の記号は上記定義の通りである)により一般式(IIIc)の化合物を製造する反応は、溶媒、例えばTHF、DMF、DMSO、DME等の存在下で行ってもよく、又は溶媒の混合物を使用してもよい。その反応は不活性雰囲気下で行ってもよく、それは不活性ガス、例えば N_2 、 Ar 又は He を使用することにより維持されてもよい。その反応は、塩基、例えば、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 NaH 又はそれらの混合物の存在下で行われてもよい。反応温度は、 $20 \sim 150$ 、好ましくは、 $30 \sim 100$ の範囲であってもよい。反応時間は、 $1 \sim 24$ 時間、好ましくは $2 \sim 6$ 時間の範囲であってもよい。

【0034】

使用される従来の保護基は、容易に除去され得るものであり、 t -Boc、CBz、F-moc等から選ばれる。

一般式(IIIc)の化合物と2,4-チアゾリジンジオン又は2,4-オキサゾリジンジオンにより一般式(IIIId)の化合物を生じる反応は、酢酸ナトリウムの存在下又は溶媒、例えば、ベンゼン、トルエン、メトキシエタノール又はそれらの混合物の存在下、適切に行ってもよい。その反応が、酢酸ナトリウムの存在下で適切に行われる場合、反応温度は $80 \sim 180$

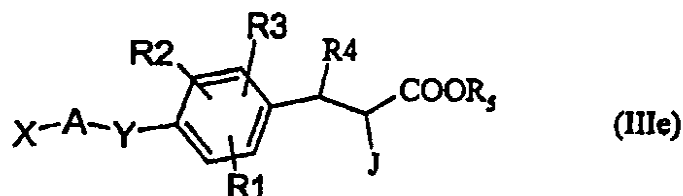
の範囲であってもよい。また、好適な触媒、例えばピペリジニウム酢酸塩又は安息香酸塩、酢酸ナトリウム又は触媒の混合物を使用してもよい。酢酸ナトリウムを、溶媒の存在下で使用することができるが、酢酸ナトリウムが適切に使用されることが好ましい。反応中に製造される水を、例えば、Dean Stark水分離機を使用して、又は分子ふるいのような水吸収剤を使用することにより除去してもよい。

【0035】

一般式(I)の化合物を精製するための一般式(IIIId)のアミノ酸基の脱保護は、酸、例えばHCl、硫酸、酢酸を使用して、溶媒、例えばDCM、酢酸エチル、水等又はそれらの混合物の存在下、 $-10 \sim 50$ の温度で行われてもよい。

本発明の他の態様において、一般式(I)の化合物(式中、 Z は硫黄を表し、---は結合のないことを表す)は、一般式(IIIe)の化合物

【化 17】



(式中、Jはハロゲン原子、例えば塩素、臭素又はヨウ素であり、R₅は、低級アルキル基である)を、チオウレアと反応させ、その後、酸と処理することにより製造することができる。

10

一般式(IIIe)の化合物とチオウレアとの反応は、アルコール性溶媒、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソブタノール、2-メトキシブタノール等又はDMSO又はスルホランの存在下で行われてもよい。反応は、20 ~ 使用される溶媒の還流温度の範囲で行われてもよい。塩基、例えば、NaOAc、KOAc、NaOMe、NaOEt等を使用することができる。

【0036】

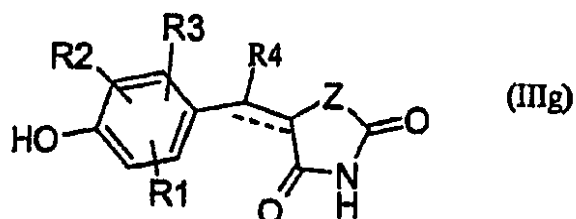
本発明のさらに他の態様において、一般式(I)の化合物(式中、---は、結合を表し、全ての他の記号は、上記定義の通りである)は、また、一般式(IIIf)の化合物



(式中、Lは求核性脱離、例えばハロゲン原子、例えば塩素、臭素又はヨウ素；メタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、p-トルエンスルホネート等である)を、一般式(IIIg)の化合物と反応させることにより製造できる。

20

【化 18】



一般式(IIIf)の化合物と一般式(IIIg)の化合物により、一般式(I)の化合物を製造する反応は、溶媒、例えばTHF、DMF、DMSO、DME等又はそれらの混合物の存在下において行われてもよい。反応は、不活性雰囲気下で行われてもよく、それは、不活性ガス、例えばN₂、Ar又はHeを使用することにより維持されてもよい。反応は、塩基、例えば、アルカリ、例えば、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム；アルカリ金属炭酸塩、例えば、炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム；アルカリ金属水素化物、例えば水素化ナトリウム；有機金属塩基、例えば、n-ブチルリチウム；アルカリ金属アミド、例えば、ナトリウムアミド、又はそれらの混合物の存在下で行われてもよい。複数の溶媒及び塩基を使用することができる。塩基の量は、1~5当量、好ましくは1~3当量であってもよい。反応温度は、0 ~ 120、好ましくは20 ~ 100 であってもよい。反応期間は、0.5~24時間、好ましくは0.5~6時間であってもよい。

30

40

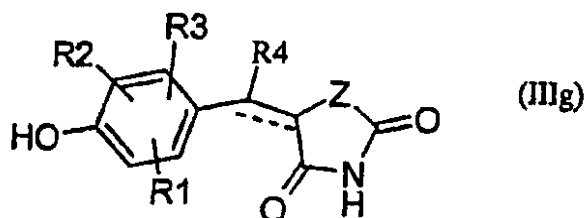
【0037】

本発明のさらに他の態様において、一般式(I)の化合物(式中、---は、結合を表し、全ての他の記号は上記定義の通りである)は、一般式(IIIh)の化合物



(式中、A及びXは、上記定義の通りである)を、一般式(IIIg)の化合物と反応させることにより製造することができる。

【化 19】



一般式(IIIh)の化合物と一般式(IIIg)の化合物により一般式(I)の化合物を製造する反応は、溶媒、例えばTHF、DMF、DMSO、DME等又はそれらの混合物の存在下で行われてもよい。その反応は、不活性雰囲気下で行われてもよく、それは、不活性ガス、例えばN₂、Ar又はHeを使用して維持されてもよい。その反応は、塩基、例えば、アルカリ、例えば水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム；アルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム；アルカリ金属水素化物、例えば水素化ナトリウム；有機金属塩基、例えば、n-ブチルリチウム；アルカリ金属アミド、例えば、ナトリウムアミド、又はそれらの混合物の存在下で行われてもよい。複数の溶媒及び塩基を使用することができる。塩基の量は、1~5当量、好ましくは1~3当量である。反応温度は、0 ~ 120 °C、好ましくは20 ~ 100 °Cであってよい。反応時間は、0.5~24時間、好ましくは0.5~6時間であってよい。

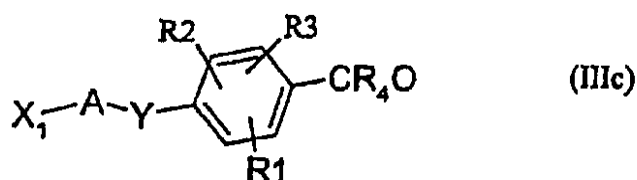
【0038】

本発明の他の態様において、一般式(I)(式中、---は結合を表し、全ての他の記号は上記定義の通りである)の化合物を還元することによる、一般式(I)の化合物(式中、---は、結合を表さない)の製造方法を提供する。その還元は、水素ガス及び触媒、例えば、Pd/C、Rh/C、Pt/C、ラネーニッケル等の存在下で行われてもよい。触媒の混合物を使用してもよい。反応は、溶媒、例えば、ジオキサン、酢酸、酢酸エチル等の存在下で行われてもよい。溶媒の混合物を使用してもよい。大気圧~100psi(0.689MPa)の圧力を使用してもよい。触媒は、5~10%Pd/Cであってよく、使用される触媒の量は、50~300%w/wであってよい。また、その反応は、金属溶媒還元、例えば、メタノール中のマグネシウム又はメタノール中のナトリウムアマルガムを使用することにより行われてもよい。また、その反応は、アルカリ金属ホウ化水素、例えば、LiBH₄、NaBH₄、KBH₄等で、コバルト塩、例えば、CoCl₂、及びリガンド、好ましくは二座リガンド、例えば、2,2-ビピリジル、1,10-フェナントロリン、ビスオキシム等の存在下で行われてもよい。

【0039】

本発明のさらに他の態様において、一般式(IIIc)の中間体、それらの誘導体、それらの類似体、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの多形、それらの医薬的に許容され得る塩、それらの医薬的に許容され得る溶媒和化合物を提供する；

【化 20】



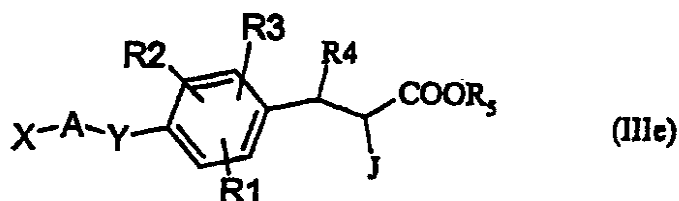
(式中、Yは、酸素、硫黄又はNRを表し、Rは、水素又はアルキルを表し；R₁、R₂、R₃及びR₄は、同じでも異なってもよく、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、アミノ、アルキル又はアルコキシを表し；Aは、置換又は非置換アリアルールを表し；Xは、Aにその側鎖を介して結合したアミノカルボン酸又はその誘導体を表す。)

【0040】

本発明のさらに他の態様において、一般式(IIIe)の中間体、それらの誘導体、それらの類似体、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの多形、それらの医薬的に許

容され得る塩、それらの医薬的に許容され得る溶媒和化合物を提供する；

【化 2 1】



(式中、Yは、酸素、硫黄又はNRを表し、Rは、水素又はアルキルを表し；R₁、R₂、R₃及びR₄は、同じでも異なってもよく、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、アミノ、アルキル又はアルコキシを表し；Aは、置換又は非置換アリアルを表し；Xは、Aにその側鎖を介して結合したアミノカルボン酸又はその誘導体を表し；Jは、ハロゲン原子を表し、R₅は、低級アルキル基を表す。)

【0041】

驚くべきことに、他のチアゾリジン化合物(TZD分子)とは異なり、本発明の化合物は、脂肪細胞分化を示さないことが見い出された。また、投与により体重増加が低減されることは驚くべきことである。結局、本発明の化合物は、PPAR-gに親和性を持たないと思われる。本化合物のこれら三つの特徴は、一般的に脂肪細胞分化活性を有し、体重増加を増し、PPAR-gアゴニストである公知のTZD分子とは異なる。さらに、本発明の化合物は、炎症特性を有する。例えば、本化合物は、TNF、IL-6及びIL1を阻害する。

【0042】

本発明による化合物は、医薬組成物において生理学的に許容され得る媒体と組み合わせてもよい。組成物の特に好ましい形態は、経口投与カプセル又は溶液(本化合物は水、生理食塩液、リン酸緩衝液において送達される)、又は、様々な充填剤及び結合剤をまた含む錠又はカプセルの形態の凍結乾燥粉末である。組成物中の化合物の有効量は、当業者により選ばれ、また、経験的に決定されてもよい。

本発明の化合物は、炎症、自己免疫疾患、例えば、多発性硬化症、IBD、肥満症、神経疾患、高血圧及び疾患、例えば、高い血中グルコース量の存在により特徴づけられる糖尿病、即ち高血糖疾患、例えば真性糖尿病、例えばI型及びII型糖尿病、及び他の高血糖関連疾患、例えば抗脂血症、腎臓関連疾患等の治療に有用である。

【0043】

「治療」とは、化合物が、少なくとも、炎症、高血圧、肥満症、血中脂質量、血中グルコース量、又は自己免疫又は神経疾患に関する症状又は患者が患う症候を低下するために投与されることを意味する。化合物は、例えば、血中グルコース量を許容可能な範囲まで低下するのに十分な量において投与され、ここで許容可能な範囲とは、患者に関して通常の平均血中グルコース量の+/-10%、通常は+/-8%、及び通常は+/-5%を意味する。様々な被験者、例えば、家畜、貴重な又は希少な動物、ペット、及びヒトは、本化合物で治療されてもよい。本化合物は、好都合な投与技術、例えば、静脈内、皮内、筋肉内、皮下、経口投与等を使用して、被験者に投与されてもよい。しかし、経口投与が特に好ましい。ホストに送達される量は、必然的に、化合物が送達される経路に依存すると考えられるが、一般的に、5~500mg/70kgヒト体重の範囲である。

【0044】

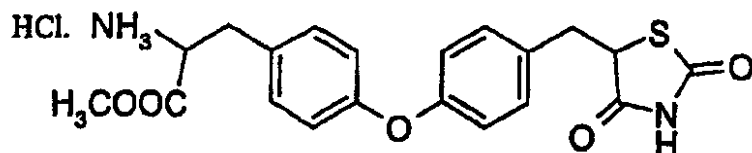
本発明は、以下の実施例において詳細に説明されるが、それらは単に説明のために提供されるものであり、従って、本発明の範囲を制限すると解釈されるべきではない。

【0045】

実施例 1

5-[4-(4-(2-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル)フェノキシ)ベンジル]-チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩の製造

【化 2 2】



【 0 0 4 6 】

工程(i)

メチル-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-[-(4-ホルミルフェノキシ)フェニル]プロパノエートの製造

窒素雰囲気下、乾燥DMF(20ml)中に新鮮な水素化ナトリウム(0.813g、33.9mmol)を含む懸濁液に、DMF(20ml)中にメチル-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノエート(10g、33.9mmol)を含む溶液をゆっくりと加えた。その混合物を15分間攪拌した。4-フルオロベンズアルデヒド(4.20g、33.9mmol)を加え、その混合物を80℃まで加熱した。反応完了後、溶媒を高真空により除去し、混合物を飽和塩化アンモニウム水の添加によりクエンチした。混合物を酢酸エチルで抽出した(3x50ml)。鹼水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、溶媒を蒸発させ、生成物を、ヘキサン:エチルエーテル; 12/30~12/22の溶出によりフラッシュカラムで精製し、表題の化合物を油状物として得た(収量11.5g、85.0%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz): 9.92(s, 1H)、7.83(d, 2H)、7.19(d, 2H)、7.05(d, 2H)、7.03(d, 2H)、4.60(t, 1H)、3.72(s, 3H)、3.09(d, 2H)、1.42(s, 9H)。構造を質量分析により確認した。計算値(M+1)400.4; 測定値400.3。

【 0 0 4 7 】

工程(ii)

5-[4-(4-(2-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシカルボニルエチル)フェノキシ)ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオンの製造

無水トルエン(10g、25mmol)中、上記工程(i)で得られたメチル-2-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-[-(4-ホルミルフェノキシ)フェニル]プロパノエートを含む溶液に、2,4-チアゾリジンジオン(3.53g、30mmol)を加え、その後、安息香酸(0.46g、3.75mmol)及びピペリジン(0.28g、3.25mmol)を加えた。その溶液を加熱し、145~155℃で、ディーンスターク(Dean-Stark)装置を使用し、5時間、水を連続除去しながら還流した。その溶液を室温(RT)まで冷まし、黄色固形物を沈殿させ、表題の化合物を得た(収量11.9g、96%、純度96.5%(HPLCによる)、融点:160~164℃)。

^1H NMR(CDCl_3 , 360 MHz): 7.82(s, 1H)、7.47(d, 2H); 7.05(d, 2H)、7.00(d, 2H); 6.75(d, 2H) 5.18(m, 1H)、4.54(m, 1H)、3.71(s, 3H); 3.02(m, 2H)、3.00(m, 2H)。1.42(s, 9H)。構造を、質量分析により確認した。計算値(M+1) 498.5; 測定値498.5。

【 0 0 4 8 】

工程(iii)

5-[4-(4-(2-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル)フェノキシ)ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオンの製造

DCM(100ml)中、5-[4-(4-(2-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシカルボニルエチル)フェノキシ)ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン(2g、4.0mmol)を0℃で含む溶液を、HClガスで泡立たせた。1時間の攪拌後、黄色沈殿物をろ過し、HCl-Tyr(C6H4-CH=TDZ)-OMe 1.7g(3.9mmol)を収率97.5%で回収した。融点: 187~190℃。生成物のHPLC純度は94.5%であった。化合物1。

^1H NMR(D_2O , 360 MHz): 7.46(s, NH, 1H); 7.24(d, 2H); 7.16(d, 2H); 6.94(d, 2H); 6.78(d, 2H); 4.80(s, NH3, 3H); 4.40(m, C-H, 1H); 3.80(s, OMe)。その構造を質量分析により確認した。計算値(M+1) 501.5; 測定値 501.5。

【 0 0 4 9 】

工程(iv)

10

20

30

40

50

5-[4-(4-(2-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル)フェノキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンの製造

メタノール(20ml)中に5-[4-(4-(2-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル)フェノキシ)ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン(0.7g、1.6mmol)を含む溶液に、乾燥Pd/C(0.15g)を加えた。60psi(0.414MPa)、40℃で一晩水素化した後、溶液をセライトでろ過し、減圧下で蒸発させ、表題の化合物を定量的に生成した。この化合物はDSCへの溶解を示さなかったが、毛細管及び収縮器(shrink)中、97~133℃で黒色に変化した。化合物2。

【0050】

医薬的に許容され得る塩は、一般式(I)の化合物を1~4当量の塩基、例えば水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、カリウムt-ブトキシド、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等と、溶媒、例えば、エーテル、THF、メタノール、t-ブタノール、ジオキサン、イソプロパノール、エタノール等中で反応させることにより製造してもよい。溶媒の混合物を使用してもよい。有機塩基、例えばリジン、アルギニン、ジエタノールアミン、コリン、グアニジン及びそれらの誘導体等を、また使用してもよい。又は、酸付加塩は、酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、酢酸、クエン酸、マレイン酸、サリチル酸、ヒドロキシナフトエ酸、アスコルビン酸、パルミチン酸、コハク酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、酒石酸等と、溶媒、例えば、酢酸エチル、エーテル、アルコール、アセトン、THF、ジオキサン等中において処理することにより製造される。また、溶媒の混合物を使用してもよい。

【0051】

また、本発明は、一つ以上の上記のような一般式(I)の化合物、それらの互変異性体、それらの誘導体、それらの類似体、それらの立体異性体、それらの多形、それらの医薬的に許容され得る塩、それらの医薬的に許容され得る溶媒和化合物を、通常の医薬的に使用される担体、希釈剤等と共に含む、医薬組成物を提供する。

医薬組成物は、通常使用される形態、例えば錠、カプセル、粉末、シロップ、溶液、懸濁液等であってもよく、矯味矯臭剤、甘味剤等を、好適な固形又は液体の担体又は希釈剤中、又は好適な滅菌媒体中に含み、注射用溶液又は懸濁液を形成してもよい。一般的に、そのような組成物は、活性化合物1~25質量%、好ましくは1~15質量%を含み、組成物の残りは、医薬的に許容され得る担体、希釈剤、賦形剤又は溶媒である。

【0052】

好適な医薬的に許容され得る担体としては、固形充填剤又は希釈剤及び滅菌の水溶液又は有機溶液が挙げられる。活性化合物は、そのような医薬組成物中、十分な量において存在し、上記範囲内の望ましい投与量を提供すると考えられる。従って、経口投与に関して、本化合物は、好適な固形又は液体の担体又は希釈剤と合わせ、カプセル、錠、粉末、シロップ、溶液懸濁液等を形成することができる。所望により、医薬組成物は、追加的な成分、例えば、矯味矯臭剤、甘味料、賦形剤等を含んでいてもよい。非経口投与に関して、本化合物を、滅菌の水溶性又は有機性媒体と合わせ、注入用溶液又は懸濁液を形成することができる。例えば、ゴマ油又はピーナッツ油中の溶液、水性プロピレングリコール等を使用することが可能であり、また本化合物の水溶性の医薬的に許容可能な酸付加塩又はアルカリ又はアルカリ土類金属塩の水溶液も同様である。その後、本方法において製造される注入可能な溶液は、静脈内、腹腔内、皮下又は筋肉内に投与することができ、筋肉内投与がヒトでは好ましい。

【0053】

本発明の医薬組成物は、II型糖尿病の動物モデルにおいて、血中グルコース、血清インシュリン及びトリグリセリドレベルを低下させるのに特に有効である。また、本発明の医薬組成物は、肥満症、炎症、自己免疫疾患の治療に有効である。さらに、本発明の医薬組成物は、インシュリン抵抗性に関連する疾患、例えば、多嚢胞性卵巣症候群、並びに、抗脂血症、冠動脈疾患及び抹消血管疾患の治療に、及び、炎症及び免疫疾患、具体的にはサイトカイン、例えばTNF- α 、IL-1、IL-6及びシクロオキシゲナーゼ、例えばCOX-2により

介在されるものの治療に有用である。

【0054】

生物学的試験のプロトコール

本発明の化合物を、炎症性サイトカインレベル、化学的誘導性炎症、肥満症及び血中グルコースの低下に関して、それらの生物学的活性について異なるモデルで試験した。添付の図1～9は、代表的な化合物の活性プロフィールを示している。

【0055】

図1. 実施例1の化合物1及び2はヒト単球における主な炎症誘発性サイトカインを阻害する

ヒトTHP-1単球を培養し、異なる濃度の実施例1の二つの化合物とインキュベートした。その後、細胞を、(1マイクログラム/ml)濃度のリポ多糖(LPS)に24時間曝露(challenge)した。細胞の上清を、その後、TNF、IL1及びIL-6サイトカインの存在に関して、抗体定方向(antibody directed)酵素結合免疫測定法により分析した。図1に示すように、実施例の化合物は、用量依存様式において、三つの主な炎症誘発性サイトカインの産生を阻害することができた。細胞生存度における有意な変化は、化合物の最も高い濃度の存在下、細胞のインキュベーションにより観察されなかった。これらは、実施例1の化合物が、炎症誘発性サイトカインの産生の低下に非常に有効であることを強く示している。

【0056】

図2. 実施例1の化合物2は、ラットにおけるカラゲナン誘導性炎症を低減可能である。

平均体重250g(生後6～7週)のSpegue-Dowleyラットを、三つの群にランダム化し、実施例1の化合物を経口投与量50mg/kgで与えた。30分後、カラゲナンを右後足のサブプランター(sub-planter)部位に投与した。コントロール群は、いずれの化合物なしに、同量の水を与えた。足の体積を、2時間後及び3時間後に測定した。デキサメタゾン5mg/kgを、この実験におけるポジティブコントロールとして使用した。図2に示すように、実施例1の化合物は、カラゲナンにより誘導される炎症を実質的に低下することができた。3時間で、実施例1の化合物の作用はデキサメタゾン(異なる機構の経路により作用する、公知の抗炎症薬)と同等に有効であった。

【0057】

図3. 実施例1の化合物1及び2はマウスのEAEを予防する(多発性硬化症モデル)

多発性硬化症(MS)は、自己免疫疾患であり、サイトカイン量により制御される。MSモデルにおける実施例1の作用を試験するために、実験的アレルギー性脳脊髄炎(EAE)を、SJL/Jマウスに誘導した。EAEは、中枢神経系(CNS)の自己免疫炎症性疾患である。その疾患は、ヒトMSと多くの類似性を示し、従って、MSに適用性を有するかも知れない新規薬剤の潜在的有効性を試験するためのモデルとして使用した。EAEは、脊髄ホモジネートを注入することにより誘導し、実施例の化合物で動物を処理した。EAEの重症度は、運動麻痺の臨床スコアにより確立した。図3に示すように、新規化合物処理群は、EAEの完全な予防を示した。これらの結果は、MS及び他の神経疾患の治療に、実施例化合物が有用であることを示した。

【0058】

図4. サイトカイン調節及び免疫疾患の模式図

マクロファージは、マイトジェン及び他の非公知の因子による刺激により、様々なサイトカインを生じる。これらの幾つかの重要なサイトカインは、多くの自己免疫疾患を含む、様々な免疫疾患に関与することが知られている。

【0059】

図5. 代謝性疾患におけるTNFの直接及び間接的関連。

TNFは、炎症性疾患及び自己免疫疾患において主要な役割を担うことが、TNFに対する抗体を使用した慢性関節リウマチの入手可能な治療で十分に確立された。さらに、近年の多くの研究は、脂肪生物学及び代謝性疾患、例えば糖尿病、肥満症、抗脂血症及び血管系合併症におけるTNFの考えられる役割を予測してきた。模式図は、TNFの制御が多くの代謝性疾患にどのように影響し得るかを表し、それはこれらの疾患を治療するために異

10

20

30

40

50

なる経路を提供し得る。

【0060】

図6. 実施例1の化合物2は糖尿病マウスの高血糖を実質的に改善する。

化合物の血糖降下作用を、糖尿病の二つの自然発症の動物モデルにおいて試験した(ob/ob及びdb/dbマウス)。ob/obマウスは、レプチン遺伝子を欠いており、また、肥満症の典型的なモデルと考えられる。db/dbマウスは欠損(defective)レプチンレセプターを有し、有意な体重増加を伴う高血糖を示す。5、10及び50mg/kg体重の化合物を、これらの動物に、15～21日間、経口的に与えた。ob/ob及びdb/dbの両方の糖尿病性動物の治療により、高血糖状態に有意な改善を生じた。結果は、化合物1と本質的に同じである。

【0061】

図7. 実施例1の化合物1及び2は、肥満症の動物モデルの体重増加を低減させる。

レプチンノックアウトマウス(ob/ob)は、糖尿病以外に肥満症について適したモデルと考えられる。肥満症に対するこれらの化合物の有効性を試験するために、ob/obマウスを、21日間、化合物で処理した。図7に示すように、化合物でのob/obマウスの1日1回投与処理は、体重増加に35%の改善を生じ、それは肥満症の治療にこれらの化合物が有用であることを示している。この発見は、一般的に体重を増加させる他のチアゾリジンを使用したものとは反対である。

【0062】

図8. 実施例1の化合物2はインシュリン抵抗性及び脂質ホメオスタシスを改善することが可能である。

また、レプチンノックアウトob/obマウスは、インシュリン抵抗性について良好なモデルと考えられる。化合物2でのこれら動物の治療は、>70%血清インシュリン濃度を低下させる。同様に、トリグリセリドレベルでは48%の低下及び血清コレステロール濃度では>50%低下が、15日の治療研究において観察された。これらの結果は、本化合物が強力な抗脂血特性を有し、またインシュリンの感受性を改善できることを示している。

別の研究において、驚くべきことに、これらの化合物は、他の公知のチアゾリジンジオン類とは対照的に非脂肪生成的であること及びペルオキシソーム増殖活性化因子レセプター(PPAR-)に対して親和性が非常に弱い又はないことが観察された。これら全ての生物学的発見は、本化合物が新規特性を有し、PPAR- 結合とは非常に異なる機構の作用により働くことを示唆している。

【0063】

図9. 公知PPAR-gアゴニスト・ロシグリタゾンは脂肪生成剤であるが、化合物2は違う。

ヒト皮下の前脂肪細胞を、媒体又は異なる濃度(0.01、0.1、1.0及び10マイクロモル)のロシグリタゾン(BRL)又は化合物2(BLX)のいずれかの存在下、13日間、96穴プレートに培養した。72時間ごとに培地を新鮮な化合物と交換した。TNFが脂肪生成プロセスを阻害する場合、ロシグリタゾンでのコインキュベーションはロシグリタゾン単独と比較した脂肪生成において有意な減少を示すという実験のネガティブコントロールとしてそれを維持した。13日目、細胞を固定し、脂質(トリグリセリド)蓄積をオイルレッドOでの染色により測定し、画像はマイクロスコープ下にあった。より定量的なデータを有するために、オイルレッドOをイソプロパノールを添加することにより抽出し、540nmで(棒グラフに示すように)分光光度計により測定した。投与量にかかわらず、化合物2は脂質の蓄積を生じないことが分かった。ロシグリタゾンは、脂質生成の用量依存増加を示し、それはTNFの添加による阻害され得た。

【図面の簡単な説明】

【0064】

【図1】実施例1の化合物が、ヒトマクロファージ細胞において炎症誘発性サイトカインを低減させることを示している。

【図2】実施例1の化合物2の炎症動物モデルにおける有効性を示している。

【図3】実施例1の化合物1及び2の、自己免疫性動物モデルにおける有効性を示している。

10

20

30

40

50

【図4】様々なサイトカイン及び多くの炎症及び自己免疫疾患のマネジメントにおけるそれらの役割の模式図を表している。

【図5】TNF が、その炎症特性及び自己免疫特性の他に様々な代謝障害にいかに関連するかの模式図である。

【図6】ob/ob及びdb/dbマウスにおける、実施例1の化合物の血中グルコース低下作用を示している。

【図7】肥満症の動物モデルにおける、実施例1の化合物1及び2の体重増加の低減作用を示している。

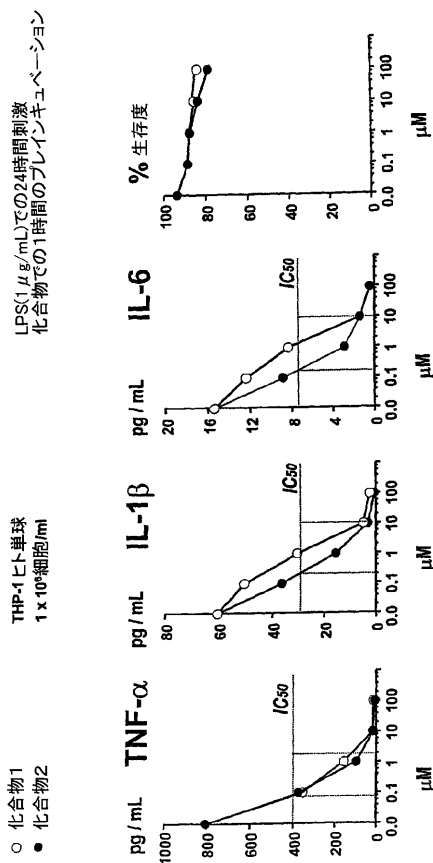
【図8】インシュリン感受性及び脂質低下活性への、実施例1の化合物2の作用を示している。

【図9】ロシグリタゾンに比較して、様々な量の本発明の化合物で治療した場合の、ヒト前脂肪細胞における脂肪蓄積作用を示している。

10

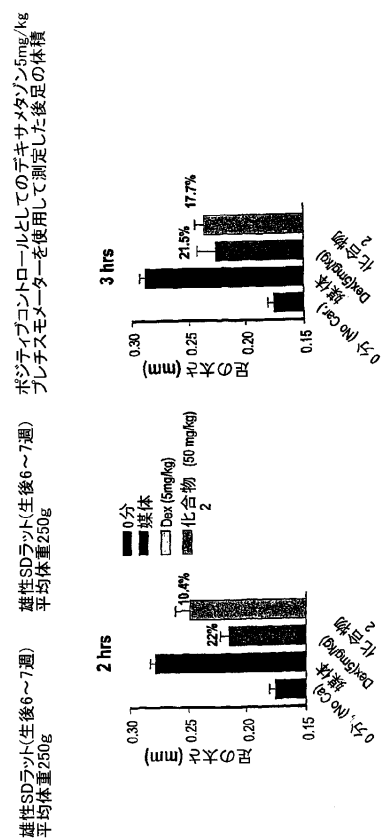
【図1】

Figure 1: THP-1細胞における炎症誘発性サイトカインの阻害



【図2】

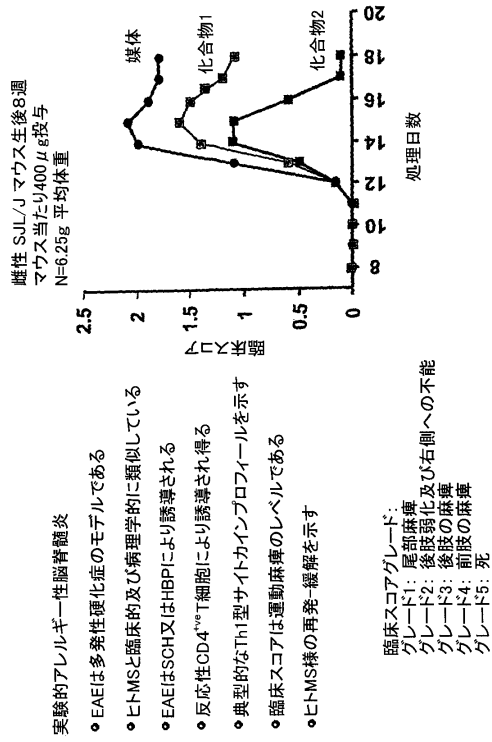
Figure 2. カラゲナン誘導性PAW浮腫の阻害



15匹のラットを3つのグループにランダム化し、容量2ml/kg、投与量50mg/kgで経口投与した。
30分後、カラゲナンを右後足のサブプランター部位に投与した。
足の体積を2及び3時間後に測定した。
0.2及び3時間にサイトカインプロファイルについて血液サンプルを回収した。

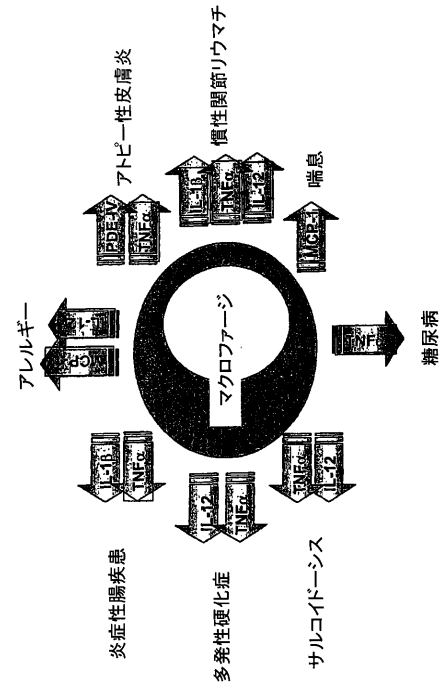
【図 3】

Figure 3. SJL/J マウスにおけるEAEの予防

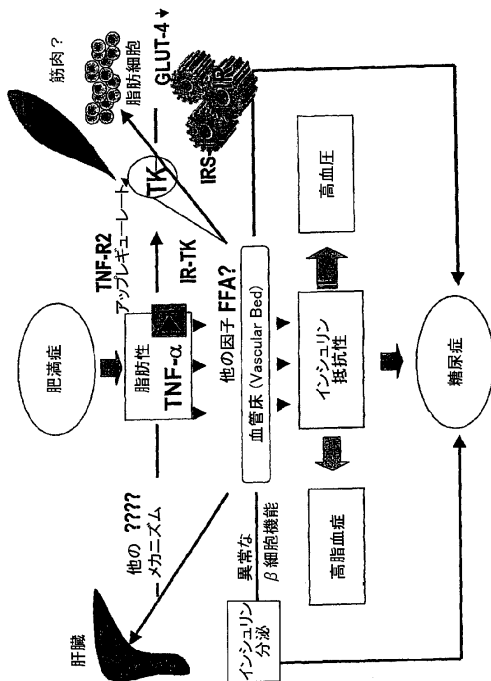


【図 4】

Figure 4. マクロファージにおけるサイトカイン調節及び免疫疾患

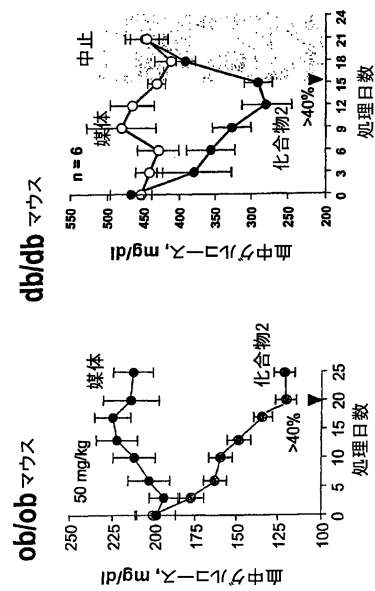


【図 5】

Figure 5. 代謝性疾患におけるTNF- α の関係

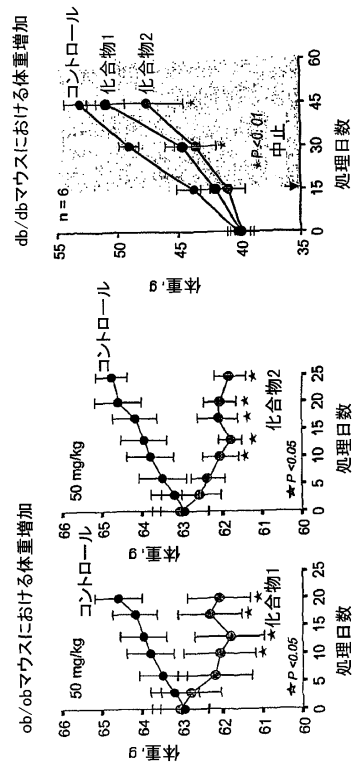
【図 6】

Figure 6. ob/ob及びdb/dbマウスにおける化合物2の血糖降下作用



【図 7】

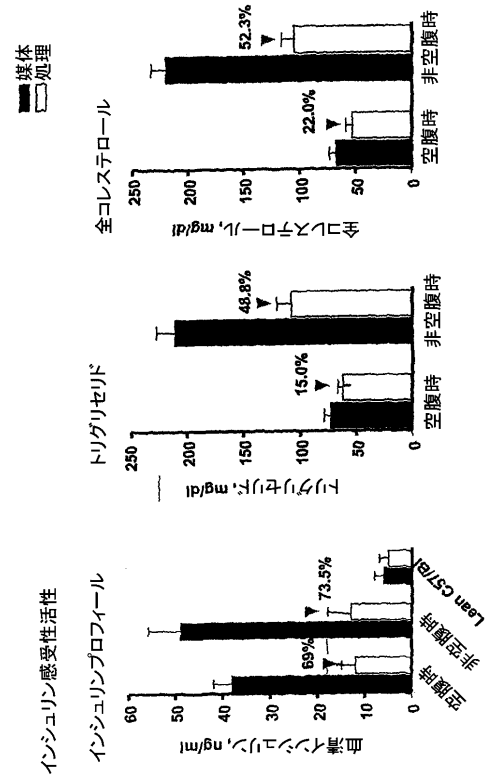
Figure 7. 肥満マウスモデルにおける体重増加の阻害



体重増加の阻害は処置中止後に
おいても有効性を残した

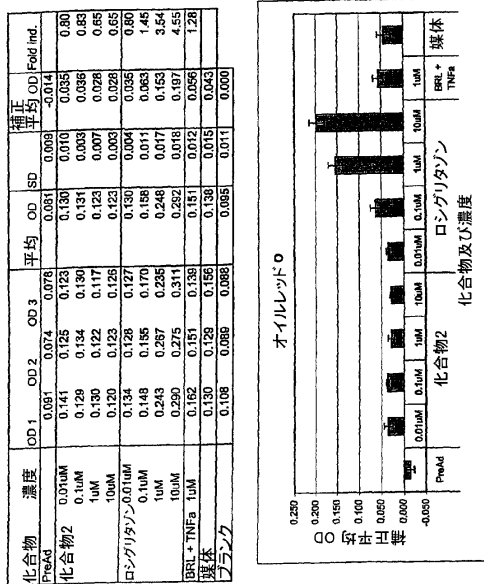
【図 8】

Figure 8. 化合物2はob/obマウスにおいて血清インシュリン、TG及びコレステロールを低減する



【図 9】

FIG. 9



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12

- (72)発明者 ナグ ビッシュウォジット
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 5 8 7 ユニオン シティー ブリッジ ポイント プ
レイス 4 9 5 2
- (72)発明者 ナグ アブヒジート
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 5 5 5 フリーモント ジャスティン テラス 5 0 8
3
- (72)発明者 デイ ディベンドラナス
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 5 8 7 フリーモント アグリー テラス 3 4 6 8 3
- (72)発明者 アガーウォール シヴ クマー
インド チェンナイ 6 0 0 1 1 9 ショリンガナラー オールド マハバリピュラム ロード
プロット # 4 7 6 / 1 4

審査官 磯部 洋一郎

- (56)参考文献 特開平 0 8 - 0 9 2 1 9 6 (J P , A)
特開平 1 1 - 1 2 4 3 3 1 (J P , A)
特開 2 0 0 0 - 0 0 1 4 8 7 (J P , A)
特開平 0 6 - 1 5 7 5 2 2 (J P , A)
特開平 1 0 - 1 6 7 9 8 6 (J P , A)
特表平 0 9 - 5 0 2 7 2 7 (J P , A)
特開 2 0 0 1 - 2 9 4 5 3 7 (J P , A)
米国特許第 0 5 4 4 1 9 7 1 (U S , A)
欧州特許出願公開第 0 1 2 1 3 2 8 7 (E P , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 277/20
A61K 31/421
A61K 31/426
A61P 3/04
A61P 3/06
A61P 3/10
A61P 9/12
A61P 29/00
A61P 37/06
A61P 43/00
C07D 263/44
C07D 277/34
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)