

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-518421

(P2009-518421A)

(43) 公表日 平成21年5月7日(2009.5.7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 285/10 (2006.01)	C O 7 D 285/10	4 C O 3 6
C O 7 D 417/10 (2006.01)	C O 7 D 417/10 C S P	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/433 (2006.01)	A 6 1 K 31/433	4 C O 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 78 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2008-544466 (P2008-544466)	(71) 出願人	597011463
(86) (22) 出願日	平成18年12月6日 (2006.12.6)		ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
(85) 翻訳文提出日	平成20年8月7日 (2008.8.7)		スイス国、4056 バーゼル、リヒトシ
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/046544		ユトラーセ 35
(87) 国際公開番号	W02007/067614	(74) 代理人	100081422
(87) 国際公開日	平成19年6月14日 (2007.6.14)		弁理士 田中 光雄
(31) 優先権主張番号	60/748,493	(74) 代理人	100101454
(32) 優先日	平成17年12月8日 (2005.12.8)		弁理士 山田 卓二
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100067035
			弁理士 岩崎 光隆
		(74) 代理人	100062144
			弁理士 青山 稔

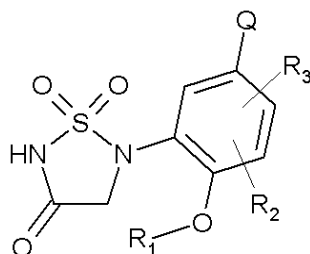
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 1, 1, 3-トリオキソ-1, 2, 5-チアジアゾリジンおよびPTPase阻害剤としてのそれらの使用

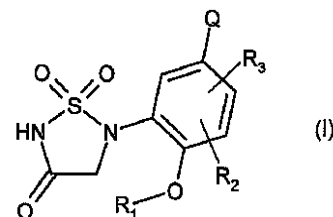
(57) 【要約】

式

【化1】



(I)



(II)

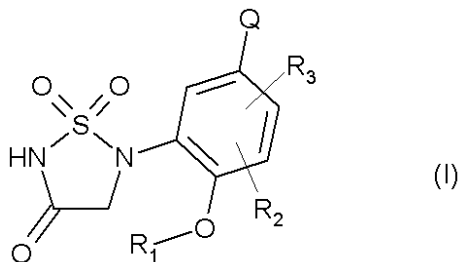
の化合物は、タンパク質チロシンホスファターゼ (PTPase) 阻害剤であり、故に、PTPase 活性が仲介する状態の処置に使用できる。本発明の化合物はまたホスホチロシン結合領域、例えばSH2ドメインにより特徴付けられる他の酵素の阻害にも使用できる。従って、式(I)の化合物は、肥満、耐糖能異常、真性糖尿病、高血圧ならびに大および小血管の虚血性疾患と関連するインスリン抵抗性、高脂血症を含む2型糖尿病に関連する状態、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式

【化 1】



10

〔式中、

Qはアルコキシ、アルキルチオ、アルキルチオノ、スルホニル、シクロアルキル、アリー
 ル、アリーロキシ、ヘテロシクリル、アルケニル、アルキニル、または、ハロゲン、ヒ
 ドロキシ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アシル、アシルオキシ、アルコキシ、ア
 ルキルオキシアルコキシ、所望により置換されていてよいアミノ、カルバモイル、チオール
 ル、アルキルチオ、アルキルチオノ、スルホニル、スルファモイル、ニトロ、シアノ、遊
 離またはエステル化カルボキシ、アリール、アリーロキシ、アリールチオ、アルケニル
 、アルキニル、アラルコキシ、ヘテロアラルコキシ、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリ
 ルオキシから成る群から選択される1～4個の置換基で所望により置換されていてよい(

20

C_{1-8})アルキルであり；
 R_1 は、水素、 $-C(O)R_4$ 、 $-C(O)NR_5R_6$ または $-C(O)OR_7$ であり、ここで

R_4 および R_5 は、互いに独立して、水素、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル
 、アラルキル、ヘテロアラルキル、または、ハロゲン、シクロアルキル、シクロアルコキ
 シ、アルコキシ、アルキルオキシアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミ
 ノ、アリール、アリーロキシおよびヘテロシクリルから成る群から選択される1～4個
 の置換基で所望により置換されていてよいアルキルであり；

R_6 および R_7 は、互いに独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アラ
 ルキル、ヘテロアラルキル、または、ハロゲン、シクロアルキル、シクロアルコキシ、ア
 ルコキシ、アルキルオキシアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ア
 リール、アリーロキシおよびヘテロシクリルから成る群から選択される1～4個の置換
 基で所望により置換されていてよいアルキルであり；

30

R_2 および R_3 は、互いに独立して、水素、ハロゲン、(C_{1-3})アルキルまたは(C_{1-3})
 アルコキシである。〕

の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

Qが、 $-Y-(CH_2)_n-CR_8R_9-(CH_2)_m-X$ であり、ここで、
 Yが酸素または $S(O)_q$ であり、ここで、qが0または1もしくは2の整数であるか；ま

40

または

Yが $C \equiv C$ であるか；または

Yが存在せず；

nおよびmが、互いに独立して、0または1から8の整数であり；

R_8 および R_9 が、互いに独立して、水素または低級アルキルであるか；または

R_8 および R_9 が、一緒になってアルキレンであり、それらが結合している炭素原子と一
 緒になって3から7員環を形成し；

Xが、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アシル、アシルオ
 キシ、カルバモイル、所望により置換されていてよいアミノ、シアノ、トリフルオロメチ
 ル、遊離またはエステル化カルボキシ、ヘテロシクリル、単環式アリールまたは単環式ア

50

リールオキシである；

請求項 1 に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

R_2 および R_3 が水素である；

請求項 2 に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

n が 0 であるか、または 1 から 3 の整数であり；

m が 0 または 1 であり；

R_8 および R_9 が、互いに独立して、水素または低級アルキルであり；

X が、ヒドロキシ、カルバモイル、シアノ、トリフルオロメチル、遊離またはエステル化カルボキシ、ヘテロシクリル、単環式アリールまたは単環式アリールオキシである；

10

請求項 3 に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

Y が $C \equiv C$ であるか；または

Y が存在しない；

請求項 4 に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

Y が存在せず；

n が 5 または 6 の整数であり；

m が 0 または 1 であり；

20

R_8 および R_9 が低級アルキルであり；

X がヒドロキシ、シアノまたは遊離またはエステル化カルボキシである；

請求項 5 に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R_8 および R_9 がメチルである；

請求項 6 に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

R_1 が水素または $-C(O)R_4$ であり、ここで、 R_4 が単環式アリールである；

請求項 7 に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

30

Y が存在せず；

n が 4 または 5 の整数であり；

m が 0 であり；

R_8 および R_9 が水素であり；

X が単環式アリールオキシである；

請求項 5 に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

R_1 が水素または $-C(O)R_4$ であり、ここで、 R_4 が単環式アリールである；

請求項 9 に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

40

Y が $C \equiv C$ であり；

n が 2 または 3 の整数であり；

m が 0 であり；

R_8 および R_9 が水素であり；

X がヒドロキシ、シアノまたは遊離またはエステル化カルボキシである；

請求項 5 に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

R_1 が水素または $-C(O)R_4$ であり、ここで、 R_4 が単環式アリールである；

請求項 11 に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

50

Qが単環式アリールまたは5から6員ヘテロ環式環である；
請求項1に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項14】

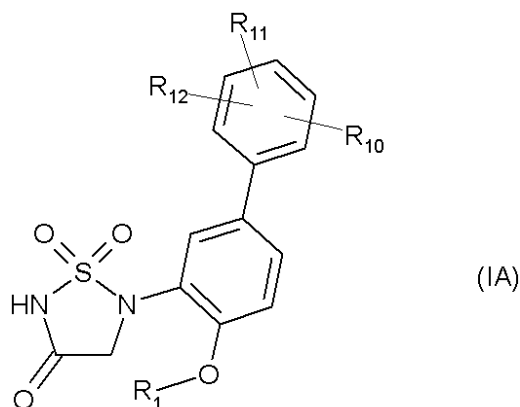
R₂およびR₃が水素である；

請求項13に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項15】

式

【化2】



〔式中、

R₁が水素、-C(O)R₄、-C(O)NR₅R₆または-C(O)OR₇であり、ここで、
R₄およびR₅が、互いに独立して、水素、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アラルキル、ヘテロアラルキル、または、ハロゲン、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アルコキシ、アルキルオキシアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリール、アリールオキシおよびヘテロシクリルから成る群から選択される1～4個の置換基で所望により置換されていてよいアルキルであり；

R₆およびR₇が、互いに独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アラルキル、ヘテロアラルキル、または、ハロゲン、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アルコキシ、アルキルオキシアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリール、アリールオキシおよびヘテロシクリルから成る群から選択される1～4個の置換基で所望により置換されていてよいアルキルであり；

R₁₀、R₁₁およびR₁₂が、互いに独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルチオノ、スルホニル、遊離またはエステル化カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、所望により置換されていてよいアミノ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニル、アルキニルまたは(C₁-₈)アルキルハロゲン、ヒドロキシ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アシル、アシルオキシ、アルコキシ、アルキルオキシアルコキシ、所望により置換されていてよいアミノ、カルバモイル、チオール、アルキルチオ、アルキルチオノ、スルホニル、スルファモイル、ニトロ、シアノ、遊離またはエステル化カルボキシ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アルケニル、アルキニル、アラルコキシ、ヘテロアラルコキシ、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルオキシから成る群から選択される1～4個の置換基で所望により置換されていてよい(C₁-₈)アルキルヘテロアラルコキシ、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルオキシであるか；または

C-R₁₀、C-R₁₁およびC-R₁₂が、互いに独立して、窒素で置換されている。
〕

の化合物である、請求項14に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項16】

R₁₀およびR₁₁が水素である；

請求項15に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項17】

10

20

30

40

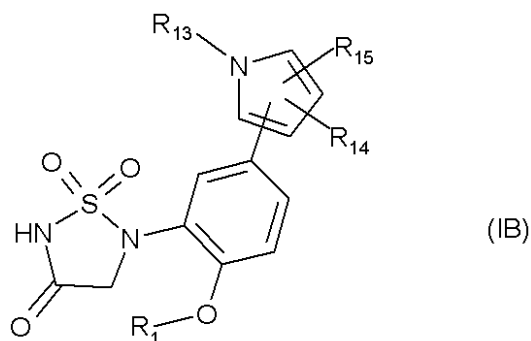
50

R_1 が水素または $-C(O)R_4$ であり、ここで、 R_4 が単環式アリールである；
請求項 15 に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

式

【化 3】



10

〔式中、

R_1 が水素、 $-C(O)R_4$ 、 $-C(O)NR_5R_6$ または $-C(O)OR_7$ であり、ここで、 R_4 および R_5 が、互いに独立して、水素、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アラルキル、ヘテロアラルキル、または、ハロゲン、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アルコキシ、アルキルオキシアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリール、アリールオキシおよびヘテロシクリルから成る群から選択される 1～4 個の置換基で所望により置換されていてよいアルキルであり；

20

R_6 および R_7 が、互いに独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アラルキル、ヘテロアラルキル、または、ハロゲン、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アルコキシ、アルキルオキシアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリール、アリールオキシおよびヘテロシクリルから成る群から選択される 1～4 個の置換基で所望により置換されていてよいアルキルであり；

R_{13} が水素、スルホニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたは (C_{1-8}) アルキルハロゲン、ヒドロキシ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アシル、アシルオキシ、アルコキシ、アルキルオキシアルコキシ、所望により置換されていてよいアミノ、カルバモイル、チオール、アルキルチオ、アルキルチオノ、スルホニル、スルファモイル、ニトロ、シアノ、遊離またはエステル化カルボキシ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アルケニル、アルキニル、アラルコキシ、ヘテロアラルコキシ、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルオキシから成る群から選択される 1～4 個の置換基で所望により置換されていてよい (C_{1-8}) アルキルヘテロアラルコキシ、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルオキシであり；

30

R_{14} および R_{15} が、互いに独立して、水素または低級アルキルであるか；または $C-R_{14}$ および $C-R_{15}$ が、互いに独立して、窒素で置換されている。〕

の化合物である、請求項 14 に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

$C-R_{14}$ が窒素で置換されており；

40

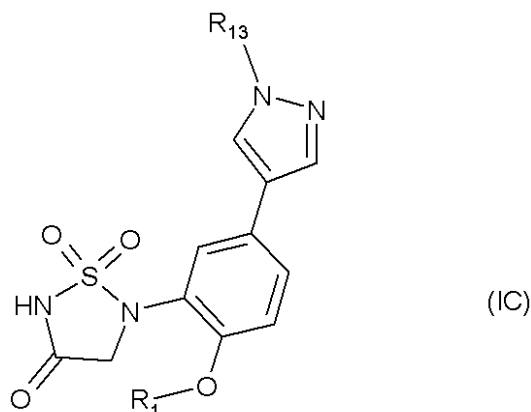
R_{15} が水素である；

請求項 18 に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

式

【化 4】



〔式中、

R_1 が水素、 $-C(O)R_4$ 、 $-C(O)NR_5R_6$ または $-C(O)OR_7$ であり、ここで R_4 および R_5 が、互いに独立して、水素、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アラルキル、ヘテロアラルキル、または、ハロゲン、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アルコキシ、アルキルオキシアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリール、アリールオキシおよびヘテロシクリルから成る群から選択される 1～4 個の置換基で所望により置換されていてよいアルキルであり；

R_6 および R_7 が、互いに独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アラルキル、ヘテロアラルキル、または、ハロゲン、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アルコキシ、アルキルオキシアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリール、アリールオキシおよびヘテロシクリルから成る群から選択される 1～4 個の置換基で所望により置換されていてよいアルキルであり；

R_{13} が、水素、スルホニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたは (C_{1-8}) アルキルハロゲン、ヒドロキシ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アシル、アシルオキシ、アルコキシ、アルキルオキシアルコキシ、所望により置換されていてよいアミノ、カルバモイル、チオール、アルキルチオ、アルキルチオノ、スルホニル、スルファモイル、ニトロ、シアノ、遊離またはエステル化カルボキシ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アルケニル、アルキニル、アラルコキシ、ヘテロアラルコキシ、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルオキシから成る群から選択される 1～4 個の置換基で所望により置換されていてよい (C_{1-8}) アルキルヘテロアラルコキシ、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルオキシである。〕

の化合物である、請求項 19 に記載のまたはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 21】

R_{13} が $-(CH_2)_n-CR_{16}R_{17}-(CH_2)_m-Z$ であり、ここで、 n および m が、互いに独立して、0 または 1 から 6 の整数であり；

R_{16} および R_{17} が、互いに独立して、水素または低級アルキルであるか；または R_{16} および R_{17} が、一緒になってアルキレンであり、それらが結合している炭素原子と一緒に 3 から 7 員環を形成し；

Z がヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルバモイル、所望により置換されていてよいアミノ、シアノ、トリフルオロメチル、遊離またはエステル化カルボキシ、ヘテロシクリル、単環式アリールまたは単環式アリールオキシである；

請求項 20 に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 22】

n が 1 から 3 の整数であり；

m が 0 または 1 であり；

R_{16} および R_{17} が、互いに独立して、水素または低級アルキル；

Z がヒドロキシ、カルバモイル、シアノ、トリフルオロメチル、遊離またはエステル化カ

10

20

30

40

50

ルボキシ、ヘテロシクリル、単環式アリールまたは単環式アリールオキシである；
請求項 2 1 に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 2 3】

R₁₆ および R₁₇ が水素であり；
Z がヒドロキシ、シアノまたは遊離またはエステル化カルボキシである；
請求項 2 2 に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 2 4】

R₁ が水素または -C(O)R₄ であり、ここで、R₄ が単環式アリールである；
請求項 2 3 に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 2 5】

以下から成る群から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

5-[2-ヒドロキシ-5-(1H-ピロル-2-イル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；

5-(4-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；

5-[2-ヒドロキシ-5-(2H-ピラゾル-3-イル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；

5-[2-ヒドロキシ-5-(1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；

5-(5-フラン-3-イル-2-ヒドロキシフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；

5-[2-ヒドロキシ-5-(1H-ピラゾル-4-イル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；

5-(4'-アセチル-4-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；

5-(4'-ベンゾイル-4-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；

5-[2-ヒドロキシ-5-(1H-ピロル-3-イル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；

メタンスルホン酸 4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イルエステル；

5-(3'-アミノ-4-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；

5-(4-ヒドロキシ-2'-メチルビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；

5-[2-ヒドロキシ-5-(1H-インドル-2-イル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；

[4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イル]-アセトニトリル；

4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-カルボン酸(2-シアノエチル)-アミド；

3-[4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イル]-プロピオン酸メチルエステル；

4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-カルボン酸(2-カルバモイルエチル)-アミド；

5-[3'-(2-アミノエチル)-4-ヒドロキシビフェニル-3-イル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；

5-(3'-アミノメチル-4-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；

5-(2-ヒドロキシ-5-ピリジン-3-イル-フェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,

10

20

30

40

50

- 5-チアジアゾリジン-3-オン；
- 5-(4-ヒドロキシ-2'-メトキシ-ビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；
- 5-(2-ヒドロキシ-5-ピリジン-4-イル-フェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；
- [4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-4-イル]-酢酸；
- 5-(4'-クロロ-4-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；
- 5-(3'-クロロ-4-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；
- 5-[2-ヒドロキシ-5-(6-メトキシピリジン-3-イル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；
- 5-[5-(6-フルオロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシフェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；
- 3-[4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イル]-プロピオン酸エチルエステル；
- 5-(4-ヒドロキシ-3'-メチルビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；
- 5-(3'-フルオロ-4-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；
- 5-(4'-フルオロ-4-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；
- 5-(4-ヒドロキシ-4'-メチルビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；
- 3-[4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イル]-プロピオニトリル；
- 4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-カルボニトリル；
- 5-(4-ヒドロキシ-3',5'-ジメチルビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；
- 5-(4-ヒドロキシ-3'-メトキシビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；
- N-(2-ヒドロキシエチル)-2-[4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-4-イル]-アセトアミド；
- 2,2,2-トリフルオロ-N-[4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イル]-アセトアミド；
- 1-エチル-3-[4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イル]-ウレア；
- 1-エチル-3-[4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イルメチル]-ウレア；
- [4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イルメチル]-カルバミン酸メチルエステル；
- N-[4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イルメチル]-アセトアミド；
- [4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イルメチル]-カルバミン酸ベンジルエステル；
- 1-エチル-3-[4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-4-イル]-ウレア；
- 3-[4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2

- イル)-ビフェニル-3-イル]-プロピオン酸；
 5-{4-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ピラゾル-1-イル}-ペンタン酸；
 5-[2-ヒドロキシ-5-(1-プロピル-1H-ピラゾル-4-イル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；
 5-[2-ヒドロキシ-5-(1-イソブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；
 5-{4-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-1H-ピラゾル-1-イル}-ペンタン酸エチルエステル；
 5-{2-ヒドロキシ-5-[1-(4,4,4-トリフルオロブチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-フェニル}-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；
 5-{2-ヒドロキシ-5-[1-(3-メチルブチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-フェニル}-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；
 5-{4-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-1H-ピラゾル-1-イル}-ペンタンニトリル；
 4-{4-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-1H-ピラゾル-1-イル}-b u t y r oニトリル；
 5-(2-ヒドロキシ-5-フェノキシフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；
 5-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；
 5-(5-ベンジル-2-ヒドロキシフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；
 5-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；
 5-(5-ヘキシル-2-ヒドロキシフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；
 5-(5-ブチル-2-ヒドロキシフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；
 5-[2-ヒドロキシ-5-(テトラヒドロフラン-3-イル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；
 5-[5-(4-フルオロフェニルエチニル)-2-ヒドロキシフェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；
 6-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ヘキシ-5-インニトリル；
 6-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ヘキシ-5-インオイック酸；
 5-[5-(3,3-ジメチル-ブト-1-イニル)-2-ヒドロキシフェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；
 5-[2-ヒドロキシ-5-(5-メチルヘキシル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；
 6-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ヘキサン酸；
 5-[5-(ベンジルアミノメチル)-2-ヒドロキシフェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；
 5-(5-ブチルアミノメチル-2-ヒドロキシフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；
 5-{2-ヒドロキシ-5-[(2-メトキシベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；
 5-{5-[(2-エトキシベンジルアミノ)-メチル]-2-ヒドロキシフェニル}-1,1

- ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;
 5-{2-ヒドロキシ-5-[(2-イソプロポキシベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-
 1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;
 5-(2-ヒドロキシ-5-{[2-(1-メチル-2-フェニルエトキシ)-ベンジルアミ
 ノ]-メチル}-フェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;
 5-[2-ヒドロキシ-5-(3-メチルブトキシ)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,
 5-チアジアゾリジン-3-オン;
 5-[2-ヒドロキシ-5-(4-メチルペンチルオキシ)-フェニル]-1,1-ジオキソ
 -1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;
 5-(2-ヒドロキシ-5-プロポキシフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジ
 アゾリジン-3-オン; 10
 2-ヒドロキシ-6-{4-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-
 チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ブトキシ}-N,N-ジメチルベンズアミド;
 2-ヒドロキシ-6-{5-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-
 チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ペンチルオキシ}-N,N-ジメチルベンズア
 ミド;
 2-ヒドロキシ-6-{6-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-
 チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ヘキシルオキシ}-N,N-ジメチルベンズア
 ミド;
 2-フルオロ-6-{6-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チ
 アジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ヘキシルオキシ}-N,N-ジメチルベンズアミ
 ド; 20
 2-ヒドロキシ-6-{7-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-
 チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ヘプチルオキシ}-N,N-ジメチルベンズア
 ミド;
 5-(4-ヒドロキシ-4'-ヒドロキシメチルビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ
 -1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;
 5-(2-ヒドロキシ-4,5-ジメチルフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジ
 アゾリジン-3-オン;
 5-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-
 イル)-フェニル]-2,2-ジメチルペンタン酸; 30
 8-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-
 イル)-フェニル]-2,2-ジメチルオクタン酸エチルエステル;
 8-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-
 イル)-フェニル]-2,2-ジメチルオクタン酸;
 7-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-
 イル)-フェニル]-2,2-ジメチルヘプタン酸;
 6-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-
 イル)-フェニル]-2,2-ジメチルヘキサン酸;
 7-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-
 イル)-フェニル]-2,2-ジメチルヘプタン酸エチルエステル; 40
 8-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-
 イル)-フェニル]-2,2-ジメチルオクタンニトリル;
 5-[2-ヒドロキシ-5-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)-フェニル]-1,1-
 ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;
 5-[2-ヒドロキシ-5-(7-ヒドロキシ-6,6-ジメチルヘプチル)-フェニル]-
 1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;
 5-[2-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-フェニル]-1,1-
 ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;
 5-[2-ヒドロキシ-5-(8-ヒドロキシ-7,7-ジメチルオクチル)-フェニル]- 50

1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゾリジン-3-オン;
 7-[4-ヒドロキシ-3-(1, 1, 4-トリオキソ-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-2, 2-ジメチルヘプタンニトリル;
 5-[2-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシ-1-イニル)-フェニル]-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゾリジン-3-オン;
 5-[2-ヒドロキシ-5-(2-ピリジン-3-イル-エチル)-フェニル]-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゾリジン-3-オン;
 5-(2-ヒドロキシ-4-メチル-5-ペンチルフェニル)-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゾリジン-3-オン;
 5-(2-ヒドロキシ-4-メチル-5-プロピルフェニル)-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゾリジン-3-オン;
 5-(5-ヘプチル-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゾリジン-3-オン;
 5-[5-(2-シクロヘキシルエチル)-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル]-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゾリジン-3-オン;
 安息香酸 4-(7-ヒドロキシ-6, 6-ジメチルヘプチル)-2-(1, 1, 4-トリオキソ-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニルエステル; および
 安息香酸 4-(6-シアノ-6, 6-ジメチルヘキシル)-2-(1, 1, 4-トリオキソ-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニルエステル;
 またはそれらの薬学的に許容される塩。

10

20

【請求項 26】

P T P a s e 活性を阻害する方法であって、それを必要とする哺乳動物に治療的有效量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 27】

P T P a s e 活性が仲介する状態の処置方法であって、それを必要とする哺乳動物に治療的有效量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 28】

治療的有效量の該化合物と抗糖尿病剤、脂質低下剤、抗肥満剤または抗高血圧剤との組合せを投与することを含む、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

哺乳動物における P T P - 1 B 活性が仲介する状態の処置方法であって、それを必要とする哺乳動物に治療的有效量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む、方法。

30

【請求項 30】

グルコースレベルを調節する方法であって、それを必要とする哺乳動物に治療的有效量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 31】

インスリン抵抗性、耐糖能異常、2 型糖尿病、肥満、高血圧、大および小血管の虚血性疾患、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、血管再狭窄、過敏性腸症候群、膵炎、癌、骨粗鬆症、神経変性疾患、感染症、ならびに炎症および免疫系が関与する疾患の処置方法であって、それを必要とする哺乳動物に治療的有效量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む、方法。

40

【請求項 32】

治療的有效量の請求項 1 に記載の化合物を 1 種以上の薬学的に許容される担体と共に含む、医薬組成物。

【請求項 33】

インスリン抵抗性、耐糖能異常、2 型糖尿病、肥満、高血圧、大および小血管の虚血性疾患、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、血管再狭窄、過敏性腸症候群、膵炎、癌、骨粗鬆症、神経変性疾患、感染症、および炎症および免疫系が関与する疾患の処置のための、請求項 32 に記載の医薬組成物。

【請求項 34】

50

併用で治療的有効量の請求項 1 に記載の化合物を抗糖尿病剤、脂質低下剤、抗肥満剤または抗高血圧剤と組み合わせて含む、医薬組成物。

【請求項 35】

インスリン抵抗性、耐糖能異常、2 型糖尿病、肥満、高血圧、大および小血管の虚血性疾患、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、血管再狭窄、過敏性腸症候群、膵炎、癌、骨粗鬆症、神経変性疾患、感染症、および炎症および免疫系が関与する疾患の処置のための、請求項 34 に記載の医薬組成物。

【請求項 36】

医薬として使用するための、請求項 34 または 35 に記載の医薬組成物。

【請求項 37】

P T P a s e 活性が仲介する状態の処置用薬剤の製造のための、請求項 34 または 35 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 38】

P T P a s e 活性が仲介する状態の処置用薬剤の製造のための、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 39】

P T P a s e 活性が仲介する状態がインスリン抵抗性、耐糖能異常、2 型糖尿病、肥満、高血圧、大および小血管の虚血性疾患、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、血管再狭窄、過敏性腸症候群、膵炎、癌、骨粗鬆症、神経変性疾患、感染症、および炎症および免疫系が関与する疾患から選択される、請求項 37 または 38 に記載の使用。

【請求項 40】

医薬として使用するための、請求項 1 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

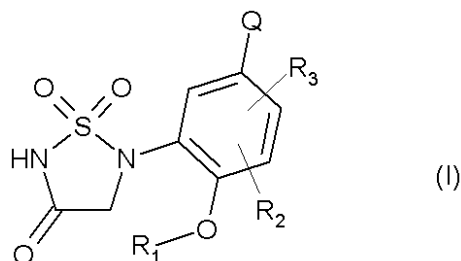
本発明は、チアジアゾリジノン誘導体、そのような化合物を含む医薬組成物、その製造方法およびそのような化合物を使用することによるタンパク質チロシンホスファターゼが仲介する状態の処置方法に関する。

【発明の開示】

【0002】

従って、本発明は、式

【化 1】



〔式中、

Q は、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルチオノ、スルホニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニル、アルキニル、または、 (C_{1-8}) アルキルハロゲン、ヒドロキシ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アシル、アシルオキシ、アルコキシ、アルキルオキシアルコキシ、所望により置換されていてよいアミノ、カルバモイル、チオール、アルキルチオ、アルキルチオノ、スルホニル、スルファモイル、ニトロ、シアノ、遊離またはエステル化カルボキシ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アルケニル、アルキニル、アラールコキシ、ヘテロアラールコキシ、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルオキシから成る群から選択される 1～4 個の置換基で所望により置換されていてよい (C_{1-8}) アルキルヘテロアラールコキシ、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルオキシ

であり；

R₁は、水素、-C(O)R₄、-C(O)NR₅R₆または-C(O)OR₇であり、ここでR₄およびR₅は、互いに独立して、水素、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アラルキル、ヘテロアラルキル、または、ハロゲン、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アルコキシ、アルキルオキシアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリール、アリールオキシおよびヘテロシクリルから成る群から選択される1～4個の置換基で所望により置換されていてよいアルキルであり；

R₆およびR₇は、互いに独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アラルキル、ヘテロアラルキル、または、ハロゲン、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アルコキシ、アルキルオキシアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリール、アリールオキシおよびヘテロシクリルから成る群から選択される1～4個の置換基で所望により置換されていてよいアルキルであり；

R₂およびR₃は、互いに独立して、水素、ハロゲン、(C₁-3)アルキルまたは(C₁-3)アルコキシである。]

の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を提供する。

【0003】

本発明の化合物は、タンパク質チロシンホスファターゼ(PTPase)の阻害剤であり、特に、式(I)の化合物は、PTPase-1B(PTP-1B)およびT細胞PTPase(TC-PTP)およびを阻害し、故に、PTPase活性が仲介する状態の処置に使用できる。従って、式(I)の化合物は、インスリン抵抗性、耐糖能異常、肥満、真性糖尿病、高血圧および大および小血管の虚血性疾患、異脂肪血症、例えば、高脂血症および高トリグリセリド血症を含む2型糖尿病に付随する状態、アテローム性動脈硬化症、血管再狭窄、過敏性腸症候群、膵炎、脂肪細胞腫瘍および脂肪肉腫のような癌腫、異脂肪血症、およびインスリン抵抗性が示される他の障害の処置に用い得る。加えて、本発明の化合物は癌(例えば、前立腺または乳癌)、骨粗鬆症、神経変性および感染症、および炎症および免疫系が関与する疾患の処置に使用できる。

【0004】

以下に挙げるのは、本発明の化合物を記載するために使用する種々の用語の定義である。これらの定義は、それらが個々にまたはより大きな基の一部として特別な場合に限定されていない限り、本明細書を通してそれらが使用される限り、適用する。一般に、アルキル基が構造の一部として記載されているとき、所望により置換されていてよいアルキルもまた意図される。

【0005】

従って、用語“所望により置換されていてよいアルキル”は、1から20個の炭素原子、好ましくは1から8個の炭素原子を有する、非置換または置換直鎖または分枝鎖炭化水素基を意味する。例示的非置換アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、4,4-ジメチルペンチル、オクチルなどを含む。置換アルキル基は、1種以上の以下の基：ハロゲン、ヒドロキシ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アシル、アシルオキシ、アルコキシ、アルキルオキシアルコキシ、アルカノイルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、カルバモイル、チオール、アルキルチオ、アルキルチオノ、スルホニル、スルホンアミド、スルファモイル、ニトロ、シアノ、遊離またはエステル化カルボキシ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アルケニル、アルキニル、アラルコキシ、ヘテロアリール(aral)オキシ、ヘテロシクリルおよびインドリル、イミダゾリル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピロリジル、ピリジル、ピリミジル、ピペリジル、モルホリニルを含むヘテロシクリルオキシなどで置換されたアルキル基を含むが、これらに限定されない。

【0006】

用語“低級アルキル”は、1から7個、好ましくは1から4個の炭素原子を有する上記の全てのアルキル基を意味する。

10

20

30

40

50

用語“ハロゲン”または“ハロ”は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を意味する。

【0007】

用語“アルケニル”は、少なくとも2個の炭素原子を有し、結合点に炭素－炭素二重結合を有する、上記の全てのアルキル基を意味する。2から8個の炭素原子を有する基が好ましい。

【0008】

用語“アルキニル”は、少なくとも2個の炭素原子を有し、結合点で炭素－炭素三重結合を有する、上記の全てのアルキル基を意味する。2から8個の炭素原子を有する基が好ましい。

【0009】

用語“アルキレン”は、一重結合により連結している2－6個の炭素原子の直鎖架橋、例えば、 $-(CH_2)_x-$ (ここで、 x は2－6である)を意味し、これは、O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ またはNR” (ここで、R”は水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アラルキル、ヘテロアラルキル、アシル、カルバモイル、スルホニル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニルまたはアラルコキシカルボニルなどであり得る)から選択される1個以上のヘテロ原子で仲介されていてよく；そして、本アルキレンは、さらに、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルチオノ、スルホニル、遊離またはエステル化カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、所望により置換されていてよいアミノ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニル、アルキニルまたは、ハロゲン、ヒドロキシ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アシル、アシルオキシ、アルコキシ、アルキルオキシアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、カルバモイル、チオール、アルキルチオ、アルキルチオノ、スルホニル、スルホンアミド、スルファモイル、ニトロ、シアノ、遊離またはエステル化カルボキシ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アルケニル、アルキニル、アラルコキシ、ヘテロアラルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシなどから成る群から選択される1～4個の置換基で所望により置換されていてよい(C_{1-8})アルキルから選択される1個以上の置換基で置換されていてよい。

【0010】

用語“シクロアルキル”は、3～12個の炭素原子の所望により置換されていてよい単環式、二環式または三環式炭化水素基を意味し、この各々は、アルキル、ハロ、オキソ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルカノイル、アシルアミノ、カルバモイル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、チオール、アルキルチオ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニル、スルホニル、スルホンアミド、スルファモイル、ヘテロシクリルなどのような1個以上の置換基で置換されていてよい。

【0011】

例示的単環式炭化水素基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシルおよびシクロヘキセニルなどを含むが、これらに限定されない。

【0012】

例示的二環式炭化水素基は、ボロニル、インジル、ヘキサヒドロインジル、テトラヒドロナフチル、デカヒドロナフチル、ビシクロ[2.1.1]ヘキシル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプテニル、6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプチル、2,6,6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.2]オクチルなどを含む。

【0013】

例示的三環式炭化水素基は、アダマンチルなどを含む。

用語“アルコキシ”は、アルキル－O－を意味する。

用語“アルカノイル”は、アルキル－C(O)－を意味する。

用語“アルカノイルオキシ”は、アルキル－C(O)－O－を意味する。

用語“アルキルアミノ”および“ジアルキルアミノ”は、各々アルキル－NH－および

10

20

30

40

50

(アルキル)₂N-を意味する。

【0014】

用語“アルカノイルアミノ”は、アルキル-C(O)-NH-を意味する。

用語“アルキルチオ”は、アルキル-S-を意味する。

用語“アルキルアミノチオカルボニル”はアルキル-NHC(S)-を意味する。

用語“トリアルキルシリル”は(アルキル)₃Si-を意味する。

【0015】

用語“トリアルキルシリルオキシ”は(アルキル)₃SiO-を意味する。

用語“アルキルチオノ”は、アルキル-S(O)-を意味する。

用語“アルキルスルホニル”は、アルキル-S(O)₂-を意味する。

10

【0016】

用語“アルコキシカルボニル”は、アルキル-O-C(O)-を意味する。

用語“アルコキシカルボニルオキシ”は、アルキル-O-C(O)O-を意味する。

用語“カルボキシカルボニル”は、HO-C(O)C(O)-を意味する。

【0017】

用語“カルバモイル”は、H₂NC(O)-、アルキル-NHC(O)-、(アルキル)₂NC(O)-、アリール-NHC(O)-、アルキル(アリール)-NC(O)-、ヘテロアリール-NHC(O)-、アルキル(ヘテロアリール)-NC(O)-、アラルキル-NHC(O)-、アルキル(アラルキル)-NC(O)-などを意味する。

【0018】

20

用語“スルファモイル”は、H₂NS(O)₂-、アルキル-NHS(O)₂-、(アルキル)₂NS(O)₂-、アリール-NHS(O)₂-、アルキル(アリール)-NS(O)₂-、(アリール)₂NS(O)₂-、ヘテロアリール-NHS(O)₂-、アラルキル-NHS(O)₂-、ヘテロアラルキル-NHS(O)₂-などを意味する。

【0019】

用語“スルホンアミド”は、アルキル-S(O)₂-NH-、アリール-S(O)₂-NH-、アラルキル-S(O)₂-NH-、ヘテロアリール-S(O)₂-NH-、ヘテロアラルキル-S(O)₂-NH-、アルキル-S(O)₂-N(アルキル)-、アリール-S(O)₂-N(アルキル)-、アラルキル-S(O)₂-N(アルキル)-、ヘテロアリール-S(O)₂-N(アルキル)-、ヘテロアラルキル-S(O)₂-N(アルキル)-などを意味する。

30

【0020】

用語“スルホニル”は、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アラルキルスルホニル、ヘテロアラルキルスルホニルなどを意味する。

【0021】

用語“スルホネート”または“スルホニルオキシ”は、アルキル-S(O)₂-O-、アリール-S(O)₂-O-、アラルキル-S(O)₂-O-、ヘテロアリール-S(O)₂-O-、ヘテロアラルキル-S(O)₂-O-などを意味する。

【0022】

用語“所望により置換されていてよいアミノ”は、所望によりアシル、スルホニル、アルコキシカルボニル、シクロアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、ヘテロアラルコキシカルボニル、カルボキシカルボニル、カルバモイル、アルキルアミノチオカルボニル、アリールアミノチオカルボニルなどの置換基で置換されていてよい1級または2級アミノ基を意味する。

40

【0023】

用語“アリール”は、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、ビフェニルおよびジフェニル基のような環部分に6～12個の炭素原子を有する単環式または二環式芳香族性炭化水素基を意味し、その各々は、所望によりアルキル、トリフルオロメチル、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アシル、アルカノイルオキシ、所望により置換されていてよいアミノ、チオール、アルキルチオ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルチオノ、スルホニル、スルホンアミド、

50

スルホネート、ヘテロシクリルなどのような1～5個の置換基で置換されていてよい。

【0024】

用語“単環式アリール”は、アリールの下に記載したような所望により置換されていてよいフェニルを意味する。

【0025】

用語“アラルキル”は、ベンジルのようなアルキル基を介して直接結合しているアリール基を意味する。

用語“アラルカノイル”は、アラルキル-C(O)-を意味する。

用語“アラルキルチオ”は、アラルキル-S-を意味する。

【0026】

用語“アラルコキシ”は、アルコキシ基を介して直接結合しているアリール基を意味する。

用語“アリールスルホニル”は、アリール-S(O)₂-を意味する。

【0027】

用語“アリールチオ”は、アリール-S-を意味する。

用語“アロイル”は、アリール-C(O)-を意味する。

用語“アロイルアミノ”は、アリール-C(O)-NH-を意味する。

用語“アリールオキシカルボニル”は、アリール-O-C(O)-を意味する。

【0028】

用語“ヘテロシクリル”または“ヘテロシクロ”は、所望により置換されていてよい、芳香族性の、または部分的にもしくは完全に飽和されている非芳香族性環状基を意味し、例えば、それは4から7員単環式、7から12員二環式、または10から15員三環式環系であり、それは少なくとも1個のヘテロ原子を少なくとも1個の炭素原子含有環中に含む。ヘテロ環式基のヘテロ原子を含む各環は、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される1個、2個または3個のヘテロ原子を含み、ここで、窒素および硫黄ヘテロ原子はまた所望により酸化され得る。ヘテロ環式基は、ヘテロ原子または炭素原子で結合してよい。

【0029】

例示的単環式ヘテロ環式基は、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、オキセタニル、ピラゾリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、オキサジアゾリル、ペペリジニル、ペペラジニル、2-オキソペペラジニル、2-オキソペペリジニル、2-オキソピロロジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、4-ペペリドニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1,3-ジオキソランおよびテトラヒドロ-1,1-ジオキソチエニル、1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イルなどを含む。

【0030】

例示的二環式ヘテロ環式基は、インドリル、ジヒドロインドリル(dihydroindolyl)、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジニル、キヌクリジニル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、デカヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフリル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、ベンゾジアゼピニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジニル、フロピリジニル(例えば、フロ[2,3-c]ピリジニル、フロ[3,2-b]-ピリジニル]またはフロ[2,3-b]ピリジニル)、ジヒドロイソインドリル、1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドル-2-イル、ジヒドロキナゾリニル(例えば、3,4-ジヒドロ-4-オキソ-キナゾリニル)、フタラジニルなどを含む。

【0031】

10

20

30

40

50

例示的三環式ヘテロ環式基は、カルバゾリル、ジベンゾアゼピニル、ジチエノアゼピニル、ベンズインドリル、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、キサントニル、カルボリニルなどを含む。

【0032】

用語“ヘテロシクリル”は、置換ヘテロ環式基を含む。置換ヘテロ環式基は、以下から成る群から選択される1個、2個または3個の置換基で置換されているヘテロ環式基を意味する：

- (a) 所望により置換されていてよいアルキル；
- (b) ヒドロキシ(または被保護ヒドロキシ)；
- (c) ハロ；
- (d) オキソ(すなわち=O)；
- (e) 所望により置換されていてよいアミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ；
- (f) アルコキシ；
- (g) シクロアルキル；
- (h) カルボキシ；
- (i) ヘテロシクロオキシ；
- (j) アルコキシカルボニル、例えば非置換低級アルコキシカルボニル；
- (k) メルカプト；
- (l) ニトロ；
- (m) シアノ；
- (n) スルファモイルまたはスルホンアミド；
- (o) アルキルカルボニルオキシ；
- (p) アリールカルボニルオキシ；
- (q) アリールチオ；
- (r) アリールオキシ；
- (s) アルキルチオ；
- (t) ホルミル；
- (u) カルバモイル；
- (v) アラルキル；および
- (w) アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アシルアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノまたはハロで置換されているアリール。

【0033】

用語“ヘテロシクロオキシ”は、酸素架橋を介して結合しているヘテロ環式基を意味する。

【0034】

用語“ヘテロアリール”は、所望により例えば低級アルキル、低級アルコキシまたはハロで置換されていてよい、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフリルなどのような芳香族性ヘテロ環、例えば単環式または二環式アリールを意味する。

【0035】

用語“ヘテロアリールスルホニル”は、ヘテロアリール-S(O)₂-を意味する。

用語“ヘテロアロイル”は、ヘテロアリール-C(O)-を意味する。

用語“ヘテロアロイルアミノ”は、ヘテロアリール-C(O)NH-を意味する。

用語“ヘテロアラルキル”は、アルキル基を介して結合しているヘテロアリール基を意味する。

【0036】

用語“ヘテロアラルカノイル”は、ヘテロアラルキル-C(O)-を意味する。

用語“ヘテロアラルカノイルアミノ”は、ヘテロアラルキル-C(O)NH-を意味する

。

用語“アシル”は、アルカノイル、シクロアルカノイル、アロイル、ヘテロアロイル、アラルカノイル、ヘテロアラルカノイルなどを意味する。

【0037】

用語“アシルオキシ”は、アルカノイルオキシ、シクロアルカノイルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アラルカノイルオキシ、ヘテロアラルカノイルオキシなどを意味する。

【0038】

用語“アシルアミノ”は、アルカノイルアミノ、シクロアルカノイルアミノ、アロイルアミノ、ヘテロアロイルアミノ、アラルカノイルアミノ、ヘテロアラルカノイルアミノなどを意味する。

10

【0039】

用語“エステル化カルボキシ”は、所望により置換されていてよいアルコキシカルボニル、シクロアルコキシカルボニル、アリーロキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、ヘテロシクロオキシカルボニルなどを意味する。

【0040】

本発明の化合物のいずれかの薬学的に許容される塩は、塩基と形成される塩、すなわち、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムのようなアルカリおよびアルカリ土類金属塩、ならびにアンモニウム、トリメチルアンモニウム、ジエチルアンモニウムのようなアンモニウム塩、およびトリス(ヒドロキシメチル)-メチルアンモニウム塩、およびアミノ酸との塩のようなカチオン性塩を意味する。

20

【0041】

同様に、酸付加塩、例えば、鉱酸、有機カルボン酸および有機スルホン酸、例えば塩酸、マレイン酸およびメタンスルホン酸と形成される塩が、ピリジルのような塩基性基が構造の一部を構成するならば、可能である。

【0042】

上記の通り、本発明は、式(I)の1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン誘導体、それを含む医薬組成物、そのような化合物の製造方法、および、治療の有効量の本発明の化合物またはその医薬組成物の投与によるPTPase活性、特に、PTP-1BおよびTC PTP活性と関連する状態の処置および／または予防方法を提供する。

30

【0043】

好ましいのは

Qが、 $-Y-(CH_2)_n-CR_8R_9-(CH_2)_m-X$ であり、ここで、

Yが、酸素または $S(O)_q$ であり、ここで、qが0または1もしくは2の整数であるか；または

Yが $C \equiv C$ であるか；または

Yが存在せず；

nおよびmが、互いに独立して、0または1から8の整数であり；

R_8 および R_9 が、互いに独立して、水素または低級アルキルであるか；または

40

R_8 および R_9 が、一緒になってアルキレンであり、それらが結合している炭素原子と一緒に3から7員環を形成し；

Xが、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルバモイル、所望により置換されていてよいアミノ、シアノ、トリフルオロメチル、遊離またはエステル化カルボキシ、ヘテロシクリル、単環式アリールまたは単環式アリーロキシである；

式(I)の化合物(Aグループと命名)またはそれらの薬学的に許容される塩である。

【0044】

好ましいのは、

R_2 および R_3 が水素である；

50

A グループの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩である。

【0045】

さらに好ましいのは

n が 0 であるか、または 1 から 3 の整数であり；

m が 0 または 1 であり；

R₈ および R₉ が、互いに独立して、水素または低級アルキルであり；

X が、ヒドロキシ、カルバモイル、シアノ、トリフルオロメチル、遊離またはエステル化カルボキシ、ヘテロシクリル、単環式アリールまたは単環式アリールオキシである；

A グループの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩である。

【0046】

とりわけ好ましいのは

Y が C≡C であるか；または

Y が存在しない；

A グループの化合物 (B グループと命名) またはそれらの薬学的に許容される塩である。

【0047】

好ましいのは

Y が存在せず；

n が 5 または 6 の整数であり；

m が 0 または 1 であり；

R₈ および R₉ が、低級アルキルであり；

X がヒドロキシ、シアノまたは遊離またはエステル化カルボキシである；

B グループの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩である。

【0048】

さらに好ましいのは

R₈ および R₉ がメチルである；

B グループの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩である。

【0049】

とりわけ好ましいのは

R₁ が水素または -C(O)R₄ であり、ここで、R₄ が単環式アリールである；

B グループの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩である。

【0050】

好ましいのは、また

Y が存在せず；

n が 4 または 5 の整数であり；

m が 0 であり；

R₈ および R₉ が水素であり；

X が単環式アリールオキシである；

B グループの化合物 (C グループと命名) またはそれらの薬学的に許容される塩である。

【0051】

好ましいのは

R₁ が水素または -C(O)R₄ であり、ここで、R₄ が単環式アリールである；

C グループの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩である。

【0052】

好ましいのは、また

Y が C≡C であり；

n が 2 または 3 の整数であり；

m が 0 であり；

R₈ および R₉ が水素であり；

X がヒドロキシ、シアノまたは遊離またはエステル化カルボキシである；

B グループの化合物 (D グループと命名) またはそれらの薬学的に許容される塩である。

10

20

30

40

50

【0053】

好ましいのは、

R_1 が水素または $-C(O)R_4$ であり、ここで、 R_4 が単環式アリールである；
D グループの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩である。

【0054】

好ましいのは

Q が、単環式アリールまたは 5 から 6 員ヘテロ環式環である；
式 (I) の化合物 (E グループと命名) またはそれらの薬学的に許容される塩である。

【0055】

好ましいのは

10

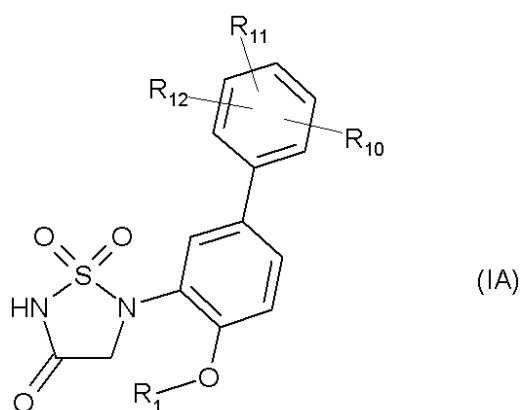
R_2 および R_3 が水素である；

E グループの化合物 (G グループと命名) またはそれらの薬学的に許容される塩である。

【0056】

好ましいのは、式

【化 2】



20

〔式中、

R_1 が、水素、 $-C(O)R_4$ 、 $-C(O)NR_5R_6$ または $-C(O)OR_7$ であり、ここで
 R_4 および R_5 が、互いに独立して、水素、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、
アラルキル、ヘテロアラルキル、またが、ハロゲン、シクロアルキル、シクロアルコキシ、
アルコキシ、アルキルオキシアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミ
ノ、アリール、アリールオキシおよびヘテロシクリルから成る群から選択される 1 ~ 4 個
の置換基で所望により置換されていてよいアルキルであり；

30

R_6 および R_7 が、互いに独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アラ
ルキル、ヘテロアラルキル、またが、ハロゲン、シクロアルキル、シクロアルコキシ、ア
ルコキシ、アルキルオキシアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ア
リール、アリールオキシおよびヘテロシクリルから成る群から選択される 1 ~ 4 個の置換
基で所望により置換されていてよいアルキルであり；

R_{10} 、 R_{11} および R_{12} が、互いに独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ
、ニトロ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルチオノ、スルホニル、遊離またはエステ
ル化カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、所望により置換されていてよいアミノ
、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニル、アルキニルまたは (C_{1-8})
アルキルハロゲン、ヒドロキシ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アシル、アシ
ルオキシ、アルコキシ、アルキルオキシアルコキシ、所望により置換されていてよいアミ
ノ、カルバモイル、チオール、アルキルチオ、アルキルチオノ、スルホニル、スルファモ
イル、ニトロ、シアノ、遊離またはエステル化カルボキシ、アリール、アリールオキシ、
アリールチオ、アルケニル、アルキニル、アラルコキシ、ヘテロアラルコキシ、ヘテロシ
クリルおよびヘテロシクリルオキシから成る群から選択される 1 ~ 4 個の置換基で所望に
より置換されていてよい (C_{1-8}) アルキルヘテロアラルコキシ、ヘテロシクリルおよび
ヘテロシクリルオキシであるか；または

40

50

$C-R_{10}$ 、 $C-R_{11}$ および $C-R_{12}$ が、互いに独立して、窒素で置換されている。
]

を有する、G グループの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩である。

【0057】

好ましいのは

R_{10} および R_{11} が水素である；

式 (I A) の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩である。

【0058】

好ましいのは、また

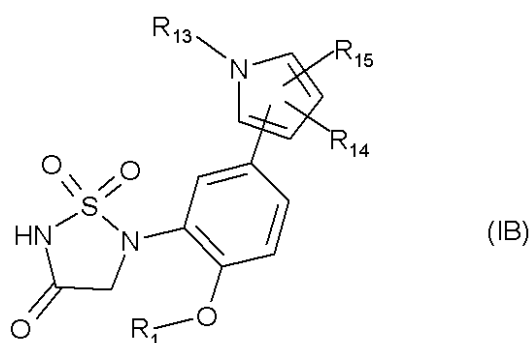
R_1 が水素または $-C(O)R_4$ であり、ここで、 R_4 が単環式アリールである；

式 (I A) の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩である。

【0059】

好ましいのは、また、式

【化3】



〔式中、

R_1 が、水素、 $-C(O)R_4$ 、 $-C(O)NR_5R_6$ または $-C(O)OR_7$ であり、ここで
 R_4 および R_5 が、互いに独立して、水素、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、
アラルキル、ヘテロアラルキル、またが、ハロゲン、シクロアルキル、シクロアルコキシ、
アルコキシ、アルキルオキシアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミ
ノ、アリール、アリールオキシおよびヘテロシクリルから成る群から選択される 1～4 個
の置換基で所望により置換されていてよいアルキルであり；

R_6 および R_7 が、互いに独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アラ
ルキル、ヘテロアラルキル、またが、ハロゲン、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アル
コキシ、アルキルオキシアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ア
リール、アリールオキシおよびヘテロシクリルから成る群から選択される 1～4 個の置換
基で所望により置換されていてよいアルキルであり；

R_{13} が、水素、スルホニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたは (C_{1-8})
アルキルハロゲン、ヒドロキシ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アシル、ア
シルオキシ、アルコキシ、アルキルオキシアルコキシ、所望により置換されていてよいア
ミノ、カルバモイル、チオール、アルキルチオ、アルキルチオノ、スルホニル、スルファ
モイル、ニトロ、シアノ、遊離またはエステル化カルボキシ、アリール、アリールオキシ
、アリールチオ、アルケニル、アルキニル、アラルコキシ、ヘテロアラルコキシ、ヘテロ
シクリルおよびヘテロシクリルオキシから成る群から選択される 1～4 個の置換基で所望
により置換されていてよい (C_{1-8}) アルキルヘテロアラルコキシ、ヘテロシクリルおよ
びヘテロシクリルオキシであり；

R_{14} および R_{15} が、互いに独立して、水素または低級アルキルであるか；または
 $C-R_{14}$ および $C-R_{15}$ が、互いに独立して、窒素で置換されている。]

を有する G グループの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩である。

【0060】

好ましいのは、

$C-R_{14}$ が窒素で置換されており；

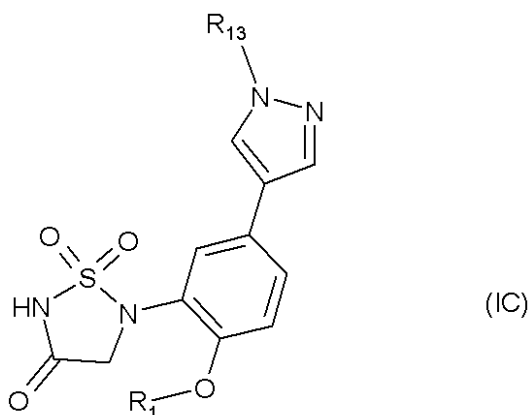
R_{15} が水素である；

式 (I B) の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩である。

【0061】

さらに好ましいのは、式

【化4】



〔式中、

R_1 が、水素、 $-C(O)R_4$ 、 $-C(O)NR_5R_6$ または $-C(O)OR_7$ であり、ここで R_4 および R_5 が、互いに独立して、水素、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アラルキル、ヘテロアラルキル、またが、ハロゲン、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アルコキシ、アルキルオキシアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリール、アリールオキシおよびヘテロシクリルから成る群から選択される 1～4 個の置換基で所望により置換されていてよいアルキルであり；

R_6 および R_7 が、互いに独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アラルキル、ヘテロアラルキル、またが、ハロゲン、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アルコキシ、アルキルオキシアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリール、アリールオキシおよびヘテロシクリルから成る群から選択される 1～4 個の置換基で所望により置換されていてよいアルキルであり；

R_{13} が、水素、スルホニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたは (C_{1-8}) アルキルハロゲン、ヒドロキシ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アシル、アシルオキシ、アルコキシ、アルキルオキシアルコキシ、所望により置換されていてよいアミノ、カルバモイル、チオール、アルキルチオ、アルキルチオノ、スルホニル、スルファモイル、ニトロ、シアノ、遊離またはエステル化カルボキシ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アルケニル、アルキニル、アラルコキシ、ヘテロアラルコキシ、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルオキシから成る群から選択される 1～4 個の置換基で所望により置換されていてよい (C_{1-8}) アルキルヘテロアラルコキシ、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルオキシである。〕

を有する、式 (I B) の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩である。

【0062】

好ましいのは、

R_{13} が、 $-(CH_2)_n-CR_{16}R_{17}-(CH_2)_m-Z$ であり、ここで n および m が、互いに独立して、0 または 1 から 6 の整数であり；

R_{16} および R_{17} が、互いに独立して、水素または低級アルキルであるか；または

R_{16} および R_{17} が、一緒になってアルキレンであり、それらが結合している炭素原子と一緒に 3 から 7 員環を形成し；

Z がヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルバモイル、所望により置換されていてよいアミノ、シアノ、トリフルオロメチル、遊離またはエステル化カルボキシ、ヘテロシクリル、単環式アリールまたは単環式アリールオキシである；

式 (I C) の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩である。

【0063】

さらに好ましいのは

nが1から3の整数であり；

mが0または1であり；

R₁₆およびR₁₇が、互いに独立して、水素または低級アルキルであり；

Zがヒドロキシ、カルバモイル、シアノ、トリフルオロメチル、遊離またはエステル化カルボキシ、ヘテロシクリル、単環式アリールまたは単環式アリールオキシである；

式(1C)の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩である。

【0064】

より好ましいのは

10

R₁₆およびR₁₇が水素であり；

Zがヒドロキシ、シアノまたは遊離またはエステル化カルボキシである；

式(1C)の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩である。

【0065】

最も好ましいのは

R₁が水素または-C(O)R₄であり、ここで、R₄が単環式アリールである；

式(1C)の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩である。

【0066】

本発明の特定の態様は：

5-[2-ヒドロキシ-5-(1H-ピロル-2-イル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；

20

5-(4-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；

5-[2-ヒドロキシ-5-(2H-ピラゾル-3-イル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；

5-[2-ヒドロキシ-5-(1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；

5-(5-フラン-3-イル-2-ヒドロキシフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；

5-[2-ヒドロキシ-5-(1H-ピラゾル-4-イル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；

30

5-(4'-アセチル-4-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；

5-(4'-ベンゾイル-4-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；

5-[2-ヒドロキシ-5-(1H-ピロル-3-イル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；

メタンスルホン酸4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イルエステル；

5-(3'-アミノ-4-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；

40

5-(4-ヒドロキシ-2'-メチルビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；

5-[2-ヒドロキシ-5-(1H-インドル-2-イル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン；

[4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イル]-アセトニトリル；

4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-カルボン酸(2-シアノエチル)-アミド；

3-[4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2

50

-イル)-ビフェニル-3-イル]-プロピオン酸メチルエステル;
 4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-カルボン酸(2-カルバモイルエチル)-アミド;
 5-[3'-(2-アミノエチル)-4-ヒドロキシビフェニル-3-イル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;
 5-(3'-アミノメチル-4-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;
 5-(2-ヒドロキシ-5-ピリジン-3-イル-フェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;
 5-(4-ヒドロキシ-2'-メトキシ-ビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;
 5-(2-ヒドロキシ-5-ピリジン-4-イル-フェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;
 [4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-4-イル]-酢酸;
 5-(4'-クロロ-4-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;
【0067】
 5-(3'-クロロ-4-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;
 5-[2-ヒドロキシ-5-(6-メトキシピリジン-3-イル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;
 5-[5-(6-フルオロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシフェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;
 3-[4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イル]-プロピオン酸エチルエステル;
 5-(4-ヒドロキシ-3'-メチルビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;
 5-(3'-フルオロ-4-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;
 5-(4'-フルオロ-4-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;
 5-(4-ヒドロキシ-4'-メチルビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;
 3-[4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イル]-プロピオニトリル;
 4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-カルボニトリル;
 5-(4-ヒドロキシ-3',5'-ジメチルビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;
 5-(4-ヒドロキシ-3'-メトキシビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;
 N-(2-ヒドロキシエチル)-2-[4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-4-イル]-アセトアミド;
 2,2,2-トリフルオロ-N-[4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イル]-アセトアミド;
 1-エチル-3-[4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イル]-ウレア;
 1-エチル-3-[4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イルメチル]-ウレア;

10

20

30

40

50

[4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イルメチル]-カルバミン酸メチルエステル;

N-[4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イルメチル]-アセトアミド;

[4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イルメチル]-カルバミン酸ベンジルエステル;

1-エチル-3-[4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-4-イル]-ウレア;

3-[4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イル]-プロピオン酸;

5-{4-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ピラゾル-1-イル}-ペンタン酸;

5-[2-ヒドロキシ-5-(1-プロピル-1H-ピラゾル-4-イル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;

5-[2-ヒドロキシ-5-(1-イソブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;

5-{4-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-1H-ピラゾル-1-イル}-ペンタン酸エチルエステル;

5-{2-ヒドロキシ-5-[1-(4,4,4-トリフルオロブチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-フェニル}-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;

5-{2-ヒドロキシ-5-[1-(3-メチルブチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-フェニル}-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;

5-{4-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-1H-ピラゾル-1-イル}-ペンタンニトリル;

4-{4-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-1H-ピラゾル-1-イル}-ブチロニトリル;

5-(2-ヒドロキシ-5-フェノキシフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;

5-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;

5-(5-ベンジル-2-ヒドロキシフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;

5-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;

【0068】

5-(5-ヘキシル-2-ヒドロキシフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;

5-(5-ブチル-2-ヒドロキシフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;

5-[2-ヒドロキシ-5-(テトラヒドロフラン-3-イル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;

5-[5-(4-フルオロフェニルエチニル)-2-ヒドロキシフェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;

6-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ヘキシ-5-インニトリル;

6-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ヘキシ-5-インオイック酸;

5-[5-(3,3-ジメチルブト-1-イニル)-2-ヒドロキシフェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;

5-[2-ヒドロキシ-5-(5-メチルヘキシル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2

10

20

30

40

50

- , 5-チアジアゾリジン-3-オン ;
- 6-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ヘキサン酸 ;
- 5-[5-(ベンジルアミノメチル)-2-ヒドロキシフェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン ;
- 5-(5-ブチルアミノメチル-2-ヒドロキシフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン ;
- 5-{2-ヒドロキシ-5-[(2-メトキシベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン ;
- 5-{5-[(2-エトキシベンジルアミノ)-メチル]-2-ヒドロキシフェニル}-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン ;
- 5-{2-ヒドロキシ-5-[(2-イソプロポキシベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン ;
- 5-(2-ヒドロキシ-5-{[2-(1-メチル-2-フェニルエトキシ)-ベンジルアミノ]-メチル}-フェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン ;
- 5-[2-ヒドロキシ-5-(3-メチルブトキシ)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン ;
- 5-[2-ヒドロキシ-5-(4-メチルペンチルオキシ)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン ;
- 5-(2-ヒドロキシ-5-プロポキシフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン ;
- 2-ヒドロキシ-6-{4-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ブトキシ}-N,N-ジメチルベンズアミド ;
- 2-ヒドロキシ-6-{5-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ペンチルオキシ}-N,N-ジメチルベンズアミド ;
- 2-ヒドロキシ-6-{6-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ヘキシルオキシ}-N,N-ジメチルベンズアミド ;
- 2-フルオロ-6-{6-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ヘキシルオキシ}-N,N-ジメチルベンズアミド ;
- 2-ヒドロキシ-6-{7-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ヘプチルオキシ}-N,N-ジメチルベンズアミド ;
- 5-(4-ヒドロキシ-4'-ヒドロキシメチルビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン ;
- 5-(2-ヒドロキシ-4,5-ジメチルフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン ;
- 【0069】**
- 5-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-2,2-ジメチルペンタン酸 ;
- 8-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-2,2-ジメチルオクタン酸エチルエステル ;
- 8-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-2,2-ジメチルオクタン酸 ;
- 7-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-2,2-ジメチルヘプタン酸 ;
- 6-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-2,2-ジメチルヘキサン酸 ;

7-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-2,2-ジメチルヘプタン酸エチルエステル;
 8-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-2,2-ジメチルオクタンニトリル;
 5-[2-ヒドロキシ-5-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;
 5-[2-ヒドロキシ-5-(7-ヒドロキシ-6,6-ジメチルヘプチル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;
 5-[2-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;
 5-[2-ヒドロキシ-5-(8-ヒドロキシ-7,7-ジメチルオクチル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;
 7-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-2,2-ジメチルヘプタンニトリル;
 5-[2-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシ-1-イニル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;
 5-[2-ヒドロキシ-5-(2-ピリジン-3-イル-エチル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;
 5-(2-ヒドロキシ-4-メチル-5-ペンチルフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;
 5-(2-ヒドロキシ-4-メチル-5-プロピルフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;
 5-(5-ヘプチル-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;
 5-[5-(2-シクロヘキシルエチル)-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン;
 安息香酸 4-(7-ヒドロキシ-6,6-ジメチルヘプチル)-2-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニルエステル; および
 安息香酸 4-(6-シアノ-6,6-ジメチルヘキシル)-2-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニルエステル;
 それらの薬学的に許容される塩である。

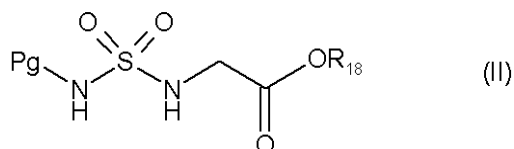
【0070】

本発明の化合物は、置換基の性質に依存して、1個以上の不斉中心を有し得る。得られるジアステレオ異性体、エナンチオマーおよび幾何異性体は、本発明に包含される。

【0071】

式(I)の化合物は、例えば、式

【化5】



〔式中、Pgは適当なN-保護基、例えば4-メトキシベンジル、2,4-ジメトキシベンジルまたは2-トリメチルシリルエチルであり、そしてR₁₈は水素である。〕

の化合物を、テトラヒドロフラン(THF)、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)またはジクロロメタン(DCM)のような有機溶媒中、トリエチルアミン(TEA)またはN-メチルモルホリン(NMM)のような塩基の存在下、ジイソプロピルカルボジイミド(DIC)または1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドヒドロクロライド(EDCI)のようなカップリング剤で処理することにより環化して、式

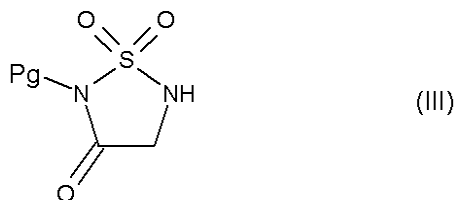
10

20

30

40

【化 6】



〔式中、Pg は上記で定義の意味を有する。〕
 の化合物を得ることから開始して製造し得る。本反応は、ヒドロキシベンゾトリアゾール (H O B t) のような添加剤の存在下で行い得る。

10

【0072】

R₁₈ が水素である式(II)の化合物は、R₁₈ がアルキル基である式(II)の化合物から、当分野で既知の方法に従い得ることができ、例えば R₁₈ がメチルまたはエチルである式(II)の化合物を、THF、1,4-ジオキサン、メタノール(MeOH)またはエタノール(EtOH)のような有機溶媒中、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムのような水性塩基で処理して、R₁₈ が水素である式(II)の化合物を得てよく、または R₁₈ が α -ブチルである式(II)の化合物を、DCMまたは酢酸エチル(EtOAc)のような有機溶媒中、塩酸(HCl)またはトリフルオロ酢酸(TFA)のような酸で処理して、R₁₈ が水素である式(II)の化合物を得てよい。

20

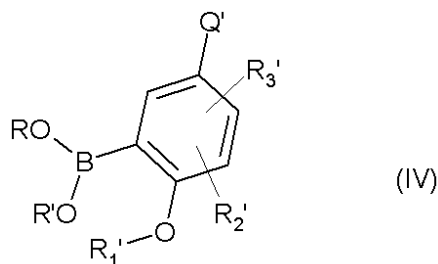
【0073】

R₁₈ がメチル、エチルまたは α -ブチルなどのようなアルキル基である式(II)の化合物は、Ducry et al. in Helvetica Chimica Acta, 1999, 82, 2432に記載されている文献の方法に準じて得ることができる。

【0074】

得られたPgがここで定義の意味を有する式(III)の化合物を、次いで、

【化 7】



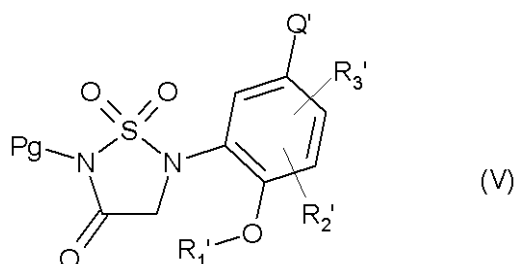
30

〔式中、R_{1'}、R_{2'}、R_{3'}およびQ'は、各々、R₁、R₂、R₃およびQについてここで定義の意味を有するか、またはR_{1'}、R_{2'}、R_{3'}およびQ'は、R₁、R₂、R₃およびQに変換可能な基であり、そしてRおよびR'は、水素または低級アルキルであるか、またはRおよびR'は、一緒になってアルキレンであり、それはホウ素および酸素原子と一緒に5または6員環を形成する。〕

のボロン酸誘導体と、酢酸銅(II)のような銅触媒および炭酸セシウム(II)(Cs₂CO₃)またはTEAのような塩基の存在下、THF、1,4-ジオキサンまたはDCMのような有機溶媒中でカップリングさせて、式

40

【化 8】



〔式中、Pg、R₁'、R₂'、R₃'およびQ'は、各々、R₁、R₂、R₃およびQについてここで定義の意味を有するか、またはR₁'、R₂'、R₃'およびQ'は、R₁、R₂、R₃およびQに変換可能な基である。〕

の化合物を得ることができる。あるいは、式(III)の化合物を、式(IV)のボロン酸誘導体に対応するボロキシン誘導体と、例えば、Chan et al. in Tet. Lett. 2003, 44, 3863により記載の通りカップリングできる。

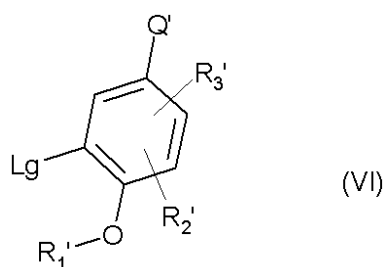
【0075】

式(IV)の化合物は既知であるか、またはそれらが新規であるならば、当分野で既知の方法を使用して、または実施例に説明の通り、またはそれらの変法により製造できる。

【0076】

あるいは、R₁'、R₂'、R₃'、R₄'およびR₅'が、各々、R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅についてここで定義の意味を有するか、またはR₁'、R₂'、R₃'、R₄'およびR₅'が、R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅に変化可能な基である式(V)の化合物を、Pgがここで定義の意味を有する式(III)の化合物と、式

【化 9】



〔式中、Lgはハライドまたはトリフルオロメタンスルホネート、好ましくはフルオリドまたはクロライドのような脱離基であり、そしてR₁'、R₂'、R₃'、R₄'およびR₅'は、各々、R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅についてここで定義の意味を有するか、またはR₁'、R₂'、R₃'、R₄'およびR₅'は、R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅に変化可能な基である。〕

の化合物を、当分野で既知の条件を使用して、またはここに記載の方法もしくはその変法を使用して反応させることにより得ることができ、例えば、式(III)の化合物を、最初にCs₂CO₃、またはナトリウム、リチウムまたはカリウムビス(トリメチルシリル)アミドのような塩基で、THFまたは1,4-ジオキサンのような不活性有機溶媒中で処理し、続いて、式(VI)の化合物と、室温(RT)から110℃の範囲の温度で反応させる。

【0077】

式(VI)の化合物は既知であるか、またはそれらが新規であるならば、当分野で既知の方法を使用して、または実施例に説明の通り、またはそれらの変法により製造できる。

【0078】

Pg、R₁'、R₂'、R₃'、R₄'およびR₅'が、各々、R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅についてここで定義の意味を有するか、またはR₁'、R₂'、R₃'、R₄'およびR₅'が、R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅に変化可能な基である式(V)の化合物を、式

10

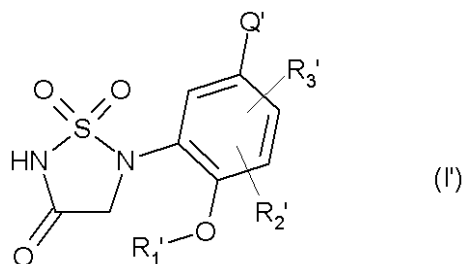
20

30

40

50

【化 10】

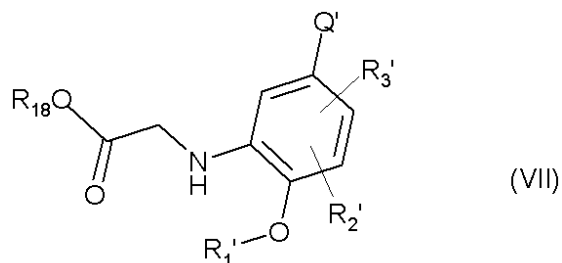


の化合物に、当分野で既知の方法により、例えば特に P g が 4-メトキシベンジルまたは 2,4-ジメトキシベンジル基であるとき、MeOH または EtOAc のような極性有機溶媒中、パラジウム／炭素のような触媒の存在下で水素を使用して、または DCM のような有機溶媒中、好ましくは α -ブチルジメチルシランまたはトリエチルシランのような添加剤の存在下、TFA のような酸で処理することにより、または特に P g がトリメチルシリルエチル基であるとき、THF または 1,4-ジオキサンのような有機溶媒中、テトラ- n -ブチルアンモニウムフルオライドのようなフルオライド試薬を使用して N-保護基を除去することにより変換できる。

【0079】

加えて、 R_1' 、 R_2' 、 R_3' 、 R_4' および R_5' が、各々、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 についてここで定義の意味を有するか、または R_1' 、 R_2' 、 R_3' 、 R_4' および R_5' が、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 に変化可能な基である式 (I') の化合物を、式

【化 11】

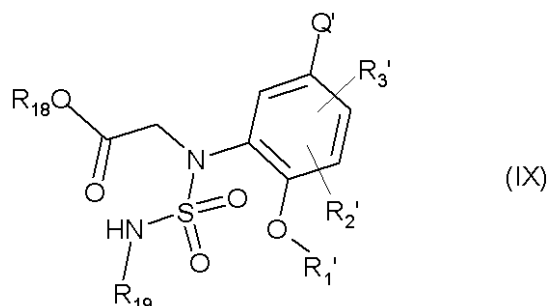


〔式中、 R_{18} は上記で定義の意味を有する。〕
の化合物を、式



〔式中、 R_{19} が水素または α -ブトキシカルボニルもしくは 2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなアルコキシカルボニルである。〕
のスルファモイルクロライド類似体と、アセトニトリル (MeCN)、DCM または THF のような有機溶媒中、TEA または NMM のような塩基の存在下で縮合させて、式

【化 12】



〔式中、 R_{18} および R_{19} は、ここで定義の意味を有し、そして R_1' 、 R_2' 、 R_3' 、 R_4' および R_5' が、各々、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 についてここで定義の意味を有するか、または R_1' 、 R_2' 、 R_3' 、 R_4' および R_5' が、 R_1 、 R_2 、 R_3

、 R_4 および R_5 に変化可能な基である。]
の化合物を形成させることにより、製造できる。

【0080】

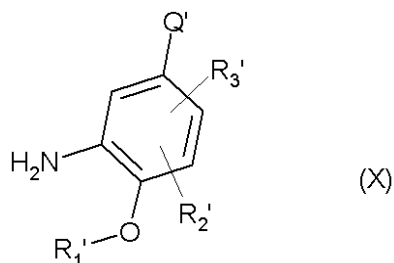
R_{19} がアルコキシカルボニルである式(VIII)の化合物を、クロルスルホニルイソシアネートと適当なアルコールを、MeCN、DCMまたはTHFのような有機溶媒中で反応させることにより得ることができる。

【0081】

式(VII)の化合物は、例えば、還元的アミノ化の条件下、当分野で既知の方法を使用して、またはここに記載の方法に従って、またはそれらの変法を使用して、または、Tohru Fukuyama et al. in Tet. Lett., 1997, 38(33), 5831により記載の方法に従って；または式

10

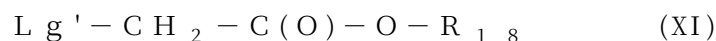
【化13】



20

〔式中、 $R_{1'}$ 、 $R_{2'}$ 、 $R_{3'}$ 、 $R_{4'}$ および $R_{5'}$ は、各々、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 についてここで定義の意味を有するか、または $R_{1'}$ 、 $R_{2'}$ 、 $R_{3'}$ 、 $R_{4'}$ および $R_{5'}$ は、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 に変化可能な基である。〕

のアミンと、式



〔式中、 Lg' および R_{18} は、ここで定義の意味を有する。〕

のアセテートを、TEAまたはNMMのような塩基の存在下、THFまたは1,4-ジオキサンのような不活性溶媒中で反応させることにより製造できる。

【0082】

式(X)のアミンは既知であるか、またはそれらが新規であるならば、当分野で既知の方法を使用して、または実施例に説明の通り、またはそれらの変法により製造できる。

30

【0083】

R_{18} がここで定義の意味を有し、そして $R_{1'}$ 、 $R_{2'}$ 、 $R_{3'}$ 、 $R_{4'}$ および $R_{5'}$ が、各々、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 についてここで定義の意味を有するか、または $R_{1'}$ 、 $R_{2'}$ 、 $R_{3'}$ 、 $R_{4'}$ および $R_{5'}$ が、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 に変化可能な基であり、そして R_{19} がアルコキシカルボニルである式(IX)の化合物を、 R_{19} が水素である式(IX)の化合物に、当分野で既知の方法に従い、またはここに記載の方法もしくはそれらの変法を使用して変換でき、例えば、 R_{19} が α -ブトキシカルボニルである式(IX)の化合物を、TFAのような酸で、そのまま例えば非本質的有機溶媒中、例えばDCM中で処理するか、または R_{19} が2-トリメチルシリルエトキシカルボニルである式(IX)の化合物を、フルオリド試薬、例えばテトラ- n -ブチルアンモニウムフルオリドと、有機溶媒中、例えばTHFまたは1,4-ジオキサン中で処理して、 R_{19} が水素である式(IX)の化合物を得る。

40

【0084】

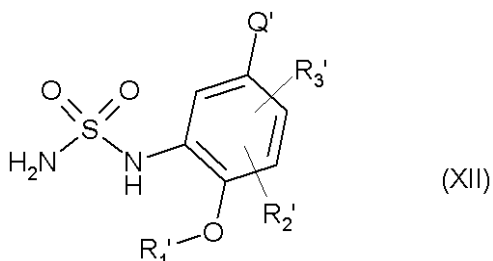
R_{18} がここで定義の意味を有し、そして $R_{1'}$ 、 $R_{2'}$ 、 $R_{3'}$ 、 $R_{4'}$ および $R_{5'}$ が、各々、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 についてここで定義の意味を有するか、または $R_{1'}$ 、 $R_{2'}$ 、 $R_{3'}$ 、 $R_{4'}$ および $R_{5'}$ が、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 に変化可能な基であり、そして R_{19} が水素である式(IX)の化合物を、当分野で既知の方法および条件を使用して、またはここに実施例に説明の通り、またはこれらの変法を使用して環化して、式(I')の化合物を形成できる。

50

【0085】

あるいは、 R_{18} がここで定義の意味を有し； $R_{1'}$ 、 $R_{2'}$ 、 $R_{3'}$ 、 $R_{4'}$ および $R_{5'}$ が、各々、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 についてここで定義の意味を有するか、または $R_{1'}$ 、 $R_{2'}$ 、 $R_{3'}$ 、 $R_{4'}$ および $R_{5'}$ が、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 に変化可能な基であり；そして R_{19} が水素である式(IX)の化合物を、最初に式(X)のアミンとスルファミドを、水性溶液中、および重炭酸ナトリウム(NaHCO_3)のような塩基の存在下、高温で、好ましくは該溶液の沸点で縮合して、式

【化14】



10

〔式中、 $R_{1'}$ 、 $R_{2'}$ 、 $R_{3'}$ 、 $R_{4'}$ および $R_{5'}$ は、各々、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 についてここで定義の意味を有するか、または $R_{1'}$ 、 $R_{2'}$ 、 $R_{3'}$ 、 $R_{4'}$ および $R_{5'}$ は、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 に変化可能な基である。〕

の化合物を得ることにより得ることができる。次いで、式(XII)の化合物を、 R_{19} が水素である式(IX)の化合物に、THFまたはDMFのような不活性溶媒中、水素化ナトリウムのような塩基の存在下で式(XI)のアセテートと反応させることにより変換できる。

20

【0086】

ここに記載の方法で本発明の化合物に変換する化合物および中間体において、アミノ、チオール、カルボキシル、およびヒドロキシ基のような存在する官能基を、製造有機化学において一般的な保護基で所望により保護する。保護されたアミノ、チオール、カルボキシル、およびヒドロキシ基は、緩和な条件下で、分子フレームワークを破壊することなく、または他の望ましくない副反応が起こることなく、遊離アミノチオール、カルボキシルおよびヒドロキシ基に変換できるものである。

【0087】

30

保護基を導入する目的は、望む化学変換を実施するために使用する条件下での、反応要素との望まない反応から官能基を保護するためである。特定の反応のための保護基の必要性および選択は当業者に既知であり、保護すべき官能基の性質(ヒドロキシ基、アミノ基など)、該置換基が一部である構造および分子の安定性、および反応条件に依存する。

【0088】

これらの条件に合う既知の保護基それらの導入および除去は、例えば、McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York(1973); および Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc, New York(1999)に記載されている。

【0089】

40

上記の反応は、標準方法に従い、希釈剤、好ましくは、試薬に対して不活性でありそれらの溶媒である希釈剤、触媒、縮合体または他の試薬各々の存在下または非存在下、および/または不活性雰囲気の下または非存在下、低温、室温または高温で(好ましくは使用する溶媒の沸点近く)、および大気圧または超大気圧で行う。好ましい溶媒、触媒および反応条件は、添付の説明的実施例に明示する。

【0090】

本発明は、さらに、任意の段階で得られる中間体を出発物質として使用して残りの工程を行うか、または、出発物質を反応条件下、その場で形成させるか、または、反応要素をそれらの塩または光学的に純粋なアンチポードの形で使用する、本方法の全ての変法を含む。

50

【0091】

本発明の化合物および中間体は、それ自体既知の方法に従い互いにまた変換できる。

【0092】

本発明はまた全ての新規出発物質、中間体およびそれらの製造法にも関する。

【0093】

出発物質および方法の選択に依存して、本新規化合物は、例えば、実質的に純粋な幾何(c i sまたはt r a n s)異性体、光学異性体(エナンチオマー、アンチポード)、ラセミ体、またはそれらの混合物として、可能性のある異性体またはそれらの混合物の一つの形であり得る。前記の可能な異性体またはそれらの混合物は、本発明の範囲内である。

【0094】

異性体の全ての得られる混合物は、構成要素の物理化学的差異に基づき、純粋な幾何または光学異性体、ジアステレオ異性体、ラセミ体に、例えばクロマトグラフィーおよび／または分別結晶により分けることができる。

【0095】

最終生成物または中間体の全ての得られるラセミ体は、光学アンチポードに、既知の方法により、例えば光学活性酸または塩基と共に得られるそれらのジアステレオ異性塩を分離し、光学活性酸性または塩基性化合物を遊離することにより分割できる。故に、カルボン酸中間体は、それらの光学アンチポードに、例えばD-またはL-(アルファ-メチルベンジルアミン、シンコニジン、シンコニン、キニン、キニジン、エフェドリン、デヒドロアビエチルアミン、ブルシンまたはストリキニーネ)-塩の分別結晶により分割できる。ラセミ生成物は、キラルクロマトグラフィー、例えばキラル吸着剤を使用した高速液体クロマトグラフィーによりまた分割できる。

【0096】

最後に、本発明の化合物を、遊離形で、塩形成基が存在するならば塩として、またはそれらのプロドラッグ誘導体として得る。

【0097】

特に、1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン部分のNH基を、薬学的に許容される塩基で塩に変換できる。塩は、有利には、エーテル性またはアルコール性溶媒、例えば低級アルカノールの存在下で、慣用の方法を使用して形成できる。後者の溶液から、塩をエーテル、例えばジエチルエーテルで沈殿させる。得られた塩を、酸での処理により遊離化合物に変換できる。これらまたは他の塩もまた得られた化合物の精製に使用できる。

【0098】

塩基性基を有する本発明の化合物は、酸付加塩、とりわけ薬学的に許容される塩に変換できる。これらは、例えば、無機酸、例えば鉱酸、例えば硫酸、リン酸またはハロゲン化水素酸と、または有機カルボン酸、例えば非置換であるかまたはハロゲンで置換されている(C₁-₄)アルカンカルボン酸、例えば酢酸、例えば飽和または不飽和ジカルボン酸、例えばシュウ酸、コハク酸、マレイン酸またはフマル酸、例えばヒドロキシーカルボン酸、例えばグリコール、乳酸、リンゴ酸、酒石またはクエン酸、例えばアミノ酸、例えばアスパラギン酸またはグルタミン酸、または有機スルホン酸、例えば、非置換であるかまたは(例えばハロゲンで)置換されている(C₁-₄)アルキルスルホン酸(例えばメタンスルホン酸)またはアリールスルホン酸と形成される。好ましいのは塩酸、メタンスルホン酸およびマレイン酸と形成される塩である。

【0099】

本発明の化合物のいずれかのプロドラッグ誘導体は、投与後に、インビボでいくつかの化学的または生理学的工程を経て親化合物を放出する該化合物の誘導体であり、例えば、プロドラッグは、生理学的pHにされてまたは酵素作用を介して、親化合物に変換される。例示的プロドラッグ誘導体は、例えば、遊離カルボン酸およびS-アシルのエステル、およびチオール、アルコールまたはフェノールのO-アシル誘導体であり、ここで、アシルは本明細書で定義した意味を有する。好ましいのは、生理学的条件下での加溶媒分解に

10

20

30

40

50

より親カルボン酸に変換できる薬学的に許容されるエステル誘導体、例えば、当分野で慣用的に使用される低級アルキルエステル、シクロアルキルエステル、低級アルケニルエステル、ベンジルエステル、モノーまたはジー置換低級アルキルエステル、例えばω-(アミノ、モノーまたはジー低級アルキルアミノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル)-低級アルキルエステル、α-(低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシカルボニルまたはジー低級アルキルアミノカルボニル)-低級アルキルエステル、例えばピバロイルオキシメチルエステルなどである。

【0100】

遊離化合物、プロドラッグ誘導体およびそれらの塩の形の化合物の間の密接な関係から、本文脈において化合物が記載されているときはすべて、該状況下で可能であるか、または適当である限り、プロドラッグ誘導体および対応する塩もまた意図される。

10

【0101】

それらの塩を含む本化合物は、また、それらの水和物の形で、または結晶化に使用した溶媒を含んで得ることができる。

【0102】

上記の通り、本発明の化合物は、PTPaseの阻害剤であり、故に、PTPaseが仲介する状態の処置に使用できる。従って、式(I)の化合物は、インスリン抵抗性、耐糖能異常、肥満、真性糖尿病、高血圧および大および小血管の虚血性疾患、異脂肪血症、例えば、高脂血症および高トリグリセリド血症を含む2型糖尿病に付随する状態、アテローム性動脈硬化症、血管再狭窄、過敏性腸症候群、膵炎、脂肪細胞腫瘍および脂肪肉腫のような癌腫、異脂肪血症、およびインスリン抵抗性が示される他の障害の処置に使用できる。加えて、本発明の化合物は、癌(例えば、前立腺または乳癌)、骨粗鬆症、神経変性および感染症、および炎症および免疫系が関与する疾患の処置に使用できる。

20

【0103】

本発明は、さらに、治療的有效量の本発明の薬理学的活性化合物を単独で、または1種以上の薬学的に許容される担体と共に含む、医薬組成物を提供する。

【0104】

本発明の医薬組成物は、PTPase活性、特に、PTP-1BおよびTC PTP活性が仲介する状態の処置のために、ヒトを含む哺乳動物への経腸、例えば経口または直腸；経皮および非経腸投与に適する組成物である。このような状態は、インスリン抵抗性、耐糖能異常、肥満、真性糖尿病、高血圧および大および小血管の虚血性疾患、異脂肪血症、例えば、高脂血症および高トリグリセリド血症を含む2型糖尿病に付随する状態、アテローム性動脈硬化症、血管再狭窄、過敏性腸症候群、膵炎、脂肪細胞腫瘍および脂肪肉腫のような癌腫、異脂肪血症、およびインスリン抵抗性が示される他の障害を含む。加えて、本発明の化合物は、癌(例えば、前立腺または乳癌)、骨粗鬆症、神経変性および感染症、および炎症および免疫系が関与する疾患の処置に使用できる。

30

【0105】

故に、本発明の薬理学的活性化合物を、治療的有效量のそれを経腸または非経腸投与のいずれかに適する賦形剤または担体と組み合わせてまたは混合して含む、医薬組成物の製造に用いることができる。好ましいのは活性成分を：

40

- a) 希釈剤、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび／またはグリシン；
- b) 滑剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸、そのマグネシウムまたはカルシウム塩および／またはポリエチレングリコール；錠剤のためにまた
- c) 結合剤、例えば、ケイ酸アルミニウム・マグネシウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよび／またはポリビニルピロリドン；望むならば
- d) 崩壊剤、例えば、デンプン、寒天、アルギン酸またはそのナトリウム塩、または起沸性混合物；および／または
- e) 吸収剤、着色剤、香味剤および甘味剤

50

を含む、錠剤およびゼラチンカプセル剤である。注射可能組成物は、好ましくは水性等張溶液または懸濁液であり、坐薬は脂肪エマルジョンまたは懸濁液から製造する。

【0106】

該組成物は滅菌してよくおよび／またはアジュバント、例えば防腐剤、安定化剤、湿潤剤または乳化剤、溶解促進剤、浸透圧調整用塩および／または緩衝剤を含み得る。加えて、それらは、他の治療的に価値ある物質を含んでよい。該組成物は、それぞれ慣用の混合、造粒またはコーティング法に従い製造し、約0.1－75%、好ましくは約1－50%の活性成分を含む。

【0107】

経皮適用のための適当な製剤は、治療的有效量の本発明の化合物と担体を含む。有益な担体は、宿主の皮膚を通る通過を助けるための、吸収性の薬理的に許容される溶媒を含む。特徴的に、経皮デバイスは、裏打ち部材、化合物を所望により担体と共に含む貯蔵部、所望により化合物を、宿主の皮膚に、制御されかつ予定された速度で長時間にわたり送達するための速度制御バリア、および該デバイスを皮膚に固定するための手段を含む、パッチの形である。

【0108】

従って、本発明は、PTPaseが仲介する状態、好ましくは、インスリン抵抗性、耐糖能異常、肥満、真性糖尿病、高血圧および大および小血管の虚血性疾患、異脂肪血症、例えば、高脂血症および高トリグリセリド血症を含む2型糖尿病に付随する状態、アテローム性動脈硬化症、血管再狭窄、過敏性腸症候群、膵炎、脂肪細胞腫瘍および脂肪肉腫のような癌腫、異脂肪血症、およびインスリン抵抗性が示される他の障害の処置のための、上記医薬組成物を提供する。加えて、本発明の化合物は、癌(例えば、前立腺または乳癌)、骨粗鬆症、神経変性および感染症、および炎症および免疫系が関与する疾患の処置に使用できる。

【0109】

本医薬組成物は、上記の通り治療的有效量の本発明の化合物を、単独で、または、他の治療剤と組み合わせて、例えば、それぞれ当分野で報告されている有効治療量で含み得る。このような治療剤は、以下を含む：

a) 抗糖尿病剤、例えばインスリン、インスリン誘導体および模倣剤；インスリン分泌促進物質、例えばスルホニルウレア、例えば、グリピジド、グリブリドおよびアマリール；インスリン分泌性スルホニルウレア受容体リガンド、例えばメグリチナイド、例えば、ナテグリニドおよびレパグリニド；チアゾリドン誘導体、例えばグリタゾン、例えば、ピオグリタゾンおよびロシグリタゾン；グルコキナーゼアクティベーター；GSK3(グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3)阻害剤、例えばSB-517955、SB-4195052、SB-216763、NN-57-05441およびNN-57-05445；RXRリガンド、例えばGW-0791およびAGN-194204；ナトリウム依存性グルコース共輸送体阻害剤、例えばT-1095；グリコーゲンホスホリラーゼA阻害剤、例えばBAY R3401；ビグアナイド、例えばメトホルミン；アルファ-グルコシダーゼ阻害剤、例えばアカルボース；GLP-1(グルカゴン様ペプチド-1)、GLP-1類似体、例えばExendin-4およびGLP-1模倣剤；PPAR(ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体)のモジュレーター、例えば、非グリタゾン型PPAR γ アゴニスト、例えばN-(2-ベンゾイルフェニル)-L-チロシン類似体、例えばGI-262570、およびJT501；DPP-IV(ジペプチジルペプチダーゼIV)阻害剤、例えばLAF237、MK-0431、サクサグリプチンおよびGSK23A；SCD-1(ステアロイル-CoAデサチュラーゼ-1)阻害剤；DGA1およびDGA2(ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ1および2)阻害剤；ACC2(アセチル-CoAカルボキシラーゼ2)阻害剤；およびAGE破壊剤(糖化最終産物)；

【0110】

b) 抗脂質異常症剤、例えば3-ヒドロキシ-3-メチル-グルタリルコエンザイムA(HMG-CoA)レダクターゼ阻害剤、例えば、ロバスタチン、ピタバスタチン、シンバス

10

20

30

40

50

タチン、プラバスタチン、セリバスタチン、メバスタチン、ベロスタチン(velostatin)、フルバスタチン、ダルバスタチン(dalvastatin)、アトルバスタチン、ロスバスタチンおよびリバスタチン(rivastatin)；HDL増加性化合物、例えばコレステロールエステル輸送タンパク質(CEETP)阻害剤、例えば、JT705；Apo-A1類似体および模倣剤；スクアレンシンターゼ阻害剤；FXR(ファルネソイドX受容体)およびLXR(肝臓X受容体)リガンド；コレスチラミン；フィブラート；ニコチン酸；およびアスピリン；

【0111】

c)抗肥満剤、例えばフェンテルミン、レプチン、プロモクリプチン、デキサメフェタミン、アンフェタミン、フェンフルラミン、デキスフェンフルラミン、シブトラミン、オーリスタット、デキスフェンフルラミン、マジンドール、フェンテルミン、フェンジメトラジン、ジエチルプロピオン、フルオキセチン、ブプロピオン、トピラメート、ジエチルプロピオン、ベンズフェタミン、フェニルプロパノールアミン、エコピパム(ecopipam)、エフェドリン、およびシュードエフェドリン；コレステロール吸収モジュレーター、例えばZETA(登録商標)およびKT6-971；およびカンナビノイド受容体アンタゴニスト、例えばリモナバン；および

10

【0112】

d)抗高血圧剤、例えば、ループ利尿剤、例えばエタクリン酸、フロセミドおよびトルセミド；アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、例えばベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、フォシノプリル、リシノプリル、モエキシプリル、ペリノドプリル(perinodopril)、キナプリル、ラミプリルおよびトランドラプリル；Na-K-ATPase膜ポンプの阻害剤、例えばジゴキシン；中性エンドペプチダーゼ(NEP)阻害剤；ACE/NEP阻害剤、例えばオマパトリラート、サムパトリラート(sampatrilat)およびファシドトリル；アンギオテンシンIIアンタゴニスト、例えばカンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、テルミサルタンおよびバルサルタン、特にバルサルタン；レニン阻害剤、例えばジテキレン(ditekiren)、ザンキレン(ザンキレン)、テルラキレン(terlakiren)、アリスキレン、RO-66-1132およびRO-66-1168； β -アドレナリン受容体ブロッカー、例えばアセブトロール、アテノロール、ベタキソロール、ピソプロロール、メトプロロール、ナドロール、プロプラノロール、ソタロールおよびチモロール；変力剤、例えばジゴキシン、ドブタミンおよびミルリノン；カルシウムチャンネルブロッカー、例えばアムロジピン、ベプリジル、ジルチアゼム、フェロジピン、ニカルジピン、ニモジピン、ニフェジピン、ニソルジピンおよびベラパミル；アルドステロン受容体アンタゴニスト、例えばエプレレノン；およびアルドステロンシンターゼ阻害剤、例えばアナストロゾール(anastrozole)およびファドロゾール。

20

30

【0113】

他の特異的抗糖尿病性化合物は、Patel Mona in Expert Opin Investig Drugs, 2003, 12(4), 623-633の図1から7に記載され、それらは引用により本明細書に包含させる。本発明の化合物は、他の活性成分と同時に、前にまたは後に、別々に、または同じもしくは異なる投与経路で、または一緒に同じ医薬製剤として投与してよい。

【0114】

コード番号、一般名または商品名により同定している治療剤の構造は、標準概論“The Merck Index”の現行版またはデータベース、例えば、Patents International(例えばIMS World Publications)から取り得る。それらの対応する内容は、引用により本明細書に包含させる。

40

【0115】

従って、本発明は、治療的有効量の本発明の化合物と、治療的有効量の他の治療剤、好ましくは抗糖尿病剤、脂質低下剤、抗肥満剤または抗高血圧剤、最も好ましくは上記の抗糖尿病剤または抗肥満剤を組み合わせる含む医薬組成物を提供する。

【0116】

本発明は、さらに、医薬として使用するための、上記の医薬組成物に関する。

【0117】

50

本発明は、さらに、PTPase活性、特に、PTP-1BおよびTC PTP活性が仲介する状態の処置用医薬の製造のための、上記の医薬組成物または組合せに関する。このような状態はインスリン抵抗性、耐糖能異常、肥満、真性糖尿病、高血圧および大および小血管の虚血性疾患、異脂肪血症、例えば、高脂血症および高トリグリセリド血症を含む2型糖尿病に付随する状態、アテローム性動脈硬化症、血管再狭窄、過敏性腸症候群、膵炎、脂肪細胞腫瘍および脂肪肉腫のような癌腫、異脂肪血症、およびインスリン抵抗性が示される他の障害を含む。加えて、本発明の化合物は、癌(例えば、前立腺または乳癌)、骨粗鬆症、神経変性および感染症、および炎症および免疫系が関与する疾患の処置に使用できる。

【0118】

10

故に、本発明はまた、医薬として使用するための式(I)の化合物、PTPase活性、特に、PTP-1BおよびTC PTP活性が仲介する状態の処置用医薬組成物の製造のための式(I)の化合物の使用、および式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を薬学的に許容される希釈剤または担体と共に含む、PTPase活性、特に、PTP-1BおよびTC PTP活性が仲介する状態において使用するための医薬組成物にも関する。

【0119】

本発明は、さらに、PTPase活性、特に、PTP-1BおよびTC PTP活性が仲介する状態の処置方法であって、治療的有効量の本発明の化合物を投与することを含む、方法を提供する。

20

【0120】

約50から70kgの哺乳動物のための単位投与量は、約1mgから1000mg、有利には約5mgから500mgの活性成分を含み得る。式(I)の化合物の治療的有効量は、温血動物(哺乳動物)種、体重、年齢および個々の状態、投与形態、および関与する化合物に依存する。

【0121】

前記によって、本発明はまた、好ましくは抗糖尿病剤、脂質低下剤、抗肥満剤または抗高血圧剤から選択される少なくとも1種の他の治療剤を含む少なくとも1種の医薬組成物と同時に、または連続して使用すべき、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、例えば、ここで定義の任意の使用において使用するための、治療的組合せ、例えば、キット、複数部分のパーツを提供する。本キットは、その投与のための指示書を含み得る。

30

【0122】

同様に、本発明は：(i)本発明の医薬組成物；および(ii)抗糖尿病剤、脂質低下剤、抗肥満剤、抗高血圧剤、またはその薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む医薬組成物を含む、成分(i)ないし(ii)の2個の別々の単位の形の複数パーツのキットを提供する。

【0123】

同様に、本発明は、治療的有効量の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および、例えば上記の通りの抗糖尿病剤、脂質低下剤、抗肥満剤または抗高血圧剤である第二薬剤を、例えば、同時にまたは連続して併用投与することを含む、上記で定義の方法を提供する。

40

【0124】

好ましくは、本発明の化合物を、それを必要とする哺乳動物に提供する。

好ましくは、本発明の化合物を、PTPase活性、特に、PTP-1BおよびTC PTP活性の調節に応答する疾患の処置に使用する。

【0125】

好ましくは、PTPase活性、特に、PTP-1BおよびTC PTP活性と関連する状態は、インスリン抵抗性、耐糖能異常、肥満、真性糖尿病、高血圧および大および小血管の虚血性疾患、異脂肪血症、例えば、高脂血症および高トリグリセリド血症を含む2

50

型糖尿病に付随する状態、アテローム性動脈硬化症、血管再狭窄、過敏性腸症候群、膵炎、脂肪細胞腫瘍および脂肪肉腫のような癌腫、異脂肪血症、およびインスリン抵抗性が示される他の障害から選択される。加えて、本発明の化合物は、癌(例えば、前立腺または乳癌)、骨粗鬆症、神経変性および感染症、および炎症および免疫系が関与する疾患の処置に使用できる。

【0126】

最後に、本発明は、式(I)の化合物を治療的有效量の抗糖尿病剤、脂質低下剤、抗肥満剤または抗高血圧剤と組み合わせて投与することを含む、方法または使用を提供する。

【0127】

最終的に、本発明は、式(I)の化合物を、ここに記載の医薬組成物の形で投与することを含む、方法または使用を提供する。

10

【0128】

明細書および特許請求の範囲を通して使用されている用語“処置”は、関連分野において既知の処置の種々の形態または様式のすべてを包含し、特に、予防的、治癒的、進行遅延的および軽減的処置を含む。

【0129】

上記特性は、有利には哺乳動物、例えばマウス、ラット、イヌ、サルまたは単離臓器、組織およびそれらの調製物を使用して、インビトロおよびインビボ試験で証明される。該化合物を、インビトロで溶液、例えば好ましくは水性溶液の形で、およびインビボで経腸的、非経腸的に、有利には静脈内に、例えば懸濁液または水性溶液で投与する。インビトロでの投与量は約 10^{-3} モルおよび 10^{-11} モル濃度の範囲または約 10^{-3} モルから 10^{-10} モル濃度の範囲である。インビボでの治療的有效量は投与経路に依存し、約 0.1 から 500 mg/kg または約 1 から 500 mg/kg、好ましくは約 5 から 100 mg/kg の範囲であり得る。

20

【0130】

本発明の化合物の活性を、以下の方法により、または当分野でよく記載されている方法(例えば Peters G. et al. J. Biol. Chem, 2000, 275, 18201-09)に従い、評価できる。

【0131】

例えば、PTP-1B 阻害活性インビトロを下記の用に評価できる：

種々の薬剤の存在下でのヒト PTP-1B (hPTP-1B) 活性の評価を、96 ウェルマイクロタイタープレート形式を使用して、ホスホペプチド基質から放出される無機ホスフェートの測定により決定する。本アッセイ(100 μ L)を、50 mM トリス(pH 7.5)、50 mM NaCl、3 mM DTT から成るアッセイ緩衝液で、環境温度で実施する。本アッセイは、典型的に 0.4 % ジメチルスルホキシド(DMSO)の存在下で行う。しかしながら、10 % もの高い濃度を、ある種の乏しい溶解性の化合物で使用する。典型的な反応は、0.4 pmoles の hPTP-1B (アミノ酸 1-411) の、アッセイ緩衝液、3 nmole の合成ホスホペプチド基質(GNGDP YMPMSPK S)、および本試験化合物を含むウェルへの添加により開始する。10 分後、180 μ L マラカイトグリーン試薬(0.8 mM マラカイトグリーン、8.2 mM アンモニウムモリブデート、水性 1 N HCl、および 0.01 % Triton X-100)を添加して、反応を停止させる。酵素反応の産物である無機ホスフェートを、マラカイトグリーン試薬との複合体化により得られる緑色として 15 分後に定量し、Molecular Devices(Sunnyvale, CA) SpectraMAX Plus 分光光度計を使用して、 A_{620} として決定する。試験化合物を 100 % DMSO (Sigma, D-8779) に溶解し、DMSO で希釈する。活性を、阻害されていない hPTP-1B_[1-411] の活性から、酸不活性化 hPTP-1B_[1-411] されたチューブの活性を引いたものとして得られる正味の吸光度の変化として定義する。

30

40

【0132】

hPTP-1B_[1-411] を、ヒト海馬 cDNA ライブラリー(Clontech)からの PCR によりクローン化し、NcoI 制限部位で pET-19-b ベクター(Novagen)に挿入する。大腸菌株 BL21(DE3)をこのクローンで形質転換し、ストック培養物として

50

、20%グリセロールで -80°C で貯蔵する。酵素産生のために、ストック培養物をLB/Ampに接種し、 37°C で増殖させる。PTP-1Bの発現を、培養物が $\text{OD}_{600} = 0.6$ に到達後に1mM IPTGで誘導することにより開始させる。4時間後、本細菌ペレットを遠心分離により回収する。細胞を70mL 溶解緩衝液(50mM Tris、100mM NaCl、5mM DTT、0.1% Triton X-100、pH7.6)に再懸濁し、氷上で30分インキュベートし、超音波処理する(最大出力で 4×10 秒バースト)。本融解物を、 $100,000 \times g$ で60分遠心分離し、上清を緩衝液交換し、そしてカチオン交換POROS 20SPカラム、続いてアニオン交換Source 30Q(Pharmacia)カラムで、直線NaCl勾配溶出を使用して精製する。酵素を溜め、1mg/mLに調節し、 -80°C で凍結する。

10

【0133】

あるいは、種々の試薬存在下でのヒトPTP-1B活性を、既知の競合基質の加水分解産物の測定により決定できる。例えば、基質パラニトロフェニルホスフェート(pNPP)の開裂は黄色のパラニトロフェノール(pNP)の放出をもたらす、これは分光光度計を使用してリアルタイムでモニターできる。同様に、蛍光性基質6,8-ジフルオロ-4-メチルウンベリフェリルホスフェートアンモニウム塩(DiFMUP)の加水分解は、蛍光DiFMUの放出をもたらす、これは、蛍光リーダーで連続モードで容易に追跡できる(Anal. Biochem. 273, 41, 1999; Anal. Biochem. 338, 32, 2005)：

【0134】

pNPPアッセイ

化合物を1mM 組み換えヒトPTP-1B_[1-298]またはPTP-1B_[1-322]と緩衝液(50mM HEPES、pH7.0、50mM KCl、1mM EDTA、3mM DTT、0.05% NP-40)中、5分、室温でインキュベートした。反応をpNPP(2mM最終濃度)の添加により開始し、120分、室温で進行させる。反応を5N NaOHでクエンチする。405nmの吸光度を、任意の標準384ウェルプレートリーダーを使用して測定する。

20

【0135】

DiFMUPアッセイ

化合物を1mM 組み換えヒトPTP-1B_[1-298]またはPTP-1B_[1-322]と、緩衝液(50mM HEPES、pH7.0、50mM KCl、1mM EDTA、3mM DTT、0.05% NP-40(または0.001% BSA)中、5分、室温でインキュベートする。反応を、DiFMUP(6 μM 最終濃度)の添加により開始し、355nm励起および460nm放出波長の蛍光プレートリーダー上で動力学的に進行させる。15分にわたる反応割合を阻害の計算に使用する。

30

【0136】

PTP-1B_[1-298]を、pET19bベクター(Novagen)を使用して構築したプラスミドを含む大腸菌BL21(DE3)に発現させる。本細菌を“オンデマンド”供給バッチ(Fed-batch)ストラテジーを使用して最少培地で増殖させる。典型的に、5.5リットル発光を、供給バッチ方式で開始し、一晚、 37°C でそのまま増殖させる。光学密度は20-24 OD_{600} の間で変化し、培養を 30°C で0.5mMの最終濃度IPTGで誘導する。本細菌細胞を、8時間後に回収し、200-350gm(湿重量)を得る。本細胞をペレットとして凍結し、使用するまで -80°C で貯蔵する。全ての工程を、特記しない限り 4°C で行う。細胞($\sim 15\text{g}$)を 37°C で短時間融解し、1錠のComplete(無EDTA)プロテアーゼカクテル(Boehringer Mannheim)、100 μM PMSFおよび100 $\mu\text{g/mL}$ DNase Iを含む50mM Tris-HCl、150mM NaCl、5mM DTT、pH8.0を含む50mLの溶解緩衝液に再懸濁する。本細胞を超音波(4×10 秒バースト、最大出力)で、Virsonic 60(Virtus)を使用して融解する。本ペレットを $35,000 \times g$ で回収し、25mLの溶解緩衝液にPolytronを使用して再懸濁し、前記の通り回収する。2個の上清を集め、30分、 $100,000 \times g$ で遠心分離する。可溶性溶解物を、この段階で、 -80°C で貯蔵するか、またはさらなる精製に使用する。10kD MWCO膜を

40

50

使用したダイアフィルトレーションをタンパク質を交換し、NaCl濃度を減らすための緩衝液のために使用し、その後カチオン交換クロマトグラフィーを行う。ダイアフィルトレーション緩衝液は、50mM MES、75mM NaCl、5mM DTT、pH6.5を含んだ。次いで、可溶性上清をカチオン交換緩衝液(50mM MESおよび75mM NaCl、pH6.5)で平衡化したPOROS 20 SP(1×10cm)カラムで、20mL/分の速度で流す。分析カラム(4.6×100mm)を、流速を10mL/分に減速した以外、同じ方法で流す。タンパク質を、直線塩勾配(75-500mM NaCl、25CVで)を使用してカラムから溶出させる。SDS-PAGE分析に従い、PTP-1B_[1-298]含有フラクションを同定し、貯蔵する。Sephacryl S-100 HR(Pharmacia)を使用して、最終精製を実行する。カラム(2.6×35cm)を50mM HEPES、100mM NaCl、3mM DTT、pH7.5で平衡化し、2mL/分の流速で流す。最終タンパク質を貯蔵し、MWCO 10,000と共にUltrafree-15 concentrator(Millipore)を使用して~5mg/mLに濃縮する。本濃縮タンパク質を、使用するまで-80℃で貯蔵する。

【0137】

本酵素の活性部位への競合的結合を以下の通り決定できる：

リガンド結合を、添加化合物(1-2mM)の存在下および非存在下、250μLの0.15mM PTP-1B_[1-298]上の¹H-¹⁵N HSQCスペクトルの獲得により決定する。本結合を、¹⁵N標識タンパク質への化合物の添加による二次元HSQCスペクトルの¹⁵N-または¹H-アミドケミカルシフト変化の観察により決定する。¹⁵Nスペクトル編集(editing)のため、リガンドからのシグナルは観察されず、タンパク質シグナルのみである。故に、結合は、高化合物濃度で検出できる。既知活性部位結合剤で見られる変化と類似のケミカルシフト変化パターンをもたらす化合物を陽性と見なす。

【0138】

全タンパク質を、pET19bベクター(Novagen)を使用して構築したプラスミドを含む大腸菌BL21(DE3)で発現させる。均一に¹⁵N標識したPTP-1B_[1-298]を、¹⁵N標識塩化アンモニウム含有最少培地上で細菌を増殖させることにより産生する。全精製工程を4℃で行う。細胞(~15g)を37℃で短時間融解し、1錠のComplete(無EDTA)プロテアーゼカクテル(Boehringer Mannheim)、100μM PMSFおよび100μg/mL DNase Iを含む50mM Tris-HCl、150mM NaCl、5mM DTT、pH8.0を含む50mLの溶解緩衝液に再懸濁する。本細胞を超音波により溶解する。ペレットを35,000×gで回収し、25mLの溶解緩衝液にPolytronを使用して再懸濁し、前記の通り回収する。2個の上清を集め、30分、100,000×gで遠心分離する。10kD MWCO膜を使用したダイアフィルトレーションをタンパク質を交換し、NaCl濃度を減らすための緩衝液のために使用し、その後カチオン交換クロマトグラフィーを行う。ダイアフィルトレーション緩衝液は、50mM MES、75mM NaCl、5mM DTT、pH6.5を含んだ。次いで、可溶性上清をカチオン交換緩衝液(50mM MESおよび75mM NaCl、pH6.5)で平衡化したPOROS 20 SP(1×10cm)カラムに、20mL/分の速度で流す。タンパク質を、直線塩勾配(75-500mM NaCl、25CVで)を使用してカラムから溶出させる。SDS-PAGE分析に従い、PTP-1B's含有フラクションを同定し、貯蔵する。PTP-1B_[1-298]を、さらに、POROS 20 HQカラム(1×10cm)を使用したアニオン交換クロマトグラフィーで精製する。カチオン交換クロマトグラフィーからの貯蔵物を濃縮し、緩衝液を75mM NaClおよび5mM DTT含有50mM Tris-HCl、pH7.5で交換する。タンパク質を、カラムに20mL/分で流し、直線NaCl勾配(75-500mM、25CVで)を使用して溶出させる。最終精製を、Sephacryl S-100 HR(Pharmacia)(50mM HEPES、100mM NaCl、3mM DTT、pH7.5)を使用して行う。NMRサンプルは、NaCl(50mM)、DL-1、4-ジチオスレイトールd₁₀(5mM)およびナトリウムアジド(0.02%)含有10%D₂O/90%H₂O Bis-Tris-d₁₉緩衝液(50mM、pH=6.5)溶液中の均質に¹⁵N標識された

P T P - 1 B₁ - 2 9 8 (0.15 mM) および阻害剤 (1 - 2 mM) から成る。

【0139】

¹H - ¹⁵N H S Q C NMR スペクトルを 20 °C で、Bruker DRX500 または DMX600 NMR 分光計で記録する。全 NMR 実験において、パルス磁場勾配を、溶媒シグナルを抑制するために適用する。間接的検出次元での直角位相検出を、States-TPPI 法の使用により達成する。データを Silicon Graphics コンピュータ上で Bruker ソフトウェアを使用して処理し、NMRCompass ソフトウェア (M S I) を使用して分析する。

【0140】

インビボでのグルコースおよびインスリン低下活性を以下の通り評価する：

11 週齢の成熟雄 C 5 7 B L o b / o b マウス (Jackson Lab, Bar Harbor, ME) を、1 ケージあたり 6 匹で逆明暗サイクル (6 : 00 p.m. から 6 : 00 a.m. 点灯) で飼育し、Purina 齧菌類餌および水は自由に摂取できる。1 日目に、尾血液サンプルを 8 : 00 a.m. に採り、血漿グルコースレベルを決定する。動物を無作為にコントロールおよび化合物群に割り振る。群の平均血漿グルコース値を適合させる。次いで、動物に媒体 (0.5 % カルボキシメチルセルロースと 0.2 % T w e e n - 8 0) または媒体中の化合物 (30 mg / kg) を経口投与する。マウスに合計 3 日間毎日投与する。4 日目に、基底血液サンプルを採る。本血漿サンプルを、YSI2700 Dual Channel Biochemistry Analyzer (Yellow Springs Instrument Co., Yellow Springs, OH) を使用してグルコース濃度を、そして E L I S A アッセイを使用してインスリン濃度について分析する。

【0141】

以下の実施例は本発明を説明することを意図し、それらに限定すると解釈してはならない。温度は摂氏度 (°C) で示す。特記しない限り、全ての蒸発は減圧下、好ましくは約 15 から 100 mmHg (= 20 - 133 mbar) 行う。最終生成物、中間体および出発物質の構造は、標準分析法、例えばマイクロ分析、融点 (m p) および分光的特徴 (例えば M S、I R、N M R) により確認する。一般に、略語は当分野で一般的に使用されているものである。

【0142】

方法 A : 4.6 mm × 5 cm C - 8 逆相カラム、3 μm 粒子径、10 - 90 % M e C N / 水 (5 mM 重炭酸アンモニウム) の 2 分にわたる勾配により溶出、4 mL / 分の流速で 50 °C (3 μL 注入)。D A D - U V 検出、220 - 600 nm。

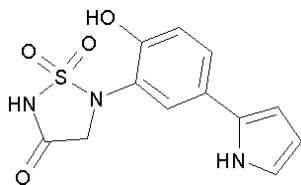
【実施例】

【0143】

実施例 1

5 - [2 - ヒドロキシ - 5 - (1 H - ピロル - 2 - イル) - フェニル] - 1,1 - ジオキソ - 1,2,5 - チアジアゾリジン - 3 - オン

【化 15】



A. 1 - ベンジルオキシ - 4 - ブロモ - 2 - ニトロベンゼン

4 - ブロモ - 2 - ニトロフェノール (226.81 g, 1.04 mol) の D M F (2 L) 溶液を炭酸カリウム (172.55 g, 1.24 mol) で処理する。懸濁液を機械的攪拌により攪拌し、50 °C に加熱する。臭化ベンジル (148 mL, 1.25 mol) を添加し、懸濁液を 62 °C で 3 時間、72 °C でさらに 40 分加熱し、その時点で L C M S により反応が完了したと判断される。懸濁液を濾過し、フィルターケーキを数回 D M F (0.5 L) で洗浄する。水 (5 L) を D M F 溶液に添加し、次いでそれを激しく攪拌しながら徐々に 23 °C まで冷却する。沈殿を濾過し、真空中で乾燥させて、1 - ベンジルオキシ - 4 - ブロモ - 2 - ニトロベンゼンを黄色固体として得る：¹H NMR (CDCl₃) δ 7.89 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 12, 2 Hz, 1H), 7.30 (m, 5H), 6.93 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H)。

【0144】

B. 2-ベンジルオキシ-5-ブロモフェニルアミン

1-ベンジルオキシ-4-ブロモ-2-ニトロベンゼン(10.6 g、34.4 mmol)のEtOH(70 mL)およびAcOH(26 mL)溶液に、鉄粉(9.61 g、172 mmol)を添加する。懸濁液を機械的攪拌により攪拌し、100℃で2時間加熱し、その時点でLCMSにより反応が完了したと判断される。EtOHおよびAcOHを真空で除去する。DCM(250 mL)および水(250 mL)を添加し、懸濁液をメカニカルスターラーで激しく攪拌する。加熱を4時間続け、反応はLCMSで完了したと判断される。懸濁液をセライトを通して濾過し、固体をDCMで洗浄する。濾液を水(250 mL)で洗浄し、DCMで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、2-ベンジルオキシ-5-ブロモフェニルアミンを得る：¹H NMR(CDCl₃) δ 7.39-7.35(m, 5H), 6.87(d, J = 4 Hz, 1H), 6.82(dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 6.72(d, J = 8 Hz, 1H), 5.08(s, 2H), 3.89(br s, 2H); MS(M+1)⁺ = 278, 280.

10

【0145】

C. (2-ベンジルオキシ-5-ブロモフェニルアミノ)-酢酸エチルエステル

2-ベンジルオキシ-5-ブロモフェニルアミン(138.89 g、0.499 mol)のアセトニトリル(2 L)、AcOH(1 L)およびグリオキサール酸エチル(153 mL、0.749 mol)の溶液を11℃に冷却し、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(211.6 g、0.998 mol)を懸濁液として添加する。懸濁液を5分攪拌しその時点でLCMSにより反応が完了したと判断される。AcOHおよびアセトニトリルを真空で除去する。固体をDCMに溶解し、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄する。有機層を飽和NaClで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、シリカゲルのパッドを通して濾過する。生成物を1 L分のDCMで溶出する。真空でのDCMの除去により、(2-ベンジルオキシ-5-ブロモフェニルアミノ)-酢酸エチルエステルを得る：¹H NMR(CDCl₃) δ 7.33(m, 5H), 6.78(dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 6.68(d, J = 8 Hz, 1H), 6.63(d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.08(s, 2H), 4.25(q, J = 8.0 Hz, 2H), 3.90(s, 2H), 1.29(t, J = 8 Hz, 3H); (M + H)⁺ = 364, 366.

20

【0146】

D. 2-ベンジルオキシ-5-ブロモフェニル-N-(t-ブトキシカルボニルスルファモイル)-酢酸エチルエステル

塩化メチレン(250 mL)を0℃に冷却する。クロロスルホニルイソシアネート(23.97 mL、0.27 mol)、続いて2-メチル-2-プロパノール(28.7 mL、0.30 mol)を添加し、溶液を30分攪拌する。2-ベンジルオキシ-5-ブロモフェニルアミノ-酢酸エチルエステル(91.20 g、0.25 mol)およびトリエチルアミン(38.4 mL、0.275 mol)のDCM(250 mL)溶液を、添加漏斗を介して急速に滴下する。溶液を5分攪拌し、その時点でLCMSにより反応が完了したと判断される。DCMを真空で除去する。固体をEtOAcに溶解し、1N HCl溶液で洗浄する。有機層を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮し、2-ベンジルオキシ-5-ブロモフェニル-N-(t-ブトキシカルボニルスルファモイル)-酢酸エチルエステルを得る：¹H NMR(CDCl₃) δ 7.72(d, J = 4 Hz, 1H), 7.47(s, 1H), 7.31-7.27(m, 6H), 6.75(d, J = 12 Hz, 1H), 5.08(s, 2H), 4.44(s, 2H), 4.08(q, J = 8 Hz, 2H), 1.36(s, 9H), 1.17(t, J = 8 Hz, 3H); MS(M-1)⁻ = 541, 543.

30

40

【0147】

E. 5-(2-ベンジルオキシ-5-ブロモフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

2-ベンジルオキシ-5-ブロモフェニル-N-(t-ブトキシカルボニルスルファモイル)-酢酸エチルエステル(114.81 g、0.211 mol)のDCM(560 mL)溶液にTFA(280 mL)を添加する。反応を5分攪拌し、次いで真空で濃縮する。得られる固体をTHF(2 L)に溶解し、溶液を0℃に冷却する。カリウムtert-ブトキシドのTHF溶液(1 M)を、少しずつ、反応がLCMSで完了したと判断されるまで滴下する。水性HCl(350 mL、0.350 mol)を添加し、THFを真空で除去する。NaClを水性相が

50

飽和するまで添加し、その時点でそれを E t O A c (1 L) で抽出する。有機層を飽和 N a C l で抽出し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮し、粗 5-(2-ベンジルオキシ-5-ブロモフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オンを得る。アセトニトリル/水(1:1)からの再結晶により、純粋 5-(2-ベンジルオキシ-5-ブロモフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オンを得る：MS(M-1)⁻ = 395、397。

【0148】

F. 2-[4-ベンジルオキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ピロル-1-カルボン酸 t e r t -ブチルエステル

10 攪拌している 5-(2-ベンジルオキシ-5-ブロモフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン(50mg、0.126mmol)の D M E (2 mL) 溶液に、P d (P P h ₃) ₄ (15mg、0.013mmol)、ピロル-2-ボロン酸-1-カルボン酸 t e r t -ブチルエステル(53mg、0.252mmol)および 250 μL の 2 M N a ₂ C O ₃ 溶液を添加する。溶液を 80℃で18時間加熱する。反応混合物の L C / M S は、出発アリールブロマイドの約90%を確認し、そして混合物 E t O A c および 1 N H C l で希釈する。有機層を分離し、真空で濃縮し、暗褐色油状物を得て、それを逆相クロマトグラフィーを使用して精製して、2-[4-ベンジルオキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ピロル-1-カルボン酸 t e r t -ブチルエステルを得て、それを次工程に直接使用する：MS(M-1)⁻ = 482。

【0149】

G. 2-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ピロル-1-カルボン酸 t e r t -ブチルエステル

20 P d / C (5 mg) の E t O H (5 mL) 中の混合物に、2-[4-ベンジルオキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ピロル-1-カルボン酸 t e r t -ブチルエステル(20mg、0.041mmol)の E t O A c (5 mL) 溶液を添加する。フラスコを H ₂ 雰囲気下に18時間置き、その時点で反応混合物の L C M S はベンジル基の完全な脱保護、ならびに幾分かのピロールの望まない対応するピロリジンへの還元を確認する。粗混合物を分取 H P L C を介して精製して、2-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ピロル-1-カルボン酸 t e r t -ブチルエステルを得て、それを次工程に直接使用する：MS(M-1)⁻ = 392。

【0150】

H. 5-[2-ヒドロキシ-5-(1H-ピロル-2-イル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

2-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ピロル-1-カルボン酸 t e r t -ブチルエステル(5mg、0.013mmol)の D C M (15 mL) 溶液の1滴の T F A を添加する。反応を1時間攪拌する。真空での濃縮、続いて分取 H P L C 精製により、5-[2-ヒドロキシ-5-(1H-ピロル-2-イル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オンを透明フィルムとして得る：MS(M-1)⁻ = 292。

【0151】

実施例 2

以下の化合物を、適当な出発物質および、工程Hを除く以外実施例1に記載の一般法を使用して製造する。実施例2-2は、ベンジルオキシメチルピラゾールボロン酸(Tet Let t, 1993, 34, 8237)を使用して製造する。

10

20

30

40

【表 1】

実施例	化学名	MS(m/z)	保持時間(分) 方法
2-1	5-(4-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン	(M-1) ⁻ = 303	
2-2	5-[2-ヒドロキシ-5-(2H-ピラゾル-3-イル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン	(M-1) ⁻ = 293	
2-3	5-[2-ヒドロキシ-5-(1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン	(M-1) ⁻ = 307	
2-4	5-(5-フラン-3-イル-2-ヒドロキシフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン	(M-1) ⁻ = 293	
2-5	5-[2-ヒドロキシ-5-(1H-ピラゾル-4-イル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン	(M-1) ⁻ = 293	
2-6	5-(4'-アセチル-4-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン	(M-1) ⁻ = 345	
2-7	5-(4'-ベンゾイル-4-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン	(M-1) ⁻ = 407	1.21 A

10

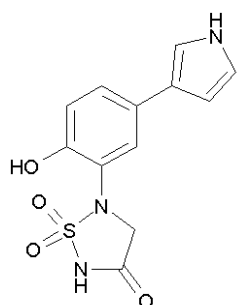
【0152】

20

実施例 3

5-[2-ヒドロキシ-5-(1H-ピロル-3-イル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

【化 16】



30

A. 5-[2-ヒドロキシ-5-(1-トリイソプロピルシラニル-1H-ピロル-3-イル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

表題化合物を、工程Hを除く以外実施例1に準じて、1-トリイソプロピルシラニルピロル-3-ボロン酸を使用して製造する。

【0153】

B. 5-[2-ヒドロキシ-5-(1H-ピロル-3-イル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

5-[2-ヒドロキシ-5-(1-トリイソプロピルシラニル-1H-ピロル-3-イル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン(20mg、0.04mmol)のCH₃CN(2mL)溶液にHF-ピリジン(50%、0.048mL、0.1mmol)を添加し、混合物を環境温度で1.5時間攪拌する。混合物を濃縮し、ギ酸アンモニウムを使用してRPクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を得る：保持時間=0.63分(方法A)；MS(M-1)⁻=292。

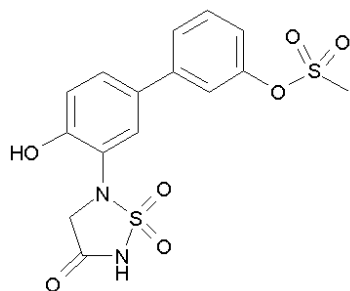
40

【0154】

実施例 4

メタンスルホン酸4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イルエステル

【化 17】



A. メタンスルホン酸 3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルエステル 10

攪拌している 3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェノール(0.050 g、0.227 mmol)のDCM(10 mL)およびトリエチルアミン(0.064 mL、0.449 mmol)溶液に、MSCl(0.035 mL、0.452 mmol)を0℃で滴下する。反応混合物を2.5時間攪拌する。混合物を1N HClに注ぎ、DCMで抽出する(3×15 mL)。有機層を合わせ、濃縮して、メタンスルホン酸 3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルエステルを得る： $(M + NH_4) = 316$ 。

【0155】

B. メタンスルホン酸 4'-ベンジルオキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イルエステル 20

マイクロ波容器中、メタンスルホン酸 3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルエステル(0.060 g、0.201 mmol)、5-(2-ベンジルオキシ-5-プロモフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン(0.04 g、0.101 mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (0.029 g、0.025 mmol)および2M Na_2CO_3 (0.125 mL)を添加する。DMEを添加し、バイアルを蓋し、マイクロ波中、110℃で合計30分置く。反応混合物をセライトを通して濾過し、MeOHで洗浄する。濾液を濃縮し、残渣を5-65% EtOH/H₂Oで溶出するBiotage Splで精製して、メタンスルホン酸 4'-ベンジルオキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イルエステルを得る 30
： $MS(M-1) = 487.2$ 。

【0156】

C. メタンスルホン酸 4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イルエステル

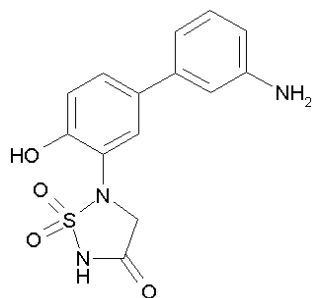
攪拌しているメタンスルホン酸 4'-ベンジルオキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イルエステル(0.010 g、0.020 mmol)のEtOH/EtOAc(1:3、10 mL)溶液に、5% Pd/C(0.005 g)を添加する。混合物をH₂雰囲気下で1.5時間攪拌する。反応混合物をセライトで濾過し、EtOHで洗浄し、濃縮する。残渣を分取HPLCを介して精製して、メタンスルホン酸 4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イルエステルを得る： $MS(M-1) = 397$ 。 40

【0157】

実施例 5

5-(3'-アミノ-4-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

【化 18】



A. 5-(3'-アミノ-4-ベンジルオキシビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン 10

5-(2-ベンジルオキシ-5-ブロモフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン(実施例1、工程E)(1.00g、2.52mmol)、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルアミン(690mg、5.04mmol)およびPd(PPh₃)₄(291mg、0.252mmol)を含む20mLバイアルに、DME(12mL)を添加する。溶液を4個のマイクロ波容器に分け、これらの容器それぞれに、2M Na₂CO₃溶液(1.25mL)を添加する。反応混合物を110℃で45分のマイクロ波照射に付す。4容器の中身を合わせ、真空中で濃縮し、逆相クロマトグラフィーを使用して精製して、5-(3'-アミノ-4-ベンジルオキシビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オンを得て、それをEtOH/水溶離剤を除去することなく、以下の工程に直ぐに使用する：MS(M-1)⁻=408。 20

【0158】

B. 5-(3'-アミノ-4-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

5-(3'-アミノ-4-ベンジルオキシビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オンのEtOH/水溶液に、Pd/C(100mg)のEtOH(10mL)中の混合物を添加する。フラスコをH₂雰囲気下に48時間置く。セライトのパッドを通した濾過によるPd/Cの除去、続いて真空中での濃縮、逆相クロマトグラフィーでの精製により、5-(3'-アミノ-4-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オンを明褐色固体として得る：保持時間=0.63分(方法A)；MS(M-1)⁻=318。 30

【0159】

実施例6

以下の化合物を、適当な出発物質および実施例5に記載の一般法を使用して、製造する。実施例6-17は、脱ベンジル化工程前にメチルエステルからエチルエステルへの変換が必要である。実施例6-18ないし6-22の脱ベンジル化は、Pd(OH)₂を使用して実施し、実施例6-13および6-14については、BBR₃のDCM溶液を使用する。樹脂に結合した(PPh₃)₄を実施例6-13から6-22で使用する。

【表 2】

実施例	化学名	MS(m/z)	保持時間(分) 方法
6-1	5-(4-ヒト ^{ロキシ} -2'-メチル ^ヒ -フェニル-3-イル)-1,1-ジ ^{オキソ} -1,2,5-チアジ ^{アゾ} リジ ^ン -3-オン	(M-1) ⁻ =317	1.02 A
6-2	5-[2-ヒト ^{ロキシ} -5-(1H-イント ^ル -2-イル)-フェニル]-1,1-ジ ^{オキソ} -1,2,5-チアジ ^{アゾ} リジ ^ン -3-オン	(M-1) ⁻ =342	1.19 A
6-3	[4'-ヒト ^{ロキシ} -3'-(1,1,4-トリ ^{オキソ} -1,2,5-チアジ ^{アゾ} リジ ^ン -2-イル)- ^ヒ -フェニル-3-イル]-アセト ^ニ トリル	(M-1) ⁻ =342	
6-4	4'-ヒト ^{ロキシ} -3'-(1,1,4-トリ ^{オキソ} -1,2,5-チアジ ^{アゾ} リジ ^ン -2-イル)- ^ヒ -フェニル-3-カルボ ^ン 酸(2-シア ^ノ エチル)-アミト ^ヰ	(M-1) ⁻ =399	
6-5	3-[4'-ヒト ^{ロキシ} -3'-(1,1,4-トリ ^{オキソ} -1,2,5-チアジ ^{アゾ} リジ ^ン -2-イル)- ^ヒ -フェニル-3-イル]- ^{プロ} ピ ^{オン} 酸メチルエステル	(M-1) ⁻ =389	
6-6	4'-ヒト ^{ロキシ} -3'-(1,1,4-トリ ^{オキソ} -1,2,5-チアジ ^{アゾ} リジ ^ン -2-イル)- ^ヒ -フェニル-3-カルボ ^ン 酸(2-カルバ ^モ イルエチル)-アミト ^ヰ	(M-1) ⁻ =417	
6-7	5-[3'-(2-ア ^{ミノ} エチル)-4-ヒト ^{ロキシ} ^ヒ -フェニル-3-イル]-1,1-ジ ^{オキソ} -1,2,5-チアジ ^{アゾ} リジ ^ン -3-オン	(M-1) ⁻ =347	
6-8	5-(3'-ア ^{ミノ} メチル-4-ヒト ^{ロキシ} ^ヒ -フェニル-3-イル)-1,1-ジ ^{オキソ} -1,2,5-チアジ ^{アゾ} リジ ^ン -3-オン	(M-1) ⁻ =332	
6-9	5-(2-ヒト ^{ロキシ} -5- ^ヒ リジ ^ン -3-イル-フェニル)-1,1-ジ ^{オキソ} -1,2,5-チアジ ^{アゾ} リジ ^ン -3-オン	(M-1) ⁻ =304	0.69 A
6-10	5-(4-ヒト ^{ロキシ} -2'-メト ^{キシ} - ^ヒ -フェニル-3-イル)-1,1-ジ ^{オキソ} -1,2,5-チアジ ^{アゾ} リジ ^ン -3-オン	(M-1) ⁻ =333	0.98 A
6-11	5-(2-ヒト ^{ロキシ} -5- ^ヒ リジ ^ン -4-イル-フェニル)-1,1-ジ ^{オキソ} -1,2,5-チアジ ^{アゾ} リジ ^ン -3-オン	(M-1) ⁻ =304	0.61 A
6-12	[4'-ヒト ^{ロキシ} -3'-(1,1,4-トリ ^{オキソ} -1,2,5-チアジ ^{アゾ} リジ ^ン -2-イル)- ^ヒ -フェニル-4-イル]- ^酢 酸	(M-1) ⁻ =361	0.54 A
6-13	5-(4'-クロ ^ロ -4-ヒト ^{ロキシ} ^ヒ -フェニル-3-イル)-1,1-ジ ^{オキソ} -1,2,5-チアジ ^{アゾ} リジ ^ン -3-オン	(M-1) ⁻ =337	1.15 A
6-14	5-(3'-クロ ^ロ -4-ヒト ^{ロキシ} ^ヒ -フェニル-3-イル)-1,1-ジ ^{オキソ} -1,2,5-チアジ ^{アゾ} リジ ^ン -3-オン	(M-1) ⁻ =337	1.13 A
6-15	5-[2-ヒト ^{ロキシ} -5-(6-メト ^{キシ} ^ヒ リジ ^ン -3-イル)-フェニル]-1,1-ジ ^{オキソ} -1,2,5-チアジ ^{アゾ} リジ ^ン -3-オン	(M-1) ⁻ =334	0.84 A
6-16	5-[5-(6-フル ^オ ロ ^ヒ リジ ^ン -3-イル)-2-ヒト ^{ロキシ} フェニル]-1,1-ジ ^{オキソ} -1,2,5-チアジ ^{アゾ} リジ ^ン -3-オン	(M-1) ⁻ =322	0.76 A
6-17	3-[4'-ヒト ^{ロキシ} -3'-(1,1,4-トリ ^{オキソ} -1,2,5-チアジ ^{アゾ} リジ ^ン -2-イル)- ^ヒ -フェニル-3-イル]- ^{プロ} ピ ^{オン} 酸エチルエステル	(M-1) ⁻ =403	1.19 A

10

20

30

40

【表 3】

6-18	5-(4-ヒドロキシ-3'-メチルビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン	(M-1) ⁻ =317	
6-19	5-(3'-フルオロ-4-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン	(M-1) ⁻ =321	1.06 A
6-20	5-(4'-フルオロ-4-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン	(M-1) ⁻ =321	1.02 A
6-21	5-(4-ヒドロキシ-4'-メチルビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン	(M-1) ⁻ =317	1.11 A
6-22	3-[4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イル]-プロピオニトリル	(M-1) ⁻ =356	1.03 A
6-23	4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-カルボニトリル	(M-1) ⁻ =329	0.94 A
6-24	5-(4-ヒドロキシ-3',5'-ジメチルビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン	(M-1) ⁻ =331	1.24 A
6-25	5-(4-ヒドロキシ-3'-メトキシビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン	(M-1) ⁻ =333	

10

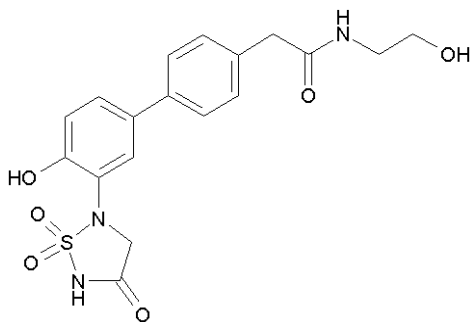
【0160】

20

実施例 7

N-(2-ヒドロキシエチル)-2-[4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-4-イル]-アセトアミド

【化 19】



30

A. 2-[4'-ベンジルオキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-4-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-アセトアミド [4'-ベンジルオキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-4-イル]-酢酸(実施例 6-12、水素化前)(100mg、0.221mmol)の THF (10mL) 溶液に、EDCI (51mg、0.265mmol)、HOBt (36mg、0.265mmol) およびエタノールアミン (0.031mL、0.442mmol) を添加する。反応混合物を 18 時間攪拌し、H₂O/EtOAc で希釈する。有機層を分離し、塩水で洗淨し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固する。分取 HPLC 精製により、2-[4'-ベンジルオキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-4-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-アセトアミドを得て、それを次工程に直接使用する：MS (M-1)⁻ = 494。

40

【0161】

B. N-(2-ヒドロキシエチル)-2-[4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-4-イル]-アセトアミド

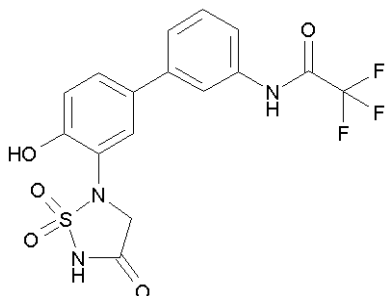
脱ベンジル化を、実施例 5、工程 B に従い行う：保持時間 = 0.64 分(方法 A)；MS (M-1)⁻ = 404。

【0162】

50

実施例 8

2, 2, 2-トリフルオロ-N-[4'-ヒドロキシ-3'-(1, 1, 4-トリオキソ-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イル]-アセトアミド
【化 2 0】



10

A. N-[4'-ベンジルオキシ-3'-(1, 1, 4-トリオキソ-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イル]-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド

5-(3'-アミノ-4-ベンジルオキシビフェニル-3-イル)-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゾリジン-3-オン(実施例 5、工程 A)(100mg、0.244mmol)に、メチルトリフルオロ酢酸メチル(1mL)を添加する。反応混合物を60℃に加熱し、2時間攪拌する。反応物の真空での濃縮により、N-[4'-ベンジルオキシ-3'-(1, 1, 4-トリオキソ-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イル]-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミドを得て、それを次工程に直接使用する：MS(M-1)⁻ = 504。

20

【0163】

B. 2, 2, 2-トリフルオロ-N-[4'-ヒドロキシ-3'-(1, 1, 4-トリオキソ-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イル]-アセトアミド

脱ベンジル化を実施例 5、工程 B に従い行う：保持時間 = 1.08 分(方法 A)；MS(M-1)⁻ = 414。

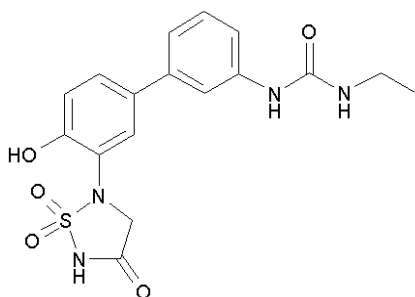
【0164】

実施例 9

1-エチル-3-[4'-ヒドロキシ-3'-(1, 1, 4-トリオキソ-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イル]-ウレア

30

【化 2 1】



A. 1-[4'-ベンジルオキシ-3'-(1, 1, 4-トリオキソ-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イル]-3-エチル-ウレア

40

攪拌している 5-(3'-アミノ-4-ベンジルオキシビフェニル-3-イル)-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゾリジン-3-オン(実施例 5、工程 A)(100mg、0.244mmol)の DCE(10mL)溶液に、エチルイソシアネート(0.04mL、0.488mmol)を添加する。反応混合物を60℃で1時間加熱する。反応混合物の真空での濃縮により、1-[4'-ベンジルオキシ-3'-(1, 1, 4-トリオキソ-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イル]-3-エチルウレア、を得て、それを次工程に直接使用する：MS(M-1)⁻ = 479。

【0165】

B. 1-エチル-3-[4'-ヒドロキシ-3'-(1, 1, 4-トリオキソ-1, 2, 5-チア

50

ジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イル]-ウレア

脱ベンジル化を、実施例 5、工程 B に従い行う：保持時間 = 0.81 分(方法 A)；MS(M-1)⁻ = 389。

【0166】

実施例 10

以下の化合物を、実施例 8 および 9 に記載の一般法を、そして、鈴木反応のために 3-アミノメチルフェニルボロン酸または 3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリンを、および本カップリング反応のために適当な出発物質使用して製造する。実施例 10-1 から 10-4 について、水素化工程はカップリング工程の前である。

【表 4】

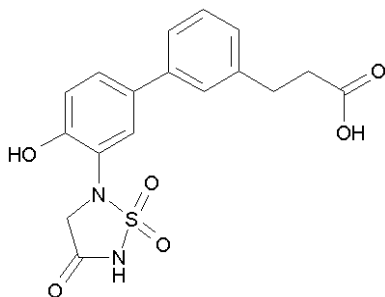
実施例	化学名	MS(m/z)	保持時間(分) 方法
10-1	1-エチル-3-[4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イルメチル]-ウレア	(M-1) ⁻ =403	
10-2	[4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イルメチル]-カルバミン酸メチルエステル	(M-1) ⁻ =390	
10-3	N-[4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イルメチル]-アセトアミド	(M-1) ⁻ =375	
10-4	[4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イルメチル]-カルバミン酸ベンジルエステル	(M-1) ⁻ =466	
10-5	1-エチル-3-[4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-4-イル]-ウレア	(M-1) ⁻ =389	0.76 A

【0167】

実施例 11

3-[4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イル]-プロピオン酸

【化 22】



3-[4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イル]-プロピオン酸メチルエステルを、3-(2-メトキシカルボニルエチル)フェニルボロン酸を使用して、実施例 5 に略記の一般法を使用して製造する。3-[4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イル]-プロピオン酸メチルエステル(133.8 mg、0.324 mmol)のアセトニトリル(1 mL)溶液を水性 NaOH(1 M、0.648 mL)で処理する。溶液を蒸発乾固して、3-[4'-ヒドロキシ-3'-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ビフェニル-3-イル]-プロピオン酸を得る：MS(M-1)⁻ = 375。

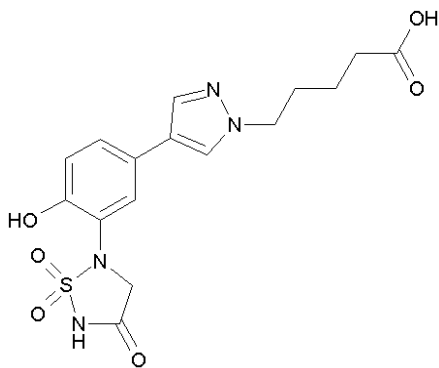
【0168】

実施例 12

5-{4-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン

ー 2 - イル) - フェニル] - ピラゾル - 1 - イル} - ペンタン酸

【化 2 3】



10

5 - { 4 - [4 - ヒドロキシ - 3 - (1 , 1 , 4 - トリオキソ - 1 , 2 , 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - フェニル] - ピラゾル - 1 - イル } - ペンタン酸を、実施例 1 1 に準じて製造する：MS (M - 1)⁻ = 393。

【0169】

実施例 1 3

以下の化合物を、適当な出発物質および以下の改変をした実施例 5 に記載の一般法を使用して、製造する：N - アルキル化 - ピラゾールピナコールボロン酸エステル出発物質を、以下の方法を使用して製造する：4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールを、1 当量の NaH のジメトキシエタン溶液に添加する。適当なアルキルブロマイドを反応混合物に添加し、それを次いで 60 °C に加熱し、続いて LCMS を行う。反応混合物を、精製することなく 5 - (2 - ベンジルオキシ - 5 - プロモフェニル) - 1 , 1 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 - チアジアゾリジン - 3 - オン (実施例 1 、工程 E) とのカップリングに付す。

20

【表 5】

実施例	化学名	MS(m/z)
13-1	5-[2-ヒドロキシ-5-(1-プロピル-1H-ピラゾル-4-イル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン	(M-1) ⁻ =335
13-2	5-[2-ヒドロキシ-5-(1-イソブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン	(M-1) ⁻ =349
13-3	5-{4-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-1H-ピラゾル-1-イル}-ペンタン酸エチルエステル	(M-1) ⁻ =421
13-4	5-[2-ヒドロキシ-5-[1-(4,4,4-トリフルオロブチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン	(M-1) ⁻ =403
13-5	5-[2-ヒドロキシ-5-[1-(3-メチルブチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン	(M-1) ⁻ =363
13-6	5-{4-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-1H-ピラゾル-1-イル}-ペンタニトリル	(M-1) ⁻ =374
13-7	4-{4-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-1H-ピラゾル-1-イル}-ブチロニトリル	(M-1) ⁻ =360

30

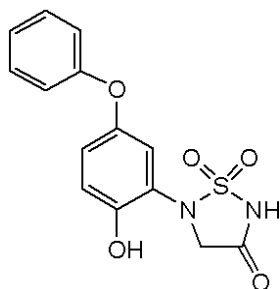
40

【0170】

実施例 1 4

5 - (2 - ヒドロキシ - 5 - フェノキシフェニル) - 1 , 1 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 - チアジアゾリジン - 3 - オン

【化 2 4】



A. 1-ベンジルオキシ-2-ニトロ-4-フェノキシベンゼン

10

炭酸カリウム(1.14 g、8.26 mmol)のDMF(8 mL)懸濁液に、2-ニトロ-4-フェノキシフェノール(1.27 g、5.5 mmol)(J Med Chem, 41, 1540)、続いて臭化ベンジル(0.95 g、5.6 mmol)を添加する。混合物をRTで18時間攪拌し、次いで水に注ぎ、EtOAcで抽出する。有機相を水(3×)、飽和NaCl(1×)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶媒を減圧下除去し、残留油状物を、フラッシュクロマトグラフィーでDCMを使用して、1-ベンジルオキシ-2-ニトロ-4-フェノキシベンゼンを淡黄色固体として溶出する：mp = 84-87℃；¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.47-7.27(m, 8H), 7.17-7.02(m, 3H), 6.95(d, J=8.34 Hz, 2H), 5.17(s, 2H)。

【0171】

B. 2-ベンジルオキシ-5-フェノキシフェニルアミン

20

2-ベンジルオキシ-2-ニトロ-4-フェノキシベンゼン(0.72 g、2.24 mmol)およびインジウム粉(1.0 g、8.7 mmol)のTHF(8 mL)中の混合物に、濃HCl(1.2 mL)を滴下する。混合物をRTで2.5時間攪拌する。この混合物に、2N NaOHを添加し、これはガム状沈殿の形成をもたらす。残渣をEtOAcでトリチュレートし、遠心分離する。溶液をデカントし、溶媒を減圧下で除去して、2-ベンジルオキシ-5-フェノキシフェニルアミンを暗油状物として得る。この物質を直接次工程に使用する。

【0172】

C. (2-ベンジルオキシ-5-フェノキシフェニルアミノ)酢酸メチルエステル

30

2-ベンジルオキシ-5-フェノキシフェニルアミン(0.635 g、2.18 mmol)および炭酸カリウム(0.602 g、4.36 mmol)のDMF(5 mL)中の混合物に、ブromo酢酸メチル(0.334 g、2.18 mmol)を添加する。混合物を60℃で90分攪拌し、次いでさらに150 mgのブromo酢酸メチルを添加し、混合物を60℃で1時間攪拌する。混合物をRTに冷却し、次いで水に注ぎ、EtOAcで抽出する。有機相を水(3×)、飽和NaCl(1×)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶媒を減圧下除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーでDCMを使用して精製して、(2-ベンジルオキシ-5-フェノキシフェニルアミノ)酢酸メチルエステルを油状物として溶出する：¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.44-7.24(m, 7H), 7.00(t, 1H), 6.96-6.91(m, 2H), 6.76(d, J=8.59 Hz, 1H), 6.28(dd, J=8.59, 2.78 Hz, 1H), 6.21(d, J=2.53 Hz, 1H), 5.06(s, 2H), 4.94(s, broad, 1H), 3.85(s, 2H), 3.72(s, 3H)。

【0173】

40

D. N-(t-ブトキシカルボニルスルファモイル)-N-(2-ベンジルオキシ-5-フェノキシフェニル)グリシンメチルエステル

クロロスルホニルイソシアネート(0.23 g、1.62 mmol)の塩化メチレン(3 mL)溶液に、t-ブタノール(0.12 g、1.62 mmol)の塩化メチレン(1 mL)溶液を滴下する。溶液をRTで45分攪拌し、次いで(2-ベンジルオキシ-5-フェノキシフェニルアミノ)酢酸メチルエステル(0.42 g、1.16 mmol)およびトリエチルアミン(0.234 g、2.34 mmol)の塩化メチレン(1.5 mL)溶液を滴下する。混合物をRTで2時間攪拌し、次いで水で洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。残留油状物をフラッシュクロマトグラフィーで塩化メチレンを使用して精製し、N-(t-ブトキシカルボニルスルファモイル)-N-(2-ベンジルオキシ-5-フェノキシフェニル)

50

)グリシンメチルエステルを油状物として溶出する： $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.53-7.37(m, 9H), 7.17(t, 1H), 7.09-6.98(m, 4H), 5.25(s, 2H), 4.66(s, 2H), 3.76(s, 3H), 1.51(s, 9H); MS(M-1)=541。

【0174】

E. N-スルファモイル-N-(2-ベンジルオキシ-5-フェノキシフェニル)グリシンメチルエステル

N-(*t*-ブトキシカルボニルスルファモイル)-N-(2-ベンジルオキシ-5-フェノキシフェニル)グリシンメチルエステル(0.35 g、0.65 mmol)の4 mL トリフルオロ酢酸/塩化メチレン(1:1)溶液を、RTで20分攪拌する。溶媒を減圧下で除去する。塩化メチレンを残渣に添加し、次いで減圧下除去する。得られる油状物をフラッシュクロマトグラフィーで塩化メチレンを使用して精製し、N-スルファモイル-N-(2-ベンジルオキシ-5-フェノキシフェニル)グリシンメチルエステルを油状物として溶出する： $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.50-7.32(m, 8H), 7.11(t, 1H), 7.03-6.98(m, 4H), 5.12(s, 2H), 5.00(br s, 2H), 4.37(s, 2H), 3.68(s, 3H); MS(M-1)=441。

【0175】

F. 5-(2-ベンジルオキシ-5-フェノキシフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オンカリウム塩

N-スルファモイル-N-(2-ベンジルオキシ-5-フェノキシフェニル)グリシンメチルエステル(0.167 g、0.38 mmol)の2 mLのTHF溶液に、THF中、カリウム*t*-ブトキシドの1.0 M溶液(0.38 mL)を添加する。混合物をRTで24時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去して、5-(2-ベンジルオキシ-5-フェノキシフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オンカリウム塩をガム状物質として得る：MS(M-1) $^-$ =409。これを次工程に直接使用する。

【0176】

G. 5-(2-ヒドロキシ-5-フェノキシフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

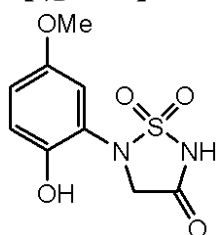
5-(2-ベンジルオキシ-5-フェノキシフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オンカリウム塩(0.18 g、0.4 mmol)の水(15 mL)溶液を、1気圧で10% Pd/C(0.05 g)で24時間水素化する。触媒を濾過し、水を凍結乾燥により除去する。残渣を最少量の水に溶解し、分取HPLCで0%アセトニトリル/水から100%アセトニトリル(+0.1% TFA)の13分にわたる勾配を使用して精製し、5-(2-ヒドロキシ-5-フェノキシフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オンをオフホワイト色固体として溶出する：mp = 153-157°C； $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 9.68(s, broad, 1H), 7.22-7.17(m, 2H), 6.95-6.89(m, 2H), 6.80-6.72(m, 4H), 4.32(s, 2H); MS(M-1) $^-$ =319。

【0177】

実施例 15

5-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

【化25】



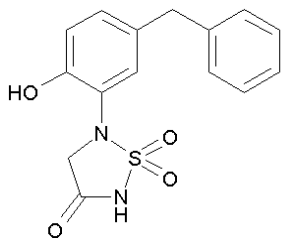
表題化合物を実施例14に準じて、4-メトキシ-2-ニトロフェノールから製造する： $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 6.87(d, J=2.78Hz, 1H), 6.80-6.72(m, 2H), 4.41(s, 2H), 3.61(s, 3H); MS(M-1) $^-$ =257。

【0178】

実施例 16

5-(5-ベンジル-2-ヒドロキシフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

【化 26】



10

A. 5-(5-ベンジル-2-ベンジルオキシフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

5-(2-ベンジルオキシ-5-ブロモフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン(150mg、0.377mmol)および樹脂に結合したPdテトラキス(500mg、0.755mmol)のDME(5mL)を含むマイクロ波バイアルに、ベンジル9-BBN(1.51mL、0.755mmol)、続いて炭酸ナトリウム(0.75mL、1.50mmol)を添加する。反応混合物をマイクロ波で110℃で10分加熱する。混合物をセライトを通して濾過して樹脂を除去し、濾液を真空中で濃縮する。粗油状物をBiotageの逆相シリカを使用して精製し、所望の生成物を直接次工程に使用する。

20

【0179】

B. 5-(5-ベンジル-2-ヒドロキシフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

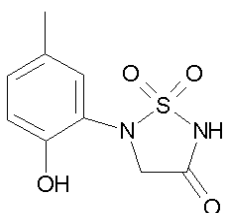
5-(5-ベンジル-2-ヒドロキシフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オンを実施例1、工程Gに準じて、Pd/CをPd(OH)₂に変えて、製造する：¹H NMR(MeOD) δ 8.52(s, 1H), 7.3(d, J=2.27 Hz, 1H), 7.22(m, 2H), 7.12(m, 3H), 6.95(dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.81(d, J=8.3 Hz, 1H), 4.31(s, 2H), 3.86(s, 2H)。保持時間=0.96分(方法A)；(M-H)⁻=317。

【0180】

実施例 17

5-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

【化 27】



30

A. 1-ベンジルオキシ-4-メチル-2-ニトロベンゼン

40

表題化合物を実施例14、工程Aに準じて、4-メチル-2-ニトロフェノールから製造する。

【0181】

B. 2-ベンジルオキシ-5-メチルフェニルアミン

1-ベンジルオキシ-4-メチル-2-ニトロベンゼン(2.4g、9.9mmol)およびPtO₂(0.12g)のEtOAc(45mL)中の混合物を、20psiで1時間水素化する。触媒を次いで濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物を油状物として得る。

【0182】

C. 5-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

50

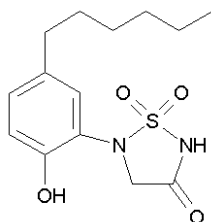
表題化合物を実施例 14、工程 C-G に準じて製造する： $MS(M-1)^- = 241$ 。

【0183】

実施例 18

5-(5-ヘキシル-2-ヒドロキシフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

【化28】



10

A. 4-ベンジルオキシ-3-ニトロベンズアルデヒド

炭酸カリウム(39.75 g、287.6 mmol)を、4-ヒドロキシ-3-ニトロベンズアルデヒド(24.03 g、143.8 mmol)の150 mLのDMF溶液に環境温度でゆっくり添加する。臭化ベンジル(25.6 mL、36.86 g、215.5 mmol)を添加し、混合物を50℃に温め、一晩攪拌する。反応混合物を環境温度に冷却し、水を添加し、混合物をEtOAcおよびジエチルエーテルで抽出する。有機相を水および塩水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空下で濃縮して、4-ベンジルオキシ-3-ニトロベンズアルデヒドを得る。

20

【0184】

B. 1-ベンジルオキシ-4-((Z)-ヘキシ-1-エニル)-2-ニトロベンゼン

ペンチルトリフェニルホスホニウムブロマイド(1.34 g、3.24 mmol)のTHF(50 mL)溶液に、-20℃でn-BuLi(208 mg、ヘキサン中1.6 M)を滴下する。混合物を攪拌する-20℃で30分、および4-ベンジルオキシ-3-ニトロベンズアルデヒド(760 mg、2.96 mmol)のTHF(5 mL)溶液に、滴下する。それを-20℃で5分攪拌後、ゆっくりRTに温め、水でクエンチし、EtOAcで抽出する。有機層を次いで塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮する。残渣をフラッシュカラムで精製して、表題化合物を黄色油状物として得る。

30

【0185】

C. 5-(5-ヘキシル-2-ヒドロキシフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

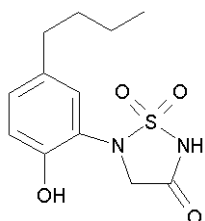
表題化合物を実施例 17、工程 B および C に準じて製造する： $MS(M-1)^- = 311$ 。

【0186】

実施例 19

5-(5-ブチル-2-ヒドロキシフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

【化29】



40

表題化合物を工程 B においてブチルトリフェニルホスホニウムブロマイドをペンチルトリフェニルホスホニウムブロマイドに変えて使用する以外、実施例 18 に準じて製造する： $MS(M-1)^- = 283$ 。

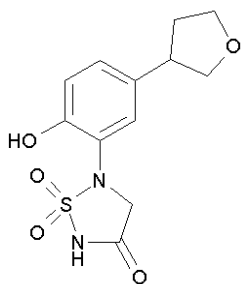
50

【0187】

実施例 20

5-[2-ヒドロキシ-5-(テトラヒドロフラン-3-イル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

【化30】



10

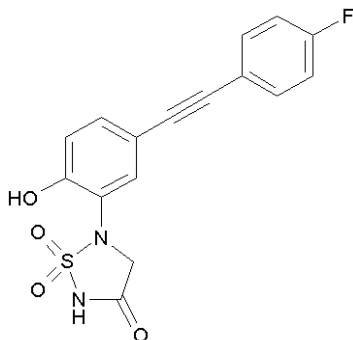
5-[2-ヒドロキシ-5-(テトラヒドロフラン-3-イル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オンを5-(2-ベンジルオキシ-5-フラン-3-イル-フェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン(実施例2-4の合成実施例)から、続いてPd/Cでの水素化により製造する: MS(M-1)⁻ = 297。

【0188】

実施例 21

5-[5-(4-フルオロフェニルエチニル)-2-ヒドロキシフェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

【化31】



30

A. 5-[2-ベンジルオキシ-5-(4-フルオロフェニルエチニル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

5-(2-ベンジルオキシ-5-プロモフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン(実施例1、工程E)(96.2mg、0.242mmol)のジメトキシエタン(4mL)溶液を水性炭酸ナトリウム(2M、0.484mL、0.968mmol)、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-パラジウム(II)ジクロロメタン付加物(19.8mg、0.024mmol)、ヨウ化銅(I)(9.2mg、0.048mmol、20mol%)、および1-エチニル-4-フルオロベンゼン(79.0μL、0.484mmol)と80℃で16時間攪拌する。1N HClを添加し、懸濁液をEtOAcで抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固して、5-[2-ベンジルオキシ-5-(4-フルオロフェニルエチニル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オンを得る: MS(M-1)⁻ = 435。

40

【0189】

B. 5-[5-(4-フルオロフェニルエチニル)-2-ヒドロキシフェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

-78℃の5-[2-ベンジルオキシ-5-(4-フルオロフェニルエチニル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン(17.4mg、0.040mmol)のDCM(1mL)溶液に、三臭化ホウ素(1MのDCM、47.9μL、0.0479mmol

50

)を添加する。反応を20分にわたり23℃に温め、1N HCl(1mL)でクエンチする。得られる懸濁液をEtOAcで抽出する。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固して、5-[5-(4-フルオロフェニルエチニル)-2-ヒドロキシフェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オンを得る：MS(M-1)⁻=345。

【0190】

実施例22

以下の化合物を、適当な出発物質および実施例21に記載の一般法を使用して、製造する。

【表6】

10

実施例	化学名	MS(m/z)
22-1	6-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ヘキシ-5-イニトリル	(M-1) ⁻ =318
22-2	6-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ヘキシ-5-イノイック酸	(M-1) ⁻ =337
22-3	5-[5-(3,3-ジメチルブト-1-イニル)-2-ヒドロキシフェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン	(M-1) ⁻ =307

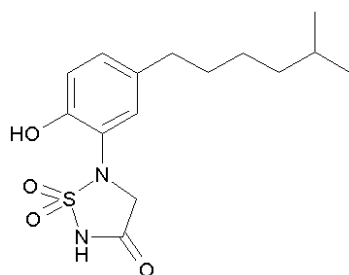
【0191】

実施例23

20

5-[2-ヒドロキシ-5-(5-メチルヘキシル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

【化32】



30

A. 5-[2-ベンジルオキシ-5-(5-メチルヘキシ-1-イニル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

5-[2-ベンジルオキシ-5-(5-メチルヘキシ-1-イニル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オンを、反応を110℃で20分マイクロ波中で行う以外、実施例21、工程Aに準じて、5-メチルヘキシ-1-インを使用して製造する。

【0192】

B. 5-[2-ヒドロキシ-5-(5-メチルヘキシル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

40

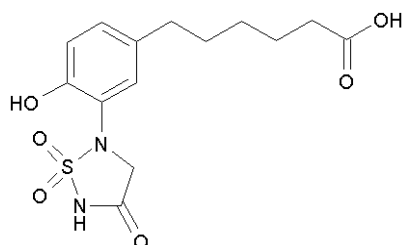
5-[2-ヒドロキシ-5-(5-メチルヘキシル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オンを、Pd(OH)₂をPd/Cの代わりに使用する以外、実施例1、工程Gに準じて製造する：MS(M-1)⁻=325。

【0193】

実施例24

6-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ヘキサン酸

【化 3 3】



6-[4-ベンジルオキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ヘキシ-5-インオイック酸(実施例22-2)およびPd/C(10wt%, 39mg)の水(30mL)の中の懸濁液をH₂雰囲気下で3時間攪拌する。懸濁液を濾過し、蒸発乾固して、6-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ヘキサン酸を得る: MS(M-1)⁻ = 341。

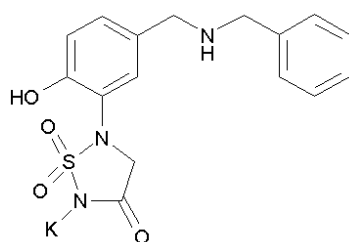
10

【0194】

実施例25

5-[5-(ベンジルアミノメチル)-2-ヒドロキシフェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

【化 3 4】



20

A. 4-ベンジルオキシ-3-ニトロベンズアルデヒド

表題化合物を実施例18、工程Aに記載の通り製造する。

【0195】

B. ベンジル-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロベンジル)-アミン

30

ベンジルアミン(2.2mL、2.16g、20.16mmol)を、4-ベンジルオキシ-3-ニトロベンズアルデヒド(4.31g、16.77mmol)の50mLの1,2-ジクロロエタン(DCE)溶液に環境温度で添加する。2時間後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(10.66g、50.31mmol)、続いてさらに20mLのDCEを添加する。反応をpHを5に調節するのに十分な1N水性HClの添加によりクエンチする。混合物を次いで20分攪拌し、pH11に塩基性化し、EtOAcで抽出する。有機溶液を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空下で濃縮して、ベンジル-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロベンジル)アミンを黄色固体として得る。

【0196】

C. (3-アミノ-4-ベンジルオキシベンジル)-ベンジルカルバミン酸ベンジルエステル

40

クロロギ酸ベンジル(2.485mL、3.01g、17.65mmol)を、ベンジル-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロベンジル)アミンおよび1N NaOH(50mL)のジオキサン(50mL)溶液にRTで添加する。混合物を水およびエーテルに分配し、エーテル溶液を乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して、粗生成物を得る。生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶離剤として40% EtOAcのヘキサン溶液)で精製して、生成物を黄色油状物として得る。

この生成物をEtOAc(50mL)中、酸化白金(0.8g)と水素(1気圧)下6時間攪拌する。混合物を濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(溶離剤として30% EtOAcのヘキサン溶液)に付して、(3-アミノ-4-ベンジルオキシベンジル)-ベン

50

ジルカルバミン酸ベンジルエステルを薄黄色油状物として得る。

【0197】

D. {5-[(ベンジルベンジルオキシカルボニルアミノ)-メチル]-2-ベンジルオキシフェニルアミノ}-酢酸メチルエステル

(3-アミノ-4-ベンジルオキシベンジル)-ベンジルカルバミン酸ベンジルエステル (0.503 g、1.11 mmol)、プロモ酢酸メチル (0.17 g、1.11 mmol)、および炭酸カリウム (0.233 g、1.68 mmol) の DMF (3 mL) 中の混合物を、環境温度で一晩攪拌する。混合物を EtOAc に取り込み、水および塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、粗生成物を得る。シリカゲルクロマトグラフィー (溶離剤として 30% EtOAc のヘキサン溶液) に付して、365 mg の {5-[(ベンジルベンジルオキシカルボニルアミノ)-メチル]-2-ベンジルオキシフェニルアミノ}-酢酸メチルエステルを淡黄色固体として得る。

10

【0198】

E. N-(t-ブトキシカルボニルスルファモイル)-N-((5-ベンジルベンジルオキシカルボニルアミノメチル)-2-ベンジルオキシフェニル)-酢酸メチルエステル

クロスルホニルイソシアネート (0.129 g、0.91 mmol) を、t-ブチルアルコール (0.067 g、0.905 mmol) の DCM (3 mL) 溶液に環境温度で添加する。溶液を 2 時間攪拌し、その後 {5-[(ベンジルベンジルオキシカルボニルアミノ)-メチル]-2-ベンジルオキシフェニルアミノ}-酢酸メチルエステル (365 mg、0.696 mmol) および Et₃N (0.12 g、1.184 mmol) の 3 mL の DCM 中の混合物を添加する。この混合物を一晩攪拌し、次いで水および塩水で洗浄する。有機溶液を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、粗生成物を得る。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離剤として 30% EtOAc のヘキサン溶液) に付して、0.2 g の N-(t-ブトキシカルボニルスルファモイル)-N-((5-ベンジルベンジルオキシカルボニルアミノメチル)-2-ベンジルオキシフェニル)-酢酸メチルエステルを無色油状物として得る。

20

【0199】

F. N-スルファモイル-N-((5-ベンジルベンジルオキシカルボニルアミノメチル)-2-ベンジルオキシフェニル)-酢酸メチルエステル

N-(t-ブトキシカルボニルスルファモイル)-N-((5-ベンジルベンジルオキシカルボニルアミノメチル)-2-ベンジルオキシフェニル)-酢酸メチルエステル (0.2 g、0.286 mmol) を 4 mL の DCM およびトリフルオロ酢酸 1:1 混合物中、環境温度で 2 時間攪拌する。混合物を真空中で濃縮し、DCM に取り込み、再び濃縮する。この方法をさらに 2 回繰り返す。粗生成物を溶離剤として 30% EtOAc のヘキサン溶液を使用するシリカゲルクロマトグラフィーに付して、112 mg の N-スルファモイル-N-((5-ベンジルベンジルオキシカルボニルアミノメチル)-2-ベンジルオキシフェニル)-酢酸メチルエステルを得る。

30

【0200】

G. ベンジル-[4-ベンジルオキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ベンジル]-カルバミン酸ベンジルエステル

カリウム t-ブトキシド (THF 中 1 M、0.37 mL) を、N-スルファモイル-N-((5-ベンジルベンジルオキシカルボニルアミノメチル)-2-ベンジルオキシフェニル)-酢酸メチルエステル (111 mg、0.184 mmol) の 1 mL の THF 溶液に環境温度で添加する。反応を 2 時間攪拌し、次いで 1 mL の 1 N 水性 HCl でクエンチする。混合物を真空中で蒸発乾固し、フラッシュクロマトグラフィーで 20% EtOH の DCM を使用して精製して、100 mg の生成物を得る。カリウム塩を、カリウム t-ブトキシド (THF 中 1 M、0.129 mL) を生成物に添加することにより再生し、続いて真空中で蒸発乾固して、ベンジル-[4-ベンジルオキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-ベンジル]-カルバミン酸ベンジルエステルの塩を得る。

40

【0201】

H. 5-[5-(ベンジルアミノメチル)-2-ヒドロキシフェニル]-1,1-ジオキソ-

50

1, 2, 5-チアジアゾリジン-3-オン

5-[5-(ベンジルアミノメチル)-2-ヒドロキシフェニル]-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゾリジン-3-オンを実施例 1、工程 G に準じて製造する：MS(M+1)⁺=348。

【0202】

実施例 26

以下の化合物を、適当な出発物質および実施例 25 に記載の一般法を使用して、製造する。

【表 7】

実施例	化学名	MS(m/z)
26-1	5-(5-ベンチルアミノメチル-2-ヒドロキシフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン	(M+1) ⁺ =314
26-2	5-{2-ヒドロキシ-5-[(2-メチルベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン	(M+1) ⁺ =378
26-3	5-{5-[(2-エトキシベンジルアミノ)-メチル]-2-ヒドロキシフェニル}-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン	(M+1) ⁺ =392
26-4	5-{2-ヒドロキシ-5-[(2-イソプロポキシベンジルアミノ)-メチル]-フェニル}-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン	(M+1) ⁺ =406
26-5	5-(2-ヒドロキシ-5-[[2-(1-メチル-2-フェニルエトキシ)-ベンジルアミノ]-メチル]-フェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン	(M+1) ⁺ =482

10

20

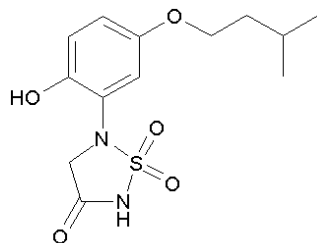
【0203】

実施例 27

5-[2-ヒドロキシ-5-(3-メチルブトキシ)-フェニル]-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゾリジン-3-オン

30

【化 35】



A. 酢酸 4-ベンジルオキシフェニルエステル

攪拌している 4-ベンジルオキシフェノール(20 g、0.10 mol)のピリジン(200 mL)溶液に、酢酸無水物(20.4 g、0.20 mol)、続いて触媒量の DMA P を添加する。混合物を RT で 2 時間攪拌する。反応生成物を EtOAc で希釈し、1N HCl、飽和 NaCl、そして最後に水で洗浄する。有機相を無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、酢酸 4-ベンジルオキシフェニルエステルを得る。

40

【0204】

B. 酢酸 4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニルエステル

酢酸 4-ベンジルオキシフェニルエステル(15 g、61.9 mmol)を DCM(350 mL)に溶解する。濃 HNO₃ をシリカゲル上から添加し、懸濁液を RT で 4 時間攪拌する。シリカゲルを濾過し、DCM で洗浄する。溶媒を蒸発させ、EtOAc、続いて飽和重炭酸ナトリウムを濾液に添加する。有機相を水(3×)および EtOAc で洗浄し、濃縮して、

50

黄色固体を得る。固体をエーテルで洗浄し、濾過し、再びエーテルで洗浄して、酢酸 4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニルエステルを得る。

【0205】

C. 4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェノール

炭酸カリウム (3 g) を、酢酸 4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニルエステル (4.2 g、14.7 mmol) の MeOH/THF (60 mL/30 mL) 溶液に添加し、混合物を RT で 1.5 時間攪拌する。酢酸エチルを混合物に添加し、混合物を 1N HCl、続いて飽和塩化ナトリウムで洗浄する。有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェノールを得る。

【0206】

D. 1-ベンジルオキシ-4-(3-メチルブト-2-エニルオキシ)-2-ニトロベンゼン

1-ベンジルオキシ-4-(3-メチルブト-2-エニルオキシ)-2-ニトロベンゼンを 1-ブロモ-3-メチルブト-2-エンから出発して、実施例 25、工程 D に準じて製造する。

【0207】

E. 2-ベンジルオキシ-5-(3-メチルブトキシ)-フェニルアミン

2-ベンジルオキシ-5-(3-メチルブトキシ)-フェニルアミンを実施例 17、工程 B に準じて、Pt/C を PtO₂ の代わりに使用して製造する。

【0208】

F. 2-ベンジルオキシ-5-(3-メチルブトキシフェニル)-N-(t-ブトキシカルボニルスルファモイル)グリシン tert-ブチルエステル

2-ベンジルオキシ-5-(3-メチルブトキシフェニル)-N-(t-ブトキシカルボニルスルファモイル)グリシン tert-ブチルエステルを、実施例 25、工程 D および E に略記の一般法に従い、製造する。

【0209】

G. 2-ベンジルオキシ-5-(3-メチルブトキシ)-フェニル)-N-(t-ブトキシカルボニルスルファモイル-N'-トリメチルシラニルエチル)-酢酸 tert-ブチルエステル

2-ベンジルオキシ-5-(3-メチルブトキシフェニル)-N-(t-ブトキシカルボニルスルファモイル)グリシン tert-ブチルエステル (1.4 g、2.42 mmol) および 2-トリメチルシラニルエタノール (0.56 g、4.7 mmol) のトルエン (40 mL) の溶液を 0°C に冷却する。トリフェニルホスフィン (1.5 g、5.72 mmol) およびジイソプロピルアゾカルボキシレート (1.14 g、5.63 mmol) を添加する。氷浴を除き、混合物を RT で一晩攪拌する。混合物を濃縮してトルエンを除去する。粗物質をヘキサンに溶解し、トリフェニルホスフィンオキシド副生成物を濾取する。濾液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、2-ベンジルオキシ-5-(3-メチルブトキシ)-フェニル)-N-(t-ブトキシカルボニルスルファモイル-N'-トリメチルシラニルエチル)-酢酸 tert-ブチルエステルを得る。

【0210】

H. [[2-ベンジルオキシ-5-(3-メチルブトキシ)-フェニル]-N-スルファモイル-(N'-トリメチルシラニルエチル)]カルバミン酸

[[2-ベンジルオキシ-5-(3-メチルブトキシ)-フェニル]-N-スルファモイル-(N'-トリメチルシラニルエチル)]カルバミン酸を実施例 25、工程 F に準じて製造する。

【0211】

I. 5-[2-ベンジルオキシ-5-(3-メチルブトキシ)-フェニル]-1,1-ジオキソ-2-(2-トリメチルシラニルエチル)-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAt) および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド (EDCI) を、[[2-ベン

10

20

30

40

50

ジルオキシ-5-(3-メチルブトキシ)-フェニル]-N-スルファモイル-(N'-トリメチルシラニルエチル)]カルバミン酸(1.1 g、1.75 mmol)のTHF(25 mL)溶液に添加する。反応混合物をRTで5分攪拌し、トリエチルアミンを懸濁液に添加する。混合物をRTで一晩攪拌する。酢酸エチルを懸濁液に添加し、1N HCl、次いで水で洗浄する。有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗物質をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、5-[2-ベンジルオキシ-5-(3-メチルブトキシ)-フェニル]-1,1-ジオキソ-2-(2-トリメチルシラニルエチル)-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オンを得る。

【0212】

J. 5-[2-ベンジルオキシ-5-(3-メチルブトキシ)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

5-[2-ベンジルオキシ-5-(3-メチルブトキシ)-フェニル]-1,1-ジオキソ-2-(2-トリメチルシラニルエチル)-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン(460 mg、0.91 mmol)のTHF(16 mL)溶液に、TBAF(THF中0.5 M、3.48 mL、1.81 mmol)を添加し、混合物を1.5時間還流する。反応混合物をEtOAc添加後、1N HCl溶液(4×)および塩水(1×)で洗浄する。それを次いでMgSO₄で乾燥させ、濃縮して、表題化合物を得る。

【0213】

K. 5-[2-ヒドロキシ-5-(3-メチルブトキシ)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

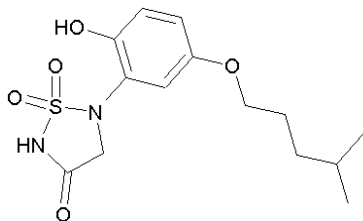
5-[2-ヒドロキシ-5-(3-メチルブトキシ)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オンを実施例1、工程Gに略記の一般法に従い製造する：MS(M-1)⁻ = 313。

【0214】

実施例 28

5-[2-ヒドロキシ-5-(4-メチルペンチルオキシ)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

【化36】



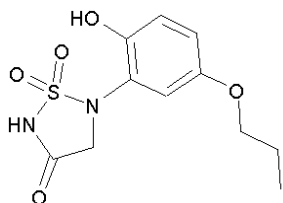
5-[2-ヒドロキシ-5-(4-メチルペンチルオキシ)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オンを実施例27に準じて、工程Dにおいて1-ブロモ-4-メチルペンタンを使用して製造する：MS(M-1) = 327。

【0215】

実施例 29

5-(2-ヒドロキシ-5-プロポキシフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

【化37】



5-(2-ヒドロキシ-5-プロポキシフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チア

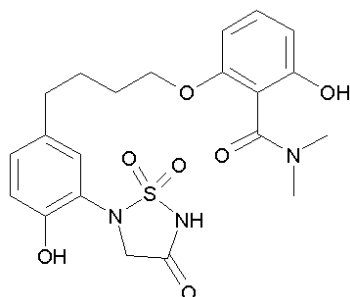
ジアゾリジン-3-オンを以下の改変をして、実施例27に準じて製造する：工程Dに使用する出発物質は3-プロモプロペンであり、工程Eのニトロ還元をAcOH/EtOH中の鉄(実施例1、工程B)を使用して行い、アニリンを得る： $MS(M-1)=285$ 。

【0216】

実施例30

2-ヒドロキシ-6-{4-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ブトキシ}-N,N-ジメチルベンズアミド

【化38】



10

A. 2-Bu-3-エニルオキシ-6-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル

メチル2,6-ジヒドロキシベンゾエートおよびブト-3-エン-1-オールから、実施例27、工程Gに準じて、DEADをDIADの代わりに使用して製造する： $MS(M-1)^+ = 221$ 。

20

【0217】

B. 2-ベンジルオキシ-6-ブト-3-エニルオキシ安息香酸メチルエステル

2-ブト-3-エニルオキシ-6-ヒドロキシ安息香酸メチルエステルから、実施例1、工程Aに準じて製造する。

【0218】

C. 2-ベンジルオキシ-6-ブト-3-エニルオキシ安息香酸

2-ベンジルオキシ-6-ブト-3-エニルオキシ安息香酸メチルエステル(1.2 g、3.68 mmol)およびNaOH(589 mg、6 N溶液)の水(2.5 mL)、MeOH(6 mL)およびTHF(20 mL)の混合物を60℃で24時間、次いで90℃で5日間加熱する。溶媒除去後、残渣を1 N HCl溶液でpH2に酸性化する。EtOAcを抽出物に添加し、有機相を水および塩水で洗浄する。次いでそれを乾燥させ、濃縮して、表題化合物を黄色液体として得る。

30

【0219】

D. 2-ベンジルオキシ-6-ブト-3-エニルオキシベンゾイルクロライド

攪拌している2-ベンジルオキシ-6-ブト-3-エニルオキシ安息香酸(800 mg、2.45 mmol)の15 mL DCMおよび1滴DMFの溶液に、塩化オキサリル(0.86 mL、9.82 mmol)を添加する。溶液を環境温度で一晩攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、残渣をDCMに溶解し、次いでDCMを減圧下で再び除去し、3回繰り返して、生成物を黄色液体として得る。

【0220】

40

E. 2-ベンジルオキシ-6-ブト-3-エニルオキシ-N,N-ジメチルベンズアミド

2-ベンジルオキシ-6-ブト-3-エニルオキシベンゾイルクロライド(1.2 g、3.6 mmol)およびジメチルアミン(THF中2 N、10.9 mL、21.8 mmol)のTHF(20 mL)中の混合物を環境温度で18時間攪拌する。溶媒除去後、水を添加し、EtOAcを使用して抽出する。有機相を次いで水、塩水で洗浄し、乾燥させる。それを次いで濃縮して、表題化合物を赤色液体として得る。

【0221】

F. 2-ベンジルオキシ-6-{4-[4-ベンジルオキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ブトキシ}-N,N-ジメチルベンズアミド

50

攪拌している 2-ベンジルオキシ-6-ブト-3-エニルオキシ-N,N-ジメチルベンズアミド (112 mg, 0.35 mmol) の 2 mL の TH 溶液に、0 °C で、9-BBN (0.72 mL, 0.36 mmol、THF 中 0.5 M) を添加する。溶液を環境温度に温め、一晩攪拌する。溶媒を減圧下除去し、残渣を 4 mL の DME および 0.5 mL の H₂O に溶解する。この溶液に、5-(2-ベンジルオキシ-5-ブロモフェニル)-1,1-ジオキソ-1,1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン (実施例 1、工程 E; 114 mg, 0.29 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (10 mg) および K₂CO₃ (120 mg, 0.87 mmol) を添加する。混合物をマイクロ波で 120 °C で 50 分処理する。懸濁液を濾過し、溶媒を減圧下で除去して、生成物を暗色液体として得る：MS (M-1)⁻ = 642。

【0222】

10

G. 2-ヒドロキシ-6-{4-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ブトキシ}-N,N-ジメチルベンズアミド

2-ベンジルオキシ-6-{4-[4-ベンジルオキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ブトキシ}-N,N-ジメチルベンズアミドから、実施例 1、工程 G に準じて製造する：MS (M-1)⁻ = 462。

【0223】

実施例 31

以下の化合物を、適当な出発物質および実施例 30 に記載の一般法を使用して、製造する。

20

【表 8】

実施例	化学名	MS(m/z)
31-1	2-ヒドロキシ-6-{5-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ペンチルオキシ}-N,N-ジメチルベンズアミド	(M-1) ⁻ =476
31-2	2-ヒドロキシ-6-{6-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ヘキシルオキシ}-N,N-ジメチルベンズアミド	(M-1) ⁻ =490
31-3	2-フルオロ-6-{6-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ヘキシルオキシ}-N,N-ジメチルベンズアミド	(M-1) ⁻ =492
31-4	2-ヒドロキシ-6-{7-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-ヘプチルオキシ}-N,N-ジメチルベンズアミド	(M-1) ⁻ =504

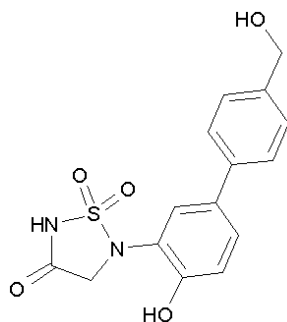
30

【0224】

実施例 32

5-(4-ヒドロキシ-4'-ヒドロキシメチルビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

【化 39】



40

A. 5-[2-ベンジルオキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

攪拌している 5-(2-ベンジルオキシ-5-ブロモフェニル)-1,1-ジオキソ-1

50

ー1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン(実施例1、工程E)(100mg、0.25mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(127mg、0.50mmol)および CH_3COOK (74mg、0.75mmol)の3mLのDMF中の混合物に、 Pd(dppf)Cl_2 (10mg、10%重量)を添加する。懸濁液を脱気し、100℃で一晩攪拌する。混合物を濾過し、濾液を次工程に直接使用する： $\text{MS}(\text{M}-1)^- = 443$ 。

【0225】

B. 5-(4-ベンジルオキシ-4'-ヒドロキシメチルビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

上記溶液に、(4-ヨードフェニル)-メタノール(88mg、0.38mmol)、 Cs_2CO_3 (326mg、1.0mmol)および $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (10mg、10%重量)を添加する。懸濁液を脱気し、85℃で3時間加熱する。溶媒を減圧下で除去して、生成物を赤色液体として得る： $\text{MS}(\text{M}-1)^- = 423$ 。

10

【0226】

C. 5-(4-ヒドロキシ-4'-ヒドロキシメチルビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

5-(4-ベンジルオキシ-4'-ヒドロキシメチルビフェニル-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オンから、実施例1、工程Gに準じて製造する： $\text{MS}(\text{M}-1)^- = 333$ 。

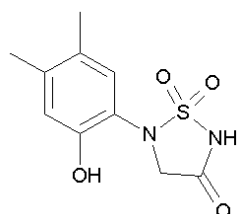
【0227】

実施例33

20

5-(2-ヒドロキシ-4,5-ジメチルフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

【化40】



A. N-(2-ヒドロキシ-4,5-ジメチルフェニル)アセトアミド

30

攪拌している2-アミノ-4,5-ジメチルフェノール(450mg、3.28mmol)の10mLのTHFおよび10mL飽和 NaHCO_3 の懸濁液に、アセチルクロライド(0.25mL、3.45mmol)を0℃で滴下する。懸濁液を環境温度に温め、2時間攪拌する。懸濁液を濾過し、濾液を1N HCl でpH4-5に調節する。懸濁液をEtOAcで抽出する。有機層を水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶媒を減圧下で除去して、粗生成物を薄黄色固体として得る： $\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 8.47(s, 1H), 7.32(s, 1H), 6.80(s, 1H), 6.68(s, 1H), 2.23(s, 3H), 2.18(s, 3H), 2.14(s, 3H); $\text{MS}(\text{M}-1)^- = 178$ 。

【0228】

B. N-(2-ベンジルオキシ-4,5-ジメチルフェニル)-アセトアミド

N-(2-ヒドロキシ-4,5-ジメチルフェニル)アセトアミドから、実施例1、工程Aに準じて製造する： $\text{MS}(\text{M}-1)^- = 268$ 。

40

【0229】

C. 2-ベンジルオキシ-4,5-ジメチルフェニルアミン

N-(2-ベンジルオキシ-4,5-ジメチルフェニル)アセトアミド(800mg、2.97mmol)を6mL EtOH中、 KOH (999mg、17.8mmol)の水(2mL)溶液と一晩還流する。溶液を水で希釈し、EtOAcで抽出する。有機層を水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶媒を減圧下で除去して、生成物を薄赤色液体として得る： $\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.44-7.30(m, 5H), 6.67(s, 1H), 6.55(s, 1H), 5.04(s, 2H), 3.64(s, 2H), 2.15(s, 3H), 2.13(s, 3H); $\text{MS}(\text{M}+1)^+ = 228$ 。

【0230】

50

D. 5-(2-ヒドロキシ-4,5-ジメチルフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

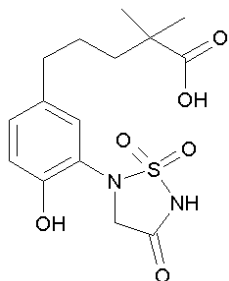
2-ベンジルオキシ-4,5-ジメチルフェニルアミンから、実施例14、工程C-Gに準じて製造する： $MS(M-1)^- = 255$ 。

【0231】

実施例34

5-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-2,2-ジメチルペンタン酸

【化41】



10

表題化合物を実施例30、工程FおよびGに準じて、工程Fにおいて2,2-ジメチルペント-4-エノイック酸から出発して製造する： $MS(M-1)^- = 355$ 。

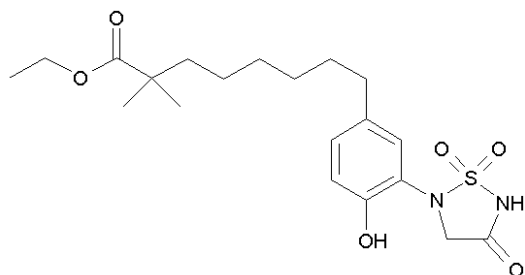
【0232】

20

実施例35

8-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-2,2-ジメチルオクタン酸エチルエステル

【化42】



30

A. 2,2-ジメチルオクト-7-エノイック酸エチルエステル

イソ酪酸エチルエステル(1.0 g、8.62 mmol)のTHF(2 mL)溶液に、 -78°C で、LDA(THF中2 M、4.31 mL、8.62 mmol)のTHF(5 mL)を添加し、得られる混合物をRTに温め、20分攪拌する。それを次いで -78°C に再冷却し、6-ブロモヘキシ-1-エン(1.4 g、8.62 mmol)のTHF(2 mL)溶液を添加する。混合物を次いでRTに温め、 40°C で24時間攪拌する。水を添加し、EtOAcを抽出に使用する。有機層を水、塩水で洗浄し、乾燥させる。濃縮残渣を次いでフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を黄色液体として得る。

40

【0233】

B. 8-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-2,2-ジメチルオクタン酸エチルエステル

表題化合物を、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、2-(ジ-*t*-ブチルホスフィン)ビフェニルおよびトリエチルアミンを $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ および K_2CO_3 の代わりに使用する以外、実施例30、工程FおよびGに準じて製造する； $MS(M-1)^- = 425$ 。

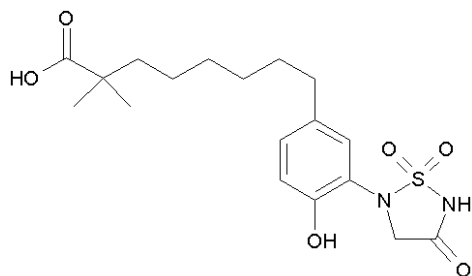
【0234】

実施例36

8-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-2,2-ジメチルオクタン酸

50

【化 4 3】



A. 2,2-ジメチルオクト-7-エノイック酸

10

表題化合物を実施例 30、工程 C に準じて製造する。

【0 2 3 5】

B. 8-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-2,2-ジメチルオクタン酸

表題化合物を実施例 35、工程 B に準じて製造する： $MS(M-1)^- = 397$ 。

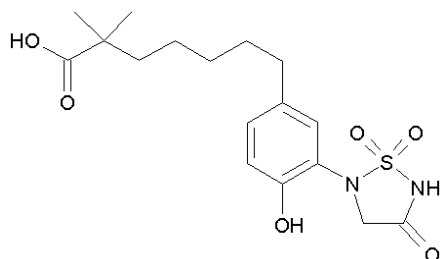
【0 2 3 6】

実施例 37

7-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-2,2-ジメチルヘプタン酸

【化 4 4】

20



表題化合物を実施例 36 に準じて、5-ブロモペント-1-エンから出発して製造する： $MS(M-1)^- = 383$ 。

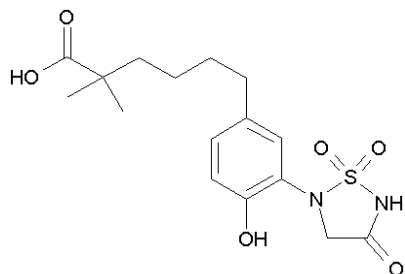
30

【0 2 3 7】

実施例 38

6-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-2,2-ジメチルヘキサン酸

【化 4 5】



40

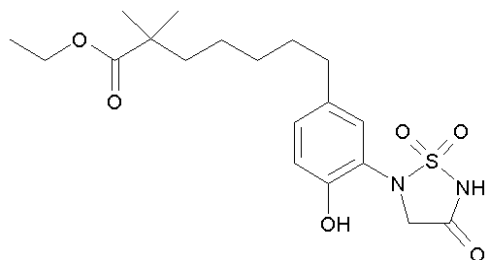
表題化合物を実施例 36 に準じて、イソ酪酸エチルエステルから出発して、製造する： $MS(M-1)^- = 369$ 。

【0 2 3 8】

実施例 39

7-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-2,2-ジメチルヘプタン酸エチルエステル

【化 4 6】



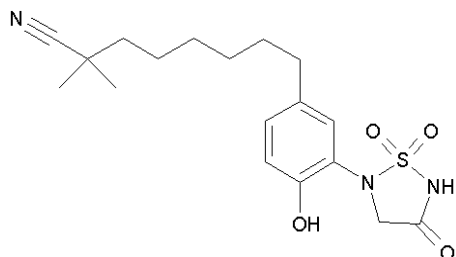
表題化合物を実施例 35 に準じて 5-ブロモペント-1-エンから出発して、製造する
: MS (M-1)⁻ = 411。 10

【0239】

実施例 40

8-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-2,2-ジメチルオクタンニトリル

【化 4 7】



20

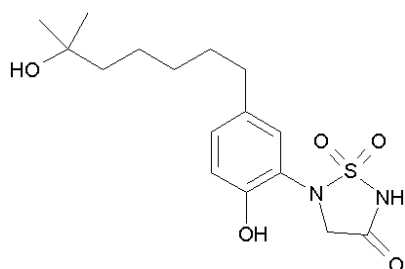
表題化合物を実施例 35 に準じて、イソブチロニトリルから出発して製造する: MS (M-1)⁻ = 411。

【0240】

実施例 41

5-[2-ヒドロキシ-5-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

【化 4 8】



30

A. 2-メチルヘプト-6-エン-2-オール

マグネシウム (89 mg、3.70 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、5-ブロモペント-1-エン (500 mg、3.36 mmol) を滴下し、混合物を 2 時間還流する。それを -78 °C に冷却後、アセトン (0.25 mL、3.36 mol) を滴下する。混合物を次いで環境温度で 18 時間攪拌する。5% HCl 溶液を添加し、EtOAc を抽出に使用する。有機層を水、塩水で洗浄し、乾燥させる。それを次いで濃縮して、表題化合物を薄黄色液体として得る。 40

【0241】

B. 5-[2-ヒドロキシ-5-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

表題化合物を実施例 35、工程 B に準じて製造する: MS (M-1)⁻ = 355。

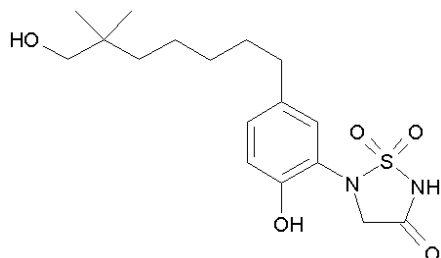
【0242】

実施例 42

50

5-[2-ヒドロキシ-5-(7-ヒドロキシ-6,6-ジメチルヘプチル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

【化49】



10

A. 2,2-ジメチルヘプト-6-エン-1-オール

LiAlH₄ (THF中1M、6.74mL、6.74mmol)のTHF(10mL)溶液に、0℃で、2,2-ジメチルヘプタン酸エチルエステル(実施例37からの中間体)(700mg、4.49mmol)のTHF(5mL)溶液を添加し、混合物を環境温度で18時間攪拌する。水を添加し、混合物をEtOAcで抽出する。有機層を水および塩水で洗浄する。次いでそれを乾燥させ、濃縮して、表題化合物を黄色液体として得る。

【0243】

B. 7-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-2,2-ジメチルヘプタン酸

20

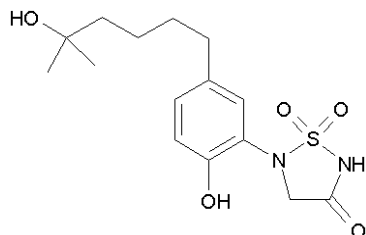
表題化合物を実施例35、工程Bに準じて製造する：MS(M-1)⁻ = 369。

【0244】

実施例43

5-[2-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

【化50】



30

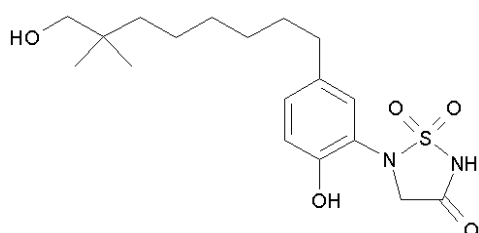
表題化合物を実施例41に準じて、4-ブロモブト-1-エンから出発して製造する：MS(M-1)⁻ = 341。

【0245】

実施例44

5-[2-ヒドロキシ-5-(8-ヒドロキシ-7,7-ジメチルオクチル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

【化51】



40

表題化合物を実施例42に準じて、6-ブロモヘキシ-1-エンから出発して製造する：MS(M-1)⁻ = 383。

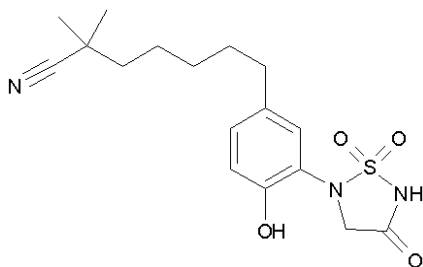
【0246】

50

実施例 4 5

7-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-2,2-ジメチルヘプタンニトリル

【化 5 2】



10

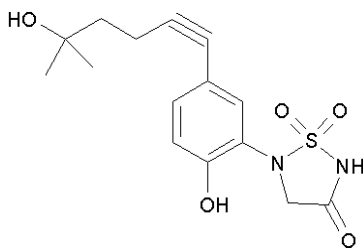
表題化合物を実施例 3 5 に準じて、イソブチロニトリルおよび 5-ブロモペント-1-エンから製造する：MS (M-1)⁻ = 364。

【0247】

実施例 4 6

5-[2-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシ-1-イニル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

【化 5 3】



20

A. ペント-4-インオイック酸メチルエステル

ペント-4-インオイック酸 (3 g、30.61 mmol) のトルエン (48 mL) および MeOH (12 mL) 溶液に、トリメチルシリルジアゾメタン (ヘキサン中 2 M、16.07 mL、32.14 mmol) を滴下し、混合物を環境温度で 3 時間攪拌する。1 N HCl を滴下し、水を添加する。EtOAc を抽出に使用する。有機層を飽和 NaHCO₃、塩水で洗浄し、乾燥させる。溶媒を減圧下除去し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を無色油状物として得る。

30

【0248】

B. 2-メチルヘキシ-5-イン-2-オール

ペント-4-インオイック酸メチルエステル (440 mg、3.9 mmol) の Et₂O (10 mL) 溶液に、メチルマグネシウムブロマイド (Et₂O 中 3 M、5.2 mL、15.6 mmol) を滴下し、混合物を環境温度で 3 時間攪拌する。反応混合物を次いで 1 N HCl および Et₂O の混合物に注ぎ、激しく攪拌する。エーテル層を分離し、飽和 NaHCO₃、塩水で洗浄し、乾燥させる。溶媒を減圧下で除去して、表題化合物を薄黄色液体として得る。

40

【0249】

C. 5-[2-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシ-1-イニル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

表題化合物を、Pd(dppf)Cl₂、CuCl および Et₃N を Pd(PPh₃)₄ および K₂CO₃ の代わりに使用する以外、実施例 30、工程 F に準じて、5-(5-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オンおよび 2-メチルヘキシ-5-イン-2-オールから出発して製造する：MS (M-1)⁻ = 364。

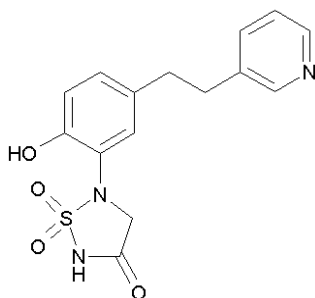
【0250】

実施例 4 7

50

5-[2-ヒドロキシ-5-(2-ピリジン-3-イル-エチル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

【化54】



10

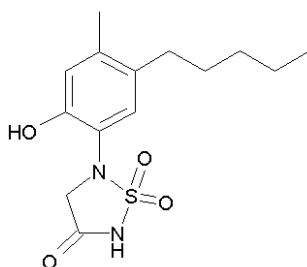
表題化合物を、実施例35、工程Bに準じて3-ビニルピリジンで出発して、脱ベンジル化のためにPd/Cを使用して、製造する：MS(M-1)⁻ = 332。

【0251】

実施例48

5-(2-ヒドロキシ-4-メチル-5-ペンチルフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

【化55】



20

A. 4-ベンジルオキシ-1-ブロモ-2-メチルベンゼン

表題化合物を実施例1、工程Aに準じて、4-ブロモ-3-メチルフェノールから製造する。

【0252】

B. 1-ベンジルオキシ-4-ブロモ-5-メチル-2-ニトロベンゼン

4-ベンジルオキシ-1-ブロモ-2-メチルベンゼン(13.4g、48.4mmol)をAcOH(100mL)に加熱しながら溶解し、RTに冷却後、HNO₃(65%、4.4mL、96.8mmol)を滴下する。濃H₂SO₄(0.5mL)を添加し、混合物を70℃に加熱する。さらに濃H₂SO₄(0.5mL)を添加し、混合物を100℃に加熱する。混合物を次いでEtOAcで抽出し、ヘキサンおよび濃縮する。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(2%EtOAc/ヘキサン)で精製して、表題化合物をオレンジ色固体として得る。

【0253】

C. 2-ベンジルオキシ-5-ブロモ-4-メチルフェニルアミン

表題化合物を実施例1、工程Bに準じて製造する。

【0254】

D. 5-(2-ベンジルオキシ-5-ブロモ-4-メチルフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

表題化合物を実施例25、工程D-Gに準じて製造する。

【0255】

E. 5-(2-ヒドロキシ-4-メチル-5-ペンチルフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン

表題化合物を1-ペンテニルボロン酸を使用して、実施例1、工程FおよびGに準じて製造する：保持時間 = 1.21分(方法A)MS(M-1)⁻ = 311。

【0256】

30

40

50

実施例 49

以下の化合物を、適当なボロン酸を使用して実施例 48 に準じて製造する。

【表 9】

実施例	化学名	MS(m/z)	保持時間(分) 方法
49-1	5-(2-ヒドロキシ-4-メチル-5-プロピルフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン	(M-1) ⁻ =283	1.01
49-2	5-(5-ヘプチル-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン	(M-1) ⁻ =339	1.39
49-3	5-[5-(2-シクロヘキシルエチル)-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン	(M-1) ⁻ =351	1.49

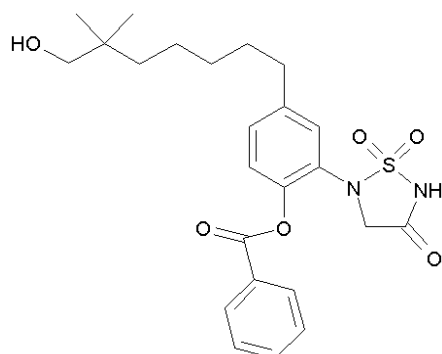
10

【0257】

実施例 50

安息香酸 4-(7-ヒドロキシ-6,6-ジメチルヘプチル)-2-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニルエステル

【化 56】



20

5-[2-ヒドロキシ-5-(7-ヒドロキシ-6,6-ジメチルヘプチル)-フェニル]-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン(実施例 42)(320 mg、0.78 mmol)のカリウム塩の DMF (5 mL) 溶液に、0 °C で、KOtBu (THF 中 1 M、0.78 mL、0.78 mmol) を滴下する。それを 2 分攪拌後、ベンゾイルクロライド (0.090 mL、0.78 mmol) を滴下する。混合物を 5 分攪拌する。水 (5 滴) を添加し、混合物を HPLC 精製に付して、表題化合物を白色固体として単離する：MS (M-1)⁻ = 473。

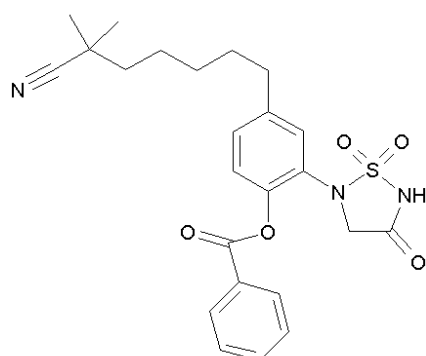
30

【0258】

実施例 51

安息香酸 4-(6-シアノ-6,6-ジメチルヘキシル)-2-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニルエステル

【化 57】



40

表題化合物を、8-[4-ヒドロキシ-3-(1,1,4-トリオキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-2-イル)-フェニル]-2,2-ジメチルオクタンニトリル(実施例 40)か

50

ら出発して、実施例 50 に準じて製造する
： $MS(M-1)^- = 378$ 。

【0259】

以下の表は、本発明の代表的化合物のヒト PTP-1B に対する阻害活性 (IC_{50} 値) を示す。

【0260】

【表 10】

化合物	IC_{50} (nM)
実施例番号 2-5	80 nM
実施例番号 13-7	86 nM

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/046544

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D285/10 C07D417/10 A61K31/433 A61K31/4439 A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/041799 A (ASTRAZENECA AB ET AL) 21 May 2004 (2004-05-21) the whole document	1-40
X	WO 03/082841 A (NOVARTIS AG ET AL) 9 October 2003 (2003-10-09) the whole document, particularly example 44	1-40

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 March 2007

Date of mailing of the international search report

16/03/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Allard, Michel

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/046544

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 26-31 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/046544

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 2004041799	A	21-05-2004	AU	2003278392 A1	07-06-2004
WO 03082841	A	09-10-2003	AU	2003224030 A1	13-10-2003
			BR	0308974 A	15-02-2005
			CA	2480562 A1	09-10-2003
			CN	1646508 A	27-07-2005
			EP	1492780 A1	05-01-2005
			JP	2005535568 T	24-11-2005
			MX	PA04009633 A	11-01-2005
			US	2005090502 A1	28-04-2005

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	

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

- (72)発明者 デイビッド・バーンズ
アメリカ合衆国 0 2 4 6 8 マサチューセッツ州ウェイバン、バリック・ロード 2 3 7 番
- (72)発明者 ゲイリー・マーク・コッポラ
アメリカ合衆国 0 7 8 2 8 ニュージャージー州バド・レイク、オールダーズゲイト・サークル 1 8 番
- (72)発明者 ロバート・エドソン・デイモン
アメリカ合衆国 0 1 7 4 8 マサチューセッツ州ホプキントン、ジョーダン・ロード 1 3 番
- (72)発明者 中嶋 勝正
アメリカ合衆国 0 1 8 9 0 マサチューセッツ州ウィンチェスター、ナッソー・ドライブ 1 9 番
- (72)発明者 ブライアン・クリストファー・ローデンブッシュ
アメリカ合衆国 0 6 4 0 3 コネチカット州ビーコン・フォールズ、ライス・レイン・エクステンション 1 0 3 番
- (72)発明者 トラビス・スタムズ
アメリカ合衆国 0 1 7 7 5 マサチューセッツ州ストウ、ロビンウッド・レイン 2 3 番
- (72)発明者 シドニー・ウルフ・トピオル
アメリカ合衆国 0 7 4 1 0 ニュージャージー州フェア・ローン、ラフィエット・プレイス 1 5 番
- (72)発明者 サラスサニ・ララレイジ・ベダナンダ
アメリカ合衆国 0 1 5 4 5 マサチューセッツ州シュルーズベリー、コックス・レイン 4 番

F ターム (参考) 4C036 AD06

4C063 AA01 BB06 CC67 CC75 DD04 DD06 DD12 DD22 DD67 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC85 GA02 GA07 GA10 MA01 MA04 NA14
ZA01 ZA39 ZA42 ZA45 ZA66 ZA70 ZA97 ZB02 ZB26 ZB35
ZC20 ZC33 ZC35

【要約の続き】

症、血管再狭窄、過敏性腸症候群、膵炎、脂肪細胞腫瘍および脂肪肉腫のような癌腫、異脂肪血症、およびインスリン抵抗性が示される他の障害の予防および／または処置に使用できる。加えて、本発明の化合物はまた癌、骨粗鬆症、神経変性および感染症、および炎症および免疫系が関与する疾患の予防および／または処置に使用できる。