

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2007年4月19日 (19.04.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/043638 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 409/12 (2006.01) *A61K 31/497* (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01) *C07D 417/12* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2006/320434
- (22) 国際出願日: 2006年10月13日 (13.10.2006)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
 特願 2005-300584
 2005年10月14日 (14.10.2005) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): アステラス製薬株式会社 (ASTELLAS PHARMA INC.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 早川 昌彦 (HAYAKAWA, Masahiko) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 二川原 充啓 (NIGAWARA, Takahiro) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 土屋 和之 (TSUCHIYA, Kazuyuki) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 永好 昭 (NAGAYOSHI, Akira) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 本渡 猛 (HONDO, Takeshi)
- [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 森田 拓, 外 (MORITA, Hiroshi et al.); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社 知的財産部内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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, 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.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
 — 国際調査報告書
 — 電子形式により別個に公開された明細書の配列表部分、請求に基づき国際事務局から入手可能
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: CONDENSED HETEROCYCLIC COMPOUND

(54) 発明の名称: 縮合ヘテロ環化合物

(57) Abstract: It is intended to provide a compound useful as a GK activator. The inventors made intensive studies of a condensed heterocycle and as a result, they found that a compound characterized in that it has a group represented by -X-B and a carbamoyl group on the benzene ring of a condensed heterocycle, and to the nitrogen atom of the carbamoyl group, a pyridyl, pyrazinyl or thiazolyl group which may be substituted with a specific substituent is attached has a favorable GK activating action, and thus the invention has been completed. Because the compound of the invention has a favorable GK activating action, it is useful as a therapeutic agent for diabetes, particularly type II diabetes.

(57) 要約: 【課題】 GK活性化剤として有用な化合物を提供する。【解決手段】 発明者等は、縮合ヘテロ環について鋭意検討した結果、縮合ヘテロ環のベンゼン環上に-X-Bで示される基及びカルバモイル基を有し、当該カルバモイル基の窒素原子には、特定の置換基で置換されていてもよいピリジル、ピラジニル又はチアゾリル基が結合することを特徴とする化合物が、良好なGK活性化作用を有することを確認し、本発明を完成した。本発明化合物は、良好なGK活性化作用を有することから、糖尿病、特に2型糖尿病の治療剤として有用である。

WO 2007/043638 A1

明 細 書

縮合ヘテロ環化合物

技術分野

[0001] 本発明は、医薬、殊に糖尿病治療剤として有用な新規な縮合ヘテロ環化合物に関する。

背景技術

[0002] GK(グルコキナーゼ(ATP:D-hexose 6-phosphotransferase, EC2.7.1.1))は膵臓、肝臓に発現する6炭糖をリン酸化する酵素で、近年脳にも存在することが明らかにされている。本酵素はヘキソキナーゼファミリーに属し、別名ヘキソキナーゼIVともよばれる。GKは他のヘキソキナーゼと比較し 1) 基質であるグルコースに対する親和性が低く血糖濃度に近いKm値を示す、2) 酵素反応生成物のグルコース 6-リン酸による阻害を受けない、3) 分子量が約半分の50 kDaである等の特徴を持つ。

ヒトグルコキナーゼ遺伝子は、単一遺伝子として第7染色体p13に位置し、膵β細胞と肝細胞では30 kb以上離れた組織特異的な異なるプロモーターで制御され、異なる第1エクソンを用いるが、残りのエクソン2-10は共通である。そのため、膵型と肝型のGK蛋白ではN末15残基が異なるのみである。

[0003] 血糖値の上昇に伴い、膵β細胞内のグルコース濃度は糖輸送担体であるGLUT2を介し速やかに平衡に達し、GKが細胞内のグルコース濃度変化を察知し解糖系を活性化する。この結果膵β細胞内のATP/ADP比が上昇しK_{ATP}チャンネルが閉鎖し、これを電位依存性のCaチャンネルが察知し細胞内カルシウム濃度が上昇しインスリンの放出が起こる。即ち膵β細胞においてGKはグルコースセンサーとして働きインスリン分泌の制御に重要な役割を果たしている。肝臓でもGKはグルコースセンサーとして働き、血糖値の上昇に反応し、グルコースをグルコース 6-リン酸に変換する。この結果グリコーゲンの産生が上昇すると共に、解糖系が活性化され肝臓での糖新生が抑制される。

GKの遺伝子変異によりグルコースのリン酸化能が低下した患者では高血糖が頻発し、若年性の糖尿病を発症する(MODY2)。一方遺伝子変異によりGK活性のKm値

が低値を示す患者では、食後並びに空腹時に低血糖が認められる。即ち、ヒトにおいてもGKはグルコースセンサーとして働き、血中のグルコースレベルを正常に維持する上で重要な役割を演じている。これらの事実から、GKを活性化する薬剤は、膵 β 細胞内からのグルコース依存的なインスリン分泌を亢進させ食後高血糖を是正すると共に、肝臓からの糖放出を抑制する優れた2型糖尿病の治療薬となると期待される。更に食後の高血糖状態で肝臓への糖取り込みが促進され、余分なインスリン分泌亢進が起こらず、従来スルホニルウレア(SU)剤で問題となる膵疲弊を回避できる可能性もある。また、近年マウス培養膵細胞 (MIN6N8)を高グルコース下で培養するとアポトーシスが誘発されることが報告された。更にこの細胞にグルコキナーゼを過剰発現させると、MIN6N8細胞のアポトーシスが抑制されたことから(Diabetes 54:2 2602-2611(2005)) GK活性化剤は膵保護作用を示すことが期待される。

[0004] 脳に存在するGKは膵臓タイプであり、摂食中枢であるVMH(視床下部腹内側部: Ventromedial hypothalamus)の神経に多く発現する。グルコース感受性神経はグルコースに対し興奮性のGE (Glucose Excited)-neuronと、グルコースに対し抑制性のGI (Glucose Inhibited)-neuronに分類される。GKのmRNAや蛋白は、GE-neuronの約70%に、GI-neuronの約40%にその存在が認められる。

これらグルコース感受性神経では、GKが細胞内グルコースの上昇を察知し、解糖系が活性化され、細胞内のATP/ADP比が上昇する。この結果GE-neuronでは K_{ATP} チャンネルが閉鎖しニューロンの活動電位頻度が高まり、神経伝達物質が放出される。一方、GI-neuronでは Cl^- チャンネルが関与すると考えられている。VMHにおいてGK mRNAの発現を上昇させたラットでは、グルコース欠乏状態に対する補償作用が低下する。

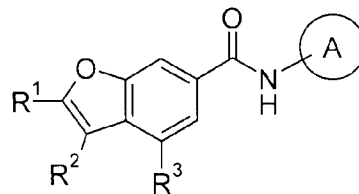
グルコース感受性神経には摂食行動に関与するレプチンやインスリンに対する受容体も存在する。高グルコース条件下のGE-neuronにおいて、レプチンやインスリンは、 K_{ATP} チャンネルを開口させ活動電位頻度を減少させる。さらにARC(弓状核)において食欲増進に働くNPY (Neuropeptide Y)-neuronはグルコースに対し抑制性であり、食欲抑制に働くPOMC (Proopiomelanocortin)-neuronはグルコースに対し興奮性である(Diabetes 53: 2521-2528 (2004))。これらの事実から、中枢のGKを活性化するこ

とで摂食行動が抑制され、肥満やメタボリックシンドロームの治療に有効であることが期待される。

[0005] GK活性化作用を有する化合物は多数報告されているものの、現在までのところ臨床での有効性が確認された化合物の報告は無い。また、種々の副作用 (hERGやCYPに対する作用) の軽減や溶解性においても良好なプロファイルを有する新規なGK活性化剤が切望されている。

GK活性化作用を有する下記ベンゾフラン誘導体が報告されている (例えば、特許文献1)。

[化1]



(式中、Aはハロゲン、カルボキシ及びC₁₋₄アルキルから選択される基で置換されていてもよい、ピリジン-2-イル又はチアゾール-2-イルを示し、R³は、それぞれハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、モノ又はジアルキルアミノ、ヘテロ環、炭化水素環-O、ヘテロ環-O又はカルボシクリリデンルで置換されていてもよい、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、炭化水素環、ヘテロ環、炭化水素環-O又はヘテロ環-Oを示す。その他は当該公報参照。)

[0006] 特許文献1:国際公開WO2004/046139号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の課題は、GK活性化作用を有する医薬、特に糖尿病治療剤として有用な、新規な化合物の提供である。

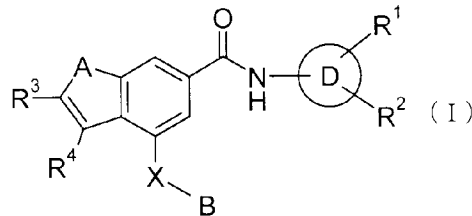
課題を解決するための手段

[0008] 本発明者等は、縮合ヘテロ環化合物について鋭意検討した結果、縮合ヘテロ環のベンゼン環上に-X-Bで示される基及びカルバモイル基を有し、当該カルバモイル基の窒素原子には、特定の置換基で置換されていてもよいピリジル、ピラジニル又はチ

アゾリル基が結合することを特徴とする化合物が、良好なGK活性化作用を有することを確認し、本発明を完成した。

即ち、本発明は、一般式(I)で示される縮合ヘテロ環化合物又はその塩に関する。

[化2]



(式中の記号は以下の意味を示す。

A: S、O又はN(R⁵)、

X: O、S、SO又はSO₂、

B: -R⁰、-低級アルケニル、-R⁰⁰-CN、-R⁰⁰-CON(R^G)₂、-R⁰⁰-O-R^G、-R⁰⁰-N(R^G)CO-R⁰、-Y-(置換されていてもよいアリール)、-Y-(置換されていてもよいヘテロ環)又は-Y-(置換されていてもよいシクロアルキル)、

Y: 単結合、置換されていてもよい低級アルキレン、-R⁰⁰-O-R⁰⁰-、-R⁰⁰-CON(R^G)-、-R⁰⁰-N(R^G)CO-、-(置換されていてもよい低級アルキレン)-CON(R^G)-又は-(置換されていてもよい低級アルキレン)-N(R^G)CO-、

R⁰: 同一又は互いに異なって、低級アルキル、

R⁰⁰: 同一又は互いに異なって、低級アルキレン、

R^G: 同一又は互いに異なって、H又はR⁰、

D: チアゾール、ピリジン又はピラジン、

R¹及びR²: 同一又は互いに異なって、下記(i)又は(ii)から選択される基、

(i): -CH(OR^A)-R^B、-C(R⁰)(OR^A)-R^B、-CO-CO-NR^CR^D、-CO-CO-NR^C-OR^D、-C(O R^E)(OR^F)-R^B、-C(OR^E)(OR^F)-R⁰、-CH(OR^E)-CH(OR^F)-R^C及び/又は-CH(OR^E)-CH(OR^F)-R^B、

(ii): -H、-ハロゲン、-CO₂H、-CO₂R⁰、-NO₂、-CN、-R⁰、-低級アルケニル、-CO-CO₂H、-CO-CO-OR⁰、-ハロゲン低級アルキル及び/又は-低級アルキレン-NR^CR^D、

R^A: 同一又は互いに異なって、-H、-R⁰、-ハロゲン低級アルキル又は-R⁰⁰-アリール、

R^B : $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^C\text{R}^D$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^C-\text{OR}^D$ 、 $-\text{R}^{00}-\text{NR}^C\text{R}^D$ 、 $-\text{R}^{00}-\text{OR}^A$ 、 $-\text{R}^{00}-\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{CO}-\text{NR}^C\text{R}^D$ 又は $-\text{R}^{00}-\text{CO}-\text{NR}^C-\text{OR}^D$ 、

R^C 及び R^D : 同一又は互いに異なって、 $-\text{H}$ 、 $-\text{R}^0$ 、 $-\text{R}^{00}-\text{N}(\text{R}^A)_2$ 、 $-\text{R}^{00}-\text{OR}^A$ 、 $-\text{R}^{00}-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{R}^{00}-\text{CO}_2\text{R}^0$ 又は $-\text{R}^{00}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^A)_2$ 、

R^E 及び R^F : 同一又は互いに異なって、 R^A に記載の基、或いは、 R^E 及び R^F が一体となって、 R^{00} 、

R^3 及び R^4 : 同一又は互いに異なって、 $-\text{H}$ 、 $-\text{ハロゲン}$ 、 $-\text{R}^0$ 、 $-\text{ハロゲン低級アルキル}$ 又は $-\text{R}^{00}-\text{OH}$ 、

R^5 : $-\text{H}$ 、 $-\text{R}^0$ 、 $-\text{ハロゲン低級アルキル}$ 、 $-(\text{置換されていてもよいアリール})$ 又は $-\text{R}^{00}-(\text{置換されていてもよいアリール})$ 。

但し、AがOのとき、Bは、少なくとも1個の $-\text{SO}_2\text{R}^0$ で置換されたアリールを示す。))

[0009] 更に本願は、一般式(I)で示される縮合ヘテロ環化合物又はその塩を有効成分とする医薬、殊にGK活性化剤及び糖尿病治療剤にも関する。

更に本願は、糖尿病治療剤の製造のための、一般式(I)で示される縮合ヘテロ環化合物又はその塩の使用、並びに、糖尿病の治療方法にも関する。

発明の効果

[0010] 本発明化合物は、GK活性化作用を有することから、糖尿病、特に2型糖尿病の治療並びに予防薬として有用である。また糖尿病の合併症である腎症、網膜症、神経障害、末梢循環障害、脳血管障害、虚血性心疾患、動脈硬化症の治療並びに予防薬として有用である。更に過食を抑制することにより、肥満、メタボリックシンドロームの治療並びに予防薬としても有用である。

発明を実施するための最良の形態

[0011] 以下、本発明を詳細に説明する。

本明細書中、「アルキル」、「アルキレン」及び「アルケニル」とは、直鎖状又は分枝状の炭化水素鎖を意味する。「低級アルキル」とは、炭素数1~6個(以下、 C_{1-6})のアルキル基であり、好ましくはメチル、エチル、n-プロピル、2-プロピル、ヘキシル等である。「低級アルキレン」は、上記「低級アルキル」の任意の水素原子1個を除去してなる二価基を意味し、好ましくは C_{1-4} のアルキレンであり、より好ましくはメチレン、エチ

レン、メチルメチレン及びプロピレンである。「低級アルケニル」とは、一個以上の二重結合を有するC₂₋₆のアルケニルであり、好ましくはC₂₋₄のアルケニルであり、より好ましくはビニル、1-プロペニル及びアリルである。

「ハロゲン」とは、F、Cl、Br及びIである。「ハロゲン低級アルキル」とは、1個以上(好ましくは1~5個、より好ましくは1~3個)のハロゲンで置換されたC₁₋₆アルキルを意味し、好ましくは1個以上のFで置換されたC₁₋₆アルキルであり、より好ましくは、1~3個のFで置換されたC₁₋₆アルキルであり、より更に好ましくは、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル及びトリフルオロエチルである。

- [0012] 「シクロアルキル」は、C₃₋₁₀のシクロアルキルであり、アダマンチル等の架橋環を形成していてもよい。好ましくはC₃₋₇のシクロアルキルであり、より好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルである。「シクロアルケニル」は、1又は2個の二重結合を有するC₃₋₇の環基である。「アリール」は、C₆₋₁₄の芳香族炭化水素基を意味し、「シクロアルケニル」と縮環したフェニル基、例えばインデニル、テトラヒドロナフチル、フルオレニル基を含む。好ましくはフェニル及びナフチルであり、より好ましくはフェニルである。

「炭化水素環」とは、前記「シクロアルキル」、「シクロアルケニル」及び「アリール」を包含する。

- [0013] 「ヘテロ環基」とは、O、S及びNから選択されるヘテロ原子を1~4個含有する3~7員の単環又は二環式ヘテロ環基であり、飽和環、芳香環(ヘテロアリール)、及びその部分的に水素化された環基を包含する。例えば、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ピロリル、ピロリジニル、チエニル、フリル、ジオキサニル、ジオキサラニル、トリアジニル、トリアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、ピラゾリジニル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、キノリル、イソキノリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ペペリジル、ペペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、メチレンジオキシフェニル、エ

チレンジオキシフェニル、トリチアニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、インダゾリル、テトラヒドロベンゾイミダゾリル、クロマニル、クロモニル(4-オキソ-4H-1-ベンゾピラニル)、ベンゾイミダゾロニル、チエノピラゾリル及び(2,3-ジヒドロ-2-オキソベンゾイミダゾリル)が挙げられる。好ましくは、5乃至6員単環式ヘテロアリールであり、更に好ましくは、フリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、又はピリジルである。

[0014] 「置換されていてもよい」とは、「無置換」あるいは「同一又は異なる置換基を1~5個有していること」を示す。なお、複数個の置換基を有する場合、それらの置換基は同一でも互いに異なってもよい。

「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロ環」及び「置換されていてもよいシクロアルキル」における置換基は、好ましくは、 $-R^0$ 、ハロゲン低級アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-R^{00}-OH$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^0$ 、 $-R^{00}-OR^0$ 、 $-O$ -炭化水素環、 $-O$ -ヘテロ環、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^0$ 、 $-R^{00}-CO_2H$ 、 $-R^{00}-CO_2R^0$ 、 $-CO-R^0$ 、 $-CO$ -炭化水素環、 $-CO$ -ヘテロ環、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH-R^0$ 、 $-CO-N(R^0)_2$ 、 $-CO-N(R^G)$ 、 $-R^{00}-OR^G$ 、 $-CO-N(R^G)-R^{00}-N(R^G)_2$ 、 $-CO-NR^G$ -炭化水素環、 $-CO-NR^G$ -ヘテロ環、 $-CO-N(R^G)-R^{00}$ -ヘテロ環、 $-NHCO-R^0$ 、 $-N(R^0)CO-R^0$ 、 $-NHCO$ -炭化水素環、 $-NHCO$ -ヘテロ環、 $-SH$ 、 $-SR^0$ 、 $-S$ -炭化水素環、 $-S$ -ヘテロ環、 $-SO-R^0$ 、 $-SO$ -炭化水素環、 $-SO$ -ヘテロ環、 $-SO_2R^0$ 、 $-SO_2$ -炭化水素環、 $-SO_2$ -ヘテロ環、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH-R^0$ 、 $-SO_2N(R^0)_2$ 、 $-SO_2NH$ -炭化水素環、 $-SO_2NH$ -ヘテロ環、 $-NHSO_2-R^0$ 、 $-N(R^0)-SO_2-R^0$ 、 $-NHSO_2$ -炭化水素環、 $-NHSO_2$ -ヘテロ環であり、より好ましくは、 $-R^0$ 、ハロゲン低級アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-R^{00}-OH$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^0$ 、 $-R^{00}-OR^0$ 、 $-O$ -炭化水素環、 $-O$ -ヘテロ環、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^0$ 、 $-R^{00}-CO_2H$ 、 $-R^{00}-CO_2R^0$ 、 $-CO-R^0$ 、 $-CO$ -炭化水素環、 $-CO$ -ヘテロ環、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH-R^0$ 、 $-CO-N(R^0)_2$ 、 $-CO-NH$ -炭化水素環、 $-CO-NH$ -ヘテロ環、 $-NHCO-R^0$ 、 $-N(R^0)CO-R^0$ 、 $-NHCO$ -炭化水素環、 $-NHCO$ -ヘテロ環、 $-SH$ 、 $-SR^0$ 、 $-S$ -炭化水素環、 $-S$ -ヘテロ環、 $-SO-R^0$ 、 $-SO$ -炭化水素環、 $-SO$ -ヘテロ環、 $-SO_2R^0$ 、 $-SO_2$ -炭化水素環、 $-SO_2$ -ヘテロ環、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH-R^0$ 、 $-SO_2N(R^0)_2$ 、 $-SO_2NH$ -炭化水素環、 $-SO_2NH$ -ヘテロ環、 $-NHSO_2-R^0$ 、 $-N(R^0)-SO_2-R^0$ 、 $-NHSO_2$ -炭化水素環、 $-NHSO_2$ -ヘテロ環であり、ここに、上記「炭化水素環」及び「ヘテロ環」は、1~5個の $-R^0$ 、ハロゲン低級ア

ルキル、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^0$ 及び $-\text{N}(\text{R}^G)_2$ から選択される基で置換されていてもよく、好ましくは1~5個の $-\text{R}^0$ 、ハロゲン低級アルキル、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 及び $-\text{OR}^0$ から選択される基で置換されていてもよい。

また、「置換されていてもよい低級アルキレン」における置換基としては $-\text{R}^0$ 又は $-\text{R}^{00}$
 $-\text{OR}^G$ が好ましい。

[0015] 本発明の好ましい態様を以下に示す。

(1) Aとしては、好ましくはS又は $\text{N}(\text{R}^5)$ である。ここに R^5 として好ましくはH、低級アルキル又は置換されたフェニル、より好ましくは C_{1-4} アルキル又は4位が C_{1-2} アルキル $-\text{SO}_2$ -で置換されたフェニルである。

(2) Xとしては、好ましくはOである。

(3) Bとしては、好ましくは1又は2個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、より好ましくは少なくとも1個は4位に置換基を有するフェニルであり、更に好ましくは4位に1個の置換基を有するフェニルである。ここに、Bにおけるそれぞれ置換されていてもよい「アリール」、「ヘテロアリール」又は「シクロアルキル」の置換基としては、好ましくはハロゲン低級アルキル、ハロゲン、 $-\text{OR}^0$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{CO}-\text{R}^0$ 、 $-\text{CO}$ -炭化水素環、 $-\text{CO}$ -ヘテロ環、 $-\text{SO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{SO}_2$ -炭化水素環又は $-\text{SO}_2$ -ヘテロ環であり、より好ましくはハロゲン低級アルキル、ハロゲン、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{R}^0$ 、 $-\text{CO}$ -炭化水素環、 $-\text{CO}$ -ヘテロ環又は $-\text{SO}_2\text{R}^0$ であり、更に好ましくは $-\text{SO}_2$ -メチル又は $-\text{SO}_2$ -エチルであり、より更に好ましくは $-\text{SO}_2$ -メチルである。

(4) Dとしては、アミド基の窒素原子とそれぞれ2位で結合する、チアゾール(即ち、チアゾール-2-イル)、ピリジン(即ち、2-ピリジル)又はピラジン(即ち、ピラジン-2-イル)である。

(5) R^1 及び R^2 としては、好ましくはともにHである; R^1 及び R^2 の別の好ましい態様としては、好ましくは一方がHであり、他方が(i)及び(ii)から選択されるH以外の基であり、より好ましくは R^1 がHであり、 R^2 が(i)及び(ii)から選択されるH以外の基である。ここで、

(i)は、 $-\text{CH}(\text{OR}^A)-\text{R}^B$ 、 $-\text{CO}-\text{CO}-\text{NR}^C\text{R}^D$ 、 $-\text{CO}-\text{CO}-\text{NR}^C-\text{OR}^D$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^E)(\text{OR}^F)-\text{R}^B$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^E)(\text{OR}^F)-\text{R}^0$ 、 $-\text{CH}(\text{OR}^E)-\text{CH}(\text{OR}^F)-\text{R}^C$ 及び/又は $-\text{CH}(\text{OR}^E)-\text{CH}(\text{OR}^F)-\text{R}^B$ であり、

(ii)は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{ハロゲン}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^0$ 、 $-\text{低級アルケニル}$ 、 $-\text{CO}-$

CO_2H 、 $-\text{CO}-\text{CO}-\text{OR}^0$ 、 $-\text{ハロゲン低級アルキル}$ 及び/又は $-\text{低級アルキレン}-\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$ である。

(i)及び(ii)から選択される基としては、好ましくは $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{CH}(\text{OR}^{\text{A}})-\text{R}^{\text{B}}$ 、 $-\text{CO}-\text{CO}-\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{\text{E}})(\text{OR}^{\text{F}})-\text{R}^{\text{B}}$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{\text{E}})(\text{OR}^{\text{F}})-\text{R}^0$ 又は $-\text{CH}(\text{OR}^{\text{E}})-\text{CH}(\text{OR}^{\text{F}})-\text{R}^{\text{C}}$ であり、より好ましくは $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OR}^0)-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OR}^0)-\text{CH}_2\text{OR}^0$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}(\text{OR}^0)-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{CH}(\text{OR}^0)-\text{CO}_2\text{R}^0$ 又は $-\text{CO}-\text{CO}-\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$ であり、更に好ましくは $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OR}^0)-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OR}^0)-\text{CH}_2\text{OR}^0$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{CH}(\text{OR}^0)-\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{CO}-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}^0$ 、 $-\text{CO}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $-\text{CO}-\text{CO}-\text{NH}-\text{低級アルキレン}-\text{O}-\text{R}^0$ 、又は $-\text{CO}-\text{CO}-\text{NH}-\text{低級アルキレン}-\text{OH}$ である。

(6) R^3 及び R^4 としては、好ましくは H 又は R^0 である。

更に別の好ましい態様としては、上記(1)～(6)に記載の各好ましい基の組合せからなる化合物が好ましい。即ち、

(7) B が、 R^0 、 $-(\text{置換されていてもよいアリール})$ 又は $-\text{R}^{00}$ 、 $-(\text{置換されていてもよいアリール})$ であり、 R^1 及び R^2 が、同一又は互いに異なって、上記(5)に記載の(i)又は(ii)から選択される基である化合物。

(8) X が O である、上記(7)の化合物。

(9) R^1 及び R^2 が H である上記(7)又は(8)の化合物。

(10) R^1 が H であり、 R^2 が $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OR}^0)-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OR}^0)-\text{CH}_2\text{OR}^0$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{CH}(\text{OR}^0)-\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{CO}-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}^0$ 、 $-\text{CO}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $-\text{CO}-\text{CO}-\text{NH}-\text{低級アルキレン}-\text{O}-\text{R}^0$ 、又は $-\text{CO}-\text{CO}-\text{NH}-\text{低級アルキレン}-\text{OH}$ である、上記(7)又は(8)の化合物。

[0016] 本発明の化合物は、置換基の種類によっては他の互変異性体や幾何異性体が存在する場合もある。本明細書中、それら異性体の一形態のみで記載することがあるが、本発明にはこれらの異性体も包含し、異性体の分離したもの、あるいは混合物も包含する。

また、化合物(I)は不斉炭素原子や軸不斉を有する場合があり、これに基づく(R)体、(S)体などの光学異性体が存在する。本発明はこれらの光学異性体の混合物や単

離されたものを全て包含する。

更に、本発明には、化合物(I)の薬理的に許容されるプロドラッグも含まれる。薬理的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件下で本発明のアミノ基、 $-OH$ 、 $-CO_2H$ 等に変換できる基を有する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、例えば、Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985)や「医薬品の開発」(廣川書店、1990年)第7巻 分子設計163-198に記載の基が挙げられる。

[0017] 更に、本発明化合物は、酸付加塩又は置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もあり、かかる塩が製薬学的に許容され得る塩である限りにおいて本発明に包含される。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、又はグルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リシン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

本発明は、本発明化合物及びその製薬学的に許容され得る塩の各種の水和物や溶媒和物、及び結晶多形を有する物質も包含する。

[0018] (製造法)

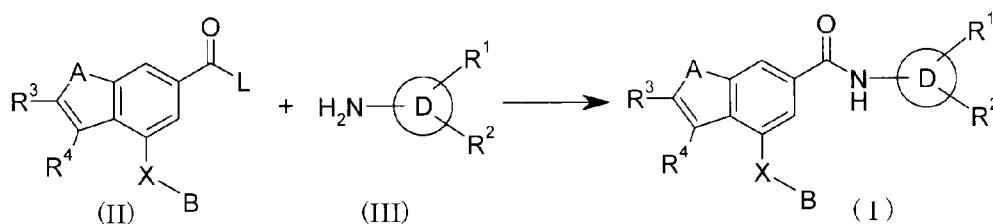
本発明化合物及びその製薬学的に許容され得る塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基(容易に当該官能基に転化可能な基)に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような官能基としては例えばアミノ基、水酸基、カルボキシル基等であり、それらの保護基としては例えばグリーン(Greene)及びウッツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版、1999年)」に記載の保護基等を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を得ることができる。

また、化合物(I)のプロドラッグは上記保護基と同様、原料乃至中間体の段階で特定の基を導入、あるいは得られた化合物(I)を用い反応を行うことで製造できる。反応は通常のエステル化、アミド化、脱水等、当業者により公知の方法を適用することにより行うことができる。

以下、本発明化合物の代表的な製造法を説明する。なお、本発明の製造法は以下に示した例には限定されない。

[0019] 第一製法

[化3]



(式中、Lは脱離基又はOHを示す。以下同様。)

本製法は、カルボン酸誘導体(II)とアミノ化合物(III)とをアミド化反応に付して、式(I)で示される本発明化合物を得る方法である。Lの脱離基としては、メタンスルホニルオキシもしくはp-トルエンスルホニルオキシ等の有機スルホン酸基、ハロゲン等が挙げられる。或いは、(II)として、種々の酸無水物が使用できる。

Lが水酸基である場合はN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)、オキシ塩化リン/ピリジン、トリフェニルホスフィン/N-ブロモスクシンイミド等の縮合剤の存在下反応を行うことができ、場合によっては、更に添加剤(例えば、N-ヒドロキシスクシンイミド(HONSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)等)の存在下行うことができる。また、場合によっては、更に反応終了後の過剰なアミンを除去する目的でイソシアネートを担持したポリスチレン樹脂、例えばPS-イソシアネート(PS-Isocyanate)(Argonaut社製)、PL-イソシアネートレジン(PL-NCO Resin)(ポリマー・ラボラトリーズ社(Polymer Laboratories)、英国)等を用いることが好ましい。また、更に反応終了後の過剰なカルボン酸、前述の添加剤等を除去する目的で4級アンモニウム塩を担持したポリスチレン樹脂、例えばMP-カ

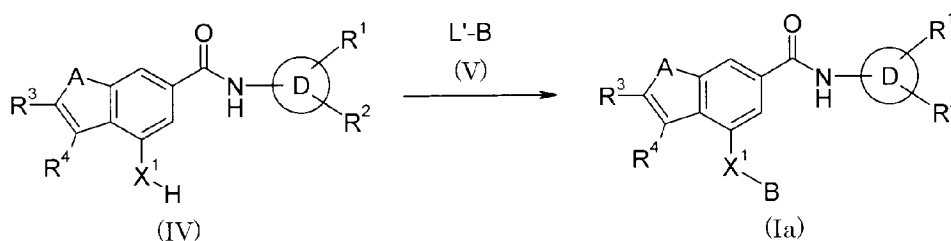
ルボネート(MP-Carbonate) (バイオタージ社製), あるいはアミンを担持したポリスチレン樹脂、例えばPS-トリスアミン(PS-Trisamine) (バイオタージ社製)、PL-ジエチレントリアミノメチル(PL-DETA Resin) (ポリマー・ラボラトリーズ社(Polymer Laboratories)、英国)等を用いることが好ましい場合がある。

Lが脱離基である場合は、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基、或いは、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基の存在下反応させるのが好ましい場合がある。

溶媒は、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジグリム、1,2-ジメトキシエタン、2-メトキシジエチルエーテル等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセトアミド(DMA)、アセトニトリル、酢酸エチル等の反応に不活性な溶媒を単独で、又は2種以上混合して用いることができる。また、化合物(II)及び化合物(III)は、等モル乃至過剰量を、反応や化合物に応じて適宜使用する。

[0020] 第二製法

[化4]



(式中、X¹はO又はSを、L'は脱離基を示す。以下同様。)

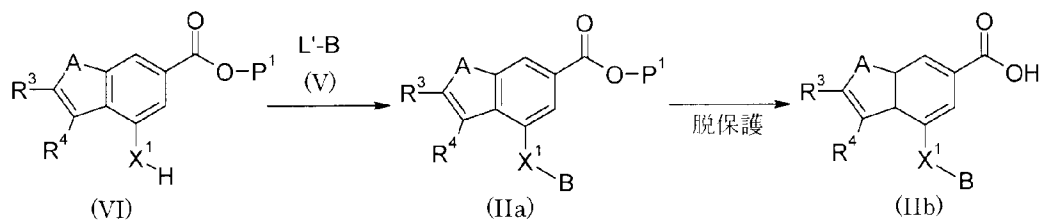
化合物(Ia)は対応するアルコール又はチオール化合物(IV)と化合物(V)とのエーテル化/チオエーテル化反応により製造することができる。L'としてはハロゲン又はp-トルエンスルホニルオキシ基等が好ましく、Bが4-置換フェニルの場合、L'としてはFが好ましい。反応は、塩基存在下、DMF、DMA又はN-メチルピロリドン等を溶媒として用い、室温から加熱条件下で行うことができる。

また、原料化合物(Ia)のうち、X¹がSの化合物を酸化反応に付すことにより、X¹がSO又はSO₂の化合物を得ることができる。

[0021] 式(I)における基 R^1 及び R^2 、或いはB上の種々の置換基は、本発明化合物(I)を原料として、当業者にとって自明である反応、又はこれらの変法を用いることにより、他の官能基へと容易に変換することができる。例えば、アルキル化、アシル化、酸化、還元、加水分解、アミド化等、当業者が通常採用し得る工程を任意に組み合わせて行うことができる。例えば、水酸基を有する化合物の製造においては、ケトンやエステルの還元反応やオレフィンの酸化反応(四酸化オスmium等)等を、化合物の構造を考慮して適宜選択できる。また、B上の置換基としてのカルボン酸を種々アミドに変換することもできる。

(原料合成)

[0022] [化5]

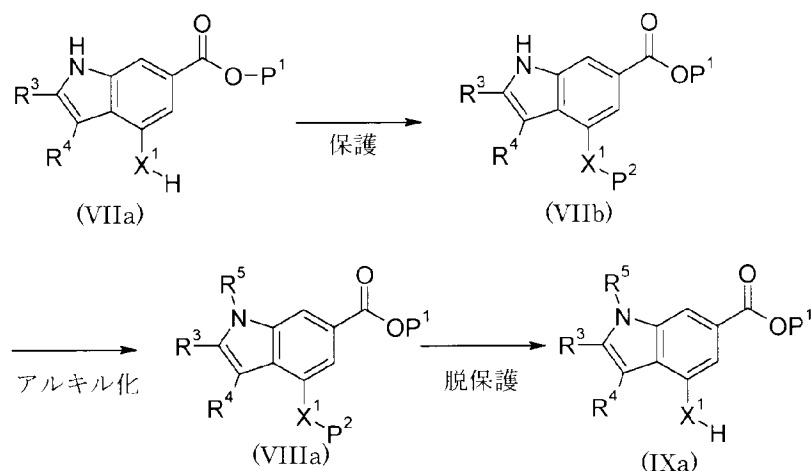


(式中、 P^1 は低級アルキルなどのカルボン酸の保護基を示す。以下同様。)

原料化合物(IIb)は、化合物(VI)を用いて前述の第二製法と同様にエーテル化/チオエーテル化反応を行ない、次いでカルボン酸の脱保護を行うことにより製造できる。

更に、Aが $N(R^5)$ であり、 R^5 がH以外の原料化合物(IXa)は、以下の方法で製造できる。

[0023] [化6]

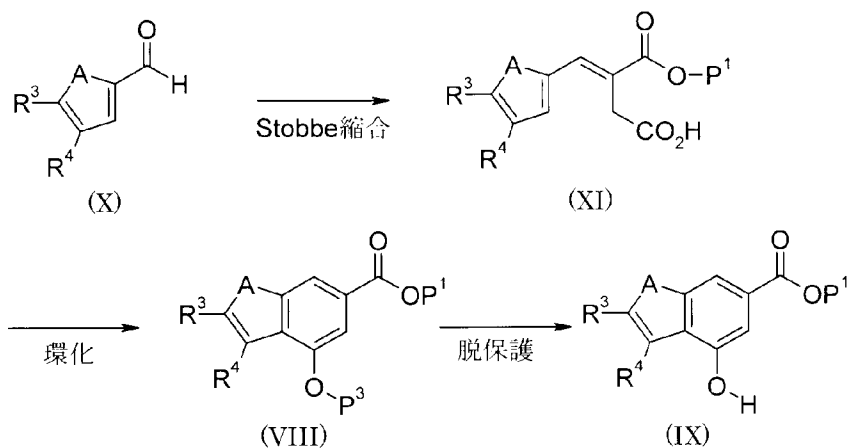


(式中、P²は水酸基の保護基を示す。以下同様。)

化合物(VIIb)のアルキル化反応は、種々のアルキル化の条件が適用できる。種々のアルキル化の条件のうち、対応するアルコール存在下に(トリブチルホスホラニリデン)アセトニトリルを反応剤として用いるアルキル化剤が効果的であることがある。P²としてはベンジル基が好ましい。

また、X¹がOである原料化合物(IX)は、以下の方法で製造できる。

[0024] [化7]

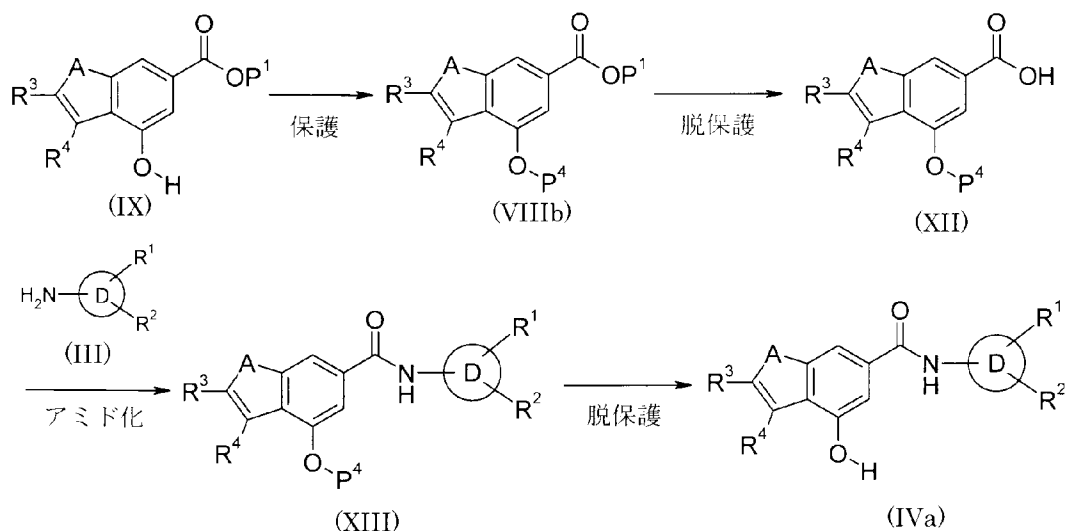


(式中、P³は水酸基の保護基を示す。以下同様。)

本合成はJ.Chem.Soc.(C), 3171-3173 (1971)に記載の方法に準拠して行うことができる。すなわち、ベンズアルデヒド誘導体(X)に対し、コハク酸エステルを作用させることにより(XI)とし、次いで、酸無水物存在下の環化反応に付し環化体(VIII)を得る。その後、脱保護することにより、原料化合物(IX)を得ることができる。P³としてはアセ

チル基が好ましい。

[0025] [化8]



(式中、P⁴は水酸基の保護基を示す。以下同様。)

原料化合物 (IVa) の製法を以下に述べる。化合物 (IX) の水酸基の保護及びカルボン酸の脱保護を経て化合物 (XII) とした。次いで、前述の第一製法のアミド化方法に従って、アミン (III) とのアミド化により化合物 (XIII) とし、最後に水酸基の脱保護により、原料化合物 (IVa) を得ることができる。P⁴としてはメキシメチル基が好ましい。

[0026] 本発明化合物は、遊離化合物、その製薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、あるいは結晶多形の物質として単離され、精製される。本発明化合物(I)の製薬学的に許容される塩は、常法の造塩反応に付すことにより製造することもできる。

単離、精製は、抽出、分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより、あるいは異性体間の物理化学的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は一般的な光学分割法(例えば、光学活性な塩基又は酸とのジアステレオマー塩に導く分別結晶化やキラルカラム等を用いたクロマトグラフィー等)により、立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。また、適当な光学活性な原料化合物より製造することもできる。

[0027] 本発明化合物の薬理活性は以下の試験により確認した。

試験例1: GK活性化の測定

被検薬剤のGK活性化測定は、Science 301: 370-373, 2003に記載された方法に準拠し、一部これを改変して実施した。GK活性は、glucoseを基質としGKにより産生されるglucose-6-phosphateをglucose-6-phosphate dehydrogenaseにより脱水素する際に、NADP (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)より転換されるNADPH量に基づく吸光度の変化として測定した。

本アッセイで使用するrecombinant human liver GK (GST-hGK2)は、GST (Glutathione S transferase)-fusion proteinとしてE. coliに発現させ、Glutathione Sepharoseカラムで精製したものを使用した。

Glucokinase isoform 2の配列は、AK122876.1 (アクセッションナンバー)に基づき、以下の手順でORF (open reading frame)のクローニングを行った。pME18S-FL3-Glucokinase isoform 2を鋳型として、5'-TAGAATTCATGGCGATGGATGTCACAAG-3' (配列番号1)を5'プライマーに、5'-ATCTCGAGTCACTGGCCCAGCATAACAG-3' (配列番号2)を3'プライマーに使用してPCR (polimerase chain reaction)を行い、PCR産物をpGEM-T easy vectorにTAクローニングした。このクローンの配列はシーケンスして確認した。その後、EcoRIとXhoIで切断した断片を、同様に切断したベクターpGEX-5X-1にライゲーションしてpGEX-human Glucokinase 2を作製した。

酵素反応は96穴の平底プレートを用い、27°Cで測定を行った。酵素混合液として、25 mM HEPES pH7.4; 25 mM KCl; 2 mM MgCl₂; 1 mM ATP; 0.1% BSA; 1 mM DTT; 0.8 mM NADP; 2.5 U/ml glucose-6-phosphate dehydrogenase; GST-hGK2 (いずれも終末濃度。但し、GST-hGK2量はDMSOコントロールの10分間の吸光度の増加(ΔOD)が0.12程度となるよう調製)を調製した。上記プレートに、酵素混合液89 μlを分取し、DMSOに溶解させた被検薬剤もしくはDMSOコントロールを1 μl加えた。ついで基質溶液としてglucose (終末濃度5 mM)を10 μl加え27°Cで反応を開始させた。

反応の開始後、340 nmの波長で約30秒ごとに15分間吸光度を測定し、最初の10分間の吸光度の増加(ΔOD)から化合物のGK活性化を計算した。被検薬剤のGK活性化の指標は、GK活性化(%)として下記の式から算出した。

$$\text{GK活性化(\%)} = [(\Delta \text{OD}_{\text{Test}}) - (\Delta \text{OD}_{\text{Cont}})] / (\Delta \text{OD}_{\text{Cont}}) \times 100$$

ΔOD_{Test} : 被検薬剤10 μ Mにおける ΔOD

ΔOD_{Cont} : DMSOコントロール ΔOD

上記測定の結果、実施例2の化合物は178%、実施例7の化合物は158%のGK活性を示した。

[0028] 試験例2: C57BL6マウスにおける血糖低下作用

自由摂食させたC57BL6マウス(N=5)の体重を測定した。被験化合物をクレモフォール(Cremophor:登録商標)溶媒(Cremophor : DMSO : Water 5 : 5: 90, v/v/v)に溶解した。マウスに薬液を10 ml/kgもしくは溶媒コントロール10 ml/kgを経口投与した。被験化合物投与直前に眼窩静脈叢からキャピラリーで血液約60 μ lを採取した。被験化合物投与後1,4時間後に同様にして血液を採取した。採取した血液は血漿を分離して血糖値を測定した。被験化合物投与後、1または4時間後の血糖値と、同一時間における溶媒対照群の血糖値を比較した。

上記試験の結果、実施例2の化合物は21.6%抑制(30 mg/kg)の血糖低下作用を示した。

[0029] 試験例3: ICRマウスにおける経口糖負荷後の高血糖に対する作用

ICRマウス(N=5)を一晩絶食した後、体重を測定した。被験化合物をCremophor溶媒(Cremophor : DMSO : Water 5 : 5: 90, v/v/v)に溶解した。マウスに薬液を10 ml/kgもしくは溶媒コントロール10 ml/kgを経口投与した。被験化合物投与直前に眼窩静脈叢からキャピラリーで血液約60 μ lを採取した。被験化合物を投与後30分後に200 mg/mlのグルコースの水溶液を10 ml/kg(2 g/kg相当)経口投与した。グルコース投与直前に眼窩静脈叢からキャピラリーで血液約60 μ Lを採取した。グルコース投与後0.5, 1, 2時間後に同様にして血液を採取した。採取した血液は血漿を分離して血糖値を測定した。被験化合物投与後から糖付加後2時間までの血糖値のAUCと同一時間における溶媒対照群のAUCを比較した。

[0030] 試験例4: db/dbマウスにおける経口糖負荷後の高血糖に対する作用

db/db(C57BL/KsJ-db/db)マウス(N=5)を一晩絶食した後、体重を測定した。被験化合物をCremophor溶媒(Cremophor : DMSO : Water 5 : 5: 90, v/v/v)に溶解した。db/dbマウスに薬液を10 ml/kgもしくは溶媒コントロール10 ml/kgを経口投与した。被

験化合物投与直前に眼窩静脈叢からキャピラリーで血液約60 μ lを採取した。GK活性化剤を投与後30分後に200 mg/mlのグルコースの水溶液を10 ml/kg(2 g/kg相当)経口投与した。グルコース投与直前に眼窩静脈叢からキャピラリーで血液約60 μ lを採取した。グルコース投与後0.5, 1, 2時間後に同様にして血液を採取した。採取した血液は血漿を分離して血糖値を測定した。被験化合物投与後から糖付加後2時間までの血糖値のAUCと同一時間における溶媒対照群のAUCを比較した。

以上の試験結果より、本発明化合物は、良好なGK活性化作用を有することが確認された。また、種々の副作用(hERGやCYPに対する作用)及び/又は溶解性が改善された化合物も見出されていることから、本発明化合物は糖尿病等の予防・治療薬として有用であることは明らかである。

[0031] 本発明化合物(I)又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は、当分野において通常用いられている薬剤用担体、賦形剤等を用いて通常使用されている方法によって調製することができる。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、関節内、静脈内、筋肉内等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1種又は2種以上の有効成分を、少なくとも1種の不活性な賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、及び/又はメタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤やカルボキシメチルスターチナトリウム等のような崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水又はエタノールを含む。当該液体組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化

剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤は、無菌の水溶性又は非水溶性の溶液剤、懸濁剤又は乳濁剤を含有する。水溶性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水又は生理食塩液が含まれる。非水溶性の溶剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール又はオリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、又はポリソルベート80(局方名)等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、又は溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解又は懸濁して使用することもできる。

吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体又は半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば公知の賦形剤や、更に、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独で又は処方された混合物の粉末として、もしくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせることで溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを利用することができる。あるいは、適当な駆出剤、例えば、クロロフルオロアルカン、ヒドロフルオロアルカン又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

[0032] 通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001~100 mg/kg、好ましくは0.1~30 mg/kg、更に好ましくは0.1~10 mg/kgが適当であり、これを1回であるいは2乃至4回に分けて投与する。静脈内投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001~10 mg/kgが適当で、1日1回乃至複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001~100 mg/kgを1日1回乃至複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される

。

実施例

[0033] 以下、実施例に基づき本発明化合物(I)の製法を更に詳細に説明する。本発明化合物は下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。また原料化合物の製法を参考例に示す。

参考例1

カリウム *t*-ブトキシド(1.3 g)を*t*-ブチルアルコール(5.6 ml)に溶解し、70°Cで1時間攪拌した。反応液に5-メチル-2-チオフェンカルボアルデヒド(1.0 g)とコハク酸ジメチル(1.2 ml)の*t*-ブチルアルコール(1.2 ml)溶液を滴下し、70°Cにて1時間攪拌した。氷冷下、酢酸(1.0 ml)を加えpHを約5にし、10分間攪拌した。ジエチルエーテル(40 ml)と水(30 ml)を加え、分液後、有機層に飽和重曹水(40 ml)を加え水層のpHを約8にした。水層をジエチルエーテル(30 ml)で洗浄した後、濃塩酸(6 ml)を加え水層のpHを約3にした。水層を酢酸エチル(40 ml)で抽出後、得られた有機層を飽和食塩水(30 ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、3-(メキシカルボニル)-4-(5-メチル-2-チエニル)-3-ブテンカルボン酸(1.3 g)を淡黄色固体として得た。

[0034] 参考例2

3-(メキシカルボニル)-4-(5-メチル-2-チエニル)-3-ブテンカルボン酸(1.2 g)のトルエン(48 ml)溶液に、酢酸ナトリウム(410 mg)および無水酢酸(4.8 ml)を順次加え、70°Cにて3時間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、飽和重曹水(30 ml)を加え10分間攪拌した後、酢酸エチル(40 ml)で希釈した。得られた有機層を水(30 ml)及び飽和食塩水(30 ml)にて順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、4-(アセチルオキシ)-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-6-カルボン酸メチル(1.1 g)を淡黄色固体として得た。

参考例3

4-(アセチルオキシ)-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-6-カルボン酸メチル(1.0 g)のメ

タノール(32 ml)溶液に、28% ナトリウムメトキシド/メタノール溶液(3.3 ml)を加え、75°Cにて終夜攪拌した。氷冷下、酢酸エチル(40 ml)を加えて希釈した後、1M塩酸(18 ml)を加え水層のpHを約3にした。分液操作により得られた有機層を水(30 ml)、飽和食塩水(30 ml)にて順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、4-ヒドロキシ-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-6-カルボン酸メチル(823 mg)を淡黄色固体として得た。

[0035] 参考例4

4-ヒドロキシ-1H-インドール-6-カルボン酸メチル(500 mg)及び炭酸カリウム(361 mg)のDMF (10 ml)懸濁液にブロモメチルベンゼン(320 μ l)を-10°Cにて滴下し、30分間攪拌後、室温で更に5時間攪拌した。反応混合物に水(30 ml)と酢酸エチル(30 ml)を加え、分液し、有機層を飽和重曹水(30 ml)、飽和食塩水(30 ml)で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、4-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-6-カルボン酸メチル(543 mg)を黄色固体として得た。

参考例5

4-ヒドロキシ-1-ベンゾチオフェン-6-カルボン酸メチル(150 mg)のDMF (3 ml)溶液に炭酸カリウム(200 mg)及び2-ヨードイソプロパン(100 μ l)を加え、終夜攪拌した。反応液に水(30 ml)と酢酸エチル(40 ml)を加え、分液操作により得られた有機層を水(30 ml \times 3)、飽和重曹水(30 ml)及び飽和食塩水(30 ml)にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸メチル)にて精製し、4-イソプロポキシ-1-ベンゾチオフェン-6-カルボン酸メチル(142 mg)を黄土色固体として得た。

[0036] 参考例6

4-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-6-カルボン酸メチル(150 mg)及びメタノール(61 μ l)のトルエン(3 ml)溶液に(トリブチルホスホラニリデン)アセトニトリル(193 mg)のトルエン(0.6 ml)溶液を氷冷下にて滴下した。反応液を氷冷下で30分間攪拌した後、50°Cで終夜攪拌した。反応溶液を室温まで放冷した後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、4-

(ベンジルオキシ)-1-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチル(139 mg)を赤褐色固体として得た。

参考例7

20%水酸化パラジウム/炭素(58 mg)及び4-(ベンジルオキシ)-1-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチル(130 mg)のメタノール(4 ml)懸濁液を、4気圧の水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応液をセライトろ過後、減圧下溶媒を留去し、4-ヒドロキシ-1-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチル(78 mg)を無色固体として得た。

[0037] 参考例8

4-ヒドロキシ-1-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチル(80 mg)のDMA(1.6 ml)溶液に、炭酸カリウム(81 mg)及び1-フルオロ-4-(メチルスルホニル)ベンゼン(102 mg)を順次加え、150°Cで終夜攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、水(30 ml)及び酢酸エチル(30 ml)を加えた。分液操作により得られた有機層を飽和重曹水(30 ml)及び飽和食塩水(30 ml)で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、1-メチル-4-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]-1H-インドール-6-カルボン酸メチル(94 mg)を無色固体として得た。

参考例9

1-メチル-4-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]-1H-インドール-6-カルボン酸メチル(90 mg)のメタノール(2 ml)、THF(2 ml)混合溶液に1M水酸化ナトリウム水溶液(4 ml)を加え、室温で6時間攪拌した。反応溶液に水(20 ml)及びジエチルエーテル(20 ml)を加え、分液操作により得られた水層に1M塩酸(4.5 ml)を加えpHを約3とした。酢酸エチル(30 ml)を加え、分液操作により得られた有機層を、飽和食塩水(20 ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、1-メチル-4-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]-1H-インドール-6-カルボン酸(83 mg)を無色固体として得た。

[0038] 参考例10~27

上記参考例1と同様にして参考例10の化合物を、参考例2と同様にして参考例11の化合物を、参考例3と同様にして参考例12及び13の化合物を、参考例6と同様にして参考例14及び15の化合物を、参考例7と同様にして参考例16及び17の化合

物を、参考例8と同様にして参考例18～22の化合物を、参考例9と同様にして参考例23～27の化合物をそれぞれ合成した。

[0039] 参考例28

4-ヒドロキシ-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-6-カルボン酸メチル(6 g)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(11.4 ml)のジクロロメタン(150 ml)溶液に、氷冷下にてクロロ(メトキシ)メタン(2.4 ml)を滴下し、室温まで昇温後16時間攪拌した。反応溶液に水(150 ml)及びクロロホルム(150 ml)を加え分液を行った。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(150 ml)及び飽和食塩水(150 ml)にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより4-(メキシメトキシ)-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-6-カルボン酸メチル(5.9 g)を淡黄色固体として得た。

参考例29

4-(メキシメトキシ)-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-6-カルボン酸メチル(5.9 g)のTHF (31 ml)及びメタノール(31 ml)の混合溶液に、1M 水酸化ナトリウム(66 ml)を加え室温で2時間、50℃で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、ジエチルエーテル(50 ml)及び水(50 ml)を加え分液操作を行った。水層を1M塩酸でpHを約7にし、酢酸エチル(100 ml)で抽出した。得られた有機層を飽和食塩水(70 ml)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、4-(メキシメトキシ)-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-6-カルボン酸(5.5 g)を淡黄色固体として得た。

[0040] 参考例30

トリフェニルホスフィン(9.6 g)の塩化メチレン溶液(250 ml)に氷冷下にてN-ブロモスクシンイミド(6.6 g)を加えた。氷冷下で20分攪拌後、4-(メキシメトキシ)-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-6-カルボン酸(5.5 g)の塩化メチレン懸濁液(250 ml)を加えた。氷冷下にて20分間攪拌した後、2-アミノチアゾール(5.5 g)を加え同温にて20分、室温にて終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得られた残渣に酢酸エチル(200 ml)を加え、水(200 ml)、飽和重曹水(150 ml)及び飽和食塩水(150 ml)で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=80/20 → 60/40)で精製し、4-(メキシメトキシ)-2-メチル-N-1,3-チアゾール-2-イル-1-ベンゾチオフェン-6-カルボキサミド

(6.1 g)を淡黄色固体として得た。

参考例31

4-(メトキシメトキシ)-2-メチル-N-1,3-チアゾール-2-イル-1-ベンゾチオフェン-6-カルボキサミド(6.1 g)のTHF (191 ml)溶液に、氷冷下にて3M塩酸(64 ml)を加え室温で60時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた固体を80°Cでメタノール(140 ml)に溶解し、室温まで放冷した。溶媒を減圧下留去し、全量が20 gになったところで析出した固体を濾取し、4-ヒドロキシ-2-メチル-N-1,3-チアゾール-2-イル-1-ベンゾチオフェン-6-カルボキサミド(4.3 g)を黄土色固体として得た。

[0041] 参考例32

4-ヒドロキシ-2-メチル-N-1,3-チアゾール-2-イル-1-ベンゾチオフェン-6-カルボキサミド(841 mg)のN-メチルピロリドン(20 ml)溶液にエチル 4-フルオロベンゾエート(585 mg)及び炭酸カリウム(602 mg)を加え、150°Cで一終夜、200°Cで4時間攪拌した。酢酸エチル(30 ml)及び水(30 ml)を加え、分液後有機層を水(30 ml)で洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 4-((2-メチル-6-[(1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル]-1-ベンゾチエン-4-イル)オキシ)ベンゾエート(318 mg)を得た。

参考例33

エチル 4-((2-メチル-6-[(1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル]-1-ベンゾチエン-4-イル)オキシ)ベンゾエート(318 mg)のエタノール(20 ml)溶液に、1M 水酸化ナトリウム水溶液(1.80 ml)を加え、60°Cで終夜攪拌した。更に1M 水酸化ナトリウム水溶液(1.80 ml)を加え、80°Cにて4時間攪拌した。1M 塩酸(3.6 ml)を加え、生じた固体をろ取し、水で洗浄した。得られた固体をDMF-酢酸エチルで結晶化し、4-((2-メチル-6-[(1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル]-1-ベンゾチエン-4-イル)オキシ)安息香酸(142 mg)を得た。

各参考例化合物の構造及び物理化学的データを後記表1～5に示す。

[0042] 実施例1

1-メチル-4-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]-1H-インドール-6-カルボン酸(75 mg

と1,3-チアゾール-2-アミン(24 mg)のピリジン(2.5 ml)溶液にオキシ塩化リン(20 μ l)を-10°Cにて滴下した。反応液を-10°Cで30分間攪拌した後、50°Cで終夜攪拌した。反応溶液を室温まで放冷後、クロロホルム(30 ml)で希釈し、水(30 ml)を加え10分間攪拌した。分液操作により得られた有機層を1M塩酸(30 ml)、飽和重曹水(30 ml)、飽和食塩水(30 ml)で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、1-メチル-4-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]-N-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-インドール-6-カルボキサミド(44 mg)を無色固体として得た。

実施例2

4-メチルモルホリン-4-オキシド(75 mg)のTHF(5 ml)及び水(3 ml)溶液に、氷冷下で四酸化オスミウム(0.08 M 2-メチル-2-プロパノール溶液)(0.800 ml)及び2-メチル-4-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]-N-(5-ビニルピラジン-2-イル)-1-ベンゾチオフェン-6-カルボキサミド(280 mg)のTHF(7 ml)溶液を順次加えた。氷冷下で1時間攪拌後、室温で15時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル(30 ml)、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液(30 ml)を加え、分液により得られた有機層を飽和食塩水(20 ml)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製して、N-[5-(1,2-ジヒドロキシエチル)ピラジン-2-イル]-2-メチル-4-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]-1-ベンゾチオフェン-6-カルボキサミド(244 mg)を薄茶色アモルファスとして得た。

実施例3~10

実施例1の方法と同様にして後記表に示す実施例3~10の化合物をそれぞれ対応する原料を使用して製造した。

[0043] 実施例11

1-(4-フルオロ-1-ナフチル)エタノン(35 μ mol)及び4-ヒドロキシ-2-メチル-N-1,3-チアゾール-2-イル-1-ベンゾチオフェン-6-カルボキサミド(30 μ mol)のN-メチルピロリドン(1 ml)溶液に、炭酸カリウム(40 μ mol)を加え、150°Cにて終夜攪拌した。反応液に水(2 ml)及びクロロホルム(3 ml)を加え攪拌した。1PS(Whatman社)にて有機層を回収し、減圧下濃縮後、分取高速液体クロマトグラフィー(ODS;メタノール-0.1%ギ酸

水溶液)で精製し、4-[(4-アセチル-1-ナフチル)オキシ]-2-メチル-N-1,3-チアゾール-2-イル-1-ベンゾチオフェン-6-カルボキサミド(5.5 mg)を得た。

実施例12

1-ブロモブタン(40 μ mol)及びメチル 4-ヒドロキシ-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-6-カルボキシレート(30 μ mol)のN-メチルピロリドン(1 ml)溶液に炭酸カリウム(40 μ mol)及びヨウ化カリウム(3 μ mol)を加え、80°Cで終夜攪拌した。反応液に水(2 ml)及びクロロホルム(3 ml)を加え攪拌し、1PS (Whatman社)にて有機層を回収し、減圧下濃縮した。得られた残渣にエタノール(2 ml)、1M 水酸化ナトリウム水溶液(0.1 ml)を加え、80°Cにて終夜攪拌した。1M 塩酸水溶液(0.1 ml)を加え、室温で2時間攪拌し、減圧下濃縮した。塩化オキザリル(70 μ mol)のジクロロエタン(1 ml)溶液及びDMF (0.25 mg)のジクロロエタン(0.5 ml)溶液を加え、60°Cにて3時間攪拌した。2-アミノチアゾール(70 μ mol)のジクロロエタン(1 ml)溶液、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(210 μ mol)を加え、室温で16時間攪拌した。水(2 ml)およびクロロホルム(2 ml)を加え攪拌後、1PS (Whatman社)にて有機層を回収した。減圧下濃縮後、分取高速液体クロマトグラフィー(ODS;メタノール-0.1%ギ酸水溶液)で精製し、4-ブトキシ-2-メチル-N-1,3-チアゾール-2-イル-1-ベンゾチオフェン-6-カルボキサミド(5.9 mg)を得た。

[0044] 実施例13

4-((2-メチル-6-[(1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル]-1-ベンゾチエン-4-イル)オキシ)安息香酸(30 μ mol)のDMF (1 ml)溶液、HOBt (30 μ mol)及びジメチルアミン(40 μ mol)のN-メチルピロリドン(80 μ l)溶液並びにPS-Carbodiimide (50 mg, Argonaut社)の混合物を室温で終夜振とうした。PS-Trisamine (50 mg, Argonaut社)及びPS-Isocyanate (50 mg, Argonaut社)を加え、室温で更に4時間振とうした。フィルターチューブにてろ過し、更にろ液を減圧下濃縮して、4-[[4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]フェノキシ]-2-メチル-N-1,3-チアゾール-2-イル-1-ベンゾチオフェン-6-カルボキサミド(13.1 mg)を得た。

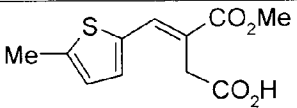
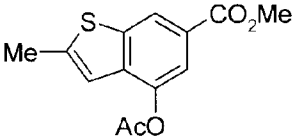
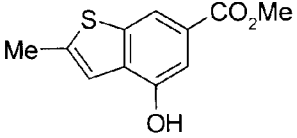
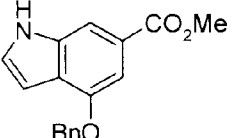
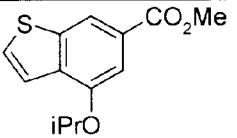
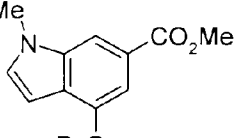
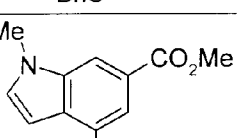
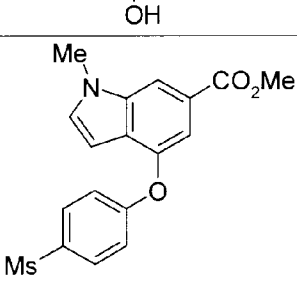
[0045] 実施例11の方法と同様にして後記表に示す実施例14~20及び実施例22~31の化合物を、実施例12の方法と同様にして後記表に示す実施例32~138の化合物を、実施例13の方法と同様にして後記表に示す実施例21及び実施例139~147

の化合物を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。各実施例化合物の構造及び物理化学的データを表6～18に示す。

また、表19及び20に本発明の別の化合物の構造を示す。これらは、上記の製造法や実施例に記載の方法及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより、容易に合成することができる。

[0046] 後記表中以下の略号を用いる。REx:参考例番号、Ex:実施例番号、No:化合物番号、Str:構造式、Dat:物理化学的データ(MS:質量分析におけるm/z値(+:陽イオン、 -:陰イオン)、NMR1:DMSO-d₆中の¹H NMRにおけるδ(ppm)、NMR2:CDCl₃中の¹H NMRにおけるδ(ppm)、HPLC:高速液体クロマトグラフィーにおける保持時間(min)(HPLCの測定条件は、カラム:Wakosil-II(和光純薬製)5C18(ODS, 5micron)AR; 4.6 x 30mm、展開溶媒:メタノール/5 mM トリフルオロ酢酸水溶液 = 10/90 (0 min)-100/0 (4.0 min)-100/0 (4.5 min)、流速:1.2 ml/min、波長:254 nmである。))、Me:メチル、Et:エチル、iPr:2-プロピル、cPr:シクロプロピル、nBu:ノルマルブチル、tBu:tert-ブチル、cBu:シクロブチル、nPen:ノルマルペンチル、cHex:シクロヘキシル、Ms:メチルスルホニル、Ac:アセチル、Ph:フェニル、Bn:ベンジル。また、置換基の前の数字は置換位置を示し、例えば4-Ms-Phは4-メチルスルホニルフェニルを示す。

[0047] [表1]

REx	Str	Dat
1		NMR2 : 2.53 (3H, s), 3.77 (2H, s), 3.82 (3H, s), 6.75-6.80 (1H, m), 7.11-7.16 (1H, m), 7.92 (1H, s) ; MS(FAB+) : 241
2		NMR2 : 2.22 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.89-6.95 (1H, m), 7.68-7.72 (1H, m), 8.32-8.37 (1H, m) ; MS(FAB+) : 265
3		NMR2 : 2.57-2.65 (3H, m), 3.94 (3H, s), 5.94 (1H, brs), 7.17 (1H, s), 7.38-7.46 (1H, m), 8.07 (1H, s) ; MS(ESI+) : 223
4		NMR2 : 3.21 (3H, s), 5.27 (2H, s), 6.72-6.79 (1H, m), 7.22-7.46 (5H, m), 7.49-7.58 (2H, m), 7.85 (1H, s), 8.45 (1H, brs) ; MS(ESI+) : 282
5		NMR2 : 1.44 (6H, d, J=6.1 Hz), 3.95 (3H, s), 4.76-4.85 (1H, m), 7.39-7.42 (1H, m), 7.45-7.56 (2H, m), 8.17-8.21 (1H, m) ; MS(ESI+) : 251
6		NMR2 : 3.85 (3H, s), 3.95 (3H, s), 5.27 (2H, s), 6.61-6.71 (1H, m), 7.06-7.16 (1H, m), 7.20-7.45 (4H, m), 7.47-7.59 (2H, m), 7.76-7.82 (1H, m) ; MS(ESI+) : 296
7		NMR2 : 3.84 (3H, s), 3.94 (3H, s), 5.54 (1H, s), 6.57-6.60 (1H, m), 7.13-7.15 (1H, m), 7.22-7.24 (1H, m), 7.73-7.75 (1H, m) ; MS(ESI-) : 204
8		NMR2 : 3.06 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.29-6.33 (1H, m), 7.06-7.12 (2H, m), 7.15-7.20 (1H, m), 7.49-7.51 (1H, m), 7.83-7.89 (2H, m), 8.01-8.05 (1H, m) ; MS(ESI+) : 360

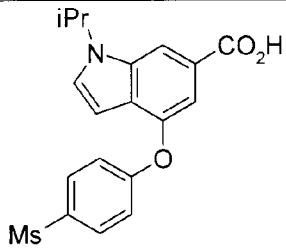
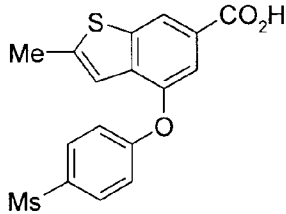
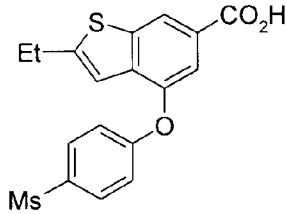
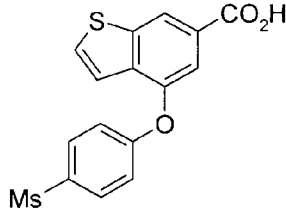
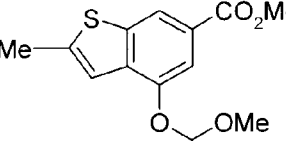
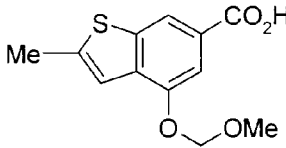
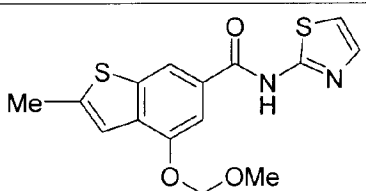
[0048] [表2]

9		<p>NMR1 : 3.20 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.26-6.28 (1H, m), 7.16 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.28-7.30 (1H, m), 7.54-7.58 (1H, m), 7.90 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.02-8.05 (1H, m) ; MS(ESI-) : 344</p>
10		<p>NMR2 : 1.33 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.87 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.78 (2H, s), 3.82 (3H, s), 6.78-6.83 (1H, m), 7.14-7.18 (1H, m), 7.93 (1H, s) ; MS(FAB+) : 255</p>
11		<p>NMR2 : 1.35-1.43 (3H, m), 1.57 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.90-3.01 (2H, m), 6.93-6.98 (1H, m), 7.69-7.73 (1H, m), 8.34-8.38 (1H, m) ; MS(FAB+) : 279</p>
12		<p>NMR2 : 1.34-1.45 (3H, m), 2.90-3.02 (2H, m), 3.90-3.95 (3H, m), 5.84 (1H, brs), 7.20 (1H, s), 7.37-7.44 (1H, m), 8.05-8.11 (1H, m) ; MS(ESI+) : 237</p>
13		<p>NMR2 : 3.96 (3H, s), 7.44-7.47 (1H, m), 7.51-7.58 (2H, m), 7.20-7.22 (1H, m) ; MS(ESI-) : 207</p>
14		<p>NMR2 : 1.49 (3H, t, J=7.3 Hz), 3.94 (3H, s), 4.22 (2H, q, J=7.3 Hz), 5.27 (2H, s), 6.65-6.69 (1H, m), 7.13-7.45 (5H, m), 7.49-7.55 (2H, m), 7.81 (1H, s) ; MS(ESI+) : 310</p>
15		<p>NMR2 : 1.55 (6H, d, J=6.7 Hz), 3.94 (3H, s), 4.68-4.81 (1H, m), 5.27 (2H, s), 6.66-6.74 (1H, m), 7.22-7.45 (6H, m), 7.49-7.55 (1H, m), 7.85 (1H, s) ; MS(ESI+) : 324</p>
16		<p>NMR2 : 1.48 (3H, t, J=7.3 Hz), 3.94 (3H, s), 4.20 (2H, q, J=7.3 Hz), 5.93 (1H, s), 6.58-6.63 (1H, m), 7.17-7.23 (1H, m), 7.75 (1H, s) ; MS(ESI+) : 220</p>
17		<p>NMR2 : 1.54 (6H, d, J=6.7 Hz), 3.93 (3H, s), 4.66-4.78 (1H, m), 6.62 (1H, s), 7.19-7.35 (2H, m), 7.78 (1H, s) ; MS(ESI+) : 234</p>

[0049] [表3]

18		<p>NMR2 : 1.53 (3H, t, J=7.3 Hz), 3.05 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.28 (2H, q, J=7.3 Hz), 6.30-6.35 (1H, m), 7.07-7.14 (2H, m), 7.23-7.26 (1H, m), 7.47-7.50 (1H, m), 7.83-7.91 (2H, m), 8.02-8.06 (1H, m) ; MS(ESI+) : 374</p>
19		<p>NMR2 : 1.58 (6H, d, J=6.7 Hz), 3.06 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.75-4.86 (1H, m), 6.35 (1H, d, J=3.2 Hz), 7.07-7.14 (2H, m), 7.34 (1H, d, J=3.2 Hz), 7.47-7.49 (1H, m), 7.83-7.90 (2H, m), 8.08 (1H, s) ; MS(ESI+) : 388</p>
20		<p>NMR2 : 2.57-2.63 (3H, m), 3.03-3.10 (3H, m), 3.91-3.96 (3H, m), 6.92-6.98 (1H, m), 7.04-7.13 (2H, m), 7.60-7.66 (1H, m), 7.85-7.93 (2H, m), 8.35-8.39 (1H, m) ; MS(ESI+) : 377</p>
21		<p>NMR2 : 1.37 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.95 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.07 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.99 (1H, s), 7.05-7.13 (2H, m), 7.59-7.63 (1H, m), 7.86-7.93 (2H, m), 8.38 (1H, s) ; MS(ESI+) : 391</p>
22		<p>NMR2 : 3.07 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.09-7.15 (2H, m), 7.31-7.37 (1H, m), 7.63-7.68 (2H, m), 7.89-7.94 (2H, m), 8.49-8.53 (1H, m) ; MS(ESI+) : 362</p>
23		<p>NMR2 : 1.55 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.06 (3H, s), 4.30 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.31-6.38 (1H, m), 7.07-7.17 (2H, m), 7.22-7.31 (1H, m), 7.50-7.56 (1H, m), 7.83-7.91 (2H, m), 8.07-8.14 (1H, m) ; MS(ESI+) : 360</p>

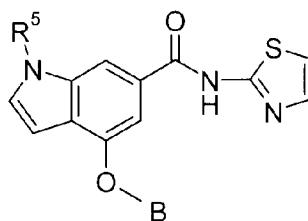
[0050] [表4]

24		<p>NMR2 : 1.49 (6H, d, J=6.7 Hz), 3.06 (3H, s), 4.74-4.87 (1H, m), 6.32-6.39 (1H, m), 7.06-7.16 (2H, m), 7.33-7.40 (1H, m), 7.49-7.57 (1H, m), 7.82-7.93 (2H, m), 8.14 (1H, s) ; MS(ESI+) : 374</p>
25		<p>NMR1 : 2.59 (3H, s), 3.22 (3H, s), 7.10 (1H, s), 7.18-7.25 (2H, m), 7.48 (1H, s), 7.90-7.97 (2H, m), 8.44 (1H, s) ; MS(ESI-) : 361</p>
26		<p>NMR2 : 1.38 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.96 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.58 (3H, s), 7.01 (1H, s), 7.08-7.15 (2H, m), 7.64-7.68 (1H, m), 7.88-7.95 (2H, m), 8.45 (1H, s) ; MS(ESI-) : 375</p>
27		<p>NMR1 : 3.22 (3H, s), 7.25 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.37-7.42 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.95 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.02-8.07 (1H, m), 8.57 (1H, s) ; MS(ESI-) : 347</p>
28		<p>NMR2 : 2.60-2.65 (3H, m), 3.53 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.36 (2H, s), 7.19-7.22 (1H, m), 7.58-7.60 (1H, m), 8.14-8.16 (1H, m) ; MS(FAB+) : 266</p>
29		<p>NMR2 : 2.61-2.65 (3H, m), 3.54 (3H, s), 5.37 (2H, s), 7.22 (1H, s), 7.65 (1H, s), 8.23 (1H, s) ; MS(ESI-) : 251</p>
30		<p>NMR2 : 2.63-2.66 (3H, m), 3.51 (3H, s), 5.34 (2H, s), 6.95 (1H, d, J=3.7 Hz), 7.17 (1H, d, J=3.7 Hz), 7.24-7.26 (1H, m), 7.59-7.62 (1H, m), 8.08-8.11 (1H, m) ; MS(ESI+) : 335</p>

[0051] [表5]

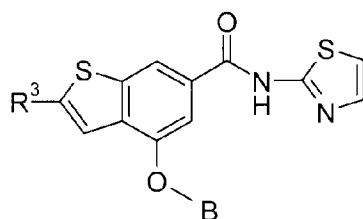
31		NMR1 : 2.59 (3H, s), 7.24 (1H, s), 7.27 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.33-7.36 (1H, m), 7.56 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.15 (1H, s) ; MS(ESI+) : 291
32		NMR2 : 1.38 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.61 (3H, d, J=1.2 Hz), 4.36 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.93-6.95 (1H, m), 6.99-7.03 (2H, m), 7.05 (1H, s), 7.11-7.13 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.55-7.56 (1H, m), 8.01-8.05 (2H, m), 8.25 (1H, s); MS(ES+):439
33		NMR1 : 2.60 (3H, s), 7.10-7.14 (3H, m), 7.27-7.29 (1H, m), 7.55-7.57 (1H, m), 7.74-7.75 (1H, m), 7.96-8.00 (2H, m), 8.59 (1H, s), 12.76 (1H, s); MS(ES+):411

[0052] [表6]



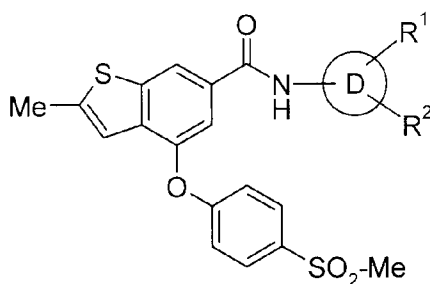
Ex	R ⁵	B	Dat
1	Me	4-Ms-Ph	NMR2 : 3.07 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.37 (1H, d, J=3.1 Hz), 6.97 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.22 (1H, d, J=3.1 Hz), 7.31 (1H, d, J=3.5 Hz), 7.40-7.44 (1H, m), 7.89 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.99 (1H, s) ; MS (ESI+) : 428
3	Et	4-Ms-Ph	NMR1 : 1.46 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.21 (3H, s), 4.35 (2H, q, J=7.3 Hz), 6.31 (1H, d, J=3.1 Hz), 7.21 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.26 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.51 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=3.4 Hz), 7.66 (1H, d, J=3.1 Hz), 7.92 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.44 (1H, s), 12.62 (1H, s) ; MS (ESI+) : 442
4	iPr	4-Ms-Ph	NMR1 : 1.55 (6H, d, J=6.7 Hz), 3.21 (3H, s), 4.85-4.98 (1H, m), 6.35 (1H, d, J=3.2 Hz), 7.22 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.27 (1H, d, J=3.5 Hz), 7.50 (1H, s), 7.57 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.76 (1H, d, J=3.3 Hz), 7.92 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.48 (1H, s), 12.63 (1H, s) ; MS (ESI+) : 456

[0053] [表7]



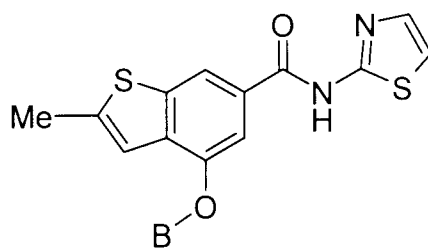
Ex	R ³	B	Dat
5	H	iPr	NMR1 : 1.41 (6H, d, J=5.9 Hz), 4.90-5.00 (1H, m), 7.28 (1H, d, J=3.7 Hz), 7.49 (1H, d, J=5.5 Hz), 7.58 (1H, d, J=3.5 Hz), 7.63 (1H, s), 7.89 (1H, d, J=5.5 Hz), 8.35 (1H, s), 12.69 (1H, s) ; MS (ESI+) : 319
6	H	4-Ms-Ph	NMR1 : 3.23 (3H, s), 7.25-7.31 (3H, m), 7.42 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.55 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.82 (1H, s), 7.96 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.06 (1H, d, J=5.5 Hz), 8.74 (1H, s) ; MS (ESI+) : 431
7	Me	4-Ms-Ph	NMR1 : 2.60 (3H, s), 3.22 (3H, s), 7.12-7.15 (1H, m), 7.24 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.28 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.56 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.78-7.82 (1H, m), 7.94 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.63 (1H, s) ; MS (ESI+) : 445
8	Et	4-Ms-Ph	NMR2 : 1.39 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.97 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.09 (3H, s), 6.97-7.01 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7.10-7.17 (2H, m), 7.22-7.29 (1H, m), 7.55-7.59 (1H, m), 7.88-7.97 (2H, m), 8.25-8.26 (1H, m) ; MS (ESI+) : 459

[0054] [表8]



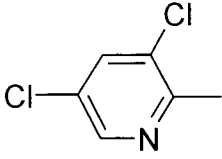
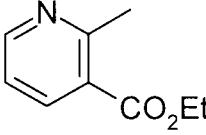
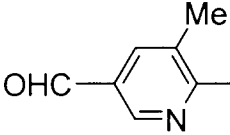
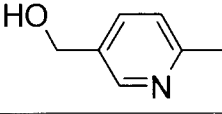
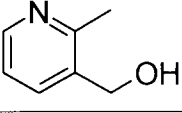
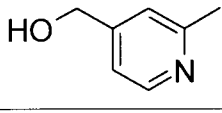
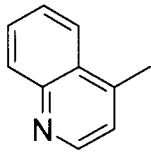
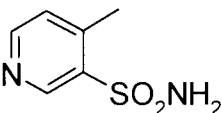
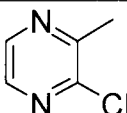
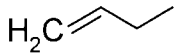
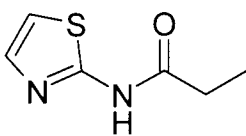
Ex		Dat
2		NMR1 : 2.60 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.55-3.65 (1H, m), 3.67-3.78 (1H, m), 4.62-4.71 (1H, m), 4.73-4.82 (1H, m), 5.55-5.62 (1H, m), 7.11 (1H, s), 7.24 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.77 (1H, s), 7.95 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.51 (1H, s), 8.61 (1H, s), 9.32 (1H, s), 11.16 (1H, s) ; MS (ESI+) : 500
9		NMR1 : 2.60 (3H, s), 3.21 (3H, s), 5.50-5.56 (1H, m), 6.35-6.48 (1H, m), 6.81-6.95 (1H, m), 7.11 (1H, s), 7.21 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.77 (1H, s), 7.93 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.56-8.65 (2H, m), 9.38 (1H, s), 11.26 (1H, s) ; MS (ESI+) : 466
10		NMR1 : 2.59 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.09 (1H, s), 7.18-7.25 (2H, m), 7.76 (1H, s), 7.91-7.97 (2H, m), 8.27-8.33 (2H, m), 8.58 (1H, s), 8.88 (1H, s), 11.31 (1H, brs) ; MS (ESI-) : 497

[0055] [表9]

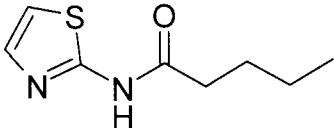
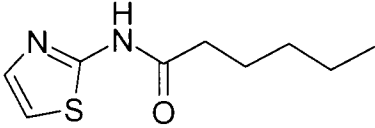
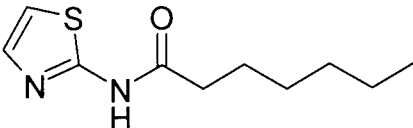
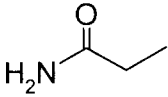
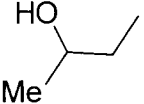
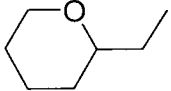
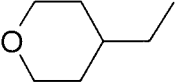
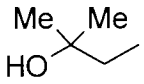


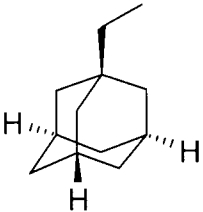
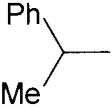
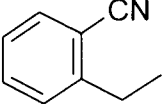
Ex	B	Dat
11		MS(ESI+): 459 HPLC: 3.37
12	nBu-	MS(ESI+): 347 HPLC: 3.45
13		MS(ESI+): 438 HPLC: 2.87
14	4-Ac-Ph-	MS(ESI+): 409 HPLC: 3.02
15		MS(ESI+): 446 HPLC: 2.62
16		MS(ESI+): 464 HPLC: 2.72
17	2-NO ₂ -Ph-	MS(ESI+): 412 HPLC: 2.99
18	2-Ac-Ph-	MS(ESI+): 409 HPLC: 3.01
19		MS(ESI+): 477 HPLC: 3.33
20	4-CN-Ph-	MS(ESI+): 392 HPLC: 3.00
21	4-Ms-Ph-	MS(ESI+): 445 HPLC: 2.72
22		MS(ESI+): 402 HPLC: 3.03

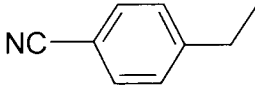
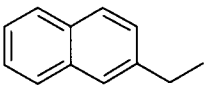
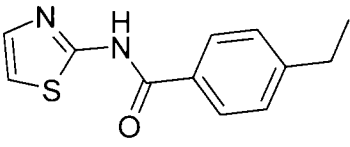
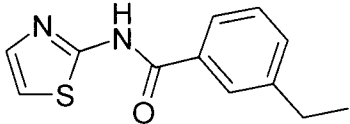
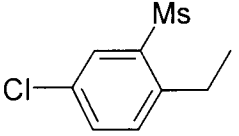
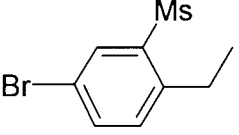
[0056] [表10]

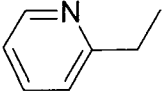
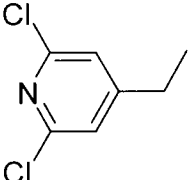
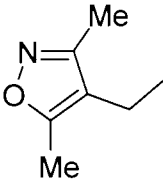
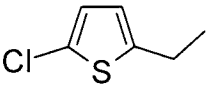
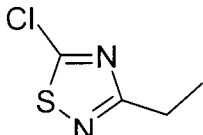
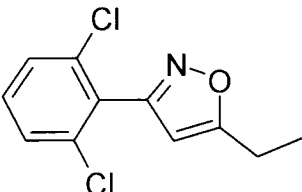
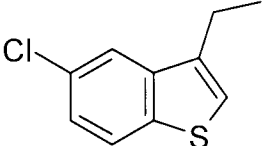
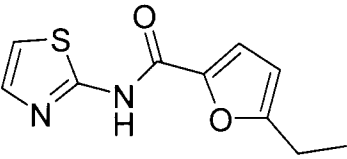
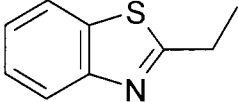
23		MS(ESI+): 436 HPLC: 3.36
24		MS(ESI+): 440 HPLC: 2.86
25		MS(ESI+): 410 HPLC: 2.87
26		MS(ESI+): 398 HPLC: 2.51
27		MS(ESI+): 398 HPLC: 2.37
28		MS(ESI+): 398 HPLC: 2.37
29		MS(ESI+): 418 HPLC: 2.36
30		MS(ESI+): 447 HPLC: 2.13
31		MS(ESI+): 403 HPLC: 2.93
32	nPen-	MS(ESI+): 361 HPLC: 3.62
33		MS(ESI+): 331 HPLC: 3.10
34		MS(ESI+): 431 HPLC: 2.78

[0057] [表11]

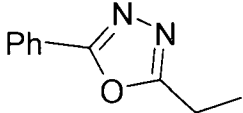
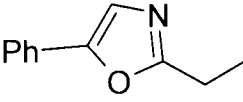
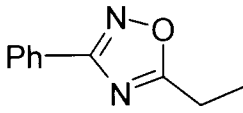
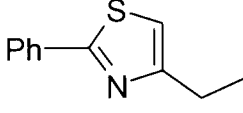
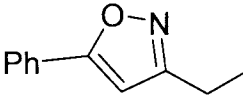
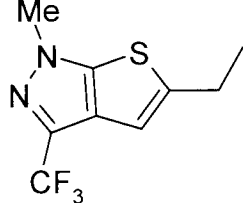
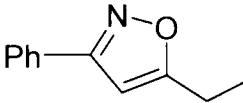
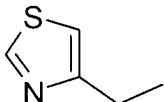
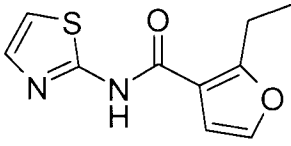
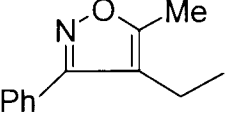
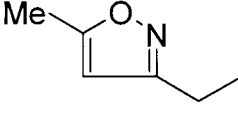
35		MS(ESI+): 481 [M+Na] HPLC: 2.79
36		MS(ESI+): 473 HPLC: 3.00
37		MS(ESI+): 487 HPLC: 3.11
38		MS(ESI+): 370 [M+Na] HPLC: 2.30
39	HO-(CH ₂) ₂ -	MS(ESI+): 357 [M+Na] HPLC: 2.41
40		MS(ESI+): 371 [M+Na] HPLC: 2.61
41		MS(ESI+): 389 HPLC: 3.14
42	BnO-(CH ₂) ₂ -	MS(ESI+): 425 HPLC: 3.33
43	HO-(CH ₂) ₃ -	MS(ESI+): 371 [M+Na] HPLC: 2.63
44	MeO-(CH ₂) ₃ -	MS(ESI+): 385 [M+Na] HPLC: 3.01
45	HO-(CH ₂) ₄ -	MS(ESI+): 385 [M+Na] HPLC: 2.74
46		MS(ESI+): 389 HPLC: 3.06
47	AcHN-(CH ₂) ₂ -	MS(ESI+): 398 [M+Na] HPLC: 2.38
48	NC-(CH ₂) ₃ -	MS(ESI+): 358 HPLC: 2.70
49	iPr-CH ₂ -	MS(ESI+): 347 HPLC: 3.43
50	tBu-CH ₂ -	MS(ESI+): 383 [M+Na] HPLC: 3.56
51	cHex-CH ₂ -	MS(ESI+): 387 HPLC: 3.81
52		MS(ESI+): 385 [M+Na] HPLC: 2.79

53		MS(ESI+): 439 HPLC: 4.03
54	cBu-CH ₂ -	MS(ESI+): 381 [M+Na] HPLC: 3.52
55	cPr-CH ₂ -	MS(ESI+): 345 HPLC: 3.25
56	iPr-(CH ₂) ₂ -	MS(ESI+): 361 HPLC: 3.59
57	cHex-(CH ₂) ₂ -	MS(ESI+): 401 HPLC: 3.90
58		MS(ESI+): 395 HPLC: 3.42
59	Bn-	MS(ESI+): 403 [M+Na] HPLC: 3.38
60	2-Br-Bn-	MS(ESI+): 481,483 [M+Na] HPLC: 3.61
61	2-Me-Bn-	MS(ESI+): 417 [M+Na] HPLC: 3.52
62	3-Br-Bn-	MS(ESI+): 459 HPLC: 3.64
63	3-Me-Bn-	MS(ESI+): 395 HPLC: 3.59
64	4-(tBu)-Bn-	MS(ESI+): 437 HPLC: 3.88
65	4-Me-Bn-	MS(ESI+): 395 HPLC: 3.58
66	2-F-Bn-	MS(ESI+): 399 HPLC: 3.42
67	3-F-Bn-	MS(ESI+): 399 HPLC: 3.46
68	4-F-Bn-	MS(ESI+): 399 HPLC: 3.41
69	3-CF ₃ -Bn-	MS(ESI+): 449 HPLC: 3.59
70	4-CF ₃ -Bn-	MS(ESI+): 449 HPLC: 3.62
71	2-Cl-Bn-	MS(ESI+): 415 HPLC: 3.60
72	3-Cl-Bn-	MS(ESI+): 415 HPLC: 3.62
73		MS(ESI+): 406 HPLC: 3.08

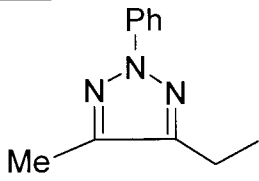
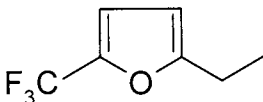
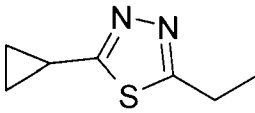
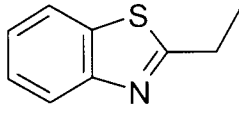
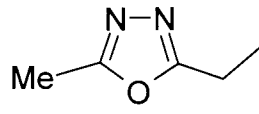
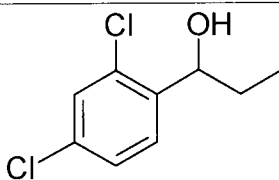
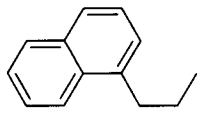
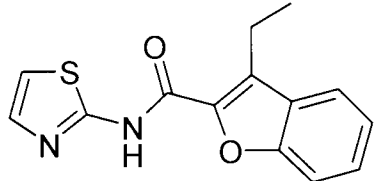
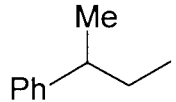
74		MS(ESI+): 406 HPLC: 3.14
75		MS(ESI+): 431 HPLC: 3.73
76	3-NO ₂ -Bn-	MS(ESI+): 426 HPLC: 3.35
77	2-CF ₃ -Bn-	MS(ESI+): 449 HPLC: 3.55
78	4-Ph-Bn-	MS(ESI+): 457 HPLC: 3.87
79		MS(ESI+): 507 HPLC: 3.23
80	4-Cl-Bn-	MS(ESI+): 415 HPLC: 3.60
81		MS(ESI+): 529 [M+Na] HPLC: 3.25
82	4-(F ₃ C-O)-Bn-	MS(ESI+): 465 HPLC: 3.65
83	3-(F ₃ C-O)-Bn-	MS(ESI+): 465 HPLC: 3.66
84	4-(F ₂ HC-O)-Bn-	MS(ESI+): 447 HPLC: 3.39
85	4-(F ₃ C-S)-Bn-	MS(ESI+): 503 [M+Na] HPLC: 3.73
86	4-Ms-Bn-	MS(ESI+): 459 HPLC: 2.82
87	2-(F ₂ HC-O)-Bn-	MS(ESI+): 447 HPLC: 3.39
88	2-(F ₃ C-O)-Bn-	MS(ESI+): 465 HPLC: 3.67
89	2-(F ₃ C-S)-Bn-	MS(ESI+): 481 HPLC: 3.69
90	3-(F ₃ C-S)-Bn	MS(ESI+): 481 HPLC: 3.73
91		MS(ESI+): 493 HPLC: 3.04
92		MS(ESI+): 537, 539 HPLC: 3.10

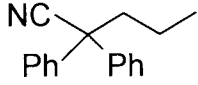
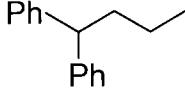
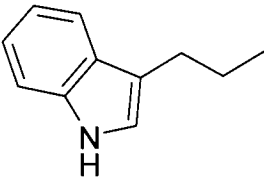
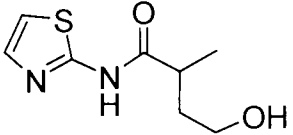
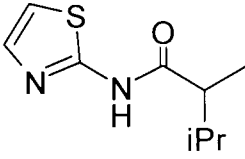
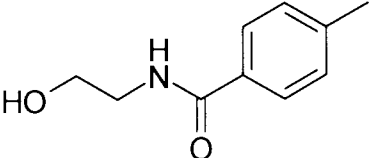
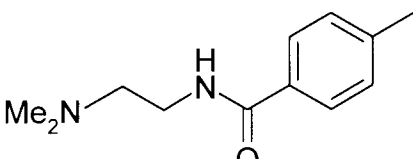
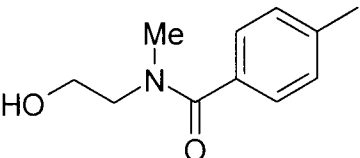
93	3-MeO-Bn-	MS(ESI+): 411 HPLC: 3.41
94		MS(ESI+): 382 HPLC: 2.70
95	2-MeO-Bn-	MS(ESI+): 411 HPLC: 3.46
96		MS(ESI+): 450 HPLC: 3.54
97		MS(ESI+): 400 HPLC: 2.92
98		MS(ESI+): 443 [M+Na] HPLC: 3.57
99		MS(ESI+): 445 [M+Na] HPLC: 2.61
100		MS(ESI+): 516 HPLC: 3.35
101		MS(ESI+): 493 [M+Na] HPLC: 3.81
102		MS(ESI+): 497 HPLC: 3.00
103		MS(ESI+): 438 HPLC: 3.43

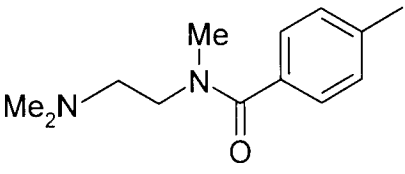
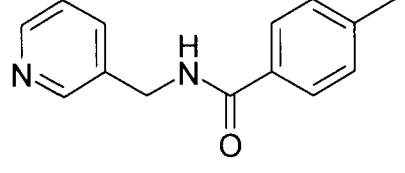
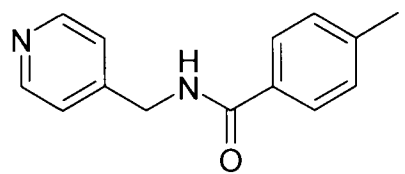
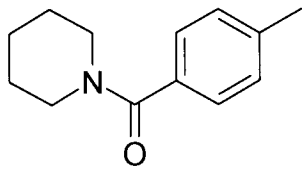
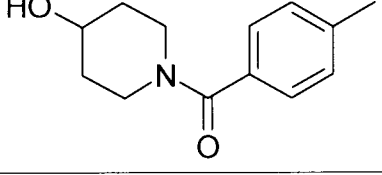
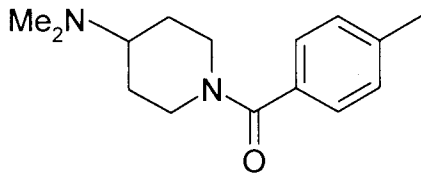
[0061] [表15]

104		MS(ESI+): 449 HPLC: 2.35
105		MS(ESI+): 470 [M+Na] HPLC: 3.33
106		MS(ESI+): 471 [M+Na] HPLC: 3.41
107		MS(ESI+): 464 HPLC: 3.53
108		MS(ESI+): 448 HPLC: 3.40
109		MS(ESI+): 509 HPLC: 3.43
110		MS(ESI+): 448 HPLC: 3.33
111		MS(ESI+): 410 [M+Na] HPLC: 2.79
112		MS(ESI+): 519 [M+Na] HPLC: 3.05
113		MS(ESI+): 462 HPLC: 3.26
114		MS(ESI+): 386 HPLC: 2.90

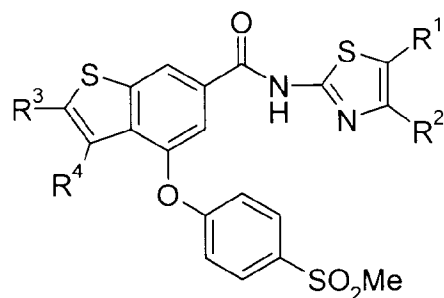
[0062] [表16]

115		MS(ESI+): 462 HPLC: 3.61
116		MS(ESI+): 439 HPLC: 3.40
117		MS(ESI+): 429 HPLC: 2.97
118		MS(ESI+): 460 [M+Na] HPLC: 3.44
119		MS(ESI+): 409 [M+Na] HPLC: 2.56
120	Ph-(CH ₂) ₂ -	MS(ESI+): 395 HPLC: 3.48
121		MS(ESI+): 501 [M+Na] HPLC: 3.43
122		MS(ESI+): 467 [M+Na] HPLC: 3.77
123	(4-MeO-Ph)-(CH ₂) ₂ -	MS(ESI+): 425 HPLC: 3.46
124	(3-F-Ph)-(CH ₂) ₂ -	MS(ESI+): 435 [M+Na] HPLC: 3.48
125		MS(ESI+): 547 HPLC: 3.53
126	(3-Me-Ph)-(CH ₂) ₂ -	MS(ESI+): 409 HPLC: 3.64
127	(2-Cl-Ph)-(CH ₂) ₂ -	MS(ESI+): 429 HPLC: 3.64
128		MS(ESI+): 431 [M+Na] HPLC: 3.60

129	(4-Cl-Ph)-(CH ₂) ₂ -	MS(ESI+): 451 [M+Na] HPLC: 3.63
130	Ph-(CH ₂) ₃ -	MS(ESI+): 409 HPLC: 3.65
131		MS(ESI+): 510 HPLC: 3.48
132		MS(ESI+): 485 HPLC: 3.82
133	(4-Cl-Ph)-(CH ₂) ₃ -	MS(ESI+): 443 HPLC: 3.78
134		MS(ESI+): 434 HPLC: 3.36
135	iPr-	MS(ESI+): 333 HPLC: 3.16
136	cHex-	MS(ESI+): 373 HPLC: 2.50
137		MS(ESI+): 497 [M+Na] HPLC: 2.48
138		MS(ESI+): 473 HPLC: 3.07
139		MS(ESI+): 454 HPLC: 2.70
140		MS(ESI+): 481 HPLC: 2.34
141		MS(ESI+): 468 HPLC: 2.74

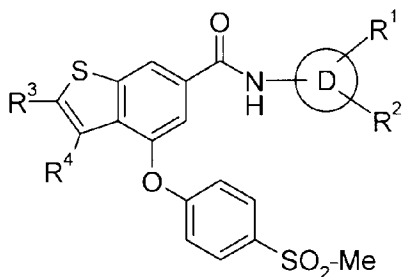
142		MS(ESI+): 495 HPLC: 2.32
143		MS(ESI+): 501 HPLC: 2.42
144		MS(ESI+): 501 HPLC: 2.40
145		MS(ESI+): 478 HPLC: 3.17
146		MS(ESI+): 494 HPLC: 2.79
147		MS(ESI+): 521 HPLC: 2.30

[0065] [表19]



No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1	H	H	Me	Me	8	H		Me	H
2	H	H	F ₃ C	H	9	H		HOCH ₂	H
3	H	H	Cl	H	10	H		F ₃ C	H
4	Cl	H	Me	H	11	H		Cl	H
5	H	H	HOCH ₂	H	12	H		H	Me
6	H		Me	H	13	H		Me	Me
7	H		Me	H	14	H		Me	H

[0066] [表20]



No	R ³	R ⁴		No	R ³	R ⁴	
15	H	Me		18	Me	H	
16	F ₃ C	H		19	F ₃ C	H	
17	Me	Me		20	Me	Me	

産業上の利用可能性

[0067] 本発明化合物は、GK活性化作用を有することから、糖尿病、特に2型糖尿病の治療並びに予防薬として有用である。また糖尿病の合併症である腎症、網膜症、神経障害、末梢循環障害、脳血管障害、虚血性心疾患、動脈硬化症の治療並びに予防薬として有用である。更に過食を抑制することにより、肥満、メタボリックシンドロームの治療並びに予防薬としても有用である。

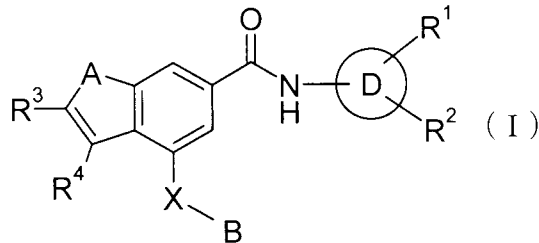
配列表フリーテキスト

[0068] 以下の配列表の数字見出し<223>には、「Artificial Sequence」の説明を記載する。具体的には、配列表の配列番号1及び2の配列で表される塩基配列は、人工的に合成したプライマー配列である。

請求の範囲

[1] 下記式(I)で示される縮合ヘテロ環化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[化9]



(式中の記号は以下の意味を示す。)

A: S、O又はN(R⁵)、

X: O、S、SO又はSO₂、

B: -R⁰、-低級アルケニル、-R⁰⁰-CN、-R⁰⁰-CON(R^G)₂、-R⁰⁰-O-R^G、-R⁰⁰-N(R^G)CO-R⁰、
-Y-(置換されていてもよいアリール)、-Y-(置換されていてもよいヘテロ環)又は-Y-(置換されていてもよいシクロアルキル)、

Y: 単結合、置換されていてもよい低級アルキレン、-R⁰⁰-O-R⁰⁰-、-R⁰⁰-CON(R^G)-、-R⁰⁰-N(R^G)CO-、
-(置換されていてもよい低級アルキレン)-CON(R^G)-又は-(置換されていてもよい低級アルキレン)-N(R^G)CO-、

R⁰: 同一又は互いに異なって、低級アルキル、

R⁰⁰: 同一又は互いに異なって、低級アルキレン、

R^G: 同一又は互いに異なって、H又はR⁰、

D: チアゾール、ピリジン又はピラジン、

R¹及びR²: 同一又は互いに異なって、下記(i)又は(ii)から選択される基、

(i): -CH(OR^A)-R^B、-C(R⁰)(OR^A)-R^B、-CO-CO-NR^CR^D、-CO-CO-NR^C-OR^D、-C(O R^B)(OR^F)-R^B、-C(OR^B)(OR^F)-R⁰、-CH(OR^B)-CH(OR^F)-R^C及び/又は-CH(OR^B)-CH(OR^F)-R^B、

(ii): -H、-ハロゲン、-CO₂H、-CO₂R⁰、-NO₂、-CN、-R⁰、-低級アルケニル、-CO-CO₂H、-CO-CO-OR⁰、-ハロゲノ低級アルキル及び/又は-低級アルキレン-NR^CR^D、

R^A: 同一又は互いに異なって、-H、-R⁰、-ハロゲノ低級アルキル又は-R⁰⁰-アリール、

R^B : $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^C\text{R}^D$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^C-\text{OR}^D$ 、 $-\text{R}^{00}-\text{NR}^C\text{R}^D$ 、 $-\text{R}^{00}-\text{OR}^A$ 、 $-\text{R}^{00}-\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{CO}-\text{NR}^C\text{R}^D$ 又は $-\text{R}^{00}-\text{CO}-\text{NR}^C-\text{OR}^D$ 、

R^C 及び R^D : 同一又は互いに異なって、 $-\text{H}$ 、 $-\text{R}^0$ 、 $-\text{R}^{00}-\text{N}(\text{R}^A)_2$ 、 $-\text{R}^{00}-\text{OR}^A$ 、 $-\text{R}^{00}-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{R}^{00}-\text{CO}_2\text{R}^0$ 又は $-\text{R}^{00}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^A)_2$ 、

R^E 及び R^F : 同一又は互いに異なって、 R^A に記載の基、或いは、 R^E 及び R^F が一体となって、 R^{00} 、

R^3 及び R^4 : 同一又は互いに異なって、 $-\text{H}$ 、 $-\text{ハロゲン}$ 、 $-\text{R}^0$ 、 $-\text{ハロゲノ低級アルキル}$ 又は $-\text{R}^{00}-\text{OH}$ 、

R^5 : $-\text{H}$ 、 $-\text{R}^0$ 、 $-\text{ハロゲノ低級アルキル}$ 、 $-(\text{置換されていてもよいアリール})$ 又は $-\text{R}^{00}-(\text{置換されていてもよいアリール})$ 。

但し、 A が O のとき、 B は、少なくとも1個の $-\text{SO}_2\text{R}^0$ で置換されたアリールを示す。))

[2] B が、 R^0 、 $-(\text{置換されていてもよいアリール})$ 又は $-\text{低級アルキレン}-(\text{置換されていてもよいアリール})$

R^1 及び R^2 が、同一又は互いに異なって、下記(i)又は(ii)から選択される基、

(i): $-\text{CH}(\text{OR}^A)-\text{R}^B$ 、 $-\text{CO}-\text{CO}-\text{NR}^C\text{R}^D$ 、 $-\text{CO}-\text{CO}-\text{NR}^C-\text{OR}^D$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^E)(\text{OR}^F)-\text{R}^B$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^E)(\text{OR}^F)-\text{R}^0$ 、 $-\text{CH}(\text{OR}^E)-\text{CH}(\text{OR}^F)-\text{R}^C$ 及び/又は $-\text{CH}(\text{OR}^E)-\text{CH}(\text{OR}^F)-\text{R}^B$ 、

(ii): $-\text{H}$ 、 $-\text{ハロゲン}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^0$ 、 $-\text{低級アルケニル}$ 、 $-\text{CO}-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}-\text{CO}-\text{OR}^0$ 、 $-\text{ハロゲノ低級アルキル}$ 及び/又は $-\text{低級アルキレン}-\text{NR}^C\text{R}^D$ 、
である、請求の範囲1記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[3] 請求の範囲1記載の式(I)で示される縮合ヘテロ環化合物又はその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。

[4] 糖尿病治療剤である請求の範囲3記載の医薬組成物。

[5] 請求の範囲1記載の式(I)で示される縮合ヘテロ環化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有するグルコキナーゼ阻害剤。

[6] 糖尿病治療剤の製造のための、請求の範囲1記載の式(I)で示される化合物又はその製薬学的に許容される塩の使用。

[7] 請求の範囲1記載の式(I)で示される化合物又はその製薬学的に許容される塩の有効量を患者に投与することからなる、糖尿病の治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/320434

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D409/12(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i, A61K31/4436(2006.01)i,
A61K31/497(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i

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)

C07D409/12, A61K31/427, A61K31/4436, A61K31/497, A61P3/10, C07D417/12

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

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

Caplus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/046139 A1 (ASTRAZENECA AB.), 03 June, 2004 (03.06.04), Abstract; Claims & AU 2003282234 A1 & EP 1578745 A1 & US 2006/058353 A1 & JP 2006-509749 A	1-6
X A	EP 1067128 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 10 January, 2001 (10.01.01), Abstract; Claims & WO 99/51587 A1 & AU 9930531 A & US 6420391 B1 & KR 2002009383 A & JP 2000-542308 A & US 2003/073706 A1 & US 6555555 B1	1-4, 6 5
A	WO 2005/049019 A1 (NOVO NORDISK A/S), 02 June, 2005 (02.06.05), & EP 1532980 A1	1-6

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 application or patent 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
30 October, 2006 (30.10.06)

Date of mailing of the international search report
14 November, 2006 (14.11.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/320434

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/031179 A1 (F. HOFFMANN LA ROCHE AG.), 15 April, 2004 (15.04.04), & US 2004/067939 A1 & AU 2003270285 A1 & US 6881844 B2 & NO 200501103 A & EP 1549638 A1 & BR 200315047 A & TW 200413364 A & JP 2006-504707 A & CN 1688574 A & MX 2005003391 A1 & ZA 200502619 A & KR 2005046817 A	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/320434

Box No. 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.: 7
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 7 pertains to [methods for treatment of the human body by therapy] and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of the PCT Rule 39.1(iv), to search.
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 No. 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

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C07D409/12(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i, A61K31/4436(2006.01)i, A61K31/497(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C07D409/12, A61K31/427, A61K31/4436, A61K31/497, A61P3/10, C07D417/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの
 日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2006年
 日本国実用新案登録公報 1996-2006年
 日本国登録実用新案公報 1994-2006年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 CAplus(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2004/046139 A1 (ASTRAZENECA AB) 2004.06.03, Abstract, Claims & AU 2003282234 A1 & EP 1578745 A1 & US 2006/058353 A1 & JP 2006-509749 A	1 - 6

C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

<p>* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p>	<p>の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献</p>
---	---

国際調査を完了した日 30.10.2006	国際調査報告の発送日 14.11.2006
--------------------------	--------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 瀬下 浩一	4C	9284
	電話番号 03-3581-1101 内線 3452		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	EP 1067128 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2001.01.10, Abstract, Claims & WO 99/51587 A1 & AU 9930531 A & US 6420391 B1 & KR 2002009383 A & JP 2000-542308 A & US 2003/073706 A1 & US 6555555 B1	1 - 4, 6 5
A	WO 2005/049019 A1 (NOVO NORDISK A/S) 2005.06.02, & EP 1532980 A1	1 - 6
A	WO 2004/031179 A1 (F. HOFFMANN LA ROCHE AG) 2004.04.15, & US 2004/067939 A1 & AU 2003270285 A1 & US 6881844 B2 & NO 200501103 A & EP 1549638 A1 & BR 200315047 A & TW 200413364 A & JP 2006-504707 A & CN 1688574 A & MX 2005003391 A1 & ZA 200502619 A & KR 2005046817 A	1 - 6

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲7 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲7は[治療による人体の処置方法に関するもの]であって、PCT規則39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。