

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2009年7月2日 (02.07.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/081782 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 401/14 (2006.01) A61K 45/00 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 38/22 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 38/28 (2006.01)

之 (NISHIMURA, Teruyuki) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2008/072750

(74) 共通の代表者: 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.); 〒1028667 東京都千代田区九段北一丁目13番12号 北の丸スクエア Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2008年12月15日 (15.12.2008)

(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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(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 2007-331340
2007年12月25日 (25.12.2007) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1028667 東京都千代田区九段北一丁目13番12号 北の丸スクエア Tokyo (JP).

(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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

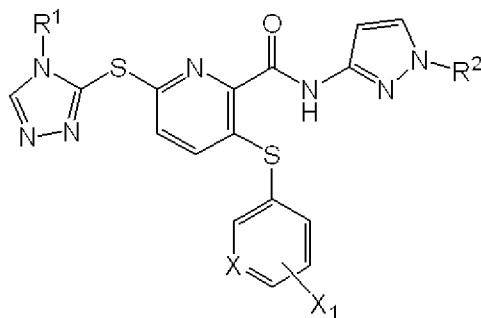
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 相良 由布 (SAGARA, Yufu) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 橋本 憲明 (HASHIMOTO, Noriaki) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 西村 輝

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(54) Title: N-PYRAZOLE-2-PYRIDINECARBOXAMIDE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: N-ピラゾール-2-ピリジンカルボキサミド誘導体



(I)

(57) Abstract: Disclosed is a compound represented by the formula (I) below or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which has glucokinase activating activity and is thus useful for treatment of diabetes, obesity and the like. (In the formula, R¹ and R² independently represent a lower alkyl group; X represents CH or the like; and X₁ represents an aminoalkoxy group or the like.)

(57) 要約: 本発明は、グルコキナーゼ活性化作用を有することから、糖尿病、肥満症等の治療に有用な式 (I) : (式中、R¹ 及び R² は、それぞれ独立して低級アルキル基を示し、X は CH 等であり、X₁ はアミノアルコキシ基等を示す) で表される化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

WO 2009/081782 A1

明 細 書

N-ピラゾール-2-ピリジンカルボキサミド誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、N-ピラゾール-2-ピリジンカルボキサミド誘導体を有効成分として含有するグルコキナーゼ活性化剤に関する。さらに、新規なN-ピラゾール-2-ピリジンカルボキサミド誘導体に関する。

背景技術

[0002] グルコキナーゼ(GK) (ATP:D-hexose 6-phosphotransferase, EC2. 7. 1. 1)は、哺乳類の4種のヘキソキナーゼのうちの一つ(ヘキソキナーゼIV)である。ヘキソキナーゼは、解糖系の一番はじめの段階の酵素でグルコースからグルコース6リン酸への反応を触媒する。グルコキナーゼは、主に肝臓と膵臓ベータ細胞に発現が限局しており、それらの細胞のグルコース代謝の律速段階を制御することで、体全体の糖代謝に重要な役割を果たしている。肝臓と膵臓ベータ細胞のグルコキナーゼは、それぞれスプライシングの違いによりN末15アミノ酸の配列が異なっているが、酵素的性質は同一である。グルコキナーゼ以外の3つのヘキソキナーゼ(I, II, III)は、1mM以下のグルコース濃度で酵素活性が飽和してしまうのに対し、グルコキナーゼのグルコースに対するKmは、8mMと生理的な血糖値に近い。従って、正常血糖(5mM)から、食後血糖上昇(10-15mM)の血糖変化に呼応した形でグルコキナーゼを介した細胞内グルコース代謝の亢進が起こる。

10年ほど前から、グルコキナーゼは膵臓ベータ細胞や肝臓のグルコースセンサーとして働くという仮説が提唱された(例えば、非特許文献1参照。)。最近のグルコキナーゼ遺伝子操作マウスの結果から、実際にグルコキナーゼは全身のグルコース恒常性に重要な役割を担うことが明らかになっている。グルコキナーゼ遺伝子を破壊したマウスは生後まもなく死亡する(例えば、非特許文献2参照。)が、一方グルコキナーゼを過剰発現させた正常及び糖尿病マウスは血糖値が低くなる(例えば、非特許文献3参照。)。グルコース濃度上昇によって、膵臓ベータ細胞と肝細胞の反応は、異なるがいずれも血糖を低下させる方向に対応する。膵臓ベータ細胞は、より多くのイ

ンスリンを分泌するようになるし、肝臓は糖を取り込みグリコーゲンとして貯蔵すると同時に糖放出も低下させる。

このようにグルコキナーゼ酵素活性の変動は、肝臓および膵臓ベータ細胞を介した哺乳類のグルコースホメオスタシスにおいて重要な役割を果たしている。MODY2 (maturity-onset diabetes of the young) と呼ばれる若年に糖尿病を発症する症例においてグルコキナーゼ遺伝子の突然変異が発見され、グルコキナーゼ活性の低下が血糖上昇の原因となっている(例えば、非特許文献4参照。)。一方グルコキナーゼ活性を上昇させる突然変異をもつ家系も見つかっており、このような人たちは低血糖症状を示す(例えば、非特許文献5参照。)

これらのことからグルコキナーゼはヒトでもグルコースセンサーとして働き、グルコース恒常性に重要な役割を果たしている。一方多くのII型糖尿病患者でグルコキナーゼセンサーシステムを利用した血糖調節は可能と考えられる。グルコキナーゼ活性化物質には膵臓ベータ細胞のインスリン分泌促進作用と肝臓の糖取り込み亢進および糖放出抑制作用が期待できるので、II型糖尿病患者の治療薬として有用と考えられる。

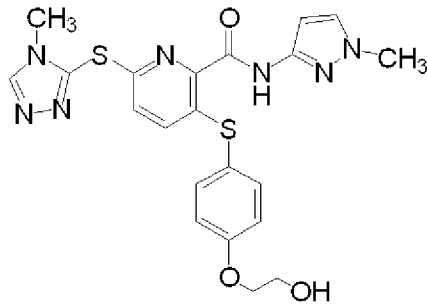
近年、膵臓ベータ細胞型グルコキナーゼがラット脳の、中でも特に摂食中枢(Ventromedial hypothalamus, VMH)に局限して発現していることが明らかにされた。VMHの約2割の神経細胞は、グルコースレスポンシブニューロンと呼ばれ、従来から体重コントロールに重要な役割を果たすと考えられてきた。ラットの脳内へグルコースを投与すると摂食量が低下するのに対して、グルコース類縁体のグルコサミン脳内投与によってグルコース代謝抑制すると過食となる。電気生理学的実験からグルコースレスポンシブニューロンは生理的なグルコース濃度変化(5-20mM)に呼応して活性化されるがグルコサミン等でグルコース代謝抑制すると活性抑制が認められる。VMHのグルコース濃度感知システムには膵臓ベータ細胞のインスリン分泌と同様なグルコキナーゼを介したメカニズムが想定されている。従って肝臓、膵臓ベータ細胞に加えVMHのグルコキナーゼ活性化を行う物質には血糖是正効果のみならず、多くのII型糖尿病患者で問題となっている肥満をも是正できる可能性がある。

上記の記載から、グルコキナーゼ活性化作用を有する化合物は、糖尿病の治療剤

及び／又は予防剤として、或いは、網膜症、腎症、神経症、虚血性心疾患、動脈硬化等の糖尿病の慢性合併症の治療及び／又は予防剤として、更には肥満の治療及び／又は予防剤として有用である。

本発明に係るN-ピラゾール-2-ピリジンカルボキサミド誘導体に関連する化合物としては、例えば、下記式

[0003] [化1]



で表される化合物が、特許文献1に開示されている。

特許文献1:WO2004/081001号公報

非特許文献1:ガーフィンケル(Garfinkel D)ら著、「コンピュータ モデリング アイデンティファイズ グルコキナーゼ アズ グルコース センサー オブ パンクレアティック ベータ セルズ(Computer modeling identifies glucokinase as glucose sensor of pancreatic beta-cells)」、アメリカン ジャーナル フィジオロジー(American Journal Physiology)、第247巻(3Pt2)1984年、p527-536

非特許文献2:グルペ(Grupe A)ら著、「トランスジェニック ノックアウト リビール ア クリティカル リクワイヤメント フォー パンクレアティック ベータ セルズ グルコキナーゼ イン メインテイニング グルコース ホメオスタシス(Transgenic knockouts reveal a critical requirement for pancreatic beta cell glucokinase in maintaining glucose homeostasis)」、セル(Cell)、第83巻、1995年、p69-78

非特許文献3:フェレ(Ferre T)ら著、「コレクション ディアベティック アルターネーションズ バイ グルコキナーゼ(Correction of diabetic alterations by glucokinase)」、プロシーディングズ オブ ザ ナショナル アカデミー オブ サイエンシズ オブ ザ ユーエスエー(Proceedings of the National Academy of

Sciences of the U. S. A.), 第93巻、1996年、p7225-7230
 非特許文献4:ビオンネット(Vionnet N)ら著、「ノンセンス ミューテーション インザ グルコキナーゼ ジーン コージーズ アーリー-オンセット ノン-インシュリン-ディペンデント ディアベテス メリタス(Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus)、ネイチャー ジェネティクス(Nature Genetics)、第356巻、1992年、p721-722

非特許文献5:グレイサー(Glaser B)ら著、「ファミリアル ハイパーインシュリニズム コーズド バイ アン アクティバイティング グルコキナーゼ ミューテーション(Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation)」、ニュー イングランド ジャーナル メディシン(New England Journal Medicine)、第338巻、1998年、p226-230

発明の開示

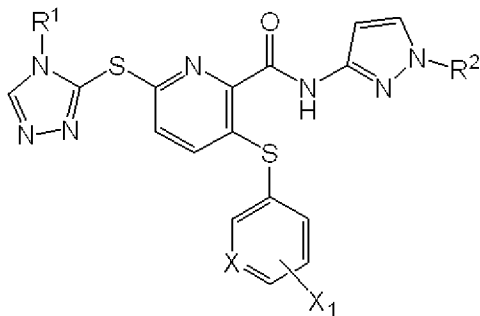
発明が解決しようとする課題

- [0004] 本発明の目的は、グルコキナーゼに結合して、グルコキナーゼの活性を上昇させる糖尿病の治療剤及び／又は予防剤を提供すること、並びに、グルコキナーゼを活性化させることにより、満腹中枢を刺激して作用する抗肥満剤を提供することである。また、薬効及び／又は医薬としてよりよい物性を備えた化合物を提供することも目的の一つである。

課題を解決するための手段

- [0005] 本発明者らは、鋭意検討を行った結果、式(I)

[化2]



(I)

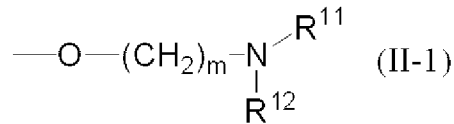
[0006] [式中、

R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、低級アルキル基であり、

Xは、CH又は窒素原子であり、

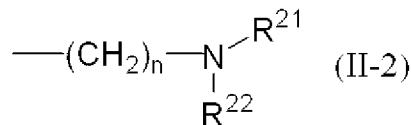
X_1 は、式(II-1)

[0007] [化3]



(式中、 R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素原子又は低級アルキル基を示すか、 R^{11} 、 R^{12} 及びこれらが互いに結合する窒素原子が一緒になって、4乃至7員の含窒素脂肪族環(該4乃至7員の含窒素脂肪族環を構成する炭素原子の1つが、酸素原子に置き換わっていてもよい)を構成するか、或いは、 $(\text{CH}_2)_m$ の任意の炭素原子と R^{11} 又は R^{12} とが一緒になって、4乃至7員の含窒素脂肪族環を構成していてもよく、さらに、該4乃至7員の含窒素脂肪族環は、オキソ基で置換されていてもよく、 R^{11} 及び R^{12} が互いに結合する窒素原子は、酸素原子が付加していてもよく、 $(\text{CH}_2)_m$ 中の任意の炭素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよく、また、mは、1乃至3の整数を示す)で表される基、又は式(II-2)

[0008] [化4]



(式中、 R^{21} 及び R^{22} は、それぞれ独立して、水素原子又は低級アルキル基を示すか、或いは、 R^{21} 、 R^{22} 及びこれらが互いに結合する窒素原子が一緒になって、4乃至7員の含窒素脂肪族を形成していてもよく、該4乃至7員の含窒素脂肪族環は、オキソ基で置換されていてもよく、 $(\text{CH}_2)_n$ 中の任意の炭素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよく、nは0又は1の整数を示す)で表される基を示す]で表される化合物又はその薬学的に許容される塩が、既存の2-ピリジンカルボキサミド誘導体よりも溶解度などの物性及び/又は薬効の点において、大幅に改善されることを見出し、本

発明を完成するに至った。

発明の効果

[0009] 式(I)で表される本発明に係るN-ピラゾール-2-ピリジンカルボキサミド誘導体又はその薬学的に許容される塩は、強力なグルコキナーゼ活性化作用を有しており、糖尿病、糖尿病の合併症若しくは肥満の治療及び／又は予防に有用である。また、本発明に係るN-ピラゾール-2-ピリジンカルボキサミド誘導体は、既存の2-ピリジンカルボキサミド誘導体よりも溶解度などの物性及び／又は薬効の点において、医薬としてより優れている。

本発明の化合物は、インスリン依存性糖尿病(IDDM, insulindependent diabetes mellitus)とインスリン非依存性糖尿病(NIDDM, non-insulindependent diabetes mellitus)のどちらのタイプの糖尿病にも適応可能である。

ここで、糖尿病の合併症とは、糖尿病を発症することにより併発する疾病のことであり、当該糖尿病の合併症としては、具体的には、例えば、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症、糖尿病性動脈硬化症等が挙げられる。

発明を実施するための最良の形態

[0010] 以下に本明細書において用いられる用語の意味について説明し、本発明に係る化合物について更に詳細に説明する。

「ハロゲン原子」とは、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

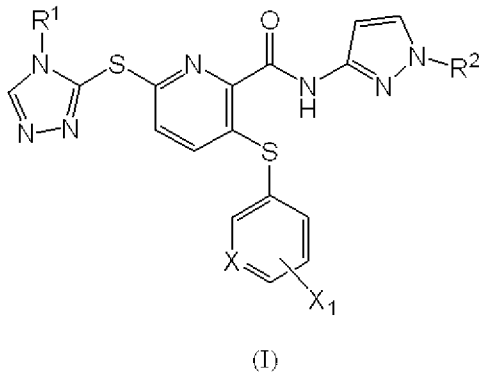
「低級アルキル基」とは、炭素数1乃至6の直鎖又は分岐を有するアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基(t-ブチルともいう)、ペンチル基、イソアミル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピ

ル基等が挙げられる。

「アルコキシ基」とは、ヒドロキシ基の水素原子が前記低級アルキル基で置換された基を意味し、例えば、メキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

本発明に係る式(I)

[0011] [化5]



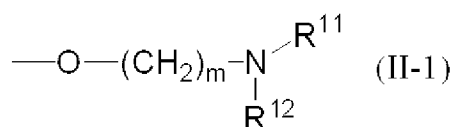
[式中、各記号は前記に同じ]で表される化合物について、更に具体的に開示するために、式(I)において用いられる各種記号について、具体例を挙げて説明する。

R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、低級アルキル基を示す。

R^1 及び R^2 が示す「低級アルキル基」としては、前記定義の「低級アルキル基」と同様の基が挙げられ、これらのうち、 R^1 及び R^2 が、それぞれ独立して、メチル基、エチル基、n-プロピル基又はイソプロピル基である場合が好ましく、 R^1 及び R^2 が、それぞれ独立して、メチル基又はエチル基がより好ましく、 R^1 及び R^2 が共にメチル基である場合が特に好ましい。

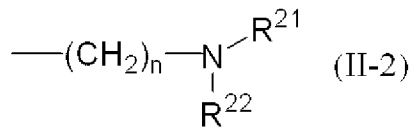
X_1 は、式(II-1)

[0012] [化6]



[式中、各記号は前記に同じ]で表される基、又は式(II-2)

[0013] [化7]



[式中、各記号は前記に同じ]で表される基を示す。

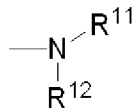
式(II-1)で表される基について説明する。

R¹¹及びR¹²は、それぞれ独立して、水素原子又は低級アルキル基を示す。

R¹¹及びR¹²が示す「低級アルキル基」とは、前記定義の「低級アルキル基」と同様の基を意味し、具体的には、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、n-プロピル基等が挙げられる。

R¹¹及びR¹²が、それぞれ独立して、水素原子又は低級アルキル基である場合の式

[0014] [化8]



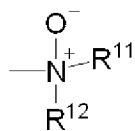
で表される基としては、具体的には、例えば、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基等が挙げられる。

また、R¹¹及びR¹²が、それぞれ独立して、水素原子又は低級アルキル基である場合には、R¹¹及びR¹²が互いに結合する窒素原子は、酸素原子が付加していてもよい。

。

酸素原子が付加した式

[0015] [化9]



で表される基としては、具体的には、例えば、ジメチルニトロリル基、ジエチルニトロリル基、エチルメチルニトロリル基等が挙げられる。

また、R¹¹及びR¹²は、これらが互いに結合する窒素原子と一緒にあって、4乃至7員の含窒素脂肪族環を構成していてもよく、該4乃至7員の含窒素脂肪族環を構成する炭素原子の1つが、酸素原子に置き換わっていてもよい。

R¹¹及びR¹²が、これらが互いに結合する窒素原子と一緒にあって、4乃至7員の含

窒素脂肪族環を構成する場合には、 R^{11} 及び R^{12} の結合可能な任意の位置で結合できる。

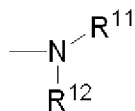
また、 R^{11} 又は R^{12} の一方が、式(II-1)の $(CH_2)_m$ 中の任意の炭素原子と一緒にあって、4乃至7員の含窒素脂肪族環を構成していてもよい。

R^{11} 及び R^{12} が、これらが互いに結合する窒素原子と一緒にあって、4乃至7員の含窒素脂肪族環(該環を構成する炭素原子の1つが酸素原子で置き換わっていてもよい)を構成する場合の「4乃至7員の含窒素脂肪族環」としては、具体的には、例えば、アゼチジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル基、(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、ヘキサメチレンイミン-1-イル基、モルホリン-4-イル基等が挙げられる。

R^{11} 又は R^{12} の一方が、式(II-1)の $(CH_2)_m$ 中の任意の炭素原子と一緒にあって、4乃至7員の含窒素脂肪族環を構成する場合の該4乃至7員の含窒素脂肪族環としては、具体的には、例えば、1-メチルアゼチジン-3-イル基、1-エチルアゼチジン-3-イル基、1-イソプロピルアゼチジン-3-イル基、1-イソプロピルピロリジン-3-イル基、1-メチルピロリジン-2-イル基、ピロリジン-3-イル基、1-メチルピロリジン-3-イル基、1-エチルピロリジン-3-イル基、1-メチルピペリジン-4-イル基等が挙げられる。

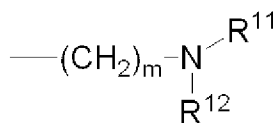
式(II-1)中の式

[0016] [化10]



において、 R^{11} 、 R^{12} 及びこれらが互いに結合する窒素原子と一緒にあって、4乃至7員の含窒素脂肪族環を形成する場合、又は式

[0017] [化11]



において、 $(CH_2)_m$ の任意の炭素原子と R^{11} 又は R^{12} とが一になって、4乃至7員の含

窒素脂肪族環を構成する場合には、これらの4乃至7員の含窒素脂肪族環は、オキシ基で置換されていてもよく、また、該4乃至7員の含窒素脂肪族環を構成する窒素原子は、酸素原子が付加していてもよい。

オキシ基で置換された4乃至7員の含窒素脂肪族環としては、例えば、2-オキシピロリジン-1-イル基、2-オキシペリジン-1-イル基、2-オキシヘキサメチレンイミン-1-イル基等が挙げられる。

該酸素原子が付加した4乃至7員の含窒素脂肪族環としては、具体的には、例えば、2-メチル-1-オキシピロリジン-1-イル基等が挙げられる。

また、 $(\text{CH}_2)_m$ 中の任意の炭素原子は、前記定義の低級アルキル基で置換されていてもよい。

mは、1乃至3の整数を示す。

以上より、式(II-1)で表される基としては、具体的には、例えば、(1-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ基、(1-エチルアゼチジン-3-イル)オキシ基、(1-イソプロピルアゼチジン-3-イル)オキシ基、2-アゼチジン-1-イルエトキシ基、2-ピロリジン-1-イルエトキシ基、2-(2-メチルピロリジン-1-イル)エトキシ基、2-((2S)-メチルピロリジン-1-イル)エトキシ基、2-((2R)-2-メチルピロリジン-1-イル)エトキシ基、ピロリジン-3-イルオキシ基、(3R)-ピロリジン-3-イルオキシ基、(1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ基、((2R)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ基、((2S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ基、(1-メチルピロリジン-3-イル)メトキシ基、((3S)-1-メチルピロリジン-3-イル)メトキシ基、((3S)-1-メチルピロリジン-3-イル)メトキシ基、(1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ基、((3S)-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ基、((3R)-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ基、ピロリジン-3-イルオキシ基、(1-イソプロピルピロリジン-3-イル)オキシ基、1-エチルピロリジン-3-イルオキシ基、((3R)-1-エチルピロリジン-3-イル)オキシ基、2-(2-オキシピロリジン-1-イル)エトキシ基、(1-メチルペリジン-4-イル)オキシ基、2-ペリジン-1-イルエトキシ基、2-(ジエチルアミノ)エトキシ基、2-(ジメチルアミノ)エトキシ基、2-(エチルメチルアミノ)エトキシ基、2-(メチルアミノ)エトキシ基、2-アミノエトキシ基、3-ピロ

リジン-1-イルプロポキシ基、3-(ジメチルアミノ)プロポキシ基、2-モルホリン-4-イルエトキシ基、2-(ジメチルニトロリル)エトキシ基、2-(2-メチル-1-オキシドピロリジン-1-イル)エトキシ基、2-((2R)2-メチル-1-オキシドピロリジン-1-イル)エトキシ基等が挙げられ、これらのうち、2-(ジメチルアミノ)エトキシ基、2-(ジエチルアミノ)エトキシ基、2-ピロリジン-1-イルエトキシ基、(1-メチルアゼチジン-3-イルオキシ基、(1-エチルアゼチジン-3-イル)オキシ基、1-イソプロピルアゼチジン-3-イル)オキシ基、(1-エチルアゼチジン-3-イル)メトキシ基、(1-イソプロピルアゼチジン-3-イル)メトキシ基が好ましい。

次に、式(II-2)で表される基について説明する。

R^{21} 及び R^{22} は、それぞれ独立して、水素原子又は低級アルキル基を示すか、或いは、 R^{21} 、 R^{22} 及びこれらが互いに結合する窒素原子が一緒になって、4乃至7員の含窒素脂肪族環を形成していてもよく、さらに、該4乃至7員の含窒素脂肪族環は、オキシ基で置換されていてもよい。

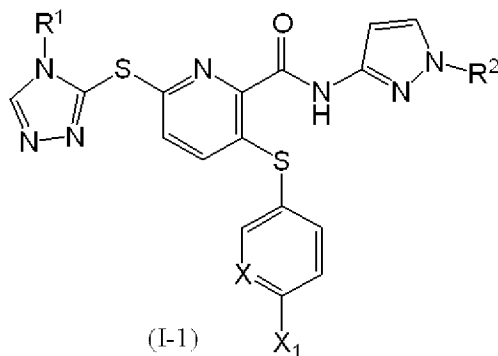
式(II-2)中の $(CH_2)_n$ 中の任意の炭素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよい。

n は、0又は1の整数を示す。

式(II-2)で表される基としては、具体的には、例えば、(2-オキシピロリジン-1-イル)メチル基等が挙げられる。

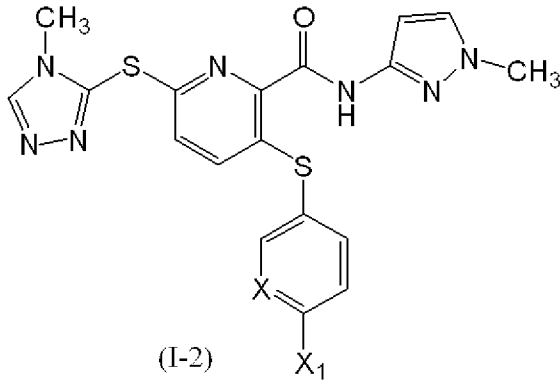
前記式(I)で表される化合物のうち、式(I-1)

[0018] [化12]



[式中、各記号は前記に同じ]で表される化合物又はその薬学的に許容される塩が好ましく、更に、式(I-2)

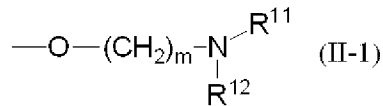
[0019] [化13]



[式中、各記号は前記に同じ]で表わされる化合物又はその薬学的に許容される塩がより好ましい。

また、 X_1 のうち、式(II-1)

[0020] [化14]

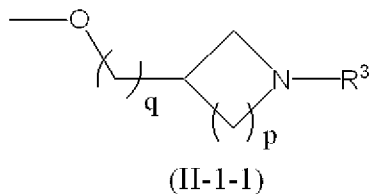


[式中、各記号は前記に同じ]で表わされる基が好ましい。

X は、CH又は窒素原子を示す。

式(I-1)で表される化合物のうち、 X がCHであり、かつ、 X_1 が式(II-1-1)

[0021] [化15]



[式中、 R^3 は低級アルキル基を示し、 p は1又は2の整数を示し、 q は0乃至2の整数を示す]である化合物又はその薬学的に許容される塩が好ましい。

前記式(II-1-1)で表される基のうち、 p が1であり、かつ、 q が0又は1である場合が好ましい。

以上で説明した R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 X 、 X_1 、 m 、 n 、 p 及び q の好ましい態様は、いずれを組み合わせてもよい。

式(I)で表される化合物としては、具体的には、例えば、

3-({4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル}チオ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミド、

3-({4-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]フェニル}チオ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミド、

N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)チオ]-3-{[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]チオ}ピリジン-2-カルボキサミド、

3-({4-[(1-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ]フェニル}チオ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミド、

3-({4-[(1-エチルアゼチジン-3-イル)オキシ]フェニル}チオ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミド、

3-({4-[(1-イソプロピルアゼチジン-3-イル)オキシ]フェニル}チオ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミド、

3-({4-[(1-エチルアゼチジン-3-イル)メトキシ]フェニル}チオ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミド、

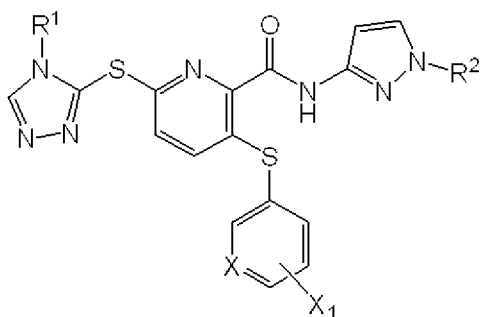
3-({4-[(1-イソプロピルアゼチジン-3-イル)メトキシ]フェニル}チオ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミド、又は

3-({6-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]ピリジン-3-イル}チオ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミド等が挙げられる。

次に、本発明に係る化合物の製造方法について説明する。

本発明に係る式(I)

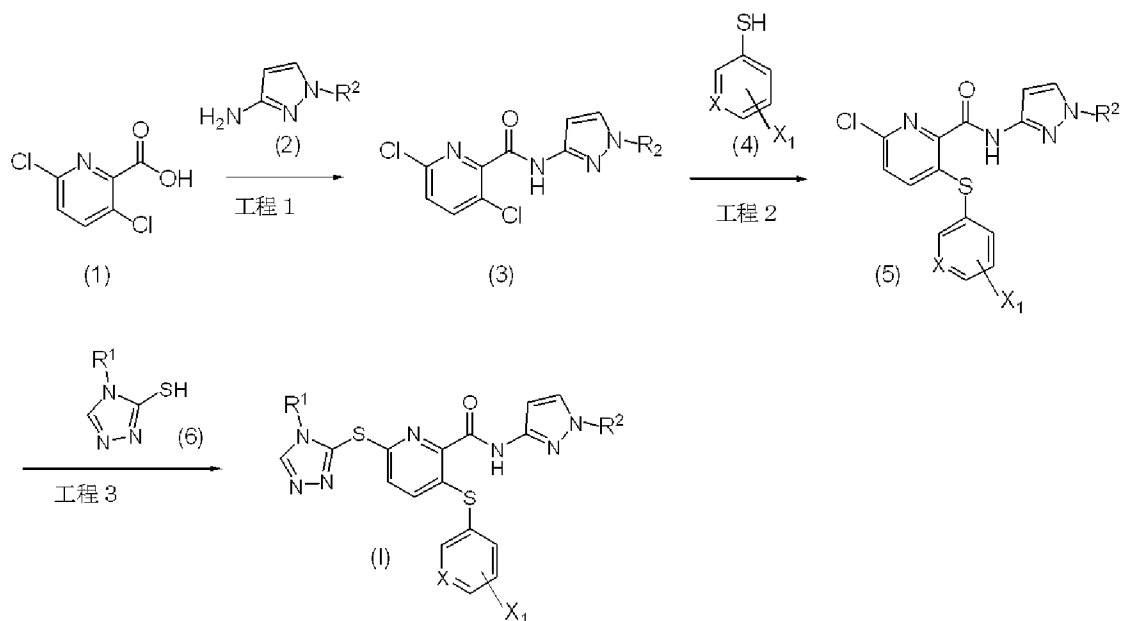
[0022] [化16]



(I)

[式中、各記号は前記に同じ]で表される化合物は、例えば、以下の方法によって製造することができる。

[0023] [化17]



[式中、各記号は前記に同じ]

(工程1)

本工程は、ジクロロピリジンカルボン酸(1)又はその反応性誘導体とアミノ化合物(2)とを反応させることにより、化合物(3)を製造する方法である。

本反応は、文献記載の方法(例えば、ペプチド合成の基礎と実験、泉屋信夫他、丸善、1983年、コンプリヘンシブ オーガニック シンセシス(Comprehensive Orga

nic Synthesis)、第6巻、Pergamon Press社、1991年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、通常のアミド形成反応を行えばよく、即ち、当業者に周知の縮合剤を用いて行うか、或いは、当業者に利用可能なエステル活性化方法、混合酸無水物法、酸クロリド法、カルボジイミド法等により行うことができる。このようなアミド形成試薬としては、例えば塩化チオニル、塩化オキザリル、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-メチル-2-ブロモピリジニウムアイオダイド、N, N'-カルボニルジイミダゾール、ジフェニルフォスフォルクロリド、ジフェニルフォスフォルリアジド、N, N'-ジスクシニミジルカルボネート、N, N'-ジスクシニミジルオキザレート、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル又はベンゾトリアゾール-1-イル-オキシートリス(ジメチルアミノ)フォスフォニウムヘキサフルオロフォスフェイト等が挙げられ、中でも例えば塩化チオニル、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド又はベンゾトリアゾール-1-イル-オキシートリス(ジメチルアミノ)フォスフォニウムヘキサフルオロフォスフェイト等が好適である。またアミド形成反応においては、上記アミド形成試薬と共に塩基、縮合補助剤を用いてもよい。

用いられる塩基としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1, 5-アザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)等の第3級脂肪族アミン；例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン又はイソキノリン等の芳香族アミン等が挙げられ、中でも例えば第3級脂肪族アミン等が好ましく、特に例えばトリエチルアミン又はN, N-ジイソプロピルエチルアミン等が好適である。

用いられる縮合補助剤としては、例えばN-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミド又は3-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール等が挙げられ、中でも例えばN-ヒドロキシベンゾトリアゾール等が好適である。

用いられる化合物(2)としては、具体的には、例えば、1-メチル-1H-ピラゾール

ルー3-アミン、1-エチル-1H-ピラゾール-3-アミン、1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-3-アミン等が挙げられる。

用いられる化合物(2)の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物(1)又はその反応性誘導体1当量に対して、通常、1乃至10当量、好ましくは、1乃至3当量である。

用いられる塩基の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、通常1乃至10当量、好ましくは1乃至5当量である。

本工程において用いられる反応溶媒としては、例えば不活性溶媒が挙げられ、反応に支障のない限り、特に限定されないが、具体的には、例えば塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、酢酸エチルエステル、酢酸メチルエステル、アセトニトリル、ベンゼン、キシレン、トルエン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、好適な反応温度確保の点から、例えば塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル又はN,N-ジメチルホルムアミド等が好ましい。

反応時間は、通常0.5乃至96時間、好ましくは3乃至24時間である。

反応温度は、通常0度乃至溶媒の沸点温度、好ましくは室温乃至80度である。

本工程において用いられる塩基、アミド形成試薬、縮合補助剤は、1種又はそれ以上組み合わせて、使用することができる。

このようにして得られる化合物(3)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

(工程2)

本工程は、塩基の存在下、前記工程1で得られた化合物(3)とチオール化合物(4)とを反応させることにより、化合物(5)を製造する方法である。

本反応において用いられるチオール化合物(4)としては、具体的には、例えば、4-ヒドロキシフェノール、4-メルカプト安息香酸、(4-メルカプトフェニル)酢酸、(4-メルカプトフェニル)メタノール等が挙げられる。

本工程において用いられる化合物(4)の量は、化合物(3)1当量に対して、通常0

. 2乃至20当量、好ましくは1乃至10当量である。

本工程において用いられる塩基としては、具体的には、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1, 5-アザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)等の第3級脂肪族アミン; 例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン又はイソキノリン等の芳香族アミン; 例えば金属カリウム、金属ナトリウム、金属リチウム等のアルカリ金属; 例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物; 例えばブチルリチウム等のアルカリ金属アルキル化物; 例えばカリウム-tert-ブトキシド、ナトリウムエトキシド又はナトリウムメトキシド等のアルカリ金属アルコキシド; 例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物; 例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の等のアルカリ金属炭酸塩等が挙げられ、中でも例えば第3級脂肪族アミン、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属炭酸塩又はアルカリ金属アルコキシドが好ましく、例えば、水素化ナトリウム又は炭酸カリウム、カリウム-tert-ブトキシド、ナトリウムエトキシド又はナトリウムメトキシド等が特に好ましい。

用いられる塩基の量は、化合物(3)1当量に対して、通常1乃至10当量、好ましくは1乃至5当量である。

本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば不活性有機溶媒が好ましい。さらに具体的には、例えば塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、トリクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、アセトン、tert-ブタノール、tert-アミルアルコール、酢酸エチルエステル、酢酸メチルエステル、アセトニトリル、ベンゼン、キシレン、トルエン、1, 4-ジオキサソラン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン又はそれらの混合溶媒が挙げられ、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル、tert-アミルアルコール等が好ましく、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等がより好ましい。

反応時間は、通常0.2乃至100時間、好ましくは1乃至40時間である。

反応温度は、通常-20度乃至溶媒の沸点温度、好ましくは0度乃至溶媒の沸点温度である。

このようにして得られる化合物(5)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

(工程3)

本工程は、塩基の存在下、前記工程4で得られた化合物(5)と化合物(6)とを反応させることにより、本発明に係る化合物(I)を製造する方法である。

本工程において用いられる化合物(6)としては、具体的には、例えば、4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルチオール、4-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルチオール、4-プロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルチオール、4-(1-メチルエチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルチオール等が挙げられる。

用いられる化合物(6)の量は、化合物(5)1当量に対して、通常0.2乃至20当量、好ましくは、1乃至10当量である。

本工程において用いられる塩基としては、前記工程2と同様の塩基が挙げられ、これらのうち、カリウム-tert-ブトキシド又は1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)が好ましい。

用いられる塩基の量は、化合物(5)1当量に対して、通常0.2乃至10当量、好ましくは、1乃至5当量である。

用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば不活性有機溶媒が好ましい。さらに具体的には、例えば塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トリクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、アセトン、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、tert-アミルアルコール、酢酸エチルエステル、酢酸メチルエステル、アセトニトリル、ベンゼン、キシレン、トルエン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルキシエタン又はそれらの混合溶媒が挙げられ、これらのうち、ジメチルホルムアミド、N

ーメチルピロリドン、又はジメチルアセトアミドが好ましい。

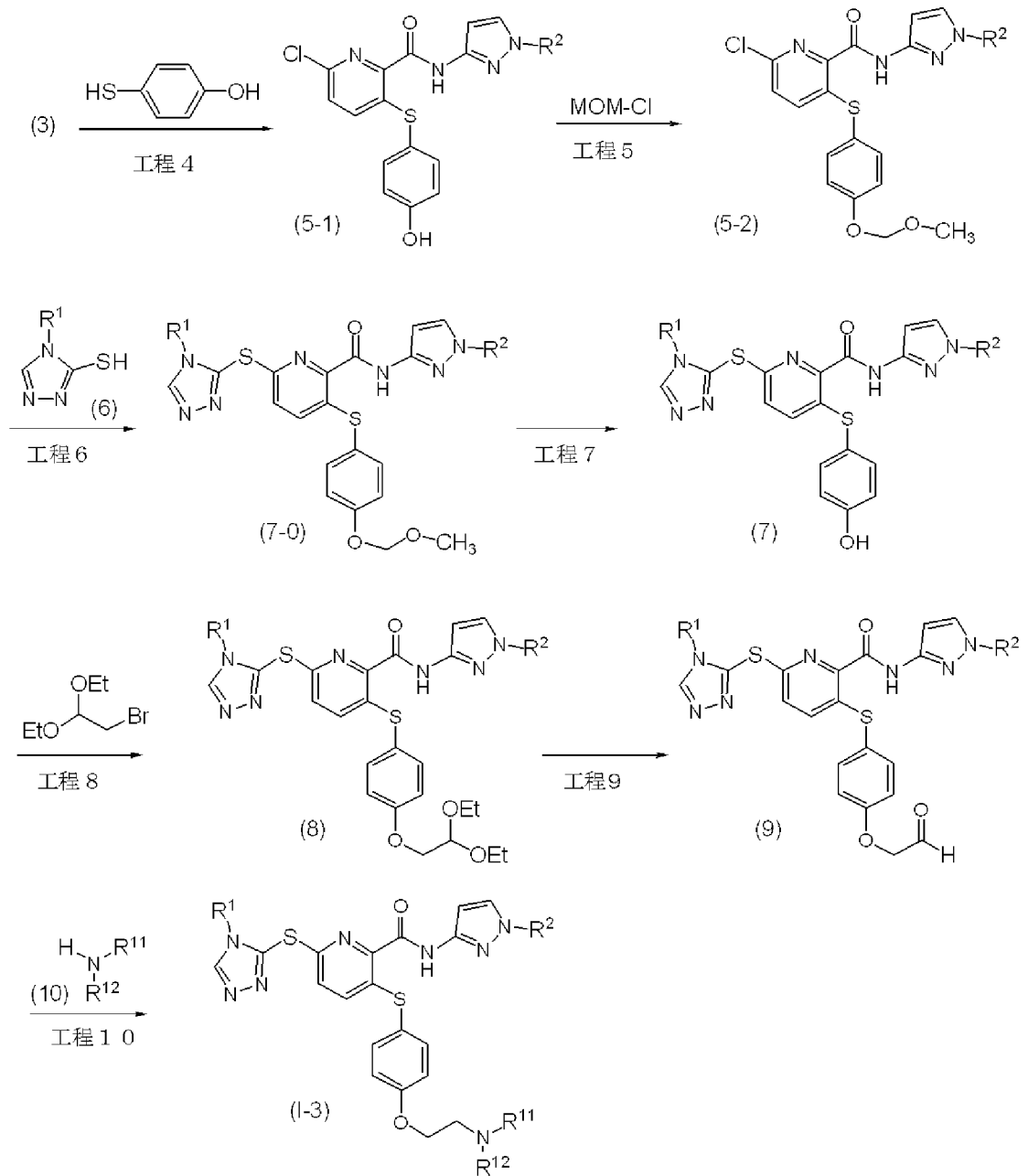
反応時間は、通常0.2乃至100時間、好ましくは1乃至40時間である。

反応温度は、通常0度乃至溶媒の沸点温度、好ましくは室温乃至溶媒の沸点温度である。

このようにして得られる本発明に係る化合物(I)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

また、本発明に係る(I-3)は、例えば、以下の方法によって製造することができる。

[0024] [化18]



[式中、MOMは、メキシメチル基を示し、各記号は前記に同じ]

(工程4)

本工程は、塩基の存在下、前記工程1で得られた化合物(3)と4-ヒドロキシチオフェノールとを反応させることにより、化合物(5-1)を製造する方法である。

本工程において用いられる塩基としては、具体的には、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、水素化ナトリウム、カリウム-tert-ブトキシド、ナトリウムエトキシド又はナトリウムメキシド、水酸化カリウム、水酸化

ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等が挙げられ、これらうち、水素化ナトリウム、カリウム-tert-ブトキシド、炭酸セシウム、炭酸カリウム等が好ましい。

用いられる塩基の量は、化合物(3)1当量に対して、通常0.2乃至10当量、好ましくは、1乃至5当量である。

用いられる4-ヒドロキシチオフェノールの量は、化合物(3)1当量に対して、通常0.2乃至10当量、好ましくは、1乃至3当量である。

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トリクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、アセトン、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、tert-アミルアルコール、酢酸エチルエステル、酢酸メチルエステル、アセトニトリル、ベンゼン、キシレン、トルエン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン又はそれらの混合溶媒が挙げられ、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル、イソプロパノール、tert-アミルアルコール等が好ましく、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等がより好ましい。

反応時間は、通常0.2乃至100時間、好ましくは、1乃至40時間である。

反応温度は、通常0度乃至溶媒の沸点温度、好ましくは室温乃至溶媒の沸点温度である。

このようにして得られる化合物(5-1)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

(工程5)

本工程は、前記化合物(5-1)の有するヒドロキシ基にメキシメチル基(MOM基ともいう)を導入することにより、化合物(5-2)を製造する方法である。メキシメチル基の導入方法は、前記記載のプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green著、第2版、John Wiley & Sons社、1991年、等)、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み

合わせることにより、メキシメチル基を導入することができる。MOM基の導入は、例えば、ジイソプロピルアミン等の塩基の存在下、化合物(5-1)とMOM-Clとを反応させることにより、行うことができる。このようにして得られる化合物(5-2)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。(工程6)

本工程は、塩基の存在下、前記工程5で得られた化合物(5-2)と化合物(6)とを反応させることにより、化合物(7-0)を製造する方法である。

本工程において用いられる塩基としては、具体的には、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー-7-エン(DBU)、1, 5-アザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン(DBN)、水素化ナトリウム、カリウム-tert-ブトキシド、ナトリウムエトキシド又はナトリウムメトキシド、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等が挙げられ、これらうち、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー-7-エン(DBU)、カリウム-tert-ブトキシドが好ましい。

用いられる塩基の量は、化合物(5-2)1当量に対して、通常0. 2乃至10当量、好ましくは、1乃至5当量である。

用いられる化合物(6)の量は、化合物(5-2)1当量に対して、通常0. 2乃至20当量、好ましくは、1乃至10当量である。

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、トリクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、アセトン、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、tert-アミルアルコール、酢酸エチルエステル、酢酸メチルエステル、アセトニトリル、ベンゼン、キシレン、トルエン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメキシエタン又はそれらの混合溶媒が挙げられ、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル、イソプロパノール、tert-アミルアルコール等が好ましく、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等が好ましい。

反応時間は、通常0.2乃至100時間、好ましくは、1乃至40時間である。

反応温度は、通常−20度乃至溶媒の沸点温度、好ましくは0度乃至溶媒の沸点温度である。

このようにして得られる化合物(7-0)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

(工程7)

本工程は、前記化合物(7-0)の有するMOM基を除去することにより、化合物(7)を製造する方法である。MOM基の除去は、前記記載のプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green著、第2版、John Wiley & Sons社、1991年、等)、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができ、例えば、クロロホルム等の有機溶媒中、化合物(7-0)とトリフルオロ酢酸とを反応させることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物(7)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか、又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程8)

本工程は、塩基の存在下、前記工程7で得られた化合物(7)とプロモアセトアルデヒドジエチルアセタールとを反応させることにより、化合物(8)を製造する方法である。

本工程において用いられる塩基としては、具体的には、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、水素化ナトリウム、カリウム-tert-ブトキシド、ナトリウムエトキシド又はナトリウムメトキシド、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等が挙げられ、これらうち、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等が好ましい。

用いられる塩基の量は、化合物(7)1当量に対して、通常0.2乃至10当量、好ましくは、1乃至5当量である。

用いられるプロモアセトアルデヒドジエチルアセタールの量は、化合物(7)1当量に

対して、通常1乃至10当量、好ましくは、1乃至5当量である。

反応時間は、通常0.2乃至100時間、好ましくは、1乃至40時間である。

反応温度は、通常−20度乃至溶媒の沸点温度、好ましくは0度乃至溶媒の沸点温度である。

このようにして得られる化合物(8)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程9)

本工程は、前記工程8で得られた化合物(8)を酸により加水分解することにより、化合物(9)を製造する方法である。

用いられる酸としては、ギ酸、塩酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。

用いられる酸の量は、1乃至溶媒量、好ましくは、1乃至100当量である。

反応時間は、通常0.2乃至10時間、好ましくは、0.2乃至5時間である。

反応温度は、通常0度乃至60度、好ましくは0乃至室温である。

このようにして得られる化合物(9)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程10)

本工程は、前記工程9で得られた化合物(9)及び化合物(10)を、還元剤の存在下反応させることにより、本発明に係る化合物(I-3)を製造する方法である。

本工程において用いられる化合物(10)の量は、化合物(9)1当量に対して、通常1乃至10当量、好ましくは、1乃至5当量である。

用いられる還元剤としては、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム等が挙げられる。

用いられる還元剤の量は、化合物(9)1当量に対して、通常1乃至10当量、好ましくは、1乃至5当量である。

また、本反応系中に、塩化亜鉛、酢酸、トリフルオロ酢酸、塩化マグネシウム、三フッ化ホウ素等を加えてもよく、これらの量は、化合物(9)1当量に対して、通常1乃至10

当量、好ましくは、1乃至3当量である。

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、酢酸、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジクロロメタン等が挙げられ、これらのうち、例えば、クロロホルム、テトラヒドロフラン等が好ましい。

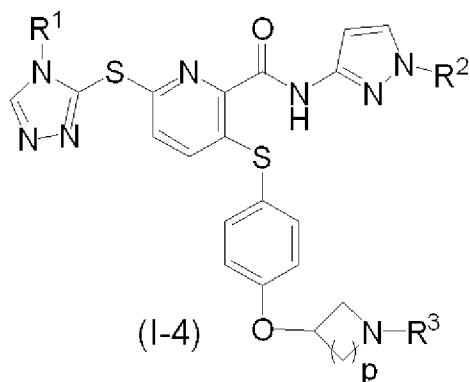
反応時間は、通常1時間乃至24時間、好ましくは、1時間乃至8時間である。

反応温度は、通常0度乃至100度、好ましくは、0度乃至40度である。

このようにして得られる本発明に係る化合物(I-3)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

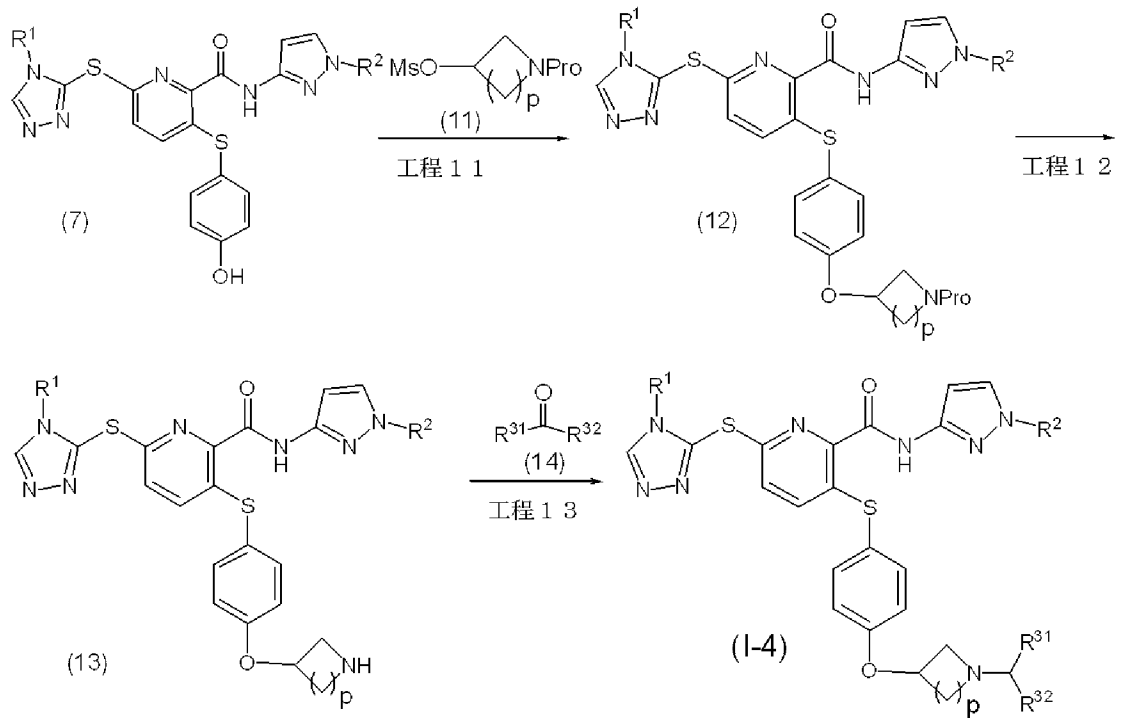
また、本発明に係る化合物(I-4)

[0025] [化19]



[式中、各記号は前記に同じ]で表される化合物は、以下の方法によっても製造することができる。

[0026] [化20]



[式中、Msはメタンスルホニル基を意味し、Proは、アミノ基の保護基を示し、R³¹及びR³²は、それぞれ独立して、水素原子又は低級アルキル基を示す]

(工程11)

本工程は、塩基の存在下、前記化合物(7)と化合物(11)とを反応させることにより、化合物(12)を製造する方法である。

本工程において用いられる塩基としては、具体的には、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、水素化ナトリウム、カリウム-terブトキシド、ナトリウムエトキシド又はナトリウムメトキシド、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等が挙げられ、これらうち、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等が好ましい。

用いられる塩基の量は、化合物(7)1当量に対して、通常1乃至10当量、好ましくは1乃至5当量である。

化合物(11)の有するメタンスルホニル基の代わりに、p-トルエンスルホニル基又はトリフルオロメタンスルホニル基等を用いてもよい。

化合物(11)としては、例えば、

3-[(メチルスルホニル)オキシ]-1-アゼチジンカルボン酸 1, 1-ジメチルエチ

ルエステル、3-[(メチルスルホニル)オキシ]-1-ピロリジンカルボン酸 1,1-ジメチルエチルエステル等が挙げられる。

用いられる化合物(11)の量は、化合物(7)1当量に対して、通常1乃至5当量、好ましくは、1乃至3当量である。

反応時間は、通常10分乃至24時間、好ましくは1時間乃至10時間である。

反応温度は、通常0°C乃至150°C、好ましくは、0°C乃至100°Cである。

このようにして得られる化合物(12)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか、又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程12)

本工程は、前記化合物(12)の有するアミノ基の保護基を除去することにより、化合物(13)を製造する方法である。本工程における反応は、前記記載のプロテクティブグループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green著、第2版、John Wiley & Sons社、1991年、等)、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができ、アミノ基の保護基がBoc基である場合には、塩酸-ジオキサン、トリフルオロ酢酸等により、当該保護基を除去することができる。

このようにして得られる化合物(13)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか、又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程13)

本工程は、前記化合物(13)と化合物(14)を、還元剤の存在下反応させることにより、本発明に係る化合物(I-4)を製造する方法である。

化合物(14)としては、具体的には、例えば、アセトン、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド等が挙げられる。

本工程において用いられる化合物(14)の量は、化合物(13)1当量に対して、通常1乃至10当量、好ましくは、1乃至5当量である。

用いられる還元剤としては、例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化

シアノホウ素ナトリウム等が挙げられる。

また、反応系中に、塩化亜鉛、酢酸、トリフルオロ酢酸、塩化マグネシウム、三フッ化ホウ素等を加えてもよく、これらの量は、化合物(13)1当量に対して、通常1乃至10当量、好ましくは、1乃至5当量である。

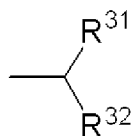
用いられる還元剤の量は、化合物(13)1当量に対して、通常1乃至10当量、好ましくは、1乃至5当量である。

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、酢酸、テトラヒドロフラン(THF)、クロロホルム、ジクロロメタン等、又はこれらを二種又はそれ以上組合わせた混合溶媒が挙げられる。

このようにして得られる本発明に係る化合物(I-4)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

なお、式

[0027] [化21]



[式中、各記号は前記に同じ]で表される基は、前記R³と同義である。

以上で説明した反応において、X₁に、保護基を有している場合には、文献記載の方法(例えばプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green著、第2版、John Wiley & Sons社、1991年、等)、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、保護基を除去して、本発明に係る化合物へと変換することができる。

本発明に係る化合物は、前記一般的製造方法、後述する実施例に記載の方法、これらに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造することができる。

本発明によって提供される2-ピリジンカルボキサミド誘導体は、薬学的に許容される塩として存在することができ、当該塩は、本発明に係る化合物(I)、及び化合物(I)

に包含される前記式(I-1)、(I-2)、(I-3)又は(I-4)で表される化合物を用いて、常法に従って製造することができる。

具体的には、上記式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)又は(I-4)の化合物が、当該分子内に例えばアミノ基、ピリジル基等に由来する塩基性基を有している場合には、当該化合物を酸で処理することにより、相当する薬学的に許容される塩に変換することができる。

当該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、炭酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及びグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸等の有機酸である酸付加塩を挙げることができる。また、本発明の化合物が酸性基を当該基内に有している場合、例えばカルボキシル基等を有している場合には、当該化合物を塩基で処理することによっても、相当する薬学的に許容される塩に変換することができる。当該塩基付加塩としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、グアニジン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン等の有機塩基による塩が挙げられる。さらに本発明の化合物は、遊離化合物又はその塩の任意の水和物又は溶媒和物として存在してもよい。

また、本発明に係る化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体又は互変異性体が存在する場合がある。これらの異性体は、すべて本発明に係る化合物に包含されることは言うまでもない。さらに、これらの異性体の任意の混合物も本発明に係る化合物に包含されることは言うまでもない。

2型糖尿病或いはそれに関連する疾患若しくは症状の予防又は治療のための薬剤を製造するにあたり、本発明に係る式(I)の化合物は、式(I)の化合物と担体物質とを組み合わせ用いることができる。

本発明に係る式(I)の化合物の予防又は治療のための投与量は、もちろん、治療する症状の性質、選択する特定の化合物及び投与経路により変動する。

また、年齢、体重及び各患者の感受性によっても変動する。一般的に、1日の投与量は、単回又は複数回の量として、体重1kgあたり、約0.001mgから約100mgであり、好ましくは、体重1kgあたり、約0.01mgから約50mgであり、より好ましくは約0.1mgから10mgである。これらの制限を越えた範囲での投与量の使用が必要な場合もありうる。

適切な経口投与量の例としては、単回又は1日あたり、2乃至4回の複数回投与としては、少なくとも約0.01mgから多くとも2.0gである。好ましくは、投与量の範囲は、1日に1回又は2回の投与で、約1.0mgから約200mgである。より好ましくは、投与量の範囲は、1日1回の投与で約10mgから100mgである。

静脈内投与又は経口投与を用いた場合には、代表的な投与範囲は、1日あたり、体重1kgあたり、式(I)の化合物を約0.001mgから約100mg(好ましくは0.01mgから約10mg)であり、より好ましくは1日あたり、体重1kgあたり、式(I)の化合物を約0.1mgから10mgである。

上述したように、医薬組成物は、式(I)の化合物と薬学的に許容される担体を含む。「組成物」という用語は、直接又は間接的に、2又はそれ以上のいかなる成分を組み合わせ、複合させ又は凝集させてできたもの、1又はそれ以上の成分を解離させた結果できたもの、或いは、成分間の他のタイプの作用又は相互作用の結果によりできたものだけでなく、担体を構成する活性及び不活性成分(薬学的に許容される賦形剤)も含む。

医薬上許容される担体と組み合わせて、2型糖尿病の治療、予防或いはその発症を遅らせるのに有効な量の式(I)の化合物が含まれる組成物が好ましい。

本発明に係る化合物の効果的な量を哺乳類、とりわけヒトに投与するためには、いかなる適切な投与経路でも用いることができる。例えば、経口、直腸、局所、静脈、眼、肺、鼻などを用いることができる。投与形態の例としては、錠剤、トローチ、散剤、懸濁液、溶液、カプセル剤、クリーム、エアロゾールなどがあり、経口用の錠剤が好ましい。

経口用の組成物を調製するに際しては、通常の医薬用媒体であれば、いかなるものも用いることができ、そのような例としては、例えば、水、グリコール、オイル、アルコール、香料添加剤、保存料、着色料などであり、経口用の液体組成物を調製する場合には、例えば、懸濁液、エリキシル剤及び溶液が挙げられ、担体としては、例えば、澱粉、砂糖、微結晶性セルロース、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などが挙げられ、経口用の固体組成物を調製する場合には、例えば、パウダー、カプセル剤、錠剤などが挙げられ、中でも経口用の固体組成物が好ましい。

投与のしやすさから、錠剤やカプセル剤が最も有利な経口投与形態である。必要ならば、錠剤は、標準の水性又は非水性の技術でコーティングすることができる。

上記の通常の投与形態に加えて、式(I)に係る化合物は、例えば、U. S. 特許番号3, 845, 770、3, 916, 899、3, 536, 809、3, 598, 123、3, 630, 200及び4, 008, 719に記載の放出制御手段及び／又はデリバリー装置によっても、投与することができる。

経口投与に適した本発明に係る医薬組成物は、パウダー又は顆粒として、或いは水溶性の液体、非水溶性の液体、水中油型のエマルジョン又は油中水型のエマルジョンとして、それぞれがあらかじめ決められた量の活性成分を含むカプセル剤、カシュエ剤又は錠剤を挙げることができる。そのような組成物は、薬剤学上いかなる方法を用いて調製することができるが、すべての方法は、活性成分と1又は2以上の必要な成分からなる担体とを一緒にする方法も含まれる。

一般に、活性成分と液体の担体又はよく分離された固体の担体或いは両方とを均一かつ十分に混合し、次いで、必要ならば、生産物を適当な形にすることにより、組成物は調製される。例えば、錠剤は、圧縮と成形により、必要に応じて、1又は2以上の副成分と共に調製される。圧縮錠剤は、適当な機械で、必要に応じて、結合剤、潤滑剤、不活性な賦形剤、界面活性剤又は分散剤と混合して、活性成分をパウダーや顆粒などの形に自由自在に圧縮することにより調製される。

成形された錠剤は、パウダー状の湿った化合物と不活性な液体の希釈剤との混合物を適当な機械で成形することにより調製される。

好ましくは、各錠剤は、活性成分を約1mg乃至1g含み、各カシュエ剤又はカプセ

ル剤は、活性成分を約1mg乃至500mg含む。

式(I)の化合物についての医薬上の投与形態の例は、次の通りである。

[0028] [表1]

注射用懸濁液 (I . M .)	
	mg/ml
式 (I) の化合物	10
メチルセルロース	5.0
T w e e n 8 0	0.5
ベンジルアルコール	9.0
塩化ベンズアルコニウム	1.0
注射用水を加えて、1.0mlとする。	

[0029] [表2]

錠剤	
	mg/tablet
式 (I) の化合物	25
メチルセルロース	415
T w e e n 8 0	14.0
ベンジルアルコール	43.5
ステアリン酸マグネシウム	2.5
合計 500mg	

[0030] [表3]

カプセル剤	
	mg/capsule
式 (I) の化合物	25
ラクトースパウダー	573.5
ステアリン酸マグネシウム	1.5
合計 600mg	

[0031] [表4]

エアロゾール	
	1 容器あたり
式 (I) の化合物	24mg
レシチン、NF Liq. Conc.	1.2mg
トリクロロフルオロメタン、NF	4.025g
ジクロロジフルオロメタン、NF	12.15 g

式(I)の化合物は、2型糖尿病と関連する疾患又は症状だけでなく、2型糖尿病の発症の治療／予防／遅延に用いられる他の薬剤と組み合わせて用いることができる。該他の薬剤は、通常用いられる投与経路又は投与量で、式(I)の化合物と同時に又は別々に投与することができる。

式(I)の化合物は、1又は2以上の薬剤と同時に使用する場合には、式(I)の化合物とこれらの他の薬剤とを含んだ医薬組成物が好ましい。従って、本発明に係る医薬組成物は、式(I)の化合物に加えて、1又は2以上の他の活性成分も含む。式(I)の化合物と組み合わせて用いられる活性成分の例としては、別々に投与するか、又は同じ医薬組成物で投与してもよいが、以下の(a) – (i)に限定されることはない。

(a)他のグルコキナーゼ活性化剤

(b)ビッグアニド(例、ブホルミン、メトホルミン、フェンホルミン)

(c)PPARアゴニスト(例、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ノシグリタゾン)

(d)インスリン

(e)ソマトスタチン

(f) α -グルコシダーゼ阻害剤(例、ボグリボース、ミグリトール、アカルボース)、

(g)インスリン分泌促進剤(例、アセトヘキサミド、カルブタミド、クロルプロパミド、グリボムリド、グリクラジド、グリメルピリド、グリピジド、グリキジン、グリソキセピド、グリブリド、グリヘキサミド、グリピナミド、フェンブタミド、トラザミド、トルブタミド、トルシクラミド、ナテグリニド、レパグリニド)、及び

(h)DPP-IV(ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤)

(i)グルコース取り込み促進薬

2番目の活性成分に対する式(I)の化合物の重量比は、幅広い制限の範囲内で変動し、さらに、各活性成分の有効量に依存する。従って、例えば、式(I)の化合物をP

PARアゴニストと組み合わせて用いる場合には、式(I)の化合物のPPARアゴニストに対する重量比は、一般的に、約1000:1乃至1:1000であり、好ましくは、約200:1乃至1:200である。式(I)の化合物と他の活性成分との組み合わせは、前述の範囲内であるが、いずれの場合にも、各活性成分の有効量が用いられるべきである。

本発明に係る化合物が有するグルコキナーゼ活性化作用及びそれに基づく血糖降下作用は、例えば、以下に述べる薬理試験例により証明される。

薬理試験例1(グルコキナーゼ活性化作用)

次に本発明に係る化合物(I)で表される化合物が示すグルコキナーゼ活性化能及びその試験方法について示す。

前記式(I)で表される化合物の有する優れたグルコキナーゼ活性化作用の測定は、文献記載の方法(例えば、ディアベテス(Diabetes)、第45巻、第1671頁-1677頁、1996年等)又はそれに準じた方法によって行うことができる。

グルコキナーゼ活性は、グルコース-6-リン酸を直接測定するのではなく、リポーター酵素であるグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼがグルコース-6-リン酸からホスホグルコラクトンを生成する際に、生じるThio-NADHの量を測定することによって、グルコキナーゼの活性化の程度を調べる。

このアッセイで使用するrecombinant human liver GKはFLAG fusion proteinとしてE. coliに発現させ、ANTIFLAG M2 AFFINITY GEL(Sigma)で精製した。

アッセイは平底96-well plateを用いて30°Cで行った。Assay buffer(25mM HEPES Buffer:pH=7.2、2mM MgCl₂、1mM ATP、0.5mM TNAD、1mM dithiothreitol)を69μl分注し、化合物のDMSO溶液またはコントロールとしてDMSOを1μl加えた。次に、氷中で冷やしておいたEnzyme mixture(FLAG-GK、20U/mlG6PDH)20μlを分注した後、基質である25mMグルコースを10μl加え、反応を開始させる(最終グルコース濃度=2.5mM)。

反応開始後、405nmの吸光度の増加を30秒ごとに12分間測定し、最初の5分間の増加分を使用して化合物の評価を行った。FLAG-GKは1%DMSO存在下で5分後の吸光度増加分が0.04から0.06の間になるように加えた。

DMSOコントロールでのOD値を100%とし、評価化合物の各濃度におけるOD値を測定した。各濃度のOD値より、E_{max}(%)及びEC₅₀(μ M)を算出し、化合物のGK活性化能の指標として用いた。

本方法により本発明に係る化合物のGK活性化能を測定した。その結果を下記表5に示す。

[0032] [表5]

化合物番号	E _{max} (%)	EC ₅₀ (μ M)
実施例 1	890	0.12
実施例 2	1170	0.20
実施例 3	1060	0.08
実施例 4	1020	0.07
実施例 5	1260	0.12
実施例 6	1020	0.15
実施例 7	930	0.06
実施例 8	960	0.08
実施例 9	880	0.18

本発明に係る化合物は上記表に示したように、E_{max}及びEC₅₀を指標として、優れたGK活性化能を有している。

実施例

[0033] 以下において、製剤例、実施例、参考例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

製剤例1

実施例1の化合物10部、重質酸化マグネシウム15部及び乳糖75部を均一に混合して、350 μ m以下の粉末状又は細粒状の散剤とする。この散剤をカプセル容器に入れてカプセル剤とする。

製剤例2

実施例1の化合物45部、澱粉15部、乳糖16部、結晶性セルロース21部、ポリビニルアルコール3部及び蒸留水30部を均一に混合した後、破碎造粒して乾燥し、次いで篩別して直径1410乃至177 μ mの大きさの顆粒剤とする。

製剤例3

製剤例2と同様の方法で顆粒剤を作製した後、この顆粒剤96部に対してステアリン酸カルシウム3部を加えて圧縮成形し直径10mmの錠剤を作製する。

製剤例4

製剤例2の方法で得られた顆粒剤90部に対して結晶性セルロース10部及びステアリン酸カルシウム3部を加えて圧縮成形し、直径8mmの錠剤とした後、これにシロップゼラチン、沈降性炭酸カルシウム混合懸濁液を加えて糖衣錠を作製する。

実施例の薄層クロマトグラフは、プレートとしてSilicagel60F₂₄₅ (Merck)を、検出法としてUV検出器を用いた。カラム用シリカゲルとしては、WakogelTMC-300(和光純薬)を、逆相カラム用シリカゲルとしては、LC-SORBTMSP-B-ODS (Chemco)又はYMC-GELTMODS-AQ120-S50(山村化学研究所)を用いた。

下記の実施例における略号の意味を以下に示す。

i-Bu:イソブチル基

n-Bu:n-ブチル基

t-Bu:t-ブチル基

Me:メチル基

Et:エチル基

Ph:フェニル基

i-Pr:イソプロピル基

n-Pr:n-プロピル基

CDCl₃:重クロロホルム

CD₃OD:重メタノール

DMSO-d₆:重ジメチルスルホキシド

下記に核磁気共鳴スペクトルにおける略号の意味を示す。

s:シングレット

d:ダブルット

dd:ダブルダブルット

t:トリプレット

m: マルチプレット

br: ブロード

brs: ブロードシングレット

q: カルテット

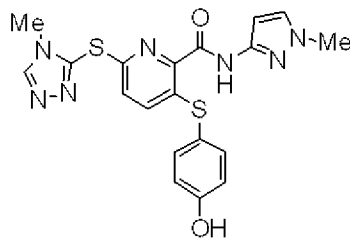
J: カップリング定数

Hz: ヘルツ

[0034] 参考例

3-[(4-ヒドロキシフェニル)チオ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミドの合成

[0035] [化22]



(工程1) 3,6-ジクロロ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミドの合成

3,6-ジクロロ-2-ピリジンカルボン酸30gのピリジン500ml溶液に、1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン16.7g及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩38.9gを順次加えた後、室温で3時間攪拌した。ピリジンを減圧留去し、得られた残渣に水700mlを加え1時間攪拌し、結晶化することにより、表題化合物36.7gを淡黄色固体として得た。

(工程2) 6-クロロ-3-[(4-ヒドロキシフェニル)チオ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミドの合成

3,6-ジクロロ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミド33.6gのジメチルホルムアミド600ml溶液に4-ヒドロキシチオフェノール20.3g及び炭酸カリウム44.5gを氷冷下に加え、そのまま氷冷下で6時間攪拌した後、室温で終夜攪拌した。氷冷下でクロロホルムを加え、クエン酸水、水、食塩水で順

次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、酢酸エチル200mlとt-ブチルメチルエーテル1Lを加え、生じた固体をろ取り、表題化合物30.5gを黄色固体として得た。

(工程3)6-クロロ-3-[(4-メトキシメトキシフェニル)チオ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミドの合成

6-クロロ-3-[(4-ヒドロキシフェニル)チオ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミドのクロロホルム500ml溶液にクロロメチルメチルエーテル7.4ml及びジイソプロピルエチルアミン19.2mlを氷冷下に加え、室温で6時間攪拌した。反応溶液を塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム)で精製し、表題化合物の粗精製物35.1gを無色アモルファスとして得た。

(工程4)3-[(4-メトキシメトキシフェニル)チオ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミドの合成

6-クロロ-3-[(4-メトキシメトキシフェニル)チオ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミド17.5gのジメチルアセトアミド170ml溶液に4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-チオール24.9g及び1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン32.6mlを加え、120°Cで3時間加熱攪拌した。室温でクロロホルム1Lを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液500mlで2回洗浄し、さらに水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物20.9gを褐色アモルファスとして得た。

(工程5)3-[(4-ヒドロキシフェニル)チオ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミドの合成

3-[(4-メトキシメトキシフェニル)チオ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミド20.9gのクロロホルム溶液100mlに氷冷下トリフルオロ酢酸100ml

を加え、室温にて終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をクロロホルム1Lとメタノール100mlに溶解し、炭酸水素ナトリウムで洗浄し、結晶化を2回行うことにより、表題化合物15.0gを無色固体として得た。

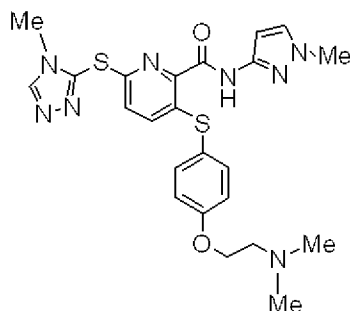
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.62 (3H, s), 3.79 (3H, s), 6.57 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 6.87 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.02 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.11 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.34 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.64 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.83 (1H, s), 10.03 (1H, s), 10.07 (1H, brs).

ESI-MS (m/e): 440 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0036] 実施例1

3-({4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル}チオ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミドの合成

[0037] [化23]



(工程1) N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ]-3-{{4-(2-オキソエトキシ)フェニル}チオ}ピリジン-2-カルボキサミドの合成

参考例(工程5)で得られた3-[(4-ヒドロキシフェニル)チオ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミド0.4gのジメチルホルムアミド10ml溶液にブROMOアセトアルデヒドジエチルアセタール0.34ml及び炭酸セシウム1.33gを加え、80°Cで1.5時間攪拌した。室温で飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホル

ム/メタノール)で精製し、黄色固体0.52gを得た。

得られた黄色固体0.3gに水0.5ml及びトリフルオロ酢酸3ml加え、室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧留去後、クロロホルム及び飽和食塩水を加え、重曹水で中和した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物290mgを黄色固体として得た。

(工程2)3-({4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル}チオ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミドの合成

工程1で得られたN-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ]-3-{[4-(2-オキシエトキシ)フェニル]チオ}ピリジン-2-カルボキサミド290mgのテトラヒドロフラン溶液にジメチルアミン2Mテトラヒドロフラン溶液0.68ml及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム0.57mgを加え、室温で30分間攪拌した。クロロホルム及び飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー[ODS-AS-360-CC(YMC社製)移動相:水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸]にて精製した。得られたフラクションの溶媒を減圧留去し、表題化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た。得られた塩を中和後、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、分取用薄層クロマトグラフィー(NH-PLC05(富士シリシア化学製)、クロロホルム/メタノール=95/5)にて精製し、表題化合物118mgを黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.45(6H, s), 2.76(2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 3.73(3H, s), 3.86(3H, s), 4.10(2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 6.87(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.97-7.02(4H, m), 7.29(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.45(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.42(1H, s), 9.87(1H, br)

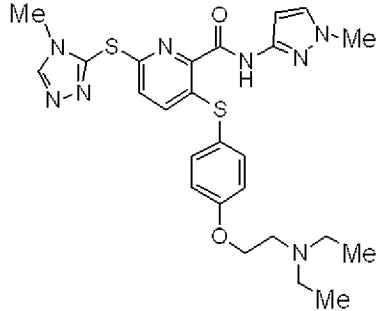
ESI-MS (m/e): 511 [$M+H$] $^+$

[0038] 実施例2

3-({4-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]フェニル}チオ)-N-(1-メチル-1H-

ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミドの合成

[0039] [化24]



ジエチルアミンを用いて、実施例1(工程2)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を淡黄色固体として得た。

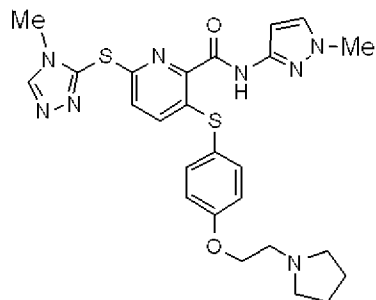
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08 (6H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.65 (4H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 2.90 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 3.56 (3H, s), 4.08 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.90–7.03 (4H, m), 7.29 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.43 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.41 (1H, s), 9.87 (1H, br)

ESI-MS (m/e): 539 [$M+H$] $^+$

[0040] 実施例3

N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ]-3-{[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]チオ}ピリジン-2-カルボキサミドの合成

[0041] [化25]



ピロリジンを用いて、実施例1(工程2)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

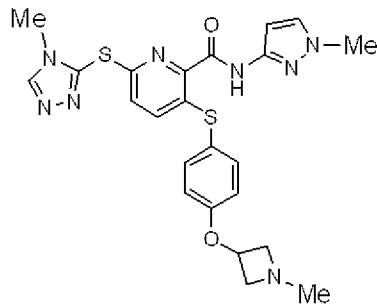
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.88–1.93 (4H, m), 2.79–2.86 (4H, m), 3.07 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.24 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 6.96–7.02 (2H, m), 6.99 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.45 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.42 (1H, s), 9.88 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 537 [$M+H$] $^+$

[0042] 実施例4

3-({4-[(1-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ]フェニル}チオ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミドの合成

[0043] [化26]



(工程1) t-ブチル 3-[(メチルスルフォニル)オキシ]アゼチジン-1-カルボキシレートの合成

t-ブチル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート 4.4g のクロロホルム 25ml 溶液に、トリエチルアミン 3.9ml 及び塩化メタンスルホニル 2.2ml を氷冷下に加え、室温で 40 分攪拌した。室温で、酢酸エチル、塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物の粗精製物 7.5g を淡黄色オイルとして得た。

(工程2) 3-{{4-(アゼチジン-3-イルオキシ)フェニル}チオ}-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミドの合成

工程1で得られた t-ブチル 3-[(メチルスルフォニル)オキシ]アゼチジン-1-カルボキシレート 7.5g と参考例(工程5)で得られた 3-[(4-ヒドロキシフェニル)チオ]

-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミド8.0gのジメチルホルムアミド20ml溶液に炭酸セシウム17.8gを加え、90°Cで4時間攪拌した。室温で1Mクエン酸水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム/メタノール)で2回精製し、薄オレンジ色固体6.3gを得た。得られた6.3gに4N塩化水素ジオキサン溶液27mlを加え、室温で40分間攪拌した。溶媒を減圧留去後、クロロホルム及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えpH=9とし、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物5.3gを淡黄色固体として得た。

(工程3)3-({4-[(1-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ]フェニル}チオ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミドの合成

工程2で得られた3-{[4-(アゼチジン-3-イルオキシ)フェニル]チオ}-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミド300mgのクロロホルム2.0mlとメタノール2.0mlの混合溶液に37%ホルムアルデヒド水溶液0.75ml及び0.3M塩化亜鉛-シアノトリヒドロホウ酸ナトリウムメタノール溶液(J. Org. Chem. 1985, 50, 1927-1932.)2.0mlを加え、室温で30分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー[ODS-AS-360-CC(YMC社製)移動相:水-アセトニトリル-0.1%トリフルオロ酢酸]にて精製した。得られたフラクションの溶媒を減圧留去し、残渣にクロロホルムを加え、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、得られた固体182mgを分取用薄層クロマトグラフィー(NH-PLC05(富士シリシア化学製)、クロロホルム/メタノール=30/1)にて精製し、表題化合物126mgを淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 2.43(3\text{H}, \text{s}), 3.13-3.19(2\text{H}, \text{m}), 3.73(3\text{H}, \text{s}),$

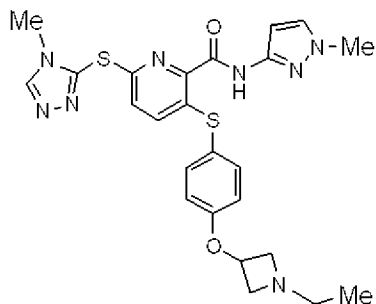
3. 84–3. 89(2H, m), 3. 87(3H, s), 4. 75–4. 81(1H, m), 6. 83(2H, d, J=8. 6Hz), 6. 87(1H, d, J=2. 3Hz), 6. 97(1H, d, J=8. 6Hz), 7. 03(1H, d, J=8. 6Hz), 7. 30(1H, d, J=2. 3Hz), 7. 44(2H, d, J=8. 6Hz), 8. 41(1H, s), 9. 89(1H, s).

ESI-MS(m/e): 509[M+H]⁺

[0044] 実施例5

3-({4-[(1-エチルアゼチジン-3-イル)オキシ]フェニル}チオ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミドの合成

[0045] [化27]



実施例4(工程2)で得られた、3-{[4-(アゼチジン-3-イルオキシ)フェニル]チオ}-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミドを出発原料とし、アセトアルデヒドを用いることにより、実施例4(工程3)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1. 01(3H, t, J=7. 2Hz), 2. 56(2H, q, J=7. 2Hz), 3. 07–3. 13(2H, m), 3. 73(3H, s), 3. 81–3. 87(2H, m), 3. 86(3H, s), 4. 78–4. 85(1H, m), 6. 84(2H, d, J=8. 6Hz), 6. 87(1H, d, J=2. 3Hz), 6. 97(1H, d, J=8. 6Hz), 7. 02(1H, d, J=8. 6Hz), 7. 30(1H, d, J=2. 3Hz), 7. 44(2H, d, J=8. 6Hz), 8. 41(1H, s), 9. 88(1H, s).

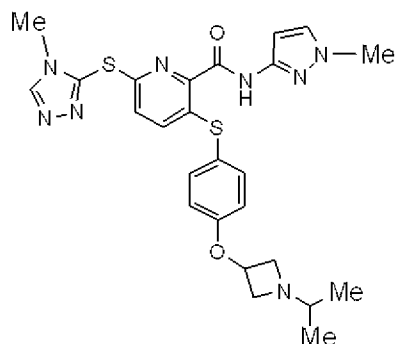
ESI-MS(m/e): 523[M+H]

[0046] 実施例6

3-({4-[(1-イソプロピルアゼチジン-3-イル)オキシ]フェニル}チオ)-N-(

1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミドの合成

[0047] [化28]



実施例4(工程2)で得られた、3-{[4-(アゼチジン-3-イルオキシ)フェニル]チオ}-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミドを出発原料とし、アセトンを用いることにより、実施例4(工程3)と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を無色固体として得た。

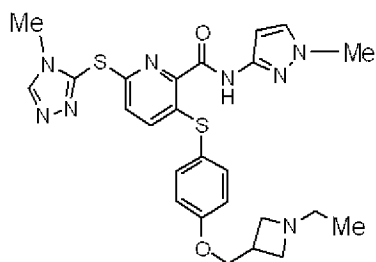
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98(6H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 2.37-2.44(1H, m), 3.09-3.14(2H, m), 3.73(3H, s), 3.79-3.87(2H, m), 3.86(3H, s), 4.75-4.82(1H, m), 6.85(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.86-6.88(1H, m), 6.97(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.03(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.26-7.30(1H, m), 7.44(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.40(1H, s), 9.88(1H, s).

ESI-MS (m/e): 537 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

[0048] 実施例7

3-({4-[(1-エチルアゼチジン-3-イル)メキシ]フェニル}チオ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミドの合成

[0049] [化29]



参考例(工程5)で得られた3-[(4-ヒドロキシフェニル)チオ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミドとt-ブチル3-ヒドロキシメチルアゼチジン-1-カルボキシレートを用いることにより、実施例4(工程1-2)および実施例5と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色固体として得た。

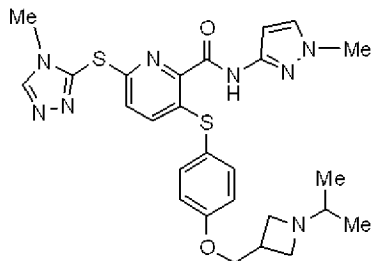
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.48(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 2.92(1H, quintet, $J=6.8\text{Hz}$), 3.07(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.40(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.73(3H, s), 3.86(3H, s), 4.13(2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 6.87(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 6.95-7.30(4H, m), 7.29(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.45(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.41(1H, s), 9.88(1H, br)

ESI-MS(m/e): 537[M+H] $^+$

[0050] 実施例8

3-({4-[(1-イソプロピルアゼチジン-3-イル)メキシ]フェニル}チオ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミドの合成

[0051] [化30]



アセトンを用いて、実施例7と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を黄色固体として得た。

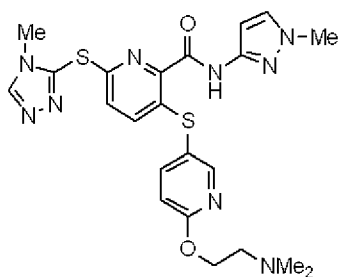
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (6H, d, $J=6.2$ Hz), 2.33 (1H, m), 2.88 (1H, quintet, $J=6.6$ Hz), 3.04 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.42 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.11 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 6.88 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.95–7.03 (4H, m), 7.30 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.45 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 8.41 (1H, s), 9.88 (1H, br)

ESI-MS (m/e): 551 [$M+H$] $^+$

[0052] 実施例9

3-((6-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]ピリジン-3-イル)チオ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミドの合成

[0053] [化31]



(工程1)6-クロロ-3-フルオロ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミドの合成

6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-カルボン酸を1.5gのピリジン3ml溶液に、1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン1g及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩2.1gを順次加えた後、室温で3時間攪拌した。ピリジンを減圧留去し、得られた残渣に水を加え1時間攪拌し、析出した固体をろ取し、表題化合物1.6gを淡黄色固体として得た。

(工程2)6-クロロ-3-[(4-メトキシベンジル)チオ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミドの合成

工程1で得られた6-クロロ-3-フルオロ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミド500mgをジメチルホルムアミド5mlに溶解し、(4-メトキシフェニル)メタンチオール545mgおよびt-ブトキシカリウム220mgを加え

、室温で攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した後、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をクロロホルムに溶解し、ヘキサンを加え、析出した固体をろ取り、表題化合物480mgを淡黄色固体として得た。

(工程3) 2-[(5-ヨードピリジン-2-イル)オキシ]-N, N-ジメチルエタンアミンの合成

2-クロロ-5-ヨードピリジン1.5g及び2-(ジメチルアミノ)エタノール0.94mlのジメチルホルムアミド15ml溶液に60%水素化ナトリウム376mgを氷冷下に加え、室温で30分攪拌した。氷冷下、飽和塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物1.5gを黄色油状物として得た。

(工程4) 6-クロロ-3-[(6-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]ピリジン-3-イル)チオ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミドの合成

工程2で得られた6-クロロ-3-[(4-メトキシベンジル)チオ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミド250mgをトリフルオロ酢酸3mlに懸濁し、パラアニソール0.067mlを加えて60°Cで1.5時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、飽和炭酸水素ナトリウムで中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下乾燥することで6-クロロ-3-メルカプト-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミドを淡褐色固体として得た。

得られた淡褐色固体及び2-[(5-ヨードピリジン-2-イル)オキシ]-N, N-ジメチルエタンアミン200mg、2-オキソシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル38mg、炭酸セシウム898mg、臭化銅(I)14.8mgのジメチルスルホキシド5mlの懸濁液を70°Cで3時間加熱攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物240mgを

褐色油状物として得た。

(工程5) 3-((6-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]ピリジン-3-イル)チオ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミドの合成

6-クロロ-3-((6-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]ピリジン-3-イル)チオ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-カルボキサミド80mgのジメチルアセトアミド1ml溶液に4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-チオール100mg及び1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン0.14mlを加え、120°Cで3時間加熱攪拌した。クロロホルムを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、分取用薄層クロマトグラフィー(NH-PLC05(富士シリシア化学製)、クロロホルム/メタノール=95/5)にて精製し、表題化合物51mgを黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.85(1H, s), 8.43(1H, s), 8.30(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.67(1H, dd, $J=8.6, 2.7\text{Hz}$), 7.30(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.07(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.01(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.89(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.86(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 4.46(2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 3.86(3H, s), 3.74(3H, s), 2.74(2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 2.34(6H, s)

ESI-MS (m/e): 512 [$M+H$] $^+$

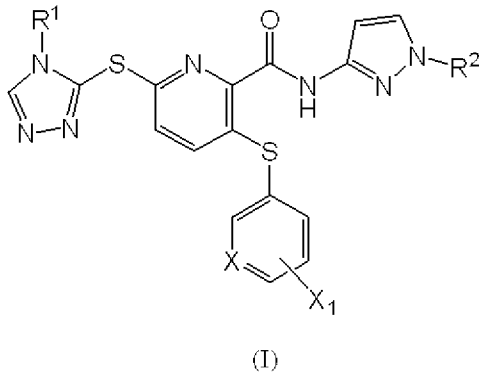
産業上の利用可能性

[0054] 式(I)で表される本発明に係るN-ピラゾール-2-ピリジンカルボキサミド誘導体又はその薬学的に許容される塩は、優れたグルコキナーゼ活性化作用を示すことから、医薬の分野において、糖尿病、糖尿病の合併症若しくは肥満の治療及び/又は予防に有用である。

請求の範囲

[1] 式(I)

[化1]



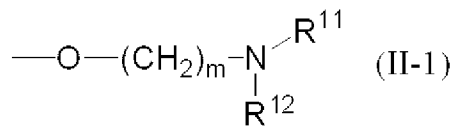
[式中、

R¹及びR²は、それぞれ独立して、低級アルキル基であり、

Xは、CH又は窒素原子であり、

X₁は、式(II-1)

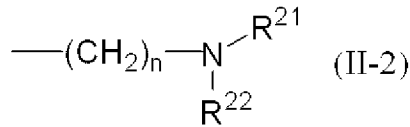
[化2]



(式中、R¹¹及びR¹²は、それぞれ独立して、水素原子又は低級アルキル基を示すか、R¹¹、R¹²及びこれらが互いに結合する窒素原子が一緒になって、4乃至7員の含窒素脂肪族環(該4乃至7員の含窒素脂肪族環を構成する炭素原子の1つが、酸素原子に置き換わっていてもよい)を構成するか、或いは、(CH₂)_mの任意の炭素原子とR¹¹又はR¹²とが一緒になって、4乃至7員の含窒素脂肪族環を構成していてもよく、さらに、該4乃至7員の含窒素脂肪族環は、オキソ基で置換されていてもよく、R¹¹及びR¹²が互いに結合する窒素原子は、酸素原子が付加していてもよく、(CH₂)_m中の任意の炭素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよく、また、mは、1乃至3の整数を示す)で表される基、

式(II-2)

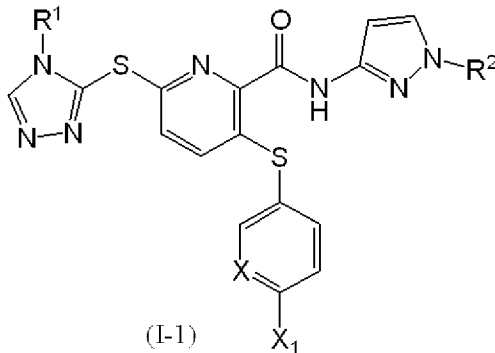
[化3]



(式中、 R^{21} 及び R^{22} は、それぞれ独立して、水素原子又は低級アルキル基を示すか、或いは、 R^{21} 、 R^{22} 及びこれらが互いに結合する窒素原子が一緒になって、4乃至7員の含窒素脂肪族を形成していてもよく、該4乃至7員の含窒素脂肪族環は、オキソ基で置換されていてもよい)で表される基を示し、 $(\text{CH}_2)_n$ 中の任意の炭素原子は、低級アルキル基で置換されていてもよく、 n は0又は1の整数を示す)で表される基を示す]で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

[2] 式(I)が式(I-1)

[化4]

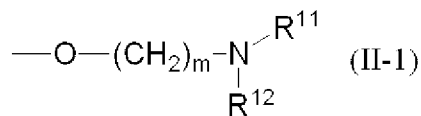


[式中、各記号は前記に同じ]で表される化合物である請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[3] R^1 及び R^2 が、共に、メチル基である請求項2記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[4] X_1 が式(II-1)

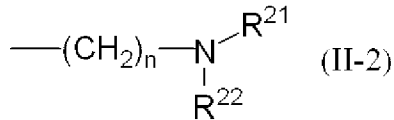
[化5]



[式中、各記号は前記に同じ]で表わされる基である請求項3記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[5] X_1 が式(II-2)

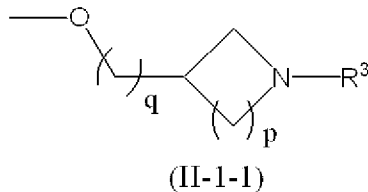
[化6]



[式中、各記号は前記に同じ]で表わされる基である請求項3記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

- [6] XがCHである請求項1乃至5のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- [7] Xが窒素原子である請求項1乃至5のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- [8] XがCHであり、かつ、X₁が式(II-1-1)

[化7]



[式中、R³は、低級アルキル基を示し、pは1又は2の整数を示し、qは0乃至2の整数を示す]である請求項2記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

- [9] pが1であり、かつ、qが0である請求項8記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- [10] 式(I)で表される化合物が、
 3-({4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル}チオ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミド、
 3-({4-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]フェニル}チオ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミド、
 N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)チオ]-3-{[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル}

ル}チオ}ピリジン-2-カルボキサミド、

3-({4-[(1-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ]フェニル}チオ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミド、

3-({4-[(1-エチルアゼチジン-3-イル)オキシ]フェニル}チオ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミド、

3-({4-[(1-イソプロピルアゼチジン-3-イル)オキシ]フェニル}チオ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミド、

3-({4-[(1-エチルアゼチジン-3-イル)メトキシ]フェニル}チオ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミド、

3-({4-[(1-イソプロピルアゼチジン-3-イル)メトキシ]フェニル}チオ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミド、又は

3-({6-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]ピリジン-3-イル}チオ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミド

である請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[11] 式(I)で表される化合物が、

3-({4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル}チオ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミドである請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[12] 式(I)で表される化合物が、

3-({4-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]フェニル}チオ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)

チオ]ピリジン-2-カルボキサミドである請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[13] 式(I)で表される化合物が、

$N-(1\text{-メチル-1H-ピラゾール-3-イル})-6-[(4\text{-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル})\text{チオ}]-3-\{[4-(2\text{-ピロリジン-1-イルエトキシ})\text{フェニル}]\text{チオ}\}$ ピリジン-2-カルボキサミドである請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[14] 式(I)で表される化合物が、

$3-\{4-[1\text{-メチルアゼチジン-3-イル})\text{オキシ}]\text{フェニル}\}$ チオ)- $N-(1\text{-メチル-1H-ピラゾール-3-イル})-6-[(4\text{-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル})\text{チオ}]$ ピリジン-2-カルボキサミドである請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[15] 式(I)で表される化合物が、

$3-\{4-[1\text{-エチルアゼチジン-3-イル})\text{オキシ}]\text{フェニル}\}$ チオ)- $N-(1\text{-メチル-1H-ピラゾール-3-イル})-6-[(4\text{-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル})\text{チオ}]$ ピリジン-2-カルボキサミドである請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[16] 式(I)で表される化合物が、

$3-\{4-[1\text{-イソプロピルアゼチジン-3-イル})\text{オキシ}]\text{フェニル}\}$ チオ)- $N-(1\text{-メチル-1H-ピラゾール-3-イル})-6-[(4\text{-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル})\text{チオ}]$ ピリジン-2-カルボキサミドである請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[17] 式(I)で表される化合物が、

$3-\{4-[1\text{-エチルアゼチジン-3-イル})\text{メトキシ}]\text{フェニル}\}$ チオ)- $N-(1\text{-メチル-1H-ピラゾール-3-イル})-6-[(4\text{-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル})\text{チオ}]$ ピリジン-2-カルボキサミドである請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[18] 式(I)で表される化合物が、

3-({4-[(1-イソプロピルアゼチジン-3-イル)メトキシ]フェニル}チオ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミドである請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

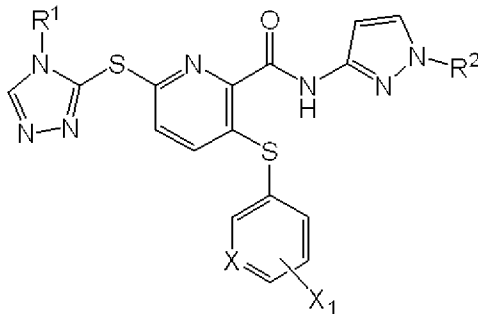
[19] 式(I)で表される化合物が、

3-({6-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]ピリジン-3-イル}チオ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ]ピリジン-2-カルボキサミドである請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[20] 2型糖尿病の治療、予防及び／又は発症を遅らせるために用いられる以下の(1)乃至(3)からなる医薬組成物。

(1)式(I)

[化8]



(I)

[式中、各記号は前記に同じ]で表わされる請求項1記載の化合物

(2)以下の(a) - (i)からなる群より選択される1又は2以上の化合物

- (a)他のグルコキナーゼ活性化剤、
- (b)ビグアニド、
- (c)PPARアゴニスト、
- (d)インスリン、
- (e)ソマトスタチン、
- (f)α-グルコシダーゼ阻害剤、
- (g)インスリン分泌促進剤、

(h) DPP-IV阻害剤(ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤)、及び

(i) グルコース取り込み促進薬

(3) 薬学的に許容される担体

- [21] 請求項1乃至19のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とするグルコキナーゼ活性化剤。
- [22] 請求項1乃至19のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病又は肥満の治療剤。
- [23] 請求項1乃至19のいずれか1項に記載の化合物と薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/072750

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D401/14(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i, A61K38/22(2006.01)i, A61K38/28(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61P3/04 (2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P43/00(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) C07D401/00-421/14, A61K31/33-31/80, A61P1/00-43/00		
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 1996-2009 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2009 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2009		
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 A	WO 2004/081001 A1 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), 23 September, 2004 (23.09.04), Claims 1 to 38; page 39, line 23 to page 70, line 22; page 98, line 9 to page 99, line 13; page 126, line 9 to page 132, 3rd line from the bottom; preparation examples 1 to 159 & EP 1598349 A1 & US 2006/0258701 A1	1-13, 19-23 14-18
A	WO 2004/076420 A1 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), 10 September, 2004 (10.09.04), & EP 1600442 A1 & US 2006/0167053 A1	1-23
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 14 January, 2009 (14.01.09)		Date of mailing of the international search report 27 January, 2009 (27.01.09)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D401/14(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i, A61K38/22(2006.01)i, A61K38/28(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P43/00(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. C07D401/00-421/14, A61K31/33-31/80, A61P1/00-43/00

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	1971-2009年
日本国実用新案登録公報	1996-2009年
日本国登録実用新案公報	1994-2009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 A	WO 2004/081001 A1 (萬有製薬株式会社) 2004.09.23 請求項 1-38, 第 39 頁第 23 行-第 70 頁第 22 行, 第 98 頁第 9 行-第 99 頁第 13 行, 第 126 頁第 9 行-第 132 頁下から 3 行, 製造例 1-159 & EP 1598349 A1 & US 2006/0258701 A1	1-13, 19-23 14-18
A	WO 2004/076420 A1 (萬有製薬株式会社) 2004.09.10 & EP 1600442 A1 & US 2006/0167053 A1	1-23

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。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的な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

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

国際調査を完了した日

14.01.2009

国際調査報告の発送日

27.01.2009

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

4 P

3638

電話番号 03-3581-1101 内線 3492