

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4280164号  
(P4280164)

(45) 発行日 平成21年6月17日(2009.6.17)

(24) 登録日 平成21年3月19日(2009.3.19)

(51) Int. Cl. F I  
**C 0 7 C 3 1 7 / 2 4 (2006. 01)** C O 7 C 3 1 7 / 2 4  
**A 6 1 K 3 1 / 1 2 2 (2006. 01)** A 6 1 K 3 1 / 1 2 2  
**A 6 1 K 3 1 / 1 6 6 (2006. 01)** A 6 1 K 3 1 / 1 6 6  
**A 6 1 K 3 1 / 1 9 2 (2006. 01)** A 6 1 K 3 1 / 1 9 2  
**A 6 1 K 3 1 / 1 9 8 (2006. 01)** A 6 1 K 3 1 / 1 9 8

請求項の数 11 (全 24 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-524950 (P2003-524950)  
 (86) (22) 出願日 平成14年8月17日(2002.8.17)  
 (65) 公表番号 特表2005-525295 (P2005-525295A)  
 (43) 公表日 平成17年8月25日(2005.8.25)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2002/009207  
 (87) 国際公開番号 W02003/020677  
 (87) 国際公開日 平成15年3月13日(2003.3.13)  
 審査請求日 平成17年8月15日(2005.8.15)  
 (31) 優先権主張番号 101 42 722.0  
 (32) 優先日 平成13年8月31日(2001.8.31)  
 (33) 優先権主張国 ドイツ(DE)

(73) 特許権者 397056695  
 サノフィーアベンティス・ドイツラン  
 ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク  
 テル・ハフツング  
 ドイツ連邦共和国デー65929フラン  
 クフルト・アム・マイン、ブリュニングシ  
 ユトラーセ50  
 (74) 代理人 100091731  
 弁理士 高木 千嘉  
 (74) 代理人 100127926  
 弁理士 結田 純次  
 (74) 代理人 100105290  
 弁理士 三輪 昭次

最終頁に続く

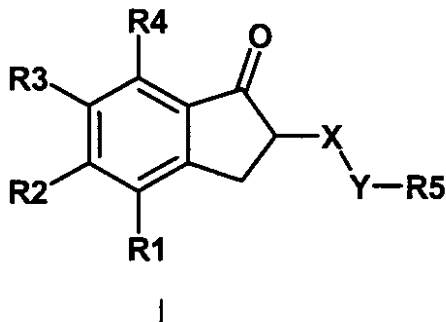
(54) 【発明の名称】 C2-置換インダン-1-オンおよびその誘導体、その製造方法および医薬としてのその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I

【化1】



[ 式中

A )

R 1 ~ R 4 は、H であり ;

X は、S であり ;

Y は、( C H 2 ) p であり、ここで p は 0 であり ;

R 5 は、ベンズオキサゾール - 2 - イル であり ;

B)

R 1、R 4 は、互いに独立してHまたはBrであり；

R 2、R 3 は、互いに独立してH、Cl、O (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、NH - SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、COOH、CO - NH<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル(ここで1 ~ 7個の水素原子はフッ素で置換されていてよく)、フェニル、4 - クロロフェニル、4 - トリフルオロメチルフェニル、3 - チエニルまたはN - フタルイミドイルであり；

ここで、各場合において基R 1、R 2、R 3およびR 4の少なくとも1つは水素ではなく；

X は、S、SOまたはSO<sub>2</sub>であり；

Y は、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>であり、ここでpは0または1であり；

R 5 は、(C<sub>1</sub> - C<sub>18</sub>) - アルキル；(C<sub>6</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル(ここでアルキル基の1 ~ 7個の水素原子はフッ素で置換されていてよく)；(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> - COR 6(ここでr = 1 ~ 6であり、そしてR 6はOHまたはO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキルであってよく)；CH<sub>2</sub> - CH(NHR 7) - COR 8(ここでR 7はH、C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルまたはC(O)O - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルであってよく、そしてR 8はOHまたはO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキルであってよく)；C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> - CH(COOH)(NHCOCH<sub>3</sub>)、CH(COOCH<sub>3</sub>)(NH - COO - C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)、CH(COOH)(NH - COO - C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)、CH(COOCH<sub>3</sub>)(NHCOCH<sub>3</sub>)、CH(COOH)(NH - COCH<sub>3</sub>)、CH(NH<sub>2</sub>)(COOCH<sub>3</sub>)、CH(NH<sub>2</sub>)(COOH)、フェニル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 2 - イルである]

の化合物、またはその生理学的に許容される塩。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物の 1 種またはそれ以上を含む医薬。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の 1 種またはそれ以上の化合物、および 1 種またはそれ以上の、哺乳類の減量のための活性化化合物を含む医薬。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の化合物を含む哺乳類の減量用医薬。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の化合物を含む肥満症の予防用または治療用医薬。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の化合物を含むII型糖尿病の予防用または治療用医薬。

【請求項 7】

請求項 1 に記載の化合物を、哺乳類の減量に適する少なくとも一つの更なる活性化化合物と組合せてなる肥満症の予防用または治療用医薬。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の化合物を、哺乳類の減量に適する少なくとも一つの更なる活性化化合物と組合せてなるII型糖尿病の予防用または治療用医薬。

【請求項 9】

活性化化合物を、製薬的に許容できる担体と混合し、該混合物を投与に適当な形態にすることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物の 1 種またはそれ以上を含む医薬の製造方法。

【請求項 10】

式

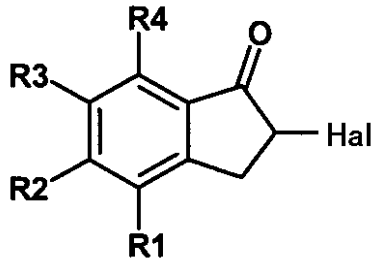
10

20

30

40

【化 2】



の化合物（式中 R 1、R 2、R 3、R 4 は請求項 1 に定義したとおりである）を M<sup>+</sup> - X - Y - R 5 （式中 R 5 および Y は請求項 1 に定義したとおりであり、X は S であり、M<sup>+</sup> はアルカリ金属である）と反応させることからなる、請求項 1 に記載の式 I の化合物の製造方法。

10

【請求項 1 1】

請求項 1 に記載の式 I の化合物（式中 R 1、R 2、R 3、R 4、R 5 および Y は請求項 1 に記載のとおりであり、X は S である）を酸化することからなる請求項 1 に記載の式 I の化合物（式中 X は S O または S O<sub>2</sub> である）の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

本発明は、C 2 - 置換インダン - 1 - オンおよびその誘導体、並びにまたその生理学的に許容される塩および生理学的に機能性の誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

E P 0 0 0 9 5 5 4 は、除草剤および鎮痛剤としてインダン - 1 - オン、および - 1 - オール誘導体を開示している。

E P 0 3 1 3 2 9 6 は、喘息のための医薬としてインダン - 1 - オン、および - 1 - オール誘導体を開示している。

W O 9 7 / 2 0 8 0 6 は、とりわけ、抗炎症作用を有する、シクロペンチル - 置換インダン - 1 - オン誘導体を開示している。

30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

哺乳類において体重の減少を引き起こす、そして、肥満症の予防および治療に好適な化合物を提供することを、本発明の目的とする。

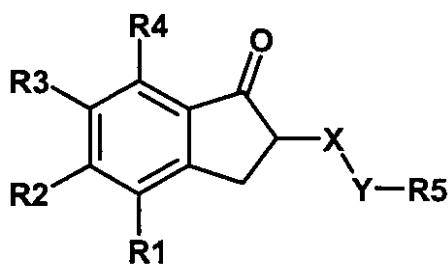
【課題を解決するための手段】

【0004】

従って、本発明は式 I ;

【化 1】

40



I

【式中、

50

A)

R 1 ~ R 4 は、Hであり；

Xは、S、SO、SO<sub>2</sub>であり；Yは、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> (ここでpは0、1、2または3であってよい)であり；R 5は、CF<sub>3</sub>； (C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>)-アルキル； (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-シクロアルキル、(C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、(ここでアルキル基の1~7個の水素原子はフッ素で置換されている)；(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-COR 6 (ここでr = 1~6であり、そしてR 6はOH、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキルまたはNH<sub>2</sub>であってよい)；CH<sub>2</sub>-CH(NHR 7)-COR 8 (ここでR 7はH、C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルまたはC(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルであってよく、そして、R 8はOH、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキルまたはNH<sub>2</sub>であってよい)；フェニル、1-もしくは2-ナフチル、ピフェニルまたは複素環式基、(ここでこれら環または環系は、O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、O(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、O-CO-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、S(O)<sub>0-2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、S(O)<sub>0-2</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、NH<sub>2</sub>、NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、NH-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、N[(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル]<sub>2</sub>、N[(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル]<sub>2</sub>、NH-CO-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、NH-CO-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル；SO<sub>3</sub>H； SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、SO<sub>2</sub>-NH-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル； NH-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>；NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル； O-CH<sub>2</sub>-COOH、O-CH<sub>2</sub>-CO-O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、COOH、CO-O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、CO-O-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、CO-NH<sub>2</sub>、CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、CO-N[(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル]<sub>2</sub>； (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキルで2回まで置換されていてよく、ここで、各場合のアルキル基の1~7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい)；

F、Cl、Br、I、CNであるが； ただし、

非置換のフェニルおよび4-クロロフェニルではない；

または、

【0005】

B)

R 1、R 4は、互いに独立して、

H、F、Cl、Br、I、CN、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、OH、O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、O(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> および C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、O-CH<sub>2</sub>-フェニル、O-フェニル、O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、O-CO-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、S(O)<sub>0-2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、S(O)<sub>0-2</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、NH<sub>2</sub>、NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、NH-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、N[(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル]<sub>2</sub>、N[(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル]<sub>2</sub>、NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、NH-CO-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル；SO<sub>3</sub>H； SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、SO<sub>2</sub>-NH-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル； NH-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>； NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル； O-CH<sub>2</sub>-COOH、O-CH<sub>2</sub>-CO-O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、COOH、CO-O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、CO-O-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、CO-NH<sub>2</sub>、CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、CO-N[(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル]<sub>2</sub>；(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキニル、(ここで、各場合のアルキル、アルケニルおよびアルキニル基の1~7個の水素原子はフッ素で置換されていてよく； または、1個の水素は、OH、OC(O)CH<sub>3</sub>、O-CH<sub>2</sub>-Ph、NH<sub>2</sub>、NH-CO-CH<sub>3</sub>、もしくはN(COOC H<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>で置換されていてよい)；

フェニル、1-または2-ナフチル、

10

20

30

40

50

5 - テトラゾリル、1 - [(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル] - 5 - テトラゾリル、2 - [(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル] - 5 - テトラゾリル、

1 - イミダゾリル、

1 - または 4 - [1, 2, 4] - トリアゾリル、

2 - または 3 - チエニル、

2 - または 3 - フリル、

2 - 、 3 - または 4 - ピリジル、

2 - 、 4 - または 5 - オキサゾリル、

3 - 、 4 - または 5 - イソオキサゾリル、

2 - 、 4 - または 5 - チアゾリル、

3 - 、 4 - または 5 - イソチアゾリル

(ここで、アリール基または複素環は、F、Cl、Br、CN、OH、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、CF<sub>3</sub>、O - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、S(O)<sub>0-2</sub>(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、NH<sub>2</sub>、NH - SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、COOH、CO - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルまたはCO - NH<sub>2</sub>で2回まで置換されていてよく、そして、アルキル基の1 ~ 7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい)であり;

【0006】

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>は、互いに独立して、

H、F、Cl、Br、I、CN、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、O(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、O(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル、O - CO - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、O - CO - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル、S(O)<sub>0-2</sub>(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、S(O)<sub>0-2</sub>(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル、NH<sub>2</sub>、NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、NH - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル、N[(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル]<sub>2</sub>、N[(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル]<sub>2</sub>、NH - CO - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、NH - CO - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル;

SO<sub>3</sub>H; SO<sub>2</sub> - NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub> - NH - (C<sub>5</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、SO<sub>2</sub> - NH - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル; NH - SO<sub>2</sub> - NH<sub>2</sub>; NH - SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、NH - SO<sub>2</sub> - (C<sub>5</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル; O - CH<sub>2</sub> - COOH、O - CH<sub>2</sub> - CO - O(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、COOH、CO - O(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、CO - O - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル、CO - NH<sub>2</sub>、CO - NH(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、CO - N[(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル]<sub>2</sub>;

(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>) - アルケニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキニル、(ここで、各場合のアルキル、アルケニルおよびアルキニル基の1 ~ 7個の水素原子はフッ素で置換されていてよく;

または、1個の水素は、OH、OC(O)CH<sub>3</sub>、O - CH<sub>2</sub> - Ph、NH<sub>2</sub>、NH - CO - CH<sub>3</sub>もしくはN(COOCH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>で置換されていてよい);

フェニル、1 - または 2 - ナフチル、

5 - テトラゾリル、

1 - [(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル] - 5 - テトラゾリル、

2 - [(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル] - 5 - テトラゾリル、

1 - イミダゾリル、

1 - または 4 - [1, 2, 4] - トリアゾリル、

2 - または 3 - チエニル、

2 - または 3 - フリル、

2 - 、 3 - または 4 - ピリジル、

2 - 、 4 - または 5 - オキサゾリル、

3 - 、 4 - または 5 - イソオキサゾリル、

2 - 、 4 - または 5 - チアゾリル、

3 - 、 4 - または 5 - イソチアゾリル、

(ここで、複素環は、F、Cl、Br、CN、OH、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、CF<sub>3</sub>、O - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、S(O)<sub>0-2</sub>(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、NH<sub>2</sub>、NH - SO<sub>2</sub>

10

20

30

40

50

- (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、COOH、CO - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、CO - NH<sub>2</sub>で2回まで置換されていてよく、そして、アルキル基の1 ~ 7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい)であるか;

または、R<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>は、一緒になって基 - O - CH<sub>2</sub> - O - を形成し;

ここで、各場合において基R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>の少なくとも1つは水素ではなく;

【0007】

Xは、S、SO、SO<sub>2</sub>であり;

Yは、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> (ここでpは0、1、2または3であってよい)であり;

R<sub>5</sub>は、(C<sub>1</sub> - C<sub>18</sub>) - アルキル; (C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub>、およびC<sub>6</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル (ここで、アルキル基の1 ~ 7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい);

(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> - COR<sub>6</sub> (ここでr = 1 ~ 6であり、そしてR<sub>6</sub>はOH、O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、またはNH<sub>2</sub>であってよい);

CH<sub>2</sub> - CH(NHR<sub>7</sub>) - COR<sub>8</sub> (ここでR<sub>7</sub>はH、C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキルまたはC(O)O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキルであってよく、そしてR<sub>8</sub>はOH、O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキルまたはNH<sub>2</sub>であってよい);

フェニル、1 - もしくは2 - ナフチル、ビフェニルまたは複素環式基、(ここでこれら環または環系は、O(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、O(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル、O - CO - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、O - CO - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル、S(O)<sub>0-2</sub>(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、S(O)<sub>0-2</sub>(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル、NH<sub>2</sub>、NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、NH - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル、N[(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル]<sub>2</sub>、N[(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル]<sub>2</sub>、NH - CO - (C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、NH - CO - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル; SO<sub>3</sub>H; SO<sub>2</sub> - NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub> - NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、SO<sub>2</sub> - NH - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル; NH - SO<sub>2</sub> - NH<sub>2</sub>;

NH - SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、NH - SO<sub>2</sub> - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル; O - CH<sub>2</sub> - COOH、O - CH<sub>2</sub> - CO - O(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、COOH、CO - O(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、CO - O - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル、CO - NH<sub>2</sub>、CO - NH(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、CO - N[(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル]<sub>2</sub>; (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキルで2回まで置換されていてよく、ここで、各場合のアルキル基の1 ~ 7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい);

F、Cl、Br、I、CNである]

の化合物およびその生理学的に許容される塩である。

【0008】

好ましい化合物は、式Iにおいて、

R<sub>1</sub>、R<sub>4</sub>は、互いに独立して、

H; F、Cl、Br、I; CN; N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、OH、O(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、O(C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub>、およびC<sub>6</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル、O - CH<sub>2</sub> - フェニル、O - フェニル、O - CO - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、O - CO - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル、S(O)<sub>0-2</sub>(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、S(O)<sub>0-2</sub>(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル、NH<sub>2</sub>、NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、NH - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル、N[(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル]<sub>2</sub>、N[(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル]<sub>2</sub>、NH - CO - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、NH - CO - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル; SO<sub>3</sub>H; SO<sub>2</sub> - NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub> - NH - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、SO<sub>2</sub> - NH - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル; NH - SO<sub>2</sub> - NH<sub>2</sub>;

NH - SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、NH - SO<sub>2</sub> - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル; O - CH<sub>2</sub> - COOH、O - CH<sub>2</sub> - CO - O(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、COOH、CO - O(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、CO - O - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル、CO - NH<sub>2</sub>、CO - NH(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、CO - N[(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル]<sub>2</sub>;

(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) - シクロアルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>) - アルケニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>) - アルキニル、(ここで、各場合のアルキル、アルケニルおよびアルキニル

10

20

30

40

50

基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよく； または、1個の水素は、OH、OC(O)CH<sub>3</sub>、O-CH<sub>2</sub>-Ph、NH<sub>2</sub>、NH-CO-CH<sub>3</sub>もしくはN(COOCH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>で置換されていてよい)；

フェニル、1-または2-ナフチル、

5-テトラゾリル、1-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル]-5-テトラゾリル、2-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル]-5-テトラゾリル、

1-イミダゾリル、

1-または4-[1,2,4]-トリアゾリル、

2-または3-チエニル、

2-または3-フリル、

2-、3-または4-ピリジル、

2-、4-または5-オキサゾリル、

3-、4-または5-イソオキサゾリル、

2-、4-または5-チアゾリル、

3-、4-または5-イソチアゾリル、

(ここで、アリール基または複素環は、F、Cl、Br、CN、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、CF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、S(O)<sub>0-2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、NH<sub>2</sub>、NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル；COOH、CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、CO-NH<sub>2</sub>で2回まで置換されていてよく、そして、アルキル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい)であり；

【0009】

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>は、互いに独立して、

H； F、Cl、Br、I； CN； N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、O(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、O-CO-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、S(O)<sub>0-2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、S(O)<sub>0-2</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、NH<sub>2</sub>、NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、NH-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、N[(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル]<sub>2</sub>、N[(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル]<sub>2</sub>、NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、NH-CO-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル；

SO<sub>3</sub>H； SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>-NH-(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、SO<sub>2</sub>-NH-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル； NH-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>； NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル； O-CH<sub>2</sub>-COOH、O-CH<sub>2</sub>-CO-O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、COOH、CO-O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、CO-O-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、CO-NH<sub>2</sub>、CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、CO-N[(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル]<sub>2</sub>；

(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキニル、(ここで、各場合のアルキル、アルケニルおよびアルキニル基の1～7個の水素原子はフッ素で置換されていてよく； または、1個の水素は、OH、OC(O)CH<sub>3</sub>、O-CH<sub>2</sub>-Ph、NH<sub>2</sub>、NH-CO-CH<sub>3</sub>もしくはN(COOCH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>により置換されていてよい)；

フェニル、1-または2-ナフチル、

5-テトラゾリル、

1-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル]-5-テトラゾリル、

2-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル]-5-テトラゾリル、

1-イミダゾリル、

1-または4-[1,2,4]-トリアゾリル、

2-または3-チエニル、

2-または3-フリル、

2-、3-または4-ピリジル、

2-、4-または5-オキサゾリル、

3-、4-または5-イソオキサゾリル、

10

20

30

40

50

2 -、4 - または 5 - チアゾリル、

3 -、4 - または 5 - イソチアゾリル、

(ここで、複素環は、F、Cl、Br、CN、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、CF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、S(O)<sub>0-2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、NH<sub>2</sub>、NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル；COOH、CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、CO-NH<sub>2</sub>により2回まで置換されていてよく、そして、アルキル基の1~7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい)であるか；

または、R<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>は、一緒になって基-O-CH<sub>2</sub>-O-を形成し；

ここで、各場合において、基R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>の少なくとも1つは水素ではなく；

10

【0010】

Xは、S、SO、SO<sub>2</sub>であり；

Yは、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> (ここで、pは0、1、2または3であってよい)であり；

R<sub>5</sub>は、(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-アルキル；(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-およびC<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル (ここで、アルキル基の1~7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい)；

(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-COR<sub>6</sub> (ここで、r=1~6であり、そしてR<sub>6</sub>はOH、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキルまたはNH<sub>2</sub>であってよい)；

CH<sub>2</sub>-CH(NHR<sub>7</sub>)-COR<sub>8</sub> (ここで、R<sub>7</sub>はH、C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキルまたはC(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキルであってよく、そして、R<sub>8</sub>はOH、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキルまたはNH<sub>2</sub>であってよい)；

20

フェニル、1-もしくは2-ナフチル、ピフェニルまたは複素環式基、(ここでこれら環または環系は、O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、O(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、O-CO-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、S(O)<sub>0-2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、S(O)<sub>0-2</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、NH<sub>2</sub>、NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、NH-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、N[(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル]<sub>2</sub>、N[(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル]<sub>2</sub>、NH-CO-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、NH-CO-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル；SO<sub>3</sub>H；SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、SO<sub>2</sub>-NH-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル；NH-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>；NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル；O-CH<sub>2</sub>-COOH、O-CH<sub>2</sub>-CO-O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、COOH、CO-O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、CO-O-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、CO-NH<sub>2</sub>、CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、CO-N[(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル]<sub>2</sub>；(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-シクロアルキルで2回まで置換されていてよく、ここで、各場合のアルキル基の1~7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい)；

30

F、Cl、Br、I、CN；

である化合物およびその生理学的に許容される塩である。

【0011】

特に好ましい化合物は、式Iにおいて、

R<sub>1</sub>、R<sub>4</sub>は、互いに独立して、H、F、Cl、Brであり；

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>は、互いに独立して、

40

H；F、Cl、Br、CN、CONH<sub>2</sub>、NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、COOH、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルケニル、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-アルキニル、(ここで、各場合のアルキル、アルケニルおよびアルキニル基の1~7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい)；

フェニル、1-イミダゾリル、(ここで、これら環はF、Cl、Br、CN、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、CF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルにより2回まで置換されていてよく、そして、アルキル基の1~7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい)であり；

各場合において基R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>の少なくとも1つは水素ではなく；

Xは、S、SO<sub>2</sub>であり；

50

Yは、 $(CH_2)_p$  (ここでpは0または1であってよい)であり;  
 R5は、 $(C_1 - C_{18})$  - アルキル;  $(C_3 - C_4$  - および  $C_6 - C_8)$  - シクロアルキル、  
 (ここで、アルキル基の1~7個の水素原子はフッ素で置換されていてよい);  
 $(CH_2)_r - COO - (C_1 - C_6)$  - アルキル (ここで  $r = 1 \sim 6$  である);  
 $CH_2 - CH(NHR7) - COR8$  (ここで、R7はH、 $C(O) - (C_1 - C_4)$  - アルキル  
 または  $C(O)O - (C_1 - C_4)$  - アルキルであってよく、そして、R8はOH、 $O - (C_1 - C_6)$  -  
 アルキルまたは  $NH_2$  であってよい);  
 フェニル、複素環式基;  
 である化合物およびその生理学的に許容される塩である。

## 【0012】

10

本発明は、ラセミ体、ラセミ混合物および純粋なエナンチオマーの形態の式Iの化合物、  
 並びにまたそのジアステレオマーおよびその混合物に関する。

## 【0013】

置換基R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7およびR8におけるアルキル、アルケニル  
 およびアルキニル基は、直鎖状または分枝鎖状である。

## 【0014】

複素環または複素環式基とは、炭素に加えてまた、ヘテロ原子、例えば窒素、酸素または  
 硫黄を含む環系を意味するものとして理解される。この定義は、更に、複素環または複  
 素環式基がベンゼン環と縮合している環系を含む。

## 【0015】

20

好ましい複素環または複素環式基は:

ヘテロアリアル、例えば、

ベンズイミダゾリル、

1 -  $[(C_1 - C_6)$  - アルキル]ベンズイミダゾリル、

イミダゾリル、

2 - または 3 - チエニル、

2 - または 3 - フリル、

ベンズオキサゾリル、

ベンゾチアゾリル、

2 - 、 3 - または 4 - ピリジル、

ピリミジニル、

4 - 、 5 - または 6 - ピリダジン - 2 H - イル - 3 - オン、

4 - 、 5 - または 6 - ピリダジン - 2 -  $(C_1 - C_8)$  - アルキル - 2 H - イル - 3 - オン、

2 - ベンジル - 4 - 、 - 5 - または - 6 - ピリダジン - 2 H - イル - 3 - オン、

3 - または 4 - ピリダジニル、

2 - 、 3 - 、 4 - または 8 - キノリニル、

1 - 、 3 - または 4 - イソキノリニル、

1 - フタラジニル、

3 - または 4 - シンノリニル、

2 - または 4 - キナゾリニル、

2 - ピラジニル、

2 - キノキサリニル、

2 - 、 4 - または 5 - オキサゾリル、

3 - 、 4 - または 5 - イソオキサゾリル、

2 - 、 4 - または 5 - チアゾリル、

3 - 、 4 - または 5 - イソチアゾリル、

1 -  $[(C_1 - C_6)$  - アルキル] - 2 - 、 - 4 - または - 5 - イミダゾリル、

3 - 、 4 - または 5 - ピラゾリル、

1 -  $[(C_1 - C_6)$  - アルキル] - 3 - 、 - 4 - または - 5 - ピラゾリル、

30

40

50

- 1 - または 4 - [ 1 , 2 , 4 ] - トリアゾリル、  
 4 - または 5 - [ 1 , 2 , 3 ] - トリアゾリル、  
 1 - [ ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキル ] - 4 - または - 5 - [ 1 , 2 , 3 ] - トリアゾリル、  
 3 - 、 4 - または 7 - インドリル、  
 N - [ ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキル ] - 3 - 、 - 4 - または - 7 - インドリル、  
 2 - [ ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキル ] - 3 ( 2 H ) - インダゾリル、  
 1 - [ ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキル ] - 3 ( 1 H ) - インダゾリル、  
 5 - テトラゾリル、  
 1 - [ ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキル ] - 1 H - テトラゾリル、  
 2 - [ ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキル ] - 2 H - テトラゾリルである。

10

## 【 0 0 1 6 】

薬学的に許容される塩は、出発化合物または基となる化合物と比較して水への溶解性が大きいために、特に医学的用途に適している。該塩は、薬学的に許容されるアニオンまたはカチオンを有さなければならない。本発明の化合物の薬学的に許容される適当な酸付加塩は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸および硫酸のような無機酸の塩、並びにまた、例えば酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グリコール酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、コハク酸、p - トルエンズルホン酸、酒石酸およびトリフルオロ酢酸のような有機酸の塩である。医薬目的に特に好ましいものは、塩素の塩の使用である。薬学的に許容される、適当な塩基の塩は、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩およびカリウム塩）およびアルカリ土類金属塩（例えばマグネシウム塩およびカルシウム塩）である。

20

## 【 0 0 1 7 】

薬学的に許容できないアニオンを有する塩も同様に、薬学的に許容される塩を製造するかまたは精製するための有用な中間体として、および/または、非治療用途（例えばインビトロ用途）における使用のために、本発明の範囲に含まれる。

## 【 0 0 1 8 】

本願明細書において用いられる「生理学的に機能性の誘導体」という用語は、本発明の式 I の化合物の、任意の生理学的に許容される誘導体、例えば、哺乳類（例えばヒト）へ投与して、式 I の化合物またはその活性代謝産物を（直接または間接的に）形成することができる、例えばエステルに関するものである。

30

## 【 0 0 1 9 】

生理学的に機能性の誘導体はまた、本発明の化合物のプロドラッグを含む。このようなプロドラッグは、生体内で本発明の化合物へと代謝され得る。これらのプロドラッグは、それ自体活性を有しても、有さなくてもよい。

## 【 0 0 2 0 】

生理学的に機能性の誘導体は、更に、例えばグルクロニド、硫酸エステル、グリコシドおよびリポシドを含む。

## 【 0 0 2 1 】

また、本発明の化合物は、様々な多形形態、例えばアモルファスおよび結晶多形形態として存在し得る。本発明の化合物の全ての多形形態は、本発明の範囲に含まれ、そして本発明のもう 1 つの態様である。

40

## 【 0 0 2 2 】

「式 ( I ) の化合物」という全ての言及は、以下、上記の式 ( I ) の化合物 / 化合物群、並びにまた、その塩、溶媒和物および、本明細書で説明されるような生理学的に機能性の誘導体に関する。

## 【 0 0 2 3 】

所望の生物学的作用を達成するために必要である式 ( I ) の化合物の量は、多くの因子、例えば選択される特定の化合物、意図された使用、投与のタイプおよび患者の臨床状態に依存する。一般に、日用量は、体重キログラムにつき 1 日当り 0 . 3 m g ~ 1 0 0 m g

50

(典型的には3 mg ~ 50 mg)の範囲、例えば3 ~ 10 mg / kg / 日である。静脈投与量は、例えば、0.3 mg ~ 1.0 mg / kgの範囲であることができ、キログラムにつき毎分10 ng ~ 100 ngの輸液として適当な方法で投与できる。これらの目的のための適当な輸液溶液は、ミリリットル当り例えば0.1 ng ~ 10 mg、典型的には1 ng ~ 10 mgを含んでよい。個々の投与量は、例えば1 mg ~ 10 gの活性化化合物を含んでよい。従って、注射用アンプルは、例えば1 mg ~ 100 mgを含むことができ、錠剤またはカプセル剤のような経口投与可能な個々の投与量の製剤は、例えば、1.0 ~ 1000 mg、典型的には10 ~ 600 mgを含むことができる。薬学的に許容される塩の場合、上述された量は、塩が基づく遊離の化合物の質量に関する。上述された症状の予防または治療のために使用する化合物は、式(I)の化合物それ自体であってよいが、好ましくは、許容される担体と共に医薬組成物の形態で存在する。該担体は、前記組成物の他成分と適合し、患者の健康に有害ではないという意味において、天然に許容されるものでなければならない。該担体は、固体または液体、またはその両方であってよく、そして、個々の投与量として、例えば0.05重量% ~ 95重量%の活性化化合物を含む錠剤として、化合物と共に好ましく処方される。更に薬学的に活性な物質はまた、式(I)の化合物を更に含んで存在し得る。本発明の医薬組成物は、本質的に、成分を薬理的に許容される担体および/または添加剤と混合することから成る、任意の既知の製薬方法に従って製造することができる。

#### 【0024】

本発明の医薬組成物は、口、直腸、局所、経口(例えば舌下)および非経口(例えば皮下、筋肉内、皮内または静脈内)での投与に適したものであるが、最も適当な投与方法は、個々の場合において、治療すべき症状の性質および重篤度、並びに各場合に使用される式(I)の化合物の性質に依存する。糖被覆製剤および糖被覆放出遅延製剤は、また本発明の範囲に含まれる。好ましいものは、耐酸性で腸溶性の製剤である。適当な腸溶性コーティング剤としては、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、並びにメタクリル酸およびメタクリル酸メチルの陰イオンポリマーが挙げられる。

#### 【0025】

経口投与に適当な医薬化合物は、例えば、カプセル剤、カシェ剤、トローチ剤または錠剤として、独立単位で存在し得、各場合において； 粉末または顆粒として； 水溶液または非水溶液中の溶液または懸濁液として； または、水中油型もしくは油中水型エマルジョンとして； 特定量の式(I)の化合物を含む。既に言及されるように、前記組成物は、活性化化合物と担体(1種またはそれ以上の追加的な成分を含み得る)を接触させる工程を含む任意の適当な製薬方法によって製造できる。一般に、該組成物は、活性化化合物を液体および/または微細に分散した固体担体と均一に、および均質に混合すること、次いで必要ならば生成物を成形することにより製造される。従って、例えば錠剤は、化合物の粉末または顆粒を、必要に応じて、1種またはそれ以上の追加的な成分と共に、加圧または成形することにより製造され得る。加圧錠剤(pressed tablet)は、自由流動性(例えば粉末または顆粒)の化合物を、必要に応じて、結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤および/または1種またはそれ以上の界面活性/分散剤と共に、適当な機械において混合し、錠剤化することにより製造できる。型押し錠剤(shaped tablet)は、適当な機械で不活性液状希釈剤で湿らせた粉末状化合物を成形することにより製造できる。

#### 【0026】

経口(舌下)投与に適当な医薬組成物は、矯味矯臭剤(通常スクロースおよびアラビアガムまたはトラガクタ)と共に式(I)の化合物を含むトローチ剤、並びにゼラチンおよびグリセロール、またはスクロースおよびアラビアガムのような不活性基材中に該化合物を含むパステル剤が挙げられる。

#### 【0027】

非経口投与に適当な医薬組成物は、好ましくは、対象となる受容者の血液と望ましくは

10

20

30

40

50

等張である、式(I)の化合物の滅菌水溶液製剤から成る。これらの製剤は好ましくは静脈内投与されるが、それらはまた、注射として皮下に、筋肉内に、または皮内に投与してもよい。前記製剤は、化合物と水を混合し、得られた溶液を滅菌し、血液と等張にすることによって好ましく製造できる。本発明の注射可能な組成物は、一般に0.1~5重量%の活性化化合物を含む。

【0028】

直腸投与に適当な医薬組成物は、好ましくは個々の投与量の坐剤として存在する。これらは、式(I)の化合物と、1種またはそれ以上の慣習的な固体担体、例えばカカオ脂とを混合し、得られた混合物を成形することによって製造できる。

【0029】

皮膚への局所使用に適当な医薬組成物は、好ましくは軟膏、クリーム剤、ローション剤、ペースト剤、噴霧剤、エアロゾル剤または油剤として存在する。用いることができる担体は、ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、アルコールおよびこれらの物質の2種またはそれ以上の組み合わせである。一般に、活性化化合物は、組成物の重量で、0.1~15%、例えば0.5~2%の濃度で存在する。

【0030】

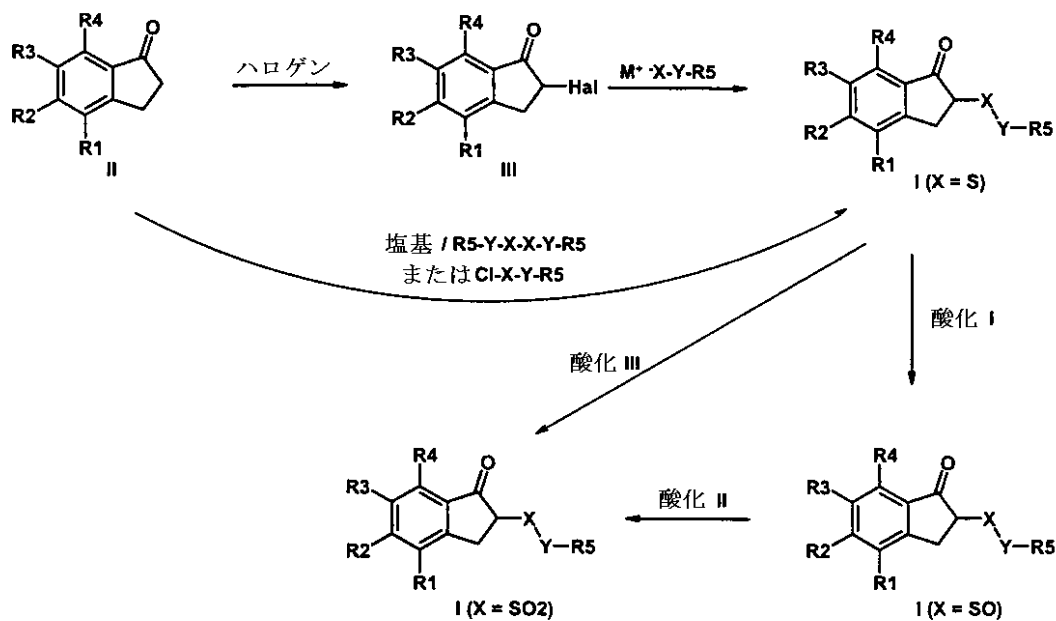
経皮投与もまた可能である。経皮投与に適当な医薬組成物は、患者の表皮と、長期間密接に接触するのに適する個々のパッチとして存在できる。このようなパッチは好ましくは、場合により緩衝水溶液中の、粘着剤中に溶解および/または分散した、またはポリマー中に分散した、活性化化合物を含む。適当な活性化化合物濃度は、約1%~35%、好ましくは約3%~15%である。特に、例えばPharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986)に記載されるような、エレクトロトランスポート法またはイオン泳動法による活性化化合物の放出が可能である。

【0031】

本発明は、更に、以下の反応スキームに従う手順により、式Iの化合物を得ることを含む、式Iの化合物の製造方法を提供する。

【0032】

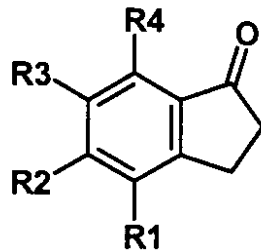
【化2】



【0033】

このために、式II

【化3】



式 II

[ 式中、R 1、R 2、R 3 および R 4 は上記で定義したとおりである ] の化合物は、ハロゲン (例えば臭素または塩素) によって、式 III の化合物に変換される。更に式 III の化合物は、式 H - X - Y - R 5 [ここで、X は硫黄であり、そして Y および R 5 は上記で定義したとおりである] のチオールを金属塩によって、X = S である式 I の化合物に変換される。該金属塩はこのようなものとして用いることができるが、またこれらはチオールおよび塩基 (例えば水酸化ナトリウム水溶液) から、溶液中で、反応の場所で生成させることができる。

10

## 【 0 0 3 4 】

他方で、X = S である式 I の化合物は、式 II の化合物を、例えばテトラヒドロフラン中で、例えばリチウムジイソプロピルアミドのような塩基と、そして、式 R 5 - Y - X - X - Y - R 5 [式中、R 5 および Y は、上記で定義したとおりであり、X = S である] のジスルフィドと反応させることにより得ることができ、また別法として、ジスルフィドの代わりに、式 C 1 - X - Y - R 5 [式中、X = S であり、Y および R 5 は上記で定義したとおりである] の塩化スルフェニルを用いることも可能である (例えば、D. Seebach ら; Chem. Ber. 109, 1601-1616 (1976) 参照参照)。

20

## 【 0 0 3 5 】

X = S O である式 I の化合物は、例えば 1 当量のペルオキシトリフルオロ酢酸を使用して、X = S である式 I の化合物を選択的に酸化することにより製造できる (C. G. Venier ら; J. Org. Chem. 47, 3773 (1982))。また、スルフィドからのスルホキシドの製造は、二酸化マンガンまたはクロム酸を使用しても行うことができる (D. Edwards ら; J. Chem. Soc. 1954, 3272)。またこの酸化反応には、無水酢酸中の過酸化水素が適している (A. V. Sviridova ら; J. Org. Chem (Russ), English Transl.; 7, 2577 (1971))。

30

## 【 0 0 3 6 】

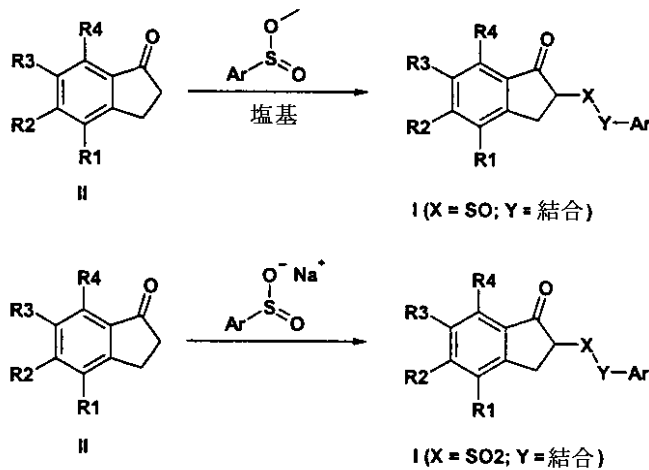
X = S O<sub>2</sub> である式 I の化合物は、例えば、2 K H S O<sub>5</sub> × K H S O<sub>4</sub> × K<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> (オキシソーン (O x o n e)) を使用する酸化により、X = S の式 I の化合物または X = S O の式 I の化合物のどちらかから、得ることができる (例えば、M M. Hudlicky, Oxidations in Organic Chemistry, ACS Monograph 186, American Chemical Society, Washington, DC, 1990 参照)。

## 【 0 0 3 7 】

X = S O または S O<sub>2</sub> であり、Y = 結合 (= (C H<sub>2</sub>)<sub>m</sub> において m = 0 の場合) である式 I の化合物はまた、別法として以下のスキームに従い製造することができる (アリールスルホキシド (H. J. Monteiro ら; Tetrahedron Letters 11, 921-924 (1975)) および、アリールスルホン (A. K. Maiti ら; Tetrahedron 50, 10483-10490 (1994)) の製造のために示される) :

40

## 【 化 4 】



10

## 【0038】

塩を形成するのに適当な無機酸は、例えば：塩酸および臭化水素酸のようなハロゲン化水素酸、並びにまた、硫酸、リン酸およびアミドスルホン酸である。

## 【0039】

塩形成のために適当な有機酸として挙げられるものには、例えば：ギ酸、酢酸、安息香酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、酒石酸、クエン酸、L-アスコルピン酸、サリチル酸、イセチオン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、1,2-ベンゾイソチアゾール-3(2H)-オン、6-メチル-1,2,3-オキサチアジン-4(3H)-オン、2,2-ジオキシドである。

20

## 【0040】

以下で示す実施例は、本発明を説明するためのものであって、これを制限するものではない。測定した融点または分解点(m.p.)は、補正されておらず、一般に加熱速度に依存する。

## 【0041】

以下の表において示される保持時間は、以下の測定方法によるものである：

30

方法A： カラム：Merck、LiChroCart 55-2、PuroSpher STAR、RP18e； 254nmで測定； 勾配： 溶媒A アセトニトリル/水 90：10 + 0.5%ギ酸； 溶媒B アセトニトリル/水 10：90 + 0.5%ギ酸； 流速： 0.750ml/分； 時間(分)/溶媒B(%)：0.00/95.0、0.50/95.0、1.75/5.0、4.25/5.0、4.50/95.0、5.00/95.0； 温度：40℃；

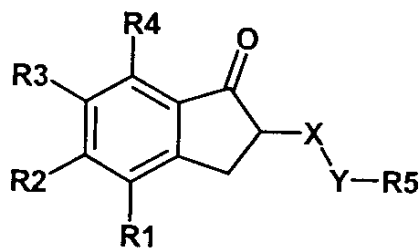
方法B： カラム： YMC J'sphere、33×2、ODS H 80 4μ； 254nmで測定； 勾配： 溶媒A アセトニトリル + 0.5%ギ酸； 溶媒B 水 + 0.5%ギ酸； 流速： 1.00ml/分； 時間(分)/溶媒B(%)： 0.00/90.0、2.50/5.0、3.30/5.0、3.35/90.0； 温度：30℃；

## 【0042】

40

## 【表1】

表 1 : 実施例



式 I

実施例	R1	R2	R3	R4	X	Y	R5	m.p. [°C]
1	H	Cl	H	H	S	-	CH <sub>3</sub>	90
2	H	Cl	H	H	SO <sub>2</sub>	-	CH <sub>3</sub>	196
3	H	Cl	H	H	S	-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	89
4	H	Cl	H	H	SO <sub>2</sub>	-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	133
								[MH <sup>+</sup> ]
5	Br	OCH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub>	-	CH <sub>3</sub>	319.1/ 321.1
6	H	チエン - 3 - イル	H	H	SO <sub>2</sub>	-	CH <sub>3</sub>	293.2
7	H	HCC	H	H	SO <sub>2</sub>	-	CH <sub>3</sub>	235.1
8	H	HOOC	H	H	SO <sub>2</sub>	-	CH <sub>3</sub>	255.2
9	H	Cl	H	H	SO	-	CH <sub>3</sub>	228.87
								保持時間 (分) (方法A または B)
10	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4- Cl	H	H	SO <sub>2</sub>	-	CH <sub>3</sub>	2.834 (A)
11	H	CF <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub>	-	CH <sub>3</sub>	2.695 (A)
12	H	Cl	H	H	S	-	CH <sub>2</sub> CH(COOCH <sub>3</sub> )(NH- COO-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	2.903 (A)

【 0 0 4 3 】

【 表 2 】

13	H	Cl	H	H	S	-	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})(\text{NH}-\text{COO}-\text{C}(\text{CH}_3)_3)$	2.787 (A)
14	H	Cl	H	H	S	-	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOCH}_3)(\text{NH}-\text{COCH}_3)$	2.675 (A)
15	H	Cl	H	H	S	-	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})(\text{NH}-\text{COCH}_3)$	2.584 (A)
16	H	Cl	H	H	S	-	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	2.715 (B)
17	H	Cl	H	H	S	-	$\text{CH}_2-\text{CF}_3$	2.993 (A)
18	H	Cl	H	H	S	-	$\text{CH}_2-\text{COOCH}_3$	2.835 (A)
19	H	Cl	H	H	S	$\text{CH}_2$	$\text{C}_6\text{H}_5$	3.135 (A)
20	H	Cl	H	H	S	-	シクロヘキシル	3.288 (A)
21	H	Cl	H	H	S	-	ピリミジン-2-イル	2.806 (A)
22	H	Cl	H	H	S	-	ピリジン-2-イル	2.976 (A)
23	H	Cl	H	H	S	-	シクロペンチル	3.023 (B)
24	H	Cl	H	H	S	$\text{CH}_2$	ペンチル	3.163 (B)
25	H	$\text{CONH}_2$	H	H	S	$\text{CH}_2$	ノニル	3.283 (A)
27	H	H	H	H	S	-	ベンズオキサゾール-2-イル	2.949 (A)
28	H	H	$\text{C}_6\text{H}_4-4-\text{CF}_3$	H	S	$\text{CH}_2$	$\text{C}_6\text{H}_5$	3.397 (A)
29	H	H	$\text{C}_6\text{H}_4-4-\text{CF}_3$	H	$\text{SO}_2$	-	$\text{CH}_3$	2.503 (B)
30	Br	H	H	H	$\text{SO}_2$	-	$\text{CH}_3$	1.927 (B)
31	H	H	$\text{C}_6\text{H}_4-4-\text{CF}_3$	H	S	-	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	3.069 (B)
32	H	H	$\text{C}_6\text{H}_5$	H	S	-	シクロペンチル	3.078 (B)
33	H	$\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	H	H	S	-	$\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}(\text{COOH})(\text{NHCOCH}_3)$	1.637 (B)
34	H	N-フタ ルイミ ドイル	H	H	$\text{SO}_2$	-	$\text{CH}_3$	2.665 (A)

【 0 0 4 4 】

【 表 3 】

35	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	SO <sub>2</sub>	-	CH <sub>3</sub>	1.671 (B)
36	H	OH	H	H	S	CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2.279 (B)
37	H	Cl	H	H	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH(COOCH <sub>3</sub> )(NH-COO-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	1.565 (B)
38	H	Cl	H	H	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH(COOH)(NH-COO-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	1.399 (B)
39	H	Cl	H	H	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH(COOCH <sub>3</sub> )(NHCOCH <sub>3</sub> )	1.137 (B)
40	H	Cl	H	H	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH(COOH)(NH-COCH <sub>3</sub> )	1.011 (B)
41	H	Cl	H	H	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	1.393 (B)
42	H	Cl	H	H	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	1.523 (B)
43	H	Cl	H	H	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	COOCH <sub>3</sub>	1.342 (B)
44	H	Cl	H	H	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1.577 (B)
45	H	Cl	H	H	SO <sub>2</sub>	-	ピリミジン-2-イル	1.205 (B)
46	H	Cl	H	H	SO <sub>2</sub>	-	ピリジン-2-イル	1.325 (B)
47	H	Cl	H	H	SO <sub>2</sub>	-	シクロペンチル	1.617 (B)
48	H	Cl	H	H	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	ペンチル	1.765 (B)
49	H	Cl	H	H	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1.663 (B)
50	H	CN	H	H	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	ペンチル	1.621 (B)
51	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	SO <sub>2</sub>	-	シクロペンチル	1.716 (B)
52	H	OH	H	H	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1.311 (B)
53	H	Cl	H	H	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH(NH <sub>2</sub> )(COOCH <sub>3</sub> )	1.993 (B)
54	H	Cl	H	H	S	CH <sub>2</sub>	CH(NH <sub>2</sub> )(COOH)	2.174 (B)

## 【 0 0 4 5 】

式 I の化合物は、脂質代謝上の有益な作用によって特徴づけられ、そしてこれらは、哺乳類における減量に、減量後の減少した体重の維持に、そして食欲抑制剤として特に適している。該化合物は、その低い毒性およびその副作用がほとんど無いことによって特徴づけられる。該化合物は、単独で用いても、他の減量活性化化合物または食欲抑制活性化化合物と組み合わせて用いてもよい。更に、この種の食欲抑制活性化化合物は、例えば、R o t e

10

20

30

40

50

Listeの第1章、減量剤/食欲抑制剤に記載されており、また、生物のエネルギー代謝回転を増加させ、これにより体重の減少を導くような活性化合物、または生物の全体的な代謝を促して、カロリー摂取の増加が該生物の脂肪組織の肥大を引き起こさないようにする、そして通常のカロリー摂取が脂肪組織の減少につながるようにする活性化合物も含まれる。該化合物は、超過体重の問題または肥満症の予防および、特に、治療に適している。更に、該化合物は、II型糖尿病、動脈硬化の予防および、特に、治療に適しており、そして、脂質代謝の標準化および高血圧の治療に適している。

【0046】

本発明の更なる態様において、式Iの化合物は、例えば、抗糖尿病薬、抗脂肪剤、血圧降下性活性化合物、脂質減少剤、および糖尿病によって生じる、または糖尿病に関連する合併症の治療および/または予防のための活性化合物から成る群より選択され得る、薬理的に活性な物質の1種またはそれ以上と更に組み合わせて投与することができる。

10

【0047】

適当な抗糖尿病薬は、インシュリン、アミリン、GLP-1およびGLP-2誘導体、例えば、Novo Nordisk A/Sにより、WO 98/08871で開示された誘導体、並びにまた、経口血糖降下性活性化合物が挙げられる。

【0048】

該経口血糖降下性活性化合物は、好ましくはスルホニル尿素、ピグアニド、メグリチニド、オキサジアゾリジンジオン、チアゾリジンジオン、グルコシダーゼ阻害剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、GLP-1アゴニスト、カリウムチャンネル開口薬（例えば、WO 97/26265およびWO 99/03861においてNovo Nordisk A/Sにより開示されたもの）、インシュリン増感剤、インシュリン受容体キナーゼの活性化剤、糖新生および/またはグリコーゲン分解の刺激に関する肝酵素の阻害剤（例えば、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤）、グルコース取り込みおよびグルコース排出のモジュレーター、抗高脂血活性化合物および抗脂血活性化合物のような脂質代謝-調整化合物（例えば、HMGCoA-レダクターゼ阻害剤）、コレステロール輸送/コレステロール取り込みの阻害剤、胆汁酸再吸収阻害剤またはミクロソームのトリグリセリド輸送タンパク質(MTP)の阻害剤、食物取り込みを減少させる化合物、PPARおよびPXRAゴニスト、並びにベータ細胞のATP依存性カリウムチャンネルに作用する活性化合物を含む。

20

30

【0049】

本発明の1つの態様において、本発明の化合物はインシュリンと組み合わせて投与される。

他の態様において、本発明の化合物は、スルホニル尿素、例えば、トルブタミド、グリベンクラミド、グリメミリド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド(glisoxepide)、グリボルヌリド(glibornuride)またはグリクラジドと組み合わせて投与される。

他の態様において、本発明の化合物は、ピグアニド、例えばメトホルミンと組み合わせて投与される。

他の態様において、本発明の化合物は、メグリチニド、例えばレパグリニドと組み合わせて投与される。

40

【0050】

更に他の態様において、本発明の化合物は、チアゾリジンジオン、例えばトログリタゾン、シグリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、またはDr. Reddy's Research FoundationによりWO 97/41097に開示される化合物、特に5-[[4-[(3,4-ジヒドロ-3-メチル-4-オキソ-2-キナゾリニルメトキシ)フェニル]メチル]-2,4-チアゾリジンジオンと組み合わせて投与される。

【0051】

更に他の態様において、本発明の化合物は、例えば、WO 01/12176において開示されるようなモノアミンオキシダーゼ阻害剤と組み合わせて投与される。特に、この目的に適当なものは、[3(S),3a(S)]-3-メトキシメチル-7-[4,4,4-ト

50

リフルオロプトキシ]-3,3a,4,5-テトラヒドロ-1H-オキサゾロ[3,4-a]キノリン-1-オン、(R)-5-(メトキシメチル)-3-[6-(4,4,4-トリフルオロプトキシ)ベンゾフラン-3-イル]オキサゾリジン-2-オン、または(R)-5-(メトキシメチル)-3-[6-シクロプロピルメトキシベンゾフラン-3-イル]オキサゾリジン-2-オンである。

【0052】

他の態様において、本発明の化合物は、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、例えばミグリトールまたはアカルボースと組み合わせて投与される。

【0053】

更に他の態様において、本化合物は、hCNTF(ヒト毛様体神経栄養因子)またはその誘導体、例えば、Lambertら、PNAS 98, 4652-4657で開示されるような、CNTF<sub>AX15</sub>または改変CNTF<sub>AX15</sub>と組み合わせて投与される。

10

【0054】

他の態様において、本発明の化合物は、ベータ細胞のATP依存性カリウムチャンネルに作用する活性化化合物、例えばトルブタミド、グリベンクラミド、グリピジド、グリクラジドまたはレパグリニドと組み合わせて投与される。

【0055】

更に他の態様において、本発明の化合物は、抗高脂血活性化化合物または抗脂血活性化化合物、例えば、コレステラミン、コレステポール、クロフィブレート、ゲムフィプロジル、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、アトロバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、プロブコール、エゼチミベまたはデキストロチロキシシンと組み合わせて投与される。

20

【0056】

他の態様において、本発明の化合物は、1より多くの上述した化合物と組み合わせて、例えば、スルホニル尿素とメトホルミン、スルホニル尿素とアカルボース、レパグリニドとメトホルミン、インシュリンとスルホニル尿素、インシュリンとメトホルミン、インシュリンとトログリタゾン、インシュリンとロバスタチン等、と組み合わせて投与される。

【0057】

更に、本発明の化合物を1種またはそれ以上の抗脂肪剤または食欲抑制活性化化合物と組み合わせて投与してもよい。

30

【0058】

このような活性化化合物は、CARTアゴニスト、NPYアンタゴニスト、MC3もしくはMC4アゴニスト、オレキシンアンタゴニスト、H3アゴニスト、TNFアゴニスト、CRFアゴニスト、CRF<sub>1</sub>BPアンタゴニスト、ウロコルチンアゴニスト、 $\delta$ アゴニスト、MCH(メラノサイト凝集ホルモン)アンタゴニスト、CCKアゴニスト、セロトニン再摂取阻害剤、混合セロトニンおよびノルアドレナリン再摂取阻害剤、5HTモジュレーター、ボンベシンアゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、成長ホルモン、成長ホルモン放出化合物、TRHアゴニスト、脱共役タンパク質2もしくは3モジュレーター、レプチンアゴニスト、ドーパミンアゴニスト(プロモクリプチン、ドブレキシ)、リパーゼ/アミラーゼ阻害剤、カンナビノイド受容体1アゴニスト、アシル化刺激タンパク質(ASP)のモジュレーター、PPARモジュレーター、RXRモジュレーターまたはTR $\alpha$ アゴニストから成る群より選択され得る。

40

【0059】

本発明の一態様において、抗脂肪剤は、レプチンまたは改変レプチンである。

他の態様において、抗脂肪剤は、デキサンフェタミンまたはアンフェタミンである。

他の態様において、抗脂肪剤は、フェンフルラミンまたはデキサフェンフルラミンである。

【0060】

更に他の態様において、抗脂肪剤は、シブトラミンまたはシブトラミンのモノ-およびビス-脱メチル化活性化代謝産物である。

50

他の態様において、抗脂肪剤はオルリスタットである。

他の態様において、抗脂肪剤は、マジンドール、ジエチルプロピオンまたはフェンテルミンである。

【0061】

更に、本発明の化合物は、1種またはそれ以上の抗高血圧活性化合物と組み合わせて投与してよい。抗高血圧活性化合物の例としては、アルプレノロール、アテノール、チモロール、ピンドロール、プロパノロールおよびメトプロロールのようなベータ遮断剤、例えばベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、フォシノプリル、リシノプリル、キナプリルおよびランプリルのようなACE（アンジオテンシン変換酵素）阻害剤、ニフェジピン、フェロジピン、ニカルジピン、イスラジピン、ニモジピン、ジルチアゼムおよびベラパミルのようなカルシウムチャンネル遮断剤、並びにまた、ドキサゾシン、ウラピジル、プラゾシンおよびテラゾシンのようなアルファ遮断剤が挙げられる。更に、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第19版, Gennaro編, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995が参照され得る。

10

【0062】

本発明の化合物と、1種またはそれ以上の上述した化合物、および場合により、1種またはそれ以上の他の薬理的に活性な物質との適当な組合せの全ては、本発明の保護の範囲に含まれるものとしてみなされるべきことは自明である。

【0063】

化合物の活性を、以下のようにして評価した：  
生物学的試験モデル：

20

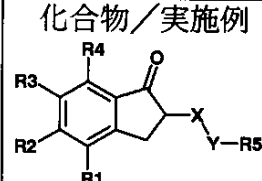
食欲抑制作用は雌のNMR Iマウスで試験された。餌の除去の24時間後、試験される製剤を腹腔内に（ip）、または強制飼養（po）によって投与した。動物は、自由に水が摂取できるようにして単独で収容し、製剤投与の30分後に濃縮ミルクを与えた。濃縮ミルクの消費量を測定し、動物の一般行動を30分毎に7時間観測した。測定されたミルク消費量を、ビヒクル処理された対照動物のものと比較した。

【0064】

【表4】

表2：食欲抑制作用（対照動物と比較した、処理動物の累積ミルク消費量における減少として測定された）

30

化合物/実施例  式 I	投与量 [mg/ kg]	処理動物の、動物数/累積ミルク消費量 N/[ml]	未処理対照動物の、動物数/累積ミルク消費量 N/[ml]	対照の%としての、累積ミルク消費量の減少
実施例 1	10 (ip)	05/1.20	05/3.30	64
実施例 2	20 (ip)	05/1.16	05/3.86	70
実施例 7	50 (po)	05/1.76	05/5.52	68
実施例 9	50 (po)	05/1.16	05/4.36	73

40

【0065】

表は、式 I の化合物が非常に優れた食欲抑制作用を示すことを表している。

【0066】

以下、いくつかの実施例の製造について詳細に記載する； 他の式 I の化合物は同様にして得られる：

50

## 【実施例 1】

## 【0067】

5 - クロロ - 2 - メチルスルファニルインダン - 1 - オン：  
 2 - プロモ - 5 - クロロインダン - 1 - オン 0.98 g (4 mmol)、およびナトリウムチオメトキシド 0.42 g (6 mmol)を、エタノール 5 mlに懸濁し、超音波浴で30分間処理し、次いで室温で90分間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、トルエン/酢酸エチル 10/1を用いて、シリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。溶出液を減圧下で濃縮し、融点90 の、5 - クロロ - 2 - メチルスルファニルインダン - 1 - オン 0.63 gを得た。

## 【実施例 2】

## 【0068】

5 - クロロ - 2 - メタンスルホニルインダン - 1 - オン：  
 5 - クロロ - 2 - メチルスルファニルインダン - 1 - オン 0.5 gを、乾燥エタノール 10 mlに溶解した。0 で、水 10 ml中の過硫酸水素カリウム ( $2\text{KHSO}_5 \times \text{KHSO}_4 \times \text{K}_2\text{SO}_4$ ; 「オキソン (Oxone) 」) 4.33 gの溶液を滴加し、次いで反応混合物を室温で5時間撹拌した。アルコールを、室温で、減圧下で蒸留した。ジクロロメタン20 mlおよび水10 mlを残留物に加え、混合物を10分間撹拌した。有機相を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残留物を乾燥した。融点196 の5 - クロロ - 2 - メチルスルホニルインダン - 1 - オンを得た。

## 【実施例 3】

## 【0069】

5 - クロロ - 2 - フェニルスルファニルインダン - 1 - オン：  
 2 - プロモ - 5 - クロロインダン - 1 - オン 2.5 gおよびナトリウムチオフェノキシド 2.8 gを、エタノール30 mlに懸濁し、還流下で3時間加熱した。冷却された反応混合物を濃縮し、トルエン/酢酸エチル 10/1を用いて、シリカゲル上でクロマトグラフィーにより精製した。融点89 の5 - クロロ - 2 - フェニルスルファニルインダン - 1 - オンを得た。

## 【実施例 4】

## 【0070】

2 - ベンゼンスルホニル - 5 - クロロインダン - 1 - オン：  
 5 - クロロ - 2 - フェニルスルファニルインダン - 1 - オン 1 gを、実施例 2において記載したように酸化した。融点133 の2 - ベンゼンスルホニル - 5 - クロロインダン - 1 - オンを得た。

## 【実施例 9】

## 【0071】

5 - クロロ - 2 - メタンスルフィニルインダン - 1 - オン：  
 室温で、過ヨウ素酸ナトリウム 4.5 gを水 30 mlに溶解し、次いで溶液を0まで冷却し、テトラヒドロフラン (60 ml)中の実施例 1の化合物 4.25 gの溶液を加えた。溶液を、室温で一晩撹拌した。その翌日、反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈し、水相を分離し、酢酸エチルで2回抽出した。併せた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過および減圧下で濃縮した。分子量228 ( $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClSO}_2$ )の、5 - クロロ - 2 - メタンスルフィニルインダン - 1 - オンを得た; MS (ESI): 228.87 (MH<sup>+</sup>)。

## 【0072】

実施例 12 ~ 28、31 ~ 33および36の化合物は、実施例 1に記載したようにして、相当する - プロモインダン - 1 - オンを、適当なメルカプタンのナトリウム塩と反応させて得た。

## 【0073】

実施例 5 ~ 8、10 ~ 11、29、30、34および35並びに37 ~ 52の化合物は、相当するスルファニル誘導体から実施例 2の方法により、またはメチル誘導体の場合、

10

20

30

40

50

相当する - プロモインダン - 1 - オンを、メタンサルホン酸のナトリウム塩と反応させて得た。特性決定は H P L C / M S による。

## フロントページの続き

## (51) Int.Cl.

A 6 1 K 31/216 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/27 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/381 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4035 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/423 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4402 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/505 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)  
 C 0 7 C 315/02 (2006.01)  
 C 0 7 C 315/04 (2006.01)  
 C 0 7 C 317/44 (2006.01)  
 C 0 7 C 317/48 (2006.01)  
 C 0 7 C 317/50 (2006.01)  
 C 0 7 C 319/14 (2006.01)  
 C 0 7 C 323/22 (2006.01)  
 C 0 7 C 323/41 (2006.01)  
 C 0 7 C 323/43 (2006.01)  
 C 0 7 C 323/52 (2006.01)  
 C 0 7 C 323/58 (2006.01)  
 C 0 7 C 323/61 (2006.01)  
 C 0 7 D 209/48 (2006.01)  
 C 0 7 D 213/70 (2006.01)  
 C 0 7 D 239/38 (2006.01)  
 C 0 7 D 263/58 (2006.01)  
 C 0 7 D 333/22 (2006.01)

## F I

A 6 1 K 31/216  
 A 6 1 K 31/27  
 A 6 1 K 31/381  
 A 6 1 K 31/4035  
 A 6 1 K 31/423  
 A 6 1 K 31/4402  
 A 6 1 K 31/505  
 A 6 1 P 3/04  
 A 6 1 P 3/10  
 C 0 7 C 315/02  
 C 0 7 C 315/04  
 C 0 7 C 317/44  
 C 0 7 C 317/48  
 C 0 7 C 317/50  
 C 0 7 C 319/14  
 C 0 7 C 323/22  
 C 0 7 C 323/41  
 C 0 7 C 323/43  
 C 0 7 C 323/52  
 C 0 7 C 323/58  
 C 0 7 C 323/61  
 C 0 7 D 209/48  
 C 0 7 D 213/70  
 C 0 7 D 239/38  
 C 0 7 D 263/58  
 C 0 7 D 333/22

Z

- (72)発明者 ゲーアハルト・イエーネ  
 ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 9 フランクフルト・ゼーバッハシュトラッセ 2 2
- (72)発明者 フォルカー・クローネ  
 ドイツ連邦共和国 6 5 7 1 9 ホーフハイム・ツェンアイヒェン 2 5
- (72)発明者 マルティーン・ビッケル  
 ドイツ連邦共和国 6 1 3 4 8 パートホムブルク・ミッテルシュテッターヴェーク 3
- (72)発明者 マティーアス・ゴッセル  
 ドイツ連邦共和国 6 5 7 1 9 ホーフハイム・イム・ロールスバッハタール 1 7 a

審査官 前田 憲彦

- (56)参考文献 国際公開第 0 1 / 0 0 2 3 7 3 (WO, A 1)  
 独国特許出願公開第 1 0 0 5 4 5 5 0 (DE, A 1)  
 特開昭 5 5 - 0 2 0 7 7 7 (JP, A)  
 国際公開第 0 0 / 0 5 1 9 9 4 (WO, A 1)  
 国際公開第 0 0 / 0 0 4 0 0 6 (WO, A 1)  
 国際公開第 0 0 / 0 1 8 7 4 9 (WO, A 1)  
 Tetrahedron Letters, 1 9 9 5 年, 36(10), p.1689-1692  
 Tetrahedron, 1 9 5 8 年, 4, p.325-336

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07C 317/00  
A61K 31/00  
C07C 315/00  
C07C 319/00  
C07C 323/00  
C07D 209/00  
C07D 213/00  
C07D 239/00  
C07D 263/00  
C07D 333/00  
CAplus(STN)  
REGISTRY(STN)