

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4391597号

(P4391597)

(45) 発行日 平成21年12月24日 (2009. 12. 24)

(24) 登録日 平成21年10月16日 (2009. 10. 16)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 417/12 (2006. 01)

C O 7 D 417/12 C S P

A 6 1 K 31/502 (2006. 01)

A 6 1 K 31/502

A 6 1 K 31/536 (2006. 01)

A 6 1 K 31/536

A 6 1 P 1/14 (2006. 01)

A 6 1 P 1/14

A 6 1 P 3/04 (2006. 01)

A 6 1 P 3/04

請求項の数 16 (全 43 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-543173
 (86) (22) 出願日 平成10年4月10日 (1998. 4. 10)
 (65) 公表番号 特表2002-508745 (P2002-508745A)
 (43) 公表日 平成14年3月19日 (2002. 3. 19)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1998/007285
 (87) 国際公開番号 W01998/045292
 (87) 国際公開日 平成10年10月15日 (1998. 10. 15)
 審査請求日 平成17年4月8日 (2005. 4. 8)
 (31) 優先権主張番号 08/982, 962
 (32) 優先日 平成9年12月2日 (1997. 12. 2)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者

ドクター・レディー・ラボラトリーズ・
 リミテッド
 インド国、ハイドラバード、500 01
 6、アメールペット 7-1-27

(74) 代理人

弁理士 鈴江 武彦

(74) 代理人

弁理士 村松 貞男

(74) 代理人

弁理士 橋本 良郎

(74) 代理人

弁理士 白根 俊郎

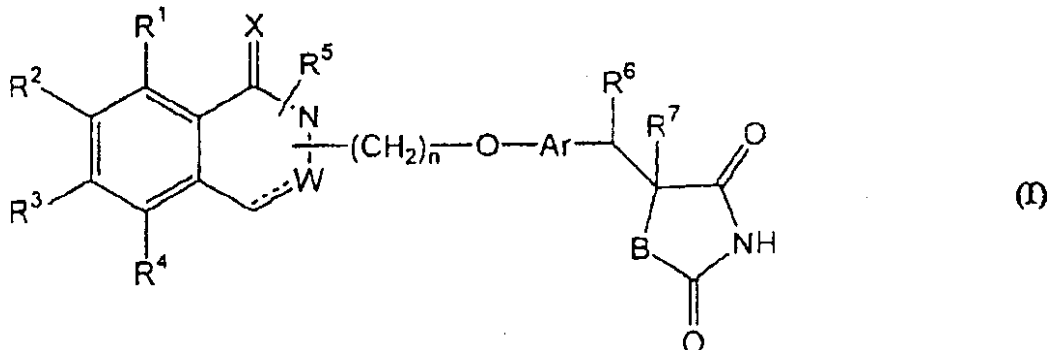
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗糖尿病性、低脂質性及び抗高血圧性を有するチアゾリンジオンとオキサゾリンジオン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物



それらの互変異性形態、立体異性体、多形、薬学的に許容される塩、又は薬学的に許容される溶媒和物；

〔ここで、XはO又はSであり；R¹、R²、R³、及びR⁴は、同一であるか又は相違して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロを示し；又はアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、複素環 (heterocyclyl)、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールアミノ、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアリル、アルコシアリル、チオアリル、アルキ

ルチオ、アシル、アシルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸又はそれらのアミド、アシルオキシ、スルホン酸又は SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、 SO_2NHCF_3 から選択される任意に置換された基であり；

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、又は R^4 は置換され、該置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸又はそれらのアミド、スルホン酸、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、又は SO_2NHCF_3 から選択され；

“----” は、結合又は非結合を示し；W は酸素原子又は窒素原子を示し、但し、W が窒素原子である場合、“----” は結合を示し、W が酸素原子である場合、“----” は非結合を示し； R^5 が炭素原子上にある場合、それは水素、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノを示し、或いは、アミノ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アシルアミノ、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸又はそれらのアミド、スルホン酸、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、又は SO_2NHCF_3 から選択される任意に置換された基であり； R^5 が窒素原子上に存在する場合、それは水素を示し、或いは、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、カルボン酸のアミド、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、又は SO_2NHCF_3 から選択される任意に置換された基であり；ここで、 R^5 が置換されている場合、該一以上の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、カルボン酸のアミド、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、又は SO_2NHCF_3 から選択され；

n は 1 - 4 の整数であり；

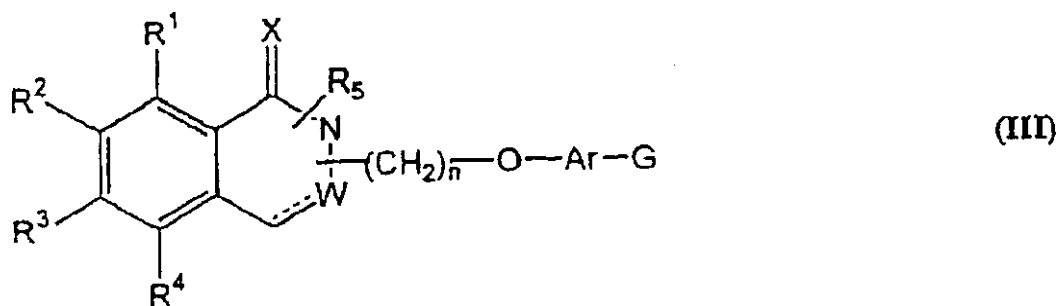
- $(\text{CH}_2)_n$ - は窒素原子に結合し；

Ar は、パラフェニレンであり、ここで、 Ar が置換されている場合は、該置換基は、直鎖又は分枝した $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルコキシ、ハロゲン、アシル、アミノ、アシルアミノ、チオ、カルボン酸又はそれらのアミド、スルホン酸、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、又は SO_2NHCF_3 から選択され；

R^6 及び R^7 は同一であるか又は相違して、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン又は低級アルキル基であるか、又は共に結合を形成し；並びに B は酸素原子又は硫黄原子を示す】。

【請求項 2】

式 (I I I) の中間体



[ここで、XはO又はSであり；R¹、R²、R³、及びR⁴は、同一であるか又は相違して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロを示し；又はアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、複素環、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールアミノ、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、チオアルキル、アルキルチオ、アシル、アシルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸又はそれらのアミド、アシルオキシ、スルホン酸又はSO₂NH₂、SO₂NHMe、SO₂NMe₂、SO₂NHCF₃から選択される任意に置換された基であり；

ここで、R¹、R²、R³、又はR⁴は置換され、該置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸又はそれらのアミド、スルホン酸、SO₂NH₂、SO₂NHMe、SO₂NMe₂、又はSO₂NHCF₃から選択され；

“----”は、結合又は非結合を示し；Wは酸素原子又は窒素原子を示し、但し、Wが窒素原子である場合、“----”は結合を示し、Wが酸素原子である場合、“----”は非結合を示し；R⁵が炭素原子上にある場合、それは水素、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノを示し、或いは、アミノ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アシルアミノ、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸又はそれらのアミド、スルホン酸、SO₂NH₂、SO₂NHMe、SO₂NMe₂、又はSO₂NHCF₃から選択される任意に置換された基であり；R⁵が窒素原子上に存在する場合、それは水素を示し、或いは、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、カルボン酸のアミド、SO₂NH₂、SO₂NHMe、SO₂NMe₂、又はSO₂NHCF₃から選択される任意に置換された基であり；ここで、R⁵が置換されている場合、該一以上の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、カルボン酸又はそれらのアミド、スルホン酸、SO₂NH₂、SO₂NHMe、SO₂NMe₂、又はSO₂NHCF₃から選択され；

n は 1 - 4 の整数であり；

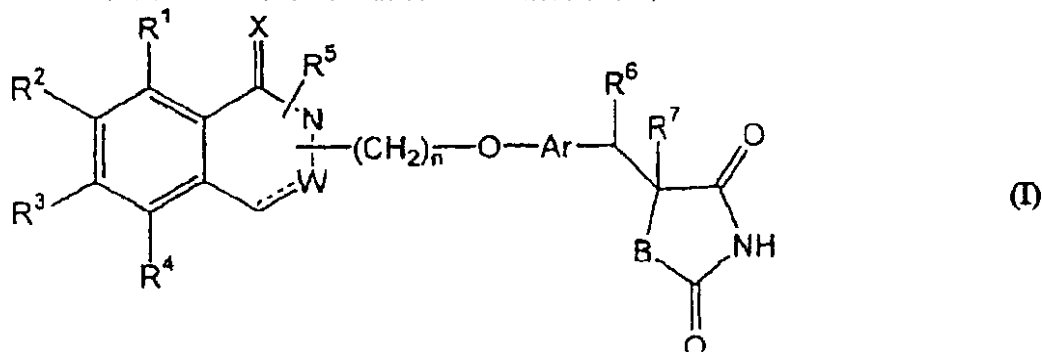
$-(CH_2)_n-$ は窒素原子に結合し；

Ar は、パラフェニレンであり、ここで、 Ar が置換されている場合は、該置換基は、直鎖又は分枝した ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_3$) アルコキシ、ハロゲン、アシル、アミノ、アシルアミノ、チオ、カルボン酸又はそれらのアミド、スルホン酸、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、又は $SO_2NHC F_3$ から選択され；

G は CHO 、 NO_2 、 $-NH_2$ 又は $-CH_2CH(J)COOR$ (ここで、 J はハロゲン原子であり、且つ R は H 又は低級アルキル基を示す) である]。

【請求項 3】

式 (I) の化合物、その互変異性形態、その立体異性体、その多形、その薬学的に許容される塩、又はその薬学的に許容される溶媒和物；



[ここで、 X は O 又は S であり； R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、同一であるか又は相違して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロを示し；又はアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、複素環、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールアミノ、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、チオアルキル、アルキルチオ、アシル、アシルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸又はそれらのアミド、アシルオキシ、スルホン酸又は SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、 $SO_2NHC F_3$ から選択される任意に置換された基であり；

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、又は R^4 は置換され、該置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸又はそれらのアミド、スルホン酸、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、又は $SO_2NHC F_3$ から選択され；

“----” は、結合又は非結合を示し； W は酸素原子又は窒素原子を示し、但し、 W が窒素原子である場合、“----” は結合を示し、 W が酸素原子である場合、“----” は非結合を示し； R^5 が炭素原子上にある場合、それは水素、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノを示し、或いは、アミノ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アシルアミノ、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸又はそれらのアミド、スルホン酸、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、又は $SO_2NHC F_3$ から選択される任意に置換された基であり； R^5 が窒素原子上に存在する場合、それは水素を示し、或いは、アルキル、シクロアルキル、アリ

10

20

30

40

50

ール、アラルキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、アリーロキシ、アラルコキシ、アシルオキシ、アルコシカルボニル、アリーロシカルボニル、アラルコシカルボニル、アルコシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、カルボン酸のアミド、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、又は SO_2NHCF_3 から選択される任意に置換された基であり；ここで、 R^5 が置換されている場合、該一以上の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリーロキシ、アルコシカルボニル、アルキルアミノ、アルコシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、カルボン酸又はそれらのアミド、スルホン酸、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、又は SO_2NHCF_3 から選択され；

n は 1 - 4 の整数であり；

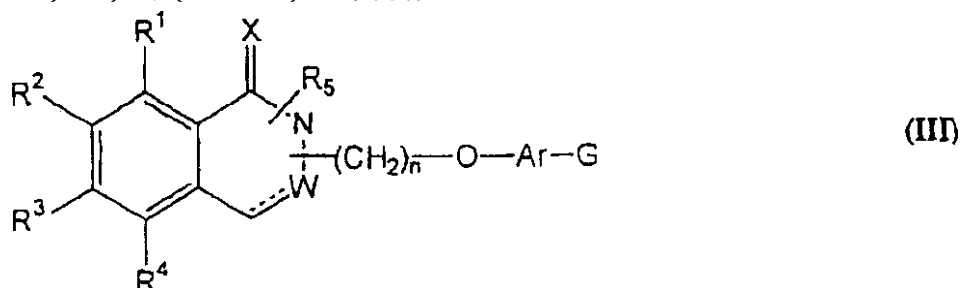
$-(\text{CH}_2)_n-$ は窒素原子に結合し；

Ar は、パラフェニレンであり、ここで、 Ar が置換されている場合は、該置換基は、直鎖又は分枝した ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) アルキル、($\text{C}_1 - \text{C}_3$) アルコキシ、ハロゲン、アシル、アミノ、アシルアミノ、チオ、カルボン酸又はそれらのアミド、スルホン酸、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、又は SO_2NHCF_3 から選択され；

R^6 及び R^7 は同一であるか又は相違して、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン又は低級アルキル基であるか、又は共に結合を形成し；並びに B は酸素原子又は硫黄原子を示す]。

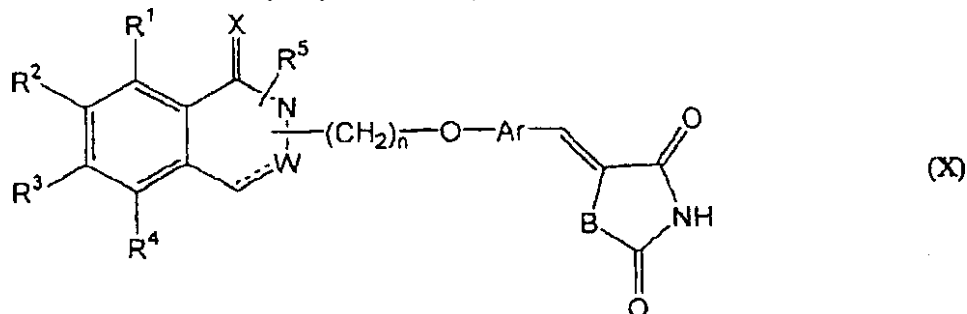
の製造方法であって、

a) i) 式 (III) の中間体



[G は CHO 基であり、全ての他の基は、上記で定義した通りである]

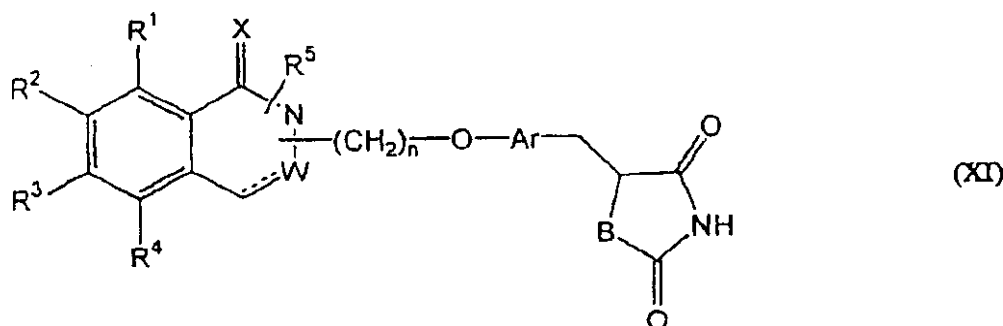
を、2,4-チアゾリジンジオン又は2,4-オキサゾリジンジオンと反応し、反応中に形成した水を除去して、式 (X) の化合物；



[ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 、 W 、 n 、 Ar 、 $-(\text{CH}_2)_n-$ 及び B は上記定義の通りであり]

を得ることと、

ii) ステップ (i) で得られた式 (X) の化合物を還元して、化合物 (XI) の化合物；



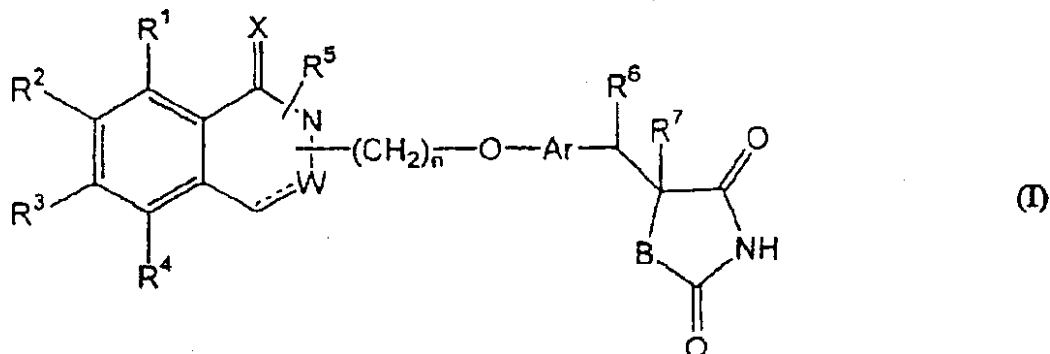
【ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 、 W 、 n 、 Ar 、 $-(CH_2)_n$ - 及び B は上記定義の通りである】

を得ることと、及び、任意に

iii) 式 (X) 及び (XI) の化合物を、それらの薬学的に許容される塩、又はそれらの薬学的に許容される溶媒和物に変換すること、
を具備する製造方法。

【請求項 4】

式 (I) の化合物、その互変異性形態、その立体異性体、その多形、その薬学的に許容される塩、又はその薬学的に許容される溶媒和物；



【ここで、 X は O 又は S であり； R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、同一であるか又は相違して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロを示し；又はアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラールキル、ヘテロアリール、ヘテロアラールキル、複素環、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アラールコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールアミノ、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、チオアルキル、アルキルチオ、アシル、アシルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラールコキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸又はそれらのアミド、アシルオキシ、スルホン酸又は SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、 $SO_2NHC F_3$ から選択される任意に置換された基であり；

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、又は R^4 は置換され、該置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラールキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアラールキル、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラールコキシカルボニルアミノ、カルボン酸又はそれらのアミド、スルホン酸、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、又は $SO_2NHC F_3$ から選択され；

“----” は、結合又は非結合を示し； W は酸素原子又は窒素原子を示し、但し、 W が窒素原子である場合、“----” は結合を示し、 W が酸素原子である場合、“----” は非結合を示し； R^5 が炭素原子上にある場合、それは水素、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノを示し、或いは、アミノ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アシルアミノ、アリール、アラールキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアラールキル、アシル、ヒド

ロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、アリーールオキシ、アラルコキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、アリーールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルキルアミノ、アリーールアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アリーールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸又はそれらのアミド、スルホン酸、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、又は SO_2NHCF_3 から選択される任意に置換された基であり； R^5 が窒素原子上に存在する場合、それは水素を示し、或いは、アルキル、シクロアルキル、アリーール、アラルキル、複素環、ヘテロアリーール、ヘテロアラルキル、アシル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、アリーールオキシ、アラルコキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、アリーールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、カルボン酸のアミド、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、又は SO_2NHCF_3 から選択される任意に置換された基であり；ここで、 R^5 が置換されている場合、該一以上の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリーール、アラルキル、複素環、ヘテロアリーール、ヘテロアラルキル、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリーールアミノ、アミノアルキル、アリーールオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、カルボン酸又はそれらのアミド、スルホン酸、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、又は SO_2NHCF_3 から選択され；

n は 1 - 4 の整数であり；

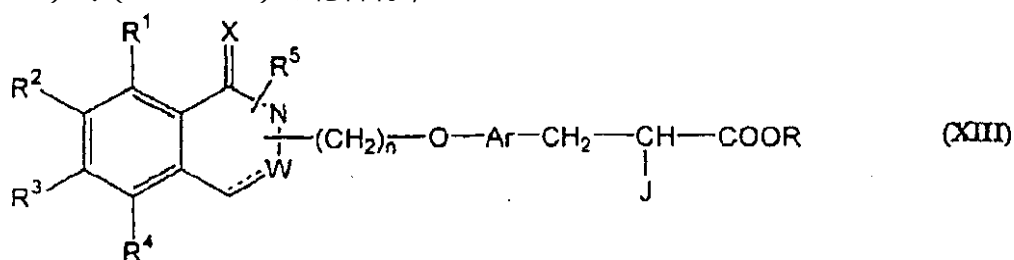
- $(\text{CH}_2)_n$ - は窒素原子に結合し；

Ar は、パラフェニレンであり、ここで、 Ar が置換されている場合は、該置換基は、直鎖又は分枝した $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルコキシ、ハロゲン、アシル、アミノ、アシルアミノ、チオ、カルボン酸又はそれらのアミド、スルホン酸、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、又は SO_2NHCF_3 から選択され；

R^6 及び R^7 は同一であるか又は相違して、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン又は低級アルキル基であるか、又は共に結合を形成し；並びに B は酸素原子又は硫黄原子を示す。

の製造方法であって、

b) 式 (XIII) の化合物；

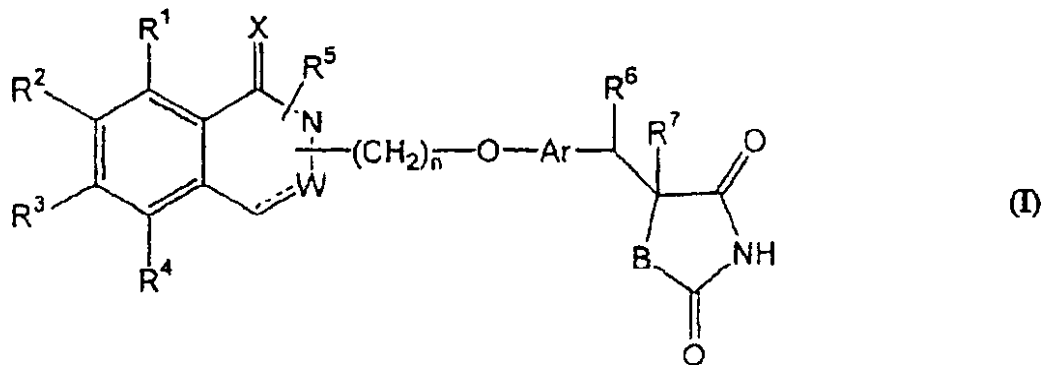


[ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 、 W 、 n 、 Ar 及び - $(\text{CH}_2)_n$ - は、上記定義の通り、 J はハロゲン原子、及び R は低級アルキル基である]

を、チオウレアと反応し、続いて、酸で処理することを具備する製造方法。

【請求項 5】

式 (I) の化合物、その互変異性形態、その立体異性体、その多形、その薬学的に許容される塩、又はその薬学的に許容される溶媒和物；



10

[ここで、XはO又はSであり； R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、同一であるか又は相違して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロを示し；又はアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、複素環、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールアミノ、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、チオアルキル、アルキルチオ、アシル、アシルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸又はそれらのアミド、アシルオキシ、スルホン酸又は SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、 SO_2NHCF_3 から選択される任意に置換された基であり；

20

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、又は R^4 は置換され、該置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸又はそれらのアミド、スルホン酸、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、又は SO_2NHCF_3 から選択され；

“----”は、結合又は非結合を示し；Wは酸素原子又は窒素原子を示し、但し、Wが窒素原子である場合、“----”は結合を示し、Wが酸素原子である場合、“----”は非結合を示し； R^5 が炭素原子上にある場合、それは水素、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノを示し、或いは、アミノ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アシルアミノ、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸又はそれらのアミド、スルホン酸、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、又は SO_2NHCF_3 から選択される任意に置換された基であり； R^6 が窒素原子上に存在する場合、それは水素を示し、或いは、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、カルボン酸のアミド、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、又は SO_2NHCF_3 から選択される任意に置換された基であり；ここで、 R^5 が置換されている場合、該一以上の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオ

30

40

50

アルキル、カルボン酸又はそれらのアミド、スルホン酸、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、又は $\text{SO}_2\text{NHC}_3\text{F}_3$ から選択され；

n は 1 - 4 の整数であり；

$-(\text{CH}_2)_n-$ は窒素原子に結合し；

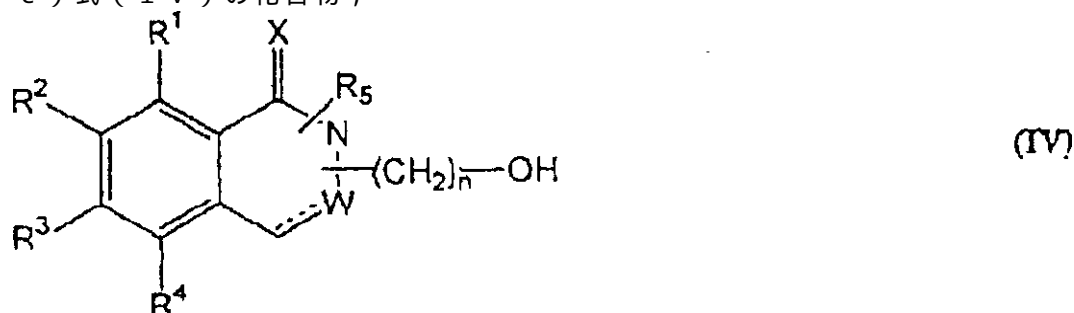
Ar は、パラフェニレンであり、ここで、 Ar が置換されている場合は、該置換基は、直鎖又は分枝した ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) アルキル、($\text{C}_1 - \text{C}_3$) アルコキシ、ハロゲン、アシル、アミノ、アシルアミノ、チオ、カルボン酸又はそれらのアミド、スルホン酸、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、又は $\text{SO}_2\text{NHC}_3\text{F}_3$ から選択され；

R^6 及び R^7 は同一であるか又は相違して、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン又は低級アルキル基であるか、又は共に結合を形成し；並びに B は酸素原子又は硫黄原子を示す]。

10

の製造方法であって、

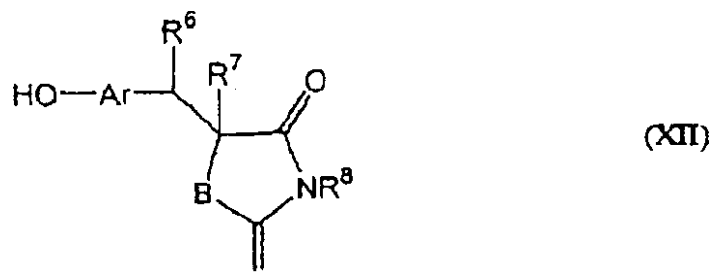
c) 式 (IV) の化合物；



20

[ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 、 W 、 n 及び $-(\text{CH}_2)_n-$ は、上記定義の通りである]

を、式 (XII) の化合物；

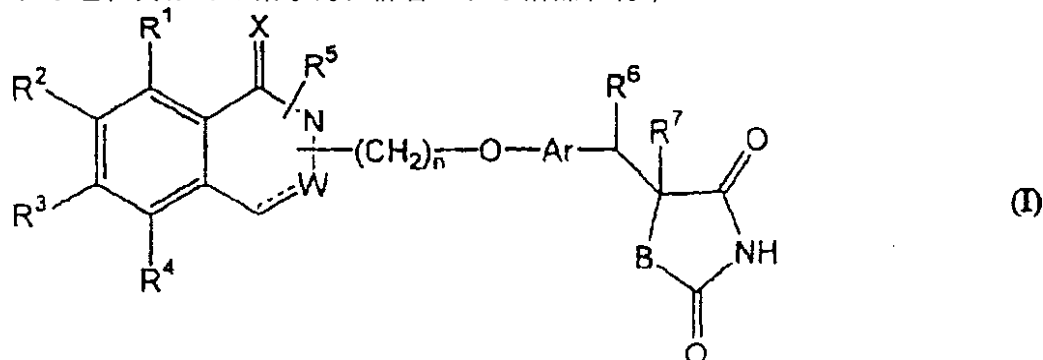


30

[ここで、全ての記号は上記定義の通りであり、 R^8 は水素原子又は窒素保護基である]と反応することを具備する製造方法。

【請求項 6】

式 (I) の化合物、その互変異性形態、その立体異性体、その多形、その薬学的に許容される塩、又はその薬学的に許容される溶媒和物；



40

[ここで、 X は O 又は S であり； R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、同一であるか又は相違して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロを示し；又はアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、複素環、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールアミノ、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキ

50

ル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、チオアルキル、アルキルチオ、アシル、アシルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸又はそれらのアミド、アシルオキシ、スルホン酸又は SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、 SO_2NHCF_3 から選択される任意に置換された基であり；

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、又は R^4 は置換され、該置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸又はそれらのアミド、スルホン酸、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、又は SO_2NHCF_3 から選択され；

“----” は、結合又は非結合を示し；W は酸素原子又は窒素原子を示し、但し、W が窒素原子である場合、“----” は結合を示し、W が酸素原子である場合、“----” は非結合を示し； R^5 が炭素原子上にある場合、それは水素、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノを示し、或いは、アミノ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アシルアミノ、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸又はそれらのアミド、スルホン酸、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、又は SO_2NHCF_3 から選択される任意に置換された基であり； R^5 が窒素原子上に存在する場合、それは水素を示し、或いは、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、カルボン酸のアミド、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、又は SO_2NHCF_3 から選択される任意に置換された基であり；

ここで、 R^5 が置換されている場合、該一以上の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、カルボン酸又はそれらのアミド、スルホン酸、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、又は SO_2NHCF_3 から選択され；

n は 1 - 4 の整数であり；

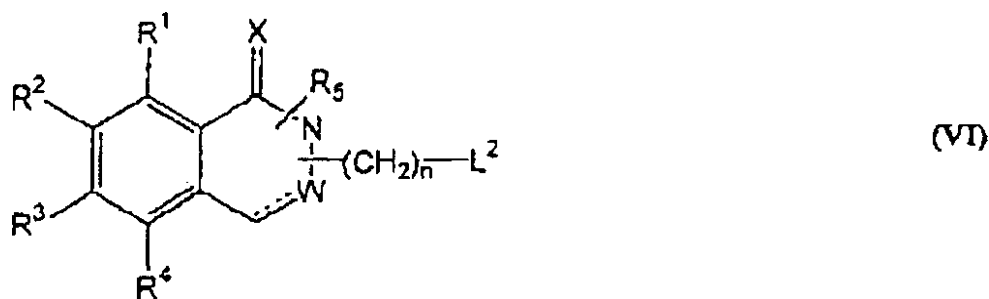
- $(\text{CH}_2)_n$ - は窒素原子に結合し；

Ar は、パラフェニレンであり、ここで、Ar が置換されている場合は、該置換基は、直鎖又は分枝した $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルコキシ、ハロゲン、アシル、アミノ、アシルアミノ、チオ、カルボン酸又はそれらのアミド、スルホン酸、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、又は SO_2NHCF_3 から選択され；

R^6 及び R^7 は同一であるか又は相違して、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン又は低級アルキル基であるか、又は共に結合を形成し；並びに B は酸素原子又は硫黄原子を示す]。

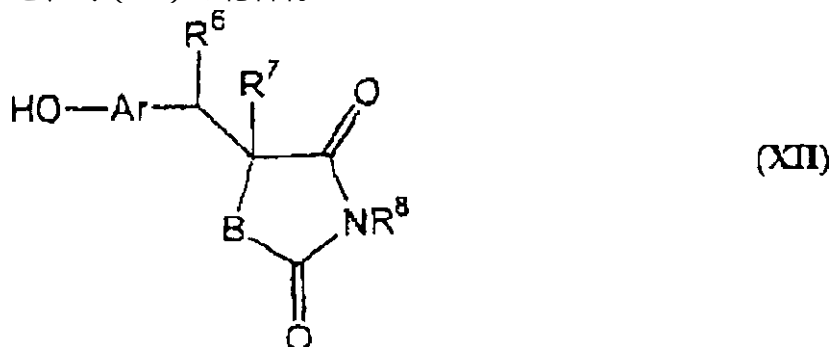
の製造方法であって、

d) 式 (VI) の化合物；



「ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 、 W 、 n 及び $-(CH_2)_n-$ は上記定義の通りであり、 L^2 はハロゲン原子又は脱離基（これは、反応後に除去される）である」
を、式（X）の化合物

10



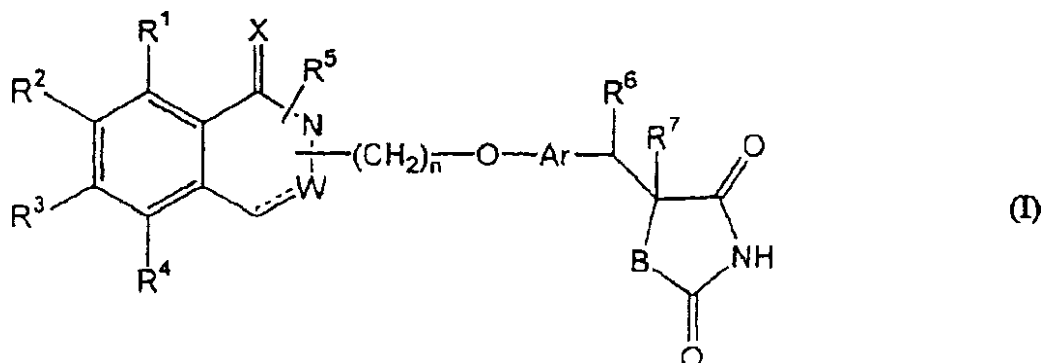
20

「ここで、全ての記号は、上記定義の通りであり、 R^8 は水素原子又は窒素保護基である」

と反応することを具備する製造方法。

【請求項7】

式（I）の化合物、その互変異性形態、その立体異性体、その多形、その薬学的に許容される塩、又はその薬学的に許容される溶媒和物；



30

「ここで、 X は O 又は S であり； R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、同一であるか又は相違して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロを示し；又はアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、複素環、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールアミノ、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、チオアルキル、アルキルチオ、アシル、アシルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸又はそれらのアミド、アシルオキシ、スルホン酸又は SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、 SO_2NHCF_3 から選択される任意に置換された基であり；

40

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、又は R^4 は置換され、該置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキ

50

シ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸又はそれらのアミド、スルホン酸、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、又は SO_2NHCF_3 から選択され；

“----”は、結合又は非結合を示し；Wは酸素原子又は窒素原子を示し、但し、Wが窒素原子である場合、“----”は結合を示し、Wが酸素原子である場合、“----”は非結合を示し； R^5 が炭素原子上にある場合、それは水素、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノを示し、或いは、アミノ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アシルアミノ、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸又はそれらのアミド、スルホン酸、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、又は SO_2NHCF_3 から選択される任意に置換された基であり； R^5 が窒素原子上に存在する場合、それは水素を示し、或いは、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、カルボン酸のアミド、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、又は SO_2NHCF_3 から選択される任意に置換された基であり；ここで、 R^5 が置換されている場合、該一以上の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、カルボン酸又はそれらのアミド、スルホン酸、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、又は SO_2NHCF_3 から選択され；

nは1 - 4の整数であり；

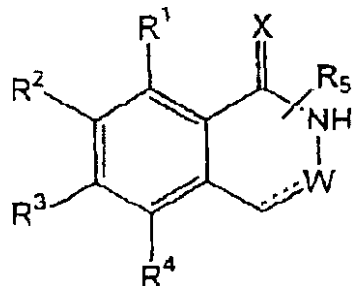
- $(\text{CH}_2)_n$ -は窒素原子に結合し；

Arは、パラフェニレンであり、ここで、Arが置換されている場合は、該置換基は、直鎖又は分枝した $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルコキシ、ハロゲン、アシル、アミノ、アシルアミノ、チオ、カルボン酸又はそれらのアミド、スルホン酸、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、又は SO_2NHCF_3 から選択され；

R^6 及び R^7 は同一であるか又は相違して、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン又は低級アルキル基であるか、又は共に結合を形成し；並びにBは酸素原子又は硫黄原子を示す]。

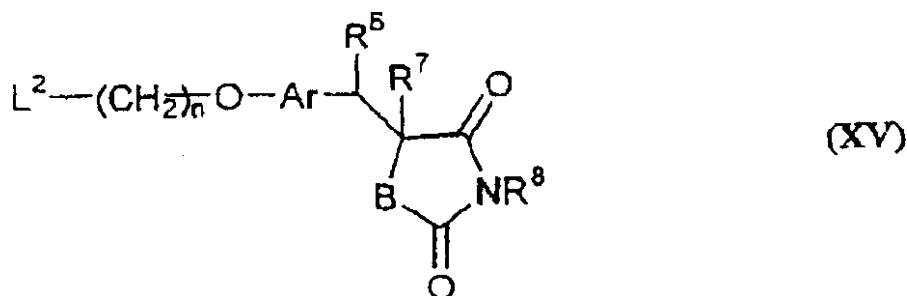
の製造方法であって、

e) 式(VIII)の化合物



(VIII)

[ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、X及びWは上記定義の通りである]
と、式(XV)の化合物

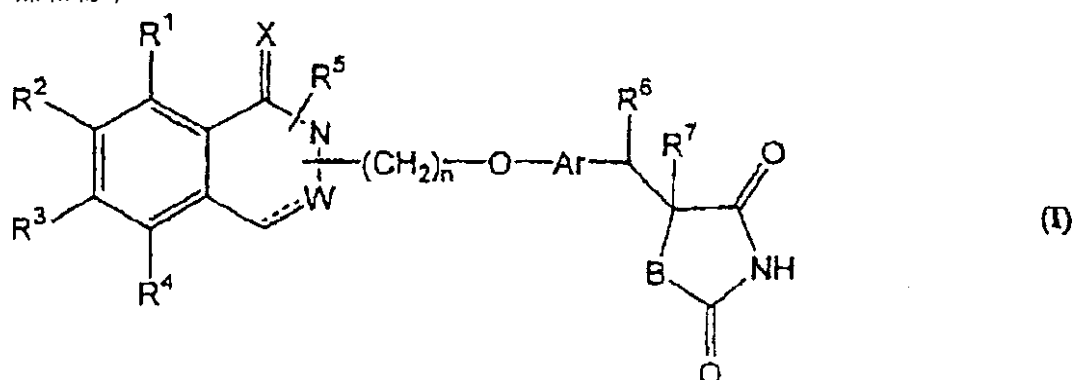


〔ここで、 n 、 Ar 、 R^6 、 R^7 及び B は上記定義の通りであり、 L^2 は脱離基であり、且つ R^8 は水素又は窒素保護基（これは、該反応の後に除去される）である〕
を反応することを具備する製造方法。

10

【請求項 8】

請求項 3 ~ 7 の何れか一項に従って製造された、式 (I) の化合物、その互変異性形態、その立体異性体、その多形、その薬学的に許容される塩、又はその薬学的に許容される溶媒和物；



20

〔ここで、 X は O 又は S であり； R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、同一であるか又は相違して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロを示し；又はアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、複素環、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールアミノ、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、チオアルキル、アルキルチオ、アシル、アシルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸又はそれらのアミド、アシルオキシ、スルホン酸又は SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、 SO_2NHCF_3 から選択される任意に置換された基であり；

30

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、又は R^4 は置換され、該置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸又はそれらのアミド、スルホン酸、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、又は SO_2NHCF_3 から選択され；

40

“----”は、結合又は非結合を示し； W は酸素原子又は窒素原子を示し、但し、 W が窒素原子である場合、“----”は結合を示し、 W が酸素原子である場合、“----”は非結合を示し； R^5 が炭素原子上にある場合、それは水素、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノを示し、或いは、アミノ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アシルアミノ、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、

50

アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコシカルボニルアミノ、アリールオシカルボニルアミノ、アラルコシカルボニルアミノ、カルボン酸又はそれらのアミド、スルホン酸、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、又は SO_2NHCF_3 から選択される任意に置換された基であり； R^5 が窒素原子上に存在する場合、それは水素を示し、或いは、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アシルオキシ、アルコシカルボニル、アリールオシカルボニル、アラルコシカルボニル、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、カルボン酸のアミド、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、又は SO_2NHCF_3 から選択される任意に置換された基であり；
ここで、 R^5 が置換されている場合、該一以上の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アルコシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、カルボン酸又はそれらのアミド、スルホン酸、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、又は SO_2NHCF_3 から選択され；

n は 1 - 4 の整数であり；

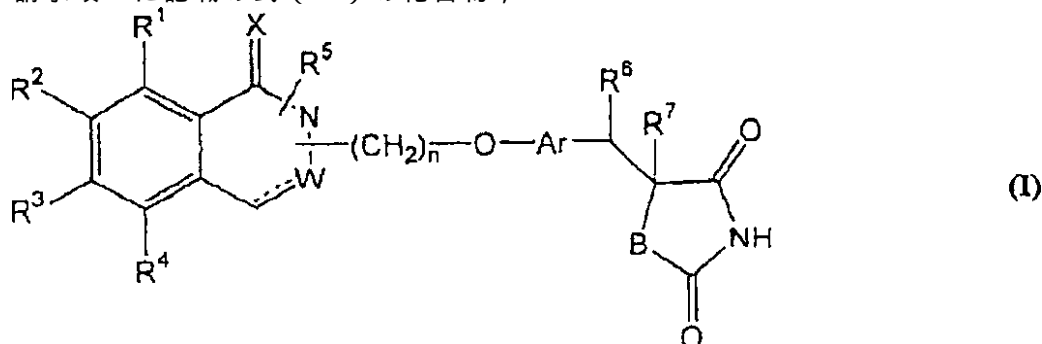
- $(\text{CH}_2)_n$ - は窒素原子に結合し；

Ar は、パラフェニレンであり、ここで、 Ar が置換されている場合は、該置換基は、直鎖又は分枝した $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルコキシ、ハロゲン、アシル、アミノ、アシルアミノ、チオ、カルボン酸又はそれらのアミド、スルホン酸、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、又は SO_2NHCF_3 から選択され；

R^6 及び R^7 は同一であるか又は相違して、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン又は低級アルキル基であるか、又は共に結合を形成し；並びに B は酸素原子又は硫黄原子を示す】。

【請求項 9】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物；



と、薬学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤又は溶媒和物とを含有する薬学的組成物。

【請求項 10】

以下から選択される化合物；

5-[4-[2-[4-メチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩；

5-[4-[2,-[1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩；

5-[4-[2-[4-エチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩；

5-[4-[2-[4-フェニル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩；

5-[4-[[2-メチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-4-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩；

5-[4-[2-[4-メチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]フェニルメチ

ル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩；

5-[4-[2-[1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩；

5-[4-[2-[4-エチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩；

5-[4-[2-[4-フェニル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩；

5-[4-[2-[2-メチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-4-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩；

5-[4-[2-[4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-2,3-ベンゾキサジン-3-イル]エトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩；

5-[4-[2-[4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-2,3-ベンゾキサジン-3-イル]エトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩；

5-[4-[2-[4-ヒドロキシ-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩；及び5-[4-[2-[4-ヒドロキシ-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩。

【請求項 1 1】

活性成分として請求項 1 0 に記載の化合物、及び薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤を含有する薬学的組成物。

【請求項 1 2】

請求項 1 又は 1 0 に記載の式 (I) の化合物と、薬学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤又は溶媒和物を含有する、血糖、トリグリセリド、コレステロール及び遊離脂肪酸を低下させるための薬剤。

【請求項 1 3】

請求項 1 又は 1 0 に記載の化合物と薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤とを含む、高脂血症、高コレステロール血症、高血糖症、骨粗鬆症、肥満、グルコース不耐性、インスリン抵抗性、及び、インスリン抵抗性が病態生理学的機序の基礎をなす疾患を予防するための薬剤。

【請求項 1 4】

請求項 1 3 に記載の薬剤であって、該疾患が I I 型糖尿病、インスリン耐性障害、血中脂質異常(dyslipidaemia)、高血圧、冠血管心臓疾患、心臓血管系疾患、粥状動脈硬化、肥満症及び乾癬に関連するインスリン抵抗性、糖尿病の合併症、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)、腎疾患、糖尿病性腎臓病、糸球体腎炎、糸球本硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎疾患、及び微小蛋白尿、摂食障害である薬剤。

【請求項 1 5】

請求項 1 又は 1 0 に記載の化合物と薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤とを含む、高脂血症、高コレステロール血症、高血糖症、骨粗鬆症、肥満、グルコース不耐性、インスリン抵抗性、及び、インスリン抵抗性が病態生理学的機序の基礎をなす疾患を治療するための薬剤。

【請求項 1 6】

請求項 1 5 に記載の薬剤であって、該疾患が I I 型糖尿病、インスリン耐性障害、血中脂質異常(dyslipidaemia)、高血圧、冠血管心臓疾患、心臓血管系疾患、粥状動脈硬化、肥満症及び乾癬に関連するインスリン抵抗性、糖尿病の合併症、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)、腎疾患、糖尿病性腎臓病、糸球体腎炎、糸球本硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎疾患、及び微小蛋白尿、摂食障害である薬剤。

【発明の詳細な説明】

発明の分野

本発明は、新規抗糖尿病性化合物、それらの互変体形態、それらの類似物、それらの誘導体、それらの立体異性体、それらの多形、それらの薬学的に許容される塩、それらの薬学

10

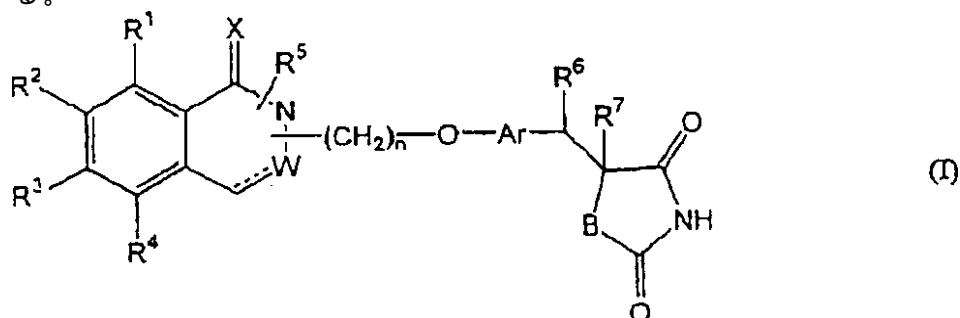
20

30

40

50

的に許容される溶媒和物、およびそれらを含む薬学的に許容される組成物に関する。本発明は、特に、一般式 (I) の新規アゾリジンジオン化合物、及びそれらの類似物、それらの誘導体、それらの互変体形態、それらの立体異性体、それらの多形、それらの薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物、及びそれらを含む薬学的組成物に関する。



(I)

10

本発明は、また、前記新規アゾリジンジオン化合物、それらの類似物、それらの誘導体、それらの互変体形態、それらの立体異性体、それらの多形、それらの薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物、及びそれらを含む薬学的組成物の製造方法に関する。また、本発明は、新規中間体、該中間体を製造する方法、及び中間体を使用する方法に関する。

上記で定義した本発明の一般式 (I) のアゾリジンジオンは、高脂血症、高コレステロール血症、高血糖症、骨粗鬆症、肥満、グルコース不耐、インスリン抵抗性及びインスリン抵抗性が病態生理学的機序の基礎となる疾患及び病気の治療及び / 又は予防に有用である。これらの疾患及び病気の例は、II 型糖尿病、インスリン耐性障害、血中脂質異常 (dyslipidaemia)、高血圧、冠血管心臓疾患、及び粥状動脈硬化を含む他の心臓血管疾患等である。式 (I) のアゾリジンジオンは、肥満及び乾癬に関連するインスリン抵抗性の治療に有用である。式 (I) のアゾリジンジオンは、また、糖尿病の合併症の治療にも使用することが可能であり、且つ、アルドースリダクターゼ阻害剤として、多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS)、糖尿病性腎障害、糸球本腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎疾患、及び微小蛋白尿等を含む一定の腎疾患等、並びに摂食障害等の他の疾患及び病気の治療及び / 又は予防のために、且つ痴呆における認識機能の改善のために使用することも可能である。

20

30

発明の背景

インスリン抵抗性は、その広い範囲の濃度に亘り生物学的作用を発揮するインスリンの能力を低下する。インスリン抵抗性において、生体は、この不足を補うために、即ち、血漿グルコース濃度が必然的に上昇し、且つ糖尿病に進展する欠陥を補うために、インスリンを異常な程に大量に分泌する。先進国の間では、真性糖尿病は共通の問題であり、且つ肥満、高血圧、高脂血症 (J.Clin.Invest., (1985)75:809-817; N.Engl.J.Med. (1987)317:350-357; J.Clin.Endocrinol.Metab., (1988)66:580-583; J.Clin.Invst., (1975)68:957-969) 及び他の腎性合併症 (特許出願 WO 95/21608 を参照されたい) を含む種々の異常に関連している。インスリン抵抗性及び関連する高インスリン血症が、肥満、高血圧症、粥状動脈硬化症及び II 型真性糖尿病において原因となる役割を演じていることが、現在では、益々、認識されることとなっている。インスリン抵抗性と、肥満、高血圧及び扁桃炎との関係は、セントラル・パソージェニック・リンク・シンドローム - X (the central pathogenic link-Syndrome-X) としてインスリン抵抗性を有する症候群と見なされている。更に、多嚢胞性卵巣症候群 (特許出願、WO 95/07697)、乾癬 (特許出願 WO 95/35108)、痴呆 (Behavioral Brain Research (1996)75:1-11) 等も、また、インスリン抵抗性を主要病原機構としている可能性がある。近年、インスリン感作物質が骨の無機質密度を改善し、それにより骨粗鬆症の治療に有用である可能性が報告された (EP-783888)。

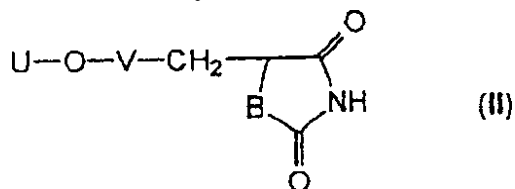
40

多くの分子の欠損がインスリン抵抗性に関与している。これらは、インスリン反応性細胞の原形質膜におけるインスリン受容体の発現の低減、及びその受容体にインスリンが結合した後で活性化されるシグナル変換経路におけるグルコース輸送及びグリコーゲン合成を

50

含む変調を含む。

非インスリン依存性真性糖尿病及び他の関連する合併症の進展において、インスリン作用の欠陥が、インスリン分泌の不足よりもより重要であると考えられていることから、これが、インスリン放出の刺激にもつぱら基づいた抗糖尿病治療薬の本質的な適合についての懸念を生じさせている。近年、タケダは、式(II)の5-(4-アルコキシベンジル)-2,4-チアゾリジンジオンの誘導体である新規分類の化合物を開発した(Ref.Chem.Pharm.Bull.1982, 30.3580-3600)。式(II)において、Vは、置換又は非置換の二価の芳香族基を示し、Bは硫黄原子又は酸素原子を示し、及び、Uは、種々の特許書類に報告されている種々の基である。

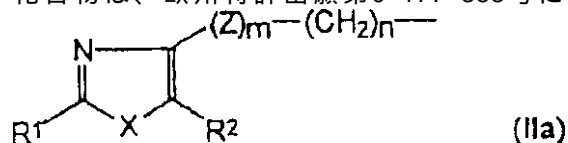


10

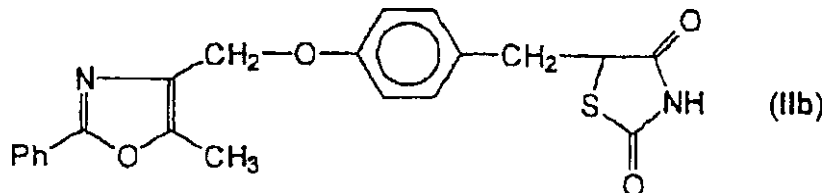
例として、Uは以下の基を示すことが可能である：

(i) 式(IIa)の基[ここで、 R^1 は、水素、又は炭化水素残基若しくは複素環残基であって、各々置換されていてもよく、 R^2 は水素、又は低級アルキルであって、ヒドロキシ基により置換されていてもよく、Xは酸素又は硫黄原子であり、Zはヒドロキシ化メチレン又はカルボニルであり、mは0又は1であり、nは1 - 3の整数である]。これらの化合物は、欧州特許出願第0 177 353号に開示されている。

20

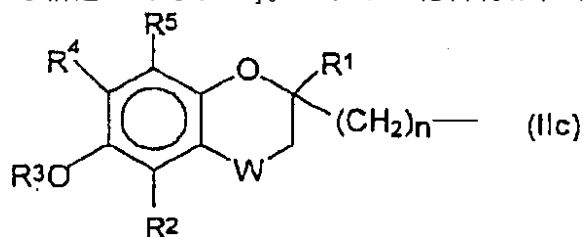


これらの化合物の例を式(IIb)に示した。



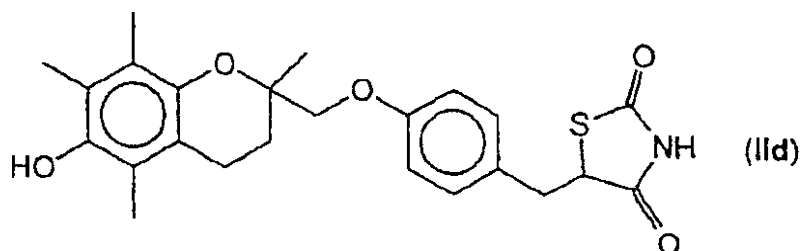
30

(ii) 式(IIc)の基[ここで、 R^1 及び R^2 は、同一又は相違し、且つ各々水素又は $C_1 - C_5$ アルキルを示し、 R^3 は水素、アシル基、($C_1 - C_6$)アルコキシカルボニル基、又はアラルキルオキシカルボニル基であり、 $R^4 - R^5$ は、同一又は相違し、且つ各々水素、 $C_1 - C_5$ アルキル又は $C_1 - C_5$ アルコキシであり、或いは、 R^4 、 R^5 は共に $C_1 - C_4$ アルケンジオキシ基を示し、nは1、2又は3であり、Wは、 CH_2 、 CO 、 $CHOR^6$ 基を示し、ここで、 R^6 は R^3 で定義された項目又は基の何れか1を示し、且つ R^3 と同一でも相違してもよい]。これらの化合物は、欧州特許出願第0 139 421号に開示されている。

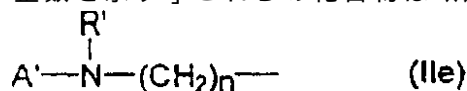


40

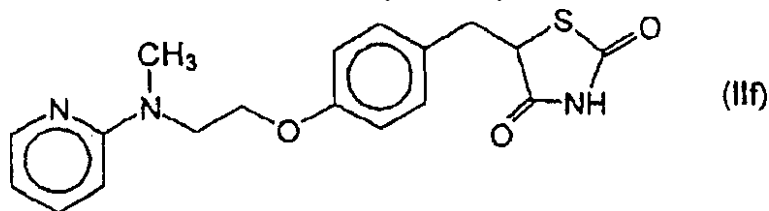
これら化合物の例は(II d)に示す。



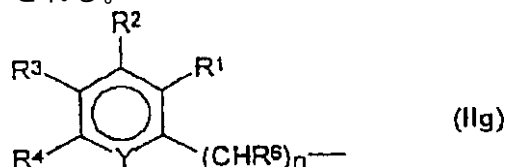
iii) 式 (IIe) の基 [ここで、 A^1 は置換又は非置換の芳香族複素環基を示し、 R^1 は、水素原子、アルキル基、アシル基、アラルキル基 (ここで、アリール 部分は置換又は非置換であってもよい)、又は置換又は非置換アリール基を示し、 n は 2 から 6 の範囲の整数を示す] これらの化合物は欧州特許第 0 306 228 号に開示されている。



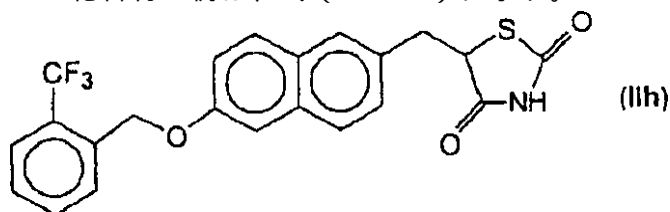
これらの化合物の例は、式 (II f) に示される。



iv) 式 (II g) の基 [ここで、 Y は N 、又は CR^5 を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、水素、ハロゲン、アルキル等を示し、 R^6 は、水素、アルキル、アリール 等を示し、 n は、0 から 3 の整数を示す] これらの化合物は、欧州特許出願第 0 604 983 号に開示される。

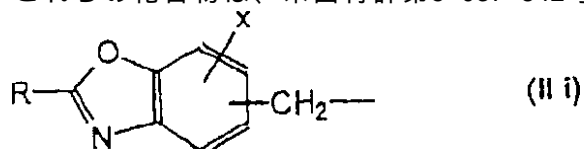


この化合物の例は、式 (II h) に示す。

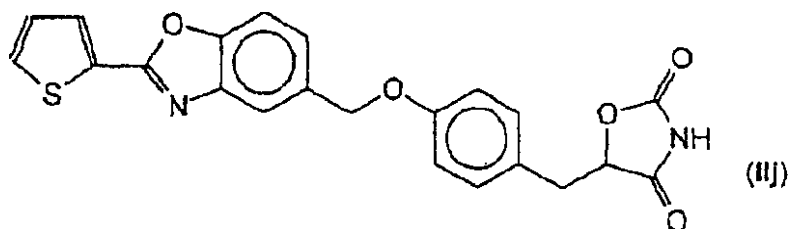


v) 式 (II i) の基 [ここで、 R は ($C_1 - C_6$) アルキル基、シクロアルキル基、フリル、チエニル、置換又は非置換のフェニル基、 X は、水素、メチル、メトキシ、クロロ又はフルオロである]。

これらの化合物は、米国特許第 5 037 842 号に開示されている。

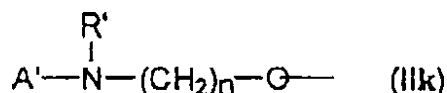


これらの化合物の例は、式 (II j) に示す。

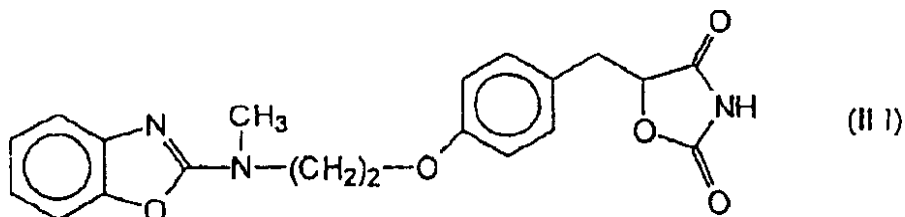


(vi) 式 (IIk) の基 [ここで、 A^1 は置換又は非置換の芳香族複素環基を示し； R^1 は、水素原子、アルキル基、アシル基、アラルキル基 (ここでアリアル部分は置換又は非置換であってもよい)、又は置換若しくは非置換アリアル基を示し、 n は、2 から 6 の整数である] これらの化合物は、特許出願 WO 92/02520 に開示される。

10



これらの化合物の例は、式 (III) に示す。



20

従来、抗糖尿病化合物として公知の上記で言及した幾つかは、骨髄抑制、肝臓及び心臓毒性を有し、且つ効力は低いようであり、従って、糖尿病を治療及び管理するためのそれらの通常の使用は限られていた。

発明の概要

II 型糖尿病 [インスリン非依存性糖尿病 (NIDDM)] を治療するための、比較的に低用量でより効果的であり、且つ低毒性のより低い新規化合物を開発する目的のために、我々は、我々の研究努力を安全性とより良好な効力とを組み合わせる方向に焦点を合わせ、これにより、上記の一般式 (I) を有する新規アゾリジンジオン化合物を開発する結果となった。

従って、本発明の主要な目的は、新規アゾリジンジオン、それらの誘導体、それらの類似物、それらの互変体形態、それらの立体異性体、それらの多形、それらの薬学的に許容される塩、それらの薬学的に許容される溶媒和物、及びそれら、又はそれらの混合物を含有する薬学的組成物を提供することである。

30

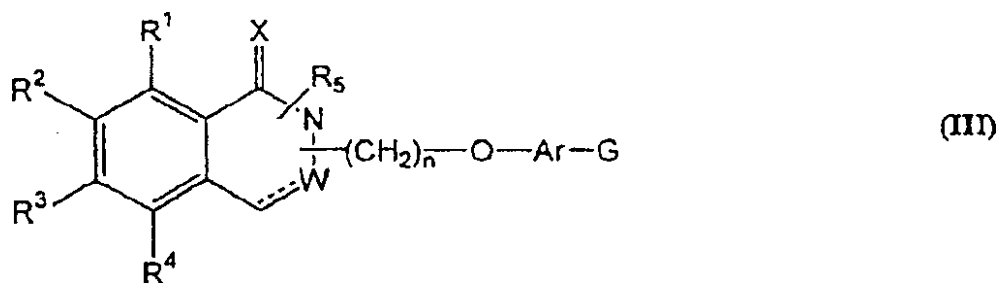
本発明のもう 1 つの目的は、増強された活性、毒性作用のない又は毒性作用の少ない、新規アゾリジンジオン、それらの誘導体、それらの類似物、それらの互変体形態、それらの立体異性体、それらの多形、それらの薬学的に許容される塩、それらの薬学的に許容される溶媒和物、及びそれら、又はそれらの混合物を含有する薬学的組成物を提供することである。

また、本発明のもう 1 つの目的は、上記に定義した通りの式 (I) の新規アゾリジンジオン、それらの誘導体、それらの類似物、それらの互変体形態、それらの立体異性体、それらの多形、それらの薬学的に許容される塩、及びそれらの薬学的に許容される溶媒和物の製造方法を呈示することである。

40

更にまた、本発明のもう 1 つの目的は、一般式 (I) の化合物、それらの誘導体、それらの類似物、それらの互変体形態、それらの立体異性体、それらの多形、それらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、又はその混合物を、そのような組成物の製造において、通常使用される適切な担体、溶媒、賦形剤、希釈剤、及び他の媒体と組み合わせて含有する薬学的組成物を提供することである。

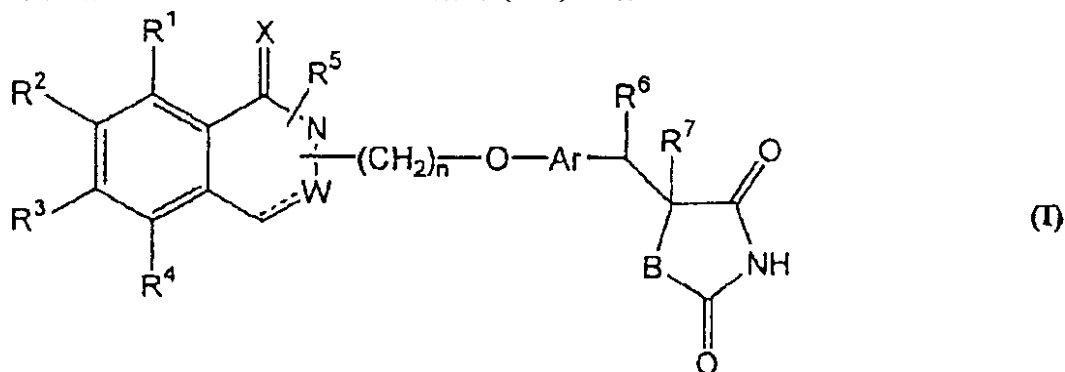
また、本発明のもう 1 つの目的は、一般式 (III) の新規中間体と、その製造方法を提供することである；



[ここで、Gは、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 又は $\text{CH}_2\text{CH}(\text{J})-\text{COOR}$ (ここで、Jは、塩素、臭素又はヨウ素等のハロゲン原子を示し、また、RはH、又は (C_1-C_6) アルキル、好ましくはメチル、エチル若しくはプロピル等の (C_1-C_3) アルキル基等の低級アルキルを示す)を示し、; 且つ R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、X、W、n及びArは、式(I)において定義した通りである]。

発明の詳細な説明

本発明のアゾリジンジオンは一般式(I)を有する：



上記式(I)において、Xは、O又はSを示し； R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 基は、同一又は相違してよく、且つ水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ；任意に置換された以下から選択された基、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、複素環、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アリールアミノ、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、チオアルキル、アルキルチオ、アシル、アシルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸又はその誘導体、アシルオキシ、スルホン酸又はその誘導体；“----”は、結合又は非結合を示し；Wは、酸素原子又は窒素原子であり、Wが窒素原子である場合には、“----”は結合を示し、Wが酸素原子である場合には、“----”は、非結合を示す； R^5 が炭素原子上に存在する場合、それは、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、任意に置換された以下から選択された基、アミノ、アルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキル、アシルアミノ、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸及びその誘導体、スルホン酸及びその誘導体； R^6 が窒素原子の上に存在する場合は、それは水素、任意に置換された以下から選択される基、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、カルボン酸誘導体、又はスルホン酸誘導体；nは、1から4の範囲の整数であり；Arは、任意に置換され

た二価の芳香族又は複素環の基であり； R^6 及び R^7 は、同一又は相違してよく、且つ独立して水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン又は低級アルキル基を示し、又は共に結合を形成し； B は、酸素原子又は硫黄原子を示す。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 により示される適切な基は、水素、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素等のハロゲン原子；ヒドロキシ、シアノ、ニトロ；置換又は非置換の($C_1 - C_{12}$)アルキル基、特に、直鎖又は分岐した($C_1 - C_6$)アルキル基、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソ-ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、イソペンチル、ヘキシル等；シクロアルキル基、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル(該シクロアルキル基は置換されていてもよい)；シクロアルキルオキシ基、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等(該シクロアルコキシ基置換されていてもよい)；アリール基、例えば、フェニル又はナフチル等(該アリール基は置換されていてもよい)；アラルキル、例えば、ベンジル又はフェネチル等(該アラルキル基は置換されていてもよい)；ヘテロアリール基、例えば、ピリジル、チエニル、フリル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾフラニル等(該ヘテロアリール基は置換されていてもよい)；ヘテロアラルキル(ここで、ヘテロアリール部分は、前述で定義される通りであり、且つ($C_1 - C_3$)アルキレン部分と結合していてもよく、例えば、フランメチル、ピリジンメチル、オキサゾールメチル、オキサゾールエチル等)；複素環基、例えば、アジリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル等(該複素環基は、置換されていてもよい)；アリールオキシ、例えば、フェノキシ、ナフチルオキシ(該アリールオキシ基は置換されていてもよい)；アルコキシカルボニル、例えば、メトキシカルボニル又はエトキシカルボニル等(該アルコキシカルボニル基は置換されていてもよい)；アリールオキシカルボニル基、例えば、フェノキシカルボニル又はナフチルオキシカルボニル(該アリールオキシカルボニル基は置換されていてもよい)；アラルコキシカルボニル(ここでアリール部分がフェニル又はナフチル)；アラルコキシカルボニル基、例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、ナフトチルメチルオキシカルボニル等(該アラルコキシカルボニル基は置換されていてもよい)；直鎖又は分岐した($C_1 - C_6$)アルキルアミノ(該アルキルアミノ基は置換されていてもよい)；アリールアミノ基、例えば、 HNC_6H_5 、 $NCH_3C_6H_5$ 、 $-NHC_6H_4-CH_3$ 、 $-NHC_6H_4-$ ハロ等(該アリールアミノ基は置換されていてもよい)；アミノ基；アミノ($C_1 - C_6$)アルキル基(該アミノアルキル基は置換されていてもよい)；ヒドロキシ($C_1 - C_6$)アルキル基(該ヒドロキシアルキル基は置換されていてもよい)；($C_1 - C_6$)アルコキシ基(該アルコキシ基は置換されていてもよい)；チオ($C_1 - C_6$)アルキル基(チオアルキル基は置換されていてもよい)；($C_1 - C_6$)アルキルチオ基(該アルキルチオ基は置換されていてもよい)；アシル基、例えば、アセチル、プロピオニル又はベンゾイル(該アシル基は置換されていてもよい)；アシルアミノ基、例えば、 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOCH_2C_6H_5$ 、 $NHCOCH_2C_6H_5$ 、 $NHCOCH_2C_6H_5$ 、 $NHCOCH_2C_6H_5$ (該アシルアミノ基は置換されていてもよい)、アリールオキシカルボニルアミノ基、例えば、 $NHCOOC_6H_5$ 、 $-NCH_3COOC_6H_5$ 、 $-NC_2H_5COOC_6H_5$ 、 $-NHCOOC_6H_4CH_3$ 、 $-NHCOOC_6H_4OCH_3$ 等(該アリールオキシカルボニルアミノは置換されていてもよい)、アラルコキシカルボニルアミノ基、例えば、 $HNCOOCH_2C_6H_5$ 、 $-NHCOOCH_2C_6H_5$ 、 $NCH_3COOCH_2C_6H_5$ 、 $NC_2H_5COOCH_2C_6H_5$ 、 $-NHCOOCH_2C_6H_4CH_3$ 、 $-NHCOOCH_2C_6H_4OCH_3$ 等(アラルコキシカルボニルアミノは置換されていてもよい)；アルコキシカルボニルアミノ基、例えば、 $NHCOOC_2H_5$ 、 $NHCOOCH_3$ 等(アルコキシカルボニル基は置換されていてもよい)；カルボン酸又はその誘導体、例えば、アミド等、例えば、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、 $CONHt$ 、 $CONEt_2$ 、 $CONHPh$ 等、該カルボン酸誘導体は置換されていてもよい；アシルオキシ基、例えば、 $MeCOO$ 、 $EtCOO$ 、 $PhCOO$ 等(該アシルオキシは任意に置換されていてもよい)；スルホン酸又はその誘導体、例えば、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、 $SO_2NHC_2F_5$ 等(該スルホン酸誘導体は置換されていてもよい)

10

20

30

40

50

。

R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^4 により示される基が置換されている場合、該置換基は以下から選択される置換基、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ若しくはニトロでよく、或いは任意に置換された以下から選択される基、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸若しくはその誘導体、又はスルホン酸若しくはその誘導体でよい。該置換基は、上記定義の通りである。

10

R^1 - R^4 が水素、ハロゲン原子、例えば、フッ素、塩素、臭素等；アルキル基、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、*n*-プロピル、*n*-ブチル等(これらはハロゲン化されていてもよい)；任意にハロゲン化された以下から選択される基、シクロアルキル、例えば、シクロプロピル等；アリール基、例えば、フェニル等；アラルキル基、例えば、ベンジル等；(C_1 - C_3)アルコキシ、アリールオキシ基、例えば、ベンジルオキシ、ヒドロキシ基、アシル又はアシルオキシ基を示すことは好ましい。アシル及びアシルオキシ基は上記定義の通りである。

R^5 が炭素原子に結合している場合に、 R^5 により示される適切な基は、以下から選択される基、水素、ハロゲン原子、例えば、フッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素等；ヒドロキシ、ニトロ、シアノ；置換又は非置換の(C_1 - C_{12})アルキル基、特に、直鎖又は分岐鎖の(C_1 - C_6)アルキル基、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソ-ブチル、*t*-ブチル等；シクロアルキル基、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等(該シクロアルキル基は置換されていてもよい)；シクロアルキルオキシ基、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等(該シクロアルコキシ基は置換されていてもよい)；アリール基、例えば、フェニル又はナフチル(該アリール基は置換されていてもよい)；アラルキル基、例えばベンジル又はフェネチル(該アラルキル基は置換されていてもよい)；ヘテロアリール基、例えば、ピリジル、チエニル、フリル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾフラニル等(該ヘテロアリール基は置換されていてもよい)；複素環基、例えば、アジリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル等(該複素環基は置換されていてもよい)；アリールオキシ、例えば、フェノキシ、ナフチルオキシ等(該アリールオキシ基は置換されていてもよい)；アルコキシカルボニル、例えば、メトキシカルボニル又はエトキシカルボニル等；アリールオキシカルボニル基、例えば、任意に置換されたフェノキシカルボニル；アラルコキシカルボニル(ここで、該アラルキル部分は、上述の定義の通り)；アリールアミノ基、例えば、 HNC_6H_5 、 $-\text{NCH}_3\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{NHC}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ 、 $-\text{HNC}_6\text{H}_4-$ ハロ等；アミノ基；アミノ(C_1 - C_6)アルキル；ヒドロキシ(C_1 - C_6)アルキル；(C_1 - C_6)アルコキシ；チオ(C_1 - C_6)アルキル；(C_1 - C_6)アルキルチオ；アシル基、例えば、アセチル、プロピオニル又はベンゾイル(該アシル基は置換されていてもよい)；アシルアミノ基、例えば、 NHCOCH_3 、 $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 等；アラルコキシカルボニルアミノ基、例えば、 $\text{NHCOOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $\text{NHCOOCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $\text{NHCOOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $\text{NHCOOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $\text{NHCOOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $\text{NHCOOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $\text{NHCOOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 等；アルコキシカルボニルアミノ基、例えば、 $\text{NHCOOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $\text{NHCOOCH}_2\text{CH}_3$ 等；アルキルアミノ基、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等；アラルコキシ基、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ等；アルコキシアルキル基、例えば、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシメチル、エトキシエチル等；ヘテロアラルキル基、例えば、フランエチル、ピリジンメチル、オキサゾールメチル、オキサゾールエチル等；カルボン

20

30

40

50

酸又はその誘導体、例えば、アミド等、例えば、 CONH_2 、 CONHMe 、 CONMe_2 、 CONHEt 、 CONEt_2 、 CONHPh 等(該カルボン酸誘導体は置換されていてもよい)；アシルオキシ基、例えば、 OCOMe 、 OCOEt 、 OCOPh 等(これらは任意に置換されていてもよい)；スルホン酸又はその誘導体、例えば、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、 SO_2NHCF_3 等(該スルホン酸誘導体は置換されていてもよい)である。

R^5 が、窒素原子と結合している場合、 R^5 によって示される適切な基は、以下から選択される基、($\text{C}_1 - \text{C}_{12}$)アルキル基、特に、直鎖又は分岐鎖の($\text{C}_1 - \text{C}_6$)アルキル基、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソ-ブチル、*t*-ブチル基等；シクロアルキル基、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等(該シクロアルキル基は置換されていてもよい)；アリール基、例えば、フェニル又はナフチル等；アラルキル、例えば、ベンジル又はフェンエチル等；ヘテロアリール基、例えば、ピリジル、チエニル、フリル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル等；複素環基、例えば、アジリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル等；アルコキシカルボニル、例えば、メトキシカルボニル又はエトキシカルボニル等；アリールオキシカルボニル基、例えば、フェノキシカルボニル又はナフチルオキシカルボニル等；アミノ($\text{C}_1 - \text{C}_6$)アルキル；ヒドロキシ($\text{C}_1 - \text{C}_6$)アルキル；チオ($\text{C}_1 - \text{C}_6$)アルキル；又はアシル基、例えば、アセチル、プロピオニル、ベンゾイル等；カルボン酸誘導体、例えば、アミド等、例えば、 CONH_2 、 CONHMe 、 CONMe_2 、 CONHEt 、 CONEt_2 、 CONHPh 等(該カルボン酸誘導体は置換されていてもよい)；アシルオキシ基、例えば、 OCOMe 、 OCOEt 、 OCOPh 等、(これらは任意に置換されていてもよい)；スルホン酸誘導体、例えば、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、 SO_2NHCF_3 等(該スルホン酸誘導体は置換されていてもよい)；アリールオキシ、例えば、フェノキシ又はナフチルオキシ等(該アリールオキシ基は置換されていてもよい)；($\text{C}_1 - \text{C}_6$)アルコキシ；アラルコキシ基、例えば、ベンジロキシ、フェネチロキシ等；アルコキシアルキル基、例えば、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシメチルオキシメチル、ニトキシメチル、エトキシエチル等；アラルコキシカルボニル(ここで、該アラルキル部分は上述で定義した通り)；ヘテロアラルキル基、例えば、フランメチル、ピリジンメチル、オキサゾールメチル、オキサゾールエチル等である。

R^5 で示される全ての基は置換されていてもよく、又は置換されていなくてもよい。

R^5 で示される基が置換されている場合、該置換基は、炭素原子に結合した R^5 を表示する基と同じ基から選択され、また、以下から選択される基、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ若しくはニトロでよく、又は任意に置換された以下から選択される基、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、アミノアルキル、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、カルボン酸若しくはその誘導体、又はスルホン酸若しくはその誘導体でよい。

R^5 で示される基が置換されている場合、好ましい置換基は、ハロゲン、例えば、フッ素、塩素；ヒドロキシ、アシル、アシルオキシ、アミノ、アルキル、アラルキル、アリール、アルコキシ、及びアラルコキシ基である。

該置換基は上記で定義された通りである。

*n*は1から4の整数である。*n*が1又は2であることが好ましい。

*Ar*で示される基は、置換又は非置換の以下から選択される基、二価のフェニレン、ナフチレン、ピリジル、キノリニル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、ベンゾピラニル、インドリル、インドリニル、アザインドリルアザインドリニル、ピラゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル等であることが好ましい。*Ar*で示される基の置換基は、直鎖又は分岐鎖の($\text{C}_1 - \text{C}_6$)アルキル、($\text{C}_1 - \text{C}_3$)アルコキシ、ハロゲン、アシル、アミノ、アシルアミノ、チオ、又はカルボン酸若しくはスルホン酸又はそれらの誘導体か

ら選択されてよい。

A r が置換又は非置換の二価のフェニレン、ナフチレン、ベンゾフリル、インドリル、インドリニル、キノリニル、アザインドリル、アザインドリニル、ベンゾチアソリル又はベンズオキサゾリルであることがより好ましい。

A r が二価のフェニレン又はナフチレンを示すことは更に好ましく、これらはメチル、ハロメチル、メトキシ又はハロメトキシ基により任意に置換されてもよい。A r が置換されている場合、該置換基は上述で定義された通りである。

適切な R⁶は、水素、ヒドロキシ、低級アルキル基、例えば、(C₁ - C₆) アルキル、例えば、メチル、ニチル、プロピル等；ハロゲン原子、例えば、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を含み；又は、R⁶はR⁷と結合する。

R⁶が水素又はR⁷との結合を示すことは好ましい。

適切な R⁷は、水素原子、ハロゲン、低級アルキル基、例えば、(C₁ - C₆) アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル等；又はR⁶と共に結合を形成してもよい。

R⁶又はR⁷が低級アルキルである場合、該低級アルキルは、例えば、ハロゲン、メチル又はオキシ基により置換されてもよい。

適切な B 基は、O 又は S から選択されるヘテロ原子を含む。

B を含む適切な環構造は、2,4-ジオキサオキサゾリジニル、又は2,4-ジオキサチアゾリジニルを含む。

B を含む環構造が2,4-ジオキサチアゾリジニル基であることはより好ましい。

R¹ - R⁷で示される基、及びこれらの基の何れかの置換基は、本明細書の何れかの箇所で開示されている通りに定義されてよい。

本発明の一部分を形成する薬学的に許容される塩は、アゾリジンジオン部分、例えば、Li、Na 及び K 塩等のアルカリ金属塩、Ca 及び Mg 塩等のアルカリ土類金属塩、有機塩基の塩、例えば、リジン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン等、アンモニウム又は置換したアンモニウム塩、適切なカルボキシ基の塩、例えば、アルミニウム、アルカリ金属塩；アルカリ土類金属塩、アンモニウム又は置換されたアンモニウム塩である。塩は酸付加塩、これは硫酸塩硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩、硼酸塩、ヒドロハロゲン塩、酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、琥珀酸塩、パルモエート(palmoate)、メタンスルホン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、ヒドロキシナフトエート(hydroxynaphthoate)、ベンゼンスルホン酸塩、アスコルビン酸塩、グリセロリン酸塩、ケトグルタル酸塩等を含む。薬学的に許容される溶媒和物は、水和物、又は例えばアルコール等の結晶化できる他の溶媒を含む。

本発明の特に有用な化合物は：5-[4-[2-[4-メチル-1-オキシ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩；

5-[4-[2-[1-オキシ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩；

5-[4-[2-[4-ニチル-1-オキシ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩；

5-[4-[2-[4-フェニル-1-オキシ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩；

5-[4-[2-[4-メチル-1-オキシ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-4-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩；

5-[4-[2-[4-メチル-1-オキシ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]フェニルチアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩；

5-[4-[2-[1-オキシ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩；

5-[4-[2-[4-エチル-1-オキシ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩；

5-[4-[2-[4-フェニル-1-オキシ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩；

10

20

30

40

50

5-[4-[[2-メチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-4-イル]メトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩；

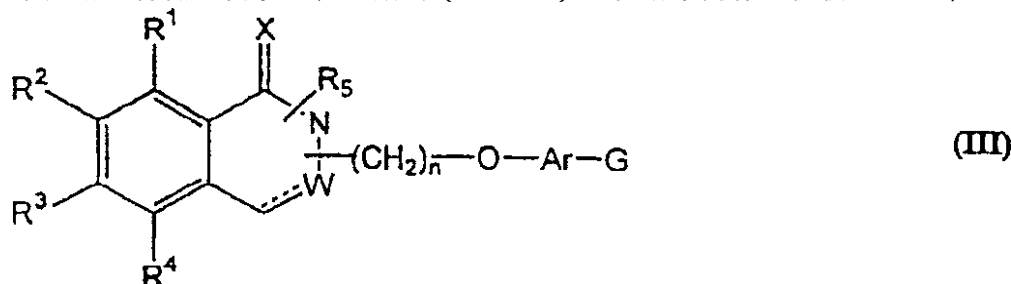
5-[4-[2-[4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-2,3-ベンゾキサジン-3-イル]エトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩；

5-[4-[2-[4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-2,3-ベンゾキサジン-3-イル]エトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩；

5-[4-[2-[4-ヒドロキシ-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩；及び5-[4-[2-[4-ヒドロキシ-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン及びその塩を含む。

10

本発明の特徴に従うと、一般式 (I I I) の新規中間体が提供される；



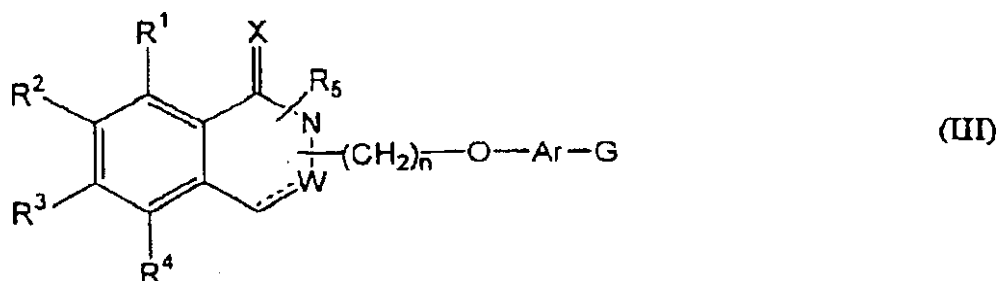
ここで、Xは、O又はSを示し； R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 の基は、同一又は相違し、且つ水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ；任意に置換された以下から選択された基、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテコアラルキル、複素環、アリールオキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アリールアミノ、アミノ基、アルキルアミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、チオアルキル、アルキルチオ、アシル、アシルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸又はその誘導体、アシルオキシ、スルホン酸又はその誘導体を示し；“----”は結合又は非結合を示す；Wは酸素原子又は窒素原子を示し、Wが窒素原子を示す場合“----”は結合を示し、Wが酸素である場合、“----”は非結合を示す； R^5 が炭素原子の上に存在する場合、それは、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、任意に置換された以下の基から選択される基、アミノ、アルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキル、アシルアミノ、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテコアラルキル、アシル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル基、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、カルボン酸及びその誘導体、スルホン酸及びその誘導体であり； R^5 が窒素原子の上に存在する場合、それは水素、以下から選択される任意に置換された基、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、複素環、ヘテロアリール、ヘテコアラルキル、アシル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル基、カルボン酸誘導体、スルホン酸誘導体であり；nは1から4の整数であり；Arは任意に置換された二価の芳香族又は複素環基であり；Gは、 $-CH_2O-$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 又は $-CH_2CH(J)-COOR$ 、ここで、Jは、ハロゲン原子、例えば、塩素、臭素又はヨウ素等を示し、Rは、H又は低級アルキル基を示す。該低級アルキル基は、 $(C_1 - C_6)$ アルキル基、好ましくは $(C_1 - C_3)$ アルキル基、例えば、メチル、エチル又はプロピル等を示す。

20

30

40

本発明の特徴に従うと、一般式 (I I I) の新規中間体；

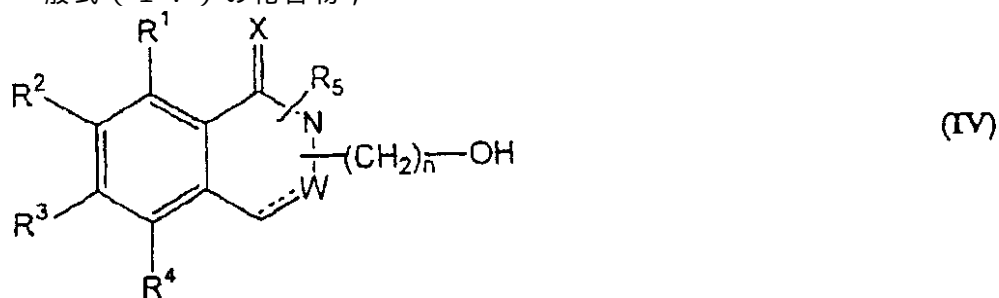


〔ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 、 W 、 n 、及び Ar は上記に定義された通りであり、且つ G は $-CHO$ 又は $-NO_2$ 基である〕

10

の製造方法であって、；

一般式 (IV) の化合物；



20

〔ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 、 W 、及び n は上述の通りである〕
を一般式 (V) の化合物；

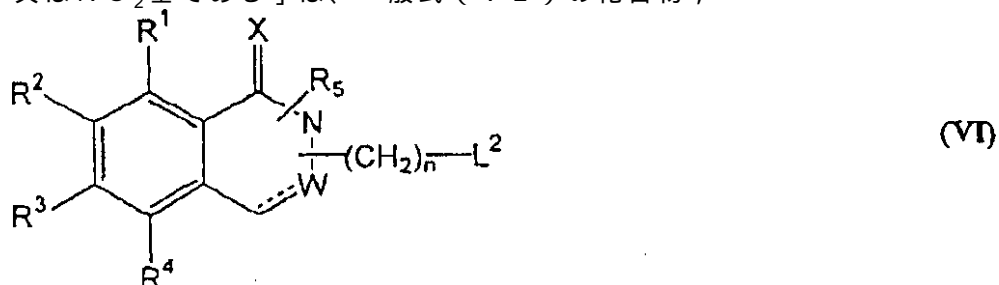


〔ここで L^1 はハロゲン原子、例えば、フッ素又は塩素であり、 G は CHO 又は NO_2 基であり、且つ Ar は上述で定義した通りである〕
と反応することを具備する製造方法を提供する。

式 (IV) の化合物と式 (V) の化合物とを反応し、式 (III) の化合物を製造することは、溶媒、例えば、THF、DMF、DMSO、DME等又はその混合物の存在下で実施することが可能である。不活性雰囲気は、例えば、 N_2 、 Ar 又は He 等の不活性ガスを使用することにより維持することが可能である。該反応は、塩基、例えば、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 NaH 等の存在下で達成可能である。塩基の混合物を使用してもよい。該反応の温度は、20 から 150 の範囲、好ましくは30 から 100 の範囲でよい。反応時間は、1 から 24 時間、好ましくは2 から 6 時間である。

30

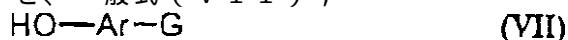
本発明のもう1つ態様において、一般式 (III) の新規中間体〔ここで、 G は、 CHO 又は NO_2 基である〕は、一般式 (VI) の化合物；



40

〔ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 、 W 、及び n は上述で定義される通りであり、且つ L^2 は、ハロゲン原子、例えば、 Cl 、 Br 、 I 又は脱離基、例えば、メタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、 p -トルエンスルホネートである〕

を、一般式 (VII) ；



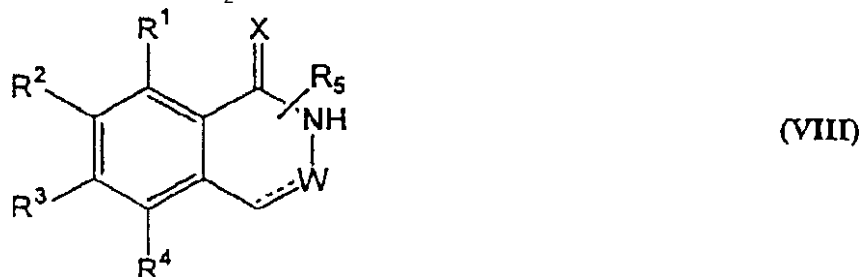
〔ここで、 G は CHO 又は NO_2 基及び上記定義の通りの Ar である〕

と反応することにより製造することも可能である。

50

式(VI)の化合物と式(VII)の化合物との反応により、式(III)の化合物を製造することは、溶媒、例えばTHF、DMF、DMSO、DME等又はその混合物の存在下で実施することが可能である。該反応は、N₂、Ar又はHe等の不活性ガスの使用により維持される不活性雰囲気下で実施してもよい。該反応は、例えば、K₂CO₃、Na₂CO₃若しくはNaH又はその混合物等の塩基の存在下で行うことが可能である。該反応温度は20 から120、好ましくは30 から100 でよい。該反応時間は1から12時間、好ましくは2から6時間でよい。

本発明の更にもう1つの態様において、一般式(III)の新規中間体[ここで、Gは、CHO又はNO₂基である]は、また、一般式(VIII)の化合物；



[ここで、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、X及びWは上記定義の通りである]
を、一般式(IX)；



[ここで、L²、n、Ar及びGは上記定義の通りである]

と反応することにより製造することが可能である。

式(VIII)の化合物と式(IX)の化合物とを反応して、式(III)の化合物を製造することは、THF、DMF、DMSO、DME又はその混合物等の溶媒の存在下で実施することが可能である。該反応は、N₂、Ar、又はHe等の不活性ガスの使用により維持し得る不活性雰囲気下で実施され得る。該反応はK₂CO₃、NaCO₃若しくはNaH又はその混合物等の存在下で行い得る。該反応温度は20 - 120、好ましくは30 - 100 の範囲でよい。反応時間は1 - 48時間でよく、好ましくは2から24時間である。

或いは、一般式(III)の化合物は、また、上記で定義した一般式(IV)の化合物と上記で定義した一般式(VII)の化合物とを反応することによっても製造することが可能である。

一般式(IV)の化合物と一般式(VII)の化合物との反応は、例えば、ジシクロヘキシル尿素、トリアリールホスフィン/ジアルキルアザジカルボキシレート、例えば、PPH₃/DEAD等の適切なカップリング試薬を使用して実施される。該反応は、THF、DME、CH₂Cl₂、CHCl₃、トルエン、アセトニトリル、カルボントテトラクロリド等の溶媒の存在下で実施され得る。不活性雰囲気は不活性ガスN₂、Ar又はHe等の不活性ガスの使用により維持することが可能である。該反応はDMAP、HOBtの存在下で行なえ、それらは0.05から2当量、好ましくは0.25から1当量の範囲で使用し得る。該反応温度は、0 から100、好ましくは20 から80 の範囲でよい。反応時間は(0.5から24時間の範囲、好ましくは6から12時間の範囲でよい。

本発明は、一般式(I)の新規アゾリジンジオン誘導体[ここで、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、X、W、Ar及びBは上記定義の通りであり、R⁶はR⁷と共に結合を示す]、それらの互変体形態、それらの立体異性体、それらの多形、それらの薬学的に許容される塩、それらの薬学的に許容される溶媒和物の製造方法であって：

上で得た一般式(III)の新規中間体[GはCHO基を示す]を2,4-チアゾリジンジオン又は2,4-オキサゾリジンジオンと反応させ、反応中に形成した水を従来の方法により除去し、一般式(X)；

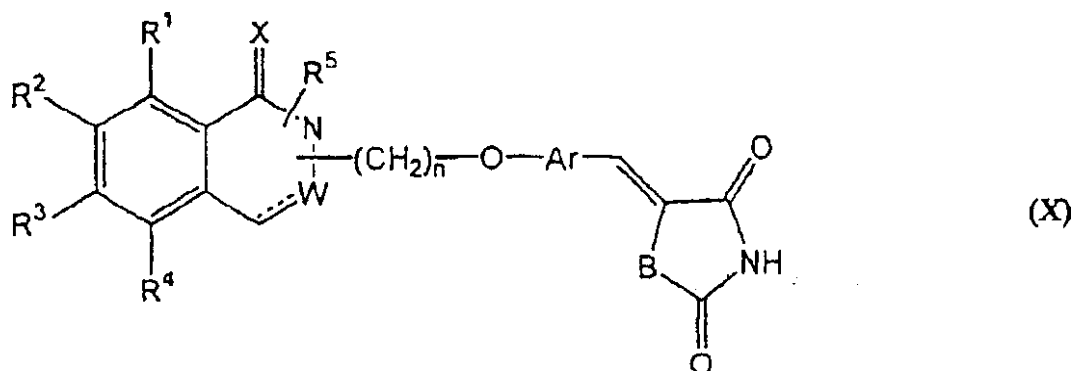
10

20

30

40

50



10

[R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 、 W 、 n 及び Ar は上記定義の通り、 B は硫黄又は酸素を示す]

の化合物を得ることを具備する方法を提供する。

一般式 (I I I) の化合物 [G は CHO 基である] と 2,4-チアゾリジンジオン又は 2,4-オキサゾリジンジオンとを反応し、一般式 (X) の化合物 [ここで、夫々、 B は硫黄又は酸素原子を示す] を得ることは、酢酸ナトリウムの存在下で、又はベンゼン、トルエン、メトキシエタノール、若しくはその混合物等の溶媒の存在下で実施され得る。該反応温度は、使用する溶媒に依存して 80 から 140 の範囲でよく、該反応が酢酸ナトリウムの存在下で適切に実施される場合には、80 から 180 の範囲でよい。酢酸ピペリジニウム若しくはベンゾエート、酢酸ナトリウム、又は触媒の混合物等の適切な触媒を使用してもよい。酢酸ナトリウムは、溶媒の存在下で使用する事が可能であるが、酢酸ナトリウムが適切に使用されることが好ましい。該反応中で生成する水は、例えば、ディー

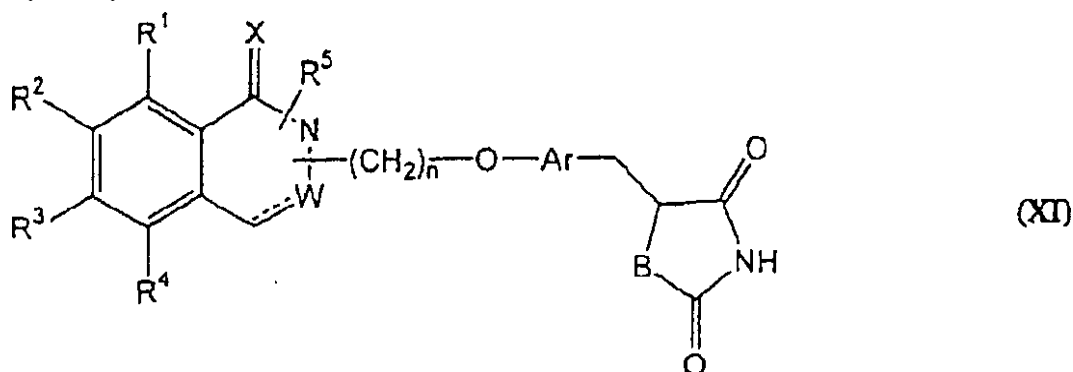
20

ン・スターク水分離機の使用により、又は分子ふるい等の水吸収剤を使用することにより除去することが可能である。オキサゾリジン-2-オキソ-4-チオンを、2,4-オキサゾリジンジオンの代わりに使用してもよく、ここで該チオ基は、過酸化水素、又は $mCPBA$ 等のペルオキソ酸等の試薬を使用する酸化によりオキソ基に変換することが可能である。

上で得られた一般式 (X) の化合物は、その薬学的に許容される塩、又はその薬学的に許容される溶媒和物へと、従来の方法により変換される。

30

上述の方法において得られた一般式 (X) の化合物を、公知の方法により還元し、一般式 (X I) の化合物を得る。



40

[R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 、 W 、 n 、 Ar 及び B は上記定義の通りである]。

一般式 (X I) の化合物は、一般式 (I) の化合物 [ここで、 R^6 及び R^7 は水素原子及び上記で定義の他の記号を示す] を示す。

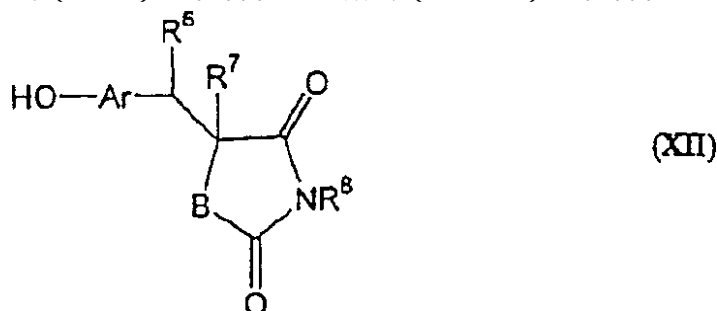
式 (X) の化合物の還元により一般式 (X I) の化合物を得ることは、気体水素及び Pd/C 、 Rh/C 、 Pt/C 、ラネーニッケル等の触媒の存在下で実施され得る。触媒の混合物を使用してもよい。また、該反応は、ジオキサン、酢酸、酢酸エチル等の溶媒の存在下で処理してもよい。大気圧と 80 psi の間の圧力が使用され得る。該触媒は、5 - 10 % Pd/C でよく、且つ使用される触媒の量は 50 - 300 % w/w の範囲であってよい。また、該反応は、メタノール中のマグネシウム又はメタノール中のアマルガムナトリウム等の金属溶媒還元の使用により実施され得る。また、該反応は、 $LiBH_4$ 、 NaB

50

H₄、K B H₄等のホウ水素アルカリ金属と共に、C o C l₂等のコバルト塩、及び配位子、好ましくは、2,2'-ハイピリジル、1,10-フェナントロリン、ビスオキシム等の二座配位子の存在下で実施してもよい。

上で得た一般式 (X I) の化合物は、従来の方法によりその薬学的に許容される塩、又はその薬学的に許容される溶媒和物に変換される。

更に、本発明のもう1つの態様において、一般式(Ⅰ)の化合物は、上記で定義した一般式(VI)の化合物と一般式(XII)の化合物とを反応することにより製造される。



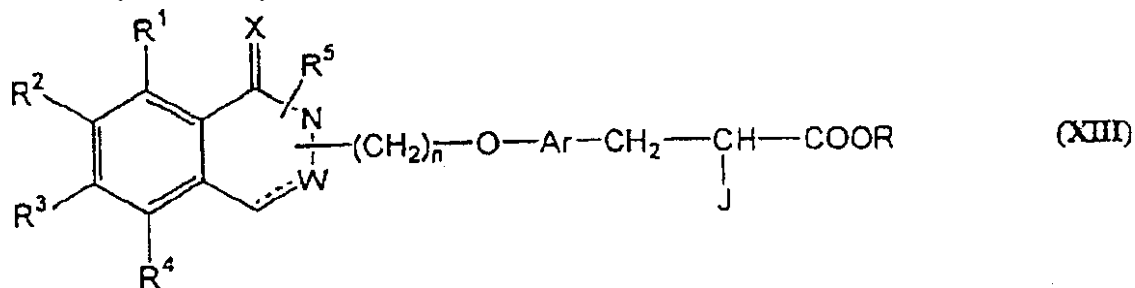
[ここで、 R^6 、 R^7 、B及びA rは上記定義の通りであり、また、 R^8 は水素又は窒素保護基（これは該反応後に除去される）である]

一般式 (V I) の化合物と式 (X I I) の化合物とを反応し、式 (I) の化合物を製造することは、 T H F、 D M F、 D M S O、 D M E 及びそれらの混合物等の溶媒の存在下で実施し得る。該反応は N₂、 A r 又は H e 等の不活性ガスの使用により維持され得る不活性雰囲気下で実施し得る。該反応は K₂ C O₃、 N a₂ C O₃ 若しくは N a H 又はその混合物等の塩基の存在下で行なえる。該反応温度は 2 0 - 1 5 0 、好ましくは 3 0 - 8 0 でよい。反応時間は 1 - 1 2 間、好ましくは 2 - 6 時間でよい。

或いは、また、一般式 (I) の化合物は、前で定義された一般式 (IV) の化合物と上述で定義された一般式 (XII) の化合物とを反応することにより製造することも可能である。

一般式(IV)の化合物と一般式(XII)の化合物との反応は、ジシクロヘキシル尿素、 PPh_3 / DEAD等のトリアリールホスフィン / ジアルキルアザジカルボキシレート等の適切なカップリング試薬を使用して実施することが可能である。該反応は、THF、DME、 CH_2Cl_2 、 CHCl_3 、トルエン、アセトニトリル、カルボンテトラクロリド等の溶媒の存在下で実施され得る。該不活性雰囲気は、 N_2 、Ar又はHe等の不活性ガスの使用により維持される。該反応は、DMAP、HOBtの存在下で行われ、それらは0.05から2当量、好ましくは0.25から1当量の範囲で使用される。該反応温度は0 から100、好ましくは20 から80 の範囲でよい。反応時間は0.5から24時間、好ましくは6から12時間の範囲でよい。

本発明のもう１つの態様において、一般式（Ⅰ）の化合物〔 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 、 W 、 n 及び A_r は前に定義した通り、 R^6 及び R^7 は水素原子、 B は、 S を示す〕は、一般式（ $XIII$ ）の化合物



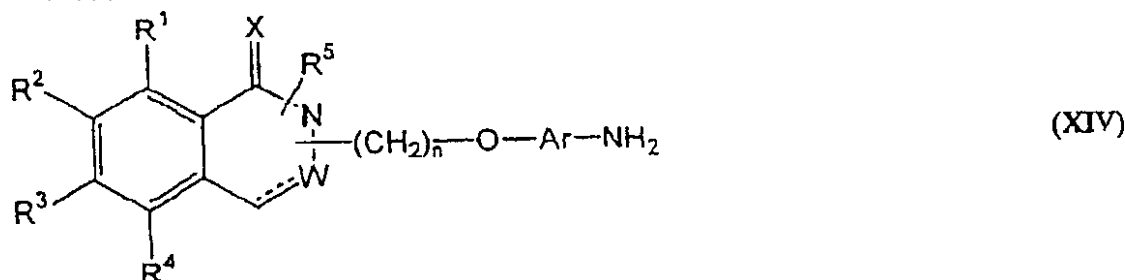
[R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、X、W、n及びArは前で定義した通り、Jは、塩素、臭素又はヨウ素等のハロゲン原子であり、Rは低級アルキル基である]

をチオウレアと反応し、次に酸により処理することにより製造することができる。

一般式 (X I I I) の化合物と、チオウレアとの反応は、一般的に、メタノール、エタノール、

ール、プロパノール、イソブタノール、2-メトキシブタノール等のアルコール溶媒又はDMSO若しくはスルホランの存在下で実施される。該反応は、20 から使用した溶媒の還流温度の間の温度で管理される。NaOAc、KOAc、NaOMe、NaOEt等の塩基を使用してもよい。該反応は、通常、続いて塩酸等の無機酸で20 - 100 で処理される。

一般式(XIII)の化合物[全記号は前に定義した通り]は、一般式(XIV)のアミノ化合物



10

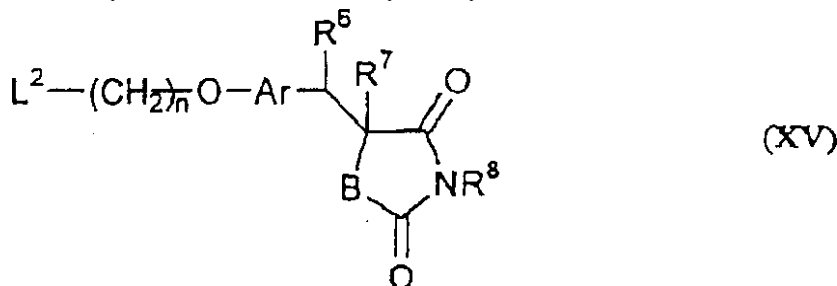
[ここで、全記号は前に適した通り]

を亜硝酸アルカリ金属を使用してジアゾ化し、続いて、ハイドロハロ酸及び酸化銅又はハロゲン化銅の触媒量の存在下でアクリル酸エステルで処理することにより製造できる。

一般式(XV)の化合物もまた、新規中間体(III)[ここで、GはNO₂基であり、且つ他の記号は前に定義した通り]の一般的な還元により製造することが可能である。

20

本発明の更にもう1つの態様において、一般式(I)の化合物は、上記定義の一般式(VIII)の化合物を一般式(XV)の化合物



30

[L²、n、Ar、R⁶、R⁷及びBは前で定義した通り、また、R⁸は水素又は窒素保護基(これは該反応後に除去される)である]

と反応することにより製造してもよい。

式(VIII)の化合物を式(XV)の化合物と反応し、式(III)を製造することは、THF、DMF、DMSO、DME等又はその混合物等の溶媒の存在下で実施することが可能である。該反応は、N₂、Ar又はHe等の不活性ガスの使用により維持される不活性雰囲気下で実施される。該反応は、K₂CO₃、Na₂CO₃若しくはNaH又はその混合物等の存在下で実施される。該反応温度は20 - 120、好ましくは30 - 100の範囲である。該反応時間は、1 - 12時間、好ましくは2から6時間でよい。

40

該薬学的に許容される塩は、式(I)の化合物と1から4当量の水酸化ナトリウム、メトキシドナトリウム、水素化ナトリウム、t-ブトキシドカリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等の塩基と、THF、メタノール、t-ブタノール、ジオキサン、イソプロパノール、メタノール等の溶媒中で反応することにより製造される。溶媒の混合物を使用してもよい。リジン、アルギニン、ジエタノールアミン、コリン、グアニジン及びその誘導体等の有機塩基も使用してもよい。或いは、酸付加塩を、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、酢酸、クエン酸、マレイン酸、サリチル酸、ハイドロキシナフトエ酸、アスコルビン酸、バルミチン酸、コハク酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、酒石酸等の酸と、溶媒中で、例えば、酢酸エチル、エーテル、アルコール、アセトン、THF、ジオキサン等の溶媒中で処理することによ

50

り製造される。溶媒の混合物を使用してもよい。

本出願において使用される通り、用語は、該反応が溶媒を使用することなく実施されることを適切に意味する。

本発明の一部を形成する該化合物の立体異性体は、可能な方法におけるそれらの単一鏡像体形態での反応物を使用することにより、又はそれらの単一鏡像体形態において試薬若しくは触媒の存在下での反応を行なうことにより、又は従来の方法により鏡像体の混合物を分離することにより製造することが可能である。幾つかの好ましい方法は、微生物分離の使用、マンデル酸、ショウノウスルホン酸、酒石酸、乳酸等のキラル酸、又はブルシン、キナ皮アルカロイド及びそれらの誘導体等のキラル塩基で形成したジアステレオマー塩を分離することが含まれる。

10

本発明の一部を形成する一般式 (I) の化合物の種々の多形は、異なる条件下で式 (I) の化合物を結晶化することにより製造してもよい。例えば、結晶化に一般的に使用される異なる溶媒又はそれらの混合物を使用すること；異なる温度で結晶化すること；種々の方法で冷却すること、結晶化中に超高速から超低速に亘って種々の様式で冷却することである。また、多形は、該化合物の加熱又は融解、続く、穏やかな又は急速な冷却により得ることが可能である。多形の存在は、固体探査 NMR 分光分析法、IR 分光分析法、微分走査熱量測定、粉末 X 線回折又はそのような他の技術により測定することが可能である。

本発明は、また、薬学的組成物であって、上で定義した通りの一般式 (I) の化合物、それらの誘導体、それらの類似体、それらの互変体形態、それらの立体異性体、それらの多形、それらの薬学的に許容される塩、それらの薬学的に許容される溶媒和物又はその混合物を、通常薬学的に使用される担体、希釈剤等と組み合わせて含有し、高脂血症、高コレステロール血症、高血糖症、骨粗鬆症、肥満、グルコース不耐、インスリン抵抗性、及び、インスリン抵抗性が病態生理学的機序の基礎となる疾患又は病気、例えば、II 型糖尿病、グルコース耐性障害、血中脂質異常 (dyslipidaemia)、高血圧、冠血管心臓疾患、及び粥状動脈硬化を含む他の心臓血管障害；肥満及び乾解に関連するインスリン抵抗性等の治療又は予防に対して、糖尿病の合併症、並びに、多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS)、糖尿病性腎障害、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎疾患、及び微小蛋白尿等を含む一定の腎疾患等、並びに、摂食障害等の他の疾患の治療に対して、アルドースリダクターゼ阻害剤として有用な、並びに痴呆における認識障害の改善に有用な組成物を提供する。

20

30

該薬学的組成物は、一般的に使用される形態、例えば、錠剤、カプセル、粉末、シロップ、溶液、懸濁液等でよく、また、適切な固体若しくは液体担体、又は希釈剤、或いは注射用溶液又は懸濁液を形成する適切な滅菌媒体中で、香味剤、甘味剤等を含んでいてもよい。典型的なそのような組成物は、活性化合物を 1 から 20 重量%、好ましくは 1 から 10 重量%で含み、該組成物の残りは、薬学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤又は溶媒である。

典型的な錠剤製造方法を、以下に例示する：

錠剤製造例：

a) 1) 活性成分	30 g
2) ラクトース	95 g
3) トウモロコシデンプン	30 g
4) カルボキシメチルセルロース	44 g
5) ステアリン酸マグネシウム	1 g

40

1000錠用に200 g。

成分 1 から 3 は、水と均一に混合し、減圧下で乾燥した後粒状化する。成分 4 及び 5 は、該顆粒とよく混合し、打錠機により圧縮し、活性成分を 30 mg で各々含有する 1000錠が製造される。

50

b) 1) 活性成分	10 g
2) リン酸カルシウム	90 g
3) ラクトース	50 g
4) トウモロコシデンプン	45 g
5) ポリビニルピロリドン	3.5 g
6) ステアリン酸マグネシウム	<u>1.5 g</u>

1000錠用に200 g

成分1 - 4を、成分5の水性溶液で均一に加湿し、減圧下で乾燥した後に粒状化する。成分6を添加し、顆粒を打錠機により圧縮し、成分1を10 g含有する1000錠を製造する。

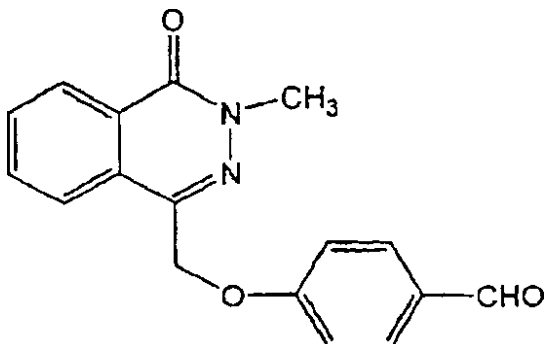
上で定義した式(I)の化合物は、臨床的に、ヒトを含む哺乳類に対して、経口又は非経口経路の何れかを介して投与される。経口経路による投与はより好ましく、より便利であり、且つ注射により起り得る痛みや刺激を避けられるために好ましい。しかしながら、疾患や他の異常により、患者が薬物を嚥下できない場合、又は経口投与に続く吸収に障害がある状況では、該薬物は非経口的に投与されることが必須である。何れかの経路による、該適用量は、単回投与、又は分割投与として1日当たり対象の体重1 kg当たり約0.1 20
0 mgから約200 mgであり、好ましくは1日当たり体重1 kg当たり約0.10 mgから約30 mgである。しかしながら、治療される個々の対象に対する最適投与量は、治療の責任を有する人物により決定され、一般的に初期にはより少ない用量が投与され、次に増加され、最も適切な用量が決定される。

適切な薬学的に許容される担体は、固体充填剤又は希釈剤、及び滅菌水性又は有機溶液を含む。該活性化合物は、そのような薬学的組成物に十分量で存在し、上記の通りの範囲の所望する投与量を提供する。従って、経口投与のために、該化合物は、適切な固体若しくは液体担体又は希釈剤と組み合わせ、カプセル、錠剤、粉末、シロップ、溶液、懸濁液等を形成することが可能である。該薬学的組成物は、所望に応じて、香味剤、甘味剤、賦形剤等の更なる成分を含有してもよい。非経口投与のためには、該化合物は、滅菌水性又は 30
有機媒体と組み合わせ、注射用溶液又は懸濁液を形成してもよい。例えば、ゴマ油又はピーナッツ油、水性プロピレングリコール等中の溶液が使用でき、並びに、該化合物の水可溶性薬学的に許容される酸付加塩又は塩基との塩も使用できる。また、本方法において製造される注射用溶液が、静脈注射、腹腔内投与、皮下投与又は筋肉内投与で投与でき、ヒトにおいては筋肉内投与が好ましい。

本発明は、以下に挙げる例において詳細に説明されが、これらは説明を目的に提供されるものであり、従って、本発明の範囲を制限するものと解釈されるべきものではない。

製法 1

4-[[2-メチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-4-イル]メトキシ]ベンズアルデヒド：



乾燥DMF (30 mL)中の4-ヒドロキシメチル-2-メチル-1(2H)-フタラジノン(350mg、1.84 mmol)(Chem.Pharm.Bull.28(1980)2763に記載の方法に従って準備する)の攪拌した溶液に

10

20

30

40

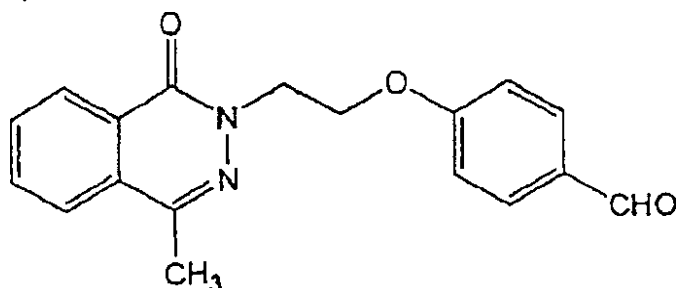
50

、NaH (88mg、3.68mmol) を 25 - 30 で 30 分間に亘り分割して添加し、続いて、温度を 0 - 15 に維持しながら、4-フルオコベンズアルデヒド(228mg、1.84mmol)を滴下により添加した。該反応混合物は室温で更に 6 時間攪拌した。氷を該反応混合物に添加し、EtOAc で抽出した。EtOAc 層を水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮して表題化合物(300mg、50%)を得た。mp:168-170 .

¹H NMR(CDCl₃): δ 9.92 (s, 1H), 8.48 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 8.0 - 7.72 (m, 5H), 7.18 (d, J = 8.72 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 3.88 (s, 3H)

製法 2

4-[2-[4-メチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]ベンズアルデヒド 10
:

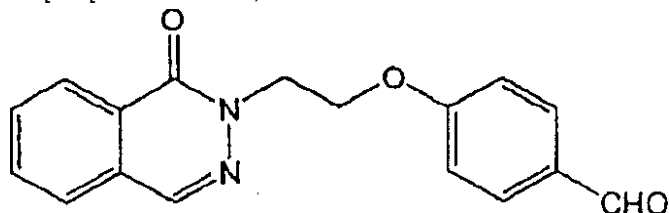


乾燥DMF (50mL)中のK₂CO₃(11.3g、82.5mmol)の攪拌した懸濁液に、25 - 30 で 20
、乾燥DMF (100mL)中の4-メチル-1(2H)-フタラジノン(6.6g、41.25mmol)(参照文献:Chemistry of Heterocyclic Compounds;Condensed Pyridazines including Cinnolines and Phthalazines,edited by R.N.Castle;John Wiley and Sons,27,(1973)375-441)の溶液を添加した。該反応混合物を 30 分間 25 で攪拌し、4-(2-プロモエトキシ)ベンズアルデヒド(9.4g、41.25mmol)を添加した。該反応混合物を 70 に予め加熱した油浴に浸し、24 時間、65 - 70 で攪拌した。該反応混合物を室温にまで冷却し、水(50mL)を添加した。該反応混合物をEtOAc (3×50mL)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥して濃縮した。粗化合物をメタノールで再結晶化して表題化合物(9.7g、77%)を得た。mp:90 .

¹H NMR(CDCl₃): δ 9.85 (s, 1H), 8.46 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 7.90 - 30
7.20 (m, 5H), 7.03 (d, J = 8.50 Hz, 2H), 4.64 (t, J = 5.66 Hz, 2H), 4.50 (t, J = 5.66 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H) .

製法 3

4-[2-[1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]ベンズアルデヒド:

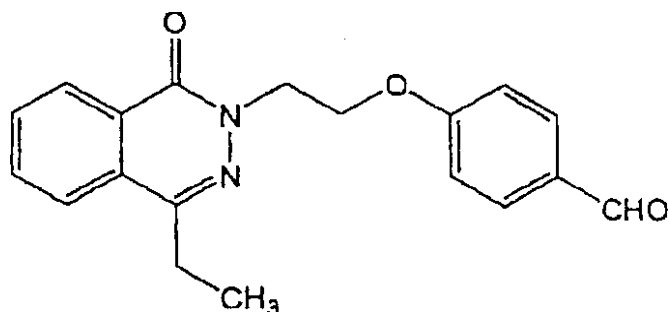


表題化合物(700mg、44%)を1(2H)-フタラジノン(800mg、5.48mmol)(参照文献:Chemistry of Heterocyclic Compounds:Condensed Pyridazines including Cinnolines and Phthalazines,edited by R.N.Castle;John Wiley and Sons,27,(1973)375-441))、4-[2-プロモエトキシ]ベンズアルデヒド(1.25g、5.48mmol)及びK₂CO₃(1.5g、10.96mmol)から、製法 2 で記載した方法と同様の方法により製造した。mp:104-106 .

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3): \delta 9.87(\text{s}, 1\text{H}), 8.46(\text{d}, J = 8.10 \text{ Hz}, 1\text{H}), 8.19(\text{s}, 1\text{H}), 7.87 - 7.69(\text{m}, 5\text{H}), 7.04(\text{d}, J = 8.72 \text{ Hz}, 2\text{H}), 4.69(\text{t}, J = 5.70 \text{ Hz}, 2\text{H}), 4.53(\text{t}, J = 5.70 \text{ Hz}, 2\text{H}).$

製法 4

4-[2-[4-エチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]ベンズアルデヒド:

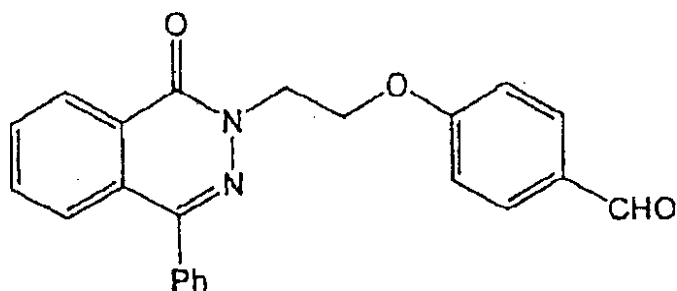


表題化合物(450mg、54%)を4-エチル-1(2H)-フタラジノン(450mg、2.6mmol)(参照文献:Chemistry of Heterocyclic Compounds; Condensed Pyridazines including Cinnolines and Phthalazines, edited by R.N.Castle; John Wiley and Sons, 27, (1973) 375-441)、4-[2-ブ
ロモエトキシ]ベンズアルデヒド(600mg、2.6mmol)及び K_2CO_3 (720mg、5.2mmol)から、
製法 2 に記載の方法と同様な方法により製造した。mp: 110。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3): \delta 9.91(\text{s}, 1\text{H}), 8.51(\text{d}, J = 8.10 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.92 - 7.70(\text{m}, 5\text{H}), 7.02(\text{d}, J = 8.72 \text{ Hz}, 2\text{H}), 4.68(\text{t}, J = 5.70 \text{ Hz}, 2\text{H}), 4.50(\text{t}, J = 5.70 \text{ Hz}, 2\text{H}), 2.98(\text{q}, J = 7.05 \text{ Hz}, 2\text{H}), 1.36(\text{t}, J = 7.05 \text{ Hz}, 3\text{H}).$

製法 5

4-[2-[4-フェニル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]ベンズアルデヒド:

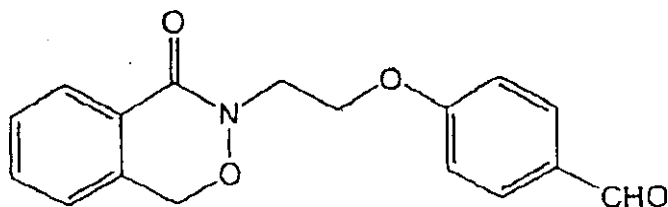


表題化合物(2.0g、8.5%)を4-フェニル-1(2H)-フタラジノン(1.30g、5.85mmol)(J. Med. Chem., 36(1993)4052に記載の方法により製造した)、4-(2-ブ
ロモエトキシ)ベンズアルデヒド(1.34g、5.85mmol)及び K_2CO_3 (1.6g、11.7mmol)から、製法 2 に記載の方法と同様な
方法により製造した。mp: 136。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3): \delta 9.86(\text{s}, 1\text{H}), 8.55(\text{d}, J = 8.10 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.85 - 7.65(\text{m}, 5\text{H}), 7.55(\text{bs}, 5\text{H}), 7.03(\text{d}, J = 8.72 \text{ Hz}, 2\text{H}), 4.75(\text{t}, J = 5.70 \text{ Hz}, 2\text{H}), 4.56(\text{t}, J = 5.70 \text{ Hz}, 2\text{H}).$

製法 6

4-[2-[4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-2,3-ベンゾキサジン-3-イル]エトキシ]ベンズアルデヒド:



表題化合物(370mg、66%)を4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-2,3-ベンゾキサジン(280mg、1.87 mmol)(Tetrahedron, 22(1966)2107に記載された方法により製造された)と4-(2-ブromoエトキシ)ベンズアルデヒド(430mg、1.87mmol)及び K_2CO_3 (520mg、3.74mmol)から製造した。mp: 102。

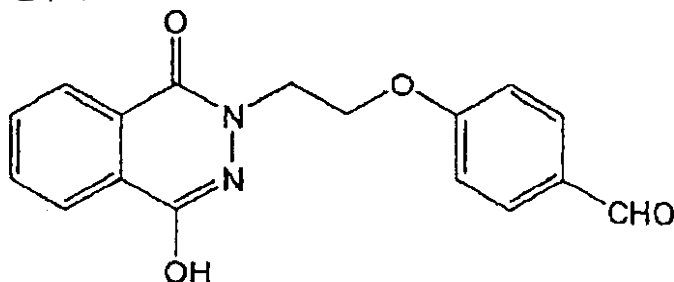
10

1H NMR($CDCl_3$): δ 9.89(s, 1H), 8.10(d, $J = 7.20$ Hz, 1H), 7.80(d, $J = 8.70$ Hz, 2H), 7.60 - 7.40(m, 2H), 7.10(d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.04(d, $J = 8.70$ Hz, 2H), 5.11(s, 2H), 4.35(t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.23(t, $J = 5.0$ Hz, 2H)。

製法 7

4-[2-[4-ヒドロキシ-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]ベンズアルデヒド:

20



乾燥 DMF (10mL) 中の NaH (76mg、3.0mmol、95%) の攪拌した懸濁液に、2,3-ジヒドロフタラジン-1,4-ジオン(486mg、3.0mmol)(Bull. Soc. Chim. Belges., 74(1965)91-100に記載の方法により製造した)を 25 - 30 で添加し、60 の予め加熱した油浴に浸し、60 で 30 分間攪拌した。乾燥 DMF (3mL) 中の 4-(2-ブromoエトキシ)ベンズアルデヒド(636mg、3.0mmol)の溶液を滴下により添加し、60 で 12 時間、更に攪拌した。該反応混合物を室温まで冷却し、水(15mL)を添加した。該反応混合物を EtOAc (3x10mL)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮した。粗化合物を、EtOAc:pet.エーテル(1:2)を溶出液として使用してシリカゲル上でクロマトグラフィーを行ない、表題化合物(465mg、48g)を得た。

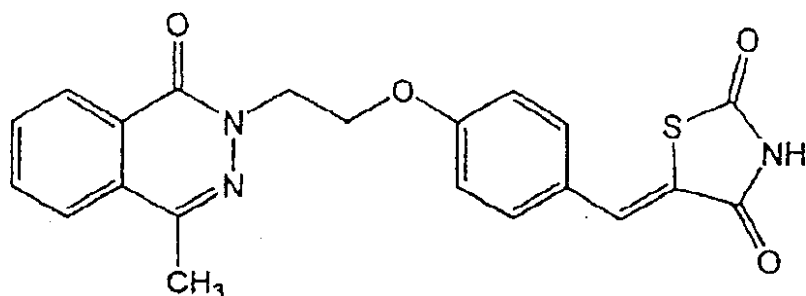
30

1H NMR($CDCl_3$): δ 10.05(s, 1H, D_2O 交換可能), 9.91(s, 1H), 8.48 - 8.32(m, 1H), 8.08 - 7.92(m, 1H), 7.92 - 7.65(m, 4H), 7.08(d, $J = 8.68$ Hz, 2H), 4.71(t, $J = 4.56$ Hz, 2H), 4.49(t, $J = 4.56$ Hz, 2H)。

40

例 1

5-[4-[2-[4-メチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン:

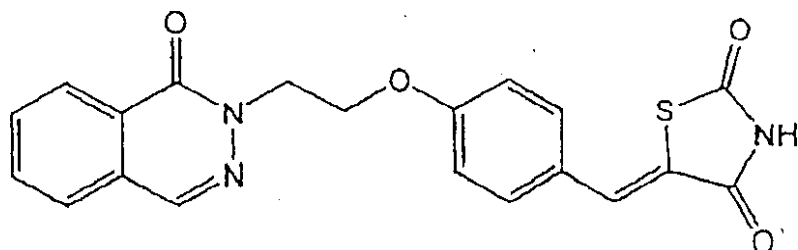


製法 2 において得られた 4-[2-[4-メチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]ベンズアルデヒド(2.75g、8.93mmol)、チアゾリジン-2,4-ジオン(1.05g、8.93mmol)、安息香酸(0.15g、1.23mmol)及びピペリジン(0.14mL、1.42mmol)のトルエン(125ml)中の混合物を、水の連続除去を行ないながら、2 時間還流した。該反応混合物を室温まで冷却し、合成された結晶化合物を濾取し、水で洗浄し、且つ減圧下で乾燥し、表題化合物(3.3g、91%)を得た。mp:202。

^1H NMR(DMSO- d_6): δ 8.49(d, J = 8.10 Hz, 1H), 7.90 – 7.75(m, 3H), 7.72(s, 1H), 7.40(d, J = 8.30 Hz, 2H), 6.95(d, J = 8.30 Hz, 2H), 4.55(t, J = 5.30 Hz, 2H), 4.48(t, J = 5.30 Hz, 2H), 2.60(s, 3H).

例 2

5-[4-[2-[1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン:

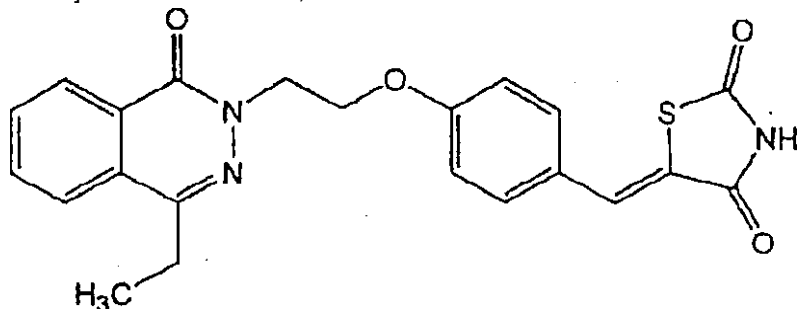


表題化合物(533mg、80%)を、製法 3 で得られた 4-[2-[1-2-キソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]ベンズアルデヒド(500mg、1.7mmol)と、例 1 の記述に類似した方法によるチアゾリジン-2,4-ジオン(200mg、1.7mmol)から製造した。mp:242。

^1H NMR(DMSO- d_6 + CDCl_3): δ 12.32(bs, 1H, D_2O 交換可能), 8.35(s, 1H), 8.33(d, J = 7.20 Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.98 – 7.88(m, 3H), 7.46(d, J = 8.72 Hz, 2H), 7.05(d, J = 8.72 Hz, 2H), 4.58(t, J = 5.25 Hz, 2H), 4.50(t, J = 5.2 Hz, 2H).

例 3

5-[4-[2-[4-エチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン:



10

20

30

40

50

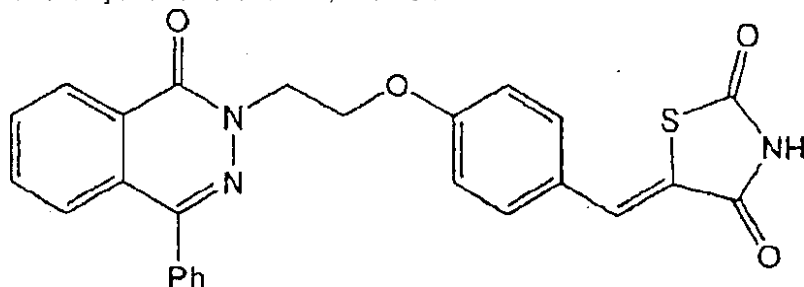
表題化合物(432mg、83%)を製法4から得られた4-[2-[4-エチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]ベンズアルデヒド(400mg、1.24mmol)及びチアゾリジン-2,4-ジオン(145mg、1.24mmol)から、例1に記載した方法と類似の方法により製造した。mp:230。

^1H NMR(DMSO- d_6 + CDCl_3): δ 12.34(bs, 1H, D_2O 交換可能), 8.35(d, J = 7.15 Hz, 1H), 8.09(s, 1H), 7.98 - 7.80(m, 3H), 7.45(d, J = 8.72 Hz, 2H), 7.04(d, J = 8.72 Hz, 2H), 4.65 - 4.38(m, 4H), 2.98(q, J = 7.38 Hz, 2H), 1.31(t, J = 7.38 Hz, 3H).

10

例4

5-[4-[2-[4-フェニル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン:



20

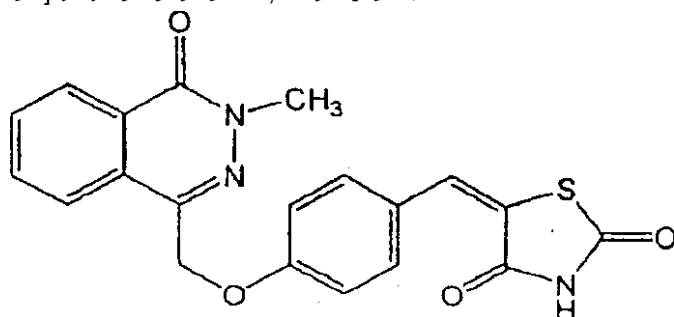
表題化合物(1.1g、87%)を、製法5から得られた4-[2-[4-フェニル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]ベンズアルデヒド(1.00g、2.7mmol)及び2,4-チアゾリジンジオン(316mg、2.7mmol)から、例1に記載の方法と同様な方法により製造した。mp:224。

^1H NMR(CDCl_3 +DMSO- d_6): δ 12.20(bs, 1H, D_2O 交換可能), 8.45(t, J = 7.30 Hz, 1H), 7.96(s, 1H), 7.89 - 7.60(m, 3H), 7.60 - 7.40(m, 5H), 7.44(d, J = 8.72 Hz, 2H), 7.04(d, J = 8.72 Hz, 2H), 4.65(t, J = 5.25 Hz, 2H), 4.55(t, J = 5.2 Hz, 2H).

30

例5

5-[4-[[2-メチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-4-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン:



40

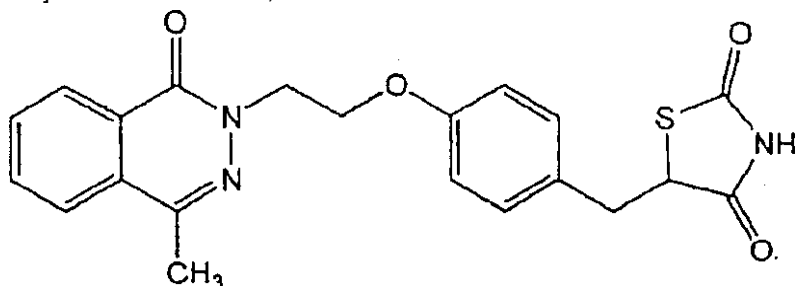
表題化合物(250mg、98%)を、製法1で得られた4-[2-メチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-4-イル]メトキシ]ベンズアルデヒド(190mg、0.65mmol)と、2,4-チアゾリジンジオン(75mg、0.65mmol)から、例1に記載の方法に類似する方法により製造した。

^1H NMR(CDCl_3 +DMSO- d_6): δ 8.35(d, J = 7.25 Hz, 1H), 8.15 - 7.90(m, 3H), 7.70(s, 1H), 7.62(d, J = 8.72 Hz, 2H), 7.28(d, J = 8.72 Hz, 2H), 5.47(s, 2H), 3.79(s, 3H).

例6

50

5-[4-[2-[4-メチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン:



10

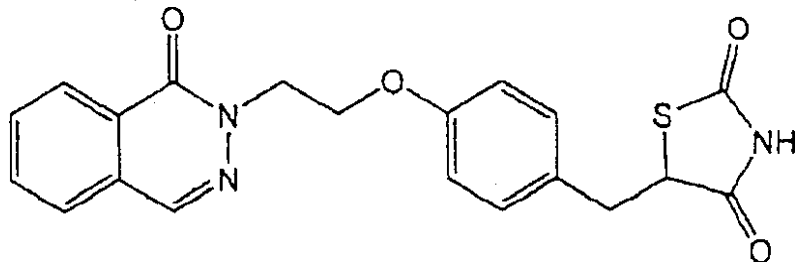
例 1 で得られた5-[4-[2-[4-メチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン(9.0g、22.0mmol)の1,4-ジオキサン(50mL)中の溶液を、水素により、活性炭(22.5g)上での10%パラジウムの存在下で、60psiで48時間還元した。該混合物をセライトの層を介して濾過した。その濾液を、減圧下で蒸発して乾燥した。粗化合物を、CH₂Cl₂/pet.エーテルを使用して再結晶化し、表題化合物(7.2g、80%)を得た。mp:170。

¹H NMR(CDCl₃): δ 8.51(d, J = 8.10 Hz, 1H), 7.91 - 7.68(m, 3H), 7.11(d, J = 8.50 Hz, 2H), 6.88(d, J = 8.50 Hz, 2H), 4.61(t, J = 6.10 Hz, 2H), 4.46(dd, J = 9.50, 3.70 Hz, 1H), 4.40(t, J = 6.10 Hz, 2H), 3.42(dd, J = 14.12, 3.70 Hz, 1H), 3.07(dd, J = 14.12, 9.50 Hz, 1H), 2.60(s, 3H)。

20

例 7

5-[4-[2-[1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン:



30

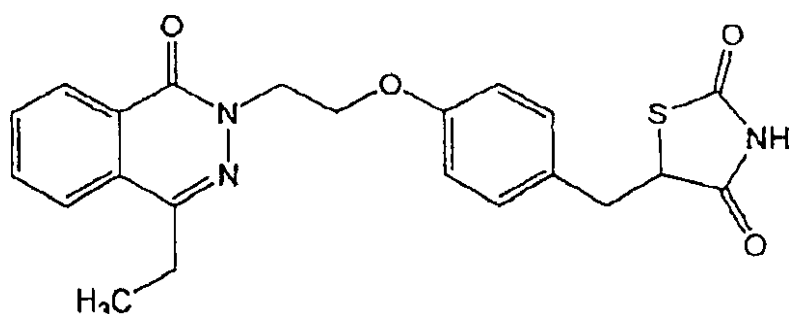
表題化合物(200mg、52%)を、例 2 で得られた5-[4-[2-[1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン(385mg、0.98mmol)から、例 6 に記載の方法と同じ方法により製造した。mp:165。

¹H NMR(CDCl₃): δ 8.45(d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 8.07(bs, 1H, D₂O 交換可能), 7.90 - 7.60(m, 3H), 7.11(d, J = 8.72 Hz, 2H), 6.88(d, J = 8.72 Hz, 2H), 4.65(t, J = 5.81 Hz, 2H), 4.46(dd, J = 9.32 および 3.97 Hz, 1H), 4.42(t, J = 5.81 Hz, 2H), 3.40(dd, J = 14.12 および 3.97 Hz, 1H), 3.08(dd, J = 14.12 および 9.32 Hz, 1H)。

40

例 8

5-[4-[2-[4-エチル-1-オキシ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]フェニルメチル]チアゾリジン-2,4-ジオン:

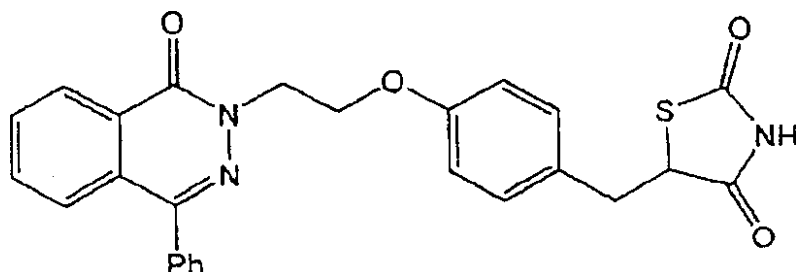


表題化合物(200mg、46%)を、例3で得られた5-[4-[2-[4-エチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン(430mg、1.02 mmol)から、例6に記載の方法と同様な方法により製造した。mp:174。

^1H NMR(CDCl_3): δ 8.46(d, $J = 8.41$ Hz, 1H), 8.02(bs, 1H, D_2O 交換可能), 7.80 - 7.60(m, 3H), 7.08(d, $J = 8.72$ Hz, 2H), 6.85(d, $J = 8.72$ Hz, 2H), 4.59(t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.42(dd, $J = 9.59$ および 3.92 Hz, 1H), 4.32(t, $J = 5.90$ Hz, 2H), 3.40(dd, $J = 14.11$ および 3.92 Hz, 1H), 3.04(dd, $J = 14.11$ および 9.59 Hz, 1H), 2.96(q, $J = 7.50$ Hz, 2H), 1.33(t, $J = 7.50$ Hz, 3H)。

例9

5-[4-[2-[4-フェニル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン:

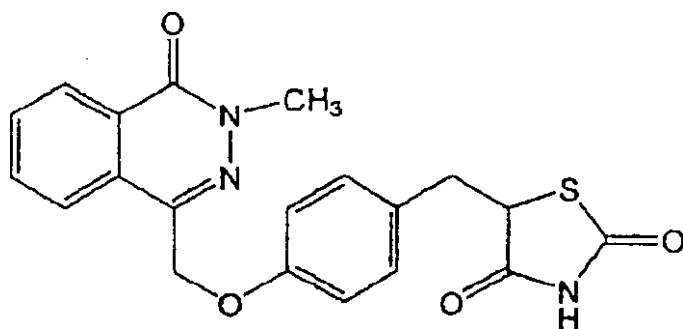


表題化合物(600mg、60%)を、例4で得られた5-[4-[2-[4-フェニル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]フェニルエチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン(1.0g、2.1mmol)から、例6に記載の方法と同じ方法により製造した。mp:198。

^1H NMR(CDCl_3): δ 8.55(d, $J = 8.30$ Hz, 1H), 8.00(bs, 1H, D_2O 交換可能), 7.90 - 7.70(m, 3H), 7.70 - 7.45(m, 5H), 7.11(d, $J = 8.62$ Hz, 2H), 6.89(d, $J = 8.62$ Hz, 2H), 4.72(t, $J = 5.90$ Hz, 2H), 4.46(t, $J = 5.90$ Hz, 2H), 4.42(dd, $J = 9.6$, 3.74 Hz, 1H), 3.44(dd, $J = 14.12$ および 3.74 Hz, 1H), 3.07(dd, $J = 14.12$, 9.6 Hz, 1H)。

例10

5-[4-[2-[2-メチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-4-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン:

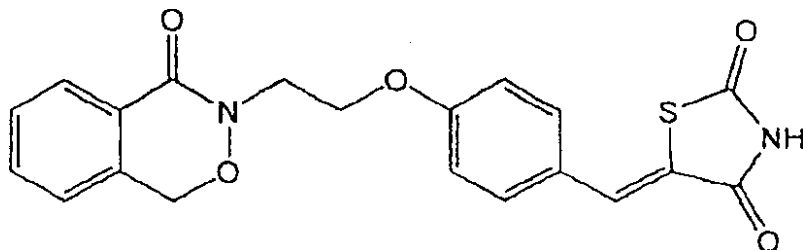


表題化合物(0.5g、50%)を、例5で得られた5-[4-[2-メチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フ
タリジン-4-イル]メトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン(1.0g、2.54mm
ol)から、例6に記載の方法と同じ方法により得た。mp:234。

^1H NMR($\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$): δ 11.70(bs, 1H, D_2O 交換可能), 8.42(d, J
= 7.30 Hz, 1H), 7.99(d, J = 7.30 Hz, 1H), 7.92 – 7.88(m, 2H),
7.19(d, J = 8.12 Hz, 2H), 6.99(d, J = 8.12 Hz, 2H), 5.28(s, 2H
) , 4.46(dd, J = 9.44, 3.74 Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.46(dd, J =
14.11, 3.74 Hz, 1H), 3.08(dd, J = 14.11, 9.44 Hz, 1H)。

例 1 1

5-[4-[2-[4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-2,3-ベンゾキサジン-3-イル]エトキシ]フェニルメ
チレン]チアゾリジン-2,4-ジオン:

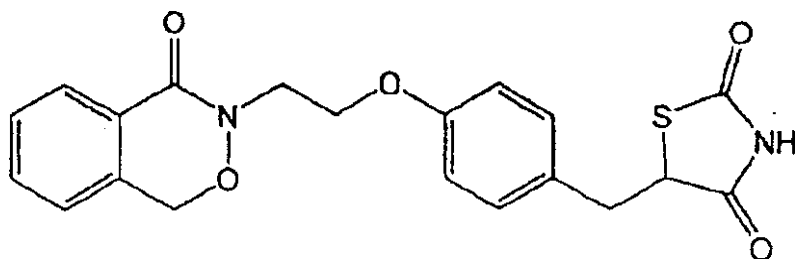


表題化合物(310mg、67%)を、製法6で得られた4-[2-[4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-2,3-ベ
ンゾキサジン-3-イル]エトキシ]ベンゾアルデヒド(350mg、1.18mmol)とチアゾリジン-2,4
-ジオン(138mg、1.18mmol)から、例1に記載の方法と類似した方法により得た。mp:192

^1H NMR(CDCl_3): δ 12.15(bs, 1H, D_2O 交換可能), 8.02(d, J = 7.40 H
z, 1H), 7.71(s, 1H), 7.60 – 7.50(m, 2H), 7.44(d, J = 8.70 Hz,
2H), 7.20(d, J = 7.40 Hz, 1H), 7.04(d, J = 8.70 Hz, 2H), 5.14(
s, 2H), 4.35(t, J = 5.40 Hz, 2H), 4.18(t, J = 5.40 Hz, 2H)。

例 1 2

5-[4-[2-[4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-2,3-ベンゾキサジン-3-イル]エトキシ]フェニル]メ
チル]チアゾリジン-2,4-ジオン:



10

20

30

40

50

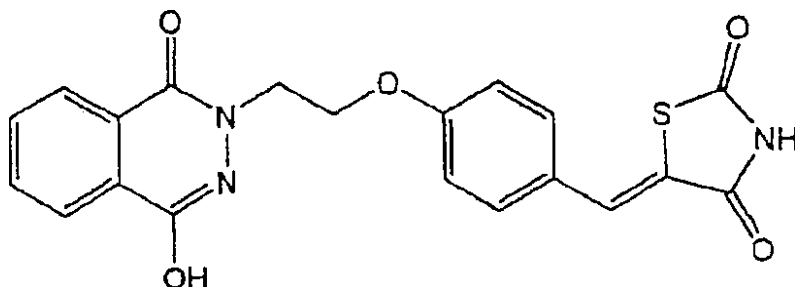
表題化合物(100mg、40%)を、例 1 1 で得られた5-[4-[2-[4-オキソ[3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾキサジン-3-イル]エトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン(250mg、0.63mmol)から、例 6 に記載の方法と同じ方法により得た。mp:140 。

^1H NMR(CDCl₃): δ 8.08(d, 7.20 Hz, 1H), 8.00(bs, 1H, D₂O 交換可能), 7.60 - 7.40(m, 3H), 7.21(d, J = 8.60 Hz, 2H), 6.88(d, J = 8.60 Hz, 2H), 5.09(s, 2H), 4.50(dd, J = 9.22, 3.83 Hz, 1H), 4.24(t, J = 4.50 Hz, 2H), 4.18(t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.41(dd, J = 14.11, 3.73 Hz, 1H), 3.12(dd, J = 14.11, 4.89 Hz, 1H) .

10

例 1 3

5-[4-[2-[4-ヒドロキシ-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]フェニルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン:



20

表題化合物(150mg、75%)を、製法 7 から得られた 4 - [2-[4-ヒドロキシ-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-フタラジン-2-イル]エトキシ]ベンズアルデヒド(155mg、0.5mmol)と2,4-チアゾリジンジオン(70mg、0.5mmol)から例 1 に記載の方法と同じ方法により製造した。mp:266-268 。

^1H NMR(DMSO- d_6): δ 11.98(s, 1H, D₂O 交換可能), 8.25(d, J = 6.73 Hz, 1H), 8.02 - 7.92(m, 3H), 7.70(s, 1H), 7.59(d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.22(d, J = 8.40 Hz, 2H), 4.60(t, J = 4.50 Hz, 2H), 4.53(t, J = 4.50 Hz, 2H) .

30

実験室用動物の群体における突然変異、及び食餌療法に対する異なる感受性が、肥満及びインスリン抵抗性の可能性に関連するインスリン非依存糖尿病の動物モデルの開発を成功に導いてきた。マウスにおける db / db 及び ob / ob (Diabetes, (1982)31(1)1-6を参照されたい)等、並びに fa / fa 及びブッカーラット等の遺伝子学的モデルは、疾患の病態生理学を理解するため、及び新規抗糖尿病化合物の効果を試験するために、種々の実験室により開発されてきた(糖尿病(1983)32:830 - 838; Annu. Rep. Sankyo Res. Lab. (1994)46:1-57)。同型接合体動物である、米国のジャクソン研究室により開発された(57 BL/Ksj-db/dbマウスは、肥満、高血糖症、高インスリン血症及びインスリン抵抗性である(J. Clin. Invest., (1990)85:962-967)。但し、このヘテロ接合体は、痩身であり且つ正常血糖値を有しているものである。ヒト I I 型糖尿病の後期で、血糖値の管理が不十分である場合に一般的に観察される特徴と同様に、db / db モデルにおいて、マウスは、加齢により、進行性にインスリン不足が進行する。膵臓の状態、及びその経過は、該モデルに従って多様である。このモデルは、I I 型糖尿病と類似するので、これを用いて本発明の化合物について、血糖とトリグリセリド低下活性を試験した。

40

本発明の化合物は、インスリン抵抗性の改善を介して、血糖及びトリグリセリドの低下活性を示した。これは以下のインビボ実験によって証明される。

雄性C57BL/KsJ-db/dbマウスの 8 - 14 週齢、体重 35 から 60 グラムをジャクソン実験室(USA)から入手し、該実験に使用した。該マウスに、標準飼料(Natidnal Institute of

50

Nutrition, Hyderabad, India)を与え、リビタム(libitum)を添加して酸性化した水を与えた。300mg/dl以上の血糖値を有する動物を試験に使用した。各群の動物数は4であった。

任意の血糖及びトリグリセリド値を、血液(100μl)を、眼窩洞から、ヘパリン化したキャピラリーを使用し、EDTAを含んだ試験管に回収し、遠心して血漿を得ることにより測定した。該血漿グルコースとトリグリセリド値を分光測定により、グルコースオキシダーゼ及びグリセロール-3-PO₄オキシダーゼ/ペルオキシダーゼ酵素(Dr.Reddy's Lab. Diagnostic Division Kits, Hyderabad, India)法により夫々測定した。第6日目に、生物学的活性の評価のために試験化合物/ベヒクルの投与の1時間後に、該血液試料を回収した。

10

試験化合物を、0.25%カルボキシメチルセルロースに懸濁し、試験群に対し、1日当たり1kg当たり投与量10mgから100mgで、経口胃管栄養法により6日間投与した。対照群は、ベヒクル(1kg当たり10ml)を投与した。トログリタゾン(1日当たりの投与量、1kg当たり100mg)を標準薬物として使用し、これは、第6日目の任意の血液糖レベルにおいて28%の低下を示した。

試験化合物の血糖及びトリグリセリド低下活性を以下の式により算出した：

$$\text{血糖/トリグリセリド低下活性(\%)} = 1 - \frac{DT}{DC} \times 100$$

$$TC/ZC$$

ZC=第0日目対照群の値

20

DC=第0日目処理群の値

TC=試験日における対照群の値

DT=試験日における試験群の値

上記の試験において、本発明で言及された化合物の何れにおいても、副作用は観察されなかった。

本発明の化合物は、また、使用した実験動物においてコレステロール低下作用も示した。

化合物	投与量(mg/kg/day)	血糖値の最大減少(%)	トリグリセリド低下(%)
例6	10	61	40
例11	10	37	60

30

また、db/dbマウスからの実験結果により、本発明の新規化合物が、肥満、高血圧、高脂血症及び他の疾患等の心臓血管系疾患の予防薬又は通常の治療薬としての治療的使用効果を有していることが示唆された；文献から、それらの疾患には互いに相互関係が存在することは知られる通りである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)		A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)		A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)		A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)		A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 13/02 (2006.01)		A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)		A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)		A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)		A 6 1 P 15/00	
C 0 7 D 413/12 (2006.01)		A 6 1 P 19/10	
		C 0 7 D 413/12	

- (72)発明者 ローライ、ビッドヤ・ブースハン
インド国、ハイドラバード 5 0 0 0 3 3、ジュビリー・ヒルズ、ロード・ナンバー 5 0、プロット・ナンバー 9 8 6
- (72)発明者 ローライ、ブライ・ブースハン
インド国、ハイドラバード 5 0 0 0 3 3、ジュビリー・ヒルズ、ロード・ナンバー 5 0、プロット・ナンバー 9 8 6
- (72)発明者 ガーラム、ランガ・マッドハバン
インド国、ハイドラバード 5 0 0 0 5 0、ミヤブール、ディーブティスリ・ナガール エイチ・ナンバー 5 1 0
- (72)発明者 ラマニユジャム、ラジャゴバラ
インド国、ハイドラバード 5 0 0 8 7 3、イエラーディグダ、ナボダヤ・コロニー 8 3 6 8 2、ピッシャル・タワーズ 2 ビー
- (72)発明者 チャクラバルティ、ランジャン
インド国、ハイドラバード 5 0 0 0 3 8、エス・アール・ナガール、2 8 3 / 3 アールティ、ラビ・テジャ・アパートメンツ、フラット・ナンバー 1 0 4

審査官 福井 悟

- (56)参考文献 特開平 0 9 - 2 6 8 1 8 9 (J P , A)
特開平 0 3 - 0 9 0 0 7 8 (J P , A)
特表平 0 6 - 5 0 2 1 4 4 (J P , A)
国際公開第 9 7 / 0 4 1 0 9 7 (W O , A 1)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C07D401/00 - 421/14
A61K 31/33 - 33/44
CA/REGISTRY(STN)