

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4398859号
(P4398859)

(45) 発行日 平成22年1月13日(2010.1.13)

(24) 登録日 平成21年10月30日(2009.10.30)

(51) Int.Cl.

F 1

C07C 275/54	(2006.01)	C 07 C 275/54
A61K 31/17	(2006.01)	A 61 K 31/17
A61K 31/192	(2006.01)	A 61 K 31/192
A61K 31/194	(2006.01)	A 61 K 31/194
A61P 3/10	(2006.01)	A 61 P 3/10

C S P

請求項の数 4 (全 19 頁)

(21) 出願番号 特願2004-511258 (P2004-511258)
 (86) (22) 出願日 平成15年5月22日 (2003.5.22)
 (65) 公表番号 特表2005-529164 (P2005-529164A)
 (43) 公表日 平成17年9月29日 (2005.9.29)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2003/005355
 (87) 國際公開番号 WO2003/104188
 (87) 國際公開日 平成15年12月18日 (2003.12.18)
 審査請求日 平成18年5月2日 (2006.5.2)
 (31) 優先権主張番号 102 25 635.7
 (32) 優先日 平成14年6月7日 (2002.6.7)
 (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・ドイチュラント
 ・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
 ュトラーセ 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

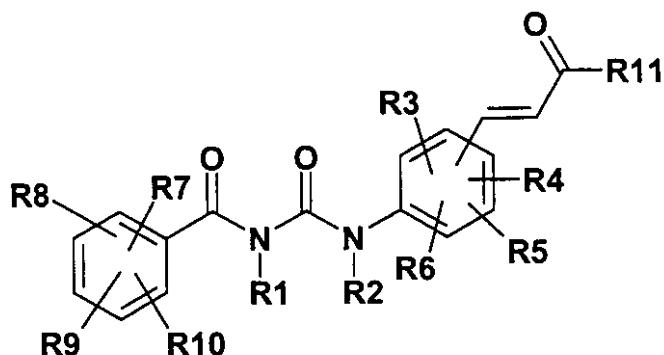
(54) 【発明の名称】 N-ペンゾイルウレイド桂皮酸誘導体、それらの製造法、およびそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



10

の化合物またはその生理学的に許容される塩。

上記式中、

R7、R8、R9およびR10は互いに独立してH、FまたはClであり；

R1、R2およびR6はHであり；

R3、R4およびR5は互いに独立してH、Cl、COOH、COO-(C₁-C₄)、アルキルまたはNHCOR

20

15であり；

R11はO - R12、N(R18)(R19)であり；

R12はHまたは(C₁ - C₄) - アルキルであり；

R18およびR19はHまたは(C₁ - C₄) - アルキルであり；

R15は(C₁ - C₄) - アルキル（ここでアルキルはCOOHにより置換されてもよい）、またはCOOHである。

【請求項2】

請求項1に記載の化合物を含有する医薬。

【請求項3】

2型糖尿病を治療するための医薬の製造における請求項1に記載の化合物の使用。 10

【請求項4】

血糖を低下させるための医薬の製造における請求項1に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はN - ベンゾイルウレイド桂皮酸誘導体およびそれらの生理学的に許容される塩および生理学的機能誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

EP 0 193 249(Duphar)は抗腫瘍活性を有するアシルカルボキシフェニル尿素誘導体を開示している。 20

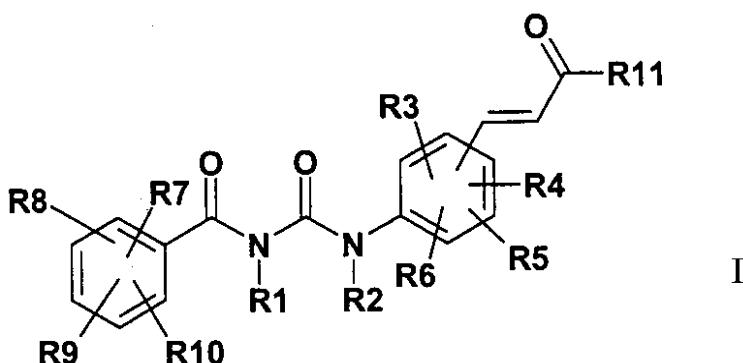
本発明は2型糖尿病を予防および治療するのに使用することができる化合物を提供することを目的とする。これに関して、本化合物は血糖値を大幅に下げることが期待される。

【発明の開示】

【0003】

したがって、本発明は式I

【化1】



[式中、R7、R8、R9およびR10は互いに独立してH、F、Cl、Br、OH、NO₂、CN、O - (C₁ - C₆) - アルキル、O - (C₂ - C₆) - アルケニル、O - (C₂ - C₆) - アルキニル、O - SO₂ - (C₁ - C₄) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₂ - C₆) - アルケニルまたは(C₂ - C₆) - アルキニルであり、ここでアルキル、アルケニルおよびアルキニルはF、ClまたはBrにより1回よりも多く置換されてもよく； 40

R1およびR2は互いに独立してH、(C₁ - C₆) - アルキルであり、ここでアルキルはOH、O - (C₁ - C₄) - アルキル、NH₂、NH(C₁ - C₄) - アルキルまたはN[(C₁ - C₆) - アルキル]₂、O - (C₁ - C₆) - アルキル、CO - (C₁ - C₆) - アルキル、COO - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキレン - COOHまたは(C₁ - C₆) - アルキレン - COO - (C₁ - C₆) - アルキルにより置換されてもよく；

【0004】

R3、R4、R5およびR6は互いに独立してH、F、Cl、Br、NO₂、CN、O - R12、S - R12、COO 50

R12、N(R13)(R14)、N(R13)COR15、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₂ - C₆) - アルキニル、(C₃ - C₇) - シクロアルキルまたは(C₃ - C₇) - シクロアルキル - (C₁ - C₄) - アルキレンであり、ここでアルキル、シクロアルキル、アルキレン、アルケニルおよびアルキニルはF、Cl、Br、OR12、COOR12またはN(R16)(R17)により1回より多く置換されてもよく；

R11はO - R12またはN(R18)(R19)であり；

R12はH、(C₁ - C₈) - アルキル、(C₂ - C₈) - アルケニル、(C₂ - C₈) - アルキニルであり、ここでアルキル、アルケニルおよびアルキニルはF、Cl、Br、OHまたはO - (C₁ - C₄) - アルキルにより1回より多く置換されてもよく；

【 0 0 0 5 】

R13およびR14は互いに独立してH、(C₁ - C₈) - アルキル、(C₂ - C₈) - アルケニル、(C₂ - C₈) - アルキニル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル - (C₁ - C₄) - アルキレン、COO - (C₁ - C₄) - アルキル、COO - (C₂ - C₄) - アルケニル、フェニルまたはSO₂ - フェニルであり、ここでフェニル環はF、Cl、CN、OH、(C₁ - C₆) - アルキル、O - (C₁ - C₆) - アルキル、CF₃、OCF₃、COOH、COO - (C₁ - C₆) - アルキルまたはCONH₂により2回まで置換されてもよく；または

R13およびR14基はそれらが結合している窒素原子と一緒にになってN、OまたはSの群からのヘテロ原子をさらに2個まで含有することができる3～7員の飽和複素環式環を形成し、ここで該複素環式環はF、Cl、Br、OH、オキソ、N(R20)(R21)または(C₁ - C₄) - アルキルにより3回まで置換されてもよく；

【 0 0 0 6 】

R16およびR17は互いに独立してH、(C₁ - C₈) - アルキル、(C₂ - C₈) - アルケニル、(C₂ - C₈) - アルキニル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル - (C₁ - C₄) - アルキレン、COO - (C₁ - C₄) - アルキル、COO - (C₂ - C₄) - アルケニル、フェニルまたはSO₂ - フェニルであり、ここでフェニル環はF、Cl、CN、OH、(C₁ - C₆) - アルキル、O - (C₁ - C₆) - アルキル、CF₃、OCF₃、COOH、COO - (C₁ - C₆) - アルキルまたはCONH₂により2回まで置換されてもよく；または

R16およびR17基はそれらが結合している窒素原子と一緒にになってN、OまたはSの群からのヘテロ原子をさらに2個まで含有することができる3～7員の飽和複素環式環を形成し、ここで該複素環式環はF、Cl、Br、OH、オキソ、N(R20)(R21)または(C₁ - C₄) - アルキルにより3回まで置換されてもよく；

【 0 0 0 7 】

R18、R19は互いに独立してH、(C₁ - C₈) - アルキル、(C₂ - C₈) - アルケニル、(C₂ - C₈) - アルキニル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル - (C₁ - C₄) - アルキレン、COO - (C₁ - C₄) - アルキル、COO - (C₂ - C₄) - アルケニル、フェニルまたはSO₂ - フェニルであり、ここでフェニル環はF、Cl、CN、OH、(C₁ - C₆) - アルキル、O - (C₁ - C₆) - アルキル、CF₃、OCF₃、COOH、COO - (C₁ - C₆) - アルキルまたはCONH₂により2回まで置換されてもよく；または

R18およびR19基はそれらが結合している窒素原子と一緒にになってN、OまたはSの群からのヘテロ原子をさらに2個まで含有することができる3～7員の飽和複素環式環を形成し、ここで該複素環式環はF、Cl、Br、OH、オキソ、N(R20)(R21)または(C₁ - C₄) - アルキルにより3回まで置換されてもよく；

【 0 0 0 8 】

R22およびR23は互いに独立してH、(C₁ - C₈) - アルキル、(C₂ - C₈) - アルケニル、(C₂ - C₈) - アルキニル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル - (C₁ - C₄) - アルキレン、COO - (C₁ - C₄) - アルキル、COO - (C₂ - C₄) - アルケニル、フェニルまたはSO₂ - フェニルであり、ここでフェニル環はF、Cl、CN、OH、(C₁ - C₆) - アルキル、O - (C₁ - C₆) - アルキル、CF₃、OCF₃、COOH、COO - (C₁ - C₆) - アルキルまたはCONH₂により2回まで置換されてもよく；または

R22およびR23基はそれらが結合している窒素原子と一緒にになってN、OまたはSの群か

10

20

30

40

50

らのヘテロ原子をさらに2個まで含有することができる3～7員の飽和複素環式環を形成し、ここで該複素環式環はF、Cl、Br、OH、オキソ、N(R20)(R21)または(C₁ - C₄) - アルキルにより3回まで置換されてもよく；

【0009】

R15は(C₁ - C₈) - アルキル、(C₂ - C₈) - アルケニル、(C₂ - C₈) - アルキニル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル - (C₁ - C₄) - アルキレンであり、ここでアルキル、シクロアルキル、アルキレン、アルケニルおよびアルキニルはF、NH₂、NH(C₁ - C₄) - アルキル、N[(C₁ - C₄) - アルキル]₂、OH、O - (C₁ - C₄) - アルキル、O - (C₂ - C₄) - アルケニルまたはO - CO - (C₁ - C₄) - アルキル、COOR12、CON(R13)(R14)、ヘテロアリール、(C₆ - C₁₀) - アリールまたは(C₆ - C₁₀) - アリール - (C₁ - C₄) - アルキレンにより1回より多く置換されてもよく、ヘテロアリールおよびアリールはO - (C₁ - C₄) - アルキルにより置換されてもよく、アルキルはF、FまたはClにより1回より多く置換されてもよく；

【0010】

R20およびR21は互いに独立してH、(C₁ - C₈) - アルキル、(C₂ - C₈) - アルケニル、(C₂ - C₈) - アルキニル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル - (C₁ - C₄) - アルキレン、COO - (C₁ - C₄) - アルキル、COO - (C₂ - C₄) - アルケニル、フェニルまたはSO₂ - フェニルであり、ここでフェニル環はF、Cl、CN、OH、(C₁ - C₆) - アルキル、O - (C₁ - C₆) - アルキル、CF₃、OCF₃、COOH、COO - (C₁ - C₆) - アルキルまたはCONH₂により2回まで置換されてもよい】

の化合物およびその生理学的に許容される塩に関する。

【0011】

好ましくは、1種またはそれ以上の基が次の意味を有する：すなわちR7、R8、R9およびR10は互いに独立してH、F、Cl、Br、OH、NO₂、CN、O - (C₁ - C₆) - アルキル、O - (C₂ - C₆) - アルケニル、O - (C₂ - C₆) - アルキニル、O - SO₂ - (C₁ - C₄) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₂ - C₆) - アルキニルであり、ここでアルキル、アルケニルおよびアルキニルはF、ClまたはBrにより1回より多く置換されてもよく；

R1およびR2はHであり；

R3、R4、R5およびR6は互いに独立してH、F、Cl、Br、NO₂、CN、O - R12、S - R12、COO R12、N(R13)(R14)、N(R13)COR15、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₂ - C₆) - アルキニル、(C₃ - C₇) - シクロアルキルまたは(C₃ - C₇) - シクロアルキル - (C₁ - C₄) - アルキレンであり、ここでアルキル、シクロアルキル、アルキレン、アルケニルおよびアルキニルはF、Cl、Br、OR12、COOR12またはN(R16)(R17)により1回より多く置換されてもよく；

R11はO - R12またはN(R18)(R19)であり；

R12はH、(C₁ - C₈) - アルキル、(C₂ - C₈) - アルケニル、(C₂ - C₈) - アルキニルであり、ここでアルキル、アルケニルおよびアルキニルはF、Cl、Br、OHまたはO - (C₁ - C₄) - アルキルにより1回より多く置換されてもよく、

【0012】

R13およびR14は互いに独立してH、(C₁ - C₈) - アルキル、(C₂ - C₈) - アルケニル、(C₂ - C₈) - アルキニル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル - (C₁ - C₄) - アルキレン、COO - (C₁ - C₄) - アルキル、COO - (C₂ - C₄) - アルケニル、フェニルまたはSO₂ - フェニルであり、ここでフェニル環はF、Cl、CN、OH、(C₁ - C₆) - アルキル、O - (C₁ - C₆) - アルキル、CF₃、OCF₃、COOH、COO - (C₁ - C₆) - アルキルまたはCONH₂により2回まで置換されてもよく；または

R13およびR14基はそれらが結合している窒素原子と一緒にになってN、OまたはSの群からのヘテロ原子をさらに2個まで含有することができる3～7員の飽和複素環式環を形成し、ここで該複素環式環はF、Cl、Br、OH、オキソ、N(R20)(R21)または(C₁ - C₄) - アルキルにより3回まで置換されてもよく；

【0013】

10

20

30

40

50

R16およびR17は互いに独立してH、(C₁ - C₈) - アルキル、(C₂ - C₈) - アルケニル、(C₂ - C₈) - アルキニル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル - (C₁ - C₄) - アルキレン、COO - (C₁ - C₄) - アルキル、COO - (C₂ - C₄) - アルケニル、フェニルまたはSO₂ - フェニルであり、ここでフェニル環はF、Cl、CN、OH、(C₁ - C₆) - アルキル、O - (C₁ - C₆) - アルキル、CF₃、OCF₃、COOH、COO - (C₁ - C₆) - アルキルまたはCONH₂により2回まで置換されてもよく；または

R16およびR17基はそれらが結合している窒素原子と一緒にになってN、OまたはSの群からのヘテロ原子をさらに2個まで含有することができる3~7員の飽和複素環式環を形成し、ここで該複素環式環はF、Cl、Br、OH、オキソ、N(R20)(R21)または(C₁ - C₄) - アルキルにより3回まで置換されてもよく；

10

【0014】

R18およびR19は互いに独立してH、(C₁ - C₈) - アルキル、(C₂ - C₈) - アルケニル、(C₂ - C₈) - アルキニル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル - (C₁ - C₄) - アルキレン、COO - (C₁ - C₄) - アルキル、COO - (C₂ - C₄) - アルケニル、フェニルまたはSO₂ - フェニルであり、ここでフェニル環はF、Cl、CN、OH、(C₁ - C₆) - アルキル、O - (C₁ - C₆) - アルキル、CF₃、OCF₃、COOH、COO - (C₁ - C₆) - アルキルまたはCONH₂により2回まで置換されてもよく；または

R18およびR19基はそれらが結合している窒素原子と一緒にになってN、OまたはSの群からのヘテロ原子をさらに2個まで含有することができる3~7員の飽和複素環式環を形成し、ここで該複素環式環はF、Cl、Br、OH、オキソ、N(R20)(R21)または(C₁ - C₄) - アルキルにより3回まで置換されてもよく；

20

【0015】

R22およびR23は互いに独立してH、(C₁ - C₈) - アルキル、(C₂ - C₈) - アルケニル、(C₂ - C₈) - アルキニル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル - (C₁ - C₄) - アルキレン、COO - (C₁ - C₄) - アルキル、COO - (C₂ - C₄) - アルケニル、フェニルまたはSO₂ - フェニルであり、ここでフェニル環はF、Cl、CN、OH、(C₁ - C₆) - アルキル、O - (C₁ - C₆) - アルキル、CF₃、OCF₃、COOH、COO - (C₁ - C₆) - アルキルまたはCONH₂により2回まで置換されてもよく；または

R22およびR23基はそれらが結合している窒素原子と一緒にになってN、OまたはSの群からのヘテロ原子をさらに2個まで含有することができる3~7員の飽和複素環式環を形成し、ここで該複素環式環はF、Cl、Br、OH、オキソ、N(R20)(R21)または(C₁ - C₄) - アルキルにより3回まで置換されてもよく；

30

【0016】

R15は(C₁ - C₈) - アルキル、(C₂ - C₈) - アルケニル、(C₂ - C₈) - アルキニル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル - (C₁ - C₄) - アルキレンであり、ここでアルキル、シクロアルキル、アルキレン、アルケニルおよびアルキニルはF、NH₂、NH(C₁ - C₄) - アルキル、N[(C₁ - C₄) - アルキル]₂、OH、O - (C₁ - C₄) - アルキル、O - (C₂ - C₄) - アルケニル)またはO - CO - (C₁ - C₄) - アルキル、COOR12、CON(R13)(R14)、ヘテロアリール、(C₆ - C₁₀) - アリール、(C₆ - C₁₀) - アリール - (C₁ - C₄) - アルキレンにより1回より多く置換されてもよく、ヘテロアリールおよびアリールはO - (C₁ - C₄) - アルキルにより置換されてもよく、アルキルはF、FまたはClにより1回より多く置換されてもよく；

40

【0017】

R20およびR21は互いに独立してH、(C₁ - C₈) - アルキル、(C₂ - C₈) - アルケニル、(C₂ - C₈) - アルキニル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル - (C₁ - C₄) - アルキレン、COO - (C₁ - C₄) - アルキル、COO - (C₂ - C₄) - アルケニル、フェニルまたはSO₂ - フェニルであり、ここでフェニル環はF、Cl、CN、OH、(C₁ - C₆) - アルキル、O - (C₁ - C₆) - アルキル、CF₃、OCF₃、COOH、COO - (C₁ - C₆) - アルキルまたはCONH₂により2回まで置換されてもよい、式Iの化合物およびその生理学的に許容される塩である。

【0018】

特に好ましくは、1種またはそれ以上の基が次の意味を有する：すなわちR7、R8、R9お

50

およびR10は互いに独立してH、FまたはClであり；

R1、R2およびR6はHであり；

R3、R4、R5およびR6は互いに独立してH、Cl、COOH、COO-(C₁-C₄)-アルキルまたはNHCOR15であり；

R11はO-R12、N(R18)(R19)であり；

R12はHまたは(C₁-C₄)-アルキルであり；

R18およびR19はHまたは(C₁-C₄)-アルキルであり；

R15は(C₁-C₄)-アルキル(ここでアルキルはCOOHにより置換されてもよい)、またはCOO-Hである、式Iの化合物およびその生理学的に許容される塩である。

【0019】

10

置換基R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、R8、R9、R10、R11、R12、R13、R14、R15、R16、R17、R18、R19、R20、R21、R22またはR23のアルキル基は直鎖状または分枝状である。

式Iの化合物にO-R12のような基または置換基が複数存在する場合、それらはすべて互いに独立して同一または異なって所与の意味を有する。

【0020】

本発明はラセミ化合物、ラセミ混合物および純粋なエナンチオマー形態の式Iの化合物、並びにそれらのジアステレオマーおよびその混合物に関する。

【0021】

薬学的に許容される塩は出発化合物または基本化合物と比べて水溶性が高いため、特に医療用として適している。これらの塩は薬学的に許容されるアニオンまたはカチオンを有する。本発明の化合物の適当な薬学的に許容される酸付加塩は塩酸、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、さらに酢酸、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-トルエンスルホン酸および酒石酸のような有機酸の塩である。適当な薬学的に許容される塩基性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)、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)、トロメタモール(2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール)、ジエタノールアミン、リシンまたはエチレンジアミンである。

【0022】

20

薬学的に許容されないアニオンを含有する塩、例えばトリフルオロ酢酸塩もまた薬学的に許容される塩を製造または精製するための、そして/または非治療的に、例えばインビトロで使用される有用な中間体として本発明の範囲内である。

【0023】

本明細書で使用される「生理学的機能誘導体」なる用語は本発明の式Iの化合物の生理学的に許容される誘導体、例えばヒトのような哺乳動物に投与されると式Iの化合物またはその活性代謝物を(直接または間接的に)生成することができるエステルを意味する。

【0024】

生理学的機能誘導体はまた、例えばH. OkadaらのChem. Pharm. Bull., 42, 57~61(1994年)に記載のような本発明の化合物のプロドラッグを包含する。このようなプロドラッグはインビオで代謝されて本発明の化合物を与えることができる。これらのプロドラッグは自ら活性であってもなくてもよい。

【0025】

本発明の化合物は様々な多形形態、例えば無定形および結晶質の多形形態で存在してもよい。本発明の化合物の多形形態はすべて本発明の範囲内であり、本発明の別の側面である。

【0026】

以後、「式Iの化合物」へのすべての言及は上記の式Iの化合物、並びに本明細書に記載したそれらの塩、溶媒和物および生理学的機能誘導体を意味する。式(I)の化合物は他の活性化合物と組合せて投与することもできる。

40

50

【 0 0 2 7 】

所望の生物学的効果を達成するために必要な式 I の化合物の量は幾つかの要因、例えば選択される特定の化合物、使用目的、投与方法および患者の臨床症状に依存する。一般に、1日の投与量は1日につき体重1キログラムあたり0.3mg～100mg(典型的には3～50mg)の範囲内であり、例えば3～10mg / kg / 日である。静脈内投与量は、例えば0.3mg～1.0mg / kgの範囲内であり、この投与量は便宜上、1分につき1キログラムあたり10ng～100ngの注入により投与することができる。これらの目的に適した注入液は、例えば1ミリリットルにつき0.1ng～10mg、典型的には1ng～10mgを含有する。個々の投与量は例えば1mg～10gの活性化合物を含有する。したがって、注射用アンプルは例えば1mg～100mgを含有し、経口投与可能な個別投与製剤、例えば錠剤またはカプセル剤は例えば1.0～1000mg、典型的には10～600mgを含有する。上記症状の治療において、式 I の化合物はそのまま化合物として使用できるが、好ましくは医薬組成物形態で許容される添加剤と一緒に存在する。添加剤は当然、組成物の他の成分と適合し、患者の健康にとって有害でないという意味で許容されるものでなければならない。添加剤は固体または液体または両方であってよく、好ましくは化合物と一緒に個別投与単位、例えば錠剤として製剤化され、当該製剤は0.05重量%～95重量%の活性化合物を含有する。他の薬学的に活性な物質、例えば他の式 I の化合物もまた存在してよい。本発明の医薬組成物は本質的に各成分を薬理学的に許容される添加剤および/または補助物質と混合することからなる既知の製薬法により製造することができる。

【 0 0 2 8 】

本発明の医薬組成物は経口、経腸、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)投与に適したものであるが、最適な投与方法はそれぞれの個々の場合において治療する症状の性質および程度、並びにそれぞれの場合において使用する式 I の化合物の性質に依存する。被覆製剤および被覆された遅延放出製剤もまた本発明の範囲内である。耐酸性および胃液耐性である製剤が好ましい。適當な胃液耐性被覆に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アニオン性ポリマーがある。

【 0 0 2 9 】

経口投与に適した医薬化合物はそれぞれ所定量の式 I の化合物を含有するカプセル剤、カシェ剤、サッキング(sucking)錠または錠剤；粉末または顆粒剤；水性または非水性液体中の液剤または懸濁剤；または水中油型または油中水型乳剤のような別個の単位で存在することができる。すでに述べたように、これらの組成物は活性化合物および添加剤(1種またはそれ以上の追加成分からなる)を接触させる工程を含む適當な製薬法を使用して製造することができる。一般に、組成物は活性化合物を液体および/または微粉固体の添加剤と均一かつ均質に混合することにより製造され、その後製品は必要に応じて成形される。すなわち、例えば錠剤は化合物の粉末または顆粒を適當ならば1種またはそれ以上の追加成分と一緒に圧縮または成形することにより製造することができる。圧縮錠剤は粉末または顆粒のようなさらさらした形態の化合物を適當ならば結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤および/または(幾つかの)界面活性剤/分散剤と混合して適當な機械でタブレット成形することにより製造することができる。成形錠剤は不活性液体の希釈剤で湿らした微粉化合物を適當な機械で成形することにより製造することができる。

【 0 0 3 0 】

経口(舌下)投与に適した医薬組成物には式 I の化合物を芳香剤、通常はスクロースおよびアラビアゴムまたはトラガカントゴムと一緒に含有するサッキング錠、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ゴムのような不活性基剤中の化合物からなるトローチがある。

【 0 0 3 1 】

好ましくは、非経口投与に適した医薬組成物には式 I の化合物を含有し、好ましくは対象とする受容者の血液と等張である無菌の水性製剤がある。これらの製剤は好ましくは静

10

20

30

40

50

脈内投与されるが、投与は皮下、筋肉内または皮内注射により行なうこともできる。これらの製剤は好ましくは化合物を水と混合し、得られる溶液を無菌にし、血液と等張することにより製造することができる。一般に、本発明の注射可能な組成物は0.1~5重量%の活性化合物を含有する。

【0032】

経腸投与に適した医薬組成物は好ましくは個別の投与量の坐剤として存在する。これらは式Iの化合物を1種またはそれ以上の慣用の固体添加剤、例えばカカオ脂と混合し、得られる混合物を成形することにより製造することができる。

【0033】

皮膚への局所投与に適した医薬組成物は好ましくは軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、ペースト剤、スプレー剤、エアゾル剤または油剤として存在する。使用することができる賦形剤はワセリン、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合せである。活性化合物は一般に組成物の0.1~15重量%、例えば0.5~2重量%の濃度で存在する。

【0034】

経皮投与もまた可能である。経皮投与に適した医薬組成物は患者の表皮と長時間密接に接触させるのに適した単一の硬膏剤として存在してもよい。このような硬膏剤は便宜上、水溶液中で活性化合物を含有し、それを適當ならば粘着剤中で緩衝化、溶解および/または分散するか、またはポリマーに分散させる。適當な活性化合物濃度は約1%~35%、好ましくは約3%~15%である。特定の可能性として、活性化合物は、例えばPharmaceutical Research, 2(6), 318(1986年)に記載のようにエレクトロトランスポート法またはイオン泳動法により放出させることができる。

【0035】

組合せ製剤において追加の活性化合物として使用するのに適したもののは、Rote Liste[Red List], 2001, 第12章で挙げられたすべての抗糖尿病薬である。これらは特に相乗効果を改善するために本発明の式Iの化合物と組合せることができる。活性化合物の組合せは患者に対して活性化合物を別々に、または幾つかの活性化合物が単一の医薬組成物中に存在する組合せ製剤の形態で投与することができる。下記の活性化合物の多くはUSP Dictionary of USAN and International Drug Names, US薬局方, Rockville 2001に開示されている。抗糖尿病薬にはインシュリンおよびインシュリン誘導体、例えばLantus(登録商標)(HY PERLINK <http://www.lantus.com> www.lantus.comを参照)またはHMR 1964、急速に作用するインシュリン(US 6,221,633を参照)、Novo Nordisk A/SのWO 98/08871に開示されているようなGLP-1誘導体、および経口的に有効である血糖降下活性化合物がある。

【0036】

経口的に有効である血糖降下活性化合物は好ましくは、スルホニル尿素、ビグアニジン、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、グルカゴン拮抗薬、GLP-1作動薬、Novo Nordisk A/SのWO 97/26265およびWO 99/03861に開示されているようなカルシウムチャネル開放剤、インシュリン増感剤、グルコース新生および/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、グルコース摂取の調節物質、抗高脂血症活性化合物および抗脂血症活性化合物のような脂質代謝を変える化合物、食物摂取量を減らす化合物、PPARおよびPXRの作動薬、並びに細胞のATP依存性カリウムチャネルに作用する活性化合物である。

【0037】

本発明の一態様において、式Iの化合物はシンバスタチン、フルバスタチン、プラバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチンまたはロスバスタチンのようなHMG-CoA還元酵素阻害剤と組合せて投与される。

本発明の一態様において、式Iの化合物はエゼチミベ、チクエシド(tiqueside)、パマクエシド(pamaqueside)のようなコレステロール吸収阻害剤と組合せて投与される。

本発明の一態様において、式Iの化合物はロシグリタゾン、ピオグリタゾン、JTT-501またはGI 262570のようなPPARガンマ作動薬と組合せて投与される。

10

20

30

40

50

【0038】

本発明の一態様において、式Iの化合物はGW 9578またはGW 7647のようなPPARアルファ作動薬と組合せて投与される。

本発明の一態様において、式Iの化合物はGW 1536、AVE 8042、AVE 8134もしくはAVE 0 847、またはPCT/US00/11833、PCT/US00/11490もしくはDE10142734.4に記載のような混合PPARアルファ / ガンマ作動薬と組合せて投与される。

本発明の一態様において、式Iの化合物はフェノフィブラーート、クロフィブラーート、ベザフィブラーートのようなフィブラーートと組合せて投与される。

本発明の一態様において、式Iの化合物はインプリタピド(implitapide)、BMS - 201038またはR - 103757のようなMTP阻害剤と組合せて投与される。 10

【0039】

本発明の一態様において、式Iの化合物はHMR 1741のような胆汁酸吸収阻害剤(例えばUS 6,245,744またはUS 6,221,897を参照)と組合せて投与される。

本発明の一態様において、式Iの化合物はJTT - 705のようなCETP阻害剤と組合せて投与される。

本発明の一態様において、式Iの化合物はコレステラミンまたはコレセベラムのようなポリマー性胆汁酸吸着剤と組合せて投与される。

本発明の一態様において、式Iの化合物はHMR1171またはHMR1586のようなLDL受容体誘導物質(US 6,342,512を参照)と組合せて投与される。 20

【0040】

本発明の一態様において、式Iの化合物はアバシミブ(avasimibe)のようなACAT阻害剤と組合せて投与される。

本発明の一態様において、式Iの化合物はOPC - 14117のような抗酸化剤と組合せて投与される。

本発明の一態様において、式Iの化合物はNO - 1886のようなリポタンパク質リバーゼ阻害剤と組合せて投与される。

本発明の一態様において、式Iの化合物はSB - 204990のようなATPクエン酸リアーゼ阻害剤と組合せて投与される。 20

【0041】

本発明の一態様において、式Iの化合物はBMS - 188494のようなスクアレン合成酵素阻害剤と組合せて投与される。 30

本発明の一態様において、式Iの化合物はCI - 1027またはニコチン酸のようなリポタンパク質(a)拮抗薬と組合せて投与される。

本発明の一態様において、式Iの化合物はオルリストット(orlistat)のようなリバーゼ阻害剤と組合せて投与される。

本発明の一態様において、式Iの化合物はインシュリンと組合せて投与される。

【0042】

ある態様において、式Iの化合物はトルブタミド、グリベンクラミド、グリビジドまたはグリメビリドのようなスルホニル尿素と組合せて投与される。

ある態様において、式Iの化合物はメトホルミンのようなビグアニドと組合せて投与される。 40

【0043】

さらに他の態様において、式Iの化合物はレパグリニド(repaglinide)のようなメグリチニド(meglitinide)と組合せて投与される。

ある態様において、式Iの化合物はトログリタゾン、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のWO 97/41097に開示されている化合物、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のようなチアゾリジンジオンと組合せて投与される。

ある態様において、式Iの化合物はミグリトールまたはアカルボースのような - グル 50

コシダーゼ阻害剤と組合せて投与される。

【0044】

ある態様において、式Iの化合物はトルブタミド、グリベンクラミド、グリピジド、グリメピリドまたはレパグリニドのような 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と組合せて投与される。

ある態様において、式Iの化合物は1種またはそれ以上の上記化合物と組合せて、例えばスルホニル尿素およびメトホルミン、スルホニル尿素およびアカルボース、レパグリニドおよびメトホルミン、インシュリンおよびスルホニル尿素、インシュリンおよびメトホルミン、インシュリンおよびトログリタゾン、インシュリンおよびロバスタチンなどと組合せて投与される。

10

【0045】

他の態様において、式Iの化合物はCART調節物質(Asakawa. Aらの “ Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice ” : Hormone and Metabolic Research, 33(9), 554 ~ 558 (2001年) を参照)、NPY拮抗薬、例えばナフタレン - 1 - スルホン酸[4 - [(4 - アミノキナゾリン - 2 - イルアミノ)メチル]シクロヘキシルメチル]アミド塩酸塩(CGP71683A)、MC4作動薬(例えば1 - アミノ - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - カルボン酸[2 - (3a - ベンジル - 2 - メチル - 3 - オキソ - 2,3,3a,4,6,7 - ヘキサヒドロピラゾロ[4,3 - c]ピリジン - 5 - イル) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - オキソエチル]アミド ; (WO01/91752))、オレキシン拮抗薬(例えば1 - (2 - メチルベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 3 - [1,5]ナフチリジン - 4 - イル尿素塩酸塩(SB - 334867 - A))、H3作動薬(3 - シクロヘキシル - 1 - (4,4 - ジメチル - 1,4,6,7 - テトラヒドロイミダゾ[4,5 - c]ピリジン - 5 - イル) - プロパン - 1 - オンシュウ酸塩(WO 00/63208))；TNF作動薬、CRF拮抗薬(例えば[2 - メチル - 9 - (2,4,6 - トリメチルフェニル) - 9H - 1,3,9 - トリアザフルオレン - 4 - イル]ジプロピルアミン(WO 00/66585))、CRF BP拮抗薬(例えばウロコルチン)、ウロコルチン作動薬、3 - 作動薬(例えば1 - (4 - クロロ - 3 - メタンスルホニルメチルフェニル) - 2 - [2 - (2,3 - ジメチル - 1H - インドール - 6 - イルオキシ)エチルアミノ]エタノール塩酸塩(WO 01/83451))、MSH(メラニン細胞刺激ホルモン)作動薬、CCK - A作動薬(例えば[2 - [4 - (4 - クロロ - 2,5 - ジメトキシフェニル) - 5 - (2 - シクロヘキシルエチル)チアゾール - 2 - イルカルバモイル] - 5,7 - ジメチルインドール - 1 - イル]酢酸トリフルオロ酢酸塩(WO 99/15525))；セロトニン再吸収阻害剤(例えばデキスフェンフルラミン)、混合セロトニン化合物およびノルアドレナリン作動性化合物(例えばWO 00/71549)、5HT作動薬、例えば1 - (3 - エチルベンゾフラン - 7 - イル)ピペラジンシュウ酸塩(WO 01/09111)、ボンベシン作動薬、ガラニン拮抗薬、成長ホルモン(例えばヒト成長ホルモン)、成長ホルモン放出化合物(t - ブチル6 - ベンジルオキシ - 1 - (2 - ジイソプロピルアミノエチルカルバモイル) - 3,4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - カルボキシレート(WO 01/85695))、TRH作動薬(例えばEP 0 462 884を参照)、脱共役タンパク質2 - または3 - 調節物質、レプチン作動薬(Lee, Daniel W. ; Leinung, Matthew C. ; Rozhavskaya - Arena, Marina ; Grasso, Patriciaの「Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity」, Drugs of the Future, 26(9), 873 ~ 881(2001年)を参照)、DA作動薬(プロモクリプチン、ドプレキシン(doprexin))、リバーゼ / アミラーゼ阻害剤(例えばWO 00/40569)、PPAR調節物質(例えばWO 00/78312)、RXR調節物質またはTR - 作動薬と組合せて投与される。

20

【0046】

本発明の一態様において、追加の活性化合物はレプチンである：例えば、Salvador, Javier ; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gemaの「Perspectives in the therapeutic use of leptin」, Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2(10), 1615 ~ 1622(2001)を参照。

30

ある態様において、追加の活性化合物はデキサンフェタミンまたはアンフェタミンである。

ある態様において、追加の活性化合物はフェンフルラミンまたはデキスフェンフルラミンである。

40

50

【 0 0 4 7 】

さらに他の態様において、追加の活性化合物はシブトラミンである。

ある態様において、追加の活性化合物はオルリストットである。

ある態様において、追加の活性化合物はマジンドールまたはフェンテルミンである。

【 0 0 4 8 】

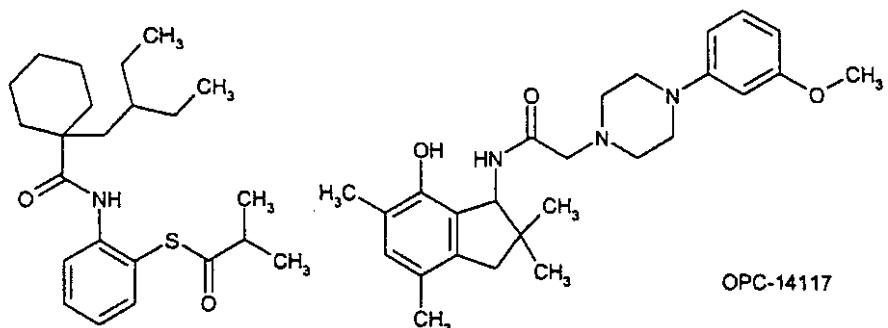
ある態様において、式Iの化合物はバルク材料、好ましくは不溶性バルク材料(Carob/C aromax(登録商標)(Zunft H Jらの「Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia」, ADVANCES IN THERAPY, 18(5), 230~6 (2001年9月~10月) を参照; CaromaxはNutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients(Industriepark Hochst, 65926 Frankfurt/Main)社製のカロブ含有製品である)と組合せて投与される。Caromax(登録商標)との組合せは単一製剤で、または式Iの化合物およびCaromax(登録商標)を別々に投与することができる。これに関して、Caromax(登録商標)はパン製品またはミューズリーバーのような食料品の形態でも投与することができる。10

【 0 0 4 9 】

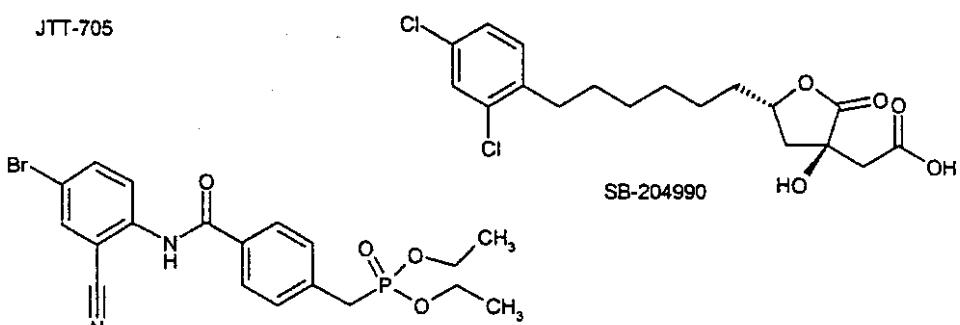
本発明の化合物と1種またはそれ以上の前記化合物、さらに所望により1種またはそれ以上の薬理学的に活性な物質との適当な組合せは、それぞれ本発明の保護範囲内にあるとみなされることは理解されよう。

【 0 0 5 0 】

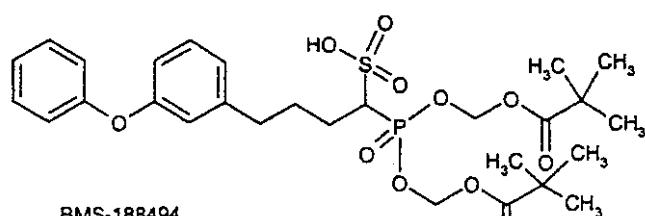
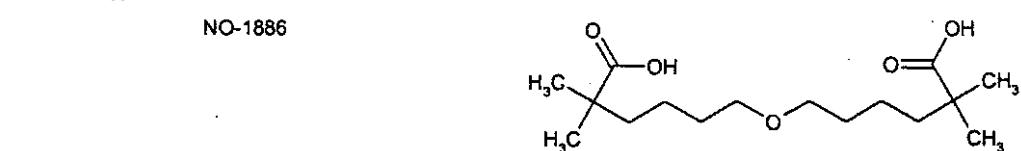
【化 2】



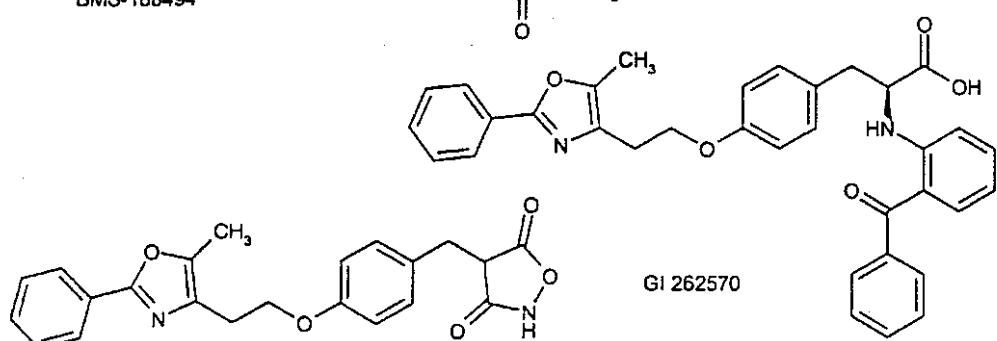
10



20



30



40

【0051】

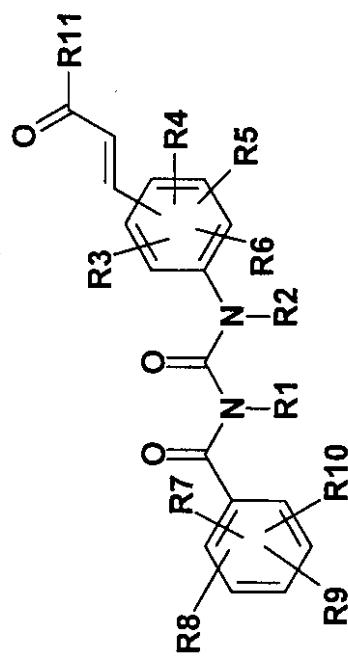
次の実施例により本発明を説明するが、本発明はこれらに限定されない。

【実施例】

【0052】

【表1】

表1：式Iの化合物例



実施例	R7, R8, R9, R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	結合位置	R11	M*
1	4-Cl, 2-F, H, H	H	H	H	H		H	C-2	OH	ok
2	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	H	H		H	C-2	OH	ok
3	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-H	5-NHCOCH ₃	6-H	C-2	OH	ok
4	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-H	5-NHCOOCOOH	6-H	C-2	OH	ok
5	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-H	5-NHCOCH ₂ COOH	6-H	C-2	OH	ok
6	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-H	5-NHCO(CH ₂) ₂ COOH	6-H	C-2	OH	ok
7	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-COOH	5-H	6-H	C-2	OH	ok
8	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	2-Cl	3-H	4-H	6-H	C-5	OH	ok

【0053】

10

20

30

40

50

【表2】

	9 4-Cl, 2-F, H, H	H	H	2-Cl	3-H	4-H	6-H	C-5	OH	OK
10	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-H	5-H	6-H	C-2	OCH ₃	OK
11	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-COOCH ₃	5-H	6-H	C-2	OCH ₃	OK
12	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-COOH	5-H	6-H	C-2	OCH ₃	OK
13	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	H	H	H	H	C-2	N(CH ₃) ₂	OK
14	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	H	H	H	H	C-2	NH ₂	OK

* MS の ok は質量スペクトルまたは HPLC/MS を測定し、このスペクトルで分子ピーク(分子の質量 + H⁺)が検出されたことを意味する。

表1 (続き)

式Iの化合物は糖代謝における有益な効果を特徴としており、特に血糖値を下げ、2型糖尿病を治療するのに適している。したがって、本化合物は単独で、または他の血糖降下活性化合物(抗糖尿病薬)と組合せて使用することができる。

【0055】

式Iの化合物はさらに腎症、網膜症、神経障害および心筋梗塞のような糖尿病性合併症、心筋梗塞、末梢動脈閉塞性疾患、血栓症、動脈硬化症、X症候群、肥満症、炎症、免疫疾患、自己免疫疾患、例えばAIDS、喘息、骨粗鬆症、ガン、乾癬、アルツハイマー病、統合失調症および感染症を治療するのに適している。

【0056】

本化合物の活性は次のようにして試験した。

10

グリコーゲンホスホリラーゼaの活性試験

活性形態のグリコーゲンホスホリラーゼ(GPa)の活性における化合物の効果は無機リン酸塩の遊離を定量してグルコース1-リン酸からのグリコーゲン合成を監視することにより逆方向に測定した。すべての反応は96-ウェルのマイクロプレート(ハーフエリアプレート, Costar No. 3696)で二重反復測定として行ない、Multiskan Ascent Elisa Reader(Lab Systems, フィンランド)を使用して下記の波長で反応生成物の生成による吸収の変化を測定した。逆方向でGPaの酵素活性を測定するために、Engersらの一般法(Engers HD, Sechosky S, Madsen NB, Can J Biochem, 48(7), 746~754(1970年7月))に次の変更を加えてグルコース1-リン酸のグリコーゲンおよび無機リン酸塩への変換を測定した：緩衝溶液E(25mMのD-グリセロホスフェート、pH7.0、1mMのEDTAおよび1mMのジチオスレート)に溶解したヒトグリコーゲンホスホリラーゼa(例えば0.76mg/mlのタンパク質を含有する)(Aventis Pharma Deutschland社)を緩衝剤T(50mMのヘペス、pH7.0、100mMのKCl、2.5mMのEDTA、2.5mMのMgCl₂・6H₂O)で希釈し、5mg/mlのグリコーゲンを添加して10μgのタンパク質/mlの濃度にした。試験物質を10mMのDMSO溶液として調製し、緩衝液Tで50μMに希釈した。この溶液(10μl)に、緩衝液Tに溶解した10μlの37.5mMグルコースおよび5mg/mlのグリコーゲン、さらに10μlのヒトグリコーゲンホスホリラーゼa溶液(10μgのタンパク質/ml)および20μlの2.5mMグルコース1-リン酸を加えた。試験物質が存在しない基準値のグリコーゲンホスホリラーゼa活性を10μlの緩衝液T(0.1%DMSO)を加えることにより測定した。混合物を室温で40分間インキュベートし、Drueckesらの一般法(Drueckes P, Schinzel R, Palm D, Anal Biochem, 1, 230(1), 173~177(1995年9月))に次の変更を加えて遊離した無機リン酸塩を測定した：7.3mMのモリブデン酸アンモニウム、10.9mMの酢酸亜鉛、3.6%アスコルビン酸および0.9%SDSの停止液(50μl)を酵素混合物(50μl)に加えた。45℃で60分間インキュベーションした後、吸収を820nmで測定した。バックグラウンドの吸収を測定するために、別の試験でグルコース1-リン酸溶液を加えた直後に停止液を加えた。この試験はインピトロでの試験物質によるグリコーゲンホスホリラーゼaの阻害を測定するために濃度が10μMの試験物質を使用して行なった。

【0057】

20

30

【表3】

表2：生物活性

実施例	10 μMでの阻害率(%)
1	100
2	101
3	95
4	95
5	96
6	92
7	96

実施例	10 μMでの阻害率(%)
8	96
9	84
10	83
11	91
12	104
13	91
14	90

【0058】

表から、式Iの化合物はグリコーゲンホスホリラーゼaの活性を阻害し、そのため血糖値を下げるのに良く適していることがわかる。これらは特に2型糖尿病の予防および治療に適している。

幾つかの化合物の製造について下記で詳細に説明する；残りの式Iの化合物もまた同様にして得られた。

【0059】

実施例2

3 - {2 - [3 - (2 - クロロ - 4,5 - ジフルオロベンゾイル)ウレイド]フェニル}アクリル酸

a) 2 - クロロ - 4,5 - ジフルオロベンゾイルイソシアネート

2 - クロロ - 4,5 - ジフルオロベンズアミドをジクロロメタンに溶解し、その後1.5当量の塩化オキサリルを加え、混合物を16時間加熱還流した。次に、反応混合物を高真空下で濃縮し、さらに精製することなく工程bで使用した。

【0060】

b) 3 - {2 - [3 - (2 - クロロ - 4,5 - ジフルオロベンゾイル)ウレイド]フェニル}アクリル酸

アセトニトリル6ml中における工程aからの2 - クロロ - 4,5 - ジフルオロベンゾイルイソシアネート0.76g(3.5ミリモル)を3 - (2 - アミノフェニル)アクリル酸0.41g(2.5ミリモル)に加え、混合物を40℃で2時間反応させた。混合物を室温まで冷却し、沈殿物を吸引ろ過し、アセトニトリルで2回洗浄し、吸引乾燥し、乾燥した。所望の生成物0.72g(76%)を得た。

融点：188.5、分解。

【0061】

実施例2と同様にして実施例1、8、9および10の化合物を相当するアミノアクリル酸および相当するイソシアネートから製造した。

【0062】

実施例3

3 - {4 - アセチルアミノ - 2 - [3 - (2 - クロロ - 4,5 - ジフルオロベンゾイル)ウレイド]フェニル}アクリル酸

a) メチル3 - [2 - [3 - (2 - クロロ - 4,5 - ジフルオロベンゾイル)ウレイド] - 4 - ニトロフェニル]アクリレート

メチル3 - (2 - アミノ - 4 - ニトロフェニル)アクリレート1.0g(4.5ミリモル)(メチル3 - (2 - アミノフェニル)アクリレートを濃硫酸中の硝酸尿素で硝化することにより製造した)

10

20

30

40

50

をアセトニトリル6ml中で2-クロロ-4,5-ジフルオロベンゾイルイソシアネート0.98g(4.5ミリモル)(実施例2a)と反応させ、その反応混合物を室温で30分間攪拌した。沈殿物を吸引ろ過し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥した。所望の生成物1.9g(96%)を得た。

【0063】

b) メチル3-[4-アミノ-2-[3-(2-クロロ-4,5-ジフルオロベンゾイル)ウレイド]フェニル]アクリレート

メチル3-[2-[3-(2-クロロ-4,5-ジフルオロベンゾイル)ウレイド]-4-ニトロフェニル]アクリレート1.9g(4.3ミリモル)を酢酸エチル100ml中で沸騰温度まで加熱し、SnCl₂-水和物4.86g(21.6ミリモル)を加えた。1時間後、混合物を室温まで冷却し、10%炭酸水素ナトリウム溶液を使用してpH8に調整した。得られた沈殿物を吸引ろ過し、メタノールで洗浄した。有機相をH₂Oで2回洗浄し、乾燥し、真空下で濃縮した。得られた生成物をさらに精製することなく工程cで使用した。

【0064】

c) メチル3-[4-アセチルアミノ-2-[3-(2-クロロ-4,5-ジフルオロベンゾイル)ウレイド]フェニル]アクリレート

N-メチルピロリドン6ml、炭酸セシウム1.11g(3.4ミリモル)および塩化アセチル0.27g(3.4ミリモル)をメチル3-[4-アミノ-2-[3-(2-クロロ-4,5-ジフルオロベンゾイル)ウレイド]フェニル]アクリレート0.70g(1.7ミリモル)に加え、混合物を室温で30分間攪拌した。次に、それをH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相をH₂Oで洗浄し、乾燥し、濃縮した。所望の生成物0.65g(85%)を得た。

【0065】

d) 3-[4-アセチルアミノ-2-[3-(2-クロロ-4,5-ジフルオロベンゾイル)ウレイド]フェニル]アクリル酸

メチル3-[4-アセチルアミノ-2-[3-(2-クロロ-4,5-ジフルオロベンゾイル)ウレイド]フェニル]アクリレート0.65g(1.4ミリモル)をテトラヒドロフラン8mlに溶解し、H₂O 8mlおよび水酸化リチウム0.17g(7.2ミリモル)を加えた。室温で15時間後、混合物を2N塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥し、濃縮し、ジエチルエーテルと一緒に攪拌した。得られた沈殿物を吸引ろ過し、所望の生成物77mg(13%)を得た。

融点：196℃、分解。

30

【0066】

実施例7

4-[3-(2-クロロ-4,5-ジフルオロベンゾイル)ウレイド]-3-(2-メトキシカルボニルビニル)安息香酸

メチル4-[3-(2-クロロ-4,5-ジフルオロベンゾイル)ウレイド]-3-(2-メトキシカルボニルビニル)ベンゾエート0.22g(0.5ミリモル)(実施例11c)をTHF 10mlに溶解し、その後H₂O 10mlおよび水酸化リチウム0.06g(2.4ミリモル)を加えた。2時間後、混合物を2N塩酸で酸性にした；次に、これを酢酸エチルで抽出し、濃縮した。分取用HPLC(カラム：Waters Xterra(登録商標)MS C₁₈、5μm、30×100mm、移動相：A：H₂O+0.2%トリフルオロ酢酸、B：アセトニトリル、グラジエント溶離：2.5分間の90%A/10%B～17.5分間の10%A/90%B)により処理した後、所望の生成物0.02g(10%)を得た。

融点：99℃。

40

【0067】

実施例11

メチル4-[3-(2-クロロ-4,5-ジフルオロベンゾイル)ウレイド]-3-(2-メトキシカルボニル-ビニル)ベンゾエート

a) メチル4-アミノ-3-ヨードベンゾエート

メチル4-アミノベンゾエート10.4g(68.8ミリモル)を酢酸100mlに溶解し、酢酸100ml中の一塩化沃素11.17g(68.8ミリモル)を加えた。これに関して、反応温度を30℃まで上げた。室温で1時間後、混合物を10%炭酸水素ナトリウム溶液に注ぎ、その全部をジクロロメ

50

タンで抽出した；有機相を乾燥し、濃縮した。所望の生成物14g(73%)を得た。

【0068】

b) メチル4 - アミノ - 3 - (2 - メトキシカルボニルビニル)ベンゾエート

メチル4 - アミノ - 3 - ヨードベンゾエート0.5g(1.8ミリモル)、アクリル酸メチル1.1当量、炭酸セシウム2.5当量、(ⁿBu)₄NHSO₄ 1当量、トリフェニルホスフィン0.1当量、酢酸パラジウム0.1当量、アセトニトリル2mlおよびH₂O 2mlをアルゴン雰囲気下、120 および140ワットのマイクロ波で5分間加熱した。酢酸エチルを反応混合物に加え、その全部をH₂Oで洗浄し、乾燥し、濃縮した。これから所望の生成物0.3g(71%)を得、それをさらに精製することなく工程cで反応させた。

【0069】

10

c) メチル4 - [3 - (2 - クロロ - 4,5 - ジフルオロベンゾイル)ウレイド] - 3 - (2 - メトキシカルボニルビニル)ベンゾエート

実施例3aと同様にして、メチル4 - アミノ - 3 - (2 - メトキシカルボニルビニル)ベンゾエートをメチル4 - アミノ - 3 - (2 - メトキシカルボニルビニル)ベンゾエートおよび2 - クロロ - 4,5 - ジフルオロベンゾイルイソシアネートから製造した。

融点：183。

【0070】

実施例12

a) 4 - アミノ - 3 - ヨード安息香酸

20

メタノール100mlおよびH₂O 100ml中における水酸化ナトリウム1.73g(43.4ミリモル)をメチル4 - アミノ - 3 - ヨードベンゾエート6.0g(21.7ミリモル)に加え、その混合物を室温で16時間攪拌した。それを2N塩酸でpH 9にし、酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥し、濃縮した。所望の生成物5.1g(89%)を得た。

【0071】

b) 4 - アミノ - 3 - (2 - メトキシカルボニルビニル)安息香酸

4 - アミノ - 3 - ヨード安息香酸0.5g(1.9ミリモル)、アクリル酸メチル0.18g(2.1ミリモル)、炭酸セシウム1.54g(4.8ミリモル)、(ⁿBu)₄NHSO₄ 0.64g(1.9ミリモル)、トリフェニルホスフィン0.05g(0.2ミリモル)および酢酸パラジウム0.04g(0.2ミリモル)、アセトニトリル1.5mlおよびH₂O 1.5mlをアルゴン雰囲気下、120 および140ワットのマイクロ波で5分間加熱した。酢酸エチルを反応混合物に加え、その全部をH₂Oで洗浄し、乾燥し、濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく工程cで反応させた。

30

【0072】

c) 4 - [3 - (2 - クロロ - 4,5 - ジフルオロベンゾイル)ウレイド] - 3 - (2 - メトキシカルボニルビニル)安息香酸

実施例2bと同様にして、4 - アミノ - 3 - (2 - メトキシカルボニルビニル)安息香酸を2 - クロロ - 4,5 - ジフルオロベンゾイルイソシアネートと反応させて所望の生成物を得た。

融点：216。

フロントページの続き

(72)発明者 カール・シェーナフィンガー
　　ドイツ連邦共和国 6 3 7 5 5 アルツェナウ . ホルンダーヴェーク 8

(72)発明者 エリーザベト・デフォサ
　　ドイツ連邦共和国 6 5 5 1 0 イートシュタイン . シャイトグラーベン 1 0

(72)発明者 ディーター・カーデライト
　　ドイツ連邦共和国 6 5 7 7 9 ケルクハイム . ヨハンシュトラウス - シュトラーセ 1 8 a

(72)発明者 エーリヒ・フォン・レーデルン
　　ドイツ連邦共和国 6 5 7 9 5 ハッテルスハイム . リンデンシュトラーセ 4 0

(72)発明者 トーマス・クラブンデ
　　ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 9 フランクフルト . リーダーバハーシュトラーセ 1

(72)発明者 ハンス・イエルク・ブルガー
　　アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 7 9 6 0 . モリスタウン . ローンデイルアベニュー 8

(72)発明者 アンドレーアス・ヘルリング
　　ドイツ連邦共和国 6 5 5 2 0 パートカムベルク . アム・ヴァルバーシュテュック 5

(72)発明者 カール・ウルリヒ・ヴェント
　　ドイツ連邦共和国 6 0 4 3 3 フランクフルト . ヴォルフガングシュトラーセ 2 1

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 特表2 0 0 4 - 5 0 8 3 7 6 (J P , A)
　　特表2 0 0 3 - 5 2 6 6 6 6 (J P , A)
　　特表平1 1 - 5 0 0 4 4 5 (J P , A)
　　特開平0 7 - 0 1 7 9 4 2 (J P , A)
　　特開平0 4 - 2 7 5 2 7 3 (J P , A)
　　特開昭6 2 - 1 1 1 9 6 1 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 275/00
A61K 31/00
CA/REGISTRY(STN)