

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5498482号
(P5498482)

(45) 発行日 平成26年5月21日(2014.5.21)

(24) 登録日 平成26年3月14日(2014.3.14)

(51) Int. Cl. F I

C O 7 D 241/18	(2006.01)	C O 7 D 241/18
C O 7 D 403/04	(2006.01)	C O 7 D 403/04
C O 7 D 405/04	(2006.01)	C O 7 D 405/04
C O 7 D 401/04	(2006.01)	C O 7 D 401/04
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10

請求項の数 20 (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-506584 (P2011-506584)
 (86) (22) 出願日 平成21年3月31日(2009.3.31)
 (65) 公表番号 特表2011-518847 (P2011-518847A)
 (43) 公表日 平成23年6月30日(2011.6.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2009/002328
 (87) 国際公開番号 W02009/132739
 (87) 国際公開日 平成21年11月5日(2009.11.5)
 審査請求日 平成24年3月27日(2012.3.27)
 (31) 優先権主張番号 08008165.6
 (32) 優先日 平成20年4月29日(2008.4.29)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591032596
 メルク パテント ゲゼルシャフト ミツ
 ト ベシュレンクテル ハフツング
 Merck Patent Gesell
 schaft mit beschrae
 nkter Haftung
 ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ
 ルムシュタット フランクフルター シュ
 トラーセ 250
 Frankfurter Str. 25
 O, D-64293 Darmstadt
 , Federal Republic o
 f Germany
 (74) 代理人 100123788
 弁理士 宮崎 昭夫

最終頁に続く

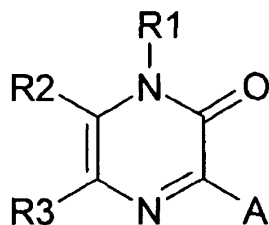
(54) 【発明の名称】 アリールピラジノン (arylpirazinone) 誘導体インスリン分泌刺激薬、それを得る方法、および糖尿病の治療のためのその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) の化合物

【化 1】



(I)

[式中、

R 1 は、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチルから選択され、

A は、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルから選択され、

アルキル基、アリール基およびヘテロアリール基は、Y から選択される 1 つまたは複数の置換基で場合により置換されていてもよく、

Y は、ヒドロキシ、チオ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、アリール、アリールスルホニルアルキル、アリーロキシ、アリールアルコキシ、アミノ、NR₅R₆、アジド、ニトロ、グアニジノ、アミジノ、ホスホノ、オキソ、カルバモイル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アルキルチオ、SF₅であり、2つのY基が、メチレンジオキシを形成していてもよく、

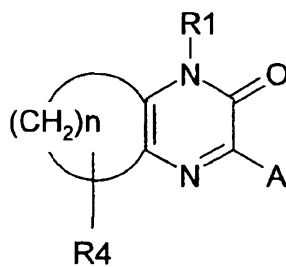
R₅およびR₆は、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルから独立に選択され、

アルキル基、アリール基およびヘテロアリール基は、Yから選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されていてもよく、

R₅およびR₆は一緒に複素環を構成していてもよく、

R₂およびR₃は、水素である、あるいは、一般式(II)に対応する環を構成して
おり、
【化2】

10



(II)

20

式中、

R₁およびAは、上に定義されており、

n = 3、4、5、

R₄は、水素、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、アリールから選択される1つまたは複数の置換基を表し、

アルキル基、シクロアルキル基およびアリール基は、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アルキルスルホニル、NR₇R₈から選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されていてもよく、

R₇およびR₈は、水素、アルキル、シクロアルキルから独立に選択される]

ならびに、そのラセミ体、互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、エピマー、多形体、その混合物、

および、その薬学的に許容される塩。

【請求項2】

R₁は、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチルから選択され、

Aが、アリール、ヘテロアリールから選択され、

アリール基およびヘテロアリール基が、Yから選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されていてもよく、

Yが、ヒドロキシ、チオ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、アリール、アリールスルホニルアルキル、アリーロキシ、アリールアルコキシ、アミノ、NR₅R₆、アジド、ニトロ、グアニジノ、アミジノ、ホスホノ、オキソ、カルバモイル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アルキルチオ、SF₅であり、2つのY基が、メチレンジオキシを形成していてもよく、

R₅およびR₆が、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルから独立に選択され、

30

40

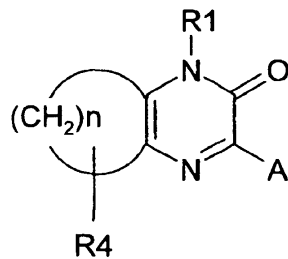
50

アルキル基、アリーール基およびヘテロアリーール基が、Yから選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されていてもよく、

R5およびR6と一緒に複素環を構成していてもよく、

R2およびR3は、水素である、あるいは、一般式(II)に対応する環を構成して

り、
【化3】



(II)

10

式中、R1およびAは、上に定義されており、

n = 3、4、5、

R4が、水素、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、アリーールから選択される1つまたは複数の置換基を表し、

20

アルキル基、シクロアルキル基およびアリーール基が、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アルキルスルホニルから選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されていてもよい

ことを特徴とする、請求項1に記載の化合物、ならびにそのラセミ体、互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、エピマー、多形体、その混合物およびその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

R1は、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチルから選択され、

R2は、水素であり、

R3は、水素であり、

Aが、アリーール、ヘテロアリーールから選択され、

30

アリーール基およびヘテロアリーール基が、Yから選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されていてもよく、

Yが、ヒドロキシ、チオ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、アリーール、アリーールスルホニルアルキル、アリーールオキシ、アリーールアルコキシ、アミノ、NR5R6、アジド、ニトロ、グアニジノ、アミジノ、ホスホノ、オキソ、カルバモイル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アルキルチオ、SF5であり、2つのY基が、メチレンジオキシを形成していてもよく、

40

R5およびR6が、水素、アルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキルから独立に選択され、

アルキル基、アリーール基およびヘテロアリーール基が、Yから選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されていてもよく、

R5およびR6と一緒に複素環を構成していてもよい

ことを特徴とする、請求項1または2に記載の化合物、ならびにそのラセミ体、互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、エピマー、多形体、その混合物およびその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

R2およびR3が、テトラヒドロキノキサリン-2(1H)-オンに対応する環を構成

50

している

ことを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

A が、フェニル、インドリル、キノリニルであり、これらの基が各々、請求項 1 に定義されている Y から選択される 1 つまたは複数の基で場合により置換されていてもよいことを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

Y が、ハロゲン、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、アルキルスルホニルであり、2 つの Y 基が、メチレンジオキシを形成していてもよい

10

ことを特徴とする、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

以下の化合物、

- 1 - シクロプロピル - 3 - フェニルピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 - 1 - (シクロプロピルメチル) - 3 - フェニルピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 - 1 - エチル - 3 - (4 - フルオロフェニル) ピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 - 1 - エチル - 3 - (4 - メトキシフェニル) ピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 - 1 - エチル - 3 - (4 - メチルフェニル) ピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 - 1 - エチル - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) ピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 - 1 - エチル - 3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 - 1 - エチル - 3 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 - 1 - エチル - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 - 1 - エチル - 3 - フェニルピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 - 1 - エチル - 3 - (1 H - インドール - 5 - イル) ピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 - 1 - エチル - 3 - (1 H - インドール - 6 - イル) ピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 - 1 - エチル - 3 - キノリン - 6 - イルピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 - 1 - イソプロピル - 3 - フェニルピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 - 1 - ブチル - 3 - フェニルピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 - 1 - イソブチル - 3 - フェニルピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 - 3 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 1 - エチルピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 - 3 - (2 - エトキシフェニル) - 1 - エチルピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 - 3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (シクロプロピルメチル) ピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 - 3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - エチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノキサリン - 2 (1 H) - オン ;
 - 3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - エチルピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 - 3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - イソブチルピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 - 3 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 1 - エチルピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 - 3 - フェニル - 1 - プロピルピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 - 4 - (4 - エチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル) 安息香酸 ;
- ならびにそのラセミ体、互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、エピマー、多形体、その混合物およびその薬学的に許容される塩から選択されることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

20

30

40

【請求項 8】

以下の化合物、

50

3 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 1 - エチルピラジン - 2 (1 H) - オン ;

3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (シクロプロピルメチル) ピラジン - 2 (1 H) - オン ;

3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - エチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノキサリン - 2 (1 H) - オン ;

3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - イソブチルピラジン - 2 (1 H) - オン ;

3 - フェニル - 1 - プロピルピラジン - 2 (1 H) - オン ;

ならびにそのラセミ体、互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、エピマー、多形体、その混合物およびその薬学的に許容される塩から選択されることを特徴とする、請求項 7 に記載の化合物。

10

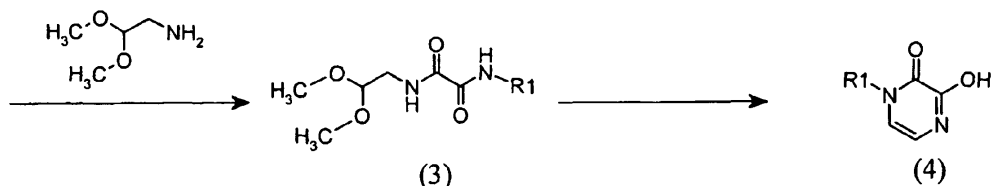
【請求項 9】

a) 式 (1) の化合物を

【化 5】



20



アミン R 1 - NH₂と (式中、R 1 は請求項 1 に定義された通りである)、第 4 級アンモニウム塩の存在下で、不活性溶媒中で反応させて、式 (2) の化合物を得るステップと、

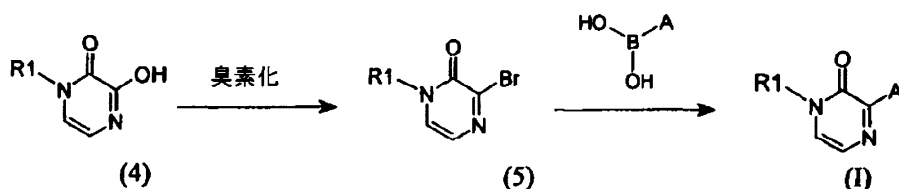
式 (2) の化合物を保護ジアルキル酢酸アミノアセトアルデヒドと、アルコール中で反応させて、式 (3) の化合物を得るステップと

30

式 (3) の化合物を、酸性条件下で、溶媒および触媒量の濃縮塩酸中で環化して、式 (4) の化合物を得るステップと、

b) 式 (4) の化合物 (式中、R 1 は請求項 1 に定義された通りである) を、臭素化剤を用いて、不活性溶媒中で臭素化して、式 (5) の化合物を得るステップと、

【化 6】



40

c) 式 (5) の化合物をボロン酸またはボロン酸のエステルと (式中、A は請求項 1 に定義された通りである)、塩基および触媒の存在下で、不活性溶中で反応させて、式 (I) の化合物、ならびにそのラセミ体、互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、エピマー、多形体、その混合物およびその薬学的に許容される塩を得るステップとを含む

ことを特徴とする、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物を調製す

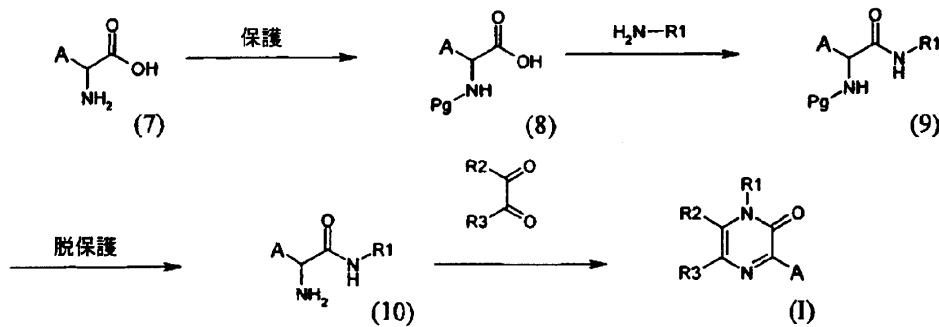
50

る方法。

【請求項 10】

式(7)のアミノ酸誘導体のアミノ官能基

【化7】



10

(式中、Aは請求項1に定義された通りである)を、アミノ官能基の保護基Pgで保護して、式(8)の化合物を得るステップと、

式(8)の化合物をアミンR1-NH₂と(式中、R1は請求項1に定義された通りである)、結合剤の存在下で、またはクロロギ酸イソブチルと、第3級アミンの存在下で、有機溶媒中で反応させることによる混合無水物の *in situ* 生成により反応させて、式(9)のアミドを得るステップと、

20

式(9)の化合物のアミノ官能基を、有機酸もしくは無機酸を用いることにより、または溶媒中での触媒水素化により脱保護して、式(10)の化合物を得るステップと、

式(10)の化合物を、場合により置換されている1,2-ジカルボニル誘導体または環状1,2-ジオン誘導体(式中、R2およびR3は請求項1に定義された通りである)と、溶媒中で、無機塩基の存在下で環化して、式(I)の化合物、ならびにそのラセミ体、互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、エピマー、多形体、その混合物およびその薬学的に許容される塩を得るステップと

を含む、

ことを特徴とする、請求項1~8のいずれか一項に記載の一般式(I)の化合物を調製する方法。

30

【請求項 11】

少なくとも、請求項1~8のいずれか一項に記載の一般式(I)の化合物および/またはその薬学的に許容される塩、ならびに薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物。

【請求項 12】

高血糖と関連する病態の予防および/または治療のための薬剤を調製するための、R1、R2、R3およびAが請求項1に定義された通りである、一般式(I)の化合物、ならびにそのラセミ体、互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、エピマー、多形体、その混合物およびその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 13】

グルコース濃度に応答するインスリン分泌を誘発する薬剤を調製するための、請求項12に記載の化合物。

【請求項 14】

糖尿病の治療に適した薬剤を調製するための、請求項12または13に記載の化合物。

【請求項 15】

2型糖尿病の治療に適した薬剤を調製するための、請求項14に記載の化合物。

【請求項 16】

脂質異常症および肥満から選択される疾患の治療に適した薬剤を調製するための、請求項12または13に記載の化合物。

50

【請求項 17】

糖尿病に関連する微小血管合併症および大血管合併症から選択される疾患の治療に適した薬剤を調製するための、請求項 12 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

前記合併症が、動脈性高血圧、アテローム性動脈硬化症、炎症過程、微小血管障害、大血管障害、網膜症および神経障害を含む、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

高血糖を低下させるのに適した薬剤を調製するための、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 20】

高血糖に関連する病態の予防および/または治療のための薬剤を調製するための、R1、R2、R3およびAが請求項1に定義された通りである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物、ならびにそのラセミ体、互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、エピマー、多形体、その混合物およびその薬学的に許容される塩の使用。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、インスリン分泌刺激薬としての式 (I) のアリールピラジノン誘導体に関する。本発明は、糖尿病および関連する病態の予防および/または治療のためのこのピラジノン誘導体の調製および使用にも関する。

20

【背景技術】

【0002】

発明の背景

2型糖尿病は、最も一般的な世界的疾患の1つである。2007年、その有病率は成人人口の5.9% (2億4600万人) と推定され、連続的に増加している。この疾患は、重度の小合併症および大合併症 (micro- and macro-complication) を引き起こす恐れがあり、糖尿病は心血管疾患および卒中の主な危険因子なので障害または死に至る恐れがあるため、さらにより深刻である。

【0003】

30

2型糖尿病は、2つの主な欠陥、すなわち、標的組織レベルでのインスリン抵抗性および膵臓細胞からのインスリン分泌の変化による空腹時および食後高血糖により特徴付けられる。後者の異常は、耐糖能異常 (IGT) 段階に見られるため、ごく初期に現れると思われる (Mitrakou ら、N. Engl. J. Med. 326: 22-29、1992)。糖尿病と診断されたとき、細胞機能の50%がすでに失われていることがUK Prospective Diabetes Study (UKPDS) において認められ、細胞機能の低下が、糖尿病と診断される10~12年前に始まった可能性があることが示唆される (Holman、Diabetes Res. Clin. Pract. 40: S21、1998またはUKPDS Group、Diabetes 44: 1249-58、1995)。

【0004】

欠陥インスリン分泌は、細胞の量的および質的欠陥、すなわち、細胞塊の減少、ならびに非グルコース分泌促進因子に対する応答は保持されるため、グルコースに応答するインスリン放出、特に第1段階の分泌の特定の欠陥によるものである (Pfeifer ら、Am. J. Med. 70: 579-88、1981)。グルコースに応答するインスリン放出プロファイルを正常に戻し、正常範囲内で血糖コントロールを維持することの重要性は、グルコースに応答する第1段階のインスリン分泌を遅延させることにより、耐糖能異常に至ることを示す非糖尿病の志願者における研究で支持された (Calles-Escandon ら、Diabetes 36: 1167-72、1987)。

40

【0005】

2型糖尿病患者の治療に利用できる経口抗糖尿病薬、例えばスルホニル尿素またはグリニドは、細胞のK-ATPチャネルのスルホニル尿素受容体に結合することにより、イ

50

ンスリン分泌を誘発し、細胞内カルシウムの増加およびインスリン開口分泌をもたらすことが知られている。したがって、このインスリン放出は、血漿グルコース濃度と完全に無関係であり、これらの分子での治療は、持続性高インスリン血症を通常誘発し、それにより、いくつかの副作用、例えば重度の低血糖症、体重増加および心血管リスク悪化をもたらす恐れがある。さらに、細胞塊の保持効果なしで、スルホニル尿素治療で認められた持続性高インスリン血症は、細胞の枯渇による二次的不全 (secondary failure)、これらの化合物の別の有害な副作用を引き起こす恐れがある。

【0006】

2型糖尿病の新しい治療法により、細胞塊を保持するか、または増加させながら、グルコースに特異的に応答するインスリン放出プロファイルを正常に戻すべきである。これは、GLP-1類似体、例えば、エキセナチドまたはリラグルチドで認められたが、これらの分子は、ペプチドであり、非経口経路で投与されなければならない。

10

【0007】

新しい経口小分子 (oral small molecule) のこのような特徴は、他の抗糖尿病薬よりも優れた大きな利点となるであろう。

【0008】

本発明によれば、式 (I) の化合物は、糖尿病および関連する病態の治療に有用なインスリン分泌刺激薬である。該化合物は、2型糖尿病における欠陥グルコース誘発性インスリン分泌を元に戻すことにより、血糖値を低下させる。

【0009】

20

米国特許第2007082913号は、ケモカイン介在疾患 (chemokine mediated disease)、例えば、炎症性疾患、自己免疫疾患、移植片拒絶、感染症 (例えば、結核型らい)、固定薬疹、遅延型皮膚過敏反応、1型糖尿病、ウイルス性髄膜炎および腫瘍を治療するためのピペリジニルピラジン化合物について記載している。

【0010】

国際公開第2004099161号は、CNSおよび他の障害、特に不安関連障害および気分障害の治療のためのコルチコトロピン放出因子 (CRF1) 受容体アンタゴニストとしてピラジノンについて記載している。

【0011】

日本国特許第63301874号は、アルドース還元酵素阻害活性を示し、糖尿病合併症、例えば、角膜創傷治癒欠陥 (corneal wound healing defect)、白内障、神経疾患、細胞膜疾患 (cell membrane disease) または腎疾患の治療に有効である、キノキサリンについて記載している。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0012】

【特許文献1】米国特許第2007082913号

【特許文献2】国際公開第2004099161号

【特許文献3】日本国特許第63301874号

【発明の概要】

40

【発明が解決しようとする課題】

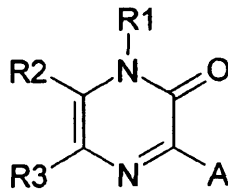
【0013】

発明の概要

本発明は、式 (I) のアリアルピラジノン誘導体を対象とする。前記誘導体は、糖尿病およびそれに関連する病態を治療するのに有用である。本発明によるアリアルピラジノン誘導体は、以下の式 (I)

【0014】

【化1】



(I)

【0015】

10

[式中、R1は、Zから選択され、

R2は、水素、アルキル、シクロアルキルから選択され、

R3は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキルから選択され、

Aは、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルから選択され、

アルキル基、アリール基およびヘテロアリール基が、Yから選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されていてもよく、

Zは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、アリールアルコキシアルキル、アリールチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、ヘテロアリールアルコキシアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルオキシアルキル、ヘテロシクロアルキルアルコキシアルキル、ヘテロシクロアルキルチオアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキルチオアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルオキシアルキル、シクロアルキルアルコキシアルキル、シクロアルキルチオアルキル、シクロアルキルアルキルチオアルキルであり、

20

これらの基が各々、Yから選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されていてもよく、

Yは、ヒドロキシ、チオ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、アリール、アリールスルホニルアルキル、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アミノ、NR5R6、アジド、ニトロ、グアニジノ、アミジノ、ホスホノ、オキソ、カルバモイル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アルキルチオ、SF5であり、2つのY基が、メチレンジオキシを形成していてもよく、

30

R5およびR6は、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルから独立に選択され、

アルキル基、アリール基およびヘテロアリール基が、Yから選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されていてもよく、

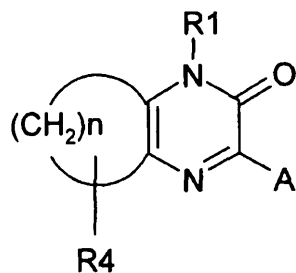
R5およびR6は一緒に複素環を構成していてもよく、

R2およびR3は一般式(II)に対応する環を構成していてもよく、

40

【0016】

【化2】



(II)

【0017】

式中、R1およびAは、上に定義されており、

n = 3、4、5、

R4は、水素、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、アリールから選択される1つまたは複数の置換基を表し、

アルキル基、シクロアルキル基およびアリール基が、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アルキルスルホニル、NR7

R8から選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されていてもよく、

R7およびR8は、水素、アルキル、シクロアルキルから独立に選択される」

ならびにそのラセミ体、互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、エピマー、多

形体、その混合物およびその薬学的に許容される塩を有する。

【0018】

別の好ましい実施形態において、本発明は、

R1が、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アルコキシアルキルから選択され、

これらの基が各々、Yから選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されていてもよく、

R2が、水素、アルキル、シクロアルキルから選択され、

R3が、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキルから選択され、

Aが、アリール、ヘテロアリールから選択され、

アリール基およびヘテロアリール基が、Yから選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されていてもよく、

Yが、ヒドロキシ、チオ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、アリール、アリールスルホニルアルキル、アリーロキシ、アリールアルコキシ、アミノ、NR5R6、アジド、ニトロ、グアニジノ、アミジノ、ホスホノ、オキソ、カルバモイル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アルキルチオ、SF₅であり、2つのY基が、メチレンジオキシを形成していてもよく、

R5およびR6が、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルから独立に選択され、

アルキル基、アリール基およびヘテロアリール基が、Yから選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されていてもよく、

R5およびR6と一緒に複素環を構成していてもよく、

R2およびR3が一般式(II)に対応する環を構成していてもよく、

【0019】

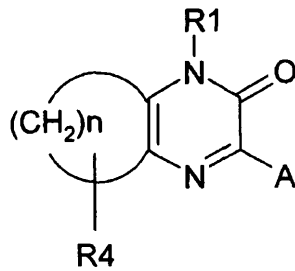
10

20

30

40

【化3】



(II)

【0020】

式中、R1およびAが、上に定義されており、

$n = 3, 4, 5,$

R4が、水素、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、アリアルから選択される1つまたは複数の置換基を表し、

アルキル基、シクロアルキル基およびアリアル基が、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アルキルスルホニルから選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されていてもよい、式(I)のアリアルピラジノン誘導体、

ならびにそのラセミ体、互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、エピマー、多形体、その混合物およびその薬学的に許容される塩を提供する。

【0021】

別の好ましい実施形態において、本発明は、

R1が、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシアルキルから選択され、

これらの基が各々、ハロゲン、ヒドロキシから選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されていてもよく、

R1が、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチルであることが好ましく、

R2が、水素、アルキル、シクロアルキルから選択され、

R3が、水素、アルキル、シクロアルキル、ハロゲンであり、

R2およびR3が、水素、アルキルから独立に選択されることが好ましく、R2およびR3が、水素であることがより好ましく、

Aが、アリアル、ヘテロアリアルから選択され、

アリアル基およびヘテロアリアル基が、Yから選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されていてもよく、

Aが、フェニル、インドリル、キノリニルであることが好ましく、これらの基が各々、Yから選択される1つまたは複数の基で場合により置換されていてもよく、

Yが、ヒドロキシ、チオ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、カルボキシ、カルボキシメチル、カルボキシエチル、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、アリアル、アリアルスルホニルアルキル、アリアルオキシ、アリアルアルコキシ、アミノ、NR5R6、アジド、ニトロ、グアニジノ、アミジノ、ホスホノ、オキソ、カルバモイル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アルキルチオ、SF5であり、2つのY基が、メチレンジオキシを形成していてもよく、

Yが、ハロゲン、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、アルキルスルホニルであることが好ましく、2つのY基が、メチレンジオキシを形成していてもよく、

R5およびR6が、水素、アルキル、アリアル、アリアルアルキル、ヘテロアリアル、へ

10

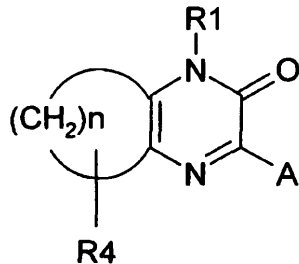
20

30

40

50

テロアリアルアルキルから独立に選択され、
 アルキル基、アリアル基およびヘテロアリアル基が、Yから選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されていてもよく、
 R5およびR6が一緒に複素環を構成していてもよく、
 R2およびR3が一般式(II)に対応する環を構成していてもよく、
 【0022】
 【化4】



10

(II)

【0023】

式中、R1およびAが、上に定義されており、

n = 3、4、5、

R4が、水素、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、アリアルから選択される1つまたは複数の置換基を表し、

アルキル基、シクロアルキル基およびアリアル基が、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アルキルスルホニルから選択される1つまたは複数の置換基で場合により置換されていてもよく、

R2およびR3が、テトラヒドロキノキサリン-2(1H)-オンに対応する環を構成していることが好ましく、

他の好ましい化合物が、Aがフェニル基であるとき、フェニル基はメタ位において場合により置換されているフェニル基で置換されていない、一般式(I)の化合物であり、

他の好ましい化合物が、R1がメチルであるとき、Aは4-置換ピペリジンメチルでない、一般式(I)の化合物である、式(I)のピラジノン誘導体、ならびにそのラセミ体、互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、エピマー、多形体、その混合物およびその薬学的に許容される塩を提供する。

【0024】

式(I)の化合物は、以下の化合物

1 - シクロプロピル - 3 - フェニルピラジン - 2 (1H) - オン；

1 - (シクロプロピルメチル) - 3 - フェニルピラジン - 2 (1H) - オン；

1 - エチル - 3 - (4 - フルオロフェニル)ピラジン - 2 (1H) - オン；

1 - エチル - 3 - (4 - メトキシフェニル)ピラジン - 2 (1H) - オン；

1 - エチル - 3 - (4 - メチルフェニル)ピラジン - 2 (1H) - オン；

1 - エチル - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル)ピラジン - 2 (1H) - オン；

；

1 - エチル - 3 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル]ピラジン - 2 (1H) - オン；

1 - エチル - 3 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]ピラジン - 2 (1H) - オン；

1 - エチル - 3 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピラジン - 2 (1H) - オン；

；

1 - エチル - 3 - フェニルピラジン - 2 (1H) - オン；

1 - エチル - 3 - (1H - インドール - 5 - イル)ピラジン - 2 (1H) - オン；

1 - エチル - 3 - (1H - インドール - 6 - イル)ピラジン - 2 (1H) - オン；

20

30

40

50

1 - エチル - 3 - キノリン - 6 - イルピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 1 - イソプロピル - 3 - フェニルピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 1 - ブチル - 3 - フェニルピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 1 - イソブチル - 3 - フェニルピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 3 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 1 - エチルピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 3 - (2 - エトキシフェニル) - 1 - エチルピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (シクロプロピルメチル) ピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - エチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノキサリン - 2 (1 H) - オン ; 10
 3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - エチルピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - イソブチルピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 3 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 1 - エチルピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 3 - フェニル - 1 - プロピルピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 4 - (4 - エチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル) 安息香酸 ;
 ならびにそのラセミ体、互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、エピマー、多形体、その混合物およびその薬学的に許容される塩から選択できる。

【 0 0 2 5 】

本発明による式 (I) の化合物は、以下のもの 20

3 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 1 - エチルピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (シクロプロピルメチル) ピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - エチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノキサリン - 2 (1 H) - オン ;
 3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - イソブチルピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 3 - フェニル - 1 - プロピルピラジン - 2 (1 H) - オン ;
 ならびにそのラセミ体、互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、エピマー、多形体、その混合物およびその薬学的に許容される塩から選択できることがより好ましい。 30

【 0 0 2 6 】

本発明は、一般式 (I) の化合物のラセミ体、互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、エピマーおよび有機塩または無機塩、ならびにそれらの多形体および式 (I) の化合物の多形体を含むそれらの結晶形にも関する。

【 0 0 2 7 】

本発明は、これらの化合物のラセミ混合物だけでなく、その個々の立体異性体および/またはジアステレオ異性体、ならびにすべての比率でのこれらの混合物も対象とする。

【 0 0 2 8 】

十分に酸性の官能基もしくは十分に塩基性の官能基、またはその両方を含有する、上に定義した式 (I) の本発明の化合物は、有機酸もしくは無機酸、または有機塩基もしくは無機塩基の対応する薬学的に許容される塩を含むことができる。 40

【 0 0 2 9 】

「薬学的に許容される塩」という表現は、本発明の化合物の比較的非毒性の無機酸付加塩および有機酸付加塩、ならびに塩基付加塩を指す。これらの塩は、化合物の最終単離および精製の間に *in situ* で調製できる。

【 0 0 3 0 】

特に、酸付加塩は、その精製した形態の精製化合物を有機酸または無機酸と別個に反応させて、このようにして形成した塩を単離することにより調製できる。得られた塩は、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、水素化硫酸塩、二水素化リン酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、トリフルオロ酢酸塩、2 - ナフタレンスルホン酸塩、*para* 50

- トルエンスルホン酸塩である。

【0031】

本発明は、有機塩基または無機塩基を含む、薬学的に許容される塩にも関する。特に、塩基付加塩は、その精製した形態の精製化合物を有機塩基または無機塩基と別個に反応させて、このようにして形成した塩を単離することにより調製できる。得られた塩は、例えば金属塩、特にアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、遷移金属塩（例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム）、あるいは塩基、例えばアンモニアまたは第2級もしくは第3級アミン（例えば、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン）により、塩基性アミノ酸により、オサミン（例えば、メグルミン）により、またはアミノアルコール（例えば、3-アミノブタノールおよび2-アミノエタノール）により得られる塩である。

10

【0032】

本発明は、ラセミ化合物のキラル分割に使用する塩にも関する。

【0033】

例として、以下のキラル酸を使用できる：(+) - D - ジ - O - ベンゾイル酒石酸、(-) - L - ジ - O - ベンゾイル酒石酸、(-) - L - ジ - O , O' - p - トルイル - L - 酒石酸、(+) - D - ジ - O , O' - p - トルイル - L - 酒石酸、(R) - (+) - リンゴ酸、(S) - (-) - リンゴ酸、(+) - ショウノウ酸、(-) - ショウノウ酸、R - (-) 1 , 1' - ビナフタレン - 2 , 2' - ジイルハイドロゲノホスホン酸、(+) - カンファン酸、(-) - カンファン酸、(S) - (+) - 2 - フェニルプロピオン酸、(R) - (+) - 2 - フェニルプロピオン酸、D - (-) - マンデル酸、L - (+) - マンデル酸、D - 酒石酸、L - 酒石酸、またはそれらの任意の混合物。例として、以下のキラルアミンを使用できる：キニーネ、プルシン、(S) - 1 - (ベンジルオキシメチル)プロピルアミン(III)、(-) - エフェドリン、(4S, 5R) - (+) - 1, 2, 2, 3, 4 - テトラメチル - 5 - フェニル - 1, 3 - オキサゾリジン、(R) - 1 - フェニル - 2 - p - トリルエチルアミン、(S) - フェニルグリシノール、(-) - N - メチルエフェドリン、(+) - (2S, 3R) - 4 - ジメチルアミノ - 3 - メチル - 1, 2 - ジフェニル - 2 - ブタノール、(S) - フェニルグリシノール、(S) - - - メチルベンジルアミン、またはそれらの任意の混合物。

20

【0034】

式(I)の化合物のプロドラッグも本発明の範囲に含まれる。

30

【0035】

本明細書で使用する場合、「プロドラッグ」という用語は、生体系に投与したとき、自発的化学反应（複数可）、酵素触媒化学反应（複数可）および/または代謝化学反应（複数可）により「原薬」（生物活性化合物）を生成する任意の化合物を指す。

【0036】

本発明によれば、かつ本明細書で使用する場合、以下の用語は、別段の明確な指示がない限り、以下の意味で定義される。

【0037】

「アリール」という用語は、5 ~ 14 個の環原子、および共役 p i () 電子系を有する少なくとも1つの環を有する芳香族基を指し、そのすべてが場合により置換されていてもよいビアリール基を含む。適切なアリール基としては、フェニル、ナフチル、ピフェニル、アントリル、フェナントリル、インデニルなどが挙げられる。

40

【0038】

「ヘテロアリール」という用語は、芳香族環の環原子として1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有し、環原子の残りが炭素原子である5 ~ 14 個の環原子の芳香族複素環を指す。適切なヘテロ原子としては、O、S、Nが挙げられる。適切なヘテロアリール基としては、フランニル、ベンゾフランニル、チエニル、ピリジル、ピリジル - N - オキシド、ピリミジニル、ピラジニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、キノリニル、トリアゾリル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、インダゾリル、イソチアゾリル、インドリル、

50

オキサジアゾリルなどが挙げられる。

【0039】

「シクロアルキル」という用語は、場合により置換されている飽和炭素環を意味し、3～10個の炭素原子を有する単環式、二環式および三環式化合物が挙げられる。適切なシクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシル、アダマンチルなどである。

【0040】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、場合により酸化状態（SおよびNについて）で、とりわけO、SおよびNから好ましくは選択される1個または複数のヘテロ原子、ならびに場合により1つまたは複数の二重結合を含む、場合により置換されている単環式基、二環式基および三環式基を指す。環の少なくとも1つは、1～4個の環内ヘテロ原子、より好ましくは1～3個のヘテロ原子を含むことが好ましい。ヘテロシクロアルキル（または単純に「複素環式」もしくは「複素環」）基は、各々5～8個のノード（node）を有する1つまたは複数の環を含む。複素環基の例としては、モルホニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、テトラヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、ピラゾリジニル、1,3-ジオキサニル、ピロリジニル、ピラニル、ジヒドロピラニル、イソキサゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニルなどである。

10

【0041】

「アルキル」という用語は、直鎖基および分枝鎖基を含む、飽和脂肪族基を指す。1～20個の炭素原子を有する適切なアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、オクチル基、デカノイル基、ドデカノイル基、ヘキサデシル基、オクタデシル基などが挙げられる。

20

【0042】

「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む不飽和基を指し、直鎖基、分枝基および環状基を含む。2～20個の炭素原子を有する適切なアルケニル基は、エテニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニルなどが挙げられる。

【0043】

「アルキニル」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含む不飽和基を指し、直鎖基、分枝基および環状基を含み、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を場合により含む。2～20個の炭素原子を有する適切なアルキニル基は、エチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、3-ブチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニルなどが挙げられる。

30

【0044】

「アリールアルキル」という用語は、アリール基で置換されている、アルキル基、好ましくは1～20個の炭素原子を有するアルキル基を指す。適切なアリールアルキル基としては、ベンジル、ピコリルなどが挙げられる。

【0045】

「アリールアルケニル」という用語は、アリール基で置換されている、アルケニル基、好ましくは1～20個の炭素原子を有するアルケニル基を指す。

40

【0046】

「アリールアルキニル」という用語は、アリール基で置換されている、アルキニル基、好ましくは1～20個の炭素原子を有するアルキニル基を指す。

【0047】

「アルコキシ」という用語は、「アルク（alk）」がアルキル基であるアルク-O-基を指す。

【0048】

「アリールオキシ」という用語は、アリール-O-基を指す。

50

【 0 0 4 9 】

「アリーロキシアルキル」という用語は、アリーロキシ基で置換されているアルキル基を指す。

【 0 0 5 0 】

「アリールアルコキシアルキル」という用語は、アリールアルコキシ基で置換されているアルキル基を指す。

【 0 0 5 1 】

「アリールアルコキシ」という用語は、「アルク」がアルキル基であるアリール - アルク - O - 基を指す。

【 0 0 5 2 】

「アリールチオアルキル」という用語は、アリールチオ基で置換されているアルキル基を指す。

【 0 0 5 3 】

「アルキルスルフィニル」という用語は、アルキル - S O - 基を指す。

【 0 0 5 4 】

「アルキルスルホニル」という用語は、アルキル - S O₂ - 基を指す。

【 0 0 5 5 】

「アリールスルホニルアルキル」という用語は、アリールスルホニル (アリール - S O₂ -) 基で置換されているアルキル基を指す。

【 0 0 5 6 】

「アリールアルキルチオアルキル」という用語は、アリールアルキルチオで置換されているアルキル基を指す。

【 0 0 5 7 】

「ヘテロアリールアルキル」という用語は、ヘテロアリール基で置換されているアルキル基を指す。

【 0 0 5 8 】

「ヘテロアリーロキシアルキル」という用語は、ヘテロアリーロキシ基で置換されているアルキル基を指す。

【 0 0 5 9 】

「ヘテロアリールアルコキシアルキル」という用語は、ヘテロアリールアルコキシ基で置換されているアルキル基を指す。

【 0 0 6 0 】

「ヘテロアリールチオアルキル」という用語は、ヘテロアリールチオ基で置換されているアルキル基を指す。

【 0 0 6 1 】

「ヘテロアリールアルキルチオアルキル」という用語は、ヘテロアリールアルキルチオ基で置換されているアルキル基を指す。

【 0 0 6 2 】

「ヘテロシクロアルキルアルキル」という用語は、ヘテロシクロアルキル基で置換されているアルキル基を指す。

【 0 0 6 3 】

「ヘテロシクロアルキルオキシアルキル」という用語は、ヘテロシクロアルキルオキシ基で置換されているアルキル基を指す。

【 0 0 6 4 】

「ヘテロシクロアルキルアルコキシアルキル」という用語は、ヘテロシクロアルキルアルコキシ基で置換されているアルキル基を指す。

【 0 0 6 5 】

「ヘテロシクロアルキルチオアルキル」という用語は、ヘテロシクロアルキルチオ基で置換されているアルキル基を指す。

【 0 0 6 6 】

10

20

30

40

50

「ヘテロシクロアルキルアルキルチオアルキル」という用語は、ヘテロシクロアルキルアルキルチオ基で置換されているアルキル基を指す。

【0067】

「シクロアルキルアルキル」という用語は、シクロアルキル基で置換されているアルキル基を指す。

【0068】

「シクロアルキルオキシアルキル」という用語は、シクロアルキルオキシ基で置換されているアルキル基を指す。

【0069】

「シクロアルキルアルコキシアルキル」という用語は、シクロアルキルアルコキシ基で置換されているアルキル基を指す。

【0070】

「アルキルチオ」という用語は、アルキル - S - 基を指す。

【0071】

「シクロアルキルチオ」という用語は、シクロアルキル - S - 基を指す。

【0072】

「シクロアルキルチオアルキル」という用語は、シクロアルキルチオ基で置換されているアルキル基を指す。

【0073】

「シクロアルキルアルキルチオアルキル」という用語は、シクロアルキルアルキルチオ基で置換されているアルキル基を指す。

【0074】

「ハロゲン」という用語は、フッ素原子、臭素原子または塩素原子を指す。

【0075】

「アミジノ」という用語は、 $-C(NR_5) - NR_5R_6$ (式中、 R_5R_6 は、上に定義された通りであり、水素を除くすべてが場合により置換されている) を指す。

【0076】

「カルバモイル」という用語は、不飽和アミノカルボニル基を指す。

【0077】

式(I)による本発明の化合物は、血糖降下活性を示し、インスリン抵抗症候群に関連する病態の治療に有用である。

【0078】

インスリン抵抗性は、インスリン作用の低下により特徴付けられ(参照「Presse Medicale」、(1997)、26(14)、671-677)、多くの病的状態、例えば糖尿病、より特にインスリン非依存性糖尿病(2型糖尿病またはNIDDM)、脂質異常症、肥満、動脈性高血圧症、さらにある種の心合併症、微小血管合併症および大血管合併症、例えばアテローム性動脈硬化症、網膜症および神経障害に関わる。この点において、例えば、Diabetes、37、(1988)、1595-1607; Journal of Diabetes and its complications、12、(1998)、110-119; Horm. Res.、38、(1992)、28-32が参照されるであろう。

【0079】

本発明は、有効成分として、上に定義した式(I)の少なくとも1つの化合物、および/またはその薬学的に許容される塩を、1つまたはいくつかの薬学的に許容される担体、補助剤、希釈剤または賦形剤と組み合わせて含有する医薬組成物にも関する。当業者は、医薬組成物を製剤するのに適した、このような担体、補助剤、希釈剤または賦形剤の化合物の全種類を認識している。本発明の医薬組成物は、経口、非経口、静脈内、筋肉内、直腸、経粘膜(per mucous)または経皮を含む様々な経路で投与できる。

【0080】

したがって、それらは、注射可能な溶液もしくは懸濁液または複数回投与ボトルの形態で、非被覆錠剤もしくは被覆錠剤、糖衣錠、ウェハーカプセル、ゲルカプセル、ピル、サシェ、粉末、座薬もしくは直腸カプセルの形態で、極性溶媒中での経皮使用のため、また

10

20

30

40

50

は経粘膜使用のための溶液もしくは懸濁液の形態で提供されるであろう。

【0081】

このような投与に適した賦形剤は、固体の形態については、例えばセルロースまたは微結晶性セルロース誘導体、アルカリ土類金属炭酸塩、リン酸マグネシウム、デンプン、変性デンプン、ラクトースなどの薬学的に許容される賦形剤である。

【0082】

直腸使用では、ココアバターまたはステアリン酸ポリエチレングリコールが好ましい賦形剤である。

【0083】

非経口使用では、水、水溶液、生理食塩水および等張溶液が、最も適切に使用されるビヒクルである。

【0084】

例えば、顆粒、錠剤または被覆錠剤、ピル、カプセル、ゲルカプセル、ゲル、カシエまたは粉末の形態などでの経口投与の場合、化合物の適切な薬量は、1日当たり約0.1 mg/kg ~ 約100 mg/kg 体重の間、好ましくは約0.5 mg/kg ~ 約50 mg/kg 体重の間、より好ましくは約1 mg/kg ~ 約10 mg/kg 体重の間、最も好ましくは約2 mg/kg ~ 約5 mg/kg 体重の間である。

【0085】

使用可能であり、かつ上に記載されている1日当たりの経口投与範囲を例示するために、代表的な体重を10 kg ~ 100 kg と考える場合、式(I)の化合物の適切な投与量は、約1 ~ 10 mg/日から約1000 ~ 10000 mg/日の間、好ましくは約5 ~ 50 mg/日から約500 ~ 5000 mg/日の間、より好ましくは約10 ~ 100 mg/日から約100 ~ 1000 mg/日の間、最も好ましくは約20 ~ 200 mg/日から約50 ~ 500 mg/日の間であろう。

【0086】

しかし、任意の特定の患者に対する特定の用量レベルは、当業者にはよく理解されているように、使用する特定の化合物の活量；治療を受ける患者の年齢、体重、全般的健康、性別および食事；投与時間および投与経路；排泄速度；以前に投与された他の薬物；ならびに治療を受ける特定の疾患の重症度を含む様々な因子に依存するであろうことが理解されよう。

【0087】

上に記載したように、経口投与に適した本発明の製剤は、個別の担体、例えば、各々、所定量の有効成分を含有するカプセル、カシエもしくは錠剤として；粉末もしくは顆粒として；水性液体もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液として；または、水中油型液体エマルジョンもしくは油中水型液体エマルジョンとして提供できる。有効成分は、ペースト、錠剤またはペーストとして投与してもよい。

【0088】

インスリン非依存性糖尿病において、男性に関しては、高血糖は、2つの主な欠陥：公知の肝臓、筋肉および脂肪組織の3つの部位レベルでの、インスリン分泌の変化およびインスリン作用の低下の結果である。

【0089】

本発明は、高血糖に関連する病態の予防および/または治療のための薬剤を調製するため；グルコース濃度に応答するインスリン分泌を誘発する薬剤を調製するため、好ましくは糖尿病の治療のための薬剤を調製するため、より好ましくは2型糖尿病、ならびに高インスリン血症および高血糖により増加する代謝異常、高コレステロール血症、脂質異常症に関連する病態の予防および/または治療のための薬剤を調製するため；糖尿病に関連する微小血管合併症および大血管合併症、例えば動脈性高血圧、炎症過程、微小血管障害、大血管障害、網膜症および神経障害から選択される疾患の治療のための薬剤を調製するため；高血糖の低下のための薬剤を調製するため、脂質異常症および肥満の治療のための薬剤を調製するため；またはアテローム性動脈硬化症、心筋の虚血を含む心血管疾患などの

10

20

30

40

50

疾患のための薬剤を調製するため、一般式 (I) の化合物、ならびにそのラセミ体、互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、エピマー、多形体、その混合物およびその薬学的に許容される塩にも関する。

【0090】

本発明は、高血糖に関連する病態の予防および/もしくは治療のための薬剤を調製するため、好ましくは糖尿病の治療のための薬剤を調製するため、より好ましくは2型糖尿病、ならびに高インスリン血症および高血糖により増加する代謝異常、高コレステロール血症、脂質異常症に関連する病態の予防および/または治療のための薬剤を調製するため；糖尿病に関連する微小血管合併症および大血管合併症、例えば動脈性高血圧、炎症過程、微小血管障害、大血管障害、網膜症および神経障害から選択される疾患の治療のための薬剤を調製するため；高血糖を低下させるための薬剤を調製するため、脂質異常症および肥満の治療のための薬剤を調製するため；またはアテローム性動脈硬化症、心筋の虚血を含む心血管疾患などの疾患のための薬剤を調製するため、一般式 (I) の少なくとも1つの化合物、ならびにそのラセミ体、互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、エピマー、多形体、その混合物、その薬学的に許容される塩およびプロドラッグの使用にも関する。

10

【0091】

本発明は、スキーム1 (中間体の調製)、スキーム2 (アリアルピラジノン誘導体の調製、方法A) またはスキーム3 (アリアルピラジノンの誘導体の調製、方法B) に示される以下の代表的な方法による上に定義した式 (I) の化合物を製造する方法にも関する。

20

【0092】

以下のスキームは、表現する目的のため、かつ単に表現を促進する目的のために提供される。言うまでもなく、得るべき式 (I) の化合物の性質に応じて、示された方法は適当な出発物質を選択することにより当業者により適合され得、置換基 R1、R2 および R3 の性質は、特に所望の鎖の性質および長さの関数として変更できる。

【0093】

本発明により有用な化合物は、別段の指示がない限り、以前に使用されたか、または文献、特許もしくは特許明細書、Chemical Abstract およびインターネットに記載されている方法を意味する、公知の方法の適用または適合により調製できる。

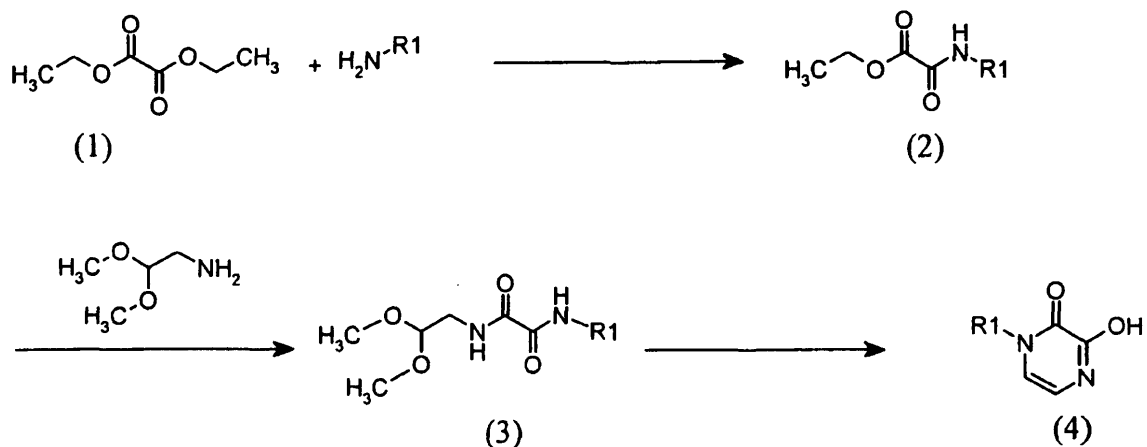
中間体の調製

30

【0094】

【化5】

スキーム1:



40

【0095】

式中、R1は、上の式 (I) に定義された通りである。

【0096】

化合物 (2) は、ジエチルオキサレート (1) をアミンと、第4級アンモニウム塩、例

50

例えばアリコート336の存在下で、不活性溶媒、例えばクロロホルム、トルエンまたはジクロロメタン中で、20 から還流の間の温度にて、24 ~ 100時間反応させることにより調製される。

【0097】

アセタールの形態の保護アルデヒドを含有する側鎖を有する中間体(3)は、式(2)の化合物を保護ジアルキル酢酸アミノアセトアルデヒド、例えば(2,2-ジメトキシエチル)アミンと反応させることにより調製される。反応は、溶媒、例えばアルコール、例えば2-プロパノール中で、20 から還流の間の温度にて、1~24時間行われる。

【0098】

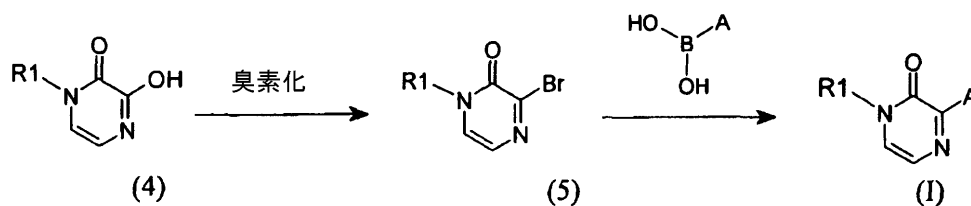
ピラジノン(4)は、化合物(3)を酸性条件下、例えば溶媒、例えば酢酸および触媒量の濃縮塩酸中で、20 から還流の間の温度にて、1~24時間環化することにより調製できる。

アリールピラジノン誘導体の調製

【0099】

【化6】

スキーム2:方法A



【0100】

式中、R1およびAは、上の式(I)で定義された通りである。

【0101】

3-プロモピラジノン(5)は、対応する3-ヒドロキシピラジノン(4)を、臭素化剤、例えば POBr_3 を用いて、不活性溶媒、例えば1,2-ジクロロエタン中で、20 から還流の間の温度にて、より好ましくは還流にて、1~24時間臭素化することにより調製される。

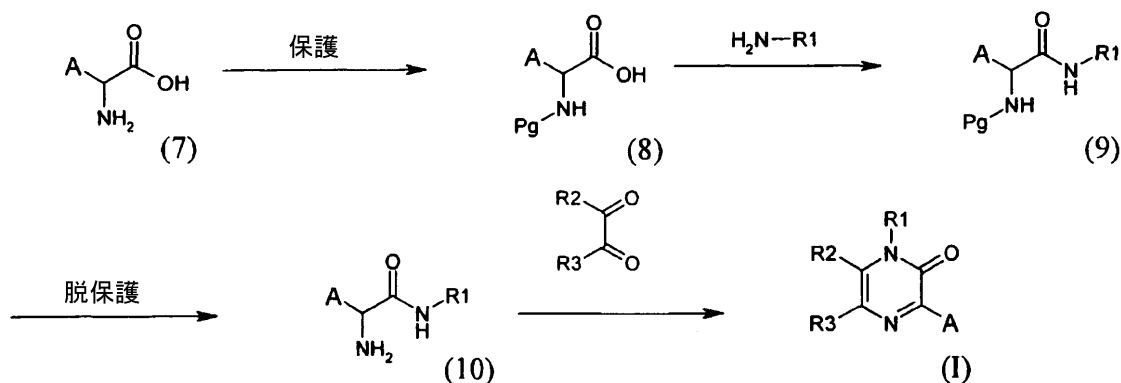
【0102】

アリールピラジノン(I)は、3-プロモピラジノン(5)を適切なボロン酸または(環状または非環状)ボロン酸エステルと、塩基、例えば炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム、および触媒、例えば塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)の存在下で、不活性溶媒、例えばジメチルホルムアミドまたはトルエン中で、20 から還流の間、より好ましくは還流の温度にて、1~24時間反応させることにより調製される。

【0103】

【化7】

スキーム3:方法B:



【0104】

【化8】

スキーム4:方法C:

10

20

30

40

50

【0104】

式中、R1、R2、R3およびAは、上の式(I)で定義された通りである。

【0105】

アミノ酸誘導体は、公知の方法を用いて保護される。

【0106】

Pgは、アミンの保護のために使用する公知の保護基である。

【0107】

アミノ酸誘導体(7)のアミノ官能基は、当技術分野で公知の方法を使用して保護される。これらの式において、Pgは、アミン官能基の保護基、例えば、T. W. Greene、Protective groups in Organic Synthesis、J. Wiley-Interscience Publication (1991)に記載されているもの、好ましくはtert-ブトキシカルボニル基またはベンジルオキシカルボニル(Cbz)基である。

10

【0108】

例えば、アミノ酸(7)を、二炭酸ジ-tert-ブチルを用いて保護して、Pgがtert-ブトキシカルボニル基である化合物(8)を得ることができる。

【0109】

アミド(9)は、化合物(8)を選択されたアミンと反応させることで調製される。カルボン酸を活性化するために、結合剤、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)またはヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロジノホスホニウム(PyBOP)が使用できる。カルボニルジイミダゾール(CDI)またはジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)も結合剤として使用できる。

20

【0110】

アミド(9)は、混合無水物のin situ生成により、対応するカルボン酸(8)から直接調製してもよい。結合反応は、第3級アミン、例えばN-メチルモルホリン(NMM)、トリエチルアミン(TEA)またはジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)の存在下で、アミド調製で一般に使用するものから選択される有機溶媒中で通常行われる。結合反応に好ましい溶媒は、酢酸エチル(AcOEt)、ジメチルホルムアミド(DMF)、N-メチルピロリドン(NMP)またはテトラヒドロフラン(THF)である。例えば化合物(8)を、クロロギ酸イソブチルを用いて4-メチルモルホリンの存在下でアミンとの反応時に処理することにより調製した混合無水物により、化合物(9)が得られる。反応は、溶媒、例えばテトラヒドロフラン中で、-50 ~ 0 の間の温度にて、1 ~ 6時間行うことができる。

30

【0111】

化合物(10)は、当業者に公知の脱保護法、特にT. W. Greene、Protective groups in Organic Synthesis、J. Wiley-Interscience Publication (1991)に記載の方法を用いて、化合物(9)から調製される。BOC保護アミンの脱保護は、有機酸、例えばトリフルオロ酢酸(CF₃COOH)、または無機酸、例えば塩酸(HCl)を用いることにより実現できる。

【0112】

例えば、(9)のアミノ官能基は、ジオキサン中の塩酸を用いて、0 から還流の間の温度、好ましくは室温で脱保護できる。

40

【0113】

脱保護反応は、触媒水素化により行ってもよい。

【0114】

化合物(I)は、化合物(10)を、場合により置換されている1,2-ジカルボニル誘導体、例えばオキサリデヒド(oxaldehyde)、または環状1,2-ジオン誘導体、例えばシクロヘキサン-1,2-ジオンまたはシクロペンタン-1,2-ジオンと反応させることにより調製される。環化は、溶媒、例えばメタノール中で、無機塩基、例えば水酸化ナトリウムの存在下で、-50 ~ 0 の間、好ましくは-40 ~ -20 の間の温度にて、1 ~ 10時間行ってもよい。

50

【0115】

以下に続く例は、本発明を例示するが、それを限定するものではない。使用する出発物質は、公知の生成物、または公知の方法に従って調製した生成物である。パーセンテージは、別段の記載がない限り、重量ベースで示される。

【0116】

化合物を、特に以下の分析法を介して特徴付けた。

【0117】

NMRスペクトルを、Bruker Avance DPX 300MHz NMRスペクトロメーターを用いて得た。

【0118】

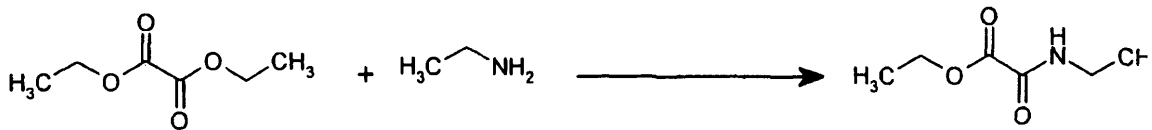
質量を、Agilent Series 1100質量検出器に結合したHPLCにより決定した。融点(m.p.)を、Stuart Scientificブロックで測定した。

例

例1：酢酸エチル(エチルアミノ)(オキソ)

【0119】

【化8】



10

20

【0120】

ジクロロメタン1000ml中のシュウ酸ジエチル135.8ml(1000mM)およびアリコート336、1gに、水中で70%にてエチルアミン64ml(1000mM)を加えた。反応混合物を室温で72時間攪拌した。反応混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下で除去し、油を得、それを、溶離液としてジクロロメタン/ジメチルケトン(95/5)を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、油として酢酸エチル(エチルアミノ)(オキソ)59.9gを得た。

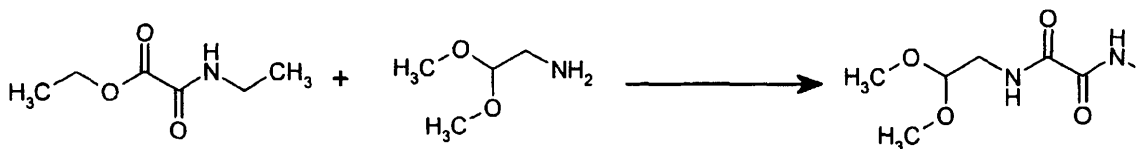
収率：41.3%。

NMR ^1H (300MHz / DMSO-d6) (ppm) : 1.06 (t, 3H)、1.28 (t, 3H)、3.17 (m, 2H)、4.22 (q, 2H)、8.92 (s, 1H)

例2：N-(2,2-ジメトキシエチル)-N'-エチルエタンジアミド

【0121】

【化9】



30

40

【0122】

2-プロパノール480ml中の酢酸エチル(エチルアミノ)(オキソ)59.9g(412.6mM)および(2,2-ジメトキシエチル)アミン45ml(412.6mM)を室温にて16時間攪拌した。白色沈殿物を濾過し、2-プロパノールで洗浄し、真空下で乾燥して、N-(2,2-ジメトキシエチル)-N'-エチルエタンジアミド67.8gを得た。

収率：80.5%。

NMR ^1H (300MHz / DMSO-d6) (ppm) : 1.07 (t, 3H)、3.15 (m, 2H)、3.27 (m, 8H)、4.51 (m, 1H)、8.62 (m,

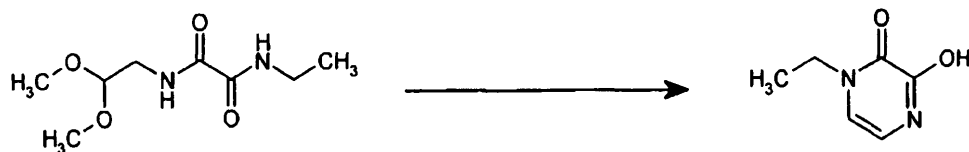
50

1 H)、8.81 (m, 1 H)

例 3 : 1 - エチル - 3 - ヒドロキシピラジン - 2 (1 H) - オン

【 0 1 2 3 】

【 化 1 0 】



【 0 1 2 4 】

酢酸 390 ml 中の N - (2 , 2 - ジメトキシエチル) - N' - エチルエタンジアミド 67.5 g (330 mM) および濃縮塩酸 2 ml を、1 時間攪拌しながら還流した。溶媒を真空下で除去し、油を得、それを、溶離液としてジクロロメタン / メタノール (95 / 5) を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、油として 1 - エチル - 3 - ヒドロキシピラジン - 2 (1 H) - オン 37 g を得た。

収率 : 79.5 %。

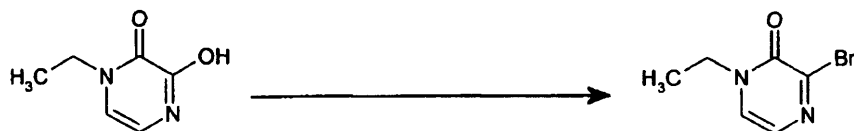
NMR ^1H (300 MHz / DMSO - d6) (ppm) : 1.20 (t , 3 H)、3.73 (q , 2 H)、6.34 (d , 1 H)、6.56 (d , 1 H)、11.22 (s , 1 H)

方法 A :

例 4 : 3 - ブロモ - 1 - エチルピラジン - 2 (1 H) - オン

【 0 1 2 5 】

【 化 1 1 】



【 0 1 2 6 】

ジクロロエタン 75 ml 中の 1 - エチル - 3 - ヒドロキシピラジン - 2 (1 H) - オン 10.5 g (75 mM) およびオキシ臭化リン 23.1 g (80.5 mM) を、2 時間攪拌しながら還流した。次いで、反応混合物を、温度を 10 で維持しながら飽和炭酸ナトリウム水溶液で pH 7 ~ 8 に中和した。次いで反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。水を加えて、有機相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を真空下で除去した。化合物を、溶離液としてジクロロメタンを用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、固体として 3 - ブロモ - 1 - エチルピラジン - 2 (1 H) - オン 6.1 g を得た。

収率 : 40.2 %。

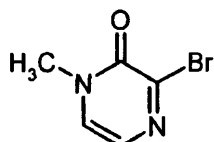
NMR ^1H (300 MHz / DMSO - d6) (ppm) : 1.18 (t , 3 H)、3.87 (q , 2 H)、7.13 (d , 1 H)、7.75 (d , 1 H)

以下の化合物を、例 4 と同じ方法を用いて得た。

例 4 - 2 : 3 - ブロモ - 1 - メチルピラジン - 2 (1 H) - オン

【 0 1 2 7 】

【 化 1 2 】



【 0 1 2 8 】

10

20

30

40

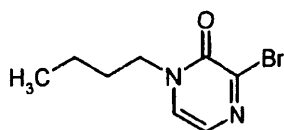
50

NMR ^1H (300 MHz / DMSO - d6) (ppm) : 3.51 (s, 3H)、
7.18 (d, 1H)、7.80 (d, 1H)

例4-3 : 3-ブromo-1-ブチルピラジン-2(1H)-オン

【0129】

【化13】



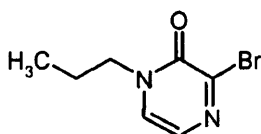
【0130】

NMR ^1H (300 MHz / DMSO - d6) (ppm) : 0.90 (t, 3H)、
1.30 (m, 2H)、1.65 (m, 2H)、3.93 (t, 2H)、7.20 (d,
1H)、7.79 (d, 1H)

例4-4 : 3-ブromo-1-プロピルピラジン-2(1H)-オン

【0131】

【化14】



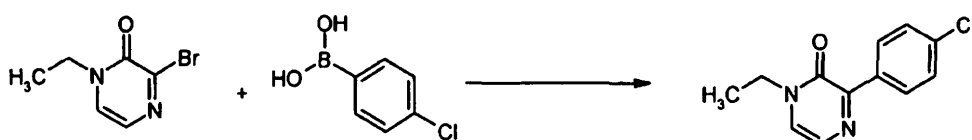
【0132】

$\text{C}_7\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O} = 217.06$ 質量218.0 (M+1)

例5 : 3-(4-クロロフェニル)-1-エチルピラジン-2(1H)-オン

【0133】

【化15】



【0134】

トルエン4ml中の3-ブromo-1-エチルピラジン-2(1H)-オン200mg (0.98mM)およびパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン57mg (0.05mM)に、窒素下で、4-クロロフェニルボロン酸231.0mg (1.48mM)および2M炭酸ナトリウム水溶液2.9mlを加えた。混合物を、窒素雰囲気下で還流にて3時間、次いで室温にて終夜撹拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。化合物をシリカプラグから精製し、ジクロロメタンで溶出し、それにより、固体として3-(4-クロロフェニル)-1-エチルピラジン-2(1H)-オン110mgを得た。

収率 : 56%。

NMR ^1H (300 MHz / DMSO - d6) (ppm) : 1.31 (t, 3H)、
4.03 (q, 2H)、7.50 (m, 3H)、7.81 (d, 1H)、8.30 (m,
2H)

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O} = 234.68$ 質量235.0 (M+1)

例5-2 : 1-エチル-3-[(4-メチルスルホニル)フェニル]ピラジン-2(1H)-オン

【0135】

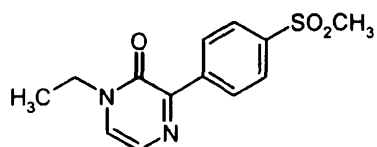
10

20

30

40

【化16】



【0136】

NMR ^1H (300 MHz / DMSO - d_6) (ppm) : 1.31 (t, 3H)、
3.01 (s, 3H)、4.03 (q, 2H)、6.52 (d, 1H)、7.94 (d,
2H)、8.06 (d, 2H)、8.38 (d, 1H)

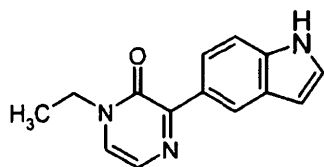
10

融点 : 108 ~ 110

例5-3 : 1-エチル-3-(1H-インドール-5-イル)ピラジン-2(1H)-オン

【0137】

【化17】



20

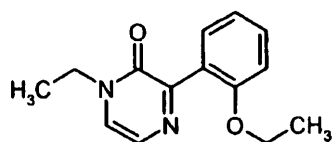
【0138】

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O} = 239.27$ 質量240.1 (M+1)

例5-4 : 3-(2-エトキシフェニル)-1-エチルピラジン-2(1H)-オン

【0139】

【化18】



30

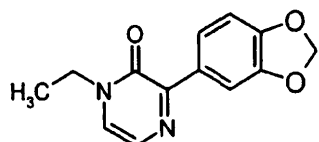
【0140】

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 = 244.29$ 質量245.1 (M+1)

例5-5 : 3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-1-エチルピラジン-2(1H)-オン

【0141】

【化19】



40

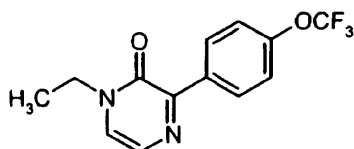
【0142】

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3 = 244.25$ 質量245.1 (M+1)

例5-6 : 1-エチル-3-[(4-トリフルオロメトキシ)フェニル]ピラジン-2(1H)-オン

【0143】

【化20】



【0144】

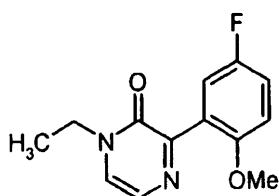
 $C_{13}H_{11}F_3N_2O_2 = 284.23$ 質量 285.1 (M+1)

例5-7: 1-エチル-3-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピラジン-2(1H)-オン

10

【0145】

【化21】



【0146】

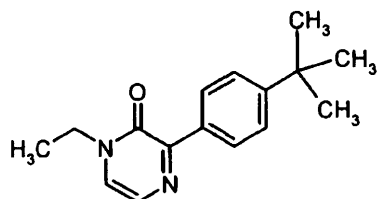
 $C_{13}H_{13}FN_2O_2 = 248.25$ 質量 249.1 (M+1)

20

例5-8: 3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-エチルピラジン-2(1H)-オン

【0147】

【化22】



30

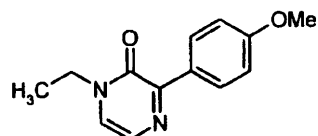
【0148】

 $C_{16}H_{20}N_2O = 256.34$ 質量 257.1 (M+1)

例5-9: 1-エチル-3-(4-メトキシフェニル)ピラジン-2(1H)-オン

【0149】

【化23】



【0150】

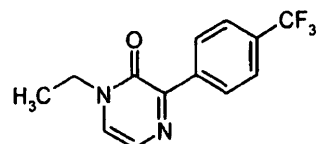
40

 $C_{13}H_{14}N_2O_2 = 230.26$ 質量 231.1 (M+1)

例5-10: 1-エチル-3-[(4-トリフルオロメチル)フェニル]ピラジン-2(1H)-オン

【0151】

【化24】



50

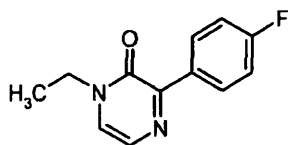
【0152】

 $C_{13}H_{11}F_3N_2O = 268.23$ 質量 269.0 (M+1)

例 5-11: 1-エチル-3-(4-フルオロフェニル)ピラジン-2(1H)-オン

【0153】

【化25】



10

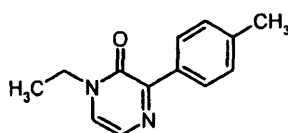
【0154】

 $C_{12}H_{11}FN_2O = 218.23$ 質量 219.0 (M+1)

例 5-12: 1-エチル-3-(4-メチルフェニル)ピラジン-2(1H)-オン

【0155】

【化26】



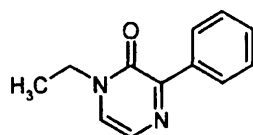
【0156】

 $C_{13}H_{14}N_2O = 214.26$ 質量 215.1 (M+1)

例 5-13: 1-エチル-3-フェニルピラジン-2(1H)-オン

【0157】

【化27】



20

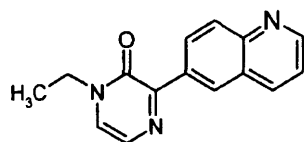
【0158】

 $C_{12}H_{12}N_2O = 200.24$ 質量 201.1 (M+1)

例 5-14: 1-エチル-3-キノリン-6-イルピラジン-2(1H)-オン

【0159】

【化28】



30

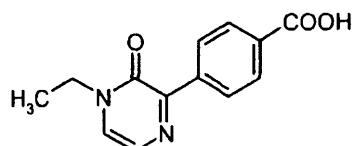
【0160】

 $C_{15}H_{13}N_3O = 251.28$ 質量 252.1 (M+1)

例 5-15: 4-(4-エチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロピラジン-2-イル)安息香酸

【0161】

【化29】



40

50

【0162】

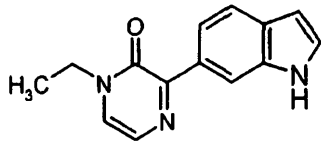
NMR ^1H (300 MHz / CDCl_3) (ppm): 1.38 (t, 3H)、3.99 (q, 2H)、7.18 (d, 1H)、7.47 (d, 1H)、8.10 (m, 2H)、8.39 (m, 2H)

融点: 170

例5-16: 1-エチル-3-(1H-インドール-6-イル)ピラジン-2(1H)-オン

【0163】

【化30】



10

【0164】

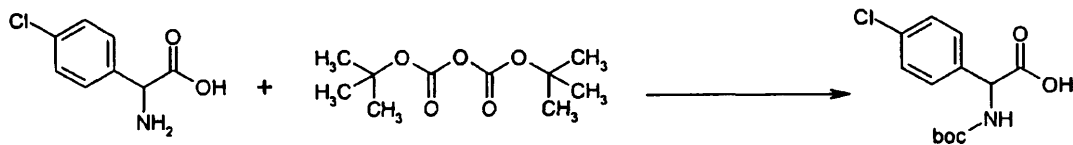
$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O} = 239.27$ 質量240.1 (M+1)

融点: 170

例6: [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ](4-クロロフェニル)酢酸

【0165】

【化31】



20

【0166】

1N水酸化ナトリウム水溶液270ml中のアミノ(4-クロロフェニル)酢酸25g(134.6mM)に、二炭酸ジ-tert-ブチル34g(156mM)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空下で除去し、黄色の油性化合物として[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ](4-クロロフェニル)酢酸を得た。

30

収率: 89.2%。

NMR ^1H (300 MHz / $\text{DMSO}-d_6$) (ppm): 1.40 (s, 9H)、5.14 (d, 1H)、7.42 (m, 4H)、7.62 (d, 1H)

例7: カルバミン酸tert-ブチル1-(4-クロロフェニル)-2-(エチルアミノ)-2-オキシエチル

【0167】

【化32】



40

【0168】

テトラヒドロフラン10ml中の[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ](4-クロロフェニル)酢酸1.1g(3.85mM)に、-25で攪拌しながら、4-メチルモルホリン0.5ml(4.6mM)およびクロロギ酸イソブチル0.52ml(4.0mM)を加えた。次いで、10分後、テトラヒドロフラン中の2Mエチルアミン1.9ml(3.85mM)を、-25で攪拌しながら加えた。反応混合物を-25で1時間

50

、室温で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過液を真空下で濃縮し、油を得、それを、溶離液としてジクロロメタン/シクロヘキサン(75/25)を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、白色固体としてカルバミン酸tert-ブチル1-(4-クロロフェニル)-2-(エチルアミノ)-2-オキソエチル520mgを得た。

収率：43%。

NMR ^1H (300 MHz / DMSO-d₆) (ppm) : 0.99 (t, 3H)、1.39 (s, 9H)、3.08 (m, 2H)、5.14 (d, 1H)、7.35 (d, 1H)、7.42 (s, 4H)、8.19 (t, 1H)

例8：2-アミノ-2-(4-クロロフェニル)-N-エチルアセトアミド

10

【0169】

【化33】



【0170】

4N塩酸-ジオキサン溶液2ml中のカルバミン酸tert-ブチル1-(4-クロロフェニル)-2-(エチルアミノ)-2-オキソエチル516mg(1.65mM)の溶液を、室温で2時間攪拌した。反応混合物を、炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて中和し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を、真空下で除去し、油として2-アミノ-2-(4-クロロフェニル)-N-エチルアセトアミド350mgを得た。

20

収率：99.8%。

NMR ^1H (300 MHz / DMSO-d₆) (ppm) : 1.01 (t, 3H)、2.27 (s, 2H)、3.08 (m, 2H)、4.32 (s, 1H)、4.32 (s, 1H)、7.39 (m, 4H)、8.09 (m, 1H)

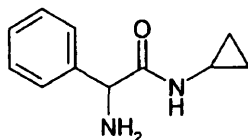
以下の化合物を、例8と同じ方法を用いて得た。

例8-2：2-アミノ-N-シクロプロピル-2-フェニルアセトアミド、塩酸塩

30

【0171】

【化34】



【0172】

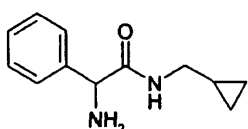
NMR ^1H (300 MHz / DMSO-d₆) (ppm) : 0.24 (m, 4H)、2.46 (m, 1H)、4.72 (s, 1H)、7.22 (m, 3H)、7.39 (m, 2H)、8.62 (s, 3H)、8.85 (d, 1H)

40

例8-3：2-アミノ-N-(シクロプロピルメチル)-2-フェニルアセトアミド、塩酸塩

【0173】

【化35】



50

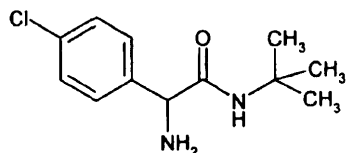
【0174】

NMR ^1H (300 MHz / DMSO - d6) (ppm) : 0.10 (m, 2H)、
0.35 (m, 2H)、0.83 (m, 1H)、2.95 (m, 2H)、4.99 (s,
1H)、7.39 (m, 3H)、7.49 (m, 2H)、8.72 (m, 4H)

例8-4 : 2-アミノ-N-(tert-ブチル)-2-(4-クロロフェニル)アセト
アミド、塩酸塩

【0175】

【化36】



10

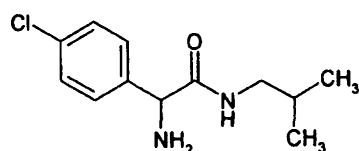
【0176】

NMR ^1H (300 MHz / DMSO - d6) (ppm) : 1.24 (s, 9H)、
4.97 (s, 1H)、7.56 (s, 4H)、8.40 (s, 1H)、8.72 (s,
3H)

例8-5 : 2-アミノ-2-(4-クロロフェニル)-N-イソブチルアセトアミド、塩
酸塩

【0177】

【化37】



20

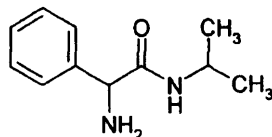
【0178】

NMR ^1H (300 MHz / DMSO - d6) (ppm) : 0.75 (dd, 6H)
、1.68 (m, 1H)、2.94 (m, 2H)、3.59 (s, 1H)、7.57 (s,
4H)、8.60 (m, 1H)、8.70 (s, 3H)

例8-6 : 2-アミノ-N-イソプロピル-2-フェニルアセトアミド、塩酸塩

【0179】

【化38】



30

【0180】

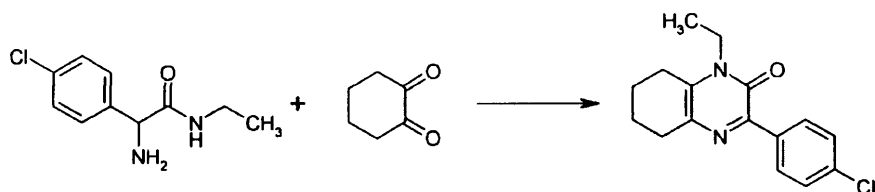
NMR ^1H (300 MHz / DMSO - d6) (ppm) : 0.96 (d, 3H)、
1.13 (d, 3H)、3.85 (m, 1H)、4.95 (m, 1H)、7.42 (m,
3H)、7.57 (m, 2H)、8.82 (m, 4H)

例9 : 3-(4-クロロフェニル)-1-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノキ
サリン-2(1H)-オン

【0181】

40

【化39】



【0182】

-35にて、メタノール3.5ml中の2-アミノ-2-(4-クロロフェニル)-N-エチルアセトアミド330mg(1.55mM)に、シクロヘキサン-1,2-ジオン174.1mg(1.55mM)および10N水酸化ナトリウム水溶液310μlを加えた。-35で1時間攪拌した後、次いで反応混合物を5で3時間、室温で16時間攪拌した。水を加えた後、反応混合物を塩酸で酸性にし、ジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機相を分離し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで溶媒を、真空下で除去し、茶色固体を得、それを、溶離液としてジクロロメタン/シクロヘキサン(75/25)を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、黄色固体として3-(4-クロロフェニル)-1-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリン-2(1H)-オン192mgを得た。収率：42.8%。

NMR ^1H (300MHz / DMSO-d6) (ppm) : 1.24 (t, 3H)、1.78 (m, 4H)、2.70 (t, 2H)、2.83 (t, 2H)、4.08 (q, 2H)、7.48 (d, 2H)、8.37 (d, 2H)

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O} = 288.77$ 質量289.1 (M+1)

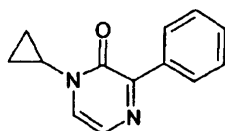
融点：110~113

以下の化合物を、例9と同じ方法を用いて得た。

例9-2：1-シクロプロピル-3-フェニルピラジン-2(1H)-オン

【0183】

【化40】



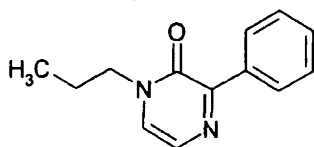
【0184】

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O} = 212.25$ 質量213.1 (M+1)

例9-3：3-フェニル-1-プロピルピラジン-2(1H)-オン

【0185】

【化41】



【0186】

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O} = 214.26$ 質量215.1 (M+1)

例9-4：1-ブチル-3-フェニルピラジン-2(1H)-オン

【0187】

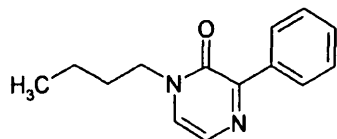
10

20

30

40

【化42】



【0188】

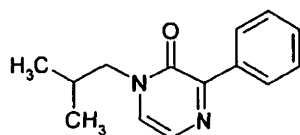
NMR ^1H (300 MHz / DMSO - d_6) (ppm) : 0.86 (t, 3H)、
1.42 (m, 2H)、1.82 (m, 2H)、4.97 (m, 2H)、7.49 (m,
3H)、7.60 (d, 1H)、7.79 (d, 1H)、8.31 (m, 2H)

10

例9-5 : 1-イソブチル-3-フェニルピラジン-2(1H)-オン

【0189】

【化43】



【0190】

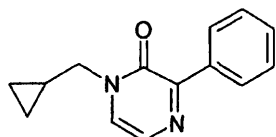
$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O} = 228.29$ 質量 229.1 (M+1)

20

例9-6 : 1-(シクロプロピルメチル)-3-フェニルピラジン-2(1H)-オン

【0191】

【化44】



【0192】

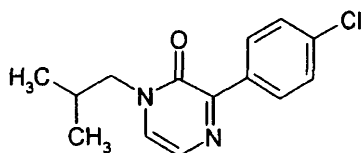
NMR ^1H (300 MHz / DMSO - d_6) (ppm) : 0.21 (m, 2H)、
0.30 (m, 2H)、1.04 (m, 1H)、3.62 (d, 2H)、7.21 (m,
3H)、7.28 (d, 1H)、7.58 (d, 1H)、8.05 (m, 2H)

30

例9-7 : 3-(4-クロロフェニル)-1-イソブチルピラジン-2(1H)-オン

【0193】

【化45】



40

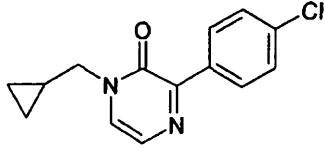
【0194】

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O} = 262.73$ 質量 263.1 (M+1)

例9-8 : 3-(4-クロロフェニル)-1-(シクロプロピルメチル)ピラジン-2(1H)-オン

【0195】

【化46】



【0196】

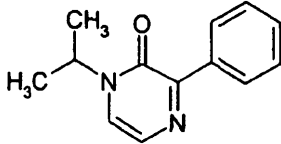
$C_{14}H_{13}ClN_2O = 260.72$ 質量 261.1 (M+1)

例 9-9: 1-イソプロピル-3-フェニルピラジン-2(1H)-オン

【0197】

10

【化47】



【0198】

NMR 1H (300 MHz / DMSO-d₆) (ppm): 1.43 (d, 6H)、
5.15 (m, 1H)、7.49 (m, 3H)、7.59 (d, 1H)、7.84 (d,
1H)、8.30 (m, 2H)

20

生物学的アッセイ

INS-1細胞は、グルコースに対する優れた応答、ならびに他の生理学的および薬理的インスリン分泌促進因子について化合物を評価するために選択された。

膵臓INS-1細胞の培養

INS-1細胞を、Asfariら (Endocrinology 130: 167-178, 1992) により記載されているように、10 mM グルコースおよび10% (vol/vol) 加熱不活性化ウシ胎仔血清 (FCS) を補給した、1 mM ピルビン酸ナトリウム、50 μM 2-メルカプトエタノール、2 mM グルタミン、10 mM HEPES、100 IU/mL ペニシリンおよび100 μg/mL ストレプトマイシン (CM) を含有する完全培地 RPMI 1640 で培養した。

30

インスリン分泌アッセイ

INS-1細胞を48-ウェルプレートに撒き、培養した。2日間の培養後、培地を除去し、細胞を、5 mM グルコース、1% FCS に培地交換しながら24時間培養した。次いで、細胞を、2.8 mM グルコース含有 Krebs-Ringer Bicarbonate HEPES バッファー (KRBH; 135 mM NaCl; 3.6 mM KCl; 5 mM NaHCO₃; 0.5 mM NaH₂PO₄; 0.5 mM MgCl₂; 1.5 mM CaCl₂ および 10 mM HEPES; pH 7.4) 0.1% BSA で洗浄し、同じバッファー中で37℃にて30分間プレインキュベートした。次いで、細胞を2回洗浄し、4.2 mM グルコースを含有する KRBH 0.1% BSA および様々な濃度の試験分子で1時間インキュベートした。収集した上清中のインスリン濃度を、ラットインスリン抗体を用いて ELISA で測定した (Insulin Rat Elit PLUS、cat. ref 10-1145-01)。

40

【0199】

インスリン分泌の結果を、対照 (グルコース 4.2 mM) の%で示す。

【0200】

【表 1】

INS-1 細胞におけるインスリン分泌 (4.2 mMでのグルコース)

例	c p d 10 μ M での対照の%	c p d 50 μ M での対照の%
9	343	371
9-3	145	182
9-7	140	338
9-8	172	333
5-5	158	204

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 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 9/14	(2006.01)	A 6 1 P 9/14
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
C 0 7 D 241/44	(2006.01)	C 0 7 D 241/44 C S P
A 6 1 K 31/498	(2006.01)	A 6 1 K 31/498
A 6 1 K 31/4965	(2006.01)	A 6 1 K 31/4965

(74)代理人 100106138

弁理士 石橋 政幸

(74)代理人 100127454

弁理士 緒方 雅昭

(72)発明者 ボトン、 ジェラルド

フランス国 エフ - 7 8 5 3 0 ビュク ル デュ アラ 9ビス

(72)発明者 ヴァリュール、 エリク

フランス国 エフ - 9 1 2 2 0 プレティニ シュル オルジュ ル デニ パパン 4 2

(72)発明者 シアロン、 クリスティヌ

フランス国 エフ - 9 1 9 4 0 ゴメツ - ル - シアテル シェマン ド ラ ジュスティス 1

(72)発明者 ケルゴア、 ミシュリヌ

フランス国 エフ - 9 1 4 4 0 ビュル - シュル - イヴェト ヴィラ デ ボワ 5

(72)発明者 エルバヴァブ、 サメ

フランス国 エフ - 9 1 4 4 0 ビュル - シュル - イヴェト アルレ セレース 2 ビス

審査官 大野 晃

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 7 / 1 4 9 4 4 8 (W O , A 1)

欧州特許出願公開第 0 0 2 4 2 9 5 7 (E P , A 1)

Nadya Kaval et al. , Journal of Combinatorial Chemistry , 2 0 0 7 年 , Vol.9, No.3 , p.446-453

Prasad Appukkuttan et al. , Synlett , 2 0 0 6 年 , No.10 , p.1491-1496

Frederik J. R. Rombouts et al. , European Journal of Organic Chemistry , 2 0 0 3 年 , p.1868-1878

Patrick K. Loosen et al. , Tetrahedron , 1 9 9 1 年 , Vol.47, No.44 , p.9259-9268

Tom C. Govaerts et al. , Tetrahedron , 2 0 0 4 年 , Vol.60, No.2 , p.429-439

Nadya Kaval et al. , Organic & Biomolecular Chemistry , 2 0 0 4 年 , Vol.2, No.2 , p.154-156

Brajendra Kumar Singh et al. , Organic & Biomolecular Chemistry , 2 0 0 7 年 , Vol.5, No.18 , p.2962-2965

Frederik J. R. Rombouts et al. , Tetrahedron Letters , 2 0 0 1 年 , Vol.42 , p.7397-7399

Rasha Azzam et al. , Tetrahedron , 2 0 0 5 年 , Vol.61 , p.3953-3962

BUYSENS K J , GENERATION OF 6-ALKYLIDENE/BENZYLIDENE-3,6-2(1H)-ONES BY REACTION OF 6-BROMOMETHYLPYRAZIN-2(1H)-ONES , JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY , PERKIN TRANSACTIONS 1 , 英国 , CHEMICAL SOCIETY , 1 9 9 6 年 1 月 1 日 , V3 , P231-238 , WITH METHOXIDE AND FURTH

ER CONVERSION INTO SPECIFIC PIPERAZINE-2,5-DIONES AND PYRAZIN-2(1H)-ONES

Kris J. Buysens et al. , Tetrahedron , 1996年 , Vol.52, No.27 , p.9161-9178

B. K. Bhattacharya et al. , Journal of Heterocyclic Chemistry , 1985年 , Vol.22, No.1 , p.229-234

Takehiko Nishio et al. , Helvetica Chimica Acta , 1991年 , Vol.74, No.1 , p.225-231

Frederik J. R. Rombouts et al. , Tetrahedron , 2003年 , Vol.59, No.26 , p.4721-4731

HABIB, M S , MECHANISM AND SCOPE OF AN N-OXIDE REARRANGEMENT , JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY , 1960年 , P3371-3383

Takehiko Nishio , Journal of Heterocyclic Chemistry , 1998年 , Vol.35 , p.655-658

M. Kocevar et al. , Journal of Heterocyclic Chemistry , 1982年 , Vol.19 , p.1397-1402

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C07D 241/18

C07D 241/44

C07D 401/04

C07D 403/04

C07D 405/04

A61K 31/4965

A61K 31/498

CAplus / REGISTRY (STN)