

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2007年3月8日 (08.03.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/026761 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 277/20 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01) *C07D 277/44* (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) *C07D 277/56* (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) *C07D 417/04* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) *C07D 417/12* (2006.01)

内 Tokyo (JP). 川本 諭一郎 (KAWAMOTO, Yuichiro) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 永好 昭 (NAGAYOSHI, Akira) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/317102 (74) 代理人: 森田 拓, 外 (MORITA, Hiroshi et al.); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社 知的財産部内 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2006年8月30日 (30.08.2006)

(25) 国際出願の言語: 日本語 (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
 特願2005-252464 2005年8月31日 (31.08.2005) JP
 特願2006-177436 2006年6月28日 (28.06.2006) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): アステラス製薬株式会社 (ASTELLAS PHARMA INC.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 早川 昌彦 (HAYAKAWA, Masahiko) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 二川原 充啓 (NIGAWARA, Takahiro) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 土屋 和之 (TSUCHIYA, Kazuyuki) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 石橋 直樹 (ISHIBASHI, Naoki) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 奥村 光晶 (OKUMURA, Mitsuaki) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 電子形式により別個に公開された明細書の配列表部分、請求に基づき国際事務局から入手可能

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドランスノート」を参照。

(54) Title: THIAZOLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: チアゾール誘導体

(57) Abstract: [PROBLEMS] To provide a compound which is useful as a GK activator. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] As a result of an extensive study on thiazole derivatives, it is found that a compound having an oxamoyl group, a glycol group or the like on a thiazole ring and a compound having an acetamide group substituted by a dicyclic heteroaryl group such as a quinolyl have a good GK activation effect. These compounds are useful as therapeutic agents for diabetes, particularly type 2 diabetes.

(57) 要約: 【課題】 GK活性化剤として有用な化合物を提供する。【解決手段】 発明者等は、チアゾール誘導体について鋭意検討した結果、チアゾール環上にオキサモイル基やグリコール基等を有する化合物、並びに、キノリル等の二環式ヘテロアリアル基で置換されたアセトアミド基を有する化合物が、良好なGK活性化作用を有することを確認し、本発明を完成した。本発明化合物は、良好なGK活性化作用を有することから、糖尿病、特に2型糖尿病の治療剤として有用である。



WO 2007/026761 A1

明 細 書

チアゾール誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、医薬、殊に糖尿病治療剤として有用な新規なチアゾール誘導体に関する。

背景技術

[0002] GK(グルコキナーゼ(ATP:D-hexose 6-phosphotransferase, EC2.7.1.1))は膵臓、肝臓に発現する6炭糖をリン酸化する酵素で、近年脳にも存在することが明らかにされている。本酵素はヘキソキナーゼファミリーに属し、別名ヘキソキナーゼIVともよばれる。GKは他のヘキソキナーゼと比較し 1) 基質であるグルコースに対する親和性が低く血糖濃度に近いKm値を示す、2) 酵素反応生成物のグルコース 6-リン酸による阻害を受けない、3) 分子量が約半分の50 kDaである等の特徴を持つ。

ヒトグルコキナーゼ遺伝子は、単一遺伝子として第7染色体7p13に位置し、膵β細胞と肝細胞では30 kb以上離れた組織特異的な異なるプロモーターで制御され、異なる第1エクソンを用いるが、残りのエクソン2-10は共通である。そのため、膵型と肝型のGK蛋白ではN末15残基が異なるのみである。

[0003] 血糖値の上昇に伴い、膵β細胞内のグルコース濃度は糖輸送担体であるGLUT2を介し速やかに平衡に達し、GKが細胞内のグルコース濃度変化を察知し解糖系を活性化する。この結果膵β細胞内のATP/ADP比が上昇しK_{ATP}チャンネルが閉鎖し、これを電位依存性のCaチャンネルが察知し細胞内カルシウム濃度が上昇しインスリンの放出が起こる。即ち膵β細胞においてGKはグルコースセンサーとして働きインスリン分泌の制御に重要な役割を果たしている。肝臓でもGKはグルコースセンサーとして働き、血糖値の上昇に反応し、グルコースをグルコース 6-リン酸に変換する。この結果グリコーゲンの産生が上昇すると共に、解糖系が活性化され肝臓での糖新生が抑制される。

GKの遺伝子変異によりグルコースのリン酸化能が低下した患者では高血糖が頻発し、若年性の糖尿病を発症する(MODY2)。一方遺伝子変異によりGK活性のKm値

が低値を示す患者では、食後並びに空腹時に低血糖が認められる。即ち、ヒトにおいてもGKはグルコースセンサーとして働き、血中のグルコースレベルを正常に維持する上で重要な役割を演じている。これらの事実から、GKを活性化する薬剤は、膵β細胞内からのグルコース依存的なインスリン分泌を亢進させ食後高血糖を是正すると共に、肝臓からの糖放出を抑制する優れた2型糖尿病の治療薬となると期待される。更に食後の高血糖状態で肝臓への糖取り込みが促進され、余分なインスリン分泌亢進が起こらず、従来スルホニルウレア(SU)剤で問題となる膵疲弊を回避できる可能性もある。また、近年マウス培養膵細胞(MIN6N8)を高グルコース下で培養するとアポトーシスが誘発されることが報告された。更にこの細胞にグルコキナーゼを過剰発現させると、MIN6N8細胞のアポトーシスが抑制されたことから(Diabetes 54:2) 2602-2611(2005))GK活性化剤は膵保護作用を示すことが期待される。

[0004] 脳に存在するGKは膵臓タイプであり、摂食中枢であるVMH(視床下部腹内側部: Ventromedial hypothalamus)の神経に多く発現する。グルコース感受性神経はグルコースに対し興奮性のGE (Glucose Excited)-neuronと、グルコースに対し抑制性のGI (Glucose Inhibited)-neuronに分類される。GKのmRNAや蛋白は、GE-neuronの約70%に、GI-neuronの約40%にその存在が認められる。

これらグルコース感受性神経では、GKが細胞内グルコースの上昇を察知し、解糖系が活性化され、細胞内のATP/ADP比が上昇する。この結果GE-neuronでは K_{ATP} チャンネルが閉鎖しニューロンの活動電位頻度が高まり、神経伝達物質が放出される。一方、GI-neuronでは Cl^- チャンネルが関与すると考えられている。VMHにおいてGK mRNAの発現を上昇させたラットでは、グルコース欠乏状態に対する補償作用が低下する。

グルコース感受性神経には摂食行動に関与するレプチンやインスリンに対する受容体も存在する。高グルコース条件下のGE-neuronにおいて、レプチンやインスリンは、 K_{ATP} チャンネルを開口させ活動電位頻度を減少させる。さらにARC(弓状核)において食欲増進に働くNPY (Neuropeptide Y)-neuronはグルコースに対し抑制性であり、食欲抑制に働くPOMC (Proopiomelanocortin)-neuronはグルコースに対し興奮性である(Diabetes 53: 2521-2528 (2004))。これらの事実から、中枢のGKを活性化するこ

とで摂食行動が抑制され、肥満やメタボリックシンドロームの治療に有効であることが期待される。

[0005] GK活性化作用を有する化合物は多数報告されているものの、現在までのところ臨床での有効性が確認された化合物の報告は無い。また、種々の副作用 (hERGやCYPに対する作用) の軽減や溶解性においても良好なプロファイルを有する新規なGK活性化剤が切望されている。

GK活性化作用を有するチアゾール誘導体が幾つか報告されている (例えば、特許文献1~11) が、チアゾール環上にオキサモイル基やグリコール基を有する化合物は報告が無く、また、キノリル等の二環式ヘテロアリアル基で置換されたアセトアミド基を有する化合物の報告も無い。

[0006] 特許文献1:国際公開WO00/58293号パンフレット
特許文献2:国際公開WO01/83465号パンフレット
特許文献3:国際公開WO01/83465号パンフレット
特許文献4:国際公開WO01/85706号パンフレット
特許文献5:国際公開WO01/85707号パンフレット
特許文献6:国際公開WO02/08209号パンフレット
特許文献7:国際公開WO02/14312号パンフレット
特許文献8:国際公開WO03/95438号パンフレット
特許文献9:国際公開WO2004/72066号パンフレット
特許文献10:国際公開WO2004/50645号パンフレット
特許文献11:国際公開WO2006/58923号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の課題は、GK活性化作用を有する医薬、特に糖尿病治療剤として有用な、新規な化合物の提供である。

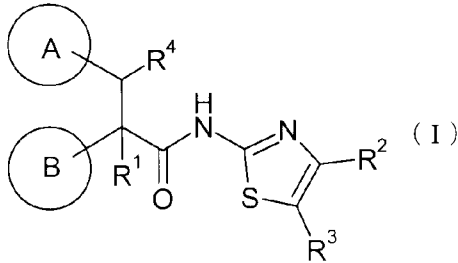
課題を解決するための手段

[0008] 本発明者等は、チアゾール誘導体について鋭意検討した結果、チアゾール環上にオキサモイル基やグリコール基等を有する化合物、並びに、キノリル等の二環式ヘテ

ロアリアル基で置換されたアセトアミド基を有する化合物が、良好なGK活性化作用を有することを確認し、また、種々の副作用(hERGやCYPに対する作用)及び/又は溶解性が改善された化合物も存在することを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は、一般式(I)で示されるチアゾール誘導体又はその塩に関する。

[化1]



(式中の記号は以下の意味を示す。)

A:それぞれ置換されていてもよいシクロアルキル又はシクロアルケニル、

B:1又は2個の置換基で置換されていてもよい、フェニル、ピリジル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、キナゾリニル及びシンノリニルから選択される基、

R¹: -H、ハロゲン又は-R⁰、

R⁴: -H、-OH又はハロゲン、

或いは、R¹及びR⁴が一体となって結合、

R²及びR³:同一又は互いに異なって、下記(i)又は(ii)から選択される基、

(i): -CH(OR^A)-R^B、-CO-CO-NR^CR^D、-CO-CO-NR^C-OR^D、-CO-低級アルキレン-OR^E、-C(OR^E)(OR^F)-R^B、-C(OR^E)(OR^F)-R⁰、-C(R^G)(OR^E)-CH(OR^F)-R^C、-C(R^G)(OR^E)-C(R⁰)(OR^F)-R^C、-CH(OR^E)-CH(OR^F)-R^B、-C(R^G)(OR^E)-低級アルキレン-OR^F、-CH(CH₂OR^E)-CH₂OR^F、-C(R^G)(CH₂OR^E)-CH₂OR^F、-低級アルキレン-C(R^G)(OR^E)-CH(OR^F)-R^C、-低級アルキレン-C(R^G)(OR^E)-C(R⁰)(OR^F)-R^C、-低級アルキレン-CH(CH₂OR^E)-CH₂OR^F及び/又は-低級アルキレン-C(R^G)(CH₂OR^E)-CH₂OR^F、

(ii): -H、-ハロゲン、-NO₂、-CN、-R⁰、-CO-CO₂H、-CO-CO-OR⁰、-ハロゲノ低級アルキル、-低級アルキレン-OR^A及び/又は-低級アルキレン-NR^CR^D、

R^A:同一又は互いに異なって、-H、-R⁰、-ハロゲノ低級アルキル又は-低級アルキレン-アリール、

R^B : $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^C\text{R}^D$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^C-\text{OR}^D$ 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{NR}^C\text{R}^D$ 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{OR}^A$ 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{CO}-\text{NR}^C\text{R}^D$ 又は $-\text{低級アルキレン}-\text{CO}-\text{NR}^C-\text{OR}^D$ 、

R^C 及び R^D : 同一又は互いに異なって、 $-\text{H}$ 、 $-\text{R}^0$ 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{N}(\text{R}^A)_2$ 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{OR}^A$ 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{CO}_2\text{R}^0$ 又は $-\text{低級アルキレン}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^A)_2$ 、

R^E 及び R^F : 同一又は互いに異なって、 R^A に記載の基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^0$ 又は $-\text{C}(\text{O})-\text{アリアル}$ 、あるいは、 R^E 及び R^F が一体となって、 $-\text{低級アルキレン}$ 又は $-\text{C}(\text{O})-$ 、

R^G : H 、 $-\text{R}^0$ 又はシクロアルキル、

R^0 : 同一又は互いに異なって、 $-\text{低級アルキル}$ 。

但し、1)Bが置換されていてもよいフェニル又はピリジルであり、かつ、2) R^1 がH、或いは、 R^1 及び R^4 が一体となって結合であるとき、 R^2 又は R^3 の少なくとも一方は(i)から選択される基。以下同様。)

[0009] また、本発明は、前記チアゾール誘導体またはその製薬学的に許容される塩と、製薬的に許容される担体とからなる医薬組成物、殊に、GK活性化剤、糖尿病、肥満又はメタボリックシンドローム予防及び/または治療薬である医薬組成物にも関する。

即ち、(1)式(I)記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。

(2)GK活性化剤である(1)記載の医薬組成物。

(3)糖尿病予防及び/又は治療薬である(1)記載の医薬組成物。

(4)2型糖尿病予防及び/又は治療薬である(3)記載の医薬組成物。

(5)肥満予防及び/又は治療薬である(1)記載の医薬組成物。

(6)メタボリックシンドローム予防及び/又は治療薬である(1)記載の医薬組成物。

(7)GK活性化剤、糖尿病、肥満又はメタボリックシンドローム予防及び/または治療薬の製造のための、式(I)記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩の使用。

(8)式(I)記載の化合物またはその塩の治療有効量を患者に投与することを含む、糖尿病、肥満またはメタボリックシンドロームの予防及び/又は治療方法。

[0010] 更に本願は、一般式(I)で示されるチアゾール誘導体又はその塩を有効成分とする医薬、殊にGK活性化剤にも関する。

発明の効果

[0011] 本発明化合物は、GK活性化作用を有することから、糖尿病、特に2型糖尿病の治療並びに予防薬として有用である。また糖尿病の合併症である腎症、網膜症、神経障害、末梢循環障害、脳血管障害、虚血性心疾患、動脈硬化症の治療並びに予防薬として有用である。更に過食を抑制することにより、肥満、メタボリックシンドロームの治療並びに予防薬としても有用である。

発明を実施するための最良の形態

[0012] 以下、本発明を詳細に説明する。

本明細書中、「アルキル」及び「アルキレン」とは、直鎖状又は分枝状の飽和炭化水素鎖を意味する。「低級アルキル」とは、炭素数1～6個のアルキル基であり、好ましくはメチル、エチル、n-プロピル、2-プロピル、ヘキシル等である。「低級アルキレン」は、上記「低級アルキル」の任意の水素原子1個を除去してなる二価基を意味し、好ましくは炭素数1～4個のアルキレンであり、より好ましくはメチレン、エチレン、メチルメチレン及びプロピレンである。

「ハロゲン」とは、F、Cl、Br及びIである。「ハロゲノ低級アルキル」とは、1個以上のハロゲンで置換された炭素数1～6個のアルキルを意味し、好ましくは1個以上のFで置換されたC₁₋₆アルキルであり、より好ましくは、1～3個のFで置換されたC₁₋₆アルキルであり、より更に好ましくは、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル及びトリフルオロエチルである。

[0013] 「シクロアルキル」は、炭素数3～10個のシクロアルキルであり、アダマンチル等の架橋環を形成していてもよい。好ましくは炭素数3～7個のシクロアルキルであり、より好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルである。「シクロアルケニル」は、1又は2個の二重結合を有する炭素数3～7個の環基であり、好ましくは、シクロペンテニル、シクロヘキセニル及びシクロヘプテニルである。「アリール」は、炭素数6～14個の芳香族炭化水素基を意味し、「シクロアルケニル」と縮環したフェニル基、例えばインデニル、テトラヒドロナフチル、フルオ

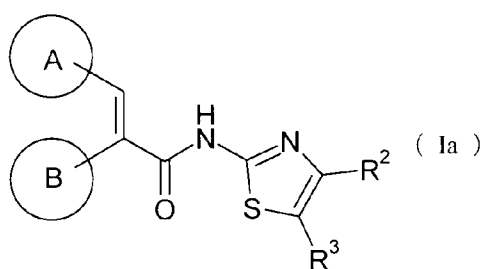
レニル基を含む。好ましくはフェニル及びナフチルであり、より好ましくはフェニルである。

「炭化水素環」とは、前記「シクロアルキル」、「シクロアルケニル」及び「アリール」を包含する。

[0014] 「ヘテロ環基」とは、O、S及びNから選択されるヘテロ原子を1～4個含有する3～7員の単環又は二環式ヘテロ環基であり、飽和環、芳香環(ヘテロアリール)、及びその部分的に水素化された環基を包含する。また、環原子であるS又はNが酸化されオキシドやジオキシドを形成してもよく、また、架橋環やスピロ環を形成してもよい。例えば、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ピロリル、ピロリジニル、チエニル、フリル、ジオキサニル、ジオキサラニル、トリアジニル、トリアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、ピラゾリジニル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、キノリル、イソキノリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ピペリジル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、メチレンジオキシフェニル、エチレンジオキシフェニル、トリチアニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、インダゾリル、テトラヒドロベンゾイミダゾリル、クロマニル、クロモニル(4-オキソ-4H-1-ベンゾピラニル)、ベンゾイミダゾロニル(2,3-ジヒドロ-2-オキソベンゾイミダゾリル)が挙げられる。好ましくは、5乃至6員単環式ヘテロアリールであり、更に好ましくは、フリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、又はピリジルである。

[0015] 「 R^1 及び R^4 が一体となって結合」とは、下式(Ia)に示すように、 R^1 及び R^4 がそれぞれ結合する炭素原子間の結合が二重結合であることを意味する。なお、下式(Ia)では基AとBを、二重結合に対してZの配置で表記しているが、本発明化合物はE体/Z体いずれであってもよい。好ましくは、Z体である。

[化2]



[0016] 「置換されていてもよい」とは、「無置換」あるいは「同一又は異なる置換基を1～5個有していること」を示す。なお、例えば $-\text{CON}(\text{R}^0)_2$ の R^0 のように複数個の置換基を有する場合、それらの置換基は同一でも互いに異なってもよい。

「置換されていてもよい、フェニル、ピリジル、キノリル、インキノリル、キノキサリニル、キナゾリニル及びシンノリニル」における置換基は、好ましくは、 $-\text{R}^0$ 、ハロゲノ低級アルキル、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{OH}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{OR}^0$ 、 $-\text{O}-\text{ハロゲノ低級アルキル}$ 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{OR}^0$ 、 $-\text{O}-\text{炭化水素環}$ 、 $-\text{O}-\text{ヘテロ環}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{CO}-\text{R}^0$ 、 $-\text{CO}-\text{ハロゲノ低級アルキル}$ 、 $-\text{CO}-\text{炭化水素環}$ 、 $-\text{CO}-\text{ヘテロ環}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}-\text{R}^0$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^0)_2$ 、 $-\text{CONH}-\text{炭化水素環}$ 、 $-\text{CONH}-\text{ヘテロ環}$ 、 $-\text{NHCO}-\text{R}^0$ 、 $-\text{N}(\text{R}^0)-\text{CO}-\text{R}^0$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{N}(\text{R}^0)-\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{NHCO}-\text{炭化水素環}$ 、 $-\text{NHCO}-\text{ヘテロ環}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^0$ 、 $-\text{S}-\text{ハロゲノ低級アルキル}$ 、 $-\text{S}-\text{炭化水素環}$ 、 $-\text{S}-\text{低級アルキレン}-\text{炭化水素環}$ 、 $-\text{S}-\text{ヘテロ環}$ 、 $-\text{SO}-\text{R}^0$ 、 $-\text{SO}-\text{ハロゲノ低級アルキル}$ 、 $-\text{SO}-\text{炭化水素環}$ 、 $-\text{SO}-\text{低級アルキレン}-\text{炭化水素環}$ 、 $-\text{SO}-\text{ヘテロ環}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{SO}_2-\text{ハロゲノ低級アルキル}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{炭化水素環}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{低級アルキレン}-\text{炭化水素環}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{ヘテロ環}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{R}^0$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{炭化水素環}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{ヘテロ環}$ 、 $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{R}^0$ 、 $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{ハロゲノ低級アルキル}$ 、 $-\text{NHSO}_2-\text{R}^0$ 、 $-\text{N}(\text{R}^0)-\text{SO}_2-\text{R}^0$ 、 $-\text{NHSO}_2-\text{炭化水素環}$ 、 $-\text{NHSO}_2-\text{ヘテロ環}$ であり、ここに、上記「炭化水素環」及び「ヘテロ環」は、1～5個の R^0 、ハロゲノ低級アルキル、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^0$ から選択される基で置換されていてもよい。

「それぞれ置換されていてもよいシクロアルキル又はシクロアルケニル」における置換基は、好ましくは、 $-\text{R}^0$ 、ハロゲノ低級アルキル、ハロゲン、 $-\text{OR}^0$ であり、より好ましくはハロゲンである。

[0017] 本発明の好ましい態様を以下に示す。

(1) Aとしては、好ましくはC₃₋₈ シクロアルキル、より好ましくはC₃₋₇ シクロアルキル、更に好ましくはC₅₋₆ シクロアルキル、より更に好ましくはシクロペンチルである。

(2) Bとしては、好ましくは1又は2個の置換基で置換されていてもよい、フェニル、ピリジル又はキノリルであり、より好ましくは1又は2個の置換基で置換されたフェニル又はピリジルであり、更に好ましくは1又は2個の置換基で置換されたフェニルであり、更により好ましくは後述のB上の置換基として好ましい基から選択される1個の置換基で置換され、さらに低級アルキル及びハロゲンからなる群より選択される1個の置換基で置換されていてもよいフェニルである。ここに、B上の置換基としては、好ましくは-R⁰、ハロゲン低級アルキル、ハロゲン、-OR⁰、-CN、-NO₂、-CHO、-CO₂H、-CO₂R⁰、-CO-R⁰、-CO-炭化水素環、-CO-ヘテロ環、-SO₂R⁰、-SO₂-ハロゲン低級アルキル、-SO₂-炭化水素環又は-SO₂-ヘテロ環であり、より好ましくは-R⁰、ハロゲン低級アルキル、ハロゲン、-NO₂、-CO-R⁰、-CO-炭化水素環、-CO-ヘテロ環、-SO₂R⁰、-SO₂-ハロゲン低級アルキル又は-SO₂-シクロアルキルであり、更に好ましくは-SO₂R⁰、-SO₂-ハロゲン低級アルキル又は-SO₂-シクロアルキルであり、更により好ましくは-SO₂-メチル、-SO₂-エチル、-SO₂-トリフルオロメチル、-SO₂-シクロプロピル又は-SO₂-シクロブチルであり、特に好ましくは-SO₂-メチル、-SO₂-トリフルオロメチル、-SO₂-シクロプロピル又は-SO₂-シクロブチルである。

(3) R¹及びR⁴としては、好ましくはともにH又はR¹とR⁴が一体となって結合であり、より好ましくはR¹とR⁴が一体となって結合である。

(4) R²及びR³としては、好ましくは一方がH、-R⁰又はハロゲンであり、他方が(i)から選択される基であり、より好ましくは、一方がHであり、他方が(i)から選択される基であり、さらにより好ましくは、R³がHであり、R²が(i)から選択される基である。(i)から選択される基としては、好ましくは-CH(OR^A)-R^B、-C(OR^B)(OR^F)-R^B、-C(OR^B)(OR^F)-R⁰、-C(R^G)(OR^B)-CH(OR^F)-R^C又は-低級アルキレン-C(R^G)(CH₂OR^B)-CH₂OR^Fであり、より好ましくは-CH(OH)-CH₂OH、-C(R⁰)(OH)-CH₂OH、-CH(OR⁰)-CH₂OH、-CH(OR⁰)-CH₂OR⁰、-CH(OH)-CO₂H、-CH(OR⁰)-CO₂H、-CH(OH)-CO₂R⁰、-CH(OR⁰)-CO₂R⁰、-CH₂-CH(CH₂OH)-CH₂OH又は-CH₂-C(R⁰)(CH₂OH)-CH₂OHであり、更に好ましくは-C

$\text{H}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^0)(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OR}^0)-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OR}^0)-\text{CH}_2\text{OR}^0$ 、 $-\text{C}$
 $\text{H}(\text{OH})-\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{CH}(\text{OR}^0)-\text{CO}_2\text{R}^0$ 又は $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、更により
 好ましくは $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^0)(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OR}^0)-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OR}^0)$
 $-\text{CH}_2\text{OR}^0$ 又は $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、特に好ましくは $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$
 又は $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$ である。(i)から選択される基として別の好ましい態様として
 は、 $-\text{CO}-\text{CO}-\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$ であり、より好ましくは $-\text{CO}-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}^0$ 、 $-\text{CO}-$
 $\text{CO}-\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $-\text{CO}-\text{CO}-\text{NH}-$ 低級アルキレン $-\text{O}-\text{R}^0$ 、 $-\text{CO}-\text{CO}-\text{NH}-$ 低級アルキレン $-\text{O}$
 H である。(i)から選択される基としてさらに別の好ましい態様としては、 $-\text{CO}-$ 低級ア
 ルキレン $-\text{OR}^{\text{E}}$ であり、より好ましくは $-\text{CO}-$ 低級アルキレン $-\text{OH}$ であり、さらにより好ま
 しくは $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{OH}$ である。

別の好ましい態様としては、上記(1)～(4)に記載の各好ましい基の組合せからなる化合物が好ましい。

[0018] また、一般式(I)で示される本発明化合物における別の好ましい態様を以下に示す。

。

(1) R^1 及び R^4 がともにH、又は、 R^1 及び R^4 が一体となって結合である式(I)記載の化合物。

(2) Aが C_{5-6} シクロアルキルである(1)記載の化合物。

(3) Bが、 $-\text{R}^0$ 、ハロゲン低級アルキル、ハロゲン、 $-\text{OR}^0$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{CO}-\text{R}^0$ 、 $-\text{CO}-$ 炭化水素環、 $-\text{CO}-$ ヘテロ環、 $-\text{SO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{SO}_2-$ ハロゲン低級アルキル、 $-\text{SO}_2-$ 炭化水素環及び $-\text{SO}_2-$ ヘテロ環からなる群より選択される1又は2個の置換基で置換されたフェニルである(2)記載の化合物。

(4) R^2 及び R^3 の一方がH、低級アルキル又はハロゲンであり、他方が $-\text{CH}(\text{OR}^{\text{A}})-\text{R}^{\text{B}}$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{\text{B}})(\text{OR}^{\text{F}})-\text{R}^{\text{B}}$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{\text{B}})(\text{OR}^{\text{F}})-\text{R}^0$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{\text{G}})(\text{OR}^{\text{B}})-\text{CH}(\text{OR}^{\text{F}})-\text{R}^{\text{C}}$ 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{C}(\text{R}^{\text{G}})(\text{CH}_2\text{OR}^{\text{B}})-\text{CH}_2\text{OR}^{\text{F}}$ 又は $-\text{CO}-$ 低級アルキレン $-\text{OR}^{\text{E}}$ である(3)の化合物。

(5) Bが、 $-\text{SO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{SO}_2-$ ハロゲン低級アルキル及び $-\text{SO}_2-$ シクロアルキルからなる群より選択される1個の置換基で置換され、さらに $-\text{R}^0$ 及びハロゲンからなる群より選択される1個の置換基で置換されていてもよいフェニルである(4)記載の化合物。

(6) R^2 及び R^3 の一方がHであり、他方が $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^0)(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}$

$H(OR^0)-CH_2OH$ 、 $-CH(OR^0)-CH_2OR^0$ 、 $-CH_2-CH(CH_2OH)-CH_2OH$ 又は $-CO-CH_2OH$ である(5)記載の化合物。

(7)(2E)-3-シクロペンチル-N-[4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]アクリルアミド、

(2E)-3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-N-[4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]アクリルアミド、

(2R)-3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-N-[4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]プロパンアミド、

(2E)-3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-N-[4-(1,2-ジヒドロキシ-1-メチルエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]アクリルアミド、

(2E)-2-[4-(シクロブチルスルホニル)フェニル]-3-シクロペンチル-N-[4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]アクリルアミド、

(2E)-3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-N-[4-[3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロピル]-1,3-チアゾール-2-イル]アクリルアミド、

(2E)-3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-N-[4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]アクリルアミド、

(2E)-2-[4-(シクロブチルスルホニル)フェニル]-3-シクロペンチル-N-[4-(1,2-ジヒドロキシ-1-メチルエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]アクリルアミド

(2R)-3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-N-[4-(1,2-ジヒドロキシ-1-メチルエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]プロパンアミド、

(2E)-3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-N-[4-[(1S)-1,2-ジヒドロキシエチル]-1,3-チアゾール-2-イル]アクリルアミド、及び、

(2E)-3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-N-(4-グリコロール-1,3-チアゾール-2-イル)アクリルアミド

からなる群より選択される請求の範囲1記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

[0019] 本発明の化合物は、置換基の種類によっては他の互変異性体や幾何異性体が存在する場合もある。本明細書中、それら異性体の一形態のみで記載することがあるが

、本発明にはこれらの異性体も包含し、異性体の分離したもの、あるいは混合物も包含する。

また、化合物(I)は不斉炭素原子や軸不斉を有する場合があります、これに基づく(R)体、(S)体などの光学異性体が存在する。本発明はこれらの光学異性体の混合物や単離されたものを全て包含する。

更に、本発明には、化合物(I)の薬理的に許容されるプロドラッグも含まれる。薬理的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件下で本発明のアミノ基、OH、CO₂H等に変換できる基を有する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、例えば、Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985)や「医薬品の開発」(廣川書店、1990年)第7巻 分子設計163-198に記載の基が挙げられる。

[0020] 更に、本発明化合物は、酸付加塩又は置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もあり、かかる塩が製薬学的に許容され得る塩である限りにおいて本発明に包含される。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、又はグルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リシン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

本発明は、本発明化合物及びその製薬学的に許容され得る塩の各種の水和物や溶媒和物、及び結晶多形を有する物質も包含する。

[0021] (製造法)

本発明化合物及びその製薬学的に許容され得る塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基(容易に当該官能基に転化可能な基)に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような官能基としては例えばアミノ基、水酸基、カルボキシル基等であり、それらの保護基としては例えばグリーン(Greene)及びウッツ(Wuts)

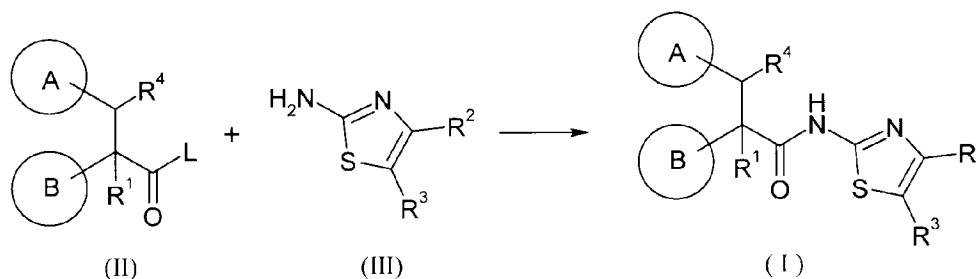
著、「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版、1999年)」に記載の保護基等を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を得ることができる。

また、化合物(I)のプロドラッグは上記保護基と同様、原料乃至中間体の段階で特定の基を導入、あるいは得られた化合物(I)を用い反応を行うことで製造できる。反応は通常のエステル化、アミド化、脱水等、当業者により公知の方法を適用することにより行うことができる。

以下、本発明化合物の代表的な製造法を説明する。なお、本発明の製造法は以下に示した例には限定されない。

[0022] (製法1)

[化3]



(式中、Lは脱離基又はOHを示す。以下同様。)

本製法は、2-アミノチアゾール化合物(III)と化合物(II)とをアミド化反応に付して、式(I)で示される本発明化合物を得る方法である。Lの脱離基としては、メタンスルホニルオキシもしくはp-トルエンスルホニルオキシ等の有機スルホン酸基、ハロゲン等が挙げられる。或いは、(II)として、種々の酸無水物が使用できる。

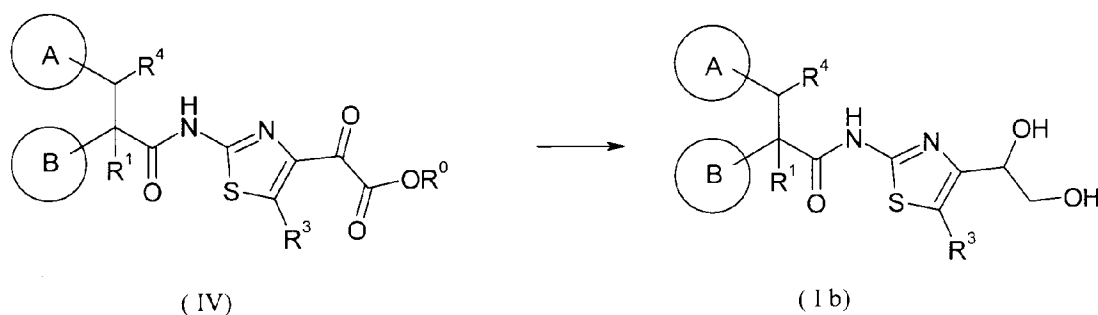
Lが水酸基である場合はN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)、オキシ塩化リン/ピリジン、トリフェニルホスフィン/N-ブロモスクシンイミド等の縮合剤の存在下反応を行うことができ、場合によっては、更に添加剤(例えば、N-ヒドロキシスクシンイミド(HONSu)、1-ヒドロキシベン

ゾトリアゾール (HOBt) 等の存在下行うことができる。Lが脱離基である場合は、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基、或いは、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基の存在下反応させるのが好ましい場合がある。

溶媒は、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、ジグリム、1,2-ジメトキシエタン、2-メトキシジエチルエーテル等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、酢酸エチル等の反応に不活性な溶媒を単独で、又は2種以上混合して用いることができる。また、化合物(II)及び化合物(III)は、等モル乃至過剰量を、反応や化合物に応じて適宜使用する。

[0023] (製法2)

[化4]



本製法は、化合物(IV)を還元反応に付して、式(1b)で示される本発明化合物を得る方法である。

還元反応は、水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤の存在下、前記のエーテル類、メタノール、エタノール等のアルコール類等の溶媒中、あるいはこれらの混合溶媒中、冷却下、室温下乃至加熱下に行うことができる。還元剤は、化合物(IV)に対して等量、または、過剰量用いることができる。

[0024] 式(I)における基 R^2 及び R^3 、或いはB上の種々の置換基は、本発明化合物(I)を原料として、当業者にとって自明である反応、又はこれらの変法を用いることにより、他の官能基へと容易に変換することができる。例えば、アルキル化、アシル化、酸化、還元、加水分解、アミド化等、当業者が通常採用し得る工程を任意に組み合わせて

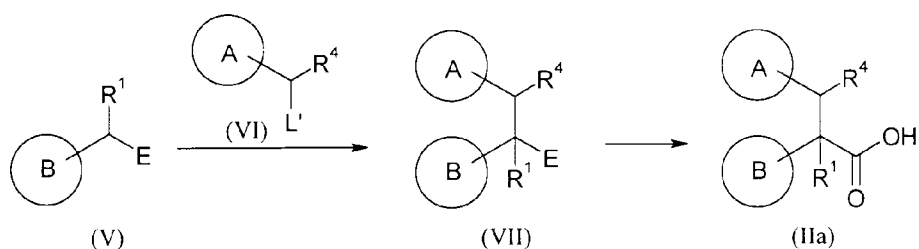
行うことができる。

[0025] (原料化合物の製造)

上記製造法における原料化合物は、例えば下記の方法、公知の方法あるいはそれらの変法を用いて製造することができる。

[0026] (原料合成1)

[化5]



(式中、Eはエステル又はニトリル等のカルボン酸等価体、L'はハロゲン等の脱離基を意味する。以下同様。)

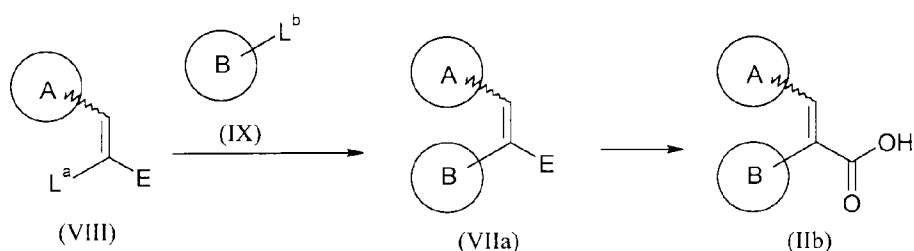
原料化合物(IIa)は、対応するエステル体又はニトリル体である化合物(VII)を酸性または塩基性条件化で加水分解反応を行うことにより製造できる。酸としては、塩酸、臭化水素酸等を、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等をそれぞれ用いることができる。

化合物(VII)は、化合物(V)を化合物(VI)によるアルキル化反応に付すことにより製造できる。反応はアルキル化反応の常法により行うことができ、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)、水素化ナトリウム、カリウムヘキサメチルジシラジド、*t*-ブトキシカリウム、ブチルリチウム等の塩基の存在下、エーテル類や1,3-ジメチルテトラヒドロピリミジン(DMPU)等の反応に不活性な溶媒中、冷却下～加熱下に行うことができる。

また、原料化合物(IIa)に不斉炭素がある場合、光学活性な原料化合物(IIa)は、例えば、ラセミの化合物(IIa)を(4R)-4-ベンジル-1,3-オキサゾリジン-2-オン等の不斉補助基とアミド化してジアステレオマーとして分離した後、加水分解することによって得ることができる。

[0027] (原料合成2)

[化6]



(式中、 L^a 及び L^b はいずれか一方はハロゲンまたはトリフルオロメチルスルホニルオキシ基を、他方は $-B(OR^Z)_2$ または $-SnR^0_3$ を示し、 R^Z はHまたは低級アルキル、或いは2つの R^Z が一体となって低級アルキレンを示す。以下同様。)

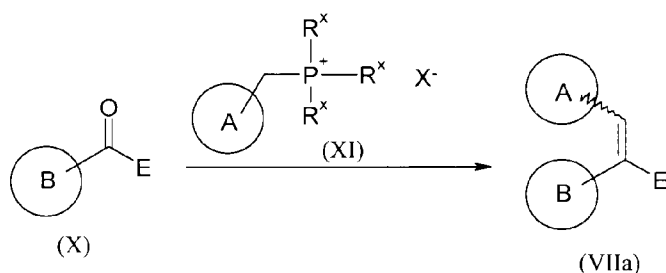
R^1 及び R^4 が一体となって結合である原料化合物(IIb)は、対応するエステル体又はニトリル体である化合物(VIIa)を、原料合成1の加水分解と同様にして加水分解することにより製造することができる。

化合物(VIIa)は、化合物(VIII)と化合物(IX)のカップリング反応により製造することができる。

カップリング反応は、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、酢酸パラジウム、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド等のパラジウム錯体を触媒として用い、エーテル類、アルコール類、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類または水等の溶媒中、あるいはこれらの混合溶媒中、冷却下、室温下乃至加熱下、化合物(VIII)と化合物(IX)を等量若しくは一方を過剰量用いて行うことができる。また、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、ナトリウム tert-ブトキシド等の塩基や塩化リチウム、臭化リチウム等のリチウム塩の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

[0028] (原料合成3)

[化7]



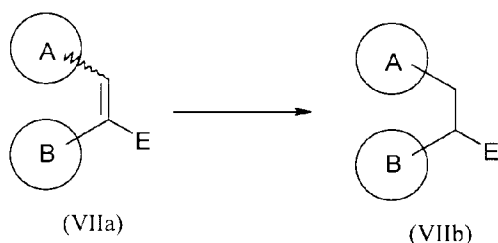
(式中、R^xはウィッティヒ試薬の残部を、X⁻はハロゲンアニオン等のカウンターアニオンを示す。以下同様。)

化合物(VIIa)は、化合物(X)と化合物(XI)のウィッティヒ反応によっても製造することができる。

ウィッティヒ反応は、炭酸カリウム、tert-ブトキシカリウム、水素化ナトリウム、n-ブチルリチウム、リチウムヘキサジシラジド等を塩基として、前述の芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチルピロリドン(NMP)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、アセトニトリル等の溶媒中、冷却下乃至加熱下で行うことができる。

[0029] (原料合成4)

[化8]

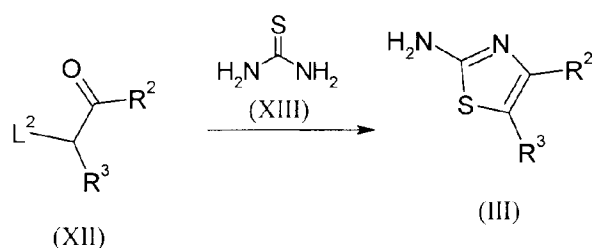


化合物(VIIb)は、化合物(VIIa)の二重結合を還元することによって製造することができる。

還元反応は、触媒として、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素、ラネーニッケル、白金等を用い、常圧乃至加圧の水素雰囲気下、前述の芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、酢酸エチル等のエステル類、DMF、DMA、NMP、酢酸等反応に不活性な溶媒中、室温乃至加熱下に行うことができる。化合物によっては酸(好ましくは、塩酸、酢酸等)の存在下に反応させることが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

[0030] (原料合成5)

[化9]



(式中、L²はハロゲン等の脱離基を示す。以下同様。)

化合物(III)は、化合物(XII)とチオ尿素(XIII)を環化することによって製造することができる。

環化反応は、前述の芳香族炭化水素類、エーテル類、DMF、DMA、NMP、ピリジン、アルコール類、水等反応に不活性な溶媒中、室温乃至加熱下に行うことができる。化合物によっては塩基(好ましくは、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムメキシド等)の存在下に反応させることが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

[0031] 本発明化合物は、遊離化合物、その製薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、あるいは結晶多形の物質として単離され、精製される。本発明化合物(I)の製薬学的に許容される塩は、常法の造塩反応に付すことにより製造することもできる。

単離、精製は、抽出、分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより、あるいは異性体間の物理化学的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は一般的な光学分割法(例えば、光学活性な塩基又は酸とのジアステレオマー塩に導く分別結晶化やキラルカラム等を用いたクロマトグラフィー等)により、立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。また、適当な光学活性な原料化合物より製造することもできる。

[0032] 本発明化合物の薬理活性は以下の試験により確認した。

試験例1 GK活性化の測定

被検薬剤のGK活性化測定は、Science 301: 370-373, 2003に記載された方法に準拠し、一部これを改変して実施した。GK活性は、glucoseを基質としGKにより産生されるglucose-6-phosphateをglucose-6-phosphate dehydrogenaseにより脱水素する際に

、NADP (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)より転換されるNADPH量に基づき吸光度の変化として測定した。

本アッセイで使用するrecombinant human liver GK (GST-hGK2)は、GST (Glutathione S transferase)-fusion proteinとしてE. coliに発現させ、Glutathione Sepharoseカラムで精製したものを使用した。

Glucokinase isoform 2の配列は、AK122876.1 (アクセッションナンバー)に基づき、以下の手順でORF (open reading frame)のクローニングを行った。pME18S-FL3-Glucokinase isoform 2を鋳型として、5'-TAGAATTCATGGCGATGGATGTCACAAG-3' (配列番号1)を5'プライマーに、5'-ATCTCGAGTCACTGGCCCAGCATAACAG-3' (配列番号2)を3'プライマーに使用してPCR (polimerase chain reaction)を行い、PCR産物をpGEM-T easy vectorにTAクローニングした。このクローンの配列はシーケンスして確認した。その後、EcoRIとXhoIで切断した断片を、同様に切断したベクターpGEX-5X-1にライゲーションしてpGEX-human Glucokinase 2を作製した。

酵素反応は96穴の平底プレートを用い、27°Cで測定を行った。酵素混合液として、25 mM HEPES pH7.4; 25 mM KCl; 2 mM MgCl₂; 1 mM ATP; 0.1% BSA; 1 mM DTT; 0.8 mM NADP; 2.5 U/ml glucose-6-phosphate dehydrogenase; GST-hGK2 (いずれも終末濃度。但し、GST-hGK2量はDMSOコントロールの10分間の吸光度の増加(Δ OD)が0.12程度となるよう調製)を調製した。上記プレートに、酵素混合液89 μlを分取し、DMSOに溶解させた被検薬剤もしくはDMSOコントロールを1 μl加えた。ついで基質溶液としてglucose (終末濃度5 mM)を10 μl加え27°Cで反応を開始させた。

反応の開始後、340 nmの波長で約30秒ごとに15分間吸光度を測定し、最初の10分間の吸光度の増加(Δ OD)から化合物のGK活性化を計算した。被検薬剤のGK活性化の指標は、GK活性化(%)として下記の式から算出した。

$$\text{GK活性化(\%)} = [(\Delta \text{OD}_{\text{Test}}) - (\Delta \text{OD}_{\text{Cont}})] / (\Delta \text{OD}_{\text{Cont}}) \times 100$$

Δ OD_{Test} : 被検薬剤10 μ MにおけるΔ OD

Δ OD_{Cont} : DMSOコントロールΔ OD

上記測定の結果を、表1に示す。尚、Exは実施例番号を示す。

[0033] [表1]

Ex	GK 活性化 (%)
5	263
6	299
7	214
10	294
13	293
24	229
38	239
43	326
44	283
45	249
49	273
62	227
63	241
66	267
70	244
71	240
73	235
74	260
77	217

[0034] 試験例2: C57BL6マウスにおける血糖低下作用

自由摂食させたC57BL6マウス(N=5)の体重を測定した。被験化合物をクレモフォーール(Cremophor:登録商標)溶媒(Cremophor : DMSO : Water 5 : 5: 90, v/v/v)に1 mg/mLの濃度で溶解した。マウスに薬液を10 mL/kg (被験化合物10 mg/kg相当)もしくは溶媒コントロール10 mL/kgを経口投与した。被験化合物投与直前に眼窩静脈叢からキャピラリーで血液約60 μ Lを採取した。被験化合物投与後1、4時間後に同様にして血液を採取した。採取した血液は血漿を分離して血糖値を測定した。被験化合物投与後、1または4時間後の血糖値と、同一時間における溶媒対照群の血糖値を比較した。

その結果、本発明化合物Ex6を10mg/kg投与した際の投与後1時間後の血糖値は、溶媒対照群の血糖値と比較して22%低下していた。

[0035] 試験例3: ICRマウスにおける経口糖負荷後の高血糖に対する作用

ICRマウス(N=5)を一晩絶食した後、体重を測定した。被験化合物をCremophor溶媒(Cremophor : DMSO : Water 5 : 5: 90, v/v/v)に0.3 mg/mLの濃度で溶解した。マウスに薬液を10 mL/kg (被験化合物3 mg/kg相当)もしくは溶媒コントロール10 mL/kgを経口投与した。被験化合物投与直前に眼窩静脈叢からキャピラリーで血液約60

μ Lを採取した。被験化合物を投与後30分後に200mg/mLのグルコースの水溶液を10mL/kg(2 g/kg相当)経口投与した。グルコース投与直前に眼窩静脈叢からキャピラリーで血液約60 μ Lを採取した。グルコース投与後0.5, 1, 2時間後に同様にして血液を採取した。採取した血液は血漿を分離して血糖値を測定した。被験化合物投与後から糖付加後2時間までの血糖値のAUCと同一時間における溶媒対照群のAUCを比較した。

本発明化合物を3mg/kg投与した際の試験結果を以下の表2に示す。

[0036] [表2]

Ex	血糖低下率 (%)
13	19
45	23
62	19
63	35
71	22
73	27
74	23
77	18

[0037] 試験例4: db/dbマウスにおける経口糖負荷後の高血糖に対する作用

db/db(C57BL/KsJ-db/db)マウス(N=5)を一晩絶食した後、体重を測定した。被験化合物をCremophor溶媒(Cremophor : DMSO : Water 5 : 5 : 90, v/v/v)に1 mg/mLの濃度で溶解した。db/dbマウスに薬液を10 mL/kg (被験化合物10 mg/kg相当)もしくは溶媒コントロール10 mL/kgを経口投与した。被験化合物投与直前に眼窩静脈叢からキャピラリーで血液約60 μ Lを採取した。GK活性化剤を投与後30分後に200mg/mLのグルコースの水溶液を10mL/kg(2 g/kg相当)経口投与した。グルコース投与直前に眼窩静脈叢からキャピラリーで血液約60 μ Lを採取した。グルコース投与後0.5, 1, 2時間後に同様にして血液を採取した。採取した血液は血漿を分離して血糖値を測定した。被験化合物投与後から糖付加後2時間までの血糖値のAUCと同一時間における溶媒対照群のAUCを比較した。

その結果、本発明化合物Ex45を10mg/kg投与した際の化合物投与から糖付加後2時間後までの血糖値のAUCは、溶媒対照群のAUCと比較して39%低下していた。

[0038] 以上の試験結果より、本発明化合物は、良好なGK活性化作用を有することが確認

された。また、種々の副作用 (hERGやCYPに対する作用) 及び/又は溶解性が改善された化合物も見出されていることから、本発明化合物は糖尿病等の予防・治療薬として有用であることは明らかである。

[0039] 本発明化合物 (I) 又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は、当分野において通常用いられている薬剤用担体、賦形剤等を用いて通常使用されている方法によって調製することができる。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、関節内、静脈内、筋肉内等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1種又は2種以上の有効成分を、少なくとも1種の不活性な賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、及び/又はメタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤やカルボキシメチルスターチナトリウム等のような崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水又はエタノールを含む。当該液体組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤は、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤又は乳濁剤を含有する。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水又は生理食塩液が含まれる。非水溶性の溶剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール又はオリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、又はポリソルベート80(局方名)等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳

化剤、分散剤、安定化剤、又は溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解又は懸濁して使用することもできる。

吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体又は半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば公知の賦形剤や、更に、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独で又は処方された混合物の粉末として、もしくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせることで溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを利用することができる。あるいは、適当な駆出剤、例えば、クロロフルオロアルカン、ヒドロフルオロアルカン又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

- [0040] 通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001~100mg/kg、好ましくは0.1~30mg/kg、更に好ましくは0.1~10mg/kgが適当であり、これを1回であるいは2乃至4回に分けて投与する。静脈内投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001~10mg/kgが適当で、1日1回乃至複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001~100mg/kgを1日1回乃至複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

実施例

- [0041] 以下、実施例に基づき本発明化合物(I)の製法を更に詳細に説明する。本発明化合物は下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。また原料化合物の製法を参考例に示す。

また、参考例、実施例及び後記表中以下の略号を用いる。Ex: 実施例番号、Rf: 参考例番号、No: 化合物番号、Dat: 物理化学的データ (MS: 質量分析におけるm/z値 (+: 陽イオン、 -: 陰イオン)、NMR1: DMSO-d₆ 中の¹H NMRにおけるδ (ppm)、NMR2: C

DCI₃中の¹H NMRにおける δ (ppm)、 $[\alpha]_D^t$:比旋光度(クロロホルム、t(°C))、Str:構造式(構造式中のHClは塩酸塩であることを示す。)、Syn:製造法(数字は、その番号を実施例番号として有する実施例化合物と同様にして、対応する原料を用いて製造したことを示す。)、RSyn:製造法(数字は、その番号を参考例番号として有する参考例化合物と同様にして、対応する原料を用いて製造したことを示す。)、Me:メチル、Et:エチル、Pr:n-プロピル、iPr:イソプロピル、Ac:アセチル。また、置換基の前の数字は置換位置を示し、例えば4-MeSO₂は4-メタンスルホニルを示す。

[0042] 参考例1

1.5M LDA/シクロヘキサン溶液にTHF (8 ml)及びDMPU (2 ml)を加え、-60°C以下で、6-キノリルアセトニトリル(1.75 g)をTHF (8ml)及びDMPU (2 ml)とともに滴下した。反応液を1時間攪拌後、ヨードメチルシクロペンタン(2.62 g)を-65°C以下で加え、冷却下で1時間、次いで室温下一昼夜攪拌した。反応液を濃縮後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、3-シクロペンチル-2-キノリン-6-イルプロパンニトリル(2.61g)を淡黄色油状物として得た。

[0043] 参考例2

3-シクロペンチル-2-キノリン-6-イルプロパンニトリル(1.72 g)を濃塩酸(30 ml)中、浴温100°Cで4日間加熱攪拌した。反応液を濃縮し、1M水酸化ナトリウム水溶液 (15 ml)を加えた。不溶物をろ別後、ろ液をジエチルエーテルで洗浄し、1M塩酸でpHを約2とし、析出した結晶をろ取して、3-シクロペンチル-2-キノリン-6-イルプロパン酸を無色結晶(1.15 g)として得た。

[0044] 参考例3

3-シクロペンチル-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]プロピオン酸(WO00/58293に記載の方法に準じて製造)(1.00 g)、DMF (0.130 ml)及びジクロロメタン(17 ml)混合物に、氷冷下オキサリクロリド(3.00 ml)を滴下した。反応混合物を氷冷下30分、室温下で終夜攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣にトルエンを加え、再度減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をジクロロメタン(17 ml)に溶解し、続いてジイソプロピルエチルアミン(1.18 ml)及び(2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)オキシ酢

酸エチル(1.35 g)を加え、室温下、終夜攪拌した。反応溶液を1M塩酸、飽和重曹水及び飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製して、[2-((3-シクロペンチル-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]プロパノイル)アミノ)-1,3-チアゾール-4-イル]オキシ酢酸エチル(0.660 g)をオレンジ色アモルファスとして得た。

[0045] 参考例4

3-(3-シクロペンテン-1-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]プロパン酸メチル(455 mg)の1,4-ジオキサン(7.5 ml)溶液に室温にて1M水酸化ナトリウム水溶液(2.21 ml)を滴下、そのまま2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮、水を加えた後1M塩酸で酸性として生じた白色懸濁物を濾取し、3-(3-シクロペンテン-1-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]プロパン酸(374 mg)を白色粉末として得た。

[0046] 参考例5

3-(3-シクロペンテン-1-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]プロパン酸メチル(224 mg)のジクロロメタン(7.3 ml)溶液に氷冷下0.99Mジエチル亜鉛溶液(3.67 ml)を滴下、そのまま30分攪拌した後、ジヨードメタン(1.95 g)を加え、40°Cで5時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムと塩化アンモニウム水溶液を加え分液、有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧留去した。得られた生成物の1,4-ジオキサン(3 ml)溶液に室温にて1M水酸化ナトリウム水溶液(1.09 ml)を滴下、そのまま2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮、水を加えた後1M塩酸で酸性として得られた白色懸濁液を濾取し、3-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]プロパン酸(185 mg)を淡黄色粉末として得た。

[0047] 参考例6

(2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)(オキシ)酢酸エチル(26.5g)のジクロロメタン(250 ml)懸濁液にピリジン(16 ml)を加えた後、冷却下、クロロギ酸アリル(17 ml)を0°C以下にて滴下した。冷却下1時間攪拌した後、室温で2時間攪拌した。再び、氷冷下、ピリジン(5 ml)を加え、クロロギ酸アリル5 mlを滴下した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルで溶解し、1M塩酸、飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグ

ネシウムで乾燥し、濃縮することにより(2-[(アリルオキシ)カルボニル]アミノ)-1,3-チアゾール-4-イル)(オキシ)酢酸エチル(37.5g)を茶褐色個体として得た。

[0048] 参考例7

(2-[(アリルオキシ)カルボニル]アミノ)-1,3-チアゾール-4-イル)(オキシ)酢酸エチル(1.68 g)のジオキサソ(15ml)溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(850mg)を徐々に加えた。バスを除去後、水(1.5 ml)を滴下し、滴下後0.5時間反応液を攪拌した。その後、さらに12M塩酸(10 ml)をゆっくり滴下し、0.5時間攪拌した。反応液を濃縮後、メタノールに懸濁し、不溶物をろ別し、ろ液を濃縮した。濃縮物を再度メタノールに懸濁させ、不溶物をろ別し、ろ液を濃縮した。得られた残渣にジクロロメタンを加え、濃縮することにより1.8gの淡黄色アモルファスを得た。この化合物にアセトン(50ml)、トシル酸水和物(0.12g)を加え、脱水しながら15時間、加熱還流した。反応液を濃縮し、氷冷下ジクロロメタンで希釈し、1M 水酸化ナトリウム(5 ml)を加え、食塩水で水層を希釈し、分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた淡黄色結晶をTHF(20 ml)に溶解し、ジエチルアミン(2 ml)、トリフェニルホスフィン(25mg)及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (73mg)を順次加えた。0.5時間後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(120mg)を追加し3時間攪拌した。反応液を濃縮し、クロロホルムで希釈後、飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム→クロロホルム/メタノール=98/2)で精製することにより、4-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソラン-4-イル)-1,3-チアゾール-2-アミン(754 mg)を淡黄色固体として得た。

[0049] 参考例8

(2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)オキシ酢酸エチル(1 g)の酢酸(10 ml)溶液に氷冷下1-ブロモ-2,5-ピロリジンジオンを加え、室温にて終夜攪拌した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣に飽和重曹水を加えpHを8にした後、クロロホルム(30 ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水(20 ml)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣にクロロホルム(3 ml)を加え、沈殿物を濾取することで(2-アミノ-5-ブロモ-1,3-チアゾール-4-イル)オキシ酢酸エチル(735 mg)を薄茶色固体として得た。

[0050] 参考例9

(2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)オキシ酢酸エチル(10.0 g)の酢酸(100 ml)溶液に1-クロロ-2,5-ピロリジンジオン(8.67 g)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応溶媒を減圧下留去して得られた残渣に酢酸エチル(100 ml)を加え、生じた沈殿物を濾取し乾燥することで、(2-アミノ-5-クロロ-1,3-チアゾール-4-イル)オキシ酢酸エチル(3.06 g)を薄黄色固体として得た。

[0051] 参考例10

(2-アミノ-5-エチル-1,3-チアゾール-4-イル)酢酸エチル(4.12 g)のTHF(100 ml)溶液にジ-tert-ブチルジカーボネート(8.50 g)を加え、室温にて3時間攪拌した後、70°Cで3日間攪拌した。室温にて放冷後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル(50 ml)に溶解し、1M 塩酸(50 ml)、飽和食塩水(50 ml)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=100/0→80/20→60/40)で精製し、{2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-エチル-1,3-チアゾール-4-イル}酢酸エチル(4.48 g)を無色固体として得た。

[0052] 参考例11

{2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-エチル-1,3-チアゾール-4-イル}酢酸エチル(4.48 g)の1,4-ジオキサン(45 ml)溶液に二酸化セレン(1.90 g)を加え70°Cで終夜攪拌した。セライトパッドにて熱時濾過しジオキサン(200 ml)で洗浄した後、ろ液を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1→2/1)で精製することで、{2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-エチル-1,3-チアゾール-4-イル}ヒドロキシ酢酸エチル(2.68 g)をオレンジ色アモルファスとして得た。

[0053] 参考例12

{2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-エチル-1,3-チアゾール-4-イル}ヒドロキシ酢酸エチル(2.67 g)の酢酸エチル(15 ml)溶液に4M 塩化水素/酢酸エチル(15 ml)溶液を加え、室温にて7時間攪拌した。反応溶液を減圧下留去し、酢酸エチル(30ml)を加え再度減圧下溶媒を留去して得られた残渣に、酢酸エチル(20 ml)を加え、沈殿物

を濾取し乾燥することで(2-アミノ-5-エチル-1,3-チアゾール-4-イル)ヒドロキシ酢酸エチル塩酸塩(1.38 g)を茶色固体として得た。

[0054] 参考例13

(2-[(アシルオキシ)カルボニル]アミノ)-1,3-チアゾール-4-イル)(オキシ)酢酸エチル(4.07 g)のTHF溶液(40 ml)に氷冷下でメチルマグネシウムブロミド0.82MTHF溶液(18 ml)を加えそのまま2時間攪拌した。さらにメチルマグネシウムブロミド0.82MTHF溶液(17 ml)を氷冷下で2回に分けて加えた。氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥しろ過した。濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1→2/1)で精製することで2-(2-[(アシルオキシ)カルボニル]アミノ)-1,3-チアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシプロパン酸エチル(2.59 g)を淡黄色油状物として得た。

[0055] 参考例14

4-ブロモベンゼンチオール(14.7 g)のDMF(100 ml)溶液に氷冷下(ブロモメチル)シクロプロパン(12.6 g)、炭酸カリウム(21.4 g)をそれぞれ加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物にジエチルエーテルと水を加え分液し、有機層を1M水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧留去し、1-ブロモ-4-[(シクロプロピルメチル)スルファニル]ベンゼン(18.9 g)を得た。

[0056] 参考例15

1) 1-ブロモ-4-[(シクロプロピルメチル)スルファニル]ベンゼン(7.50 g)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド-ジクロロメタン錯体(755 mg)、酢酸カリウム(9.08 g)、ビス(ピナコラート)ジボロン(8.62 g)、DMF(70 ml)の混合物を120°Cで1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加え分液、有機層を酢酸エチルで2回抽出、合わせた有機層を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1)にて精製した。得られた生成物のDMF(70 ml)溶液に1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド-ジクロロメタン錯体(755 mg)、(2Z)-2-ブロモ-3-シクロペンチルアクリル酸エチルのDMF(2 ml)溶液、2M炭酸ナトリウム水溶液(70 ml)をそれぞれ加え、80°Cで4時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチルと水を加え分液、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1)にて精製し、(2E)-3-シクロペンチル-2-[4-[(シクロプロピルメチル)スルファニル]フェニル]アクリル酸エチル(7.60 g)をオイル状物質として得た。

2)得られたオイル状物質のジクロロメタン溶液(100 ml)に氷冷下3-クロロ過安息香酸(11.9 g)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を氷冷下チオ硫酸ナトリウムで処理した後ジクロロメタンで3回抽出、合わせた有機層を重曹水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=9/1-1/1)にて精製し、(2E)-3-シクロペンチル-2-[4-[(シクロプロピルメチル)スルフォニル]フェニル]アクリル酸エチル(5.80 g)をオイル状物質として得た。

[0057] 参考例16

(2E)-3-シクロペンチル-2-[4-[(シクロプロピルメチル)スルフォニル]フェニル]アクリル酸エチル(5.50 g)、エタノール(40 ml)及び3M水酸化カリウム水溶液(10 ml)の混合物を60°Cで1時間攪拌した。反応混合物を濃塩酸で中和後酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧留去して得られた残渣をジエチルエーテル/ヘキサンにて結晶化、酢酸エチルで洗浄し、(2E)-3-シクロペンチル-2-[4-[(シクロプロピルメチル)スルフォニル]フェニル]アクリル酸(4.50 g)を白色結晶として得た。

[0058] 参考例17

塩化アルミニウム(III)(2.60 g)のジクロロメタン(10 ml)懸濁液に氷冷下クロログリオキシル酸エチル(2.25 g)を滴下した。30分間攪拌した後1-(シクロプロピル)スルファニル-2-メチルベンゼン(2.46 g)のジクロロメタン(5 ml)溶液を滴下、同温にて1時間、室温にて6時間攪拌した。反応混合物に氷冷下、水を加えた後、分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)にて精製し、[4-(シクロプロピル)スルファニル]-3-メチルフェニル(オキシ)酢酸エチル(4.0g)を淡黄色油状物として得た。

[0059] 参考例18

(シクロペンチルメチル)(トリフェニル)ホスホニウム ヨージド(36g)のTHF(100 ml)懸濁液に1M リチウムヘキサメチルジシラジド/THF(77 ml)を -5°C 以下で滴下した。滴下後、氷浴で1時間攪拌後、[4-(シクロプロピルスルファニル)フェニル](オキシ)酢酸エチル(15g)のTHF(10 ml)溶液を 0°C 以下で、滴下した。反応液を氷浴で0.5時間攪拌し、室温で終夜攪拌した。反応混合物に1M塩酸(75 ml)を氷冷下滴下し、濃縮した。ジエチルエーテルを加え、生じた固体をろ別した。ろ液を分液し、水槽をジエチルエーテルで抽出した。あわせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン \rightarrow ヘキサン/酢酸エチル = 20/1)にて精製することにより、淡黄色オイル物質の3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルファニル)フェニル]アクリル酸エチル(7.67g)をE/Z混合物として得た。

[0060] 参考例19

(2E)-3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルチオ)フェニル]アクリル酸エチルのE/Z混合物(7.1g)に氷冷下、ギ酸(70 ml)及び30%過酸化水素水(20 ml)を加えた後、室温にて4時間攪拌した。反応溶液に10%亜硫酸ナトリウム水溶液を氷冷下滴下し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、得られた残渣にエタノール(100ml)、水(20 ml)、8M 水酸化カリウム水溶液(30 ml)を加え室温で攪拌した。一昼夜攪拌後、反応液を濃縮し12M塩酸(20 ml)を氷冷下加えた。生じた結晶をろ取し、酢酸エチル(5ml)、ジエチルエーテル(5ml)で洗浄することにより(2E)-3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]アクリル酸(3.1g)を無色結晶として得た。

[0061] 参考例20

3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルファニル)フェニル]アクリル酸エチルのE/Z混合物(110 g)のギ酸(481 ml)懸濁液に、30%過酸化水素水(151 ml)を氷冷下にて滴下した。室温にて2時間した後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液(900 ml)を氷冷下加え、室温にて30分間攪拌した。酢酸エチル(1 L)を加え分液操作を行った後、得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]アクリル酸

エチル(121g)を淡黄色オイルとして得た。20% 水酸化パラジウム/炭素粉末(9 g)のメタノール(100 ml)懸濁液に、得られた3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]アクリル酸エチルの(45 g)のメタノール(350 ml)溶液を加え、水素圧 3×10^5 Paにて28時間攪拌した。セライトを用いてろ過した後、ろ液の溶媒を減圧下にて留去し、3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]プロパン酸エチル(40 g)を淡黄色オイルとして得た。

[0062] 参考例21

3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]プロパン酸エチル(39 g)のTHF(130 ml)およびエタノール(130 ml)の混合溶液に1M 水酸化ナトリウム水溶液(260 ml)を加え、2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にジエチルエーテルおよび水を加え分液操作を行った。得られた水層を1M 塩酸を用いてpHを約3にした後、酢酸エチルを加え分液操作を行った。得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]プロパン酸(33.1 g)を無色固体として得た。

3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]プロパン酸(33 g, 102.4 mmol)のTHF(210 ml)の懸濁液に、トリエチルアミン(17 ml)を氷冷下にて加え10分間攪拌した後、2,2-ジメチルプロパノイル クロリド(16 ml)を滴下により加え、2 °Cにて1時間攪拌した。

同時に、(4R)-4-ベンジル-1,3-オキサゾリジン-2-オン(21.8 g)のTHF(210 ml)溶液に、*n*-ブチルリチウムヘキサン溶液(1.58 M, 76 ml)を-60 °Cにて滴下した後、室温で1時間攪拌し、-70 °Cに冷却した。

先に調整しておいた酸無水物溶液に対して、オキサゾリジンのアニオン混合物を-60 °Cにて滴下により加えた。滴下終了後、-60 °Cにて1時間攪拌した後、室温にて12時間攪拌した。水を加え30分間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に、酢酸エチル(500 ml)にて抽出した後、得られた有機層を飽和食塩水(400 ml)にて洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 4/1)にて精製し、(

(4R)-4-ベンジル-3-((2R)-3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]プロパノイル-1,3-オキサゾリジン-2-オン(3.2 g)および(4R)-4-ベンジル-3-((2S)-3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]プロパノイル-1,3-オキサゾリジン-2-オン(7.2 g)をそれぞれ無色アモルファスとして得た。

[0063] 参考例22

30%過酸化水素水(3 ml)に水酸化リチウム一水和物(563 mg)の水(4 ml)溶液を加え、氷冷下にて(4R)-4-ベンジル-3-((2R)-3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]プロパノイル-1,3-オキサゾリジン-2-オンのTHF(27 ml)及び水(6 ml)の溶液を滴下により加え、氷冷下にて一時間攪拌した。氷冷下にて反応溶液に10%チオ硫酸ナトリウム溶液(100 ml)を加え、ジエチルエーテル(100 ml×2)にて抽出し、得られた水層に1M 塩酸を加えpHを約3にした。酢酸エチル(200 ml×2)にて抽出した後、得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、(2R)-3-シクロペンチル-2-[4(シクロプロピルスルホニル)フェニル]プロパン酸(2.0 g)を無色固体として得た。

[0064] 参考例23

(2R)-4-ブromo-3-オキソブタン-1,2-ジイルジベンゾエート(2.6 g)のエタノール(30 ml)溶液にチオ尿素(1.02 g)を加え、70°Cにて1時間攪拌した。室温にて放冷後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に飽和重曹水(10 ml)、水(30 ml)及び酢酸エチル(40 ml)を加え、有機層を水(30 ml)及び飽和食塩水(40 ml)で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することで、(1S)-1-(2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)-2-(ベンジルオキシ)エチル安息香酸(2.4 g)を薄黄色固体として得た。

[0065] 参考例24

60%水素化ナトリウム(9.6 g)のTHF(250 ml)懸濁液に(2-[(アシルオキシ)カルボニル]アミノ)-1,3-チアゾール-4-イル)酢酸エチル(50 g)及びギ酸エチル(20 ml)のTHF(250 ml)溶液を滴下し、室温にて12時間攪拌した。1M 塩酸を加えpHを約6とした後、減圧下溶媒を留去した。水(300 ml)及びクロロホルム(400 ml)を加え分液操作を行った後、飽和重曹水(300 ml)及び飽和食塩水(300 ml)にて順次洗浄し、無水硫酸マグネシ

ウムにて乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=70/30)にて精製し2-(2-[(アリルオキシ)カルボニル]アミノ)-1,3-チアゾール-4-イル)-3-オキソプロパン酸エチル(48.0 g)を淡黄色固体として得た。

[0066] 参考例25

2-(2-[(アリルオキシ)カルボニル]アミノ)-1,3-チアゾール-4-イル)-3-オキソプロパン酸エチル(20 g)をTHF(200 ml)、エタノール(200 ml)及び水(200 ml)に溶解し、氷冷下にて水素化ホウ素ナトリウム(5.0 g)を少量ずつ加えた。2時間後水素化ホウ素ナトリウム(5.0 g)を加え攪拌した。さらに2時間後、水素化ホウ素ナトリウム(5.0 g)を加え12時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100/0→95/5)にて精製しアリル {4-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]-1,3-チアゾール-2-イル}カーバメート(10.8 g)を淡黄色固体として得た。

[0067] 参考例26

アリル {4-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]-1,3-チアゾール-2-イル}カーバメート(2.9 g)のジクロロメタン溶液(72.5 ml)に、無水酢酸(10.6 ml)及びピリジン(9.0 ml)を氷冷下にて加えた。室温にて11時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に、水(80 ml)及びクロロホルム(80 ml)を加え分液操作を行った。得られた有機層を1M 塩酸(80 ml)、飽和重曹水(80 ml)及び飽和食塩水(80 ml)にて順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-(2-[(アリルオキシ)カルボニル]アミノ)-1,3-チアゾール-4-イル)プロパン-1,3-ジイル ジアセテート(3.57 g)を茶褐色オイルとして得た。

[0068] 参考例27

2-(2-[(アリルオキシ)カルボニル]アミノ)-1,3-チアゾール-4-イル)プロパン-1,3-ジイル ジアセテート(3.0 g)のTHF (30 ml)溶液にジエチルアミン(3.4 ml)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(760 mg)を加え、室温にて11時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、水(30 ml)及びクロロホルム(60 ml)を加え抽出操作を行った。得られた有機層を飽和重曹水(30 ml)及び飽和食塩水(30 ml)にて順次洗浄した後、無水硫

酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100/0→94/6)で精製し2-(2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)プロパン-1,3-ジイル ジアセテート(2.07 g)を茶褐色オイルとして得た。

[0069] 参考例28

マグネシウム(698 mg)及びエタノール(5 ml)の混合溶液に四塩化炭素(0.2 ml)を加え攪拌した。室温にて30分攪拌した後、85℃にて1時間攪拌した。室温に放冷した後、メチルマロン酸ジエチル(5.0 g)を滴下により加えた。ジエチルエーテル(7 ml)を加え30分間還流した後、氷冷しクロロ酢酸クロリド(2.3 ml)を滴下により加え、100℃にて終夜攪拌した。3M 硫酸(10 ml)を加え15分間攪拌した後、ジエチルエーテル(40 ml)を加え抽出操作を行った。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をエタノール(100 ml)にて溶解し、チオ尿素(4.4 g)を加え12時間攪拌した。溶媒を留去した後、水(20 ml)を加え残渣を溶解した。飽和重曹水(30 ml)を加え、析出した固体を濾取し、乾燥することで(2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)(メチル)マロン酸ジエチル(2.3 g)を無色固体として得た。

[0070] 参考例29

2-(2-ブromo-2-プロペン-1-イル)-1,3-プロパンジオール(2.65 g)のジクロロメタン溶液(80 ml)に無水酢酸(12.8 ml)及びピリジン(11.0 ml)を加え、室温で20時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムと1M塩酸を加え分液し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン = 10/90→20/80→30/70)で精製し、2-(アセトキシメチル)-4-ブromo-4-ペンテン-1-イル 酢酸(2.61 g)を無色油状物として得た。

[0071] 参考例30

2-(アセトキシメチル)-4-ブromo-4-ペンテン-1-イル 酢酸(2.61 g)のアセトニトリル(40 ml)/水(10 ml)混合溶液に、N-ブromoコハク酸イミド(2.00 g)及び20%臭化水素(エタノール溶液、92 μ l)をそれぞれ加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルにて希釈し、チオ硫酸ナトリウム水を加えた。10分攪拌した後分液し、有機

層を水、飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン = 10/90→20/80→30/70)で精製し、2-(アセトキシメチル)-5-ブromo-4-オキソペンチル 酢酸(0.830 g)を無色油状物として得た。

[0072] 参考例31

2-(アセトキシメチル)-5-ブromo-4-オキソペンチル 酢酸(830 mg)のエタノール(20 ml)溶液にチオ尿素(214 mg)を加え、60°Cで1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、2-[(2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]プロパン-1,3-ジイル ジ酢酸(760 mg)を白色固体として得た。

[0073] 参考例32

2-[(アシルオキシ)カルボニル]アミノ-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(43.0 mg)のジクロロメタン(1.7 ml)溶液に塩化チオニル(0.165 ml)を加え、60°Cで1時間攪拌した。反応混合物にトルエンを加え、減圧濃縮して得られた残渣のアセトニトリル(1.38 ml)溶液にエチルマロネートカリウム塩(67.0 mg)、塩化マグネシウム(44.0 mg)及びトリエチルアミン(83 μ l)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物にトルエンを加え、減圧濃縮して得られた残渣に酢酸エチル、水を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム = 0/100→2/98→4/96)で精製し、3-(2-[(アシルオキシ)カルボニル]アミノ)-1,3-チアゾール-4-イル)-3-オキソプロパン酸エチル(13.0 mg)を黄色油状物として得た。

[0074] 参考例33

3-(2-[(アシルオキシ)カルボニル]アミノ)-1,3-チアゾール-4-イル)-3-オキソプロパン酸エチル(56.0 mg)のTHF(0.3 ml)、エタノール(0.3 ml)及び水(0.3 ml)混合溶液に水素化ホウ素リチウム(123 mg)を加え、70°Cで2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム = 0/100→2/98→5/95)で精製し、アシル[4-(1,3-ジヒドロキシプロピル)-1,3-チアゾール-2-イル]カルバメート(30 mg)を無色油状物

として得た。

[0075] 参考例34

アリル[4-(1,3-ジヒドロキシプロピル)-1,3-チアゾール-2-イル]カルバメート(5.5 g)、無水酢酸(12 ml)及びピリジン(10.0 ml)の混合物を、70°Cで2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと1M塩酸を加え分液した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン = 10/90→30/70→50/50)で精製し、1-(2-[(アリルオキシ)カルボニル]アミノ)-1,3-チアゾール-4-イル)プロパン-1,3-ジイル ジ酢酸(1.52 g)を淡黄色油状物として得た。

[0076] 参考例35

1-(2-[(アリルオキシ)カルボニル]アミノ)-1,3-チアゾール-4-イル)プロパン-1,3-ジイル ジ酢酸(1.42 g)のTHF(40 ml)溶液にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(479 mg)及びジエチルアミン(1.52 ml)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加え分液した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン = 20/80→50/50→70/30)で精製し、1-(2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)プロパン-1,3-ジイル ジ酢酸(1.06 g)を淡黄色油状物として得た。

[0077] 参考例36

4-ブromo-N-エチルベンゼンスルホンアミド(6.00 g)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド-ジクロロメタン錯体(557 mg)、酢酸カリウム(6.69 g)、ビス(ピナコラート)ジボロン(6.35 g)及びDMF(60 ml)の混合物を120°Cで1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加え分液した。有機層を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1)にて精製した。得られた生成物のDMF(30 ml)溶液に1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド-ジクロロメタン錯体(557 mg)、(2Z)-2-ブromo-3-シクロペンチルアクリル酸エチル(3.37 g)のDMF(2 ml)溶液及び2M炭酸ナトリウム水溶液(30 ml)をそれぞれ加え、80°Cで2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加え分液

した。有機層を水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=4/1）にて精製し、(2E)-3-シクロペンチル-2-[4-[(エチルアミノ)スルフォニル]フェニル]アクリル酸エチル(1.99 g)をオイル状物質として得た。

[0078] 参考例37

(2-[[[アリルオキシ]カルボニル]アミノ]-1,3-チアゾール-4-イル)(オキシ)酢酸エチル(10.7 g)のTHF(100 ml)溶液に、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム(427 mg)を加え、氷冷下1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと1M塩酸を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン = 30%-50%)で精製し、(2-[[[アリルオキシ]カルボニル]アミノ]-1,3-チアゾール-4-イル)(ヒドロキシ)酢酸エチル(9.70 g)を淡黄色油状物として得た。

[0079] 参考例38

(2-[[[アリルオキシ]カルボニル]アミノ]-1,3-チアゾール-4-イル)(ヒドロキシ)酢酸エチル(9.70 g)のTHF(100 ml)溶液に-70°Cで3MメチルマグネシウムブロミドTHF溶液(50.8 ml)を加えた。2時間攪拌後、0°Cに昇温し、1時間攪拌した。氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン = 10/90→20/80→30/70→40/60)で精製し、アリル[4-(1,2-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1,3-チアゾール-2-イル]カルバメート(1.73 g)を淡黄色固体として得た。

[0080] 参考例39

アリル[4-(1,2-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1,3-チアゾール-2-イル]カルバメート(830 mg)のアセトンジメチルアセタール(50 ml)溶液にパラトルエンスルホン酸(105 mg)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと飽和重曹水を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、アリル[4-(2,2,5,5-テトラメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]カルバメート(952 mg)を黄色油状物として得た。

[0081] 参考例40

(2S)-2,3-ジヒドロキシプロパン酸ベンジル(2.12 g)のピリジン(7 ml)溶液に氷冷下、塩化ベンゾイル(2.8 ml)を加え室温にて2時間攪拌した。反応溶液に水(30 ml)、酢酸エチル(50 ml)を加え、有機層を1M塩酸水(30 ml×2)、水(30 ml)、飽和重曹水(20 ml)、飽和食塩水(30 ml)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を除き減圧下溶媒を留去することで得た無色固体をTHF(20 ml)に溶解し、窒素雰囲気下10%パラジウム/炭素を加え、水素雰囲気下3気圧で室温にて6時間攪拌した。反応溶液をセライトにて濾過した後、ろ液を減圧下濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100/0→90/10)で精製し、(2S)-2,3-ビス(ベンゾイルオキシ)プロピオン酸(440 mg)を無色固体として得た。

[0082] 参考例41

(2S)-2,3-ビス(ベンゾイルオキシ)プロピオン酸(440 mg)のジクロロメタン(5 ml)溶液に氷冷下、二塩化オキサリル(1 ml)及びDMFを数滴加え室温にて2時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去して得た茶色オイルをTHF(5 ml)に溶解し内温-20℃にて2Mジアゾメチルトリメチルシラン/ジエチルエーテル溶液(2.4 ml)を滴下により加えた。10℃まで昇温した後、反応溶媒を減圧下留去して得た黄色シロップをTHF(5 ml)に溶解し、48%臭化水素酸水溶液(1 ml)を内温-30℃にて加え、室温まで昇温した。THFを減圧下留去して得られた残渣にジクロロメタン(30 ml)、水(30 ml)を加え、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得た茶色シロップを室温にて終夜放置しておくことで、薄茶色固体を得た。得た固体をジエチルエーテルで洗浄することで(2S)-4-ブromo-3-オキソブタン-1,2-ジイルジベンゾエート(242 mg)を無色固体として得た。

[0083] 参考例42

(2S)-4-ブromo-3-オキソブタン-1,2-ジイルジベンゾエート(235 mg)のエタノール(5 ml)溶液にチオウレア(90 mg)を加え、70度にて30分間攪拌した。室温にて放冷後、減圧下溶媒を留去して得た残渣に飽和重曹水(10 ml)、水(30 ml)、酢酸エチル(40 ml)を加え、有機層を水(30 ml)、飽和食塩水(40 ml)で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することで、(1R)-1-(2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イ

ル)-2-(ベンゾイルオキシ)エチル安息香酸(210 mg)を薄黄色固体として得た。

[0084] 参考例1~42と同様にして、後記表3~11に示す参考例化合物43~67を、対応する原料を使用して製造した。後記表3~11に参考例化合物の構造及び物理化学的データを示す。

[0085] 実施例1

3-シクロペンチル-2-キノリン-6-イルプロパン酸(202 mg)と2-アミノ-5-クロロチアゾールのピリジン(2 ml)溶液に-10°Cでオキシ塩化リン(70 μ l)を加えた。30分間攪拌後徐々に昇温させ、10°Cまで内温を上げたところで、反応液をクロロホルムおよび水で希釈した。重曹水を少量加え、pHを約9にした後、分液し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト(クロロホルム/メタノール)で精製した。得られた固体を酢酸エチル/ヘキサン混合液で洗浄して、N-(5-クロロ-1,3-チアゾール-2-イル)-3-シクロペンチル-2-キノリン-6-イルプロパンアミド(99 mg)を無色固体として得た。

[0086] 実施例2

3-シクロペンチル-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]プロピオン酸(WO00/58293に記載の方法に準じて製造)(5.00 g)、DMF (0.039 ml)及びジクロロメタン(45 ml)混合物に、氷冷下オキサリルクロリド(15.0 ml)を滴下した。反応混合物を氷冷下30分、室温下で2日間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣にトルエンを加え、再度減圧下で溶媒を留去し、無色固体(5.30 g)を得た。その無色固体の一部(490 mg)をジクロロメタン(7 ml)に溶解した後、氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン(0.550 ml)を加え、次いで、エチル(2-アミノ-1,3-チアゾール-5-イル)ヒドロキシ酢酸(630 mg)のTHF (3 ml)溶液を加え、室温下3日間攪拌した。反応混合物に水(20 ml)を加え、クロロホルム(20 ml)で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィ(クロロホルム/メタノール)で精製して、エチル[2-((3-シクロペンチル-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]プロパノイル)アミノ)-1,3-チアゾール-5-イル]ヒドロキシ酢酸(306 mg)を黄色アモルファスとして得た。

[0087] 実施例3及び実施例4

エチル [2-((3-シクロペンチル-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]プロパノイル)アミノ)-1,3-チアゾール-4-イル]オキシ酢酸(345 mg)のTHF (10 ml)溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(20 mg)を加え、室温下1時間攪拌した。反応混合物に水(40 ml)及び飽和食塩水(20 ml)を加え、酢酸エチル(100 ml)で抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製して、先に溶出したエチル [2-((3-シクロペンチル-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]プロパノイル)アミノ)-1,3-チアゾール-4-イル]ヒドロキシ酢酸(実施例3:130 mg)を薄黄色アモルファスとして、後に溶出した3-シクロペンチル-N-[4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]プロパンアミド(実施例4:150 mg)を無色アモルファスとしてそれぞれ得た。

[0088] 実施例5

トリフェニルホスフィン(8.30 g)のジクロロメタン(56 ml)溶液に、氷冷下、1-ブロモ-2,5-ピロリジンジオン(5.62 g)を少量ずつ加えた。20分間攪拌後、(2R)-3-シクロペンチル-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]プロピオン酸(WO00/58293に記載の方法に準じて製造)(5.50 g)のジクロロメタン(28 ml)溶液を滴下し、更に20分間攪拌した。反応混合物にエチル (2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)オキシ酢酸(9.35 g)を加え、室温下、終夜攪拌した。反応混合物にクロロホルム(100 ml)を加え、有機層を1M塩酸(150 ml、2回)、水(100 ml)、飽和重曹水(150 ml、2回)、飽和食塩水(100 ml)で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製した。得られた生成物のTHF (90 ml)溶液に、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム(3.51 g)を加え、室温下30分間攪拌後、エタノール(15 ml)を加え、更に室温下30分間攪拌した。反応混合物に水(100 ml)を加え、減圧下THFを留去した。クロロホルム(50 ml、2回)で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製して、(2R)-3-シクロペンチル-N-[4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]プロパンアミド(4.05 g)を無色アモルファスとして得た。

[0089] 実施例6

(2E)-3-シクロペンチル-N-[4-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]アクリルアミド(150 mg)にTHF(3 ml)と1M塩酸(3 ml)を加え、室温にて一晩攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、クロロホルムに溶解後、1M塩酸、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をジクロロメタンで結晶化後、減圧下濃縮し、結晶を酢酸エチルで洗浄することにより(2E)-3-シクロペンチル-N-[4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]アクリルアミド(85 mg)を無色結晶として得た。

[0090] 実施例7

{2-[(3-シクロペンチル-2-[4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]フェニル]プロパノイル)アミノ]-1,3-チアゾール-4-イル}オキシ酢酸エチル(416 mg)のTHF(5 ml)溶液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(150 mg)を加え室温にて30分間攪拌した後、エタノール(5 ml)を加え室温にて30分間攪拌した。反応溶液に水(20 ml)を加え、減圧下溶媒を留去して得られた残渣に水(30 ml)、クロロホルム(50 ml)を加え、有機層を飽和食塩水(50 ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール = 100/0→97/3)で精製し、3-シクロペンチル-N-[4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-[4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]フェニル]プロパンアミド(230 mg)を無色アモルファスとして得た。

[0091] 実施例8

(2E)-3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-N-[4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]アクリルアミド(79 mg)のジクロロメタン溶液(2 ml)に氷冷下、ピリジン(0.14 ml)及び無水酢酸(0.16 ml)を加えた。室温で一晩攪拌し水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1M塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10/1→3/1)で精製した。得られた油状物をヘキサンを溶媒に用いて粉末化後、ろ取り、1-[2-((2E)-3-シクロペンチル-2-[4-

シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-プロペノイル}アミノ)-1,3-チアゾール-4-イル]エチレングリコール ジアセテート(41 mg)を白色固体として得た。

[0092] 実施例9

(2E)-3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-N-[4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]アクリルアミド (150 mg)のジクロロメタン溶液(2 ml)に氷冷下、無水酢酸(36 mg)、ピリジン(0.26 ml)を加えた。室温で一晩攪拌した。純水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を1M塩酸及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1→1/5)で精製した。得られた白色固体を溶媒(ヘキサン/ジイソプロピルエーテル=10/1)を用い粉末化後、ろ取り、2-[2-((2E)-3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-プロペノイル}アミノ)-1,3-チアゾール-4-イル]-2-ヒドロキシエチル アセテート(77 mg)を白色固体として得た。

[0093] 実施例10

トリフェニルホスフィン(479 mg)のジクロロメタン(3 ml)溶液に氷冷下N-ブロモスクシンイミド(325 mg)を加え、30分攪拌後、(2E)-2-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-シクロペンチルアクリル酸(300 mg)を加えた。さらに氷冷下で30分攪拌した後、4-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-1,3-チアゾール-2-アミン(548 mg)を加え、そのままの温度で1時間、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加え分液し、有機層を1M塩酸、飽和重曹水及び飽和食塩水にてそれぞれ洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=7/3)にて精製し、(2E)-2-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-シクロペンチル-N-[4-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]アクリルアミド(132 mg)を淡橙色粉末として得た。

[0094] 実施例11

2-[2-((2E)-3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]プロプ-2-エノイル}アミノ)-1,3-チアゾール-4-イル]プロパン-1,3-ジイル ジアセテート(200 mg)

のメタノール溶液(3 ml)に炭酸カリウム(147 mg)を加え、室温で30分攪拌した。水(30 ml)及びクロロホルムを加え分液操作を行った後、得られた有機層を飽和食塩水(30 ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣を溶媒(ジクロロメタン/ジエチルエーテル=2/1)を用いて結晶化し、濾取することにより(2E)-3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-N-[4-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]-1,3-チアゾール-2-イル]アクリルアミド(142 mg)を無色結晶として得た。

[0095] 実施例12

(2E)-3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-N-[4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]アクリルアミド(270 mg)及び1,1'-カルボニルジイミダゾール(124 mg)をTHF(5.4 ml)に溶解し、室温にて12時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=80/20→60/40)にて精製した。減圧下溶媒を留去し、得られた無色アモルファスを溶媒(ジクロロメタン/ジエチルエーテル=3/1)を用いて結晶化し、濾取することにより(2E)-3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-N-[4-(2-オキシ-1,3-ジオキソラン-4-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]アクリルアミド(125 mg)を無色固体として得た。

[0096] 実施例13

(1S)-2-(ベンゾイルオキシ)-1-[2-(((2E)-3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-プロペノイル)アミノ)-1,3-チアゾール-4-イル]エチル安息香酸(338 mg)のTHF(5 ml)及びエタノール(5 ml)の混合溶液に1M 水酸化ナトリウム水溶液(13 ml)を加え、室温にて14時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去した後、残渣に水(30 ml)及びジクロロメタン(30 ml)を加えた。有機層を飽和重曹水(30 ml)及び飽和食塩水(40 ml)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することで、(2E)-3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-N-[4-[(1S)-1,2-ジヒドロキシエチル]-1,3-チアゾール-2-イル]アクリルアミド(40 mg)を無色アモルファスとして得た。

[0097] 実施例14

(2E)-3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルフォニル)フェニル]アクリル酸(500 mg)のDMF(10 ml)溶液に1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシド ヘキサフルオロホスフェート(HATU) (890 mg)、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)(286 mg)を加え、室温で25分攪拌後、室温で4-(2,2,5,5-テトラメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-1,3-チアゾール-2-アミン(356 mg)のDMF(2 ml)溶液を加え、70°Cで4時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加え分液した。有機層を1M塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水でそれぞれ洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン = 10/90→30/70→50/50)で精製し、(2E)-3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルフォニル)フェニル]-N-[4-(2,2,5,5-テトラメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]アクリルアミド(335 mg)を無色油状物として得た。

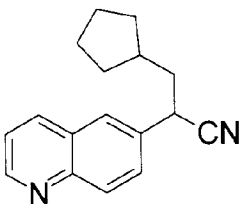
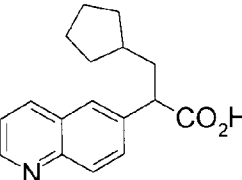
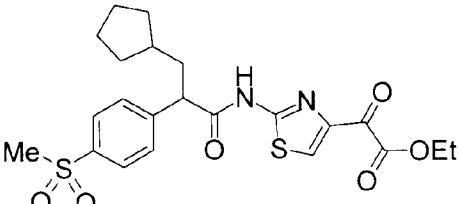
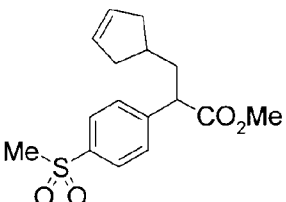
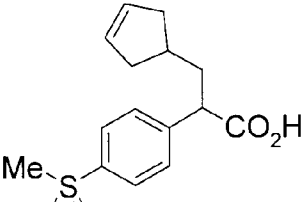
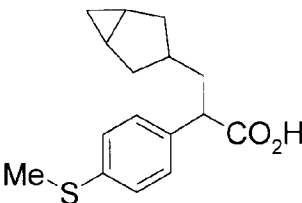
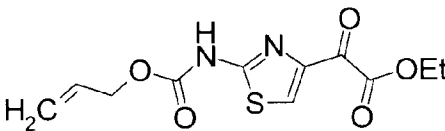
[0098] 実施例15

2-[2-(((2E)-3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルフォニル)フェニル]-2-プロペノイル)アミノ)-1,3-チアゾール-4-イル]-2-ヒドロキシ酢酸エチル(94.0 mg)のジクロロメタン(4 ml)溶液に、二酸化マンガン(480 mg)を加え、室温で40時間攪拌した。反応混合物の不溶物を濾別した後、減圧濃縮し、2-[2-(((2E)-3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルフォニル)フェニル]-2-プロペノイル)アミノ)-1,3-チアゾール-4-イル]-2-オキソ酢酸エチル(82 mg)を無色油状物として得た。

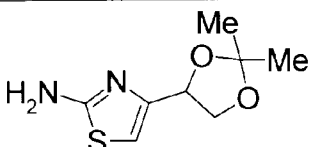
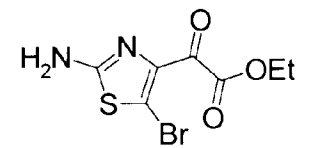
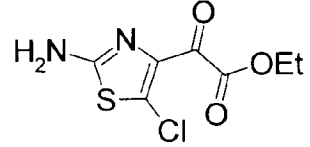
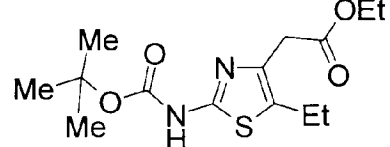
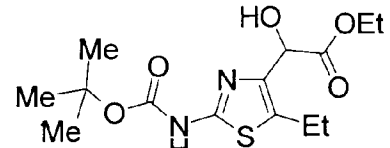
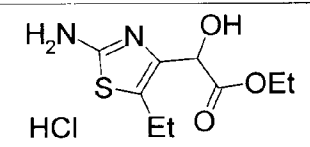
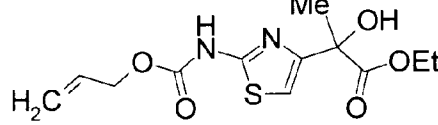
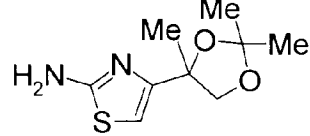
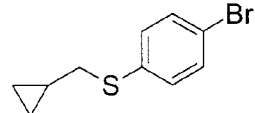
[0099] 実施例1~15と同様にして、後記表12~27に示す実施例化合物16~89を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。後記表12~27に実施例化合物の構造及び物理化学的データを示す。

また、表28~31に本発明の別の化合物の構造を示す。これらは、上記の製造法や実施例に記載の方法及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより、容易に合成することができる。

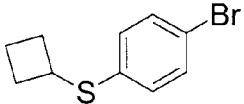
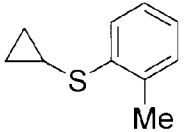
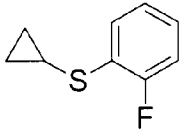
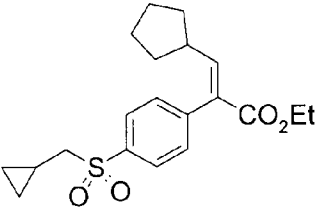
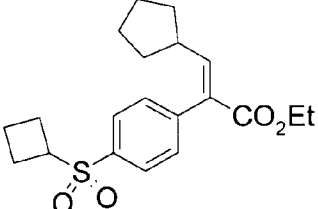
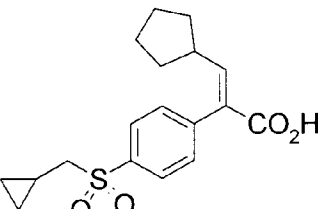
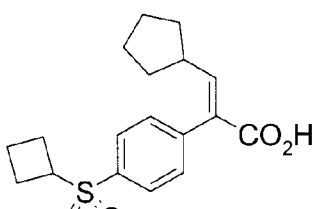
[0100] [表3]

Rf	RSyn	Str	Dat
1	1	 <chem>N#CC(C1CCCC1)c2ccc3cnccc3c2</chem>	MS (FAB+): 251
2	2	 <chem>OC(=O)C(C1CCCC1)c2ccc3cnccc3c2</chem>	MS (FAB+): 270
3	3	 <chem>CCOC(=O)c1csc(n1)C(=O)NC(C2CCCC2)c3ccc(S(=O)(=O)C)cc3</chem>	MS (FAB+): 479
43	1	 <chem>COC(=O)C(C1CCCC1)c2ccc(S(=O)(=O)C)cc2</chem>	MS (ESI-): 307
4	4	 <chem>OC(=O)C(C1CCCC1)c2ccc(S(=O)(=O)C)cc2</chem>	MS (ESI+): 295
5	5	 <chem>OC(=O)C(C12CCC3C1CC2C3)c4ccc(S(=O)(=O)C)cc4</chem>	MS (ESI+): 309
6	6	 <chem>CCOC(=O)c1csc(n1)C(=O)NC(=O)OCC=C</chem>	MS (ESI+): 285

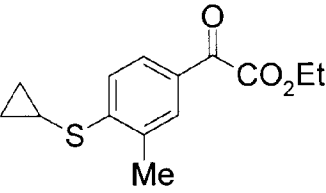
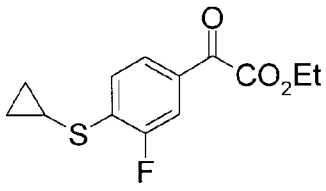
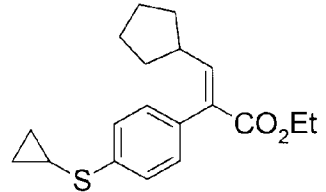
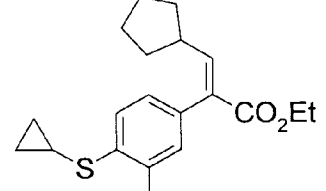
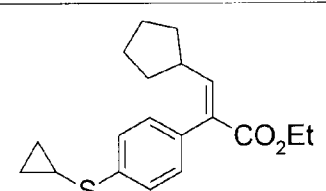
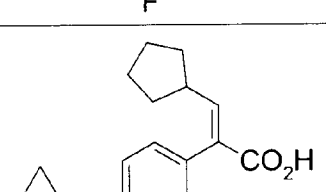
[0101] [表4]

7	7		MS (EI): 200
8	8		MS (EI): 278, 280
9	9		MS(EI): 234
10	10		MS(FAB+): 315
11	11		MS (FAB+): 331
12	12		MS (FAB+): 231
13	13		MS(FAB+): 301
44	7		MS(EI): 214
14	14		NMR2: 0.21-0.27 (2H, m), 0.55-0.61 (2H, m), 0.97-1.08 (1H, m), 2.84 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.7 Hz)

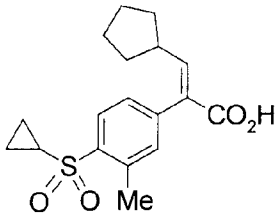
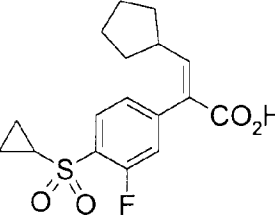
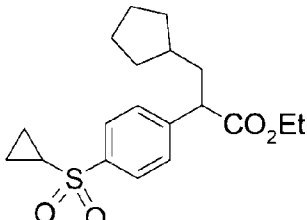
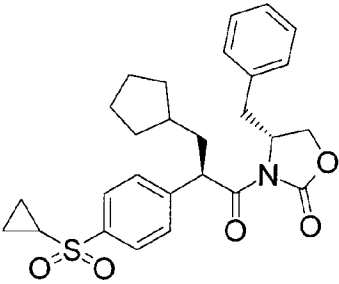
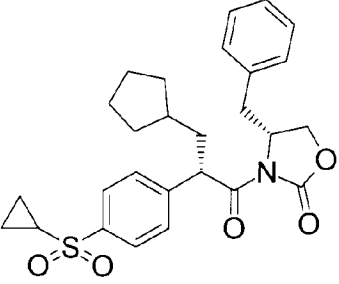
[0102] [表5]

45	14		NMR2: 1.96–2.11 (4H, m), 2.40–2.50 (2H, m), 3.81–3.89 (1H, m), 7.10 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.4 Hz)
46	14		NMR2: 0.66–0.73 (2H, m), 1.06–1.14 (2H, m), 2.08–2.17 (1H, m), 2.26 (3H, s), 7.02–7.24 (3H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.1 Hz)
47	14		NMR2: 0.66–0.74 (2H, m), 1.02–1.10 (2H, m), 2.13–2.23 (1H, m), 6.98–7.17 (3H, m), 7.47–7.54 (1H, m)
15	15		MS (ESI+): 363
48	15		MS (ESI+): 363
16	16		NMR2: 0.15–0.20 (2H, m), 0.55–0.63 (2H, m), 0.98–1.08 (1H, m), 1.40–2.46 (9H, m), 3.05 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.18 (1H, d, J = 10.5 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.4 Hz)
49	16		MS (ESI+): 335

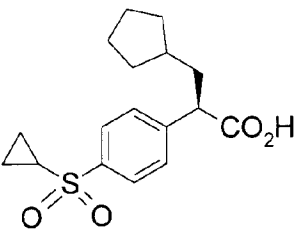
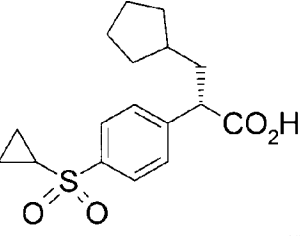
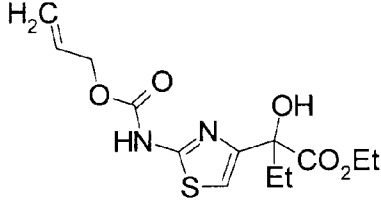
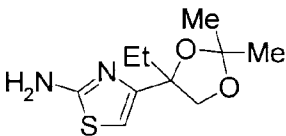
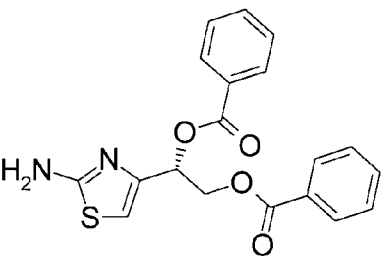
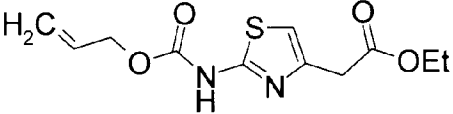
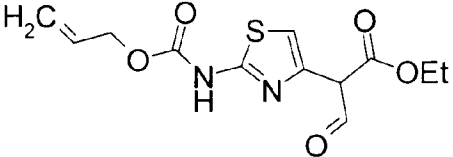
[0103] [表6]

17	17		NMR2: 0.71–0.77 (2H, m), 1.16–1.24 (2H, m), 1.43 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.11–2.21 (1H, m), 2.28 (3H, s), 4.44 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.73 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz)
50	17		NMR2: 0.72–0.79 (2H, m), 1.16–1.23 (2H, m), 1.43 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.13–2.22 (1H, m), 4.45 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.62–7.70 (2H, m), 7.82 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz)
18	18		MS (ESI+): 317
51	18		MS (ESI+): 331
52	18		MS (ESI+): 335
19	19		MS(ESI+): 321

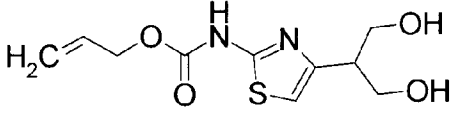
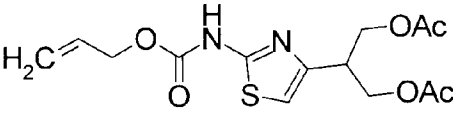
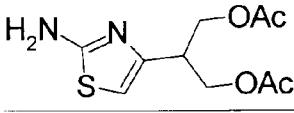
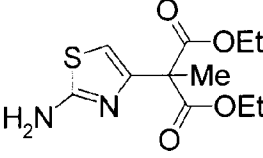
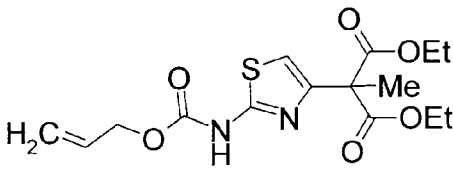
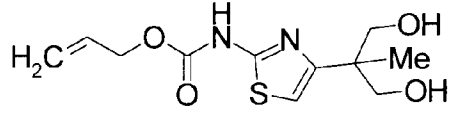
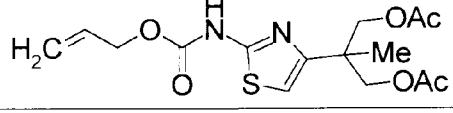
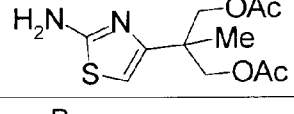
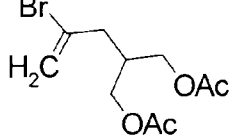
[0104] [表7]

53	19		MS (ESI+): 335
54	19		MS (ESI+): 339
20	20		MS (ESI+): 351
21	21		NMR2: 0.99–1.07 (2H, m), 1.10–1.25 (2H, m), 1.32–1.40 (2H, m), 1.45–1.56 (1H, m), 1.57–1.93 (7H, m), 2.15–2.24 (1H, m), 2.41–2.50 (1H, m), 2.75–2.86 (1H, m), 3.30–3.40 (1H, m), 4.05–4.19 (2H, m), 4.58–4.67 (1H, m), 5.19–5.27 (1H, m), 7.18–7.39 (5H, m), 7.59 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.84 (2H, d, J = 6.3 Hz)
55	21		NMR2: 1.14–1.36 (4H, m), 1.45–1.56 (2H, m), 1.56–2.08 (8H, m), 2.25–2.37 (1H, m), 2.58–2.68 (1H, m), 2.70–2.80 (1H, m), 3.18–3.26 (1H, m), 4.22–4.32 (1H, m), 4.35–4.44 (1H, m), 4.84–4.96 (1H, m), 5.28–5.38 (1H, m), 7.06–7.15 (2H, m), 7.30–7.39 (3H, m), 7.79 (2H, d, J = 6.2 Hz), 8.03 (2H, d, J = 6.2 Hz)

[0105] [表8]

22	22		MS (ESI+): 323; $[\alpha]^{23}_D = -49.1^\circ$ (c=1.01)
56	22		MS (ESI+): 323; $[\alpha]^{23}_D = +48.5^\circ$ (c=1.02)
57	13		MS(FAB+): 315
58	7		MS(FAB+): 229
23	23		MS(ESI+): 369; $[\alpha]^{24.2}_D = +31.5^\circ$ (c=1.00)
59	6		MS(ESI+): 271
24	24		MS(ESI+): 299

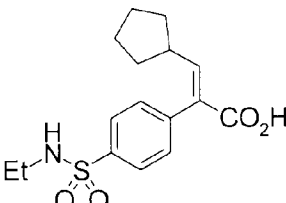
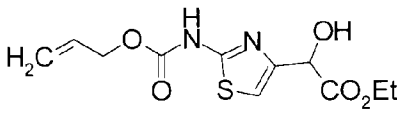
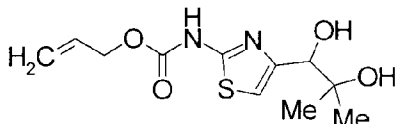
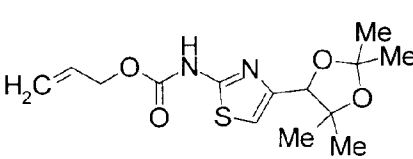
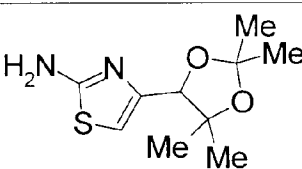
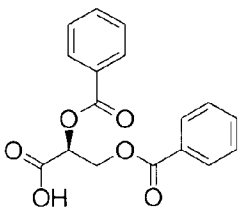
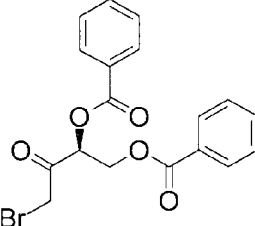
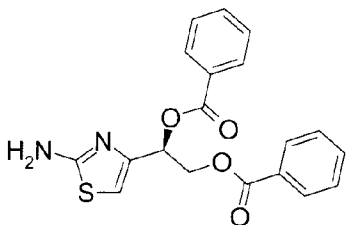
[0106] [表9]

25	25		NMR2: 3.07–3.15 (1H, m), 4.00 (4H, d, J = 5.2 Hz), 4.76 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.27–5.46 (2H, m), 5.89–6.02 (1H, m), 6.76 (1H, s)
26	26		NMR1: 1.98 (6H, s), 3.29–3.40 (1H, m), 4.26 (4H, d, J = 6.5 Hz), 4.63–4.71 (2H, m), 5.21–5.41 (2H, m), 5.88–6.05 (1H, m), 6.98 (1H, s)
27	27		MS(FAB+): 259
28	28		MS(ESI+): 273
60	6		NMR2: 1.26 (6H, t, J = 7.2 Hz), 1.82 (3H, s), 4.17–4.30 (4H, m), 4.73 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.26–5.42 (2H, m), 5.88–6.03 (1H, m), 7.01 (1H, s)
61	25		MS(ESI+): 273
62	26		MS(ESI+): 357
63	27		MS(ESI+): 273
29	29		MS (ESI+): 279

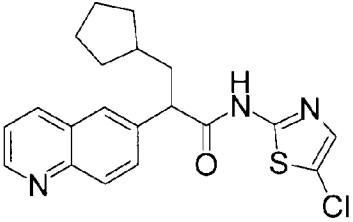
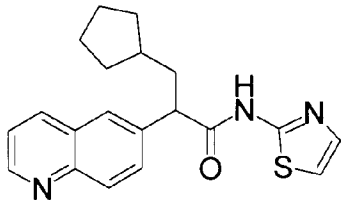
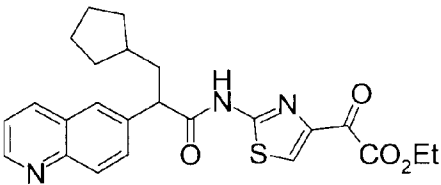
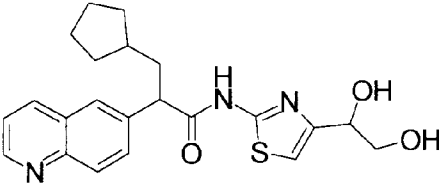
[0107] [表10]

30	30		MS (ESI+): 295
31	31		MS (ESI+): 273
64	6		NMR2: 1.39 (3H, t, J = 7.5 Hz), 4.39 (2H, q, J = 6.6 Hz), 4.73-4.76 (2H, m), 5.25-5.42 (2H, m), 5.88-6.02 (1H, m), 7.82 (1H, s)
65	16		NMR2: 4.82 (2H, d, J = 5.1 Hz), 5.33-5.48 (2H, m), 5.97-6.10 (1H, m), 7.92 (1H, s)
32	32		MS (ESI+): 299
33	33		MS (ESI-): 257
34	34		MS (ESI+): 343
35	35		NMR2: 2.04 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.22-2.29 (2H, m), 4.00-4.20 (2H, m), 5.05 (2H, br), 5.80 (1H, t, J = 6.6 Hz), 6.46 (1H, s)
36	36		MS (FAB+): 352

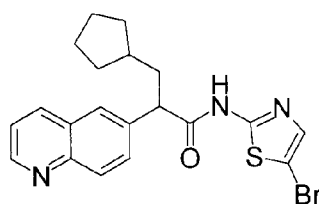
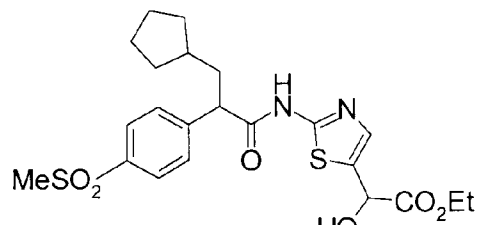
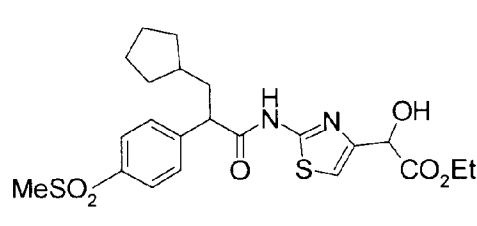
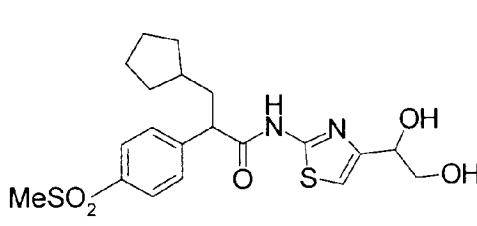
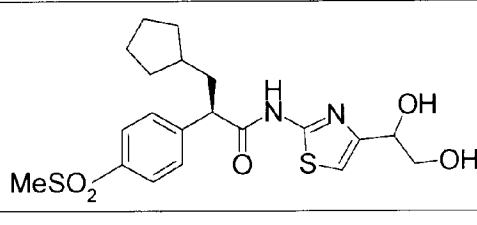
[0108] [表11]

66	16		MS (FAB+): 324
37	37		MS (FAB+): 287
38	38		MS (ESI-): 271
39	39		NMR2: 0.88 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.46 (3H, s), 1.54 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.89 (1H, s), 5.29-5.42 (2H, m), 5.90-6.03 (1H, m), 6.94 (1H, s)
67	27		MS (ESI-): 227
40	40		NMR2: 4.78-4.96 (2H, m), 5.68-5.80 (1H, m), 7.35-7.69 (6H, m), 7.97-8.16 (4H, m)
41	41		NMR1: 4.73-4.77 (2H, m), 4.86-4.92 (2H, m), 5.95-6.00 (1H, m), 7.48-7.60 (4H, m), 7.63-7.75 (2H, m), 7.88-7.95 (2H, m), 7.98-8.05 (2H, m)
42	42		NMR1: 4.70-4.80 (2H, m), 6.20-6.26 (1H, m), 6.70 (1H, s), 7.12 (2H, s), 7.45-7.58 (4H, m), 7.59-7.70 (2H, m), 7.85-7.92 (2H, m), 7.94-8.02 (2H, m); $[\alpha]_D^{23.9} = -31.1$ (c=1.00)

[0109] [表12]

Ex	Syn	Str	Dat
1	1		<p>NMR2: 1.00–1.25 (2H, m), 1.35–1.85 (7H, m) 1.95–2.10 (1H, m), 2.20–2.40 (1H, m), 3.77 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.20–7.27 (1H, m), 7.42 (1H, dd, J = 4.2, 8.3 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.65–7.75 (1H, m), 8.06 (1H, d, J = 8.6), 8.11 (1H, d, J = 8.3), 8.88–8.93 (1H, m), 10.00 (1H, br s); MS (FAB+): 386</p>
16	2		<p>NMR2: 1.00–1.85 (9H, m), 1.95–2.10 (1H, m) 2.25–2.40 (1H, m), 3.77 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.03(1H, d, J = 3.6Hz), 7.39 (1H, dd, J = 4.2, 8.3), 7.50 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.65–7.75 (2H, m), 8.02–8.12 (2H, m), 8.88 (1H, dd, J = 1.7, 4.2Hz); MS (FAB+): 352</p>
17	1		<p>NMR2: 1.00–1.35 (12H, m), 2.00–2.12 (1H, m), 2.22–2.35 (1H, m), 3.80–3.90 (1H, t, J = 7.5Hz), 4.39 (2H, q, J = 7.2Hz), 7.45 (1H, dd, J=4.3, 8.2 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 2.0, 8.7Hz), 7.71 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.06–8.16 (2H, m), 8.33 (1H, s), 8.94 (1H, dd, J = 1.7, 4.2 Hz), 9.28 (1H, br s); MS (ESI+): 452</p>
18	3		<p>NMR2: 1.00–1.80 (9H, m), 1.85–2.00 (1H, m) 2.18–2.35 (1H, m), 3.37–3.77 (2H, m), 3.88 (1H, t, J = 7.3Hz), 4.57–4.67 (1H, m), 6.59, 6.61 (1H, s), 7.22–7.32 (1H, m), 7.58–7.78 (2H, m), 7.92–8.06 (2H, m), 8.69–8.81(2H, m); MS(FAB+): 412</p>

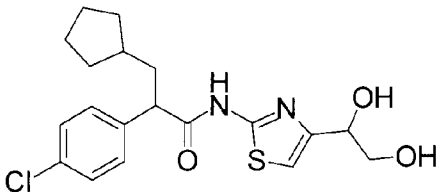
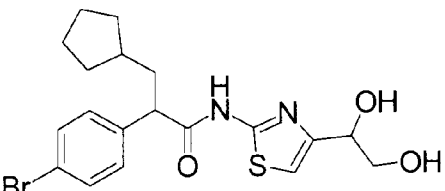
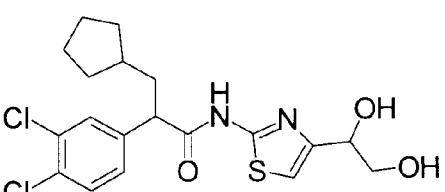
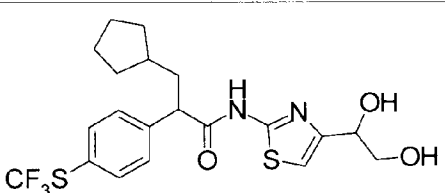
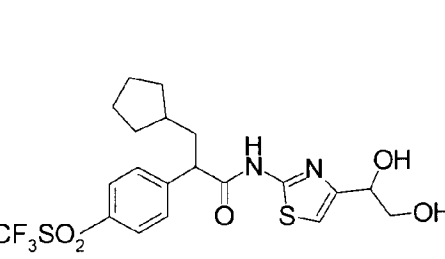
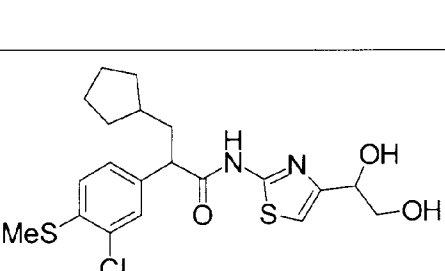
[0110] [表13]

19	1		NMR1: 1.04–1.25 (2H, m), 1.35–1.80 (7H, m) 1.82–1.95 (1H, m), 2.14–2.28 (1H, m), 4.12 (1H, t, J = 7.4Hz), 7.48–7.60 (2H, m), 7.75–7.83 (1H, m), 7.91–7.96 (1H, m), 7.99 (1H, d, J = 8.6), 8.39 (1H, d, J = 8.4), 8.85–8.91 (1H, m); MS (ESI+): 430, 432
2	2		NMR1: 1.05–1.25 (5H, m), 1.35–1.80 (8H, m) 2.08–2.20 (1H, m), 3.17 (3H, s), 4.00–4.13 (3H, m), 5.34–5.37 (1H, m), 6.32–6.36 (1H, m), 7.38 (1H, s), 7.62–7.67 (2H, m), 7.87–7.94 (2H, m); MS (FAB+): 481
3	3		NMR1: 0.82–0.90 (1H, m), 1.10–1.20 (3H, m), 1.22–1.28 (1H, m), 1.34–1.82 (8H, m), 2.04–2.21 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.98–4.16 (3H, m), 5.07–5.13 (1H, m), 5.98–6.03 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.65 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.91 (2H, d, J = 7.8 Hz); MS (FAB+): 481
4	4		NMR1: 1.04–1.21 (2H, m), 1.36–1.83 (8H, m), 2.08–2.22 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.40–3.70 (2H, m), 3.98–4.08 (1H, m), 4.46–4.68 (2H, m), 5.22–5.27 (1H, m), 6.94 (1H, s), 7.62–7.70 (2H, m), 7.87–7.94 (2H, m); MS(FAB+): 439
5	5		MS (ESI+): 439

[0111] [表14]

20	2		<p>NMR2: 1.00–1.34 (8H, m), 1.36–1.97 (8H, m), 2.18–2.32 (1H, m), 3.04 (3H, s), 3.54–3.69 (2H, m), 3.71–3.78 (1H, m), 4.18–4.32 (2H, m), 5.08–5.10 (1H, m), 7.43–7.46 (1H, m), 7.50–7.56 (2H, m), 7.85–7.91 (2H, m); MS (FAB+): 509</p>
21	3		<p>NMR2: 1.06–1.27 (5H, m), 1.40–1.98 (8H, m), 2.20–2.32 (1H, m), 3.04 (3H, s), 3.38–3.64 (2H, m), 3.70–3.80 (3H, m), 4.61–4.66 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.51–7.58 (2H, m), 7.86–7.93 (2H, m); MS (ESI+): 467</p>
22	3		<p>NMR1: 1.04–1.20 (2H, m), 1.36–1.85 (8H, m), 2.07–2.20 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.36–3.55 (2H, m), 4.00–4.08 (1H, m), 4.66–4.75 (1H, m), 4.85–4.93 (1H, m), 5.54–5.59 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.61–7.67 (2H, m), 7.83–7.93 (2H, m); MS(ESI+): 439</p>
23	3		<p>NMR2: 1.50–2.03 (9H, m), 2.09–2.37 (2H, m), 3.05 (3H, s), 3.62–3.81 (3H, m), 4.69 (1H, brs), 6.73–6.80 (1H, m), 7.55 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.89 (2H, d, J = 7.8 Hz), 10.3 (1H, brs); MS(ESI+): 425</p>
24	7		<p>MS(ESI+): 453</p>
6	6		<p>NMR1: 1.4–1.8 (8H, m), 2.3–2.5 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.4–3.5 (1H, m), 3.6–3.7 (1H, m), 4.5–4.7 (2H, m), 5.2–5.3 (1H, m), 6.84 (1H, d, J = 10.4 Hz), 6.94 (1H, s), 7.4–7.5 (2H, m), 7.9–8.0 (2H, m), 12.24 (1H, s); MS(FAB+): 437</p>

[0112] [表15]

25	7		MS(FAB+): 395
26	7		MS(FAB+): 439, 441
27	7		MS(FAB+): 429
28	7		MS(FAB+): 461
7	7		NMR1: 1.02–1.22 (2H, m), 1.37–1.81 (8H, m), 2.15–2.23 (1H, m), 3.42–3.50 (1H, m), 3.60–3.70 (1H, m), 4.09–4.14 (1H, m), 4.51–4.60 (1H, m), 4.61–4.64 (1H, m), 5.22–5.24 (1H, m), 6.96 (1H, s), 7.85 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.15 (2H, d, J = 8.5 Hz), 12.53 (1H, s); MS(FAB+): 493
29	7		MS(FAB+): 441

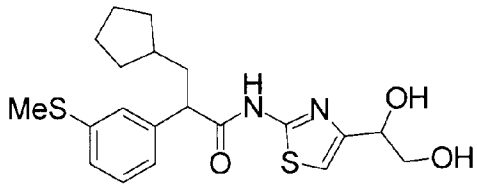
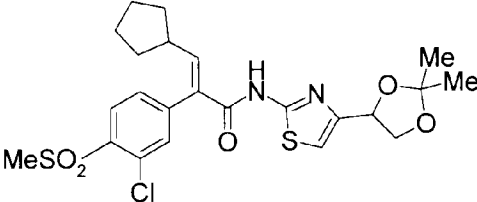
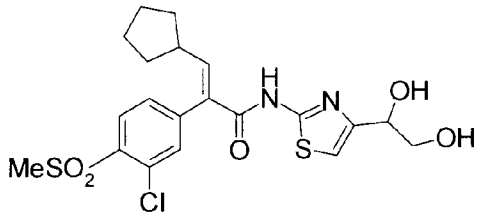
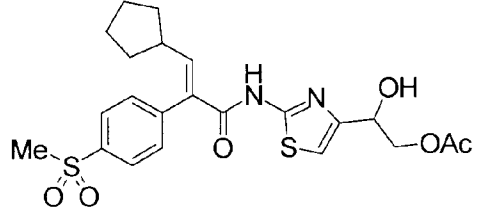
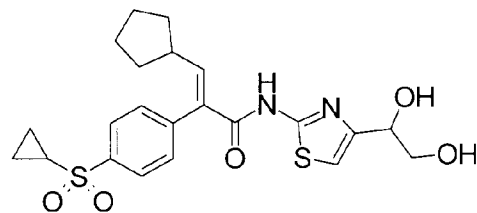
[0113] [表16]

30	7		MS(ESI+): 418
31	7		NMR1 : 0.99–1.19 (2H, m), 1.33–1.81 (8H, m), 1.99–2.11 (1H, m), 2.94 (3H, s), 3.16–3.18 (1H, m), 3.35–3.90 (4H, m), 4.47–4.68 (2H, m), 5.19–5.27 (1H, m), 6.91 (1H, s), 7.13 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.3 Hz); MS(ESI-): 452
32	7		MS(ESI+): 476
33	7		NMR1 : 1.98–1.20 (2H, m), 1.28–1.82 (9H, m), 1.95–2.17 (4H, m), 3.37–3.54 (1H, m), 3.55–3.72 (1H, m), 3.76–3.92 (1H, m), 4.44–4.58 (1H, m), 4.58–4.67 (1H, m), 5.17–5.29 (1H, m), 7.03 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.57 (1H, s), 9.94 (1H, s), 12.3 (1H, s); MS(ESI+): 418
34	7		MS(ESI+): 454
35	7		MS(FAB+): 517, 519

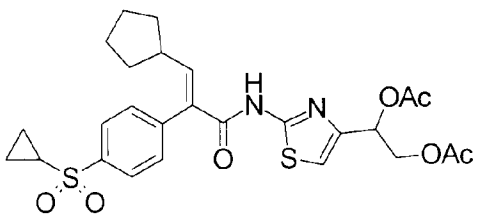
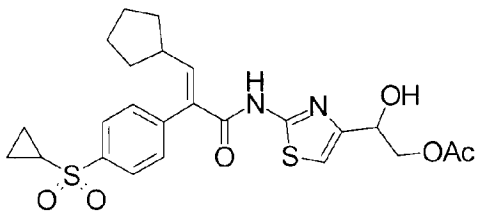
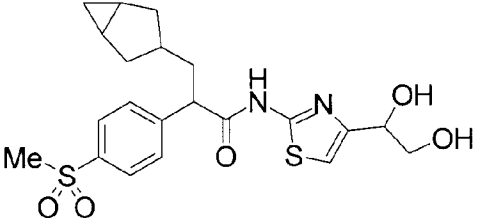
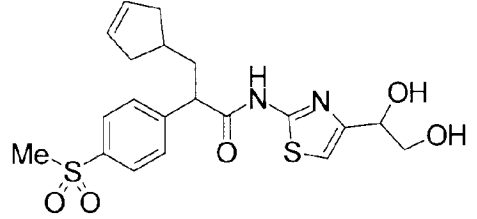
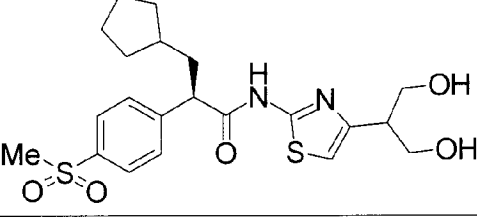
[0114] [表17]

36	7		<p>NMR1: 1.02–1.20 (5H, m), 1.33–1.79 (8H, m), 2.08–2.20 (1H, m), 2.70–2.82 (2H, m), 3.18 (3H, s), 3.43–3.65 (2H, m), 3.95–4.07 (1H, m), 4.46–4.62 (2H, m), 4.89–5.00 (1H, m), 7.64 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.1 Hz), 12.32 (1H, s); MS(FAB+): 467</p>
37	7		<p>MS(FAB+): 509</p>
38	10		<p>NMR1: 1.37 (3H, s), 1.41 (3H, s), 1.42–1.80 (8H, m), 2.34–2.46 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.86–3.91 (1H, m), 4.23–4.27 (1H, m), 5.08–5.12 (1H, m), 6.82–6.90 (1H, m), 7.11 (1H, s), 7.49 (2H, d, J = 4.3 Hz), 7.96 (2H, d, J = 4.3 Hz), 12.34 (1H, s); MS(FAB+): 477</p>
39	7		<p>MS(FAB+): 407</p>
40	7		<p>MS(FAB+): 439</p>
41	7		<p>MS(FAB+): 395</p>

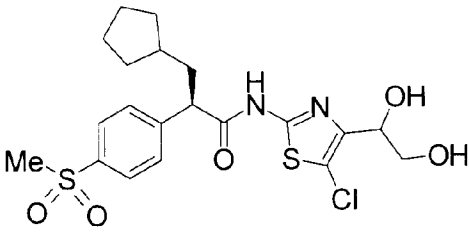
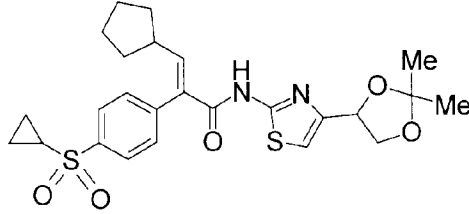
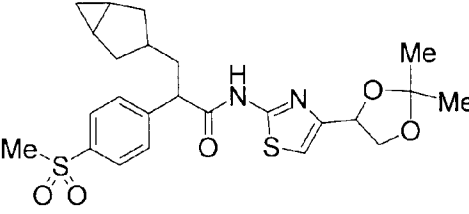
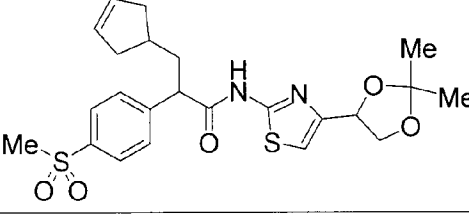
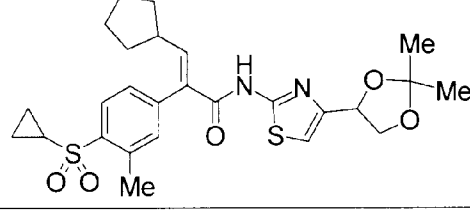
[0115] [表18]

42	7		MS(FAB+): 407
10	10		NMR2: 1.40–1.61 (4H, m), 1.44 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.70–1.80 (4H, m), 2.23–2.35 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.91–3.98 (1H, m), 4.25–4.32 (1H, m), 5.06–5.12 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 10.6 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 1.5, 8.1 Hz), 7.47 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.27 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.40 (1H, brs); MS(ESI-): 509
43	6		MS (ESI-): 469
44	9		MS (ESI+): 479
45	6		NMR1: 1.02–1.22 (4H, m), 1.37–1.60 (4H, m), 1.61–1.86 (4H, m), 2.35–2.55 (1H, m), 2.86–2.99 (1H, m), 3.41–3.53 (1H, m), 3.59–3.74 (1H, m), 4.50–4.62 (1H, m), 4.62–4.73 (1H, m), 5.21–5.34 (1H, m), 6.84 (1H, d, J = 10.3 Hz), 6.95 (1H, s), 7.47 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.3 Hz); MS(ESI+): 463

[0116] [表19]

8	8		<p>NMR2: 1.12–1.24(2H, m), 1.34–1.82 (10H, m), 2.03 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.19–2.37 (1H, m), 2.55–2.68 (1H, m), 4.28–4.45 (2H, m), 6.03 (1H, dd, J=7.5, 4.8 Hz), 6.97 (1H, s), 7.21 (1H, d, J=10.5 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.04 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.50 (1H, br s); MS(ESI+): 547</p>
9	9		<p>NMR1: 1.02–1.20(4H, m), 1.37–1.82 (8H, m), 2.01 (3H, s), 2.35–2.49 (1H, m), 2.85–2.97 (1H, m), 4.07 (1H, dd, J = 11.1, 7.8 Hz), 4.32 (1H, dd, J = 11.1, 3.9 Hz), 4.74–4.85 (1H, m), 5.66 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.85 (1H, d, J = 10.5 Hz), 7.05 (1H, s), 7.48 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.1 Hz), 12.34 (1H, s); MS(ESI+): 505</p>
46	6		<p>NMR2: -0.03–0.05 (1H, m), 0.19–0.27 (1H, m), 1.18–2.25 (9H, m), 3.06 (3H, s), 3.64–3.85 (3H, m), 4.73 (1H, m), 6.83 (1H, s), 7.56 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.1 Hz); MS (ESI+): 451</p>
47	6		<p>NMR2: 1.94–2.53 (7H, m), 3.06 (3H, s), 3.67–3.86 (3H, m), 4.70–4.76 (1H, m), 5.63 (2H, s), 6.70 (1H, s), 6.78–6.83 (1H, m), 7.59 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.4 Hz); MS (ESI-): 435</p>
48	7		<p>NMR2: 1.06–1.22 (2H, m), 1.41–2.00 (8H, m), 2.19–2.31 (1H, m), 3.01–3.14 (4H, m), 3.88–4.04 (5H, m), 6.79 (1H, s), 7.66 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.92 (2H, d, J = 6.2 Hz); MS(ESI+): 453</p>

[0117] [表20]

49	6		NMR1 : 1.03–1.20 (2H, m), 1.33–1.85 (8H, m), 2.18–2.22 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.44–3.68 (2H, m), 3.96–4.07 (1H, m), 4.57–4.74 (2H, m), 5.17–5.28 (1H, m), 7.64 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.1 Hz), 12.74–12.82 (1H, m); MS(FAB+): 473
51	10		MS(ESI+): 503
52	10		MS(ESI-): 489
53	10		MS(ESI-): 475
54	10		MS(ESI-): 515

[0118] [表21]

55	10		MS(ESI ⁻): 519
56	10		NMR1: 0.25-0.32 (2H, m), 0.64-0.71 (2H, m), 1.06-1.17 (1H, m), 1.43-2.34 (15H, m), 3.12 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.90-3.95 (1H, m), 4.24-4.29 (1H, m), 5.06 (1H, t, J = 6.9 Hz), 6.92 (1H, s), 7.19 (1H, d, J = 11.4 Hz), 7.48 (2H, d, J = 4.8 Hz), 8.06 (2H, d, J = 4.8 Hz), 8.39 (1H, br).
57	10		MS(ESI ⁻): 515
58	10		MS(ESI ⁺): 517
59	6		MS(ESI ⁻): 475
60	6		NMR1: 1.11-1.22 (2H, m), 1.38-1.81 (10H, m), 2.28-2.39 (1H, m), 2.79-2.89 (1H, m), 3.71-3.85 (2H, m), 4.67-4.73 (1H, m), 6.90 (1H, s), 7.13-7.25 (3H, m), 7.98-8.05 (1H, m). MS(ESI ⁻): 479

[0119] [表22]

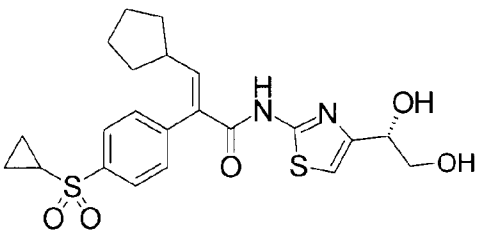
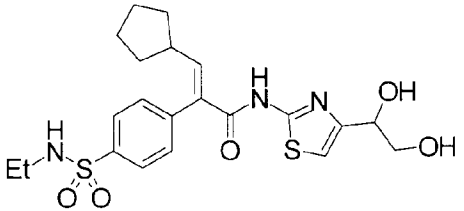
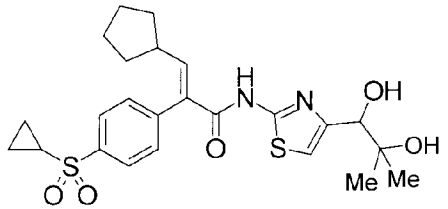
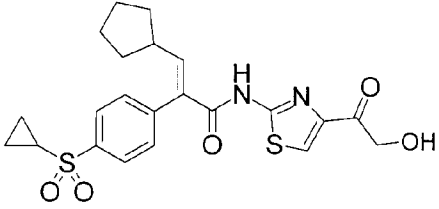
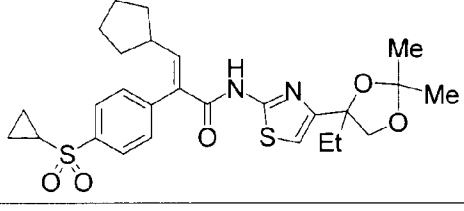
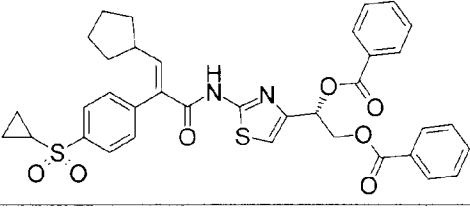
61	6		MS(ESI ⁻): 475
62	6		MS(ESI ⁻): 475
63	6		NMR1: 1.02–1.23 (4H, m), 1.37 (3H, s), 1.42–1.60 (4H, m), 1.61–1.85 (4H, m), 2.33–2.50 (1H, m), 2.83–3.00 (1H, m), 3.44–3.58 (2H, m), 4.58 (1H, dd, J = 5.8, 5.8 Hz), 4.90 (1H, s), 6.82 (1H, d, J = 10.3 Hz), 6.93 (1H, s), 7.48 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.2 Hz), 12.26 (1H, s); MS(ESI ⁺): 477
64	10		MS (ESI ⁺): 505
65	10		MS (ESI ⁺): 505
66	6		NMR2: 0.98–1.20 (5H, m), 1.27–1.39 (2H, m), 1.39–1.82 (8H, m), 1.84–1.97 (1H, m), 2.15–2.30 (1H, m), 2.41–2.52 (1H, m), 3.61–3.83 (2H, m), 3.87–3.98 (1H, m), 4.64–4.81 (1H, m), 6.67–6.78 (1H, m), 7.61 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.86 (2H, d, J = 6.1 Hz); MS (ESI ⁻): 463

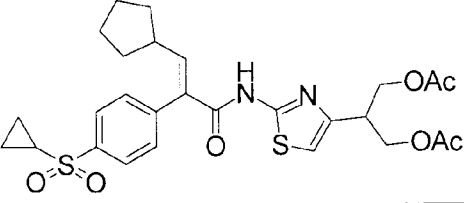
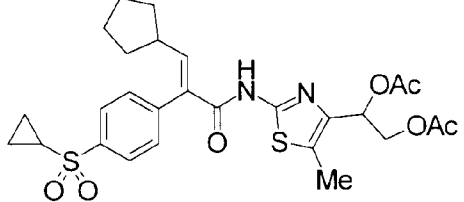
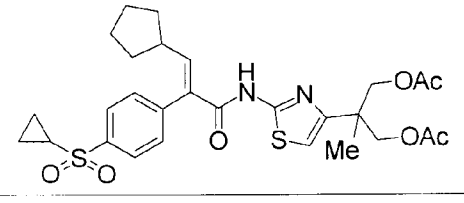
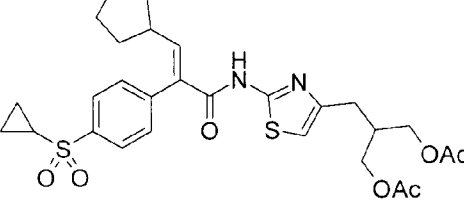
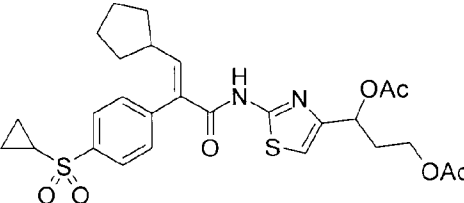
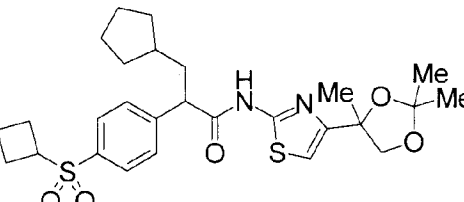
67	6		<p>NMR1: 0.97–1.21 (6H, m), 1.33–1.83 (8H, m), 2.05–2.24 (1H, m), 2.75–2.89 (1H, m), 3.37–3.53 (1H, m), 3.57–3.71 (1H, m), 3.96–4.11 (1H, m), 4.48–4.68 (2H, m), 5.19–5.30 (1H, m), 6.95 (1H, s), 7.64 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.3 Hz), 12.5 (1H, s); MS (ESI⁻): 463</p>
11	11		<p>NMR2: 1.03–1.21 (2H, m), 1.35–1.85 (10H, m), 2.24–2.42 (1H, m), 2.52–2.64 (1H, m), 2.91 (2H, brs), 2.97–3.08 (1H, m), 3.89 (4H, d, J = 5.5 Hz), 6.74 (1H, s), 7.14 (1H, d, J = 10.6 Hz), 7.47 (2H, d, J = 6.6 Hz), 8.02 (2H, d, J = 6.6 Hz), 8.79 (1H, brs); MS(ESI⁺): 477</p>
12	12		<p>NMR1: 1.05–1.19 (4H, m), 1.44–1.56 (4H, m), 1.65–1.80 (4H, m), 2.38–2.48 (1H, m), 2.88–2.97 (1H, m), 4.55 (1H, dd, J = 8.4, 6.2 Hz), 4.83 (1H, dd, J = 8.4, 8.4 Hz), 5.87 (1H, dd, J = 8.4, 6.2 Hz), 6.88 (1H, d, J = 10.3 Hz), 7.45–7.51 (3H, m), 7.91 (2H, d, J = 8.2 Hz); MS(ESI⁺): 489</p>
68	6		<p>NMR1: 0.66 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.00–1.33 (4H, m), 1.41–1.84 (10H, m), 2.33–2.48 (1H, m), 2.85–3.00 (1H, m), 3.48–3.63 (2H, m), 4.51 (1H, dd, J = 5.7, 5.7 Hz), 4.67 (1H, s), 6.82 (1H, d, J = 10.4 Hz), 6.92 (1H, s), 7.48 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.3 Hz); MS (ESI⁺): 491</p>

[0121] [表24]

69	11		MS(FAB ⁺): 477
70	11		NMR2: 1.11–2.35 (14H, m), 2.54–2.67 (3H, m), 3.55–3.69 (4H, m), 6.62 (1H, s), 7.15 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.47 (2H, d, J = 7.5 Hz), 8.01 (2H, d, J = 7.5 Hz); MS (ESI ⁺): 491
71	11		NMR2: 0.86–2.03 (13H, m), 2.22–2.33 (2H, m), 2.55–2.63 (1H, m), 3.21–3.24 (1H, m), 3.81–3.85 (1H, m), 4.88–4.93 (1H, m), 6.85 (1H, s), 7.20 (1H, d, J = 10.5 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.03 (2H, d, J = 8.7 Hz); MS (ESI ⁺): 477
72	11		MS(ESI ⁺): 491
73	6		NMR2: 1.18–3.01 (18H, m), 3.56–3.60 (1H, m), 3.79–3.82 (1H, m), 3.89–3.98 (1H, m), 6.89 (1H, s), 7.17 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.46 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.00 (2H, d, J = 7.8 Hz); MS (ESI ⁻): 489
74	6		NMR2: 0.87–2.50 (19H, m), 3.54–3.59 (1H, m), 3.76–3.83 (2H, m), 6.79 (1H, s), 7.58 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.85 (2H, d, J = 7.5 Hz); MS (ESI ⁻): 477

[0122] [表25]

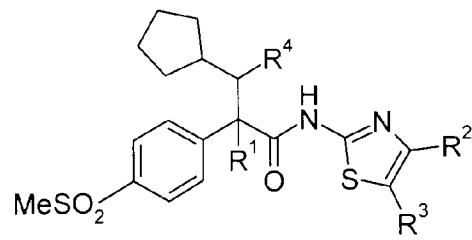
13	13		NMR1: 1.00–1.20 (4H, m), 1.40–1.83 (8H, m), 2.30–2.47 (1H, m), 2.86–2.98 (1H, m), 3.42–3.51 (1H, m), 3.61–3.72 (1H, m), 4.50–4.60 (1H, m), 4.65 (1H, t, J = 5.88 Hz), 5.25 (1H, d, J = 4.76 Hz), 6.84 (1H, d, J = 10.28 Hz), 6.94 (1H, s), 7.47 (2H, d, J = 8.24 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.24 Hz), 12.27 (1H, s); MS(FAB+): 463
75	6		NMR2: 0.86–2.39 (12H, m), 3.05–3.14 (2H, m), 3.43–3.55 (2H, m), 4.54 (1H, br), 5.75–5.77 (1H, m), 6.81 (1H, s), 7.17 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.1 Hz); MS (ESI+): 466
76	6		NMR2: 0.85–1.76 (18H, m), 2.26–2.36 (1H, m), 2.54–2.63 (1H, m), 4.29 (1H, s), 6.88 (1H, s), 7.20 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.02 (2H, d, J = 8.4 Hz); MS (ESI-): 489
77	11		NMR2: 1.12–1.78 (13H, m), 2.26–2.38 (1H, m), 2.58–2.67 (1H, m), 4.80 (2H, s), 7.20 (1H, d, J = 10.5 Hz), 7.48 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.05 (2H, d, J = 7.8 Hz), 9.10 (1H, br); MS (ESI+): 461
78	10		MS (ESI+): 531
79	10		MS(ESI+): 671

80	10		MS(ESI+): 561
81	10		MS(FAB+): 561
82	10		MS(ESI+): 575
83	10		MS (ESI+): 575
84	10		NMR2: 1.16-2.31 (21H, m), 2.57-2.65 (1H, m), 3.94-4.16 (2H, m), 5.87-5.91 (1H, m), 6.92 (1H, s), 7.20 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.03 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.48 (1H, br)
85	10		MS (ESI+): 531

[0124] [表27]

86	10		NMR2: 0.85–2.49 (25H, m), 3.71–3.76 (1H, m), 3.92–3.97 (1H, m), 4.10–4.22 (1H, m), 6.89 (1H, s), 7.51–7.57 (2H, m), 7.85–7.88 (2H, m), 9.46 (1H, br)
87	10		MS (ESI+): 506
14	14		MS (ESI-): 529
15	15		MS (ESI+): 503
88	13		NMR2 : 1.03–1.20 (2H, m), 1.35–1.87 (10H, m), 2.20–2.40 (1H, m), 2.54–2.94 (2H, m), 3.58–3.87 (3H, m), 4.54–4.64 (1H, m), 6.87 (1H, s), 7.16 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.28 Hz), 8.00 (2H, d, J = 8.28 Hz); MS (ESI+) : 463 ; $[\alpha]_D^{23.9} = -16.9^\circ$ (c=0.75)
89	10		NMR2: 1.10–1.22 (2H, m), 1.30–1.80 (10H, m), 2.20–2.40 (1H, m), 2.52–2.66 (1H, m), 4.74–4.82 (2H, m), 6.39–6.46 (1H, m), 7.09 (1H, s), 7.20 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.35–7.58 (8H, m), 7.92–8.10 (6H, m)

[0125] [表28]

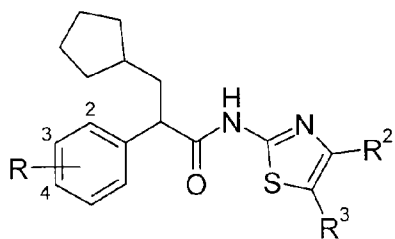


No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1	F	H	H	H
2	F		H	H
3	F	H	Me	H
4	F	H	Cl	H
5	F	H	F	H
6	H	Me		F

[0126] [表29]

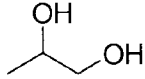
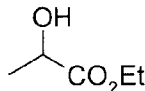
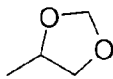
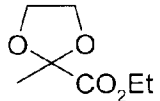
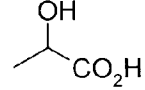
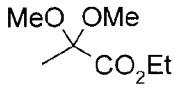
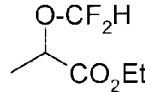
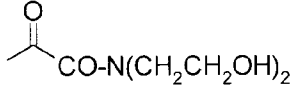
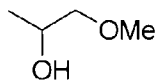
No	Str	No	Str
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19			

[0127] [表30]



No	R	R ²	R ³
20	3-MeSO ₂ -		H
21	4-MeSO ₂ -		H
22	4-MeSO ₂ -		Me
23	3-MeSO ₂ -		H
24	4-MeSO ₂ -		H
25	4-MeSO ₂ -		Me
26	3-MeSO ₂ -		H
27	4-MeSO ₂ -		H
28	4-MeSO ₂ -		-CH ₂ OMe
29	3-F-4-MeSO ₂ -		H
30	4-MeSO ₂ -		H
31	4-MeSO ₂ -		Cl
32	3-MeSO ₂ -		H
33	4-MeSO ₂ -		H
34	3-CF ₃ -4-MeSO ₂ -		H
35	3-MeSO ₂ -		H
36	4-MeSO ₂ -		H
37	3-Cl-4-MeSO ₂ -		H
38	4-MeS-		H
39	4-MeSO-		H
40	4-MeSO ₂ -		H
41	3-NO ₂ -4-MeSO ₂ -		H
42	4-MeSO ₂ -		H
43	4-CF ₃ SO ₂ -		H
44	4-MeSO ₂ -		H
45	4-EtSO ₂ -		H
46	4-iPrSO ₂ -		H

[0128] [表31]

47	4-MeSO ₂ -O-		H
48	4-NC-		H
49	4-F ₃ C-		H
50	4-MeS-		H
51	4-MeSO ₂ -O-		H
52	4-NC-		H
53	4-CF ₃ CO-		H
54	4-MeSO ₂ -		H
55	4-MeSO ₂ -		Me
56	4-MeSO ₂ -		H
57	4-MeSO ₂ -		Me
58	4-MeSO ₂ -		H
59	4-MeSO ₂ -		Me
60	4-MeSO ₂ -		H
61	4-MeSO ₂ -		Me
62	4-MeSO ₂ -		H
63	4-MeSO ₂ -		Me
64	4-MeSO ₂ -		H
65	4-MeSO ₂ -		Me
66	4-MeSO ₂ -	H	
67	4-MeSO ₂ -	Me	

産業上の利用可能性

[0129] 本発明化合物は、GK活性化作用を有することから、糖尿病、特に2型糖尿病の治療並びに予防薬として有用である。また糖尿病の合併症である腎症、網膜症、神経障害、末梢循環障害、脳血管障害、虚血性心疾患、動脈硬化症の治療並びに予防薬として有用である。更に過食を抑制することにより、肥満、メタボリックシンドロームの治療並びに予防薬としても有用である。

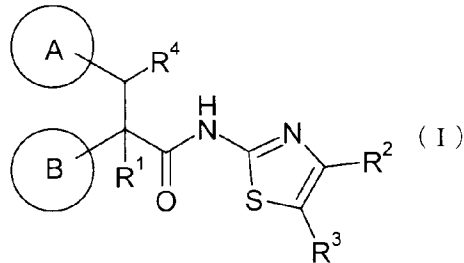
配列表フリーテキスト

[0130] 以下の配列表の数字見出し<223>には、「Artificial Sequence」の説明を記載する。具体的には、配列表の配列番号1及び2の配列で表される塩基配列は、人工的に合成したプライマー配列である。

請求の範囲

[1] 下記式(I)で示されるチアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

[化10]



(式中の記号は以下の意味を示す。

A:それぞれ置換されていてもよいシクロアルキル又はシクロアルケニル、

B:1又は2個の置換基で置換されていてもよい、フェニル、ピリジル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、キナゾリニル及びシンノリニルから選択される基、

R¹: -H、ハロゲン又は-R⁰、

R⁴: -H、-OH又はハロゲン、

或いは、R¹及びR⁴が一体となって結合、

R²及びR³:同一又は互いに異なって、下記(i)又は(ii)から選択される基、

(i): -CH(OR^A)-R^B、-CO-CO-NR^CR^D、-CO-CO-NR^C-OR^D、-CO-低級アルキレン-OR^B、-C(OR^B)(OR^F)-R^B、-C(OR^B)(OR^F)-R⁰、-C(R^G)(OR^B)-CH(OR^F)-R^C、-C(R^G)(OR^B)-C(R⁰)(OR^F)-R^C、-CH(OR^B)-CH(OR^F)-R^B、-C(R^G)(OR^B)-低級アルキレン-OR^F、-CH(CH₂OR^B)-CH₂OR^F、-C(R^G)(CH₂OR^B)-CH₂OR^F、-低級アルキレン-C(R^G)(OR^B)-CH(OR^F)-R^C、-低級アルキレン-C(R^G)(OR^B)-C(R⁰)(OR^F)-R^C、-低級アルキレン-CH(CH₂OR^B)-CH₂OR^F及び/又は-低級アルキレン-C(R^G)(CH₂OR^B)-CH₂OR^F、

(ii): -H、-ハロゲン、-NO₂、-CN、-R⁰、-CO-CO₂H、-CO-CO-OR⁰、-ハロゲン低級アルキル、-低級アルキレン-OR^A及び/又は-低級アルキレン-NR^CR^D、

R^A:同一又は互いに異なって、-H、-R⁰、-ハロゲン低級アルキル又は-低級アルキレン-アリール、

R^B: -CO₂H、-CO₂R⁰、-CO-NR^CR^D、-CO-NR^C-OR^D、-低級アルキレン-NR^CR^D、-低級アルキレン-OR^A、-低級アルキレン-CO₂R⁰、-低級アルキレン-CO-NR^CR^D又は-低

級アルキレン-CO-NR^C-OR^D、

R^C及びR^D:同一又は互いに異なって、-H、-R⁰、-低級アルキレン-N(R^A)₂、-低級アルキレン-OR^A、-低級アルキレン-CO₂H、-低級アルキレン-CO₂R⁰又は-低級アルキレン-CO-N(R^A)₂、

R^E及びR^F:同一又は互いに異なって、R^Aに記載の基、-C(O)-R⁰又は-C(O)-アリアル、あるいは、R^E及びR^Fが一体となって、低級アルキレン又は-C(O)-

R^G:H、-R⁰又はシクロアルキル、

R⁰:同一又は互いに異なって、低級アルキル。

但し、1)Bが置換されていてもよいフェニル又はピリジルであり、かつ、2)R¹がH、或いは、R¹及びR⁴が一体となって結合であるとき、R²又はR³の少なくとも一方は(i)から選択される基。

[2] R¹及びR⁴がともにH、又は、R¹及びR⁴が一体となって結合である請求の範囲1記載の化合物。

[3] AがC₅₋₆シクロアルキルである請求の範囲2記載の化合物。

[4] Bが、-R⁰、ハロゲン低級アルキル、ハロゲン、-OR⁰、-CN、-NO₂、-CHO、-CO₂H、-CO₂R⁰、-CO-R⁰、-CO-炭化水素環、-CO-ヘテロ環、-SO₂R⁰、-SO₂-ハロゲン低級アルキル、-SO₂-炭化水素環及び-SO₂-ヘテロ環からなる群より選択される1又は2個の置換基で置換されたフェニルである請求の範囲3記載の化合物。

[5] R²及びR³の一方がH、低級アルキル又はハロゲンであり、他方が-CH(OR^A)-R^B、-C(OR^E)(OR^F)-R^B、-C(OR^E)(OR^F)-R⁰、-C(R^G)(OR^E)-CH(OR^F)-R^C、-低級アルキレン-C(R^G)(CH₂OR^E)-CH₂OR^F又は-CO-低級アルキレン-OR^Eである請求の範囲4記載の化合物。

[6] Bが、-SO₂R⁰、-SO₂-ハロゲン低級アルキル及び-SO₂-シクロアルキルからなる群より選択される1個の置換基で置換され、さらに-R⁰及びハロゲンからなる群より選択される1個の置換基で置換されていてもよいフェニルである請求の範囲5記載の化合物。

[7] R²及びR³の一方がHであり、他方が-CH(OH)-CH₂OH、-C(R⁰)(OH)-CH₂OH、-CH(OR⁰)-CH₂OH、-CH(OR⁰)-CH₂OR⁰、-CH₂-CH(CH₂OH)-CH₂OH又は-CO-CH₂OHである請求の範囲6記載の化合物。

- [8] (2E)-3-シクロペンチル-N-[4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]アクリルアミド、
 (2E)-3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-N-[4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]アクリルアミド、
 (2R)-3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-N-[4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]プロパンアミド、
 (2E)-3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-N-[4-(1,2-ジヒドロキシ-1-メチルエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]アクリルアミド、
 (2E)-2-[4-(シクロブチルスルホニル)フェニル]-3-シクロペンチル-N-[4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]アクリルアミド、
 (2E)-3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-N-[4-[3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロピル]-1,3-チアゾール-2-イル]アクリルアミド、
 (2E)-3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-N-[4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]アクリルアミド、
 (2E)-2-[4-(シクロブチルスルホニル)フェニル]-3-シクロペンチル-N-[4-(1,2-ジヒドロキシ-1-メチルエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]アクリルアミド
 (2R)-3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-N-[4-(1,2-ジヒドロキシ-1-メチルエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]プロパンアミド、
 (2E)-3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-N-[4-[(1S)-1,2-ジヒドロキシエチル]-1,3-チアゾール-2-イル]アクリルアミド、及び、
 (2E)-3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-N-(4-グリコロイル-1,3-チアゾール-2-イル)アクリルアミド
 からなる群より選択される請求の範囲1記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

- [9] 請求の範囲1記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。

- [10] GK活性化剤である請求の範囲9記載の医薬組成物。

- [11] 糖尿病予防及び／又は治療薬である請求の範囲9記載の医薬組成物。

- [12] 2型糖尿病予防及び／又は治療薬である請求の範囲11記載の医薬組成物。
- [13] 肥満予防及び／又は治療薬である請求の範囲9記載の医薬組成物。
- [14] メタボリックシンドローム予防及び／又は治療薬である請求の範囲9記載の医薬組成物。
- [15] GK活性化剤、糖尿病、肥満又はメタボリックシンドローム予防及び／または治療薬の製造のための、請求の範囲1記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩の使用。
- [16] 請求の範囲1記載の化合物またはその塩の治療有効量を患者に投与することを含む、糖尿病、肥満またはメタボリックシンドロームの予防及び／又は治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/317102

<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <i>C07D277/20(2006.01) i, A61K31/426(2006.01) i, A61K31/4709(2006.01) i, A61K31/517(2006.01) i, A61P3/10(2006.01) i, A61P43/00(2006.01) i, C07D277/44(2006.01) i, C07D277/56(2006.01) i, C07D417/04(2006.01) i,</i> According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>								
<p>B. FIELDS SEARCHED</p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) <i>C07D277/20, A61K31/426, A61K31/4709, A61K31/517, A61P3/10, A61P43/00, C07D277/44, C07D277/56, C07D417/04, C07D417/12</i></p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006</p> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Caplus (STN) , REGISTRY (STN) , WPI (DIALOG)</p>								
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width:10%;">Category*</th> <th style="width:70%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width:20%;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td align="center">Y</td> <td> WO 2004/052869 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) , 24 June, 2004 (24.06.04) , Claims 1, 75, 76; Par. Nos. [0155] to [0160]; examples 54, 81 & US 2004/0147748 A1 & AU 2003292229 A1 & NO 200502555 A & EP 1572670 A1 & BR 200317268 A & TW 200426139 A & MX 2005006250 A1 & ZA 200504474 A & JP 2006-510650 A & CN 1726197 A </td> <td align="center">1-15</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	WO 2004/052869 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) , 24 June, 2004 (24.06.04) , Claims 1, 75, 76; Par. Nos. [0155] to [0160]; examples 54, 81 & US 2004/0147748 A1 & AU 2003292229 A1 & NO 200502555 A & EP 1572670 A1 & BR 200317268 A & TW 200426139 A & MX 2005006250 A1 & ZA 200504474 A & JP 2006-510650 A & CN 1726197 A	1-15
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.						
Y	WO 2004/052869 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) , 24 June, 2004 (24.06.04) , Claims 1, 75, 76; Par. Nos. [0155] to [0160]; examples 54, 81 & US 2004/0147748 A1 & AU 2003292229 A1 & NO 200502555 A & EP 1572670 A1 & BR 200317268 A & TW 200426139 A & MX 2005006250 A1 & ZA 200504474 A & JP 2006-510650 A & CN 1726197 A	1-15						
<p><input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.</p>								
<p>* Special categories of cited documents:</p> <table style="width:100%;"> <tr> <td style="width:50%;"> "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td style="width:50%;"> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family				
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family							
Date of the actual completion of the international search 07 November, 2006 (07.11.06)		Date of mailing of the international search report 14 November, 2006 (14.11.06)						
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer						
Facsimile No.		Telephone No.						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/317102

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2003/095438 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 20 November, 2003 (20.11.03), Claim 8; Par. No. [0012]; examples & US 2003/0225283 A1 & AU 2003232204 A1 & EP 1501815 A1 & BR 200309546 A & NO 200404534 A & KR 2004104633 A & MX 2004010605 A1 & TW 200402418 A & CN 1649859 A & JP 2005-535589 A & US 2006/0178429 A1 & US 7105671 B2	1-15
Y	US 2004/0186290 A1 (MATTHEW C. T. F.), 23 September, 2004 (23.09.04), Claim 11; Par. Nos. [0083] to [0091]; table 6 & WO 2004/072066 A1 & EP 1594863 A1	1-15
A	JP 2004-521095 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 15 July, 2004 (15.07.04), & WO 2002/048106 A2 & US 2002/0082260 A1 & AU 200238415 A & US 6482951 B2 & NO 200302674 A & EP 1349856 A2 & KR 2003064817 A & CZ 200301882 A3 & BR 200116169 A & SK 200300873 A3 & CN 1481382 A & HU 200400587 A2 & MX 2003005170 A1 & NZ 526236 A & RU 2249590 C2 & EP 1349856 B1 & DE 60111570 E & IN 200300924 P4 & ZA 200304265 A & ES 2243578 T3 & DE 60111570 T2 & MX 232748 B	1-15
A	WO 2004/063194 A1 (ELI LILLY AND CO.), 29 July, 2004 (29.07.04), & AU 2003294376 A1	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/317102

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D417/12(2006.01) i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/317102

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 16

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The invention as set forth in claim 16 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search (Article 17(2)(a)(i) of the PCT, Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT).

2. Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/317102

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.b of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, the international search was carried out on the basis of:

a. type of material

a sequence listing

table(s) related to the sequence listing

b. format of material

in written format

in computer readable form

c. time of filing/furnishing

contained in the international application as filed

filed together with the international application in computer readable form

furnished subsequently to this Authority for the purposes of search

2. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

Although this international application includes a nucleotide sequence, the international search was carried out without retrieval for the sequence itself.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D277/20(2006.01)i, A61K31/426(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/517(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D277/44(2006.01)i, C07D277/56(2006.01)i, C07D417/04(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D277/20, A61K31/426, A61K31/4709, A61K31/517, A61P3/10, A61P43/00, C07D277/44, C07D277/56, C07D417/04, C07D417/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2006年
日本国実用新案登録公報	1996-2006年
日本国登録実用新案公報	1994-2006年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus(STN), REGISTRY(STN), WPI(DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 2004/052869 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2004.06.24 Claim 1, 75, 76, [0155]-[0160], Example 54, 81 & US 2004/0147748 A1 & AU 2003292229 A1 & NO 200502555 A & EP 1572670 A1 & BR 200317268 A & TW 200426139 A & MX 2005006250 A1 & ZA 200504474 A & JP 2006-510650 A & CN 1726197 A	1-15

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
07.11.2006

国際調査報告の発送日
14.11.2006

国際調査機関の名称及びあて先
 日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
 4C 3759
 瀏野 留香
 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 2003/095438 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2003. 11. 20 Claim 8, [0012], Example & US 2003/0225283 A1 & AU 2003232204 A1 & EP 1501815 A1 & BR 200309546 A & NO 200404534 A & KR 2004104633 A & MX 2004010605 A1 & TW 200402418 A & CN 1649859 A & JP 2005-535589 A & US 2006/0178429 A1 & US 7105671 B2	1-15
Y	US 2004/0186290 A1 (MATTHEW C. T. F.) 2004. 09. 23 Claim 11, [0083]-[0091], TABLE 6 & WO 2004/072066 A1 & EP 1594863 A1	1-15
A	JP 2004-521095 A (エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー) 2004. 07. 15 & WO 2002/048106 A2 & US 2002/0082260 A1 & AU 200238415 A & US 6482951 B2 & NO 200302674 A & EP 1349856 A2 & KR 2003064817 A & CZ 200301882 A3 & BR 200116169 A & SK 200300873 A3 & CN 1481382 A & HU 200400587 A2 & MX 2003005170 A1 & NZ 526236 A & RU 2249590 C2 & EP 1349856 B1 & DE 60111570 E & IN 200300924 P4 & ZA 200304265 A & ES 2243578 T3 & DE 60111570 T2 & MX 232748 B	1-15
A	WO 2004/063194 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 2004. 07. 29 & AU 2003294376 A1	1-15

第 I 欄 ヌクレオチド又はアミノ酸配列 (第 1 ページの 1. b の続き)

1. この国際出願で開示されかつ請求の範囲に係る発明に必要なヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下に基づき国際調査を行った。

- a. タイプ 配列表
 配列表に関連するテーブル
- b. フォーマット 紙形式
 電子形式
- c. 提出時期 出願時の国際出願に含まれていたもの
 この国際出願と共に電子形式により提出されたもの
 出願後に、調査のために、この国際調査機関に提出されたもの

2. さらに、配列表又は配列表に関連するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

3. 補足意見：

この国際出願はヌクレオチド配列を含んでいるが、同配列そのものに基づく検索を行うまでもなく先行技術に関する調査を完了した。