(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4658607号
(P4658607)

(45)発行日　平成23年3月23日(2011.3.23)　(24)登録日　平成23年1月7日(2011.1.7)

(51)Int.Cl.		F I	
C07D 401/06	(2006.01)	C07D 401/06	CSP
C07D 403/06	(2006.01)	C07D 403/06	
C07D 471/10	(2006.01)	C07D 471/10	102
A61K 31/435	(2006.01)	A61K 31/435	
A61K 31/438	(2006.01)	A61K 31/438	

請求項の数 4　(全 61 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号	特願2004-544048 (P2004-544048)
(86)(22)出願日	平成15年9月27日 (2003.9.27)
(65)公表番号	特表2006-509734 (P2006-509734A)
(43)公表日	平成18年3月23日 (2006.3.23)
(86)国際出願番号	PCT/EP2003/010765
(87)国際公開番号	WO2004/035550
(87)国際公開日	平成16年4月29日 (2004.4.29)
審査請求日	平成18年9月7日 (2006.9.7)
(31)優先権主張番号	10247680.2
(32)優先日	平成14年10月12日 (2002.10.12)
(33)優先権主張国	ドイツ(DE)

前置審査

(73)特許権者　397056695
サノフィ－アベンティス・ドイチュラント・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング
ドイツ連邦共和国デー－６５９２９フランクフルト・アム・マイン．ブリユニングシユトラーセ５０
(74)代理人　100127926
弁理士　結田　純次
(74)代理人　100140132
弁理士　竹林　則幸
(72)発明者　シュテファン・ペトリ
ドイツ連邦共和国６５９２９フランクフルト．ヨハネスアレー１２

最終頁に続く

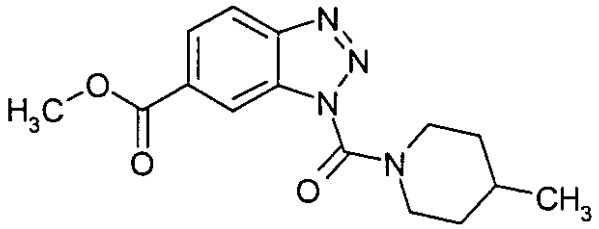
(54)【発明の名称】ホルモン感受性リパーゼの新規な二環式阻害剤

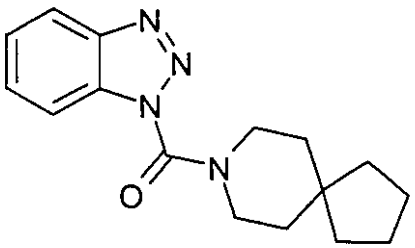
(57)【特許請求の範囲】

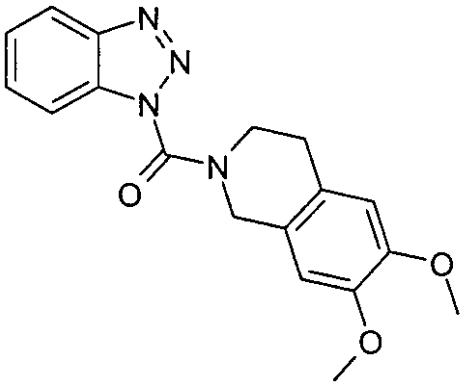
【請求項１】

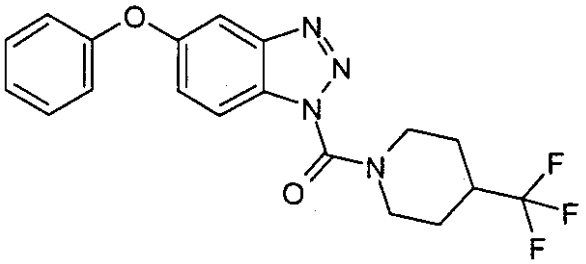
次の構造のベンゾトリアゾール。

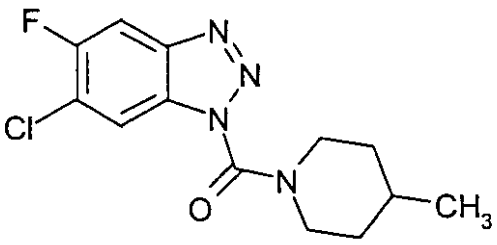
【化１】



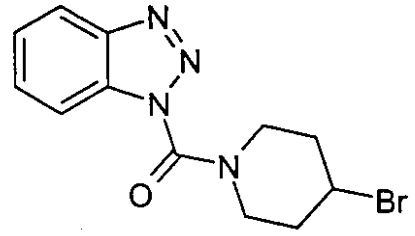


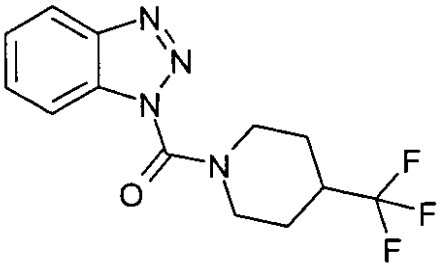


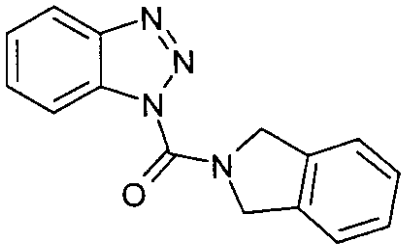


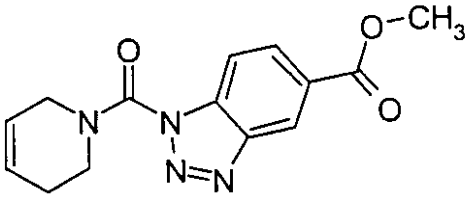


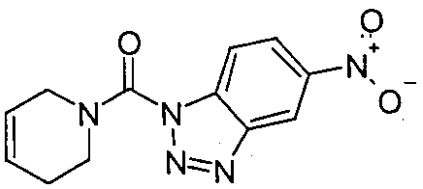
【化２】

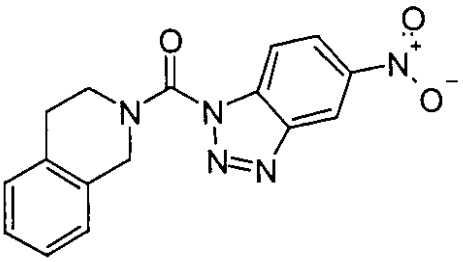




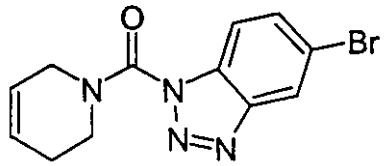


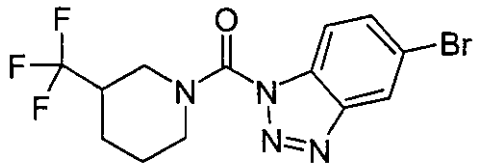


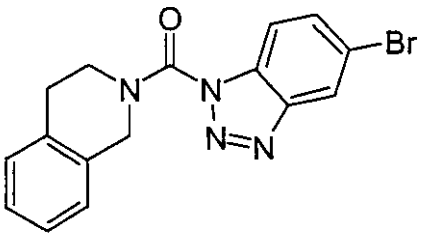


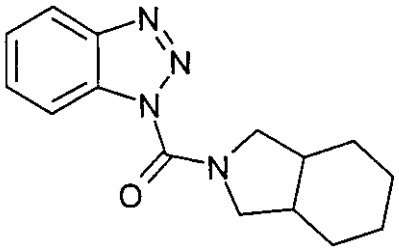


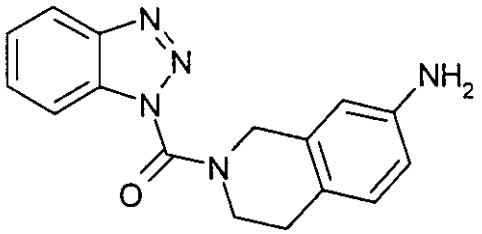
【化３】

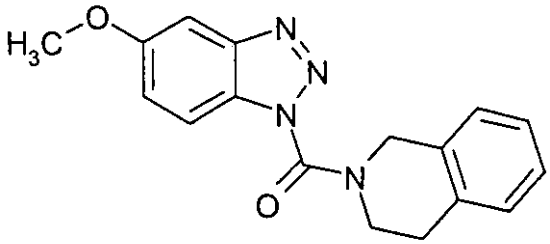




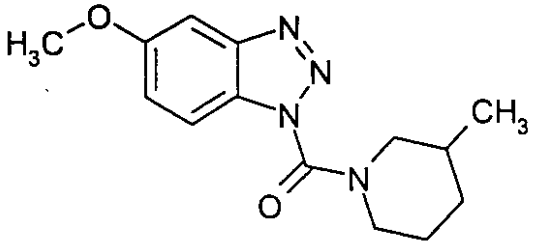


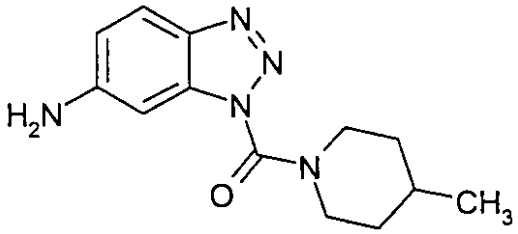


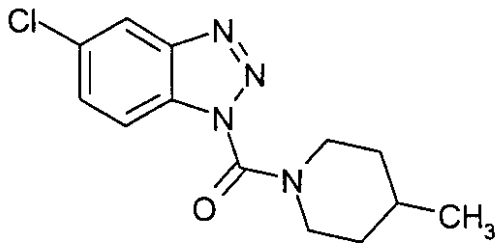


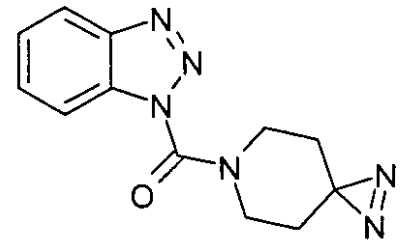


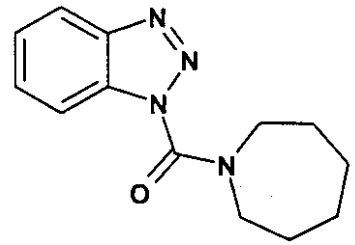
【化４】







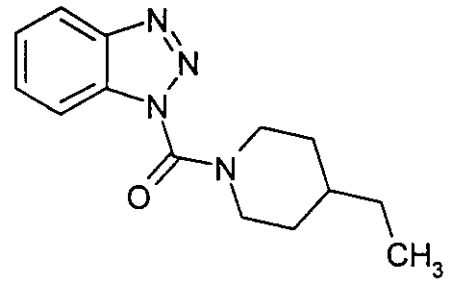


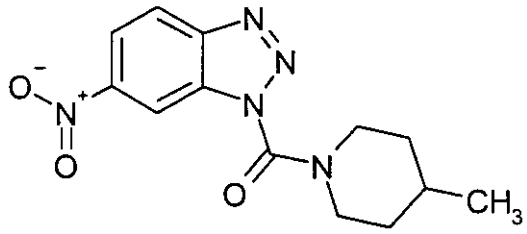


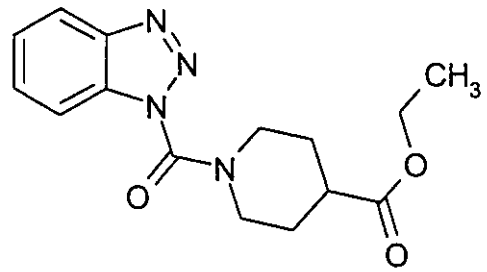
【請求項２】

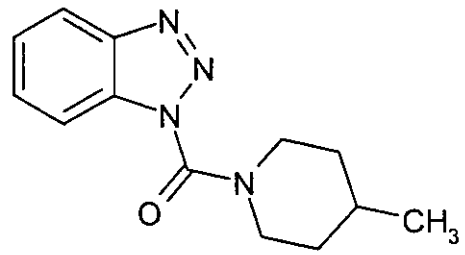
次の構造のベンゾトリアゾール。

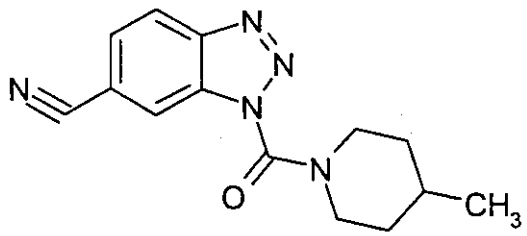
【化５】

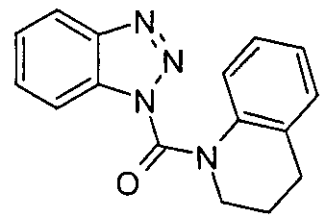




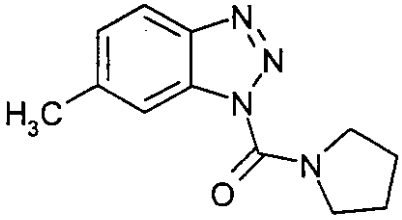


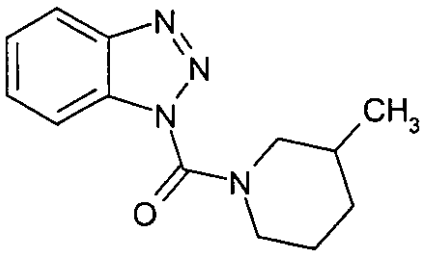


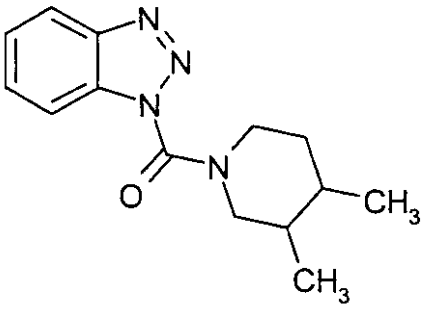


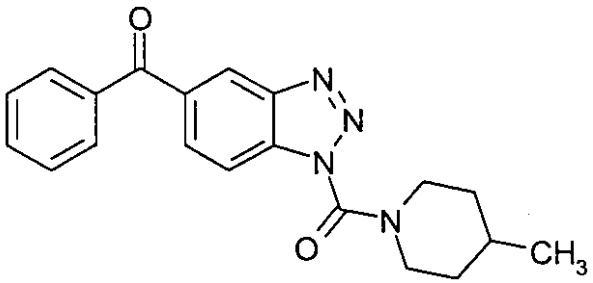


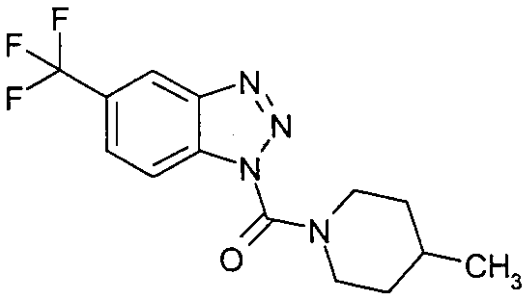
【化６】



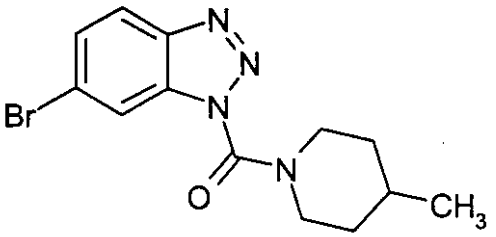


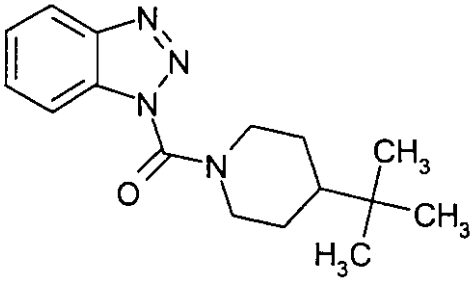


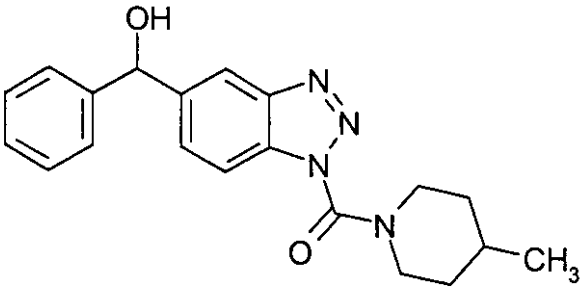


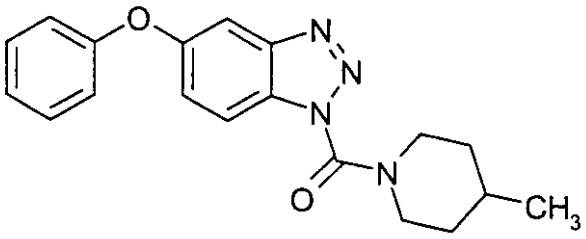


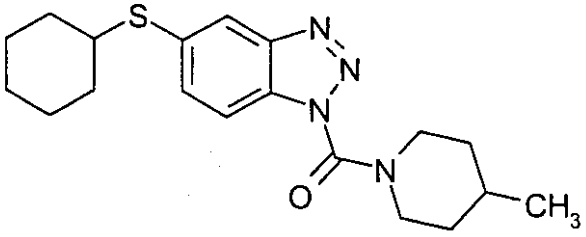
【化７】

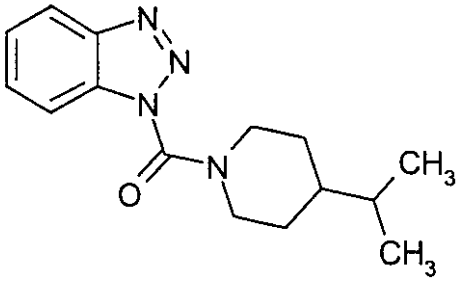




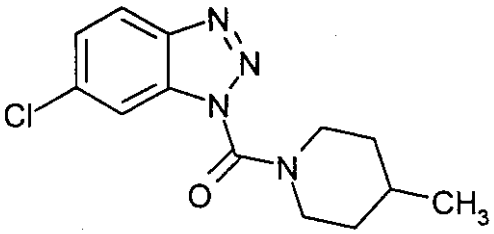


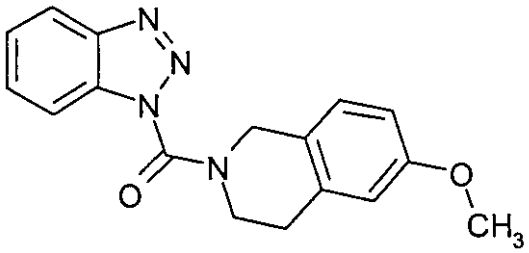


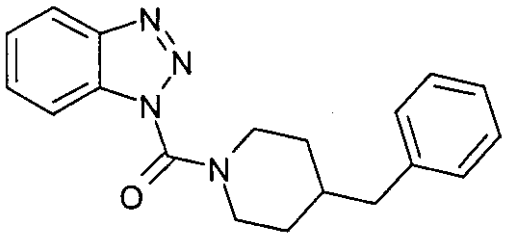


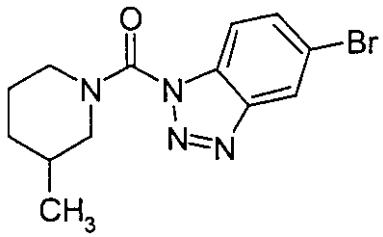


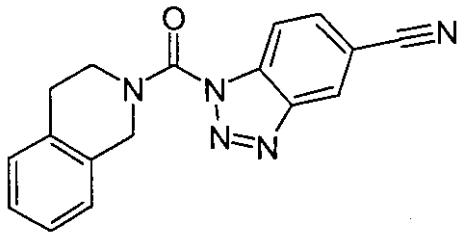
【化８】

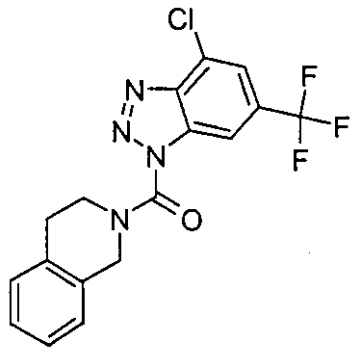




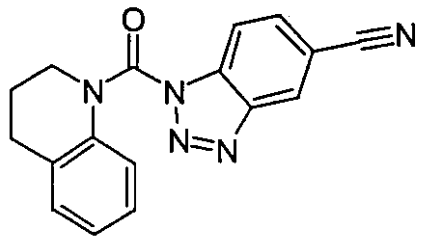


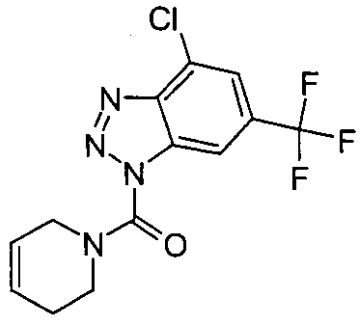


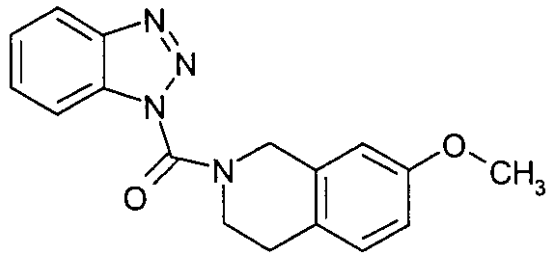


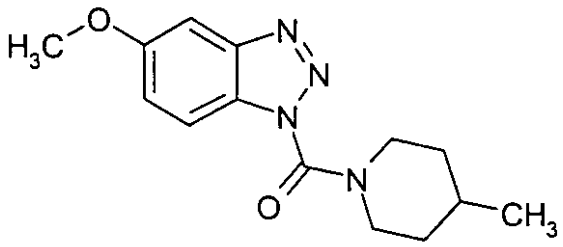


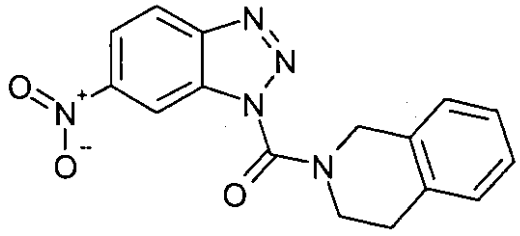
【化９】

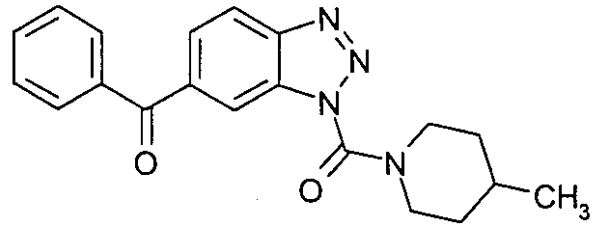




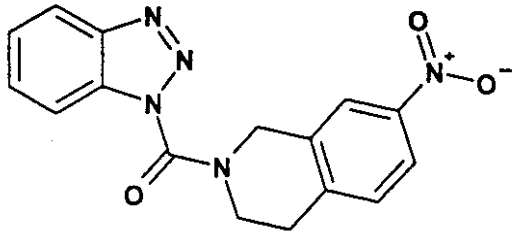


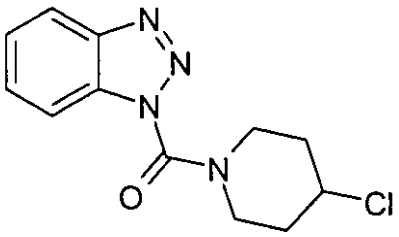


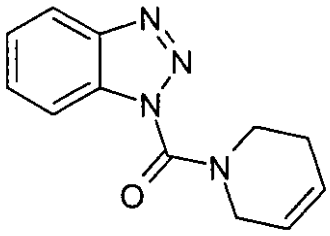




【化１０】

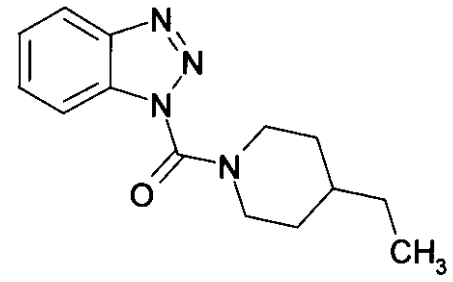


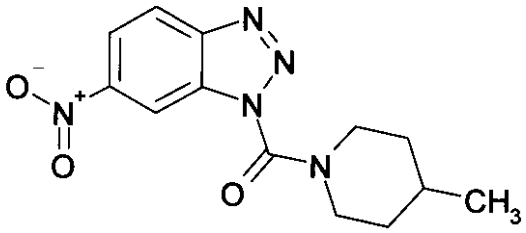


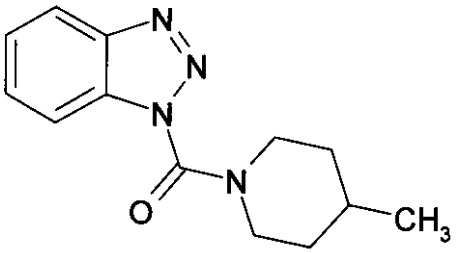


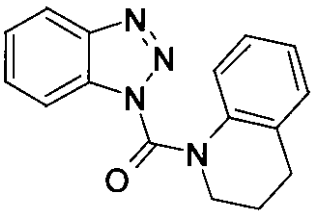
【請求項３】
請求項２に記載の次の構造を有するベンゾトリアゾール。

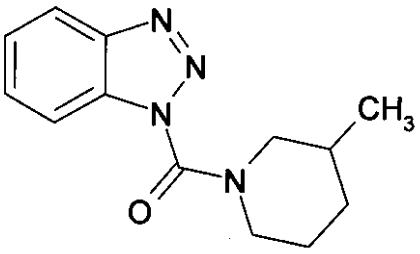
【化１１】

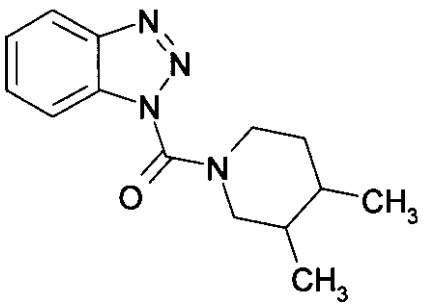




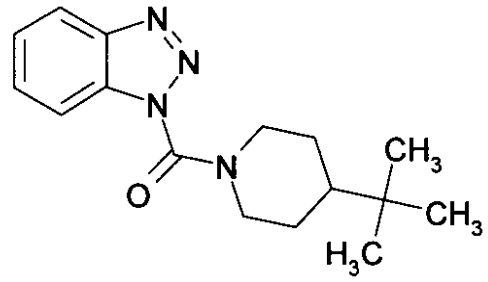


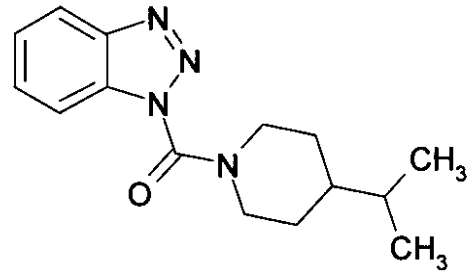


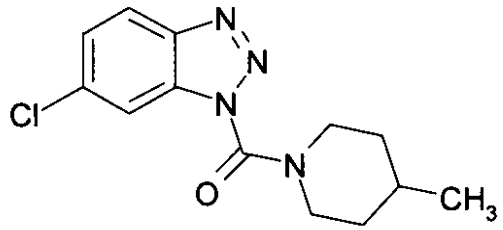


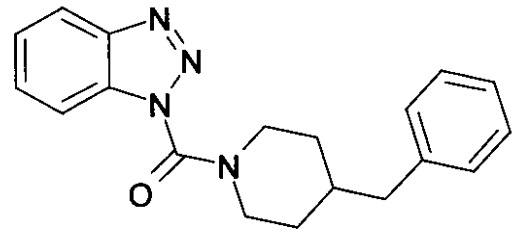


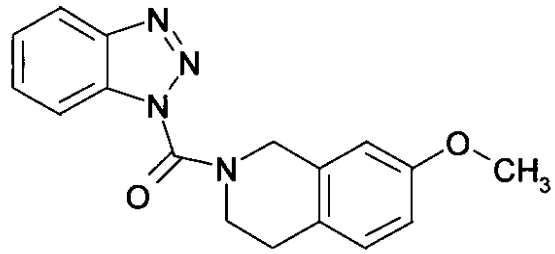
【化１２】

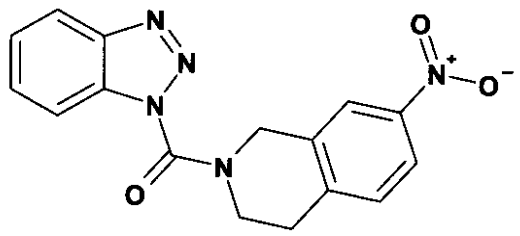




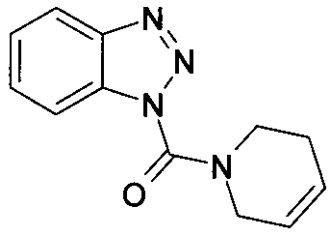








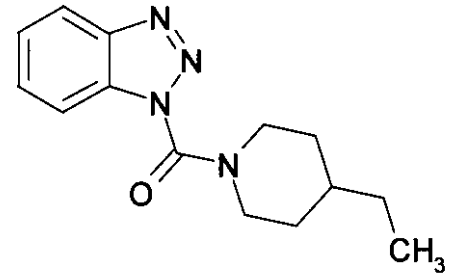
【化１３】

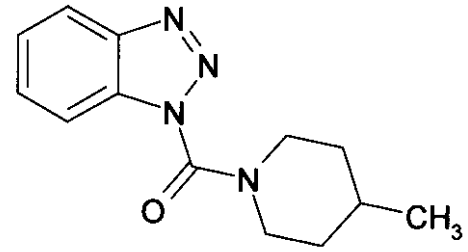


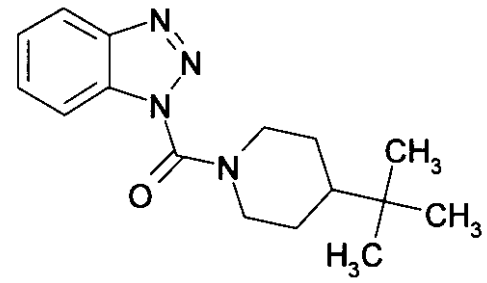
【請求項４】

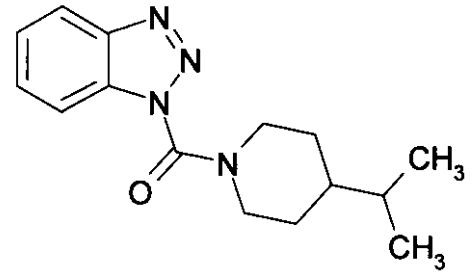
請求項３に記載の次の構造を有するベンゾトリアゾール。

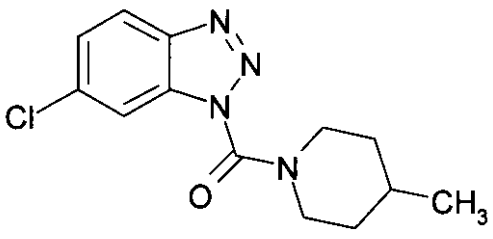
【化１４】



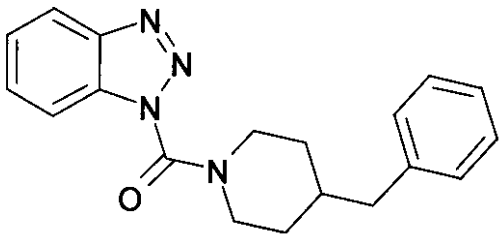


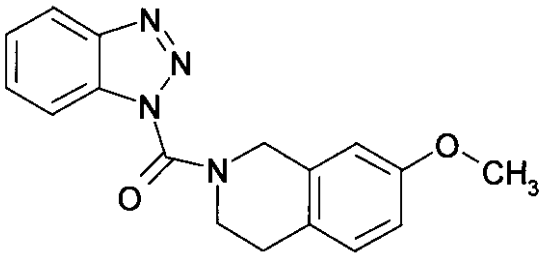






【化１５】





【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、ホルモン感受性リパーゼ（ＨＳＬ）に対して阻害作用を有する新規なベンゾトリアゾール化合物に関する。

【背景技術】

【０００２】

ベンゾトリアゾールは、例えば光化学（US 4,255,510、Kodak）またはオレキシンアンタゴニスト（WO 02/090355、SKB）のような幅広い分野で既に周知である。また、ベンゾトリアゾールを製造するための合成法は、KatritzkyらによりJ. Org. Chem. 1997, 62, 4155-4158において記載されている。また、リパーゼ阻害剤として使用するためのカルバメートは、例えばShamkant Patkarら, Paul Woolley, Steffen B. Petterson編, Lipase (1994) 207-227またはWO 03/051842で知られている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００３】

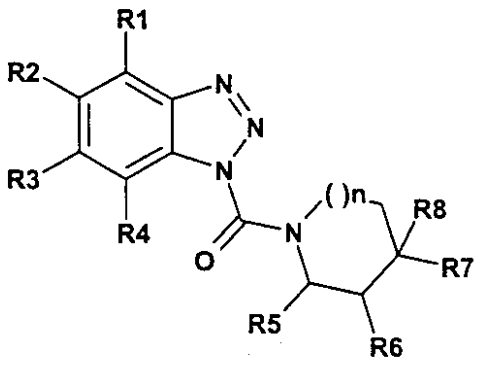
驚くべきことに、今回、本発明のベンゾトリアゾールがＨＳＬ、即ちホルモン感受性リパーゼに関して活性を示すことを明らかにすることができた。

【課題を解決するための手段】

【０００４】

本発明は、式Ｉ

【化１】



Ｉ

のベンゾトリアゾールに関し、
式中、Ｒ１～Ｒ８はＨであって、
ここで基Ｒ２またはＲ３のうちの１つは：
Ｂｒ、Ｃｌ、CH_3、ＣＮ、NH_2、NO_2、CF_3、OCH_3、フェノキシ、ベンゾイル、ＣＨ(ＯＨ)－フェニル、Ｓ－シクロヘキシル、ＣＯ－OCH_3であるか；
または、
この一連の基のうちの２個の置換基は：
Ｒ１はＣｌおよびＲ３はCF_3、または
Ｒ２はＦおよびＲ３はＣｌであり；
ｎは０、１または２の整数であり；そして、
置換基Ｒ６またはＲ７のうちの１つは：
Ｒ６はCH_3であって；
Ｒ７はCH_3、C_2H_5、$CH(CH_3)_2$、$C(CH_3)_3$、CF_3、Ｂｒ、Ｃｌ、ベンジルまたはＣＯ－OC_2H_5であるか；または、
Ｒ６とＲ７は共にCH_3であるか；または、
該環は、Ｒ６およびＲ７の代わりに２重結合を含んでよく、または
Ｒ５とＲ６またはＲ６とＲ７は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、ベンゾ－縮合環であってよく、またはｎが０である場合はシクロヘキサンジイルであってよく、Ｒ６／Ｒ７が閉環である場合は、この置換基は場合によりNH_2またはNO_2で１回、またはOCH_3で１回または２回置換されていてよく；そして、
Ｒ７とＲ８は一緒になって、シクロペンチル、ジアゼピンまたは＝CH_2であり；
ここで、Ｒ１～Ｒ５およびＲ８はＨであり、ｎは１であり、そしてＲ６／Ｒ７はベンゾ縮合している化合物、並びにＲ１、Ｒ３～Ｒ８はＨであり、Ｒ２はCH_3であり、そしてｎは１である化合物は除外される。

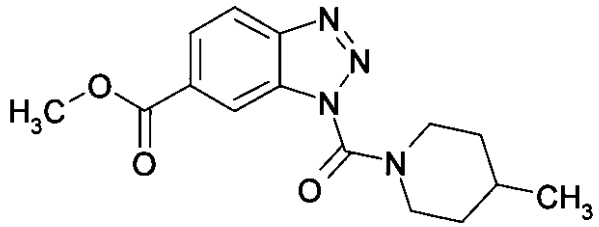
【０００５】
本発明は、ラセミ化合物、ラセミ混合物および純粋な光学異性体形態の式Ｉの化合物に関し、またそのジアステレオマーおよびその混合物に関する。
アルキル基は直鎖または分枝鎖のいずれかであってよい。ハロゲンはフッ素、塩素または臭素、特にフッ素または塩素である。

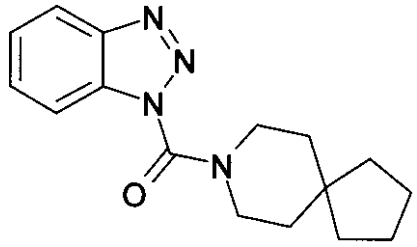
【０００６】
式中の基が以下の意味を有する式Ｉのベンゾトリアゾールが好ましい：
Ｒ１～Ｒ８はＨであって；
ここで基Ｒ２またはＲ３のうちの１つは：
Ｒ２はＢｒ、Ｃｌ、ＣＮ、NO_2、CF_3、OCH_3、フェノキシ、ベンゾイル、ＣＨ(ＯＨ)－フェニル、Ｓ－シクロヘキシル、ＣＯ－OCH_3であり；
Ｒ３はCH_3、ＣＮ、Ｂｒ、Ｃｌ、NH_2、NO_2、ベンゾイルである。

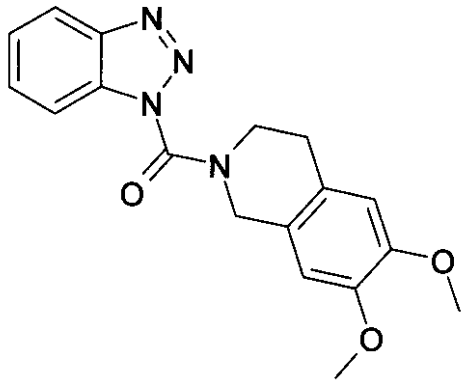
【０００７】
式中の基が以下の意味を有する式Ｉのベンゾトリアゾールが特に好ましい：
Ｒ１～Ｒ８はＨであって；
ここで基Ｒ２またはＲ３のうちの１つは：
Ｒ２はＢｒ、Ｃｌ、NO_2、OCH_3、フェノキシ、ＣＯ－OCH_3であり；
Ｒ３はNH_2であるか；または
この一連の基のうちの２個の置換基は：
Ｒ２はＦおよびＲ３はＣｌであり；
ｎは１または２の整数であり；そして、
置換基Ｒ６またはＲ７のうちの１つは：
Ｒ６はCH_3であって；
Ｒ７はCH_3、CF_3またはＢｒであるか；または、
該環は、Ｒ６およびＲ７の代わりに２重結合を含んでよく、または
Ｒ６とＲ７は、それらが結合している炭素原子と一緒になってベンゾ－縮合環であって

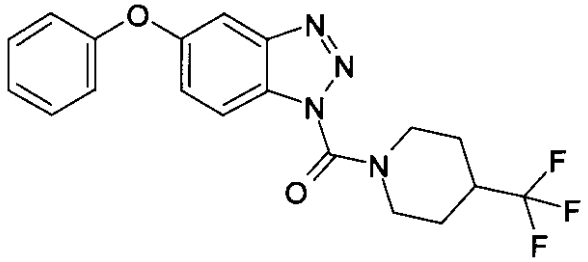
よく、該環は場合によりNH_2で１回、またはOCH_3で１回または２回置換されていてよく；そして、
Ｒ７とＲ８は一緒になってシクロペンチルであるか；または
ｎは整数０であり；そして
Ｒ６とＲ７は、それらが結合している炭素原子と一緒になってベンゾ－縮合環またはシクロヘキサンジイルであってよく；または
【０００８】
式中の基が以下の意味を有する式Ｉのベンゾトリアゾールが特に好ましい：
Ｒ１～Ｒ８はＨであって、
ここで基Ｒ２またはＲ３のうちの１つは：
Ｒ２はＢｒ、ＣＮ、CF_3、OCH_3、フェノキシ、ベンゾイル、ＣＨ(ＯＨ)－フェニル、Ｓ－シクロヘキシルであり；
Ｒ３はＣＮ、Ｂｒ、Ｃｌ、NO_2、ベンゾイルであるか；または
この一連の基のうちの２個の置換基は：
Ｒ１はＣｌおよびＲ３はCF_3であり；
ｎは整数１であり；そして、
置換基Ｒ６およびＲ７のうちの１つは：
Ｒ６はCH_3であって；
Ｒ７はCH_3、C_2H_5；$CH(CH_3)_2$、$C(CH_3)_3$、ベンジルまたは$CO-OC_2H_5$であるか；または、
Ｒ６とＲ７は共にCH_3であるか；または、
該環は、Ｒ６およびＲ７の代わりに２重結合を含んでよく、または
Ｒ５とＲ６またはＲ６とＲ７は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、ベンゾ－縮合環であってよく；
ここで、Ｒ１～Ｒ５およびＲ８はＨであり、ｎは１であり、そしてＲ６／Ｒ７はベンゾ縮合している化合物は除外される。
【０００９】
以下の構造のベンゾトリアゾール：

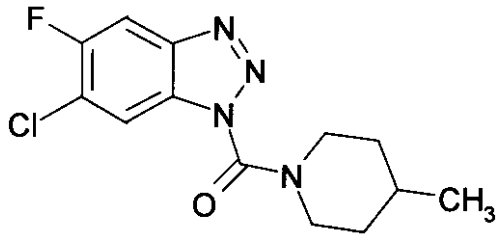
【化２】





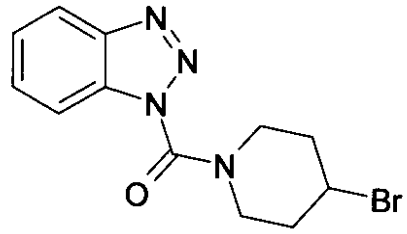


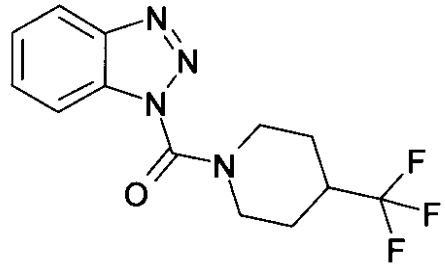


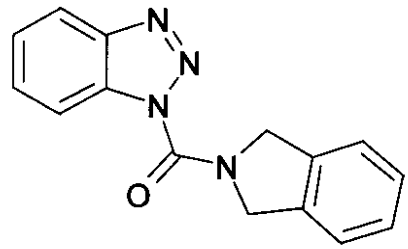


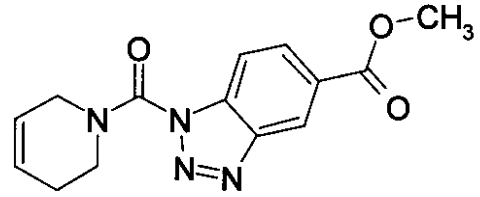
【００１０】

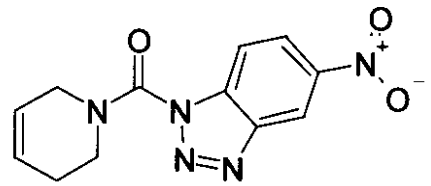
【化３】

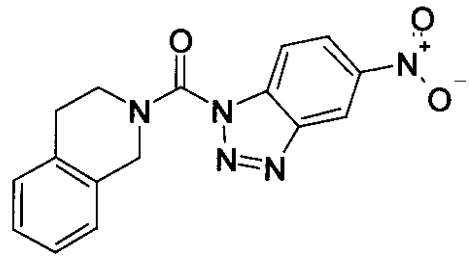






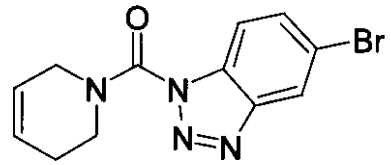


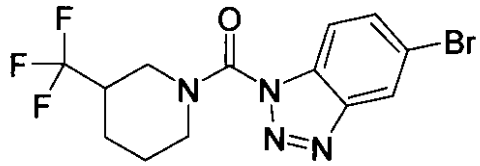


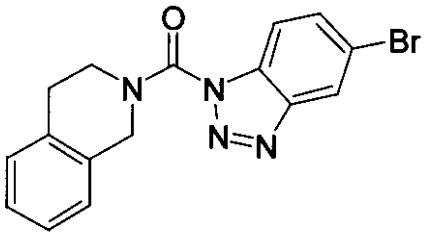


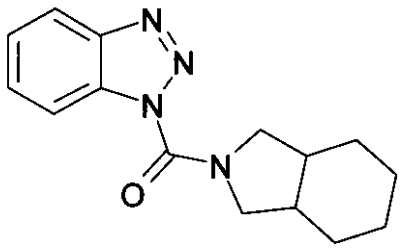
【００１１】

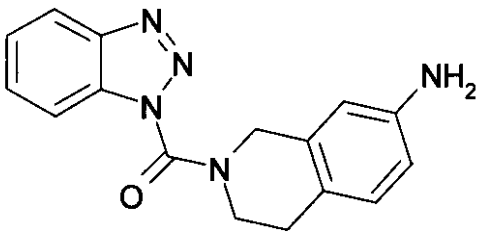
【化４】

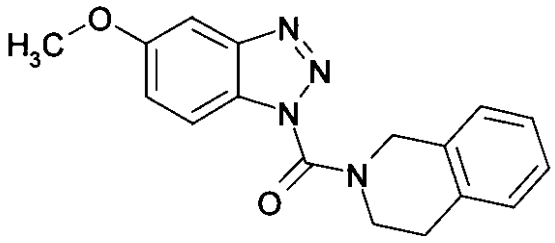






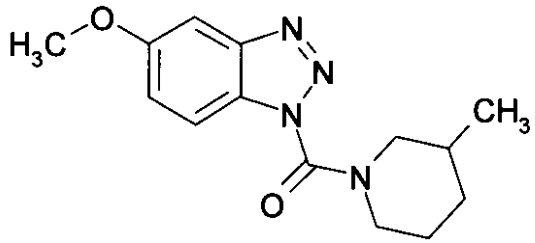


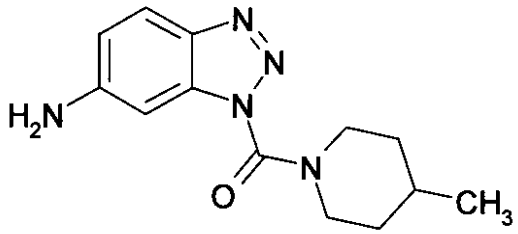


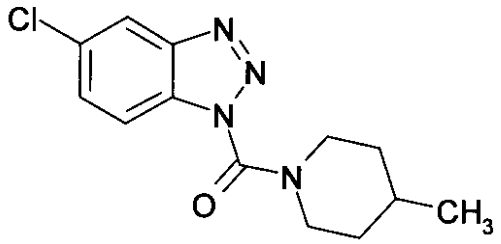


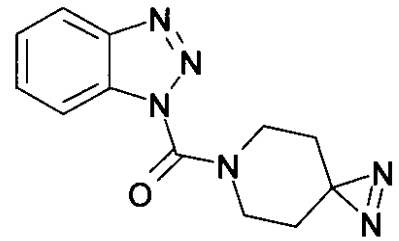
【００１２】

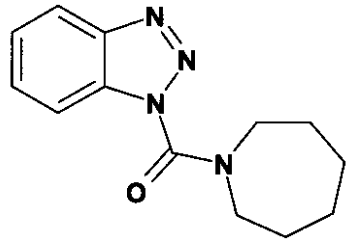
【化５】







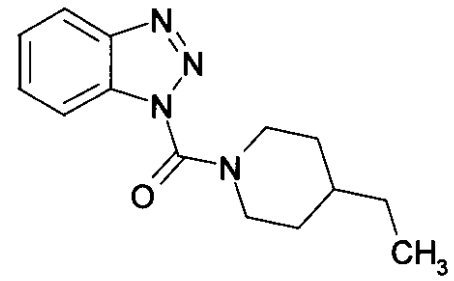


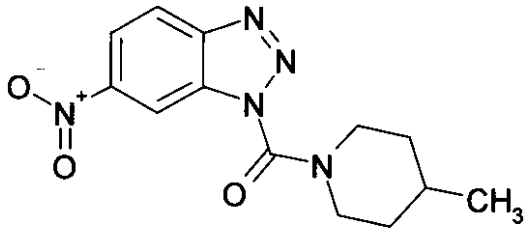


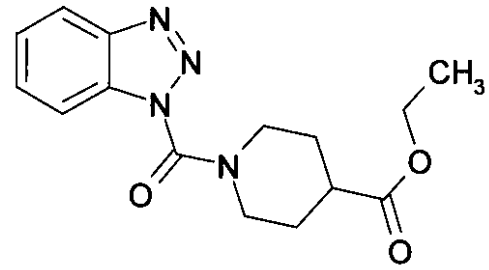
または、以下の構造のベンゾトリアゾール：

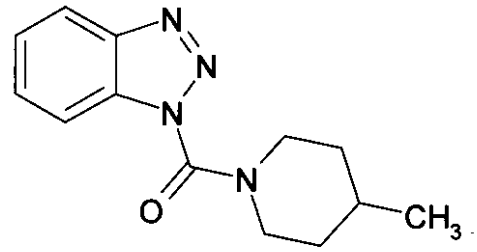
【００１３】

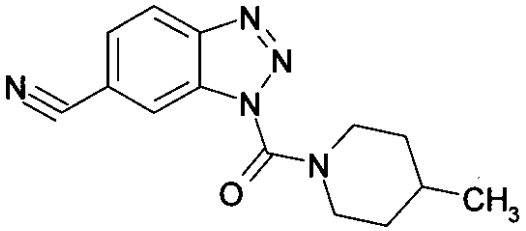
【化６】

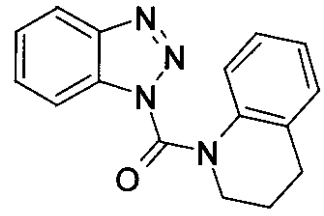






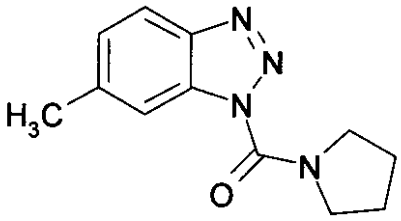


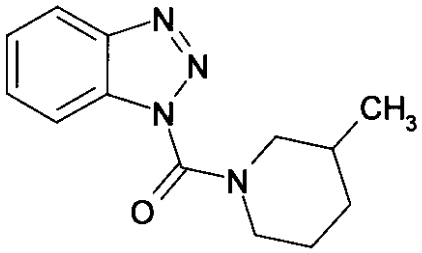


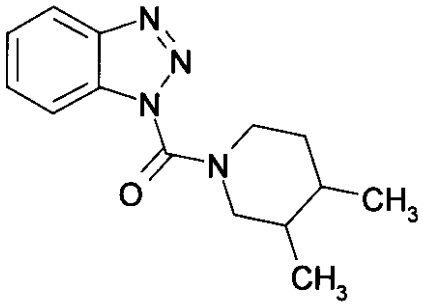


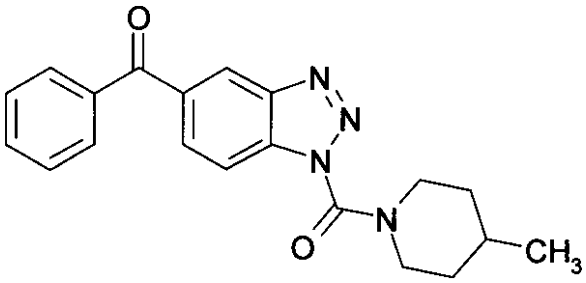
【００１４】

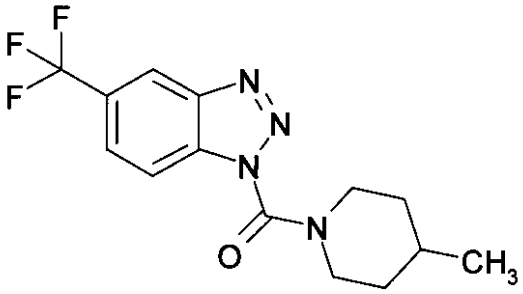
【化７】





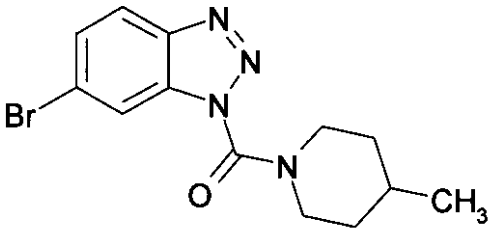


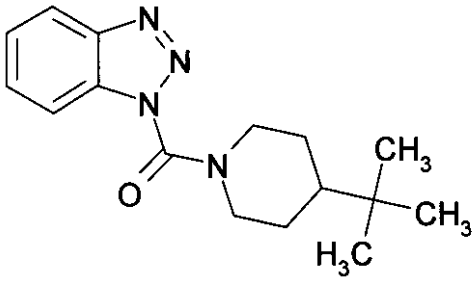


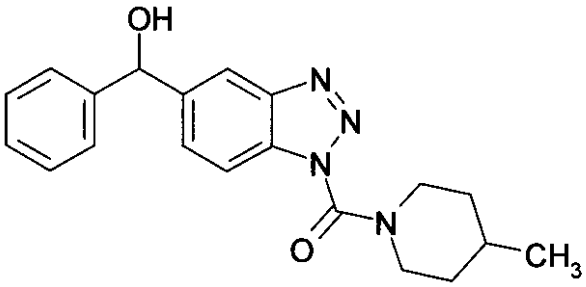


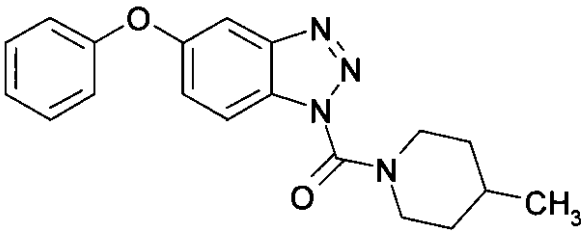
【００１５】

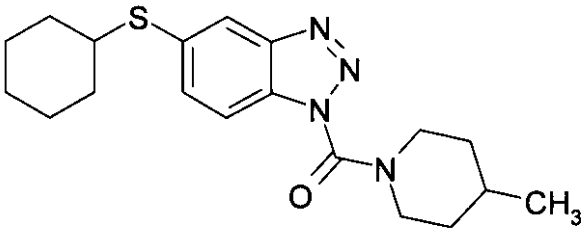
【化８】

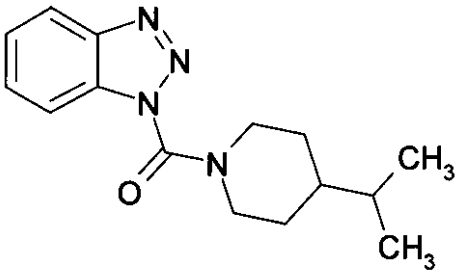






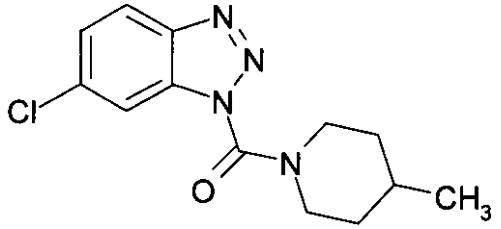


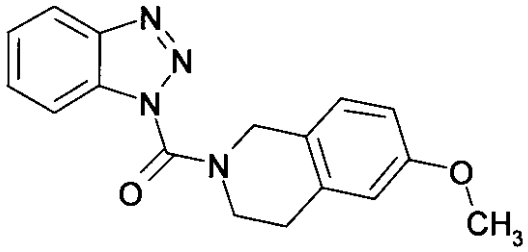


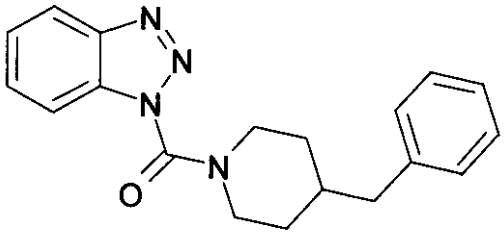


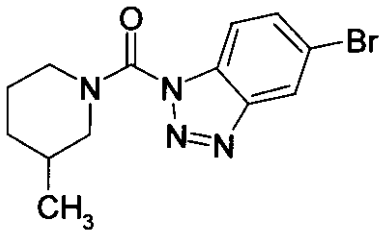
【００１６】

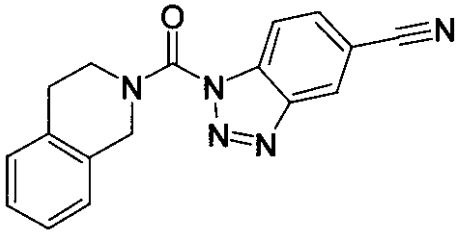
【化９】





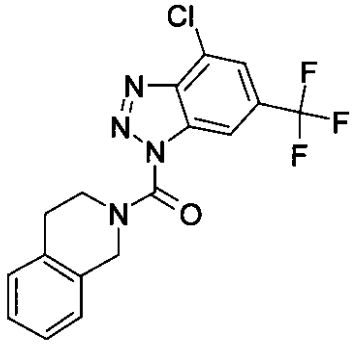


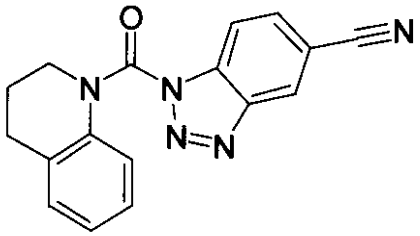


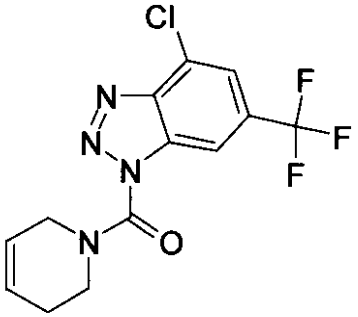


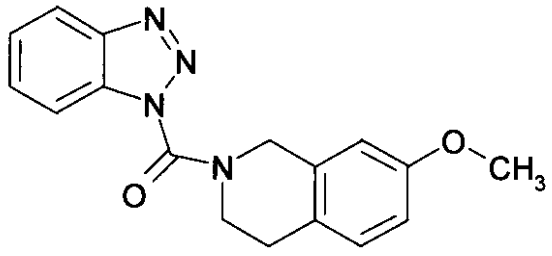
【００１７】

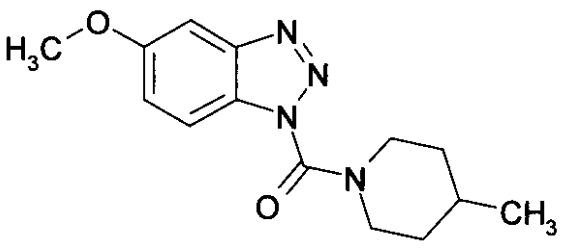
【化１０】





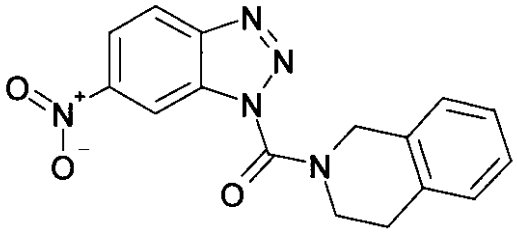


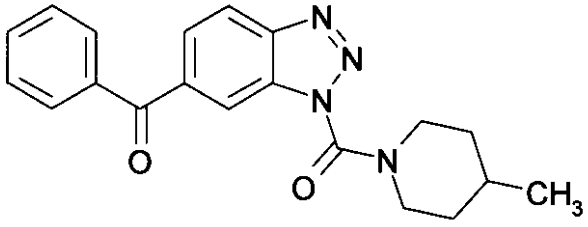


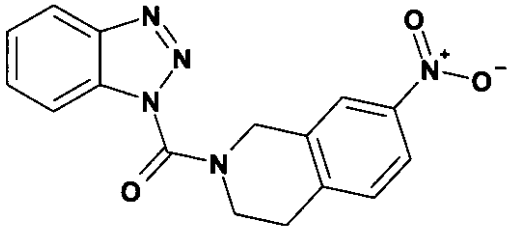


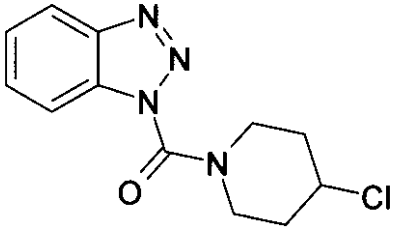
【００１８】

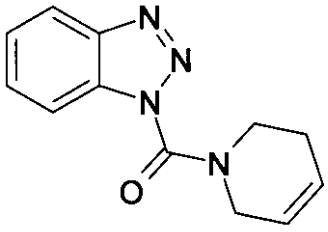
【化１１】









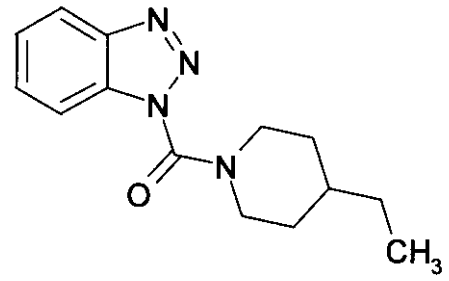


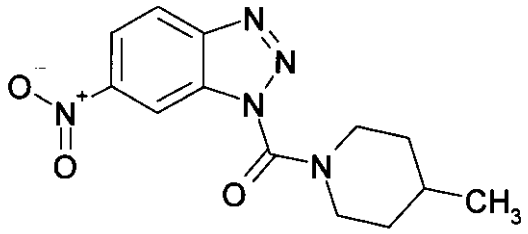
が極めて好ましい。

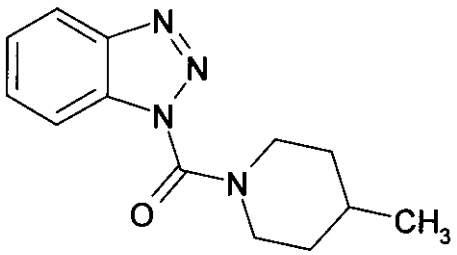
【００１９】

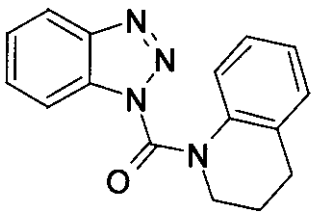
更に、以下の構造のベンゾトリアゾール：

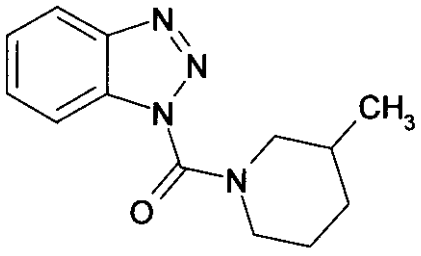
【化１２】





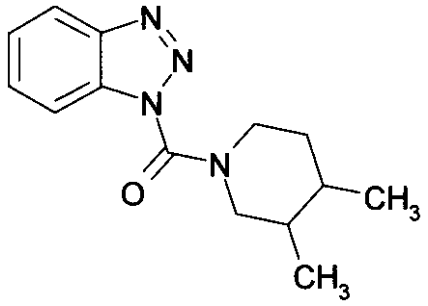


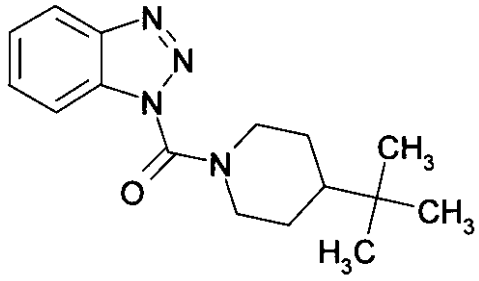


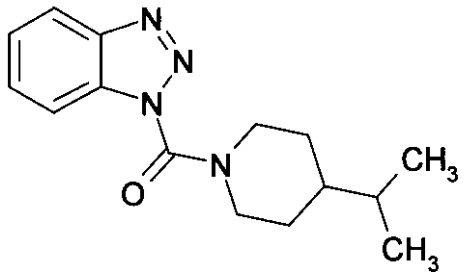


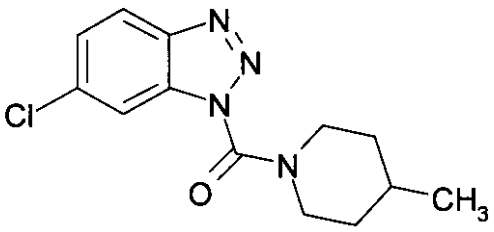
【００２０】

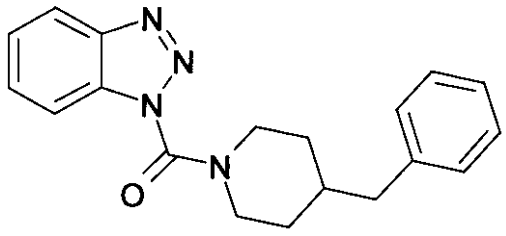
【化１３】





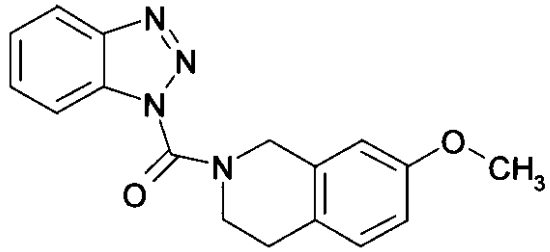


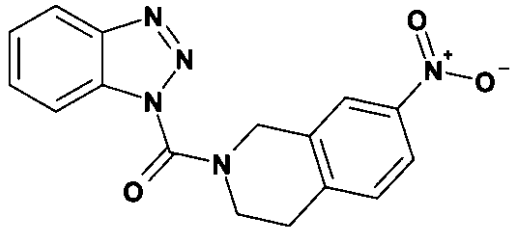




【００２１】

【化１４】

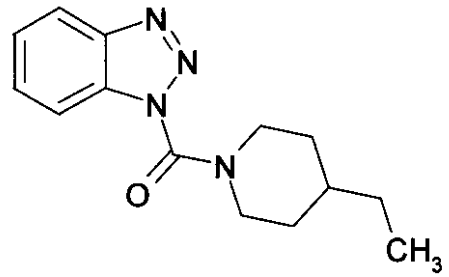


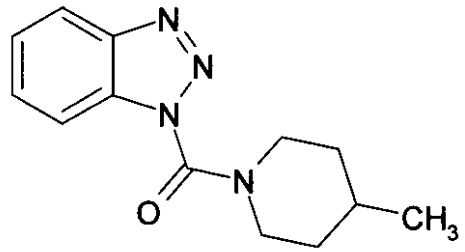


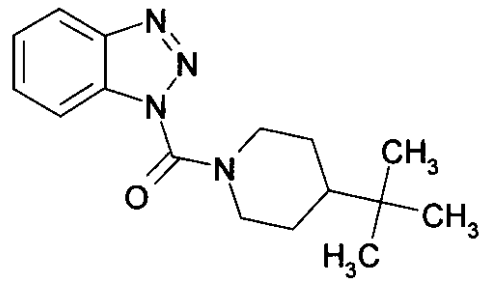
および、以下の構造のベンゾトリアゾール：

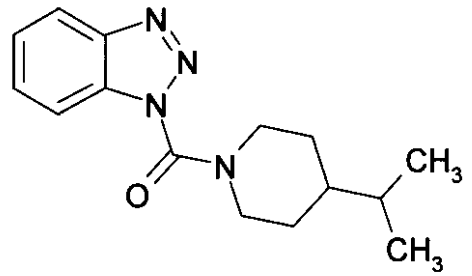
【００２２】

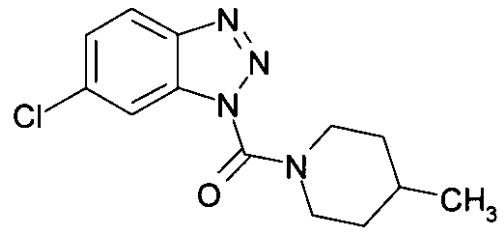
【化１５】





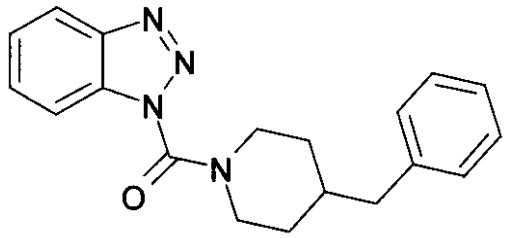


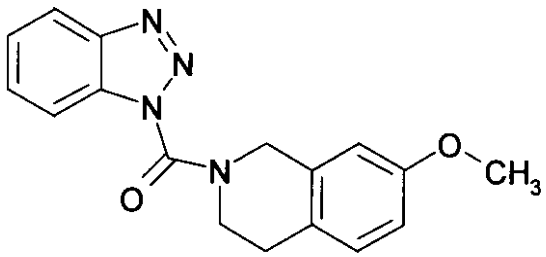




【００２３】

【化１６】





が極めて好ましい。

【００２４】

医薬として許容し得る塩は、水への溶解性がもとの化合物または塩基性化合物よりも大きいため、医学的用途に特に適している。これらの塩は、医薬として許容し得るアニオンまたはカチオンを有しなければならない。本発明の化合物の医薬として許容し得る適当な酸付加塩は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸および硫酸の塩、並びに有機酸、例えば酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グリコール酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、コハク酸、ｐ－トルエンスルホン酸および酒石酸の塩である。医薬として許容し得る適当な塩基性塩は、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（例えばナトリウムおよびカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えばマグネシウムおよびカルシウム塩）、トロメタモール（２－アミノ－２－ヒドロキシメチル－１，３－プロパンジオール）、ジエタノールアミン、リジンまたはエチレンジアミンである。

【００２５】

医薬として許容できないアニオンとの塩、例えばトリフルオロ酢酸塩も同様に、医薬として許容し得る塩の製造または精製のための有用な中間体として、および／または非治療的用途、例えばインビトロ用途における使用のために、本発明の枠組みの中に属する。

【００２６】

本明細書において用いられる用語「生理学的機能誘導体」は、本発明の式Ｉの化合物の生理学的に許容し得る任意の誘導体、例えばエステルを指し、これは、例えばヒトのような哺乳動物に投与する際に、式Ｉの化合物またはその活性代謝産物を（直接的にまたは間接的に）形成することができる。

【００２７】

生理学的機能誘導体はまた、例えばH. Okadaら, Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61に記載されるように、本発明の化合物のプロドラッグを包含する。このようなプロドラッグは、生体内で代謝されて本発明の化合物となることができる。これらのプロドラッグはそれ自体が活性であっても、そうでなくてもよい。

【００２８】

本発明の化合物はまた、種々の多形形態、例えば無形態および結晶性多形形態として存在し得る。本発明の化合物の全ての多形形態は本発明の枠組みの中に属し、これらは本発明の更なる態様である。

【００２９】

「式Ｉの化合物」についての全ての言及はこれ以降、上述の式Ｉの化合物、および本明

細書で説明されるようなその塩、溶媒和物および生理学的機能誘導体を指す。
式（Ｉ）の化合物はまた、他の活性成分と組合わせて投与してもよい。
【００３０】
所望の生物学的効果を得るのに必要な式Ｉの化合物の量は、多数の因子、例えば選択される特定の化合物、意図する使用、投与様式、および患者の臨床症状に依存する。日用量は一般に、１日あたり、体重１キログラムあたり０．３ｍｇ～１００ｍｇ（典型的には３ｍｇ～５０ｍｇ）の範囲であり、例えば３～１０ｍｇ／ｋｇ／日である。静脈注射の用量は、例えば０．３ｍｇ～１．０ｍｇ／ｋｇの範囲であってよく、これは、１キログラムあたり、１分あたり１０ｎｇ～１００ｎｇの注入として好適に投与することができる。これらの目的に適当な注入液剤は、１ミリリットルあたり例えば０．１ｎｇ～１０ｍｇ、典型的には１ｎｇ～１０ｍｇを含んでよい。単一用量は、活性成分を例えば１ｍｇ～１０ｇ含んでよい。従って、注射用アンプルは例えば１ｍｇ～１００ｍｇを含んでよく、そして経口的に投与できる単一用量製剤、例えばカプセル剤または錠剤は、例えば１．０～１０００ｍｇ、典型的には１０～６００ｍｇを含んでよい。上述の症状の治療のために、式Ｉの化合物を化合物それ自体として用いることができるが、許容し得る担体との医薬組成物の形態であるのが好ましい。担体は、当然、組成物のその他の成分と適合性であるという意味において許容し得るものでなければならず、患者の健康にとって有害なものではない。担体は、固体であっても液体であってもその両方であってもよく、好ましくは活性成分を０．０５質量％～９５質量％含む単一用量として、例えば錠剤として、化合物と共に処方される。その他の医薬活性物質、例えばその他の式Ｉの化合物も同様に存在することができる。本発明の医薬組成物は、本質的に成分を医薬として許容し得る担体および／または添加剤と混合することからなる既知の製薬方法の１つによって製造することができる。
【００３１】
本発明の医薬組成物は、経口、直腸、局所、口から（例えば舌下）、および非経口（例えば皮下、筋肉内、皮内または静脈内）の投与に適当であるが、最も適当な投与様式は、個々の場合において治療する症状の性質および重篤度に応じて、並びに各場合に用いる式Ｉの化合物の性質に応じて決まる。被覆製剤および被覆徐放性製剤もまた、本発明の枠組みの中に属する。好ましくは、酸および胃液耐性製剤である。胃液耐性の適当なコーティングは、酢酸セルロースフタレート、ポリ酢酸ビニルフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、およびメタクリル酸とメタクリル酸メチルのアニオンポリマーからなる。
【００３２】
経口投与に適当な医薬組成物は、個々の単位形態、例えばそれぞれが所定量の式Ｉの化合物を含むカプセル剤、ウエハース、サッカブル（suckable）錠剤または錠剤；粉剤または粒剤、水性または非水性液体中の液剤または懸濁剤；または、水中油型または油中水型乳剤であってよい。これらの組成物は、既に上述したとおり、活性成分と担体（１またはそれ以上の更なる成分からなってよい）とを接触させる工程を含む任意適当な製薬方法によって製造することができる。組成物は一般に、活性成分を液体および／または微細に分割された固体担体と、均一に、そして均質に混合し、その後必要に応じて生成物を成型することによって製造される。従って、例えば錠剤は、化合物の粉末または顆粒を、適切な場合には１またはそれ以上の更なる成分と一緒に、圧縮または成型することによって製造できる。圧縮錠剤は、例えば粉末または顆粒のような自由流動形態の化合物を、適切な場合には結合剤、滑剤（glidant）、不活性希釈剤および／または１種（またはそれ以上）の界面活性／分散剤と適当な機械で混合して、錠剤化することによって製造できる。成型錠剤は、粉末形態であって不活性液体希釈剤で湿らせた化合物を、適当な機械で成型することによって製造できる。
【００３３】
口からの（舌下）投与に適当な医薬組成物としては、矯味矯臭剤、通常はスクロースおよびアラビアガムまたはトラガカントと共に式Ｉの化合物を含むサッカブル錠剤、並びに、ゼラチンおよびグリセロールまたはスクロースおよびアラビアガムのような不活性基材

中に該化合物を含むパステル剤が挙げられる。

【００３４】

非経口投与に適当な医薬組成物は、好ましくは式Ｉの化合物の滅菌水性製剤からなり、これは好ましくは意図される受容者の血液と等張である。これらの製剤は皮下、筋肉内もしくは皮内注射によって投与することもできるが、好ましくは静脈内に投与される。これらの製剤は好ましくは、該化合物を水と混合し、得られた溶液を滅菌し、血液と等張にすることによって製造できる。本発明の注射用組成物は一般に、０．１～５質量％の活性化合物を含む。

【００３５】

直腸投与に適当な医薬組成物は、好ましくは単一用量の坐剤形態である。これらは、式Ｉの化合物を、１またはそれ以上の慣用の固形担体、例えばカカオ脂と混合し、得られた混合物を成型することによって製造できる。

【００３６】

皮膚上の局所的用途に適当な医薬組成物は、好ましくは軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、ペースト剤、スプレー剤、エアロゾル剤または油剤の形態である。使用できる担体は、ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、アルコールおよびこれらの物質の２またはそれ以上の組合わせである。活性成分は一般に、組成物の０．１～１５質量％、例えば０．５～２％の濃度で存在する。

【００３７】

経皮投与もまた可能である。経皮用途に適当な医薬組成物は、患者の表皮と長期間密接に接触するのに適当な単一の膏薬形態であることができる。このような膏薬は、適切な場合は緩衝化されている水溶液中の活性成分を、粘着剤中に溶解および／または分散させるか、またはポリマー中に分散させて、好適に含む。適当な活性成分濃度は、約１％～３５％、好ましくは約３％～１５％である。特別に、活性成分は、例えばPharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986)に記載されるようなエレクトロトランスポートまたはイオントホレシスにより放出することもできる。

【００３８】

更に組合わせ製品に適当な活性成分は、以下のとおりである：

Rote Liste 2001、第１２章に記載される全ての抗糖尿病薬。これらは特に、効果を相乗的に向上させるために、本発明の式Ｉの化合物と組合わせることができる。活性成分組合わせの投与は、患者に活性成分を別個に投与することによって、または複数の活性成分が１つの医薬製剤中に存在する組合わせ製品の形態で投与することによって行うことができる。以下に挙げるほとんどの活性成分は、USP Dictionary of USANおよびInternational Drug Names、米国薬局方、Rockville 2001において開示されている。

【００３９】

抗糖尿病薬としては、インスリンおよびインスリン誘導体、例えばLantus(R)（www.lantus.com参照）またはＨＮＲ１９６４、速効性インスリン（US 6,221,638参照）、ＧＬＰ－１誘導体、例えばNovo Nordisk A/SのＷＯ98/08871に開示されたもの、および経口で効果を有する低血糖性活性成分が挙げられる。

【００４０】

経口で効果を有する低血糖性活性成分としては、好ましくは、スルホニルウレア、ビグアニジン、メグリチニド、オキサジアゾリジンジオン、チアゾリジンジオン、グルコシダーゼ阻害剤、グルカゴンアンタゴニスト、ＧＬＰ－１アゴニスト、カリウムチャネル開口剤、例えばNovo Nordisk A/SのWO 97/26265およびWO 99/03861に開示されたもの、インスリン感作剤、糖新生および／またはグリコーゲン分解の促進に関与する肝酵素の阻害剤、グルコース摂取のモジュレータ、脂質代謝を改変する化合物、例えば抗高脂血活性成分および抗脂血活性成分、食物摂取を減少させる化合物、ＰＰＡＲおよびＰＸＲアゴニスト、並びにベータ細胞のＡＴＰ依存性カリウムチャネルに作用する活性成分が挙げられる。

【００４１】

本発明の１つの実施形態において、式Ｉの化合物は、例えばシンバスタチン、フルバス

タチン、プラバスタチン、ロバスタチン、アトロバスタチン、セリバスタチン、ロスバスタチンのようなＨＭＧＣｏＡ還元酵素阻害剤と組合わせて投与される。

【００４２】

本発明の１つの実施形態において、式Ｉの化合物は、例えばエゼチミブ、チケシドまたはパマケシドのようなコレステロール吸収阻害剤と組合わせて投与される。

【００４３】

本発明の１つの実施形態において、式Ｉの化合物は、例えばロシグリタゾン、ピオグリタゾン、ＪＴＴ－５０１、ＧＩ２６２５７０のようなＰＰＡＲガンマアゴニストと組合わせて投与される。

【００４４】

本発明の１つの実施形態において、式Ｉの化合物は、例えばＧＷ９５７８、ＧＷ７６４７のようなＰＰＡＲアルファと組合わせて投与される。

【００４５】

本発明の１つの実施形態において、式Ｉの化合物は、ＰＰＡＲアルファ／ガンマ混合アゴニスト、例えばＧＷ１５３６、ＡＶＥ８０４２、ＡＶＥ８１３４、ＡＶＥ０８４７、またはWO 00/64888、WO 00/64876、WO 03/020269に開示されたようなものと組合わせて投与される。

【００４６】

本発明の１つの実施形態において、式Ｉの化合物は、例えばフェノフィブレート、クロフィブレート、ベザフィブレートのようなフィブレートと組合わせて投与される。

【００４７】

本発明の１つの実施形態において、式Ｉの化合物は、例えばインプリタピド（implitapide）、BMS-201038、R-103757のようなＭＴＰ阻害剤と組合わせて投与される。

【００４８】

本発明の１つの実施形態において、式Ｉの化合物は、例えばＨＭＲ１７４１のような胆汁酸吸収阻害剤（例えば、ＵＳ６,２４５,７４４またはＵＳ６,２２１,８９７を参照）と組合わせて投与される。

【００４９】

本発明の１つの実施形態において、式Ｉの化合物は、例えばＪＴＴ－７０５のようなＣＥＴＰ阻害剤と組合わせて投与される。

【００５０】

本発明の１つの実施形態において、式Ｉの化合物は、例えばコレスチラミン、コレセベラムのようなポリマー性胆汁酸吸着剤と組合わせて投与される。

【００５１】

本発明の１つの実施形態において、式Ｉの化合物は、例えばＨＭＲ１１７１、ＨＭＲ１５８６のようなＬＤＬ受容体誘導物質（ＵＳ６,３４２,５１２参照）と組合わせて投与される。

【００５２】

本発明の１つの実施形態において、式Ｉの化合物は、例えばアバシミブ（avasimibe）のようなＡＣＡＴ阻害剤と組合わせて投与される。

【００５３】

本発明の１つの実施形態において、式Ｉの化合物は、例えばＯＰＣ－１４１１７のような抗酸化剤と組合わせて投与される。

【００５４】

本発明の１つの実施形態において、式Ｉの化合物は、例えばＮＯ－１８８６のようなリポタンパク質リパーゼ阻害剤と組合わせて投与される。

【００５５】

本発明の１つの実施形態において、式Ｉの化合物は、例えばＳＢ－２０４９９０のようなＡＴＰ－シトレートリアーゼ阻害剤と組合わせて投与される。

【００５６】

本発明の１つの実施形態において、式Ｉの化合物は、例えばＢＭＳ－１８８４９４のようなスクアレンシンテターゼ阻害剤と組合わせて投与される。

【００５７】

本発明の１つの実施形態において、式Ｉの化合物は、例えばＣＩ－１０２７またはニコチン酸のようなリポタンパク質（ａ）アンタゴニストと組合わせて投与される。

【００５８】

本発明の１つの実施形態において、式Ｉの化合物は、例えばオルリスタットのようなリパーゼ阻害剤と組合わせて投与される。

【００５９】

１つの実施形態において、式Ｉの化合物はインスリンと組合わせて投与される。

【００６０】

１つの実施形態において、式Ｉの化合物は、例えばトルブタミド、グリベンクラミド、グリピジド、グリメピリドのようなスルホニルウレアと組合わせて投与される。

【００６１】

１つの実施形態において、式Ｉの化合物は、例えばメトホルミンのようなビグアニドと組合わせて投与される。

【００６２】

１つの実施形態において、式Ｉの化合物は、例えばレパグリニドのようなメグリチニドと組合わせて投与される。

【００６３】

１つの実施形態において、式Ｉの化合物は、例えばトログリタゾン、シグリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾンまたはDr. Reddy's Research FoundationのＷＯ９７／４１０９７に開示された化合物、特に５－［［４－［（３,４－ジヒドロ－３－メチル－４－オキソ－２－キナゾリニルメトキシ）フェニル］メチル］－２,４－チアゾリジンジオンのようなチアゾリジンジオンと組合わせて投与される。

【００６４】

１つの実施形態において、式Ｉの化合物は、例えばミグリトールまたはアカルボースのようなα－グルコシダーゼ阻害剤と組合わせて投与される。

１つの実施形態において、式Ｉの化合物は、例えばトルブタミド、グリベンクラミド、グリピジド、グリメピリドまたはレパグリニドのような、ベータ細胞のＡＴＰ－依存性カリウムチャネルに作用する活性成分と組合わせて投与される。

【００６５】

１つの実施形態において、式Ｉの化合物は、１より多くの上述の化合物と組合わせて、例えばスルホニルウレアおよびメトホルミンと組合わせて、スルホニルウレアおよびアカルボース、レパグリニドおよびメトホルミン、インスリンおよびスルホニルウレア、インスリンおよびメトホルミン、インスリンおよびトログリタゾン、インスリンおよびロバスタチン、などと組合わせて投与される。

【００６６】

更なる実施形態において、式Ｉの化合物は、ＣＡＲＴモジュレータ（「Cocaine-amphetamine－regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice」 Asakawa, A, ら, M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558参照）、ＮＰＹアンタゴニスト、例えばナフタレン－１－スルホン酸｛４－［（４－アミノキナゾリン－２－イルアミノ）メチル］－シクロヘキシルメチル｝アミドヒドロクロリド（ＣＧＰ７１６８３Ａ））、ＭＣ４アゴニスト（例えば１－アミノ－１,２,３,４－テトラヒドロナフタレン－２－カルボン酸 ［２－（３ａ－ベンジル－２－メチル－３－オキソ－２,３,３ａ,４,６,７－ヘキサヒドロピラゾロ［４,３－ｃ］ピリジン－５－イル）－１－（４－クロロフェニル）－２－オキソエチル］－アミド；（ＷＯ０１／９１７５２））、オレキシンアンタゴニスト（例えば１－（２－メチルベンズオキサゾール－６－イル）－３－［１,５］ナフチリジン－４－イルウレアヒドロクロリド（ＳＢ－３３４８６７－A））、Ｈ３アゴニスト（３－シクロヘキシル－１－（４,４－ジメチル－１

,４,６,７－テトラヒドロイミダゾ［４,５－ｃ］ピリジン－５－イル）プロパン－１－オンオキサレート（ＷＯ００／６３２０８））；ＴＮＦアゴニスト、ＣＲＦアンタゴニスト（例えば［２－メチル－９－（２,４,６－トリメチルフェニル）－９Ｈ－１,３,９－トリアザフルオレン４－イル］ジプロピルアミン（ＷＯ００／６６５８５））、ＣＲＦＢＰアンタゴニスト（例えばウロコルチン）、ウロコルチンアゴニスト、β３アゴニスト（例えば１－（４－クロロ－３－メタンスルホニルメチルフェニル）－２－［２－（２,３－ジメチル－１Ｈ－インドール－６－イルオキシ）エチルアミノ］－エタノールヒドロクロリド（ＷＯ０１／８３４５１））、ＭＳＨ（メラニン細胞刺激ホルモン）アゴニスト、ＣＣＫ－Ａアゴニスト（例えば｛２－［４－（４－クロロ－２,５－ジメトキシフェニル）－５－（２－シクロヘキシルエチル）チアゾール－２－イルカルバモイル］－５,７－ジメチルインドール－１－イル｝酢酸トリフルオロ酢酸塩（ＷＯ９９／１５５２５））、セロトニン再取り込み阻害剤（例えばデキスフェンフルラミン）、セロトニン様およびノルアドレナリン様混合化合物（例えばＷＯ００／７１５４９）、５ＨＴアゴニスト例えば１－（３－エチルベンゾフラン－７－イル）ピペラジンシュウ酸塩（ＷＯ０１／０９１１１）、ボンベシンアゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、成長ホルモン（例えばヒト成長ホルモン）、成長ホルモン放出化合物（６－ベンジルオキシ－１－（２－ジイソプロピルアミノエチルカルバモイル）－３,４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボン酸 ｔｅｒｔ－ブチルエステル（ＷＯ０１／８５６９５））、ＴＲＨアゴニスト（例えば、ＥＰ０ ４６２ ８８４参照）、脱共役タンパク質２または３モジュレータ、レプチンアゴニスト（例えば、Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonist as a potential approach to the treatment of obesity, Drugs of the Future(2001), 26(9), 873-881）、ＤＡアゴニスト（ブロモクリプチン、ドプレキシン）、リパーゼ／アミラーゼ阻害剤（例えばＷＯ００／４０５６９）、ＰＰＡＲモジュレータ（例えばＷＯ００／７８３１２）、ＲＸＲモジュレータまたはＴＲ－βアゴニスト、と組合わせて投与される。

【００６７】

本願発明の１つの実施形態において、他の活性成分はレプチンである；例えば、「Perspectives in the the rapeutic use of leptin」, Salvador, Javier；Gomez－Ambrosi, Javier；Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy(2001), 2(10), 1615-1622を参照のこと。

【００６８】

１つの実施形態において、他の活性成分はデキサアンフェタミンまたはアンフェタミンである。

１つの実施形態において、他の活性成分はフェンフルラミンまたはデキスフェンフルラミンである。

１つの実施形態において、他の活性成分はシブトラミンである。

１つの実施形態において、他の活性成分はオルリスタットである。

１つの実施形態において、他の活性成分はマジンドールまたはフェンテルミンである。

【００６９】

１つの実施形態において、式Ｉの化合物を、充填剤、好ましくは不溶性充填剤と組合わせて投与する（例えば、イナゴマメ（carob）/Ｃａｒｏｍａｘ(R)(Zunft ＨＪ；ら, Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 ９月～１０月), 18(5), 230-6参照のこと)）。ＣａｒｏｍａｘはNutrinova (Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Heochst, 65926 Frankfurt/Main))からのイナゴマメ－含有製品である。Ｃａｒｏｍａｘ(R)との組合わせは、１つの製剤中で可能であり、または式Ｉの化合物およびＣａｒｏｍａｘ(R)を別個に投与することによっても可能である。これに関連して、Ｃａｒｏｍａｘ(R)は、食品、例えばベーカリー製品またはムーズリ・バーの形態で投与することもできる。

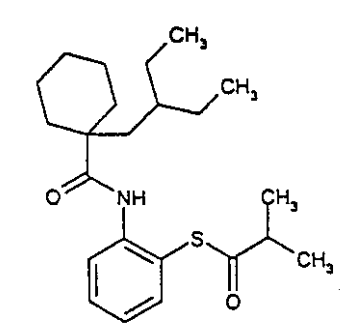
【００７０】

本発明の化合物の、１またはそれ以上の上述の化合物、および場合により１またはそれ

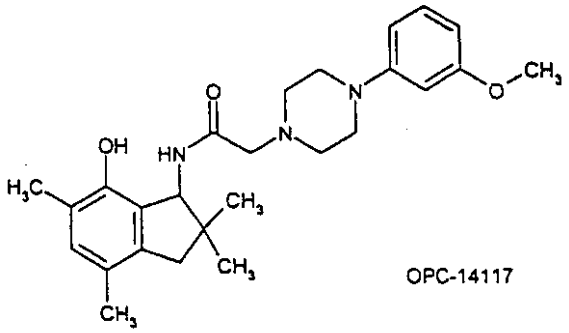
以上の他の薬理学的活性物質とのあらゆる適当な組合わせが、本発明によって与えられる保護の範囲に含まれるものとみなされることは理解されよう。

【００７１】

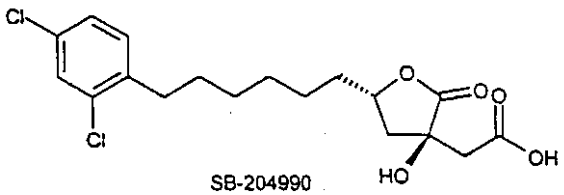
【化１７】



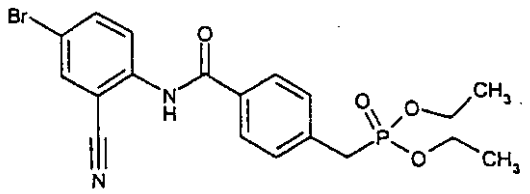
JTT-705



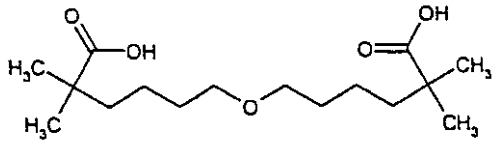
OPC-14117



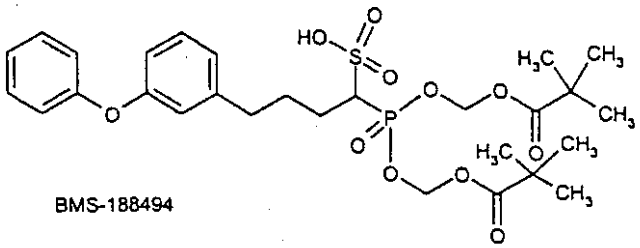
SB-204990



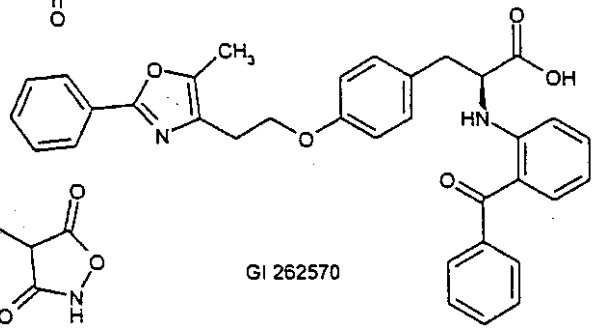
NO-1886



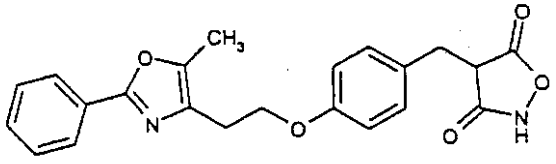
CI-1027



BMS-188494



GI 262570



JTT-501

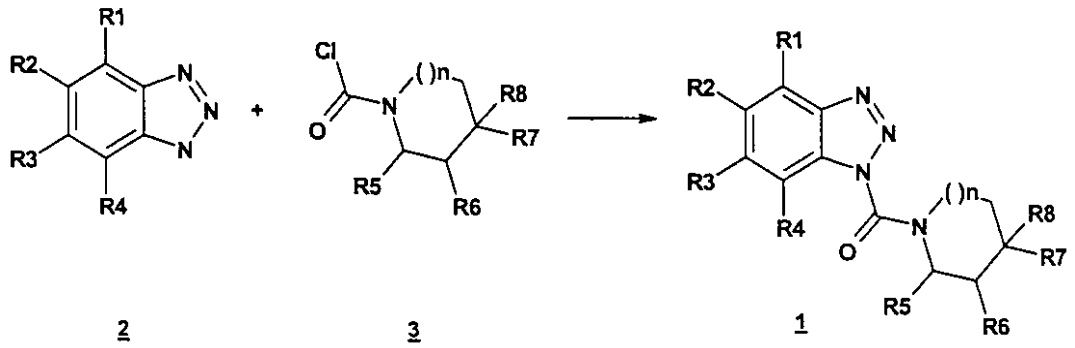
【００７２】

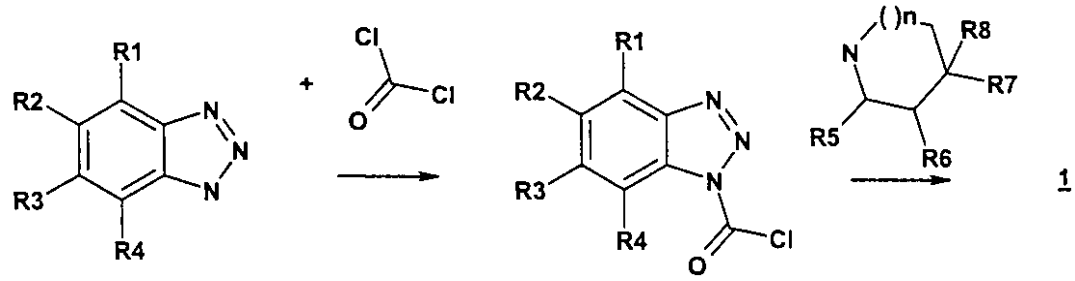
式Ｉの本願発明のベンゾトリアゾールは、それ自体既知の方法で、例えば置換されているかまたは非置換のベンゾトリアゾール２を塩化カルバモイル３でアシル化することにより（方法Ａ）、または２段階で、ベンゾトリアゾールをホスゲンと反応させて、更に得られたベンゾトリアゾールカルボニルクロリドをアミンまたはアニリンと反応させることに

より（方法Ｂ）製造することができる。

【００７３】

【化１８】





【００７４】

これらの反応において通常酸が遊離するため、例えばピリジン、トリエチルアミン、水酸化ナトリウム溶液またはアルカリ金属炭酸塩のような塩基を加えて、速度を高めることが望ましい。該反応は、広い温度範囲で実行できる。通常、０℃～使用する溶剤の沸点において操作することが有利であると分かっている。使用する溶剤の例としては、塩化メチレン、ＴＨＦ、ＤＭＦ、トルエン、酢酸エチル、ｎ－ヘプタン、ジオキサン、およびジエチルエーテルが挙げられる。

【００７５】

インスリンにより阻害され、脂肪細胞において脂肪の分解の原因となり、従って血流中への脂肪構成物質の移動の原因となる、脂肪細胞のアロステリック酵素であるホルモン感受性リパーゼ（ＨＳＬ）に対して、式Ｉの本発明の化合物は驚くべき阻害作用を有する。

【００７６】

すなわち、この酵素の阻害は、本発明の化合物のインスリン様作用に相当し、これは最終的に、血中の遊離脂肪酸および血糖の減少をもたらす。従ってこれらは、代謝異常、例えばインスリン非依存性糖尿病において、糖尿病性症候群において、Ｘ症候群において、および直接的な膵臓損傷において、用いることができる。ベータ細胞におけるＨＳＬの阻害は、インスリン放出の直接的回復をもたらすであろう（M. Winzellら, Diabetes, 第52巻, 2003年8月, 2057-2065）。従って、本発明の式Ｉの化合物はまた、インスリン放出のために用いることもできる。

【００７７】

本発明の式Ｉの化合物の効果は、以下の酵素アッセイ系で試験した。

基質調製：

ＮＡＧ（ＮＢＤモノアシルグリセリド）基質の調製：

ホスファチジルコリン６ｍｇおよびホスファチジルイノシトール６ｍｇを、それぞれク

ロロホルム１ｍＬ中に溶解した。ＮＡＧ１０ｍｇを、クロロホルム１ｍＬ中に溶解した。ホスファチジルイノシトール溶液２部（即ち８３．５μＬ）およびホスファチジルコリン溶液１部（即ち４１．５μＬ）およびＮＡＧ溶液１００μＬを、プラスチックシンチレーション容器に入れて、一緒にピペッティングした（アッセイ終濃度：リン脂質０．０３７５ｍｇ／ｍＬ；ＮＡＧ０．０５ｍｇ／ｍＬ）。シンチレーション容器にN_2流を通すことによって、クロロホルム（総容量２２５μＬ）を完全に除去した。乾燥した基質は、４℃で、最大３日間保存することができる。ＮＡＧを挿入したリン脂質小胞／ミセルを（アッセイのその日に）調製するために、乾燥した基質をアッセイバッファー（２５ｍＭＴｒｉｓ／ＨＣｌ、ｐＨ７．４；１５０ｍＭＮａＣｌ）２０ｍＬ中にとり、超音波プローブ（Branson Sonifier Type II、標準的マイクロチップ）で２回超音波処理し：１回目の処理は、設定２、２×１分、１回毎に氷上で１分置き；２回目の処理は、設定４、２×１分、１回毎に氷上で１分置いた。この手順の間に、小胞／ミセルにおけるリン脂質分子間へのＮＡＧの挿入により、基質溶液の色が黄色（最大吸光４８１ｎｍ）から赤（最大吸光５５０ｎｍ）に変化した。基質として使用する前（２時間以内）に、溶液を氷上で更に１５分間インキュベートした。

【００７８】

間接的ＮＡＧアッセイ：

アッセイは、１．５ｍＬエッペンドルフ容器または９６－ウェルプレートにおいて、３０℃で６０分間行った。ＨＳＬ阻害剤を見つけるために、試験基質１０μＬを、ＤＭＳＯ１６．６％の存在下で、アッセイバッファー（２５ｍＭＴｒｉｓ／ＨＣｌ、ｐＨ７．４；１５０ｍＭＮａＣｌ）中に導入した。該基質溶液１８０μＬ（アッセイバッファー中、２０μｇ／ｍＬホスファチジルコリン、１０μｇ／ｍＬホスファチジルイノシトール、５０μｇ／ｍＬＮＡＧ）を加えた。３０℃で１５分間プレインキュベートした後、アッセイバッファー中の酵素溶液（１～４倍希釈）２０μＬをピペットで入れ、直ぐに４８０ｎｍにおける吸光を、キュベット光度計（０．５ｍＬキュベット）またはマイクロタイタープレートリーダーで測定した。３０℃で６０分間インキュベートした後、再度吸光を測定した。４８０ｎｍにおける吸光の増加は酵素活性の測度である。標準条件下、部分精製したＨＳＬ２０μｇによって、吸光は０．４＝４０００ａｒｂ．単位変化する。

【００７９】

直接的ＮＡＧアッセイ：

基質溶液の吸光の変化を測定する代わりに、ＨＳＬ反応の生成物を、相分離／薄層クロマトグラフィーにより調べた。この目的で、メタノール／クロロホルム／ヘプタン（１０：９：７）、１．３ｍＬおよび次いで０．１Ｍ ＮａＯＨ、０．４ｍＬを、２ｍＬエッペンドルフ容器中のインキュベーション混合物に加えた（総容量２００μＬ、間接的ＮＡＧアッセイを参照）。激しく混合した後（１０秒間）、遠心分離（８００×ｇ、２０分間、室温）により相分離を行った。等量（例えば０．４ｍＬ）を水性の上相から取り、４８１ｎｍにおける吸光を光度計で測定した。薄層クロマトグラフィーのために、水相を乾燥し（ＳｐｅｅｄＶａｃ）、次いでテトラヒドロフラン５０μＬ中に取った。試料５μＬをシリカゲルＳｉ－６０プレート（Ｍｅｒｃｋ）上にロードした。移動相としてジエチルエーテル７８ｍＬ／石油エーテル２２ｍＬ／氷酢酸１ｍＬを用いてクロマトグラフィーを行った。遊離した蛍光ＮＢＤ－脂肪酸の量を、Ｐｈｏｓｐｈｏｒｉｍａｇｉｎｇ（Molecular Dynamics、Storm 840およびImageQuant Software）により、４６０ｎｍの励起波長および５４０～５６０ｎｍの放射波長において測定した。

【００８０】

酵素調製：

部分精製ＨＳＬの調整：

単離されたラット脂肪細胞を、公開されている方法（例えば、S. Nilsson ら, Anal. Biochem. 158, 1986, 399-407; G. Fredrikson ら, J. Biol. Chem. 256, 1981, 6311-6320; H. Tornquist ら, J. Biol. Chem. 251, 1976, 813-819）に基づくコラゲナーゼ処理により、未処理のオスラット（Wistar、２２０～２５０ｇ）の精巣上体脂肪組織から得た

。１０匹のラットから得た脂肪細胞を、各回ホモジネーションバッファー（２５ｍＬ Ｔｒｉｓ／ＨＣｌ、ｐＨ７．４、０．２５Ｍスクロース、１ｍＭＥＴＤＡ、１ｍＭＤＴＴ、１０μｇ／ｍＬロイペプチン、１０μｇ／ｍＬアンチパイン、２０μｇ／ｍＬペプスタチン）５０ｍＬでフロテーションすることにより３回洗浄し、最後にホモジネーションバッファー１０ｍＬ中に取った。脂肪細胞をＴｅｆｌｏｎ－ｉｎ－ｇｌａｓｓホモジナイザー（Braun-Melsungen）において、１５００ｒｐｍおよび１５℃で１０ストロークによりホモジナイズした。ホモジネートを遠心分離した（Sorvall SM24チューブ、５０００ｒｐｍ、１０分、４℃）。最上層の脂肪層とペレットとの間にある中間層（subnatant）を取り出し、遠心分離を繰返した。これにより得られた中間層を再度遠心分離した（Sorvall SM24チューブ、２００００ｒｐｍ、４５分、４℃）。該中間層を取り出し、ヘパリン－セファロース（Pharmacia-Biotech、CL-6B、２５ｍＭ Ｔｒｉｓ／ＨＣｌ、ｐＨ７．４、１５０ｍＭ ＮａＣｌで5回洗浄）１ｇを加えた。４℃で６０分インキュベートした後（１５分間隔で振とう）、混合物を遠心分離した（Sorvall SM24チューブ、３０００ｒｐｍ、１０分、４℃）。氷酢酸を加えて上清をｐＨ５．２に調整し、４℃で３０分間インキュベートした。沈殿を遠心分離（Sorvall SS34、１２０００ｒｐｍ、１０分、４℃）により回収して、２０ｍＭ Ｔｒｉｓ／ＨＣｌ、ｐＨ７．０、１ｍＭ ＥＤＴＡ、６５ｍＭ ＮａＣｌ、１３％スクロース、１ｍＭ ＤＴＴ、１０μｇ／ｍＬ ロイペプチン／ペプスタチン／アンチパイン、２．５ｍＬ中に懸濁した。懸濁液を２５ｍＭ Ｔｒｉｓ／ＨＣｌ、ｐＨ７．４、５０％グリセロール、１ｍＭＤＴＴ、１０μｇ／ｍＬ ロイペプチン、ペプスタチン、アンチパイン、に対して４℃で一晩透析して、ヒドロキシアパタイトカラム（懸濁液１ｍＬにつき０．１ｇ、１０ｍＭリン酸カリウム、ｐＨ７．０、３０％グリセロール、１ｍＭ ＤＴＴ、により平衡化した）上にロードした。このカラムを、４容量の平衡化バッファーで、流速２０～３０ｍＬ／時で、洗浄した。０．５Ｍリン酸カリウムを含む１容量の平衡化バッファーで、ＨＳＬが溶離し、次いでこれを透析し（上記参照）、４℃での限外濾過（Amicon Diaflo PM 10 Filter）により５～１０倍に濃縮した。部分精製されたＨＳＬは、－７０℃で４～６週間保存することができる。

【００８１】

アッセイ：

基質を調整するために、［３Ｈ］トリオレオイルグリセロール２５～５０μＣｉ（トルエン中）、非標識トリオレオイルグリセロール６．８μｍｏｌ、およびリン脂質（ホスファチジルコリン／ホスファチジルイノシトール ３：１ ｗ／ｖ）０．６ｍｇを混合し、Ｎ２上で乾燥し、次いで超音波処理（Branson 250、マイクロチップ、１～２に設定、１分間隔で２×１分）により、０．１Ｍ ＫＰｉ（ｐＨ７．０）２ｍＬ中に取った。ＫＰｉ１ｍＬを添加し、新たに超音波処理（３０秒間隔で、氷上で４×３０秒）した後、２０％ＢＳＡ（ＫＰｉ中）１ｍＬを添加した（終濃度トリオレオイルグリセロール１．７ｍＭ）。反応のために、基質溶液１００μＬを、ＨＳＬ溶液（上述のように調整したＨＳＬ、２０ｍＭＫＰｉ、ｐＨ７．０、１ｍＭＥＤＴＡ、１ｍＭＤＴＴ、０．０２％ＢＳＡ、２０μｇ／ｍＬペプスタチン、１０μｇ／ｍＬロイペプチン中に希釈）１００μＬ中にピペットで入れ、３７℃で３０分間インキュベートした。メタノール／クロロホルム／ヘプタン（１０：９：７）３．２５ｍＬおよび０．１Ｍ K_2CO_3 １．０５ｍＬ、０．１Ｍホウ酸（ｐＨ１０．５）を加え、続けて十分に混合し、最後に遠心分離（８００×ｇ、２０分）を行った。相を分離した後、１当量の上相（１ｍＬ）を取り出し、放射活性を液体シンチレーション計測により測定した。

【００８２】

評価：

物質を、独立した混合物で４連で、標準的に試験した。試験物質によるＨＳＬ酵素活性の阻害を、阻害しない対照の反応と比較することにより決定した。ＩＣ５０を、最小で１０種の濃度の試験物質を用いた阻害プロットから計算した。ＧＲＡＰＨＩＴ、Ｅｌｓｅｖｉｅｒ－ＢＩＯＳＯＦＴソフトウェアパッケージを用いて、データを分析した。

【００８３】

実施例１～５５の化合物は、このアッセイにおいて、IC_{50}範囲０．０４～５μＭで阻害を示した。

以下の実施例は本発明をより詳細に説明するが、これを制限するものではない。

【実施例】

【００８４】

以下の実施例を、次に説明する方法に従って製造した：

方法Ａ：

ピリジン（５ｍＬ）およびジクロロメタン（１０ｍＬ）中の１Ｈ－ベンゾトリアゾール２ｍｍｏｌの溶液に、ジクロロメタン（１０ｍＬ）中の対応するカルバモイルクロリド（１ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）と混合し、シリカゲルを通して濾過し、濾液を濃縮した。生成物を分取ＨＰＬＣにより精製し、凍結乾燥した。

【００８５】

方法Ｂ実施例：

ａ）ベンゾトリアゾール－１－カルボニルクロリド溶液の製造。

ＴＨＦ（１００ｍＬ）中のベンゾトリアゾール（６ｇ、５０．４ｍｍｏｌ）の溶液を、ホスゲン溶液（トルエン中２０％；９０ｍＬ；１８２ｍｍｏｌ）に、氷中で冷却しながら滴下して加えた。氷浴を取り除き、次いで溶液を室温で更に２時間撹拌した。溶媒を留去し、残留物をＴＨＦ中に取り、総容量２５ｍＬとした。

ｂ）ベンゾトリアゾールカルボニルクロリドの反応により、対応するベンゾトリアゾール－１－カルボキサミドおよびアニリドを得る。

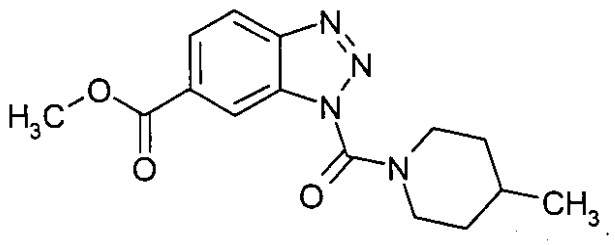
それぞれの場合において、１０種のアミンまたはアニリン（２ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１ｍＬ）中に導入し、ピリジン（０．２ｍＬ）を加えた。混合物をベンゾトリアゾール－１－カルボニルクロリド溶液（１ｍＬ、～２ｍｍｏｌ）とインキュベートし、室温で１６時間撹拌した。次いで混合物を酢酸エチル（５ｍＬ）で希釈し、シリカゲルを通して濾過し、濾液を真空中で濃縮して乾固させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

【００８６】

実施例１

メチル ３－（４－メチルピペリジン－１－カルボニル）－３Ｈ－ベンゾトリアゾール－５－カルボキシレート

【化１９】



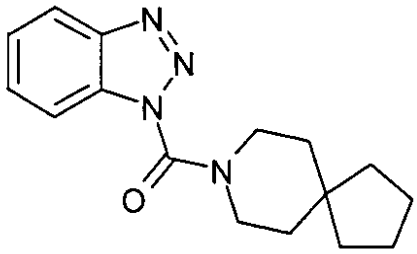
M+H+:303.14

【００８７】

実施例２

（８－アザ－スピロ［４，５］デカ－８－イル）－ベンゾトリアゾール－１－イルメタノン

【化２０】



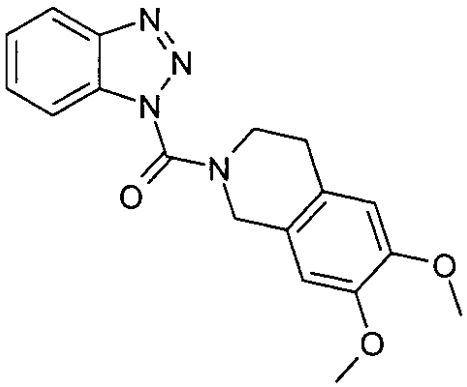
M+H+:285.16

【００８８】

実施例３

ベンゾトリアゾール－１－イル－（６,７－ジメトキシ－３,４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル）メタノン

【化２１】



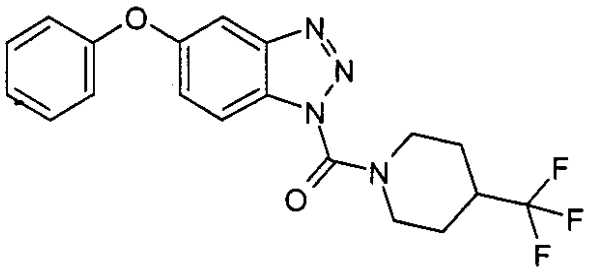
M+H+:339.13

【００８９】

実施例４

（５－フェノキシベンゾトリアゾール－１－イル）－（４－トリフルオロメチルピペリジン－１－イル）メタノン

【化２２】



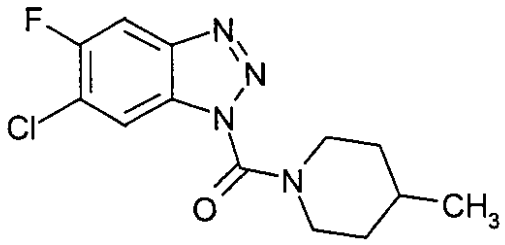
M+H+:391.13

【００９０】

実施例５

（６－クロロ－５－フルオロベンゾトリアゾール－１－イル）－（４－メチルピペリジン－１－イル）メタノン

【化２３】



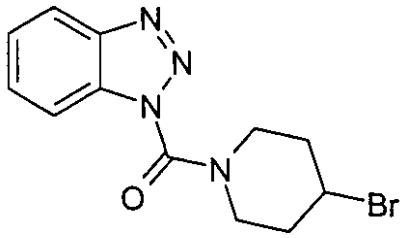
M+H+:297.74

【００９１】

実施例６

ベンゾトリアゾール－１－イル－（４－ブロモピペリジン－１－イル）メタノン

【化２４】



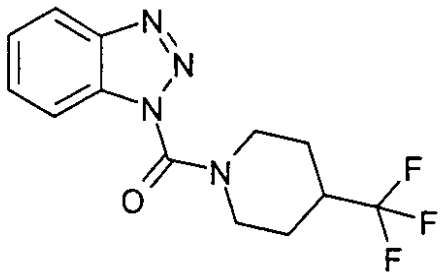
M+H+:310.3

【００９２】

実施例７

ベンゾトリアゾール－１－イル－（４－トリフルオロメチルピペリジン－１－イル）メタノン

【化２５】



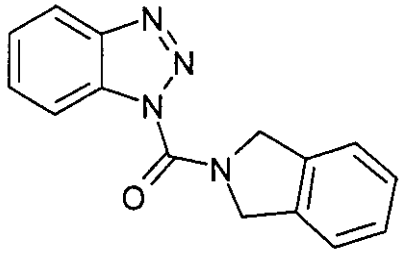
M+H+:299.18

【００９３】

実施例８

ベンゾトリアゾール－１－イル－（１，３－ジヒドロイソインドール－２－イル）メタノン

【化２６】



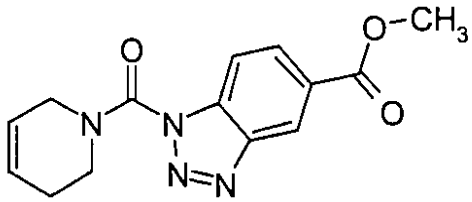
M+H+:265.0

【００９４】

実施例９

メチル－１－（３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボニル）－１Ｈ－ベンゾトリアゾール－５－カルボキシレート

【化２７】



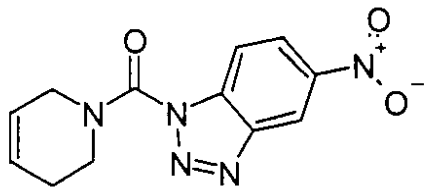
M+H+:287.04

【００９５】

実施例１０

（３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－イル）－（５－ニトロベンゾトリアゾール－１－イル）メタノン

【化２８】



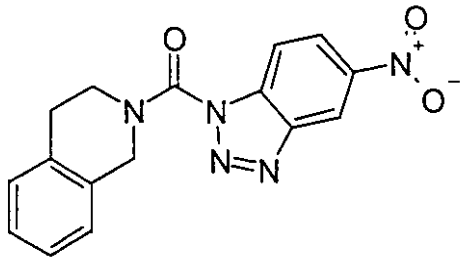
M+H+:296.21

【００９６】

実施例１１

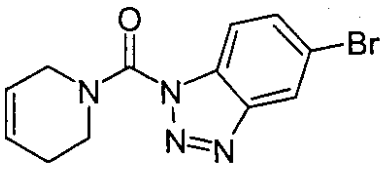
（３,４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル）－（５－ニトロベンゾトリアゾール－１－イル）メタノン

【化２０】

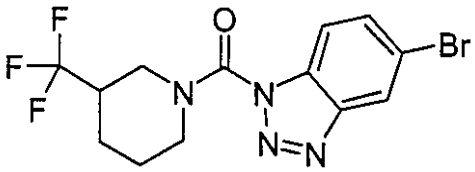


M+H+:324.10

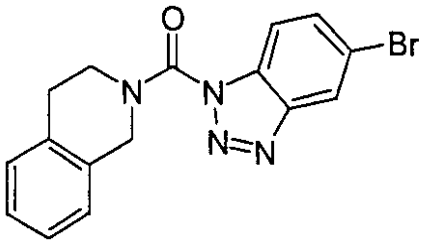
【００９７】
実施例１２
（５－ブロモベンゾトリアゾール－１－イル）－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－イル）メタノン
【化３０】



M+H+:306.98
【００９８】
実施例１３
（５－ブロモベンゾトリアゾール－１－イル）－（３－トリフルオロメチルピペリジン－１－イル）メタノン
【化３１】

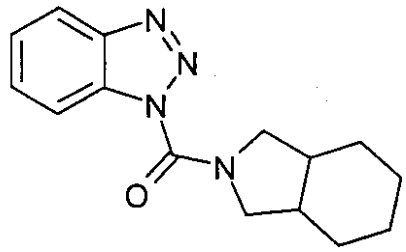


M+H+:377.30
【００９９】
実施例１４
（５－ブロモベンゾトリアゾール－１－イル）－（３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル）メタノン
【化３２】



M+H+:357.04
【０１００】
実施例１５
ベンゾトリアゾール－１－イル－（オクタヒドロイソインドール－２－イル）メタノン

【化３３】



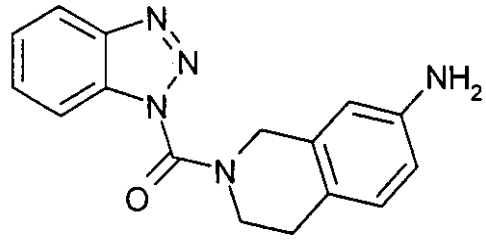
M+H+:271.15

【０１０１】

実施例１６

（７－アミノ－３,４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル）ベンゾトリアゾール－１－イルメタノン

【化３４】



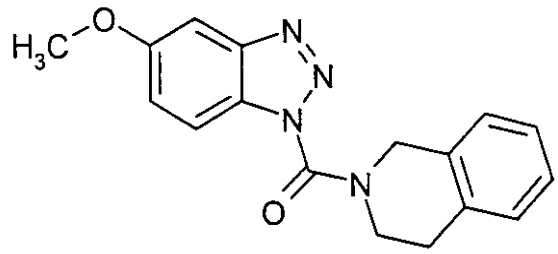
M+H+:294.0

【０１０２】

実施例１７

（３,４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル）－（５－メトキシベンゾトリアゾール－１－イル）メタノン

【化３５】



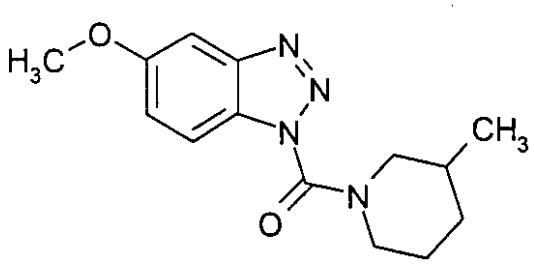
M+H+:309.04

【０１０３】

実施例１８

（５－メトキシベンゾトリアゾール－１－イル）－（３－メチルピペリジン－１－イル）メタノン

【化３６】



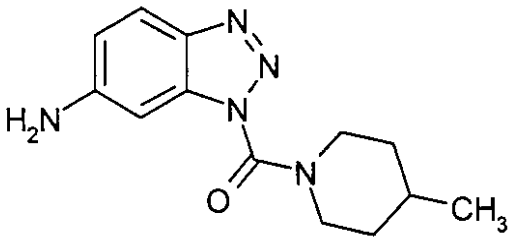
M+H+:275.5

【０１０４】

実施例１９

（６－アミノベンゾトリアゾール－１－イル）－（４－メチルピペリジン－１－イル）メタノン

【化３７】



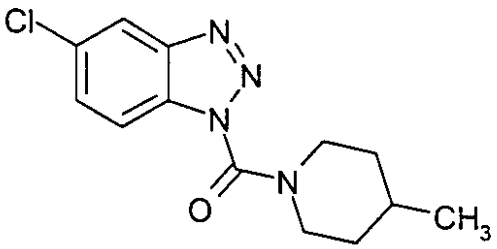
M+H+:260.1

【０１０５】

実施例２０

（５－クロロベンゾトリアゾール－１－イル）－（４－メチルピペリジン－１－イル）メタノン

【化３８】



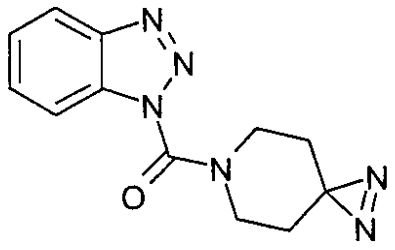
M+H+:279.6

【０１０６】

実施例２１

ベンゾトリアゾール－１－イル－（１，２，６－トリアザ－スピロ［２．５］オクター１－エン－６－イル）メタノン

【化３９】



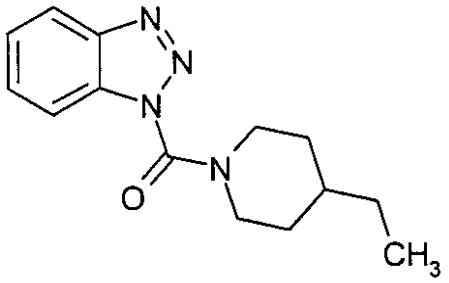
M+H+:279.19

【０１０７】

実施例２２

ベンゾトリアゾール－１－イル－（４－エチルピペリジン－１－イル）メタノン

【化４０】



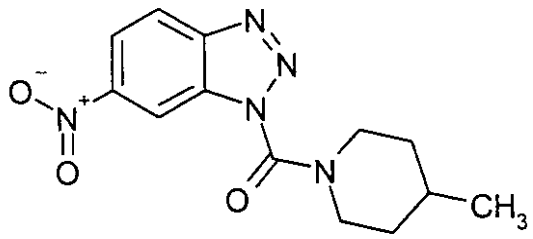
M+H+:259.04

【０１０８】

実施例２３

（４－メチルピペリジン－１－イル）－（６－ニトロベンゾトリアゾール－１－イル）メタノン

【化４１】



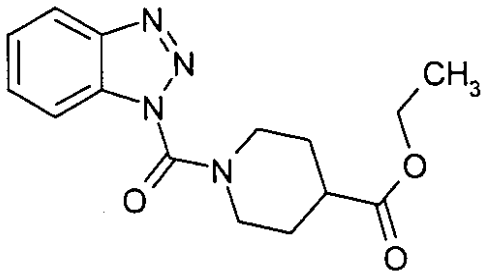
M+H+:290.4

【０１０９】

実施例２４

エチル １－（ベンゾトリアゾール－１－カルボニル）ピペリジン－４－カルボキシレート

【化４２】



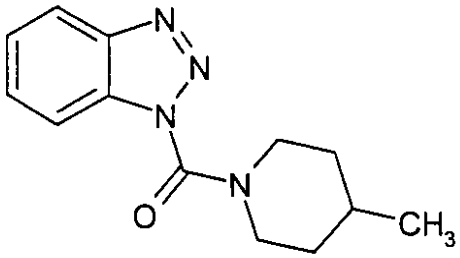
M+H+:303.13

【０１１０】

実施例２５

ベンゾトリアゾール－１－イル－（４－メチルピペリジン－１－イル）メタノン

【化４３】



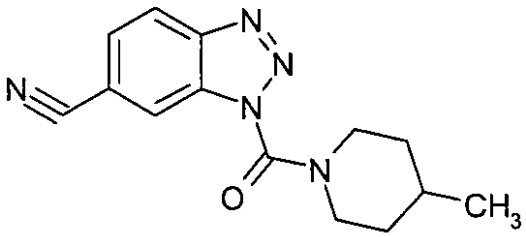
M+H+:245.0

【０１１１】

実施例２６

３－（４－メチルピペリジン－１－カルボニル）－３Ｈ－ベンゾトリアゾール－５－カルボニトリル

【化４４】



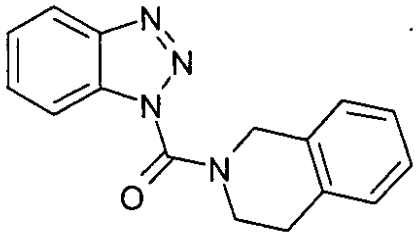
M+H+:270.12

【０１１２】

実施例２７

ベンゾトリアゾール－１－イル－（３,４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－１－イル）メタノン

【化４５】



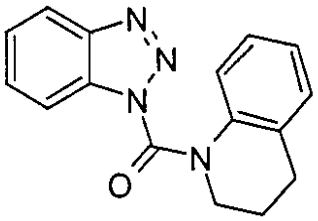
M+H+:279.11

【０１１３】

実施例２８

ベンゾトリアゾール－１－イル－（３,４－ジヒドロ－２Ｈ－キノリン－１－イル）メタノン

【化４６】



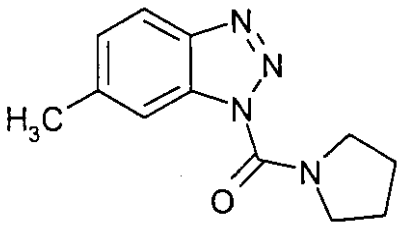
M+H+:279.2

【０１１４】

実施例２９

（６－メチルベンゾトリアゾール－１－イル）－ピロリジン－１－イルメタノン

【化４７】



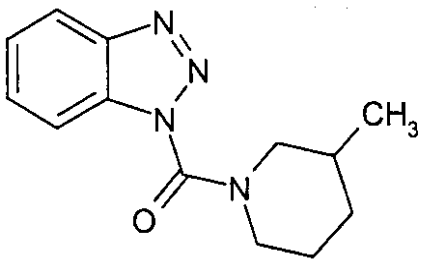
M+H+:231.11

【０１１５】

実施例３０

ベンゾトリアゾール－１－イル－（３－メチルピペリジン－１－イル）メタノン

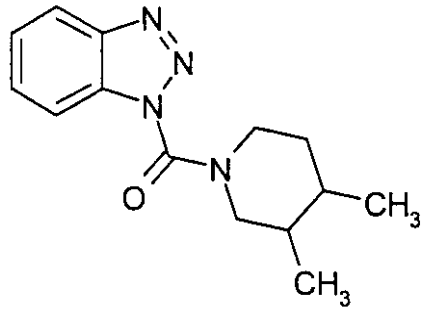
【化４８】



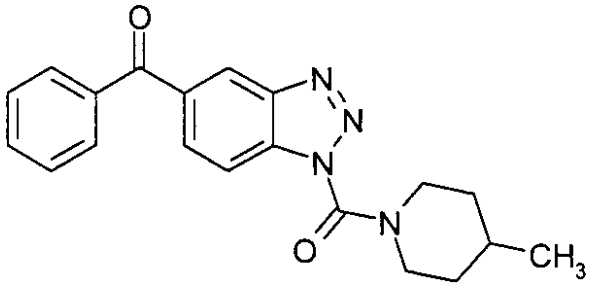
M+H+:245.13

【０１１６】

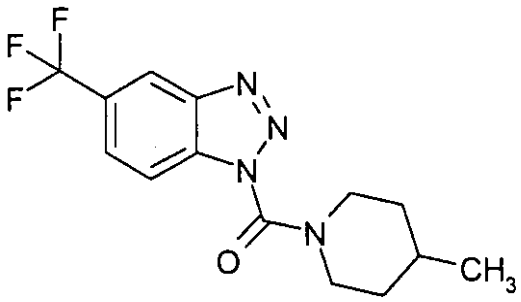
実施例３１
ベンゾトリアゾール－１－イル－（３,４－ジメチルピペリジン－１－イル）メタノン
【化４９】



M+H+:259.14
【０１１７】
実施例３２
［１－（４－メチルピペリジン－１－カルボニル）－１Ｈ－ベンゾトリアゾール－５－イル］フェニルメタノン
【化５０】

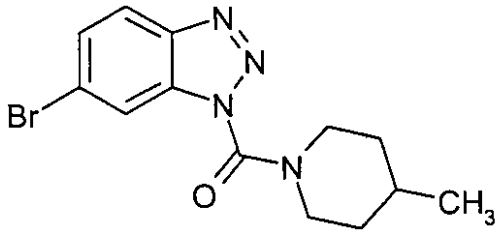


M+H+:349.15
【０１１８】
実施例３３
（４－メチルピペリジン－１－イル）－（５－トリフルオロメチルベンゾトリアゾール－１－イル）メタノン
【化５１】



M+H+:313.5
【０１１９】
実施例３４
（６－ブロモベンゾトリアゾール－１－イル）－（４－メチルピペリジン－１－イル）メタノン

【化５２】



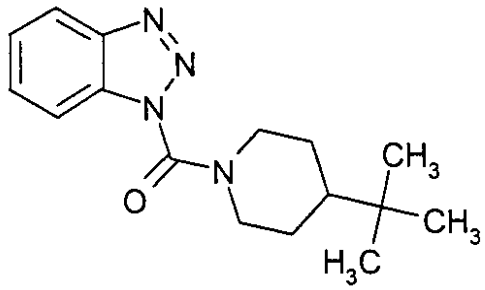
M+H+:324.0

実施例３５

【０１２０】

ベンゾトリアゾール－１－イル－（４－ｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－１－イル）メタノン

【化５３】



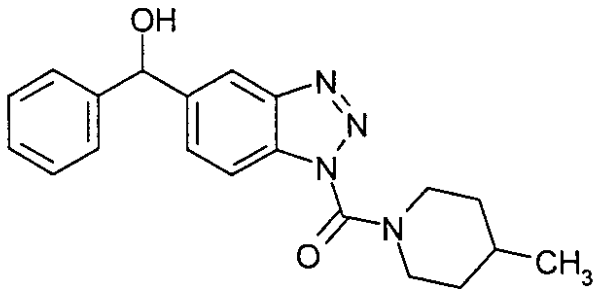
M+H+:287.17

【０１２１】

実施例３６

［５－（ヒドロキシフェニルメチル）ベンゾトリアゾール－１－イル］－（４－メチルピペリジン－１－イル）メタノン

【化５４】



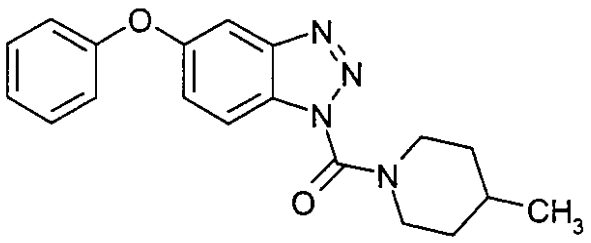
M+H+:350.17

【０１２２】

実施例３７

（４－メチルピペリジン－１－イル）－（５－フェノキシベンゾトリアゾール－１－イル）メタノン

【化５５】



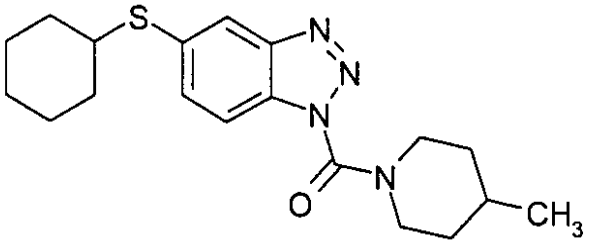
M+H+:337.3

【０１２３】

実施例３８

（５－シクロヘキシルスルファニルベンゾトリアゾール－１－イル）－（４－メチルピペリジン－１－イル）メタノン

【化５６】



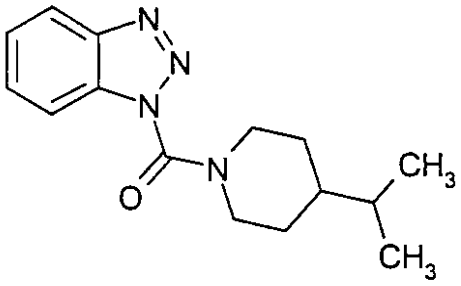
M+H+:359.17

【０１２４】

実施例３９

ベンゾトリアゾール－１－イル－（４－イソプロピルピペリジン－１－イル）メタノン

【化５７】



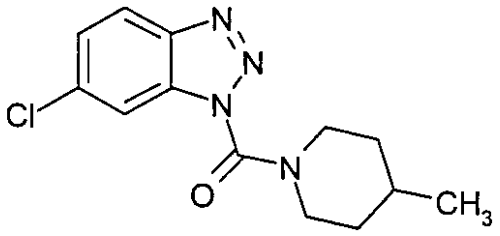
M+H+:273.3

【０１２５】

実施例４０

（６－クロロベンゾトリアゾール－１－イル）－（４－メチルピペリジン－１－イル）メタノン

【化５８】



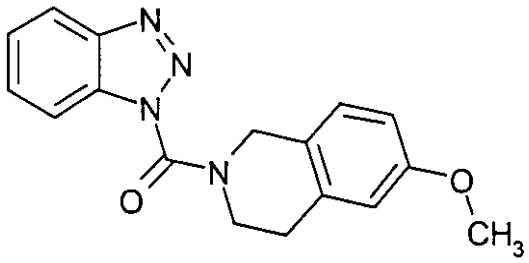
M+H+:279.5

【０１２６】

実施例４１

ベンゾトリアゾール－１－イル－（６－メトキシ－３,４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル）メタノン

【化５９】



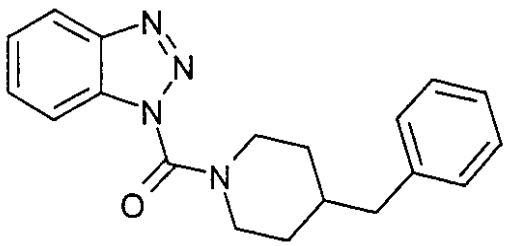
M+H+:309.3

【０１２７】

実施例４２

ベンゾトリアゾール－１－イル－（４－ベンジルピペリジン－１－イル）メタノン

【化６０】



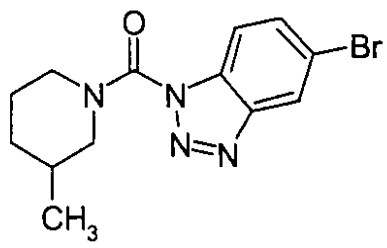
M+H+:321.1

【０１２８】

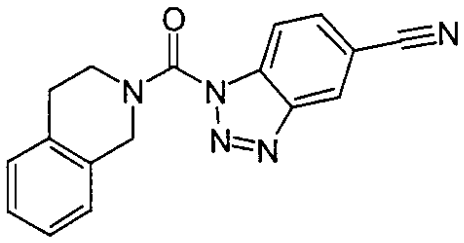
実施例４３

（５－ブロモベンゾトリアゾール－１－イル）－（３－メチルピペリジン－１－イル）メタノン

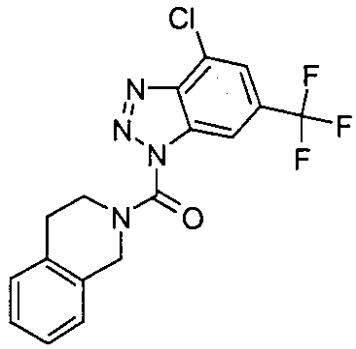
【化６１】



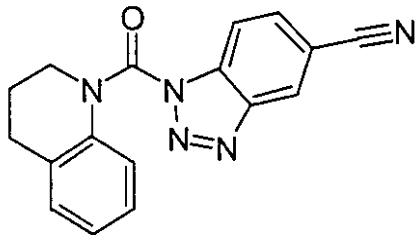
M+H+:325.31
【０１２９】
実施例４４
１－（３,４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボニル）－１Ｈ－ベンゾトリアゾール－５－カルボニトリル
【化６２】



M+H+:270.12
【０１３０】
実施例４５
（４－クロロ－６－トリフルオロメチルベンゾトリアゾール－１－イル）－（３,４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル）メタノン
【化６３】

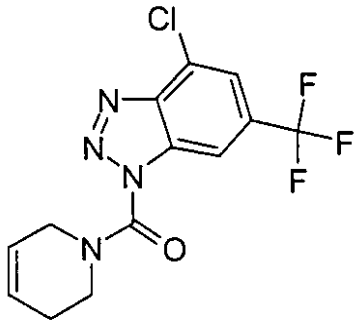


M+H+:381.06
【０１３１】
実施例４６
１－（３,４－ジヒドロ－２Ｈ－キノリン－１－カルボニル）－１Ｈ－ベンゾトリアゾール－５－カルボニトリル
【化６４】



M+H+:304.11
【０１３２】
実施例４７
（４－クロロ－６－トリフルオロメチルベンゾトリアゾール－１－イル）－（３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－イル）メタノン

【化６５】



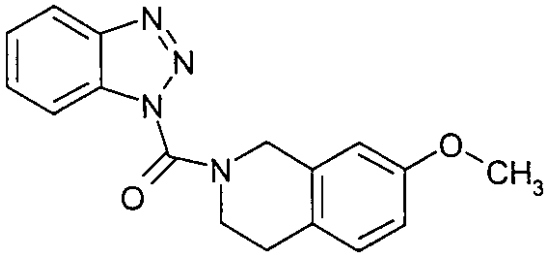
M+H+:331.04

【０１３３】

実施例４８

ベンゾトリアゾール－１－イル－（７－メトキシ－３,４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル）メタノン

【化６６】



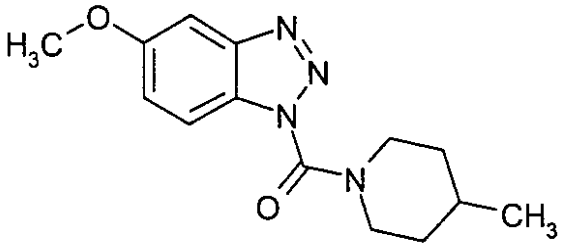
M+H+:309.1

【０１３４】

実施例４９

（５－メトキシベンゾトリアゾール－１－イル）－（４－メチルピペリジン－１－イル）メタノン

【化６７】



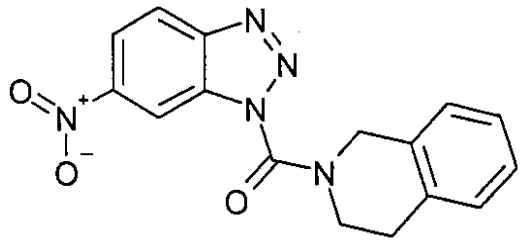
M+H+:275.3

【０１３５】

実施例５０

（３,４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル）－（６－ニトロベンゾトリアゾール－１－イル）メタノン

【化６８】



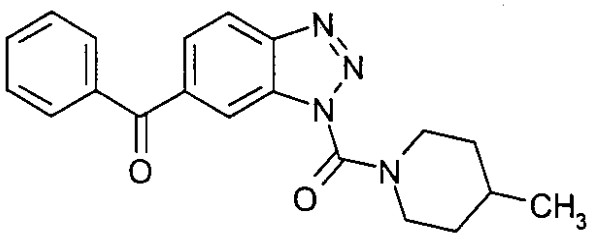
M+H+:324.3

【０１３６】

実施例５１

（６－ベンゾイルベンゾトリアゾール－１－イル）－（４－メチルピペリジン－１－イル）メタノン

【化６９】



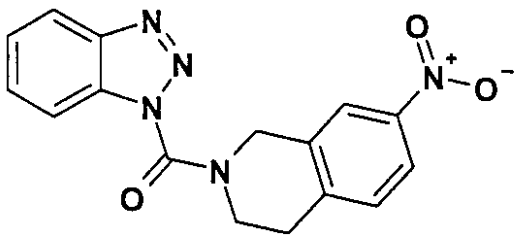
M+H+:349.15

【０１３７】

実施例５２

ベンゾトリアゾール－１－イル－（７－ニトロ－３,４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル）メタノン

【化７０】



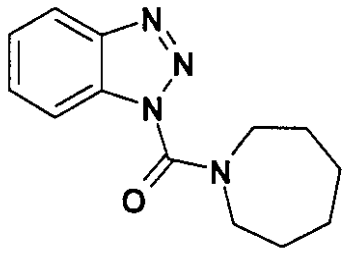
M+H+:324.1

【０１３８】

実施例５３

アゼパン－１－イルベンゾトリアゾール－１－イルメタノン

【化７１】



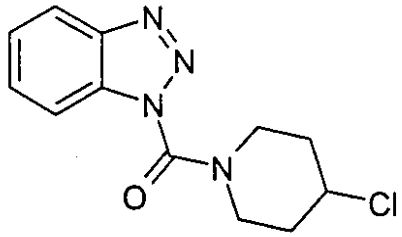
M+H+:245.3

【０１３９】

実施例５４

ベンゾトリアゾール－１－イル－（４－クロロピペリジン－１－イル）メタノン

【化７２】



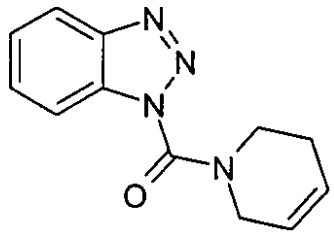
M+H+:265.7

【０１４０】

実施例５５

ベンゾトリアゾール－１－イル－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－イル）メタノン

【化７３】



M+H+:229.2

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		
Ａ６１Ｋ	*31/4439*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4439	
Ａ６１Ｋ	*31/4192*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4192	
Ａ６１Ｋ	*31/454*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/454	
Ａ６１Ｋ	*31/55*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/55	
Ａ６１Ｐ	*3/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10	
Ａ６１Ｐ	*9/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10	
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１

(72)発明者　カールーハインツ・バリングハウス
ドイツ連邦共和国６１２００ヴェルフェルスハイム．ヴァインガルテンシュトラーセ３１
(72)発明者　ノールベルト・テナゲルス
ドイツ連邦共和国６５９３１フランクフルト．アルベルトーブランクーシュトラーセ３８
(72)発明者　ギュンター・ミュラー
ドイツ連邦共和国６５８４３ズルツバッハ．イム・ハインデル１ｂ
(72)発明者　フーベルト・ホイアー
ドイツ連邦共和国５５２７０シュヴァーベンハイム．アム・シュポルトフェルト７４

審査官　中西　聡

(56)参考文献　米国特許第０４２５５５１０（ＵＳ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07D 401/00-421/14,471/00-471/22
A61K 31/33-31/80
A61P 1/00-43/00
REGISTRY (STN)
CAplus (STN)
MARPAT (STN)