

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5134974号  
(P5134974)

(45) 発行日 平成25年1月30日(2013.1.30)

(24) 登録日 平成24年11月16日(2012.11.16)

(51) Int.Cl.

F 1

<b>C07D 277/20</b>	<b>(2006.01)</b>	C 07 D 277/34	C S P
<b>C07D 277/34</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 31/426	
<b>A61K 31/426</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 P 25/00	
<b>A61P 25/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 P 29/00	1 O 1
<b>A61P 29/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 P 29/00	

請求項の数 12 (全 48 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-556366 (P2007-556366)
(86) (22) 出願日	平成18年2月17日 (2006.2.17)
(65) 公表番号	特表2008-530242 (P2008-530242A)
(43) 公表日	平成20年8月7日 (2008.8.7)
(86) 國際出願番号	PCT/US2006/005846
(87) 國際公開番号	W02006/089225
(87) 國際公開日	平成18年8月24日 (2006.8.24)
審査請求日	平成21年2月17日 (2009.2.17)
(31) 優先権主張番号	347/DEL/2005
(32) 優先日	平成17年2月17日 (2005.2.17)
(33) 優先権主張国	インド (IN)
(31) 優先権主張番号	11/096, 718
(32) 優先日	平成17年3月31日 (2005.3.31)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	505268758 ベクセル ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94587 ユニオン シティー アルヴァード ナイルズ ロード 32990 スイート 910
(74) 代理人	100082005 弁理士 熊倉 賢男
(74) 代理人	100084009 弁理士 小川 信夫
(74) 代理人	100084663 弁理士 稲田 篤
(74) 代理人	100093300 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血漿中のグルコースレベル、コレステロールレベル及びトリグリセリドレベルを低下させるための5-[4-(2-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル)フェノキシ]ベンジリデン

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

(S)-2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩である化合物。

## 【請求項 2】

(S)-2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸塩酸塩である化合物。

## 【請求項 3】

血漿中のグルコースを低下させるための医薬組成物を調製するための化合物

(S)-2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩、又は

(S)-2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸塩酸塩の使用。

## 【請求項 4】

血漿中の遊離脂肪酸を低下させるための医薬組成物を調製するための化合物

(S)-2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩、又は

(S)-2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸塩酸塩の使用。

## 【請求項 5】

10

20

血漿中のコレステロールを低下させるための医薬組成物を調製するための化合物

(S)-2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩、又は

(S)-2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸塩酸塩の使用。

【請求項 6】

血漿中のトリグリセリドレベルを低下させるための医薬組成物の調製のための化合物

(S)-2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩、又は

(S)-2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸塩酸塩の使用。

10

【請求項 7】

肥満症を治療するための医薬組成物の調製のための化合物

(S)-2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩、又は

(S)-2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸塩酸塩の使用。

【請求項 8】

インスリン抵抗性と関連する疾患を治療するための医薬組成物の調製のための化合物

(S)-2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩、又は

(S)-2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸塩酸塩の使用。

20

【請求項 9】

糖尿病を治療するための医薬組成物の調製のための化合物

(S)-2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩、又は

(S)-2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸塩酸塩の使用。

30

【請求項 10】

被験者においてグルコース、脂肪酸、コレステロール又はトリグリセリドの血漿レベルを低下させるのに十分な治療的有効量の請求項 1 又は 2 に記載の化合物又は化合物の混合物並びに医薬的に許容されるキャリアを含む、医薬組成物。

【請求項 11】

被験者において肥満症、糖尿病又はインスリン抵抗性と関連する疾患を治療するのに十分な治療的有効量の請求項 1 又は 2 に記載の化合物又は化合物の混合物並びに医薬的に許容されるキャリアを含む、医薬組成物。

【請求項 12】

網膜症、神経障害、腎症、及び粥状動脈硬化から選択される糖尿病の合併症を治療するための医薬組成物を調製するための化合物

40

(S)-2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸塩酸塩、又は

(S)-2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

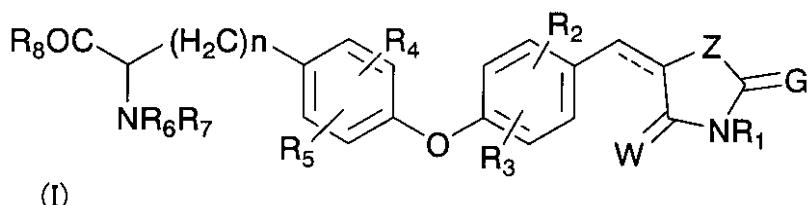
【0001】

本発明は、式 (I) の新規のジフェニルエーテル誘導体、それらのアナログ、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの多形体 (polymorphs)、それらの医薬的に許容される塩、それらの医薬的に許容される溶媒和物及びそれらを含む医薬的に許容される

50

組成物に関する。

【化1】



【0002】

本発明はまた、上述の新規化合物、それらのアナログ、それらの誘導体、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの多形体（polymorphs）、それらの医薬的に許容される塩、それらの医薬的に許容される溶媒和物及びそれらを含む医薬的に許容される組成物の調製方法に関する。 10

【0003】

本発明の化合物は、血糖レベル、血清インスリンレベル、遊離脂肪酸レベル、コレステロールレベル及びトリグリセリドレベルを低下させるのに有効であり、さらにII型糖尿病の治療及び/又は予防に有用である。本発明の化合物は、肥満症、炎症並びに多発性硬化症及び関節リウマチのような自己免疫疾患の治療に有効である。驚いたことに、これらの化合物は、レプチンレベルを増加させ、肝臓毒性を全く有していない。 20

【0004】

さらに、本発明の化合物は、高脂血症、冠動脈疾患及び末梢血管疾患に加えて多囊胞性卵巣症候群のようなインスリン抵抗性に関連する疾患の治療に有用であり、さらに、炎症及び免疫疾患、とりわけTNF-α、IL-1、IL-6及びIL-1βのようなサイトカイン並びにCOX-2のようなシクロオキシゲナーゼによって介在されるこれらの治療に有用である。この部類の化合物はまた、網膜症、神経障害及び腎症等といった糖尿病合併症の治療にも有用である。 30

【背景技術】

【0005】

I型糖尿病及びII型糖尿病の原因はまだはっきりとしないが、遺伝的特徴及び環境の両方が要因であると考えられている。I型は自己免疫疾患であり、患者は生存するためにインスリンを摂取しなければならない。II型糖尿病は、より発症率の高い型であり、身体が十分量のインスリンを作ることができないこと又は身体が生成されるインスリンを適切に利用できないことに起因する代謝性疾患である。インスリン分泌及びインスリン抵抗性が主要な欠陥であると考えられるが、当該機構に関わる正確な遺伝因子は依然として不明である。 30

【0006】

糖尿病患者は通常、以下の欠陥の一つ以上を有する。

- ・膵臓によるより少ないインスリン産生
- ・肝臓によるグルコースの過剰分泌
- ・骨格筋によるグルコース取り込みからの非依存
- ・グルコーストランスポーターにおける欠陥、インスリン受容体の脱感作及び
- ・多糖類の代謝性破壊における欠陥

【0007】

インスリンの非経口投与又はインスリンの皮下投与以外に、およそ4つの部類の経口血糖降下薬、すなわち、スルホニルウレア、ビグアナイド、グルコシダーゼ阻害剤及びチアゾリジンジオンが使用される。 40

【0008】

糖尿病の治療で使用するために入手可能な現行の薬剤のそれぞれは、いくらかの不都合を有する。従って、糖尿病の治療に使用するための経口投与することができる新たな薬剤の同定及び開発における尽きることのない关心が存在する。 50

**【 0 0 0 9 】**

上記にリストアップされるチアゾリジンジオン部類はII型糖尿病の治療のために近年より広範囲にわたって使用されてきており、患者がインスリンの効果に関してより低い感受性になる状態である“インスリン抵抗性”に対抗するインスリン抵抗性改善薬として特有の有用性を発揮する。無毒性で、より広く有効なインスリン抵抗性改善薬に関する尽きることのない必要性が存在する。

**【 0 0 1 0 】**

急性炎症性疾患、慢性炎症性疾患及び癌に関連するメディエーターの科学的理 10 解における最近の進歩は、有効な薬物療法に関する追求における新たな戦略をもたらした。従来型のアプローチは、特異的抗体、受容体アンタゴニスト又は酵素阻害剤の使用のような直接のターゲット介入を含む。様々なメディエーターの転写及び翻訳に関わる調節機構の解明における近年の飛躍的進歩は、遺伝子転写レベルへ向けられる治療的アプローチへの関心の高まりをもたらした。

**【 0 0 1 1 】**

上述のとおり、本発明は、免疫疾患の治療又は炎症の治療、とりわけサイトカイン又はシクロオキシゲナーゼに介在されるような疾患の治療にも関係する。免疫システムの重要な要素は、マクロファージ又は抗原提示細胞、T細胞及びB細胞である。NK細胞、好塩基球、マスト細胞及び樹状細胞のような他の免疫細胞の役割が知られるが、初期の免疫学的疾患におけるそれらの役割は、完全には解明されていない。マクロファージは、炎症並びにT細胞刺激及びT細胞増殖に必須の支援を提供する過程の両方の重要なメディエーターである。最も重要なことは、マクロファージが、それら全てが強力な炎症促進性分子であるIL-1、IL-12及びTNF- $\alpha$ を作り、さらにまたT細胞のための支援を提供することである。さらに、マクロファージの活性化は結果として、シクロオキシゲナーゼII(COX-2)及び誘導型一酸化窒素合成酵素(iNOS)のような酵素の誘導並びに正常細胞を損傷し得るフリーラジカルの生成をもたらす。細菌産物、スーパー抗原及びインターフェロンガンマ(IFN- $\gamma$ )を含む多くの因子は、マクロファージを活性化する。ホスホチロシンキナーゼ(PTKs)及び他の未決定の細胞性キナーゼもまた、当該活性化過程に関与するかもしれない。

**【 0 0 1 2 】**

サイトカインは、免疫応答を媒介するのに重要な免疫細胞によって分泌される分子である。サイトカイン産生は、結果として他のサイトカインの分泌をもたらし、細胞機能、細胞分裂又は分化を変化させるかもしれない。炎症は、外傷又は感染への身体の正常応答である。しかしながら、関節リウマチのような炎症性疾患において、病態の炎症性過程は、結果として病的状態及び死亡をもたらし得る。サイトカイン腫瘍壞死因子-アルファ(TNF- $\alpha$ )は炎症反応における中心的役割を果たし、炎症性疾患における介入治療の重点として標的にされてきた。TNF- $\alpha$ は、活性化されたマクロファージ及びその他の細胞によって放出されるポリペプチドホルモンである。低濃度において、TNF- $\alpha$ は、白血球を活性化して炎症の血管外部位への遊走を促進することによって保護的な炎症反応に 30 関与する(Moser et al., J Clin Invest, 83:444-55, 1989)。高濃度において、TNF- $\alpha$

は、強力な発熱物質として働くことができ、他の炎症促進性サイトカインの産生を誘導する(Haworth et al., Eur J Immunol, 21:2575-79, 1991; Brennan et al., Lancet, 2:244-7, 1989)。TNF- $\alpha$ はまた、急性期タンパクの合成をも刺激する。米国成人人口のおよそ1%を襲う慢性的かつ進行性の炎症性疾患である関節リウマチにおいて、TNF- $\alpha$ は、関節損傷及び関節破壊をもたらすサイトカインカスケードに介在する(Arend et al., Arthritis Rheum, 38:151-60, 1995)。可溶性TNF受容体(エタネルセプト)(Goldenberg, Clin Ther, 21:75-87, 1999)及び抗-TNF- $\alpha$ 抗体(インフリキシマブ)(Luong et al., Ann Pharmacother, 34:743-60, 2000)を含むTNF- $\alpha$ の阻害剤が、関節リウマチの治療用薬剤として米国食品医薬品局(FDA)によって最近承認された。

**【 0 0 1 3 】**

10

20

30

40

50

高められたレベルの TNF - α はまた、悪液質、敗血性ショック症候群、変形性関節症並びにクローン病及び潰瘍性大腸炎のような炎症性腸疾患を含む多くの他の疾患及び疾患状態にも関係する。

【 0 0 1 4 】

従って、TNF - α の阻害剤が多種多様の疾患の治療に潜在的に有用であることを理解することができる。

【 0 0 1 5 】

TNF - α 、 IL - 1 、 IL - 6 、 COX - 2 又は例えば関節炎のような免疫応答、炎症若しくは炎症性疾患を引き起こすと考えられる他の因子を阻害するための化合物を提供するための従前の取り組みがなされてきた一方で、そのような疾患有効に治療するか又は有効に阻害するための新規かつ改良された化合物への必要性が未だ存在する。 10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 6 】

従って、本発明の目的は、新規のジフェニルエーテル誘導体、それらのアナログ、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの多形体 (polymorphs) 、それらの医薬的に許容される塩、それらの医薬的に許容される溶媒和物及びそれらを含む医薬的に許容される組成物又はそれらの混合物を提供することである。

【 0 0 1 7 】

本発明の他の目的は、高脂血症、冠動脈疾患及び末梢血管疾患はもとより多囊胞性卵巣症候群のようなインスリン抵抗性と関連する疾患の治療のために並びに炎症及び免疫疾患、とりわけ、TNF - α 、 IL - 1 、 IL - 6 、 IL - 1 、 IL - 1 のようなサイトカイン及び COX - 2 のようなシクロオキシゲナーゼによって介在される炎症及び免疫疾患の治療のために有用な新規のジフェニルエーテル誘導体、それらのアナログ、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの多形体 (polymorphs) 、それらの医薬的に許容される塩、それらの医薬的に許容される溶媒和物及びそれらを含む医薬的に許容される組成物又はそれらの混合物を提供することである。 20

【 0 0 1 8 】

本発明の他の目的は、高められた活性を有し、毒性作用を持たない又は減弱された毒性作用を有する新規のジフェニルエーテル誘導体、それらのアナログ、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの多形体 (polymorphs) 、それらの医薬的に許容される塩、それらの医薬的に許容される溶媒和物及びそれらを含む医薬的に許容される組成物又はそれらの混合物を提供することである。 30

【 0 0 1 9 】

本発明のさらにもう一つの目的は、式 (I) の新規のジフェニルエーテル誘導体、それらのアナログ、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの多形体 (polymorphs) 、それらの医薬的に許容される塩及びそれらの医薬的に許容される溶媒和物の調製方法を提供することである。

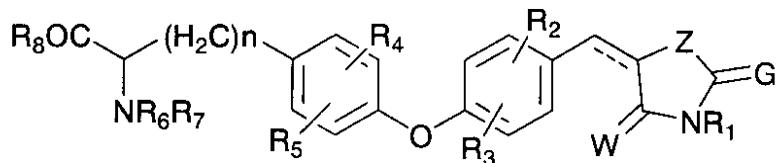
【課題を解決するための手段】

【 0 0 2 0 】

(発明の要約)

本発明は、式 (I) の新規のジフェニルエーテル誘導体、それらのアナログ、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの多形体 (polymorphs) 、それらの医薬的に許容される塩及びそれらの医薬的に許容される溶媒和物に関する。 40

## 【化2】



(I)

## 【0021】

(式中、----は、結合を表しもよく；

10

Wは、O又はSを表し；

Zは、CR<sub>10</sub>、O又はSを表し；Gは、O又はSを表すか又はR<sub>10</sub>と共にO、S若しくはNより選択される1つ若しくは2つのヘテロ原子を含む5員若しくは6員の芳香族環系若しくは芳香族複素環系を形成し；

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>は、水素又はフッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素のようなハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、アミノ又はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル等のような直鎖の若しくは分鎖の置換型の若しくは非置換型の(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル基又はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等のような置換型の若しくは非置換型の(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ基より選択され；

20

R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は同じであるか又は異なっていてもよいが、H、COR<sub>12</sub>又はアルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール若しくはヘテロシクリルより選択される置換型の基若しくは非置換型の基をそれぞれ独立して表し(式中、R<sub>12</sub>は、H又はアルキル、アルケニル、アリール、アルケニルオキシ、アリールオキシ、アルコキシ、アラルキル若しくはアラルコキシより選択される置換型の基若しくは非置換型の基を表す。)；

R<sub>8</sub>は、-OR<sub>13</sub>又はNR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>を表し(式中、R<sub>13</sub>は、水素又はアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル若しくはヘテロアリールより選択される置換型の基若しくは非置換型の基又は対イオンを表し；さらにR<sub>14</sub>及びR<sub>15</sub>は、同じであるか又は異なっていてもよいが、H又は置換型の若しくは非置換型のアルキル、置換型の若しくは非置換型のアルケニル又は置換型の若しくは非置換型のアリールをそれぞれ独立して表す。)；

30

R<sub>1</sub>は、水素又は置換型の若しくは非置換型のアルキル又は置換型の若しくは非置換型のアルケニル又は置換型の若しくは非置換型の-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>COOR又は置換型の若しくは非置換型のアリール又は対イオンを表し(式中、Rは、H又は(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルを表す。)；

R<sub>10</sub>は、Gと共にフェニル、ナフチル、フリル、ピロリル、ピリジル等のような5員若しくは6員の芳香族環系又は芳香族複素環系を形成してもよい。)

## 【0022】

ある部類の化合物において、W及びGは、Oを表し；Zは、Sを表し；R<sub>13</sub>は、H並びに置換型の及び非置換型の(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル並びに対イオンより選択され；さらに、R<sub>14</sub>及びR<sub>15</sub>は、置換型の(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル及び非置換型の(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルよりそれぞれ独立して選択される。この部類のサブクラスには、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>が、H、ハロ、ニトロ並びに置換型の及び非置換型の(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル並びに置換型の及び非置換型の(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシよりそれぞれ独立して選択されるそれらの化合物が含まれる。

40

## 【0023】

別の部類の化合物において、Wは、Oを表し；G及びZは、Sを表し；さらに、R<sub>13</sub>は、置換型の(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル及び非置換型の(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルより選択される。

## 【0024】

この部類のサブクラスには、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>が、H、ハロ、並びに置換型の及び非置換型の(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル並びに置換型の及び非置換型の(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシよりそれぞれ独立して選択されるそれらの化合物が含まれる。

50

## 【0025】

さらにもう一つの部類の化合物には、----が存在し、Wが、Oを表し；G及びZが、Sを表し；さらに、R<sub>13</sub>が、置換型の(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル及び非置換型の(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルより選択され；さらに、R<sub>1</sub>が、-CH<sub>2</sub>COORを表すそれらの化合物が含まれる。この部類のサブクラスには、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>が、H、ハロ並びに置換型の及び非置換型の(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル並びに置換型の及び非置換型の(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシよりそれぞれ独立して選択されるそれらの化合物が含まれる。

## 【0026】

他の部類の化合物には、----が存在せず、さらに、Wが、Oを表し；G及びZが、Sを表し；さらに、R<sub>13</sub>が、置換型の(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル及び非置換型の(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルより選択され；さらに、R<sub>1</sub>が、-CH<sub>2</sub>COORを表すそれらの化合物が含まれる。この部類のサブクラスには、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>が、H並びに置換型の及び非置換型の(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルよりそれぞれ独立して選択されるそれらの化合物が含まれる。10

## 【0027】

本発明はさらに、有効量の式(I)の化合物、それらのアナログ、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの医薬的に許容される塩及び/又はそれらの医薬的に許容される溶媒和物をそれを必要とする患者へ投与することを含む、血漿中のグルコースレベル、脂肪酸レベル、コレステロールレベル及びトリグリセリドレベルを低下させる方法に向けられる。20

## 【0028】

本発明はまた、有効量の式(I)の化合物、それらのアナログ、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの医薬的に許容される塩及び/又はそれらの医薬的に許容される溶媒和物をそれを必要とする患者へ投与することを含む、肥満症、自己免疫疾患、炎症、免疫疾患、糖尿病及びインスリン抵抗性と関連する疾患を治療する方法にも向けられる。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0029】

## (発明の詳細な記載)

本発明のある実施態様において、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>により表される基は、水素又はフッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素のようなハロゲン又はヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、アミノ又はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル、ノニル等のような直鎖の若しくは分鎖の置換型の若しくは非置換型の(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)アルキル基又はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等のような置換型の若しくは非置換型の(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)アルコキシ基より選択される。アルキル及びアルコキシは、直鎖炭化水素構造、分鎖炭化水素構造、環状炭化水素構造及びそれらの組み合わせであってもよい。低アルキル基及び低アルコキシ基、すなわち、1個-6個の原子を有するものが好ましい。30

## 【0030】

R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>により表される適切な基は、同じであるか又は異なっていてもよいが、H、COOR<sub>12</sub>又は(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>)アルケニル、(C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)アリール、(C<sub>1</sub>-C<sub>13</sub>)ヘテロアリールから選択される置換型の基若しくは非置換型の基又は(C<sub>1</sub>-C<sub>11</sub>)ヘテロシクリルをそれぞれ独立して表す。アリール基又はヘテロアリール基は、O、N及びSより選択される0個のヘテロ原子を含む(アリール)若しくは1個-4個のヘテロ原子を含む(ヘテロアリール)4員環系、5員環系又は6員環系；又は0個のヘテロ原子を含む(アリール)若しくは1個以上のヘテロ原子を含む(ヘテロアリール)9員の二環式環系又は10員の二環式環系；又は0個のヘテロ原子を含む(アリール)若しくは1個以上のヘテロ原子を含む(ヘテロアリール)12員から14員までの三環式環系であってもよい。R<sub>12</sub>基は、H又は置換型の若しくは非置換型の(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)アルキル、置換型の若しくは非置換型の(C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>)アルケニル、置換型の若しくは非置換型の(C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)アリール、置換型の若しくは非置換型の(C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>)アルケニルオキシ、置換型の若しくは40

置換型の若しくは非置換型の(C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>)アルケニルオキシ、置換型の若しくは50

非置換型の( $C_5 - C_{14}$ )アリールオキシ、置換型の若しくは非置換型の( $C_1 - C_{20}$ )アルコキシ又は置換型の若しくは非置換型の( $C_6 - C_{34}$ )アラルコキシを表す。

【0031】

$R_1$ により表される適切な基は、水素又は置換型の若しくは非置換型の( $C_1 - C_{20}$ )アルキル、置換型の若しくは非置換型の( $C_2 - C_{20}$ )アルケニル、置換型の若しくは非置換型の $CH_2COOR$ 、置換型の若しくは非置換型の( $C_5 - C_{14}$ )アリール又は対イオンより選択される。

【0032】

$R_{13}$ により表される適切な基は、水素又は置換型の若しくは非置換型の( $C_1 - C_{20}$ )アルキル、好ましくは、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $t$ -ブチルのような低アルキル又は置換型の若しくは非置換型の( $C_2 - C_{20}$ )アルケニル又はフェニルのような置換型の若しくは非置換型の( $C_5 - C_{14}$ )アリール又はベンジルのような置換型の若しくは非置換型の( $C_6 - C_{34}$ )アラルキル基又は置換型の若しくは非置換型の( $C_1 - C_{13}$ )ヘテロアリール又はLi、Na及びKのようなアルカリ金属若しくはCa及びMgのようなアルカリ土類金属より選択される対イオン又はアンモニウム塩若しくは置換型のアンモニウム塩、ジエタノールアミン、-フェニルエチルアミン、ベンジルアミン、ペペリジン、モルホリン、ピリジン、ヒドロキシエチルピロリジン、ヒドロキシエチルペペリジン、クロリン等、アルミニウム(aluminum)、トロメタミン等のような種々の塩基の塩より選択される。

【0033】

$R_{14}$ 及び $R_{15}$ により表される適切な基は、水素及び置換型の若しくは非置換型の( $C_1 - C_{20}$ )アルキル基、好ましくは、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $t$ -ブチル等のような低アルキル及び置換型の若しくは非置換型の( $C_2 - C_{20}$ )アルケニル及びフェニルのような( $C_5 - C_{14}$ )アリールより選択される。

【0034】

式(I)の化合物のある部類には、----が、存在するか又は存在せず、さらにW及びGが、Oを表し；Zが、Sを表し； $R_{13}$ が、H並びに置換型の及び非置換型の( $C_1 - C_6$ )アルキル並びに対イオンより選択され；さらに、 $R_{14}$ 及び $R_{15}$ が、置換型の( $C_1 - C_6$ )アルキル及び非置換型の( $C_1 - C_6$ )アルキルよりそれぞれ独立して選択される化合物が含まれる。この部類のサブクラスには、 $R_2$ 及び $R_3$ が、H、ハロ、ニトロ並びに置換型の及び非置換型の( $C_1 - C_6$ )アルキル並びに置換型の及び非置換型の( $C_1 - C_6$ )アルコキシよりそれぞれ独立して選択されるそれらの化合物が含まれる。

【0035】

式(I)の化合物の他の部類には、----が、存在するか又は存在せず、さらに、Wが、Oを表し；G及びZが、Sを表し；さらに、 $R_{13}$ が、置換型の( $C_1 - C_6$ )アルキル及び非置換型の( $C_1 - C_6$ )アルキルより選択される化合物が含まれる。この部類のサブクラスには、 $R_2$ 及び $R_3$ が、H、ハロ並びに置換型の及び非置換型の( $C_1 - C_6$ )アルキル並びに置換型の及び非置換型の( $C_1 - C_6$ )アルコキシよりそれぞれ独立して選択されるそれらの化合物が含まれる。

【0036】

式(I)の化合物のさらにもう一つの部類には、----が、存在し、さらに、Wが、Oを表し；G及びZが、Sを表し；さらに、 $R_{13}$ が、置換型の( $C_1 - C_6$ )アルキル及び非置換型の( $C_1 - C_6$ )アルキルより選択され；さらに、 $R_1$ が、 $-CH_2COOR$ を表す化合物が含まれる。この部類のサブクラスには、 $R_2$ 及び $R_3$ が、H、ハロ並びに置換型の及び非置換型の( $C_1 - C_6$ )アルキル並びに置換型の及び非置換型の( $C_1 - C_6$ )アルコキシよりそれぞれ独立して選択されるそれらの化合物が含まれる。

【0037】

式(I)の化合物の他の部類には、----が、存在せず、さらに、Wが、Oを表し；G及びZが、Sを表し；さらに、 $R_{13}$ が、置換型の( $C_1 - C_6$ )アルキル及び非置換型の( $C_1 - C_6$ )アルキルより選択され；さらに、 $R_1$ が、 $-CH_2COOR$ を表す化合物が含まれる。

10

20

30

40

50

この部類のサブクラスには、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>が、H並びに置換型の及び非置換型の(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルよりそれぞれ独立してそれらの選択される化合物が含まれる。

【0038】

“アナログ”という用語には、一つ以上のC原子、N原子、O原子又はS原子によって親構造と異なる化合物が含まれる。従って、親構造中のN原子の一つが一つのS原子によって置換される化合物の場合、後者の化合物は前者のアナログである。

【0039】

“立体異性体”という用語には、原子の空間への配置のされ方において相互に異なるがそれらの化学式及び化学構造は同一である異性体が含まれる。立体異性体には、エナンチオマー及びジアステレオ異性体が含まれる。

10

【0040】

“互換異性体”という用語には、容易に相互変換のできる異性体形態の平衡状態にある化合物が含まれる。エノール・ケト互変異性が、一つの例である。

【0041】

“多形体 (polymorphs)”という用語には、化学的に同一の構造を有する結晶学的に識別可能な形態の化合物が含まれる。

【0042】

“医薬的に許容される溶媒和物”という用語には、溶質化合物の分子又はイオンと溶媒分子との組み合わせが含まれる。

20

【0043】

“置換型”という用語は、一つ以上の水素原子が、アルキル、アルコキシ、アルキレンジオキシ、アミノ、アミジノ、アリール、アラルキル(例えば、ベンジル)、アリールオキシ(例えば、フェノキシ)、アラルコキシ(例えば、ベンジルオキシ)、カルボアルコキシ(例えば、アシルオキシ)、カルボキシアルキル(例えば、エステル)、カルボキサミド、アミノカルボニル、シアノ、カルボニル、ハロ、ヒドロキシル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、ニトロ、スルファニル、スルフィニル、スルホニル及びチオであってもよいがこれらに限定されない置換基により置換されていることを意味する。さらに、当該置換基は、置換されていてもよい。

【0044】

本発明の一部を形成する“医薬的に許容される塩”には、Li塩、Na塩及びK塩のようなアルカリ金属塩又はCa塩及びMg塩のようなアルカリ土類金属塩又はリシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリン等のような有機塩基の塩又はアンモニウム塩又は置換型のアンモニウム塩のような塩基添加性塩(base addition salts)が含まれる。塩は、スルファート、ニトラート、ホスファート、ペルクロラート、ボラート、ヒドロハリド、アセタート、タルトラート、マレアート、シトラート、スクシナート、パルモアート、メタンスルホナート、ベンゾアート、サリチラート、ヒドロキシナフトアート、ベンゼンスルホナート、アスコルバート、グリセロホスファート、ケトグルタラート等の酸添加性塩(acid addition salts)を含んでいてもよい。医薬的に許容される溶媒和物は、水和物であってもよいし又はアルコールのような他の結晶化溶媒を含んでいてもよい。

40

【0045】

本発明に従ったとりわけ有用な化合物は：

(S)-2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イリデンメチル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩

(S)-2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩

(S)-2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イリデンメチル)-3-フルオロ-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩

(S)-2-アミノ-3-{4-[2-クロロ-4-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イリデンメチル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩

50

(S)-2-アミノ-3-{4-[3-クロロ-4-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イリデンメチル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩

(S)-2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イリデンメチル)-2-メトキシ-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩

(S)-2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イリデンメチル)-2-ニトロ-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩

(S)-2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イリデンメチル)-3-トリフルオロメチル-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩

(S)-2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イリデンメチル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸

(S)-2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イリデンメチル)-フェノキシ]-フ

エニル}-プロピオナート二カリウム塩  
(S)-2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イリデンメチル)-フェノキシ]-フ

エニル}-プロピオナート二ナトリウム塩  
(S)-2-アミノ-3-{4-[3-クロロ-4-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキ

(S)-2-アミノ-3-{4-[2-クロロ-4-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキ

シ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩  
(S)-2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イルメチル)-2-メトキシ-フェノ

キシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩  
(S)-2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イルメチル)-2-フルオロ-フェノ

キシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩  
(S)-2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニ

ル}-プロピオン酸塩酸塩 (化合物 16)  
 $(S)$ -2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニ

ル}-プロピオナー-トニナトリウム塩  
(S)-2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニ

ル}-プロピオナー-トニカリウム塩  
(S)-2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソ-チアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニ

ル}-N,N-ジメチル-プロピオニアミド塩酸塩  
(R,S)-2-アミノ-3-{4-[4-(4-オキソ-2-チオキソ-チアゾリジン-5-イリデンメチル)-フ

(S)-2-アミノ-3-{4-[3-フルオロ-4-(4-オキソ-2-チオキソ-チアゾリジン-5-イリデンメチル-フェニル]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩 (化合物 20)

(S)-2-アミノ-3-{4-[2-フルオロ-4-(4-オキソ-2-チオキソ-チアゾリジン-5-イリデンメチル)フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩

(S)-2-アミノ-3-[4-[3-クロロ-4-(4-オキソ-2-チオキソ-チアゾリジン-5-イル)メチル]-フェノキシ]-フェニル]-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩

(S)-2-アミノ-3-[4-[2-クロロ-4-(4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]-フェノキシ]-フェニル]-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩

(S)-2-アミノ-3-[4-[2-メトキシ-1-(4-オキソ-2-ヒドロキシ-チアパリジン-5-イリドンメチル)-フェノキシ]-フェニル]-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩

(S)-2-アミノ-3-[4-(4-オキソ-2-チオキソチアラビジン-5-イルデンメチル)フェニル]-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩

(S)-2-アミノ-3-[4-[4-(4-オキソ-2-チオキソチアバリジン-5-イル)ジメチル]エチル]-フェニルキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル  
(S)-2-アミノ-3-[4-[4-(4-オキソ-2-チオキソチアバリジン-5-イル)ジメチル]エチル]-フェニル

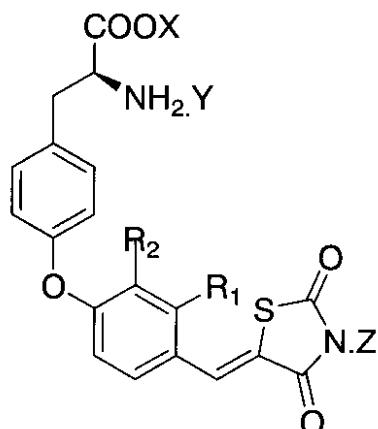
(3)-2-アミノ-3-[4-(4-オキソ-2-アオキノ-アブリジン-5-イリデン)エチル]-トリフルオロメチル-フェノキシ]-フェニル]-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩  
(S)-2-フニル-2-[4-(4-オキソ-2-チオキノ-チアブリジン-5-イリデン)エチル]-

(S)-2-アミノ-3-{4-[4-(4-オキソ-2-テオキソ-3-アセチル)-3-イリナステル]-3-トリフルオロメチル-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩  
(S)-2-アミノ-3-{4-[4-(4-オキソ-2-テオキソ-3-アセチル)-3-イリナステル]-3-トリフルオロメチル-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩

(S)-2-アミノ-3-[4-[2-ストキシ-4-(4-オキソ-2-テオキソ-3-アルメタル)-フェノキシ]-フェニル]-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩

- (R,S)-2-アミノ-3-{4-[4-(4-オキソ-2-チオキソ-チアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル  
 (S)-2-アミノ-3-{4-[2-クロロ-4-(4-オキソ-2-チオキソ-チアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩  
 (S)-2-アミノ-3-{4-[3-クロロ-4-(4-オキソ-2-チオキソ-チアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩  
 (S)-2-アミノ-3-{4-[3-フルオロ-4-(4-オキソ-2-チオキソ-チアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩  
 (S)-2-アミノ-3-{4-[2-フルオロ-4-(4-オキソ-2-チオキソ-チアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩  
 (S)-2-アミノ-3-{4-[4-(4-オキソ-2-チオキソ-チアゾリジン-5-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩 10  
 (R,S)-2-アミノ-3-{4-[4-(3-カルボキシメチル-4-オキソ-2-チオキソ-チアゾリジン-5-イリデンメチル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩 (化合物36)  
 (S)-2-アミノ-3-{4-[4-(3-カルボキシメチル-4-オキソ-2-チオキソ-チアゾリジン-5-イリデンメチル)-3-クロロ-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩  
 (S)-2-アミノ-3-{4-[4-(3-カルボキシメチル-4-オキソ-2-チオキソ-チアゾリジン-5-イリデンメチル)-2-クロロ-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩  
 (S)-2-アミノ-3-{4-[4-(3-カルボキシメチル-4-オキソ-2-チオキソ-チアゾリジン-5-イリデンメチル)-2-フルオロ-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩 20  
 (S)-2-アミノ-3-{4-[4-(3-カルボキシメチル-4-オキソ-2-チオキソ-チアゾリジン-5-イリデンメチル)-2-トリフルオロメチル-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩  
 (S)-2-アミノ-3-{4-[4-(3-カルボキシメチル-4-オキソ-2-チオキソ-チアゾリジン-5-イリデンメチル)-3-フルオロ-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩  
 (S)-2-アミノ-3-{4-[4-(3-カルボキシメチル-4-オキソ-2-チオキソ-チアゾリジン-5-イリデンメチル)-3-トリフルオロメチル-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩  
 (S)-2-アミノ-3-{4-[4-(3-カルボキシメチル-4-オキソ-2-チオキソ-チアゾリジン-5-イリデンメチル)-3-フルオロ-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩 30  
 (S)-2-アミノ-3-{4-[4-(3-カルボキシメチル-4-オキソ-2-チオキソ-チアゾリジン-5-イリデンメチル)-2-メトキシ-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩  
 (R,S)-2-アミノ-3-{4-[4-(3-カルボキシメチル-4-オキソ-2-チオキソ-チアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩  
 (S)-2-アミノ-3-{4-[4-(3-カルボキシメチル-4-オキソ-2-チオキソ-チアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩  
 (S)-2-アミノ-3-{4-[4-(3-カルボキシメチル-4-オキソ-2-チオキソ-チアゾリジン-5-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩  
 であってもよい。  
 【0046】 40  
 上記のリストの化合物に関して好ましい塩は、ヒドロクロリド、ヒドロブロミド、ナトリウム、カリウム又はマグネシウムである。  
 【0047】  
 本発明の範囲内の化合物の構造及び3T3L-1細胞におけるそれらのグルコース取り込みが、下記の表I-IVに提供される。

【化3】



表I参照式

【表1】

表I

化合物 No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X	Y	Z	3T3L-1細胞における グルコース取り込み (1 μM)
10	H	H	K	なし	K	2.07
11	H	H	Na	なし	Na	1.49
3	F	H	CH <sub>3</sub>	HCl	H	1.20
5	Cl	H	CH <sub>3</sub>	HCl	H	NC
6	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	HCl	H	NC
7	H	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	HCl	H	NC

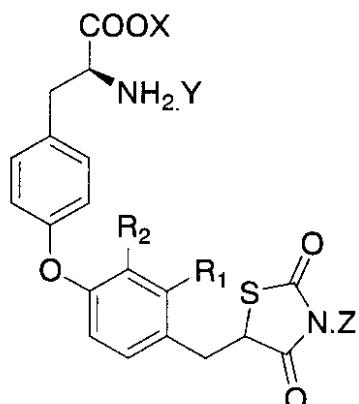
NC = 上記基底の1.2倍未満

10

20

30

【化4】



表II参照式

【表2】

表II

化合物 No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X	Y	Z	3T3L-1細胞 におけるグル コース取り込み (1 μM)
2 S-異性体	H	H	CH <sub>3</sub>	HCl	H	1.79
2 R-異性体	H	H	CH <sub>3</sub>	HCl	H	1.68
16	H	H	H	HCl	H	1.69*
19	H	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl	H	1.82
12	Cl	H	CH <sub>3</sub>	HCl	H	1.45
13	H	Cl	CH <sub>3</sub>	HCl	H	1.61

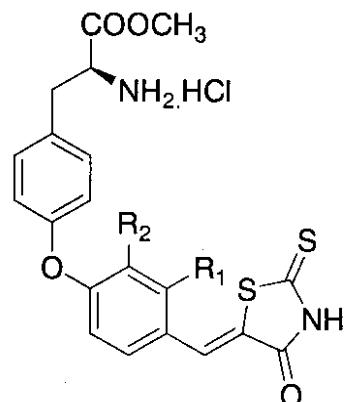
10

20

30

40

【化5】



10

表III参照式

【表3】

表III

化合物 No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	3T3L-1細胞におけるグルコース取り込み (1 μM)
20	H	H	NC
21	F	H	NC
22	H	F	NC
23	Cl	H	NC
24	H	Cl	1.39

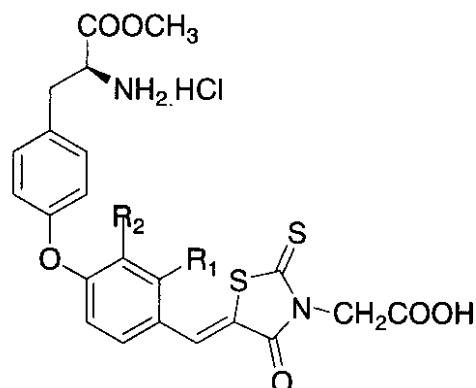
20

30

NC = 上記基底の1.2倍未満

40

## 【化6】



10

表IV参照式

## 【表4】

表IV

化合物 No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	3T3L-1細胞における グルコース取り込み (1 μM)
37	Cl	H	NC
38	H	Cl	1.59
40	H	CF <sub>3</sub>	1.54

20

NC = 上記基底の1.2倍未満

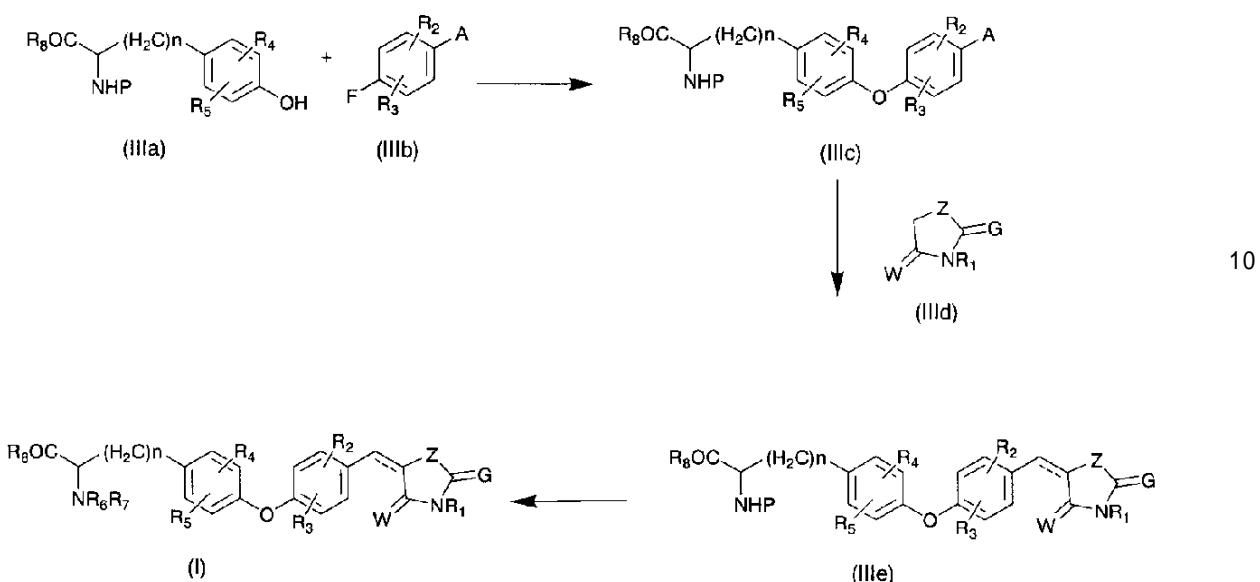
30

## 【0048】

本発明の他の特徴に従って、式(I)の化合物の調製方法が提供される。式中、----は結合を表し、さらに全ての他の記号は、これに先だって定義されるとおりであり、スキーム-Iに示されるとおりである。

## 【化7】

スキームI



## 【0049】

20

(式中、A = CHO又はCH<sub>2</sub>-Mであり；Pは、N-保護基であり、----は、結合を表してもよいし又は結合を表さなくてもよく；Mは、クロロ、ブロモ、イオド、OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、O-SO<sub>2</sub>Ph、O-SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>及び同様の脱離基より選択される適切な脱離基を表す。)

## 【0050】

30

式(IIIa)の化合物と式(IIIb)の化合物との反応により、使用されてもよいTHF、DMF、DMSO、DME等のような溶媒又は溶媒の混合物の存在で式(IIIc)の化合物を生成する。当該反応は、不活性雰囲気中で行われてもよい。当該反応は、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaH又はそれらの混合物のような塩基の存在下で達成されてもよい。当該反応温度は、20 - 150 で変動してもよく、好ましくは、30 - 100 の範囲であってもよい。当該反応の持続時間は、1時間 - 24時間で変動してもよく、好ましくは、2時間 - 6時間であってもよい。一般式(IIIc)の化合物と式(IIId)の化合物との反応は、以下の方法に従って行われてもよい：

a. アルデヒド基と(IIId)のアクティブなメチレン基の反応で脱水に作用することによってC-C結合を作ることによる；

b. AがCH<sub>2</sub>M基であって、塩基の存在下で(IIId)の環窒素へ取り付けられる際にC-N結合を作ることによる。

## 【0051】

40

両方のアプローチは、塩基存在下及びトルエン、メトキシエタノール又はそれらの混合物の存在下で行うことが可能であり、式(IIIe)の化合物をもたらす。当該反応温度は、当該反応をきちんと酢酸ナトリウム存在下で行う際には、60 - 180 で変動してもよい。ビペリジニウムアセタート若しくはベンゾアート、酢酸ナトリウムのような適切な触媒又は触媒の混合物もまた採用されてもよい。酢酸ナトリウムは溶媒の存在下で使用することができるが、酢酸ナトリウムがきちんと使用されるのが好ましい。当該反応中に生成される水は、ディーンスターク水分離器を使用することにより又は分子ふるいのような吸水剤を使用することにより除去されてもよい。

## 【0052】

50

式(I)の化合物を生じさせるための式(IIIe)の脱保護が、HCl、硫酸、酢酸のような酸を使用して、DCM、酢酸エチル、水等のような溶媒又はそれらの混合物の存在下で、-10 - 50 の範囲の温度において行われてもよい。

## 【0053】

本発明の他の実施態様において、式中----が結合を表す式(I)の最後から2番目のステップを還元することによる式(I)の化合物の調製方法が提供される。----が結合を表さず、かつ全ての他の記号がこれに先だって定義されるとおりである際には、当該還元ステップは必要とされない。当該還元は、気体の水素及びPd/C、Rh/C、Pt/C、ラネーニッケル等のような触媒の存在下で行われてもよい。触媒の混合物が使用されてもよい。当該反応は、メタノール、ジクロロメタン、ジオキサン、酢酸、酢酸エチル等のような溶媒の存在下で実施されてもよい。溶媒の混合物が使用されてもよい。大気圧から100psiまでの間の圧力が採用されてもよい。当該触媒は5-10%Pd/Cであってもよく、使用される触媒の量は、50%w/w-300%w/wで変動してもよい。

10

## 【0054】

本発明において使用される保護基Pは、t-ブトキシカルボニル(t-Boc)、トリチル、トリフルオロアセチル、ベンジルオキシ、ベンジルオキシカルボニ(Cbz)等のような従来の保護基である。

## 【0055】

医薬的に許容される塩は、式(I)の化合物を、エーテル、THF、メタノールt-ブタノール、ジオキサン、イソプロパノール、エタノール等のような溶媒中で、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、カリウムt-ブトキシド、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等のような塩基の1当量-4当量と反応させることによって調製される。溶媒の混合物が使用されてもよい。リシン、アルギニン、ジエタノールアミン、コリン、グアニジン及びそれらの誘導体等のような有機塩基もまた使用されてもよい。あるいは、酸添加性塩(acid addition salts)は、酢酸エチル、エーテル、アルコール、アセトン、THF、ジオキサン等のような溶媒中で、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、酢酸、クエン酸、マレイン酸、サリチル酸、ヒドロキシナフト酸、アスコルビン酸、パルミチン酸、コハク酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、酒石酸等のような酸で処理することによって調製される。溶媒の混合物もまた使用されてもよい。

20

## 【0056】

本発明はまた、上記で定義されるとおりの一つ以上の一般式(I)の化合物、それらの互変異性体、それらの誘導体、それらのアナログ、それらの立体異性体、それらの多形体(polymorphs)、それらの医薬的に許容される塩又はそれらの医薬的に許容される溶媒和物を通常の医薬的に採用されるキャリア、希釈剤等と組み合わせて含む医薬組成物をも提供する。

30

## 【0057】

当該医薬組成物は、錠剤、カプセル剤、粉末剤、シロップ剤、液剤、懸濁剤等のような通常採用される形態であってもよく、適切な固体若しくは液体キャリア又は希釈剤中、又は注射可能溶液若しくは懸濁液を形成するための適切な無菌媒体中に香料(flavorants)、甘味料等を含んでいてもよい。そのような組成物は概して、重量で1%-25%の活性化合物、好ましくは、重量で1%-15%の活性化合物を含み、当該組成物の残りは、医薬的に許容されるキャリア、希釈剤、賦形剤又は溶媒である。

40

## 【0058】

適切な医薬的に許容されるキャリアは、固体注入剤又は希釈剤及び無菌水溶液又は無菌有機溶媒であってもよい。当該活性化合物は、好ましい投与量を提供するのに十分な量の医薬組成物が上記で記載されるとおりの範囲にあるように存在する。従って、経口投与に関しては、当該化合物を適切な固体若しくは液体キャリア又は希釈剤と組み合わせてカプセル剤、錠剤、粉末剤、シロップ剤、液剤、懸濁剤等を形成させることができる。当該医薬組成物は、香料(flavorants)、甘味料、賦形剤等のような付加的な成分を含んでいてもよい。非経口的な投与に関しては、当該化合物を無菌の水性媒体又は有機媒体と組み合わせて注射可能な溶液又は懸濁液を形成させることができる。例えば、当該化合物の水溶性の医薬的に許容される酸添加性塩(acid addition salts)又はアルカリ金属塩又はア

50

ルカリ土類金属塩の水溶液だけでなく、ゴマ油溶液、ピーナッツ油溶液、含水プロピレングリコール等を使用することもできる。このようにして調製される注射可能な溶液を次に、静脈内に、腹腔内に、皮下に又は筋肉内に投与することができ、ヒトにおいては筋肉内投与が好ましい。

#### 【0059】

本発明の医薬組成物は、糖尿病の動物モデルにおける試験によって示されるとおり、血糖レベル、血清インスリンレベル及び血清トリグリセリドレベルを低下させるのに有効である。本発明の医薬組成物は従って、I型糖尿病又はII型糖尿病の治療に関して有効である。本発明の医薬組成物はまた、肥満症、炎症、自己免疫疾患の治療においても有効である。本発明の医薬組成物はまた、血漿中の遊離脂肪酸レベル及びコレステロールレベルを低下させるのにも有効である。さらに、本発明の医薬組成物は、高脂血症、冠動脈疾患及び末梢血管疾患と同様に多囊胞性卵巣症候群のようなインスリン抵抗性に関連する疾患の治療並びに炎症及び免疫疾患の治療、とりわけTNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6のようなサイトカイン及びCOX-2のようなシクロオキシゲナーゼによって媒介されるそれらの治療に有用である。概して、患者における特定の状態を治療するための有効投与量は、状態又は疾患の症状又は兆候を軽減するための治療期間中に医師により容易に決定され調節されてもよい。概して、1 kg の体重にあたり およそ 0.01 mg - およそ 1000 mg の範囲の活性化合物の一日投与量が、有効な結果を得るための投与量に関して適切である。当該一日投与量は、単回投与で投与されてもよいし又は複数回投与に分けられてもよい。場合によっては、個々の反応に依存して、最初に定められた一日投与量から上方又は下方へそらせることが必要であってもよい。標準的な医薬品は通常、投与量あたり、およそ 0.2 mg - およそ 500 mg の式(I)の活性化合物及び/又はその医薬的な活性塩若しくは溶媒和物を含む。

#### 【0060】

“治療的有効量”又は“有効量”という用語は、当該治療を必要とする哺乳動物へ単独で又は他の治療と組み合わせて投与される際に、下記で定義されるとおり、治療を達成するのに十分な式(I)の化合物又は式(I)の化合物の混合物の量を意味する。さらに具体的に言うと、グルコース、脂肪酸、コレステロール若しくはトリグリセリドの血漿レベルを低下させるのに十分な又は肥満症、自己免疫疾患、炎症、免疫疾患、糖尿病及びインスリン抵抗性に関連する疾患を治療するために十分な量のことである。本明細書で用いられる “動物” という用語は、全ての哺乳動物を含むことを意味し、とりわけヒトを含むことを意味する。当該動物はまた、本明細書において、治療を必要とする被験者又は患者としても言及される。治療的有効量は、治療される被験者及び疾患状態、当該被験者の体重及び年齢、疾患状態の重症度、選択される式(I)の特定の化合物、従われる投与計画、投与のタイミング、投与の方法等に応じて異なり、それらの全ては、当業者により容易に決定することができる。

#### 【0061】

“治療”又は“治療する”という用語は、哺乳動物における疾患のいずれの治療をも意味し、以下を含む：

- a ) 当該疾患を阻止すること、つまり、当該疾患の臨床症状を進展しないようにすること；
- b ) 当該疾患を抑制すること、つまり、臨床症状の進展を遅くすること若しくは停止させること；及び/又は
- c ) 当該疾患を取り除くこと、つまり、臨床症状の復帰を引き起こすこと。

#### 【0062】

本発明は、例証のみを手段として提供される下記に与えられる実施例において詳細に説明され、従って、本発明の範囲を限定するように解釈されるべきではない。

#### 【実施例】

#### 【0063】

実施例1 : 5-[4-(4-(2-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル)フェノキシ)ベンジリデン]-

10

20

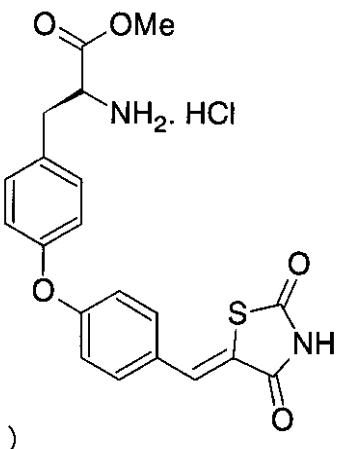
30

40

50

## チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩の合成

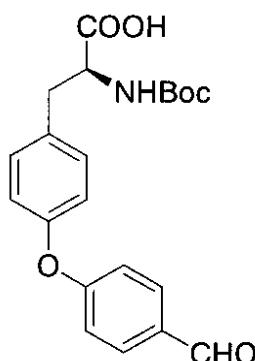
【化8】



【0064】

ステップI : (S)-2-tert-ブトキカルボニルアミノ-3-(4-(4-ホルミルフェノキシ)フェニル)-プロパン酸の調製

【化9】



【0065】

N-tert-ブトキカルボニル-L-チロシン (2.42 kg、8.3 mol)を乾燥D M F (7.26 L)中にアルゴン下で溶解し、溶解が完結するまで静置した。K<sub>2</sub>C O<sub>3</sub> (3.57 kg、25.81 mol)、4-フルオロベンズアルデヒド (4-fluorobenzaldehyde) (5.34 kg、43.01 mol)を加え、アルゴン下において、70 ± 5 で48時間攪拌した。反応混合物を30 未満まで冷却した。当該反応混合物を水中 (75 L)に注ぎ入れ、15分間攪拌した。酢酸エチル (40 L)を加え、30分間攪拌した。有機層を分離し、水層をH C l (6 M)でp H 2まで酸性化した。沈殿された固体物を酢酸エチル (40 L)中に溶解し、水層を分離した。有機層をかん水 (40 L)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で溶媒を蒸発させた。H P L C 純度 (93.4 %)及びH P L C によるキラル純度 (100 %)を観察した。無水M g S O<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で蒸発させた。黄白色固体 (3.06 kg、99.3 %)。<sup>1</sup>H NMR (300 M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.89 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.00 (重複 d, J = 9.0 Hz, 4H), 4.63 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)。

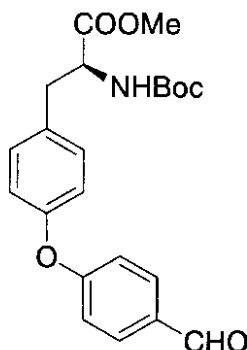
【0066】

ステップII : (S)-2-tert-ブトキカルボニルアミノ-3-(4-(4-ホルミルフェノキシ)フェニル)-プロパン酸メチルエステルの調製

30

40

## 【化10】



10

## 【0067】

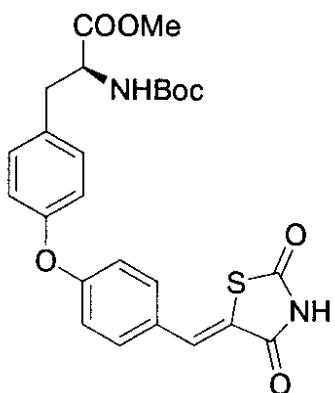
(S)-2-tert-ブトキカルボニルアミノ-3-(4-(4-ホルミルフェノキシ)フェニル)-プロパン酸 (2.97 kg, 7.7 mol) を乾燥 D M F (14.84 L) 中に溶解した。Na H C O<sub>3</sub> (1.29 kg, 15.4 mol) 及びヨードメタン (6.56 kg, 46.19 mol) を不活性雰囲気下で加え、室温で14時間攪拌した。当該反応の完結を T L C (SiO<sub>2</sub> ゲル、CHCl<sub>3</sub>-MeOH、9 : 1) によりチェックした。当該反応混合物を水中に注ぎ入れ、15分間攪拌した。酢酸エチル (40 L) を加えた。有機層をかん水で洗浄し、減圧下で蒸発させた。収量 3.06 kg、99.3 %、H P L C 純度 94.6 % 及び キラル純度 100 % ee。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 9.92 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.02 (重複 d, 4H), 5.03 (brs, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.13 (dd, J=5.7 及び 13.8 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 6.3 及び 13.8 Hz, 1H), 1.43 (3, 9H)。

20

## 【0068】

ステップIII : (S)-2-tert-ブトキカルボニルアミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデンメチル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステルの調製

## 【化11】



30

## 【0069】

(S)-2-tert-ブトキカルボニルアミノ-3-(4-(4-ホルミルフェノキシ)フェニル)-プロパン酸メチルエステル (3.05 kg, 7.64 mol) をトルエン (18 L) 中に溶解した。安息香酸 (144.9 g)、ピペリジン (87.6 g) 及び2,4-チアゾリジンジオン (1.11 kg, 20.5) を順次加えた。水を共沸して6時間除去した。当該反応の完結を T L C (SiO<sub>2</sub> ゲル、CHCl<sub>3</sub>-MeOH、19 : 1) によりチェックした。溶媒の半分を蒸留して室温まで冷却し、5 % 重炭酸ナトリウム溶液、水、かん水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。収量 3.80 kg、99.9 %、キラル純度 100 % ee。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.75 (s, 1H), 7.52 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.38 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.12 (dd, J = 5.4 及び 13.5 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 9.3 及び 13.5 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H)。

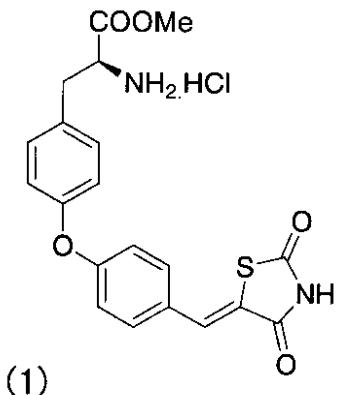
40

## 【0070】

50

ステップIV：5-[4-(4-(2-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル)フェノキシ)ベンジリデン]チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩の調製

## 【化12】



(1)

10

## 【0071】

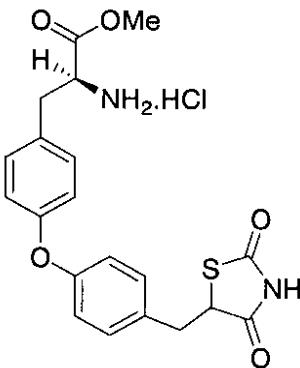
ジクロロメタン (100 mL) 中の2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-{4-[4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-3-イリデンメチル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル (1.2 g, 2.4 mmol) に乾燥 H C 1 ガスを 0 - 5 で 2 時間、ゆっくりと通した。当該反応の完結後、過剰の塩化水素ガスをバーリング窒素ガス (bubbling nitrogen gas) により除去した。このようにして析出した固体物を濾過し、ジクロロメタン (25 mL) で洗浄し、乾燥して表題生成物 (0.84 g, 80.56 %)、<sup>1</sup>H NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 MHz) dppm : 7.76(s, 1H), 7.62(d, 2H), 7.30(d, 2H), 7.1(m, 4H), 4.3(t, 1H), 3.73(s, 3H), 3.14(m, 2H), m/z<sup>M+1</sup> 399.2 を供給した。

20

## 【0072】

実施例2：(S)-2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエ斯特ル塩酸塩（化合物2）の合成

## 【化13】



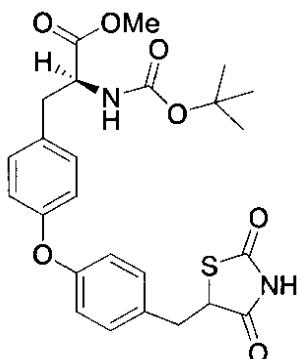
30

## 【0073】

ステップI：(S)-2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルデンメチル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエ斯特ル塩酸塩の調製

40

## 【化14】



10

## 【0074】

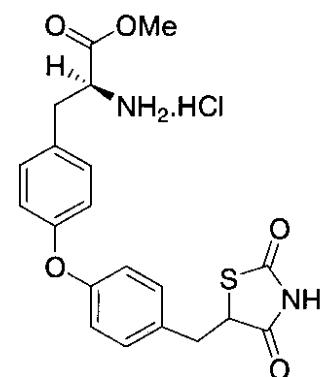
(S)-2-tert-ブトキカルボニルアミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル (2.5 kg, 5.02 mol) を、メタノール (25 L) 中に溶解した。窒素雰囲気下で木炭上のパラジウム (10 %, 940 g、湿気 50 %) を加えた。温度を 75 ± 5 まで上昇させ、150 psi - 200 psi で水素をチャージし、18時間維持した。当該反応の完結を、HPLC によりモニターした。室温まで冷却し、Celite (登録商標) のベッドを通して触媒を濾過した。当該ベッドをメタノールで洗浄した。溶媒を蒸発させ、当該化合物を乾燥した。収量 100 %、2.51 kg。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (重複 d, 4H), 5.03 (br, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.51 (dd, J = 3.9 及び 9.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.50 (dd, J = 3.9 及び 14.1 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 9.6 及び 14.1 Hz, 1H), 2.97-3.04 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

20

## 【0075】

ステップII : (S)-2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩の調製

## 【化15】



30

(2)

## 【0076】

40

ステップ4生成物 (2.5 kg) をMTBE (9.66 L) とメタノール (9.85 L) の混合物中に懸濁させて、これに2M HClのエーテル溶液 (13.6 L) を加え、反応が完結するまで当該反応混合物を攪拌した。当該未精製混合物を精製して98.35純粋な生成物の 1.3 kg (60.0 %) を生じさせた。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 6.96 (重複 d, 4H), 4.91 (dd, J = 4.2 及び 9.0 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.37 (dd, J = 4.5 及び 14.4 Hz, 1H), 3.09-3.16 (m, 2H)。

## 【0077】

実施例3 - 実施例11

さらなる化合物を、概して実施例1の手順に従い調製した。

当該化合物の分析を表1に示す。

50

【表5】

表1: 非還元型チアゾリジンジオン化合物

実施例 No.	構造	分析データ
3		収量: 0.200gm (83.3%) <sup>1</sup> HNMR (DMSO- d <sub>6</sub> 400MHz ): δ 3.1(d, 2H), 3.7(s, 3H), 4.3(m, 1H), 6.9(m, 1H), 7.1(m, 2H), 7.3(m, 2H), 7.5(m, 1H), 7.7(s, 1H), 8.5(bs, 2H); m/z <sup>m+1</sup> : 417.1. 10
4		収量: 0.45gm (93.7%) <sup>1</sup> HNMR (DMSO- d <sub>6</sub> 400MHz ): δ 3.1(d, 2H), 3.7(s, 3H), 4.3(m, 1H), 7.0(m, 3H), 7.3(d, 2H), 7.5(m, 1H), 7.8(s, 1H), 7.9(s, 1H), 8.4(bs, 2H); m/z <sup>m+1</sup> : 433.2. 20
5		収量: 0.39gm (97.5%) <sup>1</sup> HNMR (DMSO- d <sub>6</sub> 400MHz ): δ 3.1(d, 2H), 3.7(s, 3H), 4.3(m, 1H), 7.1(m, 4H), 7.2(d, 2H), 7.5(d, 1H), 7.8(s, 1H), 8.4(bs, 2H); m/z <sup>m+1</sup> : 433.2. 30

【表 6】

6		<p>收量 : 0.095gm (56.78% ,  <sup>1</sup>HNMR DMSO- d<sub>6</sub> 400MHz ): δ      3.1 (dd, 2H), 3.71(s, 3H), 3.82(s,      3H), 4.27(t, 1H), 6.90(d, 2H),      7.00(d, 1H), 7.20(m, 3H), 7.39(d,      1H) 7.80(s, 1H) 8.4(bs, 2H);      m/z<sup>m+1</sup>: 429,</p>	10
7		<p>收量 : 0.085gm(60.16% ,  <sup>1</sup>HNMR DMSO- d<sub>6</sub> 400MHz ): δ      3.16(d, 2H), 3.72(s, 3H), 4.34(t,      1H), 7.15(dd, 3H), 7.35(d, 2H),      7.86(m, 2H), 8.34(d, 1H),      8.55(bs, 2H) m/z<sup>m+1</sup>: 444.</p>	20
8		<p>收量 0.131g      (40.8%,HPLC 純度 91.8%);  <sup>1</sup>HNMR ( DMSO-d<sub>6</sub>      400MHz);δ3.1(m,2H),3.7(s,3H),4      .3(m,1H),7.1(d,2H),7.3(m,3H),7.4      (d,1H), 7.72(d, 1H),7.79 (s,1H)      m/z<sup>m+1</sup>;467.1</p>	30
9		<p>收量 : 0.24gm ( 87.3 %, <sup>1</sup>HNMR      DMSO- d<sub>6</sub> 400MHz ) : δ 3.1 (m,      2H), 4.2(m, 1H), 7.1 (m,4H),      7.3(d, 2H), 7.6(d, 2H), 7.7(s,      1H).m/z<sup>m+1</sup>: 384.8,</p>	40

【表7】

<b>10</b>		收量: 0.75 g (82.46%), <sup>1</sup> HNMR (DMSO-d <sub>6</sub> , 400MHz): δ 2.4(m, 1H), 2.98(d, 1H), 3.10(m, 1H), 6.93(d, 2H), 7.03(d, 2H), 7.26(d, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.50(d, 2H), m/z <sup>m+1</sup> : 385.1	10
<b>11</b>		收量: 0.76gm(85.29%, <sup>1</sup> HNMR DMSO- d <sub>6</sub> 400MHz ): δ 2.4(m, 1H), 2.98(d, 1H), 3.09(m 1H), 6.93(d,2H),7.03(d, 2H), 7.26(d, 2H), 7.28(s, 1H), 7.50(d,2H), m/z <sup>m+1</sup> : 385.0	20

## 【0078】

実施例12 - 実施例18

さらなる化合物を、概して実施例2の手順に従い調製した。

当該化合物の分析を表2に示す。

【表8】

表2:還元型チアゾリジンジオン化合物

実施例 No.	構造	分析データ	
<b>12</b>		收量: 0.145gm(96.0%, <sup>1</sup> HNMR DMSO- d <sub>6</sub> 400MHz ): δ 3.0(m, 2H), 3.19(m, 1H), 3.5(m, 1H), 3.7(s, 3H),4.2(m, 1H), 4.88(m,1H), 6.9(m, 1H), 7.0(m, 3H), 7.2(m, 2H), 7.37(d,1H), m/z <sup>m+1</sup> : 435.2.	30 40

【表 9】

13		<p>收量 : 0.18gm(96.0% , <math>^1\text{HNMR}</math>  <math>\text{DMSO-d}_6</math> 400MHz ): <math>\delta</math> 3.02(m, 1H), 3.35(m, 1H), 3.7(s, 3H), 4.28(m, 1H), 4.95(m, 1H), 6.9(m, 2H), 7.0(d, 1H), 7.2(m, 3H), 7.5(s, 1H), <math>m/z^{m+1}</math>: 434.9.</p>
14		<p>收量 0.180g(69.50%,HPLC 純度  94.7%); <math>^1\text{HNMR}</math> ( <math>\text{DMSO-d}_6</math>  400MHz); <math>\delta</math> 3.1(m, 3H), 3.4(dd, 1H),  3.7(s, 3H), 3.72(s, 3H), 4.2(t, 1H), 4.9(  m, 1H), 6.7(d, 2H), 6.8(d, 1H), 6.9(d, 1  H), 7.0(s, 1H), 7.1(d, 2H), 8.5(bs, 2H);  <math>m/z^{m+1}</math>; 431.2</p>
15		<p>收量 0.49g(97.6%); <math>^1\text{HNMR}</math>  (<math>\text{DMSO-d}_6</math> 400MHz); <math>\delta</math> 3.0(m, 2H),  3.1(m, 1H), 3.4(s, 1H), 3.7(1, 3H),  4.2(m, 1H), 4.9(m, 1H), 6.9(d, 2H), 7.  0(d, 2H), 7.2(d, 2H), 7.3(d, 2H) ;</p>

10

20

30

40

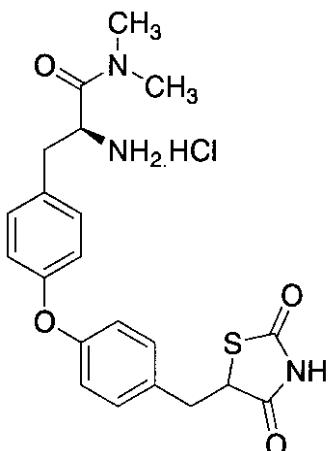
【表 10】

16		収量 : 2.8gm (93.3 %), $^1\text{H}$ NMR DMSO- $d_6$ 400MHz) : $\delta$ 3.1 (m, 3H), 3.3 (m, 1H), 4.1(m, 1H), 4.8(m, 1H), 6.9 (m, 4H), 7.2(m, 4H). $m/z^{m+1}$ : 387.1, MP- 181-190 $^0\text{C}$ .
17		収量 0.620g (69.58%,HPLC 純度 98.4%); $^1\text{H}$ NMR(DMSOd <sub>6</sub> 400MH z); $\delta$ 2.6(m,2H),3.0(dd,1H),3.1(m,1 H),3.4(dd,1H),4.2(dd,1H),6.8(d,4 H),7.2(d,4H); $m/z^{m+1}$ ;387.1
18		収量 0.600g(62.69%,HPLC 純度 90.5%); $^1\text{H}$ NMR ( DMSO- $d_6$ 400MHz); $\delta$ 2.6(m,2H),3.0(dd,1H), 3.1(m,1H),3.3(dd,1H),4.2(dd,1H), 6.8(d,4H),7.2(d,4H); $m/z^{m+1}$ ; 387.1

## 【0079】

実施例 19 : 2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニル}-N,N-ジメチルプロピオンアミド塩酸塩 (19) の合成

## 【化16】

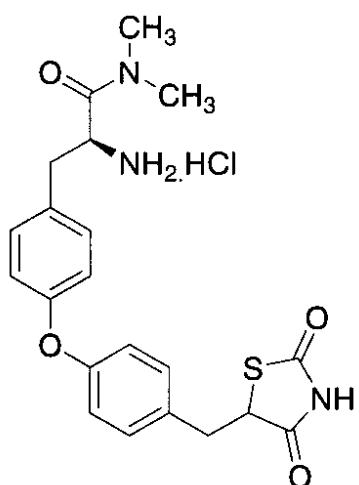


(19)

## 【0080】

ステップI：(1-ジメチルカルバモイル-2-{4-[4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニル}-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルの調製

## 【化17】



## 【0081】

当該化合物、2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニル}-プロピオン酸(4.2 g、8.63 mmol)を、CH<sub>2</sub>C<sub>l</sub><sub>2</sub>(30 mL)中に溶解し、アルゴン雰囲気下において室温で攪拌した。トリエチルアミン(1.44 mL、0.014 mmol)及びベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート(BOP試薬、4.19 g、9.5 mmol)を加え、当該反応混合物を15分間攪拌した。ジメチルアミン(2.0 M THF溶液、5.6 mL、11.2 mmol)を加え、結果として生じた溶液を室温でおよそ1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、結果として生じたオイルをEtOAc(100 mL)中に取り上げ入れた。有機層を0.5 N NaOH(1 × 50 mL)、水(1 × 100 mL)及びかん水(1 × 100 mL)で抽出した。当該未精製生成物をCHCl<sub>3</sub>-MeOH(19:1)のシリカゲルクロマトグラフィで精製して、純粋なアミド、(1-ジメチルカルバモイル-2-{4-[4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニル}-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.61 g、13.8 %)を生じさせた。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)：7.17(重複 d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.16(重複 d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92(重複 d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90(重複 d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.51(d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.81(m, 1H), 3.02-3.13(m, 2H), 2.83-2.95(m, 5H), 2.76(s, 3H), 1.46(s, 9H)。

## 【0082】

30

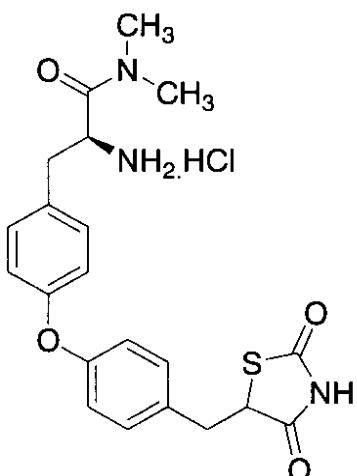
40

50

50

ステップII : 2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニル}-N,N-ジメチルプロピオンアミド塩酸塩の調製

## 【化18】



10

(19)

## 【0083】

(1-ジメチルカルバモイル-2-{4-[4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニル}-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル (0.25 g) を、CH<sub>2</sub>C<sub>1</sub><sub>2</sub>中に溶解し、0 - 5 まで冷却した。塩化水素を当該溶液に30分間通して泡立たせた。過剰のHClを脱気し、CH<sub>2</sub>C<sub>1</sub><sub>2</sub>を除去した。残余の固体物をEtOAc (2 × 25 mL) ですり潰し、デカントし、乾燥して、好ましい化合物2-アミノ-3-{4-[4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ]-フェニル}-N,N-ジメチルプロピオンアミド塩酸塩を白色の非晶質固体 (0.16 g, 73.1 %) として生じさせた。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.05 (br, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.90 (dd, J = 9.6 及び 4.4 Hz, 1H), 4.53 (br, 1H), 2.91-3.14 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 3.05 (s, 3H)。

20

## 【0084】

30

ロダニナ (Rhodanina) 化合物及びロダニン酢酸化合物 (rhodanine acetic acid) を、実施例1及び2で報告された一般的な方法に従い、それぞれステップIIIにおいてロダニン (rhodanine) 又はロダニン酢酸 (rhodanine acetic acid) を使用して調製した。二重結合 (the double) の還元は、ロダニン (rhodanine) シリーズの分子に関しては一般的な方法Aにより行い、ロダニン酢酸 (rhodanine acetic acid) に関しては一般的な方法Bにより行った。

## 【0085】

一般的な方法A

トルエン (120 mL) 中の出発物質 (1.0 g, 1 eq) の溶液に、1,4-ジヒドロ-3,5-ジカルボエトキシ-2,6-ジメチルピリジン (1.3 eq) 及びシリカゲル (3.0 g) を加えた。当該反応混合物を80 まで加熱し、36時間攪拌した。反応の進行を、HPLCによりモニターした。反応混合物を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を酢酸エチル中に溶解し、希塩酸で洗浄した。酢酸エチルを減圧下で蒸発させた。

40

## 【0086】

一般的な方法B

Pt (IV) 酸化物 (0.35 mmol) をメタノール (250 mL) 中の化合物 (2.62 mmol) の溶液に加え、水素付加フラスコ (hydrogenator flask) にチャージした。当該反応混合物を210 psi の圧力で80時間水素付加し、HPLCによりモニターした。未反応の出発物質を含む得られた未精製生成物を、さらなる精製をせずに次のステップで使用した。

## 【0087】

50

実施例 20 - 実施例 46

さらなる化合物を、概して実施例 19 の手順に従い調製した。当該化合物の分析を表 3 - 表 6 に示す。

【表 11】

表3: 非還元型ロダニン化合物

実施例 No.	構造	分析データ
20		収量: 3.6 g, (93.2 %), <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δppm: 2.5 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 4.3 (m, 1H), 7.1 (q, 4H), 7.3 (d, 2H), 7.6 (m, 3H), 8.5 (bs, 2H), m/z <sup>M+1</sup> 415.

10

20

【表 1 2】

21	<p>COOMe NH<sub>2</sub>.HCl</p>	<p>收量: 0.108g (69.0%), <sup>1</sup>HNMR DMSO- d<sub>6</sub> 400MHz ): δ 3.14(d, 2H), 3.7(s, 3H), 4.3(m, 1H), 6.98(d,1H), 7.1(m, 3H), 7.3(m, 2H), 7.55(m, 1H), 7.7(s,1H) m/z<sup>m+1</sup>: 433.2.</p>
22	<p>COOMe NH<sub>2</sub>.HCl</p>	<p>收量 : 0.11gm(69.0% ,<sup>1</sup>HNMR DMSO- d<sub>6</sub> 400MHz ): δ 3.1(d, 2H), 3.7(s, 3H), 4.2(m, 1H), 7.07(d, 2H), 7.09(m, 1H), 7.28(m, 2H), 7.3(m,1H),7.64(s,1H),7.75(d,1H) m/z<sup>m+1</sup>: 433.2.</p>
23	<p>COOMe NH<sub>2</sub>.HCl</p>	<p>收量 : 0.30gm(94.0% ,<sup>1</sup>HNMR DMSO- d<sub>6</sub> 400MHz ): δ 3.0(d, 2H), 3.7(s, 3H), 4.3(m, 1H), 7.15(m, 1H), 7.17(m, 2H), 7.2(d, 1H), 7.3(d,2H),7.5(d,1H),7.7(s,1H) m/z<sup>m+1</sup>: 449.1.</p>
24	<p>COOMe NH<sub>2</sub>.HCl</p>	<p>收量 : 0.3gm(84.0% ,<sup>1</sup>HNMR DMSO- d<sub>6</sub> 400MHz ): δ 3.12(m, 2H), 3.7(s, 3H), 4.3(m, 1H), 7.0(m, 3H), 7.3(m, 2H), 7.5(m, 1H), 7.6(s,1H),7.9(s,1H), m/z<sup>m+1</sup>: 449.1.</p>

10

20

30

40

【表 1 3】

25		<p>收量 0.125g (80.64%, HPLC 純度 93.8%); <math>^1\text{HNMR}</math> ( DMSO- <math>d_6</math> 400MHz); <math>\delta</math> 3.1(m,2H), 3.7(s,3H), 3.84(s, 3H), 4.2(m,1H), 6.9(d,2H), 7.0(d,1H), 7. 2(m,3H), 7.4(d,1H), 7.6(s,1H), 8.5(bs,2 H); <math>m/z^{m+1}</math>; 445.1</p>
26		<p>收量 : 1.52gm ( 94.4 %, <math>^1\text{HNMR}</math> DMSO- <math>d_6</math> 400MHz ) : <math>\delta</math> 3.1 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 4.3(m, 1H), 7.1 (m,4H), 7.3(m, 2H), 7.6(m, 3H).<math>m/z^{m+1}</math>; 414.8.</p>
27		<p>收量 : 0.19 gm (77 %), <math>^1\text{HNMR}</math> DMSO- <math>d_6</math> 400MHz): <math>\delta</math> 3.1(d,2H), 3.7(s,3H),4.3(m,1H),7.0(d,1H),7.1(d,2 H),7.3(d,2H)7.7(s,1H),7.8(s,1H), 8.0(d,1H),8.5(bs,2H); <math>m/z^{m+1}</math>; 483.0</p>
28		<p>收量: 0.20 gm (81 %), <math>^1\text{HNMR}</math> DMSO- <math>d_6</math> 400MHz): <math>\delta</math> 3.1(m,2H), 3.7(s,3H),4.3(m,1H),7.1(d,2H),7.3(m, 3H),7.4(d,1H)7.6(d,1H),7.7(d,1H), <math>m/z^{m+1}</math>; 483.1</p>

10

20

30

40

【表14】

表4:還元型ロダニン化合物

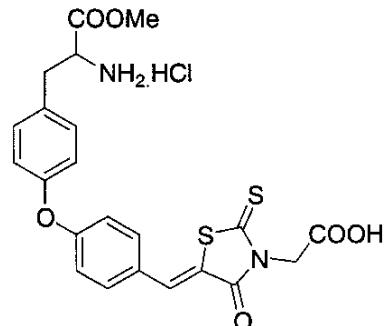
実施例 No.	構造	分析データ
29		収量 0.139g (84.27 %, HPLC 純度 95.5%); $^1\text{H}$ NMR (DMSO-d <sub>6</sub> 400MHz); δ3.0(d,2H),3.2(m,1H),3.69(s,3H),3.72(s,3H)4.2(m,1H),5.0(m,1H),6.7(d,2H),6.8(d,1H),6.9(d,1H),7.08(s,1H),7.15(d,2H),8.4(bs,2H); m/z <sup>m+1</sup> :446
30		収量: 0.35gm (86.8 %, $^1\text{H}$ NMR DMSO- d <sub>6</sub> 400MHz): δ 3.1 (dd, 2H), 3.7 (s, 3H), 4.2 (t, 1H), 5.0 (t, 1H), 6.9 (m, 4H), 7.2 (m, 4H), 8.5 (bs,2H), 13.1 (bs,1H).m/z <sup>m+1</sup> : 417.1,
31		収量: 0.14 gm (70 %), $^1\text{H}$ NMR DMSO- d <sub>6</sub> 400MHz): δ 3.0 (m, 2H), 3.2 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 4.3 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 6.8 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.5 (s,1H), 8.41 (bs,2H).m/z <sup>m+1</sup> : 451.1,
32		収量: 0.14 gm (70 %), $^1\text{H}$ NMR DMSO- d <sub>6</sub> 400MHz): δ 3.0 (m, 2H), 3.2 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 4.3 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 6.9 (m, 1H), 7.0(m, 3H), 7.2 (m, 2H), 7.3 (d,1H), 8.5 (bs,2H).m/z <sup>m+1</sup> : 451.1,

【表 1 5】

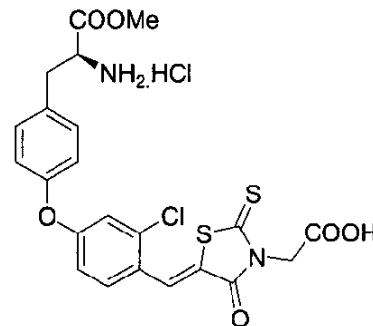
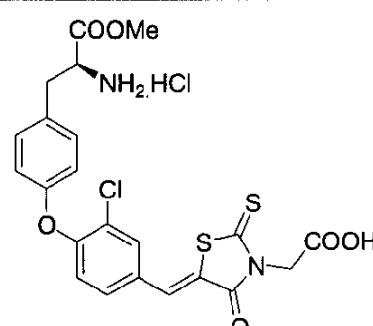
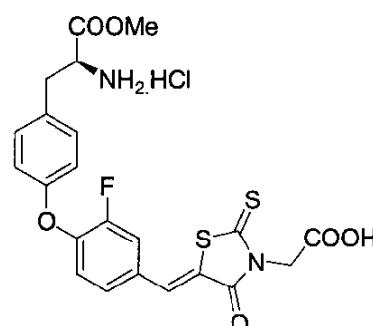
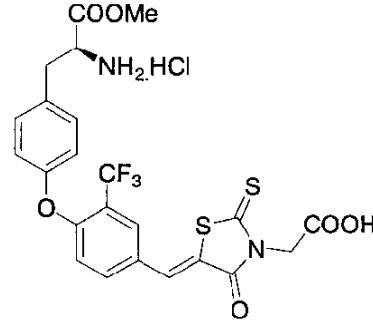
33		<p>收量: 0.090g (58.4 %, <math>^1\text{H}</math>NMR DMSO-d<sub>6</sub> 400MHz): δ 3.18 (m, 2H), 3.2 (m, 1H), 3.38(m, 1H), 3.7(s, 3H), 4.3(m, 1H), 4.9(m, 1H), 6.8(m, 2H), 7.2(m, 2H), 7.3(m, 3H), 8.4(bs, 2H), <math>m/z^{m+1}</math>:435.2</p>	10
34		<p>收量 0.100g(58.8%, <math>^1\text{H}</math>NMR DMSO-d<sub>6</sub> 400MHz): δ 3.0(m, 2H), 3.3(m, 2H), 3.7(s, 3H), 4.2(t, 1H), 5.0(t, 1H), 6.9(d, 2H), 7.1(d, 2H), 7.29(m, 3H), 8.5(bs, 2H), <math>m/z^{m+1}</math>: 435.4</p>	20
35		<p>收量: 0.237 g (77.4 %, <math>^1\text{H}</math>NMR DMSO- d<sub>6</sub> 400MHz): δ 3.12 (d, 2H), 3.32(m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.30 (t, 1H), 4.97 (t, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.28 (m, 4H), 7.53 (d, 1H), <math>m/z^{m+1}</math>: 485.2</p>	30

【表 1 6】

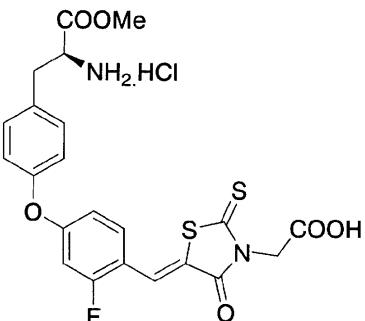
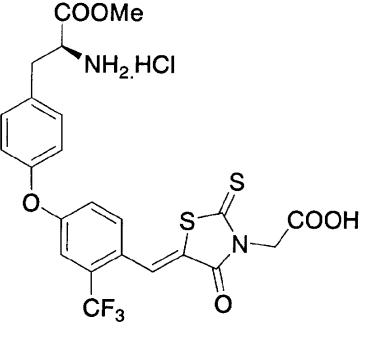
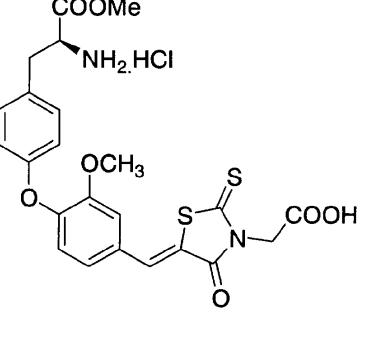
表5: 非還元型ロダニン酢酸化合物

実施例 No.	構造	分析データ
36	 <p>The structure shows a central thiapropanoyl group (<math>\text{CH}_2=\text{C}(\text{S})\text{CO}_2\text{CH}_3</math>) attached to a propanoic acid side chain (<math>\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}</math>). This is linked via its nitrogen atom to a phenyl ring substituted with a vinyl group (<math>\text{CH}_2=\text{CH}-</math>).</p> <p>On the phenyl ring, there is a methoxy group (<math>\text{OCH}_3</math>) at the para position and a propylamino group (<math>\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}</math>) at the meta position.</p>	<p>収量: 3.8g (92.6 %), <math>^1\text{H}</math> NMR  (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δppm: 3.1  (2H, d), 3.7 (3H, s), 4.3 (1H, m), 4.7  (2H, s), 7.1 (4H, m), 7.3 (2H, d),  7.7 (2H, d), 7.9 (1H, s), 8.5 (2H, bs)  m/z<sup>M+1</sup>: 473.1</p>

【表 1 7】

37		收量 : 0.38gm(93.0% , $^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ 400MHz ): $\delta$ 3.0(d, 2H), 3.7(s, 3H), 4.2(m, 1H), 4.7(s,2H),7.1(d, 1H), 7.2(m, 2H), 7.24(s,1H),7.34(m,2H),7.63(2,1H), 7.93(s,1H) m/z <sup>m+1</sup> : 507.1.	10
38		收量 : 0.31gm(94.0% ), $^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ 400MHz ): $\delta$ 3.12(m, 2H), 3.7(s, 3H), 4.33(t, 1H), 4.7(s,2H), 7.0(m, 3H), 7.3(m, 2H), 7.6(m, 1H), 7.9(s,1H),7.99(s,1H), m/z <sup>m+1</sup> : 507.1.	20
39		收量 : 0.25gm(85.0% ), $^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ 400MHz ): $\delta$ 3.1(d, 2H), 3.7(s, 3H), 4.7(d,2H), 7.2(t, 1H), 7.3(d, 2H), 7.5(d, 1H), 7.7(d,1H),7.9(s,1H),m/z <sup>m+1</sup> : 491.1	30
40		收量 : 0.109gm(70.8% , $^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ 400MHz ): $\delta$ 3.1(m, 2H), 3.7(s, 3H), 4.3(t, 1H), 4.7(s,2H), 7.0(d, 1H), 7.1(m, 2H), 7.3(dd, 2H), 7.9(d,1H),8.0(s,1H),	40

【表 1 8】

41		収量 0.4 g (54.9 %,HPLC 純度 97.6 %); $^1\text{H}$ NMR ( DMSO- d <sub>6</sub> 400MHz); δ3.1(d,2H),3.7(s,3H),4.3(m,1H),4.7(s,2H),6.9(d,1H),7.0(m,1H),7.1(d,2H),7.2(d,2H),7.3(m,1H),7.6(m,1H); m/z <sup>m+1</sup> ; 491.1	10
42		収量 0.100g (54.9 %,HPLC 純度 97.6 %); $^1\text{H}$ NMR ( DMSO- d <sub>6</sub> 400MHz); δ3.1(m,2H),3.6(s,3H),4.2(m,1H),4.7(s,2H),7.2(d,2H),7.3(m,3H),7.4(s,1H),7.7(d,1H),7.8(s,1H); m/z <sup>m+1</sup> ; 541.2	20
43		収量 0.124g(62.0 %,HPLC 純度 95.25 %); $^1\text{H}$ NMR (DMSO-d <sub>6</sub> , 400MHz); δ3.1(d,2H),3.7(s,3H),3.8(s,3H),4.3(t,1H),4.7(s,2H),6.9(d,2H),7.0(d,1H),7.2(m,3H),7.5(s,1H),7.9(s,1H),8.2(bs,2H); m/z <sup>m+1</sup> ; 502	30

【表 1 9】

表6:還元型ロダニン酢酸化合物

実施例 No.	構造	分析データ
44		収量 0.095g (7%); <sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δppm: 3.0 (2H,d), δ 3.1 (1H,d), δ 3.4 (2H,d), 3.6 (3H, s), 4.0 (1H, s), 4.2 (1H, s), 6.9 (4H, m), 7.21 (2H, m), 7.26 (2H, m). m/z <sup>M+1</sup> : 475.1

【表 2 0】

45		収量: 0.1gm (55.2 %), <sup>1</sup> HNMR DMSO- d <sub>6</sub> 400MHz) : δ 3.1 (m, 3H), 3.4 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 4.3(m, 1H), 4.5 (s, 2H), 5.1 (m, 1H), 6.9 (m, 4H), 7.2(m, 4H).m/z <sup>M+1</sup> : 474.8, MP- 99-112 °C.
46		収量: 0.517g (81.60%), <sup>1</sup> HNMR DMSO-d <sub>6</sub> 400MHz): δ 3.13 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.32(d, 1H), 3.60(m, 1H), 3.7(s, 3H), 4.33(m, 1H), 4.6(s, 2H), 7.09(m, 2H), 7.24(m, 1H), 7.29(m, 3H), 7.58 (d, 1H), 8.5(bs, 2H), m/z <sup>M+1</sup> : 543.2

【 0 0 8 8 】

50

実施例 4 7 : ストレプトゾトシン誘発糖尿病マウスにおける血糖の低下

6 週齢の雄の正常 Swiss Webster ( SW ) マウス ( n = 6 ) に糖尿病を誘発するために、1 kg の体重あたり 150 mg の投与量 ( i.p. ) でストレプトゾトシンを与え、マウスの血糖レベルがおよそ 350 mg/dL である 5 日後に、マウスに化合物 2 ( 100 mg/kg 及び 200 mg/kg ) をそれから 15 日間強制経口投与し、血糖を 3 日毎にモニターした。結果を図 1 に示す。

## 【 0 0 8 9 】

実施例 4 8 : ストレプトゾトシン誘発マウスにおけるトリグリセリドレベル及びコレステロールレベルの低下

雄の正常 SW マウス ( 6 週齢、 n = 6 ) に糖尿病を誘発するために、マウスに 1 kg の体重あたり 150 mg の投与量 ( i.p. ) でストレプトゾトシンを与え、 5 日後に、マウスに化合物 2 ( 100 mg/kg 及び 200 mg/kg ) を 15 日間強制経口投与した。 15 日目に、血清トリグリセリド ( A ) を、 G P O -Trinder method, Procedure No.339 ( Sigma Chemicals Inc. ) により 540 nm で比色分析的に測定した。同様に、総血漿コレステロールを、 Sigma procedure No.352 により比色分析キットを使用して測定し、吸光度を 500 nm でチェックした。トリグリセリドレベル及びコレステロールレベルを、それぞれ図 2 A 及び図 2 B に示す。

## 【 0 0 9 0 】

実施例 4 9 : 非糖尿病 ( N O D ) マウスにおける血糖の低下

非肥満糖尿病 ( N O D ) マウスは、 I 型糖尿病の代表的なモデルであり、当該マウスにおいては循環するインスリンが存在せず、当該マウスは極めて高い血糖レベルのために最終的には死亡する。 N O D マウスの血糖レベルが 300 mg/dL になった時に、 N O D マウスに化合物 2 ( 100 mg/kg ) をそれから 9 日間処理し、血糖を 3 日毎にモニターした。当該実験において、化合物 2 は、これらの動物における血糖レベルを低下させた。結果を図 3 に示す。

## 【 0 0 9 1 】

実施例 5 0 : N O D マウスにおける血清グリセリド、インスリン及び膵島への化合物 2 の効果

非肥満糖尿病 ( N O D ) マウスは、 I 型糖尿病の代表的なモデルであり、当該マウスにおいては循環するインスリンが存在せず、当該マウスは極めて高い血糖レベルのために最終的には死亡する。 N O D マウスの血糖レベルが 300 mg/dL になった時に、 N O D マウスに化合物 2 ( 100 mg/kg ) をそれから 9 日間処理し、 9 日目に、血漿トリグリセリドレベル ( A ) を ALPCO Diagnostics, NH のマウスインスリン E L I S A アッセイキットにより測定した。膵臓切片を IDEXX 研究所で調製し、島の数を顕微鏡下でカウント ( C ) した。

結果を、図 4 A 、図 4 B 及び図 4 C に示す。

## 【 0 0 9 2 】

実施例 5 1 : フルクトース食ラットにおけるトリグリセリドレベル及び血圧への化合物 2 の効果

高フルクトース食餌は、正常ラットにインスリン抵抗性、高トリグリセリド血症及び高インスリン血症を引き起す。インスリン抵抗性は、インスリン非依存性糖尿病 ( N I D D M ) 、肥満症、高血圧、脂質代謝異常及び粥状動脈硬化 ( ひとまとめてシンドローム - X と呼ばれる ) の中心的な病態生理学的特徴である。雄の SD ラットに、処理をせずに初めの 15 日間、高フルクトース食餌 ( 60 % ) を与えた。 15 日間のフルクトース食餌の後、ラットの血漿トリグリセリド及び血圧は高くなり、その時点において、一群の動物に、化合物 2 ( 50 mg/kg ) をそれから 15 日間処理した。血中トリグリセリド ( 図 5 A ) を、 G P O -Trinder method ( Sigma ) により 3 日毎に測定し、血圧 ( 図 5 B ) を、 XBP 1000 ラット尾部血圧システム、 Kent scientific Inc. によりモニターした。化合物 2 は、当該モデルにおいて T G 及び血圧の両方を低下させた。

## 【 0 0 9 3 】

10

20

30

40

50

実施例 5 2 : 化合物 2 は P P A R 、 P P A R 及び P P A R のアゴニストではない  
転写促進実験を、 N I H 3 T 3 細胞において全長 P P A R 遺伝子又はキメラ P P A R  
遺伝子のどちらか及び F A T P - P P R E レポーターコンストラクトを用いて行った。  
ロシグリタゾン (Rosiglitazone) 及びピオグリタゾン (Pioglitazone) を、ポジティブコントロールとして  
維持した。ロシグリタゾン及びピオグリタゾンと比べて、化合物 2 は、当該システムにおいて P P A R 親和性を全く示さなかった。

転写促進実験を、 N I H 3 T 3 細胞において全長 P P A R 遺伝子又はキメラ P P A R  
遺伝子のどちらか及び F A T P - P P R E レポーターコンストラクトを用いて行った。  
Wy14643 (Wyeth) をポジティブコントロールとして維持した。ポジティブコントロールと  
比べて、化合物 2 は、当該システムにおいて P P A R 親和性を全く示さなかった。  
転写促進実験を、 N I H 3 T 3 細胞において全長 P P A R 遺伝子及び F A T P - P P R E レ  
ポーターコンストラクトを用いて行った。L165041 (L-165) をポジティブコントロールと  
して維持した。結果を、図 6 に示す。  
10

#### 【 0 0 9 4 】

実施例 5 3 : 化合物 2 及び化合物 1 6 のインビトロでの有効性

3 T 3 - L 1 繊維芽細胞を、インスリン、デキサメタゾン及び I B M X を含むカクテル  
により数日間処理して脂肪細胞へ分化させた。完全に分化した脂肪細胞を、当該化合物 (0.1 μM、1 μM 及び 10 μM の化合物 2 及び化合物 1 6 ) 又は 0.1 % D M S O で 72 時間  
処理し、次に、グルコース取り込みをいずれのインスリンもなしで 15 分間行わせた。基底  
の取り込みを、放射性の <sup>14</sup>C - 2 D O G の添加により開始させ、15 分後に、細胞を冷たい  
グルコースを含む冷たい P B S で洗浄した。結果を、図 7 に示す。  
20

#### 【 0 0 9 5 】

実施例 5 4 : db/dbマウスにおける化合物 1 6 のインビトロでの有効性

7 週齢の雄の db/db (自然発生モデル) 糖尿病マウスに、体重 1 kgあたり 5 % P E G  
中 50 mg の投与量の化合物 1 6 を経口的に処理し、血糖をワンタッチ血糖計 (glucometer)  
によりモニターした。当該化合物は水溶性ではないので、P E G をピークリュとして使  
用了した。結果を、図 8 に示す。

#### 【 0 0 9 6 】

実施例 5 5 : 化合物 2 及び化合物 1 6 は脂肪生成性ではない

化合物 2 が脂肪生成又は他の知られるような a P 2 発現又は P P A R アゴニストを誘  
導しないことが示されたが、3 T 3 - L 1 繊維芽細胞の同様の脂肪生成実験における化合物 2 の酸性形態の効果を調べるための試験を行った。全ての既知の P P A R - g アゴニストは、纖維芽細胞において分化を誘導する。これらの化合物の脂肪生成潜在能力は、当該受容体への親和性と相関する。化合物 2 、化合物 1 6 が当該受容体へのいくらかの親和性を有しているか否かを素早くチェックするために、3 T 3 - L 1 繊維芽細胞を、D M S O  
コントロール又はポジティブコントロールとしてのロシグリタゾン又はこれらの 2 つの化  
合物のどれかで数日間種々の濃度で処理した。11 日目において、分化した脂肪細胞を、O i  
I - red-O (Sigma) で染色し、十分に洗浄して結合していない染色液を除去した。当該赤色  
(red cooler) をイソプロパノールで抽出し、540 nm で比色分析的に測定した。P P A  
R - g アゴニストであるロシグリタゾンは、当該細胞システムにおいて脂肪生成を強力に  
誘導したが、一方で、化合物 2 と化合物 1 6 の両方は未変化のままであり、これは、化  
合物 2 だけでなく化合物 1 6 も P P A R - g 受容体への親和性を有していないことの間接的  
な証明である。結果を、図 9 に示す。  
30

#### 【 0 0 9 7 】

実施例 5 6 : db/dbマウスにおける化合物 2 0 及び化合物 3 6 による血糖の低下

7 週齢の雄の db/db (自然発生モデル) 糖尿病マウスに、体重 1 kgあたり 5 % P E G  
中 50 mg の投与量の化合物 2 0 及び化合物 3 6 を経口的に処理し、血糖をワンタッチ血  
糖計 (glucometer) によりモニターした。当該化合物の両方は、II型糖尿病の当該動物モ  
デルにおいてグルコース低下活性を示した。結果を、図 10 に示す。

#### 【 0 0 9 8 】

10

20

30

40

50

実施例 5 7 : db/dbマウスにおける体重及びトリグリセリドレベルへの化合物 2 0 及び化合物 3 6 の効果

7 週齢の雄のdb/db(自然発生モデル)糖尿病マウスに、体重1kgあたり5%PEG中50mgの投与量の化合物20及び化合物36を経口的に処理し、血糖をワンタッチ血糖計(glucometer)によりモニターした。当該化合物の両方は、コントロールの体重を示し、さらに、未処理コントロールと比べて血漿トリグリセリドレベルの低下を示した。結果を、図11A及び図11Bに示す。

【0099】

実施例 5 8 : ob/obマウスにおける化合物 3 6 による血糖の低下

7 週齢の雄のob/ob(肥満型、II型糖尿病のインスリン抵抗性自然発生モデル)糖尿病マウスに、体重1kgあたり5%PEG中50mgの投与量の化合物36を経口的に処理し、血糖(図12A)をワンタッチ血糖計(glucometer)により3日目及び6日目にモニターした。化合物36は、II型糖尿病の当該動物モデルにおいて強力なグルコース低下(A)活性を示した。体重(図12B)はまた、コントロールと比較して化合物36の処理後においても上昇しなかった。

10

【0100】

実施例 5 9 : 化合物 2 及び化合物 1 6 によるアルドースレダクターゼの阻害

モノマーNADPH依存性アルドケトレダクターゼのメンバーであるアルドースレダクターゼは、種々のアルデヒドの還元を触媒するポリオール経路の律速酵素である。これには、グルコースのアルデヒド形態のそれに対応する糖アルコールソルビトールへの還元が含まれる。ソルビトールの蓄積は、糖尿病動物の水晶体、神経、腎臓及び網膜において報告されている。大量のソルビトールは浸透圧の混乱を引き起こし、このことは、網膜症、神経障害、腎症及び粥状動脈硬化のようないくつかの糖尿病合併症の発病における病因子の一つであるかもしれない。

20

組織の均質化により部分的に精製したラット水晶体由来のアルドースレダクターゼを使用した。試験化合物及び/又はビークル、0.6mg酵素、0.2mM NADPH及びpH6.2のリン酸アッセイバッファーを、25℃で3分間プレインキュベートした。吸光度を、340nmで、初期のゼロ時間値に関して観察した。次に、当該反応を10mMDL-グリセルアルデヒドの添加により開始させ、インキュベーションを25℃において20分間続け、その時点で最終的な吸光度を記録した。酵素活性を、初期の吸光度と最終的な吸光度との間の差により決定した。結果を、図13A及び図13Bに示す。

30

【図面の簡単な説明】

【0101】

【図1】図1は、実施例47に記載されるとおりに化合物2を与えられたストレプトゾトシン誘発マウスの血糖レベルのプロットである。

【図2A】図2Aは、実施例48に記載されるとおりに化合物2を与えられたストレプトゾトシン誘発マウスのトリグリセリドレベルのプロット(2A)である。

【図2B】図2Bは、実施例48に記載されるとおりに化合物2を与えられたストレプトゾトシン誘発マウスのコレステロールレベルのプロット(2B)である。

【図3】図3は、実施例49に記載されるとおりに化合物2を与えられたマウスの血糖レベルのプロットである。

40

【図4A】図4Aは、実施例50に記載されるとおりに化合物2で処理したマウスにおけるトリグリセリドレベル、インスリンレベル及び膵島の総数を示す棒グラフである。

【図4B】図4Bは、実施例50に記載されるとおりに化合物2で処理したマウスにおけるトリグリセリドレベル、インスリンレベル及び膵島の総数を示す棒グラフである。

【図4C】図4Cは、実施例50に記載されるとおりに化合物2で処理したマウスにおけるトリグリセリドレベル、インスリンレベル及び膵島の総数を示す棒グラフである。

【図5A】図5Aは、実施例51に記載されるとおりに化合物2を与えられたラットにおけるトリグリセリドレベル及び血圧を示す棒グラフである。

【図5B】図5Bは、実施例51に記載されるとおりに化合物2を与えられたラットにお

50

けるトリグリセリドレベル及び血圧を示す棒グラフである。

【図6】図6は、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、化合物2又は他のコントロールで実施例52に記載されるとおりに活性化されたN I H 3 T 3 細胞におけるP P A R 、P P A R (全長及びキメラ)及びP P A R の転写の一連のプロットである。

【図7】図7は、実施例53に記載されるとおりに0.1 μM、1 μM及び10 μMの濃度で化合物2又は化合物16を処理した脂肪細胞のグルコース取り込みの棒グラフである。

【図8】図8は、実施例54に記載されるとおりに化合物16で処理したマウスにおける血糖レベルのプロットである。

【図9】図9は、実施例55に記載されるとおりに化合物2及び化合物16で処理した纖維芽細胞における脂肪生成アッセイによるトリグリセリド蓄積のプロットである。 10

【図10】図10は、実施例56に記載されるとおりに化合物20及び化合物36で処理したマウスにおける血糖レベルのプロットである。

【図11A】図11Aは、実施例57に記載されるとおりに化合物20及び化合物36で処理したマウスにおける体重変化及びトリグリセリドレベルのプロットである。

【図11B】図11Bは、実施例57に記載されるとおりに化合物20及び化合物36で処理したマウスにおける体重変化及びトリグリセリドレベルのプロットである。

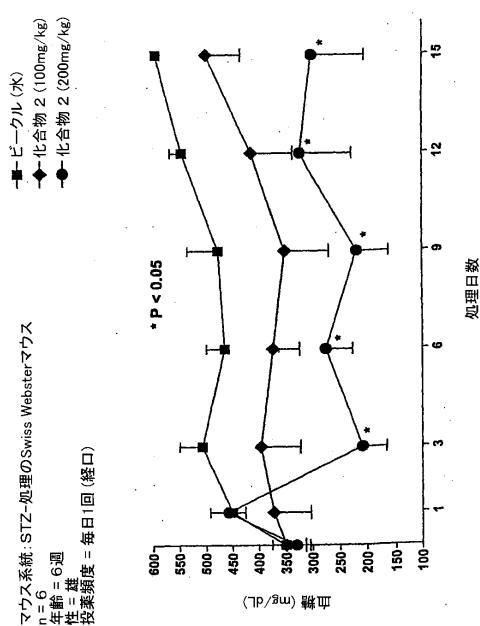
【図12A】図12Aは、実施例58に記載されるとおりに化合物36で処理したマウスにおける血糖レベル及び体重のグラフである。

【図12B】図12Bは、実施例58に記載されるとおりに化合物36で処理したマウスにおける血糖レベル及び体重のグラフである。 20

【図13A】図13Aは、実施例59に記載されるとおりの化合物2(図13A)によるアルドースレダクターゼ阻害の棒グラフである。

【図13B】図13Bは、実施例59に記載されるとおりの化合物16(図13B)によるアルドースレダクターゼ阻害の棒グラフである。

【図1】



【図2A】

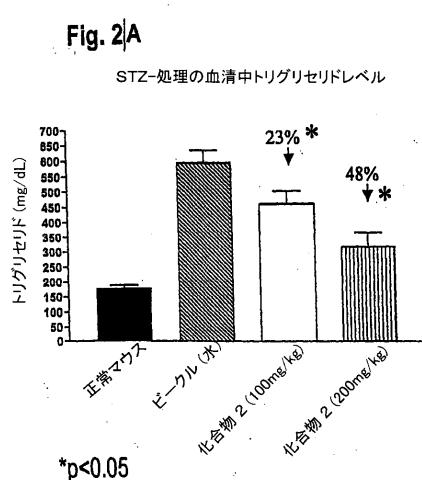
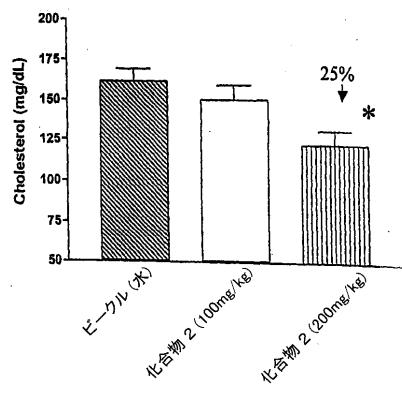


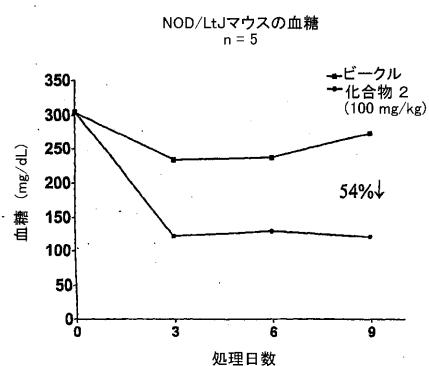
Fig. 1,

【図2B】

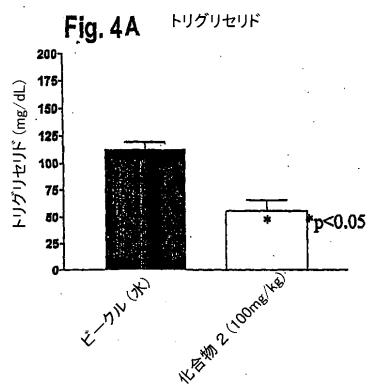
**Fig. 2B**  
STZモデルにおけるコレストロールレベル



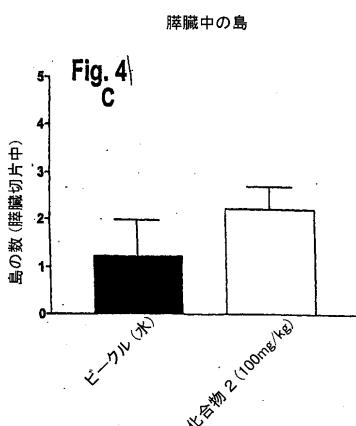
【図3】

**Fig. 3**

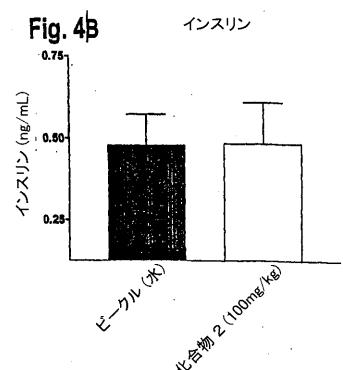
【図4A】



【図4C】



【図4B】

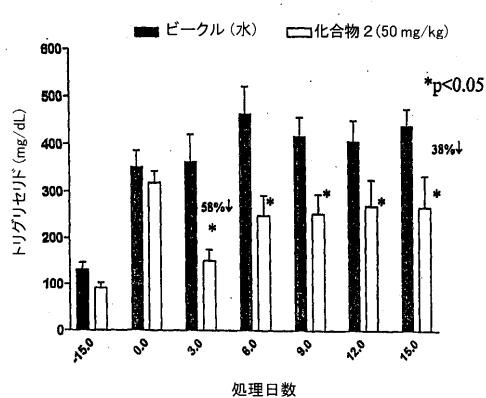


【図 5 A】

シンドロームXモデル

Fig. 5A

トリグリセリド

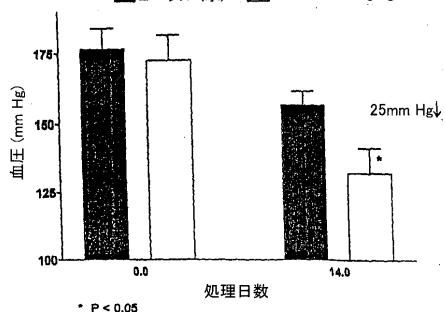


【図 5 B】

Fig. 5B

収縮期血圧

■ ビークル (水) □ 化合物 2 (50 mg/kg)



【図 6】

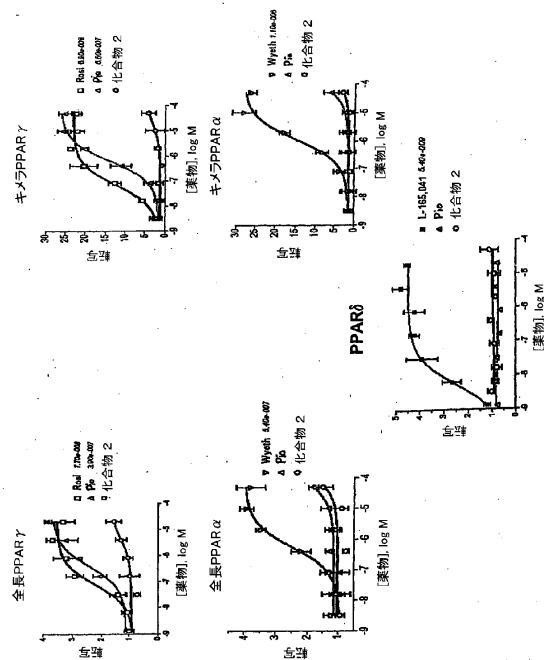
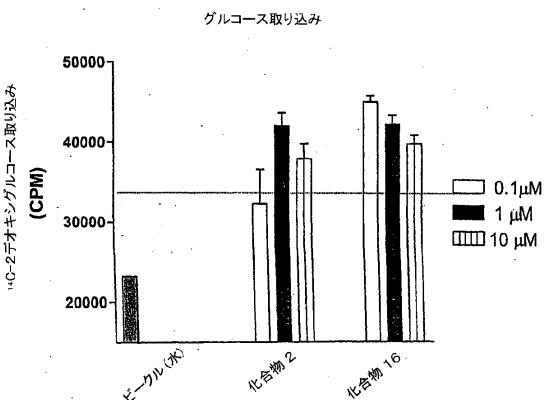


Figure 6

【図 7】

Figure 7



【図 8】

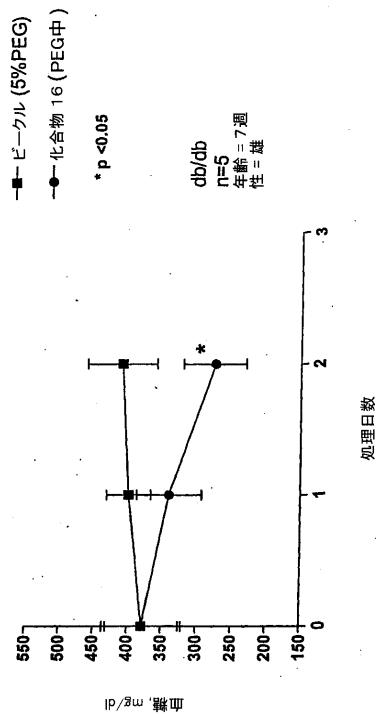


Figure 8

【図 9】

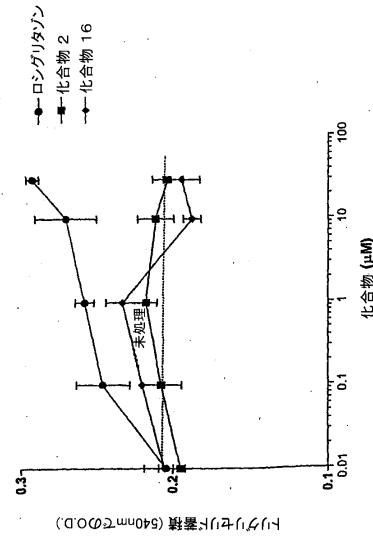


Figure 9

【図 10】

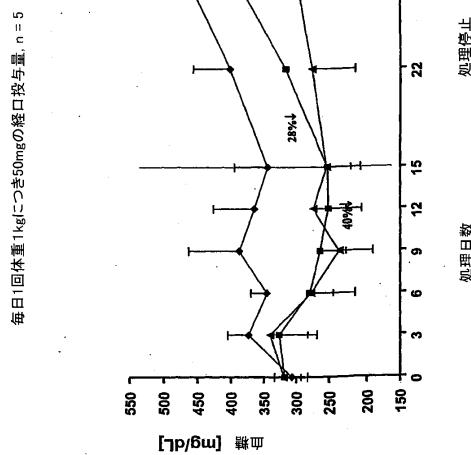
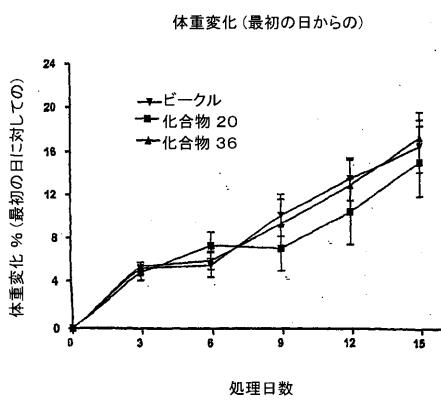


Fig.10.

【図 11A】

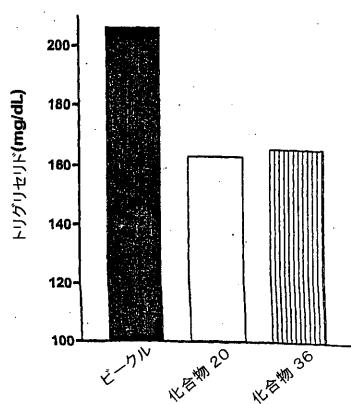
Fig.11A

毎日1回体重1kgにつき50mgの経口投与量, n = 5



【図 1 1 B】

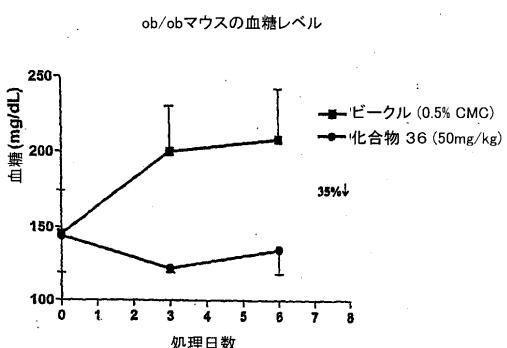
Fig.11B 血清トリグリセリドー15日目



【図 1 2 A】

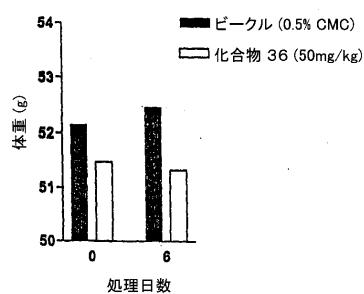
毎日1回6日間の体重1kgにつき50mgの経口投与量

Fig.12A



【図 1 2 B】

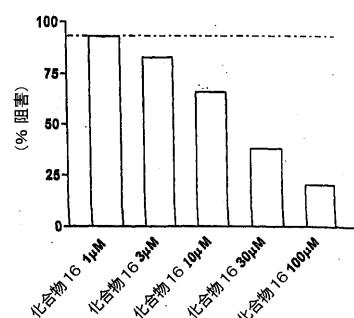
Fig.12B



【図 1 3 B】

Fig. 13B

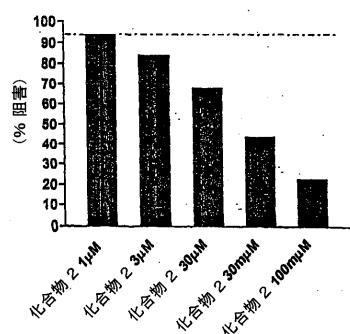
化合物 16によるアルドースレダクターゼ阻害



【図 1 3 A】

Fig. 13A

化合物 2によるレダクターゼ阻害アルドース



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02
C 0 7 D 277/36 (2006.01)	C 0 7 D 277/36

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 ナグ ピシュワジット

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94587 ユニオン シティー ブリッジ ポイント プ  
レイス 4952

(72)発明者 ナグ アブヒジート

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94555 フリー・モント ジャスティン テラス 508  
3

(72)発明者 デイ デベン・ドラナート

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94555 フリー・モント アグリー テラス 34683

(72)発明者 アガーワル シヴ クマー

インド 600119 チェンナイ タミル ナデュ ショーリングナラー オールド マハバリ  
プラム ロード 476/14 オーキッド ケミカルズ アンド ファーム リミテッド

(72)発明者 ネオギ パルタ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94539 フリー・モント ティンバー クリーク テラス  
41470

(72)発明者 リディー ガダム オム

インド 600119 チェンナイ タミル ナデュ ショーリングナラー オールド マハバリ  
プラム ロード 476/14 オーキッド ケミカルズ アンド ファーム リミテッド

(72)発明者 バディガー サンガメッシュ

インド 600119 チェンナイ タミル ナデュ ショーリングナラー オールド マハバリ  
プラム ロード 476/14 オーキッド ケミカルズ アンド ファーム リミテッド

(72)発明者 シン ガジェンドラ

インド 600119 チェンナイ タミル ナデュ ショーリングナラー オールド マハバリ  
プラム ロード 476/14 オーキッド ケミカルズ アンド ファーム リミテッド

(72)発明者 パンディー スレンドラ クマー

インド 600119 チェンナイ タミル ナデュ ショーリングナラー オールド マハバリ  
プラム ロード 476/14 オーキッド ケミカルズ アンド ファーム リミテッド

(72)発明者 チトラ サンタナゴパラン

インド 600119 チェンナイ タミル ナデュ ショーリングナラー オールド マハバリ  
プラム ロード 476/14 オーキッド ケミカルズ アンド ファーム リミテッド

審査官 砂原 一公

(56)参考文献 国際公開第2004/066964 (WO, A1)

国際公開第2003/043998 (WO, A1)

特表2004-504299(JP, A)  
特表2003-508391(JP, A)  
特開平02-028168(JP, A)

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 277/00-277/84  
A61K 31/426  
A61P 1/00-43/00  
CAplus(STN)  
REGISTRY(STN)

(54)【発明の名称】血漿中のグルコースレベル、コレステロールレベル及びトリグリセリドレベルを低下させるため  
の5-[4-(4-(2-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル)フェノキシ)ベンジリデン  
]チアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及び関連化合物