

訂正版

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2007年4月5日 (05.04.2007)

PCT

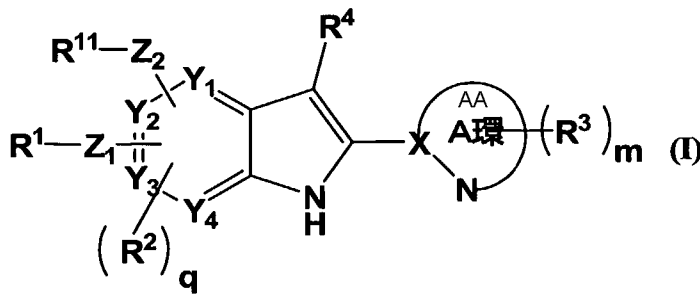
(10) 国際公開番号
WO 2007/037534 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 401/04 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2006/320010
(22) 国際出願日: 2006年9月29日 (29.09.2006)
(25) 国際出願の言語: 日本語
(26) 国際公開の言語: 日本語
(30) 優先権データ:
特願2005-288399 2005年9月30日 (30.09.2005) JP
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1028667 東京都千代田区九段北一丁目13番12号北の丸スクエア Tokyo (JP).
(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 高橋 啓治 (TAKAHASHI, Keiji) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 荻野 悦夫 (OGINO, Yoshio) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 西村 輝之 (NISHIMURA, Teruyuki) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP).
- (74) 共通の代表者: 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.); 〒1028667 東京都千代田区九段北一丁目13番12号北の丸スクエア Tokyo (JP).
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: 2-HETEROARYL-SUBSTITUTED INDOLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 2-ヘテロアリアル置換インドール誘導体



AA... RING A

ring A represents a heteroaryl group; X represents a carbon atom or the like; m represents an integer of 0-2; and q represents an integer of 0-2.]

(57) Abstract: Disclosed is a compound represented by the formula (I) below, which has a glucokinase-activating effect and is thus useful for treatment of diabetes or obesity, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. [In the formula, R¹ represents an aryl or the like; R¹¹ represents an aryl or the like; R² represents a formyl or the like; R³ represents a C₁₋₆ alkyl or the like; R⁴ represents a hydrogen atom or the like; Z₁ represents -O- or the like; Z₂ represents -O- or the like; Y₁-Y₄ respectively represent a carbon atom or a nitrogen atom;

(57) 要約: 本発明は、グルコキナーゼ活性化作用を有することから、糖尿病又は肥満の治療に有用な式 (I) [式中、R¹ はアリアル等を示し、R¹¹ はアリアル等を示し、R² はホルミル等を示し、R³ は-C₁₋₆アルキル等を示し、R⁴ は水素原子等を示し、Z₁ は-O-等を示し、Z₂ は-O-等を示し、Y₁乃至Y₄ は、炭素原子又は窒素原子を示し、A環はヘテロアリアル基を示し、Xは炭素原子等を示し、mは0乃至2の整数を示し、qは0乃至2の整数を示す] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

WO 2007/037534 A1



添付公開書類:

— 国際調査報告書

(48) この訂正版の公開日: 2007年5月31日

(15) 訂正情報:

PCTガゼットの No.22/2007 (2007年5月31日)を参照

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

明 細 書

2-ヘテロアリアル置換インドール誘導体

技術分野

本発明は、2-ヘテロアリアル置換インドールを有効成分として含有するグルコキナーゼ活性化剤
5 に関する。さらに、新規な2-ヘテロアリアル置換インドール誘導体に関する。

背景技術

グルコキナーゼ (GK) (ATP:D-hexose 6-phosphotransferase, EC 2. 7. 1. 1) は、哺乳類の4種のヘキソキナーゼのうちの一つ (ヘキソキナーゼIV)
10 である。ヘキソキナーゼは、解糖系の一番はじめの段階の酵素でグルコースからグルコース6リン酸への反応を触媒する。グルコキナーゼは、主に肝臓と膵臓ベータ細胞に発現が限局しており、それらの細胞のグルコース代謝の律速段階を制御することで、体全体の糖代謝に重要な役割を果たしている。肝臓と膵臓ベータ細胞のグルコキナーゼは、それぞれスプライシングの違いによりN末15アミノ酸の配列が異なっているが、酵素学的性質は同一である。グルコキナーゼ以下の3つのヘキソキナーゼ (I, II, III) は、1mM以下のグルコース濃度で酵素-活性が飽和してしまうのに対し、
15 グルコキナーゼのグルコースに対するKmは、8mMと生理的な血糖値に近い。従って、正常血糖 (5mM) から、食後血糖上昇 (10-15mM) の血糖変化に呼応した形でグルコキナーゼを介した細胞内グルコース代謝の亢進が起こる。

10年ほど前から、グルコキナーゼは膵臓ベータ細胞や肝臓のグルコースセンサーとして働くという仮説が提唱された (例えば、ガーフィンケル (Garfinkel D) ら著、「コンピュータ モ
20 デリング アイデンティファイズ グルコキナーゼ アズ グルコース センサー オブ パンクレアティック ベータ セルズ (Computer modeling identifies glucokinase as glucose sensor of pancreatic beta-cells)」、アメリカン ジャーナル フィジオロジー (American Journal Physiology)、第247巻 (3Pt2)、1984年、p527-536参照。)。最近のグルコキナーゼ遺伝子操作マウスの結果から、実際にグルコキナーゼは全身のグルコース恒常性
25 に重要な役割を担うことが明らかになっている。グルコキナーゼ遺伝子を破壊したマウスは生後まもなく死亡する (例えば、グルペ (Grupe A) ら著、「トランスジェニック ノックアウト リビール アクリティカル リクワイヤメント フォー パンクレアティック ベータ セルズ グルコキナーゼ イン メインテイニング グルコース ホメオスタシス (Transgenic knockout reveal a critical requirement for pancreatic beta cell glucokinase in maintaining glucose homeostasis)」、セル (Cell)、第83巻、1995年、p69-78等参照。) が、一方グルコキナーゼを過剰発現させた正常及び糖尿病マウスは血糖値が低
30 くなる (例えば、フェレ (Ferre T) ら著、「コレクション ディアベティック アルターネーションズ バイ グルコキナーゼ (Correction of diabetic alterations by glucokinase)」、プロシーディングズ オブ ザ ナショナル アカデミー オブ サイエンシズ オブ ザ ユーエスエー (Proceedings of the National Academy of Sciences of the U. S. A.)、

第93巻、1996年、p7225-7230等参照。)。グルコース濃度上昇によって、膵臓ベータ細胞と肝細胞の反応は、異なるがいずれも血糖を低下させる方向に対応する。膵臓ベータ細胞は、より多くのインスリンを分泌するようになるし、肝臓は糖を取り込みグリコーゲンとして貯蔵すると同時に糖放出も低下させる。

- 5 このようにグルコキナーゼ酵素活性の変動は、肝臓および膵臓ベータ細胞を介した哺乳類のグルコースホメオスタシスにおいて重要な役割を果たしている。MODY2 (maturity-onset diabetes of the young) と呼ばれる若年に糖尿病を発症する症例においてグルコキナーゼ遺伝子の突然変異が発見され、グルコキナーゼ活性の低下が血糖上昇の原因となっている (例えば、ビオンネット (Vionnet N) ら著、「ノンセンス ミューテーション インザ グルコキナーゼ ジーン コーディーズ アーリーオンセット ノンインシュリン
- 10 ディペンデント ディアベテス メリタス (Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus)、ネイチャー ジェネティクス (Nature Genetics)、第356巻、1992年、p721-722等参照。)。一方グルコキナーゼ活性を上昇させる突然変異をもつ家系も見つかっており、このような人たちは低血糖症状を示す (例えば、グレイサー (Glaser B) ら著、「ファミリアル ハイパーインシュリニズム コーズド バイ アン アクティベイティング グルコキナーゼ ミューテーション (Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation)」、ニュー イングランド ジャーナル メディ
- 15 スン (New England Journal Medicine)、第338巻、1998年、p226-230等参照。)

20 これらのことからグルコキナーゼはヒトでもグルコースセンサーとして働き、グルコース恒常性に重要な役割を果たしている。一方多くのI I型糖尿病患者でグルコキナーゼセンサーシステムを利用した血糖調節は可能と考えられる。グルコキナーゼ活性化物質には膵臓ベータ細胞のインスリン分泌

25 促進作用と肝臓の糖取り込み亢進および糖放出抑制作用が期待できるので、I I型糖尿病患者の治療薬として有用と考えられる。

近年、膵臓ベータ細胞型グルコキナーゼがラット脳の、中でも特に摂食中枢 (Ventr o m e d i a l h y p o t h a l a m u s, VMH) に限局して発現していることが明らかにされた。VMHの約2割の神経細胞は、グルコースレスポンスニューロンと呼ばれ、従来から体重コントロール

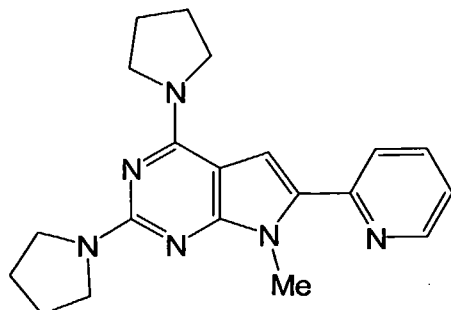
30 に重要な役割を果たすと考えられてきた。ラットの脳内へグルコースを投与すると摂食量が低下するのに対して、グルコース類縁体のグルコサミン脳内投与によってグルコース代謝抑制すると過食となる。電気生理学的実験からグルコースレスポンスニューロンは生理的なグルコース濃度変化 (5-20 mM) に応じて活性化されるがグルコサミン等でグルコース代謝抑制すると活性抑制が認められる。VHMのグルコース濃度感知システムには膵臓ベータ細胞のインスリン分泌と同様なグルコキ

35 ナーゼを介したメカニズムが想定されている。従って肝臓、膵臓ベータ細胞に加えVHMのグルコキナーゼ活性化を行う物質には血糖是正効果のみならず、多くのI I型糖尿病患者で問題となっている肥満をも是正できる可能性がある。

上記の記載から、グルコキナーゼ活性化作用を有する化合物は、糖尿病の治療剤及び/又は予防剤として、或いは、網膜症、腎症、神経症、虚血性心疾患、動脈硬化等の糖尿病の慢性合併症の治療及

び／又は予防剤として、更には肥満の治療及び／又は予防剤として有用である。

本発明に係るインドール誘導体 (I) に構造上近似する化合物として、例えば、下記式 (A)



で表される化合物が開示されている (例えば、WO 2002/032872号公報等参照)。

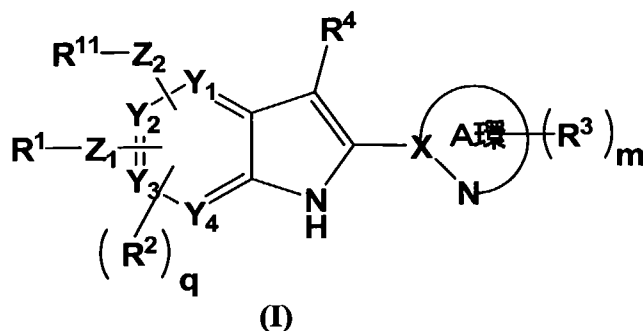
- 5 上記式 (A) で表される化合物は、ピロロ [2, 3-d] ピリミジン骨格中のピロール環のアミノ基がメチル基で保護されているのに対して、本発明に係る化合物は、保護されていない点において異なる。また、上記式 (A) で表される化合物においては、ピロロ [2, 3-d] ピリミジン骨格は、2つの脂肪族複素環基が結合しているが、本発明に係る化合物では、2つの脂肪族複素環基がインドール骨格に結合した化合物がない点においても異なる。
- 10 さらに、上記式 (A) の有する対象疾患は、くも膜下出血及びその後の虚血性発作等であり、本願発明に係る化合物の対象疾患とは異なる。

発明の開示

- 本発明の目的は、グルコキナーゼに結合して、グルコキナーゼ活性を上昇させる糖尿病の治療剤及び／又は予防剤を提供すること、並びに、グルコキナーゼを活性化させることにより、満腹中枢を刺激して作用する抗肥満剤を提供することである。
- 15

本発明者らは、上記既存の薬剤とは異なる作用により、既存の糖尿病薬を上回る薬効を有し、かつ、新たな薬効を有する新規糖尿病薬を開発すべく、鋭意研究した結果、式 (I) で表される化合物がグルコキナーゼ活性化作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、

(1) 式 (I)



[式中、

R¹は、アリール又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至3有するヘテロアリールを示し、

- R¹¹は、アリール又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至3有する、5乃至7員の脂肪族ヘテロ環又は5若しくは6員のヘテロアリールを示し (該R¹及びR¹¹は、同一又は異なるR⁵でそれぞれ1乃至3置換されていてもよい)、
- 25

- R^2 は、それぞれ独立して、ホルミル、 $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-CH_{3-a}F_a$ 、 $-OCH_{3-a}F_a$ 、アミノ、シアノ、ハロゲン又は $-(CH_2)_{1-4}-OH$ を示し、
 R^3 は、それぞれ独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-6}-OH$ 、 $-C(O)-OC_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-6}-OC_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-6}-NH_2$ 、シアノ、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 又は $-OH$ を示し、
 R^4 は水素原子又は $-C_{1-6}$ アルキルを示し、
 R^5 はそれぞれ独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル（該アルキルは、同一又は異なる、1乃至3のヒドロキシ、ハロゲン、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル（該アルキルは1乃至3のハロゲンで置換されているもよい）又は $-OC_{1-6}$ アルキルで置換されているもよい）、
 10 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、
 $-C_{2-6}$ アルケニル、
 $-C(O)-N(R^{51})R^{52}$ 、
 $-S(O)_2-N(R^{51})R^{52}$ 、
 $-O-C_{1-6}$ アルキル（該 C_{1-6} アルキルは、ハロゲン又は $N(R^{51})R^{52}$ で置換されているもよい）、
 15 $-S(O)_{0-2}-C_{1-6}$ アルキル、
 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル（該 C_{1-6} アルキルは、ハロゲン、アミノ、CN、ヒドロキシ、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-CH_{3-a}F_a$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-6}アルキル)C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-NH-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、フェニル、 $-N(R^{51})R^{52}$ 、 $-N$
 20 $H-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-6}アルキル)-C(O)-C_{1-6}$ アルキル又は $-NH-S(O)_{0-2}-C_{1-6}$ アルキルで置換されているもよい）、
 $-C(S)-C_{3-7}$ シクロアルキル、
 $-C(S)-C_{1-6}$ アルキル、
 $-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、
 25 $-(CH_2)_{0-4}-N(R^{53})-C(O)-R^{54}$ 、
 $-N(R^{53})-C(O)-O-R^{54}$ 、
 $-C(O)-アリアル$ （該アリアルは、ハロゲンで置換されているもよい）、
 $-C(O)-芳香族複素環$ 、
 $-C(O)-脂肪族複素環$ 、
 30 複素環（該複素環は、 $-C_{1-6}$ アルキル（該 $-C_{1-6}$ アルキルは、ハロゲン又は $-O-C_{1-6}$ アルキルで置換されているもよい））、
 フェニル（該フェニルは、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキルで置換されているもよい）、
 ハロゲン、CN、ホルミル、COOH、アミノ、オキソ、ヒドロキシ、ヒドロキシアミジノ又はニトロを示し、
 35 R^{51} 及び R^{52} は、それぞれ独立して、水素原子、 $-C_{1-6}$ アルキルを示すか、或いは、窒素原子、
 R^{51} 及び R^{52} が一緒になって形成する4乃至7員の複素環を示し、
 R^{53} は、水素原子又は $-C_{1-6}$ アルキルを示し、
 R^{54} は、 $-C_{1-6}$ アルキルを示すか、或いは、

R⁵³及びR⁵⁴のアルキルと-N-C(O)-とが一緒になって形成する4乃至7員の含窒素脂肪族複素環又は

R⁵³及びR⁵⁴のアルキルと-N-C(O)-O-とが一緒になって形成する4乃至7員の含窒素脂肪族複素環 (該脂肪族複素環は、オキソで置換されていてもよく、また、該脂肪族複素環は、環内に二重結合を1又は2有していてもよい) を示し、

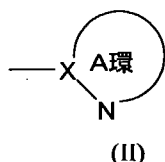
Yは炭素原子又は窒素原子を示し、

Z₁は、-O-、-S-、-S(O)-又は-S(O)₂-を示し、

Z₂は、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-CH₂- (該-CH₂-は、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、シアノ又は-O-C₁₋₆アルキルで置換されていてもよい) 又は単結合を示し、

Y₁乃至Y₄は、Y₁乃至Y₄のうちの少なくとも2つが炭素原子であり、残りが炭素原子又は窒素原子を示し、

A環は、式 (I I)



で表される窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至4有するヘテロアリアル基を示し、

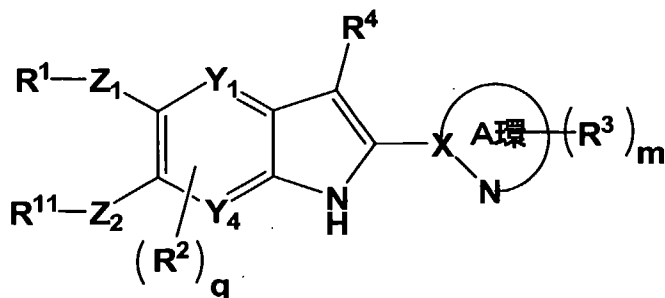
Xは炭素原子又は窒素原子を示し、

mは0乃至2の整数を示し、

qは0乃至2の整数を示す] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、

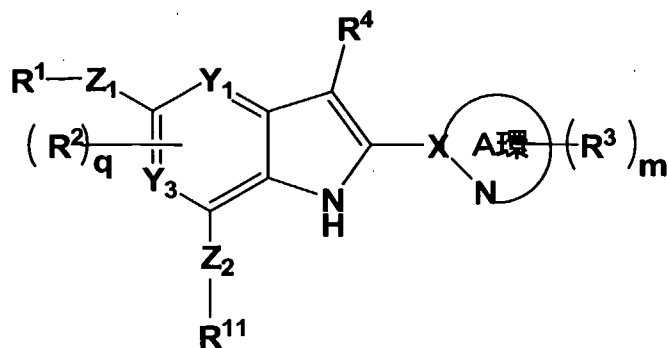
(2) A環が1乃至3のR³で置換されていてもよい、チアゾリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラジニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピラゾリル又はピリミジニルである前記 (1) 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、

(3) 式 (I) が式 (I-1)



(I-1)

又は式 (I-2)



(I-2)

[式中、各記号は前記に同じ] で表される化合物である前記 (1) 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、

(4) R¹¹がアリールである前記 (1) 乃至 (3) のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、

(5) R¹¹が窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5乃至7員の脂肪族ヘテロ環である前記 (1) 乃至 (3) のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、

(6) R¹¹が窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5又は6員のヘテロアリール基である前記 (1) 乃至 (3) のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、

(7) Y₁乃至Y₄のいずれか1つが窒素原子である請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、

(8) 式 (I) で表される化合物が、7-(2-フルオロフェノキシ)-5-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール、7-(2-フルオロフェノキシ)-5-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-インドール、7-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-5-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-インドール、7-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-5-((6-(メチルスルホニル)ピリジン)-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール、7-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-5-(4-(エチルスルホニル)フェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-インドール、7-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン)-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール、7-(2-シアノフェノキシ)-5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン)-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール、2-((5-((6-(メチルスルホニル)ピリジン)-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル)オキシ)-3-フルオロベンゾニトリル、2-((5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン)-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル)オキシ)-3-フルオロベンゾニトリル、1-メチル-3-((5-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-7-イル)オキシ)ピリジン-2(1H)-オン、1-メチル-3-((5-(4-(エチルスルホニル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-7-イル)オキシ)ピリジン-2(1H)-オン、5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン)-3-イル)オキシ-7

- (2-メトキシフェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-インドール、5 - ((6 - (エチル
 スルホニル) ピリジン-3-イル) オキシ-7 - ((2-メトキシピリジン-3-イル) オキシ)
 - 2-ピリジン-2-イル-1H-インドール、6 - ((2 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン-3
 -イル) オキシ) - 5 - ((6 - (エチルスルホニル) ピリジン-3-イル) オキシ-2-ピリジン-
 5 2-イル-1H-インドール、6 - ((2 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン-3-イル) オキシ)
 - 5 - ((6 - (エチルスルホニル) ピリジン-3-イル) オキシ-2-ピラジン-2-イル-1H-
 インドール、6 - ((2 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン-3-イル) オキシ) - 5 - (4 - (エ
 チルスルホニル) フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-インドール、6 - ((2 - (ジフル
 10 オロメトキシ) ピリジン-3-イル) オキシ) - 5 - ((6 - (メチルスルホニル) ピリジン-3-イ
 ル) オキシ-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール、6 - ((2-クロロピリジン-3-イル)
 オキシ) - 5 - ((6 - (エチルスルホニル) ピリジン-3-イル) オキシ-2-ピリジン-2-イル
 - 1H-インドール、3 - ((5 - ((6 - (エチルスルホニル) ピリジン-3-イル) オキシ) - 2
 -ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル) オキシ) ピリジン-2-カルボニトリル、6
 - (2, 6-ジフルオロフェノキシ) - 5 - ((6 - (エチルスルホニル) ピリジン-3-イル) オ
 15 キシ) - 2-ピラジン-2-イル-1H-インドール、6 - (2, 6-ジフルオロフェノキシ) - 5
 - ((6 - (エチルスルホニル) ピリジン-3-イル) オキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-
 インドール、6 - (2, 6-ジフルオロフェノキシ) - 5 - ((6 - (エチルスルホニル) ピリジン
 - 3-イル) オキシ) - 2 - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) - 1H-インドール、6
 - (2, 6-ジフルオロフェノキシ) - 5 - ((6 - (エチルスルホニル) ピリジン-3-イル) オ
 20 キシ) - 2 - (1H-ピラゾール-3-イル) - 1H-インドール、6 - (2, 6-ジフルオロフェ
 ノキシ) - 5 - ((6 - (エチルスルホニル) ピリジン-3-イル) オキシ) - 2 - (1, 2, 4-
 チアジアゾール-5-イル) - 1H-インドール、6 - (2, 6-ジフルオロフェノキシ) - 5 - ((6
 - (エチルスルホニル) ピリジン-3-イル) オキシ) - 2 - (1, 3-チアジアゾール-2-イル)
 - 1H-インドール、2 - ((5 - (4 - (メチルスルホニル) フェノキシ) - 2-ピリジン-2-
 25 イル-1H-インドール-6-イル) オキシ) ベンズアミド、4 - ((6 - (2 - (アミノカルボニ
 ル) フェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-5-イル) オキシ) - N, N-ジ
 メチルベンズアミド、2 - ((5 - ((6 - (エチルスルホニル) ピリジン-3-イル) オキシ) - 2
 -ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル) オキシ) ベンゾニトリル、2 - ((5 - ((6
 - (エチルスルホニル) ピリジン-3-イル) オキシ) - 2-ピラジン-2-イル-1H-インド
 30 ル-6-イル) オキシ) ベンゾニトリル、5 - ((6 - (エチルスルホニル) ピリジン-3-イル)
 オキシ-6 - ((2-メトキシピリジン-3-イル) オキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-イ
 ンドール、5 - ((6 - (エチルスルホニル) ピリジン-3-イル) オキシ-6 - (2-メトキシフ
 ェノキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-インドール、1 - ((5 - ((6 - (メチルスルホニル)
 35 ピロリジン-3-イル) オキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル) メチル)
 ピロリジン-2-オン、1 - ((5 - ((6 - (5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イ
 ル) ピリジン-3-イル) オキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル) メチ
 ル) ピロリジン-2-オン、1 - ((3-メチル-5 - ((6 - (メチルスルホニル) ピリジン-3-
 イル) オキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル) メチル) ピロリジン-2
 -オン、1 - ((5 - ((6 - (メチルスルホニル) ピリジン-3-イル) オキシ) - 2-ピラジン-

2-イル-1H-インドール-6-イル)メチル)ピロリジン-2-オン、1-((5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル)メチル)ピロリジン-2-オン、1-((5-(4-(エチルスルホニル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル)メチル)ピロリジン-2-オン、1-((5-
5 (4-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル)メチル)ピロリジン-2-オン、1-((5-((6-(メトキシメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-インドール-6-イル)メチル)ピロリジン-2-オン、1-((5-((6-(メトキシメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル)メチル)ピロリジン-2-オン、
10 5-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)-6-((1-メチル)-1H-テトラゾール-5-イル)メチル)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール、3-((5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン、3-((5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル)メチル)-1,3-
15 チアゾリジン-2-オン、6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール、1-((5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ピロロ(2,3-b)ピリジン-6-イル)メチル)ピロリジン-2-オン、1-((5-((6-(5-
20 -メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ピロロ(2,3-b)ピリジン-6-イル)メチル)ピロリジン-2-オン、1-((5-((6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ピロロ(2,3-b)ピリジン-6-イル)メチル)ピロリジン-2-オン、6-(2,6-
-ジフルオロフェノキシ)-5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ピロロ(2,3-b)ピリジン、6-((2-クロロピリジン-3-
25 イル)オキシ)-5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン)-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ピロロ(2,3-b)ピリジン、3-((5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ピロロ(2,3-b)ピリジン-6-
-イル)オキシ)ピリジン-2-カルボニトリル、6-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ピロロ(2,
30 3-b)ピリジン、6-((2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)オキシ)-5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ピロロ(2,
3-b)ピリジン、2-((5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ピロロ(2,3-b)ピリジン-6-イル)オキシ)-3-フルオロベン
35 ラジン-2-イル-1H-ピロロ(2,3-b)ピリジン-6-イル)オキシ)-3-フルオロベン
ゾニトリルである前記(1)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、

(9) 前記(1)乃至(8)のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とするグルコキナーゼ活性化剤、

(10) 前記(1)乃至(8)のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効

成分とする糖尿病の治療剤及び／又は予防剤、

(11) 前記(1)乃至(8)のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする肥満の治療及び／又は予防剤、に関する。

発明を実施するための最良の形態

- 5 以下に本明細書において用いられる用語の意味について説明し、本発明に係る化合物について更に詳細に説明する。

本明細書において、特に断りがない限り、下記の基としては、以下のものを具体的に挙げる事ができる。

- 10 「アリール」とは、好ましくは、炭素数6乃至14の炭化水素芳香環を意味し、例えばフェニル、ナフチル、ビフェニル、アントリル等が挙げられ、これらのうち、フェニル、ナフチル又はビフェニルが好ましく、フェニルがより好ましい。

- 15 「C₁₋₆アルキル」とは、直鎖又は分岐を有する炭素数1乃至6のアルキルを意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソアミル、ネオペンチル、イソペンチル、1,1-ジメチルプロピル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、1,2-ジメチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1,2,2-トリメチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル等が挙げられる。

- 20 「C₂₋₆アルケニル」とは、直鎖又は分岐を有する炭素数2乃至6のアルケニルを意味し、例えば、アリル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル等が挙げられる。

「C₃₋₇シクロアルキル」とは、具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。

- 25 「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を意味する。

「-(CH₂)₁₋₆-OH」としては、例えば、ヒドロキシメチレン、ヒドロキシエチレン等が挙げられる。

「-O-C₁₋₆アルキル」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ又はtert-ブトキシ等が挙げられる。

- 30 「-(CH₂)₁₋₆-OC₁₋₆アルキル」としては、例えば、メトキシメチル、メトキシエチル、プロピルオキシメチル、イソプロピルオキシメチル等が挙げられる。

「-C(O)-₁₋₆アルキル」としては、例えば、アセチル、エチルカルボニル、イソプロピルカルボニル、プロピルカルボニル等が挙げられる。

- 35 「-C(O)OC₁₋₆アルキル」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル又はtert-ブトキシカルボニル等が挙げられる。

「-(CH₂)₁₋₆-NH₂」としては、例えば、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル等が挙げられる。

「-NH-C₁₋₆アルキル」としては、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ又は2-メチルブチル-アミノ等が挙げられる。

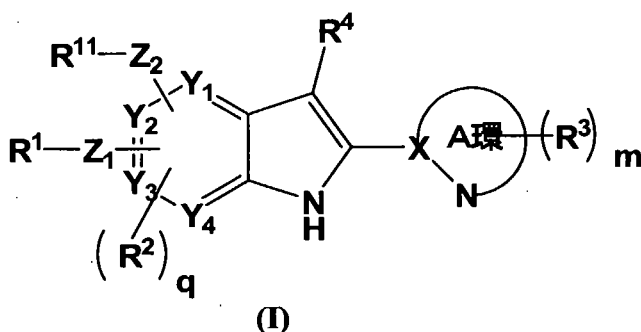
「-N-ジ- (C₁₋₆アルキル)」とは、同一又は異なる前記定義の「C₁₋₆アルキル」とNとが結合した基を意味し、例えば、ジメチルアミノ、エチルプロピルアミノ、2-メチルブチル-1-メチルアミノ等が挙げられる。また、「-N-ジ- (C₁₋₆アルキル)」中の同一又は異なるC₁₋₄アルキルが窒素原子と一緒にあって、環を形成していてもよく、該環の具体例としては、例えば、ピペリジン、ピロリジン等が挙げられる。

「-CH_{3-a}F_a」は、メチル中の1乃至3の水素原子がフッ素原子で置換された基を意味し、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル又はフルオロメチル等が挙げられる。

「-OCH_{3-a}F_a」は、前記定義の「-CH_{3-a}F_a」と酸素原子とが結合した基を意味し、例えば、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ又はフルオロメトキシ等が挙げられる。

aは、1乃至3の整数を示す。

本発明に係る式 (I)



[式中、各記号は前記に同じ] で表される化合物について、更に具体的に開示するために、式 (I) において用いられる各種記号について、具体例を挙げて説明する。

R¹は、アリール又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至3有するヘテロアリールを示す。

R¹が示す「アリール」とは、前記定義の「アリール」と同様の基を意味し、具体的には、例えば、フェニル、ナフチル等が挙げられ、フェニルが好ましい。

R¹が示す「窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至3有するヘテロアリール」としては、具体的には、例えば、ピリジル、ピラジニル又はピリミジニルが好ましく、ピリジル又はピラジニルがより好ましい。

Z₁は、-O-、-S-、-S(O)-又は-S(O)₂-を示す。

Z₁としては、-O-、-S-、-S(O)-又は-S(O)₂-が好ましく-O-がより好ましい。

Z₂は、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-CH₂-又は単結合を示す。

Z₂が示す上記基のうち-CH₂-は、ハロゲン、-C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、シアノ又は-O-C₁₋₆アルキルで置換されていてもよい

該置換基のハロゲンとしては、前記定義のハロゲンと同様の基が挙げられる。

該置換基の-C₁₋₆アルキルとしては、前記定義の「-C₁₋₆アルキル」と同様の基が挙げられる。

該置換基の-O-C₁₋₆アルキルとしては、前記定義の「-O-C₁₋₆アルキル」と同様の基が挙げられる。

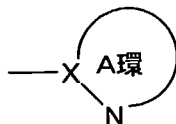
Y₁乃至Y₄は、Y₁乃至Y₄のうちの少なくとも2つが炭素原子であり、残りが炭素原子又は窒素

原子を示す。

Y_1 乃至 Y_4 としては、 Y_1 乃至 Y_4 の全てが炭素原子であるか、或いは、 Y_1 乃至 Y_4 のうちの3つが炭素原子であり、かつ残りの1つが窒素原子である場合が好ましく、 Y_1 乃至 Y_4 の全てが炭素原子であるか、或いは、 Y_1 乃至 Y_3 が炭素原子であり、かつ、 Y_4 が窒素原子である場合がより好ましい。

5

A環は、式 (I I)



(II)

で表される窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5乃至6員のヘテロアリアルを示すか、或いは、該5乃至6員のヘテロアリアルとフェニル環又はピリジン環とが縮合した基を意味する。

10

Xは、炭素原子又は窒素原子を意味する。

A環としては、例えば、チアゾリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラジニル、ピリジル、ピリダジニル、ピラゾリル又はピリミジニル等が挙げられ、これらのうち、チアゾリル、チアジアゾリル、イソキサゾリル、ピラジニル、ピリジル、ピリダジニル、トリアゾリル又はピラゾリルが好ましく、ピリジル、ピラジニル、チアゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル又はピラゾリルがより好ましく、ピリジル又はピラジニルがさらに好ましい。

15

A環は、 R^3 で表される置換基を同一又は異なって、1若しくは2有していてもよい。

R^3 は、それぞれ独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-6}-OH$ 、 $-C(O)-OC_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-6}-OC_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-6}-NH_2$ 、シアノ、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 又は $-OH$ を意味する。

20

R^3 が示す「 $-C_{1-6}$ アルキル」とは、前記定義の「 $-C_{1-6}$ アルキル」と同様の基を意味する。

R^3 が示す「 $-(CH_2)_{1-6}-OC_{1-6}$ アルキル」とは、前記定義の「 $-(CH_2)_{1-6}-OC_{1-6}$ アルキル」と同様の基を意味する。

25

R^3 が示す「 $-C(O)-OC_{1-6}$ アルキル」とは、前記定義の「 $-C(O)-OC_{1-6}$ アルキル」と同様の基を意味する。

R^3 が示す「 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル」とは、前記定義の「 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル」と同様の基を意味する。

30

R^3 が示す「ハロゲン」とは、前記定義の「ハロゲン」と同様の基を意味する。

R^3 が示す「 $-C_{2-6}$ アルケニル」とは、前記定義の「 $-C_{2-6}$ アルケニル」と同様の基を意味する。

R^3 が示す「 $-OC_{1-6}$ アルキル」とは、前記定義の「 $-OC_{1-6}$ アルキル」と同様の基を意味する。

35

R^{11} が示す「アリアル」とは、前記定義の「アリアル」と同様の基を意味し、具体的には、例えば、フェニル、ナフチル等が挙げられ、フェニルが好ましい。

R¹¹が示す「窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子環内に少なくとも1つ有する、5又は6員の脂肪族ヘテロ環とは、具体的には、例えば、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル等が挙げられる

5 当該5又は6員の脂肪族ヘテロ環は、-C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆アルキル（該-C₁₋₆アルキル及び-O-C₁₋₆アルキルは、ハロゲン、-O-C₁₋₆アルキルで置換されていてもよい）、ヒドロキシ、オキソ又はチオキソで同一又は異なって、1乃至3置換されていてもよい。

該置換基の「-C₁₋₆アルキル」とは、前記定義の「-C₁₋₆アルキル」と同様の基を意味する。

該置換基の「-O-C₁₋₆アルキル」とは、前記定義の「-O-C₁₋₆アルキル」と同様の基を意

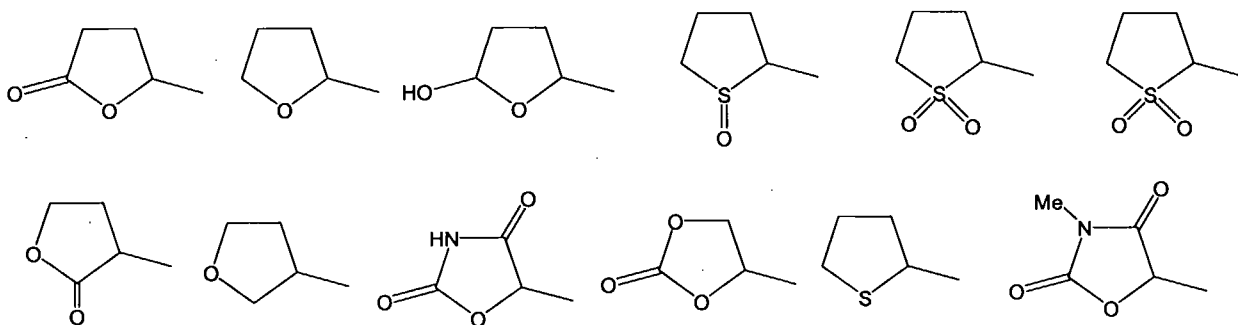
10 味する。

該置換基の「ハロゲン」とは、前記定義の「ハロゲン」と同様の基を意味する。

該置換基の「-O-C₁₋₆アルキル」とは、前記定義の「-O-C₁₋₆アルキル」と同様の基を意味する。

15 また、該-C₁₋₆アルキル及び-O-C₁₋₆アルキルは、フッ素、塩素、臭素等のハロゲン又はメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ等の低級アルコキシ、或いはヒドロキシで、同一又は異なって1乃至3置換されていてもよい。）

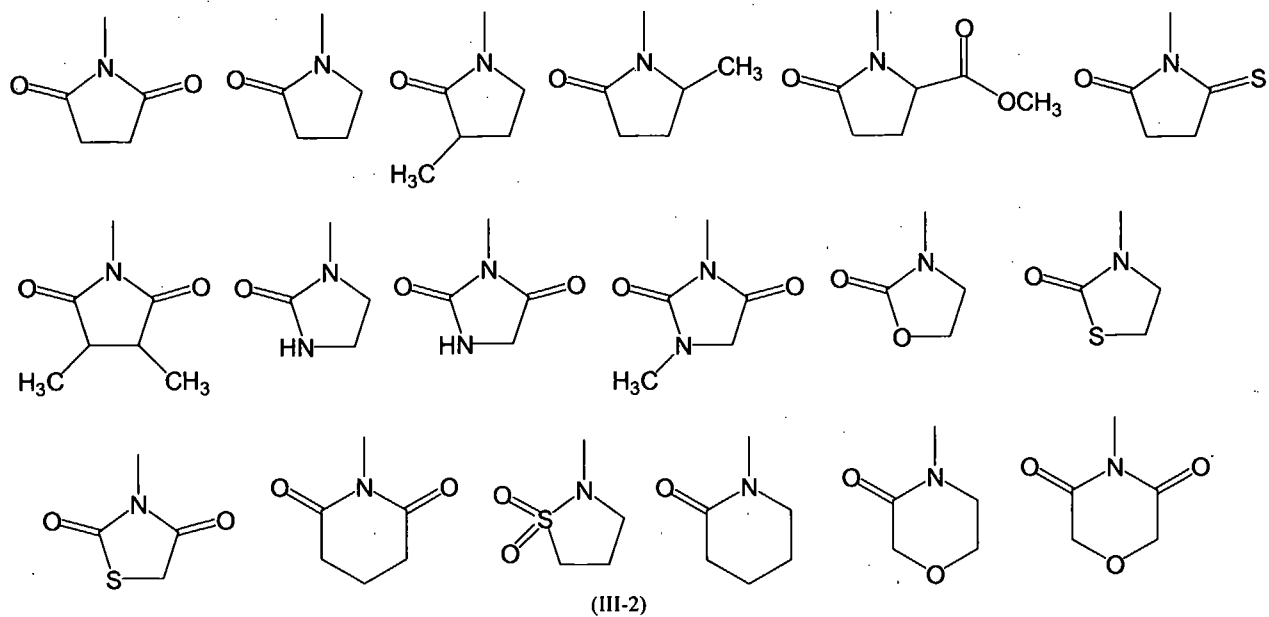
以上より、同一又は異なって、前記置換基で1乃至3置換されていてもよい、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子環内に少なくとも1つ有する、5又は6員の脂肪族ヘテロ環としては、具体的には、例えば、式（III-1）



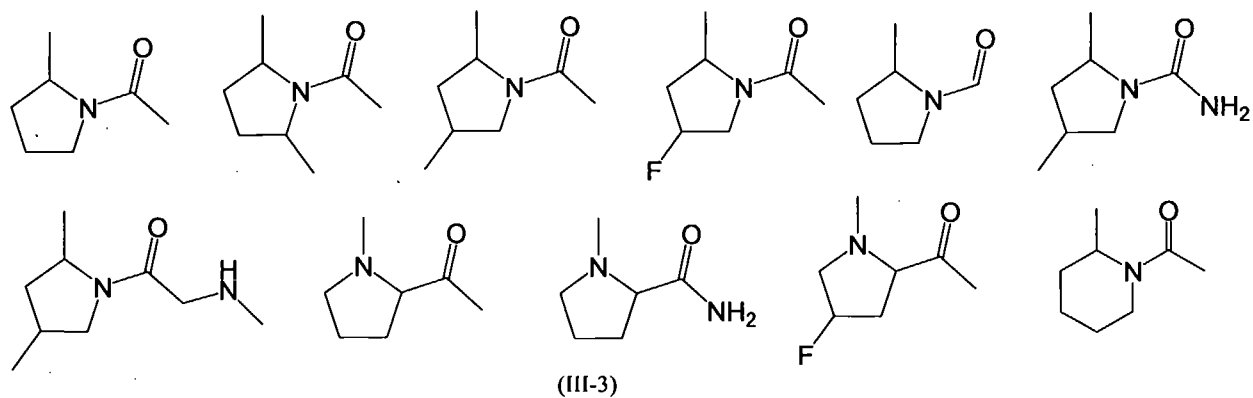
(III-1)

20

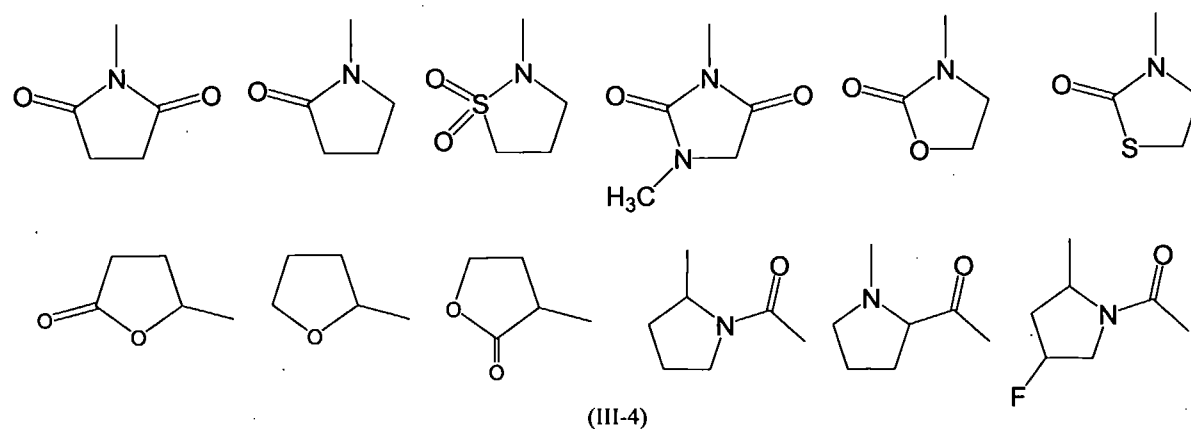
で表される基、式（III-2）



で表される基又は、式 (III-3)

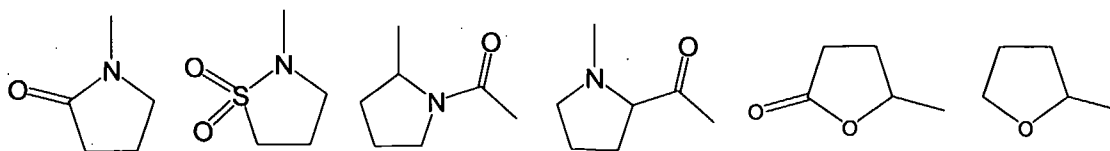


で表される基等が挙げられ、これらのうち、式 (III-4)



5

で表される基が好ましく、式 (III-5)



(III-5)

で表される基がより好ましい。

R¹¹が示す「窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5若しくは6員のヘテロアリアル」としては、具体的には、例えば、チエニル、フリル、
5 ピリジル、ピラジニル等が挙げられる。

R⁴は、水素原子又は-C₁₋₆アルキルを示す。

R⁴が示す「-C₁₋₆アルキル」としては、直鎖又は分岐を有する炭素数1乃至6のアルキルを意味し、具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-
10 *butyl*、*tert*-ブチル、ペンチル、イソアミル、ネオペンチル、イソペンチル、1,1-ジメチルプロピル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、1,2-ジメチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1,2,2-トリメチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル等が挙げられる。

15 R⁵が示す「-C₁₋₆アルキル」としては、具体的には、R⁴が示す「-C₁₋₆アルキル」と同様の基が挙げられる。

該「-C₁₋₆アルキル」は、1乃至3のヒドロキシ、ハロゲン、-OC(O)-C₁₋₆アルキル(該アルキルは、1乃至3のハロゲンで置換されていてもよい)又は-O-C₁₋₆アルキルで置換されていてもよい。

20 該「-C₁₋₆アルキル」が、上記置換基を2又は3有する場合には、これらは、同一又は異なってもよい。

該置換基のハロゲンとは、前記定義のハロゲンと同様の基が挙げられる。

該置換基の-OC(O)-C₁₋₆アルキルとしては、例えば、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシ等が挙げられる。

25 該置換基の-OC(O)-C₁₋₆アルキルは、前記定義のハロゲン原子で1乃至3置換されていてもよい。

該置換基の-O-C₁₋₆アルキルとしては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等が挙げられる。

30 R⁵が示す「-N(C(O)-R⁵¹)R⁵²」とは、置換された又は無置換のカルバモイル基を意味するか、或いは、N、R⁵¹及びR⁵²が一緒になって形成する4乃至7員の脂肪族複素環とカルボニルとが結合した基を意味する。

35 R⁵が示す「C(O)N(R⁵¹)R⁵²」のうち、置換された又は無置換の置換カルバモイルとしては、例えば、カルバモイル、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、プロピルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、イソプロピルメチルカルバモイル、ジイソプロピルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等が挙げられる。

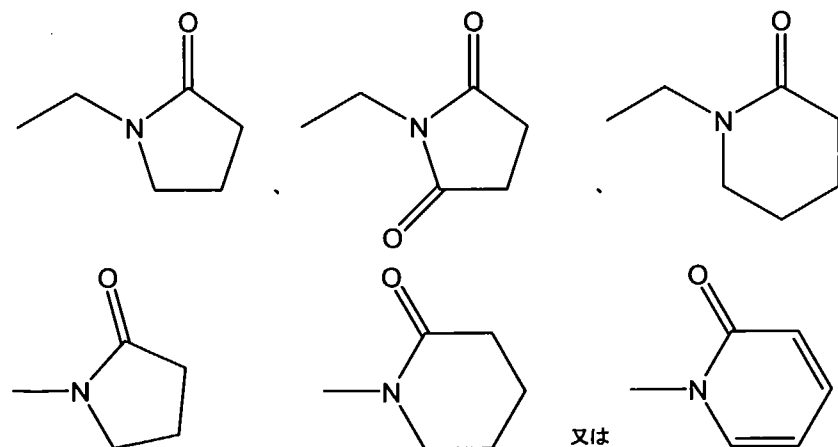
R^5 が示す「 $C(O)N(R^{51})R^{52}$ 」のうちの N 、 R^{51} 及び R^{52} が一緒になって形成する4乃至7員の脂肪族とは、具体的には、例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ等が挙げられる。したがって、 $C(O)N(R^{51})R^{52}$ としては、アゼチジン-1-カルボニル、ピロリジン-1-カルボニル、ピペリジン-1-カルボニル、ピペラジン-1-カルボニル、モルホリン-1-カルボニル等が挙げられる。

R^5 が示す「 $-S(O)_{0-2}-C_{1-6}$ アルキル」とは、 $-S(O)_{0-2}$ と前記定義の $-C_{1-6}$ アルキルとが結合した基を意味し、例えば、 $-S$ -エチル、 $-S$ -メチル、 $-S$ -イソプロピル、 $-S$ -プロピル、 $-S(O)_2$ -メチル、 $-S(O)_2$ -エチル等が挙げられる。

該「 $-S(O)_{0-2}-C_{1-6}$ アルキル」中の $-C_{1-6}$ アルキルは、ヒドロキシで置換されていてもよい。

R^{53} が水素原子又は $-C_{1-6}$ アルキルであり、かつ、 R^{54} は、 $-C_{1-6}$ アルキルである場合の「 $(CH_2)_{0-4}-N(R^{53})-C(O)-R^{54}$ 」としては、具体的には、例えば、 $-CH_2-NH-C(O)-$ メチル、 $-CH_2-NH-C(O)-$ エチル、 $-CH_2-NH-C(O)-$ イソプロピル、 $-CH_2-NH-C(O)-$ プロピル、 $-CH_2-N(メチル)-C(O)-$ メチル、 $-CH_2-N(エチル)-C(O)-$ メチル、 $-NH-C(O)-$ メチル、 $-NH-C(O)-$ エチル、 $-NH-C(O)-$ イソプロピル、 $-NH-C(O)-$ プロピル、 $-N(メチル)-C(O)-$ メチル、 $-N(エチル)-C(O)-$ メチル等が挙げられる。

$-N-C(O)-$ と R^{53} 及び R^{54} の C_{1-6} -アルキルが一緒になって4乃至7員の含窒素脂肪族複素環（該複素環は、オキソで置換されていてもよく、また、環内に二重結合を1又は2有していてもよい）を形成する場合の「 $(CH_2)_{0-4}-N(R^{53})-C(O)-R^{54}$ 」としては、具体的には、例えば、式(IV)



(IV)

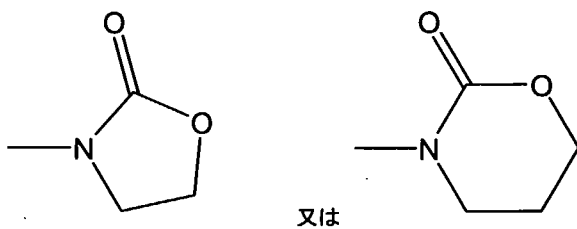
で表される基等が挙げられる。

R^5 が示す「 $-N(R^{55})-C(O)-O-R^{56}$ 」において、 R^{55} は、水素原子又は $-C_{1-6}$ アルキルを意味し、 R^{56} は、 $-C_{1-6}$ アルキルを意味するか、或いは、「 $-N(R^{55})-C(O)-O-R^{56}$ 」中の $-N(R^{55})-C(O)-O-R^{56}$ において、 $-N-C(O)-O-$ と R^{55} 及び R^{56} のアルキルが一緒になって形成する4乃至7員の含窒素脂肪族複素環を意味する。

R^{55} が水素原子又は $-C_{1-6}$ アルキルであり、かつ、 R^{56} は、 $-C_{1-6}$ アルキルである場合の「 $-$

N (R⁵⁵) - C (O) - O - R⁵⁶』としては、具体的には、例えば、-NH-C (O) - O - メチル、-NH-C (O) - O - エチル、-NH-C (O) - O - イソプロピル、-NH-C (O) - O - プロピル、-N(メチル)-C (O) - O - メチル、-N(エチル)-C (O) - O - メチル等が挙げられる。

- 5 -N-C (O) - O - と R⁵⁵ 及び R⁵⁶ の C₁₋₆-アルキルが一緒になって 4 乃至 7 員の含窒素脂肪族複素環を形成する場合の「-N (R⁵³) - C (O) - R⁵⁴』としては、具体的には、例えば、式 (V)



(V)

で表される基等が挙げられる。

- 10 R⁵が示す「-C (O) - アリール」とは、カルボニルと前記定義のアリールとが結合した基を意味し、具体的には、例えば、ベンゾイル、ナフチルカルボニル等が挙げられる。

また、該「-C (O) - アリール」中のアリールは、前記定義のハロゲン原子で、1 乃至 3 置換されていてもよい。

該置換基のハロゲンが、2 又は 3 存在する場合には、これらは、同一又は異なってもよい。

- 15 R⁵が示す「-C (O) - 芳香族複素環」とは、カルボニルと前記定義の 5 若しくは 6 員の単環の芳香族複素環又は 9 若しくは 10 員の双環の芳香族複素環とが結合した基を意味し、具体的には、例えば、-C (O) - ピロリル、-C (O) - フリル、-C (O) - チエニル、-C (O) - 、-C (O) - ピラゾリル、-C (O) - イソキサゾリル、-C (O) - イソチアゾリル、-C (O) - イミダゾリル、-C (O) - オキサゾリル、-C (O) - チアゾリル、-C (O) - トリアゾリル、-C (O) - オキサジアゾリル、-C (O) - チアジアゾリル、-C (O) - テトラゾリル、-C (O) - ピリジル、-C (O) - ピラジニル、-C (O) - ピリミジニル、-C (O) - ピリダジニル等が挙げられる。

- R⁵が示す「-C (O) - 芳香族複素環」とは、カルボニルと前記定義の 4 乃至 7 員の単環の脂肪族複素環とが結合した基を意味し、具体的には、具体的には、例えば、-C (O) - アゼチジニル、
25 -C (O) - ピロリジニル、-C (O) - ペペリジノ、-C (O) - ペペリジニル、-C (O) - アゼパニル、-C (O) - ペペラジニル、-C (O) - モルホリノ、-C (O) - チオモルホリノ、-C (O) - ホモペペラジニル、-C (O) - イミダゾリジニル、-C (O) - ピラゾリジニル等が挙げられる。

R⁵が示す「複素環」とは、A 環と同様の基が挙げられる。

- 30 また、該複素環は、-C₁₋₆-アルキル、ハロゲン又は -O-C₁₋₆-アルキルで 1 乃至 3 置換されていてもよい。

該置換基が 2 又は 3 存在する場合には、これらは、同一又は異なってもよい。

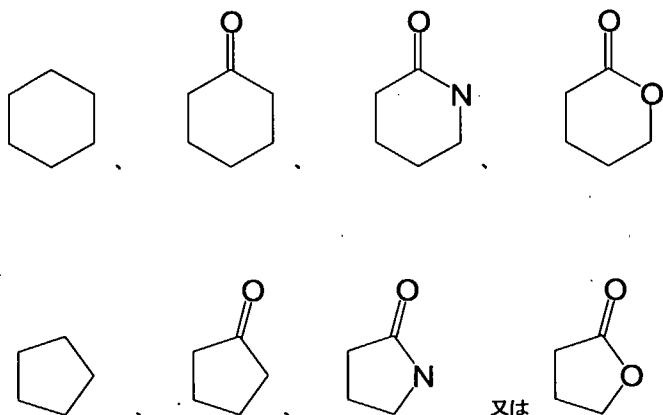
該置換基の -C₁₋₆-アルキル、ハロゲン及び -O-C₁₋₆-アルキルは、それぞれ、前記定義の

ものと同様の基が挙げられる。

R⁵が示す「ハロゲン」としては、前記定義の「ハロゲン」と同様の基が挙げられる。

R⁵が示す「フェニル」は、ハロゲン、-C₁₋₆アルキル又は-O-C₁₋₆アルキルで置換されていてもよい。

- 5 R¹が置換基としてR⁵を2又は3有している場合には、同一又は異なる2つのR⁵が一緒になって、4乃至6員環を形成していてもよく、具体的には、例えば、式(VI)



(VI)

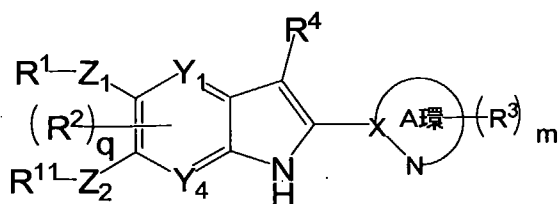
で表される基等が挙げられる。

- 10 R²は、それぞれ独立して、ホルミル、-OH、-C₁₋₆アルキル、-CH_{3-a}F_a、-OCH_{3-a}F_a、アミノ、シアノ、ハロゲン又は-(CH₂)₁₋₆-OHを意味する。

- 15 該R²としては、ヒドロキシ、ホルミル、-CH_{3-a}F_a (好ましくはトリフルオロメチル)、-OCH_{3-a}F_a、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、アミノ、CN、-(CH₂)₁₋₄OHが好ましく、ヒドロキシ、ホルミル、-CH_{3-a}F_a (好ましくはトリフルオロメチル)、-OCH_{3-a}F_a (好ましくは、トリフルオロメトキシ)、アミノ、ハロゲン、-C₁₋₆アルキル、CN又は-(CH₂)₁₋₄OHがより好ましく、ヒドロキシ、ホルミル、アミノ、ハロゲン (好ましくは、フルオロ及びクロロ)、-C₁₋₆アルキル又は-(CH₂)₁₋₄OHがさらに好ましい。

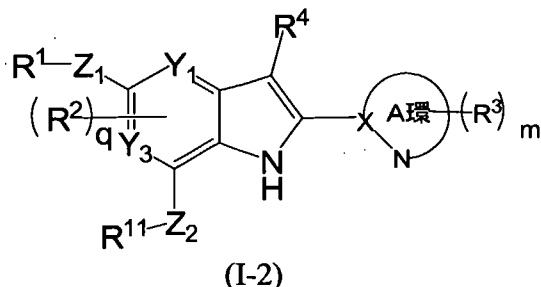
前記式(I)としては、例えば、

式(I-1)



(I-1)

- 20 [式中、各記号は前記に同じ]で表わされる化合物又はその薬学的に許容される塩、又は式(I-2)



[式中、各記号は前記に同じ] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩が好ましい。

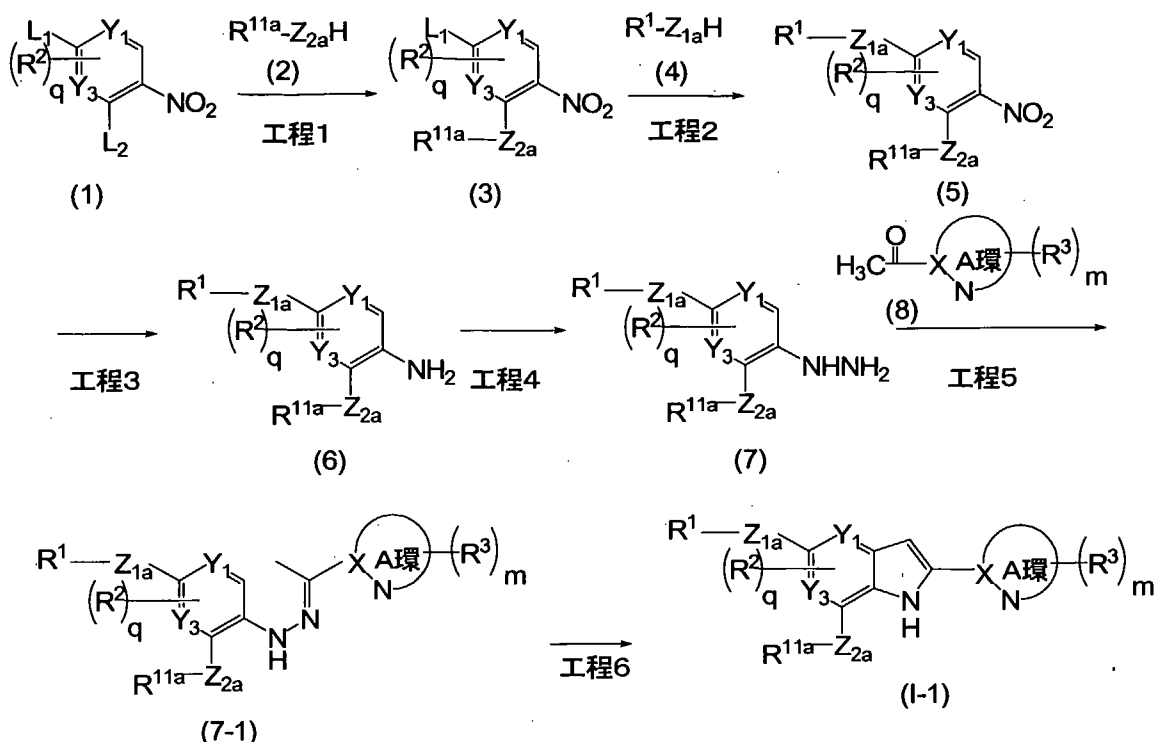
式 (I) で表される化合物としては、例えば、7-(2-フルオロフェノキシ)-5-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール、7-(2-フルオロフェノキシ)-5-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-インドール、7-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-5-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-インドール、7-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-5-((6-(メチルスルホニル)ピリジン)-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール、7-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-5-(4-(エチルスルホニル)フェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-インドール、7-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン)-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール、7-(2-シアノフェノキシ)-5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン)-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール、2-((5-((6-(メチルスルホニル)ピリジン)-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル)オキシ)-3-フルオロベンゾニトリル、2-((5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン)-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル)オキシ)-3-フルオロベンゾニトリル、1-メチル-3-((5-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-7-イル)オキシ)ピリジン-2(1H)-オン、1-メチル-3-((5-(4-(エチルスルホニル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-7-イル)オキシ)ピリジン-2(1H)-オン、5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン)-3-イル)オキシ-7-(2-メトキシフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール、5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン)-3-イル)オキシ-7-((2-メトキシピリジン)-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール、6-((2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン)-3-イル)オキシ)-5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン)-3-イル)オキシ-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール、6-((2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン)-3-イル)オキシ)-5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン)-3-イル)オキシ-2-ピラジン-2-イル-1H-インドール、6-((2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン)-3-イル)オキシ)-5-(4-(エチルスルホニル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール、6-((2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン)-3-イル)オキシ)-5-((6-(メチルスルホニル)ピリジン)-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール、6-((2-クロロピリジン)-3-イル)オキシ)-5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン)-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール、3-((5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン)-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル)オキシ)ピリジン-2-カルボニトリル、

- 6 - (2, 6-ジフルオロフェノキシ) - 5 - ((6 - (エチルスルホニル) ピリジン-3-イル) オキシ) - 2 - ピラジン-2-イル-1H-インドール、6 - (2, 6-ジフルオロフェノキシ) - 5 - ((6 - (エチルスルホニル) ピリジン-3-イル) オキシ) - 2 - ピラジン-2-イル-1H-インドール、6 - (2, 6-ジフルオロフェノキシ) - 5 - ((6 - (エチルスルホニル) ピリジン-3-イル) オキシ) - 2 - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) - 1H-インドール、
- 5 6 - (2, 6-ジフルオロフェノキシ) - 5 - ((6 - (エチルスルホニル) ピリジン-3-イル) オキシ) - 2 - (1H-ピラゾール-3-イル) - 1H-インドール、6 - (2, 6-ジフルオロフェノキシ) - 5 - ((6 - (エチルスルホニル) ピリジン-3-イル) オキシ) - 2 - (1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) - 1H-インドール、6 - (2, 6-ジフルオロフェノキシ) - 5 -
- 10 ((6 - (エチルスルホニル) ピリジン-3-イル) オキシ) - 2 - (1, 3-チアジアゾール-2-イル) - 1H-インドール、2 - ((5 - (4 - (メチルスルホニル) フェノキシ) - 2 - ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル) オキシ) ベンズアミド、4 - ((6 - (2 - (アミノカルボニル) フェノキシ) - 2 - ピリジン-2-イル-1H-インドール-5-イル) オキシ) - N, N-ジメチルベンズアミド、2 - ((5 - ((6 - (エチルスルホニル) ピリジン-3-イル) オキシ) - 2 - ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル) オキシ) ベンゾニトリル、2 - ((5 -
- 15 ((6 - (エチルスルホニル) ピリジン-3-イル) オキシ) - 2 - ピラジン-2-イル-1H-インドール-6-イル) オキシ) ベンゾニトリル、5 - ((6 - (エチルスルホニル) ピリジン-3-イル) オキシ) - 6 - ((2-メトキシピリジン-3-イル) オキシ) - 2 - ピリジン-2-イル-1H-インドール、5 - ((6 - (エチルスルホニル) ピリジン-3-イル) オキシ) - 6 - (2-メトキシフェノキシ) - 2 - ピリジン-2-イル-1H-インドール、1 - ((5 - ((6 - (メチルスルホニル) ピリジン-3-イル) オキシ) - 2 - ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル) メチル) ピロリジン-2-オン、1 - ((5 - ((6 - (5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) ピリジン-3-イル) オキシ) - 2 - ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル) メチル) ピロリジン-2-オン、1 - ((3-メチル-5 - ((6 - (メチルスルホニル) ピリジン-3-イル) オキシ) - 2 - ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル) メチル) ピロリジン-2-オン、1 - ((5 - ((6 - (メチルスルホニル) ピリジン-3-イル) オキシ) - 2 - ピラジン-2-イル-1H-インドール-6-イル) メチル) ピロリジン-2-オン、1 - ((5 - ((6 - (エチルスルホニル) ピリジン-3-イル) オキシ) - 2 - ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル) メチル) ピロリジン-2-オン、1 - ((5 - (4 - (エチルスルホニル) フェノキシ) - 2 - ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル) メチル) ピロリジン-2-オン、1 - ((5 - (4 - (5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェノキシ) - 2 - ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル) メチル) ピロリジン-2-オン、1 - ((5 - ((6 - (メトキシメチル) ピリジン-3-イル) オキシ) - 2 - ピラジン-2-イル-1H-インドール-6-イル) メチル) ピロリジン-2-オン、1 - ((5 - ((6 - (メトキシメチル) ピリジン-3-イル) オキシ) - 2 - ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル) メチル) ピロリジン-2-オン、5 - (4 - (メチルスルホニル) フェノキシ) - 6 - ((1-メチル) - 1H-テトラゾール-5-イル) メチル) - 2 - ピリジン-2-イル-1H-インドール、3 - ((5 - ((6 - (エチルスルホニル) ピリジン-3-イル) オキシ) - 2 - ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル) メチル) - 1, 3-オキサゾリジン-2-オン、3 - ((5 - ((6 - (エチルスルホニル)
- 35

ピリジン-3-イル) オキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル) メチル)
 -1, 3-チアゾリジン-2-オン、6-(1-アセチルピロリジン-2-イル) -5-((6-(エ
 チルスルホニル) ピリジン-3-イル) オキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-インドール、1
 -((5-((6-(エチルスルホニル) ピリジン-3-イル) オキシ) -2-ピリジン-2-イル-
 5 1H-ピロロ(2, 3-b) ピリジン-6-イル) メチル) ピロリジン-2-オン、1-((5-((6-
 -5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) ピリジン-3-イル) オキシ) -2-
 ピリジン-2-イル-1H-ピロロ(2, 3-b) ピリジン-6-イル) メチル) ピロリジン-2-
 オン、1-((5-((6-(メチルスルホニル) ピリジン-3-イル) オキシ) -2-ピリジン-2-
 -イル-1H-ピロロ(2, 3-b) ピリジン-6-イル) メチル) ピロリジン-2-オン、6-(2,
 10 6-ジフルオロフェノキシ) -5-((6-(エチルスルホニル) ピリジン-3-イル) オキシ) -
 2-ピリジン-2-イル-1H-ピロロ(2, 3-b) ピリジン、6-((2-クロロピリジン-3-
 -イル) オキシ) -5-((6-(エチルスルホニル) ピリジン) -3-イル) オキシ) -2-ピリ
 ジン-2-イル-1H-ピロロ(2, 3-b) ピリジン、3-((5-((6-(エチルスルホニル)
 15 6-イル) オキシ) ピリジン-2-カルボニトリル、6-(2, 6-ジフルオロフェノキシ) -5-
 ((6-(エチルスルホニル) ピリジン-3-イル) オキシ) -2-ピラジン-2-イル-1H-ピ
 ロロ(2, 3-b) ピリジン、6-((2-(ジフルオロメトキシ) ピリジン-3-イル) オキシ)
 -5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン-3-イル) オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-
 ピロロ(2, 3-b) ピリジン、2-((5-((6-(エチルスルホニル) ピリジン-3-イル) オ
 20 キシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-ピロロ(2, 3-b) ピリジン-6-イル) オキシ) -3-
 -フルオロベンゾニトリル又は2-((5-((6-(エチルスルホニル) ピリジン-3-イル) オキ
 シ) -2-ピラジン-2-イル-1H-ピロロ(2, 3-b) ピリジン-6-イル) オキシ) -3-
 フルオロベンゾニトリルである化合物又はその薬学的に許容される塩等が挙げられる。

次に本発明に係る化合物の製造方法について説明する。

25 本発明に係る化合物(I)に包含される化合物のうち、式(I-1)



[式中、 Z_{1a} 及び Z_{2a} は、それぞれ独立して、酸素原子又は硫黄原子を示し、 R^{11a} は、アリール基を示すか、或いは、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択される5又は6員のヘテロアリール基を示し、 L_1 及び L_2 は、それぞれ独立して、脱離基を示す]で表される化合物は、例
5 えば、以下の方法によって製造することができる。

(工程1)本工程は、塩基の存在下、2つの脱離基 L_1 及び L_2 を有するニトロベンゼン誘導体(1)と化合物(2) $R^{11a}-Z_{2a}H$ とを反応させて、化合物(3)を製造する方法である。

L_1 としては、工程2で化合物(4)との反応において脱離して、化合物(5)を製造するものであれば、いかなるものでもよいが、例えば、フッ素原子、塩素原子等のハロゲン原子が挙げられる。

10 L_2 としては、工程1で化合物(2)との反応において脱離して、化合物(3)を製造するものであれば、いかなるものでもよいが、例えば、フッ素原子、塩素原子等のハロゲン原子が挙げられる。

本工程において用いられる化合物(2)としては、例えば、4-メチルスルホニルフェノール、4-エチルスルホニルフェノール、6-メチルスルホニル-3-ピリジノール、6-エチルスルホニル-3-ピリジノール、6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-ピリジ
15 ノール、4-シアノフェノール、6-シアノ-3-ピリジノール、2,6-ジフルオロフェノール、
o-フルオロフェノール、2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-オール等が挙げられる

用いられる化合物(2)の量は、化合物(1)1当量に対して、通常0.5乃至20当量、好ましくは、0.5乃至5当量である。

20 本工程において用いられる塩基としては、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、酢酸カリウム、水素化ナトリウム、トリエチルアミン、カリウム-tert-ブチラート等が挙げられる。

用いられる塩基の量は、化合物(1)1当量に対して、通常0.5乃至20当量、好ましくは、0.5乃至5当量である。

反応温度は、通常0乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは0乃至180度である。

反応時間は、通常0.1乃至72時間、好ましくは、0.1乃至5時間である。

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、ピリジン、トルエン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノン、アセトニトリル等が挙げられ、これらのうち、テトラヒドロフランが好ましい。

- 5 このようにして得られる化合物(3)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程2) 本工程は、前記工程1で得られた化合物(3)と化合物(4) R1-Z1aHとを、塩基の存在下、反応させて、化合物(5)を製造する方法である。

- 10 用いられる塩基としては、前記工程1で用いた塩基と同様のものが挙げられる。

本工程において用いられる化合物(4)としては、例えば、4-メチルスルホニルフェノール、4-エチルスルホニルフェノール、6-メチルスルホニル-3-ピリジノール、6-エチルスルホニル-3-ピリジノール、6-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-3-ピリジノール、4-シアノフェノール、6-シアノ-3-ピリジノール、2, 6-ジフルオロフェノール、

- 15 o-フルオロフェノール、2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-オール等が挙げられる。

用いられる化合物(4)の量は、化合物(3)1当量に対して、通常0.1乃至20当量、好ましくは、0.1乃至5当量である。

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、ピリジン、トルエン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセ

- 20 トアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノン、アセトニトリル等が挙げられ、これらのうち、N, N-ジメチルホルムアミドが好ましい。

反応温度は、通常0乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは0乃至180度である。

反応時間は、通常0.1乃至72時間、好ましくは0.1乃至5時間である。このようにして得られる化合物(5)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、

- 25 クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程3)

本工程は、前記化合物(5)の有するニトロ基をアミノ基に変換することにより、化合物(6)を製造する方法である。

本工程における反応は、水素雰囲気下、金属触媒と反応させることにより行うことができる。

- 30 本工程において用いられる金属触媒としては、例えば、パラジウム、白金、ラネーニッケル等が挙げられる。

用いられる金属触媒の量は、化合物(5)1当量に対して、通常0.1乃至1当量、好ましくは0.1乃至0.5当量である。

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、テトラヒドロフラン等及びこれらの混合溶媒が

- 35 挙げられ、これらのうち、メタノールが好ましい。

反応温度は、通常-10乃至100度、好ましくは0乃至50度である。

反応時間は、通常1乃至24時間、好ましくは、1乃至5時間である。

このようにして得られる化合物(6)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、

溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程4)

5 本工程は、前記化合物(6)の有するアミノ基をジアゾニウム塩に変換し、還元することにより、化合物(7)を製造する方法である。

本工程における反応は、酸の存在下、化合物(6)と亜硝酸ナトリウムとを反応させた後、還元剤を加えることにより行うことができる。

用いられる酸としては、例えば、濃塩酸等が挙げられる。

10 用いられる酸の量は、化合物(6)1当量に対して、通常1当量乃至溶媒量、好ましくは、1乃至100当量である。

用いられる亜硝酸ナトリウムの量は、化合物(6)1当量に対して、通常1乃至5当量、好ましくは、1乃至1.5当量である。

用いられる還元剤としては、例えば、亜硫酸塩や塩化すず(II)二水和物等が挙げられ、これらのうち、塩化すず(II)二水和物が好ましい。

15 用いられる還元剤の量は、化合物(6)1当量に対して、通常1乃至100当量、好ましくは、1乃至5当量である。

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、水等が挙げられ、これらのうち、水が好ましい。

反応温度は、通常-10乃至20度、好ましくは0乃至10度である。

20 反応時間は、通常0.1乃至3時間、好ましくは、0.5乃至1時間である。

このようにして得られる化合物(7)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程5)

25 本工程は、化合物(7)と化合物(8)とを反応させることにより、化合物(7-1)を製造する方法である。

本工程において用いられる化合物(8)としては、例えば、2-アセチルピリジン、2-アセチルチアゾール、アセトフェノン等が挙げられる。

30 用いられる化合物(8)の量は、化合物(7)1当量に対して、通常0.5乃至3当量、好ましくは、0.5乃至1当量である。

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン等が挙げられ、これらのうち、エタノールが好ましい。

反応温度は、通常0乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは0乃至100度である。

反応時間は、通常1乃至72時間、好ましくは、3乃至24時間である。

35 このようにして得られる化合物(7-1)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程6)

本工程は、化合物(7-1)とブレンステッド酸又はルイス酸とを反応させることにより、本発明

に係る化合物 (I) を製造する方法である。

用いられるブレンステッド酸としては、具体的には、例えば、酢酸、ポリリン酸又は塩酸等が挙げられる。

5 また、用いられるルイス酸としては、具体的には、例えば、トリフルオロボラン・エーテル錯体又は塩化亜鉛等が挙げられる。

用いられる酸の量は、化合物 (I) 1 当量に対して、通常 0.1 乃至溶媒量、好ましくは、0.5 乃至 100 当量である。

反応溶媒は、Fischer のインドール合成に用いられる溶媒が挙げられ、例えば、トルエン、キシレン、酢酸等が挙げられる。

10 また、本工程において用いられる酸の種類によっては、無溶媒で反応を行う場合もある。

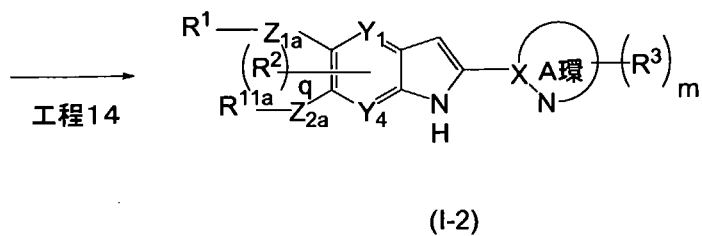
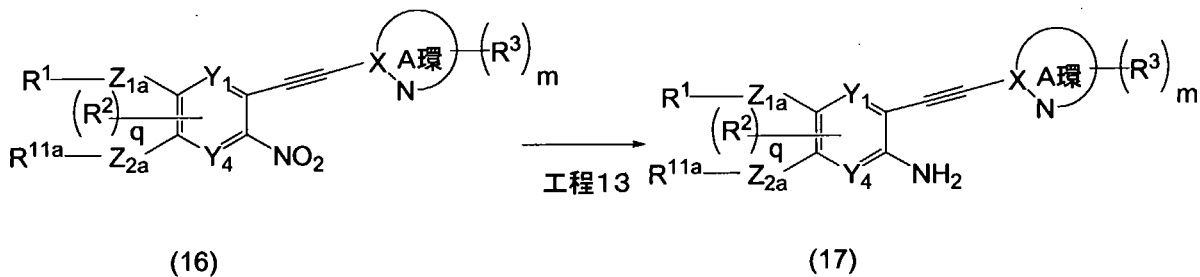
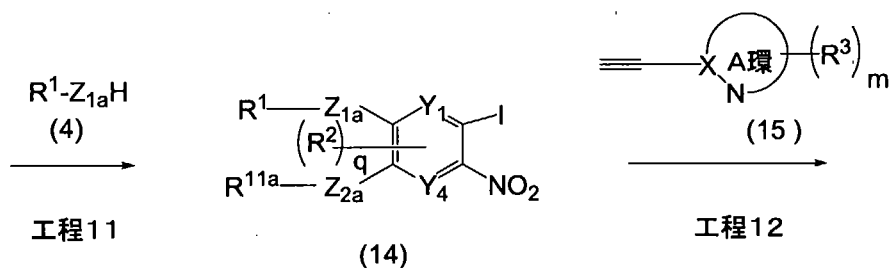
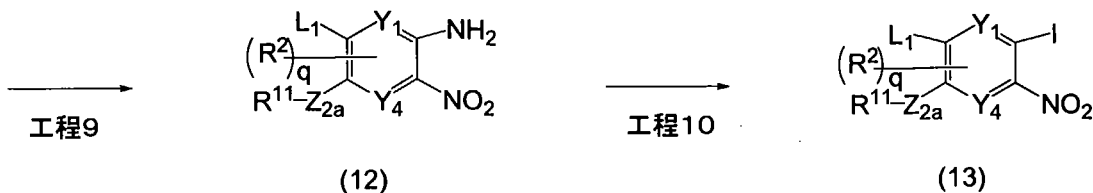
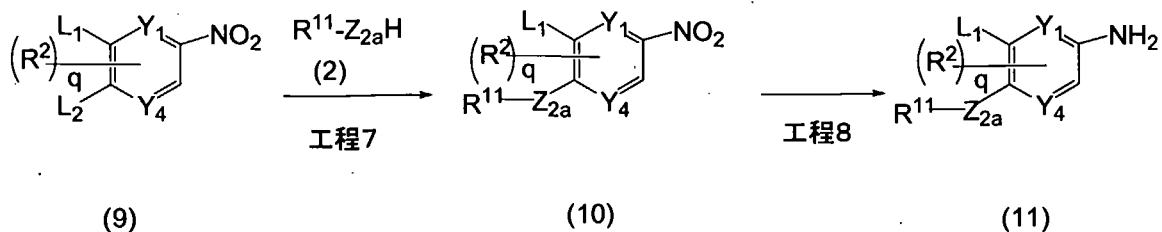
反応温度は、通常 100 乃至 180 度、好ましくは 100 乃至 180 度である。

反応時間は、通常 0.5 乃至 24 時間、好ましくは 1 乃至 24 時間である。

また、化合物 (I-1) において、 Z_{1a} 及び/又は Z_{2a} が、硫黄原子である場合には、常法を用いることにより、スルファニル基をスルフェニル基又はスルホニル基へと変換することができる。

15 このようにして得られる化合物 (I-1) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

また、本発明に係る化合物 (I-2) は、例えば、以下の方法によって製造することができる。



[式中、各記号は前記に同じ]

(工程 7)

5 本工程は、塩基の存在下、化合物 (9) と前記化合物 (2) とを反応させることにより、化合物 (10) を製造する方法である。

本工程において用いられる塩基としては、例えば、炭酸セシウム、リン酸カリウム、酢酸カリウム、水素化ナトリウム、カリウム-tert-ブチラート、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン等が挙げられる。用いられる塩基の量は、化合物 (9) 1 当量に対して、通常 0.1 乃至 2.0 当量、好ましくは、0.5 乃至 5 当量である。

10 反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、ピリジン、トルエン、

テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノン、アセトニトリル等が挙げられ、これらのうち、アセトニトリルが好ましい。

反応温度は、通常0乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは0乃至180度である。

- 5 反応時間は、通常0.1乃至72時間、好ましくは、0.1乃至5時間である。

このようにして得られる化合物(10)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程8)

- 10 本工程は、前記化合物(10)の有するニトロ基をアミノ基に還元することにより、化合物(11)を製造する方法である。

本工程における反応は、前記工程3と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、行うことができる。

- 15 本工程における還元反応は、例えば、水素雰囲気下、触媒としてラネーニッケル等を用いることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物(11)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程9)

- 20 本工程は、酸の存在下、硝酸カリウムと化合物(11)とを反応させることにより、化合物(12)を製造する方法である。

本工程において用いられる硝酸カリウムの量は、化合物(11)1当量に対して、通常1乃至100当量、好ましくは、1乃至5当量である。

用いられる酸としては、例えば、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸、硝酸等が挙げられる。

- 25 用いられる酸の量は、化合物(11)1当量に対して、通常1当量乃至溶媒量、好ましくは、1乃至100当量である。

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン等が挙げられ、これらのうち、クロロホルムが好ましい。

反応温度は、通常0乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは20乃至100度である。

- 30 反応時間は、通常0.1乃至72時間、好ましくは、0.5乃至12時間である。

このようにして得られる化合物(12)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程10)

- 35 本工程は、化合物(12)の有するアミノ基をヨウ素に変換することにより、化合物(13)を製造する方法である。

本反応は、酸性条件下、化合物(12)と亜硝酸ナトリウムとを反応させた後に、ヨウ化カリウムと反応させることにより行うことができる。

本工程において用いられる亜硝酸ナトリウムの量は、化合物(12)1当量に対して、通常1乃至

5 当量、好ましくは、1乃至1.5当量である。

用いられる酸としては、例えば、塩酸、硫酸等が挙げられる。用いられるヨウ化カリウムの量は、化合物(12)1当量に対して、通常1乃至100当量、好ましくは、1乃至20当量である。

5 反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、水等が挙げられ、これらのうち、水、1,4-ジオキサンが好ましい。

反応温度は、通常0乃至100度、好ましくは0乃至25度である。

反応時間は、通常0.1乃至24時間、好ましくは、0.5乃至5時間である。

10 このようにして得られる化合物(13)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程11)

本工程は、塩基の存在下、化合物(13)と化合物(4) R^1Z_1H とを反応させることにより、化合物(14)を製造する方法である。

15 本工程において用いられる塩基としては、例えば、炭酸セシウム、リン酸カリウム、酢酸カリウム、水素化ナトリウム、カリウム-tert-ブチレート、トリエチルアミン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等が挙げられる。

用いられる化合物(4)の量は、化合物(3)1当量に対して、通常0.1乃至20当量、好ましくは、0.1乃至5当量である。

20 化合物(4)としては、例えば、4-メチルスルホニルフェノール、4-エチルスルホニルフェノール、6-メチルスルホニル-3-ピリジノール、6-エチルスルホニル-3-ピリジノール、6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-ピリジノール、4-シアノフェノール、6-シアノ-3-ピリジノール、2,6-ジフルオロフェノール、o-フルオロフェノール、2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-オール等が挙げられる。

25 反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、ピリジン、トルエン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノン、アセトニトリル等が挙げられ、これらのうち、N,N-ジメチルホルムアミドが好ましい。

反応温度は、通常0乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは0乃至180度である。

反応時間は、通常0.1乃至72時間、好ましくは、0.1乃至5時間である。

30 このようにして得られる化合物(14)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程12)

35 本工程は、塩基、パラジウム触媒及びヨウ化銅の存在下、化合物(14)と化合物(15)とを反応させることにより、化合物(16)を製造する方法である。

本工程において用いられる塩基は、ジエチルアミン、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。

当該塩基の量は、化合物(14)1当量に対して、通常1当量乃至溶媒量、好ましくは、1乃至100当量である。

用いられるパラジウム触媒としては、例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド錯体等が挙げられる。

当該パラジウム触媒の量は、化合物(14)1当量に対して、通常0.01乃至0.5当量、好ましくは、0.01乃至0.2当量である。

- 5 用いられるヨウ化銅の量は、化合物(13)1当量に対して、通常0.01乃至5当量、好ましくは、0.02乃至1当量である。

用いられる化合物(15)としては、例えば、フェニルアセチレン、2-エチニルピリジン等が挙げられる。

- 10 用いられる化合物(15)の量は、化合物(14)1当量に対して、通常0.5乃至20当量、好ましくは、1乃至5当量である。

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、トルエン、或いは無溶媒等が挙げられ、これらのうち、N,N-ジメチルホルムアミドが好ましい。

反応温度は、通常0乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは0乃至100度である。

- 15 反応時間は、通常0.1乃至72時間、好ましくは、0.5乃至24時間である。

このようにして得られる化合物(16)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程13)

- 20 本工程は、化合物(16)の有するニトロ基を還元することにより、化合物(17)を製造する方法である。

用いられる還元剤としては、例えば、鉄、塩化スズ(II)二水和物等が挙げられる。

当該還元剤の量は、化合物(16)1当量に対して、通常1乃至200当量、好ましくは、5乃至100当量である。

- 25 反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられ、これらのうち、エタノールが好ましい。

反応温度は、通常0乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは25乃至100度である。

反応時間は、通常0.1乃至72時間、好ましくは、0.5乃至24時間である。

- 30 このようにして得られる化合物(17)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程14)

本工程は、化合物(17)と強塩基とを反応させることにより、本発明に係る化合物(I-2)を製造する方法である。

- 35 本工程において用いられる強塩基としては、例えば、塩化パラジウム(II)、水素化ナトリウム、ヨウ化銅(I)、水酸化セシウム、カリウムtert-ブトキシド等が挙げられる。

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノン等が挙げられ、これらのうち、1-メチル-

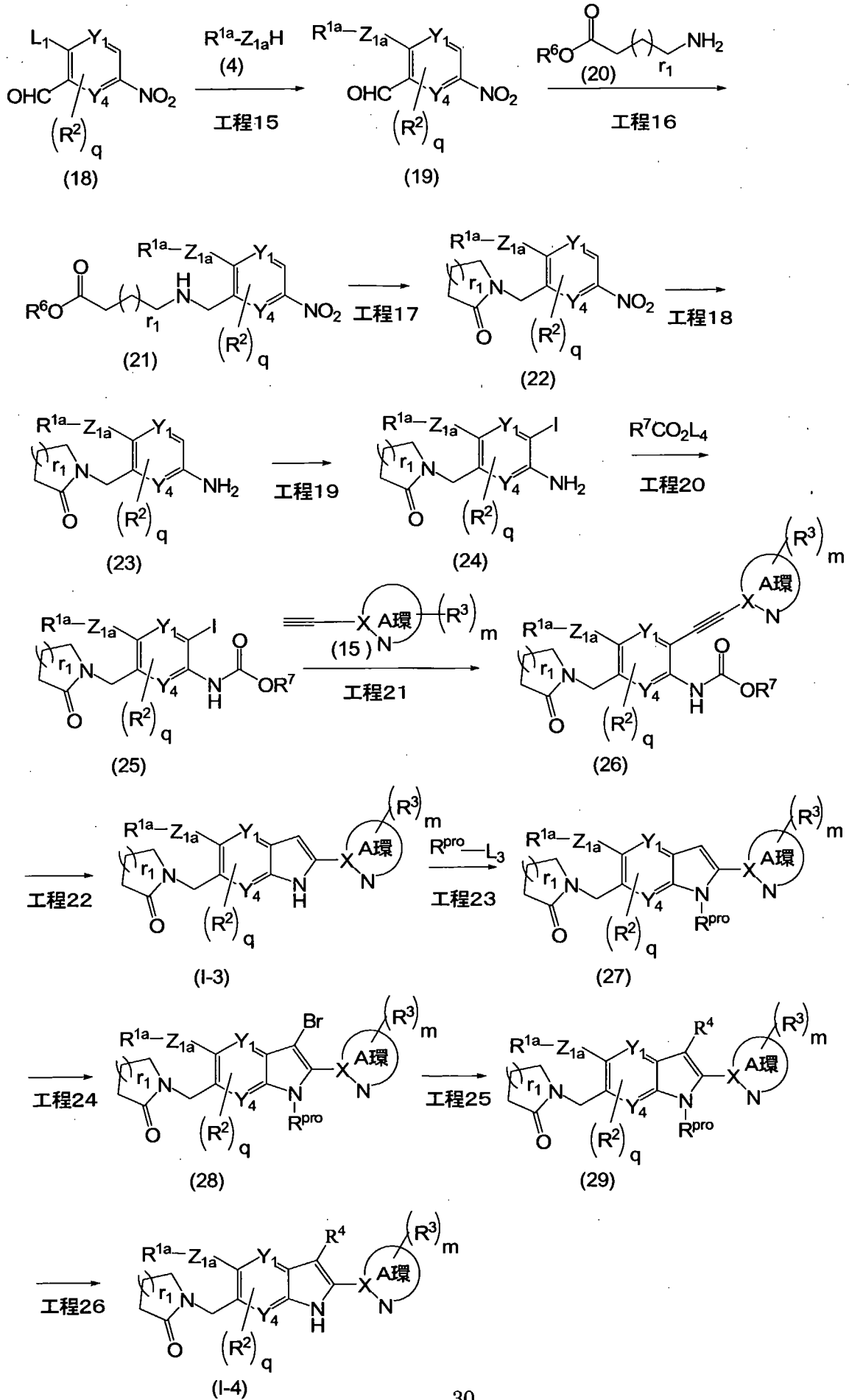
2-ピロリジノンが好ましい。

反応温度は、通常0乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは25乃至180度である。

反応時間は、通常0.1乃至240時間、好ましくは、0.5乃至72時間である。

5 このようにして得られる化合物(I-2)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

また、本発明に係る化合物(I-3)又は(I-4)は、例えば、以下の方法によって製造することができる。



[式中、 r_1 は、1乃至3の整数を示し、 R^6 及び R^7 は、 C_{1-6} アルキル（該 C_{1-6} アルキルは、同一又は異なる1乃至3のハロゲン原子で置換されていてもよい）を示し、 R^{Pr} はアミノ基の保護基を示し、 L_3 及び L_4 は脱離基を示し、他の記号は前記に同じ]

(工程15)

5 本工程は、塩基の存在下、化合物(18)と化合物(4)とを反応させることにより、化合物(19)を製造する方法である。

本工程において用いられる化合物(18)としては、例えば、2-クロロ-5-ニトロベンズアルデヒド等が挙げられる。

10 本工程において用いられる塩基としては、例えば、リン酸カリウム、酢酸カリウム、水素化ナトリウム、カリウム-tert-ブチラート、炭酸セシウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン等が挙げられる。

当該塩基の量は、化合物(18)1当量に対して、通常0.1乃至20当量、好ましくは、0.5乃至5当量である。

15 用いられる化合物(4)としては、例えば、4-メチルスルホニルフェノール、4-エチルスルホニルフェノール、6-メチルスルホニル-3-ピリジノール、6-エチルスルホニル-3-ピリジノール、6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-ピリジノール、4-シアノフェノール、6-シアノ-3-ピリジノール、2,6-ジフルオロフェノール、o-フルオロフェノール、2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-オール等が挙げられる。

20 当該化合物(4)の量は、化合物(18)1当量に対して、通常0.1乃至20当量、好ましくは、0.5乃至5当量である。

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、ピリジン、トルエン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノン、アセトニトリル等が挙げられ、これらのうち、1-メチル-2-ピロリジノンが好ましい。

25 反応温度は、通常0乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは0乃至180度である。

反応時間は、通常0.1乃至72時間、好ましくは、0.1乃至24時間である。

このようにして得られる化合物(19)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

30 (工程16)

本工程は、化合物(19)と化合物(20)とを反応させることにより、化合物(21)を製造する方法である。

本反応は、いわゆる還元的アミノ化反応であり、当業者に周知の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

35 本工程において用いられる化合物(20)としては、例えば、4-アミノ酪酸メチル、5-アミノ吉草酸メチル、6-アミノヘプタン酸メチル又はこれらの塩（例えば、塩酸塩）等が挙げられ、当該化合物(20)は、対応するカルボン酸を当業者に周知の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることでエステル化を行うことにより得られる。

用いられる化合物(20)の量は、化合物(19)1当量に対して、通常1乃至20当量、好まし

くは、1乃至5当量である。

用いられる還元剤としては、例えば、 NaBH_4 、 $\text{Zn}(\text{BH}_3\text{CN})_2$ 、 $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ 、 NaBH_3CN 、 $\text{NaBH}_3\text{CN} \cdot 1/2\text{ZnCl}_2$ 等が挙げられる。

5 当該還元剤の量は、化合物(19)1当量に対して、通常1乃至100当量、好ましくは、1乃至20当量である。

化合物(20)に塩酸塩等を用いた場合には、反応系中にトリエチルミン等の塩基を存在させてもよい。

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、メタノール、テトラヒドロフラン等が挙げられ、これらのうちメタノールが好ましい。

10 反応温度は、通常0乃至50度、好ましくは0乃至30度である。

反応時間は、通常0.1乃至72時間、好ましくは、0.5乃至24時間である。

このようにして得られる化合物(21)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

15 (工程17)

本工程は、化合物(21)と塩基とを反応させることにより、化合物(22)を製造する方法である。

本工程において用いられる塩基としては、例えば、ナトリウムメトキシド、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等が挙げられる。

20 当該塩基の量は、化合物(21)1当量に対して、通常1乃至100当量、好ましくは、1乃至20当量である。

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられ、これらのうち、メタノールが好ましい。

25 反応温度は、通常0乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは0乃至180度である。

反応時間は、通常0.1乃至72時間、好ましくは、0.1乃至24時間である。

このようにして得られる化合物(22)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

30 (工程18)

本工程は、化合物(22)の有するニトロ基をアミノ基に還元して、化合物(23)を製造する方法である。

本反応は、例えば、水素雰囲気下、化合物(22)とパラジウム、白金、展開ラネーニッケル触媒とを反応させることにより行うことができる。

35 用いられる触媒の量は、化合物(22)1当量に対して、通常0.1乃至1当量、好ましくは、0.1乃至0.5当量である。

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、テトラヒドロフラン等及びこれらの混合溶媒が挙げられ、これらのうち、メタノールが好ましい。

反応温度は、通常-10乃至100度、好ましくは1乃至50度である。

反応時間は、通常1乃至24時間、好ましくは、1乃至5時間である。

このようにして得られる化合物(23)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程

5 に付すことができる。

(工程19)

本工程は、銀塩の存在下、化合物(23)とヨウ素とを反応させることにより、化合物(24)を製造する方法である。

用いられる銀塩としては、例えば、硫酸銀、酢酸銀、トリフルオロ酢酸銀、炭酸銀等が挙げられる。

10 用いられる銀塩の量は、化合物(23)1当量に対して、通常1乃至20当量、好ましくは、1乃至5当量である。

用いられるヨウ素の量は、化合物(23)1当量に対して、通常0.5乃至10当量、好ましくは、0.5乃至2当量である。

15 反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、エタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン等が挙げられ、これらのうち、エタノールが好ましい。

反応温度は、通常0乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは0乃至80度である。

反応時間は、通常0.1乃至72時間、好ましくは、0.1乃至24時間である。

20 このようにして得られる化合物(24)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程20)

本工程は、化合物(24)と化合物 $R^7CO_2L_4$ 又はその無水物とを反応させることにより、化合物(25)を製造する方法である。

25 本工程において用いられる化合物 $R^7CO_2L_4$ としては、例えば、クロロギ酸メチル、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等が挙げられる。

用いられる化合物 $C1CO_2R^7$ の量は、化合物(24)1当量に対して、通常1乃至100当量、好ましくは、1乃至20当量である。

30 反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、クロロホルム等が挙げられ、これらのうち、ピリジンが好ましい。

反応温度は、通常0乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは0乃至100度である。

反応時間は、通常0.1乃至24時間、好ましくは、0.1乃至3時間である。

35 このようにして得られる化合物(25)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程21)

本工程は、塩基、パラジウム触媒及びヨウ化銅の存在下、化合物(26)と化合物(15)とを反応させることにより、化合物(26)を製造する方法である。

本反応は、前記工程12と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせること

により、行うことができる。

このようにして得られる化合物(26)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

5 (工程22)

本工程は、化合物(26)と塩基とを反応させることにより、本発明に係る化合物(I-3)を製造する方法である。

本工程において用いられる塩基としては、テトラ(n-ブチル)アンモニウムフルオリド、炭酸カリウム、カリウム-tert-ブチラート等が挙げられる。

10 本工程において用いられる塩基の量は、化合物(26)1当量に対して、通常1乃至100当量、好ましくは、1乃至10当量である。

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、ピリジン、トルエン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノン、アセトニトリル等が挙げられ、

15 これらのうち、テトラヒドロフランが好ましい。

反応温度は、通常0乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは0乃至180度である。

反応時間は、通常0.1乃至72時間、好ましくは、0.5乃至24時間である。

このようにして得られる化合物(I-3)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次

20 工程に付すことができる。

(工程23)

本工程は、塩基の存在下、化合物(I-3)と化合物 R^{pro-L_3} とを反応させて、化合物(27)を製造する方法である。

25 本反応は、文献記載の方法(例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green著、第2版、John Wiley & Sons社、1991年、等)、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

用いられる化合物 R^{pro-L_3} としては、例えば、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド、メトキシメチルクロリド等が挙げられる。

30 当該化合物 R^{pro-L_3} の量は、化合物(I-3)1当量に対して、通常1乃至10当量、好ましくは、1乃至3当量である。

用いられる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム等が挙げられる。

当該塩基の量は、化合物(I-3)1当量に対して、通常1乃至10当量、好ましくは、1乃至3

35 当量である。反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、クロロホルム等が挙げられ、これらのうち、N,N-ジメチルホルムアミドが好ましい。

反応温度は、通常-20乃至50度、好ましくは0乃至25度である。

反応時間は、通常0.1乃至12時間、好ましくは、0.1乃至3時間である。

このようにして得られる化合物(27)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程24)

- 5 本工程は、化合物(27)とN-プロモスクシンイミドとを反応させることにより、化合物(28)を製造する方法である。

用いられるN-プロモスクシンイミドの量は、化合物(27)1当量に対して、通常1乃至10当量、好ましくは、1乃至2当量である。

- 10 反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、四塩化炭素、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジン等が挙げられ、これらのうち、ジクロロメタンが好ましい。

反応温度は、通常-10乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは0乃至50度である。

反応時間は、通常0.1乃至24時間、好ましくは、0.1乃至6時間である。

- 15 このようにして得られる化合物(28)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程25)

本工程は、パラジウム触媒の存在下、化合物(28)とジアルキル亜鉛とを反応させることにより、化合物(29)を製造する方法である。

- 20 本工程において用いられるジアルキル亜鉛は、市販の化合物を用いるか、或いは、ヨウ化アルキルと亜鉛とを当業者に周知の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造したものを用いることができる。

当該ジアルキル亜鉛としては、例えば、ジメチル亜鉛、ジエチル亜鉛、ジブチル亜鉛等が挙げられる。

- 25 本工程において用いられるジアルキル亜鉛の量は、化合物(28)1当量に対して、通常0.5乃至10当量、好ましくは、0.5乃至3当量である。

本工程において用いられるパラジウム触媒としては、例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)等が挙げられる。

用いられる当該パラジウム触媒の量は、化合物(28)1当量に対して、通常0.01乃至0.5当量、好ましくは、0.01乃至0.2当量である。

- 30 反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン等が挙げられ、これらのうち、テトラヒドロフランが好ましい。

反応温度は、通常0乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは0乃至100度である。

反応時間は、通常0.1乃至24時間、好ましくは、0.1乃至5時間である。

- 35 このようにして得られる化合物(29)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程26)

本工程は、化合物(29)の有する保護基R^{Pr}を除去することにより、本発明に係る化合物(I

ー 4) を製造する方法である。

本工程における反応は、文献記載の方法 (例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green 著、第 2 版、John Wiley & Sons 社、1991 年、等) 5
これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造することができる。

例えば、保護基が 2- (トリメチルシリル) エトキシメチル基である場合には、化合物 (29) と
トリフルオロ酢酸とを反応させることにより、当該保護基 R^{Pr} を除去することができる。

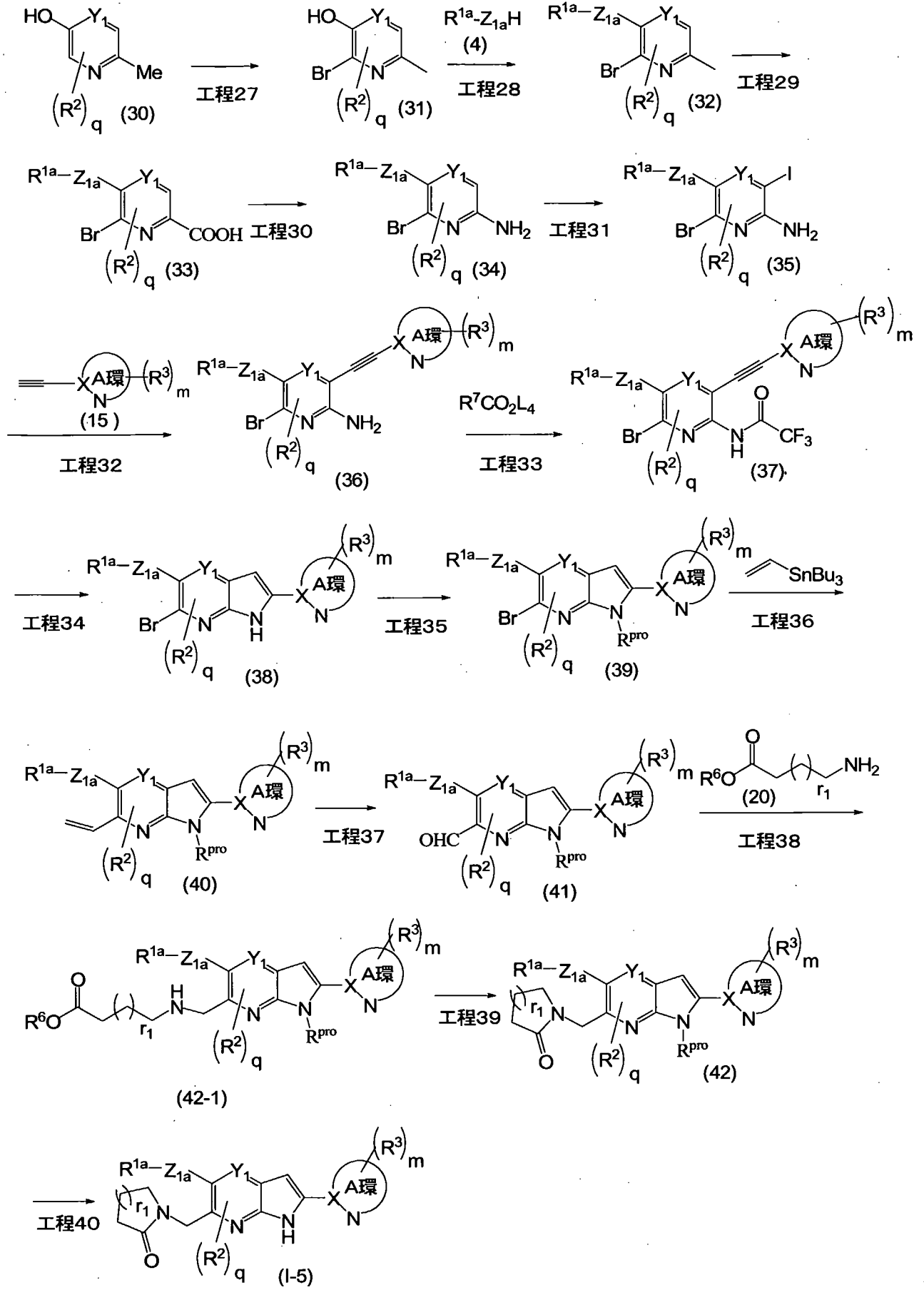
反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、クロロホルム等が挙げられる。

10 反応温度は、通常 0 乃至 100 度、好ましくは 0 乃至 25 度である。

反応時間は、通常 0.1 乃至 24 時間、好ましくは、0.5 乃至 12 時間である。

このようにして得られる化合物 (I-4) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶
化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

また、本発明に係る化合物 (I-5) は、例えば、以下の方法によって製造することができる。



[式中、各記号は前記に同じ]

(工程 27)

本工程は、化合物(30)とN-プロモスクシンイミドとを反応させることにより、化合物(31)を製造する方法である。

5 本工程は、前記工程24と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、行うことができる。

化合物(30)としては、例えば、6-メチルピリジン-3-オール等が挙げられる。

10 このようにして得られる化合物(31)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 28)

本工程は、塩基の存在下、化合物(31)と化合物(4)とを反応させることにより、化合物(32)を製造する方法である。

15 本工程において用いられる塩基としては、例えば、リン酸カリウム、酢酸カリウム、水素化ナトリウム、カリウム-tert-ブチラート、炭酸セシウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン等が挙げられる。

当該塩基の量は、化合物(31)1当量に対して、通常0.1乃至20当量、好ましくは、0.1乃至5当量である。

20 用いられる化合物(4)は、化合物(31)1当量に対して、通常0.5乃至20当量、好ましくは、0.5乃至2当量である。

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、ピリジン、トルエン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノン、アセトニトリル等が挙げられ、これらのうち、1-メチル-2-ピロリジノンが好ましい。

25 反応温度は、通常0乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは0乃至180度である。

反応時間は、通常0.1乃至72時間、好ましくは、0.1乃至24時間である。

このようにして得られる化合物(32)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

30 (工程 29)

本工程は、化合物(32)とニッケル触媒とを反応させることにより、化合物(33)を製造する方法である。

本工程におけるニッケル触媒とは、例えば、ジクロロ(ビピリジル)ニッケル錯体等が挙げられる。

35 ジクロロ(ビピリジル)ニッケル錯体は、文献記載の方法(例えば、シンセティックコミュニケーションズ(SYNTHETIC COMMUNICATIONS)、1999年、29巻、13号、2211ページ、等)、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造することができる。

当該ニッケル触媒の量は、化合物(32)1当量に対して、通常0.01乃至0.5当量、好ましくは、0.01乃至0.3当量である。

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン等が挙げられ、これらのうち、アセトニトリルが好ましい。

反応温度は、通常0乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは0乃至50度である。

反応時間は、通常0.1乃至72時間、好ましくは、0.1乃至24時間である。

- 5 このようにして得られる化合物(33)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程30)

- 10 本工程は、化合物(33)有するカルボキシル基をアミノ基に変換することにより、化合物(34)を製造する方法である。

本工程における反応は、カルボン酸及びアジ化ジフェニルホスホリルとを反応させることにより、化合物(34)を製造する方法であり、いわゆるCurtius転位の塩入りの変法であり、当業者に周知の方法により、行うことができる。

- 15 また、本工程において用いられるアジ化ジフェニルホスホリルの量は、化合物(33)1当量に対して、通常1乃至10当量、好ましくは、1乃至5当量である。

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、*t*-ブチルアルコール、トルエン、キシレン等、及びこれらの混合溶媒が挙げられ、これらのうち、トルエンが好ましい。

反応温度は、通常25乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは50乃至180度である。

反応時間は、通常0.1乃至72時間、好ましくは、0.5乃至24時間である。

- 20 化合物(33)の有するアミノ基は、例えば、Boc基等の保護基で保護し、その後除去してもよい。

- 25 なお、Boc基の導入及び除去は、文献記載の方法(例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green著、第2版、John Wiley & Sons社、1991年、等)、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物(34)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程31)

- 30 本工程は、銀塩の存在下、化合物(34)とヨウ素とを反応させることにより、化合物(35)を製造する方法である。

本工程における反応は、前記工程19と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、行うことができる。

- 35 このようにして得られる化合物(35)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程32)

本工程は、塩基、パラジウム触媒及びヨウ化銅の存在下、化合物(35)と化合物(15)とを反応させることにより、化合物(36)を製造する方法である。

本反応は、前記工程 1 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、行うことができる。

このようにして得られる化合物 (3 6) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程

5

(工程 3 3)

本工程は、化合物 (3 6) と化合物 $R^7CO_2L_4$ 又はその無水物とを反応させることにより、化合物 (3 7) を製造する方法である。

10

本工程において用いられるトリフルオロ酢酸無水物の量は、化合物 (3 6) 1 当量に対して、通常 1 乃至 5 0 当量、好ましくは、1 乃至 1 0 当量である。

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、テトラヒドロフラン、クロロホルム等が挙げられ、これらのうち、テトラヒドロフランが好ましい。

反応温度は、通常 0 乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは 0 乃至 8 0 度である。

反応時間は、通常 0. 1 乃至 2 4 時間、好ましくは、0. 5 乃至 6 時間である。

15

このようにして得られる化合物 (3 7) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 3 4)

20

本工程は、化合物 (3 4) と塩基とを反応させることにより、化合物 (3 8) を製造する方法である。

本工程における反応は、前記工程 1 4 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物 (3 8) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程

25

(工程 3 5)

本工程は、塩基の存在下、化合物 (3 7) と前記化合物 R^{pro-L_3} とを反応させて、化合物 (3 9) を製造する方法である。

30

本工程における反応は、前記工程 2 3 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物 (3 9) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 3 6)

35

本工程は、パラジウム触媒の存在下、化合物 (3 9) とトリ (n-ブチル) ビニルスズとを反応させることにより、化合物 (4 0) を製造する方法であり、いわゆる *Stille* カップリング反応である。

本工程において用いられるパラジウム触媒としては、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウムジクロリド錯体等が挙げられる。

当該パラジウム触媒の量は、化合物(39) 1当量に対して、通常0.01乃至0.5当量、好ましくは、0.01乃至0.2当量である。

用いられるトリ(n-ブチル)ビニルスズの量は、化合物(39) 1当量に対して、通常1乃至20当量、好ましくは、1乃至5当量である。

- 5 反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、トルエン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられ、これらのうち、トルエンが好ましい。

反応温度は、通常0乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは25乃至180度である。

反応時間は、通常0.1乃至72時間、好ましくは、0.5乃至24時間である。

- 10 このようにして得られる化合物(40)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程37)

本工程は、化合物(40)を酸化することにより、化合物(41)を製造する方法である。

- 15 本工程において用いられる酸化剤としては、例えば、四酸化オスミウム及び過ヨウ素酸ナトリウム等が挙げられる。

当該酸化剤の量は、化合物(40) 1当量に対して、通常0.01乃至50当量、好ましくは、0.01乃至20当量である。

- 20 反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、アセトン、アセトニトリル、t-ブチルアルコール、テトラヒドロフラン等が挙げられ、これらのうち、テトラヒドロフランが好ましい。

反応温度は、通常0乃至100度、好ましくは0乃至50度である。

反応時間は、通常0.1乃至240時間、好ましくは、0.1乃至72時間である。

- 25 このようにして得られる化合物(41)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程38)

本工程は、化合物(41)と化合物(20)とを反応させることにより、化合物(42-1)を製造する方法である。

- 30 本工程における反応は、前記工程16と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物(42-1)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

- 35 (工程39)

本工程は、化合物(42-1)と塩基とを反応させることにより、化合物(42)を製造する方法である。

本工程における反応は、前記工程17と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、行うことができる。

このようにして得られる化合物(42)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程40)

- 5 本工程は、化合物(42)の有する保護基R^{Pr}を除去することにより、本発明に係る化合物(I-5)を製造する方法である。

本工程は、前記工程25と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造することができる。

- 10 このようにして得られる化合物(I-5)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる

- 15 当該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、炭酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及びグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸等の有機酸である酸付加塩を挙げることができる。また、本発明の化合物が酸性基を当該基内に有している場合、例えばカルボキシル基等を有している場合には、当該化合物を塩基で処理することによっても、相当する薬学的に許容される塩に変換することができる。当該塩基付加塩として、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、グアニジン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン等の有機塩基による塩が挙げられる。さらに本発明の化合物は、遊離化合物又はその塩の任意の水和物又は溶媒和物として存在してもよい。

- 25 2型糖尿病或いはそれに関連する疾患若しくは症状の予防又は治療のための薬剤を製造するにあたり、本発明に係る式(I)の化合物は、式(I)の化合物と担体物質とを組み合わせ用いることができる。

本発明に係る式(I)の化合物の予防又は治療のための投与量は、もちろん、治療する症状の性質、選択する特定の化合物及び投与経路により変動する。

- 30 また、年齢、体重及び各患者の感受性によっても変動する。一般的に、1日の投与量は、単回又は複数回の量として、体重1kgあたり、約0.001mgから約100mgであり、好ましくは、体重1kgあたり、約0.01mgから約50mgであり、より好ましくは約0.1mgから10mgである。これらの制限を越えた範囲での投与量の使用が必要な場合もありうる。

- 35 適切な経口投与量の例としては、単回又は1日あたり、2乃至4回の複数回投与としては、少なくとも約0.01mgから多くとも2.0gである。好ましくは、投与量の範囲は、1日に1回又は2回の投与で、約1.0mgから約200mgである。より好ましくは、投与量の範囲は、1日1回の投与で約10mgから100mgである。

静脈内投与又は経口投与を用いた場合には、代表的な投与範囲は、1日あたり、体重1kgあたり、式(I)の化合物を約0.001mgから約100mg(好ましくは0.01mgから約10mg)であり、より好ましくは1日あたり、体重1kgあたり、式(I)の化合物を約0.1mgから10

mgである。

上述したように、医薬組成物は、式 (I) の化合物と薬学的に許容される担体を含む。「組成物」という用語は、直接又は間接的に、2又はそれ以上のいかなる成分を組み合わせ、複合させ又は凝集させてできたもの、1又はそれ以上の成分を解離させた結果できたもの、或いは、成分間の他のタイプの作用又は相互作用の結果によりできたものだけでなく、担体を構成する活性及び不活性成分（薬学的に許容される賦形剤）も含む。

医薬上許容される担体と組み合わせ、2型糖尿病の治療、予防或いはその発症を遅らせるのに有効な量の式 (I) の化合物が含まれる組成物が好ましい。

本発明に係る化合物の効果的な量を哺乳類、とりわけヒトに投与するためには、いかなる適切な投与経路でも用いることができる。例えば、経口、直腸、局所、静脈、眼、肺、鼻などを用いることができる。投与形態の例としては、錠剤、トローチ、散剤、懸濁液、溶液、カプセル剤、クリーム、エアロゾルなどがあり、経口用の錠剤が好ましい。

経口用の組成物を調製するに際しては、通常の医薬用媒体であれば、いかなるものも用いることができ、そのような例としては、例えば、水、グリコール、オイル、アルコール、香料添加剤、保存料、着色料などであり、経口用の液体組成物を調製する場合には、例えば、懸濁液、エリキシル剤及び溶液が挙げられ、担体としては、例えば、澱粉、砂糖、微結晶性セルロース、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などが挙げられ、経口用の固体組成物を調製する場合には、例えば、パウダー、カプセル剤、錠剤などが挙げられ、中でも経口用の固体組成物が好ましい。

投与のしやすさから、錠剤やカプセル剤が最も有利な経口投与形態である。必要ならば、錠剤は、標準の水溶性又は非水溶性の技術でコーティングすることができる。

上記の通常の投与形態に加えて、式 (I) に係る化合物は、例えば、U. S. 特許番号 3, 845, 770, 3, 916, 899, 3, 536, 809, 3, 598, 123, 3, 630, 200及び4, 008, 719に記載の放出制御手段及び/又はデリバリー装置によっても、投与することができる。

経口投与に適した本発明に係る医薬組成物は、パウダー又は顆粒として、或いは水溶性の液体、非水溶性の液体、水中油型のエマルジョン又は油中水型のエマルジョンとして、それぞれがあらかじめ決められた量の活性成分を含むカプセル剤、カニュー剤又は錠剤を挙げることができる。そのような組成物は、薬剤学上いかなる方法を用いて調製することができるが、すべての方法は、活性成分と1又は2以上の必要な成分からなる担体とを一緒にする方法も含まれる。

一般に、活性成分と液体の担体又はよく分離された固体の担体或いは両方とを均一かつ十分に混合し、次いで、必要ならば、生産物を適当な形にすることにより、組成物は調製される。例えば、錠剤は、圧縮と成形により、必要に応じて、1又は2以上の副成分と共に調製される。圧縮錠剤は、適当な機械で、必要に応じて、結合剤、潤滑剤、不活性な賦形剤、界面活性剤又は分散剤と混合して、活性成分をパウダーや顆粒などの形に自由自在に圧縮することにより調製される。

成形された錠剤は、パウダー状の湿った化合物と不活性な液体の希釈剤との混合物を適当な機械で成形することにより調製される。

好ましくは、各錠剤は、活性成分を約1mg乃至1g含み、各カニュー剤又はカプセル剤は、活性成分を約1mg乃至500mg含む。

式 (I) の化合物についての医薬上の投与形態の例は、次の通りである。

(表 1)

注射用懸濁液 (I. M.)

	mg/ml
式 (I) の化合物	10
メチルセルロース	5.0
Twee n 8 0	0.5
ベンジルアルコール	9.0
塩化ベンズアルコニウム	1.0

注射用水を加えて、1.0ml とする。

(表 2)

錠剤	mg/tablet
式 (I) の化合物	25
メチルセルロース	415
Twee n 8 0	14.0
ベンジルアルコール	43.5
ステアリン酸マグネシウム	2.5
合計	500mg

(表 3)

カプセル剤	mg/capsule
式 (I) の化合物	25
ラクトースパウダー	573.5
ステアリン酸マグネシウム	1.5
合計	600mg

(表 4)

エアロゾール	1 容器あたり
式 (I) の化合物	24mg
レシチン、NF Liq. Conc.	1.2mg
トリクロロフルオロメタン、NF	4.025g
ジクロロジフルオロメタン、NF	12.15g

- 5 式 (I) の化合物は、2型糖尿病と関連する疾患又は症状だけでなく、2型糖尿病の発症の治療／予防／遅延に用いられる他の薬剤と組み合わせて用いることができる。該他の薬剤は、通常用いられる投与経路又は投与量で、式 (I) の化合物と同時に又は別々に投与することができる。

式 (I) の化合物は、1又は2以上の薬剤と同時に使用する場合には、式 (I) の化合物とこれらの他の薬剤とを含んだ医薬組成物が好ましい。従って、本発明に係る医薬組成物は、式 (I) の化合

物に加えて、1又は2以上の他の活性成分も含む。式(I)の化合物と組み合わせて用いられる活性成分の例としては、別々に投与するか、又は同じ医薬組成物で投与してもよいが、以下のものに限定されることはない。

- (a) 他のグルコキナーゼ活性化剤
- 5 (b) ビグアニド (例、ブホルミン、メトホルミン、フェンホルミン)
- (c) PPARアゴニスト (例、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ノシグリタゾン)
- (d) インスリン
- (e) ソマトスタチン
- (f) α -グルコシダーゼ阻害剤 (例、ボグリボース、ミグリトール、アカルボース)、
- 10 (g) インスリン分泌促進剤 (例、アセトヘキサミド、カルブタミド、クロルプロパミド、グリボムリド、グリクラジド、グリメルピリド、グリピジド、グリキジン、グリソキセピド、グリブリド、グリヘキサミド、グリピナミド、フェンブタミド、トラザミド、トルブタミド、トルシクラミド、ナテグリニド、レパグリニド)、及び
- (h) DPP-IV (ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤)

- 15 2番目の活性成分に対する式(I)の化合物の重量比は、幅広い制限の範囲内で変動し、さらに、各活性成分の有効量に依存する。従って、例えば、式(I)の化合物をPPARアゴニストと組み合わせて用いる場合には、式(I)の化合物のPPARアゴニストに対する重量比は、一般的に、約1000:1乃至1:1000であり、好ましくは、約200:1乃至1:200である。式(I)の化合物と他の活性成分との組み合わせは、前述の範囲内であるが、いずれの場合にも、各活性成分の有効量が用いられるべきである。
- 20

次に本発明に係る化合物(I)で表される化合物が示すグルコキナーゼ活性化能及びその試験方法について示す。

- 前記式(I)で表される化合物の有する優れたグルコキナーゼ活性化作用の測定は、文献記載の方法 (例えば、ディアベテス (Diabetes)、第45巻、第1671頁-1677頁、1996
- 25 年等) 又はそれに準じた方法によって行うことができる。

グルコキナーゼ活性は、グルコース-6-リン酸を直接測定するのではなく、リポーター酵素であるグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼがグルコース-6-リン酸からホスホグルコノラクトンを生成する際に、生じるThio-NADHの量を測定することによって、グルコキナーゼの活性化の程度を調べる。

- 30 このアッセイで使用する recombinant human liver GKはFLAG fusion proteinとしてE. coliに発現させ、ANTIFLAG M2 AFFINITY GEL (Sigma) で精製した。

- アッセイは平底96-well plateを用いて30°Cで行った。Assay buffer (25mM Hepes Buffer:pH=7.2、2mM MgCl₂、1mM ATP、0.5mM TNAD、1mM dithiothreitol) を69 μ l分注し、化合物のDMSO
- 35 溶液またはコントロールとしてDMSOを1 μ l加えた。次に、氷中で冷やしておいたEnzyme mixture (FLAG-GK、20U/ml G6PDH) 20 μ lを分注した後、基質である25mMグルコースを10 μ l加え、反応を開始させる (最終グルコース濃度=2.5mM)。

反応開始後、405nmの吸光度の増加を30秒ごとに12分間測定し、最初の5分間の増加分を

5 使用して化合物の評価を行った。FLAG-GKは1% DMSO存在下で5分後の吸光度増加分が0.04から0.06の間になるように加えた。

DMSOコントロールでのOD値を100%とし、評価化合物の各濃度におけるOD値を測定した。各濃度のOD値より、E_{max} (%) 及びEC₅₀ (μM) を算出し、化合物のGK活性化能の指標として用いた。

本方法により本発明に係る化合物のGK活性化能を測定した。その結果を下記表5に示す。

(表5)

実施例番号	E _{max} (%)	EC ₅₀ (μM)
実施例2	1002	0.18
実施例3	1413	0.07
実施例6	1322	0.05

10 本発明に係る化合物は上記表に示したように、E_{max} 及びEC₅₀ を指標として、優れたGK活性化能を有している。

(実施例)

以下において、製剤例及び実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

製剤例1

15 実施例1の化合物10部、重質酸化マグネシウム15部及び乳糖75部を均一に混合して、350 μm以下の粉末状又は細粒状の散剤とする。この散剤をカプセル容器に入れてカプセル剤とする。

製剤例2

20 実施例1の化合物45部、澱粉15部、乳糖16部、結晶性セルロース21部、ポリビニルアルコール3部及び蒸留水30部を均一に混合した後、破碎造粒して乾燥し、次いで篩別して直径1410乃至177 μmの大きさの顆粒剤とする。

製剤例3

製剤例2と同様の方法で顆粒剤を作製した後、この顆粒剤96部に対してステアリン酸カルシウム3部を加えて圧縮成形し直径10mmの錠剤を作製する。

製剤例4

25 製剤例2の方法で得られた顆粒剤90部に対して結晶性セルロース10部及びステアリン酸カルシウム3部を加えて圧縮成形し、直径8mmの錠剤とした後、これにシロップゼラチン、沈降性炭酸カルシウム混合懸濁液を加えて糖衣錠を作製する。

以下において、製剤例、実施例、参考例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

30 実施例の薄層クロマトグラフは、プレートとしてSilicagel 60F₂₄₅ (Merck) を、検出法としてUV検出器を用いた。カラム用シリカゲルとしては、WakogelTM C-300 (和光純薬) を、逆相カラム用シリカゲルとしては、LC-SORBTM SP-B-ODS (Chemco) 又はYMC-GELTM ODS-AQ 120-S50 (山村化学研究所) を用いた。

35 下記の実施例における略号の意味を以下に示す。

i-Bu : イソブチル基

n-Bu : n-ブチル基

t-Bu : t-ブチル基

Me : メチル基

5 Et : エチル基

Ph : フェニル基

i-Pr : イソプロピル基

n-Pr : n-プロピル基

CDCl₃ : 重クロロホルム

10 CD₃OD : 重メタノール

DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド

下記に核磁気共鳴スペクトルにおける略号の意味を示す。

s : シングレット

d : ダブルレット

15 dd : ダブルダブルレット

t : トリプレット

m : マルチプレット

br : ブロード

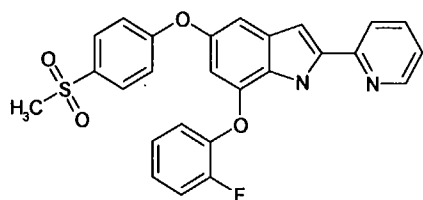
brs : ブロードシングレット

20 q : カルテット

J : カップリング定数

Hz : ヘルツ

実施例 1



25

7-(2-フルオロフェノキシ)-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール

(工程 1)

4-フルオロ-2-(2-フルオロフェノキシ)-1-ニトロベンゼンの合成

30 2, 4-ジフルオロ-1-ニトロベンゼン 1 g のテトラヒドロフラン溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム (流動パラフィン 30% 添加) 377 mg を加えた後、o-フルオロフェノール 775 mg を加え、室温で 2 時間攪拌した。水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、表題化合物を得た。

35 (工程 2)

2- (2-フルオロフェノキシ) -4- [4- (メチルスルホニル) フェノキシ] -1-ニトロベンゼンの合成

5 工程1で得られたフルオロベンゼン体100mgと参考例1で得られた4- (メチルスルホニル) フェノール75.4mgのN, N-ジメチルホルムアミド4ml溶液に炭酸カリウム82.5mgを加え、80度で2時間攪拌した。氷冷下、水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、表題化合物を得た。

(工程3)

2- (2-フルオロフェノキシ) -4- [4- (メチルスルホニル) フェノキシ] アニリンの合成

10 工程2で得られたニトロベンゼン体133mgのメタノール4ml-テトラヒドロフラン1ml混合溶液に展開ラネーニッケル触媒を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。窒素置換した後、不溶物を濾去し、濾液を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水と飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、表題化合物を得た。

15 (工程4)

(2- (2-フルオロフェノキシ) -4- [4- (メチルスルホニル) フェノキシ] フェニル) ヒドラジンの合成

20 工程3で得られたアニリン体115mgの濃塩酸700ul-水350ul懸濁液に、氷冷下、亜硝酸ナトリウム22.3mgの水350ul溶液を加え、30分間攪拌した。塩化すず(II)二水和物139mgの濃塩酸700ul溶液を加えた後、徐々に室温まで昇温しながら3時間攪拌した。濃縮後、酢酸エチルに溶解し、氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。不溶物を濾去し、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、表題化合物を得た。

25 (工程5)

(1E) -1-ピリジン-2-イルエタノン (2- (2-フルオロフェノキシ) -4- [4- (メチルスルホニル) フェノキシ] フェニル) ヒドラゾンの合成

30 工程4で得られたヒドラジン体76mgと2-アセチルピリジン24mgのエタノール1ml溶液に酢酸10ulを加え、終夜、加熱還流した。濃縮後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣を分取用薄層クロマトグラフィ (Kieselgel TM60F254, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、表題化合物を得た。

(工程6)

35 7- (2-フルオロフェノキシ) -5- [4- (メチルスルホニル) フェノキシ] -2-ピリジン-2-イル-1H-インドールの合成

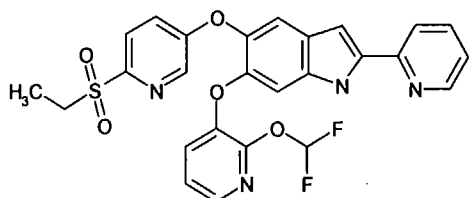
工程5で得られたヒドラゾン体46mgの酢酸1ml溶液を100度で6時間攪拌した。さらに、トリフルオロボラン・エーテル錯体40ulを加えた後、110度で終夜攪拌した。氷冷下、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣を分取用逆相液体クロマトグラフィで

精製し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 3.05 (3H, s), 6.37–6.38 (1H, m), 6.98–7.09 (3H, m), 7.11–7.26 (6H, m), 7.74–7.80 (1H, m), 7.81–7.87 (3H, m), 8.61–8.64 (1H, m), 9.88 (1H, br s).

5 ESI-MASS (m/e): 475 [M+H]

実施例 2



10 6-((2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)オキシ)-5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール

(工程 1)

2-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-オール

3-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシピリジン 2 g のアセトニトリル 40 ml 懸濁液に、炭酸ナトリウム 2.1 g 及びジフルオロフルオロスルホニル酢酸 1.24 ml を加え、反応液を室温にて 1 時間
15 攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=9/1~4/1) にて精製し、ジフルオロメトキシ体 2.39 g を淡黄色油状物質として得た。

20 ジフルオロメトキシ体 2.38 g のメタノール 25 ml 溶液に、10%パラジウム-炭素触媒 500 mg を加え、反応液を水素雰囲気下室温にて 1 時間攪拌した。触媒をセライトにより濾去後、溶媒を減圧留去することにより、表題化合物を淡紫色油状物質として得た。

(工程 2)

2-(ジフルオロメトキシ)-3-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジンの合成

25 工程 1 で得られた 2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-オール 2.3 g と 3,5-ジフルオロニトロベンゼン 1.9 g のアセトニトリル 30 ml 溶液に炭酸カリウム 3.6 g を加えた後、80 度で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、表題化合物を得た。

(工程 3)

30 4-((2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)オキシ)-3-フルオロアニリンの合成

工程 2 で得られたニトロ体 3.6 g のメタノール 25 ml 溶液に展開ラネーニッケル触媒を加え、水素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。窒素置換し、不溶物を濾去した後、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、表題化合物を得た。

35 (工程 4)

4 - ([2 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン-3-イル] オキシ) - 5 - フルオロ - 2 - ニトロアニリンの合成

工程3で得られたアニリン体2.5gのトリフルオロ酢酸溶液に硝酸カリウム1.0gを加え、室温で終夜撹拌した。溶媒を減圧留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、得られた粗結晶をクロロホルム-ヘキサンで洗浄し、表題化合物を黄色固体として得た。

(工程5)

2 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - (2 - ([6 - (エチルスルホニル) ピリジン-3-イル] オキシ) - 4 - ヨード - 5 - ニトロフェノキシ) ピリジンの合成

工程4で得られたニトロアニリン体400mgの1,4-ジオキサン4ml溶液に亜硝酸ナトリウム96mgの水4ml溶液と4N塩酸-ジオキサン溶液960 μ lを加え、氷冷下、1時間撹拌した。ヨウ化カリウム256mgの水4ml溶液を加えた後、徐々に室温まで昇温しながら2時間撹拌した。10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）で精製した。

得られた化合物のN,N-ジメチルホルムアミド4ml溶液に、参考例3で得られた6 - (エチルスルホニル) - 3 - ピリジノール160mgと炭酸カリウム208mgを加え、100度で終夜撹拌した。氷冷下、水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、表題化合物を得た。

(工程6)

2 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - [2 - ([6 - (エチルスルホニル) ピリジン-3-イル] オキシ) - 5 - ニトロ - 4 - (ピリジン-2-イルエチニル) フェノキシ] ピリジンの合成

工程5で得られたヨードベンゼン体85mgのN,N-ジメチルホルムアミド1ml-トリエチルアミン2ml混合溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド錯体11mgとヨウ化銅(I)13mgを加えた後、氷冷下、2-エチニルピリジン16mgを加え、室温で2時間撹拌した。氷冷下、水を加えた後、酢酸エチルで希釈し、不溶物を濾去した。濾液を飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（展開溶媒：クロロホルム-メタノール）で精製し、表題化合物を得た。

(工程7)

5 - ([2 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン-3-イル] オキシ) - 4 - ([6 - (エチルスルホニル) ピリジン-3-イル] オキシ) - 2 - (ピリジン-2-イルエチニル) アニリンの合成

工程6で得られたニトロベンゼン体46mgのエタノール1ml溶液に塩化第一すず(II)2水和物40mgを加え、50度で30分間撹拌した。さらに、N,N-ジメチルホルムアミド1mlを加えた後、50度で30分間撹拌した。氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、室温で30分間撹拌した後、不溶物を濾去した。濾液を水と飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣を分取用薄層クロマトグラフィ（KieselgelTM60F254, Art 5744（メルク社製）、クロロホルム/メタノール=15/1）にて精製し、表題化合物を得た。

(工程8)

6 - ([2 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン-3-イル] オキシ) - 5 - ([6 - (エチルスルホニル) ピリジン-3-イル] オキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-インドールの合成

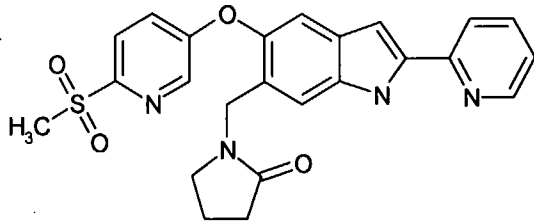
5 工程7で得られたアセチレン体12mgのN-メチル-2-ピロリジノン2.1ml溶液に、カリウム t-ブトキシドを加え、室温で攪拌した。アセチレン体が消失するまで、適宜、カリウム t-ブトキシドを追加した。氷冷下、

飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣を分取用逆相液体クロマトグラフィで精製し、表題化合物を得た。

1H-NMR (CDCl₃) δ : 1.28 (3H, t, J=7.6 Hz), 3.34 (2H, q, J=7.6 Hz), 7.01 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.03 (1H, dd, J=8.6, 4.7 Hz), 7.11 (1H, s), 7.19-7.28 (3H, m), 7.36 (1H, t, J=72.8 Hz), 7.50 (1H, s), 7.72-7.80 (2H, m), 7.89 (1H, dd, J=4.5, 1.8 Hz), 7.96 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.36 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.57 (1H, d, J=4.5 Hz), 9.71 (1H, br s).

15 ESI-MASS (m/e) : 539 [M+H]

実施例3



20 1 - [(5 - ([6 - (メチルスルホニル) ピリジン-3-イル] オキシ) - 2-ピリジン-2-イル - 1H-インドール-6-イル) メチル] ピロリジン-2-オン

(工程1)

2 - ([6 - (メチルスルホニル) ピリジン-3-イル] オキシ) - 5-ニトロベンズアルデヒドの合成

25 2-クロロ-5-ニトロベンズアルデヒド5.0g、及び、参考例2で得られた6-(メチルスルホニル)-3-ピリジノール5gのN-メチルピロリジノン70ml溶液に炭酸セシウム10gを加え、室温で3時間攪拌した。水を加えた後、生じた結晶を濾取し、表題化合物を淡褐色固体として得た。

(工程2)

4 - [(2 - ([6 - (メチルスルホニル) ピリジン-3-イル] オキシ) - 5-ニトロベンジル) アミノ] 酪酸メチルの合成

30 工程1で得られたアルデヒド体200mg、及び4-アミノ酪酸メチル塩酸塩115mgのメタノール2ml懸濁液に、0.25Mシアノホウ酸ナトリウム・1/2塩化亜鉛錯体のメタノール溶液5mlを加え、室温で30分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物を褐色アモルファスとして得た。

(工程 3)

1 - (2 - ([6 - (メチルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] オキシ) - 5 - ニトロベンジル) ピロリジン - 2 - オンの合成

5 工程 2 で得られたエステル体 219 mg のメタノール 4 ml 溶液に 25% ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 30 μ l を加え、室温で終夜攪拌した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (展開溶媒: クロロホルム - メタノール) で精製し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

(工程 4)

1 - (5 - アミノ - 2 - ([6 - (メチルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] オキシ) ベンジル) ピロリジン - 2 - オンの合成

10 工程 3 で得られたニトロ体 120 mg のメタノール溶液に展開ラネーニッケル触媒を加え、水素雰囲気下で 1 時間攪拌した。窒素置換後、不溶物を濾去した後、濾液を濃縮した。得られた残渣のメタノール溶液に展開ラネーニッケル触媒とヒドラジン水和物 70 μ l を加え、1 時間攪拌した。不溶物を濾去した後、濾液を濃縮し、表題化合物を黄色固体として得た。

(工程 5)

15 1 - (5 - アミノ - 4 - ヨード - 2 - ([6 - (メチルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] オキシ) ベンジル) ピロリジン - 2 - オンの合成

20 工程 4 で得られたアニリン体 834 mg のクロロホルム 10 ml - エタノール 10 ml 混合溶液に硫酸銀 935 mg を加えた後、氷冷下、ヨウ素 645 mg を加えた。遮光した後、窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。クロロホルムで希釈した後、氷冷下、亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて 1 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液をクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (展開溶媒: クロロホルム - メタノール) で精製し、表題化合物を得た。

(工程 6)

25 エチル (2 - ヨード - 4 - ([6 - (メチルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] オキシ) - 5 - [(2 - オキシピロリジン - 1 - イル) メチル] フェニル) カーバメートの合成

工程 5 で得られたアニリン体 754 mg のピリジン 20 ml 溶液にクロロギ酸エチルを加えた後、室温で終夜攪拌した。溶媒を濃縮し、クロロホルムで希釈した後、飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (展開溶媒: クロロホルム - メタノール) で精製し、表題化合物を得た。

30 (工程 7)

エチル [4 - ([6 - (メチルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] オキシ) - 5 - [(2 - オキシピロリジン - 1 - イル) メチル] - 2 - (ピリジン - 2 - イルエチニル) フェニル] カーバメートの合成

35 工程 6 で得られたヨウ化アリアル体 48 mg のジメチルホルムアミド 1 ml - トリエチルアミン 1 ml 混合溶液にビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド錯体 6.3 mg とヨウ化銅 (I) 3.4 mg を加えた後、氷冷下、2 - エチニルピリジン 10.5 mg を加え、室温で終夜攪拌した。氷冷下、水を加えた後、酢酸エチルで希釈し、不溶物を濾去した。濾液を水、飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (展開溶媒: クロロホルム - メタノール) と分取用薄層クロマトグラフィ (K

ieselgel TM60F254、Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製し、表題化合物を得た。

(工程8)

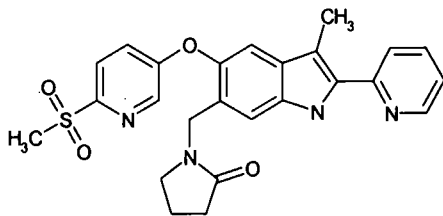
5 1-[(5-([6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル)メチル]ピロリジン-2-オンの合成

10 工程7で得られたアセチレン体27mgのテトラヒドロフラン1ml溶液にテトラ(n-ブチル)アンモニウムフルオリドの1.0Mテトラヒドロフラン溶液20ulを加えた後、50度で終夜攪拌した。氷冷下、水を加えた後、クロロホルムで抽出し、有機層をpH6.8の1.0Mリン酸緩衝溶液と飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(Kieselgel TM60F254、Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製し、表題化合物を白色アモルファスとして得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.90-1.96 (2H, m), 2.29-2.34 (2H, m), 3.22 (3H, s), 3.27-3.31 (2H, m), 4.50 (2H, s), 6.97 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.21-7.25 (1H, m), 7.31 (1H, s), 7.32 (2H, dd, J=8.6, 2.7 Hz), 7.45 (1H, s), 7.73-7.82 (2H, m), 8.00 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.44 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.61 (1H, d, J=4.3 Hz), 9.64 (1H, br s).

ESI-MASS (m/e): 463 [M+H]

20 実施例4



1-[(3-メチル-5-([6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル)メチル]ピロリジン-2-オン

(工程1)

25 1-[(5-([6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1-([2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル)-1H-インドール-6-イル)メチル]ピロリジン-2-オンの合成

30 実施例3により得られたインドール体50mgのN,N-ジメチルホルムアミド2ml溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム(流動パラフィン30%添加)6mgを加えた後、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド24mgを加え、室温で1時間攪拌した。氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣を分取用逆相液体クロマトグラフィで精製し、表題化合物を得た。

(工程2)

35 1-[(3-ブromo-5-([6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1-([2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル)-1H-インドール-6-イ

ル) メチル] ピロリジン-2-オンの合成

工程1で得られたインドール体17mgのジクロロメタン500 μ l溶液に、氷冷下、N-ブロモスクシンイミド5.7mgを加え、20分間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣を分取用薄層クロマトグラ

5 フィー (Kieselgel TM60F254, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、表題化合物を得た。

(工程3)

1-[(3-メチル-5-([6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1-([2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル)-1H-インドール-6-イル)メチル]ピロリジン-2-オンの合成

10

工程2で得られたプロモ体15mgのテトラヒドロフラン溶液にジメチル亜鉛の1.0Mヘキサン溶液30 μ lとビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド錯体2mgを加えた後、2-ジメチルアミノエタノールを10 μ l加え、窒素雰囲気下、70度で30分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。乾

15 燥後、溶媒を減圧留去し、残渣を分取用逆相液体クロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。

(工程4)

1-[(3-メチル-5-([6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル)メチル]ピロリジン-2-オンの合成

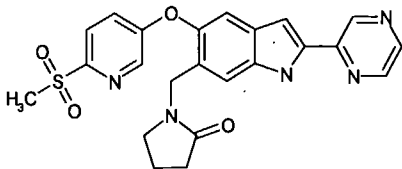
工程3で得られたメチルインドール体7.3mgをトリフルオロ酢酸500 μ lと水100 μ lに溶解し、室温で30分間攪拌した。さらに80度で30分間攪拌した。溶媒を留去し、トリエチルアミンで中和した後、分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel TM60F254, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、表題化合物を白色固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.88-1.95 (2H, m), 2.30 (2H, t, J=8.2 Hz), 2.56 (3H, s), 3.22 (3H, s), 3.27 (2H, t, J=7.0 Hz), 4.50 (2H, s), 7.21-7.25 (1H, m), 7.28 (1H, s), 7.31 (1H, dd, J=8.6, 2.7 Hz), 7.40 (1H, s), 7.78-7.81 (2H, m), 8.00 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.43 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.65 (1H, d, J=5.1 Hz), 9.58 (1H, br s).

30 ESI-MASS (m/e): 477 [M+H]

実施例5



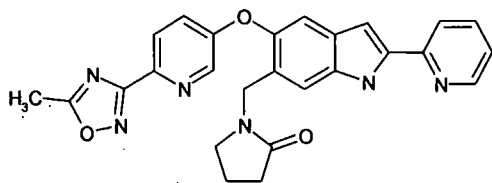
1-[(5-([6-(メチルスルホニル)ピラジン-3-イル]オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル)メチル]ピロリジン-2-オン

35 参考例5より得られる2-エチニルピラジンを用いて、実施例3と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

1H-NMR (CDC13) δ : 1.91-1.99 (2H, m), 2.34 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.22 (3H, s), 3.31 (2H, t, J=7.1 Hz), 4.51 (2H, s), 7.11 (1H, s), 7.31-7.34 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.49 (1H, s), 8.01 (1H, dd, J=8.6, 0.6 Hz), 8.44 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.48 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.54-8.56 (1H, m), 9.09 (1H, s), 9.58 (1H, br s).

ESI-MASS (m/e) : 464 [M+H]

実施例6

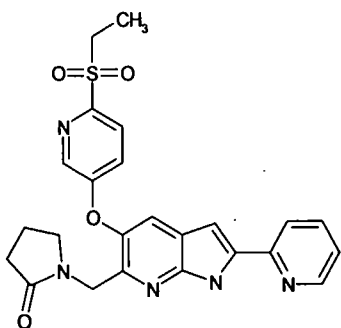


10
1 - [(5 - ([6 - (5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) ピリジン-3-イル] オキシ) - 2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル) メチル] ピロリジン-2-オン
参考例4より得られる6 - (5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-ピリジノールを用いて、実施例3と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせること
15 により、表題化合物を得た。

1H-NMR (CDC13) δ : 1.88-1.95 (2H, m), 2.32 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.68 (3H, s), 3.30 (2H, t, J=7.0 Hz), 4.55 (2H, s), 6.96 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.21 (1H, dd, J=6.9, 5.3 Hz), 7.29 (1H, dd, J=8.6, 2.7 Hz), 7.30 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.71-7.81 (2H, m), 8.02 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.52 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.60 (1H, d, J=5.3 Hz), 9.69 (1H, br s).

ESI-MASS (m/e) : 467 [M+H]

実施例7



25
1 - [(5 - ([6 - (エチルスルホニル) ピリジン-3-イル] オキシ) - 2-ピリジン-2-イル - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-6-イル) メチル] ピロリジン-2-オン
(工程1)

2-ブロモ-6-メチルピリジン-3-オールの合成

6-メチルピリジン-3-オール10gのピリジン75ml溶液に、氷冷下、N-ブロモスクシンイミド18gを加え、室温で4時間攪拌した。さらに50度で終夜攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、クロロホルムで結晶化し、表題化合物を白色個体として得た。

(工程2)

2-ブロモ-3-([6-(エチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ)-6-メチルピリジン

工程1で得られたフェノール体2gと3-クロロ-6-(エチルスルホニル)ピリジン2.2gのN-メチルピロリジノン30ml溶液に、炭酸セシウムを加え、100度で5時間攪拌した。さらに115度で終夜攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、表題化合物を得た。

(工程3)

6-ブロモ-5-([6-(エチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ)ピリジン-2-カルボン酸の合成

工程2で得られたメチルピリジン体920mgのアセトニトリル13ml溶液に、シンセティックコミュニケーションズ(SYNTHETIC COMMUNICATIONS), 1999年, 29巻, 13号, 2211頁に記載されている方法にて調製したジクロロ(ビピリジル)ニッケル錯体の0.05M水溶液5.2mlを加え、室温で終夜攪拌した。亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物を無色油状物として得た。

(工程4)

6-ブロモ-5-([6-(エチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ)ピリジン-2-アミンの合成

工程3で得られたカルボン酸735mgのトルエン10mlとt-ブタノール10mlの混合溶液に、トリエチルアミン450 μ lとアジ化ジフェニルホスホリル650 μ lを加え、100度で終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、白色固体222mgを得た。

得られた白色個体165mgを4N塩酸-ジオキサン溶液に溶解し、室温で攪拌した。濃縮後、酢酸エチルで希釈し、水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物を淡黄色固体として得た。

(工程5)

6-ブロモ-5-([6-(エチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ)-3-ヨードピリジン-2-アミンの合成

工程4で得られたアミノピリジン体150mgのクロロホルム4ml-エタノール4ml混合溶液に硫酸銀170mgを加えた後、氷冷下、ヨウ素117mgを加えた。遮光した後、窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。クロロホルムで希釈した後、氷冷下、亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて1時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液をクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、

溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（展開溶媒：クロロホルム-メタノール）で精製し、表題化合物を得た。

（工程6）

5 6-ブロモ-5-（[6-（エチルスルホニル）ピリジン-3-イル]オキシ）-3-（ピリジン-2-イルエチニル）ピリジン-2-アミンの合成

10 工程5で得られたヨードピリジン体161mgのジメチルホルムアミド2ml-トリエチルアミン2ml混合溶液にビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド錯体23mgとヨウ化銅（I）13mgを加えた後、氷冷下、2-エチニルピリジン41mgを加え、窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。氷冷下、水を加えた後、クロロホルムで希釈し、不溶物を濾去した。濾液を飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（展開溶媒：クロロホルム-メタノール）で精製し、表題化合物を得た。

（工程7）

15 N- [6-ブロモ-5-（[6-（エチルスルホニル）ピリジン-3-イル]オキシ）-3-（ピリジン-2-イルエチニル）ピリジン-2-イル]-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミドの合成

15 工程6で得られたアミノピリジン体137mgのテトラヒドロフラン6ml溶液にトリフルオロ酢酸無水物188mgを加えた後、室温で6時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（展開溶媒：クロロホルム-メタノール）で精製し、表題化合物を得た。

（工程8）

20 6-ブロモ-5-（[6-（エチルスルホニル）ピリジン-3-イル]オキシ）-2-ピリジン-2-イル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジンの合成

25 工程7で得られたアセチレン体148mgのN-メチル-2-ピロリジノン2.5ml溶液にカリウム tert-ブトキシド60mgを加えた後、120度で7時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。有機層を水と飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（展開溶媒：クロロホルム-メタノール）で精製し、表題化合物を黄色アモルファスとして得た。

（工程9）

30 6-ブロモ-5-（[6-（エチルスルホニル）ピリジン-3-イル]オキシ）-2-ピリジン-2-イル-1-（[2-（トリメチルシリル）エトキシ]メチル）-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジンの合成

35 工程8で得られたピロロ[2, 3-b]ピリジン体83mgのN, N-ジメチルホルムアミド2ml溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム（流動パラフィン30%添加）10mgを加えた後、2-（トリメチルシリル）エトキシメチルクロリド36mgを加え、室温で30分間攪拌した。氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、表題化合物を黄色油状物として得た。

（工程10）

5-（[6-（エチルスルホニル）ピリジン-3-イル]オキシ）-2-ピリジン-2-イル-1-（[2-（トリメチルシリル）エトキシ]メチル）-6-ビニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリ

ジンの合成

5 工程9で得られたピロロ [2, 3-b] ピリジン体 67 mg のトルエン 1 ml 溶液に、トリ (n-ブチル) ビニルすず 43 mg とテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 錯体 14 mg を加えた後、窒素雰囲気下で4時間、加熱還流した。飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、表題化合物を黄色油状物として得た。

(工程11)

10 1 - [(5 - ([6 - (エチルスルホニル) ピリジン-3-イル] オキシ) - 2 - ピリジン-2-イル - 1 - ([2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル) - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-6-イル) メチル] ピロリジン-2-オンの合成

15 工程10で得られたビニル体 41 mg のテトラヒドロフラン 1 ml 溶液に、0.1 M 四酸化オスミウム水溶液 77 μ l と過ヨウ素酸ナトリウム 49 mg を加え、室温で5時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温で1時間攪拌した。酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、粗生成物 40 mg を黄色油状物として得た。

20 得られた黄色油状物 40 mg のクロロホルム 1 ml 溶液に、トリエチルアミン 22 μ l と4-アミノ酪酸メチル塩酸塩 26 mg を加えた後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 33 mg を加え、室温で終夜攪拌した。氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣を分取用薄層クロマトグラフィ (Kieselgel TM60F254, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=15/1) にて精製し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

(工程12)

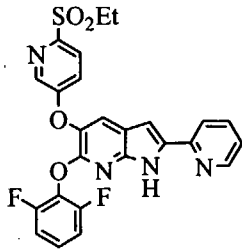
25 1 - [(5 - ([6 - (エチルスルホニル) ピリジン-3-イル] オキシ) - 2 - ピリジン-2-イル - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-6-イル) メチル] ピロリジン-2-オンの合成

30 工程11で得られたピロロ [2, 3-b] ピリジン体 25 mg をトリフルオロ酢酸 600 μ l と水 100 μ l に溶解し、80度で30分間攪拌した。溶媒を留去し、氷冷下、クロロホルムで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。クロロホルムで抽出した後、飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣を分取用薄層クロマトグラフィ (Kieselgel TM60F254, Art 5744 (メルク社製)、クロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、表題化合物を淡黄色結晶として得た。

35 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.32 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.91-1.99 (2H, m), 2.30 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.36-3.43 (2H, m), 3.40 (2H, q, J=7.4 Hz), 4.66 (2H, s), 6.93 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.24-7.29 (1H, m), 7.35 (1H, dd, J=8.6, 2.7 Hz), 7.63 (1H, s), 7.75-7.84 (2H, m), 8.03 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.46 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.65 (1H, d, J=4.9 Hz), 9.98 (1H, br s).

ESI-MASS (m/e): 478 [M+H]

実施例8



6 - (2, 6-ジフルオロフェノキシ) - 5 - {[6 - (エチルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] オキシ} - 2 - ピリジン - 2 - イル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン

(工程 1)

5 2-クロロ-3- {[6 - (エチルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] オキシ} ピリジンの合成

2-クロロ-3-ヒドロキシピリジン 6 g と 5-クロロ-2- (エチルスルホニル) ピリジン 4.8 g の N-メチル-2-ピロリジノン 160 ml 溶液に炭酸セシウム 20 g を加え、100度で 24 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。有機層を

10 (展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、表題化合物を褐色油状物として得た。

(工程 2)

2-クロロ-3- {[6 - (エチルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] オキシ} ピリジン N-オキシドの合成

15 工程 1 で得られたピリジン体 7.1 g のジクロロメタン 70 ml 溶液にウレアヒドロジンペルオキシド 4.7 g を加えた後、トリフルオロ酢酸無水物 6.7 ml を滴下し、室温で 20 分間攪拌した。氷冷下、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、室温で 30 分間攪拌した。反応溶液をクロロホルムで抽出した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (展開溶媒：クロロホルム-メタノール) で精製し、表題化合物を白色固体として得た。

20 (工程 3)

6-クロロ-5- {[6 - (エチルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] オキシ} ピリジン-2-カルボニトリルの合成

25 工程 2 で得られたピリジン N-オキシド体 3 g のアセトニトリル 70 ml 溶液に、氷冷下、トリエチルアミン 2.7 ml とジメチルカルバミルクロリド 1.8 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液にトリメチルシリルシアニド 3.8 ml を加え、80度で終夜攪拌した。氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、表題化合物を得た。

(工程 4)

30 6 - (2, 6-ジフルオロフェノキシ) - 5 - {[6 - (エチルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] オキシ} ピリジン-2-カルボニトリルの合成

工程 3 で得られたクロロピリジンカルボニトリル体 1 g と 2, 6-ジフルオロフェノール 480 mg の N, N-ジメチルホルムアミド 33 ml 溶液に炭酸カリウム 920 mg を加え、80度で 1 時間攪拌した。氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出し、有機層を水と

飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、表題化合物を黄白色固体として得た。

（工程5）

5 6-（2，6-ジフルオロフェノキシ）-5- {[6-（エチルスルホニル）ピリジン-3-イル]オキシ}ピリジン-2-カルボン酸の合成

10 工程4で得られたピリジンカルボニトリル体490mgの10%塩酸-メタノール溶液を80度で終夜攪拌した。濃縮後、残渣をテトラヒドロフラン10ml-メタノール10ml混合溶液に溶解させ、5N水酸化ナトリウム水溶液5mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を10%クエン酸溶液で中和した後、クロロホルムで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物を白色アモルファスとして得た。

（工程6）

15 6-（2，6-ジフルオロフェノキシ）-5- {[6-（エチルスルホニル）ピリジン-3-イル]オキシ}ピリジン-2-アミンの合成

15 工程5で得られたカルボン酸465mgのt-ブチルアルコール5ml-トルエン5ml混合溶液にトリエチルアミン300 μ lとジフェニルホスホリルアジド547 μ lを加え、80度で4時間攪拌した。氷冷下、飽和食塩水を加えた後、クロロホルムで抽出した。乾燥後、溶媒を減圧留去した後、得られた残渣を4N塩酸-ジオキサン溶液10mlに溶解させ、室温で終夜攪拌した。濃縮後、クロロホルムに希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、表題化合物を白色アモルファスとして得た。

（工程7）

20 6-（2，6-ジフルオロフェノキシ）-5- {[6-（エチルスルホニル）ピリジン-3-イル]オキシ}-3-ヨードピリジン-2-アミンの合成

25 工程6で得られたアミノピリジン体を用いて、実施例7の工程5と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

（工程8）

6-（2，6-ジフルオロフェノキシ）-5- {[6-（エチルスルホニル）ピリジン-3-イル]オキシ}-3-（ピリジン-2-イルエチニル）ピリジン-2-アミンの合成

30 工程7で得られたヨードピリジン体を用いて、実施例7の工程6と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

（工程9）

35 N-[6-（2，6-ジフルオロフェノキシ）-5- {[6-（エチルスルホニル）ピリジン-3-イル]オキシ}-3-（ピリジン-2-イルエチニル）ピリジン-2-イル]-2，2，2-トリフルオロアセトアミドの合成

工程8で得られたアミノピリジン体を用いて、実施例7の工程7と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

（工程10）

6-（2，6-ジフルオロフェノキシ）-5- {[6-（エチルスルホニル）ピリジン-3-イル]オキシ}-2-ピリジン-2-イル-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジンの合成

工程9で得られたアセチレン体を用いて、実施例7の工程8と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDC13) δ : 1.30 (t, 3H, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.39 (q, 2H, $J=7.5\text{ Hz}$), 6.93 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.96–7.04 (m, 2H), 7.15–7.23 (m, 2H), 7.39 (dd, 1H, $J=8.6, 2.7\text{ Hz}$), 7.69–7.77 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.52–8.55 (m, 1H), 8.60 (d, 1H, $J=2.7\text{ Hz}$), 9.77 (br s, 1H).

ESI-MASS (m/e): 509 [M+H]

10 参考例1

4-(メチルスルホニル)フェノールの合成

4-ヒドロキシチオフェノール25gのアセトン250ml溶液に、水浴中よう化メチル18.5mlと炭酸カリウム28.7gを加え、室温で5時間攪拌した。塩を濾去後、溶媒を減圧留去し、ジエチルエーテルを加え、2N水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。得られた水層を6N塩酸水溶液で酸性にし、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去することで、4-(メチルスルファニル)フェノール27.3gを淡黄色固体として得た。

4-(メチルスルファニル)フェノール27.3gの酢酸130ml溶液に、水浴中、30%過酸化水素水67mlをゆっくり滴下した。滴下後、ゆっくり100℃まで昇温し、1時間攪拌した。反応液を室温に戻し、飽和重曹水で中和した。酢酸エチルで抽出し、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を留去し、表題化合物を淡黄色固体として得た。

参考例2

6-(メチルスルホニル)-3-ピリジノール

3-ブロモ-6-(メチルスルホニル)ピリジン4.72gのジメチルスルホキシド80ml溶液に、ビス(ピナコレート)ジボロン6.6g、酢酸カリウム5.9g及び(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体980mgを加え、反応液を80度にて2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、不溶物をセライトにより濾去後、有機層を分離した。有機層を水及び飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。

得られた残渣のテトラヒドロフラン200ml溶液に、5規定水酸化ナトリウム水溶液60ml及び30%過酸化水素水30mlを0度にて加え、反応液を室温にて終夜攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈後、水にて洗浄した。水層を5規定塩酸にて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をクロロホルム及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄することにより、表題化合物を褐色固体として得た。

参考例3

6-(エチルスルホニル)-3-ピリジノール

3-クロロ-6-(エチルスルホニル)ピリジンを用いて、参考例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、表題化合物を得た。

参考例4

6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-ピリジノール

(工程1)

6-ブロモ-3-ピリジノールの合成

2, 5-ジブロモピリジン200 gのテトラヒドロフラン800 ml溶液に氷冷下、イソプロピルマグネシウムクロライド(2Mテトラヒドロフラン溶液)435 mlを加え、室温で1.5時間攪拌した。氷冷下、ホウ酸トリイソプロピルエステル214 mlのテトラヒドロフラン200 ml溶液を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を氷冷下、水酸化ナトリウム160 gの水2.5 L溶液にゆっくり加えた。水1 L及びヘキサン1 Lを加え、水層を抽出した。この水層に氷冷下、過酸化水素水(30%)150 mlを1時間かけてゆっくり加え、室温で終夜攪拌した。反応液を氷冷下、濃塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物130 gを得た。

(工程2)

2-ブロモ-5-(メトキシメトキシ)ピリジンの合成

得られた6-ブロモ-3-ピリジノール129 gのテトラヒドロフラン1.3 L溶液に、メトキシメチルクロライド73 mlを加え、内温が-10℃を超えないように水素化ナトリウム(30%流動パラフィン添加)32 gを加えた。水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=9/1~8/1)にて精製し、表題化合物105 gを無色油状物として得た。

(工程3)

5-(メトキシメトキシ)-2-ピリジンカルボニトリルの合成

得られた油状物105 gのジメチルホルムアミド1100 ml溶液にシアン化亜鉛88.9 g及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)29.1 gを加え、105℃で1時間、加熱攪拌した。室温に戻し、酢酸エチル1.5 L、水1.2 Lを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=8/1~7/1~2/1)にて精製し、表題化合物53.4 gを得た。

(工程4)

6-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-3-ピリジノールの合成

得られた生成物41 gのエタノール400 ml溶液に、氷冷下、ヒドロキシルアミン(50%水溶液)35.4 mlを加え、室温で30分攪拌した。氷冷下、水1 Lを加え、1時間攪拌した。生じた結晶を濾取し、39.5 gの生成物を得た。

得られた結晶39.5 gに酢酸200 mlを加え、氷冷下、無水酢酸20.8 mlを加え、室温で1時間攪拌した。そのまま70℃で加温し、終夜攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、得られた茶色固体に、トリフルオロ酢酸100 mlを加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、ヘキサン/酢酸エチル=20/1の混合溶媒を加え、攪拌した。生じた固体を、濾取、乾燥することで、表題化合物57.1 gをトリフルオロ酢酸塩として得た。

35 参考例6

2-エチニルピラジン

クリスタル グロース アンド デザイン(Crystal Growth & Design), 2003年, 第3巻, 4号, 573頁-580頁に記載されている方法を用いて合成した。

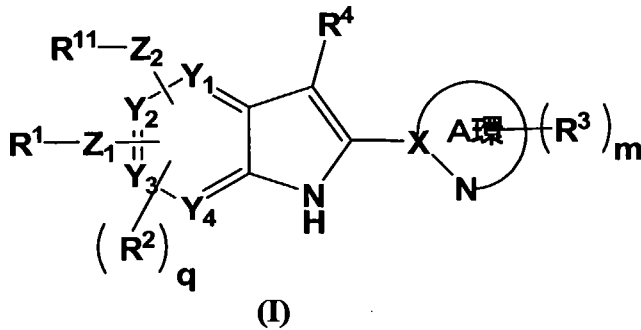
産業上の利用可能性

式(1)で表される本発明に係る2-ヘテロアリアル置換インドール誘導体又はその薬学的に許容される塩は、優れたグルコキナーゼ活性化作用を示すことから、医薬の分野において、糖尿病、糖尿病の合併症若しくは肥満の治療及び/又は予防に有用である。

請求の範囲

1. 式 (I)

【化1】



5 [式中、

R^1 は、アリール又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至3有するヘテロアリールを示し、

R^{11} は、アリール又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1乃至3有する、5乃至7員の脂肪族ヘテロ環又は5若しくは6員のヘテロアリールを示し（該 R^1 及び R^{11} は、同一又は異なる R^5 でそれぞれ1乃至3置換されていてもよい）、

R^2 は、それぞれ独立して、ホルミル、 $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-CH_{3-a}F_a$ 、 $-OCH_{3-a}F_a$ 、アミノ、シアノ、ハロゲン又は $-(CH_2)_{1-4}-OH$ を示し、

R^3 は、それぞれ独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-6}-OH$ 、 $-C(O)-OC_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-6}-OC_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-6}-NH_2$ 、シアノ、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 又は $-OH$ を示し、

R^4 は水素原子又は $-C_{1-6}$ アルキルを示し、

R^5 はそれぞれ独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル（該アルキルは、同一又は異なる、1乃至3のヒドロキシ、ハロゲン、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル（該アルキルは1乃至3のハロゲンで置換されていてもよい）又は $-OC_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい）、

20 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、

$-C_{2-6}$ アルケニル、

$-C(O)-N(R^{51})R^{52}$ 、

$-S(O)_2-N(R^{51})R^{52}$ 、

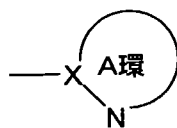
25 $-O-C_{1-6}$ アルキル（該 C_{1-6} アルキルは、ハロゲン又は $N(R^{51})R^{52}$ で置換されていてもよい）、

$-S(O)_{0-2}-C_{1-6}$ アルキル、

$-C(O)-C_{1-6}$ アルキル（該 C_{1-6} アルキルは、ハロゲン、アミノ、CN、ヒドロキシ、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-CH_{3-a}F_a$ 、 $-OC(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-6}アルキル)C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-NH-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、フェニル、 $-N(R^{51})R^{52}$ 、 $-N$

30 $H-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-6}アルキル)-C(O)-C_{1-6}$ アルキル又は $-NH-S(O)_{0-2}-C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい）、

- $-C(S)-C_{3-7}$ シクロアルキル、
 $-C(S)-C_{1-6}$ アルキル、
 $-C(O)-O-C_{1-6}$ アルキル、
 $-(CH_2)_{0-4}-N(R^{53})-C(O)-R^{54}$ 、
5 $-N(R^{53})-C(O)-O-R^{54}$ 、
 $-C(O)$ -アリール (該アリールは、ハロゲンで置換されていてもよい)、
 $-C(O)$ -芳香族複素環、
 $-C(O)$ -脂肪族複素環、
複素環 (該複素環は、 $-C_{1-6}$ アルキル (該 $-C_{1-6}$ アルキルは、ハロゲン又は $-O-C_{1-6}$ アルキル
10 ルで置換されていてもよい))、
フェニル (該フェニルは、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキルで置換されていても
よい)、
ハロゲン、CN、ホルミル、COOH、アミノ、オキソ、ヒドロキシ、ヒドロキシアミジノ又はニト
ロを示し、
15 R^{51} 及び R^{52} は、それぞれ独立して、水素原子、 $-C_{1-6}$ アルキルを示すか、或いは、窒素原子、
 R^{51} 及び R^{52} が一緒になって形成する4乃至7員の複素環を示し、
 R^{53} は、水素原子又は $-C_{1-6}$ アルキルを示し、
 R^{54} は、 $-C_{1-6}$ アルキルを示すか、或いは、
 R^{53} 及び R^{54} のアルキルと $-N-C(O)-$ とが一緒になって形成する4乃至7員の含窒素脂肪族
20 複素環又は
 R^{53} 及び R^{54} のアルキルと $-N-C(O)-O-$ とが一緒になって形成する4乃至7員の含窒素脂
肪族複素環 (該脂肪族複素環は、オキソで置換されていてもよく、また、該脂肪族複素環は、環内に
二重結合を1又は2有していてもよい) を示し、
Yは炭素原子又は窒素原子を示し、
25 Z_1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ を示し、
 Z_2 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-CH_2-$ (該 $-CH_2-$ は、ハロゲン、
 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、シアノ又は $-O-C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい) 又は単結
合を示し、
 Y_1 乃至 Y_4 は、 Y_1 乃至 Y_4 のうちの少なくとも2つが炭素原子であり、残りが炭素原子又は窒素原
30 子を示し、
A環は、式 (II)



(II)

で表される窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至4
有するヘテロアリール基を示し、

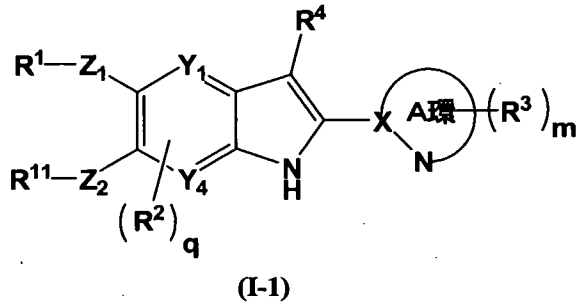
- 35 Xは炭素原子又は窒素原子を示し、
mは0乃至2の整数を示し、

qは0乃至2の整数を示す]で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

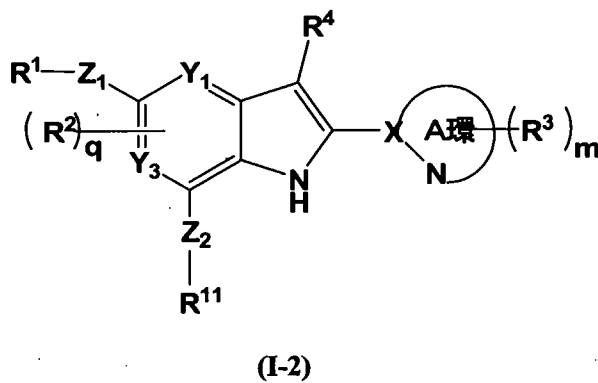
2. A環が1乃至3のR⁵で置換されていてもよい、チアゾリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラジニル、ピリジニル、ピラダジニル、ピラゾリル又はピリミジニルである請求項1記載の化合物又はその薬学的

5 に許容される塩。

3. 式(I)が式(I-1)



又は式(I-2)



10 [式中、各記号は前記に同じ]で表される化合物である請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

4. R¹¹がアリールである請求項1乃至3のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

5. R¹¹が窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5乃至7員の脂肪族ヘテロ環である請求項1乃至3のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

6. R¹¹が窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5又は6員のヘテロアリール基である請求項1乃至3のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

7. Y₁乃至Y₄のいずれか1つが窒素原子である請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

8. 式(I)で表される化合物が、7-(2-フルオロフェノキシ)-5-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール、7-(2-フルオロフェノキシ)-5-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-インドール、7-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-5-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)-2-ピラジ

25

- ン-2-イル-1H-インドール、7-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-5-((6-(メチル
 スルホニル)ピリジン)-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール、7-
 (2,6-ジフルオロフェノキシ)-5-(4-(エチルスルホニル)フェノキシ)-2-ピラジン
 5 -2-イル-1H-インドール、7-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-5-((6-(エチルス
 ルホニル)ピリジン)-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール、7-(2
 -シアノフェノキシ)-5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン)-3-イル)オキシ)-2-
 ピリジン-2-イル-1H-インドール、2-((5-((6-(メチルスルホニル)ピリジン)-3-
 イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル)オキシ)-3-フルオロ
 10 ベンゾニトリル、2-((5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン)-3-イル)オキシ)-2-ピ
 リジン-2-イル-1H-インドール-6-イル)オキシ)-3-フルオロベンゾニトリル、1-メ
 チル-3-((5-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-イ
 ンドール-7-イル)オキシ)ピリジン-2(1H)-オン、1-メチル-3-((5-(4-(エ
 チルスルホニル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-7-イル)オキシ)
 15 ピリジン-2(1H)-オン、5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン)-3-イル)オキシ-7
 -(2-メトキシフェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール、5-((6-(エチ
 ルスルホニル)ピリジン)-3-イル)オキシ-7-((2-メトキシピリジン)-3-イル)オキシ
 -2-ピリジン-2-イル-1H-インドール、6-((2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン)-3
 -イル)オキシ)-5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン)-3-イル)オキシ-2-ピリジン-
 2-イル-1H-インドール、6-((2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン)-3-イル)オキシ
 20 -5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン)-3-イル)オキシ-2-ピラジン-2-イル-1H-
 インドール、6-((2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン)-3-イル)オキシ)-5-(4-(エ
 チルスルホニル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール、6-((2-(ジフル
 オロメトキシ)ピリジン)-3-イル)オキシ)-5-((6-(メチルスルホニル)ピリジン)-3-イ
 ル)オキシ-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール、6-((2-クロロピリジン)-3-イル)
 25 オキシ)-5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン)-3-イル)オキシ-2-ピリジン-2-イル
 -1H-インドール、3-((5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン)-3-イル)オキシ)-2
 -ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル)オキシ)ピリジン-2-カルボニトリル、6
 -(2,6-ジフルオロフェノキシ)-5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン)-3-イル)オ
 キシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-インドール、6-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-5
 30 -((6-(エチルスルホニル)ピリジン)-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-
 インドール、6-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン
 -3-イル)オキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-インドール、6
 -(2,6-ジフルオロフェノキシ)-5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン)-3-イル)オ
 キシ)-2-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-インドール、6-(2,6-ジフルオロフェ
 35 ノキシ)-5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン)-3-イル)オキシ)-2-(1,2,4-
 チアジアゾール-5-イル)-1H-インドール、6-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-5-((6
 -(エチルスルホニル)ピリジン)-3-イル)オキシ)-2-(1,3-チアジアゾール-2-イル)
 -1H-インドール、2-((5-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)-2-ピリジン-2-
 イル-1H-インドール-6-イル)オキシ)ベンズアミド、4-((6-(2-(アミノカルボニ

- ル) フェノキシ) -2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-5-イル) オキシ) -N, N-ジ
 メチルベンズアミド、2-((5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2
 -ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル)オキシ)ベンゾニトリル、2-((5-((6
 5 - (エチルスルホニル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-インド
 ール-6-イル)オキシ)ベンゾニトリル、5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン-3-イル)
 オキシ-6-((2-メトキシピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-イ
 ンドール、5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン-3-イル)オキシ-6-(2-メトキシフ
 ェノキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール、1-((5-((6-(メチルスルホニル)
 ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル)メチル)
 10 ピロリジン-2-オン、1-((5-((6-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イ
 ル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル)メチ
 ル)ピロリジン-2-オン、1-((3-メチル-5-((6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-
 イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル)メチル)ピロリジン-2
 -オン、1-((5-((6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピラジン-
 15 2-イル-1H-インドール-6-イル)メチル)ピロリジン-2-オン、1-((5-((6-(エ
 チルスルホニル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-6
 -イル)メチル)ピロリジン-2-オン、1-((5-(4-(エチルスルホニル)フェノキシ)-
 2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル)メチル)ピロリジン-2-オン、1-((5
 - (4-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ)-2-ピリジン-
 20 2-イル-1H-インドール-6-イル)メチル)ピロリジン-2-オン、1-((5-((6-(メ
 トキシメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-インドール-6-
 イル)メチル)ピロリジン-2-オン、1-((5-((6-(メトキシメチル)ピリジン-3-イル)
 オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル)メチル)ピロリジン-2-オン、
 5-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)-6-((1-メチル)-1H-テトラゾール-5-
 25 イル)メチル)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール、3-((5-((6-(エチルスルホ
 ニル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル)メ
 チル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン、3-((5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン-
 3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール-6-イル)メチル)-1, 3-
 チアゾリジン-2-オン、6-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-5-((6-(エチルスル
 30 ホニル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-インドール、1-((5
 - ((6-(エチルスルホニル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-
 ピロロ(2, 3-b)ピリジン-6-イル)メチル)ピロリジン-2-オン、1-((5-((6-(5
 -メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピリジ
 ン-2-イル-1H-ピロロ(2, 3-b)ピリジン-6-イル)メチル)ピロリジン-2-オン、
 35 1-((5-((6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル
 -1H-ピロロ(2, 3-b)ピリジン-6-イル)メチル)ピロリジン-2-オン、6-(2, 6
 -ジフルオロフェノキシ)-5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2
 -ピリジン-2-イル-1H-ピロロ(2, 3-b)ピリジン、6-((2-クロロピリジン-3-
 イル)オキシ)-5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン)-3-イル)オキシ)-2-ピリジ

ン-2-イル-1H-ピロロ(2, 3-b)ピリジン、3-((5-((6-(エチルスルホニル)ピ
 リジン-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ピロロ(2, 3-b)ピリジン-6
 -イル)オキシ)ピリジン-2-カルボニトリル、6-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-5-((6
 5 - (エチルスルホニル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピラジン-2-イル-1H-ピロロ(2,
 3-b)ピリジン、6-((2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)オキシ)-5-((6
 - (エチルスルホニル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピリジン-2-イル-1H-ピロロ(2,
 3-b)ピリジン、2-((5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-
 ピリジン-2-イル-1H-ピロロ(2, 3-b)ピリジン-6-イル)オキシ)-3-フルオロベ
 ンゾニトリル又は2-((5-((6-(エチルスルホニル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-ピ
 10 ラジン-2-イル-1H-ピロロ(2, 3-b)ピリジン-6-イル)オキシ)-3-フルオロベン
 ゾニトリルである請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

9. 請求項1乃至8のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする
 グルコキナーゼ活性化剤。

10. 請求項1乃至10のいずれか一項に記載の化合物と薬学的に許容される担体とを含む医薬組成
 15 物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/320010

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 C07D401/04(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i,
 A61K31/506(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P43/00
 (2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 C07D401/04, A61K31/4439, A61K31/444, A61K31/506, A61P3/04, A61P3/10,
 A61P43/00, C07D413/14, C07D471/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
 Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2007
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 Caplus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/031179 A1 (HOFFMANN LA ROCHE & CO AG. F), 15 April, 2004 (15.04.04), & EP 1549638 A1 & JP 2006-504707 A	1-10
A	WO 2004/076420 A1 (BANYU PHARM CO., LTD.), 10 September, 2004 (10.09.04), & EP 1600442 A1 & JP 2005-502928 A	1-10
A	WO 2004/081001 A1 (BANYU PHARM CO., LTD.), 23 September, 2004 (23.09.04), & EP 1598349 A1 & JP 2005-503465 A	1-10
A	BAUMAN,N. et al, Indole-2-carboxylic acids, a new class of hypoglycemic compounds, Biochem Pharmacol, 1969, Vol.18, No.5, p.1241-3	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
 "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 12 January, 2007 (12.01.07)	Date of mailing of the international search report 23 January, 2007 (23.01.07)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. C07D401/04(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i</p>																			
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. C07D401/04, A61K31/4439, A61K31/444, A61K31/506, A61P3/04, A61P3/10, A61P43/00, C07D413/14, C07D471/04</p>																			
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2007年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2007年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2007年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2007年	日本国実用新案登録公報	1996-2007年	日本国登録実用新案公報	1994-2007年								
日本国実用新案公報	1922-1996年																		
日本国公開実用新案公報	1971-2007年																		
日本国実用新案登録公報	1996-2007年																		
日本国登録実用新案公報	1994-2007年																		
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>CAplus(STN), REGISTRY(STN)</p>																			
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th colspan="2">関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO 2004/031179 A1 (HOFFMANN LA ROCHE & CO AG F) 2004.04.15, & EP 1549638 A1 & JP 2006-504707 A</td> <td colspan="2">1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2004/076420 A1 (BANYU PHARM CO LTD) 2004.09.10, & EP 1600442 A1 & JP 2005-502928 A</td> <td colspan="2">1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2004/081001 A1 (BANYU PHARM CO LTD) 2004.09.23, & EP 1598349 A1 & JP 2005-503465 A</td> <td colspan="2">1-10</td> </tr> </tbody> </table>				引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号		A	WO 2004/031179 A1 (HOFFMANN LA ROCHE & CO AG F) 2004.04.15, & EP 1549638 A1 & JP 2006-504707 A	1-10		A	WO 2004/076420 A1 (BANYU PHARM CO LTD) 2004.09.10, & EP 1600442 A1 & JP 2005-502928 A	1-10		A	WO 2004/081001 A1 (BANYU PHARM CO LTD) 2004.09.23, & EP 1598349 A1 & JP 2005-503465 A	1-10	
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号																	
A	WO 2004/031179 A1 (HOFFMANN LA ROCHE & CO AG F) 2004.04.15, & EP 1549638 A1 & JP 2006-504707 A	1-10																	
A	WO 2004/076420 A1 (BANYU PHARM CO LTD) 2004.09.10, & EP 1600442 A1 & JP 2005-502928 A	1-10																	
A	WO 2004/081001 A1 (BANYU PHARM CO LTD) 2004.09.23, & EP 1598349 A1 & JP 2005-503465 A	1-10																	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。		<input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。																	
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p>		<p>の日の後に公表された文献</p> <p>「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」同一パテントファミリー文献</p>																	
<p>国際調査を完了した日</p> <p>12.01.2007</p>		<p>国際調査報告の発送日</p> <p>23.01.2007</p>																	
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/J P)</p> <p>郵便番号100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>清野 千秋</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>																	
		4C	3634																

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	BAUMAN, N. et al, Indole-2-carboxylic acids, a new class of hypoglycemic compounds, Biochem Pharmacol, 1969, Vol. 18, No. 5, p. 1241-3	1-10