

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-538102

(P2007-538102A)

(43) 公表日 平成19年12月27日(2007.12.27)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
CO7D 231/38 (2006.01)	CO7D 231/38 A	4CO63
CO7D 409/04 (2006.01)	CO7D 409/04 CSP	4CO72
A61K 31/4155 (2006.01)	A61K 31/4155	4CO84
CO7D 405/04 (2006.01)	CO7D 405/04	4CO86
CO7D 403/04 (2006.01)	CO7D 403/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 96 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-527506 (P2007-527506)	(71) 出願人	503211596
(86) (22) 出願日	平成17年5月20日 (2005. 5. 20)		バイエル・フアーマシユーチカルズ・コーポレーション
(85) 翻訳文提出日	平成19年1月16日 (2007. 1. 16)		アメリカ合衆国コネチカット州06516
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/017889		ウエストヘブン・モーガンレーン400
(87) 国際公開番号	W02005/112923	(74) 代理人	100060782
(87) 国際公開日	平成17年12月1日 (2005. 12. 1)		弁理士 小田島 平吉
(31) 優先権主張番号	60/573, 066	(72) 発明者	カンテイン, ルイス・デイビッド
(32) 優先日	平成16年5月20日 (2004. 5. 20)		アメリカ合衆国コネチカット州06518
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	マー, シン
			アメリカ合衆国コネチカット州06524
			ベサニー・ヒルトツブロード46
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 糖尿病の処置に有用な5-アニリノ-4-ヘテロアリアルピラゾール誘導体

(57) 【要約】

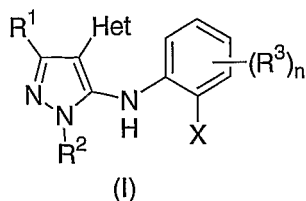
本発明は5-アニリノ-4-ヘテロアリアルピラゾール化合物、製薬学的組成物、ならびに糖尿病および関連疾患を処置する方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



10

[式中、

R^1 は H、場合により (C₁ ~ C₄) アルコキシ、場合によりハロで置換されていてもよいフェニル、および [トリ (C₁ ~ C₄) アルキル] シリルよりなる群から選択される 1 個の置換基で置換されていてもよい (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₃ ~ C₆) アルケニル、(C₃ ~ C₆) アルキニル、場合により (C₁ ~ C₃) アルキル、CF₃ およびハロよりなる群から選択される 2 個までの置換基で置換されていてもよい (C₃ ~ C₆) シクロアルキル、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、または場合によりハロ、場合により 1 個の (C₁ ~ C₄) アルコキシもしくはオキソで置換されていてもよい (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₁ ~ C₃) ハロアルキル、(C₁ ~ C₃) ハロアルコキシ、(C₃ ~ C₆) シクロアルキル、NR⁴R⁴、シアノおよび (C₁ ~ C₆) アルキルチオよりなる群から選択される 4 個までの置換基で置換されていてもよいフェニルであり；

20

Het はチエニル、フリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピラゾリルおよびチアジアゾリルよりなる群から選択されるモノ (mono) 複素環基であり、その各々は場合により (C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、(C₁ ~ C₆) アルキルチオ、ハロ、シアノ、および場合により 1 個の (C₁ ~ C₄) アルコキシもしくはオキソで置換されていてもよい (C₁ ~ C₆) アルキルよりなる群から選択される 2 個までの置換基で置換されていてもよく、あるいは場合により 5 もしくは 6 員の飽和したもしくは部分的に飽和した炭素環にまた

30

は N、O および S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 もしくは 6 員の飽和したもしくは不飽和の複素環に縮合していてもよく、あるいは 2 - ベンゾチエニル、3 - ベンゾチエニル、2 - ベンゾフリル、3 - ベンゾフリル、2 - ベンゾアゾリルおよび 2 - ベンゾチアゾリルよりなる群から選択される二環式複素環基であり、その各々は場合により (C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、(C₁ ~ C₆) アルキルチオ、ハロ、シアノ、および場合により 1 個の (C₁ ~ C₄) アルコキシもしくはオキソで置換されていてもよい (C₁ ~ C₆) アルキルよりなる群から選択される 4 個までの置換基で置換されていてもよく；

40

R^2 は (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₃ ~ C₆) シクロアルキル、(C₂ ~ C₃) ハロアルキル、場合により、適宜 1 個の (C₁ ~ C₄) アルコキシもしくはオキソで置換されて

50

よい (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₁ ~ C₆) アルキルチオ、(C₁ ~ C₃) ハロアルキル、(C₁ ~ C₃) ハロアルコキシ、ハロまたは NR⁴ R⁴ であり；

n = 0、1、2 もしくは 3；

X は CO₂ R⁴ であり；

R⁴ は H、(C₁ ~ C₆) アルキル、場合によりハロ、場合により 1 個の (C₁ ~ C₄) アルコキシで置換されていてもよい (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₃) アルコキシ、(C₁ ~ C₃) ハロアルキル、(C₁ ~ C₃) ハロアルコキシ、シアノおよび (C₁ ~ C₆) アルキルチオよりなる群から選択される 4 個までの置換基でアリアル環上で置換されていてもよいベンジル、もしくは場合により、適宜 1 個の (C₁ ~ C₄) アルコキシで置換されていてもよい (C₁ ~ C₆) アルキル、ハロ、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₁ ~ C₃) ハロアルキル、(C₁ ~ C₃) ハロアルコキシ、シアノおよび (C₁ ~ C₆) アルキルチオよりなる群から選択される 4 個までの置換基で置換されていてもよいフェニルである]

10

の化合物もしくはその製薬学的に許容しうる塩。

【請求項 2】

R¹ が H、場合により (C₁ ~ C₄) アルコキシ、場合によりハロで置換されていてもよいフェニル、および [トリ (C₁ ~ C₄) アルキル] シリルよりなる群から選択される 1 個の置換基で置換されていてもよい (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₃ ~ C₆) アルケニル、(C₃ ~ C₆) アルキニル、場合により (C₁ ~ C₃) アルキル、CF₃ およびハロよりなる群から選択される 2 個までの置換基で置換されていてもよい (C₃ ~ C₆) シクロアルキル、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、または場合によりハロ、場合により 1 個の (C₁ ~ C₄) アルコキシもしくはオキソで置換されていてもよい (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₁ ~ C₃) ハロアルキル、(C₁ ~ C₃) ハロアルコキシ、(C₃ ~ C₆) シクロアルキル、NR⁴ R⁴、シアノおよび (C₁ ~ C₆) アルキルチオよりなる群から選択される 4 個までの置換基で置換されていてもよいフェニルであり；

20

Het がチエニル、フリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピラゾリルおよびチアジアゾリルよりなる群から選択されるモノ複素環基であり、その各々は場合により (C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、(C₁ ~ C₆) アルキルチオ、ハロ、シアノ、および場合により 1 個の (C₁ ~ C₄) アルコキシもしくはオキソで置換されていてもよい (C₁ ~ C₆) アルキルよりなる群から選択される 2 個までの置換基で置換されていてもよく、あるいは場合により 5 もしくは 6 員の飽和したもしくは部分的に飽和した炭素環にまたは N、O および S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 もしくは 6 員の飽和したもしくは不飽和の複素環に縮合していてもよく；

30

R² が (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₃ ~ C₆) シクロアルキル、(C₂ ~ C₃) ハロアルキル、場合により、適宜 1 個の (C₁ ~ C₄) アルコキシもしくはオキソで置換されていてもよい (C₁ ~ C₆) アルキル、ハロ、(C₁ ~ C₃) ハロアルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₁ ~ C₃) ハロアルコキシ、NR⁴ R⁴、シアノ、(C₁ ~ C₆) アルキルチオおよび SO₂ (C₁ ~ C₃) アルキルよりなる群から選択される 4 個までの置換基でアリアル環上で置換されていてもよいベンジル、または場合により、適宜 1 個の (C₁ ~ C₄) アルコキシもしくはオキソで置換されていてもよい (C₁ ~ C₆) アルキル、ハロ、(C₁ ~ C₃) ハロアルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₁ ~ C₃) ハロアルコキシ、NR⁴ R⁴、シアノ、(C₁ ~ C₆) アルキルチオおよび SO₂ (C₁ ~ C₃) アルキルよりなる群から選択される 4 個までの置換基で置換されていてもよいフェニルであり；

40

R³ が場合により 1 個の (C₁ ~ C₄) アルコキシもしくはオキソで置換されていてもよい (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₁ ~ C₆) アルキルチオ、(C₁ ~ C₃) ハロアルキル、(C₁ ~ C₃) ハロアルコキシ、ハロまたは NR⁴ R⁴

50

であり；

$n = 0, 1, 2$ もしくは 3 ；

X が CO_2R^4 であり；

R^4 が H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、場合によりハロ、場合により 1 個の $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシで置換されているもよい $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルコキシ、シアノおよび $(C_1 \sim C_6)$ アルキルチオよりなる群から選択される 4 個までの置換基でアリアル環上で置換されているもよいベンジル、または場合により、適宜 1 個の $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシで置換されているもよい $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルコキシ、シアノおよび $(C_1 \sim C_6)$ アルキルチオよりなる群から選択される 4 個までの置換基で置換されているもよいフェニルである

10

請求項 1 の化合物。

【請求項 3】

R^1 が H 、場合により $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、場合によりハロで置換されているもよいフェニル、および [トリ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル] シリルよりなる群から選択される 1 個の置換基で置換されているもよい $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_3 \sim C_6)$ アルキニル、場合により $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 CF_3 およびハロよりなる群から選択される 2 個までの置換基で置換されているもよい $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、または場合によりハロ、場合により 1 個の $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシもしくはオキソで置換されているもよい $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルコキシ、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 NR^4R^4 、シアノおよび $(C_1 \sim C_6)$ アルキルチオよりなる群から選択される 4 個までの置換基で置換されているもよいフェニルであり；

20

Het が 2 - ベンゾチエニル、3 - ベンゾチエニル、2 - ベンゾフリル、3 - ベンゾフリル、2 - ベンゾアゾリルおよび 2 - ベンゾチアゾリルよりなる群から選択される二環式複素環基であり、その各々は場合により $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルチオ、ハロ、シアノ、および場合により 1 個の $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシもしくはオキソで置換されているもよい $(C_1 \sim C_6)$ アルキルよりなる群から選択される 4 個までの置換基で置換されているもよく；

30

R^2 が $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $(C_2 \sim C_3)$ ハロアルキル、場合により、適宜 1 個の $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシもしくはオキソで置換されているもよい $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルコキシ、 NR^4R^4 、シアノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルチオおよび $SO_2(C_1 \sim C_3)$ アルキルよりなる群から選択される 4 個までの置換基でアリアル環上で置換されているもよいベンジル、または場合により、適宜 1 個の $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシもしくはオキソで置換されているもよい $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルコキシ、 NR^4R^4 、シアノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルチオおよび $SO_2(C_1 \sim C_3)$ アルキルよりなる群から選択される 4 個までの置換基で置換されているもよいフェニルであり；

40

R^3 が場合により 1 個の $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシもしくはオキソで置換されているもよい $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルチオ、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルコキシ、ハロまたは NR^4R^4 であり；

$n = 0, 1, 2$ もしくは 3 ；

X が CO_2R^4 であり；

R^4 が H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、場合によりハロ、場合により 1 個の $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシで置換されているもよい $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ

50

シ、(C₁ ~ C₃)ハロアルキル、(C₁ ~ C₃)ハロアルコキシ、シアノおよび(C₁ ~ C₆)アルキルチオよりなる群から選択される4個までの置換基でアリアル環上で置換されていてもよいベンジル、または場合により、適宜1個の(C₁ ~ C₄)アルコキシで置換されていてもよい(C₁ ~ C₆)アルキル、ハロ、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₃)ハロアルキル、(C₁ ~ C₃)ハロアルコキシ、シアノおよび(C₁ ~ C₆)アルキルチオよりなる群から選択される4個までの置換基で置換されていてもよいフェニルである

請求項1の化合物。

【請求項4】

R¹がH、場合により(C₁ ~ C₄)アルコキシ、場合によりハロで置換されていてもよいフェニル、および[トリ(C₁ ~ C₄)アルキル]シリルよりなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₃ ~ C₆)アルケニル、(C₃ ~ C₆)アルキニルもしくは(C₁ ~ C₆)ハロアルキルであり；

Hetがチエニル、フリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピラゾリルおよびチアジアゾリルよりなる群から選択されるモノ複素環基であり、その各々は場合により(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)ハロアルキル、(C₁ ~ C₆)アルキルチオ、ハロ、シアノ、および場合により1個の(C₁ ~ C₄)アルコキシもしくはオキソで置換されていてもよい(C₁ ~ C₆)アルキルよりなる群から選択される2個までの置換基で置換されていてもよく、あるいは場合により5もしくは6員の飽和したもしくは部分的に飽和した炭素環にまたはN、OおよびSから選択される1 ~ 3個のヘテロ原子を含有する5もしくは6員の飽和したもしくは不飽和の複素環に縮合していてもよく、あるいは2-ベンゾチエニル、3-ベンゾチエニル、2-ベンゾフリル、3-ベンゾフリル、2-ベンゾアゾリルおよび2-ベンゾチアゾリルよりなる群から選択される二環式複素環基であり、その各々は場合により(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)ハロアルキル、(C₁ ~ C₆)アルキルチオ、ハロ、シアノ、および場合により1個の(C₁ ~ C₄)アルコキシもしくはオキソで置換されていてもよい(C₁ ~ C₆)アルキルよりなる群から選択される4個までの置換基で置換されていてもよく；

R²が(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₃ ~ C₆)シクロアルキル、(C₂ ~ C₃)ハロアルキル、場合により、適宜1個の(C₁ ~ C₄)アルコキシもしくはオキソで置換されていてもよい(C₁ ~ C₆)アルキル、ハロ、(C₁ ~ C₃)ハロアルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₃)ハロアルコキシ、NR⁴R⁴、シアノ、(C₁ ~ C₆)アルキルチオおよびSO₂(C₁ ~ C₃)アルキルよりなる群から選択される4個までの置換基でアリアル環上で置換されていてもよいベンジル、または場合により、適宜1個の(C₁ ~ C₄)アルコキシもしくはオキソで置換されていてもよい(C₁ ~ C₆)アルキル、ハロ、(C₁ ~ C₃)ハロアルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₃)ハロアルコキシ、NR⁴R⁴、シアノ、(C₁ ~ C₆)アルキルチオおよびSO₂(C₁ ~ C₃)アルキルよりなる群から選択される4個までの置換基で置換されていてもよいフェニルであり；

R³が場合により1個の(C₁ ~ C₄)アルコキシもしくはオキソで置換されていてもよい(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルキルチオ、(C₁ ~ C₃)ハロアルキル、(C₁ ~ C₃)ハロアルコキシまたはハロであり；

n = 0、1、2もしくは3；

XがCO₂R⁴であり；

R⁴がHもしくは(C₁ ~ C₆)アルキルである

請求項1の化合物。

【請求項5】

R¹がH、場合により(C₁ ~ C₄)アルコキシ、場合によりハロで置換されていてもよいフェニル、および[トリ(C₁ ~ C₄)アルキル]シリルよりなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₃ ~ C₆)アルケニル

ル、(C₃ ~ C₆)アルキニルもしくは(C₁ ~ C₆)ハロアルキルであり；

H e t がチエニル、フリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピラゾリルおよびチアジアゾリルよりなる群から選択されるモノ複素環基であり、その各々は場合により(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)ハロアルキル、(C₁ ~ C₆)アルキルチオ、ハロ、シアノ、および場合により1個の(C₁ ~ C₄)アルコキシもしくはオキソで置換されているもよい(C₁ ~ C₆)アルキルよりなる群から選択される2個までの置換基で置換されているもよく、あるいは場合により5もしくは6員の飽和したもしくは部分的に飽和した炭素環にまたはN、OおよびSから選択される1 ~ 3個のヘテロ原子を含有する5もしくは6員の飽和したもしくは不飽和の複素環に縮合しているもよく；

10

R² が場合により、適宜1個の(C₁ ~ C₄)アルコキシもしくはオキソで置換されているもよい(C₁ ~ C₆)アルキル、ハロ、(C₁ ~ C₃)ハロアルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₃)ハロアルコキシ、NR⁴ R⁴、シアノ、(C₁ ~ C₆)アルキルチオおよびSO₂(C₁ ~ C₃)アルキルよりなる群から選択される4個までの置換基で置換されているもよいフェニルであり；

R³ が場合により1個の(C₁ ~ C₄)アルコキシもしくはオキソで置換されているもよい(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₃)ハロアルキル、(C₁ ~ C₃)ハロアルコキシまたはハロであり；

n = 0、1、2もしくは3；

XがCO₂R⁴であり；

20

R⁴がHもしくは(C₁ ~ C₆)アルキルである

請求項1の化合物。

【請求項6】

R¹ が場合により(C₁ ~ C₃)アルキル、CF₃およびハロよりなる群から選択される2個までの置換基で置換されているもよい(C₃ ~ C₆)シクロアルキル、または場合によりハロ、場合により1個の(C₁ ~ C₄)アルコキシもしくはオキソで置換されているもよい(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₃)ハロアルキル、(C₁ ~ C₃)ハロアルコキシ、(C₃ ~ C₆)シクロアルキル、NR⁴ R⁴、シアノおよび(C₁ ~ C₆)アルキルチオよりなる群から選択される4個までの置換基で置換されているもよいフェニルであり；

30

H e t がチエニル、フリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピラゾリルおよびチアジアゾリルよりなる群から選択されるモノ複素環基であり、その各々は場合により(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)ハロアルキル、(C₁ ~ C₆)アルキルチオ、ハロ、シアノ、および場合により1個の(C₁ ~ C₄)アルコキシもしくはオキソで置換されているもよい(C₁ ~ C₆)アルキルよりなる群から選択される2個までの置換基で置換されているもよく、あるいは場合により5もしくは6員の飽和したもしくは部分的に飽和した炭素環にまたはN、OおよびSから選択される1 ~ 3個のヘテロ原子を含有する5もしくは6員の飽和したもしくは不飽和の複素環に縮合しているもよく；

R² が場合により、適宜1個の(C₁ ~ C₄)アルコキシもしくはオキソで置換されているもよい(C₁ ~ C₆)アルキル、ハロ、(C₁ ~ C₃)ハロアルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₃)ハロアルコキシ、NR⁴ R⁴、シアノ、(C₁ ~ C₆)アルキルチオおよびSO₂(C₁ ~ C₃)アルキルよりなる群から選択される4個までの置換基で置換されているもよいフェニルであり；

40

R³ が場合により1個の(C₁ ~ C₄)アルコキシもしくはオキソで置換されているもよい(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₃)ハロアルキル、(C₁ ~ C₃)ハロアルコキシ、ハロであり；

n = 0、1、2もしくは3；

XがCO₂R⁴であり；

R⁴がHもしくは(C₁ ~ C₆)アルキルである

50

請求項1の化合物。

【請求項7】

R^1 がH、場合により ($C_1 \sim C_4$) アルコキシ、場合によりハロで置換されていてもよいフェニル、および [トリ ($C_1 \sim C_4$) アルキル] シリルよりなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_3 \sim C_6$) アルケニル、($C_3 \sim C_6$) アルキニル、場合により ($C_1 \sim C_3$) アルキル、 CF_3 およびハロよりなる群から選択される2個までの置換基で置換されていてもよい ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル、もしくは ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキルであり；

He t が2-ベンゾチエニル、3-ベンゾチエニル、2-ベンゾフリル、3-ベンゾフリル、2-ベンゾアゾリルおよび2-ベンゾチアゾリルよりなる群から選択される二環式複素環基であり、その各々は場合により ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_1 \sim C_6$) アルキルチオ、ハロ、シアノ、および場合により1個の ($C_1 \sim C_4$) アルコキシもしくはオキソで置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキルよりなる群から選択される4個までの置換基で置換されていてもよく；

R^2 が ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル、($C_2 \sim C_3$) ハロアルキル、場合により、適宜1個の ($C_1 \sim C_4$) アルコキシもしくはオキソで置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ハロ、($C_1 \sim C_3$) ハロアルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_3$) ハロアルコキシ、 $NR^4 R^4$ 、シアノ、($C_1 \sim C_6$) アルキルチオおよび SO_2 ($C_1 \sim C_3$) アルキルよりなる群から選択される4個までの置換基でアリアル環上で置換されていてもよいベンジル、または場合により、適宜1個の ($C_1 \sim C_4$) アルコキシもしくはオキソで置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ハロ、($C_1 \sim C_3$) ハロアルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_3$) ハロアルコキシ、 $NR^4 R^4$ 、シアノ、($C_1 \sim C_6$) アルキルチオおよび SO_2 ($C_1 \sim C_3$) アルキルよりなる群から選択される4個までの置換基で置換されていてもよいフェニルであり；

R^3 が場合により1個の ($C_1 \sim C_4$) アルコキシもしくはオキソで置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) アルキルチオ、($C_1 \sim C_3$) ハロアルキル、($C_1 \sim C_3$) ハロアルコキシ、ハロまたは $NR^4 R^4$ であり；

$n = 0, 1, 2$ もしくは3；

X が $CO_2 R^4$ であり；

R^4 がH、($C_1 \sim C_6$) アルキル、場合によりハロ、場合により1個の ($C_1 \sim C_4$) アルコキシで置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_3$) アルコキシ、($C_1 \sim C_3$) ハロアルキル、($C_1 \sim C_3$) ハロアルコキシ、シアノおよび ($C_1 \sim C_6$) アルキルチオよりなる群から選択される4個までの置換基でアリアル環上で置換されていてもよいベンジル、または場合により、適宜1個の ($C_1 \sim C_4$) アルコキシで置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ハロ、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_3$) ハロアルキル、($C_1 \sim C_3$) ハロアルコキシ、シアノおよび ($C_1 \sim C_6$) アルキルチオよりなる群から選択される4個までの置換基で置換されていてもよいフェニルである

請求項1の化合物。

【請求項8】

R^1 がH、場合により ($C_1 \sim C_4$) アルコキシ、場合によりハロで置換されていてもよいフェニル、および [トリ ($C_1 \sim C_4$) アルキル] シリルよりなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_3 \sim C_6$) アルケニル、($C_3 \sim C_6$) アルキニルもしくは ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキルであり；

He t がチエニル、フリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピラゾリルおよびチアジアゾリルよりなる群から選択されるモノ複素環基であり、その各々は場合により ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_1 \sim C_6$) アルキルチオ、ハロ、シアノ、および場合により1

10

20

30

40

50

個の (C₁ ~ C₄) アルコキシもしくはオキソで置換されていてもよい (C₁ ~ C₆) アルキルよりなる群から選択される 2 個までの置換基で置換されていてもよく;

R² が (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₃ ~ C₆) シクロアルキル、(C₂ ~ C₃) ハロアルキル、場合により、適宜 1 個の (C₁ ~ C₄) アルコキシもしくはオキソで置換されていてもよい (C₁ ~ C₆) アルキル、ハロ、(C₁ ~ C₃) ハロアルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₁ ~ C₃) ハロアルコキシ、NR⁴ R⁴、シアノ、(C₁ ~ C₆) アルキルチオおよび SO₂ (C₁ ~ C₃) アルキルよりなる群から選択される 4 個までの置換基でアリアル環上で置換されていてもよいベンジル、または場合により、適宜 1 個の (C₁ ~ C₄) アルコキシもしくはオキソで置換されていてもよい (C₁ ~ C₆) アルキル、ハロ、(C₁ ~ C₃) ハロアルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₁ ~ C₃) ハロアルコキシ、NR⁴ R⁴、シアノ、(C₁ ~ C₆) アルキルチオおよび SO₂ (C₁ ~ C₃) アルキルよりなる群から選択される 4 個までの置換基で置換されていてもよいフェニルであり;

R³ が場合により 1 個の (C₁ ~ C₄) アルコキシもしくはオキソで置換されていてもよい (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₁ ~ C₃) ハロアルキル、(C₁ ~ C₃) ハロアルコキシまたはハロであり;

n = 0、1 もしくは 2;

X が CO₂ R⁴ であり;

R⁴ が H もしくは (C₁ ~ C₆) アルキルである

請求項 1 の化合物。

【請求項 9】

2 - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - 4 - (4 - エトキシ - 5 - メチル - チアゾール - 2 - イル) - 5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ] - 5 - メトキシ - 安息香酸;

2 - [4 - (4 , 5 - ジメチル - チアゾール - 2 - イル) - 5 - メチル - 2 - o - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ] - 5 - メトキシ - 安息香酸;

5 - メトキシ - 2 - [4 - (4 - メトキシ - 5 - メチル - チアゾール - 2 - イル) - 5 - メチル - 2 - o - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ] - 安息香酸;

2 - (5 - メチル - 4 - チアゾール - 2 - イル - 2 - o - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - 5 - メトキシ - 安息香酸;

2 - [4 - (4 - エチル - オキサゾール - 2 - イル) - 5 - メチル - 2 - o - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ] - 5 - メトキシ - 安息香酸;

2 - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - 4 - (4 - メトキシ - チアゾール - 2 - イル) - 5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ] - 5 - メトキシ - 安息香酸;

5 - メトキシ - 2 - [4 - (4 - メトキシ - チアゾール - 2 - イル) - 5 - メチル - 2 - o - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ] - 安息香酸;

5 - クロロ - 2 - [2 - (2 - メトキシ - フェニル) - 4 - (4 - メトキシ - チアゾール - 2 - イル) - 5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ] - 安息香酸;

2 - [5 - エチル - 2 - (2 - メトキシ - フェニル) - 4 - (4 - メトキシ - チアゾール - 2 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ] - 5 - メトキシ - 安息香酸;

2 - [4 - (4 - エトキシ - 5 - メチル - チアゾール - 2 - イル) - 5 - エチル - 2 - (2 - メトキシ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ] - 5 - メトキシ - 安息香酸;

2 - [5 - エチル - 2 - (2 - メトキシ - フェニル) - 4 - チアゾール - 2 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ] - 5 - メトキシ - 安息香酸;

2 - [5 - エチル - 2 - (2 - メトキシ - フェニル) - 4 - (4 - メチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ] - 5 - メトキシ - 安息香酸;

2 - [5 - エチル - 4 - (4 - エチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - (2 - メトキシ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ] - 5 - メトキシ - 安息香酸;

2 - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - 4 - (5 - エチル - 4 - メトキシ - チアゾール

10

20

30

40

50

- 2 - イル) - 5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ] - 5 - メトキシ - 安息香酸 ;
- 2 - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - 4 - (4 - メトキシ - 5 - メチル - チアゾール - 2 - イル) - 5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ] - 5 - メトキシ - 安息香酸 ;
- 2 - [4 - (5 - エチル - 4 - メトキシ - チアゾール - 2 - イル) - 5 - メチル - 2 - o - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ] - 5 - メトキシ - 安息香酸 ;
- 2 - [5 - エチル - 4 - (4 - メトキシ - チアゾール - 2 - イル) - 2 - o - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ] - 5 - メトキシ - 安息香酸 ;
- 2 - [5 - エチル - 4 - (4 - メトキシ - 5 - メチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - o - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ] - 5 - メトキシ - 安息香酸 ;
- 2 - (5 - エチル - 4 - チアゾール - 2 - イル - 2 - o - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - 5 - メトキシ - 安息香酸 ;
- 2 - [5 - エチル - 4 - (4 - メチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - o - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ] - 5 - メトキシ - 安息香酸 ;
- 2 - [5 - エチル - 4 - (4 - エチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - o - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ] - 5 - メトキシ - 安息香酸 ;
- 2 - [5 - エチル - 2 - (2 - メトキシ - フェニル) - 4 - (4 - メトキシ - チアゾール - 2 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ] - 5 - メチル - 安息香酸 ;
- 2 - [5 - エチル - 4 - (4 - メトキシ - 5 - メチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - (2 - メトキシ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ] - 5 - メチル - 安息香酸 ;
- 5 - メトキシ - 2 - [2 - (2 - メトキシ - フェニル) - 4 - (4 - メトキシ - チアゾール - 2 - イル) - 5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ] - 安息香酸 ;
- 5 - メトキシ - 2 - [4 - (4 - メトキシ - 5 - メチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - (2 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ] - 安息香酸 ;
- 2 - [2 - (2 - メトキシ - フェニル) - 4 - (4 - メトキシ - チアゾール - 2 - イル) - 5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ] - 5 - メチル - 安息香酸 ;
- 5 - クロロ - 2 - [2 - (2 - メトキシ - フェニル) - 4 - (4 - メトキシ - チアゾール - 2 - イル) - 5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ] - 安息香酸 ;
- 5 - クロロ - 2 - [4 - (4 - メトキシ - 5 - メチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - (2 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ] - 安息香酸 ;
- 2 - [4 - (4 - エチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - (2 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ] - 5 - メトキシ - 安息香酸 ;
- 2 - [4 - (4 - エチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - (2 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ] - 5 - メチル - 安息香酸 ;
- 2 - [5 - エチル - 2 - (2 - メトキシ - フェニル) - 4 - (4 - メトキシ - チアゾール - 2 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ] - 安息香酸 ;
- 5 - エチル - 2 - [5 - エチル - 4 - (4 - メトキシ - 5 - メチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - (2 - メトキシ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ] - 安息香酸 ; および
- 5 - エチル - 2 - [5 - エチル - 4 - (4 - エチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - (2 - メトキシ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ] - 安息香酸
- よりなる群から選択される請求項 1 の化合物。

【請求項 10】

製薬学的に許容しうる担体と組み合わせて、有効量の請求項 1 の化合物もしくはその製薬学的に許容しうる塩を含んでなる製薬学的組成物。

【請求項 11】

製薬学的に許容しうる担体および1種もしくはそれ以上の製薬学的薬剤と組み合わせて、治療的に有効な量の請求項1の化合物もしくはその製薬学的に許容しうる塩を含んでなる製薬学的組成物。

【請求項12】

該製薬学的薬剤がPPARリガンド、インシュリン分泌促進薬、スルホニル尿素剤、
-グルコシダーゼインヒビター、インシュリン抵抗性改善薬、肝臓グルコース生産低下化合物、インシュリンおよびインシュリン誘導体、ビッグアニド、タンパク質チロシンホスファターゼ-1B、ジペプチジルペプチダーゼIV、11ベータ-HSDインヒビター、抗肥満薬、HMG-CoAレダクターゼインヒビター、ニコチン酸、脂質低下薬、ACATインヒビター、胆汁酸金属イオン封鎖剤、胆汁酸再摂取インヒビター、ミクロソームトリグリセリド輸送インヒビター、フィブリン酸誘導体、
-遮断薬、ACEインヒビター、カルシウムチャンネル遮断薬、利尿薬、レニンインヒビター、AT-1受容体アンタゴニスト、ET受容体アンタゴニスト、中性エンドペプチダーゼインヒビター、バソペプチダーゼ(vasopepsidase)インヒビターならびにナイトレート(nitrate)よりなる群から選択される請求項11の製薬学的組成物。

10

【請求項13】

治療的に有効な量の請求項1の化合物もしくは請求項10の製薬学的組成物を処置を必要とする患者に投与する段階を含んでなる糖尿病の処置方法。

【請求項14】

該糖尿病が1型糖尿病、2型糖尿病、若年者の成人発症型糖尿病、潜在性自己免疫性成人型糖尿病および妊娠糖尿病よりなる群から選択される請求項13の方法。

20

【請求項15】

治療的に有効な量の請求項1の化合物もしくは請求項10の製薬学的組成物を処置を必要とする患者に投与する段階を含んでなる症候群Xの処置方法。

【請求項16】

治療的に有効な量の請求項1の化合物もしくは請求項10の製薬学的組成物を処置を必要とする患者に投与する段階を含んでなる糖尿病関連疾患の処置方法。

【請求項17】

該糖尿病関連疾患が高血糖症、高インシュリン血症、耐糖能異常、空腹時血糖異常、異常脂質血症、高トリグリセリド血症およびインシュリン抵抗性よりなる群から選択される請求項16の方法。

30

【請求項18】

治療的に有効な量の請求項1の化合物もしくは請求項10の製薬学的組成物を処置もしくは予防を必要とする患者に投与する段階を含んでなる糖尿病の副因の処置もしくは予防方法。

【請求項19】

該副因がグルココルチコイド過剰、成長ホルモン過剰、褐色細胞腫および薬剤誘発性糖尿病よりなる群から選択される請求項18の方法。

【請求項20】

1種もしくはそれ以上の製薬学的薬剤と組み合わせて治療的に有効な量の請求項1の化合物を処置を必要とする患者に投与する段階を含んでなる糖尿病の処置方法。

40

【請求項21】

該製薬学的薬剤がPPARアゴニスト、スルホニル尿素剤、非スルホニル尿素分泌促進薬、
-グルコシダーゼインヒビター、インシュリン抵抗性改善薬、インシュリン分泌促進薬、肝臓グルコース生産低下化合物、インシュリンおよび抗肥満薬よりなる群から選択される請求項20の方法。

【請求項22】

該糖尿病が1型糖尿病、2型糖尿病、若年者の成人発症型糖尿病、潜在性自己免疫性成人型糖尿病および妊娠糖尿病よりなる群から選択される請求項20の方法。

【請求項23】

50

1種もしくはそれ以上の製薬学的薬剤と組み合わせて治療的に有効な量の請求項1の化合物を処置を必要とする患者に投与する段階を含んでなる症候群Xの処置方法。

【請求項24】

該製薬学的薬剤がPPARアゴニスト、スルホニル尿素剤、非スルホニル尿素分泌促進薬、 α -グルコシダーゼインヒビター、インシュリン抵抗性改善薬、インシュリン分泌促進薬、肝臓グルコース生産低下化合物、インシュリンおよび抗肥満薬よりなる群から選択される請求項23の方法。

【請求項25】

1種もしくはそれ以上の製薬学的薬剤と組み合わせて治療的に有効な量の請求項1の化合物を処置を必要とする患者に投与する段階を含んでなる糖尿病関連疾患の処置方法。

10

【請求項26】

該糖尿病関連疾患が高血糖症、高インシュリン血症、耐糖能異常、空腹時血糖異常、異常脂質血症、高トリグリセリド血症およびインシュリン抵抗性よりなる群から選択される請求項25の方法。

【請求項27】

該製薬学的薬剤がPPARアゴニスト、スルホニル尿素剤、非スルホニル尿素分泌促進薬、 α -グルコシダーゼインヒビター、インシュリン抵抗性改善薬、インシュリン分泌促進薬、肝臓グルコース生産低下化合物、インシュリンおよび抗肥満薬よりなる群から選択される請求項26の方法。

【請求項28】

1種もしくはそれ以上の製薬学的薬剤と組み合わせて治療的に有効な量の請求項1の化合物を処置もしくは予防を必要とする患者に投与する段階を含んでなる糖尿病の副因の処置もしくは予防方法。

20

【請求項29】

該製薬学的薬剤がPPARアゴニスト、スルホニル尿素剤、非スルホニル尿素分泌促進薬、 α -グルコシダーゼインヒビター、インシュリン抵抗性改善薬、インシュリン分泌促進薬、肝臓グルコース生産低下化合物、インシュリンおよび抗肥満薬よりなる群から選択される請求項28の方法。

【請求項30】

HMG-CoAレダクターゼインヒビター、ニコチン酸、脂質低下薬、ACATインヒビター、胆汁酸金属イオン封鎖剤、胆汁酸再摂取インヒビター、ミクロソームトリグリセリド輸送インヒビター、フィブリン酸誘導体、 α -遮断薬、ACEインヒビター、カルシウムチャンネル遮断薬、利尿薬、レニンインヒビター、AT-1受容体アンタゴニスト、ET受容体アンタゴニスト、中性エンドペプチダーゼインヒビター、バソペプチダーゼインヒビターおよびナイトレートよりなる群から選択される1種もしくはそれ以上の薬剤と組み合わせて治療的に有効な量の請求項1の化合物を処置を必要とする患者に投与する段階を含んでなる糖尿病、症候群X、糖尿病関連疾患もしくは糖尿病の副因の処置方法。

30

【請求項31】

該糖尿病関連疾患が高血糖症、高インシュリン血症、耐糖能異常、空腹時血糖異常、異常脂質血症、高トリグリセリド血症およびインシュリン抵抗性よりなる群から選択される請求項30の方法。

40

【請求項32】

請求項1の化合物および1種もしくはそれ以上の製薬学的薬剤が単一の製薬学的投与製剤として投与される請求項20~31のいずれか1つの方法。

【請求項33】

治療的に有効な量の請求項1のポリペプチドもしくは請求項10の製薬学的組成物を処置を必要とする患者に投与する段階を含んでなる心臓血管疾患の処置方法。

【請求項34】

該心臓血管疾患がアテローム性動脈硬化症、冠動脈性心疾患、冠動脈疾患および高血圧から選択される請求項33の方法。

50

【請求項 35】

治療的に有効な量の請求項 1 の化合物もしくは請求項 10 の製薬学的組成物を処置を必要とする患者に投与する段階を含んでなる肥満症の処置方法。

【請求項 36】

請求項 1 の化合物もしくは請求項 10 の製薬学的組成物を患者に投与することによりインシュリン分泌の刺激を必要とする患者におけるインシュリン分泌を刺激する方法。

【請求項 37】

糖尿病および糖尿病関連疾患の処置および / もしくは予防のための請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 38】

少なくとも 1 種の製薬学的に許容しうる製薬学的に安全な担体もしくは賦形剤と組み合わせる請求項 1 に記載の少なくとも 1 種の化合物を含有する薬剤。

【請求項 39】

糖尿病および糖尿病関連疾患の処置および / もしくは予防用の薬剤を製造するための請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 40】

糖尿病の処置および / もしくは予防のための請求項 38 に記載の薬剤。

【発明の詳細な説明】

【関連出願】

【0001】

本願は、2004年5月20日に提出された米国仮出願第60/573,066号の利益を請求し、その内容はそれらの全部が引用することにより本明細書に組み込まれる。

【技術分野】

【0002】

本発明は、5 - アニリノ - 4 - ヘテロアリアルピラゾール化合物、製薬学的組成物、ならびに糖尿病および関連疾患を処置する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

糖尿病は、糖尿病患者における上昇した血糖レベルによりとりわけ現れるグルコース代謝障害を特徴とする。根底にある障害により、2つの主要群への糖尿病の分類がもたらされる。1型糖尿病、すなわちインシュリン依存性糖尿病 (IDDM) は、患者がそれらの膵臓においてインシュリンを生産するベータ細胞を欠く場合に起こる。2型糖尿病、すなわちインシュリン非依存性糖尿病 (NIDDM) は、ベータ細胞機能障害およびインシュリン作用の改変を有する患者において起こる。

【0004】

1型糖尿病患者の現在の処置はインシュリンの注射であり、一方、2型糖尿病患者の大部分は、ベータ細胞機能を刺激する薬剤でもしくはインシュリンへの患者の組織感受性を高める薬剤で処置される。2型糖尿病を処置するために現在使用される薬剤には、アルファ - グルコシダーゼインヒビター、インシュリン抵抗性改善薬、インシュリン分泌促進薬およびメトホルミンが含まれる。

【0005】

時間とともに、2型糖尿病患者のほとんど半分は、これらの薬剤へのそれらの応答を失う。食事、運動および経口薬が血糖を適切に制御することができなくなった後にインシュリン処置が行われる。インシュリン処置の欠点は、薬剤注射の必要性、低血糖症の可能性および体重増加である。

【0006】

現在の処置での問題のために、2型糖尿病を処置する新規な治療が必要とされる。特に、正常な (グルコース依存性) インシュリン分泌を保持する新規な処置が必要とされる。そのような新薬は、以下の特性: インシュリン分泌を促進するためのグルコースへの依存性 (すなわち、上昇した血糖の存在下でのみインシュリン分泌を刺激する化合物); 低い

10

20

30

40

50

一次および二次失敗率；ならびに島細胞機能の維持を有するべきである。

【発明の開示】

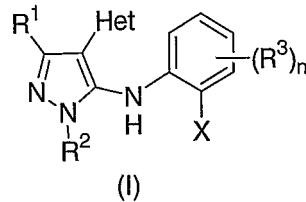
【0007】

[発明の詳細な記述]

本発明は、式(I)

【0008】

【化1】



10

【0009】

[式中、

R^1 はH、場合により($C_1 \sim C_4$)アルコキシ、場合によりハロで置換されていてもよいフェニル、および[トリ($C_1 \sim C_4$)アルキル]シリルよりなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_3 \sim C_6$)アルケニル、($C_3 \sim C_6$)アルキニル、場合により($C_1 \sim C_3$)アルキル、 CF_3 およびハロよりなる群から選択される2個までの置換基で置換されていてもよい($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル、($C_1 \sim C_6$)ハロアルキル、または場合によりハロ、場合により1個の($C_1 \sim C_4$)アルコキシもしくはオキソで置換されていてもよい($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、($C_1 \sim C_3$)ハロアルキル、($C_1 \sim C_3$)ハロアルコキシ、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル、 $NR^4 R^4$ 、シアノおよび($C_1 \sim C_6$)アルキルチオよりなる群から選択される4個までの置換基で置換されていてもよいフェニルであり；

20

Het はチエニル、フリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピラゾリルおよびチアジアゾリルよりなる群から選択されるモノ(mono)複素環基であり、その各々は場合により($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、($C_1 \sim C_6$)ハロアルキル、($C_1 \sim C_6$)アルキルチオ、ハロ、シアノ、および場合により1個の($C_1 \sim C_4$)アルコキシもしくはオキソで置換されていてもよい($C_1 \sim C_6$)アルキルよりなる群から選択される2個までの置換基で置換されていてもよく、あるいは場合により5もしくは6員の飽和したもしくは部分的に飽和した炭素環にまたはN、OおよびSから選択される1~3個のヘテロ原子を含有する5もしくは6員の飽和したもしくは不飽和の複素環に縮合していてもよく、あるいは2-ベンゾチエニル、3-ベンゾチエニル、2-ベンゾフリル、3-ベンゾフリル、2-ベンゾアゾリルおよび2-ベンゾチアゾリルよりなる群から選択される二環式複素環基であり、その各々は場合により($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、($C_1 \sim C_6$)ハロアルキル、($C_1 \sim C_6$)アルキルチオ、ハロ、シアノ、および場合により1個の($C_1 \sim C_4$)アルコキシもしくはオキソで置換されていてもよい($C_1 \sim C_6$)アルキルよりなる群から選択される4個までの置換基で置換されていてもよく；

30

40

R^2 は($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル、($C_2 \sim C_3$)ハロアルキル、場合により、適宜1個の($C_1 \sim C_4$)アルコキシもしくはオキソで置換されていてもよい($C_1 \sim C_6$)アルキル、ハロ、($C_1 \sim C_3$)ハロアルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、($C_1 \sim C_3$)ハロアルコキシ、 $NR^4 R^4$ 、シアノ、($C_1 \sim C_6$)アルキルチオおよび SO_2 ($C_1 \sim C_3$)アルキルよりなる群から選択される4個までの置換基でアリール環上で置換されていてもよいベンジル、または場合により、適宜1個の($C_1 \sim C_4$)アルコキシもしくはオキソで置換されていてもよい($C_1 \sim C_6$)アルキル、ハロ、($C_1 \sim C_3$)ハロアルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、($C_1 \sim C_3$)ハ

50

ロアルコキシ、 NR^4R^4 、シアノ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルチオおよび $\text{SO}_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルキルよりなる群から選択される4個までの置換基で置換されていてもよいフェニルであり；

R^3 は場合により1個の $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ アルコキシもしくはオキソで置換されていてもよい $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルチオ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ ハロアルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ ハロアルコキシ、ハロまたは NR^4R^4 であり；

$n = 0, 1, 2$ もしくは3；

X は CO_2R^4 であり；

R^4 はH、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、場合によりハロ、場合により1個の $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ アルコキシで置換されていてもよい $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルコキシ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ ハロアルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ ハロアルコキシ、シアノおよび $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルチオよりなる群から選択される4個までの置換基でアリアル環上で置換されていてもよいベンジル、もしくは場合により、適宜1個の $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ アルコキシで置換されていてもよい $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、ハロ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ ハロアルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ ハロアルコキシ、シアノおよび $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルチオよりなる群から選択される4個までの置換基で置換されていてもよいフェニルである]

のアニリノピラゾール誘導体もしくはその製薬学的に許容しうる塩を提供する。

【0010】

上記に同定される用語は、全体を通して下記の意味を有する：

「ハロ」という用語は、F、Br、ClおよびIを意味する。

【0011】

「 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルキル」および「 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル」という用語は、それぞれ、約1～約3個のC原子もしくは約1～約6個のC原子を有する線状もしくは分岐した飽和炭化水素基を意味する。そのような基には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシルなどが包含されるがこれらに限定されるものではない。

【0012】

「 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_6)$ アルケニル」という用語は、二重結合および約3～約6個の炭素原子を含有する線状もしくは分岐した不飽和炭化水素基を意味する。二重結合は、鎖における任意の2個の利用可能な炭素原子間であることができる。そのような基には、アリル、イソプロペニル、2-ブテニル、2-エチル-2-ブテニル、1-ヘキセニルなどが包含されるがこれらに限定されるものではない。

【0013】

「 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_6)$ アルキニル」という用語は、三重結合および約3～約6個の炭素原子を含有する線状もしくは分岐した不飽和炭化水素基を意味する。三重結合は、鎖における任意の2個の利用可能な炭素原子間であることができる。そのような基には、プロパルギル、2-ブチニル、1-メチル-2-ブチニル、3-ヘキシニルなどが包含されるがこれらに限定されるものではない。

【0014】

「 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_6)$ シクロアルキル」という用語には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが包含されるがこれらに限定されるものではない。

【0015】

「 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルコキシ」、「 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ アルコキシ」および「 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシ」という用語は、それぞれ、約1～約3個のC原子、約1～約4個のC原子もしくは約1～約6個のC原子を有する線状もしくは分岐した飽和炭化水素基を意味し、該基はO原子に結合している。O原子は、それを介してアルコキシ置換基が分子の残りの部分に結合している原子である。そのような基には、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが包含されるがこ

10

20

30

40

50

れらに限定されるものではない。

【0016】

「(C₁ ~ C₃)ハロアルコキシ」という用語は、ハロゲン原子でC上で置換された(C₁ ~ C₃)アルコキシ基を意味する。そのような基には、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、2-クロロエトキシ、3-クロロプロポキシ、1-フルオロ-2,2-ジクロロエトキシなどが包含されるがこれらに限定されるものではない。

【0017】

「(C₁ ~ C₃)ハロアルキル」、「(C₂ ~ C₃)ハロアルキル」および「(C₁ ~ C₆)ハロアルキル」という用語は、ハロゲン原子でC上で置換された(C₁ ~ C₃)アルキル基、(C₂ ~ C₃)アルキル基もしくは(C₁ ~ C₆)アルキル基を意味する。そのような基には、トリフルオロメチル、ジフルオロエチル、1-フルオロ-2,2-ジクロロエチル、3-クロロプロピル、4-プロモヘキシルなどが包含されるがこれらに限定されるものではない。

10

【0018】

「トリ(C₁ ~ C₄)アルキルシリル」という用語は、3個の(C₁ ~ C₄)アルキル置換基を保有するSi基を意味し、各置換基は独立して選択される。Si原子は、それを介して該基が分子の残りの部分に結合している原子である。そのような基には、トリメチルシリル、tert-ブチル-ジメチルシリルなどが包含されるがこれらに限定されるものではない。

20

【0019】

式「NR⁴R⁴」は、N原子に結合している2個の可能なR⁴基の各々が、それらが同じであり得るかもしくはそれらが異なり得るようにもう一方から独立して選択されることを意味する。

【0020】

「(C₁ ~ C₆)アルキルチオ」という用語は、それぞれ、約1 ~ 約6個のC原子を有する線状もしくは分岐した飽和炭化水素基を意味し、該基はS原子に結合している。S原子は、それを介してアルキルチオ置換基が分子の残りの部分に結合している原子である。そのような基には、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオなどが包含されるがこれらに限定されるものではない。

30

【0021】

「SO₂(C₁ ~ C₃)アルキル」という用語は、約1 ~ 約3個のC原子を有する線状もしくは分岐した飽和炭化水素基を意味し、該基はSO₂基のS原子に結合している。SO₂基のS原子は、それを介してSO₂(C₁ ~ C₃)アルキル置換基が分子の残りの部分に結合している原子である。そのような基には、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニルおよびイソプロピルスルホニルなどが包含されるがこれらに限定されるものではない。

【0022】

「モノもしくは二環式芳香族複素環基」という用語は、5員の単環式芳香族複素環、または5員の芳香族複素環が6員の芳香族複素環もしくはフェニル環に縮合している二環式環を意味する。環からの連結結合は、5員の芳香族複素環の任意の利用可能な位置に結合している。

40

【0023】

「場合により置換されていてもよい」という用語は、そのように改変される部分が0個 ~ 少なくとも最高数までの示される置換基を有し得ることを意味する。各置換基は、該置換が化学的に可能でありそして化学的に安定である限り、そのように改変される部分上の任意のH原子を置換することができる。任意の部分上に2個もしくはそれ以上の置換基がある場合、各置換基は任意の他の置換基とは独立に選択され、従って、同じであるかもしくは異なることができる。

【0024】

50

新規化合物の代替形態

また本発明の化合物に包含されるのは、(a)その立体異性体、(b)その製薬学的に許容しうる塩、(c)その互変異性体、(d)その保護された酸および共役酸、ならびに(e)そのプロドラッグである。

【0025】

これらの化合物の立体異性体には、鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ混合物およびその組み合わせを包含することができるがこれらに限定されるものではない。そのような立体異性体は、鏡像異性体の出発物質を反応させることにより、もしくは本発明の化合物の異性体を分離することにより、通常の技術を用いて製造しそして分離することができる。異性体には、幾何異性体を包含することができる。幾何異性体の例には、二重結合でのシス異性体もしくはトランス異性体が包含されるがこれらに限定されるものではない。他の異性体は、本発明の化合物の中に意図される。これらの異性体は、純粋形態でもしくは上記のインヒビターの他の異性体と混合して用いることができる。

10

【0026】

本発明の化合物の製薬学的に許容しうる塩には、アルカリ金属塩を形成するかまたは遊離酸もしくは遊離塩基の付加塩を形成するために一般に用いられる塩が包含される。塩の性質は重要ではなく、ただし、それは製薬学的に許容しうる。適当な製薬学的に許容しうる酸付加塩は、無機酸からもしくは有機酸から製造することができる。そのような無機酸の例は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸およびリン酸である。適切な有機酸は、有機酸の脂肪族、脂環式、芳香族、複素環式、カルボン酸およびスルホン酸類から選択することができる。有機酸の有機およびスルホン酸類の例には、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル酸、サリチル酸、4-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸(embonic)(パモン酸)、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、ステアリン酸、アルギン酸(algenic)、N-ヒドロキシ酪酸、サリチル酸、ガラクトール酸およびガラクトン酸、ならびにその組み合わせが包含されるがこれらに限定されるものではない。

20

30

【0027】

本発明の化合物の互変異性体は、本発明により包含される。従って、例えば、カルボニルにはそのヒドロキシ互変異性体が包含される。

【0028】

保護された酸には、エステル、ヒドロキシアミノ誘導体、アミドおよびスルホンアミドが包含されるがこれらに限定されるものではない。

【0029】

本発明には、プロドラッグおよびプロドラッグの塩が包含される。プロドラッグの形成は、親化合物の特性を高めるために当該技術分野において周知であり；そのような特性には、溶解性、吸収、生体安定性および放出時間が包含される(例えば、引用することにより本明細書に組み込まれる、“Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery Systems”(第6版), Ansel et al. 編集, Williams & Wilkins 出版, 27-29頁(1995)を参照)。一般に用いられるプロドラッグは、主要な薬剤生体内変換反応を利用するように設計され、そしてまた本発明の範囲内と考えられる。主要な薬剤生体内変換反応には、N-脱アルキル化、O-脱アルキル化、脂肪族ヒドロキシル化、芳香族ヒドロキシル化、N-酸化、S-酸化、脱アミノ化、加水分解反応、グルクロン酸化、硫酸化およびアセチル化が包含される(例えば、引用することにより本明細書に組み込まれる、Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics(第9版), 編集者Molino et al

40

50

., McGraw-Hill 出版, 11-13 頁, (1996) を参照)。

【0030】

当該技術分野における通常の技量の有機化学者により利用される略語の包括的リストは、Journal of Organic Chemistry の各巻の第 1 号に表示され；このリストは、典型的に、Standard List of Abbreviations という題の表に提示される。該リストに含まれる略語および当該技術分野における通常の技量の有機化学者により利用される全ての略語は、引用することにより本明細書に組み込まれる。

【0031】

本発明の目的のために、化学元素は元素周期表 (Periodic Table of the Elements), CAS バージョン, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87 に従って同定される。

【0032】

一般的な製造方法

一般に、本発明において使用する化合物は、市販されているかもしくは日常的な通常の化学的方法に従って製造可能である出発物質を用いて、当該技術分野において既知である標準的な技術により、それと同様の既知の方法により、そして/もしくは本明細書に記述する方法により製造することができる。さらに、2003 年 11 月 21 日に出願された米国特許出願第 10/719,485 号に記述されている製造方法は、引用することにより本明細書に組み込まれる。以下の製造方法は、本発明の化合物の合成において読者を補助するために提示される。

【0033】

例えば、反応スキーム 1 において説明されるように、式 (II) のアミノピラゾールを米国特許出願第 10/719,485 号に記述されているようなウルマンもしくはブッフバルト条件下で式 (III) の置換されたアニリンにカップリングして式 (IV) のアミノピラゾールを生成せしめる。この化合物を不活性溶媒中で酢酸もしくは NBS においてハロゲン化して (例えば臭素で) 式 (V) のプロモピラゾール中間体を生成せしめる。式 (VI) のヘテロアリアルボロン酸誘導体と (V) とのパラジウム触媒カップリング反応により X が CO₂H 以外である式 (Ia) の本発明の化合物を生成せしめる。(Ia) の加水分解工程により X が CO₂H である式 (Ib) の本発明の残りの化合物を生成せしめる。

【0034】

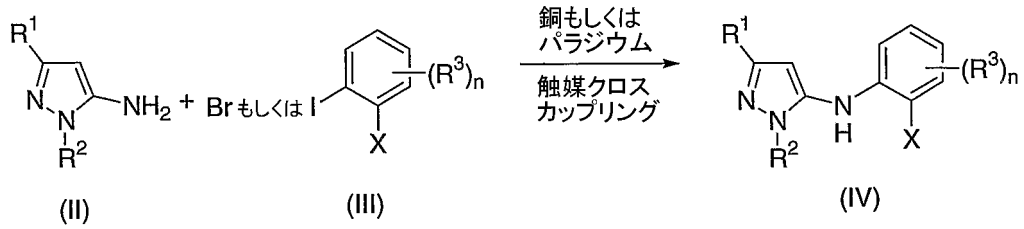
10

20

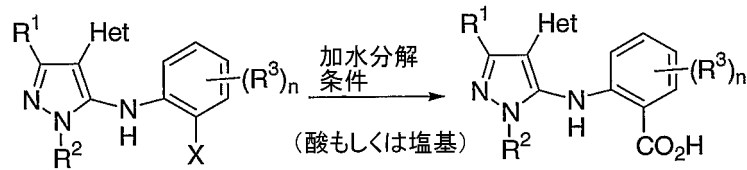
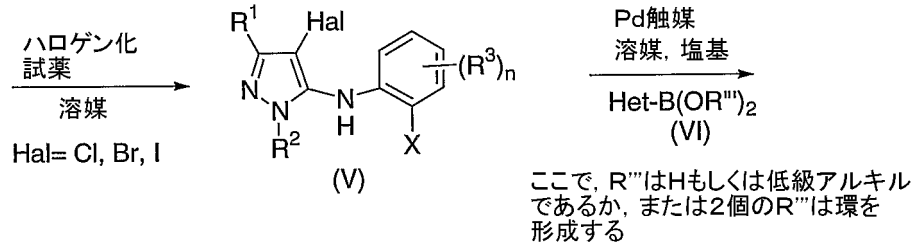
30

【化2】

反応スキーム1



10



20

X = CO₂R⁴ so that R⁴ is not H

【0035】

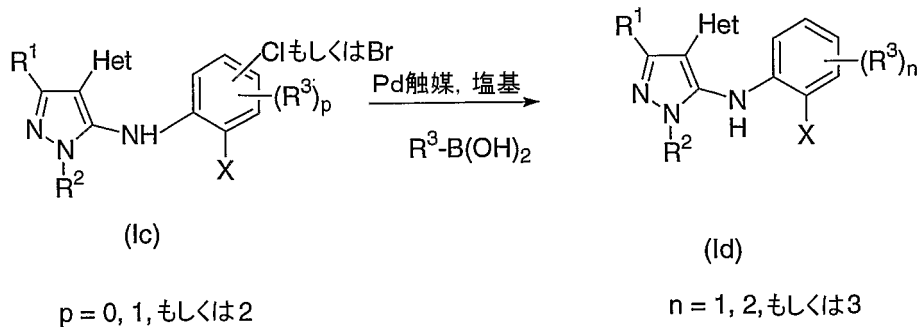
R³ substituent of one of the aryl or heteroaryl groups of the other compounds of the present invention, formula (Id) (elaboration) is, as explained in reaction scheme 2, manufactured by Suzuki-Miyaura cross-coupling chemistry from formula (Ic) compounds where one of the R³ groups is Cl or Br.

30

【0036】

【化3】

反応スキーム2



40

【0037】

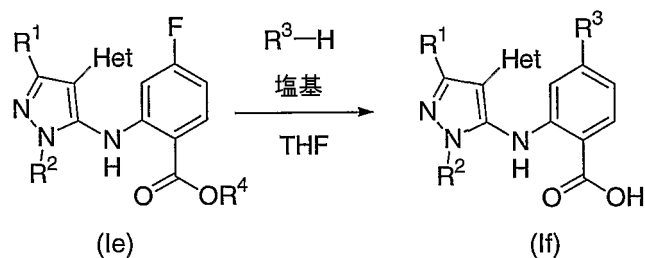
R³ substituent of one of the NR⁴ or imidazole-1-yl groups of the other compounds of the present invention, formula (Ie) is, as explained in reaction scheme 3, manufactured by nucleophilic aromatic substitution of formula (Ic) compounds.

50

【 0 0 3 8 】

【 化 4 】

反応スキーム3

R³=NR⁴R⁴もしくはイミダゾール-1-イル

10

【 0 0 3 9 】

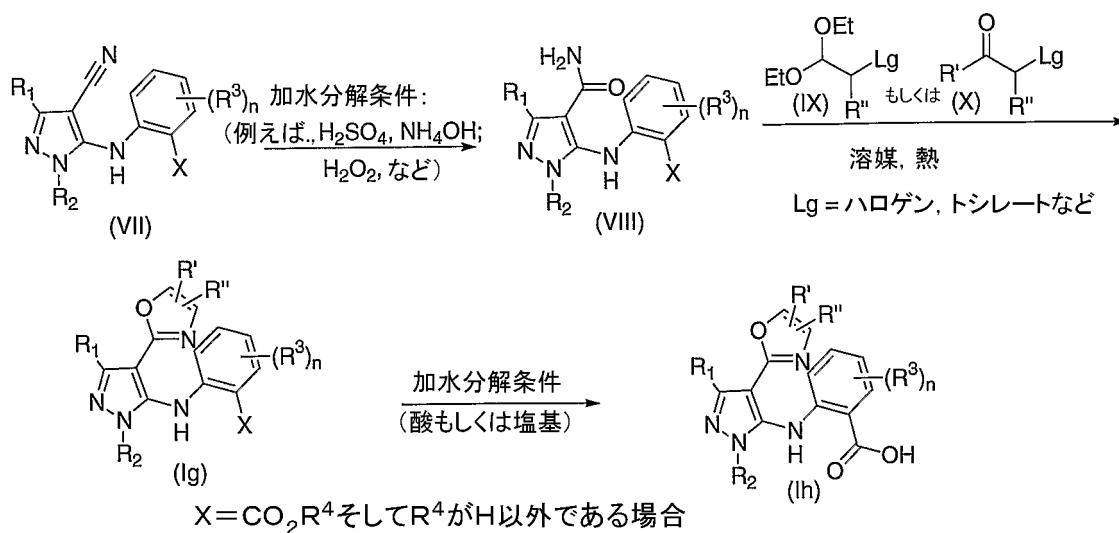
H e t がオキサゾリル基である本発明の化合物、式 (I g 、 I h) は、式 (V I I) の化合物から製造することができる。加水分解条件を用いる C - 4 ニトリルの転化により、対応するアミド式 (V I I) を生成せしめる。適切な求電子試薬 (例えば、式 (I X) および (X)) とのその後の縮合により X が C O ₂ H 以外である式 (I g) の化合物を生成せしめる。(I g) の加水分解工程により X が C O ₂ H である式 (I h) の本発明の残りの化合物を生成せしめる。

20

【 0 0 4 0 】

【 化 5 】

反応スキーム4



30

【 0 0 4 1 】

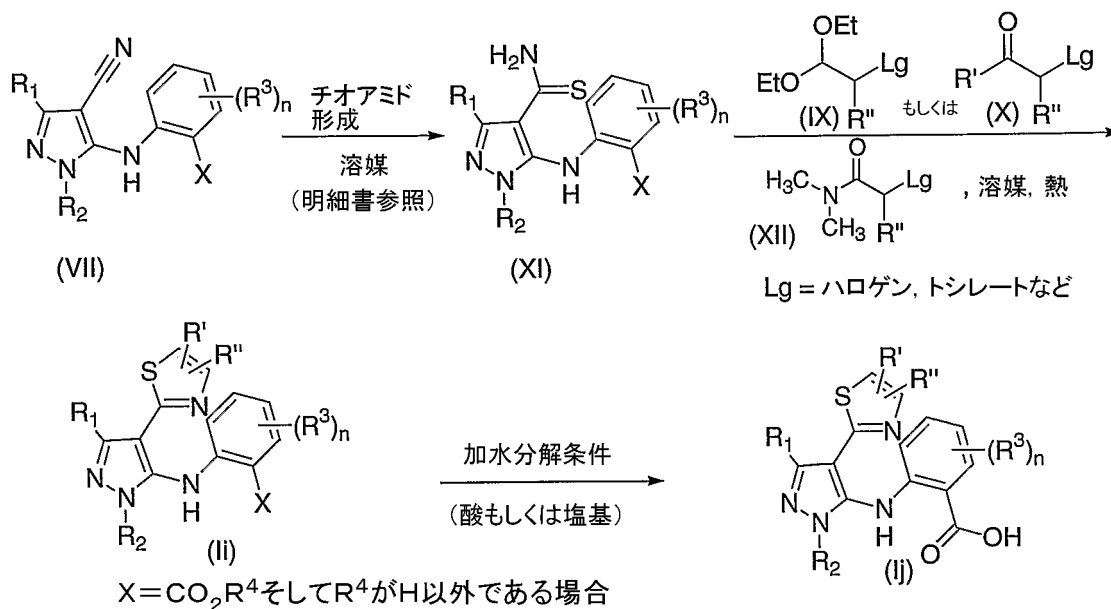
H e t がチアゾリル基である本発明の化合物、式 (I i 、 I j) は、式 (V I I) の化合物から製造することができる。適当な試薬 (例えば、H₂S、ローソン試薬 (L a w e s s o w n ' s) 、ジチオホスフェート) を用いる対応するチオアミドへのニトリル基の転化。適切な求電子試薬 (例えば、式 (I X) 、 (X) および (X I I)) とのその後の縮合により X が C O ₂ H 以外である式 (I i) の化合物を生成せしめる。(I i) の加水分解工程により X が C O ₂ H である式 (I j) の本発明の残りの化合物を生成せしめる。

40

【 0 0 4 2 】

【化6】

反応スキーム5



10

20

30

40

50

【0043】

中間体の合成

中間体は市販されているか、または当該技術分野において既知である標準方法によりして / もしくは 2003年11月21日に 出願された米国特許出願第 10 / 719, 485号に記述されているような方法の1つと同様にして製造される。

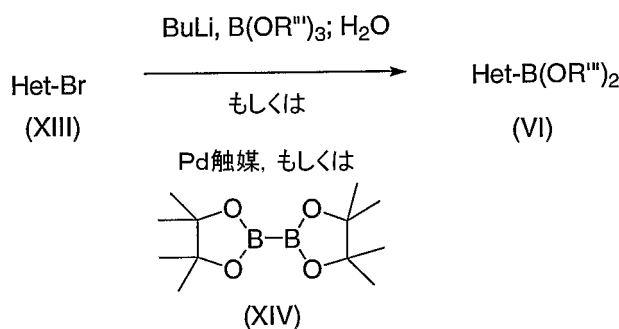
【0044】

反応スキーム1において使用する複素環式ボロン酸誘導体の製造を反応スキーム6において説明する。式(XIII)のプロモもしくはヨード置換された複素環を有機リチウムで処理することができ、そして得られるリチオ化中間体を式(R''O)₃Bのボロネートと反応させて式(VI)の所望の複素環式ボロン酸誘導体を生成せしめる。あるいはまた、(XIII)へのピナコールボラン(XIV)のパラジウム触媒カップリングにより対応する式(VI)化合物を生成せしめる。

【0045】

【化7】

反応スキーム6



ここでR'''はHもしくは低級アルキルであるか
または
2個のR'''は環を形成する

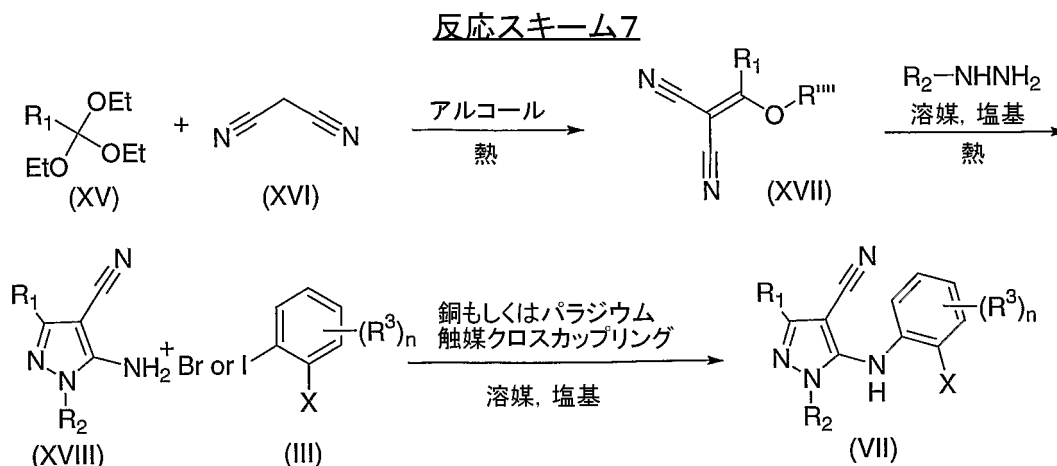
【0046】

4-シアノピラゾール(反応スキーム4および5において使用する)の製造は、以下に明らかにする反応順序(反応スキーム7)によって成し遂げることができる。マロノニト

リル (malonitrile) (XVI) とオルトエステル (XV) との縮合により化合物 (XVII) を生成せしめ、それを今度は置換されたヒドラゾンと縮合してアミノピラゾール (XVIII) を生成せしめることができる。ハロゲン化アリール (III) とのその後のパラジウムもしくは銅媒介クロスカップリングにより所望の中間体 (VII) を生成せしめる。

【0047】

【化8】



10

20

【0048】

本発明には、プロドラッグおよびプロドラッグの塩が包含される。プロドラッグの形成は、親化合物の特性を高めるために当該技術分野において周知であり；そのような特性には、溶解性、吸収、生体安定性および放出時間が包含される（例えば、引用することにより本明細書に組み込まれる、“Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery Systems”（第6版），Ansel et al. 編集，Williams & Wilkins 出版，27 - 29 頁（1995）を参照）。一般に用いられるプロドラッグは、主要な薬剤生体内変換反応を利用するように設計され、そしてまた本発明の範囲内と考えられる。主要な薬剤生体内変換反応には、N - 脱アルキル化、O - 脱アルキル化、脂肪族ヒドロキシル化、芳香族ヒドロキシル化、N - 酸化、S - 酸化、脱アミノ化、加水分解反応、グルクロン酸化、硫酸化およびアセチル化が包含される（例えば、引用することにより本明細書に組み込まれる、Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics（第9版），編集者Molinoff et al.，McGraw - Hill 出版，11 - 13 頁，（1996）を参照）。

30

【0049】

本明細書に同定される化合物の塩は、THFのような適当な溶媒において無水HClでの遊離塩基の処理により製造される、塩酸塩として化合物を単離することにより得ることができる。一般に、本発明の化合物の所望の塩は、当該技術分野において周知である手段により化合物の最終単離および精製中に *in situ* で製造することができ；または所望の塩は、適当な有機もしくは無機酸とその遊離塩基形態の精製された化合物を別個に反応させそしてこのようにして形成される塩を単離することにより製造することができる。これらの方法は慣習的であり、そして当業者に容易に明らかである。

40

【0050】

さらに、本発明の化合物上の感受性もしくは反応性基は、上記の反応のいずれかの間保護されそして脱保護される必要があり得る。一般に保護基は、当該技術分野において周知である常法により付加しそして取り除くことができる（例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis; Wiley: New York, (1999) を参照）。

【0051】

50

当該技術分野における通常の技量の有機化学者により利用される略語の包括的リストは、Journal of Organic Chemistryの各巻の第1号に表示され；このリストは、典型的に、Standard List of Abbreviationsという題の表に提示される。該リストに含まれる略語および当該技術分野における通常の技量の有機化学者により利用される全ての略語は、引用することにより本明細書に組み込まれる。

【0052】

本発明の目的のために、化学元素は元素周期表 (Periodic Table of the Elements), CASバージョン, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986 - 87に従って同定される。 10

略語および頭字語

以下の略語を本開示を通して使用する場合、それらは下記の意味を有する：

【0053】

【表 1】

abs	無水	
Ac	アセチル	
AcOH	酢酸	
amu	原子質量単位	
aq	水性	
BINAP	2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル	
Bn	ベンジル	10
Boc	t-ブトキシカルボニル	
BTMAICl ₂	ジクロロヨウ素酸ベンジルトリメチルアンモニウム	
Bu	ブチル	
CDCl ₃	重クロロホルム	
CDI	カルボニルジイミダゾール	
Celite [®]	珪藻土濾過剤の商標、Celite Corporationの登録商標	
CI-MS	化学イオン化質量分析	20
conc	濃	
d	ダブルット	
DCM	ジクロロメタン	
dd	ダブルットのダブルット(doublet of doublet)	
ddd	ダブルットのダブルットのダブルット(doublet of doublet of doublet)	
DMAP	4-(N, N-ジメチル)アミノピリジン	30
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DMSO-d ₆	ジメチルスルホキシド-d ₆	
DOWEX [®] 66	ダウエックス水酸化物、弱塩基性陰イオン、マクロ多孔性、25~50メッシュ	
dppf	1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	
EDCI	1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩	40
EI	電子衝撃イオン化	
EI-MS	電子衝撃-質量分析	
equiv	当量	
ES-MS	エレクトロスプレー質量分析	
Et	エチル	

【表 2】

Et ₂ O	ジエチルエーテル	
Et ₃ N	トリエチルアミン	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
g	グラム	
GC-MS	ガスクロマトグラフィー-質量分析	
h	時間	10
Hex	ヘキサン	
¹ H NMR	プロトン核磁気共鳴	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
HPLC ES-MS	高速液体クロマトグラフィー-エレクトロスプレー質量分析	
KOtBu	カリウムtert-ブトキシド	
L	リットル	
LC-MS	液体クロマトグラフィー/質量分析	20
LDA	リチウムジイソプロピルアミド	
Lg	脱離基(例えば、Cl、Br、I、トシレート、メシレート、トリフレート)	
m	マルチプレット	
M	モル	
mL	ミリリットル	
m/z	質量/電荷	
Me	メチル	30
MeCN	アセトニトリル	
MeOH	メタノール	
mg	ミリグラム	
MHz	メガヘルツ	
min	分	
mmol	ミリモル	
mol	モル	40
mp	融点	
MS	質量分析	
N	規定	
NaOAc	酢酸ナトリウム	
NBS	N-ブロモスクシンイミド	
NIS	N-ヨードスクシンイミド	

【表 3】

NMM	4-メチルモルホリン	
NMR	核磁気共鳴	
Pd ₂ (dba) ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)	
Pd(OAc) ₂	酢酸パラジウム	
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)	
Pd/C	炭素上パラジウム	
Pd(dppf)Cl ₂	[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)	10
Ph	フェニル	
ppm	百万分の一	
Pr	プロピル	
psi	平方インチ当たりのポンド	
q	カルテット	
qt	クインテット	20
rt	室温	
RT	保持時間(HPLC)	
s	シングレット	
satd	飽和	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
TLC	薄層クロマトグラフィー	30
TMS	テトラメチルシラン	
v/v	単位体積当たりの体積	
vol	体積	
w/w	単位重量当たりの重量	

【0056】

一般的な実験方法

空気および湿気に敏感な液体および溶液は、シリンジもしくはカニユーレを介して移し、そしてゴム栓を通して反応溶液に導入した。商業用グレード試薬および溶媒は、さらに精製せずに使用した。「減圧下で濃縮」という用語は、約15 mmのHgでのBuchiro-rotaryエバポレーターの使用をさす。全ての温度は、摂氏温度()で補正されずに報告される。薄層クロマトグラフィー(TLC)は、EM Scienceプレコート裏ガラス(precoated glass-backed)シリカゲル60 A F-254 250 μmプレート上で行った。カラムクロマトグラフィー(フラッシュクロマトグラフィー)は、32~63ミクロン、60 A、シリカゲルプレパックカートリッジを用いてBiotaシステム上で行った。分取逆相HPLCクロマトグラフィーを用いる精製は、典型的にYMCプロ-C18 AS-342(150 x 20 mm I.D.)カラムを用いて、Gilson 215システムを使用して行った。典型的に、使用する移動相はH₂O(A)とMeCN(B)の混合物であった。水は、0.1% TFAと混合す

るかもしくはしないことが可能であった。典型的な勾配は、以下のとおりであった：

【 0 0 5 7 】

【 表 4 】

時間 [分]	A:%	B:%	流速 [mL/分]
0.50	90.0	10.0	1.0
11.00	0.0	100.0	1.0
14.00	0.0	100.0	1.0
15.02	100.0	0.0	1.0

10

【 0 0 5 8 】

電子衝撃質量スペクトル (E I - M S) は、 J & W D B - 5 カラム (0 . 2 5 μ M コーティング ; 3 0 m × 0 . 2 5 m m) を有するヒューレットパッカーード 5 8 9 0 ガスクロマトグラフを備えたヒューレットパッカーード 5 9 8 9 A 質量分析計で得られた。イオン源は 2 5 0 で維持し、そしてスペクトルはスキャン当たり 2 秒で 5 0 ~ 8 0 0 a m u をスキャンした。

20

【 0 0 5 9 】

高速液体クロマトグラフィー - エレクトロスプレー質量スペクトル (L C - M S) は、以下のいずれかを用いて得られた：

(A) クォータナリポンプ、 2 5 4 n m に設定した可変波長検出器、 Y M C プロ C - 1 8 カラム (2 × 2 3 m m 、 1 2 0 Å) 、 およびエレクトロスプレーイオン化を有する F i n n i g a n L C Q イオントラップ質量分析計を備えたヒューレット - パッカーード 1 1 0 0 H P L C 。 スペクトルは、供給源におけるイオンの数に従って可変イオン時間を用いて 1 2 0 ~ 1 2 0 0 a m u をスキャンした。溶離剤は、 A : 0 . 0 2 % の T F A を有する水中 2 % のアセトニトリル、および B : 0 . 0 1 8 % の T F A を有するアセトニトリル中 2 % の水であった。 1 . 0 m L / 分の流速で 3 . 5 分にわたる 1 0 % ~ 9 5 % B の勾配溶出を 0 . 5 分の初期保持および 0 . 5 分の 9 5 % B での最終保持とともに用いた。全実行時間は、 6 . 5 分であった。

30

もしくは

(B) 2 台のギルソン 3 0 6 ポンプ、ギルソン 2 1 5 オートサンプラー、ギルソンダイオードレイ検出器、 Y M C プロ C - 1 8 カラム (2 × 2 3 m m 、 1 2 0 Å) 、 および z - スプレーエレクトロスプレーイオン化を有する M i c r o m a s s L C Z 単一四重極質量分析計を備えたギルソン H P L C システム。スペクトルは、 1 . 5 秒にわたって 1 2 0 ~ 8 0 0 a m u をスキャンした。 E L S D (蒸発光散乱検出器) データもまた、アナログチャンネルとして得た。溶離剤は、 A : 0 . 0 2 % の T F A を有する水中 2 % のアセトニトリル、および B : 0 . 0 1 8 % の T F A を有するアセトニトリル中 2 % の水であった。 1 . 5 m L / 分の流速で 3 . 5 分にわたる 1 0 % ~ 9 0 % B の勾配溶出を 0 . 5 分の初期保持および 0 . 5 分の 9 0 % B での最終保持とともに用いた。全実行時間は、 4 . 8 分であった。余分の切り替え弁をカラム切り替えおよび再生に使用した。

40

【 0 0 6 0 】

通常の一次元 N M R 分光法を 3 0 0 / 4 0 0 M H z バリアンマーキュリー - プラス分光計上で行った。サンプルを C a m b r i d g e I s o t o p e L a b s から入手した重水素化溶媒に溶解し、そして 5 m m I D W i l m a d N M R チューブに移した。スペクトルは、 2 9 3 K で得た。化学シフトは p p m スケールで記録し、そして ¹ H スペクトルでは D M S O - d ₆ の 2 . 4 9 p p m 、 C D ₃ C N の 1 . 9 3 p p m 、 C D ₃ O D の 3 . 3 0 p p m 、 C D ₂ C l ₂ の 5 . 3 2 p p m および C D C l ₃ の 7 . 2 6 p p m 、

50

そして¹³CスペクトルではDMSO-d₆の39.5ppm、CD₃CNの1.3ppm、CD₃ODの49.0ppm、CD₂Cl₂の53.8ppmおよびCDCl₃の77.0ppmのような適切な溶媒シグナルを基準とした。

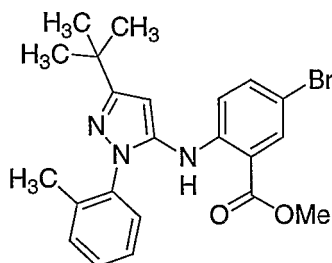
中間体の製造

中間体 A

5 - プロモ - 2 - { [3 - tert - ブチル - 1 - (2 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] アミノ } 安息香酸メチルの製造

【0061】

【化9】



10

【0062】

乾燥した25mLのフラスコに3-tert-ブチル-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-アミン(220mg、0.96mmol)、2,5-ジブromo安息香酸メチル(235mg、0.80mmol)、Pd₂(dba)₃(36.6mg、0.04mmol)、BINAP(49.8mg、0.08mmol)およびCs₂CO₃(365mg、1.12mmol)を導入した。フラスコを脱気し、続いてトルエン(1mL)を加え、そして次に混合物を110℃に20h加熱した。混合物をrtに冷却し、そして酢酸エチルで希釈した。固体を濾過して分離し、そして溶媒を減圧下で除いた。残留物をメタノール/THF(4:1、v/v)に再溶解し、そしてC₈-シリカプラグを通して濾過した。水中10%~90%のアセトニトリルの勾配溶出を用いるHPLC精製により110mg(31%)の表題化合物を生成せしめた。¹H NMR(300MHz, CD₂Cl₂) 9.21(s, 1H), 7.41(d, 1H), 7.20-7.30(m, 5H), 7.10(d, 1H), 6.09(s, 1H), 3.72(s, 3H), 2.04(s, 3H), 1.30(s, 9H)。ES-MS m/z 444.1(MH⁺); HPLC RT(min) 4.30。

20

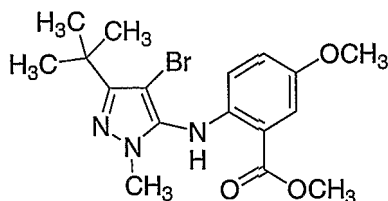
30

中間体 B

2 - [(4 - プロモ - 3 - tert - ブチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アミノ] - 5 - メトキシ安息香酸メチルの製造

【0063】

【化10】



40

【0064】

酢酸(27mL)中の2-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ)-5-メトキシ安息香酸メチルエステル(1.34g、4.22mmol)の溶液に酢酸(5mL)中のBr₂(6.74g、4.22mmol)の溶液を滴下して加えた。反応物を5分間攪拌し、そして次に水(100mL)を加えた。水相をEtOAcで抽出し、そして合わせた有機層を水で、そして次にNaHCO₃(10%水溶液、10回)で洗浄した。次に、有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、そして減

50

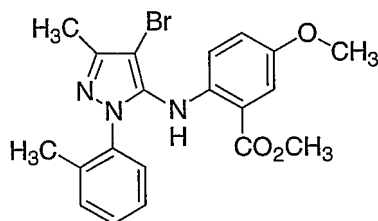
圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（溶離剤：ヘキサン中5～10%のEtOAc）により精製して表題化合物を薄黄色の固体（1.49g、89%）として生成せしめた。¹H NMR（400MHz, CDCl₃） 1.40（s, 9H）, 3.66（s, 3H）, 3.78（s, 3H）, 4.05（s, 3H）, 6.32（d, 1H）, 7.06（dd, 1H）, 7.48（d, 1H）。

中間体 C

2 - { [4 - ブロモ - 3 - メチル - 1 - (2 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] アミノ } - 5 - メトキシ安息香酸メチルの製造

【 0 0 6 5 】

【 化 1 1 】



10

【 0 0 6 6 】

AcOH（20mL）中の5-メトキシ-2-{{[3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ}安息香酸メチル（1.4g、3.87mmol）の溶液に618mg（3.87mmol）のBr₂を加えた。反応物をrtで3h攪拌し、そして次に水を加えた。沈殿物を濾過により集め、そして次にEtOAcに再溶解した。溶液をNaHCO₃（10%水溶液）そして水で順次洗浄した。有機相を乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離剤：ヘキサン中5～10%のEtOAc）により精製して表題化合物（1.2g、72%）を黄色の固体として生成せしめた。¹H NMR（400MHz, アセトン-d₆） 2.16（s, 3H）, 2.29（s, 3H）, 3.74（s, 3H）, 3.84（s, 3H）, 6.62（d, 1H）, 7.06（dd, 1H）, 7.21 - 7.25（m, 1H）, 7.28 - 7.32（m, 3H）, 7.35（d, 1H）。

20

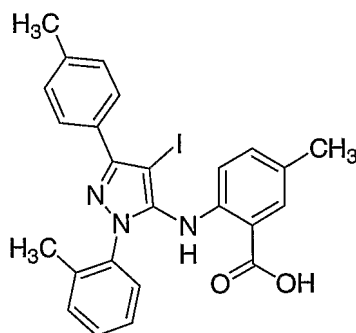
30

中間体 D

2 - { [4 - ヨード - 1 - (2 - メチルフェニル) - 3 - (4 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] アミノ } - 5 - メチル安息香酸の製造

【 0 0 6 7 】

【 化 1 2 】



40

【 0 0 6 8 】

AcOH / DCM（1 : 1、v / v）（2mL）中の5-メチル-2-{{[1-(2-メチルフェニル)-3-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ}安息香酸（49.5mg、0.13mmol）の溶液にDCM（1mL）中のNIS（28mg、0.13mmol）の溶液を加えた。反応物をrtで3h攪拌した。反応混合

50

物に水(1 mL)を加えた。水層をDCM(2 mL)で抽出し、そして合わせた有機層を10%亜硫酸ナトリウム水溶液そしてブラインで順次洗浄し、そして次に減圧下で濃縮した。粗生成物を水中30%~95%のアセトニトリルの勾配溶出で分取HPLC精製に供して9.1 mg(14%)の表題化合物を生成せしめた。¹H NMR(300 MHz, CD₂Cl₂) 8.88(s, 1H), 7.85(d, 2H), 7.74(s, 1H), 7.18-7.32(m, 7H), 6.58(d, 1H), 2.41(s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.21(s, 3H)。ES-MS m/z 524.1(MH⁺); HPLC RT(min) 4.35。

【0069】

本発明の特定の実施例

上記の一般法およびそれらと同様の方法を用いることにより、本発明の化合物を製造することができる。以下の特定の実施例は、本明細書に記述される本発明をさらに説明するために提示されるが、決して本発明の範囲を限定すると解釈されるべきではない。

本発明の化合物の製造

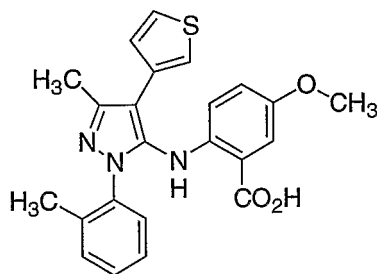
[実施例1]

【0070】

5-メトキシ-2-{[3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-4-(3-チエニル)]-1H-ピラゾール-5-イル}アミノ}安息香酸の製造

【0071】

【化13】



【0072】

2.5 mLのDMF中の2-{[4-ブromo-3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ}-5-メトキシ安息香酸メチル(中間体C、100 mg、0.23 mmol)、3-チオフェンボロン酸(118 mg、0.93 mmol)、Pd(PPh₃)₄(16 mg、1.16 mmol)およびNa₂CO₃(0.58 mL、水中2 Mの溶液)の混合物にN₂の気流(flow)を15分間通した。クリンプトップ(crimp top)を有するEmrysTM Processバイアル(サイズM)に混合物を密封し、そしてマイクロ波反応装置(EmrysTM オプチマイザー)において150 で15分間加熱した。反応混合物をrtに冷却し、そして濾過した。濾液を濃縮し、そして残留物をTHF(2 mL)、MeOH(1 mL)および水(2 mL)の混合物に溶解した。LiOH(55 mg)を加え、そして混合物を50 で2 h、そして次にrtで16 h攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、そして残留物を分取HPLCにより精製した。所望の画分を減圧下で濃縮し、そして残留物をNH₄Cl(水における飽和溶液)で処理し、そしてCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤:ヘキサン中50~100%の酢酸エチル)によりさらに精製して表題生成物(23.3 mg、23%)を生成せしめた。¹H NMR(400 MHz, アセトン-d₆) 2.19(s, 3H), 2.48(s, 3H), 3.70(s, 3H), 6.49(d, 1H), 6.89(dd, 1H), 7.19-7.21(m, 1H), 7.26-7.30(m, 4H), 7.35(d, 1H), 7.39-7.41(m, 2H)。ES-MS m/z 420.2(MH⁺); HPLC RT(min) 3.40。

[実施例2]

10

20

30

40

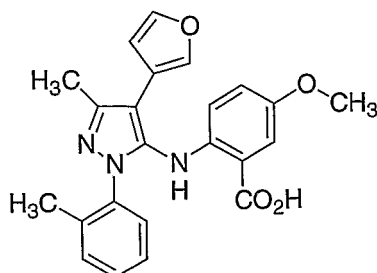
50

【0073】

2 - { [4 - (3 - フリル) - 3 - メチル - 1 - (2 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] アミノ } - 5 - メトキシ安息香酸の製造

【0074】

【化14】



10

【0075】

2.5 mL の DMF 中の 2 - { [4 - ブロモ - 3 - メチル - 1 - (2 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] アミノ } - 5 - メトキシ安息香酸メチル (中間体 C 、 100 mg 、 0.23 mmol) 、 3 - フランボロン酸 (104 mg 、 0.93 mmol) 、 Pd (PPh₃)₄ (16 mg 、 1.16 mmol) および Na₂CO₃ (0.58 mL 、 水中 2 M の溶液) の混合物に N₂ のフローを 15 分間通した。圧着トップを有する EmrysTM Process バイアル (サイズ M) に混合物を密封し、そしてマイクロ波反応装置 (EmrysTM オブチマイザー) において 150 で 15 分間加熱した。反応混合物を rt に冷却し、そして濾過した。濾液を濃縮し、そして残留物を THF (2 mL) 、 MeOH (1 mL) および水 (2 mL) の混合物に溶解した。LiOH (55 mg) を加え、そして混合物を 50 で 2 h 、そして次に rt で 16 h 攪拌した。次に、反応混合物を減圧下で濃縮し、そして残留物を分取 HPLC により精製した。所望の画分を減圧下で濃縮し、そして残留物を NH₄Cl (水における飽和溶液) で処理し、そして CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄) 、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離剤 : ヘキサン中 50 ~ 100 % の酢酸エチル) によりさらに精製して表題生成物 (6.4 mg 、 6.8 %) を生成せしめた。¹H NMR (400 MHz , アセトン - d₆) 2.18 (s , 3 H) , 2.44 (s , 3 H) , 3.71 (s , 3 H) , 6.49 (d , 1 H) , 6.6 (t , 1 H) , 6.69 (dd , 1 H) , 7.18 - 7.21 (m , 1 H) , 7.26 - 7.28 (m , 3 H) , 7.38 (d , 1 H) , 7.50 (t , 1 H) , 7.66 (s , 1 H) 。 ES - MS m/z 404.1 (MH⁺) ; HPLC RT (min) 3.28。

20

30

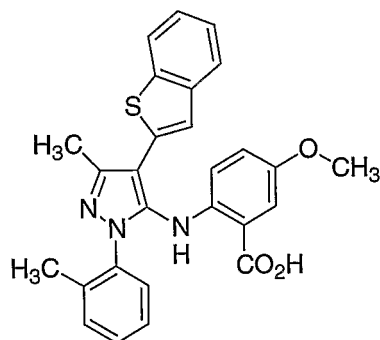
【実施例 3】

【0076】

2 - { [4 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1 - (2 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] アミノ } - 5 - メトキシ安息香酸の製造

【0077】

【化15】



40

50

【0078】

2.5 mL DMF中の2 - { [4 - ブロモ - 3 - メチル - 1 - (2 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] アミノ } - 5 - メトキシ安息香酸メチル (中間体 C、100 mg、0.23 mmol)、ベンゾ (B) チオフェン - 2 - ボロン酸 (165 mg、0.93 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (16 mg、1.16 mmol) および Na₂CO₃ (0.58 mL、水中 2 M の溶液) の混合物に N₂ のフローを 15 分間通した。圧着トップを有する EmrysTM Process バイアル (サイズ M) に混合物を密封し、そしてマイクロ波反応装置 (EmrysTM オプチマイザー) において 150 で 15 分間加熱した。反応混合物を rt に冷却し、そして濾過した。濾液を濃縮し、そして残留物を THF (2 mL)、MeOH (1 mL) および水 (2 mL) の混合物に溶解した。LiOH (55 mg) を加え、そして混合物を 50 で 2 h、そして次に rt で 16 h 攪拌した。所望の画分を減圧下で濃縮し、そして残留物を HPLC により精製した。残留物を NH₄Cl (水における飽和溶液) で処理し、そして CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧下で濃縮して表題生成物 (39.7 mg、36%) を生成せしめた。¹H NMR (400 MHz, アセトン - d₆) 2.21 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 6.54 (d, 1 H), 6.89 (dd, 1 H), 7.24 - 7.33 (m, 6 H), 7.37 (d, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.75 - 7.80 (m, 2 H)。ES - MS m/z 470.2 (MH⁺) ; HPLC RT (min) 3.77。

10

[実施例 4]

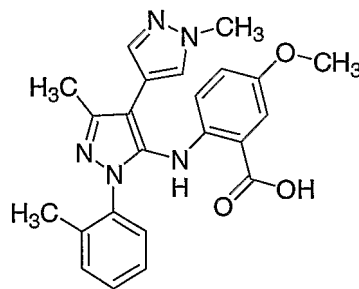
20

【0079】

5 - メトキシ - 2 - { [1 - (2 - メトキシフェニル) - 1', 3 - ジメチル - 1 H, 1' H - 4, 4' - ビピラゾール - 5 - イル] アミノ } 安息香酸の製造

【0080】

【化 16】



30

【0081】

トルエン (9 mL) 中の 2 - { [4 - ブロモ - 3 - メチル - 1 - (2 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] アミノ } - 5 - メトキシ安息香酸メチル (中間体 C、0.5 g、1.16 mmol) および 1 - メチル - 4 (4, 4, 5, 5, - テトラメチル - 1, 3, 2 - オキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (0.36 g、1.74 mmol) の混合物にエタノール (3 mL)、続いて NaHCO₃ 飽和溶液 (3 mL) を加えた。得られる懸濁液を窒素ガスのフローを用いて 15 分間脱気し、そして次に PdCl₂ (dppf)₂ (0.09 g、0.11 mmol) を加え、そして混合物を 80 で 6 h 加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、Celite (R) を通して濾過し、そして濃縮した。残留物をヘキサン / EtOAc 10% ~ 20% 勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られる固体を MeOH (6 mL) に溶解し、そして 1 N の NaOH を加えた。混合物を 55 で一晩加熱し、rt に冷却し、そして減圧下で濃縮した。残留物を水に溶解し、そして酸性化し、沈殿物を濾過し、そして水で洗浄した。得られる白色の固体を MeOH (2 mL) に懸濁し、10 分間超音波処理し、そして濾過して所望の生成物 (0.07 g、21%) を生成せしめた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 2.15 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 3.66

40

50

(s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.44 (d, 2H), 6.83 (dd, 2H), 7.11 - 7.23 (m, 1H), 7.24 - 7.33 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.65 (s, 1H)。ES-MS m/z 418.2 (MH⁺); RT (min) 2.82。

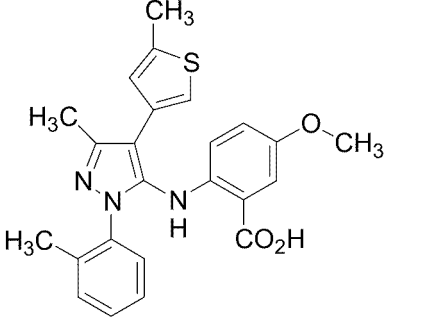
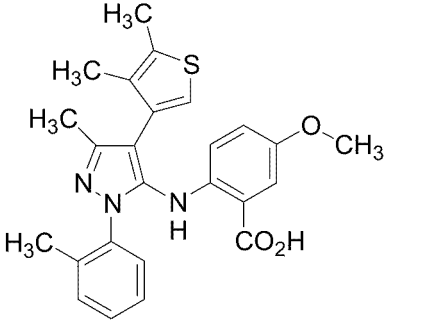
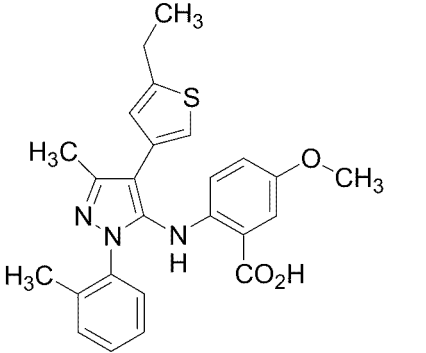
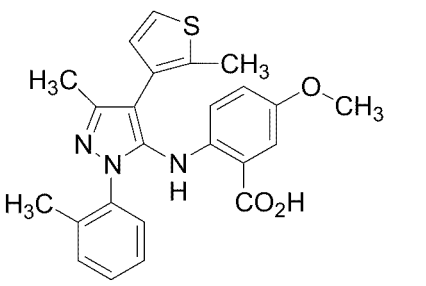
【0082】

反応スキーム1～3および6におけるそして実施例1～4における上記のものと同様の方法を用いて、そして適切な出発物質（例えば、反応スキーム6における式(VI)の化合物）を選択することにより、本発明の追加の化合物もまた製造することができる。これらの化合物を以下の表1に説明する。

【0083】

【表 5】

表 1

実施例 番号	構造	IUPAC名
5		5-メトキシ-2-[[3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-4-(5-メチル-3-チエニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸
6		2-[[4-(4,5-ジメチル-3-チエニル)-3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸
7		2-[[4-(5-エチル-3-チエニル)-3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸
8		5-メトキシ-2-[[3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-4-(2-メチル-3-チエニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸

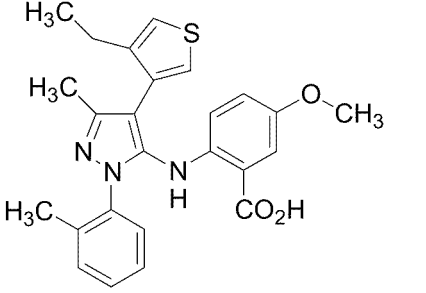
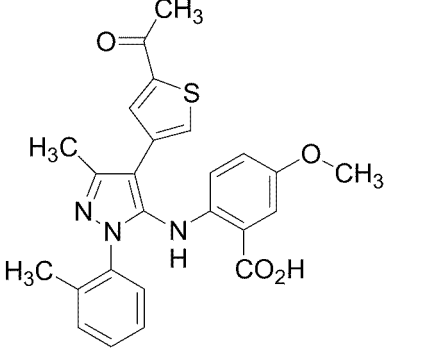
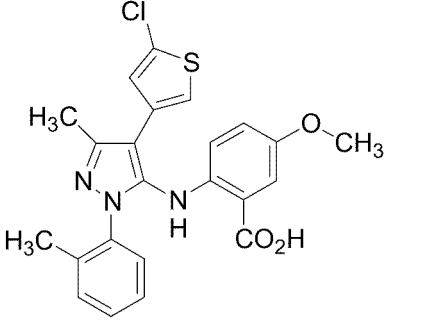
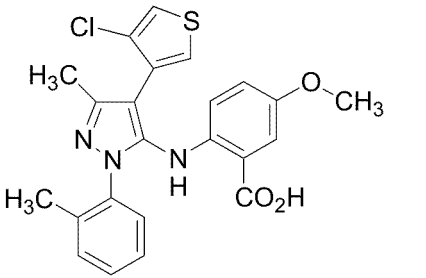
10

20

30

40

【表 6】

実施例 番号	構造	IUPAC名
9		2-[[4-(4-エチル-3-チエ ニル)-3-メチル-1-(2-メチ ルフェニル)-1H-ピラゾール- 5-イル]アミノ]-5-メトキシ安 息香酸
10		2-[[4-(5-アセチル-3-チ エニル)-3-メチル-1-(2-メ チルフェニル)-1H-ピラゾール -5-イル]アミノ]-5-メトキシ 安息香酸
11		2-[[4-(5-クロロ-3-チエ ニル)-3-メチル-1-(2-メチ ルフェニル)-1H-ピラゾール- 5-イル]アミノ]-5-メトキシ安 息香酸
12		2-[[4-(4-クロロ-3-チエ ニル)-3-メチル-1-(2-メチ ルフェニル)-1H-ピラゾール- 5-イル]アミノ]-5-メトキシ安 息香酸

10

20

30

40

【表 7】

実施例 番号	構造	IUPAC名
13		2-[[4-(5-フルオロ-3-チエニル)-3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸
14		2-[[4-(4-フルオロ-3-チエニル)-3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸
15		5-メトキシ-2-[[4-(5-メトキシ-3-チエニル)-3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸
16		5-メトキシ-2-[[4-(5-メトキシ-3-チエニル)-3-メチル-1-(2-イル]アミノ]安息香酸

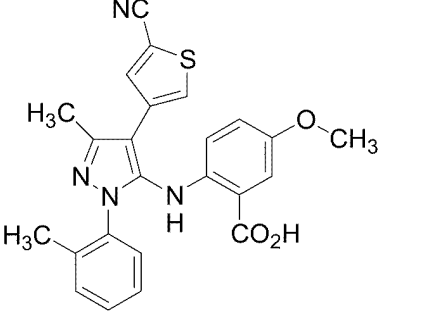
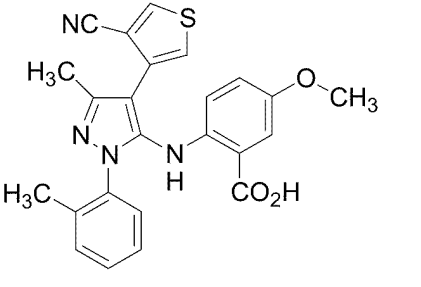
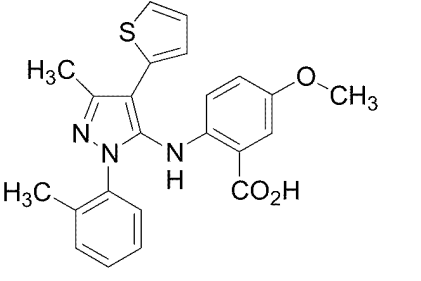
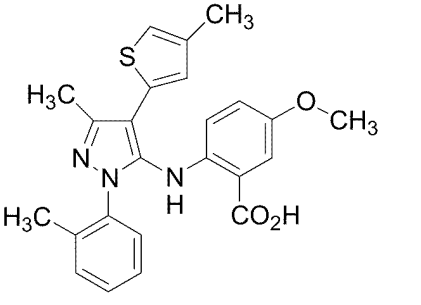
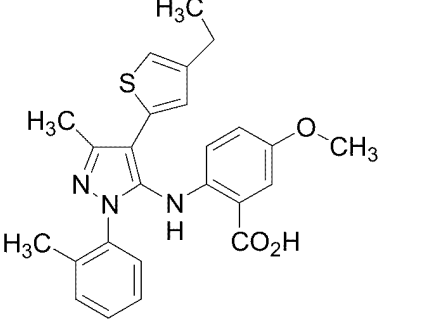
10

20

30

40

【表 8】

実施例 番号	構造	IUPAC名
17		2-[[4-(5-シアノ-3-チエニル)-3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸
18		2-[[4-(4-シアノ-3-チエニル)-3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸
19		5-メトキシ-2-[[3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-4-(2-チエニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸
20		5-メトキシ-2-[[3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-4-(4-メチル-2-チエニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸
21		2-[[4-(4-エチル-2-チエニル)-3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸

10

20

30

40

【表 9】

実施例 番号	構造	IUPAC名
22		2-[[4-(4,5-ジメチル-2-チエニル)-3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸
23		2-[[4-(3,5-ジメチル-2-チエニル)-3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸
24		5-メトキシ-2-[[4-(5-メトキシ-2-チエニル)-3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸
25		5-メトキシ-2-[[4-(4-メトキシ-2-チエニル)-3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸

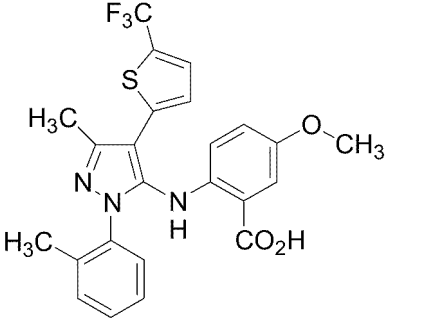
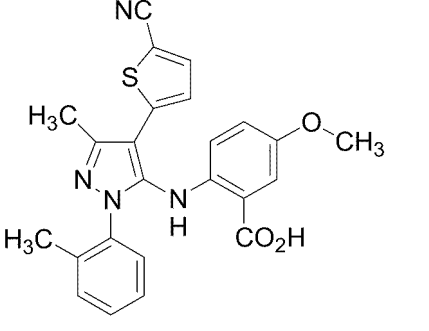
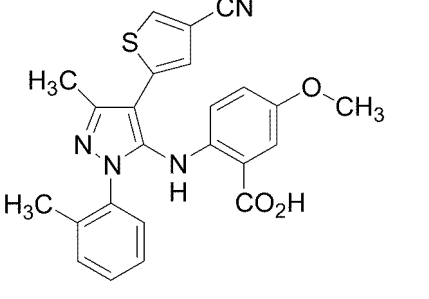
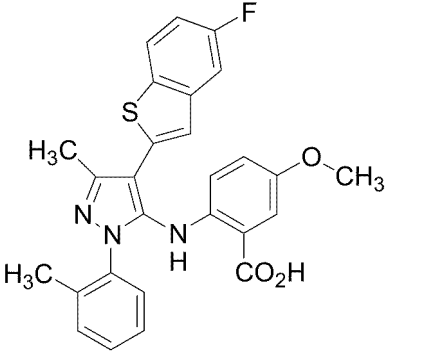
10

20

30

40

【表 10】

実施例 番号	構造	IUPAC名
26		5-メトキシ-2-({3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-4-[5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]-1H-ピラゾール-5-イル}アミノ)安息香酸
27		2-[[4-(5-シアノ-2-チエニル)-3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸
28		2-[[4-(4-シアノ-2-チエニル)-3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸
29		2-[[4-(5-フルオロ-1-ベンゾチエン-2-イル)-3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸

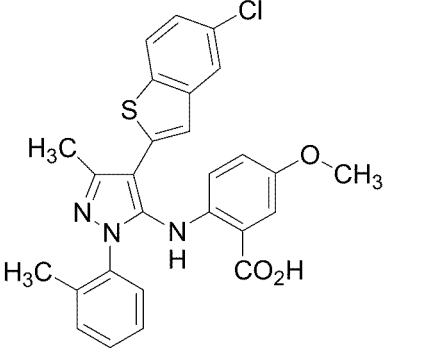
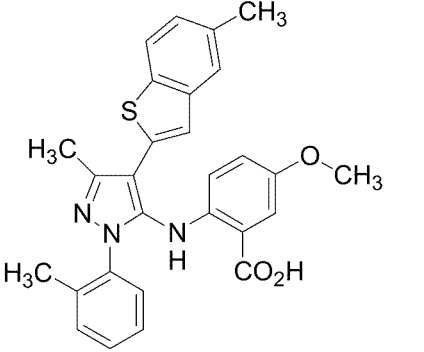
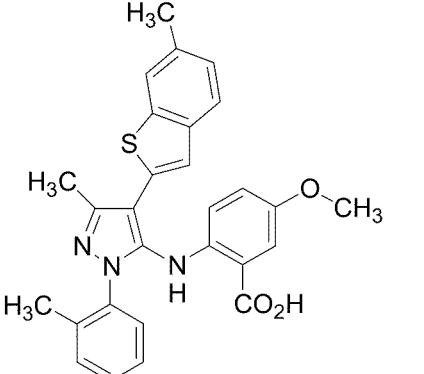
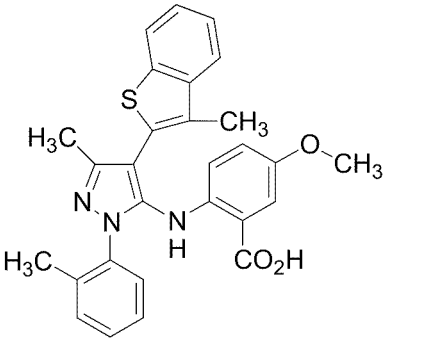
10

20

30

40

【表 1 1】

実施例 番号	構造	IUPAC名	
30		2-[[4-(5-クロロ-1-ベンゾチエン-2-イル)-3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸	10
31		5-メトキシ-2-[[3-メチル-4-(5-メチル-1-ベンゾチエン-2-イル)-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸	20
32		5-メトキシ-2-[[3-メチル-4-(6-メチル-1-ベンゾチエン-2-イル)-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸	30
33		5-メトキシ-2-[[3-メチル-4-(3-メチル-1-ベンゾチエン-2-イル)-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸	40

【表 1 2】

実施例 番号	構造	IUPAC名
34		5-メトキシ-2-[[3-メチル-4-(5-メチル-3-フリル)-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸
35		2-[[4-(5-エチル-3-フリル)-3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸
36		5-メトキシ-2-[[3-メチル-4-(2-メチル-3-フリル)-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸
37		2-[[4-(4-エチル-3-フリル)-3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸

10

20

30

40

【表 1 3】

実施例 番号	構造	IUPAC名
38		2-[[4-(5-アセチル-3-フリル)-3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸
39		5-メトキシ-2-[[4-(5-メトキシ-3-フリル)-3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸
40		2-[[4-(5-シアノ-3-フリル)-3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸
41		2-[[4-(2-フリル)-3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸

10

20

30

40

【表 1 4】

実施例 番号	構造	IUPAC名
42		5-メトキシ-2-[[3-メチル-4-(4-メチル-2-フリル)-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸
43		2-[[4-(5-シアノ-2-フリル)-3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-
44		2-[[4-(4-シアノ-2-フリル)-3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸
45		2-[[4-(1-ベンゾフラン-2-イル)-3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸

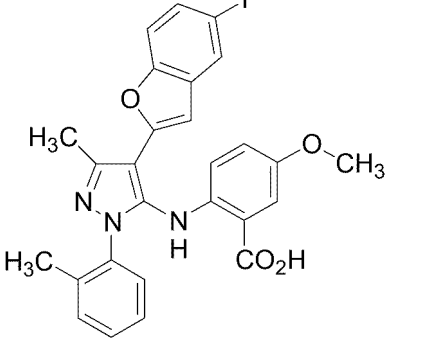
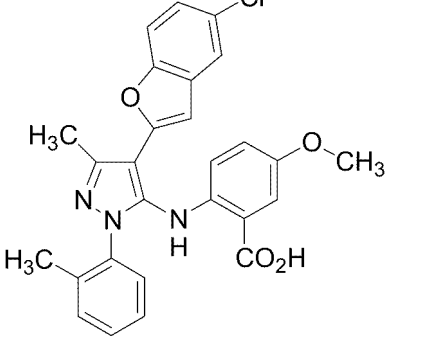
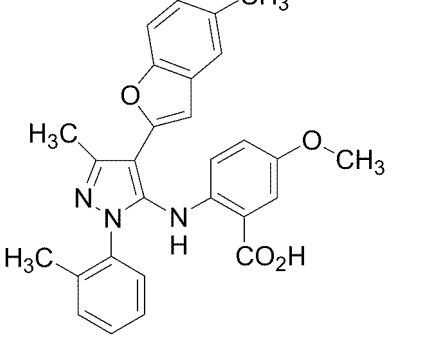
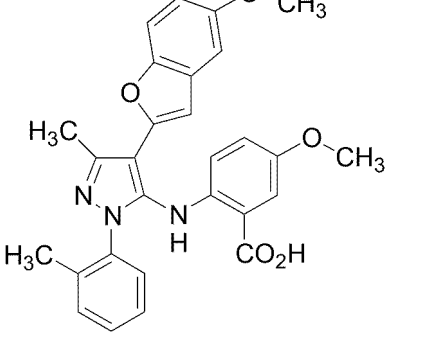
10

20

30

40

【表 15】

実施例 番号	構造	IUPAC名	
46		2-[[4-(5-フルオロ-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-メチルー1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸	10
47		2-[[4-(5-クロロ-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-メチルー1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸	20
48		5-メトキシ-2-[[3-メチルー4-(5-メチルー1-ベンゾフラン-2-イル)-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸	30
49		5-メトキシ-2-[[4-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-メチルー1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸	40

【表 16】

実施例 番号	構造	IUPAC名
50		5-メトキシ-2-[[3-メチル-4-(6-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸
51		2-[[4-(6-シアノ-1-ベンゾフラン-2-イル)-3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸
52		5-メトキシ-2-[[3-メチル-4-(3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸
53		2-[[3-エチル-1-(2-メチルフェニル)-4-(3-チエニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸

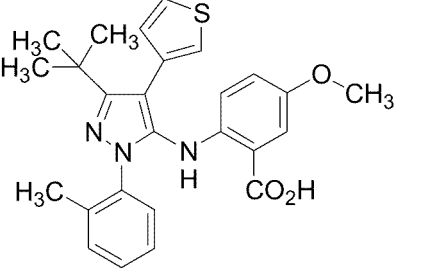
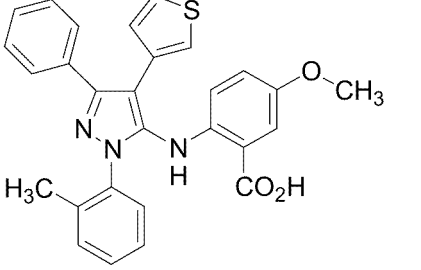
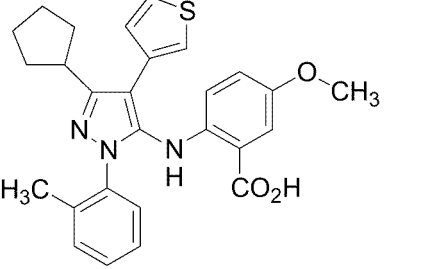
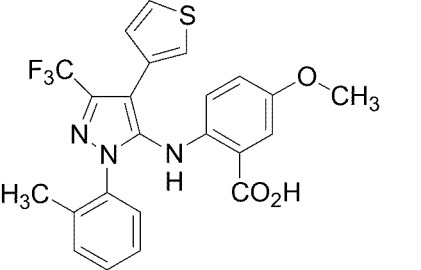
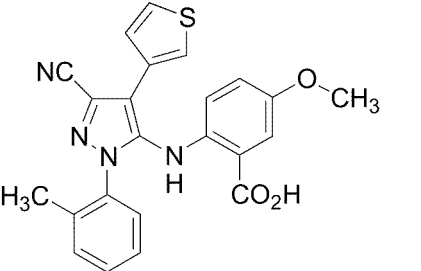
10

20

30

40

【表 17】

実施例 番号	構造	IUPAC名
54		2-[[3-tert-ブチル-1-(2-メチルフェニル)-4-(3-チエニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸
55		5-メトキシ-2-[[1-(2-メチルフェニル)-3-フェニル-4-(3-チエニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸
56		2-[[3-シクロペンチル-1-(2-メチルフェニル)-4-(3-チエニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸
57		5-メトキシ-2-[[1-(2-メチルフェニル)-4-(3-チエニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸
58		2-[[3-シアノ-1-(2-メチルフェニル)-4-(3-チエニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸

10

20

30

40

【表 18】

実施例 番号	構造	IUPAC名
59		5-メチル-2-[[3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-4-(3-チエニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸
60		5-クロロ-2-[[3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-4-(3-チエニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸
61		2-[[3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-4-(3-チエニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸
62		5-フルオロ-2-[[3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-4-(3-チエニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸
63		5-エチル-2-[[3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-4-(3-チエニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸

10

20

30

40

【表 19】

実施例 番号	構造	IUPAC名
64		5-エトキシ-2-[[3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-4-(3-チエニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸
65		5-メトキシ-2-[[1-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-4-(3-チエニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸
66		2-[[1-(2-クロロフェニル)-3-メチル-4-(3-チエニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸
67		2-[[1-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-メチル-4-(3-チエニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸
68		2-[[1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-3-メチル-4-(3-チエニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸

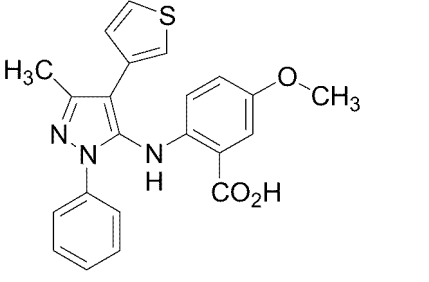
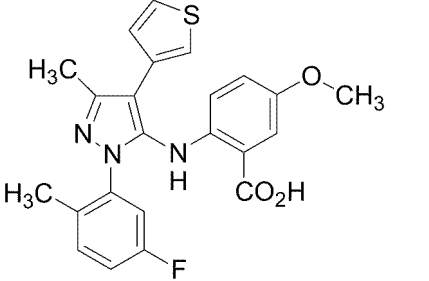
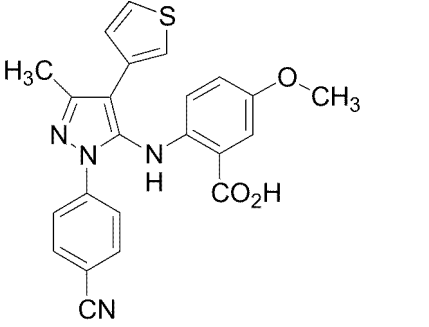
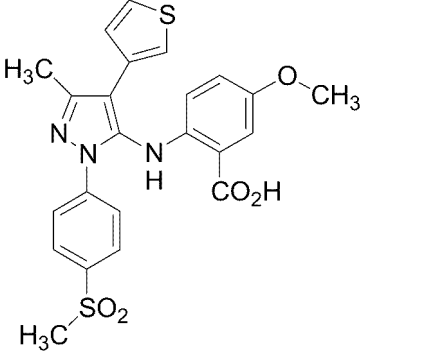
10

20

30

40

【表 20】

実施例 番号	構造	IUPAC名
69		5-メトキシ-2-[[3-メチル-1-フェニル-4-(3-チエニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸
70		2-[[1-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-メチル-4-(3-チエニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸
71		2-[[1-(4-シアノフェニル)-3-メチル-4-(3-チエニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸
72		5-メトキシ-2-[[3-メチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-(3-チエニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸

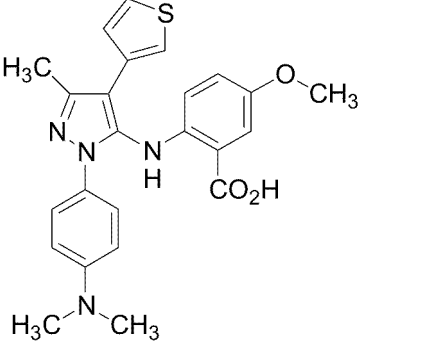
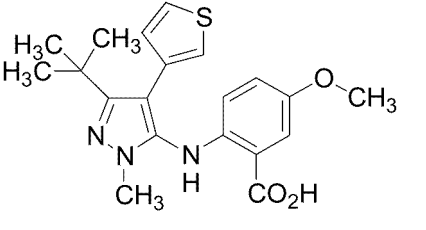
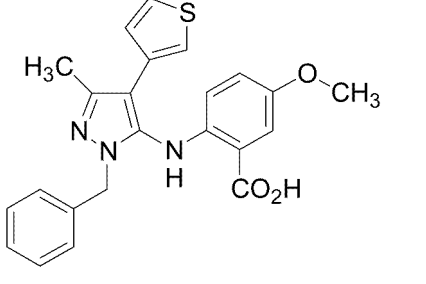
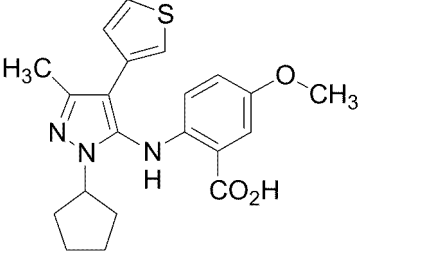
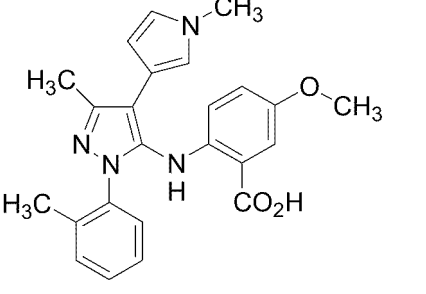
10

20

30

40

【表 2 1】

実施例 番号	構造	IUPAC名
73		2-[[1-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-3-メチル-4-(3-チエニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸
74		2-[[3-tert-ブチル-1-メチル-4-(3-チエニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸
75		2-[[1-ベンジル-3-メチル-4-(3-チエニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-
76		2-[[1-シクロペンチル-3-メチル-4-(3-チエニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸
77		5-メトキシ-2-[[3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-4-(1-メチル-1H-ピロール-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸

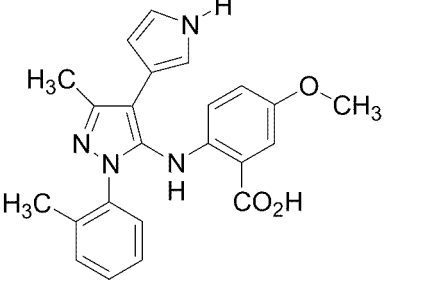
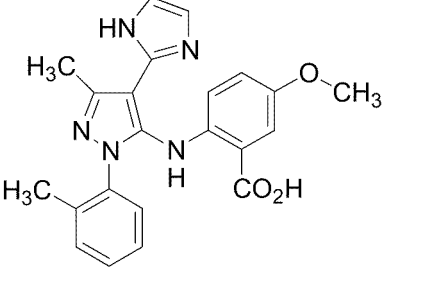
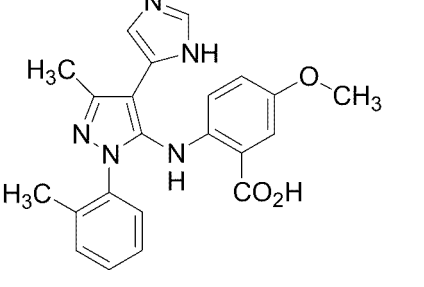
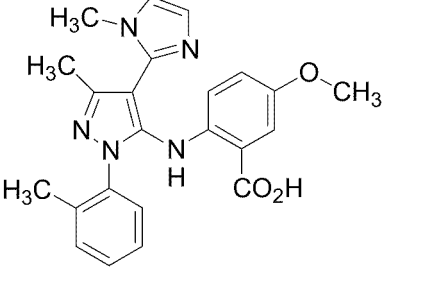
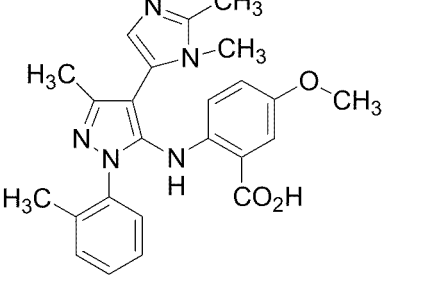
10

20

30

40

【表 2 2】

実施例 番号	構造	IUPAC名
78		5-メトキシ-2-[[3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-4-(1H-ピロール-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸
79		2-[[4-(1H-イミダゾール-2-イル)-3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸
80		2-[[4-(1H-イミダゾール-5-イル)-3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸
81		5-メトキシ-2-[[3-メチル-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸
82		2-[[4-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸

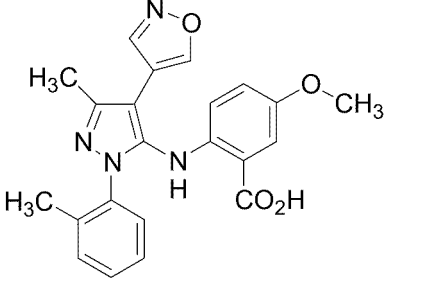
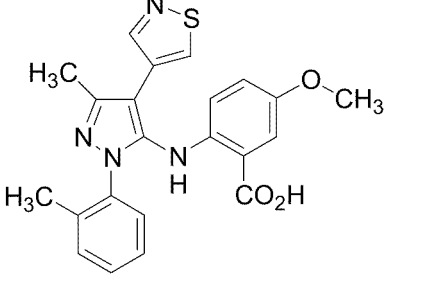
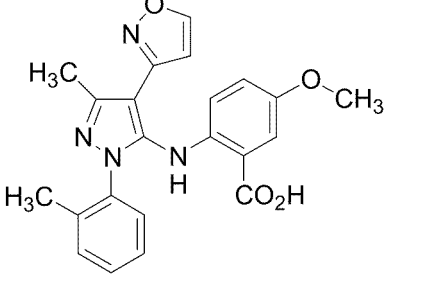
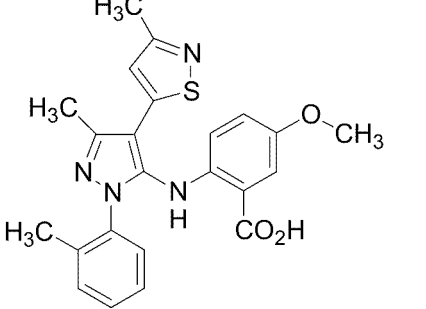
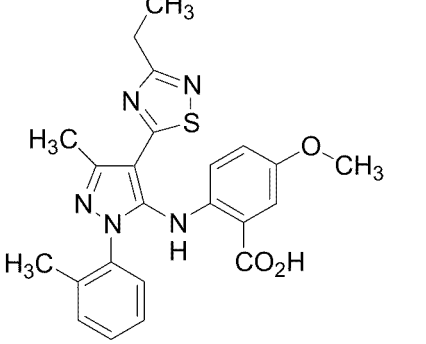
10

20

30

40

【表 2 3】

実施例 番号	構造	IUPAC名
83		2-[[4-イソオキサゾール-4-イル-3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸
84		2-[[4-イソチアゾール-4-イル-3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸
85		2-[[4-イソオキサゾール-3-イル-3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸
86		5-メトキシ-2-[[3-メチル-4-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]安息香酸
87		2-[[4-(3-エチル-1,2,4-チアゾール-5-イル)-3-メチル-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-5-メトキシ安息香酸

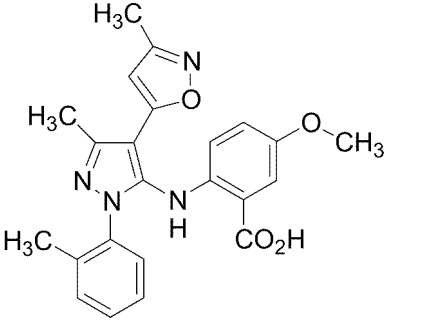
10

20

30

40

【表 2 4】

実施例 番号	構造	IUPAC名
88		5-メトキシ-2-[[[3-メチルー 4-(3-メチルイソキサゾール -5-イル)-1-(2-メチルフェ ニル)-1H-ピラゾール-5-イ ル]アミノ]安息香酸

10

[実施例 8 9]

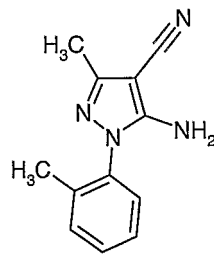
【 0 1 0 3 】

5 - アミノ - 3 - メチル - 1 - o - トリル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニトリルの製
造

【 0 1 0 4 】

20

【 化 1 7 】



【 0 1 0 5 】

30

1 - エトキシメチレンマロニトリル (3 . 7 6 g , 2 7 . 0 9 m m o l) をエタノール (2 5 m L) 中の 2 - メチルフェニルヒドラジン塩酸塩 (4 . 4 3 g , 2 7 . 0 9 m m o l) およびトリエチルアミン (3 . 9 3 m L , 2 7 . 0 9 m m o l) の溶液に注意深く加えた。次に、混合物を一晩還流し、そして室温に冷却した。得られる懸濁液をジクロロメタンに溶解し、そして水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして濃縮した。残留物をヘキサンに溶解し、懸濁液を濾過し、そして橙色の固体を乾燥させた (4 . 7 2 g , 8 2 %) 。 E S - M S m / z 2 1 3 . 2 (M H ⁺) ; H P L C R T (m i n) 2 . 1 6 。

[実施例 9 0]

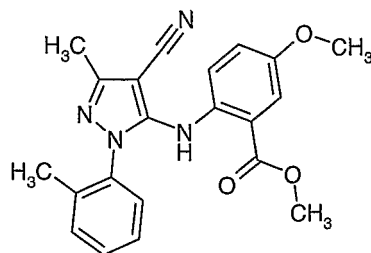
【 0 1 0 6 】

40

2 - (4 - シアノ - 5 - メチル - 2 - o - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ)
- 5 - メトキシ - 安息香酸メチルエステルの製造

【 0 1 0 7 】

【化18】



【0108】

10

トルエン (35 mL) 中の 5 - アミノ - 3 - メチル - 1 - o - トリル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニトリル (3.0 g, 14.13 mmol)、2 - ブロモ - 5 - メトキシ - 安息香酸メチルエステル (実施例 89、2.89 g、11.78 mmol) の混合物に BINAP (0.73 g、1.18 mmol)、続いてトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0.65 g、0.71 mmol) を加えた。混合物に炭酸セシウム (5.37 g、16.49 mmol) を加え、そして懸濁液を 118 で一晩加熱した。次に、反応混合物を rt に冷却し、酢酸エチルで希釈し、Celite (R) を通して濾過し、そして濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25% 酢酸エチル - ヘキサン) により精製して淡黄色の固体 (3.32 g、75%) を生成せしめた。ES-MS m/z 377.1 (MH^+); HPLC RT (min) 3.35

20

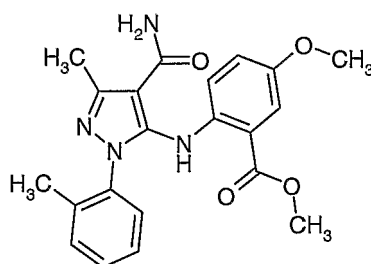
[実施例 91]

【0109】

2 - (4 - カルバモイル - 5 - メチル - 2 - o - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - 5 - メトキシ - 安息香酸メチルエステルの製造

【0110】

【化19】



30

【0111】

2 - (4 - シアノ - 5 - メチル - 2 - o - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - 5 - メトキシ - 安息香酸メチルエステル (実施例 90、1.20 g、3.19 mmol) を rt で硫酸 (10 mL) に少しずつ加えた。懸濁液を完了するまで rt で攪拌した (2.5 日、LC-MS によりモニターする)。反応混合物をクラッシュアイス上に注ぎ、そして濃水酸化アンモニウムで中和した。得られる懸濁液を濾過して薄褐色の固体 (1.02 g、81%) を生成せしめた。ES-MS m/z 395.3 (MH^+); HPLC RT (min) 2.72。

40

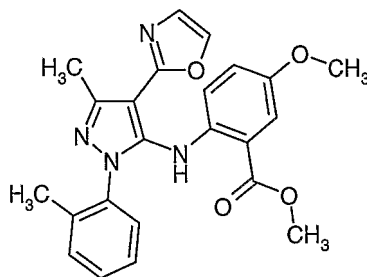
[実施例 92]

【0112】

5 - メトキシ - 2 - (5 - メチル - 4 - オキサゾール - 2 - イル - 2 - o - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - 安息香酸メチルエステルの製造

【0113】

【化20】



【0114】

10

ジオキサン(1.0 mL)/トルエン(1.0 mL)中の2-(4-カルバモイル-5-メチル-2-*o*-トリル-2*H*-ピラゾール-3-イルアミノ)-5-メトキシ-安息香酸メチルエステル(実施例91、0.1 g、0.25 mmol)および2-プロモ-1,1-ジエトキシ-エタン(0.07 g、0.38 mmol)の混合物を125 で6 h加熱し、そして濃縮した。Waters C-18カラム(30~80%アセトニトリル/水)を用いてHPLCにより生成物(0.054 g、51%)を単離した。¹H NMR(400 MHz, CD₂Cl₂) 2.16(s, 3H), 2.57(s, 3H), 3.67(s, 3H), 3.84(s, 3H), 6.53(d, 1H), 6.75-6.79(m, 1H), 7.15(s, 1H), 7.28-7.31(m, 5H), 7.75(s, 1H)。ES-MS m/z 419.1(MH⁺); HPLC RT(min) 3.30。

20

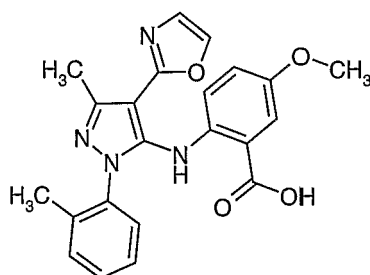
[実施例93]

【0115】

5-メトキシ-2-(5-メチル-4-オキサゾール-2-イル-2-*o*-トリル-2*H*-ピラゾール-3-イルアミノ)-安息香酸の製造

【0116】

【化21】



30

【0117】

THF(2.0 mL)、メタノール(1.0 mL)および水(1.0 mL)中の5-メトキシ-2-(5-メチル-4-オキサゾール-2-イル-2-*o*-トリル-2*H*-ピラゾール-3-イルアミノ)-安息香酸メチルエステル(実施例92、0.40 g、0.10 mmol)およびLiOH(0.2 g、0.96 mmol)の混合物をrtで18 h攪拌し、そして濃縮した。残留物を水に溶解し、酸性化し、そして得られる沈殿物を濾過により集めた。Waters C-18カラム(15~80%アセトニトリル/水)を用いてHPLCにより生成物(0.026 g、66%)を単離した。¹H NMR(400 MHz, CD₂Cl₂) 2.16(s, 3H), 2.63(s, 3H), 3.72(s, 3H), 6.64(d, 1H), 6.72-6.79(m, 1H), 7.21-7.33(m, 5H), 7.41(s, 1H), 8.00(s, 1H)。ES-MS m/z 405.1(MH⁺); HPLC RT(min) 2.91。

40

【0118】

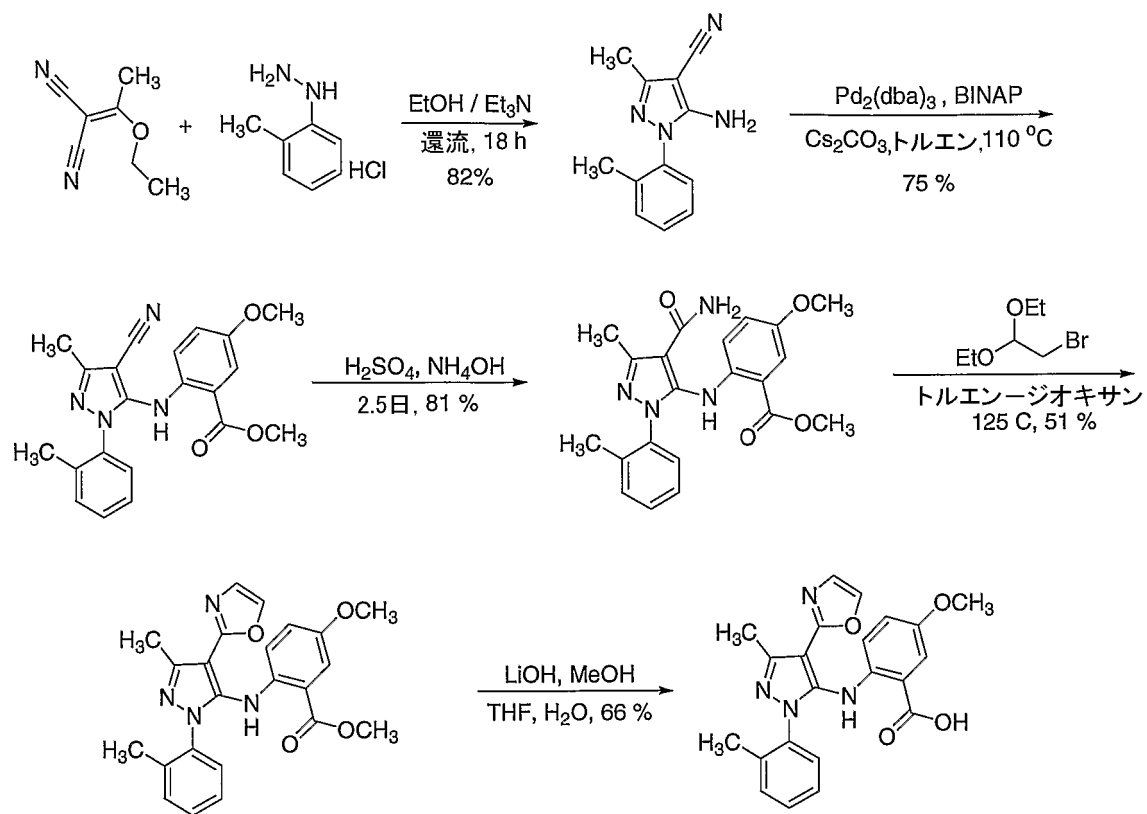
反応スキーム8は、実施例89~93に記述される実験を要約する。

【0119】

50

【化 2 2】

反応スキーム 8



10

20

【 0 1 2 0】

反応スキーム 4、7 および 8 におけるそして実施例 89 ~ 93 における上記のものと同様の方法を用いて、そして適切な出発物質を適用することにより、本発明の追加の化合物もまた製造することができる。そのような化合物の例を以下の表 2 において説明する。

【 0 1 2 1】

【表 2 5】

表2

実施例 番号	構造	LC-MS データ	IUPAC名	
94		RT=3.23MIN, MH+=433.1	2-[4-(4-エチルー オキサゾール-2-イ ル)-5-メチル-2- ートリル-2H-ピラゾ ール-3-イルアミノ]-5 -メトキシ-安息香酸	10
95		RT=2.90MIN, M+=425.1	2-[2-(2-クローフ ェニル)-5-メチル-4 -オキサゾール-2-イ ル-2H-ピラゾール- 3-イルアミノ]-5-メ トキシ-安息香酸	20
96		RT=3.42MIN, M+=493.1	2-[2-(2-クローフ ェニル)-5-メチル-4 -(4-トリフルオロメ チルーオキサゾール-2 -イル)-2H-ピラゾール -3-イルアミノ]-5- メトキシ-安息香酸	30
97		RT=3.45MIN, MH+=473.1	5-メトキシ-2-[5- メチル-2-ートリル- 4-(4-トリフルオロメ チルーオキサゾール-2 -イル)-2H-ピラゾ ール-3-イルアミノ]-安 息香酸	40

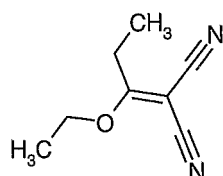
[実施例 9 8]

【 0 1 2 2 】

2 - (1 - エトキシ - プロピリデン) - マロノニトリルの製造

【 0 1 2 3 】

【 化 2 3 】



【 0 1 2 4 】

オルトプロピオン酸トリエチル (7 . 0 g 、 3 8 . 5 2 m m o l) およびマロノニトリル (2 . 5 7 g 、 3 8 . 5 2 m m o l) の混合物を 5 h 加熱還流し、そして r t に冷却した。反応混合物をさらなる処理 (w o r k u p) もしくは精製なしに次の段階において使用した。

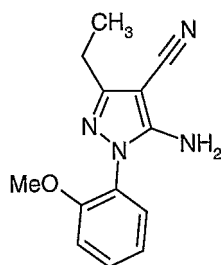
[実施例 9 9]

【 0 1 2 5 】

5 - アミノ - 3 - エチル - 1 - (2 - メトキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニトリルの製造

【 0 1 2 6 】

【 化 2 4 】



20

【 0 1 2 7 】

2 - (1 - エトキシ - プロピリデン) - マロノニトリル (実施例 9 8 、 2 . 9 8 g 、 1 5 . 6 8 m m o l) をエタノール (4 0 m L) 中の 2 - メトキシフェニルヒドラジン (2 . 8 2 g 、 1 5 . 6 8 m m o l) およびトリエチルアミン (2 . 2 8 m L , 1 5 . 6 8 m m o l) の溶液に注意深く加えた。次に混合物を 1 8 h 還流し、そして r t に冷却した。得られる懸濁液をジクロロメタンに溶解し、そして水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして濃縮した。残留物をヘキサンに懸濁し、そして濾過し、橙色の固体 (3 . 3 7 g 、 8 9 %) を高真空ポンプ上で乾燥させた。E S - M S m / z 2 4 3 . 2 (M H +) ; H P L C R T (m i n) 2 . 3 2 。

30

[実施例 1 0 0]

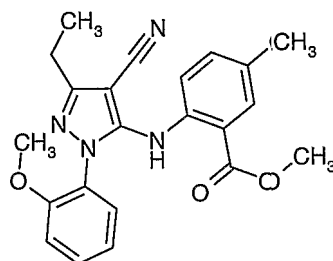
【 0 1 2 8 】

3 - エチル - 1 - (2 - メトキシ - フェニル) - 5 - p - トリルアミノ - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニトリルの製造

40

【 0 1 2 9 】

【 化 2 5 】



50

【0130】

トルエン(25 mL)中の5-アミノ-3-エチル-1-(2-メトキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(実施例99、1.0 g、4.11 mmol)、2-ブロモ-5-メチル-安息香酸メチルエステル(0.78 g、3.43 mmol)の混合物にBINAP(0.21 g、0.34 mmol)、続いてトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.19 g、0.21 mmol)を加えた。混合物に炭酸セシウム(1.56 g、4.80 mmol)を加え、そして懸濁液を118 で一晩加熱し、そしてrtに冷却した。次に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、Celite(R)を通して濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(25%酢酸エチル-ヘキサン)により精製して淡黄色の泡状固体(1.22 g、91%)を生成せしめた。ES-MS m/z 391.1 (MH⁺); HPLC RT(min) 3.73。

10

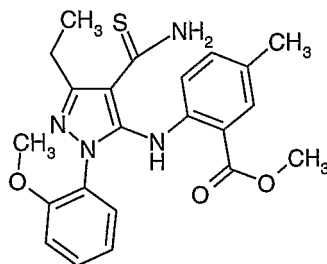
[実施例101]

【0131】

2-[5-エチル-2-(2-メトキシ-フェニル)-4-チオカルバモイル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-5-メチル-安息香酸メチルエステルの製造

【0132】

【化26】



20

【0133】

水(4 mL)中の3-エチル-1-(2-メトキシ-フェニル)-5-p-トリルアミノ-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(実施例100、1.57 g、4.02 mmol)の懸濁液にO,O-ジエチルジチオホスフェート(3.0 mL、16.1 mmol)を加えた。懸濁液を窒素下で80 で18 h加熱し、そしてrtに冷却した。混合物を酢酸エチルで希釈し、そして水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして濃縮した。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(25%酢酸エチル-ヘキサン、次に100%酢酸エチル)により単離して黄色の固体(0.603 g、35%)を生成せしめた。ES-MS m/z 425.1 (MH⁺); HPLC RT(min) 3.36。

30

[実施例102]

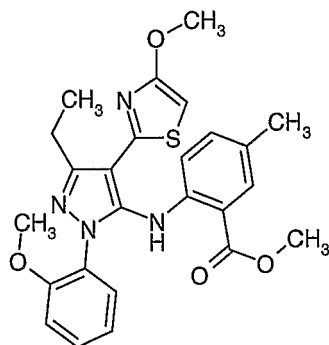
【0134】

2-[5-エチル-2-(2-メトキシ-フェニル)-4-(4-メトキシ-チアゾール-2-イル)-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-5-メチル-安息香酸メチルエステルの製造

【0135】

40

【化 27】



10

【0136】

メタノール(20 mL)中の2-[5-エチル-2-(2-メトキシ-フェニル)-4-チオカルバモイル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-5-メチル-安息香酸メチルエステル(実施例101、0.603 g、1.42 mmol)および2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミド(0.229 g、1.85 mmol)の混合物を70 で4.5 h加熱し、そして真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中25%の酢酸エチル)により精製して淡黄色の固体(0.445 g、65%)を生成せしめた。¹H NMR(400 MHz, CD₂Cl₂) 1.34(t, 3H), 2.14(s, 3H), 3.08(q, 2H), 3.85(s, 6H), 3.87(s, 3H), 6.10(s, 1H), 6.33(d, 1H), 6.95-7.11(m, 3H), 7.32-7.40(m, 2H), 7.62(s, 1H), 9.22(s, 1H)。ES-MS m/z 479.1(MH⁺); HPLC RT(min) 3.90。

20

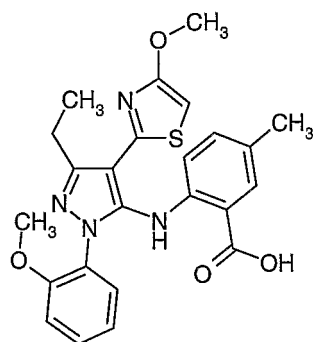
[実施例103]

【0137】

2-[5-エチル-2-(2-メトキシ-フェニル)-4-(4-メトキシ-チアゾール-2-イル)-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-5-メチル-安息香酸の製造

【0138】

【化 28】



30

【0139】

THF(20 mL)、メタノール(10 mL)および水(10 mL)中の2-[5-エチル-2-(2-メトキシ-フェニル)-4-(4-メトキシ-チアゾール-2-イル)-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-5-メチル-安息香酸メチルエステル(実施例102、0.45 g、0.94 mmol)およびLiOH(0.23 g, 9.40 mmol)の混合物を35 で4 h攪拌し、そして濃縮した。残留物を水に溶解し、そして酸性化し、次に濾過した。固体を高真空ポンプ上で乾燥させて淡黄色の固体(0.397 g、91%)を生成せしめた。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) 1.36(t, 3H), 2.16(s, 3H), 3.08(q, 2H), 3.85(s, 3H), 3.90(s, 3H), 6.12(s, 1H), 6.30(d, 1H), 6.92-6.99(m, 2H), 7.09(d, 1H), 7.31-7.42(m, 2H), 7.63(s,

40

50

1 H)。ES - MS m/z 465.1 (MH^+) ; HPLC RT (min) 3.45。

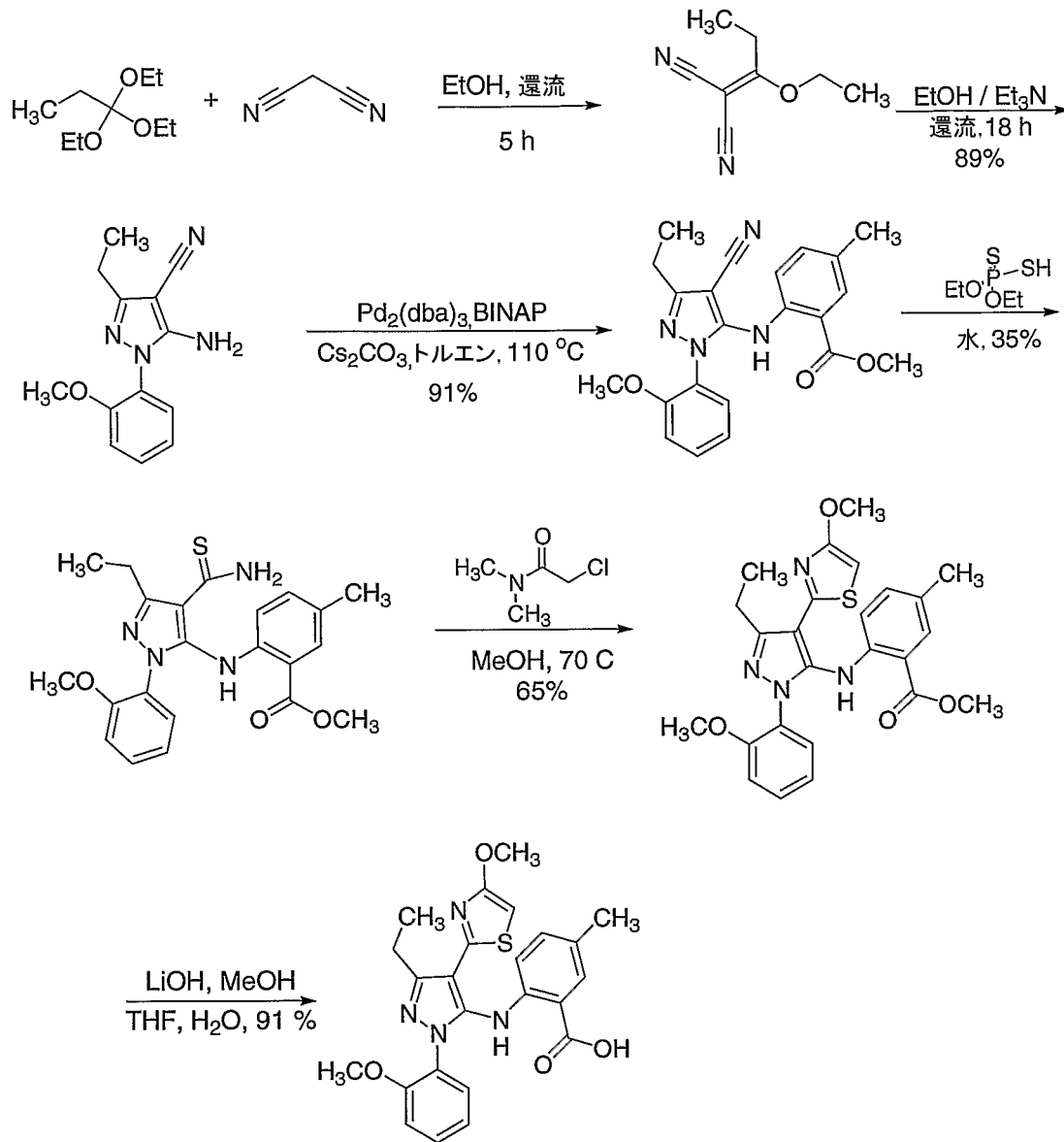
【0140】

反応スキーム9は、実施例98-103の実験を要約する。

【0141】

【化29】

反応スキーム9



10

20

30

40

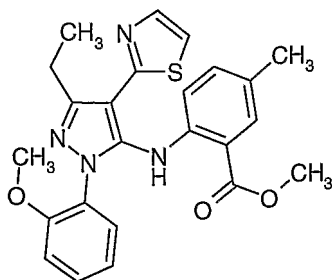
[実施例 104]

【0142】

2 - [5 - エチル - 2 - (2 - メトキシ - フェニル) - 4 - チアゾール - 2 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ] - 5 - メチル - 安息香酸メチルエステルの製造

【0143】

【化30】



【0144】

10

メタノール(1.5 mL)中の2-[5-エチル-2-(2-メトキシ-フェニル)-4-チオカルバモイル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-5-メチル-安息香酸メチルエステル(実施例101、0.03 g、0.08 mmol)および2-ブromo-1,1-ジエトキシ-エタン(0.02 g、0.10 mmol)の混合物を70 で4.5 h 加熱し、そして真空中で濃縮した。Waters C-18カラム(55~90%のアセトニトリル/水)を用いてHPLCにより生成物(0.012 g、33%)を単離した。¹H NMR(400 MHz, CD₂Cl₂) 1.35(t, 3H), 2.16(s, 3H), 3.08(q, 2H), 3.85(s, 3H), 3.87(s, 3H), 6.32(d, 1H), 6.95-7.11(m, 2H), 7.17(d, 1H), 7.37-7.42(m, 3H), 7.62(s, 1H), 9.22(s, 1H)。ES-MS m/z 449.1(MH⁺); HPLC RT(min) 3.35。

20

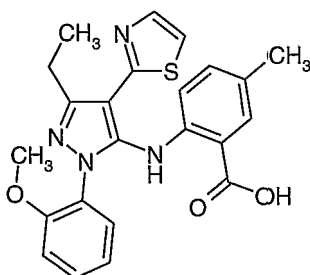
[実施例105]

【0145】

2-[5-エチル-2-(2-メトキシ-フェニル)-4-チアゾール-2-イル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-5-メチル-安息香酸の製造

【0146】

【化31】



30

【0147】

THF(2 mL)、メタノール(1 mL)および水(1 mL)中の2-[5-エチル-2-(2-メトキシ-フェニル)-4-チアゾール-2-イル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-5-メチル-安息香酸メチルエステル(実施例104、0.012 g、0.027 mmol)およびLiOH(0.006 g、0.27 mmol)の混合物を35 で1 h 攪拌し、そして濃縮した。Waters C-18カラム(15~80%のアセトニトリル/水)を用いてHPLCにより生成物(0.009 g、77%)を単離した。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) 1.34(t, 3H), 2.17(s, 3H), 3.08(q, 2H), 3.81(s, 3H), 6.22(d, 1H), 6.80(d, 1H), 6.94-7.11(m, 2H), 7.31-7.42(m, 3H), 7.61(s, 1H), 7.78(d, 1H)。ES-MS m/z 435.1(MH⁺); HPLC RT(min) 3.30。

40

【0148】

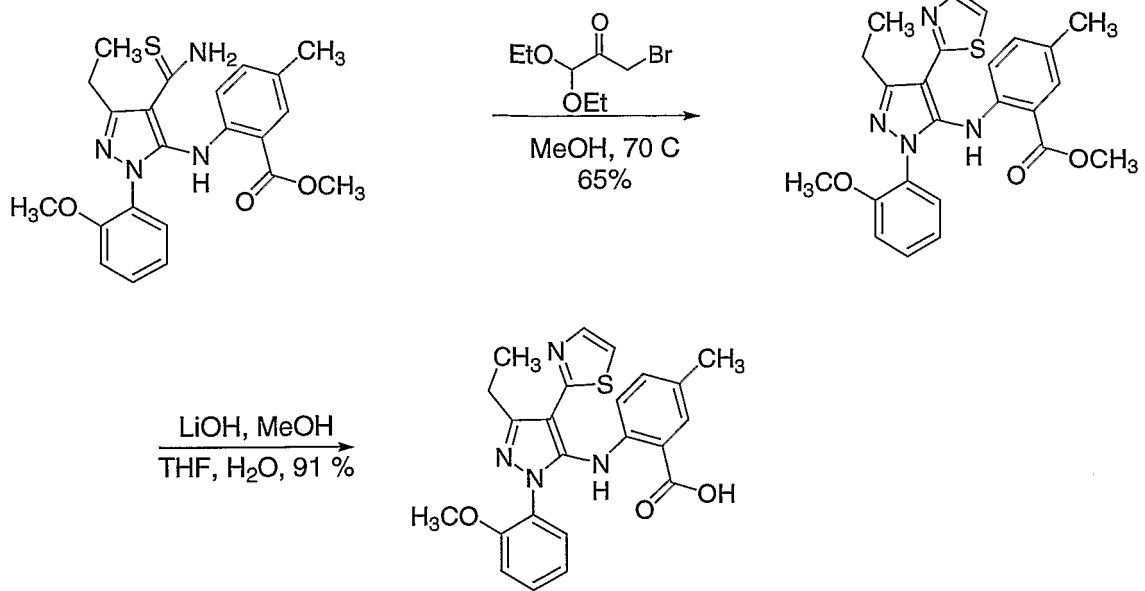
反応スキーム10は、実施例104および105の実験を要約する。

【0149】

50

【化32】

反応スキーム10



10

【実施例106】

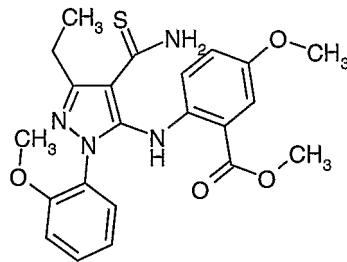
20

【0150】

2-[5-エチル-2-(2-メトキシ-フェニル)-4-チオカルバモイル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-5-メトキシ-安息香酸メチルエステルの製造

【0151】

【化33】



30

【0152】

水(2 mL)中の、実施例90および実施例100の製造に用いるものと同様の方法を用いて製造した3-エチル-1-(2-メトキシ-フェニル)-5-p-トリルアミノ-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(0.5 g、1.23 mmol)の懸濁液にO,O-ジエチルジチオホスフェート(0.55 mL、16.08 mmol)を加えた。懸濁液を窒素下で80°Cで1 h加熱し、そしてrtに冷却した。混合物を酢酸エチルで希釈し、そして水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(25%酢酸エチル-ヘキサン、次に100%酢酸エチル)により単離して黄色の固体(0.24 g、44%)を生成せしめた。ES-MS m/z 441.2 (MH⁺); HPLC RT (min) 3.13.

40

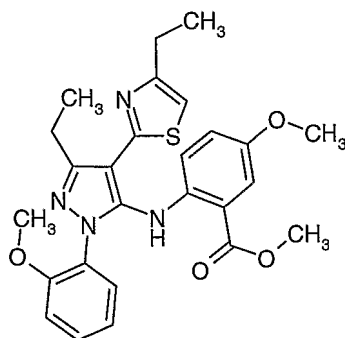
【実施例107】

【0153】

2-[5-エチル-4-(4-エチル-チアゾール-2-イル)-2-(2-メトキシ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-5-メトキシ-安息香酸メチルエステルの製造

【0154】

【化34】



10

【0155】

メタノール(1.5 mL)中の2-[5-エチル-2-(2-メトキシ-フェニル)-4-チオカルバモイル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-5-メトキシ-安息香酸メチルエステル(実施例106、0.042 g、0.095 mmol)および1-プロモ-ブタン-2-オン(0.019 g、0.124 mmol)の混合物を80 で4.5 h加熱し、そして真空中で濃縮した。Waters C-18カラム(55~90%のアセトニトリル/水)を用いてHPLCにより生成物(0.039 g、88%)を単離した。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) 1.17(t, 3H), 1.34(t, 3H), 2.73(q, 2H), 3.08(q, 2H), 3.62(s, 3H), 3.85(s, 3H), 3.87(s, 3H), 6.40(d, 1H), 6.70(d, 1H), 6.95(s, 1H), 7.01-7.18(m, 2H), 7.34-7.41(m, 3H). ES-MS m/z 493.2 (MH⁺); HPLC RT(min) 3.48

20

[実施例108]

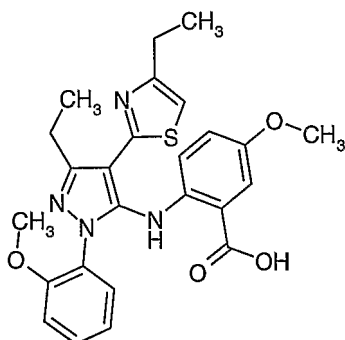
【0156】

2-[5-エチル-4-(4-エチル-チアゾール-2-イル)-2-(2-メトキシ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-5-メトキシ-安息香酸の製造

【0157】

【化35】

30



40

【0158】

THF(2 mL)、メタノール(1 mL)および水(1 mL)中の2-[5-エチル-4-(4-エチル-チアゾール-2-イル)-2-(2-メトキシ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-5-メトキシ-安息香酸メチルエステル(実施例107、0.028 g、0.057 mmol)およびLiOH(0.014 g、0.57 mmol)の混合物をrtで18 h攪拌し、そして減圧下で濃縮した。残留物を水に溶解し、そして酸性化し、次に濾過した。固体をTHFに溶解し、そしてWaters C-18カラム(55~90%のアセトニトリル/水)を用いてHPLCにより精製して固体(0.016 g、58%)を生成せしめた。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) 1.16(t, 3H), 1.37(t, 3H), 2.74(q, 2H), 2.89(q, 2H

50

) , 3 . 6 2 (s , 3 H) , 3 . 8 8 (s , 3 H) , 6 . 5 2 (d , 1 H) , 6 . 7 1 (d , 1 H) , 7 . 1 1 (t , 1 H) , 7 . 2 1 (d , 1 H) , 7 . 4 1 - 7 . 5 9 (m , 4 H) 。 E S - M S m / z 4 7 9 . 1 (M H ⁺) ; H P L C R T (m i n) 3 . 4 7 。

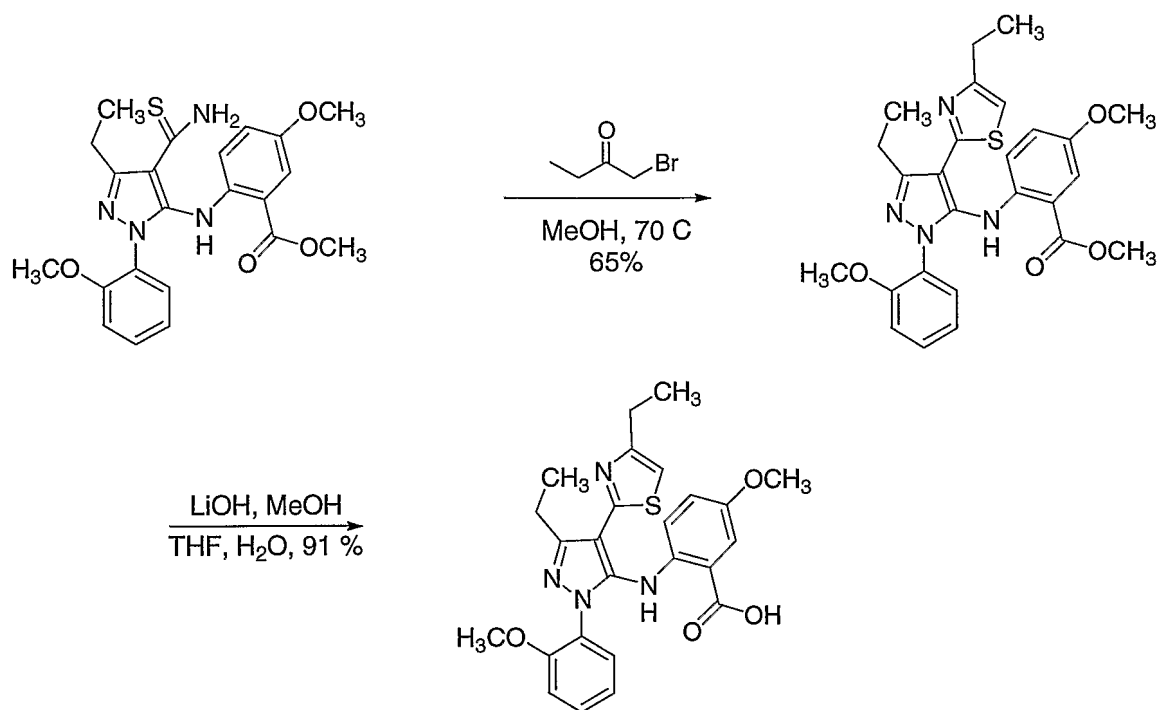
【 0 1 5 9 】

反応スキーム 11 は、実施例 106 ~ 108 における実験を要約する。

【 0 1 6 0 】

【 化 3 6 】

反応スキーム 11



10

20

30

【 0 1 6 1 】

反応スキーム 5、7、9、10 および 11 におけるそして実施例 98 ~ 108 における上記のものと同様の方法を用いて、そして適切な出発物質を適用することにより、本発明の追加の化合物もまた製造することができる。そのような化合物の例を以下の表 3 において説明する。チアゾール環を形成するために使用する特定の合成方法を各実施例の隣に記載する。

【 0 1 6 2 】

【表 2 6】

表3

実施例 番号	構造	LC-MS データ	IUPAC名
109		RT=3.85MIN, M+=497.3	2-[4-(4-tert-ブチルチアゾール-2-イル)-2-(2-クロロフェニル)-5-メチル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-5-メトキシ安息香酸
110		RT=3.21MIN, M+=469.2	2-[2-(2-クロロフェニル)-4-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-5-メチル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-5-メトキシ安息香酸
111		RT=3.41MIN, M+=469.2	2-[2-(2-クロロフェニル)-4-(4-エチルチアゾール-2-イル)-5-メチル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-5-メトキシ安息香酸
112		RT=3.30MIN, M+=497.2	2-[4-(4-アセチル-5-メチルチアゾール-2-イル)-2-(2-クロロフェニル)-5-メチル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-5-メトキシ安息香酸

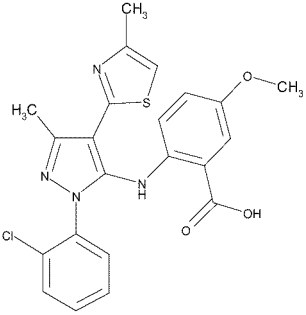
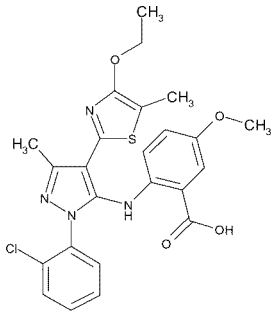
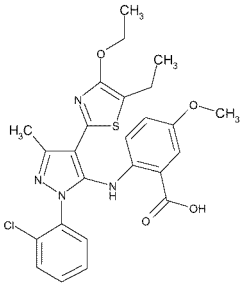
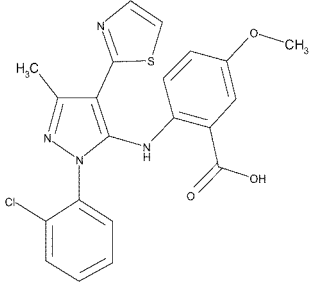
10

20

30

40

【表 27】

実施例番号	構造	LC-MSデータ	IUPAC名
113		RT=3.22MIN, M+=455.2	2-[2-(2-クロロフェニル)-5-メチル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-5-メトキシ安息香酸
114		RT=3.69MIN, M+=499.2	2-[2-(2-クロロフェニル)-4-(4-エトキシ-5-メチルチアゾール-2-イル)-5-メチル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-5-メトキシ安息香酸
115		RT=3.85MIN, M+=513.2	2-[2-(2-クロロフェニル)-4-(4-エトキシ-5-エチルチアゾール-2-イル)-5-メチル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-5-メトキシ安息香酸
116		DT=3.07MIN, M+=441.1	2-[2-(2-クロロフェニル)-5-メチル-4-チアゾール-2-イル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-5-メトキシ安息香酸

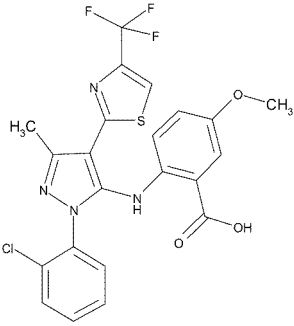
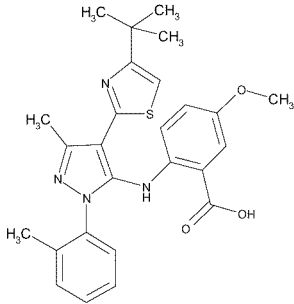
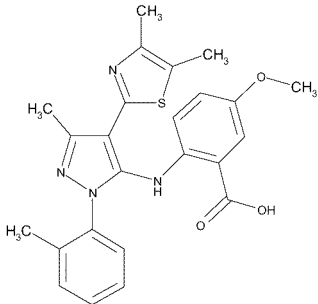
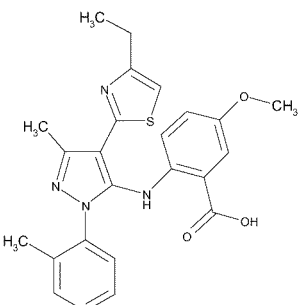
10

20

30

40

【表 28】

実施例 番号	構造	LC-MS データ	IUPAC名
117		RT=3.62MIN, M+=509.2	2-[2-(2-クロロフェ ニル)-5-メチル-4 -(4-トリフルオロメチ ル-チアゾール-2-イ ル)-2H-ピラゾール -3-イルアミノ]-5- メトキシ-安息香酸
118		RT=4.07MIN, MH+=477.2	2-[4-(4-tert-ブ チル-チアゾール-2- イル)-5-メチル-2- o-トリル-2H-ピラゾ ール-3-イルアミノ]- 5-メトキシ-安息香酸
119		RT=3.37MIN, MH+=449.1	2-[4-(4,5-ジメチ ル-チアゾール-2-イ ル)-5-メチル-2- o-トリル-2H-ピラゾ ール-3-イルアミノ]-5 -メトキシ-安息香酸
120		RT=3.65MIN, MH+=449.1	2-[4-(4-エチル- チアゾール-2-イル) -5-メチル-2- o-トリル-2H-ピラゾ ール-3-イルアミノ]-5 -メトキシ-安息香酸

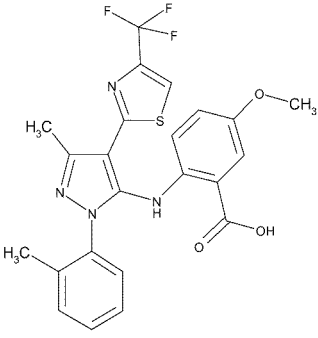
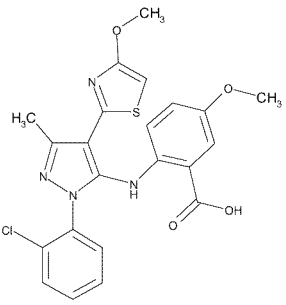
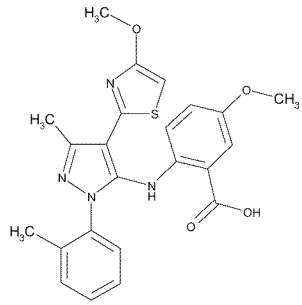
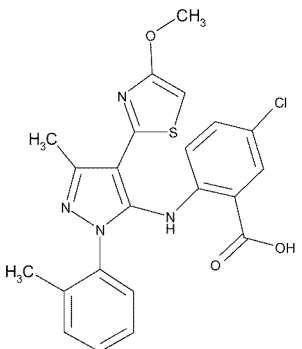
10

20

30

40

【表 30】

実施例番号	構造	LC-MSデータ	IUPAC名
125		RT=3.96MIN, MH+=489.1	5-メトキシ-2-[5-メチル-2-オトリル-4-(4-トリフルオロメチル-チアゾール-2-イル)-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-安息香酸
126		RT=3.19MIN, M+=471.1	2-[2-(2-クロロフェニル)-4-(4-メトキシチアゾール-2-イル)-5-メチル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-5-メトキシ安息香酸
127		RT=3.18MIN, MH+=451.1	5-メトキシ-2-[4-(4-メトキシチアゾール-2-イル)-5-メチル-2-オトリル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-安息香酸
128		RT=3.48MIN, MH+=455.1	5-クロロ-2-[4-(4-メトキシチアゾール-2-イル)-5-メチル-2-オトリル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-安息香酸

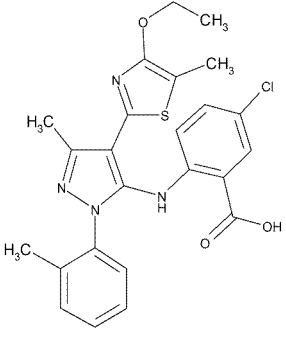
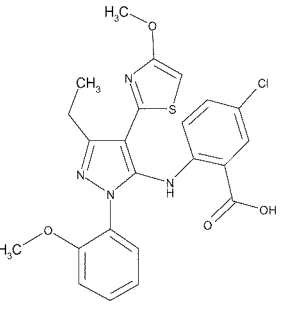
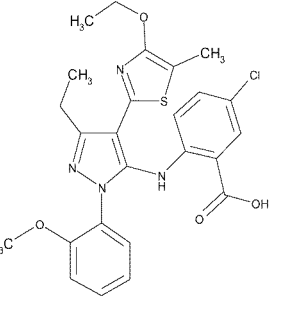
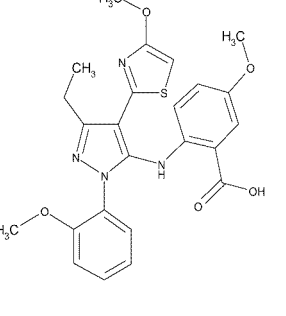
10

20

30

40

【表 3 1】

実施例 番号	構造	LC-MS データ	IUPAC名
129		RT=4.00MIN, MH+=483.1	5-クロロ-2-[4-(4- エトキシ-5-メチル チアゾール-2-イ ル)-5-メチル-2- トリル-2H-ピラゾ ール-3-イルアミノ]-安息香酸
130		RT=3.53MIN, M+=484.962	5-クロロ-2-[2-(2- メトキシフェニル)- 4-(4-メトキシチア ゾール-2-イル)-5- メチル-2H-ピラゾ ール-3-イルアミノ]- 安息香酸
131		RT=4.05MIN, M+=513.1	5-クロロ-2-[4-(4- エトキシ-5-メチル チアゾール-2-イ ル)-2-(2-メトキシ フェニル)-5-メチル -2H-ピラゾール-3 -イルアミノ]-安息香 酸
132		RT=3.25MIN, MH+=481.1	2-[5-エチル-2- (2-メトキシフェニル) -4-(4-メトキシチ アゾール-2-イル)-2 H-ピラゾール-3-イ ルアミノ]-5-メキシ -安息香酸

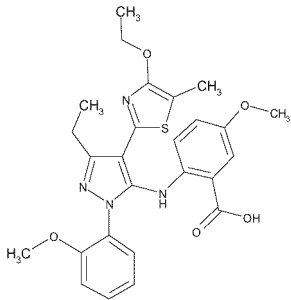
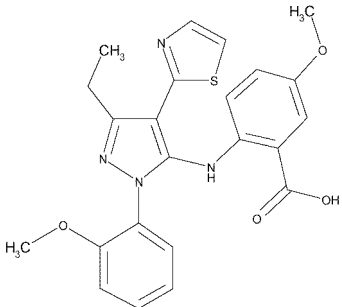
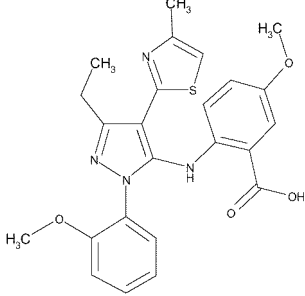
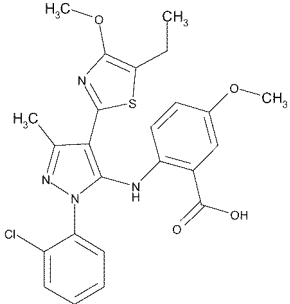
10

20

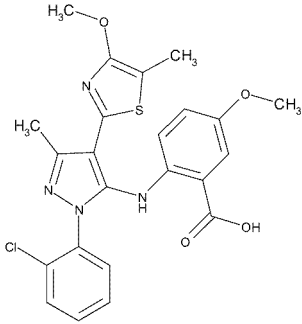
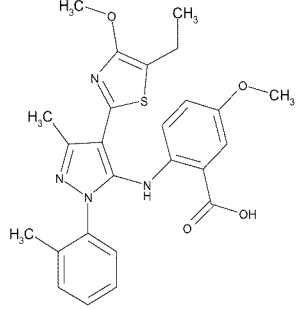
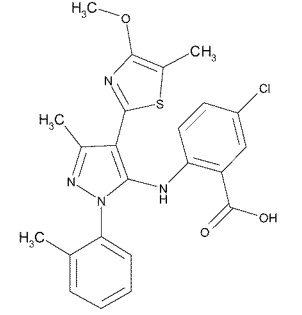
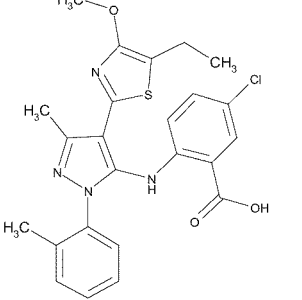
30

40

【表 3 2】

実施例 番号	構造	LC-MS データ	IUPAC名	
133		RT=3.72MIN, MH+=509.1	2-[4-(4-エトキシ -5-メチル-チアゾ ール-2-イル)-5-エ チル-2-(2-メキシ -フェニル)-2H-ピラ ゾール-3-イルアミノ] -5-メトキシ-安息香 酸	10
134		RT=3.12MIN, MH+=451.1	2-[5-エチル-2- (2-メトキシ-フェニル) -4-チアゾール-2- イル-2H-ピラゾール -3-イルアミノ]-5- メトキシ-安息香酸	20
135		RT=3.25MIN, MH+=465.1	2-[5-エチル-2- (2-メトキシ-フェニル) -4-(4-メチル-チア ゾール-2-イル)-2H -ピラゾール-3-イル アミノ]-5-メトキシ- 安息香酸	30
136		RT=3.73MIN, M+=499.2	2-[2-(2-クロロフ エニル)-4-(5-エチ ル-4-メトキシ-チア ゾール-2-イル)-5 -メチル-2H-ピラゾ ール-3-イルアミノ]- 5-メトキシ-安息香酸	40

【表 3 3】

実施例 番号	構造	LC-MS データ	IUPAC名
137		RT=3.59MIN, M+=485.1	2-[2-(2-クロロフェニル)-4-(4-メトキシ-5-メチル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ)]-5-メトキシ安息香酸
138		RT=3.75MIN, MH+=479.2	2-[4-(5-エチル-4-メトキシチアゾール-2-イル)-5-メチル-2-オトリル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-5-メトキシ安息香酸
139		RT=3.90MIN, M+=469.2	5-クロロ-2-[4-(4-メトキシ-5-メチルチアゾール-2-イル)-5-メチル-2-オトリル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-安息香酸
140		RT=4.04MIN, M+=483.2	5-クロロ-2-[4-(5-エチル-4-メトキシチアゾール-2-イル)-5-メチル-2-オトリル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-安息香酸

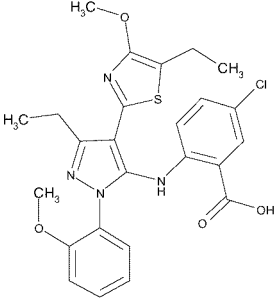
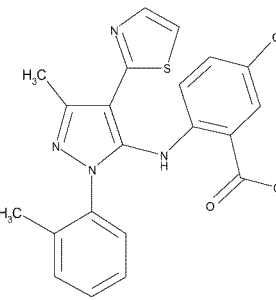
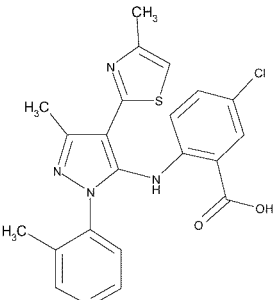
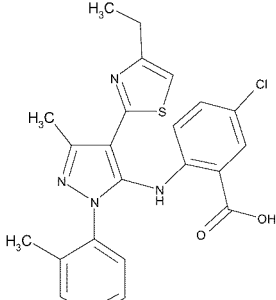
10

20

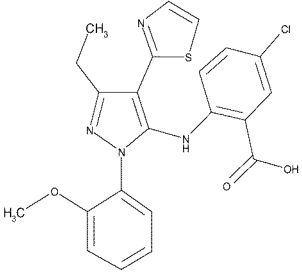
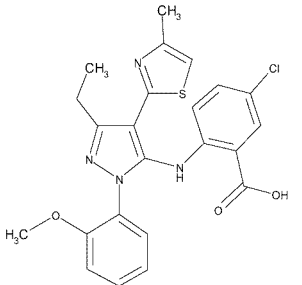
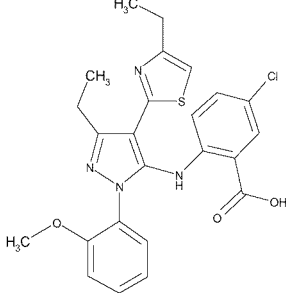
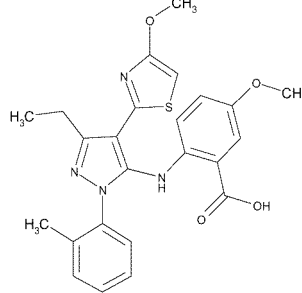
30

40

【表 3 4】

実施例 番号	構造	LC-MS データ	IUPAC名	
141		RT=4.08MIN, M+=513.2	5-クロロ-2-[4-(5-エチル-4-メキシ-チアゾール-2-イル)-2-(2-メキシ-フェニル)-5-メチル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-安息香酸	10
142		RT=3.32MIN, M+=425.1	5-クロロ-2-(5-メチル-4-チアゾール-2-イル)-2-オトリル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ)-安息香酸	20
143		RT=3.49MIN, M+=439.1	5-クロロ-2-[5-メチル-4-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-2-オトリル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-安息香酸	30
144		RT=3.72MIN, M+=453.1	5-クロロ-2-[4-(4-エチル-チアゾール-2-イル)-5-メチル-2-オトリル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-安息香酸	40

【表 3 5】

実施例 番号	構造	LC-MS データ	IUPAC名
145		RT=3.42MIN, M+=455.1	5-クロロ-2-[5-エチル-2-(2-メキシフェニル)-4-チアゾール-2-イル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-安息香酸
146		RT=3.58MIN, M+=469.1	5-クロロ-2-[5-エチル-2-(2-メキシフェニル)-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-安息香酸
147		RT=3.80MIN, M+=482.99	5-クロロ-2-[5-エチル-4-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(2-メキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-安息香酸
148		RT=3.37MIN, MH+=465.1	2-[5-エチル-4-(4-メキシチアゾール-2-イル)-2-オトリル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-5-メキシ安息香酸

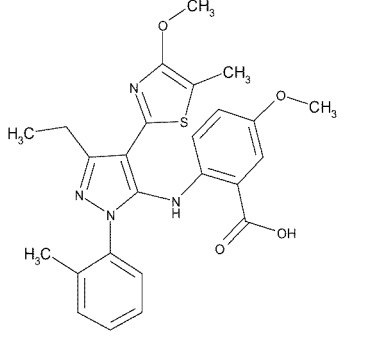
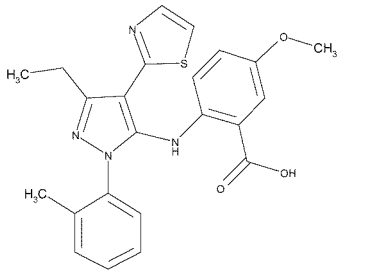
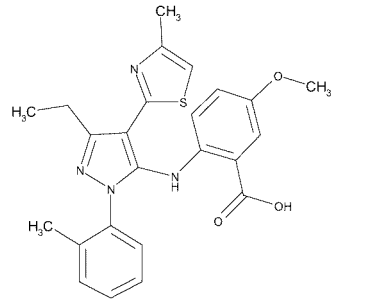
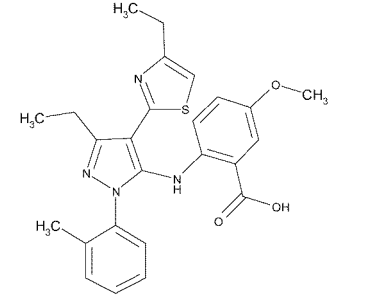
10

20

30

40

【表 3 6】

実施例 番号	構造	LC-MS データ	IUPAC名
149		RT=3.72MIN, MH+=479.1	2-[5-エチル-4-(4-メトキシ-5-メチル-チアゾール-2-イル)-2-オトリル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-5-メトキシ-安息香酸
150		RT=3.25MIN, MH+=435.1	2-(5-エチル-4-チアゾール-2-イル-2-オトリル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ)-5-メトキシ-安息香酸
151		RT=3.38MIN, MH+=449.1	2-[5-エチル-4-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-2-オトリル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-5-メトキシ-安息香酸
152		RT=3.61MIN, MH+=463.1	2-[5-エチル-4-(4-エチル-チアゾール-2-イル)-2-オトリル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-5-メトキシ-安息香酸

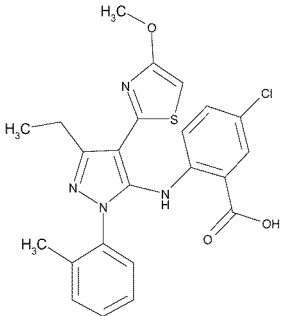
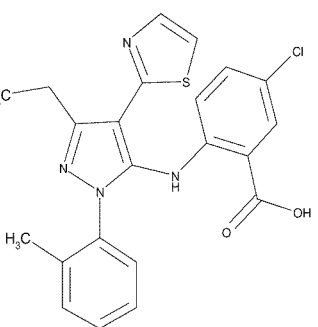
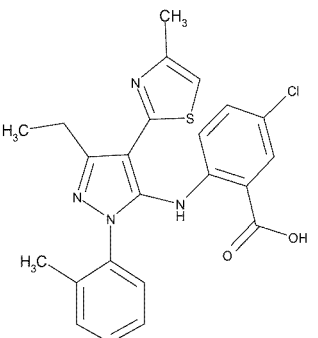
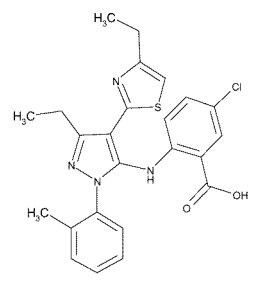
10

20

30

40

【表 37】

実施例 番号	構造	LC-MS データ	IUPAC名
153		RT=3.65MIN, MH+=469.1	5-クロロ-2-[5-エチル-4-(4-メトキシチアゾール-2-イル)-2-オトリル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-安息香酸
154		RT=3.54MIN, MH+=439.1	5-クロロ-2-(5-エチル-4-チアゾール-2-イル-2-オトリル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ)-安息香酸
155		RT=3.72MIN, MH+=453.1	5-クロロ-2-[5-エチル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-2-オトリル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-安息香酸
156		RT=3.93MIN, MH+=467.1	5-クロロ-2-[5-エチル-4-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-オトリル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-安息香酸

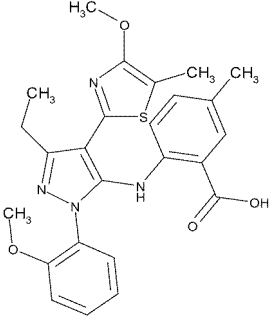
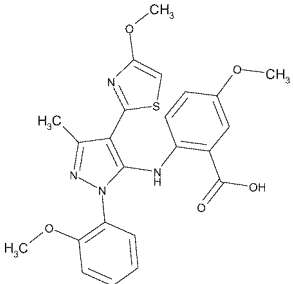
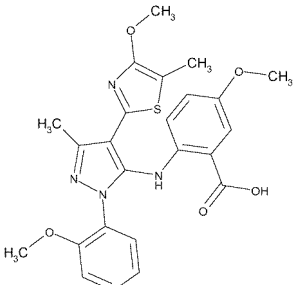
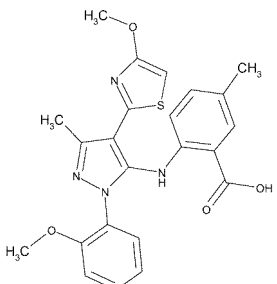
10

20

30

40

【表 3 8】

実施例 番号	構造	LC-MS データ	IUPAC名
157		RT=3.79MIN, MH+=479.2	2-[5-エチル-4-(4-メトキシ-5-メチル-チアゾール-2-イル)-2-(2-メトキシ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-5-メチル-安息香酸
158		RT=3.06MIN, MH+=467.1	5-メトキシ-2-[2-(2-メトキシ-フェニル)-4-(4-メトキシ-チアゾール-2-イル)-5-メチル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-安息香酸
159		RT=3.39MIN, MH+=481.1	5-メトキシ-2-[4-(4-メトキシ-5-メチル-チアゾール-2-イル)-2-(2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-安息香酸
160		RT=3.22MIN, MH+=451.1	2-[2-(2-メトキシ-フェニル)-4-(4-メトキシ-チアゾール-2-イル)-5-メチル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-5-メチル-安息香酸

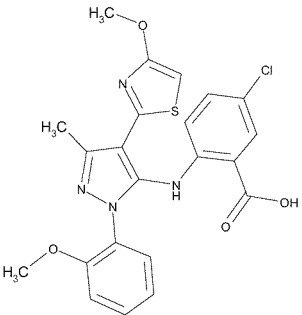
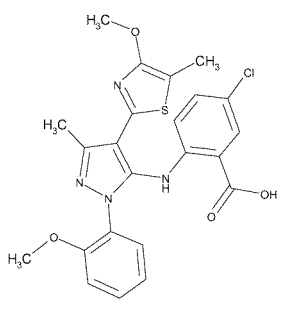
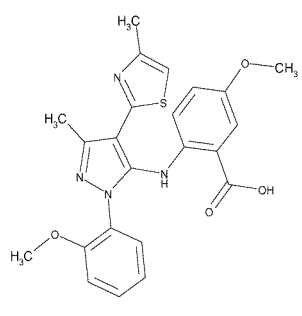
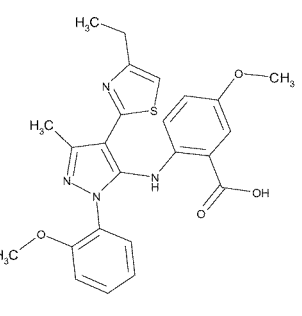
10

20

30

40

【表 3 9】

実施例 番号	構造	LC-MS データ	IUPAC名
161		RT=3.35MIN, MH+=471.1	5-クロロ-2-[2-(2- メトキシフェニル)- 4-(4-メトキシチア ゾール-2-イル)-5- メチル-2H-ピラゾ ール-3-イルアミノ]- 安息香酸
162		RT=3.70MIN, M+=485.1	5-クロロ-2-[4-(4- メトキシ-5-メチル チアゾール-2-イル)- 2-(2-メトキシ フェニル)-5-メチル -2H-ピラゾール-3 -イルアミノ]-安息香 酸
163		RT=3.05MIN, MH+=451.1	5-メトキシ-2-[2-(2-メトキシフェニル) -5-メチル-4-(4- メチルチアゾール-2 -イル)-2H-ピラゾ ール-3-イルアミノ]- 安息香酸
164		RT=3.23MIN, MH+=465.1	2-[4-(4-エチルチ アゾール-2-イル)- 2-(2-メトキシフ ェニル)-5-メチル-2 H-ピラゾール-3-イ ルアミノ]-5-メキシ -安息香酸

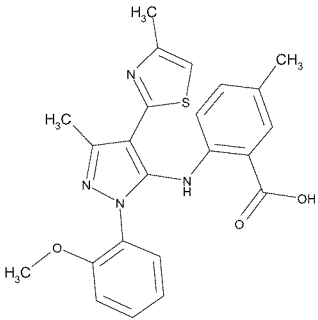
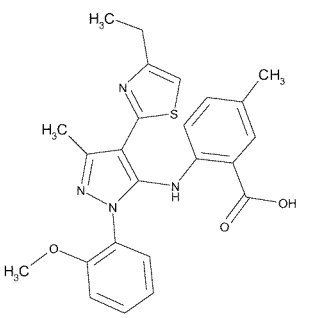
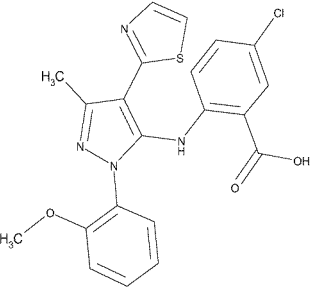
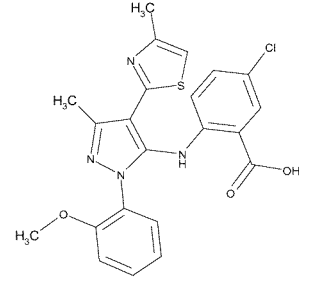
10

20

30

40

【表 4 0】

実施例 番号	構造	LC-MS データ	IUPAC名
165		RT=3.21MIN, MH+=435.1	2-[2-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-5-メチル安息香酸
166		RT=3.43MIN, MH+=449.1	2-[4-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-5-メチル安息香酸
167		RT=3.23MIN, M+=441.0	5-クロロ-2-[2-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-4-チアゾール-2-イル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-安息香酸
168		RT=3.38MIN, M+=455.1	5-クロロ-2-[2-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-安息香酸

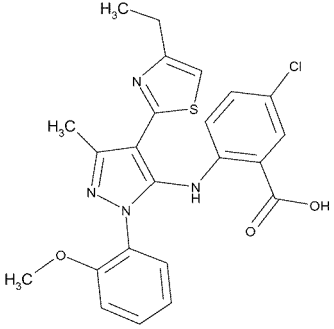
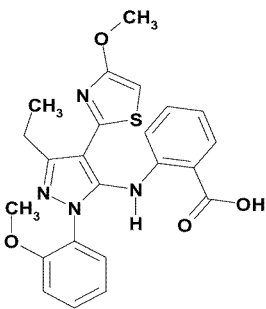
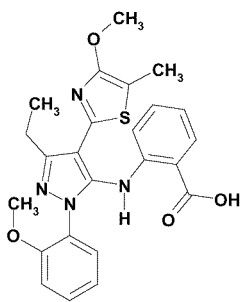
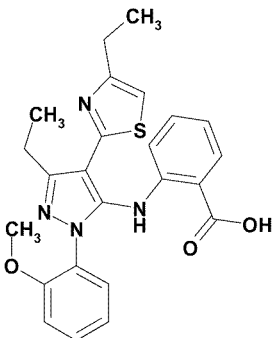
10

20

30

40

【表 4 1】

実施例 番号	構造	LC-MS データ	IUPAC名
169		RT=3.60MIN, M+=469.1	5-クロロ-2-[4-(4-エチル-チアゾール-2-イル)-2-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-安息香酸
170		RT=3.33MIN, MH+=451.1	2-[5-エチル-2-(2-メトキシフェニル)-4-(4-メトキシチアゾール-2-イル)-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-安息香酸
171		RT=3.68MIN, MH+=465.1	2-[5-エチル-4-(4-メトキシ-5-メチルチアゾール-2-イル)-2-(2-メトキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-安息香酸
172		RT=3.57MIN, MH+=449.1	2-[5-エチル-4-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(2-メトキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-安息香酸

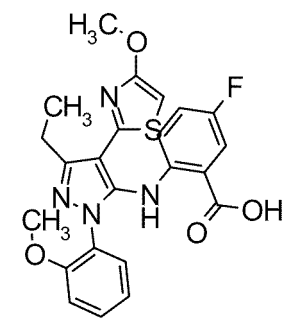
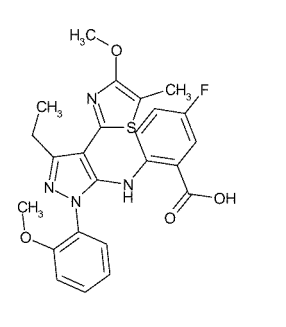
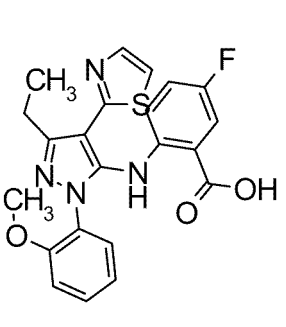
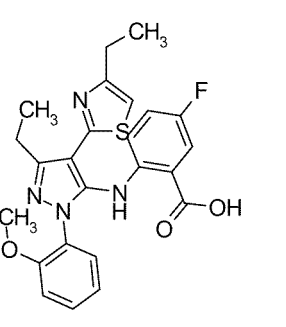
10

20

30

40

【表 4 2】

実施例 番号	構造	LC-MS データ	IUPAC名
173		RT=3.36MIN, MH+=469.1	2-[5-エチル-2-(2-メトキシフェニル)-4-(4-メトキシチアゾール-2-イル)-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-5-フルオロ安息香酸
174		RT=3.70MIN, MH+=483.1	2-[5-エチル-4-(4-メトキシ-5-メチルチアゾール-2-イル)-2-(2-メトキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-5-フルオロ安息香酸
175		RT=3.21MIN, MH+=439.1	2-[5-エチル-2-(2-メトキシフェニル)-4-チアゾール-2-イル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-5-フルオロ安息香酸
176		RT=3.60MIN, MH+=467.1	2-[5-エチル-4-(4-エチルチアゾール-2-イル)-2-(2-メトキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-5-フルオロ安息香酸

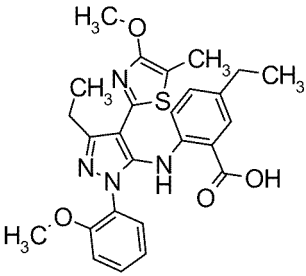
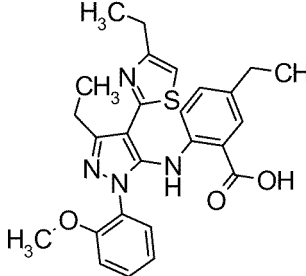
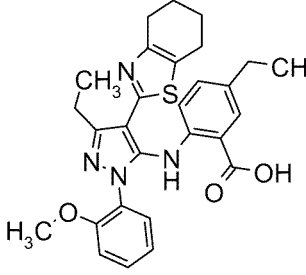
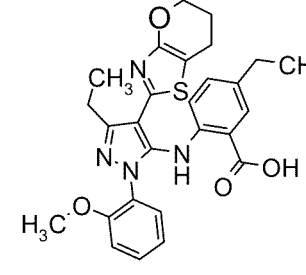
10

20

30

40

【表 4 3】

実施例 番号	構造	LC-MS データ	IUPAC名
177		RT=3.64MIN, MH+=493.3	5-エチル-2-[5-エチル-4-(4-メキシ-5-メチル-チアゾール-2-イル)-2-(2-メキシ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-安息香酸
178		RT=3.61MIN, MH+=477.3	5-エチル-2-[5-エチル-4-(4-エチル-チアゾール-2-イル)-2-(2-メキシ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-安息香酸
179			5-エチル-2-[5-エチル-2-(2-メキシ-フェニル)-4-(4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル)-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-安息香酸
180			2-[4-(6,7-ジヒドロ-5H-ピラノ[2,3-d]チアゾール-2-イル)-5-エチル-2-(2-メキシ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イルアミノ]-5-エチル-安息香酸

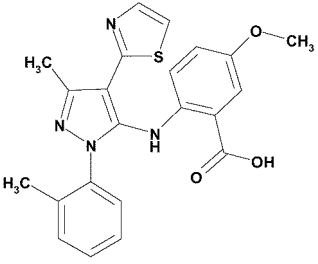
10

20

30

40

【表 4 4】

実施例 番号	構造	LC-MS データ	IUPAC名
181		RT=3.36MIN, MH+=421.1	2-(5-メチル-4-(2-メチル-2-オキソ-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-1H-チアゾール-2-イル)ベンゾ酸

10

【0181】

使用の方法

本明細書において用いる場合、様々な用語が以下に定義される。

【0182】

本発明もしくはその好ましい態様(1つもしくは複数)の要素を導入する場合に、「1つの(a)」、「1つの(an)」、「その(the)」および「該」という冠詞は、該要素の1つもしくはそれ以上があることを意味するものとする。「含んでなる」、「包含する」および「有する」という用語は包括的であるものとし、そして記載する要素以外の追加の要素があり得ることを意味する。

20

【0183】

「患者」という用語には、本明細書において用いる場合、哺乳類(例えば、ヒトおよび動物)が包含される。

【0184】

「処置」という用語には、ヒトを包含する患者に、直接的もしくは間接的に、患者の症状を改善するか、または患者における症状もしくは疾患の進行を遅くする目的で医療扶助が提供される、任意の方法、作用、適用、治療などが包含される。

30

【0185】

「組み合わせ治療」もしくは「共治療(co-therapy)」という用語は、糖尿病症状および/もしくは疾患を処置するための2つもしくはそれ以上の治療薬の投与を意味する。そのような投与には、固定比率の有効成分を有する単一のカプセルにおけるか、もしくは各インヒビター薬について複数の別個のカプセルにおけるような、実質的に同時の方法での2つもしくはそれ以上の治療薬の共投与が包含される。さらに、そのような投与には、順次の方法での治療薬の各タイプの使用が包含される。

【0186】

「治療的に有効な」という語句は、既定の治療処置と関連する不都合な副作用を回避するかもしくは最小限に抑えながら、糖尿病症状もしくは疾患の重症度の改善の目的を果たす投与する各薬剤の量を意味する。

40

【0187】

「製薬学的に許容しうる」という用語は、対象事項が製薬学的製品における使用に適切であることを意味する。

【0188】

本発明の化合物は、1型および2型糖尿病(インシュリン非依存性糖尿病)の両方を包含する糖尿病の処置において用いることができる。そのような処置はまた、糖尿病および糖尿病性合併症の発症を遅らせることもできる。該化合物は、耐糖能異常にかかっている患者が2型糖尿病を発症することに進むのを防ぐために用いることができる。本発明の方

50

法において本発明の化合物を用いて処置するかもしくは予防することができる他の疾患および症状には：若年者の成人発症型糖尿病（MODY）（Herman, et al., Diabetes 43:40, 1994）；潜在性自己免疫性成人型糖尿病（LADA）（Zimmet, et al., Diabetes Med. 11:299, 1994）；耐糖能異常（IGT）（Expert Committee on Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care 22 (Supp. 1):S5, 1999）；空腹時血糖異常（IFG）（Charles, et al., Diabetes 40:796, 1991）；妊娠糖尿病（Metzger, Diabetes, 40:197, 1991）；および代謝症候群Xが包含される。

10

【0189】

本発明の化合物はまた肥満症のような疾患において、そしてアテローム動脈硬化性疾患、高脂血症、高コレステロール血症、低HDLレベル、高血圧、心臓血管疾患（アテローム性動脈硬化症、冠動脈性心疾患、冠動脈疾患および高血圧を包含する）、脳血管疾患および末梢血管疾患の処置において有効であることもできる。

【0190】

本発明の化合物はまた、例えば、脂質蓄積細胞をもたらす細胞分化、例えば異常な膵臓ベータ細胞機能、インシュリン分泌腫瘍および/またはインシュリンに対する自己抗体、インシュリン受容体に対する自己抗体もしくは膵臓ベータ細胞に刺激性である自己抗体に起因する自己免疫性低血糖症に關与する、インシュリン感受性および血糖レベルの調節、アテローム動脈硬化性プラークの形成をもたらすマクロファージ分化、炎症反応、発癌、過形成、脂肪細胞遺伝子発現、脂肪細胞分化、膵臓ベータ細胞質量の減少、インシュリン分泌、インシュリンに対する組織感受性、脂肪肉腫細胞増殖、多嚢胞性卵巣疾患、慢性無排卵、アンドロゲン過剰症、プロゲステロン生産、ステロイド産生、細胞における酸化還元電位および酸化ストレス、一酸化窒素シンターゼ（NOS）生産、増加したガンマグルトアミルトランスペプチダーゼ、カタラーゼ、血漿トリグリセリド、HDLおよびLDLコレステロールレベルなどに関係する生理的障害を処置するために有用であることもできる。

20

【0191】

本発明の化合物はまた、糖尿病の副因を処置するために本発明の方法において用いることもできる（Expert Committee on Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care 22 (Supp. 1):S5, 1999）。そのような副因には、グルココルチコイド過剰、成長ホルモン過剰、褐色細胞腫および薬剤誘発性糖尿病が包含される。糖尿病を誘発し得る薬剤には、ピリミニル、ニコチン酸、グルココルチコイド、フェニトイン、甲状腺ホルモン、 α -アドレナリン作動薬、 α -インターフェロンおよびHIV感染を処置するために用いられる薬剤が包含されるがこれらに限定されるものではない。

30

【0192】

本発明の化合物は、単独でまたは糖尿病および関連疾患の処置において当業者に既知である追加の治療および/もしくは化合物と組み合わせて用いることができる。あるいはまた、本明細書に記述する方法および化合物は、組み合わせ治療において部分的にもしくは完全に用いることができる。

40

【0193】

本発明の化合物はまた、PPARアゴニスト、スルホニル尿素薬、非スルホニル尿素分泌促進薬、 α -グルコシダーゼインヒビター、インシュリン抵抗性改善薬、インシュリン分泌促進薬、肝臓グルコース生産低下化合物、インシュリンおよび抗肥満薬を包含する、糖尿病の処置のための他の既知の治療と組み合わせて投与することもできる。そのような治療は、本発明の化合物の投与の前に、それと同時にもしくは後に投与することができる。インシュリンには、インシュリンの長時間および短時間の両方の作用形態および製剤が包含される。PPARアゴニストには、PPARサブユニットもしくはその組み合わせの

50

いずれかのアゴニストを包含することができる。例えば、PPARアゴニストには、PPAR-、PPAR-、PPAR- またはPPARのサブユニットの2つもしくは3つの任意の組み合わせのアゴニストを包含することができる。PPARアゴニストには、例えば、ロシグリタゾン、トログリタゾンおよびピオグリタゾンが包含される。スルホニル尿素薬には、例えば、グリブリド、グリメピリド、クロルプロバミド、トルブタミドおよびグリピジドが包含される。本発明の化合物と投与する場合に糖尿病を処置することにおいて有用であることができる - グルコシダーゼインヒビターには、アカルボース、ミグリトールおよびボグリボースが包含される。糖尿病を処置することにおいて有用であることができるインシュリン抵抗性改善薬には、グリタゾン（例えば、トログリタゾン、ピオグリタゾン、エングリタゾン、MCC-555、ロシグリタゾンなど）のようなPPAR-アゴニスト；メトホルミンおよびフェンホルミンのようなピグアニド；タンパク質チロシンホスファターゼ-1B（PTP-1B）インヒビター；ジペプチジルペプチダーゼIV（DPP-IV）インヒビター；ならびにチアゾリジンジオンおよび非チアゾリジンジオンが包含される。本発明の化合物と投与する場合に糖尿病を処置することにおいて有用であることができる肝臓グルコース生産低下化合物には、グルコファージおよびグルコファージXRのようなメトホルミンが包含される。本発明の化合物と投与する場合に糖尿病を処置することにおいて有用であることができるインシュリン分泌促進薬には、スルホニル尿素および非スルホニル尿素薬：GLP-1、GIP、セクレチン、ナテグリニド、メグリチニド、レバグリニド、グリベンクラミド、グリメピリド、クロルプロバミド、グリピジドが包含される。GLP-1には、例えば、脂肪酸誘導体化GLP-1およびエキセンディンのような、天然のGLP-1より長い半減期を有するGLP-1の誘導体が包含される。本発明の1つの態様として、本発明の化合物はインシュリン分泌促進薬への膵臓細胞の感受性を増加するためにインシュリン分泌促進薬と組み合わせて用いられる。

【0194】

本発明の化合物はまた、抗肥満薬と組み合わせて本発明の方法において用いることもできる。抗肥満薬には、-3アドレナリン作動性受容体アゴニスト；CB-1（カンナビノイド）受容体アンタゴニスト；神経ペプチドYアンタゴニスト；例えばシブトラミン（メリジア）のような食欲抑制剤；および例えばオルリスタット（ゼニカル）のようなリパーゼインヒビターが包含される。本発明の化合物は、アポ-B/MTPインヒビター、MCCR-4アゴニスト、CCK-Aアゴニスト、モノアミン再摂取インヒビター、交感神経様作用薬、ドーパミンアゴニスト、メラニン細胞刺激ホルモン受容体アナログ、メラニン凝集ホルモンアンタゴニスト、レプチン、レプチンアナログ、レプチン受容体アゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、リパーゼインヒビター、ボンベシニアゴニスト、甲状腺ホルモン様作用薬（thyromimetic agents）、デヒドロエピアンドロステロンもしくはそのアナログ、グルココルチコイド受容体アゴニストもしくはアンタゴニスト、オレキシン受容体アンタゴニスト、ウロコルチン結合タンパク質アンタゴニスト、毛様体神経栄養因子、AGRP（ヒトアグーチ関連タンパク質）、グレリン受容体アンタゴニスト、ヒスタミン3受容体アンタゴニストもしくは逆アゴニスト、ニューロメジンU受容体アゴニストなどのような他の製薬学的薬剤と組み合わせて投与することができる。

【0195】

本発明の化合物はまた、糖尿病患者における脂質障害を処置するために一般に用いられる薬剤と組み合わせて本発明の方法において用いることもできる。そのような薬剤には、HMG-CoAレダクターゼインヒビター、ニコチン酸、脂質低下薬（例えば、スタノールエステル、チクエシド（tiqeside）のようなステロールグリコシド、およびエゼチミブのようなアゼチジノン）、ACATインヒビター（アバシミブ（avasimibe）のような）、胆汁酸金属イオン封鎖剤、胆汁酸再摂取インヒビター、ミクロソームトリグリセリド輸送インヒビターおよびフィブリン酸誘導体が包含されるが、これらに限定されるものではない。HMG-CoAレダクターゼインヒビターには、例えば、ロバスタチン、シムバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、リバ

スタチン、イタバスタチン、セリバスタチンおよびZD-4522が包含される。フィブリン酸誘導体には、例えば、クロフィブレート、フェノフィブレート、ベザフィブレート、シプロフィブレート、ベクロフィブレート、エトフィブレートおよびジェムフィブロジルが包含される。金属イオン封鎖剤には、例えば、コレステラミン、コレステポール、および架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体が包含される。

【0196】

本発明の化合物はまた、例えば、 α -遮断薬およびACEインヒビターのような抗高血圧薬と組み合わせて用いることもできる。本発明の化合物と組み合わせて使用する追加の抗高血圧薬の例には、カルシウムチャンネル遮断薬(L型およびT型;例えば、ジルチアゼム、ベラパミル、ニフェジピン、アムロジピンおよびミベフラジル)、利尿薬(例えば、クロロサイアザイド、ヒドロクロロサイアザイド、フルメサイアザイド、ヒドロフルメサイアザイド、ベンドロフルメサイアザイド、メチルクロロサイアザイド、トリクロロメチアジド、ポリチアジド、ベンズサイアザイド、エタクリン酸トリクリナフェン(ethacrynic acid tricyclafene)、クオルタリドン、フロセミド、ムソリミン(musolimine)、ブメタニド、トリアムテレン(triamterene)、アミロリド、スピロラクトン)、レニンインヒビター、ACEインヒビター(例えば、カプトプリル、ゾフェノプリル、フォシノプリル、エナラプリル、セラノプリル、シラゾプリル、デラプリル、ペントプリル、キナプリル、ラミプリル、リシノプリル)、AT-1受容体アンタゴニスト(例えば、ロサルタン、イルベサルタン、バルサルタン)、ET受容体アンタゴニスト(例えば、シタクセンタン、アトラセンタン(atrasentan)、中性エンドペプチダーゼ(NEP)インヒビター、バソペプチダーゼ(vasopeptidase)インヒビター(デュアルNEP-ACEインヒビター)(例えば、オマパトリラトおよびジェモパトリラト(gemopatrilat))およびナイトレート(nitrate)が包含される。

10

20

【0197】

そのような共治療は、2つもしくはそれ以上の薬剤の任意の組み合わせにおいて投与することができる(例えば、インシュリン抵抗性改善薬および抗肥満薬と組み合わせた本発明の化合物)。そのような共治療は、上記のように、製薬学的組成物の形態で投与することができる。

【0198】

哺乳類において上記に同定する症状の処置の効能を決定するために用いられる周知のアッセイに基づき、そしてこれらの症状を処置するために用いられる既知の薬剤の結果とこれらの結果との比較により、本発明の化合物の有効投薬量を各所望の適応症の処置について容易に決定することができる。これらの症状の1つの処置において投与される有効成分(例えば化合物)の量は、用いる特定の化合物および投与単位、投与の形態、処置の期間、処置する患者の年齢および性別、ならびに処置する症状の性質および程度のような考慮すべき事項に従って広く異なることができる。

30

【0199】

投与される有効成分の総量は、一般に、1日当たり約0.0001mg/kg~約200mg/kg、そして好ましくは約0.01mg/kg~約200mg/kg体重であることができる。単位投薬量は、約0.05mg~約1500mgの有効成分を含有することができる、そして1日当たり1回もしくはそれ以上投与することができる。静脈内、筋肉内、皮下および非経口注射を包含する注射、および注入技術の使用による投与のための毎日投薬量は、約0.01~約200mg/kgであることができる。毎日の直腸投薬量処方計画は、0.01~200mg/kg総体重であることができる。経皮濃度は、0.01~200mg/kgの毎日用量を維持するために必要とされるものであることができる。

40

【0200】

もちろん、各患者の特定の初期および継続投薬量処方計画は、主治医である診断医により決定されるような症状の性質および重症度、用いる特定の化合物の活性、患者の年齢、

50

患者の食事、投与の時間、投与の経路、薬剤の排出の速度、薬剤の組み合わせなどに従って異なる。本発明の化合物の所望の処置形態および投与の回数は、通常の処置試験を用いて当業者により確かめられることができる。

【0201】

本発明の化合物は、適切に調合された製薬学的組成物においてそれを必要とする患者への投与により所望の薬理学的効果を成し遂げるために利用することができる。患者は、本発明の目的のためには、特定の症状もしくは疾患の処置を必要とする、ヒトを包含する哺乳類である。従って、本発明には、製薬学的に許容しうる担体および治療的に有効な量の化合物を含んでなる製薬学的組成物が包含される。製薬学的に許容しうる担体は、担体に起因する任意の副作用が有効成分の有益な効果を損なわないように有効成分の有効活性と一致する濃度で患者に対して比較的無毒でありそして無害である任意の担体である。化合物の治療的に有効な量は、処置する特定の症状に結果をもたらすかもしくは影響を与える量である。本明細書に記述する化合物は、例えば、即時および持続放出製剤、経口的、非経口的、局所的などを包含する任意の有効な通常の投与単位形態物を用いて製薬学的に許容しうる担体とともに投与することができる。

10

【0202】

経口投与には、化合物を例えばカプセル剤、丸剤、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ、メルト、散剤、液剤、懸濁剤もしくはエマルジョンのような固形もしくは液状製剤に調合することができ、そして製薬学的組成物の製造のための当該技術分野に既知である方法に従って製造することができる。固形単位投与形態物は、例えば、界面活性剤、潤滑剤、ならびにラクトース、ショ糖、リン酸カルシウムおよびコーンスターチのような不活性増量剤を含有する通常のハードシェルもしくはソフトシェルゼラチンタイプのものであることができるカプセル剤であることができる。

20

【0203】

別の態様として、本発明の化合物は、アカシア、コーンスターチもしくはゼラチンのような結合剤；ジャガイモ澱粉、アルギン酸、コーンスターチおよびグアルゴムのような投与後の錠剤の分解および溶解を助けることを目的とする崩壊剤；錠剤造粒の流れを良くすることならびに錠剤金型およびパンチの表面への錠剤材料の接着を防ぐことを目的とする潤滑剤、例えば、タルク、ステアリン酸、またはステアリン酸マグネシウム、カルシウムもしくは亜鉛；色素；着色剤；ならびに錠剤の美的品質を高めそして患者にそれらをより受け入れやすくすることを目的とする香料と組み合わせてラクトース、ショ糖およびコーンスターチのような通常の錠剤ベースで錠剤にすることができる。経口用液状投与形態物における使用に適当な賦形剤には、製薬学的に許容しうる界面活性剤、沈殿防止剤もしくは乳化剤を加えたもしくは加えない、水およびアルコール、例えば、エタノール、ベンジルアルコールおよびポリエチレンアルコールのような希釈剤が包含される。様々な他の物質が、コーティングとしてもしくはそうでなければ投与単位の物理的形狀を改変するために存在することができる。例えば、錠剤、丸剤もしくはカプセル剤は、シエラック、糖もしくは両方でコーティングすることができる。

30

【0204】

分散可能な粉末および顆粒は、水性懸濁剤の製造に適している。それらは、分散剤もしくは湿潤剤、沈殿防止剤および1つもしくはそれ以上の防腐剤と混合した有効成分を提供する。適当な分散剤もしくは湿潤剤および沈殿防止剤は、上記にすでに挙げたものにより例示される。追加の賦形剤、例えば、上記の甘味料、香料および着色剤もまた存在することができる。

40

【0205】

本発明の製薬学的組成物はまた、水中油滴型エマルジョンの形態であることもできる。油相は、流動パラフィンのような植物油もしくは植物油の混合物であることができる。適当な乳化剤は、(1)アカシアゴムおよびトラガカントゴムのような天然に存在するゴム、(2)ダイズおよびレシチンのような天然に存在するリン脂質、(3)脂肪酸と無水ヘキシトールから得られるエステルもしくは部分エステル、例えば、ソルビタンモノオレエ

50

ート、および(4)酸化エチレンと該部分エステルとの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレートであることができる。エマルジョンはまた、甘味料および香料を含有することもできる。

【0206】

油状懸濁剤は、例えば、ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油もしくはココナッツ油のような植物油に；または流動パラフィンのような鉱油に有効成分を懸濁することにより調合することができる。油状懸濁剤は、例えば、蜜蝋、固形パラフィンもしくはセチルアルコールのような増粘剤を含有することができる。懸濁剤はまた、1つもしくはそれ以上の防腐剤、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチルもしくはn-プロピル；1つもしくはそれ以上の着色剤；1つもしくはそれ以上の香料；およびショ糖もしくはサッカリンのような1つもしくはそれ以上の甘味料を含有することもできる。

10

【0207】

シロップ剤およびエリキシル剤は、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールもしくはショ糖のような甘味料で調合することができる。そのような製剤はまた、粘滑剤、ならびに防腐剤、香料および着色剤を含有することもできる。

【0208】

本発明の化合物はまた、石鹼もしくは洗剤のような製薬学的に許容しうる界面活性剤、ペクチン、カーボマー、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースもしくはカルボキシメチルセルロースのような沈殿防止剤、または乳化剤および他の製薬学的添加剤を加えたもしくは加えない水、食塩水、水性デキストロスおよび関連糖溶液；エタノール、イソプロパノールもしくはヘキサデシルアルコールのようなアルコール；プロピレングリコールもしくはポリエチレングリコールのようなグリコール；2,2-ジメチル-1,1-ジオキソラン-4-メタノールのようなグリセロールケタール、ポリ(エチレングリコール)400のようなエーテル；油；脂肪酸；脂肪酸エステルもしくはグリセリド；またはアセチル化脂肪酸グリセリドのような滅菌した液体もしくは液体の混合物であることができる製薬学的担体で生理的に許容しうる希釈剤における化合物の注入可能な投薬量として非経口的に、すなわち、皮下に、静脈内に、筋肉内にもしくは腹腔内に投与することもできる。

20

【0209】

本発明の非経口用製剤において使用することができる油の実例となるのは、石油、動物、植物もしくは合成由来のもの、例えば、ピーナッツ油、ダイズ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油、オリーブ油、ワセリンおよび鉱油である。適当な脂肪酸には、オレイン酸、ステアリン酸およびイソステアリン酸が包含される。適当な脂肪酸エステルは、例えば、オレイン酸エチルおよびミリスチン酸イソプロピルである。適当な石鹼には、脂肪酸アルカリ金属(fatty alkali metal)、アンモニウムおよびトリエタノールアミン塩が包含され、そして適当な洗剤には、陽イオン洗剤、例えば、ハロゲン化ジメチルジアルキルアンモニウム、ハロゲン化アルキルピリジニウムおよび酢酸アルキルアミン；陰イオン洗剤、例えば、スルホン酸アルキル、アリーールおよびオレフィン、硫酸およびスルホコハク酸アルキル、オレフィン、エーテルおよびモノグリセリド；非イオン洗剤、例えば、脂肪族アミンオキシド、脂肪酸アルカノールアミドおよびポリオキシエチレンポリプロピレンコポリマー；ならびに両性洗剤、例えば、アルキル-ベータ-アミノプロピオネートおよび2-アルキルイミダゾリン第四級アンモニウム塩、ならびに混合物が包含される。

30

40

【0210】

本発明の非経口組成物は、典型的に、溶液中に約0.5重量%~約25重量%の有効成分を含有することができる。防腐剤およびバッファーもまた、都合よく用いることができる。注入の部位での刺激を最小限に抑えるかもしくはなくすために、そのような組成物は約12~約17の親水性・親油性バランス(HLB)を有する非イオン性界面活性剤を含有することができる。そのような製剤における界面活性剤の量は、約5重量%~約15重量%である。界面活性剤は上記のHLBを有する単一の成分であることができ、または所

50

望のHLBを有する2つもしくはそれ以上の成分の混合物であることができる。

【0211】

非経口製剤において使用する界面活性剤の実例となるのは、ポリエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、例えば、ソルビタンモノオレエート、およびプロピレングリコールとプロピレンオキシドとの縮合により形成される、疎水性塩基とエチレンオキシドとの高分子量付加物である。

【0212】

製薬学的組成物は、滅菌した注入可能な水性懸濁剤の形態であることができる。そのような懸濁剤は、適当な分散剤もしくは湿潤剤および例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴムおよびアカシアゴムのような沈殿防止剤；レシチンのような天然に存在するリン脂質、脂肪酸とアルキレンオキシドとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンステアレート、長鎖脂肪族アルコールとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートのような脂肪酸とヘキシトールから得られる部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、もしくは脂肪酸と無水ヘキシトールから得られる部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであることができる分散剤もしくは湿潤剤を用いて既知の方法に従って調合することができる。

【0213】

滅菌した注入可能な製剤はまた、無毒の非経口的に許容しうる希釈剤もしくは溶媒における滅菌した注入可能な液剤もしくは懸濁剤であることもできる。用いることができる希釈剤および溶媒は、例えば、水、リンガー溶液および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、滅菌した不揮発性油を溶媒もしくは懸濁媒質として都合よく用いる。この目的のために、合成モノもしくはジグリセリドを包含する任意の柔和な (bland) 不揮発性油を用いることができる。さらに、オレイン酸のような脂肪酸を注入物質の製造において用いることができる。

【0214】

本発明の組成物はまた、薬剤の直腸投与のために座薬の形態で投与することもできる。これらの組成物は、常温で固体であるが直腸温度で液体でありそしてそのために直腸において融解して薬剤を放出する適当な非刺激賦形剤と薬剤（例えば化合物）を混合することにより製造することができる。そのような物質は、例えば、ココアバターおよびプロピレングリコールである。

【0215】

本発明の方法において用いる別の製剤は、経皮送達装置（「パッチ」）を使用する。そのような経皮パッチは、制御された量の本発明の化合物の連続もしくは不連続注入を与えるために用いることができる。製薬学的薬剤の送達のための経皮パッチの構築および使用は、当該技術分野において周知である（例えば、引用することにより本明細書に組み込まれる、米国特許第5,023,252号を参照）。そのようなパッチは、製薬学的薬剤の連続、パルスもしくはオンデマンド送達用に構築することができる。

【0216】

別の製剤は、製薬学的薬剤の制御された、持続放出を可能にする生物分解性マイクロスフェアの使用を用いる。そのような製剤は、合成ポリマーもしくはコポリマーを含んでなることができる。そのような製剤は、注入、吸入、鼻腔内もしくは経口投与を可能にする。製薬学的薬剤の送達のための生物分解性マイクロスフェアの構築および使用は、当該技術分野において周知である（例えば、引用することにより本明細書に組み込まれる米国特許第6,706,289号を参照）。

【0217】

機械的送達装置によって患者に製薬学的組成物を導入することが望ましいかもしくは必要であり得る。製薬学的薬剤の送達のための機械的送達装置の構築および使用は、当該技

10

20

30

40

50

術分野において周知である。例えば、脳に直接薬剤を投与するための直接技術は、通常、血液脳関門を迂回するために患者の脳室系への薬剤送達カテーテルの配置を伴う。体の特定の解剖学的領域への薬剤の運搬に用いられる1つのそのような埋め込み可能な送達系は、引用することにより本明細書に組み込まれる米国特許第5,011,472号に記述されている。

【0218】

本発明の組成物はまた、必要もしくは所望に応じて、担体もしくは希釈剤と一般に呼ばれる、他の通常の製薬学的に許容しうる配合成分を含有することもできる。本発明の組成物のいずれも、アスコルビン酸のような酸化防止剤の添加によりもしくは他の適当な防腐剤により保存することができる。適切な投与形態物のそのような組成物を製造するための通常の方法を利用することができる。

10

【0219】

その意図される投与経路の組成物を調合するために必要に応じて使用することができる一般に用いられる製薬学的成分には：酸性化剤、例えば、酢酸、クエン酸、フマル酸、塩酸、硝酸（しかし、これらに限定されるものではない）；およびアンモニア溶液、炭酸アンモニウム、ジエタノールアミン、モノエタノールアミン、水酸化カリウム、ホウ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トロラミンのようなくしかしこれらに限定されるものではないアルカリ化剤が包含される。

【0220】

他の製薬学的成分には、例えば、吸着剤（例えば、粉末セルロースおよび活性炭）；エアゾール噴射剤（例えば、二酸化炭素、 CCl_2F_2 、 $F_2CClC-CClF_2$ および $CClF_3$ ）；空気置換剤（例えば、窒素およびアルゴン）；抗真菌性防腐剤（例えば、安息香酸、ブチルパラベン、エチルパラベン、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウム）；抗微生物性防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、塩化セチルピリジニウム、クロロブタノール、フェノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀およびチメロサル）；酸化防止剤（例えば、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、次亜リン酸、モノチオグリセロール、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、ホルムアルデヒドスルホキシル酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム）；結合剤（例えば、ブロックポリマー、天然および合成ゴム、ポリアクリレート、ポリウレタン、シリコーンならびにスチレン-ブタジエンコポリマー）；緩衝剤（例えば、メタリン酸カリウム、リン酸二水素カリウム、酢酸ナトリウム、無水クエン酸ナトリウムおよびクエン酸ナトリウム二水和物）；運搬剤（*carrying agents*）（例えば、アカシアシロップ、芳香族シロップ、芳香族エリキシル剤、チェリーシロップ、ココアシロップ、オレンジシロップ、シロップ、トウモロコシ油、鉱油、ピーナッツ油、ゴマ油、静菌性塩化ナトリウム注射液および注射用静菌水）；キレート剤（例えば、エデト酸二ナトリウムおよびエデト酸）；着色剤（例えば、FD&C赤色3号、FD&C赤色20号、FD&C黄色6号、FD&C青色2号、D&C緑色5号、D&C橙色5号、D&C赤色8号、カラメルおよび酸化鉄赤）；清澄剤（例えば、ベントナイト）；乳化剤（アカシア、セトマクロゴール、セチルアルコール、グリセリルモノステアレート、レシチン、ソルビタンモノオレエート、ポリエチレン50ステアレート、しかしこれらに限定されるものではない）；封入剤（*encapsulating agents*）（例えば、ゼラチンおよび酢酸フタル酸セルロース）；香味料（例えば、アニス油、桂皮油、ココア、メントール、オレンジ油、ペパーミント油およびバニリン）；湿潤剤（例えば、グリセリン、プロピレングリコールおよびソルビトール）；磨砕剤（*levigating agents*）（例えば、鉱油およびグリセリン）；油（例えば、アラキス油、鉱油、オリーブ油、ピーナッツ油、ゴマ油および植物油）；軟膏ベース（例えば、ラノリン、親水性軟膏、ポリエチレングリコール軟膏、ワセリン、親水性ワセリン、白色軟膏、黄色軟膏およびローズ水軟膏）；浸透促進剤（経皮送達）（例えば、モノヒドロキシもしくはポリヒドロキシアルコール、飽和もしくは不飽和脂肪アルコール、飽和もし

20

30

40

50

くは不飽和脂肪エステル、飽和もしくは不飽和ジカルボン酸、精油、ホスファチジル誘導体、ケファリン、テルペン、アミド、エーテル、ケトンおよび尿素)；可塑剤(例えば、フタル酸ジエチルおよびグリセリン)；溶媒(例えば、アルコール、トウモロコシ油、綿実油、グリセリン、イソプロピルアルコール、鉱油、オレイン酸、ピーナツ油、精製水、注射用水、注射用滅菌水および洗浄用滅菌水)；硬化剤(例えば、セチルアルコール、セチルエステルワックス、マイクロクリスタリンワックス、パラフィン、ステアリルアルコール、白蠟および黄蠟)；座薬ベース(例えば、ココアバターおよびポリエチレングリコール(混合物))；界面活性剤(例えば、塩化ベンザルコニウム、ノノキシノール10、オキシトキシノール(oxytioxynol)9、ポリソルベート80、ラウリル硫酸ナトリウムおよびソルビタンモノパルミテート)；沈殿防止剤(例えば、寒天、ベントナイト、カーボマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カオリン、メチルセルロース、トラガカントおよびビーガム)；甘味料(例えば、アスパルテーム、デキストロース、グリセリン、マンニトール、プロピレングリコール、サッカリンナトリウム、ソルビトールおよびショ糖)；錠剤接着防止剤(例えば、ステアリン酸マグネシウムおよびタルク)；錠剤結合剤(例えば、アカシア、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースナトリウム、圧縮可能な糖、エチルセルロース、ゼラチン、液状グルコース、メチルセルロース、ポビドンおよびアルファ化澱粉)；錠剤およびカプセル剤希釈剤(例えば、第二リン酸カルシウム、カオリン、ラクトース、マンニトール、微晶質セルロース、粉末セルロース、沈降炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、ソルビトールおよび澱粉)；錠剤コーティング剤(例えば、液状グルコース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースおよびシェラック)；錠剤直接圧縮賦形剤(例えば、第二リン酸カルシウム)；錠剤崩壊剤(例えば、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースカルシウム、微晶質セルロース、ポラクリリン(polacrilin)カリウム、アルギン酸ナトリウム、グリコール酸ナトリウム澱粉および澱粉)；錠剤流動促進剤(例えば、コロイドシリカ、コーンスターチおよびタルク)；錠剤潤滑剤(例えば、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、ステアリン酸およびステアリン酸亜鉛)；錠剤/カプセル剤不透明化剤(opaqueants)(例えば、二酸化チタン)；錠剤研磨剤(例えば、カルナバ蠟および白蠟)；増粘剤(例えば、蜜蠟、セチルアルコールおよびパラフィン)；等張化剤(例えば、デキストロースおよび塩化ナトリウム)；粘度増加剤(例えば、アルギン酸、ベントナイト、カーボマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポビドン、アルギン酸ナトリウムおよびトラガカント)；ならびに湿潤剤(例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、レシチン、ポリエチレンソルビトールモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートおよびポリオキシエチレンステアレート)が包含されるがこれらに限定されるものではない。

【0221】

本明細書に記述する化合物は、単独の製薬学的薬剤としてまたは1つもしくはそれ以上の他の製薬学的薬剤と組み合わせて(ここで、該組み合わせは許容できない不都合な影響を及ぼさない)投与することができる。例えば、本発明の化合物は、既知の抗肥満薬と、または既知の抗糖尿病薬もしくは他の適応症薬などと、ならびにその混合物および組み合わせと組み合わせることができる。

【0222】

本明細書に記述する化合物はまた、遊離塩基形態でもしくは組成物において、研究および診断において、または分析参照基準としてなど利用することもできる。従って、本発明には、不活性担体および本明細書に記述される方法により同定される化合物またはその塩もしくはエステルの有効量を含んでなる組成物が包含される。不活性担体は、保有する化合物と相互作用せずそして保有する化合物に支持、運搬の手段、かさ、追跡可能な物質などを与える任意の物質である。化合物の有効量は、行われる特定の方法に結果をもたらす

かもしくは影響を与える量である。

【0223】

皮下、静脈内、筋肉内などに適当な製剤；適当な製薬学的担体；ならびに製剤および投与の技術は、当該技術分野において周知である方法のいずれかにより調製することができる（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 第20版, 2000を参照）。

【0224】

本明細書に記載されるような本発明の精神もしくは範囲からそれることなしに本発明に変更および改変を実施できることは当業者に明らかなはずである。

10

【0225】

生物学的評価

本発明をよりよく理解することができるように、以下の実施例を記載する。これらの実施例は説明の目的のためだけであり、そしていかなる方法によっても本発明の範囲を限定すると解釈されるべきではない。本明細書に記載する全ての公開は、それらの全部が引用することにより組み込まれる。

【0226】

本発明の化合物の活性の実証は、当該技術分野において周知であるインビトロ、エクスピボおよびインピボアッセイによって成し遂げることができる。例えば、糖尿病ならびに症候群X、耐糖能異常、空腹時血糖異常および高インシュリン血症のような関連疾患の処

20

【0227】

インビトロアッセイ

INS-1細胞からのインシュリン分泌

INS-1細胞は、X線誘発性ラットインスリノーマから単離された(Asfari, et al., Endocrinology 130:167, 1992)。INS-1細胞をBiocoat Collagen 1 Cellware 96ウェルプレートにおいてウェル当たり30,000細胞で接種し、そして4~5日間インキュベーションした。次に、3mMグルコースに調整した完全培地(RPMI 1640、10%ウシ胎仔血清、100μg/mLペニシリン/ストレプトマイシン、0.5mMピルビン酸ナトリウム、10mM HEPESおよび50μMベータ-メルカプトエタノール)で細胞を2日間処理した。2日の処理後に、3mMグルコースを含有するクレブス-リンガー-重炭酸塩-HEPES(KRBH)で細胞を洗浄した。次に、細胞を同じバッファーにおいて30分間インキュベーションした。細胞を所望の濃度のグルコースおよび化合物の存在下でさらに2hインキュベーションした。上清を採取した。

30

【0228】

分泌されたインシュリンの量を決定するために、上清を0.5%のウシ血清アルブミンを含有するリン酸緩衝食塩水において抗インシュリン抗体およびトレーサー量の¹²⁵I-インシュリンと混合した。プロテインA被覆SPA(シンチレーション近接アッセイ)ビーズを加えた。プレートを5~20hインキュベーションし、そしてシンチレーション

40

【0229】

分散ラット島細胞からのインシュリン分泌

本発明の多数の化合物により媒介される分散ラット島のインシュリン分泌を以下のように測定した。オスのスプラッグ・ドーリーラット(200~250g)から単離したランゲルハンス島をコラゲナーゼを用いて消化した。分散島細胞をトリプシンで処理し、96V底プレートに接種し、そしてペレットにした。次に、細胞を本発明の化合物を有するもしくは有さない培地において一晚培養した。培地を吸引し、そして3mMグルコースを含有するクレブス-リンガー-HEPESバッファーと細胞を37で30分間ブレインキ

50

ュベーションした。ブレインキュベーションバッファーを取り除き、そして化合物を有するもしくは有さない適切なグルコース濃度（例えば 8 mM）を含有するクレブス - リンガー - HEPES バッファーと細胞を 37 で適切な時間インキュベーションした。いくつかの研究では、適切な濃度の GLP - 1 もしくはフォルスコリンも含んだ。上清の一部を取り除き、そしてそのインシュリン含有量を SPA により測定した。結果は、「コントロールに対する倍数」（FOC）として表した。

【0230】

インビボアッセイ

ラットにおける腹腔内耐糖能への化合物の効果

経口強制飼養によって投与した場合の本発明の化合物のインビボ活性をラットにおいて調べた。一晚絶食させたラットに賦形剤コントロールもしくは化合物の経口用量を与えた。3 時間後に、基礎血糖を測定し、そしてラットに 2 g / kg のグルコースを腹腔内に与えた。15、30 および 60 分後に血糖を再び測定した。本発明の代表的な化合物は、IPGTT（腹腔内耐糖能試験）後に賦形剤に対して血糖レベルを有意に減少した。

【0231】

心臓血管パラメーターへの効果を測定する方法

心臓血管パラメーター（例えば、心拍数および血圧）もまた評価する。SHR ラットに賦形剤もしくは試験化合物を毎日 1 回 2 週間経口投与する。血圧および心拍数は、Grinsell, et al., (Am. J. Hypertens. 13: 370 - 375, 2000) により記述されているようなテイルカフ法を用いて決定する。サルにおいて、Shen, et al., (J. Pharmacol. Exp. Therap. 278: 1435 - 1443, 1996) により記述されているように血圧および心拍数をモニターする。

【0232】

トリグリセリドレベルを測定する方法

hApoA1 マウス (Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME から入手) から採血し (眼もしくは尾静脈のいずれかによる)、そして同等な平均血清トリグリセリドレベルに従って分類する。それらに試験化合物を毎日 1 回 8 日間経口投与する (製薬学的に許容しうる賦形剤における強制飼養により)。次に、動物を眼もしくは尾静脈により再び採血し、そして血清トリグリセリドレベルを決定する。各場合において、Technicon Axon Autoanalyzer (Bayer Corporation, Tarrytown, NY) を用いてトリグリセリドレベルを決定する。

【0233】

HDL - コレステロールレベルを測定する方法

血漿 HDL - コレステロールレベルを決定するために、hApoA1 マウスから採血し、そして同等な平均血漿 HDL - コレステロールレベルに従って分類する。マウスに賦形剤もしくは試験化合物を毎日 1 回 7 日間経口投与し、そして次に 8 日目に再び採血する。Synchron Clinical System (CX4) (Beckman Coulter, Fullerton CA) を用いて血漿を HDL - コレステロールについて分析する。

【0234】

総コレステロール、HDL - コレステロール、トリグリセリドおよびグルコースレベルを測定する方法

別のインビボアッセイにおいて、肥満したサルから採血し、次に賦形剤もしくは試験化合物を毎日 1 回 4 週間経口投与し、そして次に再び採血する。Synchron Clinical System (CX4) (Beckman Coulter, Fullerton CA) を用いて血清を総コレステロール、HDL - コレステロール、トリグリセリドおよびグルコースについて分析する。リポタンパク質サブクラス分析は、Oliver, et al., (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98: 5306

10

20

30

40

50

- 5 3 1 1 , 2 0 0 1) により記述されているような N M R 分光法により行う。

【 0 2 3 5 】

上記の明細書に記載する全ての公開および特許は、引用することにより本明細書に組み込まれる。本発明の記述する組成物および方法の様々な改変およびバリエーションは、本発明の範囲および精神からそれることなしに当業者に明らかである。本発明は特定の好ましい態様に関連して記述されているが、請求されるような本発明はそのような特定の態様に過度に限定されるべきでないことが理解されるはずである。実際に、分子生物学の分野もしくは関連分野における当業者に明らかである本発明を実施するための上記の形態の様々な改変は、以下の請求項の範囲内であるものとする。当業者は、本明細書に記載する本発明の特定の態様の多数の同等物を認識するか、もしくは日常的な実験のみを用いて確かめることができる。そのような同等物は、以下の請求項により包含されるものとする。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US05/17889
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) : A61K 31/415; C07D 231/10 US CL : 514/403, 406; 548/356.1, 364.1, 365.7 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) U.S. : 514/403, 406; 548/356.1, 364.1, 365.7 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EAST, CAS ONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A, P	WO 2004/050651 A1 (BAYER PHARMACEUTICALS CORPORATION) 17 June 2004 (17.06.2004).	1
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> 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	"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
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 14 December 2005 (14.12.2005)		Date of mailing of the international search report 18 JUL 2006
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer Golam M. M. Shameem, Ph.D. Telephone No. (571) 272-1600

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	C 0 7 D 413/04	
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	
C 0 7 D 417/04 (2006.01)	C 0 7 D 417/04	
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/433 (2006.01)	A 6 1 K 31/433	
C 0 7 D 513/04 (2006.01)	C 0 7 D 513/04	3 0 1
A 6 1 K 31/429 (2006.01)	A 6 1 K 31/429	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 アクシエ, クリステイナ

アメリカ合衆国コネチカッツ州 0 6 5 1 4 ハムデン・ミックスアベニュー 7 9 1 シー

(72) 発明者 リアング, シドニー・エツクス

アメリカ合衆国コネチカッツ州 0 6 5 2 4 ベサニー・キャリエツジドライブ 7 9

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB01 CC22 CC25 CC51 CC52 CC61 CC62 CC67 CC75
 CC92 CC94 DD04 DD22 EE01
 4C072 AA01 BB02 CC01 CC11 CC16 EE13 FF15 HH07 UU01
 4C084 AA19 MA02 NA14 ZA361 ZA362 ZA421 ZA422 ZA451 ZA452 ZA701
 ZA702 ZC331 ZC332 ZC351 ZC352 ZC511 ZC512
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 BC38 BC67 BC69 BC79 BC82 BC86
 CB31 GA02 GA04 GA07 GA09 GA10 MA03 MA05 NA14 ZA36
 ZA42 ZA45 ZA70 ZC33 ZC35 ZC51