

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4861828号
(P4861828)

(45) 発行日 平成24年1月25日(2012.1.25)

(24) 登録日 平成23年11月11日(2011.11.11)

(51) Int. Cl.		F I	
C07D 215/48	(2006.01)	C07D 215/48	CSP
A61K 31/47	(2006.01)	A61K 31/47	
A61P 3/10	(2006.01)	A61P 3/10	
A61P 3/06	(2006.01)	A61P 3/06	
A61P 3/04	(2006.01)	A61P 3/04	

請求項の数 3 (全 38 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-545961 (P2006-545961)
 (86) (22) 出願日 平成16年12月1日(2004.12.1)
 (65) 公表番号 特表2007-516986 (P2007-516986A)
 (43) 公表日 平成19年6月28日(2007.6.28)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2004/013662
 (87) 国際公開番号 W02005/063244
 (87) 国際公開日 平成17年7月14日(2005.7.14)
 審査請求日 平成19年11月27日(2007.11.27)
 (31) 優先権主張番号 03/15402
 (32) 優先日 平成15年12月24日(2003.12.24)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 591032596
 メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ
 ト ベシュレンクテル ハフツング
 Merck Patent Gesell
 schaft mit beschrae
 nkter Haftung
 ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ
 ルムシュタット フランクフルター シュ
 トラーセ 250
 Frankfurter Str. 25
 O, D-64293 Darmstadt
 , Federal Republic o
 f Germany
 (74) 代理人 100123788
 弁理士 宮崎 昭夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 酸性キノリン誘導体ならびに高血糖に関連する病状の予防および/または治療のためのその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

糖尿病、II型糖尿病、異脂肪血症、肥満症、動脈高血圧、アテローム性動脈硬化症、
 微小血管障害、大血管障害、網膜症、ニューロバシー、および高血糖症からなる群から選
 択される病状の予防および/または治療のための薬剤を調製するための使用であって、

4 - エトキシ - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸、

4 - ({ (E) - 4 - [(2 - カルボキシ - 6 - フルオロ - 4 - キノリニル) オキシ]
 - 2 - プテニル } オキシ) - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸、

6 - フルオロ - 4 - (3 - メチルブタ - 2 - エニルオキシ) キノリン - 2 - カルボン酸

、
 4 - [2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - オキシ - エトキシ] - 6 - フルオロ
 キノリン - 2 - カルボン酸、

メチル 4 - (3 - クロロ - プロポキシ) - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボキシレ
 ト、

メチル 4 - (3 - クロロ - 2 - メチルプロポキシ) - 6 - フルオロキノリン - 2 - カ
 ルボキシレート、

からなる群から選択される化合物、またその互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオ
 異性体、およびエピマー、ならびに薬剤として許容される塩から選択される化合物の使用
 。

【請求項2】

4 - エトキシ - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸、
 4 - ({ (E) - 4 - [(2 - カルボキシ - 6 - フルオロ - 4 - キノリニル) オキシ]
 - 2 - ブテニル } オキシ) - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸、
 6 - フルオロ - 4 - (3 - メチルブタ - 2 - エニルオキシ) キノリン - 2 - カルボン酸
 、
 4 - [2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - オキソ - エトキシ] - 6 - フルオロ
 キノリン - 2 - カルボン酸、
 メチル 4 - (3 - クロロ - プロポキシ) - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボキシレー
 ト、
 メチル 4 - (3 - クロロ - 2 - メチルプロポキシ) - 6 - フルオロキノリン - 2 - カル
 ボキシレート、
 からなる群から選択される化合物、またその互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオ
 異性体、もしくはエピマー、または薬剤として許容される塩。

10

【請求項3】

少なくとも1つの請求項2に記載の化合物を活性成分として含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、高血糖および/またはインスリン抵抗性症候群、特に非インスリン依存性糖
 尿病、すなわちII型糖尿病に関連する病状の治療におけるキノリン誘導体の使用に関す
 る。

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0002】

キヌレニン、トリプトファン代謝の主経路である。T. W. Stoneらは、糖尿病
 におけるキヌレニンの可能な役割についての仮説(T. W. Stoneら、Nature
 Reviews、1巻、2002年8月、609~620頁)を提示したが、糖尿病治
 療薬としてのキノリン誘導体の使用は示唆しなかった。

【0003】

さらに、D. Edmontらは、キノリンの2 - カルボキシグアニジン誘導体の抗糖尿
 病効果について記載している(D. Edmontら、Bioorganic & Med
 icinal Chemistry Letters、10巻、16、2000年、18
 31~1834頁)。しかし、カルボキシグアニジン基を含まないキノリン誘導体の抗糖
 尿病効果は示唆されていない。

30

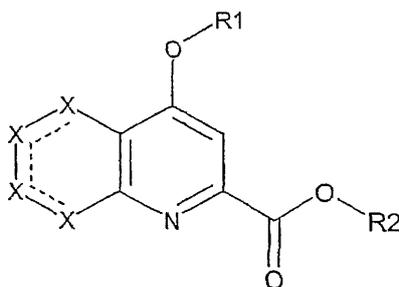
【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明は、高血糖に関連する病状の予防および/または治療用の医薬品を製造するため
 の以下の一般式(I)の誘導体、

【0005】

【化1】



(I)

10

【0006】

〔式中、

Xは、それぞれ独立に、炭素原子、窒素原子、酸素原子、または硫黄原子を表し、Xが炭素原子を表す場合、Xは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、-CN、ハロゲン、-O-アリール、-O-ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-CO₂H、-C(=O)-アルキル、-C(=O)-アリール、-C(=O)-シクロアルキル、-C(=O)O-アルキル、-C(=O)NRR'、-OH、-O-アルキル、-O-アルキルアリール、-C(=O)O-アリール、-NRR'、-S(O)_pR (pは、0、1、または2を表す)から選択される基で場合によっては置換されてもよく、あるいは隣接する2個の炭素原子が、アリール核に縮合した芳香環を形成してもよく、

20

R1およびR2は、同一でも異なってもよく、それぞれ独立に、

- 水素、

- それぞれに独立に以下の基、すなわち -CN、ハロゲン、アリール、ビアリール、-O-アリール、-O-ヘテロアリール、-O-ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、-CO₂H、-C(=O)-アルキル、-C(=O)-アリール、-C(=O)-シクロアルキル、-C(=O)O-アルキル、-C(=O)NRR'、-OH、-O-アルキル、-O-アルキルアリール、-C(=O)O-アリール、-NRR'、-S(O)_pR (pは、0、1、または2を表す)

30

〔式中、アリールはそれぞれ独立に、-CN、ハロゲン、アリール、アルキル、-O-アルキル、-アルキル-C(=O)O-アルキル、-アルキル-C(=O)OH、-O-アルキルアリール、ヘテロシクロアルキル、-NRR'、-OH、-S(O)_pR (pは、0、1、または2を表す)、-O-アリール、パーハロアルキル、-COOH、COORから選択される1個または複数の基で場合によっては置換され、

ヘテロアリールはそれぞれ独立に、ハロゲン、-COOH、COOR、およびヘテロシクロアルキルから選択される1個または複数の基で場合によっては置換され、

ヘテロシクロアルキルはそれぞれ独立に、1個または複数のアルキルまたは=Oで場合によっては置換される〕の1個または複数で場合によっては置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル、

40

- それぞれ独立にアルキルまたはアルコキシで場合によっては置換されたシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル、

- それぞれ独立に -CN、ハロゲン、アリール、アルキル、-O-アルキル、-アルキル-C(=O)O-アルキル、-O-アルキルアリール、ヘテロシクロアルキル、-NRR'、-OH、-S(O)_pR (pは、0、1、または2を表す)、-O-アリール、パーハロアルキル、-COOH、COORから選択される1個または複数の基で場合によっては置換されたアリールまたはヘテロアリール

から選択される基を表し、

RおよびR'は、Hおよびアルキルから選択され、

50

【 0 0 0 7 】

【 化 2 】

【 0 0 0 8 】

は、単結合または二重結合を表す }

またその互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオ異性体、およびエピマー、ならびに薬剤として許容される塩の使用に関する。

【 0 0 0 9 】

好ましくは、各 X が、炭素原子を表し、好ましくは、各 X が、ハロゲン原子で場合によ
10
っては置換された炭素原子を表し、好ましくは、キノリン環の 6 位の炭素が、ハロゲン原
子、好ましくはフッ素で置換され、

R 1 および / または R 2 が、アルキル、アルケニル、またはアルキニルを表す場合、R
1 および / または R 2 は、好ましくは、-CN、ハロゲン、-O-アリアル、-O-ヘテ
ロアリアル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、-COOH、-C(=O)-アリ
ール、-C(=O)-シクロアルキル、-C(=O)O-アルキル、-C(=O)NRR'
'、ピアリアル、またはアリアル

(アリアルは、-CN、ハロゲン、アリアル、アルキル、-O-アルキル、-アルキル-
C(=O)O-アルキル、アルキルCOOH、-O-アルキリアリアル、またはヘテロシ
クロアルキルで場合によっては置換される)で場合によっては置換される。
20

【 0 0 1 0 】

好ましくは、R 1 は、上記または下記で定義するように、場合によっては置換されたアル
キル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキリア
リアル、アリアル、またはヘテロアリアルを表す。

【 0 0 1 1 】

好ましくは、R 1 は、上記または下記で定義するように、場合によっては置換されたアル
キルまたはアルケニルを表す。

【 0 0 1 2 】

好ましくは、R 1 はそれぞれ独立に、アルキルまたはアルケニル、好ましくは、-CN
、アリアル、ヘテロシクロアルキル、ピアリアル、ハロゲン、-C(=O)-アリアル、
30
-O-アリアル、-C(=O)-アルキル、シクロアルキル、-C(=O)-アルキル、
-COOH、-O-ヘテロアリアル、-C(=O)NRR'
'、-C(=O)-シクロアル
キル、-O-ヘテロシクロアルキル

(アリアルはそれぞれ独立に、1個または複数のハロゲン、-CN、-O-アルキリア
リアル、アリアル、アルキル、-O-アルキル、ヘテロシクロアルキル、-アルキル-C
(=O)-OH、-アルキル-C(=O)O-アルキルで場合によっては置換され、

ヘテロアリアルは、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、または-COOHで場合によ
つては置換され、

ヘテロシクロアルキルはそれぞれ独立に、=Oおよびアルキルから選択される1個また
は複数の基で場合によっては置換される)から選択される1個または複数の基で場合によ
40
つては置換されたアルキルを表す。

【 0 0 1 3 】

好ましくは、R 1 は、酸素原子に対して 位にある炭素が、-COOH、-C(=O)
-アルキル、-C(=O)-アリアル、-C(=O)-シクロアルキル、-C(=O)O
-アルキル、または-C(=O)NRR'
'

(アルキルおよびアリアルは、上記または下記で定義するように場合によっては置換さ
れ、RR'は、上記または下記で定義する通りである)で置換されたアルキルまたはアル
ケニルを表す。

【 0 0 1 4 】

好ましくは、R 1 はそれぞれ、ハロゲン、-O-ヘテロアリアル、または-C(=O)
50

- アリール（アリールは、1個または複数の - O - アルキルで場合によっては置換され、ヘテロアリールは、1個または複数の - COOH またはハロゲンで場合によっては置換される）で場合によっては置換されたアルキルまたはアルケニルを表す。

【0015】

好ましくは、R₂ は、水素原子またはアルキル基、好ましくはメチルを表す。

【0016】

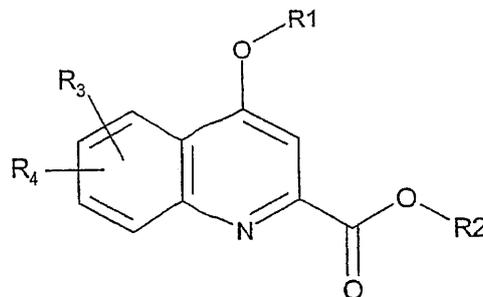
好ましくは、R および R' は、水素原子、メチル基、またはエチル基を表す。

【0017】

好ましくは、式 (I) の化合物は、次の一般式 (II)、

【0018】

【化3】



(II)

【0019】

[式中、

R₁ および R₂ は、上記で定義した通りであり、

R₃ および R₄ は、同一でも異なってもよく、それぞれ独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリール、-CN、ハロゲン、-O-アリール、-O-ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-CO₂H、-C(=O)-アルキル、-C(=O)-アリール、-C(=O)-シクロアルキル、-C(=O)O-アルキル、-C(=O)NR₁R₂、-OH、-O-アルキル、-O-アルキルアリール、-C(=O)O-アリール、-NR₁R₂、および -S(O)_pR (p は、0、1、または 2 を表す) から選択される基を表し、あるいは

R₃ および R₄ はまた、一緒になってフェニル環に隣接する複素環を形成してもよい] またその互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオ異性体、およびエピマー、ならびに薬剤として許容される塩によって表される。

【0020】

好ましくは、R₃ および R₄ は、H、-O-アルキル、および / またはハロゲン原子、好ましくは 6 位にあるハロゲンを表し、好ましくは、R₃ および / または R₄ は、フッ素または H を表す。

【0021】

R₃ および R₄ が一緒になってフェニル環に隣接する複素環を形成する場合、R₃ および R₄ は、特に環 - O - (CH₂)_n - O - (n は 1 ~ 4 の整数) で表すことができる。

【0022】

X および R₂ が、上記で定義した通りであり、

R₁ が、酸素原子に対して 位にある炭素が、-COOH、-C(=O)-アルキル、-C(=O)-アリール、-C(=O)-シクロアルキル、-C(=O)O-アルキル、または -C(=O)NR₁R₂ (アルキルおよびアリールは、上記または下記で定義するよう) に場合によっては置換され、R₁R₂ は、上記または下記で定義する通りである) で置換さ

10

20

30

40

50

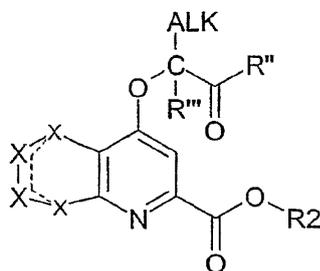
れたアルキルを表す式 (I) の化合物が最も重要であり、したがって本発明の一部をなす。

【 0 0 2 3 】

式 (I) の化合物は、次の一般式 (I I I)、

【 0 0 2 4 】

【 化 4 】



(III)

【 0 0 2 5 】

{ 式中、

X、R₂、R、R'、および

【 0 0 2 6 】

【 化 5 】

【 0 0 2 7 】

は、上記で定義した通りであり、

AL Kは、以下の基、すなわち、-CN、ハロゲン、アリール、ビアリール、-O-ア
 リール、-O-ヘテロアリール、-O-ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシ
 クロアルキル、-CO₂H、-C(=O)-アルキル、-C(=O)-アリール、-C(=O)-
 シクロアルキル、-C(=O)O-アルキル、-C(=O)NRR'、-OH、
 -O-アルキル、-O-アルキルアリール、-C(=O)O-アリール、-NRR'、-
 S(O)_pR (pは、0、1、または2を表す)の1個または複数で場合によっては置換
 されたアルキルまたはアルケニル基を表し、

R''は、-OH、アルキル、アリール、シクロアルキル、-O-アルキル、および-NR
 R'

[アルキルは、以下の基、すなわち、-CN、ハロゲン、アリール、アルキル、-O-
 アリール、-O-ヘテロアリール、-O-ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、ヘテ
 ロシクロアルキル、-CO₂H、-C(=O)-アルキル、-C(=O)-アリール、-
 C(=O)-シクロアルキル、-C(=O)O-アルキル、-C(=O)NRR'、-O
 H、-O-アルキル、-O-アルキルアリール、-C(=O)O-アリール、-NRR'
 '、-S(O)_pR (pは、0、1、または2を表す)の1個または複数で場合によっ
 ては置換され、

アリールは、-CN、ハロゲン、アリール、アルキル、-O-アルキル、-アルキル-C
 (=O)O-アルキル、-アルキル-C(=O)OH、-O-アルキルアリール、ヘテロ
 シクロアルキル、-NRR'、-OH、-S(O)_pR (pは、0、1、または2を表す
)、-O-アリール、パーハロアルキル、-COOH、COORから選択される1個また
 は複数の基で場合によっては置換され、

ヘテロアリールはそれぞれ独立に、ハロゲン、-COOH、およびヘテロシクロアルキル
 から選択される1個または複数の基で場合によっては置換され、

ヘテロシクロアルキルはそれぞれ独立に、1個または複数のアルキルまたは=Oで場合に

10

20

30

40

50

よっては置換される]から選択され、

R' ' 'は、H、以下の基、すなわち、-CN、ハロゲン、アリール、ビアリール、-O-アリール、-O-ヘテロアリール、-O-ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、-CO₂H、-C(=O)-アルキル、-C(=O)-アリール、-C(=O)-シクロアルキル、-C(=O)O-アルキル、-C(=O)NRR'、-OH、-O-アルキル、-O-アルキルアリール、-C(=O)O-アリール、-NRR'、-S(O)_pR (pは、0、1、または2を表す)の1個または複数で場合によっては置換されたアルキルまたはアルケニルである}

またその互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオ異性体、およびエピマー、ならびに薬剤として許容される塩で表される。

10

【0028】

一般式(III)では、好ましくは、XおよびR₂は、上記で定義した通りであり、R''は、-OH、アルキル、アリール、シクロアルキル、-O-アルキル、または-NRR'

(アリールは、-O-アルキルアリール、-O-アルキル、アルキル、アリール、またはハロゲンで場合によっては置換される)を表し、

ALKは、アリールで場合によっては置換されたアルキルを表し、

R' ' 'は、Hを表し、

Xはそれぞれ、ハロゲン原子、好ましくはフッ素で、さらに好ましくはキノリン環系の6位が場合によっては置換された炭素原子を表し、

20

R₂は、Hまたはアルキル基、好ましくはメチルを表す。

【発明を実施するための最良の形態】

【0029】

式(I)の化合物は、特に、

メチル4-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルメトキシ)-6-フルオロキノリン-2-カルボキシレート

メチル4-[(4-プロモ-2-フルオロベンジル)オキシ]-6-フルオロキノリン-2-カルボキシレート

メチル4-エトキシ-6-フルオロキノリン-2-カルボキシレート

メチル4-[(4-プロモ-2-フルオロベンジル)オキシ]-6-メトキシキノリン-2-カルボキシレート

30

メチル6-フルオロ-4-[(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)オキシ]キノリン-2-カルボキシレート

メチル4-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メトキシ]-6-フルオロキノリン-2-カルボキシレート

メチル4-(シアノメトキシ)-6-フルオロキノリン-2-カルボキシレート

メチル4-(2-クロロエトキシ)-6-フルオロキノリン-2-カルボキシレート

メチル4-(2-アミノ-2-オキソエトキシ)-6-フルオロキノリン-2-カルボキシレート

メチル4-(アリルオキシ)-6-フルオロキノリン-2-カルボキシレート

40

メチル6-フルオロ-4-(ペンチルオキシ)キノリン-2-カルボキシレート

メチル4-[2-(4-クロロフェニル)-2-オキソエトキシ]-6-フルオロキノリン-2-カルボキシレート

メチル6-フルオロ-4-(2-オキソ-2-フェニルエトキシ)キノリン-2-カルボキシレート

メチル6-フルオロ-4-[2-(4-フルオロフェノキシ)エトキシ]キノリン-2-カルボキシレート

メチル6-フルオロ-4-(2-フェニルエトキシ)キノリン-2-カルボキシレート

メチル6-フルオロ-4-(2-フェノキシエトキシ)キノリン-2-カルボキシレート

メチル6-フルオロ-4-(3-フェニルプロポキシ)キノリン-2-カルボキシレート

50

- メチル 4 - (2 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - オキシエトキシ) - 6 - フルオロキノリン
- 2 - カルボキシレート
- メチル 6 - フルオロ - 4 - [2 - (4 - メチルフェニル) - 2 - オキシエトキシ] キノリン
- 2 - カルボキシレート
- メチル 6 - フルオロ - 4 - [2 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキシエトキシ] キノ
リン - 2 - カルボキシレート
- メチル 4 - [2 - (1 - アダマンチル) - 2 - オキシエトキシ] - 6 - フルオロキノリン
- 2 - カルボキシレート
- メチル 6 - フルオロ - 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキシエトキシ] キノ
リン - 2 - カルボキシレート 10
- メチル 4 - [2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - オキシエトキシ] - 6 - フルオロ
キノリン - 2 - カルボキシレート
- メチル 6 - フルオロ - 4 - [2 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - オキシエトキシ] キノ
リン - 2 - カルボキシレート
- メチル 4 - [4 - (4 - クロロフェノキシ) ブトキシ] - 6 - フルオロキノリン - 2 - カ
ルボキシレート
- メチル 6 - フルオロ - 4 - [2 - (3 - フルオロフェノキシ) エトキシ] キノリン - 2 -
カルボキシレート
- メチル 4 - [2 - (4 - プロモフェノキシ) エトキシ] - 6 - フルオロキノリン - 2 - カ
ルボキシレート 20
- メチル 6 - フルオロ - 4 - { [5 - (4 - フルオロフェノキシ) ペンチル] オキシ } キノ
リン - 2 - カルボキシレート
- メチル 4 - [2 - (4 - シアノフェノキシ) エトキシ] - 6 - フルオロキノリン - 2 - カ
ルボキシレート
- メチル 6 - フルオロ - 4 - { 2 - [(4 - モルホリン - 4 - イル - 1 , 2 , 5 - チアジア
ゾール - 3 - イル) オキシ] エトキシ } キノリン - 2 - カルボキシレート
- メチル 6 - フルオロ - 4 - { 2 - [4 - (3 - メトキシ - 3 - オキシプロピル) フェノキ
シ] エトキシ } キノリン - 2 - カルボキシレート
- メチル 6 - フルオロ - 4 - [2 - (1 - ナフチルオキシ) エトキシ] キノリン - 2 - カル
ボキシレート 30
- メチル 6 - フルオロ - 4 - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) エトキシ] キノリン - 2 -
カルボキシレート
- メチル 4 - { 2 - [2 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 2 - オキシエトキシ } - 6 - フ
ルオロキノリン - 2 - カルボキシレート
- メチル 6 - フルオロ - 4 - [2 - (2 - ナフチルオキシ) エトキシ] キノリン - 2 - カル
ボキシレート
- メチル 4 - [2 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 -
イル) エトキシ] - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボキシレート
- メチル 4 - [1 - (エトキシカルボニル) - 3 - フェニルプロポキシ] - 6 - フルオロキ
ノリン - 2 - カルボキシレート 40
- メチル 4 - [2 - (2 , 3 - ジメチルフェノキシ) エトキシ] - 6 - フルオロキノリン -
2 - カルボキシレート
- メチル 6 - フルオロ - 4 - { 2 - [4 - (2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル)
フェニル] エトキシ } キノリン - 2 - カルボキシレート
- メチル 4 - { 2 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 2 - オキシエトキシ } - 6 - フ
ルオロキノリン - 2 - カルボキシレート
- メチル 4 - [2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - オキシエトキシ] - 6 フルオロ
キノリン - 2 - カルボキシレート
- メチル 4 - (3 - クロロプロポキシ) - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボキシレート
- メチル 4 - (3 - クロロ - 2 - メチルプロポキシ) - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボ 50

キシレート

メチル 4 - (1 - エチルプロポキシ) - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボキシレート

メチル 6 - フルオロ - 4 - [(1 - メチルヘキシル) オキシ] キノリン - 2 - カルボキシレート

メチル 4 - [2 - (2 , 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - オキソエトキシ] - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボキシレート

メチル 4 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソプトキシ) - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボキシレート

メチル 6 - フルオロ - 4 - (3 - フェノキシプロポキシ) キノリン - 2 - カルボキシレート

10

4 - [(4 - ブロモ - 2 - フルオロベンジル) オキシ] - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸

4 - (1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イルメトキシ) - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸

4 - エトキシ - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸

4 , 4 ' - [(2 E) - ブタ - 2 - エン - 1 , 4 - ジイルビス (オキシ)] ビス (6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸)

6 - フルオロ - 4 - [(3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) オキシ] キノリン - 2 - カルボン酸

4 - [(2 ' - シアノピフェニル - 4 - イル) メトキシ] - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸

20

ナトリウム 4 - [(4 - ブロモ - 2 - フルオロベンジル) オキシ] - 6 - メトキシキノリン - 2 - カルボキシレート

4 - (シアノメトキシ) - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸

4 - (2 - クロロエトキシ) - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸

4 - (2 - アミノ - 2 - オキソエトキシ) - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸

4 - (アリルオキシ) - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸

4 - (3 - クロロプロポキシ) - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸

4 - (3 - クロロ - 2 - メチルプロポキシ) - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸

6 - フルオロ - 4 - (ペンチルオキシ) キノリン - 2 - カルボン酸

30

4 - (シクロヘキシルメトキシ) - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸

6 - フルオロ - 4 - [2 - (4 - フルオロフェノキシ) エトキシ] キノリン - 2 - カルボン酸

6 - フルオロ - 4 - (2 - フェニルエトキシ) キノリン - 2 - カルボン酸

6 - フルオロ - 4 - (3 - フェニルプロポキシ) キノリン - 2 - カルボン酸

4 - [2 - (1 - アダマンチル) - 2 - オキソエトキシ] - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸

6 - フルオロ - 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソエトキシ] キノリン - 2 - カルボン酸

6 - フルオロ - 4 - [2 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - オキソエトキシ] キノリン - 2 - カルボン酸

40

4 - [4 - (4 - クロロフェノキシ) プトキシ] - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸

6 - フルオロ - 4 - [2 - (3 - フルオロフェノキシ) エトキシ] キノリン - 2 - カルボン酸

4 - [2 - (4 - ブロモフェノキシ) エトキシ] - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸

6 - フルオロ - 4 - { [5 - (4 - フルオロフェノキシ) ペンチル] オキシ } キノリン - 2 - カルボン酸

4 - [2 - (4 - シアノフェノキシ) エトキシ] - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸

50

酸

6 - フルオロ - 4 - { 2 - [(4 - モルホリン - 4 - イル - 1 , 2 , 5 - チアジアゾール - 3 - イル) オキシ] エトキシ } キノリン - 2 - カルボン酸

4 - { 2 - [4 - (2 - カルボキシエチル) フェノキシ] エトキシ } - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸

6 - フルオロ - 4 - [2 - (2 - メトキシフェノキシ) エトキシ] キノリン - 2 - カルボン酸

4 - (1 - カルボキシ - 3 - フェニルプロポキシ) - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸

4 - [2 - (2 , 3 - ジメチルフェノキシ) エトキシ] - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸

4 - [2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - オキソエトキシ] - 6 - フルオロまたその互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオ異性体、およびエピマー、ならびに薬剤として許容される塩から選択することができる。

【 0 0 3 0 】

より好ましくは、式 (I) の化合物は、

4 - (4 - プロモ - 2 - フルオロベンジルオキシ) - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸

4 - (ベンゾチアゾール - 2 - イルメトキシ) - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸

4 - エトキシ - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸

4 - (4 - プロモ - 2 - フルオロベンジルオキシ) - 6 - メトキシキノリン - 2 - カルボン酸 (ナトリウム塩)

4 - ({ (E) - 4 - [(2 - カルボキシ - 6 - フルオロ - 4 - キノリニル) オキシ] - 2 - プテニル } オキシ) - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸

6 - フルオロ - 4 - (3 - メチルブタ - 2 - エニルオキシ) キノリン - 2 - カルボン酸

4 - (2 ' - シアノビフェニル - 4 - イルメトキシ) - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸

4 - [2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - オキソ - エトキシ] - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸

メチル 4 - (3 - クロロ - プロポキシ) - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボキシレート

メチル 4 - (3 - クロロ - 2 - メチルプロポキシ) - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボキシレート

またその互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオ異性体、およびエピマー、ならびに薬剤として許容される塩から選択することができる。

【 0 0 3 1 】

本発明によれば、アルキル基は、1 ~ 20 個の炭素原子、好ましくは 1 ~ 5 個の炭素原子からなる直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素系基を表す。

【 0 0 3 2 】

これらの飽和炭化水素系基が直鎖である場合、特に、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル、ノニル、デシル、ドデシル、ヘキサデシル、およびオクタデシル基を挙げることができる。

【 0 0 3 3 】

これらの飽和炭化水素系基が分枝鎖であり、または 1 個または複数のアルキル基で置換されている場合、特に、イソプロピル、tert - ブチル、2 - エチルヘキシル、2 - メチルブチル、2 - メチルペンチル、1 - メチルペンチル、および 3 - メチルヘブチル基を挙げることができる。

【 0 0 3 4 】

本発明によるアルコキシ基は、式 - O - アルキルの基であり、このアルキルは、上記で定義した通りである。

【 0 0 3 5 】

10

20

30

40

50

ハロゲン原子としては、より具体的には、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素原子、好ましくはフッ素を挙げることができる。

【0036】

アルケニル基は、直鎖または直線状鎖の炭化水素系基を表し、1個または複数のエチレン性不飽和結合を含む。特に名前を挙げることができるアルケニル基には、アリルまたはビニル基がある。

【0037】

アルキニル基は、直鎖または直線状鎖の炭化水素系基を表し、1個または複数のアセチレン性不飽和結合を含む。アルキニル基としては、特にアセチレンを挙げることができる。

【0038】

シクロアルキル基は、特にシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アダマンチル、また1個または複数の不飽和結合を含む対応する環など、3~10個の炭素原子からなる単環、二環、または三環系の飽和または部分的に不飽和の非芳香族炭化水素系基である。

【0039】

アリールは、6~10個の炭素原子からなる単環または二環の炭化水素系の芳香族系を表す。

【0040】

特に名前を挙げることができるアルキル基には、フェニルまたはナフチル基、より具体的には少なくとも1個のハロゲン原子で置換されたものがある。

【0041】

特に名前を挙げることができるアルキルアリール基には、ベンジルまたはフェネチル基がある。

【0042】

ヘテロアリール基は、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個または複数のヘテロ原子を含む、5~10個の炭素原子からなる単環または二環の芳香族系を表す。

【0043】

名前を挙げることができるヘテロアリール基には、ピラジニル、チエニル、オキサゾリル、フラザニル、ピロリル、1,2,4-チアジアゾリル、ナフチリジニル、ピリダジニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミドアゾ[1,2-a]ピリジル、イミドアゾ[2,1-b]チアゾリル、シンノリニル、トリアジニル、ベンゾフラザニル、アザインドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチエニル、チエノピリジル、チエノピリミジニル、ピロロピリジル、イミダゾピリジル、ベンザザインドリル、1,2,4-トリアジニル、ベンゾチアゾリル、フラニル、イミダゾリル、インドリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、イソキノリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、プリニル、キナゾリニル、キノリル、イソキノリル、1,3,4-チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニル、イソチアゾリルおよびカルバゾリル、またこれらの縮合またはフェニル核との縮合から誘導される対応する基がある。

【0044】

好ましいヘテロアリール基は、チエニル、ピロリル、キノキサリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、キナゾリニル、キノリル、チアゾリル、カルバゾリル、およびチアジアゾリル、またフェニル核との縮合から誘導される基、より詳細には、キノリル、カルバゾリル、およびチアジアゾリルを含む。

【0045】

ヘテロシクロアルキル基は、N、O、およびSから選択される1個または複数のヘテロ原子を含む、5~10個の炭素原子からなる単環または二環の飽和または部分的に不飽和の非芳香族系を表す。

10

20

30

40

50

【0046】

特に名前を挙げることができるヘテロシクロアルキルには、エポキシエチル、オキシラニル、アジリジニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、テトラヒドロチオフェニル、ジチオラニル、チアゾリジニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサニル、モルホリニル、ピペリジル、ピペラジニル、テトラヒドロチオピラニル、ジチアニル、チオモルホリニル、ジヒドロフラニル、2 - イミダゾリニル、2, 3 - ピロリニル、ピラゾリニル、ジヒドロチオフェニル、ジヒドロピラニル、ピラニル、テトラヒドロピリジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリミジニル、およびジヒドロチオピラニル、またフェニル核との縮合から誘導される対応する基、より具体的には、モルホリニル、ジオキサニル、ベンゾチアゾリジニル、ピロリジニル、およびベンゾピロリジニル環がある。

10

【0047】

「薬剤として許容される塩」という表現は、本発明の化合物の比較的無毒な鉱酸塩、有機酸付加塩、および塩基付加塩を示す。これらの塩は、化合物を最終的に単離し精製する間、その場で調製することができる。具体的には、酸付加塩は、精製された形の精製済み化合物を有機酸または鉱酸と別々に反応させ、こうして形成された塩を単離して調製することができる。

【0048】

酸付加塩の例には、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、ホウ酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシレート、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシレート、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩、スルファミン酸塩、マロン酸塩、サリチル酸塩、プロピオン酸塩、メチレンビス - b - ヒドロキシナフトエ酸塩、ゲンチシン酸、イセチオン酸塩、ジ - p - トルオイル酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、シクロヘキシルスルファミン酸塩、およびキナ塩酸 - ラウリルスルホン酸塩、ならびに類似物がある（例えば、参照により本明細書に組み込まれる、S. M. Bergers, 「Pharmaceutical Salts」、J. Pharm. Sci., 66, 1 ~ 19 頁 (1977 年) を参照されたい)。

20

【0049】

酸付加塩はまた、酸の形の精製化合物を有機塩基または無機塩基と別々に反応させ、こうして形成された塩を単離して調製することもできる。酸付加塩には、アミン塩および金属塩が含まれる。

30

【0050】

適切な金属塩としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、バリウム、亜鉛、マグネシウム、およびアルミニウムの塩類が挙げられる。ナトリウム塩およびカリウム塩が、好ましい。適切な無機塩基付加塩は、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウム、水酸化リチウム、水酸化マグネシウム、および水酸化亜鉛を含めた金属塩基から調製される。

【0051】

適切なアミン塩基付加塩は、安定した塩を形成するのに適した塩基性度を有するアミンから調製され、好ましくは、低毒性および医学用における許容性により医薬品化学でしばしば使用されるアミン、すなわち、アンモニア、エチレンジアミン、N - メチルグルカミン、リジン、アルギニン、オルニチン、コリン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、クロプロカイン、ジエタノールアミン、プロカイン、N - ベンジル - フェネチルアミン、ジエチルアミン、ピペラジン、トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン、水酸化テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、ジベンジルアミン、エフェナミン、デヒドロアピエチルアミン、N - エチルピペリジン、ベンジルアミン、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、塩基性アミノ酸、例えば、リジン、アルギニン、ジシクロヘキシルアミン、

40

50

および類似物を含む。

【0052】

本発明はまた、一般式(Ⅰ)の化合物の互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオ異性体、エピマー、および有機塩または無機塩に関する。

【0053】

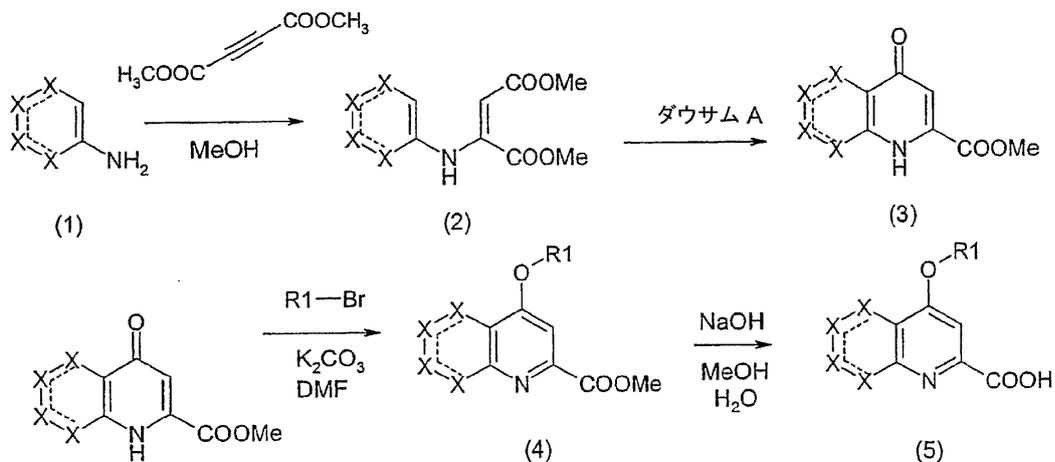
十分に酸性の官能基もしくは十分に塩基性の官能基またはその両方を有する上記で定義した式(Ⅰ)の本発明の化合物には、有機酸もしくは鉱酸、または有機塩基もしくは無機塩基の対応する薬剤として許容される塩が含まれ得る。

【0054】

一般式(Ⅰ)の化合物は、それ自体が周知でかつ/または当業者の能力内にある任意の方法、特に、Larock著のComprehensive Organic Transformations、VCH Pub.、1989年に記載の方法の応用または手直しによって、あるいは以下の実施例に記載のプロセス、あるいはより詳細には、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters、10(16)、2000年、1831~34頁に記載の以下のプロセスによる応用または手直しによって調製することができる。

【0055】

【化6】



反応式 1

【0056】

化合物(1)を、アルコール媒体、好ましくはメタノール中で加熱することによってアセチレンジカルボキシレートと縮合させる。得られた化合物(2)を、ジフェニルエーテルやダウサムAなどの溶媒中還流下で環化させる。得られた化合物(3)を、アルカリ性の媒体、好ましくはDMF中、炭酸カリウムの存在下50℃でO-アルキル化し、次いで、得られたエステル(4)を、好ましくはアルコール媒体中苛性ソーダで鹸化する。

【0057】

次いで、(4)を対応するアルコールR2-OHでエステル化することによって、R2がH以外の式(Ⅰ)の化合物を得る。

【0058】

したがって、別の主題によれば、本発明はまた、式(3)の化合物

【0059】

10

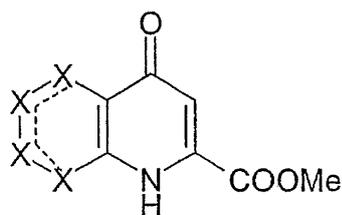
20

30

40

【化7】

14



(3)

10

【0060】

(式中、Xおよび

【0061】

【化8】

【0062】

は、上記で定義した通りである)を式R₁-Hal(式中、Halはハロゲン原子を表し、R₁は上記で定義した通りである)の化合物と、適切な有機溶媒中、アルカリ性媒体中で、室温から溶媒の沸点までの温度で反応させることにあるステップと、場合によっては、R₂がメチル以外である場合、塩基の存在下アルコール溶媒中で得られた生成物を鹼化することにあるステップと、場合によってはそれに続いて、R₂がH以外である場合、得られた生成物を、アルコール溶媒中、酸性媒体中で、式R₂-OH(R₂は上記で定義した通り)の対応するアルコールでエステル化することにあるステップとを含む、上記の式(III)の化合物を調製するプロセスに関する。

20

【0063】

場合によっては、前記プロセスはまた、得られた生成物を単離することにあるステップも含む。

30

【0064】

以下に記載の反応では、反応性官能基、例えば、ヒドロキシル、アミノ、イミノ、チオ、またはカルボキシル基が、最終生成物中で所望される場合、こうした反応性官能基の反応への望ましくない関与を回避するために、反応性官能基を保護する必要があるかもしれない。

【0065】

通常のプロテクト基を、標準的な技法に従って使用することができる。例えば、T.W.GreenおよびP.G.M.Wuts著のProtective Groups in Organic Chemistry、John Wiley and Sons、1991年；J.F.W.McOmie著のProtective Groups in Organic Chemistry、Plenum Press、1973年を参照されたい。

40

【0066】

こうして調製された化合物は、従来の手段によって反応混合物から回収することができる。例えば、反応混合物から溶媒を留去し、または必要に応じて、溶液の混合物から溶媒を留去した後、残りを水に注ぎ、続いて水と混和しない有機溶媒で抽出し、抽出物から溶媒を蒸留することによってこれらの化合物を回収することができる。

【0067】

さらに、所望により、この生成物は、再結晶、再沈、種々のクロマトグラフィー技術、特に、カラムクロマトグラフィーや分離薄層クロマトグラフィーなど様々な技術によって

50

精製することができる。

【0068】

本発明による有用な化合物は、不斉中心を含んでいてもよいことが理解されよう。こうした不斉中心はそれぞれ独立に、R配置にもあるいはS配置にもなり得る。本発明による有用なある種の化合物はまた、幾何異性を示してもよいことは当業者には明らかである。

【0069】

本発明は、ラセミ混合物を含めた、上記の式(I)の化合物の個々の幾何異性体および立体異性体、ならびにその混合物を含むことを理解されたい。この種の異性体は、周知のプロセス、例えば、クロマトグラフィー技術または再結晶技術の応用または手直しによってその混合物から分離することができ、あるいは、その中間体の適切な異性体から別々に調製される。

10

【0070】

このテキストにおいては、所与の基、例えばチオノメルカプトまたはオキシノヒドロキシルの引用に互変異性体が含まれることを理解されたい。

【0071】

酸付加塩は、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ基などの塩基性官能基を有する本発明による有用な化合物との間で形成される。薬剤として許容される、すなわち無毒な酸付加塩が好ましい。選択される塩は、通常の製剤用ビヒクルに適合し、経口または非経口投与に適するように最適に選択される。

【0072】

20

本発明による有用な化合物の酸付加塩は、周知のプロセスの応用または手直しにより、遊離塩基を適切な酸と反応させて調製することができる。例えば、本発明による有用な化合物の酸付加塩は、遊離塩基を水、または塩基性にした水溶液、または適切な酸を含む適切な溶媒に溶解し、この溶液を蒸発させて溶媒を単離することにより、あるいは有機溶媒中で遊離塩基を酸と反応させることによって調製することができる。後者の場合、塩が直接分離し、あるいは溶液を濃縮することによって塩を得ることができる。

【0073】

こうした塩の調製に使用するのに適した酸には、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸や、様々な有機カルボン酸およびスルホン酸、例えば、酢酸、クエン酸、プロピオン酸、コハク酸、安息香酸、酒石酸、フマル酸、マンデル酸、アスコルビン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、脂肪酸、アジパート、アルギナート、アスコルバート、アスパルタート、ベンゼンスルホナート、ベンゾアート、シクロペンタンプロピオナート、ジグルコナート、ドデシルスルファート、ビスルファート、プチラート、ラクタート、ラウラート、ラウリルスルファート、マラート、ヒドロヨーデイド、2-ヒドロキシエタンスルホナート、グリセロホスファート、ピクラート、ピバラート、パモアート、ペクチナート、ペルスルファート、3-フェニルプロピオナート、チオシアナート、2-ナフタレンスルホナート、ウンデカノアート、ニコチナート、ヘミスルファート、ヘプトナート、ヘキサノアート、カンホラート、カンファースルホナートなどがある。

30

【0074】

本発明による有用な化合物の酸付加塩は、周知のプロセスの応用または手直しによって塩から再生することができる。例えば、本発明による有用な親化合物は、アルカリ、例えば、炭酸水素ナトリウム水溶液またはアンモニア水溶液で処理することによって酸付加塩から再生することができる。

40

【0075】

本発明による有用な化合物は、周知のプロセスの応用または手直しによってその塩基付加塩から再生することができる。例えば、本発明による有用な親化合物は、酸、例えば塩酸で処理することによってその塩基付加塩から再生することができる。

【0076】

本発明による有用な化合物が、カルボキシル基、または十分に酸性な生物学的等価体を含む場合、塩基付加塩を形成することができる。塩基付加塩を調製するのに使用できる塩

50

基には、好ましくは、薬剤として許容される塩、すなわち、遊離酸と一緒にした場合に、遊離塩基に固有の有益な阻害効果が陽イオンに起因する副作用によって打ち消されないように、その陽イオンが患者に対して塩の薬剤用量で無毒である塩を生成する塩基が含まれる。

【 0 0 7 7 】

アルカリ土類金属塩から誘導される塩を含めた、本発明の範囲に含まれる薬剤として許容される塩としては、以下の塩基、すなわち水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウム、水酸化リチウム、水酸化マグネシウム、水酸化亜鉛、アンモニア、エチレンジアミン、N - メチルグルカミン、リジン、アルギニン、オルニチン、コリン、N , N ' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、プロカイン、N - ベンジルフェネチルアミン、ジエチルアミン、ピペラジン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、水酸化テトラメチルアンモニウムなどから誘導される塩が挙げられる。

10

【 0 0 7 8 】

本発明による有用な化合物は、本発明のプロセス中、溶媒和物(例えば水和物)の形で容易に調製または形成することができる。発明による有用な化合物の水和物は、ジオキサン、テトラヒドロフラン、メタノールなどの有機溶媒を使用して、水/有機溶媒混合物から再結晶することによって容易に調製できる。

【 0 0 7 9 】

塩基性の生成物または中間体は、周知のプロセス、例えば、参照例に記載のプロセスまたはその自明な化学的に等価な方法の応用または手直しによって調製することができる。

20

【 0 0 8 0 】

本発明によれば、式(I)の化合物は、血糖降下活性を有する。それらは、高血糖症、特に非インスリン依存性糖尿病の高血糖症を軽減させることができる。

【 0 0 8 1 】

インスリン抵抗性は、インスリン作用の低減によって特徴づけられ(Presse Medicale、1997年、26(14号)、671~677頁を参照)、糖尿病、特に非インスリン依存性糖尿病(II型糖尿病、すなわちNIDDM)、異脂肪血症、肥満、ある種の微小血管および大血管の合併症、例えばアテローム性動脈硬化症、動脈高血圧症、炎症プロセス、大血管障害、微小血管障害、網膜症、ニューロパシーなど多くの病態に関係している。

30

【 0 0 8 2 】

この点に関連して、例えば、Diabetes、37巻、1988年、1595~1607頁; Journal of Diabetes and Its Complications、1998年、12、110~119頁、またはHorm. Res.、1992年、38、28~32頁が参照される。

【 0 0 8 3 】

特に、本発明の化合物は、強い高血糖治療活性を示す。

【 0 0 8 4 】

したがって、式(I)の化合物は、高血糖に関連する病状の治療に役立つ。

40

【 0 0 8 5 】

本発明はまた、高血糖に関連する病状、特に糖尿病の予防および/または治療用の薬剤組成物を調製するための一般式(I)の化合物の使用に関する。

【 0 0 8 6 】

本発明による薬剤組成物は、非経口、経口、直腸、粘膜(per mucous)、または経皮投与のための剤形で提供することができる。

【 0 0 8 7 】

したがって、本発明による薬剤組成物は、注射液もしくは懸濁液または複数回投与用ボトルの形で、コーティングしていないもしくはコーティングしてある錠剤、糖衣錠、ウェーハカプセル、ゲルカプセル、ピル、カシェ剤、散剤、坐薬、または直腸カプセル、極性

50

溶媒中での経皮的使用もしくは経粘膜使用のための溶液もしくは懸濁液の形で提供される。

【0088】

こうした投与に適している賦形剤は、固形剤形用では、セルロースもしくは微結晶性セルロースの誘導体、アルカリ土類金属炭酸塩、リン酸マグネシウム、澱粉、変性澱粉、およびラクトースである。

【0089】

直腸用では、好ましい賦形剤は、カカオバターまたはステアリン酸ポリエチレングリコールである。

【0090】

腸管外使用の場合は、水、水溶液、生理食塩水、および等張液が、最も適切に使用されるビヒクルである。

【0091】

用量は、治療上の適用および投与経路、また患者の年齢および体重によって幅広い範囲内(0.5mg ~ 1000mg)で変わり得る。

【0092】

以下の実施例は、本発明を例示するものであり、それを限定するものではない。使用される出発原料は、周知の生成物であり、あるいは周知の手順によって調製される。

【0093】

別段の指示がない限り、百分比は、重量ベースで表される。

【実施例1】

【0094】

[4-エトキシ-6-フルオロキノリン-2-カルボン酸]

2-(4-フルオロフェニルアミノ)ブタ-2-エン二酸ジメチルエステル

4-フルオロアニリン(98%)50ml(0.51M)を無水メタノール500mlに導入し、続いてアセチレンジカルボン酸メチル(98%)70.5ml(0.56M)を滴下する。反応混合物を撹拌しながら55℃で3時間加熱し、次いで減圧下で蒸発させる。残渣をシリカによって展開して精製する。

【0095】

黄色オイル113.2gを得る。

収率：87%

^1H NMR(CDC1₃):

9.74(1H, s); 7.06(4H, m); 5.55(1H, s); 3.88(3H, s); 3.84(3H, s);

6-フルオロ-4-オキシ-1,4-ジヒドロキノリン-2-カルボン酸メチル

ダウサムA250mlを窒素雰囲気中で還流(約235℃)する。次いで、2-(4-フルオロフェニルアミノ)ブタ-2-エン二酸ジメチルエステル41g(0.16M)を滴下で導入する。生成したメタノールを分離する。導入終了後、10分間還流を続ける。次いで、反応混合物を約50℃に冷却し、続いて石油エーテル250mlを加える。固体が沈殿する。この固体を吸引ろ過し、石油エーテルで3回洗浄し、次いで減圧下で乾燥させる。

【0096】

ベージュ色の固体27.4gを得る。減圧下で反応媒体から石油エーテルおよび残留メタノールを留去して第2の回収分(crop)を得、これを再び30分間240℃に加熱する。冷却し、石油エーテル(2容積)で希釈した後、得られた沈殿を以前と同様に処理して固体2.6gを得る。2つの回収分を合わせ、熱ブタノール400mlで洗浄する。減圧下での吸引ろ過および乾燥後、固体26.3gを得る。

収率：73%

融点：>250

^1H NMR(DMSO-d₆):

10

20

30

40

50

12.2 (1H, s); 7.9 (1H, m); 7.7 (1H, m); 7.5 (1H, m);
3.85 (3H, s)

メチル 4 - エトキシ - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸メチル

メチル 6 - フルオロ - 4 - オキシ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 2 - カルボン酸メチル
8.0 g (0.036 M) および炭酸カリウム 15.0 g (0.108 M) を DMF 80 ml に導入する。反応混合物を 50 で 1 時間攪拌する。ヨードエタン 3.0 ml (0.037 M) を加え 50 で 12 時間加熱した後、反応媒体を脱塩水 400 ml 中に注ぐ。褐色の固体が沈殿する。この固体をろ過し、水、次いでジイソプロピルエーテルで十分に洗浄し、最後に減圧下 40 で乾燥させる。

【0097】

褐色の固体 5.54 g を得る。

収率：61%

融点：= 149

¹H NMR (DMSO - d₆):

8.35 (1H, m); 7.9 (2H, m); 7.7 (1H, m); 4.6 (2H, q);
4.2 (3H, s); 1.75 (3H, t)。

【0098】

4 - エトキシ - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸 (1)

メタノール 100 ml および脱塩水 100 ml 中に水酸化ナトリウム (97%) 2.32 g (0.056 M) を含む溶液 100 ml 中に、4 - エトキシ - 6 - フルオロ - 2 - キノリンカルボン酸メチル 14.0 g (0.056 M) を含む懸濁液を 5 時間還流する。透明になった溶液を冷却し、次いで 6 N 塩酸溶液によって pH = 1 に酸性化する。

【0099】

次いで、この反応媒体を氷水混合物 700 ml に注ぐ。形成された沈殿物をさらに 1 時間攪拌し、ろ過し、ろ液が中性になるまで脱塩水、次いでジイソプロピルエーテルで洗浄し、最後に減圧下で乾燥させる。

【0100】

白色固体 11.66 g を得る。

収率：88%

融点：= 207

¹H NMR (DMSO - d₆):

8 (1H, m); 7.65 (2H, m); 7.42 (1H, s); 4.27 (2H, q);
1.39 (3H, t)。

【0101】

例として、以下の化合物を実施例 1 の手順に従って調製する。

【0102】

(2): 4 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロベンジルオキシ) - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸

融点：250

¹H NMR (DMSO - d₆):

8.5 ~ 7.7 (7H, m); 5.75 (2H, s);

(3): 4 - (ベンゾチアゾール - 2 - イルメトキシ) - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸

融点：> 250

¹H NMR (DMSO - d₆):

8.15 ~ 7.3 (8H, m); 5.85 (2H, s);

(4): 4 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロベンジルオキシ) - 6 - メトキシキノリン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩

融点：250

¹H NMR (DMSO - d₆):

10

20

30

40

50

2 8 . 3 (1 H , m) ; 7 . 8 5 ~ 7 . 4 5 (6 H , m) ; 5 . 5 5 (2 H , s) ; 4 (3 H , s) 。

【 0 1 0 3 】

(5) : 4 - ({ (E) - 4 - [(2 - カルボキシ - 6 - フルオロ - 4 - キノリニル) オキシ] - 2 - プテニル } オキシ) - 6 - フルオロ - 2 - キノリンカルボン酸

融点 : 2 5 0

1 H NMR (T F A) :

9 . 0 7 ~ 8 . 5 7 (8 H , m) 、 7 . 0 6 (2 H , s) ; 6 . 1 1 (4 H , s) ;

(6) : 6 - フルオロ - 4 - (3 - メチルプタ - 2 - エニルオキシ) キノリン - 2 - カルボン酸

10

融点 : 2 5 0

1 H NMR (D M S O - d_6) :

8 . 5 (1 H , m) 7 . 8 6 (3 H , m) ; 5 . 8 (1 H , m) ; 5 . 0 8 (1 H , s) ; 5 . 0 5 (1 H , s) ; 2 . 0 2 (6 H , s) 。

【 0 1 0 4 】

(7) : 4 - (2 ' - シアノビフェニル - 4 - イルメトキシ) - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸

融点 : 2 5 0

1 H NMR (D M S O - d_6) :

8 . 3 5 (1 H , m) ; 7 . 9 9 ~ 7 . 3 4 (1 2 H , m) ; 5 . 5 7 (2 H , s)

4 - エトキシ - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸

20

融点 : = 2 0 5

1 H NMR (D M S O - d_6) :

8 . 0 1 (1 H , m) ; 7 . 6 9 ~ 7 . 4 2 (3 H , m) ; 4 . 2 7 (2 H , q) ; 1 . 4 0 (3 H , t) 。

【 実施例 2 】

【 0 1 0 5 】

[4 - アリルオキシ - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸]

4 - アリルオキシ - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸メチルエステル :

炭酸カリウム 3 7 4 m g (2 . 7 m M) 、 次いで熱ジメチルホルムアミド 4 m l に溶解させた 6 - フルオロ - 4 - オキシ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 2 - カルボン酸メチル 1 9 9 . 9 5 m g (0 . 9 0 4 m M) をそれぞれ容器に添加する。攪拌しながら 5 0 で 1 時間加熱した後、臭化アリル 1 0 9 . 3 6 (0 . 9 0 4 m M) を反応媒体に添加する。5 0 で 4 時間、次いで室温で 8 時間攪拌し続ける。この媒体を脱塩水 2 0 m l で希釈する。攪拌しながら固体を沈殿させる。この固体をろ過し、脱塩水で洗浄し、次いで乾燥させる。

30

【 0 1 0 6 】

4 - アリルオキシ - 6 - フルオロキノリン - 2 - カルボン酸

上記のエステルを、等体積のメタノールを含む 1 規定苛性ソーダ 1 当量で 6 0 で 1 時間加水分解する。次いで、反応媒体を脱塩水 1 5 m l に取り、酢酸エチルで 2 回洗浄し、1 規定の塩酸溶液で酸性化し、次いで酢酸エチルで 2 回抽出する。有機層を一緒にし、次いで減圧下で濃縮する。

40

【 0 1 0 7 】

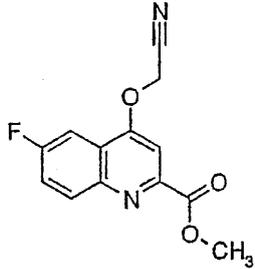
得られた固体を分析する。

【 0 1 0 8 】

例として、以下の化合物を実施例 2 の手順に従って調製する。

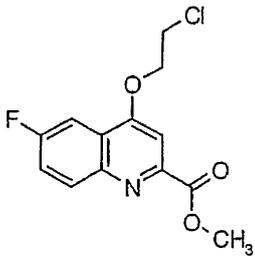
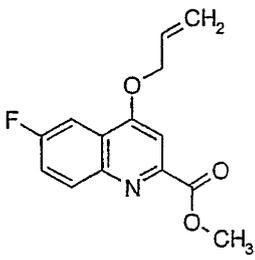
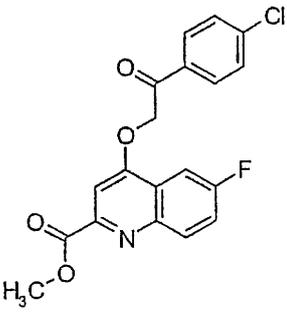
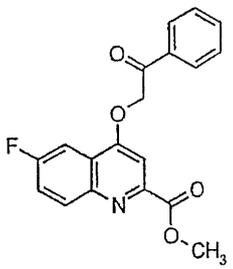
【 0 1 0 9 】

【表 1 - 0 1】

化合物	構造	理論質量	実測質量
8	 <chem>COC(=O)c1nc2cc(F)ccc2o1CO#N</chem>	260.2	260.1

【 0 1 1 0】

【表 1 - 0 2】

9		283.7	283.9
10		278.2	278.9
11		261.3	261.9
12		373.8	373.9
13		339.3	340

10

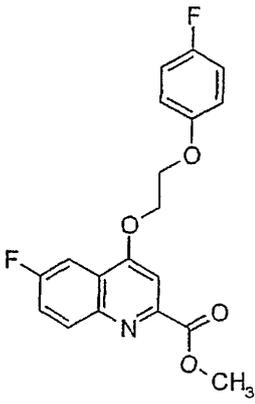
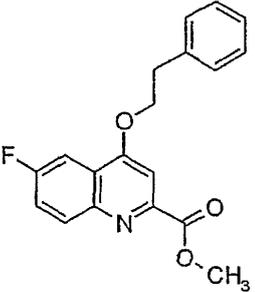
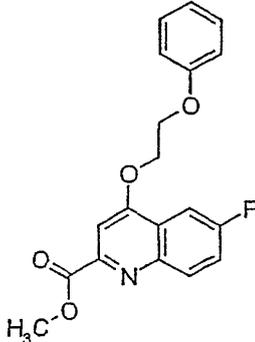
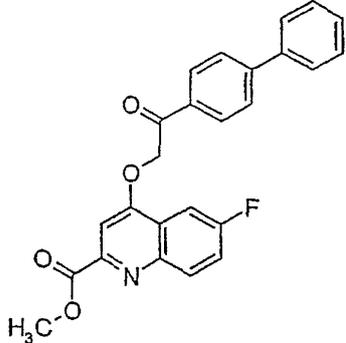
20

30

40

【 0 1 1 1】

【表 1 - 0 3】

14	 <chem>COC(=O)c1nc2ccc(F)cc2o1OCCOc3ccc(F)cc3</chem>	359.3	360
15	 <chem>COC(=O)c1nc2ccc(F)cc2o1OCCc3ccccc3</chem>	325.3	326
16	 <chem>COC(=O)c1nc2ccc(F)cc2o1OCCc3ccccc3</chem>	341.3	342
17	 <chem>COC(=O)c1nc2ccc(F)cc2o1OCC(=O)c3ccc(cc3c4ccccc4)</chem>	415.4	416

10

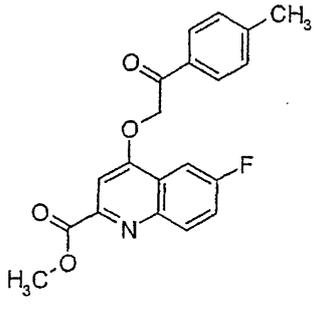
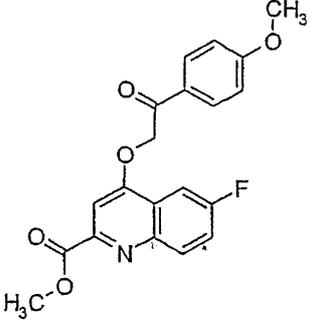
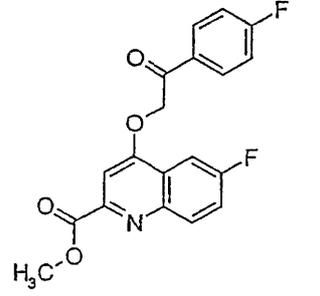
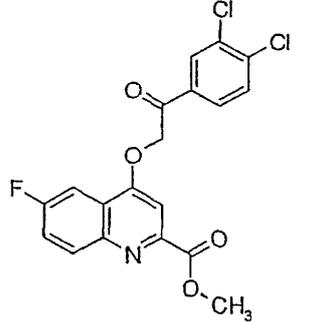
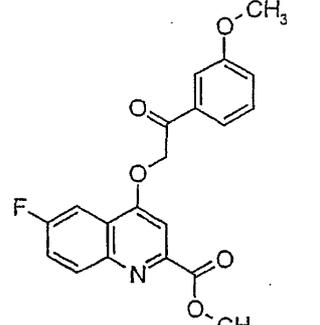
20

30

40

【 0 1 1 2】

【表 1 - 0 4】

18		353.4	354
19		369.4	370
20		357.3	358
21		408.2	407.9
22		369.4	370

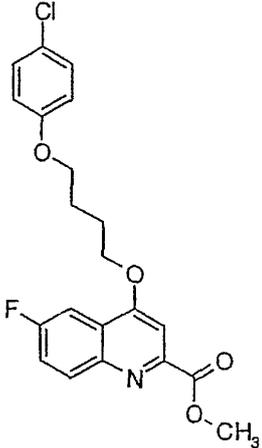
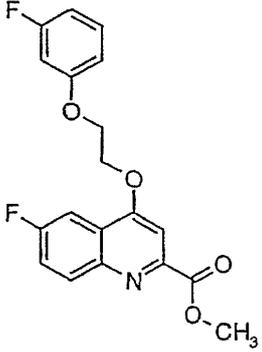
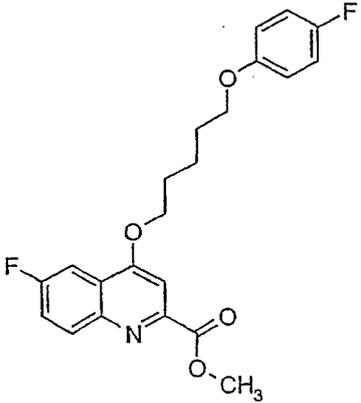
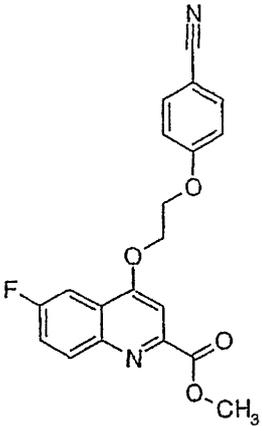
10

20

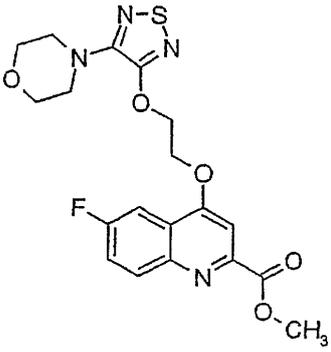
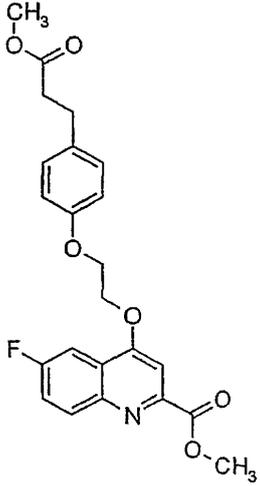
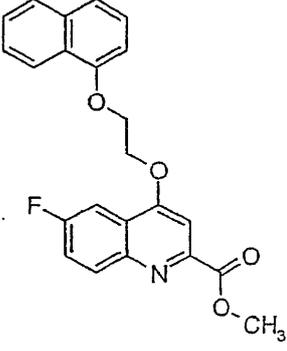
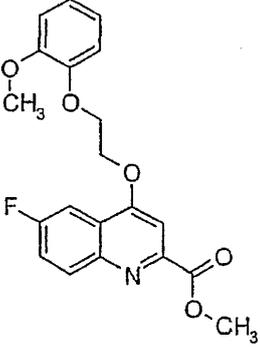
30

40

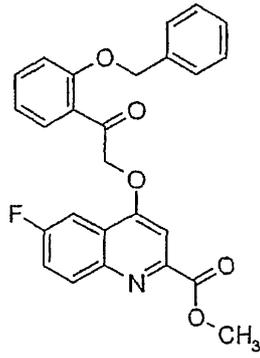
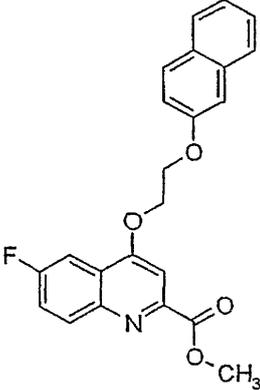
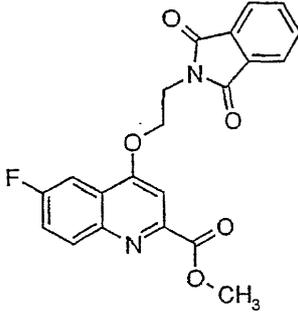
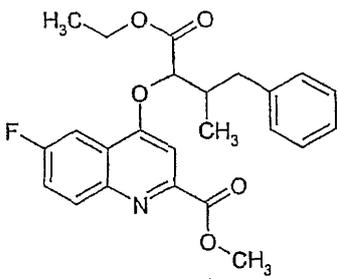
【表 1 - 0 5】

23		403.8	404
24		359.3	360
25		401.4	402
26		366.4	368

【表 1 - 0 6】

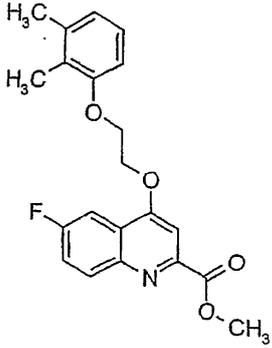
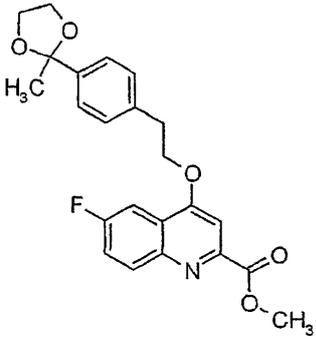
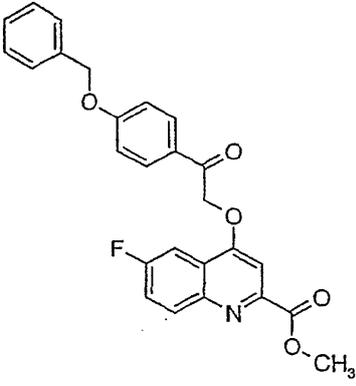
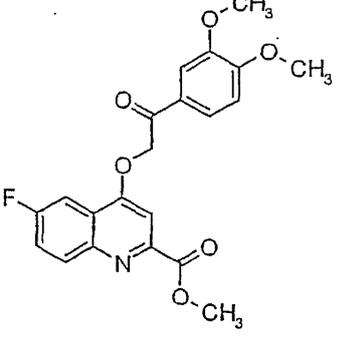
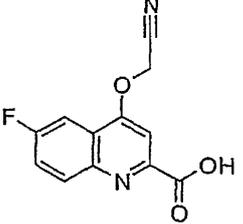
27		434.4	435
28		427.4	428
29		391.4	392
30		371.4	372

【表 1 - 07】

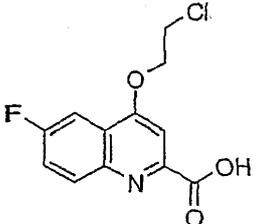
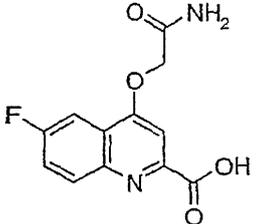
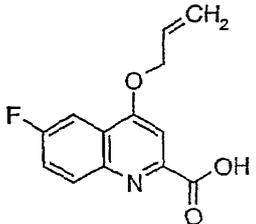
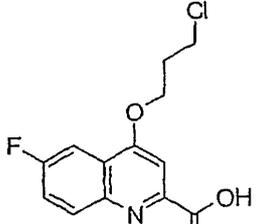
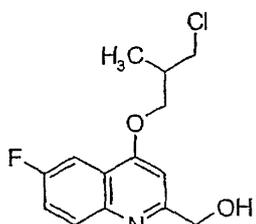
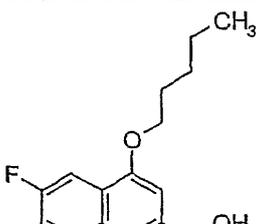
31		445.5	446	10
32		391.4	392	20
33		394.4	395	30
34		411.4	412	40

【 0 1 1 6 】

【表 1 - 0 8】

35		369.4	370
36		411.4	412
37		445.5	446
38		399.4	400
39		246.2	245

【表 1 - 0 9】

40		269.7	268
41		264.2	263
42		247.2	246.1
43		283.7	282
44		297.7	296
45		277.3	

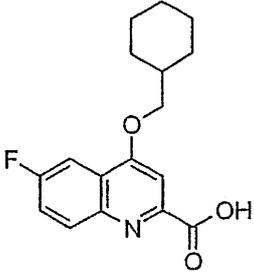
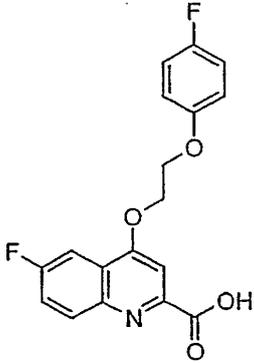
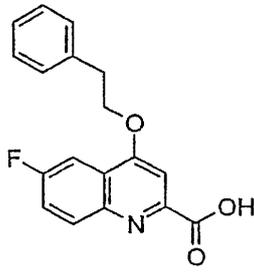
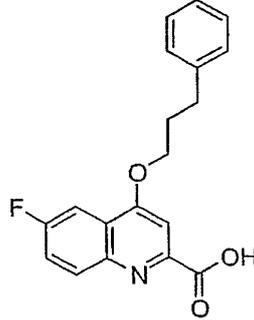
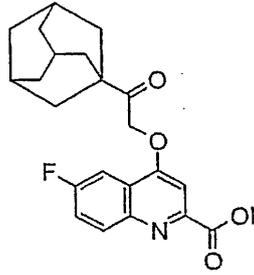
10

20

30

40

【表 1 - 10】

46		303.3	302.1
47		345.3	344
48		311.3	310
49		325.3	324
50		383.4	382.1

10

20

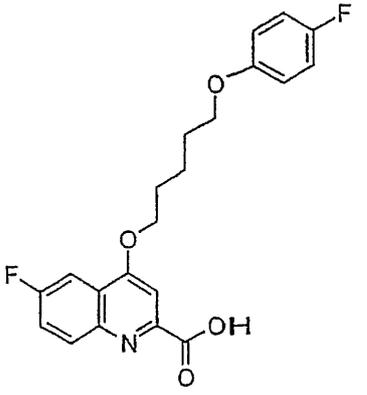
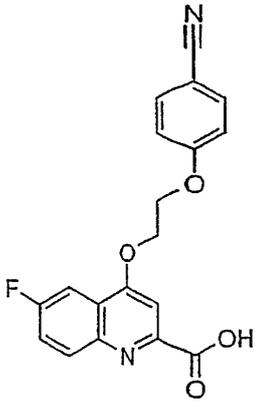
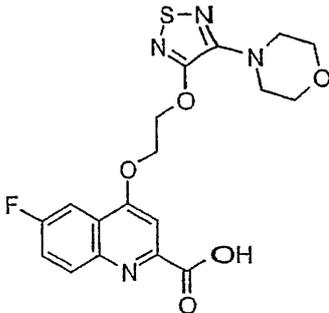
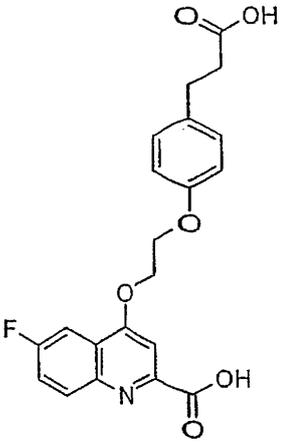
30

40

【表 1 - 1 1】

51		343.3	342
52		355.3	354
53		389.8	388
54		345.3	344
55		406.2	406

【表 1 - 1 2】

56		387.4	386
57		352.3	351
58		420.4	419.1
59		399.4	398

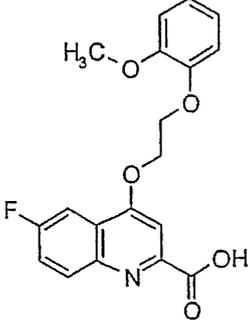
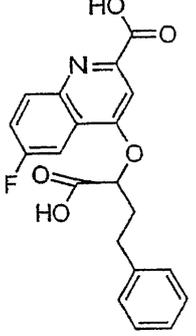
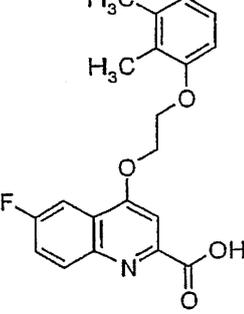
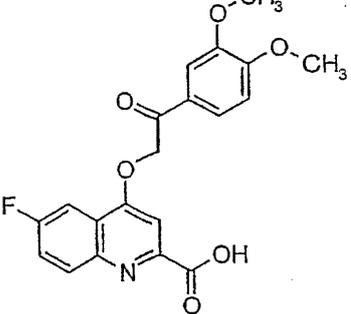
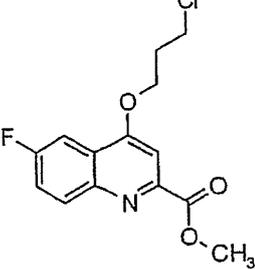
10

20

30

40

【表 1 - 1 3】

60		357.3	356
61		369.4	368
62		355.4	354.1
63		385.4	384
64		297.7	

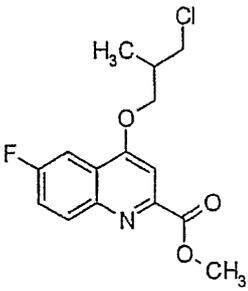
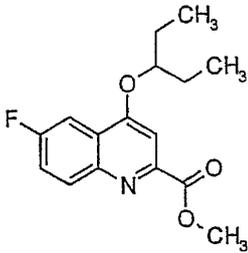
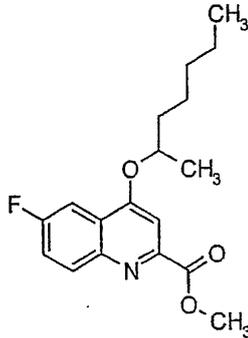
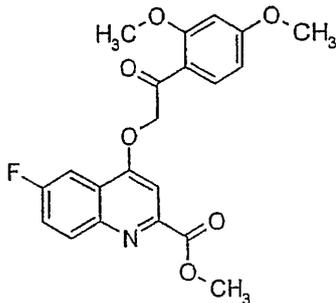
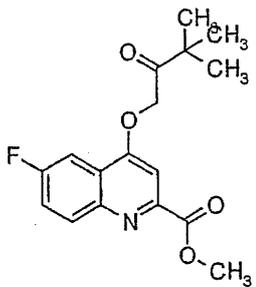
10

20

30

40

【表 1 - 1 4】

65		311.7	
66		291.3	
67		319.4	
68		399.4	
69		319.3	

10

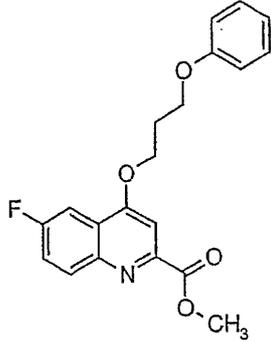
20

30

40

【 0 1 2 3】

【表 1 - 15】

70		355.4	
----	---	-------	--

10

【0124】

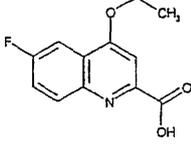
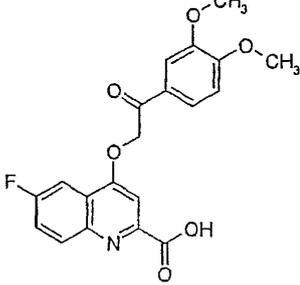
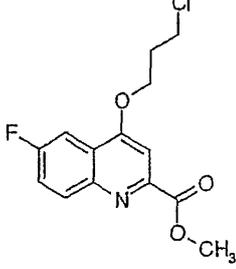
インスリン分泌試験

Endocrinology、1992年、130巻(1)、167~178頁に記載の方法による

【0125】

【表 2 - 1】

20

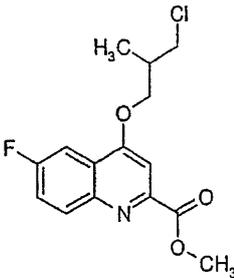
化合物	構造	C	INS. SEC.
1		10^{-5} M	172%
63		10^{-5} M	192%
64		10^{-5} M	179%

30

40

【0126】

【表 2 - 2】

65		10^{-5} M	161%
----	---	-------------	------

10

【0127】

Cは、本発明による試験化合物の濃度に相当する。

【0128】

INS. SEC. は、インスリン分泌のパーセンテージに相当する。

【0129】

[NOSTZラットにおける抗糖尿病活性に関する研究]

ステプトゾトシン (steptozotocin) によってラットに誘発させた非インスリン依存性糖尿病の実験モデルに対する経口経路による式 (I) の化合物の抗糖尿病活性は、以下のようにして求めた。

20

【0130】

非インスリン依存性糖尿病のモデルは、ラットにおいてステプトゾトシンの新生児期注入 (neonatal injection) (出生日) によって得られる。

【0131】

使用される糖尿病ラットは、8週齢である。この動物を、出生日から実験日まで21~22に温度調節された動物飼育室に収容し、固定した周期で光 (午前7時~午後7時) および暗 (午後7時~午前7時) にさらす。その食餌は維持食からなり、水および食餌は、自由に摂餌させた。ただし、試験2時間前は絶食させ、その期間食餌は与えない (吸収後の状態)。

30

【0132】

1日 (D1) または4日間 (D4)、ラットを試験生成物で経口的に処置する。生成物を最後に投与してから2時間後で、ペントバルビタールナトリウム (ネンブタール (登録商標)) で動物を麻酔してから30分後に、血液サンプル300 μ lを尾の端から採取する。

【0133】

例として、得られた結果を以下の表に整理する。

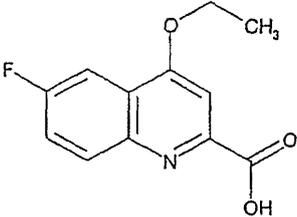
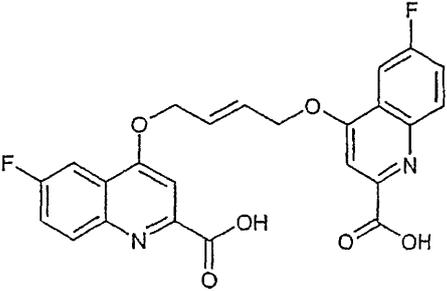
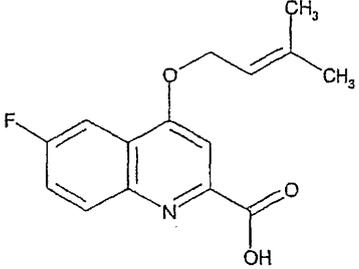
【0134】

これらの結果は、糖尿病の動物の場合で血糖症の軽減における表に挙げた化合物の効果を示す。これらの結果は、D0 (治療前) に対するD4 (治療の日数) の血糖症の変化のパーセンテージとして表してある。

40

【0135】

【表 3】

in-vivo試験 (NOSTZラット)		
参照番号	構造	200mg/kgでの 血糖症の軽減 パーセンテージ
1		-27
5		-17
6		-10

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 9/14 (2006.01)		A 6 1 P 9/14
A 6 1 P 9/12 (2006.01)		A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 9/10 (2006.01)		A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P 25/02 (2006.01)		A 6 1 P 9/10
C 0 7 D 417/12 (2006.01)		A 6 1 P 25/02
C 0 7 D 401/12 (2006.01)		C 0 7 D 417/12
C 0 7 D 405/12 (2006.01)		C 0 7 D 401/12
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)		C 0 7 D 405/12
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)		A 6 1 K 31/4709
		A 6 1 K 31/5377

(74)代理人 100106138

弁理士 石橋 政幸

(74)代理人 100127454

弁理士 緒方 雅昭

(72)発明者 モワネ、 ジェラルド

フランス国 エフ - 9 1 4 0 0 オルセイ ル ラマルティヌ 1 5

(72)発明者 コルレク、 ジャン - クロード

フランス国 エフ - 7 8 1 0 0 サン - ジェルマン - アン - レー ル サント ラデジョンド 2

(72)発明者 アルベロ ド ヴァスキュール、 アニク

フランス国 エフ - 9 1 6 4 0 フォントネ レ プリス ル デ ティエ 2 7

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 3 / 0 1 0 1 4 6 (W O , A 1)

特開平 0 3 - 1 6 1 4 4 1 (J P , A)

特開平 0 3 - 0 1 1 0 6 7 (J P , A)

特表 2 0 0 2 - 5 0 1 5 0 8 (J P , A)

特表 2 0 0 0 - 5 0 8 3 1 8 (J P , A)

HARRISON, BOYD L. , JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 1 9 9 0 年 , V33 N12 , P3130-3132

SALITURO, FRANCESCO G. , JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 1 9 9 2 年 , V35 N10 , P1791-1799

KOTAKE, Y. , Studies on Xantheurenic acid XIV. Inhibitory action of 4-hydroxy-8-methoxy-quinoline-2-carboxylic acid, ethereal sulfate of xantheurenic acid and kynurenic acid on the diabetogenic property of xantheurenic acid , The Journal of Biochemistry , 1 9 5 7 年 , 44(12) , p. 787-795

SANDERS, R. B. , PHARMACOLOGY , 1 9 7 1 年 , V6 N3 , P155-163

CARVALHO TAIS HELENA F , HYPERTENSION , 2 0 0 3 年 1 0 月 , V42 N4 PART 2 , P707-712

EDMONT, D. , BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS , 2 0 0 0 年 , V10 N16 , P1831-1834

KOTAKE Y , AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL NUTRITION , 米国 , 1 9 7 1 年 7 月 , V24 N7 , P826-829

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 215/48

C07D 401/12

C07D 405/12

C07D 417/12

A61K 31/47-31/5377

A61P 1/00-43/00

REGISTRY(STN)

CAplus(STN)