

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-272451

(P2005-272451A)

(43) 公開日 平成17年10月6日(2005.10.6)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07D 413/14	C07D 413/14 C S P	4C063
A61K 31/4245	A61K 31/4245	4C084
A61K 45/00	A61K 45/00	4C086
A61P 3/10	A61P 3/10	
A61P 9/00	A61P 9/00	
審査請求 有 請求項の数 21 O L (全 28 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2005-47294 (P2005-47294)	(71) 出願人	000002934 武田薬品工業株式会社
(22) 出願日	平成17年2月23日 (2005. 2. 23)		大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(31) 優先権主張番号	11/031057	(74) 代理人	100080791 弁理士 高島 一
(32) 優先日	平成17年1月7日 (2005. 1. 7)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	黑板 孝信 大阪府交野市星田4丁目10-13-302
(31) 優先権主張番号	特願2004-48928 (P2004-48928)	(72) 発明者	坂本 博輝 兵庫県尼崎市塚口本町6丁目11-1-215
(32) 優先日	平成16年2月25日 (2004. 2. 25)	(72) 発明者	小島 まみ 兵庫県尼崎市塚口町1丁目18-12-401
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	Fターム (参考)	4C063 AA03 BB06 CC58 DD26 EE01 最終頁に続く

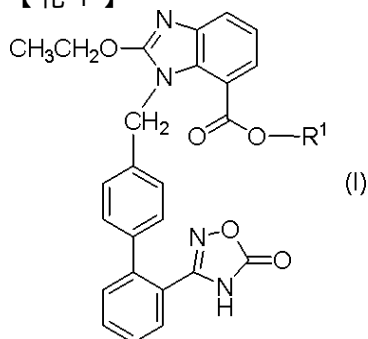
(54) 【発明の名称】 ベンズイミダゾール誘導体およびその用途

(57) 【要約】

【課題】 医薬として優れた性質を有する新規ベンズイミダゾール誘導体を提供する。

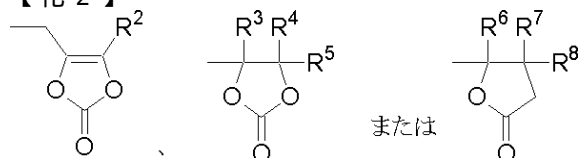
【解決手段】 式 (I)

【化 1】



〔式中、R¹ は式

【化 2】

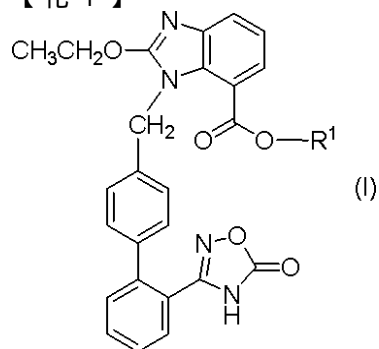


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

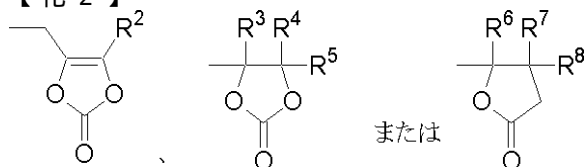
【化 1】



10

〔式中、R¹ は式

【化 2】



20

(式中、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ および R⁸ は、それぞれ独立して水素原子または C₁₋₆ アルキルを示す) で表される基を示す。]

で表される化合物またはその塩。

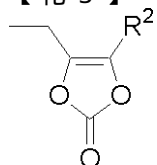
【請求項 2】

塩である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R¹ が式

【化 3】



30

〔式中、R² は前記と同意義を示す。〕

で表される基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 (5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル、

40

2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 2-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イル、

2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 4-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イルおよび

2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 5-オキソテトラヒドロ-2-フ

50

ラニル

からなる群から選ばれた化合物またはその塩。

【請求項 5】

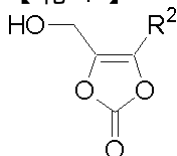
2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 (5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル カリウム塩。

【請求項 6】

2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸の反応性誘導体またはその塩と、式

10

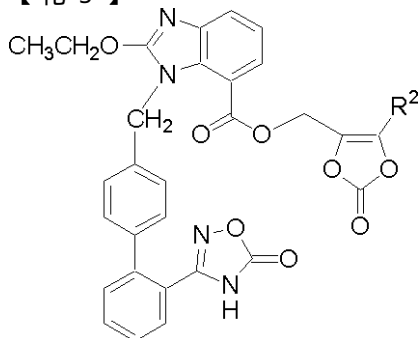
【化 4】



(式中、R² は水素原子または C₁₋₆ アルキルを示す)

で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする、式

【化 5】



20

【式中、R² は前記と同意義を示す。】

30

で表される化合物またはその塩の製造法。

【請求項 7】

請求項 1 記載の化合物を含有してなる医薬。

【請求項 8】

アンジオテンシン II 拮抗剤である請求項 7 記載の医薬。

【請求項 9】

インスリン抵抗性改善剤である請求項 7 記載の医薬。

【請求項 10】

循環器系疾患の予防治療剤である請求項 7 記載の医薬。

【請求項 11】

請求項 1 記載の化合物とカルシウム拮抗剤とを組み合わせる医薬。

40

【請求項 12】

請求項 1 記載の化合物と利尿剤とを組み合わせる医薬。

【請求項 13】

循環器系疾患の予防治療剤である請求項 11 または 12 記載の医薬。

【請求項 14】

請求項 1 記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるアンジオテンシン II 拮抗方法。

【請求項 15】

請求項 1 記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけ

50

るインスリン抵抗性改善方法。

【請求項 16】

請求項 1 記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における循環器系疾患の予防・治療方法。

【請求項 17】

請求項 1 記載の化合物とカルシウム拮抗剤または利尿剤とを投与することを特徴とする哺乳動物における循環器系疾患の予防・治療方法。

【請求項 18】

アンジオテンシンII拮抗剤を製造するための請求項 1 記載の化合物の使用。

【請求項 19】

インスリン抵抗性改善剤を製造するための請求項 1 記載の化合物の使用。

10

【請求項 20】

循環器系疾患の予防・治療のための医薬を製造するための請求項 1 記載の化合物の使用

【請求項 21】

循環器系疾患の予防・治療のための医薬を製造するためのカルシウム拮抗剤または利尿剤と組み合わせた請求項 1 記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

本発明は医薬として優れた性質を有する新規ベンズイミダゾール誘導体に関する。さらに詳しくは、本発明は、強力かつ持続的なアンジオテンシンII拮抗作用および血圧降下作用ならびにインスリン抵抗性改善作用を有し、高血圧症、心臓病（心肥大、心不全、心筋梗塞など）、腎炎、脳卒中などの循環器系疾患および糖尿病などの代謝性疾患の予防・治療剤として有用な、特定構造を有するベンズイミダゾール誘導体のプロドラッグおよびその用途に関する。

【背景技術】

【0002】

アンジオテンシンIIは細胞膜上のアンジオテンシンII受容体を介して血管を収縮させ血圧を上昇させる。従って、アンジオテンシンII受容体拮抗薬は高血圧症等の循環器系疾患の有効な治療薬となる。

30

強力なアンジオテンシンII拮抗作用を発現する好ましい化学構造として、ビフェニル側鎖上にテトラゾリル基やカルボキシル基などの酸性基を有する構造が知られており、このような構造的特徴を有する医薬化合物としてロサルタン、カンデサルタン シレキセチル、オルメサルタン メドキシミルなどが臨床的に用いられている（非特許文献 1、特許文献 1～2 など）。特許文献 3 には、ビフェニル側鎖上の酸性基を 5 - オキソ - 4,5 - ジヒドロ - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル基とした化合物が、経口投与で持続的かつ強力なアンジオテンシンII拮抗作用および降圧作用を有することが記載されている。また、特許文献 4 には、特許文献 3 に記載されたベンズイミダゾール誘導体のうち特定の化合物（2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピ

40

【0003】

医薬としての実用性を高める手段の一つとして、ある薬理活性を有する化合物をプロドラッグ化することが知られている。例えば、カルボン酸のプロドラッグとしては、アルキルカルボニルオキシメチルエステル、1 - アルキルカルボニルオキシエチルエステル、アルキルオキシカルボニルオキシメチルエステル、1 - アルキルオキシカルボニルオキシエチルエステル、（5 - メチル - 2 - オキソ - 1,3 - ジオキソール - 4 - イル）メチルエステルが、これまでの医薬品開発において経口投与での活性発現が不十分な化合物に幅広

50

く利用されてきた。また、インドメタシンの脂溶性物質ファルネソールエステルや、ACE阻害薬においてエチルエステルが持続的な活性をもたらすことなどが知られている。

特許文献3には、化合物Aのエステル体として、メチルエステル(化合物B)、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチルエステル(化合物C)およびアセトキシメチルエステル(化合物D)が具体的に記載されている。

【0004】

【特許文献1】特開平4-364171号公報

【特許文献2】特開平5-78328号公報

【特許文献3】特開平5-271228号公報

【特許文献4】国際公開第03/047573号パンフレット

10

【非特許文献1】「Ruth R. Wexlerら、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー、1996年、第39巻、p.625」

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は、高血圧症等の循環器系疾患および糖尿病等の代謝性疾患の予防・治療薬として優れた新規化合物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者らは、高血圧症等の循環器系疾患および糖尿病等の代謝性疾患の予防・治療薬として臨床上更に有用な医薬を提供するため、経口投与で更に強力で、かつ作用持続性に優れた新たな化合物を見出すべく鋭意研究を行った。

20

その結果、生体内で化合物Aに変換される特定構造のプロドラッグ化合物が、安全性に優れ、かつ予想外に強力で持続的な降圧作用を示し長時間に亘って安定した血圧コントロールを可能にするなど、医薬として極めて優れた性質を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0007】

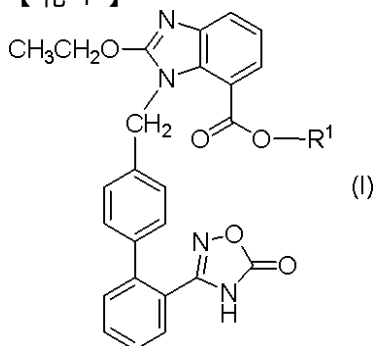
すなわち本発明は、

(1)式(I)

【0008】

30

【化1】



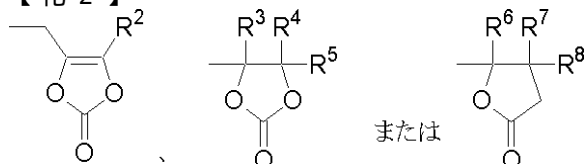
40

【0009】

〔式中、R¹は式

【0010】

【化2】



【0011】

50

(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキルを示す)で表される基を示す。]

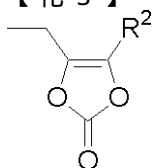
で表される化合物またはその塩；

(2) 塩である前記(1)記載の化合物；

(3) R^1 が式

【0012】

【化3】



10

【0013】

(式中、 R^2 は前記と同意義を示す。)

で表される基である前記(1)記載の化合物；

(4) 2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 (5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサソール-4-イル)メチル、

2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 2-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イル、

2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 4-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イルおよび

2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 5-オキソテトラヒドロ-2-フラニル

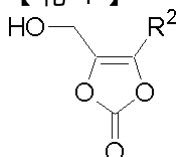
からなる群から選ばれた化合物またはその塩；

(5) 2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 (5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサソール-4-イル)メチル カリウム塩；

(6) 2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸の反応性誘導体またはその塩と、式

【0014】

【化4】



40

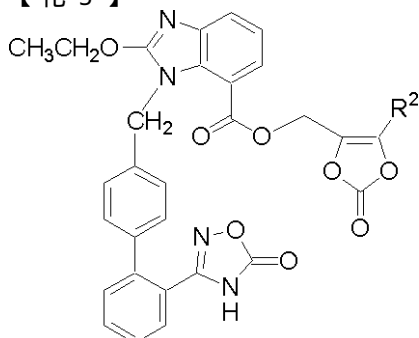
【0015】

(式中、 R^2 は水素原子または C_{1-6} アルキルを示す)

で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする、式

【0016】

【化5】



10

【0017】

〔式中、 R^2 は前記と同意義を示す。〕

で表される化合物またはその塩の製造法；

(7) 前記(1)記載の化合物を含有してなる医薬；

(8) アンジオテンシンII拮抗剤である前記(7)記載の医薬；

(9) インスリン抵抗性改善剤である前記(7)記載の医薬；

(10) 循環器系疾患の予防治療剤である前記(7)記載の医薬；

(11) 前記(1)記載の化合物とカルシウム拮抗剤とを組み合わせる医薬；

(12) 前記(1)記載の化合物と利尿剤とを組み合わせる医薬；

(13) 循環器系疾患の予防治療剤である前記(11)または(12)記載の医薬；

20

(14) 前記(1)記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるアンジオテンシンII拮抗方法；

(15) 前記(1)記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるインスリン抵抗性改善方法；

(16) 前記(1)記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における循環器系疾患の予防・治療方法；

(17) 前記(1)記載の化合物とカルシウム拮抗剤または利尿剤とを投与することを特徴とする哺乳動物における循環器系疾患の予防・治療方法；

(18) アンジオテンシンII拮抗剤を製造するための前記(1)記載の化合物の使用；

(19) インスリン抵抗性改善剤を製造するための前記(1)記載の化合物の使用；

30

(20) 循環器系疾患の予防・治療のための医薬を製造するための前記(1)記載の化合物の使用；

(21) 循環器系疾患の予防・治療のための医薬を製造するためのカルシウム拮抗剤または利尿剤と組み合わせた前記(1)記載の化合物の使用；などに関する。

【発明の効果】

【0018】

本発明の化合物は、高血圧症等の循環器系疾患および糖尿病等の代謝性疾患に対する予防・治療薬等として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

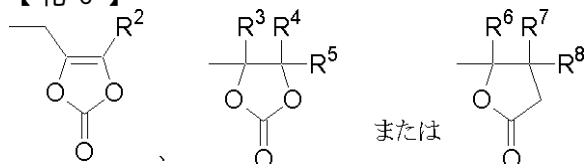
【0019】

40

前記式中、 R^1 は式

【0020】

【化6】



【0021】

(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立して水素原子

50

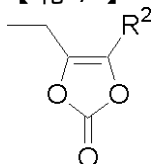
または C_{1-6} アルキルを示す。)

で表される基を示し、 C_{1-6} アルキルとしては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルプロピル等が挙げられる。

R^1 としては、式

【0022】

【化7】



10

【0023】

〔式中、 R^2 は前記と同意義を示す。〕

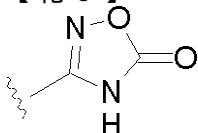
で表される基が好ましく、 R^2 としてはメチルが好ましい。

【0024】

前記式中、式

【0025】

【化8】



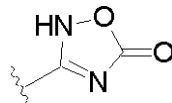
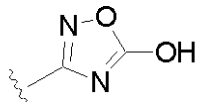
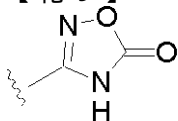
20

【0026】

で表される基 (5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル基) には、式

【0027】

【化9】



30

a'

b'

c'

【0028】

で示される3つの互変異性体 (a', b' および c') が存在するが、5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル基は上記の a', b' および c' すべてを含む。

【0029】

本発明における式 (I) で表される化合物としては、

2-エトキシ-1-{{2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル}メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 (5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル、

2-エトキシ-1-{{2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル}メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 2-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イル、

2-エトキシ-1-{{2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル}メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 4-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イル、

40

50

2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 5-オキソテトラヒドロ-2-フラニル

などが好ましく用いられ、なかでも、2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 (5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチルがとりわけ好ましく用いられる。

【0030】

式(I)で表される化合物の塩は、薬理的に許容される塩であれば如何なる塩であってもよい。このような塩としては、式(I)で表される化合物と、無機塩基(例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属等)や有機塩基(例、トロメタミン[トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン]、エタノールアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、t-ブチルアミン、ピリジン、ピコリン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどの有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸類等)、アンモニアなどとの塩が挙げられる。

式(I)で表される化合物の塩としては、式(I)で表される化合物のアルカリ金属塩が好ましく、なかでもカリウム塩が特に好ましい。

式(I)で表される化合物は、同位元素(例、 ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I など)などで標識されていてもよい。

【0031】

式(I)で表される化合物またはその塩(以下、化合物(I)または本発明の化合物と称する場合がある)としては、2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 (5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル カリウム塩が特に好ましい。

【0032】

製造法

化合物(I)は、例えば、以下に示す方法またはこれに準じた方法などによって製造することができる。

以下の各方法で得られる化合物(I)の収率は用いる反応条件によって異なり得るが、これらの生成物から通常分離・精製の手段(再結晶、カラムクロマトグラフィーなど)によって容易に化合物(I)を高純度で得ることが出来る。

【0033】

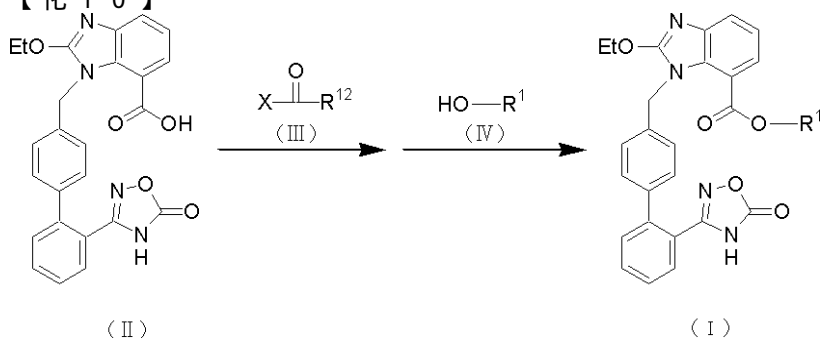
化合物(I)は、式(II)で表される化合物(化合物A)またはその塩(以下、化合物(II)と称する場合がある)の反応性誘導体(例えば、混合酸無水物、酸ハロゲン化物など)と、対応するアルコール(IV)($\text{HO}-\text{R}^1$)またはその塩と反応させて製造することができる。

【0034】

方法 a

【0035】

【化10】



10

20

30

40

50

【0036】

[式中、X はハロゲン原子（塩素、臭素、ヨウ素等）を示し、Et はエチルを示し、R¹ はアルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、t-ブチルなどのC₁₋₆アルキル）、アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、イソブチルオキシなどのC₁₋₆アルコキシ）またはハロゲン原子、C₁₋₆アルキルもしくはニトロ基などで置換されていてもよいフェニルを示し、R¹ は前記と同意義を示す。]

方法 a は、化合物（II）に塩基存在下、アシル化剤（III）を作用させて混合酸無水物を生成した後、対応するアルコール（IV）（HO-R¹）を塩基存在下で作用させて、エステル化を行なうものである。

混合酸無水物の生成は、化合物（II）1 モルに対して、塩基 1 ~ 3 モルおよびアシル化剤 1 ~ 3 モル程度使用して溶媒中で行なう。続いて、対応するアルコールを加えて反応させるか、あるいは、一旦、塩（塩基と H-X との塩）を濾別した後、濾液を濃縮し、残渣を溶媒で希釈し、対応するアルコールと塩基を加えて反応させて、エステル化を行う。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、4-ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、カリウム t-ブトキシド、炭酸カリウムおよび炭酸ナトリウムなどを用いる。

アシル化剤としては、ピバロイルクロライド、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチルおよび Bulletin of the Chemical Society of Japan, 第52巻, 1989-1993頁（1979年）に記載の 2, 4, 6-トリクロロベンゾイルクロライド、2, 6-ジクロロベンゾイルクロライド、2, 4, 6-トリプロモベンゾイルクロライド、2, 3, 6-トリメチル-4, 5-ジニトロベンゾイルクロライドなどを用いる。

溶媒としては、通常、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトニトリル、アセトン、エチルメチルケトン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドなどを用いる。

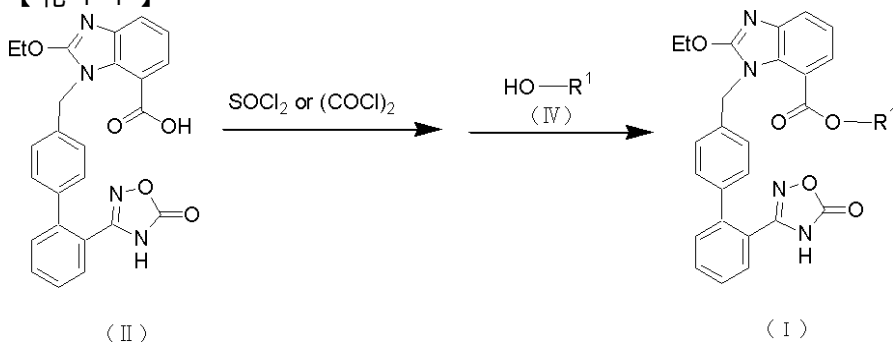
混合酸無水物生成の反応条件は用いる塩基、アシル化剤、溶媒の組合せによって異なるが、通常、-30 ~ 室温程度で 1 ~ 10 時間程度行なうのが好ましい。エステル化の反応条件は生成した混合酸無水物、溶媒の組合せによって異なるが、通常、-30 ~ 溶媒還流温度程度で 1 ~ 10 時間程度で行なうのが好ましい。

【0037】

方法 b

【0038】

【化11】



【0039】

[式中、R¹ は前記と同意義を示す。]

方法 b は、式（II）で表される化合物又はその塩を、DMFなどの触媒存在下、チオニルクロライドやオキザリルクロライドで酸クロライドを生成した後、対応するアルコール（IV）を塩基存在下で作用させて、エステル化を行なうものである。

酸クロライドの生成は、化合物（II）1 モルに対して触媒量のDMF存在下、チオニルクロライドまたはオキザリルクロライド 1 ~ 3 モル程度使用し、必要に応じて溶媒中に行なう。続いて、濃縮後、溶媒を加えて対応するアルコール（HO-R¹）と塩基を加えて反

応させて、エステル化を行う。

塩基としては、方法 a で用いる塩基と同様のものなどが用いられる。

溶媒としては、方法 a で用いる溶媒と同様のものなどが用いられる。

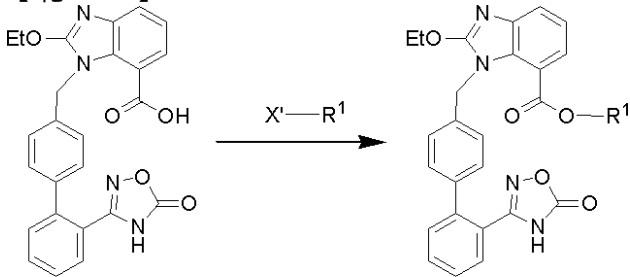
酸クロライド生成の反応条件は用いる溶媒によって異なるが、通常、 $-30 \sim$ 溶媒還流温度程度で 10 分 ~ 5 時間程度行なうのが好ましい。エステル化の反応条件は生成した酸クロライド、溶媒の組合せによって異なるが、通常、 $-30 \sim$ 溶媒還流温度程度で 1 ~ 10 時間程度行なうのが好ましい。

【0040】

方法 c

【0041】

【化12】



(II)

(I)

【0042】

[式中、X' はハロゲン原子（塩素、臭素、ヨウ素等）を示し、R¹ は前記と同意義を示す。]

方法 c は、塩基存在下、式 (II) で表される化合物またはその塩（例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩等）にアルキル化剤（X' - R¹）を必要に応じて塩基存在下で作用させて、エステル化を行うものである。

このエステル化は、化合物 (II) 1 モルに対して、塩基 1 ~ 3 モルおよびアルキル化剤 1 ~ 3 モル程度使用して、溶媒中で行なう。

塩基としては、方法 a で用いる塩基と同様のものなどが用いられる。

溶媒としては、方法 a で用いる溶媒と同様のものなどが用いられる。

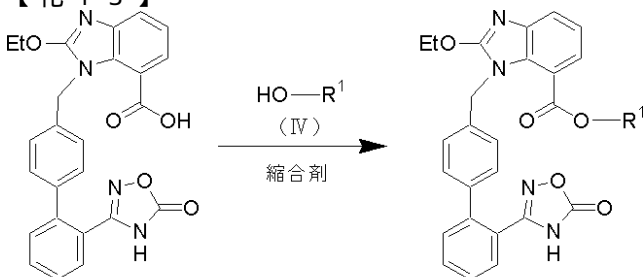
エステル化の反応条件は用いる塩基、アルキル化剤、溶媒の組合せによって異なるが、通常、 $-30 \sim$ 溶媒還流温度程度で 30 分 ~ 10 時間程度行なうのが好ましい。

【0043】

方法 d

【0044】

【化13】



(II)

(I)

【0045】

[式中、R¹ は前記と同意義を示す。]

方法 d は、縮合剤の存在下、化合物 (II) に対応するアルコール (IV) を作用させて、エステル化を行なうものである。

10

20

30

40

50

このエステル化は、化合物(II) 1モルに対して、縮合剤 1 ~ 3モルおよび対応するアルコール(IV) 1 ~ 3モル程度使用して、溶媒中で行なう。

縮合剤としては、DCC、WSCや光延試薬などを用いる。

溶媒としては、方法 a で用いる溶媒と同様のものなどが用いられる。

エステル化の反応条件は用いる縮合剤、溶媒の組合せによって異なるが、通常、-30 ~ 溶媒還流温度程度で30分 ~ 24時間程度で行なうのが好ましい。

なお、化合物(II)は特許文献3に記載の方法などによって製造することができる。

【0046】

化合物(I)が遊離体として得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準ずる方法によって、目的とする塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準ずる方法により、遊離体または目的とする他の塩に変換することができる。

10

【0047】

化合物(I)に光学異性体が存在し得る場合、これら個々の光学異性体及びそれら混合物のいずれも当然に本発明の範囲に包含されるものである。

化合物(I)は、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても複数の結晶形の混合物であっても化合物(I)に包含される。結晶は、自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。化合物(I)は、結晶であることが好ましい。

また、化合物(I)は溶媒和物(例えば、水和物等)であってもよく、溶媒和物及び無溶媒和物(例えば、非水和物等)のいずれも本発明の範囲に包含されるものである。

20

【0048】

かくして製造される本発明の化合物は、低毒性で安全であり(例えば、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、薬物相互作用、癌原性などの点から医薬としてより優れており)、動物とりわけ哺乳動物(例えば、ヒト、サル、ネコ、ブタ、ウマ、ウシ、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ウサギ等)の生体内において速やかに化合物Aに変換される。

【0049】

化合物Aはインスリン抵抗性の主因である細胞内インスリン情報伝達機構を正常化し、インスリン抵抗性を軽減するとともにインスリン作用を増強させ、耐糖能改善作用を有していることから、本発明の化合物は、哺乳動物(例、ヒト、サル、ネコ、ブタ、ウマ、ウシ、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ウサギ等)に対し、インスリン抵抗性が関与する疾患の改善剤あるいは予防および/または治療剤として用いられる。このような疾患としては、例えば、インスリン抵抗性、耐糖能異常;インスリン非依存性糖尿病、II型糖尿病、インスリン抵抗性を伴うII型糖尿病、耐糖能異常を伴うII型糖尿病などの糖尿病;高インスリン血症、インスリン抵抗性を伴う高血圧症、耐糖能異常を伴う高血圧症、糖尿病(例、II型糖尿病など)を伴う高血圧症、高インスリン血症を伴う高血圧症、高血圧症に合併するインスリン抵抗性、高血圧症に合併する耐糖能異常、高血圧症に合併する糖尿病、高血圧症に合併する高インスリン血症、糖尿病性合併症[例、細小血管症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症(例、呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症等)、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、糖尿病性脳血管障害、糖尿病性末梢血行障害、糖尿病性高血圧症など]、糖尿病性悪液質などの各種合併症などが挙げられる。本発明の化合物は、糖尿病を発症している正常高値血圧患者の治療にも用いることができる。

30

40

【0050】

また、化合物Aは強力なアンジオテンシンII拮抗作用を有することから、本発明の化合物は、哺乳動物(例、ヒト、サル、ネコ、ブタ、ウマ、ウシ、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ウサギ等)に対し、アンジオテンシンII受容体を介して発現する血管の収縮および増殖や臓器障害により、アンジオテンシンIIの存在により、あるいはアンジオテンシンIIが存在すると誘発される因子により発症する疾患(または発症が促進される疾患)の

50

予防または治療薬として有用である。

【0051】

このような疾患としては、例えば、高血圧症、血圧日内変動異常、心疾患（例、心肥大、急性心不全およびうっ血性を含む慢性心不全、心筋症、狭心症、心筋炎、心房細動、不整脈、頻脈、心筋梗塞など）、脳血管障害（例、無症候性脳血管障害、一過性脳虚血発作、脳卒中、脳血管性痴呆、高血圧性脳症、脳梗塞など）、脳浮腫、脳循環障害、脳血管障害の再発および後遺症（例、神経症候、精神症候、自覚症状、日常生活動作障害など）、虚血性末梢循環障害、心筋虚血、静脈機能不全、心筋梗塞後の心不全進行、腎疾患（例、腎炎、糸球体腎炎、糸球体硬化症、腎不全、血栓性微小血管症、透析の合併症、放射線照射による腎症を含む臓器障害など）、アテローム性を含む動脈硬化症（例、動脈瘤、冠動脈硬化症、脳動脈硬化症、末梢動脈硬化症など）、血管肥厚、インターベンション（例、経皮的冠動脈形成術、ステント留置、冠動脈内視鏡、血管内超音波、冠注血栓溶解療法など）後の血管肥厚または閉塞および臓器障害、バイパス手術後の血管再閉塞・再狭窄、移植後の赤血球増加症・高血圧・臓器障害・血管肥厚、移植後の拒絶反応、眼疾患（例、緑内障、高眼圧症など）、血栓症、多臓器不全、内皮機能障害、高血圧性耳鳴り、その他の循環器系疾患（例、深部静脈血栓症、閉塞性末梢循環障害、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓性血管炎、虚血性脳循環障害、レイノー病、バージャー病など）、代謝・栄養障害（例、肥満症、高脂血症、高コレステロール血症、高尿酸血症、高カリウム血症、高ナトリウム血症など）、神経変性疾患（例、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、エイズ脳症など）、中枢神経障害（例、脳出血および脳梗塞等の障害およびその後遺症・合併症、頭部外傷、脊椎損傷、脳浮腫、知覚機能障害、知覚機能異常、自律神経機能障害、自律神経機能異常、多発性硬化症など）、痴呆症、記憶障害、意識障害、健忘症、不安症状、緊張症状、不快精神状態、精神疾患（例、うつ病、てんかん、アルコール依存症など）、炎症性疾患（例、慢性関節リウマチ、変形性関節炎、リウマチ様脊髄炎、骨膜炎等の関節炎；手術・外傷後の炎症；腫脹の緩解；咽頭炎；膀胱炎；肺炎；アトピー性皮膚炎；クローン病、潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患；髄膜炎；炎症性眼疾患；肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核等の炎症性肺疾患など）、アレルギー疾患（例、アレルギー性鼻炎、結膜炎、消化管アレルギー、花粉症、アナフィラキシーなど）、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺炎、カリニ肺炎、膠原病（例、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発動脈炎等）、肝臓疾患（例、慢性を含む肝炎、肝硬変など）、門脈圧亢進症、消化器疾患（例、胃炎、胃潰瘍、胃癌、胃手術後障害、消化不良、食道潰瘍、脾炎、大腸ポリープ、胆石症、痔疾患、食道や胃の静脈瘤破裂など）、血液・造血器疾患（例、赤血球増加症、血管性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、播種性血管内凝固症候群、多発性骨髄症など）、骨疾患（例、骨折、再骨折、骨粗鬆症、骨軟化症、骨ペーチェット病、硬直性脊髄炎、慢性関節リウマチ、変形性膝関節炎およびそれらの類似疾患における関節組織の破壊など）、固形腫瘍、腫瘍（例、悪性黒色腫、悪性リンパ腫、消化器（例、胃、腸など）癌など）、癌およびそれに伴う悪液質、癌の転移、内分泌疾患（例、アジソン病、クッシング症候群、褐色細胞腫、原発性アルドステロン症など）、クロイツフェルト-ヤコブ病、泌尿器・男性性器疾患（例、膀胱炎、前立腺肥大症、前立腺癌、性感染症など）、婦人科疾患（例、更年期障害、妊娠中毒、子宮内膜症、子宮筋腫、卵巣疾患、乳腺疾患、性感染症など）、環境・職業性因子による疾患（例、放射線障害、紫外線・赤外線・レーザー光線による障害、高山病など）、呼吸器疾患（例、かぜ症候群、肺炎、喘息、肺高血圧症、肺血栓・肺塞栓など）、感染症（例、サイトメガロウイルス、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルス等のウイルス感染症、リケッチア感染症、細菌感染症など）、毒血症（例、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性敗血症、トキシシンショック症候群など）、耳鼻咽喉疾患（例、メヌエル症候群、耳鳴り、味覚障害、めまい、平衡障害、嚥下障害など）、皮膚疾患（例、ケロイド、血管腫、乾癬など）、透析低血圧、重症筋無力症、慢性疲労症候群などの全身疾患などが挙げられる。

本発明の化合物は、一定の降圧作用を昼夜を問わず維持することが可能であることから、化合物Aを投与する場合に比較して投与量・回数の軽減が可能であるだけでなく、高血

圧症患者で特に問題となる起床前後の血圧上昇をより効果的に抑制することができる。

【0052】

また、本発明の化合物は、長時間に亘ってアンジオテンシンIIの作用を持続的に抑制することにより、成人病や老化などに伴うさまざまな疾患の原因となる生体機能および生理作用の障害または異常を改善または亢進を抑制し、これらに起因する疾患または病態の一次および二次予防または進展を抑制できる。このような生体機能および生理作用の障害または異常としては、例えば、脳循環・腎循環自動調節能の障害または異常、循環障害（例、末梢、脳、微小循環など）、脳血液関門の障害、食塩感受性、凝固・線溶系異常、血液・血球成分の性状異常（例、血小板凝集能亢進、赤血球変形能の異常、白血球粘着能の亢進、血液粘度の上昇など）、増殖因子やサイトカイン（例、PDGF、VEGF、FGF、インターロイキン、TNF- α 、MCP-1など）の産生および作用亢進、炎症系細胞の産生および浸潤亢進、フリーラジカルの産生亢進、脂肪沈着促進、内皮機能障害、内皮、細胞および臓器障害、浮腫、平滑筋などの細胞の形態変化（増殖型などへの形態変化）、血管作動性物質や血栓誘発物質（例、エンドセリン、トロンボキサンA₂など）の産生および機能亢進、血管などの異常収縮、代謝異常（例、血清脂質異常、血糖異常など）、細胞などの異常増殖、血管新生（粥状動脈硬化巣外膜の異常毛細血管網形成における異常な脈管形成を含む）などが挙げられる。なかでも、本発明の化合物は、種々の疾患に伴う臓器障害（例、脳血管障害およびそれに伴う臓器障害、循環器疾患に伴う臓器障害、糖尿病に伴う臓器障害、インターベンション後の臓器障害など）の一次および二次予防・治療剤として用いることができ、とりわけ化合物Aは蛋白尿抑制作用を有することから、本発明の化合物は腎保護剤として用いることができる。したがって、インスリン抵抗性、耐糖能異常、糖尿病、高インスリン血症の患者が上記疾患または病態を併発している場合にも本発明の化合物を有利に用いることができる。

10

20

【0053】

化合物Aは体重の増加を抑制する作用を有していることから、哺乳動物に対し、本発明の化合物は体重増加抑制剤として使用することができる。適用対象の哺乳動物は体重増加を回避したい哺乳動物であればよく、遺伝的に体重増加のリスクを有している哺乳動物であってもよいし、糖尿病、高血圧症および/または高脂血症などの生活習慣病を患っている哺乳動物であってもよい。体重増加は食事摂取の過多や栄養バランスを欠いた食生活に起因するものであってもよいし、併用薬剤（例えば、トログリタゾン、ロシグリタゾン、エングリタゾン、シグリタゾン、ピオグリタゾンなどのPPAR α アゴニスト様作用を有するインスリン抵抗性改善剤など）に由来する体重増加であってもよい。また、体重増加は肥満に至る前の体重増加であってもよいし、肥満患者の体重増加であってもよい。ここで、肥満とは、日本人ではBMI（ボディ・マス・インデックス：体重（kg）÷[身長（m）]²）が25以上（日本肥満学会の基準による）、欧米人ではBMIが30以上（WHOの基準による）と定義される。

30

【0054】

糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から新たな判定基準が報告されている。

この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg/dl以上、75g経口ブドウ糖負荷試験（75gOGTT）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上、随時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、「空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が110mg/dl未満または75g経口ブドウ糖負荷試験（75gOGTT）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140mg/dl未満を示す状態」（正常型）でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

40

【0055】

また、糖尿病の判定基準については、1997年にADA（米国糖尿病学会）から、1998年にWHOから、新たな判定基準が報告されている。

50

これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126 mg/dl以上であり、かつ、75 g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200 mg/dl以上を示す状態である。

また、上記報告によれば、耐糖能異常とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126 mg/dl未満であり、かつ、75 g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140 mg/dl以上200 mg/dl未満を示す状態である。さらに、ADAの報告によれば、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が110 mg/dl以上126 mg/dl未満の状態をIFG（Impaired Fasting Glucose）と呼ぶ。一方、WHOの報告によれば、該IFG（Impaired Fasting Glucose）のうち、75 g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140 mg/dl未満である状態をIFG（Impaired Fasting Glycemia）と呼ぶ。 10

【0056】

本発明の化合物は、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能異常、IFG（Impaired Fasting Glucose）およびIFG（Impaired Fasting Glycemia）の改善剤あるいは予防・治療剤として、さらに上記判定基準（例えば、空腹時血糖値が126 mg/dl）以上の高血圧症患者の高血圧症の治療剤としても用いられる。さらに、本発明の化合物は、境界型、耐糖能異常、IFG（Impaired Fasting Glucose）またはIFG（Impaired Fasting Glycemia）から糖尿病への進展を防止することもできる。

【0057】

本発明の化合物は、代謝症候群（メタボリック・シンドローム）の予防・治療剤としても有用である。代謝症候群の患者では、単一の生活習慣病を発症している患者に比べて心血管系疾患を発症する率が著しく高いことから、代謝症候群を予防・治療することは心血管系疾患を予防するために極めて重要である。 20

代謝症候群の判定基準が、1999年にWHOから、2001年にNCEPから発表されている。WHOの判定基準によれば、高インスリン血症または耐糖能異常を基本条件に、内臓肥満、異常脂質血症（高TGまたは低HDL）、高血圧のうち2つ以上を持つ場合に代謝症候群と診断される（World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, World Health Organization, Geneva, 1999）。米国の虚血性心疾患の管理指標であるNational Cholesterol Education ProgramのAdult Treatment Panel IIの判定基準によれば、内臓肥満、高中性脂肪血症、低HDLコレステロール血症、高血圧、耐糖能異常のうち3つ以上を持つ場合に代謝症候群と診断される（National Cholesterol Education Program: Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). The Journal of the American Medical Association, Vol. 285, 2486-2497, 2001）。 30

本発明の化合物は、メタボリックシンドロームを発症している高血圧症患者の治療に用いることができる。

【0058】

化合物Aは抗炎症作用を有することから、本発明の化合物は抗炎症剤として、炎症性疾患の予防・治療剤として用いることができる。炎症性疾患としては、例えば、関節炎（例、慢性関節リウマチ、変形性関節炎、リウマチ様脊髄炎、痛風性関節炎、滑膜炎）、喘息、アレルギー疾患、アテローム性を含む動脈硬化症（動脈瘤、冠動脈硬化症、脳動脈硬化症、末梢動脈硬化症など）、炎症性腸疾患など消化器疾患（例、クローン病、潰瘍性大腸炎）、糖尿病性合併症（糖尿病性神経障害、糖尿病性血管障害）、アトピー性皮膚炎、慢性閉塞性肺疾患、全身性エリスマトーデス、内臓炎症性疾患（腎炎、肝炎）、自己免疫性溶血性貧血、乾癬、神経変性疾患（例、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、エイズ脳症）、中枢神経障害（例、脳出血及び脳梗塞等の脳血管障害、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、多発性硬化症など）、髄膜炎、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、インターベンション（経皮的冠動脈形成術、ステント留置、冠動脈内視鏡、血管内超 40 50

音波、冠注血栓溶解療法など)後の血管肥厚または閉塞および臓器障害、バイパス手術後の血管再開塞・再狭窄、内皮機能障害、その他の循環器系疾患(間欠性跛行、閉塞性末梢循環障害、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓性血管炎、虚血性脳循環障害、レイノー病、バージャー病など)、炎症性眼疾患、炎症性肺疾患(例、慢性肺炎、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核)、子宮内膜症、毒血症(例、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性敗血症、トキシックショック症候群)、悪液質(例、感染による悪液質、癌性悪液質、後天性免疫不全症候群による悪液質)、癌、アジソン病、クロイツフェルト-ヤコブ病、ウイルス感染(例、サイトメガロウイルス、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルス等のウイルス感染)、汎発性血管内凝固症候群などの各種疾患に因る炎症性疾患などが挙げられる。

10

また、化合物Aは鎮痛作用を有することから、本発明の化合物は鎮痛薬として、疼痛の予防・治療薬として用いることもできる。疼痛疾患としては、例えば、炎症による急性痛、慢性炎症に伴う痛み、急性炎症に伴う痛み、術後痛(切開創の痛み、深部痛、内臓痛、術後慢性痛など)、筋肉痛(慢性痛疾患に伴う筋肉痛、肩こりなど)、関節痛、歯痛、顎関節痛、頭痛(偏頭痛、緊張型頭痛、発熱に伴う頭痛、高血圧に伴う頭痛)、内臓痛(心臓痛、狭心痛、腹痛、腎臓の痛み、尿管の痛み、膀胱の痛み)、産婦人科領域の痛み(中間痛、月経困難、陣痛)、神経痛(椎間板ヘルニア、神経根痛、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛)、癌性疼痛、反射性交感神経性萎縮症、複雑局所痛症候群などが挙げられる。本発明の化合物は、神経性疼痛、癌性疼痛、炎症性疼痛などの各種疼痛を直接的かつ即効的に鎮めるのに有効であり、痛覚閾値が低下している患者や病態(例、高血圧症、糖尿病など、およびこれらの合併症など)に対して、特に優れた鎮痛効果を示す。本発明の化合物は特に、慢性炎症に伴う痛みまたは高血圧に伴う頭痛の鎮痛剤として、または(1)アテローム性を含む動脈硬化症、(2)インターベンション後の血管肥厚、閉塞または臓器障害、(3)バイパス手術後の血管再開塞・再狭窄、内皮機能障害、(4)間欠性跛行、(5)閉塞性末梢循環障害または(6)閉塞性動脈硬化症に因る炎症性疾患または疼痛の予防・治療剤として有用である。

20

【0059】

本発明の化合物は、そのまま、あるいは自体公知の方法により薬理的に許容される担体と混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物(例、ヒト、サル、ネコ、ブタ、ウマ、ウシ、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ウサギなど)に対して安全な医薬として用いることができる。

30

ここにおいて、薬理的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤などが挙げられる。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

【0060】

賦形剤の好適な例としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが挙げられる。

40

滑沢剤の好適な例としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤の好適な例としては、例えば、化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、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、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

崩壊剤の好適な例としては、例えば、乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロ

50

ース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

溶剤の好適な例としては、例えば、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油などが挙げられる。

溶解補助剤の好適な例としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどが挙げられる。

懸濁化剤の好適な例としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、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、ヒドロキシメチルセルロース、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などの親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。

等張化剤の好適な例としては、例えば、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖などが挙げられる。

緩衝剤の好適な例としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

防腐剤の好適な例としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤の好適な例としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。

着色剤の好適な例としては、例えば、水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩など）、天然色素（例、β-カロテン、クロロフィル、ベングラなど）などが挙げられる。

甘味剤の好適な例としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテム、ステビアなどが挙げられる。

【0061】

医薬組成物の剤形としては、例えば、錠剤、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、徐放剤などの経口剤などが挙げられ、これらは経口的に安全に投与できる。

【0062】

医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば、日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。以下に、製剤の具体的な製造法について詳述する。

【0063】

例えば、錠剤は、有効成分に、例えば、賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプン、D-マンニトールなど）、崩壊剤（例、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど）、結合剤（例、β-化デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスクング、腸溶性または徐放性などを目的として自体公知のコーティング基剤を用いて自体公知の方法でコーティングすることにより製造される。

【0064】

カプセル剤は、粉末状または顆粒状の薬剤を充填した硬カプセル剤、または液状、懸濁状の内容液を充填した軟カプセル剤とすることができる。硬カプセル剤は有効成分に、例

10

20

30

40

50

えば、賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプン、結晶セルロース、D-マンニトールなど）、崩壊剤（低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、トウモロコシデンプン、クロスカルメロースナトリウムなど）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなど）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウムなど）などを添加して混合および/または造粒した後、前記のゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどで形成されたカプセルに充填することにより製造される。軟カプセル剤は有効成分を基剤（大豆油、綿実油、中鎖脂肪酸トリグリセライド、ミツロウなど）に溶解、または懸濁した後、例えばロータリー式充填機などを用いて、形成した溶液あるいは懸濁液をゼラチンシートに封入することにより製造される。

10

化合物（I）が塩である場合において、塩である化合物（I）と水との接触を回避することが好ましい場合、化合物（I）を乾式で賦形剤等と混合し硬カプセル剤とすることが好ましい。

【0065】

医薬組成物中における化合物（I）の含有量は製剤全体に対して通常約0.01～約99.9重量%、好ましくは約0.1～約50重量%である。

【0066】

化合物（I）の投与量は、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療を行なっている病状の程度に依り、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。

20

投与量は対象疾患、症状、投与対象、投与方法などによって異なるが、成人の本態性高血圧症治療剤として経口投与する場合、1日量0.1～100mgを1回又は2ないし3回に分けて投与するのが好ましい。

また、本発明の化合物は安全性に優れていることから、長期に亘って投与することが可能である。

【0067】

本発明の化合物は、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、抗高脂血症剤、抗動脈硬化剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、抗痛風剤、抗血栓剤、抗炎症剤、化学療法剤、免疫療法剤、骨粗鬆症治療剤、抗痴呆剤、勃起不全改善剤、尿失禁・頻尿治療剤などの薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。この場合、本発明の化合物と併用薬剤の投与時期は限定されず、投与時に本発明の化合物と併用薬剤とが組み合わせられていけばよい。このような投与形態としては、例えば、（1）本発明の化合物と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、（2）本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、（3）本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、（4）本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、（5）本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の化合物

30

併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明の化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01～100重量部用いればよい。

40

【0068】

なお、糖尿病治療剤としては、例えば、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤など）、他のインスリン抵抗性改善剤（例、塩酸ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾン、GI-262570、JTT-501、MCC-555、YM-440、KRP-297、CS-011、FK-614等）、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等）、ビグアナイ

50

ド剤（例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミン等）、インスリン分泌促進剤〔例、スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール等）、レパグリニド、セナグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、GLP-1等〕、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド等）、フォスフォチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸等）、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤（例、NVP-DPP-278、PT-100、P32/98等）、 α 3アゴニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ40140等）、糖新生阻害剤（例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等）、SGLT（sodium-glucose cotransporter）阻害剤（例、T-1095等）等が挙げられる。

10

【0069】

糖尿病性合併症治療剤としては、例えば、アルドース還元酵素阻害剤（例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾポルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット、SNK-860、CT-112等）、神経栄養因子（例、NGF、NT-3、BDNF等）、PKC阻害剤（例、LY-333531等）、AGE阻害剤（例、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウムプロマイド（ALT766）、EXO-226等）、活性酸素消去薬（例、チオクト酸等）、脳血管拡張剤（例、チアプリド、メキシレチン等）等が挙げられる。

20

【0070】

抗高脂血症剤としては、例えば、コレステロール合成阻害剤であるスタチン系化合物（例、セリバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチンまたはそれらの塩（例、ナトリウム塩等）等）、スクアレン合成酵素阻害剤（例、TAK-475等）あるいはトリグリセリド低下作用を有するフィブラート系化合物（例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シンフィブラート、クリノフィブラート等）等が挙げられる。

【0071】

抗動脈硬化剤としては、アシルコエンザイムAコレステロールアシル転移酵素（ACAT）阻害薬（例、メリナミド、CS-505等）やリポド・リッチ・プラーク退縮薬（例、国際公開第02/06264号パンフレット、国際公開第03/059900号パンフレットなどに記載された化合物など）などが挙げられる。

30

【0072】

降圧剤としては、例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル等）、アンジオテンシンII拮抗剤（例、カンデサルタンシレキセチル、カンデサルタン、ロサルタン、ロサルタンカリウム、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、オルメサルタン、オルメサルタンメドキシミル等）、カルシウム拮抗剤（例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン等）、ブロッカー（例、メトプロロール、アテノロール、プロプラノロール、カルベジロール、ピンドロール等）、クロニジン等が挙げられる。

40

【0073】

抗肥満剤としては、例えば、中枢性抗肥満薬（例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等）、隣リパーゼ阻害薬（例、オルリスタット等）、 α 3アゴニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ40140等）、ペプチド性食欲抑制薬（例、レプチン、CNTF（毛様体神経栄養因子）等）、コレシストキニンアゴニスト（例、リンチトリプト、FPL-15849等）等が挙げられる。

【0074】

50

利尿剤としては、例えば、キサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチアジド、ポリ5チアジド、メチクロチアジド等）、抗アルドステロン製剤（例、スピロノラクトン、トリウムテレン等）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミド等）、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

【0075】

抗痛風剤としては、アロプリノール、プロベネシド、コルヒチン、ベンズブロマロン、フェブキソスタット、クエン酸塩などが挙げられる。

10

【0076】

抗血栓剤としては、血液凝固阻止薬〔例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ワルファリンカルシウム（ワーファリン）、活性化血液凝固第X因子阻害薬（例、国際公開第2004/048363号パンフレットに記載された化合物など）など〕、血栓溶解薬〔例、tPA、ウロキナーゼ〕、抗血小板薬〔例、アスピリン、スルフィンピラゾン（アンツールン）、ジピリダモール（ペルサンチン）、チクロピジン（パナルジン）、シロスタゾール（プレタール）、GPIIb/IIIa拮抗薬（例、レオプロなど）、クロピドグレルなど〕などが挙げられる。

【0077】

抗炎症剤としては、アセトアミノフェン、フェナセチン、エテンザミド、スルピリン、アンチピリン、ミグレニン、アスピリン、メフェナム酸、フルフェナム酸、ジクロフェナックナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム、フェニルブタゾン、インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、フルルビプロフェン、フェンブフェン、プラノプロフェン、フロクタフェニン、エピリゾール、塩酸チアラミド、ザルトプロフェン、メシル酸ガベキサート、メシル酸カモスタット、ウリナスタチン、コルヒチン、プロベネシド、スルフィンピラゾン、ベンズブロマロン、アロプリノール、金チオリンゴ酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、塩酸モルヒネ、サリチル酸、アトロピン、スコポラミン、モルヒネ、ペチジン、レボルファイノール、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキシモルフォンまたはその塩などの非ステロイド性抗炎症剤などが挙げられる。

20

【0078】

化学療法剤としては、例えば、アルキル化剤（例、サイクロフォスファミド、イフォスファミド等）、代謝拮抗剤（例、メソトレキセート、5-フルオロウラシル等）、抗癌性抗生物質（例、マイトマイシン、アドリアマイシン等）、植物由来抗癌剤（例、ピンクリスチン、ビンデシン、タキソール等）、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシドなどが挙げられる。なかでも5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロンなどが好ましい。

30

【0079】

免疫療法剤としては、例えば、微生物または細菌成分（例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール等）、免疫増強活性のある多糖類（例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン等）、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン（例、インターフェロン、インターロイキン（IL）等）、コロニー刺激因子（例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン等）などが挙げられ、中でもIL-1、IL-2、IL-12などが好ましい。

40

【0080】

骨粗鬆症治療剤としては、例えば、アルファカルシドール（alfacalcidol）、カルシトリオール（calcitriol）、エルカルトニン（elcalcitonin）、サケカルシトニン（calcitonin salmon）、エストリオール（estriol）、イプリフラボン（ipriflavone）、パミドロン酸二ナトリウム（pamidronate disodium）、アレンドロン酸ナトリウム水和物（alendronate sodium hydrate）、インカドロン酸二ナトリウム（incadronate disodium）等が挙

50

げられる。

【0081】

抗痴呆剤としては、例えば、タクリン (tacrine)、ドネペジル (donepezil)、リバスチグミン (rivastigmine)、ガランタミン (galantamine) 等が挙げられる。

【0082】

勃起不全改善剤としては、例えば、アポモルフィン (apomorphine)、クエン酸シルデナフィル (sildenafil citrate) 等が挙げられる。

【0083】

尿失禁・頻尿治療剤としては、例えば、塩酸フラボキサート (flavoxate hydrochloride)、塩酸オキシブチニン (oxybutynin hydrochloride)、塩酸プロピペリン (propiverine hydrochloride) 等が挙げられる。 10

【0084】

さらに、動物モデルや臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤、すなわち、シクロオキシゲナーゼ阻害剤 (例、インドメタシン等) [キャンサー・リサーチ (Cancer Research)、第49巻、5935~5939頁、1989年]、プロゲステロン誘導体 (例、メゲステロールアセテート) [ジャーナル・オブ・クリニカル・オンコロジー (Journal of Clinical Oncology)、第12巻、213~225頁、1994年]、糖質ステロイド (例、デキサメサゾン等)、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤 (文献はいずれも上記と同様)、脂肪代謝改善剤 (例、エイコサペンタエン酸等) [ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・キャンサー (British Journal of Cancer)、第68巻、314~318頁、1993年]、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- α 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体なども本発明化合物と併用することができる。 20

【0085】

併用薬剤は、好ましくは、利尿剤、インスリン製剤、インスリン抵抗性改善剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤、ピグアナイド剤、インスリン分泌促進剤 (好ましくは、スルホニルウレア剤) などである。特に、ヒドロクロロチアジドなどの利尿剤、塩酸ピオグリタゾンなどのインスリン抵抗性改善剤が好ましい。

上記併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。

【0086】

本発明の化合物は他のインスリン抵抗性改善剤の血糖低下作用を増強することから、本発明の化合物と他のインスリン抵抗性改善剤 (好ましくは、塩酸ピオグリタゾン) とを併用することにより、II型糖尿病などのインスリン抵抗性が関与する疾患の予防および/または治療効果を著しく高めることができる。 30

【0087】

本発明の化合物は、高血圧症等の循環器系疾患および糖尿病等の代謝性疾患に対して優れた予防・治療効果を示す。

【実施例】

【0088】

本発明はさらに下記の実施例、製剤例及び実験例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる実例であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。 40

実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出はTLC (Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィー) による観察下に行なわれた。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク (Merck) 社製の60F₂₅₄を、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法としてUV検出器を採用した。カラム用シリカゲルは同じくメルク社製のキーゼルゲル60 (70ないし230メッシュ) またはキーゼルゲル60 (230ないし400メッシュ) を用いた。NMRスペクトルは内部又は外部基準としてテトラメチルシランを用いて測定し、化学シフトを δ 値で、カップリング定数をHzで示した。また実施例中の記号は次のような意味である。 50

s : シングレット (singlet)
 d : ダブルレット (doublet)
 t : トリプレット (triplet)
 q : クワルテット (quartet)
 dd : ダブル ダブルレット (double doublet)
 m : マルチプレット (multiplet)
 J : カップリング定数 (coupling constant)
 THF : テトラヒドロフラン
 DMF : ジメチルホルムアミド
 DMSO : ジメチルスルホキシド
 DBU : 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン

10

【0089】

実施例 1

2-エトキシ-1-([2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル)-1H-ベンゾイミダゾール-7-カルボン酸 (5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル

2-エトキシ-1-([2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル)-1H-ベンゾイミダゾール-7-カルボン酸 2ナトリウム塩 (2.0g) の DMF (20mL) 溶液に 4-クロロメチル-5-メチル-1,3-ジオキソール-2-オン (0.99g) を加え室温にて 12 時間攪拌した。反応液を濃縮、残渣をクロロホルムと 1 N 塩酸に溶解させ、有機層を分離、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、題記化合物を無色固体として得た (0.26g, 14%)。

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 1.43 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.14 (3H, s), 4.46 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.87 (2H, s), 5.63 (2H, s), 6.93 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.07 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.32-7.37 (2H, m), 7.53-7.64 (3H, m), 7.83 (1H, dd, J = 1.4 Hz, 7.6 Hz)

【0090】

実施例 2

2-エトキシ-1-([2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル)-1H-ベンゾイミダゾール-7-カルボン酸 (5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル

30

2-エトキシ-1-([2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル)-1H-ベンゾイミダゾール-7-カルボン酸 (5.0 g)、トリエチルアミン (1.69 mL) の THF (50 mL) 溶液に塩化 2,4,6-トリクロロベンゾイル (1.81 mL) を氷冷下、滴下した。室温にて 12 時間攪拌後、不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣を塩化メチレン (50 mL) に溶解させ、4-ヒドロキシメチル-5-メチル-1,3-ジオキソール-2-オン (1.72 g)、N,N-ジメチルアミノピリジン (1.61 g) を氷冷下加えた。室温にて 4 時間攪拌後、反応液をクロロホルム 150 mL で希釈、水、飽和重曹水、1 N 塩酸、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルで結晶化させ粗結晶を得た。粗結晶をエタノール (18 mL) に還流下溶解させた。溶液に活性炭 (0.1g) を加え更に 30 分還流した。不溶物をろ去後、ろ液を室温まで放冷した。12 時間後、析出した結晶をろ取、結晶を氷冷したエタノールで洗浄し、減圧下、室温にて乾燥し、題記化合物を得た (3.0 g, 50%)。4-ヒドロキシメチル-5-メチル-1,3-ジオキソール-2-オンは Alpegiani, M.; Zarini, F.; Perrone, E. Synthetic Communication, 第 22 巻, 1277-1282 頁 (1992 年) に記載の方法により合成した。

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 1.37 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.14 (3H, s), 4.58 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.10 (2H, s), 5.53 (2H, s), 6.97 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.17-7.22 (3H, m), 7.44-7.53 (3H, m), 7.61-7.73 (3H, m).

【0091】

実施例 3

50

2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンゾイミダゾール-7-カルボン酸 2-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イル

2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンゾイミダゾール-7-カルボン酸 (1.0g)、4-クロロ-1,3-ジオキサラン-2-オン (0.41g) とトリエチルアミンのDMF溶液を90℃にて12時間攪拌した。反応液を濃縮、残渣をクロロホルムと1N塩酸に溶解させ、有機層を分離、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、題記化合物を無色固体として得た (0.20g, 22%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 1.39 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.52-4.65 (3H, m), 4.78 (1H, dd, J = 5.8 Hz, 10.1 Hz), 5.55 (2H, d, J = 2.6 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 2.1 Hz, 5.6 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.20-7.25 (3H, m), 7.43-7.57 (2H, m), 7.60-7.69 (3H, m), 7.77 (1H, dd, J = 1.0 Hz, 7.8 Hz).

【0092】

実施例 4

2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンゾイミダゾール-7-カルボン酸 4-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イル

2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンゾイミダゾール-7-カルボン酸 (2.0g) と4-クロロ-4-メチル-1,3-ジオキサラン-2-オン (1.2g) を用いて、実施例 3 と同様の方法を用いて題記化合物を得た (0.21g, 11%)。4-クロロ-4-メチル-1,3-ジオキサラン-2-オンは特開昭 62-290071号公報に記載の方法により合成した。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 1.41 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.81 (3H, s), 4.53 (2H, d, J = 3.6 Hz), 4.63 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.57 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.20-7.28 (3H, m), 7.46 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.54-7.69 (4H, m), 7.78 (1H, d, J = 7.9 Hz).

【0093】

実施例 5

2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンゾイミダゾール-7-カルボン酸 (5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル カリウム塩

実施例 1 または 2 で得た化合物 (0.55g) をアセトン (10 mL) に 50℃にて溶解させた。溶液を氷冷し、2-エチルヘキサン酸カリウム (0.17 g) のアセトン (2 mL) 溶液を滴下した。冷蔵庫にて一晩放置し、析出した結晶をろ取、減圧下、室温にて乾燥し題記化合物を得た (0.37 g, 63%)。融点 196℃ (分解)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 1.42 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.17 (3H, s), 4.62 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.11 (2H, s), 5.51 (2H, s), 6.85 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.16-7.27 (4H, m), 7.30-7.42 (2H, m), 7.44-7.52 (2H, m), 7.72 (1H, dd, J = 1.1 Hz, 7.9 Hz).

【0094】

実施例 6

2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンゾイミダゾール-7-カルボン酸 (5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル ナトリウム塩

実施例 1 または 2 で得た化合物 (10g) を THF (200 mL) に 50℃にて溶解させた。溶液を氷冷し、2-エチルヘキサン酸ナトリウム (2.93 g) の THF (20 mL) 溶液を滴下した。反応液を濃縮、残渣をジエチルエーテルで洗浄し、結晶をろ取した。減圧下、50℃にて乾燥し、題記化合物を無色固体として得た (8.52 g, 82%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 1.41 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.16 (3H, s), 4.61 (2H, q

10

20

30

40

50

, J = 7.1 Hz), 5.11 (2H, s), 5.53 (2H, s), 6.91 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.19-7.28 (4H, m), 7.29-7.68 (4H, m), 7.76 (1H, m).

【0095】

実施例 7

2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンゾイミダゾール-7-カルボン酸 (5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル カルシウム塩 酢酸カルシウム付加体

実施例 6 で得た化合物 (1.0g) をアセトニトリル (10 mL) に室温にて溶解させた。溶液を室温で、酢酸カルシウム・1水和物 (0.26 g) のアセトニトリル (10 mL) 溶液を滴下した。反応液を一晩攪拌し、析出した結晶をろ取した。減圧下、50 °C にて乾燥し、題記化合物を無色固体として得た (0.78 g, 56%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.78 (9H, s), 2.17 (3H, s), 4.62 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.11 (1H, s), 5.51 (1H, s), 6.84 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.18-7.23 (4H, m), 7.28-7.40 (2H, m), 7.47-7.50 (2H, m), 7.69-7.74 (1H, m).

【0096】

実施例 8

2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンゾイミダゾール-7-カルボン酸 5-オキソテトラヒドロ-2-フラニル

2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンゾイミダゾール-7-カルボン酸 (4.0 g)、トリエチルアミン (1.3 mL) の THF (50 mL) 溶液に塩化 2,4,6-トリクロロベンゾイル (1.4 mL) を氷冷下、滴下した。室温にて 12 時間攪拌後、不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣を塩化メチレン (50 mL) に溶解させ、5-オキソテトラヒドロ-2-フラニル (0.67 g)、N,N-ジメチルアミノピリジン (1.0 g) を氷冷下加えた。室温にて 4 時間攪拌後、反応液をクロロホルム 150 mL で希釈、水、飽和重曹水、1 N 塩酸、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、題記化合物を無色固体として得た。(0.16 g, 3.3%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 1.48 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.31-2.39 (1H, m), 2.45-2.66 (2H, m), 2.67-2.79 (1H, m), 4.63 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.61 (1H, d, J = 18 Hz), 5.81 (1H, d, J = 18 Hz), 6.71-6.73 (1H, m), 6.98-7.01 (2H, m), 7.16-7.25 (3H, m), 7.36-7.38 (1H, m), 7.48-7.59 (3H, m), 7.69-7.80 (2H, m).

【0097】

実施例 9

2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンゾイミダゾール-7-カルボン酸 (5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル

2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンゾイミダゾール-7-カルボン酸 (9.0 g)、4-ヒドロキシメチル-5-メチル-1,3-ジオキソール-2-オン (3.08 g) の N,N-ジメチルアセトアミド (100 mL) 溶液に p-トルエンスルホニルクロリド (4.13 g)、N,N-ジメチルアミノピリジン (0.48 g)、炭酸カリウム (3.54 g) を氷冷下加え、約 10 °C にて 3 時間攪拌した。1 N 塩酸を加えて pH を約 5 に調整した後、水 (72 mL) を加えて結晶化させ溶媒和結晶を得た。単離した溶媒和結晶を水 (63 mL)、アセトン (27 mL) の混液に懸濁し、約 35 °C にて 2 時間攪拌した。氷冷下 2 時間攪拌後、結晶をろ取して水 (18 mL) で洗浄し、減圧下 40 °C にて乾燥し、題記化合物を得た (10.6g, 95%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 1.39 (3H, t, J = 6.4 Hz), 2.17 (3H, s), 4.60 (2H, q, J = 6.4 Hz), 5.12 (2H, s), 5.56 (2H, s), 7.00 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.22-7.24 (3H, m), 7.46-7.57 (3H, m), 7.64-7.75 (3H, m).

【0098】

10

20

30

40

50

製剤例

本発明の化合物を、たとえば高血圧症、心臓病、脳卒中、腎炎などの循環器系疾患治療剤として使用する場合、たとえば次のような処方によって用いることができる。

なお、以下の処方において活性成分以外の成分（添加物）は、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格または医薬品添加物規格における収載品などを用いることができる。

1. 錠剤

(1) 実施例 1 で得られた化合物	1 0 mg	
(2) ラクトース	3 5 mg	
(3) コーンスターチ	1 5 0 mg	
(4) 微結晶セルロース	3 0 mg	10
(5) ステアリン酸マグネシウム	5 mg	
1 錠		2 3 0 mg

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3を混和後、顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

【0099】

2. カプセル剤

(1) 実施例 5 で得られた化合物	1 0 mg	
(2) ラクトース	6 9 . 5 mg	
(3) 軽質無水ケイ酸	0 . 2 mg	
(4) ステアリン酸マグネシウム	0 . 3 mg	20
1 カプセル		8 0 mg

(1)、(2)、(3)、(4)を乾式混合し、HPMCカプセル(3号)に充填した。

【0100】

3. 錠剤

(1) 実施例 1 で得られた化合物	1 0 mg	
(2) ベシル酸アムロジピン	5 mg	
(3) ラクトース	3 0 mg	
(4) コーンスターチ	1 5 0 mg	
(5) 微結晶セルロース	3 0 mg	30
(6) ステアリン酸マグネシウム	5 mg	
1 錠		2 3 0 mg

(1)、(2)、(3)、(4)、(5)の2/3を混和後、顆粒化する。残りの(5)および(6)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

【0101】

4. カプセル剤

(1) 実施例 5 で得られた化合物	1 0 mg	
(2) ベシル酸アムロジピン	5 mg	
(3) ラクトース	6 4 . 5 mg	
(4) 軽質無水ケイ酸	0 . 2 mg	40
(5) ステアリン酸マグネシウム	0 . 3 mg	
1 カプセル		8 0 mg

(1)、(2)、(3)、(4)、(5)を乾式混合し、HPMCカプセル(3号)に充填した。

【0102】

5. 錠剤

(1) 実施例 1 で得られた化合物	1 0 mg	
(2) ヒドロクロロチアジド	1 2 . 5 mg	
(3) ラクトース	2 2 . 5 mg	
(4) コーンスターチ	1 5 0 mg	50

(5) 微結晶セルロース	30 mg
(6) ステアリン酸マグネシウム	5 mg
	1錠 230 mg

(1)、(2)、(3)、(4)、(5)の2/3を混和後、顆粒化する。残りの(5)および(6)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

【0103】

6. カプセル剤

(1) 実施例5で得られた化合物	10 mg
(2) ヒドロクロロチアジド	12.5 mg
(3) ラクトース	57 mg
(4) 軽質無水ケイ酸	0.2 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.3 mg
	1カプセル 80 mg

(1)、(2)、(3)、(4)、(5)を乾式混合し、HPMCカプセル(3号)に充填した。

【0104】

実験例1

ラットにおけるアンジオテンシンII(AII)昇圧反応に対する本発明化合物の抑制効果

9-11週齢の雄性SD系ラット(JCL:SD, 日本クレア株式会社)をペントバルビタール(50 mg/kg, i.p.)で麻酔し、大腿動脈および大腿静脈を単離し、ヘパリン(200U/mL)を含む生理食塩液で満たしたポリエチレンチューブを留置した。カテーテルは皮下を通して頸背部に固定した。回復期間をおいた後、ラットを実験に供した。

動脈カテーテルを圧トランスジューサーを介して血圧用アンプに接続された圧トランスジューサー(2238、日本電気三栄)に接続し、記録計(RECTI-HORIZ 8K、日本電気三栄)に出力した。AII(100 ng/kg, i.v.)による昇圧反応が安定した後化合物Aと等モルになる用量の被検化合物を投与した。24時間後にAIIを投与して血圧の上昇を測定し、その昇圧反応を基に薬物投与前値からの抑制率を計算した。全ての化合物は0.5%メチルセルロースで懸濁して2mL/kgの容量で経口投与した。

結果は平均値±SEMで示した(表1)。実施例5で得られた化合物を投与した群と他の化合物を投与した群間の有意性はStudent's t testにより検定した(**: p>0.01、*: p>0.05)。

【0105】

【表1】

	投与24時間後
実施例5 [0.13 mg/kg, p.o. (n=5)]	32.7±4.6
化合物B [0.10 mg/kg, p.o. (n=3)]	0.8±4.9**
化合物C [0.14 mg/kg, p.o. (n=5)]	9.3±8.6*
化合物D [0.12 mg/kg, p.o. (n=4)]	10.9±5.6*

【0106】

化合物B: 2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 メチルエステル

化合物C: 2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチルエステル

化合物D: 2-エトキシ-1-{[2'-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル}-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 アセトキシメチルエステル

【0107】

10

20

30

40

50

この結果から明らかなように、本発明の化合物は特許文献3に記載されたエステル化合物に比較して、経口投与で有意に持続的かつ強力な薬理作用を発現する。

【0108】

実験例2

イヌにおけるアンジオテンシンII(AII)昇圧反応に対する本発明化合物の抑制効果

実験には体重12.0～14.7kgの雄性ビーグル犬(北山ラベス)を使用した。ペントバルビタール(50mg/kg, i.p.)で麻酔し、気管カニューレを挿入して呼吸を確保した。大腿部及び頸背部を剃毛し、外用消毒剤(イソジン液、明治製菓)を塗布して消毒した。犬を仰臥位に固定し、右側大腿部を切開した後大腿動脈内にミラーカテーテル(5F、ミラー社)を、また大腿静脈内にポリウレタンチューブを挿入、留置した。カテーテル及びチューブは犬の皮下を通して頸背部に固定した。その後切開部分を縫合し、感染を防ぐためにペニシリンGカリウム(明治製菓、4万単位)を筋肉内投与した。翌日からは、ペニシリンGカリウム(4万単位)を1日1回、3日間投与した。3日以上回復期間をおいた後に実験に供した。

10

実験時には犬を小型代謝ケージに収容した。測定時には大腿動脈内に挿入したミラーカテーテルをトランスデューサーユニット(ミラー社)に接続し、DCアンプ(N4777、日本電気三栄)から血圧計アンプ(N4441、日本電気三栄)を介して全身血圧(平均血圧)をレコーダ(RECTI-HORIZ 8K、日本電気三栄)に記録した。大腿静脈内に挿入したポリウレタンチューブはケージの外に固定してアンジオテンシンII(ペプチド研究所)投与用とした。実験は絶食下で行い、被験物質投与前に3～4回のアンジオテンシンII(100ng/kg, i.v.)を投与し、昇圧反応が安定している事を確認した。薬物は化合物Aと等モルになる用量を0.5%メチルセルロースに懸濁し、2mL/kgの容量で経口投与した。薬物投与後各測定時点でアンジオテンシンIIを投与して血圧上昇を測定し、投与前値からの抑制率を計算した。

20

結果は平均値±SEMで示した(表2)。実施例5で得られた化合物を投与した群と化合物Aを投与した群間の有意性はStudent's t testの後、Bonferroniの補正を行い検定した(**: p>0.01、*: p>0.05)。

【0109】

【表2】

	投与10時間後	投与24時間後
化合物A [1 mg/kg, p.o. (n=6)]	27.0±3.2	19.6±3.7
実施例2 [1.25 mg/kg, p.o. (n=6)]	35.9±4.8	28.6±4.7
実施例5 [1.33 mg/kg, p.o. (n=5)]	55.6±3.4**	40.3±5.1*

30

【0110】

この結果から明らかなように、本発明の化合物は経口投与で持続的かつ強力な薬理作用を発現する。

【産業上の利用可能性】

【0111】

本発明の化合物は、高血圧症等の循環器系疾患および糖尿病等の代謝性疾患に対する予防・治療薬等として有用である。

40

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁷ F I テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00 A 6 1 P 43/00 1 1 6

Fターム(参考) 4C084 AA19 ZA361 ZA362 ZA832 ZC171 ZC172 ZC351 ZC352 ZC502
4C086 AA01 AA02 AA03 BC71 GA02 GA07 GA09 MA01 MA02 MA04
ZA36 ZC17 ZC35

【要約の続き】

(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立して水素原子または C_{1-6} アルキルを示す) で表される基を示す。]

で表される化合物またはその塩。

【選択図】 なし