

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-516721

(P2010-516721A)

(43) 公表日 平成22年5月20日(2010.5.20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 417/12 (2006.01)	C07D 417/12 CSP	4C063
C07D 417/14 (2006.01)	C07D 417/14	4C072
A61K 31/5415 (2006.01)	A61K 31/5415	4C086
C07D 513/04 (2006.01)	C07D 513/04 343	
A61P 3/04 (2006.01)	C07D 513/04 301	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 108 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-546671 (P2009-546671)
 (86) (22) 出願日 平成20年1月11日 (2008.1.11)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年9月18日 (2009.9.18)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2008/000163
 (87) 国際公開番号 W02008/089892
 (87) 国際公開日 平成20年7月31日 (2008.7.31)
 (31) 優先権主張番号 102007005045.5
 (32) 優先日 平成19年1月26日 (2007.1.26)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)
 (31) 優先権主張番号 07291062.3
 (32) 優先日 平成19年8月31日 (2007.8.31)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 399050909
 サノフィーアベンティス
 フランス75013パリ、アヴニュ・ドゥ
 ・フランス 174番
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100105290
 弁理士 三輪 昭次
 (74) 代理人 100140132
 弁理士 竹林 則幸
 (72) 発明者 シュテファニー・カイル
 ドイツ連邦共和国65926フランクフル
 ト・アム・マイン、サノフィーアベンティ
 ス・ドイチュラント・ゲー・エム・ペー
 ・ハー

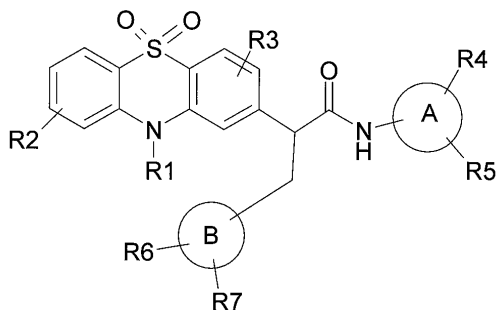
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 フェノチアジン誘導体、その製造方法及び医薬としてその使用

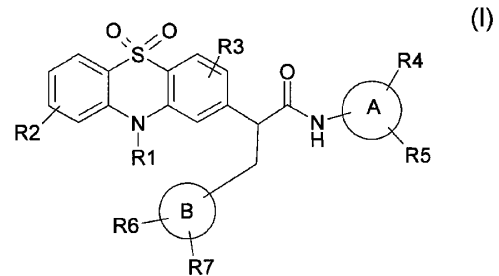
(57) 【要約】

本発明は、式 (I)

【化1】



(I)



(II)

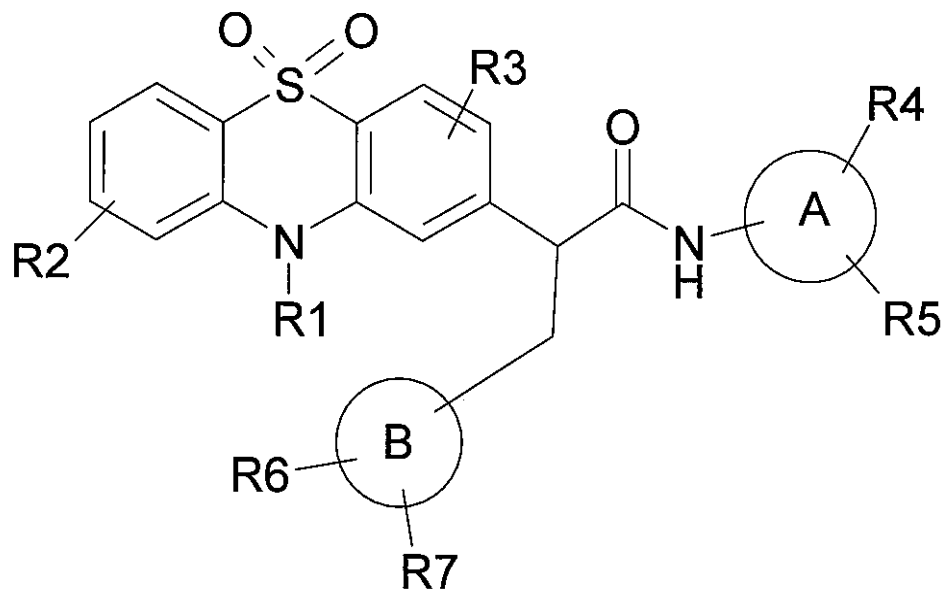
(式中、基 R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、A及びBは、記載されたとおり定義される)の化合物及びその生理学上許容しうる塩に関する。化合物は、例えば抗糖尿病薬として適している。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



10

20

I

〔式中、

R 1 は、H、(C₁-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-アリール、CO-(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルキレン-COO-(C₀-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルキレン-O-(C₁-C₆)-アルキルであり；

R 2、R 3 は、相互に独立してH、F、Cl、Br、CN、NO₂、(C₀-C₆)-アルキレン-COO-(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-O-(C₀-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-CO-(C₁-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-フェニル、SCF₃、SF₅、SCH₃であり；

30

R 4、R 5 は、相互に独立してH、F、Cl、Br、CN、SCN、NO₂、=O、(C₀-C₆)-アルキレン-COO-(C₀-C₆)-アルキル、-CO-COO-(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-O-(C₀-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-CO-(C₁-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-CONH(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-CO-N[(C₀-C₆)-アルキル]₂、(C₀-C₆)-アルキレン-NH(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-NH-COO-(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-CON[(C₀-C₆)-アルキル]-O-(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-N[(C₀-C₆)-アルキル]₂、(C₀-C₆)-アルキレン-アリール、SF₅、(C₀-C₆)-アルキル-S(O)_x(C₁-C₆)-アルキル、S(O)_x(C₁-C₆)-アルキレン-COO-(C₀-C₆)-アルキル、S(O)_x(C₂-C₆)-アルキレン-O-(C₀-C₆)-アルキル、-SO₂-NH-(C₀-C₆)-アルキル、-SO₂-N-[(C₀-C₆)-アルキル]₂、S(O)_x(C₀-C₆)-アルキレン-複素環、S(O)_x(C₁-C₆)-アルキレン-CO-複素環、-NH-SO₂-(C₁-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-シクロアルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-複素環、(C₀-C₆)-アルキレン-アリールであり；

40

x は、0、1、2であり；

R 6、R 7 は、相互に独立してH、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、=S、=N

50

- O - (C₀ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - COO - (C₀ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - O - (C₀ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - O - CO - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - CO - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - アリール、S F₅、S(O)_x - (C₁ - C₆) - アルキルであり；

A は、5 ~ 10 員複素環、ここで複素環はさらなる 5 ~ 10 員環に縮合していてもよく；

B は、4 ~ 8 員シクロアルキル環、4 ~ 10 員複素環又は 6 ~ 10 員アリール環である；

の化合物又はその生理学上許容しうる塩。

10

【請求項 2】

R 1 が H、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - アリール、CO - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₂ - C₆) - アルキレン - COO - (C₀ - C₆) - アルキル、(C₂ - C₆) - アルキレン - O - (C₁ - C₆) - アルキルであり；

R 2、R 3 が相互に独立して H、F、Cl、Br、CN、NO₂、(C₀ - C₆) - アルキレン - COO - (C₀ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - O - (C₀ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - CO - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - フェニル、S C F₃、S F₅、S C H₃であり；

R 4、R 5 が相互に独立して H、F、Cl、Br、CN、S C N、NO₂、(C₀ - C₆) - アルキレン - COO - (C₀ - C₆) - アルキル、- CO - COO - (C₀ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - O - (C₀ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - CO - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - CONH(C₀ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - CON[(C₀ - C₆) - アルキル]₂、(C₀ - C₆) - アルキレン - NH(C₀ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - NH - COO - (C₀ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - CON[(C₀ - C₆) - アルキル] - O - (C₀ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - N[(C₀ - C₆) - アルキル]₂、(C₀ - C₆) - アルキレン - アリール、S F₅、(C₀ - C₆) - アルキル - S(O)_x(C₁ - C₆) - アルキル、S(O)_x(C₁ - C₆) - アルキレン - COO - (C₀ - C₆) - アルキル、S(O)_x(C₂ - C₆) - アルキレン - O - (C₀ - C₆) - アルキル、- SO₂ - NH - (C₀ - C₆) - アルキル、- SO₂ - N - [(C₀ - C₆) - アルキル]₂、S(O)_x(C₀ - C₆) - アルキレン - 複素環、S(O)_x(C₁ - C₆) - アルキレン - CO - 複素環、- NH - SO₂ - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - シクロアルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - 複素環、(C₀ - C₆) - アルキレン - アリールであり；

20

x が、0、1、2 であり；

R 6、R 7 が相互に独立して H、F、Cl、Br、CN、NO₂、= O、= S、= N - O - (C₀ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - COO - (C₀ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - O - (C₀ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - O - CO - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - CO - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - アリール、S F₅、S(O)_x - (C₁ - C₆) - アルキルであり；

40

A が 5 ~ 10 員複素環であり、ここで複素環はさらなる 5 ~ 10 員環に縮合していてもよく；

B が 4 ~ 8 員シクロアルキル環、4 ~ 10 員複素環又は 6 ~ 10 員アリール環である、請求項 1 に記載の式 I の化合物又はその生理学上許容しうる塩。

【請求項 3】

R 1 が H、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - アリール、CO - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₂ - C₆) - アルキレン - COO - (C₀ - C₆) - アルキル、(C₂ - C₆) - アルキレン - O - (C₁ - C₆) - アルキルであり；

50

R 2、R 3 が相互に独立してH、F、Cl、Br、CN、NO₂、(C₀-C₆)-アルキレン-COO-(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-O-(C₀-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-CO-(C₁-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-フェニル、SCF₃、SF₅、SCH₃であり；

R 4、R 5 が相互に独立してH、F、Cl、Br、CN、SCN、NO₂、(C₀-C₆)-アルキレン-COO-(C₀-C₆)-アルキル、-CO-COO-(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-O-(C₀-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-CO-(C₁-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-CONH(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-CON[(C₀-C₆)-アルキル]₂、(C₀-C₆)-アルキレン-NH(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-NH-COO-(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-CON[(C₀-C₆)-アルキル]-O-(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-N[(C₀-C₆)-アルキル]₂、(C₀-C₆)-アルキレン-アリール、SF₅、(C₀-C₆)-アルキル-S(O)_x(C₁-C₆)-アルキル、S(O)_x(C₁-C₆)-アルキレン-COO-(C₀-C₆)-アルキル、S(O)_x(C₂-C₆)-アルキレン-O-(C₀-C₆)-アルキル、-SO₂-NH-(C₀-C₆)-アルキル、-SO₂-N-[(C₀-C₆)-アルキル]₂、S(O)_x(C₀-C₆)-アルキレン-複素環、S(O)_x(C₁-C₆)-アルキレン-CO-複素環、-NH-SO₂-(C₁-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-シクロアルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-複素環、(C₀-C₆)-アルキレン-アリールであり；

x が 0、1、2 であり；

R 6、R 7 が相互に独立してH、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、=S、=N-O-(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-COO-(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-O-(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-O-CO-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-CO-(C₁-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-アリール、SF₅、S(O)_x-(C₁-C₆)-アルキルであり；

A がアルファ位に -C=N- 結合を含む 5 ~ 10 員複素環であり、ここで複素環はさらなる 5 ~ 10 員環に縮合していてもよく；

B が 4 ~ 8 員シクロアルキル環、4 ~ 10 員複素環又は 6 ~ 10 員アリール環である、請求項 1 又は 2 に記載の式 I の化合物又はその生理学上許容しうる塩。

【請求項 4】

R 1 が H、(C₁-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-アリール、CO-(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルキレン-COO-(C₀-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルキレン-O-(C₁-C₆)-アルキルであり；

R 2、R 3 が H であり；

R 4、R 5 が相互に独立してH、F、Cl、Br、CN、SCN、NO₂、(C₀-C₆)-アルキレン-COO-(C₀-C₆)-アルキル、-CO-COO-(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-O-(C₀-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-CO-(C₁-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-CONH(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-CON[(C₀-C₆)-アルキル]₂、(C₀-C₆)-アルキレン-NH(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-NH-COO-(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-CON[(C₀-C₆)-アルキル]-O-(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-N[(C₀-C₆)-アルキル]₂、(C₀-C₆)-アルキレン-アリール、SF₅、(C₀-C₆)-アルキル-S(O)_x(C₁-C₆)-アルキル、S(O)_x(C₁-C₆)-アルキレン-COO-(C₀-C₆)-アルキル、S(O)_x(C₂-C₆)-アルキレン-O-(C₀-C₆)-アルキル、-SO₂-NH-(C₀-C₆)-アルキル、-SO₂-N-[(C₀-C₆)-アルキル]₂、S(O)_x(C₀-C₆)-アルキレン-複素環

、 $S(O)_x(C_1-C_6)$ - アルキレン - CO - 複素環、 $-NH-SO_2-(C_1-C_6)$ - アルキル、 (C_0-C_6) - アルキレン - シクロアルキル、 (C_0-C_6) - アルキレン - 複素環、 (C_0-C_6) - アルキレン - アリールであり；

x が 0、1、2 であり；

R 6、R 7 が相互に独立して H、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、=S、=N - O - (C_0-C_6) - アルキル、 (C_0-C_6) - アルキレン - COO - (C_0-C_6) - アルキル、 (C_0-C_6) - アルキレン - O - (C_0-C_6) - アルキル、 (C_0-C_6) - アルキレン - O - CO - (C_1-C_6) - アルキル、 (C_1-C_6) - アルキル、 (C_0-C_6) - アルキレン - CO - (C_1-C_6) - アルキル、 (C_0-C_6) - アルキレン - アリール、SF₅、 $S(O)_x-(C_1-C_6)$ - アルキルであり；

A がアルファ位に $-C=N$ - 結合を含む 5 員複素環であり、ここで複素環はさらなる 5 ~ 10 員環に縮合していてもよく；

B が 4 ~ 8 員シクロアルキル環、4 ~ 10 員複素環又は 6 ~ 10 員アリール環である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物又はその生理学上許容しうる塩。

【請求項 5】

R 1 が H、 (C_1-C_6) - アルキル、 (C_0-C_6) - アルキレン - アリール、CO - (C_1-C_6) - アルキル、 (C_2-C_6) - アルキレン - COO - (C_0-C_6) - アルキル、 (C_2-C_6) - アルキレン - O - (C_1-C_6) - アルキルであり；

R 2、R 3 が H であり；

R 4、R 5 が相互に独立して H、F、Cl、Br、CN、SCN、NO₂、 (C_0-C_6) - アルキレン - COO - (C_0-C_6) - アルキル、 $-CO-COO-(C_0-C_6)$ - アルキル、 (C_0-C_6) - アルキレン - O - (C_0-C_6) - アルキル、 (C_1-C_6) - アルキル、 (C_0-C_6) - アルキレン - CO - (C_1-C_6) - アルキル、 (C_0-C_6) - アルキレン - CONH (C_0-C_6) - アルキル、 (C_0-C_6) - アルキレン - CON [(C_0-C_6) - アルキル]₂、 (C_0-C_6) - アルキレン - NH (C_0-C_6) - アルキル、 (C_0-C_6) - アルキレン - NH - COO - (C_0-C_6) - アルキル、 (C_0-C_6) - アルキレン - CON [(C_0-C_6) - アルキル] - O - (C_0-C_6) - アルキル、 (C_0-C_6) - アルキレン - N [(C_0-C_6) - アルキル]₂、 (C_0-C_6) - アルキレン - アリール、SF₅、 (C_0-C_6) - アルキル - $S(O)_x(C_1-C_6)$ - アルキル、 $S(O)_x(C_1-C_6)$ - アルキレン - COO - (C_0-C_6) - アルキル、 $S(O)_x(C_2-C_6)$ - アルキレン - O - (C_0-C_6) - アルキル、 $-SO_2-NH-(C_0-C_6)$ - アルキル、 $-SO_2-N-[(C_0-C_6) - アルキル]_2$ 、 $S(O)_x(C_0-C_6)$ - アルキレン - 複素環、 $S(O)_x(C_1-C_6)$ - アルキレン - CO - 複素環、 $-NH-SO_2-(C_1-C_6)$ - アルキル、 (C_0-C_6) - アルキレン - シクロアルキル、 (C_0-C_6) - アルキレン - 複素環、 (C_0-C_6) - アルキレン - アリールであり；

x が 0、1、2 であり；

R 6、R 7 が相互に独立して H、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、=S、=N - O - (C_0-C_6) - アルキル、 (C_0-C_6) - アルキレン - COO - (C_0-C_6) - アルキル、 (C_0-C_6) - アルキレン - O - (C_0-C_6) - アルキル、 (C_0-C_6) - アルキレン - O - CO - (C_1-C_6) - アルキル、 (C_1-C_6) - アルキル、 (C_0-C_6) - アルキレン - CO - (C_1-C_6) - アルキル、 (C_0-C_6) - アルキレン - アリール、SF₅、 $S(O)_x-(C_1-C_6)$ - アルキルであり；

A がチアゾール - 2 - イル、ピラゾール - 3 - イル、ピリジン - 2 - イル、オキサゾール - 2 - イル、イソオキサゾール - 3 - イル、イミダゾール - 2 - イル、[1, 2, 4] チアジアゾール - 3 - イル、[1, 2, 4] チアジアゾール - 5 - イル、[1, 3, 4] チアジアゾール - 3 - イル、ピリジン - 2 - イル、ピリミジン - 2 - イル、ピリミジン - 4 - イル、ピラジン - 2 - イル、ピリダジン - 2 - イル、[1, 2, 4] トリアジン - 3 - イル、[1, 2, 4] トリアジン - 6 - イル、チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル、チエノ [2, 3 - d] チアゾール - 2 - イル、ベンゾチアゾール - 2 - イル、ベンゾオキサゾール - 2 - イル、ベンゾイミダゾール - 2 - イル、キノリン - 2 - イル、イソキノリン -

10

20

30

40

50

3 - イル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ベンゾチアゾール - 2 - イル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾオキサゾール - 2 - イル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - イル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル、5, 6 - ジヒドロ - 4 H - シクロペンタチアゾール - 2 - イル、4, 5 - ジヒドロチアゾール - 2 - イルであり；

B がシクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、フェニル、ピリジル、フラニル、チオフェニル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリルである；

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物又はその生理学上許容しうる塩。

【請求項 6】

R 1 が H、(C₁ - C₆) - アルキルであり；

R 2、R 3 が H であり；

R 4 が H、F、Cl、Br、(C₀ - C₆) - アルキレン - COO - (C₀ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - O - (C₀ - C₆) - アルキル、= O、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - アリール；

R 5 が H であり；

R 6 が H であり；

R 7 が H、F、Cl、Br、= O、= N - O - (C₀ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキルであり；

A がチアゾール - 2 - イル、ピラゾール - 3 - イル、イソオキサゾール - 3 - イル、[1, 2, 4] チアジアゾール - 3 - イル、[1, 2, 4] チアジアゾール - 5 - イル、[1, 3, 4] チアジアゾール - 3 - イル、ピリダジン - 2 - イル、チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル、チエノ [2, 3 - d] チアゾール - 2 - イルであり；

B がシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオフェニル、オキセタニル、ピペリジニル、インダニルである；

請求項 1 に記載の式 I の化合物又はその生理学上許容しうる塩。

【請求項 7】

R 1 が (C₁ - C₆) - アルキルであり；

R 2、R 3 が H であり；

R 4 が H、F、Cl、Br、(C₀ - C₆) - アルキレン - COO - (C₀ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - O - (C₀ - C₆) - アルキル、= O、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - アリールであり；

R 5 が H であり；

R 6 が H であり；

R 7 が H、F、Cl、Br、= O、= N - O - (C₀ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキルであり；

A がチアゾール - 2 - イル、ピラゾール - 3 - イル、イソオキサゾール - 3 - イル、[1, 2, 4] チアジアゾール - 3 - イル、[1, 2, 4] チアジアゾール - 5 - イル、[1, 3, 4] チアジアゾール - 3 - イル、ピリダジン - 2 - イル、チアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル、チエノ [2, 3 - d] チアゾール - 2 - イルであり；

B がシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオフェニル、オキセタニル、ピペリジニル、インダニルである；

請求項 1 または 6 に記載の式 I の化合物又はその生理学上許容しうる塩。

【請求項 8】

医薬として使用するための請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の 1 つ又はそれ以上の化合物を含む医薬。

10

20

30

40

50

【請求項 10】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の 1 つ又はそれ以上の化合物及び少なくとも 1 つのさらなる活性成分を含む医薬。

【請求項 11】

さらなる活性成分として 1 つ又はそれ以上の抗糖尿病薬、血糖低下活性成分、HMG Co A 還元酵素阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、PPAR ガンマアゴニスト、PPAR アルファアゴニスト、PPAR アルファ / ガンマアゴニスト、PPAR デルタアゴニスト、フィブレート、MTP 阻害剤、胆汁酸吸収阻害剤、CETP 阻害剤、ポリマー胆汁酸吸着剤、LDL 受容体インデューサー、ACAT 阻害剤、抗酸化剤、リポ蛋白リパーゼ阻害剤、ATP - クエン酸リアーゼ阻害剤、スクアレンシンターゼ阻害剤、リポ蛋白(a)アンタゴニスト、HM74A 受容体アゴニスト、リパーゼ阻害剤、インスリン、スルホニル尿素、ピグアニド、メグリチニド、チアゾリジンジオン、 α -グルコシダーゼ阻害剤、 β -タ細胞の ATP 感受性カリウムチャネル上で作用する活性成分、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、グルコキナーゼの活性化剤、糖新生の阻害剤、フルクトース - 1, 6 - ビフォスファターゼの阻害剤、グルコース輸送体 4 のモジュレーター、グルタミン - フルクトース - 6 - リン酸アミドトランスフェラーゼの阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼ IV の阻害剤、11 - β - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 1 の阻害剤、タンパク質チロシンホスファターゼ 1 B の阻害剤、ナトリウム依存性グルコース輸送体 1 又は 2 のモジュレーター、GPR40 モジュレーター、ホルモン感受性リパーゼの阻害剤、アセチル - Co A カルボキシラーゼの阻害剤、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼの阻害剤、グリコーゲンシンターゼキナーゼ - 3 β の阻害剤、プロテインキナーゼ C β の阻害剤、エンドセリン - A 受容体アンタゴニスト、I カップ B キナーゼの阻害剤、グルココルチコイド受容体のモジュレーター、CART アゴニスト、NPY アゴニスト、MC4 アゴニスト、オレキシンアゴニスト、H3 アゴニスト、TNF アゴニスト、CRF アゴニスト、CRF B P アンタゴニスト、ウロコルチンアゴニスト、 δ アゴニスト、CB1 受容体アンタゴニスト、MSH (メラニン細胞刺激ホルモン) アゴニスト、CCK アゴニスト、セロトニン再取込阻害剤、混合型セロトニン作動性及びノルアドレナリン作動性化合物、5HT アゴニスト、ボンベシンアゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、ヒト成長ホルモン、成長ホルモン放出化合物、TRH アゴニスト、脱共役タンパク質 2 若しくは 3 モジュレーター、レプチンアゴニスト、DA アゴニスト (プロモクリプチン、ドブレキシ)、リパーゼ / アミラーゼ阻害剤、PPAR モジュレーター、RXR モジュレーター又は TR - アゴニスト又はアンフェタミンを含む、請求項 10 に記載の医薬。

10

20

30

【請求項 12】

糖尿病を治療する薬剤を製造するための請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 13】

血糖値を下げる薬剤を製造するための請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 14】

代謝症候群を治療する薬剤を製造するための請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

40

【請求項 15】

ニコチン嗜癮を治療する薬剤を製造するための請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 16】

アルコール嗜癮を治療する薬剤を製造するための請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 17】

CNC 障害を治療する薬剤を製造するための請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合

50

物の使用。

【請求項 18】

統合失調症を治療する薬剤を製造するための請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 19】

アルツハイマー病を治療する薬剤を製造するための請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 20】

活性成分を医薬上許容しうる担体と混合し、そしてこの混合物を投与に適した形態に転換することを含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む医薬の製造方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、置換されたフェノチアジン及びその生理学上許容しうる塩に関する。

【背景技術】

【0002】

例えば、クロルプロマジン(3-(2-クロロ-4a,10a-ジヒドロ-10H-フェノチアジン-10-イル)-N,N-ジメチルプロパン-1-アミン)のようなフェノチアジン誘導体は、神経遮断薬(neuroleptics)としてすでに知られている。

【発明の概要】

20

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

本発明は、糖尿病を治療する化合物を開発することを目的とする。特に、これらの化合物は、血糖値を下げると考えられる。

【課題を解決するための手段】

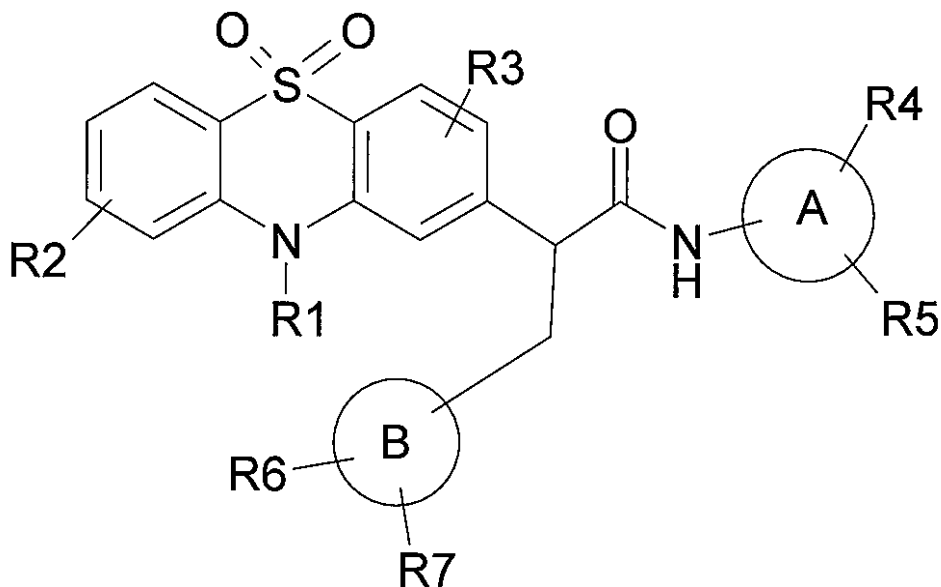
【0004】

従って、本発明は、式 I

【0005】

【化 1】

30



40

I

〔式中、

50

R 1 は、H、(C₁-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-アリール、CO-(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルキレン-COO-(C₀-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルキレン-O-(C₁-C₆)-アルキルであり；

R 2、R 3 は、相互に独立してH、F、Cl、Br、CN、NO₂、(C₀-C₆)-アルキレン-COO-(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-O-(C₀-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-CO-(C₁-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-フェニル、SCF₃、SF₅、SCH₃であり；

R 4、R 5 は、相互に独立してH、F、Cl、Br、CN、SCN、NO₂、(C₀-C₆)-アルキレン-COO-(C₀-C₆)-アルキル、-CO-COO-(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-O-(C₀-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-CO-(C₁-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-CONH(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-CON[(C₀-C₆)-アルキル]₂、(C₀-C₆)-アルキレン-NH(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-NH-COO-(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-CON[(C₀-C₆)-アルキル]-O-(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-N[(C₀-C₆)-アルキル]₂、(C₀-C₆)-アルキレン-アリール、SF₅、(C₀-C₆)-アルキル-S(O)_x(C₁-C₆)-アルキル、S(O)_x(C₁-C₆)-アルキレン-COO-(C₀-C₆)-アルキル、S(O)_x(C₂-C₆)-アルキレン-O-(C₀-C₆)-アルキル、-SO₂-NH-(C₀-C₆)-アルキル、-SO₂-N-[(C₀-C₆)-アルキル]₂、S(O)_x(C₀-C₆)-アルキレン-複素環、S(O)_x(C₁-C₆)-アルキレン-CO-複素環、-NH-SO₂-(C₁-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-シクロアルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-複素環、(C₀-C₆)-アルキレン-アリールであり；

x は、0、1、2であり；

R 6、R 7 は、相互に独立してH、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、=S、=N-O-(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-COO-(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-O-(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-O-CO-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-CO-(C₁-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-アリール、SF₅、S(O)_x-(C₁-C₆)-アルキル；

A は、5～10員複素環であり、ここで複素環はさらなる5～10員環に縮合していてもよく；

B は、4～8員シクロアルキル環、4～10員複素環又は6～10員アリール環である]

の化合物及びその生理学上許容しうる塩に関する。

【0006】

好ましいのは、1つ又はそれ以上の基が以下の意味を有する式Iの化合物及びその生理学上許容しうる塩である；

R 1 は、H、(C₁-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-アリール、CO-(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルキレン-COO-(C₀-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルキレン-O-(C₁-C₆)-アルキルであり；

R 2、R 3 は、相互に独立してH、F、Cl、Br、CN、NO₂、(C₀-C₆)-アルキレン-COO-(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-O-(C₀-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-CO-(C₁-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-フェニル、SCF₃、SF₅、SCH₃であり；

R 4、R 5 は、相互に独立してH、F、Cl、Br、CN、SCN、NO₂、(C₀-C₆)-アルキレン-COO-(C₀-C₆)-アルキル、-CO-COO-(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-O-(C₀-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-ア

ルキル、 $(C_0 - C_6)$ - アルキレン - CO - $(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $(C_0 - C_6)$ - アルキレン - CONH $(C_0 - C_6)$ - アルキル、 $(C_0 - C_6)$ - アルキレン - CON [$(C_0 - C_6)$ - アルキル]₂、 $(C_0 - C_6)$ - アルキレン - NH $(C_0 - C_6)$ - アルキル、 $(C_0 - C_6)$ - アルキレン - NH - COO - $(C_0 - C_6)$ - アルキル、 $(C_0 - C_6)$ - アルキレン - CON [$(C_0 - C_6)$ - アルキル] - O - $(C_0 - C_6)$ - アルキル、 $(C_0 - C_6)$ - アルキレン - N [$(C_0 - C_6)$ - アルキル]₂、 $(C_0 - C_6)$ - アルキレン - アリール、SF₅、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - S(O)_x $(C_1 - C_6)$ - アルキル、S(O)_x $(C_1 - C_6)$ - アルキレン - COO - $(C_0 - C_6)$ - アルキル、S(O)_x $(C_2 - C_6)$ - アルキレン - O - $(C_0 - C_6)$ - アルキル、- SO₂ - NH - $(C_0 - C_6)$ - アルキル、- SO₂ - N - [$(C_0 - C_6)$ - アルキル]₂、S(O)_x $(C_0 - C_6)$ - アルキレン - 複素環、S(O)_x $(C_1 - C_6)$ - アルキレン - CO - 複素環、- NH - SO₂ - $(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $(C_0 - C_6)$ - アルキレン - シクロアルキル、 $(C_0 - C_6)$ - アルキレン - 複素環、 $(C_0 - C_6)$ - アルキレン - アリールであり；

x は、0、1、2 であり；

R 6、R 7 は、相互に独立して H、F、Cl、Br、CN、NO₂、= O、= S、= N - O - $(C_0 - C_6)$ - アルキル、 $(C_0 - C_6)$ - アルキレン - COO - $(C_0 - C_6)$ - アルキル、 $(C_0 - C_6)$ - アルキレン - O - $(C_0 - C_6)$ - アルキル、 $(C_0 - C_6)$ - アルキレン - O - CO - $(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $(C_0 - C_6)$ - アルキレン - CO - $(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $(C_0 - C_6)$ - アルキレン - アリール、SF₅、S(O)_x - $(C_1 - C_6)$ - アルキルであり；

A は、アルファ位に - C = N - 結合を含む 5 ~ 10 員複素環であり、ここで複素環はさらなる 5 ~ 10 員環に縮合していてもよく；

B は、4 ~ 8 員シクロアルキル環、4 ~ 10 員複素環又は 6 ~ 10 員アリール環である。

【0007】

特に好ましいのは、1つ又はそれ以上の基が以下の意味を有する式 I の化合物及びその生理学上許容しうる塩である：

R 1 は、H、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $(C_0 - C_6)$ - アルキレン - アリール、CO - $(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $(C_2 - C_6)$ - アルキレン - COO - $(C_0 - C_6)$ - アルキル、 $(C_2 - C_6)$ - アルキレン - O - $(C_1 - C_6)$ - アルキルであり；

R 2、R 3 は、H であり；

R 4、R 5 は、相互に独立して H、F、Cl、Br、CN、SCN、NO₂、 $(C_0 - C_6)$ - アルキレン - COO - $(C_0 - C_6)$ - アルキル、- CO - COO - $(C_0 - C_6)$ - アルキル、 $(C_0 - C_6)$ - アルキレン - O - $(C_0 - C_6)$ - アルキル、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $(C_0 - C_6)$ - アルキレン - CO - $(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $(C_0 - C_6)$ - アルキレン - CONH $(C_0 - C_6)$ - アルキル、 $(C_0 - C_6)$ - アルキレン - CON [$(C_0 - C_6)$ - アルキル]₂、 $(C_0 - C_6)$ - アルキレン - NH $(C_0 - C_6)$ - アルキル、 $(C_0 - C_6)$ - アルキレン - NH - COO - $(C_0 - C_6)$ - アルキル、 $(C_0 - C_6)$ - アルキレン - CON [$(C_0 - C_6)$ - アルキル] - O - $(C_0 - C_6)$ - アルキル、 $(C_0 - C_6)$ - アルキレン - N [$(C_0 - C_6)$ - アルキル]₂、 $(C_0 - C_6)$ - アルキレン - アリール、SF₅、 $(C_0 - C_6)$ - アルキル - S(O)_x $(C_1 - C_6)$ - アルキル、S(O)_x $(C_1 - C_6)$ - アルキレン - COO - $(C_0 - C_6)$ - アルキル、S(O)_x $(C_2 - C_6)$ - アルキレン - O - $(C_0 - C_6)$ - アルキル、- SO₂ - NH - $(C_0 - C_6)$ - アルキル、- SO₂ - N - [$(C_0 - C_6)$ - アルキル]₂、S(O)_x $(C_0 - C_6)$ - アルキレン - 複素環、S(O)_x $(C_1 - C_6)$ - アルキレン - CO - 複素環、- NH - SO₂ - $(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $(C_0 - C_6)$ - アルキレン - シクロアルキル、 $(C_0 - C_6)$ - アルキレン - 複素環、 $(C_0 - C_6)$ - アルキレン - アリールであり；

x は、0、1、2 であり；

R 6、R 7 は、相互に独立して H、F、Cl、Br、CN、NO₂、= O、= S、= N - O - $(C_0 - C_6)$ - アルキル、 $(C_0 - C_6)$ - アルキレン - COO - $(C_0 - C_6)$ - ア

10

20

30

40

50

ルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-O-(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-O-CO-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-CO-(C₁-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-アリール、SF₅、S(O)_x-(C₁-C₆)-アルキルであり；

Aは、アルファ位に-C=N-結合を含む5員複素環であり、ここで複素環はさらなる5~10員環に縮合していてもよく；

Bは、4~8員シクロアルキル環、4~10員複素環又は6~10員アリール環である。

【0008】

きわめて特に好ましいのは、1つ又はそれ以上の基が以下の意味を有する式Iの化合物及びその生理学上許容しうる塩である；

R1は、H、(C₁-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-アリール、CO-(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルキレン-COO-(C₀-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルキレン-O-(C₁-C₆)-アルキルであり；

R2、R3は、Hであり；

R4、R5は、相互に独立してH、F、Cl、Br、CN、SCN、NO₂、(C₀-C₆)-アルキレン-COO-(C₀-C₆)-アルキル、-CO-COO-(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-O-(C₀-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-CO-(C₁-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-CONH(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-CON[(C₀-C₆)-アルキル]₂、(C₀-C₆)-アルキレン-NH(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-NH-COO-(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-CON[(C₀-C₆)-アルキル]-O-(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-N[(C₀-C₆)-アルキル]₂、(C₀-C₆)-アルキレン-アリール、SF₅、(C₀-C₆)-アルキル-S(O)_x(C₁-C₆)-アルキル、S(O)_x(C₁-C₆)-アルキレン-COO-(C₀-C₆)-アルキル、S(O)_x(C₂-C₆)-アルキレン-O-(C₀-C₆)-アルキル、-SO₂-NH-(C₀-C₆)-アルキル、-SO₂-N-[(C₀-C₆)-アルキル]₂、S(O)_x(C₀-C₆)-アルキレン-複素環、S(O)_x(C₁-C₆)-アルキレン-CO-複素環、-NH-SO₂-(C₁-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-シクロアルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-複素環、(C₀-C₆)-アルキレン-アリールであり；

xは、0、1、2であり；

R6、R7は、相互に独立してH、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、=S、=N-O-(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-COO-(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-O-(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-O-CO-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-CO-(C₁-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-アリール、SF₅、S(O)_x-(C₁-C₆)-アルキルであり；

Aは、チアゾール-2-イル、ピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、オキサゾール-2-イル、イソオキサゾール-3-イル、イミダゾール-2-イル、[1,2,4]チアジアゾール-3-イル、[1,2,4]チアジアゾール-5-イル、[1,3,4]チアジアゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピラジン-2-イル、ピリダジン-2-イル、[1,2,4]トリアジン-3-イル、[1,2,4]トリアジン-6-イル、チアゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル、チエノ[2,3-d]チアゾール-2-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、ベンゾオキサゾール-2-イル、ベンゾイミダゾール-2-イル、キノリン-2-イル、イソキノリン-3-イル、4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾオキサゾール-2-イル、4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-イル、4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル、5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタチアゾール-2-イル、4,5-ジヒドロチ

10

20

30

40

50

アゾール - 2 - イルであり ;

B は、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロチオフエン、ピペリジニル、フェニル、ピリジル、フラニル、チオフエニル、チアゾリル、インダニル、オキセタニル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリルであり ;

【 0 0 0 9 】

さらに、きわめて特に好ましいのは、1つ又はそれ以上の基が以下の意味を有する式 I の化合物及び生理学上許容しうる塩である :

R 1 は、H、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - アリール、CO - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₂ - C₆) - アルキレン - COO - (C₀ - C₆) - アルキル、(C₂ - C₆) - アルキレン - O - (C₁ - C₆) - アルキルであり ;

R 2、R 3 は、H であり ;

R 4、R 5 は、相互に独立して H、F、Cl、Br、CN、SCN、NO₂、(C₀ - C₆) - アルキレン - COO - (C₀ - C₆) - アルキル、- CO - COO - (C₀ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - O - (C₀ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - CO - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - CONH(C₀ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - CON[(C₀ - C₆) - アルキル]₂、(C₀ - C₆) - アルキレン - NH(C₀ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - NH - COO - (C₀ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - CON[(C₀ - C₆) - アルキル] - O - (C₀ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - N[(C₀ - C₆) - アルキル]₂、(C₀ - C₆) - アルキレン - アリール、SF₅、(C₀ - C₆) - アルキル - S(O)_x(C₁ - C₆) - アルキル、S(O)_x(C₁ - C₆) - アルキレン - COO - (C₀ - C₆) - アルキル、S(O)_x(C₂ - C₆) - アルキレン - O - (C₀ - C₆) - アルキル、- SO₂ - NH - (C₀ - C₆) - アルキル、- SO₂ - N - [(C₀ - C₆) - アルキル]₂、S(O)_x(C₀ - C₆) - アルキレン - 複素環、S(O)_x(C₁ - C₆) - アルキレン - CO - 複素環、- NH - SO₂ - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - シクロアルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - 複素環、(C₀ - C₆) - アルキレン - アリールであり ;

x は、0、1、2 であり ;

R 6、R 7 は、相互に独立して H、F、Cl、Br、CN、NO₂、= O、= S、= N - O - (C₀ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - COO - (C₀ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - O - (C₀ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - O - CO - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - CO - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₀ - C₆) - アルキレン - アリール、SF₅、S(O)_x - (C₁ - C₆) - アルキルであり ;

A は、チアゾール - 2 - イル、ピラゾール - 3 - イル、ピリジン - 2 - イル、オキサゾール - 2 - イル、イソオキサゾール - 3 - イル、イミダゾール - 2 - イル、[1, 2, 4] チアジアゾール - 3 - イル、[1, 2, 4] チアジアゾール - 5 - イル、[1, 3, 4] チアジアゾール - 3 - イル、ピリジン - 2 - イル、ピリミジン - 2 - イル、ピリミジン - 4 - イル、ピラジン - 2 - イル、ピリダジン - 2 - イル、[1, 2, 4] トリアジン - 3 - イル、[1, 2, 4] トリアジン - 6 - イル、チアゾロ[4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル、チエノ[2, 3 - d] チアゾール - 2 - イル、ベンゾチアゾール - 2 - イル、ベンゾオキサゾール - 2 - イル、ベンゾイミダゾール - 2 - イル、キノリン - 2 - イル、イソキノリン - 3 - イル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ベンゾチアゾール - 2 - イル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾオキサゾール - 2 - イル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - イル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル、5, 6 - ジヒドロ - 4H - シクロペンタチアゾール - 2 - イル、4, 5 - ジヒドロチアゾール - 2 - イルであり ;

B は、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、フェニル、ピリジル、フラニル、チオフ

10

20

30

40

50

ェニル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリルである。

【0010】

さらに、きわめて特に好ましいのは、1つ又はそれ以上の基が以下の意味を有する式Iの化合物及びその生理学上許容しうる塩である：

R1は、H、(C₁-C₆)-アルキルであり；

R2、R3は、Hであり；

R4は、H、F、Cl、Br、(C₀-C₆)-アルキレン-COO-(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-O-(C₀-C₆)-アルキル、=O、(C₁-C₆)-アルキル、(C₀-C₆)-アルキレン-アリアルであり；

R5は、Hであり；

R6は、Hであり；

R7は、H、F、Cl、Br、=O、=N-O-(C₀-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキルであり；

Aは、チアゾール-2-イル、ピラゾール-3-イル、イソオキサゾール-3-イル、[1,2,4]チアジアゾール-3-イル、[1,2,4]チアジアゾール-5-イル、[1,3,4]チアジアゾール-3-イル、ピリダジン-2-イル、チアゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル、チエノ[2,3-d]チアゾール-2-イルであり；

Bは、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオフエニル、オキサタニル、ペペリジニル、インダニルである。

【0011】

一実施態様において、R1がHである式Iの化合物が好ましい。

【0012】

一実施態様において、R1がメチルである式Iの化合物が好ましい。

【0013】

一実施態様において、Aがチアゾール-2-イルである式Iの化合物が好ましい。

【0014】

一実施態様において、Aがピラゾール-3-イルである式Iの化合物が好ましい。

【0015】

一実施態様において、Aがイソオキサゾール-3-イルである式Iの化合物が好ましい

。

【0016】

一実施態様において、Aが[1,2,4]チアジアゾール-3-イル、[1,2,4]チアジアゾール-5-イル又は[1,3,4]チアジアゾール-3-イルである式Iの化合物が好ましい。

【0017】

一実施態様において、Aがピリダジン-2-イルである式Iの化合物が好ましい。

【0018】

一実施態様において、Aがチアゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イルである式Iの化合物が好ましい。

【0019】

一実施態様において、Aがチエノ[2,3-d]チアゾール-2-イルである式Iの化合物が好ましい。

【0020】

一実施態様において、Bがシクロペンチルである式Iの化合物が好ましい。

【0021】

一実施態様において、Bがシクロヘキシルである式Iの化合物が好ましい。

【0022】

一実施態様において、Bがシクロヘキセニルである式Iの化合物が好ましい。

【0023】

10

20

30

40

50

- 一実施態様において、Bがテトラヒドロフラニルである式Iの化合物が好ましい。
【0024】
- 一実施態様において、Bがテトラヒドロピラニルである式Iの化合物が好ましい。
【0025】
- 一実施態様において、Bがテトラヒドロチオフェニルである式Iの化合物が好ましい。
【0026】
- 一実施態様において、Bがオキセタニルである式Iの化合物が好ましい。
【0027】
- 一実施態様において、Bがピペリジニルである式Iの化合物が好ましい。
【0028】 10
- 一実施態様において、Bがインダニルである式Iの化合物が好ましい。
【0029】
- 一実施態様において、R6がHである式Iの化合物が好ましい。
【0030】
- 一実施態様において、R6が(C₁-C₆)-アルキルである式Iの化合物が好ましい。
【0031】
- 一実施態様において、R6が=Oである式Iの化合物が好ましい。
【0032】
- 一実施態様において、R6が-OHである式Iの化合物が好ましい。
【0033】 20
- 一実施態様において、R6が=NOHである式Iの化合物が好ましい。
【0034】
- 一実施態様において、R6がF、Cl又はBrである式Iの化合物が好ましい。
【0035】
- 一実施態様において、R7がHである式Iの化合物が好ましい。
【0036】
- 一実施態様において、R7が=Oである式Iの化合物が好ましい。
【0037】
- 一実施態様において、R4がF、Cl又はBrである式Iの化合物が好ましい。
【0038】 30
- 一実施態様において、R4がHである式Iの化合物が好ましい。
【0039】
- 一実施態様において、R4が(C₁-C₆)-アルキルである式Iの化合物が好ましい。
【0040】
- 一実施態様において、R4が=Oである式Iの化合物が好ましい。
【0041】
- 一実施態様において、R4が(C₀-C₆)-アルキレン-COO-(C₀-C₆)-アルキルである式Iの化合物が好ましい。
【0042】
- 一実施態様において、R4が(C₀-C₆)-アルキレン-O-(C₀-C₆)-アルキルである式Iの化合物が好ましい。
【0043】 40
- 一実施態様において、R4がベンジルである式Iの化合物が好ましい。
【0044】
- 本発明は、そのラセミ体、ラセミ混合物及び純粋な鏡像異性体の形態の式Iの化合物、そしてまたそのジアステレオマー並びにそれらの混合物に関する。
【0045】
- 基又は置換基が式Iの化合物中で1回よりも多く存在しうる場合、それらはすべて相互に独立して記載された意味を有し、そして同一又は異なってもよい。
【0046】 50

定義 ($C_0 - C_6$) - アルキレン - は、結合又は ($C_1 - C_6$) - アルキレン基のいずれかが存在しうることを意味するものとして理解すべきである。

【0047】

定義 - ($C_0 - C_6$) - アルキルは、水素又は ($C_1 - C_6$) - アルキル基のいずれかが存在しうることを意味するものとして理解すべきである。

【0048】

「縮合する」又は「縮合された」は、さらなる環系が縮合していることを意味するものとして理解すべきである。

【0049】

さらなる縮合環系は芳香族又は非芳香族、そして炭素環式又は複素環であってもよい。

10

【0050】

医薬上許容しうる塩は、水中でのその溶解度が最初の、すなわち基本化合物のそれより大きい、特に医療用途に適している。これらの塩は、医薬上許容しうるアニオン又はカチオンを有しなければならない。本発明の化合物の適切な医薬上許容しうる酸付加塩は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸及び硫酸、並びに有機酸、例えば酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グリコール酸、イセチオン酸、乳酸、ラクチオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、コハク酸、*p*-トルエンスルホン酸及び酒石酸の塩である。適切な医薬上許容しうる塩基性塩は、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（例えばナトリウム及びカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えばマグネシウム及びカルシウム塩）、トロ

20

【0051】

例えばトリフルオロ酢酸塩のような医薬上許容しえないアニオンとの塩は、同様に医薬上許容しうる塩を製造若しくは精製するための有用な中間体として及び/又は非治療上の、例えばインビトロ用途に使用するために本発明の構成内に属する。

【0052】

本発明のさらなる態様は、式 I の化合物の生理学上機能性の誘導体である。ここで使用する用語「生理学上機能性の誘導体」は、例えばヒトのような哺乳動物に投与したときに、式 I の化合物又はその活性代謝物を（直接又は間接的に）形成することができる、本発明の式 I の化合物のすべての生理学上許容しうる誘導体、例えばエステルのことである。

30

【0053】

また、生理学上機能性の誘導体には、例えば H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull., 1994, 42, 57-61 に記載されたもののような本発明の化合物のプロドラッグが含まれる。このようなプロドラッグは、インビボで本発明の化合物へと代謝されることができる。その部分について、これらのプロドラッグは活性でありうる。

【0054】

また、本発明の化合物は、種々の多形性の形態、例えばアモルファス及び結晶性の多形性形態として存在することができる。本発明による化合物の全ての多形性形態は、本発明の構成内に属し、そして本発明のさらなる態様である。

40

【0055】

以下、「式 I の化合物」に対する全ての参照は、上記の式 I の化合物、並びに本明細書に記載されたその塩、溶媒和物及び生理学上機能性の誘導体のことである。

【0056】

アルキル基は、例えばメチル、エチル、イソプロピル、*tert*-ブチル、ヘキシルのような1つ又はそれ以上の炭素を有する直鎖又は分枝鎖炭化水素鎖、を意味する。

【0057】

アルキル基は、例えば以下のような適切な基によって一又は多置換されていてもよい： F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CF_3 、 NO_2 、 N_3 、 CN 、 $COOH$ 、 $COO(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $CON[(C_1 - C_6)$ - アルキル

50

] ₂、シクロアルキル、(C₂-C₆)-アリケニル、(C₂-C₆)-アリキニル、O-(C₁-C₆)-アルキル、O-CO-(C₁-C₆)-アルキル、O-CO-(C₁-C₆)-アリーール、O-CO-(C₁-C₆)-複素環；

PO₃H₂、SO₃H、SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)-アルキル、SO₂N[(C₁-C₆)-アルキル]₂、S-(C₁-C₆)-アルキル、S-(CH₂)_n-アリーール、S-(CH₂)_n-複素環、SO-(C₁-C₆)-アルキル、SO-(CH₂)_n-アリーール、SO-(CH₂)_n-複素環、SO₂-(C₁-C₆)-アルキル、SO₂-(CH₂)_n-アリーール、SO₂-(CH₂)_n-複素環、SO₂-NH(CH₂)_n-アリーール、SO₂-NH(CH₂)_n-複素環、SO₂-N((C₁-C₆)-アルキル)(CH₂)_n-アリーール、SO₂-N((C₁-C₆)-アルキル)(CH₂)_n-複素環、SO₂-N((CH₂)_n-アリーール)₂、SO₂-N((CH₂)_n-複素環)₂、ここでn=0~6、そしてここでアリーール基又は複素環式基はF、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、NH₂によって2回まで置換されていてもよく；

C(NH)(NH₂)、NH₂、NH-(C₁-C₆)-アルキル、N((C₁-C₆)-アルキル)₂、NH(C₂-C₇)-アシル、NH-CO-(C₁-C₆)-アルキル、NH-COO-(C₁-C₆)-アルキル、NH-CO-アリーール、NH-CO-複素環、NH-COO-アリーール、NH-COO-複素環、NH-CO-NH-(C₁-C₆)-アルキル、NH-CO-NH-アリーール、NH-CO-NH-複素環、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-(C₁-C₆)-アルキル、N[(C₁-C₆)-アルキル]-COO-(C₁-C₆)-アルキル、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-アリーール、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-複素環、N(C₁-C₆)-アルキル-COO-アリーール、N[(C₁-C₆)-アルキル]-COO-複素環、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-NH-(C₁-C₆)-アルキル、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-NH-アリーール、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-NH-複素環、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-N-[(C₁-C₆)-アルキル]₂、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-N[(C₁-C₆)-アルキル]-アリーール、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-N[(C₁-C₆)-アルキル]-複素環、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-N-(アリーール)₂、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-N-(複素環)₂、N(アリーール)-CO-(C₁-C₆)-アルキル、N(複素環)-CO-(C₁-C₆)-アルキル、N(アリーール)-COO-(C₁-C₆)-アルキル、N(複素環)-COO-(C₁-C₆)-アルキル、N(アリーール)-CO-アリーール、N(複素環)-CO-アリーール、N(アリーール)-COO-アリーール、N(複素環)-COO-アリーール、N(アリーール)-CO-NH-(C₁-C₆)-アルキル、N(複素環)-CO-NH-(C₁-C₆)-アルキル、N(アリーール)-CO-NH-アリーール、N(複素環)-CO-NH-アリーール、N(アリーール)-CO-N-[(C₁-C₆)-アルキル]₂、N(複素環)-CO-N-[(C₁-C₆)-アルキル]₂、N(アリーール)-CO-N[(C₁-C₆)-アルキル]-アリーール、N(アリーール)-CO-N-(アリーール)₂、N(複素環)-CO-N-(アリーール)₂、アリーール、O-(CH₂)_n-アリーール、O-(CH₂)_n-複素環、ここでn=0~6、そしてここでアリーール基又は複素環式基は、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、NH₂、NH(C₁-C₆)-アルキル、N[(C₁-C₆)-アルキル]₂、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-アルキル又はCONH₂によって一~三置換されていてもよい。

【0058】

アルケニル基は、例えばビニル、アリル、ペンテニルのような2つ又はそれ以上の炭素、そしてまた1つ又はそれ以上の二重結合を有する直鎖又は分枝鎖炭化水素鎖を意味するものとして理解すべきである。

【0059】

アルケニル基は、例えば以下のような適切な基によって一又は多置換されていてもよい

10

20

30

40

50

: F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C₁-C₆)-アルキル、CONH₂、CONH(C₁-C₆)-アルキル、CON[(C₁-C₆)-アルキル]₂、シクロアルキル、(C₂-C₆)-アリケニル、(C₂-C₆)-アリキニル、O-(C₁-C₆)-アルキル、O-CO-(C₁-C₆)-アルキル、O-CO-(C₁-C₆)-アリール、O-CO-(C₁-C₆)-複素環；

PO₃H₂、SO₃H、SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)-アルキル、SO₂N[(C₁-C₆)-アルキル]₂、S-(C₁-C₆)-アルキル、S-(CH₂)_n-アリール、S-(CH₂)_n-複素環、SO-(C₁-C₆)-アルキル、SO-(CH₂)_n-アリール、SO-(CH₂)_n-複素環、SO₂-(C₁-C₆)-アルキル、SO₂-(CH₂)_n-アリール、SO₂-(CH₂)_n-複素環、SO₂-NH(CH₂)_n-アリール、SO₂-NH(CH₂)_n-複素環、SO₂-N((C₁-C₆)-アルキル)(CH₂)_n-アリール、SO₂-N((C₁-C₆)-アルキル)(CH₂)_n-複素環、SO₂-N((CH₂)_n-アリール)₂、SO₂-N((CH₂)_n-複素環)₂、ここでn=0~6、そしてここでアリール基又は複素環式基はF、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、NH₂によって2回まで置換されていてもよく；

C(NH)(NH₂)、NH₂、NH-(C₁-C₆)-アルキル、N((C₁-C₆)-アルキル)₂、NH(C₂-C₇)-アシル、NH-CO-(C₁-C₆)-アルキル、NH-COO-(C₁-C₆)-アルキル、NH-CO-アリール、NH-CO-複素環、NH-COO-アリール、NH-COO-複素環、NH-CO-NH-(C₁-C₆)-アルキル、NH-CO-NH-アリール、NH-CO-NH-複素環、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-(C₁-C₆)-アルキル、N[(C₁-C₆)-アルキル]-COO-(C₁-C₆)-アルキル、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-アリール、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-複素環、N(C₁-C₆)-アルキル-COO-アリール、N[(C₁-C₆)-アルキル]-COO-複素環、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-NH-(C₁-C₆)-アルキル、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-NH-アリール、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-NH-複素環、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-N-[(C₁-C₆)-アルキル]₂、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-N[(C₁-C₆)-アルキル]-アリール、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-N[(C₁-C₆)-アルキル]-複素環、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-N-(アリール)₂、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-N-(複素環)₂、N(アリール)-CO-(C₁-C₆)-アルキル、N(複素環)-CO-(C₁-C₆)-アルキル、N(アリール)-COO-(C₁-C₆)-アルキル、N(複素環)-COO-(C₁-C₆)-アルキル、N(アリール)-CO-アリール、N(複素環)-CO-アリール、N(アリール)-COO-アリール、N(複素環)-COO-アリール、N(アリール)-CO-NH-(C₁-C₆)-アルキル、N(複素環)-CO-NH-(C₁-C₆)-アルキル、N(アリール)-CO-NH-アリール、N(複素環)-CO-NH-アリール、N(アリール)-CO-N-[(C₁-C₆)-アルキル]₂、N(複素環)-CO-N-[(C₁-C₆)-アルキル]₂、N(アリール)-CO-N[(C₁-C₆)-アルキル]-アリール、N(複素環)-CO-N[(C₁-C₆)-アルキル]-アリール、N(アリール)-CO-N-(アリール)₂、N(複素環)-CO-N-(アリール)₂、アリール、O-(CH₂)_n-アリール、O-(CH₂)_n-複素環、ここでn=0~6、そしてここでアリール基又は複素環式基はF、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、NH₂、NH(C₁-C₆)-アルキル、N[(C₁-C₆)-アルキル]₂、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-アルキル又はCONH₂によって一~三置換されていてもよい。

【0060】

アルキニル基は、例えばエチニル、プロピニル、ヘキシニルのような2つ又はそれ以上の炭素、そしてまた1つ又はそれ以上の三重結合を有する直鎖又は分枝鎖炭化水素鎖を意味するものとして理解すべきである。

10

20

30

40

50

【0061】

アルキニル基は、例えば以下のような適切な基によって一又は多置換されていてもよい： F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CF_3 、 NO_2 、 N_3 、 CN 、 $COOH$ 、 $COO(C_1 - C_6)$ -アルキル、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_1 - C_6)$ -アルキル、 $CON[(C_1 - C_6)$ -アルキル] $_2$ 、シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ -アリケニル、 $(C_2 - C_6)$ -アリキニル、 $O - (C_1 - C_6)$ -アルキル、 $O - CO - (C_1 - C_6)$ -アルキル、 $O - CO - (C_1 - C_6)$ -アリーール、 $O - CO - (C_1 - C_6)$ -複素環；

PO_3H_2 、 SO_3H 、 $SO_2 - NH_2$ 、 $SO_2NH(C_1 - C_6)$ -アルキル、 $SO_2N[(C_1 - C_6)$ -アルキル] $_2$ 、 $S - (C_1 - C_6)$ -アルキル、 $S - (CH_2)_n$ -アリーール、 $S - (CH_2)_n$ -複素環、 $SO - (C_1 - C_6)$ -アルキル、 $SO - (CH_2)_n$ -アリーール、 $SO - (CH_2)_n$ -複素環、 $SO_2 - (C_1 - C_6)$ -アルキル、 $SO_2 - (CH_2)_n$ -アリーール、 $SO_2 - (CH_2)_n$ -複素環、 $SO_2 - NH(CH_2)_n$ -アリーール、 $SO_2 - NH(CH_2)_n$ -複素環、 $SO_2 - N((C_1 - C_6)$ -アルキル) $(CH_2)_n$ -アリーール、 $SO_2 - N((C_1 - C_6)$ -アルキル) $(CH_2)_n$ -複素環、 $SO_2 - N((CH_2)_n$ -アリーール) $_2$ 、 $SO_2 - N((CH_2)_n$ -複素環) $_2$ 、ここで $n = 0 \sim 6$ 、そしてここでアリーール基又は複素環式基は F 、 Cl 、 Br 、 OH 、 CF_3 、 NO_2 、 CN 、 OCF_3 、 $O - (C_1 - C_6)$ -アルキル、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル、 NH_2 によって2回まで置換されていてもよく；

$C(NH)(NH_2)$ 、 NH_2 、 $NH - (C_1 - C_6)$ -アルキル、 $N((C_1 - C_6)$ -アルキル) $_2$ 、 $NH(C_2 - C_7)$ -アシル、 $NH - CO - (C_1 - C_6)$ -アルキル、 $NH - COO - (C_1 - C_6)$ -アルキル、 $NH - CO -$ アリーール、 $NH - CO -$ 複素環、 $NH - COO -$ アリーール、 $NH - COO -$ 複素環、 $NH - CO - NH - (C_1 - C_6)$ -アルキル、 $NH - CO - NH -$ アリーール、 $NH - CO - NH -$ 複素環、 $N[(C_1 - C_6)$ -アルキル] $-CO - (C_1 - C_6)$ -アルキル、 $N[(C_1 - C_6)$ -アルキル] $-COO - (C_1 - C_6)$ -アルキル、 $N[(C_1 - C_6)$ -アルキル] $-CO -$ アリーール、 $N[(C_1 - C_6)$ -アルキル] $-CO -$ 複素環、 $N(C_1 - C_6)$ -アルキル- $COO -$ アリーール、 $N[(C_1 - C_6)$ -アルキル] $-COO -$ 複素環、 $N[(C_1 - C_6)$ -アルキル] $-CO - NH - (C_1 - C_6)$ -アルキル)、 $N[(C_1 - C_6)$ -アルキル] $-CO - NH -$ アリーール、 $N[(C_1 - C_6)$ -アルキル] $-CO - NH -$ 複素環、 $N[(C_1 - C_6)$ -アルキル] $-CO - N - [(C_1 - C_6)$ -アルキル] $_2$ 、 $N[(C_1 - C_6)$ -アルキル] $-CO - N[(C_1 - C_6)$ -アルキル] $-$ アリーール、 $N[(C_1 - C_6)$ -アルキル] $-CO - N[(C_1 - C_6)$ -アルキル] $-$ 複素環、 $N[(C_1 - C_6)$ -アルキル] $-CO - N - (アリーール)_2$ 、 $N[(C_1 - C_6)$ -アルキル] $-CO - N - (複素環)_2$ 、 $N(アリーール) - CO - (C_1 - C_6)$ -アルキル、 $N(複素環) - CO - (C_1 - C_6)$ -アルキル、 $N(アリーール) - COO - (C_1 - C_6)$ -アルキル、 $N(複素環) - COO - (C_1 - C_6)$ -アルキル、 $N(アリーール) - CO -$ アリーール、 $N(複素環) - CO -$ アリーール、 $N(アリーール) - COO -$ アリーール、 $N(複素環) - COO -$ アリーール、 $N(アリーール) - CO - NH - (C_1 - C_6)$ -アルキル)、 $N(複素環) - CO - NH - (C_1 - C_6)$ -アルキル、 $N(アリーール) - CO - NH -$ アリーール、 $N(複素環) - CO - NH -$ アリーール、 $N(アリーール) - CO - N - [(C_1 - C_6)$ -アルキル] $_2$ 、 $N(複素環) - CO - N - [(C_1 - C_6)$ -アルキル] $_2$ 、 $N(アリーール) - CO - N[(C_1 - C_6)$ -アルキル] $-$ アリーール、 $N(複素環) - CO - N[(C_1 - C_6)$ -アルキル] $-$ アリーール、 $N(アリーール) - CO - N - (アリーール)_2$ 、 $N(複素環) - CO - N - (アリーール)_2$ 、アリーール、 $O - (CH_2)_n$ -アリーール、 $O - (CH_2)_n$ -複素環、ここで $n = 0 \sim 6$ 、そしてここでアリーール基又は複素環式基は F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 CF_3 、 NO_2 、 CN 、 OCF_3 、 $O - (C_1 - C_6)$ -アルキル、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル、 NH_2 、 $NH(C_1 - C_6)$ -アルキル、 $N[(C_1 - C_6)$ -アルキル] $_2$ 、 $SO_2 - CH_3$ 、 $COOH$ 、 $COO - (C_1 - C_6)$ -アルキル又は $CONH_2$ によって一～三置換されていてもよい。

【0062】

アリーール基は、フェニル、ナフチル、ピフェニル、テトラヒドロナフチル、アルファ -

10

20

30

40

50

又はベータ - テトラロン、インダニル - 又はインダン - 1 - オニル基を意味するものとして理解すべきである。

【 0 0 6 3 】

アリール基は、例えば以下のような基によって一又は多置換されていてもよい：F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C₁-C₆)-アルキル、CONH₂、CONH(C₁-C₆)-アルキル、CON[(C₁-C₆)-アルキル]₂、シクロアルキル、(C₂-C₆)-アリケニル、(C₂-C₆)-アリキニル、O-(C₁-C₆)-アルキル、O-CO-(C₁-C₆)-アルキル、O-CO-(C₁-C₆)-アリール、O-CO-(C₁-C₆)-複素環；

PO₃H₂、SO₃H、SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)-アルキル、SO₂N[(C₁-C₆)-アルキル]₂、S-(C₁-C₆)-アルキル、S-(CH₂)_n-アリール、S-(CH₂)_n-複素環、SO-(C₁-C₆)-アルキル、SO-(CH₂)_n-アリール、SO-(CH₂)_n-複素環、SO₂-(C₁-C₆)-アルキル、SO₂-(CH₂)_n-アリール、SO₂-(CH₂)_n-複素環、SO₂-NH(CH₂)_n-アリール、SO₂-NH(CH₂)_n-複素環、SO₂-N((C₁-C₆)-アルキル)(CH₂)_n-アリール、SO₂-N((C₁-C₆)-アルキル)(CH₂)_n-複素環、SO₂-N((CH₂)_n-アリール)₂、SO₂-N((CH₂)_n-複素環)₂、ここでn=0~6、そしてここでアリール基又は複素環式基はF、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、NH₂によって2回まで置換されていてもよく；

C(NH)(NH₂)、NH₂、NH-(C₁-C₆)-アルキル、N((C₁-C₆)-アルキル)₂、NH(C₂-C₇)-アシル、NH-CO-(C₁-C₆)-アルキル、NH-COO-(C₁-C₆)-アルキル、NH-CO-アリール、NH-CO-複素環、NH-COO-アリール、NH-COO-複素環、NH-CO-NH-(C₁-C₆)-アルキル、NH-CO-NH-アリール、NH-CO-NH-複素環、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-(C₁-C₆)-アルキル、N[(C₁-C₆)-アルキル]-COO-(C₁-C₆)-アルキル、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-アリール、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-複素環、N(C₁-C₆)-アルキル-COO-アリール、N[(C₁-C₆)-アルキル]-COO-複素環、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-NH-(C₁-C₆)-アルキル、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-NH-アリール、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-NH-複素環、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-N-[(C₁-C₆)-アルキル]₂、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-N[(C₁-C₆)-アルキル]-アリール、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-N[(C₁-C₆)-アルキル]-複素環、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-N-(アリール)₂、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-N-(複素環)₂、N(アリール)-CO-(C₁-C₆)-アルキル、N(複素環)-CO-(C₁-C₆)-アルキル、N(アリール)-COO-(C₁-C₆)-アルキル、N(複素環)-COO-(C₁-C₆)-アルキル、N(アリール)-CO-アリール、N(複素環)-CO-アリール、N(アリール)-COO-アリール、N(複素環)-COO-アリール、N(アリール)-CO-NH-(C₁-C₆)-アルキル、N(複素環)-CO-NH-(C₁-C₆)-アルキル、N(アリール)-CO-NH-アリール、N(複素環)-CO-NH-アリール、N(アリール)-CO-N-[(C₁-C₆)-アルキル]₂、N(複素環)-CO-N-[(C₁-C₆)-アルキル]₂、N(アリール)-CO-N[(C₁-C₆)-アルキル]-アリール、N(複素環)-CO-N[(C₁-C₆)-アルキル]-アリール、N(アリール)-CO-N-(アリール)₂、N(複素環)-CO-N-(アリール)₂、アリール、O-(CH₂)_n-アリール、O-(CH₂)_n-複素環、ここでn=0~6、そしてここでアリール基又は複素環式基は、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、NH₂、NH(C₁-C₆)-アルキル、N[(C₁-C₆)-アルキル]₂、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-アルキル又はCONH₂によって一~三置換されていてもよい。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 4 】

シクロアルキル基は、例えばシクロプロピル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル又はアダマンチルのような1つ又はそれ以上の環を含み、そして飽和又は部分的に不飽和(1つ又は2つの二重結合を有する)であり、そしてもっぱら炭素原子から構成される環系を意味するものとして理解すべきである。

【 0 0 6 5 】

シクロアルキル基は、例えば以下のような適切な基によって一又は多置換されていてもよい：F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C₁-C₆)-アルキル、CONH₂、CONH(C₁-C₆)-アルキル、CON[(C₁-C₆)-アルキル]₂、シクロアルキル、(C₂-C₆)-アリケニル、(C₂-C₆)-アリキニル、O-(C₁-C₆)-アルキル、O-CO-(C₁-C₆)-アルキル、O-CO-(C₁-C₆)-アリール、O-CO-(C₁-C₆)-複素環、

PO₃H₂、SO₃H、SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)-アルキル、SO₂N[(C₁-C₆)-アルキル]₂、S-(C₁-C₆)-アルキル、S-(CH₂)_n-アリール、S-(CH₂)_n-複素環、SO-(C₁-C₆)-アルキル、SO-(CH₂)_n-アリール、SO-(CH₂)_n-複素環、SO₂-(C₁-C₆)-アルキル、SO₂-(CH₂)_n-アリール、SO₂-(CH₂)_n-複素環、SO₂-NH(CH₂)_n-アリール、SO₂-NH(CH₂)_n-複素環、SO₂-N((C₁-C₆)-アルキル)(CH₂)_n-アリール、SO₂-N((C₁-C₆)-アルキル)(CH₂)_n-複素環、SO₂-N((CH₂)_n-アリール)₂、SO₂-N((CH₂)_n-複素環)₂、ここでn=0~6、そしてここでアリール基又は複素環式基はF、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、NH₂によって2回まで置換されていてよく；

C(NH)(NH₂)、NH₂、NH-(C₁-C₆)-アルキル、N((C₁-C₆)-アルキル)₂、NH(C₂-C₇)-アシル、NH-CO-(C₁-C₆)-アルキル、NH-COO-(C₁-C₆)-アルキル、NH-CO-アリール、NH-CO-複素環、NH-COO-アリール、NH-COO-複素環、NH-CO-NH-(C₁-C₆)-アルキル、NH-CO-NH-アリール、NH-CO-NH-複素環、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-(C₁-C₆)-アルキル、N[(C₁-C₆)-アルキル]-COO-(C₁-C₆)-アルキル、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-アリール、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-複素環、N(C₁-C₆)-アルキル-COO-アリール、N[(C₁-C₆)-アルキル]-COO-複素環、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-NH-(C₁-C₆)-アルキル、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-NH-アリール、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-NH-複素環、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-N-[(C₁-C₆)-アルキル]₂、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-N[(C₁-C₆)-アルキル]-アリール、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-N[(C₁-C₆)-アルキル]-複素環、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-N-(アリール)₂、N[(C₁-C₆)-アルキル]-CO-N-(複素環)₂、N(アリール)-CO-(C₁-C₆)-アルキル、N(複素環)-CO-(C₁-C₆)-アルキル、N(アリール)-COO-(C₁-C₆)-アルキル、N(複素環)-COO-(C₁-C₆)-アルキル、N(アリール)-CO-アリール、N(複素環)-CO-アリール、N(アリール)-COO-アリール、N(複素環)-COO-アリール、N(アリール)-CO-NH-(C₁-C₆)-アルキル、N(複素環)-CO-NH-(C₁-C₆)-アルキル、N(アリール)-CO-NH-アリール、N(複素環)-CO-NH-アリール、N(アリール)-CO-N-[(C₁-C₆)-アルキル]₂、N(複素環)-CO-N-[(C₁-C₆)-アルキル]₂、N(アリール)-CO-N[(C₁-C₆)-アルキル]-アリール、N(複素環)-CO-N[(C₁-C₆)-アルキル]-アリール、N(アリール)-CO-N-(アリール)₂、N(複素環)-CO-N-(アリール)₂、アリール、O-(CH₂)_n-アリール、O-(CH₂)_n-複素環、ここでn=0~6、そしてここでアリール基又は複素環式基F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-

10

20

30

40

50

C_6) - アルキル、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル、 NH_2 、 $NH(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $N[(C_1 - C_6) - アルキル]_2$ 、 $SO_2 - CH_3$ 、 $COOH$ 、 $COO - (C_1 - C_6) - アルキル$ 又は $CONH_2$ によって一～三置換されていてもよい。

【0066】

複素環又は複素環式基は、炭素に加えて窒素、酸素又は硫黄のようなヘテロ原子も含む環及び環系を意味するものとして理解される。さらに、この定義には、複素環又は複素環式基がさらなる環系に縮合した環系が含まれる。

【0067】

適切な「複素環」又は「複素環式基」は、アクリジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダザリニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3-b]-テトラヒドロフラン、5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタチアゾール-2-イル、4, 5-ジヒドロチアゾール-2-イル、フリル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル(ベンゾイミダゾリル)、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチエニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ペペラジニル、ペペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾオキサゾール-2-イル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾイミダゾール-2-イル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6H-1, 2, 5-チアダジニル、チアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、チエニル、トリアジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾロ[4, 5-b]ピリジニル、チエノ[2, 3-d]チアゾール-2-イル及びキサントニルである。

【0068】

ピリジルは、2-、3-及び4-ピリジルのすべてを表す。チエニルは、2-及び3-チエニルの両方を表す。フリルは2-及び3-フリルの両方を表す。

【0069】

また、これらの化合物の対応するN-オキシド、すなわち、例えば1-オキシ-2-、3-又は4-ピリジルも含まれる。

【0070】

さらに、これらの複素環のモノ又はポリベンゾ縮合誘導体が含まれる。

【0071】

複素環又は複素環式基は、例えば以下のような適切な基によって一又は多置換されていてもよい：F、Cl、Br、I、 CF_3 、 NO_2 、 N_3 、CN、 $COOH$ 、 $COO(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $CON[(C_1 - C_6) - アルキル]_2$ 、シクロアルキル、 $(C_2 - C_6)$ - アリケニル、 $(C_2 - C_6)$ - アリキニル、 $O - (C_1 - C_6)$ - アルキル、 $O - CO - (C_1 - C_6)$ - アルキル、 $O - CO - (C_1$

10

20

30

40

50

- C₆) - アリール、O - CO - (C₁ - C₆) - 複素環 ;
 PO₃H₂、SO₃H、SO₂ - NH₂、SO₂NH(C₁ - C₆) - アルキル、SO₂N[(C₁ - C₆) - アルキル]₂、S - (C₁ - C₆) - アルキル、S - (CH₂)_n - アリール、S - (CH₂)_n - 複素環、SO - (C₁ - C₆) - アルキル、SO - (CH₂)_n - アリール、SO - (CH₂)_n - 複素環、SO₂ - (C₁ - C₆) - アルキル、SO₂ - (CH₂)_n - アリール、SO₂ - (CH₂)_n - 複素環、SO₂ - NH(CH₂)_n - アリール、SO₂ - NH(CH₂)_n - 複素環、SO₂ - N(C₁ - C₆) - アルキル)(CH₂)_n - アリール、SO₂ - N(C₁ - C₆) - アルキル)(CH₂)_n - 複素環、SO₂ - N((CH₂)_n - アリール)₂、SO₂ - N((CH₂)_n - (複素環))₂、ここで n = 0 ~ 6、そしてここでアリール基又は複素環式基は F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル、NH₂によって2回まで置換されていてもよく ;

C(NH)(NH₂)、NH₂、NH - (C₁ - C₆) - アルキル、N((C₁ - C₆) - アルキル)₂、NH(C₂ - C₇) - アシル、NH - CO - (C₁ - C₆) - アルキル、NH - COO - (C₁ - C₆) - アルキル、NH - CO - アリール、NH - CO - 複素環、NH - COO - アリール、NH - COO - 複素環、NH - CO - NH - (C₁ - C₆) - アルキル、NH - CO - NH - アリール、NH - CO - NH - 複素環、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - (C₁ - C₆) - アルキル、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - COO - (C₁ - C₆) - アルキル、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - アリール、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - 複素環、N(C₁ - C₆) - アルキル - COO - アリール、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - COO - 複素環、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - NH - (C₁ - C₆) - アルキル、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - NH - アリール、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - NH - 複素環、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - N - [(C₁ - C₆) - アルキル]₂、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - N[(C₁ - C₆) - アルキル] - アリール、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - N[(C₁ - C₆) - アルキル] - 複素環、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - N - (アリール)₂、N[(C₁ - C₆) - アルキル] - CO - N - (複素環)₂、N(アリール) - CO - (C₁ - C₆) - アルキル、N(複素環) - CO - (C₁ - C₆) - アルキル、N(アリール) - COO - (C₁ - C₆) - アルキル、N(複素環) - COO - (C₁ - C₆) - アルキル、N(アリール) - CO - アリール、N(複素環) - CO - アリール、N(アリール) - COO - アリール、N(複素環) - COO - アリール、N(アリール) - CO - NH - (C₁ - C₆) - アルキル、N(複素環) - CO - NH - (C₁ - C₆) - アルキル、N(アリール) - CO - NH - アリール、N(複素環) - CO - NH - アリール、N(アリール) - CO - N - [(C₁ - C₆) - アルキル]₂、N(複素環) - CO - N - [(C₁ - C₆) - アルキル]₂、N(アリール) - CO - N[(C₁ - C₆) - アルキル] - アリール、N(複素環) - CO - N[(C₁ - C₆) - アルキル] - アリール、N(アリール) - CO - N - (アリール)₂、N(複素環) - CO - N - (アリール)₂、アリール、O - (CH₂)_n - アリール、O - (CH₂)_n - 複素環、ここで n = 0 ~ 6、そしてここでアリール基又は複素環式基は F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル、NH₂、NH(C₁ - C₆) - アルキル、N[(C₁ - C₆) - アルキル]₂、SO₂ - CH₃、COOH、COO - (C₁ - C₆) - アルキル又は CONH₂によって一~三置換されていてもよい。

【0072】

式Iの化合物は、グルコキナーゼ発現細胞における糖代謝を活性化する。従って、それは、高血糖値、肥満及び代謝症候群を治療及び予防するのに非常に適している(Sagen et al. Diabetes 55, 1713-1722, Levin et al. Diabetes (2006), S122-S130, Matschinsky et al (2006) 55, 1-12)。

【0073】

式Iの化合物は、グルコキナーゼを活性化するという事実のため、哺乳動物、好ましくはヒトにおける高血糖値、肥満又は低下したグルコキナーゼ活性によって生じるさらなる

10

20

30

40

50

疾患及び状態を治療又は予防するのに適している。

【 0 0 7 4 】

本発明の化合物は、以下の治療及び / 又は予防に特に適している。

- 1 . ・ グルコース利用障害及び脂肪酸代謝の障害
 - ・ インスリン抵抗性が関与する障害
 真性糖尿病、特に 2 型糖尿病、それに関連する続発症の予防を含む。
 これに関する特定の態様は、
 - ・ 高血糖症
 - ・ インスリン抵抗性における改善
 - ・ 耐糖能における改善
 - ・ 膵臓の細胞の保護
 - ・ 大及び微小血管障害の予防
 - 2 . 肥満及びその続発症、例えば、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈性心疾患、脳血管障害など、特に以下の要因の 1 つ又はそれ以上を特徴とするもの（しかし、それらに制限されない）：
 - ・ 高い血漿トリグリセリド濃度、食後の高い血漿トリグリセリド濃度
 - ・ 低い H D L コレステロール濃度
 - ・ 低い A p o A リポ蛋白濃度
 - ・ 高い L D L コレステロール濃度
 - ・ 小密度 L D L コレステロール粒子
 - ・ 高い A p o B リポ蛋白濃度
 - 3 . 代謝症候群又はシンドローム X と関連しうる種々の他の状態、例えば：
 - ・ ウエストラインの増大
 - ・ 脂質異常症（例えば高トリグリセリド血症及び / 又は低 H D L ）
 - ・ インスリン抵抗性
 - ・ 凝固能亢進
 - ・ 尿酸過剰血症
 - ・ ミクロアルブミン血症（microalbuminemia）
 - ・ 血栓症、凝固能亢進及びプロトロンビン状態（動脈及び静脈）
 - ・ 高血圧症
 - ・ 例えば心筋梗塞、高血圧性心疾患又は心筋症（それらに制限されるわけではないが）
 の後の心不全
 - 4 . 原発性高トリグリセリド血症又は家族性細網内皮系組織球症（familial reticulohistiocytosis）後の続発性高トリグリセリド血症
 - リポ蛋白リパーゼ欠損症
 - 高リポ蛋白血症
 - アポリポ蛋白欠損症（例えば A p o C I I 又は A p o E 欠損症）
 - 5 . グルコキナーゼ活性の遺伝的低下、特に M O D Y 2
 - 6 . 神経学的、精神医学的な又は免疫性障害又は状態と関連する疾患又は状態
- また、式（ I ）の化合物は、さらなる活性成分と組み合わせて投与することができる。

【 0 0 7 5 】

所望の生物学的効果を達成するのに必要な式 I の化合物の量は、多くの要因、例えば、選択された特定の化合物、使用目的、投与様式及び患者の臨床状態に左右される。一日量は、一般に一日当たり及び体重キログラム当たり 0 . 3 m g から 1 0 0 m g までの範囲（典型的に 3 m g から 5 0 m g ）、例えば 3 ~ 1 0 m g / k g / 日である。静脈内用量は、例えば 0 . 3 m g から 1 . 0 m g / k g までの範囲であることができ、それは毎分キログラム当たり 1 0 n g から 1 0 0 n g までの注入液（infusion）として適切に投与することができる。これらの目的に適した注入剤（infusion solutions）は、例えばミリリットル当たり 0 . 1 n g から 1 0 m g まで、典型的に 1 n g から 1 0 m g まで含むことができる。単回用量は、例えば活性成分 1 m g から 1 0 g までを含むことができる。従って、注射

用アンプルは、例えば 1 mg から 100 mg まで含むことができ、そして例えば錠剤又はカプセル剤のような経口投与することができる単回用量製剤は、例えば 1.0 から 1000 mg まで、典型的に 10 から 600 mg まで含むことができる。前記状態を治療するため、式 I の化合物は、それ自体、化合物として使用することができるが、それは、許容しうる担体との医薬組成物の形態であることが好ましい。当然のことながら、担体は、それが組成物の他の成分と適合し、かつ患者の健康に有害でないという点で許容されなければならない。担体は、固体又は液体又は両方であってもよく、そして化合物を用いて、単回用量として、例えば活性成分 0.05 % から 95 質量 % までを含みうる錠剤として処方することが好ましい。式 I の他の化合物を含む、他の医薬上活性物質は、同様に存在することができる。本発明の医薬組成物は、知られている製薬方法の 1 つによって製造することができ、それは本質的に成分を薬理学上許容しうる担体及び / 又は賦形剤と混合することからなる。

10

20

30

40

50

【0076】

本発明の医薬組成物は、経口、直腸、局所、口腔（例えば舌下）及び非経口（例えば皮下、筋肉内、皮内又は静脈内）投与に適したものであるが、最も適切な投与様式は、それぞれ個々の場合において、治療する状態の性質及び重症度並びに各場合に使用する式 I の化合物の性質に左右される。また、コーティング製剤及びコーティングされた遅延放出製剤は、本発明の構成内に属する。好ましいのは、酸及び胃液耐性のある製剤である。胃液に耐性のある適切なコーティングとしては、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート及びメタクリル酸とメタクリル酸メチルとのアニオン性ポリマーが含まれる。

【0077】

経口投与に適した医薬化合物は、例えば、カプセル剤、カシェ剤、可舐錠剤又は錠剤のような個々の単位形態であることができ、これらはそれぞれ所定量の式 I の化合物を；粉末又は顆粒として；水性又は非水性液体中の溶液又は懸濁液として；又は水中油若しくは油中水型乳濁液として含む。すでに記載したようなこれらの組成物は、活性成分と担体（それは 1 つ又はそれ以上のさらなる成分からなることができる）とを接触させる工程を含むいずれかの適切な製薬方法によって製造される。一般に、組成物は、活性成分を液体及び / 又は微粉碎された固形担体と共に一様及び均一に混合し、その後、必要に応じて生成物を成形することによって製造される。従って、例えば、錠剤は、化合物の粉末又は顆粒を必要に応じて 1 つ又はそれ以上のさらなる成分と共に圧縮又は成形することによって製造することができる。圧縮錠剤は、必要に応じて、適切な装置中で結合剤、滑剤、不活性希釈剤及び / 又は 1 つの（又はそれ以上の）界面活性 / 分散剤と混合した、例えば粉末又は顆粒のような自由に流動する形態の化合物を錠剤にすることによって製造することができる。湿製錠剤は、粉末形態にある、不活性液体希釈剤で湿らせた化合物を適切な装置中で成形することによって製造することができる。

【0078】

口腔（舌下）投与に適した医薬組成物としては、香味料、通常スクロース及びアラビアゴム又はトラガントと共に式 I の化合物を含む可舐錠剤、並びに不活性基材、例えばゼラチン及びグリセロール又はスクロース及びアラビアゴム中に化合物を含むトローチが含まれる。

【0079】

非経口投与に適した医薬組成物は、対象となるレシピエントの血液と好ましくは等張性である、式 I の化合物の滅菌水性製剤を含むことが好ましい。これらの製剤は、静脈内に投与することが好ましいが、皮下、筋肉内又は皮内注射によって投与することもできる。好ましくは、これらの製剤は、化合物を水と混合し、そして生成した溶液を滅菌し、血液と等張性にするることによって製造することができる。本発明の注射可能な組成物は、一般に活性化合物 0.1 から 5 質量 % までを含む。

【0080】

直腸投与に適した医薬組成物は、単回用量の坐剤形態であることが好ましい。これは、

式 I の化合物を 1 つ又はそれ以上の慣用の固形担体、例えばカカオ脂と混合し、生成した混合物を成形することによって製造することができる。

【 0 0 8 1 】

皮膚上で局所使用するのに適した医薬組成物は、軟膏、クリーム、ローション、ペースト、スプレー、エアロゾル又はオイルの形態であることが好ましい。使用できる担体は、ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、アルコール及びこれらの物質のうちの 2 つ又はそれ以上の組み合わせである。活性成分は、一般に組成物の 0 . 1 から 1 5 質量%まで、例えば 0 . 5 から 2 %までの濃度で存在する。

【 0 0 8 2 】

また、経皮投与も可能である。経皮用途に適した医薬組成物は、患者の表皮と長期的に緊密に接触するのに適した単一の貼付剤の形態であることができる。このような貼付剤は、緩衝化され、必要に応じて接着剤中に溶解及び / 又は分散されるか又はポリマー中に分散された水溶液中の活性成分を適切に含む。適切な活性成分濃度は、約 1 % ~ 3 5 %、好ましくは約 3 % ~ 1 5 %である。特定の可能性として、活性成分が、例えば、Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986)に記載されたようなエレクトロトランスポート又はイオントフォレシスによって放出される。

10

【 0 0 8 3 】

配合剤に適したさらなる活性成分は、Rote Liste 2006, chapter 12に記載された全ての抗糖尿病薬 ; Rote Liste 2006, chapter 1に記載された全ての体重減量剤 / 食欲抑制剤 ; Rote Liste 2006, chapter 58に記載された全ての脂質低下剤である。それらは、特に効果における相乗的改善のために式 I の本発明の化合物と組み合わせることができる。活性成分の組合せは、患者に活性成分を別々に投与することによって又は複数の活性成分が医薬製剤中に存在する配合剤の形態のいずれかで投与することができる。以下に挙げる活性成分のほとんどは、USP Dictionary of USAN及びInternational Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001に記載されている。

20

【 0 0 8 4 】

抗糖尿病薬には、インスリン及びインスリン誘導体、例えばランタス^(R) (www.lantus.com参照) 若しくはHMR 1964若しくはレベミル^(R) (インスリンデテミル) 若しくはWO 2 0 0 5 0 0 5 4 7 7 に記載されたもの(Novo Nordisk)、速効性インスリン (U S 6 , 2 2 1 , 6 3 3 参照)、吸入インスリン、例えばエクスペラ^(R)、又は経口インスリン、例えばIN - 105 (Nobex) 若しくは Oral - lynTM (Generex Biotechnology)、G L P - 1 誘導体、例えばエクセナチド、リラグルチド、若しくはNovo Nordisk A/SのWO 9 8 / 0 8 8 7 1、WO 2 0 0 5 0 2 7 9 7 8、WO 2 0 0 6 0 3 7 8 1 1 若しくはWO 2 0 0 6 0 3 7 8 1 0 中、ZealandのWO 0 1 / 0 4 1 5 6 中、若しくはBeaufour - IpsenのWO 0 0 / 3 4 3 3 1 中に開示されたもの、酢酸プラムリンチド (Symlin; Amylin Pharmaceuticals)、並びに経口的に有効な血糖低下活性成分が含まれる。

30

【 0 0 8 5 】

経口的に有効な血糖低下活性成分には、好ましくは

スルホニル尿素、

ピグアニジン、

メグリチニド、

オキサジアゾリンジオン、

チアゾリジンジオン、

グルコシダーゼ阻害剤、

グリコーゲンホスホリラーゼの阻害剤、

グルカゴンアンタゴニスト、

グルコキナーゼ活性化剤、

フルクトース - 1 , 6 - ビフォスファターゼの阻害剤、

グルコース輸送体 4 (G L U T 4) のモジュレーター、

グルタミン - フルクトース - 6 - リン酸アミドトランスフェラーゼ (G F A T) の阻害剤

40

50

、
 G L P - 1 アゴニスト、カリウムチャネル開放剤、例えばNovo Nordisk A/SのW O 9 7 /
 2 6 2 6 5 及びW O 9 9 / 0 3 8 6 1 中に開示されたもの、又はW O 2 0 0 6 0 4 5 7 9
 9 (Solway) 中に開示されたもの、
 ジベプチジルベプチダーゼ I V (D P P - I V) の阻害剤、
 インスリン増感剤、
 糖新生及び/又はグリコーゲン分解の刺激に關与する肝酵素の阻害剤、
 グルコース取り込みの、グルコース輸送の及びグルコース再吸収のモジュレーター、
 1 1 - H S D 1 の阻害剤、
 チロシンホスファターゼ 1 B (P T P 1 B) の阻害剤、
 ナトリウム依存性グルコース輸送体 1 又は 2 (S G L T 1 、 S G L T 2) のモジュレーター、
 脂質代謝を変える化合物、例えば抗高脂血症活性成分及び抗脂血症活性成分、
 食物摂取を減らす化合物、
 熱産生を高める化合物、
 P P A R 及び R X R モジュレーター並びに
 ベータ細胞の A T P 感受性カリウムチャネル (A T P - dependent potassium channel) にお
 いて作用する活性成分が含まれる。

10

【 0 0 8 6 】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えばシンバスタチン、フルバスタチン、
 プラバスタチン、ロバスタチン、アトロバスタチン、セリバスタチン、ロスバスタチン
 又は L - 6 5 9 6 9 9 のような H M G C o A 還元酵素阻害剤と組み合わせて投与される
 。

20

【 0 0 8 7 】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えばエゼチミブ、チクエシド、パマ
 クエシド、F M - V P 4 (シトスタノール/カンペステロールアルコールビルホスフェート
 ; Forbes Medi - Tech、W O 2 0 0 5 0 4 2 6 9 2 、 W O 2 0 0 5 0 0 5 4 5 3) 、 M D
 - 0 7 2 7 (Microbia Inc.、W O 2 0 0 5 0 2 1 4 9 7 、 W O 2 0 0 5 0 2 1 4 9 5)
 のようなコレステロール吸収阻害剤又はW O 2 0 0 2 0 6 6 4 6 4 (Kotobuki Pharmaceu
 tical Co. Ltd.)、若しくはW O 2 0 0 5 0 4 4 2 5 6 若しくはW O 2 0 0 5 0 6 2 8 2
 4 (Merck & Co.) 若しくはW O 2 0 0 5 0 6 1 4 5 1 及びW O 2 0 0 5 0 6 1 4 5 2 (As
 traZeneca AB)、及びW O 2 0 0 6 0 1 7 2 5 7 (Phenomix) 若しくはW O 2 0 0 5 0 3
 3 1 0 0 (Lipideon Biotechnology AG) に記載された化合物と組み合わせて投与される。

30

【 0 0 8 8 】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、Vytorin TM、エゼチミブ及びシンバスタチンの合剤 (a fixed combination) と組み合わせて投与される。

【 0 0 8 9 】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、エゼチミブとフェノフィブレートとの合剤と組み合わせて投与される。

【 0 0 9 0 】

本発明のさらなる実施態様において、式 I の化合物は、フェノフィブレート及びロスバスタチンの合剤と組み合わせて投与される。

40

【 0 0 9 1 】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、ISIS 301012、アポリポ蛋白 B 遺伝子を制御することができるアンチセンスオリゴヌクレオチドと組み合わせて投与される。

【 0 0 9 2 】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えばロシグリタゾン、ピオグリタゾン、J T T - 5 0 1、G I 2 6 2 5 7 0、R - 4 8 3、C S - 0 1 1 (リボグリタゾン) のような P P A R ガンマアゴニストと組み合わせて投与される。

【 0 0 9 3 】

50

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、塩酸ピオグリタゾンと塩酸メトホルミンとの合剤、コンペタクト (Competact)TM と組み合わせて投与される。

【0094】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、塩酸ピオグリタゾンとのグリメピリドとの合剤、デュエットアクトTM (duetactTM) と組み合わせて投与される。

【0095】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、マレイン酸ロシグリタゾンと塩酸メトホルミンとの合剤、アバングダメット (Avandamet)^(R) と組み合わせて投与される。

【0096】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えば GW 9 5 7 8、GW - 5 9 0 7 3 5、K 1 1 1、LY - 6 7 4、KRP - 1 0 1、DRF - 1 0 9 4 5 のような PPAR アルファアゴニストと組み合わせて投与される。

10

【0097】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えばナベグリタザール、LY - 5 1 0 9 2 9、ONO - 5 1 2 9、E - 3 0 3 0、AVE 8 0 4 2、AVE 8 1 3 4、AVE 0 8 4 7 のような、又は PCT / US 0 0 / 1 1 8 3 3、PCT / US 0 0 / 1 1 4 9 0、DE 1 0 1 4 2 7 3 4 . 4 中、若しくは J.P. Berger et al., TRENDS in Pharmacological Sciences 28(5), 244 - 251, 2005 中に記載されたような混合型 PPAR アルファ / ガンマアゴニストと組み合わせて投与される。

【0098】

一実施態様において、式 I の化合物は、例えば GW - 5 0 1 5 1 6 のような PPAR デルタアゴニストと組み合わせて投与される。

20

【0099】

一実施態様において、式 I の化合物は、メタグリダセン又は MBX - 2 0 4 4 若しくは他の部分 PPAR ガンマアゴニスト / アンタゴニストと組み合わせて投与される。

【0100】

本発明のさらなる実施態様において、式 I の化合物は、例えば A 7 6 9 6 6 2 のような AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMPK) の活性化剤又は US 2 0 0 5 0 0 3 8 0 6 8 に記載されたそれらの化合物と組み合わせて投与される。

【0101】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えばフェノフィブレート、クロフィブレート又はベザフィブレートのようなフィブレートと組み合わせて投与される。

30

【0102】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えばインプリタピド、BMS - 2 0 1 0 3 8、R - 1 0 3 7 5 7 のような MTP 阻害剤又は WO 2 0 0 5 0 8 5 2 2 6、WO 2 0 0 5 1 2 1 0 9 1、WO 2 0 0 6 0 1 0 4 2 3 に記載されたものと組み合わせて投与される。

【0103】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えばトルセトラピブ若しくは JTT - 7 0 5 のような CETP 阻害剤又は WO 2 0 0 6 0 0 2 3 4 2、WO 2 0 0 6 0 1 0 4 2 2、WO 2 0 0 6 0 1 2 0 9 3 に記載されたものと組み合わせて投与される。

40

【0104】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えば HMR 1 7 4 1 のような胆汁酸吸収阻害剤 (US 6, 2 4 5, 7 4 4、US 6, 2 2 1, 8 9 7 又は WO 0 0 / 6 1 5 6 8 参照) 又は DE 1 0 2 0 0 5 0 3 3 0 9 9 . 1 及び DE 1 0 2 0 0 5 0 3 3 1 0 0 . 9 に記載されたものと組み合わせて投与される。

【0105】

一実施態様において、式 I の化合物は、例えばコレステラミン又はコレセベラムのようなポリマー胆汁酸吸着剤と組み合わせて投与される。

【0106】

50

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えば HMR 1 1 7 1、HMR 1 5 8 6 のような LDL 受容体インデューサー (US 6, 3 4 2, 5 1 2 参照)、又は WO 2 0 0 5 0 9 7 7 3 8 に記載されたものと組み合わせて投与される。

【0107】

一実施態様において、式 I の化合物は、オマコール^(R) (Omacor^(R)) (オメガ - 3 脂肪酸 ; エイコサペンタエン酸とドコサヘキサエン酸との高度に濃縮されたエチルエステル) と組み合わせて投与される。

【0108】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えばアバシミブ又は SMP - 7 9 7 のような ACAT 阻害剤と組み合わせて投与される。

10

【0109】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えば OPC - 1 4 1 1 7、プロブコール、トコフェロール、アスコルビン酸、 β -カロテン又はセレンニウムのような抗酸化剤と組み合わせて投与される。

【0110】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えばビタミン B 6 又はビタミン B 1 2 のようなビタミンと組み合わせて投与される。

【0111】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えばイプロリピム (NO - 1 8 8 6) のようなリポ蛋白リパーゼモジュレーターと組み合わせて投与される。

20

【0112】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えば SB - 2 0 4 9 9 0 のような ATP クエン酸リアーゼ阻害剤と組み合わせて投与される。

【0113】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えば BMS - 1 8 8 4 9 4 のような又は WO 2 0 0 5 0 7 7 9 0 7 に記載されたようなスクアレンシンターゼ阻害剤と組み合わせて投与される。

【0114】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えばゲムカベン (CI - 1 0 2 7) のようなリポ蛋白 (a) アンタゴニストと組み合わせて投与される。

30

【0115】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えばニコチン酸若しくは MK - 0 5 2 4 A と組み合わせた持続放出ナイアシンのような GPR 1 0 9 A のアゴニスト (HM 7 4 A 受容体アゴニスト) 又は WO 2 0 0 6 0 4 5 5 6 5、WO 2 0 0 6 0 4 5 5 6 4、WO 2 0 0 6 0 6 9 2 4 2 に記載されたそれらの化合物と組み合わせて投与される。

【0116】

本発明の別の実施態様において、式 I の化合物は、例えば WO 2 0 0 6 0 6 7 5 3 1、WO 2 0 0 6 0 6 7 5 3 2 に記載されたような GPR 1 1 6 のアゴニストと組み合わせて投与される。

【0117】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えばオーリスタット又はセチリスタット (ATL - 9 6 2) のようなリパーゼ阻害剤と組み合わせて投与される。

40

【0118】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、インスリンと組み合わせて投与される。

【0119】

一実施態様において、式 I の化合物は、例えばトルブタミド、グリベンクラミド、グリピジド又はグリメピリドのようなスルホニル尿素と組み合わせて投与される。

【0120】

一実施態様において、式 I の化合物は、例えば KCP - 2 6 5 (WO 2 0 0 3 0 9 7 0

50

64) のようなインスリン分泌を高める物質と組み合わせて投与される。

【0121】

一実施態様において、式 I の化合物は、例えば APD - 668 のようなグルコース依存性インスリン分泌受容体 (glucose - dependent insulinotropic receptor) (GDIR) のアゴニストと組み合わせて投与される。

【0122】

一実施態様において、式 I の化合物は、例えばメトホルミンのようなピグアニドと組み合わせて投与される。

【0123】

別の実施態様において、式 I の化合物は、例えばレバグリニド又はナテグリニドのようなメグリチニドと組み合わせて投与される。

10

【0124】

一実施態様において、式 I の化合物は、例えばトログリタゾン、シグリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾンのようなチアゾリジンジオン又は Dr. Reddy's Research Foundation の WO 97 / 41097 に開示された化合物、特に 5 - [[4 - [(3,4 - ジヒドロ - 3 - メチル - 4 - オキソ - 2 - キナゾリニルメトキシ) - フェニル]メチル] - 2,4 - チアゾリジンジオンと組み合わせて投与される。

【0125】

一実施態様において、式 I の化合物は、例えばミグリトール又はアカルボーズのような - グルコシダーゼ阻害剤と組み合わせて投与される。

20

【0126】

一実施態様において、式 I の化合物は、例えばトルブタミド、グリベンクラミド、グリピジド、グリメピリド又はレバグリニドのようなベータ細胞の ATP 感受性カリウムチャネル (ATP - dependent potassium channel) において作用する活性成分と組み合わせて投与される。

【0127】

一実施態様において、式 I の化合物は、1つより多い上記の化合物と組み合わせて、例えばスルホニル尿素及びメトホルミン、スルホニル尿素及びアカルボーズ、レバグリニド及びメトホルミン、インスリン及びスルホニル尿素、インスリン及びメトホルミン、インスリン及びトログリタゾン、インスリン及びロバスタチン、などと組み合わせて投与される。

30

【0128】

一実施態様において、式 I の化合物は、例えば PSN - 357 若しくは FR - 258900 のようなグリコーゲンホスホリラーゼの阻害剤又は WO 2003084922、WO 2004007455、WO 2005073229 - 31 若しくは WO 2005067932 に記載されたものと組み合わせて投与される。

【0129】

一実施態様において、式 I の化合物は、例えば A - 770077、NNC - 25 - 2504 のような又は WO 2004100875 若しくは WO 2005065680 に記載されたようなグルカゴン受容体アンタゴニストと組み合わせて投与される。

40

【0130】

一実施態様において、式 I の化合物は、例えば LY - 2121260 (WO 2004063179)、PSN - 105、PSN - 110、GKA - 50 のような又は例えば WO 2004072031、WO 2004072066、WO 2005080360、WO 2005044801、WO 2006016194、WO 2006058923 に記載されたようなグルコキナーゼの活性化剤と組み合わせて投与される。

【0131】

一実施態様において、式 I の化合物は、例えば FR - 225654 のような糖新生の阻害剤と組み合わせて投与される。

【0132】

50

一実施態様において、式 I の化合物は、例えば CS - 917 (MB - 06322) 若しくは MB - 07803 のようなフルクトース - 1,6 - ビフォスファターゼ (FBPase) の阻害剤又は WO2006023515 に記載されたものと組み合わせて投与される。

【0133】

一実施態様において、式 I の化合物は、例えば KST - 48 (D. - O. Lee et al.: Arz neim. - Forsch. Drug Res. 54 (12), 835 (2004)) のようなグルコース輸送体 4 (GLUT4) のモジュレーターと組み合わせて投与される。

【0134】

一実施態様において、式 I の化合物は、例えば WO2004101528 に記載されたようなグルタミン - フルクトース - 6 - リン酸アミドトランスフェラーゼ (GFAT) の阻害剤と組み合わせて投与される。

【0135】

本発明の一実施態様において、式 I の化合物は、例えばビルダグリブチン (LAF - 237)、シタグリブチン (MK - 0431)、サクサグリブチン (BMS - 477118)、GSK - 823093、PSN - 9301、SYR - 322、SYR - 619、TA - 6666、TS - 021、GRC - 8200、GW - 825964X、KRP - 104、DP - 893 のような又は WO2003074500、WO2003106456、WO200450658、WO2005058901、WO2005012312、WO2005/012308、WO2006039325、WO2006058064、PCT/EP2005/007821、PCT/EP2005/008005、PCT/EP2005/008002、PCT/EP2005/008004、PCT/EP2005/008283、DE 10 2005 012874.2 又は DE 10 2005 012873.4 に記載されたようなジペプチジルペプチダーゼ IV (DPP - IV) の阻害剤と組み合わせて投与される。

【0136】

一実施態様において、式 I の化合物は、リン酸シタグリブチンと塩酸メトホルミンとの合剤であるジャヌビア™ (Januvia™) と組み合わせて投与される。

【0137】

一実施態様において、式 I の化合物は、例えば BVT - 2733、JNJ - 25918646、INCB - 13739 のような 11 - ベータ - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 1 (11 - HSD1) の阻害剤、又は例えば WO200190090 - 94、WO200343999、WO2004112782、WO200344000、WO200344009、WO2004112779、WO2004113310、WO2004103980、WO2004112784、WO2003065983、WO2003104207、WO2003104208、WO2004106294、WO2004011410、WO2004033427、WO2004041264、WO2004037251、WO2004056744、WO2004058730、WO2004065351、WO2004089367、WO2004089380、WO2004089470 - 71、WO2004089896、WO2005016877、WO2005097759、WO2006010546、WO2006012227、WO2006012173、WO2006017542、WO2006034804、WO2006040329、WO2006051662、WO2006048750、WO2006049952、WO2006048331、WO2006050908、WO2006024627、WO2006040329、WO2006066109 に記載されたようなものと組み合わせて投与される。

【0138】

一実施態様において、式 I の化合物は、例えば WO200119830 - 31、WO200117516、WO2004506446、WO2005012295、WO2005116003、PCT/EP2005/005311、PCT/EP2005/005

10

20

30

40

50

321、PCT/EP2005/007151、PCT/EP2005/01294又はDE 10 2004 060542.4に記載されたようなチロシンホスファターゼ1B (PTP1B)の阻害剤と組み合わせて投与される。

【0139】

一実施態様において、式Iの化合物は、例えばKGA-2727、T-1095、SGL-0010、AVE 2268及びSAR 7226のような又は例えばWO2004007517、WO200452903、WO200452902、PCT/EP2005/005959、WO2005085237、JP2004359630、WO2005121161、WO2006018150、WO2006035796、WO2006062224、WO2006058597中に若しくはA. L. Handlon in Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11), 1531-1540によって記載されたようなナトリウム依存性グルコース輸送体1若しくは2 (SGLT1、SGLT2)のモジュレーターと組み合わせて投与される。

10

【0140】

一実施態様において、式Iの化合物は、GPR40のモジュレーターと組み合わせて投与される。

【0141】

一実施態様において、式Iの化合物は、例えばWO2004041274に記載されたようなGPR119bのモジュレーターと組み合わせて投与される。

【0142】

一実施態様において、式Iの化合物は、例えばWO2005061489 (PSN-632408)に記載されたようなGPR119のモジュレーターと組み合わせて投与される。

20

【0143】

一実施態様において、式Iの化合物は、例えばWO2005073199に記載されたようなホルモン感受性リパーゼ(HSL)の阻害剤と組み合わせて投与される。

【0144】

一実施態様において、式Iの化合物は、例えばWO199946262、WO200372197、WO2003072197、WO2005044814、WO2005108370、JP2006131559に記載されたもののようなアセチル-CoAカルボキシラーゼ(ACC)の阻害剤と組み合わせて投与される。

30

【0145】

一実施態様において、式Iの化合物は、例えばWO2004074288に記載されたもののようなホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ(PEPCK)の阻害剤と組み合わせて投与される。

【0146】

一実施態様において、式Iの化合物は、例えばUS2005222220、WO2005085230、PCT/EP2005/005346、WO2003078403、WO2004022544、WO2003106410、WO2005058908、US2005038023、WO2005009997、US2005026984、WO2005000836、WO2004106343、EP1460075、WO2004014910、WO2003076442、WO2005087727又はWO2004046117に記載されたようなグリコーゲンシンターゼキナーゼ3ベータ(GSK-3ベータ)の阻害剤と組み合わせて投与される。

40

【0147】

一実施態様において、式Iの化合物は、例えばルボキシスタウリンのようなプロテインキナーゼCベータ(PKCベータ)の阻害剤と組み合わせて投与される。

【0148】

一実施態様において、式Iの化合物は、例えばアボセンタン(SPP-301)のようなエンドセリンA受容体アンタゴニストと組み合わせて投与される。

50

【0149】

一実施態様において、式Iの化合物は、例えばWO2001000610、WO2001030774、WO2004022553又はWO2005097129に記載されたような「I-カップBキナーゼ」の阻害剤（IKK阻害剤）と組み合わせて投与される。

【0150】

一実施態様において、式Iの化合物は、例えばWO2005090336に記載されたもののようなグルココルチコイド受容体のモジュレーターと組み合わせて投与される。

【0151】

さらなる実施態様において、式Iの化合物は、CARTモジュレーター（“Cocaine - amphetamine - regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice” Asakawa, A. et al.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554 - 558参照）；

10

例えばナフタレン - 1 - スルホン酸 { 4 - [(4 - アミノキナゾリン - 2 - イルアミノ) メチル] シクロヘキシルメチル } アミド塩酸塩 (CGP 71683A) のようなNPYアンタゴニスト；

L - 152804、S - 2367のような又は例えばWO2006001318に記載されたようなNPY - 5受容体アンタゴニスト；

例えばCJC - 1682 (Cys34を経てヒト血清アルブミンと共役したPYY3 - 36)、CJC - 1643 (血清アルブミンにインビボ共役したPYY3 - 36の誘導体) のようなペプチドPYY3 - 36 (PYY3 - 36) 若しくは類似化合物、又はWO2005080424に記載されたもの；

20

CB1R (カンナビノイド受容体1) アンタゴニスト (例えばリモナバント、SR147778、又は

例えばEP0656354、WO00/15609、WO02/076949、WO2005080345、WO2005080328、WO2005080343、WO2005075450、WO2005080357、WO200170700、WO2003026647 - 48、WO200302776、WO2003040107、WO2003007887、WO2003027069、US6,509,367、WO200132663、WO2003086288、WO2003087037、WO2004048317、WO2004058145、WO2003084930、WO2003084943、WO2004058744、WO2004013120、WO2004029204、WO2004035566、WO2004058249、WO2004058255、WO2004058727、WO2004069838、US20040214837、US20040214855、US20040214856、WO2004096209、WO2004096763、WO2004096794、WO2005000809、WO2004099157、US20040266845、WO2004110453、WO2004108728、WO2004000817、WO2005000820、US20050009870、WO200500974、WO2004111033 - 34、WO200411038 - 39、WO2005016286、WO2005007111、WO2005007628、US20050054679、WO2005027837、WO2005028456、WO2005063761 - 62、WO2005061509、WO2005077897、WO2006047516、WO2006060461、WO2006067428、WO2006067443に記載されたもの）；

30

40

【0152】

MC4アゴニスト (例えば1 - アミノ - 1,2,3,4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボン酸 [2 - (3a - ベンジル - 2 - メチル - 3 - オキソ - 2,3,3a,4,6,7 - ヘキサヒドロピラゾロ [4,3 - c] ピリジン - 5 - イル) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - オキソエチル] アミド ; (WO01/91752)) 又はLB53280、LB53279、LB53278若しくはTHIQ、MB243、RY764、CHIR - 785、PT - 141又はWO2005060985、WO2005009950、WO2004

50

087159、WO2004078717、WO2004078716、WO2004024720、US20050124652、WO2005051391、WO2004112793、WOUS20050222014、US20050176728、US20050164914、US20050124636、US20050130988、US20040167201、WO2004005324、WO2004037797、WO2005042516、WO2005040109、WO2005030797、US20040224901、WO200501921、WO200509184、WO2005000339、EP1460069、WO2005047253、WO2005047251、EP1538159、WO2004072076、WO2004072077若しくはWO2006021655-57に記載されたもの；

10

オレキシン受容体アンタゴニスト（例えば1-(2-メチルベンゾオキサゾール-6-イル)-3-[1,5]ナフチリジン-4-イル尿素塩酸塩(SB-334867-A)又は例えばWO200196302、WO200185693、WO2004085403、WO2005075458若しくはWO2006067224に記載されたもの)；

ヒスタミンH₃受容体アゴニスト（例えば3-シクロヘキシル-1-(4,4-ジメチル1,4,6,7-テトラヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-5-イル)プロパン-1-オンシュウ酸塩(WO00/63208)又はWO200064884、WO2005082893に記載されたもの)；

CRFアンタゴニスト（例えば[2-メチル-9-(2,4,6-トリメチルフェニル)-9H-1,3,9-トリアザフルオレン-4-イル]ジプロピルアミン(WO00/66585)）；

20

CRFBPアンタゴニスト（例えばウロコルチン）；
ウロコルチンアゴニスト；

ベータ-3アドレナリン受容体のアゴニスト、例えば1-(4-クロロ-3-メタンスルホニルメチルフェニル)-2-[2-(2,3-ジメチル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミノ]エタノール塩酸塩(WO01/83451)又はソラベグロン(Solabegron)(GW-427353)又はN-5984(KRP-204)、又はJP2006111553に記載されたもの；

【0153】

MSH(メラニン細胞刺激ホルモン)アゴニスト；

30

MCH(メラニン凝集ホルモン)受容体アンタゴニスト（例えばNBI-845、A-761、A-665798、A-798、ATC-0175、T-226296、T-71、GW-803430のような又はWO2003/15769、WO2005085200、WO2005019240、WO2004011438、WO2004012648、WO2003015769、WO2004072025、WO2005070898、WO2005070925、WO2004039780、WO2003033476、WO2002006245、WO2002089729、WO2002002744、WO2003004027、FR2868780、WO2006010446、WO2006038680、WO2006044293、WO2006044174に記載されたような化合物）；

40

CKK-Aアゴニスト（例えば{2-[4-(4-クロロ-2,5-ジメトキシフェニル)-5-(2-シクロヘキシルエチル)チアゾール-2-イルカルバモイル]-5,7-ジメチルインドール-1-イル}酢酸トリフルオロ酢酸塩(WO99/15525)、SR-146131(WO0244150)若しくはSSR-125180のような又はWO2005116034に記載されたもの；

セロトニン再取込阻害剤（例えばデクスフェンフルアミン）；

混合型セロトニン作動性及びノルアドレナリン作動性化合物（例えばWO00/71549）；

セロトニン受容体アゴニスト、例えば1-(3-エチルベンゾフラン-7-イル)ピペラジンシュウ酸塩(WO01/09111)；

50

5 - HT2C 受容体アゴニスト（例えば塩酸ロルカセリン（lorcaserin hydrochloride）（APD - 356）若しくはBVT - 933又はWO200077010、WO20077001 - 02、WO2005019180、WO2003064423、WO200242304若しくはWO2005082859に記載されたもの）；

例えばWO2005058858に記載されたような5 - HT6 受容体アンタゴニスト；
ボンベシン受容体アゴニスト（BRS - 3アゴニスト）；

ガラニン受容体アンタゴニスト；

【0154】

成長ホルモン（例えばヒト成長ホルモン又はAOD - 9604）；

成長ホルモン放出化合物（第三級ブチル6 - ベンジルオキシ1 - （2 - ジイソプロピル - アミノエチルカルバモイル） - 3,4 - ジヒドロ - 1H - イソキノリン - 2 - カルボキシレート（WO01/85695））；

例えばA - 778193のような成長ホルモン分泌促進物質受容体アンタゴニスト（グレリンアンタゴニスト）又はWO2005030734に記載されたもの；

TRHアゴニスト（例えば、EP 0 462 884参照）；

脱共役タンパク質2又は3のモジュレーター；

レプチンアゴニスト（例えばLee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya - Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873 - 881参照）；

DAアゴニスト（プロモクリプチン又はドブレキシン）；

リパーゼ/アミラーゼ阻害剤（例えばWO00/40569）；

例えばBAY - 74 - 4113のような又は例えばUS2004/0224997、WO2004094618、WO200058491、WO2005044250、WO2005072740、JP2005206492、WO2005013907、WO2006004200、WO2006019020、WO2006064189に記載されたようなジアシルグリセロールO - アシルトランスフェラーゼ（DGATs）の阻害剤；

例えばC75のような脂肪酸シターゼ（FAS）の阻害剤又はWO2004005277に記載されたもの；

オキシントモジュリン；

オレオイル - エストロン

又は例えばKB - 2115のような甲状腺ホルモン受容体アゴニスト又はWO20058279、WO200172692、WO200194293、WO2003084915、WO2004018421若しくはWO2005092316に記載されたものと組み合わせて投与される。

【0155】

一実施態様において、さらなる活性成分は、バレニクリン酒石酸塩、アルファ4 - ベータ2ニコチン性アセチルコリン受容体の部分アゴニストである。

【0156】

一実施態様において、さらなる活性成分は、トロデュスケミン（trodusquemine）である。

【0157】

一実施態様において、さらなる活性成分は、ヒトサーチュイン酵素ファミリーのメンバー、SIRT1酵素のモジュレーターである。

【0158】

本発明の一実施態様において、さらなる活性成分は、レプチンである；例えば“Perspectives in the therapeutic use of leptin”, Salvador, Javier; Gomez - Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2(10), 1615 - 1622参照。

【0159】

一実施態様において、さらなる活性成分は、デキストロアンフェタミン又はアンフェタ

10

20

30

40

50

ミンである。

【0160】

一実施態様において、さらなる活性成分は、フェンフルラミン又はデクスフェンフルラミンである。

【0161】

別の実施態様において、さらなる活性成分は、シブトラミンである。

【0162】

一実施態様において、さらなる活性成分は、マジンドール又はフェンテルミンである。

【0163】

一実施態様において、さらなる活性成分は、例えばUS 6,992,067又はUS 7,205,290に記載されたようなジフェニルアゼチジノン誘導体である。

【0164】

一実施態様において、式Iの化合物は、増量剤、好ましくは不溶性増量剤（例えば、カロブ/カロマックス^(R)（Carob/Caromax^(R)）（Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep - Oct), 18(5), 230 - 6）参照。カロマックスは、Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Mainからのカロブを含む生成物である）と組み合わせて投与される。カロマックス^(R)との組み合わせは、1つの製剤において又は式Iの化合物及びカロマックス^(R)を別々に投与することによって可能である。また、これに関して、カロマックス^(R)は、例えばベーカリー製品又はミューズリー

10

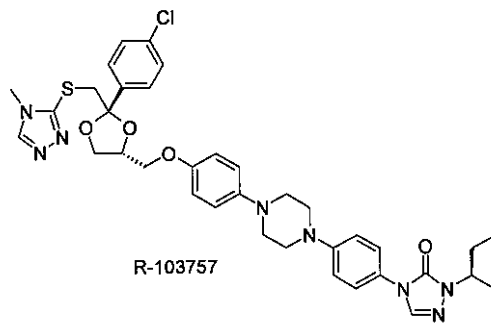
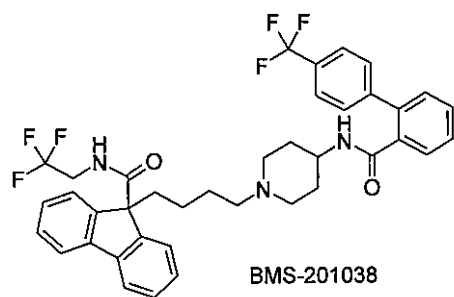
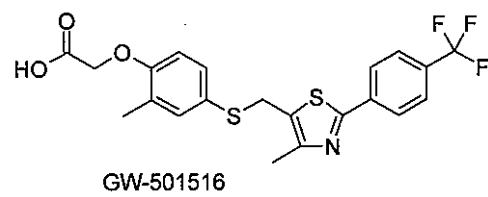
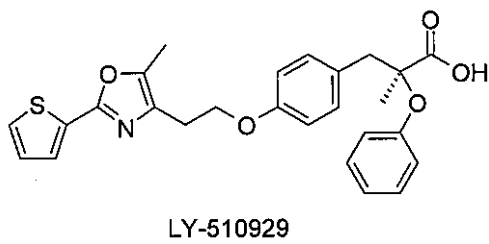
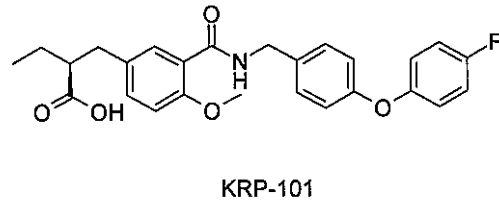
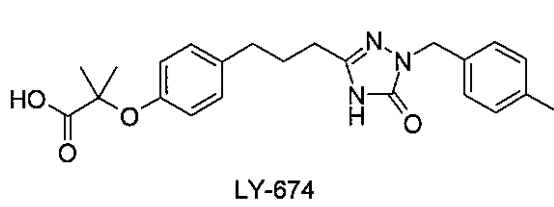
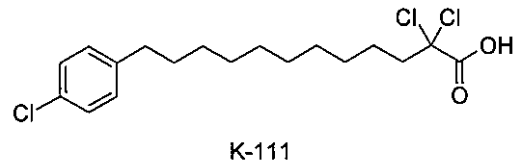
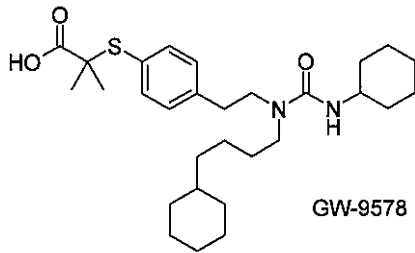
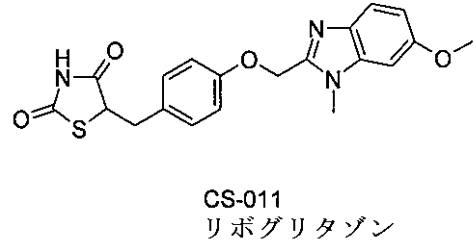
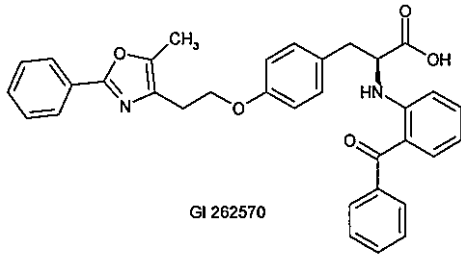
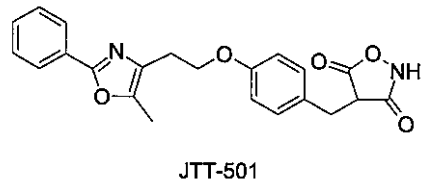
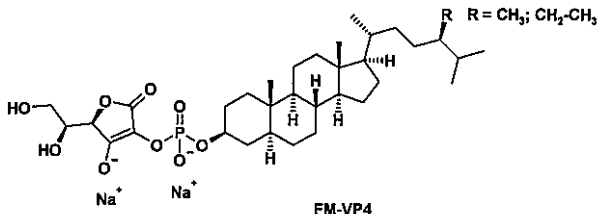
20

【0165】

本発明の化合物と1つ又はそれ以上の上記化合物及び場合により1つ又はそれ以上のさらなる薬理活性物質とのすべての適切な組み合わせは、本発明によって付与される保護内に帰属するものとみなされることが理解される。

【0166】

【化2】



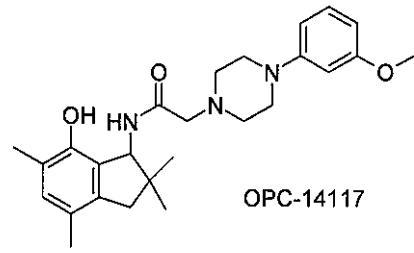
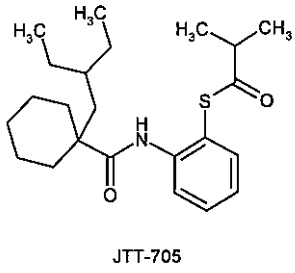
10

20

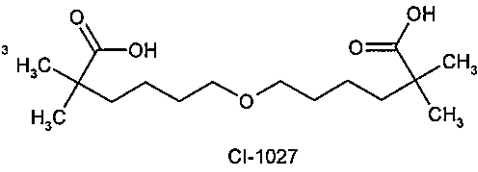
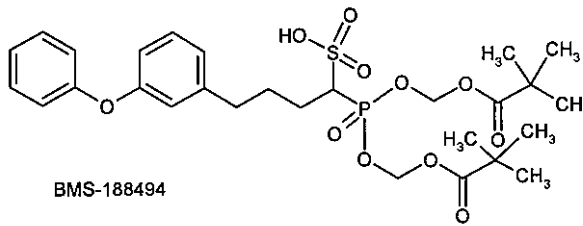
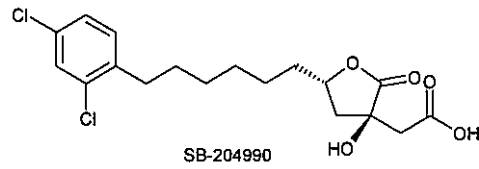
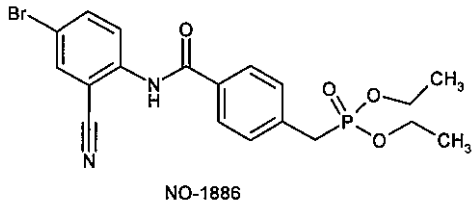
30

40

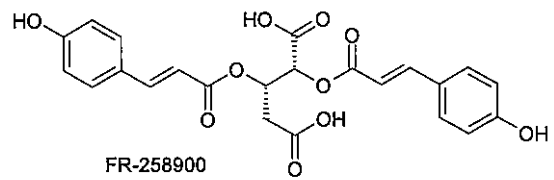
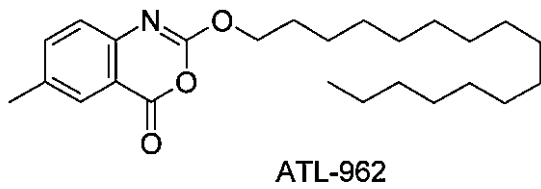
【化 3】



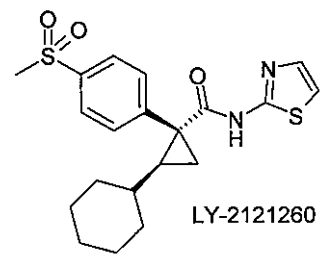
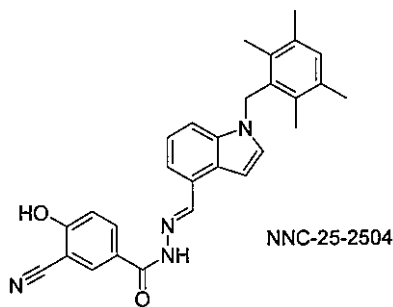
10



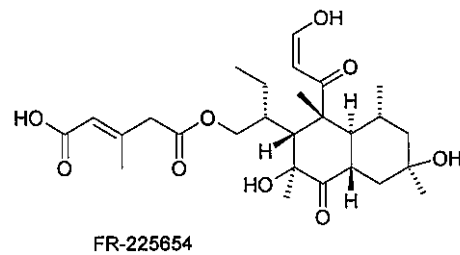
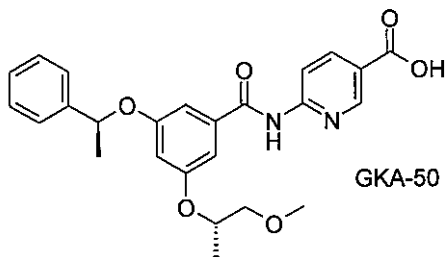
20



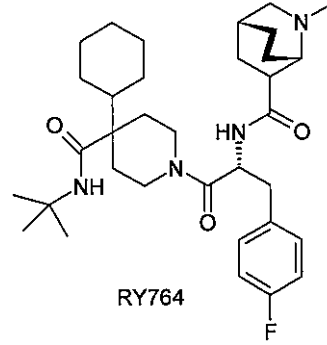
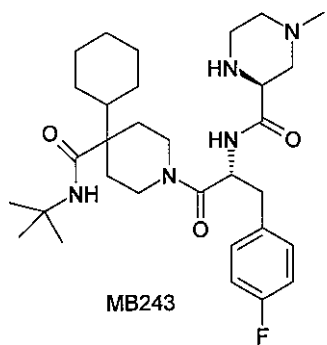
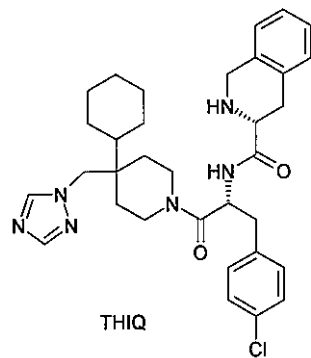
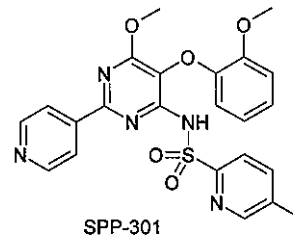
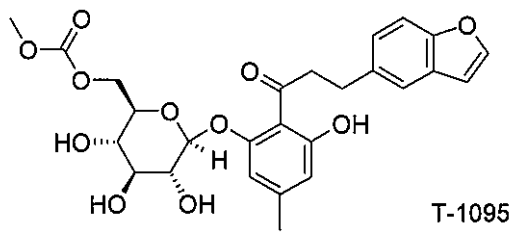
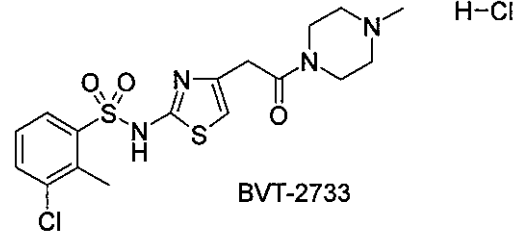
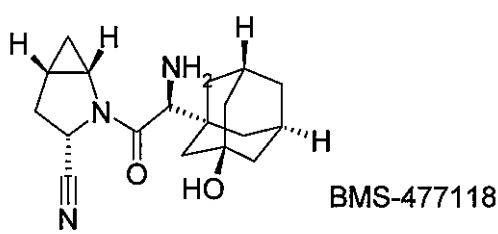
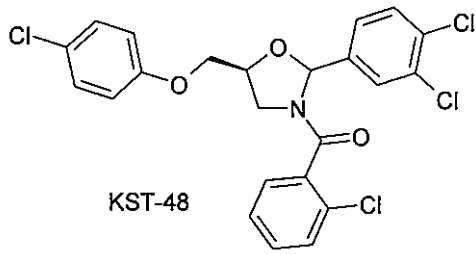
30



40



【化 4】



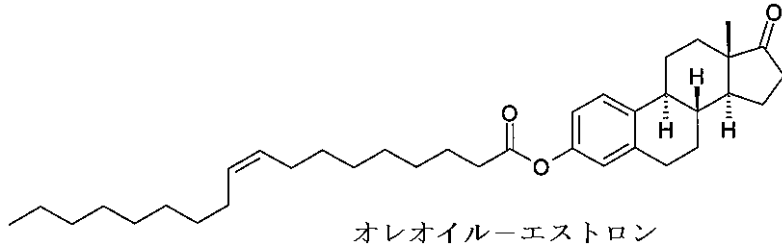
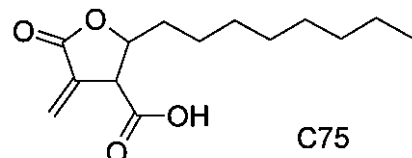
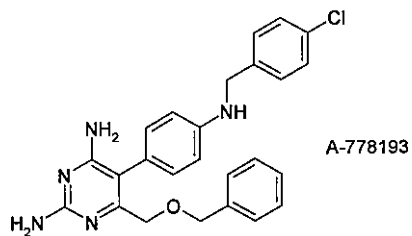
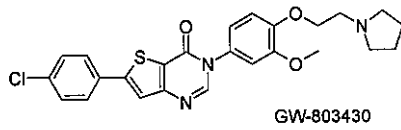
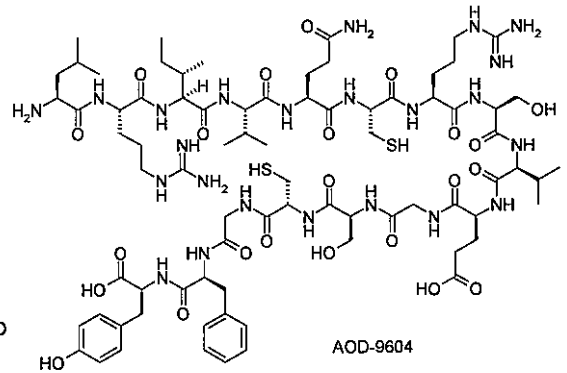
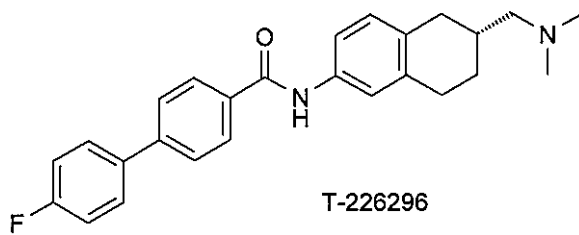
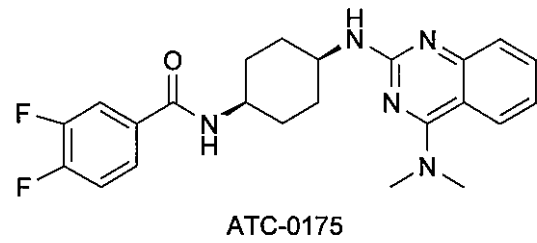
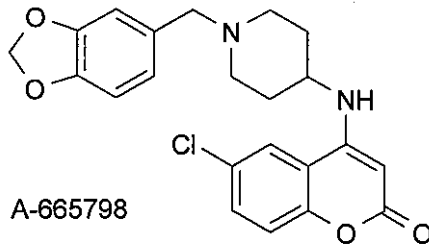
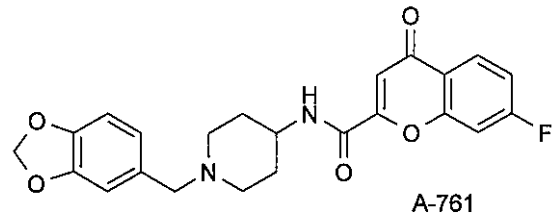
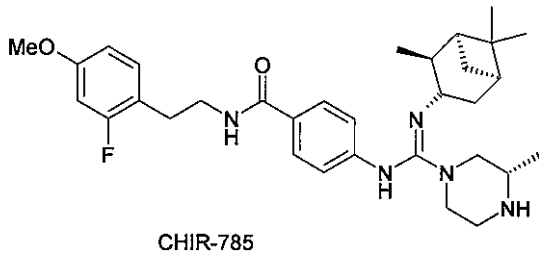
10

20

30

40

【化5】



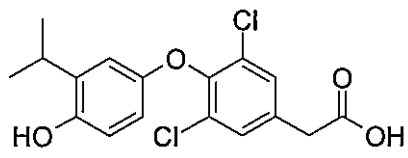
10

20

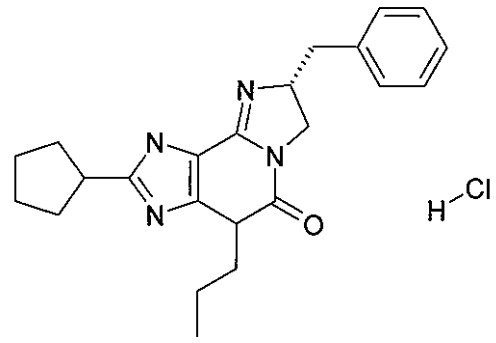
30

40

【化6】

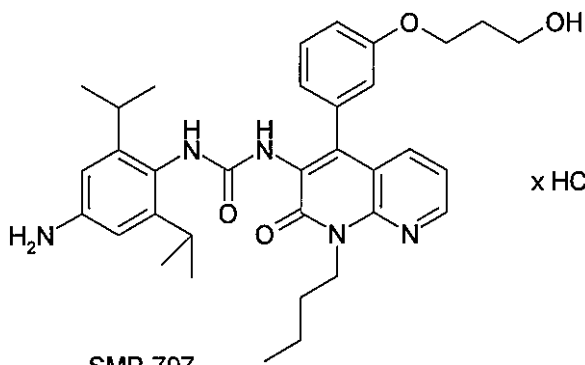


KB-2115

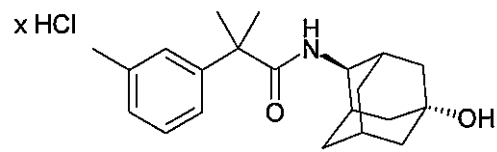


KCP-265

10

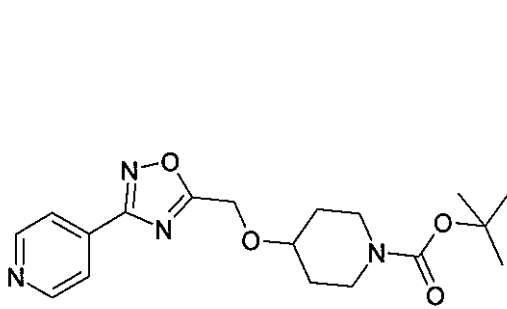


SMP-797

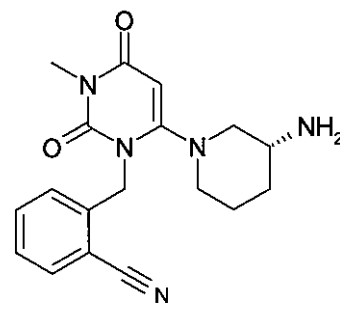


JNJ-25918646

20

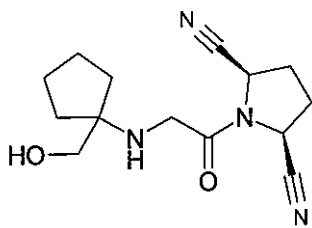


PSN-632408

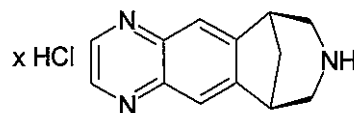


SYR-322

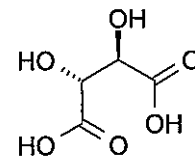
30



DP-893



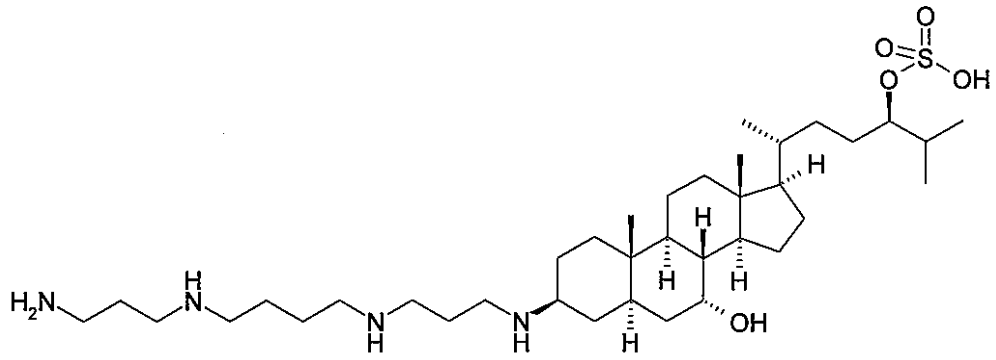
バレニクリン酒石酸塩



40

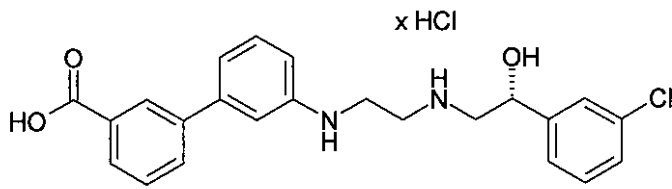
【0170】

【化7】



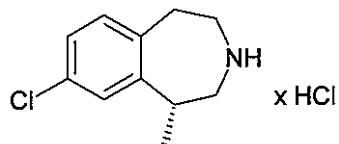
10

トロデュスケミン

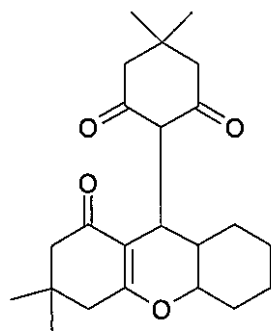


ザラベグロン

20

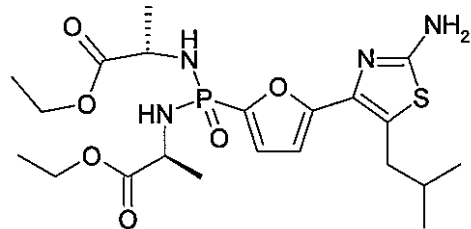


ロルカセリン塩酸塩

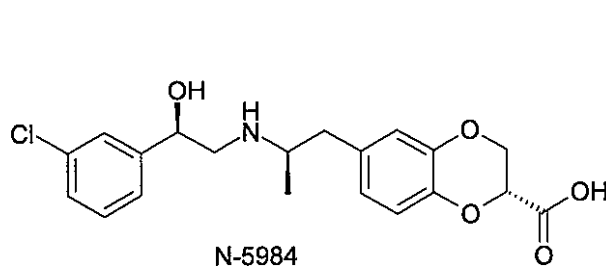


L-152804

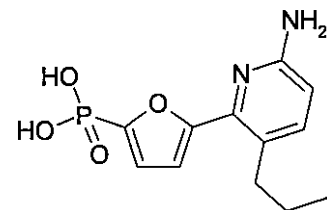
30



MB-06322



N-5984

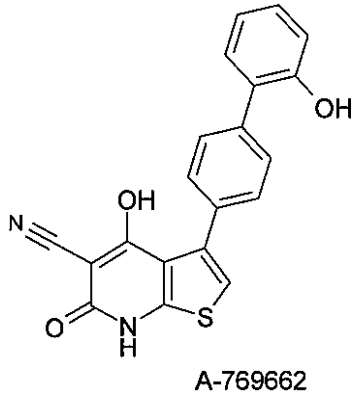


MB-07803

40

【0171】

【化 8】



10

【 0 1 7 2 】

実施例を以下に記載して本発明を説明するが、本発明を制限するものではない。

【 0 1 7 3 】

【表 1】

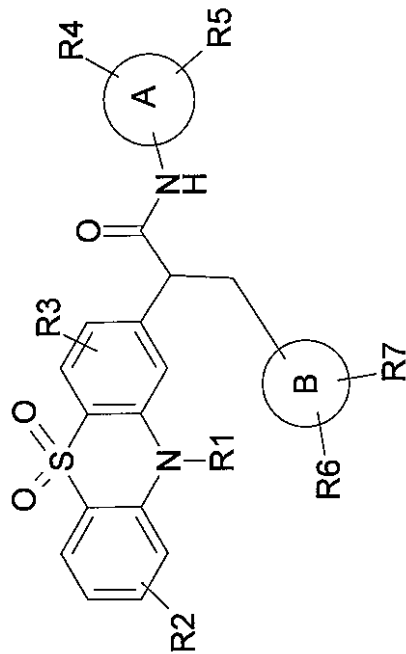


表 1 :

実施例	R1	R2	R3	A	R4	R5	B	R6	R7
1	CH ₃	H	H		H	H		H	H

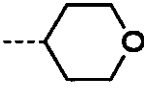
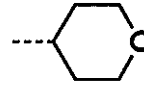
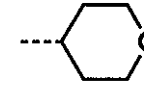
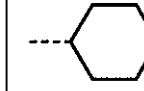
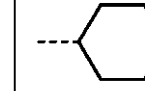
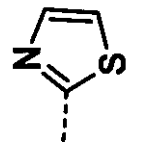
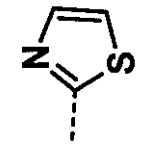
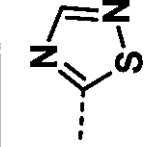
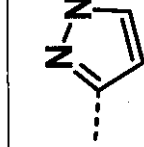
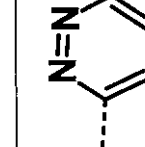
10

20

30

40

【表 2】

	H	H	H	H	H					
	H	H	H	H	H					
										
	H	H	H	H	H					
	5-CH ₃	5-Cl	3-CH ₃	1-CH ₃	6-CH ₃					
										
	H	H	H	H	H					
	H	H	H	H	H					
表 1 (続き)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃					
2		3	4	5	6					

10

20

30

40

【表 3】

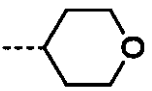
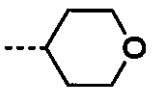
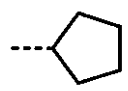
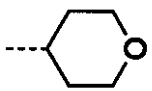
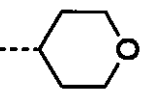
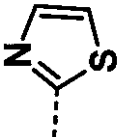
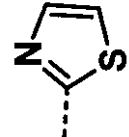
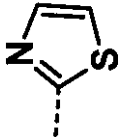
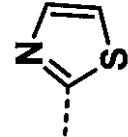
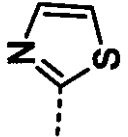
	H	H	H	H	H
	H	H	H	H	H
					
	H	H	H	H	H
	4-CO ₂ Et	4-CH ₂ -CO ₂ Et	H	4-CH ₂ -CO ₂ H	4-CO ₂ H
					
	H	H	H	H	H
	H	H	H	H	H
	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
7					
8					
9					
10					
11					

表 1 (続き)

10

20

30

40

【表 4】

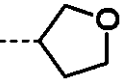
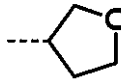
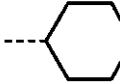
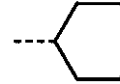
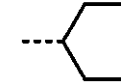
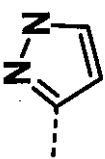
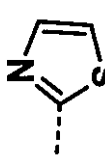
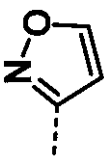
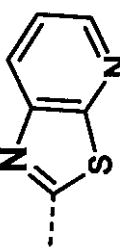
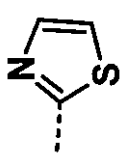
	H	H	H	H	H
	H	H	H	H	H
					
	H	H	H	H	H
	1-CH ₃	H	H	5-OCH ₃	4-CH ₃
					
	H	H	H	H	H
	H	H	H	H	H
	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
12					
13					
14					
15					
16					

表 1 (続き)

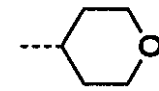
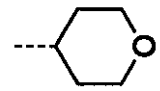
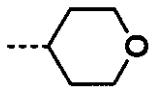
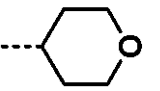
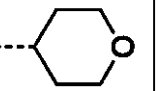
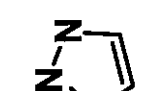
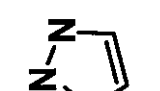
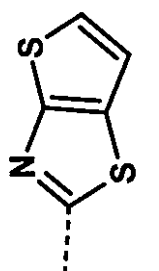


10

20

30

40

【表 5】

表 1 (続き)	17	CH ₃	H	H	1-CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃		H	H	H
	18	CH ₃	H	H	1-CH ₂ CO ₂ H		H	H	H
	19	CH ₃	H	H	6-CO ₂ CH ₃		H	H	H
	20	CH ₃	H	H	1-CH ₂ Ph		H	H	H
	21	CH ₃	H	H	4-'=O'		H	H	H
				H					
				H					
				H					
				H					
			H						

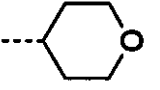
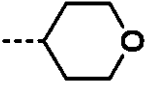
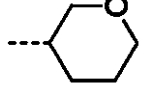
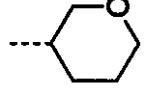
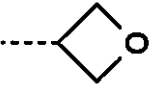
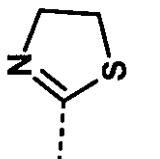
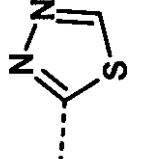
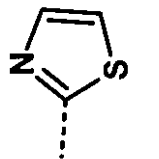
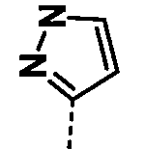
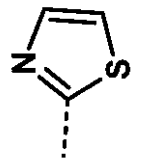
10

20

30

40

【表 6】

	H	H	H	H	H
	H	H	H	H	3-CH ₃
					
	H	H	H	H	H
	H	H	H	1-CH ₃	H
					
	H	H	H	H	H
	H	H	H	H	H
	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
表 1 (続き)	22	23	24	25	26

10

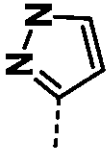
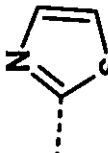
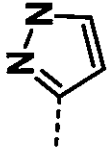
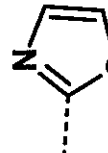
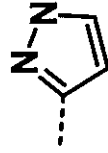
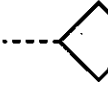
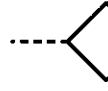
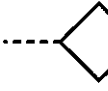
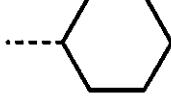
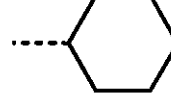
20

30

40

【表 7】

表 1 (続き)

27	CH ₃	H	H	1-CH ₃	H		3-CH ₃	H
28	CH ₃	H	H	H	H		3-CH ₃ CH ₂	H
29	CH ₃	H	H	1-CH ₃	H		3-CH ₃ CH ₂	H
30	CH ₃	H	H	H	H		4-CH ₃	H
31	CH ₃	H	H	1-CH ₃	H		4-CH ₃	H
								
								
								
								
								

10

20

30

40

【表 8】

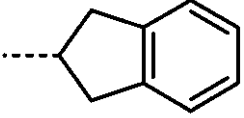
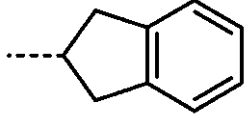
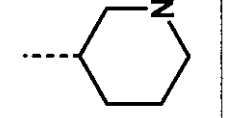
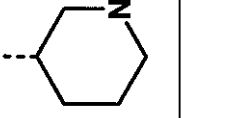
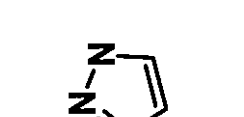
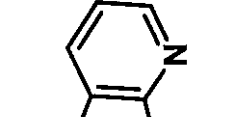


	H	H	H	H
	H	H	1-CH ₃	1-CH ₃
				
	H	H	H	H
	1-CH ₃	5-OCH ₃	H	1-CH ₃
				
	H	H	H	H
	H	H	H	H
	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
32		33	34	35

表 1 (続き)

10

20

30

40

【表 9】

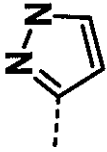
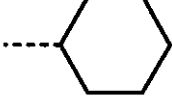
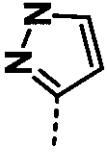
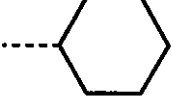
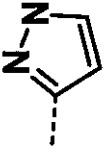
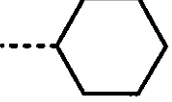
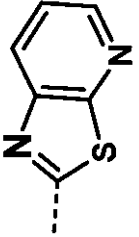
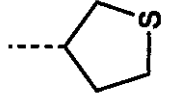
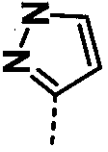
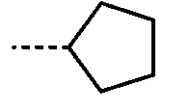
36	CH ₃	H	H		1-CH ₃	H		4'-O'	H
37	CH ₃	H	H		1-CH ₃	H		4'-OH'	H
38	CH ₃	H	H		1-CH ₃	H		4'-NOH'	H
39	CH ₃	H	H		5-OCH ₃	H		1'-O'	1'-O'
40	CH ₃	H	H		1-CH ₃	H		3'-O'	H

表 1 (続き)

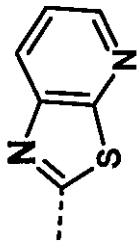
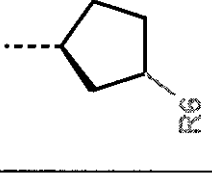
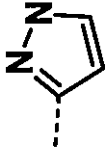
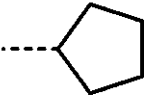
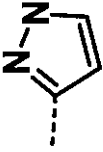
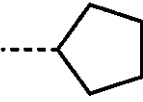
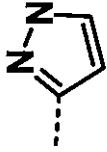
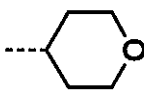
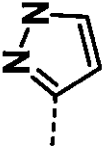
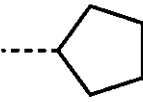
10

20

30

40

【表 10】

表 1 (続き)	41	CH ₃	H	H		5-OCH ₃	H		3'-=O'	H
	42	CH ₃	3-CO ₂ CH ₂ CH ₃	H		1-CH ₃	H		3'-=O'	H
	43	CH ₃	3-CO ₂ H	H		1-CH ₃	H		3'-=O'	H
	44	H	H	H		1-CH ₃	H		H	H
	45	H	H	H		1-CH ₃	H		3'-=O'	H

10

20

30

40

【表 1 1】

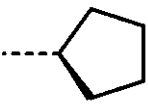
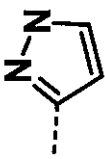
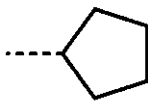
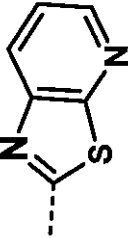
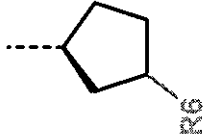
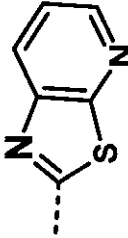
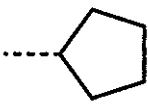
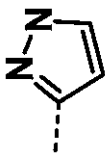
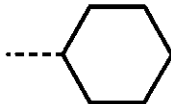
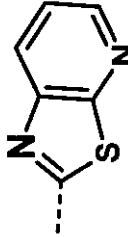
	H	3'-O'		3'-O'	H	1-CH ₃		H	H	H	46
	H	3'-O'		3'-O'	H	5-OCH ₃		H	H	H	47
	H	3'-O'		3'-O'	H	5-OCH ₃		H	H	H	48
	H	3'-O'		3'-O'	H	1-CH ₂ Ph		H	H	H	49
	4-F	4-F		4-F	H	5-OCH ₃		H	H	H	50

表 1 (続き)

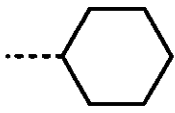
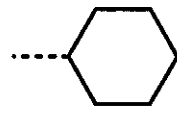
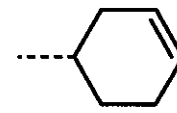
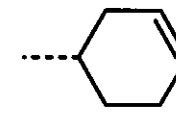
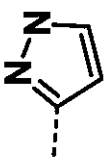
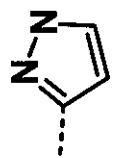
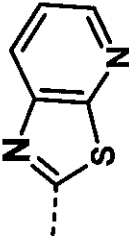
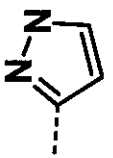
10

20

30

40

【表 1 2】

	4-F	4-F	H	H
	4-F	4-F	4-F	4-F
				
	H	H	H	H
	1-CH ₂ Ph	1-CH ₃	5-OCH ₃	1-CH ₃
				
	H	H	H	H
	H	H	H	H
	H	H	H	H
表 1 (続き)	51	52	53	54

10

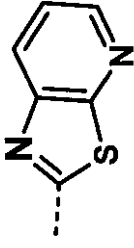
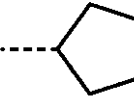
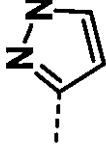
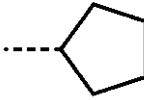
20

30

40

【表 1 3】

表 1 (続き)

55	H	H	H	5-OCH ₃	H		5-OCH ₃	H		3-F	3-F
56	H	H	H	1-CH ₃	H		1-CH ₃	H		3-F	3-F

基A及びB中の破線は、環への結合の付く位置を示す。

10

20

30

40

【 0 1 8 6 】

化合物の活性は、以下のように試験した：

グルコキナーゼ活性化剤の酵素試験

ヒトグルコキナーゼ

ヒトグルコキナーゼを、E. coli BI21中でグルタチオンS - トランスフェラ - ゼ (G S T) により融合タンパク質として発現し、そしてアフィニティークロマトグラフィによって

50

精製した。第 X a 因子による分解によって G S H を切断し、S e r - 6 で始まるグルコキナーゼポリペプチドを得た。後者をクロマトグラフィにより精製した。典型的なグルコキナーゼ調製物は、室温で 3 0 U / m g タンパク質の比活性を有する。

【 0 1 8 7 】

酵素試験

グルコキナーゼの活性及びこの活性における化合物の効果を 2 5 で光学的共役試験 (coupled optical test) によって測定した。試験体積は 1 0 0 μ l であった。試験組成物は : 2 5 m M H E P E S / N a O H (Merck; #110110) p H 7、2 5 m M K C l (Merck; #04933)、2 m M M g C l₂ (Merck; #05833)、1 m M ジチオスレイトール (Merck; #112013)、1 m M N A D (Sigma; #N1511)、5 m M グルコ - ス (Merck; #108337)、1 m M A T P (Sigma; #A2383)、0 . 1 % (w / v) ウシ血清アルブミン (Merck; #112018)、0 . 0 0 2 U のグルコキナーゼ調製物及び 3 . 2 U のグルコ - ス 6 リン酸デヒドロゲナーゼ (Sigma; #G8529) であった。混合物は、さらに試験化合物を含有していた。各場合、試験化合物を 1 0 m M D M S O 中に溶解し、そして 0 μ M、0 . 1 μ M、0 . 3 μ M、1 μ M、3 μ M、1 0 μ M、3 0 μ M 及び 1 0 0 μ M の最終濃度で試験した。試験における D M S O の最終濃度は、1 % (v / v) であった。A T P の添加により反応を開始した。A T P の添加直後と、次いで 2 5 分後に、マルチウェルプレート光度計 (Labsystems, Multiskan Ascent から) を用いて 3 4 0 n m での混合物の吸収を測定した。この期間中の吸収の変化を算出した。

10

【 0 1 8 8 】

20

評価 :

吸光度における変化の粗データをマイクロソフトエクセルファイルに転送した。0 μ M 試験化合物の値を 1 0 0 % とした。プログラム XL.Fit を用いて製造者 (IDBS) の説明書に従って用量 / 活性曲線を算出した。5 0 % 酵素活性を高める試験化合物の濃度を E C 150 として定義した。最大賦活率 (maximum fold stimulation) は、試験物質のない吸収の変化に対する試験化合物の濃度範囲における吸光度の最も高い変化の比率に相当する。

【 0 1 8 9 】

【表 1 4】

表 2 : 生物活性

実施例番号	EC ₁₅₀ [μM]	誘導率 (Fold induction)
1	4.2	2.0
5	2.1	4.4
6	15.5	2.1
9	2.2	2.8
15	0.9	5.0
36	0.5	4.0
41	0.7	3.9
42	1.2	3.6
46	0.6	5.0
54	1.0	4.5

10

20

【0190】

表中の測定されたデータから本発明の化合物がグルコキナーゼを活性化することは、明白である。従って、これらの化合物は、血糖値の低下及び糖尿病の治療に特に適している。

30

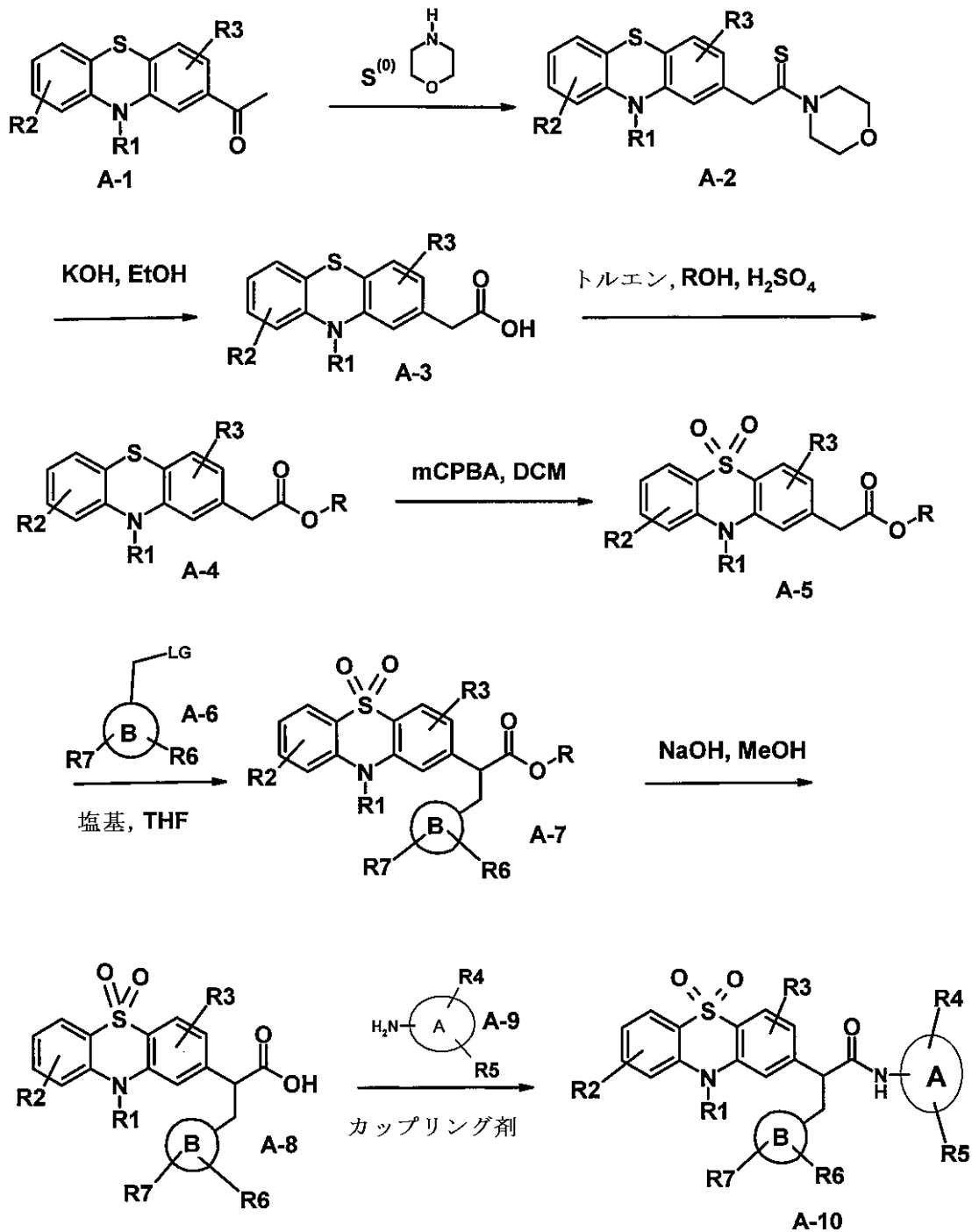
【0191】

方法

本発明の式 I の化合物は、以下の反応スキームに従って製造することができる：

方法 A :

【化 9】



10

20

30

40

50

【0192】

一般式 A - 1 の 1 - (フェノチアジン - 2 - イル) エタノン (式中、R 1、R 2 及び R 3 は、上記の意味を有する) を、高められた温度 (120 ~ 180) で硫黄及びモルホリンと反応させて一般式 A - 2 のモルホリン - 4 - イルエタンチオンを得る。これを、極性溶媒、例えば水及びエタノール中で塩基、例えば水酸化カリウムにより加水分解して一般式 A - 3 のカルボン酸を得る。カルボン酸をアルコール、例えばエタノール中、酸触媒、例えば硫酸の存在下、脱水条件下、例えば、溶媒、例えばトルエン中、水分離器上で沸騰させることによって共沸的にカルボン酸を加熱することによって一般式 A - 4 のエステルに変換する。一般式 A - 4 の化合物を不活性溶媒、例えばジクロロメタン中で酸化剤、例えばメタクロロ過安息香酸と反応させて一般式 A - 5 のフェノチアジンを得る。一般式 A - 5 の化合物を極性非プロトン溶媒、例えばテトラヒドロフラン中で塩基、例えばカリ

ウムヘキサメチルジシラジドにより脱プロトン化し、そして一般式 A - 6 の化合物でアルキル化し、ここで、B、R 6 及び R 7 は、記載された意味を有し、そして L G は、脱離基、例えばヨージド、ブロミド、メシレート又はトシレートである。生成した一般式 A - 7 の化合物を極性プロトン性溶媒混合物、例えばメタノール/水中で塩基、例えば水酸化ナトリウム水溶液により加水分解して一般式 A - 8 のカルボン酸を得る。極性非プロトン溶媒、例えば N, N - ジメチルホルムアミド中、塩基、例えばジイソプロピルエチルアミンの存在下、カップリング剤、例えば O - [シアノ (エトキシカルボニル) メチレンアミノ] - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (T O T U) 又は [ジメチルアミノ - ([1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イルオキシ) メチレン] ジメチルアンモニウムヘキサフルオロホスフェート (H A T U) / [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - オール (H O A T) の作用下で一般式 A - 8 のカルボン酸を一般式 A - 9 (式中、A、R 4 及び R 5 は、上記の意味を有する) のアミンと反応させて一般式 A - 10 のアミドを得る。一般式 A - 10 のラセミ化合物は、キラル相上でクロマトグラフィによって鏡像異性体に分離することができる。

10

【 0 1 9 3 】

実施例 1 ~ 56 は、方法 A に従って製造した。

使用した略語を示す：

【表 15】

Ac	アセチル	
Bn	ベンジル	
iBu	イソブチル	
tBu	t e r t -ブチル	10
BuLi	n -ブチルリチウム	
TLC	薄層クロマトグラフィ	
DCI	直接化学イオン化 (MSにおける)	
DCM	ジクロロメタン	
DMAP	4-N,N-ジメチルアミノピリジン	20
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
Dppp	1,3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン	
EA	酢酸エチル	
Ent	鏡像異性体 / 鏡像異性的に純粋	30
EI	電子衝撃イオン化 (MSにおける)	
Eq	当量	
ESI	電子スプレーイオン化 (MSにおける)	
Et	エチル	40
GC	ガスクロマトグラフィ	

【 0 1 9 4 】

【表 16】

HATU	[ジメチルアミノ- ([1,2,3] トリアゾロ [4,5-b] ピリジン-3-イルオキシ) メチレン] ジメチルアンモニウムヘキサフルオロホスフェート	
HOAT	[1,2,3] トリアゾロ [4,5-b] ピリジン-3-オール	
HPLC	高压高速液体クロマトグラフィ	10
LiHMDS	リチウムヘキサメチルジシラジド	
LC-MS	液体クロマトグラフィ接続した質量分析	
M	メタ	
M	モル濃度	20
mCPBA	メタ-クロロ過安息香酸	
Me	メチル	
MeCN	アセトニトリル	
MS	質量分析	
NMR	核磁気共鳴スペクトル測定法	30
O	オルト	
P	パラ	
Pd/C	炭素上のパラジウム	
Ph	フェニル	
iPr	イソプロピル	40

【 0 1 9 5 】

【表 17】

nPr	n-プロピル
rac	ラセミ体/ラセミ混合物
Rf	保持時間 (TLCにおける)
PP	逆相
Tert	第三級

10

THF	テトラヒドロフラン
TOTU	O- [シアノ (エトキシカルボニル) メチレンアミノ] - 1,1,3,3- テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート

20

【0196】

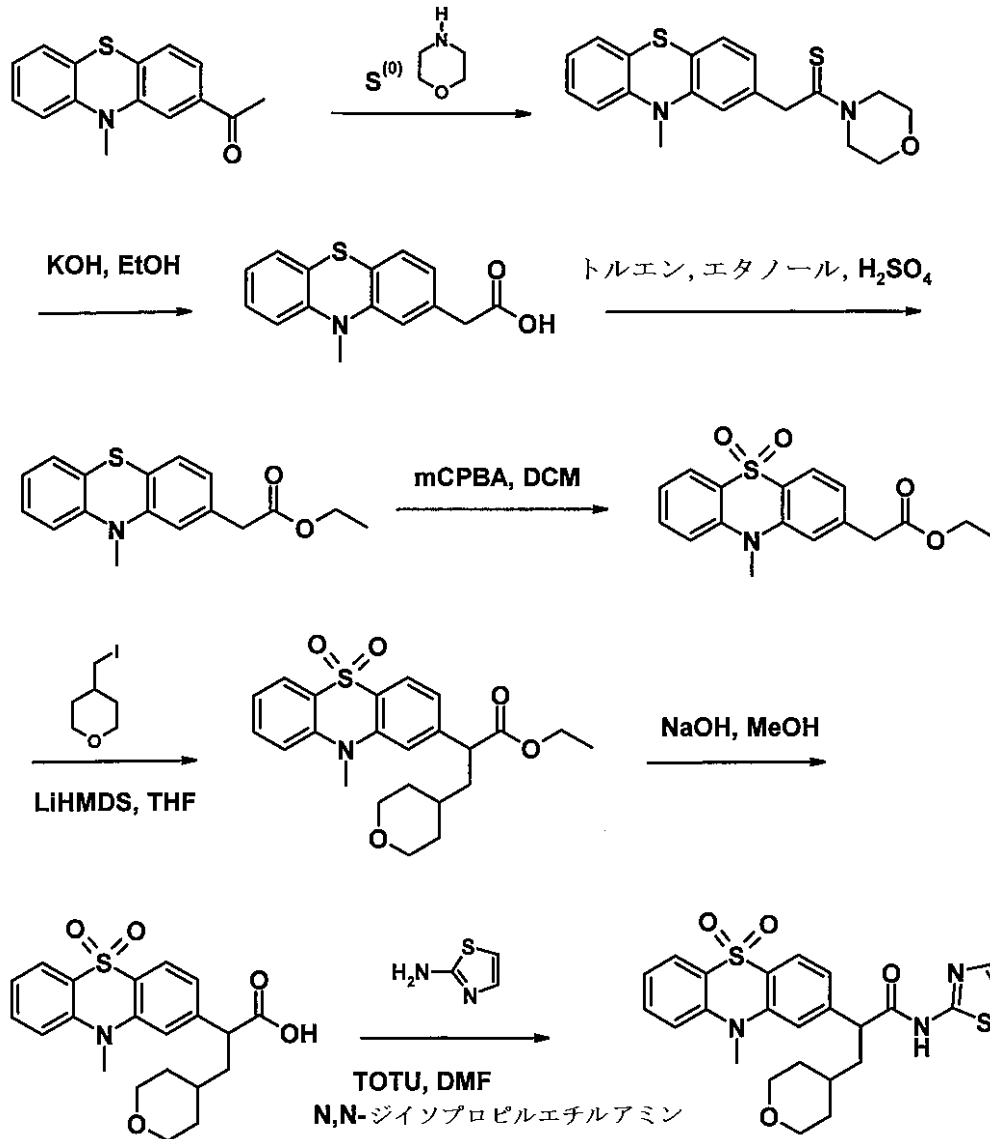
方法 A に従った例示的な合成

実施例 1

2 - (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル)

- 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - N - チアゾール - 2 - イルプロピオンアミド

【化10】



10

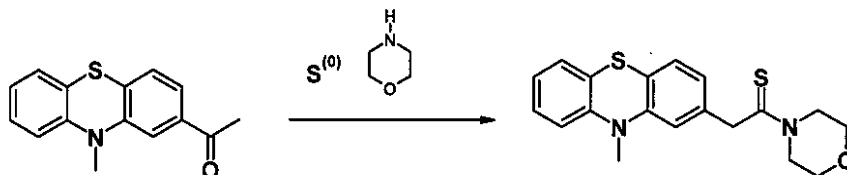
20

30

【0197】

2-(10-メチル-10H-フェノチアジン-2-イル)-1-モルホリン-4-イルエタンチオン

【化11】



40

硫黄 7.08 g 及びモルホリン 15.57 ml を 1-(10-メチル-10H-フェノチアジン-2-イル)エタノン 22.7 g に加えた。反応混合物を 150 で 2 時間半 攪拌した。反応混合物を氷浴中で冷却し、そして酢酸エチル及びエタノールと共に攪拌した。生成した沈殿を吸引濾過し、そして別の沈殿が形成されるまで濾液を減圧下で濃縮した。これを再び吸引濾過した。沈殿を合わせて減圧下で乾燥させた。これにより 2-(10-メチル-10H-フェノチアジン-2-イル)-1-モルホリン-4-イルエタンチオン 30.2 g を橙色固形物として得た。

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ (356.51), LCMS (ESI): 357.1 ($\text{M} + \text{H}^+$)

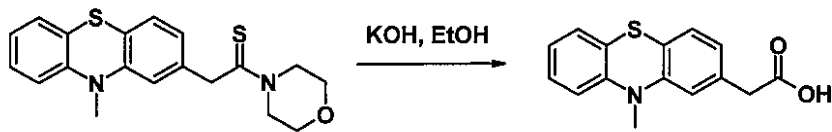
50

), R_f (n-ヘプタン:酢酸エチル = 3:1) = 0.12

【0198】

(10-メチル-10H-フェノチアジン-2-イル)酢酸

【化12】



2-(10-メチル-10H-フェノチアジン-2-イル)-1-モルホリン-4-イルエタンチオン30.2gを50%濃度の水酸化カリウム水溶液50ml及びエタノール100mlの溶液を還流下で12時間加熱沸騰させた。反応混合物を氷浴中で冷却し、そして濃塩酸によりpH3に酸性化した。次いで、生成物を、各場合、酢酸エチル250mlを用いて3回抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させてから減圧下で濃縮した。これにより(10-メチル-10H-フェノチアジン-2-イル)酢酸18.0gを黄色油として得た。

10

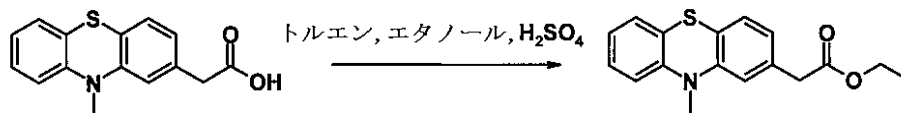
C₁₅H₁₃NO₂S (271.34), LCMS (ESI): 271.95 (M+H⁺)

【0199】

エチル(10-メチル-10H-フェノチアジン-2-イル)アセテート

20

【化13】



(10-メチル-10H-フェノチアジン-2-イル)酢酸18.0gをトルエン400ml及びエタノール200mlの混合物中に溶解し、そして濃硫酸5mlを加えた。モレキュラーシーブを充填した水分離器中で、反応混合物を還流下で12時間加熱沸騰させた。次いで、反応混合物を氷浴中で冷却し、そして水200mlを加えた。次いで固形炭酸ナトリウムを添加することによって混合物を中和した。次いで生成物を、各場合250mlの酢酸エチルで5回抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させてから減圧下で濃縮した。移動相n-ヘプタン n-ヘプタン:酢酸エチル=10:1を用いてシリカゲル上で残留物を精製した。これによりエチル(10-メチル-10H-フェノチアジン-2-イル)アセテート17.0gを黄色油として得た。

30

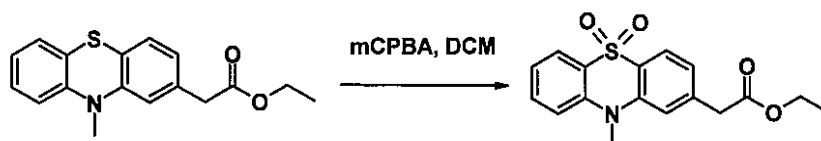
C₁₇H₁₇NO₂S (299.39), LCMS (ESI): 300.1 (M+H⁺)

【0200】

エチル(10-メチル-5,5-ジオキソ-5,10-ジヒドロフェノチアジン-2-イル)アセテート

40

【化14】



エチル(10-メチル10H-フェノチアジン-2-イル)酢酸塩17.0gをジクロロメタン300ml中に溶解し、そしてmCPBA35.0gを一度に少しずつ加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、反応混合物を100mlの飽和NaHCO₃溶液、各場合100mlの2M NaOHで5x、そして100mlの飽和NaCl溶液

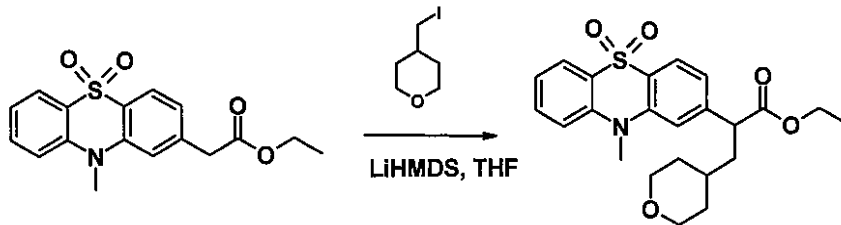
50

で1回で洗浄し、そしてMgSO₄で乾燥させてから溶媒を減圧下で除去した。これによりエチル(10-メチル-5,5-ジオキソ-5,10-ジヒドロフェノチアジン-2-イル)アセテート6.7gを黄色油として得、これを放置するとゆっくりと結晶化した。
C₁₇H₁₇NO₄S (331.39), LCMS(ESI): 332.1 (M+H⁺), Rf(n-ヘプタン:EA=1:1)=0.49

【0201】

エチル2-(10-メチル-5,5-ジオキソ-5,10-ジヒドロフェノチアジン-2-イル)-3-(テトラヒドロピラン-4-イル)プロピオネート

【化15】



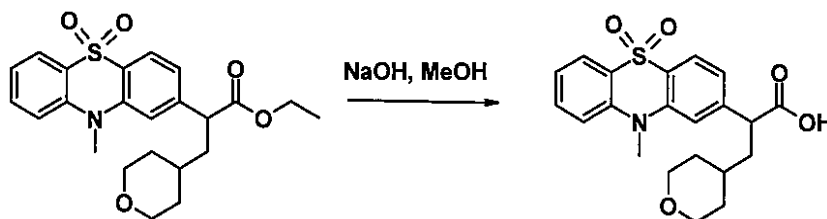
アルゴン下で1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン1.66mlをテトラヒドロフラン20ml中に溶解した。氷冷しながら、n-ブチルリチウム(n-ヘキサン中2.5M)2.90mlを滴加し、そして混合物を20℃でさらに30分間攪拌した。次いで、この溶液を-78℃でテトラヒドロフラン100ml中のエチル(10-メチル-5,5-ジオキソ-5,10-ジヒドロフェノチアジン-2-イル)酢酸塩2.0gの攪拌溶液に滴加した。反応混合物を-78℃で20分間攪拌し、次いで4-(ヨードメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン2.0gを滴加した。冷浴をはずし、そして混合物をゆっくりと室温に暖まるのにまかせた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、水10mlを加え、テトラヒドロフランを減圧下で除去し、そして残留物を、各場合100mlの酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させてから減圧下で濃縮した。移動相n-ヘプタン:酢酸エチル(100%:0%) n-ヘプタン:酢酸エチル(0%:100%)を用いてシリカゲル上で残留物を精製した。これによりエチル2-(10-メチル-5,5-ジオキソ-5,10-ジヒドロフェノチアジン-2-イル)-3-(テトラヒドロピラン-4-イル)プロピオネート2.0gを無色の固形物として得た。

C₂₃H₂₇NO₅S (429.54), LCMS(ESI): 430.2 (M+H⁺)

【0202】

2-(10-メチル-5,5-ジオキソ-5,10-ジヒドロフェノチアジン-2-イル)-3-(テトラヒドロピラン-4-イル)プロピオン酸

【化16】



エチル2-(10-メチル-5,5-ジオキソ-5,10-ジヒドロフェノチアジン-2-イル)-3-(テトラヒドロピラン-4-イル)プロピオネート2.0gをメタノール100ml中に懸濁し、そして2M NaOH溶液32.1mlを加えた。反応混合物を80℃で1時間攪拌した。メタノールを減圧下で除去し、そして濃塩酸を添加して反応混合物をpH4に調整した。混合物を各場合100mlの酢酸エチルで3回を抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させてから減圧下で濃縮した。これにより2-(10-メチル-5,5-ジオキソ-5,10-ジヒドロフェノチアジン-2-イル)-3-(テト

10

20

30

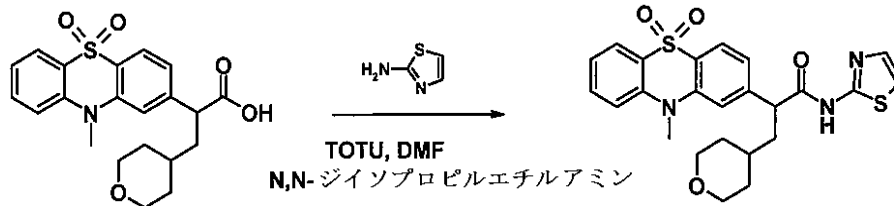
40

50

ラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオン酸 1.85 g を固形物として得た。

C₂₁H₂₃N₃O₅S (401.49), LCMS (ESI): 402.2 (M + H⁺)
【0203】

2 - (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - N - チアゾール - 2 - イルプロピオンアミド
【化17】



10

2 - (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオン酸 200 mg、商業的に入手可能な 2 - アミノチアゾール 74.8 mg 及び N,N - ジイソプロピルエチルアミン 220 μl をジメチルホルムアミド 10 ml 中に溶解した。TOTU 212 mg を加え、そして混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、酢酸エチル 50 ml を添加することによって反応混合物を希釈し、そして各場合 30 ml の飽和炭酸水素ナトリウム溶液で 5 回洗浄した。有機相を MgSO₄ で乾燥させてから溶媒を減圧下で除去した。残留物を RP - HPLC に

20

よって精製した。これにより 2 - (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - N - チアゾール - 2 - イルプロピオンアミド 141 mg を無色の凍結乾燥物として得た。

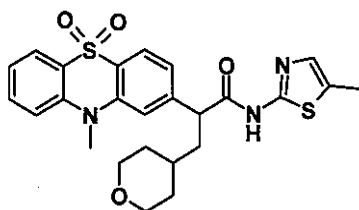
C₂₄H₂₅N₃O₄S₂ (483.61), LCMS (ESI): 484.1 (M + H⁺)
【0204】

実施例 2

2 - (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオンアミド

30

【化18】



実施例 1 と同様に、2 - (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオン酸及び商業的に入手可能な 2 - アミノ - 5 - メチルチアゾールから 2 - (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオンアミドを得た。

40

C₂₅H₂₇N₃O₄S₂ (497.64), LCMS (ESI): 498.1 (M + H⁺)

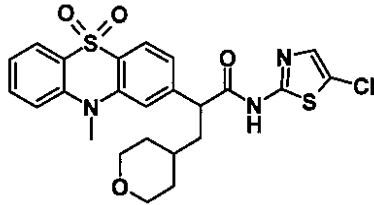
【0205】

実施例 3

N - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 2 - (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオンアミド

50

【化 19】



実施例 1 と同様に、2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノ
チアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオン酸及び商業的
に入手可能な 2 - アミノ - 5 - クロロ - チアゾール塩酸塩から N - (5 - クロロチアゾ
ール - 2 - イル) - 2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチア
ジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオンアミドを得た。
C 24 H 24 C l N 3 O 4 S 2 (518.06), LCMS (ESI) : 518.1 (M
+ H⁺)

10

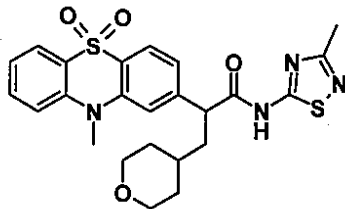
【0206】

実施例 4

2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル)
- N - (3 - メチル - [1, 2, 4] チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - (テトラヒドロピ
ラン - 4 - イル) プロピオンアミド

20

【化 20】



実施例 1 と同様に、2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノ
チアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオン酸及び商業的
に入手可能な 3 - メチル - [1, 2, 4] チアジアゾール - 5 - イルアミンから 2 - (10
- メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (3
- メチル - [1, 2, 4] チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 -
イル) プロピオンアミドを得た。

30

C 24 H 26 N 4 O 4 S 2 (498.63), LCMS (ESI) : 499.2 (M + H⁺)

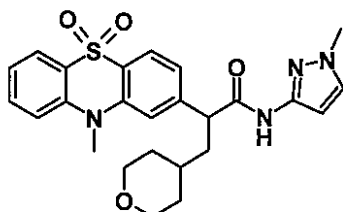
【0207】

実施例 5

2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル)
- N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 -
イル) プロピオンアミド

40

【化 21】



実施例 1 と同様に、2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノ

50

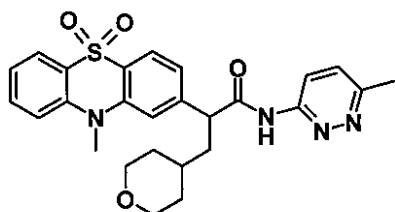
チアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオン酸及び商業的に入手可能な 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - アミンから 2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオンアミドを得た。

C₂₅H₂₈N₄O₄S (480.59), LCMS (ESI): 481.2 (M + H⁺)
【0208】

実施例 6

2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオンアミド

【化 2 2】



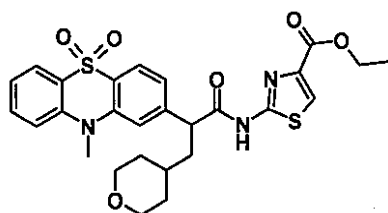
実施例 1と同様に、2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオン酸及び商業的に入手可能な 6 - メチル - 3 - ピリダジンアミンから 2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオンアミドを得た。

C₂₆H₂₈N₄O₄S (492.60), LCMS (ESI): 493.2 (M + H⁺)
【0209】

実施例 7

エチル 2 - [2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオニルアミノ]チアゾール - 4 - カルボキシレート

【化 2 3】



実施例 1と同様に、2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオン酸及び商業的に入手可能なエチル 2 - アミノチアゾール - 4 - カルボキシレートからエチル 2 - [2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオニルアミノ]チアゾール - 4 - カルボキシレートを得た。

C₂₇H₂₉N₃O₆S₂ (555.68), LCMS (ESI): 597.20 (M + MeCN + H⁺)

【0210】

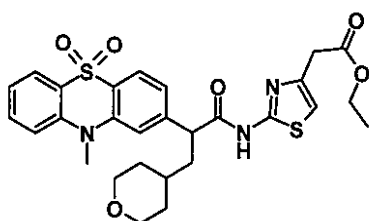
実施例 8

エチル { 2 - [2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオニルアミノ]チアゾール

40
50

ル - 4 - イル } アセテート

【化 2 4】



実施例 1 と同様に、2 - (1 0 - メチル - 5 , 5 - ジオキソ - 5 , 1 0 - ジヒドロフェノ
チアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオン酸及び商業的
に入手可能なエチル 2 - アミノチアゾール - 4 - アセテートからエチル { 2 - [2 - (1
0 - メチル - 5 , 5 - ジオキソ - 5 , 1 0 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (テ
トラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオニルアミノ] チアゾール - 4 - イル } アセテ
ートを得た。

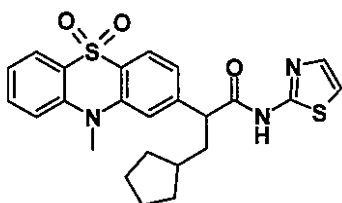
C 2 8 H 3 1 N 3 O 6 S 2 (5 6 9 . 7 0) , L C M S (E S I) : 5 7 0 . 2 0 (M +
H⁺)

【 0 2 1 1 】

実施例 9

3 - シクロペンチル - 2 - (1 0 - メチル - 5 , 5 - ジオキソ - 5 , 1 0 - ジヒドロフェノ
チアジン - 2 - イル) - N - チアゾール - 2 - イルプロピオンアミド

【化 2 5】



実施例 1 と同様に、エチル (1 0 - メチル - 5 , 5 - ジオキソ - 5 , 1 0 - ジヒドロフェ
ノチアジン - 2 - イル) アセテート、商業的に入手可能なヨードメチルシクロペンタン
及び商業的に入手可能な 2 - アミノチアゾールから 3 - シクロペンチル - 2 - (1 0 - メ
チル - 5 , 5 - ジオキソ - 5 , 1 0 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - チアゾ
ール - 2 - イルプロピオンアミドを得た。

C 2 4 H 2 5 N 3 O 3 S 2 (4 6 7 . 6 1) , L C M S (E S I) : 4 6 8 . 2 (M + H
⁺) , 5 0 9 . 3 (M + M e C N + H⁺)

キラル相 (Chiralpak AS - H43) 上で移動相 n - ヘプタン : メタノール : エタノール =
1 0 : 1 : 1 (トリフルオロ酢酸で予め調整したカラム) を用いてラセミ混合物を鏡像異
性体に分離した (R t = 1 3 . 6 6 分及び R t = 1 6 . 5 8 分) 。

【 0 2 1 2 】

実施例 1 0

{ 2 - [2 - (1 0 - メチル - 5 , 5 - ジオキソ - 5 , 1 0 - ジヒドロフェノチアジン - 2
- イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオニルアミノ] チアゾール - 4
- イル } 酢酸

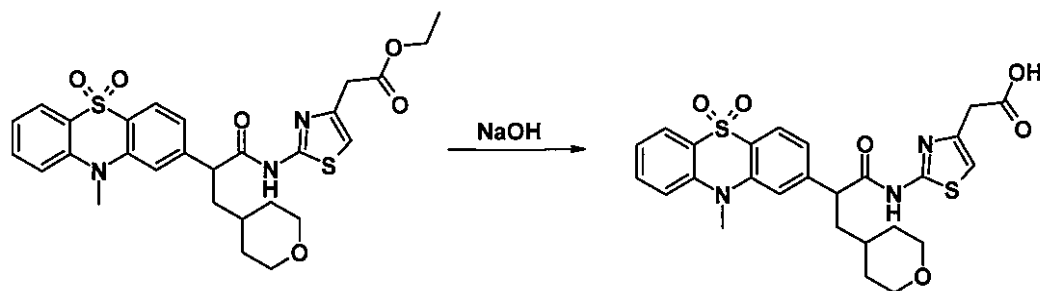
10

20

30

40

【化26】



10

室温で撹拌しながら2 M NaOH 0.25 mlをテトラヒドロフラン5 ml及び水2 ml中のエチル{2-[2-(10-メチル-5,5-ジオキソ-5,10-ジヒドロフェノチアジン-2-イル)-3-(テトラヒドロピラン-4-イル)プロピオニルアミノ]チアゾール-4-イル}アセテート25.0 mgの懸濁液に加え、混合物を室温で12時間撹拌した。1 M HClを添加することによって反応混合物を中和した。溶媒を減圧下で除去し、そして残留物を酢酸エチル20 mlに溶かし、そして各場合10 mlの水で3回洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。残留物をRP-HPLCによって精製した。これにより{2-[2-(10-メチル-5,5-ジオキソ-5,10-ジヒドロフェノチアジン-2-イル)-3-(テトラヒドロピラン-4-イル)プロピオニルアミノ]チアゾール-4-イル}酢酸22.5 mgを凍結乾燥物として得た。

20

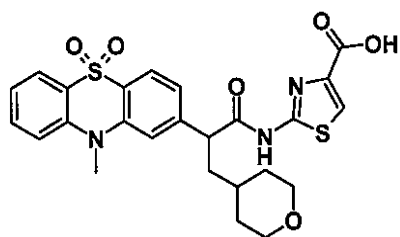
C₂₆H₂₇N₃O₆S₂ (541.65), LCMS (ESI): 542.2 (M+H⁺)

【0213】

実施例11

2-[2-(10-メチル-5,5-ジオキソ-5,10-ジヒドロフェノチアジン-2-イル)-3-(テトラヒドロピラン-4-イル)プロピオニルアミノ]チアゾール-4-カルボン酸

【化27】



30

実施例10と同様に、エチル2-[2-(10-メチル-5,5-ジオキソ-5,10-ジヒドロフェノチアジン-2-イル)-3-(テトラヒドロピラン-4-イル)プロピオニルアミノ]チアゾール-4-カルボキシレートから2-[2-(10-メチル-5,5-ジオキソ-5,10-ジヒドロフェノチアジン-2-イル)-3-(テトラヒドロピラン-4-イル)プロピオニルアミノ]チアゾール-4-カルボン酸を得た。

40

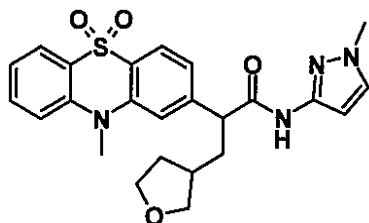
C₂₅H₂₅N₃O₆S₂ (527.62), LCMS (ESI): 528.2 (M+H⁺), 569.2 (M+MeCN+H⁺)

【0214】

実施例12

2-(10-メチル-5,5-ジオキソ-5,10-ジヒドロフェノチアジン-2-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)プロピオンアミド

【化 2 8】



実施例 1 と同様に、エチル (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) アセテート、商業的に入手可能な 3 - ヨードメチルテトラヒドロフラン及び商業的に入手可能な 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - アミンから 2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) プロピオンアミドを得た。

10

C 2 4 H 2 6 N 4 O 4 S (4 6 6 . 5 6) , L C M S (E S I) : 4 6 7 . 2 (M + H ⁺)

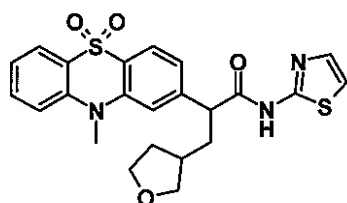
【 0 2 1 5】

実施例 1 3

2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - N - チアゾール - 2 - イルプロピオンアミド

20

【化 2 9】



実施例 1 と同様に、エチル (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) アセテート、商業的に入手可能な 3 - ヨードメチルテトラヒドロフラン及び商業的に入手可能な 2 - アミノチアゾールから 2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - N - チアゾール - 2 - イルプロピオンアミドを得た。

30

C 2 3 H 2 3 N 3 O 4 S 2 (4 6 9 . 5 9) , L C M S (E S I) : 4 7 0 . 1 (M + H ⁺)

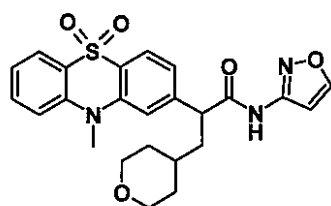
【 0 2 1 6】

実施例 1 4

N - イソオキサゾール - 3 - イル - 2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオンアミド

40

【化 3 0】



実施例 1 と同様に、2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオン酸及び商業的

50

に入手可能な 3 - アミノイソキサゾールから N - イソキサゾール - 3 - イル - 2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオンアミドを得た。

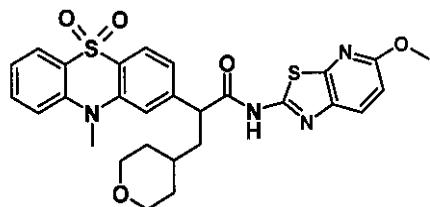
C 24 H 25 N 3 O 5 S (467.55), LCMS (ESI) : 468.3 (M + H⁺)

【0217】

実施例 15

N - (5 - メトキシ - チアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イル) - 2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオンアミド

【化31】



実施例 1 と同様に、2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオン酸及び 5 - メトキシチアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イルアミンから N - (5 - メトキシ - チアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イル) - 2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオンアミドを得た。

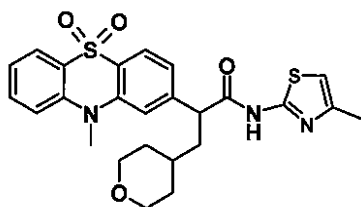
C 28 H 28 N 4 O 5 S 2 (564.69), LCMS (ESI) : 565.2 (M + H⁺)

【0218】

実施例 16

2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオンアミド

【化32】



実施例 1 と同様に、2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオン酸及び商業的に入手可能な 2 - アミノ - 4 - メチルチアゾール塩酸塩から 2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオンアミドを得た。

C 25 H 27 N 3 O 4 S 2 (497.64), LCMS (ESI) : 498.1 (M + H⁺)

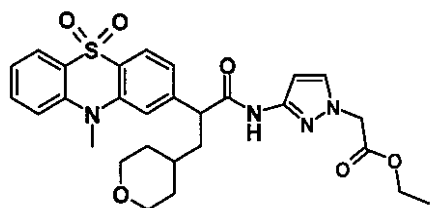
【0219】

実施例 17

エチル { 3 - [2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオニルアミノ] ピラゾー

ル - 1 - イル } アセテート

【化 3 3】



実施例 1 と同様に、2 - (10 - メチル - 5 , 5 - ジオキソ - 5 , 10 - ジヒドロフェノ
チアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオン酸及び商業的
に入手可能なエチル (3 - アミノピラゾール - 1 - イル) アセテート塩酸塩からエチル {
3 - [2 - (10 - メチル - 5 , 5 - ジオキソ - 5 , 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 -
イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオニルアミノ] ピラゾール - 1 -
イル } アセテートを得た。

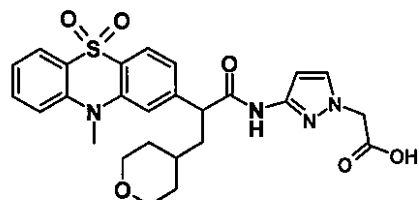
C 28 H 32 N 4 O 6 S (552.65) , LCMS (ESI) : 553.3 (M + H⁺
)

【 0 2 2 0 】

実施例 1 8

{ 3 - [2 - (10 - メチル - 5 , 5 - ジオキソ - 5 , 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2
- イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオニルアミノ] ピラゾール - 1
- イル } 酢酸

【化 3 4】



実施例 1 0 と同様に、エチル { 3 - [2 - (10 - メチル - 5 , 5 - ジオキソ - 5 , 10
- ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピ
オニルアミノ] ピラゾール - 1 - イル } アセテートから { 3 - [2 - (10 - メチル - 5
, 5 - ジオキソ - 5 , 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピ
ラン - 4 - イル) プロピオニルアミノ] ピラゾール - 1 - イル } 酢酸を得た。

C 26 H 28 N 4 O 6 S (524.60) , LCMS (ESI) : 525.2 (M + H⁺
)

【 0 2 2 1 】

実施例 1 9

メチル 2 - [2 - (10 - メチル - 5 , 5 - ジオキソ - 5 , 10 - ジヒドロフェノチアジン
- 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオニルアミノ] チエノ [2
, 3 - d] チアゾール - 6 - カルボキシレート

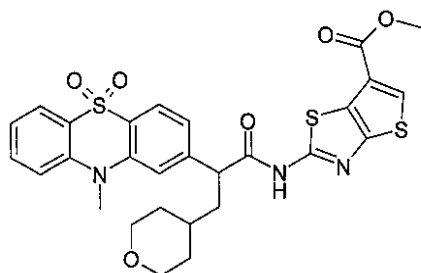
10

20

30

40

【化 3 5】



実施例 1 と同様に、2 - (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオン酸及び商業的に入手可能なメチル 2 - アミノチエノ [2,3 - d] チアゾール - 6 - カルボキシレートからメチル 2 - [2 - (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオニルアミノ] チエノ [2,3 - d] チアゾール - 6 - カルボキシレートを得た。

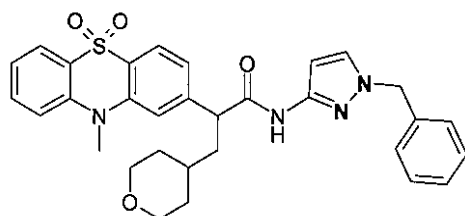
C₂₈H₂₇N₃O₆S₃ (597.74), LCMS (ESI): 598.3 (M + H⁺)

【0222】

実施例 20

N - (1 - ベンジル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオンアミド

【化 3 6】



実施例 1 と同様に、2 - (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオン酸及び商業的に入手可能な 1 - ベンジル - 1H - ピラゾール - 3 - イルアミンから N - (1 - ベンジル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオンアミドを得た。

C₃₁H₃₂N₄O₄S (556.69), LCMS (ESI): 557.4 (M + H⁺)

【0223】

実施例 21

2 - (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (4 - オキソ - 4,5 - ジヒドロチアゾール - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオンアミド

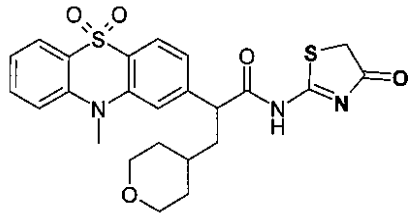
10

20

30

40

【化 37】



実施例 1 と同様に、2 - (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノ
チアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオン酸及び商業的
に入手可能なプソイドチオヒダントインから 2 - (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ - 5,
10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (4 - オキソ - 4,5 - ジヒドロ - チ
アゾール - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオンアミドを得た
。

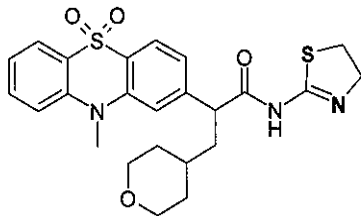
C 24 H 25 N 3 O 5 S 2 (499.61), LCMS (ESI) : 500.2 (M + H
+), 541.2 (M + MeCN + H⁺)

【0224】

実施例 22

N - (4,5 - ジヒドロチアゾール - 2 - イル) - 2 - (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ
- 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イ
ル) プロピオンアミド

【化 38】



実施例 1 と同様に、2 - (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノ
チアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオン酸及び商業的
に入手可能な 2 - アミノ - 2 - チアゾリンから N - (4,5 - ジヒドロチアゾール - 2 -
イル) - 2 - (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2
- イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオンアミドを得た。

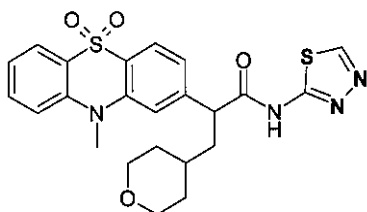
C 24 H 27 N 3 O 4 S 2 (485.62), LCMS (ESI) : 486.2 (M + H
+)

【0225】

実施例 23

2 - (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル)
- 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - N - [1,3,4]チアジアゾール - 2 - イル
プロピオンアミド

【化 39】



実施例 1 と同様に、2 - (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノ

10

20

30

40

50

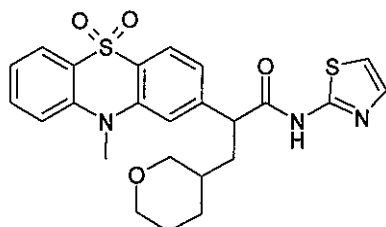
チアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオン酸及び商業的に入手可能な 2 - アミノ - 1, 3, 4 - チアジアゾールから 2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - N - [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - イルプロピオンアミドを得た。
 $C_{23}H_{24}N_4O_4S_2$ (484.60), LCMS (ESI): 485.2 (M + H⁺), 526.2 (M + MeCN + H⁺)

【0226】

実施例 24

2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 3 - イル) - N - チアゾール - 2 - イルプロピオンアミド
 【化40】

10



実施例 1と同様に、エチル(10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル)アセテート、3 - ヨードメチルテトラヒドロピラン及び商業的に入手可能な 2 - アミノチアゾールから 2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 3 - イル) - N - チアゾール - 2 - イルプロピオンアミドを得た。

20

$C_{24}H_{25}N_3O_4S_2$ (483.61), LCMS (ESI): 484.1 (M + H⁺)

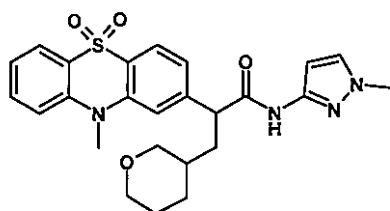
【0227】

実施例 25

2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 3 - イル)プロピオンアミド

30

【化41】



実施例 1と同様に、エチル(10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル)アセテート、3 - ヨードメチルテトラヒドロピラン及び商業的に入手可能な 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - アミンから 2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 3 - イル)プロピオンアミドを得た。

40

$C_{25}H_{28}N_4O_4S_2$ (480.59), LCMS (ESI): 481.2 (M + H⁺)

【0228】

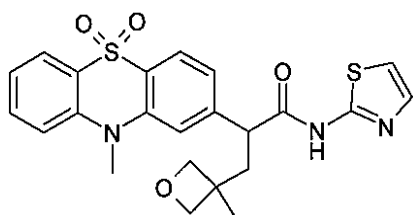
実施例 26

2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル)

50

- 3 - (3 - メチルオキシタン - 3 - イル) - N - チアゾール - 2 - イルプロピオンアミド

【化 4 2】



10

実施例 1 と同様に、エチル (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) アセテート、3 - ヨードメチル - 3 - メチルオキシタン及び商業的に入手可能な 2 - アミノチアゾールから 2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (3 - メチル - オキシタン - 3 - イル) - N - チアゾール - 2 - イルプロピオンアミドを得た。

C 23 H 23 N 3 O 4 S 2 (469.59), LCMS (ESI) : 470.10 (M + H⁺)

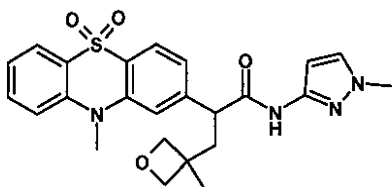
【0229】

実施例 27

2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (3 - メチルオキシタン - 3 - イル) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) プロピオンアミド

20

【化 4 3】



30

実施例 1 と同様に、エチル (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) アセテート、3 - ヨードメチル - 3 - メチルオキシタン及び商業的に入手可能な 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - アミンから 2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (3 - メチルオキシタン - 3 - イル) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) プロピオンアミドを得た。

C 24 H 26 N 4 O 4 S (466.56), LCMS (ESI) : 467.2 (M + H⁺)

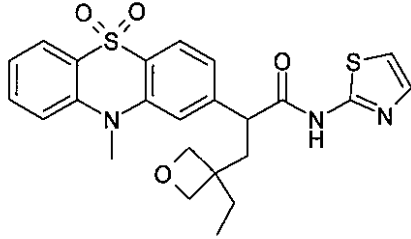
【0230】

実施例 28

3 - (3 - エチルオキシタン - 3 - イル) - 2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - チアゾール - 2 - イルプロピオンアミド

40

【化 4 4】



実施例 1 と同様に、エチル (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) アセテート、3 - エチル - 3 - ヨードメチルオキセタン及び商業的に入手可能な 2 - アミノチアゾールから 3 - (3 - エチルオキセタン - 3 - イル) - 2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - チアゾール - 2 - イルプロピオンアミドを得た。

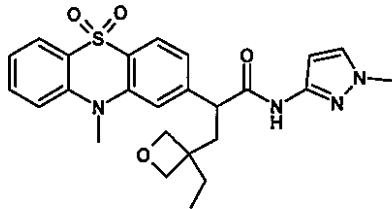
C 24 H 25 N 3 O 4 S 2 (483.61), LCMS (ESI): 484.1 (M + H⁺)

【0231】

実施例 29

3 - (3 - エチルオキセタン - 3 - イル) - 2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) プロピオンアミド

【化 4 5】



実施例 1 と同様に、エチル (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) アセテート、3 - エチル - 3 - ヨードメチルオキセタン及び商業的に入手可能な 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - アミンから 3 - (3 - エチルオキセタン - 3 - イル) - 2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) プロピオンアミドを得た。

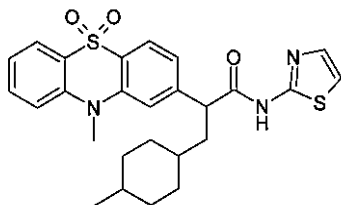
C 25 H 28 N 4 O 4 S (480.59), LCMS (ESI): 481.2 (M + H⁺)

【0232】

実施例 30

3 - (4 - メチルシクロヘキシル) - 2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - チアゾール - 2 - イルプロピオンアミド

【化 4 6】



実施例 1 と同様に、エチル (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェ

10

20

30

40

50

ノチアジン - 2 - イル) アセテート、1 - ヨードメチル - 4 - メチルシクロヘキサン及び商業的に入手可能な 2 - アミノ - チアゾールから 3 - (4 - メチルシクロヘキシル) - 2 - (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - チアゾール - 2 - イルプロピオンアミドを得た。

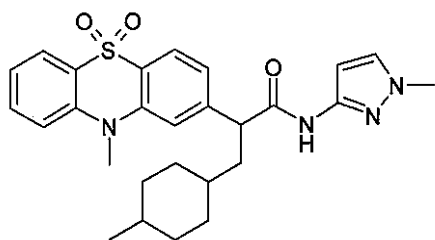
$C_{26}H_{29}N_3O_3S_2$ (495.67), LCMS (ESI): 496.2 (M + H⁺), 537.2 (M + MeCN + H⁺)

実施例 3 1

【0233】

3 - (4 - メチルシクロヘキシル) - 2 - (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) プロピオンアミド

【化47】



実施例 1 と同様に、エチル (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) アセテート、1 - ヨードメチル - 4 - メチルシクロヘキサン及び商業的に入手可能な 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - アミンから 3 - (4 - メチルシクロヘキシル) - 2 - (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) プロピオンアミドを得た。

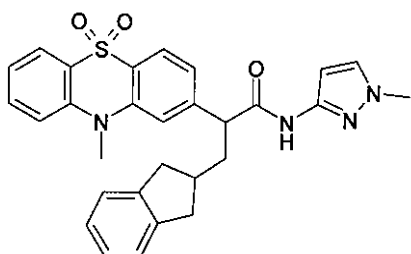
$C_{27}H_{32}N_4O_3S$ (492.65), LCMS (ESI): 493.2 (M + H⁺)

【0234】

実施例 3 2

3 - インダン - 2 - イル - 2 - (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) プロピオンアミド

【化48】



実施例 1 と同様に、エチル (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) アセテート、2 - ヨードメチルインダン 及び商業的に入手可能な 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - アミンから 3 - インダン - 2 - イル - 2 - (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) プロピオンアミドを得た。

$C_{29}H_{28}N_4O_3S$ (512.63), LCMS (ESI): 513.2 (M + H⁺)

【0235】

10

20

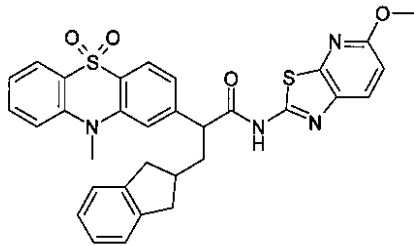
30

40

50

実施例 3 3

3 - インダン - 2 - イル - N - (5 - メトキシチアゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 - イル) - 2 - (10 - メチル - 5 , 5 - ジオキソ - 5 , 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) プロピオンアミド
【化 4 9】



10

実施例 1 と同様に、エチル (10 - メチル - 5 , 5 - ジオキソ - 5 , 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) アセテート、2 - ヨードメチルインダン及び 5 - メトキシチアゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 - イルアミンから 3 - インダン - 2 - イル - N - (5 - メトキシチアゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 - イル) - 2 - (10 - メチル - 5 , 5 - ジオキソ - 5 , 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) プロピオンアミドを得た。

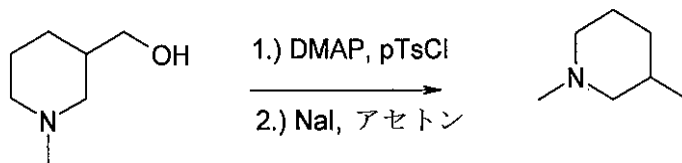
C 3 2 H 2 8 N 4 O 4 S 2 (5 9 6 . 7 3) , L C M S (E S I) : 5 9 7 . 3 (M + H ⁺)

20

【 0 2 3 6 】

実施例 3 4

2 - (10 - メチル - 5 , 5 - ジオキソ - 5 , 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (1 - メチルピペリジン - 3 - イル) - N - チアゾール - 2 - イルプロピオンアミド
3 - ヨードメチル - 1 - メチルピペリジン
【化 5 0】



30

1 - メチル - 3 - ピペリジンメタノール 10 . 0 g をジクロロメタン 100 m l 中に溶解し、そして 4 - ジメチルアミノピリジン 9 . 4 6 g 及び p - トルエンシルホルニルクロリド 15 . 5 g を氷冷しながら加えた。反応溶液を室温で 1 2 時間攪拌してから飽和 N a H C O ₃ 溶液で洗浄し、そして M g S O ₄ で乾燥させて溶媒を減圧下で除去した。生成した残留物をアセトン 150 m l 中に溶解し、そしてヨウ化ナトリウム 39 . 5 g を加えた。反応混合物を還流下で 2 時間加熱沸騰させた。次いで、溶媒を減圧下で除去して残留物を酢酸エチル 300 m l に溶かし、そして各場合 100 m l の水で 2 回を洗浄した。有機相を M g S O ₄ で乾燥させてから減圧下で濃縮した。これにより 3 - ヨードメチル - 1 - メチルピペリジン 9 . 4 g を得た。

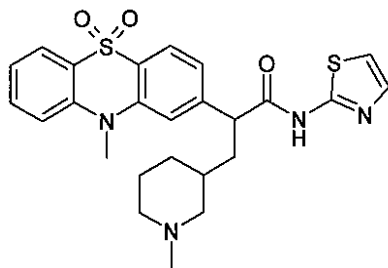
40

C 7 H 1 4 I N (2 3 9 . 1 0) , L C M S (E S I) : 2 4 0 . 0 (M + H ⁺)

【 0 2 3 7 】

2 - (10 - メチル - 5 , 5 - ジオキソ - 5 , 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (1 - メチルピペリジン - 3 - イル) - N - チアゾール - 2 - イルプロピオンアミド

【化 5 1】



実施例 1 と同様に、エチル (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) アセテート、3 - ヨードメチル - 1 - メチルピペリジン及び商業的に入手可能な 2 - アミノ - チアゾールから 2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (1 - メチルピペリジン - 3 - イル) - N - チアゾール - 2 - イルプロピオンアミドを得た。

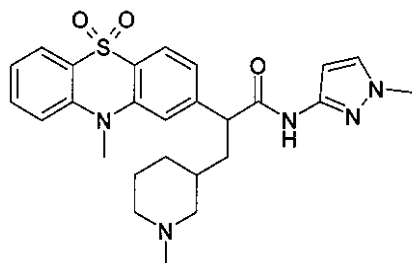
C 25 H 28 N 4 O 3 S 2 (496.65), LCMS (ESI): 497.2 (M + H⁺)

【0238】

実施例 3 5

2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (1 - メチルピペリジン - 3 - イル) - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)プロピオンアミド

【化 5 2】



実施例 1 と同様に、エチル (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) アセテート、3 - ヨードメチル - 1 - メチルピペリジン及び商業的に入手可能な 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - アミンから 2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (1 - メチルピペリジン - 3 - イル) - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)プロピオンアミドを得た。

C 26 H 31 N 5 O 3 S (493.63), LCMS (ESI): 494.2 (M + H⁺)

【0239】

実施例 3 6

2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - (4 - オキソシクロヘキシル)プロピオンアミド

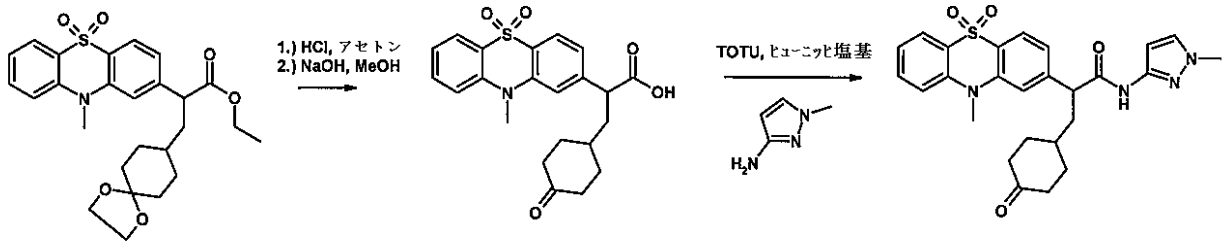
10

20

30

40

【化53】

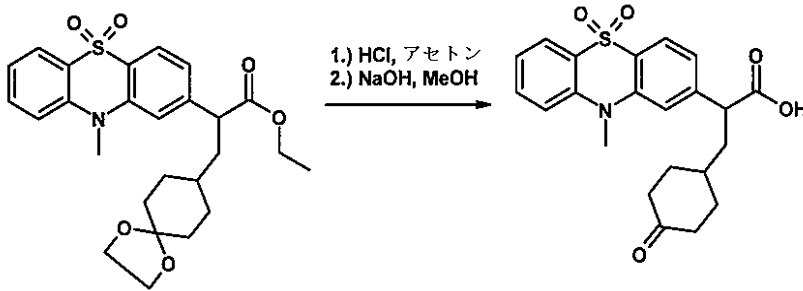


【0240】

10

2 - (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル)
- 3 - (4 - オキソシクロヘキシル) プロピオン酸

【化54】



20

エチル 3 - (1,4 - ジオキサスピロ [4.5] デカ - 8 - イル) - 2 - (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) プロピオネート (エチル (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) アセテート及び 8 - ヨードメチル - 1,4 - ジオキサスピロ [4.5] デカンから実施例 1 と同様に製造した) 1.1 g をアセトン 20 ml 中に溶解し、そして 10% 濃度の塩酸 4 ml を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。次いで、反応混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させてから減圧下で濃縮した。残留物をメタノール 20 ml 中に溶解し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 7.9 ml を加え、そして混合物を還流下で 1 時間加熱沸騰させた。冷却した反応混合物を、酢酸エチル 200 ml を添加することによって希釈し、そして 2 N HCl で酸性化した。次いで、有機相を各場合 80 ml の水及び 飽和塩化ナトリウム溶液で 2 回洗浄し、MgSO₄ で乾燥させてから減圧下で濃縮した。これにより 2 - (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (4 - オキソ - シクロヘキシル) プロピオン酸 600 mg を得た。

30

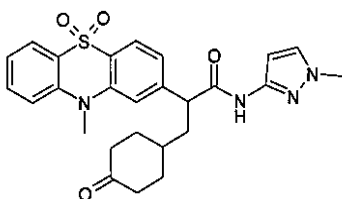
C₂₂H₂₃NO₅S (413.50), LCMS (ESI): 414.1 (M + H⁺)

【0241】

2 - (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル)
- N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - (4 - オキソシクロヘキシル)
) プロピオンアミド

40

【化55】



実施例 1 と同様に、2 - (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (4 - オキソシクロヘキシル) プロピオン酸及び商業的に入

50

手可能な 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - アミンから 2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - (4 - オキソシクロヘキシル) プロピオンアミドを得た。
 $C_{26}H_{28}N_4O_4S$ (492.60), LCMS (ESI) : 493.2 ($M + H^+$)

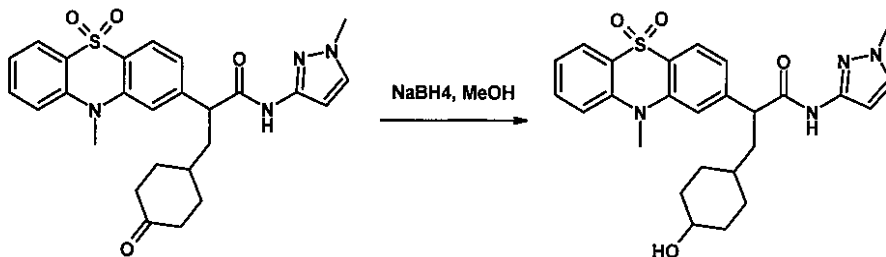
キラル相 (S,S - WHELK 51) 上で移動相 n - ヘプタン : メタノール : エタノール = 4 : 1 : 1 + 0.1 % ジエチルアミンを用いてラセミ混合物を鏡像異性体に分離した。 ($R_t = 10.68$ 分及び $R_t = 12.54$ 分) .

【 0242 】

実施例 37

3 - (4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) プロピオンアミド

【 化 56 】



2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - (4 - オキソシクロヘキシル) プロピオンアミド 50 mg をメタノール 20 ml 中に懸濁し、そして水素化ホウ素ナトリウム 3.8 mg を室温で加えた。混合物を室温でさらに 1 時間攪拌した。反応期間中、透明な溶液がゆっくりと形成された。メタノールを減圧下で除去し、そして残留物を酢酸エチル及び水で抽出した。有機相を水で 2 回洗浄してから $MgSO_4$ で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。残留物を凍結乾燥させた。これにより 3 - (4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) プロピオンアミド 42 mg を白色無定形固形物として得た。

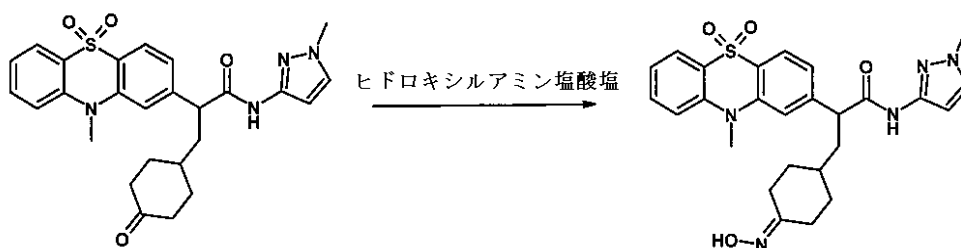
$C_{26}H_{30}N_4O_4S$ (494.62), LCMS (ESI) : 495.3 ($M + H^+$)

【 0243 】

実施例 38

3 - (4 - ヒドロキシイミノシクロヘキシル) - 2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) プロピオンアミド

【 化 57 】



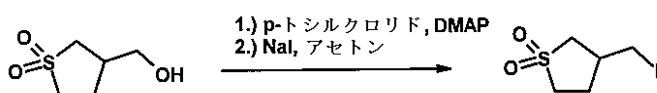
2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - (4 - オキソシクロヘキシル)

ル) プロピオンアミド 67 mg 及びヒドロキシルアミン塩酸塩 14 mg をメタノール 13 ml 中に溶解し、そして還流下で 3 時間加熱沸騰させた。次いで、メタノールを減圧下で除去し、そして生成した残留物を酢酸エチル 20 ml 及び水 10 ml の混合物に溶かした。有機相を各場合 10 ml の水で 2 回洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮してから凍結乾燥させた。これにより 3 - (4 - ヒドロキシミノシクロヘキシル) - 2 - (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) プロピオンアミド 49 mg を得た。
 $C_{26}H_{29}N_5O_4S$ (507.62), LCMS (ESI): 508.2 ($M + H^+$)

【0244】

実施例 39

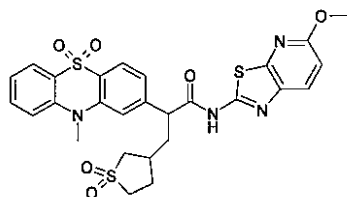
3 - (1,1 - ジオキソテトラヒドロチオフエン - 3 - イル) - N - (5 - メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン - 2 - イル) - 2 - (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) プロピオンアミド
 3 - ヨードメチルテトラヒドロチオフエン 1,1 - ジオキシド
 【化 58】



(1,1 - ジオキソテトラヒドロチオフエン - 3 - イル) メタノール 1.0 g をジクロロメタン 30 ml 中に溶解し、そして 4 - ジメチルアミノピリジン 902 mg 及び p - トルエンシルホニルクロリド 1.33 g を氷冷しながら加えた。反応溶液を室温で 12 時間攪拌してから飽和 $NaHCO_3$ 溶液で洗浄し、そして $MgSO_4$ で乾燥させ、そして溶媒を減圧下で除去した。n - ヘプタン：酢酸エチル = 1 : 1 中の中間体 (トシレート) の Rf : Rf (トシレート) = 0.18。生成した残留物をアセトン 30 ml 中に溶解し、そしてヨウ化ナトリウム 3.5 g を加えた。反応混合物を還流下で 6 時間加熱沸騰させた。次いで、溶媒を減圧下で除去して残留物を酢酸エチル 150 ml に溶かし、そして各場合 50 ml の水で 2 回洗浄した。有機相を $MgSO_4$ で乾燥させてから減圧下で濃縮した。これにより 3 - ヨードメチルテトラヒドロチオフエン 1,1 - ジオキシド 1.44 g を得た。
 $C_5H_9IO_2S$ (260.09), LCMS (ESI): 260.9 ($M + H^+$), Rf (n - ヘプタン：酢酸エチル = 4 : 1) = 0.33

【0245】

3 - (1,1 - ジオキソテトラヒドロチオフエン - 3 - イル) - N - (5 - メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン - 2 - イル) - 2 - (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) プロピオンアミド
 【化 59】



実施例 1 と同様に、エチル (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) アセテート、3 - ヨードメチルテトラヒドロチオフエン 1,1 - ジオキシド及び 5 - メトキシ - チアゾロ[5,4-b]ピリジン - 2 - イルアミンから 3 - (1,1 - ジオキソテトラヒドロチオフエン - 3 - イル) - N - (5 - メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン - 2 - イル) - 2 - (10 - メチル - 5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) プロピオンアミドを得た
 $C_{27}H_{26}N_4O_6S_3$ (598.72), LCMS (ESI): 599.1 ($M + H$)

10

20

30

40

50

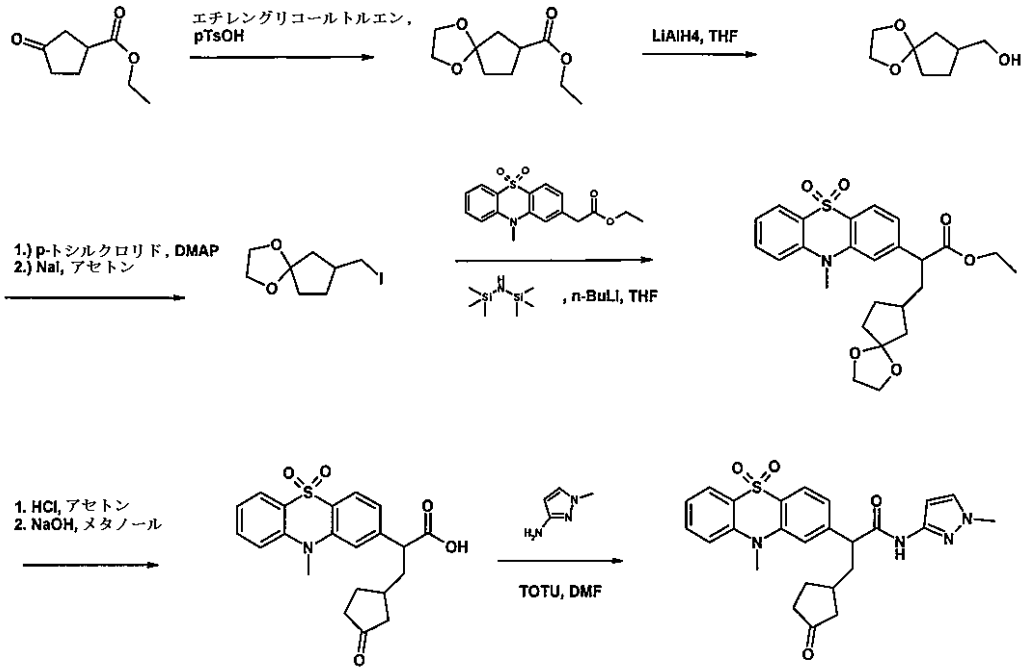
+)

【 0 2 4 6 】

実施例 4 0

2 - (1 0 - メチル - 5 , 5 - ジオキソ - 5 , 1 0 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル)
 - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - オキソシクロペンチル)
) プロピオンアミド

【 化 6 0 】



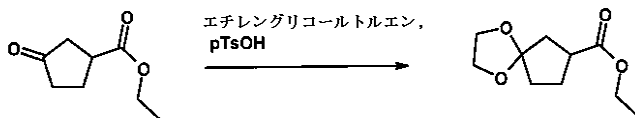
10

20

【 0 2 4 7 】

エチル 1, 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 7 - カルボキシレート

【 化 6 1 】



30

トルエン 1 0 0 m l 中のエチル 3 - オキソシクロペンタンカルボキシレート 9 . 9 g 、
 p - トルエンスルホン酸一水和物 6 0 0 m g 及びエチレンジグリコール 3 . 5 m l の溶液を
 、水分離器中、還流下で 4 時間加熱沸騰させた。溶媒を減圧下で除去して残留物を酢酸エ
 チル 2 5 0 m l に溶かし、そして水 1 5 0 m l で洗浄した。有機相を M g S O ₄ で乾燥さ
 せ、そして減圧下で濃縮した。n - ヘプタン ~ n - ヘプタン : 酢酸エチル = 7 : 1 0 の直
 線勾配として移動相 n - ヘプタン : 酢酸エチルを用いてシリカゲル上で残留物を精製した
 。これによりエチル 1, 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 7 - カルボキシレート 8 .
 6 5 g を油として得た。

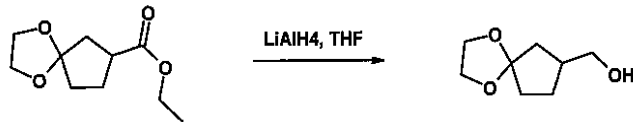
40

C 1 0 H 1 6 O 4 (2 0 0 . 2 4) , R f (n - ヘプタン : 酢酸エチル = 2 : 1) = 0 .
 3 8

【 0 2 4 8 】

(1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン - 7 - イル) メタノール

【化62】

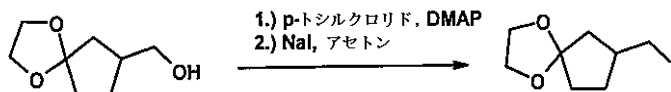


最初に水素化アルミニウムリチウム 1.22 g を乾燥テトラヒドロフラン 200 ml に入れ、そして -20℃ まで冷却した。この温度で、テトラヒドロフラン 50 ml 中に溶解したエチル 1,4 - ジオキサ - スピロ [4 . 4] ノナン - 7 - カルボキシレート 8.65 g をアルゴン下で滴加した。1 時間後、冷浴をはずし、そして反応混合物をさらに 3 時間 10 10
 10 時間攪拌した。水 10 ml を添加することによって反応混合物をクエンチし、そして室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、そして濾液を減圧下で濃縮した。これにより (1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナ - 7 - イル) メタノール 6.7 g を油として得た。
 $C_8H_{14}O_3$ (158.20), R_f (n - ヘプタン : 酢酸エチル = 2 : 1) = 0.09

【0249】

7 - ヨードメチル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン

【化63】

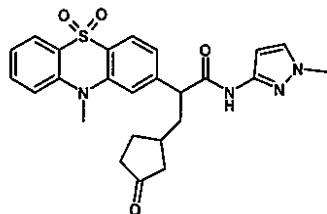


(1, 4 - ジオキサスピロ [4 . 4] ノナ - 7 - イル) メタノール 16.7 g をジクロロメタン 160 ml 中に溶解し、そして 4 - ジメチルアミノピリジン 5.74 g 及び p - トルエンシルホニルクロリド 8.48 g を氷冷しながら加えた。反応溶液を室温で 12 時間攪拌し、次いで飽和 $NaHCO_3$ 溶液で洗浄して $MgSO_4$ で乾燥させ、そして溶媒を減圧下で除去した。n - ヘプタン : 酢酸エチル = 4 : 1 中の中間体 (トシレート) の R_f :
 R_f (トシレート) = 0.09。生成した残留物をアセトン 160 ml 中に溶解し、そしてヨウ化ナトリウム 21.58 g を加えた。反応混合物を還流下で 6 時間加熱沸騰させた。次いで、溶媒を減圧下で除去して残留物を酢酸エチル 150 ml に溶かし、そして各場
 30 合 50 ml の水で 2 回洗浄した。有機相を $MgSO_4$ で乾燥させてから減圧下で濃縮した。これにより 7 - ヨードメチル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン 9.1 g を得た。
 $C_8H_{13}IO_2$ (268.10), LCMS (ESI) : 269.1 ($M + H^+$), R_f (n - ヘプタン : 酢酸エチル = 4 : 1) = 0.34

【0250】

2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - オキソシクロペンチル) プロピオンアミド

【化64】



実施例 1 及び実施例 36 と同様に、エチル (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) アセテート、7 - ヨードメチル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン及び商業的に入手可能な 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - 50

アミンから 2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - オキソシクロペンチル) プロピオンアミドを得た。

C 25 H 26 N 4 O 4 S (478.57), LCMS (ESI) : 479.2 (M + H⁺)

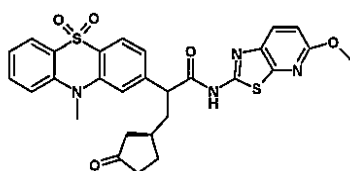
キラル相 (IA - 103) 上で移動相メタノール : エタノール = 1 : 1 を用いてラセミジアステレオマー混合物を異性体に分離した。(R_t = 8.276 分, R_t = 9.897 分, R_t = 10.539 分及び R_t = 12.117 分)

【0251】

実施例 4 1

N - (5 - メトキシチアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イル) - 2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - ((R) - 3 - オキソシクロペンチル) プロピオンアミド

【化 6 5】



実施例 1 及び実施例 36 と同様に、エチル (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) アセテート、(S) - 7 - ヨードメチル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 4] ノナン (商業的に入手可能なメチル (S) - 3 - オキソ - シクロペンタンカルボキシレートから実施例 40 と同様に製造した) 及び 5 - メトキシ - チアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イルアミンから N - (5 - メトキシチアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イル) - 2 - (10 - メチル - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - ((R) - 3 - オキソシクロペンチル) プロピオンアミドを得た。

C 28 H 26 N 4 O 5 S 2 (562.67), LCMS (ESI) : 563.1 (M + H⁺)

【0252】

実施例 4 2

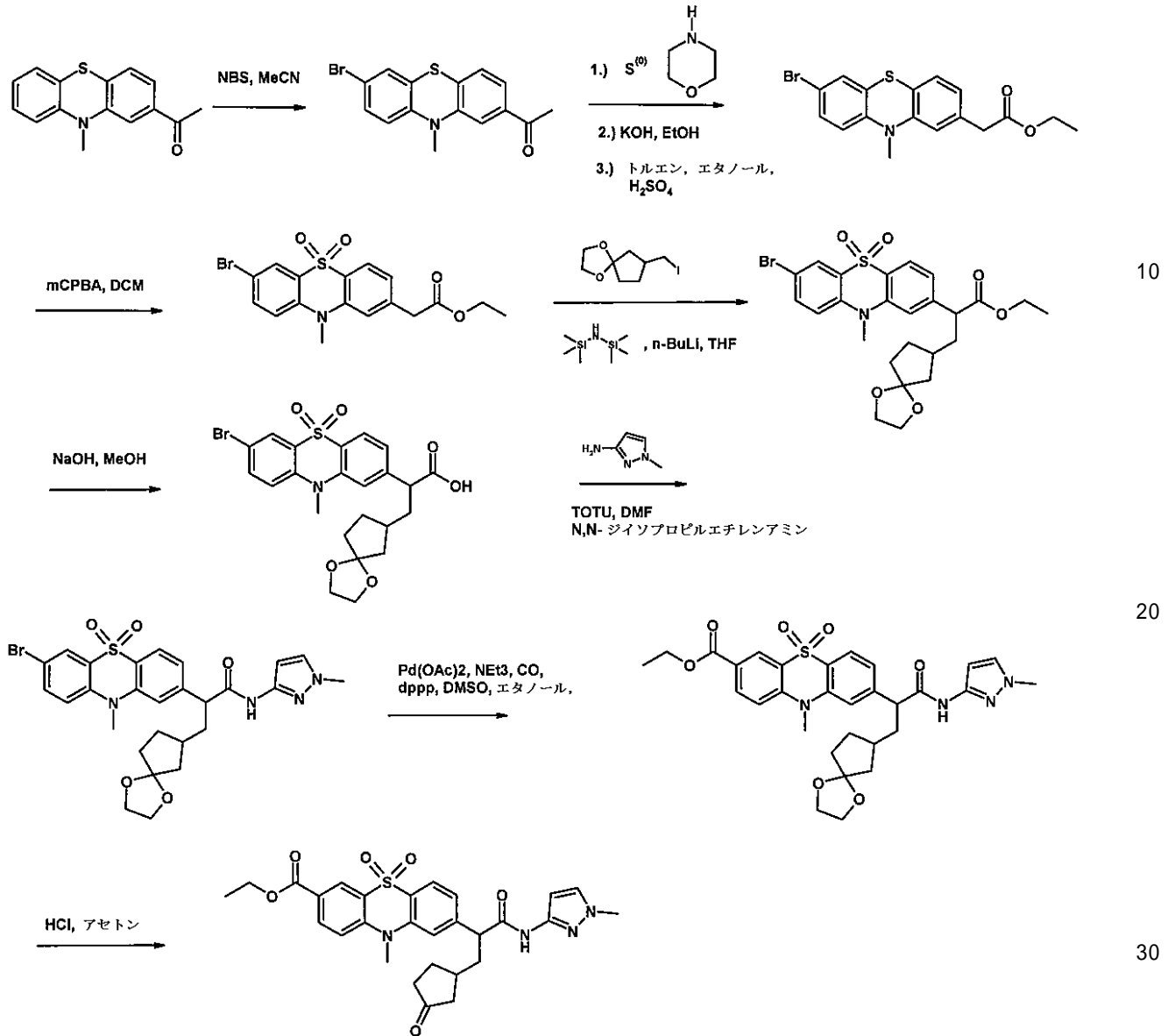
エチル 10 - メチル - 8 - [1 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルカルバモイル) - 2 - (3 - オキソシクロペンチル) - エチル] - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 3 - カルボキシレート

10

20

30

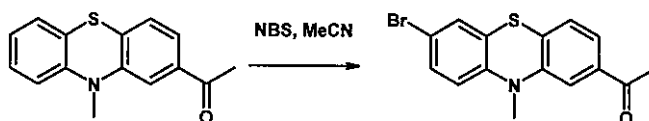
【化66】



【0253】

1 - (7 - プロモ - 10 - メチル - 10 H - フェノチアジン - 2 - イル) エタノン

【化67】

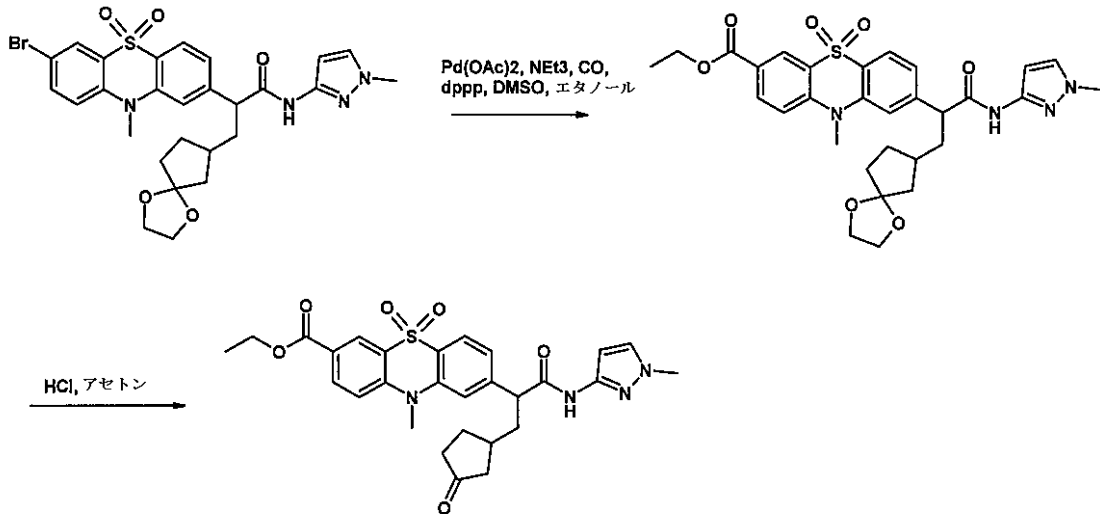


1 - (10 - メチル - 10 H - フェノチアジン - 2 - イル) エタノン 9.93 g をアセトニトリル 300 ml 中に溶解し、そして N-プロモスクシンイミド 8.31 g を加えた。反応混合物の色は黒色に変わった。酢酸エチル 500 ml を添加することによって反応混合物を希釈し、各場合 200 ml の飽和チオ硫酸ナトリウム溶液及び飽和 NaHCO₃ 溶液で 3 回洗浄し、そして MgSO₄ で乾燥させてから溶媒を減圧下で除去した。生成した残留物を、移動相 n-ヘプタン : n-ヘプタン : 酢酸エチル 酢酸エチル を直線勾配として用いてシリカゲル上で精製した。これにより 1 - (7 - プロモ - 10 - メチル - 10 H - フェノチアジン - 2 - イル) エタノン 10.8 g を黄色固形物として得た。

C₁₅H₁₂BrNOS (334.24), LCMS (ESI) : 333.95 , 334.

95, 335.95 (M + H⁺), Rf (n-ヘプタン:酢酸エチル = 4:1) = 0.21
【0254】

エチル 10-メチル-8-[1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)-2-(3-オキソシクロペンチル)エチル]-5,5-ジオキソ-5,10-ジヒドロフェノチアジン-3-カルボキシレート
【化68】



10

20

2-(7-プロモ-10-メチル-5,5-ジオキソ-5,10-ジヒドロフェノチアジン-2-イル)-3-(1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)プロピオンアミド(エチル(10-メチル-5,5-ジオキソ-5,10-ジヒドロフェノチアジン-2-イル)酢酸塩、7-ヨードメチル-1,4-ジオキサ-スピロ[4.4]ノナン及び商業的に入手可能な1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミンから実施例1と同様に製造した)445mgを無水エタノール8ml及びDMSO8ml中に溶解し、そしてトリエチルアミン0.74ml及び1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン76mgをアルゴン下に加えた。反応溶液をアルゴンでフラッシュし、次いで酢酸パラジウム35mgを加えた。反応混合物を70及びCO 1barで3時間攪拌した。冷却した反応混合物を、酢酸エチル200mlを添加することによって希釈し、そして各場合100mlの水及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させてから減圧下で濃縮した。残留物をアセトン25ml中に溶解し、そして10%濃度の塩酸3mlを加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。次いで、反応混合物を飽和NaHCO₃溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させてから減圧下で濃縮した。移動相n-ヘプタン:酢酸エチル=1:1 酢酸エチル 酢酸エチル:メタノール=99:1を用いて残留物をシリカゲル上で精製した。これによりエチル10-メチル-8-[1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)-2-(3-オキソシクロペンチル)エチル]-5,5-ジオキソ-5,10-ジヒドロフェノチアジン-3-カルボキシレート844mgを得た。

30

40

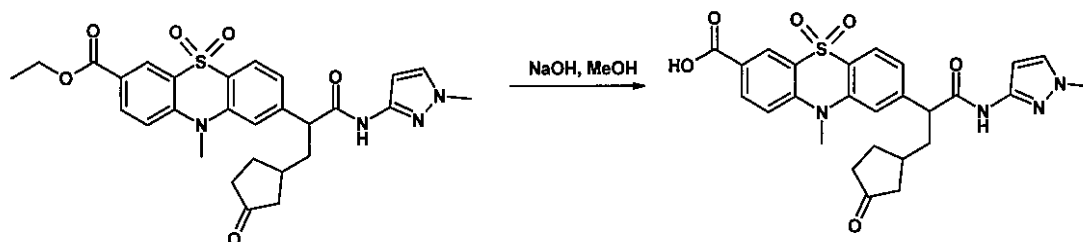
C₂₈H₃₀N₄O₆S (550.64), LCMS (ESI): 551.2

【0255】

実施例43

10-メチル-8-[1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)-2-(3-オキソシクロペンチル)エチル]-5,5-ジオキソ-5,10-ジヒドロフェノチアジン-3-カルボン酸

【化 6 9】



エチル 10 - メチル - 8 - [1 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルカルバモ
 イル) - 2 - (3 - オキシシクロペンチル) エチル] - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒ
 ドロフェノチアジン - 3 - カルボキシレート 260 mg をメタノール 10 ml 中に懸濁し
 、そして 2 M NaOH 溶液 1.64 ml を加えた。反応混合物を還流下で 1 時間加熱沸
 騰させた。メタノールを減圧下で除去し、そして濃塩酸を添加することによって反応混合
 物を pH 4 に調整した。混合物を、各場合 100 ml の酢酸エチルで 3 回抽出した。合わ
 せた有機相を $MgSO_4$ で乾燥させてから減圧下で濃縮した。これにより 10 - メチル -
 8 - [1 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルカルバモイル) - 2 - (3 - オキ
 ソシクロペンチル) エチル] - 5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 3
 - カルボン酸 155 mg を得た。

10

$C_{26}H_{26}N_4O_6S$ (522.58) , LCMS (ESI) : 523.20 (M + H

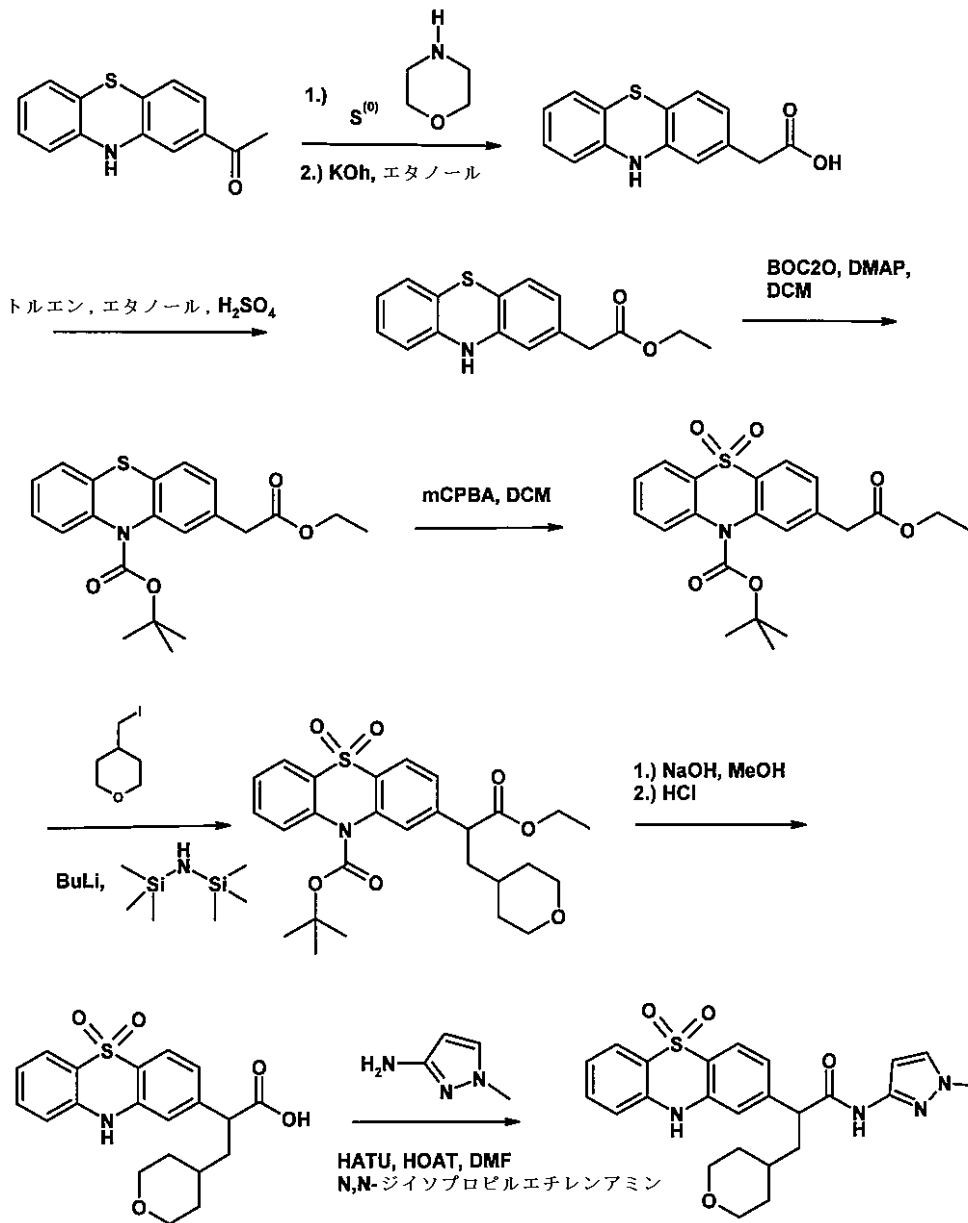
20

【 0 2 5 6】

実施例 44

2 - (5, 5 - ジオキソ - 5, 10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (1 - メ
 チル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) プロピオ
 ンアミド

【化70】



10

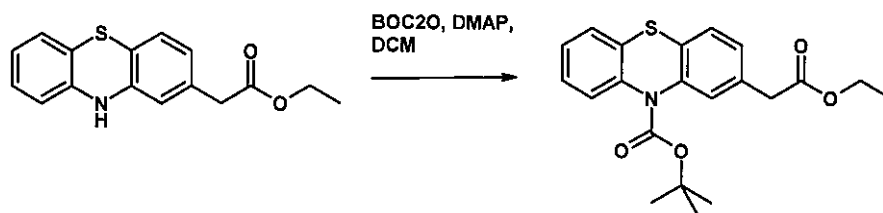
20

30

【0257】

tert-ブチル 2-エトキシカルボニルメチル-5,5-ジオキソ-5H-フェノチアジン-10-カルボキシレート

【化71】



40

エチル(10H-フェノチアジン-2-イル)アセテート(2-アセチルフェノチアジンから実施例1と同様に製造した)18.5gをアセトニトリル300ml中に溶解し、そしてジ-tert-ブチルジカルボネート21.2g及び4-ジメチルアミノピリジン1.58gを加えた。反応混合物を還流下で3時間加熱沸騰させた。冷却した反応混合物

50

を、酢酸エチル 500 ml を添加することによって希釈し、そして各場合 200 ml の 0.5% 濃度のクエン酸溶液で 3 回洗浄した。有機相を $MgSO_4$ で乾燥させてから減圧下で濃縮した。これにより tert-ブチル 2-エトキシカルボニルメチル-5,5-ジオキソ-5H-フェノチアジン-10-カルボキシレート 25.0 g を無色の無定形フォームとして得た。

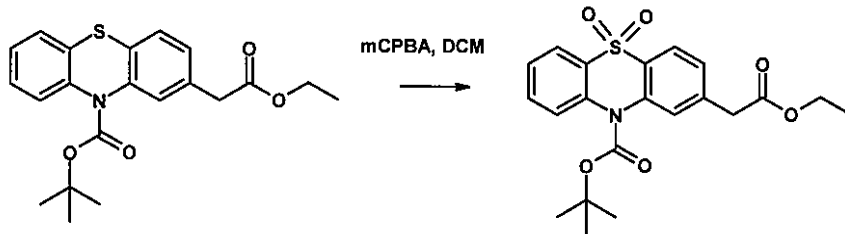
$C_{21}H_{23}NO_4S$ (385.49), LCMS (ESI): 330.1 (M-tert-ブチル+ H^+), Rf (n-ヘプタン:酢酸エチル=3:1) = 0.49

【0258】

tert-ブチル 2-エトキシカルボニルメチル-5,5-ジオキソ-5H-フェノチアジン-10-カルボキシレート

10

【化72】



tert-ブチル 2-エトキシカルボニルメチル-5,5-ジオキソ-5H-フェノチアジン-10-カルボキシレート 25.0 g をジクロロメタン 500 ml 中に溶解し、そして mCPBA 50.4 g を一度に少しずつ加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、反応混合物を、200 ml の飽和 $NaHCO_3$ 溶液、各場合 200 ml の 2 M $NaOH$ で 5 x、そして 100 ml の飽和 $NaCl$ 溶液で 1 回洗浄し、そして $MgSO_4$ で乾燥させてから溶媒を減圧下で除去した。これにより tert-ブチル 2-エトキシカルボニルメチル-5,5-ジオキソ-5H-フェノチアジン-10-カルボキシレート 14.4 g を無定形の無色フォームとして得た。

20

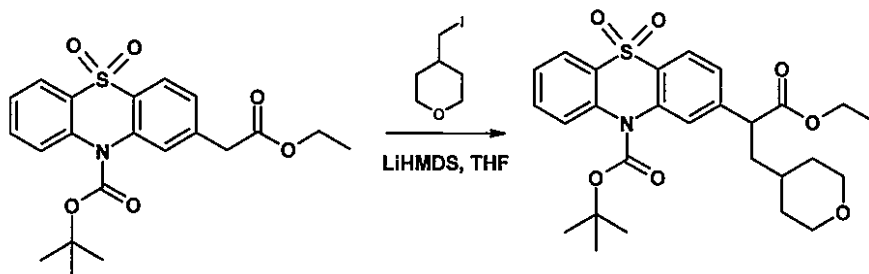
$C_{21}H_{23}NO_6S$ (417.48), LCMS (ESI): 435.1 (M+ NH_4^+), 362.1 (M-tert-ブチル+ H^+), Rf (n-ヘプタン:EA=1:1) = 0.31

30

【0259】

tert-ブチル 2-[1-エトキシカルボニル-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)エチル]-5,5-ジオキソ-5H-フェノチアジン-10-カルボキシレート

【化73】



40

アルゴン下で、1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン 1.31 ml をテトラヒドロフラン 20 ml 中に溶解した。氷冷しながら、n-ブチルリチウム (n-ヘキサン中 2.5 M) 2.3 ml を滴加し、そして混合物を 0 でさらに 30 分間攪拌した。次いで、この溶液を、-78 でテトラヒドロフラン 100 ml 中の tert-ブチル 2-エトキシカルボニルメチル-5,5-ジオキソ-5H-フェノチアジン-10-カルボキシレート 2.0 g の攪拌溶液に滴加した。反応混合物を -78 で 20 分間攪拌してから 4-(ヨードメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン 1.1 g を滴加した。冷浴をはずして混合

50

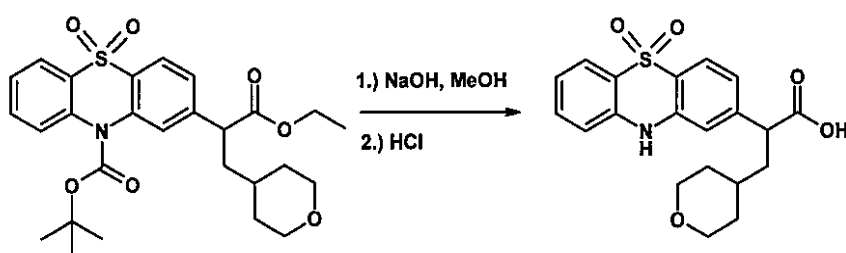
物を室温にゆっくりと暖まるのにまかせた。反応混合物を室温で一夜攪拌した。次いで、水10mlを加え、テトラヒドロフランを減圧下で除去し、そして残留物を各場合100mlの酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させてから減圧下で濃縮した。シリカゲル上で移動相n-ヘプタン：酢酸エチル(100%：0%) n-ヘプタン：酢酸エチル(50%：50%)を用いて残留物を精製した。これによりtert-ブチル2-[1-エトキシカルボニル-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)エチル]-5,5-ジオキソ-5H-フェノチアジン-10-カルボキシレート700mgを得た。

C₂₇H₃₃N₃O₇S (515.63), LCMS (ESI) : 533.2 (M + NH₄⁺), 460.1 (M - tert-ブチル + H⁺), R_f (n-ヘプタン : EA = 1 : 1) = 0.28

【0260】

2-(5,5-ジオキソ-5,10-ジヒドロフェノチアジン-2-イル)-3-(テトラヒドロピラン-4-イル)プロピオン酸

【化74】

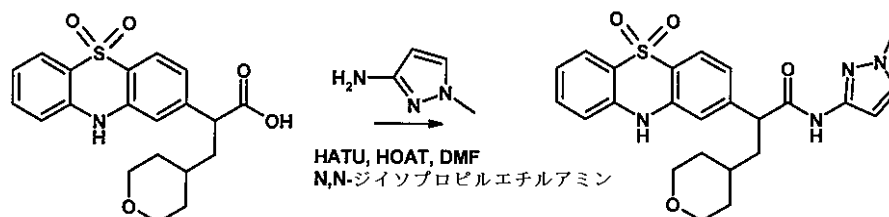


tert-ブチル2-[1-エトキシカルボニル-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)エチル]-5,5-ジオキソ-5H-フェノチアジン-10-カルボキシレート700mgをメタノール50ml中に懸濁し、そして2M NaOH溶液10mlを加えた。反応混合物を60℃で1時間攪拌した。メタノールを減圧下で除去し、そして濃塩酸を添加することによって反応混合物をpH4に調整した。混合物を各場合100mlの酢酸エチルで3回を抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させてから減圧下で濃縮した。これにより2-(5,5-ジオキソ-5,10-ジヒドロフェノチアジン-2-イル)-3-(テトラヒドロピラン-4-イル)プロピオン酸600mgを得た。

C₂₀H₂₁N₃O₅S (387.46), LCMS (ESI) : 388.1 (M + H⁺)
【0261】

2-(5,5-ジオキソ-5,10-ジヒドロフェノチアジン-2-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(テトラヒドロピラン-4-イル)プロピオンアミド

【化75】



2-(5,5-ジオキソ-5,10-ジヒドロフェノチアジン-2-イル)-3-(テトラヒドロピラン-4-イル)プロピオン酸600mg、商業的に入手可能な1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン120mg及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン729μlをジメチルホルムアミド5ml中に溶解した。HATU 561mg及びHOAT 200mgを加え、そして混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、酢酸エチル200mlを添加することによって反応混合物を希釈し、そして各場合50mlの水及び飽和塩化

10

20

30

40

50

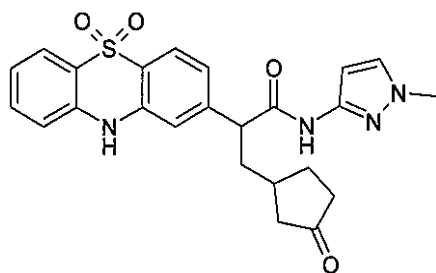
ナトリウム溶液で3回洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥させてから溶媒を減圧下で除去した。残留物をRP-HPLCによって精製した。これにより2-(5,5-ジオキソ-5,10-ジヒドロフェノチアジン-2-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(テトラヒドロピラン-4-イル)プロピオンアミド200mgを無色の凍結乾燥物として得た。

C₂₄H₂₆N₄O₄S (466.17), LCMS (ESI): 467.2 (M+H⁺)
【0262】

実施例45

2-(5,5-ジオキソ-5,10-ジヒドロフェノチアジン-2-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(3-オキソシクロペンチル)プロピオンアミド

【化76】



実施例36及び実施例44と同様に、tert-ブチル2-エトキシカルボニルメチル-5,5-ジオキソ-5H-フェノチアジン-10-カルボキシレート、7-ヨードメチル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン及び1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミンから2-(5,5-ジオキソ-5,10-ジヒドロフェノチアジン-2-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(3-オキソシクロペンチル)プロピオンアミドを得た。

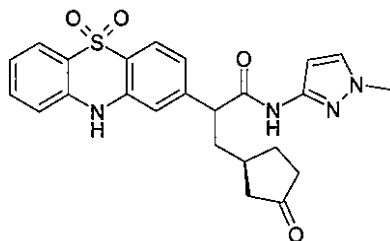
C₂₄H₂₄N₄O₄S (464.55), LCMS (ESI): 465.4 (M+H⁺)

【0263】

実施例46

2-(5,5-ジオキソ-5,10-ジヒドロフェノチアジン-2-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(R)-3-オキソシクロペンチル)プロピオンアミド

【化77】



実施例36及び実施例44と同様に、tert-ブチル2-エトキシカルボニルメチル-5,5-ジオキソ-5H-フェノチアジン-10-カルボキシレート、(2R,3R,7S)-7-ヨードメチル-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン及び1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミンから2-(5,5-ジオキソ-5,10-ジヒドロフェノチアジン-2-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(R)-3-オキソシクロペンチル)プロピオンアミドを得た。

C₂₄H₂₄N₄O₄S (464.55), LCMS (ESI): 465.4 (M+H⁺)

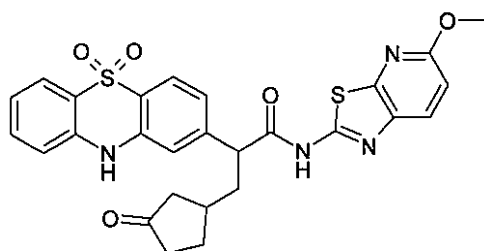
)

【0264】

実施例47

2 - (5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (5 - メトキシチアゾロ[5,4 - b]ピリジン - 2 - イル) - 3 - (3 - オキソシクロペンチル)プロピオンアミド

【化78】



10

実施例36及び実施例44と同様に、tert - ブチル2 - エトキシカルボニルメチル - 5,5 - ジオキソ - 5H - フェノチアジン - 10 - カルボキシレート、7 - ヨードメチル - 1,4 - ジオキサスピロ[4,4]ノナン及び5 - メトキシ - チアゾロ[5,4 - b]ピリジン - 2 - イルアミンから2 - (5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (5 - メトキシチアゾロ[5,4 - b]ピリジン - 2 - イル) - 3 - (3 - オキソシクロペンチル)プロピオンアミドを得た。

20

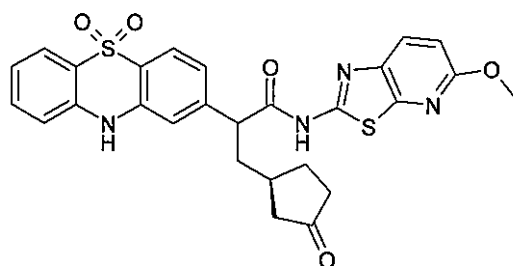
C₂₇H₂₄N₄O₅S₂ (548.64), LCMS (ESI): 549.4 (M + H⁺)

【0265】

実施例48

2 - (5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (5 - メトキシチアゾロ[5,4 - b]ピリジン - 2 - イル) - 3 - ((R) - 3 - オキソシクロペンチル)プロピオンアミド

【化79】



30

実施例36及び実施例44と同様に、tert - ブチル2 - エトキシカルボニルメチル - 5,5 - ジオキソ - 5H - フェノチアジン - 10 - カルボキシレート、7(2R,3R,7S) - 7 - ヨードメチル - 2,3 - ジフェニル - 1,4 - ジオキサスピロ[4,4]ノナン及び5 - メトキシチアゾロ[5,4 - b]ピリジン - 2 - イルアミンから2 - (5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (5 - メトキシチアゾロ[5,4 - b]ピリジン - 2 - イル) - 3 - ((R) - 3 - オキソシクロペンチル)プロピオンアミドを得た。

40

C₂₇H₂₄N₄O₅S₂ (548.64), LCMS (ESI): 549.4 (M + H⁺)

キラル相 (Chiracel OD - H/74) 上で移動相 n - ヘプタン : エタノール : メタノール = 4 : 1.1 を用いてジアステレオマー混合物をジアステレオマーに分離した。(R_t = 7.745分及びR_t = 9.064分)

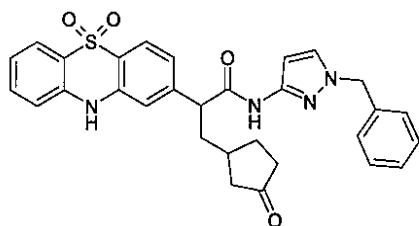
【0266】

50

実施例 4 9

N - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (5 , 5 - ジオキソ - 5 , 1 0 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (3 - オキソシクロペンチル) プロピオンアミド

【化 8 0】



10

実施例 3 6 及び実施例 4 4 と同様に、tert - ブチル 2 - エトキシカルボニルメチル - 5 , 5 - ジオキソ - 5 H - フェノチアジン - 1 0 - カルボキシレート、7 - ヨードメチル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 4] ノナン及び 1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミンから N - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (5 , 5 - ジオキソ - 5 , 1 0 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (3 - オキソシクロペンチル) プロピオンアミドを得た。

C 3 0 H 2 8 N 4 O 4 S (5 4 0 . 6 5) , L C M S (E S I) : 5 4 1 . 4 4 (M + H ⁺)

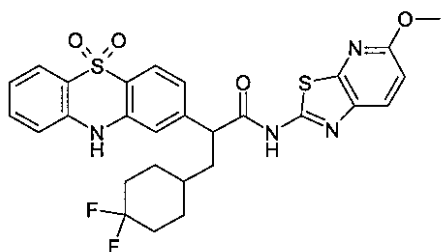
20

【 0 2 6 7 】

実施例 5 0

3 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 2 - (5 , 5 - ジオキソ - 5 , 1 0 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (5 - メトキシ - チアゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 - イル) プロピオンアミド

【化 8 1】



30

実施例 3 6 及び実施例 4 4 と同様に、tert - ブチル 2 - エトキシカルボニルメチル - 5 , 5 - ジオキソ - 5 H - フェノチアジン - 1 0 - カルボキシレート、1 , 1 - ジフルオロ - 4 - ヨードメチルシクロヘキサン (実施例 4 0 に記載されたヨウ化物の合成と同様に商業的に入手可能なエチル 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキサンカルボキシレートから製造した) 及び 5 - メトキシ - チアゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 - イルアミンから 3 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 2 - (5 , 5 - ジオキソ - 5 , 1 0 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (5 - メトキシチアゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 - イル) プロピオンアミドを得た。

40

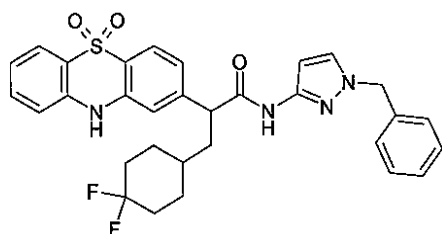
C 2 8 H 2 6 F 2 N 4 O 4 S 2 (5 8 4 . 6 7) , L C M S (E S I) : 5 8 5 . 1 (M + H ⁺) , 6 2 6 . 1 (M + M e C N + H ⁺)

【 0 2 6 8 】

実施例 5 1

N - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 2 - (5 , 5 - ジオキソ - 5 , 1 0 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) プロピオンアミド

【化 8 2】



実施例 36 及び実施例 44 と同様に、tert-ブチル 2-エトキシカルボニルメチル
- 5,5-ジオキソ-5H-フェノチアジン-10-カルボキシレート、1,1-ジフルオ
ロ-4-ヨードメチルシクロヘキサン（実施例 40 に記載されたヨウ化物の合成と同様に
商業的に入手可能なエチル 4,4-ジフルオロ-シクロヘキサンカルボキシレートから製
造した）及び 1-ベンジル-1H-ピラゾール-3-イルアミンから N-(1-ベンジル
-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(
5,5-ジオキソ-5,10-ジヒドロフェノチアジン-2-イル)プロピオンアミドを得
た。

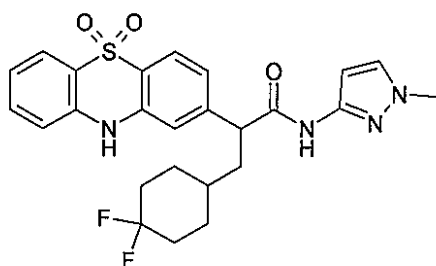
C₃₁H₃₀F₂N₄O₃S (576.67), LCMS (ESI): 577.3 (M + H⁺)

【0269】

実施例 52

3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(5,5-ジオキソ-5,10-ジヒド
ロフェノチアジン-2-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)プロ
ピオンアミド

【化 8 3】



実施例 36 及び実施例 44 と同様に、tert-ブチル 2-エトキシカルボニルメチル
- 5,5-ジオキソ-5H-フェノチアジン-10-カルボキシレート、1,1-ジフルオ
ロ-4-ヨードメチルシクロヘキサン（実施例 40 に記載されたヨウ化物の合成と同様に
商業的に入手可能なエチル 4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルボキシレートから製
造した）及び 1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミンから 3-(4,4-ジフルオロシ
クロヘキシル)-2-(5,5-ジオキソ-5,10-ジヒドロフェノチアジン-2-イル
)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)プロピオンアミドを得た。

C₂₅H₂₆F₂N₄O₃S (500.57), LCMS (ESI): 501.2 (M + H⁺)

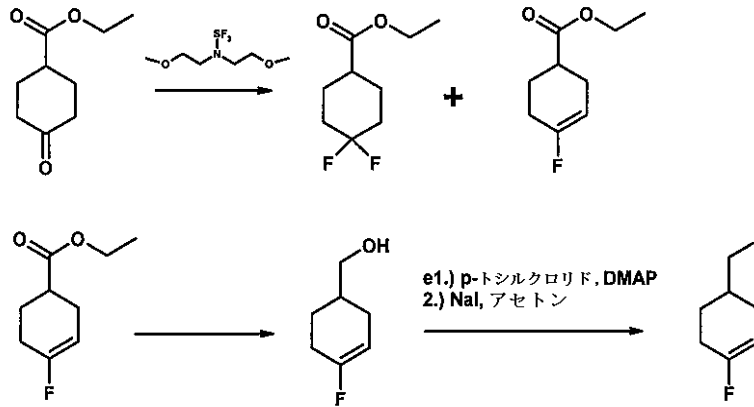
【0270】

実施例 53

2-(5,5-ジオキソ-5,10-ジヒドロフェノチアジン-2-イル)-3-(4-フル
オロシクロヘキサ-3-エニル)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジ
ン-2-イル)プロピオンアミド

1-フルオロ-4-ヨードメチルシクロヘキセン

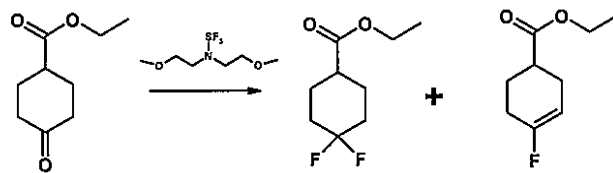
【化 8 4】



【 0 2 7 1】

エチル 4 - フルオロシクロヘキサ - 3 - エンカルボキシレート

【化 8 5】



テフロンフラスコ中、アルゴン下で、エチル 4 - オキシシクロヘキサノカルボキシレート 4 . 0 g をジクロロメタン 5 0 m l 中に溶解した。氷冷しながら、[ビス(2 - メトキシエチル)アミノ]サルファートリフルオリド(トルエン中 5 0 % 濃度溶液) 1 3 m l を加えた。反応混合物を室温で 1 2 時間攪拌してから氷上へ注ぎ、そして各場合 1 0 0 m l のジクロロメタンで 5 回抽出した。合わせた有機相を各場合 1 0 0 m l の水で 2 回洗浄し、M g S O₄ で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。生成した残留物を、シリカゲル上で移動相 n - ヘプタン n - ヘプタン : 酢酸エチル = 1 0 : 3 を用いて精製し、そして所望の生成物を、副生物エチル 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキサノカルボキシレートから分離した。これによりエチル 4 - フルオロシクロヘキサ - 3 - エンカルボキシレート 7 2 6 m g を得た。

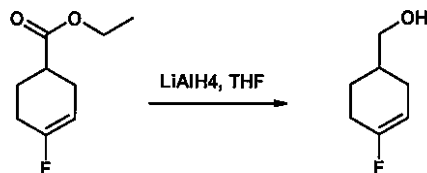
30

C₉H₁₃FO₂ (1 7 2 . 2 0) , G C - M S : 1 7 2 (M⁺) , R f (n - ヘプタン : 酢酸エチル = 4 : 1) = 0 . 5 1

【 0 2 7 2】

(4 - フルオロシクロヘキサ - 3 - エニル) メタノール

【化 8 6】



最初に水素化アルミニウムリチウム 1 1 9 m g を乾燥テトラヒドロフラン 2 0 m l に入れ、そして - 2 0 に冷却した。この温度でテトラヒドロフラン 1 0 m l 中に溶解されたエチル 4 - フルオロシクロヘキサ - 3 - エンカルボキシレート 7 2 0 m g をアルゴン下で滴加した。1 時間後に冷浴をはずして反応混合物をさらに 3 時間攪拌した。水 1 0 m l を添加することによって反応混合物をクエンチし、そして室温でさらに 2 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、そして濾液を減圧下で濃縮した。これにより (4 - フルオロシクロヘキサ - 3 - エニル) メタノール 5 8 4 m g を無色の油として得た。

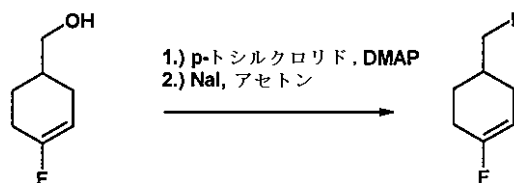
50

C₇H₁₁FO (130.16), R_f (n-ヘプタン:酢酸エチル = 2:1) = 0.2

【0273】

1-フルオロ-4-ヨードメチルシクロヘキセン

【化87】



10

(4-フルオロシクロヘキサ-3-エニル)メタノール584mgをジクロロメタン10ml中に溶解し、そして4-ジメチルアミノピリジン610mg及びp-トルエンスルホニルクロリド900mgを氷冷しながら加えた。反応溶液を室温で12時間攪拌してから飽和NaHCO₃溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、そして溶媒を減圧下で除去した。生成した残留物をアセトン15ml中に溶解し、そしてヨウ化ナトリウム2.29gを加えた。反応混合物を還流下で3時間加熱沸騰させた。次いで、溶媒を減圧下で除去して残留物を酢酸エチル100mlに溶かし、そして各場合30mlの水で2回洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥させてから減圧下で濃縮した。これにより1-フルオロ-4-ヨードメチルシクロヘキセン696mgを得た。

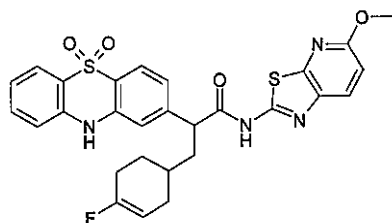
20

C₇H₁₀FI (240.06), R_f (n-ヘプタン:酢酸エチル = 4:1) = 0.6

【0274】

2-(5,5-ジオキソ-5,10-ジヒドロフェノチアジン-2-イル)-3-(4-フルオロシクロヘキサ-3-エニル)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)プロピオンアミド

【化88】



30

実施例36及び実施例44と同様に、tert-ブチル2-エトキシカルボニルメチル-5,5-ジオキソ-5H-フェノチアジン-10-カルボキシレート、1-フルオロ-4-ヨードメチルシクロヘキセン及び5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルアミンから2-(5,5-ジオキソ-5,10-ジヒドロフェノチアジン-2-イル)-3-(4-フルオロシクロヘキサ-3-エニル)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)プロピオンアミドを得た。

40

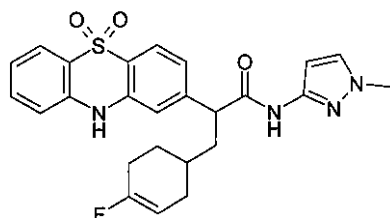
C₂₈H₂₅FN₄O₄S₂ (564.66), LCMS (ESI): 565.2

【0275】

実施例54

2-(5,5-ジオキソ-5,10-ジヒドロフェノチアジン-2-イル)-3-(4-フルオロシクロヘキサ-3-エニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)プロピオンアミド

【化 8 9】



実施例 3 6 及び実施例 4 4 と同様に、tert - ブチル 2 - エトキシカルボニルメチル - 5, 5 - ジオキソ - 5 H - フェノチアジン - 1 0 - カルボキシレート、1 - フルオロ - 4 - ヨードメチルシクロヘキセン及び 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - アミンから 2 - (5, 5 - ジオキソ - 5, 1 0 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - 3 - (4 - フルオロシクロヘキサ - 3 - エニル) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) プロピオンアミドを得た。

10

C 2 5 H 2 5 F N 4 O 3 S (4 8 0 . 5 7) , L C M S (E S I) : 4 8 1 . 2

【 0 2 7 6】

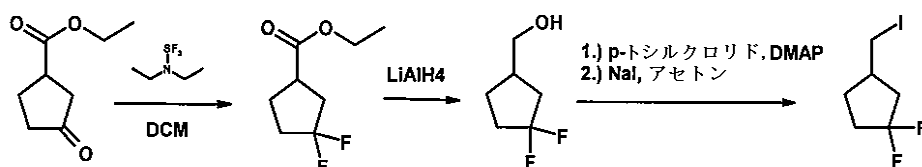
実施例 5 5

3 - (3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) - 2 - (5, 5 - ジオキソ - 5, 1 0 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (5 - メトキシチアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イル) プロピオンアミド

20

1, 1 - ジフルオロ - 3 - ヨードメチルシクロペンタン

【化 9 0】

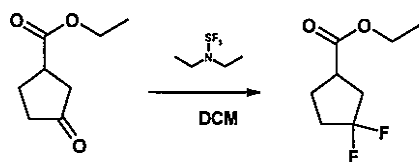


【 0 2 7 7】

エチル 3, 3 - ジフルオロシクロペンタンカルボキシレート

30

【化 9 1】



テフロンフラスコ中、アルゴン下で、エチル 3 - オキソシクロペンタンカルボキシレート 1 . 0 g をジクロロメタン 1 m l 中に溶解した。氷冷しながらジエチルアミノサルファートリフルオリド 0 . 8 4 m l を加えた。反応混合物を 2 時間かけて室温にゆっくりと暖まるのにまかせ、そして室温でさらに 2 日間攪拌した。次いで、ジクロロメタン 1 0 0 m l を添加することによって反応混合物を希釈し、各場合 5 0 m l の水で 2 回洗浄し、M g S O 4 で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。これによりエチル 3, 3 - ジフルオロ - シクロペンタンカルボキシレート 1 . 1 2 g を得た。

40

C 8 H 1 2 F 2 O 2 (1 7 8 . 2 0) , G C - M S : 1 7 8 . 0 (M +)

【 0 2 7 8】

(3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) メタノール

【化92】



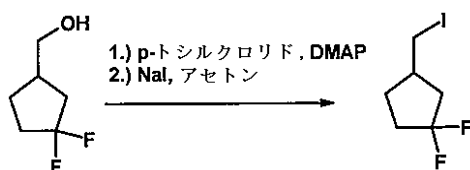
最初にTHF中水素化アルミニウムリチウムの1M溶液6.4mlをジエチルエーテル40ml中に入れた。氷冷しながら、ジエチルエーテル10ml中に溶解したエチル3,3-ジフルオロシクロペンタンカルボキシレート1.12gをアルゴン下で滴加した。1時間後、冷浴をはずし、そして反応混合物をさらに3時間撹拌した。次いで、反応混合物を氷冷飽和塩化アンモニウム溶液上へ注ぎ、そして濾過助剤で濾過した。濾液を飽和NaHCO₃溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。これにより(3,3-ジフルオロシクロペンチル)メタノール625mgを得た。

C₆H₁₀F₂O (136.14), GC-MS: 99.0 (M⁺ - F - H₂O)

【0279】

1,1-ジフルオロ-3-ヨードメチルシクロペンタン

【化93】



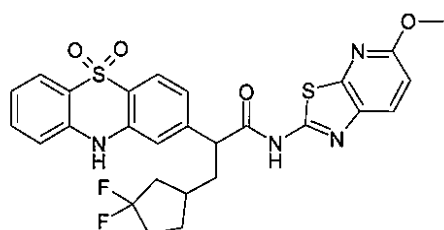
(3,3-ジフルオロシクロペンチル)メタノール620mgをジクロロメタン17ml中に溶解し、そして4-ジメチルアミノピリジン618mg及びp-トルエンスルホンクロリド911mgを氷冷しながら加えた。反応溶液を室温で12時間撹拌してから飽和NaHCO₃溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、そして溶媒を減圧下で除去した。生成した残留物をアセトン20ml中に溶解し、そしてヨウ化ナトリウム2.32gを加えた。反応混合物を還流下で6時間加熱沸騰させた。次いで、溶媒を減圧下で除去して残留物を酢酸エチル100mlに溶かし、そして各場合30mlの水で2回洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥させてから減圧下で濃縮した。これにより1,1-ジフルオロ-3-ヨードメチルシクロペンタン570mgを得た。

C₆H₉F₂I (246.04)

【0280】

3-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-(5,5-ジオキソ-5,10-ジヒドロフェノチアジン-2-イル)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)プロピオンアミド

【化94】



実施例36及び実施例44と同様に、tert-ブチル2-エトキシカルボニルメチル-5,5-ジオキソ-5H-フェノチアジン-10-カルボキシレート、1,1-ジフルオロ-3-ヨードメチルシクロペンタン及び5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルアミンから3-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-2-(5,5-ジオキソ-5,10-ジヒドロフェノチアジン-2-イル)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,

4 - b] ピリジン - 2 - イル) プロピオンアミドを得た。

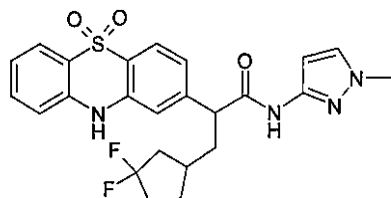
C₂₇H₂₄F₂N₄O₄S₂ (570.64), LCMS (ESI): 571.2

【0281】

実施例 56

3 - (3,3 - ジフルオロシクロペンチル) - 2 - (5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) プロピオンアミド

【化95】



10

実施例 36 及び実施例 44 と同様に、tert - ブチル 2 - エトキシカルボニルメチル - 5,5 - ジオキソ - 5H - フェノチアジン - 10 - カルボキシレート、1,1 - ジフルオロ - 3 - ヨードメチルシクロペンタン及び 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - アミンから 3 - (3,3 - ジフルオロシクロペンチル) - 2 - (5,5 - ジオキソ - 5,10 - ジヒドロフェノチアジン - 2 - イル) - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) プロピオンアミドを得た。

20

C₂₄H₂₄F₂N₄O₃S (486.54), LCMS (ESI): 487.2

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/EP2008/000163
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D417/14 A61K31/5415 A61P3/10 C07D417/12 C07D513/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/062772 A (REDDY RESEARCH FOUNDATION [IN]) 15 August 2002 (2002-08-15) the whole document	1-20
A	US 2005/288279 A1 (ROZMAN KARL K [US] ET AL) 29 December 2005 (2005-12-29) the whole document	1-20
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
18 März 2008		27/03/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Lange, Tim

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/000163

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02062772	A	15-08-2002	NONE
US 2005288279	A1	29-12-2005	AU 2005258339 A1 05-01-2006
			CA 2574206 A1 05-01-2006
			EP 1765797 A1 28-03-2007
			WO 2006002441 A1 05-01-2006

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2008/000163

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
INV. C07D417/14	A61K31/5415	A61P3/10 C07D417/12 C07D513/04
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RESEARCHIERTE GEBIETE		
Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D A61K A61P		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 02/062772 A (REDDY RESEARCH FOUNDATION [IN]) 15. August 2002 (2002-08-15) das ganze Dokument	1-20
A	US 2005/288279 A1 (ROZMAN KARL K [US] ET AL) 29. Dezember 2005 (2005-12-29) das ganze Dokument.	1-20
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Stehe Anhang Patentfamilie		
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche		Absenddatum des Internationalen Recherchenberichts
18. März 2008		27/03/2008
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-9016		Bevollmächtigter Bediensteter Lange, Tim

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/000163

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 02062772 A	15-08-2002	KEINE	
US 2005288279 A1	29-12-2005	AU 2005258339 A1	05-01-2006
		CA 2574206 A1	05-01-2006
		EP 1765797 A1	28-03-2007
		WO 2006002441 A1	05-01-2006

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 3
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/34 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/32 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
	A 6 1 P 25/34	
	A 6 1 P 25/32	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. テフロン

- (72) 発明者 エリーザベト・デフォサ
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ - アベンティス・ドイツ
ラント・ゲー・エム・ペー・ハー
- (72) 発明者 カール・シェーナフィンガー
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ - アベンティス・ドイツ
ラント・ゲー・エム・ペー・ハー
- (72) 発明者 ディーター・シュモール
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ - アベンティス・ドイツ
ラント・ゲー・エム・ペー・ハー
- (72) 発明者 アクセル・ディートリッヒ
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ - アベンティス・ドイツ
ラント・ゲー・エム・ペー・ハー
- (72) 発明者 ヨハーナ・クールマン
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ - アベンティス・ドイツ
ラント・ゲー・エム・ペー・ハー
- (72) 発明者 カール・クリスティアン・エンゲル
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ - アベンティス・ドイツ
ラント・ゲー・エム・ペー・ハー

F ターム(参考) 4C063 AA03 BB03 BB09 CC64 CC72 CC73 CC78 DD10 DD22 DD28
DD51 DD62 DD67 EE01
4C072 AA01 BB02 CC02 CC16 EE13 FF07 FF19 GG08 HH01 HH05
HH06 HH07
4C086 AA01 AA02 AA03 BC89 CB27 GA02 GA07 GA09 GA10 MA01
MA04 NA14 ZA02 ZA16 ZA18 ZA40 ZA42 ZA45 ZA54 ZA70

ZC19 ZC31 ZC33 ZC35 ZC39