

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7072557号
(P7072557)

(45)発行日 令和4年5月20日(2022.5.20)

(24)登録日 令和4年5月12日(2022.5.12)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 F 9/6574(2006.01)

C 0 7 F

9/6574

Z C S P

A 6 1 K 31/665(2006.01)

A 6 1 K

31/665

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 K

45/06

A 6 1 P 1/18 (2006.01)

A 6 1 P

1/18

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P

3/00

請求項の数 15 (全53頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-503225(P2019-503225)

(86)(22)出願日 平成29年7月21日(2017.7.21)

(65)公表番号 特表2019-523253(P2019-523253
A)

(43)公表日 令和1年8月22日(2019.8.22)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/043199

(87)国際公開番号 WO2018/017910

(87)国際公開日 平成30年1月25日(2018.1.25)

審査請求日 令和2年7月17日(2020.7.17)

(31)優先権主張番号 62/365,520

(32)優先日 平成28年7月22日(2016.7.22)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 391015708

ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
パニーBRISTOL-MYERS SQUI
BB COMPANYアメリカ合衆国08543ニュージャ
ー州 プリンストン、ルート206ア
ンド・プロビンス・ライン・ロード

(74)代理人 100145403

弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(74)代理人 100162684

弁理士 呉 英燦

(74)代理人 100162695

最終頁に続く

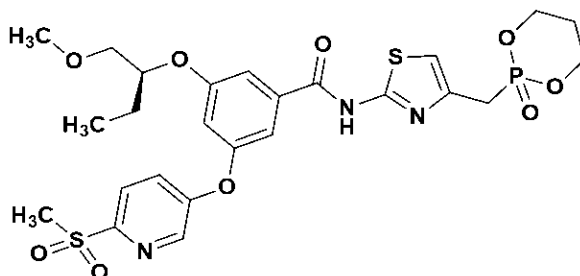
(54)【発明の名称】 グルコキナーゼ活性化剤およびその使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式

【化1】



で示される化合物、そのエナンチオマーまたは塩。

【請求項2】

塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

ナトリウム塩またはカリウム塩である、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

ナトリウム塩である、請求項1～3のいずれかに記載の化合物。

【請求項5】

カリウム塩である、請求項 1～3 のいずれかに記載の化合物。

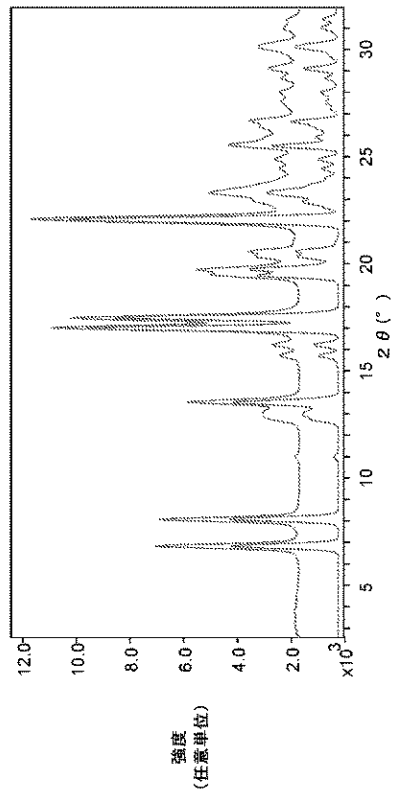
【請求項 6】

請求項 1～5 のいずれかに記載の化合物の結晶。

【請求項 7】

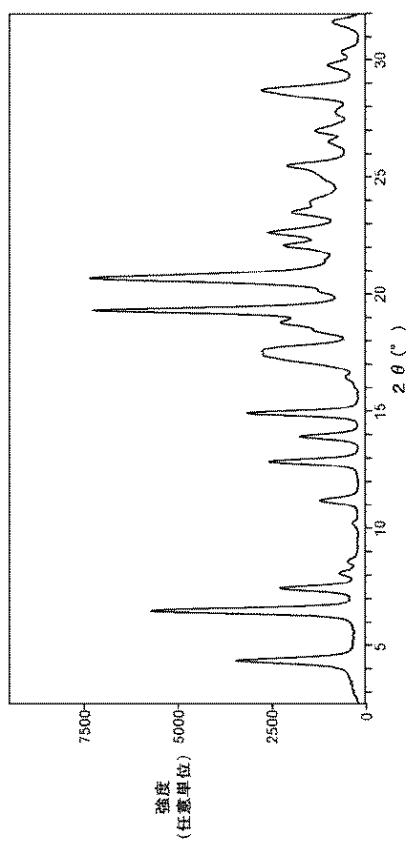
図 1：

FIG. 1



に示される粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる N - 1 型または図 3：

FIG. 3



に示される粉末X線回折パターンによって特徴付けられるP-2型である、請求項6に記載の化合物の結晶。

【請求項8】

図1：

10

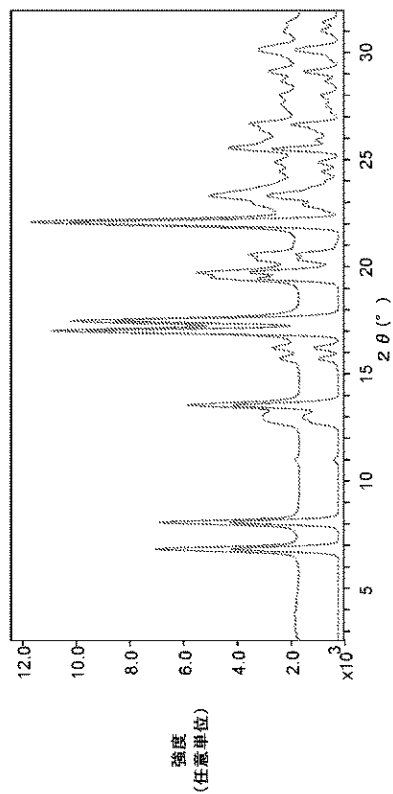
20

30

40

50

FIG. 1



に示される粉末X線回折パターンによって特徴付けられるN-1型である、請求項6に記載の化合物の結晶。

【請求項9】

実質的に純粋な結晶である、請求項6～8のいずれか一項記載の化合物の結晶。

【請求項10】

下記と実質的に等しい単位格子パラメータによって特徴付けられる、請求項8に記載の化合物の結晶。

格子定数：

$$a = 8.0531(2)$$

$$b = 13.5078(3)$$

$$c = 13.7063(3)$$

$$\alpha = 73.091(1)$$

$$\beta = 88.186(1)$$

$$\gamma = 89.881(1)$$

空間群：P 1

分子／非対称単位 (Z')：2

密度 (計算値、g/cm³)：1.425

【請求項11】

以下からなる群から選択される化合物、そのエナンチオマーまたは塩。

10

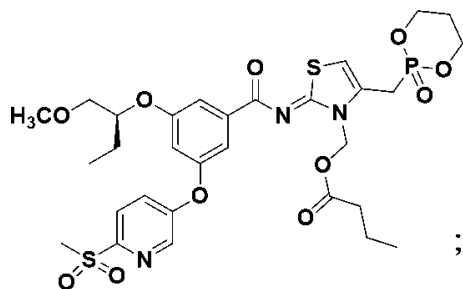
20

30

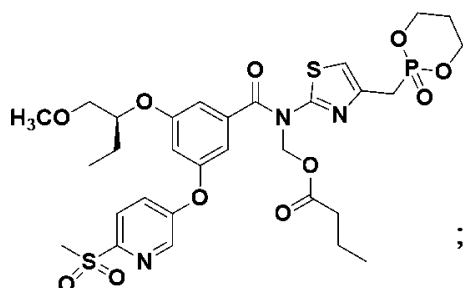
40

50

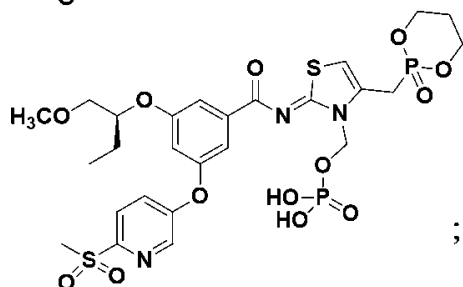
【化 2】



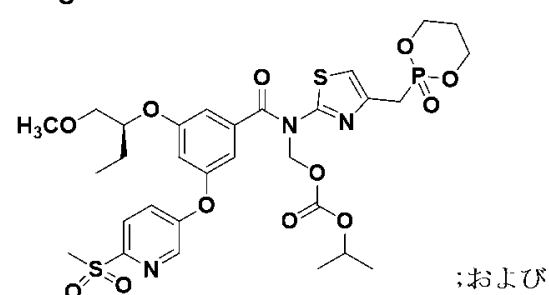
10



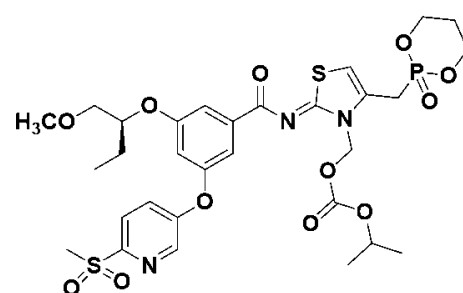
20



30



40



【請求項 1 2】

請求項 1 ～ 5 および 1 1 のいずれかに記載の化合物または請求項 6 ～ 1 0 のいずれかに記載の結晶および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 1 3】

少なくとも 1 つの他の種類の治療剤をさらに含有する、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

糖尿病、高血糖、耐糖能異常、インスリン抵抗性、高インスリン血症、網膜症、ニューロパシー、腎症、創傷治癒遅延、アテローム性動脈硬化症およびその続発症、心機能異常、心筋虚血、卒中、メタボリックシンドローム、高血圧、肥満、脂質異常症、高脂血症、高

50

トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL、高LDL、非心臓性虚血、感染症、癌、血管再狭窄、膵炎、神経変性疾患、脂質障害、認知障害および認知症、骨疾患、HIVプロテアーゼ関連リポストロフィーまたは緑内障の治療のための医薬の製造における請求項1～5および11のいずれかに記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩または請求項6～10のいずれかに記載の化合物の結晶の使用。

【請求項15】

糖尿病、高血糖、耐糖能異常、インスリン抵抗性、高インスリン血症、網膜症、ニューロパシー、腎症、創傷治癒遅延、アテローム性動脈硬化症およびその続発症、心機能異常、心筋虚血、卒中、メタボリックシンドローム、高血圧、肥満、脂質異常症、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL、高LDL、非心臓性虚血、感染症、癌、血管再狭窄、膵炎、神経変性疾患、脂質障害、認知障害および認知症、骨疾患、HIVプロテアーゼ関連リポストロフィーまたは緑内障を治療するための請求項12または13に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願のクロスリファレンス

本願は、本明細書中での引用によりその全体が本明細書の一部を構成する、米国仮出願第62/365520号（出願日：2016年7月22日）の利益を請求するものである。

【0002】

発明の分野

本発明は、酵素グルコキナーゼの活性化剤であり、従って酵素グルコキナーゼによって活性化される疾患または障害、例えば糖尿病の処置に有用であると考えられる新規ホスホネート化合物、そのエナンチオマー、プロドラッグ、ジアステレオマーまたは塩、並びにそのような化合物を用いて、酵素グルコキナーゼによって活性化される疾患または障害、例えば糖尿病、特にII型糖尿病を処置する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

主に膵臓のβ細胞や肝臓の実質細胞にみられる酵素グルコキナーゼ（GK）は、グルコース代謝の第1段階である、グルコースからグルコース-6-リン酸への変換を触媒する。グルコキナーゼはまた、全身のグルコースホメオスタシスにおいて重要な役割を果たしている膵臓のβ細胞や肝臓の実質細胞における、グルコース代謝の律速酵素である。

【0004】

Liag, Y. et al. (Biochem. J., 309:167-173 (1995))は、若年発症II型（成人型）糖尿病（MODY-2）がグルコキナーゼ遺伝子における機能喪失変異によってもたらされ、これはヒトにおいてグルコキナーゼがグルコースセンサーとしても機能していることを示唆しているという知見を報告している。したがって、グルコキナーゼを活性化させ、グルコキナーゼセンサー系の感受性を高め、それによってインスリン分泌の増加をもたらす化合物は、高血糖症やII型糖尿病の治療に有用であろう。

【0005】

グルコキナーゼ活性化剤は、1）単離したラットおよびヒト膵島からのインスリン放出に対するグルコースの作用、および2）単離し培養したラット膵島における膵島グルコキナーゼのグルコース誘導、の増強に有効であることが示されている（例えば、Matschinsky, F.M. et al., Diabetes, 55:1 (2006)、およびMatschinsky, F.M. et al., eds., Glucokinase and Glycemic Disease, from Basics to Novel Therapeutics, Karger, publ., Ch. 6, pp. 360-378 (2004))。糖尿病動物モデルの試験では、グルコキナーゼ活性化剤は、膵臓クランプ試験においてインスリン放出を刺激し、グリコーゲン合成を増強し、肝グルコース産生を減少させることが示されている。重要なことに、グルコキナーゼ活性化剤は、急性単回投与試験では、ob/obマウス、db/dbマウスおよび Zucker

f a / f a などの、I I 型糖尿病の標準的な動物モデルの血糖値を用量依存的に下げ、また経口ブドウ糖負荷試験では、正常な C 5 7 / B L 6 J および o b / o b マウスの両方においてグルコース変動を効果的に改善することが示されている（例えば、Matschinsky, F.M. et al., eds., Glucokinase and Glycemic Disease, from Basics to Novel Therapeutics, Karger, publ., Ch. 6, pp. 360-378 (2004); as well as Fyfe, M.C. et al., Diabetologia, 50:1277 (2007)において）。

【0006】

グルコキナーゼ活性化剤はまた、I I 型糖尿病の慢性動物モデルにおける抗糖尿病作用が示されている。例えば、o b / o b マウスでの9日間の試験において、グルコキナーゼ活性化剤は、経口ブドウ糖負荷試験で試験の初めと終わりで同程度の抗高血糖作用を示し、全体的なグルコースプロファイルを改善した（Fyfe, M.C. et al., Diabetologia, 50:1277 (2007)）。他の場合では、長期的な40週間の試験において、グルコキナーゼ活性化剤は、グルコース不耐性の食餌誘発性肥満マウスにおいて高血糖症の進行を防いだ。グルコキナーゼ活性化剤で処置された食餌誘発性肥満マウスは、経口ブドウ糖負荷試験において、試験終了時点で対照群と比較してグルコース変動の顕著な改善を示した（Matschinsky, F.M. et al., eds., Glucokinase and Glycemic Disease, from Basics to Novel Therapeutics, Karger, publ., Ch. 6, pp. 360-378 (2004)）。

【0007】

したがって、グルコキナーゼを活性化する化合物は、炎症性疾患、アレルギー性疾患、自己免疫疾患、代謝疾患、癌および／または心疾患を処置する上で幅広い有用性を示し得る。WO 2007/007041 A1、WO 2008/005914 A1、WO 2008/154563 A1、WO 2008/005964 A1（本明細書の一部を構成し、本出願人に譲渡されている）およびWO 2009/018065 A1は、グルコキナーゼを活性化する化合物を開示している。これらの参考文献はまた、これらの化合物を調製するための様々な方法を開示している。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

肝臓および膵臓の両方におけるG Kの活性化は、糖尿病状態の循環血中濃度に対して大きな効果を有することも報告されている。しかしながら、膵臓を標的にすれば糖尿病状態が悪化する可能性があるという深刻な懸念がある。このことを考慮し、主に肝臓を標的にすることで膵臓への影響を最小限に抑える新しい化合物を見つけることが望ましい。（Bebernitz et al., J. Med. Chem. 2009, 52, 6142-6152 and Massa et al., Life, 63(1): 1-6, January 2011）

【0009】

また、以下のカテゴリーの1つまたは複数において有利かつ改善された特徴を有する化合物を見出すことも望ましい：

- (a) 医薬特性（即ち、溶解度、浸透性、持続放出製剤への適合性）；
- (b) 用量要件（例えば、より低い用量および／または1日1回の投薬）；
- (c) 血中濃度のピークートラフ特性（peak-to-trough characteristics）を小さくする要素（即ち、クリアランスおよび／または分布容積）；
- (d) 受容体における活性薬物の濃度を増大させる要素（即ち、タンパク質結合、分布容積、代謝安定性）；
- (e) 臨床での薬物間相互作用の傾向を減少させる要素（シトクロムP 4 5 0 酵素の阻害または誘導（C Y P 2 D 6 阻害など）、本明細書の一部を構成するDresser, G.K. et al., Clin. Pharmacokinet. 38:41-57 (2000)を参照）；
- (f) 有害な副作用の潜在性を小さくする要素（例えば、キナーゼレセプターを超える薬理学的選択性、潜在的な化学的もしくは代謝的反応性、限定されたC N S への浸透、イオンチャネル選択性）。上記の薬理学的特性の望ましい組合せを有する化合物を見出すことが特に望ましい。

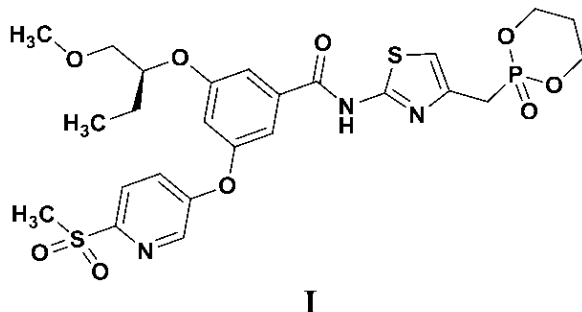
【課題を解決するための手段】

【0010】

発明の概要

本発明の一態様によれば、式Ⅰを有する化合物、3-((1S)-1-(メトキシメチル)プロピル)オキシ)-5-(6-(メチルスルホニル)-3-ピリジニル)オキシ)-N-(4-(2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル)-1,3-チアゾール-2-イル)ベンズアミド、ならびにそのすべての立体異性体、そのプロドラッグ、およびその薬学的に許容される塩が提供される。

【化1】



【0011】

本化合物、そのエナンチオマー、プロドラッグ、ジアステレオマーまたは塩は、酵素グルコキナーゼを活性化またはその活性を増強する。したがって、本化合物、そのエナンチオマー、プロドラッグ、ジアステレオマーまたは塩は、糖尿病およびその関連症状、糖尿病に関連する微小血管合併症、糖尿病に関連する大血管合併症、心疾患、メタボリックシンドロームおよびそれを構成する状態 (component conditions)、およびその他の疾患などの、グルコキナーゼの欠損に関連する複数の疾患または障害の処置に使用することができる。本発明に従って予防、抑制、または治療することができる酵素グルコキナーゼの活性の欠損に関連する疾患または障害の例としては、糖尿病、高血糖、耐糖能異常、インスリン抵抗性、高インスリン血症、網膜症、ニューロパシー、腎症、創傷治癒遅延、アテローム性動脈硬化症およびその続発症、心機能異常、心筋虚血、卒中、メタボリックシンドローム、高血圧、肥満、脂質異常症、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL、高LDL、非心臓性虚血、感染症、癌、血管再狭窄、膵炎、神経変性疾患、脂質障害、認知障害および認知症、骨疾患、HIVプロテアーゼ関連リポジストロフィーおよび緑内障が挙げられるが、これらに限定されない。

【0012】

本発明は、式Ⅰの化合物、そのエナンチオマー、プロドラッグ、ジアステレオマーまたは塩、式Ⅰの化合物、そのエナンチオマー、プロドラッグ、ジアステレオマーまたは塩を使用する医薬組成物、ならびに式Ⅰの化合物、そのエナンチオマー、プロドラッグ、ジアステレオマーまたは塩の使用を提供する。特に、本発明は、治療上有効量の式Ⅰの化合物、そのエナンチオマー、プロドラッグ、ジアステレオマーまたは塩を、単独または薬学的に許容される担体と組み合わせて含有する医薬組成物を提供する。

【0013】

さらに、本発明によれば、治療有効量の式Ⅰの化合物、そのエナンチオマー、プロドラッグ、ジアステレオマーまたは塩を、処置が必要な哺乳動物、例えばヒト、の患者に投与する、上記および下記で定義する疾患または障害などの、酵素グルコキナーゼに関連する疾患または障害の進行または発症を、予防、抑制、または治療するための方法が提供される。

【0014】

本発明の化合物、そのエナンチオマー、プロドラッグ、ジアステレオマーまたは塩は、単独で、または1以上の他の治療剤と組み合わせて用いることができる。

【0015】

さらに、式 I の化合物、そのエナンチオマー、プロドラッグ、ジアステレオマーまたは塩および／または少なくとも 1 つの別のタイプの治療剤の組み合わせの治療上有効量を、処置が必要な哺乳動物（例えばヒト）患者に投与する、上記および下記に定義する疾患を予防、抑制、または治療するための方法を提供する。

【0016】

さらに、本発明は、当分野において以前に開示された化合物（PCT 公開 WO 2008 / 005964 A1 に開示されているものなど）と比較して、特にインビボでのグルコース低減において、肝臓での活性／選択性における有益な改善、好ましくは 2 倍、より好ましくは 3 倍の改善を有する化合物、そのエナンチオマー、プロドラッグ、ジアステレオマーまたは塩を記載する。

10

【0017】

本発明はまた、当分野において以前に開示された化合物（PCT 公開 WO 2008 / 005964 A1 に開示されているものなど）と比較して、投与量要件において有益な改善、例えば改善された溶解性、を有すると考えられる化合物、そのエナンチオマー、プロドラッグ、ジアステレオマーまたは塩を記載する。

【0018】

本発明はまた、当分野において以前に開示された化合物（PCT 公開 WO 2008 / 005964 A1 に開示されているものなど）と比較して、臨床での薬物間相互作用の傾向が減少すると考えられる（例えば、シトクロム P 450 酵素の阻害または誘導）化合物、そのエナンチオマー、プロドラッグ、ジアステレオマーまたは塩を記載する。

20

【0019】

さらに、本発明の化合物、そのエナンチオマー、プロドラッグ、ジアステレオマーまたは塩は、当分野において以前に開示された化合物（PCT 公開 WO 2008 / 005964 A1 に開示されているものなど）よりも予想外の利点を示す。本化合物、そのエナンチオマー、プロドラッグ、ジアステレオマーまたは塩は、アッセイにおいて、肝臓での活性／選択性の改善およびグルコキナーゼに対する十分な活性の望ましい組み合わせを有することが示されている。そのような化合物は、本明細書に記載する 1 または複数の疾患または障害の処置、抑制または改善においてさらに有用である。

【0020】

さらに、本発明の化合物、そのエナンチオマー、プロドラッグ、ジアステレオマーまたは塩は、当分野において以前に開示された化合物（PCT 公開 WO 2008 / 005964 A1 に開示されているものなど）よりも予想外の利点を示す。本発明の化合物、そのエナンチオマー、プロドラッグ、ジアステレオマー、または塩は、アッセイにおいて、肝臓での活性／選択性の改善、グルコキナーゼに対する十分な活性、必要用量の改善（例えば改善された溶解性）、および臨床での薬物間相互作用の傾向の減少（例えば、シトクロム P 450 酵素の阻害または誘導）の望ましい組み合わせを有することがアッセイにおいて示されている。そのような化合物、そのエナンチオマー、プロドラッグ、ジアステレオマーまたは塩は、本明細書に記載する 1 または複数の疾患または障害の処置、抑制または改善においてさらに有用である。

30

【図面の簡単な説明】

40

【0021】

【図 1】 3 - (((1S) - 1 - (メトキシメチル) プロピル) オキシ) - 5 - ((6 - (メチルスルホニル) - 3 - ピリジニル) オキシ) - N - (4 - ((2 - オキシド - 1, 3, 2 - ジオキサホスフィナン - 2 - イル) メチル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ベンズアミド、遊離塩基、N - 1 型の実験およびシミュレーション上の粉末パターンを示す。

【図 2】 3 - (((1S) - 1 - (メトキシメチル) プロピル) オキシ) - 5 - ((6 - (メチルスルホニル) - 3 - ピリジニル) オキシ) - N - (4 - ((2 - オキシド - 1, 3, 2 - ジオキサホスフィナン - 2 - イル) メチル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ベンズアミド、遊離塩基、N - 1 型（無水エタノールから結晶化）の熱分析を示す。

50

【図 3】 3 - (((1 S) - 1 - (メトキシメチル) プロピル) オキシ) - 5 - ((6 - (メチルスルホニル) - 3 - ピリジニル) オキシ) - N - (4 - ((2 - オキシド - 1 , 3 , 2 - ジオキサホスフィナン - 2 - イル) メチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ベンズアミド - フマル酸、P - 2 型の実験上の粉末パターンを示す。

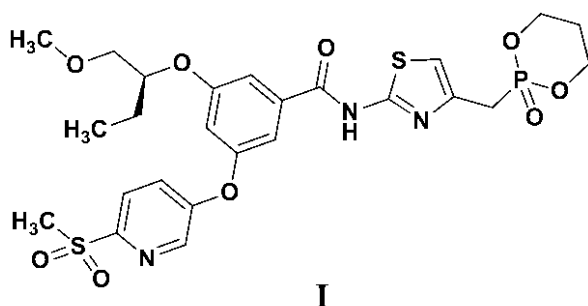
【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 2 】

発明の詳細な記載

本発明によれば、式 I を有する化合物 3 - (((1 S) - 1 - (メトキシメチル) プロピル) オキシ) - 5 - ((6 - (メチルスルホニル) - 3 - ピリジニル) オキシ) - N - (4 - ((2 - オキシド - 1 , 3 , 2 - ジオキサホスフィナン - 2 - イル) メチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ベンズアミド、およびそのすべての立体異性体、そのプロドラッグ、その薬学的に許容される塩が提供される。

【化 2】



【 0 0 2 3 】

他の実施形態では、本発明の化合物は、式 I の化合物の塩である。

さらに別の実施形態では、本発明の化合物は、式 I の化合物のナトリウム塩またはカリウム塩である。

さらに別の実施形態では、本発明の化合物は、式 I の化合物のナトリウム塩である。

さらに別の実施形態では、本発明の化合物は、式 I の化合物のカリウム塩である。

さらに他の実施形態では、本発明の化合物は、式 I の化合物の結晶形、好ましくは N - 1 型または P - 2 型、より好ましくは N - 1 型である。

一実施形態では、結晶形は、実質的に純粋な結晶形である。

【 0 0 2 4 】

一実施形態では、式 I の化合物の結晶形は、下記と実質的に等しい単位格子パラメータによって特徴付けられる。

格子定数 (cell dimensions) :

a = 8.0531(2)

b = 13.5078(3)

c = 13.7063(3)

α = 73.091(1)

β = 88.186(1)

γ = 89.881(1)

空間群 : P 1

分子 / 非対称単位 (Molecules/asymmetric unit) (Z') : 2

密度 (計算値、g/cm³) : 1.425

【 0 0 2 5 】

一実施形態では、本発明の化合物は、以下からなる群から選択される。

10

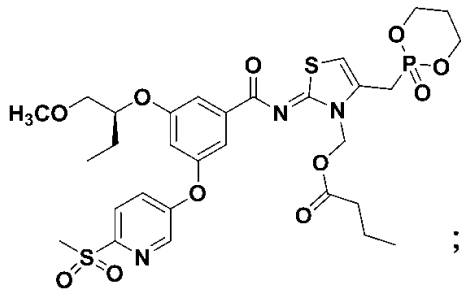
20

30

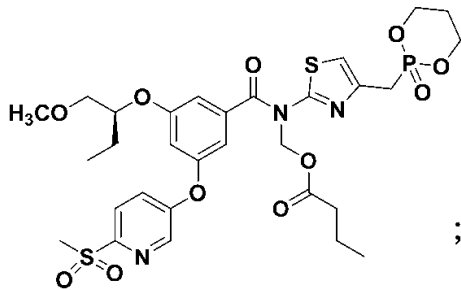
40

50

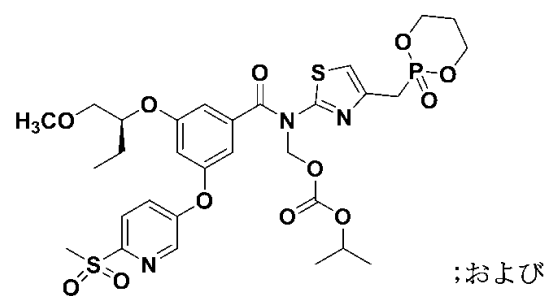
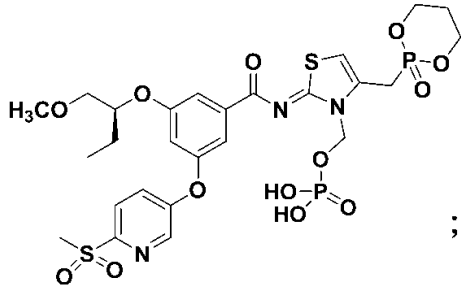
【化 3】



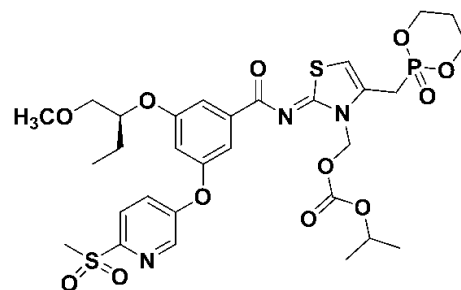
10



20



30



40

【 0 0 2 6 】

一実施形態では、式 I の化合物の結晶形は、図 1 に示したものと実質的に一致する粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられる。

【 0 0 2 7 】

別の実施形態では、本発明は、治療有効量の本発明の化合物、そのエナンチオマー、プロドラッグ、ジアステレオマーまたは塩を、単独で、または場合により、薬学的に許容される担体および／または 1 以上の他の成分と組み合わせて含有する医薬組成物に関する。

【 0 0 2 8 】

他の実施形態では、本発明は、それを必要としている哺乳動物患者、例えば、ヒト患者に

50

、治療有効量の本発明の化合物、そのエナンチオマー、プロドラッグ、ジアステレオマーまたは塩を、単独で、または場合により、少なくとも1つの他のタイプの治療剤と組み合わせて投与する工程を含む、酵素グルコキナーゼの活性を増強する方法に関する。

【0029】

他の実施形態では、本発明は、酵素グルコキナーゼの活性の欠損と関連する疾患または障害の進行または発症を予防、抑制、または治療する方法であって、予防、抑制、または治療を必要としている哺乳動物患者、例えば、ヒト患者に、治療有効量の本発明の化合物、そのエナンチオマー、プロドラッグ、ジアステレオマーまたは塩を、単独で、または所望により少なくとも1つの他のタイプの治療剤と組み合わせて、投与する工程を含む方法に関する。

10

【0030】

本発明により予防し、抑制し、または治療することのできる、酵素グルコキナーゼの活性の欠損と関連する疾患または障害の例としては、上記の疾患または障害が挙げられるが、これらに限定されない。

【0031】

他の実施形態では、本発明は、糖尿病、高血糖症、肥満症、異脂肪血症、高血圧症、および認知機能障害の進行または発症を予防、抑制、または治療する方法であって、予防、抑制、または治療を必要としている哺乳動物患者、例えば、ヒト患者に、治療有効量の本発明の化合物、そのエナンチオマー、プロドラッグ、ジアステレオマーまたは塩を、単独で、または所望により少なくとも1つの他のタイプの治療剤と組み合わせて、投与する工程を含む方法に関する。

20

【0032】

さらに他の実施形態では、本発明は、糖尿病の進行または発症を予防、抑制、または治療する方法であって、予防、抑制、または治療を必要としている哺乳動物患者、例えば、ヒト患者に、治療有効量の本発明の化合物、そのエナンチオマー、プロドラッグ、ジアステレオマーまたは塩を、単独で、または所望により少なくとも1つの他のタイプの治療剤と組み合わせて、投与する工程を含む方法に関する。

【0033】

またさらに他の実施形態では、本発明は、高血糖症の進行または発症を予防、抑制、または治療する方法であって、予防、抑制、または治療を必要としている哺乳動物患者、例えば、ヒト患者に、治療有効量の本発明の化合物、そのエナンチオマー、プロドラッグ、ジアステレオマーまたは塩を、単独で、または所望により少なくとも1つの他のタイプの治療剤と組み合わせて、投与する工程を含む方法に関する。

30

【0034】

他の実施形態では、本発明は、肥満症の進行または発症を予防、抑制、または治療する方法であって、予防、抑制、または治療を必要としている哺乳動物患者、例えば、ヒト患者に、治療有効量の本発明の化合物、そのエナンチオマー、プロドラッグ、ジアステレオマーまたは塩を、単独で、または所望により少なくとも1つの他のタイプの治療剤と組み合わせて、投与する工程を含む方法に関する。

【0035】

一実施形態では、本発明は、異脂肪血症の進行または発症を予防、抑制、または治療する方法であって、予防、抑制、または治療を必要としている哺乳動物患者、例えば、ヒト患者に、治療有効量の本発明の化合物、そのエナンチオマー、プロドラッグ、ジアステレオマーまたは塩を、単独で、または所望により少なくとも1つの他のタイプの治療剤と組み合わせて、投与する工程を含む方法に関する。

40

【0036】

本発明の別の実施形態は、糖尿病の治療のための医薬の製造における、式Iの化合物、そのエナンチオマー、プロドラッグ、ジアステレオマーまたは塩の使用に関する。

【0037】

本発明の別の実施形態は、糖尿病の治療において使用するための、本発明の式Iの化合物

50

、そのエナンチオマー、プロドラッグ、ジアステレオマーまたは塩に関する。

【0038】

本発明の別の実施形態は、哺乳類における糖尿病の治療において使用するための、本発明の式Ⅰの化合物、そのエナンチオマー、プロドラッグ、ジアステレオマーまたは塩に関する。

【0039】

本発明の別の実施形態は、糖尿病の治療のための医薬の製造における、本発明の式Ⅰの化合物、そのエナンチオマー、プロドラッグ、ジアステレオマーまたは塩の使用であって、該治療が任意の順序での同時または逐次的使用のための他の治療剤との組合せを含んでなる、使用に関する。

【0040】

本発明の別の実施形態は、本発明の式Ⅰの化合物、そのエナンチオマー、プロドラッグ、ジアステレオマーまたは塩と、糖尿病の治療のための医薬としての他の治療剤との組合せに関する。

【0041】

さらに、本発明は、式Ⅰの化合物、そのエナンチオマー、プロドラッグ、ジアステレオマーまたは塩の結晶形、そのような結晶形を使用する医薬組成物、およびそのような結晶形を使用する方法を提供する。

【0042】

本発明は、その精神または本質的な属性から逸脱することなく、他の具体的な形態で具体化され得る。本発明には、本明細書に記載される発明の選択可能な態様のあらゆる組み合わせが包含される。本発明のさらなる実施形態が記載するために、本発明のいずれかおよび全ての実施形態を他の実施形態と組み合わせることができるものと理解される。さらに、さらなる実施形態が記載するために、ある実施形態のいずれかの構成要素を、いずれかの実施形態の他のいずれかのあらゆる構成要素と組み合わせることができる。

【0043】

定義

本発明の化合物は、光学活性体、またはラセミ体として単離することができる。例えば、ラセミ体の分割による、または光学活性な出発物質からの合成による光学活性体の製造方法は、当分野で周知である。具体的な立体化学もしくは異性体が特に示されていない限り、構造の全てのキラル体、ジアステレオマー体、およびラセミ体が意図される。

【0044】

用語「薬学的に許容される」は、正しい医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、またはその他の問題もしくは合併症を伴うことなく、合理的なベネフィット／リスク比と釣り合いがとれた、ヒトおよび動物の組織と接触させて用いるのに適当である、化合物、物質、組成物および／または製剤を意味するものとして本明細書で用いられる。

【0045】

本明細書中で用いられる「薬学的に許容し得る塩」とは、親化合物がその酸または塩基の塩となることによって改変される、開示化合物の誘導体を意味する。

【0046】

薬学的に許容される「塩」なる用語は、無機塩基および有機塩基と形成している塩基性塩を指す。そのような塩としては、アンモニウム塩；アルカリ金属塩（リチウム、ナトリウムおよびカリウム塩（これらは好ましい）など）；アルカリ土類金属塩（カルシウムおよびマグネシウム塩など）；有機塩基との塩（例えばアミン様の塩（例：ジシクロヘキシルアミン塩、ベンザチン、N-メチル-D-グルカミン、およびヒドラバミン塩））；およびアルギニン、リジンなどのアミノ酸との塩；および両性イオン、いわゆる「分子内塩」などがある。無毒性の、薬学的に許容される塩が好ましいが、他の塩も有用である（例えば、生成物の単離または精製などにおいて）。

【0047】

10

20

30

40

50

薬学的に許容される「塩」という用語には酸付加塩も含まれる。これらは、例えば鉍酸（例：硫酸、リン酸または塩酸もしくはHBrなどのハロゲン化水素酸）のような強い無機酸と形成しているか、強い有機カルボン酸（例えば、無置換であるか、または例えばハロゲンで置換されている、1～4個の炭素原子を有するアルカンカルボン酸（例：酢酸）、飽和または不飽和ジカルボン酸（例：シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、フタル酸またはテレフタル酸）、ヒドロキシカルボン酸（例：アスコルビン酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸またはクエン酸）、アミノ酸（例：アスパラギン酸またはグルタミン酸またはリジンまたはアルギン）または安息香酸）と形成しているか、有機スルホン酸（例えば、無置換であるか、または例えばハロゲンで置換された、（C1-C4）アルキルまたはアリールスルホン酸（例：メタンスルホン酸またはp-トルエンスルホン酸））と形成している。

10

【0048】

本発明の薬学的に許容される塩は、慣用の化学的方法によって、塩基性または酸性部分を含む親化合物から合成することができる。一般に、そのような塩は、これら化合物の遊離酸または遊離塩基の形態と、化学量論量の適当な塩基または酸とを、水もしくは有機溶媒中、あるいはこれらの2つの混合物中（一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルなどの非水性媒体が好ましい）で反応させることによって調製することができる。適当な塩の一覧は、引用により本明細書の一部を構成する、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, p. 1418 (1985)に記載されている。

20

【0049】

生体内で変換されて生物活性剤（即ち、式Iの化合物）を生じる化合物はいずれも、本発明の範囲および趣旨におけるプロドラッグである。

【0050】

用語「プロドラッグ」は、対象に投与されると代謝または化学的プロセスによる化学的変換を受けて、式Iの化合物および／またはその塩を生じる化合物を意味する。例えば、カルボキシ基を有する化合物は、体内で加水分解されて式Iの化合物そのものを生じることでプロドラッグとしての役割を果たす、生理学的に加水分解可能なエステルを形成することができる。多くの場合、加水分解は主として消化酵素の影響を受けて起こるため、そのようなプロドラッグは、好ましくは、経口投与される。そのエステル自体が活性である場合、または加水分解が血液中で起こる場合には、非経口投与を使用することができる。

30

【0051】

本明細書で用いる用語「プロドラッグ」には、アセテート、ピバレート、メチルカーボネート、ベンゾエートなどを生成するための当業者に公知の方法を用いて、式Iの化合物を、アルキル、アルコキシ、またはアリール置換アシル化剤と反応させることにより形成したエステルおよびカーボネートが含まれる。

【0052】

様々な形態のプロドラッグが当分野において周知であり：

- a) Wermuth, C.G. et al., The Practice of Medicinal Chemistry, Chapter 31, Academic Press (1996);
- b) Design of Prodrugs, Bundgaard, H. ed., Elsevier (1985);
- c) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991); および
- d) Testa, B. et al., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Wiley-VCH (2003)に記載されている。これら引用文献は、引用により本明細書の一部を構成する。

40

【0053】

用語「互変異性体」は、互変異性型で存在しうる式Iの化合物およびその塩を指し、互変異性型では、水素原子がその分子の他の部分に転位し、その結果、その分子の原子間の化学結合が再編成される。存在しうる限り全ての互変異性型が本発明に包含されると理解さ

50

れる。

【0054】

さらに、式Ⅰの化合物は、それらの製造後、好ましくは、単離、精製して、式Ⅰの化合物を99重量%以上の量（「実質的に純粋な」化合物Ⅰ）含有する組成物を得、次いで、本明細書に記載されるように用いられ、または製剤化される。このような式Ⅰの「実質的に純粋な」化合物もまた、本明細書においては、本発明の一部であると考えられる。

【0055】

本発明の化合物の全ての立体異性体は、混合された、純粋なもしくは実質的に純粋な形態と考えられる。本発明の化合物は多形を示し得る。さらに、式Ⅰの化合物は、そのエナンチオマーもしくはジアステレオマー形態、またはそれらの混合物として存在し得る。製造方法は、出発物質としてラセミ体、エナンチオマーまたはジアステレオマーを利用することができる。ジアステレオマーまたはエナンチオマー生成物を製造する場合、それらは慣用の方法、例えばクロマトグラフィーまたは分別結晶化により分離することができる。

10

【0056】

「安定な化合物」および「安定な構造」とは、反応混合物から有用な程度の純度まで単離し、および有効な治療剤へ製剤化するのに十分に強固な化合物を示すものである。本発明は安定な化合物を具現化するものである。

【0057】

「治療上有効量」とは、本発明の化合物の単独の量、または本発明の化合物と、糖尿病および／または肥満症の治療に効果的な他の活性成分との組み合わせの量を包含することを意図するものである。

20

【0058】

本明細書で用いられるように、「治療する」または「治療」は、哺乳類（特にヒト）における疾患状態の治療を包含し、（a）哺乳類において生じる病状（特に、そのような哺乳類がその病状になりやすいがまだその状態になっていると診断されていない場合）を予防し；（b）病状を抑制（即ち、その病状の進行を止めること）；および／または（c）病状を軽減する（即ち、病状の退縮させること）ことが挙げられる。

【0059】

本発明は、本発明の化合物中に存在する原子の全ての同位体を含むことを意図する。同位体は、同一の原子番号を有するが、異なる質量数を有する原子を含む。一般的な例であって限定されるものではないが、水素の同位体としては、重水素およびトリチウムが挙げられる。炭素の同位体としては、 ^{13}C および ^{14}C が挙げられる。同位体で標識された本発明の化合物は、一般的に、標識されていない反応試薬の代わりに、適切な同位体で標識された反応試薬を用いて、当業者に既知の慣用の方法によって製造するか、または、本明細書に記載された方法と同様の方法によって製造することができる。

30

【0060】

本発明は、その精神または本質的な属性から逸脱することなく、他の特定の形態で具体化してもよい。本発明はまた、本明細書に記載される発明の別の態様のすべての組合せも包含する。本発明のいずれかおよびすべての実施形態は、本発明の別の実施形態を記載するために他のいずれかの実施形態と関連して用いてもよいと理解される。さらに、実施形態のいずれの要素も、別の実施形態を記載するために、いずれかの実施形態のあらゆる他の要素と組み合わせてもよい。

40

【0061】

特定の結晶形を特徴付けるために本明細書で用いられる名称（例えば、「N-1」）は、類似または同一の物理的および化学的特性を有する他のいずれかの物質について限定して考慮されるべきではなく、むしろ、これらの表記は、本明細書でも示される特徴付けの情報によって解釈される単なる識別名として理解されるべきである。

【0062】

本発明は、少なくとも部分的には、特に、薬学的に許容される形態において、新規な物質として、3-((1S)-1-(メトキシメチル)プロピル)オキシ)-5-((6-

50

(メチルスルホニル) - 3 - ピリジニル) オキシ) - N - (4 - ((2 - オキシド - 1, 3, 2 - ジオキサホスフィナン - 2 - イル) メチル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ベンズアミドの遊離塩基の結晶形を提供する。特定の好ましい実施形態において、遊離塩基の結晶形は、実質的に純粋な形態である。遊離塩基の結晶形の好ましい実施形態は、N - 1 型および P - 2 型として、実施例 4 に開示される。

【0063】

本明細書で用いられる、「多形」は、同一の化学組成を有するが、結晶を形成する分子、原子および／またはイオンの空間配置が異なる結晶形を意味する。

【0064】

本明細書で用いられる、「アモルファス」は、結晶性ではない分子、原子および／またはイオンの固体の形態を意味する。

【0065】

結晶形の試料は、大部分の単結晶形と場合により少量の 1 種類またはそれ以上の他の結晶形の存在を示す実質的に純粋な相均一性で提供され得る。試料中の 1 種類以上の結晶形の存在は、粉末 X 線回折 (P X R D) または固体核磁気共鳴分光法 (S S N M R) などの技術によって決定することができる。例えば、実験で測定した P X R D パターンをシミュレーションした P X R D パターンと比較した際の余分なピークの存在は、試料中の 1 種類より多い結晶形を示し得る。シミュレーションした P X R D は、単結晶 X 線データから算出することができる。Smith, D.K.. "A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns", Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196 (April 1963) を参照。

【0066】

好ましくは、結晶形は、実験で測定した P X R D パターンにおいて、シミュレーションした P X R D パターンには存在しない余分なピークが、合計ピーク面積の 10 % 未満、好ましくは 5 % 未満、より好ましくは 2 % 未満であると示される、実質的に純粋な相均一性を有する。最も好ましくは、実験で測定した P X R D パターンにおいて、シミュレーションした P X R D パターンには存在しない余分なピークが、合計ピーク面積の 1 % 未満である、実質的に純粋な相均一性を有する結晶形である。

【0067】

結晶形の調製方法は、当分野で公知である。結晶形は、例えば、適当な溶媒からの結晶化または再結晶化、凝華、溶融物からの成長、別の相からの固体状態への転移、超臨界流体からの結晶化、およびジェットスプレー (jet spray) を含む様々な方法によって調製することができる。溶媒混合物からの結晶形の結晶化または再結晶化技術としては、例えば、溶媒の蒸発、溶媒混合物の温度の低下、分子および／または塩の過飽和溶媒混合物への種晶添加、溶媒混合物の凍結乾燥、ならびに溶媒混合物への貧溶媒 (反溶媒) の添加が挙げられる。

【0068】

結晶形は、固定した分析温度でのある結晶形の単結晶の単位格子および密度測定に基づく単結晶 X 線回折を用いて、特徴付けし区別することができる。単位格子および密度測定の詳細な説明は、本明細書の一部を構成する、Stout et al., Chapter 3, X-Ray Structure Determination: A Practical Guide, MacMillan Co., New York (1968) に記載されている。あるいは、結晶格子内での空間関係における原子の固有の配置は、観測された分率原子座標に従って特徴付けることができる。構造解析のための分率座標の実験上の測定については Stout らの文献を参照。結晶構造を特徴付ける別の方法は、実験上のもしくは観測された回折プロファイルを、同一の分析温度での純粋な粉末物質を示すシミュレーションしたプロファイルと比較する粉末 X 線回折解析によるものであり、一連の 2θ 値および強度として特徴付けられた目的の形態のための測定である。

【0069】

T G A によって特徴付けられる、本明細書で用いられる用語「無視できる重量損失」は、無溶媒 (neat) (非溶媒和) の結晶形の存在を示す。

10

20

30

40

50

【0070】

本発明の一実施形態では、3-((1S)-1-(メトキシメチル)プロピル)オキシ)-5-((6-(メチルスルホニル)-3-ピリジニル)オキシ)-N-(4-((2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル)-1,3-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの結晶形は、実質的に純粋な形態で提供される。この結晶形は、例えば、添加剤、担体、および異なる分子構造を有する他の活性な医薬成分または活性な化学物質の1つからなる群から選択される1またはそれ以上の他の成分が適宜含まれていてもよい医薬組成物において用いられる。

【0071】

好ましくは、結晶形は、実験で測定したPXRDパターンにおいて、シミュレーションしたPXRDパターンには存在しない余分なピークが、合計ピーク面積の10%未満、好ましくは5%未満、より好ましくは2%未満であると示される、実質的に純粋な相均一性を有する。最も好ましくは、実験で測定したPXRDパターンにおいて、シミュレーションしたPXRDパターンには存在しない余分なピークが、合計ピーク面積の1%未満である、実質的に純粋な相均一性を有する結晶形である。

10

【0072】

別の実施形態では、本質的に、3-((1S)-1-(メトキシメチル)プロピル)オキシ)-5-((6-(メチルスルホニル)-3-ピリジニル)オキシ)-N-(4-((2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル)-1,3-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの結晶形からなる組成物が提供される。この実施形態の組成物は、この結晶形を組成物中の重量で少なくとも90重量%含有し得る。

20

【0073】

反応不純物および／または加工不純物の存在は、例えば、クロマトグラフィー、核磁気共鳴分光法、質量分析または赤外分光法などの、当分野で公知の分析技術によって決定することができる。

【0074】

結晶形は、例えば、適当な溶媒からの結晶化または再結晶化、凝華、溶融物からの成長、別の相からの固体状態への転移、超臨界流体からの結晶化、およびジェットスプレーを含む、様々な方法によって調製することができる。溶媒混合物からの結晶形の結晶化または再結晶化の技術としては、例えば、溶媒の蒸発、溶媒混合物の温度の低下、分子および／または塩の過飽和溶媒混合物への種晶添加、溶媒混合物の凍結乾燥、ならびに溶媒混合物への貧溶媒（反溶媒）の添加が挙げられる。ハイスループット結晶化技術は、多形を含む結晶形を調製するために用いることができる。

30

【0075】

多形を含む薬物の結晶、薬物結晶の調製方法および特徴付けは、Byrn, S.R. et al., Solid-State Chemistry of Drugs, 2nd Edition, SSCI, West Lafayette, Indiana (1999)に記載されている。

【0076】

溶媒を用いる結晶化技術に関して、溶媒の選択は、典型的には、化合物の溶解性、結晶化技術および溶媒の蒸気圧などの1つまたはそれ以上の因子に依存する。溶媒の組み合わせを用いてもよい。例えば、化合物を第1の溶媒に溶解して溶液を得、次いで貧溶媒を加えて溶液中の化合物の溶解性を低下させ、結晶を生成させてもよい。「貧溶媒」は、その化合物が低い溶解度を有する溶媒である。結晶を調製するための適当な溶媒には、極性溶媒および非極性溶媒が含まれる。

40

【0077】

結晶を調製する方法では、3-((1S)-1-(メトキシメチル)プロピル)オキシ)-5-((6-(メチルスルホニル)-3-ピリジニル)オキシ)-N-(4-((2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル)-1,3-チアゾール-2-イル)ベンズアミドを適当な溶媒中で懸濁、および／または攪拌してスラリーを得、これを加熱して溶解を促進してもよい。本明細書において用いられる用語「

50

スラリー」は、さらなる量の化合物を含有することで所与の温度において化合物と溶媒の不均一な混合物となり得る、遊離塩基の飽和溶液を意味する。これに関して適切な溶媒としては、例えば、本明細書に開示されるように、極性非プロトン性溶媒および極性プロトン性溶媒、ならびにこれらの2つまたはそれ以上の混合物が挙げられる。

【0078】

結晶化を促進するため、種晶を結晶化混合物に添加してもよい。当業者には明らかであるが、種晶の添加は、特定の結晶形の成長を制御する方法として、または生成物結晶の粒子サイズ分布を制御する手段として用いられる。種晶の必要量の算出は、例えば、Mullin, J. W. et al., "Programmed cooling of batch crystallizers", Chemical Engineering Science, 26:369-377 (1971)に記載されるように、利用可能な種晶のサイズおよび生成物粒子の所望の平均粒径サイズに依存する。一般に、バッチ中の結晶の成長を効果的に制御するためには、小さいサイズの種晶が必要とされる。小さなサイズの種晶は、大きい結晶を、ふるいにかける、粉碎する、または微細化することによって、あるいは溶液を微結晶化することによって調製することができる。結晶の粉碎または微細化は、所望の結晶形からの結晶性の変化（即ち、アモルファスまたは別の多形への変化）が生じないように注意を払うべきである。

【0079】

冷却した混合物は、減圧下で濾過し、単離した固形物を、冷たい再結晶化溶媒のような適切な溶媒で洗浄し、窒素パーズ下で乾燥して所望の結晶形を得ることができる。単離された固形物は、¹H NMR、DSC、PXRDなどの適当な分光技術または分析技術により分析し、生成物の好ましい結晶形の形成を確認することができる。得られた結晶形は、結晶化の手順で最初に用いた3-((1S)-1-(メトキシメチル)プロピル)オキシ)-5-((6-(メチルスルホニル)-3-ピリジニル)オキシ)-N-(4-((2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル)-1,3-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの重量に対し、典型的には、約70重量%を超える量の単離収率で得られるが、好ましくは、90重量%を超える。生成物は、必要に応じ、コ・ミル(co-mill)で粉碎する、またはメッシュスクリーンに通して生成物の塊を除く(de-lump)ことができる。

【0080】

結晶形は、3-((1S)-1-(メトキシメチル)プロピル)オキシ)-5-((6-(メチルスルホニル)-3-ピリジニル)オキシ)-N-(4-((2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル)-1,3-チアゾール-2-イル)ベンズアミドを製造するための最終工程の反応媒体から直接調製することができる。これは、例えば、最終工程で、遊離塩基を結晶化し得る溶媒または溶媒の混合物を用いることによって達成することができる。あるいは、蒸留または溶媒添加技術によって結晶形を得ることができる。このための適切な溶媒としては、アルコール類などのプロトン性極性溶媒やケトン類などの非プロトン極性溶媒を含む、本明細書に記載の溶媒のいずれかが挙げられる。

【0081】

一般的な指針として、反応混合物を濾過して、望ましくない不純物、無機塩などを取り除いた後、反応もしくは結晶化溶媒で洗浄することができる。得られた溶液を濃縮して、過剰な溶媒または気体成分を除去することができる。蒸留を用いる場合、回収された蒸留物の最終的な量は、例えば、容器の大きさ、攪拌能力などを含むプロセスの因子によって変わる。一般的な指針として、反応溶液は、元の体積の約1/10まで蒸留した後、溶媒置換が行われる。反応物は、標準的なプロセス技術による反応の程度や生成物のwt%を調べるためにサンプリングし分析することができる。所望であれば、反応溶媒をさらに加えるか、または除去して反応物の濃度を最適化することができる。好ましくは、最終濃度を、スラリーが典型的に生じる約50重量%に調整する。

【0082】

反応混合物を蒸留することなく、溶媒を反応容器に直接加えることが望ましい。最終濃度

10

20

30

40

50

は、所望の純度、回収率などによって変化し得るが、溶液中の遊離塩基の最終濃度は、好ましくは、約4%から約7%である。反応混合物は、溶媒を加えた後に攪拌し、同時に温められてもよい。一例として、反応混合物を、約70℃に温めながら約1時間攪拌することができる。反応物は、好ましくは温かい状態で濾過され、反応溶媒、加えた溶媒またはその組み合わせのいずれかで洗浄される。結晶化を開始するため種晶を結晶化溶液に加えることができる。

【0083】

本明細書に記載の様々な結晶形は、当業者に公知の様々な分析技術を用いることによって互いに区別することができる。そのような技術としては、X線粉末回折法(PXRD)が挙げられるがこれに限定されない。特に、結晶形は、固定した分析温度で所定の形態の単結晶の単位格子測定に基づく単結晶X線回折法を用いて特徴付けられ、区別することができる。単位格子の詳細な説明は、本明細書の一部を構成する、Stout et al. Chapter 3, X-Ray Structure Determination: A Practical Guide, MacMillan Co., New York (1968)に記載されている。あるいは、結晶格子内の空間関係における原子の特有の配置は、観測されたその分率原子座標によって特徴付けられ得る。結晶構造を特徴付ける別の方法は、回折プロファイルを、同一の分析温度での純粋な粉末物質を表すシミュレーションされたプロファイルと比較する粉末X線回折分析法によるものであり、一連の2θ値(通常、4つ以上)として特徴付けられた目的の結晶形に関する測定である。

【0084】

固体核磁気共鳴(SSNMR)分光法、示差走査熱量測定法(DSC)、結晶またはアモルファス形態のサーモグラフィーおよび肉眼的観察等の、結晶形を特徴付ける他の方法が用いられてもよい。これらのパラメータを、目的の結晶形を特徴付けるために組み合わせて用いることもできる。

【0085】

当業者は、X線回折パターンが、用いる測定条件に依存する測定誤差を伴って得られることを理解する。特に、X線回折パターンの強度は、用いる測定条件および結晶の形状もしくは形態によって変動することが一般に知られている。相対強度も実験条件に応じて変動するため、強度の正確な順序は考慮されるべきではないこともさらに理解されるべきである。また、慣用のX線回折パターンについての回折角の測定誤差は、典型的に、約0.2°またはそれ以下、好ましくは、約0.1°であり(以下に記載するように)、その程度の測定誤差は、上記の回折角に関する場合と同様に考慮されるべきである。よって、本発明の結晶形は、本明細書に開示される添付の図面に表されるX線回折パターンと完全に同一であるX線回折パターンを示す結晶形に限定されるものではないと理解されるべきである。添付の図面に開示されるX線回折パターンと実質的に同一のX線回折パターンを示す結晶形は、本発明の範囲内である。X線回折パターンの実質的な同一を確認する能力は、当業者の実施範囲内である。

【実施例】

【0086】

本発明を、以下の実施例でさらに定義する。実施例は、単なる説明のためだけに記載されていることを理解すべきである。上記の考察と実施例から、当業者は、本発明の本質的な特徴を確かめることができ、そしてその精神および範囲から逸脱することなく、本発明を様々な用途や条件に適合させるために様々な変更や修正を加えることができる。結果として、本発明は、本明細書の下記に示される例示的な実施例によって限定されるものではなく、本明細書に添付する特許請求の範囲によって定義される。

【0087】

略語

DMAP ジメチルアミノピリジン

DMF N, N-ジメチルホルムアミド

EDAC 3-エチル-3'-(ジメチルアミノ)プロピル-カルボジイミド塩酸塩

(または1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩)

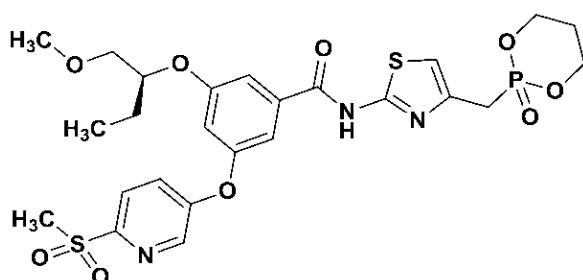
Et ₂ O	ジエチルエーテル
EtOH	エタノール
EtOAc	酢酸エチル
equiv.	当量
g	グラム
h	時間
HOBt	ヒドロキシベンゾトリアゾール
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
i-Pr ₂ EtN	ジ(イソプロピル)エチルアミン
LCMS	液体クロマトグラフィー質量分析法
MeOH	メタノール
min	分
mL	ミリリットル
mmol	ミリモル
NaHMDS	ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド
rt	反応時間
THF	テトラヒドロフラン

【0088】

実施例 1

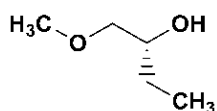
3-((1S)-1-(メトキシメチル)プロピル)オキシ)-5-((6-(メチルスルホニル)-3-ピリジニル)オキシ)-N-(4-((2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル)-1,3-チアゾール-2-イル)ベンズアミド

【化4】



中間体 1A : (2R)-1-メトキシ-2-ブタノール

【化5】



(Int-1A)

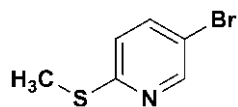
-10℃のアルゴン下、THF (680 mL) 中のCuI (32.4 g、170 mmol) の攪拌懸濁液に、30分かけてCH₃MgBr (510 mL、Et₂O中3.0 M、1532 mmol) の溶液を滴加した。反応混合物を-10℃で20分間攪拌し、-40℃に冷却し、(R)-2-(メトキシメチル)オキシラン (50 g、568 mmol) を-40℃で滴加した。反応混合物を室温に温め、室温で18時間攪拌した。反応混合物を-40℃に冷却し、飽和NH₄Cl水溶液 (500 mL) および水 (500 mL) で注意深くクエンチした。冷却浴を取り外し、濃青色溶液が得られるまで、反応混合物を2時間攪拌した (空気に曝した)。相を分離し、有機相をEt₂O (500 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、シリカゲルパッドで濾過し、シリカゲルパッドをEt₂O (200 mL) で洗浄した。合わせた濾液を真空中で濃縮して、中間体1A (53.2 g、収率90%) を淡黄色の油として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.78-3.66 (m, 1H), 3.42 (dd, $J=9.3$, 2.8 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.25 (dd, $J=9.3$, 7.7 Hz, 1H), 1.54-1.42 (m, 2H), 0.97 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 76.62, 71.0, 58.5, 25.7, 9.5; $[\alpha]_{\text{D}}^{21.9}$ (EtOH, 27.46 mg/mL) = +6.41°; $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}_2$ に関する分析計算値: C, 57.66%; H, 11.61%, 実測値: C, 57.78%; H, 11.19%.

【0089】

中間体1B: 5-ブromo-2-(メチルチオ)ピリジン

【化6】



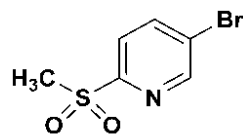
(Int-1B)

アルゴン下、室温でDMF (1500 mL) 中の2, 5-ジブromopiridin (180 g、760 mmol) の攪拌溶液に、ナトリウムチオメトキシド (55.9 g、798 mmol) を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。さらにナトリウムチオメトキシド (19.1 g、272.5 mmol) を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を50°Cにて減圧濃縮し約700 mLとした。残留物を水 (1000 mL) で希釈し、生成物をEt₂O (4×500 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和NaHCO₃水溶液とブラインで洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥し、減圧濃縮して、中間体1B (143.8 g、収率92%) を白色の固体として得た。HPLC (YMC CombiScreen ODS-A S-5μ 4.6×50 mmカラム、220 nmで検出; 流速=4 mL/分; 4分かけて0%Bから100%Bまでの連続勾配+100%Bで1分間維持; ここで、A=90:10:0.2 H₂O:MeOH:H₃PO₄およびB=10:90:0.2 H₂O:MeOH:H₃PO₄) 85.4%, rt = 3.14 min; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 204.03$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.6$, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.50 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 158.6, 150.1, 138.2, 122.6, 115.6, 13.4; $\text{C}_6\text{H}_6\text{BrNS}$ に関する分析計算値: C, 35.31; H, 2.96; N, 6.86; 実測値: C, 35.25%; H, 2.94%; N, 6.78%.

【0090】

中間体1C: 5-ブromo-2-(メチルスルホニル)ピリジン

【化7】



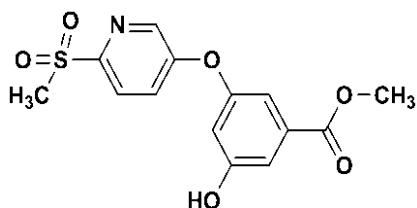
(Int-1C)

室温で水 (1200 mL) 中の中間体1B (143 g、701 mmol) の攪拌溶液に、OXONE (登録商標) モノ過硫酸塩 (1077 g、1752 mmol) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を濾過し、フィルターケーキを水で洗浄し、減圧乾燥させて、中間体1C (148.5 g、収率90%) を白色の固体として得た。HPLC (YMC CombiScreen ODS-A S-5μ 4.6×50 mmカラム、220 nmで検出; 流速=4 mL/分; 4分かけて0%Bから100%Bまでの連続勾配+100%Bで1分間維持; ここで、A=90:10:0.2 H₂O:MeOH:H₃PO₄およびB=10:90:0.2 H₂O:MeOH:H₃PO₄) 98.7%, rt = 1.75 min; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 237.99$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (dd, $J=2.2$, 0.7 Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 8.4$, 2.2 Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.20 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3) δ 156.21, 151.1, 140.8, 125.51, 124.82, 122.4, 40.0; $\text{C}_6\text{H}_6\text{BrNO}_2\text{S}$ に関する分析計算値: C, 30.52; H, 2.56; N, 5.93; 実測値: C, 30.52%; H, 2.56%; N, 5.93%.

【0091】

中間体1D：3-ヒドロキシ-5-[[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ]安息香酸メチル

【化8】



(Int-1D)

10

DMF (400 mL) 中の3, 5-ジヒドロキシ安息香酸メチル (42.7 g、254 mmol) の攪拌溶液に、中間体1C (30 g、127 mmol) およびCs₂CO₃ (53.8 g、165 mmol) を加え、反応混合物を110℃にて18時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 (200 mL) および飽和NaHCO₃ 水溶液 (200 mL) で希釈し、室温で15分間攪拌し、EtOAc (2×250 mL) で洗浄した。水相を氷/水浴中で冷却し、濃HClでpH=3に酸性化し、EtOAc (2×250 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、減圧濃縮して、褐色の油状物を得た。この油状物をクロマトグラフィー (SiO₂; 1000 g; 0% EtOAc/ヘキサンから80% EtOAc/ヘキサンの連続勾配) にかけて、中間体1D (18.99 g、収率46.2%) を白色の固形物として得た。HPLC (YMC CombiScreen ODS-A S-5 μ4.6×50 mmカラム、220 nmで検出; 流速=4 mL/分; 4分かけて0% Bから100% Bまでの連続勾配+100% Bで1分間維持; ここで、A=90:10:0.2 H₂O:MeOH:H₃PO₄およびB=10:90:0.2 H₂O:MeOH:H₃PO₄) 90.0%, rt = 2.55 min; [M+H]⁺ = 324.1; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.84 (t, J=2.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.26 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.1, 158.1, 156.8, 155.4, 151.2, 140.8, 133.0, 125.2, 122.9, 114.0, 112.4, 112.0, 52.6, 40.5; C₁₄H₁₃NO₆S に関する分析計算値: C, 52.01; H, 4.05; N, 4.33; 実測値: C, 51.94%; H, 3.90%; N, 4.29%.

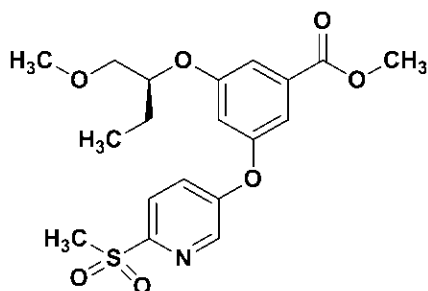
20

30

【0092】

中間体1E：(S)-3-((1-メトキシブタン-2-イル)オキシ)-5-((6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)オキシ)安息香酸

【化9】



(Int-1E)

40

アルゴン下、0℃で、THF (200 mL) 中の中間体1D (23.8 g、73.6 mmol)、中間体1A (10.81 g、96 mmol) およびトリフェニルホスフィン (25.4 g、88 mmol) の攪拌溶液に、ジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート (25.4 g、110 mmol) を滴加した。反応混合物を室温に温め、室温で15時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水、1N HCl水溶液およびブラインで

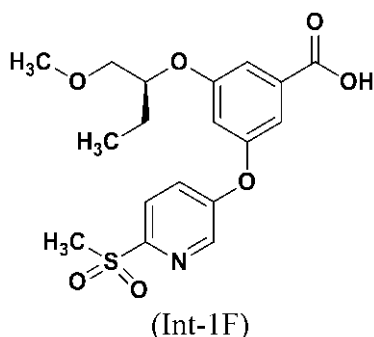
50

順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をクロマトグラフィー（ SiO_2 ；330 g；0% EtOAc／ヘキサンから50% EtOAc／ヘキサンの連続勾配）にかけて、中間体1E（25.3 g、収率84%）を無色油状物として得た。HPLC（YMC CombiScreen ODS-A S-5 μ 4.6 $\times$ 50 mmカラム、220 nmで検出；流速＝4 mL／分；4分かけて0% Bから100% Bまでの連続勾配＋100% Bで1分間維持；ここで、A＝90:10:0.2 H_2O :MeOH: H_3PO_4 およびB＝10:90:0.2 H_2O :MeOH: H_3PO_4 ）92%，rt＝3.32 min；99.8% ee（SFC；Chiralpak AD-H，0.46 $\times$ 25 cm，5 μ m カラム、200-400 nmで検出；流速＝3 mL/min；アイソクラチック 70/30 CO_2 /MeOH 移動相；圧力100 bars）； $[\text{M} + \text{H}]^+ = 410.1$ ； ^1H NMR（300 MHz， CDCl_3 ） δ 8.41（d，J＝2.6 Hz，1H），8.00（d，J＝8.8 Hz，1H），7.46（dd，J＝2.2，1.5 Hz，1H），7.38（dd，J＝8.8，2.6 Hz，1H），7.24（dd，J＝2.2，1.5 Hz，1H），6.86（t，J＝2.4 Hz，1H），4.40-4.26（m，1H），3.85（s，3H），3.51（dd，J＝5.1，2.2 Hz，2H），3.32（s，3H），3.17（s，3H），1.75-1.63（m，2H），0.94（t，J＝7.5 Hz，3H）； ^{13}C NMR（75 MHz， CDCl_3 ） δ 165.7，160.3，156.6，155.5，151.8，140.8，133.1，125.2，122.8，113.7，112.8，112.6，79.2，73.9，59.3，52.4，40.4，24.2，9.5； $[\alpha]^{23.4}_{\text{D}}$ （EtOH，5.73 mg/mL）＝ -21.75° ； $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_7\text{S}$ に関する分析計算値：C，55.73%；H，5.66%；N，3.42%；実測値：C，55.92%；H，5.46%；N，3.41%。

【0093】

中間体1F：（S）－3－（（1－メトキシブタン－2－イル）オキシ）－5－（（6－（メチルスルホニル）ピリジン－3－イル）オキシ）安息香酸

【化10】



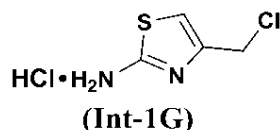
THF（1500 mL）／ H_2O （500 mL）中の中間体1E（155 g、379 mmol）および $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ （27.2 g、1136 mmol）の攪拌溶液を室温で18時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮してTHFを除去し、残った水溶液を Et_2O （2 $\times$ 40 mL）で洗浄し、1N HCl水溶液でpH2に酸性化し、次いでEtOAc（2 $\times$ 40 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（50 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮して、粗製物を無色の油状物として得た。この油状物をEtOAc／ヘキサン（4回）およびMeOH／ H_2O （4回）から再結晶して白色固体（100.4 g）を得た。これらの再結晶からの合わせた母液を減圧濃縮して無色の油状物を得、これをEtOAc／ヘキサン（4回）およびMeOH／ H_2O （4回）から再結晶してさらに白色固体（21.5 g）を得た。すべての再結晶物質を合わせて、中間体1F（121.9 g、収率80.6%）を白色の固体として得た。HPLC（YMC CombiScreen ODS-A S-5 μ 4.6 $\times$ 50 mmカラム、220 nmで検出；流速＝4 mL／分；4分かけて0% Bから100% Bまでの連続勾配＋100% Bで1分間維持；ここで、A＝90:10:0.2 H_2O :MeOH: H_3PO_4 およびB＝10:90:0.2 H_2O :MeOH: H_3PO_4 ）99%，rt＝3.02 min； $[\text{M} + \text{H}]^+ = 396.1$ ； ^1H NMR（400 MHz， CDCl_3 ） δ 8.48（d，J＝2.2 Hz，1H），8.08（dd，J＝8.6，0.4 Hz，1H），7.59-7.56（m，1H），7.45（dd，J＝8.7，2.8 Hz，1H），7.38-7.35（m，1H），6.96（t，J＝2.3 Hz，1H），4.48-4.35（m，1H），3.63-3.55（m，2H），3.40（s，3H），3.24（s，3H），1.82-1.69（m，2H），1.00（t，J＝7.5 Hz，3H）； ^{13}C NMR（100 MHz， CDCl_3 ） δ 170.4，160.5，156.7，155.6，151.6，140.8，132.2，125.2，122.9，

114.2, 113.4, 79.3, 74.0, 59.3, 40.4, 24.1, 9.6; $[\alpha]^{23.4}_D$ (CHCl₃, 3.84 mg/mL) = -20.48°; C₁₈H₂₁NO₇Sに関する分析計算値: C, 54.67%; H, 5.35%; N, 3.54%; 実測値: C, 54.44%; H, 5.30%; N, 3.49%.

【0094】

中間体1G: 4-(クロロメチル)チアゾール-2-アミン塩酸塩

【化11】



10

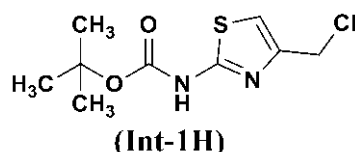
アセトン (150 mL) 中の 1, 3-ジクロロプロパン-2-オン (35 g、276 mmol) の攪拌した 25°C の溶液に、アセトン (800 mL) 中のチオ尿素 (20.98 g、276 mmol) の 25°C の溶液を滴加した。得られた混合物を室温で 72 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、フィルターケーキを冷アセトンで洗浄した。フィルターケーキを減圧乾燥して、中間体 1G (49.6 g、収率 97%) を白色の固体として得た。HPLC (YMC CombiScreen ODS-A S-5 μ 4.6 × 50 mm カラム、220 nm で検出; 流速 = 4 mL/分; 4 分かけて 0% B から 100% B までの連続勾配 + 100% B で 1 分間維持; ここで、A = 90:10:0.2 H₂O:MeOH:H₃PO₄ および B = 10:90:0.2 H₂O:MeOH:H₃PO₄) 91%, rt = 0.19 min; $[M + H]^+ = 148.9$; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.01 (s, 1H), 4.73 (s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 170.4, 135.9, 108.3, 37.6; C₄H₆Cl₂N₂S に関する分析計算値: C, 25.96%; H, 3.27%; N, 15.14%; 実測値: C, 26.2%; H, 3.46%; N, 15.22%.

20

【0095】

中間体1H: tert-ブチル [4-(クロロメチル)チアゾール-2-イル] カルバメート

【化12】



30

水 (100 mL) および CH₂Cl₂ (210 mL) 中の中間体 1G (50 g、270 mmol) の攪拌した 0°C の混合物に、NaHCO₃ (45.3 g、539 mmol) を少しずつ加えた。反応混合物を 0°C で 15 分間攪拌した。NaCl (21.5 g) を加えて水層を飽和させ、混合物を 0°C で 5 分間攪拌した。水相を CH₂Cl₂ (10 × 210 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を減圧濃縮して約 800 mL とした。この溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート (64 g、293 mmol) および DMAP (1.65 g、13.5 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を 1 N HCl 水溶液 (2 × 260 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、減圧濃縮して、中間体 1H (61.9 g、収率 97%) を白色の固体として得た。HPLC (YMC CombiScreen ODS-A S-5 μ 4.6 × 50 mm カラム、220 nm で検出; 流速 = 4 mL/分; 4 分かけて 0% B から 100% B までの連続勾配 + 100% B で 1 分間維持; ここで、A = 90:10:0.2 H₂O:MeOH:H₃PO₄ および B = 10:90:0.2 H₂O:MeOH:H₃PO₄) 92%, rt = 3.10 min; $[M + H]^+ = 249.1$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.89 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 1.57 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 161.9, 152.6, 146.6, 110.7, 83.0, 40.9, 28.2; C₉H₁₃ClN₂O₂S に関する分析計算値: C, 43.46%; H, 5.27%; N, 11.26%; 実測値: C, 43.84%; H, 5.25%; N, 11.22%.

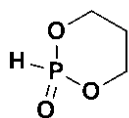
40

【0096】

中間体1I: 1, 3, 2-ジオキサホスホリナン 2-オキシド

50

【化 13】



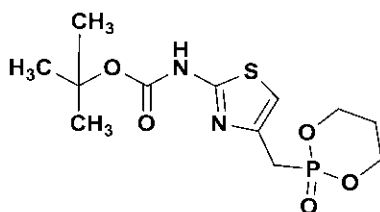
(Int-1I)

アルゴン下で、ホスホン酸ジエチル（555 g、4019 mmol）およびプロパン-1, 3-ジオール（306 g、4019 mmol）の溶液を130℃にて6時間攪拌した。反応容器に短経路蒸留ヘッドおよび受け器を取り付けた。140 mmHgにゆっくりと減圧した。反応混合物を、EtOH蒸留が終わるまで（約4時間）140 mmHgにて130℃で攪拌した。反応混合物を100℃まで冷却し、50 mmHgにゆっくりと減圧して、反応混合物を蒸留が終わるまで（1時間）50 mmHgにて100℃で攪拌した。0.5 mmHgにまでゆっくりと減圧し、0.5 mmHgにて120～125℃で蒸留することにより標題の化合物を透明な油状物として単離した。この油状物を放置すると固化し、中間体1Iを白色の固形物として得た（443.5 g、収率90%）。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.06 (d, J=676.1 Hz, 1H), 4.20-4.37 (m, 4H), 2.04-2.20 (m, 1H), 1.60-1.71 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 67.2 (d, J=6.9 Hz), 26.0 (d, J=8.4 Hz); ³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) δ 4.4 (d, J=668.8 Hz); C₃H₇O₃Pに関する分析計算値：C, 29.52%; H, 5.78%; 実測値：C, 29.37%; H, 5.78%。

【0097】

中間体1J：tert-ブチル（4-（（2-オキシド-1, 3, 2-ジオキサホスフィナン-2-イル）メチル）チアゾール-2-イル）カルバメート

【化 14】



(Int-1J)

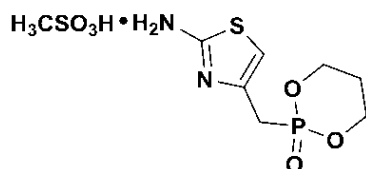
THF中のNaHMDSの攪拌溶液（450 mLの1 M溶液；450 mmol）に0℃でTHF（65 mL）中の中間体1I（62.8 g、515 mmol）の溶液を滴加し、得られたスラリーを0℃で45分間攪拌した。THF（98 mL）中の中間体H化合物（32 g、129 mmol）の溶液を0℃で滴加した。反応混合物を0℃で1時間攪拌した後、冷却浴を取り外し、反応混合物を室温でさらに6時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、反応を飽和NH₄Cl水溶液（300 mL）でゆっくりクエンチした。有機相をブライン（300 mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、減圧濃縮して淡黄色の泡状物を得、これをEtOAc（200 mL）でトリチュレートし、濾過し、EtOAc（25 mL）で洗浄し、減圧乾燥して中間体1Jを白色固体として得た（13.8 g）。合わせたEtOAc洗浄液を減圧濃縮して黄色の泡状物を得、これをクロマトグラフィー（SiO₂；330 g；0% MeOH/EtOAcから6% MeOH/EtOAcまでの連続勾配、続いて6% MeOH/CH₂Cl₂から20% MeOH/CH₂Cl₂までの連続勾配）にかけて白色固体（10.0 g）を得た。これらの白色固体を合わせて、中間体1J（23.8 g、収率55.4%）を白色固体として得た。HPLC（YMC CombiScreen OD S-A S-5 μ 4.6 × 50 mmカラム、220 nmで検出；流速=4 mL/分；4分かけて0%Bから100%Bまでの連続勾配+100%Bで1分間維持；ここで、A=90:10:0.2 H₂O:MeOH:H₃PO₄およびB=10:90:0.2 H₂O:MeOH:H₃PO₄）98%, rt = 2.57 min; [M + H]⁺ = 335.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.82 (d, J=4.2 Hz, 1H), 4.57-4.42 (m, 2H), 4.36-4.20 (m, 2H), 3.37 (d, J = 20.9 Hz, 2H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.56 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 161.2, 152.5,

140.4, 109.6, 82.5, 66.8, 29.5, 28.0, 26.0; ^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) δ 19.4; $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{PS}$ に関する分析計算値: C, 43.11%; H, 5.72%; N, 8.37%; 実測値: C, 43.36%; H, 5.45%; N, 8.38%.

【0098】

中間体 1 K: 2 - ((2 - アミノチアゾール - 4 - イル) メチル) - 1 , 3 , 2 - ジオキサホスフィナン 2 - オキシド メタンスルホネート

【化 1 5】



(Int-1K)

アセトニトリル (2 0 0 m L) 中の中間体 1 J (4 2 g 、 1 2 6 m m o l) の攪拌懸濁液に、メタンスルホン酸 (1 5 . 1 g 、 1 5 7 m m o l) を加え、反応混合物を 5 5 ° C で 1 2 時間攪拌した。5 5 ° C で、tert - ブチルメチルエーテル (2 0 0 m L) を添加した。反応混合物を 0 ° C に冷却し、0 ° C で 3 時間攪拌した。混合物を濾過し、固体を冷 1 : 1 アセトニトリル : tert - ブチルメチルエーテル (5 0 m L) で洗浄した後、4 0 ° C で減圧乾燥させて中間体 1 K (4 1 g 、 収率 9 8 . 5 %) を灰白色の固形物として得た。HPLC (YMC CombiScreen ODS-A S-5 μ 4 . 6 $\times$ 5 0 mm カラム、2 2 0 nm で検出 ; 流速 = 4 m L / 分 ; 4 分かけて 0 % B から 1 0 0 % B までの連続勾配 + 1 0 0 % B で 1 分間維持 ; ここで、A = 9 0 : 1 0 : 0 . 2 H₂O : MeOH : H₃PO₄ および B = 1 0 : 9 0 : 0 . 2 H₂O : MeOH : H₃PO₄) 9 9 % , rt = 0 . 1 9 min ; [M + H] ⁺ = 2 3 5 . 1 ; ^1H NMR (5 0 0 MHz , DMSO - d₆) δ 6 . 9 0 (s , 3 H) , 6 . 3 1 (d , J = 4 . 1 Hz , 1 H) , 4 . 4 2 - 4 . 3 4 (m , 2 H) , 4 . 3 4 - 4 . 2 5 (m , 2 H) , 3 . 2 1 (d , J = 2 0 . 1 Hz , 2 H) , 2 . 1 0 - 1 . 9 9 (m , 1 H) , 1 . 7 8 - 1 . 7 0 (m , 1 H) ; ^{13}C NMR (1 0 0 MHz , CD₃OD) δ 1 7 2 . 4 , 1 3 1 . 8 , 1 0 6 . 4 , 6 9 . 8 , 3 9 . 6 , 2 7 . 5 , 2 5 . 9 , 2 4 . 5 ; ^{31}P NMR (1 6 0 MHz , DMSO - d₆) δ 1 5 . 8 ; $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_6\text{PS}_2$ に関する分析計算値 : C , 2 9 . 0 9 % ; H , 4 . 5 8 % ; N , 8 . 4 8 % ; P , 9 . 3 8 % ; S , 1 9 . 4 1 % ; 実測値 : C , 2 9 . 4 4 % ; H , 4 . 7 9 % ; N , 8 . 4 8 % ; P , 8 . 6 7 % ; S , 1 7 . 7 8 % .

【0099】

実施例 1

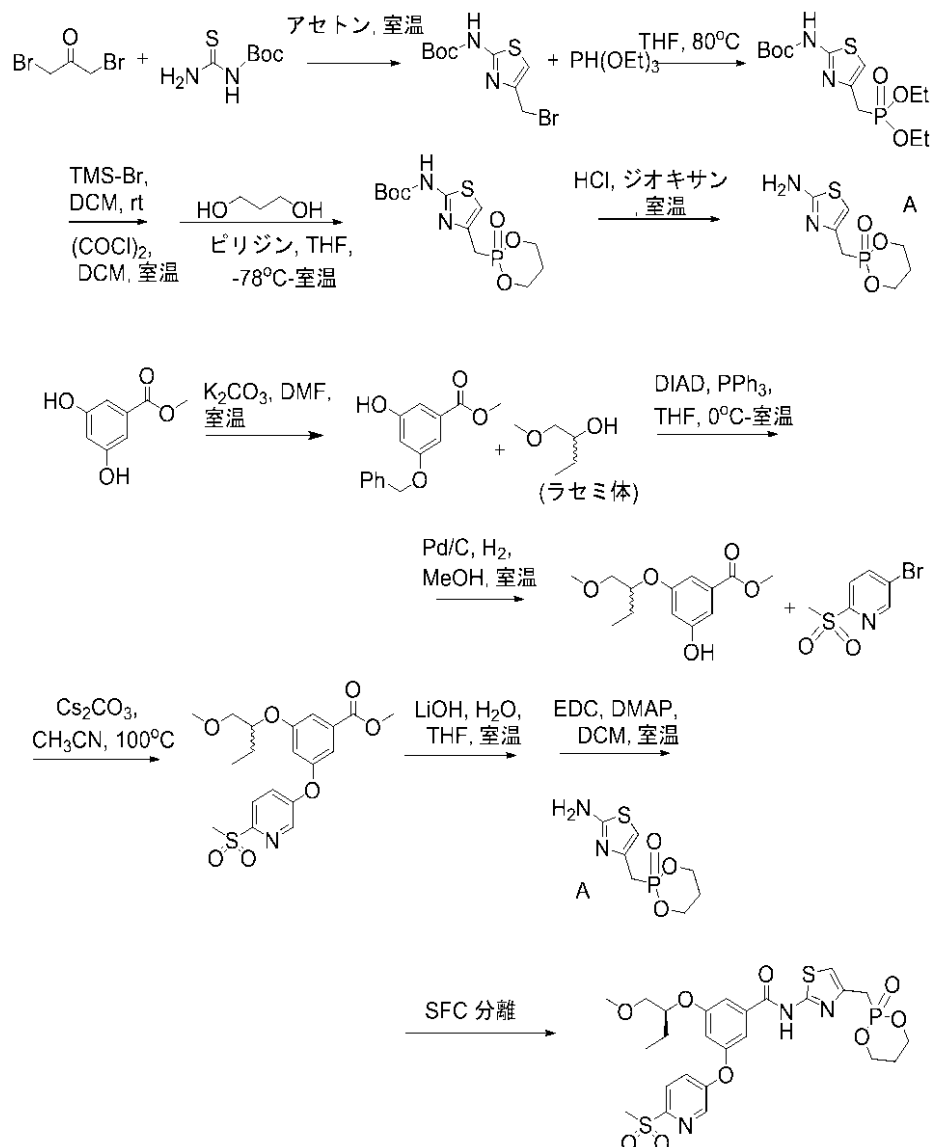
DMF (1 6 0 m L) 中の中間体 1 K (2 3 . 0 8 g 、 7 3 . 4 m m o l) の攪拌懸濁液に、i - Pr₂EtN (1 5 . 8 g 、 1 2 2 m m o l) を加え、反応混合物を 7 0 ° C に加熱した。中間体 1 F (2 4 . 2 g 、 6 1 . 2 m m o l) 、HOBt 水和物 (1 0 . 7 8 g 、 7 0 . 4 m m o l) およびEDAC (1 6 . 4 2 g 、 8 6 m m o l) を 7 0 ° C の反応混合物に添加した。反応混合物を 8 0 ° C で 2 5 分間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc (6 0 0 m L) で希釈し、H₂O (2 5 0 m L) 、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 $\times$ 2 5 0 m L) 、1 N HCl 水溶液 (2 5 0 m L) およびブライン (2 5 0 m L) で順次洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧濃縮して、白色の泡状物 (4 0 g) を得た。白色の泡状物を EtOH (3 5 0 m L) から再結晶して、実施例 1 (3 4 . 4 g 、 収率 9 2 %) を白色の固体として得た。分析用 HPLC (YMC CombiScreen ODS-A S-5 μ 4 . 6 $\times$ 5 0 mm カラム、2 2 0 nm で検出 ; 流速 = 4 m L / 分 ; 4 分かけて 0 % B から 1 0 0 % B までの連続勾配 + 1 0 0 % B で 1 分間維持 ; ここで、A = 9 0 : 1 0 : 0 . 2 H₂O : MeOH : H₃PO₄ および B = 1 0 : 9 0 : 0 . 2 H₂O : MeOH : H₃PO₄) 9 9 . 6 % , rt = 2 . 5 7 min ; > 9 9 . 0 % ee (SFC; Chiralcel OJ-H, 0.46 $\times$ 2 5 cm , 5 μ m カラム、2 2 0 nm にて検出、流速 = 3 m L / min イソラックチック 8 0 / 2 0 CO₂ / MeCN : iPrOH (1 : 1) 移動相 ; 1 5 0 bars の圧力) ; [M + H] ⁺ = 6 1 2 . 2 ; ^1H NMR (4 0 0 MHz , CDCl₃) δ 1 1 . 7 4 (br . s , 1 H) , 8 . 5 1 (d , 1 H) , 8 . 0 9 (d , 1 H) , 7 . 6 1 - 7 . 6 8 (m , 1 H) , 7 . 5 4 (m , 1 H) , 7 . 4 6 - 7 . 5 0 (m , 1 H) , 6 . 9 3 (m , 1 H) , 6 .

87 (d, 1H), 4.46-4.58 (m, 1H), 4.28-4.41 (m, 2H), 4.03-4.19 (m, 2H), 3.69 (d, 2H), 3.58-3.62 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 1.89-1.97 (m, 2H), 1.71-1.83 (m, 2H), 1.60-1.71 (m, 1H), 1.00 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 166.0, 162.2, 160.2, 158.3, 157.6, 153.3, 142.4, 142.2, 136.8, 127.2, 124.3, 113.6, 113.0, 112.8, 112.4, 80.4, 75.1, 69.3, 59.6, 40.8, 29.1, 28.1, 27.5, 25.3, 9.9; ^{31}P NMR (160 MHz, CD_3OD) δ 21.11; $[\alpha]^{21.9}_{\text{D}}$ (MeCN, 4.19 mg/mL) = -18.4° ; $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_9\text{PS}_2$ に関する分析計算値: C, 49.10%; H, 4.95%; N, 6.86%; 実測値: C, 49.09%; H, 4.96%; N, 6.87%.

【0100】

あるいは、実施例1は、以下の反応スキームに従って調製することができる。

【化16】



【0101】

実施例2

3-((1S)-1-(メトキシメチル)プロピル)オキシ)-5-((6-(メチルスルホニル)-3-ピリジニル)オキシ)-N-(4-((2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル)-1,3-チアゾール-2-イル)ベンズアミドのナトリウム塩

中間体2A: ナトリウム, 4-ペンチルフェノレート (Int-2A)

4-ペンチルフェノール (3.604 g, 21.94 mmol) を、マグネチックスター

10

20

30

40

50

ラーとアルゴン導入口を備えた100mLのツツ口ナシ形フラスコ中のMeOH(10mL)に溶解した。MeOH(24mL)と水(6mL)の混合物中のNaOH(0.878g、21.94mmol)の溶液を加えた。反応混合物を室温で15分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して半固体とし、これを減圧下100℃で一晩乾燥させて白色の固形物を得た。白色の固形物を石油エーテル(40mL)でスラリー化し、スラリーを濾過し、フィルターケーキを石油エーテル(2×10mL)で洗浄した。フィルターケーキを減圧乾燥して、中間体2A(3.9424g、収率96%)を白色の固体として得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 6.52(d, J=8.3 Hz, 2H), 5.99(d, J=8.2 Hz, 2H), 2.25(t, J=7.4 Hz, 2H), 1.41(quin, J=7.4 Hz, 2H), 1.33-1.15(m, 4H), 0.84(t, J=6.9 Hz, 3H).

【0102】

実施例2

実施例1(11.024g、18.02mmol)を、マグネチックスターラー、還流冷却器およびアルゴン導入口を備えた250mLのツツ口フラスコ中のTHF(50mL)に溶解した。THF(12.50mL)中の中間体2A(3.36g、18.02mmol)の溶液を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を、攪拌しているEt₂O(1000mL)にゆっくり加え、得られたスラリーを濾過した。フィルターケーキをEt₂O(3×100mL)で洗浄し、減圧乾燥して、実施例2(11.3166g、収率99%)を灰白色のアモルファス固体として得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.59(d, J=2.7 Hz, 1H), 8.05(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.62(dd, J=8.2, 2.7 Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 7.37(s, 1H), 6.81(t, J=2.5 Hz, 1H), 6.42(d, J=3.8 Hz, 1H), 4.46(s, 1H), 4.39-4.19(m, 4H), 3.54-3.49(m, 2H), 3.34-3.22(m, 8H), 2.08-1.93(m, 1H), 1.74-1.57(m, 3H), 0.93(t, J=7.4 Hz, 3H).

【0103】

実施例3

3-((1S)-1-(メトキシメチル)プロピル)オキシ-5-((6-(メチルスルホニル)-3-ピリジニル)オキシ)-N-(4-((2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル)-1,3-チアゾール-2-イル)ベンズアミドのカリウム塩

実施例1(0.2g、0.327mmol)を、マグネチックスターラーおよびアルゴン導入口を備えた25mLのツツ口ナシ型フラスコ中のTHF(比:16.00、容積:8mL)に溶解した。カリウム4-ペンチルフェノレート(0.066g、0.327mmol)のTHF溶液(比:1.000、容量:0.5mL)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を、攪拌しているEt₂O(100mL)に滴加した。得られたスラリーを濾過し、フィルターケーキをEt₂O(3×1mL)で洗浄し、減圧乾燥して、実施例3(0.1927g、収率91%)を淡黄色のアモルファス固形物として得た。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.60(1 H, d, J=2.75 Hz), 8.05(1 H, d, J=8.79 Hz), 7.63(1 H, dd, J=8.79, 2.75 Hz), 7.57(1 H, s), 7.37(1 H, s), 6.83(1 H, br. s.), 6.46(1 H, br. s.), 4.43-4.52(1 H, m), 4.21-4.38(4 H, m), 3.52(2 H, d, J=5.50 Hz), 3.21-3.34(8 H, m), 1.92-2.07(1 H, m), 1.59-1.73(3 H, m), 0.93(3 H, t, J=7.42 Hz).

【0104】

実施例4

3-((1S)-1-(メトキシメチル)プロピル)オキシ-5-((6-(メチルスルホニル)-3-ピリジニル)オキシ)-N-(4-((2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル)-1,3-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの結晶形

以下に記載するとおり、3-((1S)-1-(メトキシメチル)プロピル)オキシ-5-((6-(メチルスルホニル)-3-ピリジニル)オキシ)-N-(4-((2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル)-1,3-チアゾール

10

20

30

40

50

ルー 2 - イル) ベンズアミド, 遊離塩基の結晶形を調製し、特徴付けを行った。

【0105】

結晶形の特徴付け手順

単結晶データ

データをBruker-Nonius (BRUKER AXS, Inc., 5465 East Cheryl Parkway, Madison, WI 53711 USA) C A D 4 連続回折計で収集した。単位格子パラメータを、25 高反射の実験用回折計の最小二乗分析を通じて得た。強度を、 $\theta - 2\theta$ 可変走査法による恒温でのCuK α 照射 ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) を用いて測定し、ローレンツ偏光因子についてのみ補正した。バックグラウンド計数を、走査時間の半分について走査の極地 (extremes of the scan) で収集した。あるいは、単結晶データを、CuK α 照射 ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) を用いてBruker-Nonius Kappa CCD2000システムで収集した。測定した強度データのインデックス化および処理を、Collect program suiteにおけるHKL 2000ソフトウェアパッケージ (Otwinowski, Z. & Minor, W. (1997) in Macromolecular Crystallography, eds. Carter, W.C. Jr & Sweet, R.M. (Academic, NY), Vol. 276, pp. 307-326.) で行った。あるいは、単結晶データを、CuK α 照射 ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) を用いてBruker-AXS APEX2 CCD システムで収集した。測定した強度データのインデックス化および処理を、APEX2ソフトウェアパッケージ/プログラムスイート (APEX2 Data collection and processing user interface: APEX2 User Manual, v1.27; BRUKER AXS, Inc., 5465 East Cheryl Parkway Madison, WI 53711 USA)で行った。

【0106】

必要であれば、結晶をデータ収集の間、オックスフォード極低温システム (Oxford Cryosystems Cryostream cooler: Cosier, J. et al., J. Appl. Cryst., 19:105 (1986)) の冷却流の中で冷却した。

【0107】

構造は、直接的な方法によって解析し、観測された反射に基づいてマイナーで局所的な改良を施したSDPソフトウェアパッケージ (SDP, Structure Determination Package, Enraf-Nonius, Bohemia NY 11716。SDPソフトウェアにおいて、 f' および f'' を含む散乱因子 (Scattering factors) は、“International Tables for Crystallography”, Vol. IV, Tables 2.2A and 2.3.1, Kynoch Press, Birmingham, England (1974) から得た)、または結晶学パッケージMAXUS (maXus solution and refinement software suite: S. Mackay, C. J. Gilmore, C. Edwards, M. Tremayne, N. Stewart, K. Shankland. maXus: 回折データからの結晶構造を解析および精密化するためのコンピュータプログラムまたはSHELXTL⁴) のいずれかを用いて、精密化した。導かれた原子パラメータ (座標および温度因子) を、完全マトリックス最小二乗法により精密化した。精密化において最小化した関数は、 $\sum w (|F_o| - |F_c|)^2$ であった。R は $\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ として定義され、 $R_w = [\sum w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum w |F_o|^2]^{1/2}$ [式中、w は、観測された強度における誤差に基づいた適切な重み関数である] と定義される。差異マップ (difference map) を、精密化の全段階で検査した。等方性温度因子を用いて水素を理想的な位置に導入したが、水素パラメータは変化させなかった。

【0108】

粉末X線回折データPXR D

PXR DデータはBruker C2 GADDSを用いて得た。照射はCuK α (40 KV、40 mA) であった。試料と検出器の距離は15 cmであった。粉末試料を直径1 mm以下の密閉したガラスキャピラリーに入れた; キャピラリーはデータ収集中に回転させた。データを $3 \leq 2\theta \leq 35^\circ$ で、少なくとも1000秒間の試料曝露時間で収集した。生じた二次元の回折弧を積分して、 $3 \sim 35^\circ 2\theta$ の範囲の範囲で $0.02^\circ 2\theta$ のステップサイズを用いて、伝統的な一次元PXR Dパターンを作成した。

【0109】

示差走査熱量 (DSC)

DSC実験は、TA Instruments（登録商標）モデルQ1000または2920で行った。試料（約2～6 mg）をアルミニウムパン内で秤量し、100分の1ミリグラムまで正確に記録し、DSCに移した。装置に窒素ガスを50 mL/分でパージした。データは、室温～300℃で、10℃/分の加熱速度で収集した。プロットは、吸熱ピークが下を向くように行った。

【0110】

熱重量分析（TGA）

TGA実験は、TA Instruments（登録商標）モデルQ500または2950で行った。試料（約10～30 mg）を、予め重さを量ってある白金パンに入れた。試料の重量を正確に測定し、装置によって1000分の1ミリグラムまで記録した。加熱炉を、100 mL/分で窒素ガスを用いてパージした。データは、加熱速度10℃/分で、室温～300℃の間で収集した。

【0111】

結晶形の調製および解析

結晶形調製、PXRD、DSCおよびTGAキャラクタリゼーション

実施例4a、N-1型；実施例1の粗製物（20.77 g）を無水エタノール（各回175 mL）から2回再結晶化させて、N-1型物質（16.0 g；73%）を白色の結晶性固体として得た。無水エタノール溶液中で実施例1から無色の針状結晶として結晶を成長させた。N-1型は、典型的には約166℃の吸熱開始を有するDSCサーモグラムによって特徴付けられた。より高い温度では他のことが起こり得る。N-1型は、単結晶構造データから作成された模擬パターンと一致するPXRDパターンによって特徴付けられた。N-1型はまた、重量減少が約275℃まで無視できるTGA曲線によって特徴付けられ、単結晶構造と一致した。

【0112】

実施例4aは、下記と実質的に等しい単位格子パラメータによって特徴付けられる。

格子定数（Cell dimensions）：

$a = 8.0531(2)$

$b = 13.5078(3)$

$c = 13.7063(3)$

$\alpha = 73.091(1)$

$\beta = 88.186(1)$

$\gamma = 89.881(1)$

空間群：P1

分子/非対称単位（Molecules/asymmetric unit）（Z'）：2

密度（計算値、g/cm³）：1.425

【0113】

別法として、実施例4aを以下のとおり調製した。

ジクロロメタン（28 L、11体積）、続いて粗製の実施例1（2.53 kg、1.0当量）を周囲温度で30 Lの反応器に添加した。得られた混合物を10分間攪拌して溶解させ、酸化アルミニウム（2.82 kg、6.7当量）を加えた。添加が完了したら、反応混合物を30分間攪拌した。この後、反応混合物を3 kgのセライトベッドで濾過した後、セライトベッドをジクロロメタン（30.4 L、12体積）で洗浄した。合わせた濾液を減圧濃縮した後、丁寧に濾過した（polish filtered）エタノール（6 L）を加えた。添加後、得られた混合物を低温（55℃未満）下で濃縮して濃縮混合物（7 L、3体積）を得た。丁寧に濾過したエタノール（30 L、12体積）を濃縮混合物に添加し、得られた混合物を60℃～65℃に加熱した。所定の温度に達したら、実施例4aの種結晶（12.5 g）を加え、反応混合物を60～65℃で30分間攪拌した。反応混合物を25℃に冷却し、4時間攪拌した。次いで、反応混合物を遠心分離機で濾過し、エタノール（5 L）で洗浄した後、1時間スピン乾燥させた。得られた物質を65℃で6時間減圧乾燥して実施例4a（2.27 kg）を得た。

【0114】

実施例4aをさらに以下のとおり調製した。

粗製の実施例1 (50 mg) を75℃で無水EtOH (15体積当量) に溶解した。溶解が完了したら、溶液を20℃に冷却し、これを1時間以上4時間以下の間維持して、実施例4aを白色の結晶質固体として得た。

【0115】

粗製の実施例1 (50 mg) を90℃でn-ブタノール (15体積当量) に溶解した。溶解が完了したら、溶液を20℃に冷却し、これを1時間以上4時間以下の間維持して、実施例4aを白色の結晶質固体として得た。

【0116】

粗製の実施例1 (50 mg) を80℃でイソ-ブタノール (15体積当量) に溶解した。溶解が完了したら、溶液を20℃に冷却し、これを1時間以上4時間以下の間維持して、実施例4aを白色の結晶質固体として得た。

【0117】

粗製の実施例1 (50 mg) を80℃でtert-ブタノール (15体積当量) に溶解した。溶解が完了したら、溶液を30℃に冷却し、これを1時間以上4時間以下の間維持して、実施例4aを白色の結晶質固体として得た。

【0118】

粗製の実施例1 (50 mg) を20℃でジメチルスルホキシド (4体積当量) に溶解した。溶解が完了したら、水 (9.5体積当量) を30分以上1時間以下にわたって添加した。添加が完了したら、得られた混合物を20℃で12時間以上攪拌して、実施例4aを白色の結晶性固体として得た。

【0119】

粗製の実施例1 (50 mg) を20℃でジメチルホルムアミド (4体積当量) に溶解した。溶解が完了したら、水 (20体積当量) を30分以上1時間以下にわたって添加した。添加が完了したら、得られた混合物を20℃で12時間以上攪拌して、実施例4aを白色の結晶性固体として得た。

【0120】

粗製の実施例1 (50 mg) を50℃でアセトン (30体積当量) に溶解した。溶解が完了したら、水 (15体積当量) を30分以上1時間以下にわたって添加した。添加が完了したら、得られた混合物を20体積当量以上30体積当量以下に濃縮した。所定の濃度になったら、加熱を止め、混合物を20℃に12時間以上冷却して、実施例4aを白色の結晶性固体として得た。

【0121】

実施例4b、フマル酸共結晶、P-2型：実施例4aを20℃でMeOH (20 L/kg) に溶解した後、溶媒を一晩減圧蒸留することにより除去し、残留物を得た。得られた残留物に酢酸エチルとヘプタンの混合物 (20 L/kg、1:2 v:vの比率) を加えてスラリーとした。得られたスラリーを50℃に加熱し、それを2時間激しく攪拌した。この後、スラリーを25℃に冷却し、3時間攪拌した。この期間の終わりに、得られた固体を遠心分離により単離し、実施例4bを (1:1) フマル酸塩として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.36 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (dd, J=8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.77 (t, J=2.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 4.45-4.36 (m, 1H), 4.36-4.25 (m, 2H), 4.13-3.99 (m, 2H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.32-3.19 (m, 5H), 3.09 (s, 3H), 1.87 (s, 2H), 1.75-1.56 (m, 4H), 0.86 (t, J=7.4 Hz, 3H)。PXRDパターンによりP-2型は特徴付けられた。

【0122】

実施例5および6

10

20

30

40

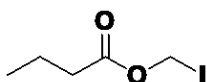
50

实施例 5

+

实施例 6

【化 1 8】



【 0 1 2 3 】

アルゴン下で、DMF (5 mL) 中の実施例 1 (0.2 g、0.327 mmol) の溶液に、Cs₂CO₃ (0.266 g、0.817 mmol; 加熱しながら減圧乾燥させた) および N, O-ビス (トリメチルシリル) アセトアミド (0.333 g、1.64 mmol) を順次に加えた後、DMF (1 mL) 中の中間体 5A (0.112 g、0.490 mmol) の溶液を滴加した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した後、分析用 HPLC および LC/MS により反応が完了したと判断した。次に反応混合物を水 (15 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (2×15 mL) で抽出し; 合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO₄)、減圧濃縮して黄色の油状物を得た。この物質を CH₃CN (2 mL) に溶解し、分取 HPLC [Luna-5 μC-18 (2) 100 Å - 30×250 mm カラム、220 nm で検出; 流速=40 mL/分; 25 分かけて 0% B から 100% B までの連続勾配 + 100% B で 5 分間維持] ここで A=90:10 H₂O:MeCN および B=10:90 H₂O:MeCN] により精製した。早く溶出する生成物 1 (保持時間 19.1 分) を減圧濃縮して白色の固体を得た。遅く溶出する生成物 2 (保持時間 19.6 分) も減圧濃縮して白色の固体を得た。早く溶出する生成物 1 (不純) を CH₃CN (2 mL) に溶解し、分取 HPLC [Luna-5 μC-18 (2) 100 Å - 30×250 mm カラム、220 nm で検出; 流速=40 mL/分。25 分かけて 0% B から 100% B への連続勾配 + 100% B で 5 分間維持; ここで、A=90:10 H₂O:MeCN および B=10:90 H₂O:MeCN] で実施例 6 (19 mg; 収率 8%) を白色の固体として得た。分析用 HPLC [Luna-5 μC-18 (2) 100 Å - 2.0×50 mm カラム、220 nm で検出; 流速=0.8 mL/分; 4 分かけて 0% B から 100% B への連続勾配 + 100% B での 1 分間維持、ここで、A=90:10:0.1 H₂O:M eCN:CF₃CO₂H および B=10:90:0.1 H₂O:MeCN:CF₃CO₂H]。保持時間=3.60 分、純度 100%; [M+H]⁺=712.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.06 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.55 - 4.42 (m, 2H), 4.40 - 4.24 (m, 4H), 3.59 - 3.52 (m, 2H),

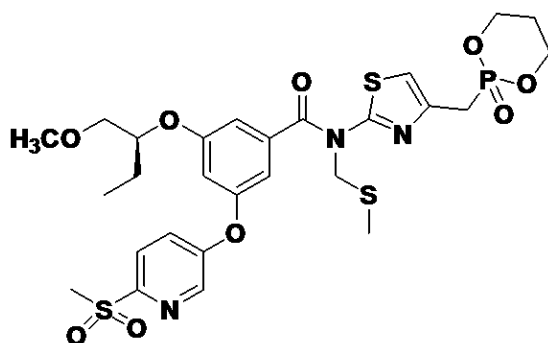
【 0 1 2 4 】

20

【 0 1 2 5 】

中間体 6 A

【化 19】



30

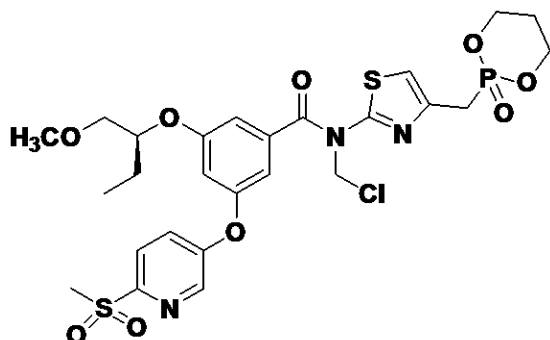
50

m, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 3H), 3.60 - 3.52 (m, 3H), 3.43 (d, J = 20.9 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.23 (s, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.10 - 1.98 (m, 2H), 1.97 - 1.85 (m, 1H), 1.78 - 1.68 (m, 3H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 4H).

【0126】

中間体 6 B

【化20】



10

Ar下、CH₂Cl₂ (12.5 mL) 中の中間体 6 A (0.400 g、0.595 mmol) の溶液に、トリエチルアミン塩酸塩 (0.246 g、1.79 mmol) を添加し、続いて塩化スルフィル (0.595 mL、0.595 mmol) を滴加した。反応混合物を、Ar下、室温で90分間攪拌した後、分析用HPLCおよびLC/MSにより反応を完了した。反応混合物を減圧濃縮して、中間体 6 B (393 mg; 0.595 mmol; 100%粗収率) を白色の固体として得、これをそれ以上精製せずに次の反応に用いた。分取HPLC [Luna-5 μC-18 (2) 100 Å-2.0×50 mmカラム、220 nmで検出; 流速=0.8 mL/分; 4分かけて0% Bから100% Bへの連続勾配+100% Bで1分間維持、ここで、A=90:10 H₂O:MeCN:CF₃CO₂HおよびB=10:90:0.1 H₂O:MeCN:CF₃CO₂H]。保持時間=3.335分、[M+H]⁺=656 (メタノール付加物)。

20

【0127】

実施例 6

Ar下、MeCN (10 mL) 中の中間体 6 B (0.393 g、0.595 mmol) の溶液に、酪酸 (0.163 mL、1.79 mmol) およびK₂CO₃ (0.329 g、2.38 mmol) を順次に加えた。反応混合物を60℃で3時間攪拌した後、分析用HPLCおよびLC/MSは反応が完了したことを示した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、残った固体をMeCN (2 mL) で洗浄し、合わせた濾液を減圧濃縮して約2 mLの体積にした。この粗製物を分取HPLC [Phen Luna AXIA-5 μC-18-30×100 mmカラム、220 nmで検出; 流速=40 mL/分; 20分かけて10% Bから75% Bへの連続勾配+100% Bで2分間維持; ここで、A=90:10 H₂O:MeCNおよびB=10:90 H₂O:MeCN] により2回精製して実施例 6 (277 mg、収率64%) を白色の固形物として得た。分析用HPLC (Sunfire C18 3.5 μM、3.0×150 mmカラム、220および254 nmで検出; 流速=1 mL/分; 12分かけて10% Bから100% Bまでの連続勾配+100% Bで3分間維持); ここで、A=95:5:0.05 H₂O:MeCN:CF₃CO₂HおよびB=5:95:0.05 H₂O:MeCN:CF₃CO₂H)。保持時間=9.62分。純度=98%。[M+H]⁺=712.0、¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.06 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.55 - 4.42 (m, 2H), 4.40 - 4.24 (m, 4H), 3.59 - 3.52 (m, 2H), 3.41 (d, J = 20.3 Hz, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.29 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.78 - 1.68 (m, 2H), 1.67 - 1.56 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

30

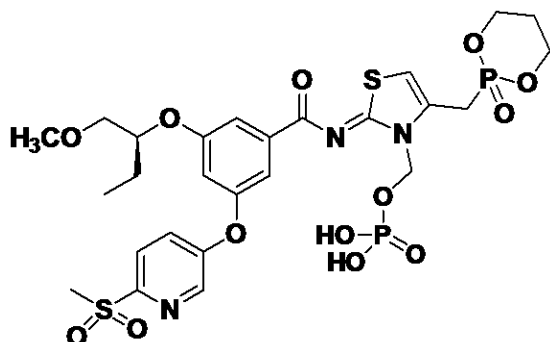
40

50

【0128】

実施例 7

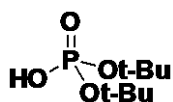
【化21】



10

中間体 7 A

【化22】



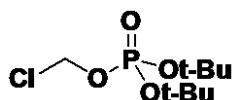
濃 HCl (2.89 mL、34.6 mmol) を、水 (10 mL) 中のリン酸ジ-tert-ブチルカリウム (8.6 g、34.6 mmol) の溶液に 0℃ でゆっくり加えた。沈殿した固体を濾過により集め、少量の氷水 (約 5 mL) で洗浄し、減圧乾燥させて中間体 7A (7.1 g、33.8 mmol、収率 98%) を白色の固体として得た。

20

【0129】

中間体 7 B

【化23】



30

水中の中間体 7A (2.9 g、13.8 mmol)、Bu₄NHSO₄ (0.468 g、1.38 mmol) および NaHCO₃ (9.27 g、110 mmol) の混合物を 0℃ で 10 分間攪拌した後、クロロメチルクロルスルフェート (2.09 mL、20.7 mmol) を 30 分かけて滴加した。次いで、反応物を室温で 18 時間攪拌した後、有機層をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、減圧濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (24 g の SiO₂; 15 分かけて EtOAc / ヘキサンの連続勾配 (0% から 30%)) に付し、中間体 7B (2.1 g、8.12 mmol、収率 59%) を透明な油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.63 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 1.54 - 1.49 (s, 18H);
³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ -11.94 (s).

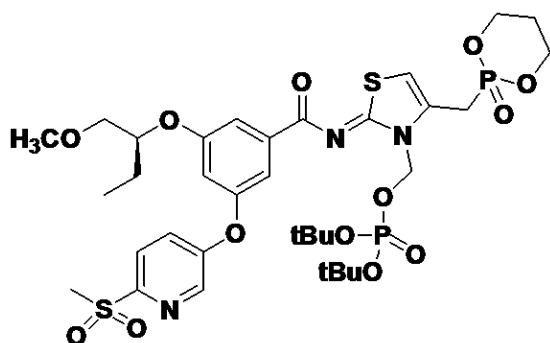
40

【0130】

中間体 7 C

50

【化 2 4】



10

Ar下、DMF（7.5 mL）中の実施例1（250 mg、0.409 mmol）の溶液に、中間体7B（254 mg、0.981 mmol）、 Bu_4Ni （53 mg、0.143 mmol）および Cs_2CO_3 （333 mg、1.02 mmol）を順次に加え、反応混合物を35℃で一晩攪拌した後、分析用HPLCおよびLC/MSにより反応を完了した。反応物を室温に冷却し、濾過し、残った固体を CH_2Cl_2 （25 mL）で洗浄した。合わせた濾液を減圧濃縮して黄色の油状物を得、これをMeOH（2 mL）に溶解し、分取HPLC Luna-5 $\mu\text{C}-18$ （2）30×250 mmカラム、220 nmで検出；流速=20 mL/分；30分かけて40%Bから100%Bへの連続的勾配+100%Bで7分間維持；ここで、A=90:10:0.1 H_2O :MeOH: $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ およびB=10:90:0.1 H_2O :MeOH: $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ により精製して中間体7C（0.1768 g、収率51.9%）を透明な油状物として得た。分析用HPLC [Luna-5 $\mu\text{C}-18$ （2）100A-2.0×50 mmカラム、220 nmで検出；流速=0.8 mL/分；4分かけて0%Bから100%Bへの連続勾配+100%Bで1分間維持、ここで、A=90:10:0.1 H_2O :MeCN: $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ およびB=10:90:0.1 H_2O :MeCN: $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$]。保持時間=3.78分、 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 834.3$ 、 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.86 - 7.83 (m, 1H), 7.67 - 7.64 (m, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 6.86 - 6.82 (m, 1H), 6.63 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 4.62 - 4.51 (m, 2H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 2H), 3.65 - 3.54 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.58 - 1.52 (m, 1H), 1.42 (s, 18H), 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

【0131】

20

30

実施例7

AcOH:水（6.25 mLの4:1混合物）中の中間体7C（177 mg、0.212 mmol）の溶液を、Ar下、60℃で2時間攪拌した後、分析用HPLCおよびLC/MSは、反応が完了したことを示した。揮発性物質を減圧留去して透明な油状物を得、これをMeOH（4 mL）に溶解し、分取HPLC [XBridge Prep Phenyl-5 $\mu\text{OBD}-19 \times 100$ mmカラム、220 nmで検出；流速=20 mL/分；20分かけて0%Bから75%Bへの連続勾配+100%Bで5分間維持；ここで、A=90:10:0.1 H_2O :MeOH: $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ およびB=10:90:0.1 H_2O :MeOH: $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$]により2回精製して、実施例7（77 mg、収率48%）を白色の固形物として得た。分析用HPLC [Luna-5 $\mu\text{C}-18$ （2）100A-2.0×50 mmカラム、220 nmで検出；流速=0.8 mL/分；4分かけて0%Bから100%Bへの連続的勾配+100%Bで1分間維持；ここで、A=90:10:0.1 H_2O :MeCN: $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ およびB=10:90:0.1 H_2O :MeCN: $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$]；保持時間=3.02分、純度99.7%； $[\text{M} + \text{H}]^+ = 722.0$ 、 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 4.51 - 4.30 (m, 5H), 3.64 - 3.54 (m, 4H), 3.

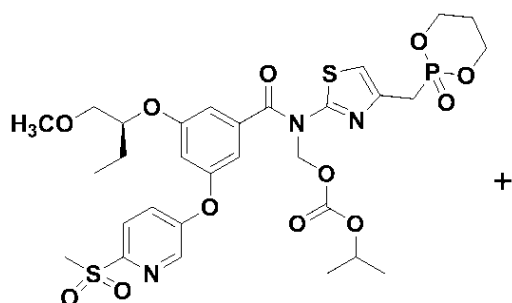
40

50

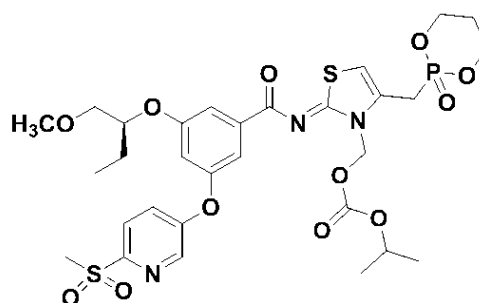
37 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.79 - 1.65 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 17.4 (s), -0.65 (s).
【0132】

実施例 8 および 9

【化 25】



実施例 8



実施例 9

MeCN (5 mL) 中の実施例 1 (100 mg、0.163 mmol) の室温の攪拌溶液に、N, O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド (162 μL 、0.654 mmol) を加えた。5 分後、 K_2CO_3 (45 mg、0.33 mmol) を加えた後、クロロメチルイソプロピルカーボネート (49.9 mg、0.327 mmol) を加えた。反応物を室温で 30 分間攪拌し、次いで 45 $^\circ\text{C}$ で 16 時間加熱した後、これを室温に冷却した。反応混合物を減圧濃縮し、EtOAc を添加した。有機層を飽和 NH_4Cl 水溶液で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。粗製物を分取 HPLC (Phenomenex Luna AXIA 5 μm C18 30 $\times$ 100 mm カラム; 220 nm で検出; 流速 = 10 mL/分; 30 分かけて 0% B から 100% B への連続勾配 + 100% B で 7 分間維持、ここで、A = 90 : 10 H_2O : MeOH および B = 90 : 10 MeOH : H_2O) により精製して、わずかに不純な実施例 8 および実施例 9 を得た。実施例 8 および 9 をそれぞれクロマトグラフィー (4 g の SiO_2 カラム; EtOAc 中 0% ~ 12% の MeOH の連続勾配) によってさらに精製して、高度に精製された実施例 8 (14 mg、0.019 mmol、収率 12%) および実施例 9 (34 mg、0.047 mmol、収率 29%) を白色の固形物として得た。

【0133】

実施例 8

分析用 HPLC (Sunfire C18 3.5 μm 、3.0 $\times$ 150 mm カラム、220 および 254 nm で検出; 流速 = 1 mL/分; 15 分かけて 10% B から 100% B への連続勾配 + 100% B で 3 分間維持、ここで A = 95:5:0.05 H_2O : MeCN: $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ および B = 5:95:0.05 H_2O : MeCN: $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$) ; 保持時間 = 9.17 分; 純度 = 97% ; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 728.3$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (d, J = 2.20 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.25 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 2.75, 8.80 Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.04 (d, J = 3.85 Hz, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.10 (s, 2H), 4.86 (m, 1H), 4.43-4.50 (m, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.22-4.31 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.44 (d, J = 20.63 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.74 (M, 2H), 1.29 (d, J = 6.33 Hz, 6H), 0.99 (t, J = 7.43 Hz, 3H). ^{31}P NMR (202.45 MHz, CDCl_3) δ 18.66.

【0134】

実施例 9

分析用 HPLC (Sunfire C18 3.5 μm 、3.0 $\times$ 150 mm カラム、220 および 254 nm で検出; 流速 = 1 mL/分; 15 分かけて 10% B から 100% B への連続勾配 + 100% B で 3 分間維持、ここで A = 95:5:0.05 H_2O : MeCN: $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ および B = 5:95:0.05 H_2O : MeCN: $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$) ; 保持時間 = 9.35 分; 分析純度 = 98.5% ; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 728.3$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (d, J = 2.20 Hz, 1H), 8.00 (

d, $J = 8.79$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (dd, $J = 2.75, 8.79$ Hz, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.56 (d, $J = 4.40$ Hz, 1H), 6.39 (s, 2H), 4.80-4.86 (m, 1H), 4.49-4.58 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.24-4.33 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.50 (d, $J = 20.34$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.24 (d, $J = 6.05$ Hz, 6H), 0.97 (t, $J = 7.15$ Hz, 3H).

【0135】

グルコキナーゼ活性化に関するアッセイ

本発明の化合物、そのエナンチオマー、プロドラッグ、ジアステレオマーまたは塩は、グルコキナーゼを活性化する。グルコキナーゼの活性化における本発明の化合物、そのエナンチオマー、プロドラッグ、ジアステレオマーまたは塩の試験に使用することができるアッセイは、米国特許第6,320,050号、同第6,384,200号、同第6,610,846号、WO 04/052869、およびCastellano, A.L. et al., "Glucokinase activating ureas", Bioorg. Med. Chem. Letters, 15:1501-1504 (2005), and Grimsby, J., et al., "Allosteric Activators of Glucokinase: Potential Role in Diabetes Therapy", Science, 301: 370-373 (2003)等に関連されているように、当分野において知られている。

【0136】

一般に、本発明の化合物、そのエナンチオマー、プロドラッグ、ジアステレオマーまたは塩は、 $100\text{ }\mu\text{M}$ 、好ましくは $10\text{ }\mu\text{M}$ 、より好ましくは $1\text{ }\mu\text{M}$ と同等またはそれよりも強力にグルコキナーゼの活性を増大することが示され、それにより、本発明の化合物がグルコキナーゼの活性の特に効果的なエンハンサーであることが実証された。効力は、EC₅₀（完全な活性化の50%を達成する濃度）および／またはバックグラウンドを超える最大の活性化のパーセントとして計算して表すことができ、上記のアッセイ系を用いて測定された活性を参照する。

【0137】

アッセイおよび生物学的データ

本発明の化合物、そのエナンチオマー、プロドラッグ、ジアステレオマーまたは塩を以下のアッセイにおいて試験し、グルコキナーゼの活性化剤であることを示した。

【0138】

グルコキナーゼタンデム酵素アッセイ

ヒトグルコキナーゼ（GK）の酵素活性は、GK、ATPおよびグルコースを個別の期間インキュベートした後、EDTA（エチレンジアミン四酢酸）でクエンチすることにより測定した。G6Pデヒドロゲナーゼを用いて検出アッセイを行い、チオNAD（チオニコチンアミドアデニンジヌクレオチド）からチオNADH（チオージヒドロニコチンアミドアデニンジヌクレオチド）への変換を405 nmの波長で測定することにより、生成物のグルコース-6-ホスフェート（G6P）の相対量を測定した。この「脱共役（uncoupled）」酵素反応は、GK「タンデム」アッセイとして示される。本化合物によるGKの活性化は、このアッセイを用いて評価することができる。5および12 mMのグルコースで、0～100 μM の濃度範囲の活性化剤化合物を用いて、以下に記載のGKタンデムアッセイ方法に従った。透明底の384ウェル黒色マイクロタイタープレート中で、ヒト全長グルコキナーゼ（GK, 15 nM）を5または12 mMのグルコースとインキュベートした。GK反応を開始させるため、マグネシウム-ATP（最終濃度3 mM）を、バッファー（最終バッファー条件：pH 7.1、1 mMジチオスレイトールおよび5% DMSOを含有する25 mM HEPESバッファー）中のGKに添加した。総反応容量は20 μL とした。反応を10分間行った後、5 μL のEDTA（最終45 mM）でクエンチした。次いで、検出反応の成分であるチオNADおよびG6PDH（グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ）（各々、最終濃度650 μM および3.33ユニット）を、25 μL の容量中に一緒に添加した（総体積が50 μL になるように）。SPECTRAMAX（登録商標）Plus 384吸光プレートリーダー（Molecular Devices）において405 nmで吸光度測定を行った。吸光度を読み取り、バックグラウンドのグルコース-6-ホスフェートレベルを減じ、その後、対照の活性に対する百分率として活性化を計算した。対照の活性は、ピークル

(DMSO)の存在下でGKを用い、バックグラウンドのグルコース-6-ホスフェートを減じることにより、決定した。バックグラウンドのグルコース-6-ホスフェートは、ATPによる反応の開始の前にEDTAでGKを先にクエンチすることにより決定した。

【0139】

ヒトGKの発現および精製

全長ヒト肝臓GK (未標識)は、Mookhtiar et al. (1)に記載の通り、BL21 STAR (DE3) pLysS細胞(Invitrogen)において25℃で発現させた。Lange (2)に記載(わずかに改変して)のとおり、タンパク質を実質的に精製した。簡単に言うと、3回の凍結および解凍を介して細胞ペレットを溶解させ、15000gで遠心分離して清澄化し、40～65%の(NH₄)₂SO₄で沈殿させた。得られたペレットをバッファー中に再懸濁させ、透析し、Q-Sepharose (登録商標) (Sigma)カラムに直接アプライし、次いで、直線的な100～600mM KClグラジエントで溶離した。GK含有画分をプールし、25mM Hepes pH 7.2/1mM MgCl₂/1mM EDTA/0.1M KCl/1mM DTTに対して終夜透析した後、10%グリセロールを添加した同一のバッファーで再び透析した。

【0140】

参考文献

1. Mookhtiar, K.A. et al., "Heterologous expression and characterization of rat liver glucokinase regulatory protein", *Diabetes*, 45:1670-1677 (1996).
2. Lange, A.J. et al., "Expression and site-directed mutagenesis of hepatic glucokinase", *Biochem. J.*, 277:159-163 (1991).

【0141】

比較化合物(WO 2008/005964 A1、米国特許第7,432,287号および米国特許第7,977,367号を参照)についてのデータを以下のTable 1に示す。比較データは、本発明の化合物の、1)水溶性、2)ヒト肝臓ミクロソームにおける代謝安定性; 3)シトクロムP450酵素阻害の減少および/または4)ヒトグルコキナーゼの阻害、における予想外の有意な改善を示す。

【表1】

Table 1
In vitro の比較データ

	EX. 37 WO 2008/005964 A1	EX. 54 WO 2008/005964 A1	EX. 83 WO 2008/005964 A1	EX. 137 WO 2008/005964 A1	EX. 169 WO 2008/005964 A1	EX. 117 US 7432287	EX. 48 US 7977367	Ex. 1 本願
ヒト グルコキナーゼ IC ₅₀ (nM)	135	79	170	156	149	134	337	95
ヒト グルコキナーゼ EC ₅₀ (nM)	38	49	54	21	54	64	348	36
ヒト グルコキナーゼ Y _{max} (最大の活性化)	204%	176%	170%	169%	187%	183%	255%	194%
マウス グルコキナーゼ EC ₅₀ (nM)	47	75	76	24	58	48	356	37
マウス グルコキナーゼ Y _{max} (最大の活性化)	209%	206%	186%	202%	191%	176%	245	194%
CYP450 1A2 IC ₅₀ (μM)	>40	>40	>40	>40	>40	>6.7	20	>40

10

20

30

40

50

【表 2】

	EX. 37 WO 2008/005964 A1	EX. 54 WO 2008/005964 A1	EX. 83 WO 2008/005964 A1	EX. 137 WO 2008/005964 A1	EX. 169 WO 2008/005964 A1	EX. 117 US 7432287	EX. 48 US 7977367	Ex. 1 本願
CYP450 2C8 IC ₅₀ (μM)	---	---	---	---	20	>6.7	17.6	24.6
CYP450 2C9 IC ₅₀ (μM)	6.1	8.5	11	1.0	4.02	>6.7	20	26.8
CYP450 2C19 IC ₅₀ (μM)	29.5	32.5	>40	0.6	14.6	>20.0	20	>40
CYP450 2D6 IC ₅₀ (μM)	>40	>40	>40	>40	>40	>6.7	20	>40
CYP450 3A4 IC ₅₀ (μM)	27.8	>40	>40	>40	>40	>6.7	20	>40
代謝活性 ヒト 肝臓 ミクロソーム (0.5 μM)	4%	54%	80%	26%	70%	100%	96%	80%
代謝安定性 マウス (0.5 μM)	72%	90%	96%	64%	86%	100%	92%	92%
水溶性 (μg/mL)	16	9	65	---	4	730	---	74

10

【0142】

In Vivo試験：経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）

実験の前に高脂肪食（kcalの60%が脂肪由来）を26週間与えた雄のDIO（食餌誘導性肥満）C57BL/6Jマウスを用いて、経口ブドウ糖負荷試験を行った。実験に用いる前に、マウスを終夜絶食させた。試験化合物またはピークル（1）40%PEG 400+10%クレモフォア+50%水、または2）10%ジメチルアセトアミド+10%エタノール+10%クレモフォア+70%水のいずれかを、ブドウ糖溶液の経口投与の60分前に、経口で、2g/kg体重の用量で与えた（経口ブドウ糖負荷試験；OGTT）。ブドウ糖の投与前および投与後の異なる時点（2時間の経時変化）で採取した尾部採血サンプルから、血糖値を測定した。血糖の時間曲線を作成し、0～120分の曲線下面積（ΔAUC）のベースラインからの変化を算出した（ブドウ糖投与時を0時間とする）。

20

【0143】

比較化合物（WO 2008/005964 A1 およびWO 2009/041475 A1参照）についてのデータを以下のTable 2に示す。比較データは、上記のDIOマウスでのOGTT試験におけるブドウ糖AUCレベルの予想外の減少を示している。

30

【表 3】

Table 2
In vivo の比較データ

C57/Bl6J マウス	EX. 37 WO 2008/005964 A1	EX. 54 WO 2008/005964 A1	EX. 83 WO 2008/005964 A1	EX. 137 WO 2008/005964 A1	EX. 169 WO 2008/005964 A1	EX. 117 US 7432287	EX. 48 US 7977367	EX. 48 US 7977367	Ex. 1 本願
用量	10 mg/kg = 16 μmol/kg	10 mg/kg = 17 μmol/kg	10 μmol/kg	30 μmol/kg	10 μmol/kg	10 μmol/kg	10 μmol/kg	30 μmol/kg	10 μmol/kg
グルコース 低下 (30分)	ND	ND	ND	ND	有意の低下 なし	有意の低下 あり	有意の低下 なし	有意の低下 あり	有意の低下 あり
グルコース 低下 (60分)	ND	ND	ND	ND	有意の低下 なし	有意の低下 あり	有意の低下 あり	有意の低下 あり	有意の低下 あり
グルコース 低下 (120分)	ND	ND	ND	ND	有意の低下 なし	有意の低下 あり	有意の低下 なし	有意の低下 なし	有意の低下 あり
グルコース 低下 (AUC) (120分)	-77% (統計学的有意差あり) P<0.001	-50% (統計学的有意差あり) P<0.001	-39% (統計学的有意差あり) P<0.001	-48% (統計学的有意差なし)	-8% (統計学的有意差なし)	-67% (統計学的有意差あり) P<0.001	-20% (統計学的有意差なし)	-43% (統計学的有意差あり) P<0.001	-47% (統計学的有意差あり) P<0.001
インスリン 増加	有意の増加 なし (10mg/kg) 有意の増加 あり (30mg/kg)	有意の増加 なし (10 or 30 mg/kg)	有意の増加 なし (10 or 30 μmol/kg)	有意の増加 なし (30μmol/kg)	有意の増加 なし (10μmol/kg)	有意の増加 あり (用量 ≥3 μmol/kg)	有意の増加 なし (300μmol/kg まで)	有意の増加 なし (300μmol/kg まで)	有意の増加 なし (300μmol/kg まで)

40

50

【0144】

In Vivo 試験：薬物動態学試験

薬物動態（PK）スクリーニング試験を、当業者に知られている方法によって行った。例えば、試験化合物を、PEG400/Cremphor EL/水（40/10/50）ビークル中の溶液として、10mg/kgの用量で雄のC57Black6j（C57BL6J）マウスに経口投与した（各時点でN=3）。PK試験の前にマウスを一晩絶食させた。投与後0.5時間、1時間、2時間、および4時間で血液サンプルを心臓出血により採取した。血液サンプル（約0.2mL）にK₂EDTAを加え、4℃にて遠心分離（1500～2000×g）して血漿を得た。投与から1時間後に肝臓サンプル（N=3）を採取した。肝臓組織を3倍容量の水でホモジナイズして均一なホモジネートを形成した。LC/MS/MSで分析する前に、血漿と肝臓の両方のサンプルを-20℃で保存した。血漿AUCは、線形台形法および対数台形法を用いて計算した。肝臓対血漿（L/P）比は、各マウスについて、肝臓中の総濃度を血漿中濃度で割ることによって計算した。3匹のマウスのL/P比の平均を標準偏差と共に報告した。

【0145】

比較化合物（WO 2008/005964 A1およびWO 2009/041475 A1参照）についてのデータを以下のTable 3に示す。比較データは、本発明の化合物の予想外の有意な肝臓選択性を示す。

【表4】

Table 3
PKの比較データ

C57/Bl6J マウス	EX. 37 WO 2008/005964 A1	EX. 54 WO 2008/005964 A1	EX. 83 WO 2008/005964 A1	EX. 137 WO 2008/005964 A1	EX. 169 WO 2008/005964 A1	EX. 117 US 7432287	EX. 48 US 7977367	Ex. 1 本願
用量	10 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg
血漿 (0.5時間)	6845 ± 2596 nM	435 ± 100 nM	1261 ± 375 nM	1876 ± 302 nM	118 ± 29 nM	23193 ± 13418 nM	7285 ± 856 nM	604 ± 234 nM
血漿 (1時間)	17162 ± 8590 nM	571 ± 18 nM	1140 ± 331 nM	1542 ± 544 nM	115 ± 11 nM	20062 ± 4027 nM	10115 ± 1085 nM	631 ± 286 nM
血漿 (2時間)	7822 ± 2008 nM	467 ± 49 nM	311 ± 217 nM	754 ± 210 nM	95 ± 10 nM	7031 ± 1179 nM	13120 ± 6756 nM	398 ± 193 nM
血漿 (4時間)	2485 ± 1360 nM	485 ± 290 nM	302 ± 266 nM	214 ± 107 nM	48 ± 18 nM	1699 ± 28 nM	6712 ± 2591 nM	193 ± 133 nM
血漿 AUC(4時間)	12144 nM.hr (24時間)	4210 nM.hr	2166 nM.hr	3280 nM.hr	330 nM.hr	36530 nM.hr	36910 nM.hr	1532 nM.hr
肝臓(1時間)	38570 ± 11946 nM	9680 ± 351 nM	3325 ± 500 nM (4時間)	51339 ± 8802 nM	1608 ± 345 nM	22242 ± 6183 nM	19816 ± 7328 nM	21626 ± 1359 nM
肝臓/血漿比	2.2	16.9	16.2	36.8	13.9	1.1	1.9	39

【0146】

追加のPK試験のために、プロドラッグ実施例化合物を10mg/kgにて、溶液（40%PEG400+10%Cremaphore+50%水）としてラットに投与した（一般的な手順はマウスPK試験について上述したように行った）。投与後0.25時間、0.5時間、1時間、2時間、4時間、6時間および8時間に血液サンプルを採取した。本発明のプロドラッグ化合物に関するデータを以下のTable 4に示す。データは、本発明の化合物の予想外の有意な肝臓選択性を示している。

10

20

30

40

50

【表 5】

Table 4
PK データ

Sprague/Dawleyラット	実施例1	実施例6	実施例8
用量	10 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg
血漿 (0.25 時間)	251 ± 269 nM	573 ± 134 nM	419 ± 15 nM
血漿 (0.5 時間)	233 ± 72 nM	764 ± 137 nM	650 ± 174 nM
血漿 (1 時間)	429 ± 58 nM	1068 ± 341 nM	824 ± 165 nM
血漿 (2 時間)	180 ± 15 nM	353 ± 193 nM	202 ± 52 nM
血漿 (4 時間)	54 ± 15 nM	47 ± 18 nM	35 ± 4 nM
血漿 (6 時間)	10 ± 6 nM	5 ± 2 nM	6 ± 1 nM
血漿 (8 時間)	7 ± 3 nM	4 ± 1 nM	10 nM
血漿 AUC (0-8 時間)	815 ± 68 nM*h	1686 ± 433 nM*h	1211 ± 80 nM*h

【0147】

驚くべきことに、本発明の化合物は、肝臓選択性、より低い投与量レベルでの改善されたグルコース減少、改善された溶解性および減少したシトクロム P 4 5 0 酵素阻害または誘導の組み合わせなど、当分野で公知の化合物と比較して有益な薬理学的特性を有する。Table 1、Table 2、Table 3およびTable 4を参照。例えば、本発明の実施例1と、国際公開第2008/005964 A1号の実施例169。本発明の実施例1は、1) ヒトGKに対するEC₅₀が36 nM、2) CYP450 2C9 IC₅₀が26.8 μM、3) 水溶解度が74 μg/mL、4) 10 μmol/kgの用量でのグルコースAUCの減少が47% (食餌誘発性肥満マウスにおける経口ブドウ糖負荷試験 [OGTT] の後)、および5) オスC57BL/6Jマウスにおける10 mg/kg用量の投与から1時間後の肝臓曝露が21626 ± 1359 nM、肝臓：血漿比が約39：1である。対照的に、WO 2008/005964 A1の実施例169は、GKに対して同様の活性を有するが (GK EC₅₀が54 nM)、CYP450 2C9に対する効力が6倍強く (CYP450 2C9 IC₅₀が4.02 μM)、溶解度が18倍低く (水溶解度が4 μg/mL)、食餌誘発性肥満マウスにおける経口ブドウ糖負荷試験後のグルコースAUCの減少効果が6倍低く (10 μmol/kgでのグルコースAUCの減少が8%)、肝臓での薬物曝露量が約13倍少なく (用量10 mg/kgを雄C57BL/6Jマウスに投与した1時間後で1608 ± 345 nM)、肝臓：血漿選択性が約3分の1に減少 (13.9：1対39：1) した。

【0148】

有用性および組み合わせ

A. 有用性

本発明の化合物は、酵素グルコキナーゼの活性の増強剤としての活性を有し、したがって、グルコキナーゼ活性に関連する疾患の治療において使用することができる。

【0149】

よって、本発明の化合物は、以下に限定されないが、糖尿病および関連する疾患、糖尿病に関連する微小血管性合併症、糖尿病に関連する大血管性合併症、循環器疾患、メタボリックシンドロームおよびその部分状態、およびその他の病気を含む様々な疾患および障害

の治療、予防、または進行の遅延のために、哺乳類、好ましくは、ヒトに投与することができる。よって、本発明の化合物は、糖尿病、特にⅠⅠ型糖尿病、高血糖、耐糖能障害、インスリン耐性、高インスリン血症、網膜症、神経障害、腎障害、創傷治癒、アテローム性動脈硬化症およびその続発症、心機能異常、心筋虚血、卒中、メタボリックシンドローム、高血圧、肥満、脂質異常症、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL、高LDL、非心臓性虚血、感染症、癌、血管再狭窄、膵炎、神経変性疾患、脂質障害、認知障害および認知症、骨疾患、HIVプロテアーゼ関連リポジトロフィーおよび緑内障の予防、抑制または治療において用いることができると考えられる。

【0150】

メタボリックシンドロームまたは「シンドロームX」は、Ford et al., J. Am. Med. Assoc., 287:356-359 (2002)およびArbeeny et al., Curr. Med. Chem. - Imm., Endoc. & Metab. Agents, 1:1-24 (2001)に記載されている。

【0151】

B. 組み合わせ

本発明は、活性成分として、治療上有効量の本発明の化合物を、医薬用の担体または希釈剤を組み合わせる含有する医薬組成物をその範囲に含む。場合により、本発明の化合物は、1以上の他の治療剤（例えば、抗糖尿病薬または他の医薬的に活性な物質）と組み合わせる用いることができる。

【0152】

本発明の化合物は、抗糖尿病薬、抗高糖血症薬、抗高インスリン血症薬、抗網膜症薬、抗神経障害薬、抗腎症薬、抗アテローム性動脈硬化症薬、抗虚血症薬、降圧薬、抗肥満薬、抗脂質代謝異常薬、抗脂質異常症薬、抗高脂血症薬、抗高トリグリセリド血症薬、抗高コレステロール血症薬、抗再狭窄薬、抗膵臓薬、脂質低下薬、食欲抑制剤、心疾患の治療、末梢動脈性疾患の治療および抗炎症薬を含む、前記障害の治療に有用な1またはそれ以上の他の適当な治療剤と組み合わせる用いることができる。

【0153】

本発明の化合物と組み合わせる用いるための適当な抗糖尿病薬の例としては、インスリンおよびインスリン類似体（例えば、LysProインスリン、インスリンを含む吸入製剤）；グルカゴン様ペプチド；スルホニル尿素および類似体（例えば、クロルプロパミド、グリベンクラミド、トルブタミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリピジド、グリブリド、グリメピリド、レパグリニド、メグリチニド）；ビグアナイド類（例えば、メトホルミン、フェンホルミン、ブホルミン）；アルファ2-アンタゴニストおよびイミダゾリン類（例えば、ミダグリゾール、イサグリゾール、デリグリドール、イダゾキサン、エファロキサン、フルパロキサン）；その他のインスリン分泌促進物質（例えば、リノグリリド、インスリノトロピン、エキセンディン-4，N，N-ジメチル-N'-[2-(4-モルホリニル)フェニル]グアニジン（E）-2-ブテンジオエート塩（BTS-675820）、(-)-N-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキサンカルボニル)-D-フェニルアラニン（A-4166））；チアゾリジンジオン類およびPPAR-ガンマアゴニスト（例えば、シグリタゾン、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾン）；PPAR-アルファアゴニスト（例えば、フェノフィブラート、ゲムフィブロジル）；PPARアルファ/ガンマ二重アゴニスト（例えば、ムラグリタザル、ペリグリタザル、アレグリタザル）；SGLT2阻害剤（例えば、3-(ベンゾ[b]フラン-5-イル)-2',6'-ジヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン-2'-O-(6-O-メトキシカルボニル)-β-D-グルコピラノシド（T-1095，田辺製薬）、フロリジン、TS-033（大正）、ダパグリフロジン（BMS）、セルグリフロジン（キッセイ）、AVE2268（Sanofi-Aventis）、カナグリフロジン；11-ベーターヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼⅠ型阻害剤（例えば、AMG221、INCB13739）；ジペプチジルペプチダーゼⅣ（DPP4）阻害剤（例えば、サクサグリプチン、シタグリプチン、ビルダグリプチン、アログリプチンおよびデナグリプチン）；グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体アゴニスト（例えば、エクセナチド（バイ

10

20

30

40

50

エッタ)、NN2211(リラグルチド, Novo Nordisk)、AVE0010(Sanofi-Aventis)、R1583(Roche/Ipsen)、SUN E7001(第一/サントリー)、GSK-716155(GSK/Human Genome Science)およびエクセンジン-4(PC-DACTM);アルドースレダクターゼ阻害剤(例えば、WO99/26659に開示されるもの);RXRアゴニスト(例えば、レグリタザル(JTT-501)、5-[[6-[(2-フルオロフェニル)メトキシ]-2-ナフタレニル]メチル]-2,4-チアゾリジンジオン(MCC-555)、5-[[3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチル-2-ナフタレニル)-4-(トリフルオロメトキシ)-フェニル]メチレン]-2,4-チアゾリジンジオン(MX-6054)、DRF2593、ファルグリタザル、(±)-5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]-2-メトキシ-N-[(4-トリフルオロメチル)フェニル]-メチル]ベンズアミド(KRP-297)、6-[1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,5,5,8,8-ペンタメチル-2-ナフタレニル)シクロプロピル]-3-ピリジンカルボン酸(LG100268);脂肪酸酸化阻害剤(例えば、クロモキシル、エトモキシル;α-グルコシダーゼ阻害剤:プレコース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート、ボグリボース、2,6-ジデオキシ-2,6-イミノ-7-O-ベータ-D-グルコピラノシル-D-グリセロール-β-D-ヘプチトール(MDL-25,637)、カミグリボース);ベータ-アゴニスト(例えば、メチルエステル[4-[(2R)-2-[[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]フェノキシ]-酢酸(BRL35135)、2-[4-[(2S)-2-[[(2S)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]フェノキシ]-酢酸(BRL37344)、4-[(3R)-3-[ビス[(2R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]アミノ]ブチル]-ベンズアミド(Ro16-8714)、2-[4-[2-[[(2S)-2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル]アミノ]エトキシ]フェノキシ]-N-(2-メトキシエチル)-アセトアミド(ICID7114)、5-[(2R)-2-[[(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]プロピル]-3-ベンゾジオキソール-2,2-ジカルボン酸,二ナトリウム塩(CL316,243)、TAK-667、AZ40140);cAMPおよびcGMP両タイプのホスホジエステラーゼ阻害剤(例えば、シルデナフィル、9-((1S,2R)-2-フルオロ-1-メチルプロピル)-2-メトキシ-6-(1-ピペラジニル)プリン塩酸塩(L-686398)、L-386,398);アミリンアゴニスト(例えば、プラムリンチド);リボキシゲナーゼ阻害剤(例えば、マソプロカル);ソマトスタチン類似体(例えば、ランレオチド、セグリチド、オクトレオチド);グルカゴンアンタゴニスト(例えば、BAY276-9955);インスリンシグナル伝達アゴニスト、インスリン模倣体、PTP1B阻害剤(例えば、2-[2-(1,1-ジメチル-2-プロペニル)-1H-インドール-3-イル]-3,6-ジヒドロキシ-5-[7-(3-メチル-2-ブテニル)-1H-インドール-3-イル]-2,5-シクロヘキサジエン-1,4-ジオン(L-783281)、TER17411、TER17529);糖新生阻害剤(例えば、GP3034);ソマトスタチン類似体およびアンタゴニスト;抗脂肪分解薬(例えば、ニコチン酸、アシピモックス、N-シクロヘキシル-2'-O-メチル-アデノシン(WAG994));グルコース輸送活性化剤(例えば、4-クロロ-α-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-ベンゼンペブタン酸(BM-130795));グルコース合成酵素キナーゼ阻害剤(例えば、塩化リチウム、CT98014、CT98023);ガラニン受容体アゴニスト;ケモカイン受容体アンタゴニストCCR2/5(例えば、NCB3284、MK-0812、INCB8696、マラビロク(Pfizer)およびビクリビロク);甲状腺受容体アゴニスト(例えば、KB-2115(Karobio));グルコキナーゼアクチベーター(例えば、RO-27-4375、RO-28-1675(Roche)、6-[[3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[(1S)-1-メチル-2-フェニルエトキシ]ベンゾイル]アミノ]-3-ピリジンカルボン酸(GKA-

10

20

30

40

50

50 AstraZeneca) ; GPR40修飾因子(例えば、(S)-4-(ジメチルアミノ)-3-(4-((4-メチル-2-p-トリルチアゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-4-オキソブタン酸、6-クロロ-2-(4-クロロベンジルチオ)-1-(4-(メトキシメトキシ)フェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール、TAK-875、CNX011、およびP1736)およびGPR-119モジュレーター(例えば、PSN821(OSI Pharmaceuticals))が挙げられる。

【0154】

本発明の化合物と組み合わせて用いるための適当な脂質低下薬および抗アテローム硬化症薬の例としては、1またはそれ以上のMTP/ApoB分泌阻害剤(例えば、ジルロタピド(dirlopatide)、N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-9-[4-[4-[4'-トリフルオロメチル][1,1'-ビフェニル]-2-イル]カルボニル-アミノ]-1-ペリジニル]ブチル]-9H-フルオレン-9-カルボキサミド、メタンシルホネート、CP-741952(Pfizer)、SLx-4090(Surface Logix)) ; HMG CoAレダクターゼ阻害剤(例えば、アトルバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン) ; スクアレン合成酵素阻害剤、PPARアルファアゴニストおよびフィブリン酸誘導体(例えば、フェノフィブレート、ゲムフィブロジル) ; ACAT阻害剤 ; リポキシゲナーゼ阻害剤 ; コレステロール吸収阻害剤(例えば、エゼチミブ) ; 甲状腺受容体アゴニスト(例えば、上記のもの) ; 回腸Na⁺/胆汁酸共輸送体阻害剤(例えば、Drugs of the Future, 24:425-430(1999)に記載の化合物) ; LDL受容体活性の上方調節剤(例えば、(3R)-3-[(13R)-13-ヒドロキシ-10-オキソテトラデシル]-5,7-ジメトキシ-1(3H)-イソベンゾフラノン(大正製薬株式会社)および(3α,4α,5α)-4-(2-プロペニル)-コレスタン-3-オール(Eli Lilly) ; 胆汁酸捕捉剤(例えば、WELCHOL(登録商標)、COLESTID(登録商標)、LoCholestおよびQUESTRAN(登録商標) ; およびフィブリン酸誘導体(例えば、Atromid、LOPID(登録商標)およびTricot) ; コレステロールエステル輸送タンパク質阻害剤(例えば、トルセトラピブおよび(2R)-3-{[3-(4-クロロ-3-エチル-フェノキシ)-フェニル]-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]メチル}アミノ}-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノール) ; ニコチン酸およびその誘導体(例えば、ナイアシン、アシピモックス) ; PCSK9阻害剤 ; LXRアゴニスト(例えば、米国特許出願公開第2003/01814206号、第2005/0080111号、および第2005/0245515号に開示のもの) ; リポキシゲナーゼ阻害剤(例えば、WO97/12615に開示のベンゾイミダゾール誘導体、WO97/12613に開示の15-LO阻害剤、WO96/38144に開示のイソチアゾロン、ならびにSendobry et al., "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", Brit. J. Pharmacology, 120:1199-1206 (1997)およびCornicelli et al., "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current Pharmaceutical Design, 5:11-20 (1999)に開示される15-LO阻害剤など)が挙げられる。

【0155】

好ましい抗高脂血症薬は、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アタバスタチン、およびロスバスタチンである。

【0156】

本発明の化合物と組み合わせて用いるのに適当な降圧薬の例としては、ベータアドレナリン遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬(L型およびT型 ; 例えば、ジルチアゼム、ベラパミル、ニフェジピン、アムロジピンおよびミベフラジル)、利尿薬(例えば、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、フルメチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンドロフルメチアジド、メチルクロロチアジド、トリクロロメチアジド、ポリチアジド、ベンズチアジ

10

20

30

40

50

ド、エタクリン酸トリクリナフェン (ethacrynic acid tricrynafen)、クロルタリドン、フロセミド、ムソリミン、ブメタニド、トリアムテレン (triamtrenene)、アミロライド、スピロノラクトン)、レニン阻害剤 (例えば、アリスキレン)、ACE 阻害剤 (例えば、カプトプリル、ゾフェノプリル、ホシノプリル、エナラプリル、セラノプリル、シラザプリル (cilazapril)、デラプリル、ペントプリル、キナプリル、ラミプリル、リシノプリル)、AT₁ 受容体アンタゴニスト (例えば、ロサルタン、イルベサルタン、バルサルタン)、ET 受容体アンタゴニスト (例えば、シタキセンタン、アトラセンタン (atrasentan)、および米国特許第 5,612,359 号および第 6,043,265 号に開示の化合物)、二重 ET/AII アンタゴニスト (例えば、WO 00/01389 に開示の化合物)、中性エンドペプチダーゼ (NEP) 阻害剤、バソペプチダーゼ阻害剤 (二重 NEP-ACE 阻害剤) (例えば、オマパトリラトおよびゲモパトリラト)、硝酸薬 (nitrates)、中枢 α アゴニスト (例えば、クロニジン)、アルファ₁ 遮断薬 (例えば、プラゾシン)、動脈血管拡張薬 (例えば、ミノキシジル)、交感神経遮断薬 (sympatolytics) (例えば、レスペリン (reserpine))、レニン阻害剤 (例えば、アリスキレン (Novartis)) が挙げられる。

【0157】

本発明の化合物と組み合わせて用いるための適当な抗肥満薬の例としては、カンナビノイド受容体 1 アンタゴニストもしくは逆アゴニスト (例えば、リモナバン、(4S)-3-(4-クロロフェニル)-N-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4,5-ジヒドロ-N'-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-1-カルボキシミドアミド (SLV 319)、CP-945598 (Pfizer)、スリナバント (SR-147778, Sanofi-Aventis)、N-[(1S,2S)-3-(4-クロロフェニル)-2-(3-シアノフェニル)-1-メチルプロピル]-2-メチル-2-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}プロパンアミド (Merck) および Hertzog, D.L., Expert Opin. Ther. Patents, 14:1435-1452 (2004)) に記載のもの; ベータ₃ アドレナリンアゴニスト (例えば、ラファベグロン (AJ9677, 武田/大日本)、N-[4-[2-[[(2S)-3-[(6-アミノ-3-ピリジニル)オキシ]-2-ヒドロキシプロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-(1-メチルエチル)-ベンゼンスルホンアミド (L750355, Merck)、または CP331648 (Pfizer)、あるいは米国特許第 5,541,204 号、第 5,770,615 号、第 5,491,134 号、第 5,776,983 号、および第 5,488,064 号に記載の他の公知のベータ₃ アゴニスト、好ましくは、ラファベグロン、N-[4-[2-[[(2S)-3-[(6-アミノ-3-ピリジニル)オキシ]-2-ヒドロキシプロピル]アミノ]エチル]フェニル]-4-(1-メチルエチル)-ベンゼンスルホンアミド、および CP331648); リパーゼ阻害剤 (例えば、オルリスタットまたはセチリスタット、好ましくはオルリスタット); セロトニンおよびノルエピネフリン再取り込み阻害剤 (例えば、シブトラミン (Abbott) および テソフェンシン (Neurosearch))、好ましくはシブトラミン; ドーパミン再取り込み阻害剤 (例えば、ブプロプリオン, GSK); または 5-HT_{2C} アゴニスト (例えば、ロルカセリン塩酸塩 (Arenia)、WAY-163909 [(7bR,10aR)-1,2,3,4,8,9,10,10a-オクタヒドロ-7bH-シクロペンター[b][1,4]ジアゼピノ[6,7,1hi]インドール]、好ましくはロルカセリン塩酸塩); 5-HT₆ 受容体アンタゴニスト (Suven, Biovitrum, Epix)、抗てんかん薬トピラメート (Johnson & Johnson) およびゾニサミド、毛様体神経栄養因子アゴニスト (例えば、AXOKINE (登録商標) (Regeneron); 脳由来神経栄養因子 (BDNF)、オレキシンアンタゴニスト、ヒスタミン受容体-3 (H₃) モジュレーター、メラニン凝集ホルモン受容体 (MCHR) アンタゴニスト (例えば、GSK-856464 (GlaxoSmithKline)、T-0910792 (Amgen)); ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ (DGAT) 阻害剤 (例えば、BAY-74-4113 (Bayer)、PF-04620110、および LCQ908); アセチル-Co

10

20

30

40

50

Aカルボキシラーゼ（ACC）阻害剤（例えば、N-（4-（4-（4-イソプロポキシフェノキシ）フェニル）ブタン-3-イン-2-イル）アセトアミド（A-80040, Abbott）、（R）-アントラセン-9-イル（3-（モルホリン-4-カルボニル）-1,4'-ビピペリジン-1'-イル）メタノン（CP-640186, Pfizer））、Jiang et al., Diabetes, 53 (2004), (abs 653-p)に記載されるようなSCD-1阻害剤；アミリン受容体アゴニスト（例えば、WO2005/025504に開示の化合物）；甲状腺受容体アゴニスト（例えば、上記のもの）；成長ホルモン分泌促進因子受容体（GHSR）アンタゴニスト（例えば、A-778193（Abbott）、レプチンおよびレプチン模倣薬（例えば、OB-3（Aegis/Albany Medical College）、レプチン類似体A-100およびA-200（Amgen）、CBT-001452（Cambridge Biotechnology）、ML-22952（Millennium））、PYY受容体アゴニスト（例えば、AC-162352（Amylin）、PYY-3-36（Emisphere）、PYY（3-36）NH₂（Unigene））、NPY-Y4アゴニスト（7TM Pharma WO2005/089786（A2, A3）-1）、NPY-5アンタゴニスト（例えば、NPY5RA-972（AstraZeneca）、GW-594884A（GlaxoSmithKline）、J-104870（万有））；MTP/アポB分泌阻害剤（上記のもの）、および/または食欲抑制剤が挙げられる。

【0158】

場合により、本発明の化合物と組み合わせて用いることができる適当な摂食障害剤としては、デキサアンフェタミン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミン、またはマジンドールが挙げられ、好ましくは、デキサアンフェタミンである。

【0159】

本発明の化合物と組み合わせて用いることができる他の化合物としては、CCK受容体アゴニスト（例えば、SR-27895B）；ガラニン受容体アンタゴニスト；MCR-4アンタゴニスト（例えば、N-アセチル-L-ノルロイシル-L-グルタミン-L-ヒスチジル-D-フェニルアラニル-L-アルギニル-D-トリプトフィル-グリシンアミド（HP-228）；ウロコルチン模倣薬、CRFアンタゴニスト、およびCRF結合タンパク質（例えば、ミフェプリストン（RU-486）、ウロコルチン）が挙げられる。

【0160】

さらに、本発明の化合物は、REYATAZ（登録商標）およびKALETRA（登録商標）が挙げられるがこれらに限定されない、HIVプロテアーゼ阻害剤と組み合わせて用いることができる。

【0161】

本発明の化合物と組み合わせて用いるのに適当な記憶増強薬、抗認知症薬、もしくは認知促進薬の例としては、以下に限定されないが、ARICEPT（登録商標）、ラザダイン、ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン、メマンチン、タクリン、メトリホネート、ムスカリン、キサノメリン、デプレニルおよびフィゾスチグミンが挙げられる。

【0162】

本発明の化合物と組み合わせて用いるのに適当な抗炎症薬としては、以下に限定されないが、NSAIDS、プレドニゾン、アセトアミノフェン、アスピリン、コデイン、フェンタニル、イブプロフェン、インドメタシン、ケトロラク、モルヒネ、ナプロキセン、フェナセチン、ピロキシカム、スフェンタニル、スリンダク、インターフェロンアルファ、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、フルカチゾン、ベタメタゾン、ヒドロコルチゾン、ベクロメタゾン、レミケード（登録商標）、オレンシア（登録商標）、およびエンブレル（登録商標）が挙げられる。

【0163】

上記の特許および特許出願は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0164】

上記の他の治療剤は、本発明の化合物と組み合わせて用いられる場合、例えば、医師用卓

10

20

30

40

50

上参考書（Physicians' Desk Reference）に示される量か、上記の特許に記載の量か、または当業者により決定される量で用いることができる。

【0165】

用量および製剤

本開示の化合物は、錠剤、カプセル剤（各々の製剤には、徐放または持続放出製剤が含まれる）、丸剤、散剤、顆粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁剤、シロップ剤および乳剤等の経口製剤で投与することができる。また、医薬の分野で当業者に周知のあらゆる剤型を用いて、静脈内（ボラスまたは吸入）、腹腔内、皮下、または筋肉内の形態で投与することができる。単独で投与することもできるが、一般に、選択した投与経路や標準的な製薬実務に基づいて選択された医薬用担体とともに投与される。

10

【0166】

本発明の化合物の投薬計画は、当然、具体的な薬剤の薬力学的特性やその投与の様式および経路；種、年齢、性別、健康状態、疾患の状態、レシピエントの体重；症状の性状および程度；併用治療の種類；治療の頻度；投与経路、患者の腎臓および肝臓の機能、および所望の効果などの、公知の因子に応じて変わる。医師または獣医は、疾患の進行を予防し、対抗し、または阻止するのに必要な薬物の有効量を決定し、処方することができる。

【0167】

一般的な指針としては、各活性成分の1日の経口用量は、所望される効果のために用いられる場合、1日あたり約0.001~1000mg/kg体重または約0.01~100mg/kg体重、あるいは約1.0~20mg/kg/日の範囲である。本発明の化合物は、1日1回の用量で投与してもよく、または合計の1日用量を1日に2回、3回または4回の分割用量で投与してもよい。一実施形態では、活性成分の1日の経口用量は、3~600mgであり、1日1回または分割した用量で1日2回投与される。あるいは、活性成分を、10~20mgの用量で1日2回、または40~100mgの用量で1日1回投与することができる。あるいは、活性成分を、12.5mgの用量で1日2回、または75mgの用量で1日1回投与することができる。あるいは、活性成分を、3mg、10mg、30mg、100mg、300mgおよび600mgの用量で1日1回または2回投与することができる。

20

【0168】

本発明の化合物は、適当な鼻腔内ビークルの局所使用により鼻腔内形態で、または経皮貼付剤を用いて経皮経路により投与することができる。経皮送達系の形態で投与される場合は、当然、投与は、投薬計画を通じて一時的というよりむしろ継続的になるであろう。

30

【0169】

本化合物は、典型的に、目的の投与形態（即ち、経口錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、シロップ剤など）について適切に選択された適当な医薬用希釈剤、添加剤、または担体（本明細書では、医薬用担体と総称される）と混合し、慣用の製薬実務に従って投与される。

【0170】

例えば、錠剤またはカプセル剤の形態での経口投与については、活性な薬物成分は、経口で非毒性の薬学的に許容される不活性な担体、例えば、乳糖、デンプン、ショ糖、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ニリン酸カルシウム、硫酸カルシウム、マンニトール、ソルビトールなどと組み合わせることができ；液体の形態での経口投与については、経口薬物成分は、経口で非毒性の薬学的に許容される不活性な担体、例えば、エタノール、グリセロール、水などと組み合わせることができる。さらに、所望もしくは必要であれば、適当な結合剤、滑沢剤、崩壊剤、および着色剤も混合物に加えることができる。適当な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、グルコースまたはベータ乳糖などの天然糖、コーンシロップ、アラビアゴムなどの天然または合成のゴム、トラガント、またはアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどが挙げられる。これらの製剤で用いられる滑沢剤としては、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としては、以下に限定されな

40

50

いが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどが挙げられる。

【0171】

本発明の化合物はまた、小さい単層小胞、大きい単層小胞、および多層小胞などのリポソーム送達系の形態で投与することができる。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミン、またはフォスファチジルコリンなどの様々なリン脂質から形成することができる。

【0172】

本発明の化合物はまた、目標設定が可能な薬物担体として可溶性ポリマーと組み合わせることができる。このようなポリマーとしては、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノール、またはパルミトイル残基 (palitoyl residue) で置換されたポリエチレンオキシドポリリジンが挙げられる。さらに、本発明の化合物は、薬物の放出制御を達成するのに有用な生物分解性ポリマーのークラス、例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸およびポリグリコール酸のコポリマー、ポリイブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアシレート、およびヒドロゲルの架橋もしくは両親媒性ブロックコポリマーと組み合わせることができる。

【0173】

投与に適当な製剤 (医薬組成物) は、単位用量あたり約1ミリグラム〜約100ミリグラムの活性成分を含有し得る。これらの医薬組成物では、活性成分は、通常、組成物の総重量に対し約0.5〜95重量%の量で存在する。

【0174】

ゼラチンカプセル剤は、活性成分および粉末化された担体、例えば、乳糖、デンプン、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸などを含有しうる。同様の希釈剤を、圧縮錠剤を調製するために用いることができる。錠剤およびカプセル剤はいずれも、長期間にわたり薬物の継続的に放出する徐放性製剤として製造することができる。圧縮錠剤は、糖衣またはフィルムコーティングを施して、不快な味をマスクし、錠剤を大気から保護する、あるいは消化管での選択的な崩壊に対して腸溶コーティングを施すことができる。

【0175】

経口投与のための液体製剤は、患者に受け入れやすくするために着色剤や香味剤を含有することができる。

【0176】

一般に、水、適当な油、生理食塩水、水性デキストロース (グルコース)、および関連する糖溶液およびグリコール (プロピレングリコールまたはポリエチレングリコール等) は、非経口溶液に適当な担体である。非経口投与のための溶液は、活性成分の水溶性塩、適当な安定化剤、必要であれば、緩衝化物質を含有し得る。亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、またはアスコルビン酸などの酸化防止剤は、単独でまたは組み合わせて用いられる適当な安定化剤である。クエン酸およびその塩およびEDTAナトリウムも用いることができる。さらに、非経口溶液は、例えば、塩化ベンザルコニウム、メチルまたはプロピルパラベンおよびクロロブタノールなどの保存剤を含有することができる。

【0177】

適当な医薬用担体は、当分野における標準的な参考書である Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Companyに記載されている。

【0178】

本発明の化合物の投与のための代表的な有用な剤型は、以下のとおり例示することができる：

【0179】

カプセル剤

単位カプセル剤の多くは、標準的なツーピース型 (two-piece) 硬ゼラチンカプセル剤に

10

20

30

40

50

、100ミリグラムの粉末化された活性成分、150ミリグラムの乳糖、50ミリグラムのセルロース、および6ミリグラムのステアリン酸マグネシウムをそれぞれ充填することによって製造することができる。

【0180】

軟ゼラチンカプセル剤

大豆油、綿実油またはオリーブ油などの可消化油中の活性成分の混合物を調製し、容積移送式ポンプ（positive displacement pump）によりゼラチン内に注入して、100ミリグラムの活性成分を含有する軟ゼラチンカプセル剤を形成することができる。このカプセル剤は、洗浄し乾燥される。

【0181】

錠剤

錠剤は、慣用の方法により、用量単位が100ミリグラムの活性成分、0.2ミリグラムのコロイド性二酸化ケイ素、5ミリグラムのステアリン酸マグネシウム、275ミリグラムの微結晶セルロース、11ミリグラムのデンプンおよび98.8ミリグラムの乳糖となるよう調製することができる。嗜好性を高め、または吸収を遅延するために適当なコーティングが施されてもよい。

【0182】

分散剤

スプレー乾燥された分散剤は、当業者に公知の方法によって経口投与用に調製することができる。

【0183】

注射剤

注射による投与に適した非経口組成物は、10体積%のプロピレングリコールおよび水中で1.5重量%の活性成分を攪拌することによって調製することができる。溶液は、塩化ナトリウムを用いて等張とし、滅菌される。

【0184】

懸濁剤

水性の懸濁剤を、経口投与用に、各5mLが、100mgの微粉化した活性成分、200mgのカルボキシメチルセルロースナトリウム、5mgの安息香酸ナトリウム、1.0gのソルビトール溶液、U.S.P.、および0.025mLのバニリンを含有するよう調製することができる。

【0185】

2種類またはそれ以上の前記の第二の治療剤が本実施例の化合物と一緒に投与される場合、一般に、典型的な1日用量および典型的な製剤における各成分の量は、組み合わせて投与する場合の治療剤の相加的または相乗効果に鑑み、その薬剤を単独で投与する場合の通常の用量に対して、減らすことができる。

【0186】

特に、単一の投与単位として提供される場合、組み合わせた活性成分間の化学的な相互作用の可能性が存在する。このため、単一の投与単位において、実施例の化合物と第二の治療剤を組み合わせる場合、それらは、活性成分が単一の投与単位中で組み合わせられるが、活性成分間の物理的接触が最小化する（すなわち減少する）ように製剤化される。例えば、一方の活性成分を腸溶コーティングしていてもよい。活性成分の1つを腸溶コーティングすることによって、組み合わせた活性成分間の接触を最小限に抑えることができるだけでなく、胃腸管におけるこれらの成分のうちの1つの放出を制御して、これら成分のうちの1つを胃で放出されずに腸内で放出されるようにすることもできる。活性成分のうちの1つはまた、消化管を通じて持続的な放出をもたらす、あるいは組み合わせた活性成分間の物理的な接触を最小化するような、物質でコーティングされていてもよい。さらに、持続的に放出される成分を、この成分の放出が腸でのみ生じるようにさらに腸溶コーティングすることができる。さらに別の方法では、活性成分をさらに分離するために、ある成分を徐放性および／または腸溶性ポリマーでコーティングし、他の成分もまた、低粘度グレ

10

20

30

40

50

ードのヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）または当分野で知られるような他の適当な物質などのポリマーでコーティングされた、組合せ品の製剤とし得る。このポリマーコーティングは、他の成分との相互作用に対するさらなる障壁を形成するように働く。

【 0 1 8 7 】

単一剤形で投与しても別々の形態で投与しても同じ方法で同時に投与しても、本発明の組合せ品の成分間の接触を最小限に抑えるこれらおよび他の方法は、本明細書が一旦開示されれば、当業者には容易に明らかであろう。

10

20

30

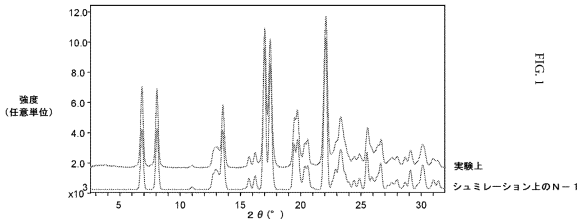
40

50

【図面】

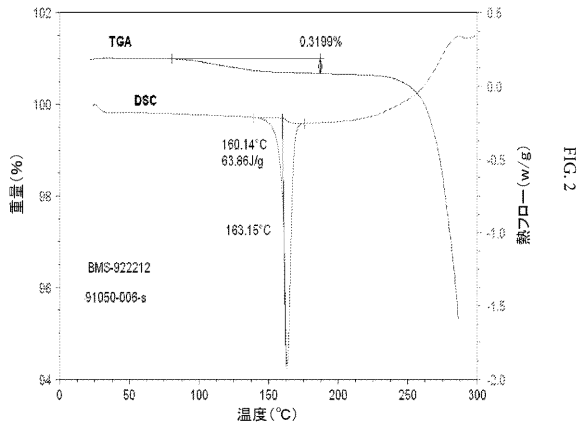
【図 1】

3-((1S)-1-(メトキシメチル)プロピル)オキシ)-5-((6-(メチルスルホニル)-3-ピリジニル)オキシ)-N-(4-((2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル)-1,3-チアゾール-2-イル)ベンズアミド、遊離塩基、N-1型の実験およびシミュレーション上の粉末パターン



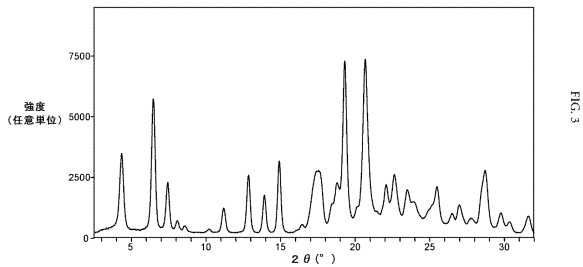
【図 2】

3-((1S)-1-(メトキシメチル)プロピル)オキシ)-5-((6-(メチルスルホニル)-3-ピリジニル)オキシ)-N-(4-((2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル)-1,3-チアゾール-2-イル)ベンズアミド、遊離塩基、N-1型(無水エタノールから結晶化)の熱分析



【図 3】

3-(((1S)-1-(メトキシメチル)プロピル)オキシ)-5-((6-(メチルスルホニル)-3-ピリジニル)オキシ)-N-(4-((2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル)-1,3-チアゾール-2-イル)ベンズアミド-フマル酸、P-2型の実験上の粉末パターン



フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	3/08 (2006.01)	A 6 1 P	3/08	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	19/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	19/08 (2006.01)	A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	27/06 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	31/00 (2006.01)	A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	31/18 (2006.01)	A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
		A 6 1 P	43/00	1 1 1

弁理士 釜平 双美

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 ピーター・ティ・ダブリュー・チェン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー州ホープウェル、カーター・ロード 3 5 0 番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ウェイ・メン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー州ホープウェル、カーター・ロード 3 5 0 番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 マーク・リウ

アメリカ合衆国 0 8 8 2 0 ニュージャージー州エディソン、ジャニーナ・アベニュー 1 6 番

(72)発明者 ワン・ベイ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ルーリン・ジャオ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 神谷 昌克

(56)参考文献 特表 2 0 0 9 - 5 4 2 7 1 7 (J P, A)

国際公開第 2 0 0 4 / 0 7 6 4 2 0 (W O, A 1)

特表 2 0 1 0 - 5 2 9 2 0 3 (J P, A)

特表 2 0 1 0 - 5 3 6 7 7 3 (J P, A)

国際公開第 2 0 1 0 / 1 0 7 6 1 0 (W O, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 F

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)